目次

略号一覧 6
1. 臨床薬理の概要 8
1.1 緒言 8
1.2 ブトリシラン 8
1.2.1 ブトリシランナトリウム原薬 8
1.2.2 作用機序 9
1.2.2.1 肝臓への取り込み機序 9
1.2.2.2 RNA サイレンシングの機序 10
1.2.3 ブトリシランの治療仮説 11
1.3 臨床薬理に関する開発プログラムの概要 12
1.3.1 健康被験者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における薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体の要約 13
1.3.2 ブトリシランの臨床薬理試験 13
1.3.3 特別な[redacted]に関する規制上の背景及び根拠 17
1.3.4 臨床試験での薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体の評価 17
1.3.4.1 薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体を評価するための生体試料分析法 17
1.3.4.1.1 分析法のバリデーション 18
1.3.4.2 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体の評価用検体の採取方法 18
1.3.4.2.1 薬物動態の評価用検体採取方法 18
1.3.4.2.2 薬力学の評価用検体採取方法 19
1.3.4.3 薬物動態データの解析 22
1.3.4.4 薬力学解析 22
1.4 ブトリシランの主な臨床薬理特性 22
2. 個々の試験結果の要約 26
2.1 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験） 26
2.1.1 治験デザイン 26
2.1.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性 26
2.1.3 薬物動態の結果 27
2.1.4 薬力学の結果 28
2.1.4.1 血清中 TTR 28
2.1.4.2 血清中ビタミン A 濃度 29
2.1.5 免疫原性 29
2.1.5.1 抗薬物抗体の結果 30
2.1.5.1.1 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響 31
2.1.5.1.2 抗薬物抗体が薬力学に及ぼす影響 31
2.1.5.1.3 抗薬物抗体が有効性に及ぼす影響 32

2.1.5.1.4 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響 32
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 32
3.1 薬物動態の比較 32
3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄 33
3.2 全臨床試験を通してのブトリシランの薬力学の比較 34
3.3 内因性要因の評価 36
3.3.1 性別 36
3.3.1.1 薬物動態に及ぼす影響 36
3.3.1.2 薬力学に及ぼす影響 37
3.3.2 人種 38
3.3.2.1 薬物動態に及ぼす影響 38
3.3.2.2 薬力学に及ぼす影響 39
3.3.3 年齢 40
3.3.3.1 薬物動態に及ぼす影響 40
3.3.3.2 薬力学に及ぼす影響 41
3.3.4 体重 42
3.3.4.1 薬物動態に及ぼす影響 42
3.3.4.2 薬力学に及ぼす影響 43
3.3.5 野生型及び遺伝性 ATTR アミロイドーシスの比較及び *TTR* 遺伝子型の影響 44
3.3.5.1 薬物動態に及ぼす影響 44
3.3.5.2 薬力学に及ぼす影響 46
3.3.6 ベースライン時の NYHA 心機能分類クラス 48
3.3.6.1 薬物動態に及ぼす影響 48
3.3.6.2 薬力学に及ぼす影響 49
3.3.7 腎機能障害 50
3.3.7.1 薬物動態に及ぼす影響 50
3.3.7.2 薬力学に及ぼす影響 51
3.3.8 肝機能障害 52
3.3.8.1 薬物動態に及ぼす影響 53
3.3.8.2 薬力学に及ぼす影響 53
3.4 外因性要因の評価 54
3.4.1 薬物－食物相互作用 54
3.4.2 薬物相互作用 54
3.4.3 タファミジスの基礎療法 55
3.4.3.1 薬物動態に及ぼす影響 55
3.4.3.2 薬力学に及ぼす影響 56
3.5 用量設定の根拠 57

3.5.1 HELIOS-B 試験における既承認のブトリシラン投与レジメンによる持続的な血清中 TTR 濃度低下の確認 58
3.6 免疫原性の要約 59
3.6.1 免疫原性のリスク評価 59
3.6.1.1 免疫原性に関連する製剤特有の要因 59
3.6.1.2 免疫原性に関連する患者特有の要因 59
3.6.1.3 免疫原性に関連する治験デザインの要因 59
3.6.2 段階的方法及び免疫原性の生物学的分析法 60
3.6.3 臨床デザイン、検体採取方法及びデータの解釈 60
3.6.4 臨床試験での免疫原性データの解析 61
3.6.4.1 抗薬物抗体及び抗体価 61
3.6.4.2 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響 63
3.6.4.3 抗薬物抗体が薬力学に及ぼす影響 63
3.6.4.4 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響 63
3.6.4.5 抗薬物抗体に関する結論 63
4. 付録 64
4.1 付録 A1：ALN-TTRSC02-002（HELIOS-A）試験結果の要約 64
4.2 付録 A2：001 試験の結果の要約 66
5. 参考文献 73

表

表 1 本概要に含まれるブトリシランの臨床試験 15
表 2 臨床試験で使用した主な生体試料分析法及びバリデーションの概要 18
表 3 ブトリシランの PK、PD 及び ADA 評価用検体の採取スケジュール 20
表 4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約 22
表 5 DB 期間中の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度の推移（μg/mL）の要約（HELIOS-B 試験： PK 解析対象集団） 27
表 6 Month 6 から Month 30 までの定常状態でのトラフ時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値及び中央値）（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団） 29
表 7 ADA の評価結果の要約（HELIOS-B 試験：安全性解析対象集団） 30
表 8 001、HELIOS-A（18 ヵ月間の投与期）及び HELIOS-B 試験（DB 期の Month 30）のブトリシランの ADA 解析結果 （安全性解析対象集団） 62
表 9 ブトリシラン単回投与時の血漿中及び尿中 PK パラメータ（001 試験：PK 解析対象集団） 67
表 10 用量別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大変化率 及び Day 90 の変化率（001 試験） 69

図

図 1 ブトリシランナトリウム原薬の構造式 9
図 2 ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み及び RNA 干渉の機序 10
図 3 RNAi の機序....11
図 4 ブトリシランの臨床開発プログラム 12
図 5 DB 期間中の投与 4 時間後の平均（+SD）血漿中ブトリシラン濃度推移（μg/mL）（HELIOS-B 試験： PK 解析対象集団） 27
図 6 DB 期間中の来院別の血清中 TTR 濃度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） 29
図 7 DB 期間中の投与 4 時間後の ADA 状態別の個々の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）（HELIOS-B 試験：ブトリシラン群、PK 解析対象集団） 31
図 8 DB 期間中の ADA 状態（陽性／陰性）別の個々の血清中 TTR 濃度（μg/mL）推移（HELIOS-B 試験：ブトリシラン群、PD 解析対象集団） 32
図 9 健康被験者の 25 mg 単回投与後、hATTR 及び ATTR アミロイドーシス患者の 25 mg q3M 初回投与後の血漿中ブトリシラン濃度（001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験： PK 解析対象集団） 33
図 10 血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均±SD） （HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 35
図 11 Month 30 の男女別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度 （HELIOS-B 試験： PK 解析対象集団） 37
図 12 Month 30 の男女別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率 （HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団） 38
図 13 Month 30 の人種別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度 （HELIOS-B 試験： PK 解析対象集団） 39
図 14 Month 30 の人種別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団） 40
図 15 Month 30 のベースライン時の年齢（四分位数）別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団） 41
図 16 Month 30 のベースラインの年齢（四分位数）別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団） 42
図 17 Month 30 のベースライン時の体重（四分位数）別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団） 43
図 18 Month 30 のベースラインの体重（四分位数）別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団） 44
図 19 Month 30 の ATTR アミロイドーシス病型別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団） 45
図 20 Month 30 の *TTR* 遺伝子型別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団） 46

図 21 Month 30 の ATTR アミロイドーシス病型別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）.....47
図 22 Month 30 の *TTR* 遺伝子型別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの 変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）.....48
図 23 Month 30 のベースライン時の NYHA 心機能分類クラス別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）.....49
図 24 Month 30 のベースラインの NYHA 心機能分類クラス別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）.....50
図 25 Month 30 の腎機能障害カテゴリー別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）.....51
図 26 Month 30 の腎機能障害カテゴリー別の血清中 TTR 濃度及び ベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）.....52
図 27 Month 30 の肝機能障害の重症度別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）.....53
図 28 Month 30 の肝機能障害の重症度別の血清中 TTR 濃度及び ベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）.....54
図 29 Month 30 のタファミジスの基礎療法の有無別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度 （HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）.....56
図 30 Month 30 のタファミジスの基礎療法の有無別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）.....57
図 31 用量別の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル （平均値 ± SD、片対数グラフ）（001 試験：PK 解析対象集団）.....66
図 32 ブトリシラン投与量に対する C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last}（自然対数変換値） （001 試験）.....68
図 33 用量別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD） （001 試験）.....69
図 34 プラセボ又はブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときのブトリシランの用量と血清中 TTR 濃度の最大変化率との関係（001 試験）.....70

略号一覧

略語	Definition	定義
ADA	Anti-drug antibody(ies)	抗薬物抗体
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク質受容体
ATTR amyloidosis	Transthyretin-mediated amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
BLQ	Below the limit of quantitation	定量限界未満
C_{4h}	Plasma concentrations of vutrisiran 4 hours postdose	投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration occurring at tmax	最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Cardiovascular	心血管系
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DB	Double-blind	二重盲検
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
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
EOP2	End of Phase 2	医薬品第 II 相試験終了後
ER	Exposure-response	曝露-反応
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 amyloidosis	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
MRD	Minimal required dilution	最小希釈倍率
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
NCA	Non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析

略語	Definition	定義
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	米国国立がん研究所臓器機能障害ワーキンググループ
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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
q3w	Once every 3 weeks	3 週に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT (interval)	補正 QT（間隔）
RISC	RNA-induced silencing complex	RNA 誘導サイレンシング複合体
RNAi	Ribonucleic acid interference	RNA 干渉
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉 RNA
$t_{½}$	Half-life	半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
wt	Wild-type	野生型
wtATTR amyloidosis	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. 臨床薬理の概要

1.1 緒言

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、化学合成された二本鎖低分子干渉リボ核酸（siRNA）であり、3 つの *N*-アセチルガラクトサミン（GalNAc）残基を含むリガンドが共有結合しており、肝臓への標的送達を可能にする。肝臓に取り込まれたブトリシランは、自然に生じる RNA 干渉（RNAi）経路を介して肝臓内のトランスサイレチン（TTR）のメッセンジャーRNA（mRNA）を特異的に抑制することにより、対応する TTR タンパク質の合成を低下させる。ブトリシランは、変異型及び野生型（wt）の両方の TTR の肝臓での産生を有意に抑制するよう設計されているため、アミロイド形成を減少させ、トランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR アミロイドーシス）の症状を改善する。

第 I 相 ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）では、健康成人被験者にブトリシラン（5～300 mg）を単回皮下投与したとき、血清中 TTR は速やかにかつ用量依存的に低下し、用量が高いほど血清中 TTR 濃度の抑制はより速やかに発現し、より持続的であった。第 III 相 ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）では、多様な疾患重症度及び *TTR* 遺伝子型を示す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アミロイドーシス（hATTR アミロイドーシス）患者において、ブトリシラン投与により、プラセボと比較してニューロパチー、生活の質（QoL）、及びその他複数の疾患症状の改善が認められた。ブトリシランを投与された被験者では、定常状態でのピーク時の血清中 TTR 濃度低下率、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率及び時間平均血清中 TTR 濃度低下率（すべて中央値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であった。HELIOS-A 試験の結果は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者の治療薬としてのブトリシランの承認の根拠となった。ブトリシランは、当該適応症で米国（US）、欧州連合（EU）／欧州経済地域、日本及びその他の国々において承認されている。

承認されているブトリシランの用法・用量は 25 mg の 3 ヵ月に 1 回（q3M）の皮下投与である。

本臨床薬理の概要では、継続中の第 III 相 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）データに基づき、心筋症を伴う野生型トランスサイレチン型（wtATTR）及び hATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性の特性を示す。治験デザインの詳細については 2.1.1 項を参照のこと。

ATTR アミロイドーシスに関する情報については、2.5 臨床に関する概括評価 1.2 項を参照のこと。

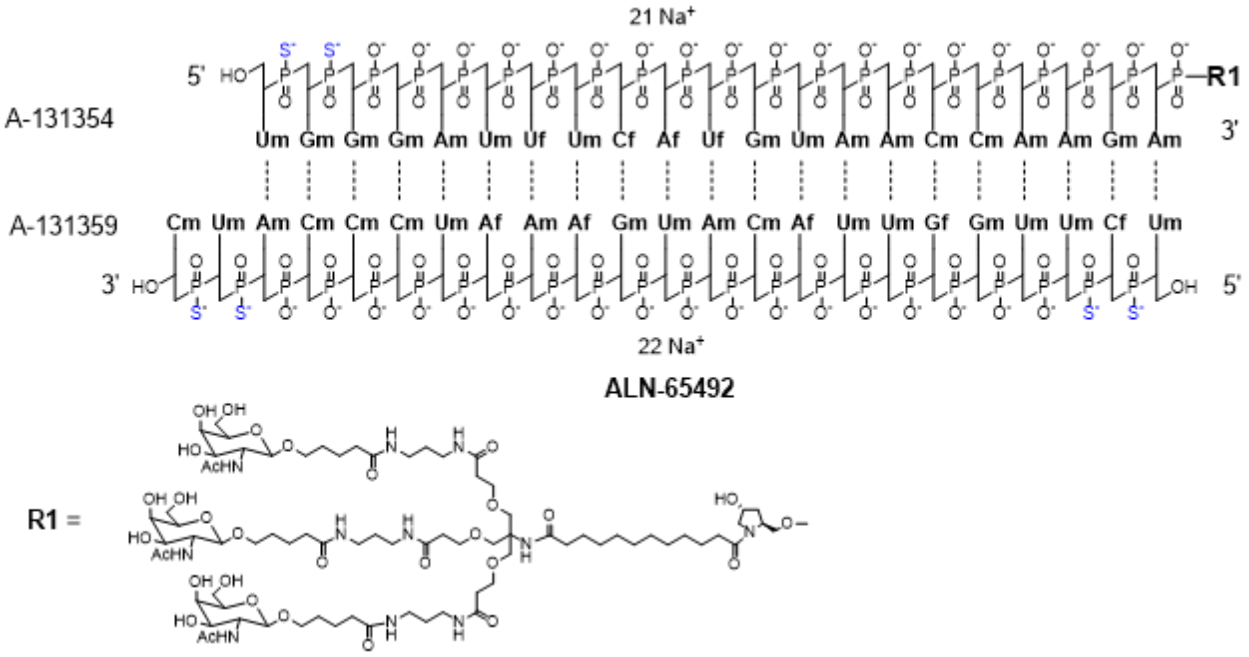
1.2 ブトリシラン

1.2.1 ブトリシランナトリウム原薬

ブトリシランナトリウム原薬（ALN-65492）は合成二本鎖オリゴヌクレオチドである。活性部分（遊離酸）の分子量は 16344.55 であり、有効成分であるナトリウム塩の分子量は 17289.77 である。センス鎖は 21、アンチセンス鎖は 23 のヌクレオチドで構成される。センス鎖の 21 のヌクレオチドはアンチセンス鎖の相補的な 21 のヌクレオチドと結合しており、アンチセンス鎖の 3’末端に 2 塩基オーバーハングした 21 塩基対を形成している。センス鎖の 3’末端に、ホスホジエステル結合に

よって、三つの GalNAc を含むリガンド（R1）が結合している。ブトリシランナトリウム原薬及び R1 の構造を図 1 に示す。

図 1　　ブトリシランナトリウム原薬の構造式



Abbreviations:　Af=2′-fluoroadenosine; Am=2′-O-methyladenosine; Cf=2′-fluorocytidine; Cm=2′ O methylcytidine; Gf=2′-fluoroguanosine; Gm=2′-O methylguanosine; R1=triantennary GalNAc (*N*-acetylgalactosamine); Uf=2′-fluorouridine; Um=uracil 2′-O-methyluridine

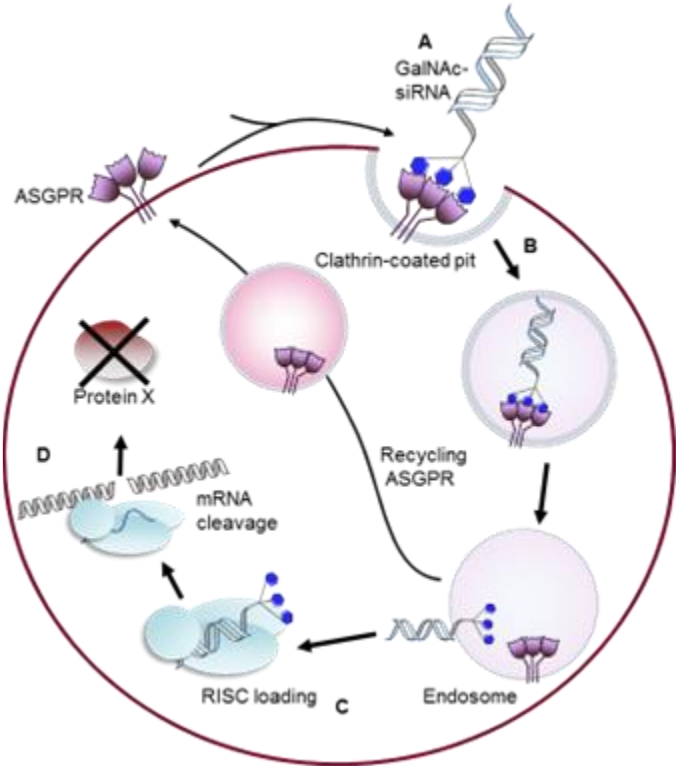
Note:　The A-131354 strand is sense, while the A-131359 strand is antisense.

1.2.2　　作用機序

1.2.2.1　　肝臓への取り込み機序

ブトリシランは、アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）を介して肝細胞特異的に取り込まれ、選択的に肝臓に送達されるように設計されている。ASGPR は主に肝細胞表面に高度に発現し（50～100 万／1 細胞）、末端にガラクトース残基又は GalNAc 残基を有する糖タンパク質と特異的に結合するため、ブトリシランの肝臓以外への分布はわずかである[Ashwell 1974; Baenziger 1980; Schwartz 1980]。ブトリシランの GalNAc リガンドが ASGPR に結合すると、リガンド（ブトリシラン）ー受容体（ASGPR）複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞内に取り込まれ、ブトリシランの siRNA が細胞質内に放出される。その後、ASGPR は速やかにリサイクルされて細胞表面に提示され、循環血中のブトリシランの取り込みに連続して再利用される。多くの ASGPR が肝細胞表面に発現し、複数回ブトリシランを肝細胞内へ取り込むことができるため、治療用量で飽和しない高効率の取り込み機序となっている。ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取込み機序を図 2 に示す。

図 2　　ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み及び RNA 干渉の機序



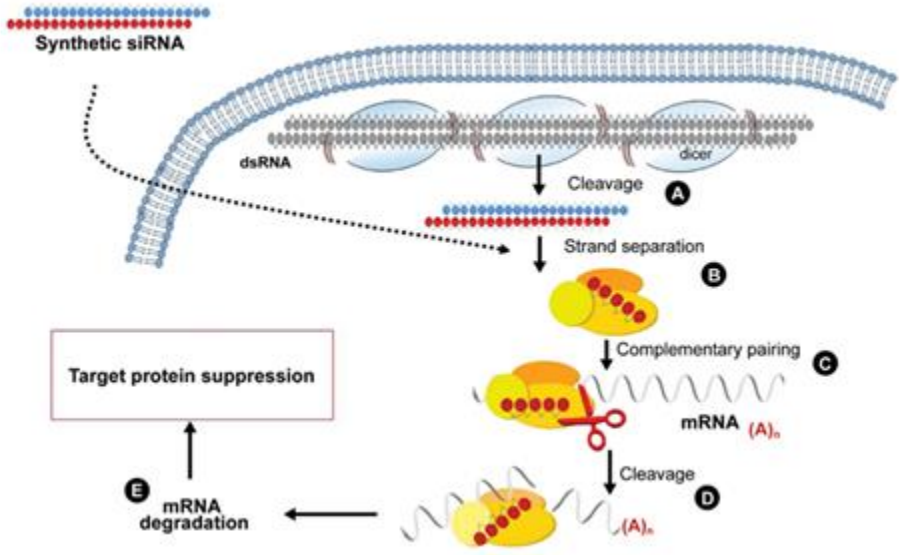
Abbreviations:　ASGPR=asialoglycoprotein receptor; GalNAc=*N*-acetylgalactosamine; mRNA=messenger RNA; RISC=RNA-induced silencing complex; siRNA=small interfering RNA.

Source:　Adapted from Cummings and McEver.[Cummings 2009]

1.2.2.2　　RNA サイレンシングの機序

肝臓に取り込まれたブトリシランは、自然に生じる RNAi 経路を介して肝臓内の *TTR* mRNA を特異的に抑制する。siRNA であるブトリシランが、複数のタンパク質から構成される細胞内の切断酵素複合体（RNA 誘導サイレンシング複合体［RISC］）に取り込まれ、siRNA の二本鎖が分離し、アンチセンス鎖（ガイド鎖）が *TTR* mRNA の相補的な配列に結合する。RISC/siRNA 複合体内で *TTR* mRNA とアンチセンス鎖が対を形成することで *TTR* mRNA が特異的かつ効率的に切断され、TTR タンパク質の生成が阻害される[Bumcrot 2006; Elbashir 2001; Soutschek 2004; Vaishnaw 2010]。ブトリシランによる *TTR* mRNA 干渉の機序を図 3 に示す。

図 3 RNAi の機序



Abbreviations: dsRNA=double stranded RNA; mRNA=messenger RNA; RISC=RNAi induced silencing complex; RNAi=RNA interference; siRNA=small interfering ribonucleic acid.

Note: Intracellular dsRNA is processed by the “dicer” complex pathway (A) to produce siRNAs that become integrated into a multi-subunit protein complex, the RISC (B), which guides the siRNAs to the target mRNA sequence (C). The siRNA duplex unwinds, and the antisense strand (red) remains bound to RISC and directs site-specific cleavage of the target complementary mRNA sequence (D), resulting in mRNA degradation and reduced expression of the target protein (E).

Source: Adapted from [Bumcrot 2006],.

1.2.3 ブトリシランの治療仮説

治療仮説として、ブトリシランが RNAi の機序を介して、肝臓由来の TTR 産生を抑制することによって、循環血中のアミロイド形成 TTR タンパク質（変異型及び野生型）濃度が低下する結果、TTR アミロイドの沈着が抑制され[Haagsma 2007; Tsuchiya 2008]、疾患の進行が抑制され、ATTR アミロイドーシスの主要な症状であるポリニューロパチー及び心筋症を改善すると考えられる[Bumcrot 2006]。

hATTR アミロイドーシスのポリニューロパチーでは、RNAi 治療薬による TTR 低下がニューロパチーの進行に対して良好な作用をもたらすことが示されており、初の RNAi 製品であるオンパットロ®（パチシランナトリウム、以下パチシラン）が承認され、その後アムヴトラ®（ブトリシラン）が承認された。第 III 相 HELIOS-A 試験では、ブトリシランによる血清中 TTR 濃度の低下作用は速やかに発現し、血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は Week 3 で 64.2%、Week 6 で 74.2%であり、Week 6 で定常状態に近い血清中 TTR 濃度の低下が認められた。q3M 反復投与により持続的な血清中 TTR 濃度の低下が認められ、定常状態でのピーク時の血清中 TTR 濃度低下率、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率及び時間平均血清中 TTR 濃度低下率（すべて中央値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であったことから、ブトリシランの長期投与により一貫した血清中 TTR 濃度の低下が維持されることが裏付けられた。また、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした HELIOS-A 試験において、組み入れ時に心エコー検査で

事前に規定された心アミロイド沈着のエビデンス（左室壁厚が 1.3 cm 以上で、大動脈弁疾患又は高血圧の既往がない）が認められたブトリシラン群では、外部対照としたパチシランの第 III 相 ALN-TTR02-004 試験（APOLLO 試験）のプラセボ群と比較して、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）を含む心臓バイオマーカーの改善及び心エコー指標の改善傾向が認められた。さらに、HELIOS-A 試験の計画コホートでは、ブトリシランはベースラインと比較してシンチグラフィ画像上のテクネシウムの心臓への取込みを減少させたことから、心臓におけるアミロイド負荷が減少したことを示す潜在的エビデンスが得られた[Garcia-Pavia 2024]。

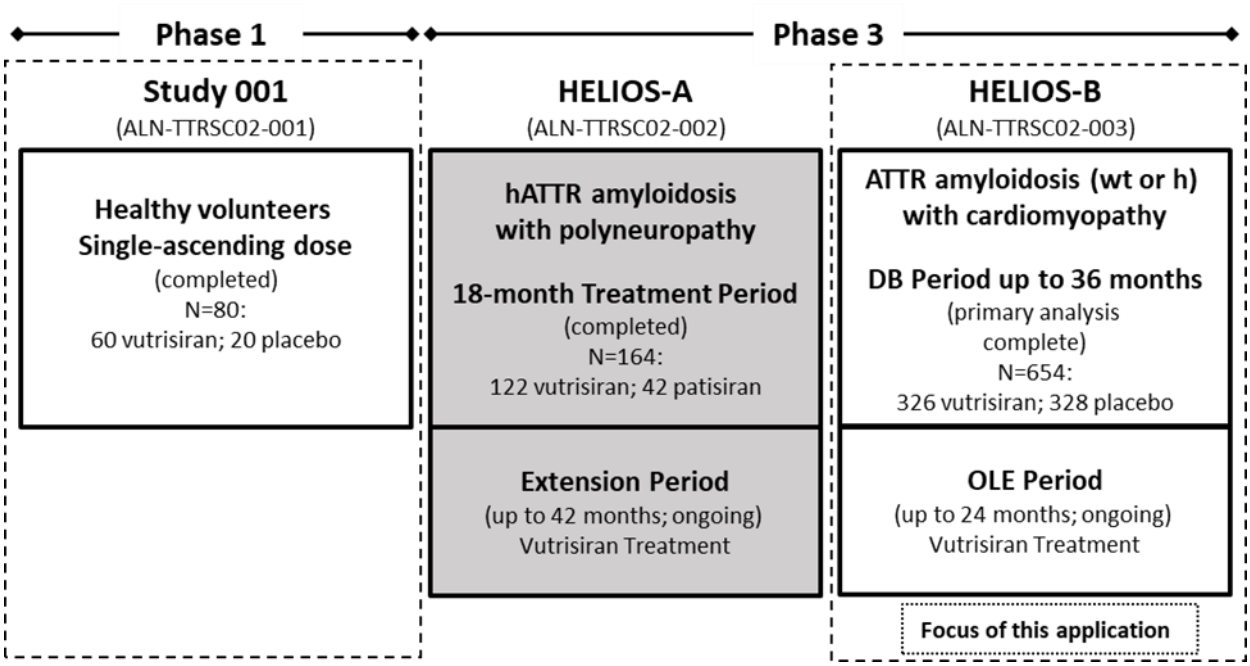
疾患の根本原因を標的とすることにより、ブトリシランは心筋症進行の自然経過を変化させ、wtATTR 及び hATTR アミロイドーシス患者にベネフィットをもたらす可能性がある。

1.3 臨床薬理に関する開発プログラムの概要

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（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 4 に示す。

図 4 ブトリシランの臨床開発プログラム



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

Note: HELIOS-A study (grey shaded box) was conducted in hATTR amyloidosis patients with polyneuropathy and is not the focus of this application. For results of the HELIOS-A study, see Section 4.1.

1.3.1 健康被験者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における薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体の要約

健康被験者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において、ブトリシランの PK、PD 及び抗薬物抗体（ADA）の特性が明らかにされている。健康被験者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試験（それぞれ 001 及び HELIOS-A 試験）の詳細については、それぞれ 4.2 項及び 4.1 項を参照のこと。

001 試験ではブトリシランの PK 及び用量比例性を明らかにするため、ブトリシランの血漿検体及び尿検体を経時的に採取したが、HELIOS-A 試験では血漿検体のスパースサンプリングを実施した。PK パラメータは 2 試験間で類似しており、同程度であった。さらに、これらの PK パラメータは、年齢、性別、体重、人種、日本人、腎臓／肝臓の状態、及び TTR 遺伝子型を含む内因性要因のいずれにおいても類似していた。

001 試験でブトリシラン 25 mg を単回皮下投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大低下率（中央値）は 85.3%であった。001 試験のすべての用量コホートで、健康被験者における投与 6 週後までに血清中 TTR 濃度は最低値に到達し、約 90 日間持続し、その後緩やかに回復した（4.2 項）。HELIOS-A 試験では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者にブトリシラン 25 mg を初回皮下投与したとき、血清中 TTR 濃度が同程度に低下した。ブトリシランの q3M の反復投与によって血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下が持続し、定常状態でのピーク時の血清中 TTR 濃度低下率、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率及び時間平均血清中 TTR 濃度低下率（すべて中央値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であった（4.1 項）。

001 試験全体及び HELIOS-A 試験の 18 ヵ月の投与期間を通して、ADA の発現割合は低かった。ブトリシランの投与を受けた被験者のうち ADA 陽性と判定されたのは 5 例（2.8%）のみであり、抗体価は低く一過性であった（3.6.4.1 項）。ADA は、ブトリシランの PK、PD、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

1.3.2 ブトリシランの臨床薬理試験

本申請は、心筋症を伴う wtATTR アミロイドーシス又は hATTR アミロイドーシスを有する患者を対象としている。したがって、本臨床薬理の概要では HELIOS-B 試験データに基づき、当該患者集団におけるブトリシランの臨床薬理を明らかにする。また、ブトリシランの臨床薬理学的特性を評価した試験である 001 及び HELIOS-A 試験について本項に簡潔に記載する。心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの臨床薬理学的特性を、001 及び HELIOS-A 試験の結果とともに 1.4 項に要約する。3 試験の概要を以下に示す。

- **001 試験**は、完了した第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験であり、健康成人被験者を対象に、ブトリシランの安全性、忍容性、PD 及び PK を評価した。001 試験の結果の要約については 4.2 項を参照のこと。
- **HELIOS-A 試験**は、継続中の第 III 相、国際共同、無作為化、非盲検試験であり、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス成人患者を対象に、ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する。被験者をブトリシラン群と実薬対照群であるパチシラン群に 3：1 の比で無作為化した。HELIOS-A 試験は以下の二つのパートで構成される。

  - 完了した 18 ヵ月間の投与期間。ブトリシラン 25 mg を q3M 皮下投与又はパチシランを 3 週に 1 回（q3w）静脈内投与した。主要有効性解析は Month 9、追加の有効性解析は Month 18 に実施した。
  - 継続中の継続投与期間。投与期にパチシランを投与された被験者に対してはブトリシラン投与に切り替え、最長 42 ヵ月間投与する。HELIOS-A 試験結果の要約については 4.1 項を参照のこと。

- **HELIOS-B 試験**は、継続中の第 III 相、国際共同、無作為化（1：1 の比）、二重盲検（DB）、プラセボ対照試験であり、心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR アミロイドーシス成人患者を対象に、ブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する。HELIOS-B 試験は以下の二つのパートで構成される。
  - 完了した最長 36 ヵ月間の無作為化、プラセボ対照、DB 期間。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。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点で、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者 654 例のデータ（ブトリシラン投与患者 326 例を含む）が解析に含まれている。
  - 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。

  これらの試験の詳細については表 1 を参照のこと。

表 1　本概要に含まれるブトリシランの臨床試験

Study, Status, Data Cutoff	**Study Design/Objectives, Location**	**Vutrisiran Presentation(s)[a]**	**Dose(s)**	**N, Study Population**	**Data Collected**
ALN-TTRSC02-001 (Study 001) *Completed* *Data lock:* *13 February 2018* *See Section 4.2 for a summary of Study 001 results.*	Phase 1, randomized, single-blind SAD to evaluate safety, tolerability, PK, PD, and ADA of vutrisiran 1 clinical study center in the United Kingdom	Solution for injection, 0.5 mL in 2 mL glass vial administered with syringe Formulated in water for injection	Single SC injection of 5, 25, 50, 100, 200, and 300 mg	N=80, healthy volunteers · N=60 on vutrisiran · N=20 on placebo	Plasma and urine concentrations of vutrisiran Serum concentrations of TTR and vitamin A ADA Safety
ALN-TTRSC02-002 (HELIOS-A) *Ongoing* *18-month Treatment Period completed* *Data cutoff:* [redacted] 20[redacted]	Phase 3, randomized (3:1 vutrisiran:patisiran), open-label study to evaluate the efficacy, safety, PK, and PD of vutrisiran 57 centers across 22 countries	Solution for injection, 0.5 mL in 2 mL glass vial administered with syringe Solution for injection, 0.5 mL in 1 mL prefilled syringes with passive needle safety system Formulated in 10 mM sodium phosphate and 110 mM sodium chloride, pH 7	18-Month Treatment Period Vutrisiran: 25 mg SC injection administered q3M Patisiran (reference comparator): 0.3 mg/kg IV infusion administered q3w	N=164, patients with hATTR amyloidosis · N=122 on vutrisiran · N=42 on patisiran	Vutrisiran and patisiran plasma concentrations Serum concentrations of TTR and vitamin A Efficacy data (mNIS+7, Norfolk QoL-DN, 10-meter walk test) ADA Safety

表 1　本概要に含まれるブトリシランの臨床試験

Study, Status, Data Cutoff	**Study Design/Objectives, Location**	**Vutrisiran Presentation(s)[a]**	**Dose(s)**	**N, Study Population**	**Data Collected**
ALN-TTRSC02-003 (HELIOS-B) *Ongoing* *Primary analysis completed* *Data cutoff:* [redacted] *20*[redacted] *See Section 2.1 for a summary of HELIOS-B results.*	Phase 3, randomized (1:1 vutrisiran:placebo), DB, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, PK, and PD of vutrisiran. 87 centers across 26 countries	Solution for injection, 0.5 mL in 1 mL PFS-S Formulated in 10 mM sodium phosphate and 110 mM sodium chloride, pH 7	Vutrisiran: 25 mg SC injection administered q3M or placebo (sodium chloride 0.9% w/v)	N=654, patients with ATTR amyloidosis with cardiomyopathy · N=326 on vutrisiran · N=328 on placebo[b]	Vutrisiran plasma concentrations Serum concentrations of TTR and vitamin A All-cause mortality and CV events (CV hospitalizations and urgent HF visits) Functional secondary efficacy endpoints (6-MWT, KCCQ-OS, NYHA Class) ADA Safety

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ADA=anti-drug antibody; CV=cardiovascular; DB=double-blind; hATTR amyloidosis=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; HF=heart failure; IV=intravenous; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary; mNIS+7=Modified Neuropathy Impairment Score+7; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire; NYHA=New York Heart Association; PD=pharmacodynamic; PFS-S=prefilled syringes with passive needle safety system; PK=pharmacokinetic; q3M=once every 3 months; q3w=once every 3 weeks; SAD=single ascending dose; SC=subcutaneous; TTR=transthyretin; w/v=weight per volume.

[a] In Study 001, vutrisiran was administered using vial/syringe; In HELIOS-A, vutrisiran was initially administered using vial/syringe, and patients were transitioned to PFS-S injections at Month 12, as that presentation became available. In HELIOS-B, vutrisiran was administered using PFS-S only.

[b] One placebo patient who was randomized but not dosed is not included in the dataset.

Source: Section 4.1; Section 4.2; Study 003 CSR 1

1.3.3 特別な[redacted]に関する規制上の背景及び根拠

ブトリシランの臨床開発プログラムで以下の当局相談（適応症別に記載）を実施し、US 食品医薬品局（FDA）、EU の欧州医薬品庁（EMA）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から[redacted]に関する項目を含む助言を得た。

- FDA：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（FDA [redacted]相談議事録［ID [redacted]］）
- EMA：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（EMA Protocol Assistance Final Advice Letter［ID [redacted]］）
- PMDA：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（PMDA [redacted]相談議事録［薬機審長発第 [redacted] 号］）

これらの相談で、[redacted]及び[redacted]及び[redacted]について協議した。

FDA、EMA 及び PMDA と合意された申請者の臨床薬理戦略の概要を以下に示す。

- [redacted]（[redacted]）試験：[redacted]、[redacted]を実施した。
- [redacted]試験：[redacted]、[redacted]、[redacted]が示された。HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験では[redacted]を実施した。
- [redacted]試験：[redacted]、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験に[redacted]を評価した。HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験では、[redacted]した。HELIOS-A 試験では、[redacted]した。
- [redacted]（[redacted]）試験：[redacted]評価した。[redacted]は実施しなかった。

1.3.4 臨床試験での薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体の評価

1.3.4.1 薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体を評価するための生体試料分析法

臨床試験で使用した生体試料分析法のバリデーション結果を表 2 に要約する。

表 2 臨床試験で使用した主な生体試料分析法及びバリデーションの概要

Analyte	Study	Assay	Matrix	LLOQ	Bioanalytical Report No.	Validation Report No.
Vutrisiran	001, HELIOS-A, HELIOS-B	LC/MS-HRAM	Plasma	10.0 ng/mL	8347350, 8401879, 8420083	TSLR15-251
	001	LC/MS-HRAM	Urine	10.0 ng/mL	8347350	TSLR15-252
Transthyretin	001, HELIOS-A, HELIOS-B	ELISA	Serum	1.13 ng/mL	3800351, 3800862, 3800984	302417
Vitamin Aa	001, HELIOS-A	HPLC	Serum	0.1 mg/L	N/A	PPD validation report
ADA for vutrisiran	001, HELIOS-A, HELIOS-B	ELISA	Serum	90.6 ng/mL	3001255, 3001766, 3002011	3001240

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; DP=drug product; HPLC=high performance liquid chromatography; LC/MS-HRAM=liquid chromatography/tandem mass spectrometry-high resolution accurate mass; LLOQ=lower limit of quantitation; N/A=not applicable; PD=pharmacodynamic.

[a] Vitamin A analysis employs a commercial assay.

1.3.4.1.1 分析法のバリデーション

- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Guideline M10, Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis (24 May 2022)
- US FDA Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for ADA Detection (January 2019)
- US FDA Biomarker Qualification: Evidentiary Framework (Draft December 2018)
- EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev.1, 18 May 2017)

1.3.4.2 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体の評価用検体の採取方法

臨床試験では、ブトリシランの PK 及び PD を評価するために、血漿中ブトリシラン濃度、PD バイオマーカー、血清中 TTR 濃度及び血清中ビタミン A 濃度を測定した。PK、PD 及び ADA 評価用検体の採取スケジュールを表 3 に示す。

1.3.4.2.1 薬物動態の評価用検体採取方法

001 試験では、ブトリシランの血漿中 PK 及び尿中排泄プロファイルを評価するために、経時的な検体採取を行った。001 試験で健康被験者に 5～300 mg の用量で単回投与したとき、ブトリシラン

は速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 3～5 時間（範囲：0.17～12.0 時間）であった（4.2 項）。

HELIOS-A 試験では、Day 1 及び Day 253 の反復投与後（投与前、投与 3、6 及び 24 時間後）に PK 検体を採取し、Day 85、169、337、421 及び Day 505（投与前及び投与 3 時間後）にスパースサンプリングを行い、ブトリシランの PK 特性を評価した。HELIOS-A 試験で 25 mg を反復投与したとき、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 Month 9 のブトリシランの t_{max}（中央値）は 3.0 時間（範囲：2.0～6.5 時間）であった（4.1 項）。HELIOS-A 試験では、ブトリシランの尿中 PK は評価しなかった。

HELIOS-B 試験では、反復投与時の PK を評価するため、Month 30 までスパースサンプリングを実施した。HELIOS-B 試験では、001 及び HELIOS-B 試験の PK の結果に基づき、投与 4 時間後の検体を採取して t_{max} における最高血漿中濃度（C_{max}）を測定した。HELIOS-B 試験では、ブトリシランの尿中 PK は評価しなかった。

1.3.4.2.2 薬力学の評価用検体採取方法

HELIOS-B 試験では、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下を評価するための試験スケジュールに従って検体を採取した。001 及び HELIOS-A 試験の検体採取時点は表 3 を参照のこと。

表 3　ブトリシランの PK、PD 及び ADA 評価用検体の採取スケジュール

Study	Population	Vutrisiran PK Sampling Schedule	TTR Sampling Schedule	Vitamin A Sampling Schedule	ADA Sampling Schedule[a]
Study 001	Healthy adult volunteers N=80 (60 vutrisiran; 20 placebo)	**Plasma:** Predose and 10 minutes, 30 minutes, and 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 and 48 h postdose **Urine:** Predose and 6, 12, and 24 h postdose, and Days 3, 8, 15, 22, 29, 43, 57, and 90; pooled urine: 0-6, 6-12, and 12-24 h	Baseline and Days 1, 3, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 90, 118, 146, 174, 202, 230, 258, 286 and 314	Screening, Baseline, and Days 1, 3, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 90, 118, 146, 174, 202, 230, 258, 286, and 314	Days -1, 29, and 90
HELIOS-A	hATTR amyloidosis patients with polyneuropathy, N=164 (122 vutrisiran; 42 patisiran)	**Plasma:** Days 1 and 253: Predose and 3, 6, and 24 h postdose Days 85, 169, 337, 421, and 505: Predose and 3 hours postdose	Baseline, Weeks 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, Month 9, Weeks 48, 54, 60, 66, 72, 78, and Month 18[b]	Baseline, Weeks 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, Month 9, Weeks 48, 54, 60, 66, 72, 78, and Month 18[b]	Day 1, Weeks 3, 12, 24, 36, 48, 72, and Month 18

表 3　ブトリシランの PK、PD 及び ADA 評価用検体の採取スケジュール

Study	Population	Vutrisiran PK Sampling Schedule	TTR Sampling Schedule	Vitamin A Sampling Schedule	ADA Sampling Schedule[a]
HELIOS-B	Patients with hATTR and wtATTR amyloidosis with cardiomyopathy N=654 (326 vutrisiran; 328 placebo[c])	**Plasma:** Day 1 (Week 1); Weeks 36, 72, and 132 (Month 30): Predose and 4 h postdose	Week 1 (Day 1); Weeks 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, and 132 (Month 30)	Week 1 (Day 1); Weeks 48 and 156 (Month 36)	Day 1 (Week 1); Weeks 12, 24, 36, 48, and 108

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; h=hours; hATTR amyloidosis=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; TTR=transthyretin; wt=wild-type; wtATTR amyloidosis=wild-type transthyretin-mediated amyloidosis.

[a] ADA samples were collected prior to dosing

[b] Week 18, 30, 54, and 66 visits were removed due to protocol amendments resulting in less data at these visits.

[c] One placebo patient who was randomized but not dosed is not included in the dataset.

Sources: [Habtemariam 2021]; Section 4.1; Section 4.2; Study 003 CSR 1

1.3.4.3 薬物動態データの解析

各試験でのブトリシランの血漿中及び尿中 PK パラメータを、ノンコンパートメント解析によって算出した。

ノンコンパートメント解析には Phoenix WinNonlin®（version 7.0）を使用した。すべての PK パラメータを、投与から検体採取までの実時間及び実際の投与量（ブトリシラン原薬）を用いて算出した。最初の定量可能時点より前に定量限界未満（BLQ）であった濃度は 0 として扱い、t_{max} の後に BLQ となった場合は欠測値として扱った。要約統計量の算出の際は BLQ の濃度を 0 とした。投与後のすべての検体採取時点で BLQ であった被験者を、要約統計量の算出から除外した。

1.3.4.4 薬力学解析

各試験での血清中 TTR 及びビタミン A 濃度の測定値及びベースラインからの変化率を要約した。PD パラメータのベースライン値は、治験薬の初回投与前のすべての測定値の平均値と定義した。

1.4 ブトリシランの主な臨床薬理特性

個々の臨床試験（2 項、4.1 項及び 4.2 項）及び全試験を通した解析（3 項）に基づく、ブトリシランの主な臨床薬理特性の要約を表 4 に示す。

表 4 ブトリシランの臨床薬理特性の要約

薬物動態	
吸収	25 mg の皮下投与後、ブトリシランは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 4 時間（範囲：0.17～12.0 時間）であった（4.2 項）。HELIOS-A 又は HELIOS-B 試験において、反復投与による定常状態でのブトリシランの曝露量に蓄積性は認められなかった（2.1.3 項及び 3.1 項）。 全体として、血漿中ブトリシラン濃度は試験間で同程度であった（001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）（3.1 項）。
用量線形性	5～300 mg の用量範囲では、ブトリシランの C_{max} は用量比例性を示したが、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は用量比をわずかに上回って増加した（4.2 項）。
分布	臨床で 25 mg 投与時に認められる濃度に近い濃度で、ブトリシランの 80%超が *in vitro* でヒト血漿タンパクに結合する。*in vitro* タンパク結合は濃度依存的であり、ブトリシラン濃度の増加に伴い減少した。ブトリシランがヒトでも肝臓を標的として分布することは、低用量（5 mg）でも顕著な PD 作用が認められることから明らかである。母集団 PK 解析では、ヒトでの中央コンパートメントの見かけの分布容積は 10.07 L と推定された（3.1.1 項）。
代謝	ヒトの循環血中に主要な代謝物は認められなかった。肝細胞内では、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、肝臓内でさまざまな長さのヌクレオチド断片へと代謝される。ブトリシランは CYP 酵素の基質ではない（3.4.2 項）。

表 4　ブトリシランの臨床薬理特性の要約

排泄	C_{max} 到達後、ブトリシラン濃度は 24～48 時間以内に急速に LLOQ まで低下し、平均 $t_{1/2}$ は用量範囲全体で 4～7.5 時間であった。平均 Fe_{0-24} は 15.4%～25.4%の範囲であり、平均 CL_R は 4.45～5.74 L/h の範囲であった（4.2 項）。 001 試験では、25 mg 投与群の $t_{1/2}$ 及び CL/F（中央値）は、それぞれ 5.23 時間（範囲：2.24～6.36 時間）及び 21.4 L（範囲：19.8～30.0 L）であった（4.2 項）。
薬力学	
PD 特性	健康成人被験者にブトリシラン（5～300 mg）を単回皮下投与したとき、血清中 TTR は用量依存的に速やかに低下し、用量が高いほど血清中 TTR 濃度の抑制はより速やかに発現し、より持続的であった（4.2 項）。 25 mg 投与後の PD 作用は 001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験で類似しており、血清中 TTR 濃度のベースラインから Month 3 までの低下率は同程度であった（3.2 項）。 HELIOS-B 試験では、被験者は q3M の反復投与を受け、定常状態でのトラフ時の血清中 TTR 濃度の平均低下率は Month 6 から Month 30 で 78.8%であった。2.1.4 項を参照のこと。 HELIOS-A 試験と HELIOS-B 試験間で、経時的なブトリシランの PD 作用は類似していた（3.2 項）。
内因性要因	
性別、人種、年齢、体重、TTR 遺伝子型、NYHA 心機能分類クラス	HELIOS-B 試験では、性別、人種、年齢、体重、*TTR* 遺伝子型（遺伝性、野生型）及び NYHA 心機能分類クラスを含む内因性要因のいずれにおいてもブトリシランの PK 又は PD に臨床的に意味のある差は認められなかった（3.3 項）。 · Month 30 の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（C_{4h}）は、すべての来院時で各内因性要因のサブグループ間で同程度であった。 · 経時的な血清中 TTR 濃度の低下は各内因性要因のサブグループ間で同程度であった。すべてのサブグループ間で、Month 30 のベースラインからの TTR 変化率は同程度であった。
腎機能障害	HELIOS-B 試験では、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者におけるブトリシランの PK 及び PD は、腎機能が正常な被験者と類似していた（3.3.7 項）。末期腎疾患を有する被験者を対象としたブトリシランの試験は実施されていない。
肝機能障害	HELIOS-B 試験では、ブトリシランの PK 及び PD は、軽度及び中等度肝機能障害患者と正常肝機能患者で類似していた（3.3.8 項）。 重度の肝機能障害を有する被験者を対象としたブトリシランの試験は実施されていない。

表 4　ブトリシランの臨床薬理特性の要約

外因性要因	
薬物－食物相互作用、薬物相互作用、ベースライン時のタファミジスの使用	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。*In vitro* データに基づき、ブトリシランは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及び誘導剤による影響を受けないと考えられる（3.4 項）。 HELIOS-B 試験では、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（3.4.3 項）。
QT への影響	
QT 評価	治療用量を超える用量のブトリシランを投与したときの血漿中ブトリシラン濃度（25 mg 投与時の C_{max} の平均値の約 12 倍）で、QTc 間隔への影響は認められなかった（001 試験）。時間を一致させた試料において血漿中ブトリシラン濃度と QTcF との間に関連性は認められず、QTc に対するブトリシランの影響はないことが示された（4.2 項）[An 2023; Jing 2023]。 001 及び HELIOS-A 試験では臨床的に重要な心電図異常は認められず、HELIOS-B 試験では心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者において不整脈のリスク増加を示すシグナルは認められなかった（2.7.4 臨床的安全性の概要 4 項、4.1 項および 4.2 項）。
免疫原性	
抗薬物抗体	001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験全体で、治療下で発現したブトリシランによる ADA の発現割合は 1.2%（6/493）であった（3.6.4.1 項）。治療下で発現した ADA の抗体価は低く（50）、一過性であり、投与後の検体が ADA 陽性であった被験者においてもその後の時点ではおおむね陰性となった。ADA の存在は、ブトリシランの PK、PD、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

表 4　ブトリシランの臨床薬理特性の要約

予定される投与レジメン	
予定される用量及びレジメンの妥当性	ブトリシランの用量及び投与頻度の選択は、パチシランの ALN-TTR02-004 試験（APOLLO 試験）で得られた血清中 TTR 濃度低下及び有効性に関するデータ、健康被験者を対象とした第 I 相 001 試験で得られた血清中 TTR 濃度低下に関するデータ、並びに血清中 TTR 濃度低下と有効性を関連付けた PK/PD モデリングにより裏付けられた（3.5 項）。 HELIOS-A 試験でも同じ 25 mg q3M レジメンが使用され、このレジメンは、複数の地域で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のブトリシランの承認の根拠となった。 **HELIOS-B 試験における反復投与（ブトリシラン 25 mg q3M）による持続的な PD 及び有効性の確認：** HELIOS-B 試験では、ブトリシラン 25 mg q3M の投与により、各投与間にわたって血清中 TTR 濃度の低下が持続され、定常状態におけるトラフ時の減少率（中央値）は Month 6 から Month 30 まで 82.5%であった。ブトリシランによる血清中 TTR 濃度低下は、HELIOS-B 試験の主要評価項目である全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの統計学的に有意な減少と関連していた。KCCQ-OS 及び 6-MWT も、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた（3.5.1 項）。さらに、TTR 四量体安定化剤との併用時、並びに性別、人種、年齢、体重、TTR 遺伝子型、NYHA 心機能分類クラス、軽度から中等度の腎機能障害及び肝機能障害などの各内因性要因で、ブトリシランの PK 又は PD に臨床的に意味のある差は認められなかったことから、推奨される投与レジメンである 25 mg q3M 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で適切であることが示された（3.3 項）。

略語：6-MWT=6 分間歩行試験、ADA=抗薬物抗体、ATTR=トランスサイレチン型（アミロイドーシス）、AUC_{inf}=投与時間から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、AUC_{last}=投与時間から最終定量可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積、CL/F=見かけの全身クリアランス、CL_R=腎クリアランス、CM=心筋症、C_{max}=最高血漿中濃度、CV=心血管系、CYP=シトクロム P450、ECG = 心電図、Fe_{0-24}=24 時間尿中に排泄された未変化体の割合、h=時間、hATTR=遺伝性トランスサイレチン型（アミロイドーシス）、KCCQ-OS=カンザスシティ心筋症質問票-総合サマリー、LLOQ=定量下限、NT-proBNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント、NYHA=ニューヨーク心臓協会、PD=薬力学、PK=薬物動態、q3M=3 ヵ月に 1 回、QTc=補正 QT、QTcF=Fridericia 補正 QT 間隔、SC=皮下、SCP=臨床薬理試験の概要、$t_{1/2}$=半減期、t_{max}=最高血漿中濃度到達時間、TTR=トランスサイレチン、Vc=中央コンパートメントにおける見かけの分布容積

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）

治験の標題：トランスサイレチン型心アミロイドーシス（心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス）患者を対象に、ブトリシランの有効性及び安全性を評価する第 III 相、プラセボ対照、無作為化、DB、多施設共同試験

2.1.1 治験デザイン

HELIOS-B 試験は、心筋症を伴う ATTR（hATTR 又は wtATTR）アミロイドーシス患者 655 例を対象としてブトリシランの有効性及び安全性を評価する継続中の第 III 相、プラセボ対照、無作為化（1：1 の比）、DB、多施設共同試験である。

被験者は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）による治療下での試験参加も、試験期間中の併用開始も可能であった。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ブトリシラン単剤投与部分集団と定義し、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をタファミジス基礎療法部分集団と定義した。

本試験は、完了した最長 36 ヵ月間の DB プラセボ対照期と 2 年間の OLE 期（すべての被験者がブトリシランの投与を受ける）の二つのパートで実施されている。

スクリーニング後、適格な被験者を無作為化（1：1 の比）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）皮下投与した。治験期間中、すべての被験者が治験薬に加えて、推奨される 1 日量のビタミン A を服用した。OLE 期には、すべての被験者に非盲検下でブトリシラン 25 mg を q3M 皮下投与した。

PK、PD 及び ADA の評価用検体採取スケジュールを 1.3.4.2 項に示す。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ時点とする主要解析に基づきデータを要約する。3.4.3.1 項の外因性要因の解析では、ブトリシランの PK 及び PD はベースライン時のタファミジスの使用による影響を受けなかった。このため、PD の結果は全体集団のデータのみを示した。

2.1.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性

26 ヵ国の 87 施設で計 655 例の被験者をブトリシラン群（326 例）又はプラセボ群（329 例）に無作為に割り付け、654 例が治験薬の投与を受けた。無作為に割り付けたプラセボ群の 1 例が治験薬投与前に中止した。ブトリシラン群の 326 例のうち、78 例（23.9%）が Month 30 前に治験薬の投与を中止した。プラセボ群の 329 例のうち、99 例（30.1%）が Month 30 前に治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な原因は、ブトリシラン群（37 例［11.3%］）及びプラセボ群（48 例［14.6%］）のいずれも死亡であった（HELIOS-B 試験 CSR1、10.1 項）。

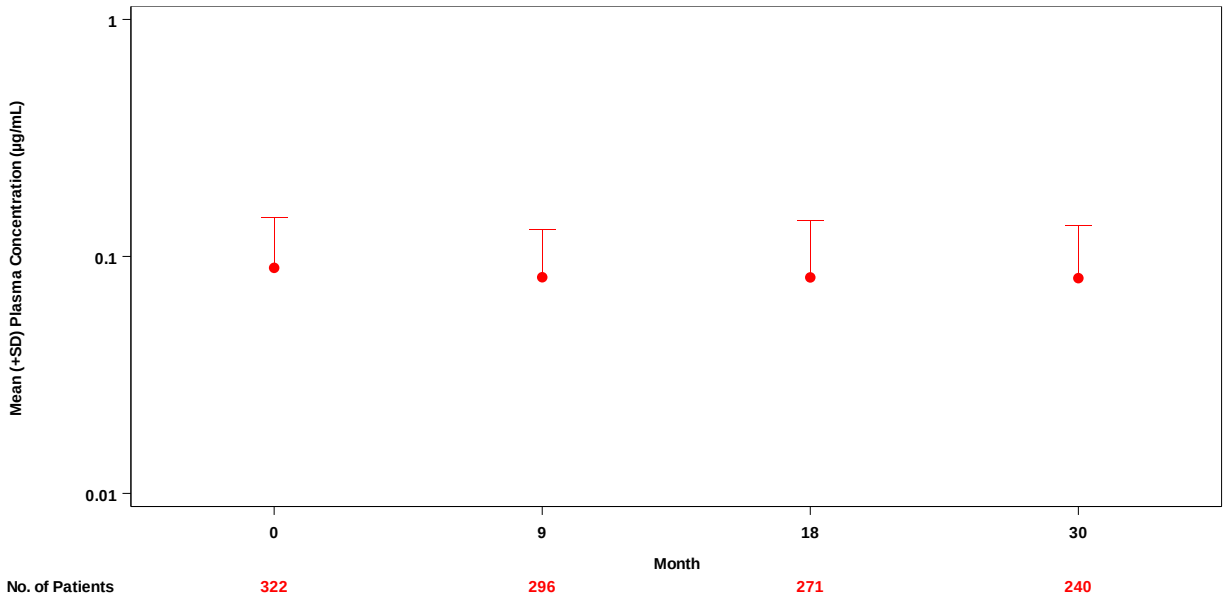
全体集団の平均年齢は 75.4 歳（範囲：45～85 歳）であり、被験者の大部分が白人（84.4%）及び男性（92.5%）であった。全体集団におけるベースラインの人口統計学的特性は、ブトリシラン群とプラセボ群で類似していた（HELIOS-B 試験 CSR1、10.2 項）。合計 259 例（39.6%）がベースライン時にタファミジスの投与を受けていた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.3.1）。

2.1.3 薬物動態の結果

投与前及び投与 4 時間後に血漿中ブトリシラン濃度を測定した。

全体集団の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（C_{4h}）の要約を図 5 及び表 5 に示す。C_{4h} は、DB 期間中の各来院時で同程度であった。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認められなかった。

図 5 DB 期間中の投与 4 時間後の平均（+SD）血漿中ブトリシラン濃度推移（µg/mL）（HELIOS-B 試験： PK 解析対象集団）



Abbreviations: C_{4h}=plasma concentrations of vutrisiran 4 hours postdose; DB=double-blind; No.=number; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 14.4.1.1

表 5 DB 期間中の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度の推移（µg/mL）の要約（HELIOS-B 試験： PK 解析対象集団）

Visit	Statistic	Vutrisiran-Treated Patients (N=326)
Day 1 *4 h Postdose*	n	322
	Mean (SD)	0.0895 (0.0558)
	Median (min, max)	0.0778 (0.000, 0.437)
	CV (%)	62.4
Month 30 *4 h Postdose*	n	240
	Mean (SD)	0.0810 (0.0537)
	Median (min, max)	0.0700 (0.000, 0.448)
	CV (%)	66.3

表 5　DB 期間中の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度の推移（μg/mL）の要約（HELIOS-B 試験： PK 解析対象集団）

Visit	Statistic	Vutrisiran-Treated Patients (N=326)

Abbreviations: CV=coefficient of variation; DB=double-blind; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.

Note: Concentration values below the limit of quantification are set to 0 for summary statistics.

Source: Study 003 CSR 1 Table 14.4.1.1

2.1.4　薬力学の結果

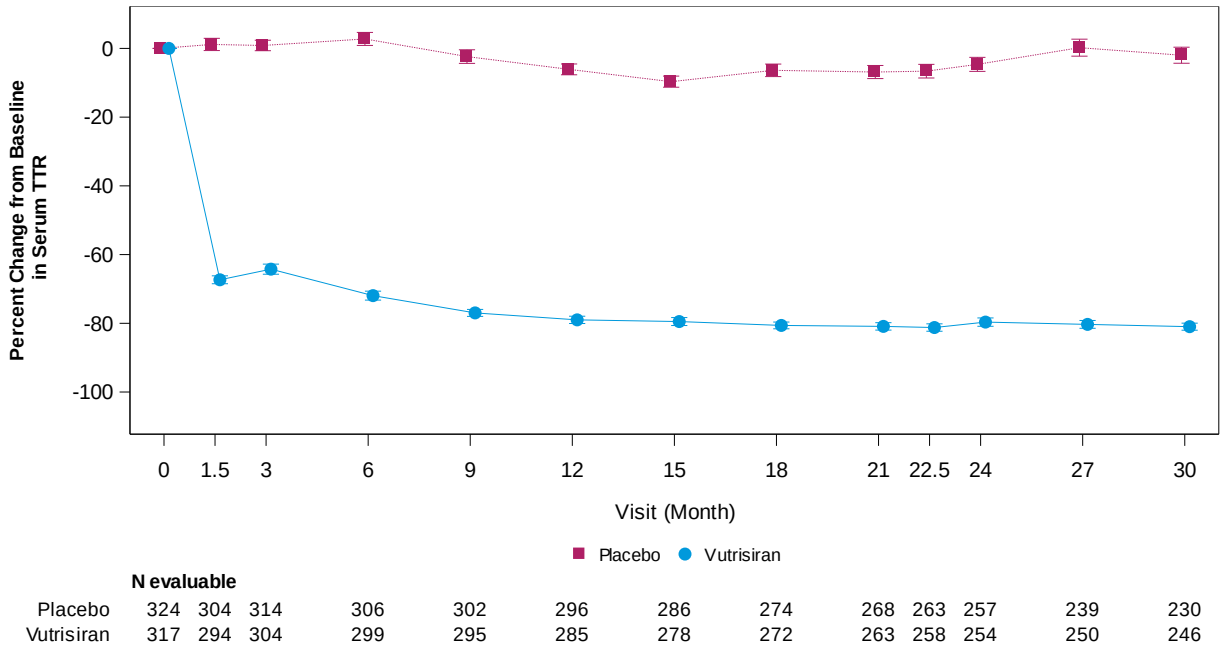
2.1.4.1　血清中 TTR

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 6）。

ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は、ブトリシラン群及びプラセボ群で同程度であり、それぞれ 270.0 μg/mL（範囲：52～621 μg/mL）及び 270.4 μg/mL（範囲：75～600 μg/mL）であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.3.1）。予想されたように、ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は、プラセボ群及びブトリシラン群のいずれにおいても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で高かった（HELIOS-B 試験 CSR 1 Table 14.2.5.3.1）。タファミジス併用に関する追加解析については 3.4.3 項を参照のこと。

ブトリシラン群の血清中 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%（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.3.1）であり、効果は速やかに発現した（図 6）。ブトリシランの q3M 反復投与時の Month 6 から Month 30 までの期間中の定常状態でのトラフ時血清中 TTR 濃度に更なる低下（中央値：82.5%）が認められた（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（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.3.1）。

図 6 DB 期間中の来院別の血清中 TTR 濃度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）



Abbreviations: DB=double-blind; PD=pharmacodynamics; SEM=standard error of the mean; TTR=transthyretin.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 14.2.5.8.1

表 6 Month 6 から Month 30 までの定常状態でのトラフ時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値及び中央値）（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）

Statistic	Placebo (N=324)	Vutrisiran (N=317)
n	313	307
Mean (SD)	4.00 (26.10)	78.84 (15.79)
Median (min, max)	8.29 (-158.6, 79.1)	82.53 (21.2, 99.0)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamic; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

Source: Study 003 CSR 1 Table 14.2.5.3.2

2.1.4.2 血清中ビタミン A 濃度

全体集団では、Month 12 のビタミン A 濃度のベースラインからの変化率（中央値）は、ブトリシラン群で-66.7%、プラセボ群で 4.3%であった。Month 36 のベースラインからの変化率（中央値）は、ブトリシラン群で-70.6%、プラセボ群で 0%であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.4.1）。

2.1.5 免疫原性

以下のいずれかの基準に該当する ADA を治療下で発現した ADA と定義した。

（1） 治療下で誘導された ADA：ベースライン時に陰性であり、治験薬投与後に陽性が確認された場合

（2） 治療下でブーストされた ADA：ベースライン時に陽性であり、治験薬投与後に抗体価がベースラインの 4 倍超に上昇した場合

2.1.5.1 抗薬物抗体の結果

ベースライン時に、ブトリシラン群の 0.9%（3/321 例）及びプラセボ群の 1.2%（4/327 例）が ADA 陽性であった（表 7）。ベースライン時に ADA が認められた 7 例の抗体価は低く（50～100）、ほとんどの被験者は最終的に ADA 陰性となり、被験者の ADA 状態は治療による増強を受けなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.9.3.2）。

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 例）、プラセボ群で 0.9%（3/322 例）であった（表 7）。抗体価は低く（50）、一過性であり、その後の来院時の検査では陰性であったが、例外としてプラセボ群の 1 例は次回の ADA 評価前に死亡した（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.9.3.2）。

表 7 ADA の評価結果の要約（HELIOS-B 試験：安全性解析対象集団）

Parameter **Characteristic**	**Placebo** **(N=X328)**	**Vutrisiran** **(N=X326)**
Number of patients with an ADA measurement at baseline [a]	327	321
ADA positive at baseline, n (%)	4 (1.2)	3 (0.9)
Titer (min-max)	50, 100	50, 50
Number of patients with at least 1 postdosepost-dose ADA measurement	323	318
ADA positive at any time point postdose, n (%)	5 (1.5)	3 (0.9)
Titer (min-max)	50, 100	50, 50
Number of patients with a baseline and at least 1 postdose ADA measurement	322	313
Treatment-emergent ADA, n (%)[a]	3 (0.9)	1 (0.3)
Titer (min-max)	50, 50	50, 50

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; DB=double-blind; max=maximum; min=minimum.

Note: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug during the DB Period.

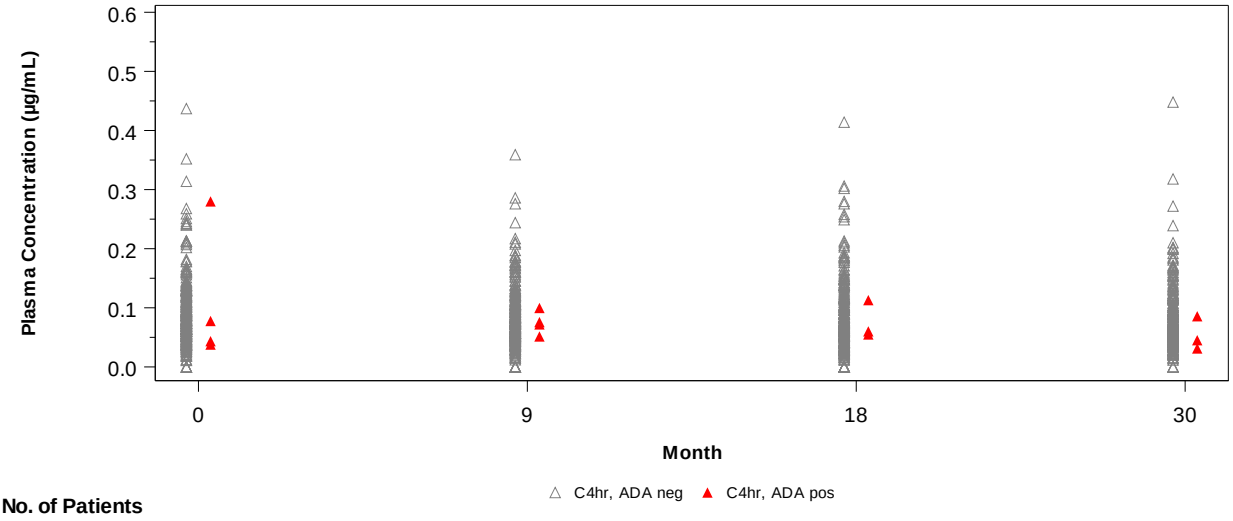
If either of the following criteria was met, patients were placed in the treatment-emergent ADA positive group for the calculation of ADA incidence:(a) Treatment-induced ADA: ADA developed de novo (seroconversion) after drug administration (ie, formation of ADA at any time after the initial drug administration in patients without pre-existing ADA); (b) Treatment-boosted ADA: pre-existing ADA that was boosted to a higher level after drug administration (ie, any time after the initial drug administration the ADA titer is greater than or equal to 4-fold dilution of the baseline titer).

Source: Study 003 CSR 1 Table 14.3.6.3

2.1.5.1.1 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響

ブトリシランが投与された ADA 陽性被験者の個別の血漿中濃度推移を図 7 に示す。血漿中ブトリシラン濃度はベースライン後のすべての時点で ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であり、ADA は PK に影響を及ぼさなかった。

図 7 DB 期間中の投与 4 時間後の ADA 状態別の個々の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）（HELIOS-B 試験：ブトリシラン群、PK 解析対象集団）



No. of Patients

C4hr, ADA neg	318	292	268	237
C4hr, ADA pos	4	4	3	3

Abbreviations: ADA=anti-drug antibody; C_{4h}=plasma concentrations of vutrisiran 4 hours postdose; DB=double-blind; neg=negative; PK=pharmacokinetic; pos=positive.

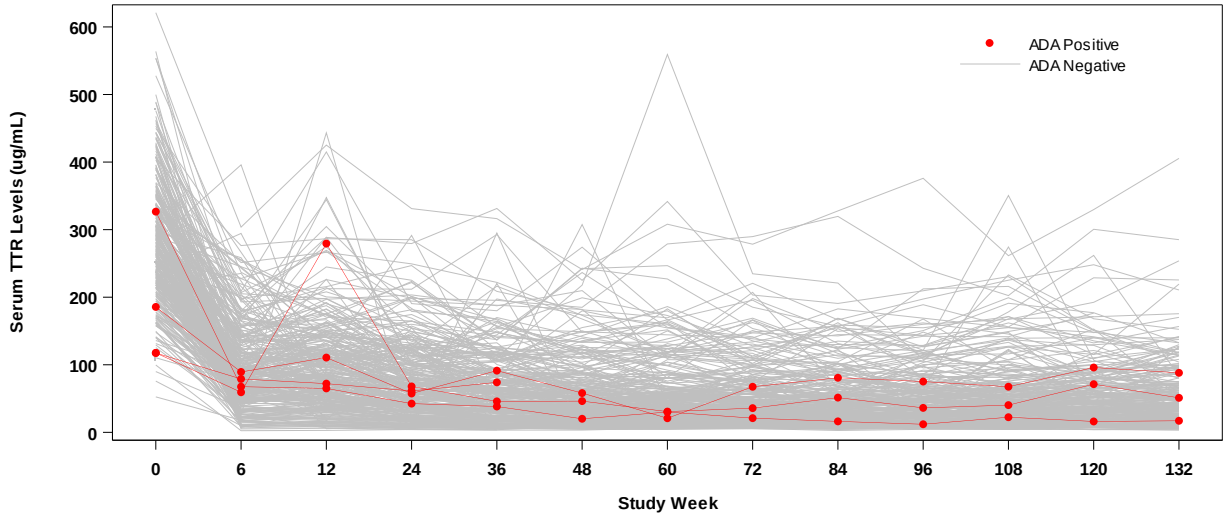
Note: The ADA positive group includes 1 vutrisiran patient with treatment-emergent ADA plus 3 vutrisiran-treated patients who were positive at baseline and at least 1 postbaseline sample.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 14.4.1.2

2.1.5.1.2 抗薬物抗体が薬力学に及ぼす影響

ブトリシラン群の ADA 陽性被験者の個々の血清中 TTR 濃度の低下は同程度であり、ADA 陰性被験者の TTR 濃度推移プロファイルと重なっていた。ブトリシランの PD に対する ADA の影響は認められなかった（図 8）。

図 8　DB 期間中の ADA 状態（陽性／陰性）別の個々の血清中 TTR 濃度（μg/mL）推移（HELIOS-B 試験：ブトリシラン群、PD 解析対象集団）



Abbreviations:　ADA=anti-drug antibodies; DB=double-blind; PD=pharmacodynamics; TTR=transthyretin.

Note:　The ADA positive group includes 1 vutrisiran patient with treatment-emergent ADA plus 3 vutrisiran-treated patients who were positive at baseline and at least 1 postbaseline sample.

Source:　Study 003 CSR 1 Figure 14.2.5.9.1

2.1.5.1.3　抗薬物抗体が有効性に及ぼす影響

血清中 TTR 濃度低下に対する ADA の影響はなかったことから、有効性に差はないと予想される（図 8）。

2.1.5.1.4　抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

ブトリシラン群の ADA 陽性被験者で報告された有害事象は、ブトリシラン群全体の結果と一貫していた。ADA とアナフィラキシー反応又は重度の過敏症との関連性は認められなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.9.3.1）。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態の比較

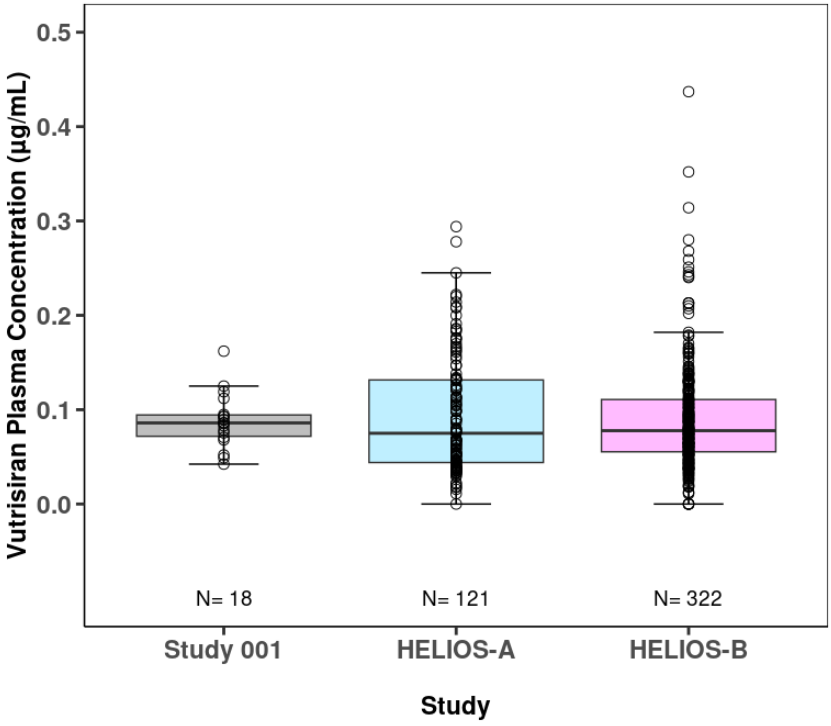
本項には 001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験で得られたブトリシランの単回又は反復投与後の PK の比較を示す。

001 試験では、健康被験者に 5～300 mg の広範囲の用量を単回投与したときの t_{max}（中央値）は 3.0～5.0 時間であった（表 9）。HELIOS-A 試験で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 25 mg q3M を反復投与したときの個々の t_{max} は 2.0～6.5 時間の範囲であった（4.1 項）。したがって、HELIOS-B 試験では、投与 4 時間後の検体を採取し、C_{max} として評価した。

001 及び HELIOS-B 試験では Day 1 の投与 4 時間後（C_{4h}）、HELIOS-A 試験では Day 1 の投与 3 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（中央値）を図 9 に示した。全体として、初回投与 3～4 時間後の

血漿中ブトリシラン濃度は 3 試験で同程度であり、健康被験者、ポリニューロパチーを有する hATTR 患者及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者における PK の類似性が示された。

図 9　健康被験者の 25 mg 単回投与後、hATTR 及び ATTR アミロイドーシス患者の 25 mg q3M 初回投与後の血漿中ブトリシラン濃度（001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviations: ATTR amyloidosis=Transthyretin-mediated amyloidosis; hATTR amyloidosis=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetics; q3M=once every 3 months.

Note: Plasma vutrisiran concentrations were collected 3 h postdose on Day 1 for HELIOS-A, and 4 h postdose on Day 1 for Study 001 and HELIOS-B.

Source: 2.7.2 PKPD Figure 10.1

3.1.1　吸収、分布、代謝及び排泄

ヒトにおけるブトリシランの ADME 特性については、付録に詳細に記載した（4.2 項）。

ヒトにおいて、ブトリシランは皮下投与部位から血漿中に速やかに吸収され、5～300 mg 投与時の t_{max}（中央値）は 3～5 時間（表 9）であった。皮下投与後のブトリシランの血漿中曝露量に、わずかに又は中程度の変動がみられた。

血漿中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た。平均 C_{max}（約 0.1 µg/mL）に基づき約 80%と推定されている[Jing 2023]（表 9）。ラット及びサルでブトリシランが速やかに肝臓へ取り込まれることから、ブトリシランの血漿タンパクへの結合親和性は ASGPR への結合親和性と比較して低いと考えられる[An 2023]。母集団 PK 解析では、ヒトでの中央コンパートメントの見

かけの分布容積は 10.07 L と推定された[Jing 2023]。ブトリシランはヒトでも主に肝臓を標的として分布すると考えられる。ブトリシランがヒトでも肝臓を標的として分布することは、低用量（5 mg/kg）でも顕著な PD 作用が認められることから間接的に示される（表 10）。単回投与試験（001 試験）で PD 作用が長期間（すべての投与群で最長 10 ヵ月間）持続したことから、ブトリシランはヒト肝臓中に著しく長く滞留することが示されている（4.2 項）[Habtemariam 2021]。広範な化学修飾によりヌクレアーゼに対する感受性が低下するため、ブトリシランは全身循環中で安定であり、血漿中での代謝は限定的である[An 2023; McDougall 2022]。

ブトリシラン及び他の GalNAc-siRNA コンジュゲート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、さまざまな長さのヌクレオチド断片へと代謝される[An 2023; McDougall 2022]。ブトリシランは CYP の基質ではなく、主要な CYP のいずれも阻害しなかった。ブトリシランの CYP 誘導試験及びトランスポーター基質／阻害試験を実施していないが、*in vitro* の DDI 試験の結果から、ブトリシランと類似した物理化学的特性を有する GalNAc-siRNA コンジュゲートは、主要な CYP の基質、阻害剤及び誘導剤、並びにトランスポーターの基質及び阻害剤とはならないことが示された[Ramsden 2019]。全体として、CYP 又はトランスポーターを介した DDI が生じる可能性が低いことが示唆される。したがって、DDI に関する臨床試験は不要と考えられた[Adams 2023; Jing 2023]。

001 試験では、検討した用量範囲（25～300 mg）で投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率（平均値）は 15.4%～25.4%、ブトリシランの腎クリアランス（CL_R）（平均値）は 4.45～5.74 L/h であった（表 9）。ADME の特性は、特別な集団（軽度及び中等度腎機能障害並びに軽度及び中等度肝機能障害）及び適応症（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）の間で類似しており、一貫している（1.3.1 項及び 3.3 項）。

3.2 全臨床試験を通してのブトリシランの薬力学の比較

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）の間で血清中 TTR 濃度低下に対するブトリシランの PD を比較した。

HELIOS-A 試験ではピーク及びトラフ時の TTR 検体を採取し（4.1 項）、HELIOS-B 試験ではトラフ時の TTR 検体のみを採取した（2.1.4.1 項）。

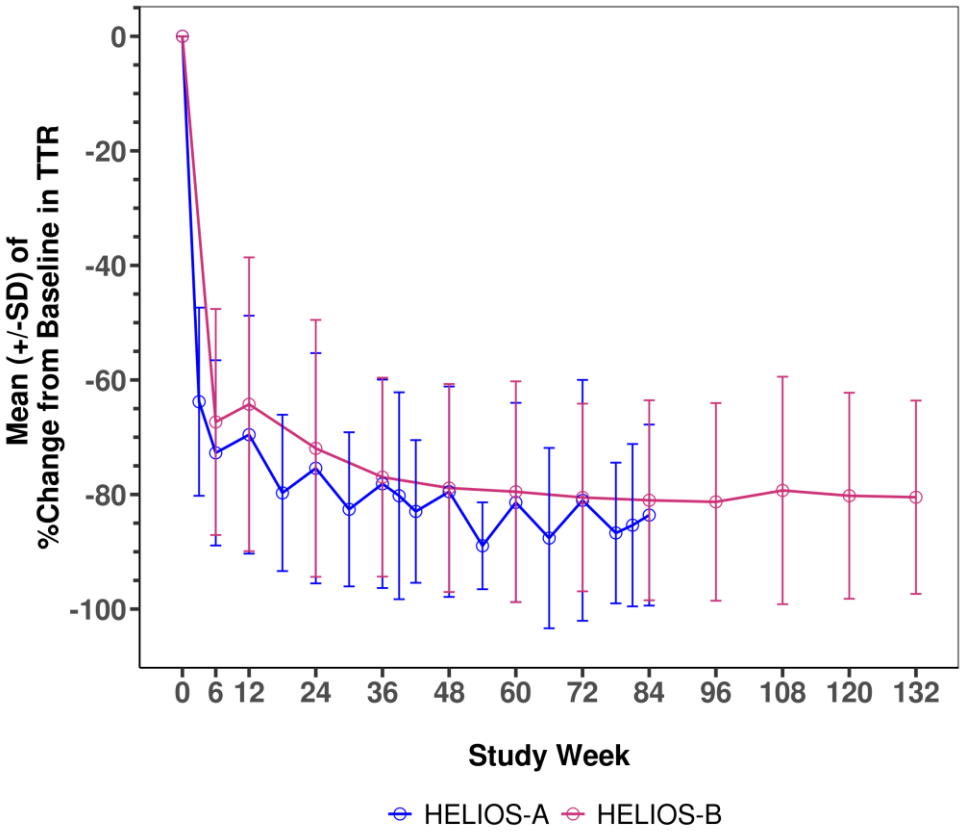
ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、001 試験の健康被験者で 275 mg/L（4.2 項）、HELIOS-A 試験のポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者で 203 mg/L（4.1 項）、HELIOS-B 試験のブトリシラン群の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者で 270 mg/L であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.3.1）。HELIOS-B 試験の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者では、ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、タファミジスの投与を受けていなかったブトリシラン群の被験者で 237 mg/L、タファミジスの投与を受けていたブトリシラン群の被験者で 326 mg/L であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.3.1）。

ブトリシラン投与時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下は 001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験で同程度であった。ブトリシラン 25 mg 投与後の Week 3 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、001 試験で 69.5%、HELIOS-A 試験で 64.2%、HELIOS-B 試験

では Week 6 で 69%であった。Month 3 では、001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験でそれぞれ 81.8%、73.6%及び 68.6%であった（それぞれ 4.2 項、4.1 項及び 2.1.4.1 項）。HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験で q3M の反復投与により、血清中 TTR 濃度は更に段階的に低下し、定常状態でのトラフ時の血清中 TTR 濃度低下率（中央値）は、それぞれ 86.2%（HELIOS-A 試験の Month 18）及び 82.5%（HELIOS-B 試験の Month 30）であった（4.1 項及び 2.1.4.1 項）。

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）における 84 週間（18 ヵ月間）及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者（HELIOS-B 試験）における 132 週間（30 ヵ月間）の血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均変化率は重なっており（図 10）、HELIOS-A 試験の各来院時におけるトラフ時の平均血清中 TTR 濃度低下は HELIOS-B 試験と同程度であったことから、ポリニューロパチー及び心筋症患者集団におけるブトリシランの血清中 TTR 濃度低下作用が一貫していることが示唆される。

図 10　　血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均±SD）
（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）



Abbreviations:　SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

Note:　HELIOS-B TTR samples were collected at trough from Week 12 to Week 132.

Source:　2.7.2 PKPD Figure　10.2

3.3 内因性要因の評価

試験間で検体採取時点が異なるため、本概要に示す内因性要因の解析では HELIOS-B 試験の被験者データのみを使用する。

HELIOS-B 試験におけるブトリシランの PK 及び PD に対する内因性要因の影響は、以下に基づいて評価した。

- Month 30 の C_{4h}（中央値）の比較
- Month 30 の血清中 TTR 濃度（中央値）の比較
- Month 30 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（中央値）の比較

本臨床薬理の概要に示す Month 30 の解析に加えて、各内因性要因に関する全来院時の PK の比較解析が利用可能である（2.7.2 PKPD Figure 11.2～Figure 11.20）。全体として、これらの解析から、Month 30 までのブトリシランの経時的な PK 及び PD に対する内因性要因の有意な影響はないことが示された。

有効性評価項目及び血清中 TTR 濃度低下に対するブトリシランの治療効果の一貫性を評価するため、サブグループ解析も実施した（HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1 項）。

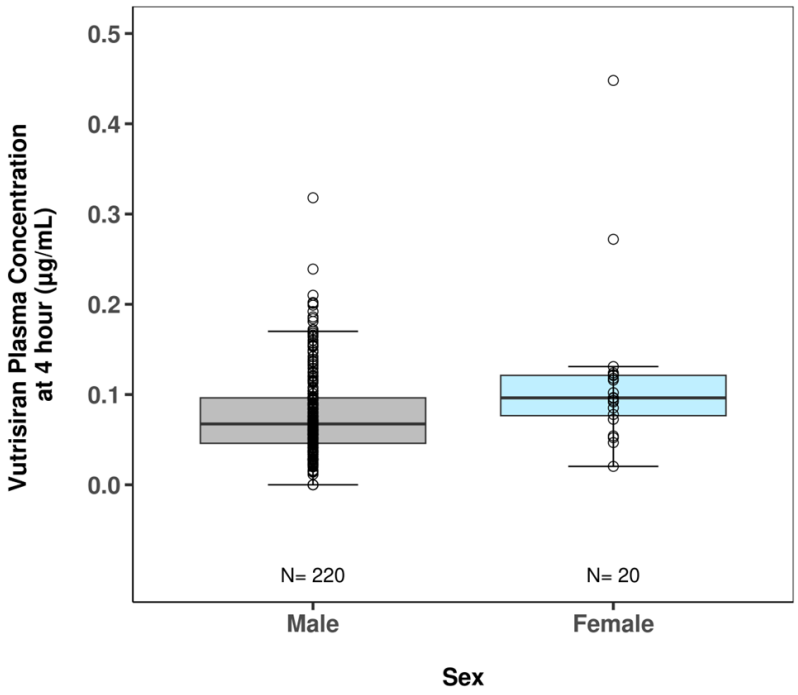
3.3.1 性別

3.3.1.1 薬物動態に及ぼす影響

血漿中ブトリシランの PK は男性被験者と女性被験者で類似していた。

- Month 30 の C_{4h}（中央値）は男性被験者と比較して女性被験者でわずかに高かった（図 11、2.7.2 PKPD Table 9.1）。
- PK のわずかな差は、女性被験者数が少なかったこと及び男女間の体重差に起因する可能性がある（3.3.4.1 項）。ブトリシラン群の男性及び女性被験者のベースライン時の体重（中央値）は、それぞれ 80.0 kg 及び 61.8 kg であった（2.7.2 PKPD Table 8.2）。
- C_{4h} の範囲は男性被験者と女性被験者で大きく重なっていた。したがって、全体として、血漿中 PK は 2 群間で類似していた（図 11）。
- PK のわずかな差は、PD の差につながるものではなかった（3.3.1.2 項）。

図 11 Month 30 の男女別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度
（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



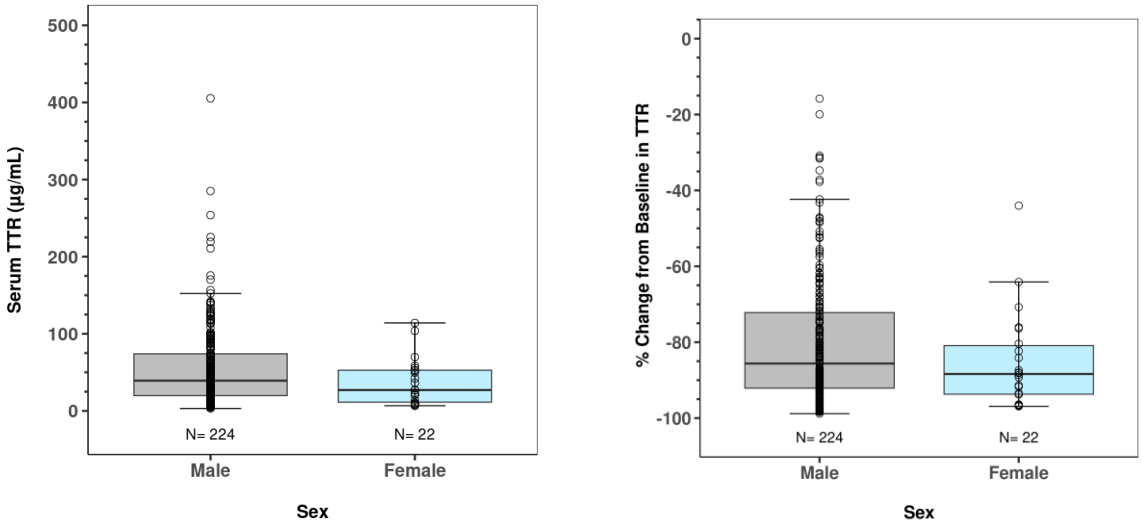
Abbreviation: PK=pharmacokinetics.

Source: 2.7.2 PKPD Figure 11.1

3.3.1.2 薬力学に及ぼす影響

- ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は、男性被験者と女性被験者で同程度であった（2.7.2 PKPD Figure 12.1）。
- Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（中央値）は、男性被験者と女性被験者で同程度であった（図 12）。

図 12 Month 30 の男女別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率
（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations: PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Source: 2.7.2 PKPD Figure 12.2 and Figure 12.3

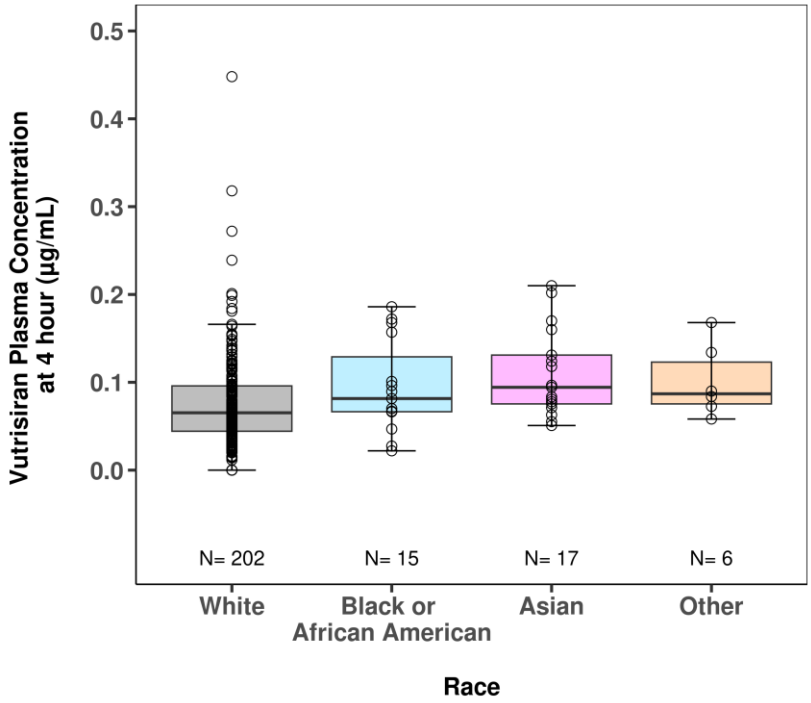
3.3.2 人種

3.3.2.1 薬物動態に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は人種間で類似していた。

- Month 30 の C_{4h}（中央値）は非白人人種の方がわずかに高かった。しかし、非白人群の被験者数は少なかった（図 13）。
- C_{4h} の範囲は大きく重なっており、ブトリシランの PD に対する人種の影響は認められなかった（3.3.2.2 項）。

図 13 Month 30 の人種別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度
（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviation: PK=pharmacokinetics.

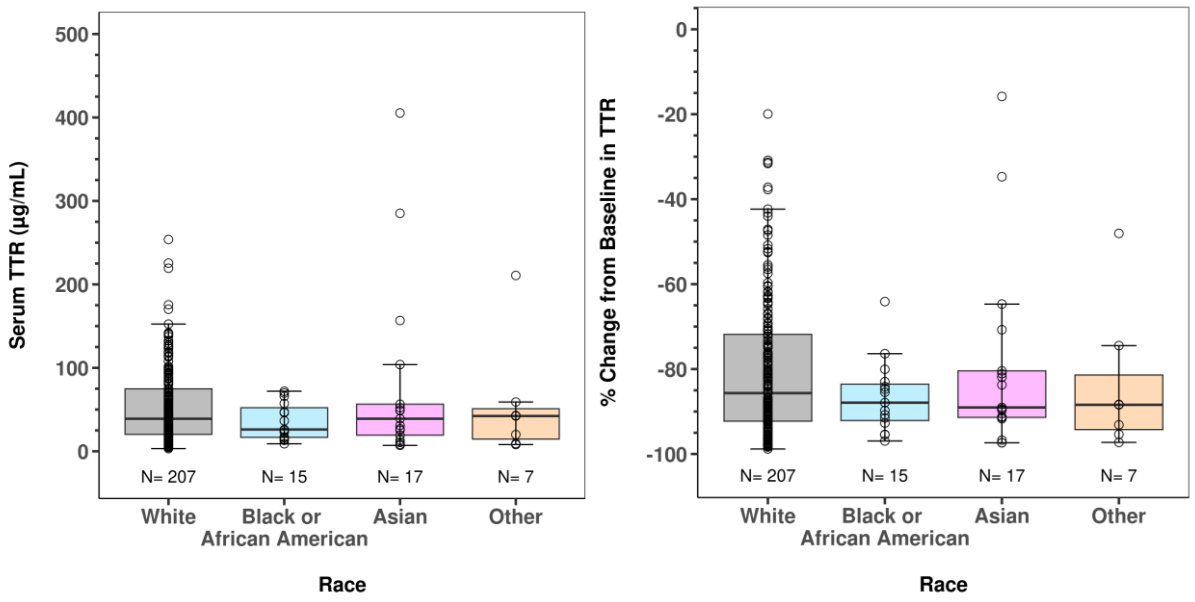
Sources: 2.7.2 PKPD Figure 11.3

3.3.2.2 薬力学に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの PD は人種間で類似していた。

- ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）はすべての人種間で同程度であり、その範囲は重なっていた（2.7.2 PKPD Figure 12.4）。
- 心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者では、Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（中央値）は人種間で同程度であった（図 14）。

図 14　Month 30 の人種別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations:　PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Source:　2.7.2 PKPD Figure 12.5 and Figure 12.6

3.3.3　年齢

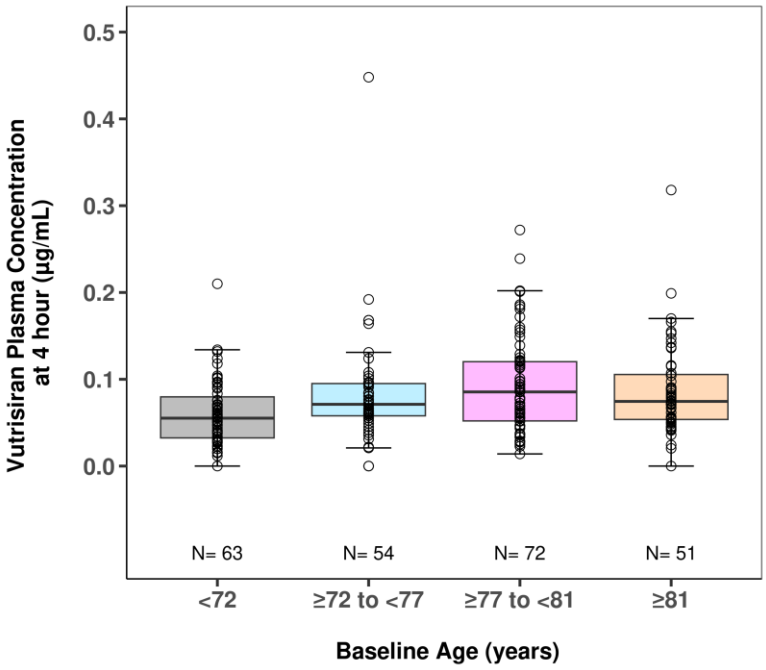
ブトリシランの投与を受けた被験者の年齢（中央値）は 77.0 歳（範囲：45～85 歳）であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.2.1）。ベースライン時の人口統計学的特性から設定した四分位数（72 歳未満、72 歳以上 77 歳未満、77 歳以上 81 歳未満、81 歳以上）間でブトリシランの PK 及び PD を比較することによって、年齢の影響を評価した。

3.3.3.1　薬物動態に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は年齢の四分位数間で類似していた。

- Month 30 の C_{4h}（中央値）は年齢の四分位数間で同程度であり、C_{4h} の範囲は大きく重なっていた（図 15）。

図 15　Month 30 のベースライン時の年齢（四分位数）別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviation:　PK=pharmacokinetics.

Note:　The age quartiles were established at baseline.　Plasma concentrations of vutrisiran are shown at Month 30.

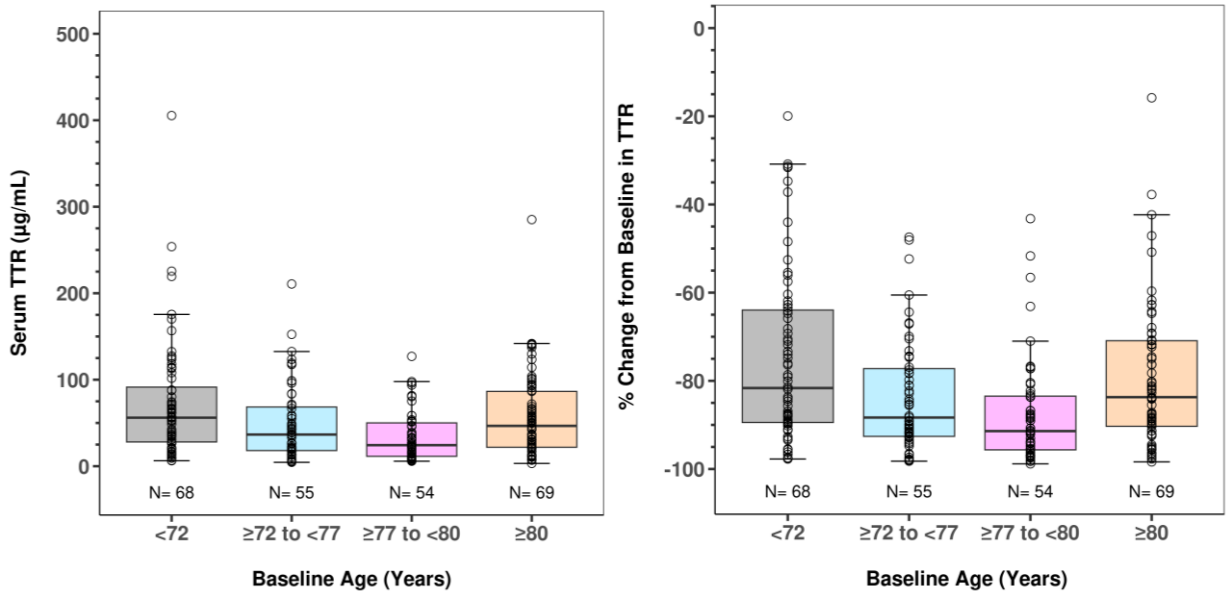
Sources:　2.7.2 PKPD Figure 11.5

3.3.3.2　薬力学に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの PD はベースライン時の年齢の四分位数間で類似していた。

- ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は年齢の四分位数間で同程度であった（2.7.2 PKPD Figure 12.7）。
- Month 30 の血清 TTR 濃度及びベースラインからの低下率（中央値）は、すべての年齢の四分位数間で同程度であった（図 16）。

図 16　Month 30 のベースラインの年齢（四分位数）別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations:　PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Note:　The age quartiles were established at baseline.　Plasma concentrations of vutrisiran are shown at Month 30.

Source:　2.7.2 PKPD Figure 12.8 and Figure 12.9

3.3.4　体重

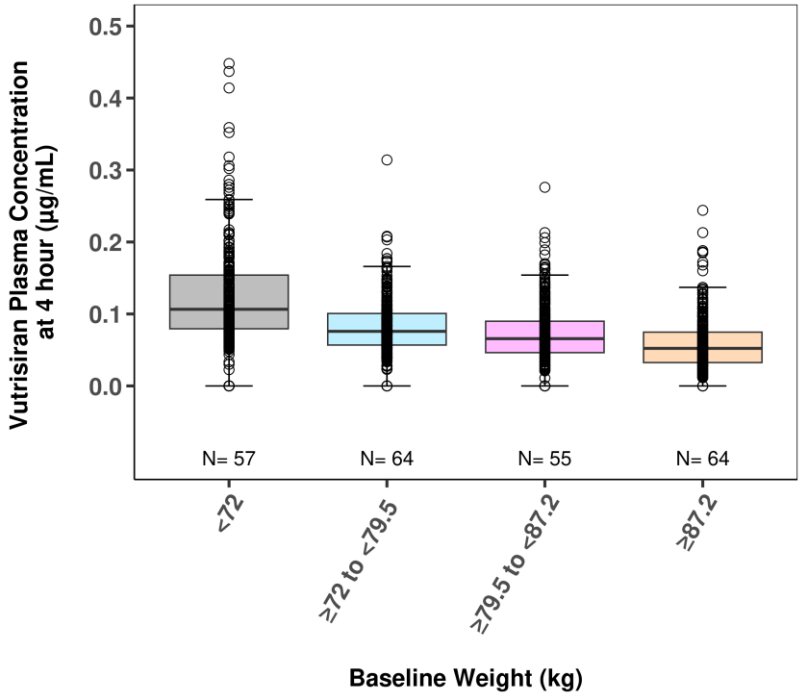
HELIOS-B 試験の被験者におけるベースライン時の体重（中央値）は 79.5 kg（範囲：44.0～127.5 kg）であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.2.1）。ベースライン時の人口統計学的特性から設定した体重の四分位数（72 kg 未満、72 kg 以上 79.5 kg 未満、79.5 kg 以上 87.2 kg 未満、87.2 kg 以上）間でブトリシランの PK 及び PD を比較することによって、体重の影響を評価した。

3.3.4.1　薬物動態に及ぼす影響

全体として、ベースライン時の体重の四分位数が高いほど、ブトリシランの血漿中 PK は低かった。

- C_{4h}（中央値）は、固定用量 25 mg において体重の四分位数に応じて低下した。さらに、体重が低いほど吸収が早くなるため、その結果 C_{4h} が高くなる。
- しかし、C_{4h} はすべての四分位数で重なっており（図 17）、重要なことに、体重の四分位数間で血清中 TTR 濃度低下に差は認められなかった（3.3.4.2 項）。

図 17　Month 30 のベースライン時の体重（四分位数）別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviation:　PK=pharmacokinetics.

