市販直後調査
2025年6月～2025年12月
対象 トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

2025年6月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
87129、87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬

薬価基準収載

アムヴトラ® 皮下注25mg シリンジ

amvuttra® Subcutaneous Injection Syringe

ブトリシランナトリウム注射液　処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ（0.5mL）中ブトリシランナトリウム26.5mg（ブトリシランとして25mg）
一般名	和名：ブトリシランナトリウム（JAN） 洋名：Vutrisiran Sodium（JAN） vutrisiran（INN、USAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年9月26日 薬価基準収載年月日：2022年11月16日 販売開始年月日：2022年11月18日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：Alnylam Japan株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Alnylam Japan株式会社 メディカル インフォメーションセンター 電話　0120-907-347 受付時間　9:00～17:30（祝祭日を除く月曜日から金曜日まで） 医療関係者向けホームページ https://amvuttra.jp/

本IFは2025年6月作成の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987934409693

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第3小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領2008以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，IF記載要領2018が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関す

る情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目次

I. 概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 3
2. 製品の治療学的特性 …… 4
3. 製品の製剤学的特性 …… 5
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 5
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 5
6. RMPの概要 …… 6

II. 名称に関する項目
1. 販売名 …… 7
2. 一般名 …… 7
3. 構造式又は示性式 …… 7
4. 分子式及び分子量 …… 7
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 8

III. 有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 9
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 9

IV. 製剤に関する項目
1. 剤形 …… 10
2. 製剤の組成 …… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 10
4. 力価 …… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 11
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 11
9. 溶出性 …… 11
10. 容器・包装 …… 11
11. 別途提供される資材類 …… 11
12. その他 …… 11

V. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 12
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 12
3. 用法及び用量 …… 13
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 14
5. 臨床成績 …… 14

VI. 薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 63
2. 薬理作用 …… 63

VII. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 66
2. 薬物速度論的パラメータ …… 68
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 68
4. 吸収 …… 69
5. 分布 …… 69
6. 代謝 …… 70
7. 排泄 …… 70
8. トランスポーターに関する情報 …… 70
9. 透析等による除去率 …… 70
10. 特定の背景を有する患者 …… 71
11. その他 …… 74

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 警告内容とその理由 …… 75
2. 禁忌内容とその理由 …… 75
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 75
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 75
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 75
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 76
7. 相互作用 …… 77
8. 副作用 …… 77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 81
10. 過量投与 …… 81
11. 適用上の注意 …… 81
12. その他の注意 …… 81

IX. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 82
2. 毒性試験 …… 82

X. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 86
2. 有効期間 …… 86
3. 包装状態での貯法 …… 86
4. 取扱い上の注意 …… 86
5. 患者向け資材 …… 86
6. 同一成分・同効薬 …… 86
7. 国際誕生年月日 …… 86
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 86
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 86
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 86
11. 再審査期間 …… 87
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 87
13. 各種コード …… 87
14. 保険給付上の注意 …… 87

XI. 文献
1. 引用文献 …… 88
2. その他の参考文献 …… 88

XII. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 89
2. 海外における臨床支援情報 …… 90

XIII. 備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 94
2. その他の関連資料 …… 94

略語表

略語・略号	英語	日本語
6-MWT	6-minute walk test	6分間歩行試験
10-MWT	10-meter walk test	10メートル歩行試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AL	Primary amyloidosis	原発性アミロイドーシス
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク質レセプター
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
ATTR-CM	Transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy	トランスサイレチン型心アミロイドーシス
ATTRv-PN	Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve 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
$AUC_{0-t\,(last)}$	Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration	最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	-
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	-
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CV	Cardiovascular	心血管
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
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
EQ-5D-5L	EuroQOL 5 dimensions 5 levels	EuroQOL5項目法（5水準）
EQ-VAS	EuroQOL visual analogue scale	EuroQOL視覚尺度
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）
GalNAc	*N*-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
HF	Heart failure	心不全
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
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
KPS	Karnofsky Performance Status	-
LS	Least squares	最小二乗
LV	Left ventricular	左室
LVAD	Left ventricular assist device	左室補助装置
mBMI	modified body mass index	補正body mass index
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	-
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	混合効果モデル反復測定
mNIS＋7	modified Neuropathy Impairment Score＋7	補正神経障害スコア＋7
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NIS	Neuropathy Impairment Score	神経障害スコア
NIS-R	Neuropathy Impairment Score-Reflex	神経障害スコア（腱反射）
NIS-W	Neuropathy Impairment Score-Weakness	神経障害スコア（筋力低下）
Norfolk QOL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy	Norfolk QOL糖尿病神経障害
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

略語・略号	英語	日本語
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
OLT	Orthotopic liver transplantation	同所性肝移植
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	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
PND	Polyneuropathy disability	多発神経障害性能力障害
Q3M	Once every 3 months	3ヵ月に1回
QOL	Quality of life	生活の質
QST	Quantitative sensory testing	定量的感覚検査
RISC	RNA-induced silencing complex	RNA誘導サイレンシング複合体
RNAi	RNA interference	RNA干渉
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale	-
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation;	標準偏差
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
siRNA	small interfering ribonucleic acid	低分子干渉RNA
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum 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	基準範囲上限
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
wt	Wild-type	野生型

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アムヴトラ（一般名：ブトリシランナトリウム、以下、本剤）は、Alnylam Pharmaceuticals社が開発した、ESC（Enhanced Stabilization Chemistry）-GalNAc（N-セチルガラクトサミン）コンジュゲート技術を基盤としたGalNAc結合siRNA製剤である。RNAiによって*TTR* mRNAに作用し、肝臓での変異型および野生型TTRの産生を抑制する。本剤は3ヵ月に1回投与する皮下注製剤であり、本剤はsiRNAに肝細胞で高発現しているアシアロ糖タンパク質レセプター（ASGPR）のリガンドであるGalNAcを3分子結合させることで、肝細胞への迅速かつ特異的な送達を可能にした。また、ESCデザインにより、すべてのヌクレオチドは2'位がOMeまたはFで修飾され、さらに6つのホスホロチオエート結合を持たせることで、代謝安定性が向上し、肝臓での滞留時間が延長された。こうした製剤学的特性を有することから、3ヵ月に1回の皮下投与により、TTRの持続的な産生抑制効果が期待できる。

〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉（ATTRv-PN）

ATTRv-PNはトランスサイレチン（*TTR*）遺伝子の変異に起因する常染色体顕性遺伝（優性遺伝）疾患であり、進行性で生命を脅かす、全身性の希少疾患である。変異型および野生型TTRの両者からなるアミロイド線維が複数の組織に継続的に沈着することで、衰弱性のポリニューロパチーや心筋症をはじめとする様々な臨床症状をきたし、未治療であれば、発症後約10年で死に至る。

本疾患の治療には、主に神経、心臓、消化器の専門領域にまたがる集学的アプローチが求められる。現在、日本では、siRNA（small interfering RNA）製剤のオンパットロ（一般名：パチシランナトリウム）およびTTR四量体安定化剤が本疾患に対する治療薬として利用可能である。オンパットロは、RNA interference（RNAi）によって*TTR* mRNAに作用して肝臓でのTTR産生を抑制し、ATTRv-PNにおけるアミロイドの形成・組織沈着を抑制すると考えられている。Alnylam Pharmaceuticals社が開発し、日本では「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」を適応症として、2019年6月に製造販売承認を取得している。また、治療選択肢には同所性肝移植（OLT）もあるが、適応は限定的で、若年発症（50歳未満）の患者で、特にV30M（30位のバリンがメチオニンに置換された変異）型の*TTR*遺伝子の変異を有し、移植までの罹患期間が短い場合となる。このように利用可能な治療選択肢があるものの、患者のQOLを改善し、安全性モニタリングの負担を軽減するとともに、投与の利便性が高い有効な治療法に対するアンメット・メディカル・ニーズは依然として存在していた。

本剤は、ATTRv-PN患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-A試験）において、プラセボ群と比較して、神経障害の指標であるmNIS＋7（補正神経障害スコア＋7）やQOLの指標であるNorfolk QOL-DNスコアなどを改善することが示されている。これらの臨床成績をもとに、米国では、米国食品医薬品局（FDA）より希少疾病用医薬品の指定を受け、2022年6月に成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチーの治療薬として、承認された。また、欧州でも欧州医薬品庁（EMA）より希少疾病用医薬品の指定を受け、同年9月にステージ1又はステージ2のポリニューロパチーを有する成人患者における遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの治療薬として承認された。日本では、2021年12月に「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」を適応症として承認申請を行い、2022年9月に製造販売承認を取得した。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）〉（ATTR-CM）

心筋症を伴うATTRアミロイドーシス患者では、TTRアミロイド線維が心臓の細胞外マトリクスに浸潤し、心室壁の肥厚、顕著な心室の硬化及び拡張機能障害を生じる。収縮機能も損なわれ、長軸方向左室グローバルストレインの異常を特徴とする。野生型（wt）ATTR アミロイドーシスと変異型（v）ATTR アミロイドーシスのいずれにおいても、四量体TTRタンパク質が不安定化し単量体に解離する。

従来、心筋症を伴うATTRアミロイドーシスの治療は、うっ血性症状に対しては利尿薬、不整脈や伝導障害に対しては抗不整脈薬、ペースメーカー、自動植込み型除細動器などによる症状緩和療法が中心であった。また、wtATTR又はATTRvアミロイドーシスの成人患者の心筋症に対して承認されている治療薬は限られていた。

治療薬が限られ、依然としてアンメット・メディカル・ニーズがあるなか、国際共同第Ⅲ相試験HELIOS-B試験を実施し、2025年6月に「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」を効能又は効果として日本で製造販売承認事項一部変更の承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤はRNAi※1によって肝臓で*TTR* mRNAの特異的な分解を促進し、トランスサイレチン（TTR）の産生を抑制するsiRNA※2製剤である。
   「VI.薬効薬理に関する項目　2.薬理作用」の項参照
2. 本剤は3ヵ月に1回投与する皮下注製剤である。
   「V.治療に関する項目　3.用法及び用量」の項参照
3. ATTRv-PN患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-A試験）において、以下が示された。
   ①　主要評価項目である、投与9ヵ月時点におけるmNIS＋7のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、プラセボ群※3で14.76±2.00であったのに対して本剤群で－2.24±1.43で、両群の差は－17.00であった（p＜0.0001、ANCOVA/MIモデル）。
   ②　主な副次評価項目である、投与9ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、プラセボ群※3で12.9±2.2であったのに対して本剤群で－3.3±1.7で、両群の差は－16.2であった（p＜0.0001、ANCOVA/MIモデル）。
   ③　投与18ヵ月時点までの時間平均の血清中TTRトラフ濃度のベースラインからの低下率※4は、本剤群で84.67％、パチシラン群で80.60％であった。両群の差は5.28％であり、パチシラン群に対する本剤群の非劣性が示された。
4. ATTR-CM（野生型及び変異型）患者※5を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-B試験）において、以下が示された。
   ①　主要評価項目である、全死因死亡及び再発性心血管関連イベント（心血管関連入院及び心不全による緊急受診）の複合エンドポイントは、全体集団及びベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団（タファミジス未投与部分集団［本剤単剤投与部分集団］）※6の両方で、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な減少を示した（それぞれハザード比［95％信頼区間］ 0.718 [0.555, 0.929]、0.672 [0.487, 0.929]、p=0.0118、p=0.0162、修正Andersen-Gillモデル）。
   ②　全体集団及びタファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※7の両方で、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た（それぞれハザード比［95％信頼区間］ 0.694 [0.490, 0.982]、0.705 [0.467, 1.064]、p＝0.0389、p＝0.1179、Cox比例ハザードモデル）。
   ③　投与30ヵ月時の血清中TTR濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、ブトリシラン群で86.8％、プラセボ群で7.9％であった。
   「V.治療に関する項目　5.臨床成績」の項参照
5. 主な副作用（1％以上に発現）は、注射部位反応、ビタミンA減少が報告されている。
   「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目　8.副作用」の項参照

※1 RNA interference
※2 small interfering RNA
※3 ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群
※4 疑似中央値
※5 主な選択基準は以下のとおりであった。
・心エコーによる拡張末期の心室中隔壁厚が12 mm超で、以下のいずれかの検査及び遺伝子検査により、野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシスと診断され、かつ血清及び尿蛋白電気泳動、並びに血清遊離軽鎖に基づきALアミロイドーシスが否定されている*
①野生型の患者では、免疫組織化学染色法又は質量分析法により心臓組織にTTRアミロイド沈着が認められる。変異型の患者ではコンゴーレッド染色法により心臓組織又は非心臓組織にアミロイド沈着が認められる。
②^{99m}Tcシンチグラフィ（DPD-Tc、PYP-Tc又はHMDP）により心臓に陽性像が確認される。
・1回以上の入院を伴う心不全の既往歴、又は容量過負荷若しくは心内圧上昇の心不全を示す所見が認められ、利尿薬の投与を必要とする。
・NYHA心機能分類I～III度
※6 ベースライン時にタファミジス又はタファミジスメグルミンが投与されていた患者259例（本剤群130例（39.9％）、プラセボ群129例（39.3％））も組み入れられた。ベースライン時にタファミジス又はタファミジスメグルミンが投与されていなかった患者では、治験責任医師が適切と判断した場合、試験期間中にタファミジス又はタファミジスメグルミンの投与開始が認められ、85例（本剤群44例（22.4％）、プラセボ群41例（20.6％））で投与開始された。
※7 ベースライン時にタファミジスまたはタファミジスメグルミン投与がない患者集団

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

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、ESCと呼ばれる核酸の化学修飾と肝細胞で高発現しているASGPRのリガンドであるGalNAcを有する、ESC-GalNAcコンジュゲート技術を基盤としたGalNAc結合siRNA製剤である。siRNAにGalNAcを3分子結合させることで、肝細胞への迅速かつ特異的な送達を可能にした。また、すべてのヌクレオチドは2'位がOMeまたはFで修飾され、さらに6つのホスホロチオエート結合を持たせることで、代謝安定性が向上し、肝臓での滞留時間が延長された。こうした製剤学的特性を有することから、3ヵ月に1回の皮下投与により、TTRの持続的な産生抑制効果が期待できる。

「I.概要に関する項目 1.開発の経緯」、「II.名称に関する項目 3.構造式又は示性式」の項参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I.概要に関する項目 6.RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド） （Alnylam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト https://amvuttra.jp/参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知		医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意 事項の一部改正等について （保医発0624 第5号 令和7年6月24日付） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

＜希少疾病用医薬品＞

本剤は、ATTRv-PNについて、2021年10月（指定番号（R3薬）第523号）、ATTR-CM（野生型及び変異型）について、2024年8月（指定番号（R6薬）第614号）に希少疾病用医薬品の指定をそれぞれ受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査（全例調査）（ATTRv-PN） 市販直後調査（ATTR-CM）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（全例調査）（ATTRv-PN）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド）の作成、配布 市販直後調査による情報提供（ATTR-CM）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アムヴトラ皮下注25mgシリンジ

(2)洋名

Amvuttra Subcutaneous Injection Syringe

(3)名称の由来

アムヴトラ(Amvuttra)の名称は、Am[アミロイドーシス(Amyloidosis)との関連性]、vut[有効成分であるブトリシラン(vutrisiran)]、ttr[疾患の原因となるトランスサイレチン(TTR)との関連性]に由来する。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ブトリシランナトリウム(JAN)

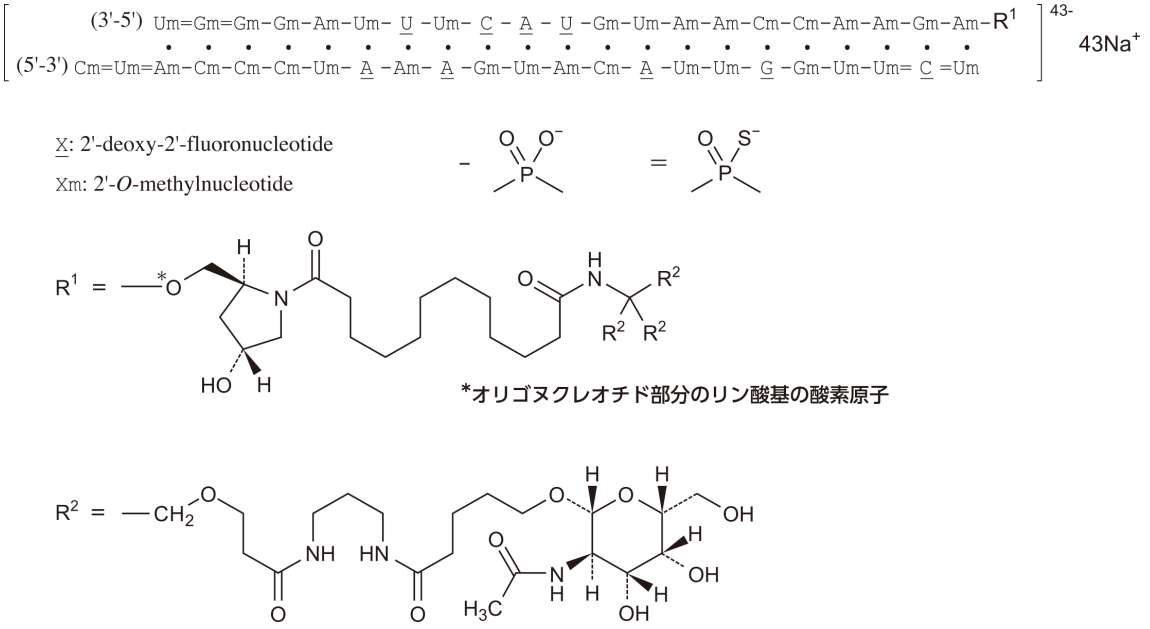
(2)洋名(命名法)

Vutrisiran Sodium(JAN)、vutrisiran(INN、USAN)

(3)ステム

small interfering RNA:-siran

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{530}H_{672}F_9N_{171}Na_{43}O_{323}P_{43}S_6$

分子量:17289.77 Da

5. 化学名（命名法）又は本質

ブトリシランナトリウムは、トランスサイレチン（TTR）に対するsiRNA誘導体のナトリウム塩であり、センス鎖の3'末端にGalNAcの3本鎖複合体が結合している。siRNA部分は、化学修飾された21個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された23個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される2本鎖オリゴヌクレオチドである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ALN-65492、AD-65492、ALN-TTRSC02

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色～微黄色の粉末である。

(2)溶解性

水に溶けやすい。

(3)吸湿性

動的水蒸気吸着測定において、水蒸気吸着等温線から吸湿性があると確認された。

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	－20±5℃	48ヵ月注)	ポリプロピレン製スクリューキャップで閉じた高密度ポリエチレン製ボトル、および二次包装のホイルラミネートバック	変化なし
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6ヵ月		
光安定性試験	冷白色蛍光光120万lx·hrおよび近紫外線200W·h/m^2			

注)継続中(72ヵ月まで)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法	高速液体クロマトグラフィー
	高速液体クロマトグラフィー質量分析
	紫外可視吸光度測定法
定量法	紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別

注射剤

本剤は、針ガード付きの1mLプレフィルドシリンジ(ガラス製、ロングタイプ)に薬液0.5mLを充填した、単回使用の注射剤である。

(2)製剤の外観及び性状

無色～黄色澄明の液

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

pH:6.0～8.0

浸透圧比:約1.0(生理食塩液に対する比)

(5)その他

無菌で、保存剤を含まない皮下注射剤である。

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1シリンジ中の含量(0.5mL)

販売名	アムヴトラ皮下注25mgシリンジ	
有効成分	ブトリシランナトリウム	1シリンジ(0.5mL)中26.5mg (ブトリシランとして25mg)
添加剤	リン酸二水素ナトリウム水和物	0.2mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.7mg
	塩化ナトリウム	3.2mg
	水酸化ナトリウム	適量
	リン酸	適量
	注射用水	適量

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(3)熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性[1)]

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃ 25±2℃/60±5%RH 30±2℃/75±5%RH	36ヵ月	製剤を水平に保存	規格に適合
加速試験	40±2℃/75±5%RH	6ヵ月		

7. 調製法及び溶解後の安定性

・本剤は1回使用のプレフィルドシリンジ製剤である。
・薬液に粒子状物質や変色がないか目視で点検すること。変色や粒子が存在する場合には使用しないこと。
・冷蔵保存したシリンジは、使用前に個装箱に入れたまま約30分間放置して室温に戻すこと。
「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 11.適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は、針ガード付きプレフィルドシリンジに0.5mL充填して供給する。

(2)包装

0.5mL×1シリンジ

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

プレフィルドシリンジバレル(針キャップ付き):ガラス
プランジャーストッパー:ブロモブチル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

＜設定理由＞

本剤は、化学修飾された合成二本鎖を持つ第二世代のsiRNA製剤であり、肝臓で変異型および野生型TTRのmRNAを特異的に標的とする。本剤は、RNAiの機序を介して、アミロイド形成の原因となる肝臓由来の変異型および野生型TTRの産生を減少させる。その結果、アミロイドの形成・組織への沈着を抑制することによって、病態の進行を停止すると考えられている。

ATTRv-PN患者の治療における本剤の有効性は、国際共同第Ⅲ相試験であるALN-TTRSC02-002試験（以下、HELIOS-A試験）[2,3]における投与9ヵ月時点の主要解析結果を根拠としている。本試験では、本剤投与によりTTRが減少することで、プラセボ群※と比べて神経障害の指標であるmNIS＋7や、QOLの指標であるNorfolk QOL-DNスコアなどを改善させることが示された。これらの臨床的ベネフィットは、あらゆる疾患重症度、*TTR*遺伝子型および地域で認められた。また、投与18ヵ月時点の結果は、投与9ヵ月時点の主要解析結果と一貫していた。さらに、本剤の安全性プロファイルは許容可能であり、すべての人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性（年齢、性別、人種、体重、*TTR*遺伝子型およびFAPステージ）でおおむね一貫していた。また、この試験には、日本人患者として本剤群4例、パチシラン群3例の7例のほか、パチシランの国際共同第Ⅲ相試験であるAPOLLO試験[6,7]でプラセボを投与された患者9例を解析に含めた。その結果、本剤群の日本人患者で認められた有効性および安全性の結果は、全体集団で認められた結果と一貫していた。

これらの結果に基づき、「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」を効能又は効果として設定した。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

＜設定理由＞

wtATTR又はATTRvアミロイドーシスに起因する心筋症を有する患者における本剤の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験HELIOS-B試験における本剤投与は、プラセボと比較して全死因死亡及び再発性心血管関連イベントのリスクを低下させ、HFにおける疾患進行を反映する複数の臨床的に重要な評価項目で有益な効果が認められた。HELIOS-B試験において、本剤は、本剤の確立されたプロファイルと一致する許容可能な安全性を引き続き示した。ポリニューロパチー患者における過去に報告されたデータに加えて、心筋症患者におけるこれらの結果は、複数の疾患症状において本剤のベネフィットが認められ、広範囲のATTRアミロイドーシス患者集団に対して好影響を及ぼし、安全性プロファイルは良好であることを示している。この結果から「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」を効能又は効果として設定した。

「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉 5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドライン等を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。

＜解説＞

5.1 本剤はTTRによって媒介されない他のタイプのアミロイドーシスに対する有効性は期待されない。本剤の適用にあたっては、トランスサイレチンアミロイドーシスと診断されている患者に対して投与するよう注意喚起している。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉
5.2 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2参照］
5.3 NYHA心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。

＜解説＞
5.2 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験（HELIOS-B試験）においては、患者の組入れ基準に心不全の既往が含まれた。本剤の適応患者が適切に選択されるよう設定した。

5.3 トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験（HELIOS-B試験）においては、NYHA心機能分類Ⅳ度の患者は対象から除外されたため、注意喚起のため、設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

通常、成人にはブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の投与レジメンの選択は、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験であるALN-TTRSC02-001試験（以下、001試験）およびATTRv-PN患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験であるHELIOS-A試験、ATTR-CM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験であるHELIOS-B試験によって裏付けられている。
001試験[8)]では、健康成人に本剤5～300mgを単回皮下投与したところ、25mg以上の用量で投与したときの血清中TTR濃度の低下率は、APOLLO試験[6,7)]のパチシラン群でみられた血清中TTR濃度の低下率（中央値）81％と同程度または上回っていた。本剤25mgを単回投与したときの血清中TTR濃度は最長で投与後90日間持続的に低下し、その後、緩やかに回復した。本試験のデータに基づき、第Ⅲ相試験の推奨投与レジメンとして本剤25mgを3ヵ月に1回投与を選択した。
001試験およびHELIOS-A試験のデータを併合して用いた母集団PK/PDモデルによるシミュレーションの結果は、APOLLO試験のパチシラン0.3mg/kgの3週に1回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おり、本剤25mgの3ヵ月に1回投与によって血清中TTR濃度の低下が持続すると予測された。
HELIOS-A試験では、本剤25mgの3ヵ月に1回皮下投与により、投与9ヵ月時点のトラフ時の血清中TTR濃度の低下率（中央値）は84.8％であり、モデルから予測した血清中TTR濃度の低下率（中央値）86.2％と一貫していた。また持続的な血清中TTR濃度の低下は、HELIOS-A試験のパチシラン群（実薬対照群）およびAPOLLO試験のパチシラン群と同程度であった。本剤を介した血清中TTR濃度の低下に伴い、APOLLO試験のプラセボ群※と比べてmNIS＋7およびNorfolk QOL-DNスコアに有意な改善が認められるなど、本剤の有効性が確認された。
001試験およびHELIOS-A試験、ならびに両試験を併合解析した母集団PK解析、PK/PD解析および疾患進行モデリングの結果から、すべてのサブグループ（体重、年齢、性別、人種、*TTR*遺伝子型、TTR四量体安定化剤の使用歴など）における本剤の推奨投与レジメン（本剤25mgを3ヵ月に1回投与）の妥当性が裏付けられ、有効性および許容可能な安全性プロファイルが得られた。
HELIOS-B試験で本剤25mgを3ヵ月に1回皮下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ATTRv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。HELIOS-B試験では、6ヵ月目から30ヵ月目までの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。さらに、001試験（日本人12例）およびHELIOS-A試験（日本人4例）の日本人併合データにおける本剤のPKは日本人被験者と外国人被験者で類似し、HELIOS-A試験でのPDおよび有効性は、日本人患者と外国人患者で類似していた。これらの結果から、いずれのサブグループにおいても本剤の用量調節は不要であり、本剤25mgの3ヵ月に1回投与は、日本人患者において適切であると考えられた。
※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群
「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意 本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を起点とし、3ヵ月間隔で投与すること。

＜解説＞

用法及び用量に関わる注意事項として、投与が遅れた場合に関し、本剤の企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

〈ATTRv-PN〉

試験の種類	試験番号	対象	試験概要	目的				資料区分
				有効性	安全性	薬物動態	薬力学	
第Ⅰ相臨床試験[8]	ALN-TTRSC02-001試験	健康成人80例 （日本人16例を含む）	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験	－	○	○	○	評価資料
国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-A試験）[2,3]	ALN-TTRSC02-002試験	ATTRv-PN成人患者164例 （日本人7例を含む） ＜投与期（18ヵ月間）＞ 投与9ヵ月時：中間データカットオフ日（2020年11月10日）時点 投与18ヵ月時：中間データカットオフ日（2021年8月26日）時点 ＜継続投与期（18ヵ月間）＞ すべての患者に本剤を投与	国際共同、無作為化、同時実薬対照および外部プラセボ対照、オープンラベル試験	○	○	○	○	評価資料

希少疾患である本疾患の患者集団を対象とする場合、第Ⅲ相検証試験を複数実施する必要はなく、ピボタル第Ⅲ相試験を1試験のみ実施することが適切であると考えられる。

外部対照/参照

HELIOS-A試験では、本剤の有効性の主要解析、大部分の副次解析および探索的解析の外部対照として、また安全性解析の外部参照として、ATTRv-PN患者（日本人を含む）を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験であるAPOLLO試験のプラセボ群のデータを使用した。HELIOS-A試験の本剤群とAPOLLO試験のプラセボ群のデータの比較を可能にするため、APOLLO試験との違いが最小限になることを特に考慮してデザインされた。

試験の種類	試験番号	対象	試験概要	目的				資料区分
				有効性	安全性	薬物動態	薬力学	
パチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）[6,7]	ALN-TTR02-004試験	ATTRv-PN成人患者225例（日本人16例を含む）	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	○	○	○	○	-

〈ATTR-CM〉

試験の種類	試験番号	対象	試験概要	目的				資料区分
				有効性	安全性	薬物動態	薬力学	
国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-B試験）[4,5]	ALN-TTRSC02-003試験	心筋症を伴うATTRアミロイドーシス成人患者655例（日本人25例を含む） ＜二重盲検期（36ヵ月間）＞ ＜オープンラベル期（24ヵ月間）＞	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（進行中）	○	○	○	○	評価資料

（2）臨床薬理試験

1）第Ⅰ相臨床試験（001 試験）＜日本人を含む海外データ＞[8]

健康成人80例（日本人16例を含む）を対象に、本剤25、50、100、200、300mgまたはプラセボを単回皮下投与したときの安全性、忍容性、PKおよびPDを評価した。日本人被験者は、2つの用量群（25、50mg）に各8例（本剤投与6例、プラセボ投与2例）組み入れられた。本剤を投与された被験者のフォローアップ期間は、血清中TTR濃度が治験薬投与前の80％以上に回復するまで、または投与90日以降、最長8ヵ月後までのいずれか短い期間とした。

<u>安全性および忍容性</u>

＜被験者全体＞

本剤を単回投与したときの忍容性は良好であった。

有害事象[a]は、本剤群60例中46例（76.7％）、プラセボ群20例中10例（50.0％）に認められ、本剤群では中等度が5例、それ以外は軽度、プラセボ群ではいずれも軽度であった。

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[b]は、本剤群42例（70.0％）、プラセボ群4例（20.0％）に認められた。本剤群で5％以上に発現した、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、鼻咽頭炎28例（46.7％）、頭痛7例（11.7％）、悪心5例（8.3％）、下痢、咳嗽、各4例（6.7％）、疲労、注射部位疼痛、各3例（5.0％）であった。プラセボ群では鼻咽頭炎4例（20.0％）のみであった。

死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は報告されなかった。

注射部位反応は、本剤群4例（6.7％）、プラセボ群1例（5.0％）に報告された。このうち注射部位疼痛が本剤群3例（5.0％）、プラセボ群1例（5.0％）ならびに注射部位紅斑、注射部位内出血が本剤群各1例（1.7％）で、いずれも一過性かつ軽度であった。

肝機能検査値について、本剤群では、特に用量100mg以上において用量依存的なALTおよびASTの増加が認められたが、最終来院時にはベースライン値に回復しつつあった。本剤群では、ベースライン後に、基準範囲上限（ULN）超のALTまたはASTの増加が、それぞれ18例（30.0％）、10例（16.7％）に認められ、その大半はULNの3倍以下のALTまたはASTの増加であった。2例（50mg、200mg群、各1例）にULNの3倍超のALTまたはASTの増加が認められたが、いずれの被験者も無症状かつビリルビン値は正常であり、これらの増加は無治療で消失したため、いずれも有害事象として判断されなかった。プラセボ群では2例（10.0％）にULN超のAST増加が認められた。

腎機能、血液学的パラメータ、バイタルサイン、身体所見および心電図に臨床的に重要な変化はみられなかった。

QT延長は観察されず、同時刻に測定した心電図の結果から血漿中濃度とQT間隔の関連は示されなかった。

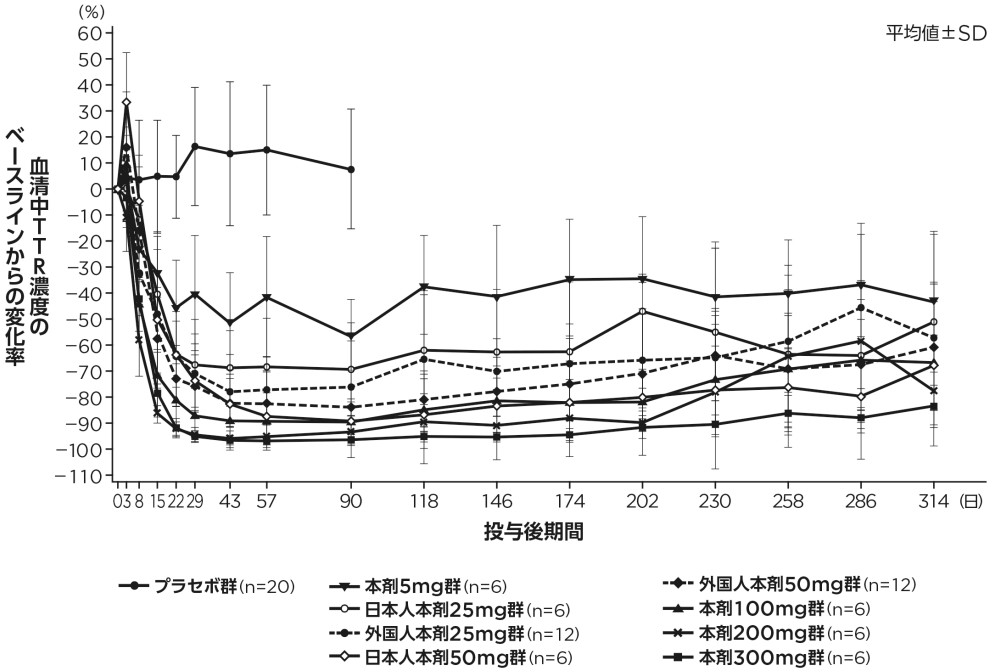
＜日本人被験者＞
本剤を単回投与したときの忍容性は良好であった。有害事象は本剤25mg群で6例中1例（16.7％）[c]、50mg群で6例中5例（83.3％）[d]、プラセボ群では4例中1例（25.0％）[e]に認められ、いずれも軽度であった。
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[b]は本剤50mg群では6例中5例（鼻咽頭炎3例、失神寸前の状態および咳嗽、各1例）に認められたが、本剤25mg群およびプラセボ群では認められなかった。

a）最初に治験薬を投与した後に発現または悪化した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event：TEAE）
b）治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」または「明らかに関連あり」と判断した有害事象
c）1件（浮動性めまい）
d）8件［鼻咽頭炎（4例）、腹部不快感（1例）、歯痛（1例）、失神寸前の状態（1例）、咳嗽（1例）］
e）2件（鼻咽頭炎、口腔内潰瘍形成）

