

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

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) 中ブトリスランナトリウム26.5mg(ブトリスランとして25mg)
一般名	和名: ブトリスランナトリウム(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2022年9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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………7
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………7
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………8

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………11
2. 効能又は効果に関連する注意……………11
3. 用法及び用量……………11
4. 用法及び用量に関連する注意……………12
5. 臨床成績……………12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………40
2. 薬理作用……………40

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………43
2. 薬物速度論的パラメータ……………44
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………45
4. 吸収……………45
5. 分布……………45
6. 代謝……………46
7. 排泄……………47

8. トランスポーターに関する情報……………47
9. 透析等による除去率……………47
10. 特定の背景を有する患者……………48
11. その他……………49

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……………50
2. 禁忌内容とその理由……………50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………50
5. 重要な基本的注意とその理由……………50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………51
7. 相互作用……………52
8. 副作用……………52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………56
10. 過量投与……………56
11. 適用上の注意……………56
12. その他の注意……………56

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………57
2. 毒性試験……………57

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………61
2. 有効期間……………61
3. 包装状態での貯法……………61
4. 取扱い上の注意……………61
5. 患者向け資材……………61
6. 同一成分・同効薬……………61
7. 国際誕生年月日……………61
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……………61
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……………61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………61
11. 再審査期間……………61
12. 投薬期間制限に関する情報……………62
13. 各種コード……………62
14. 保険給付上の注意……………62

XI. 文献

1. 引用文献……………63
2. その他の参考文献……………63

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………64
2. 海外における臨床支援情報……………65

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……………67
2. その他の関連資料……………67

略語表

略語・略号	英語	日本語
10-MWT	10-meter walk test	10メートル歩行試験
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine transaminase	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 transaminase	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
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-∞}	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
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
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
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
KPS	Karnofsky Performance Status	-
mBMI	modified body mass index	補正body mass index
MMRM	Mixed-effect model repeated measures	-
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 pro b-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
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
PND	Polyneuropathy disability	多発神経障害性能力障害
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
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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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、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する。

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 製剤である。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* の産生を抑制する。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ある。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。

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。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ある。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。

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カ月に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. 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)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。
「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照
4. 主な副作用(3例以上に発現)は、注射部位反応、ビタミンA減少およびドライアイが報告されている。
「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 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

※4 疑似中央値

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カ月に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料、 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料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料(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	無	

<希少疾病用医薬品>

本剤は、2021年10月に希少疾病用医薬品の指定を受けている(指定番号(R3薬)第523号)。

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。
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	中等度また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		

↓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 市販直後調査 特定使用成績調査(全例調査)
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)

↓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 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)の作成、配布

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)

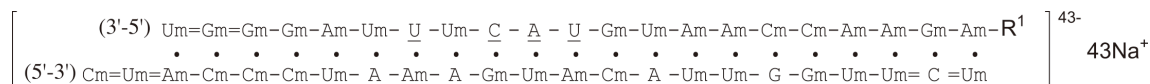
(2) 洋名(命名法)

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

(3) ステム

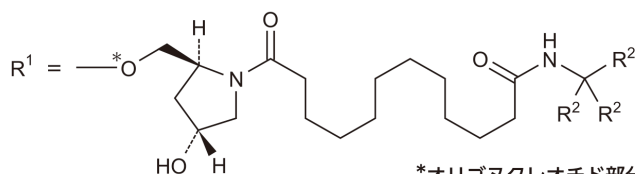
small interfering RNA: -siran

3. 構造式又は示性式

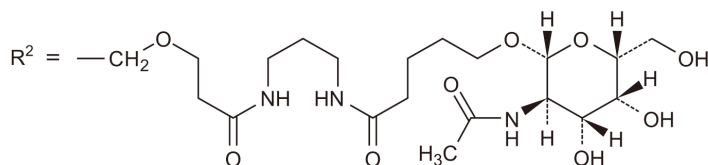


$\underline{\text{X}}$: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

$\underline{\text{Xm}}$: 2'-O-methylnucleotide



*オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{530}\text{H}_{672}\text{F}_9\text{N}_{171}\text{Na}_{43}\text{O}_{323}\text{P}_{43}\text{S}_6$

分子量: 17289.77 Da

5. 化学名(命名法)又は本質

ブトキ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ル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	ブトキシランナトリウム	1シリンジ(0.5mL)中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

(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		

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

プランジヤーストッパー: プロモブチル

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。

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)^{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^{4,5)}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。

^{*} 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「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

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ない。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る。

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試験によって裏付けられている。

001試験⁶⁾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。

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。

^{*} 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「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

本剤の臨床開発プログラムは、日本人を含む健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験[001試験(ALN-TTRSC02-001試験)]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成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[HELIOS-A試験(ALN-TTRSC02-002試験)]からなる^{*}。

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 ⁶⁾	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	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) <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(進行中)	○	○	○	○	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。本剤の臨床開発プログラムには、国際共同第Ⅲ相試験[HELIOS-B試験(ALN-TTRSC02-003試験)]も含まれるが、進行中で盲検下にあるため、記載していない。

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、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(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) ^{4,5)}	ALN-TTR02-004試験	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	○	○	○	○	-

<参考>

国際共同第三相試験(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。
	<p>mNIS+7のコンポーネント</p> <ul style="list-style-type: none"> 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カ所の腱反射を、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カ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_{mp})および温痛覚(小径線維)(QST-BSA_{sp})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: <ul style="list-style-type: none"> 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。
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: <ul style="list-style-type: none"> 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) III A(片側に杖または松葉杖を使用すれば歩行可能) III B(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。

(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>⁶⁾

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。

安全性および忍容性

<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%)。

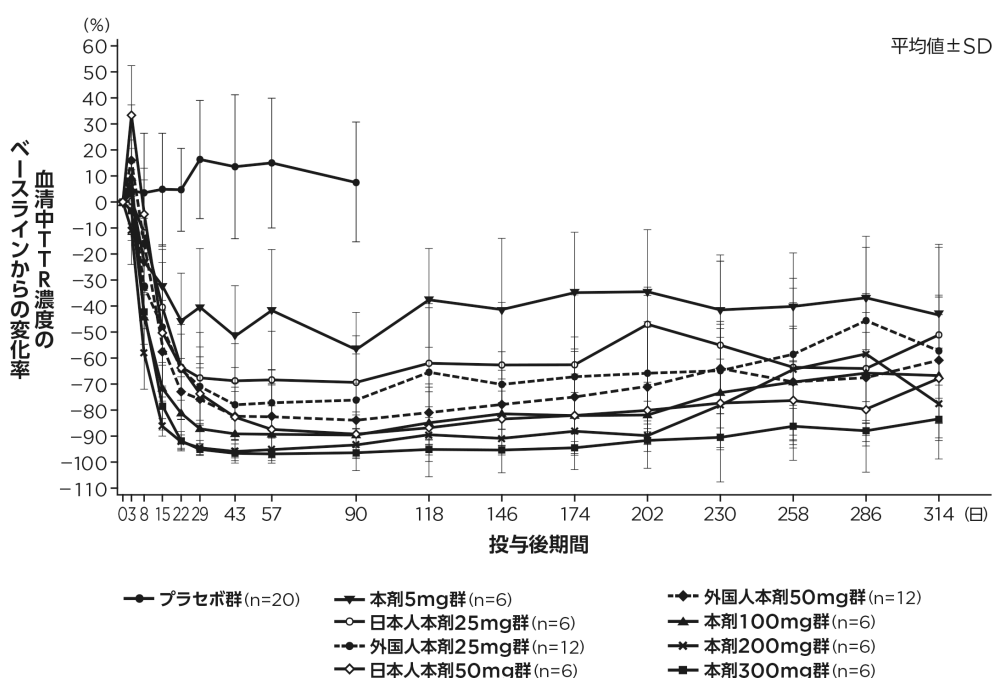
血清中TTR濃度は、本剤のすべての用量群で投与6週後までに最低値に到達し、約90日間維持された。投与90日以降にすべての用量群で上昇を認めたが、高用量群での上昇は緩徐であった。

<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)



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の評価するために、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。

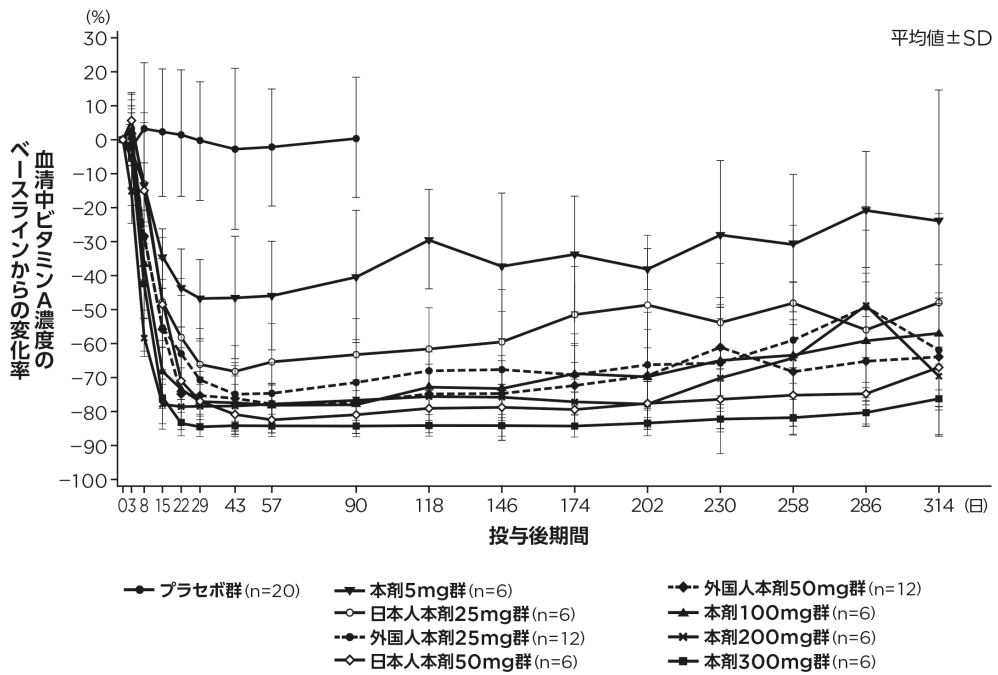
血清中ビタミンA濃度のベースラインからの最大低下率の平均値は、本剤群では52.8% (5mg群)～84.2% (300mg群)の範囲であった。また、最大低下率の中央値は、本剤25mg群では79.0%、50mg群では80.1%であった。

