

患者さんご家族の方へ

医療関係者用

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 治療について

※「遺伝性ATTR (ATTRv) アミロイドーシス」、「FAP (Familial Amyloid Polyneuropathy)」とも呼ばれています。

監修：信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 教授 関島 良樹 先生



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は

- 遺伝性の病気です。
- アミロイドと呼ばれる線維状のタンパク質が全身の様々な部位(神経、心臓、消化管など)に沈着することで、多様な症状が引き起こされます。

代表的な症状

目の症状

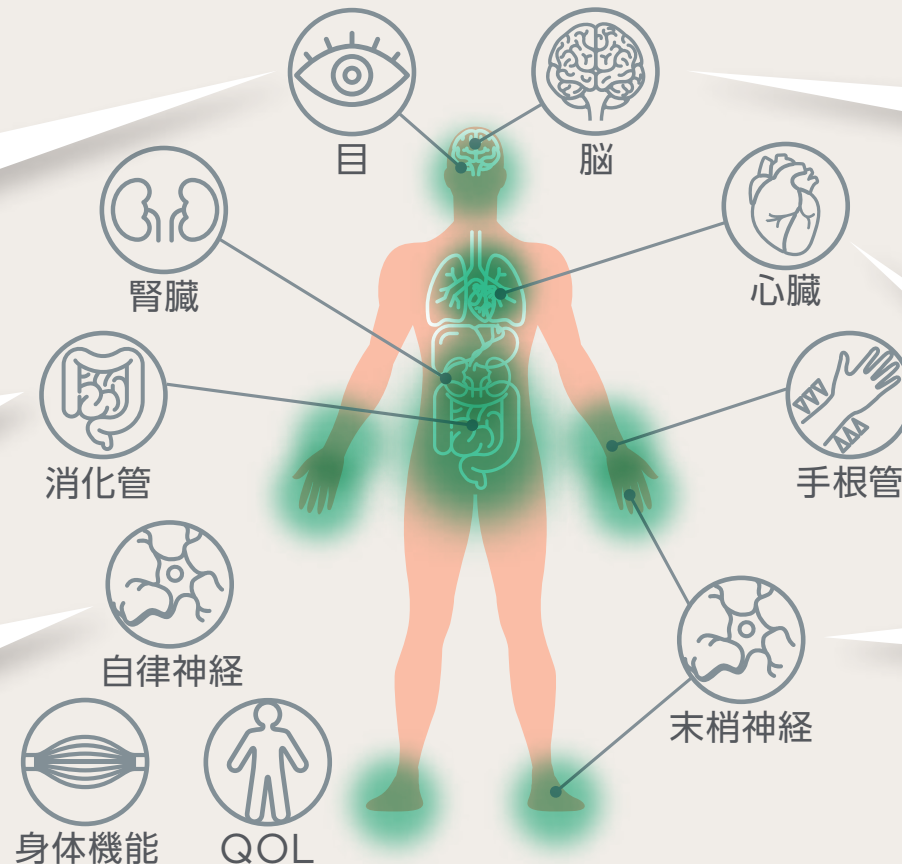
- ・ 緑内障
- ・ ドライアイ
- ・ かすみ目

消化管症状

- ・ 吐き気、嘔吐
- ・ 下痢
- ・ 便秘

自律神経症状

- ・ めまい、立ちくらみ
- ・ 尿が出にくい
- ・ 勃起不全(男性)
- ・ 汗が出にくい



脳の症状

- ・ しゃべりにくい
- ・ 半身の麻痺、感覚障害

心臓の症状

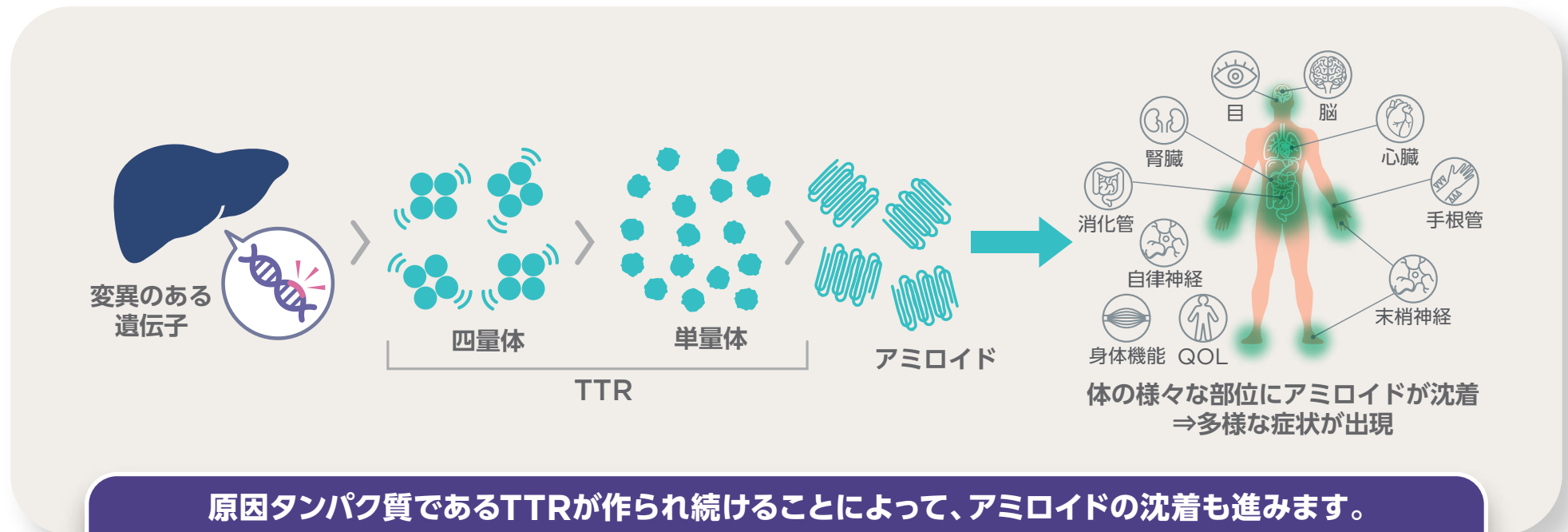
- ・ 息切れ
- ・ 足のむくみ
- ・ 動悸
- ・ 不整脈

末梢神経症状

- ・ チクチク感
- ・ ヒリヒリ感
- ・ 手足の痛み、しびれ
- ・ 温度感覚の低下
- ・ 脱力

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が起こる原因

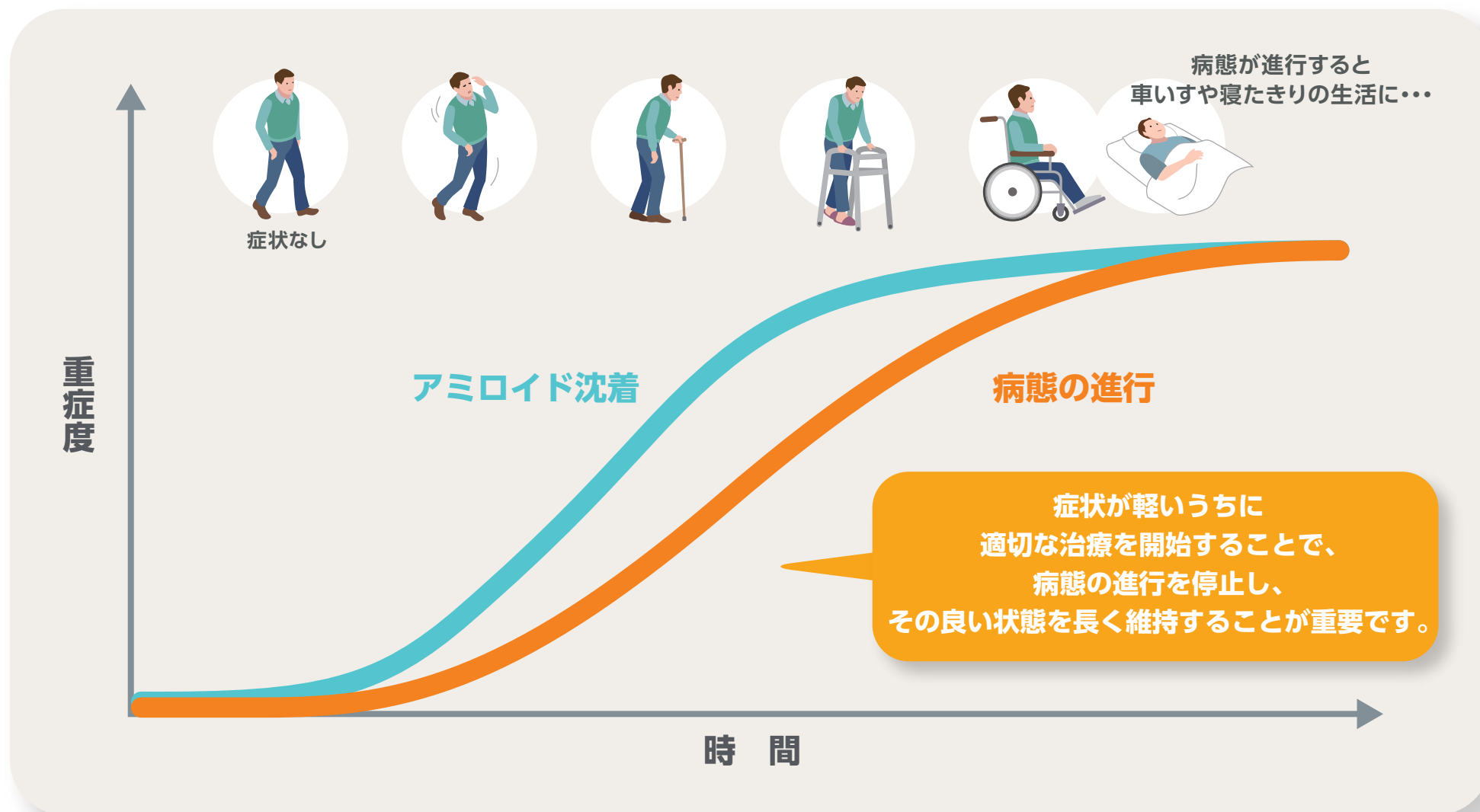
- 主に肝臓で作られるトランスサイレチン(TTR)というタンパク質に変異(変化)があることで起こります。
- TTRは通常、4つの部品がひとかたまりになった状態(四量体)で安定していますが、この病気ではTTRを作るための設計図である**遺伝子の一部に変異**があり、そこから作られるTTRの形が通常のものとは異なるため、**1つずつの部品(単量体)**へ解離しやすくなっています。
- ばらばらになったTTRは、それぞれが集まって**アミロイド**を作りやすくなり、このTTRに由来するアミロイドが全身の様々な部位(神経、心臓、消化管など)に沈着することで、多様な症状が引き起こされます。



