アムヴトラ皮下注 25 mg シリンジに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はAlnylam Japan 株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

Alnylam Japan 株式会社

目次

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.1 開発の経緯 2
1.2 申請製剤及び申請効能以外の開発状況 4

図

図 1 開発の経緯図 3

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1 開発の経緯

本申請における開発の経緯図を図 1 に示す。それ以外の開発の経緯は 2.5 臨床に関する概括評価 1 項を参照のこと。

図 1　　開発の経緯図

試験項目				2019	2020	2021	2022	2023	2024
臨床試験	遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者	第 III 相臨床試験（国際共同）	ALN-TTRSC02-002（HELIOS-A 試験）						*
	遺伝性又は野生型トランスサイレチン型アミロイドーシス患者	第 III 相臨床試験（国際共同）	ALN-TTRSC02-003（HELIOS-B 試験）						*

*試験継続中

1.2 申請製剤及び申請効能以外の開発状況

ポリニューロパチーを伴う遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 III 相 ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A）の肯定的な結果に基づき、日本においてブトリシランナトリウム（アムヴトラ®）は 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」の治療薬として承認された。2024 年 11 月時点で、申請製剤及び申請効能以外の開発は予定されていない。

目次

1. 外国における使用状況等に関する資料 2
1.1 外国における申請・承認状況 2

表

表 1 主要な国又は地域の申請・承認状況（2025 年 4 月時点） 2

1. 外国における使用状況等に関する資料

1.1 外国における申請・承認状況

2025 年 4 月時点で、本剤はポリニューロパチー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の効能又は効果で米国及び欧州をはじめ世界 10 以上の国又は地域で承認されている。また、米国及び欧州を含む一部の国又は地域において心筋症を伴う野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの効能又は効果で承認申請され、米国では 2025 年 3 月に承認されている。主要な国又は地域の申請・承認状況を表 1 に示す。なお効能又は効果の正確な記載は国又は地域によって異なる。

2025 年 4 月時点の米国添付文書及び欧州製品概要案の原文と和訳、並びに企業中核データシートの原文を添付する。

表 1　　主要な国又は地域の申請・承認状況（2025 年 4 月時点）

国又は地域	販売名	申請・承認状況	効能又は効果
米国	AMVUTTRA	承認 （2022 年 6 月 13 日）	AMVUTTRA は、成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー（hATTR-PN）の治療に適応とされる。
		承認 （2025 年 3 月 20 日）	AMVUTTRA は、成人の野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症（ATTR-CM）の治療に適応とされ、心血管死亡、心血管関連入院及び心不全による緊急受診を低減する。
欧州	Amvuttra	承認 （2022 年 9 月 15 日）	Amvuttra は、ステージ 1 又はステージ 2 のポリニューロパチーを有する成人患者における遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（hATTR-PN）の治療に適応とされる。
		審査中 （2024 年 10 月申請）	効能又は効果（案） Amvuttra は、心筋症を伴う成人患者における野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR-CM）の治療に適応とされる。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use AMVUTTRA® safely and effectively. See full prescribing information for AMVUTTRA.

AMVUTTRA (vutrisiran) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2022

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Indication and Usage (1) 3/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------
AMVUTTRA is a transthyretin-directed small interfering RNA indicated for the treatment of:

- the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults (1.1)
- the cardiomyopathy of wild-type or hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults to reduce cardiovascular mortality, cardiovascular hospitalizations and urgent heart failure visits (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- The recommended dosage of AMVUTTRA is 25 mg administered by subcutaneous injection once every 3 months. (2.1)
- AMVUTTRA is for subcutaneous use only and should be administered by a healthcare professional. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 25 mg/0.5 mL in a single-dose prefilled syringe. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
Reduced serum vitamin A levels and recommended supplementation: Supplement with the recommended daily allowance of vitamin A. Refer to an ophthalmologist if ocular symptoms suggestive of vitamin A deficiency occur. (5.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions (≥5%) were pain in extremity, arthralgia, dyspnea, and vitamin A decreased. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Alnylam Pharmaceuticals at 1-877-256-9526 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 3/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis
1.2 Cardiomyopathy of Wild-type or Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Reduced Serum Vitamin A Levels and Recommended Supplementation
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy
14.2 wtATTR or hATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis

AMVUTTRA is indicated for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR-PN) in adults.

1.2 Cardiomyopathy of Wild-type or Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis

AMVUTTRA is indicated for the treatment of the cardiomyopathy of wild-type or hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM) in adults to reduce cardiovascular mortality, cardiovascular hospitalizations and urgent heart failure visits.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of AMVUTTRA is 25 mg administered by subcutaneous injection once every 3 months *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Missed Dose

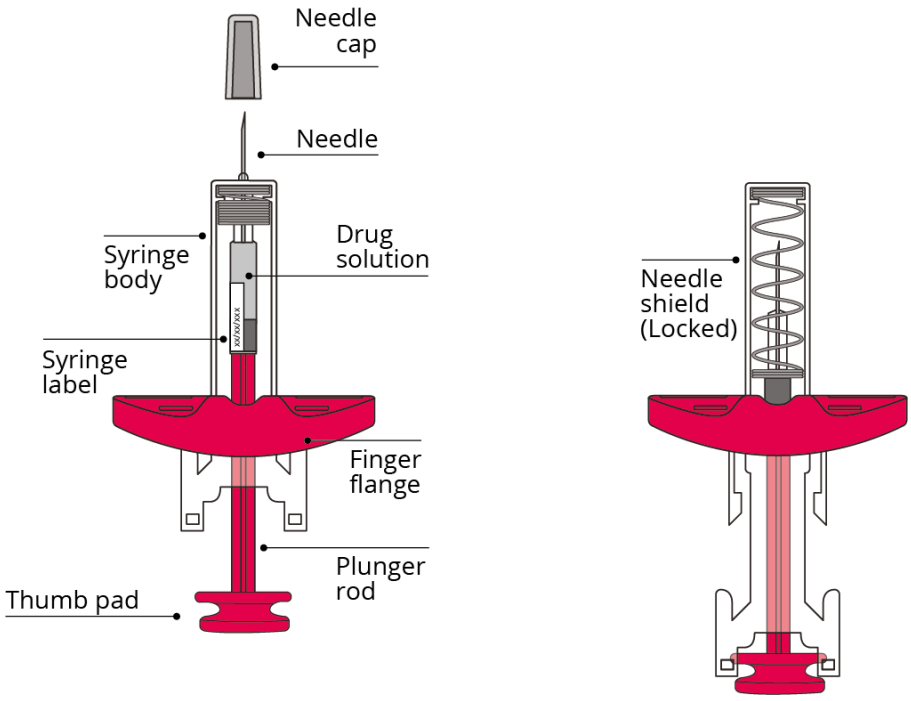
If a dose is missed, administer AMVUTTRA as soon as possible. Resume dosing every 3 months from the most recently administered dose.

2.2 Administration Instructions

AMVUTTRA is for subcutaneous use only and should be administered by a healthcare professional.

Syringe Appearance Before and After Use

Before Use **After Use**



Preparation and Administration

1. *Prepare the syringe*

   If stored cold, allow the syringe to warm to room temperature for 30 minutes prior to use.

   Remove the syringe from the packaging by gripping the syringe body.

   Do not touch the plunger rod until ready to inject.

   Visually inspect the drug solution for discoloration and particulate matter prior to administration. AMVUTTRA is a sterile, preservative-free, clear, colorless-to-yellow solution. **Do not** use if it contains particulate matter or if it is cloudy or discolored.

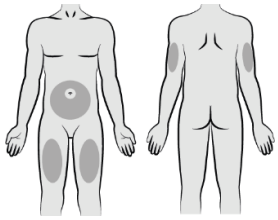
   Check the following:

   - Syringe is not damaged, such as cracked or leaking
   - Needle cap is attached to the syringe
   - Expiration date on syringe label

   Do not use the syringe if any issues are found while checking the syringe.

2. *Choose and prepare the injection site*

   Choose an injection site from the following areas: the abdomen, thighs, or upper arms.

   Avoid the following:

   - 5-cm area around the navel
   - Scar tissue or areas that are reddened, inflamed, or swollen

   Clean the chosen injection site.

3. *Prepare the syringe for injection*

   Hold the syringe body with one hand. Pull the needle cap straight off with other hand and dispose of needle cap immediately. It is normal to see a drop of liquid at the tip of the needle.

   Do not touch the needle or let it touch any surface.

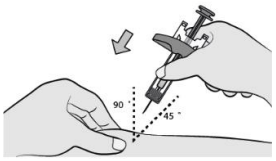
   Do not recap the syringe.

   Do not use the syringe if it is dropped.

4. *Perform the injection*

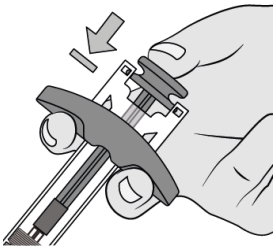
   Pinch the cleaned skin.

   Fully insert the needle into the pinched skin at a 45°-90° angle.

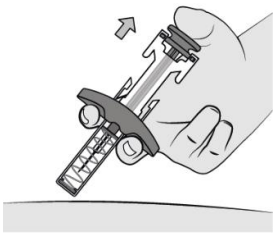
   Inject all of the medication.

   Push the plunger rod as far as it will go to administer the dose and activate the needle shield.

Release the plunger rod to allow the needle shield to cover the needle.

Do not block plunger rod movement.



5. *Dispose of the syringe*

Immediately dispose of the used syringe into a sharps container.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 25 mg/0.5 mL of vutrisiran as a clear, colorless-to-yellow solution in a single-dose prefilled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Reduced Serum Vitamin A Levels and Recommended Supplementation

AMVUTTRA treatment leads to a decrease in serum vitamin A levels *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Supplementation at the recommended daily allowance of vitamin A is advised for patients taking AMVUTTRA. Higher doses than the recommended daily allowance of vitamin A should not be given to try to achieve normal serum vitamin A levels during treatment with AMVUTTRA, as serum vitamin A levels do not reflect the total vitamin A in the body.

Patients should be referred to an ophthalmologist if they develop ocular symptoms suggestive of vitamin A deficiency (e.g., night blindness).

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Reduced Serum Vitamin A Levels and Recommended Supplementation *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of AMVUTTRA cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Two Phase 3 randomized, multi-center studies evaluated the safety of AMVUTTRA in 448 transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR) patients, including 122 patients with hATTR-PN (HELIOS-A) and 326 patients with ATTR-CM (HELIOS-B) *[see Clinical Studies (14)]*. In both studies, patients were instructed to take the recommended daily allowance of vitamin A *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis

In HELIOS-A, 118 patients received at least 18 months of treatment. The mean duration of treatment was 18.8 months (range: 1.7 to 19.4 months). The median patient age at baseline was 60 years and 65% of the patients were male. Seventy percent of AMVUTTRA-treated patients were Caucasian, 17% were Asian, 3% were Black, and 9% were reported as Other. Forty-four percent of patients had the Val30Met mutation in the transthyretin gene; the remaining patients had one of 21 other mutations. At baseline, 70% of patients were in Stage 1 of the disease and 30% were in Stage 2.

The most common adverse reactions (at least 5%) were pain in extremity, arthralgia, dyspnea, and vitamin A decreased *(see Table 1)*.

Seventy-four percent of patients treated with AMVUTTRA had normal vitamin A levels at baseline, and 98% of those with a normal baseline developed low vitamin A levels. In some cases, the decreased vitamin A level was reported as an adverse reaction *(see Table 1)*.

Table 1: Adverse Reactions Reported in at least 5% of Patients Treated with AMVUTTRA in HELIOS-A

Adverse Reaction	AMVUTTRA N=122 %
Pain in extremity*	15
Arthralgia*	11
Dyspnea*	7
Vitamin A decreased†	7

*Comprised of several similar terms
†Percentage only reflects those reported as an adverse reaction

In HELIOS-A, two serious adverse reactions of atrioventricular (AV) heart block (1.6%) occurred in patients treated with AMVUTTRA, including one case of complete AV block.

Injection site reactions were reported in 5 (4%) patients treated with AMVUTTRA. Reported symptoms included bruising, erythema, pain, pruritus, and warmth. Injection site reactions were mild and transient.

Cardiomyopathy of Wild-type or Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis

In HELIOS-B, safety was evaluated in 654 patients with ATTR-CM, which included 257 patients treated with AMVUTTRA for ≥30 months, and 77 patients treated with AMVUTTRA for ≥36 months *[see Clinical Studies (14)]*. No new safety issues were identified. Eighty-two percent of patients treated with AMVUTTRA had normal vitamin A levels at baseline, and 80% of those with a normal baseline developed low vitamin A levels.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on AMVUTTRA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. AMVUTTRA treatment leads to a decrease in serum vitamin A levels, and vitamin A supplementation is advised for patients taking AMVUTTRA. Vitamin A is essential for normal embryofetal development; however, excessive levels of vitamin A are associated with adverse developmental effects. The effects on the fetus of a reduction in maternal serum TTR caused by AMVUTTRA and of vitamin A supplementation are unknown *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

In animal studies, subcutaneous administration of vutrisiran to pregnant rats resulted in developmental toxicity (reduced fetal body weight and embryofetal mortality) at doses associated with maternal toxicity *(see Data)*.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 3, 10, or 30 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal mortality at the high dose and reduced fetal body weight at the mid and high doses, which were associated with maternal toxicity.

Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 3, 10, or 30 mg/kg/day) to pregnant rabbits resulted in no adverse effects on embryofetal development.

Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 5, 10, or 20 mg/kg) to pregnant rats every 6 days throughout pregnancy and lactation resulted in no adverse developmental effects on the offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of vutrisiran in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AMVUTTRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from AMVUTTRA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

No dose adjustment is required in patients ≥65 years of age *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. In HELIOS-A, a total of 46 (38%) patients ≥65 years of age, including 7 (6%) patients ≥75 years of age, received AMVUTTRA In HELIOS-B, a total of 299 (92%) patients ≥65 years old, including 203 (62%) ≥75 years old, received AMVUTTRA. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≥30 to <90 mL/min/1.73 m^2) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. AMVUTTRA has not been studied in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease.

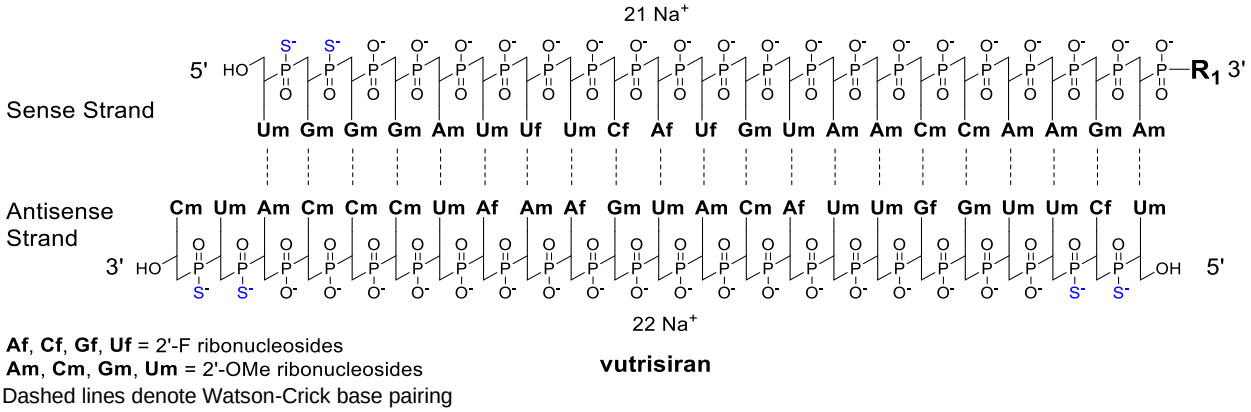
8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild (total bilirubin ≤1 x ULN and AST >1 x ULN, or total bilirubin >1.0 to 1.5 x ULN and any AST) or moderate (total bilirubin >1.5 to 3 × ULN and any AST) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. AMVUTTRA has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

11 DESCRIPTION

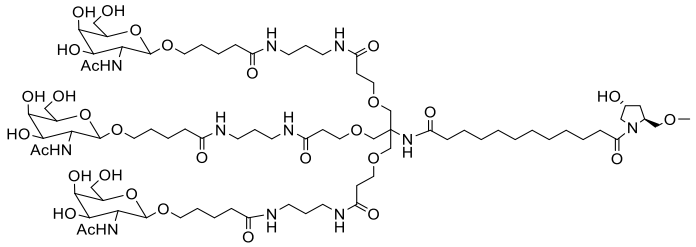
AMVUTTRA contains vutrisiran, a chemically modified double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA) that targets mutant and wild-type transthyretin (TTR) messenger RNA (mRNA) and is covalently linked to a ligand containing three *N*-acetylgalactosamine (GalNAc) residues to enable delivery of the siRNA to hepatocytes.

The structural formula of vutrisiran sodium is presented below.



Af, **Cf**, **Gf**, **Uf** = 2'-F ribonucleosides
Am, **Cm**, **Gm**, **Um** = 2'-OMe ribonucleosides
Dashed lines denote Watson-Crick base pairing

R_1 =



The molecular formula of vutrisiran sodium is $C_{530}H_{672}F_9N_{171}Na_{43}O_{323}P_{43}S_6$ with a molecular weight of 17,290 Da. The molecular formula of the free acid is $C_{530}H_{715}F_9N_{171}O_{323}P_{43}S_6$ with a molecular weight of 16,345 Da.

AMVUTTRA is supplied as a sterile, preservative-free, clear, colorless-to-yellow solution for subcutaneous injection. Each 0.5 mL of solution contains 25 mg of vutrisiran (equivalent to 26.5 mg vutrisiran sodium), 0.2 mg sodium phosphate monobasic dihydrate, 0.7 mg sodium phosphate dibasic dihydrate, 3.2 mg sodium chloride, water for injection, and sodium hydroxide and/or phosphoric acid to adjust the pH to ~7.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Vutrisiran is a double-stranded siRNA-GalNAc conjugate that causes degradation of mutant and wild-type TTR mRNA through RNA interference, which results in a reduction of serum TTR protein and TTR protein deposits in tissues.

12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamic effects of AMVUTTRA were evaluated in patients with hATTR-PN and ATTR-CM, treated with 25 mg AMVUTTRA administered by subcutaneous injection once every 3 months.

Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis

In HELIOS-A *[see Clinical Studies (14)]*, vutrisiran reduced mean serum TTR at steady state by 83%. Similar TTR reductions were observed regardless of Val30Met genotype status, weight, sex, age, or race.

Vutrisiran also reduced the mean steady state serum vitamin A by 62% over 9 months *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Cardiomyopathy of Wild-type (wt) or Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis (hATTR)

In HELIOS-B, the mean serum TTR reduction profile was similar with that observed in HELIOS-A, and consistent across the subgroups studied (age, sex, race, body weight, anti-drug antibody [ADA] status, ATTR disease type (wtATTR versus hATTR), NYHA class, and baseline tafamidis use).

Vutrisiran reduced the mean steady state serum vitamin A by 65% over 36 months. *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Cardiac Biomarkers

Biomarkers associated with heart failure (NT-proBNP and Troponin I) favored AMVUTTRA over placebo.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 12 times the recommended dosage of 25 mg once every three months, AMVUTTRA does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic (PK) properties of AMVUTTRA were evaluated following a single dose in healthy subjects and multiple doses in patients with hATTR amyloidosis, as summarized in Table 2.

Table 2: Pharmacokinetic Parameters of Vutrisiran

	Vutrisiran
General Information	
Dose Proportionality	Vutrisiran C_{max} showed dose proportional increase while AUC_{last} and AUC_{inf} were slightly more than dose proportional following single subcutaneous doses ranging from 5 to 300 mg (i.e., 0.2 to 12 times the recommended dose)
Accumulation	No accumulation of vutrisiran was observed in plasma after repeated every 3 months dosage*
Absorption	
T_{max} [Median (Range)]	4 (0.17, 12.0) hours†
Distribution	
Estimated Vd/F (%RSE)	10.1 (5.8) L‡
Protein Binding	80%§
Organ Distribution	Vutrisiran distributes primarily to the liver after subcutaneous dosing
Elimination	
Half-Life [Median (Range)]	5.2 (2.2, 6.4) hours†
Apparent Clearance [Median (Range)]	21.4 (19.8, 30) L/hour†
Metabolism	
Primary Pathway	Vutrisiran is metabolized by endo- and exonucleases to short nucleotide fragments of varying sizes within the liver
Excretion	
Primary Pathway	The mean fraction of unchanged vutrisiran eliminated in urine was approximately 19.4% at the recommended dose of 25 mg. The mean renal clearance of vutrisiran ranged from 4.5 to 5.7 L/hour¶

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; RSE = relative standard error; T_{max} = time to maximum concentration; Vd/F = apparent volume of distribution

*After 25 mg every 3 months dosage in hATTR amyloidosis patients
†After 25 mg single dose in healthy subjects
‡Based on population PK model estimation
§Vutrisiran plasma protein binding was concentration-dependent and decreased with increasing vutrisiran concentrations (from 78% at 0.5 mcg/mL to 19% at 50 mcg/mL)
¶After single subcutaneous vutrisiran dose from 5 to 300 mg (i.e., 0.2 to 12 times the recommended dose) in healthy subjects

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of vutrisiran were observed based on age, sex, race, mild and moderate renal impairment (eGFR≥30 to <90 mL/min/1.73 m^2), or mild (total bilirubin ≤1 x ULN and AST >1 x ULN, or total bilirubin >1.0 to 1.5 x ULN and any AST) and moderate (total bilirubin >1.5 to 3 × ULN and any AST) hepatic impairment. Vutrisiran has not been studied in patients with severe renal impairment, end-stage renal disease, severe hepatic impairment, or in patients with prior liver transplant.

Drug Interaction Studies

No clinical drug-drug interaction studies have been performed with vutrisiran. In vitro studies suggest that vutrisiran is not a substrate or inhibitor of cytochrome P450 enzymes. Vutrisiran is not expected to cause drug-drug interactions by inducing CYP enzymes or modulating the activities of drug transporters.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibody (ADA, including neutralizing antibody) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in the other studies, including those of AMVUTTRA or of other siRNA products.

In HELIOS-A and HELIOS-B studies, 3 (2.5%) and 1 (0.3%) patient treated with AMVUTTRA, respectively, developed transient, low titer anti-drug antibodies. The available data are limited to make definitive conclusions regarding the effect of anti-drug antibodies on pharmacokinetics or pharmacodynamics of AMVUTTRA.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Subcutaneous administration of vutrisiran to male mice (0, 2, 6, or 13 mg/kg once every 4 weeks) for 100 weeks and to female mice (0, 3, 9, or 18 mg/kg once every 4 weeks) for 98 weeks resulted in no increase in tumors.

Subcutaneous administration of vutrisiran to male rats (0, 4, 7.5, or 15 mg/kg once every 4 weeks or 15 mg/kg once every 12 weeks) for 99 weeks and to female rats (0, 6, 12.5, or 25 mg/kg once every 4 weeks or 25 mg/kg once every 12 weeks) for 86-87 weeks resulted in no increase in tumors.

Mutagenesis

Vutrisiran was negative for mutagenicity in in vitro (bacterial mutagenicity, chromosomal aberration in human blood peripheral lymphocytes) and in vivo (rat bone marrow micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

Subcutaneous administration of vutrisiran (0, 15, 30, or 70 mg/kg/week) to male and female rats prior to and during mating and continuing in females to gestation day 6 resulted in no adverse effects on fertility or reproductive performance.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis

The efficacy of AMVUTTRA was evaluated in a randomized, open-label clinical trial in adult patients with hATTR-PN (HELIOS-A; NCT03759379). Patients were randomized 3:1 to receive 25 mg of AMVUTTRA subcutaneously once every 3 months (N=122), or 0.3 mg/kg patisiran intravenously every 3 weeks (N=42) as a reference group. Ninety-seven percent of AMVUTTRA-treated patients and 93% of patisiran-treated patients completed at least 9 months of the assigned treatment.

Efficacy assessments were based on a comparison of the AMVUTTRA arm of HELIOS-A with an external placebo group in another study (NCT01960348) composed of a comparable population of adult patients with polyneuropathy caused by hATTR amyloidosis.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline to Month 9 in modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). The mNIS+7 is an objective assessment of neuropathy and comprises the NIS and Modified +7 composite scores. In the version of the mNIS+7 used in the trial, the NIS objectively measures deficits in cranial nerve function, muscle strength, and reflexes, and the +7 assesses postural blood pressure, quantitative sensory testing, and peripheral nerve electrophysiology. The mNIS+7 has a total score range from 0 to 304 points, with higher scores representing a greater severity of disease.

The clinical meaningfulness of effects on the mNIS+7 was assessed by the change from baseline to Month 9 in Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) total score. The Norfolk QoL-DN scale is a patient-reported assessment that evaluates the subjective experience of neuropathy in the following domains: physical functioning/large fiber neuropathy, activities of daily living, symptoms, small fiber neuropathy, and autonomic neuropathy. The Norfolk QoL-DN has a total score range from -4 to 136, with higher scores representing greater impairment.

Additional endpoints were gait speed, as measured by the 10-meter walk test (10MWT), and modified body mass index (mBMI).

Treatment with AMVUTTRA in HELIOS-A resulted in statistically significant improvements in the mNIS+7, Norfolk QoL-DN total score, and 10-meter walk test at Month 9 compared to placebo in the external study (p<0.001) [Table 3, Figure 1, and

Figure 3]. The distributions of changes in mNIS+7 and Norfolk QoL-DN total scores from baseline to Month 9 by percent of patients are shown in Figure 2 and Figure 4, respectively.

The change from baseline to Month 9 in modified body mass index nominally favored AMVUTTRA [Table 3].

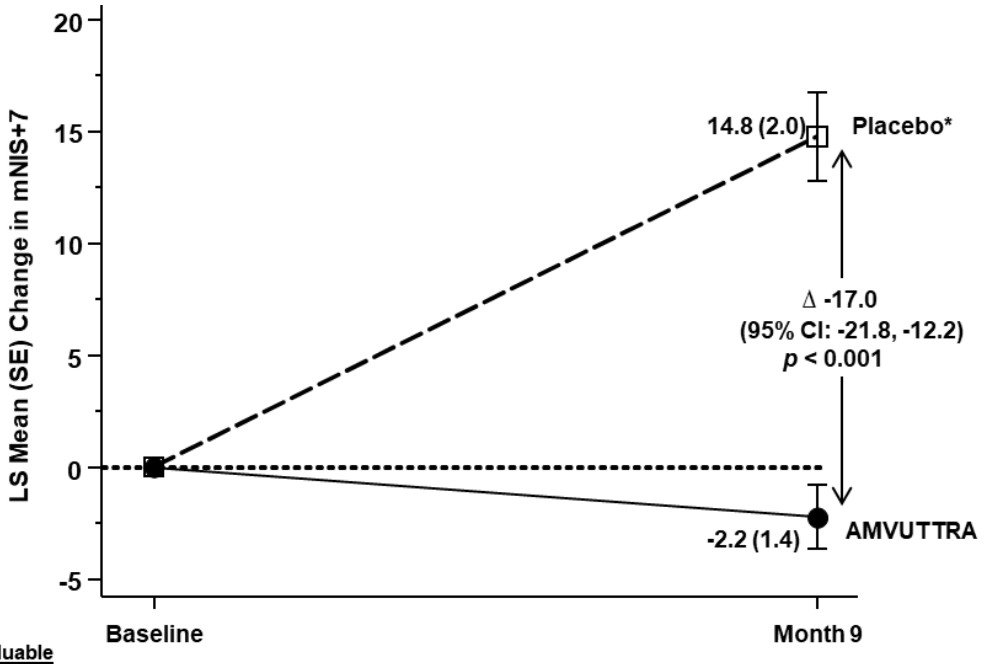
Table 3: Clinical Efficacy Results (Comparison of AMVUTTRA Treatment in HELIOS-A to an External Placebo Control*)

Endpoint†	Baseline, Mean (SD)		Change from Baseline to Month 9, LS Mean (SEM)		AMVUTTRA-Placebo* Treatment Difference, LS Mean (95% CI)	*p*-value
	AMVUTTRA N=122 (**HELIOS-A**)	**Placebo* N=77** (NCT01960348)	**AMVUTTRA** (**HELIOS-A**)	**Placebo*** (NCT01960348)		
mNIS+7‡	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-2.2 (1.4)	14.8 (2.0)	-17.0 (-21.8, -12.2)	*p*<0.001
Norfolk QoL-DN‡	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-3.3 (1.7)	12.9 (2.2)	-16.2 (-21.7, -10.8)	*p*<0.001
10-meter walk test (m/sec)§	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	0 (0.02)	-0.13 (0.03)	0.13 (0.07, 0.19)	*p*<0.001
mBMI¶	1058 (234)	990 (214)	7.6 (7.9)	-60.2 (10.1)	67.8 (43.0, 92.6)	*p*<0.001

CI = confidence interval; LS mean = least squares mean; mBMI = modified body mass index; mNIS = modified Neuropathy Impairment Score; QoL-DN = Quality of Life-Diabetic Neuropathy; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean

*External placebo group from another randomized controlled trial (NCT01960348)
†All endpoints analyzed using the analysis of covariance (ANCOVA) with multiple imputation (MI) method)
‡A lower number indicates less impairment/fewer symptoms
§A higher number indicates less disability/less impairment
¶mBMI: nominal *p*-value; body mass index (BMI; kg/m^2) multiplied by serum albumin (g/L).

