

適正使用ガイド

トランスサイレチン型アミロドーシス治療薬

薬価基準収載

アムヴトラ® 皮下注25mg
シリンジ

amvuttra® Subcutaneous Injection Syringe

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



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

本ガイドでは、アムヴトラを適正に使用していただくため、アムヴトラによる治療の流れ、投与前や投与時の確認事項、投与中の注意事項について解説しています。
ご精読いただき、アムヴトラの適正使用にお役立てください。

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

はじめに

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは、トランスサイレチン(*TTR*)遺伝子の変異に起因する、まれな常染色体顕性(優性)の遺伝性疾患です。変異型および野生型*TTR*の両者からなるアミロイド線維が複数の組織に沈着することにより、ポリニューロパチーや心筋症をはじめ、全身に様々な臨床症状をきたし、未治療であれば、発症後約10年で死に至ります。

本疾患に対して、世界初のsiRNA(small interfering RNA)製剤であるオンパットロ(一般名:パチシランナトリウム)が、日本では2019年6月に製造販売承認を取得しました。オンパットロは3週に1回投与する点滴静注製剤です。このオンパットロと同じsiRNA製剤であり、薬剤投与の利便性向上やリスク低減などを目指して開発されたのが、アムヴトラ(一般名:ブトリシランナトリウム)です。アムヴトラは、3ヵ月に1回投与する皮下注製剤です。

アムヴトラの有効性と安全性は、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とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)において裏付けられています。本試験の結果、アムヴトラ群は同じ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患者を対象としたオンパットロ(パチシラン)の国際共同第Ⅲ相試験(APOLLO試験)のプラセボ群(外部対照群)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ました。

これらの臨床成績をもとに、日本では、2021年12月に承認申請を行い、2022年9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」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

従来、心筋症を伴うATTRアミロイドーシスの治療は、うっ血性症状に対しては利尿薬、不整脈や伝導障害に対しては抗不整脈薬、ペースメーカー、自動植込み型除細動器などによる症状緩和療法が中心でした。既存治療においてアンメット・メディカル・ニーズがあるなか、アムヴトラ群とプラセボ群を比較する国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-B試験)を実施しました。

その結果、全体集団およびタファミジス未投与部分集団(アムヴトラ単剤投与部分集団)(ベースライン時にタファミジスまたはタファミジスメグルミン投与がない患者集団)を解析対象とするいずれの主要評価項目も達成し、死亡および再発性心血管(CV)関連イベント(CV関連入院および心不全による緊急受診)のエンドポイント、ならびに心筋症を伴うATTRアミロイドーシス患者に関連するその他の複数の臨床的に意味のある指標に対する有益な効果のエビデンスを示しました。これらの成績をもとに、2025年6月に「トランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型及び変異型)」を効能又は効果として国内製造販売事項一部変更の承認を取得しました。

本ガイドでは、アムヴトラを安全にご使用いただくために、適正使用のポイントについて解説しています。ご使用になる前にご精読いただき、適正使用にお役立ていただければ幸いです。

Contents

1. アムヴトラによる治療の流れ	4
2. 安全性検討事項 RMP	5
重要な潜在的リスク	5
重要な不足情報	6
3. 投与前の確認事項 RMP	7
患者選択のフローチャート	7
適応となる患者	8
適応とならない患者	8
特定の背景を有する患者のうち留意すべき患者	9
その他の特定の背景を有する患者	10
4. 投与時の確認事項 RMP	11
アムヴトラの用法及び用量	11
アムヴトラ投与前の注意	12
アムヴトラ投与時の注意	12
5. 投与中の注意事項 RMP	15
アムヴトラ投与中の注意事項	15
ビタミンAの補給	16
心機能障害	17
6. 患者またはその家族への説明	18
7. 参考資料	19
トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTRv-PN)	
国際共同第Ⅲ相試験：HELIOS-A試験	19
試験概要	19
有効性	22
安全性	26
トランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型及び変異型) (ATTR-CM)	
国際共同第Ⅲ相試験：HELIOS-B試験	29
試験概要	29
有効性	33
安全性	35
ATTRアミロイドーシスの診断基準	36
適正使用情報のご提供について	39
文献請求先および問い合わせ先	39

1 アムヴトラによる治療の流れ

アムヴトラの投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

安全性検討事項	安全性検討事項 の確認	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 重要な潜在的リスク 5ページ ▶ 重要な不足情報 6ページ
↓		
投与前の確認事項	適正な患者選択	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 患者選択のフローチャート 7ページ ▶ 適応となる患者 8ページ ▶ 適応とならない患者 8ページ ▶ 特定の背景を有する患者のうち 留意すべき患者 9ページ ▶ その他の特定の背景を有する患者 10ページ
↓		
投与時の確認事項	アムヴトラ投与開始	<ul style="list-style-type: none"> ▶ アムヴトラの用法及び用量 11ページ ▶ アムヴトラ投与前の注意 12ページ ▶ アムヴトラ投与時の注意 12ページ
↓		
投与中の注意事項	投与中の経過観察・ 副作用の確認	<ul style="list-style-type: none"> ▶ アムヴトラ投与中の注意事項 15ページ ▶ ビタミンAの補給 16ページ ▶ 心機能障害 17ページ

2 安全性検討事項

アムヴトラ投与開始前に、以下のリスクについて患者またはその家族にご説明ください。

アムヴトラ皮下注25mgシリンジに係る医薬品リスク管理計画書(RMP)における安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	ビタミンA欠乏に伴う有害事象(夜盲等) 心機能障害(ATTRv-PN)	中等度または重度の肝機能障害患者への投与

重要な潜在的リスク

● ビタミンA欠乏に伴う有害事象(夜盲等)

アムヴトラの作用機序により、血清中のレチノール結合タンパク質およびビタミンAが減少するため、ビタミンA欠乏に伴う事象(夜盲等)のリスクがあります。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と考えられており、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(ATTRv-PN)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)の投与18ヵ月までの投与期における眼障害関連の有害事象の発現割合は、アムヴトラ群で28.7%(35/122例)、パチシラン群で23.8%(10/42例)でした。また、HELIOS-A試験において、外部対照として用いたATTRv-PN患者を対象としたパチシランの国際共同第Ⅲ相試験(APOLLO試験)のプラセボ群における投与18ヵ月までの眼障害関連の有害事象の発現割合は26.0%(20/77例)でした。野生型または変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス(ATTR-CM)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-B試験)の最長36ヵ月までの二重盲検期における眼障害関連の有害事象の発現割合は、アムヴトラ群で14.4%(47/326例)、プラセボ群で20.1%(66/328例)でした。アムヴトラ投与によりビタミンA欠乏に伴うリスクは否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定しました。

● 心機能障害(ATTRv-PN)

ATTRv-PNによる臓器障害として、HELIOS-A試験の過半数の患者に、ベースライン時の病歴に重大な心臓障害が認められました。HELIOS-A試験の18ヵ月の投与期間において、心機能障害関連の有害事象の発現割合は、アムヴトラ群で35.2%(43/122例)、パチシラン群で28.6%(12/42例)であるのに対して、外部対照として用いたAPOLLO試験のプラセボ群で45.5%(35/77例)でした。しかし、心筋症から予期される事象と考えられる呼吸困難に関連する有害事象の発現割合は、アムヴトラ群で8.2%(10/122例)、パチシラン群で2.4%(1/42例)であるのに対して、APOLLO試験のプラセボ群で1.3%(1/77例)でした。

APOLLO試験の死亡例については、パチシラン群7例(4.7%)、プラセボ群6例(7.8%)で認められました。そのうち心臓関連死は、パチシラン群7例(4.7%)、プラセボ群1例(1.3%)で認められました。いずれもパチシランとの因果関係は否定されました。

HELIOS-A試験では、18ヵ月間の投与期間においてアムヴトラ群2例(1.6%)、パチシラン群3例(7.1%)の計5例の死亡が報告されました。そのうち、心臓関連死に該当する有害事象はアムヴトラ群1例(0.8%)およびパチシラン群2例(4.8%)で認められました。いずれもアムヴトラもしくはパチシラン

との因果関係は否定され、基礎疾患またはその他の要因による死亡と考えられました。18ヵ月以降の継続投与期(2021年8月26日カットオフ時点)におけるアムヴトラ群の死亡例は3例(心突然死2例、突然死1例)に認められましたが、いずれもアムヴトラとの因果関係は否定されました。

類薬であるrevusiranの心筋症を有する変異型トランスサイレチン型アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験においても投与期間中の死亡が報告されていますが、心臓関連死とrevusiranとの因果関係は明らかではありませんでした。

以上を踏まえ、HELIOS-A試験においてアムヴトラと心機能障害関連の有害事象の因果関係を強く示唆する情報は得られていないものの、アムヴトラによる心臓関連死を含む心機能障害のリスクは否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定しました。