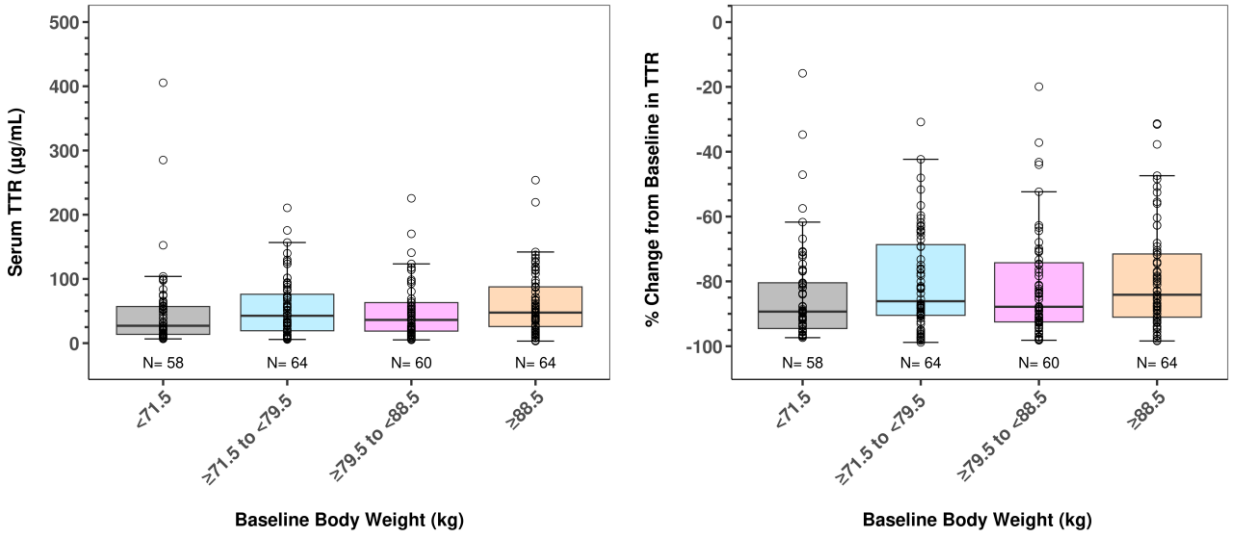
Sources:　2.7.2 PKPD Figure 11.7

3.3.4.2　薬力学に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの PD はベースライン時のすべての体重の四分位数間で類似していた。

- ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は体重の四分位数間で同程度であった（2.7.2 PKPD Figure 12.10）。
- Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（中央値）は、すべてのベースラインの体重の四分位数間で同程度であった（図 18）。

図 18 Month 30 のベースラインの体重（四分位数）別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations: PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Source: 2.7.2 PKPD Figure 12.11 and Figure 12.12

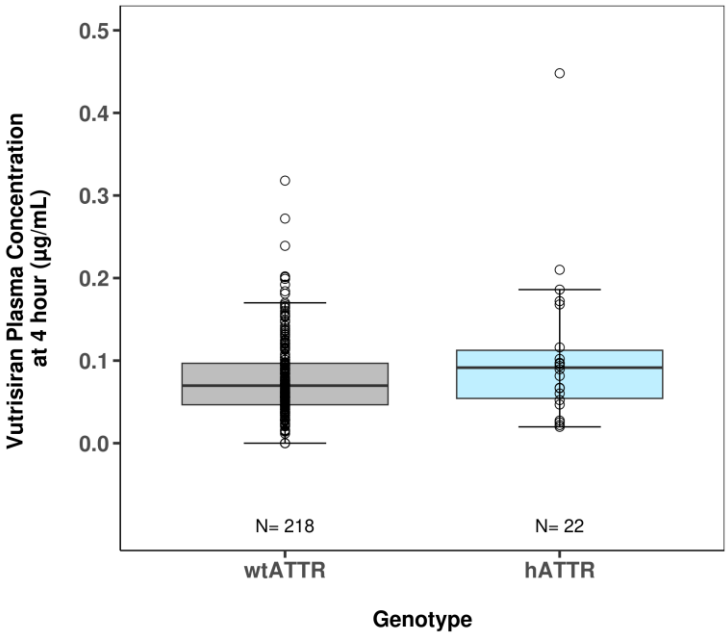
3.3.5 野生型及び遺伝性 ATTR アミロイドーシスの比較及び *TTR* 遺伝子型の影響

3.3.5.1 薬物動態に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は、wtATTR 及び hATTR（すべての遺伝子型を含む）アミロイドーシス患者で類似していた。

- wtATTR アミロイドーシスと hATTR アミロイドーシスの比較：
  - Month 30 の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（中央値）は、wtATTR アミロイドーシス患者と hATTR アミロイドーシス患者で同程度であった（図 19）。

図 19　Month 30 の ATTR アミロイドーシス病型別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）

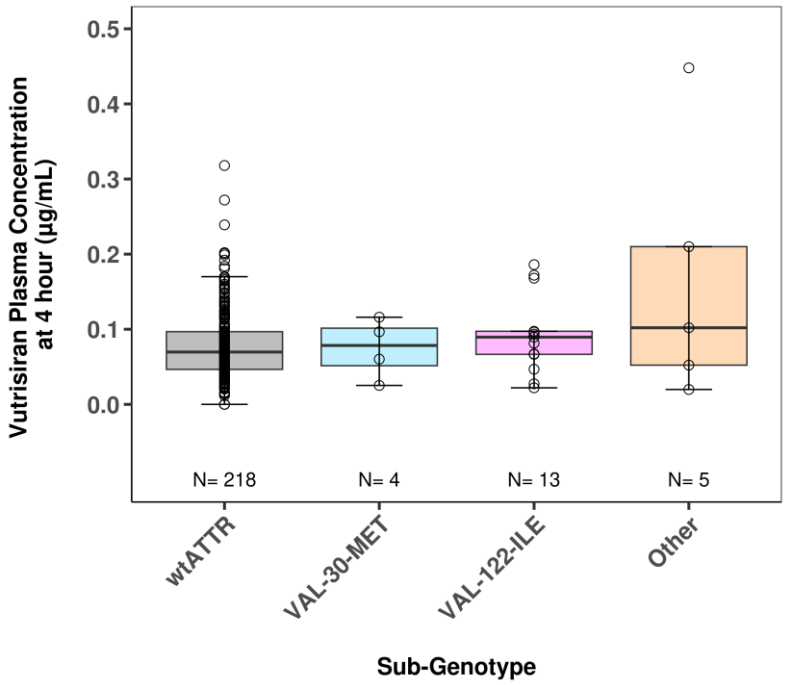


Abbreviations:　hATTR amyloidosis=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; PK=pharmacokinetics; wtATTR amyloidosis=wild-type transthyretin-mediated amyloidosis.

Sources:　2.7.2 PKPD Figure 11.9

- *TTR* 遺伝子型：
  - Month 30 の C_{4h}（中央値）は *TTR* 遺伝子型間で同程度であり、C_{4h} の範囲は大きく重なっていた（図 20）。

図 20 Month 30 の *TTR* 遺伝子型別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviations: PK=pharmacokinetics; TTR=transthyretin; wtATTR amyloidosis=wild-type transthyretin-mediated amyloidosis.

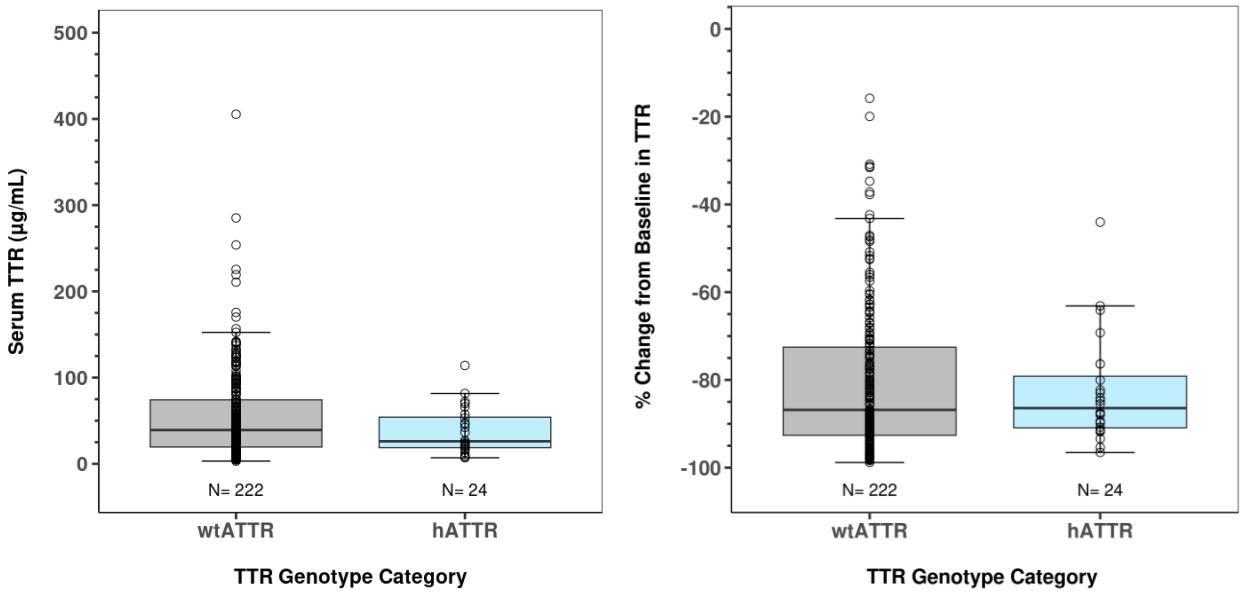
Sources: 2.7.2 PKPD Figure 11.11

3.3.5.2 薬力学に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの PD は *TTR* 遺伝子型サブグループ間で類似していた。

- wtATTR アミロイドーシスと hATTR アミロイドーシスの比較：
  - ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は、hATTR アミロイドーシス患者（214.5 µg/mL）よりも wtATTR アミロイドーシス患者（275.3 µg/mL）で高かった（2.7.2 PKPD Figure 12.13 及び Table 6.5）。
  - hATTR 患者で TTR 濃度が低いことは、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 試験の結果と一致しており（4.1 項）、遺伝子型間の TTR 濃度の差は公表論文の結果と一致している。[Hood 2022; Itzhaki Ben Zadok 2023]
  - ベースラインの差にもかかわらず、Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（中央値）は、心筋症を伴う wtATTR アミロイドーシス患者及び hATTR アミロイドーシス患者で同程度であった（図 21）。

図 21　Month 30 の ATTR アミロイドーシス病型別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）

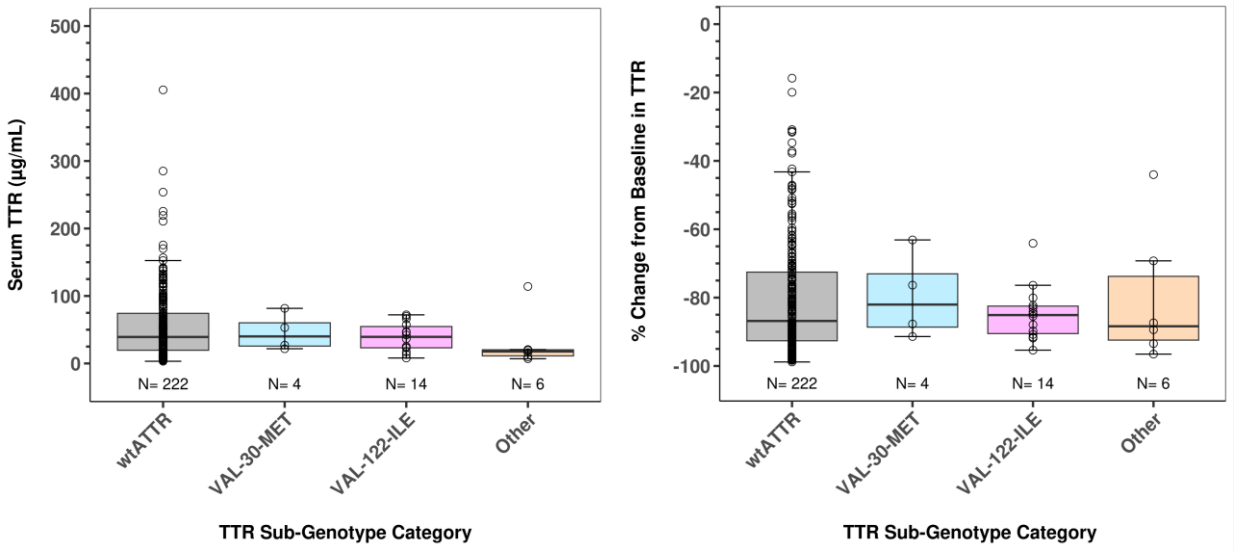


Abbreviations:　hATTR amyloidosis=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin; wtATTR amyloidosis=wild-type transthyretin-mediated amyloidosis.

Source:　2.7.2 PKPD Figure 12.14 and Figure 12.15

- *TTR* 遺伝子型：
  - ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は、すべての hATTR アミロイドーシス遺伝子型及び wtATTR アミロイドーシス患者で同程度であった（2.7.2 PKPD Figure 12.16）。
  - Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（中央値）は、すべての *TTR* 遺伝子型間で同程度であった（図 22）。

図 22 Month 30 の *TTR* 遺伝子型別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations: PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin; wtATTR amyloidosis=wild-type transthyretin-mediated amyloidosis.

Source: 2.7.2 PKPD Figure 12.17 and Figure 12.18

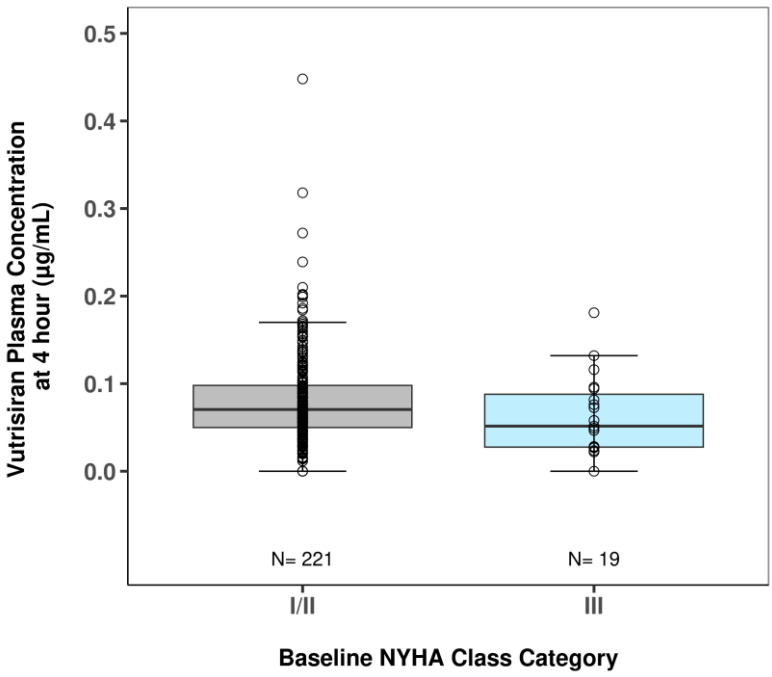
3.3.6 ベースライン時の NYHA 心機能分類クラス

3.3.6.1 薬物動態に及ぼす影響

ベースライン時のニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラスは、ブトリシランの血漿中 PK に有意な影響を及ぼさなかった。

- NYHA 心機能分類クラス I/II 及び III の被験者における Month 30 の C_{4h}（中央値）は同程度であった（図 23）。

図 23 Month 30 のベースライン時の NYHA 心機能分類クラス別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviations: NYHA=New York Heart Association; PK=pharmacokinetics.

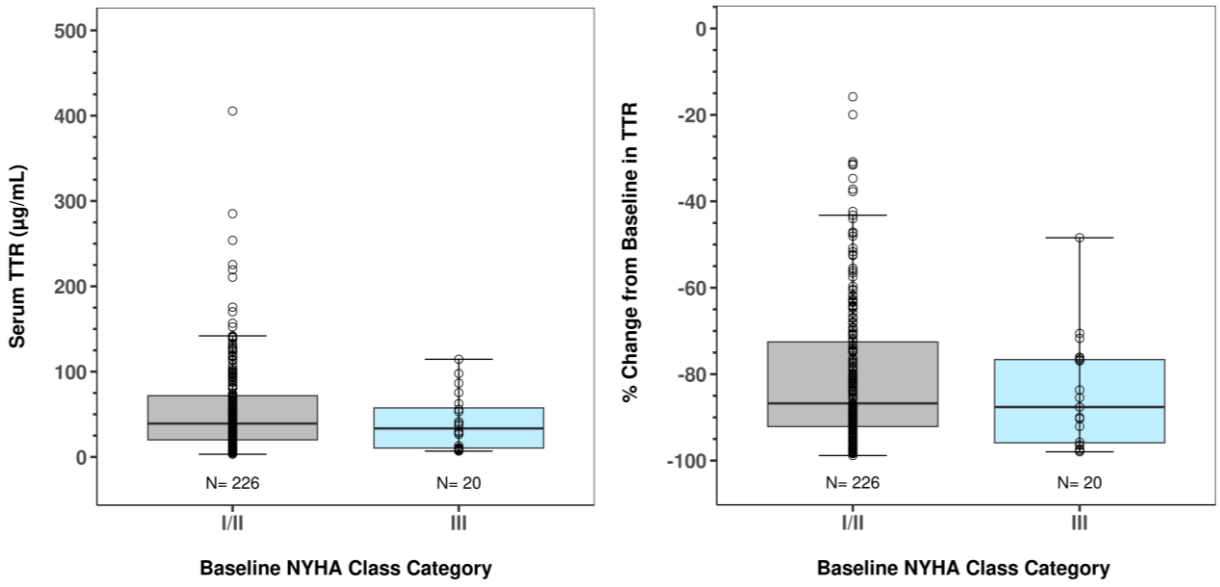
Sources: 2.7.2 PKPD Figure 11.13

3.3.6.2 薬力学に及ぼす影響

全体として、ベースライン時の NYHA 心機能分類クラス全体でブトリシランの PD は類似していた。

- ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は NYHA 心機能分類クラス I/II 及び III の被験者で同程度であった（2.7.2 PKPD Figure 12.19）。
- Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの低下率（中央値）は、NYHA 心機能分類クラス I/II 及び III の被験者で同程度であった（図 24）。

図 24　Month 30 のベースラインの NYHA 心機能分類クラス別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations:　NYHA=New York Heart Association; PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Source:　2.7.2 PKPD Figure 12.20 and Figure 12.21

3.3.7　腎機能障害

腎機能の状態は、ベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR、正常：90 mL/min/1.73m^2 以上、軽度腎機能障害：60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満、中等度腎機能障害：30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満、重度腎機能障害：30 mL/min/1.73m^2 未満）に基づいて評価した。重度の腎機能障害を治験の除外基準に設定していたが、スクリーニング時に中等度の腎機能障害を有し、無作為割り付けされた 1 例がベースライン時には重度の腎機能障害に移行した。重度の腎機能障害を有する患者数が少なかったため、ブトリシランの PK 又は PD に及ぼす重度の腎機能障害の影響について最終的な結論を導き出すことはできない。末期腎疾患の被験者は試験に組み入れられなかった。

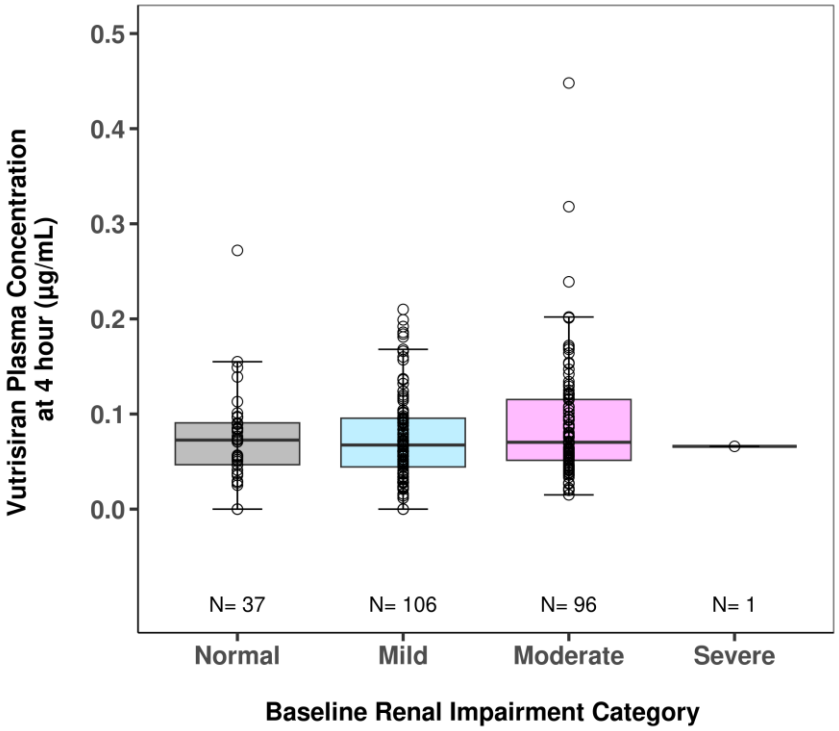
3.3.7.1　薬物動態に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は、腎機能が正常な患者と軽度又は中等度腎機能障害を有する患者で類似していた。

- Month 30 の C_{4h}（中央値）は、腎機能が正常な患者と軽度又は中等度腎機能障害を有する患者で同程度であった（図 25）。
- ベースライン時に重度の腎機能障害を有していた患者は 1 例であり、この患者の C_{4h} は他の 3 群の範囲内であった（図 25）。

上記の結果は、CL_R がブトリシランの主要な消失経路ではないこと（総クリアランスの約 15.4%～25.4%）（4.2 項）から予測された結果であり、腎機能低下が血漿中曝露量に意味のある影響を及ぼすとは考えられない。

図 25 Month 30 の腎機能障害カテゴリー別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviation: PK=pharmacokinetics.

Note: Renal Function categories: normal renal function: eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2; mild renal impairment: eGFR ≥60 to <90 mL/min/1.73 m^2; moderate renal impairment: eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m^2; severe renal impairment: eGFR ≥15 and <30 mL/min/1.73 m^2.

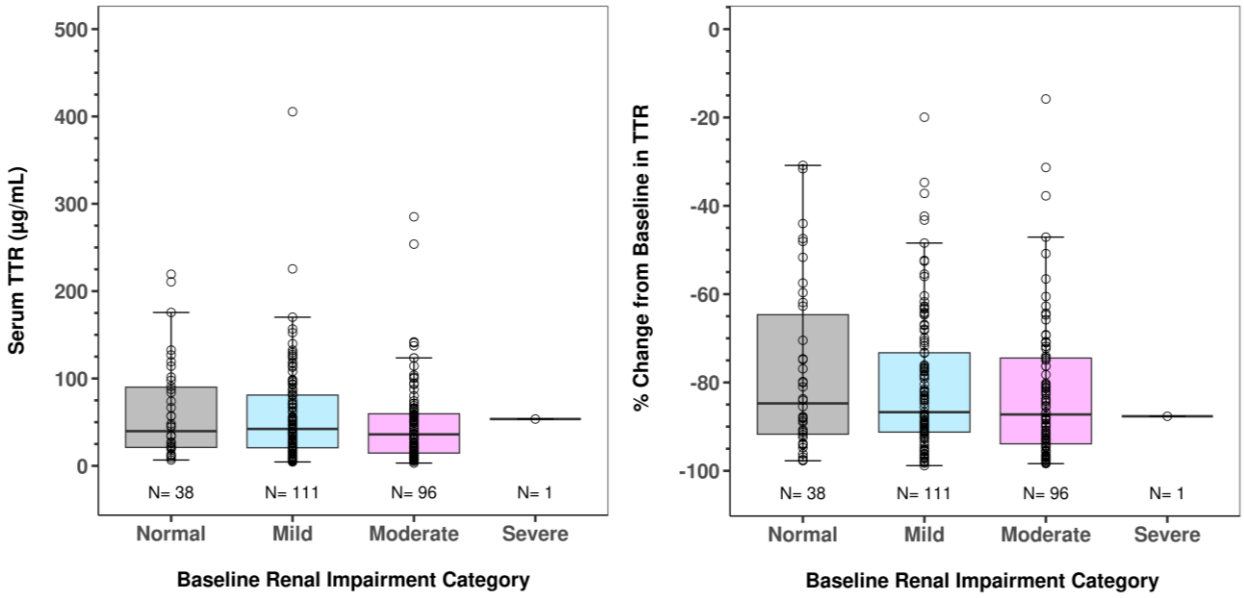
Sources: 2.7.2 PKPD Figure 11.15

3.3.7.2 薬力学に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの PD は、腎機能が正常な患者と軽度又は中等度腎機能障害を有する患者で類似していた。

- ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は腎機能障害カテゴリー間で同程度であった（2.7.2 PKPD Figure 12.22）。
- Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（中央値）は、腎機能が正常な患者と軽度又は中等度腎機能障害を有する患者で同程度であった（図 26）。
- ベースライン時に重度の腎機能障害を有していた患者は 1 例であり、この患者の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（中央値）は他の 3 群の範囲内であった（図 26）。

図 26 Month 30 の腎機能障害カテゴリー別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations: PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Source: 2.7.2 PKPD Figure 12.23 and Figure 12.24

3.3.8 肝機能障害

ブトリシランは、ASGPR を介した肝取込みによって選択的に肝臓に分布するように設計されている。臨床及び非臨床試験では、肝機能障害が肝細胞への GalNAc-siRNA コンジュゲートの取り込みに有意に影響するほど ASGPR の発現に影響しないことが示されている[Shi 2013; Willoughby 2018]。GalNAc-siRNA コンジュゲートは CYP 酵素の基質とはならないため、肝機能障害によって CYP 酵素の活性が影響を受けても、ブトリシランの代謝に影響はないと考えられる（3.1.1 項）。

HELIOS-A 試験では、ブトリシランの PK 及び PD は、肝機能が正常な患者と軽度肝機能障害を有する患者で類似していた[An 2023; Jing 2023]。また、ギボシランナトリウム（以下、ギボシラン）（ギブラーリ®US 添付文書、2023 年 9 月）、lumasiran sodium（OXLUMO®US 添付文書、2023 年 7 月）及びブトリシランと類似した他の既承認の GalNAc-siRNA コンジュゲートの PK 及び PD は、肝機能が正常な患者と軽度肝機能障害を有する患者で類似していた。同様に、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では、インクリシランナトリウム（以下、インクリシラン）の用量調節は不要であった[An 2023; Jing 2023]。したがって、肝硬変や慢性肝炎など、一般的に薬剤の PK に影響を及ぼし得る肝疾患によって、ASGPR を介した薬剤の肝取り込みが減少することはなく、ブトリシランの PK 及び PD に影響はないと考えられる。ブトリシランの PK 及び PD は、軽度又は中等度肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者で類似していると考えられる。

肝機能障害の影響を評価するために、HELIOS-B 試験において軽度肝機能障害を有する患者（ビリルビン≤基準値上限［ULN］かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］>ULN、又は ULN<ビリルビン≤1.5 × ULN、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group［NCI-ODWG］分類[Patel 2004]）及び中等度肝機能障害を有する患者（ビリルビン>1.5～3×ULN、NCI-

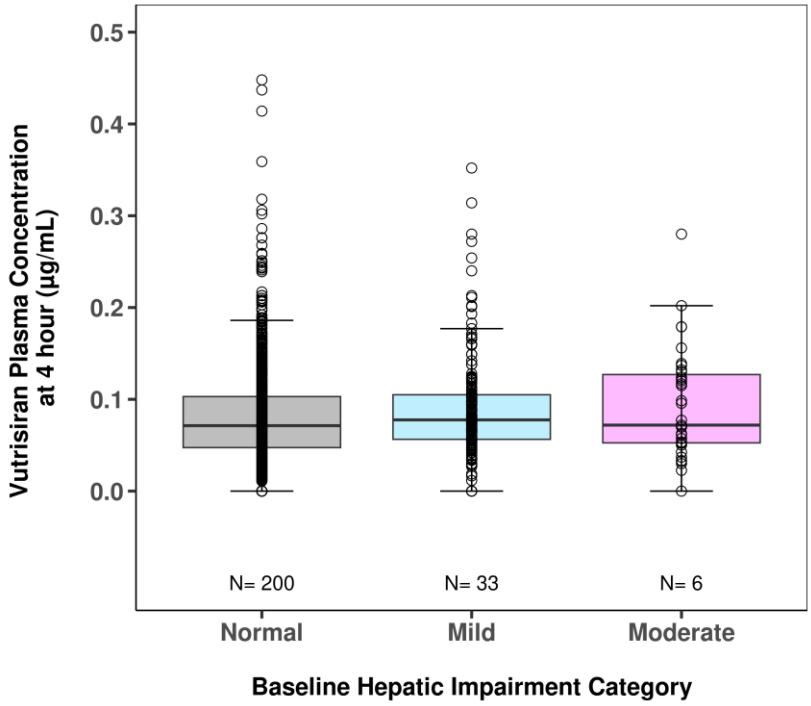
ODWG 分類）と肝機能が正常な患者（ビリルビン≤ULN かつ AST≤ULN）でブトリシランの PK 及び PD を比較した。ベースライン時に重度の肝機能障害を有する患者は試験に組み入れられなかった。

3.3.8.1 薬物動態に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの血漿中 PK は、肝機能が正常な患者と軽度又は中等度肝機能障害を有する患者で類似していた。

- Month 30 の C_{4h} は、肝機能が正常な患者と軽度又は中等度肝機能障害を有する患者で同程度であった（図 27）。

図 27 Month 30 の肝機能障害の重症度別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviation: PK=pharmacokinetics.

Sources: 2.7.2 PKPD Figure 11.17

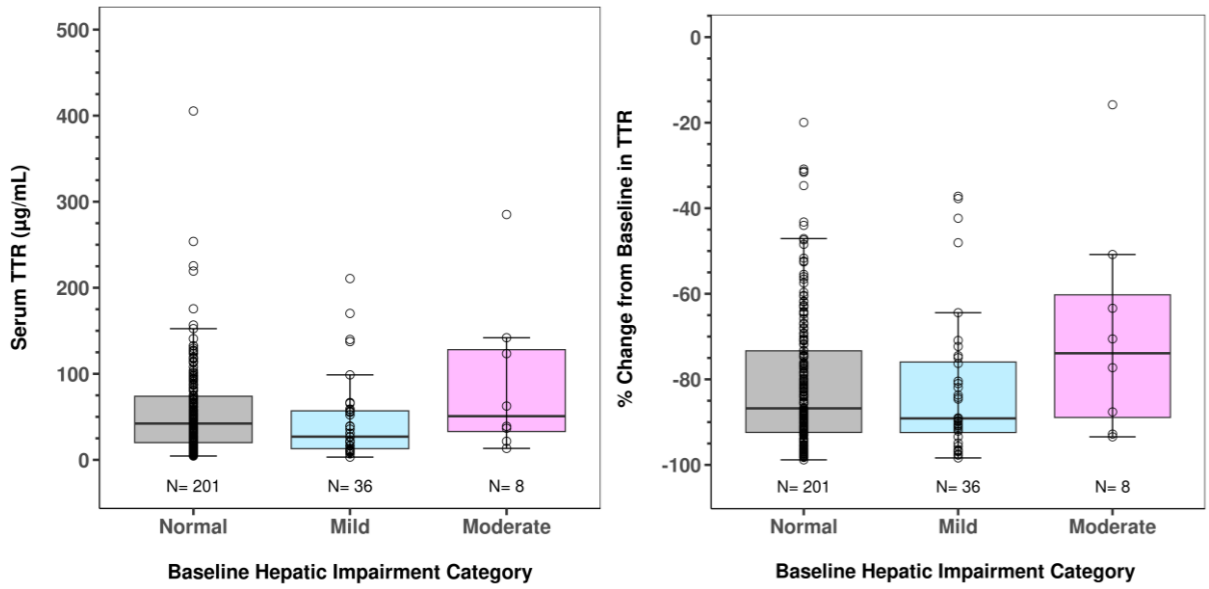
3.3.8.2 薬力学に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの PD は、肝機能が正常な患者と軽度又は中等度肝機能障害を有する患者で類似していた。

- ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は、肝機能が正常な患者と軽度又は中等度肝機能障害を有する患者で同程度であった（2.7.2 PKPD Figure 12.25）。
- 血清中 TTR 濃度及びベースライン値からの変化率（中央値）は、肝機能が正常な患者と軽度肝機能障害を有する患者で同程度であった（図 28）。

- Month 30 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率は、中等度肝機能障害を有する患者（73.9%）で、軽度肝機能障害を有する患者（89.1%）及び肝機能が正常な患者（86.8%）に比べて低かった（2.7.2 PKPD Table 6.9）。
  - しかしながら、この差は中等度肝機能障害を有する患者被験者の例数が少ない（8 例）ことに起因する可能性があり、低下率は肝機能が正常な患者及び軽度肝機能障害を有する患者と重なっていた。

図 28　Month 30 の肝機能障害の重症度別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations: PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Source: 2.7.2 PKPD Figure 12.26 and Figure 12.27

3.4 外因性要因の評価

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

ブトリシランはエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼにより代謝される。ブトリシランは 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 DDI を引き起こさず、CYP 酵素及びトランスポーターの阻害剤及び誘導剤による影響を受けないと考えられる[An 2023; Jing 2023]。

DDI を評価する正式な臨床試験は実施していない。

3.4.3 タファミジスの基礎療法

タファミジスを含む TTR 四量体安定化剤は、ホモ四量体 TTR タンパクを安定化させ、アミロイド形成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™US 添付文書、2023 年 10 月）。タファミジスは 2019 年に US で承認され、ATTR アミロイドーシスの心筋症の治療薬として複数の地域で使用されている[Maurer 2018]。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では、組み入れ後のタファミジスの使用継続は許容されたが、その他の未承認の TTR 四量体安定化剤の使用は組み入れ時及び試験期間を通じて禁止された。

全体集団では、259 例（39.6%）が組み入れ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部分集団）が、395 例（60.4%）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（ブトリシラン単剤投与部分集団）（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.3.1）。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の 44 例（22.4%）及びプラセボ群の 41 例（20.6%）が DB 期間中にタファミジスの投与を開始した。

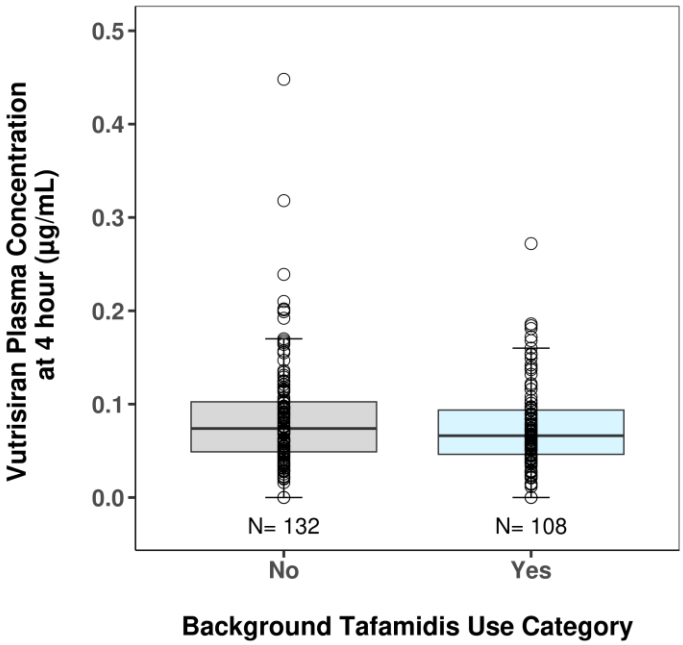
- 治験薬投与開始からタファミジス投与開始までの期間（中央値）は、ブトリシラン群では 17.7 ヵ月（範囲：6.4～39.1 ヵ月）、プラセボ群では 17.0 ヵ月（範囲：1.5～33.8 ヵ月）であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.6.4.3）。

3.4.3.1 薬物動態に及ぼす影響

タファミジスなどの TTR 四量体安定化剤とブトリシランとの間に薬物動態学的相互作用の可能性はない。タファミジスの約 59%が未変化体として糞便中に排泄され、22%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される（ビンマック®/VYNDAMAX™US 添付文書、2023 年 10 月）。タファミジスとブトリシランの代謝又は排泄経路に重複はないことから、タファミジスとの薬物相互作用によるブトリシランの PK への影響はないと予想される。

- ベースライン時にタファミジス投与を受けていた被験者と受けていなかった被験者における Month 30 の C_{4h} は同程度であった（図 29）。
- タファミジス投与を受けている被験者では、C_{4h} は来院間で一定であった。タファミジス基礎療法の有無別の各来院時の C_{4h} の比較については、2.7.2 PKPD Figure 11.20 を参照のこと。

図 29 Month 30 のタファミジスの基礎療法の有無別の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviation: PK=pharmacokinetic.

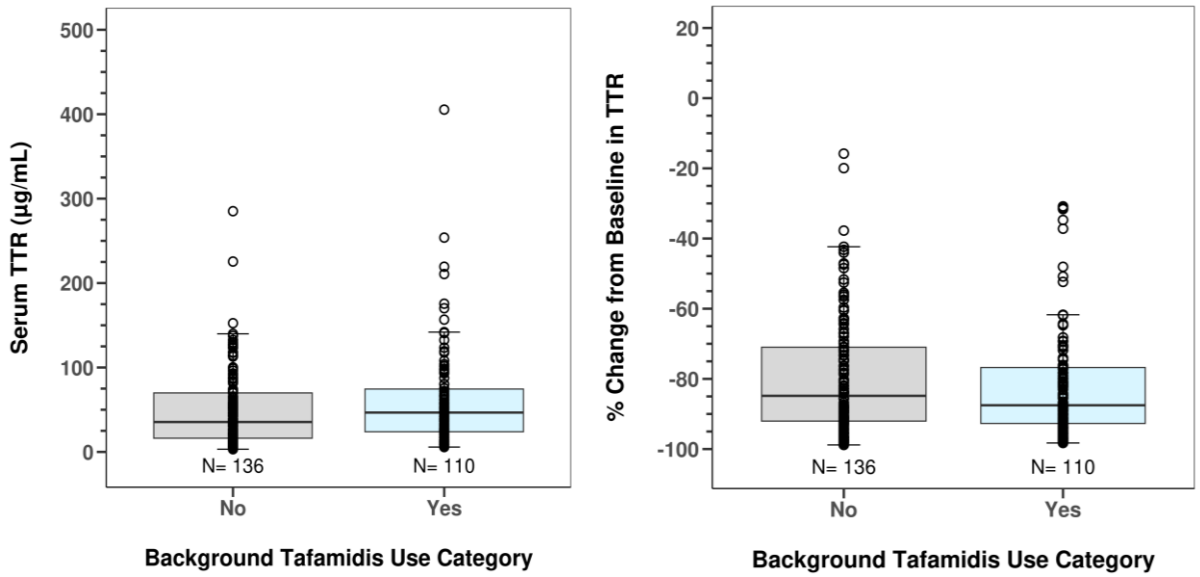
Source: 2.7.2 PKPD Figure 11.19

3.4.3.2 薬力学に及ぼす影響

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。

- 予想されたように、TTR 四量体安定化剤の作用により、ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、タファミジスの投与を受けていた被験者（326.2 µg/mL）で受けていなかった被験者（237.4 µg/mL）よりも高かった（2.7.2 PKPD Table 6.10、Figure 12.28）[Falk 2021]。
- Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（中央値）は、タファミジス基礎療法の有無にかかわらず同程度であった（図 30）。

図 30 Month 30 のタファミジスの基礎療法の有無別の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団）



Abbreviations: PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Source: 2.7.2 PKPD Figure 12.29 and Figure 12.30

本臨床薬理の概要に示す Month 30 の解析に加えて、タファミジス基礎療法に関する全来院時の PK の解析を 2.7.2 PKPD Table 9.10 及び Figure 11.20 に示す。また、タファミジスの投与を受けていた被験者における治験期間中の個々の血清中 TTR 濃度推移及び治験期間中の血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均変化率の推移を 2.7.2 PKPD Table 7.10 に示す。全体として、これらの解析から、ブトリシランの PK 又は PD に対するタファミジス基礎療法の影響はないことが示された。

3.5 用量設定の根拠

APOLLO 試験では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者にパチシラン 0.3 mg/kg を q3w 投与したとき、18 ヵ月目における血清中 TTR 濃度の平均低下率は 77.8%、個々の血清中 TTR 濃度の最大低下率は 87.8%であった。この結果に伴い、事前に規定した心臓病変のエビデンスがあるポリニューロパチーを有する ATTR アミロイドーシス患者において、ポリニューロパチーの疾患症状が有意に改善したほか、探索的な心臓評価項目に有益な影響を及ぼし、安全性プロファイルは許容可能であった[Solomon 2019]。これらの結果に基づき、その後の TTR 臨床開発プログラムでは、APOLLO 試験で認められた TTR 低下を臨床アウトカムの改善を達成するための目標値として用いた。

001 試験では、ブトリシラン 25 mg を単回皮下投与したときの、最大血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 85.3%であり、これは投与 90 日後まで持続し、その後緩やかに回復した（1.3.1 項及び 4.2 項）。PK/PD モデルから、ブトリシラン 25 mg q3M 投与によって投与間（3 ヵ月間）で血清中 TTR 濃度の低下が持続すると予測された。また、この血清中 TTR 濃度の低下率は、APOLLO 試験でのパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与で観測された血清中 TTR 濃度低下プロファイ

ルと類似していることが示された。したがって、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験では、APOLLO 試験と同等の血清中 TTR 濃度低下をもたらすブトリシラン 25 mg q3M の投与レジメンを評価した。

HELIOS-A 試験では、Month 18 の定常状態でのピーク時の血清中 TTR 濃度低下率、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率及び時間平均血清中 TTR 濃度低下率（中央値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であった。この血清中 TTR 濃度低下により、ポリニューロパチー及び心臓病変を有する ATTR アミロイドーシス患者における心臓評価項目の改善傾向が示され、選択した用量の適切性及び妥当性が裏付けられた[Garcia-Pavia 2024]。したがって、HELIOS-A 試験及び PK/PD モデルの結果から、HELIOS-B 試験でブトリシラン 25 mg q3M の投与レジメンを選択した。この投与レジメンは HELIOS-B 試験の結果によりさらに裏付けられた。同試験では、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者にブトリシラン 25 mg q3M 投与したときの血清中 TTR 濃度低下プロファイルは、HELIOS-A 試験で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プロファイルと類似していた（2.1.4.1 項）。

3.5.1 HELIOS-B 試験における既承認のブトリシラン投与レジメンによる持続的な血清中 TTR 濃度低下の確認

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（HELIOS-B 試験 CSR 1 Table 14.2.5.3.1）。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血清中 TTR 濃度低下は、プラセボと比較して統計学的に有意な全死因死亡及び再発性心血管系（CV）関連イベント（CV 関連入院及び心不全による緊急受診）の減少と関連していた（HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1 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、並びに心不全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（HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1.2 項）。さらに、運動耐用能及び QoL の指標を含む複数の副次及び探索的評価項目についても、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（HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1.2 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 TTR が減少し、心筋症の転帰、疾患症状及び QoL が改善することが示された。

また、性別、人種、年齢、体重、遺伝子型、NYHA 心機能分類クラス、軽度又は中等度の腎機能障害、肝機能障害などの内因性要因及び外因性要因（タファミジス使用）は、ブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼさなかったことから、推奨投与レジメンである 25 mg の q3M 投与は心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループに対して適切であることが示された（3.3 項）。これらの各サブグループで PK 及び PD が類似していたことを考慮すると、用量調節は不要である。

要約すると、001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の結果は、すべてのサブグループにおけるブトリシランの推奨投与レジメンとして 25 mg q3M 投与を支持している。心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に対して、この投与レジメンによって臨床的ベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが得られ、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。

3.6 免疫原性の要約

3.6.1 免疫原性のリスク評価

ブトリシラン原薬は、二本鎖 siRNA と GalNAc 含有リガンドがホスホジエステル結合によって結合した構造をとっている（1.2.1 項）。免疫原性に影響を及ぼす製剤特有の要因及び患者特有の要因について、それぞれ 3.6.1.1 項及び 3.6.1.2 項に示す。ブトリシランの分子の大きさと、皮下投与後の血漿中循環が一過性で短時間（24～48 時間）であることを考慮すると、ブトリシランの免疫原性リスクは低いと考えられるが、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。

3.6.1.1 免疫原性に関連する製剤特有の要因

ブトリシラン原薬は、三つの GalNAc 残基を含むリガンドと共有結合した合成二本鎖 siRNA である（1.2.1 項）。分子量は 16345 で、通常の低分子薬と比較して大きいものの、モノクローナル抗体などのタンパク質治療薬と比較してかなり小さい。ブトリシラン原薬を構成する個々のヌクレオチドはすべて 2’-F 又は 2’-OMe 修飾されている。これらの化学修飾されたリボヌクレオチドは、免疫刺激を効果的に低減することが報告されている[Judge 2008; Judge 2006]。また、血漿中半減期（$t_{½}$）が数日から数週間である多くのタンパク質治療薬とは異なり、ブトリシランのヒトでの血漿中 $t_{½}$は短く（4～7.5 時間）、全身曝露の程度は低分子薬と同程度である。さらに、GalNAc はガラクトースのアミノ糖誘導体であり、N-及び O-グリカン構造（細胞外マトリックス及び粘膜分泌物中のグリコサミノグリカンなど）の構成成分として、ヒト体内で広範に分布する。したがって、一般的に、GalNAc 単独で免疫応答は誘導されないと考えられる。ADA が患者の 2.0%～2.6%で報告されたインクリシラン[Raal 2020; Ray 2020]及び治療下で発現した ADA が認められなかったギボシランを含め、すべての GalNAc-siRNA コンジュゲートに対して数千人の患者で試験が行われており、免疫原性の発現割合は極めて低いことが確認されている[Balwani 2020]。また、これらすべての開発プログラムを通して、ADA 陽性患者で PK 及び PD に対する影響は認められていない。

3.6.1.2 免疫原性に関連する患者特有の要因

ブトリシランの投与対象集団（ATTR アミロイドーシス患者）で、ブトリシランに対する免疫応答を引き起こす可能性が増大することはないと考えられる。

3.6.1.3 免疫原性に関連する治験デザインの要因

申請者のメディカルモニター、部門横断的な治験チーム及び医薬品開発受託機関のメディカルモニターが、ブトリシランのすべての臨床試験で被験者の安全性を慎重にモニタリングした。また、被験者の安全性及び健康を確保するために、各試験で独立したデータ審査委員会又は安全性審査委

員会（独立した委員を 1 名以上含む）を設置し、治験中の安全性（ADA を含む）、忍容性及び利用可能な PD データを継続的にレビューした。

3.6.2 段階的方法及び免疫原性の生物学的分析法

ブトリシラン開発プログラムの全 3 試験において、ブトリシラン特異的な ADA を評価した。ヒト血清中の抗ブトリシラン免疫グロブリン G／免疫グロブリン M 抗体を検出するために、独自の酵素結合免疫吸着測定法を構築し、バリデーションを行った（1.3.4.1 項）。バリデーション試験の結果、本分析法は良好な精度（変動係数 25%以下）、感度（90.6 ng/mL）、特異性（未添加ロットの 95%［19/20］で、平均 A_{450nm} がプレート特異的カットポイント未満）を示した。最小希釈倍率（MRD）は 50 倍であった。

本分析法では、リン酸化ブトリシラン原薬（siRNA がホスホジエステルリンカーによって GalNAc 部分と結合）をプレートに直接コーティングしたため、GalNAc 部分及びリンカーを含む原薬全体に対する抗体を検出することが可能であった。臨床試験で用いた免疫原性試験の方法を、以下の規制ガイダンスに従って確立した。

- US FDA Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for ADA Detection (January 2019)
- EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev.1, 18 May 2017)

臨床開発プログラムでは、最初にスクリーニング分析を実施して血清検体中の ADA の有無を評価し、スクリーニング分析で ADA 陽性であった検体を対象に確認分析を実施した。確認分析で ADA 陽性であった検体を対象に抗体価を測定した。臨床試験で報告されたすべての分析は、ADA 分析法の判定基準を満たした。ADA 評価の結果及び分析能については、各 CSR の生物学的分析報告書を参照のこと（表 2）。

ADA によってブトリシランの機能活性が抑制されると、血清中 TTR 濃度（臨床試験でのブトリシランの頑健な PD バイオマーカー）の低下の程度が小さくなるため、機能活性の抑制を容易かつ確実に検出できる。したがって、ブトリシランに対する ADA の中和活性分析法を構築しなかった。ADA 陽性患者と ADA 陰性患者との間で血清中 TTR 濃度を比較することによって、中和活性に関する ADA の影響を適切に評価できると考えられた。

3.6.3 臨床デザイン、検体採取方法及びデータの解釈

ブトリシラン開発プログラムのすべての臨床試験には、ブトリシランの免疫原性評価が含まれた。各試験での ADA 評価用検体採取の頻度及び期間は、ADA 反応の動態の評価に適切であった。ADA 反応は、以下の分類及び ADA 発現割合の算出に基づき解釈した。

ADA 陽性／陰性の分類

- スクリーニング分析と確認分析のいずれも陽性であった検体を「ADA 陽性」に分類した。
- スクリーニング分析で陰性であった検体を「ADA 陰性」に分類した。
- スクリーニング分析で陽性であったが確認分析で陰性であった検体を「ADA 陰性」に分類した。

治療下で発現した ADA 陽性（ADA 発現割合）

ADA 発現割合の算出に際して、以下の基準のいずれかに該当した被験者を「治療下で発現した ADA 陽性」とみなした。

- 治療下で誘導された ADA：治験薬投与後に新たに発現した ADA（セロコンバージョン）。すなわち、ベースライン時に陰性であり、治験薬初回投与後のいずれかの時点で陽性が確認された場合。
- 治療下でブーストされた ADA：ベースライン時に陽性であり、治験薬投与後に抗体価がブーストされた ADA。すなわち、治験薬投与後の抗体価がベースラインの 4 倍超に上昇した場合。

ADA 陽性被験者集団（ADA 保有割合）

ブトリシランの PK、PD、有効性及び安全性データに及ぼす ADA の影響を評価するために、投与前の ADA の有無や抗体価にかかわらず、ブトリシラン投与後のいずれかの時点で ADA 陽性となった被験者のデータを解析した。

ADA 抗体価

ADA 陽性が確認された検体の最高希釈倍率の逆数を抗体価とした（MRD 1/50 から開始する 2 倍希釈系列）。

3.6.4 臨床試験での免疫原性データの解析

3.6.4.1 抗薬物抗体及び抗体価

001 試験、HELIOS-A 試験の 18 ヵ月間の投与期及び HELIOS-B 試験の最長 36 ヵ月の DB 期間で、508 例がブトリシランを 1 回以上投与された。508 例中 493 例で、ベースライン及び投与後の ADA データが得られた（表 8）。

- 3 試験全体で、ブトリシラン群の 6/493 例（1.2%）で ADA が新たに発現し、ブトリシランによる治療下で発現した ADA と判断された。ADA 陽性被験者の ADA 抗体価はいずれも低く（50）、これは分析法の最小残存希釈率である。
- ブトリシランを投与された 503 例中 5 例（1.0%）で、ベースライン時に ADA が陽性であった。これら全例の治験期間中の ADA の抗体価は安定又は 2 倍以下の上昇を示した。したがって、ブトリシラン投与によってブーストされた ADA は認められなかった。
  - ベースライン時に ADA 陽性であった被験者のほとんどは最終的に ADA 陰性となった。

ブトリシランの臨床試験の投与期間及び DB 期間を通して、ブトリシランを投与された 6 例（1.2%）に、ブトリシランによる治療下で発現した ADA が認められ、抗体価は低値（50）であった。ADA 陽性は一過性であり、その後の検体採取時点ではほとんどの被験者が陰性となった。ADA は、最も早くて Week 4、最も遅くて Week 48 に発現し、時間的パターンは認められなかった。

表 8　001、HELIOS-A（18 ヵ月間の投与期）及び HELIOS-B 試験（DB 期の Month 30）のブトリシランの ADA 解析結果

（安全性解析対象集団）

Test Samples Statistic	Study 001		HELIOS-A	HELIOS-B		Total	
	Placebo N=20	Vutrisiran N=60	Vutrisiran N=122	Placebo N=328	Vutrisiran N=326	Placebo N=348	Vutrisiran N=508
Number of patients with a baseline testa, n	20	60	122	327	321	347	503
Confirmed ADA positive, n (%)	1 (5.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.2)	3 (0.9)	5 (1.4)	5 (1.0)
Titer (min, max)	100, 100	100, 100	50, 50	50, 100	50, 50	50, 100	50, 100
Number of patients with both a baseline test and at least 1 postbaseline testb, n	20	59	121	322	313	342	493
Treatment-emergent ADAc, n (%)	0	1 (1.7)	4 (3.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	6 (1.2)
Titer (min, max)	-	50, 50	50, 50	50, 50	50, 50	50, 50	50, 50

Abbreviations:　ADA=anti-drug antibody; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; PFS-S=prefilled syringes with passive needle safety system.

[a] Number of patients with nonmissing ADA result at baseline.

[b] Number of patients with both nonmissing ADA results at baseline and ≥1 ADA postbaseline result at any time.

[c] Treatment-emergent ADA met either of the following criteria:　(a) Treatment-induced ADA:　Confirmed positive ADA developed de novo after drug administration in patients without preexisting (baseline) confirmed positive ADA; (b) Treatment-boosted ADA:　Confirmed positive ADA after drug administration with ADA titer >4 x baseline ADA titer in patients with preexisting (baseline) confirmed positive ADA.

Notes:　For HELIOS-A, data from the 18 Month Treatment Period are included; for HELIOS-B, data from the Double-blind Period are included.

Study 001 vutrisiran lot number: [redacted]

HELIOS-A vutrisiran lot numbers:　Vials with syringe: [redacted]; PFS-S: [redacted]

HELIOS-B vutrisiran lot numbers:　PFS-S: [redacted]

Source:　2.7.2 PKPD　Table 1

3.6.4.2 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響

全体として、ADA はブトリシランの PK に影響を及ぼさなかった。001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験では、血漿中ブトリシラン濃度は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（2.1.5 項、4.1 項及び 4.2 項）。

3.6.4.3 抗薬物抗体が薬力学に及ぼす影響

001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験では、血清中 TTR 濃度を指標としたブトリシランの PD に対する ADA の影響は認められなかった。血清中 TTR 濃度低下率は、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（2.1.5 項、4.1 項及び 4.2 項）。

3.6.4.4 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

全体として、001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験では、ADA 陽性被験者で、ブトリシランの安全性プロファイルに対する ADA の影響を示唆する有害事象の発現パターンは認められなかった（2.1.5 項、4.1 項及び 4.2 項）。

3.6.4.5 抗薬物抗体に関する結論

全体として、ブトリシランを投与された被験者において、001、HELIOS-A（18 ヵ月間の投与期）及び HELIOS-B 試験（DB 期）における治療下で発現した ADA の発現割合は低く（1.2%）、治療下でブーストされた ADA は認められなかった。治療下で発現した ADA 抗体価は低く（50）、一過性であり、ほとんどの被験者が最終的に ADA 陰性となった。

全試験を通して、ADA の存在は、ブトリシランの PK、PD、安全性及び有効性プロファイルに影響を及ぼさなかった（2.1.5 項、4.1 項及び 4.2 項）。免疫原性が PK、PD、安全性及び有効性に影響を及ぼすことを示す所見が認められなかったことから、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に対するブトリシランの有効性又は安全性に影響を及ぼす免疫応答が生じる可能性は低いと考えられる。したがって、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リスク軽減策は不要と考えられる。

4. 付録

4.1 付録 A1：ALN-TTRSC02-002（HELIOS-A）試験結果の要約

試験	治験薬の投与量	主要及び副次 評価項目	評価	結果
ALN-TTRSC02-002（HELIOS-A、第 III 相、非盲検、hATTR-PN）	ブトリシラン： 25 mg SC 投与 q3M **（122 例）** パチシラン（対照薬）： 0.3 mg/kg IV 投与 q3w （42 例）	**主要：** APOLLO（ALN-TTR02-004）試験のプラセボ群と比較した Month 9 の mNIS+7 のベースラインからの変化量 **副次：** APOLLO 試験のプラセボ群と比較した以下のパラメータのベースラインからの変化量： · Month 9 及び Month 18 における Norfolk QoL-DN 総スコア · Month 9 及び Month 18 における 10-MWT · Month 18 における mNIS+7	**血漿中 PK 評価：** Day 1 及び 253： 投与前、投与 3、6、24 時間後 Day 85、169、337、421 及び 505： 投与前及び投与 3 時間後 **PD 評価（TTR）：** ベースライン、Week 3、6、12、18、24、30、36、Month 9、Week 48、54、60、66、72、78 及び Month 18[a] **ADA 評価[b]：**	Month 18 で、mNIS+7 のベースラインからの平均変化量は、ブトリシラン群でプラセボ群よりも有意に低かった（APOLLO）（p<0.00001）。 Norfolk QoL-DN により評価した場合、ブトリシラン群ではプラセボ群に比べて QoL の改善が認められた（APOLLO）（p<0.00001）。 他の 4 つの副次評価項目についても、プラセボ群と比較してブトリシラン群で有意に良好な差が認められた（APOLLO）（p<0.00001）。心電図の異常は認められなかった。 ブトリシランは一貫した全身曝露を示し、q3M 投与後に血漿中への蓄積は認められなかった。ブトリシランは 2 時間から 6.5 時間の間に t_{max} に達した。 ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は 203 mg/L であった。ブトリシランによる血清中 TTR 濃度の低下は速やかかつ持続し、血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は Week 3 で 64.2%、Week 6 で 74.2%、Month 3 で 73.6%であった。ブトリシランの q3M での反復投与

試験	治験薬の投与量	主要及び副次 評価項目	評価	結果
		· Month 18 における mBMI · Month 18 における R-ODS パチシラン群に対する Month 18 までのブトリシラン群の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率	Day 1、Week 3、12、24、36、48、72、及び Month 18	によって更なる血清中 TTR 濃度の低下が認められ、定常状態でのピーク時及びトラフ時の血清中 TTR 濃度低下率並びに時間平均血清中 TTR 濃度低下率（中央値）はそれぞれ Month 9 で 86.5%、84.8%及び 83.6%、Month 18 で 91.6%、86.2%及び 86.9%であった。 治療下で発現した ADA は 3.3%（4/121 例）であり、抗体価は低く一過性であった。ADA は、PK、PD、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

略語：10-MWT = 10 メートル歩行テスト、ADA = 抗薬物抗体、ECG = 心電図、h = 時間、hATTR = 遺伝性トランスサイレチン型（アミロイドーシス）、IV = 静脈内、mBMI = 修正ボディマス指数、mNIS+7 = Modified Neuropathy Impairment Score+7、Norfolk QoL-DN = Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy 質問票、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、PN = ポリニューロパチー、q3M = 3 ヵ月に 1 回、q3w = 3 週に 1 回、R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale、SC = 皮下、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、TTR = トランスサイレチン

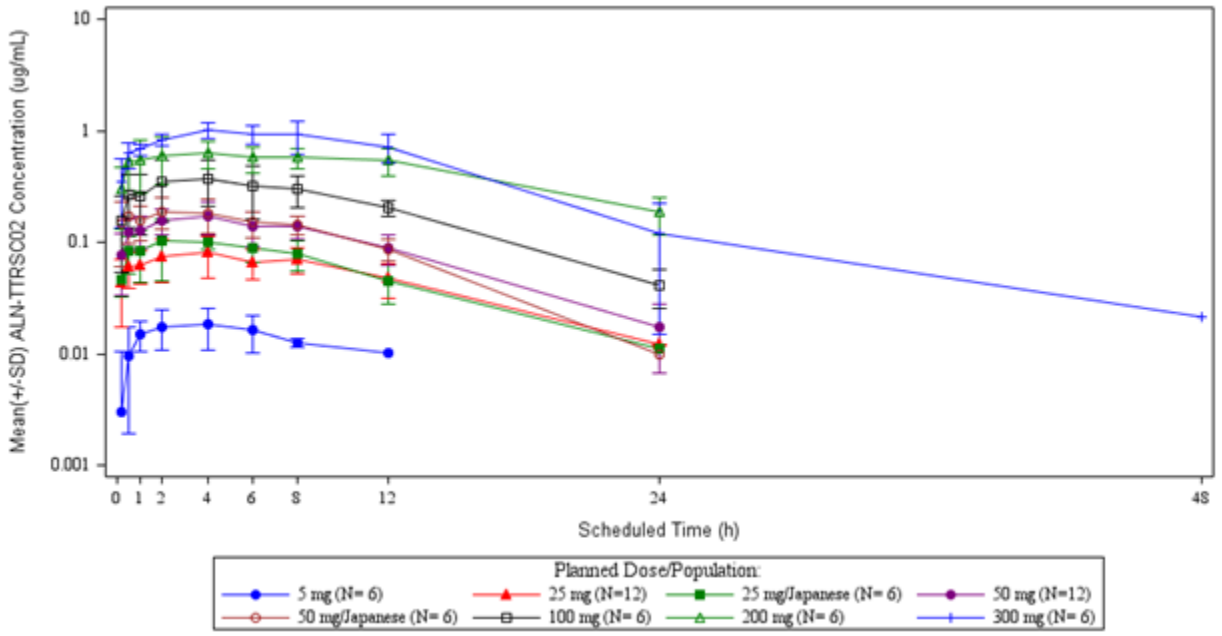
[a] 治験実施計画書の改訂により第 18, 30, 54 及び 66 週の来院を削除したため、これらの来院時データは減少した。

[b] ADA 検体は投与前に採取した。

4.2 付録 A2：001 試験の結果の要約

治験実施計画書番号：**ALN-TTRSC02-001**	
治験の標題	健康被験者を対象に ALN-TTRSC02 を皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験
治験デザイン	第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照
健康被験者／患者（年齢：平均［SD］）	健康被験者 80 例（ブトリシラン群 60 例、プラセボ群 20 例）（年齢：29.6［6.73］歳）
ブトリシランの平均血漿中及び尿中 PK パラメータ	

図 31 用量別の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル
（平均値 ± SD、片対数グラフ）（001 試験：PK 解析対象集団）



Abbreviations: PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.

Note: Below limit of quantitation (BLQ) values before the first measurable concentration were set to zero and BLQs between measurable concentrations or after the last measurable concentration were set to missing

表 9　ブトリシラン単回投与時の血漿中及び尿中 PK パラメータ（001 試験：PK 解析対象集団）

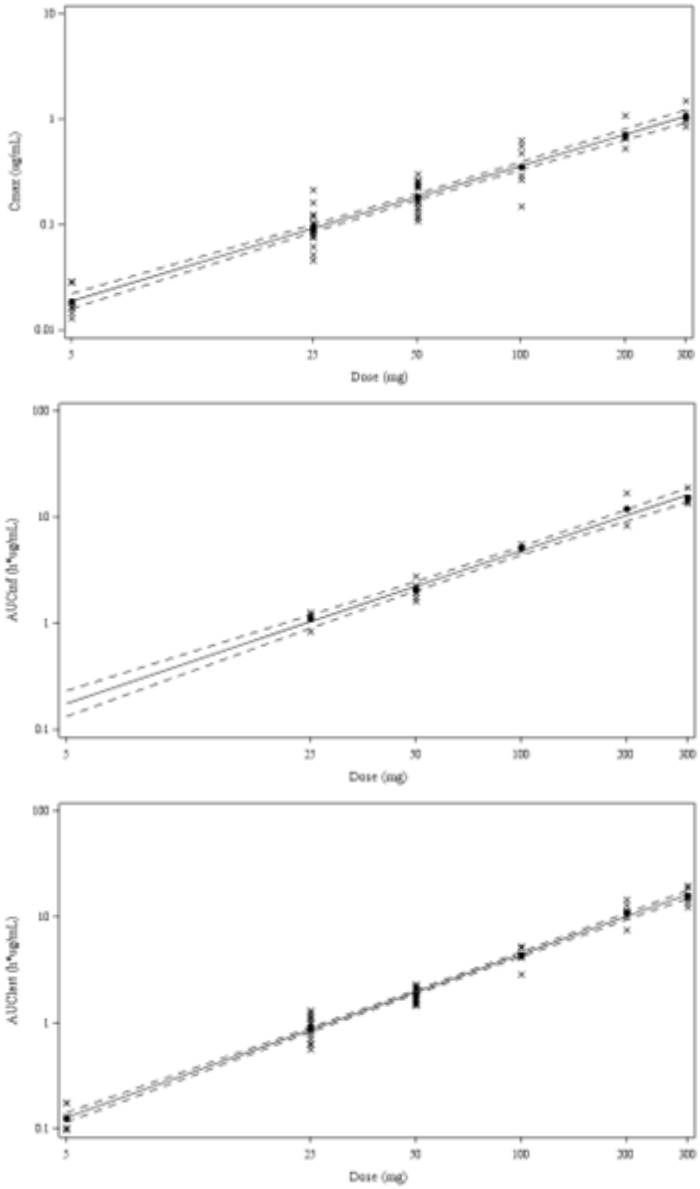
PK Parameter (Unit)	Statistic	Vutrisiran							
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent	
		5 mg (N=6)	25 mg (N=12)	50 mg (N=12)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)
Plasma									
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	0.0196 (0.00713)	0.0875 (0.0312)	0.178 (0.0517)	0.396 (0.188)	0.727 (0.190)	1.09 (0.218)	0.120 (0.0488)	0.218 (0.0690)
t_{max} (h)	Median (min, max)	4.00 (2.00, 8.00)	4.01 (0.17, 12.0)	4.00 (0.50, 12.0)	5.00 (2.00, 12.0)	4.03 (2.00, 12.0)	5.00 (2.00, 8.17)	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (0.50, 4.02)
$t_{½}$ (h)	Mean (SD)	NC (NC)	5.23 (NC)	4.15 (1.05)	6.04 (NC)	7.53 (NC)	5.53 (1.77)	4.30 (NC)	4.61 (NC)
AUC_{last} (h*μg/mL)	Mean (SD)	0.131 (0.0379)	0.854 (0.217)	1.85 (0.296)	4.48 (0.937)	11.3 (2.38)	15.9 (2.87)	1.04 (0.148)	1.86 (0.247)
AUC_{inf} (h*μg/mL)	Mean (SD)	NC (NC)	1.02 (NC)	2.18 (0.385)	5.20 (NC)	12.7 (NC)	15.5 (2.48)	1.20 (NC)	1.61 (NC)
CL/F (L/h)	Mean (SD)	NC (NC)	25.4 (NC)	23.5 (3.93)	19.3 (NC)	17.8 (NC)	19.8 (2.86)	20.9 (NC)	31.0 (NC)
Urine									
Fe_{0-24} (%)	Mean (SD)	15.4 (3.34)	19.4 (6.15)	20.1 (4.83)	23.2 (4.30)	25.0 (9.92)	25.4 (5.43)	20.3 (6.23)	22.4 (11.1)
CL_R (L/h)	Mean (SD)	NC (NC)	5.34 (NC)	5.24 (1.81)	5.74 (1.13)	4.45 (1.78)	5.01 (0.62)	4.51 (NC)	5.41 (NC)

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; CL/F=apparent total body clearance; CL_R=renal clearance; C_{max}=maximum observed concentration occurring at t_{max}; Fe_{0-24}=fraction of unchanged drug eliminated in urine over 24 hours; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{½}$=half-life; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration.

Note: When n was smaller than 3, only n, mean, minimum, maximum statistics were presented.

001 試験：用量比例性

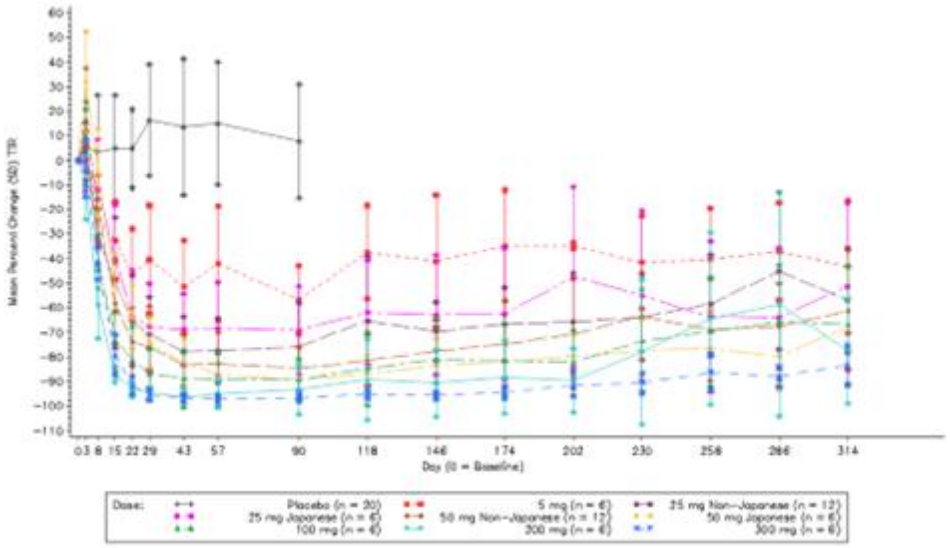
図 32 ブトリシラン投与量に対する C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last}（自然対数変換値）（001 試験）



Abbreviations: AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed concentration occurring at t_{max}; PK=pharmacokinetic.
Notes: Black dot (•) denotes geometric mean of PK parameters. Cross (x) denotes individual PK parameters. The dashed lines represented the 90% confidence intervals around the regression line.

001 試験：薬力学

図 33 用量別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（001 試験）



Abbreviations: SD=standard deviation; TTR=transthyretin.
Note: Baseline is defined as the average of all measurements before the administration of the study drug.

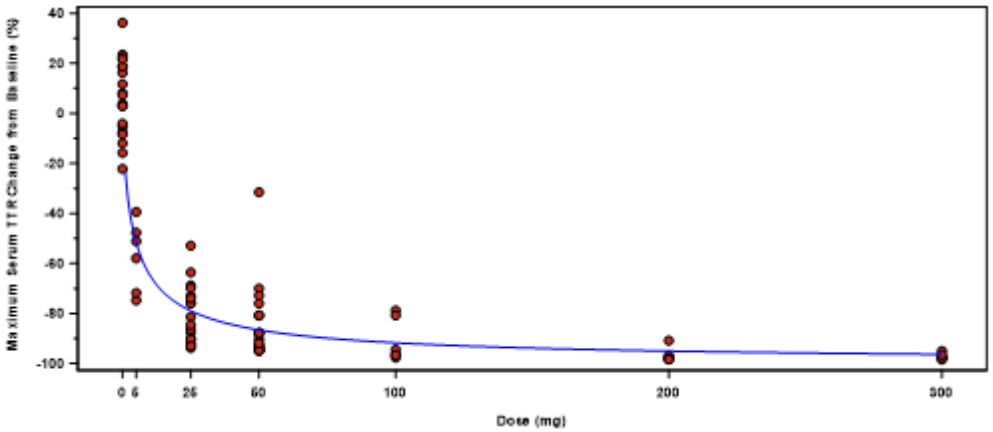
表 10 用量別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大変化率及び Day 90 の変化率（001 試験）

Timepoint Statistic	Placebo (N=20)	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All Vutrisiran (N=60)
		5 mg (N=6)	25 mg (N=12)	50 mg (N=12)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	
Maximum Percent Change										
Mean (SD)	-15.54 (15.23)	-57.09 (13.91)	-82.91 (9.02)	-81.42 (17.77)	-90.74 (8.59)	-96.61 (2.90)	-97.14 (1.24)	-74.93 (15.37)	-89.85 (7.28)	-83.50 (15.73)
Median (min, max)	-14.68 (-41.9, 18.7)	-54.49 (-74.7, -39.4)	-85.33 (-93.7, -68.8)	-87.82 (-94.6, -31.5)	-95.33 (-97.6, -78.8)	-97.79 (-98.3, -90.8)	-97.64 (-98.4, -95.0)	-74.92 (-93.0, -52.9)	-92.89 (-94.9, -76.0)	-90.16 (-98.4, -31.5)
Percent Change from Baseline to Day 90										
Mean (SD)	7.75 (23.15)	-56.71 (13.78)	-75.83 (17.75)	-84.69 (8.56)	-89.11 (8.71)	-93.37 (9.92)	-96.69 (1.34)	-69.09 (17.86)	-89.35 (7.51)	-81.48 (16.59)
Median (min, max)	8.71 (-37.3, 43.9)	-54.0 (-74.7, -39.4)	-81.75 (-91.8, -40.6)	-84.65 (-94.6, -69.6)	-92.17 (-97.1, -76.7)	-97.34 (-97.8, -73.1)	-97.08 (-98.2, -94.9)	-71.44 (-93.0, -38.8)	-92.09 (-94.7, -75.1)	-87.75 (-98.2, -38.8)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.
Note: Baseline is defined as the average of all measurements before the administration of the study drug.

001 試験：用量反応関係

図 34 プラセボ又はブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときのブトリシランの用量と血清中 TTR 濃度の最大変化率との関係（001 試験）



Abbreviations: ED_{50}=dose needed to achieve 50% TTR reduction from baseline; I_{max}=maximum inhibitory response (TTR); γ (gamma)=Hill coefficient; mITT=modified intent-to-treat; RSE=relative standard error; SC=subcutaneous; TTR=transthyretin.
Notes: The blue line is I_{max} dose-response model prediction; red circles are maximum TTR change from baseline; Mean change from baseline is presented for subjects administered placebo.
Mean (% RSE) parameter estimates are I_{max}-100% (2.82%), ED_{50} 4.6 mg (39.9%), gamma 0.78 (28.1%).
Sigmoidal I_{max} model: TTR (% change) = (I_{max}*Doseγ)/(ED_{50}γ+ Doseγ).
The lower-than-expected TTR reduction in the 50 mg dose group was observed in one subject (subject [redacted]) who discontinued from the study prior to Day 90.

001 試験の結論

薬物動態

- 健康被験者にブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときの t_{max}（中央値）は投与 3～5 時間後、$t_{1/2}$ の平均値は 4～7.5 時間であった（表 9）。ブトリシラン濃度は C_{max} 到達後 24～48 時間以内に定量下限まで速やかに低下した（図 31）。見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値は 17.8～31.0 L/h であった。
- ブトリシラン 25 mg を投与された全被験者（18 例）での見かけの分布容積（V_z/F）（中央値）は 181 L（範囲：70.9～190 L）、$t_{1/2}$（中央値）は 5.23 時間（範囲：2.24～6.36 時間）、CL/F（中央値）は 21.4 L/h（範囲：19.8～30.0 L/h）であった。
- 検討した用量範囲（25～300 mg）で、投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率（Fe_{0-24}）は 15.4%～25.4%、ブトリシランの CL_R の平均値は 4.45～5.74 L/h であった（表 9）。
- これらのデータから、腎臓はブトリシランの主要な消失経路ではないことが示された。したがって、腎機能の変化はブトリシランの PK 及び PD に対して影響を及ぼさないと考えられる。
- 日本人被験者と非日本人被験者との間で血漿中及び尿中 PK に差は認められなかった。

用量比例性	· 自然対数変換した PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC_{inf}］）を、自然対数変換したブトリシランの投与量に対してプロットした図を、パワーモデルによるカーブフィッティング及びその 90% CI とともに図 32 に示す。パワーモデルを ln(PK)=α + β*ln(用量)で記述し、比例定数（β）の 90% CI が 1 を含む場合に用量比例性が認められると判断した。 · C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の β の推定値（90% CI）はそれぞれ 0.99（0.92, 1.05）、1.18（1.14, 1.22）及び 1.10（1.01, 1.20）であり（初回申請時 [5.3.3.1-1] 001 試験 CSR1、Table 14.2.4.1）、検討した用量範囲で、C_{max} は用量比例的に上昇し、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は用量比をわずかに上回って増加することが示された。
薬力学	· ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は 275 mg/L であった。血清中 TTR 濃度低下率は 5～100 mg の用量コホートで用量依存的に大きくなり、200 及び 300 mg の高用量コホートでプラトーに達した（図 33）。血清中 TTR 濃度の最大低下率（中央値）は 25 mg コホートと 50 mg コホートでは同程度であったが（それぞれ 85.3%及び 87.8%）、100 mg コホートで大きくなり（95.3%）、200 及び 300 mg の高用量コホートでプラトーに達した（それぞれ 97.8%及び 97.6%）（表 10）。 · ブトリシラン 25 mg 投与後の Week 3 の血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 69.5%であった。90 日の時点で、血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 81.8%であった。 · 血清中 TTR 濃度の低下の持続期間も用量依存的であった。すべての用量コホートで、投与 6 週後までに血清中 TTR 濃度は最低値に到達し、約 90 日間持続した（図 33）。Day 90 より後で、血清中 TTR 濃度はすべての用量コホートで上昇し始めたが、高用量コホートでの上昇は緩徐であった。 · 日本人被験者と非日本人被験者との間で PD の結果に差は認められなかった。
用量反応関係	· ブトリシラン単回皮下投与によって血清中 TTR 濃度は用量依存的に低下した。血清中 TTR 濃度は、高用量ではより速やかかつ大きく低下し、持続性が高く、被験者間変動が小さかった。シグモイド型の最大阻害効果（I_{max}）モデルを用いた用量-反応解析の結果、血清中 TTR 濃度がベースラインから 50%低下するために必要なブトリシラン用量は約 5 mg であることが示された（図 34）。50 mg 以上の用量コホートでは、血清中 TTR 濃度の最大低下率（中央値）はわずかに漸増した（87.8%から 97.8%）（表 10）。

QT 間隔の評価	· ブトリシランによる直接的又は間接的な QT 延長誘発について、生物学的に妥当と考えられる機序は存在しない。QT/QTc 評価試験の代わりに 001 試験で適切に収集した心電図を用いて、ブトリシランの QT 延長の可能性を検討した。ICH E14 ガイダンスに従い、001 試験では、デジタル信号処理と間隔測定が可能な最新の校正済みの装置を用いて、広範な用量（5～300 mg［最高用量は 25 mg の 12 倍］）で心電図モニタリングを行った[An 2023; Jing 2023]。 · 001 試験では、治療用量（25 mg）の 12 倍の用量で QTc 間隔延長は認められなかった。
免疫原性	· ブトリシランの単回皮下投与後の ADA 発現率は低く（1.7%、1/60）、2 例（3.3%）は投与前のベースライン時に ADA 陽性であった（力価 =100）。 · ADA は、ブトリシランの PK、PD 及び安全性に影響を及ぼさなかった。

· 略語：CL_R = 腎クリアランス、C_{max} =最高血漿中濃度

5. 参考文献

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.

Ashwell G, Morell AG. The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1974;41(0):99-128.

Baenziger JU, Fiete D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell. 1980 Nov;22(2 Pt 2):611-20.

Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiro PA, Rees DC, Stolzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2289-301.

Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DW. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol. 2006 Dec;2(12):711-9.

Cummings RD, McEver RP. C-type Lectins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 2 ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. p. 439-57.

Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. Genes Dev. 2001 Jan 15;15(2):188-200.

Falk RH, Haddad M, Walker CR, Dorbala S, Cuddy SAM. Effect of Tafamidis on Serum Transthyretin Levels in Non-Trial Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC CardioOncol. 2021 Oct;3(4):580-6.

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.

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.

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

Hood CJ, Hendren NS, Pedretti R, Roth LR, Saelices L, Grodin JL. Update on Disease-Specific Biomarkers in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Curr Heart Fail Rep. 2022 Oct;19(5):356-63.

Itzhaki Ben Zadok O, Falk RH. Variant and wild type transthyretin amyloidosis: two sides of the same coin or different currencies in different pockets? Eur J Heart Fail. 2023 Apr;25(4):525-7.

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.

Judge A, MacLachlan I. Overcoming the innate immune response to small interfering RNA. Hum Gene Ther. 2008 Feb;19(2):111-24.

Judge AD, Bola G, Lee AC, MacLachlan I. Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing in vivo. Mol Ther. 2006 Mar;13(3):494-505.

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.

Patel H, Egorin MJ, Remick SC, Mulkerin D, Takimoto CHM, Doroshow JH, et al. Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-OOWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): Implications for chemotherapy dosing. J Clin Oncol. 2004;22(14 suppl):6051.

Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020:1-11.

Ramsden D, Wu JT, Zerler B, Iqbal S, Jiang J, Clausen V, et al. In Vitro Drug-Drug Interaction Evaluation of GalNAc Conjugated siRNAs Against CYP450 Enzymes and Transporters. Drug Metab Dispos. 2019 Oct;47(10):1183-94.

Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-19.

Schwartz AL, Rup D, Lodish HF. Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. J Biol Chem. 1980 Oct 10;255(19):9033-6.

Shi B, Abrams M, Sepp-Lorenzino L. Expression of asialoglycoprotein receptor 1 in human hepatocellular carcinoma. J Histochem Cytochem. 2013 Dec;61(12):901-9.

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.

Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, Donoghue M, et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. Nature. 2004 Nov 11;432(7014):173-8.

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.

Vaishnaw AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, Hutabarat R, Sah D, Meyers R, et al. A status report on RNAi therapeutics. Silence. 2010 Jul 8;1(1):14.

Willoughby JLS, Chan A, Sehgal A, Butler JS, Nair JK, Racie T, et al. Evaluation of GalNAc-siRNA Conjugate Activity in Pre-clinical Animal Models with Reduced Asialoglycoprotein Receptor Expression. Mol Ther. 2018 Jan 3;26(1):105-14.

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.....79
1. 補遺の背景及び目的.....80
1.1 規制上の背景.....80
1.2 臨床薬理に関する開発プログラムの概要.....81
1.3 ブトリシランの主な臨床薬理特性.....81
2. 個々の試験結果の要約.....84
2.1 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）.....84
2.1.1 治験デザイン.....84
2.1.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性.....84
2.1.3 薬物動態の結果.....85
2.1.4 薬力学の結果.....88
2.1.4.1 ブトリシラン群の日本人及び非日本人被験者における血清中 TTR 濃度低下.....88
2.1.4.2 血清中ビタミン A 濃度の変化.....91
2.1.5 免疫原性.....91
2.1.5.1 抗薬物抗体の結果.....91
2.1.5.2 薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に対する抗薬物抗体の影響.....93
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....93
3.1 薬物動態の比較.....93
3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄.....93
3.2 全臨床試験を通してのブトリシランの薬力学の比較.....94
3.3 内因性要因.....94
3.3.1 人種：日本人と非日本人の比較.....94
3.3.1.1 薬物動態に及ぼす影響.....94
3.3.1.2 薬学力に及ぼす影響.....95
3.4 外因性要因の評価.....98
3.4.1 タファミジスの基礎療法.....98
3.4.1.1 薬物動態に及ぼす影響.....98
3.4.1.2 薬力学に及ぼす影響.....99
3.5 用量設定の根拠.....102
3.6 臨床試験での免疫原性データの解析.....103
3.6.1 抗薬物抗体及び抗体価.....103
3.6.2 薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に対する抗薬物抗体の影響.....106
3.6.3 抗薬物抗体に関する結論.....106
4. 特別な試験.....106
5. 付録.....106
5.1 付録 A1：ALN-TTRSC02-002（HELIOS-A）試験結果の要約.....107

5.2　付録 A2：001 試験の結果の要約 110
6. 参考文献 116

表

表 1　ブトリシランの臨床薬理特性の要約 81
表 2　日本人及び非日本人被験者における Day 1 及び Month 30 の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団） 86
表 3　血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 90
表 4　DB 期間中の ADA の検査結果の要約（HELIOS-B 試験：安全性解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 92
表 5　試験別の抗ブトリシラン抗体の結果の要約（安全性解析対象集団） 104
表 6　ブトリシラン単回投与時の血漿中及び尿中 PK パラメータ（001 試験：PK 解析対象集団） 111
表 7　用量コホート別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大変化率 及び Day 90 の変化率（001 試験） 113

図

図 1　DB 期間中の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）の平均値（+標準偏差 [SD]）（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団－日本人及び非日本人被験者） 87
図 2　DB 期間中の来院別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ±SEM）（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 89
図 3　Month 30 の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 95
図 4　ベースライン時の血清中 TTR 濃度（HELIOS-B 試験：全体集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 96
図 5　Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 97
図 6　ベースライン時のタファミジス基礎療法の有無別の Month 30 の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 99
図 7　ベースライン時のタファミジス基礎療法の有無別の血清中 TTR 濃度（HELIOS-B 試験：全体集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 100
図 8　ベースライン時のタファミジス基礎療法の有無別の Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者） 101

図 9　001 試験：用量コホート別の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル （平均値±SD、片対数グラフ）（PK 解析対象集団）.....110
図 10　ブトリシラン投与量に対する C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last}（自然対数変換値） （001 試験）.....112
図 11　用量コホート別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（001 試験）.....113
図 12　プラセボ又はブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときのブトリシラン用量と血清中 TTR 濃度の最大変化率との関係（001 試験：修正 intent-to-treat [mITT]集団）.....114

略号一覧

略語	Definition	定義
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and elimination	吸収、分布、代謝及び排泄
ATTR amyloidosis	Transthyretin-mediated amyloidosis	トランスサイレチン型アミロイドーシス
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration	投与時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{4h}	Concentrations at 4 hours postdose	投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均値の比
hATTR amyloidosis	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
mITT	Modified intent-to-treat	修正 intent-to-treat 集団
mNIS+7	Modified Neuropathy Impairment Score +7	修正 Neuropathy Impairment Score+7
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
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
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
q3w	Once every 3 weeks	3 週に 1 回
QTc	Corrected QT (interval)	補正 QT（間隔）
SD	Standard deviation	標準偏差
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
wt	Wild-type	野生型

1.　補遺の背景及び目的

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、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アミロイドーシス（hATTR アミロイドーシス）成人患者の治療薬として承認されている。今回の申請は、成人における野生型トランスサイレチン型アミロイドーシス（wtATTR アミロイドーシス）又は hATTR アミロイドーシスの心筋症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。ブトリシランの臨床開発プログラムにおける試験の詳細については、2.7.2 臨床薬理の概要の 1.1 項を参照のこと。

心筋症を伴うトランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR アミロイドーシス）患者におけるブトリシランの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性の結果は、実施中の第 III 相 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）から得られており、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 試験から補足的な結果が得られている。

本臨床薬理の概要の補遺では、HELIOS-B 試験に組み入れたブトリシラン群の日本人被験者を対象に実施した PK、PD 及び免疫原性解析の結果を示す（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。HELIOS-B 試験に組み入れた 655 例中 25 例が日本人であった。これらの被験者のうち 14 例がブトリシラン群に、11 例がプラセボ群に無作為化された。全体として、ブトリシランの PK、PD 及び免疫原性は日本人被験者と非日本人被験者で類似していた。

ATTR アミロイドーシスの病態生理の背景、臨床開発プログラム、HELIOS-B 試験のデザイン、並びに PK、PD 及び抗薬物抗体（ADA）の評価方法については、2.7.2 臨床薬理の概要を参照のこと。

1.1　規制上の背景

ブトリシランの臨床開発プログラムで以下の相談（適応症別に記載）を実施し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から[redacted]に関する質問を含む助言を得た。

hATTR アミロイドーシス患者におけるポリニューロパチーの治療

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付け医薬品[redacted]相談（オーファン以外）議事録（薬機審長発第[redacted]号）

ATTR アミロイドーシス患者における心筋症の治療

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付け医薬品[redacted]相談（オーファン以外）議事録（薬機審長発第[redacted]号）

これらの相談で、[redacted]及び[redacted]及び[redacted]について協議した。[redacted]（[redacted]）試験、[redacted]（[redacted]）[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]（[redacted]）試験並びに[redacted]に関する申請者の[redacted]及び当局のフィードバッ

クの要約については 2.7.2 臨床薬理の概要の 1.3.3 項を参照のこと。[redacted]に関して、PMDA は、[redacted]との考えを示した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 PMDA [redacted]相談議事録［薬機審長発第 [redacted] 号］）。

1.2　臨床薬理に関する開発プログラムの概要

臨床開発プログラムは、健康被験者を対象として PK 及び PD を評価し、広範な用量範囲でのブトリシランの臨床薬理学的特徴を明らかにした第 I 相単回投与試験（1.3 項に要約）と、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におけるブトリシランの安全性及び有効性を評価した臨床試験から構成されている。3 試験の概要を以下に示す。

- 健康被験者を対象とした臨床試験：健康被験者を対象として PK と PD の類似性を評価する二つの日本人コホートを含む第 I 相単回漸増投与（SAD）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臨床試験：第 III 相、無作為化、非盲検試験（HELIOS-A 試験）
- 心筋症を伴う hATTR 又は wtATTR アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験：第 III 相、無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対照試験（HELIOS-B 試験）

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を考慮し、本臨床薬理の概要の補遺では HELIOS-B 試験のデータを対象に、日本人患者集団におけるブトリシランの臨床薬理を明らかにする。

HELIOS-A 及び 001 試験の詳細については、それぞれ 5.1 項及び 5.2 項を参照のこと。

1.3　ブトリシランの主な臨床薬理特性

ブトリシランの主な臨床薬理特性を表 1 に要約する。

表 1　　ブトリシランの臨床薬理特性の要約

薬物動態	
PK 特性	吸収、用量線形性、分布、代謝及び排泄の要約については、2.7.2 臨床薬理の概要の表 4 を参照のこと。 HELIOS-B 試験では、日本人被験者のブトリシランの血漿中曝露量は非日本人被験者と比較してやや高かった（2.1.3 項）。これは、001 及び HELIOS-A 試験でも認められていた（5.2 項及び 5.1 項）。血漿中ブトリシランの PK のわずかな差は、PD の差につながるものではなかった（3.3.1.2 項）。

薬力学	
PD 特性	HELIOS-B 試験では、ブトリシランによる血清中 TTR 濃度の低下は、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスを有する日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（2.1.4.1 項）。ブトリシランによる血清中 TTR 濃度の低下は、001 試験の日本人健康被験者と非日本人健康被験者（5.2 項）及び HELIOS-A 試験のポリニューロパチー患者（5.1 項）で同程度であった。25 mg を単回投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率は、001 試験の健康被験者（5.2 項）、HELIOS-A 試験（5.1 項）及び HELIOS-B 試験の被験者で同程度であった。
内因性要因	
人種、性別、年齢、体重、遺伝子型、腎機能障害、肝機能障害	HELIOS-B 試験では、日本人被験者の体重が低かったことから、非日本人被験者と比較して日本人被験者の PK がやや高かった（3.3.1.1 項）。一方で、ブトリシランの PD は日本人被験者と非日本人被験者で類似していた（3.3.1.2 項）。 HELIOS-B 試験において、性別、人種、年齢、病型（野生型又は遺伝性）、ベースライン時のニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類、腎機能障害（軽度及び中等度）又は肝機能障害（軽度及び中等度）を含む内因性要因は、ブトリシランの PK 又は PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2 臨床薬理の概要 3.3 項）。
外因性要因	
薬物－食物相互作用、薬物相互作用、タファミジス基礎療法	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。*in vitro* データに基づき、ブトリシランは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及び誘導剤による影響を受けないと考えられる。 HELIOS-B 試験の全体集団では、タファミジスの基礎療法はブトリシランの 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 項）。 ブトリシランの PK 及び PD は、ベースライン時のタファミジスの使用の有無にかかわらず日本人被験者と非日本人被験者で類似していた（3.4.1 項、2.7.2 臨床薬理の概要 3.4.3 項）。

免疫原性	
抗薬物抗体	001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験全体で、治療下で発現したブトリシランの ADA の発現割合は 1.2%（6/508 例）であった（2.7.2 臨床薬理の概要、表 8）。ADA 陽性であった 6 例中 2 例は日本人被験者であった（3.6 項）。 HELIOS-B 試験では、ADA 陽性であった日本人被験者は認められず、ブトリシランを投与した非日本人被験者の 0.3%（1/299 例）に治療下で発現した ADA が認められた（3.6 項）。 治療下で発現した ADA の抗体価は低く（50）、一過性であった。ADA は、ブトリシランの PK、PD、有効性及び安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。
予定される投与レジメン	
予定される用量及びレジメンの妥当性	ブトリシラン 25 mg q3M 投与は、以下に基づき、すべての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（3.3.1.1 項）。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の PD の差につながるものではなかった（3.3.1.2 項）。 · HELIOS-B 試験では、血清中 TTR 濃度のベースラインからの有意かつ持続的な低下が認められ、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（3.3.1.2 項）。 · さらに、日本人被験者において、ブトリシラン 25 mg q3M 投与レジメンは良好な有効性及び安全性プロファイルを示し、HELIOS-B 試験における心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の全試験集団と一致していた（2.7.3 臨床的有効性の概要の補遺及び 2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺）。 心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の試験全体集団における用量及びレジメンの包括的な妥当性については、2.7.2 臨床薬理の概要 3.5 項を参照のこと。

略語：ADA=抗薬物抗体、ATTR=トランスサイレチン型（アミロイドーシス）、CYP=シトクロム P450、q3M=3 ヵ月に 1 回、PD=薬力学、PK=薬物動態、TTR=トランスサイレチン

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）

治験の標題：トランスサイレチン型心アミロイドーシス（心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス）患者を対象に、ブトリシランの有効性及び安全性を評価するための第 III 相、プラセボ対照、無作為化、DB、多施設共同試験

2.1.1　治験デザイン

HELIOS-B 試験は、心筋症を伴う ATTR（hATTR 又は wtATTR）アミロイドーシス患者 655 例を対象としてブトリシランの有効性及び安全性を評価する継続中の第 III 相、無作為化（1：1 の比）、DB、プラセボ対照、多施設共同試験である。

ベースライン時に、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）の使用の有無により被験者を層別化し、タファミジスの投与を受けていなかった被験者（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」）、またはタファミジスの投与を受けていた被験者（「タファミジス基礎療法部分集団」）とした。

本試験は、完了した最長 36 ヵ月間の DB プラセボ対照期と、継続中の 2 年間の非盲検継続投与（OLE）期（すべての被験者がブトリシランの投与を受ける）の二つのパートで実施されている。

スクリーニング後、適格な被験者を無作為化（1：1 の比）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（3 ヵ月に 1 回）皮下投与した。治験期間中、すべての被験者に治験薬に加えて、推奨される 1 日量のビタミン A を服用するよう指示した。OLE 期には、すべての被験者に非盲検下でブトリシラン 25 mg を q3M 皮下投与している。

PK、PD 及び ADA 評価用検体採取スケジュールについては、2.7.2 臨床薬理の概要の表 3 を参照のこと。

以下、30～36 ヵ月の DB 期の Month 30 のデータ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を要約する。

2.1.2　被験者の内訳及び人口統計学的特性

655 例がブトリシラン群（326 例［日本人被験者 14 例を含む］）又はプラセボ群（329 例［日本人被験者 11 例を含む］）に無作為化された。プラセボ群の 1 例を除くすべての被験者が治験薬の投与を受け、ブトリシラン群の 326 例中 78 例（23.9%）が Month 30 より前に治験薬の投与を中止した。主な中止理由は死亡であった。ブトリシラン群の日本人被験者のうち、治験薬の投与を中止した又はブトリシラン投与を受けなかった被験者はいなかった。プラセボ群の 328 例のうち、99 例（30.1%）が Month 30 より前に投与を中止し、うち 1 例が日本人被験者であった。試験全体集団の内訳の情報は HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.1.1、日本人及び非日本人被験者の内訳の情報は HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.1.jpn、曝露量の情報は HELIOS-B 試験 Table 14.1.7.1.jpn を参照のこと。

無作為化され、治験薬の投与を受けたすべての被験者（ブトリシラン群 326 例、プラセボ群 328 例）を含む最大の解析対象集団について、人口統計学的特性を要約した。ブトリシラン群における無作為化時の平均年齢は 75.5 歳（範囲：45～85 歳）であり、被験者の多くは白人（85.0%）及び男

性（91.7%）であった。日本人被験者 14 例の平均年齢は 74.1 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted] 歳）であり、10 例（71.4%）が男性であった。ブトリシラン群では、5 例の日本人被験者がベースライン時にタファミジスの投与を受けており、9 例の日本人被験者がタファミジスの投与を受けておらずブトリシラン単剤療法を受けた。人口統計学的データは HELIOS-B 試験 Table 3、Table 14.1.2.1.jpn を参照のこと。

プラセボ群における無作為化時の平均年齢は 75.2 歳（範囲：46～85 歳）であり、被験者の 83.8%が白人、93.3%が男性であった。日本人被験者 11 例の平均年齢は 71.7 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted] 歳）であり、9 例（81.8%）が男性であった。プラセボ群では、3 例の日本人被験者がベースライン時にタファミジスの投与を受けており、8 例の日本人被験者がプラセボのみ投与を受けた。人口統計学的データは HELIOS-B 試験 Table 14.1.2.1.jpn を参照のこと。

2.1.3　薬物動態の結果

Day 1、Week 36、Week 72（Month 18）及び Week 132（Month 30）の投与前及び投与 4 時間後に PK 検体を採取し、血漿中ブトリシラン濃度を測定した（2.7.2 臨床薬理の概要、表 3）。

全被験者において、Month 30 の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（C_{4h}）は Day 1 と同程度であったことから、q3M 反復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（表 2）。日本人被験者で測定された濃度は非日本人被験者で測定された濃度よりやや高かったが、その範囲は重なっていた（図 1）。日本人被験者で濃度がやや高かったのは、日本人被験者の体重が低かったことに起因する。ブトリシラン群のベースライン時の体重の中央値は、日本人被験者では 6[redacted].[redacted] kg（範囲：4[redacted].[redacted]～7[redacted].[redacted] kg）、非日本人被験者では 80.00 kg（範囲：51.6～127.5 kg）であった（HELIOS-B 試験 Table 14.1.2.1.jpn）。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（2.1.4 項）。

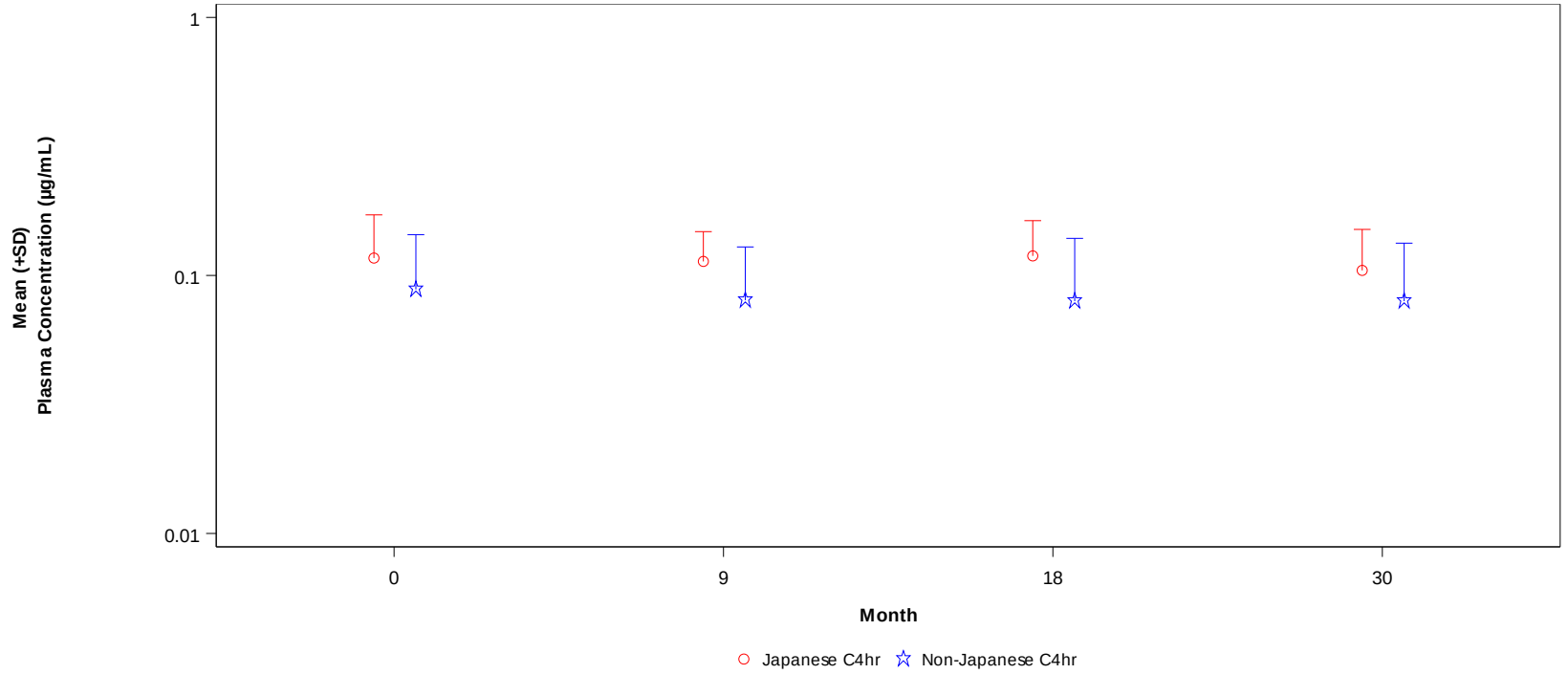
表 2　　日本人及び非日本人被験者における Day 1 及び Month 30 の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Non-Japanese Patients (N=312)		Japanese Patients (N=14)	
		Day 1	Month 30	Day 1	Month 30
4 hours postdose concentration	n	308	226	14	14
	Mean (SD)	0.0883 (0.0556)	0.0795 (0.0539)	0.1168 (0.0549)	0.1046 (0.0462)
	Median (min, max)	0.0770 (0.000, 0.437)	0.0685 (0.000, 0.448)	0.0980 (0.061, 0.259)	0.0889 (0.051, 0.202)
	CV (%)	63.0	67.8	47.0	44.2

Abbreviations:　CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.