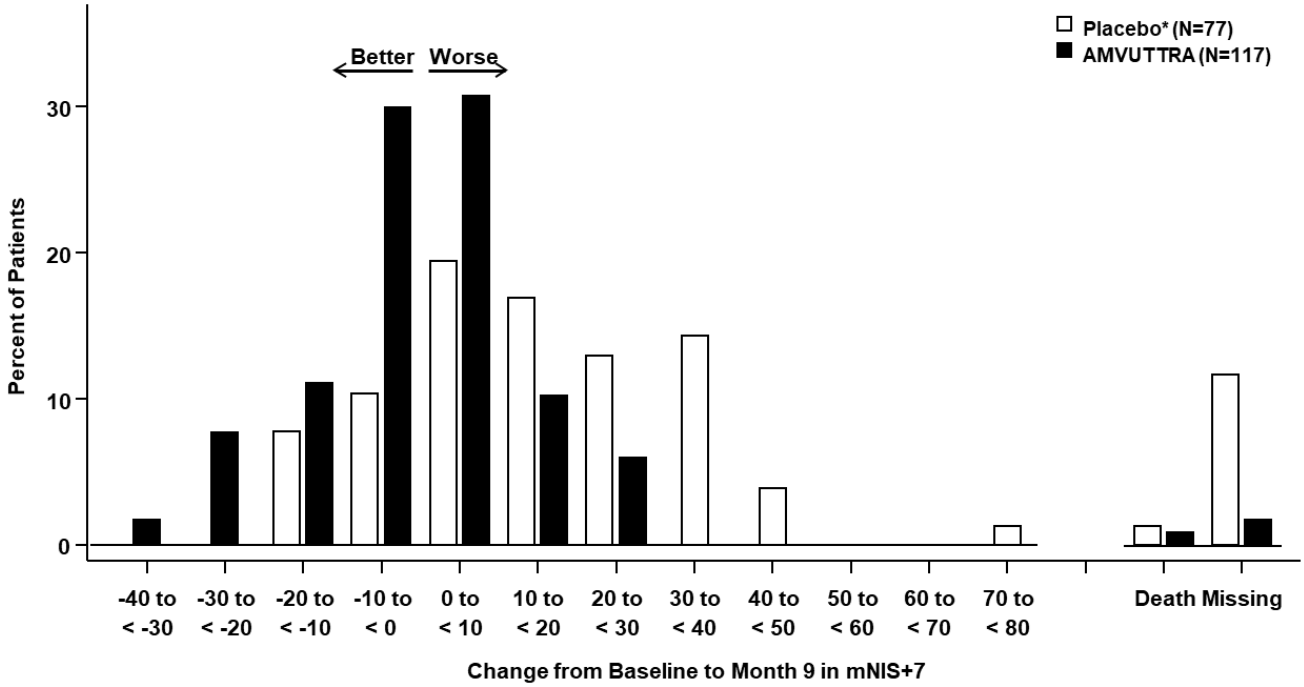
Figure 1: Change from Baseline in mNIS+7
(Comparison of AMVUTTRA Treatment in HELIOS-A to an External Placebo Control*)



N evaluable		
Placebo	77	67
AMVUTTRA	122	114

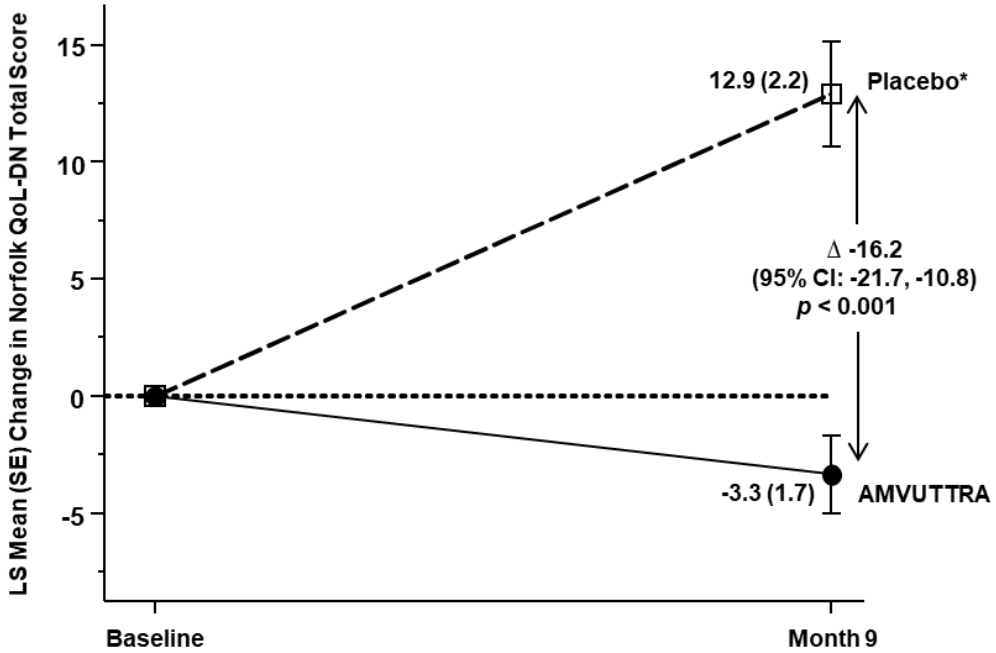
A decrease in mNIS+7 indicates improvement
Δ indicates between-group treatment difference, shown as the LS mean difference (95% CI) for AMVUTTRA – placebo
*External placebo group from another randomized controlled trial (NCT01960348)

Figure 2: Histogram of mNIS+7 Change from Baseline at Month 9
(Comparison of AMVUTTRA Treatment in HELIOS-A to an External Placebo Control*)



Categories are mutually exclusive; patients who died before 9 months are summarized in the "Death" category only
*External placebo group from another randomized controlled trial (NCT01960348)

Figure 3: Change from Baseline in Norfolk QoL-DN Total Score (Comparison of AMVUTTRA Treatment in HELIOS-A to an External Placebo Control*)



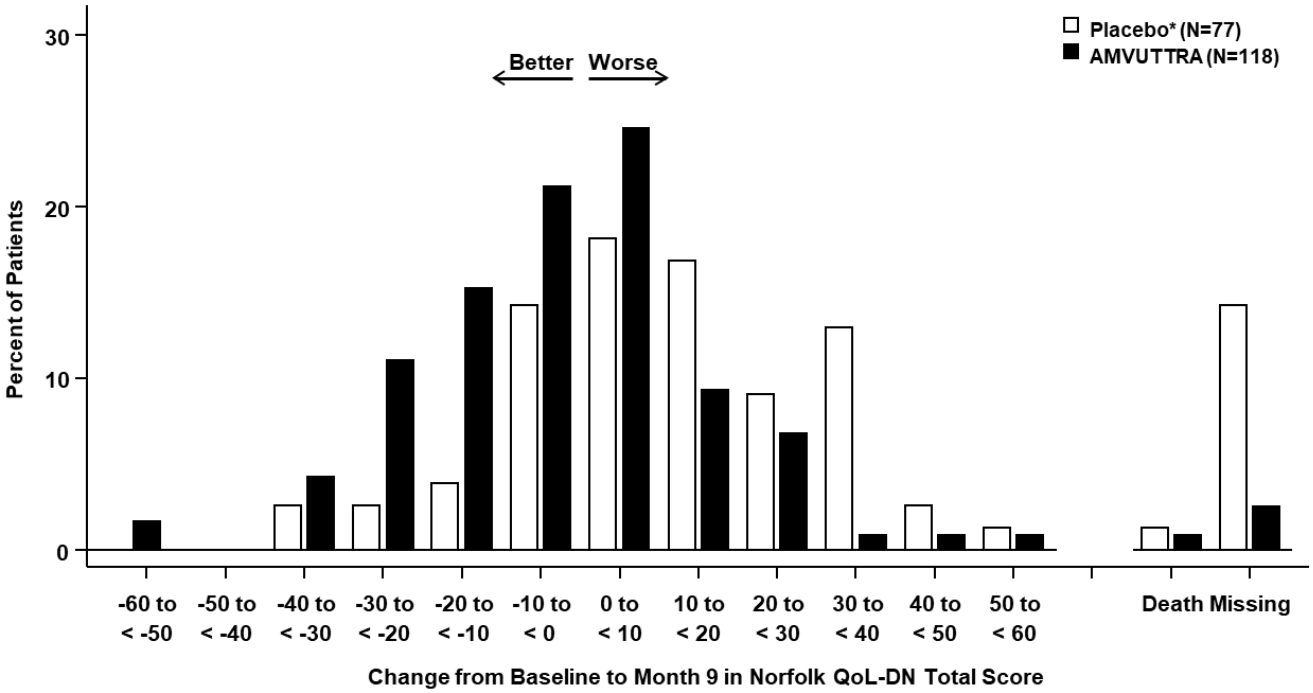
N evaluable		
Placebo	76	65
AMVUTTRA	121	114

A decrease in Norfolk QoL-DN score indicates improvement

Δ indicates between-group treatment difference, shown as the LS mean difference (95% CI) for AMVUTTRA – placebo

*External placebo group from another randomized controlled trial (NCT01960348)

Figure 4: Histogram of Norfolk QoL-DN Total Score Change from Baseline at Month 9 (Comparison of AMVUTTRA Treatment in HELIOS-A to an External Placebo Control*)



Categories are mutually exclusive; patients who died before 9 months are summarized in the "Death" category only

*External placebo group from another randomized controlled trial (NCT01960348)

Patients receiving AMVUTTRA in HELIOS-A experienced similar improvements relative to those in the external placebo group in mNIS+7 and Norfolk QoL-DN total score across all subgroups including age, sex, race, region, NIS score, Val30Met genotype status, and disease stage.

14.2 Cardiomyopathy of Wild-type or Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis

The efficacy of AMVUTTRA was evaluated in a multicenter, international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (HELIOS-B, NCT04153149) in 654 adult patients with wild-type or hereditary ATTR-CM. Patients were randomized 1:1 to receive 25 mg of AMVUTTRA (n=326) subcutaneously once every 3 months, or matching placebo (n=328).

Treatment assignment was stratified by baseline tafamidis use (yes versus no), ATTR disease type (wtATTR or hATTR amyloidosis), and by baseline New York Heart Association (NYHA) Class I or II and age <75 years versus all other. At baseline, 40% of patients were on tafamidis. The mean age of study participants was 75 years, 93% were male, 84% were White, 7% were Black or African American, 6% were Asian, 2% did not report race and 1% were race other, 88% had wild-type ATTR, 13% were NYHA Class I, 78% were NYHA Class II, and 9% NYHA Class III. No significant imbalance in baseline characteristics was observed between the two treatment groups.

Participants were permitted to initiate open-label tafamidis during the study. A total of 85 participants initiated tafamidis: 44 (22%) in the AMVUTTRA arm and 41 (21%) in the placebo arm. The median time to initiation of tafamidis for these 85 participants was 18 months.

The primary efficacy endpoint was the composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV events (CV hospitalizations and urgent heart failure [UHF] visits) during the double-blind treatment period of up to 36 months, evaluated in the overall population and in the monotherapy population (defined as patients not receiving tafamidis at study baseline).

AMVUTTRA led to significant reduction in the risk of all-cause mortality and recurrent CV events compared to placebo in the overall and monotherapy population of 28% and 33%, respectively (Table 4). The majority of the deaths (77%) were CV-related. A Kaplan-Meier curve illustrating time to first CV event or all-cause mortality is presented in Figure 5.

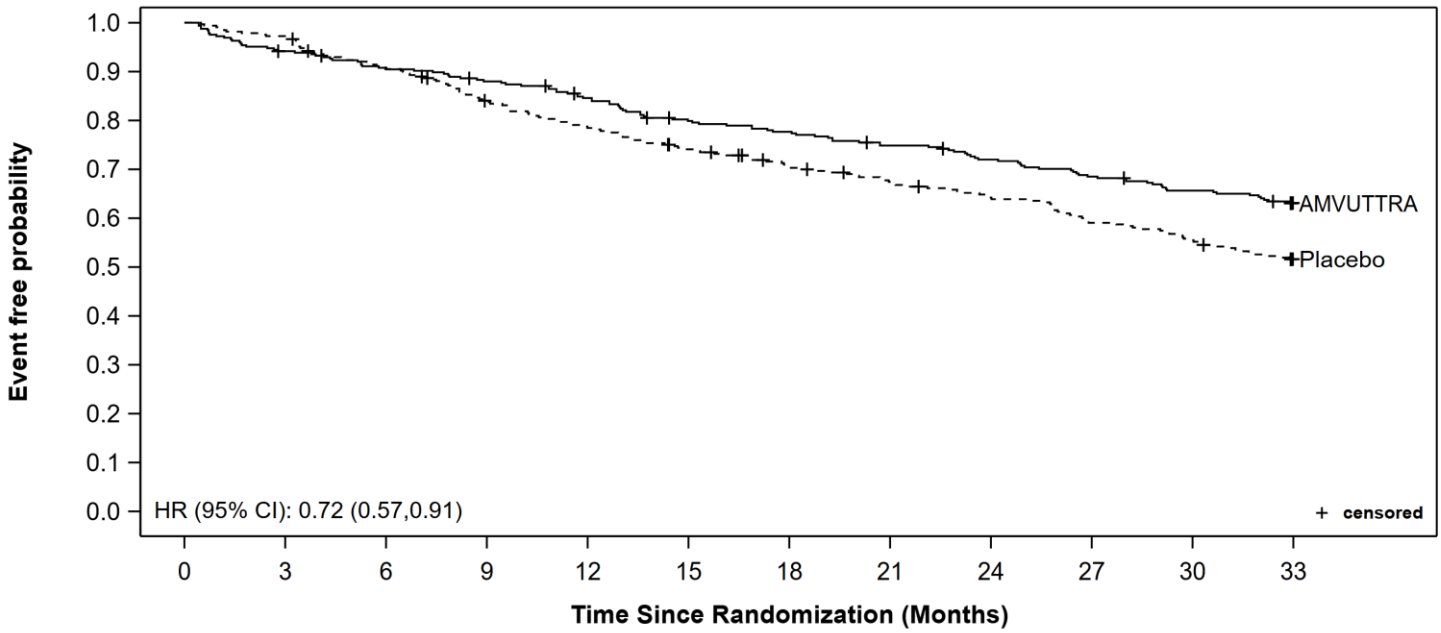
Both components of the primary composite endpoint individually contributed to the treatment effect in the overall and monotherapy population (Table 4).

Table 4: Primary Composite Endpoint and its Individual Components in HELIOS-B

Endpoint		Overall population		Monotherapy population	
		AMVUTTRA (N=326)	**Placebo (N=328)**	**AMVUTTRA (N=196)**	**Placebo (N=199)**
Primary composite endpoint*	Hazard Ratio (95% CI)†	0.72 (0.55, 0.93)		0.67 (0.49, 0.93)	
	p-value†	0.01		0.02	
Components of the Primary Composite Endpoint					
All-cause mortality	Hazard Ratio (95% CI)‡	0.69 (0.49, 0.98)		0.71 (0.47, 1.06)	
CV hospitalizations and UHF visits	Hazard Ratio (95% CI)†	0.73 (0.55, 0.96)		0.67 (0.47, 0.96)	

Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; UHF=urgent heart failure.
Heart transplantation and left ventricular assist device placement are treated as death. Deaths after study discontinuation are included in the all-cause mortality component analysis.
* Primary composite endpoint defined as: composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV events. Primary analysis included at least 33 months (and up to 36 months) follow-up on all patients.
† Hazard Ratio (95% CI) and *p*-value are based on a modified Andersen-Gill model.
‡ Hazard Ratio (95% CI) is based on a Cox proportional hazard model.

Figure 5: Time to All-Cause Mortality or First CV Event (Overall population)



No. at Risk (Cumulative No. of Events)

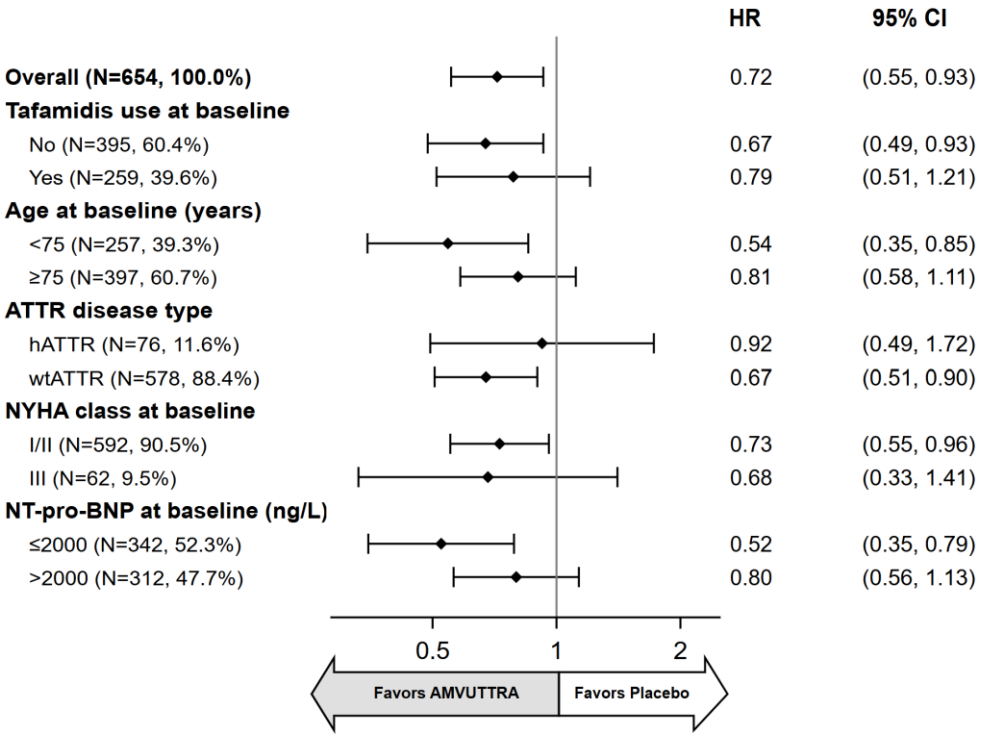
AMVUTTRA	326(0)	306(19)	294(30)	284(39)	271(50)	254(65)	247(72)	237(81)	227(90)	216(101)	206(110)	185(118)
Placebo	328(0)	317(11)	295(31)	270(53)	253(70)	237(84)	221(96)	210(105)	199(115)	183(131)	172(142)	155(154)

Abbreviations: CI=confidence interval; CV=cardiovascular; HR = hazard ratio.

Heart transplantation and left ventricular assist device placement are treated as death. HR and 95% CI are based on a Cox proportional hazard model. First CV event = First CV hospitalization or urgent heart failure visit after randomization.

Results from the subgroup analysis for the primary composite endpoint were consistent across prespecified subgroups in the overall population (Figure 6) and monotherapy population.

Figure 6: Subgroup Analyses of the Primary Composite Endpoint (Overall Population)



Abbreviations: ATTR = transthyretin amyloidosis; CI = confidence interval; hATTR = hereditary transthyretin amyloidosis; HR = hazard ratio; NT-pro-BNP = N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = wild-type transthyretin amyloidosis.

HR and 95% CI are based on modified Andersen-Gill model analyses.

The treatment effect of AMVUTTRA on functional capacity and health status were assessed by the change from baseline to Month 30 in distance walked on 6-Minute Walk Test (6-MWT), and the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) score, respectively.

At Month 30, the LS mean difference in change from baseline in distance walked on 6-MWT was 22 (95% CI: 8, 35; p=0.002) meters and 25 (95% CI: 7, 44; p=0.006) meters favoring AMVUTTRA over placebo in the overall population and monotherapy population, respectively.

At Month 30, the LS mean difference in the change from baseline in KCCQ-OS was 6 (95% CI: 2, 9; p=0.001) and 8 (95% CI: 4, 13; p=0.0003) favoring AMVUTTRA over placebo in the overall population and monotherapy population respectively.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

AMVUTTRA is a sterile, preservative-free, clear, colorless-to-yellow solution for subcutaneous injection. AMVUTTRA is supplied as 25 mg/0.5 mL solution in a single-dose 1-mL prefilled syringe made from Type I glass with stainless steel 29-gauge needle with a needle shield. The prefilled syringe components are not made with natural rubber latex.

AMVUTTRA is available in cartons containing one single-dose prefilled syringe each.

The NDC is: 71336-1003-1.

16.2 Storage and Handling

Store at 2°C to 30°C (36°F to 86°F) in the original carton, until ready for use. Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Recommended Vitamin A Supplementation

Inform patients that AMVUTTRA treatment leads to a decrease in serum vitamin A levels. Instruct patients to take the recommended daily allowance of vitamin A. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience ocular symptoms suggestive of vitamin A deficiency (e.g., night blindness) and refer them to an ophthalmologist if they develop these symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Pregnancy

Instruct patients that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking AMVUTTRA they should inform their healthcare provider. Inform patients of the potential risk to the fetus, including that AMVUTTRA treatment leads to a decrease in serum vitamin A levels *[see Use in Specific Populations (8.1) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Manufactured for: Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02142

AMVUTTRA is a registered trademark of Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

【翻訳】

処方情報概要
下記の概要には、AMVUTTRA®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は含まれていない。処方情報全文を参照のこと。

AMVUTTRA（ブトリシラン）注射剤、皮下注用
米国における初回承認：2022年

----------最近の主な変更----------
効能・効果(1) 2025年3月
---------- 効能・効果 ----------
AMVUTTRAは、トランスサイレチンを標的とする低分子干渉RNAであり、以下の治療に適応とされる。
- 成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー（1.1）
- 成人の野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症（心血管死亡、心血管関連入院及び心不全による緊急受診の低減）（1.2）

---------- 用法・用量 ----------
- AMVUTTRAの推奨用量として、25 mgを3ヵ月に1回皮下投与する。（2.1）
- AMVUTTRAの使用は医療従事者による皮下投与に限る。（2.2）

---------- 剤形・力価 ----------
注射剤：単回使用プレフィルドシリンジに25 mg/0.5 mLを含む。（3）

---------- 禁忌 ----------
なし（4）

---------- 警告及び使用上の注意 ----------
血清中ビタミンA濃度の低下と推奨されるサプリメント：ビタミンAの1日許容量を補給する。ビタミンA欠乏症を示唆する眼症状が発現した場合には眼科医に紹介すること。（5.1）

---------- 副作用 ----------
主な副作用（患者の5%以上で発現）として、四肢痛、関節痛、呼吸困難及びビタミンA減少がある。（6.1）

副作用の疑いがある場合は、Alnylam Pharmaceuticals（電話：1-877-256-9526）又はFDA（電話：1-800-FDA-1088又はURL：www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

患者カウンセリング情報については17項を参照。

改訂：2025年3月

処方情報全文：目次*

1 効能・効果
1.1 遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー
1.2 野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症
2 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 投与方法
3 剤形・力価
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 血清中ビタミンA濃度の低下と推奨される補給
6 副作用
6.1 臨床試験成績
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
11 性状
12 薬効薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性
13.1 発がん性、突然変異誘発能、受胎能に対する作用
14 臨床試験
14.1 遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー
14.2 野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症
16 供給、保存及び取扱い
16.1 供給形態
16.2 保存と取扱い
17 患者カウンセリング情報

*処方情報全文に記載のないセクション及びサブセクションは省略した。

処方情報全文

1　効能・効果

1.1　遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー

AMVUTTRAは、成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー（hATTR-PN）の治療に適応とされる。

1.2　野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症

AMVUTTRAは、成人の野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症（ATTR-CM）の治療に適応とされ、心血管死亡、心血管関連入院及び心不全による緊急受診を低減する。

2　用法・用量

2.1　推奨用量

AMVUTTRAの推奨用量として、25 mgを3ヵ月に1回皮下投与する*［用法・用量（2.2）を参照］*。

投薬欠落

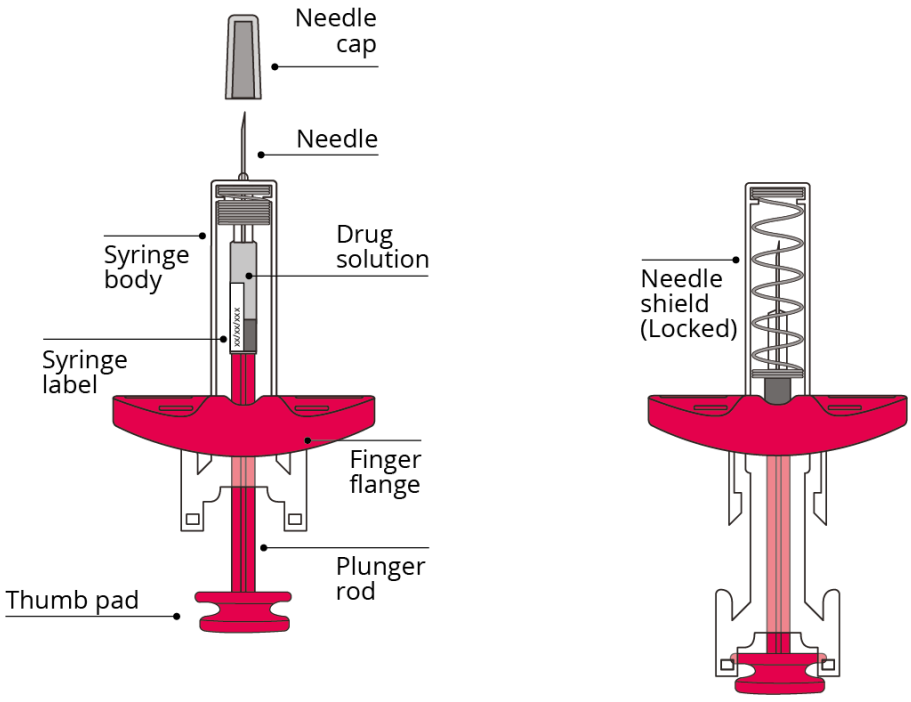
投薬欠落があった場合、可能な限り速やかにAMVUTTRAを投与する。投薬欠落分の投与後は、3ヵ月間隔で投与を再開する。

2.2　投与方法

AMVUTTRAの使用は医療従事者による皮下投与に限る。

シリンジの外観（使用前後）

使用前　　使用後



準備及び投与

1. シリンジの準備

   冷蔵保存したシリンジは、使用前に 30 分間かけて室温に戻す。

   シリンジ本体を持って個装箱から取り出す。

   投与時までプランジャーロッドに触れないこと。

   投与前に薬液を目視で点検し、変色及び微粒子状物質がないか確認する。AMVUTTRA は無菌で防腐剤は無添加であり、無色～黄色の澄明な溶液である。微粒子状物質、濁り又は変色が存在する場合には使用しないこと。

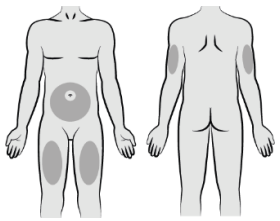
   確認事項:

   - 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
   - シリンジに注射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限

   シリンジ確認時に問題が見つかった場合には使用しないこと。

2. 投与部位の選択及び準備

   腹部、大腿部又は上腕部から投与部位を選択する。

   投与回避部位:

