

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

トランスサイレチン型アミロドーシス治療薬

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

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

製造販売元

Alnylam Japan株式会社

はじめに

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す。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年で死に至ります。

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ます。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す。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、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ます。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ます。また、治療選択肢には同所性肝移植 (OLT) もありますが、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ります。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ます。

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-ア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製剤です。オンパットロと同様、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*の産生を抑制します。オンパットロが3週に1回投与する点滴静注製剤であるのに対し、本剤は3ヵ月に1回投与する皮下注製剤です。本剤はsiRNAに肝細胞で高発現しているアジ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ました。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ました。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ます。

本剤は、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ます。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、承認されました。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、承認されました。さらにブラジルでは、国家衛生監督庁 (ANVISA) において、本疾患の治療薬として審査中です。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ました。

本解説書では、本剤のご使用に際しての注意事項を添付文書の項目ごとに解説いたしました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目 次

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと).....	4
4. 効能又は効果.....	5
5. 効能又は効果に関連する注意.....	8
6. 用法及び用量.....	9
7. 用法及び用量に関連する注意.....	10
8. 重要な基本的注意.....	11
9. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	12
9.1 合併症・既往歴等のある患者.....	12
9.2 腎機能障害患者.....	12
9.3 肝機能障害患者.....	12
9.4 生殖能を有する者.....	12
9.5 妊婦.....	13
9.6 授乳婦.....	13
9.7 小児等.....	13
11. 副作用.....	14
11.2 その他の副作用.....	14
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	17
14. 適用上の注意.....	18

注)本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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ました。

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ました。

本剤の組成・性状は以下のとおりです。

組成

有効成分	1 シリンジ(0.5 mL) 中ブトキシランナトリウム 26.5mg (ブトキシランとして 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

製剤の性状

性状	無色～黄色澄明の液
pH	6.0～8.0
浸透圧比	約1.0(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

4. 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

<解説>

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を特異的に標的としています。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の産生を減少させます。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ます。

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）^{1,2)}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ます。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ました。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ました。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ました。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ました。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^{3,4)}でプラセボを投与された患者9例を解析に含めました。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ました。

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ました。

^{*}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パチシランの国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO試験）のプラセボ群

○国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-A試験）^{1,2)}

本試験は、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成人患者164例（日本人7例を含む）を対象として本剤の有効性および安全性を検討する、第Ⅲ相、国際共同、無作為化、オープンラベル試験です。投与期と継続投与期の2パート（各18ヵ月間）から構成され、投与期は、初回投与前、患者を本剤群（ブトシランとして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）に3:1の比で無作為化しました。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、また安全性解析の外部参照として、パチシランの国際共同第Ⅲ相試験であるAPOLLO試験のプラセボ群を用いました。

【引用文献】

- 1) 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)
- 2) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. *Amyloid*. 2022(epub).
- 3) 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)
- 4) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.

その結果、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、本剤群で -2.24 ± 1.43 、プラセボ群*で 14.76 ± 2.00 で、両群の差(95%CI)は $-17.00 (-21.78, -12.22)$ 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ました($p < 0.0001$ 、ANCOVA/MIモデル)。同様に、投与18ヵ月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ました($p < 0.0001$ 、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 でした(統計学的な解析は実施していない)。

※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9ヵ月および18ヵ月におけるmNIS+7のベースラインからの変化量(mITT 集団)

	HELIOS-A 試験	APOLLO 試験
	本剤群 (n=122)	プラセボ群 (n=77)
ベースライン	n=122	n=77
平均値±SD	60.55±35.99	74.61±37.04
投与9ヵ月	n=114	n=67
平均値±SD	57.50±37.98	90.99±41.31
投与9ヵ月時点におけるベースラインからの変化量[主要評価項目] ^{a)}		
最小二乗平均値±SE(95%CI)	$-2.24 \pm 1.43 (-5.04, 0.57)$	$14.76 \pm 2.00 (10.84, 18.68)$
群間差*±SE(95%CI)	$-17.00 \pm 2.44 (-21.78, -12.22)$	
p 値	$p < 0.0001$	
投与18ヵ月	n=112	n=51
平均値±SD	60.24±40.37	101.09±45.35
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量[副次評価項目] ^{b)}		
最小二乗平均値±SE(95%CI)	$-0.46 \pm 1.60 (-3.61, 2.69)$	$28.09 \pm 2.28 (23.58, 32.59)$
群間差*±SE(95%CI)	$-28.55 \pm 2.76 (-34.00, -23.10)$	
p 値	$p < 0.0001$	