Source:　Study 003 CSR 1 Table 14.4.1.1.jpn

図 1　　DB 期間中の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（μg/mL）の平均値（+標準偏差 [SD]）（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団－日本人及び非日本人被験者）



No. of Patients				
Japanese C4hr	14	14	14	14
Non-Japanese C4hr	308	282	257	226

Abbreviations:　C4hr=concentration at 4 hours postdose; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.

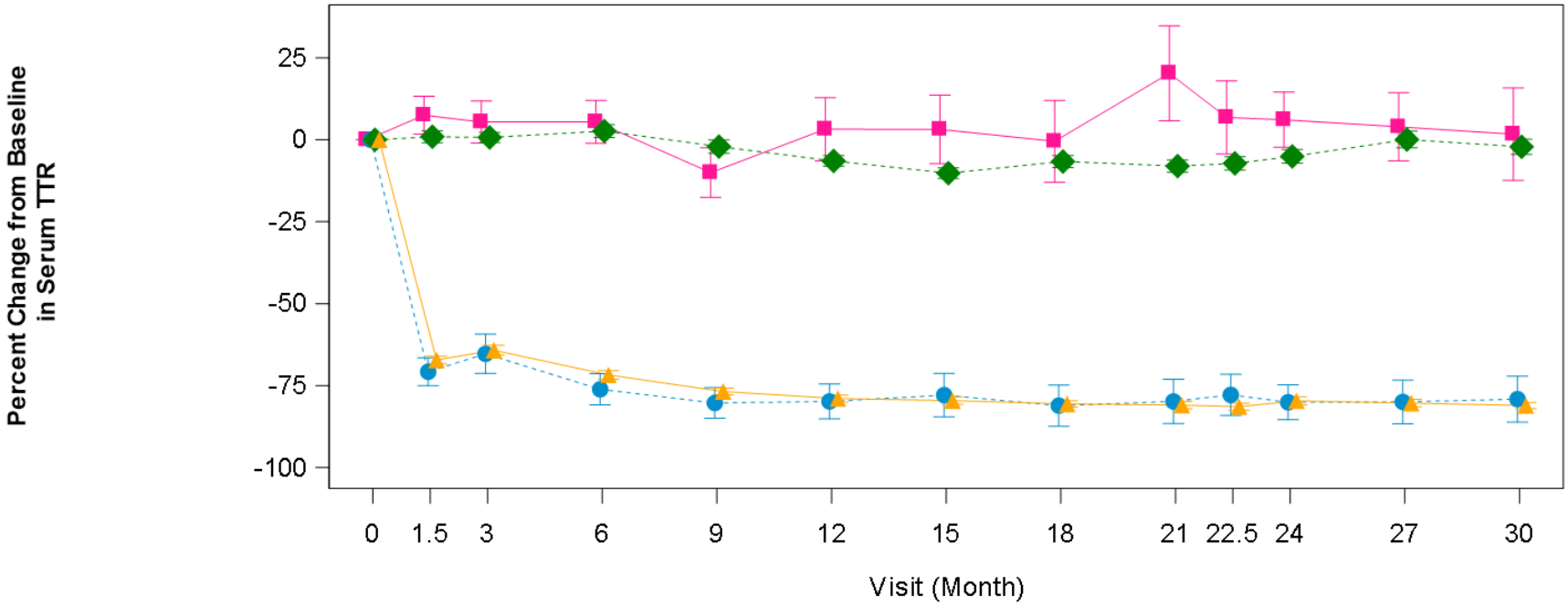
Source:　Study 003 CSR 1 Figure 14.4.1.1.jpn

2.1.4　薬力学の結果

2.1.4.1　ブトリシラン群の日本人及び非日本人被験者における血清中 TTR 濃度低下

DB 期間を通して、Week 6 及び各ブトリシラン投与回の投与直前のトラフ時の血清中トランスサイレチン（TTR）濃度を測定するための検体を採取した。ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、ブトリシラン群の日本人被験者で、非日本人被験者と比較してやや高かった（それぞれ 312.8 µg/mL［範囲：162～621 µg/mL］及び 268.9 µg/mL［範囲：52～564 µg/mL］）（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.9.jpn）。ブトリシラン群の日本人被験者 14 例では血清中 TTR 濃度の低下作用は速やかに発現し（図 2）、ベースラインからの低下率（中央値）は Week 6 で 72.01%であった（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.9.jpn）。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 のトラフ時の血清中 TTR 濃度の平均低下率は 89.63%であった（表 3）。Month 30 の定常状態で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、日本人被験者で 89.63%、非日本人被験者で 86.72%であった（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.10.jpn）。血清中 TTR 濃度低下のプロファイルは、日本人被験者及び非日本人被験者で類似していた。

図 2　　DB 期間中の来院別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SEM）（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者）



N evaluable													
Placebo - Japanese	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10
Vutrisiran - Japanese	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	13
Placebo - Non-Japanese	313	293	303	295	291	285	275	263	257	252	247	229	220
Vutrisiran - Non-Japanese	303	280	290	285	281	271	264	258	249	244	240	236	233

Abbreviations:　PD=pharmacodynamic; SEM=standard error of the mean; TTR=transthyretin.

Source:　Study 003 CSR 1 Figure 14.2.6.1.1.jpn

表 3　　血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者）

Parameter	Statistic	Vutrisiran		Placebo	
		Non-Japanese Patients (N=303)	Japanese Patients (N=14)	Non-Japanese Patients (N=313)	Japanese Patients (N=11)
Serum TTR (trough) mean percent reduction during steady state from Month 6 to Month 30	n	293	14	302	11
	Mean (SD)	78.82 (15.52)	79.32 (21.43)	4.34 (25.96)	-5.25 (29.43)
	Median (min, max)	81.81 (21.2, 99.0)	86.49 (26.2, 96.9)	8.36 (-158.6, 79.1)	1.45 (-53.9, 29.3)
Serum TTR percent reduction from baseline at Month 30	n	233	13	220	10
	Mean (SD)	81.09 (15.45)	79.13 (25.33)	2.15 (35.02)	-1.70 (44.62)
	Median (min, max)	86.72 (19.9, 98.8)	89.63 (15.8, 97.4)	7.87 (-218.4, 90.7)	6.83 (-87.1, 48.5)

Abbreviations:　max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamic; SD=standard deviation; TTR=transthyretin.

Note:　Baseline is defined as the average of all records, including those from any unscheduled visits, prior to the date and time of first dose of study drug.　For all analyses of postbaseline data, only postbaseline TTR assessments collected within 84 days (inclusive) after last dose of study drug are summarized.

Source:　Study 003 CSR 1 Table 14.2.7.9.jpn and Table 14.2.7.10.jpn

2.1.4.2　血清中ビタミン A 濃度の変化

ベースライン時、Month 12 及び Month 36 に血清中ビタミン A 濃度測定用の検体を採取した。ブトリシラン群の日本人被験者において、Month 12 のビタミン A 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 62.75%であり、非日本人被験者の低下率（67.65%）と同程度であった。Month 36 のベースラインからの低下率（中央値）は、日本人被験者で 72.34%、非日本人被験者で 70.45%であった（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.11.jpn）。

2.1.5　免疫原性

以下のいずれかの基準に該当する ADA を治療下で発現した ADA と定義した。

（1）　治療下で誘導された ADA：ベースライン時に陰性であり、治験薬投与後に陽性が確認された場合

（2）　治療下でブーストされた ADA：ベースライン時に陽性であり、治験薬投与後に抗体価がベースライン時の 4 倍超に上昇した場合

2.1.5.1　抗薬物抗体の結果

日本人被験者 25 例（ブトリシラン群 14 例、プラセボ群 11 例）ではベースライン時又はベースライン後に ADA 陽性となった被験者は認められなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.3.jpn）。これは非日本人被験者における ADA 発現割合が低いことと一致している。非日本人被験者では、ベースライン時にブトリシラン群の 3 例（1.0%）及びプラセボ群の 4 例（1.3%）で ADA 陽性が確認された（表 4）。DB 期間中の非日本人被験者における治療下で発現した ADA の発現割合は、ブトリシラン群で 0.3%（1/299 例）であり、プラセボ群で 1.0%（3/311 例）であった。ADA 陽性被験者の ADA 抗体価は低く（50～100）、一過性であり、その後の来院時には陰性となった（ADA を測定しなかった被験者 [redacted] を除く。HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.9.3.2）。

表 4　　DB 期間中の ADA の検査結果の要約（HELIOS-B 試験：安全性解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者）

	Vutrisiran		Placebo	
Parameter Characteristic	**Non-Japanese Patients (N=312)**	**Japanese Patients (N=14)**	**Non-Japanese Patients (N=317)**	**Japanese Patients (N=11)**
Number of patients with measurement at baseline[a]	307	14	316	11
Confirmed ADA-positive, n (%)	3 (1.0)	0	4 (1.3)	0
Titer (min-max)	50, 50	NA	50, 100	NA
Number of patients with baseline and at least 1 postbaseline measurement[b]	299	14	311	11
Treatment-emergent ADA[c], n (%)	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
Titer (min, max)	50, 50	NA	50, 50	NA

Abbreviations:　ADA=antidrug antibodies; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable.

[a] Number of patients with non-missing ADA result at baseline.

[b] Number of patients with both non-missing ADA results at baseline and ≥1 ADA postbaseline result at any time.

[c] All patients were negative at baseline and confirmed positive on at least 1 postbaseline sample; no patients had treatment-boosted ADA.

Note: Treatment-emergent ADA meet either of the following criteria: (a) Treatment-induced ADA: Confirmed positive ADA developed de novo after drug administration in patients without preexisting (baseline) confirmed positive ADA; (b) Treatment-boosted ADA: Confirmed positive ADA after drug administration with ADA titer >4×baseline ADA titer in patients with preexisting (baseline) confirmed positive ADA.

Source:　Study 003 CSR 1 Table 14.3.6.3.jpn

2.1.5.2　　薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に対する抗薬物抗体の影響

ADA 陽性被験者における個々のブトリシランの血漿中濃度は ADA 陰性被験者と同程度であり、ADA は PK に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2 臨床薬理の概要の図 7）。

ブトリシラン群の ADA 陽性被験者の血清中 TTR 濃度の低下は ADA 陰性被験者と類似しており、ADA は PD に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2 臨床薬理の概要の図 8）。

ブトリシランを投与された対象集団では、主要複合評価項目及び安全性に対する結果は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で類似しており、ADA は PD、有効性又は安全性に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.5 項）。

ADA とアナフィラキシー反応又は重度の過敏症との関連性は認められなかった（2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.5 項）。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理プログラムの主要目的は、申請する対象患者集団（心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者）でのブトリシランの PK 及び PD を評価すること、ブトリシランの PK 及び PD に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因を検討することであった。

3.1　薬物動態の比較

本項では、001 試験（健康被験者）での単回投与時、HELIOS-A 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）及び HELIOS-B 試験（心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者）での反復投与時のブトリシランの PK を要約する。各試験の詳細な結果については、2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.3 項（HELIOS-B 試験）、4.1 項（HELIOS-A 試験）及び 4.2 項（001 試験）を参照のこと。

全体集団において、Day 1 の C_{4h}（001 及び HELIOS-B 試験）及び投与 3 時間後（HELIOS-A 試験）の血漿中ブトリシラン濃度（中央値）は 3 試験全体で同程度であり、PK は健康被験者、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で類似していた（2.7.2 臨床薬理の概要、図 9）。ブトリシラン 25 mg を q3M 投与したとき、血漿中にブトリシランの蓄積は認められなかった。

全試験を通して、健康被験者（001 試験）及び患者（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）にブトリシラン 25 mg を投与したときのブトリシランの血漿中曝露量（中央値）は、日本人被験者で非日本人被験者よりもやや高く、その範囲は大きく重なっていた。日本人被験者で曝露量がやや高かったのは、非日本人被験者と比較して日本人被験者の体重が低かったためであった（3.3 項、5.1 項及び 5.2 項）。重要なこととして、試験全体で、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（3.2 項及び 3.3.1.2 項）。

3.1.1　　吸収、分布、代謝及び排泄

ヒトにおけるブトリシランの ADME 特性は、2.7.2 臨床薬理の概要の 4.2 項に記載した。これらは 001 及び HELIOS-A 試験の PK データに基づいており、ラットにおける放射性標識体を用いた ADME 試験並びにラット及びサルにおける非臨床 PK 試験のデータで補足した。アシアロ糖タンパ

ク受容体、エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼの発現及び活性に、日本人被験者と非日本人被験者で差異は報告されていない[Habtemariam 2021]。

3.2　全臨床試験を通してのブトリシランの薬力学の比較

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）の間で血清中 TTR 濃度低下に対するブトリシランの PD を比較した。なお、HELIOS-A 試験ではブトリシラン血中濃度のピーク及びトラフ時の TTR 検体を採取し（5.1 項）、HELIOS-B 試験では Week 6 及び、トラフ時の TTR 検体を採取した（2.1.4.1 項）。

試験全体集団におけるベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、001 試験の健康被験者（275 mg/L）（5.2 項）及び HELIOS-B 試験のブトリシラン群の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者（270 mg/L）（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.3.1）で、HELIOS-A 試験のブトリシラン群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（203 mg/L）よりもわずかに高かった（5.1 項、HELIOS-A 試験 CSR2、Table 6）。

ブトリシランによる血清中 TTR 濃度の低下は、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の被験者で同程度であった（2.7.2 臨床薬理の概要、図 10）。25 mg を単回投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率は、001 試験の健康被験者（5.2 項）、HELIOS-A 試験（5.1 項）及び HELIOS-B 試験の被験者で同程度であった。3 試験を通じて、日本人被験者における血清中 TTR 濃度低下は非日本人被験者と同程度であった（2.1.3 項、5.1 項及び 5.2 項）。HELIOS-B 試験では、定常状態におけるトラフ時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均低下率（中央値）は、日本人被験者で 86.5%、非日本人被験者で 81.8%であった（表 3）。

3.3　内因性要因

本臨床薬理の概要の補遺では、HELIOS-B 試験のデータに基づき、PK 及び PD に対する人種の影響を日本人と非日本人で比較して以下に示す。試験間で検体採取時間が異なっていたため、データを統合することはできなかった。全体として、日本人被験者と非日本人被験者間で、ブトリシランの PK 及び PD に大きな差は認められなかった。

3.3.1　人種：日本人と非日本人の比較

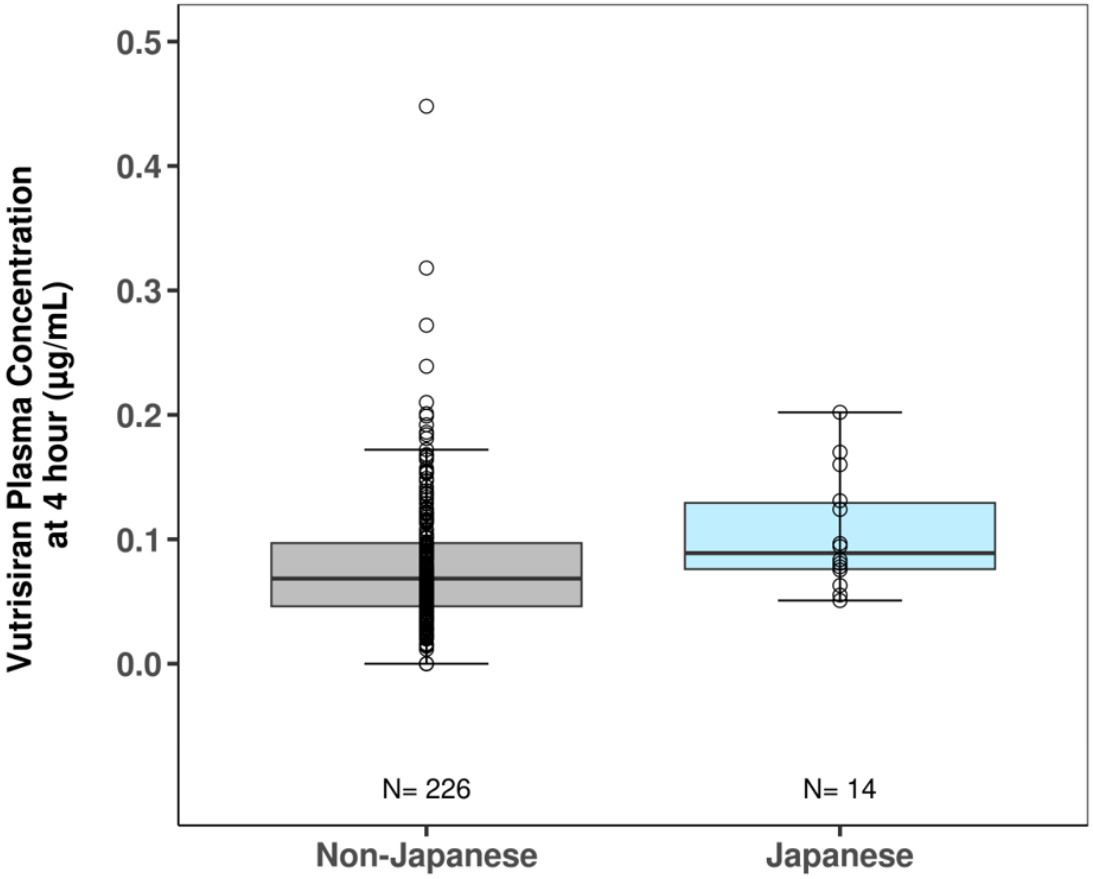
3.3.1.1　薬物動態に及ぼす影響

- Month 30 の C_{4h}（中央値）は、非日本人被験者（0.0685 µg/mL）と比較して日本人被験者（0.0889 µg/mL）でわずかに高かった（表 2 及び図 3）。
- PK にわずかな差が認められた理由として、日本人被験者数が少なかったこと及び日本人と非日本人の体重差が考えられた（HELIOS-B 試験 Table 14.1.2.1.jpn）。ブトリシラン群のベースライン時の体重の中央値は、日本人被験者では 6[redacted] kg（範囲：4[redacted]～7[redacted] kg）、非日本人被験者では 80.00 kg（範囲：51.6～127.5 kg）であった（HELIOS-B 試験 Table 14.1.2.1.jpn）。

HELIOS-B 試験で認められた日本人被験者及び非日本人被験者での血漿中曝露量に対する体重の影響の程度は、HELIOS-A 及び 001 試験の結果と一致している（5.1 項及び 5.2 項）。

- 全体として、C_{4h} の範囲は日本人被験者と非日本人被験者で大きく重なっていた（図 3）。
- HELIOS-A 及び 001 試験の結果（5.1 項及び 5.2 項）と一致して、PK のわずかな差は、PD の差につながるものではなかった（3.3.1.2 項）。

図 3　　Month 30 の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者）



Abbreviations:　IQR=interquartile range; PK=pharmacokinetic.

Notes:　The solid horizontal lines represent the median, the box represents the IQR, the whiskers represent 1.5×IQR, and the open circles represent observed data.

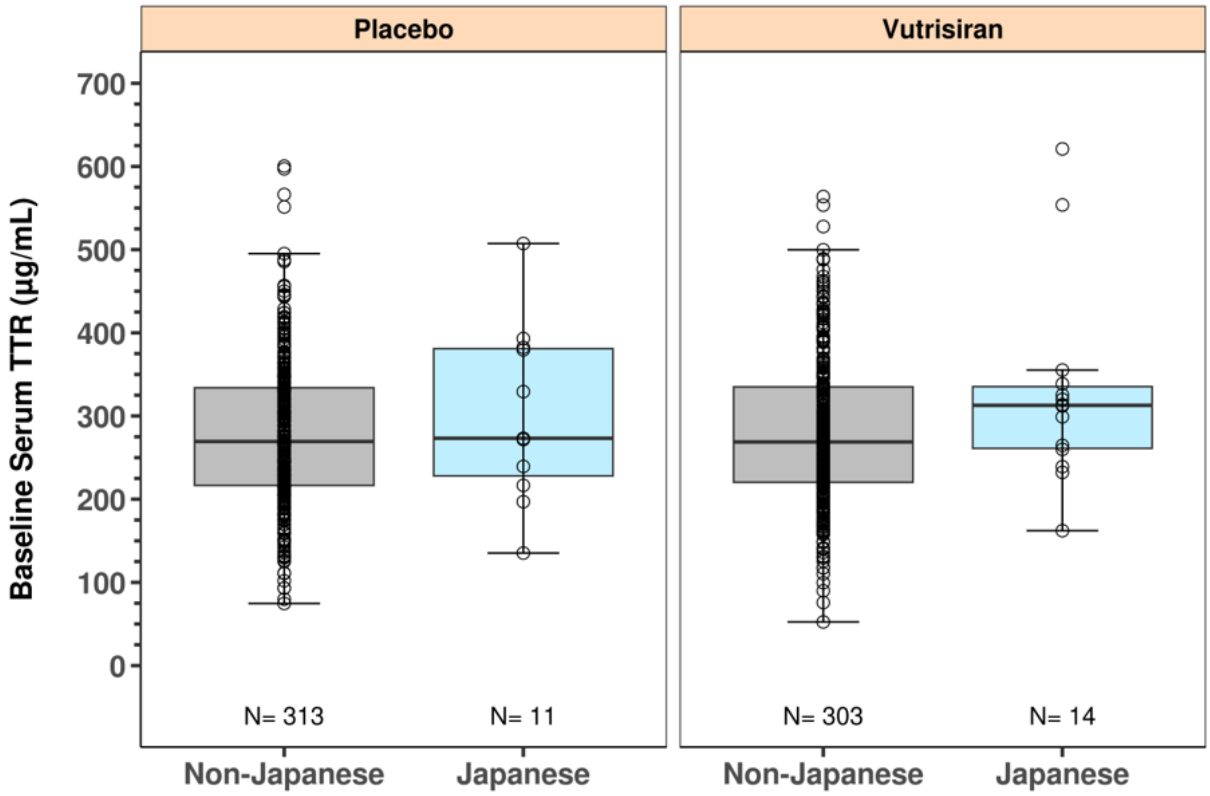
Source:　2.7.2 PKPD Figure 7.1

3.3.1.2　　薬学力に及ぼす影響

- ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、プラセボ群の日本人又は非日本人被験者よりもブトリシラン群の日本人被験者でわずかに高かった。しかし、血清中 TTR 濃度の範囲は大きく重なっていた（図 4）。

- Month 30 の血清中 TTR 濃度（中央値）及びベースラインからの変化率は、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（図 5）。

図 4　　ベースライン時の血清中 TTR 濃度（HELIOS-B 試験：全体集団－日本人被験者及び非日本人被験者）

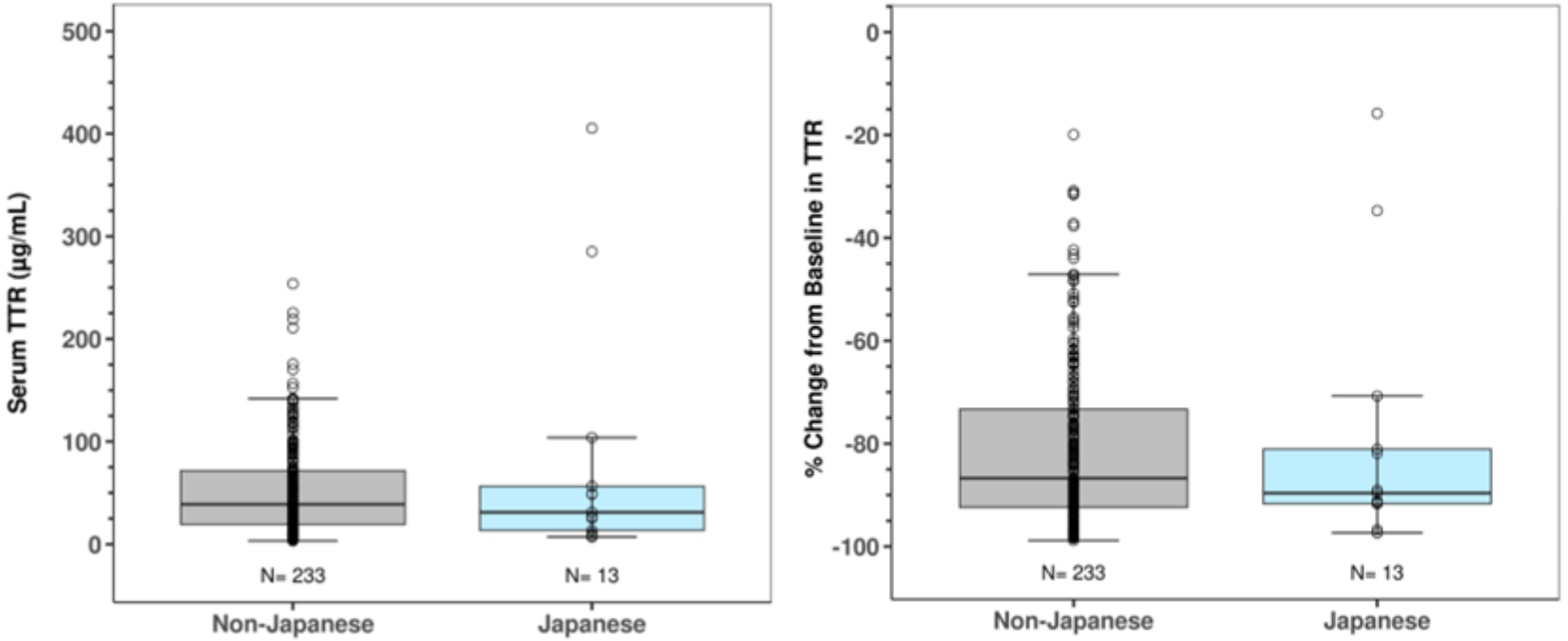


Abbreviations:　IQR=interquartile range; TTR=transthyretin.

Notes:　The solid horizontal lines represent the median, the box represents the IQR, the whiskers represent 1.5×IQR, and the open circles represent observed data.

Source:　2.7.2 PKPD Figure 7.5

図 5　　Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者）



Abbreviations:　IQR=interquartile range; PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Notes:　The solid horizontal lines represent the median, the box represents the IQR, the whiskers represent 1.5×IQR, and the open circles represent observed data.

Source:　2.7.2 PKPD Figure 7.6 and Figure 7.7

3.4　外因性要因の評価

3.4.1　タファミジスの基礎療法

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では、組み入れ後のタファミジスの使用継続は許容されたが、その他の未承認の TTR 四量体安定化剤の使用は組み入れ時及び試験期間を通じて禁止された。

試験全体集団では、259 例（うち日本人 8 例）が組み入れ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部分集団）が、395 例（うち日本人 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（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.3.1 及び Table 14.1.3.1.jpn）。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の日本人被験者 4 例及びプラセボ群の日本人被験者 5 例が、DB 期間中にタファミジスの drop-in 投与を受けた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.4.3.jpn）。

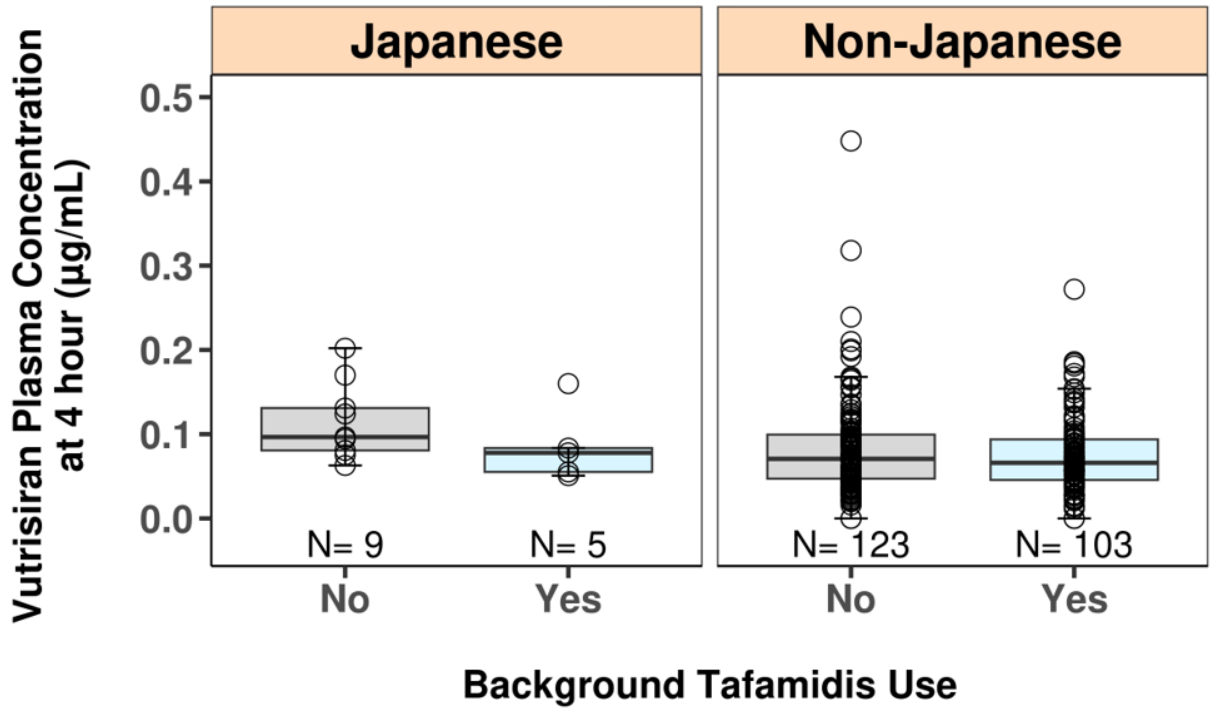
- 日本人被験者における治験薬投与開始からタファミジス投与開始までの期間（中央値）は、ブトリシラン群では 12.3 ヵ月（範囲：10.9～17.3 ヵ月）、プラセボ群では 12.0 ヵ月（範囲：11.0～31.9 ヵ月）であった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.4.3.jpn）。

3.4.1.1　薬物動態に及ぼす影響

全体として、日本人及び非日本人被験者におけるブトリシランの血漿中 PK は、タファミジス基礎療法を受けていた被験者と受けていなかった被験者で同程度であった。

- ベースライン時のタファミジス基礎療法の有無にかかわらず、日本人及び非日本人被験者における Month 30 の C_{4h} はおおむね同程度であり、重なっていた（図 6）。
- タファミジス投与を受けている日本人及び非日本人被験者では、C_{4h} は来院間で一貫していた（2.7.2PKPD Figure 7.4）。

図 6　　ベースライン時のタファミジス基礎療法の有無別の Month 30 の投与 4 時間後の血漿中ブトリシラン濃度（HELIOS-B 試験：PK 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者）



Abbreviations:　IQR=interquartile range; PK=pharmacokinetic; TTR=transthyretin.

Notes:　The solid horizontal lines represent the median, the box represents the IQR, the whiskers represent 1.5×IQR, and the open circles represent observed data.

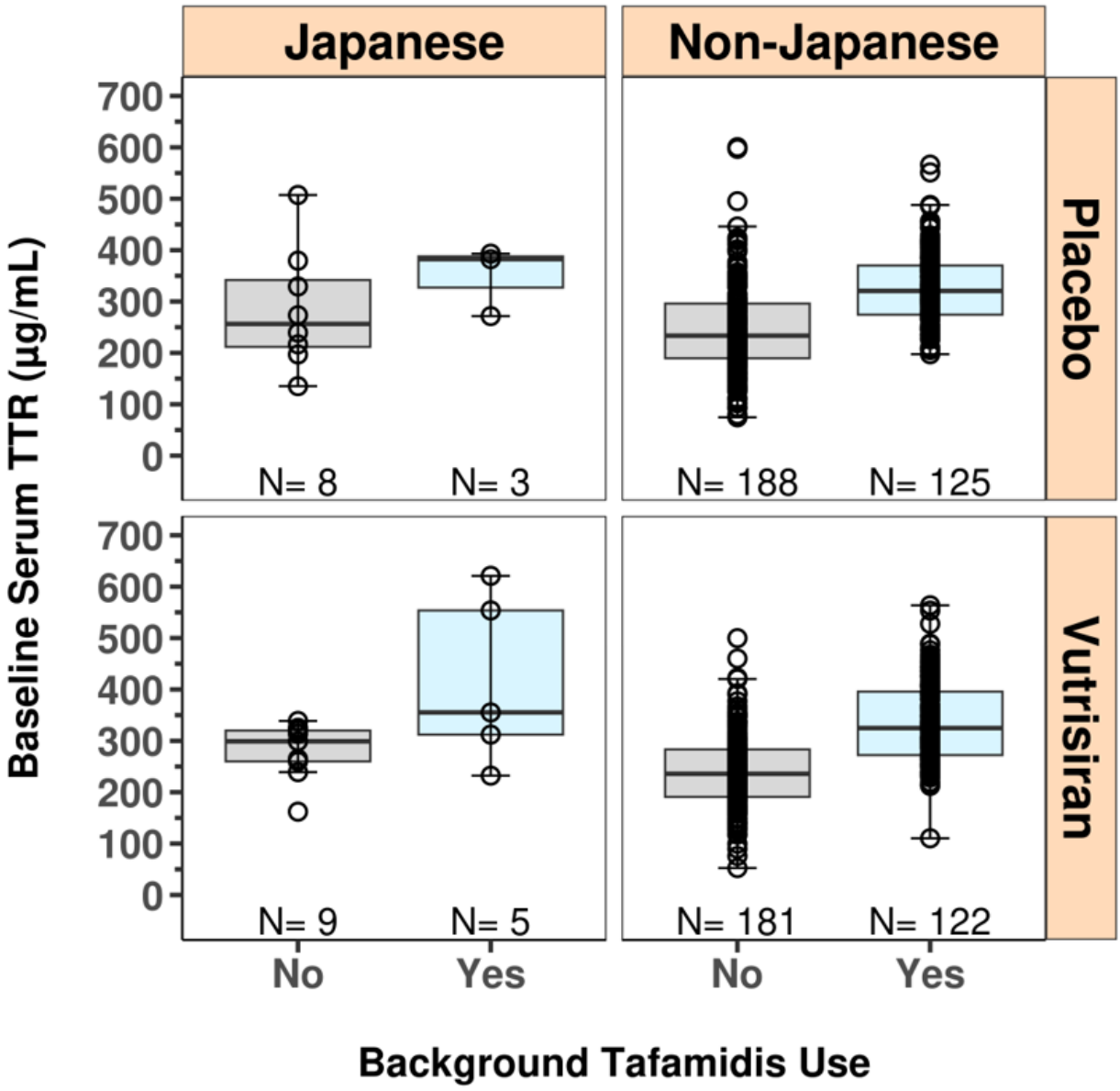
Source:　2.7.2 PKPD Figure 7.3

3.4.1.2　　薬力学に及ぼす影響

全体として、ブトリシランの PD は、タファミジス基礎療法の有無にかかわらず、日本人及び非日本人被験者で類似していた。

- TTR 四量体安定化剤の作用により、ベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、タファミジス基礎療法を受けていた被験者で受けていなかった被験者よりも高かった（図 7）[Falk 2021]。
- 日本人被験者数が少ないことを考慮すると、Month 30 の血清中 TTR 濃度（中央値）及びベースラインからの変化率は、タファミジス基礎療法の有無にかかわらず、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であり、その範囲は大きく重なっていた（図 8）。

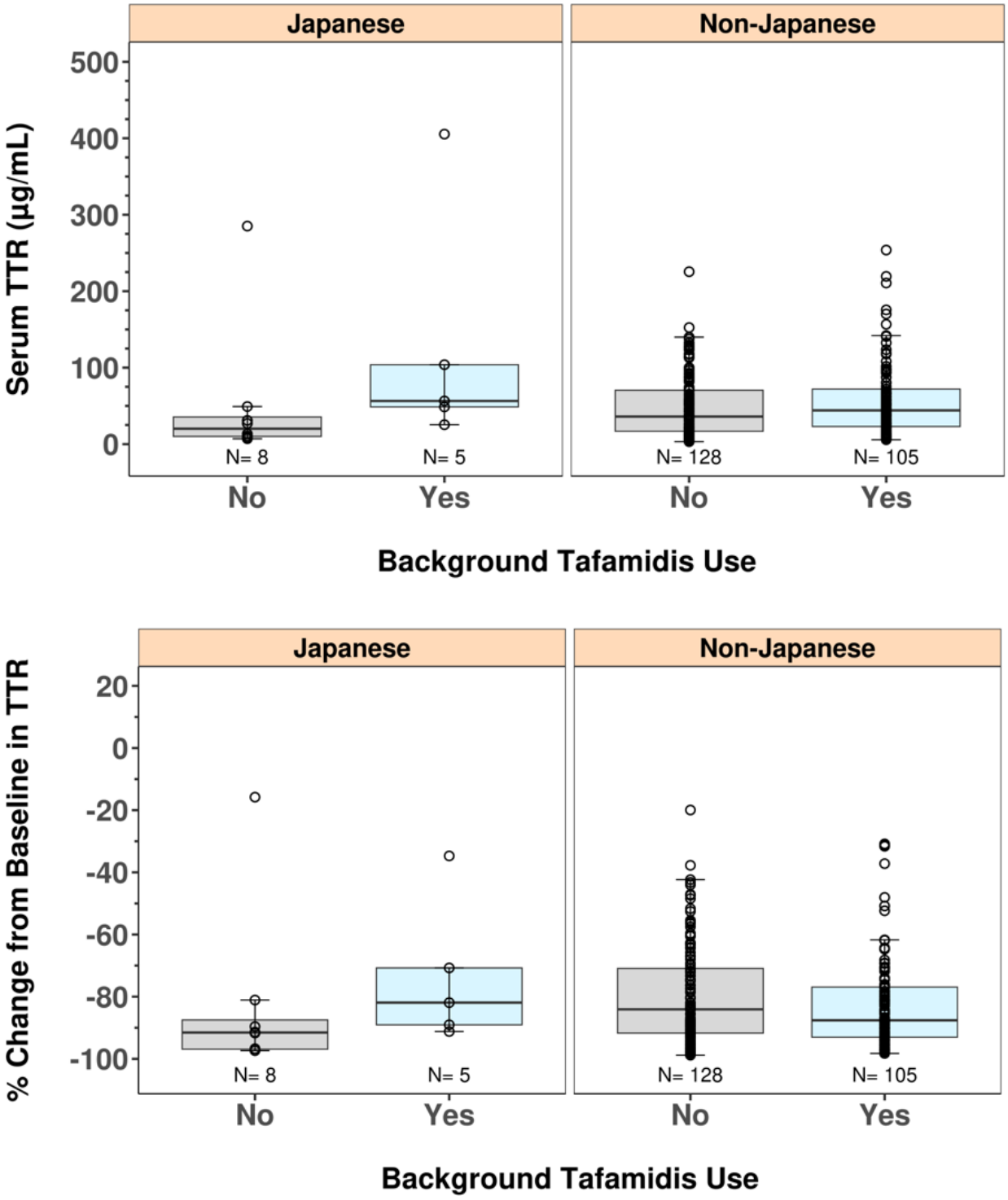
図 7　　ベースライン時のタファミジス基礎療法の有無別の血清中 TTR 濃度（HELIOS-B 試験：全体集団－日本人被験者及び非日本人被験者）



Abbreviations:　TTR=transthyretin.

Source:　2.7.2 PKPD Figure 7.8

図 8　　ベースライン時のタファミジス基礎療法の有無別の Month 30 の血清中 TTR 濃度及びベースラインからの変化率（HELIOS-B 試験：PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者）



Abbreviations:　PD=pharmacodynamic; TTR=transthyretin.

Source:　2.7.2 PKPD Figures 7.9 and 7.10

3.5　用量設定の根拠

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 ALN-TTR02-004 試験（APOLLO 試験）では、パチシランナトリウム（以下、パチシラン）0.3 mg/kg を 3 週に 1 回（q3w）投与したところ、18 ヵ月目に平均 87.8%の最大血清中 TTR 濃度低下が認められた。血清中 TTR 濃度が低下した結果、プラセボと比較してニューロパチー症状が有意に改善したほか、事前に規定した心臓病変のエビデンスを有する被験者において、探索的心臓評価項目に良好な影響を及ぼした。重要な点として、血清中 TTR 濃度低下は良好な忍容性を示し、有害な安全性事象を伴わなかった。これらの結果に基づき、その後の TTR 臨床開発プログラムでは、APOLLO 試験で認められた血清中 TTR 濃度低下をアミロイドーシスを対象とした以降の臨床試験における血清中 TTR 濃度低下の目標値として用いた。

001 試験では、ブトリシラン 25 mg を単回皮下投与したときの最大血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 85.3%であり、投与 90 日後まで持続し、その後緩やかに回復した（5.2 項）。観察されたデータ及び PK/PD モデリングに基づき、ブトリシランの 25 mg q3M レジメンによる血清中 TTR 濃度低下は、APOLLO 試験と同程度となり、投与期間を通して持続すると予測された。したがって、APOLLO 試験で認められた血清中 TTR 濃度低下と一致させるため、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験ではブトリシラン 25 mg q3M の投与レジメンを選択した。

HELIOS-A 試験では、Month 18 の定常状態でのピーク時の血清中 TTR 濃度低下率、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率及び時間平均血清中 TTR 濃度低下率（すべて中央値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であり、プラセボと比較してニューロパチー症状の有意な改善が認められた（5.1 項）。血清中 TTR 濃度低下は、事前に規定した心臓病変のエビデンスがあ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における心臓の探索的評価項目で認められた良好な傾向と一致しており、選択した投与レジメンの妥当性が確認された[Garcia-Pavia 2024]。

HELIOS-B 試験で 25 mg を q3M 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（3.2 項）。HELIOS-B 試験では、定常状態におけるトラフ時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均低下率（中央値）は、日本人被験者で 86.5%、非日本人被験者で 81.8%であった。さらに、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスを有する日本人被験者を含む試験全体集団において、ブトリシラン 25 mg q3M レジメンの安全性プロファイルは許容可能であった（2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺）。

001 試験（12 例）及び HELIOS-A 試験（4 例）でブトリシランを投与し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が、これは体重差に起因するものであり（5.1 項及び 5.2 項）、PD への影響は認められなかった。HELIOS-B 試験では、001 及び HELIOS-A 試験と同様に、日本人被験者の血漿中曝露量は非日本人被験者よりもわずかに高かった。HELIOS-A 試験と同様に、HELIOS-B 試験の PD データは日本人被験者と非日本人被験者で類似しており（3.3.1.2 項）、HELIOS-B 試験の有効性及び安全性データは日本人被験者と全体集団で類似していた（2.7.3 臨床的有効性の概要の補遺及び 2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺）。

したがって、ブトリシランの推奨投与レジメン（25 mg q3M 投与）は、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であると考えられる。

全体として、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者（日本人被験者を含む）に対して、この投与レジメンによって臨床的ベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが得られ、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。

3.6　臨床試験での免疫原性データの解析

免疫原性リスク評価の詳細については、免疫原性の生物学的分析法、臨床デザイン、検体採取方法及び免疫原性解析のデータ解釈については、2.7.2 臨床薬理の概要 3.6 項を参照のこと。

3.6.1　抗薬物抗体及び抗体価

001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験における ADA 及び抗体価の全体的な要約については、2.7.2 臨床薬理の概要 3.6.4 項を参照のこと。

日本人と非日本人被験者の免疫原性を比較した結果、ADA の発現割合及び抗体価に明らかな差異及び傾向は認められなかった（表 5）。

表 5　　試験別の抗ブトリシラン抗体の結果の要約（安全性解析対象集団）

	Study 001				HELIOS-A		HELIOS-B			
	Non-Japanese		Japanese		Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese		Japanese	
Test Sample	**Vutrisiran**	**Placebo**	**Vutrisiran**	**Placebo**	**Vutrisiran**	**Vutrisiran**	**Vutrisiran**	**Placebo**	**Vutrisiran**	**Placebo**
Result	**N=48**	**N=16**	**N=12**	**N=4**	**N=118**	**N=4**	**N=312**	**N=317**	**N=14**	**N=11**
Number of participants with a measurement at baseline[a], n	48	16	12	4	118	4	307	316	14	11
Confirmed ADA positive, n (%)	1 (2.1)	1 (6.3)	0	0	1 (0.8)	0	3 (1.0)	4 (1.3)	0	0
Titer, min, max	100, 100	100, 100	-NA	-NA	50, 50	NA	50, 50	50, 100	NA	NA
Number of participants with baseline and at least 1 postbaseline measurement[b], n	47	16	12	4	117	4	299	311	14	11
Confirmed ADA positive, n (%)	1 (2.1)	0	0	0	2 (1.7)	2 (50.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0
Titer, min, max	50, 50	-NA	-NA	-NA	50, 50	50, 50	50, 50	50, 50	NA	NA

表 5　　試験別の抗ブトリシラン抗体の結果の要約（安全性解析対象集団）（続き）

Test Sample Result	Total			
	Non-Japanese		Japanese	
	Vutrisiran N=478	Placebo N=333	Vutrisiran N=30	Placebo N=15
Number of participants with a baseline measurement at baseline[a], n	473	332	30	15
Confirmed ADA positive, n (%)	5 (1.1)	5 (1.5)	0	0
Titer, min, max	50, 100	50, 100	NA	NA
Number of participants with baseline and at least 1 postbaseline measurement[b], n	463	327	30	15
Treatment-emergent ADA[c], n (%)	4 (0.9)	3 (0.9)	2 (6.7)	0
Titer, min, max	50, 50	50, 50	50, 50	NA

Abbreviations:　ADA=antidrug antibody; max=maximum; min=minimum; mITT=modified intent-to-treat; NA=not applicable.

[a] Number of participants with non-missing ADA result at baseline.

[b] Number of participants with both non-missing ADA results at baseline and ≥1 ADA postbaseline result at any time.

[c] Treatment-emergent ADA met either of the following criteria: (a) Treatment-induced ADA:　Confirmed positive ADA developed de novo after drug administration in patients without preexisting (baseline) confirmed positive ADA; (b) Treatment-boosted ADA:　Confirmed positive ADA after drug administration with ADA titer >4 x baseline ADA titer in patients with preexisting (baseline) confirmed positive ADA.

Notes:　Data are presented for Study 001, the 18-Month Treatment Period of HELIOS-A, and the 30-Month Treatment Period of HELIOS-B.

Study 001 vutrisiran lot number: [redacted]

HELIOS-A vutrisiran lot numbers:　Vials with syringe: [redacted]; PFS-S: [redacted]

HELIOS-B vutrisiran lot numbers:　Prefilled syringe: [redacted]

Source:　2.7.2 PKPD　Table 2

3.6.2　　薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に対する抗薬物抗体の影響

3 試験を通じて、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間で PK、PD、有効性及び安全性に明らかな差は認められなかった（2.1.5 項、5.1 項、5.2 項及び 2.7.2 臨床薬理の概要 3.6.4 項）。

3.6.3　　抗薬物抗体に関する結論

全体として、全試験において、ブトリシランを投与された被験者で、治療下で発現した ADA の発現割合は低く、治療下でブーストされた ADA は認められなかった。治療下で発現した ADA の抗体価は低く（50）、一過性であった。

したがって、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リスク軽減策は不要と考えられる。

4.　特別な試験

該当なし。

5.　付録

5.1　付録 A1：ALN-TTRSC02-002（HELIOS-A）試験結果の要約

Study	Study Drug Doses Administered	Primary and Secondary Endpoints	Assessments	Results
ALN-TTRSC02-002 (HELIOS-A, Phase 3, open-label, hATTR PN)	Vutrisiran: 25 mg SC injection administered q3M (**N=122**, including 4 Japanese patients) Patisiran (reference comparator): 0.3 mg/kg IV infusion administered q3w (**N=42**, including 3 Japanese patients)	**Primary:** Change from baseline in the mNIS+7 compared to the placebo group of the APOLLO (ALN-TTR02-004) study at Month 9 **Secondary:** Change from baseline in the following parameters compared to the placebo group of the APOLLO study: · Norfolk QoL-DN total score at Month 9 and Month 18 · Timed 10-MWT at Month 9 and Month 18 · mNIS+7 at Month 18 · mBMI at Month 18 · R-ODS at Month 18	**Plasma PK Assessments:** Days 1 and 253: Predose and 3, 6, and 24 h postdose Days 85, 169, 337, 421, and 505: predose and 3 hours postdose **PD Assessments (TTR):** Baseline, Weeks 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, Month 9, Weeks 48, 54, 60, 66, 72, 78, and Month 18[a] **ADA Assessments[a]:** Day 1, Weeks 3, 12, 24, 36, 48, 72, and Month 18	At Month 18, the mean change from baseline in mNIS+7 was significantly lower in the vutrisiran group as compared with external placebo (APOLLO) (p-value<.0.00001). Patients in the vutrisiran group had improvement in QoL compared to external placebo (APOLLO), as assessed by Norfolk QoL-DN (p-value<0.00001). The 4 other secondary endpoints also demonstrated significant favorable differences in the vutrisiran group compared to external placebo (APOLLO) (p-value<0.00001). Vutrisiran showed consistent systemic exposure with no accumulation in plasma following q3M administration. Vutrisiran reached T_{max} between 2 and 6.6 hours. Overall, the plasma exposures were slightly higher in Japanese patients relative to non-Japanese patients with overlapping range of values.

Study	Study Drug Doses Administered	Primary and Secondary Endpoints	Assessments	Results
		Percent reduction in serum TTR levels in the vutrisiran group compared to the patisiran group through Month 18.		However, these PK differences did not translate into differences in PD. Vutrisiran showed rapid and sustained TTR lowering with median 64.2% TTR reduction from baseline observed at Week 3 and 74.2% at Week 6. Additional TTR lowering was observed with repeat q3M dosing, leading to median steady-state peak, trough, and time-averaged TTR percent reductions of 86.5%, 84.8%, and 83.6% at Month 9 and 91.6%, 86.2%, and 86.9% at Month 18. The TTR reductions for Japanese patients were comparable to the overall population treated with vutrisiran. Treatment-emergent ADA was 3.3% (4/121) with low and transient titers. Two of the ADA-positive patients were Japanese [redacted] and [redacted]); the titers were low (50) and transient. There was no effect of ADA on PK, PD, efficacy, or safety.

Abbreviations: 10-MWT=10-meter walk test; ADA=antidrug antibody; h=hours; hATTR amyloidosis=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; IV=intravenous; mBMI=modified body mass index; mNIS+7=Modified Neuropathy Impairment Scale +7; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; PN=polyneuropathy; q3M=once every 3 months; q3W=once every 3 weeks; SC=subcutaneous(ly); t_{max}=time to reach maximum plasma concentration; TTR=transthyretin.

Study	Study Drug Doses Administered	Primary and Secondary Endpoints	Assessments	Results

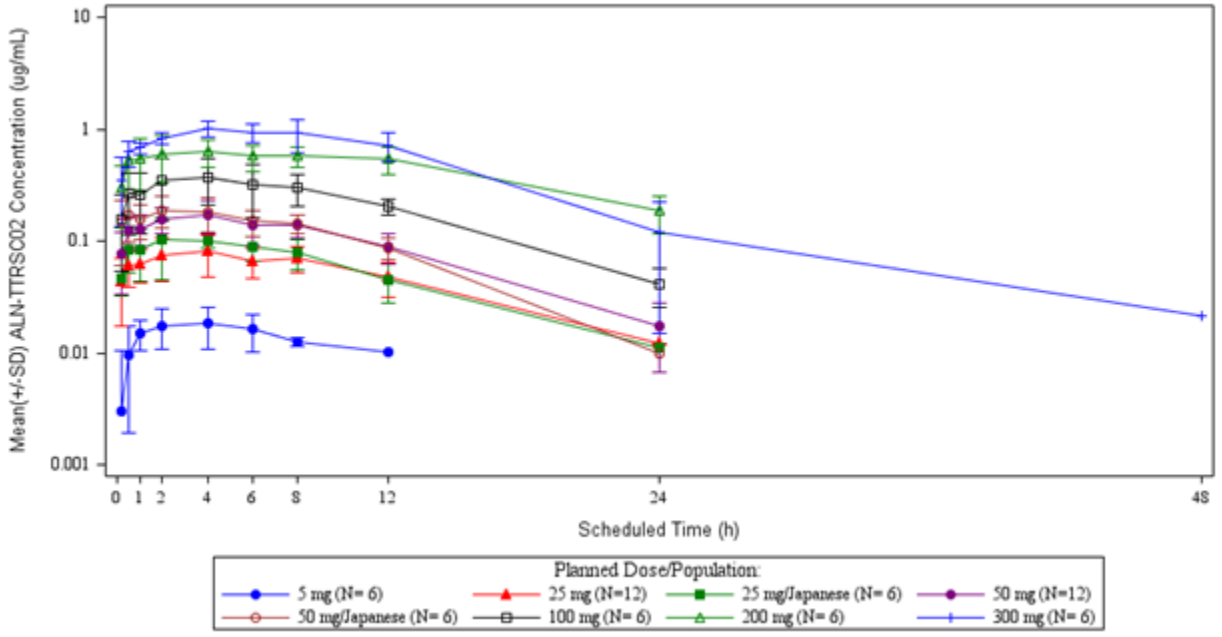
[a] The visits at Weeks 18, 30, 54, and 66 were removed due to protocol amendments resulting in less data at these visits.

[b] The ADA samples were collected prior to dosing.

5.2　付録 A2：001 試験の結果の要約

治験実施計画書番号：**ALN-TTRSC02-001**	
治験の標題	健康被験者を対象にブトリシランを皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験
治験デザイン	第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照
健康被験者／患者（年齢：平均［SD］）	健康被験者 80 例（ブトリシラン群 60 例［日本人 12 例］、プラセボ群 20 例［日本人 4 例］）（年齢：29.6［6.82］歳）
ブトリシランの平均血漿中及び尿中 PK パラメータ	

図 9　　001 試験：用量コホート別の血漿中ブトリシラン濃度－時間プロファイル（平均値±SD、片対数グラフ）（PK 解析対象集団）



Abbreviations:　PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.
Note:　Below limit of quantification (BLQ) values before the first measurable concentration were set to zero and BLQs between measurable concentrations or after the last measurable concentration were set to missing.

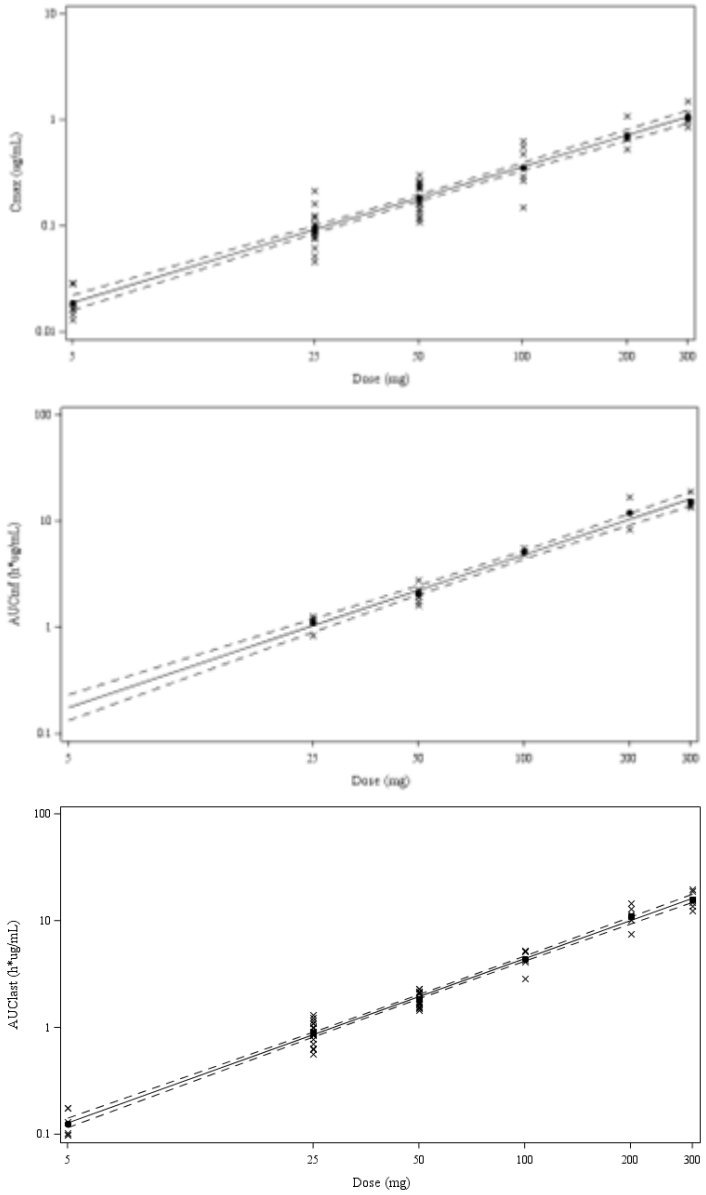
表 6　　ブトリシラン単回投与時の血漿中及び尿中 PK パラメータ（001 試験：PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Statistic	Vutrisiran							
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent	
		5 mg (N=6)	25 mg (N=12)	50 mg (N=12)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)
Plasma									
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	0.0196 (0.00713)	0.0875 (0.0312)	0.178 (0.0517)	0.396 (0.188)	0.727 (0.190)	1.09 (0.218)	0.120 (0.0488)	0.218 (0.0690)
t_{max} (h)	Median (min, max)	4.00 (2.00, 8.00)	4.01 (0.17, 12.0)	4.00 (0.50, 12.0)	5.00 (2.00, 12.0)	4.03 (2.00, 12.0)	5.00 (2.00, 8.17)	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (0.50, 4.02)
$t_{½}$ (h)	Mean (SD)	NC (NC)	5.23 (NC)	4.15 (1.05)	6.04 (NC)	7.53 (NC)	5.53 (1.77)	4.30 (NC)	4.61 (NC)
AUC_{last} (h*μg/mL)	Mean (SD)	0.131 (0.0379)	0.854 (0.217)	1.85 (0.296)	4.48 (0.937)	11.3 (2.38)	15.9 (2.87)	1.04 (0.148)	1.86 (0.247)
AUC_{inf} (h*μg/mL)	Mean (SD)	NC (NC)	1.02 (NC)	2.18 (0.385)	5.20 (NC)	12.7 (NC)	15.5 (2.48)	1.20 (NC)	1.61 (NC)
CL/F (L/h)	Mean (SD)	NC (NC)	25.4 (NC)	23.5 (3.93)	19.3 (NC)	17.8 (NC)	19.8 (2.86)	20.9 (NC)	31.0 (NC)
Urine									
Fe_{0-24h} (%)	Mean (SD)	15.4 (3.34)	19.4 (6.15)	20.1 (4.83)	23.2 (4.30)	25.0 (9.92)	25.4 (5.43)	20.3 (6.23)	22.4 (11.1)
CL_R (L/h)	Mean (SD)	NC (NC)	5.34 (NC)	5.24 (1.81)	5.74 (1.13)	4.45 (1.78)	5.01 (0.62)	4.51 (NC)	5.41 (NC)

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; CL/F= apparent total body clearance; CL_R=renal clearance; C_{max}=maximum observed concentration; Fe_{0-24}=fraction of unchanged drug eliminated in urine over 24 hours; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{½}$=half-life; t_{max}=time to reach maximum concentration
Note: When n was smaller than 3, only n, mean, minimum, maximum statistics were presented.

001 試験：用量比例性

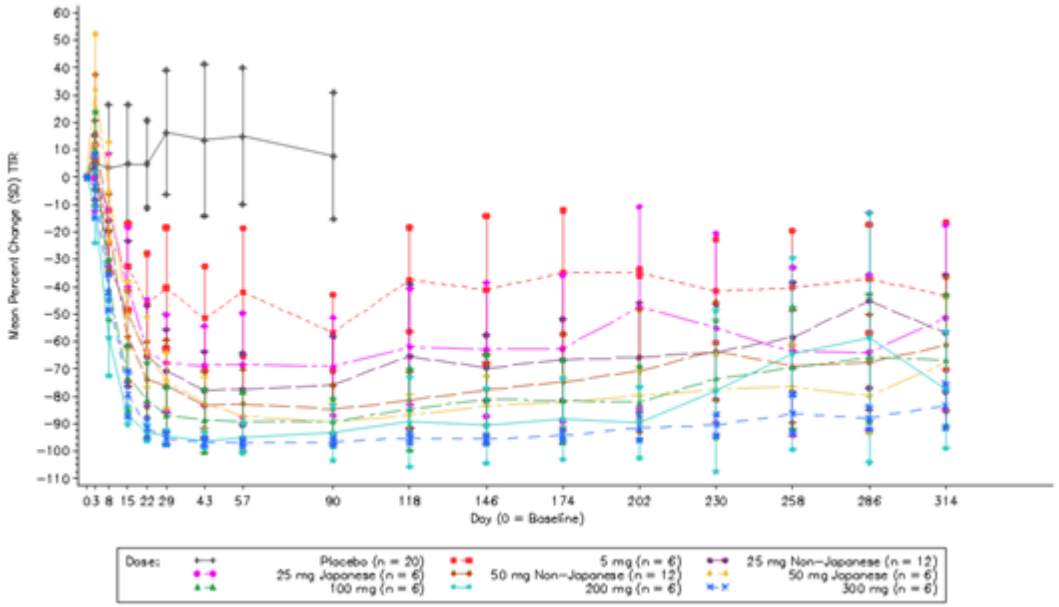
図 10　　ブトリシラン投与量に対する C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last}（自然対数変換値）（001 試験）



Abbreviations:　AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed concentration; PK=pharmacokinetic.
Notes:　Black dot (•) denotes geometric mean of PK parameters.　Cross (x) denotes individual PK parameters.　The dashed lines represented the 90% confidence intervals around the regression line.

001 試験：薬力学

図 11　用量コホート別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）（001 試験）



Abbreviations:　SD=standard deviation; TTR=transthyretin
Note:　Baseline is defined as the average of all measurements before the administration of the study drug.

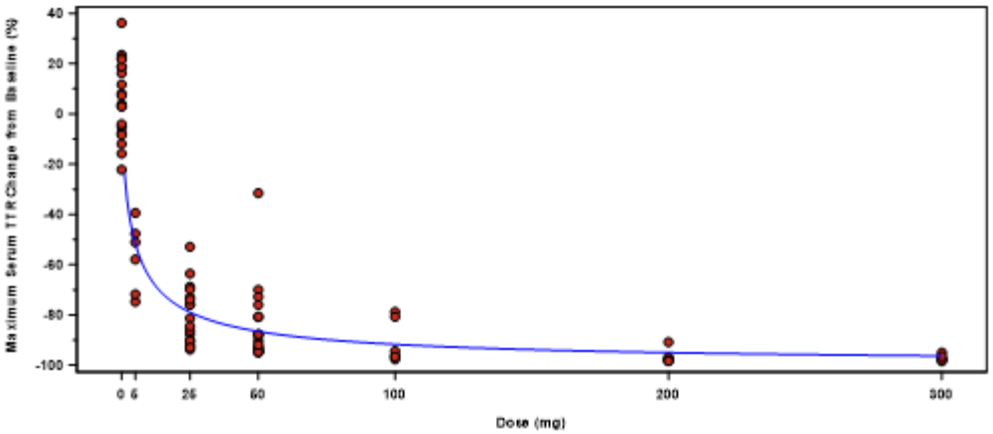
表 7　用量コホート別の血清中 TTR 濃度のベースラインからの最大変化率及び Day 90 の変化率（001 試験）

Timepoint Statistic	Placebo (N=20)	Vutrisiran								
		Non-Japanese Subjects						Subjects of Japanese Descent		All Vutrisiran (N=60)
		5 mg (N=6)	25 mg (N=12)	50 mg (N=12)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	
Maximum Percent Change										
Mean (SD)	-15.54 (15.23)	-57.09 (13.91)	-82.91 (9.02)	-81.42 (17.77)	-90.74 (8.59)	-96.61 (2.90)	-97.14 (1.24)	-74.93 (15.37)	-89.85 (7.28)	-83.50 (15.73)
Median (min, max)	-14.68 (-41.9, 18.7)	-54.49 (-74.7, -39.4)	-85.33 (-93.7, -68.8)	-87.82 (-94.6, -31.5)	-95.33 (-97.6, -78.8)	-97.79 (-98.3, -90.8)	-97.64 (-98.4, -95.0)	-74.92 (-93.0, -52.9)	-92.89 (-94.9, -76.0)	-90.16 (-98.4, -31.5)
Percent Change from Baseline to Day 90										
Mean (SD)	7.75 (23.15)	-56.71 (13.78)	-75.83 (17.75)	-84.69 (8.56)	-89.11 (8.71)	-93.37 (9.92)	-96.69 (1.34)	-69.09 (17.86)	-89.35 (7.51)	-81.48 (16.59)
Median (min, max)	8.71 (-37.3, 43.9)	-54.0 (-74.7, -39.4)	-81.75 (-91.8, -40.6)	-84.65 (-94.6, -69.6)	-92.17 (-97.1, -76.7)	-97.34 (-97.8, -73.1)	-97.08 (-98.2, -94.9)	-71.44 (-93.0, -38.8)	-92.09 (-94.7, -75.1)	-87.75 (-98.2, -38.8)

Abbreviations:　max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamic; SD=standard deviation; TTR=transthyretin

001 試験：用量反応関係

図 12　　プラセボ又はブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときのブトリシラン用量と血清中 TTR 濃度の最大変化率との関係（001 試験：修正 intent-to-treat [mITT]集団）



Abbreviation:　ED_{50}=dose needed to achieve 50% TTR reduction from baseline; I_{max}=maximum inhibitory response (TTR); γ (gamma)=Hill coefficient; mITT=modified intent-to-treat; RSE=relative standard error; SC=subcutaneous; TTR=transthyretin
Notes:　The blue line is I_{max} dose-response model prediction; red circles are maximum TTR change from baseline; Mean change from baseline is presented for subjects administered placebo.
Mean (% RSE) parameter estimates are I_{max} -100% (2.82%), ED_{50} 4.6 mg (39.9%), gamma 0.78 (28.1%).
Sigmoidal I_{max} model:　TTR (% change) = (I_{max}*Doseγ)/($ED_{50}\gamma$+ Doseγ).
The lower-than-expected TTR reduction in the 50 mg dose group was observed in one subject (subject [redacted]) who discontinued from the study prior to Day 90.

001 試験の結論

薬物動態	・　健康被験者にブトリシラン 5～300 mg を単回皮下投与したときの最高濃度到達時間（t_{max}）（中央値）は投与 3～5 時間後、$t_{1/2}$（平均値）は 4～7.5 時間であった（表 6）。血漿中ブトリシラン濃度は最高血漿中濃度（C_{max}）到達後 24～48 時間以内に定量下限まで速やかに低下した（図 9）。見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値は 17.8～31.0 L/h であった。 ・　ブトリシラン 25 mg を投与された全被験者（18 例）での見かけの分布容積（V_z/F）（中央値）は 181 L（範囲：70.9～190 L）、$t_{1/2}$（中央値）は 5.23 時間（範囲：2.24～6.36 時間）、CL/F（中央値）は 21.4 L/h（範囲：19.8～30.0 L/h）であった。 ・　検討した用量範囲（25～300 mg）で、投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率（$Fe_{0\text{-}24}$）は 15.4%～25.4%、ブトリシランの CL_R の平均値は 4.45～5.74 L/h であった（表 6）。 ・　これらのデータから、腎臓はブトリシランの主要な消失経路ではないことが示された。したがって、腎機能の変化はブトリシランの PK 及び PD に対して影響を及ぼさないと考えられる。 ・　ブトリシランの血漿中濃度プロファイルは日本人被験者と非日本人被験者で類似していた。日本人及び非日本人被験者での用量で補正した C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（GMR）の推定値（90%信頼区間

	［CI］）はそれぞれ 1.29（1.06, 1.56）及び 1.12（1.00, 1.26）であり、日本人被験者で曝露量が多いことが示された[Habtemariam 2021]。しかし、体重で調節し、用量で補正したブトリシランの C_{max} 及び AUC_{last} の比較では、それぞれの GMR（90% CI）が 1.06（0.903、1.25）及び 0.926（0.833、1.03）と同程度であったことから、日本人被験者における血漿中曝露量の差は体重の差に起因することが示された。 · 日本人被験者と非日本人被験者で、ブトリシランの尿中排泄量は同程度であった。
用量比例性	· 自然対数変換した PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC_{inf}］）を、自然対数変換したブトリシランの投与量に対してプロットした図を、パワーモデルによるカーブフィッティング及びその 90% CI とともに図 10 に示す。パワーモデルを ln(PK)=α + β*ln(用量)で記述し、比例定数（β）の 90% CI が 1 を含む場合に用量比例性が認められると判断した。 · C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の β の推定値（90% CI）はそれぞれ 0.99（0.92, 1.05）、1.18（1.14, 1.22）及び 1.10（1.01, 1.20）であり（001 試験 CSR1、Table 14.2.4.1）、検討した用量範囲で、C_{max} は用量比例的に上昇し、AUC_{last} 及び AUC_{inf} は用量比をわずかに上回って増加することが示された。
薬力学	· 血清中 TTR 濃度の低下率は 5～100 mg の用量コホートで用量依存的に大きくなり、200 及び 300 mg の高用量コホートでプラトーに達した（図 11）。血清中 TTR 濃度の最大低下率（中央値）は 25 mg コホートと 50 mg コホートでは同程度であったが（それぞれ 85.3%及び 87.8%）、100 mg コホートで大きくなり（95.3%）、200 及び 300 mg の高用量コホートでプラトーに達した（それぞれ 97.8%及び 97.6%）（表 7）。 · 血清中 TTR 濃度低下の持続期間も用量依存的であった。すべての用量コホートで、投与 6 週後までに血清中 TTR 濃度は最低値に到達し、約 90 日間持続した（図 11）。Day 90 より後で、血清中 TTR 濃度はすべての用量コホートで上昇し始めたが、高用量コホートでの上昇は緩徐であった。 · 日本人及び非日本人被験者における血清中 TTR 濃度に対するブトリシランの PD 作用は概して類似していた。
用量反応関係	· ブトリシラン単回皮下投与によって血清中 TTR 濃度は用量依存的に低下した。血清中 TTR 濃度は、高用量ではより速やかかつ大きく低下

	し、持続性が高く、被験者間変動が小さかった。シグモイド型の最大阻害効果（I_{max}）モデルを用いた用量反応解析の結果、血清中 TTR 濃度がベースラインから 50%低下するために必要なブトリシラン用量は約 5 mg であることが示された（図 12）。50 mg 以上の用量コホートでは、血清中 TTR 濃度の最大低下率（中央値）はわずかに漸増した（87.8%から 97.8%）（表 7）。
QT 間隔の評価	· ブトリシランによる直接的又は間接的な QT 延長誘発について、生物学的に妥当と考えられる機序は存在しない。QT/QTc 評価試験の代わりに 001 試験で適切に収集した心電図を用いて、ブトリシランの QT 延長の可能性を検討した。ICH E14 ガイダンスに従い、001 試験では、デジタル信号処理と間隔測定が可能な最新の校正済みの装置を用いて、広範な用量（5～300 mg［最高用量は 25 mg の 12 倍］）で心電図モニタリングを行った。[An 2023; Jing 2023]。 · 001 試験では、治療用量（25 mg）の 12 倍の用量で QTc 間隔延長は認められなかった。
免疫原性	· ブトリシランの単回皮下投与後の ADA 発現割合は低く（1.7%、1/60）、2 例（3.3%）は投与前のベースライン時に ADA 陽性であった（力価=100）。 · ADA 陽性であった日本人被験者はいなかった。 · ADA は、ブトリシランの PK、PD 及び安全性に影響を及ぼさなかった。

Abbreviations: ADA=antidrug antibody; AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; CI=confidence interval; CL/F=apparent total body clearance; CL_R=renal clearance; C_{max}=maximum observed concentration; ECG=electrocardiogram; ED_{50}=dose needed to achieve 50% TTR reduction from baseline; Fe_{0-24}=fraction of unchanged drug eliminated in urine over 24 hours; GMR=geometric mean ratio; I_{max}=maximum inhibitory response; LLOQ=lower limit of quantification; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); QTc=corrected QT (interval); SC=intravenous; $t_{½}$=half-life; TTR=transthyretin; V_z/F=apparent volume of distribution.

6. 参考文献

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

Falk RH, Haddad M, Walker CR, Dorbala S, Cuddy SAM. Effect of Tafamidis on Serum Transthyretin Levels in Non-Trial Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC CardioOncol. 2021 Oct;3(4):580-6.

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.

Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and

Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther. 2021 Feb;109(2):372-82.

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.

目次

略号一覧.....5
1. 臨床的有効性の概要.....7
1.1 ブトリシランの臨床開発プログラムの概要.....7
1.2 背景.....10
1.3 HELIOS-B 試験のデザイン及び根拠.....11
1.3.1 治験デザインの概要.....11
1.3.2 有効性評価項目.....12
1.3.3 主な選択／除外基準.....13
1.3.4 治験デザインの根拠.....14
1.4 HELIOS-B 試験における有効性評価.....15
1.4.1 有効性評価の概要.....15
1.4.2 死亡、CV 関連入院及び HF による緊急受診.....18
1.4.3 6-MWT.....18
1.4.4 KCCQ.....19
1.4.5 NYHA 心機能分類.....20
1.4.6 心臓バイオマーカー.....21
1.4.7 心臓画像検査.....21
1.5 HELIOS-B 試験における有効性評価の統計解析手法.....21
1.5.1 解析対象集団.....21
1.5.2 解析の許容期間（Analysis Windowing）に関する規則.....22
1.5.3 有効性の解析.....22
1.5.3.1 主要評価項目.....23
1.5.3.2 副次評価項目.....25
1.5.3.3 探索的評価項目.....28
2. 個々の試験結果の要約.....28
2.1 被験者の内訳及び曝露状況.....28
2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....30
2.2.1 人口統計学的特性.....30
2.2.2 ベースラインの疾患特性.....31
2.3 有効性の結果.....34
2.3.1 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）.....34
2.3.1.1 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アウトカム.....34
2.3.1.1.1 主要解析.....34
2.3.1.1.2 コンポーネント解析.....37
2.3.1.1.3 複合評価項目の感度分析及び追加解析.....39
2.3.1.1.4 複合評価項目のサブグループ解析.....42

2.3.1.2 副次評価項目：全死因死亡 44
2.3.1.2.1 主要解析 44
2.3.1.2.2 追加解析 47
2.3.1.2.3 サブグループ解析 47
2.3.2 その他の副次評価項目 49
2.3.2.1 6-MWT 49
2.3.2.1.1 6-MWT の主要解析 49
2.3.2.1.2 6-MWT の感度分析 52
2.3.2.2 KCCQ-OS 52
2.3.2.2.1 KCCQ-OS の主要解析 52
2.3.2.2.2 KCCQ の個々のドメイン 55
2.3.2.2.3 KCCQ の感度分析 56
2.3.2.3 NYHA 心機能分類 56
2.3.2.3.1 NYHA 心機能分類の主要解析 56
2.3.2.3.2 NYHA 心機能分類の感度分析 57
2.3.3 探索的評価項目 57
2.3.3.1 心臓バイオマーカー 57
2.3.3.1.1 NT-proBNP 57
2.3.3.1.2 トロポニン I 59
2.3.3.2 心臓画像検査 61
2.3.4 サブグループでの有効性の結果 63
2.4 薬力学 64
2.4.1 血清中 TTR 64
2.5 有効性及び薬力学の結論 65
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 67
3.1 有効性 67
3.2 薬力学 67
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
5. 効果の持続、耐薬性 68
6. 参考文献 69

表

表 1 臨床的有効性の概要に含まれるブトリシランの臨床試験 9
表 2 HELIOS-B 試験の目的及び評価項目 12
表 3 主な選択基準 14
表 4 有効性評価の要約及び収集スケジュール 16
表 5 NYHA 心機能分類 20

表 6 主要評価項目の解析の概要 23
表 7 主要評価項目である全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの感度分析 24
表 8 副次評価項目の解析の概要 26
表 9 人口統計学的特性（最大の解析対象集団） 30
表 10 ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団） 32
表 11 全死因死亡、再発性 CV 関連入院及び HF による緊急受診の頻度の複合アウトカム－修正 Andersen-Gill モデル（DB 期） 35
表 12 主要評価項目のコンポーネント解析：DB 期間中の全死因死亡 37
表 13 主要評価項目のコンポーネント解析：DB 期間中の再発性 CV 関連イベント（ポアソン回帰モデル） 38
表 14 DB 期間中の全死因死亡及び CV 関連イベントの発現頻度の複合評価項目の感度分析（層別化した win ratio） 39
表 15 全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムに対するその他の感度分析及び追加解析－修正 Andersen-Gill モデル 41
表 16 42 ヵ月までの全死因死亡の解析 45
表 17 42 ヵ月までの CV 関連死亡の解析 47
表 18 Month 30 の 6-MWT のベースラインからの変化量－MMRM 49
表 19 Month 30 の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量－MMRM 52
表 20 Month 30 における NYHA 心機能分類の安定又は改善に関する解析（CMH 法、欠測値の多重補完） 57
表 21 Month 30 の NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量の解析－MMRM 58
表 22 Month 30 のトロポニン I（ng/L）のベースラインからの変化量の解析－MMRM 59
表 23 Month 30 の心エコーパラメータのベースラインからの変化量の解析－MMRM 61
表 24 タファミジス基礎療法部分集団における主要及び副次評価項目 63
表 25 Month 6 から Month 30 までの定常状態のトラフ時血清中 TTR 濃度の平均低下率（中央値）（PD 解析対象集団） 65

図

図 1 ブトリシランの臨床開発プログラム 7
図 2 HELIOS-B 試験のデザイン 11
図 3 被験者の内訳 29
図 4 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（全体集団：DB 期） 36
図 5 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（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期） 36
図 6 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（全体集団：DB 期） 40

図 7 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（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）.....41
図 8 全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムの事前に規定したサブグループ解析のフォレストプロットー修正 Andersen-Gill モデル（全体集団：DB 期）.....43
図 9 全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの事前に規定した複合アウトカムのサブグループ解析のフォレストプロットー修正 Andersen-Gill モデル（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）.....44
図 10 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（全体集団）.....46
図 11 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（ブトリシラン単剤投与部分集団）.....46
図 12 42 ヵ月までの全死因死亡に関する事前に規定したサブグループ解析のフォレストプロット（全体集団）.....48
図 13 42 ヵ月までの全死因死亡に関する事前に規定したサブグループ解析のフォレストプロット（ブトリシラン単剤投与部分集団）.....48
図 14 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）.....51
図 15 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）（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）.....51
図 16 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）.....54
図 17 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）（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）.....54
図 18 Month 30 のベースラインからの変化量に関する KCCQ ドメイン解析のフォレストプロット（全体集団）.....55
図 19 Month 30 のベースラインからの変化量に関する KCCQ ドメイン解析のフォレストプロット（ブトリシラン単剤投与部分集団）.....56
図 20 DB 期間中の来院ごとの血清中 TTR のベースラインからの平均変化率（±SEM）（PD 解析対象集団）.....65

略号一覧

略語	Definition	定義
6-MWT	6-minute walk test	6 分間歩行試験
ATTR	Transthyretin-mediated (amyloidosis)	トランスサイレチン型（アミロイドーシス）
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Cardiovascular	心血管系
DB	Double-blind	二重盲検
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration (United States)	食品医薬品局（米国）
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
HR	Hazard ratio	ハザード比
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting	治療の逆確率重み付け
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
LS	Least squares	最小二乗
LV	Left ventricular	左室
LVAD	Left ventricular assist device	左室補助装置
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	Every 3 months	3 ヵ月に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質

略語	Definition	定義
RNAi	Ribonucleic acid interference	リボ核酸干渉
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
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. 臨床的有効性の概要

1.1 ブトリシランの臨床開発プログラムの概要

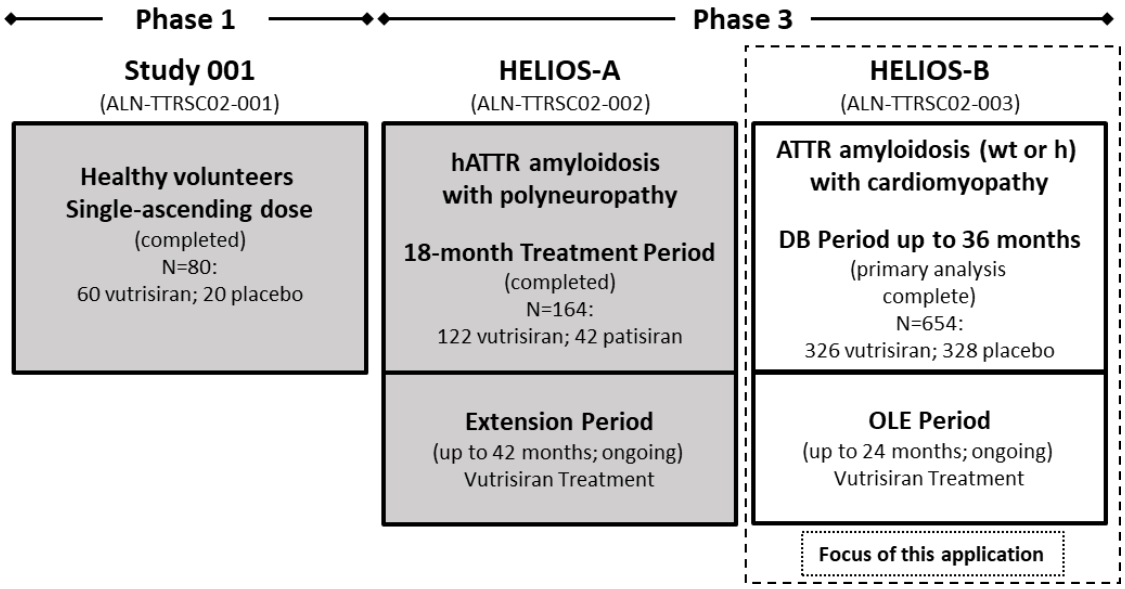
ブトリシランナトリウム（アムヴトラ®、以下、ブトリシラン）は、第 III 相、無作為化、非盲検試験である ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）の結果に基づき、ポリニューロパチーを有する遺伝性トランスサイレチン型（hATTR）アミロイドーシス成人患者の治療薬として承認されている。今回の申請は、成人における野生型又は遺伝性トランスサイレチン型（wtATTR 又は hATTR）アミロイドーシスの心筋症の治療に対するブトリシランの新たな適応取得を目的とするものである。

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）、心筋症を伴うトランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）から構成される。

この臨床開発プログラムは、心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシス患者の治療を目的とした申請を裏付ける完全なデータパッケージを提供するものである。試験の[redacted]に、[redacted]及び[redacted]について、米国食品医薬品局（US FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談し、得られた助言を反映した。

本臨床的有効性の概要では、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について、無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対照、主要第 III 相試験である HELIOS-B 試験の結果を示す（図 1）。

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; SCE=summary of clinical efficacy; wt=wild-type.

Note: Study 001 was conducted in healthy volunteers, and the HELIOS-A study was conducted in hATTR amyloidosis patients with polyneuropathy; therefore, the data are not included in this SCE.

HELIOS-B 試験の概要を以下に、治験デザインを表 1 に示す。

HELIOS-B 試験は、継続中の第 III 相、国際共同、無作為化（1：1 の比）、DB、プラセボ対照試験であり、心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR アミロイドーシス成人患者を対象に、ブトリシランの有効性及び安全性の評価を目的としている。HELIOS-B 試験は以下の二つのパートから構成される。

- 完了した最長 36 ヵ月間の無作為化、プラセボ対照、DB 期間。ブトリシラン 25 mg を 3 ヵ月に 1 回（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 試験の主要解析の結果から、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が示された（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点、2 項）。

表 1　臨床的有効性の概要に含まれるブトリシランの臨床試験

Study, Status, Data Cut-off	**Study Design/Objectives, Location**	**Vutrisiran Presentation(s)**	**Dose(s)**	**N, Study Population**	**Data Collected**
ALN-TTRSC02-003 (HELIOS-B) Ongoing Primary analysis completed Data cutoff: [redacted] 20[redacted] See Section 2 for a summary of HELIOS-B results.	Phase 3, randomized (1:1 vutrisiran:placebo), DB, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, PK, and PD of vutrisiran. 87 centers across 26 countries in North America, South America, Europe, Asia, and Australia	Solution for injection, 0.5 mL in 1.0 mL prefilled syringes with passive needle safety system Formulated in 10 mM sodium phosphate and 110 mM sodium chloride, pH 7	Vutrisiran: 25 mg SC injection administered q3M or placebo	N=655 patients with ATTR amyloidosis with cardiomyopathy Overall population (n=654[a]) · vutrisiran (n=326) · placebo (n=328) Vutrisiran monotherapy subgroup (n=395) · vutrisiran (n=196) · placebo (n=199)	All-cause mortality and recurrent CV events (CV hospitalizations and urgent HF visits) 6-MWT, KCCQ-OS, NYHA Class, NT-proBNP, troponin-I, echocardiogram Vutrisiran plasma concentrations Serum concentrations of TTR ADA Safety

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ADA=antidrug antibody; ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CV=cardiovascular; DB=double-blind; HF=heart failure; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); q3M=every 3 months; SC=subcutaneous; TTR=Transthyretin.

[a] One patient was randomized to placebo but did not receive a dose of study drug (Figure 図 3).

1.2 背景

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る[Adams 2021; Gertz 2017; Grodin 2019; Lane 2019; Parman 2016]。wtATTR アミロイドーシスは加齢と関連しており、hATTR アミロイドーシスはトランスサイレチン（*TTR*）遺伝子の遺伝的変異に起因する。ATTR アミロイドーシスでは、野生型及び変異型 TTR のいずれも、心臓、末梢神経系、消化管、結合組織など全身の器官及び組織にアミロイドとして沈着する。本疾患は心筋症、感覚性、運動性、自律神経性（例：下痢、性機能不全、起立不耐性）ポリニューロパチー、及び筋骨格系症状を呈することがある。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者では、TTR アミロイド線維沈着による細胞外マトリックスの心臓への浸潤により、心室壁の肥厚、心室硬度の顕著な増加、及び拡張機能障害がみられる。異常な長軸方向左室グローバルストレインを特徴とする収縮機能の障害も認められる。駆出率は多くの場合、疾患後期まで正常である。また、アミロイド浸潤により心臓伝導が阻害され、不整脈を引き起こす可能性がある。

未治療の ATTR 心筋症患者における死亡率及び心血管系（CV）による入院率は高い[Antonopoulos 2022]。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）は、心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシス患者に対して承認されている唯一の治療薬である。第 III 相試験（ATTR-ACT 試験）では、タファミジスは ATTR 心筋症患者の死亡率及び CV による入院を有意に改善したが、Month 30 のタファミジス群の死亡率は 30%であった[Maurer 2018]。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し、疾患負荷を最小限に抑え、生活の質（QoL）を改善するための、単剤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の開発が求められている。

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 アミロイドの形成と沈着、蓄積が抑制され、TTR 分子の安定化及び沈着した TTR アミロイドの除去が促進され、ひいては心筋症、ポリニューロパチー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[Haagsma 2007; Tsuchiya 2008]。この仮説を裏付けるように、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスを対象とした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、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]。パチシラン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（ALN-TTR02-011 試験［APOLLO-B 試験］）[Maurer 2024; Maurer 2023]。

疾患背景の詳細については、2.5 臨床に関する概括評価 1.2 項を参照のこと。

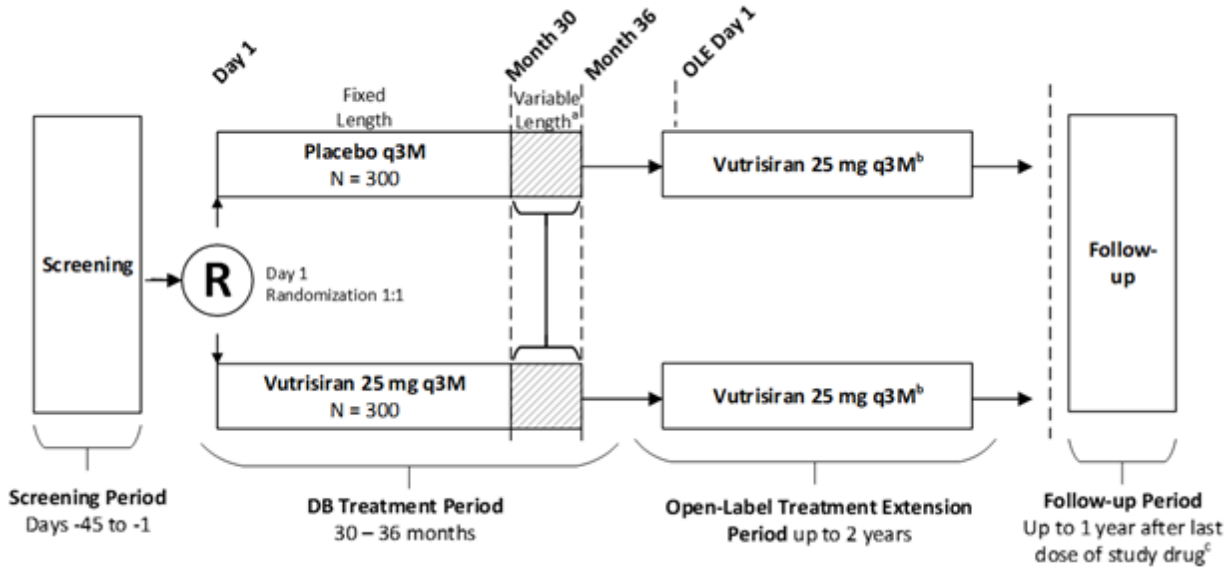
1.3 HELIOS-B 試験のデザイン及び根拠

1.3.1 治験デザインの概要

HELIOS-B 試験（継続中）は、心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR アミロイドーシス患者のうち、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被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）又は選択基準に従ってベースライン時にタファミジス投与を受けていた被験者（タファミジス基礎療法部分集団、1.3.3 項）を対象として、ブトリシランの有効性、安全性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を評価するようデザインされた、国際共同、無作為化、DB、プラセボ対照試験である。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被験者は、治験責任医師の評価に基づき、当該地域でタファミジスが市販されている場合には、治験期間中のいずれの時期においてもタファミジスの投与を開始することができるとした。本試験の主要、副次及び探索的評価項目では、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団を対象として、プラセボ群と比較したブトリシラン群の有効性を評価した（1.3.2 項）。

本試験は以下の二つのパート（最長 36 ヵ月の DB 期間と最長 2 年間の OLE 期間）から構成される。（図 2）。本試験は 2019 年 11 月 26 日に開始された。DB 期間は完了し OLE 期間は継続中であり、本臨床的有効性の概要ではデータカットオフ日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）までの結果を示す。

図 2 HELIOS-B 試験のデザイン



Abbreviations: DB=double-blind; OLE=open-label treatment extension; q3M=every 3 months; q6M=every 6 months; SC=subcutaneous.

[a] An individual patient's DB Treatment Period visits end after they complete their Month 36 visit, or 30 months after the last patient was randomized, whichever comes first. As such, a patient's last visit during the DB Treatment Period may have varied from 30 to 36 months after enrollment, and the first dose in the OLE Period was Month 33 or Month 36. The DB exposure period was 33 to 36 months and is referred to as the DB Period.

[b] The dosing schedule under Amendment 4 is 25 mg vutrisiran every 12 weeks. Upon entry into the OLE Period (OLE Day 1), all eligible patients receive open-label doses of 25 mg q3M vutrisiran administered as SC injections. Patients initially randomized to receive 50 mg q6M

vutrisiran under Amendment 3 transition to receive 25 mg q3M vutrisiran at their next scheduled dosing visit (24 weeks after their last dose of 50 mg vutrisiran).

[c] Following completion of the OLE Period (or completion of the DB Period for patients who do not continue into the OLE Period; or their last dose of vutrisiran for patients who discontinue study drug early), patients commence follow-up visits. For women of child-bearing potential, the duration of the Follow-up Period is up to 18 months from their last dose of study drug.

1.3.2 有効性評価項目

有効性及び PD の評価項目の詳細を表 2 に示す。包括的な有効性評価を 1.4 項に示し、有効性評価に用いた統計解析手法を 1.5 項に示す。

表 2 HELIOS-B 試験の目的及び評価項目

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)
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 heart failure 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
Exploratory	
To evaluate the efficacy of vutrisiran compared with placebo treatment on: · Additional assessments of death, hospitalizations, and urgent HF visits · Cardiac structure and function · Additional biomarkers and biomarker-based risk assessments	· Composite outcome of all-cause mortality and recurrent all-cause hospitalizations and urgent HF visits · Time to first CV event (including CV hospitalizations and urgent HF visits) or all-cause mortality

表 2 HELIOS-B 試験の目的及び評価項目

Objectives	Endpoints
· Concomitant use of heart failure medication · Assessments of quality of life	· Time to second CV event (including CV hospitalizations and urgent HF visits) or all-cause mortality · Time to first CV event (including CV hospitalization, urgent HF visit and any initiation of SGLT2 inhibitor due to cardiac disease progression), or all-cause mortality · Time to first oral diuretic intensification, first CV event (including CV hospitalization and urgent HF visit) or all-cause mortality Change from baseline in the following parameters: · Mean LV wall thickness (by echocardiographic assessment) · Global longitudinal strain (by echocardiographic assessment) · NT-proBNP · Troponin I · eGFR · ATTR amyloidosis disease stage · EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels questionnaire · Norfolk QoL-DN
Pharmacodynamics	
· To characterize the PD effect of vutrisiran on TTR · To assess presence of ADA against vutrisiran	· Change from baseline in serum TTR levels · Frequency and titers of ADA

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ADA=antidrug antibody; ATTR=transthyretin-mediated (amyloidosis); CV=cardiovascular; eGFR=estimated glomerular filtration rate; HF=heart failure; KCCQ-OS= Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; LV=left ventricular; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; PD=pharmacodynamics; SGLT2i=sodium-glucose cotransporter-2 inhibitory; TTR=transthyretin..

Source: Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.1, Section 2

1.3.3 主な選択／除外基準

有効性評価のための主な選択／除外基準を表 3 に示す。

表 3　主な選択基準

Key Inclusion Criteria
· ≥18 years of age · Diagnosis of ATTR amyloidosis (wtATTR or hATTR) with cardiomyopathy · Medical history of HF · One of the following: 　- Tafamidis-naïve which included those who had not received any tafamidis for at least 30 days before screening 　- Currently receiving on-label use of commercial tafamidis · Clinically stable with no CV-related hospitalizations ≤6 weeks prior to randomization · NT-proBNP >300 ng/L and <8500 ng/L; in patients with permanent or persistent atrial fibrillation, NT-proBNP >600 ng/L and <8500 ng/L · Able to complete ≥150 meters on the 6-MWT · Karnofsky performance status of ≥60%
Key Exclusion Criteria
· Known primary amyloidosis (light-chain amyloidosis) or leptomeningeal amyloidosis · NYHA Class IV heart failure; or NYHA Class III heart failure AND ATTR Amyloidosis Disease Stage 3 (defined as NT-proBNP >3000 ng/L and eGFR <45 mL/min/1.73m^2). [Gillmore 2018] · Had a PND Score IIIa, IIIb, or IV (required cane or stick to walk, or is wheelchair bound) · Had any of the following laboratory parameter assessments at Screening: AST or ALT levels >2.0 × ULN; total bilirubin >2.0 × ULN; INR >1.5 (unless patients were on anticoagulant therapy in which case excluded if INR >3.5). · eGFR <30 mL/min/1.73m^2 (using the modification of diet in renal disease [MDRD] formula) [Levey 2009] · Tafamidis-naïve patients for whom the Investigator actively plans or anticipates commencing treatment with tafamidis during Screening or the first 12 months of study

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ATTR=transthyretin-mediated (amyloidosis); CV=cardiovascular; eGFR=estimated glomerular filtration rate; hATTR=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; HF=heart failure; INR=International normalized ratio; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; PND=polyneuropathy disability; ULN=upper limit of normal; wtATTR=wild-type transthyretin amyloidosis.

Source: Study 003 CSR 1 Section 9.3

1.3.4　治験デザインの根拠

主要評価項目である全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントは、治験対象集団において臨床的に意味のある影響を示す明確なエビデンスである。また有効性の主要評価項目としての死亡率の低下は、心不全（HF）の試験における有効性のエビデンスとして適切であるとする規制当局のガイダンス（Guidance for Industry, Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development, US FDA, 2019）に従っている。CV 関連イベントは、機能又は症状の悪化、日常活動の中断、並びにそれに伴うリ

スク及び不自由を示唆する。入院は、独立した評価項目、又は死亡率を含む複合評価項目の一部として、HF 治療薬の試験で「罹患率」の尺度として広く使用されている。

死亡率の予測指標として、HF による緊急受診と HF による入院の同等性はデータにより裏付けられており、規制ガイダンスで明確に定義されている評価項目である（1.4.2 項）[Hicks 2018]。多くの HF を対象とした試験、特にタファミジスの ATTR-ACT 試験及び最近実施されたアコラミジス塩酸塩（以下、アコラミジス）の第 III 相 ATTRibute-CM 試験を含む心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象とした試験では、同様の評価項目が採用されている[Maurer 2018] [McMurray 2019] [Gillmore 2024]。

独立した臨床事象判定委員会（CEC）が、無作為化後に発現したすべての「緊急／予定外の CV 関連及び CV 以外に関連する入院／救急科受診」、並びに「HF によるすべての緊急／予定外の来院又は外来受診（HF による緊急受診）」を審査した。CEC は、死亡及び入院が CV 関連であるかどうかを判定した。

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方を対象に評価した。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、現時点でタファミジスが承認されている唯一の治療法であり、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在の治療状況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有効性の解析では、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。DB 期間（最長 36 ヵ月）の妥当性は、タファミジスの ATTR-ACT 試験で裏付けられており、同試験では 30 ヵ月の試験期間でアウトカムに対する影響が示されている[Maurer 2018]。

1.4 HELIOS-B 試験における有効性評価

1.4.1 有効性評価の概要

本臨床的有効性の概要に示した HELIOS-B 試験の有効性評価及び DB 期間中の評価スケジュールを表 4 に要約する。評価項目は、主な臨床アウトカム（すなわち、死亡、入院及び HF による緊急受診）、運動耐用能、健康状態及び健康関連の QoL、並びに臨床症状を含む、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの臨床的に意味のある一連の指標を評価するために選択した。

詳細な説明及びこれらの評価を選択した根拠を 1.4.2 項～1.4.7 項に示す。有効性評価項目を 1.3.2 項に示す。

表 4　有効性評価の要約及び収集スケジュール

Assessment	Description	DB Period Schedule	Key Parameters and Interpretation
Primary			
Deaths, CV hospitalizations, and urgent HF visits[a]	Section 1.4.2	Throughout the DB Period	Assessed via vital status checks throughout the study, including heart transplantation and LVAD implantation procedures which were considered deaths for purposes of the primary analysis (refer to Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.1, Sections 6.5.6 and 6.2.2). Vital status was also checked for all randomized patients at the time of the database cutoff date to ensure data completeness.
Secondary			
6-MWT	Section 1.4.3	Screening, BL, Months 6, 12, 18, 24, and 30	Distance a patient can walk in 6 min under standardized conditions as an assessment of functional capacity. Greater distance walked indicates better functional capacity
KCCQ	Section 1.4.4	BL, Months 6, 12, 18, 24, and 30	Self-administered questionnaire measuring patients' perception of health status, including HF symptoms, impact on physical and social function, and how their HF impacts QoL. KCCQ-OS scores range from 0 to 100, with higher scores indicating better health status.
NYHA class	Section 1.4.5	Screening, Months 6, 12, 18, 24, and 30	Physician assessment of HF severity based on limitations of physical activity due to HF symptoms with scores ranging from Class I (no limitation of physical activity) to Class IV (symptoms of heart failure while at rest). Change from baseline to Month 30 in NYHA class represents a change in patient's heart failure symptoms and severity and is dichotomized into two categories: stable or improved versus worsened.

表 4　有効性評価の要約及び収集スケジュール

Assessment	Description	DB Period Schedule	Key Parameters and Interpretation
Exploratory			
Cardiac biomarkers	Section 1.4.6	Screening, Months 3, 6, 9, 12, 18, 24, and 30	Serum levels of NT-proBNP reflect levels of cardiac stress (HF severity); higher values indicate greater stress. Serum levels of troponin I reflect levels of cardiac injury; higher values indicate greater injury.
Echocardiogram	Section 1.4.7	Screening, Months 12, 18, 24, and 30	Assesses changes in cardiac structure and function. Improvements are indicated by decreases in LV wall thickness, LV mass, and global LV longitudinal strain and increases in LV end-diastolic volume and cardiac output.

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; BL=baseline; CV=cardiovascular; DB=double blind; HF=heart failure; KCCQ-OS= Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; LV=left ventricular; LVAD=left ventricular assist device; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; OLE=open-label extension' QoL=quality of life; SGLT2i=sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor.