血清中TTR濃度
＜被験者全体＞
血清中TTR濃度のベースラインからの最大低下率の平均値は、本剤25～300mg群で81.4～97.1％範囲であった。また最大低下率の中央値は、25mg群と50mg群でそれぞれ85.3％、87.8％、100mg群では95.3％となり、200mgおよび300mgの高用量群でプラトーに達した（それぞれ97.8％、97.6％）。
血清中TTR濃度は、本剤のすべての用量群で投与6週後までに最低値に到達し、約90日間維持された。投与90日以降にすべての用量群で上昇を認めたが、高用量群での上昇は緩徐であった。

＜日本人被験者＞
本剤25mg群および50mg群のいずれの群においても、ベースラインにおける血清中TTR濃度は日本人被験者と外国人被験者で同程度であった。
各用量群の被験者数が少ないことによる変動を考慮すると、血清中TTR濃度に対する本剤のPD効果は日本人被験者と同一用量群の外国人被験者でおおむね同程度であった。

血清中TTR濃度のベースラインからの変化率の推移（PD解析対象集団）



注）ベースライン値を、治験薬投与前のすべての測定値の平均値と定義した。

血清中ビタミンA濃度

＜被験者全体＞

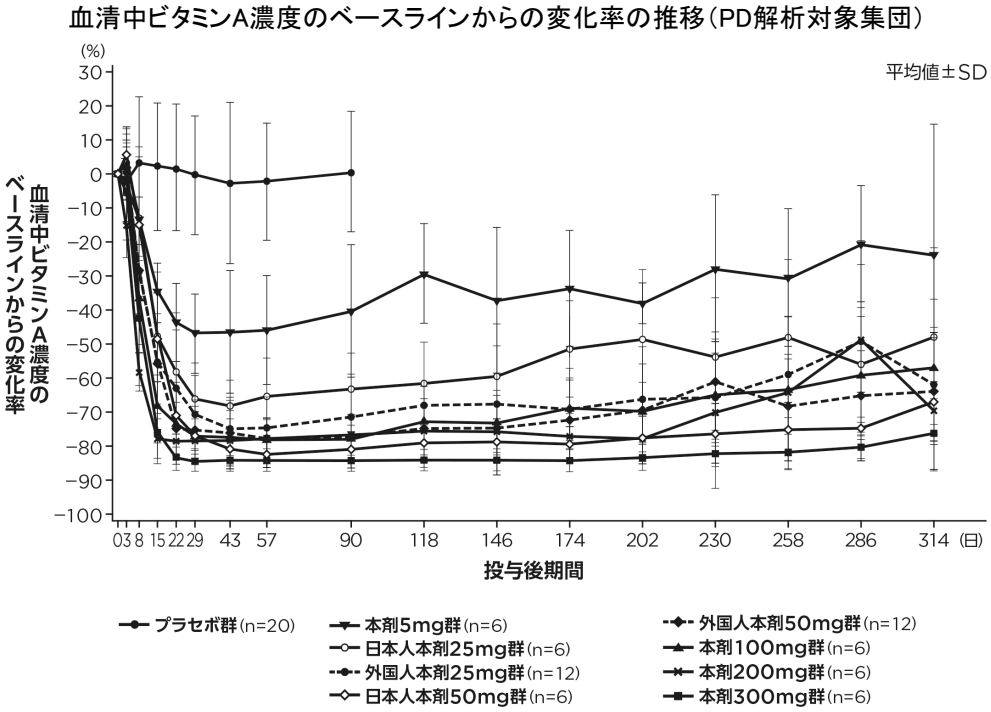
TTRはビタミンAの担体として機能することから、本剤によるTTR濃度低下の二次的効果を評価するために、ビタミンA濃度も測定した。その結果、血清中ビタミンA濃度は血清中TTR濃度の変化に対応したプロファイルを示した。

血清中ビタミンA濃度のベースラインからの最大低下率の平均値は、本剤群では52.8％（5mg群）～84.2％（300mg群）の範囲であった。また、最大低下率の中央値は、本剤25mg群では79.0％、50mg群では80.1％であった。

＜日本人被験者＞

本剤25mg群および50mg群のいずれの群においても、ベースラインにおける血清中ビタミンA濃度は日本人被験者と外国人被験者で同程度であった。

各用量群の被験者数が少ないことによる変動を考慮すると、血清中ビタミンA濃度の変化は日本人被験者と同一用量群の外国人被験者でおおむね同程度であった。



注）ベースライン値を、治験薬投与前のすべての測定値の平均値と定義した。

6）社内資料（承認時評価資料）：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験

注）本剤で承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。」である。

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)[2,3]

＜参考＞

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)[2,3]の評価項目の解説

評価項目	概要	説明
mNIS＋7(補正神経障害スコア＋7)	運動、感覚および自律神経障害を評価する包括的かつ複合的な神経障害スコア。 以下の5つのコンポーネントより構成される。	スコアの範囲:0点(障害なし)～304点(最大の障害)。 スコアが低いほど疾患の重症度が低い。
	mNIS＋7のコンポーネント ・ NIS-W(運動機能/筋力低下)(192点): 下肢、上肢、躯幹および脳神経の48筋肉群について、身体の右側と左側に分けて運動機能(筋力低下)を評価する。各筋肉群に対して、0(正常)、1(25%低下)、2(50%低下)、3(75%低下)、4(麻痺)のスコアで評価し、各筋肉群のスコアを合計してNIS-W合計スコアとする。 ・ NIS-R(腱反射)(20点): 下肢、上肢および躯幹の5ヵ所の腱反射を、身体の右側と左側に分けて身体検査によって評価する。各腱反射に対して0(正常)、1(減弱)、2(消失)のスコアで評価し、スコアを合計してNIS-R合計スコアとする。 ・ QST(定量的感覚検査)(80点): 身体の片側における最大10ヵ所の解剖学的部位について、体表面積あたりのQSTによる触圧覚(大径線維)(QST-BSA_{TP})および温痛覚(小径線維)(QST-BSA_{HP})をComputer Aided Sensory Evaluator(CASE)Ⅳを用いて評価する。各解剖学的部位に対して0(95パーセンタイル未満)、1(95パーセンタイル以上99パーセンタイル未満)または2(99パーセンタイル以上)のスコアで評価し、すべての解剖学的部位のスコアを合計し、身体の両側のスコアとするために2倍する。 ・ Σ5 NCS(10点): 身体の片側で神経伝導検査を実施して、尺骨のCMAP(複合筋活動電位)、尺骨のSNAP(感覚神経活動電位)、腓腹のSNAP、脛骨のCMAP、腓骨のCMAPを評価する。年齢、性別、身長または体重の適用可能な変数を補正したパーセンタイル値に変換し、5パーセンタイル超を0点、1パーセンタイル超5パーセンタイル以下を1点、1パーセンタイル以下を2点とする。 ・ 体位性血圧(2点): 自律神経機能を評価する。体位性血圧を測定し、起立時の血圧低下が20mmHg未満のときを0点、20mmHg以上30mmHg未満のときを1点、30mmHg以上のときを2点としてスコアで示す。	
Norfolk QOL-DNスコア	患者が認識するポリニューロパチーの影響を評価するための標準化されたQOL質問票。 5つのドメインからなる35項目で構成される。	スコアの範囲:－4点(考えられる最良のQOL)～136点(考えられる最悪のQOL)。スコアが低いほどQOLが良好である。
10-MWT	患者の10メートルの歩行速度を評価する歩行能力の指標。	歩行速度の単位はメートル/秒(m/s)で示す。 速度が速いほど歩行能力が良好である。
mBMI	栄養状態の指標。	BMI(kg/m^2)と血清アルブミン値(g/L)の積として算出。 mBMIが大きいほど栄養状態が良好である。
R-ODSスコア	活動および社会参加の制限ならびに特定の日常生活動作を評価する患者報告に基づく身体障害スケール。	スコアの範囲:0点(最大の身体障害)～48点(身体障害なし)。スコアが高いほど身体障害の程度が低い。
NT-proBNP	心負荷および心不全の重症度の評価に使用される心臓バイオマーカー。	NT-proBNP濃度の上昇は心負荷の増大と関連する。
NIS	運動機能、筋力低下、感覚および腱反射を評価する複合的な神経障害スコア(身体所見に基づきスコアリングする)。	スコアの範囲:0～244点。スコアが低いほど疾患の重症度が低い。
EQ-5D-5Lスコア	患者報告に基づく全般的なQOL質問票。	スコアの範囲:0～1点。スコアが高いほどQOLが良好である。
EQ-VASスコア	患者報告に基づく全般的なQOL質問票。	スコアの範囲:0～100点。スコアが高いほどQOLが良好である。
FAPステージ	ポリニューロパチーの重症度の指標[主に歩行能力(歩行補助具の必要性を含む)に基づく]。	ステージ分類: ・ 0 (症状なし) ・ Ⅰ(困難なく歩行可能) ・ Ⅱ(歩行に介助が必要) ・ Ⅲ(車いすや寝たきり状態) スコアが小さいほど歩行機能が良好である。

評価項目	概要	説明
PNDスコア	ポリニューロパチーの重症度の指標［主に歩行能力（歩行補助具の必要性を含む）に基づく］。	スコア分類： • 0（症状なし） • Ⅰ（感覚障害はあるが、困難なく歩行可能） • Ⅱ（歩行能力は低下しているが、杖または松葉杖を使用せずに歩行可能） • ⅢA（片側に杖または松葉杖を使用すれば歩行可能） • ⅢB（両側に杖または松葉杖を使用すれば歩行可能） • Ⅳ（車いすや寝たきり状態） スコアが小さいほど歩行機能が良好である。

ATTRv-PN患者を対象に、有効性および安全性などを評価した。

本試験は2019年2月14日に開始され（最初の被験者の初回投与）、2024年5月31日に終了した。投与9ヵ月時の主要解析は中間データカットオフ日（2020年11月10日時点）までのデータを、投与18ヵ月時の有効性および安全性解析は中間データカットオフ日（2021年8月26日時点）までのデータを用いて行った。

項　目	内　容
試験デザイン	第Ⅲ相、国際共同、無作為化、同時実薬対照および外部プラセボ対照、オープンラベル試験
対象	ATTRv-PN成人患者164例（日本人7例を含む）
主な選択基準	・ 年齢18～85歳 ・ *TTR*遺伝子変異を有し、ATTRv-PNと診断された患者 ・ NISが5点以上130点以下 ・ PNDスコアがⅢB以下 ・ NYHA心機能分類がクラスⅡ以下 ・ KPS※スコアが60％以上 ・ 中等度または重度の肝機能障害、重度の腎機能障害（末期腎不全を含む）を有さない患者 ※ Karnofsky Performance Status：機能状態の指標。スコアの範囲：0％（死亡）～100％（正常で臨床症状なし）の11段階で採点を行う。
主な除外基準	・ 肝移植歴を有する、または18ヵ月間の投与期間中に肝移植を受ける可能性が高い（治験責任医師の判断に基づく） ・ ATTRv-PN以外のアミロイドーシスの病歴または軟膜アミロイドーシスの臨床所見を有する ・ NYHA心機能分類がクラスⅡを上回る ・ 過去にTTRを減少させる治療を受けた、またはATTRv-PNに対する遺伝子治療に関する試験に参加した ・ タファミジス、ドキシサイクリン※1またはタウロウルソデオキシコール酸※1を服用している。過去に服用していた場合は、本治験での投与開始前に14日間のウォッシュアウト期間を設ける ・ ジフルニサル※1,2を服用している。過去に服用していた場合は、本治験での投与開始前に3日間以上のウォッシュアウト期間を設ける ・ 以下のいずれかの臨床検査値を示す 　- ALTおよびASTのいずれかまたは両方が基準範囲上限（ULN）の1.5倍超 　- 総ビリルビンがULN超（ジルベール症候群患者ではULNの1.5倍超） 　- INRが1.2超（抗凝固療法を受けている患者ではINR3.5以下であれば組み入れ可能とした） ・ 推算糸球体濾過量が30mL/min/1.73m^{2}以下（Modification of Diet in Renal Disease式で算出） ※1 ATTRv-PNの治療薬としては未承認 ※2 国内販売中止
方法	投与期と継続投与期の2パートからなる。 ・ 投与期（18ヵ月間）：初回投与前、患者を本剤群（ブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与）または実薬対照のパチシラン群（パチシランとして0.3mg/kgを3週間に1回静脈内投与※1,2）に3：1の比で無作為化した［*TTR*遺伝子型（V30M型と非V30M型）およびベースラインのNIS（50点未満と50点以上）で層別化］。主要な有効性評価を初回投与前、投与9ヵ月（有効性の主要解析）および投与18ヵ月時点に実施した。なお、本試験に参加した患者は1日推奨用量のビタミンAを投与することが指導された。 ※1 患者の実際の体重に基づき投与量を決定し、体重100kg以上の患者に対しては最大推奨用量を30mgとした。 ※2 すべての患者に前投薬として、コルチコステロイド（デキサメタゾンまたは同等薬）、アセトアミノフェン、H_1拮抗薬（ジフェンヒドラミンまたは同等薬）およびH_2拮抗薬（ラニチジンまたは同等薬）を投与した。 ・ 継続投与期（18ヵ月間）：投与期を完了した患者を1：1の比で無作為化し、ブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回または50mgを6ヵ月に1回皮下投与した。安全性評価を年4回、有効性評価を9ヵ月に1回（投与27、36ヵ月時点）実施する。

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td></td><td>・フォローアップ期間：すべての患者を最低3ヵ月間フォローアップする。フォローアップ期間中、本剤を投与されたすべての患者は、血清中TTR濃度がベースラインの80％以上に回復するまで（治験薬最終投与から最長1年間）、または患者が臨床治療の一環として血清中TTR濃度低下レジメンを開始するまでのいずれか早い時点までに、年4回の安全性評価を受ける。
本試験では、本剤の有効性の主要解析、大部分の副次解析および探索的解析の外部対照として、安全性解析の外部参照として、ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）[6,7]のプラセボ群を用いた。
（APOLLO試験については「V.治療に関する項目 5. 臨床成績 (1)臨床データパッケージ」の項参照）</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>投与9ヵ月時点におけるmNIS＋7のベースラインからの変化量（本剤群とAPOLLO試験のプラセボ群との差）</td></tr>
<tr><td>主な副次評価項目</td><td>投与9ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量（本剤群とAPOLLO試験のプラセボ群との差）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・ 投与9ヵ月時点における10-MWTのベースラインからの変化量（本剤群とAPOLLO試験のプラセボ群との差）
・ 投与18ヵ月時点における、以下の項目のベースラインからの変化量（本剤群とAPOLLO試験のプラセボ群との差）
- mNIS＋7
- Norfolk QOL-DNスコア
- 10-MWT
- mBMI
- R-ODSスコア
・ 投与18ヵ月時点までの血清中TTR濃度のベースラインからの低下率（本剤群とパチシラン群との差）</td></tr>
<tr><td>探索的評価項目</td><td>・ 投与9ヵ月時点における、以下の項目のベースラインからの変化量（本剤群とAPOLLO試験のプラセボ群との差）
- mBMI
- R-ODSスコア
・ 以下の項目のベースラインからの変化量の推移
- NT-proBNP濃度、心エコーパラメータ、トロポニンI濃度、トロポニンT濃度、NYHA心機能分類
- NIS
- EQ-5D-5LスコアおよびEQ-VASスコア
- FAPステージおよびPNDスコア
・ 投与18ヵ月時点における^{99m}Tcシンチグラフィによる心機能パラメータのベースラインからの変化量
・ 血清中TTR濃度および血清中ビタミンA濃度の低下率の推移
など</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象の発現頻度</td></tr>
<tr><td>結果
（全体集団）</td><td><u>患者背景（安全性解析対象集団）</u>
<table>
<tr><th></th><th>HELIOS-A試験</th><th>APOLLO試験</th></tr>
<tr><th></th><th>本剤群（n＝122）</th><th>プラセボ群（n＝77）</th></tr>
<tr><td>年齢（歳）：平均値±SD</td><td>57.8±13.2</td><td>62.2±10.8</td></tr>
<tr><td colspan="3">年齢層（歳）：例数（％）</td></tr>
<tr><td>18～64</td><td>76（62.3）</td><td>44（57.1）</td></tr>
<tr><td>65～74</td><td>39（32.0）</td><td>24（31.2）</td></tr>
<tr><td>≧75</td><td>7（5.7）</td><td>9（11.7）</td></tr>
<tr><td colspan="3">性別：例数（％）</td></tr>
<tr><td>男性</td><td>79（64.8）</td><td>58（75.3）</td></tr>
<tr><td>女性</td><td>43（35.2）</td><td>19（24.7）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

人種：例数（%）		
白人	86（70.5）	50（64.9）
アジア人	21（17.2）	25（32.5）
黒人またはアフリカ系アメリカ人	4（3.3）	1（1.3）
その他	10（8.2）	0
＞1人種	1（0.8）	0
不明	0	1（1.3）
地域：例数（%）		
北米	27（22.1）	10（13.0）
西欧	43（35.2）	36（46.8）
その他の国または地域	52（42.6）	31（40.3）
ATTRv-PNと診断されてからの期間（年）		
平均値±SD	3.35±3.69	2.60±3.24
発症時の年齢（歳）：例数（%）		
＜50	48（39.3）	20（26.0）
≧50	74（60.7）	57（74.0）
NIS（点）[a,b]：例数（%）		
＜50	78（63.9）	35（45.5）
≧50～＜100	39（32.0）	33（42.9）
≧100	5（4.1）	9（11.7）
*TTR*遺伝子型[a]：例数（%）		
V30M型	54（44.3）	40（51.9）
非V30M型	68（55.7）	37（48.1）
若年発症のV30M型（50歳未満での発症）：例数（%）		
該当する	25（20.5）	10（13.0）
該当しない	97（79.5）	67（87.0）
TTR四量体安定化剤の使用歴[a]：例数（%）		
なし	47（38.5）	36（46.8）
あり	75（61.5）	41（53.2）
タファミジス	53（43.4）	27（35.1）
ジフルニサル[c]	22（18.0）	14（18.2）
TTR四量体安定化剤の中止からの期間（日）		
平均値±SD	58.08±179.59	31.39±29.32
KPS：例数（%）		
60	17（13.9）	22（28.6）
70～80	73（59.8）	45（58.4）
90～100	32（26.2）	10（13.0）
NYHA心機能分類：例数（%）		
心不全なし[d]	68（55.7）	－
クラスⅠ	11（9.0）	40（51.9）
クラスⅡ	43（35.2）	36（46.8）
欠測	0	1（1.3）

NT-proBNP濃度：例数（%）		
≦3,000ng/L	112（91.8）	66（85.7）
＞3,000ng/L	10（8.2）	9（11.7）
欠測	0	2（2.6）
心アミロイドーシス集団[e)]：例数（%）		
該当する	35（28.7）[f)]	36（46.8）
該当しない	87（71.3）	41（53.2）

a） Electronic Data Capture（EDC）の記録またはEDCからの算出。特定の解析モデルにカテゴリカル因子として含めた。
b） 規定のスクリーニング来院（visit2およびvisit3）でのコンポーネント補完後の非欠測データの平均値
c） 国内販売中止（ATTRv-PN治療薬としては未承認）
d） APOLLO試験では、NYHA心機能分類はクラスⅠ～Ⅳで分類され、「心不全なし」の選択肢がなかった。したがって、NYHA心機能分類のクラスⅠに、心不全を有さない患者と通常の身体活動時に症状がみられない心不全患者を含めた。
e） 心臓へのアミロイド沈着が事前に確認された患者。ベースライン時に左心室の壁厚が1.3cm以上で、大動脈弁疾患および高血圧の病歴がない患者と定義された。
f） 投与18ヵ月時点の解析では、再評価した心エコー図に基づき、心アミロイドーシス集団に含まれる本剤群の患者が40例（32.8%）に変更された。

有効性

1）mNIS＋7

・mNIS＋7のベースラインからの変化量［9ヵ月：主要評価項目、18ヵ月：副次評価項目］

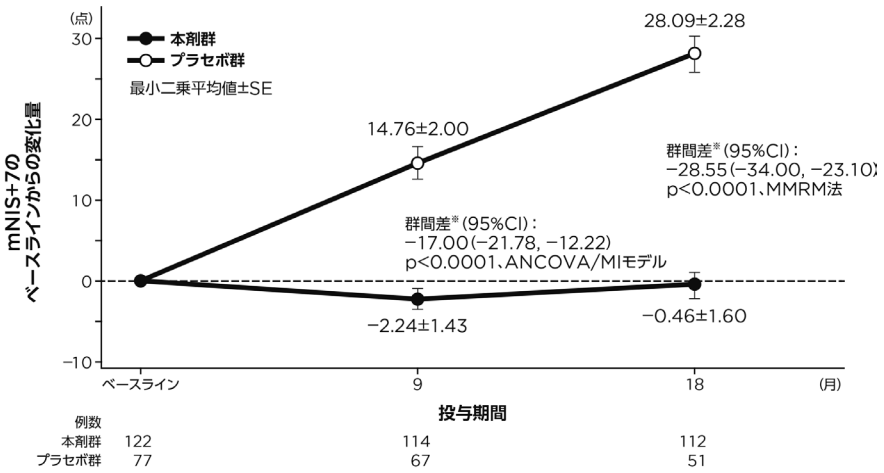
mNIS＋7のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、投与9ヵ月時点において本剤群で－2.24±1.43、プラセボ群※で14.76±2.00、投与18ヵ月時点において本剤群で－0.46±1.60、プラセボ群で28.09±2.28であった。

両群の差（95%CI）は、投与9ヵ月時点で－17.00（－21.78, －12.22）、投与18ヵ月時点で－28.55（－34.00, －23.10）であり、いずれの時点においても、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（投与9ヵ月時点：p＜0.0001、ANCOVA/MIモデル、投与18ヵ月時点：p＜0.0001、MMRM法）。

なお、パチシラン群では、mNIS＋7のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与9ヵ月時点において－1.41±17.23、投与18ヵ月時点において1.59±21.50であった（統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

mNIS＋7のベースラインからの変化量の推移（mITT集団）



ベースライン値（平均値±SD）：本剤群60.55±35.99、プラセボ群74.61±37.04
※本剤群−プラセボ群

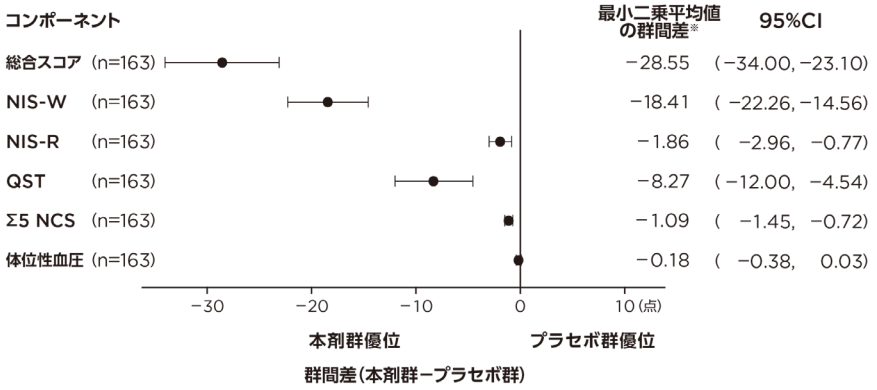
投与9ヵ月時点はANCOVA/MIモデル（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢）を、投与18ヵ月時点はMMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、交互作用：投与群−来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

・mNIS＋7の総合スコアおよびコンポーネント別スコアのベースラインからの変化量

投与18ヵ月時点におけるmNIS＋7のコンポーネント別スコアのベースラインからの変化量は、NIS-W（運動機能）、NIS-R（腱反射）、QST（感覚）およびΣ5 NCS（神経伝導）において、プラセボ群※に比べて本剤群で有意な改善が認められた（NIS-W、QST、Σ5 NCS：p＜0.0001、NIS-R：p＝0.0010、MMRM法）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるmNIS＋7の総合スコアおよびコンポーネント別スコアの
ベースラインからの変化量（mITT集団）



※NIS-W、QST、Σ5 NCS：p<0.0001、NIS-R：p=0.0010、体位性血圧：p=0.0885、MMRM法

MMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、交互作用：投与群-来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

・mNIS＋7のベースラインからの変化量（バイナリ分析）

投与18ヵ月時点におけるmNIS＋7のベースラインからの変化量が0点未満（減少/改善）の患者割合は、プラセボ群※で3.9％であったのに対して、本剤群では48.3％であった。両群のオッズ比（95％CI）は22.9（6.8, 76.9）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるmNIS＋7のベースラインからの変化量（バイナリ分析）（mITT集団）

	HELIOS-A試験	APOLLO試験
	本剤群（n＝122）	プラセボ群（n＝77）
解析対象	n＝118	n＝77
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量mNIS＋7＜0の患者、例数（%）	57（48.3）	3（3.9）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量mNIS＋7≧0の患者、例数（%）	55（46.6）	48（62.3）
欠測、例数（%）	6（5.1）	26（33.8）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量mNIS＋7＜0の割合、%（95%CI）	48.3（39.3, 57.3）	3.9（0.0, 8.2）
群間差（本剤群－プラセボ群）、（95%CI）	44.4（34.4, 54.4）	
オッズ比（本剤群/プラセボ群）、（95%CI）[a)]	22.9（6.8, 76.9）	
p値[b)]	p＜0.0001	

a) カテゴリカル因子（*TTR*遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較したMantel-Haenszel推定値

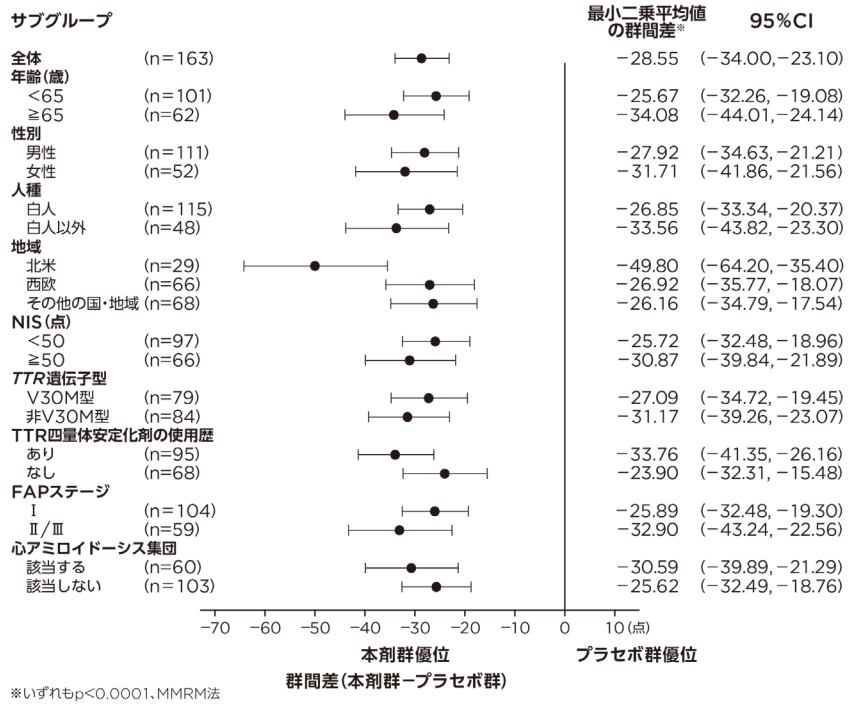
b) カテゴリカル因子（*TTR*遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較したCochran-Mantel-Haenszel検定（general association）

・mNIS＋7のベースラインからの変化量（サブグループ解析）

年齢、性別、人種、地域、ベースラインのNIS、*TTR*遺伝子型、TTR四量体安定化剤の使用歴、病期（FAPステージ）および心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループにおいて、プラセボ群※に比べて本剤群で一貫した有意な改善が認められた（いずれもp＜0.0001、MMRM法）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるmNIS＋7のベースラインからの変化量（サブグループ解析）（mITT集団）



※いずれもp<0.0001、MMRM法

MMRM法［連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型（*TTR*遺伝子型のサブグループ解析には適用されない）、交互作用：投与群−来院］を用いて最小二乗推定値を算出した。

2）Norfolk QOL−DNスコア

・Norfolk QOL−DNスコアのベースラインからの変化量［9ヵ月：主な副次評価項目、18ヵ月：副次評価項目］

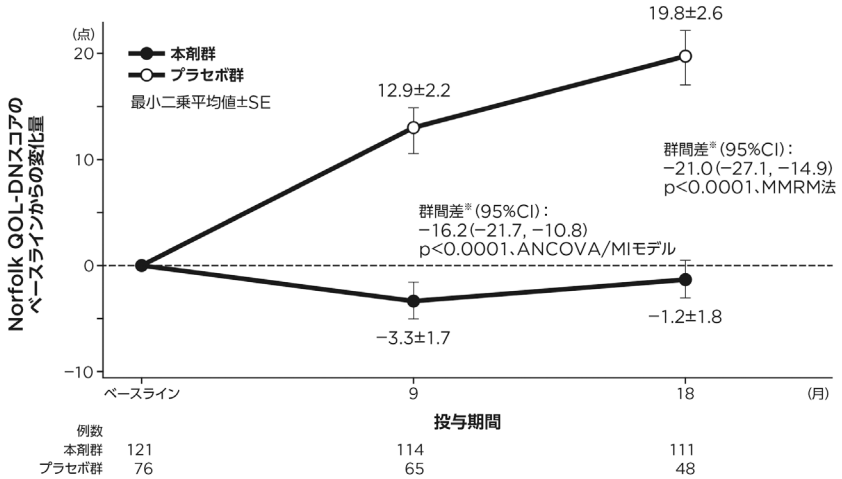
Norfolk QOL−DNスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、投与9ヵ月時点においては本剤群で−3.3±1.7、プラセボ群※で12.9±2.2、投与18ヵ月時点においては本剤群で−1.2±1.8、プラセボ群で19.8±2.6であった。

両群の差（95%CI）は、投与9ヵ月時点で−16.2（−21.7，−10.8）、投与18ヵ月時点で−21.0（−27.1，−14.9）であり、いずれの時点においても、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（投与9ヵ月時点：p＜0.0001、ANCOVA/MIモデル、投与18ヵ月時点：p＜0.0001、MMRM法）。

なお、パチシラン群では、Norfolk QOL−DNスコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与9ヵ月時点において0.1±18.0、投与18ヵ月時点において−0.6±19.3であった（統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv−PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

Norfolk QOL−DNスコアのベースラインからの変化量の推移（mITT集団）



ベースライン値（平均値±SD）：本剤群47.1±26.3、プラセボ群55.5±24.3
※本剤群−プラセボ群

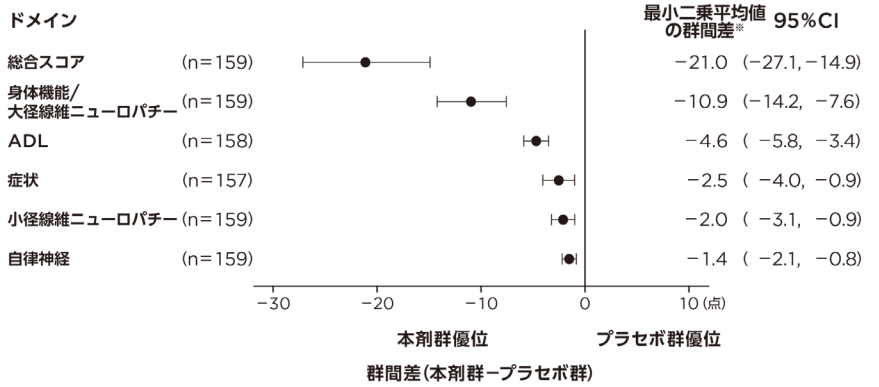
投与9ヵ月時点はANCOVA/MIモデル（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS）を、投与18ヵ月時点はMMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用：投与群−来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

・Norfolk QOL-DNスコアの総合スコアおよびドメイン別スコアのベースラインからの変化量

投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのドメイン別スコアのベースラインからの変化量は、すべてのドメインにおいて、プラセボ群※に比べて本剤群で一貫した有意な改善が認められた（症状：p＝0.0020、小径線維ニューロパチー：p＝0.0004、その他のすべてのドメイン：p＜0.0001、MMRM法）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアの総合スコアおよびドメイン別スコアのベースラインからの変化量（mITT集団）