<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。

血清中ビタミンA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)



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、成人にはブトリンランとして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)}

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、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)、進行中である(2022年11月現在)。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	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)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢18～85歳 TTR遺伝子変異を有し、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 <p>※ 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。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 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) 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遺伝子治療に関する試験に参加した タフファミジス、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、本試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、本試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 <ul style="list-style-type: none"> 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/1.73m²以下(Modification of Diet in Renal Disease式で算出) <p>※1 トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの治療薬としては未承認 ※2 国内販売中止</p>
方法	<p>投与期と継続投与期の2パートからなる。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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)または実薬対照のバチシラン群(バチシランとして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。 <p>※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、H₂拮抗薬(ジフェンヒドラミンまたは同等薬)およびH₂拮抗薬(ラニチジンまたは同等薬)を投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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(治験薬最終投与時から最長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。 <p>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</p>

	析の外部参照として、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) ^{4,5)} 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)																																																																
主要評価項目	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)																																																																
主な副次評価項目	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)																																																																
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) <ul style="list-style-type: none"> - 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) 																																																																
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) <ul style="list-style-type: none"> - 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 <ul style="list-style-type: none"> - 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																																																																
安全性評価項目	有害事象の発現頻度																																																																
結果 (全体集団)	患者背景(安全性解析対象集団)																																																																
		<table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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>年齢層(歳): 例数(%)</td> <td></td> <td></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>性別: 例数(%)</td> <td></td> <td></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> <tr> <td>人種: 例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>86 (70.5)</td> <td>50 (64.9)</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td>21 (17.2)</td> <td>25 (32.5)</td> </tr> <tr> <td>黒人またはアフリカ系アメリカ人</td> <td>4 (3.3)</td> <td>1 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>10 (8.2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>>1人種</td> <td>1 (0.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>0</td> <td>1 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>地域: 例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>北米</td> <td>27 (22.1)</td> <td>10 (13.0)</td> </tr> <tr> <td>西欧</td> <td>43 (35.2)</td> <td>36 (46.8)</td> </tr> <tr> <td>その他の国または地域</td> <td>52 (42.6)</td> <td>31 (40.3)</td> </tr> </tbody> </table>		HELIOS-A試験	APOLLO試験		本剤群 (n=122)	プラセボ群 (n=77)	年齢(歳): 平均値±SD	57.8±13.2	62.2±10.8	年齢層(歳): 例数(%)			18~64	76 (62.3)	44 (57.1)	65~74	39 (32.0)	24 (31.2)	≥75	7 (5.7)	9 (11.7)	性別: 例数(%)			男性	79 (64.8)	58 (75.3)	女性	43 (35.2)	19 (24.7)	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)
		HELIOS-A試験	APOLLO試験																																																														
		本剤群 (n=122)	プラセボ群 (n=77)																																																														
	年齢(歳): 平均値±SD	57.8±13.2	62.2±10.8																																																														
	年齢層(歳): 例数(%)																																																																
	18~64	76 (62.3)	44 (57.1)																																																														
	65~74	39 (32.0)	24 (31.2)																																																														
	≥75	7 (5.7)	9 (11.7)																																																														
	性別: 例数(%)																																																																
	男性	79 (64.8)	58 (75.3)																																																														
	女性	43 (35.2)	19 (24.7)																																																														
	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)																																																															

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 (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 か月時点の解析では、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

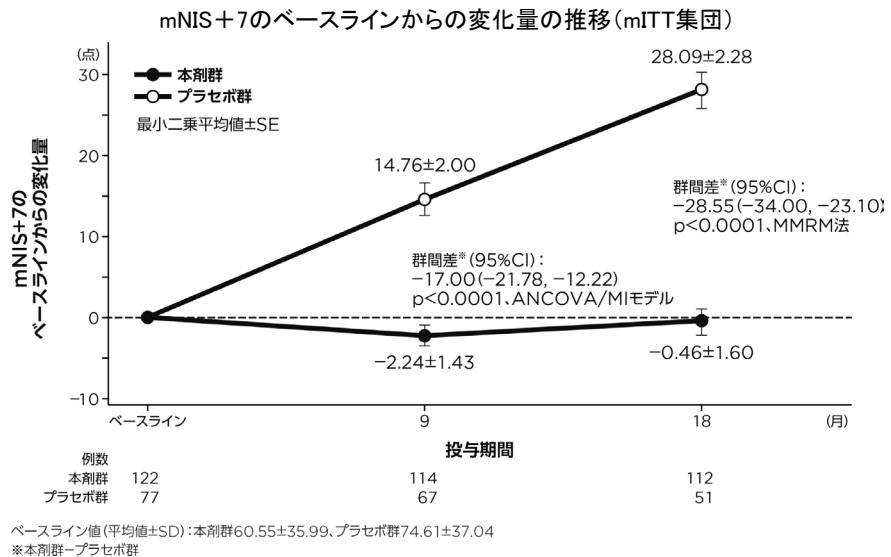
・mNIS+7のベースラインからの変化量[9か月:主要評価項目、18か月:副次評価項目]

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か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か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か月時点で-17.00(-21.78, -12.22)、投与18か月時点で-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か月時点:p<0.0001、ANCOVA/MIモデル、投与18か月時点: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か月時点において-1.41±17.23、投与18か月時点において1.59±21.50であった(統計学的な解析は実施していない)。

※ 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



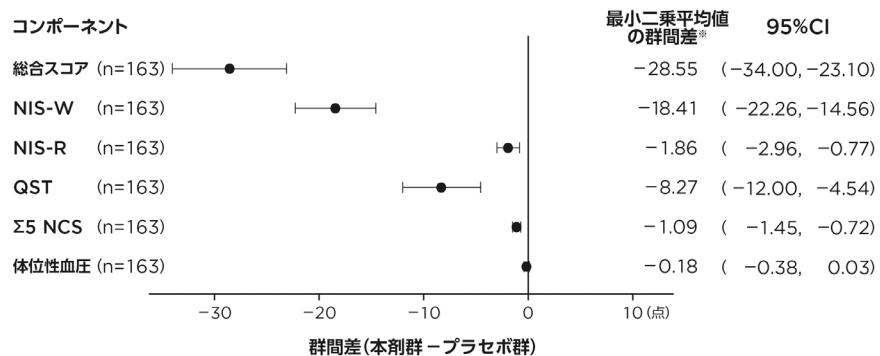
投与9か月時点はANCOVA/MIモデル(連続共変量:ベースライン値、カテゴリカル因子:投与群、TTR遺伝子型、発症時の年齢)を、投与18か月時点はMMRM法(連続共変量:ベースライン値、カテゴリカル因子:投与群、来院、TTR遺伝子型、発症時の年齢、交互作用:投与群-来院)を用いて最小二乗推定値を算出した。

・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か月時点における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)。

※ 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18か月時点における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)。

※ 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

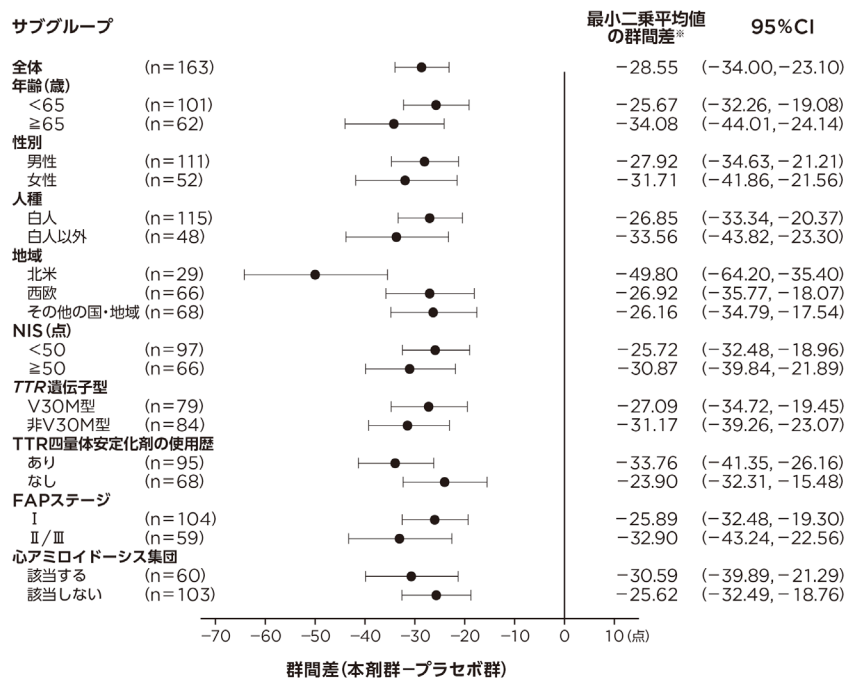
b) カテゴリカル因子(TTR遺伝子型)で補正し、特定の投与群間を比較したCochran-Mantel-Haenszel検定(general association)