[a] An individual component of the primary endpoint, all-cause mortality, was also assessed as a secondary endpoint through 6 months of the OLE Period. The composite outcome of all-cause mortality and recurrent all-cause hospitalizations and urgent heart failure visits, time to first CV event or all-cause mortality, time to second CV event or all-cause mortality, and time to first CV event including initiation of SGLT2 inhibitor due to cardiac disease progression or all-cause mortality were exploratory endpoints.

Source: Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.1, Table 1 and Section 6.

1.4.2 死亡、CV 関連入院及び HF による緊急受診

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。

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）の植込みも死亡イベント（CV 関連）として扱った。副次評価項目である 42 ヵ月までの全死因死亡（DB 期間のすべてのデータ及び DB 期間から移行した被験者の最長 6 ヵ月間の OLE 期間のデータを含む）を、無作為化された投与群別に解析した。

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]。TTR 四量体安定化剤であるタファミジスの最近の第 III 相 ATTR-ACT 試験及びアコラミジスの ATTRibute-CM 試験を含め、HF 及び心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の多くの試験において、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 FDA, 2019）。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、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。

1.4.3 6-MWT

HELIOS-B 試験の副次評価項目である 6 分間歩行試験（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。これは、肺動脈性肺高血圧症の治療薬の承認の根拠となった主要な臨床試験[Gabler 2012]及び HF 患者評価で主要評価項目として使用されている、運動耐用能を評価する臨床的に意義のある指標である[Bittner 1993; Flynn 2012; Mangla 2013; Masoudi 2004; Maurer 2014]。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（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 FDA, 2019）。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスは、急速に進行する致死的な疾患であり、6-MWT の悪化に代表されるように、HF の重症度の範囲を問わず運動耐用能の避けられない低下を特徴とする[Lane 2019; Nativi-Nicolau 2021]。さらに、6-MWT は臨床アウトカムの予測となることが示されている[Bittner 1993; Ferreira 2019; Mangla 2013; Vong 2021]。心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシス患者を対象としてタファミジスを評価した ATTR-ACT 試験では、プラセボ群の 6-MWT の成績が急速かつ一貫して経時的に低下し、Month 12 で臨床的に意味のあるベースラインからの低下が認められた[Maurer 2018]。タファミジス群では、プラセボ群と比較して時間的経過は遅かったものの、6-MWT の距離の短縮が認められた。また、30 ヵ月間タファミジスを投与した群では、プラセボ群と比較して、全死因死亡率及び CV 関連入院の減少が認められ、本疾患の臨床アウトカムの予測として 6-MWT の有用性が示された。APOLLO-B 試験では、パチシランの投与を受けた被験者では 6-MWT により評価した運動耐用能が 12 ヵ月間にわたり維持されたのに対し、プラセボ群の被験者では着実な低下が示された[Maurer 2023]。

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。

治験薬投与日に実施する場合、投与前に 6-MWT を実施した。

1.4.4 KCCQ

カンザスシティ心筋症質問票（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 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]。KCCQ-OS は SAP の記載に従って算出する（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、9.8 項）。

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（Guidance for Industry, Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development, US FDA, 2019）。

開発者により KCCQ ドメインと他の HF 評価（6-MWT、ニューヨーク心臓協会[NYHA]心機能分類、Short Form-36 により評価した QoL など）との相関が報告され、KCCQ はうっ血性 HF 患者の健康状態を評価する有効で信頼できる、反応性のよい尺度であることが判明した[Green 2000]。KCCQ-OS が臨床的変化を最も正確に反映することが判明し、次いで NYHA、6-MWT が反映した。HF 患者の短期（6 ±2 週間）の臨床的変化を正確にモニタリングする様々な方法の性能を検討した初期の試験では、KCCQ-OS の変化は心臓専門医が評価した臨床的変化の程度及び方向と相関していた[Spertus 2005]。KCCQ はその後、HF の介入試験で一般的な評価方法として採用されており、HF 予後の独立予測因子であることも示されている[Heidenreich 2006]。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者では、6-MWT と同様に、KCCQ は急速かつ一貫して経時的に低下することが示されている。タファミジスの介入により KCCQ の低下率が減少することが示されており、患者の健康状態に対する認識に関する有効な指標となる[Maurer 2018]。さらに、APOLLO-B 試験でパチシランの投与を受けた被験者では、12 ヵ月間にわたり KCCQ における健康状態及び QoL が安定して維持されたのに対し、プラセボ群の被験者では着実な低下が示された[Maurer 2023]。

1.4.5 NYHA 心機能分類

NYHA 心機能分類システムは、十分に確立された HF 症状の臨床評価法である（表 5）。有効性評価に加えて、スクリーニング時の適格性判定にも使用された。NYHA 心機能分類クラス IV の被験者及びバイオマーカーに基づく病期分類システム（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］及び推算糸球体濾過量［eGFR］、1.3.3 項）[Gillmore 2018]に基づき NYHA 心機能分類クラス III の進行性 HF と評価された被験者は、最大のリスクを有する被験者であり、臨床試験において治療上のベネフィットを得るために十分な治療期間を確保できないと考えられるため試験から除外した。

表 5 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.

表 5 NYHA 心機能分類

Class	Symptomatology
III	Symptoms with less than ordinary physical activity. Walking one to two blocks on the level and climbing more than one 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: Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.1, Section 10.2

1.4.6 心臓バイオマーカー

心臓バイオマーカーである NT-proBNP 及びトロポニン I は、それぞれ心臓ストレス（HF の重症度）及び心筋損傷を評価する。これらの臨床検査項目は臨床診療でモニタリングされ、広く認められている ATTR アミロイドーシスの病期分類システム（そのうちの 1 つを用いて HELIOS-B 試験への適格性を判定した［表 3］。）及び疾患進行を定義する専門家のコンセンサスに組み込まれている[Garcia-Pavia 2021; Gillmore 2018; Pregenzer-Wenzler 2020]。さらに、NT-proBNP は ATTR アミロイドーシスを含め HF の転帰を予測する予後因子であることも示されている[Damy 2016; Kristen 2017; Merlini 2016]。NT-proBNP は 12 ヵ月間の死亡率の強力な予測因子であり、経時的な心負荷の指標である[Law 2022]。

1.4.7 心臓画像検査

スクリーニング時に心エコー検査を実施し、心臓の構造及び機能を評価して本試験への適格性を判定したほか、ベースライン後の有効性評価としても実施した。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者では、アミロイド沈着物が心臓に浸潤すると、心室の肥厚及び硬直を特徴とする有害なリモデリングが生じ、収縮（収縮機能障害）及び弛緩（拡張機能障害）の能力が低下する。この生理機能の異常により、臨床的うっ血性 HF、運動耐用能の低下、及び最終的には HF 又は不整脈による死亡に至る。この病態生理の重要な要素に対するブトリシランの影響を明らかにするため、事前に規定した心エコーパラメータとして平均左室（LV）壁厚と平均ピーク長軸方向グローバルストレイン、その他のパラメータとして心臓構造（左室心筋重量）と機能（左室駆出率）を評価した。

平均左室壁厚、左室心筋重量、及び平均ピーク長軸方向グローバルストレインの減少、並びに左室駆出率の上昇は心機能の改善を示す。

心エコー検査は、業界向けガイダンス（Guidance for Industry, Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards, US Food and Drug Administration, 2018）に従い、中央心臓画像検査機関が監督した。

1.5 HELIOS-B 試験における有効性評価の統計解析手法

HELIOS-B 試験における有効性評価のための統計解析手法を以下に簡潔に記述する。統計解析計画書は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の主要解析のデータベース固定に先立ち、2024 年 5 月 30 日に承認された（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9）。

1.5.1 解析対象集団

以下の患者集団を評価し、本臨床的有効性の概要におけるデータの提示及び解析に用いた。

- 最大の解析対象集団（FAS、「全体集団」と称する）：無作為化され、用量を問わず治験薬の投与を受けたすべての被験者。有効性の主要解析は FAS を対象に実施した。無作為化割り付けされた投与群に基づき解析した。
- ブトリシラン単剤投与部分集団 FAS（mono-FAS）：FAS のうち、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。無作為化割り付けされた投与群に基づき解析した。
- PD 解析対象集団：治験薬の全量投与を 1 回以上受け、血清中 TTR 濃度の検討のためのベースライン及びベースライン後に 1 つ以上の評価可能検体が得られたすべての被験者。初回の投与に基づき解析した。

1.5.2 解析の許容期間（Analysis Windowing）に関する規則

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。試験の早期に組み入れられた被験者は、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（1.3.1 項）。

複合評価項目である全死因死亡及び CV 関連イベントの解析、並びに個々のコンポーネントである様々な解析期間における全死因死亡の解析については、SAP に要約した許容期間に関する規則（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、4.5 項）に従い、初回投与日から各解析対象期間における最終生存追跡調査日までの期間として生存追跡調査期間を算出した。

副次評価項目である全死因死亡の解析では、被験者が OLE 期間に移行したかどうかにかかわらず、両投与群について DB 期間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 期間に移行した被験者については、OLE 期間の初回投与から 6 ヵ月以内の生存データを含め最長 42 ヵ月とした。OLE 期間に移行しなかった被験者については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。

要約すると、アウトカムの解析では、DB 期間における 36 ヵ月までのデータを用いて、主要複合評価項目及びその 2 つのコンポーネントを解析した。副次評価項目である全死因死亡の解析には、最長 6 ヵ月間の OLE 期間のデータを含め、最長 42 ヵ月間のデータを解析した。

1.5.3 有効性の解析

有効性評価項目は、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団を用いて解析した。重要な部分集団として、タファミジス基礎療法部分集団での有効性評価項目も解析した。ブトリシラン単剤投与部分集団及びタファミジス基礎療法部分集団は、部分集団データのみに基づいて解析した。

統計モデルに用いた共変量は、特に明記しない限り、ATTR の病型（遺伝性、野生型）、NYHA 心機能分類（クラス I/II、III）、年齢群（75 歳未満、75 歳以上）及びベースラインの NT-proBNP 群（3000 ng/L 以下、3000 ng/L 超）に基づいて分類した。一部のモデルでは、ベースライン NT-proBNP を対数変換した連続変数として用いており、これは単にベースライン NT-proBNP と記載する。

複合評価項目については、投与群別の平均累積関数プロットを作成した。経時的評価項目については、投与群別の最小二乗（LS）平均（+/- 平均値の標準誤差[SEM]）の経時的推移をプロットし

た。イベント発生までの期間の評価項目については、投与群別の Kaplan-Meier プロットを作成した。

主要及び副次評価項目に関する全体の第一種の過誤率は、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。

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 検定を用いて検定し、最後の副次評価項目ファミリーは通常の Hochberg 検定を用いて検定した。

主要評価項目ファミリーの検定では、二つの主要評価項目の大きい方の p 値が 0.049 以下であった場合、両方の帰無仮説が棄却され、6-MWT ファミリーの検定を継続した。大きい方の p 値が 0.049 超、小さい方の p 値が 0.025 以下であった場合、小さい方の p 値に対応する帰無仮説は棄却され、主要評価項目の検定で棄却された集団で 6-MWT の検定を継続した（有意水準 0.001）。大きい方の p 値が 0.049 超、小さい方の p 値が 0.025 超であった場合、両方の帰無仮説を採用し、検定手順を中止した。多重検定手順の詳細は SAP の 4.6 項に記載されている（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9）。

NT-proBNP は、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスを含む 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 項を参照のこと。

1.5.3.1 主要評価項目

主要有効性評価項目は、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。主要評価項目の解析の概要を表 6 に示す。

表 6 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 includes treatment group, ATTR disease type, NYHA Class, age group and baseline NT-proBNP as covariates. · Overall population analysis also stratified by baseline tafamidis use (yes vs. no).

Component Analysis	Inferential analyses for the component of all-cause mortality including the vital status data collected after study withdrawal; analyzed by log-rank test and Cox Ph model. Recurrent CV events analyzed by Poisson regression model

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

Note: Deaths collected after study withdrawal were not included in the primary analysis of the primary endpoint.

Source: Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.9, Section 5.7.1

主要評価項目の感度分析の概要を以下の表 7 に示す。試験中にタファミジスの投与を開始（drop-in）した患者については、タファミジスの drop-in から 9 ヵ月以降に収集したイベントを除外するために追加解析を実施した。

表 7　主要評価項目である全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの感度分析

Sensitivity Analysis	**Analysis Details**
Win ratio analysis	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
Analyses based on alternative definitions of the composite outcome	The same model from the primary analysis was applied. · All-cause mortality: Heart transplant and left ventricular assist device placement were not included in all-cause mortality. Patients were censored at the date of such procedure or at the censoring date described in Section 1.5.2, whichever was earlier. · CV events: In addition to the CV events defined in the primary analysis, SGLT2 inhibitor drop-in with cardiac disease progression as reason was treated as a CV event. · CV events: Using CV events per investigator assessment instead of per CEC adjudication
Analysis based on the DB and the first 6 months of OLE Period	The primary endpoints based on data in the DB Period and up to the first 6 months of OLE Period were also analyzed using the same statistical method used for the primary analysis.

表 7　主要評価項目である全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの感度分析

Sensitivity Analysis	**Analysis Details**
Analysis based on imputing CV events after study discontinuation	A 2-stage multiple imputation process was used to assess the sensitivity of the primary analysis for any missing CV events due to early study discontinuation.
Analysis based on truncating outliers	For patients with >7 events during the DB Period, the first 7 most important events were kept for analysis, with importance ranked in the order of death, CV hospitalization and urgent HF visit. The same model from the primary analysis was applied after the truncation.

Abbreviations: CEC=clinical events committee; CV=cardiovascular; DB=double-blind; HF=heart failure; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; OLE=open-label extension; SGLT2=sodium glucose cotransporter 2.

Source: Study 003 CSR 1 Section 9.7.5.1.2.

1.5.3.2　副次評価項目

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を対象に解析した（表 8）。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象とした 2 件の主要試験である ATTR-ACT 及び 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。したがって、推定精度を向上させ、投与群間差を検出する検出力を高めるために、副次評価項目である全死因死亡の解析に、OLE 期間中の初回投与後 6 ヵ月以内に収集された生存データを含めた（すなわち 42 ヵ月間）。

表 8　副次評価項目の解析の概要

Analysis	Secondary Endpoints: Analysis Details		
	Change from baseline in 6-MWT/KCCQ-OS at Month 30	**All-cause Mortality through 42 months**	**Change from baseline in NYHA Class at Month 30 (dichotomized into 2 categories: stable/improved vs worsened)**
Primary Analysis	· Performed using a REML based MMRM approach · Model included baseline 6-MWT/KCCQ-OS as a covariate, and treatment, visit, treatment-by-visit interaction, ATTR disease type, and age group as fixed effect terms. · Overall population analysis included baseline tafamidis use and treatment-by-baseline tafamidis use interaction as fixed effect terms · Refer to Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.9, Section 5.7.2.1.2	· Survival time was calculated as time from first dose of study drug to last survival follow-up date up to 42 months, regardless of whether the patient entered the OLE Period (Section 1.5.2) · Log-rank test, stratified by baseline NT-proBNP group is used to test the difference between vutrisiran and placebo. · Cox PH model with treatment, ATTR disease type, NYHA Class, age group and baseline NT-proBNP as covariates was used to estimate the overall HR and 95% CI. · Adjusted KM curves using inverse probability of treatment weighting (IPTW) presented · Overall population analysis stratified by baseline tafamidis use (yes vs. no). · Refer to Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.9, Section 5.7.2.2.2	· CMH analysis stratified by baseline NT-proBNP. · Overall population analysis also stratified by baseline tafamidis use. · Refer to Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.9, Section 5.7.2.3.2

表 8　副次評価項目の解析の概要

Analysis	Secondary Endpoints: Analysis Details		
	Change from baseline in 6-MWT/KCCQ-OS at Month 30	**All-cause Mortality through 42 months**	**Change from baseline in NYHA Class at Month 30 (dichotomized into 2 categories: stable/improved vs worsened)**
Sensitivity or Additional Analyses	Refer to Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.9, SAP Section 5.7.2.1.3	Refer to Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.9, Section 5.7.2.2.3	Refer to Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.9, Section 5.7.2.3.3

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; CMH= Cochran-Mantel-Haenszel; HRs=hazard ratios; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; KM=Kaplan-Meier; MMRM= Mixed effects model repeated measures; NT-proBNP=N terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; PH=proportional hazards; REML=restricted maximum likelihood.

Source: Study 003 CSR 1 Appendix 16.1.9

1.5.3.3 探索的評価項目

探索的評価項目については、特に明記しない限り、DB 期間のすべてのデータを含めた。探索的評価項目の解析には多重性の調整を用いなかった。

探索的評価項目の解析に関する統計解析手法の詳細については、SAP（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、5.7.3 項）に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 被験者の内訳及び曝露状況

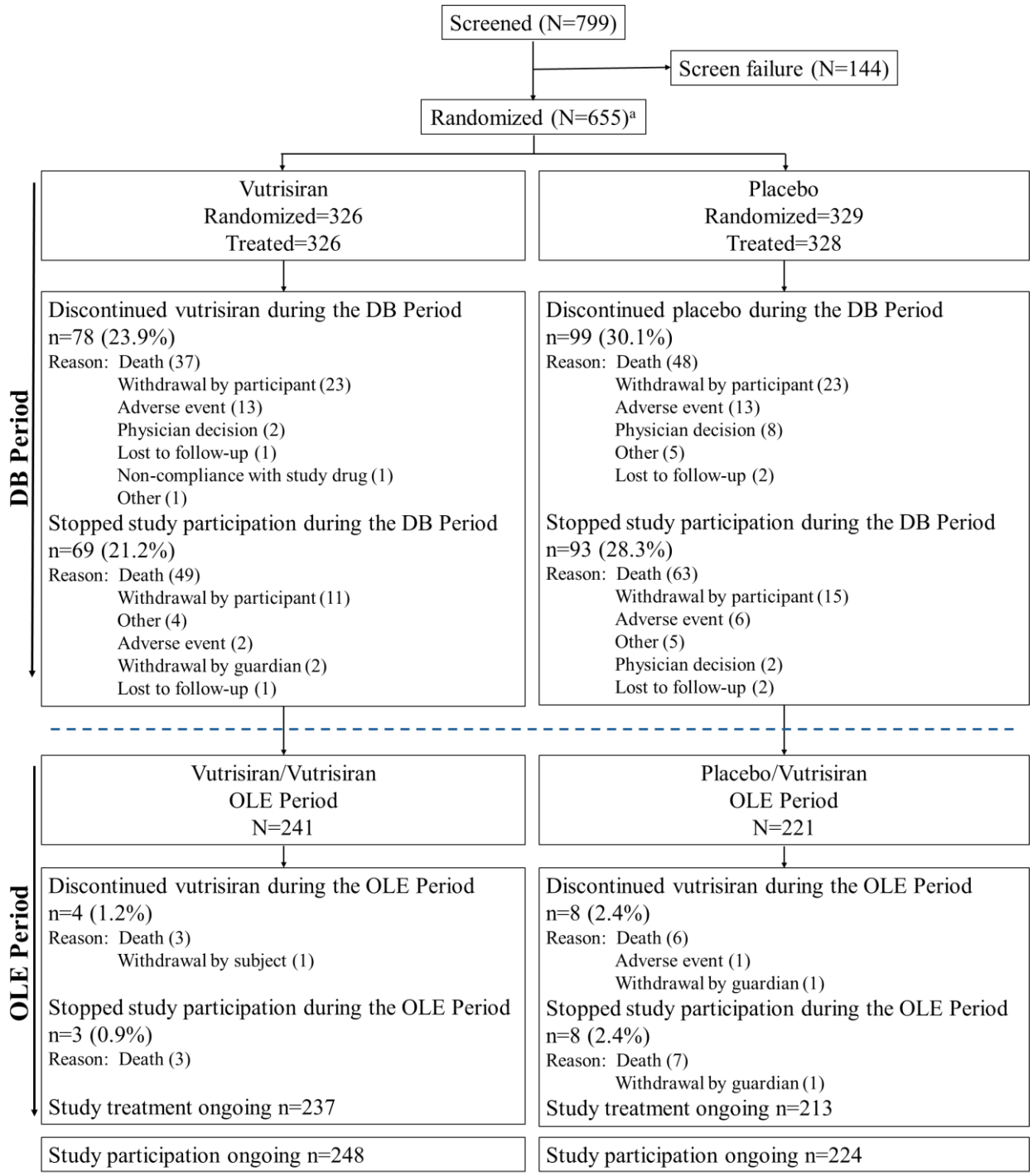
20■■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ日に基づく被験者の内訳を図 3 に示す。

26 ヵ国の 87 施設で被験者を無作為化割り付けし、治験薬を投与した（HELIOS-B 試験 CSR1、10.1 項）。

全体集団では、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（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 5）。ブトリシラン曝露期間は 257 例（78.8%）で 30 ヵ月以上、77 例（23.6%）で 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。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、ブトリシラン群の投与期間中央値は 33.28 ヵ月（範囲：0.6～38.2 ヵ月）、累積曝露期間は 472.6 人年であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 5）。ブトリシラン曝露期間は 144 例（73.5%）で 30 ヵ月以上、35 例（17.9%）で 36 ヵ月以上であった。プラセボ群の投与期間中央値は 33.15 ヵ月（範囲：1.1～37.0 ヵ月）、累積曝露期間は 474.8 人年であった。

図 3 被験者の内訳



Abbreviations: DB=double-blind; OLE=open-label extension.

Note: Study 003 is ongoing and disposition is reported as of the data cutoff date of [redacted] 20[redacted].

[a] One patient was randomized to placebo but did not receive a dose of study drug and is not included in the overall treatment disposition.

Sources: Study 003 CSR 1 Figure 2

2.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.2.1 人口統計学的特性

試験に組み入れられた被験者は、世界的な心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者集団を反映していた[Connors 2016; Dispenzieri 2022; Kroi 2021]。

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 9）。

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の被験者で同様であった。

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において、ブトリシラン群とプラセボ群で同様であった。

表 9 人口統計学的特性（最大の解析対象集団）

	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
Demographic	**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)
Not reported	8 (2.4)	6 (1.8)	14 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)

表 9　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)
Other	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic or Latino	304 (92.7)	298 (91.4)	602 (92.0)	179 (89.9)	171 (87.2)	350 (88.6)
Hispanic or Latino	16 (4.9)	22 (6.7)	38 (5.8)	16 (8.0)	21 (10.7)	37 (9.4)
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)
Region[a], n (%)						
Europe	198 (60.4)	206 (63.2)	404 (61.8)	156 (78.4)	160 (81.6)	316 (80.0)
US	83 (25.3)	81 (24.8)	164 (25.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Rest of the World	47 (14.3)	39 (12.0)	86 (13.1)	42 (21.1)	31 (15.8)	73 (18.5)

Abbreviations: DB=double-blind; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; US=United States.

Note: Baseline was defined as the last non-missing measurement before the first dose in the DB Period.

[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: Study 003 CSR 1 Table 3

タファミジス基礎療法部分集団では、被験者の多く（61.0%）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米国の被験者は 1.5%であった。その他のベースライン時の人口統計学的特性は、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（タファミジス基礎療法部分集団）と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被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）で同様であった（HELIOS-B 試験 CSR1、10.2.1 項）。

2.2.2　ベースラインの疾患特性

全体集団では、578 例（88.4%）が wtATTR アミロイドーシスを有し、76 例（11.6%）が hATTR アミロイドーシスを有していた（表 10）。ATTR アミロイドーシスと診断されてからの平均年数は 1.43 年（範囲：0.0～11.1 年）であった。症状発現時の被験者の平均年齢は 73.3 歳（範囲：35～85 歳）であった。ほとんどの被験者（77.7%）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（66.8%）又はステージ 2（28.6%）であった。

全体集団では、ベースラインの疾患特性はブトリシラン群とプラセボ群でおおむね同様であった。例外として、NT-proBNP 量の中央値がブトリシラン群（2020.50 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は、予後を予測する心臓バイオマーカーに不均衡が認められ、プラセボ群と比較してブトリシラン群で臨床的に重要な疾患重症度の高さが示された[Damy 2016; Kristen 2017; Law 2022]。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、10.2.2 項）。NT-proBNP の中央値（それぞれ 2402.00 及び 1865.00 ng/L）と NT-proBNP が 2000 ng/L 超の被験者の割合（それぞれ 58.7%及び 46.2%）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 76.25 及び 62.20 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。

表 10　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 (%)						
wtATTR amyloidosis	289 (88.1)	289 (88.7)	578 (88.4)	174 (87.4)	173 (88.3)	347 (87.8)
hATTR amyloidosis	39 (11.9)	37 (11.3)	76 (11.6)	25 (12.6)	23 (11.7)	48 (12.2)
Time since ATTR amyloidosis diagnosis (years)						
Mean (SD)	1.52 (1.63)	1.35 (1.57)	1.43 (1.60)	1.16 (1.28)	1.03 (1.27)	1.10 (1.28)
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 (years) at ATTR symptom onset, n (%)						
Mean (SD)	73.1 (6.7)	73.5 (7.5)	73.3 (7.1)	73.4 (6.7)	74.3 (7.3)	73.9 (7.0)
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)
Baseline tafamidis use n (%)						
No	199 (60.7)	196 (60.1)	395 (60.4)	199 (100.0)	196 (100.0)	395 (100.0)
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)	NA	NA	NA

表 10 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)
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)
>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)
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
Median (min, max)	65.0 (26, 152)	64.0 (28, 205)	65.0 (26, 205)	65.0 (26, 152)	64.0 (28, 205)	65.0 (26, 205)
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=amyloid transthyretin; DB=double-blind; eGFR=estimated glomerular filtration rate; hATTR=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; wtATTR=wild-type transthyretin amyloidosis.

Note: Baseline was defined as the last non-missing measurement before the first dose in the DB Period.

Source: Study 003 CSR 1 Table 4

ベースライン時の疾患特性から、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被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）では、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（タファミジス基礎療法部分集団）と比較して疾患の重症度がやや高いことが示された（HELIOS-B 試験 CSR1、10.2.2 項）。具体的には、NYHA 心機能分類クラス I の被験者の割合は、ブトリシラン単剤投与部分集団でタファミジス基礎療法部分集団よりも低かった（それぞれ 6.8%及

び 22.0%）。6-MWT 距離の平均値は短く（それぞれ 367.808 及び 384.918 m）、KCCQ-OS の平均値は低く（それぞれ 70.11 及び 76.40）、NT-proBNP の中央値は高かった（それぞれ 2128.00 及び 1759.00 pg/mL）。

2.3 有効性の結果

有効性の結果の項では、1.5.1 項で定義した解析対象集団を全体集団（FAS）及びブトリシラン単剤投与部分集団（mono FAS）として記載する。特に記載のない限り、SAP で事前に規定したとおり、全死因死亡には心臓移植及び LVAD 植込みを、再発性 CV 関連イベントには CV 関連入院及び HF による緊急受診を含めた（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、5.7.1.3 項）。

有効性の主要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。

死亡データの完全性を確保するため、治験実施計画書（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.1、6.5.1 項）の記載に従い、生存状況を継続的に確認した。また、データカットオフ日時点ですべての被験者の生存状況を確認した。データカットオフ日時点で、ブトリシラン群の 326 例中 326 例（100%）及びプラセボ群の 328 例中 327 例（99.7%）で生存状況を確認した（HELIOS-B 試験 CSR1、1.2.1 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。

2.3.1 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）

2.3.1.1 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アウトカム

主要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）の複合アウトカムの解析には、DB 期間中に収集したイベントを含めた。

2.3.1.1.1 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（ハザード比［HR］：0.718、95%信頼区間［CI］：0.555、0.929、P＝0.0118）（表 11 及び図 4）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、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（32.8%）が認められた（HR：0.672、95%CI：0.487、0.929、P＝0.0162）（表 11 及び図 5）。

表 11　全死因死亡、再発性 CV 関連入院及び HF による緊急受診の頻度の複合アウトカムー修正 Andersen-Gill モデル（DB 期）

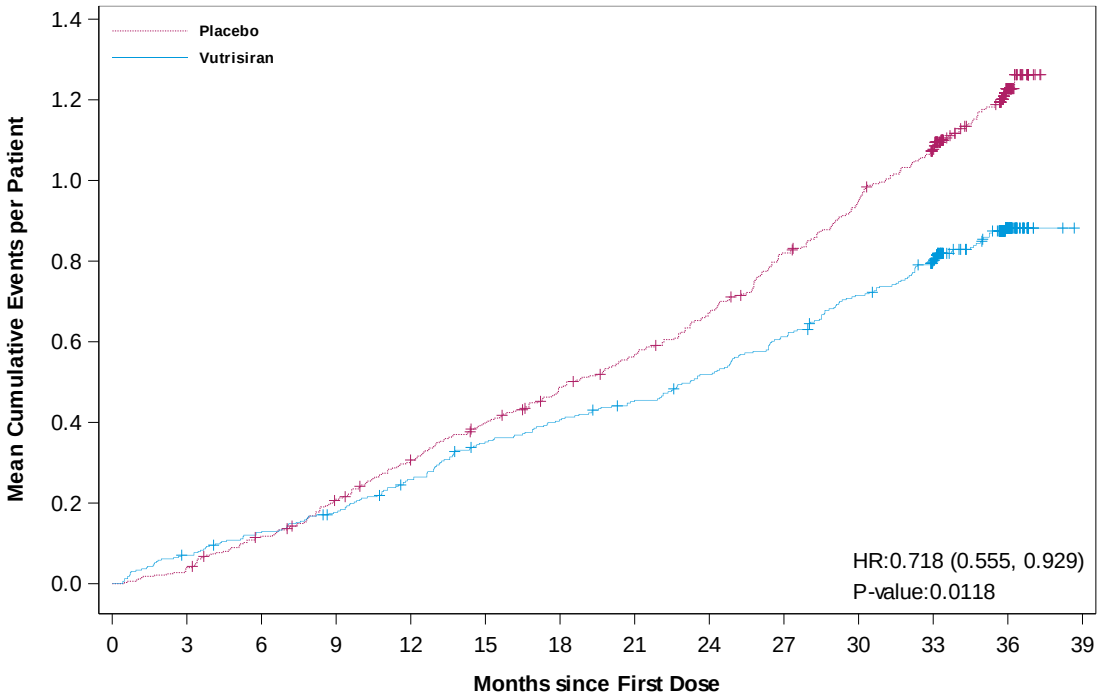
Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Total number of events, n	332	251	211	155
All-cause mortality, n	69	51	46	36
CV deaths	53	39	34	28
CV-related	37	23	23	18
Indeterminate	12	13	10	10
Heart transplants	4	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; HT=heart transplantation; 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 the overall population, the model was stratified by baseline tafamidis use.

Source: Study 003 CSR 1 Table 7

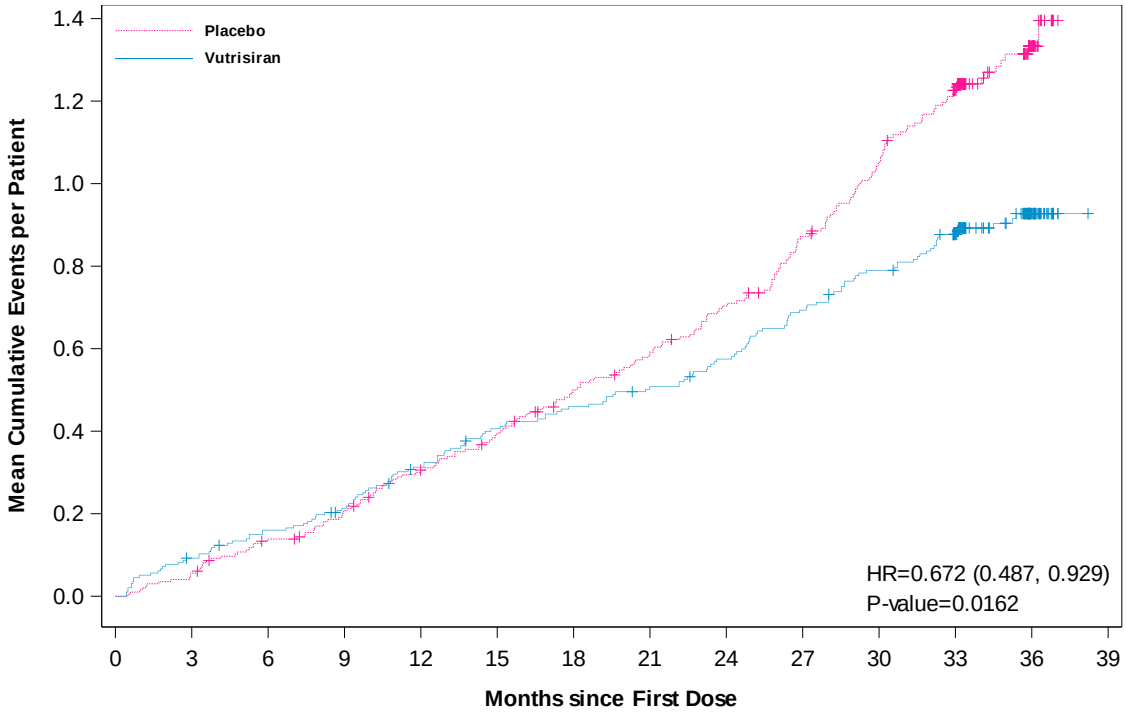
図 4　全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの平均累積関数プロット（全体集団：DB 期）



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

Source:　Study 003 CSR 1 Figure 3

図 5　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（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）



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

Source:　Study 003 CSR 1 Figure 4

2.3.1.1.2 コンポーネント解析

主要評価項目（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一貫した低下が認められた。

全死因死亡

試験中止後に報告された事象は、全死因死亡のコンポーネント解析に含めた。

全体集団では、ブトリシラン投与により全死因死亡のリスクがプラセボと比較して 30.6%低下した（HR：0.694、95%CI：0.490、0.982、P=0.0389）（表 12 及び HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 5）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、ブトリシラン投与により全死因死亡のリスクがプラセボ群と比較して 29.5%低下した（HR：0.705、95%CI：0.467、1.064、P＝0.1179）（表 12 及び HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 6）。

表 12 主要評価項目のコンポーネント解析：DB 期間中の全死因死亡

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 (%)	75 (22.9)	56 (17.2)	52 (26.1)	41 (20.9)
CV-related deaths	37 (11.3)	25 (7.7)	23 (11.6)	20 (10.2)
Indeterminate deaths	17 (5.2)	16 (4.9)	15 (7.5)	13 (6.6)
Non-CV-related deaths	17 (5.2)	12 (3.7)	13 (6.5)	8 (4.1)
Heart transplantations	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
LVAD placements	0	0	0	0
Hazard ratio from Cox PH model (vutrisiran/placebo) (95% CI)	0.694 (0.490, 0.982)		0.705 (0.467, 1.064)	
p-value	0.0389		0.1179	

Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; DB=double-blind; LR=log-rank (test); 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.

Source: Study 003 CSR 1 Table 8

より後の時点に発現した事象により多くの重みを割り当てる、事前に規定した重み付けログランク Fleming-Harrington（FH）検定（1, 1）を用いた感度分析でも、全体集団（P=0.0175）及びブトリシラン単剤投与部分集団（P=0.0327）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死亡率の低下が認められた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.3.1.3）。

再発性 CV 関連イベント

全体集団において、CV 関連入院及び HF による緊急受診を含む再発性 CV 関連イベントの解析では、ブトリシラン投与により CV 関連イベントのリスクがプラセボ群と比較して 26.7%低下した（相対率比［Relative rate ratio］：0.733、95%CI：0.610、0.882、P=0.0010）（表 13 及び HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 7）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して CV 関連イベントのリスクの減少（32.4%）が認められた（相対率比［Relative rate ratio］：0.676、95%CI：0.533、0.857、P＝0.0012）（表 13 及び HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 8）。

表 13　主要評価項目のコンポーネント解析：DB 期間中の再発性 CV 関連イベント（ポアソン回帰モデル）

Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Observed event rate among all patients (total events/total follow-up years)	0.312	0.231	0.337	0.240
CV event rate	0.288	0.211	0.306	0.207
95% CI	0.253, 0.327	0.183, 0.244	0.260, 0.360	0.171, 0.250
Relative rate ratio (vutrisiran versus placebo)	0.733		0.676	
95% CI	(0.610, 0.882)		(0.533, 0.857)	
p-value	0.0010		0.0012	

Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; DB=double-blind; NT proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

Notes: Poisson regression model included treatment group, log-transformed NT-proBNP, type of ATTR amyloidosis, NYHA class and age group as covariates, and the logarithm of the follow-up time as an offset variable. For the vutrisiran monotherapy subgroup, the analysis was based on the subgroup data only. For the overall population, the model included baseline tafamidis use and treatment-by-baseline tafamidis use interaction.

Source: Study 003 CSR 1 Table 9

再発性 CV 関連イベントは、さらに感度分析として関節フレイルモデルを用いて解析した[Rondeau 2007]。主要解析と比較して、両集団で一貫した治療効果が認められた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.1.1.2.1）。

2.3.1.1.3 複合評価項目の感度分析及び追加解析

表 7 に示すように、主要評価項目の感度分析及び追加解析を実施した。これらの解析結果から、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムに関して、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。

win ratio 感度分析では、試験中止後に収集した生存状況を階層的比較に含めた。本項では、層別 win ratio 法を用いた感度分析について述べる。全体集団における win ratio は 1.39 であり（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（表 14）。ブトリシラン単剤投与部分集団では一貫した効果が観察された（win ratio：1.51、P=0.0089）。

表 14 DB 期間中の全死因死亡及び CV 関連イベントの発現頻度の複合評価項目の感度分析（層別化した win ratio）

Statistic	Overall Population Total (N=654)	Vutrisiran Monotherapy Subgroup Total (N-395)
Number of vutrisiran patients	326	196
Number of placebo patients	328	199
Number of vutrisiran-placebo pairs	32697	21777
All-cause mortality[a]		
Number (%) of pairs favoring vutrisiran	6090 (18.6)	4259 (19.6)
Number (%) of pairs favoring placebo	4028 (12.3)	3016 (13.8)
Number (%) of tied pairs	22579 (69.1)	14502 (66.6)
Frequency of CV events[a]		
Number (%) of pairs favoring vutrisiran	6239 (19.1)	4499 (20.7)
Number (%) of pairs favoring placebo	4018 (12.3)	2342 (10.8)
Number (%) of tied pairs	12322 (37.7)	7661 (35.2)
Win ratio	1.39	1.51
95% CI	1.09, 1.78	1.11, 2.05
p-value	0.0088	0.0089

Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; DB=double-blind.

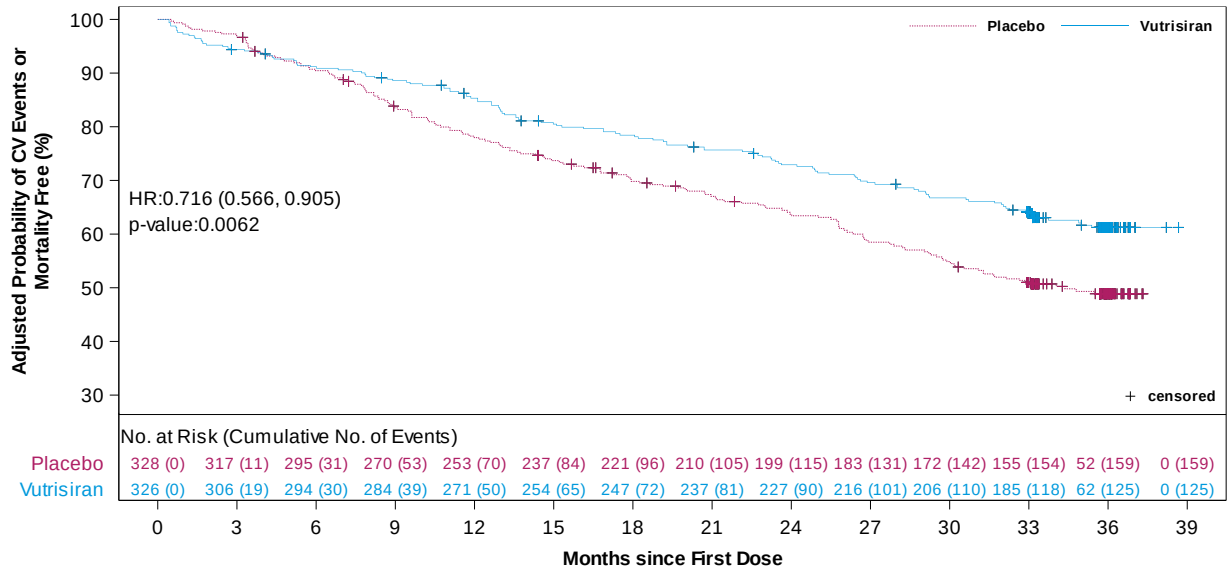
[a] Percentages were based on the number of vutrisiran-placebo pairs.

Source: Study 003 CSR 1 Table 10

事前に規定した解析では、全体集団において、ブトリシラン投与により初回 CV 関連イベント又は全死因死亡のリスクがプラセボと比較して 28.4%低下した（HR：0.716、95%CI：0.566、0.905、P=0.0062）（図 6 及び HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1.3.1 項）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、ブトリシラン投与により初回 CV 関連イベント又は全死因死亡のリスクがプラセボと比較して 35.6%低下した（HR：0.644、95%CI：0.479、0.867、P＝0.0043）（図 7 及び HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1.3.1 項）。

図 6　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（全体集団：DB 期）



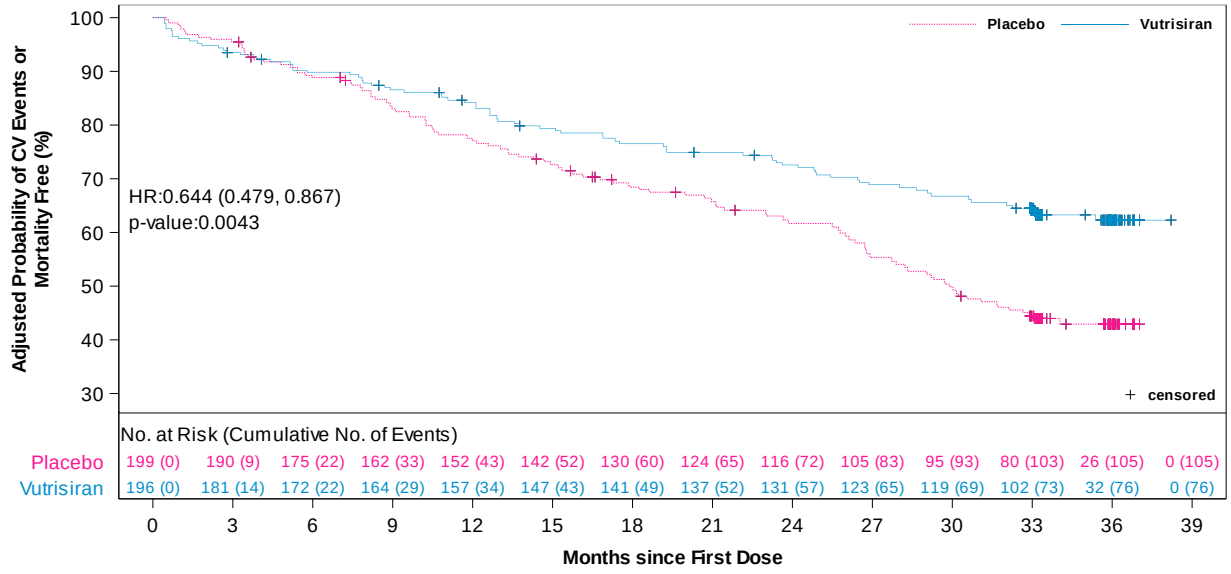
Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CV=cardiovascular; DB=double-blind; eGFR=estimated glomerular filtration rate; HR=hazard ratio; IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

Notes: The adjusted event free probability was estimated using the Kaplan-Meier method with the IPTW applied. 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 (Y/N) as the dependent variable, and independent baseline variables consisted of tafamidis status, age, ATTR disease type, NYHA class, log-transformed NT-proBNP and troponin, 6-MWT, KCCQ-OS, and eGFR. Number of at risk and with events were 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.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 31

図 7　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（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）



Abbreviations:　ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CV=cardiovascular; DB=double-blind; 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.

Source:　Study 003 CSR 1 Figure 32

同様に、主要評価項目に関する他のすべての感度分析及び追加解析の結果は一貫しており、プラセボと比較したブトリシラン投与の効果に関する主要解析の結果を裏付けられた（表 15）。

表 15　全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムに対するその他の感度分析及び追加解析－修正 Andersen-Gill モデル

	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Hazard ratio	**p-value**	**Hazard ratio**	**p-value**
Sensitivity analysis based on:				
Data through 42 months	0.690	0.0034	0.643	0.0056
Imputing CV events after study withdrawal	0.723	0.0116	0.681	0.0158
Truncating outliers[a]	0.736	0.0136	0.680	0.0133
HT/LVAD placement not treated as all-cause mortality; data censored at the date of such procedure	0.716	0.0115	0.675	0.0174

表 15　全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムに対するその他の感度分析及び追加解析－修正 Andersen-Gill モデル

	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Hazard ratio	**p-value**	**Hazard ratio**	**p-value**
SGLT2 inhibitor drop-in due to cardiac disease progression treated as a CV event	0.743	0.0136	0.685	0.0120
Additional analysis based on:				
Use of CV events per investigator assessment instead of CEC adjudication	0.710	0.0103	0.692	0.0317
For the monotherapy subgroup, events beyond 9 months of initiation of tafamidis censored	NA		0.694	0.0241

Abbreviations: CEC=clinical events committee; CV=cardiovascular; HF=heart failure; HT=heart transplantation; LVAD=left ventricular assist device; NA=not applicable; SGLT2=sodium-glucose cotransporter-2.

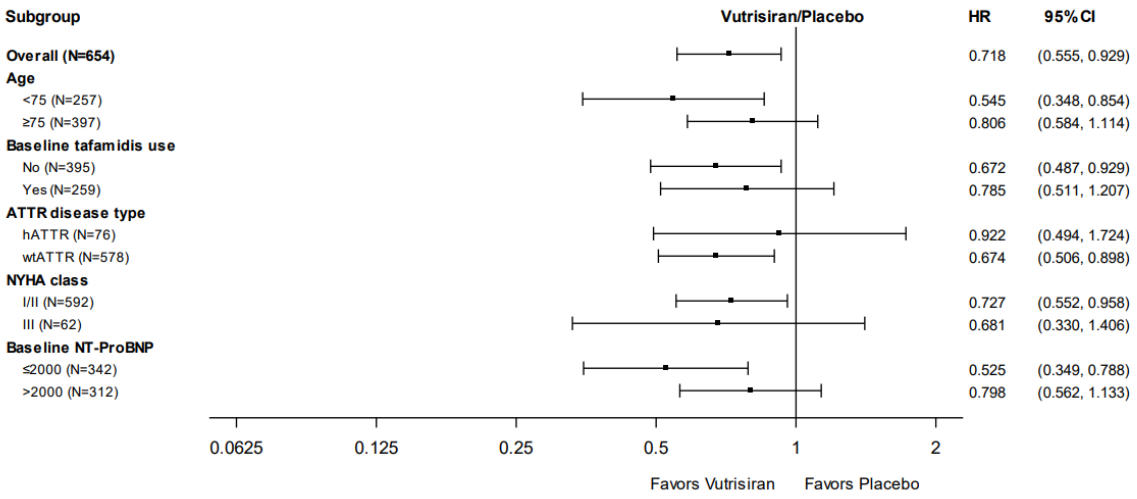
[a] For patients with more than 7 events, the first 7 most important events were kept for analysis, with importance ranked in the order of death, CV hospitalization and urgent HF visit.

Source: Study 003 CSR 1 Table 11

2.3.1.1.4　複合評価項目のサブグループ解析

全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムに対するブトリシラン投与の影響は、全体集団（図 8）及びブトリシラン単剤投与部分集団（図 9）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 の病型、NYHA 心機能分類及びベースライン時の NT-proBNP を含む事前に規定したすべてのサブグループで一貫していた。

図 8　全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムの事前に規定したサブグループ解析のフォレストプロットー修正 Andersen-Gill モデル（全体集団：DB 期）

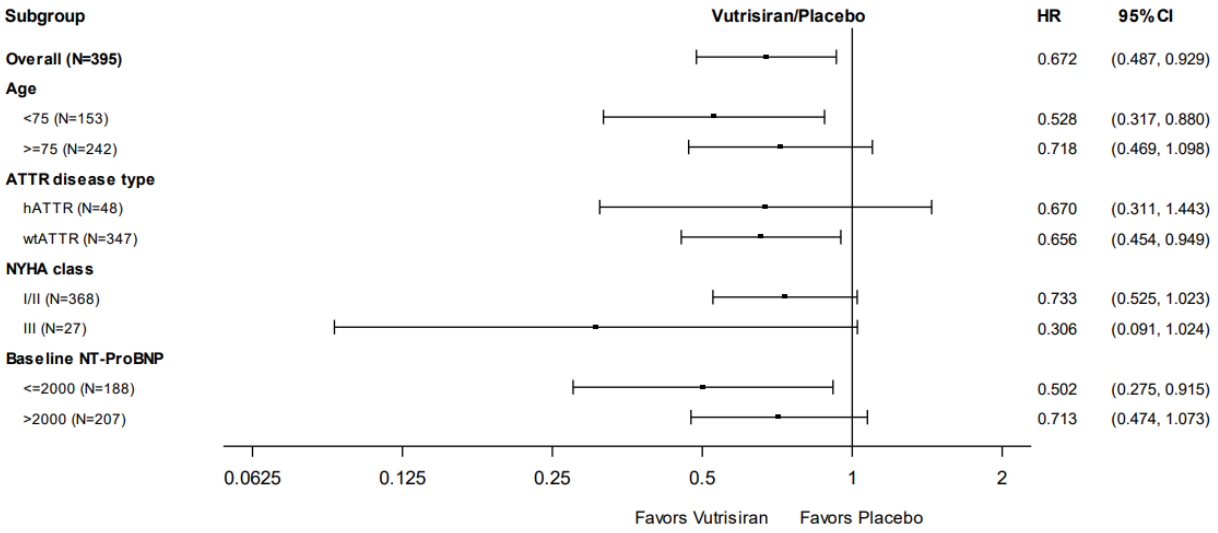


Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; DB=double-blind; hATTR=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; HR=hazard ratio; NT proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; wtATTR=wild-type transthyretin amyloidosis.

Notes:　Based on the modified Andersen-Gill model stratified by baseline tafamidis use, including treatment group and log-transformed NT-proBNP as covariates. Analysis was based on subgroup data only. For subgroup analysis of baseline tafamidis use, the model included treatment group, log-transformed NT-proBNP, type of ATTR amyloidosis, NYHA Class and age group as covariates.

Source:　Study 003 CSR 1 Figure 9

図 9　全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの事前に規定した複合アウトカムのサブグループ解析のフォレストプロットー修正 Andersen-Gill モデル（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）



Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; DB=double-blind; hATTR=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; HR=hazard ratio; NT proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; wtATTR=wild-type transthyretin amyloidosis.

Notes:　Based on modified Andersen-Gill model, with treatment group and log-transformed NT-proBNP as covariates.

Source:　Study 003 CSR 1 Figure 10

2.3.1.2　副次評価項目：全死因死亡

2.3.1.2.1　主要解析

副次評価項目としての全死因死亡の解析には、42 ヵ月間に収集したすべての生存状況を含めた。試験中止後に収集した生存状況も解析に含めた。2.3 項に記載したように、Month 30 頃で打ち切りとなった 1 例を除くすべての被験者で生存状況を収集した（図 10）。主要解析のデータカットオフ日時点で生存していたが 42 ヵ月に達していなかった被験者又は 6 ヵ月の OLE 期間を完了していなかった被験者は、最後に生存が確認された日で打ち切りとした。

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が認められ、全体集団では 35.5%（HR：0.645、95%CI：0.463、0.898、P＝0.0098）（表 16 及び図 10）、ブトリシラン単剤投与部分集団では 34.5%（HR：0.655、95%CI：0.440、0.973、P＝0.0454）（図 11）であった。

表 16　42 ヵ月までの全死因死亡の解析

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, n (%)	39 (11.9)	26 (8.0)	25 (12.6)	20 (10.2)
Indeterminate deaths, n (%)	21 (6.4)	19 (5.8)	18 (9.0)	15 (7.7)
Non-CV-related deaths, n (%)	21 (6.4)	12 (3.7)	14 (7.0)	8 (4.1)
Heart transplantation, n (%)	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
LVAD placement, n (%)	0	0	0	0
CV-related mortality, n (%)[a]	64 (75.3)	48 (80.0)	44 (75.9)	35 (81.4)
Hazard ratio from Cox PH model (vutrisiran/placebo) (95% CI)	0.645 (0.463, 0.898)		0.655 (0.440, 0.973)	
p-value	0.0098		0.0454	

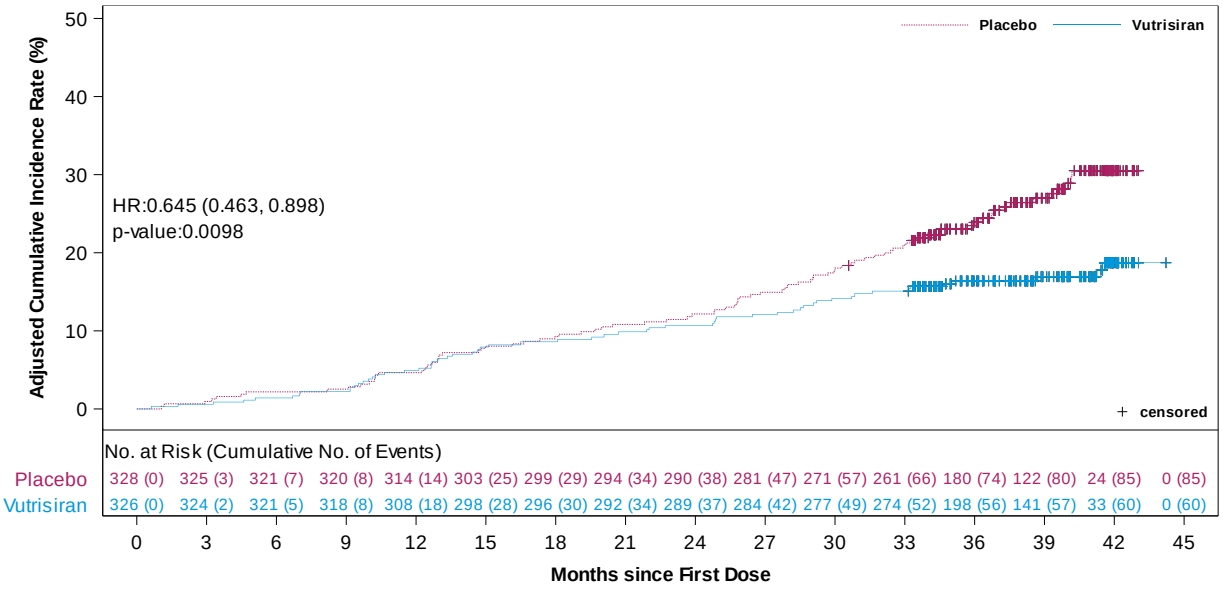
Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; LVAD=left ventricular assist device; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; PH=proportional hazards.

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: Study 003 CSR 1 Table 16

図 10　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（全体集団）

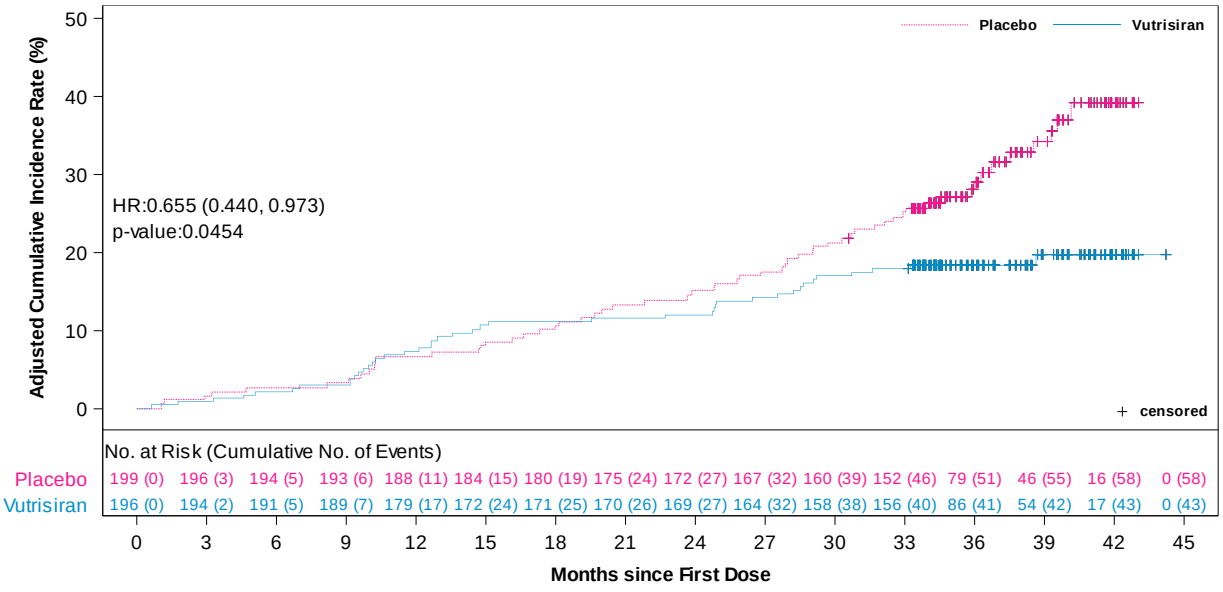


Abbreviations:　ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; HR=hazard ratio; IPTW=Inverse Probability of Treatment Weighting; NT proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

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.

Source:　Study 003 CSR 1 Figure 25

図 11　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（ブトリシラン単剤投与部分集団）



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.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 26

2.3.1.2.2 追加解析

42 ヵ月までの CV 関連死亡の解析では、全体集団とブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、全死因死亡と同様の治療効果が示された（表 17）（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 14.2.2.4.1.1 及び Figure 14.2.2.4.1.2）。

表 17 42 ヵ月までの CV 関連死亡の解析

Category	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
CV-related mortality, n (%)	64 (19.5)	48 (14.7)	44 (22.1)	35 (17.9)
CV-related deaths, n (%)	39 (11.9)	26 (8.0)	25 (12.6)	20 (10.2)
Indeterminate deaths, n (%)	21 (6.4)	19 (5.8)	18 (9.0)	15 (7.7)
Heart transplantation, n (%)	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.5)	0
LVAD placement, n (%)	0	0	0	0
Hazard ratio from Cox PH model (vutrisiran/placebo) (95% CI)	0.683 (0.469.0, 0.994)		0.695 (0.445, 1.085)	
p-value	0.0501		0.1323	

Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; LVAD=left ventricular assist device; 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 log-rank were stratified by baseline NT-proBNP. In the vutrisiran monotherapy subgroup, the analysis was based on the subgroup data only. In the overall population, the model was also stratified by baseline tafamidis use.

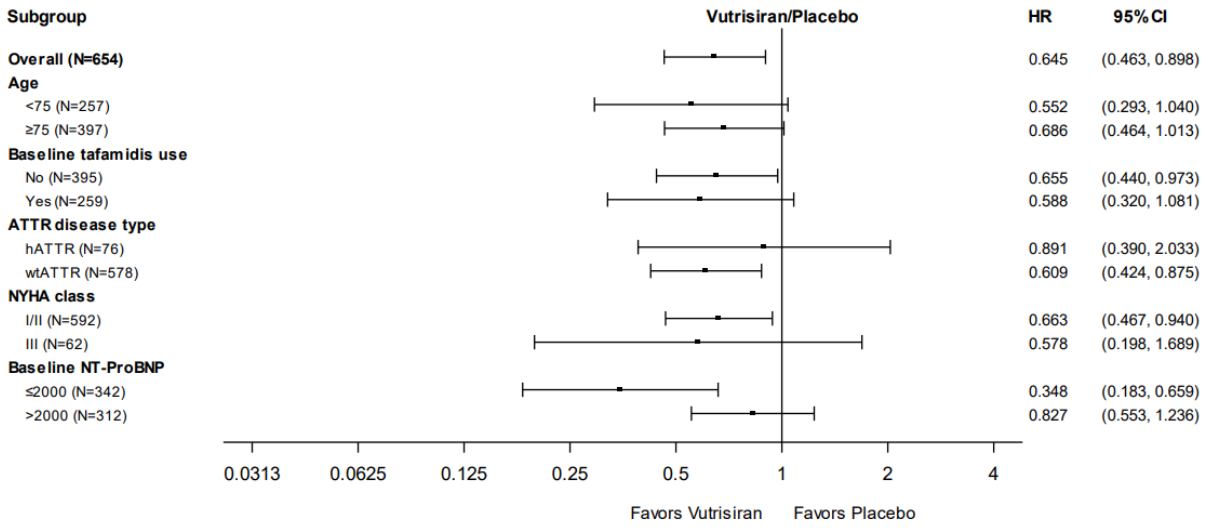
Source: Study 003 CSR 1 Table 17

SAP に規定されたとおり、全死因死亡について試験期間全体で解析したところ（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、5.7.2.2.3 項）、ブトリシランは全死因死亡の主要解析と同様の治療効果を示した（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.2.4.3）。

2.3.1.2.3 サブグループ解析

全死因死亡に対するブトリシラン投与の影響は、全体集団（ベースライン時のタファミジスの使用を含む、図 12 及び HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.3.4.1）及びブトリシラン単剤投与部分集団（図 13）における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 12　42 ヵ月までの全死因死亡に関する事前に規定したサブグループ解析のフォレストプロット（全体集団）

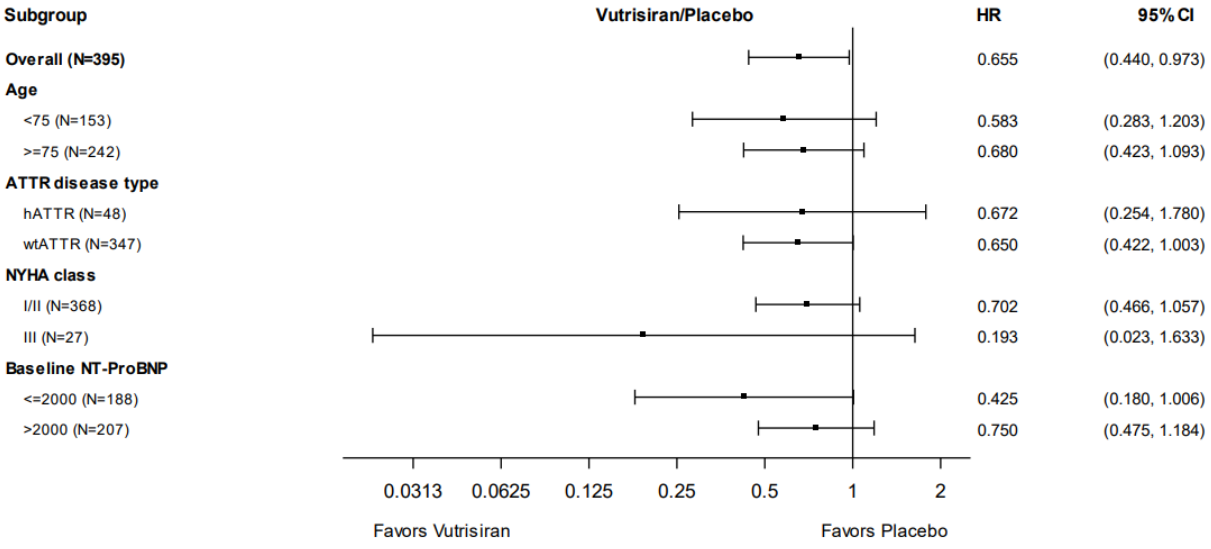


Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CI=confidence interval; hATTR=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; HR=hazard ratio; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; wtATTR=wild-type transthyretin amyloidosis.

Notes: Based on Cox proportional hazards model stratified by baseline tafamidis use, including treatment group and log-transformed NT-proBNP as covariates. Analysis was based on subgroup data only. For subgroup analysis of baseline tafamidis use, the model includes treatment group, log-transformed NT-proBNP, type of ATTR amyloidosis, NYHA class, and age group as covariates.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 27

図 13　42 ヵ月までの全死因死亡に関する事前に規定したサブグループ解析のフォレストプロット（ブトリシラン単剤投与部分集団）



Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CI=confidence interval; hATTR=hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; HR=hazard ratio; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; wtATTR= wild-type transthyretin amyloidosis.

Notes: Based on Cox proportional hazards model, including treatment group and log-transformed NT-proBNP as covariates.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 28

2.3.2 その他の副次評価項目

6-MWT、KCCQ 及び NYHA 心機能分類に関するデータの完全性については CSR に要約した（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 22）。

2.3.2.1 6-MWT

6-MWT は、標準化された条件下で患者が 6 分間に歩行できる距離を測定し、運動耐用能を評価する。したがって、6-MWT のベースラインからの距離の増加は運動耐用能の改善を示し、減少は悪化を示す。

2.3.2.1.1 6-MWT の主要解析

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、ベースラインの 6-MWT は投与群間で同程度であった（表 18）。Month 30 に、全体集団において、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して 6-MWT が統計学的に有意に改善した（LS 平均値の差：26.46 m、P=7.976E-05）（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 11）。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（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 12）。

表 18 Month 30 の 6-MWT のベースラインからの変化量－MMRM

Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Baseline	n	328	325	199	196
	Mean (SD)	377.14 (96.29)	371.97 (103.71)	372.84 (98.08)	362.70 (102.74)
Observed change from baseline to Month 30	n	223	238	124	130
	Median	-30.65	-7.50	-47.33	-13.05
	Q1, Q3	-82.55, 4.77	-55.00, 18.00	-91.92, -2.35	-69.04, 17.41

表 18 Month 30 の 6-MWT のベースラインからの変化量－MMRM

Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Change from baseline to Month 30 with imputed values	n	285	294	166	170
	Mean (SD)	-68.00 (84.84)	-46.10 (82.67)	-86.56 (85.39)	-60.59 (89.91)
	LS mean (SEM)	-71.88 (4.79)	-45.42 (4.62)	-91.78 (6.39)	-59.69 (6.60)
	LS mean (SEM) difference (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	

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CI=confidence interval; LS mean=least square mean; MMRM=mixed-effects model repeated measures; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

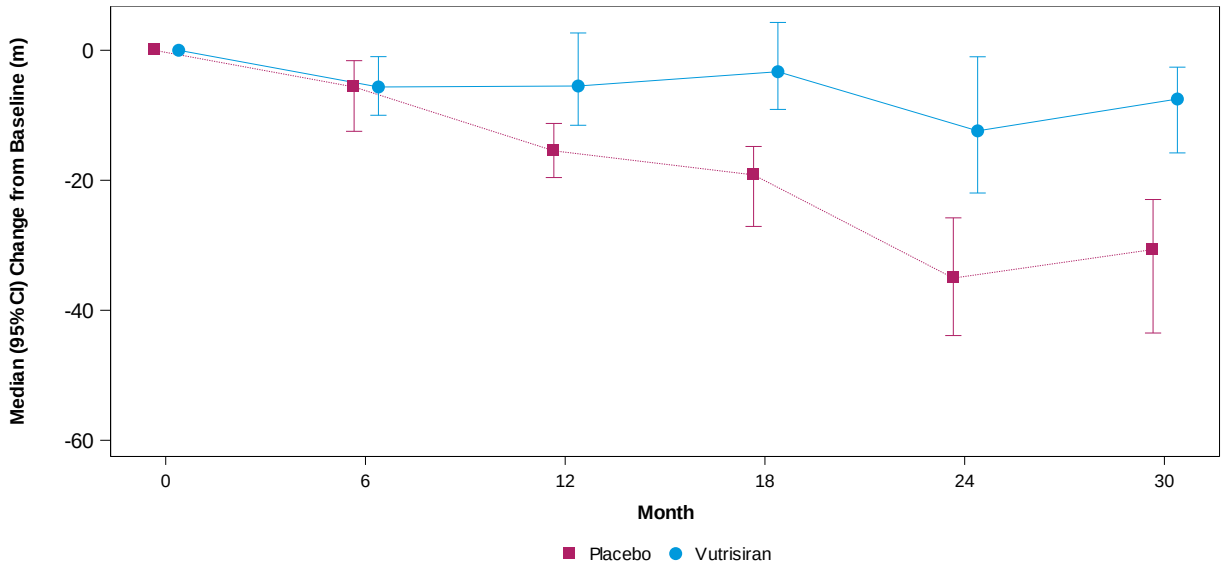
Notes: The missing 6-MWT change values due to amyloidosis disease progression and death were imputed using 20 random samples with replacement from the worst 10% of observed change from baseline of all patients at the same visit from the same treatment group and baseline tafamidis use group, capped by 0-baseline distance.

For the overall population, results were from MMRM analysis with baseline 6-MWT 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 the vutrisiran monotherapy subgroup, analysis was based on subgroup data only and the same model is used except removing baseline tafamidis use related terms.

Source: Study 003 CSR 1 Table 12

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（中央値）のプロットにより、全体集団（図 14）及びブトリシラン単剤投与部分集団（図 15）のいずれにおいても、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。ブトリシラン群における 6-MWT 距離の変化は、健康な成人で予想される正常な加齢に伴う低下と同程度であった[Enright 1998]。

図 14 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）



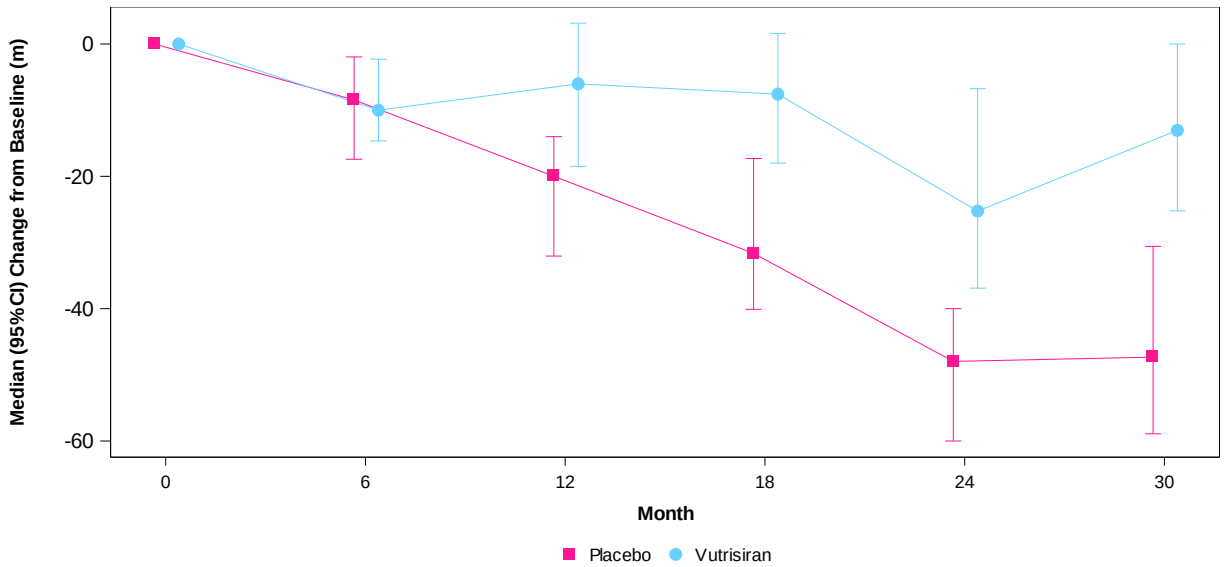
N						
Placebo	328	303	283	267	240	223
Vutrisiran	325	297	273	267	247	238

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: Study 003 CSR 1 Figure 13

図 15 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）（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）



N						
Placebo	199	180	168	156	139	124
Vutrisiran	196	176	151	152	138	130

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: Study 003 CSR 1 Figure 14

2.3.2.1.2 6-MWT の感度分析

SAP に記載されたとおり、事前に規定した 6-MWT の感度分析を実施し（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、5.7.2.1.3 項）、主要解析の頑健性を確認した（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2）。

2.3.2.2 KCCQ-OS

KCCQ は自己記入式の質問票であり、2 週間の想起期間内に、HF の症状、身体的及び社会的機能への影響、並びに HF が QoL に及ぼす影響を含む健康状態に関する患者の認識を評価する。KCCQ スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。KCCQ-OS は SAP の記載に従って算出した（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、9.8 項）。

2.3.2.2.1 KCCQ-OS の主要解析

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、ベースラインの KCCQ-OS は投与群間で同程度であった（表 19）。Month 30 に、全体集団において、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して KCCQ-OS が統計学的に有意に改善した（LS 平均値の差：5.80 点、P=0.0008）（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 17）。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（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 18）。

このベネフィットは、既承認の HF 治療薬の臨床試験において同程度の期間中に認められた KCCQ-OS と同様であった[Butler 2021; Butler 2022; Ekman 2011; Kosiborod 2020; Lewis 2017; Lewis 2016]。

表 19 Month 30 の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量－MMRM

Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Baseline	n	327	325	198	195
	Mean (SD)	72.26 (19.92)	72.96 (19.44)	69.93 (20.80)	70.29 (20.21)
Observed change from baseline to Month 30	n	234	252	131	139
	Median	-6.25	-1.30	-8.65	-0.26
	Q1, Q3	-17.71, 3.13	-11.07, 8.14	-20.05, 1.56	-13.80, 11.77

表 19 Month 30 の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量－MMRM

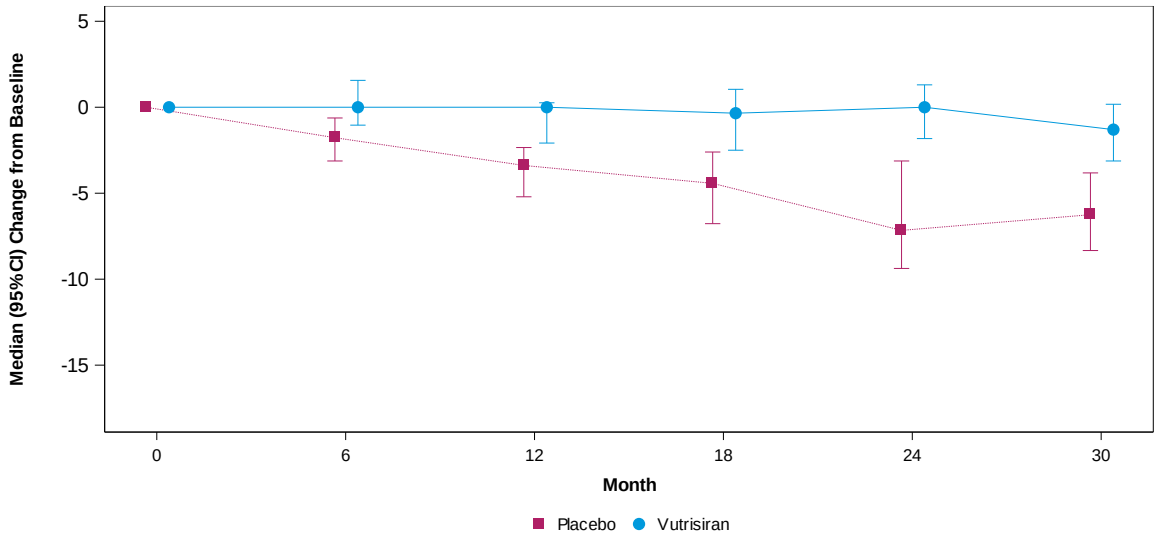
Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Change from baseline to Month 30 with imputed values	n	298	306	175	180
	Mean (SD)	-15.39 (22.15)	-9.34 (21.44)	-19.50 (23.37)	-10.25 (23.49)
	LS mean (SEM)	-15.49 (1.26)	-9.68 (1.19)	-19.47 (1.73)	-10.78 (1.66)
	LS mean (SEM) difference (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	

Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS mean=least square mean; MMRM=mixed-effects model repeated measures; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

Notes: The missing KCCQ-OS change values due to death were derived from the imputed domain change scores, which were imputed using the 20 random samples with replacement from the worst 10% of observed change from baseline of all patients at the same visit in the same treatment group and baseline tafamidis use group, capped by 0- baseline domain score. For overall population, results are from MMRM with baseline 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 the vutrisiran monotherapy subgroup, analysis was based on subgroup data only and the same model was used except removing baseline tafamidis use related terms. Source: Study 003 CSR 1 Table 14

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（中央値）のプロットにより、全体集団（図 16）及びブトリシラン単剤投与部分集団（図 17）のいずれにおいても、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。

図 16 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）



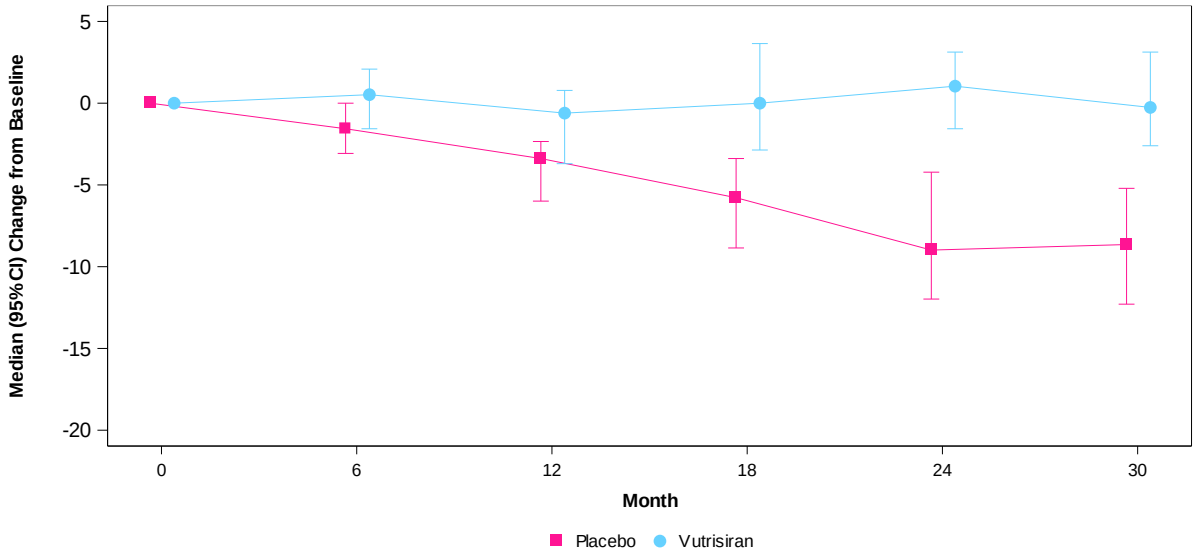
	N					
Placebo	327	308	300	277	256	234
Vutrisiran	325	305	291	280	263	252

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

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

Source: Study 003 CSR 1 Figure 19

図 17 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）（ブトリシラン単剤投与部分集団：DB 期）



	N					
Placebo	198	184	177	163	146	131
Vutrisiran	195	182	164	158	145	139

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

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

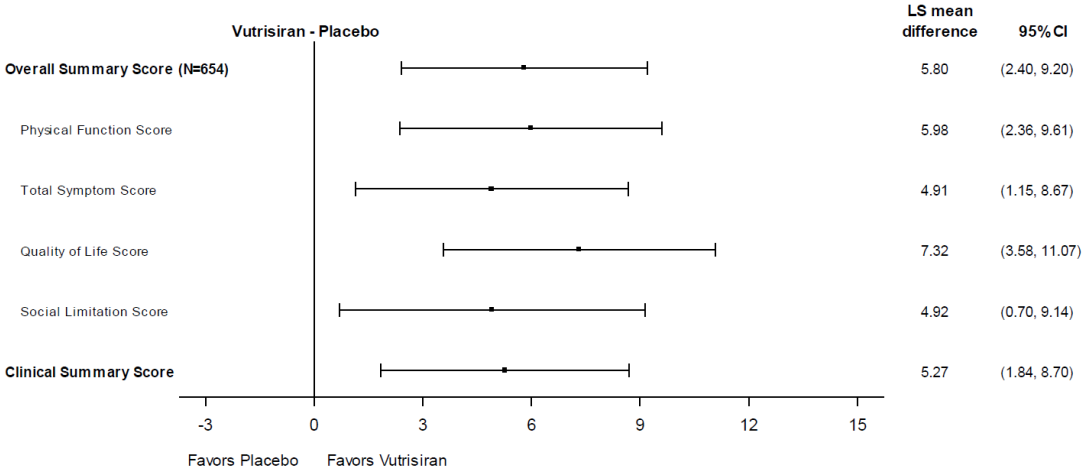
Source: Study 003 CSR 1 Figure 20

2.3.2.2.2 KCCQ の個々のドメイン

KCCQ-OS のドメインは、身体的及び社会的制限の重症度、症状の頻度及び重症度、並びに心筋症に関連する QoL への影響を反映する。

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（図 18）及びブトリシラン単剤投与部分集団（図 19）のいずれにおいても、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。

図 18 Month 30 のベースラインからの変化量に関する KCCQ ドメイン解析のフォレストプロット（全体集団）

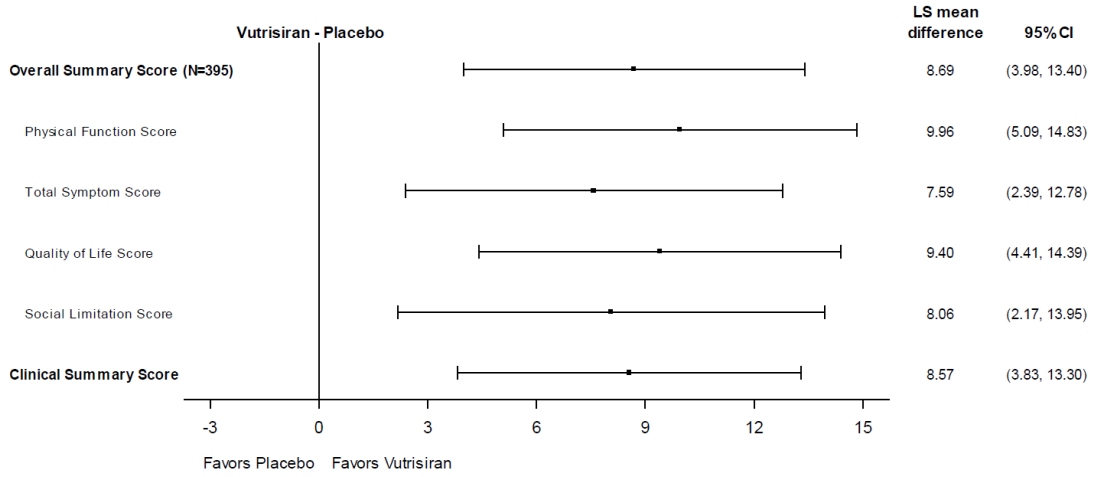


Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LS mean=least square mean; MMRM=mixed effects model repeated measures.

Notes: The missing change values due to death for each domain were imputed as the average of 20 random samples with replacement from the worst 10% of observed change from baseline of all patients at the same visit in the same treatment group and baseline tafamidis use group, capped by 0- baseline distance. Results are from MMRM with baseline value 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.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 21

図 19 Month 30 のベースラインからの変化量に関する KCCQ ドメイン解析のフォレストプロット（ブトリシラン単剤投与部分集団）



Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LS mean=least square mean; MMRM=mixed effects model repeated measures.

Notes: The missing change values due to death for each domain were imputed as the average of 20 random samples with replacement from the worst 10% of observed change from baseline of all patients at the same visit in the same treatment group and baseline tafamidis use group, capped by 0- baseline distance. Results are from MMRM with baseline value as a covariate and fixed effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, type of ATTR amyloidosis, and age group.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 22

2.3.2.2.3 KCCQ の感度分析

KCCQ-OS の事前に規定した感度分析を SAP の記載に従って実施した（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、5.7.2.1.3 項）。その結果、ブトリシラン群では、プラセボ群と比較して一貫した有効性が推定され、主要解析の頑健性が確認された（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.2.3.1、Table 14.2.2.3.2）。

2.3.2.3 NYHA 心機能分類

2.3.2.3.1 NYHA 心機能分類の主要解析

NYHA 心機能分類システムは広く用いられている手法であり、医師が評価した HF 症状の重症度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]。心機能分類のクラス I は症状がない、クラス II は通常の身体活動で症状がある、クラス III は普通以下の身体活動でも症状がある、クラス IV は安静時にも症状があることを示す。

ベースライン時には、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、ほとんどの被験者が NYHA 心機能分類クラス II の HF を有していた（表 10）。全体集団では、Month 30 で、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、プラセボ群と比較してブトリシラン群の方が統計学的に有意に高く（調整後の差：8.7%、95% CI：1.3, 16.1、P=0.0217）、ブトリシラン単剤投与部分集団でも一貫した結果が認められた（表 20）。

表 20 Month 30 における NYHA 心機能分類の安定又は改善に関する解析（CMH 法、欠測値の多重補完）

Statistics at Month 30	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Observed, n (%)				
Stable or improved from baseline	181 (55.2)	206 (63.2)	98 (49.2)	117 (59.7)
Worsened from baseline or death	118 (36.0)	100 (30.7)	78 (39.2)	62 (31.6)
Missing	29 (8.8)	20 (6.1)	23 (11.6)	17 (8.7)
With imputation				
% stable or improved from baseline	60.5	67.8	56.4	66.3
% worsened from baseline	39.5	32.2	43.6	33.7
Difference in % stable or improved (vutrisiran – placebo)	7.4		9.9	
Adjusted difference in % stable or improved (vutrisiran – placebo) (95% CI)	8.7 (1.3, 16.1)		12.5 (2.7, 22.2)	
p-value	0.0217		0.0121	

Abbreviations: CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; LVAD=left-ventricular assist device; MCMC=Markov Chain Monte Carlo; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association.

Notes: 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 a 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. The overall population was also stratified by baseline tafamidis use.

Source: Study 003 CSR 1 Table 18

2.3.2.3.2 NYHA 心機能分類の感度分析

事前に規定した感度分析を SAP の記載に従って実施した（HELIOS-B 試験 CSR1、Appendix 16.1.9、5.7.2.3.3 項）。その結果、ブトリシラン群では、プラセボ群と比較して一貫した有効性が推定され、主要解析の頑健性が確認された（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.2.5）。

2.3.3 探索的評価項目

2.3.3.1 心臓バイオマーカー

2.3.3.1.1 NT-proBNP

DB 期間中の心臓ストレス（ATTR HF 病期分類）を評価するため、心臓バイオマーカーである 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。

Month 30 に、全体集団における NT-proBNP の増加倍率は、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して相対的に 32%減少した（調整後の変化倍率の幾何平均値の比：0.68、P=3.440E-12）（表 21）。NT-proBNP 値のベースラインからの変化量（中央値）は、ブトリシラン群では比較的安定していたが（8.98%増加）、プラセボ群では悪化した（51.62%増加）（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.4.7）。

ブトリシラン単剤投与部分集団における NT-proBNP の増加倍率は、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して相対的に 43%減少した（調整後の変化倍率の幾何平均値の比：0.57、P=4.339E-12）（表 21）。NT-proBNP 値のベースラインからの変化量（中央値）は、ブトリシラン群では比較的安定していたが（13.00%増加）、プラセボ群では悪化した（107.62%増加）（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.4.7）。

表 21　Month 30 の NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量の解析－MMRM

Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Baseline	n	328	326	199	196
	Median	1801.00	2020.50	1865.00	2402.00
	Geometric mean (SEM)	1773.67 (72.59)	1979.81 (79.36)	1833.38 (98.61)	2213.21 (121.30)
Month 30	n	203	223	99	109
	Median	2846.00	1837.00	3778.00	2148.00
	Geometric mean (SEM)[a]	2697.60 (170.14)	1981.23 (125.47)	3707.84 (320.80)	2337.38 (228.48)
Change from baseline to Month 30	n	203	223	99	109
	Median change from baseline	753.00	118.00	1713.00	203.00
	Adjusted geometric mean fold-change	1.75	1.19	2.28	1.30
	95% CI	1.62, 1.89	1.11, 1.28	2.04, 2.55	1.17, 1.45
	Ratio of adjusted geometric mean fold change (vutrisiran/placebo)[b]	0.68		0.57	
	95% CI	0.61, 0.76		0.49, 0.66	
	p-value	3.440E-12		4.339E-12	

Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CI=confidence interval; LS mean=least square mean; MMRM=mixed-effects model repeated measures; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; SEM=standard error of the mean.

Notes: For overall population, results were from MMRM with change from baseline in log-transformed NT-proBNP as the outcome, log-transformed baseline 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 the vutrisiran monotherapy subgroup, analysis was based on subgroup data only and the same model was used except removing baseline tafamidis use related terms.

[a] Geometric means were obtained by exponentially back-transforming the arithmetic mean of log-transformed NT-proBNP. SEM of geometric mean was calculated as sqrt(geometric mean^2 * variance on mean of log-transformed data).

[b] Adjusted geometric mean fold-change, adjusted geometric mean fold-change ratio, 95% CIs and p-value from MMRM model obtained by exponentially back-transforming LS means, difference in LS means and the corresponding 95% CI.

Source: Study 003 CSR 1 Table 19

調整後の変化倍率の幾何平均値の比から、全体集団（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 37）及びブトリシラン単剤投与部分集団（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 38）のいずれにおいても、NT-proBNP 値は、プラセボ群では経時的に着実に増加したのに対し、ブトリシラン群ではベースラインから Month 30 まで比較的安定していた。

2.3.3.1.2 トロポニン I

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。

Month 30 に、全体集団におけるトロポニン I の増加倍率は、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して相対的に 32%減少した（調整後の変化倍率の幾何平均値の比：0.68、P=1.566E-14）（表 22）。プラセボ群ではトロポニン I 値のベースラインからの増加（悪化）率（中央値）が 21.70%であったのに対し、ブトリシラン群ではトロポニン I 値のベースラインからの減少（改善）率（中央値）が-9.86%であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.4.8）。

ブトリシラン単剤投与部分集団におけるトロポニン I の増加倍率は、ブトリシラン群でプラセボ群と比較して相対的に 45%減少した（調整後の変化倍率の幾何平均値の比：0.55、P=9.684E-17）（表 22）。プラセボ群ではトロポニン I 値のベースラインからの増加（悪化）率（中央値）が 51.30%であったのに対し、ブトリシラン群ではトロポニン I 値のベースラインからの減少（改善）率（中央値）が-4.62%であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.4.8）。

表 22 Month 30 のトロポニン I（ng/L）のベースラインからの変化量の解析－MMRM

Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Baseline	n	328	326	199	196
	Median	65.20	71.90	62.20	76.25

表 22 Month 30 のトロポニン I（ng/L）のベースラインからの変化量の解析－MMRM

Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
	Geometric mean (SEM)	66.63 (2.99)	74.68 (3.71)	66.87 (4.20)	80.50 (5.43)
Month 30	n	197	211	97	102
	Median	77.50	57.90	105.50	61.30
	Geometric mean (SEM)[a]	79.14 (4.90)	61.69 (3.73)	108.20 (10.29)	68.83 (6.78)
Change from baseline to Month 30	n	197	211	97	102
	Median change from baseline	9.70	-5.80	27.70	-3.00
	Adjusted geometric mean fold-change	1.37	0.94	1.85	1.01
	95% CI	1.28, 1.47	0.88, 1.00	1.68, 2.03	0.92, 1.12
	Ratio of adjusted geometric mean fold change (vutrisiran/placebo)[b]	0.68		0.55	
	95% CI	0.62, 0.75		0.48, 0.63	
	p-value	1.566E-14		9.684E-17	

Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CI=confidence interval; LS mean=least square mean; MMRM=mixed-effects model repeated measures; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; SEM=standard error of the mean.

Notes: For the overall population, results were from MMRM with change from baseline in log-transformed troponin I as the outcome, log-transformed baseline 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 the vutrisiran monotherapy subgroup, analysis was based on subgroup data only and the same model was used except removing baseline tafamidis use related terms.

[a] Geometric means were obtained by exponentially back-transforming the arithmetic mean of log-transformed NT-proBNP. SEM of geometric mean was calculated as sqrt(geometric mean^2 * variance on mean of log-transformed data).

[b] Adjusted geometric mean fold-change, adjusted geometric mean fold-change ratio, 95% CIs and p-value from MMRM model obtained by exponentially back-transforming LS means, difference in LS means and the corresponding 95% CI.

Source: Study 003 CSR 1 Table 20

調整後の変化倍率の幾何平均値の比から、全体集団（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 39）及びブトリシラン単剤投与部分集団（HELIOS-B 試験 CSR1、Figure 40）のいずれにおいても、トロポニン I

値は、プラセボ群では経時的に着実に増加したのに対し、ブトリシラン群ではベースラインから Month 30 まで安定していた。

2.3.3.2 心臓画像検査

平均左室壁厚、左室心筋重量、及び長軸方向左室グローバルストレインの減少、並びに左室駆出率の上昇は心機能の改善を示す。Month 30 の心エコー検査のベースラインからの変化量を評価したところ、ブトリシランは心臓の構造及び機能の改善と関連していた。

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、Month 30 の事前に規定した心エコーパラメータである平均左室壁厚及び平均ピーク長軸方向ストレイン、並びに心臓の構造（左室心筋重量）及び機能（左室駆出率）の追加パラメータに関して、プラセボ群と比較してブトリシラン群で良好な治療効果が認められた（表 23）。

表 23 Month 30 の心エコーパラメータのベースラインからの変化量の解析－MMRM

Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
Mean LV Wall Thickness (cm)					
Baseline	n	324	321	197	191
	Mean (SD)	1.82 (0.27)	1.82 (0.26)	1.83 (0.29)	1.82 (0.27)
Change from baseline to Month 30	n	219	236	120	127
	LS mean (SEM)	0.09 (0.01)	0.05 (0.01)	0.11 (0.02)	0.04 (0.02)
	LS mean (SEM) difference (vutrisiran–placebo)	-0.04 (0.02)		-0.08 (0.03)	
	95% CI	-0.08, -0.00		-0.14, -0.02	
	p-value	0.0343		0.0080	
Average Peak Longitudinal Strain (%)					
Baseline	n	328	324	199	194
	Mean (SD)	-13.96 (3.48)	-13.99 (3.46)	-14.25 (3.52)	-14.04 (3.44)
Change from baseline to Month 30	n	227	244	125	132
	LS mean (SEM)	2.18 (0.19)	0.95 (0.17)	2.37 (0.26)	1.07 (0.26)
	LS mean (SEM) difference (vutrisiran–placebo)	-1.23 (0.26)		-1.30 (0.36)	
	95% CI	-1.73, -0.73		-2.01, -0.59	

表 23 Month 30 の心エコーパラメータのベースラインからの変化量の解析－MMRM

Visit Actual/Change	Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=199)	Vutrisiran (N=196)
	p-value	2.021E-6		0.0004	
LV Mass, Estimated (g)					
Baseline	n	318	320	193	190
	Mean (SD)	350.64 (93.22)	351.83 (87.67)	356.17 (99.53)	355.06 (90.94)
Change from baseline to Month 30	n	207	228	112	123
	LS mean (SEM)	42.76 (5.41)	23.90 (4.72)	48.58 (7.80)	17.71 (7.00)
	LS mean (SEM) difference (vutrisiran–placebo)	-18.86 (7.17)		-30.87 (10.48)	
	95% CI	-32.96, -4.76		-51.50, -10.24	
	p-value	0.0088		0.0035	
LV Ejection Fraction (%)					
Baseline	n	318	309	192	182
	Mean (SD)	55.93 (12.35)	55.64 (12.74)	55.68 (12.05)	54.80 (12.64)
Change from baseline to Month 30	n	209	225	115	117
	LS mean (SEM)	-6.15 (0.66)	-4.12 (0.56)	-5.89 (0.93)	-3.62 (0.75)
	LS mean (SEM) difference (vutrisiran–placebo)	2.03 (0.86)		2.27 (1.19)	
	95% CI	0.34, 3.73		-0.07, 4.61	
	p-value	0.0190		0.0577	

Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin; CI=confidence interval; LS mean=least square mean; LV=left ventricular; MMRM=mixed-effects model repeated measures; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

Note: For the overall population, results were from MMRM with baseline 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 the vutrisiran monotherapy subgroup, analysis was based on subgroup data only and the same model was used except removing baseline tafamidis use related terms.

Source: Study 003 CSR 1 Table 21

2.3.4 サブグループでの有効性の結果

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、ベースライン時のタファミジスの使用（全体集団のみ）、年齢、ATTR アミロイドーシスの病型、NYHA 心機能分類及び NT-proBNP を含む事前に規定したすべての部分集団で、すべての主要及び副次評価項目に対するブトリシラン投与の影響は一貫していた。主要複合評価項目のサブグループ解析の結果を 2.3.1.1.4 項に、42 ヵ月までの全死因死亡のサブグループ解析の結果を 2.3.1.2.3 項に示す。その他の副次評価項目のサブグループ解析の考察については CSR に記載した（HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.1.2 項）。

本試験はタファミジス基礎療法部分集団において統計学的有意差を示す検出力を有していなかったが、すべて有効性の主要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 24）。

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 24 タファミジス基礎療法部分集団における主要及び副次評価項目

	Treatment Effect Estimation	Treatment effect	95% CI
Primary endpoint			
Composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV events	Hazard ratio[a]	0.785	0.511, 1.207
All-cause mortality as a component of the composite outcome	Hazard ratio[b]	0.626	0.326, 1.202
Recurrent CV events as a component of the composite outcome	Relative rate ratio[c]	0.826	0.614, 1.111
Secondary endpoints			
Change from baseline in 6-MWT at Month 30	LS mean difference[d]	18.44	0.42, 36.47
Change from baseline in KCCQ-OS at Month 30	LS mean difference[d]	1.75	-2.85, 6.35
All-cause mortality through 42 months	Hazard ratio[e]	0.588	0.320, 1.081
% Stable or improved for NYHA class at Month 30	Adjusted % difference[f]	3.0%	-8.4, 14.4

Abbreviations: 6-MWT=6-minute walk test; ATTR amyloidosis=transthyretin-mediated amyloidosis; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; CV=cardiovascular; KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary; LS=least squares mean; LVAD=left ventricular assist 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; PH=proportional hazard.

Notes: Analyses were based on subgroup data only.

[a] Based on modified Andersen-Gill model including treatment group, log transformed NT-proBNP, type of ATTR amyloidosis, NYHA Class, and age group as covariates.

[b] Based on Cox PH model with treatment group, log transformed baseline NT-proBNP, ATTR amyloidosis type, NYHA class, and age group as covariates.

[c] Based on Poisson regression model with treatment group, log-transformed NT-proBNP, type of ATTR amyloidosis, NYHA class, and age group as covariates and the logarithm of the follow-up time as an offset variable.

[d] Missing change values due to amyloidosis disease progression (for 6-MWT only) and death were imputed as the average of 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 and by baseline domain score for KCCQ-OS. Based on MMRM analysis with baseline 6-MWT/KCCQ-OS as a covariate and fixed-effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, type of ATTR amyloidosis, and age group.

[e] Based on Cox PH model including treatment group, log transformed baseline NT-proBNP, ATTR amyloidosis type, NYHA class, and age group as covariates.

[f] 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.

Source: Study 003 CSR1、Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4, and Table 14.2.1.5

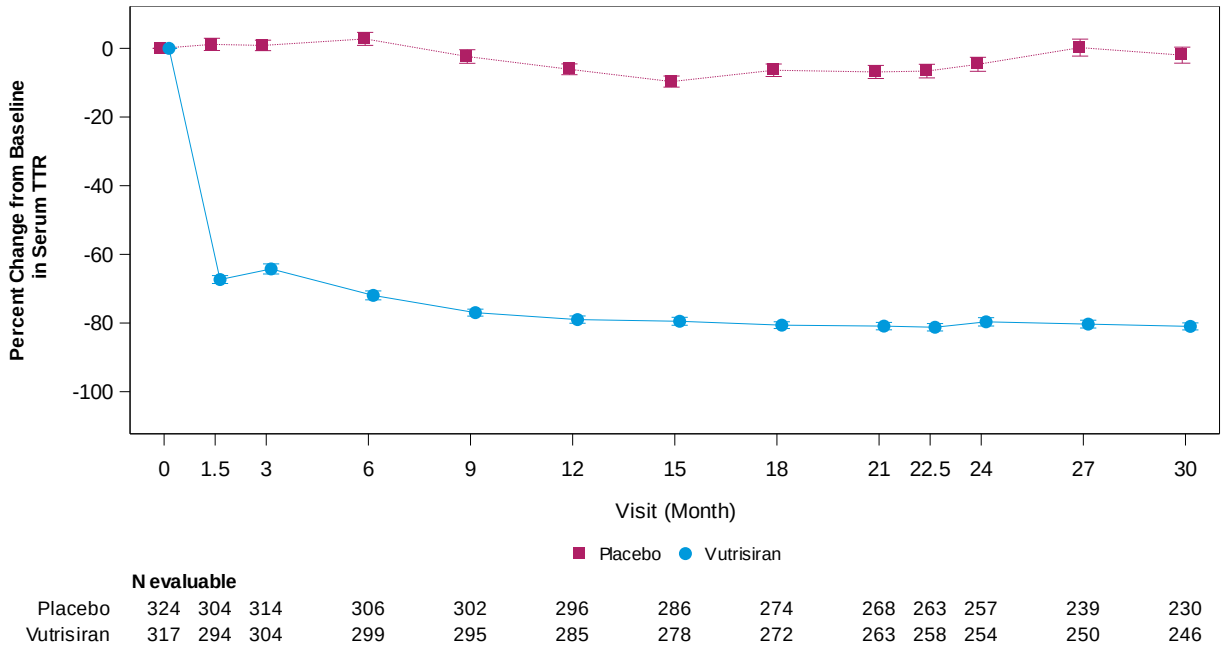
2.4 薬力学

2.4.1 血清中 TTR

全体集団では、ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は、ブトリシラン群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 270.0 µg/mL［範囲：52～621 µg/mL］及び 270.4 µg/mL［範囲：75～600 µg/mL］）。ブトリシラン単剤投与部分集団では、ベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）は、ブトリシラン群で 237.4 µg/mL（範囲：52～500 µg/mL）であり、プラセボ群のベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）234.6 µg/mL（範囲：75～600 µg/mL）と同程度であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.3.1）。

全体集団では、ブトリシラン群における血清中 TTR 濃度（中央値）のベースラインからの低下率は、Week 6 で 69.0%、Month 3 で 68.6%であり、効果は速やかに発現した（図 20）。ブトリシラン単剤投与部分集団では、血清中 TTR 濃度低下は同程度であり、血清中 TTR 濃度（中央値）のベースラインからの低下率は、Week 6 で 65.9%、Month 3 で 67.0%であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.2.5.3.1）。ブトリシランの q3M 反復投与時の Month 6 から Month 30 までの期間中に、定常状態のトラフ時の血清中 TTR 濃度の低下率（中央値）は、全体集団では 82.5%、ブトリシラン単剤投与部分集団では 80.7%であり、血清中 TTR 濃度の更なる低下が認められた（表 25）。

図 20 DB 期間中の来院ごとの血清中 TTR のベースラインからの平均変化率（±SEM）（PD 解析対象集団）



Abbreviations: DB=double-blind; PD=pharmacodynamics; SEM=standard error of the mean; TTR=transthyretin.