原因タンパク質であるTTRが作られ続けることによって、アミロイドの沈着も進みます。
アミロイド沈着を少しでも早く抑制するために、TTRの産生を抑制することが重要です。

トランスサイレチン型 家族性アミロイドポリニューロパチーの病態の進行前から…

- アミロイド沈着は始まっています。適切な治療を行わず、アミロイドが沈着し続けると、病態が徐々に進行していきます。



トランスサイレチン型 家族性アミロイドポリニューロパチーの病態が進行すると…

- 適切な治療を行わないと**食事・排泄・移動・整容・入浴**といった日常生活における基本的な動作が**困難**になるおそれがあります。



食事をとる



トイレに行く



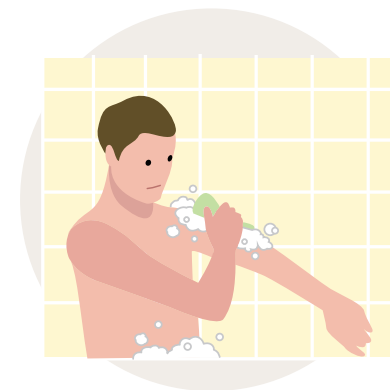
階段の上り下りや歩行



着替える



歯を磨く



入浴する

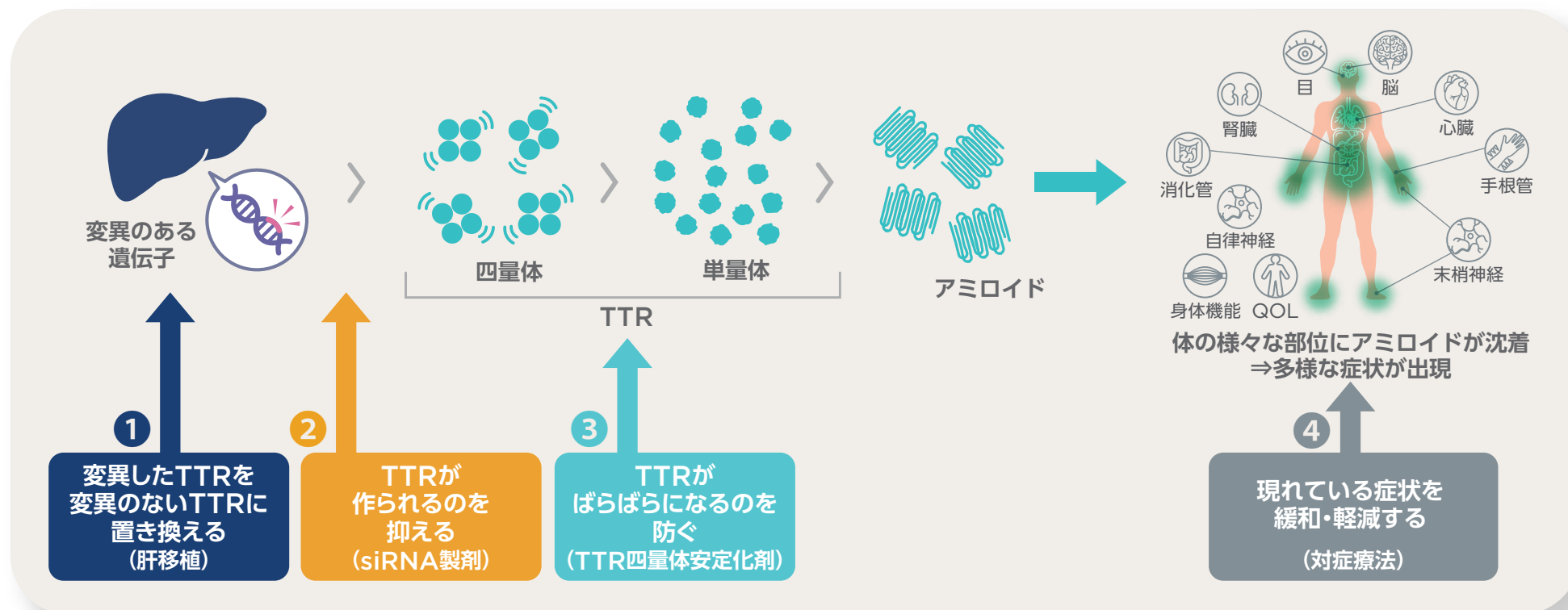
トランスサイレチン型 家族性アミロイドポリニューロパチーの治療①

- 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に対しては、以下の治療法があります。

アミロイドが作られないようにする治療

- ・ アミロイドになりやすい変異(変化)したTTRを変異のないTTRに置き換える (肝移植) ①
- ・ アミロイドの材料となるTTRが作られるのを抑える (siRNA製剤) ②
- ・ TTRを安定化して4つの部品がばらばらにならないようにする (TTR四量体安定化剤) ③

現れている症状を緩和・軽減する治療(対症療法) ④



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②

肝移植

手術により、アミロイドになりやすい変異(変化)したTTRを作り出す肝臓を、正常な肝臓に入れ替える外科的な治療法です。

ただし、変異のないTTRもアミロイドになって体内に沈着することがあります。



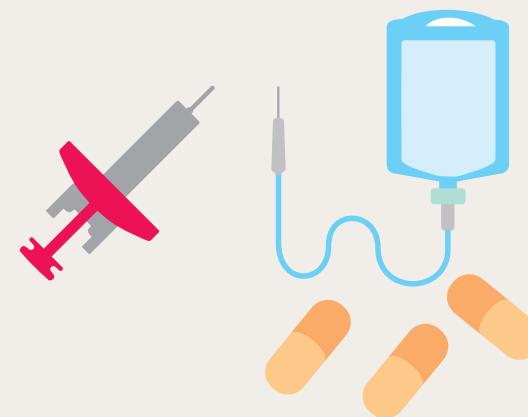
薬物療法

- **siRNA製剤(静脈内投与、皮下投与)**

TTRの変異の有無にかかわらず、肝臓でTTRが作られるのを抑え、TTRの量を減らす薬です。

- **TTR四量体安定化剤(経口剤)**

TTRの4つの部品がばらばらにならないようにする薬です。TTRが崩れにくくなり、アミロイド化を防ぐことができます。



対症療法

アミロイドの沈着によって起こる様々な症状を緩和・軽減する治療法です。

便秘に対する便秘薬といった薬物療法のほか、例えば徐脈(脈が正常よりも遅い)などがある方にはペースメーカーを用いたり、下痢などの消化管症状がある方には食事の指導をするなど、症状に応じて様々な方法が行われます。