・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)。

※ 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

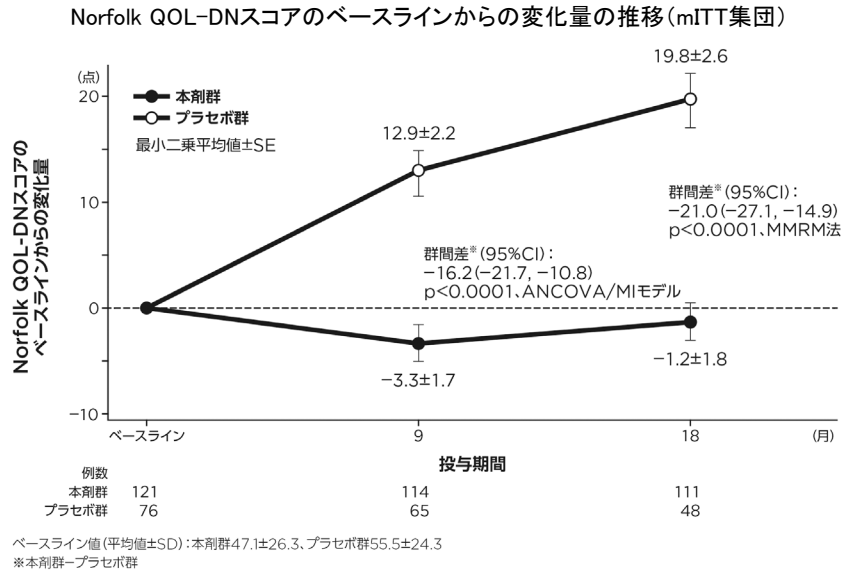
・Norfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量[9か月: 主な副次評価項目、18か月: 副次評価項目]

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か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か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か月時点で-16.2(-21.7, -10.8)、投与18か月時点で-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か月時点:p<0.0001、ANCOVA/MIモデル、投与18か月時点: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か月時点において0.1±18.0、投与18か月時点において-0.6±19.3であった(統計学的な解析は実施していない)。

※ 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



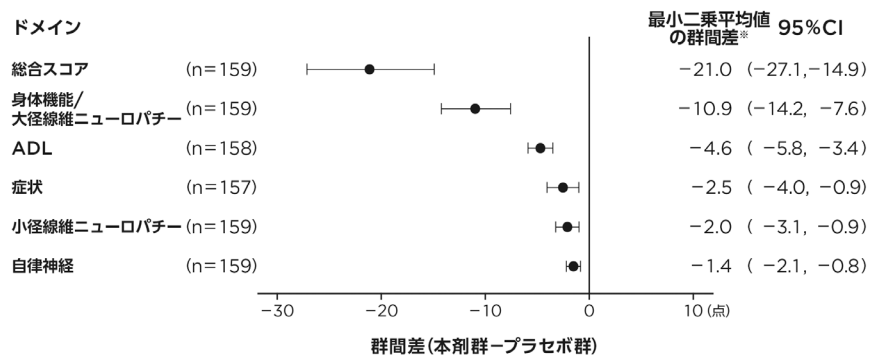
投与9か月時点はANCOVA/MIモデル(連続共変量: ベースライン値、カテゴリカル因子: 投与群、TTR遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS)、投与18か月時点はMMRM法(連続共変量: ベースライン値、カテゴリカル因子: 投与群、来院、TTR遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用: 投与群-来院)を用いて最小二乗推定値を算出した。

・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か月時点における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)。

※ 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18か月時点における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)。

※ 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

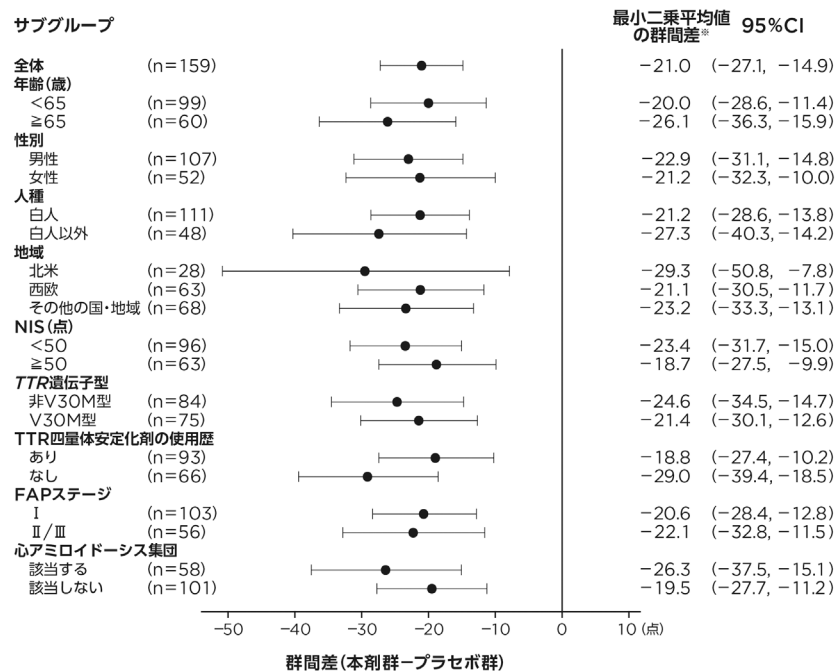
b) カテゴリカル因子(TTR遺伝子型)で補正し、特定の投与群間を比較したCochran-Mantel-Haenszel検定(general association)

・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)。

※ 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

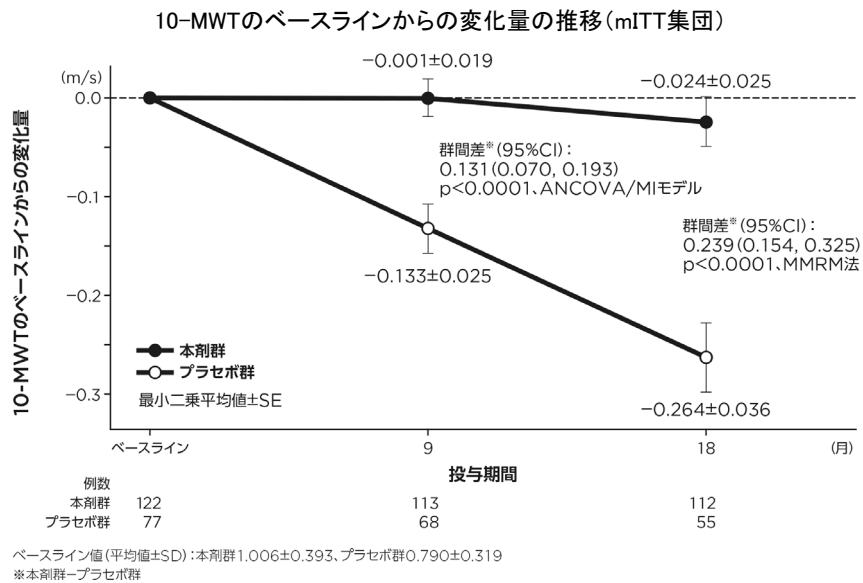
・10-MWTのベースラインからの変化量[9か月および18か月:副次評価項目]

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か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か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か月時点で0.131(0.070, 0.193)、投与18か月時点で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か月時点: $p < 0.0001$ 、ANCOVA/MIモデル、投与18か月時点: $p < 0.0001$ 、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か月時点において -0.039 ± 0.205 、投与18か月時点において -0.043 ± 0.276 であった(統計学的な解析は実施していない)。

※ 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



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か月時点は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)、投与18か月時点は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か月:探索的評価項目、18か月: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か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。

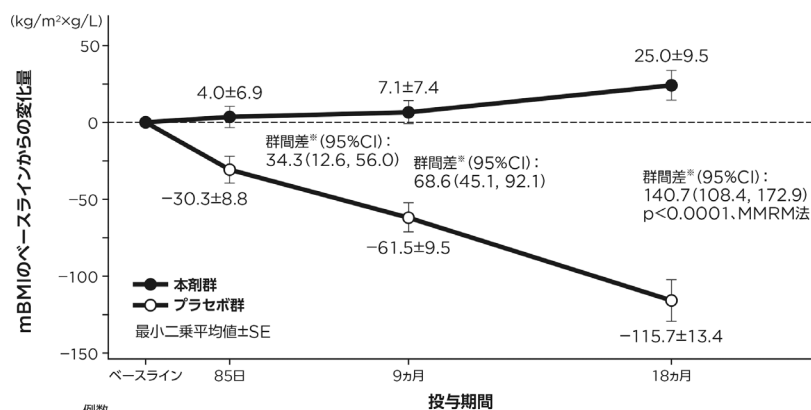
両群の差(95%CI)は140.7(108.4, 172.9)であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた($p < 0.0001$ 、MMRM法)。

同様の結果は投与9か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か月時点において 6.9 ± 91.8 であった(統計学的な解析は実施していない)。

※ 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

mBMIのベースラインからの変化量の推移(mITT集団)



例数
 本剤群 122 115 114 113
 プラセボ群 77 71 68 52

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、カテゴリー因子: 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。