   - 臍周囲直径 5 cm 以内
   - 瘢痕組織又は発赤、炎症又は腫脹が認められる部位

   投与部位を消毒する。

3. 投与のためのシリンジの準備

   シリンジ本体を片手で持ち、他方の手で注射針のキャップをまっすぐ引き離した後、キャップはすぐに廃棄する。針の先端に液体が滴っているのを確認する。

   注射針に触れるなど、いかなるものの表面にも注射針が接触しないようにすること。

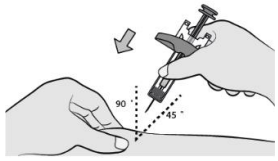
   シリンジに再びキャップをしないこと。

   シリンジを落とした場合は使用しないこと。

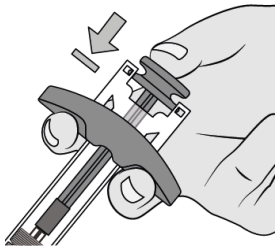
4. 投与

   消毒した皮膚をつまむ。

   つまんだ皮膚に 45°～90°の角度で注射針を完全に挿入する。

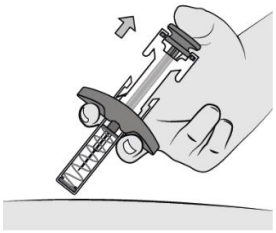
   薬液を完全に注入する。

   投与が完了するまでプランジャーロッドを押し、注射針シールドを作動させる。

プランジャーロッドを解除して、シールドが注射針を覆うようにする。

プランジャーロッドの動きを妨げないこと。



5. シリンジの廃棄

使用済みのシリンジは、すぐにシャープスコンテナ（廃棄容器）に廃棄すること。

3　剤形・力価

注射剤：単回使用プレフィルドシリンンジに、ブトリシラン25 mg/0.5 mLを含む無色～黄色の澄明な溶液。

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1　血清中ビタミンA濃度の低下と推奨されるサプリメント

AMVUTTRAの投与は、血清ビタミンA濃度低下をもたらす*［副作用（6.1）及び薬効薬理（12.2）を参照］*。

AMVUTTRAを投与中の患者には、1日許容量のビタミンAを補給することが望ましい。ただし、血清ビタミンA濃度は体内のビタミンA総量を反映するものではないため、AMVUTTRAによる治療中に推奨される1日許容量を超える量を投与して血清ビタミンA濃度の正常化を試みるべきではない。

ビタミンA欠乏症を示唆する眼症状（夜盲など）が発現した場合には、眼科医に紹介すること。

6　副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、本添付文書の他の項で詳述している。

- 血清中ビタミンA濃度の低下と推奨されるサプリメント*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されることから、AMVUTTRAの臨床試験で観察された副作用の発現頻度を別の医薬品での発現頻度と直接比較することはできない。また、臨床現場で観察される発現頻度を反映していない可能性がある。

第III相、無作為化、多施設共同試験2試験では、トランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシス患者448例［hATTR-PN患者122例（HELIOS-A試験）及びATTR-CM患者326例（HELIOS-B試験）］を対象にAMVUTTRAの安全性を評価した*［臨床試験（14）を参照］*。両試験では患者にビタミンAの推奨される1日許容量を補給するよう指導した*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

<u>遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー</u>

HELIOS-A試験では、118例は9ヵ月以上、34例は15ヵ月以上投与を継続した。投与期間の平均値は12.9ヵ月（範囲：1.7～19.4ヵ月）であった。ベースライン時の患者の年齢の中央値は60歳であり、65%は男性であった。AMVUTTRA投与患者では、白人は70%、アジア人は17%、黒人は3%、その他は9%であった。44%の患者でトランスサイレチン（TTR）遺伝子にVal30Metの変異が認められ、残りの患者では他の21種類の変異の一つが認められた。ベースライン時にポリニューロパチーステージ1であった患者は70%、ステージ2であった患者は30%であった。

最も多くみられた副作用（患者の5%以上で発現）は、四肢痛、関節痛、呼吸困難及びビタミンA減少であった*［表1参照］*。

AMVUTTRA投与患者の74%はベースライン時のビタミンA濃度が正常であったが、うち98%でビタミンA濃度低値が発現した。ビタミンA濃度の減少のいくつかは副作用として報告された*［表1参照］*。

表1　HELIOS-A試験におけるAMVUTTRA投与患者の5%以上に発現した副作用

副作用	AMVUTTRA N=122 %
四肢痛[a]	15
関節痛[a]	11
呼吸困難[a]	7
ビタミンA減少[b]	7

a いくつかの類似基本語を含む。
b 副作用として報告されたものの頻度を示す。

HELIOS-A試験では、AMVUTTRA投与患者の2例（1.6%）で房室ブロックの重篤な副作用が認められ、うち1例は完全房室ブロックであった。

注射部位反応は、AMVUTTRA投与患者5例（4%）で報告された。症状には、挫傷、紅斑、疼痛、そう痒、熱感があった。注射部位反応は軽度で一過性であった。

野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症

HELIOS-B試験では、ATTR-CM患者654例（257例は30ヵ月以上、77例は36ヵ月以上AMVUTTRAの投与を継続した）の安全性が評価された。*［臨床試験（14）を参照］*。新たな安全性の懸念は認められなかった。AMVUTTRA投与患者の82%はベースライン時のビタミンA濃度が正常であったが、うち80%でビタミンA濃度低値が発現した。

8.　特別な集団への投与

8.1　妊婦

リスクの要約

AMVUTTRAを妊婦に投与した場合、有害な発育（発生）転帰のリスクに関するデータは得られていない。AMVUTTRA投与は、血清ビタミンA濃度を低下させるため、AMVUTTRAを使用する患者に対しては、ビタミンAの補給が推奨される。ビタミンAは胚胎児の正常な発生に必須であるが、濃度が高すぎると発生に悪影響を与える。AMVUTTRAによる母体血清TTRの低下が胎児に与える影響、及びビタミンA補給が胎児に与える影響は不明である*［警告及び使用上の注意（5.1）、薬効薬理（12.2）を参照］*。

動物試験で、妊娠ラットにブトリシランを皮下投与したところ、母動物に毒性が認められた用量で発生毒性（胎児体重の減少、胚・胎児の死亡率増加）が認められた*（データ参照）*。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における主要な先天異常及び自然流産のバックグランドリスクはそれぞれ2%～4%及び15%～20%と推定されている。適応となる患者集団における主な先天異常と自然流産のバックグランドリスクは不明である。

データ

動物でのデータ

妊娠ラットを用いて、器官形成期にブトリシラン（0、3、10又は30 mg/kg/day）を皮下投与したところ、高用量で胚・胎児の死亡率増加、中用量及び高用量で胎児体重の減少が認められ、母動物における毒性と関連していた。

妊娠ウサギにブトリシラン（0、3、10又は30 mg/kg/day）を皮下投与したところ、胚・胎児発生に有害作用

は認められなかった。

妊娠ラットにブトリシラン（0、5、10又は20 mg/kg）を妊娠中及び授乳中に6日間毎に皮下投与したところ、出生児の発達に有害作用はなかった。

8.2　授乳婦

リスクの要約

ブトリシランのヒト母乳への移行性、母乳栄養の乳児に対する作用、及び乳汁産生に対する作用に関する情報はない。母親のAMVUTTRAに対する臨床的ニーズ、AMVUTTRA又は母体の基礎的な状態が母乳栄養の乳児に与える潜在的な有害作用とともに、母乳栄養の乳児の発達上及び健康上の利益を考慮すべきである。

8.4　小児等への投与

小児患者における安全性と効果は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

65歳以上の患者において、用量調節は必要ない*［薬効薬理（12.3）を参照］*。HELIOS-A試験では、65歳以上の患者46例（38%）にAMVUTTRAを投与しており、7例（6%）は75歳以上であった。HELIOS-B試験では、65歳以上の患者299例（92%）にAMVUTTRAを投与しており、203例（62%）は75歳以上であった。これらの患者と若年患者の間で、安全性又は効果の差は全般的にみられなかった。

8.6　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害［推算糸球体濾過率（eGFR）30 mL/min/1.73 m^2以上90 mL/min/1.73 m^2未満］患者において、用量調節は推奨されない*［薬効薬理（12.3）を参照］*。重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する患者を対象にしたAMVUTTRAの試験は実施していない。

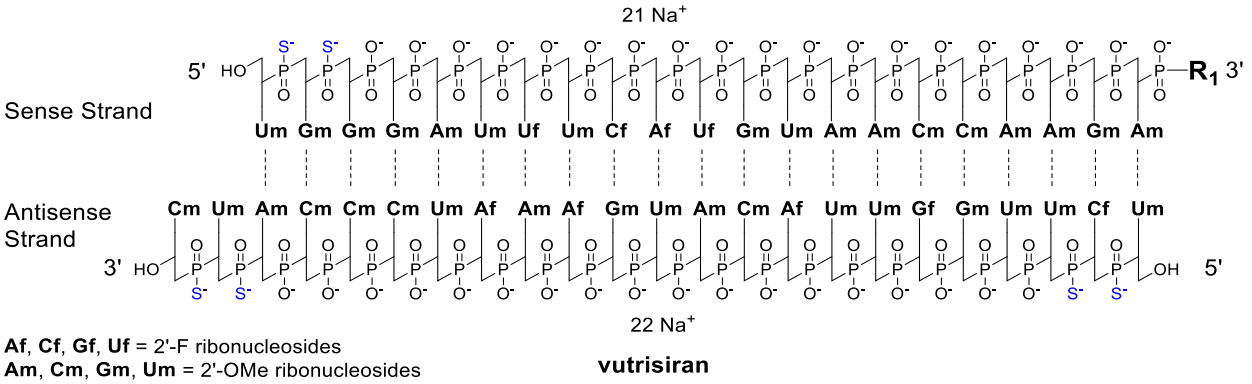
8.7　肝機能障害

軽度（総ビリルビンが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倍超から1.5倍）又は中等度（ASTを問わず総ビリルビンがULNの1.5倍超から3倍）の肝機能障害患者において、用量調節は推奨されない*［薬効薬理（12.3）を参照］*。重度の肝機能障害患者を対象にしたAMVUTTRAの試験は実施していない。

11　性状

AMVUTTRAは、化学修飾された二本鎖低分子干渉リボ核酸（siRNA）であるブトリシランを含んでいる。ブトリシランは、変異型及び野生型*TTR*メッセンジャーRNA（mRNA）を標的とし、3個の*N*-アセチルガラクトサミン（GalNAc）残基を含むリガンドが共有結合することにより、siRNAを肝細胞に送達させる。

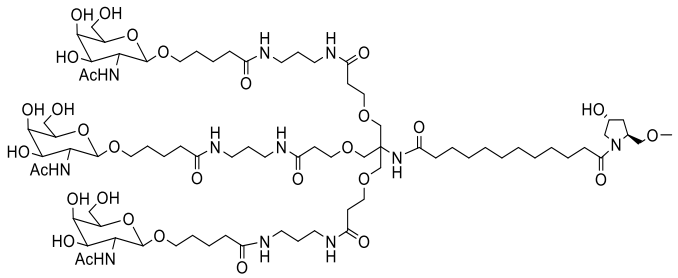
ブトリシランナトリウムの構造式を以下に示す。



Af：アデニン2'-Fリボヌクレオシド、Cf：シトシン2'-Fリボヌクレオシド、Gf：グアニン2'-Fリボヌクレオシド、Uf：ウラシル2'-Fリボヌクレオシド、Am：アデニン2'-OMeリボヌクレオシド、Cm：シトシン2'-OMeリボヌクレオシド、Gm：グアニン2'-OMeリボヌクレオシド、Um：ウラシル2'-OMeリボヌクレオシド

破線はワトソン・クリック塩基対を示す。

R_1 =



ブトリシランナトリウムの分子式は$C_{530}H_{672}F_9N_{171}Na_{43}O_{323}P_{43}S_6$、分子量は17290 Daである。遊離酸の分子式は$C_{530}H_{715}F_9N_{171}O_{323}P_{43}S_6$、分子量は16345 Daである。

AMVUTTRAは、無菌、防腐剤無添加、無色～黄色の澄明な皮下注用液剤である。溶液0.5 mLあたりのブトリシランの含有量は25 mg（ブトリシランナトリウムとして26.5 mg）である。また、リン酸ナトリウム一塩基二水和物0.2 mg、リン酸ナトリウム二塩基二水和物0.7 mg、塩化ナトリウム3.2 mg、注射用水、水酸化ナトリウム及び／又はリン酸を含んでいる。pHは約7.0である。

12　薬効薬理

12.1　作用機序

ブトリシランは二本鎖siRNA-GalNAc複合体であり、RNA干渉によって変異型及び野生型*TTR* mRNAを分解し、血清中TTRタンパク質及び組織内TTRタンパク質沈着を減少させる。

12.2　薬力学

AMVUTTRA 25 mgを3ヵ月に1回皮下投与したhATTR-PN及びATTR-CM患者を対象にAMVUTTRAの薬力学的作用を評価した。

遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー

HELIOS-A試験*［臨床試験（14）を参照］*では、血清TTRの平均低下率は83%であった。Val30Met遺伝子型の状態、体重、性別、年齢、人種にかかわらず、同様のTTR低下が認められた。

また、定常状態における血清ビタミンAの平均低下率は9ヵ月間にわたり62%であった*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*

野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症

HELIOS-B試験では、血清TTR平均低下率のプロファイルはHELIOS-A試験で認められた平均低下率と類似しており、年齢、性別、人種、体重、抗薬物抗体（ADA）の発現状況、ATTRの病型［野生型トランスサイレチン型（wtATTR）又は遺伝性トランスサイレチン型（hATTR）］、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類及びベースライン時のタファミジスの使用の、検討されたサブグループで一致していた。

定常状態における血清ビタミンAの平均低下率は36ヵ月間にわたり65%であった*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

心臓バイオマーカー

心不全（HF）に関連するバイオマーカー［脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）及びトロポニンI］はプラセボ群よりAMVUTTRA群で良好であった。

心臓電気生理学

AMVUTTRAを推奨用量である25 mgを3ヵ月に1回投与の12倍の用量で投与したとき、QT間隔に臨床的に重要な延長は認められていない。

12.3　薬物動態

AMVUTTRAの薬物動態について、表2に要約したように、健康被験者に単回投与、またhATTRアミロイド

ーシス患者に反復投与して評価した。

表2　ブトリシランの薬物動態パラメータ

	ブトリシラン
一般情報	
用量比例性	5～300 mg（推奨用量の0.2～12倍）の範囲で単回皮下投与したとき、ブトリシランのC_{max}は用量比例的に増加し、AUC_{last}及びAUC_{inf}は用量比をわずかに上回って増加した。
蓄積	3ヵ月に1回の反復投与後[a]、血漿中にブトリシランの蓄積は認められていない。
吸収	
T_{max}［中央値（範囲）］	4時間（0.17, 12.0）[b]
分布	
見かけの分布容積（Vd/F）（%RSE）	10.1 L（5.8%）[c]
タンパク結合	80%[d]
器官分布	皮下投与後、ブトリシランは主に肝臓に分布する。
消失	
半減期［中央値（範囲）］	5.2時間（2.2, 6.4）[b]
見かけのクリアランス［中央値（範囲）］	21.4 L/h（19.8, 30）[b]
代謝	
主要経路	ブトリシランは肝臓内でエンドヌクレアーゼとエキソヌクレアーゼにより、種々の長さの短いヌクレオチドに代謝される。
排泄	
主要経路	尿中に未変化体として排泄される量の平均値は、推奨用量の25 mgで約19.4%であった。ブトリシランの腎クリアランスの平均値の範囲は4.5～5.7 L/hであった[e]。

AUC_{inf}：無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：投与開始後0時間から定量可能な濃度が検出された最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CV：変動係数、RSE：相対標準誤差、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Vd/F：見かけの分布容積

[a] hATTRアミロイドーシス患者に25 mgを3ヵ月に1回反復投与後

[b] 健康被験者に25 mgを単回投与後

[c] 母集団薬物動態モデルによる推定値

[d] ブトリシランの血漿タンパク結合率はブトリシラン濃度に依存し、濃度の増加に伴い減少した（0.5 μg/mLでの78%から50 μg/mLでの19%まで）。

[e] 健康被験者に5～300 mg（推奨用量の0.2～12倍）を単回皮下投与後

特別な患者集団

年齢、性別、人種、軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2以上90 mL/min/1.73 m^2未満）、又は軽度（総ビリルビンが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倍超から1.5倍）及び中等度（ASTを問わず総ビリルビンがULNの1.5倍超から3倍）の肝機能障害に

よるブトリシランの薬物動態における臨床的に重要な差は観察されていない。重度の腎機能障害、末期腎不全、重度の肝機能障害、及び過去に肝移植を受けた患者を対象としたブトリシランの評価は行われていない。

薬物相互作用

ブトリシランでは薬物相互作用の臨床試験は実施していない。In vitro試験から、ブトリシランはシトクロムP450（CYP）酵素の基質又は阻害剤ではないことが示唆されている。ブトリシランは、CYP酵素を誘導したり又は薬物トランスポーター活性を調節したりすることにより、薬物相互作用を引き起こすことはないと考えられる。

12.6　免疫原性

観察されたADA（中和抗体を含む）の発現頻度は、アッセイの感度と特異性に強く依存する。アッセイの方法に違いがあるため、以下に記載する試験におけるADAの発現頻度と他の試験（AMVUTTRA又はその他のsiRNA製剤の試験）におけるADAの発現頻度との間で意味のある比較ができない。

HELIOS-A試験及びHELIOS-B試験においてそれぞれ、AMVUTTRA投与患者3例（2.5%）及び1例（0.3%）に一過性かつ低力価のADAが認められた。AMVUTTRAの薬物動態や薬力学に対するADAの影響について明確な結論を出すには、得られたデータは限られている。

13　非臨床毒性

13.1　発がん性、突然変異誘発能、受胎能に対する作用

発がん性

雄マウス（0、2、6、13 mg/kg、4週間に1回）に100週間及び雌マウス（0、3、9、18 mg/kg、4週間に1回）に98週間ブトリシランを皮下投与した結果、腫瘍の増加は認められなかった。

雄ラット（0、4、7.5、15 mg/kg、4週間に1回又は15 mg/kg、12週間に1回）に99週間及び雌ラット（0、6、12.5、25 mg/kg、4週間に1回又は25 mg/kg、12週間に1回）に86～87週間ブトリシランを皮下投与した結果、腫瘍の増加は認められなかった。

突然変異誘発能

ブトリシランは、in vitro試験（細菌復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）及びin vivo試験（ラット骨髄小核試験）で突然変異を誘発しなかった。

受胎能に対する作用

交尾前及び交尾中の雌雄ラットにブトリシラン（0、15、30、70 mg/kg/week）を皮下投与し、その後も雌では妊娠6日目まで投与継続したところ、受胎能又は生殖能力に有害作用はなかった。

14　臨床試験

14.1　遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者のポリニューロパチー

AMVUTTRAの有効性は、hATTR-PNを有する成人患者を対象とした無作為化、オープンラベル試験（HELIOS-A試験、NCT03759379）で評価した。患者は、AMVUTTRA 25 mgを3ヵ月に1回皮下投与する群（122例）又は参照群としてパチシラン0.3 mg/kgを3週間に1回静脈内投与する群（42例）のいずれか一方に3:1の比率で無作為に割り付けられた。AMVUTTRA投与患者の97%及びパチシラン投与患者の93%が割り付けられた治療を9ヵ月以上完遂した。

有効性の評価は、HELIOS-A試験のAMVUTTRA群を、hATTR-PNを有する、HELIOS-A試験に類似した患者集団を対象とした別試験（NCT01960348）の外部プラセボ群と比較して行った。

主要有効性評価項目は、補正神経障害スコア（+7）（mNIS+7）における、ベースラインからMonth 9までの変化とした。mNIS+7は、ニューロパチーの客観的評価指標であり、神経障害スコア（NIS）と補正（+7）の複合スコアからなる。HELIOS-A試験で使用したmNIS+7版では、NISにより脳神経機能、筋力及び反射の障害を客観的に評価し、+7で体位性血圧、定量的な感覚試験及び神経伝導検査を評価する。mNIS+7の総ス

コアの範囲は0から304ポイントで、スコアが高いほど疾患は重度である。

AMVUTTRAがmNIS+7に与える作用の臨床的意義は、Norfolk QoL糖尿病神経障害（QoL-DN）総スコアにおける、ベースラインからMonth 9までの変化で評価した。Norfolk QoL-DN尺度は患者報告による評価であり、ニューロパチーは身体機能／大径線維ニューロパチー、日常生活動作、症状、小径線維ニューロパチー、自律神経障害の項目で主観的に評価される。Norfolk QoL-DNの総スコアの範囲は-4から136で、スコアが高いほど障害が大きいことを示す。

追加の評価項目は、10メートル歩行試験（10MWT）による歩行速度（副次評価項目）と補正体格指数（mBMI）であった。

HELIOS-A試験のAMVUTTRA群では、別試験の外部プラセボ群と比較して、Month 9のmNIS+7とNorfolk QoL-DNの総スコア、及び10 MWTで統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）*［表3、図1及び3参照］*。mNIS+7及びNorfolk QoL-DNの総スコアのベースラインからMonth 9までの変化の患者割合による分布をそれぞれ図2及び4に示す。

ベースラインからMonth 9までのmBMIの変化は、AMVUTTRA群で名目上良好であった*［表3参照］*。

表3　　臨床的有効性の結果（HELIOS-A試験のAMVUTTRA群と外部プラセボ群[a]との比較）

評価項目[b]	ベースライン 平均（SD）		Month 9での ベースラインからの変化量 最小二乗平均（SEM）		AMVUTTRA-プラセボ[a] 投与群間差 最小二乗平均 （95%CI）	*p*値
	AMVUTTRA N=122 （HELIOS-A試験）	プラセボ[a] N=77 （NCT01960348）	AMVUTTRA （HELIOS-A試験）	プラセボ[a] （NCT01960348）		
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-2.2 (1.4)	14.8 (2.0)	-17.0 (-21.8, -12.2)	*p*<0.001
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-3.3 (1.7)	12.9 (2.2)	-16.2 (-21.7, -10.8)	*p*<0.001
10メートル歩行試験（m/秒）[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	0 (0.02)	-0.13 (0.03)	0.13 (0.07, 0.19)	*p*<0.001
mBMI[e]	1058 (234)	990 (214)	7.6 (7.9)	-60.2 (10.1)	67.8 (43.0, 92.6)	*p*<0.001

CI：信頼区間、mBMI：補正体格指数、mNIS：補正神経障害スコア、QoL-DN：QoL糖尿病神経障害、SD：標準偏差、SEM：平均値の標準誤差

[a] 無作為化比較試験である別試験（NCT01960348）の外部プラセボ群

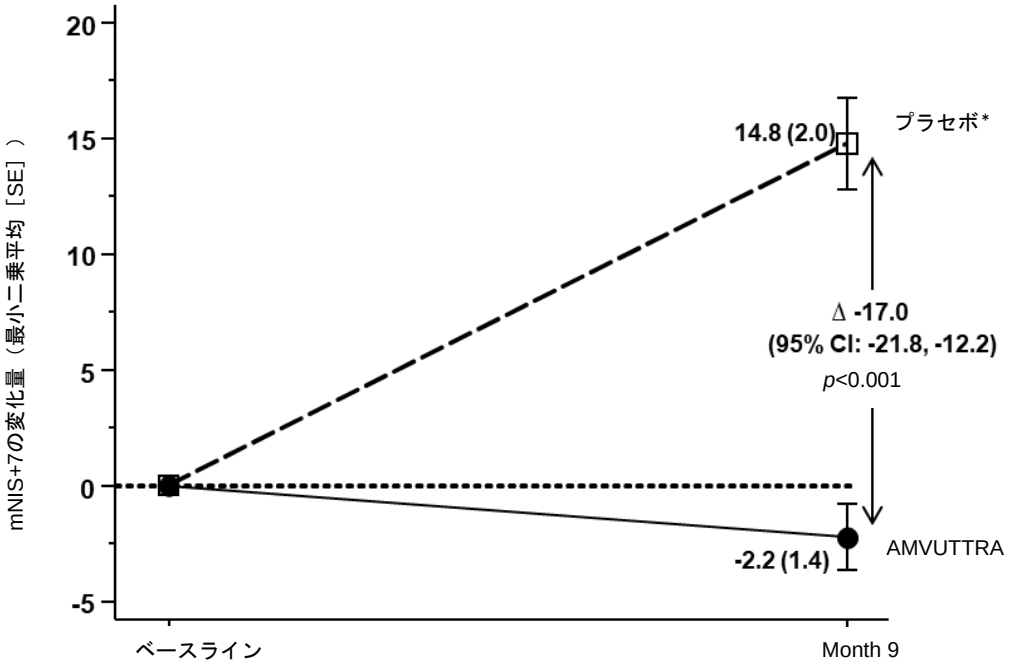
[b] 全ての評価項目を多重補完（MI）法による共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。

[c] 数字が小さいほど障害／症状が少ないことを示す。

[d] 数が大きいほど、能力障害/機能障害が少ないことを示す。

[e] mBMI：名目上のp値を示した。体格指数（BMI; kg/m^2）×血清アルブミン（g/L）

図1　　mNIS+7のベースラインからの変化量（HELIOS-A試験のAMVUTTRA群と外部プラセボ群*との比較）



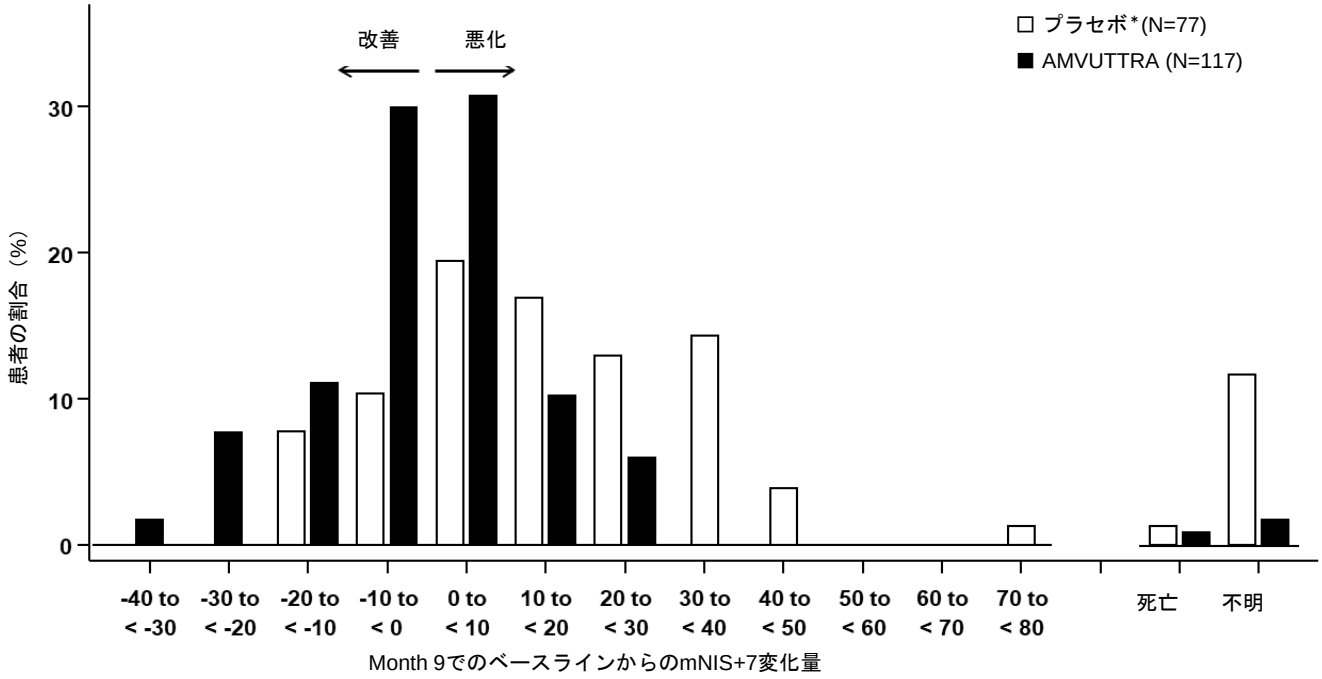
評価可能な患者数		
プラセボ	77	67
AMVUTTRA	122	114

mNIS+7スコアの低下は改善を示す。

Δは、投与群間の差をLS平均差（95% CI、AMVUTTRA－プラセボ）で示す。

* 無作為化比較試験である別試験（NCT01960348）の外部プラセボ群

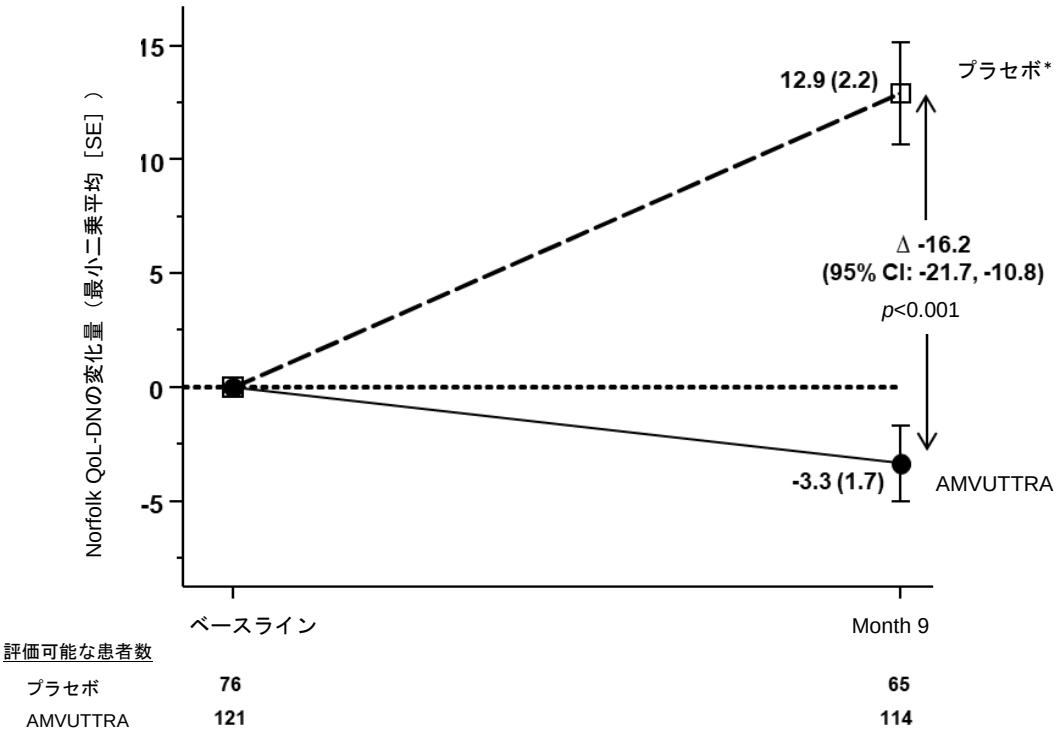
図2　　ベースラインからMonth 9までのmNIS+7の変化のヒストグラム（HELIOS-A試験のAMVUTTRA群と外部プラセボ群*との比較）