アムヴトラの対象となる患者さんについて

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 と診断された方



感覚障害(手足のしびれ、感覚異常など)、運動障害(筋力低下など)、自律神経系の障害(下痢・便秘、立ちくらみなど)、心障害(不整脈、心不全など)などがある



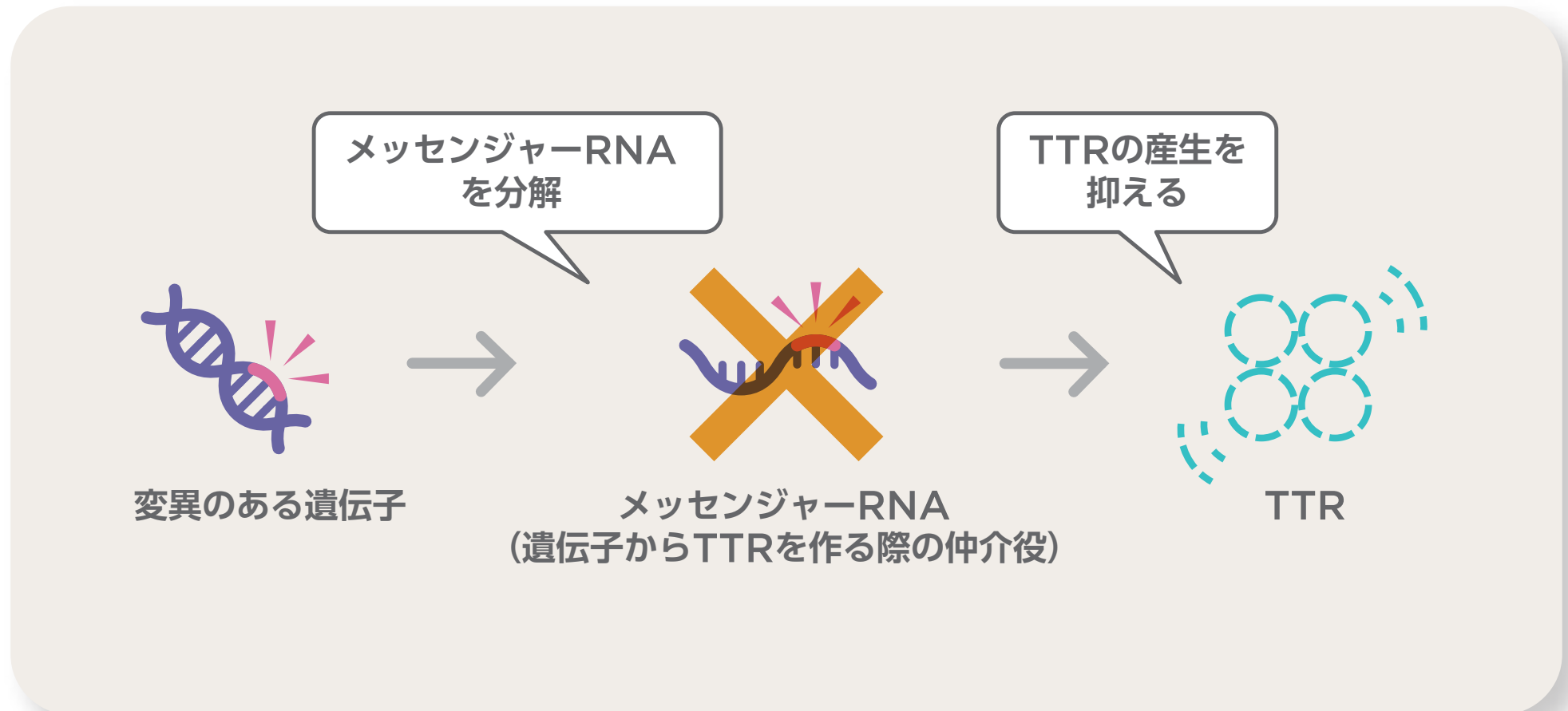
臓器・組織へのTTRタンパク質の沈着がある



TTR遺伝子に変異(変化)がある

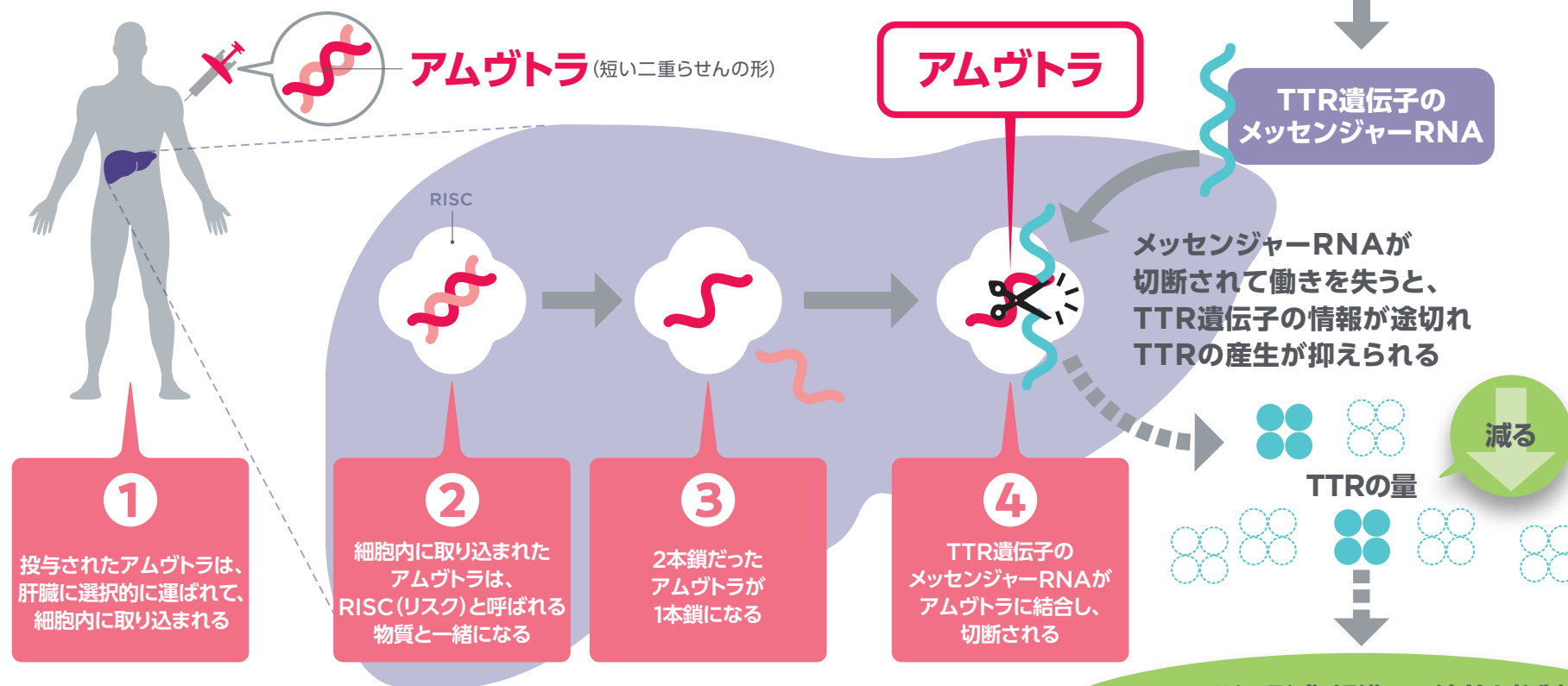
アムヴトラが作用するしくみ①

- 遺伝子からタンパク質が作られる際の仲介役を**メッセンジャーRNA**といいます。
- アムヴトラは、TTR(タンパク質)が作られる際の**メッセンジャーRNAを分解**することで、病気の原因となる**TTRの産生を抑制**します。



アムヴトラが作用するしくみ②

- ① 投与されたアムヴトラは、肝臓に選択的に運ばれて、細胞内に取り込まれます。
- ② 細胞内に取り込まれたアムヴトラは、RISC (リスク) と呼ばれる物質と一緒にになります。
- ③ RISCと一緒にになると、2本鎖だったアムヴトラが1本鎖になります。
- ④ TTR遺伝子の仲介役であるメッセンジャーRNAがアムヴトラに結合し、切断されます。



TTR遺伝子: TTRを作るための情報を持った設計図

メッセンジャーRNA: 遺伝子の情報をもとにタンパク質が作られる際の仲介役

RISC: 体の中にもともと備わっている物質で、メッセンジャーRNAを切断する役割を持つ

アミロイドの形成・組織への沈着を抑制し、病態の進行を停止することが期待できる

アムヴトラの投与方法

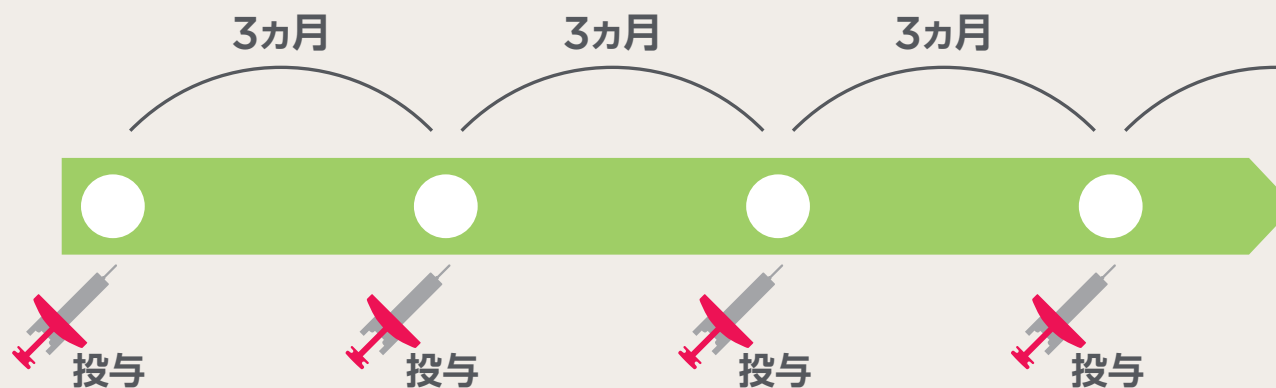
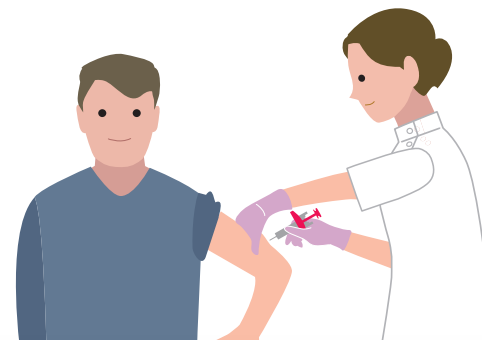
投与方法