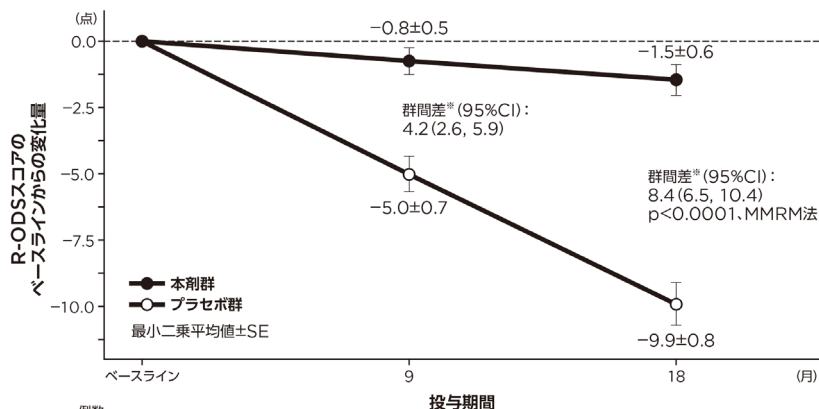
両群の差(95%CI)は8.4(6.5, 10.4)であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた(p < 0.0001、MMRM法)。

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)。

※ 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

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、カテゴリー因子: 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

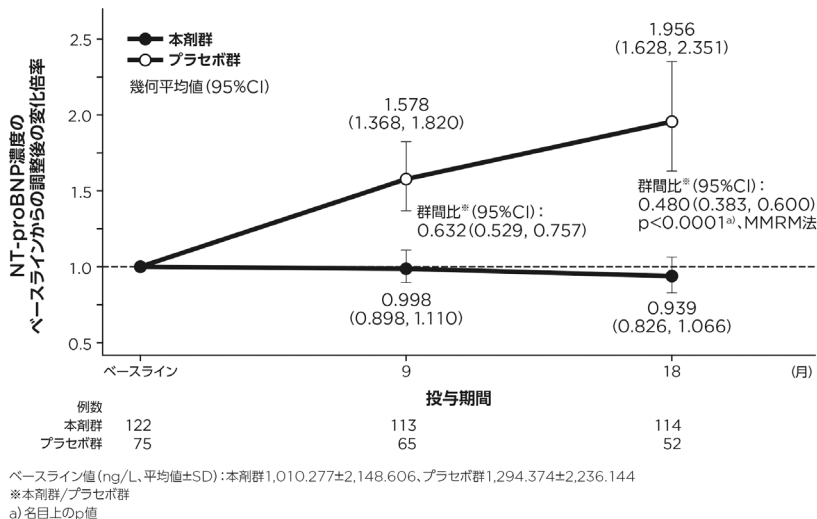
められた(名目上の $p < 0.0001$ 、MMRM法)。

同様の結果は投与9か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か月時点において 99.063 ± 936.989 ng/Lであった(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

NT-proBNP濃度のベースラインからの変化倍率の推移(mITT集団)



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)

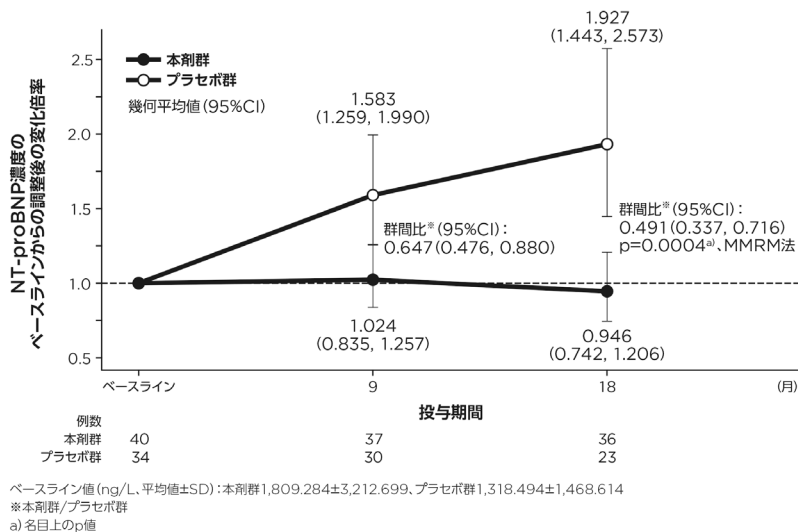
心アミロイドーシス集団では、NT-proBNP濃度のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、投与18か月時点において本剤群で $275.961 \pm 1,692.215$ ng/L、プラセボ群*で $1,888.683 \pm 4,724.081$ ng/Lで、ベースラインからの調整後の変化倍率(幾何平均値)は、投与18か月時点において本剤群で0.946倍、プラセボ群で1.927倍であった。幾何平均値の群間比(95%CI)は0.491(0.337, 0.716)であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた(名目上の $p = 0.0004$ 、MMRM法)。

同様の結果は投与9か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か月時点において -83.275 ± 871.843 ng/Lであった(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

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)

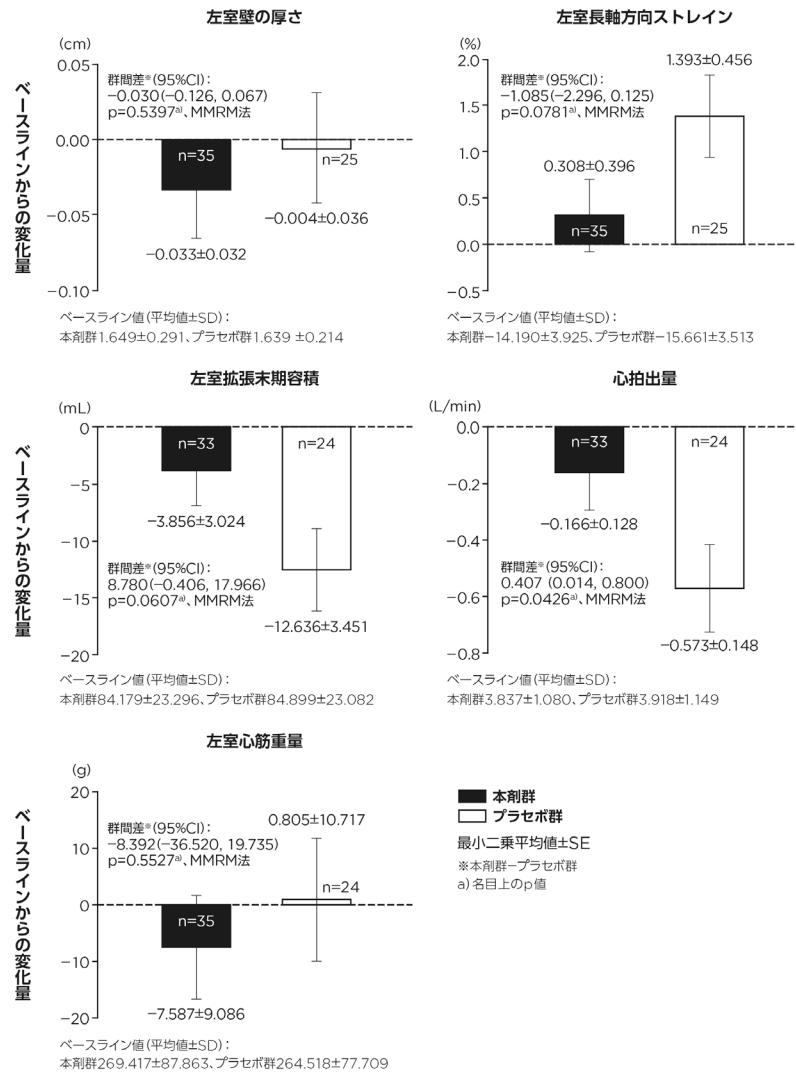


MMRM法(連続共変量: 対数変換したベースライン値、カテゴリカル因子: 投与群、来院、交互作用: 投与群-来院)を用いて最小二乗推定値を算出した。

・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。

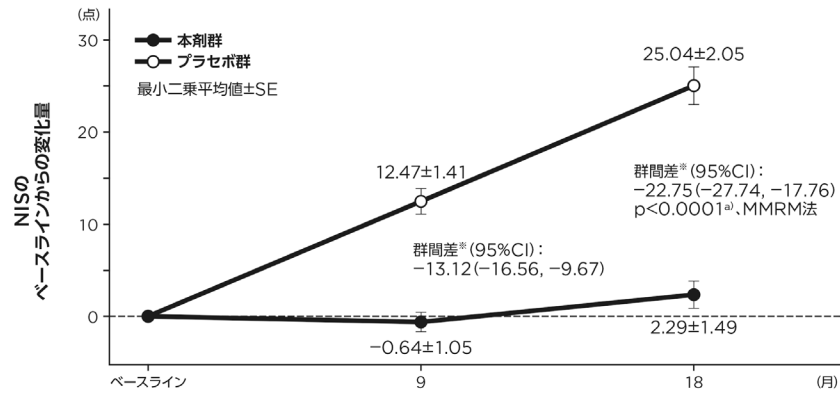
両群の差(95%CI)は-22.75(-27.74, -17.76)であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた(名目上のp<0.0001, MMRM法)。

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)。

※ 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

NISのベースラインからの変化量の推移 (mITT集団)



例数
 本剤群 122
 プラセボ群 77

投与期間
 9 117
 68

18 115
 58

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、カテゴリー因子: 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。