カテゴリーは重複していない。9ヵ月以内に死亡した患者は、「死亡」カテゴリーのみに含めた。

* 無作為化比較試験である別試験（NCT01960348）の外部プラセボ群

図3　　Norfolk QoL-DN総スコアのベースラインからの変化量（HELIOS-A試験のAMVUTTRA群と外部プラセボ群*との比較）



評価可能な患者数

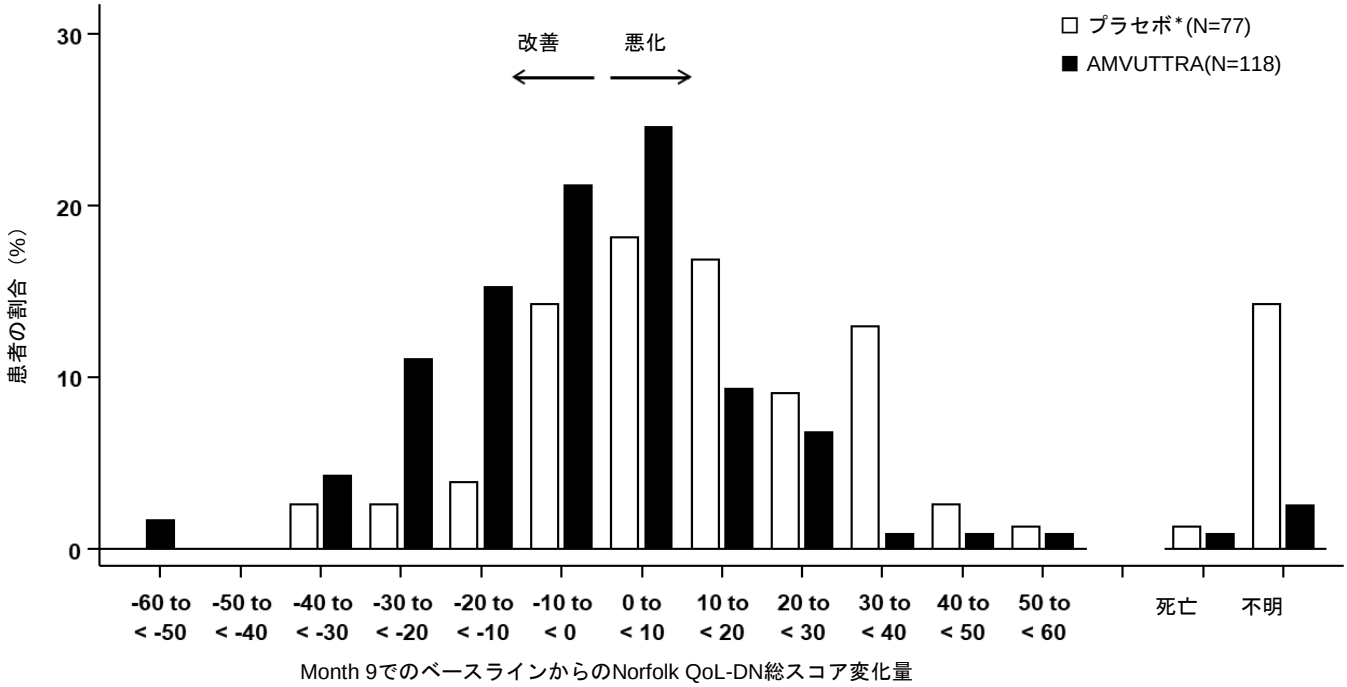
プラセボ	76	65
AMVUTTRA	121	114

Norfolk QoL-DN総スコアの低下は改善を示す。

Δは、投与群間の差をLS平均差（95% CI、AMVUTTRA－プラセボ）で示す。

* 無作為化比較試験である別試験（NCT01960348）の外部プラセボ群

図4　　ベースラインからMonth 9までのNorfolk QoL-DN総スコアの変化のヒストグラム（HELIOS-A試験のAMVUTTRA群と外部プラセボ群*との比較）



カテゴリーは重複していない。9ヵ月以内に死亡した患者は、「死亡」カテゴリーのみに含めた。

* 無作為化比較試験である別試験（NCT01960348）の外部プラセボ群

HELIOS-A試験のAMVUTTRA投与患者において、外部プラセボ群の患者と比較したmNIS+7及びNorfolk QoL-DNの総スコアの改善は、年齢、性別、人種、地域、NISスコア、Val30Met遺伝子型の状態、ステージ別のサブグループ間でいずれも同程度であった。

14.2　野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者の心筋症

AMVUTTRAの有効性は、野生型又は遺伝性ATTR-CMを有する成人患者654例を対象とした多施設共同、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（HELIOS-B試験、NCT04153149）で検討されている。患者は、AMVUTTRA 25 mgを3ヵ月に1回皮下投与する群（n=326）又はプラセボ群（n=328）のいずれか一方に1:1の比率で無作為に割り付けられた。

治療の割り付けはベースラインのタファミジス使用（あり又はなし）、ATTRアミロイドーシスの病型（wtATTR又はhATTR）並びにベースラインのNYHA心機能分類クラスI又はII、及び75歳未満又はそれ以外別に層別化された。ベースライン時に40%の患者がタファミジスを使用していた。被験者の平均年齢は75歳で、男性が93%であった。白人が84%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が7%、アジア人が6%、人種を申告しなかった参加者が2%、その他の人種が1%であった。野生型ATTRが88%で、NYHA心機能分類クラスIが13%、NYHAクラスIIが78%、NYHAクラスIIIが9%であった。ベースライン時の特性に両群間で有意な不均衡は認められなかった。

試験期間中、被験者は非盲検でタファミジスの投与を開始することができた。AMVUTTRA群44例（22%）、プラセボ群41例（21%）の計85例がタファミジスの投与を開始した。これら85例の投与開始までの期間の中央値は18カ月であった。

主要有効性評価項目は、最長36ヵ月間の二重盲検期間中の全死因死亡及び再発性CVイベント（CV関連入院及びHFによる緊急受診）の複合アウトカムとし、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団（ベースラ

イン時にタファミジスの投与を受けていなかった患者と定義）を対象に評価した。

AMVUTTRAはプラセボと比較して、全死因死亡および再発性CVイベントのリスクを、全体集団で28%、ブトリシラン単剤投与部分集団で33%と有意に減少させた（表4）。ほとんどの死亡（77%）はCV関連であった。最初のCVイベント又は全死因死亡が発生するまでの期間を示すKaplan-Meier曲線を図5に示す。

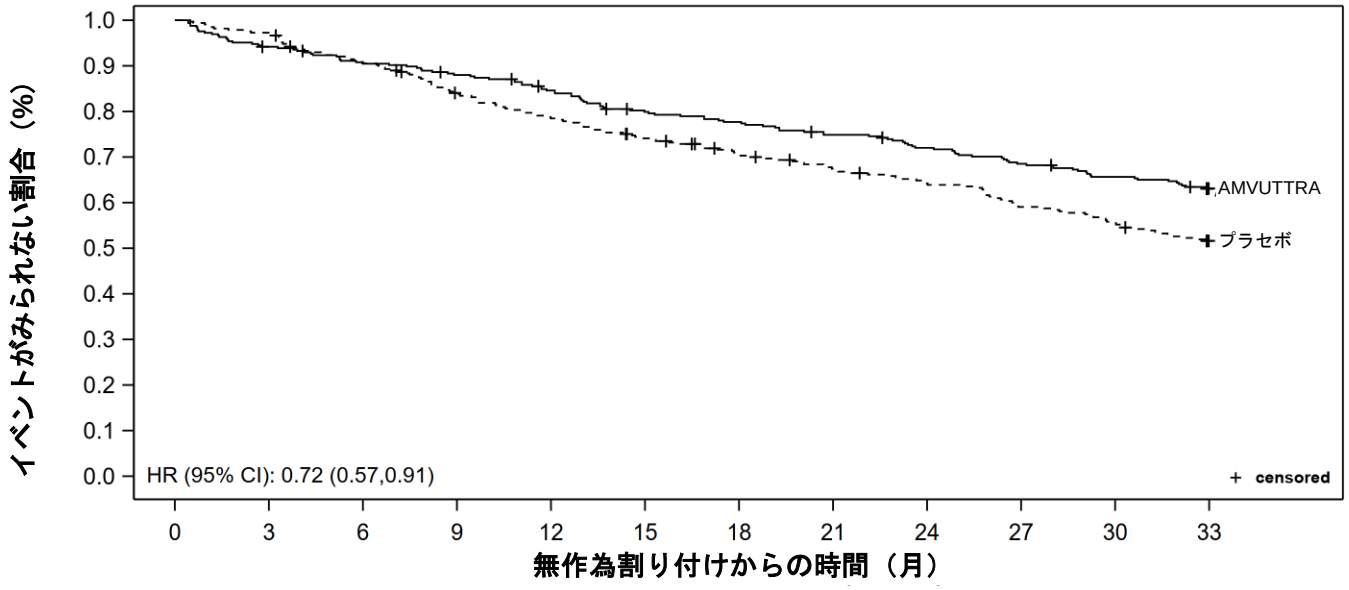
主要複合評価項目の2つの構成要素は個々でも、全体及びブトリシラン単剤投与部分集団に対する治療効果に寄与している（表4）。

表4： HELIOS-B試験における主要複合評価項目及び個々の構成要素

評価項目		全体集団		ブトリシラン単剤投与部分集団	
		AMVUTTRA（N=326）	**プラセボ（N=328）**	**AMVUTTRA（N=196）**	**プラセボ（N=199）**
主要複合評価項目*	ハザード比（95% CI）[a] *p*値[a]	0.72 (0.55, 0.93) 0.01		0.67 (0.49, 0.93) 0.02	
主要複合評価項目の構成要素					
全死因死亡	ハザード比（95% CI）[b]	0.69 (0.49, 0.98)		0.71 (0.47, 1.06)	
CV関連入院及びHFによる緊急受診	ハザード比（95% CI）[a]	0.73 (0.55, 0.96)		0.67 (0.47, 0.96)	

CI：信頼区間、CV：心血管、HF：心不全
心臓移植及び左室補助装置植込みは死亡として扱う。試験中止後の死亡例は全死因死亡の構成要素解析の対象とする。
* 主要複合評価項目の定義：全死因死亡及び再発性CVイベントの複合アウトカム。主要解析は全患者を対象に33ヵ月以上（36ヵ月まで）の追跡調査を対象とした。
[a] ハザード比（95% CI）及び*p*値は、修正Andersen-Gillモデルに基づく。
[b] ハザード比（95% CI）はCox比例ハザードモデル。

図5： 全死因死亡又は最初のCVイベントまでの期間（全体集団）



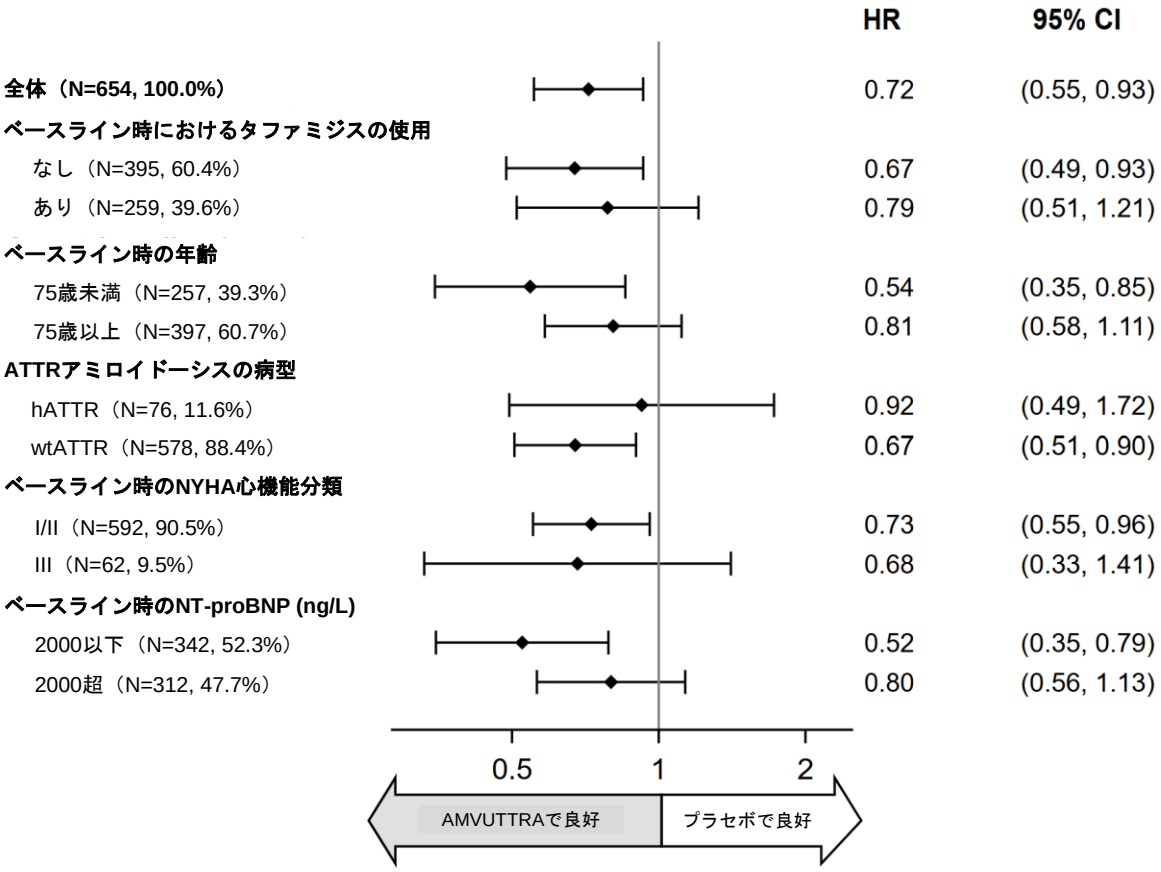
リスク数（イベントの累積件数）

AMVUTTRA	326(0)	306(19)	294(30)	284(39)	271(50)	254(65)	247(72)	237(81)	227(90)	216(101)	206(110)	185(118)
プラセボ	328(0)	317(11)	295(31)	270(53)	253(70)	237(84)	221(96)	210(105)	199(115)	183(131)	172(142)	155(154)

CI：信頼区間、CV：心血管、HR：ハザード比
心臓移植及び左室補助装置植込みは死亡として扱う。HR及び95% CIはCox比例ハザードモデルに基づく。最初のCVイベント：無作為割り付け後の初回CV入院または心不全による緊急受診。

主要複合評価項目に対するサブグループ解析の結果は、全体集団（図6）及びブトリシラン単剤投与部分集団で事前に規定したサブグループで一貫していた。

図6：　主要複合評価項目のサブグループ解析（全体集団）



ATTR：トランスサイレチン型（アミロイドーシス）、CI：信頼区間、hATTR：遺伝性トランスサイレチン型（アミロイドーシス）、HR：ハザード比、NT-proBNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント、NYHA：ニューヨーク心臓協会、wtATTR：野生型トランスサイレチン型（アミロイドーシス）

HR及び95% CIは修正Andersen-Gillモデル解析に基づく。

運動耐用能及び健康状態に対するAMVUTTRAの治療効果を、それぞれ30ヵ月時点の6分間歩行試験（6-MWT）の歩行距離及びカンザスシティ心筋症質問票－総合サマリー（KCCQ-OS）スコアのベースラインからの変化量により評価した。

30ヵ月時点の6-MWTでの歩行距離のベースラインからの変化量（LS平均の差）は、全体集団では22 m（95%CI：8, 35、p=0.002)、ブトリシラン単剤投与部分集団では25 m（95%CI：7, 44、p=0.006）であり、プラセボ群よりもAMVUTTRA群で良好であった。

30ヵ月時点のKCCQ-OSスコアのベースラインからの変化量（LS平均の差）は、全体集団で6（95%CI：2, 9、p=0.001）、ブトリシラン単剤投与部分集団で8（95%CI：4, 13、p=0.0003）であり、プラセボ群よりもAMVUTTRA群で良好であった。

16　供給、保存及び取扱い

16.1　供給形態

AMVUTTRAは無菌、防腐剤無添加、無色～黄色の澄明な皮下注用液剤であり、25 mg/0.5 mL入りの単回使用1 mLプレフィルドシリンジで提供される。プレフィルドシリンジはI型ガラス製で、注射針シールド付きのステンレス製29ゲージ注射針を備えている。プレフィルドシリンジの構成部品は天然ゴムラテックス製で

はない。

包装サイズは単回使用プレフィルドシリンジ1本

NDC：71336-1003-1

16.2　保存と取扱い

2～30°C（36°F～86°F）で保管する。使用時まで供給時の包装箱に入れて保管する。凍結させないこと。

17　　患者カウンセリング情報

ビタミンA補給の推奨

AMVUTTRA療法では、血清ビタミンA濃度が低下することを患者に説明し、ビタミンAの1日許容量を補給するように指示すること。ビタミンA欠乏症を示唆する眼症状（夜盲など）が生じた場合には、担当の医療関係者に連絡するよう指示し、これらの症状があらわれた場合には眼科医に紹介すること*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

妊娠

妊娠中又はAMVUTTRA使用中に妊娠を希望する場合には、医療関係者に伝えるよう指示すること。AMVUTTRA投与は血清ビタミンA濃度を低下させることを含め、胎児に対する潜在的な危険性があることを助言する*［特別な集団への投与（8.1）及び薬効薬理（12.2）を参照］*。

製造販売元：Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02142

AMVUTTRAはAlnylam Pharmaceuticals, Inc.の登録商標である。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains vutrisiran sodium equivalent to 25 mg vutrisiran in 0.5 mL solution.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless-to-yellow solution (pH of approximately 7; osmolality 210 to 390 mOsm/kg).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Amvuttra is indicated for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy (hATTR-PN).

Amvuttra is indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM).

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of amyloidosis. Treatment should be started as early as possible in the disease course to prevent the accumulation of disability.

Posology

The recommended dose of Amvuttra is 25 mg administered via subcutaneous injection once every 3 months.

Vitamin A supplementation at approximately, but not exceeding, 2 500 IU to 3 000 IU vitamin A per day is advised for patients treated with Amvuttra (see section 4.4).

The decision to continue treatment in those patients whose disease progresses to stage 3 polyneuropathy should be taken at the discretion of the physician based on the overall benefit and risk assessment.

Missed dose
If a dose is missed, Amvuttra should be administered as soon as possible. Dosing should be resumed every 3 months, from the most recently administered dose.

Special populations

Elderly patients
No dose adjustment is required in patients ≥ 65 years of age (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild (total bilirubin ≤ 1 x upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST) > 1 x ULN, or total bilirubin > 1.0 to 1.5 x ULN and any AST) or moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 × ULN and any AST) hepatic impairment. Vutrisiran has not been studied in patients with severe hepatic impairment and should only be used in these patients if the anticipated clinical benefit outweighs the potential risk (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≥ 30 to < 90 mL/min/1.73 m^2). Vutrisiran has not been studied in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease and should only be used in these patients if the anticipated clinical benefit outweighs the potential risk (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Amvuttra in children or adolescents < 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

Amvuttra is for subcutaneous use only. Amvuttra should be administered by a healthcare professional.

This medicinal product is ready-to-use and for single-use only.

Visually inspect the solution for particulate matter and discolouration. Do not use if discoloured or if particles are present.

Prior to administration, if stored cold, the pre-filled syringe should be allowed to warm by leaving carton at room temperature for about 30 minutes.

- The subcutaneous injection should be administered into one of the following sites: the abdomen, thighs, or upper arms. Amvuttra should not be injected into scar tissue or areas that are reddened, inflamed, or swollen.
- If injecting into the abdomen, the area around the navel should be avoided.

4.3 Contraindications

Severe hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Vitamin A deficiency

By reducing serum transthyretin (TTR) protein, Amvuttra treatment leads to a decrease in serum vitamin A (retinol) levels (see section 5.1). Serum vitamin A levels below the lower limit of normal should be corrected and any ocular symptoms or signs due to vitamin A deficiency should be evaluated prior to initiation of treatment with Amvuttra.

Patients receiving Amvuttra should take oral supplementation of approximately, but not exceeding, 2 500 IU to 3 000 IU vitamin A per day to reduce the potential risk of ocular symptoms due to vitamin A deficiency. Ophthalmological assessment is recommended if patients develop ocular symptoms suggestive of vitamin A deficiency, including reduced night vision or night blindness,

persistent dry eyes, eye inflammation, corneal inflammation or ulceration, corneal thickening or corneal perforation.

During the first 60 days of pregnancy, both too high or too low vitamin A levels may be associated with an increased risk of foetal malformation. Therefore, pregnancy should be excluded before initiating Amvuttra and women of childbearing potential should practise effective contraception (see section 4.6). If a woman intends to become pregnant, Amvuttra and vitamin A supplementation should be discontinued and serum vitamin A levels should be monitored and have returned to normal before conception is attempted. Serum vitamin A levels may remain reduced for more than 12 months after the last dose of Amvuttra.

In the event of an unplanned pregnancy, Amvuttra should be discontinued (see section 4.6). No recommendation can be given whether to continue or discontinue vitamin A supplementation during the first trimester of an unplanned pregnancy. If vitamin A supplementation is continued, the daily dose should not exceed 3 000 IU per day, due to the lack of data supporting higher doses. Thereafter, vitamin A supplementation of 2 500 IU to 3 000 IU per day should be resumed in the second and third trimesters if serum vitamin A levels have not yet returned to normal, because of the increased risk of vitamin A deficiency in the third trimester.

It is not known whether vitamin A supplementation in pregnancy will be sufficient to prevent vitamin A deficiency if the pregnant female continues to receive Amvuttra. However, increasing vitamin A supplementation to above 3 000 IU per day during pregnancy is unlikely to correct plasma retinol levels due to the mechanism of action of Amvuttra and may be harmful to the mother and foetus.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per mL, that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical interaction studies have been performed. Vutrisiran is not expected to cause interactions or to be affected by inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes, or to modulate the activity of transporters. Therefore, vutrisiran is not expected to have clinically significant interactions with other medicinal products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Treatment with Amvuttra reduces serum levels of vitamin A. Both too high or too low vitamin A levels may be associated with an increased risk of foetal malformation. Therefore, pregnancy should be excluded before initiation of treatment and women of childbearing potential should use effective contraception. If a woman intends to become pregnant, Amvuttra and vitamin A supplementation should be discontinued and serum vitamin A levels should be monitored and have returned to normal before conception is attempted (see section 4.4.). Serum vitamin A levels may remain reduced for more than 12 months after the last dose of treatment.

Pregnancy

There are no data on the use of Amvuttra in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Due to the potential teratogenic risk arising from unbalanced vitamin A levels, Amvuttra should not be used during pregnancy. As a precautionary measure, vitamin A (see section 4.4) and thyroid stimulating hormone levels should be obtained early in pregnancy. Close monitoring of the foetus should be carried out, especially during the first trimester.

Breast-feeding

It is unknown whether vutrisiran is excreted in human milk. There is insufficient information on the excretion of vutrisiran in animal milk (see section 5.3).

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Amvuttra, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data on the effects of Amvuttra on human fertility. No impact on male or female fertility was detected in animal studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Amvuttra has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects



Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored as medically indicated for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other Nervous System Drugs; ATC code: N07XX18

Mechanism of action

Amvuttra contains vutrisiran, a chemically stabilized double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA) that specifically targets variant and/or wild-type transthyretin *(TTR)* messenger RNA (mRNA) and is covalently linked to a ligand containing three *N* - acetylgalactosamine (GalNAc) residues to enable delivery of the siRNA to hepatocytes.

Through a natural process called RNA interference (RNAi), vutrisiran causes the catalytic degradation of *TTR* mRNA in the liver, resulting in the reduction of variant and wild-type serum TTR protein levels.

Pharmacodynamic effects

[redacted]

Clinical efficacy and safety

hATTR amyloidosis with polyneuropathy
The efficacy of Amvuttra was studied in a global, randomised, open-label clinical study (HELIOS-A) in adult patients with hATTR-PN. Patients were randomised 3:1 to receive 25 mg of Amvuttra (N=122) subcutaneously once every 3 months, or 0.3 mg/kg patisiran (N=42) intravenously once every 3 weeks. The treatment period of the study was conducted over 18 months with two analyses at Month 9 and at Month 18. Ninety-seven percent (97%) of Amvuttra-treated patients completed at least 18 months of the assigned treatments (vutrisiran or patisiran). Efficacy assessments were based on a comparison of the vutrisiran arm of the study with an external placebo group (placebo arm of the APOLLO Phase 3 study) comprised of a similar population of patients with hATTR-PN. Assessment of non-inferiority of serum TTR reduction was based on comparison of the vutrisiran arm to the within-study patisiran arm.

Of the patients who received Amvuttra, the median patient age at baseline was 60 years (range 34 to 80 years), 38% were ≥ 65 years old, and 65% of patients were male. Twenty-two (22) different TTR variants were represented: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%), and Other (18%). Twenty percent (20%) of patients had the V30M genotype and early onset of symptoms (< 50 years old). At baseline, 69% of patients had stage 1 disease (unimpaired ambulation; mild sensory, motor, and autonomic neuropathy in the lower limbs), and 31% had stage 2 disease (assistance with ambulation required; moderate impairment of the lower limbs, upper limbs, and trunk). There were no patients with stage 3 disease. Sixty-one percent (61%) of

patients had prior treatment with TTR tetramer stabilisers. According to the New York Heart Association (NYHA) classification of heart failure, 9% of patients had class I and 35% had class II. Thirty-three percent (33%) of patients met pre-defined criteria for cardiac involvement (baseline LV wall thickness ≥ 13 mm with no history of hypertension or aortic valve disease).