ATTR-CM患者を対象としたHELIOS-B試験では、HELIOS-A試験に比べ、ベースライン時の心臓障害の重症度が高度でした。

HELIOS-B試験の最長36ヵ月までの二重盲検期での心機能障害関連の有害事象発現割合は、アムヴトラ群で69.6%(227/326例)、プラセボ群で73.8%(242/328例)でした。また、二重盲検期における死亡症例については、アムヴトラ群49例(15.0%)、プラセボ群63例(19.2%)で認められました。そのうち心臓関連死に該当する有害事象は、アムヴトラ群39例(12.0%)、プラセボ群53例(16.2%)で認められました。いずれもアムヴトラとの因果関係は否定され、基礎疾患またはその進行による死亡と考えられました。アムヴトラ群で報告された心機能障害関連の有害事象の種類と性質は、ATTR-CM患者で予想されるものおよびその基礎疾患とも一致していました。

重要な不足情報

● 中等度または重度の肝機能障害患者への投与

アムヴトラは肝細胞に特異的に取り込まれた上で有効性を示す薬剤です。HELIOS-A試験において、ベースライン時に軽度の肝機能障害*1が認められた患者はアムヴトラ群で8例(6.6%)でした。HELIOS-B試験において、ベースライン時に軽度の肝機能障害*1が認められた患者はアムヴトラ群で55例(16.9%)、中等度の肝機能障害*2が認められた患者は11例(3.4%)でした。いずれの試験においても、アムヴトラ投与患者の肝臓に安全性上の懸念はありませんでした。

アムヴトラで重度の肝機能障害患者を対象とした試験は実施していません。重度の肝機能障害患者でのアムヴトラ投与に伴うリスクは不明であること、中等度の肝機能障害患者のデータは限られていることから、中等度または重度の肝機能障害患者へのアムヴトラ投与を重要な不足情報に設定しました。

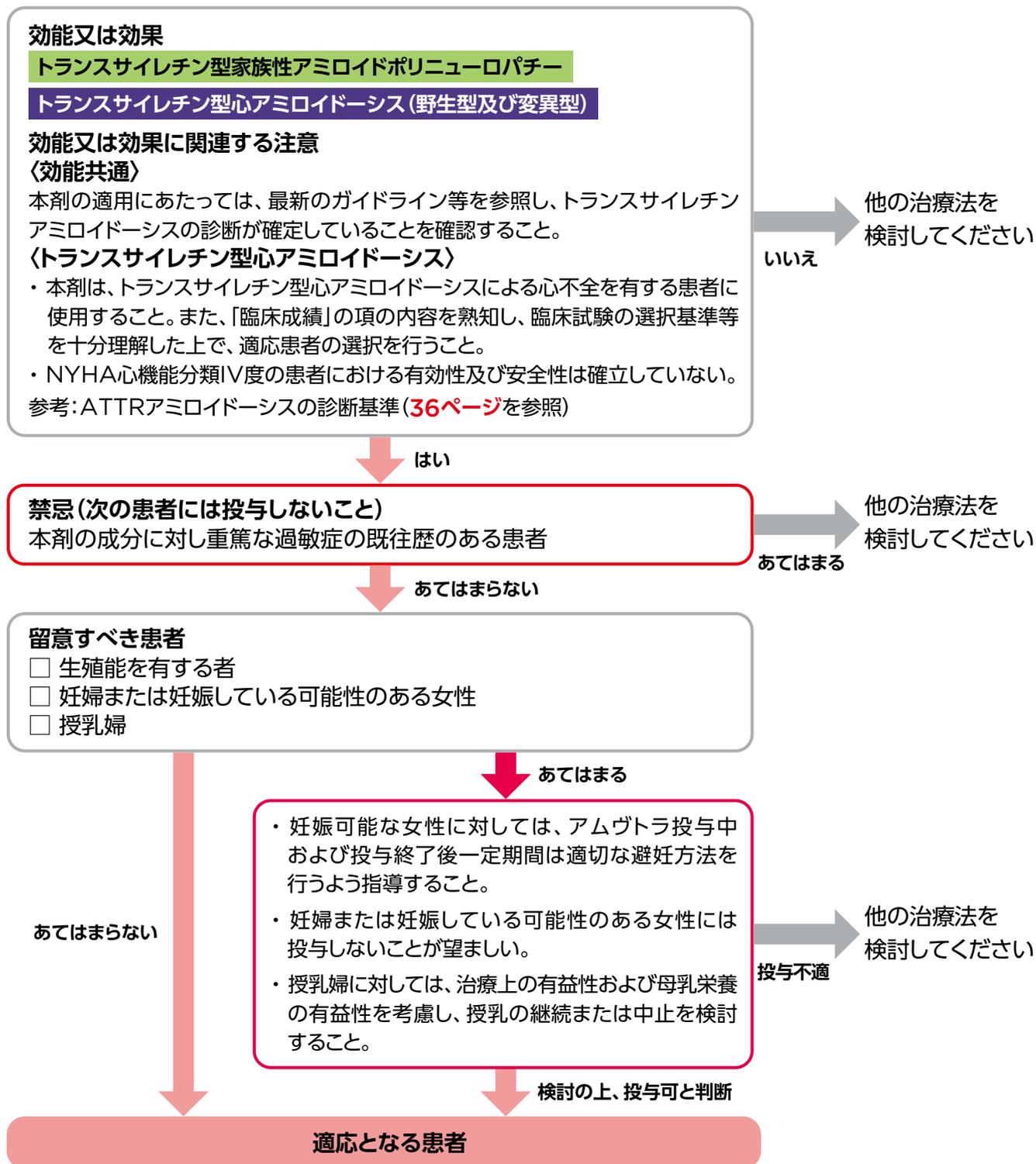
*1 総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限超、または総ビリルビンが基準値上限超から基準値上限の1.5倍以下

*2 総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超から基準値上限の3倍以下

3 投与前の確認事項

患者選択のフローチャート

アムヴトラの投与にあたり次の項目をご確認の上、適正な患者選択を行い、投与の可否を検討いただきますようお願いいたします。



適応となる患者

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
- トランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型及び変異型)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドライン等を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

5.2 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2参照]

5.3 NYHA心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。

アムヴトラの電子化された添付文書より

● 診断基準

トランスサイレチンアミロイドーシスの診断基準については**36ページ**の「ATTRアミロイドーシスの診断基準」を参照してください。

アムヴトラの効能又は効果は、「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」および「トランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型及び変異型)」です。本剤の適用にあたっては、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認してください。

なお、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象としたアムヴトラの国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-B試験)においては、心不全の既往がある患者を組み入れ、NYHA心機能分類Ⅳ度の患者は除外されました。

適応とならない患者

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

アムヴトラの電子化された添付文書より

特定の背景を有する患者のうち留意すべき患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

アムヴトラの電子化された添付文書より

● 生殖能を有する者への投与

アムヴトラの投与により、血清中ビタミンA濃度の低下が引き起こされます。母体の血清中ビタミンA濃度の低下が胎児に及ぼす影響は不明であることから、患者の安全性を考慮して、注意喚起しています。

患者が妊娠を希望する場合は、アムヴトラの投与を中止し、血清中ビタミンA濃度をモニタリングしてください。アムヴトラの最終投与後12ヵ月以上にわたり血清中ビタミンA濃度の低下が持続する可能性があります。

● 妊婦への投与

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

● 授乳婦への投与

アムヴトラのヒト母乳中への移行、授乳児に対する影響、および乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていませんが、患者の安全性を考慮して、注意喚起しています。

その他の特定の背景を有する患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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

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]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

アムヴトラの電子化された添付文書より

● 肝移植後の患者への投与

肝移植後の患者を対象とした臨床試験は実施していないため、注意喚起しています。

● 腎機能障害患者への投与

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

● 肝機能障害患者への投与

アムヴトラの臨床試験において重度の肝機能障害患者は除外されたため、注意喚起しています。

● 小児等への投与

トランスサイレチンアミロイドーシスは主に成人で発症するため、小児を対象とした臨床試験の実施は困難であり、アムヴトラ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いないため、注意喚起しています。

4 投与時の確認事項

アムヴトラの用法及び用量

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カ月に1回皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

アムヴトラの電子化された添付文書より

● 固定用量

アムヴトラは、成人にはブトリシランとして1回25mgの固定用量で投与量が規定されています。

アムヴトラの25mgを3カ月に1回皮下投与する投与レジメンは、健康成人を対象とした第I相臨床試験、およびATTRv-PN患者を対象とした国際共同第III相試験(HELIOS-A試験)、ATTR-CM患者を対象とした国際共同第III相試験(HELIOS-B試験)によって裏付けられています。これらの試験および第I相試験とHELIOS-A試験を併合解析した母集団PK解析、PK/PD解析ならびに疾患進行モデリングにおいて、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)でアムヴトラの有効性および許容可能な安全性プロファイルが得られました。また、HELIOS-B試験にて事前に規定したすべてのサブグループ(年齢、ATTR-CMの病型、ベースライン時のタファミジス使用、NYHA心機能分類、NT-proBNP濃度)で有効性および許容可能な安全性プロファイルが示されました。これらの試験結果から、いずれのサブグループにおいても用量調節は不要となっています。