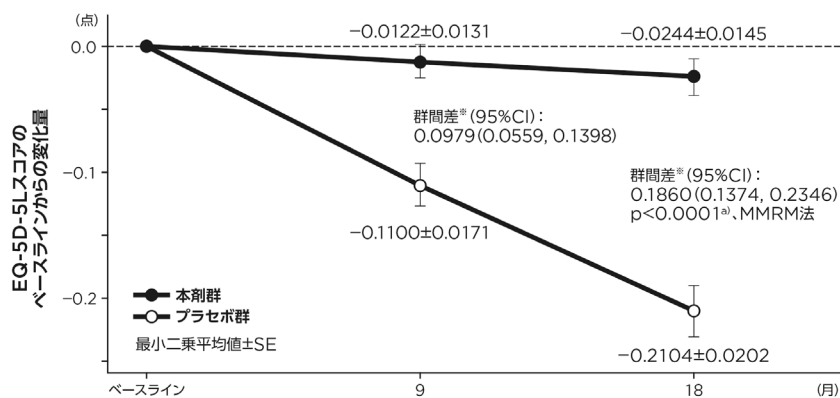
両群の差 (95%CI) は 0.1860 (0.1374, 0.2346) であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた (名目上の $p < 0.0001$, MMRM法)。

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)。

※ 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

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)



例数
 本剤群 122
 プラセボ群 76

投与期間
 9 116
 67

18 114
 55

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、カテゴリー因子: 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]

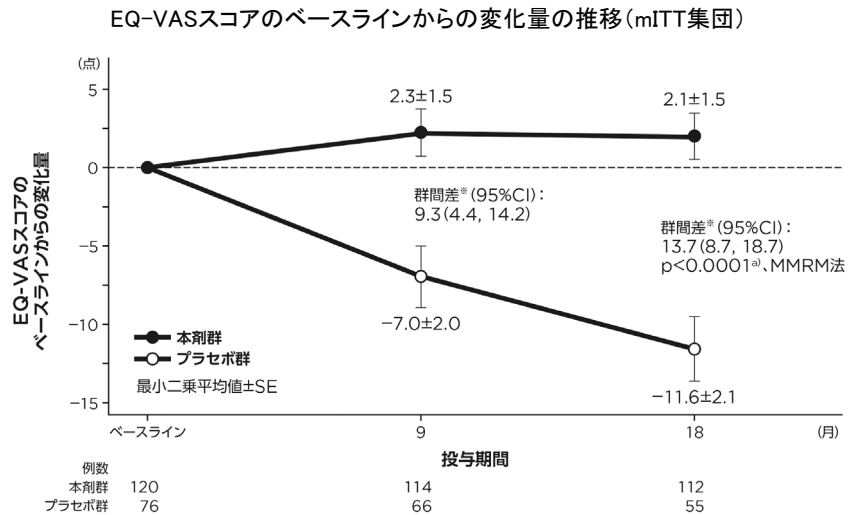
EQ-VASスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±SE)は、投与18ヵ月時点において本剤群で2.1±1.5、プラセボ群*で-11.6±2.1であった。

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)。

※ 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



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

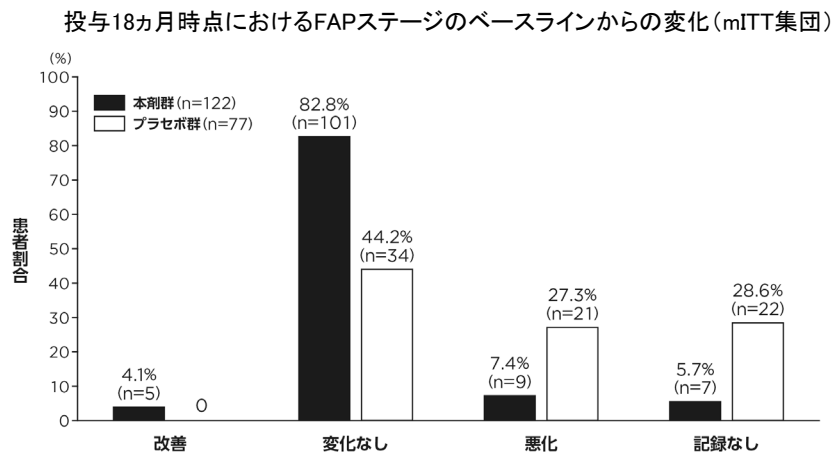
MMRM法(連続共変量:ベースライン値、カテゴリー因子:投与群、来院、TTR遺伝子型、発症時の年齢、ベースラインのNIS、交互作用:投与群-来院)を用いて最小二乗推定値を算出した。

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。

※ 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

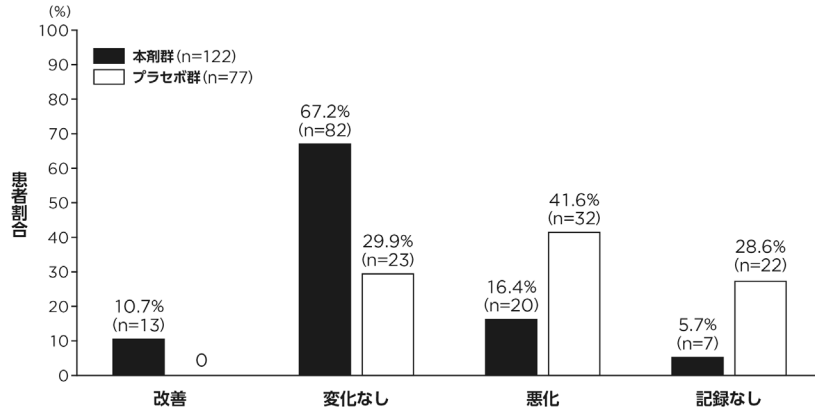


・PNDスコアのベースラインからの変化量の推移[探索的評価項目]

PNDスコアがベースラインと比較して変化がなかった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。

※ 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

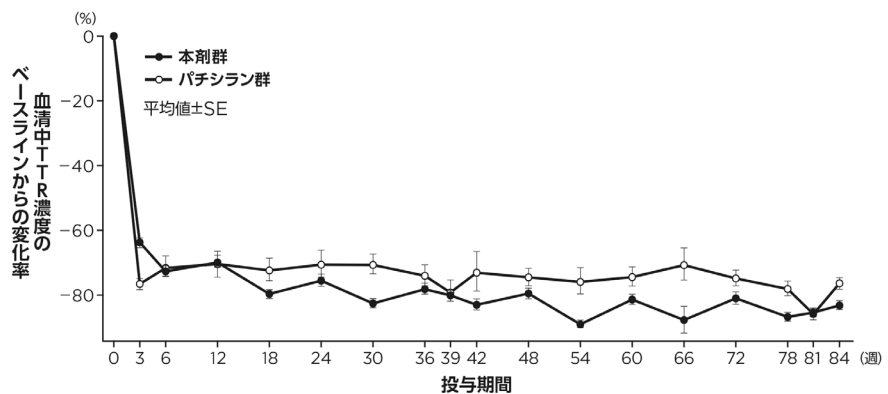
b) Hodges-Lehmann (2標本)の中央値の差の95%CI。TTR四量体安定化剤の使用歴で層別した。

・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 $\Delta = 10.1\%$ に対して、本剤群で $\Delta = 5.4\%$ 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)



例数	本剤群	122	114	109	119	105	117	92	118	115	56	116	42	118	15	118	100	114	97
パチシラン群	42	42	41	41	37	38	39	34	39	23	40	23	36	9	37	36	38	32	

ベースライン値 (mg/L, 平均値 \pm SD): 本剤群206.11 \pm 61.03, パチシラン群206.469 \pm 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 \pm SD	81.02 \pm 21.03	74.70 \pm 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 \pm SD	87.61 \pm 15.75	85.96 \pm 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 \pm SD	81.37 \pm 18.84	79.68 \pm 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ず)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。
- ※ 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(トランスアミンアゼ上昇)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 本剤群(n=4)	APOLLO試験 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)
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 (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)。

※ 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 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		
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		
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)。

※ 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)。

※ 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)。

※ 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/m²×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)。

※ 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		
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)

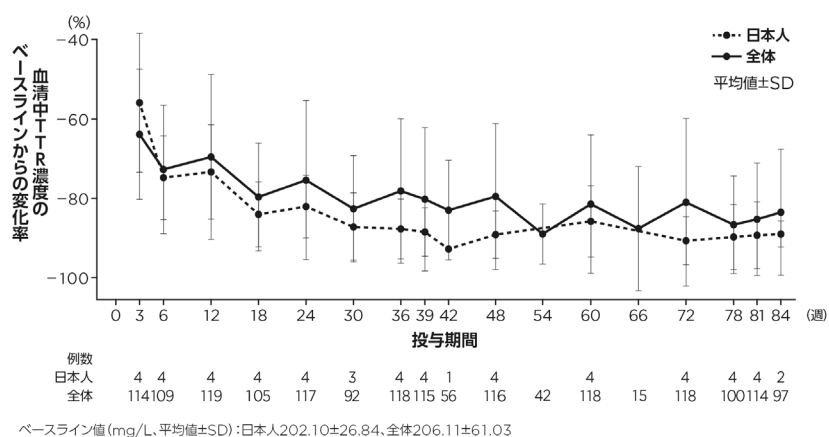
薬力学

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ず)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

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>※ 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 <参考:パチシラン群></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p>
--	---

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。

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)(実施予定)