The primary efficacy endpoint was the change from baseline to Month 18 in modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). This endpoint is a composite measure of motor, sensory, and autonomic neuropathy including assessments of motor strength, reflexes, quantitative sensory testing, nerve conduction studies, and postural blood pressure, with the score ranging from 0 to 304 points, where an increasing score indicates worsening impairment.

The change from baseline to Month 18 in Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) total score was assessed as a secondary endpoint. The Norfolk QoL-DN questionnaire (patient-reported) includes domains relating to small fibre, large fibre, and autonomic nerve function, symptoms of polyneuropathy, and activities of daily living, with the total score ranging from -4 to 136, where increasing score indicates worsening quality of life.

Other secondary endpoints included gait speed (10-meter walk test), nutritional status (mBMI), and patient-reported ability to perform activities of daily living and social participation (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Treatment with Amvuttra in the HELIOS-A study demonstrated statistically significant improvements in all endpoints (Table 2 and Figure 1) measured from baseline to Month 9 and 18, compared to the external placebo group of the APOLLO study (all $p < 0.0001$).

The time-averaged trough TTR percent reduction through Month 18 was 84.7% for vutrisiran and 80.6% for patisiran. The percent reduction in serum TTR levels in the vutrisiran arm was non-inferior (according to predefined criteria) to the within-study patisiran arm through Month 18 with a median difference of 5.3% (95% CI 1.2%, 9.3%).

Table 2: Summary of clinical efficacy results from the HELIOS-A study

Endpoint[a]	Baseline, Mean (SD)		Change from Baseline, LS Mean (SEM)		Amvuttra -Placebo[b] Treatment Difference, LS Mean (95% CI)	*p*-value
	Amvuttra N=122	Placebo[b] N=77	Amvuttra	Placebo[b]		
Month 9						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-2.2 (1.4)	14.8 (2.0)	-17.0 (-21.8, -12.2)	*p*<0.0001
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-3.3 (1.7)	12.9 (2.2)	-16.2 (-21.7, -10.8)	*p*<0.0001
10-meter walk test (m/sec)[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	0 (0.02)	-0.13 (0.03)	0.13 (0.07, 0.19)	*p*<0.0001
Month 18						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-0.5 (1.6)	28.1 (2.3)	-28.5 (-34.0, -23.1)	*p*<0.0001
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-1.2 (1.8)	19.8 (2.6)	-21.0 (-27.1, -14.9)	*p*<0.0001
10-meter walk test (m/sec)[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	-0.02 (0.03)	-0.26 (0.04)	0.24 (0.15, 0.33)	*p*<0.0001
mBMI[e]	1057.5 (233.8)	989.9 (214.2)	25.0 (9.5)	-115.7 (13.4)	140.7 (108.4, 172.9)	*p*<0.0001
R-ODS[f]	34.1 (11.0)	29.8 (10.8)	-1.5 (0.6)	-9.9 (0.8)	8.4 (6.5, 10.4)	*p*<0.0001

Abbreviations: CI=confidence interval; LS mean=least squares mean; mBMI=modified body mass index; mNIS=modified Neuropathy Impairment Score; QoL-DN=Quality of Life - Diabetic Neuropathy; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean

[a] All Month 9 endpoints analysed using the analysis of covariance (ANCOVA) with multiple imputation (MI) method and all Month 18 analysed using the mixed-effects model for repeated measures (MMRM)

[b] External placebo group from APOLLO randomised controlled study

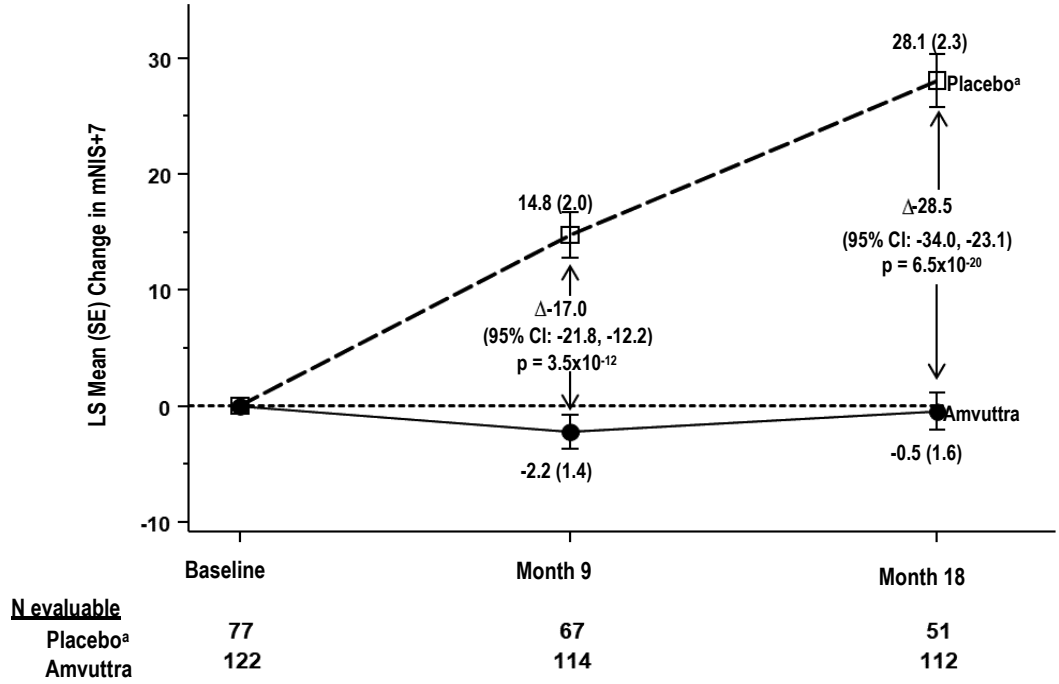
[c] A lower number indicates less impairment/fewer symptoms

[d] A higher number indicates less disability/less impairment

[e] mBMI: body mass index (BMI; kg/m^2) multiplied by serum albumin (g/L); a higher number indicates better nutritional status.

[f] A higher number indicates less disability/less impairment.

Figure 1: Change from Baseline in mNIS+7 (Month 9 and Month 18)



N evaluable			
Placebo[a]	77	67	51
Amvuttra	122	114	112

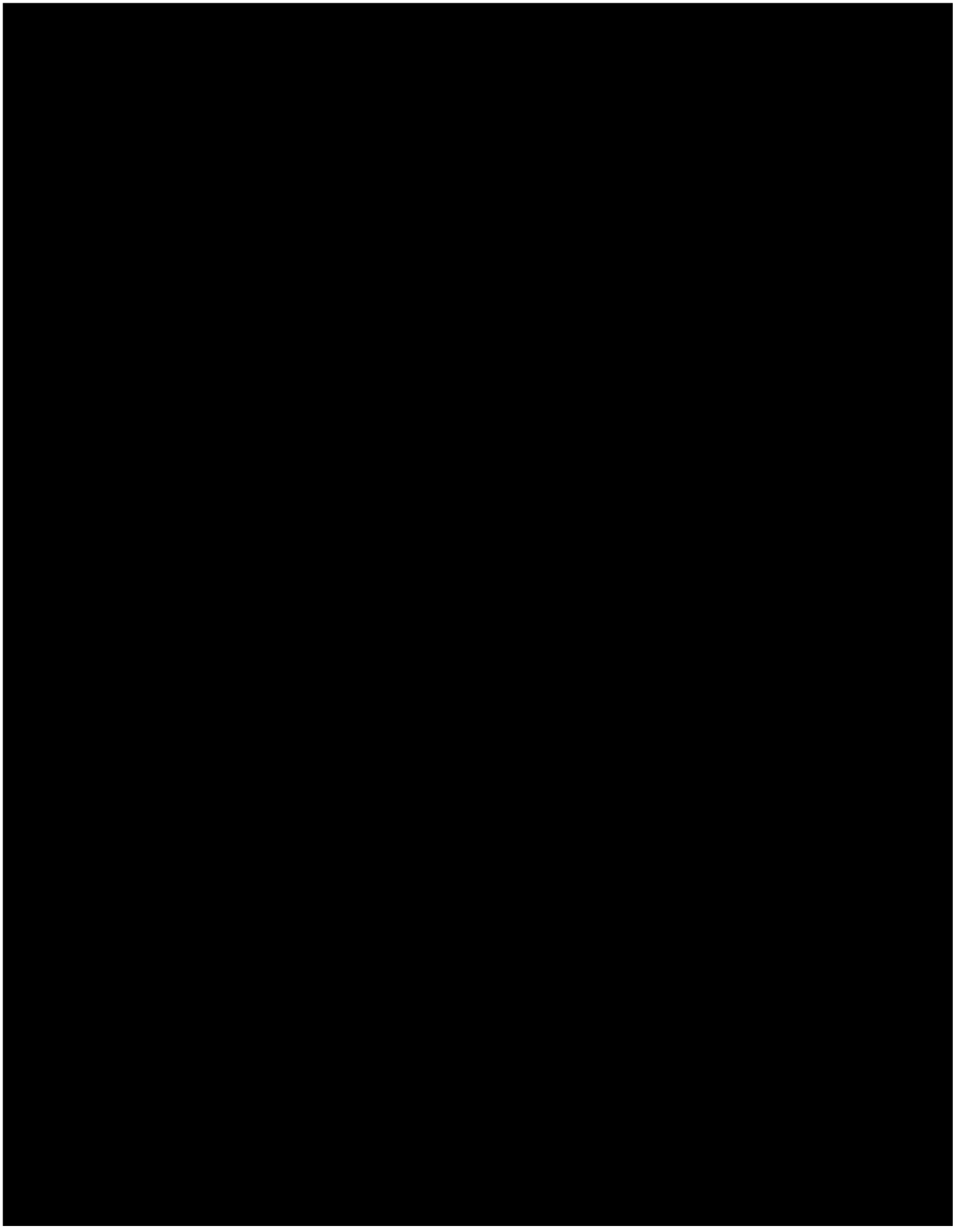
A decrease in mNIS+7 indicates improvement
Δ indicates between-group treatment difference, shown as the LS mean difference (95% CI) for AMVUTTRA –external placebo
All Month 9 endpoints analysed using the analysis of covariance (ANCOVA) with multiple imputation (MI) method and all Month 18 analysed using the mixed-effects model for repeated measures (MMRM)
[a] External placebo group from APOLLO randomised controlled study

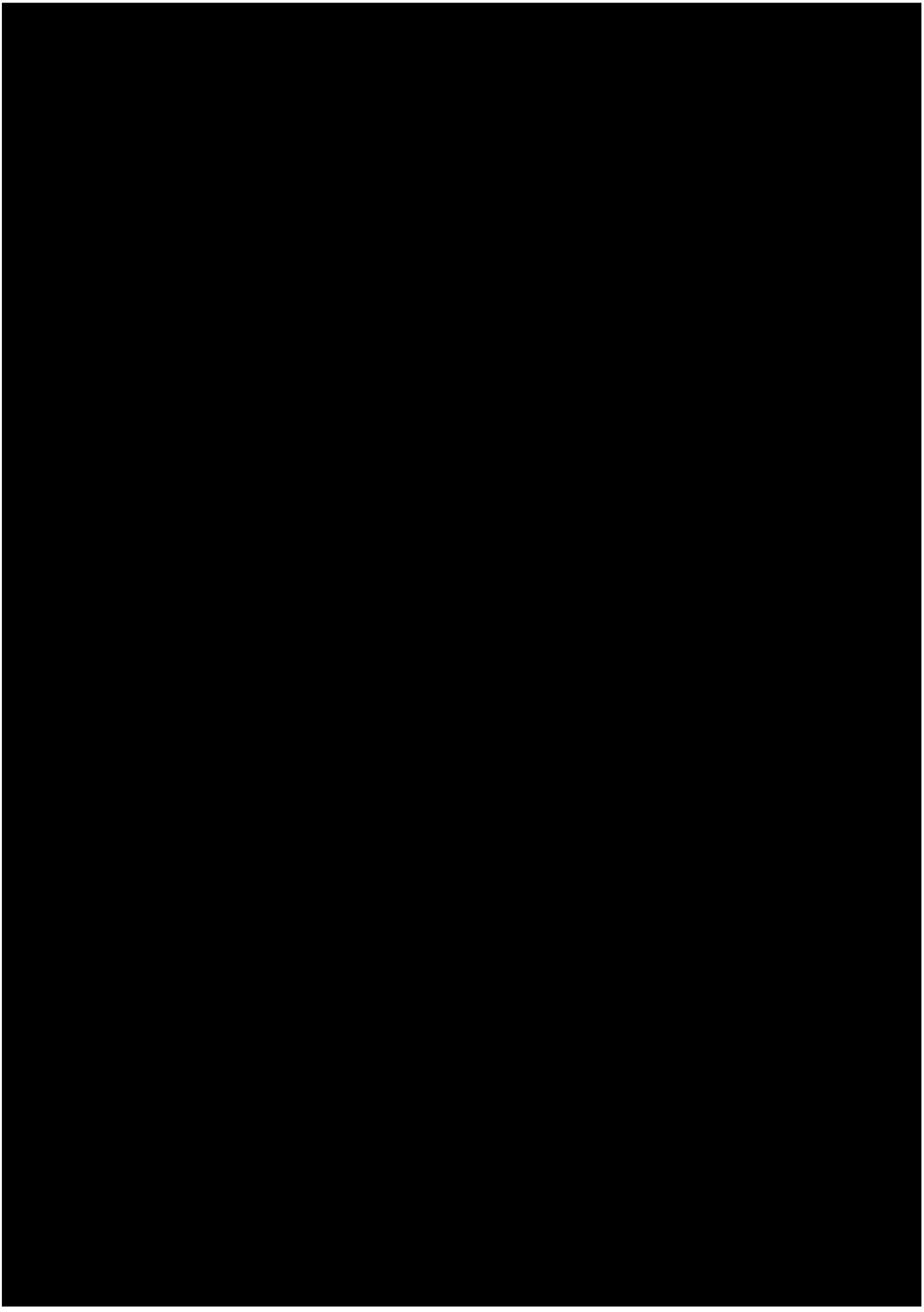
Patients receiving Amvuttra experienced similar benefit relative to placebo in mNIS+7 and Norfolk QoL-DN total score at Month 9 and Month 18 across all subgroups including age, sex, race, region, NIS score, V30M genotype status, prior TTR stabiliser use, disease stage, and patients with or without pre-defined criteria for cardiac involvement.

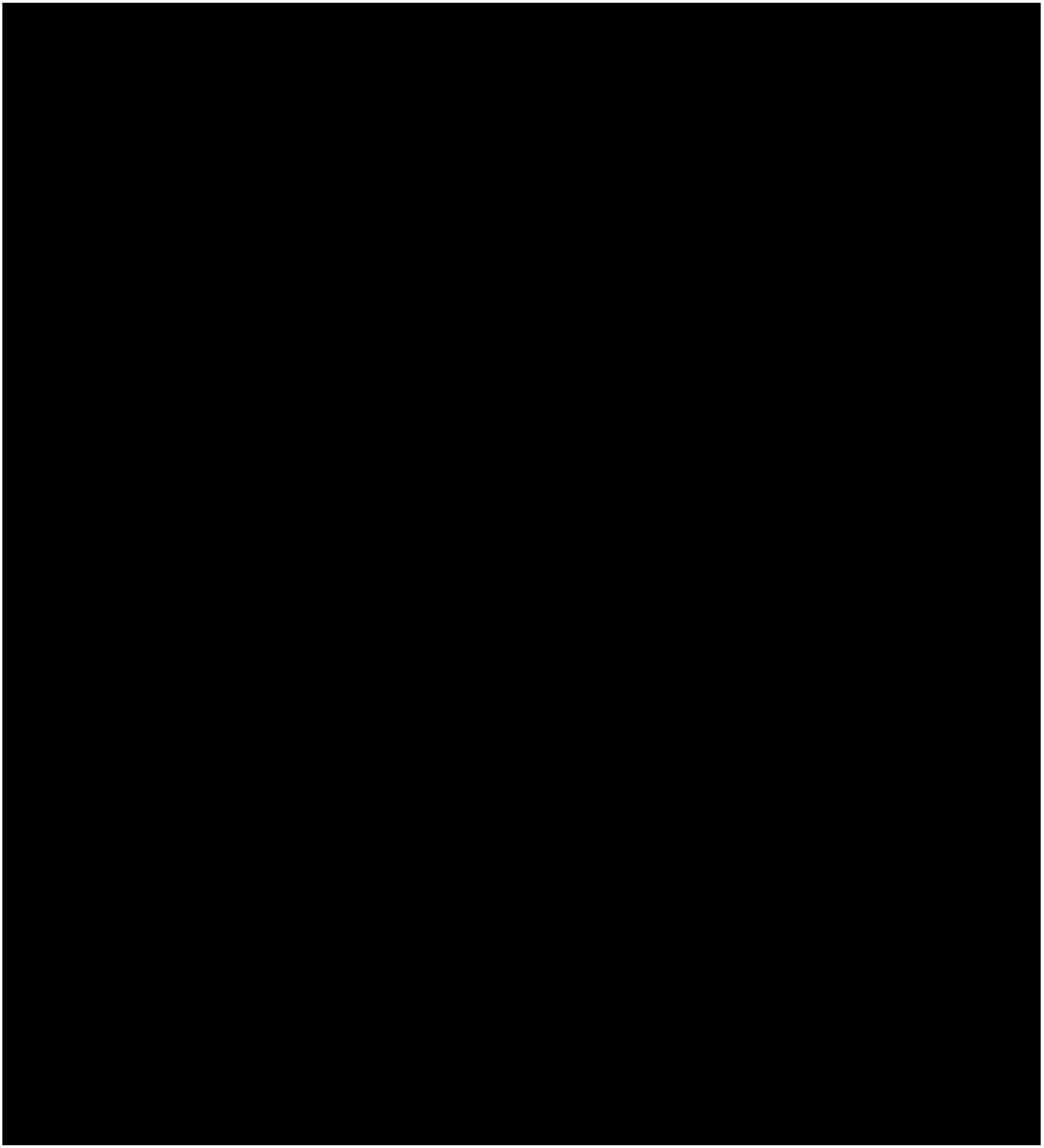
The N-terminal prohormone-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is a prognostic biomarker of cardiac dysfunction. NT-proBNP baseline values (geometric mean) were 273 ng/L and 531 ng/L in Amvuttra-treated and placebo-treated patients, respectively. At Month 18, the geometric mean NT-proBNP levels decreased by 6% in Amvuttra patients, while there was a 96% increase in placebo patients.

Centrally-assessed echocardiograms showed changes in LV wall thickness (LS mean difference: -0.18 mm [95% CI -0.74, 0.38]) and longitudinal strain (LS mean difference: -0.4% [95% CI -1.2, 0.4]) with Amvuttra treatment relative to placebo.

[redacted]







[redacted]

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with vutrisiran in all subsets of the paediatric population in hATTR amyloidosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of Amvuttra were characterised by measuring the plasma and urine concentrations of vutrisiran.

Absorption

Following subcutaneous administration, vutrisiran is rapidly absorbed with a time to maximum plasma concentration (t_{max}) of 3.0 (range: 2.0 to 6.5) hours. At the recommended dosing regimen of 25 mg once every 3 months subcutaneously, the mean (% coefficient of variation [%CV]) steady state peak concentrations (C_{max}), and area under the concentration time curve from 0 to 24 hours (AUC_{0-24}) were 0.12 µg/mL (64.3%), and 0.80 µg·h/mL (35.0%), respectively. There was no accumulation of vutrisiran in plasma after repeated quarterly dosing.

Distribution

Vutrisiran is greater than 80% bound to plasma proteins over the concentration range observed in humans at the dose of 25 mg once every 3 months subcutaneously. Vutrisiran plasma protein binding was concentration-dependent and decreased with increasing vutrisiran concentrations (from 78% at 0.5 µg/mL to 19% at 50 µg/mL). The population estimate for the apparent central compartment volume of distribution (Vd/F) of vutrisiran in humans was 10.2 L (% Relative standard error [RSE]=5.71%). Vutrisiran distributes primarily to the liver after subcutaneous dosing.

Biotransformation

Vutrisiran is metabolised by endo- and exo-nucleases to short nucleotide fragments of varying sizes within the liver. There were no major circulating metabolites in humans. *In vitro* studies indicate that vutrisiran does not undergo metabolism by CYP450 enzymes.

Elimination

Following a 25 mg single subcutaneous dose, the median apparent plasma clearance was 21.4 (range: 19.8, 30.0) L/h. The median terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of vutrisiran was 5.23 (range: 2.24, 6.36) hours. After a single subcutaneous dose of 5 to 300 mg, the mean fraction of unchanged active substance eliminated in urine ranged from 15.4 to 25.4% and the mean renal clearance ranged from 4.45 to 5.74 L/h for vutrisiran.

Linearity/non-linearity

Following single subcutaneous doses over the 5 to 300 mg dose range, vutrisiran C_{max} was shown to be dose proportional while area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity (AUC_{inf}) and area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration (AUC_{last}) were slightly more than dose proportional.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses in healthy subjects and patients with hATTR amyloidosis (n=202) showed a dose-dependent relationship between predicted vutrisiran liver concentrations and reductions in serum TTR. The model-predicted median steady state peak, trough, and average TTR reductions were 88%, 86%, and 87%, respectively, confirming minimal peak-to-trough variability across the 3-month dosing interval. Covariate analysis indicated similar TTR reduction in patients with mild-to-moderate renal impairment or mild hepatic impairment, as well as by sex, race, prior use of TTR stabilisers, genotype (V30M or non-V30M), age and weight.

Special populations

Gender and race
Clinical studies did not identify significant differences in steady state pharmacokinetic parameters or TTR reduction according to gender or race.

Elderly patients

[redacted]

Hepatic impairment

[redacted]

Renal impairment

[redacted]

5.3 Preclinical safety data

General toxicology

Repeated once-monthly subcutaneous administration of vutrisiran at ≥ 30 mg/kg in monkeys produced the expected sustained reductions of circulating TTR (up to 99%) and vitamin A (up to 89%) without any apparent toxicological findings.

Following once monthly repeated dosing for up to 6 months in rats and 9 months in monkeys, the mild and consistent non-adverse histological changes in liver (hepatocytes, Kupffer cells), kidneys (renal tubules), lymph nodes and injection sites (macrophages) reflected the principal distribution and accumulation of vutrisiran. However, no toxicities were identified at up to more than 1 000- and 3 000-fold higher plasma AUC, when normalised to quarterly dosing and compared to the anticipated exposure at the maximum recommended human dose [MRHD].

Genotoxicity/Carcinogenicity

Vutrisiran did not exert any genotoxic potential *in vitro* and *in vivo*. Carcinogenicity studies have not been completed.

Reproductive toxicity

Vutrisiran is not pharmacologically active in rats and rabbits, which limits the predictivity of these investigations. Nevertheless, a single dose of a rat-specific orthologue of vutrisiran did not impact on fertility and early embryonic development in a combined study in rats.

Weekly subcutaneous administrations of vutrisiran did not affect fertility and early embryonic development at more than 300-times the normalised MRHD In an embryo-foetal study with daily subcutaneous vutrisiran administration in pregnant rats, adverse effects on maternal body weight, food consumption, increased premature delivery and post-implantation loss were observed with a maternal NOAEL of 10 mg/kg/day that was more than 300-times the normalised MRHD of 0.005 mg/kg/day. Based on an adverse reduction in foetal body weights and increased skeletal variations at

≥10 mg/kg/day, the foetal NOAEL of vutrisiran was 3 mg/kg/day which is 97-times the normalised MRHD.

In an embryo-foetal development study in pregnant rabbits, no adverse effects on embryo-foetal development were observed at ≤ 30 mg/kg/day vutrisiran, which is more than 1900-times the normalised MRHD.

In a prenatal-postnatal development study, subcutaneous vutrisiran administration on every 6th day had no effect on growth and development of the offspring with a NOAEL of 20 mg/kg, which was more than 90-times the normalised MRHD.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dihydrate
Sodium chloride
Water for injections
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Phosphoric acid (for pH adjustment).

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C. Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringe (Type I glass) with stainless steel 29-gauge needle with a needle shield.

Amvuttra is available in packs containing one single-use pre-filled syringe.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1681/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 September 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this medicinal product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe
vutrisiran

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains vutrisiran sodium equivalent to 25 mg vutrisiran in 0.5 mL solution

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, sodium hydroxide, phosphoric acid, water for injections

See package leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
Subcutaneous use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30 °C
Do not freeze

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1681/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Amvuttra

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

PRE-FILLED SYRINGE TRAY LID

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe
vutrisiran

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alnylam Netherlands B.V.

3. EXPIRY DATE

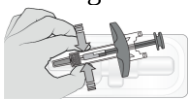
EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Subcutaneous use
For single use only



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Amvuttra 25 mg injection
vutrisiran
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

25 mg/0.5 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe
vutrisiran

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Amvuttra is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Amvuttra
3. How Amvuttra is given
4. Possible side effects
5. How to store Amvuttra
6. Contents of the pack and other information

1. What Amvuttra is and what it is used for

The active substance in Amvuttra is vutrisiran.

What Amvuttra is used for

[redacted]

In people with this illness, small fibres of TTR protein clump together to make deposits called ‘amyloid’. Amyloid can build up around or within the nerves, heart, and other places in the body, stopping them from working normally. This causes the symptoms of the illness.

How Amvuttra works

Amvuttra works by lowering the amount of TTR protein made by the liver which means there is less TTR protein in the blood that can form amyloid. This can help to reduce the effects of this illness.

Amvuttra is used in adults only.

2. What you need to know before you are given Amvuttra

You must not be given Amvuttra

- If you have ever had a severe allergic reaction to vutrisiran, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given this medicine.

Warnings and precautions

Lowered vitamin A levels in the blood and vitamin supplements

Amvuttra lowers the amount of vitamin A in your blood.
Your doctor will ask you to take a daily vitamin A supplement. Please follow the vitamin A dose recommended by your doctor.
Signs of low vitamin A may include: sight problems especially at night, dry eyes, hazy, or cloudy vision.

- If you notice a change in your vision or any other eye problems whilst using Amvuttra, talk to your doctor. Your doctor may send you to an eye specialist for a check-up.

Both too high and too low levels of vitamin A can harm the development of your unborn child. Therefore, women of childbearing age should exclude any pregnancy before starting treatment with Amvuttra and practise effective contraception (see section "Pregnancy, breast-feeding and contraception" below).

- Vitamin A levels may remain low for more than 12 months after the last dose of Amvuttra.
- Tell your doctor if you are planning to become pregnant. Your doctor will tell you to stop taking Amvuttra and vitamin A supplementation. Your doctor will also ensure that your vitamin A levels have returned to normal before conception is attempted.
- Tell your doctor if you have an unplanned pregnancy. Your doctor will tell you to stop taking Amvuttra. In the first 3 months of your pregnancy, your doctor may tell you to stop taking vitamin A supplementation. During the last 6 months of your pregnancy, you doctor may tell you to resume the vitamin A supplementation if your vitamin A levels have not yet returned to normal, because of the increased risk of vitamin A deficiency during the last 3 months of your pregnancy.

Children and adolescents

Amvuttra is not recommended in children and adolescents under 18 years of age.

Other medicines and Amvuttra

Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and contraception

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before starting this medicine.

<u>Pregnancy</u>

You should not use Amvuttra if you are pregnant.

<u>Women of childbearing age</u>

Amvuttra will reduce the level of vitamin A in your blood and vitamin A is important for normal development of your unborn child (see "Warnings and precautions" above).

- You should use effective contraception during treatment with Amvuttra - if you are a woman who is able to become pregnant.
- Talk to your doctor or nurse about suitable methods of contraception.
- Pregnancy should be excluded before starting treatment with Amvuttra.
- Tell your doctor if you are planning to become pregnant or if you have an unplanned pregnancy. Your doctor will tell you to stop taking Amvuttra.

Breast-feeding

It is not known if vutrisiran passes into breast milk. Your doctor will consider the potential benefits of treatment for you - compared with the risks of breast-feeding for your baby.

Driving and using machines

Amvuttra is unlikely to affect your ability to drive or use machines. Your doctor will tell you whether your condition allows you to drive vehicles and use machines safely.

Amvuttra contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per mL, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How Amvuttra is given

This medicine will be given to you by a doctor, pharmacist, or nurse.

How much Amvuttra you are given

The recommended dose is 25 mg once every 3 months.

Where the injection is given

Amvuttra is given by injection under the skin ('subcutaneous injection') into your stomach area (abdomen), upper arm or thigh.