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)。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に対する各地域での標準治療の開始後、または COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

a) 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)

b) 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)

※本剤群-プラセボ群

また、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、本剤群で -3.3 ± 1.7 、プラセボ群*で 12.9 ± 2.2 で、両群の差(95%CI)は $-16.2 (-21.7, -10.8)$ 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ました($p < 0.0001$ 、ANCOVA/MIモデル)。同様に、投与18ヵ月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ました($p < 0.0001$ 、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 でした(統計学的な解析は実施していない)。

※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9ヵ月および18ヵ月におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量(mITT 集団)

	HELIOS-A 試験	APOLLO 試験
	本剤群 (n=122)	プラセボ群 (n=77)
ベースライン	n=121	n=76
平均値±SD	47.1±26.3	55.5±24.3
投与9ヵ月	n=115	n=66
平均値±SD	41.8±26.6	66.2±27.6
投与9ヵ月時点におけるベースラインからの変化量[主な副次評価項目] ^{a)}		
最小二乗平均値±SE(95%CI)	-3.3±1.7(-6.6, -0.1)	12.9±2.2(8.5, 17.3)
群間差 [*] ±SE(95%CI)	-16.2±2.8(-21.7, -10.8)	
p 値	p<0.0001	
投与18ヵ月	n=112	n=49
平均値±SD	43.1±27.1	71.7±29.3
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量[副次評価項目] ^{b)}		
最小二乗平均値±SE(95%CI)	-1.2±1.8(-4.8, 2.4)	19.8±2.6(14.7, 24.9)
群間差 [*] ±SE(95%CI)	-21.0±3.1(-27.1, -14.9)	
p 値	p<0.0001	

注) 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に対する各地域での標準治療の開始後、または COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを解析から除外した。

a) 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)

b) 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)

※本剤群-プラセボ群

5. 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

本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの診断が確定していることを確認すること。

<解説>

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ません。本剤の適用にあたっては、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ます。

6. 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはブトリスランとして25mgを3カ月に1回皮下投与する。

<解説>

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)¹⁾および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相試験であるHELIOS-A試験^{2,3)}によって裏付けられています。

001試験では、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^{4,5)}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ました。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、緩やかに回復しました。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カ月に1回投与を選択しました。

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カ月に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ました。

HELIOS-A試験では、本剤25mgの3カ月に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%と一貫していました。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した。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ました。

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カ月に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ました。

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ました。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カ月に1回投与は、日本人患者において適切であると考えられました。

※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パチシランの国際共同第III相試験(APOLLO試験)のプラセボ群

本剤で承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはブトリスランとして25mgを3カ月に1回皮下投与する。」です。

【引用文献】

- 1) 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)
- 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*. 2022(epub).
- 4) 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)
- 5) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.

7. 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) に基づき設定しました。

8. 重要な基本的注意

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輸送を促進します。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ます。

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ました。

なお、国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)^{1,2)}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ません。

「ビタミンA欠乏に伴う有害事象(夜盲等)」は、医薬品リスク管理計画(RMP)において「重要な潜在的风险」に設定されています。

[「11. 副作用 11.2」、「12. 臨床検査結果に及ぼす影響 12.1」の項もご参照ください。]

8. 重要な基本的注意

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ませんが、国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)^{1,2)}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ます。

「心機能障害」は、医薬品リスク管理計画(RMP)において「重要な潜在的风险」に設定されています。

【引用文献】

- 1) 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、2.7.6.3)
- 2) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. *Amyloid*. 2022(epub).