● 投与間隔

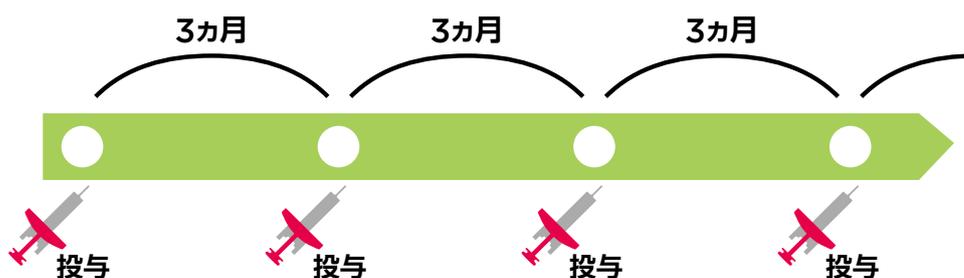
アムヴトラの投与間隔は、**3カ月***に1回です。

※以下の臨床試験において、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。

・HELIOS-A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

・HELIOS-B試験において、アムヴトラ25mgを12週間±7日に1回皮下投与

アムヴトラの投与間隔のイメージ



● アムヴトラの投与が予定から遅れた場合

可能な限り速やかにアムヴトラを投与し、以降は、その投与を起点として3カ月間隔で投与してください。

アムヴトラ投与前の注意

14. 適用上の注意 (抜粋)

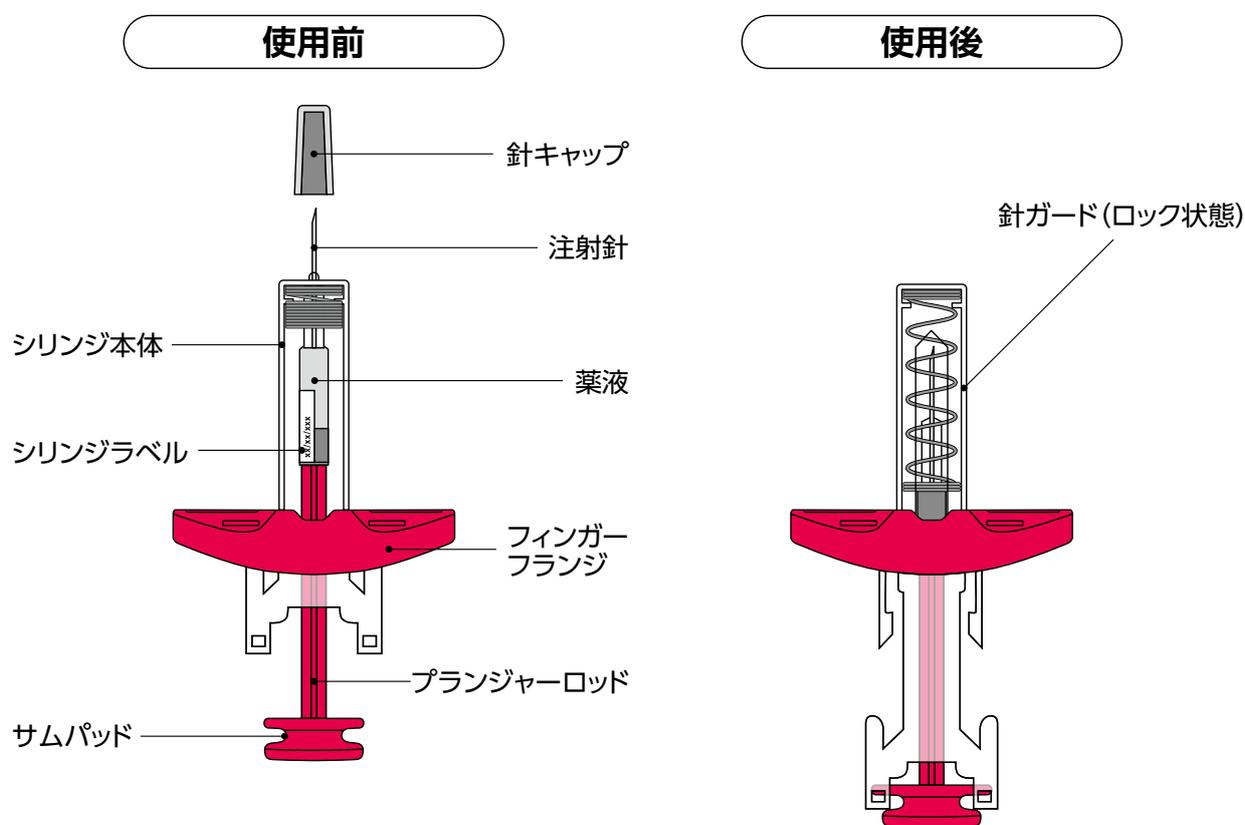
14.1 薬剤投与前の注意

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。

アムヴトラの電子化された添付文書より

● プレフィルドシリンジの構造および名称



アムヴトラ投与時の注意

14. 適用上の注意 (抜粋)

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。

アムヴトラの電子化された添付文書より

〈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。

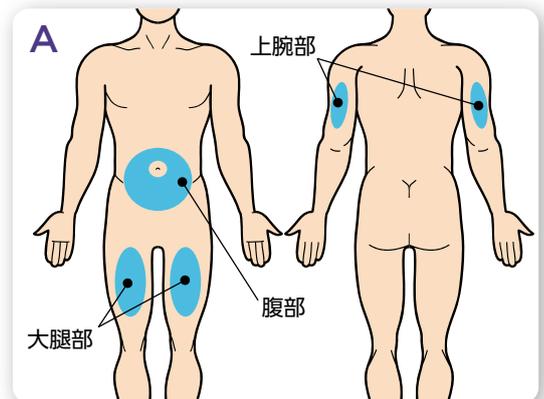
② 投与部位の選択

- 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。

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

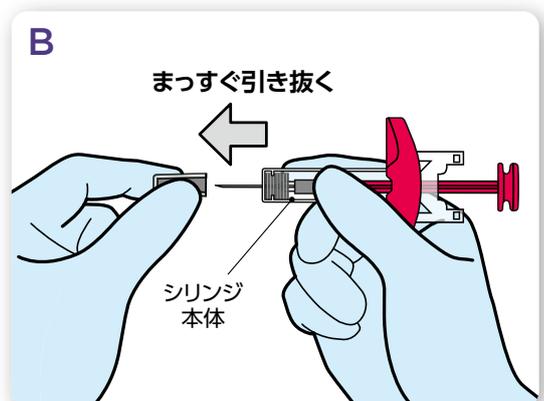
- 投与部位を消毒します。



③ 投与準備

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

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



④ 投与

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

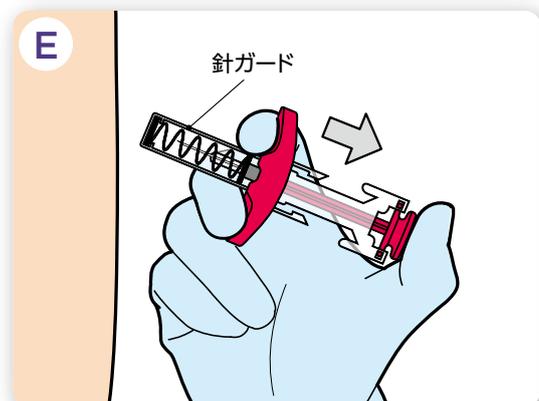
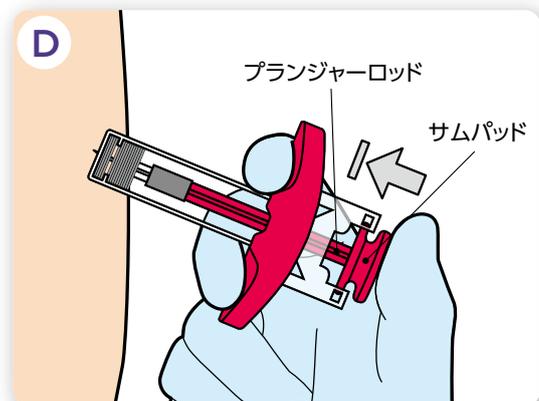
▶ プランジャーロッドは自動的に元の位置に戻るため、力を加えて手前に引いたりしないでください。

- 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。



5 投与中の注意事項

アムヴトラ投与中の注意事項

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

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

アムヴトラの電子化された添付文書より

● 臨床試験における副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験、HELIOS-B試験)で報告された副作用をもとに設定されました。

アムヴトラ投与中は観察を十分に行い、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ってください。

ビタミンAの補給

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響(抜粋)

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]

アムヴトラの電子化された添付文書より

● アムヴトラ投与による血清中ビタミンAへの影響

血清中TTRはレチノール結合タンパク質の担体であり、血中へのビタミンA輸送を促進します。また血清中ビタミンAの減少はアムヴトラの薬理作用として知られています。

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験、HELIOS-B試験)では、患者に1日あたりの推奨摂取量のビタミンAを補給することにより、血清中ビタミンA濃度の低下に起因する、眼の有害事象における臨床的に関連する傾向や変化は認められていません。