※症状：p=0.0020、小径線維ニューロパチー：p=0.0004、その他のすべてのドメイン：p<0.0001、MMRM法

MMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用：投与群-来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

・Norfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量（バイナリ分析）

投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量が0点未満（減少/改善）の患者割合は、プラセボ群※で10.4％であったのに対して、本剤群では56.8％であった。両群のオッズ比（95％CI）は11.3（5.0, 25.7）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量（バイナリ分析）（mITT集団）

	HELIOS-A試験	APOLLO試験
	本剤群（n＝122）	プラセボ群（n＝77）
解析対象	n＝118	n＝77
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量 Norfolk QOL-DNスコア＜0の患者、例数（％）	67（56.8）	8（10.4）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量 Norfolk QOL-DNスコア≧0の患者、例数（％）	44（37.3）	40（51.9）
欠測、例数（％）	7（5.9）	29（37.7）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量 Norfolk QOL-DNスコア＜0の割合、％（95％CI）	56.8（47.8, 65.7）	10.4（3.6, 17.2）
群間差（本剤群－プラセボ群）、（95％CI）	46.4（35.2, 57.6）	
オッズ比（本剤群/プラセボ群）、（95％CI）[a)]	11.3（5.0, 25.7）	
p値[b)]	p＜0.0001	

a) カテゴリカル因子（*TTR*遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較したMantel-Haenszel推定値

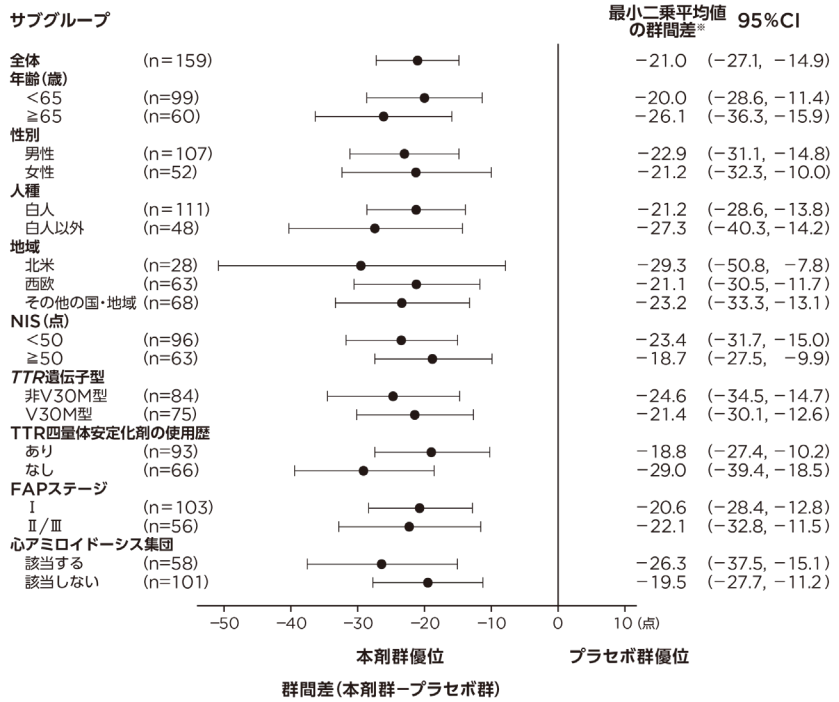
b) カテゴリカル因子（*TTR*遺伝子型）で補正し、特定の投与群間を比較したCochran-Mantel-Haenszel検定（general association）

・Norfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量（サブグループ解析）

年齢、性別、人種、地域、ベースラインのNIS、*TTR*遺伝子型、TTR四量体安定化剤の使用歴の有無、病期（FAPステージ）および心アミロイドーシス集団を含むすべてのサブグループにおいて、プラセボ群※に比べて本剤群で一貫した有意な改善が認められた（女性：p＝0.0004、白人以外およびFAPステージⅡ/Ⅲ：p＝0.0001、北米：p＝0.0091、その他のすべてのサブグループ：p＜0.0001、いずれもMMRM法）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量（サブグループ解析）（mITT集団）



※女性：p=0.0004、白人以外およびFAPステージⅡ/Ⅲ：p=0.0001、北米：p=0.0091、その他のすべてのサブグループ：p<0.0001、いずれもMMRM法

MMRM法［連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型（*TTR*遺伝子型のサブグループ解析には適用されない）、交互作用：投与群−来院］を用いて最小二乗推定値を算出した。

3）10-MWT

・10-MWTのベースラインからの変化量［9ヵ月および18ヵ月：副次評価項目］

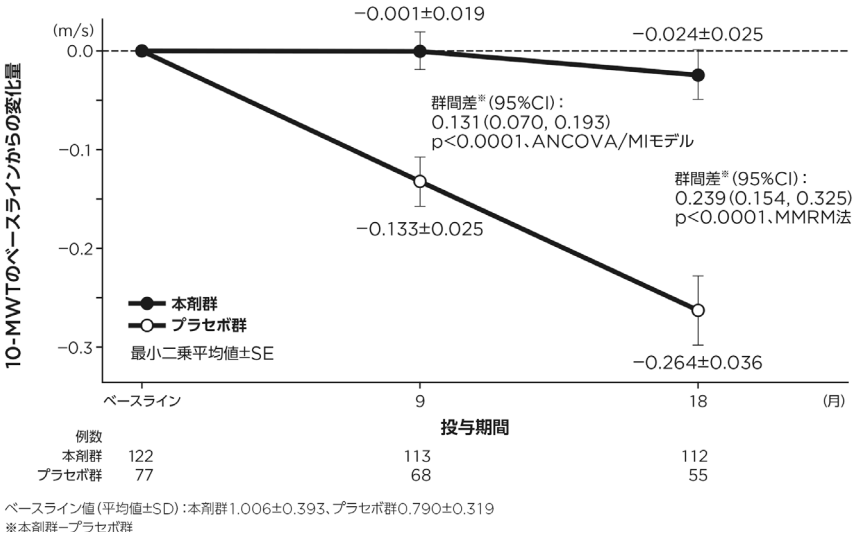
10-MWTのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、投与9ヵ月時点において本剤群で−0.001±0.019、プラセボ群※で−0.133±0.025、投与18ヵ月時点において本剤群で−0.024±0.025、プラセボ群で−0.264±0.036であった。

両群の差（95%CI）は、投与9ヵ月時点で0.131（0.070, 0.193）、投与18ヵ月時点で0.239（0.154, 0.325）であり、いずれの時点においても、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（投与9ヵ月時点：p＜0.0001、ANCOVA/MIモデル、投与18ヵ月時点：p＜0.0001、MMRM法）。

なお、パチシラン群では、10-MWTのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与9ヵ月時点において−0.039±0.205、投与18ヵ月時点において−0.043±0.276であった（統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

10-MWTのベースラインからの変化量の推移（mITT集団）



ベースライン値（平均値±SD）：本剤群1.006±0.393、プラセボ群0.790±0.319
※本剤群−プラセボ群

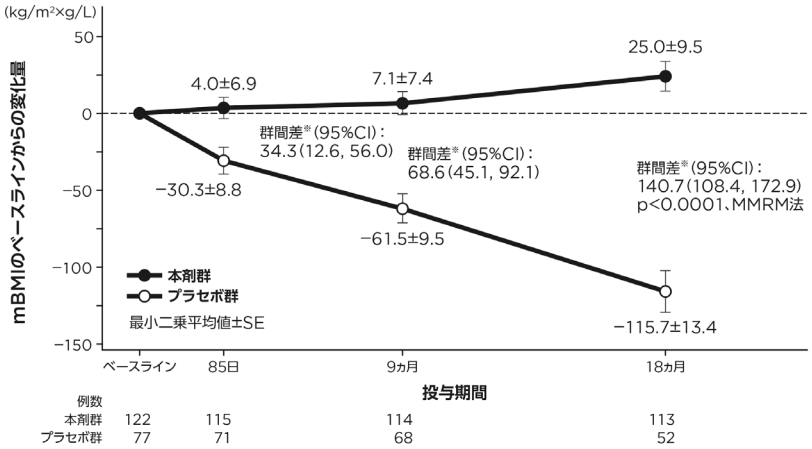
注）10メートル歩行速度（m/s）は、来院毎に2回測定し、その平均値（秒）で算出した。なお歩行できない患者は0とした。
投与9ヵ月時点はANCOVA/MIモデル（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS）を、投与18ヵ月時点はMMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用：投与群-来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

4）mBMI（参考情報）

・mBMIのベースラインからの変化量［9ヵ月：探索的評価項目、18ヵ月：副次評価項目］

mBMIのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、投与18ヵ月時点において本剤群で25.0±9.5、プラセボ群※で－115.7±13.4であった。
両群の差（95％CI）は140.7（108.4，172.9）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（p＜0.0001、MMRM法）。
同様の結果は投与9ヵ月時点においても認められた。
なお、パチシラン群では、mBMIのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において6.9±91.8であった（統計学的な解析は実施していない）。
※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

mBMIのベースラインからの変化量の推移（mITT集団）



ベースライン値（平均値±SD）：本剤群1,057.5±234.0、プラセボ群989.9±214.2
※本剤群−プラセボ群

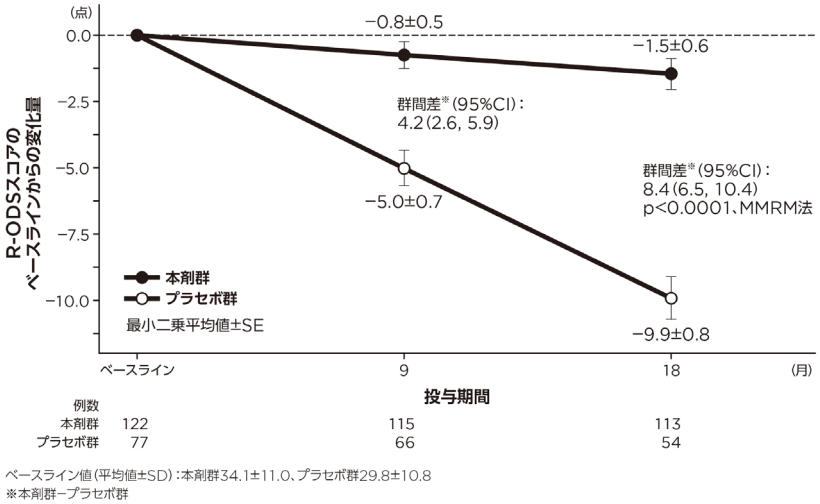
MMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用：投与群-来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

5）R-ODSスコア

・R-ODSスコアのベースラインからの変化量［9ヵ月：探索的評価項目、18ヵ月：副次評価項目］

R-ODSスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、投与18ヵ月時点において本剤群では－1.5±0.6、プラセボ群※では－9.9±0.8であった。
両群の差（95％CI）は8.4（6.5，10.4）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（p＜0.0001、MMRM法）。
同様の結果は投与9ヵ月時点においても認められた。
なお、パチシラン群では、R-ODSスコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において－1.2±5.9であった（統計学的な解析は実施していない）。
※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

R-ODSスコアのベースラインからの変化量の推移（mITT集団）



ベースライン値（平均値±SD）：本剤群34.1±11.0、プラセボ群29.8±10.8
※本剤群−プラセボ群

MMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用：投与群−来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

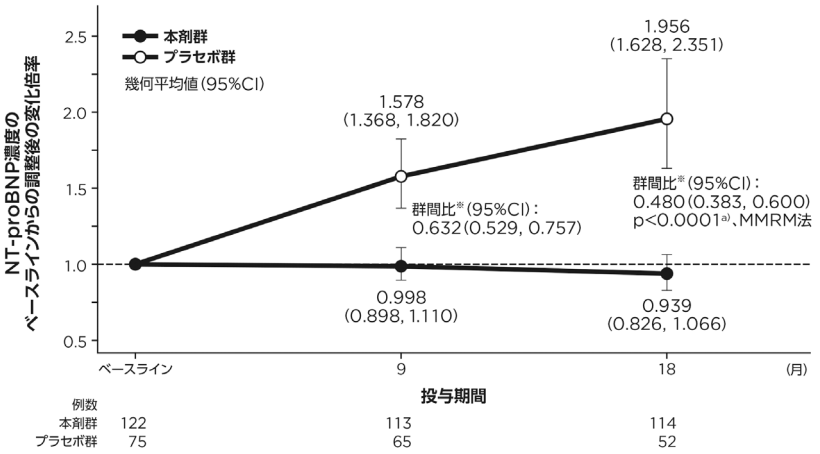
6）心症状

・NT−proBNP濃度のベースラインからの変化量の推移［探索的評価項目］

mITT集団では、NT−proBNP濃度のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において本剤群で91.934±1,035.548ng/L、プラセボ群※で1,310.627±3,318.254ng/Lであり、ベースラインからの調整後の変化倍率（幾何平均値）は、投与18ヵ月時点において本剤群で0.939倍、プラセボ群で1.956倍であった。
幾何平均値の群間比（95％CI）は0.480（0.383, 0.600）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（名目上のp＜0.0001、MMRM法）。
同様の結果は投与9ヵ月時点においても認められた。
なお、パチシラン群では、NT−proBNP濃度のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において99.063±936.989ng/Lであった（統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv−PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

NT−proBNP濃度のベースラインからの変化倍率の推移（mITT集団）



ベースライン値（ng/L、平均値±SD）：本剤群1,010.277±2,148.606、プラセボ群1,294.374±2,236.144
※本剤群/プラセボ群
a）名目上のp値

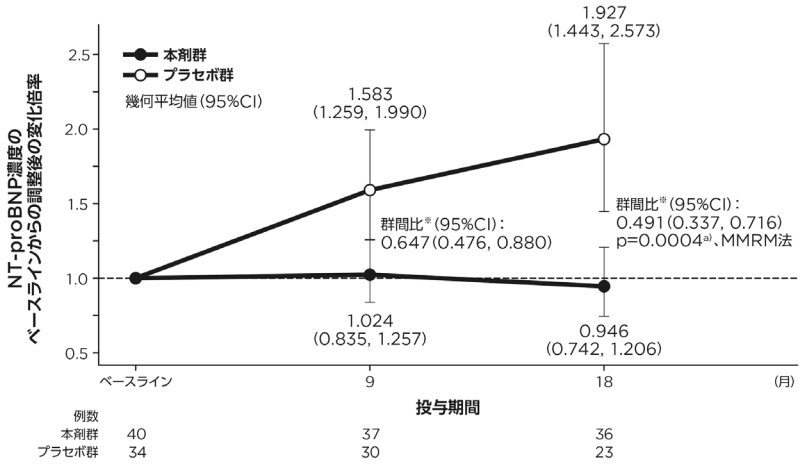
MMRM法（連続共変量：対数変換したベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、交互作用：投与群−来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

・NT−proBNP濃度のベースラインからの変化量の推移（心アミロイドーシス集団）

心アミロイドーシス集団では、NT−proBNP濃度のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において本剤群で275.961±1,692.215ng/L、プラセボ群※で1,888.683±4,724.081ng/Lで、ベースラインからの調整後の変化倍率（幾何平均値）は、投与18ヵ月時点において本剤群で0.946倍、プラセボ群で1.927倍であった。

幾何平均値の群間比（95%CI）は0.491（0.337, 0.716）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（名目上のp＝0.0004、MMRM法）。
同様の結果は投与9ヵ月時点においても認められた。
なお、パチシラン群では、NT-proBNP濃度のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において－83.275±871.843ng/Lであった（統計学的な解析は実施していない）。
※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

NT-proBNP濃度のベースラインからの変化倍率の推移（サブグループ解析）（心アミロイドーシス集団）

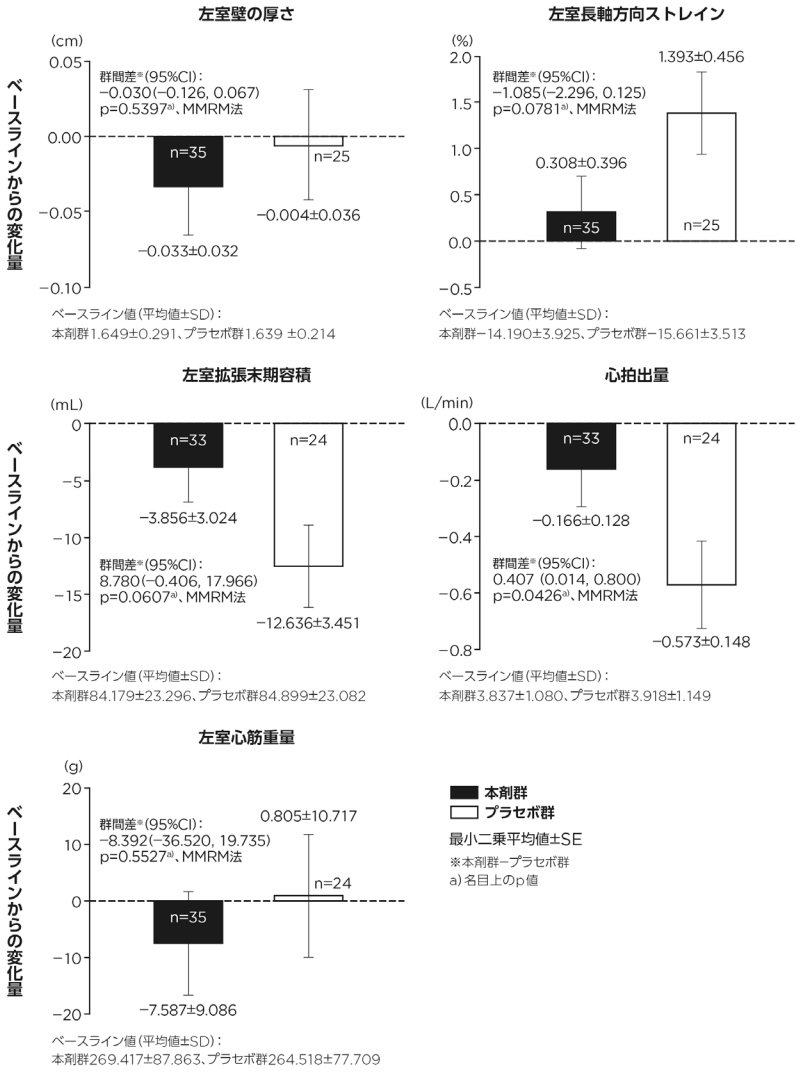


ベースライン値（ng/L、平均値±SD）：本剤群1,809.284±3,212.699、プラセボ群1,318.494±1,468.614
※本剤群/プラセボ群
a）名目上のp値

MMRM法（連続共変量：対数変換したベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、交互作用：投与群-来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

・心エコーパラメータのベースラインからの変化量（心アミロイドーシス集団）
心アミロイドーシス集団では、投与18ヵ月時点における左室壁の厚さ、左室長軸方向ストレイン、左室拡張末期容積、心拍出量および左室心筋重量のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

投与18ヵ月時点における心エコーパラメータのベースラインからの変化量
（サブグループ解析）（心アミロイドーシス集団）



MMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、交互作用：投与群-来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

7）NIS

・NISのベースラインからの変化量の推移［探索的評価項目］

NISのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、投与18ヵ月時点において本剤群で2.29±1.49、プラセボ群※で25.04±2.05であった。

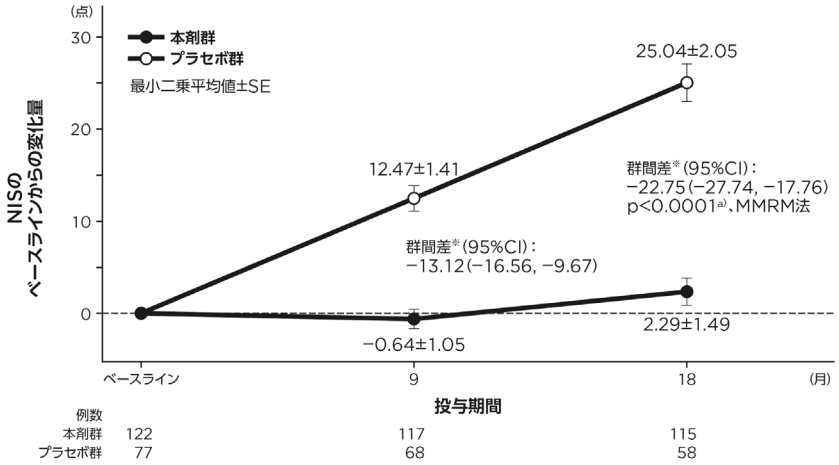
両群の差（95%CI）は−22.75（−27.74, −17.76）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（名目上のp＜0.0001、MMRM法）。

同様の結果は投与9ヵ月時点においても認められた。

なお、パチシラン群では、NISのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において2.78±17.83であった（統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

NISのベースラインからの変化量の推移（mITT集団）



ベースライン値（平均値±SD）：本剤群43.02±28.63、プラセボ群57.02±32.04
※本剤群−プラセボ群
a）名目上のp値

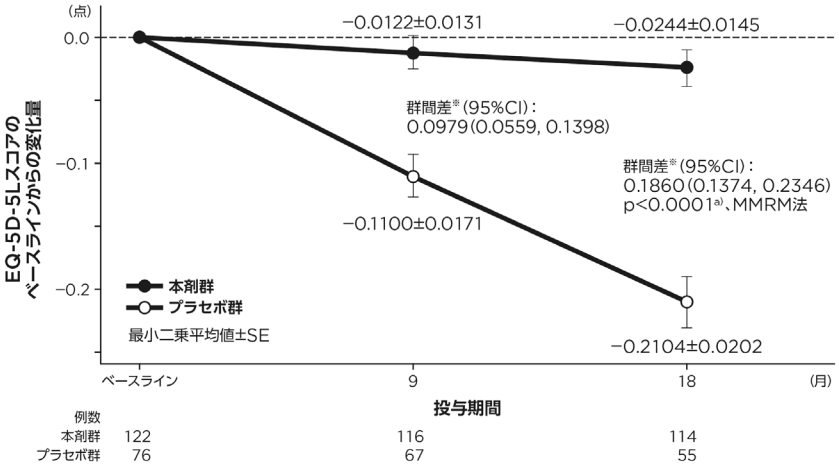
MMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用：投与群−来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

8）EQ−5D−5Lスコア

・EQ−5D−5Lスコアのベースラインからの変化量の推移［探索的評価項目］

EQ−5D−5Lスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、投与18ヵ月時点において本剤群で−0.0244±0.0145、プラセボ群※で−0.2104±0.0202であった。
両群の差（95%CI）は0.1860（0.1374, 0.2346）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（名目上のp＜0.0001、MMRM法）。
同様の結果は投与9ヵ月時点においても認められた。
なお、パチシラン群では、EQ−5D−5Lスコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において0.0164±0.1496であった（統計学的な解析は実施していない）。
※ ATTRv−PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

EQ−5D−5Lスコアのベースラインからの変化量の推移（mITT集団）



ベースライン値（平均値±SD）：本剤群0.7083±0.1545、プラセボ群0.6451±0.1681
※本剤群−プラセボ群
a）名目上のp値

MMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用：投与群−来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

9）EQ-VASスコア

・EQ-VASスコアのベースラインからの変化量の推移［探索的評価項目］

EQ-VASスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±SE）は、投与18ヵ月時点において本剤群で2.1±1.5、プラセボ群※で－11.6±2.1であった。

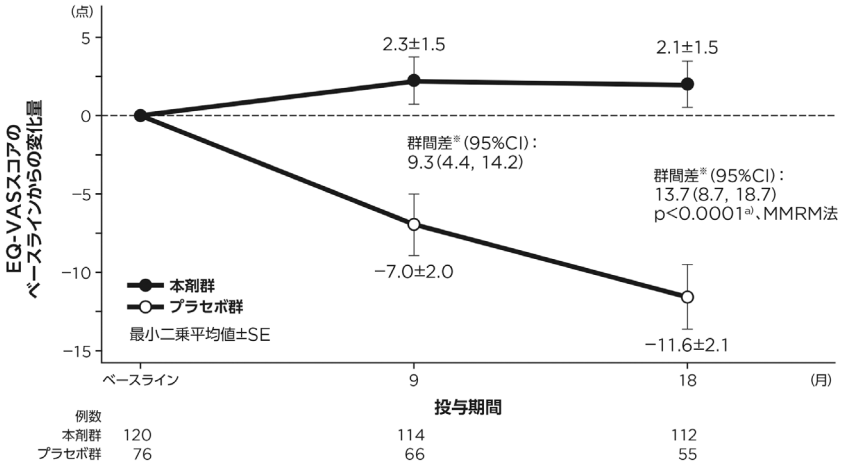
両群の差（95%CI）は13.7（8.7, 18.7）であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた（名目上のp＜0.0001、MMRM法）。

同様の結果は投与9ヵ月時点においても認められた。

なお、パチシラン群では、EQ-VASスコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において－2.5±15.5であった（統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

EQ-VASスコアのベースラインからの変化量の推移（mITT集団）



ベースライン値（平均値±SD）：本剤群64.5±18.5、プラセボ群54.6±18.0
※本剤群−プラセボ群
a）名目上のp値

MMRM法（連続共変量：ベースライン値、カテゴリカル因子：投与群、来院、*TTR*遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用：投与群−来院）を用いて最小二乗推定値を算出した。

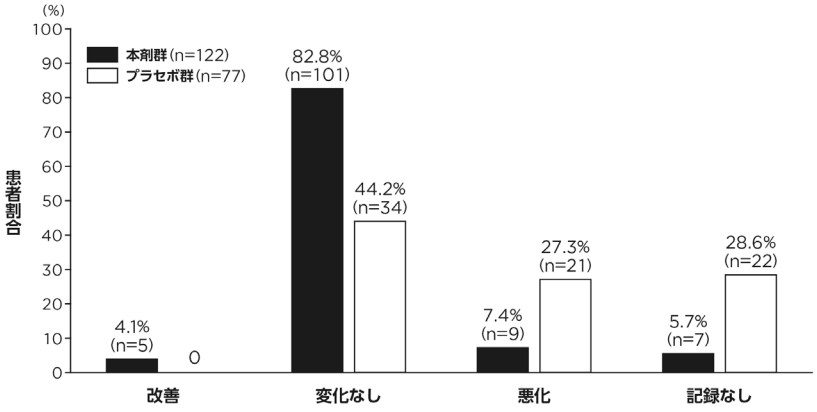
10）FAPステージ、PNDスコア

・FAPステージのベースラインからの変化量の推移［探索的評価項目］

FAPステージがベースラインと比較して変化なしまたは改善した患者割合は、投与18ヵ月時点において、プラセボ群※で44.2%（34/77例）であったのに対して、本剤群では86.9%（106/122例）であった。なお、パチシラン群では88.1%（37/42例）であった。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるFAPステージのベースラインからの変化（mITT集団）

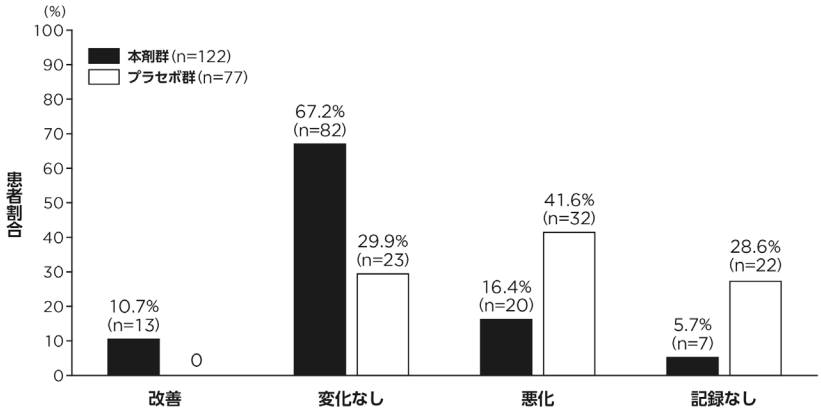


・PNDスコアのベースラインからの変化量の推移［探索的評価項目］

PNDスコアがベースラインと比較して変化なしまたは改善した患者割合は、投与18ヵ月時点において、プラセボ群※で29.9％（23/77例）であったのに対して、本剤群では77.9％（95/122例）であった。なお、パチシラン群では73.8％（31/42例）であった。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるPNDスコアのベースラインからの変化（mITT集団）



薬力学

血清中TTR濃度

・投与18ヵ月時点までの血清中TTR濃度の低下率［副次評価項目］

TTR PP集団において、投与18ヵ月時点までの時間平均の血清中TTRトラフ濃度の低下率※（疑似中央値）は、本剤群で84.67％、パチシラン群で80.60％であった。両群の差（95％CI）は5.28％（1.17，9.25）であり、95％CIの下限値が－10％を上回ったため、パチシラン群に対する本剤群の非劣性が示された（Hodges-Lehmann法）。

※ 投与6～18ヵ月（本剤およびパチシランともに定常状態の期間）の血清中TTRトラフ濃度（治験薬投与前濃度）の低下率の平均値と定義した。

投与18ヵ月時点までの血清中TTR濃度のベースラインからの低下率（TTR PP集団）

	HELIOS-A試験	
	本剤群（n＝120）	パチシラン群（n＝40）
ベースライン（mg/L）		
平均値±SD	206.77±61.23	209.49±65.43
SE	5.59	10.35
中央値（最小値，最大値）	203.49（58.4，343.2）	207.53（71.0，353.2）
投与6～18ヵ月（mg/L）		
平均値±SD	39.37±41.84	43.40±28.42
SE	3.82	4.49
中央値（最小値，最大値）	23.62（3.0，224.5）	36.63（5.2，132.7）
投与6～18ヵ月におけるベースラインからの変化率（%）		
平均値±SD	－80.99±20.96	－78.56±13.63
SE	1.91	2.16
中央値（最小値，最大値）	－86.19（－98.3，55.1）	－81.39（－97.2，－27.6）
投与6～18ヵ月におけるベースラインからの低下率：モデル推定値（%）		
疑似中央値[a)]	84.67	80.60
中央値の差（本剤群－パチシラン群）、(95%CI)[b)]	5.28（1.17，9.25）	

注）投与6～18ヵ月の平均の血清中TTRトラフ濃度（治験薬投与前濃度）を用いて低下率を算出した。ベースライン後の評価には、SAPの定義に合致した血清中TTR濃度のみを用いた。

a) Hodges-Lehmann（1標本）の中央値

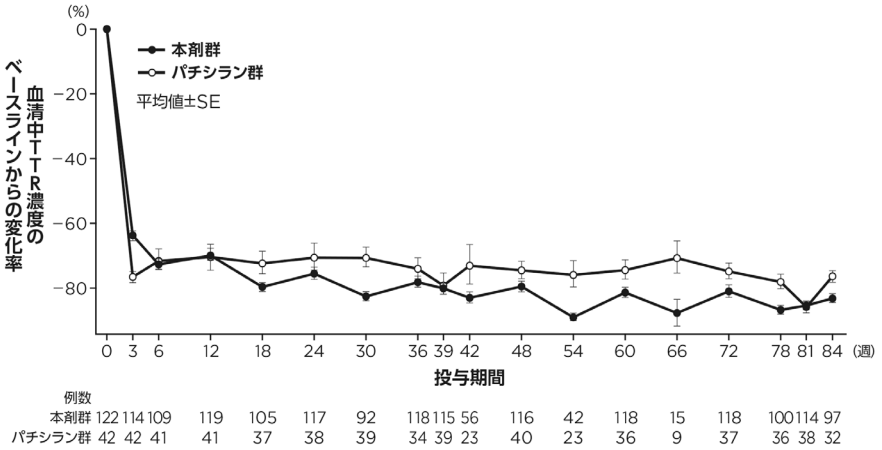
b) Hodges-Lehmann（2標本）の中央値の差の95%CI。TTR四量体安定化剤の使用歴で層別した。

・血清中TTR濃度の低下率の推移［探索的評価項目］

本剤群およびパチシラン群の投与18ヵ月時点までの血清中TTR濃度のベースラインからの平均変化率の推移は以下のとおりであった。本剤群では、持続的な血清中TTR濃度低下が認められ、投与6週時点においてほぼ定常状態に達した。

また、投与18ヵ月時点の解析において、定常状態におけるトラフ時、ピーク時および時間平均の血清中TTR濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、パチシラン群でそれぞれ78.24％、88.29％および81.51％であったのに対して、本剤群ではそれぞれ86.19％、91.57％および86.88％であった。ピーク・トラフの変動（中央値）はパチシラン群でΔ＝10.1％に対して、本剤群でΔ＝5.4％であった。

血清中TTR濃度のベースラインからの変化率の推移（mITT集団）



ベースライン値（mg/L、平均値±SD）：本剤群206.11±61.03、パチシラン群206.469±65.284

注）投与9、18ヵ月時点の結果（非トラフ値）を、それぞれ投与39、81週時点に示す。各来院および投与群で5例以上から得られたデータを示す。

投与18ヵ月時点の解析による定常状態における血清中TTR濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均）（mITT集団）

