

貯 法：室温保存（凍結を避けること）

有効期間：36ヵ月

承認番号 30400AMX00432000

販売開始 2022年11月

トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬
ブトリシランナトリウム注射液
処方箋医薬品[※]

アムヴトラ[®]皮下注25mgシリンジ
amvutra[®] Subcutaneous Injection Syringe

注) 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

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（0.5 mL）中ブトリシランナトリウム 26.5mg （ブトリシランとして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、成人にはブトリシランとして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¹⁾。[9.4 参照]**9.6 授乳婦**

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤の作用機序により、血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミンAが減少する。ビタミンAを摂取しても血清中ビタミンA濃度は低下するが、代替機序によりビタミンAの輸送と組織への取り込みが生じるので、血清中ビタミンAの検査結果を基にビタミンA摂取量を変更しないこと^{2,3)}。[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。

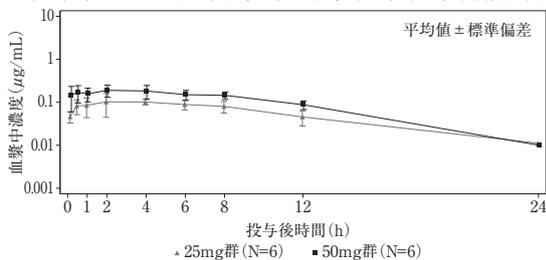
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人12例に、本剤25mg及び50mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す⁴⁾。

日本人健康成人における本剤単回皮下投与時の平均血漿中濃度-時間



日本人健康成人における本剤単回皮下投与時の血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ (単位)	25mg (6例)	50mg (6例)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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_{0-1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	1.04 (0.148)	1.86 (0.247)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	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 (標準偏差)、 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
本剤の申請用量は25mg/日である。

16.1.2 反復投与

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日目) 及び投与4回目 (投与253日時点) における血漿中薬物動態パラメータを以下に示す⁵⁾。

本剤反復皮下投与時の血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ (単位)	初回投与 (投与1日目)	投与4回目 (投与253日目)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.11 (0.09) (120例)	0.12 (0.07) (108例)
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	0.79 (0.31) (20例)	0.80 (0.28) (19例)

平均値 (標準偏差)

16.3 分布

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で78%、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で19%) (*in vitro*)。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⁾。

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薬物動態解析の結果、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⁷⁾。

16.4 代謝

本剤は、エンドスクレアーゼ及びエキソス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⁸⁾。

16.5 排泄

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⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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} 及び AUC) 及びベースラインから投与18ヵ月までの血清中TTR濃度の減少率は、軽度腎機能障害患者 (ベースライン時のeGFR [$\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、以下同様] が60以上90未満、34例) 及び中等度腎機能障害患者 (ベースライン時のeGFRが30以上60未満、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⁵⁾。[9.2 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

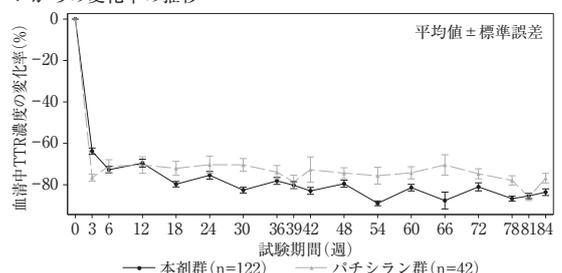
本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、血漿中濃度の曝露量 (C_{max} 及び AUC) 及びベースラインから投与18ヵ月までの血清中TTR濃度の減少率は、軽度肝機能障害患者 (ベースライン時の総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限超、又は総ビリルビンが基準値上限超から基準値上限の1.5倍以下の患者、8例) では、肝機能が正常な患者 (114例) と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった⁵⁾。[9.3 参照]

16.8 その他

16.8.1 薬力学

日本人及び外国人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回反復皮下投与又はパチシラン0.3mg/kgを3週間に1回反復静脈内投与したときの血清中TTR濃度のベースラインからの変化率の推移を以下に示す³⁾。

本剤及びパチシラン反復投与時の血清中TTR濃度のベースラインからの変化率の推移



17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (HELIOS-A試験)^{3,5)}

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て、パチシランナトリウムを参照群とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した [本剤群122例 (うち日本人4例)、パチシラン群42例 (うち日本人3例)]。用法及び用量は、本剤25mgを3ヵ月に1回皮下投与又はパチシラン0.3mg/kgを3週間に1回静脈内投与とされた。本試験の18ヵ月の投与期において、主要解析は投与9ヵ月時に実施され、その後18ヵ月時に追加解析が実施された。なお、投与期では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。