病院で皮下(皮膚と筋肉の間にある皮下組織)に注射します。
投与する部位は、腹部、大腿部(太もも)または上腕部のいずれかです。

投与頻度

3ヵ月※に1回投与します。

※臨床試験において、アムヴトラ25mgを12週間±3~7日に1回皮下投与し、有効性および安全性が確認されました。



3ヵ月に1回、忘れずに受診してください。

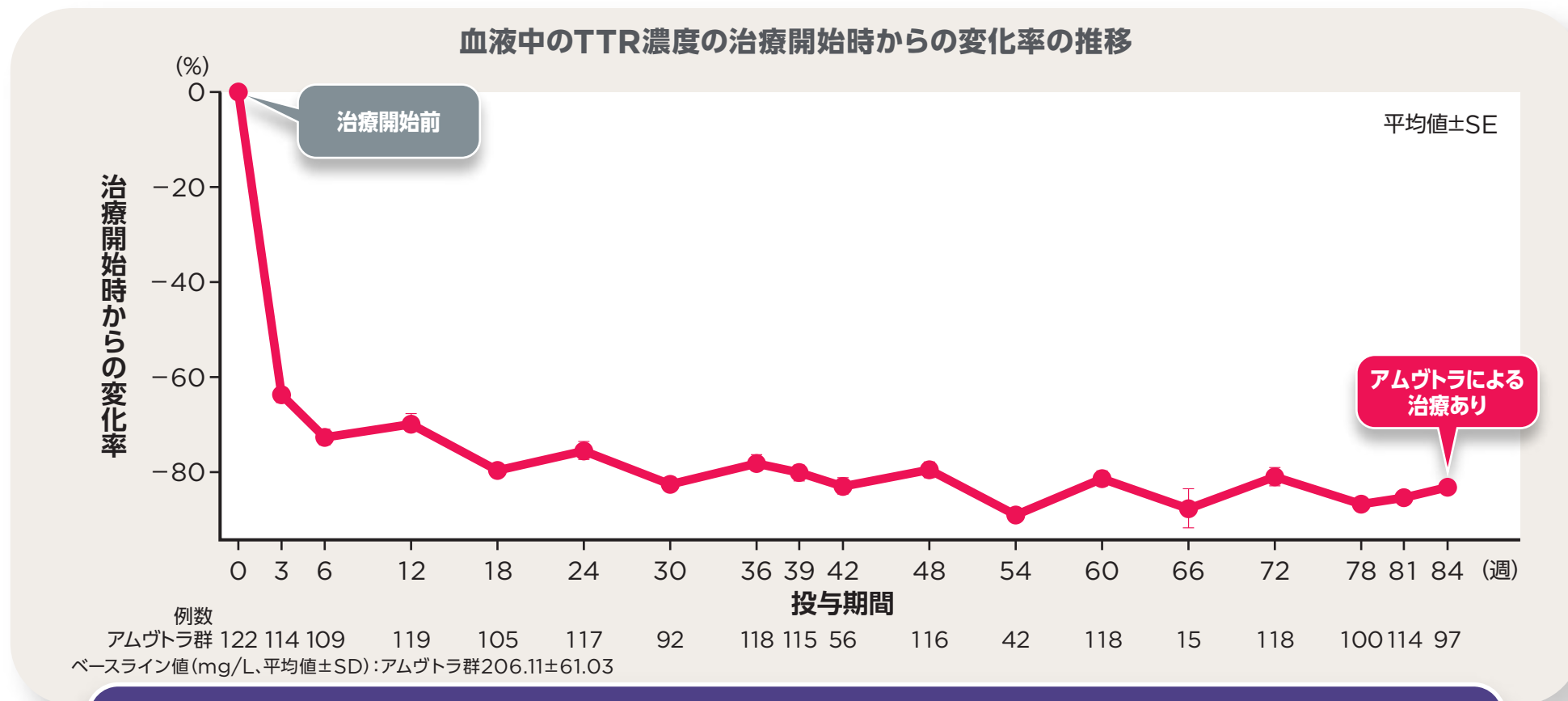
受診できなくなった場合は、すぐに病院に連絡してください。

アムヴトラの注射が予定より遅れてしまった場合は、できる限り早く病院を受診してください。

以降の注射は、注射を受けた日を起点にして3ヵ月間隔で行います。

アムヴトラによる治療効果(国際共同第Ⅲ相試験) 原因タンパク質(TTR)への影響

- アムヴトラを投与していた患者さんにおいて、血液中のTTR濃度が約88%※低下しました。



**TTR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の原因になるタンパク質です。
数値が0より小さいほど、治療前と比べて、TTRが減ったことをあらわします。**

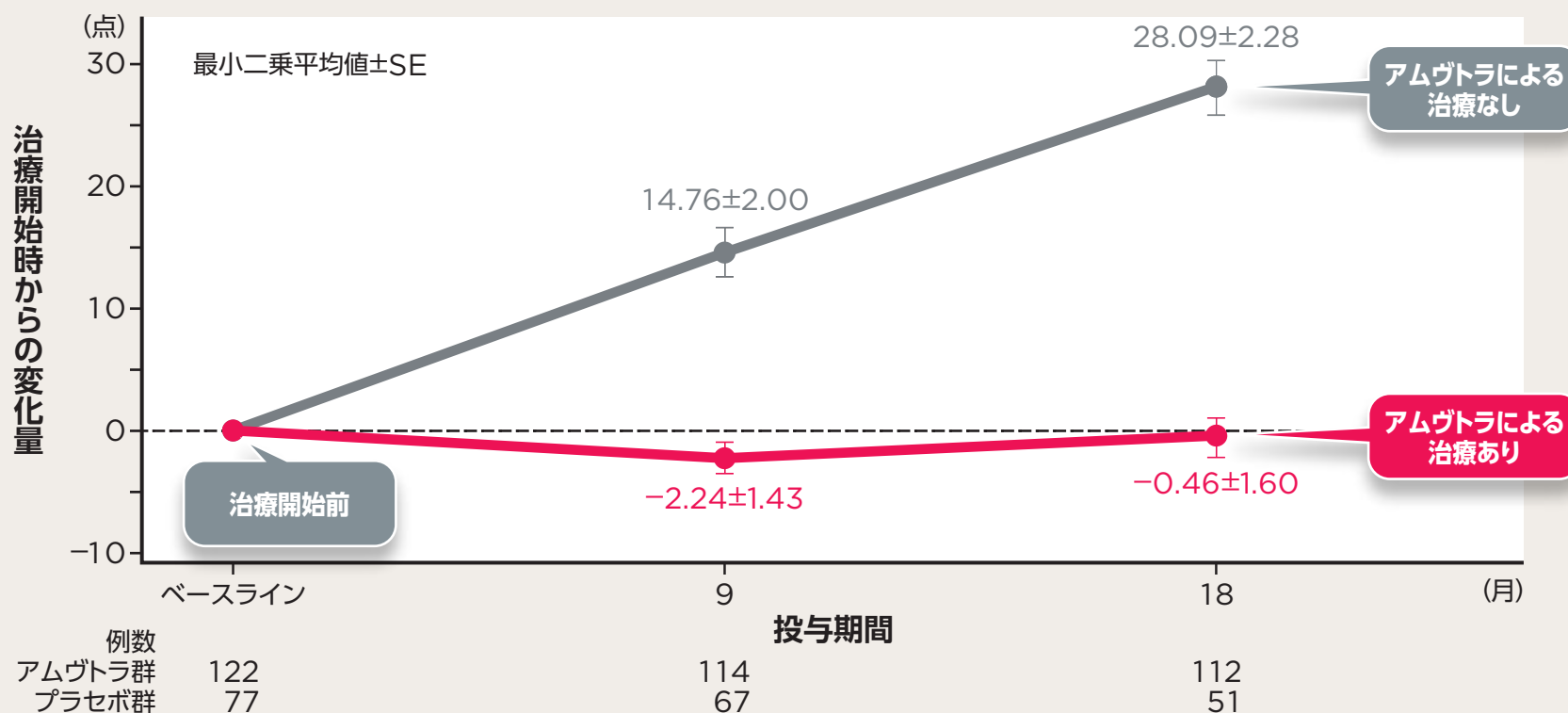
※定常状態(薬を繰り返し投与することにより、血液中の濃度が最終的に一定の振幅で増減を繰り返すようになった状態)におけるピーク時(振幅の最大値の時に)、血液中のTTR濃度が治療開始前から低下した割合(平均値)

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) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. *Amyloid*. 2022(epub). (本試験はAlnylam Pharmaceuticalsの支援により実施された)

アムヴトラによる治療効果 (国際共同第Ⅲ相試験) 神経症状への影響

- アムヴトラを投与していた患者さんにおいて、投与しなかった場合と比べて神経障害スコアが改善しました。

神経障害スコアの治療開始時からの変化量の推移

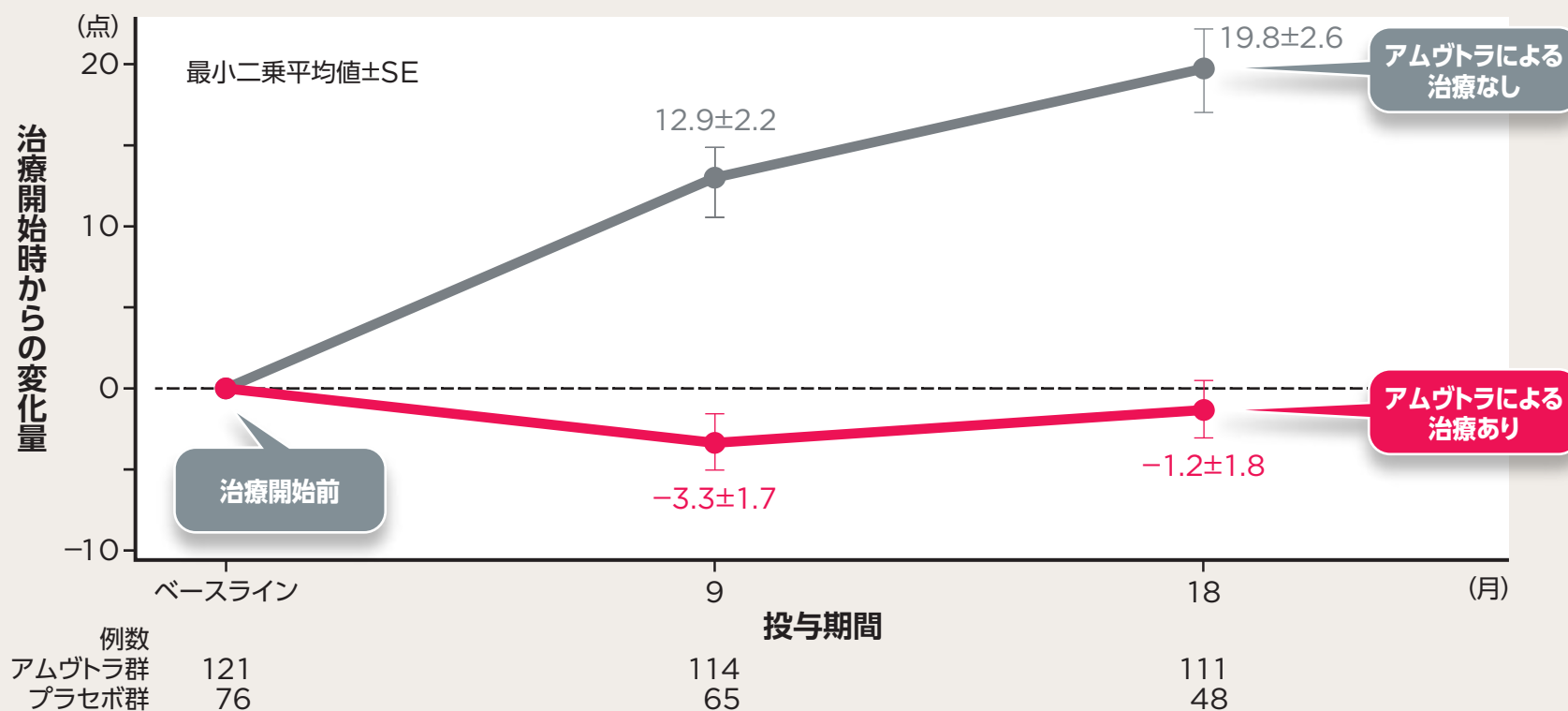


神経障害スコアは、運動神経、感覚神経、自律神経の障害の程度を総合的に評価する指標です。
数値が0より小さいほど、治療前と比べて、神経障害が改善したことをあらわします。