	HELIOS-A試験	
	本剤群（n＝122）	パチシラン群（n＝42）
トラフ時[a)]	n＝118	n＝37
平均値±SD	81.02±21.03	74.70±14.65
中央値（最小値，最大値）	86.19（−55.1，98.3）	78.24（26.7，94.9）
ピーク時[b)]	n＝15	n＝38
平均値±SD	87.61±15.75	85.96±10.00
中央値（最小値，最大値）	91.57（34.7，97.9）	88.29（46.7，98.6）
時間平均[c)]	n＝119	n＝38
平均値±SD	81.37±18.84	79.68±11.71
中央値（最小値，最大値）	86.88（−29.0，98.1）	81.51（37.2，94.2）

（%）

注）各患者の時間平均の血清中TTR濃度の低下率を、ベースライン後の規定の測定時点でのすべての血清中TTR非欠測値（非トラフ値を含み、投与欠落の有無にかかわらない）から算出した。

a）本剤群、パチシラン群ともに投与72週（505日）時点のデータ

b）本剤群は投与66週（463日）時点のデータ、パチシラン群は投与18ヵ月時点のデータ

c）本剤群は投与60週（421日）から72週（505日）時点までのトラフ値と非トラフ値の平均値、パチシラン群は投与72週（505日）から18ヵ月時点までのトラフ値と非トラフ値の平均値

安全性

投与期（投与18ヵ月時点まで）における安全性

＜本剤群＞

・ 投与18ヵ月時点までに、副作用[a)]は、122例中29例（23.8％）に認められた。

・ 主な副作用（3例以上に発現）は、ビタミンA減少[b)]8例（6.6％）、注射部位反応4例（3.3％）およびドライアイ3例（2.5％）であった。
・ 重篤な副作用は2例2件（脂質異常症、大腸菌性尿路感染）に認められた。
・ 投与中止に至った副作用は認められなかった。
・ 死亡は2例（1.6％）に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

＜プラセボ群※＞
・ 投与18ヵ月時点までに、副作用[a,c)]は77例中53例（68.8％）に認められた。
・ 主な副作用（3例以上に発現）は、悪心9例（11.7％）、注入に伴う反応、下痢、疲労、各7例（9.1％）、末梢性浮腫、無力症、各6例（7.8％）、血尿、便秘、各5例（6.5％）、嘔吐、末梢腫脹、転倒および四肢痛、各4例（5.2％）、上腹部痛、脱水、低ナトリウム血症、咳嗽およびしゃっくり、各3例（3.9％）であった。
・ 重篤な副作用は10例（13.0％）に認められた。
・ 投与中止に至った副作用は5例（6.5％）に認められた。
・ 死亡は6例（7.8％）に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

＜参考：パチシラン群＞
・ 投与18ヵ月時点までに、副作用[a)]は42例中15例（35.7％）に認められた。
・ 主な副作用（3例以上に発現）は注入に伴う反応9例（21.4％）であった。
・ 重篤な副作用は5例（11.9％）に認められ、注入に伴う反応3例、注入部位蜂巣炎2例および注入部位静脈炎1例であった。
・ 投与中止に至った副作用は認められなかった。
・ 死亡は3例（7.1％）に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

投与期（投与18ヵ月時点まで）における副作用の概要（安全性解析対象集団）

	HELIOS-A試験		APOLLO試験
	パチシラン群（n＝42）	本剤群（n＝122）	プラセボ群（n＝77）
副作用[a)]	15（35.7）	29（23.8）	53（68.8）
重篤な副作用	5（11.9）	2（1.6）	10（13.0）
投与中止に至った副作用	0	0	5（6.5）
死亡[d)]	3（7.1）[e)]	2（1.6）[f)]	6（7.8）[f)]

例数（％）

a） 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）：治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」または「明らかに関連あり」と判断した有害事象。なお、HELIOS-A試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が治験薬に起因する合理的な可能性が「ある」または「ない」のいずれかに分類し、「治験薬に起因する合理的な可能性がある」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」と定義した。
b） APOLLO試験ではビタミンA濃度が盲検化されていたため、「ビタミンA減少」の有害事象は報告されなかった。
c） 本剤の申請資料では各有害事象について国内定義を適用したため、プラセボ群の結果は、パチシランの申請資料と一部異なる。
d） 本表にはすべての死亡が含まれている（治験期間以外に発現した死亡も含む）。
e） 1例の死亡は治験期間中に発現した死亡ではないため、治験薬の投与中止に至った有害事象および治験中止に至った有害事象（いずれも本表には治験期間中に発現した有害事象のみが含まれる）にはカウントされていない。
f） いずれも治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

投与期＋継続投与期（データカットオフ時まで）における安全性

・ 中間データカットオフ日（2021年8月26日）時点までに本剤が投与された155例を解析対象とした。本剤の投与の大部分は投与期であり、継続投与期での投与は限定的であった。
・ 副作用[a)]は、全本剤群で155例中31例（20.0％）に認められた。
・ 1％以上に発現した副作用は、全本剤群でビタミンA減少8例（5.2％）、注射部位反応4例（2.6％）、ドライアイ3例（1.9％）、浮動性めまい、消化不良、疲労、末梢性浮腫、錯感覚および強膜変色、各2例（1.3％）であった。
・ 重篤な副作用は全本剤群で3例（1.9％）に認められた。このうち1例1件（トランスアミナーゼ上昇）が継続投与期に認められ、投与期にパチシラン群であった患者（パチシラン/本剤群）であった。
・ 全本剤群では、4例（2.6％）が有害事象により投与中止に至ったが、治験薬との関連は認められなかった。
・ 死亡は3例（1.9％）に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

投与期＋継続投与期（データカットオフ時まで）における副作用の概要（全本剤投与解析対象集団）

	HELIOS-A試験		
	本剤/本剤群 （n＝122）	パチシラン/本剤群 （n＝33）	全本剤群 （n＝155）
副作用[a)]	29（23.8）	2（6.1）	31（20.0）
重篤な副作用	2（1.6）	1（3.0）	3（1.9）
投与中止に至った副作用	0	0	0
死亡[b)]	3（2.5）[c)]	0	3（1.9）[c)]

例数（%）

a) 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）：治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」または「明らかに関連あり」と判断した有害事象。なお、HELIOS-A試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が治験薬に起因する合理的な可能性が「ある」または「ない」のいずれかに分類し、「治験薬に起因する合理的な可能性がある」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」と定義した。

b) 本表にはすべての死亡が含まれている（治験期間以外に発現した死亡も含む）。

c) いずれも治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

結果
（日本人患者）

患者背景（安全性解析対象集団）

	HELIOS-A試験	APOLLO試験
	本剤群（n＝4）	プラセボ群（n＝9）
年齢（歳）：平均値±SD	54.5±14.5	60.2±14.2
年齢層（歳）：例数（%）		
18～64	2（50.0）	6（66.7）
65～74	2（50.0）	1（11.1）
≧75	0	2（22.2）
性別：例数（%）		
男性	2（50.0）	8（88.9）
女性	2（50.0）	1（11.1）
ATTRv-PNと診断されてからの期間（年）		
平均値±SD	4.49±5.44	1.26±0.88
発症時の年齢（歳）：例数（%）		
＜50	2（50.0）	2（22.2）
≧50	2（50.0）	7（77.8）
NIS（点）[a,b)]：例数（%）		
＜50	3（75.0）	6（66.7）
≧50～＜100	1（25.0）	3（33.3）
≧100	0	0
*TTR*遺伝子型[a)]：例数（%）		
V30M型	4（100.0）	7（77.8）
非V30M型	0	2（22.2）
若年発症のV30M型（50歳未満での発症）：例数（%）		
該当する	2（50.0）	2（22.2）
該当しない	2（50.0）	7（77.8）
TTR四量体安定化剤の使用歴[a)]：例数（%）		
なし	0	2（22.2）
あり	4（100.0）	7（77.8）
タファミジス	4（100.0）	7（77.8）
ジフルニサル[c)]	0	0
TTR四量体安定化剤の中止からの期間（日）		
平均値±SD	17.75±4.19	25.43±9.13

KPS：例数（%）		
60	0	3（33.3）
70～80	4（100.0）	5（55.6）
90～100	0	1（11.1）
NYHA心機能分類：例数（%）		
心不全なし[d)]	3（75.0）	-
クラスⅠ	0	6（66.7）
クラスⅡ	1（25.0）	3（33.3）
欠測	0	0
NT-proBNP濃度：例数（%）		
≦3,000ng/L	4（100.0）	8（88.9）
＞3,000ng/L	0	0
欠測	0	1（11.1）
心アミロイドーシス集団[e)]：例数（%）		
該当する	0[f)]	4（44.4）
該当しない	4（100.0）	5（55.6）

a) Electronic Data Capture（EDC）の記録またはEDCからの算出。特定の解析モデルにカテゴリカル因子として含めた。
b) 規定のスクリーニング来院（visit2およびvisit3）でのコンポーネント補完後の非欠測データの平均値
c) 国内販売中止（ATTRv-PN治療薬としては未承認）
d) APOLLO試験では、NYHA心機能分類はクラスⅠ～Ⅳで分類され、「心不全なし」の選択肢がなかった。したがって、NYHA心機能分類のクラスⅠに、心不全を有さない患者と通常の身体活動時に症状がみられない心不全患者を含めた。
e) 心臓へのアミロイド沈着が事前に確認された患者。ベースライン時に左心室の壁厚が1.3cm以上で、大動脈弁疾患および高血圧の病歴がない患者と定義された。
f) 投与18ヵ月時点の解析では、再評価した心エコー図に基づき、心アミロイドーシス集団に含まれる本剤群の患者が1例（25.0%）に変更された。

有効性

1）mNIS＋7

・mNIS＋7のベースラインからの変化量

日本人mITT集団では、mNIS＋7のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において本剤群で－6.94±10.08、プラセボ群※で18.77±3.67であった。なお、パチシラン群では、投与18ヵ月時点において3.17±2.47であった（いずれの群も統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるmNIS＋7のベースラインからの変化量（日本人mITT集団）

	HELIOS-A試験	APOLLO試験
	本剤群（n＝4）	プラセボ群（n＝9）
ベースライン		
平均値±SD	48.94±23.83	54.76±18.88
中央値 （最小値，最大値）	44.00 （27.0，80.8）	52.00 （22.5，76.0）
投与18ヵ月	n＝4	n＝4
平均値±SD	42.00±26.63	85.77±16.39
SE	13.32	8.19
中央値 （最小値，最大値）	32.75 （21.5，81.0）	93.75 （61.2，94.4）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量	n＝4	n＝4
平均値±SD	－6.94±10.08	18.77±3.67
SE	5.04	1.84
中央値 （最小値，最大値）	－6.63 （－17.5，3.0）	18.88 （－14.2，23.1）

（点）

注）24時間以上かつ7日以下の間隔をあけた2回の各規定来院時に評価した非欠測データの平均値（コンポーネント補完後）

2）Norfolk QOL-DNスコア

・Norfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量

日本人mITT集団では、Norfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において本剤群で－12.8±28.0、プラセボ群※で7.0±9.6であった。なお、パチシラン群では、投与18ヵ月時点において－3.7±6.8であった（いずれの群も統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量（日本人mITT集団）

	HELIOS-A試験	APOLLO試験
	本剤群（n＝4）	プラセボ群（n＝9）
ベースライン		
平均値±SD	37.0±15.4	44.7±15.8
中央値（最小値，最大値）	34.5（21，58）	38.0（25，67）
投与18ヵ月	n＝4	n＝4
平均値±SD	24.3±19.5	50.0±20.6
SE	9.8	10.3
中央値（最小値，最大値）	19.0（7，52）	54.5（24，67）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量	n＝4	n＝4
平均値±SD	－12.8±28.0	7.0±9.6
SE	14.0	4.8
中央値（最小値，最大値）	－8.0（－51，16）	6.0（－2，18）

（点）

3）10-MWT

・10-MWTのベースラインからの変化量

日本人mITT集団では、10-MWTのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において本剤群で0.123±0.056、プラセボ群※で－0.110±0.162であった。なお、パチシラン群では、投与18ヵ月時点において－0.119±0.234であった（いずれの群も統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点における10-MWTのベースラインからの変化量（日本人mITT集団）

	HELIOS-A試験	APOLLO試験
	本剤群（n＝4）	プラセボ群（n＝9）
ベースライン		
平均値±SD	1.009±0.283	0.806±0.191
中央値（最小値，最大値）	1.029（0.65，1.33）	0.769（0.50，1.03）
投与18ヵ月	n＝4	n＝4
平均値±SD	1.132±0.304	0.581±0.223
SE	0.152	0.112
中央値（最小値，最大値）	1.193（0.71，1.43）	0.643（0.27，0.77）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量	n＝4	n＝4
平均値±SD	0.123±0.056	－0.110±0.162
SE	0.028	0.081
中央値（最小値，最大値）	0.113（0.07，0.20）	－0.169（－0.23，0.13）

（m/s）

注）10メートル歩行速度（m/s）は、来院毎に2回測定し、その平均値（秒）で算出した。なお歩行できない患者は0とした。

4）mBMI（参考情報）

・mBMIのベースラインからの変化量

日本人mITT集団では、mBMIのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において本剤群で4.6±62.8、プラセボ群※で－111.0±53.4であった。なお、パチシラン群では、投与18ヵ月時点において－43.9±95.1であった（いずれの群も統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるmBMIのベースラインからの変化量（日本人mITT集団）

	HELIOS-A試験	APOLLO試験
	本剤群（n＝4）	プラセボ群（n＝9）
ベースライン		
平均値±SD	766.9±163.3	836.9±209.0
中央値（最小値，最大値）	750.8（589，977）	837.4（569，1,203）
投与18ヵ月	n＝4	n＝5
平均値±SD	771.6±110.5	741.4±194.3
SE	55.2	86.9
中央値（最小値，最大値）	769.4（652，895）	724.8（570，1,050）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量	n＝4	n＝5
平均値±SD	4.6±62.8	－111.0±53.4
SE	31.4	23.9
中央値（最小値，最大値）	18.6（－82，63）	－132.9（－152，－19）

（kg/m^2×g/L）

注）プラセボ群の投与18ヵ月時点の評価には投与547日時点のデータを用いた。

5）R-ODSスコア

・R-ODSスコアのベースラインからの変化量

日本人mITT集団では、R-ODSスコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は、投与18ヵ月時点において本剤群で1.0±1.2、プラセボ群※で－7.5±5.5であった。なお、パチシラン群では、投与18ヵ月時点において－3.7±7.2であった（いずれの群も統計学的な解析は実施していない）。

※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

投与18ヵ月時点におけるR-ODSスコアのベースラインからの変化量（日本人mITT集団）

	HELIOS-A試験	APOLLO試験
	本剤群（n＝4）	プラセボ群（n＝9）
ベースライン	n＝4	n＝8
平均値±SD	39.8±10.4	32.5±5.1
中央値（最小値，最大値）	43.0（25，48）	33.0（24，40）
投与18ヵ月	n＝4	n＝4
平均値±SD	40.8±10.9	23.5±10.0
SE	5.4	5.0
中央値（最小値，最大値）	45.0（25，48）	26.0（10，32）
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量	n＝4	n＝4
平均値±SD	1.0±1.2	－7.5±5.5
SE	0.6	2.8
中央値（最小値，最大値）	1.0（0，2）	－7.0（－14，－2）

（点）

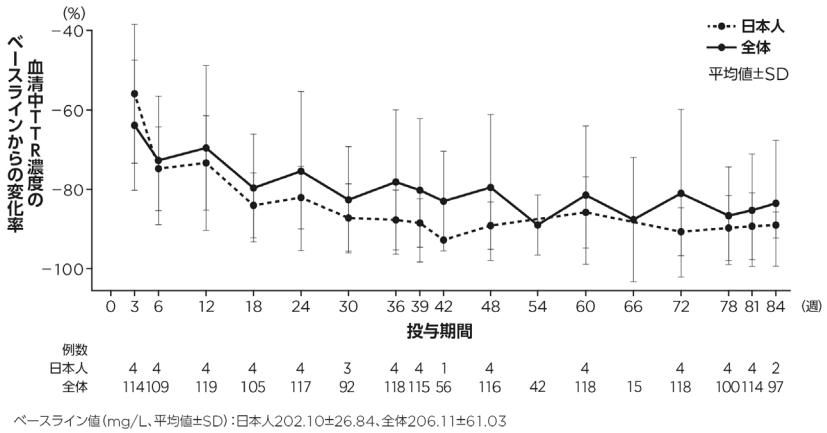
薬力学

血清中TTR濃度

・投与18ヵ月時点までの血清中TTR濃度の低下率の推移

日本人mITT集団において、定常状態におけるトラフ時、ピーク時および時間平均の血清中TTR濃度のベースラインからの低下率（中央値）は、それぞれ89.77％、91.84％および86.82％であった。

血清中TTR濃度のベースラインからの変化率の推移（日本人mITT集団）



投与18ヵ月時点の解析による定常状態における血清中TTR濃度のベースラインからの低下率（トラフ時、ピーク時、時間平均）（日本人mITT集団）

	HELIOS-A試験
	本剤群（n＝4）
トラフ時[a)]	n＝4
平均値±SD	90.67±6.10
中央値（最小値，最大値）	89.77（85.1，98.1）
ピーク時[b)]	n＝4
平均値±SD	89.72±8.17
中央値（最小値，最大値）	91.84（78.1，97.1）
時間平均[c)]	n＝4
平均値±SD	88.26±7.48
中央値（最小値，最大値）	86.82（81.9，97.5）

（%）

注）各患者における時間平均の血清中TTR濃度の低下率を、ベースライン後の規定の測定時点でのすべての血清中TTR非欠測値（非トラフ値を含み、投与欠落の有無にかかわらない）から算出した。

a）投与72週（505日）時点の検体

b）投与78週時点の検体

c）投与60週（421日）～72週（505日）のトラフ値および非トラフ値の平均値

安全性

投与期（投与18ヵ月時点まで）における安全性

＜本剤群＞

・投与18ヵ月時点までに、副作用[a)]は4例中2例（50.0％）に認められ、内訳はビタミンA減少[b)]、肝機能異常が各1例1件であった。

・重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。

＜プラセボ群※＞

・投与18ヵ月時点までに、副作用[a,c)]は9例中7例（77.8％）に認められた。

・内訳は、注入に伴う反応3例（33.3％）、上室性期外収縮、心室性期外収縮、夜盲、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、悪心、注入部位血管外漏出、発熱、膀胱炎、挫傷、転倒、脱水、低アルブミン血症、低ナトリウム血

	症、浮動性めまい、意識消失、傾眠、振戦、しゃっくり、過換気、誤嚥性肺炎、皮膚炎、水疱性皮膚炎、各1例(11.1%)であった。 ・ 重篤な副作用は、1例(33.3%)に認められた。 ・ 投与中止に至った副作用および死亡は認められなかった。 ※ ATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験(APOLLO試験)のプラセボ群 ＜参考:パチシラン群＞ ・ 投与18ヵ月時点までに、副作用[a)]は3例中3例(100.0%)に認められた。 ・ 内訳は、ビタミンA減少[b)]2例(66.7%)、注入に伴う反応、注入部位静脈炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加および皮脂欠乏症、各1例(33.3%)であった。 ・ 重篤な副作用は、1例(33.3%)に認められた。 ・ 投与中止に至った副作用および死亡は認められなかった。 a) 治験薬との因果関係のある有害事象(国内定義):治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」または「明らかに関連あり」と判断した有害事象。なお、HELIOS-A試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が治験薬に起因する合理的な可能性が「ある」または「ない」のいずれかに分類し、「治験薬に起因する合理的な可能性がある」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」と定義した。 b) APOLLO試験ではビタミンA濃度が盲検化されていたため、「ビタミンA減少」の有害事象は報告されなかった。 c) 本剤の申請資料では各有害事象について国内定義を適用したため、プラセボ群の結果は、パチシランの申請資料と一部異なる。 **投与期＋継続投与期(データカットオフ時まで)における安全性** ・ 投与期に本剤群であった4例とパチシラン群であった2例(残り1例は、投与期を完了していたが継続投与期に移行していなかった)の計6例を解析対象とした。 ・ 副作用[a)]は、投与期に認められた2件のみであった。 ・ 重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。 a) 治験薬との因果関係のある有害事象(国内定義):治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」または「明らかに関連あり」と判断した有害事象。なお、HELIOS-A試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験責任医師が治験薬に起因する合理的な可能性が「ある」または「ない」のいずれかに分類し、「治験薬に起因する合理的な可能性がある」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」と定義した。

2)社内資料(承認時評価資料):トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)

3)Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. *Amyloid.* 2022(epub).

注)本剤で承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。」である。

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-B 試験)[4,5)]

＜参考＞

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-B 試験)[4,5)]の評価項目の解説

評価項目	概要	説明
全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合評価項目	二重盲検(DB)期間中の全死因死亡および心血管(CV)関連イベント(CV関連入院および心不全(HF)による緊急受診)の複合エンドポイント	心臓移植および左室補助装置(LVAD)の植込みも死亡イベント(CV関連)として扱った。 一次解析の目的で死亡とみなされた心臓移植およびLVADの植込みを含め、試験期間中のバイタルチェックにより評価した。 データの完全性を確保するため、無作為化された全患者のバイタルチェックは、データベースカットオフ日に行った。
6-MWT	36ヵ月間における歩行距離のベースラインからの変化量	機能的能力の評価として、標準化された条件下で患者が6分間に歩行できる距離。 歩行距離が長いほど機能的能力が高いことを示す。
KCCQ-OS	36ヵ月間におけるスコアのベースラインからの変化量	心不全(HF)の症状や身体・社会機能への影響、HFがQOLにいかに影響するかなど、患者の健康状態に関する認識を評価する自記式質問紙。 KCCQ-OSスコアは0から100で、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

評価項目	概要	説明
42ヵ月間の全死因死亡	36ヵ月間におけるDB期のデータに基づき、主要複合評価項目の構成要素として全死因死亡を解析。患者がOLE期に移行したかどうかにかかわらず、DB期の初回投与日から最長42ヵ月までの生存データを含めた。	
NYHA心機能分類	ベースラインからの変化（安定または改善した患者割合）	HFの重症度は、HF症状による身体活動の制限に基づき、Ⅰ度（身体活動の制限なし）からⅣ度（安静時のHF症状）までのスコアで医師が評価した。 NYHA心機能分類におけるベースラインから30ヵ月時点までの変化は、患者のHF症状と重症度の変化を表し、安定または改善 vs 悪化の2つのカテゴリーに二分される。
NT-proBNP	血中濃度のベースラインからの変化量	心負荷およびHFの重症度の評価に使用される心臓バイオマーカー。NT-proBNPの血清中濃度は心負荷（HF重症度） の程度を反映する。NT-proBNPの血清中濃度が高いほど、負荷が大きいことを示す。
トロポニンⅠ	血中濃度のベースラインからの変化量	トロポニンIの血清中濃度は心障害の程度を反映する。トロポニンIの血清中濃度が高いほど、障害が大きいことを示す。
左室肥厚	心エコー検査のベースラインからの変化量	心臓の構造および機能の変化を評価する。 改善は左室壁厚、左室重量、左室全体の縦方向ストレインの減少、左室拡張期末期容積および心拍出量の増加によって示される。
長軸方向グローバルストレイン		

心筋症を伴うATTRアミロイドーシス患者を対象に、有効性および安全性などを評価した。
本試験は2019年11月26日に開始され、DB期は終了し、オープンラベル期が進行中である（2025年1月現在）。本試験の主要解析はデータカットオフ日までのデータを用いて行った。

項　目	内　容
試験デザイン	第Ⅲ相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	心筋症を伴うATTRvアミロイドーシス又は心筋症を伴うwtATTRアミロイドーシス成人患者655例（日本人25例を含む）
主な選択基準	・ 年齢18歳以上 ・ 野生型または変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシスと診断された患者 ・ 心不全の既往歴がある患者 ・ 以下のいずれかに該当する患者 　－ ベースライン時にタファミジスの投与を受けていなかった患者（スクリーニング前の少なくとも30日間、タファミジスを投与されていない患者を含む） 　－ ベースライン時にon-labelで市販のタファミジスの投与を受けていた患者 ・ 無作為化前の6週間以内にCV関連の入院がなく、臨床的に安定している患者 ・ NT-proBNP＞300ng/Lかつ＜8500ng/L：永続性又は持続性心房細動の患者の場合はNTproBNP＞600ng/Lかつ＜8500ng/L ・ 6-MWTが150m以上 ・ KPSスコアが60％以上
主な除外基準	・ 既知の原発性アミロイドーシス（軽鎖アミロイドーシス）又は髄膜外アミロイドーシスと診断された患者 ・ ベースライン時のPNDスコアがⅢa、Ⅲb、又はⅣ（歩行には杖又は松葉杖の補助が必要、又は車椅子を使用している）の患者 ・ NYHA分類クラスIVの心不全、又はNYHAクラスIIIの心不全かつATTRアミロイドーシス疾患ステージ3（NT-proBNP＞3000 ng/LかつeGFR＜45mL/min/1.73m²と定義）の患者 ・ スクリーニング時に以下のいずれかの臨床検査値を示した患者：AST又はALTが基準上限（ULN）の2.0倍超、総ビリルビンがULNの2.0倍超、INRが1.5超（ただし抗凝固療法中の患者ではINRが3.5超の場合は除外） ・ eGFRが30mL/min/1.73m²未満（腎機能評価にMDRD式を使用） ・ タファミジスの投与を受けたことがなく、治験責任医師がスクリーニング期間中又は試験開始後12ヵ月間にタファミジスの投与を積極的に計画又は予定している患者

<table>
<tr><th>項　目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td>方法</td><td>・DB期：適格な被験者を1：1の比で無作為化して、盲検下で最長36ヵ月間※にわたり本剤25mg又はプラセボを3ヵ月に1回（12週間±7日ごと）皮下投与した。
・オープンラベル（OLE）期：DB期を完了したすべての被験者に本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与した。
・フォローアップ期間：OLE期終了後（移行しなかった場合はDB期終了後、又は治験薬の投与を早期に中止した場合は治験薬の最終投与後）、被験者に対して12週間ごとのフォローアップを最長1年間（妊娠可能な女性被験者に対しては最長18ヵ月間）実施した。
※ 個々の患者のDB治療期間は、36ヵ月目の受診を完了した後、または最後の患者がランダム化されてから30ヵ月後のいずれか早い方で終了した。そのため、DB治療期間中の患者の最後の受診は登録後30ヵ月から36ヵ月の間で変動する可能性があり、OLE期間の最初の投与は33ヵ月または36ヵ月であった。DB曝露期間は33ヵ月から36ヵ月であり、これをDB期間とする。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目
（いずれも検証的評価項目）</td><td>・DB期間中の全体集団における全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント
・DB期間中のタファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※における全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>全体集団およびタファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※における以下の項目
・投与42ヵ月時点までの全死因死亡
・投与30ヵ月時点における6-MWTのベースラインからの変化量
・投与30ヵ月時点におけるKCCQ-OSのベースラインからの変化量
・投与30ヵ月時点におけるNYHA心機能分類のベースラインからの変化　など
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団</td></tr>
<tr><td>探索的評価項目</td><td>全体集団およびタファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※における以下のパラメータについてのベースラインからの変化量
・NT-proBNP濃度
・トロポニンＩ濃度
・左室壁厚（心エコー検査による）
・長軸方向左室グローバルストレイン（心エコー検査による）　など
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象の発現頻度</td></tr>
<tr><td>薬力学的評価項目</td><td>血清中TTR濃度のベースラインからの変化量　など</td></tr>
<tr><td>結果
〈全体集団〉</td><td><u>患者背景</u>
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">全体集団（FAS）</th><th colspan="2">タファミジス未投与部分集団
（本剤単剤投与部分集団）※
（mono FAS）</th></tr>
<tr><th>本剤群
（n=326）</th><th>プラセボ群
（n=328）</th><th>本剤群
（n=196）</th><th>プラセボ群
（n=199）</th></tr>
<tr><td>年齢（歳）：平均値±SD</td><td>75.5±7.2</td><td>75.2±6.3</td><td>76.3±6.8</td><td>75.5±6.4</td></tr>
<tr><td colspan="5">年齢層（歳）：例数（%）</td></tr>
<tr><td>65歳未満</td><td>27（8.3）</td><td>20（6.1）</td><td>10（5.1）</td><td>11（5.5）</td></tr>
<tr><td>65以上75歳未満</td><td>96（29.4）</td><td>114（34.8）</td><td>63（32.1）</td><td>69（34.7）</td></tr>
<tr><td>75歳以上</td><td>203（62.3）</td><td>194（59.1）</td><td>123（62.8）</td><td>119（59.8）</td></tr>
<tr><td colspan="5">性別：例数（%）</td></tr>
<tr><td>男性</td><td>299（91.7）</td><td>306（93.3）</td><td>178（90.8）</td><td>183（92.0）</td></tr>
<tr><td>女性</td><td>27（8.3）</td><td>22（6.7）</td><td>18（9.2）</td><td>16（8.0）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

人種：例数（%）				
白人	277（85.0）	275（83.8）	169（86.2）	169（84.9）
黒人または アフリカ系アメリカ人	23（7.1）	24（7.3）	10（5.1）	11（5.5）
アジア人	18（5.5）	19（5.8）	12（6.1）	15（7.5）
報告なし	6（1.8）	8（2.4）	3（1.5）	2（1.0）
その他	2（0.6）	2（0.6）	2（1.0）	2（1.0）
民族：例数（%）				
ヒスパニックまたは ラテン系以外	298（91.4）	304（92.7）	171（87.2）	179（89.9）
ヒスパニックまたはラテン系	22（6.7）	16（4.9）	21（10.7）	16（8.0）
報告なし	5（1.5）	7（2.1）	4（2.0）	3（1.5）
不明	1（0.3）	1（0.3）	0	1（0.5）
地域：例数（%）				
ヨーロッパ	206（63.2）	198（60.4）	160（81.6）	156（78.4）
米国	81（24.8）	83（25.3）	5（2.6）	1（0.5）
その他の国または地域	39（12.0）	47（14.3）	31（15.8）	42（21.1）
ATTR-CMの病型：例数（%）				
野生型（wtATTR）	289（88.7）	289（88.1）	173（88.3）	174（87.4）
変異型（ATTRv）	37（11.3）	39（11.9）	23（11.7）	25（12.6）
ATTRアミロイドーシスと診断されてからの期間（年）				
平均値±SD	1.35±1.57	1.52±1.63	1.03±1.27	1.16±1.28
発症時の年齢（歳）				
平均値±SD	73.5±7.5	73.1±6.7	74.3±7.3	73.4±6.7
ベースライン時のタファミジス使用の有無				
あり	130（39.9）	129（39.3）	0	0
なし	196（60.1）	199（60.7）	196（100.0）	199（100.0）
タファミジスの投与開始から治験薬の投与開始までの期間（月）				
中央値 （最小値、最大値）	9.18（1.1, 65.3）	11.30（1.1, 65.5）	NA	NA
NYHA心機能分類：例数（%）				
Ⅰ	49（15.0）	35（10.7）	15（7.7）	12（6.0）
Ⅱ	250（76.7）	258（78.7）	172（87.8）	169（84.9）
Ⅲ	27（8.3）	35（10.7）	9（4.6）	18（9.0）
NT-proBNP濃度（ng/L）				
中央値 （最小値、最大値）	2020.50 （322.0, 8892.0）	1801.00 （317.0, 7988.0）	2402.00 （370.0, 8892.0）	1865.00 （335.0, 7988.0）
NT-proBNP濃度：例数（%）				
＞2000ng/L	165（50.6）	147（44.8）	115（58.7）	92（46.2）
＞3000ng/L	99（30.4）	86（26.2）	73（37.2）	54（27.1）
ATTRアミロイドーシスの病期：例数（%）				
ステージ1	208（63.8）	229（69.8）	113（57.7）	138（69.3）
ステージ2	100（30.7）	87（26.5）	68（34.7）	55（27.6）
ステージ3	18（5.5）	12（3.7）	15（7.7）	6（3.0）

※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

有効性

1）DB期間中の全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント

・DB期間中の全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント

［主要評価項目、検証的解析結果］

―全体集団

本剤群でプラセボ群と比較して全死因死亡および再発性心血管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（95%CI）：0.718（0.555, 0.929）、p＝0.0118、修正Andersen-Gillモデル］。

―タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※

本剤群でプラセボ群と比較して全死因死亡および再発性心血管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［ハザード比（95%CI）：0.672（0.487, 0.929）、p＝0.0162、修正Andersen-Gillモデル］。

※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイントおよびその構成要素別の結果

	全体集団（FAS）		タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※1（mono FAS）	
	本剤群（326例）	プラセボ群（328例）	本剤群（196例）	プラセボ群（199例）
主要評価項目※2：全死因死亡及び再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント（検証的解析結果）				
全死因死亡及び再発性心血管関連イベント（発現件数）	251	332	155	211
ハザード比［95%信頼区間］※3	0.718［0.555, 0.929］		0.672［0.487, 0.929］	
p値※3,7	0.0118		0.0162	
主要評価項目のコンポーネント解析：全死因死亡				
全死因死亡（発現件数）	51	69	36	46
ハザード比（95%CI）※4	0.694（0.490, 0.982）		0.705（0.467, 1.064）	
名目上のp値※5	0.0389		0.1179	
主要評価項目のコンポーネント解析：再発性心血管関連イベント				
再発性心血管関連イベント（発現件数）	200	263	119	165
相対率比（95%CI）※6	0.733（0.610, 0.882）		0.676（0.533, 0.857）	
名目上のp値※6	0.0010		0.0012	