How long to use Amvuttra

Your doctor will tell you how long you need to receive Amvuttra. Do not stop treatment with Amvuttra unless your doctor tells you to.

If you receive more Amvuttra than you should

In the unlikely event that you are given too much (an overdose), your doctor will check you for side effects.

If you miss your dose of Amvuttra

If you miss an appointment for your Amvuttra injection, contact your doctor, pharmacist or nurse as soon as you can to arrange to have the injection you missed.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

[redacted]

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Amvuttra

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label, tray lid and carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30 °C. Do not freeze.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your healthcare professional will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Amvuttra contains

- The active substance is vutrisiran.
  Each pre-filled syringe contains vutrisiran sodium equivalent to 25 mg vutrisiran in 0.5 mL solution.
- The other ingredients are: sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride and water for injections. Sodium hydroxide and phosphoric acid may be used to adjust the pH (see "Amvuttra contains sodium" in section 2).

What Amvuttra looks like and contents of the pack

This medicine is a clear, colourless-to-yellow solution for injection (injection). Each pack contains one single-use pre-filled syringe.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

Luxembourg/Luxemburg
Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

България
Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesispharmagroup.com

Česká republika
Alnylam Czech s.r.o.
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)
medinfo@alnylam.com

Danmark
Alnylam Sweden AB
Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.com

Deutschland
Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Ελλάδα
ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesispharmagroup.com

España
Alnylam Pharmaceuticals Spain SL
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

France
Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska
Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland
Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Italia
Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Malta
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Nederland
Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Norge
Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Österreich
Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Portugal
Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 707502642)
medinfo@alnylam.com

România
Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenija
Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.com

Suomi/Finland
Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige
Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Alnylam UK Ltd.
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)
medinfo@alnylam.com

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika
Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe
vutrisiran

Healthcare professionals should refer to the Summary of Product Characteristics for full prescribing information.

Posology and method of administration

Therapy should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of amyloidosis.

Posology
The recommended dose is 25 mg vutrisiran administered by subcutaneous injection once every 3 months.

Missed dose
If a dose is missed, administer Amvuttra as soon as possible. Resume dosing every 3 months, from the most recently administered dose.

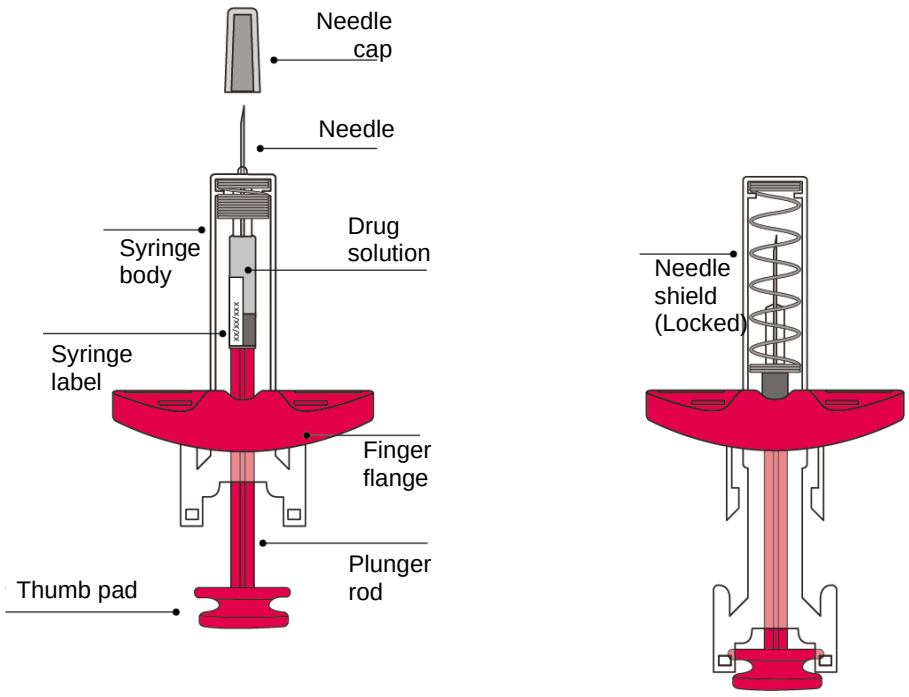
Method of administration
Amvuttra is for subcutaneous use only and should be administered by a healthcare professional.

Prior to administration, if stored cold, allow Amvuttra to warm by leaving carton at room temperature for about 30 minutes.

- Administer subcutaneous injection into one of the following sites: the abdomen, thighs, or upper arms. Do not inject into scar tissue or areas that are reddened, inflamed, or swollen.
- If injecting into the abdomen, avoid the area around the navel.
- Each 25 mg dose is administered using a single pre-filled syringe. Each pre-filled syringe is for single-use only.

How the syringe looks before and after use:

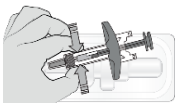
Before Use **After Use**



1. Prepare syringe

If stored cold, allow the syringe to warm to room temperature for 30 minutes prior to use.

Remove the syringe from the packaging by gripping the syringe body.



Do not touch plunger rod until ready to inject.

Amvuttra is a sterile, preservative-free, clear, colourless-to-yellow solution. Visually inspect the solution. **Do not** use if it contains particulate matter or if it is cloudy or discoloured.

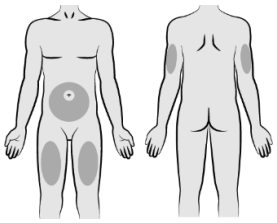
Check:

- Syringe is not damaged, such as cracked or leaking
- Needle cap is attached to the syringe
- Expiry date on syringe label.

Do not use the syringe if any issues are found while checking the syringe.

2. Choose injection site

Choose an injection site from the following areas: the abdomen, thighs, or upper arms.



Avoid:

- Area around the navel
- Scar tissue or areas that are reddened, inflamed, or swollen.

Clean the chosen injection site.

3. Prepare for injection

Hold the syringe body with one hand. Pull the needle cap straight off with other hand and dispose of needle cap immediately. It is normal to see a drop of liquid at the tip of the needle.



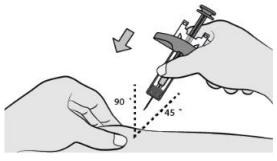
Do not touch the needle or let it touch any surface.

Do not recap the syringe.

Do not use the syringe if it is dropped.

4. Perform Injection

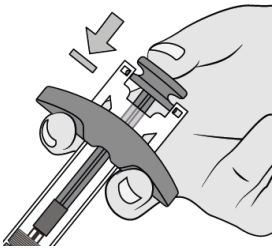
Pinch the cleaned skin.



Fully insert the needle into the pinched skin at a 45-90° angle.

Inject all of the medicine

Push the plunger rod as far as it will go to administer the dose and activate the needle shield.



Release the plunger rod to allow the needle shield to cover the needle.

Do not block plunger rod movement.



5. Dispose of syringe

Immediately dispose of the used syringe into a sharps container.

【翻訳】
本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに確認できる。医療専門家は、副作用が疑われる場合は報告する必要がある。副作用の報告方法は 4.8 項を参照のこと。

1. 製品名

Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. 組成・成分

プレフィルドシリンジは、0.5 mL 溶液中にブトリシラン 25 mg に相当するブトリシランナトリウムを含有する。
添加剤の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 性状

注射液
無色～黄色の澄明な液体（pH：約 7、浸透圧：210～390 mOsm/kg）

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

Amvuttra は、ステージ 1 又はステージ 2 のポリニューロパチーを有する成人患者における遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（hATTR-PN）の治療に適応とされる。

Amvuttra は、心筋症を伴う成人患者における野生型又は遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR-CM）の治療に適応とされる。

4.2 用法・用量

アミロイドーシス治療に熟知した医師の管理下で治療を開始すること。障害を蓄積させないためにも、病勢経過のできる限り早期に治療を開始すべきである。

<u>用量</u>
Amvuttra の推奨用量として、25 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する。
Amvuttra を使用中の患者には、約 2500～3000 IU/日のビタミン A（但し、当該量を超えないこと）を補給することが望ましい（4.4 項参照）。
疾患がステージ 3 のポリニューロパチーに進行した患者での投与継続の決定は、医師が全体的な有益性と危険性を評価したうえで判断すること。

投薬欠落

投薬欠落があった場合、可能な限り速やかに Amvuttra を投与する。投薬欠落分の投与後は、3 ヵ月間隔で投与を再開する。

特別な集団

高齢者

65 歳以上の患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度［総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1 倍以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 1 倍超、又は AST を問わず総ビリルビンが ULN の 1 倍超から 1.5 倍］又は中等度（AST を問わず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超から 3 倍）の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者を対象にしたブトリシランの検討は行われていないため、これらの患者では予想される臨床的有益性が潜在的危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること（5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害［推算糸球体濾過量（eGFR）30 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満］患者に対する用量調節は不要である。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者を対象にしたブトリシランの検討は行われていないため、これらの患者では予想される臨床的有益性が潜在的危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること（5.2 項参照）。

小児集団

小児又は 18 歳未満の青少年における Amvuttra の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法

Amvuttra の使用は医療従事者による皮下投与に限る。

本品は調整済みの単回使用製剤である。

薬液を目視で点検し、微粒子状物質又は変色がないことを確認する。変色又は微粒子状物質が存在する場合には使用しないこと。

冷蔵保存したプレフィルドシリンジは、使用前に、個装箱に入れたまま約 30 分間かけて室温に戻す。

- 腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの部位に皮下投与する。瘢痕組織又は発赤、炎症又は腫脹が認められる部位への Amvuttra の投与は避けること。
- 腹部に投与する場合は、臍周囲への投与は避けること。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に示す添加剤に対する重度の過敏症（アナフィラキシーなど）のある患者

4.4　特別な警告及び使用上の注意

ビタミン A 欠乏症

Amvuttra の投与は、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（レチノール）濃度低下をもたらす（5.1 項参照）。Amvuttra の投与を開始する前に、血清中ビタミン A 濃度が基準値下限以下の場合は是正し、ビタミン A 欠乏症による眼の症状又は徴候を評価すること。

Amvuttra を投与中の患者には、ビタミン A 欠乏症による潜在的な眼症状リスクを低減するために、約 2500～3000 IU/日のビタミン A（但し、当該量を超えないこと）を経口補給投与すること。患者がビタミン A 欠乏症を示唆する眼症状（夜間視力低下又は夜盲、持続的ドライアイ、眼の炎症、角膜炎又は潰瘍、角膜肥厚又は角膜穿孔を含む）を発現した場合は、眼科医による評価が推奨される。

妊娠初期 60 日間は、ビタミン A 濃度が高すぎても低すぎても、胎児奇形のリスク増加に関連する可能性がある。したがって、Amvuttra 投与開始前に妊婦を対象者から除外し、妊娠可能な女性は効果的な避妊を行う必要がある（4.6 項参照）。妊娠を予定している女性は、Amvuttra 投与及びビタミン A 補給を中止し、血清中ビタミン A 濃度をモニタリングして妊娠予定前の基準値に回復していることを確認すること。Amvuttra 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る。

予定外妊娠の場合には、Amvuttra の投与を中止すること（4.6 項参照）。予定外妊娠の第 1 期でのビタミン A 補給の継続の可否に関する推奨事項はない。ビタミン A 補給を継続する場合は、より高用量の使用を支持するデータがないことから、1 日用量として 3000 IU/日を超えないこと。以降、第 2 期及び第 3 期で血清中ビタミン A 濃度が基準値に回復していない場合は、第 3 期でビタミン A 欠乏症リスクが高くなるため、2500～3000 IU/日のビタミン A 補給を再開すること。

妊婦が Amvuttra の投与を継続する場合、妊娠中のビタミン A 補給がビタミン A 欠乏症を防ぐのに十分であるかどうかは不明である。しかしながら、妊娠中にビタミン A 補給量を 3000 IU/日を超えて増量しても、Amvuttra の作用機序から血漿中レチノール濃度を是正する可能性は低く、母体及び胎児に有害となる可能性がある。

ナトリウム量

本剤 1 mL 当たりに含まれるナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満であることから、実質上、ナトリウムを含有していないといえる。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用の臨床試験は実施していない。ブトリシランは、相互作用を引き起こしたり、シトクロム P450 酵素の阻害剤又は誘導剤の影響を受ける、又はトランスポーター活性を調節したりすることはないと考えられる。したがって、ブトリシランは、他の医薬品との間に臨床的に重要な相互作用を生じることはないと考えられる。

4.6　生殖能、妊婦及び授乳婦

妊娠可能な女性

Amvuttra 投与は血清中ビタミン A 濃度を低下させる。ビタミン A 濃度は高すぎても低すぎても、胎児奇形のリスク増加に関連する可能性がある。したがって、Amvuttra 投与開始前に妊婦を対象者から除外し、妊娠可能な女性は効果的な避妊を行う必要がある。妊娠を予定している女性は、Amvuttra 投与及びビタミン A 補給を中止し、血清中ビタミン A 濃度をモニタリングして妊娠予定前の基準値に回復していることを確認すること（4.4 項参照）。Amvuttra 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る。

妊婦

妊婦における Amvuttra 投与に関するデータはない。動物試験では、生殖毒性について十分な情報は得られていない（5.3 項参照）。血清中ビタミン A 濃度の不均衡による催奇形性の潜在的なリスクがあることから、妊娠中の女性には Amvuttra を使用しないこと。予防策として、妊娠初期にビタミン A 濃度（4.4 項参照）及び甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。特に第 1 期では、胎児を注意深く観察すること。

授乳婦

ブトリシランのヒト乳汁中への移行については不明である。ブトリシランの動物乳汁中への移行について十分な情報はない（5.3 項参照）。

乳児に対する授乳の有益性及び患者に対する治療の有益性を考慮し、授乳を中止するか、Amvuttra の投与を中止するかを決定すること。

生殖能

ヒト生殖能に対する Amvuttra の影響に関するデータはない。動物試験では、雄又は雌の生殖能への影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

Amvuttra の運転及び機械操作能力への影響はないか、又は無視できる程度である。

4.8　副作用



副作用が疑われる場合の報告

医薬品の承認後、副作用が疑われる場合にはその報告が重要である。これにより医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的に監視することが可能となる。医療専門家は、副作用が疑われる場合、付録 V に記載されている国別報告システムを介して報告する必要がある。

4.9　過量投与

過量投与が起きた場合、副作用の徴候又は症状の有無を観察し、適切な対症療法を開始することが望ましい。

5.　薬理学的特性

5.1　薬理学的特性

薬物療法的分類：その他の神経系用薬、ATC コード：N07XX18

作用機序

Amvuttra は、安定化された二本鎖低分子干渉リボ核酸（siRNA）であるブトリシランを含んでいる。ブトリシランは、変異型又は野生型 *TTR* メッセンジャーRNA（mRNA）を特異的に標的とし、3 個の *N*-アセチルガラクトサミン（GalNAc）残基を含むリガンドが共有結合することにより、siRNA を肝細胞に送達させる。

ブトリシランは、RNA 干渉（RNAi）と呼ばれる自然過程を介して、肝臓で *TTR* mRNA の触媒的分解を引き起こし、変異型及び野生型血清中 TTR タンパク質濃度を減少させる。

薬力学的作用

[redacted]

臨床的有効性及び安全性

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス

Amvuttra の有効性は、hATTR-PN 成人患者を対象とした国際共同、無作為化、オープンラベル臨床試験（HELIOS-A 試験）で検討した。患者は、Amvuttra 25 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する群（122 例）又はパチシラン 0.3 mg/kg を 3 週間に 1 回静脈内投与する群（42 例）のいずれか一方に 3:1 の比率で無作為に割り付けられた。本試験の投与期間は 18 ヵ月間であり、Month 9 及び Month 18 に 2 度の解析を実施した。Amvuttra 投与患者の 97%が割り付けられた治療（Amvuttra 又はパチシラン）を 18 ヵ月以上完遂した。有効性の評価は、本試験の Amvuttra 群を、本試験に類似した hATTR-PN 患者集団からなる外部プラセボ群（第 III 相 APOLLO 試験のプラセボ群）と比較して行った。血清 TTR 低下の非劣性の評価は、本試験の Amvuttra 群を試験内のパチシラン群と比較して行った。

Amvuttra 群では、ベースラインの年齢の中央値は 60 歳（範囲：34～80 歳）で 38%が 65 歳以上であり、患者の 65%は男性であった。22 種類の異なる TTR 変異が認められ、変異の種類は V30M

（44%）、T60A（13%）、E89Q（8%）、A97S（6%）、S50R（4%）、V122I（3%）、L58H（3%）、その他（18%）であった。患者の 20%が V30M 変異を有し、症状の早期発症（50 歳未満）を認めた。ベースラインで、患者の 69%がステージ 1（歩行に問題なく、下肢に軽度の感覚性・運動性・自律神経性ニューロパチーがみられる）、31%がステージ 2（歩行補助を要し、下肢、上肢、及び体幹の中等度の障害）であった。ステージ 3 の患者はいなかった。患者の 61%は TTR 四量体安定化剤の使用歴があった。心不全のニューヨーク心臓病学会（NYHA）分類では、患者の 9%が I 度、35%が II 度であった。患者の 33%が、事前に定義された心臓病変の基準（ベースラインの左室壁厚 13 mm 以上、かつ高血圧又は大動脈弁疾患の既往なし）を満たした。

主要有効性評価項目は、補正神経障害スコア（+7）（mNIS+7）における、ベースラインから Month 18 までの変化とした。mNIS+7 は、運動ニューロパチー、感覚ニューロパチー、自律神経ニューロパチーの複合尺度であり、運動機能、反射、定量的な感覚試験、神経伝導検査、体位性血圧を評価する。mNIS+7 のスコアの範囲は 0 から 304 ポイントで、スコアが高いほど疾患は重度である。

副次評価項目として、Norfolk QoL 糖尿病性神経障害（QoL-DN）総スコアにおけるベースラインから Month 18 までの変化を評価した。Norfolk QoL-DN 質問票（患者報告による評価）は、小径線維・大径線維・自律神経機能、ポリニューロパチーの症状、及び日常生活動作に関連する項目があり、総スコアの範囲は−4 から 136 で、スコアが高いほど障害が大きいことを示す。

その他の副次評価項目として、歩行速度（10 メートル歩行試験）、栄養状態［補正体格指数（mBMI）］、並びに患者報告に基づく日常活動及び社会参加能力［Rasch-Built Overall Disability Scale（R-ODS）］を含めた。

HELIOS-A 試験では、Amvuttra 治療により、ベースラインから Month 9 及び Month 18 まで測定した全ての評価項目で、APOLLO 試験の外部プラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が確認された（全ての評価項目で $p<0.0001$）（表 2 及び図 1 参照）。

Month 18 までの時間平均トラフ時血清中 TTR 濃度の低下率は、Amvuttra 群で 84.7%、パチシラン群で 80.6%であった。Month 18 までの Amvuttra 群とパチシラン群の血清中 TTR 濃度の低下率の差（中央値）は 5.3%［95%信頼区間（CI）1.2%, 9.3%］であり、Amvuttra 群は試験内のパチシラン群に対して非劣性（事前に定義された基準に基づく）が示された。

表 2：臨床的有効性結果の要約（HELIOS-A 試験）

評価項目 [a]	ベースライン 平均（SD）		ベースラインからの変化量 最小二乗平均（SEM）		Amvuttra-プラセボ [b] 投与群間差 最小二乗平均（95%CI）	*p* 値
	Amvuttra 122 例	プラセボ [b] 77 例	Amvuttra	プラセボ [b]		
Month 9						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	−2.2 (1.4)	14.8 (2.0)	−17.0 (−21.8, −12.2)	$p<0.0001$

表 2：臨床的有効性結果の要約（HELIOS-A 試験）

評価項目 [a]	ベースライン 平均（SD）		ベースラインからの変化量 最小二乗平均（SEM）		Amvuttra-プラセボ [b] 投与群間差 最小二乗平均（95%CI）	*p* 値
	Amvuttra 122 例	プラセボ [b] 77 例	Amvuttra	プラセボ [b]		
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	−3.3 (1.7)	12.9 (2.2)	−16.2 (−21.7, −10.8)	*p*<0.0001
10 メートル歩行試験（m/秒）[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	0 (0.02)	−0.13 (0.03)	0.13 (0.07, 0.19)	*p*<0.0001
Month 18						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	−0.5 (1.6)	28.1 (2.3)	−28.5 (−34.0, −23.1)	*p*<0.0001
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	−1.2 (1.8)	19.8 (2.6)	−21.0 (−27.1, −14.9)	*p*<0.0001
10 メートル歩行試験（m/秒）[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	−0.02 (0.03)	−0.26 (0.04)	0.24 (0.15, 0.33)	*p*<0.0001
mBMI[e]	1057.5 (233.8)	989.9 (214.2)	25.0 (9.5)	−115.7 (13.4)	140.7 (108.4, 172.9)	*p*<0.0001
R-ODS[f]	34.1 (11.0)	29.8 (10.8)	−1.5 (0.6)	−9.9 (0.8)	8.4 (6.5, 10.4)	*p*<0.0001

CI：信頼区間、mBMI：補正体格指数、mNIS：補正神経障害スコア、QoL-DN：QoL 糖尿病神経障害、R-ODS：Rasch-Built Overall Disability Scale、SD：標準偏差、SEM：平均値の標準誤差

[a] Month 9 の全ての評価項目を多重補完（MI）法による共分散分析（ANCOVA）を用いて、Month 18 の全ての評価項目を mixed-effects model for repeated measures（MMRM）を用いて解析した。

[b] 無作為化比較試験である APOLLO 試験の外部プラセボ群

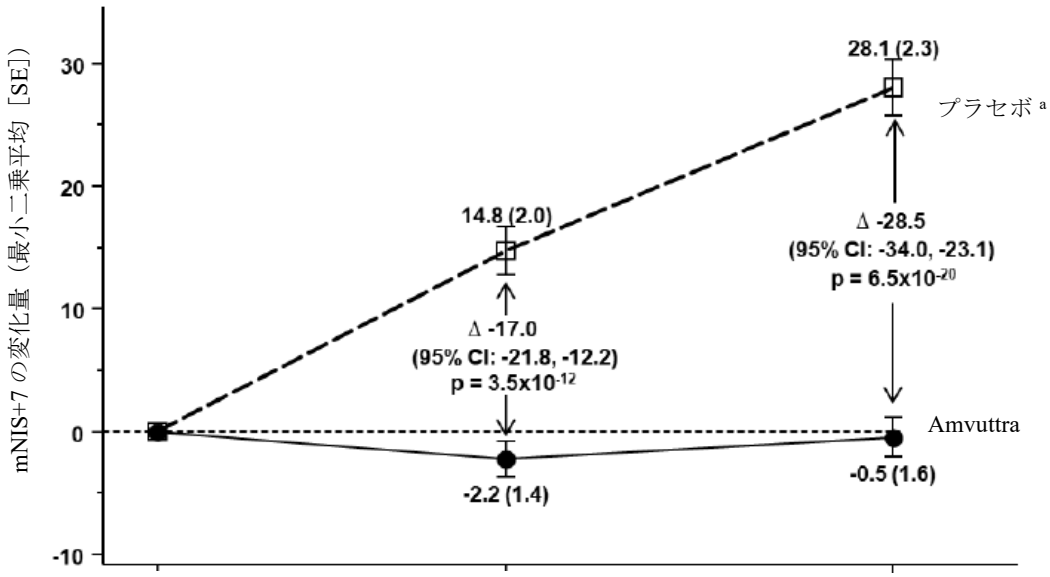
[c] 数字が小さいほど障害／症状が少ないことを示す。

[d] 数字が大きいほど、能力障害／機能障害が少ないことを示す。

[e] mBMI：体格指数（BMI、kg/m^2）×血清アルブミン（g/L）とし、数字が大きいほど栄養状態が良いことを示す。

[f] 数字が大きいほど、能力障害／機能障害が少ないことを示す。

図 1：mNIS+7 のベースラインからの変化量（Month 9 及び Month 18）



評価可能な患者数	ベースライン	Month 9	Month 18
プラセボ a	77	67	51
Amvuttra	122	114	112

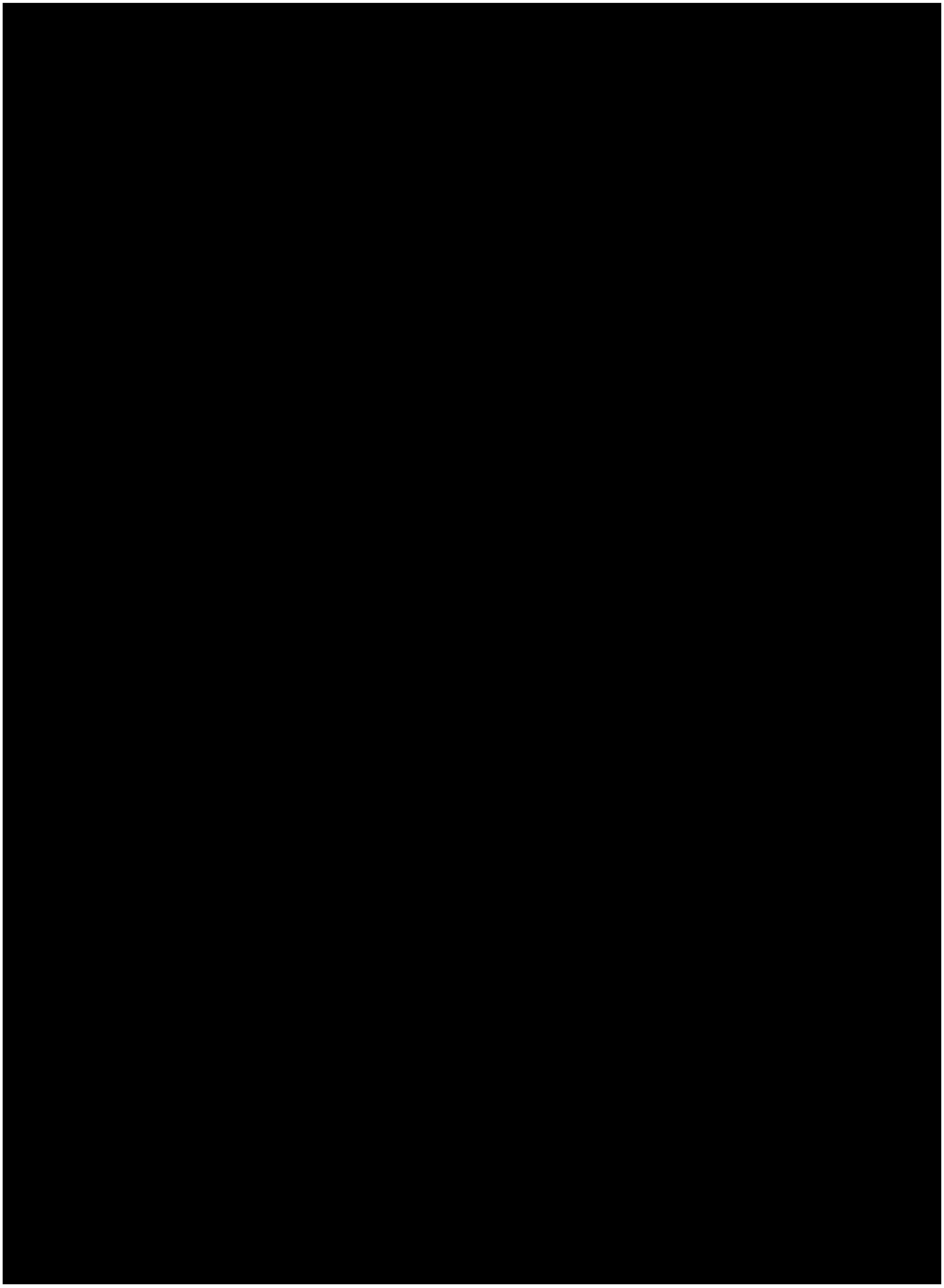
mNIS+7スコアの低下は改善を示す。
Δは、投与群間の差を LS 平均差（95% CI、Amvuttra－外部プラセボ）で示す。
Month 9 の全ての評価項目を多重補完（MI）法による共分散分析（ANCOVA）を用いて、Month 18 の全ての評価項目を mixed-effects model for repeated measures（MMRM）を用いて解析した。
a 無作為化比較試験であるAPOLLO試験の外部プラセボ群