主要評価項目は、投与期の9ヵ月時点における補正神経障害スコア (mNIS+7) のベースラインからの変化量とされ、主要解析として、HELIOS-A試験の本剤群と外部対照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患者を対象としたパチシランナトリウムの国際共同第Ⅲ相試験 (APOLLO試験) のプラセボ群の間で主要評価項目の結果を比較することが事前に規定された。主要評価項目の結果は以下のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善を示した ($p < 0.0001$)。

補正神経障害スコア (mNIS+7) のベースラインからの変化量

	mNIS+7 ^{a)}		変化量 ^{b,c)}	群間差 [95%信頼区 間] ^{c)}	p値 ^{d)}
	ベースライン	9ヵ月時			
HELIOS-A 試験	パチシ ラン群	57.69± 33.71 (42)	52.56± 33.25 (37)	-2.24±1.43	<0.0001
	本剤群	60.55± 35.99 (122)	57.50± 37.98 (114)		
APOLLO 試験	プラセ ボ群	74.61± 37.04 (77)	90.99± 41.31 (67)	-17.00 [-21.78, -12.22]	

平均値±標準偏差 (評価例数)

- 数値が小さいほど障害/症状が少ないことを示す。
- 調整済平均値±標準偏差
- 各地域での標準治療開始後又はCOVID-19関連の重篤な有害事象の発現時以降の9ヵ月時のデータを含めずに解析した。欠測値にはMissing at randomを仮定したMI法を適用し、カテゴリカル因子 (投与群、遺伝子型、発症時の年齢) 及び連続共変量 (ベースライン値) を考慮したANCOVAモデルにより解析した。
- パチシラン群のベースラインから9ヵ月時までの補正神経障害スコア (mNIS+7) の変化量 (平均値±標準偏差) は、-1.41±17.23であった。

投与期の18ヵ月時点における補正神経障害スコア (mNIS+7) のベースラインからの変化量 (調整済平均値±標準偏差)^{*} は、HELIOS-A試験の本剤群で-0.46±1.60、APOLLO試験のプラセボ群では28.09±2.28であり、HELIOS-A試験のパチシラン群のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、1.59±21.50であった。

^{*}: カテゴリカル因子 (投与群、来院、遺伝子型、発症時の年齢)、連続共変量 (ベースライン値)、交互作用項 (来院と投与群) を考慮したMMRMモデルにより解析した。

投与期の18ヵ月時点において、安全性評価対象例122例 (本剤群、日本人4例を含む) のうち、29例 (23.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、ビタミンA減少 (6.6%)、注射部位反応 (3.3%)、ドライアイ (2.5%)、強膜変色 (1.6%)、消化不良 (1.6%)、疲労 (1.6%) 及び末梢性浮腫 (1.6%) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブトリシランは合成二本鎖オリゴヌクレオチドであり、TTR mRNAに結合して肝臓の変異型及び野生型TTR mRNAを分解させることで血清中TTRタンパク質を減少させ、組織へのアミロイド沈着を抑制させることにより、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に対す

る作用を示すと考えられている。

18.2 薬理作用

サルに本剤を皮下投与した結果、血清中TTRタンパク質濃度が減少した²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称: ブトリシランナトリウム (Vutrisiran Sodium) (JAN)

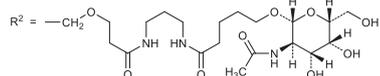
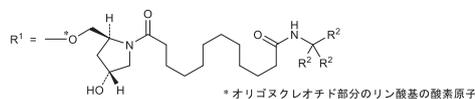
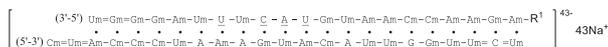
本質: ブトリシランナトリウムは、トランスサイレチン (TTR) に対するsiRNA誘導体のナトリウム塩であり、センス鎖の3'末端にGalNAcの3本鎖複合体が結合している。siRNA部分は、化学修飾された21個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された23個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される2本鎖オリゴヌクレオチドである。

分子式: $C_{530}H_{672}F_9N_{171}Na_{43}O_{323}P_{43}S_6$

分子量: 17289.77 Da

性状: 白色～微黄色の粉末

化学構造式:



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

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 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

23. 主要文献

- 社内資料: ラットを用いた胚・胎児発生試験 (2022年9月26日承認、CTD2.6.6.2.2)
- 社内資料: サルを用いた単回及び反復投与薬理試験 (2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3)
- Adams D, et al.: Amyloid. 2022; Jul 23 : 1-9
- 社内資料: 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、CTD2.7.2.2.1.3)
- 社内資料: 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、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: 血漿タンパク結合試験 (2022年9月26日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 社内資料: 母集団PK解析 (2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 社内資料: ヒト血漿及び尿中の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)

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）

26. 製造販売業者等

26.1 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