アムヴトラによる治療効果(国際共同第Ⅲ相試験) 生活の質(QOL)への影響

- アムヴトラを投与していた患者さんにおいて、投与しなかった場合と比べてQOLスコアが改善しました。

QOLスコアの治療開始時からの変化量の推移

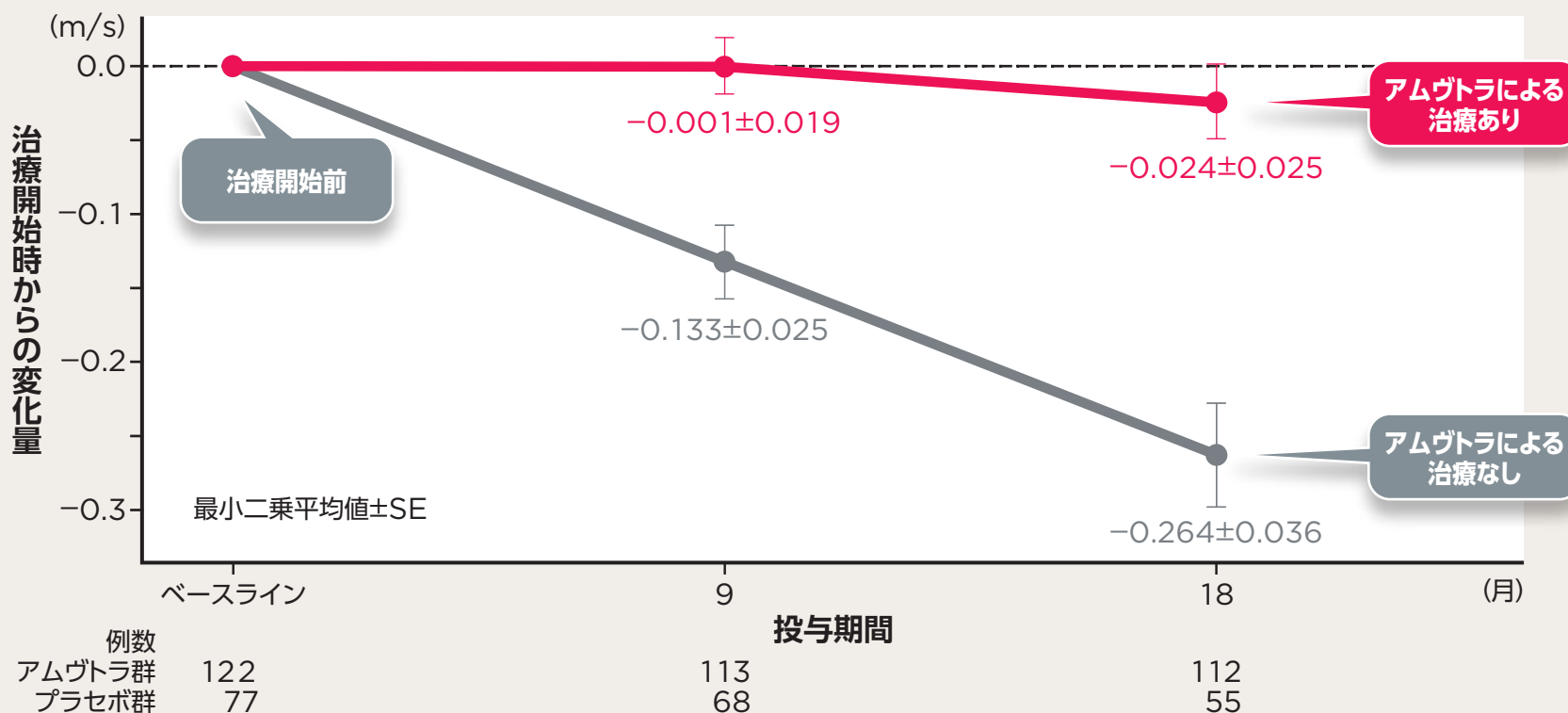


**QOLスコアは、生活する上での満足度をあらわす指標の1つです。
数値が0より小さいほど、治療前と比べて、QOLが改善したことをあらわします。**

アムヴトラによる治療効果 (国際共同第Ⅲ相試験) 歩行能力への影響

- アムヴトラを投与していた患者さんにおいて、投与しなかった場合と比べて10-MWT (歩行速度) が改善しました。

10-MWTの治療開始時からの変化量の推移



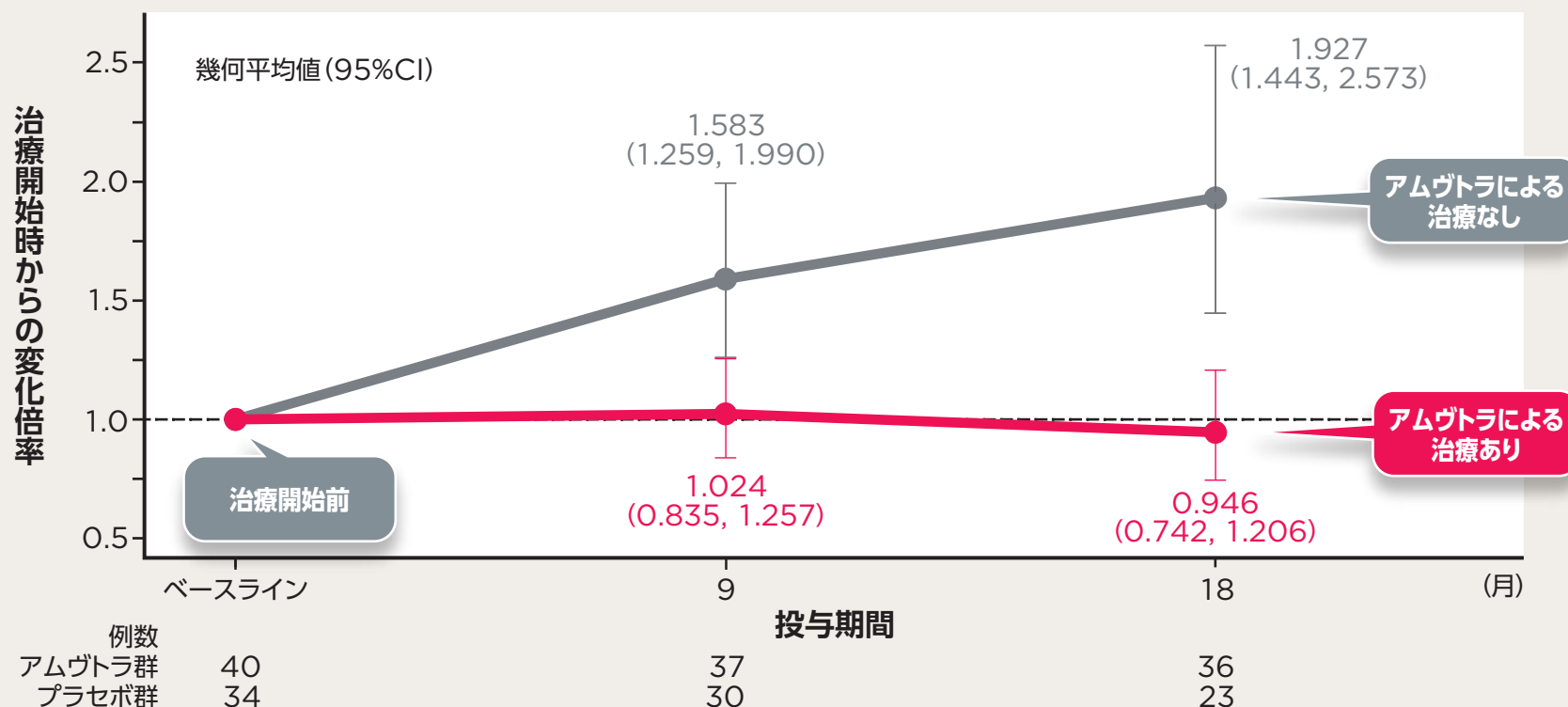
10-MWTは、歩行能力をあらわす指標の1つです。数値が変わらないことは、治療前と比べて、歩行能力が維持されたことをあらわします。(一方、数値が0より小さくなることは歩行能力の低下を意味します。)

アムヴトラによる治療効果 (国際共同第Ⅲ相試験)

心臓への影響

- アムヴトラを投与していた患者さん※において、投与しなかった場合と比べて血液中のNT-proBNP濃度が減少しました。

血液中NT-proBNP濃度の治療開始時からの変化倍率の推移



ベースライン値 (ng/L、平均値±SD): アムヴトラ群 1,809.284±3,212.699、プラセボ群 1,318.494±1,468.614

NT-proBNPは、心臓から分泌されるホルモンで、心臓に負担がかかった状態になると血液中の濃度が上昇します。数値が小さいほど、治療前と比べて、心臓への負担が改善したことをあらわします。

※心臓にアミロイドの沈着がみられた患者さん

アムヴトラによる副作用

- アムヴトラの投与を受けた患者さんにおいて、内出血、紅斑、痛みやかゆみなどの症状が注射部位にみられたり（注射部位反応）、ビタミンAが減少したりすることが報告されています。
- ドライアイ、白目部分（強膜）の変色、消化不良、疲れや手足のむくみなどがみられる場合もあります。