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

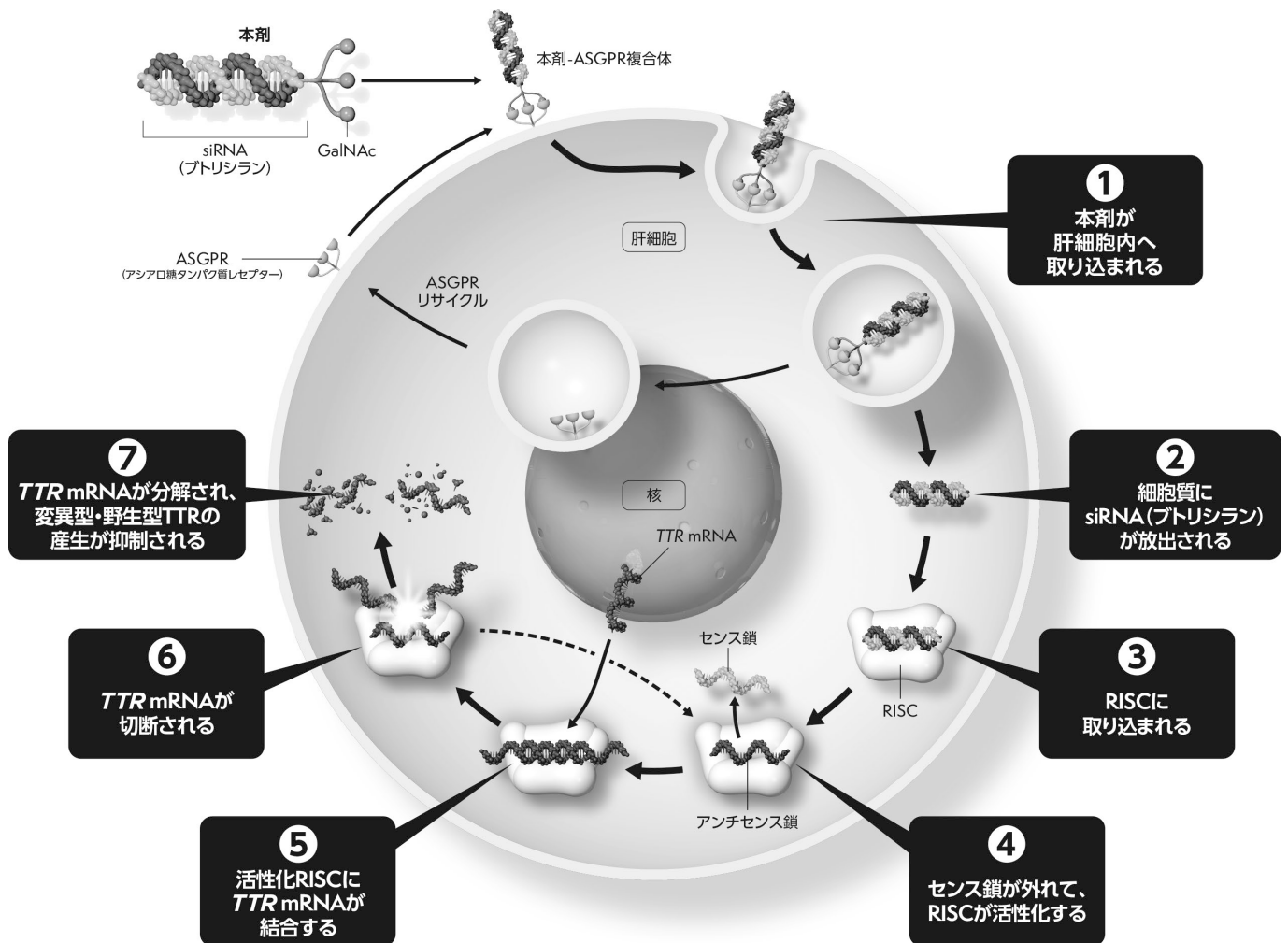
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁷⁻¹⁰⁾

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(ブトリンラン)は、RISCに取り込まれる。
- ④ブトリン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。



(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*)¹¹⁾

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 (IC₅₀) は0.21nmol/L、自由取り込みによるIC₅₀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*)¹¹⁾

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種類の単一塩基バリエーション (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*)¹¹⁾

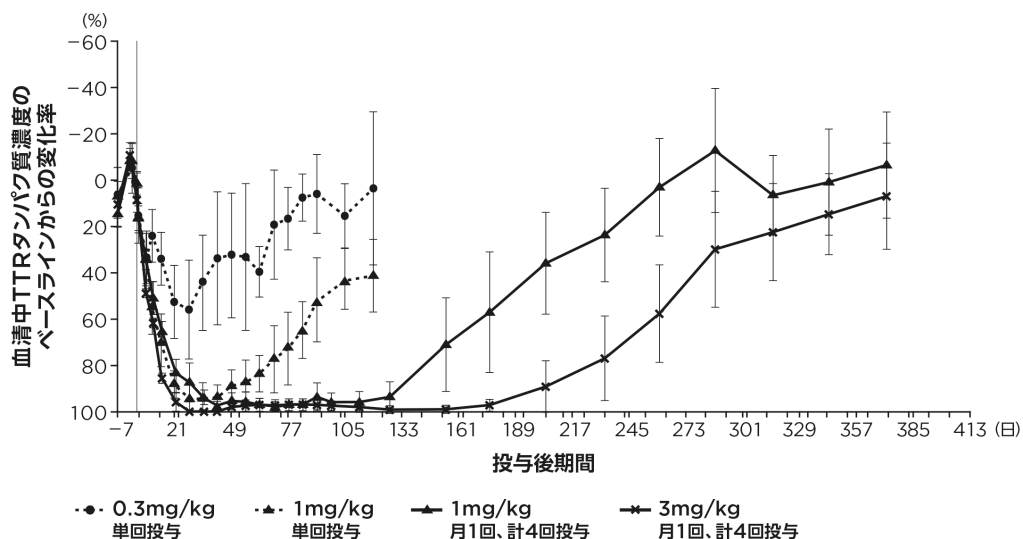
野生型および変異型 *TTR* に対する最大効果および用量効果を評価するブトリシランの追加の解析は revusiran においてのみ実施され、野生型および5種類の変異型 *TTR* (V30M、T60A、S77Y、S77F および V122I) のアレルヘテロ接合体に対して同様の抑制活性が示された。

4) 単回および反復投与薬理試験 (サル)¹²⁾

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 ヶ月において血清中 *TTR* タンパク質濃度は最大 75~90% 低下した。

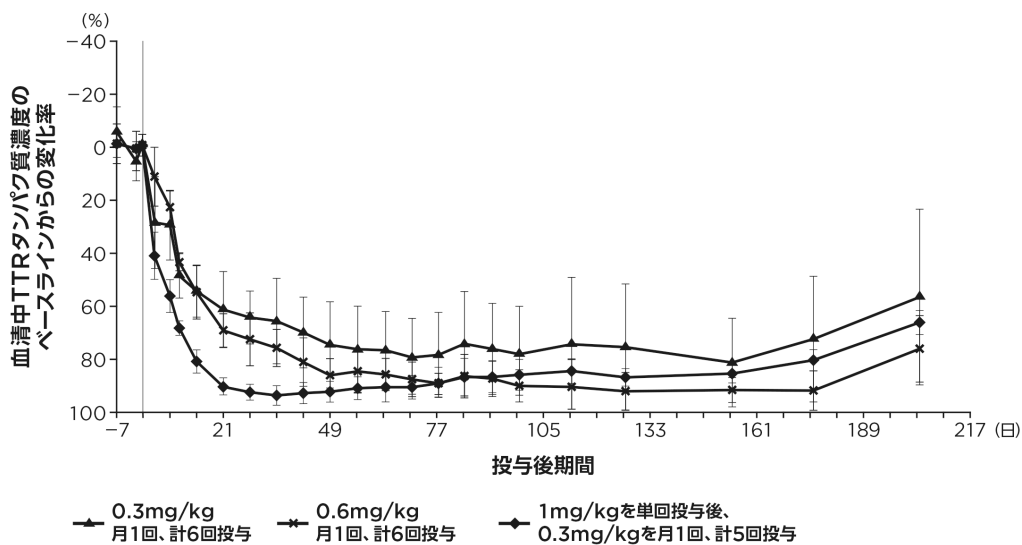
ブトキシラン単回および月1回(計4回)反復皮下投与時の血清中TTRタンパク質濃度の推移(サル)



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)にブトキシラン(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。

ブトキシラン月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)にブトキシラン(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

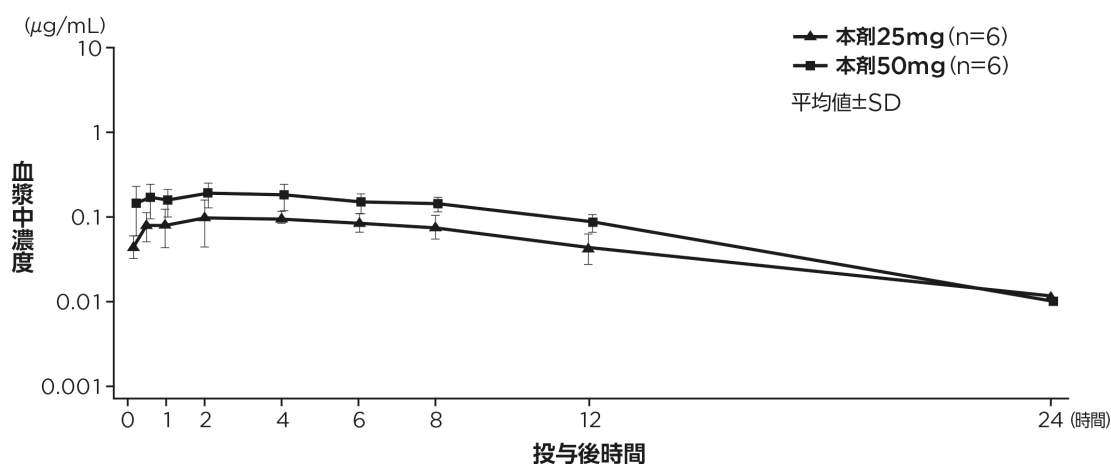
該当資料なし

(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)⁶⁾

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－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} (μ g/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} (μ g·h/mL)	1.04 ± 0.148	1.86 ± 0.247
$AUC_{0-\infty}$ (μ g·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