※1 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

※2 主要解析では全患者を対象に33ヵ月以上（最長36ヵ月）の追跡調査を実施した

※3 ATTR-CMの病型（野生型、変異型）、NYHA心機能分類（I/II度、III度）、年齢（75歳未満、以上）、投与群及び対数変換したベースラインのNT-proBNPを共変量としたロバスト分散推定量を用いた修正Andersen-Gillモデルが用いられた。なお、全体集団の解析では、ベースライン時におけるタファミジスの使用（有、無）を層とした層別解析が実施された

※4 Cox比例ハザードモデルに基づく（共変量：投与群、対数変換後のベースラインのNT-proBNP、ATTR-CMの病型、NYHA心機能分類、年齢）、全体集団におけるモデルはベースライン時のタファミジス使用の有無で層別化された

※5 層別ログランク検定に基づく［層別因子：ベースライン時のタファミジス使用の有無（全体集団のみ）、NT-proBNP濃度］

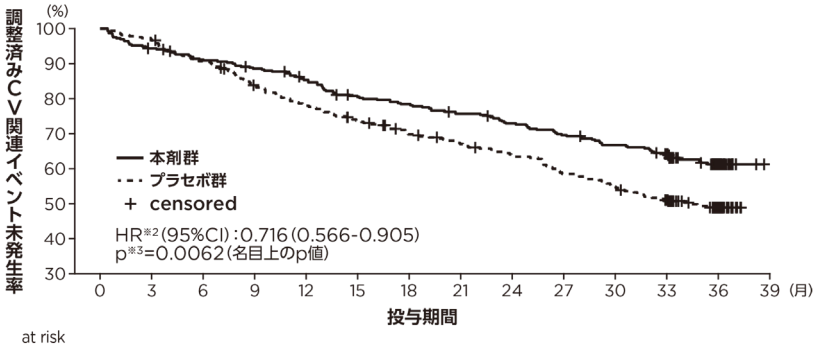
※6 ポアソン回帰モデルに基づく（共変量：投与群、対数変換後のベースラインのNT-proBNP、ATTR-CMの病型、NYHA心機能分類、年齢）、全体集団におけるモデルはベースライン時のタファミジス使用の有無、ベースライン時の治療ごとのタファミジス使用の有無の相互作用で層別化された

※7 全体集団及びタファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※1のそれぞれで同時に群間比較し、かつ主要評価項目に加えて副次評価項目についても逐次的に検定を実施する計画であったことから、試験全体の第一種の過誤確率を0.05（両側）に制御するため、打切り比率を0.96としたtruncated Hochberg法による検定が実施された

・初回CV関連イベント又は全死因死亡までの期間：IPTWで調整※1済みのKaplan-Meierプロット
［探索的評価項目］

※ 事前規定されていなかったが、生存確率のより正確な推定値を示すために作成され、承認時に評価資料として評価されたため掲載している。

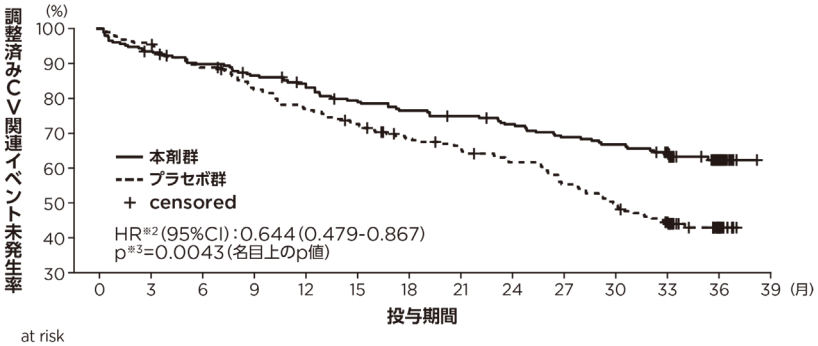
全体集団（FAS）



at risk
(累積イベント発生例)

本剤群	326 (0)	306 (19)	294 (30)	284 (39)	271 (50)	254 (65)	247 (72)	237 (81)	227 (90)	216 (101)	206 (110)	185 (118)	62 (125)	0 (125)
プラセボ群	328 (0)	317 (11)	295 (31)	270 (53)	253 (70)	237 (84)	221 (96)	210 (105)	199 (115)	183 (131)	172 (142)	155 (154)	52 (159)	0 (159)

タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※4（mono FAS）



at risk
(累積イベント発生例)

本剤群	196 (0)	181 (14)	172 (22)	164 (29)	157 (34)	147 (43)	141 (49)	137 (52)	131 (57)	123 (65)	119 (69)	102 (73)	32 (76)	0 (76)
プラセボ群	199 (0)	190 (9)	175 (22)	162 (33)	152 (43)	142 (52)	130 (60)	124 (65)	116 (72)	105 (83)	95 (93)	80 (103)	26 (105)	0 (105)

※1 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、治療の逆確率重み付け（IPTW）法を用いて調整した

※2 Cox比例ハザードモデルに基づく（共変量：投与群、対数変換後のベースラインのNT-proBNP、ATTR-CMの病型、NYHA心機能分類、年齢）、全体集団におけるモデルはベースライン時のタファミジス使用の有無で層別化された

※3 層別ログランク検定に基づく［層別因子：ベースライン時のタファミジス使用の有無（全体集団のみ）、NT-proBNP］

※4 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

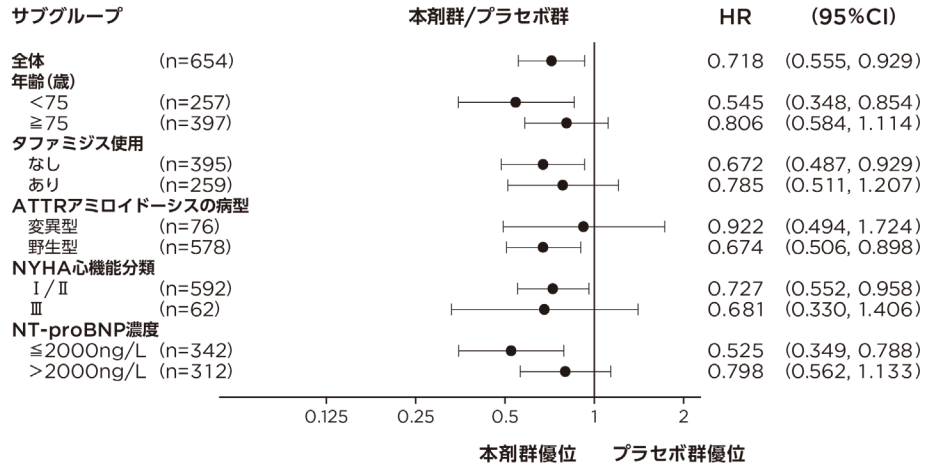
2）全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイントの事前に規定したサブグループ解析のフォレストプロット（修正Andersen-Gillモデル）

・全体集団／タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※（DB期）

年齢、ベースライン時のタファミジス使用、 ATTR-CMの病型、NYHA心機能分類、ベースライン時のNT-proBNP濃度別のすべてのサブグループ解析において、本剤群のプラセボ群に対するハザード比は1を下回った。

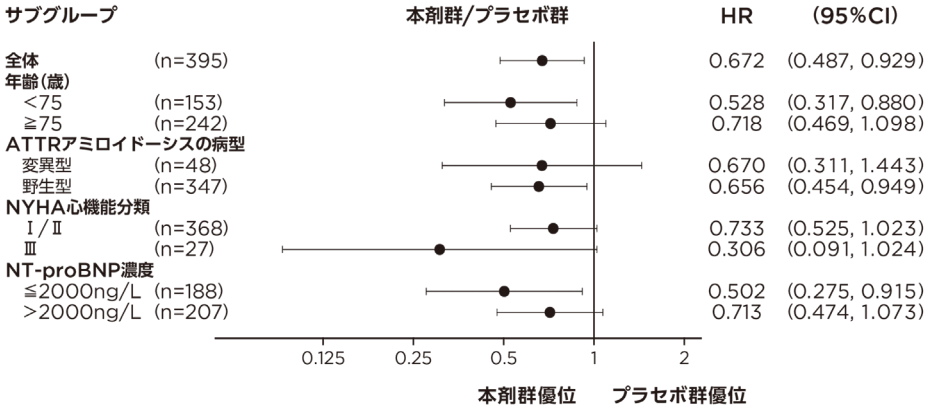
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

DB期の全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント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（FAS）（サブグループ解析）



修正Andersen-Gillモデルに基づく（共変量：投与群、対数変換後のNT-proBNP）。投与群のサブグループ解析では、投与群、対数変換後のNT-proBNP、ATTR-CMの病型、NYHA心機能分類、年齢を共変量とした

DB期の全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント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（mono FAS）（サブグループ解析）



修正Andersen-Gillモデルに基づく（共変量：投与群、対数変換後のNT-proBNP、ATTR-CMの病型、NYHA心機能分類、年齢）

3）6-MWT

・投与30ヵ月時点での6-MWTのベースラインからの変化量［最小二乗（LS）平均値±SEM］［副次評価項目］

―全体集団

本剤群で－45.42±4.62m、プラセボ群で－71.88±4.79mであり、本剤群でプラセボ群と比較して6-MWTを統計学的に有意に改善した［LS平均値の差±SEM（95％CI）：26.46±6.66（13.38, 39.55）m、p=7.976E-05、MMRM法）］

―タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※

本剤群で－59.69±6.60m、プラセボ群で－91.78±6.39mであり、本剤群でプラセボ群と比較して6-MWTを統計学的に有意に改善した［LS平均値の差±SEM（95％CI）：32.09±9.19（14.03,50.15）m、p=0.0005、MMRM法）］

※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

投与30ヵ月時点での6-MWTのベースラインからの変化量(m)※1

	全体集団(FAS)		タファミジス未投与部分集団(本剤単剤投与部分集団)※2 (mono FAS)	
	本剤群 (n=326)	プラセボ群 (n=328)	本剤群 (n=196)	プラセボ群 (n=199)
ベースライン				
例数	325	328	196	199
平均値±SD	371.97±103.71	377.14±96.29	362.70±102.74	372.84±98.08
30ヵ月時点のベースラインからの変化(補完値)※3				
例数	294	285	170	166
平均値±SD	−46.10±82.67	−68.00±84.84	−60.59±89.91	−86.56±85.39
最小二乗平均値±SEM	−45.42±4.62	−71.88±4.79	−59.69±6.60	−91.78±6.39
最小二乗平均値の差±SEM	26.46±6.66		32.09±9.19	
95%CI	13.38, 39.55		14.03, 50.15	
p値	7.976E−05		0.0005	

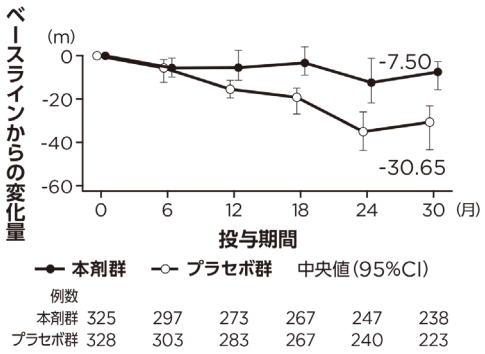
※1 ベースラインの6-MWTを共変量とし、投与群、来院、治療と来院の相互作用、ベースライン時のタファミジス使用の有無(全体集団のみ)、ベースライン時の治療ごとのタファミジス使用の有無の相互作用(全体集団のみ)、ATTR-CMの病型、年齢を固定効果項に含むMMRM法に基づく

※2 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

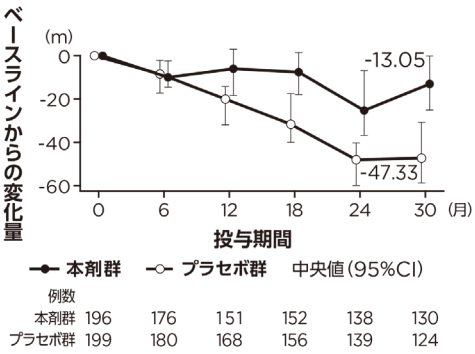
※3 疾患の進行および死亡による欠損値は、同一投与群およびベースライン時のタファミジスの使用状況が同一である患者群の同一来院時に観察された全患者のベースラインからの変化量のうち、最も悪い10%から置き換え、無作為化抽出した20例を用いて、0からベースラインまでの変化を上限として補完された

6-MWTのベースラインからの変化量の推移(観察値)(DB期)

全体集団(FAS)



タファミジス未投与部分集団(本剤単剤投与部分集団)※(mono FAS)



※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

4)KCCQ-OS

・投与30ヵ月時点でのKCCQ-OSのベースラインからの変化量[最小二乗(LS)平均値±SEM][副次評価項目]

—全体集団

本剤群で−9.68±1.19点、プラセボ群で−15.49±1.26点であり、本剤群でプラセボ群と比較してKCCQ-OSを統計学的に有意に改善した[LS平均値の差±SEM(95%CI):5.80±1.73(2.40, 9.20)点、p=0.0008、MMRM法)]。

—タファミジス未投与部分集団(本剤単剤投与部分集団)※

本剤群で−10.78±1.66点、プラセボ群で−19.47±1.73点であり、本剤群でプラセボ群と比較してKCCQ-OSを統計学的に有意に改善した[LS平均値の差±SEM(95%CI):8.69±2.40(3.98, 13.40)点、p=0.0003、MMRM法)]。

※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

投与30ヵ月時点でのKCCQ-OSのベースラインからの変化量（点）※1

	全体集団（FAS）		タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※2（mono FAS）	
	本剤群（n=326）	プラセボ群（n=328）	本剤群（n=196）	プラセボ群（n=199）
ベースライン				
例数	325	327	195	198
平均値±SD	72.96±19.44	72.26±19.92	70.29±20.21	69.93±20.80
30ヵ月時点のベースラインからの変化（補完値）※3				
例数	306	298	180	175
平均値±SD	−9.34±21.44	−15.39±22.15	−10.25±23.49	−19.50±23.37
最小二乗平均値±SEM	−9.68±1.19	−15.49±1.26	−10.78±1.66	−19.47±1.73
最小二乗平均値の差±SEM	5.80±1.73		8.69±2.40	
95%CI	2.40, 9.20		3.98, 13.40	
p値	0.0008		0.0003	

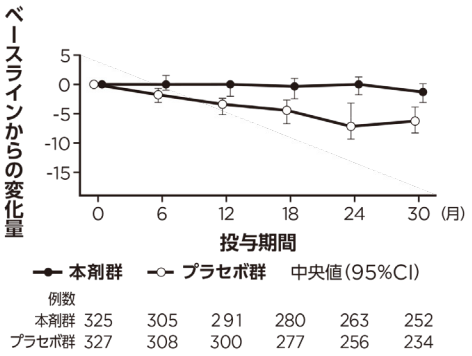
※1 ベースラインのKCCQ-OSを共変量とし、投与群、来院、治療と来院の相互作用、ベースライン時のタファミジス使用の有無（全体集団のみ）、ベースライン時の治療ごとのタファミジス使用の有無の相互作用（全体集団のみ）、ATTR-CMの病型、年齢を共変量に含むMMRM法に基づく

※2 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

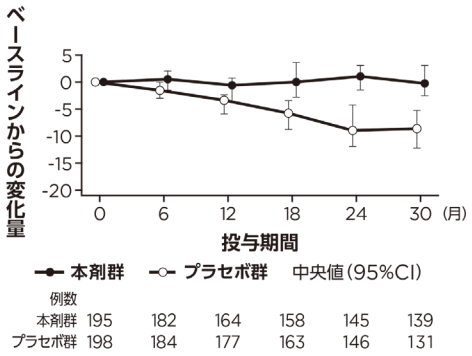
※3 死亡による欠損値は、同一投与群及びベースライン時のタファミジスの使用状況が同一である患者群の同一来院時の全患者のベースラインからの変化量のうち、最も悪い10%から置き換え、無作為化抽出した20例を用いて、0からベースラインまでの変化を上限として補完された

KCCQ-OSのベースラインからの変化量の推移（観察値）（DB期）

全体集団（FAS）



タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※（mono FAS）



※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

5）42ヵ月までの全死因死亡の調整※1済みKaplan-Meier曲線

・投与42ヵ月時点までの全死因死亡［副次評価項目］

―全体集団

本剤群で18.4%（60/326例）、プラセボ群で25.9%（85/328例）であった。本剤群でプラセボ群と比較して全死因死亡リスクの統計学的に有意な減少（35.5%）が認められた［ハザード比（95%CI）：0.645（0.463, 0.898）、p＝0.0098、ログランク検定］。

―タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※2

本剤群で21.9%（43/196例）、プラセボ群で29.1%（58/199例）であった。本剤群でプラセボ群と比較して全死因死亡の統計学的に有意な減少（34.5%）が認められた［ハザード比（95%CI）：0.655（0.440, 0.973）、p＝0.0454、ログランク検定］。

投与42ヵ月時点までの全死因死亡

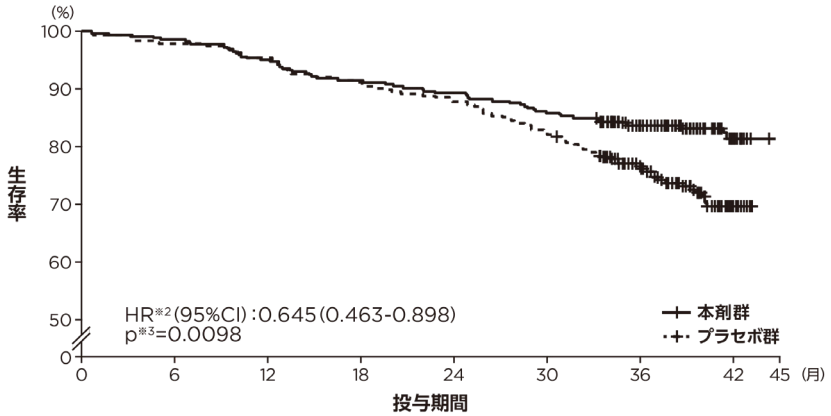
	全体集団(FAS)		タファミジス未投与部分集団(本剤単剤投与部分集団)※2 (mono FAS)	
	本剤群 (n=326)	プラセボ群 (n=328)	本剤群 (n=196)	プラセボ群 (n=199)
全死因死亡:例数(%)	60(18.4)	85(25.9)	43(21.9)	58(29.1)
CV関連死亡	26(8.0)	39(11.9)	20(10.2)	25(12.6)
不確定死亡	19(5.8)	21(6.4)	15(7.7)	18(9.0)
CV非関連死亡	12(3.7)	21(6.4)	8(4.1)	14(7.0)
心臓移植	3(0.9)	4(1.2)	0	1(0.5)
左室補助装置の植込み	0	0	0	0
CV関連死亡の合計※1:例数(%)	48(80.0)	64(75.3)	35(81.4)	44(75.9)
ハザード比(95%CI)※3	0.645(0.463, 0.898)		0.655(0.440, 0.973)	
p値※4	0.0098		0.0454	

※1 CV関連死亡、不確定死亡、心臓移植、および左室補助装置の植込みを含む
※2 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団
※3 Cox比例ハザードモデルに基づく(共変量:投与群、対数変換後のベースラインのNT-proBNP、ATTR-CMの病型、NYHA心機能分類、年齢)、全体集団におけるモデルはベースライン時のタファミジス使用の有無で層別化された
※4 層別ログランク検定に基づく[層別因子:ベースライン時のタファミジス使用の有無(全体集団のみ)、ベースラインのNT-proBNP]

・42ヵ月までの全死因死亡の調整※1済みKaplan-Meier曲線[副次評価項目]

※ 事前規定されていなかったが、生存確率のより正確な推定値を示すために作成され、承認時に評価資料として評価されたため掲載している。

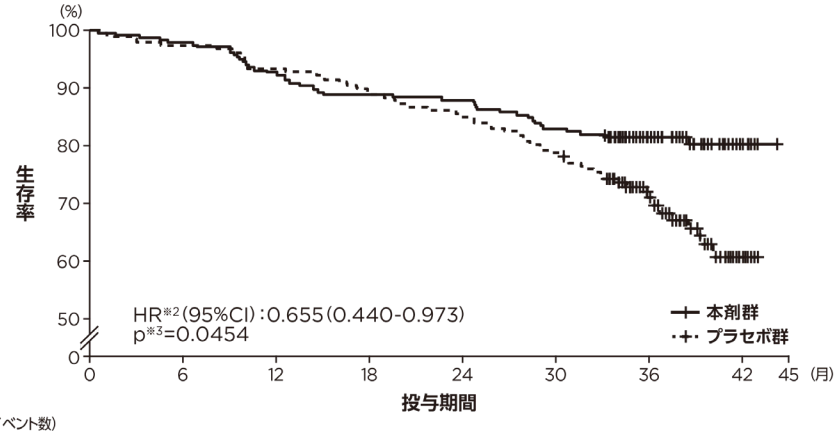
全体集団(FAS)



症例数(累積イベント数)

本剤群	326(0)	321(5)	308(18)	296(30)	289(37)	277(49)	198(56)	33(60) 0(60)
プラセボ群	328(0)	321(7)	314(14)	299(29)	290(38)	271(57)	180(74)	24(85) 0(85)

タファミジス未投与部分集団(本剤単剤投与部分集団)※4



症例数(累積イベント数)

本剤群	196(0)	191(5)	179(17)	171(25)	169(27)	158(38)	86(41)	17(43) 0(43)
プラセボ群	199(0)	194(5)	188(11)	180(19)	172(27)	160(39)	79(51)	16(58) 0(58)

※1 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、治療の逆確率重み付け(IPTW)法を用いて調整した
※2 Cox比例ハザードモデルに基づく(共変量:投与群、対数変換後のベースラインのNT-proBNP、ATTR-CMの病型、NYHA心機能分類、年齢)、全体集団におけるモデルはベースライン時のタファミジス使用の有無で層別化された
※3 層別ログランク検定に基づく[層別因子:ベースライン時のタファミジス使用の有無(全体集団のみ)、ベースラインのNT-proBNP]
※4 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

なお、日本人被験者では死亡が認められなかったため、42ヵ月までの全死因死亡は要約しなかつた。

6)NYHA心機能分類

・投与30ヵ月時点でのNYHA心機能分類のベースラインからの変化[副次評価項目]

—全体集団
安定または改善した患者割合は、本剤群で67.8%、プラセボ群で60.5%であり、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い割合を示した[調整後の差(95%CI):8.7(1.3, 16.1)、p=0.0217、Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定)]。
—タファミジス未投与部分集団(本剤単剤投与部分集団)※
安定または改善した患者割合は、本剤群で66.3%、プラセボ群で56.4%であり、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い割合を示した[調整後の差(95%CI):12.5(2.7, 22.2)、p=0.0121、CMH検定)]。

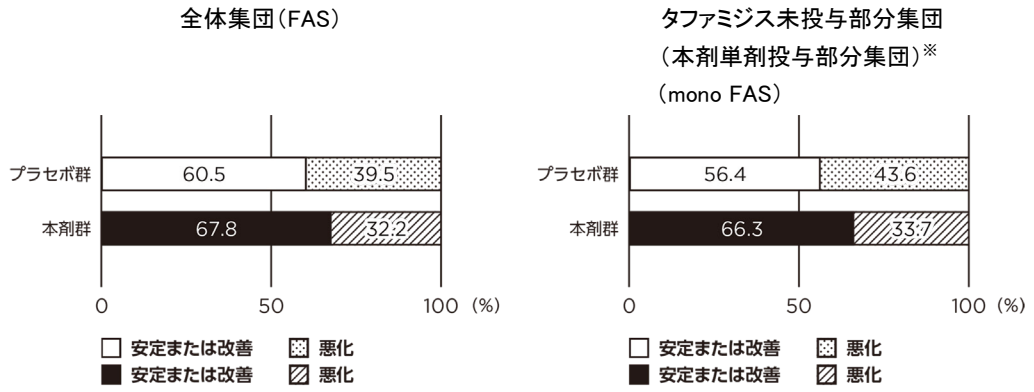
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

投与30ヵ月時点でのNYHA心機能分類のベースラインからの変化

	全体集団(FAS)		タファミジス未投与部分集団(本剤単剤投与部分集団)※1 (mono FAS)	
	本剤群 (n=326)	プラセボ群 (n=328)	本剤群 (n=196)	プラセボ群 (n=199)
実測値:例数(%)				
ベースラインから安定又は改善	206(63.2)	181(55.2)	117(59.7)	98(49.2)
ベースラインから悪化又は死亡	100(30.7)	118(36.0)	62(31.6)	78(39.2)
不明	20(6.1)	29(8.8)	17(8.7)	23(11.6)
補完あり:%※2				
ベースラインから安定又は改善	67.8	60.5	66.3	56.4
ベースラインから悪化	32.2	39.5	33.7	43.6
安定または改善の差	7.4		9.9	
調整した安定または改善の差(95%CI)※2	8.7(1.3, 16.1)		12.5(2.7, 22.2)	
p値※2	0.0217		0.0121	

※1 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団
※2 死亡、心臓移植、左室補助装置の植込みによる欠損値はIV度として、その他の欠損値はMCMC法を使用してRubinのルールに従って多重補完により算出した。補完されたリスク差と標準誤差は、層別CMH検定に基づく[層別因子:ベースライン時のタファミジス使用の有無(全体集団のみ)、ベースラインのNT-proBNP]

投与30ヵ月時点でのNYHA心機能分類のベースラインからの変化



※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

7）NT-proBNP濃度

・投与30ヵ月時点でのNT-proBNP濃度のベースラインからの変化量［探索的評価項目］

―全体集団

変化倍率の幾何平均値は、本剤群で1.19倍、プラセボ群で1.75倍であり、NT-proBNP濃度のベースラインからの変化量（中央値）は、それぞれ118.00ng/L、753.00ng/Lであった。

―タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※

変化倍率の幾何平均値は、本剤群で1.30倍、プラセボ群で2.28倍であり、NT-proBNP濃度のベースラインからの変化量（中央値）は、それぞれ203.00ng/L、1713.00ng/Lであった。

※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

投与30ヵ月時点でのNT-proBNP濃度（ng/L）のベースラインからの変化量※1

	全体集団（FAS）		タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※2（mono FAS）	
	本剤群（n=326）	プラセボ群（n=328）	本剤群（n=196）	プラセボ群（n=199）
ベースライン				
中央値	2020.50	1801.00	2402.00	1865.00
幾何平均値±SEM	1979.81±79.36	1773.67±72.59	2213.21±121.30	1833.38±98.61
投与30ヵ月時点	n=223	n=203	n=109	n=99
中央値	1837.00	2846.00	2148.00	3778.00
幾何平均値±SEM※3	1981.23±125.47	2697.60±170.14	2337.38±228.48	3707.84±320.80
投与30ヵ月時点におけるベースラインからの変化量				
中央値	118.00	753.00	203.00	1713.00
調整後の変化倍率の幾何平均値※4	1.19	1.75	1.30	2.28
95%CI※4	1.11, 1.28	1.62, 1.89	1.17, 1.45	2.04, 2.55
調整後の変化倍率の幾何平均値の比※4	0.68		0.57	
95%CI※4	0.61, 0.76		0.49, 0.66	
名目上のp値	3.440E-12		4.339E-12	

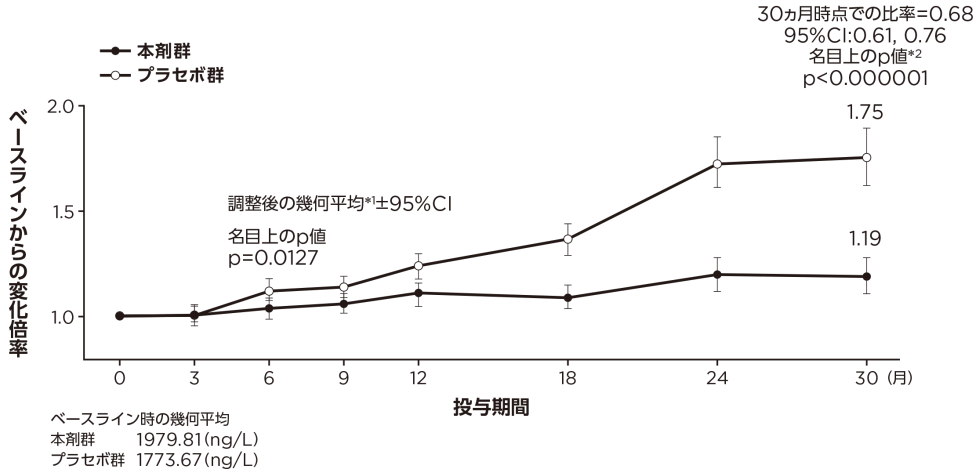
※1 ベースラインNT-proBNP濃度を共変量とし、投与群、来院、治療と来院の相互作用、ベースライン時のタファミジス使用の有無（全体集団のみ）、ベースライン時の治療ごとのタファミジス使用の有無の相互作用（全体集団のみ）、ATTR-CMの病型、年齢を固定効果項に含むMMRM法に基づく

※2 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

※3 ベースラインのNT-proBNPの平均値を指数的に逆変換することによって算出した。幾何平均値のSEMは、sqrt（幾何平均^2×対数変換したデータ平均値の分散）として算出した

※4 LS平均、LS平均の差、95%CI、及び対応する95%CIを指数的に逆変換することによって算出した

NT-proBNP濃度のベースラインからの変化倍率の推移
全体集団（FAS）



＊1 対数変換したNT-proBNPを用いて、幾何平均を算出した。
＊2 ベースラインの対数変換したNT-proBNP濃度を共変量とし、投与群、来院、治療と来院の相互作用、ベースライン時のタファミジス使用の有無（全体集団のみ）、治療とベースライン時のタファミジス使用の有無との相互作用（全体集団のみ）、ATTR-CMの病型を固定効果項に含むMMRM法に基づく。
幾何平均はデータをすべて掛け合わせてn乗根することで求められ、変化率の平均を評価する際に使用される。
社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-B試験）

8）トロポニンI

・投与30ヵ月時点でのトロポニンI濃度のベースラインからの変化量［探索的評価項目］

―全体集団

変化倍率の幾何平均値は、本剤群で0.94、プラセボ群で1.37であり、トロポニンI濃度のベースラインからの変化量（中央値）は、それぞれ－5.80ng/L、9.70ng/Lであった。

―タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※

変化倍率の幾何平均値は、本剤群で1.01、プラセボ群で1.85であり、トロポニンI濃度のベースラインからの変化量（中央値）は、それぞれ－3.00ng/L、27.70ng/Lであった。

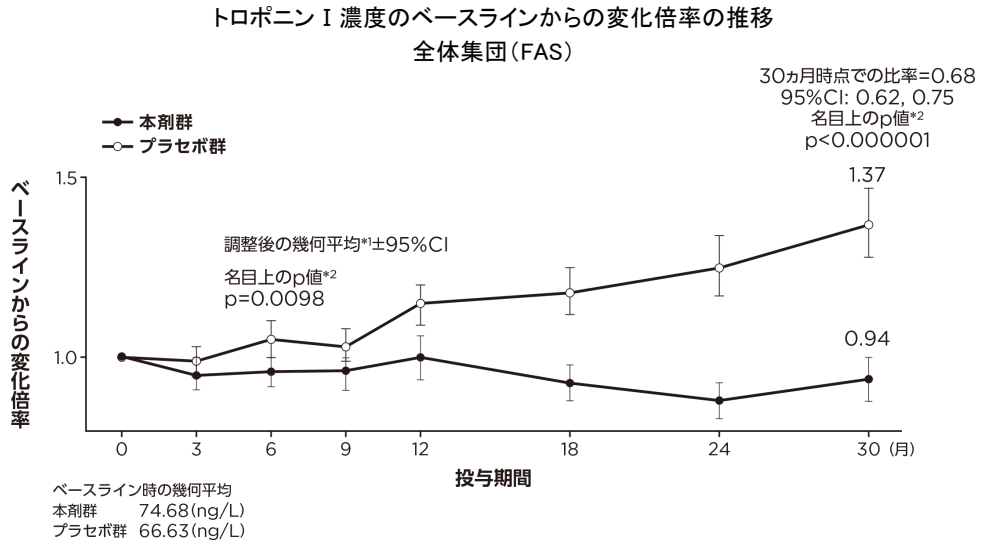
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

投与30ヵ月時点でのトロポニンI濃度（ng/L）のベースラインからの変化量※1

	全体集団（FAS）		タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※2（mono FAS）	
	本剤群（n=326）	プラセボ群（n=328）	本剤群（n=196）	プラセボ群（n=199）
ベースライン				
中央値	71.90	65.20	76.25	62.20
幾何平均値（SEM）	74.68（3.71）	66.63（2.99）	80.50（5.43）	66.87（4.20）
投与30ヵ月時点	n=211	n=197	n=102	n=97
中央値	57.90	77.50	61.30	105.50
幾何平均値（SEM）※3	61.69（3.73）	79.14（4.90）	68.83（6.78）	108.20（10.29）
投与30ヵ月時点におけるベースラインからの変化量				
中央値	−5.80	9.70	−3.00	27.70
調整後の変化倍率の幾何平均値※4	0.94	1.37	1.01	1.85
95%CI※4	0.88, 1.00	1.28, 1.47	0.92, 1.12	1.68, 2.03
調整後の変化倍率の幾何平均値の比※4	0.68		0.55	
95%CI※4	0.62, 0.75		0.48, 0.63	
名目上のp値※4	1.566E−14		9.684E−17	