〈主な副作用〉



注射部位反応



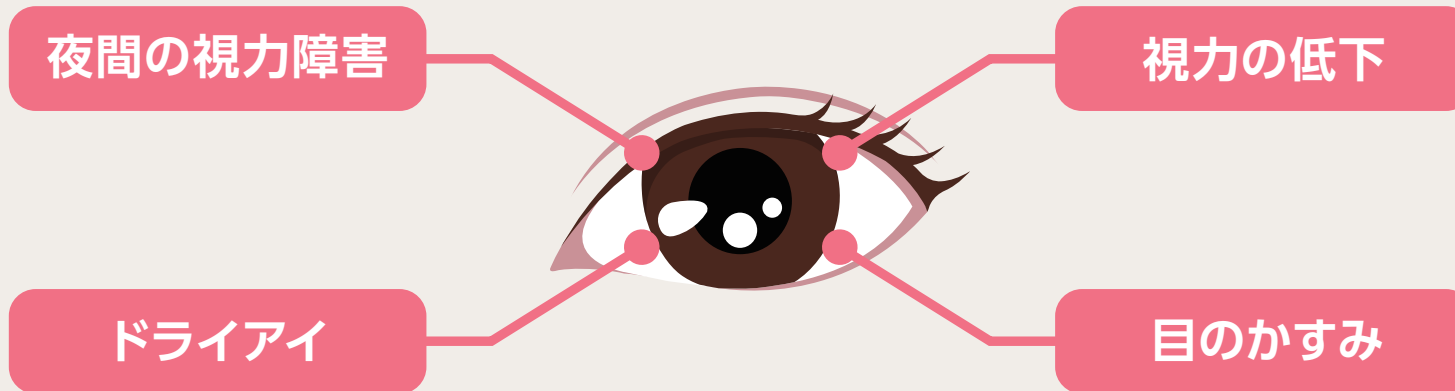
ビタミンAの減少

これらの症状が現れた場合や、その他、気になる症状や心配なことがあれば医師や看護師などの医療関係者に伝えてください。

アムヴトラによる治療の際に注意していただきたいこと —ビタミンAの補給—

- アムヴトラの投与により、血液中のビタミンAが減少することが報告されています。
- そのため、医師の指示に従い、1日の推奨用量である**約2,500IUのビタミンAを補給**するようにしましょう。

〈主な症状〉

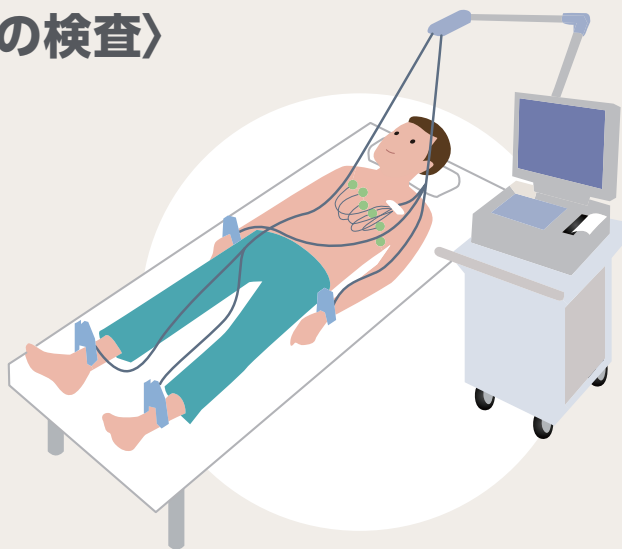


ビタミンA欠乏症の可能性のある症状(例:夜間の視力障害、ドライアイ、視力の低下、目のかすみ)が現れた場合は、医師や看護師などの医療関係者に相談しましょう。

アムヴトラによる治療の際に注意していただきたいこと —その他—

- 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患者さんは、心筋症などの心臓に関する症状を伴うことが多いとされています。アムヴトラの投与を受けた患者さんにおいては、薬との関連は明らかではないですが、心臓障害に関連した死亡などが報告されています。
- 治療中は定期的に心電図検査や心エコー検査などを行って、心臓の機能に変化がないかチェックします。

〈主な心臓の検査〉



心電図検査

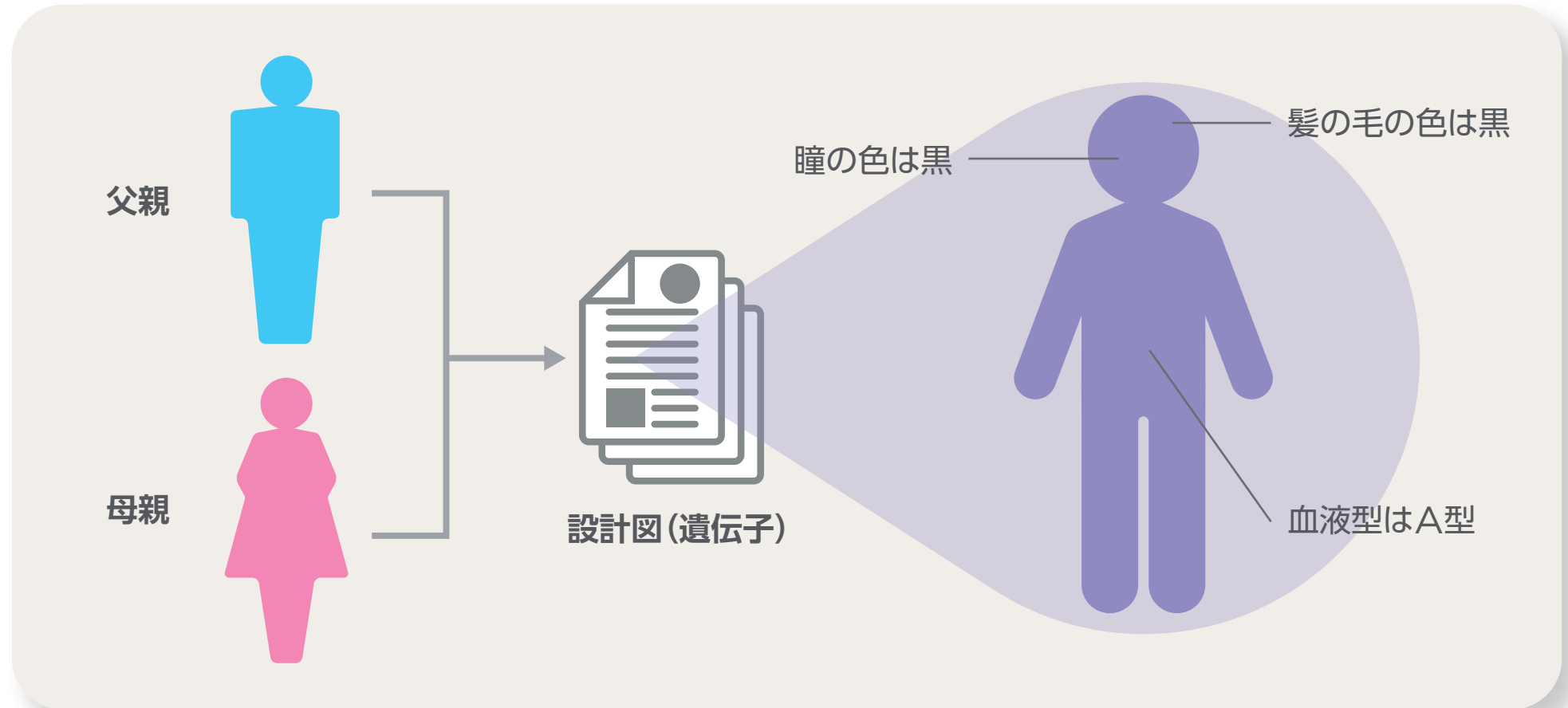


心エコー検査

もし、患者さんご自身で息苦しさ、息切れ、疲れ、むくみや体重の増加などの症状に気付いた場合は、すぐに医師や看護師などの医療関係者に伝えるようにしましょう。

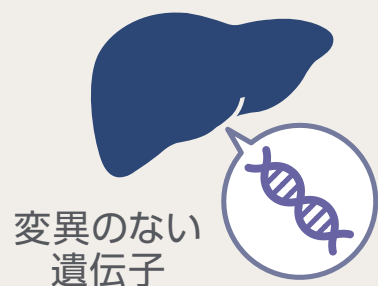
遺伝子とは

- 「遺伝子」とは、体を作る設計図のようなもので、父親と母親から受け継がれます。例えば、髪の毛や瞳の色、血液型なども設計図に書かれています。この設計図をもとに、体が作られています。