Source: Study 003 CSR 1 Figure 41

表 25 Month 6 から Month 30 までの定常状態のトラフ時血清中 TTR 濃度の平均低下率（中央値）（PD 解析対象集団）

Statistic	Placebo (N=324)	Vutrisiran (N=317)
n	313	307
Mean (SD)	4.00 (26.10)	78.84 (15.79)
Median (min, max)	8.29 (-158.6, 79.1)	82.53 (21.2, 99.0)

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

Source: Study 003 CSR 1 Table 23

血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均変化率に関するサブグループ解析（タファミジス基礎療法の使用を含む）では、DB 期間中の血清中 TTR 濃度の低下は同程度かつ一貫していた（2.7.2 臨床薬理の概要 3.3 項及び 3.4 項）。

2.5 有効性及び薬力学の結論

HELIOS-B 試験では、すべての主要及び副次評価項目が達成され、ベースライン時のタファミジスの使用の有無を問わず、事前に規定したすべてのサブグループ及びすべての感度分析において一貫した結果が得られた。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、ブトリ

シラン投与により、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）の複合アウトカムがプラセボと比較して有意に減少し、42 ヵ月までの全死因死亡が減少し、ベースラインから Month 30 までの 6-MWT、KCCQ-OS 及び NYHA 心機能分類の変化量が改善した。

ブトリシラン群では、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムのリスクがプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少し、DB 期間中の全体集団で 28.2%、ブトリシラン単剤投与部分集団で 32.8%低下した。全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントのコンポーネント解析では、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。主要評価項目の結果の頑健性は、事前に規定したすべての感度分析におけるプラセボと比較したブトリシランの一貫したベネフィットによって実証された。事前に規定された解析で、ブトリシラン投与により、DB 期間中の初回 CV 関連イベント又は全死因死亡のリスクも低下した。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、ブトリシラン投与により、Month 30 の運動耐用能（6-MWT）並びに患者報告による健康状態及び QoL（KCCQ-OS）のベースラインからの変化量はプラセボに比べて有意に改善した。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低く、生存被験者で観察された経過を反映する変化（中央値）は、プラセボ群では着実に低下したのに対し、ブトリシラン群で相対的に安定していた。

HF に起因する症状の評価では、NYHA 心機能分類の変化により、疾患進行の遅延に関して、プラセボに比べてブトリシラン投与を支持するさらなるエビデンスが得られ、Month 30 の NYHA 心機能分類が安定（NYHA 心機能分類に変化なし）又は改善した被験者の割合は、ブトリシラン群の方が有意に高かった。

すべての主要及び副次評価項目について、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（全体集団のみ）、年齢、病型（遺伝性、野生型）並びに NYHA 心機能分類に基づくベースライン時の疾患重症度及び NT-proBNP 値など、事前に規定したすべてのサブグループで、治療効果は一貫していた。

予後を予測する心臓バイオマーカー（NT-proBNP 及びトロポニン I）の探索的評価項目の解析及び心エコー画像検査の結果から、ブトリシランによる疾患の安定化及び ATTR 心筋症の病態生理にもたらす循環血中 TTR 濃度低下の有益な効果に関するさらなるエビデンスが示された。

要約すると、ポリニューロパチー患者における過去に報告されたブトリシランに関するデータ[Adams 2023]に加えて、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治療上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すことを示している。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 有効性

1.3.1 項に記載したように、本申請では、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者を対象に実施した一つの主要な第 III 相試験の結果に基づいてブトリシランの有効性を示している。

複数の試験間での有効性データの併合及びその他の比較は行っていない。

3.2 薬力学

HELIOS-B 試験では、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、TTR のベースラインからの平均変化率が速やかかつ持続的に低下した（2.4 項）。ブトリシランによる血清中 TTR 濃度低下は 001 試験の健康被験者、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及び HELIOS-B 試験の心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者で同程度であり、ベースラインからの血清中 TTR 低下は同程度であった（2.7.2 臨床薬理の概要 3.2 項）。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

APOLLO 試験では、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者にパチシラン 0.3 mg/kg を q3w 投与したとき、18 ヵ月目に平均 87.8%の最大血清中 TTR 濃度低下が認められた。この結果は、事前に規定した心臓病変のエビデンスがあるポリニューロパチーを有する ATTR アミロイドーシス患者において、ポリニューロパチーの疾患症状に対する有意なベネフィット並びに心臓の探索的評価項目に対する有益な影響を伴い、許容可能な安全性プロファイルを示した[Solomon 2019]。これらの結果に基づき、その後の TTR 臨床開発プログラムでは、APOLLO 試験で認められた TTR 低下を臨床アウトカムの改善を達成するための目標値として用いた。

001 試験では、ブトリシラン 25 mg を単回皮下投与したときのベースラインからの最大血清中 TTR 濃度低下率（中央値）は 85.3%であり、これは投与後 90 日間まで持続し、その後緩やかに回復した（2.7.2 臨床薬理の概要 1.3.1 項及び 4.2 項）。PK/PD モデルから、ブトリシラン 25 mg q3M 投与によって投与間（3 ヵ月間）で血清中 TTR 濃度の低下が持続すると予測された。また、この血清中 TTR 濃度の低下率は、APOLLO 試験でのパチシラン 0.3 mg/kg q3w 投与で観測された血清中 TTR 濃度低下プロファイルと類似していることが示された。したがって、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験では、APOLLO 試験と同等の血清中 TTR 濃度低下をもたらすブトリシラン 25 mg q3M の投与レジメンを評価した。

HELIOS-A 試験では、Month 18 の定常状態でのピーク時の血清中 TTR 濃度低下率、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率及び時間平均血清中 TTR 濃度低下率（中央値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であった。この血清中 TTR 濃度低下により、ポリニューロパチー及び心臓病変を有する ATTR アミロイドーシス患者における心臓評価項目の改善傾向が示され、選択した用量の適切性及び妥当性が裏付けられた[Garcia-Pavia 2024]。したがって、HELIOS-A 試験及び PK/PD モデルの結果から、HELIOS-B 試験でブトリシラン 25 mg q3M の投与レジメンを選択した。この投与レジメンは HELIOS-B 試験の結果によりさらに裏付けられた。同試験では、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者にブトリシラン 25 mg q3M 投与したときの血清中 TTR 濃度低下プロファイルは、HELIOS-

A 試験で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プロファイルと同等であった（2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.4.1 項）。

性別、人種、年齢、体重、遺伝子型、NYHA 心機能分類、軽度又は中等度の腎機能障害、肝機能障害などの内因性要因及び外因性要因（タファミジス使用）は、ブトリシランの PK 及び PD に意味のある影響を及ぼさなかったことから、推奨投与レジメンである 25 mg q3M 投与は心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者のすべてのサブグループに対して適切であることが示された（2.7.2 臨床薬理の概要 3.3 項）。これらのサブグループで PK 及び PD が同様であることを考慮すると、用量調節は不要である。

総合すると、001、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の結果は、タファミジス基礎療法部分集団を含むすべてのサブグループで推奨されるブトリシランの投与レジメンである 25 mg q3M 投与を支持している。心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に対して、この投与レジメンによって臨床的ベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが得られる。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。

詳細については 2.7.2 臨床薬理の概要 3.5 項を参照のこと。

5. 効果の持続、耐薬性

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、タキフィラキシーのエビデンスを伴わない持続的な血清中 TTR 濃度低下が示されている。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の有効性は、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 ヵ月のデータにおいて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。

6. 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, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 3;16(1):411.

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, 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.

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.

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.

Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J. 2021 Mar 31;42(13):1203-12.

Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Bohm M, Chopra VK, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2022 Jan 18;145(3):184-93.

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.

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.
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.
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.
Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012 Nov;98(21):1546-54.
Ekman I, Chassany O, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J. 2011 Oct;32(19):2395-404.
Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1384-7.
Ferreira JP, Metra M, Anker SD, Dickstein K, Lang CC, Ng L, et al. Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study. Eur J Heart Fail. 2019 Feb;21(2):218-26.
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, Sultan MB, Gundapaneni B, Sekijima Y, Perfetto F, Hanna M, et al. Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. JACC Heart Fail. 2024 Jan;12(1):150-60.
Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J

Manag Care. 2017 Jun;23(7 Suppl):S107-S12.
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.
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.
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.
Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Rathore SS, et al. Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death. J Am Coll Cardiol. 2006 Feb 21;47(4):752-6.
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.
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.
Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. Circulation. 2020 Jan 14;141(2):90-9.
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, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, Gilbertson JA, et al. Change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide at 1 year predicts mortality in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. Heart. 2022 Mar;108(6):474-8.
Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12.
Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017 Aug;10(8).
Lewis EF, Kim HY, Claggett B, Spertus J, Heitner JF, Assmann SF, et al. Impact of Spironolactone on Longitudinal Changes in Health-Related Quality of Life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. Circ Heart Fail. 2016 Mar;9(3):e001937.
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.
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, 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, 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.
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.
Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. Leukemia. 2016 Oct;30(10):1979-86.
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.
Rondeau V, Mathoulin-Pelissier S, Jacqmin-Gadda H, Brouste V, Soubeyran P. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. Biostatistics. 2007 Oct;8(4):708-21.
Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012 Sep 04;126(10):1286-300.
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.
Vong C, Boucher M, Riley S, Harnisch LO. Modeling of Survival and Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalization in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Treated with Tafamidis. Am J Cardiovasc Drugs. 2021 Sep;21(5):535-43.

目次

略号一覧 76
1. 臨床的有効性の概要 77
2. 個々の試験結果の要約 77
2.1 HELIOS-B 試験 77
2.1.1 治験デザイン 77
2.1.2 日本人被験者集団 78
2.1.2.1 被験者の内訳及び曝露状況 78
2.1.2.2 日本人集団の人口統計学的特性 79
2.1.2.3 日本人集団のベースラインの疾患特性 80
2.1.2.4 COVID-19 パンデミックが試験参加に及ぼす影響 82
2.1.3 日本人被験者での有効性解析 83
2.1.3.1 解析対象集団 83
2.1.3.2 主要評価項目の解析：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） 83
2.1.3.2.1 全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカム 83
2.1.3.2.2 個々のコンポーネント解析－全死因死亡 84
2.1.3.2.3 個々のコンポーネント解析－CV 関連イベント 84
2.1.3.3 副次評価項目の解析 85
2.1.3.3.1 6-MWT 85
2.1.3.3.2 KCCQ-OS 86
2.1.3.3.3 全死因死亡 87
2.1.3.3.4 NYHA 心機能分類の変化 88
2.1.3.4 探索的評価項目の解析 88
2.1.3.4.1 NT-proBNP 88
2.1.3.4.2 トロポニン I 90
2.1.4 薬力学 90
2.1.4.1 血清中 TTR のベースラインからの変化量 90
2.1.5 タファミジス基礎療法 91
2.1.6 有効性の結論 91
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 92
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 92
5. 効果の持続、耐薬性 92
6. Appendix 92
7. 参考文献 92

表

表 1　全体的な内訳（無作為化割り付けされたすべての日本人被験者：DB 期）.....78
表 2　人口統計学的特性（最大の解析対象集団－日本人被験者）.....80
表 3　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）.....81
表 4　全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカム.....83
（最大の解析対象集団－日本人被験者：DB 期）.....83
表 5　再発性 CV 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）.....85
表 6　Month 30 の 6-MWT のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団－日本人被験者）.....86
表 7　Month 30 の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団－日本人被験者）.....87
表 8　Month 30 の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団－日本人被験者）.....88
表 9　Month 30 の NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量の解析（最大の解析対象集団－日本人被験者）.....89

図

図 1　来院ごとの血清中 TTR（ELISA）のベースラインからの平均変化率（±SEM）　（PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者：DB 期）.....91

略号一覧

略語	Definition	定義
6-MWT	6-minute Walk Test	6 分間歩行試験
ATTR	Transthyretin-mediated amyloidosis	トランスサイレチン型（アミロイドーシス）
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CV	Cardiovascular	心血管系
DB	Double-blind	二重盲検
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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
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	Pharmacodynamics	薬力学
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
SE	Standard error	標準誤差
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
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. 臨床的有効性の概要

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、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承認されている。今回の申請は、成人における野生型又は遺伝性トランスサイレチン型（wtATTR 又は hATTR）アミロイドーシスの心筋症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における試験の詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要の 1.1 項を参照のこと。

心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR 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結果は、継続中の ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）から得られている。

本臨床的有効性の概要の補遺では、20■ 年 ■ 月 ■ 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く HELIOS-B 試験の主要解析の結果を示す。HELIOS-B 試験には日本から 25 例（ブトリシラン群 14 例及びプラセボ群 11 例）が組み入れられた。

全体として、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結果と一致していた。

HELIOS-B 試験の全体集団の有効性プロファイルの詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要 2 項を参照のこと。非日本人集団で実施した有効性解析については、JP Clinical Summaries Appendix 1 を参照のこと。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 HELIOS-B 試験

2.1.1 治験デザイン

HELIOS-B 試験（継続中）は、心筋症を伴うトランスサイレチン型（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を評価する第 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。HELIOS-B 試験の全体集団の約 12%が hATTR、88%が wtATTR の心アミロイドーシスを有していた。ベースライン時に、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）の投与を受けていなかった被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）、もしくはタファミジスの投与を受けていた被験者（タファミジス基礎療法部分集団）に分類された。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被験者は、治験責任医師の評価に基づき、当該地域でタファミジスが市販されている場合には、治験期間中のいずれの時期においてもタファミジスの投与を開始することができるとした。

本試験を構成する DB 期では、適格な被験者を無作為化（1：1 の比）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 3 ヵ月に 1 回（q3M、12 週±7 日）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。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 期の完了後、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後）、被験者は 12 週ごと最長 18 ヵ月間の安全性追跡調査来院を開始する。

HELIOS-B 試験のデザイン、有効性評価項目及び統計手法の詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要の 1.3、1.4 及び 1.5 項を参照のこと。

2.1.2　日本人被験者集団

2.1.2.1　被験者の内訳及び曝露状況

HELIOS-B 試験では、日本の 12 施設から 25 例の日本人被験者が無作為化割り付けされ全体集団に組み入れられた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.1.3）。14 例がブトリシラン群に、11 例がプラセボ群に無作為化割り付けされた（表 1）。ブトリシラン単剤投与部分集団では、9 例がブトリシラン群に、8 例がプラセボ群に無作為化割り付けされた。

全体集団では、ブトリシラン群における日本人被験者の投与期間中央値は 33.15 ヵ月（範囲：32.9～35.9 ヵ月）であり、累積曝露期間は 39.8 人年であった。プラセボ群における日本人被験者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（HELIOS-B 試験 Table 14.1.7.1.jpn）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、ブトリシラン群における日本人被験者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 25.1 人年であった。プラセボ群における日本人被験者の投与期間中央値は 33.13 ヵ月（範囲：22.0～35.9 ヵ月）、累積曝露期間は 21.4 人年であった（HELIOS-B 試験 Table 14.1.7.1.jpn）。

プラセボ群の日本人被験者 1 例が医師の判断により治験薬投与を中止したが、治験を中止した日本人被験者はいなかった（表 1）。

全体として、日本人被験者の内訳及び曝露状況は、HELIOS-B 試験の全体集団で認められた内訳及び曝露状況と一致していた（2.7.3 臨床的有効性の概要 2.1 項）。

表 1　全体的な内訳（無作為化割り付けされたすべての日本人被験者：DB 期）

Disposition	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Total (N=25)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)	Total (N=17)
Total number of patients, n (%)						
Randomized	11 (100.0)	14 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	17 (100.0)
Treated	11 (100.0)	14 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	17 (100.0)
Completed Month 30 (Week 132) Visit	11 (100.0)	14 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	17 (100.0)

表 1　　全体的な内訳（無作為化割り付けされたすべての日本人被験者：DB 期）

Disposition	Overall Population			Vutrisiran Monotherapy Subgroup		
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Total (N=25)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)	Total (N=17)
Completed the DB Period[a]	11 (100.0)	14 (100.0)	25 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	17 (100.0)
Discontinued treatment[b]	1 (9.1)	0	1 (4.0)	1 (12.5)	0	1 (5.9)
Physician decision	1 (9.1)	0	1 (4.0)	1 (12.5)	0	1 (5.9)
Withdrew from study[c]	0	0	0	0	0	0

Abbreviations:　CRF=case report form; DB=double-blind.

Note:　analyses in non-Japanese patients are available in the source table.

[a] Complete DB period includes patients who entered into Open-Label Extension period, discontinued from the study after the projected end of DB date (ie, 33 or 36 months), or remained in the study beyond the projected end of DB date.

[b] As reported in the End of Treatment CRF.

[c] As reported in the End of Study CRF.

Source:　Study 003 Table 14.1.1.1.jpn

2.1.2.2　　日本人集団の人口統計学的特性

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 2）。

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、被験者の多くは男性（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。

日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性は、全体集団とブトリシラン単剤投与部分集団で同様であった。

日本人被験者の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において、ブトリシラン群とプラセボ群で同様であった。

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 項）。

表 2　　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; SD=standard deviation.

Note:　analyses in non-Japanese patients are available in the source table.

Source:　Study 003 Table 14.1.2.1.jpn

2.1.2.3　　日本人集団のベースラインの疾患特性

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 3）。日本人被験者の ATTR アミロイドーシスと診断されてからの平均年数は 1.09 年（範囲：0.0～7.4 年）であった。日本人被験者の症状発現時の平均年齢は 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はステージ 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 3）。日本人被験者の ATTR アミロイドーシスと診断されてからの平均年数は 0.51 年（範囲：0.0～3.2 年）であった。日本人被験者の症状発現時の平均年齢は 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 項）。

表 3　　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 3　　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; NA=not applicable; NT-proBNP=*N*-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; wtATTR=wild-type ATTR.

Note:　analyses in non-Japanese patients are available in the source table.

[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:　Study 003 Table 14.1.3.1.jpn

日本人集団の全般的な既往歴の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺 1.5 項を参照のこと。

2.1.2.4　　COVID-19 パンデミックが試験参加に及ぼす影響

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックが日本人被験者に及ぼす影響について、来院の未実施、来院の遅延又は一部の実施、治験薬投与の未実施又は遅延、並びに来院場所の変更（在宅医療又は電話など）に基づいて評価した。来院又は投与の未実施又は一部の実施が認められた日本人被験者はいなかった。ブトリシランの投与を受けた日本人被験者 1 例で、来院 1 回及び投与 1 回の遅延が認められた（HELIOS-B 試験 Table 14.5.1.1.jpn）。全体として、COVID-19 パンデミックによる来院及び投与への影響は、本臨床的有効性の概要に示した試験結果又は結論を損なうものではなかった。

2.1.3　日本人被験者での有効性解析

2.1.3.1　解析対象集団

以下の日本人患者集団を評価し、本臨床的有効性の概要の補遺におけるデータの提示及び解析に用いた。

- 最大の解析対象集団（FAS、「全体集団」と称する）：無作為化割り付けされ、用量を問わず治験薬の投与を受けたすべての被験者。有効性の主要解析は FAS を対象に実施した。無作為化割り付けされた投与群に基づき解析した。
- ブトリシラン単剤投与部分集団 FAS（mono-FAS）：FAS のうち、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。無作為化割り付けされた投与群に基づき解析した。
- 薬力学（PD）解析対象集団：治験薬の全量投与を 1 回以上受け、血清中トランスサイレチン（TTR）濃度の検討のためのベースライン及びベースライン後に 1 つ以上の評価可能検体が得られたすべての被験者。初回の投与に基づき解析した。

データの解析及び提示に用いた日本人患者集団又はデータセットを HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.2.jpn に要約する。

2.1.3.2　主要評価項目の解析：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）

2.1.3.2.1　全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカム

全体集団では、日本人被験者の総イベント数（全死因死亡及び心血管系［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（表 4）。

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 4）。

表 4　全死因死亡及び再発性 CV 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
HT/LVAD placement	0	0	0	0

表 4　　全死因死亡及び再発性 CV 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)
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
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; HT=heart transplantation; LVAD=left ventricular assist device.

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

Source:　Study 003 Table 14.2.7.1.jpn

2.1.3.2.2　　個々のコンポーネント解析－全死因死亡

日本人では全死因死亡は認められなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.1.1.jpn）。

2.1.3.2.3　　個々のコンポーネント解析－CV 関連イベント

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）の解析において、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方の日本人被験者において、プラセボと比較してブトリシランで減少が認められた（表 5）。

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 5）。

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 5）。

表 5　再発性 CV 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
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.

Source:　Study 003 Table 14.2.7.1.2.jpn

2.1.3.3　副次評価項目の解析

2.1.3.3.1　6-MWT

Month 30 の 6 分間歩行試験（6-MWT）における歩行距離のベースラインからの変化量により、日本人被験者の運動耐用能を評価した。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。全体集団とブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、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。

全体集団では、日本人被験者における Month 30 の 6-MWT の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（平均値の標準誤差[SEM]=11.37）、プラセボ群で-50.29 m（SEM=24.19）であった（表 6）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、日本人被験者における Month 30 の 6-MWT の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（SEM=13.88）、プラセボ群で-50.98 m（SEM=34.98）であった（表 6）。

表 6　　Month 30 の 6-MWT のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)
Baseline				
n	11	14	8	9
Mean (SD)	437.64 (87.71)	403.07 (108.35)	425.22 (91.48)	381.82 (125.95)
SEM	26.44	28.96	32.34	41.98
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)
Actual value at Month 30				
n	10	14	7	9
Mean (SD)	392.75 (112.50)	382.31 (131.92)	380.18 (131.65)	361.54 (149.34)
SEM	35.58	35.26	49.76	49.78
Median (min, max)	415.25 (156.0, 514.2)	404.53 (60.0, 570.0)	392.50 (156.0, 514.2)	377.00 (60.0, 570.0)
Change from baseline at Month 30				
n	10	14	7	9
Mean (SD)	-50.29 (76.51)	-20.76 (42.54)	-50.98 (92.32)	-20.28 (41.64)
SEM	24.19	11.37	34.89	13.88
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)

Abbreviations:　6-MWT=6-minute Walk Test; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SEM=standard error of mean.

Source:　Study 003 Table 14.2.7.3.jpn

2.1.3.3.2　　KCCQ-OS

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、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 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。

全体集団では、日本人被験者における Month 30 の KCCQ-OS スコアの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（SEM=5.12）、プラセボ群で-8.60 点（SEM=6.88）であった（表 7）。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、日本人被験者における Month 30 の KCCQ-OS スコアの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（SEM=4.62）、プラセボ群で-10.24 点（SEM=9.79）であった（表 7）。

表 7　Month 30 の KCCQ-OS スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)
Baseline				
Mean (SD)	86.51 (12.43)	76.99 (16.16)	87.71 (12.66)	73.35 (18.83)
SEM	3.75	4.32	4.48	6.28
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)
Actual value at Month 30				
n	10	14	7	9
Mean (SD)	76.88 (20.95)	83.03 (17.44)	76.15 (25.48)	84.39 (12.49)
SEM	6.63	4.66	9.63	4.16
Median (min, max)	82.55 (20.8, 95.8)	86.59 (35.9, 100.0)	84.90 (20.8, 95.8)	81.94 (69.3, 100.0)
Change from baseline at Month 30				
n	10	14	7	9
Mean (SD)	-8.60 (21.75)	6.04 (19.16)	-10.24 (25.91)	11.05 (13.86)
SEM	6.88	5.12	9.79	4.62
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)

Abbreviations:　KCCQ-OS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SEM=standard error of mean.

Source:　Study 003 Table 14.2.7.4.jpn

2.1.3.3.3　全死因死亡

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（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.5.jpn）。

2.1.3.3.4　　NYHA 心機能分類の変化

ベースライン時には、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、ブトリシラン群とプラセボ群のほとんどの日本人被験者が NYHA 心機能分類クラス II の HF を有していた（表 8）。

全体集団では、Month 30 で、DB 期間中に安定（NYHA 心機能分類に変化なし）又は改善を示した日本人被験者の割合は、プラセボ群（80.0%）と比較してブトリシラン群（92.9%）の方が高かった（表 8）。日本人被験者における NYHA 心機能分類の悪化は、ブトリシラン群（7.1%）と比較してプラセボ群（20.0%）でより高頻度に認められた。

同様に、ブトリシラン単剤投与部分集団では、Month 30 で、DB 期間中に安定（NYHA 心機能分類に変化なし）又は改善を示した日本人被験者の割合は、プラセボ群（71.4%）と比較してブトリシラン群（88.9%）の方が高かった（表 8）。日本人被験者における悪化は、ブトリシラン群（11.1%）と比較してプラセボ群（28.6%）でより高頻度に認められた。

表 8　　Month 30 の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)
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)
Missing	0	0	0	0
Change from baseline at Month 30				
n	10	14	7	9
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:　NYHA= New York Heart Association.

Source:　Study 003 Table 14.2.7.6.jpn

2.1.3.4　　探索的評価項目の解析

2.1.3.4.1　　NT-proBNP

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。

ベースライン時の全体集団における日本人被験者の NT-proBNP（幾何平均値）は、ブトリシラン群で 1563.62 ng/L、プラセボ群で 1714.02 ng/L であった（表 9）。Month 30 の日本人被験者の NT-proBNP（幾何平均値）は、ブトリシラン群で 1283.30 ng/L、プラセボ群で 3702.54 ng/L であった。日本人被験者における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。

ベースライン時のブトリシラン単剤投与部分集団における日本人被験者の NT-proBNP（幾何平均値）は、ブトリシラン群で 1673.28 ng/L、プラセボ群で 2211.44 ng/L であった（表 9）。Month 30 の日本人被験者の NT-proBNP（幾何平均値）は、ブトリシラン群で 1076.43 ng/L、プラセボ群で 8366.72 ng/L であった。日本人被験者における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。

表 9　Month 30 の NT-proBNP（ng/L）のベースラインからの変化量の解析（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Statistic	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup	
	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Placebo (N=8)	Vutrisiran (N=9)
Baseline[a]				
n	11	14	8	9
Median	1525.0	1862.5	2598.5	1873.0
Geometric mean (SEM)	1714.02 (464.56)	1563.62 (315.65)	2211.44 (635.49)	1673.28 (498.39)
Actual value at Month 30 [a]				
n	7	10	4	5
Median	5346.0	1710.5	7224.5	1747.0
Geometric mean (SEM)	3702.54 (1614.45)	1283.30 (409.09)	8366.72 (2152.63)	1076.43 (618.20)
Fold change from baseline at Month 30[b]				
n	7	10	4	5
Geometric mean fold change	2.32	0.93	3.31	0.78
95% CI	(1.45, 3.71)	(0.69, 1.25)	(1.94, 5.67)	(0.53, 1.16)

Abbreviations:　CI=confidence interval; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; SEM=standard error of mean.

[a] Geometric means are obtained by exponentially back-transforming the arithmetic mean of log-transformed NT-proBNP.　SEM of geometric mean is calculated as sqrt(geometric mean^2 * variance on mean of log-transformed data).

[b] Geometric mean fold change and 95% CIs are obtained by exponentially back-transforming the arithmetic mean and 95% CI of the change from baseline in log-transformed NT-proBNP.

Source:　Study 003 Table 14.2.7.7.jpn

2.1.3.4.2　　トロポニン I

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。

ベースライン時の全体集団における日本人被験者のトロポニン I（幾何平均値）は、ブトリシラン群で 96.11 ng/L、プラセボ群で 70.07 ng/L であった。Month 30 の日本人被験者のトロポニン I（幾何平均値）は、ブトリシラン群で 90.36 ng/L、プラセボ群で 99.99 ng/L であった。日本人被験者における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（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.8.jpn）。

ベースライン時のブトリシラン単剤投与部分集団における日本人被験者のトロポニン I（幾何平均値）は、ブトリシラン群で 96.29 ng/L、プラセボ群で 82.26 ng/L であった。Month 30 の日本人被験者のトロポニン I（幾何平均値）は、ブトリシラン群で 103.74 ng/L、プラセボ群で 211.02 ng/L であった。日本人被験者における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（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.8.jpn）。

2.1.4　　薬力学

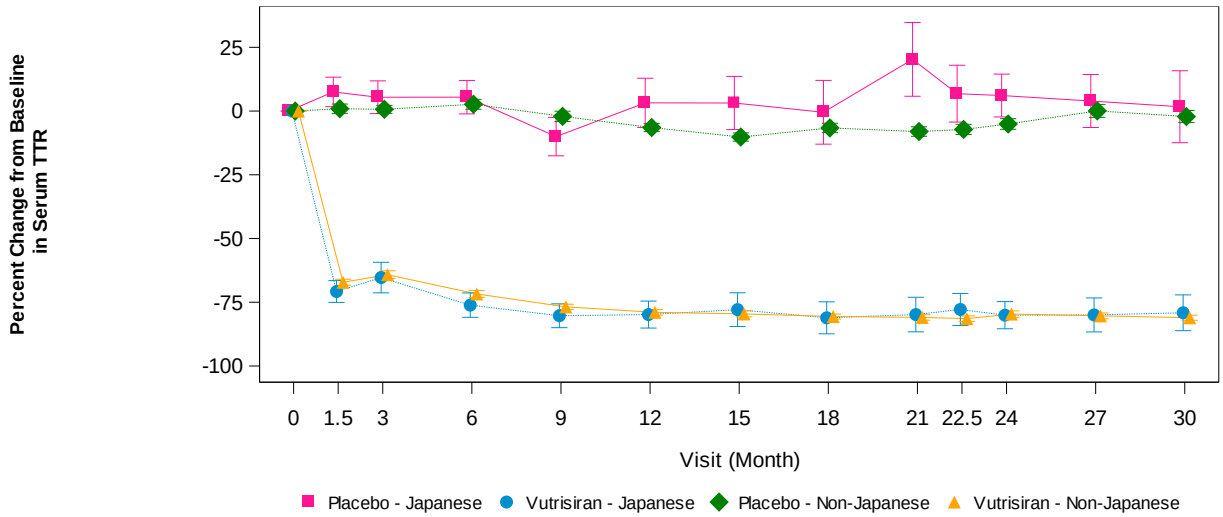
2.1.4.1　　血清中 TTR のベースラインからの変化量

全体集団では、日本人被験者におけるベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、ブトリシラン群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 312.8 µg/mL［範囲：162～621 µg/mL］及び 273.3 µg/mL［範囲：135～507 µg/mL］）（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.9.jpn）。ブトリシラン単剤投与部分集団では、日本人被験者におけるベースライン時の血清中 TTR 濃度（中央値）は、ブトリシラン群で 299.0 µg/mL（範囲：162～339 µg/mL）であり、プラセボ群のベースラインの血清中 TTR 濃度（中央値）の 256.3 µg/mL（範囲：135～507 µg/mL）と同程度であった。

全体集団では、ブトリシラン群の日本人被験者で血清中 TTR 濃度の低下作用は速やかに発現し（図 1）、ベースラインからのトラフ時の血清中 TTR 濃度低下率（中央値）は、Week 6 の 72.01%（非トラフ）から Month 3 の 69.50%（トラフ）の範囲であった（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.9.jpn）。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、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率（中央値）は Month 6 で 81.33%、Month 30 で 89.63%であった。

ブトリシラン単剤投与部分集団では、日本人被験者における血清中 TTR 濃度低下は同程度であり、血清中 TTR 濃度（中央値）のベースラインからの低下率は、Week 6 で 81.90%（非トラフ）、Month 3 で 77.12%（トラフ）であった（HELIOS-B 試験 Table 14.2.7.9.jpn）。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、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率（中央値）は Month 6 で 85.40%、Month 30 で 91.54%であった。

図 1　　来院ごとの血清中 TTR（ELISA）のベースラインからの平均変化率（±SEM）
（PD 解析対象集団－日本人被験者及び非日本人被験者：DB 期）



N evaluable													
Placebo - Japanese	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10
Vutrisiran - Japanese	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	13
Placebo - Non-Japanese	313	293	303	295	291	285	275	263	257	252	247	229	220
Vutrisiran - Non-Japanese	303	280	290	285	281	271	264	258	249	244	240	236	233

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

Source:　Study 003 Figure 14.2.6.1.1.jpn

PD に関する詳細情報については、2.7.2 臨床薬理の概要の補遺 2.1.4 項を参照のこと。

2.1.5　　タファミジス基礎療法

ベースライン時にタファミジスの投与を受けていた日本人被験者は 8 例であった（ブトリシラン群 5 例、プラセボ群 3 例）（HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.1.jpn）。

ベースライン時の疾患特性は、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日本人被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）、ベースライン時にタファミジスの投与を受けていた日本人被験者（タファミジス基礎療法部分集団）で大きく重なっており、臨床的に同様であった（HELIOS-B 試験 Table 14.1.3.1.jpn）。

全体として、タファミジス基礎療法部分集団の日本人被験者では、すべての有効性の主要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。

2.1.6　　有効性の結論

HELIOS-B 試験では、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者 654 例のうち、ブトリシラン又はプラセボが投与された日本人は 25 例であった。日本人被験者にブトリシランを投与した結果、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発現率はプラセボ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、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、HELIOS-B

試験の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。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日本人被験者で認められたブトリシランの PD 作用、すなわち血清中 TTR 濃度の低下は、2.7.3 臨床的有効性の概要 2.4 項に記載した HELIOS-B 試験の全体集団の結果と一致しており、日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（2.7.2 臨床薬理の概要の補遺 2.1.4 項）。

日本人被験者で認められたブトリシランの血漿中濃度は、非日本人被験者で認められた血漿中濃度よりもわずかに高く、濃度の範囲は重なっていた。これらの差は、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し、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）。また、全体として、安全性（2.7.4 臨床的安全性の概要の補遺）及び有効性は日本人集団と HELIOS-B 試験の全体集団で同様であった。

日本人被験者と非日本人被験者における PD 及び薬物動態は類似していたことから（2.7.2 臨床薬理の概要の補遺 2.1.3 及び 2.1.4 項）、日本人被験者に対する用量調節は不要である。

5. 効果の持続、耐薬性

HELIOS-B 試験の全体集団に基づく効果の持続、耐薬性に関する詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要の 5 項を参照のこと。

6. Appendix

該当なし。

7. 参考文献

該当なし。

目次

略号一覧.....5
1. 医薬品への曝露.....7
1.1 背景.....7
1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....7
1.2.1 治験デザイン.....11
1.2.2 HELIOS-B 試験の安全性解析.....11
1.2.3 安全性併合解析.....12
1.2.3.1 統合安全性解析のための試験の分類.....12
1.3 全般的な曝露状況.....13
1.3.1 曝露状況.....13
1.3.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....13
1.3.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....15
1.3.2 投与遵守状況.....16
1.3.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....16
1.3.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....16
1.4 人口統計学的特性及びその他の特性.....16
1.4.1 人口統計学的特性.....16
1.4.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....16
1.4.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....18
1.4.2 ベースラインの疾患特性.....19
1.4.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....19
1.4.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....21
2. 有害事象.....21
2.1 有害事象の要約.....22
2.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....22
2.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....23
2.2 比較的よく見られる有害事象.....24
2.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....24
2.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....25
2.3 治験期間を通しての有害事象.....25
2.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....25
2.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....25
2.4 有害事象と治験薬との因果関係.....25
2.4.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....25
2.4.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....26
2.5 有害事象の重症度.....26

2.5.1 HELIOS-B 試験：DB 期間 26
2.5.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 26
2.6 死亡 26
2.6.1 HELIOS-B 試験：DB 期及び OLE 期間 26
2.6.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 27
2.7 その他の重篤な有害事象 27
2.7.1 HELIOS-B 試験：DB 期 27
2.7.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 28
2.8 その他の重要な有害事象 29
2.8.1 投与中断、投与中止及び治験中止に至った有害事象 29
2.8.1.1 治験薬の投与中断に至った有害事象 29
2.8.1.1.1 HELIOS-B 試験： DB 期 29
2.8.1.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 29
2.8.1.2 治験薬の投与中止に至った有害事象 30
2.8.1.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期 30
2.8.1.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 30
2.8.1.3 治験中止に至った有害事象 30
2.8.1.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期 30
2.8.1.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 30
2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 31
2.9.1 注射部位反応 31
2.9.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期 31
2.9.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 32
2.9.2 肝障害 32
2.9.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期 32
2.9.2.2 安全性併合解析対象集団 33
2.9.3 心臓障害 34
2.9.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期 34
2.9.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 35
2.9.4 腎障害 36
2.9.4.1 HELIOS-B 試験：DB 期 36
2.9.4.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 37
2.9.5 悪性腫瘍 37
2.9.5.1 HELIOS-B 試験：DB 期 37
2.9.5.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 38
2.9.6 眼障害 38
2.9.6.1 HELIOS-B 試験：DB 期間 38
2.9.6.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 38

2.9.7 COVID-19....39
2.9.7.1 HELIOS-B 試験：DB 期間....39
2.10 個別有害事象の文章による説明....40
3. 臨床検査値の評価....40
3.1 血液学的検査....40
3.2 肝機能パラメータ....40
3.3 血液生化学的検査....43
3.4 腎機能パラメータ....44
3.5 凝固パラメータ....44
3.6 尿検査....44
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....45
4.1 バイタルサイン....45
4.2 身体的観察....45
4.3 心電図....45
4.4 免疫原性....45
4.5 併用薬及び処置....46
4.6 妊娠....46
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....46
5.1 内因性要因....46
5.2 外因性要因....47
5.2.1 地理的地域....47
5.2.2 ベースライン時のタファミジスの使用....47
5.3 薬物相互作用....47
5.4 妊娠及び授乳時の使用....47
5.4.1 非臨床データ....47
5.4.2 臨床データ....47
5.5 過量投与....48
5.6 薬物乱用....48
5.7 離脱症状及び反跳現象....48
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....48
5.9 ブトリシランの薬物有害反応....48
6. 市販後データ....49
7. 参考文献....50

表

表 1 安全性の併合解析に含めた試験の概要....9
表 2 DB 期の治験薬への曝露状況（安全性解析対象集団）....14

表 3 ブトリシランの曝露状況（安全性併合解析対象集団）.....15
表 4 人口統計学的特性（最大の解析対象集団）.....17
表 5 人口統計学的特性（安全性併合解析対象集団）.....18
表 6 ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団）.....19
表 7 DB 期の有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....22
表 8 有害事象の全般的な要約（安全性併合解析対象集団）.....23
表 9 DB 期間中にいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（PT 別）（安全性解析対象集団）.....24
表 10 10%以上に認められた有害事象（PT 別）（安全性併合解析対象集団）.....25
表 11 DB 期間中にいずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象（PT 別）（安全性解析対象集団）.....28
表 12 2%以上に認められた重篤な有害事象（安全性併合解析対象集団）.....29
表 13 DB 期間中に発現した治験薬との因果関係のある ISR（PT 別）（安全性解析対象集団）.....31
表 14 DB 期間中にいずれかの群で 1%以上に認められた薬剤に関連する肝障害（SMQ）（安全性解析対象集団）.....33
表 15 DB 期間中の心関連有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....34
表 16 心関連有害事象の要約（安全性併合解析対象集団）.....35
表 17 DB 期間中の SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）.....36
表 18 DB 期間中にいずれかの群で 1%以上に認められた SOC「眼障害」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）.....38
表 19 DB 期間中に発現した COVID-19 に該当する有害事象（PT 別）（安全性解析対象集団）.....39
表 20 DB 期間中の LFT のベースライン後の最悪値の要約（中央検査機関及び治験実施医療機関）（安全性解析対象集団）.....41
表 21 ブトリシランの薬物有害反応.....49

図

図 1 ブトリシランの臨床開発プログラム.....7
図 2 DB 期間中のベースライン後の ALT 又は AST の最悪値及び総ビリルビンの最悪値の比較（中央検査機関及び治験実施医療機関）（安全性解析対象集団）.....43

略号一覧

略語	Definition	定義
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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）
CNS	Central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	Cardiovascular	心血管系
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DB	Double-blind	二重盲検
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
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
HLGT	High-level group term	高位グループ語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	International normalized ratio	国際標準比
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	統合安全性概要
LFT	Liver function test	肝機能検査
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
PND	Polyneuropathy disability	ポリニューロパチー性能力障害
PT	Preferred term	基本語

略語	Definition	定義
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
q6M	Once every 6 months	6 ヵ月に 1 回
RTE	Randomized treatment extension	無作為化継続投与
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
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
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
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. 医薬品への曝露

1.1 背景

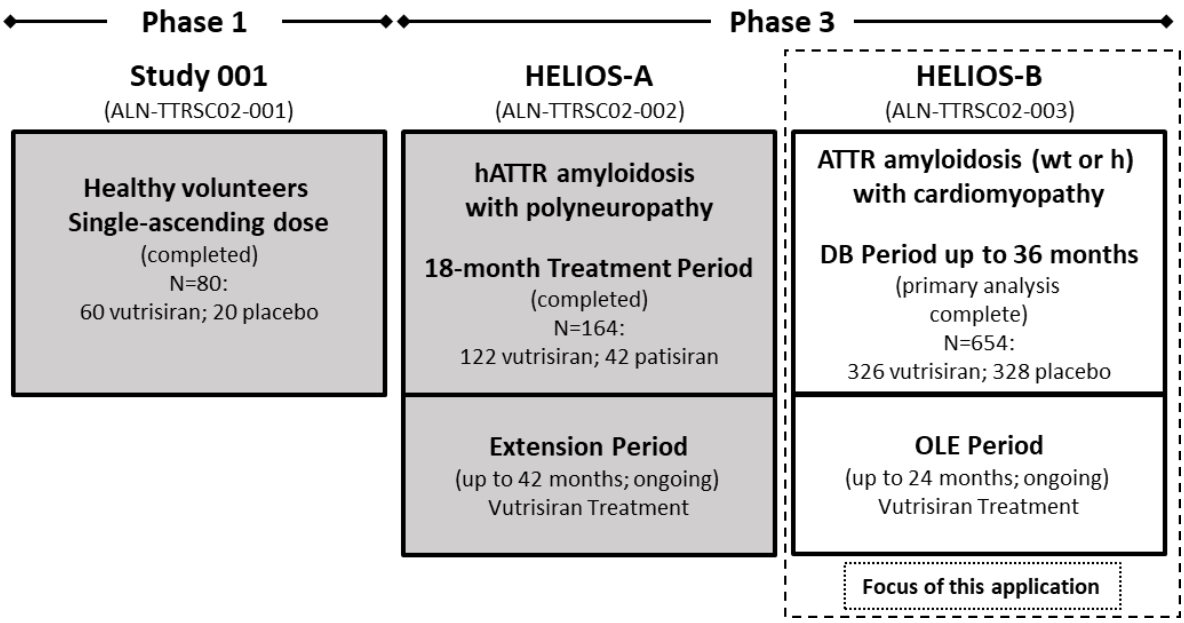
ブトリシランナトリウム（アムヴトラ®、以下、ブトリシラン）は、第 III 相、無作為化、非盲検試験である ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）の結果に基づき、ポリニューロパチーを有する遺伝性トランスサイレチン型（hATTR）アミロイドーシス成人患者の治療薬として承認されている。今回の申請は、成人における野生型又は遺伝性トランスサイレチン型（wtATTR 又は hATTR）アミロイドーシスの心筋症の治療に対するブトリシランの新たな適応取得を目的とするものである。

1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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）、心筋症を伴うトランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR アミロイドーシス）患者を対象とした第 III 相 ALN-TTRSC02-003 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。

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; SCS=summary of clinical safety; wt=wild-type.

Note: Study 001 was conducted in healthy volunteers; therefore, the data are not included in this SCS.

本臨床的安全性の概要では、心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR アミロイドーシス患者におけるブトリシランの安全性について、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対

照、主要第 III 相試験である HELIOS-B 試験の結果を要約した。同試験は以下の 2 つのパートから構成される。

- 完了した最長 36 ヵ月間の無作為化、プラセボ対照、DB 期間。ブトリシラン 25 mg を 3 ヵ月に 1 回（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。

本臨床的安全性の概要では、HELIOS-B 試験の DB 期間における安全性の解析を対象とする。

また、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の併合安全性データから構成される安全性の統合解析の結果も示す。両試験ともにトランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシス患者を組み入れ、同一のブトリシラン投与レジメンを評価した。001 試験は健康被験者を対象に実施したため、同試験のデータは本臨床的安全性の概要には含まれていない。

安全性の併合解析に含めた試験の概要を表 1 に示し、治験デザインの詳細を 1.2.1 項に示す。

表 1　安全性の併合解析に含めた試験の概要

	Vutrisiran Studies	
	HELIOS-B	**HELIOS-A**
Study Number	**ALN-TTRSC02-003**	**ALN-TTRSC02-002**
Study Status	Ongoing (Data cutoff date of ■ ■■■ 20■)	Ongoing (Data cutoff date of ■ ■■■ 20■)
Patient Population	Adult patients with hATTR or wtATTR amyloidosis with cardiomyopathy	Adult patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy
Study Design	Phase 3, randomized (1:1), placebo-controlled study with 2 parts: • Up to 36-month DB, randomized period (vutrisiran or placebo); primary analysis after last patient has completed the period of DB exposure or otherwise discontinued. • 24-month OLE Period; all patients receive vutrisiran	Phase 3, randomized (3:1), OL study with patisiran as reference comparator group, with 2 parts: • 18-month Treatment Period (vutrisiran or patisiran) • Up to 60-month Treatment Extension Period
Countries	26 countries in North America, South America, Europe, Asia, and Australia	22 countries in North America, South America, Europe, Asia, and Australia
No. of Patients	654 patients (DB Period): 326 vutrisiran:328 placebo 462 patients (OLE Period): 221 placebo/vutrisiran: 241 vutrisiran/vutrisiran	164 patients (18-month treatment period): 122 vutrisiran and 42 patisiran 160 patients (Treatment Extension Periods) including 38 patients who were randomized to patisiran and then switched to vutrisiran during the Treatment Extension Periods
Dose Regimen	• Vutrisiran 25 mg q3M or placebo (SC) for DB Period • Vutrisiran 25 mg q3M (SC) for OLE Period	• Vutrisiran 25 mg q3M (SC) or patisiran 0.3 mg/kg q3w (IV) with premedication prior to infusion, for DB Period • Vutrisiran 25 mg q3M (SC) for treatment extension period

表 1　安全性の併合解析に含めた試験の概要

	Vutrisiran Studies	
	HELIOS-B	**HELIOS-A**
Key Disease-specific Eligibility Criteria	Documented diagnosis of ATTR amyloidosis with cardiomyopathy, including those with hATTR or wtATTR amyloidosis, and a medical history of HF with at least 1 prior hospitalization for HF or clinical evidence of HF that requires treatment with a diuretic.	• Diagnosis of hATTR amyloidosis with documented *TTR* variant with a NIS of 5 to 130 (inclusive).
Primary Objective	Efficacy of vutrisiran compared to placebo on reducing the composite endpoint of all-cause mortality and recurrent CV events	Efficacy of vutrisiran on neurologic impairment

Source: Study 003 CSR 1, Table 14.1.1.1, Table, 14.1.1.1b, Table 14.1.1.4, and Listing 16.2.1.1 (HELIOS-B).

Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; CV=cardiovascular; DB=double blind; hATTR=hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis); HF=heart failure; IV=intravenous; NIS=neuropathy impairment score; OL=open-label; OLE=open-label extension; q3M=once every 3 months; SC=subcutaneous; TTR=transthyretin; wtATTR=wild-type hereditary transthyretin-mediated (amyloidosis)

1.2.1 治験デザイン

HELIOS-B 試験（継続中）は、心筋症を伴う ATTR（hATTR 又は wtATTR）アミロイドーシス患者 655 例を対象としてブトリシランの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化（1：1 の比）、DB、プラセボ対照、多施設共同試験である。ベースライン時のタファミジスの使用（あり、なし）、ATTR アミロイドーシスの病型（遺伝性、野生型）、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類（クラス I/II、それ以外）、及び年齢（75 歳未満、75 歳以上）を層別因子として、被験者を 1：1 の比でブトリシラン群又はプラセボ群に無作為化した。最長 36 ヵ月の DB 期の間、盲検下ですべての被験者にブトリシラン 25 mg 又はプラセボを q3M（12 週±7 日ごと）皮下投与することとした。治験実施計画書第 3 版において、DB 期を完了した適格被験者を、無作為化継続投与（RTE）期において非盲検下でブトリシラン 25 mg を q3M 又は 50 mg を 6 ヵ月に 1 回（q6M）皮下投与する群に無作為化する改訂を行った。その後、申請者は経営戦略上の理由で q6M 投与間隔の開発を続けないことを決定したため、50 mg q6M の用量は改訂第 4 版で削除され、継続投与期を OLE 期に置き換え、全被験者にブトリシラン 25 mg を q3M 投与することとした。継続投与期の最初に 50 mg q6M に無作為化された被験者は、次の規定投与来院時（50 mg の最終投与から 24 週間後）に非盲検下でのブトリシラン 25 mg q3M の皮下投与に移行した。

HELIOS-B 試験の安全性データの解析の詳細を 1.2.2 項に示す。

HELIOS-A 試験（継続中）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てブトリシランを評価する多施設共同、国際共同、無作為化、主要第 III 相試験である。本試験では、ベースライン時のトランスサイレチン（*TTR*）遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）及びベースライン時の神経障害スコア（50 未満、50 以上）で層別化し、ブトリシラン 25 mg q3M 皮下投与群又はパチシランナトリウム（以下、パチシラン）0.3 mg/kg 3 週に 1 回、静脈内投与群に被験者を 3：1 の比で無作為化割り付け後、18 ヶ月間投与した。18 ヵ月の投与期間後、42 ヵ月の継続投与期を実施し、ブトリシラン 25 mg を q3M 投与する群又は 50 mg を q6M 投与する群に全被験者を 1：1 の比で無作為化し、ブトリシランを投与した。治験実施計画書改訂 6 版の施行により、ブトリシラン 50 mg q6M の投与を受けていた被験者は、次の規定投与来院時（50 mg の最終投与から 24 週間後）にブトリシラン 25 mg q3M 投与に移行した。

安全性併合戦略の詳細については 1.2.3.1 項を参照のこと。

1.2.2 HELIOS-B 試験の安全性解析

本試験では、以下の被験者集団を評価し、安全性データの提示及び解析に用いた。

- 最大の解析対象集団：無作為化され、用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者。最大の解析対象集団の被験者は、無作為化された投与群に従って解析した。
- 安全性解析対象集団：用量を問わず治験薬が投与されたすべての被験者。安全性解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。被験者は受けた治療に従って解析された。プラセボ群に無作為化されたが、DB 期間中に用量を問わずブトリシランの投与を受けた被験者は、ブトリシラン群に分類した。

- 全ブトリシラン投与解析対象集団：治験期間中に用量を問わずブトリシランの投与を受けたすべての被験者（DB 期間中にブトリシランの投与を受けた被験者及び DB 期間中にプラセボの投与を受けた後に OLE 期間中にブトリシランの投与に切り替えた被験者を含む）。

HELIOS-B 試験の DB 期間における全体集団（ブトリシラン群及びプラセボ群）を対象とした安全性データを本臨床的安全性の概要に示す。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（タファミジス基礎療法部分集団）又はタファミジスの投与を受けていなかった被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）におけるブトリシランの安全性プロファイルは、全体集団と一致していた（5.2.2 項）。

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 期間と同様であり、OLE 期間中に新たな安全性所見は認められなかった。全ブトリシラン投与解析対象集団の結果の詳細については、HELIOS-B 試験 CSR1、12.5 項を参照のこと。

1.2.3 安全性併合解析

HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の安全性データ併合の解析手法の詳細は、ブトリシランの統合安全性概要（ISS）統計解析計画書（SAP）（ISS SAP）に記載した。

実施する安全性評価の詳細は、各試験の治験実施計画書に記載した。両試験はモニタリングされ、該当する医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイダンスに従って有害事象、臨床検査値、免疫原性、心電図（ECG）、バイタルサイン及び身体所見を含む安全性データは処理され、各試験期間中に治験依頼者が定期的にレビューした。

安全性の併合解析では、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）23.0 版を用いてすべての有害事象をコード化した。

治療下で発現した有害事象を、ブトリシランの投与中又は初回投与後からフォローアップ期間（レジメンごとに規定されており、最終用量が 25 mg q3M の場合は最終投与後 83 日間、50 mg q6M の場合は 167 日間）までに発現した有害事象と定義し、要約した。さらに、ブトリシランの初回投与前から認められていたが重症度が悪化した、又は、ブトリシランの初回投与後から試験終了時までに治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象を、治療下で発現した有害事象とみなした。発現日が完全又は部分的に欠測している事象は、当該事象がブトリシランの初回投与前に発現したと（部分的な発現日又は部分的もしくは完全な消失日から）明確に判断されない限り、治療下で発現した有害事象とみなした。

特定の有害事象を発現した被験者の例数及び割合（発現頻度）により有害事象を要約した。被験者は特定の有害事象（全体、器官別大分類［SOC］別、基本語［PT］別）について 1 回のみカウントされた。有害事象の総数を要約する場合もある。

臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及びその他の観察項目のデータの併合は行わなかった。

1.2.3.1 統合安全性解析のための試験の分類

ISS の主要解析対象集団は安全性解析対象集団とし、HELIOS-A 又は HELIOS-B 試験のいずれかで用量を問わずブトリシランの投与を受けたすべての被験者を含めた。すべての要約を以下の投与群別（又は列）に示す：

- HELIOS-A
- HELIOS-B ブトリシラン／ブトリシラン
- HELIOS-B プラセボ／ブトリシラン
- HELIOS-B 合計
- 合計

HELIOS-A の列には、HELIOS-A 試験において 18 ヵ月の投与期又は継続投与期（RTE 期又は Legacy Treatment Extension 期）のいずれかでブトリシランの投与を少なくとも 1 回受けた被験者を含めた。ブトリシラン投与中の安全性のみを要約した。

HELIOS-B ブトリシラン／ブトリシランの列には、（OLE 期に組み入れられたかどうかにかかわらず）DB 期間中にブトリシランの投与を少なくとも 1 回受けた被験者を含めた。DB 期と OLE 期を含むブトリシランの安全性を要約した。

HELIOS-B プラセボ／ブトリシランの列には、DB 期間にプラセボを投与され、OLE 期間にブトリシラン群に組み入れられ、OLE 期間にブトリシランの投与を少なくとも 1 回受けた被験者を含めた。OLE 期間中のブトリシランの安全性のみを要約した。

HELIOS-B 合計の列には、HELIOS-B 試験の併合したブトリシラン投与被験者、すなわち HELIOS-B ブトリシラン／ブトリシランの列と HELIOS-B プラセボ／ブトリシランの列の合計を要約した。

合計の列には、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験でブトリシランの投与を受けた被験者を併合して要約した。すなわち、1）HELIOS-A 試験でブトリシランの投与を受けた被験者を含め、ブトリシラン投与中の安全性のみを要約する最初の 3 列の合計（安全性併合解析対象集団）、2）HELIOS-B 試験の DB 期間中にブトリシランの投与を少なくとも 1 回受けた被験者（OLE 期への組み入れの有無を問わない）の DB 及び OLE 期間中のブトリシランの安全性の要約、3）HELIOS-B 試験の DB 期間中にプラセボの投与を受け、OLE 期間中にブトリシランの投与を少なくとも 1 回受けた被験者の OLE 期間中の安全性の要約を示す。本臨床的安全性の概要では、安全性併合解析の対象は、このブトリシラン投与集団全体（合計）とした。

HELIOS-B 試験では 50 mg q6M 投与の曝露量は限られていたため、上記のすべての投与群で、投与レジメンを区別せずにブトリシランの安全性を要約した。

1.3 全般的な曝露状況

1.3.1 曝露状況

1.3.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期

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、治験継続中のすべての被験者が DB 期間を完了していた。

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（表 2）。ブトリシラン曝露期間は 257 例（78.8%）で 30 ヵ月以上、77 例（23.6%）で 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。

表 2 DB 期の治験薬への曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)
Duration of study drug exposure (months)[a]		
Mean (SD)	30.09 (9.32)	30.70 (9.58)
Median (min, max)	33.77 (1.1, 37.3)	35.78 (0.6, 38.7)
Cumulative study drug exposure, patient-years[a]	822.4	833.9
Duration of study drug exposure (cumulative, months), n (%)		
≥1 day	328 (100.0)	326 (100.0)
≥6 months	314 (95.7)	312 (95.7)
≥12 months	301 (91.8)	293 (89.9)
≥18 months	279 (85.1)	278 (85.3)
≥24 months	262 (79.9)	267 (81.9)
≥30 months	241 (73.5)	257 (78.8)
≥36 months	63 (19.2)	77 (23.6)
Total number of doses received		
Mean (SD)	10.9 (3.3)	11.0 (3.4)
Median (min, max)	12.0 (1, 13)	13.0 (1, 13)
Cumulative number of doses received	3573	3601
Total number of doses received, n (%)		
≥1	328 (100.0)	326 (100.0)
≥5	301 (91.8)	293 (89.9)
≥9	265 (80.8)	266 (81.6)
≥12	228 (69.5)	247 (75.8)

Abbreviations: DB=double-blind; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

[a] Individual duration of exposure (in days) was calculated as the earliest date of (the end of study, data cutoff date, 84 days after the last dose of study drug), minus the date of the first dose of study drug plus 1. Duration of exposure in months or years = duration of exposure (days) divided by 30.4375 and 365.25, respectively.

Source: Study 003 CSR 1, Table 5.

1.3.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

HELIOS-A 及び HELIOS-B 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、計 707 例の被験者がブトリシランの投与を受けた（表 3）。

安全性併合解析対象集団の ATTR アミロイドーシス患者の投与期間中央値は 33.38 ヵ月（範囲：0.0～57.8 ヵ月）、累積曝露期間は 1518.9 人年であった（表 3）。全体で、382 例（54.0%）が 30 ヵ月以上、294 例（41.6%）が 36 ヵ月以上、151 例（21.4%）が 42 ヵ月以上、66 例（9.3%）が 48 ヵ月以上ブトリシランを投与されていた。少なくとも 13 回のブトリシラン投与を受けた被験者の割合は 48.2%であった。安全性併合解析対象集団では、ブトリシランは全体で 6521 回投与された（表 3）。

表 3 ブトリシランの曝露状況（安全性併合解析対象集団）

Parameter	**Total[a] (N=707)**
Total duration of study drug exposure (months)[b]	
Mean (SD)	25.78 (18.16)
Median (min, max)	33.38 (0.0, 57.8)
Cumulative study drug exposure, patient-years[a]	1518.9
Treatment duration (cumulative, months), n (%)	
≥1 day	707 (100.0)
≥6 months	513 (72.6)
≥12 months	448 (63.4)
≥18 months	430 (60.8)
≥24 months	405 (57.3
≥30 months	382 (54.0)
≥36 months	294 (41.6)
≥42 months	151 (21.4)
≥48 months	66 (9.3)
≥54 months	8 (1.1)
Total number of doses received	
Mean (SD)	9.2 (6.2)
Median (min, max)	12.0 (1, 21)
Cumulative number of doses received	6521
Total number of doses received	
≥1	707 (100.0)
≥5	444 (62.8)
≥9	394 (55.7)

表 3　ブトリシランの曝露状況（安全性併合解析対象集団）

Parameter	Total[a] (N=707)
≥13	341 (48.2)
≥17	46 (6.5)
≥21	3 (0.4)
Patients with no missed doses, n (%)	671 (94.9)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; q3M=once every 3 months; q6M=once every 6 months; SD=standard deviation.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least 1 dose of vutrisiran during HELIOS-A or HELIOS-B. Details are provided in Section 1.2.3.1

[b] Individual duration of exposure (in days) was calculated as the earliest date of (the end of study, data cutoff date, or 83 days for 25 mg q3M or 167 days for 50 mg q6M after the last dose of vutrisiran minus the date of the first dose of vutrisiran plus 1. Duration of exposure in months or years=duration of exposure (days) divided by 30.4375 and 365.25, respectively.

Source: ISS Table 2.1

1.3.2　投与遵守状況

HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験における治験薬投与遵守状況は、治験実施医療機関がモニタリングし、症例報告書に記録した。

1.3.2.1　HELIOS-B 試験：DB 期

ブトリシラン群では、303 例（92.9%）が計画されたすべての投与を受け、16 例（4.9%）が 1 回、7 例（2.1%）が 2 回投与を受けなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.1.7.1）。

プラセボ群では、311 例（94.8%）が計画されたすべての投与を受け、14 例（4.3%）が 1 回、3 例（0.9%）が 2 回投与を受けなかった。

1.3.2.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

被験者の多く（94.9%）が計画されたすべての投与を受けた。29 例（4.1%）が 1 回、7 例（1.0%）が 2 回投与を受けなかった（ISS Table 2.1）。

1.4　人口統計学的特性及びその他の特性

HELIOS-B 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細については、HELIOS-B 試験 CSR1、10.2 項を参照のこと。

HELIOS-A 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約については、それぞれ ISS Table 1.1 及び Table 1.2 を参照のこと。

1.4.1　人口統計学的特性

1.4.1.1　HELIOS-B 試験：DB 期

平均年齢は 75.4 歳（範囲：45～85 歳）であり、被験者の多くは白人（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、ブトリシラン群とプラセボ群で同様であった。

表 4　人口統計学的特性（最大の解析対象集団）

Demographic	**Placebo (N=328)**	**Vutrisiran (N=326)**	**Total (N=654)**
Age at randomization (years)			
Mean (SD)	75.2 (6.3)	75.5 (7.2)	75.4 (6.7)
Median (min, max)	76.0 (46, 85)	77.0 (45, 85)	77.0 (45, 85)
Age group (years), n (%)			
<65	20 (6.1)	27 (8.3)	47 (7.2)
65 to <75	114 (34.8)	96 (29.4)	210 (32.1)
≥75	194 (59.1)	203 (62.3)	397 (60.7)
Sex, n (%)			
Male	306 (93.3)	299 (91.7)	605 (92.5)
Female	22 (6.7)	27 (8.3)	49 (7.5)
Race, n (%)			
White	275 (83.8)	277 (85.0)	552 (84.4)
Black or African American	24 (7.3)	23 (7.1)	47 (7.2)
Asian	19 (5.8)	18 (5.5)	37 (5.7)
Not reported	8 (2.4)	6 (1.8)	14 (2.1)
Other	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	304 (92.7)	298 (91.4)	602 (92.0)
Hispanic or Latino	16 (4.9)	22 (6.7)	38 (5.8)
Not reported	7 (2.1)	5 (1.5)	12 (1.8)
Unknown	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Region[a], n (%)			
Europe	198 (60.4)	206 (63.2)	404 (61.8)
US	83 (25.3)	81 (24.8)	164 (25.1)
Rest of World	47 (14.3)	39 (12.0)	86 (13.1)

Abbreviations: DB=double-blind; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; US=United States.

Note: Baseline is defined as the last non-missing measurement before the first dose in the DB Period.

[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: Study 003 CSR 1, Table 3.

1.4.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

安全性併合解析対象集団の平均年齢は 72.4 歳（範囲：26～88 歳）であり、多くは白人（81.8%）及び男性（86.1%）であった（表 5）。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者と比較して、高齢で（75 歳以上の割合：67.3%、5.0%）男性に偏っている（男性の割合：92.7%、63.8%）傾向があった。

表 5 人口統計学的特性（安全性併合解析対象集団）

Demographic	**HELIOS-A[a] (N=160)**	**HELIOS-B[b] (N=547)**	**Total[c] (N=707)**
Age at first dose (years)			
Mean (SD)	58.1 (12.5)	76.5 (6.8)	72.4 (11.4)
Median (min, max)	61.0 (26, 85)	78.0 (45, 88)	75.0 (26, 88)
Age group (years), n (%)			
≥18 to 64	101 (63.1)	30 (5.5)	131 (18.5)
65 to <75	51 (31.9)	149 (27.2)	200 (28.3)
≥75	8 (5.0)	368 (67.3)	376 (53.2)
Sex, n (%)			
Male	102 (63.8)	507 (92.7)	609 (86.1)
Female	58 (36.3)	40 (7.3)	98 (13.9)
Race, n (%)			
White	113 (70.6)	465 (85.0)	578 (81.8)
Asian	29 (18.1)	32 (5.9)	61 (8.6)
Black or African American	6 (3.8)	35 (6.4)	41 (5.8)
Other	11 (6.9)	4 (0.7)	15 (2.1)
More than one race	1 (0.6)	0	1 (0.1)
Not reported	0	11 (2.0)	11 (1.6)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	143 (89.4)	504 (92.1)	647 (91.5)
Hispanic or Latino	16 (10.0)	32 (5.9)	48 (6.8)
Unknown	1 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.4)
Not reported	0	9 (1.6)	9 (1.3)
Region[d], n (%)			
US	32 (20.0)	147 (26.9)	179 (25.3)
Europe	73 (45.6)	334 (61.1)	407 (57.6)
Rest of the World	55 (34.4)	66 (12.1)	121 (17.1)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; OLE=open-label extension; SD=standard deviation; US=United States.

Note: Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the first dose of vutrisiran.

[a] Includes all vutrisiran-treated patients from HELIOS-A and summarizes only the experience while on vutrisiran.

[b] Includes patients who received at least 1 dose of vutrisiran during the double-blind period of HELIOS-B (regardless of whether they were enrolled into the OLE) and summarizes their vutrisiran experience including the DB and OLE periods. Also includes patients who received placebo during the double-blind period of HELIOS-B and received at least one dose of vutrisiran during the OLE period and summarizes only their vutrisiran experience during the OLE period.

[c] Includes all vutrisiran-treated patients from HELIOS-A and HELIOS-B (ie, total of a and b).

[d] Europe includes Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Lithuania, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Spain, Sweden, and United Kingdom. Rest of World includes Argentina, Australia, Brazil, Canada, Cyprus, Japan, Korea, Malaysia, Mexico, and Taiwan.

Source: ISS Table 1.1.

1.4.2 ベースラインの疾患特性

1.4.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期

HELIOS-B 試験に組み入れられた被験者は、広範囲の疾患重症度及び広範囲の *TTR* 遺伝子型を含む、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の全体集団をおおむね反映していた[Connors 2016; Dispenzieri 2022; Kroi 2021]。

578 例（88.4%）が wtATTR アミロイドーシスを有し、76 例（11.6%）が hATTR アミロイドーシスを有していた（表 6）。ATTR アミロイドーシスと診断されてからの平均年数は 1.43 年（範囲：0.0～11.1 年）であった。症状発現時の被験者の平均年齢は 73.3 歳（範囲：35～85 歳）であった。ほとんどの被験者（77.7%）は NYHA 心機能分類クラス II の HF を有し、ATTR アミロイドーシス病期ステージ 1（66.8%）又はステージ 2（28.6%）に分類された。ベースライン時に、ブトリシラン群の 130 例（39.9%）及びプラセボ群の 129 例（39.3%）が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、NT-proBNP 量（中央値）がブトリシラン群（2020.50 ng/L）でプラセボ群（1801.00 ng/L）より高かったことを除き、ブトリシラン群とプラセボ群でおおむね同様であった。

表 6 ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Total (N=654)
ATTR amyloidosis type, n (%)			
wtATTR	289 (88.1)	289 (88.7)	578 (88.4)
hATTR	39 (11.9)	37 (11.3)	76 (11.6)
Time since ATTR amyloidosis diagnosis (years)			
Mean (SD)	1.52 (1.63)	1.35 (1.57)	1.43 (1.60)
Median (min, max)	1.03 (0.0, 10.8)	0.86 (0.0, 11.1)	0.94 (0.0, 11.1)

表 6　ベースラインの疾患特性（最大の解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)	Total (N=654)
Age (years) at ATTR symptom onset, n (%)			
Mean (SD)	73.1 (6.7)	73.5 (7.5)	73.3 (7.1)
Median (min, max)	74.0 (44, 85)	75.0 (35, 85)	74.0 (35, 85)
Baseline tafamidis use n (%)			
No	199 (60.7)	196 (60.1)	395 (60.4)
Yes	129 (39.3)	130 (39.9)	259 (39.6)
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)
NYHA class, n (%)			
I	35 (10.7)	49 (15.0)	84 (12.8)
II	258 (78.7)	250 (76.7)	508 (77.7)
III	35 (10.7)	27 (8.3)	62 (9.5)
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)
NT-proBNP, n (%)			
>2000 ng/L	147 (44.8)	165 (50.6)	312 (47.7)
>3000 ng/L	86 (26.2)	99 (30.4)	185 (28.3)
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)
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
Median (min, max)	65.0 (26, 152)	64.0 (28, 205)	65.0 (26, 205)
ATTR amyloidosis disease stage, n (%)			
Stage 1	229 (69.8)	208 (63.8)	437 (66.8)
Stage 2	87 (26.5)	100 (30.7)	187 (28.6)
Stage 3	12 (3.7)	18 (5.5)	30 (4.6)

Abbreviations: ATTR=transthyretin-mediated amyloidosis; DB=double-blind; eGFR=estimated glomerular filtration rate; hATTR=hereditary ATTR (amyloidosis); max=maximum; min=minimum; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; SD=standard deviation; wtATTR=wild-type ATTR (amyloidosis).

Note: Baseline is defined as the last non-missing measurement before the first dose in the DB Period.

Source: Study 003 CSR 1, Table 4.

ベースライン時の疾患特性から、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被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）では、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（タファミジス基礎療法部分集団）と比較して疾患の重症度がやや高いことが示された（HELIOS-B 試験 CSR1、10.2.2 項）。

1.4.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

概して、安全性併合解析対象集団の被験者のベースラインの疾患特性は、ATTR アミロイドーシスの世界的な患者集団を反映し、心筋症、ポリニューロパチー、その他の症状及び重症度を含む広範な疾患症状を呈していた。

安全性併合解析対象集団では、493 例（69.7%）が wtATTR アミロイドーシスを有し、214 例（30.3%）が hATTR アミロイドーシスを有していた（ISS Table 1.2）。

ベースライン時の ATTR アミロイドーシス症状発現時の被験者の平均年齢は 68.5 歳（標準偏差：12.6 歳、範囲：22～85 歳）であった。ATTR アミロイドーシス診断からブトリシランの初回投与までの平均期間は 2.88 年（標準偏差：2.66 年）であった。

被験者の多く（89.4%）は NYHA 心機能分類がクラス III 未満であった。10.6%はベースライン時の NYHA 心機能分類がクラス III であり、ベースライン時の NYHA 心機能分類がクラス IV であった被験者はいなかった。NYHA 心機能分類クラス III の被験者の割合は、HELIOS-B 試験（13.3%）の方が HELIOS-A 試験（1.3%）よりも高かった。

被験者の多くは、ベースライン時のポリニューロパチー性能力障害（PND）スコアが 0/I/II であった。PND スコアが 0、I、II であった被験者の割合は、それぞれ 48.1%、29.7%及び 15.1%であった。PND スコアが III 以上の被験者の割合は、HELIOS-A 試験（22.5%）の方が HELIOS-B 試験（2.6%）よりも高かった。

2. 有害事象

治療下で発現したと判断された有害事象の解析結果を示す。発現件数の集計では、1 例が複数の事象を発現している可能性がある。治験責任医師から報告された因果関係が不明の有害事象は関連ありと判断し、重症度が不明の有害事象は重度と判断した。有害事象は MedDRA バージョン 23.0 を用いてコード化した。

心筋症及びポリニューロパチー集団の疾患特性により、原疾患を背景とする特定の有害事象又は疾患特異的な有害事象の発現頻度は、それぞれの集団において高いと考えられる。例えば、心筋症を有する被験者では心臓系有害事象の発現頻度が高く、ポリニューロパチーを有する被験者では下痢などの自律神経系有害事象の発現頻度が高くなる可能性があるが、本臨床的安全性の概要では、ブトリシランの併合安全性データを合計（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験でブトリシランの投与を受けた全被験者）して示す。

HELIOS-B 試験の DB 期間（心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者）及び安全性併合解析（心筋症又はニューロパチーを伴う 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良好であった。新たなリスク又は安全性シグナルは特定されなかった。

2.1 有害事象の要約

2.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期

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（表 7）。ブトリシラン群の 41 例（12.6%）及びプラセボ群の 46 例（14.0%）で治験薬との因果関係のある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。治験薬との因果関係のある重度の有害事象の発現頻度は両群ともに低かった（ブトリシラン群 1 例［0.3%］、プラセボ群 2 例［0.6%］）。

ブトリシラン群の 201 例（61.7%）及びプラセボ群の 220 例（67.1%）に重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象の発現頻度は両群ともに低かった（ブトリシラン群 2 例［0.6%］、プラセボ群 1 例［0.3%］）。ブトリシラン群の 10 例（3.1%）及びプラセボ群の 13 例（4.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。ブトリシラン群では、治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬と因果関係なしと判断された。

ブトリシラン群の 49 例（15.0%）及びプラセボ群の 63 例（19.2%）に死亡に至った有害事象が認められた。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。死亡については 2.6.1 項に詳述する。

表 7 DB 期の有害事象の概要（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**
At least 1 AE	323 (98.5)	4549/553.1	322 (98.8)	3542/424.7
Related to study drug	46 (14.0)	77/9.4	41 (12.6)	57/6.8
At least 1 serious AE	220 (67.1)	629/76.5	201 (61.7)	528/63.3
Related to study drug	1 (0.3)	1/0.1	2 (0.6)	2/0.2
At least 1 severe AE	194 (59.1)	515/62.6	158 (48.5)	366/43.9
Related to study drug	2 (0.6)	3/0.4	1 (0.3)	1/0.1
At least 1 AE leading to study drug interruption	8 (2.4)	9/1.1	8 (2.5)	10/1.2
Related to study drug	0	0	2 (0.6)	2/0.2
At least 1 AE leading to discontinuation from study drug	13 (4.0)	18/2.2	10 (3.1)	10/1.2
Related to study drug	1 (0.3)	1/0.1	0	0
Deaths[a]	63 (19.2)	NA	49 (15.0)	NA

Abbreviations: AE=adverse event; DB=double-blind; ER=exposure-adjusted event rate per 100 patient-years, calculated as events/PY*100; NA=not applicable; PY=patient-years; SAE=serious adverse event.

[a] All fatal SAEs are summarized regardless of treatment-emergent classification. Deaths that occurred after the end of study visit or after the data cutoff date are not included.

Source: Study 003 CSR 1, Table 26.

2.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

安全性併合解析対象集団では 622 例（88.0%）に有害事象が認められた。90 例（12.7%）で治験薬との因果関係のある有害事象が発現した。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（ISS Listing 1.1）。重度の有害事象は 261 例（36.9%）で発現した。治験薬との因果関係のある重度の有害事象が発現した被験者数は少なかった（7 例［1.0%］）（表 8）。

被験者の 331 例（46.8%）で重篤な有害事象が報告された。このうち、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のは 5 例（0.7%）のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 25 例（3.5%）で報告されたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

安全性併合解析対象集団において、74 例（10.5%）に死亡に至った有害事象が認められた。これらの死亡はいずれも、治験薬との関連なしと判断された。ブトリシランプログラムにおける死亡の詳細な考察については 2.6.2 項を参照のこと。

表 8 有害事象の全般的な要約（安全性併合解析対象集団）

Category	Total[b] (N=707, PY=1518.9)	
	n (%)	Events/ER
At least 1 AE	622 (88.0)	6589/433.8
Related to study drug	90 (12.7)	169/11.1
At least 1 serious AE	331 (46.8)	858/56.5
Related to study drug	5 (0.7)	5/0.3
At least 1 severe AE	261 (36.9)	610/40.2
Related to study drug	7 (1.0)	13/0.9
At least 1 AE leading to study drug interruption	13 (1.8)	17/1.1
Related to study drug	2 (0.3)	2/ 0.1
At least 1 AE leading to discontinuation from study drug	25 (3.5)	27/1.8
Related to study drug	0	0
At least 1 AE leading to study withdrawal	16 (2.3)	16/1.1
Related to study drug	0	0
Deaths[a]	74 (10.5)	-

Abbreviations: AE=adverse event; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYPY=patient-years; SAE=serious adverse event

[a] All fatal SAEs are summarized, regardless of treatment-emergent classification. Deaths occurred after the end of study visit are not included.

[b] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least one dose of vutrisiran during HELIOS-A or HELIOS-B. Details are provided in Section 1.2.3.1.

Source: ISS Table 3.1.1

2.2 比較的よく見られる有害事象

2.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期

いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた有害事象を PT 別に表 9 に示す。最も多く報告された有害事象（被験者の 20%以上）は、ブトリシラン群では心不全（31.0%）、COVID-19（26.7%）及び心房細動（21.2%）であり、プラセボ群では心不全（39.0%）、COVID-19（30.2%）、転倒（21.0%）及び心房細動（20.7%）であった。

ブトリシラン群における有害事象の多くは、プラセボ群と比較して発現頻度は同程度又は低かった。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。

表 9 DB 期間中にいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（PT 別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 AE	323 (98.5)	4549/553.1	322 (98.8)	3542/424.7
心不全	128 (39.0)	255/31.0	101 (31.0)	173/20.7
COVID-19	99 (30.2)	109/13.3	87 (26.7)	93/11.2
心房細動	68 (20.7)	92/11.2	69 (21.2)	107/12.8
痛風	51 (15.5)	77/9.4	48 (14.7)	81/9.7
呼吸困難	51 (15.5)	66/8.0	43 (13.2)	49/5.9
転倒	69 (21.0)	111/13.5	42 (12.9)	64/7.7
背部痛	32 (9.8)	38/4.6	39 (12.0)	45/5.4
関節痛	39 (11.9)	46/5.6	33 (10.1)	49/5.9
便秘	43 (13.1)	55/6.7	33 (10.1)	35/4.2
末梢性浮腫	25 (7.6)	28/3.4	33 (10.1)	41/4.9
尿路感染	38 (11.6)	49/6.0	33 (10.1)	46/5.5
浮動性めまい	43 (13.1)	52/6.3	32 (9.8)	36/4.3
疲労	45 (13.7)	58/7.1	28 (8.6)	33/4.0

Abbreviations: AE=adverse event; COVID-19=Coronavirus disease 2019; DB=double-blind; ER=exposure-adjusted event rate per 100 patient-years, calculated as number of events/PY*100; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PY=patient-years.

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 23.0. Preferred terms are ordered by descending frequency in vutrisiran column.

Source: Study 003 CSR 1, Table 27.

2.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

安全性併合解析対象集団で 10%以上の被験者に認められた有害事象を PT 別に表 10 に示す。最も多く報告された有害事象は、COVID-19（21.1%）、次いで心不全（19.8%）であった。

表 10 10%以上に認められた有害事象（PT 別）（安全性併合解析対象集団）

Preferred Term	Total[a] (N=707; PY=1518.9)	
	n (%)	Events/ER
At least 1 AE	622 (88.0)	6589/433.8
COVID-19	149 (21.1)	165/10.9
心不全	140 (19.8)	219/ 14.4
心房細動	104 (14.7)	156/ 10.3
転倒	97 (13.7)	164/10.8

Abbreviations: AE=adverse event; COVID-19=Coronavirus disease 2019; ER=exposure adjusted event rate per 100 patient-years, calculated as events/PY*100; PT=preferred term; PY=patient-years.

Note: PTs are first ordered by descending frequency in total column.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least one dose of vutrisiran during HELIOS- A or HELIOS-B. Details are provided in Section 1.2.3.1.

Source: ISS Table 3.1.2.2

2.3 治験期間を通しての有害事象

2.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期

有害事象を 6 ヵ月ごとに経時的に解析した。有害事象の発現頻度は、いずれの投与群でも治験期間中を通しておおむね一定であった（HELIOS-B 試験 CSR1、12.1.3 項）。

2.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

有害事象を 6 ヵ月ごとに経時的に解析した。全般的に、観察された有害事象のパターンは、経時的におおむね一定していた（ISS Table 3.1.7）。

2.4 有害事象と治験薬との因果関係

有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が評価した。因果関係が不明の有害事象は、因果関係ありとして扱った。

2.4.1 HELIOS-B 試験：DB 期

ブトリシラン群の 41 例（12.6%）及びプラセボ群 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（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.4.2）。いずれかの群で 1%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係のある有害事象は、注射部位反応（ISR、ブトリシラン群の 7 例［2.1%］及びプラセボ群の 8 例［2.4%］）のみであった。治験薬との因果関係のある ISR はいずれ

も、重度、重篤ではなく、治験薬の投与中止に至らなかった。ISR については 2.9.1 項で詳細に考察した。

ブトリシラン群の 2 例（0.6%）及びプラセボ群の 1 例（0.3%）に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。重篤な有害事象の詳細については、2.7.1 項を参照のこと。

2.4.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

合計 90 例（12.7%）で治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。1%以上に認められた治験薬との因果関係のある有害事象は、ISR（15 例［2.1%］）及びビタミン A 減少（11 例［1.6%］）であった（ISS Table 3.1.3.2）。ISR については 2.9.1.2 項で詳細に考察した。

2.5 有害事象の重症度

治験期間中に発現したすべての有害事象の重症度（軽度、中等度、重度）を治験責任医師が評価した。同一の有害事象（PT）が複数回発現した被験者は、最も重症度の高い有害事象に基づき分類した。

2.5.1 HELIOS-B 試験：DB 期間

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 CSR1、Table 14.3.1.1）。DB 期間中の重度の有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群で 158 例（48.5%）、プラセボ群で 194 例（59.1%）であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.5.1）。いずれかの群で 3%以上の被験者に認められた重度の有害事象は、心不全（ブトリシラン群 9.8%、プラセボ群 14.3%）、心房細動（ブトリシラン群 4.0%、プラセボ群 3.4%）及び急性心不全（ブトリシラン群 1.2%、プラセボ群 3.0%）であった。

治験薬との因果関係のある重度の有害事象は、ブトリシラン群の 1 例（0.3%、咳嗽）及びプラセボ群の 2 例（0.6%、1 例は転倒及びうっ血性心不全、1 例は収縮機能障害）で報告された（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.4.3 及び Listing 16.2.7.1）。

2.5.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（ISS Listing 1.1）。重度の有害事象が発現した被験者数は 261 例（36.9%）であった。2%以上の被験者に報告された重度の有害事象は、心不全（6.9%）及び心房細動（2.7%）であった（ISS Table 3.1.4）。

治験薬との因果関係のある重度の有害事象は、7 例（1.0%）で報告された（ISS Table 3.1.3.3）。

2.6 死亡

2.6.1 HELIOS-B 試験：DB 期及び OLE 期間

治験中止後に死亡した被験者を含め、無作為化後に死亡したすべての被験者は、安全性解析では死亡例として記録した。治験実施計画書に従い、死亡は、治験参加中に死亡した被験者についてのみ有害事象として記録した（すなわち、被験者が治験を中止した後は有害事象を収集しなかった）。死亡データの完全性を確保するため、治験実施計画書の記載に従い、生存状況を継続的に確認した。データカットオフ日時点で、すべての被験者の生存状況も確認した。

心臓移植及び左室補助人工心臓の植込みを受け、生存していた被験者は、有効性解析では死亡例として取り扱ったが、安全性解析では死亡例に含めなかった。

DB 期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者は 112 例（17.1%）であり、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（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.6.5b）。また、本試験の 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。治験中止後に死亡した被験者の情報は限られていた。

データカットオフ日時点で、10 例が OLE 期間中に死亡に至った有害事象を発現した（ブトリシラン／ブトリシラン群の 3 例及びプラセボ／ブトリシラン群の 7 例）（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.6.5b）。1 例（プラセボ／ブトリシラン群）が本試験の OLE 期間の中止後に死亡した。

外部の独立判定委員会が試験中に発生した各死亡を評価し、心血管系（CV）又は CV 以外の死因のいずれかに分類した（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.6.1.1）。死亡の多くは CV による死亡と判定された。

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。死亡の多くは CV による死亡であり、本被験者集団で予想された死因と一致していた。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（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.2.1b 及び Listing 16.2.9.9）。

死亡した全例の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。被験者別のデータについては、HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.9.9 を参照のこと。

2.6.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

安全性併合解析対象集団において、計 74 例の被験者が試験期間中に死亡に至った有害事象を発現した（HELIOS-A 試験で 15 例、HELIOS-B 試験で 59 例が死亡した）（ISS Table 3.2.1）。

これらの死亡はいずれも、治験薬との関連なしと判断された。死因は、基礎疾患又は疾患の自然経過に関連する因子、あるいは ATTR アミロイドーシス患者集団で予想される死因と一致していた（ISS Table 3.2.1）。

安全性併合解析対象集団で死亡に至った有害事象が発現した全被験者の詳細な叙述については、2.10 項を参照のこと。

2.7 その他の重篤な有害事象

全体として、認められた重篤な有害事象は本対象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及び感染性合併症であった。

2.7.1 HELIOS-B 試験：DB 期

重篤な有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群（201 例［61.7%］）でプラセボ群（220 例［67.1%］）よりも低かった（表 11）。

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 11 に要約する。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%）（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 CSR1、Table 14.3.2.2b）。

重篤な有害事象が認められた被験者の詳細な叙述を HELIOS-B 試験 CSR1、14.3.3 項に示す。

表 11　DB 期間中にいずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象（PT 別）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 SAE	220 (67.1)	629/76.5	201 (61.7)	528/63.3
心不全	57 (17.4)	94/11.4	38 (11.7)	70/8.4
心房細動	20 (6.1)	27/3.3	26 (8.0)	29/3.5
急性心不全	18 (5.5)	21/2.6	13 (4.0)	16/1.9
肺炎	10 (3.0)	11/1.3	12 (3.7)	13/1.6
急性腎障害	10 (3.0)	13/1.6	11 (3.4)	12/1.4
変形性関節症	8 (2.4)	10/1.2	10 (3.1)	10/1.2
心房粗動	9 (2.7)	9/1.1	9 (2.8)	10/1.2
失神	7 (2.1)	8/1.0	8 (2.5)	10/1.2
心室性頻脈	8 (2.4)	9/1.1	8 (2.5)	9/1.1
転倒	8 (2.4)	8/1.0	6 (1.8)	6/0.7
うっ血性心不全	15 (4.6)	21/2.6	4 (1.2)	4/0.5
心原性ショック	7 (2.1)	8/1.0	4 (1.2)	4/0.5
胸痛	7 (2.1)	8/1.0	4 (1.2)	5/0.6
徐脈	7 (2.1)	8/1.0	3 (0.9)	3/0.4
低ナトリウム血症	7 (2.1)	7/0.9	3 (0.9)	3/0.4

Abbreviations: DB=double-blind; ER=exposure-adjusted event rate per 100 patient-years, calculated as number of events/PY*100; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PY=patient-years; SAE=serious adverse event.

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 23.0. Preferred terms are ordered by descending frequency in vutrisiran column.

Source: Study 003 CSR 1, Table 28.

2.7.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

全体で 331 例（46.8%）に重篤な有害事象が報告された（表 12）。

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 12 に要約する。主な重篤な有害事象（5%以上）は、心不全（7.8%）及び心房細動（5.0%）であった。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象は 5 例（0.7%）に発現し、2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある重篤な有害事象はなかった（ISS Table 3.1.6.4）。

安全性併合解析対象集団の重篤な有害事象が認められた被験者の叙述については、2.10 項を参照のこと。

表 12　2%以上に認められた重篤な有害事象（安全性併合解析対象集団）

Preferred Term	Total[a] (N=707; PY=1518.9)	
	n (%)	Events/ER
At least 1 SAE	331 (46.8)	858/56.5
心不全	55 (7.8)	89/5.9
心房細動	35 (5.0)	41/2.7
肺炎	24 (3.4)	26/1.7
急性心不全	18 (2.5)	22/1.4
変形性関節症	16 (2.3)	16/1.1
急性腎障害	15 (2.1)	17/1.1
失神	15 (2.1)	17/1.1

Abbreviations: ER=exposure adjusted event rate per 100 patient-years, calculated as events/PY*100; PT=preferred term; PY=patient-years; SAE=serious adverse event.

Note: PTs are ordered by descending frequency and then alphabetically.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least one dose of vutrisiran during HELIOS- A or HELIOS-B. Details are provided in Section 1.2.3.1.

Source: ISS Table 3.1.6.2

2.8　その他の重要な有害事象

2.8.1　投与中断、投与中止及び治験中止に至った有害事象

2.8.1.1　治験薬の投与中断に至った有害事象

2.8.1.1.1　HELIOS-B 試験： DB 期

治験薬の投与中断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 8 例（2.5%）、プラセボ群では 8 例（2.4%）であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.6.2）。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった。

2.8.1.1.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

治験薬の投与中断に至った有害事象は 13 例（1.8%）に発現した。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった（ISS Table 3.1.5.3）。

2.8.1.2 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.8.1.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期

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（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.6.1）。

いずれかの投与群で 2 例以上に報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、心不全のみであった（ブトリシラン群 4 例［1.2%］及びプラセボ群 1 例［0.3%］）。

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。

治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の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。

2.8.1.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象は 25 例（3.5%）に発現した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、心不全（6 例［0.8%］）、心突然死（3 例［0.4%］）及び突然死（2 例［0.3%］）であった（ISS Table 3.1.5.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬と因果関係なしと判断された（ISS Table 3.1.1）。

安全性併合解析対象集団で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の詳細な叙述については、2.10 項を参照のこと。

2.8.1.3 治験中止に至った有害事象

2.8.1.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期

治験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 2 例（0.6%）、プラセボ群では 6 例（1.8%）であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.6.3）。

治験中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係ありと判断された事象は 1 件のみであった（プラセボ群のうっ血性心不全）（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.2.4b）。

治験中止に至った有害事象が発現した被験者の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。

2.8.1.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

治験中止に至った有害事象は 16 例（2.3%）に発現した。被験者の 1%以上で報告された治験中止に至った有害事象はなかった。2 例以上に発現した治験中止に至った有害事象は、心突然死（3 例［0.4%］）及び突然死（2 例［0.3%］）であり、いずれも HELIOS-A 試験で報告された（ISS Table 3.1.5.2）。

治験中止に至った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（ISS Table 3.1.1）。

安全性併合解析対象集団で治験中止に至った有害事象が発現した被験者の詳細な叙述については、2.10 項を参照のこと。

2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

その他の注目すべき有害事象（ブトリシランの作用機序、投与経路、薬効分類、非臨床試験での所見、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く）を以下の項に示す。注目すべき有害事象として、ISR（2.9.1 項）、肝障害（2.9.2 項）、心臓障害（2.9.3 項）、腎障害（2.9.4 項）、悪性腫瘍（2.9.5 項）、眼障害（2.9.6 項）を解析した。

2.9.1 注射部位反応

ブトリシランは皮下投与されるため、ISR の発現頻度並びに徴候及び症状をモニタリングした。

2.9.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期

治験薬との因果関係のある ISR は、ブトリシラン群の 7 例（2.1%）及びプラセボ群の 8 例（2.4%）に認められた（表 13）。3 例以上に報告された ISR 症状は、ブトリシラン群及びプラセボ群で各 3 例（0.9%）に認められた注射部位疼痛であった。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 CSR1、Table 14.3.1.14.2、Table 14.3.1.14.3 及び Table 14.3.2.3b）。ブトリシラン群及びプラセボ群では、ISR の発現頻度が経時的に増加することはなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.14.3）。

表 13 DB 期間中に発現した治験薬との因果関係のある ISR（PT 別）（安全性解析対象集団）

Category	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)	
Preferred Term	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
Number of patients with at least 1 ISR[a]	8 (2.4)	9/1.1	7 (2.1)	7/0.8
Total number of doses	3573	N/A	3601	N/A
Total number (%) of doses with ISRs[b]	9 (0.3)	N/A	7 (0.2)	N/A
ISR signs and symptoms[c]				
注射部位紅斑	1 (0.3)	2/0.2	2 (0.6)	2/0.2
注射部位血腫	0	0	1 (0.3)	1/0.1
注射部位硬結	0	0	1 (0.3)	1/0.1
注射部位疼痛	3 (0.9)	3/0.4	3 (0.9)	3/0.4
注射部位知覚異常	1 (0.3)	1/0.1	0	0
注射部位そう痒感	2 (0.6)	2/0.2	0	0
注射部位発疹	0	0	1 (0.3)	1/0.1
注射部位腫脹	1 (0.3)	1/0.1	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; CRF=case report form; DB=double blind; ER=exposure adjusted event rate per 100 patient years; HLT=high level term; ISR=injection site reactions; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; PY=patient years.

[a] Includes related AEs considered as injection site reactions by the Investigator (with sign/symptoms collected on a separate CRF page). The subject is counted once for the event if a patient experienced more than 1 event from the same injection.

[b] % of doses with ISRs=(Total number of doses with ISRs/Total number of doses)×100.

[c] The number of AEs under this section counts individual sign/symptom. AEs mapped to the MedDRA HLT of injection site reactions (sign/symptom not collected) are summarized according to their preferred terms. An ISR may consist of 1 or more signs or symptoms. Thus, sum of ISR signs and symptoms in this section may be larger than number of ISRs.

Source: Study 003 CSR 1, Table 29.

2.9.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

治験薬との因果関係のある ISR が 15 例（2.1%）に報告された（ISS Table 3.1.11.1）。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（ISS Table 3.1.11.3 及び Table 3.1.11.2）。

2.9.2 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。

2.9.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期

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（56 例［17.2%］）とプラセボ群（62 例［18.9%］）で同程度であった（表 14）。肝関連有害事象のほとんどは臨床検査の SOC に分類されるものであり、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。

肝関連有害事象の多く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。肝関連の重篤な有害事象は、ブトリシラン群の 2 例（肝不全及びアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］増加［各 1 例］）及びプラセボ群の 5 例（肝機能異常、肝性脳症、虚血性肝炎、肝酵素上昇［各 1 例］、腹水及び肝細胞癌［いずれも同一被験者］）で報告された。腹水を除くすべての重篤な有害事象は重度と判断された。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。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（PT：肝細胞癌）は 1 件のみであり、プラセボ群の 1 例に発現した（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.3.1、Table 14.3.1.11.1 及び Table 14.3.1.4.2）。

全体として、HELIOS-B 試験におけ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。

肝機能検査（LFT）異常の詳細及び臨床的に重要と考えられる肝機能検査値異常の要約については、3.22 項を参照のこと。基準値上限（ULN）の 3 倍を超える ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が発現した被験者の叙述については、HELIOS-B 試験 CSR1、14.3.3 項を参照のこと。

表 14 DB 期間中にいずれかの群で 1%以上に認められた薬剤に関連する肝障害（SMQ）（安全性解析対象集団）

SOC Preferred Term	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 Drug-related Hepatic Disorder (SMQ) AE	62 (18.6)	90/10.9	56 (17.2)	87/10.4
肝胆道系障害	21 (6.4)	21/2.6	19 (5.8)	22/2.6
肝機能異常	5 (1.5)	5/0.6	3 (0.9)	4/0.5
臨床検査	41 (12.5)	58/7.1	40 (12.3)	61/7.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)	5/0.6	4 (1.2)	9/1.1
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.8)	7/0.9	6 (1.8)	6/0.7
血中ビリルビン増加	5 (1.5)	5/0.6	4 (1.2)	4/0.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (3.4)	12/1.5	10 (3.1)	12/1.4
肝酵素上昇	7 (2.1)	7/0.9	3 (0.9)	3/0.4
肝機能検査異常	8 (2.4)	8/1.0	6 (1.8)	6/0.7
肝機能検査値上昇	3 (0.9)	3/0.4	7 (2.1)	7/0.8
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.5)	5/0.6	5 (1.5)	5/0.6
胃腸障害	8 (2.4)	8/1.0	3 (0.9)	3/0.4
腹水	8 (2.4)	8/1.0	2 (0.6)	2/0.2

Abbreviations: AE=adverse event; DB=double-blind; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PY=patient-years; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=system organ class.

Source: Study 003 CSR 1, Table 30.

2.9.2.2 安全性併合解析対象集団

SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象が合計 89 例（12.6%）に発現した（ISS Table 3.1.10.1）。多くの被験者（67 例［9.5%］）では、肝関連有害事象は SOC「臨床検査」に該当した。

多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（ISS Listing 1.3.1）。肝関連の重篤な有害事象は 4 例で報告された。肝関連の重篤な有害事象（HELIOS-A 試験でのトランスアミナーゼ上昇）が治験薬と因果関係ありと判断されたが、治験薬の投与を変更することなく回復した。本解析のデータカットオフ日後に、この有害事象は治験責任医師により治験薬と因果関係なしと再評価された。

HELIOS-A 試験で ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えて増加した被験者の叙述の詳細については、2.10 項を参照のこと。

2.9.3 心臓障害

hATTR アミロイドーシス患者は心筋症やその他の心臓症状が認められることが多いため、SOC「心臓障害」並びに高位グループ語（HLGT）及び高位語「不整脈」に該当する有害事象及び重篤な有害事象と、SMQ に該当する有害事象の発現頻度を解析し、心関連有害事象の発現頻度を評価した。

全体として、ブトリシラン群で報告された心関連有害事象の種類及び性質は、対象患者集団で予測されるものと一致し、基礎疾患と一致していた。

2.9.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期

ブトリシラン群の 227 例（69.6%）及びプラセボ群の 242 例（73.8%）に SOC「心臓障害」に該当する有害事象が認められた（表 15）。いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた心関連有害事象は、心不全（ブトリシラン群 31.0%、プラセボ群 39.0%）及び心房細動（ブトリシラン群 21.2%、プラセボ群 20.7%）であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.2）。

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%）。いずれの重篤な有害事象も治験薬と因果関係なしと判断された（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.2.2b）。

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%）並びに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。HLGT「不整脈」内では、有害事象の発現頻度はブトリシラン群（42.9%）でプラセボ群（46.3%）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（表 15）。トルサード　ド　ポアントは報告されなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.11.7）。

表 15　DB 期間中の心関連有害事象の概要（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.

Source: Study 003 CSR 1, Table 31.

2.9.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

SOC「心臓障害」に該当する有害事象が 341 例（48.2%）に報告された（表 16）。予想されたとおり、心関連有害事象の発現頻度は HELIOS-B 試験の方が HELIOS-A 試験よりも高かった（ISS Table 3.1.2.1）。10%以上の被験者に報告された心関連有害事象は、心不全（19.8%）及び心房細動（14.7%）であった。

安全性併合解析対象集団において、心関連の重篤な有害事象は 167 例（23.6%）に認められた（表 16）。これらの心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（ISS Table 3.1.6.3）。

SMQ「心不全」に該当する有害事象の発現頻度は、狭義の用語を用いた場合は 26.2%（ISS Table 3.1.10.5）、広義及び狭義の用語をいずれも用いた場合は 36.4%（ISS Table 3.1.10.6）であった。

HLGT「不整脈」に該当する有害事象の発現頻度は 29.6%であった（ISS Table 3.1.10.4）。

SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に該当する有害事象の発現頻度は 13.2%であった。トルサード ド ポアントの有害事象は報告されなかった（ISS Table 3.1.10.7）。

表 16 心関連有害事象の要約（安全性併合解析対象集団）

Category	Total[a] (N=707; PY=1518.9)	
	n (%)	Events/ER
AEs in the Cardiac disorders SOC	341 (48.2)	770/50.7
SAEs in the Cardiac disorders SOC	167 (23.6)	276/18.2
Cardiac Failure SMQ (narrow) AEs	185 (26.2)	311/20.5
Cardiac Failure SMQ (broad and narrow) AEs	257 (36.4)	453/29.8
Cardiac arrhythmia HLGT AEs	209 (29.6)	377/24.8
Cardiac conduction disorders	36 (5.1)	51/3.4
Rate and rhythm disorders NEC	44 (6.2)	47/3.1
Supraventricular arrhythmias	138 (19.5)	223/14.7
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest	46 (6.5)	56/3.7
Torsade de Pointes/QT Prolongation SMQ AEs	93 (13.2)	116/7.6

Abbreviations: AE=adverse event; ER=exposure adjusted event rate per 100 patient-years, calculated as 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.

If a patient had more than 1 event in a given SOC, HGLT, HLT, or SMQ, that patient is counted once for the SOC, HGLT, 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(e), a patient can be counted more than once if the patient has multiple events.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least one dose of vutrisiran during HELIOS- A or HELIOS-B. Details are provided in Section 1.2.3.1.

