

**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**

Alnylam Japan 株式会社

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) の概要

販売名	アムヴトラ皮下注25mg シリンジ	有効成分	ブトリシランナトリウム
製造販売業者	Alnylam Japan 株式会社	薬効分類	87129
提出年月日		令和5年12月6日	

1.1. 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	中等度又は重度の肝機能障害患者への投与
1.2. 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

2. 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
特定使用成績調査（全例調査）
3. 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

4. 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
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

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名 : Alynlam Japan 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年9月26日	薬効分類	87129
再審査期間	10年	承認番号	30400AMX00432000
国際誕生日	2022年6月13日		
販売名	アムヴトラ®皮下注 25mg シリンジ		
有効成分	ブトリシランナトリウム		
含量及び剤形	1 シリンジ中にブトリシランナトリウム 26.5 mg (ブトリシランとして 25 mg) を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 ヶ月に 1 回皮下投与する		
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		
承認条件	<ol style="list-style-type: none">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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

2023年3月22日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」「4. リスク最小化計画の概要」から市販直後調査を削除
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」追加の医薬品安全性監視活動の実施状況を変更
3. 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の実施状況を変更
4. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」追加のリスク最小化活動の実施状況の変更及び医療従事者向け適正使用ガイドから新発売マークを削除（軽微変更）

変更理由：

- 1-4. 市販直後調査終了に伴う記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

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）
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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 が減少するため、ビタミン A 欠乏に伴う事象（夜盲等）のリスクがある。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 ヶ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、本剤群で 28.7%（35/122 例）、パチシラン群で 23.8%（10/42 例）であった。また、HELIOS-A 試験において、外部対照として用い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）のプラセボ群における投与 18 ヶ月まで眼障害関連の有害事象の発現割合は 26.0%（20/77 例）であった。本剤群では、パチシラン群又は APOLLO 試験のプラセボ群と比較して有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかったものの、本剤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た。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none">• 特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>ビタミン A 欠乏に伴う有害事象（夜盲等）の発現状況について情報収集し、更に関連するリスクについて情報を提供するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 添付文書の「8. 重要な基本的注意、8.1」の項に記載 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の発現について、医療従事者に対し確実に情報提供を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
心機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <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の病態生理と一貫して、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みられた。HELIOS-A 試験の 18 ヶ月の投与期間において、心機能障害関連の有害事象発現割合は本剤群で 35.2% (43/122 例)、パチシラン群で 28.6% (12/42 例) であり、外部対照として用いた APOLLO 試験のプラセボ群の発現割合 45.5% (35/77 例) より低かった。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関連の有害事象発現割合は本剤群で 8.2% (10/122 例)、パチシラン群で 2.4% (1/42 例) であり、APOLLO 試験のプラセボ群の発現割合 1.3% (1/77 例) より高かった。</p> <p>APOLLO 試験の死亡症例については、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%) で認められた。いずれもパチシランとの因果関係は否定された。</p> <p>HELIOS-A 試験では、18 ヶ月間の投与期間において本剤群 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た。そのうち、心臓関連死に該当する有害事象は本剤群 1 例 (0.8%) 及びパチシラン群 2 例 (4.8%) で認められた。いずれも本剤もしくはパチシランとの因果関係は否定され、基礎疾患又はその他の要因による死亡と考えられた。18 ヶ月以降の継続投与期 (2021 年 8 月 26 日カットオフ時点) における本剤群の死亡例は 3 例 (心突然死 2 例、突然死 1 例) が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。</p> <p>類薬である revusiran の心筋症を有する遺伝性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率がプラセボ群より revusiran 群で高かったことが報告されているが、心臓関連死と revusiran との因果関係は明らかでなかった。</p> <p>以上を踏まえ、現時点で本剤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、本剤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た。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>心機能障害の発現状況について情報収集し、更に関連するリスクについて情報を提供するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書の「8. 重要な基本的注意、8.2」の項に記載 • 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の発現について、医療従事者に対し確実に情報提供を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
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	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤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ある。HELIOS-A 試験において、ベースライン時に軽度の肝機能障害（総ビリルビンが基準範囲上限 [ULN] の1倍以下かつASTがULNの1倍を超える、又はASTを問わず総ビリルビンがULNの>1.0~1.5倍）が認められた患者は8例（6.6%）であった。本試験では、本剤投与患者の肝臓に安全性上の懸念はなかった。</p> <p>中等度又は重度の肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。中等度又は重度の肝機能障害患者での本剤投与に伴うリスクは不明であること、また、軽度の肝機能障害患者のデータは限られていることから、中等度又は重度の肝機能障害患者への本剤投与を重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>中等度又は重度の肝機能障害患者への本剤投与に関する情報を収集し、中等度又は重度の肝機能障害におけるリスクについて検討するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 添付文書の「9.3 肝機能障害患者」及び「16.6 特定の背景を有する患者、16.6.2 肝機能障害患者」の項に記載
- 患者向医薬品ガイドによる情報提供