※1 ベースラインの対数変換したトロポニンI濃度を共変量とし、投与群、来院、治療と来院の相互作用、ベースライン時のタファミジス使用の有無（全体集団のみ）、ベースライン時の治療ごとのタファミジス使用の有無の相互作用（全体集団のみ）、ATTR-CMの病型、年齢を固定効果項に含むMMRM法に基づく

※2 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団
※3 対数変換したトロポニンI濃度の平均値を指数的に逆変換することによって算出した。幾何平均値のSEMは、sqrt（幾何平均^2×対数変換したデータ平均値の分散）として算出した
※4 LS平均、LS平均の差、95%CI、および対応する95%CIを指数的に逆変換することによって算出した



＊1 対数変換したトロポニン I を用いて、幾何平均を算出した。
＊2 ベースラインの対数変換したトロポニン I 濃度を共変量とし、投与群、来院、治療と来院の相互作用、ベースライン時のタファミジス使用の有無（全体集団のみ）、治療とベースライン時のタファミジス使用の有無との相互作用（全体集団のみ）、ATTR-CMの病型を固定効果項に含むMMRM法に基づく。
幾何平均はデータをすべて掛け合わせてn乗根することで求められ、変化率の平均を評価する際に使用される。
社内資料:トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-B試験）

9）心エコーパラメータ（平均左室壁厚および長軸方向左室グローバルストレイン）

・投与30ヵ月時点での心エコーパラメータ（平均左室壁厚および長軸方向左室グローバルストレイン）のベースラインからの変化量［探索的評価項目］

―全体集団
平均左室壁厚のベースラインからの変化量（LS平均値±SEM）は、本剤群で0.05±0.01、プラセボ群で0.09±0.01であった。長軸方向左室グローバルストレインのベースラインからの変化量（LS平均値±SEM）は、本剤群で0.95±0.17、プラセボ群で2.18±0.19であった。

―タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※
ベースラインからの変化量（LS平均値±SEM）は、本剤群で0.04±0.02、プラセボ群で0.11±0.02であった。長軸方向左室グローバルストレインのベースラインからの変化量（LS平均値±SEM）は、本剤群で1.07±0.26、プラセボ群で2.37±0.26であった。
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

投与30ヵ月時点での心エコーパラメータのベースラインからの変化量

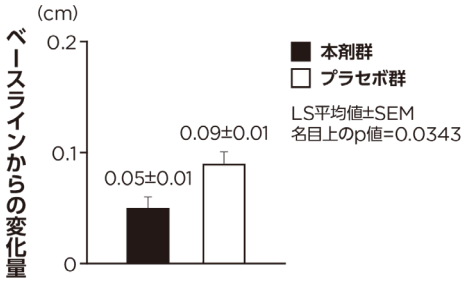
	全体集団（FAS）		タファミジス未投与部分集団（本剤単剤投与部分集団）※（mono FAS）	
	本剤群（n=326）	プラセボ群（n=328）	本剤群（n=196）	プラセボ群（n=199）
平均左室壁厚（cm）				
ベースライン	n=321	n=324	n=191	n=197
平均値±SD	1.82±0.26	1.82±0.27	1.82±0.27	1.83±0.29
投与30ヵ月時点におけるベースラインからの変化量	n=236	n=219	n=127	n=120
LS平均値±SEM	0.05±0.01	0.09±0.01	0.04±0.02	0.11±0.02
LS平均値の差±SEM	−0.04±0.02		−0.08±0.03	
95%CI	−0.08, −0.00		−0.14, −0.02	
名目上のp値	0.0343		0.0080	
長軸方向左室グローバルストレイン（%）				
ベースライン	n=324	n=328	n=194	n=199
平均値±SD	−13.99±3.46	−13.96±3.48	−14.04±3.44	−14.25±3.52

投与30ヵ月時点における ベースラインからの変化量	n=244	n=227	n=132	n=125
LS平均値±SEM	0.95±0.17	2.18±0.19	1.07±0.26	2.37±0.26
LS平均値の差±SEM	−1.23±0.26		−1.30±0.36	
95%CI	−1.73, −0.73		−2.01, −0.59	
名目上のp値	2.021E−6		0.0004	

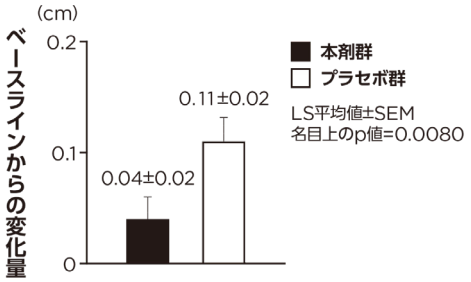
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

投与30ヵ月時点での左室壁厚のベースラインからの変化量

全体集団（FAS）



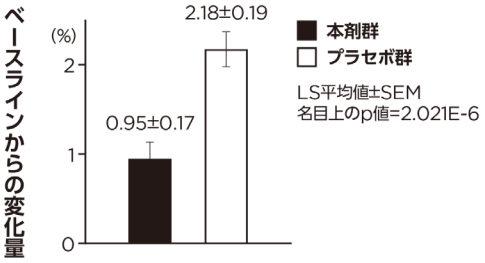
タファミジス未投与部分集団
（本剤単剤投与部分集団）※
（mono FAS）



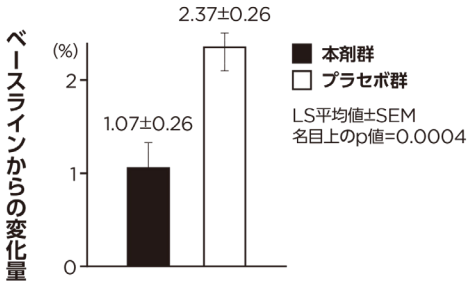
※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

投与30ヵ月時点での長軸方向左室グローバルストレインのベースラインからの変化量

全体集団（FAS）



タファミジス未投与部分集団
（本剤単剤投与部分集団）※
（mono FAS）



※ ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団

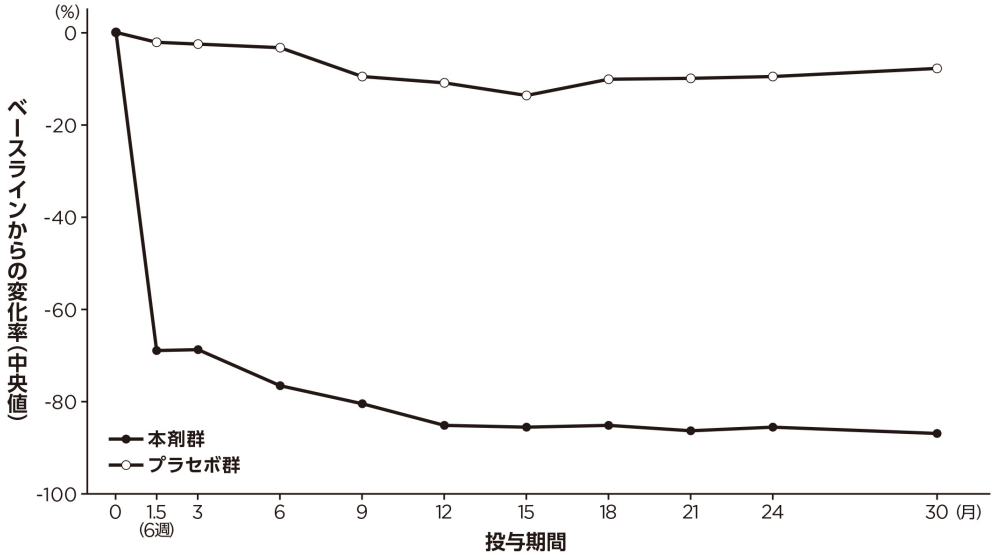
薬力学

血清中TTR濃度

・投与30ヵ月時点までの血清中TTR濃度のベースラインからの変化量の推移［薬力学的評価項目］

全体集団では、本剤群における血清中TTR濃度（中央値）のベースラインからの低下率は、投与6週時点で69.0%、投与30ヵ月時点で86.8%であった。

投与30ヵ月時点までの血清中TTR濃度のベースラインからの変化量の推移（PD解析対象集団）



・投与6ヵ月時点～30ヵ月時点までの定常状態での血清中TTR濃度の変化率［薬力学的評価項目］

本剤を3ヵ月に1回反復投与した場合の投与6～30ヵ月の期間において、定常状態のトラフ時の血清中TTR 濃度の低下率（中央値）は、本剤群で82.53%、プラセボ群で8.29%であった。

投与6ヵ月時点～30ヵ月時点までの定常状態での血清中TTR濃度の変化率（%）（PD解析対象集団）

	本剤群 (n=317)	プラセボ群 (n=324)
例数	307	313
平均値（SD）	78.84（15.79）	4.00（26.10）
中央値（範囲）	82.53（21.2, 99.0）	8.29（-158.6, 79.1）

安全性

DB期における安全性

・ 全体集団

＜本剤群＞

・ 副作用は326例中41例（12.6%）に認められた。
・ 主な副作用（1%以上に発現）は、注射部位反応7例（2.1%）であった。
・ 重篤な副作用は2例（0.6%）（血尿および咳嗽）に認められた。
・ 投与中止に至った副作用は認められなかった。
・ 死亡に至った有害事象は49例（15.0%）に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

＜プラセボ群＞

・ 副作用は328例中46例（14.0%）に認められた。
・ 主な副作用（1%以上に発現）は、注射部位反応8例（2.4%）であった。
・ 重篤な副作用は1例（0.3%）（失神）に認められた。
・ 投与中止に至った副作用は1例（0.3%）（うっ血性心不全）に認められた。
・ 死亡に至った有害事象は63例（19.2%）に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

DB期における副作用の概要

	全体集団		日本人集団	
	本剤群 (n=326)	プラセボ群 (n=328)	本剤群 (n=14)	プラセボ群 (n=11)
副作用	41(12.6)	46(14.0)	2(14.3)	2(18.2)
重篤な副作用	2(0.6)	1(0.3)	認められなかった	
投与中止に至った副作用	認められなかった	1(0.3)		
死亡	49(15.0)	63(19.2)		

例数(%)

副作用:治験薬との因果関係のある有害事象
死亡:すべての死亡(治験薬との因果関係を問わない)

結果
(日本人患者)

患者背景

	全体集団		タファミジス未投与部分集団 (本剤単剤投与部分集団)※1	
	本剤群 (n=14)	プラセボ群 (n=11)	本剤群 (n=9)	プラセボ群 (n=8)
年齢(歳):平均値±SD	74.1±6.3	71.7±4.8	75.1±5.2	70.6±4.8
年齢層(歳):例数(%)				
65歳未満	2(14.3)	1(9.1)	1(11.1)	1(12.5)
65以上75歳未満	5(35.7)	8(72.7)	3(33.3)	6(75.0)
75歳以上	7(50.0)	2(18.2)	5(55.6)	1(12.5)
性別:例数(%)				
男性	10(71.4)	9(81.8)	6(66.7)	6(75.0)
女性	4(28.6)	2(18.2)	3(33.3)	2(25.0)
ATTR-CMの病型:例数(%)				
野生型(ATTRwt)	13(92.9)	10(90.9)	8(88.9)	7(87.5)
変異型(ATTRv)	1(7.1)	1(9.1)	1(11.1)	1(12.5)
NYHA心機能分類:例数(%)				
Ⅰ	1(7.1)	0	0	0
Ⅱ	12(85.7)	11(100.0)	8(88.9)	8(100.0)
Ⅲ	1(7.1)	0	1(11.1)	0
NT-proBNP濃度(ng/L)中央値(最小値,最大値)	1862.50(370.0, 5148.0)	1525.00(358.0, 6935.0)	1873.00(370.0, 5148.0)	2598.50(662.0, 6935.0)
トロポニンI濃度(ng/mL)※2中央値(最小値,最大値)	0.0649(0.010, 1.587)	0.067(0.025, 0.190)	0.062(0.010, 1.587)	0.079(0.025, 0.190)
eGFR(mL/min/1.73m^2)中央値(最小値,最大値)	54.5(43.0, 79.0)	56.0(37.0, 77.0)	52.0(43.0, 79.0)	51.0(37.0, 77.0)
6-MWT:平均値±SD(m)	403.1±108.4	437.6±87.7	381.8±126.0	425.2±91.5
KCCQ-OS:平均値±SD(点)	77.0±16.2	86.5±12.4	73.4±18.8	87.7±12.7
ベースライン時にタファミジスを使用していた患者:例数(%)	5(35.7)	3(27.3)	0	0

※1 ベースラインにおいてタファミジスまたはタファミジスメグルミンが投与されていない集団
※2 審査資料では、ng/Lであったが、臨床で用いられる単位に変更している

有効性

1）DB期間中の全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント

・DB期間中の全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント（サブグループ解析）

―全体集団

投与36ヵ月時点までの全死因死亡および再発性心血管関連イベント数は、本剤群で1件、プラセボ群で9件であった。

全死因死亡および再発性心血管関連イベントの複合エンドポイント

	全体集団（日本人FAS）	
	本剤群 (n=14)	プラセボ群 (n=11)
全イベント数	1	9
全死亡死因	0	0
死亡	0	0
心臓移植/左室補助装置の植込み	0	0
CV関連イベント	1	9
CV関連入院	1	8
原因不明の入院	0	0
緊急心不全来院	0	1
全フォローアップ期間、年	39.79	31.10
人年あたりのイベント発生率	0.025	0.289
1つ以上のイベントが発生した患者数（%）	1（7.1）	5（45.5）
全死亡死因	0	0
CV関連イベント	1（7.1）	5（45.5）

2）6-MWT

・投与30ヵ月時点での6-MWTのベースラインからの変化量［最小二乗（LS）平均値±SEM］（サブグループ解析）

―全体集団

本剤群では－20.76±42.54m、プラセボ群では－50.29±76.51mであった。

投与30ヵ月時点での6-MWTのベースラインからの変化量（m）

	全体集団（日本人FAS）	
	本剤群 (n=14)	プラセボ群 (n=11)
ベースライン	n=14	n=11
平均値±SD	403.07±108.35	437.64±87.71
SEM	28.96	26.44
中央値（最小値，最大値）	408.66 (145.5, 585.6)	475.60 (223.1, 543.7)
投与30ヵ月	n=14	n=10
平均値±SD	382.31±131.92	392.75±112.50
SEM	35.26	35.58
中央値（最小値，最大値）	404.53 (60.0, 570.0)	415.25 (156.0, 514.2)
投与30ヵ月時点におけるベースラインからの変化量	n=14	n=10
平均値±SD	-20.76±42.54	-50.29±76.51
SEM	11.37	24.19
中央値（最小値，最大値）	-8.68 (-91.6, 34.9)	-35.27 (-234.3, 34.2)

3）KCCQ-OS

・投与30ヵ月時点でのKCCQ-OSのベースラインからの変化量［最小二乗（LS）平均値±SEM］（サブグループ解析）

―全体集団

本剤群で6.04±19.16点（SEM=5.12）、プラセボ群で-8.60±21.75点（SEM=6.88）であった。

投与30ヵ月時点でのKCCQ-OSのベースラインからの変化量（点）

	全体集団（日本人FAS）	
	本剤群 （n=14）	プラセボ群 （n=11）
ベースライン		
平均値±SD	76.99±16.16	86.51±12.43
SEM	4.32	3.75
中央値（最小値，最大値）	80.21 （41.1, 97.9）	92.19 （63.9, 100.0）
投与30ヵ月	n=14	n=10
平均値±SD	83.03±17.44	76.88±20.95
SEM	4.66	6.63
中央値（最小値，最大値）	86.59 （35.9, 100.0）	82.55 （20.8, 95.8）
投与30ヵ月時点におけるベースラインからの変化量	n=14	n=10
平均値±SD	6.04±19.16	-8.60±21.75
SEM	5.12	6.88
中央値（最小値，最大値）	7.55 （-44.3, 30.5）	-3.65 （-65.6, 8.3）

4）NYHA心機能分類

・投与30ヵ月時点でのNYHA心機能分類のベースラインからの変化（サブグループ解析）

―全体集団

安定または改善した患者割合は、本剤群では92.9%、プラセボ群では80.0%であった。

投与30ヵ月時点でのNYHA心機能分類のベースラインからの変化

	全体集団（日本人FAS）	
	本剤群 （n=14）	プラセボ群 （n=11）
ベースライン、n（%）		
Ⅰ	1（7.1）	0
Ⅱ	12（85.7）	11（100.0）
Ⅲ	1（7.1）	0
投与30ヵ月時点におけるベースラインからの変化、n（%）	n=14	n=10
改善	2（14.3）	1（10.0）
安定	11（78.6）	7（70.0）
悪化	1（7.1）	2（20.0）

5）NT-proBNP濃度

・投与30ヵ月時点でのNT-proBNP濃度のベースラインからの変化量（サブグループ解析）

※ 事前規定されていなかったが、承認時に評価資料として評価されたため掲載している。

―全体集団

変化倍率の幾何平均値は、本剤群では0.93倍、プラセボ群では2.32倍であった。

投与30ヵ月時点でのNT-proBNP濃度（ng/L）のベースラインからの変化量

	全体集団（日本人FAS）	
	本剤群 （n=14）	プラセボ群 （n=11）
ベースライン	n=14	n=11
中央値	1862.5	1525.0
幾何平均値（SEM）	1563.62（315.65）	1714.02（464.56）
投与30ヵ月時点における実測値	n=10	n=7
中央値	1710.5	5346.0
幾何平均値（SEM）	1283.30（409.09）	3702.54（1614.45）
投与30ヵ月時点における ベースラインからの変化倍率	n=10	n=7
変化倍率の幾何平均値	0.93	2.32
95%CI	（0.69, 1.25）	（1.45, 3.71）

6）トロポニンI

・投与30ヵ月時点でのトロポニンI濃度のベースラインからの変化量（サブグループ解析）

※ 事前規定されていなかったが、承認時に評価資料として評価されたため掲載している。

―全体集団

変化倍率の幾何平均値は、本剤群では0.83倍、プラセボ群では1.32倍であった。

投与30ヵ月時点でのトロポニンI濃度のベースラインからの変化量（ng/L）

	全体集団（日本人FAS）	
	本剤群 （n=14）	プラセボ群 （n=11）
ベースライン		
幾何平均値	96.11	70.07
投与30ヵ月時点における実測値		
幾何平均値	90.36	99.99
投与30ヵ月時点におけるベースラインからの変化倍率		
変化倍率の幾何平均値	0.83	1.32

薬力学

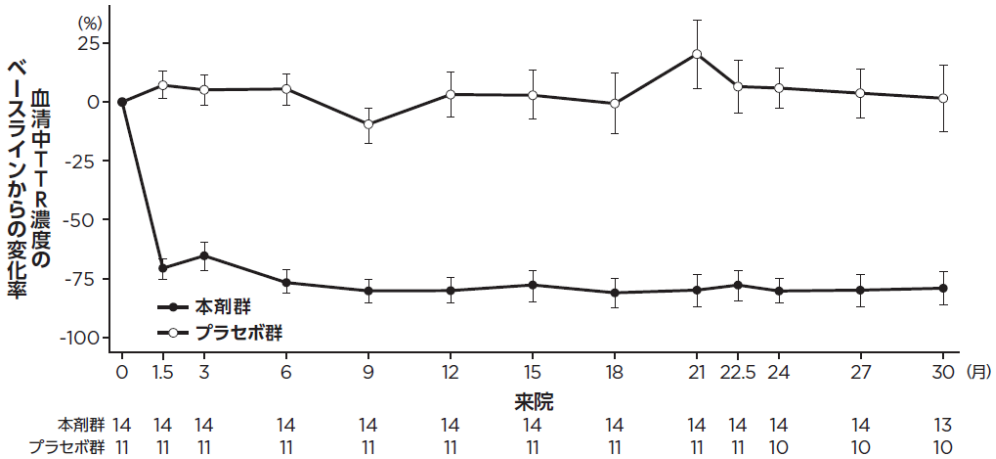
血清中TTR濃度

※ 事前規定されていなかったが、承認時に評価資料として評価されたため掲載している。また、申請時評価資料では日本人を除いた集団（日本人以外）の結果も図示されていたが、事前規定がないため削除して作図した。

・投与30ヵ月時点までの血清中TTR濃度のベースラインからの変化率の推移［薬力学的評価項目］

本剤群における血清中TTR濃度（中央値）のベースラインからの低下率は、投与6週時点で72.01%であった。

投与30ヵ月時点までの血清中TTR濃度のベースラインからの変化率の推移
（PD解析対象集団−日本人被験者）



・日本人患者の投与6ヵ月時点～30ヵ月時点までの定常状態での血清中TTR濃度の低下率［薬力学的評価項目］

本剤を3ヵ月に1回反復投与した場合の投与6～30ヵ月の期間において、定常状態のトラフ時の血清中TTR 濃度の低下率（中央値）は、本剤群で86.49%、プラセボ群で1.45%であった。

	本剤群 (n=14)	プラセボ群 (n=11)
平均値（SD）	79.32（21.43）	−5.25（29.43）
中央値（範囲）	86.49（26.2, 96.9）	1.45（−53.9, 29.3）

安全性

DB期における安全性

・ 日本人集団

＜本剤群＞

・ 副作用は14例中2例（14.3%）に認められ、内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、湿疹、肝機能異常 各1例（7.1%）であった。

・ 重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。

＜プラセボ群＞

・ 副作用は11例中2例（18.2%）に認められ、内訳は肝機能異常、心電図QT延長 各1例（9.1%）であった。

・ 重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。

4）社内資料：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第 III 相試験（HELIOS-B 試験）（2025 年 6 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1）

5）Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. *N Engl J Med*. 2025; 392（1）: 33-44.

2）安全性試験

「V.治療に関する項目 5.臨床成績 （4）検証的試験」の項参照

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・特定使用成績調査(全例調査)

〈ATTRv-PN〉

製造販売後の使用実態下において、本剤を投与されたすべての患者を対象に、本剤の長期使用における有効性および安全性を検討する。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I.概要に関する項目 5.承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序[9-12]

本剤は、ASGPRのリガンドであるGalNAcをsiRNAの3'末端に結合させることで肝細胞内に取り込まれるように設計された、第二世代のGalNAc結合siRNA製剤である。肝臓における*TTR* mRNAの特異的な分解を促進し、変異型および野生型TTRの産生を抑制する。

①皮下投与後、肝臓において本剤のGalNAcリガンドと肝細胞表面に発現するASGPRが結合し、本剤-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る。

②肝細胞内に取り込まれた本剤-ASGPR複合体はsiRNA部分を細胞質内に放出し、ASGPRはリサイクルされ本剤の取り込みに再利用される。

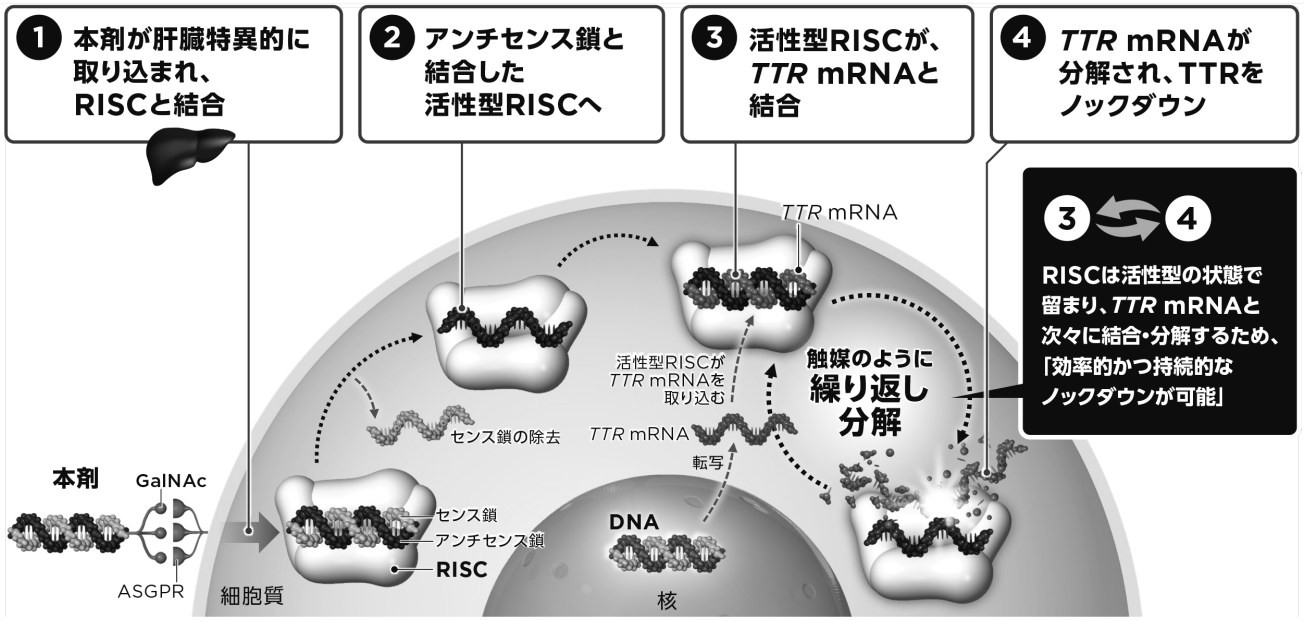
③細胞質内に放出されたsiRNA(ブトリシラン)は、RISCに取り込まれる。

④ブトリシランのセンス鎖が外れて、RISCが活性化する。

⑤活性化RISCの中でアンチセンス鎖が*TTR* mRNAの相補的な配列に結合する。

⑥活性化RISCは*TTR* mRNAの切断を触媒的に繰り返す。

⑦*TTR* mRNAが分解され、変異型および野生型TTR(タンパク質)の産生が抑制される。



RISC(RNA-induced silencing complex):RNA 誘導サイレンシング複合体

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)初代培養サル肝細胞でのブトリシランの活性(*in vitro*)[13)]

ブトリシランの*in vitro*活性を、トランスフェクションアッセイおよび漸増濃度のブトリシランの自由取り込みアッセイによって、初代培養サル肝細胞で評価した。その結果、内因性*TTR* mRNA量は濃度依存的に抑制され、ブトリシランのトランスフェクションによる50%阻害濃度(IC_{50})は0.21nmol/L、自由取り込みによるIC_{50}は3.63nmol/Lであった。

2)ブトリシランの標的部位全域における遺伝子多型変異の解析(*in silico*)[13)]

ブトリシランは、多様な地理的および民族的背景にわたるATTRアミロイドーシス患者を治療することを意図しているため、*in silico*解析を実施しブトリシランのsiRNA標的部位全域に潜在する配列変動性について解析した。本解析はrevusiran(ブトリシランと塩基配列が同一で化学修飾が異なる)に対して実装し、1000 Genome SNP discovery project [米国立生物工学情報センター(NCBI)一塩基多型データベース(dbSNP)]の一環として幅広い人種において標的部位全域が解析され、その結果、ブトリシランの標的部位内に1種類の単一一塩基バリアント(SNV)が同定され、推定頻度は0.0005であった。同定されたSNVはsiRNAのアンチセンス鎖の3'末端近くに位置し、この不一致はsiRNAの特異性および用量効果に影響しないと考えられた。

3)野生型と変異型*TTR*アレルヘテロ接合体の発現抑制の解析(*in vitro*)[13)]

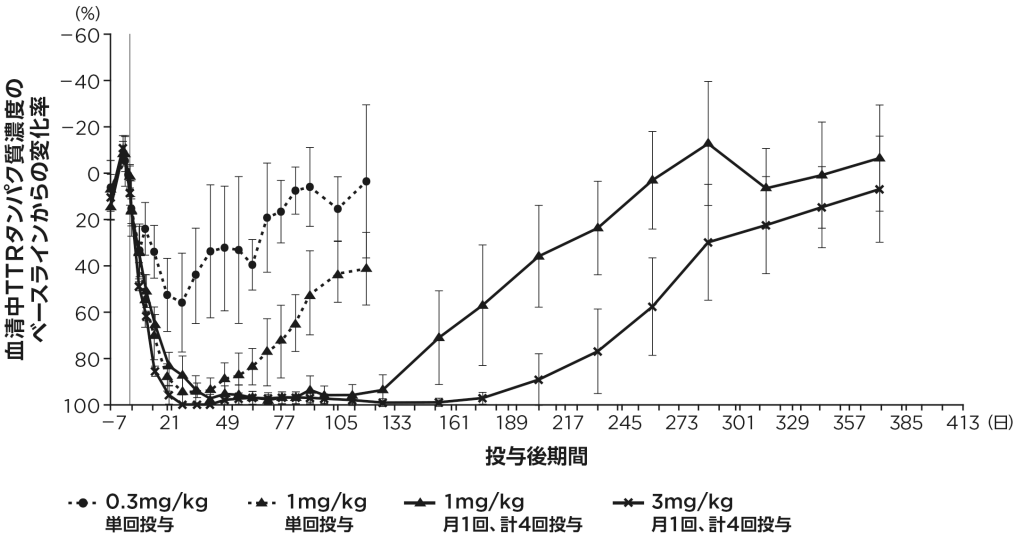
野生型および変異型*TTR*に対する最大効果および用量効果を評価するブトリシランの追加の解析はrevusiranにおいてのみ実施され、野生型および5種類の変異型*TTR*(V30M、T60A、S77Y、S77FおよびV122I)のアレルヘテロ接合体に対して同様の抑制活性が示された。

4)単回および反復投与薬理試験(サル)[14)]

サルにブトリシラン 0.3 および 1mg/kg を単回皮下投与した結果、投与後 21～28 日までにおいて血清中 TTR タンパク質濃度の平均低下率は、それぞれ最大約 60%および 95%であった。また、ブトリシラン 1 および 3mg/kg を月 1 回(計 4 回)反復皮下投与した結果、血清中 TTR タンパク質濃度の低下率は最大 95%超であった。

ブトリシラン 0.3 および 0.6mg/kg を月 1 回(計 6 回)反復皮下投与、または 1mg/kg を単回皮下投与後、0.3mg/kg を月 1 回(計 5 回)反復皮下投与した結果、投与開始 1～2 ヵ月において血清中 TTR タンパク質濃度は最大 75～90%低下した。

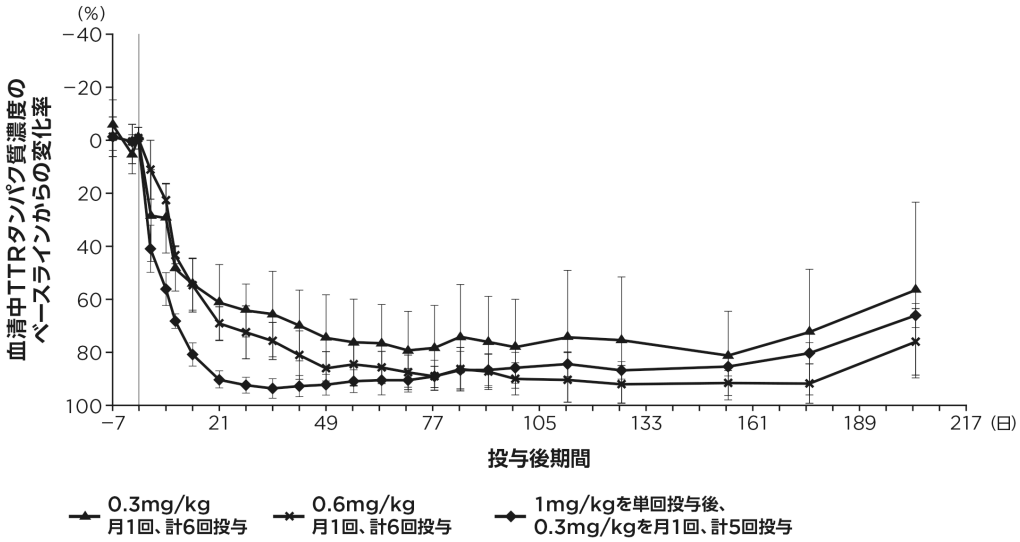
ブトリシラン単回および月1回（計4回）反復皮下投与時の血清中TTRタンパク質濃度の推移（サル）



各データポイントは、投与開始前に2回、血清中TTRタンパク質濃度を測定し、投与前値の群平均濃度に対する血清中TTRタンパク質濃度の低下率±群標準偏差を示した。

方法：サル（各群n＝3）にブトリシラン（a）0.3および1mg/kgを単回、ならびに（b）1および3mg/kgを月1回、計4回（投与0、28、56、84日目）皮下投与し、血清中TTRタンパク質濃度の低下を測定した。血清中TTRタンパク質濃度の低下は、酵素結合免疫吸着測定法を用いて、単回投与後119日までおよび4回目の最終投与後288日までの様々な時点で測定した。各動物から採取した血清中TTRタンパク質濃度は、それぞれの動物の投与前血清中タンパク質濃度に対して標準化した。