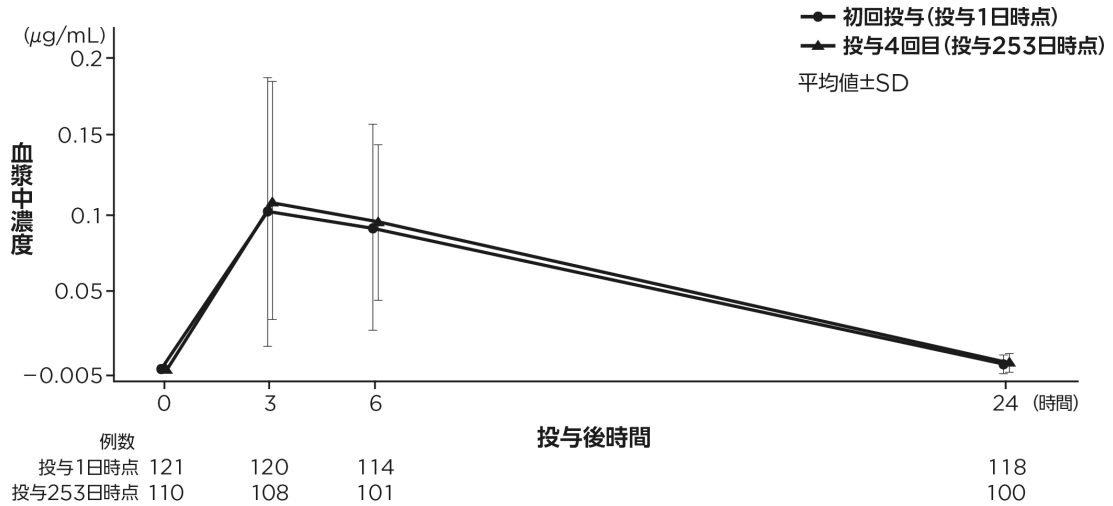
a) n=2、b) n=1、NC: 算出せず

注) 本剤で承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはブトキシランとして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⁾

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0.12 μg/mL、AUC₀₋₂₄は0.79および0.80 μg・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

(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

中央値(範囲)は21.4(19.8~30.0)L/hであった⁶⁾。

001試験およびHELIOS-A試験の投与9ヵ月時点のデータ(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)¹³⁾

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¹³⁾

2コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因¹³⁾

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)、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)¹⁴⁾

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、放射性標識ブトリス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¹⁵⁾

雄ラットに³H-ブトリスランの3mg/kgを単回皮下投与したときの³H-ブトリス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¹⁶⁾

雌ラットにブトリスランの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、ブトリスランの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、すべてのブトリス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スランが胎盤で、定量可能であった。母体胎盤中ブトリスラン濃度は、ブトリスランの投与量が3、10、30mg/kgのとき、それぞれ母体肝臓の約0.182%、0.0413%、0.0149%、母体血漿中ブトリスラン最高濃度の48.6%、67.3%、30.8%であった。母体組織および胎盤にブトリス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スランを定量できず(< 定量下限)、母体のブトリス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¹⁷⁾

妊娠ウサギに、ブトリスランの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スランが定量可能であったが、母体の胎盤ではブトリスランの投与量が10または30mg/kgのときに、低濃度レベルのブトリスランが定量可能であった。ブトリス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、ブトリスランに母体が曝露しても胎児へのブトリス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⁶⁾。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^{15,18)}

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、ブトリスランは主に肝臓(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、³H-ブトリス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。ブトリスランは、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*)¹⁹⁾

*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(0.5 μ g/mLで78%、50 μ g/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*)²⁰⁾

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*)²¹⁾

ブトリスランは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⁶⁾

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、成人にはブトキシランとして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)^{2,13)}

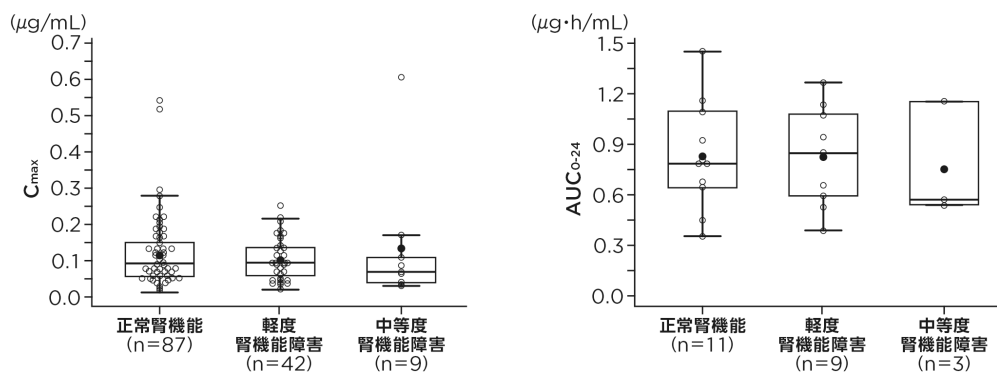
HELIOS-A試験において、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者に本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、血漿中濃度の曝露量(C_{max} および AUC_{0-24})は、軽度腎機能障害患者(ベースライン時の $eGFR \geq 60$ かつ < 90 mL/min/1.73m²、34例)および中等度腎機能障害患者(ベースライン時の $eGFR \geq 30$ かつ < 60 mL/min/1.73m²、10例)では、腎機能が正常な患者(78例)と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった。

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。

これらの結果から、軽度または中等度の腎機能障害は本剤のPKに影響を及ぼさないことが示された。

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。

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: $eGFR \geq 90$ mL/min/1.73m² 軽度腎機能障害: $eGFR \geq 60$ かつ < 90 mL/min/1.73m²
中等度腎機能障害: $eGFR \geq 30$ かつ < 60 mL/min/1.73m²

(2) 肝機能障害患者(外国人データ含む)^{2,13)}

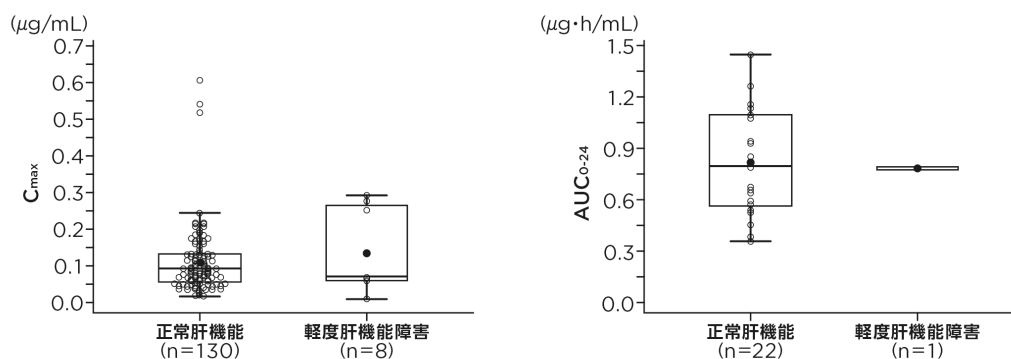
HELIOS-A試験において、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者に本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、血漿中濃度の曝露量(C_{max} および AUC_{0-24})は、軽度の肝機能障害(総ビリルビンが基準範囲上限[ULN]以下かつASTがULNを超える、または総ビリルビンがULN超かつULNの1.5倍以下、8例)では、肝機能が正常な患者(114例)と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった。

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。

これらの結果から、軽度の肝機能障害は本剤のPKに影響を及ぼさないことが示された。

なお、中等度および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。

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AUC₀₋₂₄(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 \leq ULNかつAST \leq ULN

軽度の肝機能障害:総ビリルビン \leq ULNかつAST $>$ ULN,またはASTにかかわらずULN $<$ 総ビリルビン \leq 1.5 \times 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

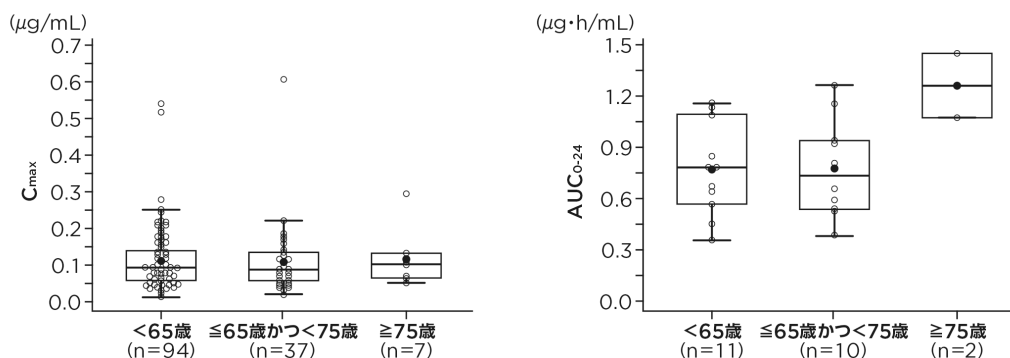
(3)高齢者(外国人データ含む)^{2,13)}

HELIOS-A試験において、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に本剤25mgを3カ月に1回皮下投与したとき、血漿中濃度の曝露量(C_{max}およびAUC₀₋₂₄)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。

これらの結果から、年齢は本剤のPKに影響を及ぼさないことが示された。

001試験(本剤25mg群)およびHELIOS-A試験:
年齢別C_{max}およびAUC₀₋₂₄(PK解析対象集団)



