

トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬 薬価基準収載
**アムヴトラ[®]皮下注25mg
シリンジ**
amvuttra[®] Subcutaneous Injection Syringe
ブトリシランナトリウム注射液 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

市販直後調査 最終報告
(2022年11月18日～2023年5月17日)

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品の適正使用に格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、アムヴトラ[®]皮下注 25mg シリンジにつきましては、2022年11月18日に販売を開始し、2023年5月17日までの6ヶ月間、市販直後調査を実施してまいりました。この間に先生方よりご報告いただきました本剤の副作用の収集状況を、最終報告として取りまとめました。ご協力いただきました先生方には重ねてお礼申し上げます。

弊社では、今後も本剤の安全性情報の収集や提供に努め、適正使用の推進に取り組んでまいりますので、引き続きご協力を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

2023年8月吉日

Alnylam Japan 株式会社
安全管理責任者

【市販直後調査 最終報告結果の概要】

医薬品名	アムヴトラ [®] 皮下注 25mg シリンジ (一般名：ブトリシランナトリウム)		
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		
集計期間	2022年11月18日(販売開始日)～2023年5月17日		
投与症例数	317例		
副作用報告例数	13例(うち重篤3例)		
副作用報告件数	重篤	非重篤	合計
	6件	16件	22件

【電子版製品情報へのリンク】

- Alnylam Japan 株式会社 製品ページ「amvuttra.jp」
<https://amvuttra.jp/documents>

【報告された副作用の概要】

市販直後調査期間中に本剤の適応である、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に対して317例の患者に本剤が投与され、収集した有害事象は23例43件、副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は13例22件で、うち重篤な副作用は3例6件でした。報告された副作用名の一覧を表1に、うち重篤症例の一覧を表2に示します。本剤投与後に報告された副作用で3件以上の集積はなく、発現傾向が認められる事象はございませんでした。

表1：市販直後調査期間中に報告された副作用一覧表

器官別大分類 (MedDRA SOC)	副作用名 (MedDRA PT)	報告件数		
		重篤	非重篤	総計
内分泌障害	*甲状腺機能低下症	1		1
代謝および栄養障害	*糖尿病		1	1
眼障害	*視神経乳頭出血		1	1
	*視力低下		1	1
心臓障害	*心不全	1		1
	*急性心不全	1		1
血管障害	*ほてり		1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	*胸水		1	1
胃腸障害	*下痢		1	1
皮膚および皮下組織障害	*紅斑		1	1
	*そう痒症		1	1
	*そう痒性皮疹		1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	*無力症	1		1
	*歩行障害		1	1
	*倦怠感		2	2
	*浮腫		1	1
	注射部位変色		1	1
	注射部位不快感		1	1
臨床検査	*血中クレアチニン増加		1	1
	*体重増加	1		1
	*栄養状態異常	1		1
総計		6	16	22

表2：重篤症例の症例概要一覧

No.	性別	年齢	発現までの 期間	副作用名 (MedDRA PT)	重篤 (種類)	医師 因果関係	転帰	本剤の 処置
1	男性	69歳	11日	*甲状腺機能低下症	入院	関連あり	回復	継続
			11日	*体重増加	入院	関連あり	軽快	
			11日	*無力症	入院	未報告	回復	
2	男性	57歳	34日	*急性心不全	死亡	関連あり	死亡	中止
			不明	*心不全	医学的に重大	関連あり	未回復	
3	男性	50歳代	53日	*栄養状態異常	入院	不明	未回復	継続

【集計表をご参照いただくときの注意事項】

- 集計時点の未知の副作用に「*」を付しています。
- 表中の副作用名は、報告いただいた副作用を ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver. 26.0)の器官別大分類および基本語に読み替えて記載しています。
- 市販直後調査期間に報告された後、2023 年 7 月 17 日までに回収された再調査結果を反映しています。現在調査中の症例も集計に含まれるため、追加情報等があった場合、副作用名、重篤性、件数などが変更される場合があります。

【医薬品リスク管理計画書（RMP）に設定されているリスクの発現状況】

本剤の RMP において、重要な潜在的リスクとして「ビタミン A 欠乏に伴う有害事象（夜盲等）」、「心機能障害」、重要な不足情報として「中等度又は重度の肝機能障害患者への投与」が設定されています。本調査期間に SOC：眼障害関連事象として報告された 1 例 2 件の症例概要を表 3 で示します。

表 3 眼障害関連事象に関する症例概要一覧

No.	性別	年齢	発現までの期間	副作用名(PT)	重篤性	医師因果関係	転帰	本剤の処置
4	女性	81 歳	18 日	視力低下	非重篤	不明	軽快	継続
			18 日	視神経乳頭出血	非重篤	不明	軽快	

症例 No.4 では、本剤初回投与約 2 週間後に視力低下、視神経乳頭出血が発現しました。眼科を受診し経過観察にて軽快と報告されています。

SOC：心臓障害関連事象として報告された 1 例 2 件の副作用の症例概要につきましては、表 2 症例 No.2 をご参照下さい。本症例は市販直後調査中間報告で報告された症例と同一で、本剤投与前から合併症として心不全が報告されています。

その他、重要な不足情報「中等度又は重度の肝機能障害患者への投与」については、特定使用成績調査（全例調査）において肝機能障害の有無を収集していますが、現段階で問題となる事象の収集はありませんでした。

【まとめ】

販売開始から 6 ヶ月間で報告された副作用報告について検討した結果、現時点で添付文書改訂等の新たな安全確保措置が必要と判断される事項は認められませんでした。引き続き副作用・感染症等の安全管理情報の収集に努め、本剤の適正使用の確保に努めてまいります。今後も本剤との関連が疑われる副作用・感染症等をご経験された場合には、速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡いただくなど、安全性情報の収集へのご協力をお願いいたします。

トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬

薬価基準収載

アムヴトラ[®] 皮下注25mg シリンジ

amvutra[®] Subcutaneous Injection Syringe

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



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

貯 法: 室温保存(凍結を避けること)
有効期間: 36ヵ月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはブトリスランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を起点とし、3ヵ月間隔で投与すること。

8. 重要な基本的注意

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肝移植後の患者 肝移植後の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

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

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

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

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	頻度不明
眼障害		ドライアイ、強膜変色	
胃腸障害		消化不良	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	疲労、末梢性浮腫	
臨床検査	ビタミンA減少		
筋骨格系および結合組織障害			関節痛、四肢痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難(呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

12.2 本剤の作用機序により、血清中サイロキシンが減少することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

20. 取扱い上の注意

凍結させないこと。使用時まで包装箱に入れて保管すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

0.5mL×1シリンジ

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Alnylam Japan株式会社 メディカル インフォメーションセンター
〒100-6211 東京都千代田区丸の内一丁目11番1号
パシフィックセンチュリープレイス丸の内11階
電話: 0120-907-347
受付時間 9:00～17:30(祝祭日を除く月曜日から金曜日まで)

2022年9月作成(第1版)

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

製造販売元

Alnylam Japan株式会社

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