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、注意喚起しています。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、注意喚起しています。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

中等度及び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中等度および重度の肝機能障害患者は除外されたため、注意喚起しています。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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 濃度を低下させます。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、注意喚起しています。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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す。非臨床試験^{1,2,3,4)}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、注意喚起しています。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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ませんが、患者の安全性を考慮して、注意喚起しています。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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>

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、注意喚起しています。

【引用文献】

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)

11. 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。

11.2 その他の副作用

	3%以上	1~3%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>

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)^{1,2)}の18ヵ月時点の本剤群において1%以上(2例以上)に発現した主な副作用を記載しました。

本剤の企業中核データシート(CDDS)を参考に、本剤群の5%以上で報告され、かつプラセボ群と比較して3%以上高い頻度で発現した有害事象について、処方者に情報提供する必要性が高いと判断し、頻度不明として記載しました。

【引用文献】

- 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、2.7.6.3)
- Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. *Amyloid*. 2022(epub).

○項目別副作用発現頻度および臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)^{1,2)}の投与期(投与18ヵ月時点まで)における本剤群の副作用一覧
 国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)^{1,2)}において、投与期(投与18ヵ月時点まで)に本剤が投与された122例(日本人4例を含む)において発現した副作用

	全体集団	日本人患者
安全性解析対象例数	122例	4例
副作用発現例数	29例	2例
副作用発現率	23.8%	50.0%

事象名	例数(%)	
	全体集団 (n=122)	日本人患者 (n=4)
眼障害	7 (5.7)	0
ドライアイ	3 (2.5)	0
夜盲	1 (0.8)	0
強膜変色	2 (1.6)	0
霧視	1 (0.8)	0
胃腸障害	4 (3.3)	0
下痢	1 (0.8)	0
口内乾燥	1 (0.8)	0
消化不良	2 (1.6)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0
悪心	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (8.2)	0
無力症	1 (0.8)	0
疲労	2 (1.6)	0
高体温症	1 (0.8)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0
注射部位反応	4 (3.3)	0
末梢性浮腫	2 (1.6)	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	1 (25.0)
肝機能異常	1 (0.8)	1 (25.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.8)	0
臨床検査	9 (7.4)	1 (25.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0
血圧上昇	1 (0.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.8)	0
血小板数減少	1 (0.8)	0
ビタミンA減少	8 (6.6)	1 (25.0)
ウエスト周囲径増加	1 (0.8)	0

事象名	例数 (%)	
	全体集団 (n=122)	日本人患者 (n=4)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0
脂質異常症	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	0
背部痛	1 (0.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.8)	0
脂肪腫	1 (0.8)	0
神経系障害	4 (3.3)	0
浮動性めまい	1 (0.8)	0
頭痛	1 (0.8)	0
感覚鈍麻	1 (0.8)	0
錯感覚	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	0
尿失禁	1 (0.8)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0
月経過多	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (3.3)	0
紅斑	1 (0.8)	0
多汗症	1 (0.8)	0
そう痒症	1 (0.8)	0
発疹	1 (0.8)	0

MedDRA version 23.0 基本語

【引用文献】

- 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、2.7.6.3)
- Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. *Amyloid*. 2022(epub).

12. 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>

本剤の企業中核データシート(CCDS)を参考に設定しました。

[「8. 重要な基本的注意 8.1」、「11. 副作用 11.2」の項もご参照ください。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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¹⁾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ました。

【引用文献】

1) 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)

14. 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 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ました。

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amvutra[®] Subcutaneous Injection Syringe

ブトリス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

承認番号	30400AMX00432000
薬価収載	2022年11月
販売開始	2022年11月

貯法: 室温保存(凍結を避けること)
有効期間: 36カ月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アムヴトラ皮下注25mgシリンジ
有効成分	1シリンジ(0.5mL)中ブトリスランナトリウム26.5mg (ブトリスランとして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

3.2 製剤の性状

販売名	アムヴトラ皮下注25mgシリンジ
性状	無色～黄色澄明の液
pH	6.0～8.0
浸透圧比	約1.0(生理食塩液に対する比)

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの診断が確定していることを確認すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはブトリスランとして25mgを3カ月に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カ月間隔で投与すること。

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]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

9.3 肝機能障害患者 中等度及び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]

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。

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。

11.2 その他の副作用

	3%以上	1～3%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)

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]

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。

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。

20. 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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

0.5mL×1シリンジ

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Alnylam Japan株式会社 メディカル インフォメーションセンター
〒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
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)

2022年9月作成(第1版)

- 詳細は、添付文書をご参照ください。
- 添付文書の改訂に十分ご留意ください。

製造販売元

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

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