注)投与1日目のデータを示す。

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、国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)^{2,3)}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」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

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>

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			
	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)^{2,3)}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た。

本剤のCCDS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た。

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)^{2,3)}の投与期における本剤群の副作用一覧

	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

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²³⁾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

ブトキ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)^{22,23)}

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)^{23,24)}

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。ブトキ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、ブトキ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。
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。ブトリン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 ヶ月に 1 回×3 回 6 ヶ月間	-	忍容性は良好であった。ブトリン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 ヶ月に 1 回投与)、投与頻度を増やすと(月 1 回投与 vs. 3 ヶ月に 1 回投与)、回復期間終了時の好塩基性細胞変化巢の発現頻度が上昇した。本所見は、10mg/kg を 3 ヶ月に 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。ブトリン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 ヶ月間	300	忍容性はいずれの用量においても良好であった。ブトリン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*)²⁵⁾

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、ブトリン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

(ラット)²⁶⁾

SDラットを用いた2年間投与がん原性試験(雄:0、4.0、7.5、15mg/kgを月1回投与、15mg/kgを3ヶ月に1回投与、雌:0、6.0、12.5、25mg/kgを月1回投与、25mg/kgを3ヶ月に1回投与)において、ブトリンランに関連した腫瘍性または増殖性の所見は認められず、いずれの用量においてもがん原性を示す可能性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験²⁷⁻³⁰⁾

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)	ブトキ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、血清化学的变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	ブトキ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。母動物がブトキ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。
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キ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キ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)^{23,24)}

ブトリン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。サルではブトリン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ンランの投与前に、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。ブトリンランの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: プトリンランナトリウム

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: なし

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

(Amllyam 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: オンパットロ点滴静注2mg/mL、ビンダケルカプセル20mg

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

該当しない

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

10年: 2022年9月26日～2032年9月25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

該当しない

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*. 2022(epub).(PMID: 35875890)
- 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.(PMID: 29972753)
- 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(2022年9月26日承認、CTD2.5.3.6.1、2.7.2.2.1、2.7.6.2)
- 7) Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, et al. *Nat Chem Biol*. 2006;2(12):711-719.(PMID:17108989)
- 8) Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. *Genes Dev*. 2001;15(2):188-200.(PMID:11157775)
- 9) Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, et al. *Nature*. 2004;432(7014):173-178.(PMID:15538359)
- 10) Vaishnav AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, et al. *Silence*. 2010;1(1):14.(PMID:20615220)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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による組織内分布試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.4.7)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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シランPK試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.4.1)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 社内資料(承認時評価資料):がん原性試験(2022年9月26日承認、CTD2.6.6.5)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 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

本剤は、2022年6月13日に米国で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、承認されている。同年9月20日に欧州でステージ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	Alynlyam	注射剤	ブトリスラン25mg/ シリンジ	2022年6月13日
欧州					2022年9月20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(2022年11月時点の添付文書)

効能又は効果	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。
用法及び用量	<p>推奨用量 AMVUTTRAの推奨用量として、25mgを3か月に1回皮下投与する。</p> <p><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か月間隔で投与を再開する。</p> <p><u>投与方法</u> AMVUTTRAの使用は医療従事者による皮下投与に限る。</p>

欧州における効能又は効果、用法及び用量(2022年11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アミロイドーシス)の治療に適応とされる。
用法及び用量	<p>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。</p> <p><u>用量</u> Amvuttraの推奨用量として、25mgを3か月に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。</p> <p><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か月間隔で投与を再開する。</p> <p><u>投与方法</u> Amvuttraの使用は医療従事者による皮下投与に限る。 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。癒痕組織又は発赤、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。</p>

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。

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

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 (2022年11月時点)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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 [<i>see Warnings and Precautions (5.1), Clinical Pharmacology (12.2)</i>]. 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 (<i>see Data</i>). 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.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 3, 10, or 30mg/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 30mg/kg/day) to pregnant rabbits resulted in no adverse effects on embryofetal development. Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 5, 10, or 20mg/kg) to pregnant rats every 6 days throughout pregnancy and lactation resulted in no adverse developmental effects on the offspring.</p> <p>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.</p>

<p>欧州の添付文書 (2022年11月時点)</p>	<p>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.</p> <p><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.</p> <p><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.</p> <p><u>Fertility</u> 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).</p>
---------------------------------	---

(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
<p>米国の添付文書 (2022年11月時点)</p>	<p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>
<p>欧州の添付文書 (2022年11月時点)</p>	<p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Amvuttra in children or adolescents < 18 years of age have not been established. No data are available.</p>

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。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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

患者向け資料:アムヴトラによる治療を受ける患者さんへ

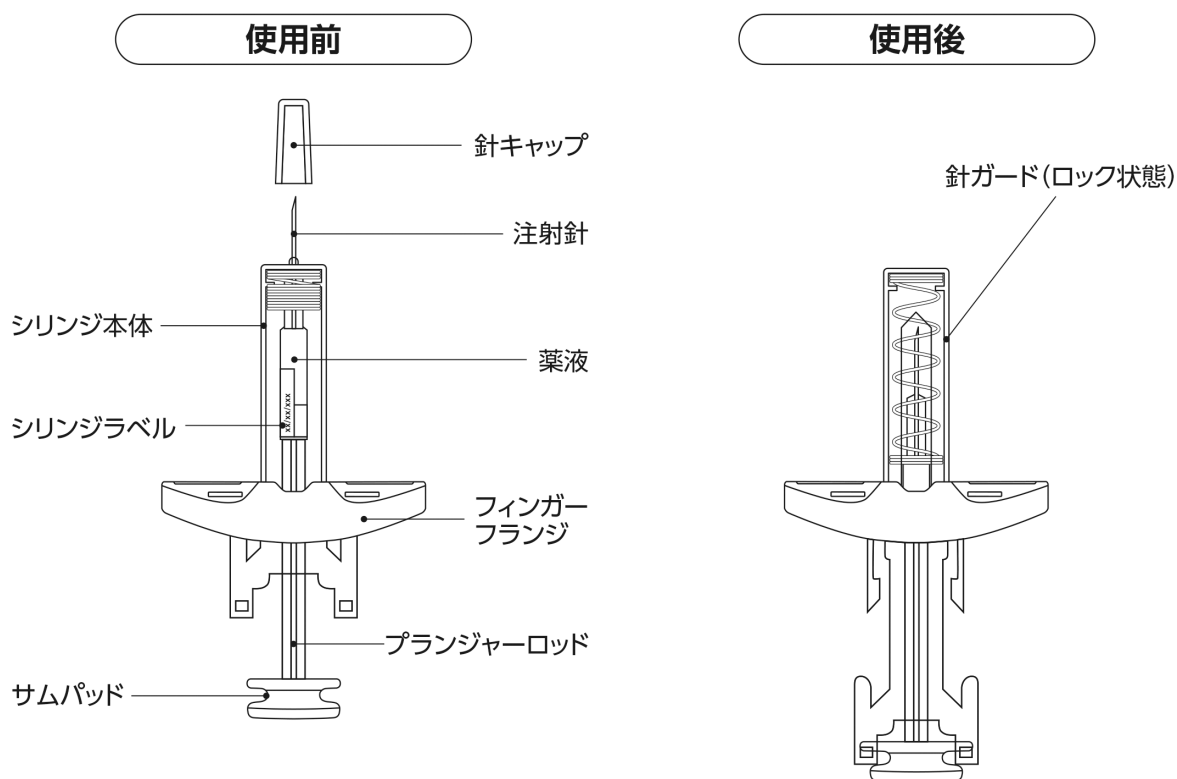
(Alnylam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト <https://amvuttra.jp/> 参照)

「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.患者向け資料」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



投与手順

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。

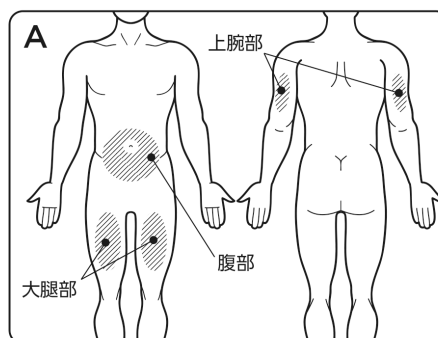
② 投与部位の選択

- 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。

- ▶ ヘソ周り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。

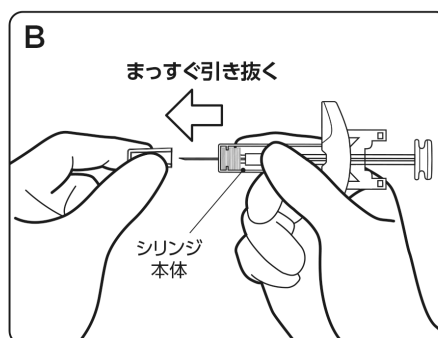
- 投与部位を消毒します。



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)。

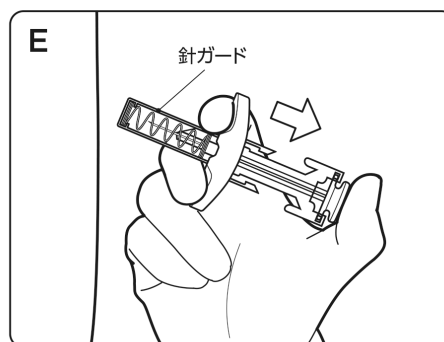
▶ プランジャーロッドは自動的に元の位置に戻るため、力を加えて手前に引いたりしないでください。

- 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