● ビタミンAの補給について

ビタミンA欠乏症に起因する潜在的な眼障害リスクを低減するため、1日の推奨用量でのビタミンAの補給を勧めるとともに、ビタミンA欠乏症を示唆する眼症状(例:夜盲)が発現した場合には、眼科専門医の診察を受けるよう指導してください。

ビタミンAを摂取しても血清中ビタミンA濃度は低下するものの、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ため、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でください。

アムヴトラの投与中は、1日あたり約2,500IUのビタミンAの補給をするように患者に指導してください。ただし、1日の推奨用量を超えるビタミンAを補給することがないように注意してください。

「ビタミンA欠乏に伴う有害事象(夜盲等)」はアムヴトラの医薬品リスク管理計画書(RMP)における重要な潜在的リスクに設定されています。詳細は5ページを参照してください。

心機能障害

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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。

アムヴトラの電子化された添付文書より

● アムヴトラ投与による心機能障害への影響

ATTRv-PN患者は、心筋症等の心症状を伴うことが多いとされています。

得られている臨床データからはアムヴトラとの因果関係は確立されていませんが、国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)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ます。

心臓関連の有害事象が発現し重大な転帰に至る可能性が否定できないと考えることから、アムヴトラ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してください。

「心機能障害(ATTRv-PN)」はアムヴトラの医薬品リスク管理計画書(RMP)における重要な潜在的リスクに設定されています。詳細は5～6ページを参照してください。

6 患者またはその家族への説明

アムヴトラによる治療開始に先立ち、患者またはその家族に対して、アムヴトラの有効性、副作用およびその対策など、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てください。

アムヴトラとは

アムヴトラは、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およびトランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型および変異型)の治療に使用するお薬です。

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は、トランスサイレチン(TTR)というタンパク質を作るための遺伝子に変異があることで、産生されたタンパク質(TTR)の構造が崩れて線維化しやすくなり、身体の様々な組織に沈着することで、末梢神経やいろいろな臓器の障害が生じる疾患です。トランスサイレチン型心アミロイドーシスは、TTRが凝集して線維状になったTTRアミロイド線維が心臓の間質に沈着し、形態的かつ機能的な異常をきたす病態で、野生型(wt)と変異型(v)に分けられます。

アムヴトラは、TTR遺伝子からTTRタンパク質が作られる過程の分子(メッセンジャーRNA)を分解し、肝臓でのTTRタンパク質の産生を抑制することで、効果を示します。

有効性

アムヴトラは、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とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)において、同じ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患者を対象としたオンパットロ(パチシラン)の国際共同第Ⅲ相試験(APOLLO試験)のプラセボ群と比較して、神経障害の指標であるmNIS+7やQOLの指標であるNorfolk QOL-DNスコアなどについて有意な改善が認められています。また、野生型または変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-B試験)では、プラセボ群と比較して、全死因死亡、心血管関連入院および心不全による緊急受診のリスクの有意な改善が認められています。

注意すべき主な副作用

アムヴトラを投与すると、内出血、紅斑、痛みやかゆみなどの症状が注射部位に起きたり(注射部位反応)、ビタミンAが減少したりすることがあります。また、ドライアイ、白目部分(強膜)の変色、消化不良、疲れ、手足のむくみ、関節痛、手足の痛みなどがみられる場合もあります。

患者またはその家族への説明にあたっては、患者向け冊子もご活用ください。

7 参考資料

一部、承認外の用法及び用量における成績が含まれています。

国際共同第Ⅲ相試験：HELIOS-A試験

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*. 2023; 30(1): 18-26. (本試験はAlnylam Pharmaceuticalsの支援により実施された)

試験概要

● 目的

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おけるアムヴトラの有効性および安全性などを評価する。

● 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)

- 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

● 方法

投与期と継続投与期の2パートからなる。

● 投与期(18ヵ月間)

初回投与前、患者をアムヴトラ群(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]。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ヵ月時点で実施した。なお、本試験に参加した患者は、1日推奨用量のビタミンAを投与することが指導された。

※1 患者の実際の体重に基づき投与量を決定し、体重100kg以上の患者に対しては最大推奨用量を30mgとした。

※2 すべての患者に前投薬として、コルチコステロイド(デキサメタゾンまたは同等薬)、アセトアミノフェン、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。

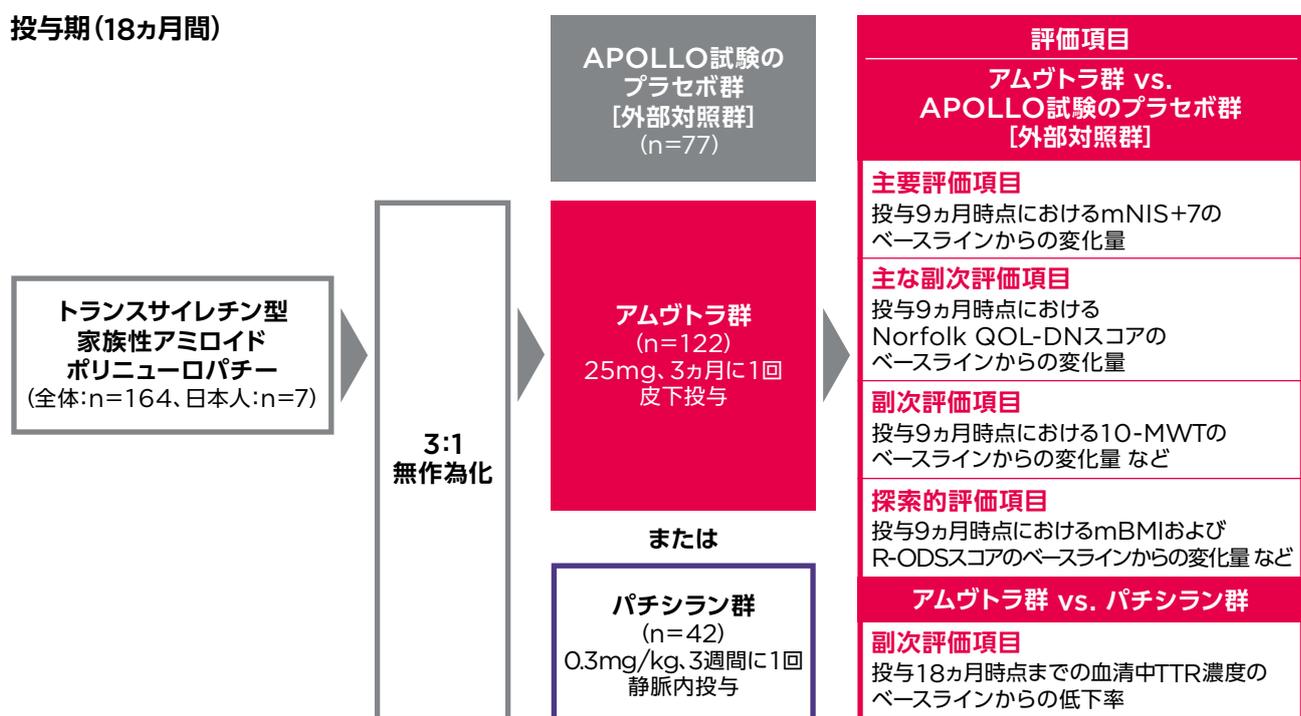
● 継続投与期 (18ヵ月間)

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。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、アムヴトラを投与されたすべての患者は、血清中TTR濃度がベースラインの80%以上に回復するまで (治験薬最終投与から最長1年間)、または患者が臨床治療の一環として血清中TTR濃度低下レジメンを開始するまでのいずれか早い時点までに、年4回の安全性評価を受ける。

投与期 (18ヵ月間)



各評価項目は投与9ヵ月および18ヵ月時点において評価した

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。

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。

● 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)

〈副次評価項目〉

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(アムヴトラ群とAPOLLO試験のプラセボ群との差) など

〈安全性評価項目〉

有害事象の発現頻度

● 解析計画:

有効性の解析はmITT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。

〈解析対象集団の定義〉

- mITT集団: 無作為化され、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての患者
- 安全性解析対象集団: 投与量にかかわらず、治験薬を投与されたすべての患者
- 全アムヴトラ投与解析対象集団: アムヴトラを投与されたすべての患者。投与期のアムヴトラ群の患者および継続投与期に移行してアムヴトラを投与されたパチシラン群の患者を含む。

〈解析方法〉

● 有効性

有効性評価項目(mNIS+7)は、投与9ヵ月時点においては、ベースライン値を連続共変量、投与群、TTR遺伝子型および発症時の年齢をカテゴリカル因子とした、多重補完(MI)法を組み込んだ共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて解析した。投与18ヵ月時点においては、ベースライン値を連続共変量、投与群、来院(9ヵ月、18ヵ月)、TTR遺伝子型、発症時の年齢をカテゴリカル因子、投与群と来院を交互作用としたMixed-effect Model Repeated Measure(MMRM)法を用いて解析した。