ブトリシラン月1回（計6回）反復皮下投与時の血清中TTRタンパク質濃度の推移（サル）



各データポイントは、投与開始前に2回、血清中TTRタンパク質濃度を測定し、投与前値の群平均濃度に対する血清中TTRタンパク質濃度の低下率±群標準偏差を示した。

方法：サル（各群n＝4）にブトリシラン（a）0.3および0.6mg/kgを月1回、計6回（投与0、28、56、84、112、140日目）、ならびに（b）1mg/kgを単回（投与0日目）皮下投与後、0.3mg/kgを月1回、計5回（投与28、56、84、112、140日目）皮下投与し、血清中TTRタンパク質濃度の低下を測定した。血清中TTRタンパク質濃度の低下は、酵素結合免疫吸着測定法を用いて、6回目の最終投与後64日までの様々な時点で測定した。各動物から採取した血清中TTRタンパク質濃度を測定し、それぞれの動物の投与前血清中タンパク質濃度に対して標準化した。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

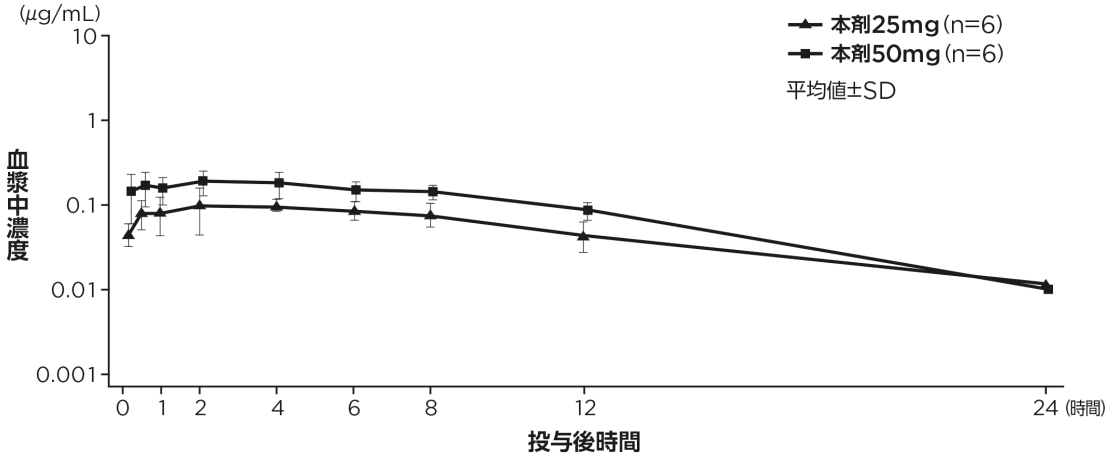
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与(日本人健康成人)[8)]

日本人健康成人12例に、本剤25mgおよび50mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移およびPKパラメータは以下のとおりであった。

本剤単回皮下投与時の平均血漿中濃度ー時間推移(PK解析対象集団)



本剤単回皮下投与時の血漿中 PK パラメータ(PK 解析対象集団)

	本剤 25mg(n=6)	本剤 50mg(n=6)
C_{max}(μg/mL)	0.120±0.0488	0.218±0.0690
t_{max}(h)	4.00(2.00, 6.00)	3.00(0.50, 4.02)
$t_{1/2}$(h)	2.24, 6.36[a)]	4.61[b)](NC)
AUC_{0-t}(μg・h/mL)	1.04±0.148	1.86±0.247
$AUC_{0-\infty}$(μg・h/mL)	1.14, 1.26[a)]	1.61[b)](NC)
CL/F(L/h)	19.8, 22.0[a)]	31.0[b)](NC)

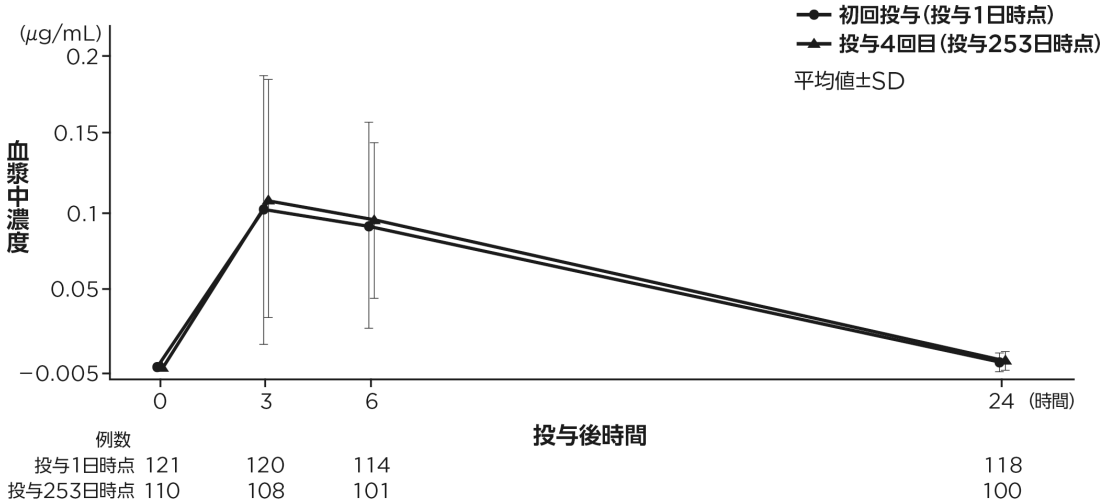
平均値±SD、t_{max}は中央値(範囲)、2例以下は個別値
a) n=2、b) n=1、NC:算出せず

注)本剤で承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。」である。

2）反復投与（外国人データ含む）[2)]

ATTRv-PN患者122例に、本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与したときの初回投与（投与1日時点）と投与4回目（投与253日時点）における血漿中濃度推移およびPKパラメータは以下のとおりであった。初回投与および投与4回目でのC_{max}は0.11および0.12μg/mL、AUC_{0-24}は0.79および0.80μg・h/mLであり、本剤25mgの3ヵ月に1回投与において、血漿中での本剤の蓄積性は認められなかった。

本剤反復皮下投与時の平均血漿中濃度－時間推移（PK解析対象集団）



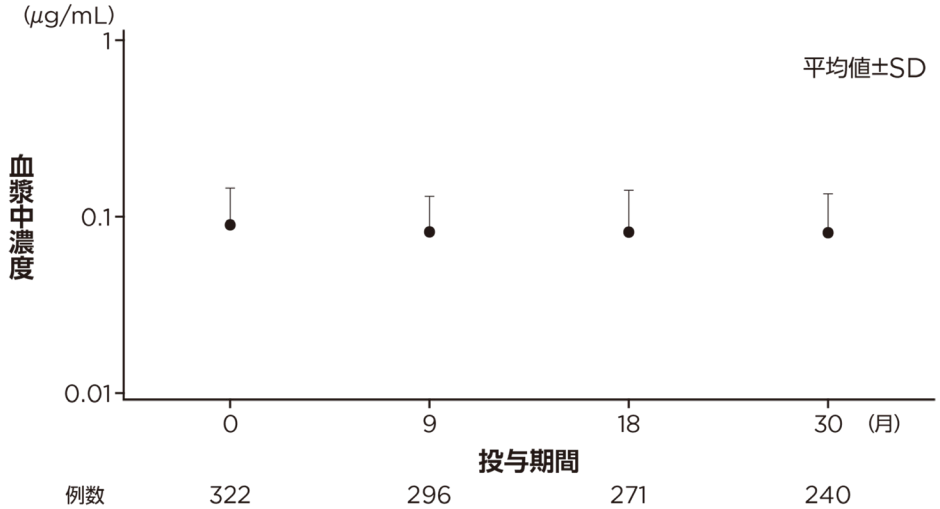
本剤反復皮下投与時の血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	AUC_{0-24}（μg・h/mL）
初回投与（投与1日時点）（n＝120）	0.11±0.09	3.12（2.0, 6.6）	0.79±0.31[a)]
投与4回目（投与253日時点）（n＝108）	0.12±0.07	3.00（2.0, 6.5）	0.80±0.28[b)]

平均値±SD、t_{max}は中央値（範囲）
a）n＝20、b）n＝19

ATTR-CM患者326例に、本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与した結果、投与後4時間時点の血漿中薬物濃度は、以下のとおりであった。3ヵ月に1回の反復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。

本剤反復皮下投与時の投与4時間後の血漿中薬物濃度（PK解析対象集団）



本剤反復皮下投与時の血漿中PKパラメータ（PK解析対象集団）

	平均値±SD（μg/mL）
初回投与（投与1日時点）から4時間後（n=322）	0.0895（0.0558）
投与11回目（投与30ヵ月時点）から4時間後（n=240）	0.0810（0.0537）

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

標準的なノンコンパートメント法（001試験）および非線形混合効果モデルによる母集団解析

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス（外国人データ含む）

001試験において、健康成人被験者に本剤を25mg単回投与したとき、本剤の見かけの全身クリアランス（CL/F）の中央値（範囲）は21.4（19.8～30.0）L/hであった[8)]。

001試験およびHELIOS-A試験の投与9ヵ月時点のデータ（ATTRv-PN患者等182例から得られた血漿中濃度）に基づく母集団PK解析では、ヒトに推奨用量（25mgを3ヵ月に1回投与）の本剤を投与したときのCL/Fの平均値は21.6L/hと推定された[13)]。

（5）分布容積（外国人データ含む）[15)]

ATTRv-PN患者等182例から得られた血漿中濃度に基づく母集団PK解析の結果、本剤の中央コンパートメントにおける見かけの分布容積は、10.1Lと推定された。

（6）その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法[15)]

2コンパートメントモデル

（2）パラメータ変動要因[15)]

本剤の母集団PK解析は、健康被験者を対象とした001試験（単回投与）およびATTRv-PN患者を対象としたHELIOS-A試験（反復投与）で得られたデータを用いて実施した。

母集団PK解析対象集団には、本剤を1回以上投与され、投与後の1時点以上で定量可能な濃度データが得られた被験者182例（健康被験者60例、およびATTRv-PN患者122例）が含まれた。

共変量解析の結果、年齢、性別、人種、民族（日本人またはヒスパニック系）、健康状態（健康被験者またはATTRv-PN患者）、ADA陽性、軽度の肝機能障害、軽度または中等度の腎機能障害は有意な共変量ではなく、本剤の血漿中PKの個体間変動を説明する共変量ではないことが示された。体重および本剤の投与形態［バイアルとシリンジ、または注射針安全装置付きプレフィルドシリンジ（PFS-S）］は有意な共変量であり、低体重およびPFS-Sによる投与は、速やかな吸収およびC_{max}高値に関連した。しかし、体重および本剤の投与形態のサブグループ間でC_{max}の範囲は大きく重なっていた。低体重およびPFS-Sによる投与でC_{max}が多少高値であっても、全身曝露量、肝臓曝露量、安全性および有効性に変化はないと予想されるため、臨床的な意味はないと考えられた。

4. 吸収（ラット）[16)]

ヒトでの本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは検討されていないが、SDラットでは、放射性標識ブトリシランを皮下投与したとき、投与後24時間で放射能が皮下投与部位から全身循環にほぼ完全に吸収されたことから、バイオアベイラビリティは100％であると考えられる。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラット[17)]

雄ラットに［^{3}H］-ブトリシランの3mg/kgを単回皮下投与したときの［^{3}H］-ブトリシランの組織内分布を検討したところ、脳または中枢神経系のいずれの部位にも放射能が検出されなかった。

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラット[18)]

雌ラットにブトリシランの15、50または150mg/kgを交配前に週1回、計3回皮下投与し、交配後、ブトリシランの3、10または30mg/kgを妊娠6日目から17日目まで1日1回皮下投与した。妊娠18日目に、すべてのブトリシラン投与量において母体の肝臓および腎臓で、また低濃度のブトリシランが胎盤で、定量可能であった。母体胎盤中ブトリシラン濃度は、ブトリシランの投与量が3、10、30mg/kgのとき、それぞれ母体肝臓の約0.182％、0.0413％、0.0149％、母体血漿中ブトリシラン最高濃度の48.6％、67.3％、30.8％であった。母体組織および胎盤にブトリシランが存在するにもかかわらず、胎児肝臓または胎児屠体ではブトリシランを定量できず（＜定量下限）、母体のブトリシランはどの投与量においてもラット胎児に移行しないことが示された。

＜参考＞ウサギ[19)]

妊娠ウサギに、ブトリシランの3、10、30mg/kgを妊娠7日目から19日目に1日1回皮下投与した。妊娠20日目、母体の肝臓および腎臓ではすべての投与量でブトリシランが定量可能であったが、母体の胎盤ではブトリシランの投与量が10または30mg/kgのときに、低濃度レベルのブトリシランが定量可能であった。ブトリシラン量はすべての胎児組織（肝臓以外）および胎児肝臓で定量下限以下であり、ブトリシランに母体が曝露しても胎児へのブトリシランの移行は起きないことが示された。

「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 （5）生殖発生毒性試験」の項参照

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

（4）髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性(外国人データ含む)

001試験で、本剤の血漿中濃度は投与後24～48時間以内に定量下限まで低下し、半減期($t_{1/2}$)は4～7.5時間と短かったのに対し、PD効果は長期間持続したことから(フォローアップ期間が最長10ヵ月間)、本剤の肝臓での滞留時間が長いことが示された[8)]。PK/PDモデルから、本剤のヒト肝臓中での$t_{1/2}$は約53日と予測される。

＜参考＞ラット[17,20)]

放射性標識体を用いたラットのPK試験では、放射能回収率は皮下投与部位、肝臓、リンパ節および腎臓で最大であった。ラットに単回皮下投与したところ、ブトリシランは主に肝臓(薬理作用の標的臓器)に、次いで腎臓に分布することが示された。薬理学的用量(0.3mg/kg)での肝臓中の曝露量は腎臓中の100倍であった。

また、[^{3}H]-ブトリシランを用いた定量的全身オートラジオグラフィーでは、組織/血漿濃度比の最高値は肝臓および腎皮質で認められ、投与後24時間の値は1,000および99.6であり、他の組織/血漿濃度比の大部分は、算出可能な試験期間を通じておおむね1未満であった。ブトリシランは、脳または中枢神経系のいずれの部位においても放射能が検出されなかった。

(6)血漿タンパク結合率(*in vitro*)[21)]

*In vitro*において、本剤のヒト血漿タンパク結合率は、本剤濃度の増加に伴い減少した(0.5μg/mLで78%、50μg/mLで19%)。本剤25mgを投与したとき、ヒト血漿タンパク結合率は80%超であると考えられた。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路(*in vivo*)[22)]

本剤は、エンドヌクレアーゼおよびエキソヌクレアーゼによる加水分解を介して代謝される。ヒト血漿中には本剤の主要な代謝物は認められなかった。

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率(*in vitro*)[23)]

ブトリシランはCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4又は3A5の基質ではないと考えられ、CYP酵素の阻害剤および誘導剤との臨床的相互作用の可能性は低いと考えられる。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄[8)]

日本人健康成人6例に本剤25mgを単回皮下投与したとき、投与量に対する投与後24時間後までの尿中排泄率(平均値)は20.3%であった。

注)本剤で承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

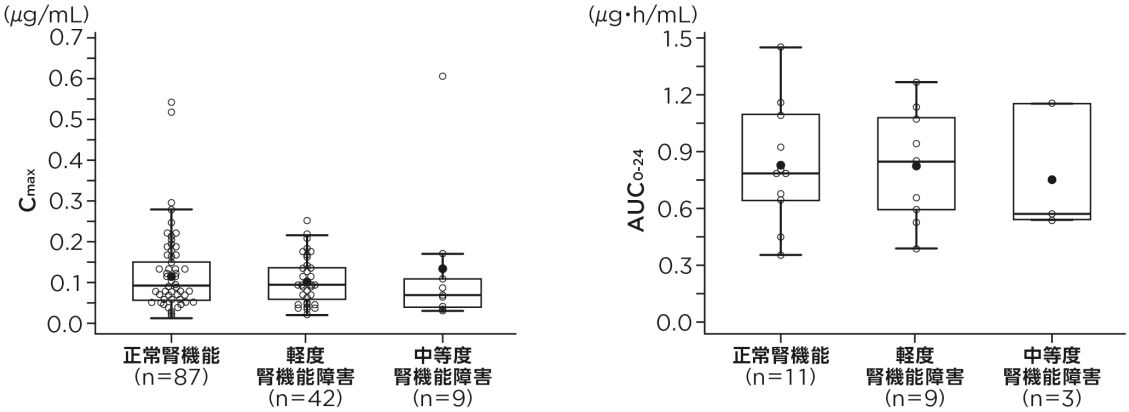
(1)腎機能障害患者(外国人データ含む)[2,4,15]

＜ATTRv-PN＞

HELIOS-A試験

HELIOS-A試験において、軽度又は中等度の腎機能障害(ベースライン時のeGFR[mL/min/1.73 m2]が30以上90未満)は、正常腎機能被験者と比較して、本剤の曝露量及びTTR濃度の低下に影響を及ぼさないことが示されている。001試験(本剤25mg群)およびHELIOS-A試験の併合データを用いた母集団PK解析においても、以下のとおり同様の結果が認められた。

001試験(本剤25mg群)およびHELIOS-A試験:
腎機能障害別C_{max}およびAUC_{0-24}(PK解析対象集団)



注)投与1日目のデータを示す。
正常腎機能:eGFR≧90mL/min/1.73m² 軽度腎機能障害:eGFR≧60かつ<90mL/min/1.73m²
中等度腎機能障害:eGFR≧30かつ<60mL/min/1.73m²

＜ATTR-CM＞

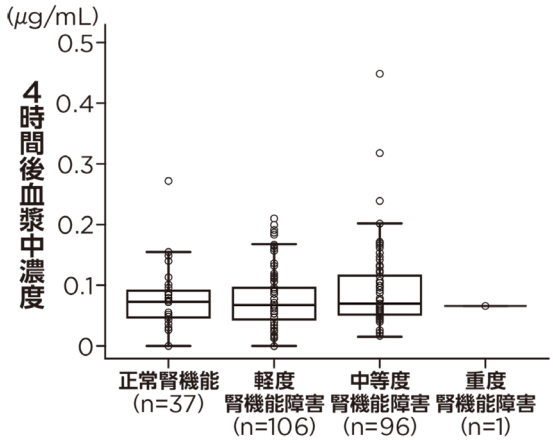
HELIOS-B試験

HELIOS-B試験において、野生型または変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者に本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、投与4時間後の血漿中濃度及びベースラインから投与30ヵ月までの血清中TTR濃度の減少率は、軽度腎機能障害患者*1(143例)及び中等度腎機能障害患者*2(133例)では、腎機能が正常な患者(48例)と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった。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。

*1:ベースライン時のeGFR[mL/min/1.73m²]が60以上90未満

*2:ベースライン時のeGFR[mL/min/1.73m²]が30以上60未満

HELIOS-B試験：
腎機能障害別の投与4時間後の血漿中薬物濃度（PK解析対象集団）



正常腎機能：eGFR≧90mL/min/1.73m²
軽度腎機能障害：eGFR≧60かつ<90mL/min/1.73m²
中等度腎機能障害：eGFR≧30かつ<60mL/min/1.73m²
重度腎機能障害：eGFR≧15かつ<30mL/min/1.73m²

なお、重度の腎機能障害患者および末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。

（2）肝機能障害患者（外国人データ含む）[2,4,15]

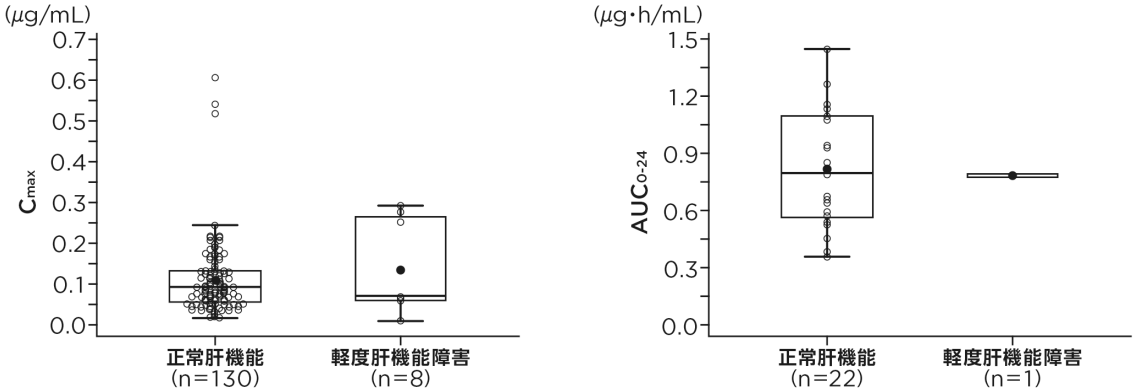
＜ATTRv-PN＞

HELIOS-A試験

HELIOS-A試験において、軽度の肝機能障害（ベースライン時の総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限超、又は総ビリルビンが基準値上限超から基準値上限の1.5倍以下）又は中等度の肝機能障害（ベースライン時の総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超から基準値上限の3倍以下）は、正常肝機能被験者と比較して、本剤の曝露量及びTTR濃度の低下に影響を及ぼさないことが示されている。

001試験（本剤25mg群）およびHELIOS-A試験の併合データを用いた母集団PK解析においても、以下のとおり同様の結果が認められた。

001試験（本剤25mg群）およびHELIOS-A試験：
肝機能障害別C_{max}およびAUC_{0-24}（PK解析対象集団）



注）投与1日目のデータを示す。
正常肝機能：総ビリルビン≦ULNかつAST≦ULN
軽度の肝機能障害：総ビリルビン≦ULNかつAST＞ULN、またはASTにかかわらずULN<総ビリルビン≦1.5×ULN

「中等度または重度の肝機能障害患者への投与」は、RMPにおいて重要な不足情報に設定されている。
「I.概要に関する項目　6.RMPの概要」の項参照

＜ATTR-CM＞

HELIOS-B試験

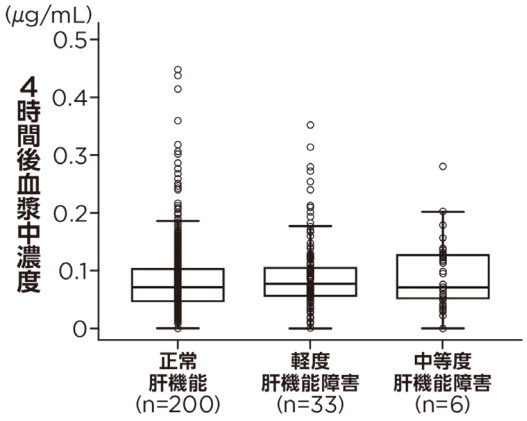
HELIOS-B試験において、野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者に本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、投与4時間後の血漿中濃度及びベースラインから投与30ヵ月までの血清中TTR濃度の減少率は、軽度肝機能障害患者*1（55例）及び中等度肝機能障害患者*2（11例）では、肝機能が正常な患者（259例）と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった。

*1：ベースライン時の総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限超、又は総ビリルビンが基準値上限超から基準値上限の1.5倍以下

*2：ベースライン時の総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超から基準値上限の3倍以下

HELIOS-B 試験：

肝機能障害別の投与4時間後の血漿中薬物濃度（PK解析対象集団）



軽度肝機能障害：総ビリルビン≦ULNかつAST＞ULN又は総ビリルビンが＞ULNかつULNの1.5倍以下

中等度肝機能障害：総ビリルビンがULNの1.5倍超かつULNの3倍以下

なお、重度の肝機能障害患者、ならびに同所性肝移植を受けた患者を対象とした臨床試験は実施していない。

「中等度または重度の肝機能障害患者への投与」は、RMPにおいて重要な不足情報に設定されている。

「I.概要に関する項目　6.RMPの概要」の項参照

（3）高齢者（外国人データ含む）[2,4,15]

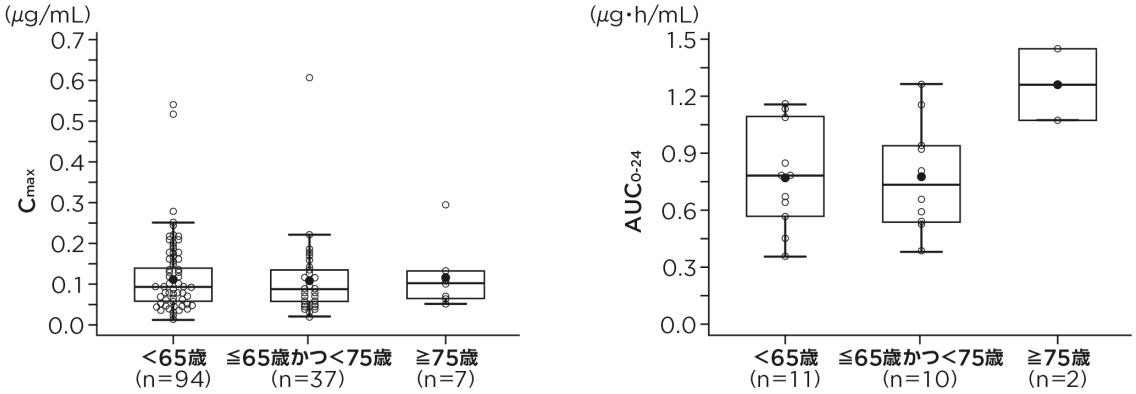
＜ATTRv-PN＞

HELIOS-A試験

HELIOS-A試験において、ATTRv-PN患者に本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、血漿中濃度の曝露量（C_{max}およびAUC_{0-24}）は、事前に規定した年齢サブグループ（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）間では、臨床的に重要な違いは認められなかった。

001試験（本剤25mg群）およびHELIOS-A試験の併合データを用いた母集団PK解析においても、以下のとおり同様の結果が認められた。

001試験（本剤25mg群）およびHELIOS-A試験：
年齢別C_{max}およびAUC_{0-24}（PK解析対象集団）



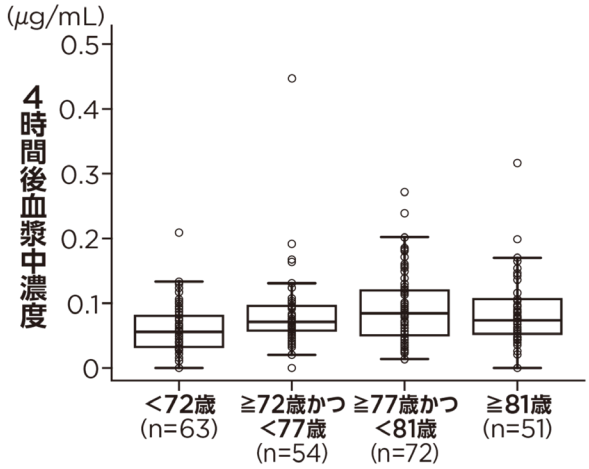
注）投与1日目のデータを示す。

＜ATTR-CM＞

HELIOS-B試験

HELIOS-B試験において、野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者に本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、投与30ヵ月時点の4時間後の血漿中濃度は、事前に規定した年齢サブグループ（ベースライン時の年齢が72歳未満、72歳以上77歳未満、77歳以上81歳未満、81歳以上）間では、C_{4h}の範囲は重なっていた。

HELIOS-B試験：
年齢別の投与4時間後の血漿中薬物濃度（PK解析対象集団）



11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞
医薬品の一般的な注意として設定した。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者等は本剤の臨床試験の対象から除外されていた。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目　2.効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目　4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1　本剤は、血清中トランスサイレチン（TTR）タンパク質を減少させることにより、血清中ビタミンAの減少を招くことから、ビタミンAを補給するように患者に指導すること。なお、1日推奨用量は約2500IUであり、推奨用量を超えて補給しないこと。また、ビタミンAの欠乏により、眼症状（例：夜盲）等が発現するおそれがあるため注意すること。［12.1　参照］

＜解説＞
血清中TTRはレチノール結合タンパク質の担体であり、血中へのビタミンA輸送を促進する。また血清中ビタミンAの減少は本剤の薬理作用として知られている。
ビタミンAの欠乏により、眼症状（例：夜盲）等が発現するおそれがあることが知られているため、重要な基本的注意として設定した。
なお、臨床試験（HELIOS-A　及びHELIOS-B試験）[2,3,4,5]では、患者に1日あたりの推奨摂取量のビタミンAを補給することにより、血清中ビタミンA濃度の低下に起因する、眼の有害事象における臨床的に関連する傾向や変化は認められていない。
「ビタミンA欠乏に伴う有害事象（夜盲等）」は、RMPにおいて「重要な潜在的リスク」に設定されている。
「I.概要に関する項目　6.RMPの概要」の項参照

8.2　トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者は、心筋症等の心症状を伴うことが多い。本剤との因果関係は明らかではないが、心臓関連死等が報告されているので、本剤投与中は定期的に心機能検査（心電図、心エコー等）を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

＜解説＞
得られている臨床データからは本剤との因果関係は確立されていないが、国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-A試験）[2,3]および類薬の臨床試験において心臓関連死等が報告されていることから、本剤投与中には定期的に心機能検査等を行う旨を注意喚起している。
「心機能障害（ATTRv-PN）」は、RMPにおいて「重要な潜在的リスク」に設定されている。
「I.概要に関する項目　6.RMPの概要」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肝移植後の患者

肝移植後の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

肝移植後の患者を対象とした臨床試験は実施していないため、注意喚起している。

「VII.薬物動態に関する項目 10.特定の背景を有する患者 (2)肝機能障害患者」の項参照

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

＜解説＞

本剤の臨床試験において重度の腎機能障害患者および末期腎不全患者は除外されたため、注意喚起している。

「VII.薬物動態に関する項目 10.特定の背景を有する患者 (1)腎機能障害患者」の項参照

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

＜解説＞

本剤の臨床試験において重度の肝機能障害患者は除外されたため、注意喚起している。

「VII.薬物動態に関する項目 10.特定の背景を有する患者 (2)肝機能障害患者」の項参照

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊方法を行うよう指導すること。[9.5 参照]

＜解説＞

本剤投与は血清中ビタミンA濃度を低下させる。母体の血清中ビタミンA濃度の低下が胎児に及ぼす影響は不明であることから、患者の安全性を考慮して、注意喚起している。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。母体の血清中TTR又は血清中ビタミンA濃度の低下が胎児に及ぼす影響は不明である。妊娠ラットを用いた胚・胎児発生試験において、30mg/kgで母動物の体重及び/又は体重増加並びに摂餌量への有害作用、また、早産率及び着床後胚損失率の増加が認められた。10mg/kg以上で胎児体重に有害な減少がみられた。[9.4 参照]

＜解説＞

妊婦への本剤投与に関するデータはなく、母体の血清中TTR濃度または血清中ビタミンA濃度の低下が胎児に及ぼす影響は不明である。非臨床試験で、生殖毒性が認められたことから、患者の安全性を考慮して、注意喚起している。

「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6)授乳婦

9.6　授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

＜解説＞

本剤のヒト母乳中への移行、授乳児に対する影響、および乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていないが、患者の安全性を考慮して、注意喚起している。

(7)小児等

9.7　小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

ATTRアミロイドーシスは主に成人で発症するため、小児を対象とした臨床試験の実施は困難であることから、本剤の臨床試験において18歳未満の青年および小児に関する利用可能な成績は得られておらず、注意喚起している。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11.　副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
眼障害		ドライアイ、強膜変色	
胃腸障害		消化不良	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	疲労、末梢性浮腫	
臨床検査	ビタミンA減少		
筋骨格系および結合組織障害		関節痛	四肢痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難(呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難)

＜解説＞

臨床試験(HELIOS-A及びHELIOS-B試験)[2,3,4,5]の副作用報告に基づいて設定した。

国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-A 試験、HELIOS-B 試験）[2,3,4,5]の投与期/二重盲検期及び OLE 期における本剤投与群の副作用一覧

HELIOS-A 試験、HELIOS-B 試験の併合解析結果（n=707［HELIOS-A 試験：n=160、HELIOS-B 試験：n=547］）

事象名	HELIOS-A 試験、HELIOS-B 試験の併合解析結果、n（%）
副作用発現例	90（12.7）
注射部位反応	15（2.1）
ビタミン A 減少	11（1.6）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4（0.6）
無力症	4（0.6）
疲労	4（0.6）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4（0.6）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3（0.4）
下痢	3（0.4）
ドライアイ	3（0.4）
倦怠感	3（0.4）
末梢性浮腫	3（0.4）
錯感覚	3（0.4）
そう痒症	3（0.4）
腹部不快感	2（0.3）
貧血	2（0.3）
心房細動	2（0.3）
咳嗽	2（0.3）
浮動性めまい	2（0.3）
頭痛	2（0.3）
肝機能異常	2（0.3）
肝機能検査値上昇	2（0.3）
血小板数減少	2（0.3）
発疹	2（0.3）
強膜変色	2（0.3）
血小板減少症	2（0.3）
トランスアミナーゼ上昇	2（0.3）
不安	1（0.1）
関節痛	1（0.1）
背部痛	1（0.1）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.1）
血中ビリルビン増加	1（0.1）
血圧上昇	1（0.1）
気管支炎	1（0.1）
灼熱感	1（0.1）
心不全	1（0.1）
慢性腎臓病	1（0.1）
口内乾燥	1（0.1）
皮膚乾燥	1（0.1）
脂質異常症	1（0.1）
湿疹	1（0.1）
心窩部不快感	1（0.1）
紅斑	1（0.1）
大腸菌性尿路感染	1（0.1）
眼そう痒症	1（0.1）
潮紅	1（0.1）