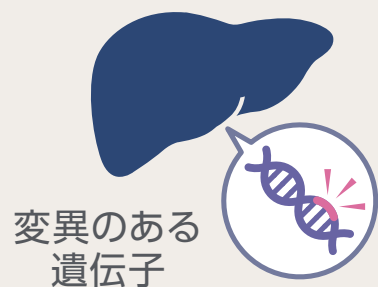
この病気では、TTRを作るための遺伝子の一部に 変異(変化)があります

● 変異のない遺伝子からできたTTR



TTRは本来、4つの部品がひとかたまりとなった構造をしています

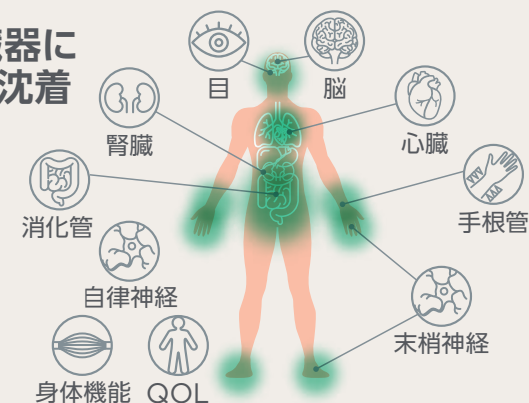
● 変異のある遺伝子からできたTTR



ばらばらになりやすい



体の様々な臓器に
アミロイドが沈着

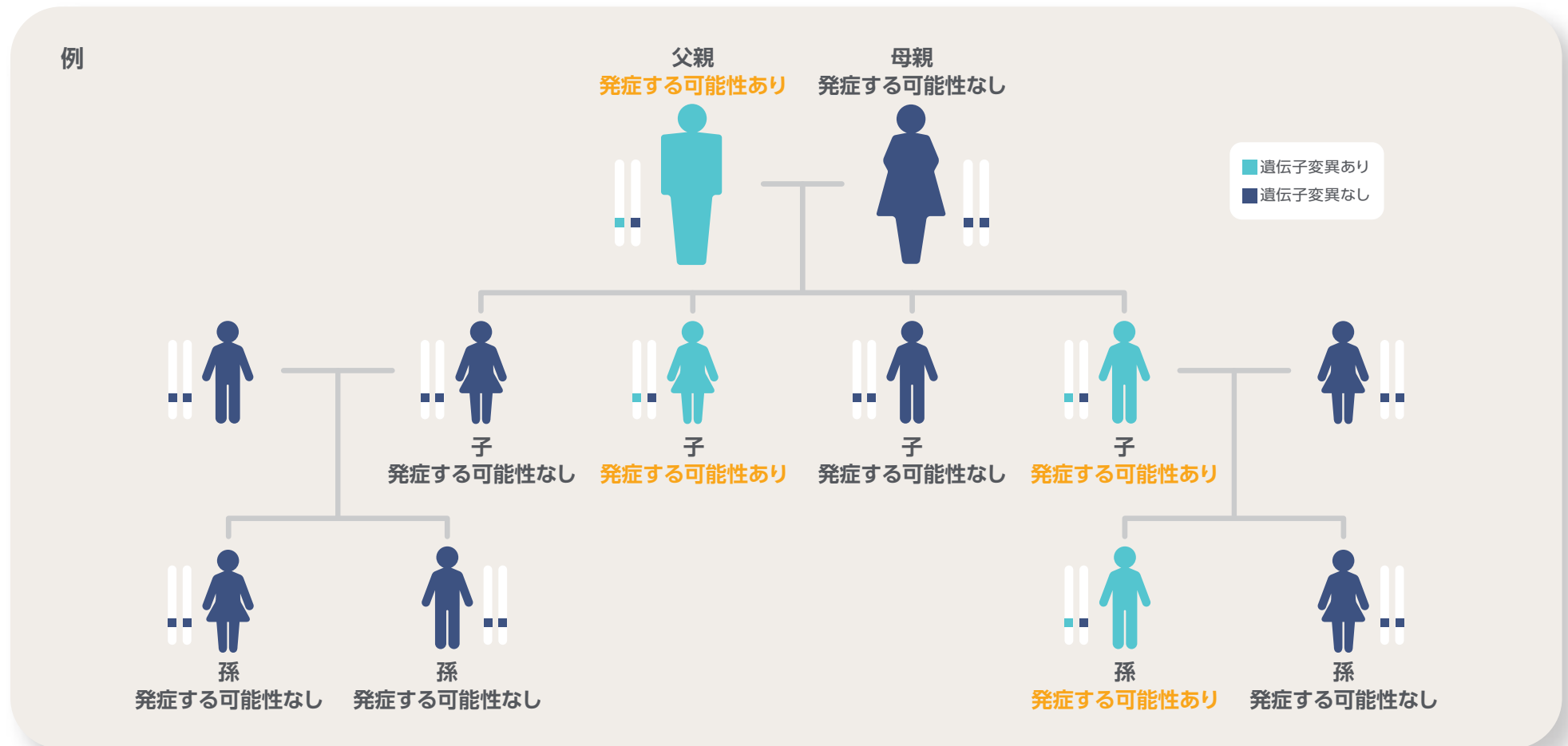


変異のある遺伝子から作られたTTRはばらばらになりやすくなります。

ばらばらになったTTRは、アミロイドと呼ばれる水に溶けにくい線維状のタンパク質となり、これが全身の様々な部位に沈着し、多様な症状を引き起こします。

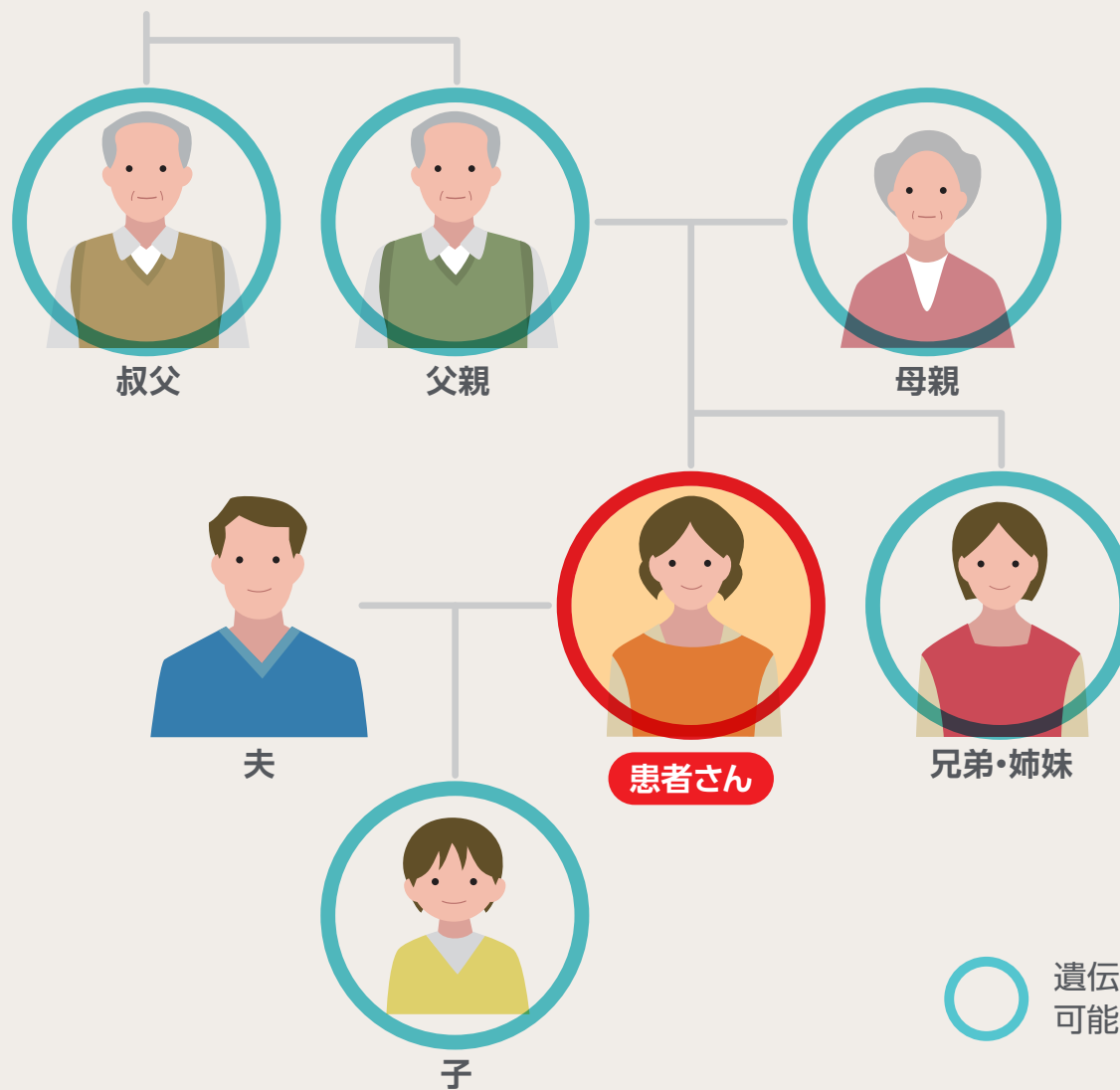
変異(変化)のある遺伝子が受け継がれる可能性

- 一般的に、両親のどちらかでこの病気の原因となる遺伝子に変異がある場合、子にその変異が受け継がれる可能性は50%です。



注 「受け継がれる可能性が50%」とは、「子ども2人のうち1人に必ず受け継がれる」という意味ではなく、「それぞれの子どもの50%の確率で受け継がれる」という意味です。この病気においては、遺伝子の変異が受け継がれる確率に、男女差はありません。

この病気は、 血縁者の方すべてに発症する可能性があります



補足資料

医療費助成制度について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は、**指定難病**である「全身性アミロイドーシス」に含まれる病気であるため、「**難病医療費助成制度**」を利用できます。
- 「**高額療養費制度**」とあわせて活用することで治療中の経済的な負担を軽くできる可能性があります。

高額療養費制度

- 医療機関へ支払った医療費の自己負担額が限度額を超えた場合に、その超えた金額の支給が受けられます
- 指定難病以外の医療費を含む、すべての医療費に利用可能です

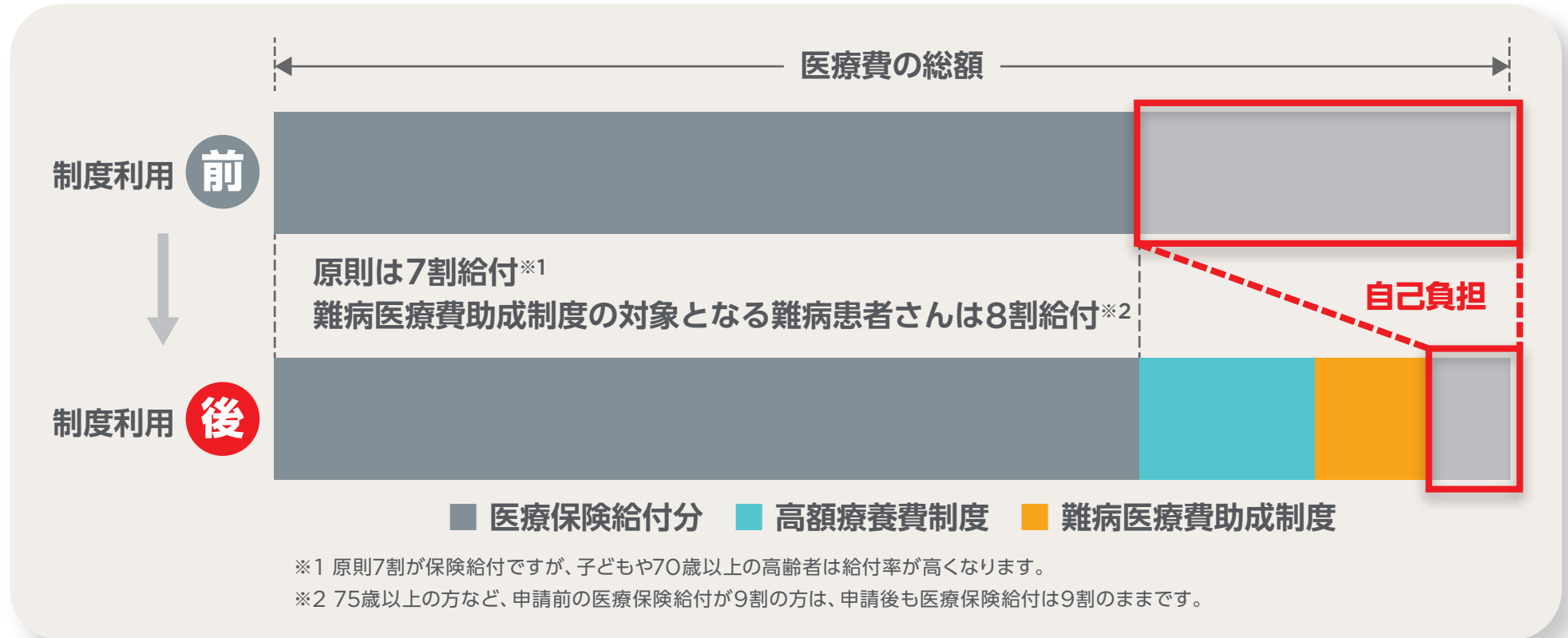
難病医療費助成制度

- 国が定める「指定難病」の患者さんで、症状が一定以上ある、または高額な医療費を支払っている場合に医療費が助成されます
- 指定医療機関で受けた指定難病に対する医療費のみ（訪問看護などを含む）が対象です