また、各評価項目の解析に使用したモデルを用いてコンポーネント別解析、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。トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対する各地域での標準治療の開始後、またCOVID-19関連の重篤な有害事象の発現時以降のデータを有効性の解析から除外した。

● 安全性

すべての安全性データは記述的に要約し、投与群別に示した。

注)本試験は2019年2月14日に開始され(最初の患者の初回投与)、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。

有効性

● mNIS+7

① mNIS+7のベースラインからの変化量[9ヵ月：主要評価項目、18ヵ月：副次評価項目]

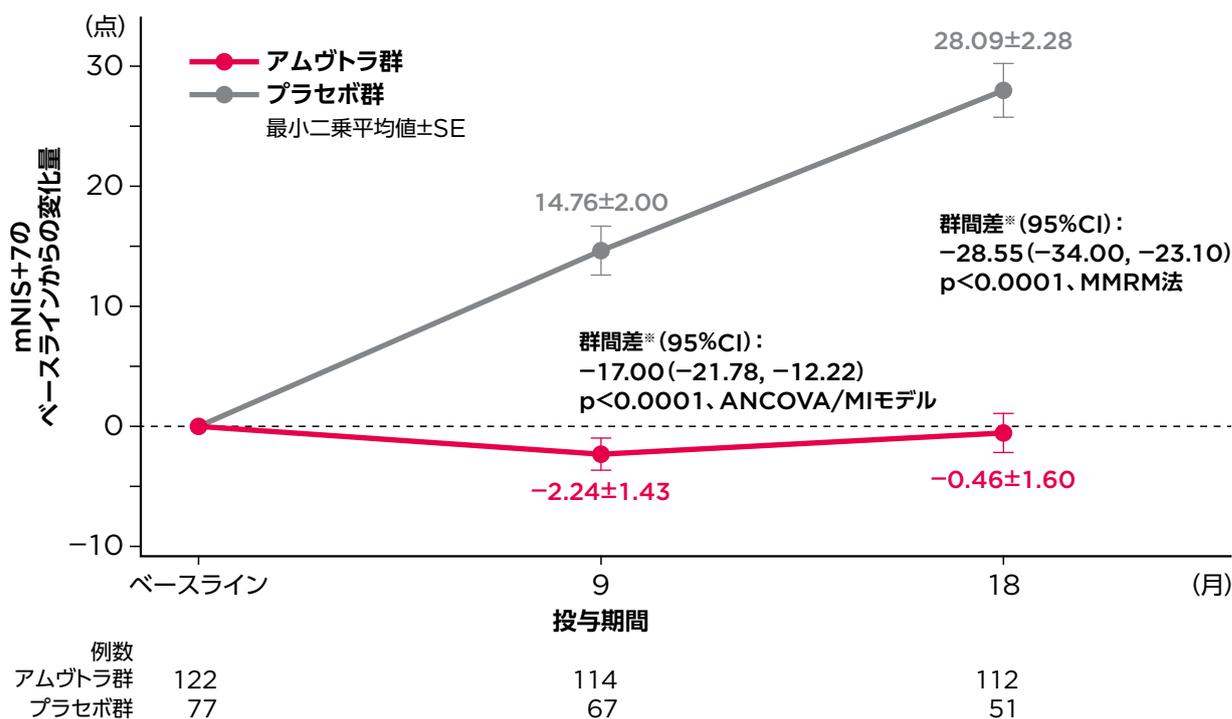
mNIS+7のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±SE)は、投与9ヵ月時点においてアムヴトラ群で -2.24 ± 1.43 、プラセボ群*で 14.76 ± 2.00 、投与18ヵ月時点においてアムヴトラ群で -0.46 ± 1.60 、プラセボ群で 28.09 ± 2.28 であった。

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

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

※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

mNIS+7のベースラインからの変化量の推移(mITT集団)



ベースライン値(平均値±SD):アムヴトラ群 60.55 ± 35.99 、プラセボ群 74.61 ± 37.04

※アムヴトラ群-プラセボ群

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

mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score+7(補正神経障害スコア+7)

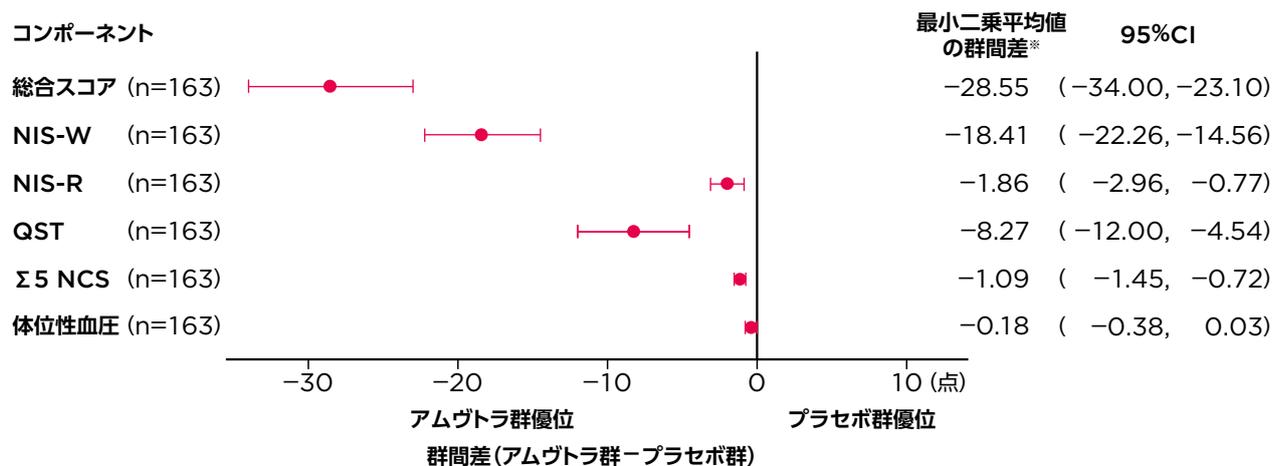
- ・運動、感覚および自律神経障害を評価する包括的かつ複合的な神経障害スコア。
- ・5つのコンポーネント[NIS-W(運動機能/筋力低下)、NIS-R(腱反射)、QST(定量的感覚検査)、Σ5 NCS(神経伝導検査)、体位性血圧]より構成される。
- ・スコアの範囲は、0点(障害なし)~304点(最大の障害)で、スコアが低いほど疾患の重症度が低いことを示す。

② mNIS+7の総合スコアおよびコンポーネント別スコアのベースラインからの変化量

投与18ヵ月時点におけるmNIS+7のコンポーネント別スコアのベースラインからの変化量は、NIS-W(運動機能)、NIS-R(腱反射)、QST(感覚)およびΣ5 NCS(神経伝導)において、プラセボ群^{*}に比べてアムヴトラ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ヵ月時点におけるmNIS+7の総合スコアおよびコンポーネント別スコアのベースラインからの変化量(mITT集団)



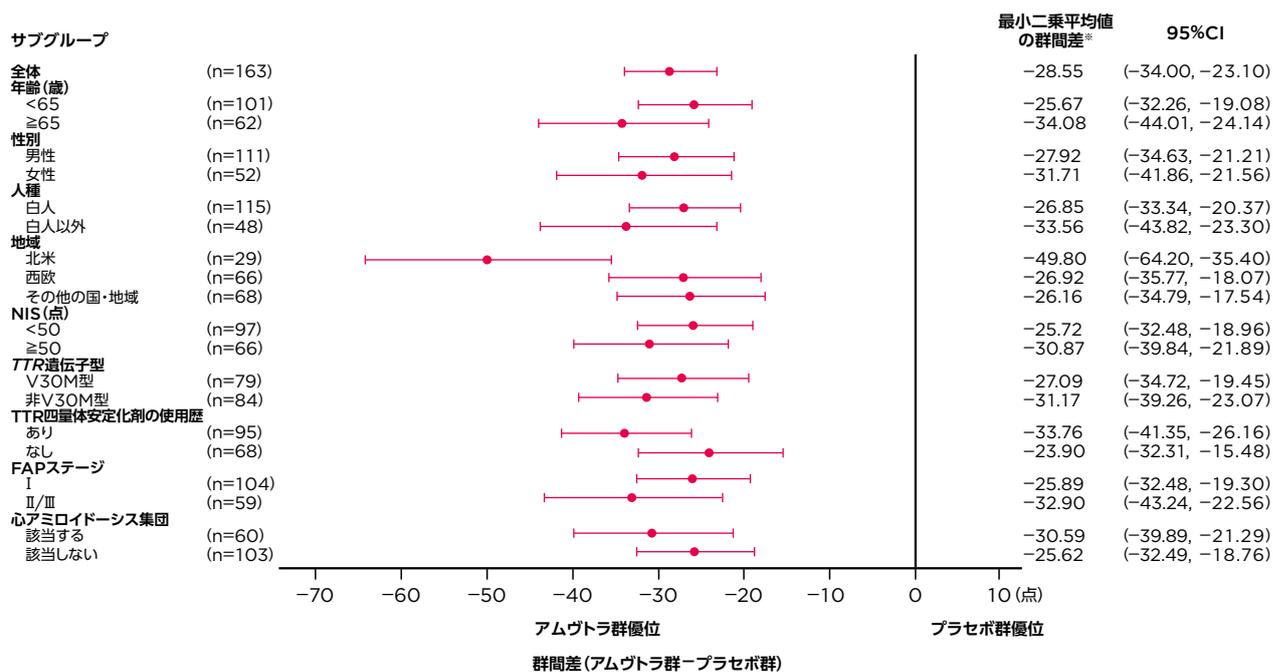
^{*}NIS-W、QST、Σ5 NCS:p<0.0001、NIS-R:p=0.0010、体位性血圧:p=0.0885、MMRM法
MMRM法(連続共変量:ベースライン値、カテゴリー因子:投与群、来院、TTR遺伝子型、発症時の年齢、交互作用:投与群-来院)を用いて最小二乗推定値を算出した。