Source: ISS Table 3.1.2.1, Table 3.1.6.1, Table 3.1.10.4, Table 3.1.10.5, Table 3.1.10.6, Table 3.1.10.7

2.9.4 腎障害

ATTR アミロイドーシス患者では、腎不全及び末期腎疾患に至ることのある腎障害又は HF がしばしば認められるため、SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象の発現頻度を解析した。

全体として、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。

2.9.4.1 HELIOS-B 試験：DB 期

SMQ に該当する腎関連有害事象の発現頻度は、ブトリシラン群（55 例［16.9%］）とプラセボ群（57 例［17.4%］）で同程度であった（表 17）。有害事象の多くは SOC「腎および尿路障害」に該当する事象であった。ほとんどの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。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 32 例［9.8%］、プラセボ群 27 例［8.2%］）、次いで腎機能障害（ブトリシラン群 7 例［2.1%］、プラセボ群 18 例［5.5%］）であった。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。治験薬と因果関係ありと判断された腎関連有害事象が、ブトリシラン群の 1 例（腎機能障害）及びプラセボ群の 3 例（腎機能障害、アルブミン尿及び尿中蛋白陽性［各 1 例］）に発現した。いずれも非重篤で、軽度／中等度であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.3.2）。

腎関連の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群とブトリシラン群で同程度であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.11.2 及び Listing 16.2.7.3.2）。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。

表 17 DB 期間中の SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）

SOC Preferred Term	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 AE in the Acute Renal Failure SMQ	57 (17.4)	80/9.7	55 (16.9)	66/7.9
臨床検査	9 (2.7)	11/1.3	6 (1.8)	8/1.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.6)	2/0.2	3 (0.9)	4/0.5
血中クレアチニン増加	2 (0.6)	2/0.2	2 (0.6)	2/0.2

表 17 DB 期間中の SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)	
Preferred Term	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
糸球体濾過率減少	5 (1.5)	5/0.6	1 (0.3)	1/0.1
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1/0.1	1 (0.3)	1/0.1
血中尿素増加	1 (0.3)	1/0.1	0	0
腎および尿路障害	53 (16.2)	69/8.4	50 (15.3)	58/7.0
急性腎障害	27 (8.2)	36/4.4	32 (9.8)	37/4.4
腎機能障害	18 (5.5)	21/2.6	7 (2.1)	7/0.8
蛋白尿	2 (0.6)	2/0.2	5 (1.5)	5/0.6
腎不全	5 (1.5)	5/0.6	5 (1.5)	5/0.6
アルブミン尿	5 (1.5)	5/0.6	2 (0.6)	2/0.2
腎尿細管機能障害	0	0	2 (0.6)	2/0.2

Abbreviations: AE=adverse event; DB=double-blind; ER=exposure adjusted event rate per 100 years; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PY=patient years; SMQ=standardized MedDRA queries; SOC=system organ class.

Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.

Note: Preferred terms are sorted by decreasing frequency in the vutrisiran column.

Source: Study 003 CSR 1, Table 32.

2.9.4.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

SMQ「急性腎不全」に該当する腎関連有害事象の発現頻度は 10.9%であった（ISS Table 3.1.10.2）。有害事象の多くは SOC「腎および尿路障害」に分類されるものであり、71 例（10.0%）に発現した。主な腎関連有害事象は急性腎障害（41 例［5.8%］）であった。

多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（ISS Listing 1.3.2）。治験薬との因果関係のある有害事象は 1 件のみであった（PT：腎機能障害、HELIOS-B 試験で報告）。重篤な有害事象の発現頻度は低かった。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。

2.9.5 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。

全体として、各試験で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。

2.9.5.1 HELIOS-B 試験：DB 期

DB 期間中に、ブトリシラン群の計 30 例（9.2%）及びプラセボ群の 45 例（13.7%）で、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が、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.11.3 及び Listing 16.2.7.3.3）。

2.9.5.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

計 50 例（7.1%）で、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（ISS Table 3.1.10.3）が、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された（ISS Listing 1.3.3）。

2.9.6 眼障害

hATTR アミロイドーシス患者では、基礎疾患に起因する眼の異常がみられることが多い[Conceicao 2016; Martins 2015]。さらに、TTR の減少に伴い血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミン A も減少する。

2.9.6.1 HELIOS-B 試験：DB 期間

ブトリシラン群の 47 例（14.4%）及びプラセボ群の 66 例（20.1%）に SOC「眼障害」に該当する有害事象が認められた（表 18）。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（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1）。

表 18 DB 期間中にいずれかの群で 1%以上に認められた SOC「眼障害」に該当する有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 Eye disorder AE	66 (20.1)	104/12.6	47 (14.4)	64/7.7
白内障	16 (4.9)	20/2.4	14 (4.3)	17/2.0
視力障害	4 (1.2)	4/0.5	6 (1.8)	6/0.7
霧視	8 (2.4)	8/1.0	3 (0.9)	4/0.5
ドライアイ	7 (2.1)	7/0.9	5 (1.5)	5/0.6
緑内障	6 (1.8)	6/0.7	2 (0.6)	2/0.2
複視	5 (1.5)	6/0.7	1 (0.3)	1/0.1
硝子体浮遊物	4 (1.2)	4/0.5	1 (0.3)	1/0.1

Abbreviations: AE=adverse event; DB=double-blind; ER=exposure adjusted event rate per 100 years; PY=patient years; SOC=system organ class.

Preferred terms are sorted by decreasing frequency in the vutrisiran column.

Source: Study 003 CSR 1, Table 33.

2.9.6.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

SOC「眼障害」に該当する有害事象が 106 例（15.0%）に報告された（ISS Table 3.1.2.1）。

非重篤な有害事象として夜盲が 1 例（0.1%）に 2 件報告され（HELIOS-A 試験）、治験薬との因果関係ありと判断された（ISS Table 3.1.3.1 及び Table 3.1.6.3）。被験者はブトリシランの投与を継続し、両事象とも回復した。ビタミン A 減少の有害事象が 11 例（1.6%）で報告され（すべて HELIOS-A 試験）、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係ありと判断された。

2.9.7 COVID-19

2.9.7.1 HELIOS-B 試験：DB 期間

ブトリシラン群の計 91 例（27.9%）及びプラセボ群の 102 例（31.1%）の被験者に COVID-19 カスタムクエリに該当する有害事象が認められた（表 19）。多くの事象は軽度であった。COVID-19 に起因する重篤な有害事象の発現頻度は両群とも低かった（ブトリシラン群 2 例［0.6%］、プラセボ群 6 例［1.8%］）。COVID-19 の有害事象による治験薬の投与中止又は試験中止はなかった。COVID-19 の致死的な有害事象 1 件がプラセボ群で報告された（表 19、HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.11.3.1）。

表 19 DB 期間中に発現した COVID-19 に該当する有害事象（PT 別）
（安全性解析対象集団）

Category	Placebo (N=328; PY=822.4)		Vutrisiran (N=326; PY=833.9)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 AE mapped to COVID-19	102 (31.1)	115/14.0	91 (27.9)	97/11.6
Mild	70 (21.3)	74/9.0	71 (21.8)	73/8.8
Moderate	30 (9.1)	34/4.1	20 (6.1)	22/2.6
Severe	6 (1.8)	7/0.9	2 (0.6)	2/0.2
At least 1 COVID-19 SAE	6 (1.8)	7/0.9	2 (0.6)	2/0.2
Study drug discontinuation due to COVID AE	0		0	
Study withdrawal due to COVID AE	0		0	
Death due to COVID AE[a]	1 (0.3)		0	

Abbreviations: AE=adverse event; COVID-19=Coronavirus disease 2019; DB=double-blind; ER=exposure adjusted event rate per 100 patient years; HLT=high level term; OLE=open-label extension; PY=patient years; SAE=serious adverse event.

Notes: Includes AEs mapped to a COVID-19 Custom Query: HLT of Coronavirus infections and preferred terms of Coronavirus test, Coronavirus test positive, MERS-CoV test, MERS-CoV test positive, SARS-CoV-1 test, SARS-CoV-1 test positive, SARS-CoV-2 carrier, SARS-CoV-2 test, SARS-CoV-2 test false negative, SARS-CoV-2 test positive, Exposure to SARS-CoV-2, and Occupational exposure to SARS-CoV-2.

Treatment-emergent AEs includes AEs occurring or worsening on or after the first dose of study drug and through the first dose in the OLE Period for patients who entered OLE, or the earlier of (84 days after the last dose of study drug, early study discontinuation) for patients who discontinued DB treatment, or any study drug related AEs.

[a] All fatal SAEs occurred during the study are summarized regardless of the treatment-emergent classification. Deaths occurred after the end of study visit or after the data cutoff date are not included.

Source: Study 003 CSR 1, Table 34.

2.10 個別有害事象の文章による説明

すべての死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象について、安全性の詳細な叙述を示す。ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 増加が認められた被験者についても、叙述を示す。

HELIOS-B 試験で発現した関連する各事象の安全性に関する叙述を HELIOS-B 試験 CSR1、14.3.3 項に示す。

HELIOS-A 試験のデータカットオフ日である 2021 年 8 月 ■ 日までの関連する各事象の安全性に関する叙述は、HELIOS-A 試験 CSR1 及び CSR2 とともに既に提出されている。HELIOS-A 試験において、2021 年 8 月 ■ 日以降から 20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ日までに関連する事象を発現した被験者の叙述については、ISS 002 試験の叙述を参照のこと。

3. 臨床検査値の評価

本項では、HELIOS-B 試験の DB 期間における血液学的検査、LFT、血液生化学的検査、腎機能パラメータ、凝固及び尿検査パラメータを含む臨床検査の結果を要約した。全体として、ブトリシラン群とプラセボ群の間に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（HELIOS-B 試験 CSR1、12.3 項）。これらの結果は、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。

1.2.3 項に記載したように、ポリニューロパチーを対象とした HELIOS-A 試験及び心筋症を対象とした HELIOS-B 試験の臨床検査データは、本臨床的安全性の概要では併合しなかった。HELIOS-A 試験では、ブトリシランを投与したポリニューロパチー患者において、ブトリシランに関連した又は重要と判断される臨床検査所見の変化のパターンは認められなかった。

3.1 血液学的検査

HELIOS-B 試験の DB 期間中、白血球パラメータ（白血球、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、赤血球パラメータ（赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、赤血球分布幅）及び血小板パラメータ（血小板数及び平均血小板容積を含む）を含む血液学的検査パラメータの平均値は、両群ともに試験期間を通しておおむね安定しており、臨床的に意味のある所見は認められなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.1）。全体として、臨床的に重要と考えられる値の発現頻度は低く、2 つの投与群で同程度であった。

DB 期間中の血液学的検査パラメータのベースラインからベースライン後の最悪値までのシフト（米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準［CTCAE］グレード別）については、HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.10 を参照のこと。多くの被験者で、血液学的検査パラメータのシフトは認められなかった。認められたシフトは一過性であり、ブトリシラン群とプラセボ群で同様のパターンが認められた。ベースライン後の CTCAE 最悪グレード 3 以上へのシフトの頻度は低く、一過性であり、ブトリシラン群とプラセボ群で同様のパターンが認められた。

3.2 肝機能パラメータ

ALT、AST、ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）を含む LFT パラメータの平均値及びベースラインからの平均変化量は、HELIOS-B 試験

の DB 期間中おおむね安定しており、ブトリシラン群とプラセボ群で同程度であった。臨床的に意味のある傾向は認められなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.3）。

プラセボ群と比較したブトリシラン群における ALT、AST、ビリルビン、ALP 及び GGT のベースラインからベースライン後の最悪カテゴリー又はベースライン後の CTCAE 最悪グレードへのシフトの頻度は低く、一過性であり、中央検査機関及び治験実施医療機関の検査結果から臨床的に重要なパターンは認められなかった。発現したシフトのうち、ブトリシラン群とプラセボ群で同様のパターンが認められた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.2、Table 14.3.5.2.4、Table 14.3.5.2.6、Table 14.3.5.2.8 及び Table 14.3.5.2.10）。

ブトリシラン群及びプラセボ群の被験者におけるベースライン後の LFT の最悪値に関する中央検査機関及び治験実施医療機関の検査結果を表 20 に要約する。多くの被験者の LFT 値は正常範囲内であり、LFT 値上昇を発現した被験者数は、ブトリシラン群とプラセボ群で同程度であった。中央検査機関の検査結果でも同様の結果が認められた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.3.1）。

中央検査機関及び治験実施医療機関の検査結果に基づく生化学的 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（表 20 及び HELIOS-B 試験 CSR1、12.3.3.2 項）。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。各被験者の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。

中央検査機関及び治験実施医療機関の結果に基づき、DB 期間中のいずれかの時点で評価した ALT 又は AST のベースライン後の最悪値と総ビリルビンの最悪値を比較して図 2 に示す。

LFT 評価に関連する有害事象の発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、ほとんどの有害事象は非重篤で治験薬と因果関係なしと判断された（2.9.2.1 項）。

表 20　DB 期間中の LFT のベースライン後の最悪値の要約
（中央検査機関及び治験実施医療機関）（安全性解析対象集団）

Parameter	Criterion	n (%)	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)
ALT	≤ULN	238 (72.6)	215 (66.0)
	>ULN and ≤3×ULN	78 (23.8)	97 (29.8)
	>3×ULN and ≤5×ULN	4 (1.2)	5 (1.5)
	>5×ULN and ≤10×ULN	3 (0.9)	3 (0.9)
	>10×ULN and ≤20×ULN	1 (0.3)	2 (0.6)
	>20×ULN	1 (0.3)	0
	Missing	3 (0.9)	4 (1.2)
AST	≤ULN	204 (62.2)	198 (60.7)
	>ULN and ≤3×ULN	109(33.2)	114 (35.0)

表 20 DB 期間中の LFT のベースライン後の最悪値の要約
（中央検査機関及び治験実施医療機関）（安全性解析対象集団）

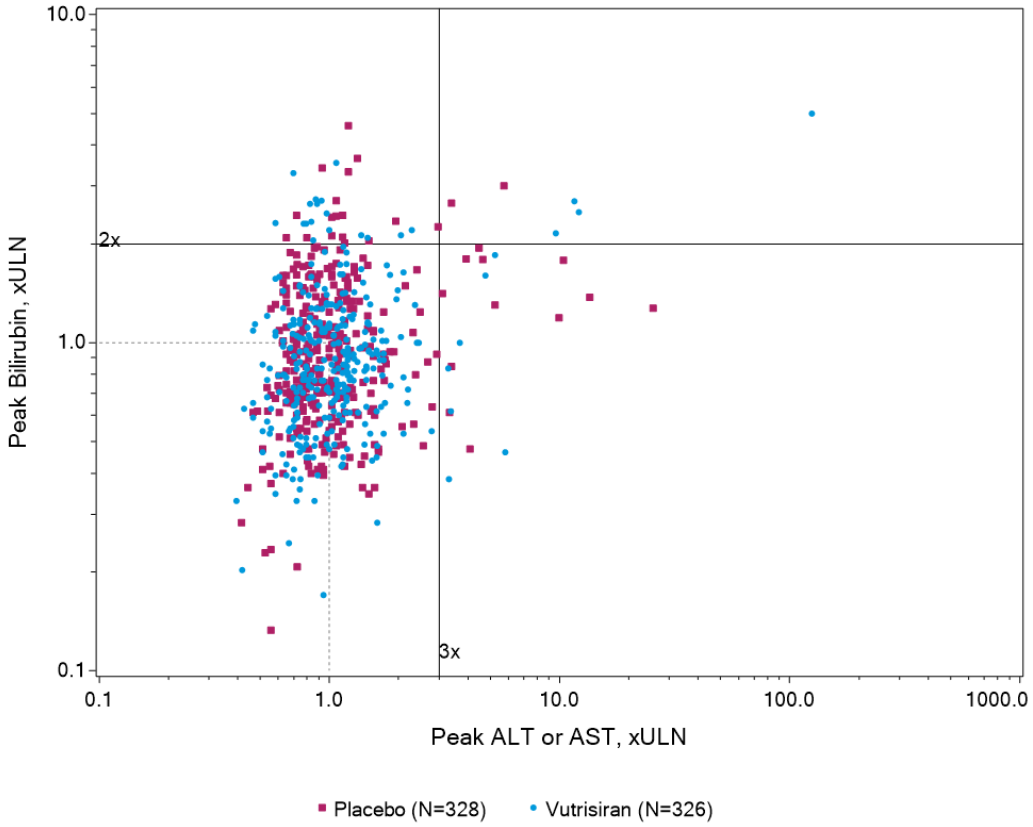
Parameter	Criterion	n (%)	
		Placebo (N=328)	Vutrisiran (N=326)
	>3×ULN and ≤5×ULN	7 (2.1)	5 (1.5)
	>5×ULN and ≤10×ULN	3 (0.9)	3 (0.9)
	>10×ULN and ≤20×ULN	1 (0.3)	1 (0.3)
	>20×ULN	1 (0.3)	1 (0.3)
	Missing	3 (0.9)	4 (1.2)
ALT or AST	≤ULN	180 (54.9)	169 (51.8)
	>ULN and ≤3×ULN	131 (39.9)	142 (43.6)
	>3×ULN and ≤5×ULN	8 (2.4)	5 (1.5)
	>5×ULN and ≤10×ULN	3 (0.9)	3 (0.9)
	>10×ULN and ≤20×ULN	2 (0.6)	2 (0.6)
	>20×ULN	1 (0.3)	1 (0.3)
	Missing	3 (0.9)	4 (1.2)
Total bilirubin	≤ULN	190 (57.9)	201 (61.7)
	>ULN and ≤1.5×ULN	77 (23.5)	82 (25.2)
	>1.5×ULN and ≤2×ULN	39 (11.9)	18 (5.5)
	>2×ULN and ≤3×ULN	15 (4.6)	18 (5.5)
	>3×ULN and ≤5×ULN	4 (1.2)	3 (0.9)
	>5×ULN	0	0
	Missing	3 (0.9)	4 (1.2)
ALP	>1.5×ULN	88 (26.8)	77 (23.6)
ALT or AST and concurrent total bilirubin	ALT or AST >3×ULN and total bilirubin >2×ULN	0	3 (0.9)

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; DB=double-blind; LFT=liver function test; OLE=open-label extension; ULN=upper limit of normal.

Note: Includes central lab assessments from the scheduled and unscheduled visits through the first dose in the OLE Period for patients who entered OLE, or the earlier of (84 days after the last dose of study drug, early study discontinuation) for patients who discontinued DB treatment.

Source: Study 003 CSR 1, Table 36.

図 2 DB 期間中のベースライン後の ALT 又は AST の最悪値及び総ビリルビンの最悪値の比較（中央検査機関及び治験実施医療機関）（安全性解析対象集団）



Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; DB=double-blind; OLE=open-label extension; ULN=upper limit of normal.

Notes: Includes central and local lab assessments from the scheduled and unscheduled visits through the first dose in the OLE Period for patients who entered OLE, or the earlier of (84 days after the last dose of study drug, early study discontinuation) for patients who discontinued DB treatment.

For each patient the maximum postbaseline ALT or AST value (as multiple of ULN) and the maximum postbaseline total bilirubin value (as multiple of ULN) are plotted, regardless of when they occurred (ie, values may or may not be concurrent).

Source: Study 003 CSR 1, Figure 45.

3.3 血液生化学的検査

HELIOS-B 試験の DB 期間中、ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、グルコース、カルシウム、乳酸、リン酸塩、タンパク、アルブミン、尿素窒素及び尿酸塩を含む血液生化学的検査パラメータの平均値及びベースラインからの平均変化率は、いずれの投与群でも経時的におおむね安定していた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.2）。

CTCAE グレード別の血液生化学的検査パラメータのベースラインからベースライン後の最悪値までのシフトについては、HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.10 を参照のこと。多くの被験者で、血液生化学的検査パラメータのシフトは認められなかった。血液生化学的検査パラメータのシフトは散発的かつ一過性であり、ブトリシラン群とプラセボ群で同様のパターンが認められた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.10）。

概して、臨床的に重要な値が認められた被験者数は少なく、発現頻度は 2 つの投与群で同程度であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.8.2.1～Listing 16.2.8.2.4）。

血液生化学的検査に関連する有害事象の発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、ほとんどの有害事象は非重篤で治験薬と因果関係なしと判断された。

3.4 腎機能パラメータ

推算糸球体濾過量（eGFR）及びクレアチニンの平均値及びベースラインからの平均変化量は、HELIOS-B 試験の DB 期間中、両群で比較的同様であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.5、Figure 14.3.5.3.6.1 及び Figure 14.3.5.3.5.1）。臨床的に意味のある変化は認められなかった。

被験者の多くはクレアチニンの CTCAE グレードのシフトを示さなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.10）。認められたシフトは一過性であり、CTCAE グレード 3 以上の異常を含め、ブトリシラン群とプラセボ群で同様のパターンが認められた。

臨床的に重要と考えられる値の発現頻度は低く、2 つの投与群で同程度であった。

eGFR の悪化へのシフトは 2 群間で同程度であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.9）。心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの性質、被験者集団の年齢及び治験期間に基づき、経時的な腎機能の悪化が予想される。

CTCAE カテゴリーでグレード 3 以上に分類された eGFR 異常は、認められたとしても本質的に一過性であり、ブトリシラン群とプラセボ群で同様のパターンが認められた（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.10 及び Listing 16.2.8.2.3）。臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

腎機能パラメータに関連する有害事象の発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、ほとんどの有害事象は非重篤で治験薬と因果関係なしと判断された（HELIOS-B 試験 CSR1、12.3.5.3 項）。治験薬の投与中止に至った腎機能関連の有害事象はなく、治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象もなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、12.2.3.7 項）。

3.5 凝固パラメータ

HELIOS-B 試験の DB 期間中、凝固パラメータ（活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間及びプロトロンビン国際標準比［INR］を含む）の平均値は両投与群で経時的におおむね安定しており、臨床的に意味のある変化は認められなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.4）。

プロトロンビン INR で CTCAE グレード 3 へのシフトが認められた。CTCAE グレード 3 の異常の割合は、ブトリシラン群（15.0%）とプラセボ群（14.6%）で同程度であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.10 及び Listing 16.2.8.7）。

3.6 尿検査

ブトリシラン群及びプラセボ群の多くの被験者で、尿検査値異常は認められなかった。尿検査値異常が認められた被験者において、ブトリシラン群又はプラセボ群に臨床的に問題となる傾向は認められなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.8.4.1～Listing 16.2.8.4.3）。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

HELIOS-B 試験の DB 期間中のバイタルサイン、身体的所見及びその他の観察項目の結果を本項に要約した。全体として、バイタルサイン、ECG 又は身体的所見の変化は臨床的に重要ではなく、ブトリシラン群とプラセボ群の間に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（HELIOS-B 試験 CSR1、12.4 項）。これらの結果は、ブトリシランの既知の安全性プロファイルと一致した。

1.2.3 項に記載したように、ポリニューロパチーを対象とした HELIOS-A 試験及び心筋症を対象とした HELIOS-B 試験のバイタルサイン、身体的所見及びその他の観察項目のデータは、本臨床的安全性の概要では併合しなかった。HELIOS-A 試験では、ブトリシランを投与したポリニューロパチー患者において、ブトリシランに関連したバイタルサイン、身体的所見で臨床的に重要な所見は認められなかった。

4.1 バイタルサイン

バイタルサイン（最高及び最低血圧、脈拍数、呼吸数、体重、体温を含む）の平均値は、投与期を通しておおむね安定していた（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.6.12）。

臨床的に重要と考えられるバイタルサイン異常については、HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.6.1.2 を参照のこと。治験責任医師は、臨床的に重要なバイタルサイン異常を有害事象として報告した。いずれの群でも臨床的に問題となる変化は認められず、異常が認められた被験者の割合は、ブトリシラン群とプラセボ群で同程度であった。

4.2 身体的観察

関連する身体的診察所見は有害事象として報告された。治験薬との因果関係のある重要な所見は認められなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1）。

4.3 心電図

全体として、DB 期間中、Fridericia 補正 QT 間隔、QTcB 間隔及びその他の ECG パラメータを含む ECG パラメータの平均値は、試験期間を通して安定しており、両投与群で同様であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.6.2.3 及び Table 14.3.6.2.4）。

詳細については、HELIOS-B 試験 CSR1、12.4.3 項を参照のこと。

4.4 免疫原性

ブトリシランに対する抗薬物抗体（ADA）を、HELIOS-B 試験の治験期間を通して評価した。臨床免疫原性の結果の完全な解析については、2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.5 項を参照のこと。

HELIOS-B 試験の DB 期間中に治療下で発現した ADA の発現割合はブトリシラン群で 0.3%（1/313 例）、プラセボ群で 0.9%（3/322 例）であった。抗体価は低く（50）、一過性であり、その後の来院時の検査では陰性であったが、例外としてプラセボ群の 1 例は次回の ADA 評価前に死亡した（HELIOS-B 試験 CSR1、11.2.6.1 項及び Table 25）。

ブトリシラン群の ADA 陽性被験者で報告された有害事象は、ブトリシラン群全体の結果と一貫していた。全体として、ADA 陽性被験者で、ブトリシランの安全性プロファイルへの ADA の影響

を示唆する特定の有害事象との関連性を示すエビデンスは認められなかった（2.7.2 臨床薬理の概要 2.1.5.1.4 項）。

4.5 併用薬及び処置

HELIOS-B 試験では、すべて（100%）の被験者が 1 剤以上の併用薬を使用した（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.6.4.1）。解剖治療化学分類別の主に使用されていた薬剤（全被験者の 50%以上）は以下のとおりであった。

- 「抗血栓薬」（ブトリシラン群 92.0%、プラセボ群 93.6%）
- 「ベータ遮断薬」（ブトリシラン群 53.1%、プラセボ群 59.5%）
- 「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（ブトリシラン群 48.5%、プラセボ群 54.3%）
- 「高許容値の利尿薬」（ブトリシラン群 90.2%、プラセボ群 93.9%）
- 「脂質修飾剤、単剤」（ブトリシラン群 61.3%、プラセボ群 65.5%）
- 「その他の鎮痛薬と解熱薬」（ブトリシラン群 47.5%、プラセボ群 54.0%）
- 「その他の心疾患用製剤」（ブトリシラン群 54.6%、プラセボ群 54.6%）
- 「カリウム保持剤」（ブトリシラン群 55.5%、プラセボ群 59.8%）
- 「ウイルスワクチン」（ブトリシラン群 62.0%、プラセボ群 68.9%）
- 「ビタミン A と D、両者の配合を含む」（ブトリシラン群 57.4%、プラセボ群 55.5%）

併用薬及び併用療法の詳細については、HELIOS-B 試験 CSR1、12.4.4 項を参照のこと。

4.6 妊娠

妊娠の報告はなかった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.8.6）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、患者管理に関わる内因性及び外因性要因別の解析を含む特別な集団及び状況下におけるブトリシランの安全性の経験について述べる。

5.1 内因性要因

HELIOS-B 試験における有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度を、年齢（無作為化時点で 75 歳未満、75 歳以上）、性別（男性、女性）及び人種（白人、黒人及びその他すべての人種）並びに ATTR アミロイドーシスの病型（遺伝性、野生型）及び NYHA 心機能分類（クラス I/II、III）の疾患関連特性などの内因性要因別に解析した（有害事象については HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.12.1～Table 14.3.1.12.5、重篤な有害事象については Table 14.3.1.13.1～Table 14.3.1.13.5）。詳細は HELIOS-B 試験 CSR1、12.2.4 項を参照のこと。

安全性併合解析対象集団における有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度を、年齢（無作為化時点で 75 歳未満、75 歳以上、及び無作為化時点で 65 歳未満、65 歳以上）、性別、人種及び体重（65 kg 未満、65 kg 以上）並びに ATTR アミロイドーシスの病型及び NYHA 心機能分類（クラス III 未満、III 以上）の疾患関連特性などの内因性要因別に解析した（有害事象については ISS Table 3.1.8.1～Table 3.1.8.6 及び Table 3.1.8.8、重篤な有害事象については ISS Table 3.1.9.1～Table 3.1.9.6 及び Table 3.1.9.8）。

ブトリシランの安全性プロファイル（重篤な有害事象を含む有害事象の種類及び性質を含む）は、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間でおおむね一貫していた。

5.2 外因性要因

5.2.1 地理的地域

HELIOS-B 試験は、北米、南米、欧州、アジア及びオーストラリアの 26 ヵ国 87 施設で実施した（HELIOS-B 試験 CSR1、6.1 項）。HELIOS-B 試験における有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度を地理的地域（米国、欧州、その他）別に解析した（HELIOS-B 試験 CSR1、Table 14.3.1.12.6 及び Table 14.3.1.13.6）。

安全性併合解析対象集団における有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度についても、地理的地域（米国、欧州、その他）別に解析した（ISS Table 3.1.8.7 及び Table 3.1.9.7）。

ブトリシランの安全性プロファイル（重篤な有害事象を含む有害事象の種類及び性質を含む）は、地理的地域全体でおおむね一貫していた。

5.2.2 ベースライン時のタファミジスの使用

HELIOS-B 試験では、有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の種類及び発現頻度は、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（タファミジス基礎療法部分集団）と受けていなかった被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）で同程度であった（HELIOS-B 試験 CSR1、12.2.4 項）。

各サブグループのブトリシランの安全性プロファイルは、DB 期間中の全体集団の安全性プロファイルと同様であった。

5.3 薬物相互作用

ブトリシランを用いた薬物相互作用を評価する正式な臨床試験は実施されていない。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果から、ブトリシランはシトクロム P450（CYP）酵素の基質及び阻害剤とはならないことが示されたため、*in vivo* で CYP 関連の薬物相互作用を引き起こす可能性は低い（2.7.2 臨床薬理の概要 3.5.2 項）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1 非臨床データ

ブトリシランの生殖発生毒性は、受胎能、胚・胎児発生及び周産期／出生後の発生に対する影響について十分に評価されている。新たな情報は得られていない。

5.4.2 臨床データ

妊婦又は授乳婦を対象としたブトリシランの正式な試験は実施していない。

HELIOS-B 試験のデータカットオフ日時点までに、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。

5.5 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。

5.6 薬物乱用

化学的、非臨床及び臨床データから、ブトリシランが中枢神経系（CNS）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。

5.7 離脱症状及び反跳現象

薬力学的作用は数日以内に発現し、数ヵ月かけて回復することから、ブトリシランに離脱症状及び反跳現象はないと考えられる。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転、機械操作又は精神機能の障害に対するブトリシランの潜在的影響を評価する試験は実施されていない。化学的、非臨床及び臨床データから、ブトリシランが CNS に影響を及ぼすこと、又は自動車運転やその他の精神機能に影響を及ぼす可能性のある精神活性作用を引き起こすことを示す根拠となる結果は認められていない。

5.9 ブトリシランの薬物有害反応

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、背景疾患集団（HELIOS-A 試験では外部対照である APOLLO 試験のプラセボ群、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-A 試験のデータ（ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者）の解析に基づき、これまでに確立されたブトリシランの ADR は関節痛、呼吸困難、ISR 及び四肢痛である。

HELIOS-B 試験（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。

全体として、過去に確立されたブトリシランの ADR に変更はない。安全性併合解析対象集団に基づき ADR の発現頻度を更新した（表 21）。ADR は以下の頻度分類に従って PT 及び SOC 別に示す。

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

表 21　ブトリシランの薬物有害反応

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

[a] Grouped term includes dyspnoea, dyspnoea at rest, dyspnoea exertional, and dyspnoea paroxysmal nocturnal.

[b] Grouped term includes pain in extremity and limb discomfort

Source: ISS Table 3.1.2.1 and Table 3.1.12.

6. 市販後データ

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書第 04 版のデータカットオフ日（2024 年 6 月 12 日）時点で、アムヴトラ®は 9 つの国／地域で製造販売承認を取得しており、20 ヵ国で販売されている。

2024 年 6 月 12 日までに全世界で販売されたアムヴトラ®のプレフィルドシリンジは合計 [redacted] 本であり、推定 [redacted] 人年の曝露量に相当し、2024 年 5 月 31 日時点で、[redacted] 例がアムヴトラ®の投与を受けたと推定される。

ブトリシランの市販後の使用経験は、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くアムヴトラ®のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好である。

7. 参考文献

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.

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.

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.

Martins A, Rosa A, Costa E, Tavares C, Quadaro M, Murta J. Ocular manifestations and therapeutic optionsin patients with familial amyloid polyneuropathy: A systematic review. BioMed Research International. 2015:1-9.

目次

略号一覧.....55
1. 補遺の背景及び目的.....57
1.1 背景.....57
1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....57
1.2.1 治験デザイン.....57
1.2.2 HELIOS-B 試験の安全性解析.....58
1.2.3 安全性併合解析.....58
1.3 全般的な曝露状況.....59
1.3.1 曝露状況.....59
1.3.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....59
1.3.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....60
1.3.2 投与遵守状況.....62
1.3.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....62
1.3.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....62
1.4 日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....62
1.4.1 人口統計学的特性.....62
1.4.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....62
1.4.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....63
1.4.2 ベースラインの疾患特性.....64
1.4.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....64
1.4.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....65
1.5 HELIOS-B 試験の日本人被験者集団の全般的な既往歴.....66
2. 有害事象.....66
2.1 有害事象の要約.....67
2.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....67
2.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....68
2.2 比較的よく見られる有害事象.....69
2.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....69
2.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....70
2.3 治験期間を通しての有害事象.....71
2.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....71
2.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....71
2.4 有害事象と治験薬との因果関係.....71
2.4.1 HELIOS-B 試験：DB 期.....71
2.4.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）.....72
2.5 有害事象の重症度.....72

2.5.1 HELIOS-B 試験：DB 期 72
2.5.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 73
2.6 死亡 73
2.6.1 HELIOS-B 試験：DB 期 73
2.6.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 73
2.7 その他の重篤な有害事象 73
2.7.1 HELIOS-B 試験：DB 期 73
2.7.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 74
2.8 その他の重要な有害事象 75
2.8.1 投与中断、投与中止及び治験中止に至った有害事象 75
2.8.1.1 治験薬の投与中断に至った有害事象 75
2.8.1.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期 75
2.8.1.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 75
2.8.1.2 治験薬の投与中止に至った有害事象 76
2.8.1.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期 76
2.8.1.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 76
2.8.1.3 治験中止に至った有害事象 76
2.8.1.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期 76
2.8.1.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 76
2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 76
2.9.1 注射部位反応 76
2.9.1.1 HELIOS-B 試験：DB 期 76
2.9.1.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 76
2.9.2 肝障害 77
2.9.2.1 HELIOS-B 試験：DB 期 77
2.9.2.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 78
2.9.3 心臓障害 78
2.9.3.1 HELIOS-B 試験：DB 期 78
2.9.3.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 79
2.9.4 腎障害 80
2.9.4.1 HELIOS-B 試験：DB 期 80
2.9.4.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 81
2.9.5 悪性腫瘍 81
2.9.5.1 HELIOS-B 試験：DB 期 81
2.9.5.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 81
2.9.6 眼障害 81
2.9.6.1 HELIOS-B 試験：DB 期 81
2.9.6.2 安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験） 82

2.10　個別有害事象の文章による説明 82
3.　臨床検査値の評価 82
3.1　血液学的検査 83
3.2　肝機能パラメータ 83
3.3　血液生化学的検査 87
3.4　腎機能パラメータ 87
3.5　凝固パラメータ 88
3.6　尿検査 88
4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 88
4.1　バイタルサイン 88
4.2　心電図 88
4.3　免疫原性 89
4.4　併用薬及び処置 89
4.5　妊娠 90
5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 90
5.1　ベースライン時におけるタファミジス使用 90
5.2　ブトリシラン単剤投与部分集団 90
6.　市販後データ 90
7.　結論 91
8.　参考文献 92

表

表 1　DB 期間中の治験薬への曝露状況（安全性解析対象集団－日本人被験者） 59
表 2　ブトリシランの曝露状況（安全性併合解析対象集団－日本人被験者） 61
表 3　DB 期の人口統計学的特性（最大の解析対象集団－日本人被験者） 62
表 4　人口統計学的特性（安全性併合解析対象集団－日本人被験者） 63
表 5　DB 期の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） 64
表 6　DB 期の有害事象の概要（安全性解析対象集団－日本人被験者） 67
表 7　有害事象の全般的な要約（安全性併合解析対象集団－日本人被験者） 68
表 8　DB 期間中にいずれかの群で 10%以上の日本人被験者に認められた有害事象（PT 別）　（安全性解析対象集団－日本人被験者） 69
表 9　10%以上に認められた有害事象（PT 別）（安全性併合解析対象集団－日本人被験者） 70
表 10　DB 期に発現した治験薬との因果関係のある有害事象（PT 別）　（安全性解析対象集団－日本人被験者） 72
表 11　DB 期に発現した重篤な有害事象（PT 別）（安全性解析対象集団－日本人被験者） 73

表 12　重篤な有害事象（PT 別）（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）.....75
表 13　DB 期間中の薬剤に関連する肝障害（SMQ）（安全性解析対象集団－日本人被験者）.....77
表 14　DB 期の心関連有害事象の概要（安全性解析対象集団－日本人被験者）.....79
表 15　心関連有害事象の要約（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）.....80
表 16　SOC「眼障害」に該当する有害事象（安全性解析対象集団－日本人被験者）.....81
表 17　DB 期の LFT のベースライン後の最悪値の要約（中央検査機関及び治験実施医療機関の値）（安全性解析対象集団－日本人被験者）.....84
表 18　DB 期間中の併用薬（日本人被験者全体の 50%以上）（解剖治療化学分類別、基本語別）（安全性解析対象集団－日本人被験者）.....89
表 19　全ブトリシラン投与解析対象集団の図表.....93

図

図 1　DB 期間中のベースライン後の ALT 又は AST の最悪値及び総ビリルビンの最悪値（中央検査機関及び治験実施医療機関）（安全性解析対象集団－日本人被験者）.....86

略号一覧

略語	定義	定義
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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）
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DB	Double-blind	二重盲検
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
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）
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
ISR	Injection Site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	統合安全性概要
LFT	Liver function test	肝機能検査
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
PND	Polyneuropathy disability	ポリニューロパチー性能力障害
PT	Preferred term	基本語
q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
q6M	Once every 6 months	6 ヵ月に 1 回
QTcF	QT corrected using Fridericia’s formula	Fridericia 補正 QT 間隔
QTcB	QT corrected using Bazett's formula	Bazett 補正 QT 間隔
RTE	Randomized Treatment Extension	無作為化継続投与
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

略語	定義	定義
TTR	Transthyretin	トランスサイレチン
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V30M	Valine to methionine mutation at position 30	（ヒトトランスサイレチン遺伝子の）30 位（の）バリンがメチオニンに置換した変異
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. 補遺の背景及び目的

1.1 背景

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、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承認されている。今回の申請は、成人における野生型又は遺伝性トランスサイレチン型（wtATTR 又は hATTR）アミロイドーシスの心筋症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）、心筋症を伴うトランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）から構成される。

本臨床的安全性の概要の補遺では、心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR アミロイドーシスを有する日本人患者におけるブトリシランの安全性について、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対照、主要第 III 相試験である HELIOS-B 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を要約した。HELIOS-B 試験には日本人患者 25 例（ブトリシラン群 14 例及びプラセボ群 11 例）が組み入れられた。全体として、日本人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可能であり、HELIOS-B 試験の全体集団と一致していた。

1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.2.1 治験デザイン

HELIOS-B 試験（継続中）は、心筋症を伴う ATTR（hATTR 又は wtATTR）アミロイドーシス患者 655 例を対象としてブトリシランの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化（1：1 の比）、DB、プラセボ対照、多施設共同試験である。ベースライン時のタファミジスの使用（あり、なし）、ATTR アミロイドーシスの病型（遺伝性、野生型）、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類（クラス I/II、それ以外）、及び年齢（75 歳未満、75 歳以上）を層別因子として、被験者を 1：1 の比でブトリシラン群又はプラセボ群に無作為化した。最長 36 ヵ月の DB 期の間、盲検下ですべての被験者にブトリシラン 25 mg 又はプラセボを 3 ヵ月に 1 回（q3M）（12 週±7 日）皮下投与することとした。治験実施計画書第 3 版において、DB 期を完了した適格被験者を、無作為化継続投与（RTE）期において非盲検下でブトリシラン 25 mg を q3M 又は 50 mg を 6 ヵ月に 1 回（q6M）皮下投与する群に無作為化する改訂を行った。その後、申請者は経営戦略上の理由で q6M 投与間隔の開発を続けないことを決定したため、50 mg q6M の用量は改訂第 4 版で削除され、継続投与期を非盲検継続投与（OLE）期に置き換え、全被験者にブトリシラン 25 mg を q3M 投与することとした。継続投与期の最初に 50 mg q6M に無作為化された被験者は、次の規定投与来院時（50 mg の最終投与から 24 週間後）に非盲検下でのブトリシラン 25 mg q3M 皮下投与に移行した。

OLE 期の完了後（又は OLE 期に移行しない被験者では DB 期の完了後、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後）、被験者は 12 週ごと（妊娠可能な女性は）最長 18 ヵ月間の安全性追跡調査来院を開始する。

HELIOS-B 試験の安全性データの解析の詳細を 1.2.2 項に示す。HELIOS-B 試験のデータに加えて、HELIOS-A 試験の安全性データを安全性併合解析に含めた。

HELIOS-A 試験（継続中）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てブトリシランを評価する第 III 相、多施設共同、国際共同、無作為化試験である。本試験では、ベースライン時のトランスサイレチン（TTR）遺伝子型（V30M 変異型、V30M 変異型以外）及びベースライン時の神経障害スコア（50 未満、50 以上）で層別化し、ブトリシラン 25 mg q3M 皮下投与群又はパチシランナトリウム（以下、パチシラン）0.3 mg/kg 3 週に 1 回静脈内投与群に被験者を 3：1 の比で無作為化割り付け後、18 ヵ月間投与した。18 ヵ月の投与期間後、42 ヵ月の継続投与期を実施し、ブトリシラン 25 mg を q3M 投与する群又は 50 mg を q6M 投与する群に全被験者を 1：1 の比で無作為化し、ブトリシランを投与した。治験実施計画書改訂 6 版の施行により、ブトリシラン 50 mg q6M の投与を受けていた被験者は、次回の規定投与来院時（50 mg の最終投与から 24 週間後）にブトリシラン 25 mg q3M 投与に移行することとした。

HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験のデザインの詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要を参照のこと。

1.2.2　HELIOS-B 試験の安全性解析

日本人安全性解析対象集団には、用量を問わず治験薬を投与された日本人被験者が含まれた。HELIOS-B 試験の安全性解析対象集団と同じ統計手法を用いて、日本人被験者の安全性データを解析した。詳細は 2.7.4 臨床的安全性の概要を参照のこと。全ブトリシラン投与解析対象集団には、DB 期にブトリシランの投与を受けた日本人被験者及び DB 期にプラセボの投与を受け、OLE 期にブトリシランに切り替えた日本人被験者を含め、本試験中に用量を問わずブトリシランの投与を受けたすべての日本人被験者を含めた。

本臨床的安全性の概要の補遺では、HELIOS-B 試験の DB 期における日本人被験者（ブトリシラン群及びプラセボ群）の安全性データを対象とする。全ブトリシラン投与解析対象集団の結果は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-B 試験の全体集団の安全性プロファイルの詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要を参照のこと。

非日本人集団を対象とした安全性解析を実施し、日本人集団の解析結果とともに統計解析結果に示す。JP Clinical Summaries Appendix 1 を参照のこと。非日本人集団の解析結果は HELIOS-B 試験の全体集団と一致していた。

1.2.3　安全性併合解析

HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験の安全性データ併合の解析手法の詳細は、ブトリシランの統合安全性概要（ISS）統計解析計画書（SAP）（ISS SAP）に記載した。安全性併合解析の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の 1.2.3 項を参照のこと。

HELIOS-A 又は HELIOS-B 試験のいずれかで用量を問わずブトリシランの投与を受けたすべての日本人被験者の併合安全性データから構成される安全性の統合解析の結果も示す。18 ヵ月の投与期間又は継続投与（RTE 又は Legacy Treatment Extension）期間のいずれかでブトリシランの投与を少なくとも 1 回受けた HELIOS-A 試験の日本人被験者についてはブトリシラン投与中のデータのみを要約し、（OLE への移行の有無にかかわらず）DB 期間中にブトリシランの投与を少なくとも 1 回受けた HELIOS-B 試験の日本人被験者については DB 期及び OLE 期を含むブトリシランのデータを要約する。また、HELIOS-B 試験の DB 期間中にプラセボを投与され、OLE 期間中にブトリシランの投与を少なくとも 1 回受けた日本人被験者については OLE 期間中のブトリシランのデータのみを要約する。001 試験は健康被験者を対象に実施したため、同試験のデータは本臨床的安全性の概要の補遺には含まれていない。

1.3　全般的な曝露状況

1.3.1　曝露状況

1.3.1.1　HELIOS-B 試験：DB 期

DB 期間中、14 例の日本人被験者にブトリシランを投与し、11 例の日本人被験者にプラセボを投与した（表 1）。データカットオフ日時点で、すべての日本人被験者が DB 期を完了していた（HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.1.jpn）。プラセボ群の日本人被験者 1 例が医師の判断により治験薬投与を中止した（HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.1.jpn）。また、日本人被験者 1 例がデータカットオフ日前に有害事象（敗血症性ショック）を発現し、治験薬の投与中止に至った（2.8.1.2.1 項）。当該被験者の中止時来院はデータカットオフ日後であったため、この被験者は内訳表（HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.1.jpn）には投与中止として記載されていない。

日本人被験者のブトリシラン群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（表 1）。12 回以上投与を受けた日本人被験者の割合は、ブトリシラン群で 100.0%、プラセボ群で 90.9%であった。全体として、DB 期間中にブトリシランは計 173 回、プラセボは 131 回日本人被験者に投与された。

HELIOS-B 試験の全体集団の曝露状況の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の 1.3 項を参照のこと。

解析対象集団の要約については、HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.2.jpn を参照のこと。

表 1　DB 期間中の治験薬への曝露状況（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Parameter	**Placebo (N=11)**	**Vutrisiran (N=14)**
Duration of study drug exposure (months)[a]		
Mean (SD)	32.87 (3.80)	34.11 (1.39)
Median (min, max)	33.15 (22.0, 35.9)	33.15 (32.9, 35.9)
Cumulative study drug exposure (patient-years)[a]	30.1	39.8

表 1　　DB 期間中の治験薬への曝露状況（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Parameter	**Placebo (N=11)**	**Vutrisiran (N=14)**
Duration of study drug exposure (cumulative), n (%)		
≥1 day	11 (100.0)	14 (100.0)
≥6 months	11 (100.0)	14 (100.0)
≥12 months	11 (100.0)	14 (100.0)
≥18 months	11 (100.0)	14 (100.0)
≥24 months	10 (90.9)	14 (100.0)
≥30 months	10 (90.9)	14 (100.0)
≥36 months	0	0
Total number of doses received		
Mean (SD)	11.9 (1.4)	12.4 (0.5)
Median (min, max)	12.0 (8, 13)	12.0 (12, 13)
Cumulative number of doses received	131	173
Total number of doses received, n (%)		
≥1	11 (100.0)	14 (100.0)
≥5	11 (100.0)	14 (100.0)
≥9	10 (90.9)	14 (100.0)
≥12	10 (90.9)	14 (100.0)

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

[a] Individual duration of exposure (in days) was calculated as the earliest date of the end of study, data cutoff date, first OLE dose or 84 days after the last dose of study drug minus the date of the first dose of study drug plus 1. Divided by 30.4375 and 365.25 yield the duration of exposure in months and years, respectively.

Source: Study 003 Table 14.1.7.1.jpn.

1.3.1.2　　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験全体で、試験期間中、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者 7 例（HELIOS-A 試験）及び心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシス患者 23 例（HELIOS-B 試験）を含む、計 30 例の日本人被験者がブトリシランの投与を受けた（ISS Table 14.1.1.1.jpn）。HELIOS-B 試験では、DB 期間中にブトリシランの投与を受けた日本人被験者 14 例全例（100%）及び DB 期間中にプラセボの投与を受けた被験者 11 例中 9 例（81.8%）が OLE 期に移行した（HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.1.jpn、Table 14.1.7.1a.jpn）。

安全性併合解析対象集団の ATTR アミロイドーシスを有する日本人被験者の投与期間中央値は 33.36 ヵ月（範囲：0.0～41.0 ヵ月）、累積曝露期間は 59.8 人年であった（表 2）。全体で、日本人被験者の投与期間は、18 例（60.0%）が 24 ヵ月以上、18 例（60.0%）が 30 ヵ月以上、8 例（26.7%）が 36 ヵ月以上であった。42 ヵ月以上投与された日本人被験者はいなかった。少なくとも

13 回のブトリシラン投与を受けた日本人被験者の割合は 50.0%であった。安全性併合解析対象集団の日本人被験者では、ブトリシランは全体で 268 回投与された（表 2）。

表 2　　ブトリシランの曝露状況（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）

Parameter	**Total [a] (N=30)**
Total duration of study drug exposure (months) [b]	
Mean (SD)	23.94 (16.16)
Median (min, max)	33.36 (0.0, 41.0)
Cumulative study drug exposure, patient-years	59.8
Duration of study drug exposure, n (%)	
≥1 day	30 (100.0)
≥6 months	21 (70.0)
≥12 months	21 (70.0)
≥18 months	21 (70.0)
≥24 months	18 (60.0)
≥30 months	18 (60.0)
≥36 months	8 (26.7)
≥42 months	0
Total number of doses received	
Mean (SD)	8.9 (5.6)
Median (min, max)	12.5 (1, 14)
Cumulative number of doses received	268
Total number of doses received	
≥1	30 (100.0)
≥5	21 (70.0)
≥9	18 (60.0)
≥13	15 (50.0)
≥17	0
Patients with no missed doses, n (%)	30 (100.0)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; N/n=number of patients; q3M=once every 3 months; q6M=once every 6 months; SD=standard deviation.

Note: All groups summarize only the experience while on vutrisiran without differentiating dose regimens, 25 mg q3M and 50 mg q6M.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least 1 dose of vutrisiran during HELIOS-A or HELIOS-B.

[b] Individual duration of exposure (in days) was calculated as the earliest date of the end of study, data cutoff date, or 83 days for 25 mg q3M or 167 days for 50 mg q6M after the last dose of vutrisiran minus the date of the first dose of vutrisiran plus 1. Divided by 30.4375 and 365.25 yield the duration of exposure in months and years, respectively.

Source: ISS Table 2.1.jpn.

1.3.2　投与遵守状況

HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験における治験薬投与遵守状況は、治験実施医療機関がモニタリングし、症例報告書に記録した。

1.3.2.1　HELIOS-B 試験：DB 期

ブトリシラン群及びプラセボ群では、すべての日本人被験者（100.0%）が投与期間中に計画されたすべての治験薬投与を受けた。計画された投与を受けなかった日本人被験者はいなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.1.7.1.jp）。

1.3.2.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

30 例（100.0%）の日本人被験者全例が計画されたすべての治験薬投与を受けた。ブトリシラン投与期間中に計画された投与を受けなかった日本人被験者はいなかった（ISS Table 2.1.jpn）。

1.4　日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.4.1　人口統計学的特性

1.4.1.1　HELIOS-B 試験：DB 期

DB 期における日本人集団のベースラインの人口統計学的特性は、ブトリシラン群とプラセボ群で同様であった（表 3）。平均年齢は 73.1 歳（範囲：6[redacted]～8[redacted] 歳）であり、日本人被験者の多くが男性（76.0%）であった。

表 3　DB 期の人口統計学的特性（最大の解析対象集団－日本人被験者）

Demographic	**Placebo (N=11)**	**Vutrisiran (N=14)**	**Total (N=25)**
Age at randomization (years)			
Mean (SD)	71.7 (4.8)	74.1 (6.3)	73.1 (5.7)
Median (min, max)	71.0 (6[redacted], 8[redacted])	75.0 (6[redacted], 8[redacted])	73.0 (6[redacted], 8[redacted])
Age category (years), n(%)			
<65	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (12.0)
65 to 75	8 (72.7)	5 (35.7)	13 (52.0)
≥75	2 (18.2)	7 (50.0)	9 (36.0)
Sex, n (%)			
Male	9 (81.8)	10 (71.4)	19 (76.0)
Female	2 (18.2)	4 (28.6)	6 (24.0)

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

Source: Study 003 Table 14.1.2.1.jpn.

1.4.1.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

安全性併合解析対象集団の日本人被験者の平均年齢は 69.2 歳（範囲：3[redacted]～8[redacted] 歳）であり、多くは男性（73.3%）であった。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの日本人被験者は、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と比較して、高齢で（75 歳以上の割合：47.8%、0%）男性である（男性の割合：78.3%、57.1%）傾向があり（表 4）、それぞれの疾患特性と一致している。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、ISS Table 1.1.jpn 及び ISS Table 1.2.jpn を参照のこと。

表 4　人口統計学的特性（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）

Demographic	**HELIOS-A[a] (N=7)**	**HELIOS-B[b] (N=23)**	**Total[c] (N=30)**
Age at first dose (years)			
Mean (SD)	52.4 (13.5)	74.3 (5.8)	69.2 (12.3)
Median (min, max)	48.0 (3[redacted], 6[redacted])	74.0 (6[redacted], 8[redacted])	73.0 (3[redacted], 8[redacted])
Age group (years), n (%)			
≥18 to 64	4 (57.1)	2 (8.7)	6 (20.0)
65 to <75	3 (42.9)	10 (43.5)	13 (43.3)
≥75	0	11 (47.8)	11 (36.7)
Sex, n (%)			
Male	4 (57.1)	18 (78.3)	22 (73.3)
Female	3 (42.9)	5 (21.7)	8 (26.7)

Abbreviations:　DB= double-blind; OLE=open-label extension; max=maximum; min=minimum; N/n=number of patients; SD=standard deviation.

[a] Includes all vutrisiran-treated patients from HELIOS-A and summarizes only the experience while on vutrisiran.

[b] Includes patients who received at least 1 dose of vutrisiran during the DB Period of HELIOS-B (regardless of whether they were enrolled into the OLE) and summarizes their vutrisiran experience including the DB and OLE periods.　Also includes patients who received placebo during the double-blind period of HELIOS-B and received at least 1 dose of vutrisiran during the OLE Period and summarizes only their vutrisiran experience during the OLE Period.

[c] Includes all vutrisiran-treated patients from HELIOS-A and HELIOS-B (ie, total of a and b).

Source: ISS Table 1.1.jpn.

1.4.2　ベースラインの疾患特性

1.4.2.1　HELIOS-B 試験：DB 期

HELIOS-B 試験に組み入れられた日本人被験者は、広範囲の疾患重症度及び広範囲の *TTR* 遺伝子型を含む、心筋症を伴う ATTR 患者の全体集団を代表していた[Connors 2016; Dispenzieri 2022; Kroi 2021]。

日本人集団におけるベースラインの疾患特性は、ブトリシラン群とプラセボ群でおおむね同様であった（表 5）。

日本人被験者合計 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。ATTR アミロイドーシスと診断されてからの平均年数は 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。ほとんどの被験者（92.0%）は NYHA 心機能分類クラス II の心不全を有し、ATTR アミロイドーシス病期ステージ 1（56.0%）又はステージ 2（36.0%）に分類された（HELIOS-B 試験 Table 14.1.3.1.jpn）。ベースライン時に、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 3 例（27.3%）が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、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被験者（ブトリシラン単剤投与部分集団）と、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（タファミジス基礎療法部分集団）で同様であった。

全体として、日本人集団の人口統計学的特性及び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（2.7.4 臨床的安全性の概要 1.4 項）。

表 5　DB 期の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	**Placebo (N=11)**	**Vutrisiran (N=14)**	**Total (N=25)**
ATTR type, n (%)			
wtATTR	10 (90.9)	13 (92.9)	23 (92.0)
hATTR	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)
Time since ATTR amyloidosis diagnosis (years)			
Mean (SD)	0.96 (1.09)	1.20 (1.90)	1.09 (1.57)
Median (min, max)	0.47 (0.0, 3.2)	0.49 (0.0, 7.4)	0.48 (0.0, 7.4)
Age (years) at ATTR symptom onset			
Mean (SD)	69.5 (5.7)	72.3 (6.8)	71.0 (6.4)
Median (min, max)	71.0 (6[redacted], 7[redacted])	73.5 (6[redacted], 8[redacted])	72.0 (6[redacted], 8[redacted])
Baseline tafamidis use, n (%)			
No	8 (72.7)	9 (64.3)	17 (68.0)
Yes	3 (27.3)	5 (35.7)	8 (32.0)

表 5　　DB 期の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	**Placebo (N=11)**	**Vutrisiran (N=14)**	**Total (N=25)**
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)
NYHA class, n (%)			
I	0	1 (7.1)	1 (4.0)
II	11 (100.0)	12 (85.7)	23 (92.0)
III	0	1 (7.1)	1 (4.0)
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)
NT-proBNP, n (%)			
>2000 ng/L	5 (45.5)	6 (42.9)	11 (44.0)
>3000 ng/L	4 (36.4)	4 (28.6)	8 (32.0)
Troponin I (ng/L)			
Median (min, max)	67.0 (25.0, 190.2)	64.85 (10.0, 1586.5)	66.10 (10.0, 1586.5)
Glomerular Filtration Rate, Estimated (mL/min/1.73m²)			
Median (min, max)	56.00 (37.0, 77.0)	54.50 (43.0, 79.0)	56.00 (37.0, 79.0)
ATTR amyloidosis disease stage, n (%)			
Stage 1	6 (54.5)	8 (57.1)	14 (56.0)
Stage 2	4 (36.4)	5 (35.7)	9 (36.0)
Stage 3	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (8.0)

Abbreviations: ATTR=amyloid transthyretin (amyloidosis); DB=double-blind; hATTR=hereditary amyloid transthyretin (amyloidosis); max=maximum; min=minimum; N=number of patients; NHYA=New York Heart Association; NT-proBNP=N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide; SD=standard deviation; wtATTR=Wild-type amyloid transthyretin (amyloidosis).

Note: Baseline was defined as the last nonmissing measurement before the first dose in the DB Period.

Source: Study 003 Table 14.1.3.1.jpn.

1.4.2.2　　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

概して、安全性併合解析対象集団の日本人被験者で認められたベースラインの疾患特性は、世界的な ATTR アミロイドーシス患者集団の疾患特性を反映していた。

安全性併合解析対象集団では、日本人被験者 22 例（73.3%）が wtATTR アミロイドーシスを有し、8 例（26.7%）が hATTR アミロイドーシスを有していた（ISS Table 1.2.jpn）。

ベースライン時の ATTR アミロイドーシス症状発現時の日本人被験者の平均年齢は 65.5 歳（標準偏差：13.6 歳、範囲：2[redacted]～8[redacted] 歳）であった。ATTR アミロイドーシス診断からブトリシランの初回投与までの平均期間は 2.79 年（範囲：0.0～12.3 年、ISS Table 1.2.jpn）であった。

安全性併合解析対象集団の多くの日本人被験者（93.3%）は NYHA 心機能分類がクラス III 未満であった。ベースライン時の NYHA 心機能分類がクラス III であった被験者の割合は 6.7%、クラス IV であった被験者はいなかった。NYHA 心機能分類クラス III の日本人被験者の割合は、HELIOS-B 試験（8.7%）の方が HELIOS-A 試験（0%）よりも高かった。

すべての日本人被験者は、ベースライン時のポリニューロパチー性能力障害（PND）スコアが 0～IIIA であった（PND スコアが 0、I、II、IIIA であった被験者の割合は、それぞれ 56.7%、23.3%、16.7%及び 3.3%であった）。PND スコアが III 以上の日本人被験者の割合は、HELIOS-A 試験（14.3%）の方が HELIOS-B 試験（0%）よりも高かった。

安全性併合解析対象集団の日本人被験者のベースラインの疾患特性の詳細については ISS Table 1.2.jpn を参照のこと。

1.5　HELIOS-B 試験の日本人被験者集団の全般的な既往歴

日本人集団で多く報告された（全体の 50%以上）既往歴は、器官別大分類（SOC）別に心臓障害（100.0%）、代謝および栄養障害（96.0%）、筋骨格系および結合組織障害（76.0%）、眼障害（68.0%）、血管障害（60.0%）及び神経系障害（52.0%）であった（HELIOS-B 試験 Table 14.1.5.1.jpn）。

日本人集団における心臓関連の既往歴については、HELIOS-B 試験の Table 14.1.5.3.jpn に示した。心臓関連の既往歴のうち、心房細動はブトリシラン群の 6 例（42.9%）とプラセボ群の 6 例（54.5%）、ペースメーカー留置はプラセボ群の 3 例（27.3%）で報告された。ブトリシラン群でペースメーカー留置を受けていた日本人被験者はいなかった。

報告された既往歴は、基礎疾患である ATTR アミロイドーシスの症状とおおむね一貫していた（HELIOS-B 試験 CSR1、10.2.3 項）。

日本人集団における手術／処置歴については、HELIOS-B 試験の Table 14.1.5.2.jpn を参照のこと。

日本人集団における DB 期間中の処置については、HELIOS-B 試験の Table 14.3.7.1.jpn を参照のこと。

2.　有害事象

治療下で発現したと判断された有害事象の解析結果を示す。発現件数の集計では、1 例が複数の事象を発現している可能性がある。治験責任医師から報告された因果関係が不明の有害事象は関連ありと判断し、重症度が不明の有害事象は重度と判断した。有害事象は 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 DB 期間中（心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスを有する日本人患者）及び安全性併合解析（心筋症又はニューロパチーを伴う ATTR アミロイドーシスを有する日本人患者）におけるブトリシランの安全性プロファイルは良好であった。新たなリスク又は安全性シグナルは特定されなかった。

2.1　有害事象の要約

2.1.1　HELIOS-B 試験：DB 期

DB 期間中に、ブトリシラン群及びプラセボ群のすべての日本人被験者に有害事象が認められた（表 6）。治験薬との因果関係のある有害事象を発現した被験者は、ブトリシラン群 2 例（14.3%）、プラセボ群 2 例（18.2%）であった。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 CSR1、Listing 16.2.7.1）。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%）に重度の有害事象が認められた。いずれの重度の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。

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%）で重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では日本人被験者 1 例（9.1%）に報告されたのに対し、ブトリシラン群では報告されなかった。ブトリシラン群及びプラセボ群のいずれにおいても、投与中断又は治験中止に至った有害事象が報告された日本人被験者はいなかった。DB 期間中、ブトリシラン群及びプラセボ群のいずれにおいても死亡した日本人被験者はいなかった（表 6）。

表 6　DB 期の有害事象の概要（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Category	**Placebo (N=11; PY=30.1)**		**Vutrisiran (N=14; PY=39.8)**	
	n (%)	**Events/ER**	**n (%)**	**Events/ER**
At least 1 AE	11 (100.0)	127/421.5	14 (100.0)	136/341.8
Related to study drug	2 (18.2)	2/6.6	2 (14.3)	7/17.6
At least 1 serious AE	7 (63.6)	20/66.4	8 (57.1)	13/32.7
Related to study drug	0	0	0	0
At least 1 severe AE	7 (63.6)	21/69.7	8 (57.1)	13/32.7
Related to study drug	0	0	0	0
At least 1 AE leading to study drug interruption	0	0	0	0
Related to study drug	0	0	0	0
At least 1 AE leading to treatment discontinuation	1 (9.1)	1/3.3	0	0
Related to study drug	0	0	0	0
At least 1 AE leading to study withdrawal	0	0	0	0
Related to study drug	0	0	0	0
Death[b]	0	NA	0	NA

Abbreviations: AE=adverse event; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYs calculated as events/PY*100; N/n=Number of patients; NA=not applicable; OLE=open-label extension; PY=Patient-years.

Note: Treatment-emergent AEs included AEs occurring or worsening on or after the first dose of study drug and through the first dose in the OLE Period for patients who entered OLE, or the earlier of (84 days after the last dose of study drug, or early study discontinuation) for patients who discontinued DB treatment, or any study drug-related AEs. AEs with missing causality were considered related. AEs with missing severity were considered severe.

Source: Study 003 Table 14.3.1.1.jpn.

2.1.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

日本人被験者 22 例（73.3%）で有害事象が報告された。このうち、治験薬との因果関係のある有害事象が認められたのは 5 例（16.7%）であった。SOC 及び PT 別の最高重症度別の有害事象を ISS Table 3.1.2.3.jpn に示した。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（ISS Listing 1.1）。重度の有害事象は 9 例（30.0%）の日本人被験者で報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された（表 7）。

重篤な有害事象は 11 例（36.7%）の日本人被験者で報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。投与中断、投与中止又は治験中止に至った有害事象が報告された日本人被験者はいなかった。安全性併合解析対象集団では死亡した日本人被験者はいなかった（表 7）。

表 7　有害事象の全般的な要約（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）

Category	**Total[a] (N=30; PY=59.8)**	
	n (%)	**Events/ER**
At least 1 AE	22 (73.3)	195/325.8
Related to study drug	5 (16.7)	11/18.4
At least 1 Serious AE	11 (36.7)	16/26.7
Related to study drug	0	0
At least 1 severe AE	9 (30.0)	14/23.4
Related to study drug	0	0
At least 1 AE leading to treatment interruption	0	0
Related to study drug	0	0
At least 1 AE leading to treatment discontinuation	0	0
Related to study drug	0	0
At least 1 AE leading to study withdrawal	0	0
Related to study drug	0	0
Death	0	NA

Abbreviations: AE=adverse event; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYs calculated as events/PY*100; N/n=number of patients; NA=not applicable; PY=patient-years; q3M=once every 3 months; q6M=once every 6 months.

Note: All groups summarize only the experience while on vutrisiran without differentiating dose regimens, 25 mg q3M and 50 mg q6M. Treatment-emergent AEs included AEs occurring or worsening on or after the first dose of vutrisiran and through the earliest of (84 days for

25 mg q3M or 168 days for 50 mg q6M after the last dose of vutrisiran, early study discontinuation, database cutoff), or any vutrisiran related AEs. AEs with missing causality were considered related. AEs with missing severity were considered severe.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least 1 dose of vutrisiran during HELIOS-A or HELIOS-B.

Source: ISS Table 3.1.1.jpn.

2.2　比較的よく見られる有害事象

2.2.1　HELIOS-B 試験：DB 期

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 PT 別に表 8 に示す。最も多く報告された有害事象（被験者の 20%以上）は、ブトリシラン群では COVID-19（35.7%）、心房細動（21.4%）及び便秘（21.4%）であり、プラセボ群では慢性心不全（36.4%）、転倒（36.4%）、心房細動（27.3%）、浮動性めまい（27.3%）、筋痙縮（27.3%）及び上咽頭炎（27.3%）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 8　DB 期間中にいずれかの群で 10%以上の日本人被験者に認められた有害事象（PT 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 (%)	Events/ER	n (%)	Events/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

表 8　　DB 期間中にいずれかの群で 10%以上の日本人被験者に認められた有害事象（PT 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 (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
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: AE=adverse event; COVID-19=coronavirus disease 2019; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYs calculated as events/PY*100; N/n=number of patients; PY=patient-years.

Note: AEs are presented in descending frequency in the vutrisiran column.

Source: Study 003 Table 14.3.1.3.jpn.

2.2.2　　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

日本人被験者で 10%以上に発現した PT 別の有害事象を表 9 に示した。最も多く報告された有害事象は、COVID-19（日本人被験者 5 例［16.7%］）であった。

表 9　　10%以上に認められた有害事象（PT 別）（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）

Preferred Term	Total[a] (N=30; PY=59.8)	
	n (%)	Events/ER
COVID-19	5 (16.7)	5/8.4
上咽頭炎	4 (13.3)	5/8.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (10.0)	7/11.7
心房細動	3 (10.0)	5/8.4
便秘	3 (10.0)	4/6.7
齲歯	3 (10.0)	3/5.0
下痢	3 (10.0)	3/5.0
肝機能異常	3 (10.0)	5/8.4

表 9　　10%以上に認められた有害事象（PT 別）（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）

Preferred Term	Total[a] (N=30; PY=59.8)	
	n (%)	Events/ER
変形性関節症	3 (10.0)	3/5.0
ワクチン接種合併症	3 (10.0)	14/23.4

Abbreviations:　COVID-19=coronavirus disease 2019; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYs, calculated as events/PY*100; N/n=number of patients; PY=patient-years.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least 1 dose of vutrisiran during HELIOS-A or HELIOS-B.

Source:　ISS Table 3.1.2.2.jpn.

2.3　治験期間を通しての有害事象

2.3.1　HELIOS-B 試験：DB 期

有害事象を 6 ヵ月ごとに経時的に解析した。日本人被験者における有害事象の発現頻度は、いずれの投与群でも治験期間を通しておおむね一定であった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.10.jpn）。

2.3.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

有害事象を 6 ヵ月ごとに経時的に解析した。全般的に、日本人被験者で観察された有害事象のパターンは、経時的におおむね一定していた（ISS Table 3.1.7.jpn）。

2.4　有害事象と治験薬との因果関係

有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が評価した。因果関係が不明の有害事象は、因果関係ありとして扱った。

2.4.1　HELIOS-B 試験：DB 期

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（表 10）。2 例以上の日本人被験者で報告された治験薬との因果関係のある有害事象はなかった。ブトリシラン群又はプラセボ群の日本人被験者では、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象、重度の有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.1.jpn）。治験薬との因果関係のある有害事象の多くは軽度又は中等度であり、回復又は軽快した（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1）。

DB 期間中における治験薬との因果関係のあるすべての有害事象の SOC 及び PT 別の要約を HELIOS-B 試験の Table 14.3.1.4.1.jpn に示す。

表 10　　DB 期に発現した治験薬との因果関係のある有害事象（PT 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 (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 study drug-related AE	2 (18.2)	2/6.6	2 (14.3)	7/17.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (7.1)	5/12.6
湿疹	0	0	1 (7.1)	1/2.5
肝機能異常	1 (9.1)	1/3.3	1 (7.1)	1/2.5
心電図 QT 延長	1 (9.1)	1/3.3	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYs calculated as events/PY*100; N/n=number of patients; PY=patient-years.

Source: Study 003 Table 14.3.1.4.2.jpn.

2.4.2　　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

合計 5 例の日本人被験者（16.7%）で治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。日本人被験者 2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常であった（各 2 例［6.7%］、ISS Table 3.1.3.2.jpn）。治験薬との因果関係のある有害事象の多くは軽度又は中等度であり、回復又は軽快した（ISS Listing 1.1）。

SOC 及び PT 別の治験薬との因果関係のある有害事象については、ISS Table 3.1.3.1 を参照のこと。

2.5　有害事象の重症度

治験期間中に発現したすべての有害事象の重症度（軽度、中等度、重度）を治験責任医師が評価した。同一の有害事象（PT）が複数回発現した被験者は、最も重症度の高い有害事象に基づき分類した。

2.5.1　　HELIOS-B 試験：DB 期

日本人被験者における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 CSR1、Listing 16.2.7.1）。SOC 及び PT 別の最高重症度別の有害事象を HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.5.2.jpn に示した。DB 期間中に、ブトリシラン群の 8 例（57.1%）及びプラセボ群の 7 例（63.6%）の被験者に重度の有害事象が認められた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.5.2.jpn）。2 例以上の日本人被験者で報告された重度の PT 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%）。いずれの重度の有害事象も治験薬と関連なしと判断された（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.1.jpn）。プラセボ群の日本人被験者 1 例（9.1%）に、治験薬の投与中止に至った重度の有害事象として敗血症性ショックが報告された。本事象はデータカットオフ日時点で継続中であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1）。

2.5.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

日本人被験者における多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（ISS Listing 1.1）。SOC 及び PT 別の最高重症度別の有害事象を ISS Table 3.1.2.3.jpn に示した。安全性併合解析集団では、日本人被験者 9 例（30%）に重度の有害事象が発現した。このうち治験薬との因果関係のある事象はなかった（ISS Table 3.1.1.jpn）。2 例以上の日本人被験者で報告された重度の有害事象はなかった。

2.6　死亡

死亡データの完全性を確保するため、治験実施計画書の記載に従い、生存状況を継続的に確認した。データカットオフ日の時点で、すべての日本人被験者の生存状況も確認した。

2.6.1　HELIOS-B 試験：DB 期

HELIOS-B 試験の DB 期間中に日本人被験者で死亡は報告されなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.1.jpn）。

2.6.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

安全性併合解析対象集団の日本人被験者で死亡は報告されなかった（ISS Table 3.1.1.jpn）。

2.7　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は対象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及び感染性合併症であった。

2.7.1　HELIOS-B 試験：DB 期

DB 期間中に、ブトリシラン群の 8 例（57.1%）及びプラセボ群の 7 例（63.6%）の被験者に重篤な有害事象が認められた（表 11）。2 例以上の日本人被験者で報告された PT 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（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.1.jpn）。

HELIOS-B 試験で、重篤な有害事象が認められた被験者の詳細な叙述を HELIOS-B 試験 CSR1、14.3.3 項に示す。

表 11　DB 期に発現した重篤な有害事象（PT 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 (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 SAE	7 (63.6)	20/66.4	8 (57.1)	13/32.7
慢性心不全	2 (18.2)	2/6.6	0	0
心房細動	1 (9.1)	2/6.6	1 (7.1)	1/2.5
心房頻脈	1 (9.1)	5/16.6	1 (7.1)	1/2.5

表 11　　DB 期に発現した重篤な有害事象（PT 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 (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
完全房室ブロック	1 (9.1)	1/3.3	1 (7.1)	1/2.5
胆石症	0	0	1 (7.1)	2/5.0
COVID-19 肺炎	0	0	1 (7.1)	1/2.5
胃腸炎	0	0	1 (7.1)	1/2.5
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (7.1)	1/2.5
変形性関節症	0	0	1 (7.1)	1/2.5
肺炎	0	0	1 (7.1)	1/2.5
洞性徐脈	0	0	1 (7.1)	1/2.5
心室性頻脈	0	0	1 (7.1)	2/5.0
急性腎障害	1 (9.1)	1/3.3	0	0
うっ血性心不全	1 (9.1)	3/10.0	0	0
糖尿病	1 (9.1)	1/3.3	0	0
大腸ポリープ	1 (9.1)	1/3.3	0	0
痙攣発作	1 (9.1)	1/3.3	0	0
敗血症性ショック	1 (9.1)	1/3.3	0	0
洞結節機能不全	1 (9.1)	1/3.3	0	0
移行上皮癌	1 (9.1)	1/3.3	0	0

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYs calculated as events/PY*100; N/n=number of patients; SAE=serious adverse event; PY=patient-years.

Note: As are presented in descending frequency in the vutrisiran column.

Source: Study 003 Table 14.3.1.7.jpn.

2.7.2　　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

重篤な有害事象は日本人被験者 11 例（36.7%）で報告された。各被験者で複数回報告された重篤な有害事象はなかった（表 12）。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（ISS Table 3.1.1.jpn）。

安全性併合解析対象集団の重篤な有害事象が認められた被験者の叙述については、2.10 項を参照のこと。

表 12　　重篤な有害事象（PT 別）（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）

Preferred Term	Total[a] (N=30; PY=59.8)	
	n (%)	Events/ER
At least 1 SAE	11 (36.7)	16/26.7
足関節部骨折	1 (3.3)	1/1.7
心房細動	1 (3.3)	1/1.7
心房頻脈	1 (3.3)	1/1.7
完全房室ブロック	1 (3.3)	1/1.7
胆石症	1 (3.3)	2/3.3
COVID-19 肺炎	1 (3.3)	1/1.7
胃腸炎	1 (3.3)	1/1.7
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.3)	1/1.7
変形性関節症	1 (3.3)	1/1.7
肺炎	1 (3.3)	1/1.7
洞性徐脈	1 (3.3)	1/1.7
再発移行上皮癌	1 (3.3)	1/1.7
心室性頻脈	1 (3.3)	2/3.3
硝子体混濁	1 (3.3)	1/1.7

Abbreviations:　COVID-19=coronavirus disease 2019; ER=exposure adjusted event rate per 100 patient-years, calculated as events/PY*100; N/n=Number of patients; PY=patient-years; SAE=Serious adverse event.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least one dose of vutrisiran during HELIOS-A or HELIOS-B

Source:　ISS Table 3.1.6.1.jpn.

2.8　その他の重要な有害事象

2.8.1　投与中断、投与中止及び治験中止に至った有害事象

2.8.1.1　治験薬の投与中断に至った有害事象

2.8.1.1.1　HELIOS-B 試験：DB 期

治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した日本人被験者は、ブトリシラン群でもプラセボ群でもいなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.6.2.jpn）。

2.8.1.1.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した日本人被験者はいなかった（ISS Table 3.1.5.3.jpn）。

2.8.1.2　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.8.1.2.1　HELIOS-B 試験：DB 期

プラセボ群の日本人被験者 1 例（9.1%）に、治験薬の投与中止に至った重度の有害事象として敗血症性ショック（発現日はデータカットオフ日前）が報告された（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.6.1.jpn）。本事象はデータカットオフ日時点で継続中であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1）。本事象は治験薬との因果関係なしと判断された（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.1.jpn）。1.3.1.1 項に記載したように、当該被験者の中止時来院はデータカットオフ後であった。

2.8.1.2.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

日本人被験者では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（ISS Table 3.1.5.1.jpn）。

2.8.1.3　治験中止に至った有害事象

2.8.1.3.1　HELIOS-B 試験：DB 期

治験中止に至った有害事象が報告された日本人被験者は、ブトリシラン群でもプラセボ群でもいなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.6.3.jpn）。

2.8.1.3.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

日本人被験者では治験中止に至った有害事象は認められなかった（ISS Table 3.1.5.2.jpn）。

2.9　器官別又は症候群別有害事象の解析

その他の注目すべき有害事象（ブトリシランの作用機序、投与経路、薬効分類、非臨床試験での所見、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く）を以下の項に示す。注目すべき有害事象として、注射部位反応（ISR）（2.9.1 項）、肝障害（2.9.2 項）、心臓障害（2.9.3 項）、腎障害（2.9.4 項）、悪性腫瘍（2.9.5 項）、及び眼障害（2.9.6 項）を解析した。

2.9.1　注射部位反応

ブトリシランは皮下投与されるため、ISR の発現頻度並びに徴候及び症状をモニタリングした。

2.9.1.1　HELIOS-B 試験：DB 期

治験薬との因果関係のある ISR を発現した日本人被験者はいなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.14.1.jpn 及び Table 14.3.1.14.3.jpn）。

2.9.1.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

ブトリシランは合計 268 回日本人被験者に投与され、治験薬との因果関係のある ISR は報告されなかった（ISS Table 3.1.11.1.jpn 及び Table 3.1.11.3.jpn）

2.9.2　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。

2.9.2.1　HELIOS-B 試験：DB 期

全体として、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 3 例（27.3%）に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象が認められた。肝関連有害事象のほとんどは SOC「臨床検査」に該当するものであった（表 13）。肝関連有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.5.2.jpn）、いずれも重篤ではなく（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.7.jpn）、治験薬の投与中止又は治験中止に至った事象はなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.6.1.jpn、Table 14.3.1.6.3.jpn）。SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象の多くは回復又は軽快した（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1）。

ブトリシラン群では、治験薬との因果関係のある肝関連有害事象は、肝機能異常（日本人被験者 1 例［7.1%］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（日本人被験者 1 例［7.1%］）であった。プラセボ群では、治験薬との因果関係のある肝関連有害事象は、肝機能異常であった（日本人被験者 1 例［9.1%］、HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.4.2.jpn）。いずれの事象も軽度かつ非重篤であり、最終転帰は回復であった（HELIOS-B 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1）。

全体として、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（表 13）。

表 13　DB 期間中の薬剤に関連する肝障害（SMQ）（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Category **System Organ Class** **Preferred Term**	**Placebo** **(N=11; PY=30.1)**		**Vutrisiran** **(N=14; PY=39.8)**	
	n (%)	**Events/ER**	**n (%)**	**Events/ER**
At least 1 Drug-related Hepatic disorder (SMQ) AE	3 (27.3)	4/13.3	4 (28.6)	11/27.6
肝胆道系障害	1 (9.1)	1/3.3	2 (14.3)	4/10.1
肝機能異常	1 (9.1)	1/3.3	2 (14.3)	3/7.5
脂肪肝	0	0	1 (7.1)	1/2.5
臨床検査	2 (18.2)	3/10.0	2 (14.3)	7/17.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1/3.3	1 (7.1)	1/2.5
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
肝機能検査値上昇	1 (9.1)	1/3.3	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; 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; SMQ=Standardized MedDRA query.

Source: Study 003 Table 14.3.1.11.1.jpn.

2.9.2.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

日本人集団における SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する肝関連有害事象の発現頻度は 20.0%であった（6 例）（ISS Table 3.1.10.1.jpn）。報告された肝関連有害事象のほとんどは SOC「臨床検査」に該当する臨床検査値上昇であり、3 例の被験者（10.0%）に発現した。

日本人被験者で 10%以上に認められた肝関連有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常であった（ISS Table 3.1.10.1.jpn）。肝関連有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり（ISS Table 3.1.2.3.jpn）、重篤と判断された事象はなかった（ISS Table 3.1.6.1.jpn）。多くは軽度又は中等度であり、回復又は軽快した（ISS Listing 1.1）。

安全性併合解析対象集団群では、治験薬との因果関係のある肝関連有害事象は、肝機能異常（日本人被験者 2 例［6.7%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（日本人被験者 2 例［6.7%］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（日本人被験者 1 例［3.3%］、ISS Table 3.1.3.1.jpn）であった。いずれの事象も軽度かつ非重篤であり、最終転帰は回復であった（ISS Listing 1.1）。

2.9.3　心臓障害

ATTR アミロイドーシス患者は心筋症やその他の心臓症状が認められることが多いため、SOC「心臓障害」並びに高位グループ語（HLGT）及び高位語「不整脈」に該当する有害事象及び重篤な有害事象と、SMQ に該当する有害事象の発現頻度を解析し、心関連有害事象の発現頻度を評価した。

全体として、ブトリシラン群の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対象患者集団で予測されるものと一致し、基礎疾患と一致していた。

2.9.3.1　HELIOS-B 試験：DB 期

DB 期間中の心関連有害事象の要約を表 14 に示す。

DB 期間中に、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%）に報告された。いずれかの群の日本人被験者の 10%以上で報告された心関連有害事象は、心房細動（ブトリシラン群 21.4%、プラセボ群 27.3%）、心房頻脈（ブトリシラン群 7.1%、プラセボ群 18.2%）、心不全（ブトリシラン群 14.3%、プラセボ群 9.1%）、慢性心不全（ブトリシラン群 7.1%、プラセボ群 36.4%）及び心室性頻脈（ブトリシラン群 14.3%、プラセボ群 0%）であった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.2.jpn）。

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%）で SOC「心臓障害」に該当する重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.1.jpn）。

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 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 HLGT「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（表 14）。トルサード　ド　ポアントは報告されなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.11.7.jpn）。

表 14　　DB 期の心関連有害事象の概要（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Category	Placebo (N=11; PY=30.1)		Vutrisiran (N=14; PY=39.8)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
AEs in the Cardiac disorders SOC	8 (72.7)	36/119.5	9 (64.3)	25/62.8
SAEs in the Cardiac disorders SOC	5 (45.5)	14/46.5	5 (35.7)	6/15.1
Cardiac failure SMQ (narrow) AEs	6 (54.5)	13/43.1	4 (28.6)	6/15.1
Cardiac failure SMQ (broad and narrow) AEs	6 (54.5)	14/46.5	4 (28.6)	6/15.1
Cardiac arrhythmia HLGT AEs	5 (45.5)	22/73.0	7 (50.0)	19/47.7
心伝導障害	2 (18.2)	2/6.6	1 (7.1)	2/5.0
上室性不整脈	4 (36.4)	20/66.4	5 (35.7)	10/25.1
心室性不整脈及び心停止	0	0	2 (14.3)	7/17.6
Torsade de Pointes/QT Prolongation SMQ AEs	3 (27.3)	6/19.9	3 (21.4)	8/20.1

Abbreviations: AE=adverse event; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYs, calculated as events/PY*100; HLGT=High-level group term; HLT=high-level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n=number of patients; PT=preferred term; PY=patient-years; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA query; 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.

Source: Study 003 Table 14.3.1.2.jpn, Study 003 Table 14.3.1.7.jpn, Study 003 Table 14.3.1.11.4.jpn, Study 003 Table 14.3.1.11.5.jpn, Study 003 Table 14.3.1.11.6.jpn, and Study 003 Table 14.3.1.11.7.jpn.

2.9.3.2　　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

SOC「心臓障害」に該当する有害事象が日本人被験者 10 例（33.3%）に認められた（表 15）。予想されたとおり、心関連有害事象の発現率は HELIOS-B 試験の方が HELIOS-A 試験よりも高かった。日本人被験者の 10%以上で報告された心臓関連の PT は、心房細動（日本人被験者 3 例［10.0%］、ISS Table 3.1.2.1.jpn）のみであった。

安全性併合解析対象集団の日本人被験者において、心関連の重篤な有害事象は 5 例（16.7%）に認められた（ISS Table 3.1.6.1.jpn）。これらの心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（ISS Table 3.1.1.jpn）。

日本人被験者における SMQ「心不全」に該当する有害事象の発現頻度は、狭義の用語を用いた場合は 13.0%（日本人被験者 4 例、ISS Table 3.1.10.5.jpn）、広義及び狭義の用語をいずれも用いた場合は 16.7%（日本人被験者 5 例、ISS Table 3.1.10.6.jpn）であった。

日本人被験者における HLGT「不整脈」に該当する有害事象の発現頻度は 26.7%であった（日本人被験者 8 例、ISS Table 3.1.10.4.jpn）。

日本人被験者における SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象の発現頻度は 10.0%であった（ISS Table 3.1.10.7.jpn）。トルサード　ド　ポアントの有害事象は報告されなかった（ISS Table 3.1.10.7.jpn）。

表 15　　心関連有害事象の要約（安全性併合解析対象集団－日本人被験者）

Category	**Total[a] (N=30; PY=59.8)**	
	n (%)	**Events/ER**
AEs in the Cardiac disorders SOC	10 (33.3)	26/43.4
SAEs in the Cardiac disorders SOC	5 (16.7)	6/10.0
Cardiac Failure SMQ (narrow) AEs	4 (13.3)	6/10.0
Cardiac Failure SMQ (broad and narrow) AEs	5 (16.7)	7/11.7
Cardiac arrhythmia HLGT AEs	8 (26.7)	20/33.4
心伝導障害	1 (3.3)	2/3.3
上室性不整脈	5 (16.7)	10/16.7
心室性不整脈及び心停止	3 (10.0)	8/13.4
Torsade de Pointes/QT Prolongation SMQ AEs	3 (10.0)	8/13.4

Abbreviations:　AE=adverse event; ER=exposure adjusted event rate per 100 PYs, calculated as events/PY*100; HLGT=high level group term; HLT=high level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n=Number of patients; PT=preferred term; PY=patient-years; SAE=serious adverse event; SMQ=standardized MedDRA query; 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.

[a] Summarizes the vutrisiran experience of patients who received at least one dose of vutrisiran during HELIOS-A or HELIOS-B.

Source:　ISS Table 3.1.2.1.jpn, Table 3.1.6.1.jpn, Table 3.1.10.4.jpn, Table 3.1.10.5.jpn, Table 3.1.10.6.jpn, Table 3.1.10.7.jpn.

2.9.4　　腎障害

ATTR アミロイドーシス患者では、腎不全及び末期腎疾患に至ることのある腎障害又は心不全がしばしば認められるため、SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象の発現頻度を解析した。

全体として、日本人被験者で報告された腎関連有害事象の種類は 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。

2.9.4.1　　HELIOS-B 試験：DB 期

全体として、日本人被験者の SMQ「急性腎不全」に該当する腎関連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報告され、プラセボ群の日本人被験者 1 例（9.1%）に急性腎障害の有害事象が報告された（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.11.2.jpn）。いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断された（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.4.2.jpn）。

2.9.4.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

SMQ「急性腎不全」に該当する腎関連有害事象（腎機能障害［ISS Table 3.1.10.2.jpn］）が報告された日本人被験者は 1 例（3.3%）のみであり、治験薬と関連なしと判断された（ISS Table 3.1.3.1.jpn）。

2.9.5　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。

2.9.5.1　HELIOS-B 試験：DB 期

DB 期間中、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。DB 期間中、プラセボ群の日本人被験者 1 例（9.1%）で、SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象として、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（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.11.3.jpn）。当該事象は治験薬と関連なしと判断された（HELIOS-B 試験 Table 14.3.1.4.2.jpn）。

2.9.5.2　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

日本人被験者 1 例（3.3%）で、重度かつ重篤な再発移行上皮癌（ISS Table 3.1.10.3.jpn）の有害事象が報告された（ISS Listing 1.1、Table 3.1.2.3.jpn 及び Table 3.1.6.1.jpn）。本事象は治験薬との因果関係なしと判断された（ISS Table 3.1.3.1.jpn）。本事象の転帰は軽快と報告された（ISS Listing 1.1）。

2.9.6　眼障害

hATTR アミロイドーシス患者では、基礎疾患に起因する眼の異常がみられることが多い[Conceicao 2016; Martins 2015]。さらに、TTR の減少に伴い血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミン A も減少する。

2.9.6.1　HELIOS-B 試験：DB 期

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 3 例（27.3%）に SOC「眼障害」に該当する有害事象が認められた。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（表 16）。

表 16　SOC「眼障害」に該当する有害事象（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Category Preferred Term	Placebo (N=11; PY=30.1)		Vutrisiran (N=14; PY=39.8)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
At least 1 Eye disorders AE	3 (27.3)	4/13.3	2 (14.3)	2/5.0
眼精疲労	1 (9.1)	1/3.3	0	0
白内障	1 (9.1)	1/3.3	0	0

表 16　　SOC「眼障害」に該当する有害事象（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Category Preferred Term	Placebo (N=11; PY=30.1)		Vutrisiran (N=14; PY=39.8)	
	n (%)	Events/ER	n (%)	Events/ER
網脈絡膜症	0	0	1 (7.1)	1/2.5
ドライアイ	0	0	1 (7.1)	1/2.5
眼脂	1 (9.1)	1/3.3	0	0
硝子体浮遊物	1 (9.1)	1/3.3	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; ER = exposure adjusted event rate per 100 PYs, calculated as events/PY*100; N/n=number of patients; PY=patient-years.

Source: Study 003 Table 14.3.1.2.jpn.

2.9.6.2　　安全性併合解析対象集団（HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験）

SOC「眼障害」に該当する有害事象が日本人被験者 7 例（23.3%）に報告された（ISS Table 3.1.2.1.jpn）。HELIOS-A 試験の日本人被験者 1 例（3.3%）で SOC「眼障害」に該当する重篤な有害事象（硝子体混濁［ISS Table 3.1.6.1.jpn］）が報告されたが、治験薬と関連なしと判断された（ISS Table 3.1.1.jpn）。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（ISS Table 3.1.2.1.jpn）。

2.10　個別有害事象の文章による説明

すべての死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は治験中止について、安全性の詳細な叙述を示す。基準値上限（ULN）の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が認められた被験者についても、叙述を示す。

HELIOS-B 試験で発現した関連する各事象の安全性に関する叙述を HELIOS-B 試験 CSR1、14.3.3 項に示す。

HELIOS-A 試験のデータカットオフ日である 2021 年 8 月 ■ 日までの関連する各事象の安全性に関する叙述は、HELIOS-A 試験 CSR1 及び CSR2 とともに既に提出されている。HELIOS-A 試験において、2021 年 8 月 ■ 日以降から 20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ日までに関連する事象を発現した被験者の叙述については、ISS 002 試験の叙述を参照のこと。

3.　臨床検査値の評価

HELIOS-B 試験に組み入れた日本人被験者の血液学的検査、肝機能検査（LFT）、血液生化学的検査、腎機能パラメータ及び凝固パラメータを含む臨床検査の結果を本項に要約する。全体として、日本人被験者においてブトリシラン群とプラセボ群間で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（2.7.4 臨床的安全性の概要 3 項）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。

ポリニューロパチーを対象とした HELIOS-A 試験及び心筋症を対象とした HELIOS-B 試験の臨床検査データは、本臨床的安全性の概要の補遺では併合しなかった。HELIOS-A 試験では、ブトリシ

ランを投与したポリニューロパチー患者において、ブトリシランに関連した又は重要と判断される臨床検査所見の変化のパターンは認められなかった。

3.1　血液学的検査

HELIOS-B 試験の DB 期間中、日本人被験者では、白血球パラメータ（白血球、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、赤血球パラメータ（赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、赤血球分布幅）及び血小板パラメータ（血小板数及び平均血小板容積を含む）を含む血液学的検査パラメータの平均値は、経時的におおむね安定していた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.1.1.jpn）。多くの日本人被験者で、血小板を含む血液学的検査パラメータのシフトは認められなかった。認められたシフトのうち、ブトリシラン群とプラセボ群で同様のパターンが認められた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.10.jpn）。全体として、臨床的に重要と考えられる値の発現頻度は低く、2 つの投与群で同程度であった。

DB 期間中、日本人被験者で臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常の発現頻度は低かった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.3.3.jpn）。

グレード 3 以上の異常値の発現頻度は低かった（ブトリシラン群の日本人被験者 1 例［7.1%］では、ヘモグロビン減少がベースライン時のグレード 2 からベースライン後にグレード 3 にシフトしたことが報告された。［HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.10.jpn］）。

3.2　肝機能パラメータ

日本人被験者では、ALT、AST、ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）を含む LFT パラメータの平均値及びベースラインからの平均変化量は、経時的におおむね安定しており、ブトリシラン群とプラセボ群で同程度であった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.1.3.jpn）。

DB 期間中の LFT のベースライン後の最悪値の要約を表 17 に示す。ベースライン後の最悪値への LFT 上昇が認められた日本人被験者の割合は、ブトリシラン群とプラセボ群で同程度であった。中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査結果に基づき、ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え、同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた日本人被験者はいなかった。したがって、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）に該当した日本人被験者はいなかった。中央検査機関及び治験実施医療機関のモニタリングで ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 値が認められた日本人被験者は、ブトリシラン群で 3 例（21.4%）、プラセボ群で 2 例（18.2%）であった。中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査の測定値に基づき、ALP が ULN の 1.5 倍を超えた被験者は、ブトリシラン群では計 3 例（21.4%）、プラセボ群では計 3 例（27.3%）であった。中央検査機関の検査値のみの結果については、HELIOS-B 試験の Table 14.3.5.3.1.jpn を参照のこと。ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 増加が認められた被験者について、叙述を示す（2.10 項）。

安全性解析対象集団を対象に、中央検査機関及び治験実施医療機関の結果に基づき、DB 期の ALT 又は AST のベースライン後の最悪値と総ビリルビンの最悪値を比較して図 1 に示す。

有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の異常が認められた日本人被験者はいなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.10.jpn）。

日本人被験者では、LFT 評価に関連する有害事象の発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、ほとんどの有害事象は非重篤で治験薬と因果関係なしと判断された（2.9.2 項）。

表 17　DB 期の LFT のベースライン後の最悪値の要約
（中央検査機関及び治験実施医療機関の値）（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Parameter	Criterion	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)
ALT	≤ULN	6 (54.5)	8 (57.1)
	>ULN and ≤3×ULN	4 (36.4)	4 (28.6)
	>3×ULN and ≤5×ULN	1 (9.1)	2 (14.3)
	>5×ULN and ≤10×ULN	0	0
	>10×ULN and ≤20×ULN	0	0
	>20×ULN	0	0
	Missing	0	0
AST	≤ULN	4 (36.4)	6 (42.9)
	>ULN and ≤3×ULN	5 (45.5)	6 (42.9)
	>3×ULN and ≤5×ULN	2 (18.2)	2 (14.3)
	>5×ULN and ≤10×ULN	0	0
	>10×ULN and ≤20×ULN	0	0
	>20×ULN	0	0
	Missing	0	0
ALT or AST	≤ULN	4 (36.4)	5 (35.7)
	>ULN and ≤3×ULN	5 (45.5)	6 (42.9)
	>3×ULN and ≤5×ULN	2 (18.2)	3 (21.4)
	>5×ULN and ≤10×ULN	0	0
	>10×ULN and ≤20×ULN	0	0
	>20×ULN	0	0
	Missing	0	0
Total bilirubin	≤ULN	6 (54.5)	8 (57.1)
	>ULN and ≤1.5×ULN	4 (36.4)	4 (28.6)
	>1.5×ULN and ≤2×ULN	1 (9.1)	2 (14.3)
	>2×ULN and ≤3×ULN	0	0
	>3×ULN and ≤5×ULN	0	0
	>5×ULN	0	0
	Missing	0	0
ALP	>1.5×ULN	3 (27.3)	3 (21.4)

表 17　　DB 期の LFT のベースライン後の最悪値の要約

（中央検査機関及び治験実施医療機関の値）（安全性解析対象集団－日本人被験者）

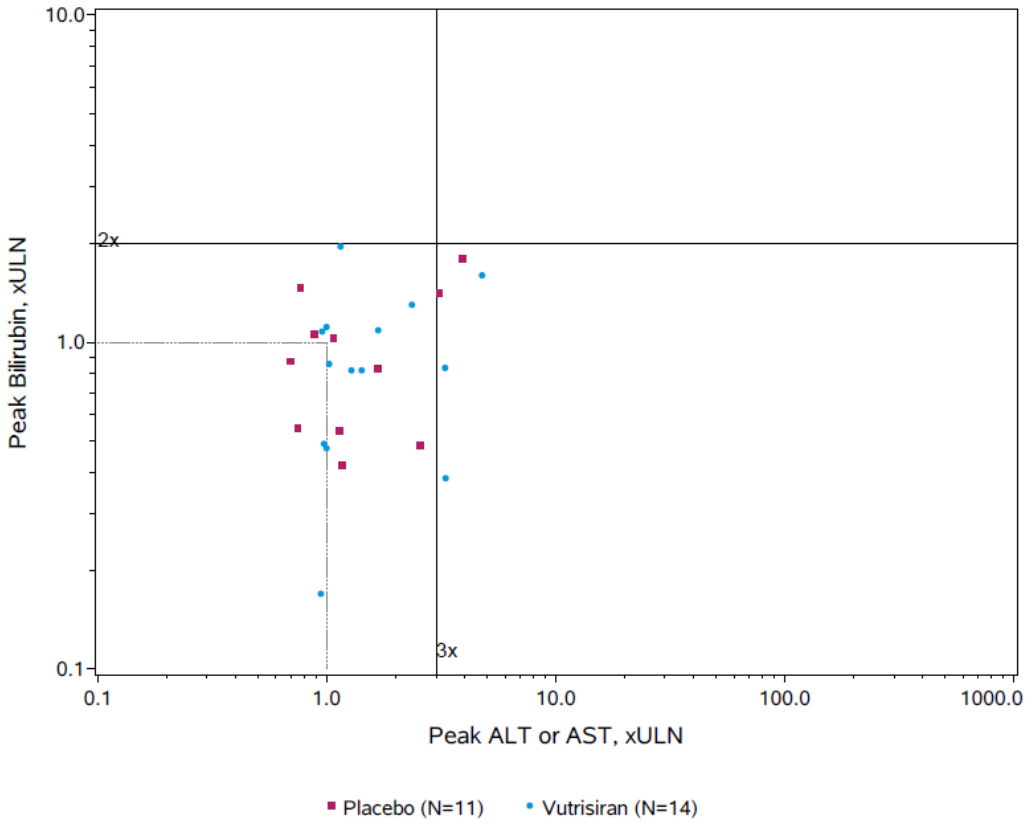
Parameter	**Criterion**	**Placebo (N=11)**	**Vutrisiran (N=14)**
ALT or AST and concurrent total bilirubin	ALT or AST >3×ULN and total bilirubin >2×ULN	0	0

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase; DB=double-blind; LFT=liver function test; OLE=open-label extension; ULN=upper limit of normal.

Note: Baseline was defined as the last nonmissing value prior to the first dose of study drug during the DB Period. Includes central and local laboratory assessments from the scheduled and unscheduled visits through the first dose in the OLE Period for patients who entered OLE, or the earlier of (84 days after the last dose of study drug, or early study discontinuation) for patients who discontinued DB treatment.

Source: Study 003 Table 14.3.5.3.2.jpn.

図 1　　DB 期間中のベースライン後の ALT 又は AST の最悪値及び総ビリルビンの最悪値（中央検査機関及び治験実施医療機関）（安全性解析対象集団－日本人被験者）



Abbreviations:　ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; DB=double-blind; OLE=open-label extension; ULN=upper limit of normal.　Notes:　Includes central and local lab assessments from the scheduled and unscheduled visits through the first dose in the OLE Period for patients who entered OLE, or the earlier of (84 days after the last dose of study drug, early study discontinuation) for patients who discontinued DB treatment.

For each patient the maximum postbaseline ALT or AST value (as multiple of ULN) and the maximum postbaseline total bilirubin value (as multiple of ULN) are plotted, regardless of when they occurred (ie, values may or may not be concurrent).

Source:　Study 003 CSR1, Figure 14.3.5.1.6.jpn.