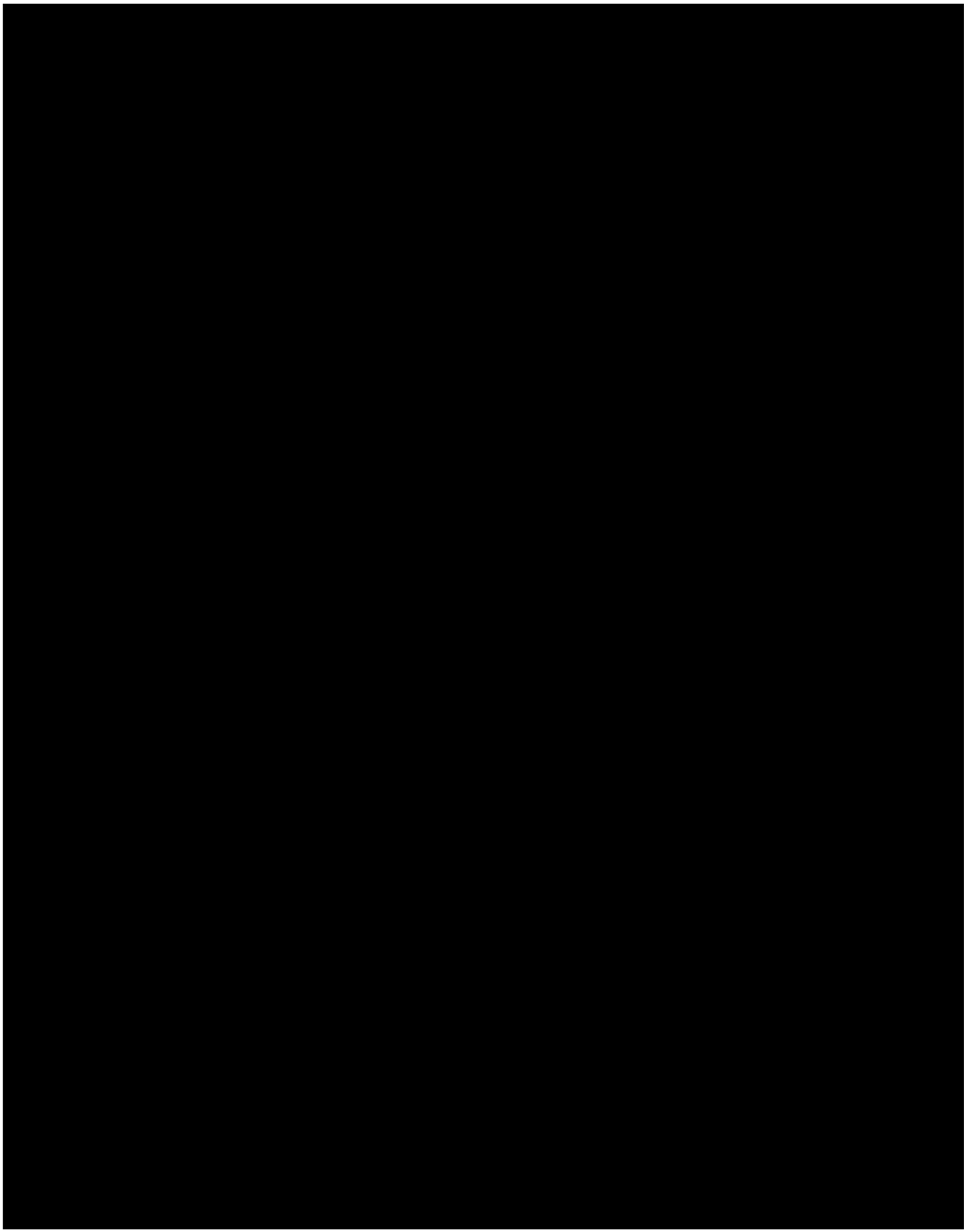
Amvuttra投与患者は、全てのサブグループ（年齢、性別、人種、地域、NISスコア、V30M変異状態、TTR安定化剤の使用歴、病期、及び事前に定義された心臓病変の基準を満たす又は満たさない患者を含む）で、Month 9及びMonth 18のmNIS+7スコア及びNorfolk QoL-DN総スコアについて、プラセボ群に比べて、同程度の有益性を認めた。

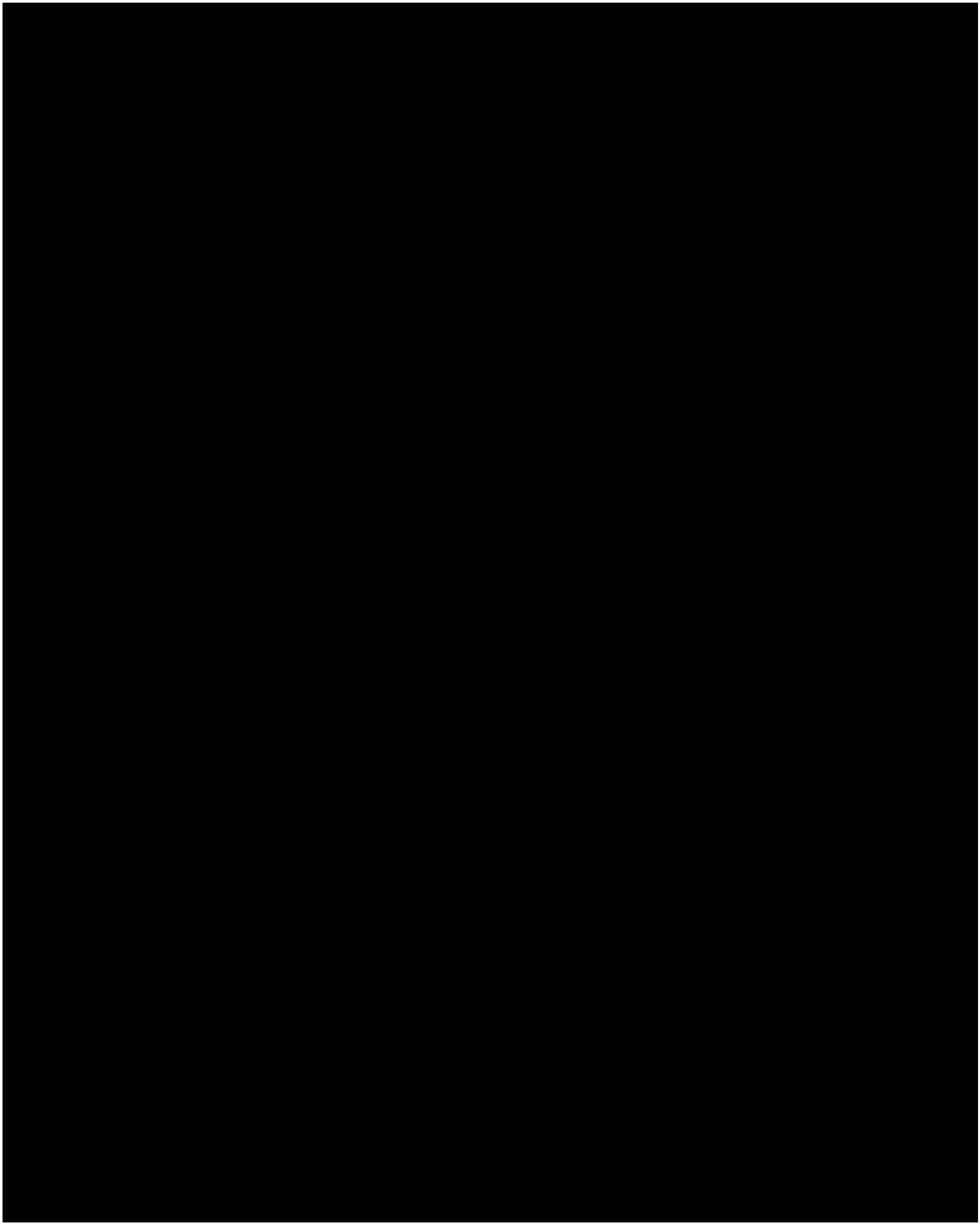
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）は心機能障害の予後バイオマーカーである。NT-proBNPのベースライン値（幾何平均）は、Amvuttra群で273 ng/L、プラセボ群で531 ng/Lであった。Month 18のNT-proBNP値（幾何平均）は、Amvuttra群では6%低下したが、プラセボ群では96%の増加が認められた。

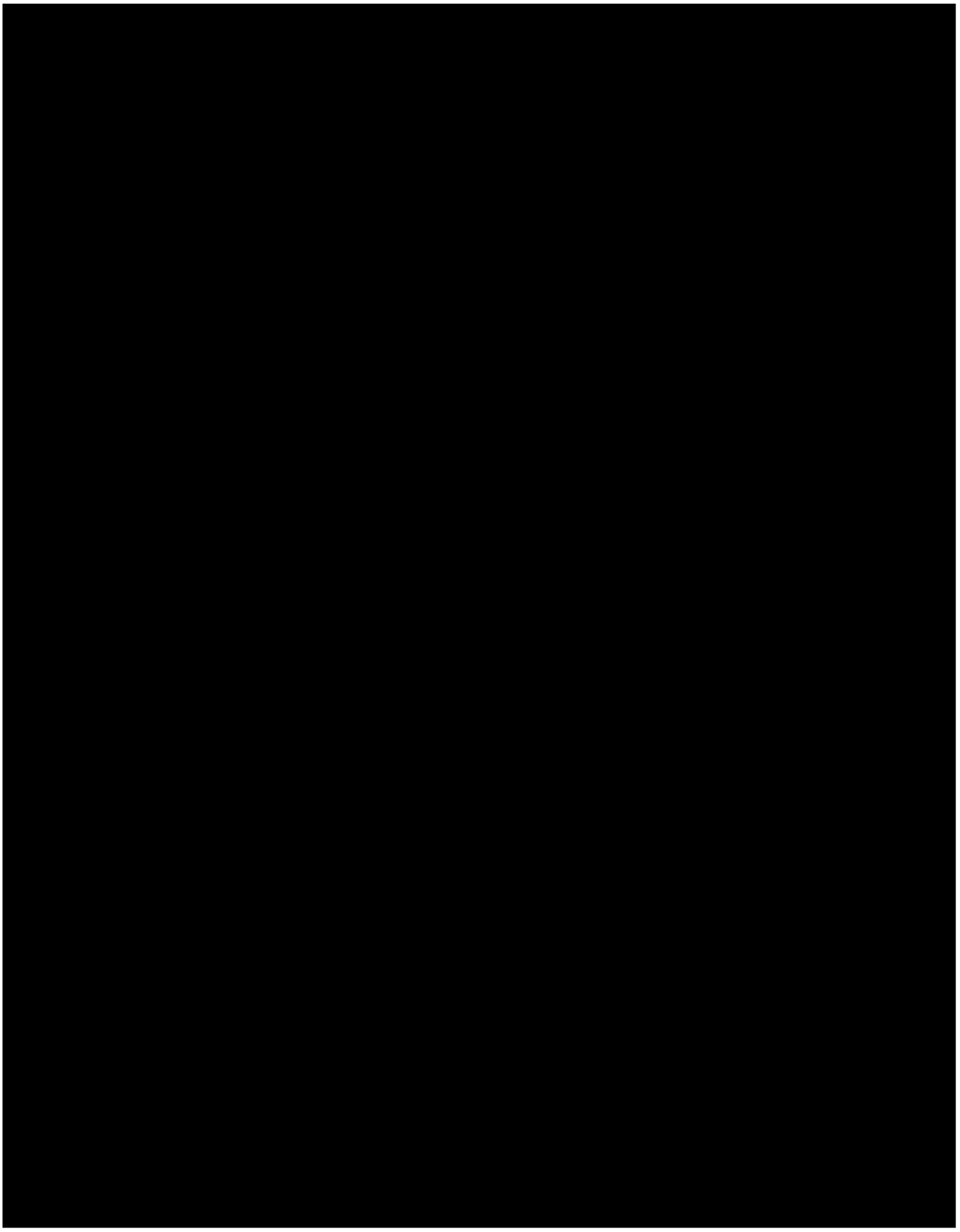
一元的に実施した心エコー評価において、Amvuttra治療によりプラセボ群に比べて左室壁の厚み［最小二乗平均差：−0.18 mm（95%CI −0.74, 0.38）］及び長軸方向グローバルストレイン［最小二乗平均差：−0.4%（95%CI −1.2, 0.4）］に変化が認められた。

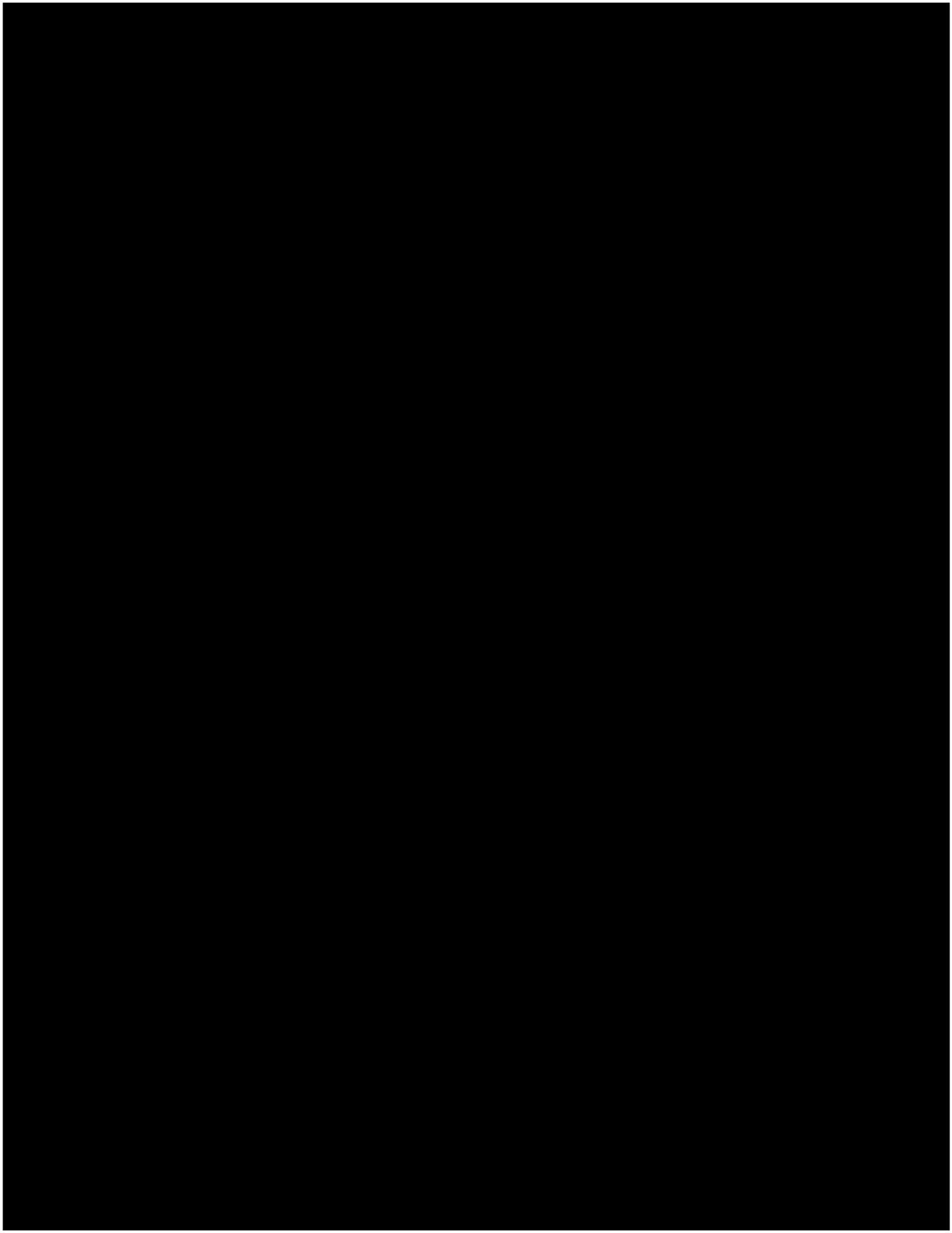
[redacted]











[redacted]

小児集団

欧州医薬品庁は、hATTRアミロイドーシスの小児集団の全サブセットを対象としたブトリシランの試験結果を提出する義務を免除した（小児等への投与に関する情報は4.2項参照）。

5.2　薬物動態特性

Amvuttra の薬物動態特性は、血漿中ブトリシラン濃度及び尿中ブトリシラン濃度を測定することにより特徴付けられた。

吸収

ブトリシランは皮下投与後、速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 3.0（範囲：2.0～6.5）時間であった。25 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する推奨投与で、定常状態におけるブトリシランの最高血中濃度（C_{max}）の平均値［%変動係数（%CV）］は 0.12 µg/mL（64.3%）、0～24 時間の濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）は 0.80 µg·h/mL（35.0%）であった。3 ヵ月に 1 回の反復投与後、血漿中にブトリシランの蓄積はみられなかった。

分布

ヒトに 25 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与したときに観察された濃度範囲で、ブトリシランの血漿タンパク結合率は 80%を上回った。ブトリシランの血漿タンパク結合率はブトリシラン濃度に依存し、濃度の増加に伴い減少した（0.5 µg/mL での 78%から 50 µg/mL での 19%まで）。ヒトにおけるブトリシランの見かけの中央コンパートメント分布容積（Vd/F）の母集団薬物動態モデルによる推定値は 10.2 L［%相対標準誤差（RSE）: 5.71%］であった。皮下投与後、ブトリシランは主に肝臓に分布した。

生体内変換

ブトリシランは肝臓内でエンドヌクレアーゼとエキソヌクレアーゼにより、種々の長さの短いヌクレオチドに代謝される。ヒトでは、主要な循環代謝物は認められなかった。*In vitro* 試験では、ブトリシランはシトクロム P450 酵素による代謝を受けないことが示された。

排泄

25 mg を単回皮下投与したときの見かけの血漿クリアランスの中央値は 21.4（範囲: 19.8、30.0）L/h であった。ブトリシランの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の中央値は 5.23（範囲 : 2.24、6.36）時間であっ

た。5～300 mg を単回皮下投与したとき、尿中に未変化体として排泄される活性物質の量の平均値は 15.4～25.4%であった。ブトリシランの腎クリアランスの平均値は 4.45～5.74 L/h であった。

線形性／非線形性

5～300 mg の範囲で単回皮下投与したとき、ブトリシランの C_{max} は用量比例性を示したが、投与時から無限時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）及び投与時から最終濃度測定時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）は用量比をわずかに上回った。

薬物動態と薬力学の関係

健康被験者及び hATTR アミロイドーシス患者（202 例）を対象とした母集団薬物動態／薬力学解析の結果、肝中ブトリシラン濃度（推測値）と血清 TTR 低下の間に用量依存的な関連性が認められた。母集団薬物動態／薬力学モデルから、定常状態におけるピーク、トラフ及び時間平均 TTR 低下率（中央値）はそれぞれ 88%、86%及び 87%と予測され、3 ヵ月の投与間隔でピーク−トラフ変動はわずかであることが確認された。共変量解析の結果、TTR 低下の程度は、軽度又は中等度の腎機能障害患者又は軽度の肝機能障害患者において、また、性別、人種、TTR 安定化剤の使用歴、遺伝子型（V30M 又は非 V30M）、年齢及び体重にかかわらず同程度であることが示された。

特別な集団

性別と人種

臨床試験では、定常状態における薬物動態パラメータ又は TTR 低下に、性別又は人種による重要な差は見出されなかった。

高齢者

[redacted]

肝機能障害

[redacted]

腎機能障害

[redacted]

[redacted]

5.3 非臨床安全性試験成績

一般毒性試験

サルにブトリシランを 30 mg/kg 以上の投与量で月 1 回反復皮下投与したとき、予想どおり持続的な循環血中 TTR の低下（最大 99%）及びビタミン A の低下（最大 89%）がみられたが、明らかな毒性所見は認められなかった。

ラットに 6 ヵ月間及びサルに 9 ヵ月間まで月 1 回反復投与したとき、肝臓（肝細胞、クッパー細胞）、腎臓（尿細管）、リンパ節及び投与部位（マクロファージ）に軽微で一貫した非有害な病理組織学的変化が認められたが、これらの所見はブトリシランの主要な分布及び蓄積部位を反映するものであった。しかしながら、3 ヵ月に 1 回の投与スケジュールで正規化した曝露量、また、最大ヒト推奨用量（MRHD）で予想される曝露量の 1000 倍及び 3000 倍を超える血漿中曝露量（AUC）で毒性は特定されなかった。

遺伝毒性試験／がん原性試験

ブトリシランは、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で遺伝毒性を示さなかった。ブトリシランを用いたがん原性試験は終了していない。

生殖毒性試験

ブトリシランはラット及びウサギで薬理活性を示さないため、これら動物種での試験からの予測には限界がある。それにもかかわらず、ラットを用いた複数試験で、ラットに特異的なブトリシランのオルソログの単回投与は、受胎能及び初期胚発生に影響を及ぼさなかった。

ブトリシランを 1 週間に 1 回皮下投与したとき、MRHD の正規化用量の 300 倍超でも受胎能及び初期胚発生に影響を及ぼさなかった。

妊娠ラットにブトリシランを連日皮下投与した胚・胎児発生試験では、母動物の体重及び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ことから、母動物の無毒性量（NOAEL）を 10 mg/kg/day とし、これは MRHD の正規化用量 0.005 mg/kg/day の 300 倍超である。10 mg/kg/day 以上で胎児体重の有害な減少及び骨格変異の増加がみられたことから、胎児の NOAEL を 3 mg/kg（正規化 MRHD の 97 倍）とした。

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、30 mg/kg（正規化 MRHD の 1900 倍超）以下では、胚・胎児発生に有害作用は認められなかった。

出生前及び出生後発生試験において、ブトリシランを 6 日目毎に皮下投与したところ、NOAEL である 20 mg/kg（正規化 MRHD の 90 倍超）で出生児の発達に有害作用はなかった。

6. 薬剤特性

6.1 添加剤の一覧

リン酸二水素ナトリウム水和物
リン酸水素二ナトリウム二水和物
塩化ナトリウム
注射用水
水酸化ナトリウム（pH 調節用）
リン酸（pH 調節用）

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本医薬品を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

3 年間

6.4 貯法上の注意事項

30℃超で保管しないこと。凍結させないこと。

6.5 容器・包装単位

針シールド付きステンレス鋼 29 ゲージ針を備えたプレフィルドシリンジ（I 型ガラス製）
包装サイズは単回使用プレフィルドシリンジ 1 本

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する注意事項

未使用の医薬品又は廃棄物は、各国・地域の要件に従って処分すること。

7. 製造販売業者

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam,
Netherlands

8. 販売承認番号

EU/1/22/1681/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2022 年 9 月 15 日

10. 改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のホームページ https://www.ema.europa.eu で閲覧できる。

[redacted]

VUTRISIRAN

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

STRICTLY CONFIDENTIAL

[redacted]

[redacted] [redacted]

2ページ目から39ページ目までは非公表のため削除

目次

1. 同種同効品一覧 2

表

表 1 同種同効品一覧 3

最新の添付文書を参照すること

1. 同種同効品一覧

同種同効品として、トランスサイレチン型心アミロイドーシス（変異型及び野生型）に対して効能又は効果を有するタファミジスメグルミン（販売名：ビンダケル®カプセル 20mg）及びタファミジス（販売名：ビンマック®カプセル 61mg）、並びに本剤と同じ作用機序であるパチシランナトリウム（販売名：オンパットロ®点滴静注 2mg/mL）の効能又は効果等を、本剤と対比して表 1 に示す。

表 1　同種同効品一覧

販売名	アムヴトラ®皮下注 25mg シリンジ	ビンダケル®カプセル 20mg	ビンマック®カプセル 61mg	オンパットロ®点滴静注 2mg/mL
一般名	ブトリシランナトリウム	タファミジスメグルミン	タファミジス	パチシランナトリウム
会社名	Alnylam Japan 株式会社	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社	Alnylam Japan 株式会社
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）	○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末梢神経障害の進行抑制 ○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）	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）	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
添付文書改訂日	2024 年 11 月作成（承認事項一部変更承認申請時案）	2022 年 2 月改訂（第 3 版）	2023 年 1 月改訂（第 2 版）	2023 年 7 月改訂（第 3 版）

＊＊2022年2月改訂（第3版）
＊2021年7月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：18ヵ月

劇薬、処方箋医薬品注）

TTR型アミロイドーシス治療薬
タファミジスメグルミンカプセル

ビンダケル®カプセル20mg
Vyndaqel® capsules 20mg

日本標準商品分類番号
87129, 87219

承認番号	22500AMX01810
販売開始	2013年11月

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）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ビンダケルカプセル20mg
有効成分	1カプセル中 タファミジスメグルミン　20.0mg （タファミジスとして12.2mg）
添加剤	マクロゴール400、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80 （カプセル本体）ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

3.2 製剤の性状

外形（mm）	識別コード	色調等
VYN 20 長径：約21mm 短径：約8mm	VYN 20	カプセル：黄色の軟カプセル 内容物：白色～淡紅色の懸濁液

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の末梢神経障害の進行抑制
○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。
5.2 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験がない。
〈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〉
5.3 重症度の高い患者（歩行に介助が必要な患者等）における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験が少ない。
5.4 トランスサイレチンのV30M変異型以外の変異を有する患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験が少ない。
〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉
5.5 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。［17.1.3参照］
5.6 NYHA心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.3参照］
5.7 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。臨床試験での使用経験がない。

6. 用法及び用量
〈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〉
通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回20mgを1日1回経口投与する。
〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉
通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回80mgを1日1回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。

＊＊7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤の使用にあたっては、本剤とタファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤との取り違えに注意すること。［16.1.3参照］
〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉
7.2 タファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤1カプセル投与時の血漿中タファミジス濃度は本剤4カプセル（タファミジスメグルミン80mg）投与時に相当する。［16.1.3参照］
7.3 タファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤に忍容性が認められず減量が必要な場合には、本剤を用いること。［16.1.3参照］
7.4 本剤からタファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤に切り替える場合、タファミジスメグルミン80mgを投与している患者又はタファミジスメグルミン80mgの投与が必要な患者に限りタファミジス遊離酸注1)61mgを含有する製剤1カプセルに切り替えることができる。
注1）一般名はタファミジスであるが、本剤（タファミジスメグルミン）と区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者
重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標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
本剤の消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後1ヵ月間は、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。［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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の0.9倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の3倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた[1,2]。［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。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている[3]。
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。

＊10. 相互作用
本剤は乳癌耐性タンパク（BCRP）に対して阻害作用を示す。［16.7.2参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
BCRPの基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 ［16.7.2参照］	本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

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	1%未満	頻度不明[a)]
** 感覚器		回転性めまい	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥	鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視
** 肝臓		γ-GTP増加、肝機能検査値上昇	肝酵素上昇、肝腫大、血中ビリルビン増加、肝臓うっ血	肝機能異常、AST増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症
** 筋・骨格系		背部痛、四肢痛	筋攣縮、筋痙縮、頚部痛、腱痛、関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折	足底筋膜炎
** 血液		貧血	赤血球増加症、国際標準比（INR）増加、血小板減少症	プロトロンビン時間延長、リンパ節症、大赤血球症、白血球減少
** 呼吸器		上咽頭炎、咳嗽	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭痛、睡眠時無呼吸症候群、呼吸困難	慢性気管支炎、チェーン・ストークス呼吸、胸水、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、喀血、喘息
** 循環器		起立性低血圧、低血圧、房室ブロック	高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、頻脈、不整脈、左脚ブロック、心不全、僧帽弁閉鎖不全症	心停止、洞結節機能不全、狭心症、三尖弁閉鎖不全症、徐脈、心拍数減少、大動脈弁閉鎖不全症、動悸
** 消化器	下痢、悪心	消化不良、上腹部痛、腹痛、便秘、嘔吐、鼓腸、食欲減退、腹部膨満、腹部不快感	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、肛門出血、早期満腹、口内乾燥、排便回数増加、痔核	軟便、胃腸障害、便習慣変化、おくび、レッチング、感染性腸炎、憩室、口腔障害、十二指腸潰瘍、心窩部不快感、直腸ポリープ、裂孔ヘルニア、嚥下障害、膵炎、膵腫瘤
** 精神・神経系	頭痛	失神、不眠症、浮動性めまい、神経痛	異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、傾眠、平衡障害、味覚消失、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、味覚異常、記憶障害	錯乱状態、失語症、筋緊張低下、健忘、灼熱感、精神的機能障害、末梢性ニューロパチー
** 泌尿器・生殖器	尿路感染	血尿、勃起不全	外陰部腟カンジダ症、尿閉、腟感染、膀胱炎	尿路痛
** 皮膚		発疹（湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹）、そう痒症	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、じん麻疹、脱毛症、皮膚病変、多汗症	光線角化症、斑状出血、皮膚乾燥
** 腎臓			血中クレアチニン増加、血中尿素増加	腎機能障害、急性腎障害、血中クレアチン増加、糸球体濾過率減少、腎感染、腎腫瘤、尿中蛋白陽性
** その他		末梢性浮腫、甲状腺機能低下症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、体重減少、インフルエンザ、発熱、無力症、疲労、体液貯留、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、蜂巣炎	異常感、水分過負荷、アミロイドーシス、真菌感染、肺炎、悪寒、過敏症、胸部不快感、甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、蒼白、痛風、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鉄欠乏、転倒、乳房腫脹、乳房腫瘤、末梢腫脹、扁平上皮癌

a）タファミジス遊離酸[注1)]のトランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とした臨床試験にて認められた副作用を「頻度不明」として記載した。