③ 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※に比べてアムヴトラ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。

④ 日本人患者における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ヵ月時点においてアムヴトラ群で -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
	アムヴトラ群 (n=4)	プラセボ群 (n=9)
ベースライン		
平均値±SD	48.94±23.83	54.76±18.88
中央値(最小値, 最大値)	44.00(27.0, 80.8)	52.00(22.5, 76.0)
投与18ヵ月		
	n=4	n=4
平均値±SD	42.00±26.63	85.77±16.39
SE	13.32	8.19
中央値(最小値, 最大値)	32.75(21.5, 81.0)	93.75(61.2, 94.4)
投与18ヵ月時点におけるベースラインからの変化量		
	n=4	n=4
平均値±SD	-6.94 ± 10.08	18.77 ± 3.67
SE	5.04	1.84
中央値(最小値, 最大値)	$-6.63(-17.5, 3.0)$	$18.88(-14.2, 23.1)$

(点)

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

安全性

● 投与期(投与18ヵ月時点まで)における安全性

〈全体集団〉

● 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、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、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

● 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)	アムヴトラ群(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) 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。

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。

〈日本人患者〉

- アムヴトラ群

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

重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。

- プラセボ群^{*}

投与18ヵ月時点までに、副作用^{a,c)}は9例中7例(77.8%)に認められた。内訳は、注入に伴う反応3例(33.3%)、上室性期外収縮、心室性期外収縮、夜盲、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、悪心、注入部位血管外漏出、発熱、膀胱炎、挫傷、転倒、脱水、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、浮動性めまい、意識消失、傾眠、振戦、しゃっくり、過換気、誤嚥性肺炎、皮膚炎、水疱性皮膚炎、各1例(11.1%)であった。

重篤な副作用は、1例(33.3%)に認められた。投与中止に至った副作用および死亡は認められなかった。

^{*}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

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、投与中止に至った副作用および死亡は認められなかった。

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

● 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

〈全体集団〉

中間データカットオフ日(2021年8月26日)時点までにアムヴトラが投与された155例を解析対象とした。アムヴトラ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、全アムヴトラ群で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、全アムヴトラ群でビタミン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。

重篤な副作用は全アムヴトラ群で3例(1.9%)に認められた。このうち1例1件(トランスアミナーゼ上昇)が継続投与期に認められ、投与期にパチシラン群であった患者(パチシラン/アムヴトラ群)であった。全アムヴトラ群では、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。

〈日本人患者〉

投与期にアムヴトラ群であった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。

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(全アムヴトラ投与解析対象集団)

	HELIOS-A試験		
	アムヴトラ/アムヴトラ群 (n=122)	パチシラン/アムヴトラ群 (n=33)	全アムヴトラ群 (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。

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カ月に1回皮下投与する。

国際共同第Ⅲ相試験：HELIOS-B試験

社内資料(承認時評価資料)：トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-B試験)
Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. *N Engl J Med*. 2025; 392(1):33-44. (本試験はAlnylam Pharmaceuticalsの支援により実施された)

試験概要

● 目的

野生型または変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者におけるアムヴトラの有効性および安全性を評価する。

● 試験デザイン

第Ⅲ相、国際共同、無作為化、二重盲検(DB)、プラセボ対照試験

● 対象

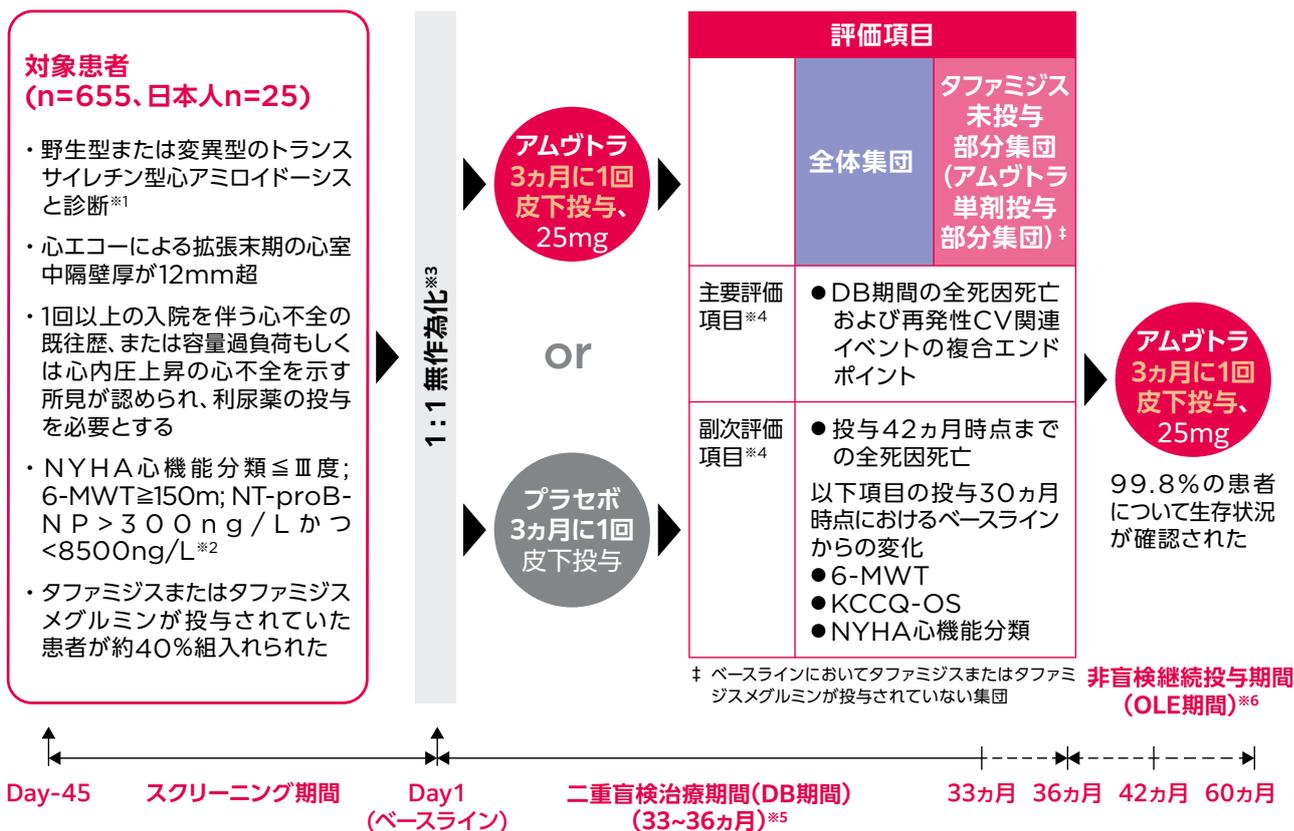
野生型または変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者655例(日本人25例を含む)

- 年齢18歳以上
- 野生型または変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシスと診断された患者
- 心不全の既往歴がある患者
- 以下のいずれかに該当する患者
 - ・ベースライン時にタファミジスまたはタファミジスメグルミンの投与を受けていなかった患者(スクリーニング前の少なくとも30日間、タファミジスまたはタファミジスメグルミンを投与されていない患者を含む)
 - ・ベースライン時にタファミジスまたはタファミジスメグルミンの投与を受けていた患者
- 無作為化前の6週間以内にCV関連の入院がなく、臨床的に安定している患者
- NT-proBNP>300ng/L かつ <8500ng/L：永続性または持続性心房細動の患者の場合はNT-proBNP>600ng/L かつ <8500ng/L
- 6-MWTが150m以上
- KPSスコアが60%以上

● 方法

DB治療期間(DB期間)と非盲検継続投与期間(OLE期間)の2パートからなる。

- DB期間(最長36ヵ月)：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)またはプラセボ群に1:1の比で無作為化した。なお、患者には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。
- OLE期間(最長24ヵ月)：DB期を完了したすべての患者にブトリシランとして25mgを3ヵ月に1回皮下投与した。