DB 期間中の ALT、AST、総ビリルビン及び ALP のベースラインからベースライン後の最悪値（中央検査機関及び治験実施医療機関の検査結果）へのシフトの要約をそれぞれ HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.2.jpn、Table 14.3.5.2.4.jpn、Table 14.3.5.2.6.jpn 及び Table 14.3.5.2.8.jpn に示す。中央検査機関の検査値のみの結果については、それぞれ HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.1.jpn、Table 14.3.5.2.3.jpn、Table 14.3.5.2.5.jpn 及び Table 14.3.5.2.7.jpn を参照のこと。

ALT、AST、ビリルビン及び ALP のプロットを含む追加解析については、JP Clinical Summaries Appendix 1 を参照のこと。

3.3　血液生化学的検査

HELIOS-B 試験の DB 期間中、日本人被験者では、ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、グルコース、カルシウム、リン酸塩、乳酸、タンパク、アルブミン、尿素窒素及び尿酸塩を含む血液生化学的検査パラメータの平均値及びベースラインからの平均変化量は、経時的におおむね安定していた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.1.2.jpn）。

血液生化学的検査値の臨床的に重要な変化は有害事象として報告された。治験薬の投与中止に至った血液生化学的異常の有害事象はなかった。

概して、臨床的に重要な値が認められた日本人被験者数は少なく、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。一部の被験者に散発的な血液生化学的検査値の変化がみられたが、そのほとんどが臨床的に重要ではないと判断され、有害事象として報告されなかった。

DB 期間中の CTCAE グレード別の血液生化学的パラメータのベースラインからベースライン後の最悪値までのシフトについては、HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.10.jpn を参照のこと。多くの日本人被験者で、血液生化学的検査パラメータのシフトは認められなかった。血液生化学的検査パラメータのシフトは、ブトリシラン群とプラセボ群で同様であった。

DB 期間中の臨床的に重要と考えられる血液生化学的検査値異常については、HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.3.4.jpn に要約する。臨床的に重要と考えられる値を示した日本人被験者は少なく、グルコース 3.0 mmol/L 未満の異常値が報告された被験者はブトリシラン群の 1 例（7.1%）、ナトリウム 130 mmol/L 未満の異常値が報告された被験者はプラセボ群の 1 例（9.1%）であった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.3.4.jpn）。

グレード 3 以上の血液生化学的検査値異常はほとんど認められず、推算糸球体濾過量（eGFR）のみで認められた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.10.jpn）。クレアチニン及び eGFR の異常については、以下の 3.4 項に記載する。

血液生化学的検査に関連する有害事象の発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、ほとんどの有害事象は非重篤で治験薬と因果関係なしと判断された。

3.4　腎機能パラメータ

日本人被験者では、ブトリシラン群及びプラセボ群で、eGFR 及びクレアチニンの平均値及びベースラインからの平均変化量は、DB 期間中、比較的同程度であった（HELIOS-B 試験 Figure 14.3.5.3.5.1.jpn 及び Figure 14.3.5.3.6.1.jpn）。

臨床的に重要な腎機能の変化は有害事象として報告された。投与中止に至った腎機能関連の有害事象はなかった。

eGFR のシフトは投与群間でおおむね均衡がとれていた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.9.jpn）。

グレード 3 以上の異常値（eGFR）の発現頻度は低かった。プラセボ群の日本人被験者 3 例［27.3%］及びブトリシラン群の日本人被験者 1 例［7.1%］では、eGFR 減少がベースライン時のグレード 2 からベースライン後にグレード 3 にシフトしたことが報告された（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.10.jpn）。

腎機能パラメータに関連する有害事象の発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、ほとんどの有害事象は非重篤で治験薬と因果関係なしと判断された（2.9.4 項）。

3.5　凝固パラメータ

DB 期間中、日本人被験者では、凝固パラメータ（活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間及びプロトロンビン国際標準比を含む）の平均値はブトリシラン群及びプラセボ群で経時的に安定しており、臨床的に意味のある変化は認められなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.1.4.jpn）。ブトリシラン群では、グレード 3 以上の凝固パラメータ異常は認められなかった。プラセボ群の日本人被験者 1 例（9.1%）では、プロトロンビン国際標準比のベースライン時のグレード 0 からベースライン後にグレード 3 へのシフト（増加）が認められた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.2.10.jpn）。

3.6　尿検査

DB 期間中、ブトリシラン群及びプラセボ群では、尿検査パラメータの平均値は経時的に安定していた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.1.5a.jpn）。異常が認められた日本人被験者で臨床的に問題となる傾向は認められなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.5.1.5.jpn）。

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

HELIOS-B 試験の DB 期間中の、日本人被験者でのバイタルサイン、身体的所見及びその他の観察項目の結果を本項に要約した。全体として、臨床的に重要な所見は認められず、ブトリシラン群とプラセボ群の間に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。日本人被験者の結果は、HELIOS-B 試験の全体集団と一致していた。HELIOS-B 試験の全体集団の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 4 項を参照のこと。

ポリニューロパチーを対象とした HELIOS-A 試験及び心筋症を対象とした HELIOS-B 試験のバイタルサイン、身体的所見及びその他の観察項目のデータは、本臨床的安全性の概要の補遺では併合しなかった。HELIOS-A 試験では、ブトリシランを投与したポリニューロパチー患者において、ブトリシランに関連したバイタルサイン又は身体的所見で臨床的に重要な所見は認められなかった。

4.1　バイタルサイン

DB 期間中、日本人被験者では、ブトリシラン群及びプラセボ群において、バイタルサイン（最高及び最低血圧、脈拍数、呼吸数、体重及び体温を含む）の平均値はおおむね安定していた（HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.1.1.jpn）。

DB 期のバイタルサイン及び体重の異常値の要約を HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.1.2.jpn に示す。治験責任医師は、臨床的に重要なバイタルサイン異常を有害事象として報告した。

4.2　心電図

DB 期間中、日本人被験者では、心電図（ECG）パラメータ（Fridericia 補正 QT 間隔［QTcF］、Bazett 補正 QT 間隔［QTcB］及びその他すべての ECG パラメータを含む）の平均値は、試験期間を通して安定しており、ブトリシラン群とプラセボ群で同様であった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.2.1.jpn、Table 14.3.6.2.2.jpn 及び Table 14.3.6.2.4.jpn）。

4.3　免疫原性

DB 期間中、治療下で発現した抗薬物抗体はブトリシラン群でもプラセボ群でも報告されなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.3.jpn）。

4.4　併用薬及び処置

HELIOS-B 試験では、DB 期間中、すべて（100%）の日本人被験者が 1 剤以上の併用薬を使用した（HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.4.1.jpn）。解剖治療化学分類別の主に使用されていた薬剤（日本人被験者全体の 50%以上）を表 18 に示す。

表 18　DB 期間中の併用薬（日本人被験者全体の 50%以上）（解剖治療化学分類別、基本語別）（安全性解析対象集団－日本人被験者）

Anatomic Therapeutic Class	Placebo (N=11)	Vutrisiran (N=14)	Total (N=25)
Antithrombotic agents	11 (100.0)	14 (100.0)	25 (100.0)
Viral vaccines	11 (100.0)	13 (92.9)	24 (96.0)
High-ceiling diuretics	9 (81.8)	12 (85.7)	21 (84.0)
Multivitamins, plain	7 (63.6)	11 (78.6)	18 (72.0)
Other cardiac preparations	9 (81.8)	9 (64.3)	18 (72.0)
Drugs for peptic ulcers and gastro-esophageal reflux disease	8 (72.7)	9 (64.3)	17 (68.0)
Lipid modifying agents, plain	7 (63.6)	9 (64.3)	16 (64.0)
Other beta-lactam antibacterials	6 (54.5)	10 (71.4)	16 (64.0)
Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	6 (54.5)	9 (64.3)	15 (60.0)
Other analgesics and antipyretics	7 (63.6)	8 (57.1)	15 (60.0)
Anesthetics, local	6 (54.5)	8 (57.1)	14 (56.0)
Antigout preparations	8 (72.7)	6 (42.9)	14 (56.0)
Blood glucose lowering drugs, excl. insulins	7 (63.6)	7 (50.0)	14 (56.0)
Drugs for constipation	6 (54.5)	8 (57.1)	14 (56.0)
Hypnotics and sedatives	5 (45.5)	9 (64.3)	14 (56.0)
Potassium-sparing agents	8 (72.7)	6 (42.9)	14 (56.0)
Corticosteroids, plain	4 (36.4)	9 (64.3)	13 (52.0)
Topical products for joint and muscular pain	5 (45.5)	8 (57.1)	13 (52.0)

Abbreviations: DB=double-blind; OLE=open-label extension; WHO=World Health Organization.

Note: Patients are counted only once within each Anatomical Therapeutic Class Level 3 (or higher if not available) and preferred term. Includes medications reported from baseline (including ongoing medications) through the first dose in the OLE Period for patients who entered OLE, or the earlier of (84 days after the last dose of study drug, early study discontinuation) for patients who discontinued DB treatment.

Note: Concomitant medications are presented in descending order in the total column.

Note: Medications are coded using the WHO Drug Dictionary, March 2021 B3 Global.

Source: Study 003 Table 14.3.6.4.1.jpn

DB 期間中にタファミジスの drop-in を受けた日本人被験者の要約を HELIOS-B 試験 Table 14.3.6.4.3.jpn に示す。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計 9 例の日本人被験者が DB 期間中にタファミジスの併用を開始した。内訳は、ブトリシラン群 4 例、プラセボ群 4 例では疾患進行が認められたため、プラセボ群 1 例では疾患進行は認められていないが臨床的な利益が得られる可能性があるためであった。

4.5　妊娠

HELIOS-B 試験では妊娠の報告はなかった（HELIOS-B 試験 Table 14.1.1.1.jpn）。

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

HELIOS-B 試験の全ブトリシラン投与解析対象集団における有害事象（重篤な有害事象を含む）の種類及び性質を含む安全性プロファイルは、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（年齢、性別、人種、地理的地域、ATTR アミロイドーシスの病型［遺伝性、野生型］及び NYHA 心機能分類）の間でおおむね類似していた。2.7.4 臨床的安全性の概要 5.1 項を参照のこと。

以下の項では、日本人被験者におけるベースライン時のタファミジスの使用及びブトリシラン単剤投与部分集団について考察する。HELISOS-B 試験の特別な集団における安全性の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 5.1～5.9 項を参照のこと。

5.1　ベースライン時におけるタファミジス使用

HELIOS-B 試験に登録された 25 例の日本人被験者のうち、8 例（32.0%）がベースライン時にタファミジスの投与を受け、17 例（68.0%）が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（HELIOS-B 試験 Table 14.1.3.1.jpn）。有害事象、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の種類及び発現頻度は、ベースライン時にタファミジスの投与を受けていた日本人被験者と受けていなかった日本人被験者で同様であり、HELIOS-B 試験の全体集団とも同様であった。

5.2　ブトリシラン単剤投与部分集団

ブトリシラン単剤投与部分集団には、全ブトリシラン投与解析対象集団のうち、ブトリシランの初回投与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を含めた。

有害事象、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の種類及び発現頻度は、ブトリシラン単剤投与部分集団の日本人被験者と日本人被験者全体集団及び HELIOS-B 試験の全体集団で類似していた。

日本人被験者の単剤投与部分集団の追加解析については、JP Clinical Summaries Appendix 1 を参照のこと。

6.　市販後データ

世界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、アムヴトラ®のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好である。さらに詳細な情報については、日本のアムヴト

ラ®の第 4 回定期的安全性最新報告（2024 年 6 月 12 日）を参照のこと。市販後データの詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要 6 項を参照のこと。

7. 結論

HELIOS-B 試験の DB 期にブトリシラン群に組み入れられた日本人被験者 14 例での安全性プロファイルは許容可能であり、HELIOS-B 試験のブトリシラン群の安全性プロファイルと一貫していることが示された。

8. 参考文献

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.

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.

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.

Martins A, Rosa A, Costa E, Tavares C, Quadaro M, Murta J. Ocular manifestations and therapeutic optionsin patients with familial amyloid polyneuropathy:　A systematic review. BioMed Research International. 2015:1-9.

その他の解析一覧：全ブトリシラン投与解析対象集団

表 19 に示したすべての図表は、JP Clinical Summaries Appendix 1 に示した。

表 19　　全ブトリシラン投与解析対象集団の図表

番号	表題
表	
Table 14.1.2.1a.jpn	ブトリシラン投与中の人口統計学的特性（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.1.3.1a.jpn	ブトリシラン投与中のベースラインの疾患特性（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.1.7.1a.jpn	ブトリシラン投与中の治験薬への曝露状況（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.1a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した有害事象の全体的な要約（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.2a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.3a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した有害事象（基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.4.1a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した治験薬との因果関係のある有害事象（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.4.2a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した治験薬との因果関係のある有害事象（基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.5.2a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した有害事象（最高重症度、器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.6.1a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.6.2a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した投与中断に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.6.3a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した治験中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.7a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.8a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した重篤な有害事象（基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）

表 19　全ブトリシラン投与解析対象集団の図表

番号	表題
Table 14.3.1.10a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した有害事象の推移（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.11.1a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象－SMQ の包括的検索（狭域及び広域）（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.11.2a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した「急性腎不全」に該当する有害事象－SMQ の包括的検索（狭域及び広域）（器官別大分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.11.3a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象－SMQ の包括的検索（狭域及び広域）（高位語及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.11.4a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した HLGT「不整脈」に該当する有害事象（高位語及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.11.5a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した「心不全」に該当する有害事象－SMQ の包括的検索（狭域）（基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.11.6a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した「心不全」に該当する有害事象－SMQ の包括的検索（狭域及び広域）（基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.11.7a.jpn	ブトリシラン投与中に治療下で発現した「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に該当する有害事象－SMQ の包括的検索（狭域及び広域）（基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.14.1a.jpn	ブトリシラン投与中の治験薬との因果関係のある注射部位反応（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.1.14.3a.jpn	ブトリシラン投与中の治験薬との因果関係のある注射部位反応の推移（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.1.1a.jpn	ブトリシラン投与中の臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量の要約：血液学的検査（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.1.2a.jpn	ブトリシラン投与中の臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量の要約：血液生化学的検査（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.1.3a.jpn	ブトリシラン投与中の臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量の要約：肝機能検査（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）

表 19　　全ブトリシラン投与解析対象集団の図表

番号	表題
Table 14.3.5.1.4a.jpn	ブトリシラン投与中の臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量の要約：凝固プロファイル（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.1.5a.jpn	ブトリシラン投与中の臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量の要約：尿検査（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.1a.jpn	ブトリシラン投与中の ALT のベースラインからベースライン後の最悪値までの変化－全ブトリシラン投与解析対象集団
Table 14.3.5.2.2a.jpn	ブトリシラン投与中の ALT のベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.3a.jpn	ブトリシラン投与中の AST のベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.4a.jpn	ブトリシラン投与中の AST のベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.5a.jpn	ブトリシラン投与中の総ビリルビンのベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.6a.jpn	ブトリシラン投与中の総ビリルビンのベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.7a.jpn	ブトリシラン投与中の ALP のベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.8a.jpn	ブトリシラン投与中の ALP のベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.9a.jpn	ブトリシラン投与中の eGFR のベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.2.10a.jpn	ブトリシラン投与中の臨床検査値のベースラインからベースライン後の最高 CTCAE グレードへの変化（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.3.1a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の肝機能検査の最悪値の異常の要約（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.3.2a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の肝機能検査の最悪値の異常の要約（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）

表 19　　全ブトリシラン投与解析対象集団の図表

番号	表題
Table 14.3.5.3.3a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の臨床的に重要な可能性のある臨床検査値異常の要約：血液学的検査（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.5.3.4a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の臨床的に重要な可能性のある臨床検査値異常の要約：血液生化学的検査（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.6.1.1a.jpn	ブトリシラン投与中のバイタルサイン及び体重の実測値及びベースラインからの変化量の要約（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.6.1.2a.jpn	ブトリシラン投与中のバイタルサイン及び体重の異常の要約（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.6.2.1a.jpn	ブトリシラン投与中の心電図所見の実測値及びベースラインからの変化量の要約（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.6.2.2a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の最悪の QTcB 間隔及び QTcF 間隔のカテゴリー別要約（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.6.2.4a.jpn	ブトリシラン投与中の QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからベースライン後の最悪値までの変化（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.6.3a.jpn	ブトリシラン投与中の抗薬物抗体検査結果の要約（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.6.4.1a.jpn	ブトリシラン投与中の併用薬（解剖治療化学分類及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Table 14.3.7.1a.jpn	ブトリシラン投与中の処置（器官別大分類、高位語及び基本語別）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
図	
Figure 14.3.5.1.1.1a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の ALT 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.1.2a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の ALT 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較－ブトリシラン単剤投与部分集団（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.2.1a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の ALT 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）

表 19　　全ブトリシラン投与解析対象集団の図表

番号	表題
Figure 14.3.5.1.2.2a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の ALT 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）－ブトリシラン単剤投与部分集団（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.3.1a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の AST 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.3.2a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の AST 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較－ブトリシラン単剤投与部分集団（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.4.1a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の AST 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.4.2a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の AST 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）－ブトリシラン単剤投与部分集団（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.5.1a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の ALT 又は AST 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.5.2a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の ALT 又は AST 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較－ブトリシラン単剤投与部分集団（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.6.1a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の ALT 又は AST 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）
Figure 14.3.5.1.6.2a.jpn	ブトリシラン投与中のベースライン後の ALT 又は AST 最悪値と総ビリルビンの最悪値の比較（中央検査機関及び治験実施医療機関の臨床検査）－ブトリシラン単剤投与部分集団（全ブトリシラン投与解析対象集団－日本人被験者）

表

表 1 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）.....99
表 2 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別治験薬との因果関係のある有害事象（安全性解析対象集団）.....168
表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）.....174
表 4 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別治験薬との因果関係がある有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）.....351
表 5 HELIOS-B 試験：死亡一覧.....364
表 6 HELIOS B 試験：重篤な有害事象一覧.....404

表 1　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
At least 1 AE	323 (98.5)	4549/ 553.1	322 (98.8)	3542/ 424.7	194 (97.5)	2440/ 513.9	192 (98.0)	1690/ 357.6	129 (100.0)	2109/ 606.7	130 (100.0)	1852/ 512.6
血液およびリンパ系障害	57 (17.4)	65/ 7.9	36 (11.0)	48/ 5.8	35 (17.6)	39/ 8.2	27 (13.8)	39/ 8.3	22 (17.1)	26/ 7.5	9 (6.9)	9/ 2.5
貧血	16 (4.9)	17/ 2.1	19 (5.8)	21/ 2.5	9 (4.5)	10/ 2.1	17 (8.7)	19/ 4.0	7 (5.4)	7/ 2.0	2 (1.5)	2/ 0.6
大球性貧血	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
失血性貧血	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
凝血異常	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
溶血性貧血	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肺門リンパ節腫脹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	12 (3.7)	12/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.4	7 (3.5)	7/ 1.5	2 (1.0)	2/ 0.4	5 (3.9)	5/ 1.4	1 (0.8)	1/ 0.3
白血球増加症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
リンパ節症	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
縦隔リンパ節腫脹	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
リンパ球増加症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
リンパ球減少症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
大赤血球症	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0
小球性貧血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
腎性貧血	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
正球性貧血	6 (1.8)	6/ 0.7	2 (0.6)	2/ 0.2	5 (2.5)	5/ 1.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
汎血球減少症	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
赤血球増加症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
脾臓石灰化	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
脾嚢胞	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
脾腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
特発性血腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
脾被膜下血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
血小板減少症	8 (2.4)	8/ 1.0	8 (2.5)	9/ 1.1	7 (3.5)	7/ 1.5	6 (3.1)	7/ 1.5	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
心臓障害	242 (73.8)	687/ 83.5	227 (69.6)	535/ 64.2	149 (74.9)	414/ 87.2	133 (67.9)	261/ 55.2	93 (72.1)	273/ 78.5	94 (72.3)	274/ 75.8
急性冠動脈症候群	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
急性左室不全	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
急性心筋梗塞	4 (1.2)	4/ 0.5	4 (1.2)	5/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
狭心症	3 (0.9)	4/ 0.5	3 (0.9)	4/ 0.5	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.5)	3/ 0.8
不安定狭心症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
大動脈弁疾患	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
大動脈弁狭窄	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
不整脈	6 (1.8)	7/ 0.9	5 (1.5)	5/ 0.6	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6
上室性不整脈	0	0	1 (0.3)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3/ 0.8
冠動脈硬化症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心房拡大	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
心房細動	68 (20.7)	92/ 11.2	69 (21.2)	107/ 12.8	35 (17.6)	44/ 9.3	30 (15.3)	34/ 7.2	33 (25.6)	48/ 13.8	39 (30.0)	73/ 20.2
心房粗動	23 (7.0)	30/ 3.6	30 (9.2)	36/ 4.3	12 (6.0)	13/ 2.7	12 (6.1)	15/ 3.2	11 (8.5)	17/ 4.9	18 (13.8)	21/ 5.8
心房頻脈	10 (3.0)	20/ 2.4	8 (2.5)	9/ 1.1	6 (3.0)	7/ 1.5	1 (0.5)	1/ 0.2	4 (3.1)	13/ 3.7	7 (5.4)	8/ 2.2
心房血栓症	4 (1.2)	5/ 0.6	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	2 (1.6)	3/ 0.9	5 (3.8)	5/ 1.4
房室ブロック	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (0.6)	3/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
完全房室ブロック	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.8)	7/ 0.8	5 (2.5)	5/ 1.1	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	3/ 0.8
第一度房室ブロック	6 (1.8)	6/ 0.7	5 (1.5)	5/ 0.6	5 (2.5)	5/ 1.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
第二度房室ブロック	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
二束ブロック	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
徐脈性不整脈	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
徐脈	19 (5.8)	21/ 2.6	15 (4.6)	15/ 1.8	10 (5.0)	12/ 2.5	5 (2.6)	5/ 1.1	9 (7.0)	9/ 2.6	10 (7.7)	10/ 2.8
脚ブロック	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
左脚ブロック	11 (3.4)	11/ 1.3	3 (0.9)	3/ 0.4	8 (4.0)	8/ 1.7	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
右脚ブロック	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心アミロイドーシス	6 (1.8)	7/ 0.9	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	3 (2.3)	4/ 1.2	1 (0.8)	1/ 0.3
心停止	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心不全	128 (39.0)	255/ 31.0	101 (31.0)	173/ 20.7	99 (49.7)	208/ 43.8	71 (36.2)	122/ 25.8	29 (22.5)	47/ 13.5	30 (23.1)	51/ 14.1
急性心不全	20 (6.1)	23/ 2.8	14 (4.3)	20/ 2.4	6 (3.0)	6/ 1.3	6 (3.1)	7/ 1.5	14 (10.9)	17/ 4.9	8 (6.2)	13/ 3.6
慢性心不全	8 (2.4)	10/ 1.2	5 (1.5)	5/ 0.6	5 (2.5)	7/ 1.5	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
うっ血性心不全	26 (7.9)	39/ 4.7	11 (3.4)	13/ 1.6	8 (4.0)	13/ 2.7	5 (2.6)	5/ 1.1	18 (14.0)	26/ 7.5	6 (4.6)	8/ 2.2

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
心穿孔	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心筋血流欠損	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心原性ショック	7 (2.1)	8/ 1.0	4 (1.2)	5/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	6 (4.7)	7/ 2.0	4 (3.1)	5/ 1.4
心腎症候群	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
変時性応答不全	2 (0.6)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	2 (1.6)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
伝導障害	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
冠動脈疾患	6 (1.8)	6/ 0.7	4 (1.2)	5/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (2.3)	3/ 0.9	2 (1.5)	3/ 0.8
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心房拡張	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
期外収縮	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
心臓弁閉鎖不全	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肝頚静脈逆流	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
高血圧性心疾患	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心臓内血栓	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
左室機能不全	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
左室不全	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6
左室肥大	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
低心拍出量症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
微小血管性冠動脈疾患	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (1.2)	5/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
心筋虚血	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
心筋壊死	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
結節性不整脈	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
動悸	19 (5.8)	19/ 2.3	4 (1.2)	4/ 0.5	9 (4.5)	9/ 1.9	3 (1.5)	3/ 0.6	10 (7.8)	10/ 2.9	1 (0.8)	1/ 0.3
心嚢液貯留	5 (1.5)	6/ 0.7	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	3 (2.3)	4/ 1.2	3 (2.3)	3/ 0.8
心膜炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
右室機能不全	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
右室不全	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
洞性徐脈	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
洞結節機能不全	3 (0.9)	4/ 0.5	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
上室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
上室性頻脈	8 (2.4)	9/ 1.1	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	6 (4.7)	7/ 2.0	0	0
収縮機能障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
頻脈	9 (2.7)	9/ 1.1	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	6 (4.7)	6/ 1.7	2 (1.5)	2/ 0.6
発作性頻脈	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
心室性不整脈	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
心室機能不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
心室奇異性壁運動	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
心室性期外収縮	4 (1.2)	4/ 0.5	7 (2.1)	7/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	3/ 0.9	6 (4.6)	6/ 1.7
心室細動	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
心室性頻脈性不整脈	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
心室性頻脈	22 (6.7)	26/ 3.2	22 (6.7)	29/ 3.5	11 (5.5)	11/ 2.3	12 (6.1)	16/ 3.4	11 (8.5)	15/ 4.3	10 (7.7)	13/ 3.6
先天性、家族性および遺伝性障害	6 (1.8)	7/ 0.9	3 (0.9)	4/ 0.5	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (2.3)	4/ 1.2	0	0
角膜ジストロフィー	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
嚢胞性線維症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
皮様嚢腫	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
家族性振戦	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
先天性胆嚢異常	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
遺伝性神経障害性アミロイドーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
包茎	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
耳および迷路障害	34 (10.4)	49/ 6.0	28 (8.6)	29/ 3.5	13 (6.5)	16/ 3.4	12 (6.1)	12/ 2.5	21 (16.3)	33/ 9.5	16 (12.3)	17/ 4.7
耳垢栓塞	4 (1.2)	6/ 0.7	5 (1.5)	5/ 0.6	0	0	0	0	4 (3.1)	6/ 1.7	5 (3.8)	5/ 1.4
伝音難聴	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
難聴	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
感音性難聴	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
片耳難聴	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
耳閉	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
耳不快感	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
耳出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
耳痛	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
耳そう痒症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
耳管機能障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
外耳痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
聴力低下	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
中耳滲出液	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
混合性難聴	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
耳漏	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
老人性難聴	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
耳鳴	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
鼓膜穿孔	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
回転性めまい	11 (3.4)	14/ 1.7	8 (2.5)	8/ 1.0	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (2.0)	4/ 0.8	8 (6.2)	11/ 3.2	4 (3.1)	4/ 1.1
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
内分泌障害	22 (6.7)	24/ 2.9	21 (6.4)	23/ 2.8	8 (4.0)	10/ 2.1	12 (6.1)	12/ 2.5	14 (10.9)	14/ 4.0	9 (6.9)	11/ 3.0
副腎肥大	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
バセドウ病	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
副甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
甲状腺機能亢進症	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
甲状腺機能低下症	17 (5.2)	17/ 2.1	11 (3.4)	11/ 1.3	6 (3.0)	6/ 1.3	8 (4.1)	8/ 1.7	11 (8.5)	11/ 3.2	3 (2.3)	3/ 0.8
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
甲状腺炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
眼障害	66 (20.1)	104/ 12.6	47 (14.4)	64/ 7.7	32 (16.1)	49/ 10.3	20 (10.2)	24/ 5.1	34 (26.4)	55/ 15.8	27 (20.8)	40/ 11.1
一過性黒内障	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
不同視	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
眼精疲労	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
乱視	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
片側失明	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
境界域緑内障	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
白内障	16 (4.9)	20/ 2.4	14 (4.3)	17/ 2.0	7 (3.5)	8/ 1.7	4 (2.0)	5/ 1.1	9 (7.0)	12/ 3.5	10 (7.7)	12/ 3.3
核性白内障	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
霰粒腫	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
シャルル・ボネ症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
網脈絡膜症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
結膜出血	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
アレルギー性結膜炎	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
渦巻き角膜	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
複視	5 (1.5)	6/ 0.7	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
乾性加齢黄斑変性	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
ドライアイ	7 (2.1)	7/ 0.9	5 (1.5)	5/ 0.6	5 (2.5)	5/ 1.1	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	4 (3.1)	4/ 1.1
眼瞼外反	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
眼瞼内反	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
落屑症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
眼球突出症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
兎眼性角膜炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
眼脂	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
眼出血	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
眼刺激	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	3/ 0.9	0	0
眼痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
眼瞼嚢胞	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
眼瞼下垂	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
緑内障	6 (1.8)	6/ 0.7	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
虹彩炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
角膜炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
水晶体混濁	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
黄斑線維症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
黄斑円孔	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
マイボーム腺機能不全	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
前房狭隅角	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
眼部不快感	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
眼充血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
視神経乳頭陥凹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
瞼裂斑	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
後嚢部混濁	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
網膜剥離	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
網膜出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
高血圧性網膜症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
斜視	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
霧視	8 (2.4)	8/ 1.0	3 (0.9)	4/ 0.5	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	6 (4.7)	6/ 1.7	2 (1.5)	3/ 0.8
視力低下	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
視力障害	4 (1.2)	4/ 0.5	6 (1.8)	6/ 0.7	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	6 (4.6)	6/ 1.7
硝子体剥離	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
硝子体浮遊物	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
硝子体出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
眼球乾燥症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	153 (46.6)	328/ 39.9	115 (35.3)	193/ 23.1	95 (47.7)	180/ 37.9	73 (37.2)	114/ 24.1	58 (45.0)	148/ 42.6	42 (32.3)	79/ 21.9
腹部不快感	5 (1.5)	7/ 0.9	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
腹部膨満	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (2.3)	3/ 0.9	0	0
腹部ヘルニア	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
腹部腫瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
腹痛	15 (4.6)	18/ 2.2	3 (0.9)	3/ 0.4	7 (3.5)	10/ 2.1	2 (1.0)	2/ 0.4	8 (6.2)	8/ 2.3	1 (0.8)	1/ 0.3
下腹部痛	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
上腹部痛	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
腹部圧痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
異常便	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
肛門失禁	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肛門狭窄	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
口角口唇炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腹水	8 (2.4)	8/ 1.0	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	4 (3.1)	4/ 1.2	1 (0.8)	1/ 0.3
バレット食道	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
便習慣変化	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
慢性胃炎	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
便秘	43 (13.1)	55/ 6.7	33 (10.1)	35/ 4.2	24 (12.1)	28/ 5.9	23 (11.7)	24/ 5.1	19 (14.7)	27/ 7.8	10 (7.7)	11/ 3.0
歯槽異常	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
齲歯	6 (1.8)	6/ 0.7	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	6 (4.7)	6/ 1.7	0	0
歯不快感	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
歯組織の壊死	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
横隔膜ヘルニア	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
下痢	30 (9.1)	34/ 4.1	15 (4.6)	16/ 1.9	20 (10.1)	23/ 4.8	10 (5.1)	11/ 2.3	10 (7.8)	11/ 3.2	5 (3.8)	5/ 1.4
憩室	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
腸憩室	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
口内乾燥	6 (1.8)	6/ 0.7	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	4 (3.1)	4/ 1.2	3 (2.3)	3/ 0.8
十二指腸胃逆流	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
消化不良	10 (3.0)	10/ 1.2	4 (1.2)	4/ 0.5	9 (4.5)	9/ 1.9	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
嚥下障害	7 (2.1)	8/ 1.0	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	5 (3.9)	6/ 1.7	1 (0.8)	1/ 0.3
心窩部不快感	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
びらん性十二指腸炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
おくび	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
糞塊	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
変色便	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
硬便	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
排便回数増加	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
胃粘膜紅斑	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
出血性胃潰瘍	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胃炎	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
胃腸障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
胃腸出血	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
消化管運動障害	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
胃腸粘膜充血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
消化器痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胃腸血管奇形出血	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	7 (2.1)	7/ 0.9	5 (1.5)	6/ 0.7	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (2.3)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
歯肉出血	3 (0.9)	4/ 0.5	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
歯肉肥厚	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
舌炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
吐血	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血便排泄	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
痔出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
痔核	7 (2.1)	7/ 0.9	7 (2.1)	7/ 0.8	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (3.1)	4/ 1.2	5 (3.8)	5/ 1.4
裂孔ヘルニア	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
歯の知覚過敏	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
イレウス	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
嵌頓鼠径ヘルニア	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
鼠径ヘルニア	6 (1.8)	7/ 0.9	7 (2.1)	8/ 1.0	3 (1.5)	3/ 0.6	5 (2.6)	6/ 1.3	3 (2.3)	4/ 1.2	2 (1.5)	2/ 0.6
腸アトニー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
腸閉塞	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
腸管ポリープ	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
腹腔内液貯留	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
過敏性腸症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
大腸ポリープ	9 (2.7)	11/ 1.3	6 (1.8)	7/ 0.8	6 (3.0)	8/ 1.7	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.9	3 (2.3)	4/ 1.1
下部消化管出血	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
メレナ	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
腸間膜脂肪織炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
口腔内出血	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
悪心	26 (7.9)	28/ 3.4	9 (2.8)	10/ 1.2	12 (6.0)	12/ 2.5	2 (1.0)	2/ 0.4	14 (10.9)	16/ 4.6	7 (5.4)	8/ 2.2
非感染性歯肉炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
閉塞性膵炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
食道食物嵌入	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
食道閉塞症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
膵嚢胞	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
膵不全	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
膵腫瘤	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
急性膵炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
直腸出血	6 (1.8)	7/ 0.9	5 (1.5)	5/ 0.6	4 (2.0)	5/ 1.1	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
直腸ポリープ	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
直腸潰瘍	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
小腸閉塞	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
小腸穿孔	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
口内炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
舌障害	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
歯の脱落	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
歯痛	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
潰瘍性胃炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
上部消化管出血	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
食道静脈瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
嘔吐	11 (3.4)	12/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	7 (3.5)	8/ 1.7	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (3.1)	4/ 1.2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	148 (45.1)	287/ 34.9	117 (35.9)	217/ 26.0	73 (36.7)	126/ 26.5	51 (26.0)	80/ 16.9	75 (58.1)	161/ 46.3	66 (50.8)	137/ 37.9
医薬品副作用	5 (1.5)	6/ 0.7	2 (0.6)	2/ 0.2	5 (2.5)	6/ 1.3	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
副作用	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
無力症	13 (4.0)	15/ 1.8	16 (4.9)	17/ 2.0	7 (3.5)	8/ 1.7	3 (1.5)	3/ 0.6	6 (4.7)	7/ 2.0	13 (10.0)	14/ 3.9
心臓死	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胸部不快感	6 (1.8)	8/ 1.0	7 (2.1)	7/ 0.8	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (2.3)	5/ 1.4	5 (3.8)	5/ 1.4
胸痛	28 (8.5)	37/ 4.5	19 (5.8)	25/ 3.0	10 (5.0)	15/ 3.2	12 (6.1)	17/ 3.6	18 (14.0)	22/ 6.3	7 (5.4)	8/ 2.2
悪寒	6 (1.8)	8/ 1.0	4 (1.2)	5/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	5 (3.9)	7/ 2.0	4 (3.1)	5/ 1.4
医療機器関連合併症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
嚢胞	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
死亡	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
疾患進行	6 (1.8)	6/ 0.7	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
溺死	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
薬物不耐性	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
運動耐性低下	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	3 (2.3)	3/ 0.8
顔面痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
疲労	45 (13.7)	58/ 7.1	28 (8.6)	33/ 4.0	17 (8.5)	20/ 4.2	10 (5.1)	10/ 2.1	28 (21.7)	38/ 10.9	18 (13.8)	23/ 6.4
異常感	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
冷感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
熱感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
歩行障害	10 (3.0)	10/ 1.2	10 (3.1)	10/ 1.2	2 (1.0)	2/ 0.4	6 (3.1)	6/ 1.3	8 (6.2)	8/ 2.3	4 (3.1)	4/ 1.1
全身健康状態悪化	5 (1.5)	6/ 0.7	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	5/ 1.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
全身性浮腫	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
肉芽腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
宿酔	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
ヘルニア	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ヘルニア痛	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
高体温症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
治癒不良	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
埋込み部位漏出	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
埋込み部位血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
埋込み部位疼痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
炎症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (0.9)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	5/ 1.4	0	0
注射部位内出血	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
注射部位反応	8 (2.4)	10/ 1.2	7 (2.1)	8/ 1.0	0	0	0	0	8 (6.2)	10/ 2.9	7 (5.4)	8/ 2.2
倦怠感	4 (1.2)	4/ 0.5	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
腫瘤	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
医療機器不快感	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
医療機器使用部位内出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
医療機器使用部位紅斑	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
医療機器使用部位疼痛	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
医療機器使用部位腫脹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
粘膜の炎症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
多臓器機能不全症候群	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
小結節	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
非心臓性胸痛	6 (1.8)	7/ 0.9	5 (1.5)	6/ 0.7	5 (2.5)	6/ 1.3	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	3/ 0.8
浮腫	7 (2.1)	7/ 0.9	3 (0.9)	4/ 0.5	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	5 (3.9)	5/ 1.4	2 (1.5)	3/ 0.8
末梢性浮腫	25 (7.6)	28/ 3.4	33 (10.1)	41/ 4.9	15 (7.5)	15/ 3.2	9 (4.6)	15/ 3.2	10 (7.8)	13/ 3.7	24 (18.5)	26/ 7.2

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
臓器不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
疼痛	6 (1.8)	7/ 0.9	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	4/ 0.8	0	0	2 (1.6)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6
末梢腫脹	5 (1.5)	5/ 0.6	8 (2.5)	8/ 1.0	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	7 (5.4)	7/ 1.9
体調不良	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	3/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
ポリープ	5 (1.5)	6/ 0.7	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
発熱	7 (2.1)	10/ 1.2	6 (1.8)	7/ 0.8	3 (1.5)	6/ 1.3	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (3.1)	4/ 1.2	4 (3.1)	5/ 1.4
異物感	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.8
顔面腫脹	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
温度変化不耐症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
体温調節障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
口渇	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
ワクチン接種部位疼痛	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	4/ 0.5	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	3/ 0.8
ワクチン接種部位発疹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	31 (9.5)	38/ 4.6	31 (9.5)	38/ 4.6	20 (10.1)	25/ 5.3	16 (8.2)	21/ 4.4	11 (8.5)	13/ 3.7	15 (11.5)	17/ 4.7
急性胆管炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
急性胆嚢炎	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
慢性胆嚢炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
胆石症	11 (3.4)	13/ 1.6	6 (1.8)	9/ 1.1	8 (4.0)	10/ 2.1	2 (1.0)	5/ 1.1	3 (2.3)	3/ 0.9	4 (3.1)	4/ 1.1
胆汁うっ滞	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
うっ血性肝障害	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
胆嚢破裂	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肝硬変	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
肝嚢胞	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肝不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
肝線維症	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.8
肝機能異常	5 (1.5)	5/ 0.6	3 (0.9)	4/ 0.5	4 (2.0)	4/ 0.8	2 (1.0)	3/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
肝病変	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
脂肪肝	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肝静脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肝腫大	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
高ビリルビン血症	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
虚血性肝炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
黄疸	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
肝陰影	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
免疫系障害	7 (2.1)	8/ 1.0	1 (0.3)	1/ 0.1	5 (2.5)	6/ 1.3	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
アミロイドーシス	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
造影剤反応	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
感染症および寄生虫症	225 (68.6)	526/ 64.0	202 (62.0)	421/ 50.5	137 (68.8)	323/ 68.0	121 (61.7)	242/ 51.2	88 (68.2)	203/ 58.4	81 (62.3)	179/ 49.5
四肢膿瘍	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
口腔膿瘍	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
アデノウイルス感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
穿孔性虫垂炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
細菌性関節炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
回虫症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
無症候性 COVID－19	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
無症候性細菌尿	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
異型肺炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
菌血症	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
細菌感染	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
カンジダ性亀頭炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
体部白癬	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
気管支炎	15 (4.6)	16/ 1.9	9 (2.8)	11/ 1.3	8 (4.0)	9/ 1.9	5 (2.6)	6/ 1.3	7 (5.4)	7/ 2.0	4 (3.1)	5/ 1.4
細菌性気管支炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
感染性滑液包炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
COVID－19	99 (30.2)	109/ 13.3	87 (26.7)	93/ 11.2	61 (30.7)	65/ 13.7	44 (22.4)	47/ 9.9	38 (29.5)	44/ 12.7	43 (33.1)	46/ 12.7
COVID－19 肺炎	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
心臓弁疣贅	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
蜂巣炎	23 (7.0)	25/ 3.0	19 (5.8)	22/ 2.6	14 (7.0)	14/ 2.9	6 (3.1)	6/ 1.3	9 (7.0)	11/ 3.2	13 (10.0)	16/ 4.4
脳マラリア	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	3/ 0.6	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
結膜炎	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
膀胱炎	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	3/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
大腸菌性膀胱炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
毛嚢虫症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
医療機器関連感染	2 (0.6)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
憩室炎	6 (1.8)	8/ 1.0	2 (0.6)	3/ 0.4	4 (2.0)	6/ 1.3	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	3/ 0.8
耳感染	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
感染性湿疹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
気腫性胆嚢炎	1 (0.3)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	0	0
蓄膿	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
心内膜炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
腸球菌性菌血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
精巣上体炎	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
エプスタイン・バーウイルス血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
丹毒	5 (1.5)	5/ 0.6	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
大腸菌性菌血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
眼感染	0	0	6 (1.8)	8/ 1.0	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	0	0	3 (2.3)	4/ 1.1
毛包炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
真菌感染	2 (0.6)	4/ 0.5	0	0	2 (1.0)	4/ 0.8	0	0	0	0	0	0
胆嚢膿瘍	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
胃腸炎	3 (0.9)	4/ 0.5	6 (1.8)	8/ 1.0	3 (1.5)	4/ 0.8	4 (2.0)	6/ 1.3	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
ノロウイルス性胃腸炎	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
ウイルス性胃腸炎	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	3/ 0.9	0	0
消化管内細菌過剰増殖	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
泌尿生殖器感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
鼻径部感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
帯状疱疹	5 (1.5)	5/ 0.6	6 (1.8)	7/ 0.8	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (2.3)	3/ 0.9	2 (1.5)	3/ 0.8
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹再燃	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
麦粒腫	1 (0.3)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
埋込み部位感染	0	0	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	3/ 0.8
咬傷感染	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
感染性胸水	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
感染性角膜潰瘍	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	4 (1.2)	6/ 0.7	7 (2.1)	8/ 1.0	3 (1.5)	4/ 0.8	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.8)	2/ 0.6	3 (2.3)	4/ 1.1

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
限局性感染	6 (1.8)	6/ 0.7	1 (0.3)	1/ 0.1	5 (2.5)	5/ 1.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
下気道感染	16 (4.9)	20/ 2.4	10 (3.1)	17/ 2.0	16 (8.0)	20/ 4.2	10 (5.1)	17/ 3.6	0	0	0	0
細菌性下気道感染	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
ライム病	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
乳腺炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
医療機器使用部位感染	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
髄膜炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
粘膜感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	15 (4.6)	18/ 2.2	11 (3.4)	12/ 1.4	7 (3.5)	8/ 1.7	3 (1.5)	3/ 0.6	8 (6.2)	10/ 2.9	8 (6.2)	9/ 2.5
食道カンジダ症	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
膵炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	3/ 0.6	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
精巣炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
外耳炎	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
中耳炎	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
耳下腺炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
陰茎感染	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
歯周炎	3 (0.9)	4/ 0.5	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
咽頭炎	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
胸膜感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肺炎	26 (7.9)	28/ 3.4	24 (7.4)	30/ 3.6	14 (7.0)	16/ 3.4	12 (6.1)	16/ 3.4	12 (9.3)	12/ 3.5	12 (9.2)	14/ 3.9
処置後感染	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染後疲労症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
術後創感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
前立腺感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腎盂腎炎	4 (1.2)	5/ 0.6	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
膿腎症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
膿尿	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
RS ウイルス気管支炎	0	0	1 (0.3)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3/ 0.8
気道感染	13 (4.0)	22/ 2.7	14 (4.3)	17/ 2.0	13 (6.5)	22/ 4.6	12 (6.1)	13/ 2.8	0	0	2 (1.5)	4/ 1.1
鼻炎	0	0	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
根管感染	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
ロタウイルス感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
卵管炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
敗血症	4 (1.2)	4/ 0.5	6 (1.8)	6/ 0.7	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
敗血症性静脈炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
副鼻腔炎	10 (3.0)	11/ 1.3	4 (1.2)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	8 (6.2)	9/ 2.6	4 (3.1)	5/ 1.4
細菌性副鼻腔炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	3 (0.9)	4/ 0.5	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
軟部組織感染	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
脊髄感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
ブドウ球菌感染	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
ストーマ部感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
COVID－19 の疑い	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
全身性カンジダ	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
歯膿瘍	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
歯感染	9 (2.7)	10/ 1.2	0	0	6 (3.0)	7/ 1.5	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	0	0
気管気管支炎	0	0	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	0	0	0	0
結核	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
上気道感染	24 (7.3)	27/ 3.3	16 (4.9)	17/ 2.0	16 (8.0)	16/ 3.4	9 (4.6)	9/ 1.9	8 (6.2)	11/ 3.2	7 (5.4)	8/ 2.2
尿路感染	38 (11.6)	49/ 6.0	33 (10.1)	46/ 5.5	23 (11.6)	29/ 6.1	22 (11.2)	31/ 6.6	15 (11.6)	20/ 5.8	11 (8.5)	15/ 4.2
泌尿生殖器真菌感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	6 (1.8)	8/ 1.0	0	0	4 (2.0)	6/ 1.3	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
水痘	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
創傷感染	6 (1.8)	6/ 0.7	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	3/ 0.9	0	0
傷害、中毒および処置合併症	140 (42.7)	323/ 39.3	114 (35.0)	234/ 28.1	70 (35.2)	144/ 30.3	60 (30.6)	91/ 19.3	70 (54.3)	179/ 51.5	54 (41.5)	143/ 39.6
寛骨臼骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
アルコール中毒	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
術後貧血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
動物咬傷	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
足関節部骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
節足動物咬傷	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
節足動物刺傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
背部損傷	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
骨挫傷	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
脳挫傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
食道熱傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
一酸化炭素中毒	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胸部損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
凍瘡	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
移植心の合併症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
圧迫骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
脳振盪	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
挫傷	14 (4.3)	14/ 1.7	15 (4.6)	17/ 2.0	5 (2.5)	5/ 1.1	7 (3.6)	7/ 1.5	9 (7.0)	9/ 2.6	8 (6.2)	10/ 2.8
角膜擦過傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
頭蓋脳損傷	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
頭蓋顔面骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ドレーン留置部位合併症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
外耳道擦過傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
耳部損傷	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
上顎炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
眼挫傷	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
転倒	69 (21.0)	111/ 13.5	42 (12.9)	64/ 7.7	29 (14.6)	43/ 9.1	22 (11.2)	27/ 5.7	40 (31.0)	68/ 19.6	20 (15.4)	37/ 10.2
大腿骨頚部骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
平背症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
足骨折	5 (1.5)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
眼内異物	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
尾骨骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
凍傷	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
消化管ストーマ合併症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
手骨折	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
頭部損傷	7 (2.1)	7/ 0.9	5 (1.5)	5/ 0.6	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
腫部脂肪体症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
股関節部骨折	0	0	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	3 (2.3)	3/ 0.8
上腕骨骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
前房出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
切開部位合併症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
切開部位痛	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
瘢痕ヘルニア	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
注射に伴う反応	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
損傷	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
企図的過量投与	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
関節脱臼	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
関節損傷	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
喉頭損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
靭帯損傷	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
靭帯断裂	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
靭帯捻挫	3 (0.9)	4/ 0.5	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
四肢損傷	16 (4.9)	19/ 2.3	8 (2.5)	8/ 1.0	7 (3.5)	8/ 1.7	3 (1.5)	3/ 0.6	9 (7.0)	11/ 3.2	5 (3.8)	5/ 1.4
口唇損傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腰椎骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
半月板損傷	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.8
多発性外傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
筋損傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
筋断裂	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
肉離れ	5 (1.5)	7/ 0.9	7 (2.1)	7/ 0.8	4 (2.0)	5/ 1.1	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.8)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
爪損傷	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.8
頚部損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
神経損傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
過量投与	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
骨盤骨折	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腹膜透析合併症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
処置後胆汁漏出	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
処置後出血	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
術後創合併症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
処置による出血	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
処置による疼痛	6 (1.8)	7/ 0.9	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	4 (3.1)	5/ 1.4	4 (3.1)	4/ 1.1
処置による気胸	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
放射線性直腸炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
橈骨骨折	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
フューム吸引性呼吸障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	4 (1.2)	4/ 0.5	5 (1.5)	7/ 0.8	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	4/ 0.8	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
交通事故	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
肩甲骨骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
漿液腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
皮膚擦過傷	10 (3.0)	13/ 1.6	5 (1.5)	8/ 1.0	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	8 (6.2)	11/ 3.2	4 (3.1)	7/ 1.9
皮膚裂傷	18 (5.5)	22/ 2.7	14 (4.3)	15/ 1.8	7 (3.5)	7/ 1.5	5 (2.6)	6/ 1.3	11 (8.5)	15/ 4.3	9 (6.9)	9/ 2.5
皮膚創傷	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	5/ 0.6	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	5/ 1.4
軟部組織損傷	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
脊椎圧迫骨折	2 (0.6)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	4/ 0.8	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
脊髄損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胸骨骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
皮下血腫	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
硬膜下血腫	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
滑膜断裂	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
腱損傷	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
腱断裂	4 (1.2)	4/ 0.5	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	4 (3.1)	4/ 1.1
熱傷	2 (0.6)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
胸椎骨折	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
歯牙損傷	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
各種物質毒性	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
外傷性血腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
外傷性肺損傷	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
尺骨神経損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
上肢骨折	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
外傷性尿道狭窄	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
術後尿閉	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
創傷	6 (1.8)	7/ 0.9	4 (1.2)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	4 (3.1)	5/ 1.4	3 (2.3)	4/ 1.1
創合併症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
創離開	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
創傷出血	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
臨床検査	99 (30.2)	181/ 22.0	79 (24.2)	150/ 18.0	61 (30.7)	121/ 25.5	42 (21.4)	86/ 18.2	38 (29.5)	60/ 17.3	37 (28.5)	64/ 17.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	4/ 0.5	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
尿中アルブミン陽性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血管造影異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
抗核抗体増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)	5/ 0.6	4 (1.2)	9/ 1.1	4 (2.0)	4/ 0.8	2 (1.0)	7/ 1.5	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.8)	7/ 0.9	6 (1.8)	6/ 0.7	4 (2.0)	5/ 1.1	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
血中ビリルビン異常	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	5 (1.5)	5/ 0.6	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
血中クロール減少	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
血中葉酸異常	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
血中鉄減少	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血中乳酸増加	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
血中マグネシウム減少	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
血中リン減少	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
血中カリウム減少	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
血中カリウム増加	2 (0.6)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.6)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6
血圧上昇	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
起立血圧低下	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
血中テストステロン減少	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
血中尿素増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (2.0)	4/ 0.8	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血中亜鉛減少	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
体温上昇	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
気管支吸引法	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
C－反応性蛋白増加	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
CSF 乳酸塩増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
心雑音	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
心血管評価	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
頚動脈雑音	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
心カテーテル検査	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
凝固検査異常	2 (0.6)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
腎クレアチニン・ クリアランス減少	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	4/ 0.5	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
尿中結晶陽性	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
心電図 PR 延長	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
心電図 QT 延長	5 (1.5)	5/ 0.6	9 (2.8)	9/ 1.1	4 (2.0)	4/ 0.8	7 (3.6)	7/ 1.5	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
心電図 T 波逆転	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
心電図異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
γ グルタミル トランスフェラーゼ増加	11 (3.4)	12/ 1.5	10 (3.1)	12/ 1.4	9 (4.5)	10/ 2.1	8 (4.1)	10/ 2.1	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
糸球体濾過率減少	5 (1.5)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	5 (2.5)	5/ 1.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
尿中ブドウ糖	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
ヘモグロビン減少	4 (1.2)	6/ 0.7	0	0	3 (1.5)	5/ 1.1	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
心拍数減少	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
心拍数増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肝酵素異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肝酵素上昇	7 (2.1)	7/ 0.9	3 (0.9)	3/ 0.4	5 (2.5)	5/ 1.1	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
国際標準比増加	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
眼圧上昇	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
左室拡張終期圧上昇	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肝機能検査異常	8 (2.4)	8/ 1.0	6 (1.8)	6/ 0.7	8 (4.0)	8/ 1.7	5 (2.6)	5/ 1.1	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肝機能検査値上昇	3 (0.9)	3/ 0.4	7 (2.1)	7/ 0.8	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	6 (4.6)	6/ 1.7
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	14 (4.3)	15/ 1.8	7 (2.1)	7/ 0.8	10 (5.0)	11/ 2.3	7 (3.6)	7/ 1.5	4 (3.1)	4/ 1.2	0	0
便潜血陽性	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
酸素飽和度異常	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
血小板数減少	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
前立腺特異性抗原増加	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
SARS－CoV－2 検査陽性	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
血清フェリチン減少	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
滑液中結晶陽性	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
四肢の温度差	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.5)	5/ 0.6	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
トリヨードチロニン減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
トロポニン I 増加	6 (1.8)	6/ 0.7	0	0	6 (3.0)	6/ 1.3	0	0	0	0	0	0
トロポニン T 増加	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
トロポニン増加	4 (1.2)	5/ 0.6	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
尿沈渣	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
尿検査異常	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
ビタミン B6 増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
ビタミン D 減少	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
体重減少	10 (3.0)	10/ 1.2	5 (1.5)	5/ 0.6	7 (3.5)	7/ 1.5	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
体重増加	4 (1.2)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
代謝および栄養障害	142 (43.3)	294/ 35.7	124 (38.0)	219/ 26.3	82 (41.2)	148/ 31.2	66 (33.7)	107/ 22.6	60 (46.5)	146/ 42.0	58 (44.6)	112/ 31.0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
異常体重減少	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
悪液質	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
食欲減退	8 (2.4)	9/ 1.1	6 (1.8)	6/ 0.7	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (3.1)	5/ 1.4	3 (2.3)	3/ 0.8
脱水	8 (2.4)	8/ 1.0	6 (1.8)	7/ 0.8	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (3.1)	4/ 1.2	3 (2.3)	4/ 1.1
糖尿病	6 (1.8)	8/ 1.0	6 (1.8)	6/ 0.7	4 (2.0)	6/ 1.3	4 (2.0)	4/ 0.8	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
電解質失調	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
水分過負荷	6 (1.8)	6/ 0.7	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	4 (3.1)	4/ 1.2	0	0
体液貯留	8 (2.4)	9/ 1.1	4 (1.2)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	6 (4.7)	7/ 2.0	4 (3.1)	5/ 1.4
葉酸欠乏	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
耐糖能障害	5 (1.5)	5/ 0.6	5 (1.5)	5/ 0.6	4 (2.0)	4/ 0.8	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
グルテン過敏症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
痛風	51 (15.5)	77/ 9.4	48 (14.7)	81/ 9.7	31 (15.6)	46/ 9.7	28 (14.3)	45/ 9.5	20 (15.5)	31/ 8.9	20 (15.4)	36/ 10.0
ヘモクロマトーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
高コレステロール血症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
高血糖	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
高カリウム血症	10 (3.0)	13/ 1.6	11 (3.4)	11/ 1.3	8 (4.0)	10/ 2.1	7 (3.6)	7/ 1.5	2 (1.6)	3/ 0.9	4 (3.1)	4/ 1.1
高乳酸血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
高脂血症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
高ナトリウム血症	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
高リン酸塩血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
高尿酸血症	8 (2.4)	8/ 1.0	6 (1.8)	6/ 0.7	5 (2.5)	5/ 1.1	5 (2.6)	5/ 1.1	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
血液量増加症	21 (6.4)	38/ 4.6	17 (5.2)	18/ 2.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	19 (14.7)	36/ 10.4	16 (12.3)	17/ 4.7
低アルブミン血症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
低カルシウム血症	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
低血糖	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	26 (7.9)	35/ 4.3	17 (5.2)	19/ 2.3	15 (7.5)	19/ 4.0	10 (5.1)	10/ 2.1	11 (8.5)	16/ 4.6	7 (5.4)	9/ 2.5
低マグネシウム血症	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
低ナトリウム血症	15 (4.6)	19/ 2.3	7 (2.1)	11/ 1.3	7 (3.5)	8/ 1.7	3 (1.5)	3/ 0.6	8 (6.2)	11/ 3.2	4 (3.1)	8/ 2.2
低リン酸血症	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
血液量減少症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
鉄欠乏	9 (2.7)	9/ 1.1	8 (2.5)	8/ 1.0	7 (3.5)	7/ 1.5	4 (2.0)	4/ 0.8	2 (1.6)	2/ 0.6	4 (3.1)	4/ 1.1
乳酸アシドーシス	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
ラクトース不耐性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
栄養障害	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
代謝性アシドーシス	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
代謝性アルカローシス	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
ニコチン酸欠乏	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
2 型糖尿病	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
ビタミン B12 欠乏	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	4/ 0.8	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
ビタミン D 欠乏	3 (0.9)	3/ 0.4	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
体重変動	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
筋骨格系および結合組織障害	159 (48.5)	363/ 44.1	162 (49.7)	359/ 43.0	87 (43.7)	155/ 32.6	84 (42.9)	141/ 29.8	72 (55.8)	208/ 59.8	78 (60.0)	218/ 60.3
抗合成酵素症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
関節痛	39 (11.9)	46/ 5.6	33 (10.1)	49/ 5.9	11 (5.5)	13/ 2.7	12 (6.1)	12/ 2.5	28 (21.7)	33/ 9.5	21 (16.2)	37/ 10.2
関節炎	4 (1.2)	4/ 0.5	8 (2.5)	11/ 1.3	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (3.1)	4/ 1.2	6 (4.6)	9/ 2.5
関節障害	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
背部痛	32 (9.8)	38/ 4.6	39 (12.0)	45/ 5.4	17 (8.5)	17/ 3.6	25 (12.8)	25/ 5.3	15 (11.6)	21/ 6.0	14 (10.8)	20/ 5.5
滑液包炎	6 (1.8)	6/ 0.7	10 (3.1)	11/ 1.3	4 (2.0)	4/ 0.8	7 (3.6)	7/ 1.5	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	4/ 1.1
頚部脊柱管狭窄症	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
胸壁血腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
軟骨石灰化症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
軟骨軟化症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
コンパートメント症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肋軟骨炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
腹直筋離開	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
びまん性特発性骨増殖症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
デュプイトラン拘縮	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
外骨腫	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
側腹部痛	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	3/ 0.9	0	0
足変形	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
痛風性関節炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
痛風結節	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
帙径部痛	5 (1.5)	6/ 0.7	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	5 (3.9)	6/ 1.7	1 (0.8)	1/ 0.3
出血性関節症	0	0	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
筋肉内血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
膝蓋下脂肪体炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
椎間板突出	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
関節滲出液	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
関節不安定	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
関節可動域低下	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
関節硬直	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
関節腫脹	5 (1.5)	6/ 0.7	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
脊柱後弯症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
四肢不快感	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
四肢腫瘤	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
腰部脊柱管狭窄症	3 (0.9)	3/ 0.4	7 (2.1)	10/ 1.2	0	0	3 (1.5)	6/ 1.3	3 (2.3)	3/ 0.9	4 (3.1)	4/ 1.1
中足骨痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
運動性低下	5 (1.5)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
前十字靱帯ムコイド変性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
筋萎縮	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
筋肉疲労	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
筋痙縮	24 (7.3)	28/ 3.4	20 (6.1)	23/ 2.8	14 (7.0)	17/ 3.6	7 (3.6)	7/ 1.5	10 (7.8)	11/ 3.2	13 (10.0)	16/ 4.4
筋腫脹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
筋緊張	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
筋攣縮	0	0	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	3/ 0.8
筋力低下	8 (2.4)	9/ 1.1	5 (1.5)	5/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	5 (3.9)	6/ 1.7	3 (2.3)	3/ 0.8
筋骨格系胸痛	7 (2.1)	7/ 0.9	7 (2.1)	7/ 0.8	6 (3.0)	6/ 1.3	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
筋骨格不快感	2 (0.6)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.6)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6
筋骨格痛	19 (5.8)	24/ 2.9	14 (4.3)	15/ 1.8	11 (5.5)	12/ 2.5	5 (2.6)	5/ 1.1	8 (6.2)	12/ 3.5	9 (6.9)	10/ 2.8
筋骨格硬直	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
筋肉痛	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.8)	6/ 0.7	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (2.3)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6
頚部痛	7 (2.1)	7/ 0.9	6 (1.8)	6/ 0.7	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (3.1)	4/ 1.2	3 (2.3)	3/ 0.8
骨炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
変形性関節症	20 (6.1)	26/ 3.2	29 (8.9)	32/ 3.8	9 (4.5)	11/ 2.3	12 (6.1)	14/ 3.0	11 (8.5)	15/ 4.3	17 (13.1)	18/ 5.0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
骨壊死	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
骨減少症	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.8
骨粗鬆症	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
四肢痛	32 (9.8)	48/ 5.8	28 (8.6)	41/ 4.9	15 (7.5)	23/ 4.8	10 (5.1)	13/ 2.8	17 (13.2)	25/ 7.2	18 (13.8)	28/ 7.7
関節周囲炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
足底筋膜炎	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
多発性関節炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3/ 0.9	0	0
横紋筋融解症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
リウマチ性障害	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
関節リウマチ	2 (0.6)	4/ 0.5	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	4/ 1.2	0	0
肋骨の変形	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	8 (2.4)	8/ 1.0	7 (2.1)	9/ 1.1	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	8 (6.2)	8/ 2.3	5 (3.8)	7/ 1.9
仙腸骨炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
サルコペニア	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
舟状月状骨解離	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
軟部組織腫脹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.3)	1/ 0.1	5 (1.5)	5/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
脊椎痛	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
脊柱管狭窄症	7 (2.1)	9/ 1.1	2 (0.6)	3/ 0.4	5 (2.5)	5/ 1.1	1 (0.5)	2/ 0.4	2 (1.6)	4/ 1.2	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
脊椎すべり症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
滑液嚢腫	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	2/ 0.6
滑膜炎	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	0	0
腱障害	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腱炎	7 (2.1)	7/ 0.9	7 (2.1)	7/ 0.8	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	5 (3.9)	5/ 1.4	5 (3.8)	5/ 1.4
腱鞘炎	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
狭窄性腱鞘炎	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
弾発指	2 (0.6)	2/ 0.2	6 (1.8)	7/ 0.8	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	3/ 0.6	0	0	4 (3.1)	4/ 1.1
椎間孔狭窄	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	54 (16.5)	99/ 12.0	39 (12.0)	82/ 9.8	26 (13.1)	40/ 8.4	17 (8.7)	29/ 6.1	28 (21.7)	59/ 17.0	22 (16.9)	53/ 14.7
腹部新生物	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
胃腺癌	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
結腸腺癌	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
副腎腺腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
アミロイドーマ	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
血管肉腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う血管肉腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肛門性器疣贅	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
基底細胞癌	13 (4.0)	18/ 2.2	10 (3.1)	19/ 2.3	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (1.5)	9/ 1.9	9 (7.0)	14/ 4.0	7 (5.4)	10/ 2.8
良性新生物	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
膀胱癌	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
ボーエン病	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
大腸腺腫	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
結腸癌	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
結腸新生物	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
原発性後天性結膜メラノーシス	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
線維性組織球腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
胃腺腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
消化器癌	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
胃腸管腺腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血管腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肝細胞癌	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
ケラトアカントーマ	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
悪性黒子	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肺の悪性新生物	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
リンパ腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
悪性黒色腫	5 (1.5)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
表皮内悪性黒色腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
悪性黒色腫第 3 期	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
メラノサイト性母斑	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
再発黒色腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
骨転移	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肺転移	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
リンパ節転移	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
脊椎転移	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	2 (0.6)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	3/ 0.9	0	0
皮膚の新生物	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
神経内分泌腫瘍	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
乳頭腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
前立腺癌	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
腎細胞癌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
腎新生物	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
横紋筋肉腫	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
脂漏性角化症	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (1.2)	5/ 0.6	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	3/ 0.8
皮膚癌	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
良性脊髄髄膜腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
紡錘細胞肉腫	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	8 (2.4)	9/ 1.1	8 (2.5)	12/ 1.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	3/ 0.6	6 (4.7)	7/ 2.0	6 (4.6)	9/ 2.5
頭頚部扁平上皮癌	3 (0.9)	6/ 0.7	1 (0.3)	3/ 0.4	0	0	0	0	3 (2.3)	6/ 1.7	1 (0.8)	3/ 0.8
皮膚有棘細胞癌	6 (1.8)	10/ 1.2	8 (2.5)	12/ 1.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (3.1)	8/ 2.3	6 (4.6)	10/ 2.8
移行上皮癌	1 (0.3)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
再発移行上皮癌	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
膀胱腺腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
神経系障害	177 (54.0)	357/ 43.4	130 (39.9)	236/ 28.3	104 (52.3)	204/ 43.0	64 (32.7)	93/ 19.7	73 (56.6)	153/ 44.0	66 (50.8)	143/ 39.6
味覚消失	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
意識変容状態	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
健忘	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
失語症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
失行症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
運動失調	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
平衡障害	13 (4.0)	13/ 1.6	4 (1.2)	4/ 0.5	4 (2.0)	4/ 0.8	0	0	9 (7.0)	9/ 2.6	4 (3.1)	4/ 1.1

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
脳損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
灼熱感	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
頚動脈狭窄	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
手根管症候群	19 (5.8)	20/ 2.4	10 (3.1)	11/ 1.3	10 (5.0)	10/ 2.1	4 (2.0)	5/ 1.1	9 (7.0)	10/ 2.9	6 (4.6)	6/ 1.7
馬尾症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
脳動脈硬化症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
大脳動脈塞栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
大脳萎縮	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
脳出血	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
脳梗塞	4 (1.2)	4/ 0.5	5 (1.5)	6/ 0.7	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (1.5)	4/ 0.8	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
脳虚血	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
虚血性脳小血管疾患	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
脳脊髄液漏	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
脳血管発作	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
脳血管障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
頚髄神経根障害	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
間代	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
不器用	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
認知障害	8 (2.4)	8/ 1.0	3 (0.9)	3/ 0.4	5 (2.5)	5/ 1.1	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
肘部管症候群	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
認知症	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
アルツハイマー型認知症	3 (0.9)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
脱髄性多発ニューロパチー	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
浮動性めまい	43 (13.1)	52/ 6.3	32 (9.8)	36/ 4.3	29 (14.6)	34/ 7.2	12 (6.1)	13/ 2.8	14 (10.9)	18/ 5.2	20 (15.4)	23/ 6.4
体位性めまい	8 (2.4)	9/ 1.1	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	4 (3.1)	5/ 1.4	1 (0.8)	1/ 0.3
構語障害	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
味覚不全	6 (1.8)	6/ 0.7	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
ジスキネジア	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
測定障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
起立障害	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
塞栓性脳卒中	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
脳症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
てんかん	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
出血性卒中	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
頭痛	20 (6.1)	22/ 2.7	9 (2.8)	12/ 1.4	10 (5.0)	11/ 2.3	3 (1.5)	3/ 0.6	10 (7.8)	11/ 3.2	6 (4.6)	9/ 2.5
不全片麻痺	0	0	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
肝性脳症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
知覚過敏	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
感覚鈍麻	12 (3.7)	13/ 1.6	6 (1.8)	8/ 1.0	6 (3.0)	7/ 1.5	3 (1.5)	3/ 0.6	6 (4.7)	6/ 1.7	3 (2.3)	5/ 1.4
低酸素性虚血性脳症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
ICU 関連筋力低下	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
肋間神経痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
虚血性脳卒中	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
嗜眠	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
意識消失	4 (1.2)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	4 (3.1)	4/ 1.1
腰仙部神経根障害	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
記憶障害	8 (2.4)	8/ 1.0	3 (0.9)	3/ 0.4	5 (2.5)	5/ 1.1	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	3 (2.3)	3/ 0.8
精神的機能障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
感覚異常性大腿神経痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
代謝性脳症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
片頭痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
単ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
モートン神経痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
運動ニューロン疾患	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
不随意性筋収縮	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
神経圧迫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
神経痛	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
末梢性ニューロパチー	12 (3.7)	15/ 1.8	11 (3.4)	11/ 1.3	4 (2.0)	6/ 1.3	2 (1.0)	2/ 0.4	8 (6.2)	9/ 2.6	9 (6.9)	9/ 2.5
錯感覚	18 (5.5)	22/ 2.7	8 (2.5)	8/ 1.0	10 (5.0)	13/ 2.7	5 (2.6)	5/ 1.1	8 (6.2)	9/ 2.6	3 (2.3)	3/ 0.8
パーキンソン病	2 (0.6)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
パーキンソニズム	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.2)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (2.0)	5/ 1.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
腓骨神経麻痺	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
多発ニューロパチー	5 (1.5)	5/ 0.6	3 (0.9)	4/ 0.5	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	3/ 0.9	2 (1.5)	3/ 0.8
慢性多発ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
睡眠の質低下	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
失神寸前の状態	11 (3.4)	13/ 1.6	6 (1.8)	7/ 0.8	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (1.5)	4/ 0.8	7 (5.4)	9/ 2.6	3 (2.3)	3/ 0.8
神経根障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
上肢静止不能症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	3/ 0.8
坐骨神経痛	7 (2.1)	8/ 1.0	6 (1.8)	6/ 0.7	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (3.1)	5/ 1.4	3 (2.3)	3/ 0.8
痙攣発作	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
感覚障害	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
感覚消失	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
傾眠	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
脊髄性跛行症	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
脊髄障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
失神	30 (9.1)	37/ 4.5	20 (6.1)	24/ 2.9	15 (7.5)	20/ 4.2	8 (4.1)	9/ 1.9	15 (11.6)	17/ 4.9	12 (9.2)	15/ 4.2
味覚障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
中毒性脳症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
一過性脳虚血発作	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
振戦	6 (1.8)	6/ 0.7	8 (2.5)	8/ 1.0	4 (2.0)	4/ 0.8	5 (2.6)	5/ 1.1	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
三叉神経障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
尿毒症性脳症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血管性認知症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
血管性脳症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
椎骨脳底動脈卒中	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
視覚性失認	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
視野欠損	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
製品の問題	4 (1.2)	6/ 0.7	2 (0.6)	3/ 0.4	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	2/ 0.6	1 (0.8)	2/ 0.6
医療機器位置異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
医療機器による注入の問題	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
医療機器の問題	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
医療機器機能不良	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
医療機器ペーシング問題	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
医療機器物理的性状の問題	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
精神障害	55 (16.8)	69/ 8.4	37 (11.3)	48/ 5.8	35 (17.6)	44/ 9.3	16 (8.2)	21/ 4.4	20 (15.5)	25/ 7.2	21 (16.2)	27/ 7.5
異常な夢	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
激越	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
アルコール症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
快感消失	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
不安	7 (2.1)	7/ 0.9	4 (1.2)	4/ 0.5	5 (2.5)	5/ 1.1	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
錯乱状態	6 (1.8)	6/ 0.7	4 (1.2)	4/ 0.5	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	3/ 0.9	3 (2.3)	3/ 0.8
譫妄	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	4/ 0.5	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.5)	4/ 0.8	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
抑うつ気分	5 (1.5)	5/ 0.6	4 (1.2)	4/ 0.5	4 (2.0)	4/ 0.8	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
うつ病	10 (3.0)	10/ 1.2	5 (1.5)	5/ 0.6	8 (4.0)	8/ 1.7	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
幻覚	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
幻視	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
混合性幻覚	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
不眠症	22 (6.7)	23/ 2.8	18 (5.5)	18/ 2.2	11 (5.5)	12/ 2.5	8 (4.1)	8/ 1.7	11 (8.5)	11/ 3.2	10 (7.7)	10/ 2.8

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
大うつ病	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
消極的思考	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
悪夢	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
持続性抑うつ障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
精神症状	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
物質誘発性精神病性障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
早朝覚醒型不眠症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	113 (34.5)	186/ 22.6	95 (29.1)	156/ 18.7	69 (34.7)	104/ 21.9	57 (29.1)	87/ 18.4	44 (34.1)	82/ 23.6	38 (29.2)	69/ 19.1
急性腎障害	27 (8.2)	36/ 4.4	32 (9.8)	37/ 4.4	13 (6.5)	14/ 2.9	16 (8.2)	21/ 4.4	14 (10.9)	22/ 6.3	16 (12.3)	16/ 4.4
アルブミン尿	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
膀胱憩室	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
膀胱壁肥厚	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
膀胱腫瘤	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
膀胱痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
膀胱狭窄	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
膀胱肉柱形成	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
膀胱結石	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
尿路結石	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
慢性腎臓病	18 (5.5)	22/ 2.7	17 (5.2)	18/ 2.2	12 (6.0)	14/ 2.9	8 (4.1)	8/ 1.7	6 (4.7)	8/ 2.3	9 (6.9)	10/ 2.8
出血性膀胱炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
糖尿病性腎症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
排尿困難	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
末期腎疾患	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
糖尿	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
血尿	27 (8.2)	34/ 4.1	22 (6.7)	27/ 3.2	16 (8.0)	18/ 3.8	14 (7.1)	16/ 3.4	11 (8.5)	16/ 4.6	8 (6.2)	11/ 3.0
水腎症	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
緊張性膀胱	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
失禁	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	3/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	3/ 0.6	0	0	0	0
腎石灰沈着症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
腎結石症	5 (1.5)	5/ 0.6	1 (0.3)	1/ 0.1	4 (2.0)	4/ 0.8	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
腎硬化症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
夜間頻尿	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
頻尿	3 (0.9)	4/ 0.5	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	4/ 1.2	2 (1.5)	2/ 0.6
多尿	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
蛋白尿	2 (0.6)	2/ 0.2	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	5 (2.6)	5/ 1.1	0	0	0	0
腎動脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
腎萎縮	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腎仙痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腎嚢胞	4 (1.2)	4/ 0.5	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
腎不全	5 (1.5)	5/ 0.6	5 (1.5)	5/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
腎機能障害	18 (5.5)	21/ 2.6	7 (2.1)	7/ 0.8	17 (8.5)	20/ 4.2	7 (3.6)	7/ 1.5	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腎尿細管機能障害	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
尿管結石症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
尿道出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
尿道穿孔	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
尿道狭窄	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
排尿躊躇	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
尿失禁	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
尿閉	20 (6.1)	22/ 2.7	13 (4.0)	15/ 1.8	7 (3.5)	7/ 1.5	5 (2.6)	6/ 1.3	13 (10.1)	15/ 4.3	8 (6.2)	9/ 2.5
尿路閉塞	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
生殖系および乳房障害	41 (12.5)	48/ 5.8	40 (12.3)	52/ 6.2	27 (13.6)	29/ 6.1	18 (9.2)	24/ 5.1	14 (10.9)	19/ 5.5	22 (16.9)	28/ 7.7
後天性包茎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
亀頭包皮炎	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
良性前立腺肥大症	13 (4.0)	13/ 1.6	13 (4.0)	15/ 1.8	8 (4.0)	8/ 1.7	9 (4.6)	11/ 2.3	5 (3.9)	5/ 1.4	4 (3.1)	4/ 1.1
乳房腫瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
乳房痛	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
射精不能	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
勃起不全	3 (0.9)	3/ 0.4	11 (3.4)	11/ 1.3	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	8 (6.2)	8/ 2.2
性器発疹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
女性化乳房	10 (3.0)	10/ 1.2	10 (3.1)	10/ 1.2	6 (3.0)	6/ 1.3	5 (2.6)	5/ 1.1	4 (3.1)	4/ 1.2	5 (3.8)	5/ 1.4
乳頭痛	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
骨盤血腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
陰茎びらん	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
陰茎発疹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
陰茎腫脹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
ペイロニー病	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
前立腺石灰化	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
前立腺閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
前立腺症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.8
前立腺腫大	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
陰嚢腫脹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
精巣痛	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
精巣腫脹	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
外陰腟不快感	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	140 (42.7)	252/ 30.6	116 (35.6)	209/ 25.1	76 (38.2)	135/ 28.4	63 (32.1)	101/ 21.4	64 (49.6)	117/ 33.7	53 (40.8)	108/ 29.9

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
急性肺水腫	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
急性呼吸不全	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
誤嚥	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
喘息	3 (0.9)	6/ 0.7	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	6/ 1.7	0	0
無気肺	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
気管支分泌物貯留	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
慢性気管支炎	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
気管支痙攣	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
カタル	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	9 (2.7)	13/ 1.6	4 (1.2)	4/ 0.5	7 (3.5)	11/ 2.3	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
咳嗽	27 (8.2)	28/ 3.4	24 (7.4)	27/ 3.2	19 (9.5)	20/ 4.2	12 (6.1)	12/ 2.5	8 (6.2)	8/ 2.3	12 (9.2)	15/ 4.2
横隔膜障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
発声障害	6 (1.8)	6/ 0.7	3 (0.9)	3/ 0.4	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
呼吸困難	51 (15.5)	66/ 8.0	43 (13.2)	49/ 5.9	29 (14.6)	39/ 8.2	26 (13.3)	27/ 5.7	22 (17.1)	27/ 7.8	17 (13.1)	22/ 6.1
労作性呼吸困難	6 (1.8)	6/ 0.7	9 (2.8)	9/ 1.1	4 (2.0)	4/ 0.8	3 (1.5)	3/ 0.6	2 (1.6)	2/ 0.6	6 (4.6)	6/ 1.7
発作性夜間呼吸困難	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肺気腫	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
鼻出血	21 (6.4)	25/ 3.0	15 (4.6)	17/ 2.0	14 (7.0)	16/ 3.4	10 (5.1)	12/ 2.5	7 (5.4)	9/ 2.6	5 (3.8)	5/ 1.4

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
喀血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
血胸	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
しゃっくり	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
低酸素症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
間質性肺疾患	0	0	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	0	0	0	0
肺硬化	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
肺障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肺過膨脹	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
鼻閉	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
鼻閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
鼻茸	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
閉塞性気道障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
口腔咽頭痛	3 (0.9)	4/ 0.5	5 (1.5)	5/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	3/ 0.9	5 (3.8)	5/ 1.4
起坐呼吸	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	4 (3.1)	4/ 1.2	2 (1.5)	2/ 0.6
咽頭血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胸水	13 (4.0)	17/ 2.1	14 (4.3)	23/ 2.8	8 (4.0)	9/ 1.9	7 (3.6)	14/ 3.0	5 (3.9)	8/ 2.3	7 (5.4)	9/ 2.5
胸膜炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
胸膜痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
肺臓炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
気胸	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	4/ 0.5	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
自然気胸	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
湿性咳嗽	6 (1.8)	6/ 0.7	3 (0.9)	3/ 0.4	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	2 (1.5)	2/ 0.6
肺うっ血	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肺塞栓症	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肺線維症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肺高血圧症	3 (0.9)	3/ 0.4	5 (1.5)	5/ 0.6	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	5 (3.8)	5/ 1.4
肺腫瘤	5 (1.5)	6/ 0.7	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	5 (3.9)	6/ 1.7	1 (0.8)	1/ 0.3
肺水腫	4 (1.2)	6/ 0.7	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (2.3)	5/ 1.4	1 (0.8)	1/ 0.3
逆流性喉頭炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
呼吸窮迫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
呼吸不全	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
鼻漏	5 (1.5)	5/ 0.6	3 (0.9)	3/ 0.4	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
副鼻腔うっ血	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	0	0	0	0	4 (3.1)	4/ 1.2	0	0
副鼻腔障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
副鼻腔痛	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
睡眠時無呼吸症候群	5 (1.5)	5/ 0.6	7 (2.1)	8/ 1.0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (3.1)	4/ 1.2	5 (3.8)	6/ 1.7
喀痰増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
咽喉刺激感	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
上気道の炎症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
上気道咳症候群	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
喘鳴	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
皮膚および皮下組織障害	84 (25.6)	138/ 16.8	80 (24.5)	120/ 14.4	48 (24.1)	63/ 13.3	41 (20.9)	54/ 11.4	36 (27.9)	75/ 21.6	39 (30.0)	66/ 18.3
光線角化症	5 (1.5)	7/ 0.9	6 (1.8)	9/ 1.1	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (2.0)	5/ 1.1	1 (0.8)	3/ 0.9	2 (1.5)	4/ 1.1
脱毛症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
血管浮腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
水疱	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
血性水疱	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
臭汗症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6
皮膚嚢腫	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
皮膚炎	2 (0.6)	2/ 0.2	7 (2.1)	7/ 0.8	1 (0.5)	1/ 0.2	4 (2.0)	4/ 0.8	1 (0.8)	1/ 0.3	3 (2.3)	3/ 0.8
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	2 (0.6)	4/ 0.5	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.5)	3/ 0.6	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
おむつ皮膚炎	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
糖尿病性水疱	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
びまん性脱毛症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
皮膚乾燥	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
斑状出血	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
湿疹	3 (0.9)	3/ 0.4	5 (1.5)	6/ 0.7	0	0	4 (2.0)	5/ 1.1	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	1/ 0.3
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
紅斑	5 (1.5)	5/ 0.6	5 (1.5)	5/ 0.6	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (3.1)	4/ 1.2	3 (2.3)	3/ 0.8
皮下出血	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
多汗症	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
過角化	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
特発性滴状色素減少症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
苔癬様角化症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
斑	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
メラニン細胞過形成	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
汗疹	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
爪肥厚	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
神経皮膚炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
神経障害性潰瘍	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
寝汗	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
丘疹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
類天疱瘡	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
前癌性皮膚病変	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
そう痒症	21 (6.4)	24/ 2.9	13 (4.0)	13/ 1.6	10 (5.0)	11/ 2.3	7 (3.6)	7/ 1.5	11 (8.5)	13/ 3.7	6 (4.6)	6/ 1.7
乾癬	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0
紫斑	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
発疹	16 (4.9)	17/ 2.1	15 (4.6)	19/ 2.3	7 (3.5)	7/ 1.5	4 (2.0)	4/ 0.8	9 (7.0)	10/ 2.9	11 (8.5)	15/ 4.2
紅斑性皮疹	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
酒さ	4 (1.2)	4/ 0.5	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
老人性乾皮症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
敏感肌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
皮膚萎縮	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
皮膚変色	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3
皮膚剥脱	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
皮膚刺激	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
皮膚病変	7 (2.1)	8/ 1.0	10 (3.1)	11/ 1.3	4 (2.0)	4/ 0.8	6 (3.1)	7/ 1.5	3 (2.3)	4/ 1.2	4 (3.1)	4/ 1.1

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
皮膚病変の炎症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
皮膚軟化	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
皮膚のつっぱり感	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	12 (3.7)	13/ 1.6	3 (0.9)	3/ 0.4	8 (4.0)	9/ 1.9	1 (0.5)	1/ 0.2	4 (3.1)	4/ 1.2	2 (1.5)	2/ 0.6
うっ滞性皮膚炎	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	3 (2.3)	3/ 0.8
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
臍紅斑	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
尿毒症性そう痒症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
蕁麻疹	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
尋常性白斑	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
社会環境	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	2 (1.5)	2/ 0.6
身体固定期間の延長	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
日常活動における個人の自立の喪失	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
歩行補助用具使用者	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
歩行障害者	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
外科および内科処置	10 (3.0)	10/ 1.2	15 (4.6)	17/ 2.0	6 (3.0)	6/ 1.3	7 (3.6)	9/ 1.9	4 (3.1)	4/ 1.2	8 (6.2)	8/ 2.2
心耳閉鎖	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心臓アブレーション	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
心臓ペースメーカー挿入	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
心臓除細動	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
白内障手術	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0
冠動脈形成	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
憩室切除	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
栄養補助食品大量摂取	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
ヘルニア修復	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
股関節形成	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
植込み型心臓モニター挿入	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
植込み型除細動器置換	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
眼内レンズ挿入	0	0	2 (0.6)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
リンパ節切除	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
ペースメーカー調律	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
副鼻腔手術	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
皮膚新生物切除	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
経カテーテル大動脈弁植込み	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
創傷治療	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血管障害	70 (21.3)	98/ 11.9	61 (18.7)	81/ 9.7	37 (18.6)	51/ 10.7	30 (15.3)	35/ 7.4	33 (25.6)	47/ 13.5	31 (23.8)	46/ 12.7
大動脈硬化症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
大動脈拡張	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
大動脈解離	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
大動脈延長	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
大動脈狭窄	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
動脈障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
動脈硬化症	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2/ 0.6	0	0
アテローム塞栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
出血性静脈瘤	2 (0.6)	3/ 0.4	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6
上腕動脈捕捉症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	3/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	3/ 0.8
乾性壊疽	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
潮紅	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血腫	7 (2.1)	8/ 1.0	10 (3.1)	13/ 1.6	3 (1.5)	3/ 0.6	6 (3.1)	7/ 1.5	4 (3.1)	5/ 1.4	4 (3.1)	6/ 1.7
出血	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
ほてり	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
高血圧	12 (3.7)	16/ 1.9	8 (2.5)	8/ 1.0	8 (4.0)	10/ 2.1	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (3.1)	6/ 1.7	4 (3.1)	4/ 1.1
低血圧	24 (7.3)	26/ 3.2	13 (4.0)	15/ 1.8	12 (6.0)	13/ 2.7	6 (3.1)	6/ 1.3	12 (9.3)	13/ 3.7	7 (5.4)	9/ 2.5
血液量減少性ショック	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
腸骨動脈再狭窄	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
下大静脈拡張	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
間欠性跛行	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
起立性低血圧	8 (2.4)	8/ 1.0	9 (2.8)	9/ 1.1	5 (2.5)	5/ 1.1	6 (3.1)	6/ 1.3	3 (2.3)	3/ 0.9	3 (2.3)	3/ 0.8
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
末梢動脈瘤	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
末梢動脈閉塞	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
末梢冷感	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
末梢性虚血	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
末梢静脈疾患	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
静脈炎	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	0	0
静脈硬化症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
レイノー現象	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
出血性ショック	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
鎖骨下静脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
血栓症	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
静脈瘤性潰瘍	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
静脈瘤	4 (1.2)	4/ 0.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (1.0)	2/ 0.4	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (1.6)	2/ 0.6	0	0
静脈瘤破裂	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
大静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
静脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]		n (%)/IR[a]		e/ER[b]	
静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

PY=Patient Years; ER=exposure adjusted event rate per 100 patient years, calculated as #events/PY*100.

Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.

表 2　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別治験薬との因果関係のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb	
At least 1 AE	46 (14.0)	77/ 9.4	41 (12.6)	57/ 6.8	23 (11.6)	46/ 9.7	18 (9.2)	27/ 5.7	23 (17.8)	31/ 8.9	23 (17.7)	30/ 8.3
血液およびリンパ系障害	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.9)	4/ 0.5	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.5)	4/ 0.8	0	0	0	0
貧血	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
血小板減少症	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
心臓障害	3 (0.9)	4/ 0.5	4 (1.2)	4/ 0.5	2 (1.0)	3/ 0.6	3 (1.5)	3/ 0.6	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
心房細動	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
徐脈	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
心不全	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
動悸	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
収縮機能障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
眼障害	3 (0.9)	4/ 0.5	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	2 (1.6)	3/ 0.9	1 (0.8)	2/ 0.6
ドライアイ	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
霧視	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
視力障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
硝子体浮遊物	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
胃腸障害	6 (1.8)	8/ 1.0	2 (0.6)	2/ 0.2	5 (2.5)	7/ 1.5	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	1/ 0.3
腹痛	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb	
下痢	1 (0.3)	3/ 0.4	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	3/ 0.6	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
心窩部不快感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
硬便	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (3.7)	13/ 1.6	11 (3.4)	11/ 1.3	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	10 (7.8)	11/ 3.2	11 (8.5)	11/ 3.0
疲労	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.6)	2/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
歩行障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
注射部位反応	8 (2.4)	9/ 1.1	7 (2.1)	7/ 0.8	0	0	0	0	8 (6.2)	9/ 2.6	7 (5.4)	7/ 1.9
倦怠感	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
末梢性浮腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
発熱	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
転倒	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
臨床検査	10 (3.0)	17/ 2.1	8 (2.5)	13/ 1.6	7 (3.5)	14/ 2.9	4 (2.0)	9/ 1.9	3 (2.3)	3/ 0.9	4 (3.1)	4/ 1.1

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb	
アラニン アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.6)	6/ 0.7	0	0	2 (1.0)	6/ 1.3	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血中乳酸増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
血小板数減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
トロポニン増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
体重増加	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb	
代謝および栄養障害	0	0	3 (0.9)	3/ 0.4	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
痛風	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
ビタミン D 欠乏	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
筋肉痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
神経系障害	9 (2.7)	9/ 1.1	1 (0.3)	2/ 0.2	6 (3.0)	6/ 1.3	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	1 (0.8)	2/ 0.6
灼熱感	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
浮動性めまい	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
頭痛	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	2/ 0.2	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	1 (0.8)	2/ 0.6
嗜眠	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
意識消失	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
味覚障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (1.2)	7/ 0.9	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (2.0)	7/ 1.5	2 (1.0)	2/ 0.4	0	0	0	0
アルブミン尿	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	3 (0.9)	5/ 0.6	0	0	3 (1.5)	5/ 1.1	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Overall Population				Vutrisiran Monotherapy Subgroup				Background Tafamidis Subgroup			
	Placebo (N=328, PY=822.4)		Vutrisiran (N=326, PY=833.9)		Placebo (N=199, PY=474.8)		Vutrisiran (N=196, PY=472.6)		Placebo (N=129, PY=347.6)		Vutrisiran (N=130, PY=361.3)	
	n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb		n (%)/IRa		e/ERb	
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
乳頭痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.9)	4/ 0.5	3 (0.9)	3/ 0.4	1 (0.5)	2/ 0.4	0	0	2 (1.6)	2/ 0.6	3 (2.3)	3/ 0.8
咳嗽	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2/ 0.6
呼吸困難	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
副鼻腔痛	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (1.5)	6/ 0.7	7 (2.1)	8/ 1.0	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.5)	4/ 0.8	4 (3.1)	5/ 1.4	4 (3.1)	4/ 1.1
皮膚乾燥	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
湿疹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
紅斑	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
多汗症	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3
そう痒症	3 (0.9)	3/ 0.4	2 (0.6)	2/ 0.2	0	0	0	0	3 (2.3)	3/ 0.9	2 (1.5)	2/ 0.6
乾癬	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	0	0	0	0
発疹	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.8)	1/ 0.3	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1/ 0.3

	Overall Population		Vutrisiran Monotherapy Subgroup		Background Tafamidis Subgroup	
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=328, PY=822.4)	Vutrisiran (N=326, PY=833.9)	Placebo (N=199, PY=474.8)	Vutrisiran (N=196, PY=472.6)	Placebo (N=129, PY=347.6)	Vutrisiran (N=130, PY=361.3)
	n (%)/IRa	e/ERb	n (%)/IRa	e/ERb	n (%)/IRa	e/ERb

PY=Patient Years; ER=exposure adjusted event rate per 100 patient years, calculated as #events/PY*100.

Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
At least 1 AE	141 (63.8)	479/ 710.5	323 (99.1)	3934/ 431.2	464 (84.8)	4413/ 450.4
血液およびリンパ系障害	6 (2.7)	7/ 10.4	43 (13.2)	56/ 6.1	49 (9.0)	63/ 6.4
貧血	3 (1.4)	3/ 4.4	23 (7.1)	26/ 2.9	26 (4.8)	29/ 3.0
失血性貧血	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
凝血異常	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
白血球増加症	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
リンパ球増加症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大赤血球症	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
小球性貧血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
正球性貧血	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
汎血球減少症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
赤血球増加症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
脾腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
脾被膜下血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血小板減少症	1 (0.5)	1/ 1.5	8 (2.5)	9/ 1.0	9 (1.6)	10/ 1.0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
At least 1 AE	57 (64.8)	153/ 724.2	193 (98.5)	1795/ 356.2	250 (88.0)	1948/ 371.0
血液およびリンパ系障害	4 (4.5)	4/ 18.9	29 (14.8)	42/ 8.3	33 (11.6)	46/ 8.8
貧血	3 (3.4)	3/ 14.2	19 (9.7)	22/ 4.4	22 (7.7)	25/ 4.8
失血性貧血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
凝血異常	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
白血球増加症	0	0	0	0	0	0
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	0
大赤血球症	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
小球性貧血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
正球性貧血	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
汎血球減少症	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
赤血球増加症	0	0	0	0	0	0
脾腫	0	0	0	0	0	0
脾被膜下血腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血小板減少症	1 (1.1)	1/ 4.7	6 (3.1)	7/ 1.4	7 (2.5)	8/ 1.5

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
At least 1 AE	84 (63.2)	326/ 704.3	130 (100.0)	2139/ 523.9	214 (81.4)	2465/ 542.3
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	3/ 6.5	14 (10.8)	14/ 3.4	16 (6.1)	17/ 3.7
貧血	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
失血性貧血	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
凝血異常	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
白血球増加症	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
リンパ球増加症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大赤血球症	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
小球性貧血	0	0	0	0	0	0
正球性貧血	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0
赤血球増加症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脾腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脾被膜下血腫	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心臓障害	50 (22.6)	70/ 103.8	233 (71.5)	573/ 62.8	283 (51.7)	643/ 65.6
急性冠動脈症候群	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
急性左室不全	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
急性心筋梗塞	0	0	4 (1.2)	5/ 0.5	4 (0.7)	5/ 0.5
狭心症	0	0	3 (0.9)	4/ 0.4	3 (0.5)	4/ 0.4
不安定狭心症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大動脈弁狭窄	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
不整脈	0	0	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.1)	6/ 0.6
上室性不整脈	0	0	1 (0.3)	3/ 0.3	1 (0.2)	3/ 0.3
冠動脈硬化症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心房細動	14 (6.3)	17/ 25.2	73 (22.4)	114/ 12.5	87 (15.9)	131/ 13.4
心房粗動	2 (0.9)	2/ 3.0	31 (9.5)	37/ 4.1	33 (6.0)	39/ 4.0
心房頻脈	1 (0.5)	1/ 1.5	8 (2.5)	9/ 1.0	9 (1.6)	10/ 1.0
心房血栓症	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
房室ブロック	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
完全房室ブロック	0	0	7 (2.1)	8/ 0.9	7 (1.3)	8/ 0.8
第一度房室ブロック	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
第二度房室ブロック	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
二束ブロック	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心臓障害	23 (26.1)	36/ 170.4	137 (69.9)	276/ 54.8	160 (56.3)	312/ 59.4
急性冠動脈症候群	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
急性左室不全	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8
狭心症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0
大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
不整脈	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
上室性不整脈	0	0	0	0	0	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
心房細動	6 (6.8)	7/ 33.1	32 (16.3)	37/ 7.3	38 (13.4)	44/ 8.4
心房粗動	0	0	13 (6.6)	16/ 3.2	13 (4.6)	16/ 3.0
心房頻脈	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心房血栓症	0	0	0	0	0	0
房室ブロック	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
完全房室ブロック	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
第一度房室ブロック	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	0
二束ブロック	0	0	0	0	0	0

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心臓障害	27 (20.3)	34/ 73.5	96 (73.8)	297/ 72.7	123 (46.8)	331/ 72.8
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
急性左室不全	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
狭心症	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
不安定狭心症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大動脈弁狭窄	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
不整脈	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
上室性不整脈	0	0	1 (0.8)	3/ 0.7	1 (0.4)	3/ 0.7
冠動脈硬化症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心房細動	8 (6.0)	10/ 21.6	41 (31.5)	77/ 18.9	49 (18.6)	87/ 19.1
心房粗動	2 (1.5)	2/ 4.3	18 (13.8)	21/ 5.1	20 (7.6)	23/ 5.1
心房頻脈	1 (0.8)	1/ 2.2	7 (5.4)	8/ 2.0	8 (3.0)	9/ 2.0
心房血栓症	0	0	5 (3.8)	5/ 1.2	5 (1.9)	5/ 1.1
房室ブロック	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
完全房室ブロック	0	0	3 (2.3)	4/ 1.0	3 (1.1)	4/ 0.9
第一度房室ブロック	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
第二度房室ブロック	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
二束ブロック	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
徐脈性不整脈	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
徐脈	2 (0.9)	2/ 3.0	19 (5.8)	19/ 2.1	21 (3.8)	21/ 2.1
脚ブロック	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
左脚ブロック	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
右脚ブロック	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
心アミロイドーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心停止	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
心不全	27 (12.2)	30/ 44.5	105 (32.2)	181/ 19.8	132 (24.1)	211/ 21.5
急性心不全	1 (0.5)	1/ 1.5	17 (5.2)	24/ 2.6	18 (3.3)	25/ 2.6
慢性心不全	1 (0.5)	2/ 3.0	6 (1.8)	8/ 0.9	7 (1.3)	10/ 1.0
うっ血性心不全	1 (0.5)	1/ 1.5	14 (4.3)	16/ 1.8	15 (2.7)	17/ 1.7
心穿孔	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心筋血流欠損	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心臓弁膜疾患	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
心原性ショック	1 (0.5)	1/ 1.5	5 (1.5)	6/ 0.7	6 (1.1)	7/ 0.7
心拡大	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心腎症候群	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
心血管障害	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
徐脈性不整脈	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	6 (3.1)	6/ 1.2	6 (2.1)	6/ 1.1
脚ブロック	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
右脚ブロック	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
心アミロイドーシス	0	0	0	0	0	0
心停止	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
心不全	18 (20.5)	21/ 99.4	74 (37.8)	128/ 25.4	92 (32.4)	149/ 28.4
急性心不全	0	0	6 (3.1)	7/ 1.4	6 (2.1)	7/ 1.3
慢性心不全	1 (1.1)	2/ 9.5	4 (2.0)	6/ 1.2	5 (1.8)	8/ 1.5
うっ血性心不全	0	0	6 (3.1)	6/ 1.2	6 (2.1)	6/ 1.1
心穿孔	0	0	0	0	0	0
心筋血流欠損	0	0	0	0	0	0
心臓弁膜疾患	0	0	0	0	0	0
心原性ショック	0	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	0
心腎症候群	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心血管障害	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
徐脈性不整脈	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
徐脈	2 (1.5)	2/ 4.3	13 (10.0)	13/ 3.2	15 (5.7)	15/ 3.3
脚ブロック	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
左脚ブロック	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
右脚ブロック	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心アミロイドーシス	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心停止	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
心不全	9 (6.8)	9/ 19.4	31 (23.8)	53/ 13.0	40 (15.2)	62/ 13.6
急性心不全	1 (0.8)	1/ 2.2	11 (8.5)	17/ 4.2	12 (4.6)	18/ 4.0
慢性心不全	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
うっ血性心不全	1 (0.8)	1/ 2.2	8 (6.2)	10/ 2.4	9 (3.4)	11/ 2.4
心穿孔	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心筋血流欠損	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心臓弁膜疾患	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
心原性ショック	1 (0.8)	1/ 2.2	5 (3.8)	6/ 1.5	6 (2.3)	7/ 1.5
心拡大	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心腎症候群	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心血管障害	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心血管不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
変時性応答不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
うっ血性心筋症	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
冠動脈疾患	0	0	4 (1.2)	5/ 0.5	4 (0.7)	5/ 0.5
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心房拡張	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
期外収縮	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肝頚静脈逆流	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
高血圧性心疾患	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心臓内血栓	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
左室機能不全	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
左室不全	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	5/ 0.5	5 (0.9)	6/ 0.6
心筋虚血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心筋壊死	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
結節性不整脈	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
動悸	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
心嚢液貯留	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心血管不全	0	0	0	0	0	0
変時性応答不全	0	0	0	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
冠動脈疾患	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0
心房拡張	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
期外収縮	0	0	0	0	0	0
肝頚静脈逆流	0	0	0	0	0	0
高血圧性心疾患	0	0	0	0	0	0
心臓内血栓	0	0	0	0	0	0
左室機能不全	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
左室不全	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.1)	1/ 4.7	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (1.4)	4/ 0.8
心筋虚血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心筋壊死	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
結節性不整脈	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
動悸	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心血管不全	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
変時性応答不全	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
うっ血性心筋症	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心房拡張	0	0	0	0	0	0
期外収縮	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝頚静脈逆流	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高血圧性心疾患	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心臓内血栓	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
左室機能不全	0	0	0	0	0	0
左室不全	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
心筋虚血	0	0	0	0	0	0
心筋壊死	0	0	0	0	0	0
結節性不整脈	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
心嚢液貯留	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心膜炎	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
肺動脈弁閉鎖不全症	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
無脈性電気活動	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
右室不全	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
洞性徐脈	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
洞結節機能不全	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
上室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
上室性頻脈	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
頻脈	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
発作性頻脈	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
心室機能不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心室奇異性壁運動	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心室性期外収縮	0	0	7 (2.1)	7/ 0.8	7 (1.3)	7/ 0.7
心室細動	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心室性頻脈性不整脈	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心室性頻脈	2 (0.9)	2/ 3.0	22 (6.7)	29/ 3.2	24 (4.4)	31/ 3.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心膜炎	0	0	0	0	0	0
肺動脈弁閉鎖不全症	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
無脈性電気活動	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
右室不全	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
洞性徐脈	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
洞結節機能不全	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
上室性期外収縮	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
発作性頻脈	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
心室機能不全	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心室奇異性壁運動	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心室細動	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈性不整脈	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心室性頻脈	0	0	12 (6.1)	16/ 3.2	12 (4.2)	16/ 3.0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心膜炎	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
肺動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0
無脈性電気活動	0	0	0	0	0	0
右室不全	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
洞性徐脈	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
洞結節機能不全	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
頻脈	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
発作性頻脈	0	0	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0
心室機能不全	0	0	0	0	0	0
心室奇異性壁運動	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心室性期外収縮	0	0	6 (4.6)	6/ 1.5	6 (2.3)	6/ 1.3
心室細動	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	2 (1.5)	2/ 4.3	10 (7.7)	13/ 3.2	12 (4.6)	15/ 3.3

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	4/ 0.4	4 (0.7)	5/ 0.5
角膜ジストロフィー	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
皮様嚢腫	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
遺伝性神経障害性アミロイドーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
耳および迷路障害	4 (1.8)	4/ 5.9	30 (9.2)	31/ 3.4	34 (6.2)	35/ 3.6
耳垢栓塞	2 (0.9)	2/ 3.0	5 (1.5)	5/ 0.5	7 (1.3)	7/ 0.7
難聴	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
感音性難聴	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
耳閉	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
耳出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
耳痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
耳垢分泌過多	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
外耳痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
混合性難聴	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
耳漏	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
老人性難聴	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
耳鳴	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
回転性めまい	1 (0.5)	1/ 1.5	10 (3.1)	10/ 1.1	11 (2.0)	11/ 1.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8
角膜ジストロフィー	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
皮様嚢腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
遺伝性神経障害性アミロイドーシス	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耳および迷路障害	1 (1.1)	1/ 4.7	12 (6.1)	12/ 2.4	13 (4.6)	13/ 2.5
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0
難聴	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
感音性難聴	0	0	0	0	0	0
耳閉	0	0	0	0	0	0
耳出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耳痛	0	0	0	0	0	0
耳垢分泌過多	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
外耳痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
混合性難聴	0	0	0	0	0	0
耳漏	0	0	0	0	0	0
老人性難聴	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耳鳴	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
回転性めまい	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
角膜ジストロフィー	0	0	0	0	0	0
皮様嚢腫	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
遺伝性神経障害性アミロイドーシス	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (2.3)	3/ 6.5	18 (13.8)	19/ 4.7	21 (8.0)	22/ 4.8
耳垢栓塞	2 (1.5)	2/ 4.3	5 (3.8)	5/ 1.2	7 (2.7)	7/ 1.5
難聴	0	0	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
耳閉	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耳出血	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	0
外耳痛	0	0	0	0	0	0
混合性難聴	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耳漏	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
老人性難聴	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耳鳴	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
回転性めまい	1 (0.8)	1/ 2.2	6 (4.6)	6/ 1.5	7 (2.7)	7/ 1.5

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
頭位性回転性めまい	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
内分泌障害	2 (0.9)	3/ 4.4	23 (7.1)	25/ 2.7	25 (4.6)	28/ 2.9
甲状腺腫	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
副甲状腺機能亢進症	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
甲状腺機能低下症	0	0	11 (3.4)	11/ 1.2	11 (2.0)	11/ 1.1
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
甲状腺腫瘤	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
甲状腺炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
眼障害	8 (3.6)	9/ 13.3	49 (15.0)	69/ 7.6	57 (10.4)	78/ 8.0
一過性黒内障	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
不同視	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
眼瞼炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
片側失明	0	0	1 (0.3)	3/ 0.3	1 (0.2)	3/ 0.3

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
頭位性回転性めまい	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
内分泌障害	1 (1.1)	1/ 4.7	13 (6.6)	13/ 2.6	14 (4.9)	14/ 2.7
甲状腺腫	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
甲状腺機能低下症	0	0	8 (4.1)	8/ 1.6	8 (2.8)	8/ 1.5
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
甲状腺腫瘤	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
甲状腺炎	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	20 (10.2)	27/ 5.4	20 (7.0)	27/ 5.1
一過性黒内障	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
不同視	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0
片側失明	0	0	1 (0.5)	3/ 0.6	1 (0.4)	3/ 0.6

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.8)	2/ 4.3	10 (7.7)	12/ 2.9	11 (4.2)	14/ 3.1
甲状腺腫	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
副甲状腺機能亢進症	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
甲状腺機能亢進症	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
甲状腺機能低下症	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
甲状腺炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
眼障害	8 (6.0)	9/ 19.4	29 (22.3)	42/ 10.3	37 (14.1)	51/ 11.2
一過性黒内障	0	0	0	0	0	0
不同視	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
眼瞼炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
片側失明	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
白内障	1 (0.5)	1/ 1.5	14 (4.3)	17/ 1.9	15 (2.7)	18/ 1.8
核性白内障	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
霰粒腫	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
網脈絡膜症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
結膜出血	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
渦巻き角膜	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
複視	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
乾性加齢黄斑変性	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
ドライアイ	1 (0.5)	1/ 1.5	7 (2.1)	7/ 0.8	8 (1.5)	8/ 0.8
眼痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
眼そう痒症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
眼瞼下垂	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
緑内障	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
黄斑変性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
黄斑線維症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
黄斑円孔	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
白内障	0	0	4 (2.0)	5/ 1.0	4 (1.4)	5/ 1.0
核性白内障	0	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
網脈絡膜症	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
渦巻き角膜	0	0	0	0	0	0
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
複視	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
乾性加齢黄斑変性	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
ドライアイ	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
眼痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
眼そう痒症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0
緑内障	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
黄斑変性	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
黄斑線維症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
黄斑円孔	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
白内障	1 (0.8)	1/ 2.2	10 (7.7)	12/ 2.9	11 (4.2)	13/ 2.9
核性白内障	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
霰粒腫	0	0	0	0	0	0
網脈絡膜症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
結膜出血	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0
渦巻き角膜	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	0	0	0	0
複視	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
乾性加齢黄斑変性	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	1 (0.8)	1/ 2.2	5 (3.8)	5/ 1.2	6 (2.3)	6/ 1.3
眼痛	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
眼瞼下垂	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
緑内障	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
黄斑変性	0	0	0	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	0
黄斑円孔	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前房狭隅角	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
眼充血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
網膜剥離	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
網膜出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
斜視	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
霧視	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	4/ 0.4	4 (0.7)	5/ 0.5
視力障害	0	0	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.1)	6/ 0.6
硝子体浮遊物	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
硝子体出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃腸障害	18 (8.1)	24/ 35.6	121 (37.1)	229/ 25.1	139 (25.4)	253/ 25.8
腹部不快感	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
腹部膨満	0	0	4 (1.2)	5/ 0.5	4 (0.7)	5/ 0.5
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腹部腫瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腹痛	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
下腹部痛	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
上腹部痛	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前房狭隅角	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0
網膜出血	0	0	0	0	0	0
斜視	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
視力障害	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0
硝子体出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃腸障害	7 (8.0)	8/ 37.9	74 (37.8)	120/ 23.8	81 (28.5)	128/ 24.4
腹部不快感	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腹部膨満	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	0
腹部腫瘤	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腹痛	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
下腹部痛	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
上腹部痛	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前房狭隅角	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
眼充血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
網膜剥離	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
網膜出血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
斜視	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
霧視	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	3/ 0.7	3 (1.1)	4/ 0.9
視力障害	0	0	6 (4.6)	6/ 1.5	6 (2.3)	6/ 1.3
硝子体浮遊物	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
硝子体出血	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	11 (8.3)	16/ 34.6	47 (36.2)	109/ 26.7	58 (22.1)	125/ 27.5
腹部不快感	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
腹部膨満	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腹部腫瘤	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
下腹部痛	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
上腹部痛	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
異常便	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肛門出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腹水	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
バレット食道	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
便習慣変化	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
慢性胃炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
便秘	3 (1.4)	3/ 4.4	37 (11.3)	40/ 4.4	40 (7.3)	43/ 4.4
齲歯	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
歯不快感	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
横隔膜ヘルニア	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
下痢	2 (0.9)	2/ 3.0	17 (5.2)	19/ 2.1	19 (3.5)	21/ 2.1
憩室	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腸憩室	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
口内乾燥	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
十二指腸胃逆流	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
消化不良	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
嚥下障害	2 (0.9)	2/ 3.0	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (0.7)	4/ 0.4
心窩部不快感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
異常便	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肛門出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腹水	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
バレット食道	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
便習慣変化	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
慢性胃炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
便秘	2 (2.3)	2/ 9.5	23 (11.7)	24/ 4.8	25 (8.8)	26/ 5.0
齲歯	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
歯不快感	0	0	0	0	0	0
横隔膜ヘルニア	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
下痢	0	0	11 (5.6)	12/ 2.4	11 (3.9)	12/ 2.3
憩室	0	0	0	0	0	0
腸憩室	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
口内乾燥	0	0	0	0	0	0
十二指腸胃逆流	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
嚥下障害	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
異常便	0	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	0	0
腹水	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
バレット食道	0	0	0	0	0	0
便習慣変化	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
便秘	1 (0.8)	1/ 2.2	14 (10.8)	16/ 3.9	15 (5.7)	17/ 3.7
齲歯	0	0	0	0	0	0
歯不快感	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
横隔膜ヘルニア	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (1.5)	2/ 4.3	6 (4.6)	7/ 1.7	8 (3.0)	9/ 2.0
憩室	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腸憩室	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
口内乾燥	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
十二指腸胃逆流	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
消化不良	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
嚥下障害	2 (1.5)	2/ 4.3	2 (1.5)	2/ 0.5	4 (1.5)	4/ 0.9
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
びらん性十二指腸炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
おくび	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
糞塊	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
変色便	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
鼓腸	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
排便回数増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃ポリープ	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃潰瘍	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
びらん性胃炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃腸出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃腸虚血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
消化管運動障害	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
胃腸粘膜充血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
消化器痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃食道逆流性疾患	0	0	5 (1.5)	6/ 0.7	5 (0.9)	6/ 0.6
歯肉出血	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
びらん性十二指腸炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
おくび	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
糞塊	0	0	0	0	0	0
変色便	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
鼓腸	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃潰瘍	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0
胃腸虚血	0	0	0	0	0	0
消化管運動障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃腸粘膜充血	0	0	0	0	0	0
消化器痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8
歯肉出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
糞塊	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
変色便	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
排便回数増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃ポリープ	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃腸出血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃腸虚血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
消化管運動障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃腸粘膜充血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
消化器痛	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
歯肉出血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
歯肉肥厚	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
舌痛	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
血便排泄	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
痔出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
痔核	0	0	9 (2.8)	9/ 1.0	9 (1.6)	9/ 0.9
裂孔ヘルニア	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
単径ヘルニア	1 (0.5)	1/ 1.5	7 (2.1)	8/ 0.9	8 (1.5)	9/ 0.9
腸アトニー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腸閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腹腔内液貯留	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大腸ポリープ	0	0	7 (2.1)	8/ 0.9	7 (1.3)	8/ 0.8
下部消化管出血	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
メレナ	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
腸間膜出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腸間膜脂肪織炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
口腔内出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
歯肉肥厚	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
舌痛	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
痔出血	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
裂孔ヘルニア	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
単径ヘルニア	0	0	5 (2.6)	6/ 1.2	5 (1.8)	6/ 1.1
腸アトニー	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0
腹腔内液貯留	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
下部消化管出血	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
メレナ	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
腸間膜出血	0	0	0	0	0	0
腸間膜脂肪織炎	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
歯肉肥厚	0	0	0	0	0	0
舌痛	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
血便排泄	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
痔出血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
痔核	0	0	6 (4.6)	6/ 1.5	6 (2.3)	6/ 1.3
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0
単径ヘルニア	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
腸アトニー	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腸閉塞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腹腔内液貯留	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大腸ポリープ	0	0	4 (3.1)	5/ 1.2	4 (1.5)	5/ 1.1
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0
腸間膜出血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腸間膜脂肪織炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
口腔内出血	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
悪心	3 (1.4)	3/ 4.4	12 (3.7)	14/ 1.5	15 (2.7)	17/ 1.7
閉塞性膵炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
食道潰瘍	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
食道炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
膵嚢胞	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
膵炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
急性膵炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
咽頭食道憩室	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
直腸出血	1 (0.5)	1/ 1.5	5 (1.5)	5/ 0.5	6 (1.1)	6/ 0.6
逆流性胃炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
後腹膜血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
小腸閉塞	2 (0.9)	2/ 3.0	0	0	2 (0.4)	2/ 0.2
小腸穿孔	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
口内炎	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
歯の脱落	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
歯痛	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
潰瘍性胃炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
臍ヘルニア	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
悪心	2 (2.3)	2/ 9.5	2 (1.0)	2/ 0.4	4 (1.4)	4/ 0.8
閉塞性膵炎	0	0	0	0	0	0
食道潰瘍	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
食道炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
膵嚢胞	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
急性膵炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
咽頭食道憩室	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
逆流性胃炎	0	0	0	0	0	0
後腹膜血腫	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0
小腸穿孔	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
歯の脱落	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
歯痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
潰瘍性胃炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
臍ヘルニア	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
悪心	1 (0.8)	1/ 2.2	10 (7.7)	12/ 2.9	11 (4.2)	13/ 2.9
閉塞性膵炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
食道潰瘍	0	0	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	0
膵嚢胞	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
膵炎	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0
咽頭食道憩室	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
直腸出血	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
逆流性胃炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
後腹膜血腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
小腸閉塞	2 (1.5)	2/ 4.3	0	0	2 (0.8)	2/ 0.4
小腸穿孔	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
口内炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
歯の脱落	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
潰瘍性胃炎	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
上部消化管出血	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
食道静脈瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
嘔吐	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (10.4)	25/ 37.1	126 (38.7)	243/ 26.6	149 (27.2)	268/ 27.4
偶発的死亡	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
医薬品副作用	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
無力症	1 (0.5)	1/ 1.5	19 (5.8)	21/ 2.3	20 (3.7)	22/ 2.2
心臓死	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胸部不快感	2 (0.9)	2/ 3.0	7 (2.1)	7/ 0.8	9 (1.6)	9/ 0.9
胸痛	4 (1.8)	4/ 5.9	21 (6.4)	29/ 3.2	25 (4.6)	33/ 3.4
悪寒	0	0	4 (1.2)	5/ 0.5	4 (0.7)	5/ 0.5
医療機器関連合併症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
嚢胞	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
薬物不耐性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
運動耐性低下	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
疲労	2 (0.9)	2/ 3.0	29 (8.9)	35/ 3.8	31 (5.7)	37/ 3.8

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
上部消化管出血	1 (1.1)	1/ 4.7	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.1)	3/ 0.6
食道静脈瘤	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
嘔吐	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.5)	4/ 18.9	56 (28.6)	87/ 17.3	60 (21.1)	91/ 17.3
偶発的死亡	0	0	0	0	0	0
医薬品副作用	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
無力症	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
心臓死	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胸部不快感	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
胸痛	0	0	12 (6.1)	17/ 3.4	12 (4.2)	17/ 3.2
悪寒	0	0	0	0	0	0
医療機器関連合併症	0	0	0	0	0	0
嚢胞	0	0	0	0	0	0
薬物不耐性	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
運動耐性低下	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	10 (5.1)	10/ 2.0	10 (3.5)	10/ 1.9

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
上部消化管出血	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (14.3)	21/ 45.4	70 (53.8)	156/ 38.2	89 (33.8)	177/ 38.9
偶発的死亡	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
医薬品副作用	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
無力症	1 (0.8)	1/ 2.2	16 (12.3)	18/ 4.4	17 (6.5)	19/ 4.2
心臓死	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	2 (1.5)	2/ 4.3	5 (3.8)	5/ 1.2	7 (2.7)	7/ 1.5
胸痛	4 (3.0)	4/ 8.6	9 (6.9)	12/ 2.9	13 (4.9)	16/ 3.5
悪寒	0	0	4 (3.1)	5/ 1.2	4 (1.5)	5/ 1.1
医療機器関連合併症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
嚢胞	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
薬物不耐性	0	0	0	0	0	0
運動耐性低下	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
疲労	2 (1.5)	2/ 4.3	19 (14.6)	25/ 6.1	21 (8.0)	27/ 5.9

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
異常感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
冷感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
熱感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
歩行障害	0	0	10 (3.1)	10/ 1.1	10 (1.8)	10/ 1.0
全身健康状態悪化	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
全身性浮腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肉芽腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
治癒不良	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
埋込み部位漏出	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
埋込み部位血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
炎症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
注射部位反応	3 (1.4)	3/ 4.4	8 (2.5)	9/ 1.0	11 (2.0)	12/ 1.2
倦怠感	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
腫瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
医療機器不快感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
医療機器使用部位内出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
異常感	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
冷感	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
歩行障害	0	0	6 (3.1)	6/ 1.2	6 (2.1)	6/ 1.1
全身健康状態悪化	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0
肉芽腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
治癒不良	0	0	0	0	0	0
埋込み部位漏出	0	0	0	0	0	0
埋込み部位血腫	0	0	0	0	0	0
炎症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
注射部位反応	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
倦怠感	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
腫瘤	0	0	0	0	0	0
医療機器不快感	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
医療機器使用部位内出血	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
異常感	0	0	0	0	0	0
冷感	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
熱感	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肉芽腫	0	0	0	0	0	0
治癒不良	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
埋込み部位漏出	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
埋込み部位血腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
炎症	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
注射部位反応	2 (1.5)	2/ 4.3	8 (6.2)	9/ 2.2	10 (3.8)	11/ 2.4
倦怠感	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
腫瘤	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
医療機器不快感	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位内出血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
医療機器使用部位腫脹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
小結節	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
非心臓性胸痛	0	0	5 (1.5)	6/ 0.7	5 (0.9)	6/ 0.6
浮腫	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	4/ 0.4	4 (0.7)	5/ 0.5
末梢性浮腫	3 (1.4)	3/ 4.4	36 (11.0)	47/ 5.2	39 (7.1)	50/ 5.1
臓器不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
疼痛	2 (0.9)	2/ 3.0	3 (0.9)	3/ 0.3	5 (0.9)	5/ 0.5
活動状態低下	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
末梢腫脹	1 (0.5)	1/ 1.5	8 (2.5)	8/ 0.9	9 (1.6)	9/ 0.9
体調不良	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
製品不耐性	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
発熱	1 (0.5)	1/ 1.5	6 (1.8)	7/ 0.8	7 (1.3)	8/ 0.8
異物感	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
顔面腫脹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
体温調節障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
圧痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
医療機器使用部位腫脹	0	0	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
小結節	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
浮腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢性浮腫	0	0	11 (5.6)	19/ 3.8	11 (3.9)	19/ 3.6
臓器不全	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
疼痛	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
活動状態低下	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢腫脹	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
体調不良	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (0.7)	3/ 0.6
製品不耐性	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
発熱	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
異物感	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0
体温調節障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
圧痛	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
医療機器使用部位腫脹	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0
小結節	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
非心臓性胸痛	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
浮腫	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	3/ 0.7	3 (1.1)	4/ 0.9
末梢性浮腫	3 (2.3)	3/ 6.5	25 (19.2)	28/ 6.9	28 (10.6)	31/ 6.8
臓器不全	0	0	0	0	0	0
疼痛	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
活動状態低下	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.8)	1/ 2.2	7 (5.4)	7/ 1.7	8 (3.0)	8/ 1.8
体調不良	0	0	0	0	0	0
製品不耐性	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.8)	1/ 2.2	4 (3.1)	5/ 1.2	5 (1.9)	6/ 1.3
異物感	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
顔面腫脹	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
体温調節障害	0	0	0	0	0	0
圧痛	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
ワクチン接種部位疼痛	0	0	3 (0.9)	4/ 0.4	3 (0.5)	4/ 0.4
肝胆道系障害	4 (1.8)	4/ 5.9	33 (10.1)	41/ 4.5	37 (6.8)	45/ 4.6
急性胆管炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胆嚢炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
急性胆嚢炎	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
胆石症	1 (0.5)	1/ 1.5	6 (1.8)	9/ 1.0	7 (1.3)	10/ 1.0
胆汁うっ滞	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
うっ血性肝障害	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肝アミロイドーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肝硬変	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
肝嚢胞	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
肝不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肝線維症	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
肝機能異常	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	4/ 0.4	4 (0.7)	5/ 0.5
肝病変	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
ワクチン接種部位疼痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝胆道系障害	2 (2.3)	2/ 9.5	16 (8.2)	21/ 4.2	18 (6.3)	23/ 4.4
急性胆管炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胆嚢炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
急性胆嚢炎	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
胆石症	0	0	2 (1.0)	5/ 1.0	2 (0.7)	5/ 1.0
胆汁うっ滞	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
うっ血性肝障害	0	0	0	0	0	0
胆嚢ポリープ	0	0	0	0	0	0
肝アミロイドーシス	0	0	0	0	0	0
肝硬変	0	0	0	0	0	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝不全	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝線維症	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (0.7)	3/ 0.6
肝病変	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
ワクチン接種部位疼痛	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
肝胆道系障害	2 (1.5)	2/ 4.3	17 (13.1)	20/ 4.9	19 (7.2)	22/ 4.8
急性胆管炎	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	0
胆石症	1 (0.8)	1/ 2.2	4 (3.1)	4/ 1.0	5 (1.9)	5/ 1.1
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0
うっ血性肝障害	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
胆嚢ポリープ	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝アミロイドーシス	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝硬変	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
肝嚢胞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝不全	0	0	0	0	0	0
肝線維症	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
肝機能異常	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
肝病変	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
脂肪肝	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
肝静脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肝腫大	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
高ビリルビン血症	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
肝障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
免疫系障害	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
アミロイドーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
過敏症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
季節性アレルギー	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
感染症および寄生虫症	60 (27.1)	77/ 114.2	214 (65.6)	469/ 51.4	274 (50.1)	546/ 55.7
急性副鼻腔炎	2 (0.9)	2/ 3.0	2 (0.6)	2/ 0.2	4 (0.7)	4/ 0.4
アデノウイルス感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
穿孔性虫垂炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
細菌性関節炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
感染性関節炎	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
脂肪肝	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
肝静脈閉塞	0	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高ビリルビン血症	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
肝障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
アミロイドーシス	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
過敏症	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	24 (27.3)	26/ 123.1	125 (63.8)	264/ 52.4	149 (52.5)	290/ 55.2
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
細菌性関節炎	0	0	0	0	0	0
感染性関節炎	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
脂肪肝	0	0	0	0	0	0
肝静脈閉塞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝腫大	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
免疫系障害	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
アミロイドーシス	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
季節性アレルギー	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
感染症および寄生虫症	36 (27.1)	51/ 110.2	89 (68.5)	205/ 50.2	125 (47.5)	256/ 56.3
急性副鼻腔炎	2 (1.5)	2/ 4.3	2 (1.5)	2/ 0.5	4 (1.5)	4/ 0.9
アデノウイルス感染	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
穿孔性虫垂炎	0	0	0	0	0	0
細菌性関節炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
感染性関節炎	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
無症候性 COVID－19	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
細菌感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
細菌尿	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
カンジダ性亀頭炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
体部白癬	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
気管支炎	2 (0.9)	2/ 3.0	10 (3.1)	12/ 1.3	12 (2.2)	14/ 1.4
細菌性気管支炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
感染性滑液包炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
COVID－19	11 (5.0)	11/ 16.3	91 (27.9)	100/ 11.0	102 (18.6)	111/ 11.3
COVID－19 肺炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
カンジダ感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
蜂巣炎	5 (2.3)	5/ 7.4	25 (7.7)	29/ 3.2	30 (5.5)	34/ 3.5
脳マラリア	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3)	3/ 0.3	1 (0.2)	3/ 0.3
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
結膜炎	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
膀胱炎	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	3/ 0.3	3 (0.5)	4/ 0.4

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
無症候性 COVID－19	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
細菌感染	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
細菌尿	0	0	0	0	0	0
カンジダ性亀頭炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
体部白癬	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (1.1)	1/ 4.7	6 (3.1)	7/ 1.4	7 (2.5)	8/ 1.5
細菌性気管支炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
感染性滑液包炎	0	0	0	0	0	0
COVID－19	2 (2.3)	2/ 9.5	45 (23.0)	48/ 9.5	47 (16.5)	50/ 9.5
COVID－19 肺炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
カンピロバクター胃腸炎	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
カンジダ感染	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
蜂巣炎	2 (2.3)	2/ 9.5	9 (4.6)	10/ 2.0	11 (3.9)	12/ 2.3
脳マラリア	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)	3/ 0.6	1 (0.4)	3/ 0.6
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
膀胱炎	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (0.7)	3/ 0.6

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
無症候性 COVID－19	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
細菌感染	0	0	0	0	0	0
細菌尿	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	0	0	0
体部白癬	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
気管支炎	1 (0.8)	1/ 2.2	4 (3.1)	5/ 1.2	5 (1.9)	6/ 1.3
細菌性気管支炎	0	0	0	0	0	0
感染性滑液包炎	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
COVID－19	9 (6.8)	9/ 19.4	46 (35.4)	52/ 12.7	55 (20.9)	61/ 13.4
COVID－19 肺炎	0	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	3 (2.3)	3/ 6.5	16 (12.3)	19/ 4.7	19 (7.2)	22/ 4.8
脳マラリア	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
結膜炎	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
膀胱炎	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
医療機器関連感染	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
憩室炎	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
耳感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
蓄膿	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
心内膜炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
感染性腸炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腸球菌性菌血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
精巣上体炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
エプスタイン・バーウイルス血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
丹毒	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
大腸菌性菌血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
眼感染	1 (0.5)	1/ 1.5	6 (1.8)	8/ 0.9	7 (1.3)	9/ 0.9
毛包炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胆嚢膿瘍	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃腸炎	1 (0.5)	1/ 1.5	7 (2.1)	9/ 1.0	8 (1.5)	10/ 1.0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
憩室炎	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
蓄膿	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
心内膜炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
感染性腸炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腸球菌性菌血症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
精巣上体炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
エプスタイン・バーウイルス血症	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
大腸菌性菌血症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
眼感染	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8
毛包炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胆嚢膿瘍	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	4 (2.0)	6/ 1.2	4 (1.4)	6/ 1.1
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class	**Placebo/Vutrisiran (N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran (N=130, PY=408.3)**		**Total (N=263, PY=454.6)**	
Preferred Term	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
医療機器関連感染	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
憩室炎	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
耳感染	0	0	0	0	0	0
蓄膿	0	0	0	0	0	0
心内膜炎	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	0	0
腸球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0
精巣上体炎	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
エプスタイン・バーウイルス血症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
丹毒	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	4/ 1.0	4 (1.5)	5/ 1.1
毛包炎	0	0	0	0	0	0
胆嚢膿瘍	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃腸炎	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class	Placebo/Vutrisiran (N=221, PY=67.4)		Vutrisiran/Vutrisiran (N=326, PY=912.3)		Total (N=547, PY=979.7)	
Preferred Term	n (%)	#event / ER	n (%)	#event / ER	n (%)	#event / ER
消化管感染	2 (0.9)	2/ 3.0	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.5)	3/ 0.3
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
ヘリコバクター感染	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
帯状疱疹	0	0	7 (2.1)	8/ 0.9	7 (1.3)	8/ 0.8
麦粒腫	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	4/ 0.4	4 (0.7)	5/ 0.5
埋込み部位感染	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
感染性嚢腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
インフルエンザ	0	0	10 (3.1)	11/ 1.2	10 (1.8)	11/ 1.1
限局性感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
下気道感染	3 (1.4)	3/ 4.4	12 (3.7)	19/ 2.1	15 (2.7)	22/ 2.2
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
髄膜炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
上咽頭炎	8 (3.6)	8/ 11.9	15 (4.6)	17/ 1.9	23 (4.2)	25/ 2.6
食道カンジダ症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
爪真菌症	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class	**Placebo/Vutrisiran (N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran (N=196, PY=504.0)**		**Total (N=284, PY=525.1)**	
Preferred Term	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
消化管感染	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
帯状疱疹	0	0	5 (2.6)	5/ 1.0	5 (1.8)	5/ 1.0
麦粒腫	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
埋込み部位感染	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
感染性皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
感染	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	6 (3.1)	6/ 1.2	6 (2.1)	6/ 1.1
限局性感染	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
下気道感染	3 (3.4)	3/ 14.2	12 (6.1)	19/ 3.8	15 (5.3)	22/ 4.2
ウイルス性下気道感染	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
医療機器使用部位感染	0	0	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (1.1)	1/ 4.7	5 (2.6)	6/ 1.2	6 (2.1)	7/ 1.3
食道カンジダ症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
爪真菌症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
消化管感染	2 (1.5)	2/ 4.3	1 (0.8)	1/ 0.2	3 (1.1)	3/ 0.7
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
麦粒腫	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
埋込み部位感染	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
感染性嚢腫	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0
感染	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
インフルエンザ	0	0	4 (3.1)	5/ 1.2	4 (1.5)	5/ 1.1
限局性感染	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
髄膜炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
上咽頭炎	7 (5.3)	7/ 15.1	10 (7.7)	11/ 2.7	17 (6.5)	18/ 4.0
食道カンジダ症	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
口腔カンジダ症	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
口腔真菌感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
口腔ヘルペス	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
中耳炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
急性中耳炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
爪囲炎	2 (0.9)	2/ 3.0	0	0	2 (0.4)	2/ 0.2
咽頭炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
肺炎	4 (1.8)	4/ 5.9	31 (9.5)	38/ 4.2	35 (6.4)	42/ 4.3
膿腎症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
RS ウイルス気管支炎	0	0	1 (0.3)	3/ 0.3	1 (0.2)	3/ 0.3
気道感染	6 (2.7)	6/ 8.9	15 (4.6)	18/ 2.0	21 (3.8)	24/ 2.4
鼻炎	1 (0.5)	2/ 3.0	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	6/ 0.6
根管感染	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
卵管炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
敗血症	2 (0.9)	2/ 3.0	6 (1.8)	6/ 0.7	8 (1.5)	8/ 0.8
敗血症性ショック	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
口腔カンジダ症	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (0.7)	3/ 0.6
口腔真菌感染	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
急性中耳炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
爪囲炎	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
咽頭炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺炎	2 (2.3)	2/ 9.5	13 (6.6)	18/ 3.6	15 (5.3)	20/ 3.8
膿腎症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
RS ウイルス気管支炎	0	0	0	0	0	0
気道感染	4 (4.5)	4/ 18.9	13 (6.6)	14/ 2.8	17 (6.0)	18/ 3.4
鼻炎	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
根管感染	0	0	0	0	0	0
卵管炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
敗血症	1 (1.1)	1/ 4.7	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (1.4)	4/ 0.8
敗血症性ショック	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
中耳炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
咽頭炎	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
肺炎	2 (1.5)	2/ 4.3	18 (13.8)	20/ 4.9	20 (7.6)	22/ 4.8
膿腎症	0	0	0	0	0	0
RS ウイルス気管支炎	0	0	1 (0.8)	3/ 0.7	1 (0.4)	3/ 0.7
気道感染	2 (1.5)	2/ 4.3	2 (1.5)	4/ 1.0	4 (1.5)	6/ 1.3
鼻炎	1 (0.8)	2/ 4.3	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	3/ 0.7
根管感染	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
卵管炎	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
敗血症性ショック	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
副鼻腔気管支炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
副鼻腔炎	1 (0.5)	1/ 1.5	5 (1.5)	7/ 0.8	6 (1.1)	8/ 0.8
細菌性副鼻腔炎	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
軟部組織感染	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
ブドウ球菌感染	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
ブドウ球菌性敗血症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
ストーマ部感染	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
全身性カンジダ	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
股部白癬	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
歯感染	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
気管気管支炎	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
上気道感染	5 (2.3)	5/ 7.4	18 (5.5)	19/ 2.1	23 (4.2)	24/ 2.4
尿路感染	4 (1.8)	5/ 7.4	33 (10.1)	47/ 5.2	37 (6.8)	52/ 5.3
尿路性敗血症	0	0	6 (1.8)	8/ 0.9	6 (1.1)	8/ 0.8
ウイルス性上気道感染	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
創傷感染	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
膿創	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
軟部組織感染	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
ブドウ球菌性敗血症	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
ストーマ部感染	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
全身性カンジダ	0	0	0	0	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (0.7)	3/ 0.6
上気道感染	4 (4.5)	4/ 18.9	10 (5.1)	10/ 2.0	14 (4.9)	14/ 2.7
尿路感染	1 (1.1)	1/ 4.7	22 (11.2)	32/ 6.3	23 (8.1)	33/ 6.3
尿路性敗血症	0	0	4 (2.0)	6/ 1.2	4 (1.4)	6/ 1.1
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
創傷感染	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
膿創	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
副鼻腔気管支炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
副鼻腔炎	1 (0.8)	1/ 2.2	5 (3.8)	7/ 1.7	6 (2.3)	8/ 1.8
細菌性副鼻腔炎	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
軟部組織感染	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	0
ストーマ部感染	0	0	0	0	0	0
全身性カンジダ	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
股部白癬	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
歯感染	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
気管気管支炎	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.8)	1/ 2.2	8 (6.2)	9/ 2.2	9 (3.4)	10/ 2.2
尿路感染	3 (2.3)	4/ 8.6	11 (8.5)	15/ 3.7	14 (5.3)	19/ 4.2
尿路性敗血症	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
創傷感染	0	0	0	0	0	0
膿創	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
傷害、中毒および処置合併症	25 (11.3)	42/ 62.3	124 (38.0)	263/ 28.8	149 (27.2)	305/ 31.1
偶発的過量投与	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
術後貧血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
動物咬傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
足関節部骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
節足動物咬傷	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
膀胱損傷	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
骨挫傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
一酸化炭素中毒	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
頚椎骨折	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
胸部損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
鎖骨骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
移植心の合併症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
圧迫骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
挫傷	4 (1.8)	4/ 5.9	18 (5.5)	20/ 2.2	22 (4.0)	24/ 2.4
角膜移植不全	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
外耳道擦過傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
耳部損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
傷害、中毒および処置合併症	6 (6.8)	8/ 37.9	67 (34.2)	99/ 19.6	73 (25.7)	107/ 20.4
偶発的過量投与	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
術後貧血	0	0	0	0	0	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
膀胱損傷	0	0	0	0	0	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0
一酸化炭素中毒	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
頚椎骨折	0	0	0	0	0	0
胸部損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鎖骨骨折	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
移植心の合併症	0	0	0	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (1.1)	1/ 4.7	7 (3.6)	7/ 1.4	8 (2.8)	8/ 1.5
角膜移植不全	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
外耳道擦過傷	0	0	0	0	0	0
耳部損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
傷害、中毒および処置合併症	19 (14.3)	34/ 73.5	57 (43.8)	164/ 40.2	76 (28.9)	198/ 43.6
偶発的過量投与	0	0	0	0	0	0
術後貧血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
動物咬傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
足関節部骨折	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
節足動物咬傷	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
膀胱損傷	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
骨挫傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
一酸化炭素中毒	0	0	0	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
胸部損傷	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0
移植心の合併症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
圧迫骨折	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
挫傷	3 (2.3)	3/ 6.5	11 (8.5)	13/ 3.2	14 (5.3)	16/ 3.5
角膜移植不全	0	0	0	0	0	0
外耳道擦過傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耳部損傷	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
上顎炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
顔面骨骨折	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
転倒	12 (5.4)	13/ 19.3	49 (15.0)	74/ 8.1	61 (11.2)	87/ 8.9
大腿骨頚部骨折	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
平背症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
足骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
眼内異物	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尾骨骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
凍傷	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
手骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
頭部損傷	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
股関節部骨折	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
上腕骨骨折	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
前房出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
切開部位痛	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
注射に伴う反応	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
企図的過量投与	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
上顎炎	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
転倒	3 (3.4)	3/ 14.2	25 (12.8)	30/ 6.0	28 (9.9)	33/ 6.3
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
平背症候群	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0
眼内異物	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尾骨骨折	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
凍傷	0	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
股関節部骨折	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
上腕骨骨折	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
前房出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
切開部位痛	0	0	0	0	0	0
注射に伴う反応	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
上顎炎	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0
転倒	9 (6.8)	10/ 21.6	24 (18.5)	44/ 10.8	33 (12.5)	54/ 11.9
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
平背症候群	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
足骨折	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
眼内異物	0	0	0	0	0	0
尾骨骨折	0	0	0	0	0	0
凍傷	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
手骨折	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
頭部損傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
股関節部骨折	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0
前房出血	0	0	0	0	0	0
切開部位痛	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
注射に伴う反応	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
関節脱臼	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
関節損傷	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
喉頭損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
靭帯損傷	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
靭帯断裂	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
靭帯捻挫	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
四肢損傷	3 (1.4)	5/ 7.4	11 (3.4)	11/ 1.2	14 (2.6)	16/ 1.6
下肢骨折	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
腰椎骨折	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
半月板損傷	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
多発性外傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
筋断裂	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
肉離れ	0	0	8 (2.5)	8/ 0.9	8 (1.5)	8/ 0.8
爪損傷	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
頚部損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
骨盤骨折	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腹膜透析合併症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
関節脱臼	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
関節損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
喉頭損傷	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
靭帯断裂	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
四肢損傷	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
下肢骨折	0	0	0	0	0	0
腰椎骨折	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
半月板損傷	0	0	0	0	0	0
多発性外傷	0	0	0	0	0	0
筋断裂	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肉離れ	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
爪損傷	0	0	0	0	0	0
頚部損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
骨盤骨折	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腹膜透析合併症	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
関節脱臼	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
喉頭損傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
靭帯損傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
靭帯断裂	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
靭帯捻挫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
四肢損傷	3 (2.3)	5/ 10.8	8 (6.2)	8/ 2.0	11 (4.2)	13/ 2.9
下肢骨折	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
腰椎骨折	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
半月板損傷	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
多発性外傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
筋断裂	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肉離れ	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
爪損傷	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
頚部損傷	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0
腹膜透析合併症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
処置後血尿	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
処置による出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
処置による疼痛	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
処置による気胸	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
放射線性直腸炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
橈骨骨折	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
肋骨骨折	0	0	6 (1.8)	8/ 0.9	6 (1.1)	8/ 0.8
交通事故	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
皮膚擦過傷	3 (1.4)	5/ 7.4	8 (2.5)	11/ 1.2	11 (2.0)	16/ 1.6
皮膚裂傷	3 (1.4)	3/ 4.4	15 (4.6)	16/ 1.8	18 (3.3)	19/ 1.9
皮膚創傷	0	0	2 (0.6)	5/ 0.5	2 (0.4)	5/ 0.5
軟部組織損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
脊椎圧迫骨折	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
脊髄損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
硬膜下血腫	1 (0.5)	2/ 3.0	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	3/ 0.3
滑膜断裂	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腱損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
処置後血尿	0	0	0	0	0	0
処置による出血	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
処置による気胸	0	0	0	0	0	0
放射線性直腸炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	2 (1.0)	4/ 0.8	2 (0.7)	4/ 0.8
交通事故	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚裂傷	1 (1.1)	1/ 4.7	6 (3.1)	7/ 1.4	7 (2.5)	8/ 1.5
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0
脊髄損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
硬膜下血腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
滑膜断裂	0	0	0	0	0	0
腱損傷	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
処置後血尿	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
処置による出血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
処置による疼痛	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
処置による気胸	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
放射線性直腸炎	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
肋骨骨折	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
交通事故	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	3 (2.3)	5/ 10.8	7 (5.4)	10/ 2.4	10 (3.8)	15/ 3.3
皮膚裂傷	2 (1.5)	2/ 4.3	9 (6.9)	9/ 2.2	11 (4.2)	11/ 2.4
皮膚創傷	0	0	2 (1.5)	5/ 1.2	2 (0.8)	5/ 1.1
軟部組織損傷	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
脊髄損傷	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.8)	2/ 4.3	0	0	1 (0.4)	2/ 0.4
滑膜断裂	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腱損傷	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腱断裂	0	0	5 (1.5)	6/ 0.7	5 (0.9)	6/ 0.6
熱傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胸椎骨折	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
歯牙破折	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
歯牙損傷	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
各種物質毒性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
外傷性血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尺骨神経損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
外傷性尿道狭窄	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
ワクチン接種合併症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
創傷	0	0	4 (1.2)	5/ 0.5	4 (0.7)	5/ 0.5
創合併症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
創離開	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
手首関節骨折	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腱断裂	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
熱傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胸椎骨折	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
歯牙破折	0	0	0	0	0	0
歯牙損傷	0	0	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尺骨神経損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
外傷性尿道狭窄	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
創合併症	0	0	0	0	0	0
創離開	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腱断裂	0	0	4 (3.1)	5/ 1.2	4 (1.5)	5/ 1.1
熱傷	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
歯牙損傷	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
各種物質毒性	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
外傷性血腫	0	0	0	0	0	0
尺骨神経損傷	0	0	0	0	0	0
外傷性尿道狭窄	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ワクチン接種合併症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
創傷	0	0	3 (2.3)	4/ 1.0	3 (1.1)	4/ 0.9
創合併症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
創離開	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
手首関節骨折	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
臨床検査	17 (7.7)	20/ 29.7	84 (25.8)	164/ 18.0	101 (18.5)	184/ 18.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	4/ 0.4	4 (0.7)	5/ 0.5
尿中アルブミン陽性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血管造影異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
抗核抗体増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	9/ 1.0	5 (0.9)	10/ 1.0
抱合ビリルビン増加	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1/ 1.5	6 (1.8)	6/ 0.7	7 (1.3)	7/ 0.7
血中ビリルビン増加	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
血中クレアチニン増加	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
血中乳酸増加	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
血中マグネシウム減少	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
血中リン減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血中リン増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血中カリウム減少	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
血中カリウム増加	2 (0.9)	2/ 3.0	2 (0.6)	3/ 0.3	4 (0.7)	5/ 0.5
血圧上昇	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
起立血圧低下	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
血中テストステロン減少	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
臨床検査	5 (5.7)	7/ 33.1	44 (22.4)	92/ 18.3	49 (17.3)	99/ 18.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
尿中アルブミン陽性	0	0	0	0	0	0
血管造影異常	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
抗核抗体増加	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.0)	7/ 1.4	2 (0.7)	7/ 1.3
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1)	1/ 4.7	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (1.4)	4/ 0.8
血中ビリルビン増加	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0
血中乳酸増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中リン増加	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0
起立血圧低下	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中テストステロン減少	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
臨床検査	12 (9.0)	13/ 28.1	40 (30.8)	72/ 17.6	52 (19.8)	85/ 18.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
尿中アルブミン陽性	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血管造影異常	0	0	0	0	0	0
抗核抗体増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中クレアチニン増加	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
血中乳酸増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中マグネシウム減少	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
血中リン減少	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中カリウム減少	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
血中カリウム増加	2 (1.5)	2/ 4.3	2 (1.5)	3/ 0.7	4 (1.5)	5/ 1.1
血圧上昇	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
起立血圧低下	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中テストステロン減少	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
血中尿素増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血中尿酸増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
体温上昇	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
C－反応性蛋白増加	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
心雑音	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心拍出量低下	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心カテーテル検査	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
凝固検査異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	3 (0.9)	4/ 0.4	3 (0.5)	4/ 0.4
駆出率減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心電図 PR 延長	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心電図 QT 延長	0	0	9 (2.8)	9/ 1.0	9 (1.6)	9/ 0.9
心電図 T 波逆転	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中尿素増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
C－反応性蛋白増加	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
心雑音	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心拍出量低下	0	0	0	0	0	0
心カテーテル検査	0	0	0	0	0	0
凝固検査異常	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8
駆出率減少	0	0	0	0	0	0
心電図 PR 延長	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心電図 QT 延長	0	0	7 (3.6)	7/ 1.4	7 (2.5)	7/ 1.3
心電図 T 波逆転	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
体温上昇	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	0	0
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	0	0	0
心拍出量低下	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心カテーテル検査	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
凝固検査異常	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心電図 PR 延長	0	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心電図異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	3/ 4.4	10 (3.1)	12/ 1.3	13 (2.4)	15/ 1.5
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尿中ブドウ糖	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	2/ 3.0	0	0	2 (0.4)	2/ 0.2
心拍数減少	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
心拍数増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肝酵素異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肝酵素上昇	0	0	4 (1.2)	5/ 0.5	4 (0.7)	5/ 0.5
国際標準比増加	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
眼圧上昇	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
肝機能検査異常	2 (0.9)	2/ 3.0	6 (1.8)	6/ 0.7	8 (1.5)	8/ 0.8
肝機能検査値上昇	1 (0.5)	1/ 1.5	7 (2.1)	7/ 0.8	8 (1.5)	8/ 0.8
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	0	0	9 (2.8)	9/ 1.0	9 (1.6)	9/ 0.9
便潜血陽性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血小板数減少	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心電図異常	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	2/ 9.5	8 (4.1)	10/ 2.0	10 (3.5)	12/ 2.3
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
心拍数減少	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0
肝酵素異常	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0
眼圧上昇	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝機能検査異常	2 (2.3)	2/ 9.5	5 (2.6)	5/ 1.0	7 (2.5)	7/ 1.3
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	0	0	8 (4.1)	8/ 1.6	8 (2.8)	8/ 1.5
便潜血陽性	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血小板数減少	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
心電図異常	0	0	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
心拍数減少	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
心拍数増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝酵素異常	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝酵素上昇	0	0	3 (2.3)	4/ 1.0	3 (1.1)	4/ 0.9
国際標準比増加	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
眼圧上昇	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝機能検査異常	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肝機能検査値上昇	1 (0.8)	1/ 2.2	6 (4.6)	6/ 1.5	7 (2.7)	7/ 1.5
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺特異性抗原増加	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
SARS－CoV－2 検査陽性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	1/ 1.5	6 (1.8)	7/ 0.8	7 (1.3)	8/ 0.8
トリヨードチロニン減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
トロポニン I 増加	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
トロポニン T 増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
トロポニン増加	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
尿沈渣	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尿中蛋白／クレアチニン比異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
ビタミン D 減少	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
体重減少	1 (0.5)	1/ 1.5	5 (1.5)	5/ 0.5	6 (1.1)	6/ 0.6
体重増加	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0
SARS－CoV－2 検査陽性	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	4 (2.0)	5/ 1.0	4 (1.4)	5/ 1.0
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	0
トロポニン I 増加	1 (1.1)	1/ 4.7	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.1)	3/ 0.6
トロポニン T 増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
トロポニン増加	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
尿沈渣	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	0	0	0	0	0	0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿中蛋白／クレアチニン比異常	0	0	0	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ビタミン D 減少	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
体重減少	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
体重増加	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺特異性抗原増加	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
SARS－CoV－2 検査陽性	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
トリヨードチロニン減少	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
トロポニン I 増加	0	0	0	0	0	0
トロポニン T 増加	0	0	0	0	0	0
トロポニン増加	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
尿沈渣	0	0	0	0	0	0
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比異常	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	0	0
ビタミン D 減少	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
体重増加	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
代謝および栄養障害	24 (10.9)	32/ 47.5	131 (40.2)	244/ 26.7	155 (28.3)	276/ 28.2
異常体重減少	1 (0.5)	2/ 3.0	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	4/ 0.4
食欲減退	1 (0.5)	1/ 1.5	6 (1.8)	6/ 0.7	7 (1.3)	7/ 0.7
脱水	3 (1.4)	3/ 4.4	6 (1.8)	7/ 0.8	9 (1.6)	10/ 1.0
糖尿病	0	0	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.1)	6/ 0.6
脂質異常症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
電解質失調	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
水分過負荷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
体液貯留	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	6/ 0.7	5 (0.9)	7/ 0.7
葉酸欠乏	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
耐糖能障害	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
グルテン過敏症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
痛風	2 (0.9)	2/ 3.0	49 (15.0)	85/ 9.3	51 (9.3)	87/ 8.9
ヘモクロマトーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
高カルシウム血症	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
高コレステロール血症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
高血糖	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
高カリウム血症	2 (0.9)	2/ 3.0	12 (3.7)	12/ 1.3	14 (2.6)	14/ 1.4
高乳酸血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
代謝および栄養障害	9 (10.2)	11/ 52.1	69 (35.2)	113/ 22.4	78 (27.5)	124/ 23.6
異常体重減少	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
食欲減退	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
脱水	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
糖尿病	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
脂質異常症	0	0	0	0	0	0
電解質失調	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
水分過負荷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
体液貯留	0	0	0	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
耐糖能障害	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
グルテン過敏症	0	0	0	0	0	0
痛風	0	0	29 (14.8)	47/ 9.3	29 (10.2)	47/ 9.0
ヘモクロマトーシス	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高カルシウム血症	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
高コレステロール血症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高血糖	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
高カリウム血症	1 (1.1)	1/ 4.7	8 (4.1)	8/ 1.6	9 (3.2)	9/ 1.7
高乳酸血症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
代謝および栄養障害	15 (11.3)	21/ 45.4	62 (47.7)	131/ 32.1	77 (29.3)	152/ 33.4
異常体重減少	1 (0.8)	2/ 4.3	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	3/ 0.7
食欲減退	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
脱水	3 (2.3)	3/ 6.5	3 (2.3)	4/ 1.0	6 (2.3)	7/ 1.5
糖尿病	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
脂質異常症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
電解質失調	0	0	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0	0	0
体液貯留	1 (0.8)	1/ 2.2	4 (3.1)	6/ 1.5	5 (1.9)	7/ 1.5
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
グルテン過敏症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
痛風	2 (1.5)	2/ 4.3	20 (15.4)	38/ 9.3	22 (8.4)	40/ 8.8
ヘモクロマトーシス	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高血糖	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
高カリウム血症	1 (0.8)	1/ 2.2	4 (3.1)	4/ 1.0	5 (1.9)	5/ 1.1
高乳酸血症	0	0	0	0	0	0

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
高脂血症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
高リン酸塩血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
高尿酸血症	0	0	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.1)	6/ 0.6
血液量増加症	2 (0.9)	2/ 3.0	20 (6.1)	24/ 2.6	22 (4.0)	26/ 2.7
低アルブミン血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
低カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
低カリウム血症	8 (3.6)	9/ 13.3	18 (5.5)	23/ 2.5	26 (4.8)	32/ 3.3
低マグネシウム血症	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
低ナトリウム血症	1 (0.5)	1/ 1.5	8 (2.5)	13/ 1.4	9 (1.6)	14/ 1.4
低リン酸血症	2 (0.9)	2/ 3.0	0	0	2 (0.4)	2/ 0.2
血液量減少症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
鉄欠乏	3 (1.4)	3/ 4.4	10 (3.1)	10/ 1.1	13 (2.4)	13/ 1.3
ラクトース不耐性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
栄養障害	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
代謝性アルカローシス	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
2 型糖尿病	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
高脂血症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	5 (2.6)	5/ 1.0	5 (1.8)	5/ 1.0
血液量増加症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
低カリウム血症	5 (5.7)	6/ 28.4	10 (5.1)	10/ 2.0	15 (5.3)	16/ 3.0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.1)	1/ 4.7	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (1.4)	4/ 0.8
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0
血液量減少症	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	2 (2.3)	2/ 9.5	4 (2.0)	4/ 0.8	6 (2.1)	6/ 1.1
ラクトース不耐性	0	0	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
代謝性アルカローシス	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
2 型糖尿病	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
高脂血症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高リン酸塩血症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高尿酸血症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血液量増加症	2 (1.5)	2/ 4.3	19 (14.6)	23/ 5.6	21 (8.0)	25/ 5.5
低アルブミン血症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	3 (2.3)	3/ 6.5	8 (6.2)	13/ 3.2	11 (4.2)	16/ 3.5
低マグネシウム血症	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
低ナトリウム血症	0	0	5 (3.8)	10/ 2.4	5 (1.9)	10/ 2.2
低リン酸血症	2 (1.5)	2/ 4.3	0	0	2 (0.8)	2/ 0.4
血液量減少症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鉄欠乏	1 (0.8)	1/ 2.2	6 (4.6)	6/ 1.5	7 (2.7)	7/ 1.5
ラクトース不耐性	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
栄養障害	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	0
2 型糖尿病	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
過少体重	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
ビタミン B12 欠乏	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
ビタミン D 欠乏	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
筋骨格系および結合組織障害	26 (11.8)	39/ 57.8	173 (53.1)	405/ 44.4	199 (36.4)	444/ 45.3
抗合成酵素症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
関節痛	6 (2.7)	7/ 10.4	39 (12.0)	55/ 6.0	45 (8.2)	62/ 6.3
関節炎	1 (0.5)	1/ 1.5	11 (3.4)	14/ 1.5	12 (2.2)	15/ 1.5
関節障害	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
背部痛	1 (0.5)	1/ 1.5	46 (14.1)	53/ 5.8	47 (8.6)	54/ 5.5
滑液包炎	2 (0.9)	2/ 3.0	10 (3.1)	11/ 1.2	12 (2.2)	13/ 1.3
軟骨石灰化症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
びまん性特発性骨増殖症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
デュプイトラン拘縮	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
外骨腫	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
過少体重	0	0	0	0	0	0
ビタミン B12 欠乏	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
ビタミン D 欠乏	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
筋骨格系および結合組織障害	7 (8.0)	9/ 42.6	87 (44.4)	149/ 29.6	94 (33.1)	158/ 30.1
抗合成酵素症候群	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	12 (6.1)	12/ 2.4	12 (4.2)	12/ 2.3
関節炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
関節障害	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	28 (14.3)	29/ 5.8	28 (9.9)	29/ 5.5
滑液包炎	0	0	7 (3.6)	7/ 1.4	7 (2.5)	7/ 1.3
軟骨石灰化症	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常	0	0	0	0	0	0
びまん性特発性骨増殖症	0	0	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮	0	0	0	0	0	0
外骨腫	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
過少体重	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
ビタミン B12 欠乏	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
ビタミン D 欠乏	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
筋骨格系および結合組織障害	19 (14.3)	30/ 64.8	86 (66.2)	256/ 62.7	105 (39.9)	286/ 62.9
抗合成酵素症候群	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
関節痛	6 (4.5)	7/ 15.1	27 (20.8)	43/ 10.5	33 (12.5)	50/ 11.0
関節炎	1 (0.8)	1/ 2.2	9 (6.9)	12/ 2.9	10 (3.8)	13/ 2.9
関節障害	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
背部痛	1 (0.8)	1/ 2.2	18 (13.8)	24/ 5.9	19 (7.2)	25/ 5.5
滑液包炎	2 (1.5)	2/ 4.3	3 (2.3)	4/ 1.0	5 (1.9)	6/ 1.3
軟骨石灰化症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
びまん性特発性骨増殖症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
デュプイトラン拘縮	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
外骨腫	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
椎間関節症候群	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
側腹部痛	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
痛風性関節炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
痛風結節	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
鼡径部痛	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
出血性関節症	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
筋肉内血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
膝蓋下脂肪体炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
椎間板突出	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
関節滲出液	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
関節不安定	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
関節可動域低下	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
関節硬直	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
関節腫脹	3 (1.4)	3/ 4.4	4 (1.2)	4/ 0.4	7 (1.3)	7/ 0.7
脊柱後弯症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
四肢不快感	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
四肢腫瘤	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
椎間関節症候群	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
痛風性関節炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
痛風結節	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
帙径部痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
出血性関節症	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
筋肉内血腫	0	0	0	0	0	0
膝蓋下脂肪体炎	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
関節滲出液	0	0	0	0	0	0
関節不安定	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (1.1)	1/ 4.7	3 (1.5)	3/ 0.6	4 (1.4)	4/ 0.8
脊柱後弯症	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
四肢腫瘤	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
椎間関節症候群	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
側腹部痛	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
痛風性関節炎	0	0	0	0	0	0
痛風結節	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
出血性関節症	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
筋肉内血腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
膝蓋下脂肪体炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
椎間板突出	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
関節滲出液	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
関節不安定	0	0	0	0	0	0
関節可動域低下	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
関節硬直	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
関節腫脹	2 (1.5)	2/ 4.3	1 (0.8)	1/ 0.2	3 (1.1)	3/ 0.7
脊柱後弯症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
四肢不快感	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
四肢腫瘤	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5)	1/ 1.5	8 (2.5)	11/ 1.2	9 (1.6)	12/ 1.2
運動性低下	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
前十字靭帯ムコイド変性	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
筋萎縮	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
筋痙縮	1 (0.5)	1/ 1.5	22 (6.7)	25/ 2.7	23 (4.2)	26/ 2.7
筋緊張	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
筋攣縮	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
筋力低下	2 (0.9)	2/ 3.0	6 (1.8)	6/ 0.7	8 (1.5)	8/ 0.8
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	1/ 1.5	7 (2.1)	7/ 0.8	8 (1.5)	8/ 0.8
筋骨格不快感	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
筋骨格痛	1 (0.5)	1/ 1.5	18 (5.5)	19/ 2.1	19 (3.5)	20/ 2.0
筋肉痛	0	0	7 (2.1)	7/ 0.8	7 (1.3)	7/ 0.7
頚部痛	0	0	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.1)	6/ 0.6
骨炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
変形性関節症	3 (1.4)	4/ 5.9	32 (9.8)	35/ 3.8	35 (6.4)	39/ 4.0
骨端症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腰部脊柱管狭窄症	0	0	3 (1.5)	6/ 1.2	3 (1.1)	6/ 1.1
運動性低下	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
前十字靭帯ムコイド変性	0	0	0	0	0	0
筋萎縮	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
筋痙縮	0	0	7 (3.6)	7/ 1.4	7 (2.5)	7/ 1.3
筋緊張	0	0	0	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	1/ 4.7	4 (2.0)	4/ 0.8	5 (1.8)	5/ 1.0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	6 (3.1)	6/ 1.2	6 (2.1)	6/ 1.1
筋肉痛	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
頚部痛	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
骨炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
変形性関節症	2 (2.3)	3/ 14.2	13 (6.6)	15/ 3.0	15 (5.3)	18/ 3.4
骨端症	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.8)	1/ 2.2	5 (3.8)	5/ 1.2	6 (2.3)	6/ 1.3
運動性低下	0	0	0	0	0	0
前十字靭帯ムコイド変性	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
筋萎縮	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.8)	1/ 2.2	15 (11.5)	18/ 4.4	16 (6.1)	19/ 4.2
筋緊張	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
筋攣縮	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
筋力低下	2 (1.5)	2/ 4.3	3 (2.3)	3/ 0.7	5 (1.9)	5/ 1.1
筋骨格系胸痛	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
筋骨格不快感	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
筋骨格痛	1 (0.8)	1/ 2.2	12 (9.2)	13/ 3.2	13 (4.9)	14/ 3.1
筋肉痛	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
頚部痛	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
骨炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
変形性関節症	1 (0.8)	1/ 2.2	19 (14.6)	20/ 4.9	20 (7.6)	21/ 4.6
骨端症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
骨減少症	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
骨粗鬆症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
四肢痛	6 (2.7)	6/ 8.9	30 (9.2)	47/ 5.2	36 (6.6)	53/ 5.4
顎痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
関節周囲炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
足底筋膜炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
リウマチ性障害	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
関節リウマチ	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
肩回旋筋腱板症候群	0	0	8 (2.5)	10/ 1.1	8 (1.5)	10/ 1.0
仙腸骨炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
舟状月状骨解離	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
側弯症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
軟部組織腫脹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
変形性脊椎症	0	0	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.1)	6/ 0.6
脊柱管狭窄症	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
脊椎すべり症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
滑液嚢腫	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
骨減少症	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
四肢痛	2 (2.3)	2/ 9.5	11 (5.6)	14/ 2.8	13 (4.6)	16/ 3.0
顎痛	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
足底筋膜炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
リウマチ性障害	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	0
舟状月状骨解離	0	0	0	0	0	0
側弯症	0	0	0	0	0	0
軟部組織腫脹	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
変形性脊椎症	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
脊椎すべり症	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
骨減少症	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0
四肢痛	4 (3.0)	4/ 8.6	19 (14.6)	33/ 8.1	23 (8.7)	37/ 8.1
顎痛	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
関節周囲炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
足底筋膜炎	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
リウマチ性障害	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
関節リウマチ	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
肩回旋筋腱板症候群	0	0	6 (4.6)	8/ 2.0	6 (2.3)	8/ 1.8
仙腸骨炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
舟状月状骨解離	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
側弯症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
軟部組織腫脹	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脊椎すべり症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
滑液嚢腫	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腱障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腱炎	0	0	7 (2.1)	7/ 0.8	7 (1.3)	7/ 0.7
腱鞘炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
弾発指	1 (0.5)	1/ 1.5	6 (1.8)	7/ 0.8	7 (1.3)	8/ 0.8
椎間孔狭窄	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
椎骨外側陥凹狭窄	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (2.7)	6/ 8.9	43 (13.2)	98/ 10.7	49 (9.0)	104/ 10.6
棘細胞腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃腺癌	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
副腎腺腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
基底細胞癌	2 (0.9)	2/ 3.0	12 (3.7)	23/ 2.5	14 (2.6)	25/ 2.6
耳の良性新生物	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
良性新生物	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
皮膚良性新生物	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
膀胱癌	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腱障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腱炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
腱鞘炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
弾発指	1 (1.1)	1/ 4.7	2 (1.0)	3/ 0.6	3 (1.1)	4/ 0.8
椎間孔狭窄	0	0	0	0	0	0
椎骨外側陥凹狭窄	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (3.4)	3/ 14.2	17 (8.7)	29/ 5.8	20 (7.0)	32/ 6.1
棘細胞腫	0	0	0	0	0	0
胃腺癌	0	0	0	0	0	0
副腎腺腫	0	0	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (1.1)	1/ 4.7	3 (1.5)	9/ 1.8	4 (1.4)	10/ 1.9
耳の良性新生物	0	0	0	0	0	0
良性新生物	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	0
膀胱癌	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
腱障害	0	0	0	0	0	0
腱炎	0	0	5 (3.8)	5/ 1.2	5 (1.9)	5/ 1.1
腱鞘炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
弾発指	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
椎間孔狭窄	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
椎骨外側陥凹狭窄	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.3)	3/ 6.5	26 (20.0)	69/ 16.9	29 (11.0)	72/ 15.8
棘細胞腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃腺癌	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
副腎腺腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
基底細胞癌	1 (0.8)	1/ 2.2	9 (6.9)	14/ 3.4	10 (3.8)	15/ 3.3
耳の良性新生物	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
良性新生物	0	0	0	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
膀胱癌	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
ボーエン病	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大腸腺腫	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
結腸癌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
異形成母斑	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
胃腺腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胃腸管腺腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
ケラトアカントーマ	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
悪性黒子	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
悪性黒色腫	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
骨転移	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肺転移	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
皮膚の新生物	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
神経内分泌腫瘍	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
食道腺癌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
ボーエン病	0	0	0	0	0	0
大腸腺腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
結腸癌	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
異形成母斑	0	0	0	0	0	0
胃腺腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胃腸管腺腫	0	0	0	0	0	0
ケラトアカントーマ	0	0	0	0	0	0
悪性黒子	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0
骨転移	0	0	0	0	0	0
肺転移	0	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0
神経内分泌腫瘍	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
食道腺癌	0	0	0	0	0	0

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
ボーエン病	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大腸腺腫	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
結腸癌	0	0	0	0	0	0
異形成母斑	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
胃腺腫	0	0	0	0	0	0
胃腸管腺腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ケラトアカントーマ	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
悪性黒子	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
骨転移	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺転移	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
神経内分泌腫瘍	0	0	0	0	0	0
食道腺癌	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺癌	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
腎細胞癌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
横紋筋肉腫	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
脂漏性角化症	0	0	4 (1.2)	5/ 0.5	4 (0.7)	5/ 0.5
良性脊髄髄膜腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
扁平上皮癌	1 (0.5)	1/ 1.5	8 (2.5)	15/ 1.6	9 (1.6)	16/ 1.6
頭頚部扁平上皮癌	0	0	1 (0.3)	3/ 0.3	1 (0.2)	3/ 0.3
皮膚有棘細胞癌	0	0	8 (2.5)	12/ 1.3	8 (1.5)	12/ 1.2
移行上皮癌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
再発移行上皮癌	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
神経系障害	20 (9.0)	25/ 37.1	135 (41.4)	254/ 27.8	155 (28.3)	279/ 28.5
味覚消失	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
意識変容状態	2 (0.9)	2/ 3.0	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.5)	3/ 0.3
健忘	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
平衡障害	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺癌	1 (1.1)	1/ 4.7	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.1)	3/ 0.6
腎細胞癌	0	0	0	0	0	0
横紋筋肉腫	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
良性脊髄髄膜腫	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (0.7)	3/ 0.6
頭頚部扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
移行上皮癌	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
再発移行上皮癌	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
神経系障害	5 (5.7)	6/ 28.4	66 (33.7)	98/ 19.4	71 (25.0)	104/ 19.8
味覚消失	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
意識変容状態	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
軸索型ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺癌	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
腎細胞癌	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
横紋筋肉腫	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
脂漏性角化症	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
良性脊髄髄膜腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
扁平上皮癌	1 (0.8)	1/ 2.2	6 (4.6)	12/ 2.9	7 (2.7)	13/ 2.9
頭頚部扁平上皮癌	0	0	1 (0.8)	3/ 0.7	1 (0.4)	3/ 0.7
皮膚有棘細胞癌	0	0	6 (4.6)	10/ 2.4	6 (2.3)	10/ 2.2
移行上皮癌	0	0	0	0	0	0
再発移行上皮癌	0	0	0	0	0	0
神経系障害	15 (11.3)	19/ 41.0	69 (53.1)	156/ 38.2	84 (31.9)	175/ 38.5
味覚消失	0	0	0	0	0	0
意識変容状態	2 (1.5)	2/ 4.3	1 (0.8)	1/ 0.2	3 (1.1)	3/ 0.7
健忘	0	0	0	0	0	0
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
平衡障害	0	0	5 (3.8)	5/ 1.2	5 (1.9)	5/ 1.1

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
脳損傷	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
灼熱感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
手根管症候群	0	0	10 (3.1)	11/ 1.2	10 (1.8)	11/ 1.1
脳動脈硬化症	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
大脳動脈塞栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大脳萎縮	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
脳出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
脳梗塞	1 (0.5)	1/ 1.5	5 (1.5)	6/ 0.7	6 (1.1)	7/ 0.7
虚血性脳小血管疾患	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
脳脊髄液漏	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
脳血管発作	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
脳血管障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
不器用	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
認知障害	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
認知症	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
アルツハイマー型認知症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
浮動性めまい	6 (2.7)	6/ 8.9	33 (10.1)	38/ 4.2	39 (7.1)	44/ 4.5

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
脳損傷	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
灼熱感	0	0	0	0	0	0
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
手根管症候群	0	0	4 (2.0)	5/ 1.0	4 (1.4)	5/ 1.0
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
大脳動脈塞栓症	0	0	0	0	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脳梗塞	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8
虚血性脳小血管疾患	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脳脊髄液漏	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脳血管障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
不器用	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
認知障害	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
認知症	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
アルツハイマー型認知症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
浮動性めまい	1 (1.1)	1/ 4.7	12 (6.1)	13/ 2.6	13 (4.6)	14/ 2.7

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
脳損傷	0	0	0	0	0	0
灼熱感	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	0	0	6 (4.6)	6/ 1.5	6 (2.3)	6/ 1.3
脳動脈硬化症	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
大脳動脈塞栓症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大脳萎縮	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脳出血	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
虚血性脳小血管疾患	0	0	0	0	0	0
脳脊髄液漏	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
脳血管発作	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
脳血管障害	0	0	0	0	0	0
不器用	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
認知症	0	0	0	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	5 (3.8)	5/ 10.8	21 (16.2)	25/ 6.1	26 (9.9)	30/ 6.6

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
体位性めまい	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
構語障害	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
ジスキネジア	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
測定障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
塞栓性脳卒中	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
脳症	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
出血性卒中	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
頭痛	1 (0.5)	1/ 1.5	12 (3.7)	15/ 1.6	13 (2.4)	16/ 1.6
不全片麻痺	0	0	3 (0.9)	4/ 0.4	3 (0.5)	4/ 0.4
知覚過敏	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
感覚鈍麻	0	0	6 (1.8)	8/ 0.9	6 (1.1)	8/ 0.8
低酸素性虚血性脳症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
ICU 関連筋力低下	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
肋間神経痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
虚血性脳卒中	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
嗜眠	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
意識消失	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腰髄神経根障害	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
体位性めまい	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
構語障害	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0
測定障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
塞栓性脳卒中	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脳症	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
不全片麻痺	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
知覚過敏	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
低酸素性虚血性脳症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ICU 関連筋力低下	0	0	0	0	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
嗜眠	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
意識消失	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腰髄神経根障害	0	0	0	0	0	0

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
体位性めまい	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
構語障害	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
測定障害	0	0	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	0
脳症	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
出血性卒中	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
頭痛	1 (0.8)	1/ 2.2	9 (6.9)	12/ 2.9	10 (3.8)	13/ 2.9
不全片麻痺	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
知覚過敏	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
感覚鈍麻	0	0	3 (2.3)	5/ 1.2	3 (1.1)	5/ 1.1
低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	0	0
ICU 関連筋力低下	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
肋間神経痛	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
嗜眠	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
意識消失	0	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
記憶障害	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
精神的機能障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
代謝性脳症	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
単ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
モートン神経痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
運動ニューロン疾患	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
ミオクローヌス	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
神経圧迫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
神経痛	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	1/ 1.5	11 (3.4)	11/ 1.2	12 (2.2)	12/ 1.2
錯感覚	2 (0.9)	2/ 3.0	9 (2.8)	9/ 1.0	11 (2.0)	11/ 1.1
パーキンソン病	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
多発ニューロパチー	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	4/ 0.4	4 (0.7)	5/ 0.5
慢性多発ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
睡眠の質低下	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
失神寸前の状態	0	0	6 (1.8)	7/ 0.8	6 (1.1)	7/ 0.7

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
記憶障害	0	0	0	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	0
代謝性脳症	0	0	0	0	0	0
単ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
モートン神経痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
運動ニューロン疾患	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
ミオクローヌス	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
神経圧迫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
神経痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢性ニューロパチー	1 (1.1)	1/ 4.7	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.1)	3/ 0.6
錯感覚	0	0	6 (3.1)	6/ 1.2	6 (2.1)	6/ 1.1
パーキンソン病	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (1.1)	1/ 4.7	1 (0.5)	1/ 0.2	2 (0.7)	2/ 0.4
慢性多発ニューロパチー	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
睡眠の質低下	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
失神寸前の状態	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
記憶障害	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
精神的機能障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
代謝性脳症	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
単ニューロパチー	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
モートン神経痛	0	0	0	0	0	0
運動ニューロン疾患	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
神経圧迫	0	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
末梢性ニューロパチー	0	0	9 (6.9)	9/ 2.2	9 (3.4)	9/ 2.0
錯感覚	2 (1.5)	2/ 4.3	3 (2.3)	3/ 0.7	5 (1.9)	5/ 1.1
パーキンソン病	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
多発ニューロパチー	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
慢性多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
失神寸前の状態	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
神経根障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
下肢静止不能症候群	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	3/ 0.3	3 (0.5)	4/ 0.4
坐骨神経痛	0	0	7 (2.1)	7/ 0.8	7 (1.3)	7/ 0.7
痙攣発作	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
感覚障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
傾眠	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
脊髄性跛行症	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
脊髄障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
失神	5 (2.3)	6/ 8.9	20 (6.1)	24/ 2.6	25 (4.6)	30/ 3.1
血栓性脳卒中	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
中毒性脳症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
一過性脳虚血発作	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
振戦	0	0	9 (2.8)	10/ 1.1	9 (1.6)	10/ 1.0
三叉神経障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尿毒症性脳症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血管性認知症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血管性脳症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
椎骨脳底動脈卒中	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
神経根障害	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
痙攣発作	0	0	0	0	0	0
感覚障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
傾眠	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
脊髄性跛行症	0	0	0	0	0	0
脊髄障害	0	0	0	0	0	0
失神	1 (1.1)	1/ 4.7	8 (4.1)	9/ 1.8	9 (3.2)	10/ 1.9
血栓性脳卒中	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
中毒性脳症	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
振戦	0	0	5 (2.6)	5/ 1.0	5 (1.8)	5/ 1.0
三叉神経障害	0	0	0	0	0	0
尿毒症性脳症	0	0	0	0	0	0
血管性認知症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血管性脳症	0	0	0	0	0	0
椎骨脳底動脈卒中	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
神経根障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
下肢静止不能症候群	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	3/ 0.7	3 (1.1)	4/ 0.9
坐骨神経痛	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
痙攣発作	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
感覚障害	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
脊髄性跛行症	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
脊髄障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
失神	4 (3.0)	5/ 10.8	12 (9.2)	15/ 3.7	16 (6.1)	20/ 4.4
血栓性脳卒中	0	0	0	0	0	0
中毒性脳症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
一過性脳虚血発作	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
振戦	0	0	4 (3.1)	5/ 1.2	4 (1.5)	5/ 1.1
三叉神経障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿毒症性脳症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血管性認知症	0	0	0	0	0	0
血管性脳症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
椎骨脳底動脈卒中	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
製品の問題	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
医療機器位置異常	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
医療機器による注入の問題	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
医療機器の問題	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
精神障害	3 (1.4)	3/ 4.4	41 (12.6)	57/ 6.2	44 (8.0)	60/ 6.1
異常な夢	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
快感消失	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
不安	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
錯乱状態	0	0	6 (1.8)	6/ 0.7	6 (1.1)	6/ 0.6
譫妄	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	4/ 0.4	4 (0.7)	5/ 0.5
抑うつ気分	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
うつ病	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
幻視	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
混合性幻覚	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
初期不眠症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
不眠症	1 (0.5)	1/ 1.5	22 (6.7)	24/ 2.6	23 (4.2)	25/ 2.6
悪夢	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
製品の問題	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
医療機器位置異常	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
医療機器による注入の問題	0	0	0	0	0	0
医療機器の問題	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	17 (8.7)	22/ 4.4	17 (6.0)	22/ 4.2
異常な夢	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
快感消失	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
不安	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
錯乱状態	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
譫妄	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8
抑うつ気分	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
うつ病	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
幻視	0	0	0	0	0	0
混合性幻覚	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
初期不眠症	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	9 (4.6)	9/ 1.8	9 (3.2)	9/ 1.7
悪夢	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
製品の問題	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0
医療機器による注入の問題	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
医療機器の問題	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
精神障害	3 (2.3)	3/ 6.5	24 (18.5)	35/ 8.6	27 (10.3)	38/ 8.4
異常な夢	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	0	0	0
快感消失	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
錯乱状態	0	0	5 (3.8)	5/ 1.2	5 (1.9)	5/ 1.1
譫妄	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
抑うつ気分	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
うつ病	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
幻視	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
混合性幻覚	0	0	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
不眠症	1 (0.8)	1/ 2.2	13 (10.0)	15/ 3.7	14 (5.3)	16/ 3.5
悪夢	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
睡眠障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
睡眠時驚愕	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
自殺念慮	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
腎および尿路障害	20 (9.0)	28/ 41.5	101 (31.0)	168/ 18.4	121 (22.1)	196/ 20.0
急性腎障害	5 (2.3)	5/ 7.4	33 (10.1)	39/ 4.3	38 (6.9)	44/ 4.5
アルブミン尿	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
膀胱憩室	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
膀胱頚部閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
膀胱痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
膀胱狭窄	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
膀胱結石	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
慢性腎臓病	1 (0.5)	1/ 1.5	17 (5.2)	18/ 2.0	18 (3.3)	19/ 1.9
糖尿病性腎症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
排尿困難	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
末期腎疾患	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
糖尿	2 (0.9)	2/ 3.0	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.5)	3/ 0.3
血尿	6 (2.7)	7/ 10.4	22 (6.7)	27/ 3.0	28 (5.1)	34/ 3.5

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
睡眠障害	0	0	0	0	0	0
睡眠時驚愕	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	8 (9.1)	12/ 56.8	59 (30.1)	89/ 17.7	67 (23.6)	101/ 19.2
急性腎障害	2 (2.3)	2/ 9.5	16 (8.2)	21/ 4.2	18 (6.3)	23/ 4.4
アルブミン尿	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
膀胱憩室	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
膀胱頚部閉塞	0	0	0	0	0	0
膀胱痛	0	0	0	0	0	0
膀胱狭窄	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
膀胱結石	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
慢性腎臓病	0	0	8 (4.1)	8/ 1.6	8 (2.8)	8/ 1.5
糖尿病性腎症	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末期腎疾患	0	0	0	0	0	0
糖尿	2 (2.3)	2/ 9.5	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.1)	3/ 0.6
血尿	3 (3.4)	3/ 14.2	14 (7.1)	16/ 3.2	17 (6.0)	19/ 3.6

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
睡眠障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
睡眠時驚愕	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
自殺念慮	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
腎および尿路障害	12 (9.0)	16/ 34.6	42 (32.3)	79/ 19.3	54 (20.5)	95/ 20.9
急性腎障害	3 (2.3)	3/ 6.5	17 (13.1)	18/ 4.4	20 (7.6)	21/ 4.6
アルブミン尿	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
膀胱憩室	0	0	0	0	0	0
膀胱頚部閉塞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
膀胱痛	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
膀胱狭窄	0	0	0	0	0	0
膀胱結石	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
慢性腎臓病	1 (0.8)	1/ 2.2	9 (6.9)	10/ 2.4	10 (3.8)	11/ 2.4
糖尿病性腎症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
排尿困難	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末期腎疾患	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
糖尿	0	0	0	0	0	0
血尿	3 (2.3)	4/ 8.6	8 (6.2)	11/ 2.7	11 (4.2)	15/ 3.3

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
水腎症	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
緊張性膀胱	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
失禁	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
ミクロアルブミン尿	2 (0.9)	2/ 3.0	1 (0.3)	1/ 0.1	3 (0.5)	3/ 0.3
尿意切迫	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	3/ 0.3	3 (0.5)	4/ 0.4
腎石灰沈着症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腎結石症	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
腎硬化症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
夜間頻尿	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
頻尿	0	0	4 (1.2)	4/ 0.4	4 (0.7)	4/ 0.4
多尿	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
蛋白尿	1 (0.5)	1/ 1.5	5 (1.5)	5/ 0.5	6 (1.1)	6/ 0.6
腎動脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
腎嚢胞	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
腎不全	0	0	7 (2.1)	7/ 0.8	7 (1.3)	7/ 0.7
腎機能障害	1 (0.5)	1/ 1.5	8 (2.5)	8/ 0.9	9 (1.6)	9/ 0.9
腎尿細管機能障害	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
尿管結石症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
水腎症	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
失禁	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ミクロアルブミン尿	2 (2.3)	2/ 9.5	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.1)	3/ 0.6
尿意切迫	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (0.7)	3/ 0.6
腎石灰沈着症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腎結石症	0	0	0	0	0	0
腎硬化症	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
多尿	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
蛋白尿	1 (1.1)	1/ 4.7	5 (2.6)	5/ 1.0	6 (2.1)	6/ 1.1
腎動脈閉塞	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
腎不全	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
腎機能障害	1 (1.1)	1/ 4.7	8 (4.1)	8/ 1.6	9 (3.2)	9/ 1.7
腎尿細管機能障害	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
水腎症	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
緊張性膀胱	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
失禁	0	0	0	0	0	0
ミクロアルブミン尿	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
腎石灰沈着症	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
腎硬化症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
夜間頻尿	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
頻尿	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
多尿	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0
腎動脈閉塞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
腎嚢胞	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
腎不全	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
腎機能障害	0	0	0	0	0	0
腎尿細管機能障害	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
尿管結石症	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
尿道出血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尿道穿孔	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
膀胱出血	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
尿失禁	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尿閉	2 (0.9)	2/ 3.0	13 (4.0)	17/ 1.9	15 (2.7)	19/ 1.9
尿路閉塞	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
生殖系および乳房障害	8 (3.6)	10/ 14.8	41 (12.6)	54/ 5.9	49 (9.0)	64/ 6.5
後天性包茎	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
亀頭包皮炎	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
良性前立腺肥大症	5 (2.3)	5/ 7.4	14 (4.3)	16/ 1.8	19 (3.5)	21/ 2.1
乳房腫瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
乳房痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
射精不能	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
勃起不全	0	0	11 (3.4)	11/ 1.2	11 (2.0)	11/ 1.1
女性化乳房	1 (0.5)	1/ 1.5	10 (3.1)	10/ 1.1	11 (2.0)	11/ 1.1
乳頭痛	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
ペイロニー病	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
尿道出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿道穿孔	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
膀胱出血	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿閉	1 (1.1)	1/ 4.7	5 (2.6)	6/ 1.2	6 (2.1)	7/ 1.3
尿路閉塞	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (2.3)	3/ 14.2	18 (9.2)	24/ 4.8	20 (7.0)	27/ 5.1
後天性包茎	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	9 (4.6)	11/ 2.2	9 (3.2)	11/ 2.1
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
射精不能	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
勃起不全	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
女性化乳房	0	0	5 (2.6)	5/ 1.0	5 (1.8)	5/ 1.0
乳頭痛	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ペイロニー病	0	0	0	0	0	0

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
尿道出血	0	0	0	0	0	0
尿道穿孔	0	0	0	0	0	0
膀胱出血	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
尿失禁	0	0	0	0	0	0
尿閉	1 (0.8)	1/ 2.2	8 (6.2)	11/ 2.7	9 (3.4)	12/ 2.6
尿路閉塞	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
生殖系および乳房障害	6 (4.5)	7/ 15.1	23 (17.7)	30/ 7.3	29 (11.0)	37/ 8.1
後天性包茎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
亀頭包皮炎	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
良性前立腺肥大症	5 (3.8)	5/ 10.8	5 (3.8)	5/ 1.2	10 (3.8)	10/ 2.2
乳房腫瘤	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
乳房痛	0	0	0	0	0	0
射精不能	0	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	8 (6.2)	8/ 2.0	8 (3.0)	8/ 1.8
女性化乳房	1 (0.8)	1/ 2.2	5 (3.8)	5/ 1.2	6 (2.3)	6/ 1.3
乳頭痛	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
ペイロニー病	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺石灰化	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
前立腺閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
前立腺炎	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
前立腺腫大	2 (0.9)	2/ 3.0	0	0	2 (0.4)	2/ 0.2
陰嚢腫脹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
精巣痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (7.2)	20/ 29.7	128 (39.3)	229/ 25.1	144 (26.3)	249/ 25.4
急性肺水腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
急性呼吸不全	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
誤嚥	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
喘息	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
無気肺	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
気管支拡張症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
慢性気管支炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
慢性閉塞性肺疾患	3 (1.4)	3/ 4.4	4 (1.2)	4/ 0.4	7 (1.3)	7/ 0.7

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺石灰化	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
前立腺閉塞	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0
前立腺腫大	2 (2.3)	2/ 9.5	0	0	2 (0.7)	2/ 0.4
陰嚢腫脹	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
精巣痛	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (5.7)	5/ 23.7	66 (33.7)	104/ 20.6	71 (25.0)	109/ 20.8
急性肺水腫	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
誤嚥	0	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.1)	1/ 4.7	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.1)	3/ 0.6

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
前立腺石灰化	0	0	0	0	0	0
前立腺閉塞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
前立腺炎	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
前立腺腫大	0	0	0	0	0	0
陰嚢腫脹	0	0	0	0	0	0
精巣痛	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (8.3)	15/ 32.4	62 (47.7)	125/ 30.6	73 (27.8)	140/ 30.8
急性肺水腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
急性呼吸不全	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
誤嚥	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
喘息	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
無気肺	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0
慢性気管支炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.5)	2/ 4.3	2 (1.5)	2/ 0.5	4 (1.5)	4/ 0.9

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
咳嗽	3 (1.4)	3/ 4.4	25 (7.7)	29/ 3.2	28 (5.1)	32/ 3.3
横隔膜障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
咽喉乾燥	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
発声障害	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
呼吸困難	3 (1.4)	3/ 4.4	47 (14.4)	53/ 5.8	50 (9.1)	56/ 5.7
安静時呼吸困難	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
労作性呼吸困難	0	0	9 (2.8)	9/ 1.0	9 (1.6)	9/ 0.9
肺気腫	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
鼻出血	2 (0.9)	3/ 4.4	19 (5.8)	23/ 2.5	21 (3.8)	26/ 2.7
喀血	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
しゃっくり	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
間質性肺疾患	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
不規則呼吸	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
喉頭刺激感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肺過膨脹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
鼻閉	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
鼻の炎症	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
咳嗽	0	0	12 (6.1)	12/ 2.4	12 (4.2)	12/ 2.3
横隔膜障害	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
発声障害	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
呼吸困難	1 (1.1)	1/ 4.7	26 (13.3)	27/ 5.4	27 (9.5)	28/ 5.3
安静時呼吸困難	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
労作性呼吸困難	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
肺気腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鼻出血	1 (1.1)	1/ 4.7	11 (5.6)	13/ 2.6	12 (4.2)	14/ 2.7
喀血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
しゃっくり	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	2 (1.0)	3/ 0.6	2 (0.7)	3/ 0.6
不規則呼吸	0	0	0	0	0	0
喉頭刺激感	0	0	0	0	0	0
肺過膨脹	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鼻閉	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
咳嗽	3 (2.3)	3/ 6.5	13 (10.0)	17/ 4.2	16 (6.1)	20/ 4.4
横隔膜障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
呼吸困難	2 (1.5)	2/ 4.3	21 (16.2)	26/ 6.4	23 (8.7)	28/ 6.2
安静時呼吸困難	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	6 (4.6)	6/ 1.5	6 (2.3)	6/ 1.3
肺気腫	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
鼻出血	1 (0.8)	2/ 4.3	8 (6.2)	10/ 2.4	9 (3.4)	12/ 2.6
喀血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
しゃっくり	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
不規則呼吸	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
喉頭刺激感	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺過膨脹	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
鼻の炎症	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
鼻閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
鼻茸	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
口腔咽頭痛	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5
起坐呼吸	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
咽頭血腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
胸水	0	0	14 (4.3)	24/ 2.6	14 (2.6)	24/ 2.4
胸膜炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
誤嚥性肺炎	1 (0.5)	1/ 1.5	2 (0.6)	2/ 0.2	3 (0.5)	3/ 0.3
肺臓炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
気胸	0	0	3 (0.9)	4/ 0.4	3 (0.5)	4/ 0.4
自然気胸	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
湿性咳嗽	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
肺うっ血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肺塞栓症	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
肺線維症	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
肺肉芽腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
肺高血圧症	0	0	5 (1.5)	5/ 0.5	5 (0.9)	5/ 0.5

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
鼻閉塞	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鼻茸	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
起坐呼吸	0	0	0	0	0	0
咽頭血腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
胸水	0	0	7 (3.6)	14/ 2.8	7 (2.5)	14/ 2.7
胸膜炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
誤嚥性肺炎	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
肺臓炎	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
自然気胸	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺うっ血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺塞栓症	1 (1.1)	1/ 4.7	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.1)	3/ 0.6
肺線維症	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
鼻閉塞	0	0	0	0	0	0
鼻茸	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	5 (3.8)	5/ 1.2	5 (1.9)	5/ 1.1
起坐呼吸	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
咽頭血腫	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	7 (5.4)	10/ 2.4	7 (2.7)	10/ 2.2
胸膜炎	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
肺臓炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
気胸	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
自然気胸	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
湿性咳嗽	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
肺うっ血	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺線維症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺肉芽腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺高血圧症	0	0	5 (3.8)	5/ 1.2	5 (1.9)	5/ 1.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
肺腫瘤	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
肺水腫	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
逆流性喉頭炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
呼吸窮迫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
拘束性肺疾患	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
鼻漏	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
副鼻腔痛	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5)	1/ 1.5	7 (2.1)	8/ 0.9	8 (1.5)	9/ 0.9
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
上気道の炎症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
上気道咳症候群	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
皮膚および皮下組織障害	15 (6.8)	19/ 28.2	87 (26.7)	135/ 14.8	102 (18.6)	154/ 15.7
光線角化症	3 (1.4)	4/ 5.9	7 (2.1)	10/ 1.1	10 (1.8)	14/ 1.4
血管浮腫	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
水疱	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血性水疱	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
肺腫瘤	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
肺水腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
逆流性喉頭炎	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
拘束性肺疾患	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
副鼻腔痛	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.4)	3/ 14.2	43 (21.9)	58/ 11.5	46 (16.2)	61/ 11.6
光線角化症	0	0	4 (2.0)	5/ 1.0	4 (1.4)	5/ 1.0
血管浮腫	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
水疱	0	0	0	0	0	0
血性水疱	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
肺腫瘤	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
肺水腫	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
逆流性喉頭炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	0
拘束性肺疾患	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
鼻漏	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
副鼻腔痛	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.8)	1/ 2.2	5 (3.8)	6/ 1.5	6 (2.3)	7/ 1.5
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
上気道の炎症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
上気道咳症候群	0	0	3 (2.3)	3/ 0.7	3 (1.1)	3/ 0.7
皮膚および皮下組織障害	12 (9.0)	16/ 34.6	44 (33.8)	77/ 18.9	56 (21.3)	93/ 20.5
光線角化症	3 (2.3)	4/ 8.6	3 (2.3)	5/ 1.2	6 (2.3)	9/ 2.0
血管浮腫	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血性水疱	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
褥瘡性潰瘍	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
皮膚嚢腫	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
皮膚炎	1 (0.5)	1/ 1.5	7 (2.1)	7/ 0.8	8 (1.5)	8/ 0.8
接触皮膚炎	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	2/ 0.2	2 (0.4)	3/ 0.3
びまん性脱毛症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
皮膚乾燥	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
斑状出血	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
湿疹	0	0	6 (1.8)	7/ 0.8	6 (1.1)	7/ 0.7
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
紅斑	0	0	7 (2.1)	8/ 0.9	7 (1.3)	8/ 0.8
多汗症	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2
過角化	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
嵌入爪	1 (0.5)	1/ 1.5	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	4/ 0.4
虚血性皮膚潰瘍	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
斑	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
汗疹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
神経皮膚炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
寝汗	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
接触皮膚炎	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
びまん性脱毛症	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
斑状出血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
湿疹	0	0	4 (2.0)	5/ 1.0	4 (1.4)	5/ 1.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	3 (1.5)	4/ 0.8	3 (1.1)	4/ 0.8
多汗症	0	0	0	0	0	0
過角化	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
虚血性皮膚潰瘍	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
斑	0	0	0	0	0	0
汗疹	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
神経皮膚炎	0	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
皮膚嚢腫	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
皮膚炎	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
接触皮膚炎	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
びまん性脱毛症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚乾燥	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
斑状出血	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
湿疹	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
紅斑	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
多汗症	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4
過角化	0	0	1 (0.8)	2/ 0.5	1 (0.4)	2/ 0.4
嵌入爪	1 (0.8)	1/ 2.2	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	3/ 0.7
虚血性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0
斑	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
汗疹	0	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
寝汗	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
皮膚疼痛	2 (0.9)	2/ 3.0	0	0	2 (0.4)	2/ 0.2
丘疹	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
光線過敏性反応	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
前癌性皮膚病変	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
そう痒症	3 (1.4)	3/ 4.4	13 (4.0)	13/ 1.4	16 (2.9)	16/ 1.6
乾癬	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
発疹	2 (0.9)	2/ 3.0	16 (4.9)	21/ 2.3	18 (3.3)	23/ 2.3
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3)	2/ 0.2	1 (0.2)	2/ 0.2
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
敏感肌	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
皮膚変色	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
皮膚刺激	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
皮膚病変	0	0	11 (3.4)	12/ 1.3	11 (2.0)	12/ 1.2
皮膚軟化	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
皮膚潰瘍	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
うっ滞性皮膚炎	1 (0.5)	1/ 1.5	4 (1.2)	4/ 0.4	5 (0.9)	5/ 0.5
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21/1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
皮膚疼痛	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
丘疹	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0
前癌性皮膚病変	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	7 (3.6)	7/ 1.4	7 (2.5)	7/ 1.3
乾癬	0	0	3 (1.5)	3/ 0.6	3 (1.1)	3/ 0.6
発疹	0	0	4 (2.0)	4/ 0.8	4 (1.4)	4/ 0.8
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
敏感肌	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	7 (3.6)	8/ 1.6	7 (2.5)	8/ 1.5
皮膚軟化	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (1.1)	1/ 4.7	2 (1.0)	2/ 0.4	3 (1.1)	3/ 0.6
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=45.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
皮膚疼痛	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
丘疹	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
光線過敏性反応	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
前癌性皮膚病変	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
そう痒症	3 (2.3)	3/ 6.5	6 (4.6)	6/ 1.5	9 (3.4)	9/ 2.0
乾癬	0	0	0	0	0	0
発疹	2 (1.5)	2/ 4.3	12 (9.2)	17/ 4.2	14 (5.3)	19/ 4.2
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
敏感肌	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚変色	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚刺激	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
皮膚病変	0	0	4 (3.1)	4/ 1.0	4 (1.5)	4/ 0.9
皮膚軟化	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
皮膚潰瘍	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
うっ滞性皮膚炎	1 (0.8)	1/ 2.2	3 (2.3)	3/ 0.7	4 (1.5)	4/ 0.9
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
臍紅斑	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
尿毒症性そう痒症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
蕁麻疹	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
尋常性白斑	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
社会環境	2 (0.9)	2/ 3.0	3 (0.9)	3/ 0.3	5 (0.9)	5/ 0.5
アルコール摂取	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
身体固定期間の延長	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
社会的入院	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
歩行補助用具使用者	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
歩行障害者	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
外科および内科処置	2 (0.9)	3/ 4.4	15 (4.6)	17/ 1.9	17 (3.1)	20/ 2.0
心耳閉鎖	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
心臓ペースメーカー挿入	1 (0.5)	2/ 3.0	3 (0.9)	3/ 0.3	4 (0.7)	5/ 0.5
白内障手術	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	2/ 0.2	2 (0.4)	3/ 0.3
冠動脈形成	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
憩室切除	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
臍紅斑	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尿毒症性そう痒症	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尋常性白斑	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
社会環境	2 (2.3)	2/ 9.5	1 (0.5)	1/ 0.2	3 (1.1)	3/ 0.6
アルコール摂取	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
身体固定期間の延長	0	0	0	0	0	0
社会的入院	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
歩行補助用具使用者	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
歩行障害者	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	7 (3.6)	9/ 1.8	7 (2.5)	9/ 1.7
心耳閉鎖	0	0	0	0	0	0
心臓ペースメーカー挿入	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
白内障手術	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
冠動脈形成	0	0	0	0	0	0
憩室切除	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
臍紅斑	0	0	0	0	0	0
尿毒症性そう痒症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
蕁麻疹	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
尋常性白斑	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
アルコール摂取	0	0	0	0	0	0
身体固定期間の延長	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
社会的入院	0	0	0	0	0	0
歩行補助用具使用者	0	0	0	0	0	0
歩行障害者	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
外科および内科処置	2 (1.5)	3/ 6.5	8 (6.2)	8/ 2.0	10 (3.8)	11/ 2.4
心耳閉鎖	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
心臓ペースメーカー挿入	1 (0.8)	2/ 4.3	2 (1.5)	2/ 0.5	3 (1.1)	4/ 0.9
白内障手術	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
冠動脈形成	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
憩室切除	0	0	0	0	0	0

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
栄養補助食品大量摂取	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
股関節形成	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
植込み型除細動器置換	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
眼内レンズ挿入	0	0	2 (0.6)	3/ 0.3	2 (0.4)	3/ 0.3
ペースメーカー調律	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
経カテーテル大動脈弁植込み	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
血管障害	6 (2.7)	6/ 8.9	70 (21.5)	96/ 10.5	76 (13.9)	102/ 10.4
大動脈瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大動脈硬化症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大動脈拡張	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大動脈解離	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大動脈狭窄	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
動脈障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
動脈硬化症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
アテローム塞栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
出血性静脈瘤	0	0	4 (1.2)	5/ 0.5	4 (0.7)	5/ 0.5
上腕動脈捕捉症候群	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
栄養補助食品大量摂取	0	0	0	0	0	0
股関節形成	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
植込み型除細動器置換	0	0	0	0	0	0
眼内レンズ挿入	0	0	1 (0.5)	2/ 0.4	1 (0.4)	2/ 0.4
ペースメーカー調律	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
経カテーテル大動脈弁植込み	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
血管障害	2 (2.3)	2/ 9.5	33 (16.8)	40/ 7.9	35 (12.3)	42/ 8.0
大動脈瘤	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
大動脈拡張	0	0	0	0	0	0
大動脈解離	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大動脈狭窄	0	0	0	0	0	0
動脈障害	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
アテローム塞栓症	0	0	0	0	0	0
出血性静脈瘤	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
上腕動脈捕捉症候群	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
栄養補助食品大量摂取	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
股関節形成	0	0	0	0	0	0
植込み型除細動器置換	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
眼内レンズ挿入	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
ペースメーカー調律	0	0	0	0	0	0
経カテーテル大動脈弁植込み	0	0	0	0	0	0
血管障害	4 (3.0)	4/ 8.6	37 (28.5)	56/ 13.7	41 (15.6)	60/ 13.2
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0
大動脈硬化症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大動脈拡張	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大動脈解離	0	0	0	0	0	0
大動脈狭窄	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
動脈障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
動脈硬化症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
アテローム塞栓症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
出血性静脈瘤	0	0	2 (1.5)	3/ 0.7	2 (0.8)	3/ 0.7
上腕動脈捕捉症候群	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	3/ 0.3	1 (0.2)	3/ 0.3
潮紅	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
血腫	0	0	10 (3.1)	13/ 1.4	10 (1.8)	13/ 1.3
出血	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
高血圧	0	0	11 (3.4)	11/ 1.2	11 (2.0)	11/ 1.1
高血圧クリーゼ	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
低血圧	0	0	17 (5.2)	19/ 2.1	17 (3.1)	19/ 1.9
間欠性跛行	0	0	2 (0.6)	2/ 0.2	2 (0.4)	2/ 0.2
起立性低血圧	1 (0.5)	1/ 1.5	10 (3.1)	10/ 1.1	11 (2.0)	11/ 1.1
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
末梢動脈瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
末梢冷感	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
末梢性虚血	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
末梢血管障害	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
末梢静脈疾患	0	0	3 (0.9)	3/ 0.3	3 (0.5)	3/ 0.3
静脈炎	2 (0.9)	2/ 3.0	0	0	2 (0.4)	2/ 0.2
レイノー現象	1 (0.5)	1/ 1.5	0	0	1 (0.2)	1/ 0.1
出血性ショック	1 (0.5)	1/ 1.5	1 (0.3)	1/ 0.1	2 (0.4)	2/ 0.2

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	6 (3.1)	7/ 1.4	6 (2.1)	7/ 1.3
出血	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
高血圧	0	0	6 (3.1)	6/ 1.2	6 (2.1)	6/ 1.1
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	7 (3.6)	7/ 1.4	7 (2.5)	7/ 1.3
間欠性跛行	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	6 (3.1)	6/ 1.2	6 (2.1)	6/ 1.1
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢動脈瘤	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢血管障害	0	0	0	0	0	0
末梢静脈疾患	0	0	2 (1.0)	2/ 0.4	2 (0.7)	2/ 0.4
静脈炎	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
レイノー現象	1 (1.1)	1/ 4.7	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
出血性ショック	0	0	0	0	0	0

表 3 HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	3/ 0.7	1 (0.4)	3/ 0.7
潮紅	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
血腫	0	0	4 (3.1)	6/ 1.5	4 (1.5)	6/ 1.3
出血	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
高血圧	0	0	5 (3.8)	5/ 1.2	5 (1.9)	5/ 1.1
高血圧クリーゼ	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
低血圧	0	0	10 (7.7)	12/ 2.9	10 (3.8)	12/ 2.6
間欠性跛行	0	0	2 (1.5)	2/ 0.5	2 (0.8)	2/ 0.4
起立性低血圧	1 (0.8)	1/ 2.2	4 (3.1)	4/ 1.0	5 (1.9)	5/ 1.1
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0
末梢動脈瘤	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢冷感	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢性虚血	0	0	0	0	0	0
末梢血管障害	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
末梢静脈疾患	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
静脈炎	1 (0.8)	1/ 2.2	0	0	1 (0.4)	1/ 0.2
レイノー現象	0	0	0	0	0	0
出血性ショック	1 (0.8)	1/ 2.2	1 (0.8)	1/ 0.2	2 (0.8)	2/ 0.4

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Overall Population					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=221, PY=67.4)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=326, PY=912.3)**		**Total** **(N=547, PY=979.7)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
鎖骨下静脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
静脈瘤性潰瘍	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
静脈瘤	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
静脈瘤破裂	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
大静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
静脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1
静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1/ 0.1	1 (0.2)	1/ 0.1

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Vutrisiran Monotherapy Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=88, PY=21.1)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=196, PY=504.0)**		**Total** **(N=284, PY=525.1)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
鎖骨下静脈閉塞	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
静脈瘤性潰瘍	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
静脈瘤	0	0	1 (0.5)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
静脈瘤破裂	0	0	0	0	0	0
大静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
静脈閉塞	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0

表 3　　HELIOS-B 試験：SOC 及び PT 別の有害事象（全ブトリシラン投与解析対象集団）（続き）

	Background Tafamidis Subgroup					
System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo/Vutrisiran** **(N=133, PY=46.3)**		**Vutrisiran/Vutrisiran** **(N=130, PY=408.3)**		**Total** **(N=263, PY=454.6)**	
	n (%)	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**	**n (%)**	**#event / ER**
鎖骨下静脈閉塞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0
静脈瘤性潰瘍	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0
静脈瘤破裂	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
大静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
静脈閉塞	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2
静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	1/ 0.2	1 (0.4)	1/ 0.2

PY = Patient Years; ER = exposure adjusted event rate per 100 patient years, calculated as #events/PY*100.

Background Tafamidis is defined as Tafamidis usage during the first administration of vutrisiran treatment.

Placebo/Vutrisiran = patients randomized to placebo who switched to vutrisiran during the open label extension period.

Vutrisiran/Vutrisiran = patients who received vutrisiran, regardless of continuing treatment during the open label extension period.

Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.