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、中等度又は重度の肝機能障害のリスクに対する理解と適正使用を促すため。

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 除外基準に基づき臨床試験に組み入れられなかった患者（中等度又は重度の肝機能障害、肝移植歴、NYHA 心機能分類が2を超える、重度の腎機能障害又は末期腎不全患者等）を含め、使用実態下において本剤が投与された場合の有効性を評価する。
	有効性に関する調査・試験の名称： <ul style="list-style-type: none">• 特定使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（全例調査）において、臨床試験で評価が行われていない患者を含め、使用実態下における本剤の有効性に関する情報を収集する。

2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（全例調査）	
	<p>[安全性検討事項] ビタミンA欠乏に伴う有害事象（夜盲等）、心機能障害、中等度又は重度の肝機能障害患者への投与</p> <p>[目的] 製造販売後の使用実態下において本剤を投与された全ての患者を対象に、長期間の本剤使用における安全性及び有効性を検討する。</p> <p>[実施計画案] 目標症例数：500例 登録期間：販売開始日から7年 調査期間：販売開始日から8年 実施方法：全例調査 観察期間：1～8年</p> <p>[実施計画の根拠] 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2019年9月より販売を開始した点滴静注製剤のパチシランの全例を対象とした現在実施中の製造販売後調査における症例登録状況を踏まえ、パチシランからの切替症例数推移および毎年の新規診断数を予測した。パチシランの直近1年間の投与患者数及び専門医等から入手している情報より、新規診断例は毎年50例から60例で、今後も同様と考えられ、このうち約5割に本剤を使用すると想定した。その結果、7年間の登録期間で496例に本剤が投与されると予測されたことから、本剤の調査予定症例数を500例と設定した。</p> <p>[登録のみへの切り替え] 500例の評価可能症例数が確保できる見込みが付いた後に登録のみに切り替えることを検討する。</p> <p>[節目となる予定の時期及びその根拠]</p> <ul style="list-style-type: none">安全性定期報告書提出時中間報告書作成時（調査開始から4年後の予定）

<ul style="list-style-type: none">最終報告書作成時（調査開始から 8 年後の予定） <p>〔当該医薬品安全性監視活動の結果に基づき実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準〕</p> <p>安全性定期報告、中間報告及び最終報告の結果を踏まえ、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動を設定する必要があるかについての評価現行の安全性検討事項のリスク最小化活動を変更する必要があるかについての評価
--

3. 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）	
	第 2 項 医薬品安全性監視計画の概要に記載の特定使用成績調査（全例調査）に関する情報を参照のこと。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。	
追加のリスク最小化活動	
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	
	<p>【安全性検討事項】 ビタミンA欠乏に伴う有害事象（夜盲等）、心機能障害、中等度又は重度の肝機能障害患者への投与</p> <p>【目的】 副作用に関する情報及び副作用の早期発見、並びに適切な診断と治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">医療従事者向け適正使用ガイドを作成し、医療従事者に配布することで適正使用及び安全管理に努める。企業のウェブサイトに掲載する。 <p>【実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期、結果に基づいて実施される可能性がある追加措置】 安全性定期報告時及び再審査申請時に、安全性検討事項に該当する事項を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合、又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 ヶ月	終了	2023 年 7 月提出済み
特定使用成績調査 (全例調査)	500 例	- 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時	実施中	- 中間報告書作成時 (調査開始から 4 年後 of 予定) - 最終報告書：再審査申請時 (調査開始から 8 年後 of 予定)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 (全例調査)	500 例	<ul style="list-style-type: none"> - 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> - 中間報告書作成時（調査開始から4年後の予定） - 最終報告書：再審査申請時（調査開始から8年後の予定）

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始後6ヵ月	<u>終了</u>
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	<ul style="list-style-type: none"> - 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時 	実施中