※1 以下のいずれかの検査および遺伝子検査により診断され、かつ血清および尿蛋白電気泳動、ならびに血清遊離軽鎖に基づきALアミロイドーシスが否定されている*。

① 野生型の患者では、免疫組織化学染色法または質量分析法により心臓組織にTTRアミロイド沈着が認められる。変異型の患者ではコンゴレッド染色法により心臓組織または非心臓組織にアミロイド沈着が認められる。

② ^{99m}Tcシンチグラフィ (DPD-Tc、PYP-TcまたはHMDP) により心臓に陽性像が確認される。

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

※2 永続性または持続性心房細動の患者の場合はNT-proBNP > 600ng/L かつ < 8500ng/L

※3 層別因子: ベースライン時のタファミジス使用の有無、ATTR-CMの病型(変異型または野生型)、NYHA心機能分類および年齢(I/II度かつ75歳未満またはそれ以外)

※4 全体集団とタファミジス未投与部分集団(アムヴトラ単剤投与部分集団)で、別々のエンドポイントとして評価した。

※5 DB期間は36ヵ月目の通院完了後、または最後の患者が無作為化されてから30ヵ月後のいずれか早い方で終了とした。そのため、DB期間の患者の最終通院日はスクリーニング後の30ヵ月~36ヵ月までの幅があり、OLE期間の最初の投与は33ヵ月目または36ヵ月目であった。

※6 OLE期間の終了後(OLE期間まで継続しない患者の場合はDB期間の終了後、本剤を早期に中止した患者の場合は本剤の最終投与後)、フォローアップ期間が開始された。妊娠可能な女性の場合、フォローアップ期間は本剤の最終投与から最大18ヵ月であった。

主な除外基準

- NYHA心機能分類IVの心不全
- スクリーニング時のPNDスコア ≥ III
- TTR低下作用を有する治療歴

● 評価項目

〈主要評価項目〉 (いずれも検証的評価項目)

- DB期間の全体集団における全死因死亡および再発性CV関連イベントの複合エンドポイント
- DB期間のタファミジス未投与部分集団 (アムヴトラ単剤投与部分集団)*における全死因死亡および再発性CV関連イベントの複合エンドポイント

〈副次評価項目〉

全体集団およびタファミジス未投与部分集団 (アムヴトラ単剤投与部分集団)*における以下の項目

- 投与42ヵ月時点までの全死因死亡
- 投与30ヵ月時点における6-MWTのベースラインからの変化量
- 投与30ヵ月時点におけるKCCQ-OSのベースラインからの変化量
- 投与30ヵ月時点におけるNYHA心機能分類のベースラインからの変化

〈探索的評価項目〉

全体集団およびタファミジス未投与部分集団 (アムヴトラ単剤投与部分集団)*における以下のパラメータについてのベースラインからの変化量

- NT-proBNP濃度
- トロポニンI濃度
- 左室壁厚 (心エコー検査による)
- 長軸方向左室グローバルストレイン (心エコー検査による) など

〈安全性評価項目〉

有害事象の発現頻度

〈薬力学的評価項目〉

血清中TTR濃度のベースラインからの変化量 など

● 解析計画

〈解析対象集団の定義〉

- 最大の解析対象集団 (全体集団、FAS)： 無作為化され、用量を問わず治験薬を投与されたすべての患者
- タファミジス未投与部分集団 (アムヴトラ単剤投与部分集団) FAS (mono-FAS)： FASのうち、ベースライン時にタファミジスまたはタファミジスメグルミンを投与を受けていなかったすべての患者
- 安全性解析対象集団： 用量を問わず治験薬が投与されたすべての患者 (プラセボ群に無作為化されたが、DB期間中に用量を問わずアムヴトラの投与を受けた患者は、アムヴトラ群に分類)

※ ベースライン時にタファミジスまたはタファミジスメグルミン投与がない患者集団

〈解析方法〉

- 有効性

有効性は、全体集団およびタファミジス未投与部分集団(アムヴトラ単剤投与部分集団)*を用いて解析した。

主要評価項目は、治療群、ATTR-CMの病型(変異型、野生型)、NYHA心機能分類(I/II度、III度)、年齢(75歳未満、75歳以上)、投与群および対数変換後のベースラインのNT-proBNP濃度を共変量としたロバスト分散推定量を用いた修正Andersen-Gillモデルを使用して解析した。全体集団の解析ではベースライン時のタファミジス使用の有無により層別化したモデルを使用した。アムヴトラ群とプラセボ群における群間差(ハザード比:HR)は、点推定値、95%信頼区間(CI)、およびp値を算出した。主要解析にはDB期間に発生したイベントが含まれ、DB期間終了時の診察時、試験への同意撤回時、または追跡調査不能時のいずれか早い時点で打ち切りとした。心臓移植および/または左室補助装置の植込みを受けた患者は死亡として扱った。

- 安全性

安全性データは、OLE期間に入った患者の場合はアムヴトラの初回投与日からOLE期間の最初の投与日まで、DB期間に治療を中止または完了した患者の場合はアムヴトラの最終投与後84日までのデータに基づいて要約した。

本試験は2019年11月26日に開始された。データカットオフ日時点で得られている有効性に関する主要解析データおよび全ての安全性データ(OLE期のデータを含む)に基づいている。

* ベースライン時にタファミジスまたはタファミジスメグルミン投与がない患者集団

有効性

●全死因死亡および再発性CV関連イベント

①全死因死亡および再発性CV関連イベントの複合エンドポイント[主要評価項目、検証的解析結果]

全体集団

全体集団では、アムヴトラ群でプラセボ群と比較して全死因死亡および再発性CV関連イベントリスクの統計学的に有意な減少(28.2%)が認められた[ハザード比(95%CI) : 0.718 (0.555, 0.929)、 $p=0.0118$ 、修正Andersen-Gillモデル、有意水準 ≤ 0.049]。

タファミジス未投与部分集団(アムヴトラ単剤投与部分集団)^{※1}

アムヴトラ群でプラセボ群と比較して全死因死亡および再発性CV関連イベントリスクの統計学的に有意な減少(32.8%)が認められた[ハザード比(95%CI) : 0.672 (0.487, 0.929)、 $p=0.0162$ 、修正Andersen-Gillモデル、有意水準 ≤ 0.049]。

DB期間の全死因死亡および再発性CV関連イベントの複合エンドポイント

	全体集団 (FAS)		タファミジス未投与部分集団 (アムヴトラ単剤投与部分集団) ^{※1} (mono-FAS)	
	アムヴトラ群 (n=326)	プラセボ群 (n=328)	アムヴトラ群 (n=196)	プラセボ群 (n=199)
全死因死亡および再発性CV関連 イベントの複合エンドポイント ^{※2}	251	332	155	211
全死因死亡	51	69	36	46
再発性CV関連イベント	200	263	119	165
ハザード比(95%CI) ^{※3}	0.718 (0.555, 0.929)		0.672 (0.487, 0.929)	
p値 ^{※3}	0.0118		0.0162	

発現件数

※1 ベースライン時にタファミジスまたはタファミジスメグルミン投与がない患者集団

※2 主要解析では全患者を対象に33ヵ月以上(最長36ヵ月)の追跡調査を実施した。両主要評価項目の検定には、打切り比率を0.96としたtruncated Hochberg法を用いた(Dmitrienko A, et al. *Biom J.* 2013; May 55(3):402-19.)

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

※日本人集団のサブグループ解析は事前規定されていませんでしたが、審査において評価されたため記載します。

②日本人集団における全死因死亡および再発性CV関連イベントの複合エンドポイント(サブグループ解析)
全体集団

DB期間の全死因死亡および再発性CV関連イベント数は、アムヴトラ群で1件、プラセボ群で9件であった。

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

	全体集団(日本人FAS)	
	アムヴトラ群 (n=14)	プラセボ群 (n=11)
全イベント数	1	9
全死因死亡	0	0
CV関連イベント	1	9

安全性

● DB期間における安全性

〈全体集団〉

● アムヴトラ群

副作用は326例中41例(12.6%)に認められた。主な副作用(1%以上に発現)は、注射部位反応7例(2.1%)であった。重篤な副作用は2例(0.6%)(血尿および咳嗽)に認められた。

投与中止に至った副作用は認められなかった。

死亡に至った有害事象は49例(15.0%)に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

● プラセボ群

副作用は328例中46例(14.0%)に認められた。主な副作用(1%以上に発現)は、注射部位反応8例(2.4%)であった。重篤な副作用は1例(0.3%)(失神)に認められた。

投与中止に至った副作用は1例(0.3%)(うつ血性心不全)に認められた。

死亡に至った有害事象は63例(19.2%)に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

〈日本人集団〉

● アムヴトラ群

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

重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った有害事象は認められなかった。

● プラセボ群

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

重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った有害事象は認められなかった。

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

例数(%)

副作用：治験薬との因果関係のある有害事象

死亡に至った有害事象：すべての死亡(治験薬との因果関係を問わない)

ATTRアミロイドーシスの診断基準

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班が作成した最新の診断基準は以下のとおり示されています。