事象名	HELIOS-A 試験、HELIOS-B 試験の併合解析結果、n(%)
胃食道逆流性疾患	1(0.1)
痛風	1(0.1)
血尿	1(0.1)
多汗症	1(0.1)
高血圧	1(0.1)
高体温症	1(0.1)
感覚鈍麻	1(0.1)
インフルエンザ様疾患	1(0.1)
不眠症	1(0.1)
四肢不快感	1(0.1)
脂肪腫	1(0.1)
肝機能検査異常	1(0.1)
月経過多	1(0.1)
代謝性アシドーシス	1(0.1)
筋痙縮	1(0.1)
筋攣縮	1(0.1)
筋肉痛	1(0.1)
悪心	1(0.1)
夜盲	1(0.1)
疼痛	1(0.1)
動悸	1(0.1)
光線過敏性反応	1(0.1)
乾癬	1(0.1)
そう痒性皮疹	1(0.1)
腎機能障害	1(0.1)
鼻漏	1(0.1)
皮膚灼熱感	1(0.1)
皮膚刺激	1(0.1)
尿失禁	1(0.1)
尿路感染	1(0.1)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1(0.1)
霧視	1(0.1)
視力障害	1(0.1)
ビタミン A 欠乏	1(0.1)
ビタミン D 欠乏	1(0.1)
ウエスト周囲径増加	1(0.1)

MedDRA version 23.0 基本語

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤の作用機序により、血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミンAが減少する。ビタミンAを摂取しても血清中ビタミンA濃度は低下するが、代替機序によりビタミンAの輸送と組織への取り込みが生じうるので、血清中ビタミンAの検査結果を基にビタミンA摂取量を変更しないこと。[8.1 参照]

＜解説＞

本剤のCCDSを参考に設定した。

12.2 本剤の作用機序により、血清中サイロキシンが減少することがある。

＜解説＞

臨床試験において血清中サイロキシンのデータは得られていないものの、サルを用いた非臨床薬理試験[25)]において、血清中サイロキシンの減少が認められており、臨床使用により発生する可能性が否定できないため設定した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 外観に異常を認めた場合や、溶液に変色や不溶性微粒子が認められた場合には、使用しないこと。なお、本剤は、無色～黄色澄明である。

14.1.2冷蔵保存したシリンジは、使用前に個装箱に入れたまま室内で約30分間放置して室温に戻すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一部位への繰り返し投与は避け、投与毎に投与部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

＜解説＞

本剤が適切に投与されるよう設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2)安全性薬理試験

ブトリシランの心血管系および呼吸器系への影響はサルを用いた安全性薬理試験で、神経学的影響はサルを用いた毒性試験で評価した。

(サル)[24,25]

試験項目	動物種/ 性別:n/群	投与方法/ 投与スケジュール	投与量 (mg/kg)	所見
心血管系および呼吸器系への影響	カニクイザル 雄:各 4	皮下 単回	0、30、300	一般状態、定性的心電図、定量的心電図、血行動態パラメータ、呼吸数および体温に即時的または遅延的な影響を示さなかった。
神経学的影響	カニクイザル 雌雄:各 5	皮下 月 1 回×4 回 13 週間	0、30、100、300	神経学的変化は認められなかった。
	カニクイザル 雌雄:各 4	皮下 月 1 回×11 回 9 ヵ月間	0、30、100、300	神経学的変化は認められなかった。

「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (2)反復投与毒性試験」の項参照

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (2)反復投与毒性試験」の項参照

(2)反復投与毒性試験

(ラット、サル)[25,26]

動物種/ 性別:n/群	投与量 (mg/kg)/ 投与方法	投与スケジュール	無毒性量 (mg/kg)	所見
SD ラット 雄:各 6	0、40、120 皮下	月 1 回×4 回 13 週間	-	良好な忍容性を示し、用量制限毒性は特定されなかった。
SD ラット 雌雄:各 15	0、12、40、120 皮下	月 1 回×4 回 13 週間	120	忍容性はいずれの用量においても良好であった。ブトリシランに関連した病理組織学的変化が肝臓、腎臓、鼠径リンパ節および投与部位に認められた。所見の重篤度は低く、ラットの全身状態に影響が認められないことから、ブトリシランに関連した病理組織学的変化は有害とは判断しなかった。

動物種/ 性別:n/群	投与量 (mg/kg)/ 投与方法	投与スケジュール	無毒性量 (mg/kg)	所見
SD ラット 雌雄:各 15	0、15、50、150 皮下	月 1 回×8 回 6 ヵ月間	150	忍容性はいずれの用量においても良好であった。15mg/kg 以上の用量で投与した雄および 150mg/kg の用量で投与した雌において、平均体重増加量の減少が認められた。50mg/kg 以上の用量で投与した雄では、試験終了時の平均体重が対照群と比較して 10%超減少した。ブトリシランに関連した病理組織学的変化が肝臓、腎臓および投与部位で認められた。所見の重篤度が軽度であり、ラットの全身状態に影響が認められないことから、有害ではないと判断した。
SD ラット 雌:各 16	0、5、10、50 皮下	0、5、50mg/kg: 月 1 回×7 回 10、50mg/kg: 3ヵ月に1回×3回 6 ヵ月間	–	忍容性は良好であった。ブトリシランに関連した病理組織学的変化が肝臓で認められた。これらの所見は、概して、投与期間終了時と比較して回復期間終了時に、より重篤であった。累積投与量を考慮したとき(5mg/kg を月 1 回投与 vs. 10mg/kg を 3 ヵ月に 1 回投与)、投与頻度を増やすと(月 1 回投与 vs. 3 ヵ月に 1 回投与)、回復期間終了時の好塩基性細胞変化巣の発現頻度が上昇した。本所見は、10mg/kg を 3 ヵ月に 1 回投与したときと比較して 5mg/kg を月 1 回投与したときでは肝臓中濃度がわずかに低かったにもかかわらず認められた。
カニクイザル 雌:各 3	0、100、300 皮下	月 1 回×4 回 13 週間	–	忍容性は、いずれの用量でも良好であり、有害な影響は認められなかった。
カニクイザル 雌雄:各 5	0、30、100、 300 皮下	月 1 回×4 回 13 週間	300	忍容性はいずれの用量においても良好であった。ブトリシランに関連した病理組織学的変化が、肝臓、腋窩、鼠径、下顎および腸間膜リンパ節で認められた。所見の重篤度が軽度であり、サルの全身状態に影響が認められないことから、これらの所見は有害とは判断しなかった。
カニクイザル 雌雄:各 4	0、30、100、 300 皮下	月 1 回×11 回 9 ヵ月間	300	忍容性はいずれの用量においても良好であった。ブトリシランに関連した病理組織学的変化が、肝臓、腋窩、鼠径、下顎、腸間膜リンパ節および投与部位で認められた。所見の重篤度が軽度であること、臨床病理学的所見に関連性が認められないこと、サルの全身状態に影響が認められないことから、これらの所見は有害とは判断しなかった。

SD:Sprague Dawley

(3)遺伝毒性試験

(*in vitro*、*in vivo*)[27)]

ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験(*in vitro*)、ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*哺乳類染色体異常試験、ラット骨髄の哺乳類赤血球における小核試験(*in vivo*)で検討した結果、ブトリシランは変異原性も染色体異常誘発作用も示さず、遺伝毒性がないと考えられた。

(4)がん原性試験

(マウス)[28)]

CD-1マウスを用いた2年間投与がん原性試験では、雄で検討した最高用量(13 mg/kg[月1回])でがん原性は認められなかった。3ヵ月ごとの臨床投与スケジュールに補正すると、雄マウスにおける13 mg/kg(月1回)でのAUCに基づく曝露マージンは、最大推奨臨床用量でのヒト曝露量の26倍である。ブトリシランを月に1回3、9又は18 mg/kg投与した雌マウスでは、肝細胞腺腫と癌の合併に統計学的に有意な用量依存的傾向が認められた。雄マウスではこれらの所見が認められず、雌マウスでは肝臓に前癌病変が認められなかったことから、雌マウスにおけるこれらの所見の臨床的意義は不明である。

(5)生殖発生毒性試験[29-32)]

動物種/ 性別:n/群	投与量(mg/kg)/ 投与方法	投与スケジュール	所見
受胎能および初期胚発生に関する試験			
SDラット 雌:各10	交配前: 0、15、50、150 交配後(妊娠期間): 0、3、10、30 皮下	交配前:週1回×3回 交配後(妊娠6～17日): 1日1回×12回	50/10mg/kgおよび150/30mg/kgの用量で母動物に対する毒性(肝毒性を示唆)および胎児に対する毒性(母動物への毒性による二次的な所見)が認められた。 受胎能、交尾、生殖に関する指標および胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。
SDラット 雌雄:各22	0、15、30、70 皮下	［雄］交配前～交配期間: 週1回×7回 (うち5回は交配前) ［雌］交配前～交配期間: 週1回×3回 交配後(妊娠6日):1日1回×1回 (同居7日以降に交尾が確認された雌には計5回投与)	ブトリシランに関連した雌雄いずれかの生殖能または初期胚発生に影響を及ぼさない有害ではない影響が認められた。 生殖能および初期胚発生に対する無毒性量は雌雄ともに70mg/kgであった。
胚・胎児発生に関する試験			
SDラット 雌:各5	0、3、10、30、100 皮下	1日1回×12回	用量依存的な肝毒性が認められた。10mg/kgの用量で認められた肉眼的および病理組織学的変化、器官重量変化、血清化学的変化は軽度の肝毒性と一致しており、30mg/kg以上の用量で認められた所見は中等度の肝毒性と一致していた。
SDラット 雌:各22	0、3、10、30 皮下	1日1回×12回 妊娠6～17日	ブトリシランに関連した影響として、10mg/kg以上の用量で胎児への毒性が、30mg/kgの用量で母動物への毒性が認められた。 30mg/kgの用量で母動物の体重および/または体重増加量、摂餌量の有害な減少ならびに病理組織学的変化ならびに生殖能に対する有害な影響[早産の発生頻度上昇(母動物4/22匹)および着床後胚損失の増加(28%)]が認められたことから、母動物に対する無毒性量は10mg/kgであった。 10mg/kg以上の用量で有害な胎児体重の減少が認められたことから、胎児に対する無毒性量は3mg/kgであった。
NZWウサギ 雌:各8	0、3、10、30 皮下	1日1回×13回 妊娠7～19日	30mg/kgの用量で軽度で有害ではない体重および摂餌量の減少が認められた。30mg/kg以下の用量で生殖に関する指標および胎児の形態に影響は認められなかった。母動物がブトリシランに全身曝露されたにもかかわらず、妊娠中の胎児に曝露は認められなかった。
NZWウサギ 雌:各22	0、3、10、30 皮下	1日1回×13回 妊娠7～19日	一般状態または肉眼的観察所見、体重、体重増加量、摂餌量、妊娠、帝王切開パラメータ、胎児の外表、内臓および骨格の評価に影響は認められなかった。母動物および胎児への影響が認められなかったことから、母動物および胚・胎児発生に対する無毒性量は30mg/kgであった。

動物種/ 性別:n/群	投与量(mg/kg)/ 投与方法	投与スケジュール	所見
出生前および出生後の発生に関する試験			
SDラット 雌:各24	0、5、10、20 皮下	1日1回×6回 妊娠7、13、19日 授乳6、12、18日	母動物の生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量および生殖能にブトリシランによる影響は認められなかったことから、母動物に対する無毒性量は20mg/kgであった。 F_1世代において、出生児の成長、神経行動学的機能および生殖能にブトリシランに関連した影響は認められなかったことから、出生児の生存および発育に対する無毒性量も20mg/kgであった。

SD:Sprague Dawley　　NZW:New Zealand White

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

抗原性試験(ラット、サル)[25,26]

ブトリシランを用いた抗原性試験は実施しなかった。

ラットの6ヵ月間反復投与毒性試験およびサルの9ヵ月間反復投与毒性試験において、抗薬物抗体(ADA)の影響を評価した。ラットではADA陽性反応は認められなかった。サルではブトリシランを慢性的に曝露させたとき、30mg/kg(n=2/8)および100mg/kg(n=5/8)の用量において、ADA陽性反応が認められた。また、一部のサル(n=3/32)ではプラセボまたはブトリシランの投与前に、既存の抗体または交差反応性抗体の存在が示唆された。一貫した投与後の反応は認められず、すべての抗体価は100以下であった。ブトリシランのPD、トキシコキネティクス、毒性に対するADAの影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：アムヴトラ皮下注25mgシリンジ　　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ブトリシランナトリウム

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存（凍結を避けること）

4. 取扱い上の注意

凍結させないこと。使用時まで包装箱に入れて保管すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アムヴトラによる治療を受ける患者さんへ

（Alnylam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト https://amvuttra.jp/ 参照）

（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）

「I.概要に関する項目 4.適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII.備考 2.その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉ビンダケルカプセル20mg、オンパットロ点滴静注2mg/mL

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型および変異型）〉ビヨントラ錠400mg、ビンダケルカプセル20mg、ビンマックカプセル61mg

7. 国際誕生年月日

2022年6月13日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アムヴトラ皮下注25mgシリンジ	2022年9月26日	30400AMX00432000	2022年11月16日	2022年11月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2025年6月24日

効能又は効果：トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー〉

10年：2022年9月26日～2032年9月25日（希少疾病用医薬品）

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）〉

10年：2025年6月24日～2035年6月23日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
アムヴトラ皮下注25mgシリンジ	1290401G1021	1290401G1021	1292916010101	622929101

14. 保険給付上の注意

＜使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について＞

（保医発0624 第5号 令和7年6月24日付）

① 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤の適用にあたっては、最新のガイドライン等を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。」とされているので、日本循環器学会の最新のガイドライン等に従い、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断及び治療に精通した医師のもとで、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用すること。

② トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

1） 本製剤の投与開始に当たっては、次の要件にすべて該当する旨及びTTR遺伝子検査で病的変異の有無を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ア 心不全による入院歴又は利尿薬の投与を含む治療を必要とする心不全症状を有すること

イ 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mmを超えること

ウ 病理検査所見又はシンチグラフィに関する日本循環器学会の最新のガイドライン等の要件を満たすこと

2） 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「NYHA心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、本製剤の初回投与に当たっては、NYHA 心機能分類Ⅰ～Ⅲ度の患者を対象とすること。

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料(承認時評価資料):製剤の安定性試験(2022年9月26日承認、CTD2.3.P.8)
2) 社内資料(承認時評価資料):トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)(2022年9月26日承認、CTD2.5.4、2.7.2.2、2.7.3.1.5、2.7.6.3)
3) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. *Amyloid.* 2023; 30(1): 1-9.(PMID: 35875890)
4) 社内資料:トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-B試験)(2025年6月24日承認、CTD2.7.6.1)
5) Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. *N Engl J Med.* 2025; 392(1): 33-44.(PMID: 39213194)
6) 社内資料(パチシラン承認時評価資料):日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)(2019年6月18日承認)
7) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(1): 11-21.(PMID: 29972753)
8) 社内資料(承認時評価資料):健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験(2022年9月26日承認、CTD2.5.3.6.1、2.7.2.2.1、2.7.6.2)
9) Janas MM, Schlegel MK, Harbison CE, et al. *Toxicol Pathol.* 2018; 46(7): 735-745.
10) Foster DJ, Brown CR, Shaikh S, et al. *Mol Ther.* 2018; 26(3): 708-717.
11) Iwakawa H, Tomari Y. *Mol Cell.* 2022; 82(1): 30-43.
12) Niemietz C, Chandhok G, Schmidt H. *Molecules.* 2015; 20(10): 17944-17975.
13) 社内資料(承認時評価資料):*In vitro*薬理試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.3、2.6.2.2.1.4)
14) 社内資料(承認時評価資料):サルを用いた単回および反復投与薬理試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.3)
15) 社内資料(承認時評価資料):母集団PK解析(2022年9月26日承認、CTD2.5.3.1.4、2.5.3.1.5、2.7.2.3.2、2.7.2.3.6)
16) 社内資料(承認時評価資料):ラットを用いたマスバランス試験(2022年9月26日承認、CTD2.5.3.1.1、2.7.2.3.1.1)
17) 社内資料(承認時評価資料):ラットの定量的全身オートラジオグラフィーによる組織内分布試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.4.7)
18) 社内資料(承認時評価資料):ラットを用いた胚・胎児に関する用量設定試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.4.6)
19) 社内資料(承認時評価資料):ウサギを用いた胚・胎児に関する用量設定試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.5.1)
20) 社内資料(承認時評価資料):単回または反復皮下投与後のラット肝臓および腎臓におけるブトリシランPK試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.4.1)
21) 社内資料(承認時評価資料):血漿タンパク結合試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.1)
22) 社内資料(承認時評価資料):ヒト血漿および尿中の*in vivo* における代謝物の検討(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.5.2.4)
23) 社内資料(承認時評価資料):*In vitro*におけるCYP相互作用試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.5.3.1)
24) 社内資料(承認時評価資料):サルを用いた安全性薬理試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.4.2.1)
25) 社内資料(承認時評価資料):サルを用いた反復投与毒性試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.3.2、2.6.6.3.2)
26) 社内資料(承認時評価資料):ラットを用いた反復投与毒性試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.3.1)
27) 社内資料(承認時評価資料):遺伝毒性試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.4)
28) 社内資料:CD-1マウスにおける105週がん原性試験
29) 社内資料(承認時評価資料):ラットを用いた受胎能および初期胚発生に関する試験(2022年9月26日承認、CTD2.4.4.6、2.6.6.6.1)
30) 社内資料(承認時評価資料):ラットを用いた胚・胎児発生試験(2022年9月26日承認、CTD2.4.4.6、2.6.6.6.2.1、2.6.6.6.2.2)
31) 社内資料(承認時評価資料):ウサギを用いた胚・胎児発生試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.6.2.3、2.6.6.6.2.4)
32) 社内資料(承認時評価資料):ラットを用いた出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.6.3.1)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)外国における承認状況

2024年11月時点で、本剤はポリニューロパチーを有する遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの効能又は効果で米国及び欧州をはじめ世界10以上の国又は地域で承認されている。

外国における承認状況

国または地域	販売名	会社名	剤形	含量	承認年月日
米国	AMVUTTRA/ Amvuttra	Alnylam	注射剤	ブトリシラン25mg/ シリンジ	2022年6月13日
欧州					2022年9月20日

また、2025年6月時点で、本剤は野生型または遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシスの効能又は効果で米国及び欧州等で承認されている。

外国における承認状況

国または地域	販売名	会社名	剤形	含量	承認年月日
米国	AMVUTTRA/ Amvuttra	Alnylam	注射剤	ブトリシラン25mg/ シリンジ	2025年3月20日
欧州					2025年6月9日

(2)外国における効能又は効果、用法及び用量

米国における効能又は効果、用法及び用量(2025年3月時点の添付文書)

効能又は効果	1.1 AMVUTTRAは、成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチーの治療に適応とされる。 1.2 AMVUTTRAは、成人の野生型又は遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシスの治療に適応とされる。
用法及び用量	推奨用量 AMVUTTRAの推奨用量として、25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。 <u>投薬欠落</u> 投薬欠落があった場合、可能な限り速やかにAMVUTTRAを投与する。投薬欠落分の投与後は、3ヵ月間隔で投与を再開する。 投与方法 AMVUTTRAの使用は医療従事者による皮下投与に限る。

欧州における効能又は効果、用法及び用量(2025年6月時点の添付文書)

効能又は効果	Amvuttraは、ステージ1又はステージ2のポリニューロパチーを有する成人患者における遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス(hATTR-PN)の治療に適応とされる。 Amvuttraは、成人の心筋症を伴う野生型又は遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス(ATTR-CM)の治療に適応とされる。
用法及び用量	アミロイドーシス治療に熟知した医師の管理下で治療を開始すること。障害を蓄積させないためにも、病勢経過のできる限り早期に治療を開始すべきである。 <u>用量</u> Amvuttraの推奨用量として、25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。 Amvuttraを使用中の患者には、約2500～3000IU/日のビタミンAを補給することが望ましい(4.4項参照)。 疾患がステージ3のポリニューロパチーに進行した患者での投与継続の決定は、医師が全体的

	な有益性と危険性を評価した上で判断すること。 NYHAクラスⅣの患者、及びNYHAクラスⅢとNACステージⅢの両方を有する患者におけるvutrisiranのデータは限られている。 しかし、vutrisiranを投与されている患者がこれらのステージに進行した場合、患者が治療を継続できることが示唆される。 *投薬欠落* 投薬欠落があった場合、可能な限り速やかにAmvuttraを投与する。投薬欠落分の投与後は、3ヵ月間隔で投与を再開する。 投与方法 Amvuttraは、医療従事者、患者又は介護者が皮下投与することができる。 患者又は介護者は、医療従事者による適切な皮下投与指導を受けたうえで、Amvuttraを皮下投与することができる。 本品は調製済みの単回使用製剤である。 薬液を目視で点検し、微粒子状物質又は変色がないことを確認する。変色又は微粒子状物質が存在する場合には使用しないこと。 冷蔵保存したプレフィルドシリンンジは、使用前に、個装箱に入れたまま約30分間かけて室温に戻す。 ・ 腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの部位に皮下投与する。上腕部に皮下投与する場合は、医療従事者又は介護者が行うこと。瘢痕組織又は発赤、炎症又は腫脹が認められる部位へのAmvuttraの投与は避けること。 ・ 腹部に投与する場合は、臍周囲への投与は避けること。

日本において承認された本剤の「効能又は効果」「効能又は効果に関連する注意」「用法及び用量」「用法及び用量に関連する注意」は以下のとおりである。

4. 効能又は効果
〇トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
〇トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドライン等を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。
〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉
5.2 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2参照］
5.3 NYHA心機能分類IV度の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量
通常、成人にはブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を起点とし、3ヵ月間隔で投与すること。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦等への投与に関する情報

妊婦等への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 （2025年3月時点）	8.1 Pregnancy Risk Summary There are no available data on AMVUTTRA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. AMVUTTRA treatment leads to a decrease in serum vitamin A

	levels, and vitamin A supplementation is advised for patients taking AMVUTTRA. Vitamin A is essential for normal embryofetal development; however, excessive levels of vitamin A are associated with adverse developmental effects. The effects on the fetus of a reduction in maternal serum TTR caused by AMVUTTRA and of vitamin A supplementation are unknown *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.2)]*. In animal studies, subcutaneous administration of vutrisiran to pregnant rats resulted in developmental toxicity (reduced fetal body weight and embryofetal mortality) at doses associated with maternal toxicity *(see Data)*. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. <u>Data</u> *Animal Data* Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 3, 10, or 30 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal mortality at the high dose and reduced fetal body weight at the mid and high doses, which were associated with maternal toxicity. Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 3, 10, or 30 mg/kg/day) to pregnant rabbits resulted in no adverse effects on embryofetal development. Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 5, 10, or 20 mg/kg) to pregnant rats every 6 days throughout pregnancy and lactation resulted in no adverse developmental effects on the offspring. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of vutrisiran in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AMVUTTRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from AMVUTTRA or from the underlying maternal condition.
欧州の添付文書 (2025年6月時点)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> Treatment with Amvuttra reduces serum levels of vitamin A. Both too high or too low vitamin A levels may be associated with an increased risk of foetal malformation. Therefore, pregnancy should be excluded before initiation of treatment and women of childbearing potential should use effective contraception. If a woman intends to become pregnant, Amvuttra and vitamin A supplementation should be discontinued and serum vitamin A levels should be monitored and have returned to normal before conception is attempted (see section 4.4.). Serum vitamin A levels may remain reduced for more than 12 months after the last dose of treatment. <u>Pregnancy</u> There are no data on the use of Amvuttra in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential teratogenic risk arising from unbalanced vitamin A levels, Amvuttra should not be used during pregnancy. As a precautionary measure, vitamin A (see section 4.4) and thyroid stimulating hormone levels should be obtained early in pregnancy. Close monitoring of the foetus should be carried out, especially during the first trimester. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether vutrisiran is excreted in human milk. There is insufficient information on the excretion of vutrisiran in animal milk (see section 5.3). A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Amvuttra, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

	Fertility There are no data on the effects of Amvuttra on human fertility. No impact on male or female fertility was detected in animal studies (see section 5.3).

(2)小児等への投与に関する情報

小児等への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年3月時点)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州の添付文書 (2025年6月時点)	Paediatric population The safety and efficacy of Amvuttra in children or adolescents < 18 years of age have not been established. No data are available.

日本において承認された本剤の「特定の背景を有する患者に関する注意」における生殖能を有する者、妊婦、授乳婦、小児等に関する記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊方法を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。母体の血清中TTR又は血清中ビタミンA濃度の低下が胎児に及ぼす影響は不明である。妊娠ラットを用いた胚・胎児発生試験において、30mg/kgで母動物の体重及び/又は体重増加並びに摂餌量への有害作用、また、早産率及び着床後胚損失率の増加が認められた。10mg/kg以上で胎児体重に有害な減少がみられた。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

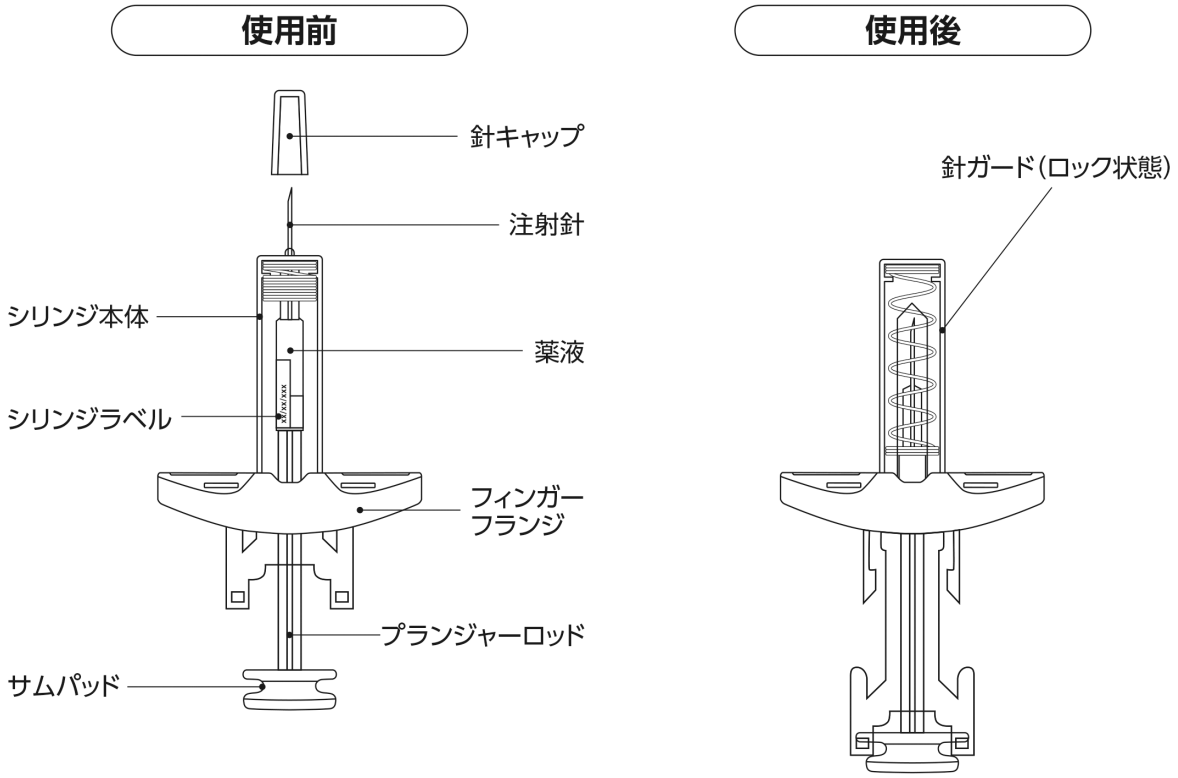
該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資材:アムヴトラによる治療を受ける患者さんへ
(Alnylam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト https://amvuttra.jp/ 参照)
「I.概要に関する項目 4.適正使用に関して周知すべき特性」、「X.管理的事項に関する項目 5.患者向け資材」の項参照

アムヴトラ皮下注25mgプレフィルドシリンジの投与方法
(Alnylam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト https://amvuttra.jp/ 参照)

プレフィルドシリンジの構造および名称



アムヴトラの投与は医療関係者による皮下注のみとしてください。

① シリンジの準備

- 使用時まで個装箱に入れたまま、凍結を避け、室温(1～30℃)で保存します。
- 冷蔵保存した場合は、使用前に個装箱に入れたまま約30分間かけて室温に戻してください。
- シリンジ本体(筒部分)を持って個装箱から取り出してください。

> **▶ 投与時までプランジャーロッドに触れないようにしてください。**

- アムヴトラは無菌製剤で防腐剤無添加の無色～黄色澄明の溶液です。外観に異常を認めた場合や、溶液に変色や不溶性微粒子が認められた場合は、使用しないでください。
- シリンジについて以下を確認してください。

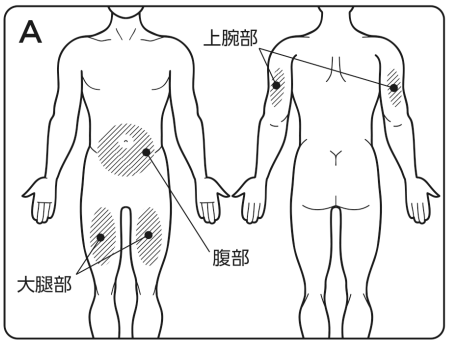
> **▶ シリンジに割れたり漏れたりするなどの損傷がないこと**
> **▶ シリンジに針キャップが装着されていること**
> **▶ シリンジラベルに記載された有効期間**
> **シリンジに問題が見つかった場合は使用しないでください。**

② 投与部位の選択

- 投与部位は腹部、大腿部または上腕部のいずれかより選択してください(**図A**)。

> **以下の部位は投与を避けてください。**
> **▶ へそ周り5cm以内**
> **▶ 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)**
> **同一部位への繰り返し投与は避け、投与毎に投与部位を変えてください。**

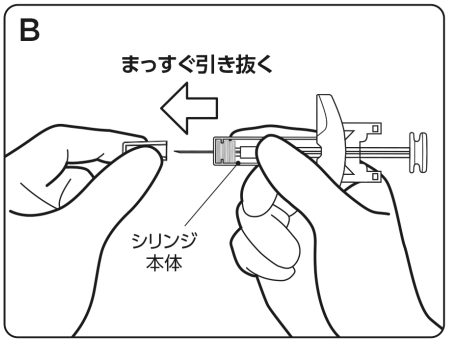
- 投与部位を消毒します。



③ 投与準備

- シリンジ本体(筒部分)を片手で持ち、他方の手で針キャップをまっすぐ引き抜きます(**図B**)。針キャップは取り外した後、直ちに廃棄してください。
- 注射針の先端に液滴が見えることがありますが、問題はありません。

> **▶ 注射針に触れたり、注射針が物に接触したりしないようにしてください。**
> **▶ 外した針キャップは再びシリンジに被せないでください。**
> **▶ 針キャップを外しても、薬液の注入が自動的に開始されることはありません。**
> **▶ シリンジを落とした場合は使用しないでください。**



④ 投与

- 消毒した皮膚をつまみ、45～90度の角度で注射針を完全に刺入します（**図C**）。
- フィンガーフランジに人差し指と中指をかけて本体をはさみ、親指をサムパッドに添えます。
- サムパッドをゆっくり押して、止まるところまでプランジャーロッドを押し込みます（**図D**）。

> **▶ プランジャーロッドを完全に押し込んで、薬液をワンショットですべて注入してください。**

- 親指の力を抜くと、プランジャーロッドが引き戻されます。
- バネが伸びて針ガードが自動的にスライドし、注射針を覆います（**図E**）。

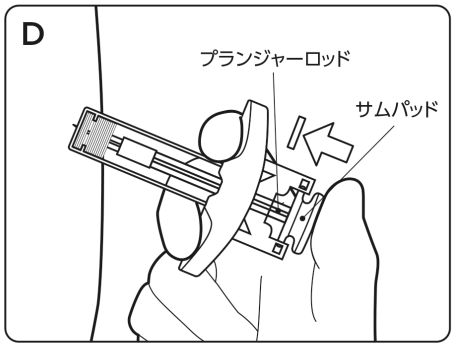
> **▶プランジャーロッドは自動的に元の位置に戻るため、力を加えて手前に引いたりしないでください。**

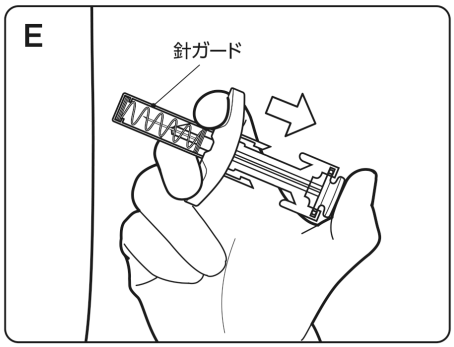
- シリンジを投与部位から離します。

⑤ シリンジの廃棄

- 使用後のプレフィルドシリンジは分解せずに、医療廃棄物として適切に廃棄してください。

> **▶アムヴトラは1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないでください。**





Alnylam Japan株式会社
〒100-6211 東京都千代田区丸の内一丁目11番1号
パシフィックセンチュリープレイス丸の内11階

© 2022-2025 Alnylam Japan K.K. All rights reserved. AMV-JPN-01433-062025 2025年6月作成