医療費助成制度について②

● 高額療養費制度および難病医療費助成制度による助成のイメージ

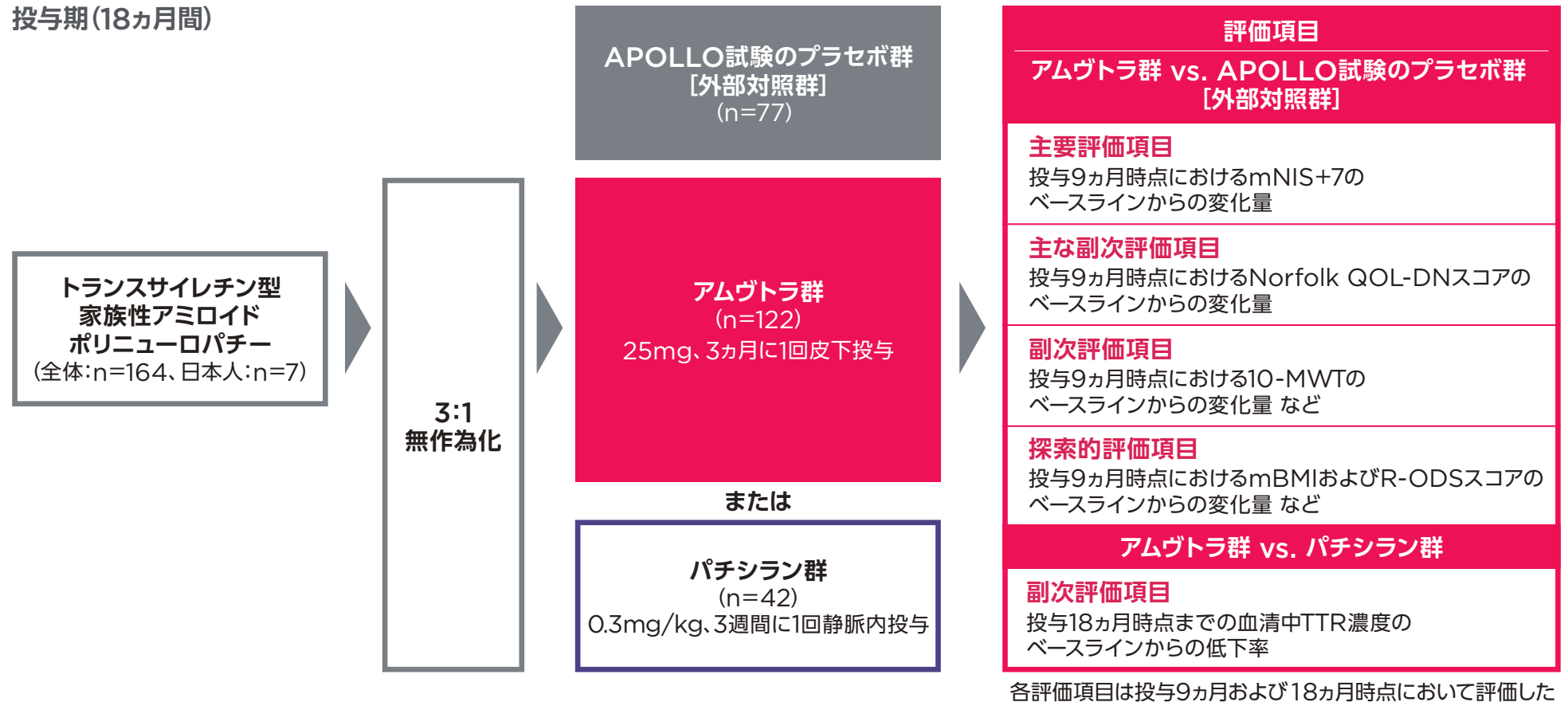
それぞれの制度を利用すると、医療費の自己負担額を減らすことができます。ただし、難病医療費助成制度は「保険優先」の公費制度のため、制度利用前の自己負担額のうち、まずは高額療養費制度による給付が行われます。そして、その残額に対して、難病医療費助成制度からの給付を受けることになります。



アムヴトラの臨床試験(国際共同第Ⅲ相試験) 試験デザイン

- **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

投与期(18ヵ月間)



本試験では、アムヴトラの有効性の主要解析、大部分の副次解析および探索的解析の外部対照として、安全性解析の外部参照として、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)のプラセボ群を用いた。

アムヴトラの臨床試験(国際共同第Ⅲ相試験) 試験概要

- 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)
- 方法:** 投与期(18ヵ月間): 初回投与前、患者をアムヴトラ群(ブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与)または実薬対照のパチシラン群(パチシランとして0.3mg/kgを3週間に1回静脈内投与^{*1,2})に3:1の比で無作為化した[TTR遺伝子型(V30M型と非V30M型)およびベースラインのNIS(50点未満と50点以上)で層別化]。
※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、H₁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。
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。
- 評価項目:** <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(アムヴトラ群と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(アムヴトラ群とAPOLLO試験のプラセボ群との差)
<副次評価項目> 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(アムヴトラ群と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(アムヴトラ群とAPOLLO試験のプラセボ群との差)
● mNIS+7 ● Norfolk QOL-DNスコア ● 10-MWT など
- <探索的評価項目> NT-proBNP濃度のベースラインからの変化量の推移
血清中TTR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
- 解析計画:** 有効性の解析および薬力学はmITT集団を対象とし、投与18ヵ月の血清中TTR濃度の解析は、TTR Per protocol(TTR PP)集団を対象とした。安全性の解析は、投与期においては安全性解析対象集団を対象とし、投与期+継続投与期においては全アムヴトラ投与解析対象集団を対象とした。有効性は、血清中TTR濃度に関する評価項目を除き、アムヴトラ群と外部対照であるAPOLLO試験のプラセボ群の2つの治療群を対象とし、HELIOS-A試験のパチシラン群については単純な記述統計量のみを示した。血清中TTR濃度についてはパチシラン群と比較した。主な連続変数の有効性評価項目の解析は、投与9ヵ月時点では多重補完(MI)法を組み込んだ共分散分析(ANCOVA)モデルを、投与18ヵ月時点ではMixed-effect Model Repeated Measure(MMRM)法を用いた。mNIS+7、Norfolk QOL-DNスコアについてはベースライン特性に基づくサブグループ解析を実施した。サブグループ解析には心アミロイドーシス集団の結果を含めた。

6. 用法及び用量

通常、成人にはブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与する。

アムヴトラの臨床試験(国際共同第Ⅲ相試験) 安全性①

投与期(投与18ヵ月時点まで)における安全性

〈アムヴトラ群〉

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第Ⅲ相試験(APOLLO試験)のプラセボ群

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) アムヴトラ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。

アムヴトラの臨床試験(国際共同第Ⅲ相試験) 安全性②

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
	アムヴトラ群 (n=122)	プラセボ群 (n=77)
副作用 ^{a)}	29 (23.8)	53 (68.8)
重篤な副作用	2 (1.6)	10 (13.0)
投与中止に至った副作用	0	5 (6.5)
死亡 ^{b)}	2 (1.6) ^{c)}	6 (7.8) ^{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。

患者さん向け冊子のご紹介



アムヴトラによる治療を受ける患者さんへ

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さんが、アムヴトラによる治療を安心して受けていただけるよう、薬の特徴や注意点を簡潔にまとめた冊子です。



トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断された患者さんへ

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ついて、病気が発症するしくみや症状、日常生活で気を付けること、治療方法などについて、わかりやすくまとめた冊子です。



トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断された患者さんとそのご家族へ

遺伝性の病気とは何か？ 誰に相談すればいいのか？ といった、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さんとそのご家族の方向けの情報をまとめた冊子です。



トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者さんがご自身でできる日常生活での工夫

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さんが、少しでも快適な生活を送ることができるよう、代表的な症状に対して、ご自身でできる日常生活での工夫について紹介した冊子です。

患者さん向け冊子・Webサイトのご紹介



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さんへの医療費助成制度

「高額療養費制度」や「難病医療費助成制度」について、わかりやすく解説している冊子です。



トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者さんが受けることができる主な社会福祉サービス

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さんとそのご家族に知っておいていただきたい主な社会福祉サービスについて、わかりやすくまとめた冊子です。



トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者さんをご自宅でサポートされている方へ

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さんをご自宅でサポートされている方のために、知っておいていただきたい情報をまとめた冊子です。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー疾患情報ステーション(Webサイト)『the BRIDGE』



本サイトでは、病気の概要だけでなく、日常生活にお役立ていただける情報、患者さんの体験談など、様々なコンテンツを紹介しています。

アクセスはこちらから▶
<https://hattribridge.jp>



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