● 全身性ATTRvアミロイドーシスの診断基準

Definite、Probableを対象とする。

A. 臨床症候および検査所見

ATTRvアミロイドーシスによると考えられる臨床症候または検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

組織生検でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着はトランスサイレチン(TTR)陽性である(注2)。

D. シンチグラフィ

^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィで心臓に陽性像が確認される(注3)。

E. 遺伝学的検査

TTR遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認める。

〈診断のカテゴリー〉

Definite: A+B+C+Eを満たす。

Probable: A+B+Eを満たす。もしくは、A+D+Eを満たす。

(表1) 以下の項目を参考に本症を疑う。TTR遺伝子変異型により多様な症候(末梢神経型、心臓型、脳髄膜血管型・眼型など)を呈することに注意が必要である*。また同一家系内でも発症年齢が大きく異なる場合がある。

項目	臨床症候	検査所見
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位の感覚・運動ポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下、四肢末端の筋萎縮・筋力低下)	軸索型の神経伝導検査異常、皮膚生検における表皮内神経線維密度の低下、MR neurography (MRN)における後根神経節や坐骨神経近位部の腫大
自律神経アミロイドーシスによるもの	起立性低血圧、嘔吐、下痢、便秘、排尿障害、陰萎、発汗異常など	MIBG心筋シンチグラフィにおける心取り込みの低下、レーザードプラ皮膚血流検査、発汗機能検査、R-R間隔検査(心拍数変動検査)、シェロング試験、胃電図など

項目	臨床症候	検査所見
腱・靭帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導QSパターン(V1-3) 心室壁肥厚(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部のlongitudinal strain低下(apical sparing) 血中BNP/NT-proBNP高値、血中心筋トロポニンT/I高値 心臓MRIにおける左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1マッピングにおけるnative T1遅延、ECV上昇
腎アミロイドーシスによるもの	浮腫、体重増加	蛋白尿など
眼アミロイドーシスによるもの	ドライアイ、硝子体混濁、緑内障、瞳孔の不整など	眼圧の上昇など
中枢神経アミロイドーシスによるもの	一過性中枢神経症状(TFNE)、意識障害、脳出血など	頭部、脊椎造影MRIにおける髄膜造影、微小出血を含めた脳出血など
その他の臓器アミロイドーシスによるもの	低血糖発作、甲状腺機能低下症状など	

*末梢神経型が最も多く、次いで心臓型が多い。

(注1) 腹壁脂肪吸引、消化管生検、皮膚生検、口唇生検、神経生検、心筋生検などで認める。消化管粘膜下層の血管壁にアミロイド沈着を認める場合が多いため、消化管生検は粘膜下層まで採取することが望ましい。複数臓器部位の複数箇所での生検を繰り返し行うことで、アミロイド沈着の検出率を高めることが期待できる。

(注2) 免疫染色によりATTR(+), ALκ(-), ALλ(-), AA(-)を確認すること、もしくは、質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。

(注3) 3時間後撮影正面プラナー画像を用いた視覚的評価法(Grade0 心臓への集積なし、Grade1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積、Grade2 肋骨と同等の心臓への中等度集積、Grade3 肋骨よりも強い心臓への高度集積: Grade2以上を陽性とする)、あるいは1時間後撮影画像の定量的評価法(heart-to-contralateral [H/CL]比: 1.5以上を陽性とする)等により評価する。

● 全身性ATTRwtアミロイドーシスの診断基準

Definite、Probableを対象とする。

A. 臨床症候および検査所見

ATTRwtアミロイドーシスによると考えられる臨床症候または検査所見を認める(表1)。

B. 病理検査所見

心筋もしくは他の組織でコンゴレッド染色陽性、偏光顕微鏡下にアップルグリーン色の複屈折を呈するアミロイド沈着を認める(注1)。

C. アミロイドタイピング

アミロイド沈着はトランスサイレチン(TTR)陽性である(注2)。

D. シンチグラフィ

^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィで心臓に陽性像が確認される(注3)。

E. 遺伝学的検査

TTR遺伝子にアミノ酸の変化を伴う変異を認めない。

F. M蛋白を認めない(注4)。

G. 鑑別診断

1. 腱・靭帯組織のみに限局する限局性ATTRwtは除外する。
2. Aの臨床症候や検査所見を来す可能性のある他疾患を十分に除外する。ただし心肥大を来しうる諸疾患とATTRwtアミロイドーシスとの合併例が存在することにも注意が必要である。

〈診断のカテゴリー〉

Definite : A+B+C+E+G1を満たす。

Probable : A+D+E+F+G2を満たす。

(表1)以下をみたまつ場合などに本症を疑うが、非典型例が疑われる場合はこの限りでない。

各項目はアミロイドーシスに特異的な所見ではなく、診断の入り口と考える。

項目	臨床症候	検査所見
心アミロイドーシスによるもの	心不全症状(息切れ、浮腫)、眩暈や失神	心房細動、刺激伝導系障害(房室ブロック、脚ブロック、心室内伝導障害)、心室性不整脈、肢誘導低電位、胸部誘導QSパターン(V1-3) 心室壁肥厚(右心室も含む)、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、心室のエコー輝度亢進(granular sparkling appearance)、心膜液貯留、弁肥厚、左室基部のlongitudinal strain低下(apical sparing) 血中BNP/NT-proBNP高値、血中心筋トロポニンT/1高値 心臓MRIにおける左室心内膜下のびまん性遅延造影、T1マッピングにおけるnative T1遅延、ECV上昇
末梢神経アミロイドーシスによるもの	小径線維優位のポリニューロパチー症状(四肢末梢の温痛覚を主体とした低下)	軸索型の神経伝導検査異常、皮膚生検における表皮内神経線維密度の低下
腱・靭帯アミロイドーシスによるもの	手根管症候群症状(手のしびれ、疼痛)、脊柱管狭窄症状(腰痛、歩行障害)	神経伝導検査における手根管部の伝導遅延、脊椎MRI

- (注1) 本症では、腹壁脂肪吸引生検、皮膚生検、消化管生検、口唇生検等のアミロイド陽性率は低いため、これらの生検部位でアミロイドが検出されない場合は、心筋生検を考慮する。また臨床症候や他の検査所見から本症が強く疑われる場合は、各組織部位からの生検を繰り返し行うことで検出される場合がある。本症のアミロイド沈着はコンゴレッドの染色性が弱く、偏光でアップルグリーン色の複屈折も弱い場合がある。
- (注2) 免疫染色によりATTR(+), AL κ (-), AL λ (-), AA(-)を確認すること、もしくは、質量分析法(LMD-LC-MS/MS)でアミロイド原因蛋白を確認する。自施設での実施が困難な場合は、「アミロイドーシスに関する調査研究班(<http://amyloidosis-research-committee.jp/>)」に解析依頼が可能である。
- (注3) 3時間後撮影正面プラナー画像を用いた視覚的評価法(Grade 0 心臓への集積なし、Grade 1 肋骨よりも弱い心臓への軽度集積、Grade 2 肋骨と同等の心臓への中等度集積、Grade 3 肋骨よりも強い心臓への高度集積: Grade 2 以上を陽性とする)、あるいは1時間後撮影画像の定量的評価法(heart-to-contralateral [H/CL]比: 1.5 以上を陽性とする)等により評価する。
- (注4) 免疫グロブリン遊離軽鎖(フリーライトチェーン) κ/λ 比に異常を認めない。加えて、血清免疫固定法、尿中M蛋白(免疫固定法)を解析し、M蛋白が検出されないことを確認する。

アミロイドーシスに関する調査研究班. 全身性アミロイドーシス 指定難病の対象となる疾患分類
http://amyloidosis-research-committee.jp/wp-content/uploads/2020/07/diagnostic_200702.pdf (2025年1月閲覧)

適正使用情報のご提供について

アムヴトラの適正使用情報は、弊社の医療関係者向けWebサイトでもご確認いただけます。

アムヴトラの医療関係者向けWebサイトへのアクセスはこちらから

<https://amvuttra.jp/>



● 医療関係者向けWebサイトでご覧いただける内容

アムヴトラについて

製品特性、開発の経緯、ドラッグインフォメーション、作用機序などについて紹介しています。

臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験、HELIOS-B試験)から得られた、有効性や安全性に関する情報などについて紹介しています。

適正使用情報

本冊子で解説した、投与前・投与時の確認事項や投与中の注意事項について紹介しています。

製品基本情報

電子化された添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイドなどの閲覧や、ダウンロードができます。

患者さんサポート資料

トランスサイレチンアミロイドーシスの病態や、アムヴトラによる治療を受ける患者またはその家族に説明いただきたい情報などをまとめた冊子の閲覧や、ダウンロードができます。

文献請求先および問い合わせ先

Amylam 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)

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

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

○トランスサイレチン型心アミロイドーシス (野生型及び変異型)

* 5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドライン等を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。

(トランスサイレチン型心アミロイドーシス)

5.2 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

5.3 NYHA心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはブトリスランとして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

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

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

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。

* (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)

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)

* 2025年6月改訂(第2版、効能変更)
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