注1）一般名はタファミジスであるが、本剤（タファミジスメグルミン）と区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈効能共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は噛まずに服用させること。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

14.1.3 タファミジス遊離酸[注1)]61mgを含有する製剤から本剤に切り替える場合は、飲み間違えのないよう用法・用量について患者に十分説明すること。

注1）一般名はタファミジスであるが、本剤（タファミジスメグルミン）と区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人及び外国人健康成人に、タファミジスメグルミン20及び40mg[注)]を空腹時に単回投与した後の薬物動態パラメータを表1に、血漿中濃度推移を図1に示す。タファミジスは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は投与量によらず、投与後0.5～4時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の平均値は40mgまでの投与量でほぼ用量に比例して増加した[4)]。

注）本剤の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及びトランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する承認用法用量はそれぞれ1回20mgを1日1回経口投与及び1回80mgを1日1回経口投与である。

表1　タファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
日本人（n=6）				
20	1.23（0.19）	60.5（9.8）	2.5（2～4）	40.7（8.7）
40	2.59（0.61）	115.3（30.7）	3.0（0.5～4）	40.0（10.2）
外国人（n=3）				
20	1.06（0.08）	53.7（7.4）	3.0（0.5～4）	40.6（12.0）
40	2.19（0.39）	95.2（18.5）	3.0（1～4）	51.0（13.8）

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（範囲）

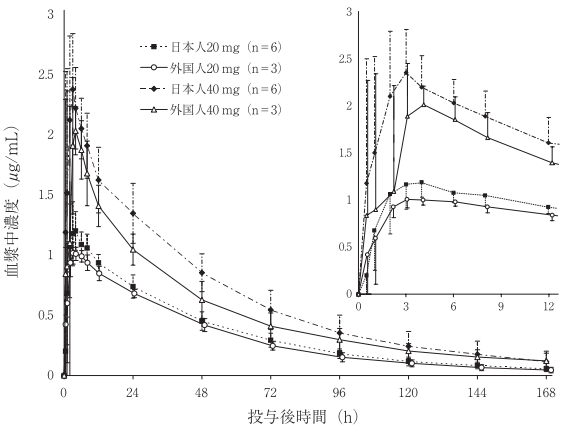


図1　タファミジスメグルミンを単回投与後の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差、右図は投与後12時間までの拡大図）

16.1.2 反復投与

日本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の患者に、タファミジスメグルミン20mgを1日1回52週間反復経口投与すると、2週目までに定常状態に達した。主に日本人被験者で実施した母集団薬物動態解析の結果から、定常状態時のC_{max}及びAUC_{0-24}の幾何平均値は、それぞれ2.61μg/mL及び53.3μg・h/mLであった。また、外国健康成人に、タファミジスメグルミン80mgを1日1回7日間反復投与後のC_{max}及びAUC_{0-24}の幾何平均値はそれぞれ9.09μg/mL及び166μg・h/mLであった[5～7)]。

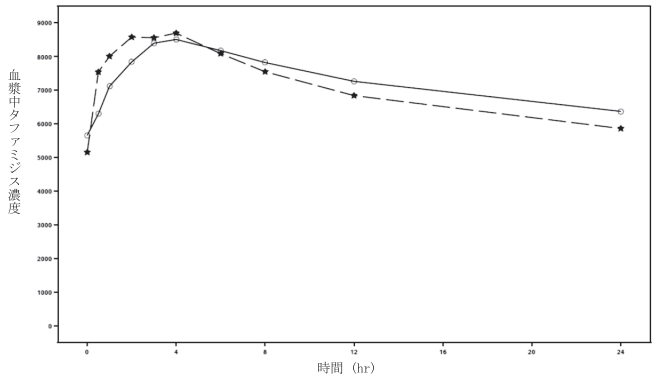
**16.1.3 タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸[注1)] 61mgの相対的バイオアベイラビリティ試験

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを4カプセルとタファミジス遊離酸61mgの定常状態時のPKパラメータを比較したところ、両製剤は生物学的同等性の基準を満たした[8)]（外国人データ）。［7.1-7.3参照］

表2　タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	C_{min}（μg/mL）
タファミジス遊離酸61mg	170.0（23）	8.55（23）	4.00（2.00-8.00）	5.34（27）
タファミジスメグルミン（20mg 4カプセル）	166.2（20）	9.09（18）	2.00（0.500-6.02）	4.90（26）

［t_{max}を除き幾何平均値（幾何%変動係数）、t_{max}は中央値（範囲）、n=30］



○：タファミジス遊離酸 61mg カプセル　★：タファミジスメグルミン（20 mg 4カプセル）

図2　タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後の血漿中濃度推移

注1）一般名はタファミジスであるが、本剤（タファミジスメグルミン）と区別するため、タファミジス遊離酸と記載した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを空腹時又は食後に単回投与したところ、食事によりC_{max}は約23%低下したが、$AUC_{0\text{-}last}$には影響を及ぼさなかった[9]（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、タファミジスの血漿蛋白結合率は約99.5%であった[10]。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンはチトクロームP450代謝酵素であるCYP1A2、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6を顕著に阻害しなかった。

*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンのCYP1A2活性に対する誘導作用はわずかであったが、CYP3A4及びCYP2B6活性に対しては誘導作用が示唆された。健康成人にタファミジスメグルミンとCYP3A4の基質薬（ミダゾラム）を併用投与したとき、CYP3A4の誘導作用は認められなかった[11,12]。［16.7.1参照］また、臨床用量で想定される血漿中濃度に基づくと、CYP2B6についても*in vivo*での誘導の可能性は低いと考えられた。

16.5 排泄

外国人健康成人に^{14}C-タファミジスメグルミン20mgを単回経口投与した時、血中には主に未変化体が存在した。また、血漿、尿及び糞中には未変化体とタファミジスのグルクロン酸抱合体が存在した。^{14}C-タファミジスメグルミンを投与後、最大23日目までの試料を用いた結果、タファミジスは主に糞を介して排泄され、平均総回収率は総投与量の58.5%であった。一方、尿の平均総回収率は22.4%であった[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

母集団薬物動態解析の結果によると、65歳未満の被験者と比較して、65歳以上の被験者のクリアランスは14.5%低かった[14]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミン20mgを単回投与した後の薬物動態パラメータを表3に示す。

軽度（Child-Pughスコア5～6）の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は健康被験者に比べてそれぞれ平均6%及び17%低値を示した。

中等度（Child-Pughスコア7～9）の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、C_{max}は平均3%の変化で類似していたが$AUC_{0\text{-}\infty}$は健康被験者に比べて平均41%低値を示した[15]（外国人データ）。［9.3.1参照］

表3　健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
健康被験者又は軽度の肝機能障害を有する被験者を対象（n=9）[a]				
健康被験者	1.21（0.32）	66.6（20.8）	2.0（0.5～8.0）	53.9（20.6）
軽度の肝機能障害を有する被験者	1.11（0.20）	54.5（12.7）	3.0（0.5～4.0）	56.4（18.0）
健康被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象（n=9）				
健康被験者	1.28（0.32）	65.5（14.5）	2.0（0.5～8.0）	54.0（12.0）
中等度の肝機能障害を有する被験者	1.38（0.56）	42.8（12.9）	1.0（0.5～4.0）	45.1（11.9）

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（範囲）

a）健康被験者には、中等度で実施した健康被験者の2例の結果を含む

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを1日1回14日間反復経口投与時の前日及び最終日にミダゾラム7.5mgを投与し、ミダゾラムとその活性代謝物の濃度を測定したとき、タファミジスメグルミンの併用により、ミダゾラムのC_{max}は約11%減少したが、$AUC_{0\text{-}\infty}$及びクリアランスは変化しなかった[16]（外国人データ）。［16.4参照］

＊16.7.2 ロスバスタチン

健康成人にタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後にBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与し、ロスバスタチンの血漿中濃度を測定したとき、タファミジス遊離酸の併用により、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}は約2倍に増加した[17]（外国人データ）。［10.、10.2参照］

16.7.3 *In vitro*試験

タファミジスは乳癌耐性タンパク（BCRP）に対して阻害作用を示し、IC_{50}値は1.16μmol/Lであった[18]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（中間報告）

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10例（V30M変異を有する患者9例、S77Y変異を有する患者1例）に、本剤20mgを1日1回52週間経口投与したとき、主要評価項目である本剤投与8週時及び26週時のトランスサイレチン（TTR）安定化率（%）[注1]は、10例全例で32%以上[注2]であった[19]。

安全性評価対象例10例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は1例（10.0%）、歯肉腫脹であった。

17.1.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

V30M変異を有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患者128例を対象とし、Neuropathy Impairment Score-Lower Limb（NIS-LL）反応率[注3]及びNorfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy質問票により評価するTotal Quality of Life（TQOL）スコアの変化量を主要評価項目として、二重盲検比較試験を実施した。本剤20mg又はプラセボを1日1回18ヵ月間経口投与したとき、NIS-LL反応率[注3]は本剤群で45.3%（29/64例）、プラセボ群で29.5%（18/61例）であり、統計的に有意な差は認められないものの本剤群で反応率が高かった（p=0.0682、カイ二乗検定）。また、TQOLスコアの変化量（平均値±標準誤差）は本剤群で2.0±2.3、プラセボ群で7.2±2.4であり、統計的に有意な差は認められないものの本剤群でQOL低下が抑制される傾向が認められた（p=0.1157、共分散分析）[20～22]。

表1　V30M変異を有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患者におけるタファミジスメグルミンの有効性（18ヵ月時）

	タファミジス群（n=64）	プラセボ群（n=61）	p値
NIS-LL反応率	45.3%	29.5%	0.0682（カイ二乗検定）
TQOLスコアの変化量（平均値±標準誤差）	2.0±2.3	7.2±2.4	0.1157（共分散分析）

V30M以外の変異を有する患者21例8変異を対象として本剤20mgを1日1回経口投与した非盲検試験において主要評価項目であるTTRの安定化率（%）[注1]は、6週時には19例中18例（94.7%）、6ヵ月時には18例全例、12ヵ月時には17例全例で32%以上[注2]であり、本剤の継続投与による治療効果の持続がみられた。

安全性評価対象例127例中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は67例（52.8%）であった。主な副作用は下痢、頭痛、尿路感染各10例（7.9%）、嘔吐8例（6.3%）、四肢痛7例（5.5%）であった。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

野生型又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[注4)]［全集団441例、うち日本人患者17例（すべて野生型）含む］を対象とした、30ヵ月間の二重盲検プラセボ対照試験（本剤80、20mg及びプラセボを1日1回投与）を実施した。本剤併合群（本剤80及び20mg群）は264例（本剤80mg群は176例、20mg群は88例）、プラセボ群は177例であった。日本人症例は、本剤併合群は12例（80mg群は10例、20mg群は2例）、プラセボ群は5例であった。主要評価項目である死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた評価項目において、本剤併合群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差が認められた（p=0.0006、Finkelstein-Schoenfeld法）。

表2　トランスサイレチン型心アミロイドーシスにおけるタファミジスメグルミンの有効性（30ヵ月時）

	タファミジス併合群（n＝264）	プラセボ群（n＝177）
30ヵ月時点の生存症例数（%）[a, b)]	186（70.5%）	101（57.1%）
1年あたりの心血管事象に関連して入院した回数（平均値）[a, b, c)]	0.297	0.455
p値[4)]	0.0006	

a）主要評価項目の構成要素の投与30ヵ月後の要約統計量
b）心臓移植又は人工心臓の埋め込みは、死亡と扱った
c）30ヵ月時点の生存例における平均値
d）Finkelstein-Schoenfeld法によるp値

本剤の用量別の探索的解析では、30ヵ月時点の生存割合は本剤80mg群69.3%（122/176例）、本剤20mg群72.7%（64/88例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、本剤80mg群で0.339回/年、本剤20mg群で0.218回/年であった。

ベースラインのNYHA心機能分類別の探索的解析の結果、30ヵ月時点の生存割合はNYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団で本剤併合群81.2%（151/186例）、プラセボ群67.5%（77/114例）、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団で本剤併合群44.9%（35/78例）、プラセボ群38.1%（24/63例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団で本剤併合群0.246回/年、プラセボ群0.457回/年、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団で本剤併合群0.516回/年、プラセボ群0.447回/年であった。

安全性評価対象例264例（日本人患者12例を含む）中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は113例(42.8%)であった。主な副作用は下痢16例(6.1%)、悪心11例（4.2%）及び尿路感染10例（3.8%）であった[23)]。［5.5、5.6参照］

注1）TTR安定化率（%）＝［(本剤投与後の平均FOI-ベースラインの平均FOI）/ベースラインの平均FOI］×100
FOI=尿素添加後のTTR4量体濃度/尿素添加前のTTR4量体濃度
注2）TTR安定化率が32%以上をTTRが安定化したと定義
注3）NIS-LLスコアのベースラインからの増加が2未満
注4）主な選択基準は以下のとおりであった。
NYHA心機能分類Ⅰ～Ⅲ度で、少なくとも1回の心不全による入院歴がある患者又は入院歴がなくとも利尿薬による治療歴のある循環血流量増加若しくは心内圧亢進の所見を伴う心不全を有する患者

野生型：
・TTR遺伝子変異を有さない
・組織生検によるアミロイド沈着が認められる
・免疫組織染色、質量分析法等によりアミロイド前駆タンパク質がTTRであると同定される
・心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超

変異型：
・心筋症症状及び心筋症と関連するTTR遺伝子変異を有する
・組織生検によるアミロイド沈着が認められる
・心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超

18．薬効薬理

18.1 作用機序

タファミジスはTTRの天然構造である4量体の2つのサイロキシン結合部位のうち少なくとも1つに結合することで4量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制し、新たなTTRアミロイド形成を抑制する[24)]。

18.1.1 *In vitro*試験において、TTRとの結合に関する解離定数は2～3nmol/L（K_{d1}）及び154～278nmol/L（K_{d2}）であった。

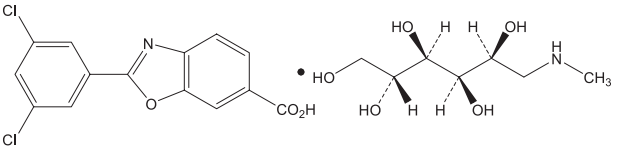
18.1.2 *In vitro*試験において、野生型、V30M及びV122I変異型TTR（3.6μmol/L）の酸性条件下における線維形成を抑制し、それぞれに対するEC_{50}値は、2.7、3.2及び4.1μmol/Lであった。

18.1.3 *In vitro*試験において、野生型、V30M、V122I変異型TTRを有するヒト血漿に本薬3.6又は7.2μmol/Lを添加することにより、尿素による4量体の解離を濃度依存的に抑制した。

18.1.4 V30M以外の変異を有する被験者から採取した血漿に本薬7.2μmol/Lを添加したところ、25種の変異型で尿素による解離が抑制された。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：タファミジスメグルミン（Tafamidis Meglumine）
化学名：2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol)
分子式：$C_{14}H_7Cl_2NO_3 \cdot C_7H_{17}NO_5$
分子量：503.33
性状：本品は、白色～淡紅色の粉末である。本品は、水及びメタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。
化学構造式：



20．取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

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。

〈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〉

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤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。

〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

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

14カプセル［14カプセル（PTP）×1］
112カプセル［14カプセル（PTP）×8］

※※23．主要文献

1）社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2013年9月20日承認、CTD2.6.6.6）［L20130719165］
2）社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2013年9月20日承認、CTD2.6.6.6）［L20130719166］
3）社内資料：反復投与時の乳汁排泄試験（2013年9月20日承認、CTD2.6.4.6）［L20130719167］
4）社内資料：単回投与時の薬物動態（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2）［L20130719171］
5）社内資料:日本人患者における反復投与時の薬物動態（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2）［L20130719172］
6）社内資料：母集団PK解析（健康成人、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）（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3）［L20190111012］
7）社内資料：20mg 4カプセル反復投与時の薬物動態（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）［L20190111014］
8）社内資料：タファミジス遊離酸61mgカプセルとタファミジスメグルミン20mgカプセル4個の相対的バイオアベイラビリティ試験（2021年9月27日承認、ビンマックカプセル61mg CTD2.7.1）
9）社内資料：食事の影響試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2）［L20130719173］
10）社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験（2013年9月20日承認、CTD.2.6.4.4）［L20130719175］
11）社内資料：酵素阻害及び誘導（2013年9月20日承認、CTD2.6.4.5）［L20130719182］
12）社内資料:酵素誘導試験（2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7）［L20190221005］
13）社内資料:吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.6）［L20130719187］
14）社内資料：母集団PK解析（健康成人、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、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者）（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3）［L20190111008］
15）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2）［L20130719186］
16）社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.2.2）［L20130719185］

17）社内資料：ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験
18）社内資料：BCRPに対する*in vitro*相互作用試験（2019年3月26日承認、CTD2.6.4.7）［L20190215001］
19）社内資料：国内第3相非盲検試験（中間報告）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.9）［L20130719170］
20）Coelho，T.，et al.：Neurology.2012；79（8）：785-792［L20121227201］
21）社内資料：外国第2/3相二重盲検比較試験（V30M変異を有する患者）（2013年9月20日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.9）［L20130805008］
22）社内資料：外国非盲検試験（V30M以外の変異を有する患者）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.11）［L20130719169］
23）社内資料：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試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.3.2）［L20190111010］
24）社内資料：効力を裏付ける試験（2013年9月20日承認、CTD2.6.2.2）［L20130805009］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

＊2023年1月改訂（第2版）
2021年9月作成

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

TTR型アミロイドーシス治療薬
タファミジスカプセル

劇薬、処方箋医薬品注）

ビンマック®カプセル61mg
Vynmac® capsules 61mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
87219

承認番号	30300AMX00442
販売開始	2022年2月

XXXXXX-XXXXXX-XXXXXX

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販　売　名	ビンマックカプセル61mg
有効成分	1カプセル中 タファミジス　61mg
添　加　剤	マクロゴール400、ポリソルベート20、ポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン（カプセル本体）ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール・ソルビタン液、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド

3.2 製剤の性状

外形（mm）	識別コード	色調等
VYN 61 長径：約21mm 短径：約8mm	VYN 61	カプセル：赤褐色の軟カプセル 内容物：白色～淡紅色の懸濁液

4. 効能又は効果
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
5.1 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。

5.2 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。臨床試験での使用経験がない。

5.3 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。［17.1.1、17.1.2参照］

5.4 NYHA心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.1、17.1.2参照］

5.5 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。［17.1.2参照］

6. 用法及び用量
通常、成人にはタファミジスとして1回61mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
＊7.1 本剤に忍容性が認められず減量が必要な場合には、タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤を用いること。また、減量時には、タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤の電子添文を参照すること。［16.1.1参照］

7.2 本剤の使用にあたっては、本剤とタファミジスメグルミン20mgを含有する製剤との取り違えに注意すること。本剤1カプセル（タファミジス遊離酸注1）61mg）投与時の血漿中タファミジス濃度はタファミジスメグルミン20mgを含有する製剤4カプセル（タファミジスメグルミン80mg）投与時に相当する。［16.1.1参照］

7.3 タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤から本剤に切り替える場合、タファミジスメグルミン80mgを投与している患者又はタファミジスメグルミン80mgの投与が必要な患者に限り本剤1カプセルに切り替えることができる。

注1）本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者
重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標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
本剤の消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後1ヵ月間は、妊娠する可能性のある患者には適切な避妊法を用いるように指導すること。［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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギを用いた実験において、最大臨床曝露量の0.9倍の曝露により胎児の骨格奇形及び変異の発生頻度の軽度増加が認められ、胎児の生存率及び体重の減少も報告されている。また、妊娠及び授乳期ラットに最大臨床投与量の2.4倍以上に相当する用量の投与により、出生児の生存率及び体重の減少、性成熟の遅延、学習・記憶障害が認められた[1,2]。［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。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている[3]。

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。

10. 相互作用
本剤は乳癌耐性タンパク（BCRP）に対して阻害作用を示す。［16.7.2参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
BCRPの基質となる薬剤 メトトレキサート ロスバスタチン イマチニブ等 ［16.7.2参照］	本剤と併用投与した場合、これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

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[a]	0.5～1%未満[a]	0.5%未満[a]	頻度不明[b]
感覚器			回転性めまい、鼓膜障害、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、眼出血、視力障害、難聴、白内障、霧視	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症、眼乾燥
肝臓	γ-GTP増加	肝機能検査値上昇	血中ビリルビン増加、肝臓うっ血、肝機能異常、AST増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性黄疸、尿中ウロビリノーゲン増加、門脈血栓症	肝酵素上昇、肝腫大
筋・骨格系		四肢痛	筋痙縮、関節痛、筋力低下、足底筋膜炎、背部痛	筋攣縮、頚部痛、腱痛、関節炎、筋肉痛、筋肉疲労、骨折
血液		貧血	国際標準比（INR）増加、血小板減少症、プロトロンビン時間延長、リンパ節症、大赤血球症、白血球減少	赤血球増加症

	1%以上[a)]	0.5～1%未満[a)]	0.5%未満[a)]	頻度不明[b)]
呼吸器	咳嗽	呼吸困難	睡眠時無呼吸症候群、慢性気管支炎、チェーン・ストークス呼吸、気管支炎、胸水、上咽頭炎、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、喀血、喘息	しゃっくり、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、口腔咽頭痛
循環器			心不全、僧帽弁閉鎖不全症、低血圧、心停止、洞結節機能不全、起立性低血圧、狭心症、三尖弁閉鎖不全症、徐脈、心拍数減少、大動脈弁閉鎖不全症、動悸、頻脈	房室ブロック、高血圧、上室性期外収縮、心室性頻脈、心電図異常、不整脈、左脚ブロック
消化器	下痢、悪心、便秘、鼓腸、腹部膨満	食欲減退、腹部不快感、上腹部痛、腹痛	排便回数増加、嘔吐、胃炎、口内乾燥、痔核、消化不良、軟便、胃腸障害、便習慣変化、おくび、レッチング、胃腸炎、感染性腸炎、憩室、口腔障害、十二指腸潰瘍、心窩部不快感、直腸ポリープ、裂孔ヘルニア、嚥下障害、膵炎、膵腫瘤	胃食道逆流性疾患、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、肛門出血、早期満腹
精神・神経系	浮動性めまい	頭痛	記憶障害、失神、不眠症、味覚異常、味覚消失、傾眠、錯乱状態、失語症、筋緊張低下、健忘、灼熱感、精神的機能障害、平衡障害、末梢性ニューロパチー	神経痛、異常感覚、一過性脳虚血発作、下肢静止不能症候群、感覚消失、気分変化、うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚
泌尿器・生殖器	尿路感染		血尿、膀胱炎、尿閉、尿路痛、勃起不全	外陰部腟カンジダ症、腟感染
皮膚	そう痒症	発疹（湿疹、皮疹、斑状丘疹状皮疹）	多汗症、光線角化症、斑状出血、皮膚乾燥、皮膚病変	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、じん麻疹、脱毛症
腎臓			血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎機能障害、急性腎障害、血中クレアチン増加、糸球体濾過率減少、腎感染、腎腫瘤、尿中蛋白陽性	
その他	疲労	甲状腺機能低下症、末梢性浮腫、体重減少	異常感、基底細胞癌、血中尿酸増加、女性化乳房、水分過負荷、体液貯留、蜂巣炎、アミロイドーシス、真菌感染、肺炎、悪寒、過敏症、胸部不快感、甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、蒼白、痛風、低カリウム血症、低ナトリウム血症、鉄欠乏、転倒、乳房腫脹、乳房腫瘤、末梢腫脹、扁平上皮癌、無力症	インフルエンザ様疾患、リンパ腫、血中コレステロール増加、血中テストステロン減少、倦怠感、髄膜炎、インフルエンザ、発熱

a）発現頻度はトランスサイレチン型心アミロイドーシスを対象とした本剤及びタファミジスメグルミンの臨床試験の結果から算出した。

b）タファミジスメグルミンの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対象とした臨床試験にて認められた副作用を「頻度不明」として記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は噛まずに服用させること。

14.1.3 タファミジスメグルミン20mgを含有する製剤から本剤に切り替える場合は、飲み間違えのないよう用法及び用量について患者に十分説明すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

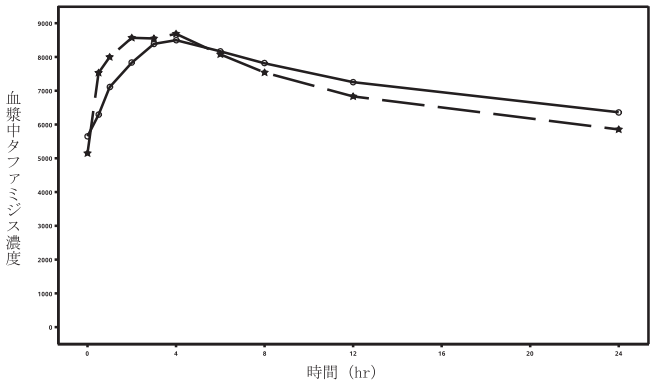
16.1.1 タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸[注1)] 61mgの相対的バイオアベイラビリティ試験

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを4カプセルとタファミジス遊離酸61mgの定常状態時のPKパラメータを比較したところ、両製剤は生物学的同等性の基準を満たした[4)]（外国人データ）。［7.1、7.2参照］

表1　タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	C_{min}（μg/mL）
タファミジス遊離酸61mg	170.0（23）	8.55（23）	4.00（2.00-8.00）	5.34（27）
タファミジスメグルミン（20mg 4カプセル）	166.2（20）	9.09（18）	2.00（0.500-6.02）	4.90（26）

［t_{max}を除き幾何平均値（幾何%変動係数）、t_{max}は中央値（範囲）、n = 30］



○：タファミジス遊離酸 61mg カプセル　★：タファミジスメグルミン（20 mg 4 カプセル）

図1　タファミジスメグルミン（20mgを4カプセル）とタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後の血漿中濃度推移

注1）本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

16.1.2 タファミジスメグルミンを用いた反復投与試験

日本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の患者に、タファミジスメグルミン20mgを1日1回52週間反復経口投与すると、2週目までに定常状態に達した。主に日本人被験者で実施した母集団薬物動態解析の結果から、定常状態時のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$の幾何平均値は、それぞれ2.61μg/mL及び53.3μg・h/mLであった。また、外国健康成人に、タファミジスメグルミン80mgを1日1回7日間反復投与後のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$の幾何平均値はそれぞれ9.09μg/mL及び166μg・h/mLであった[5~7)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にタファミジス遊離酸[注1)]61mgを空腹時又は食後に単回投与したところ、C_{max}は食後投与で約32%増加したが、$AUC_{0\text{-}last}$は食事の影響を受けなかった[8)]（外国人データ）。

注1）本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、16項及び17項では本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、タファミジスの血漿蛋白結合率は約99.5%であった[9)]。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンはチトクロームP450代謝酵素であるCYP1A2、CYP3A4、CYP3A5、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6を顕著に阻害しなかった。

*In vitro*試験において、タファミジスメグルミンのCYP1A2活性に対する誘導作用はわずかであったが、CYP3A4及びCYP2B6活性に対しては誘導作用が示唆された。健康成人にタファミジスメグルミンとCYP3A4の基質薬（ミダゾラム）を併用投与したとき、CYP3A4の誘導作用は認められなかった[10,11)]。［16.7.1参照］

また、臨床用量で想定される血漿中濃度に基づくと、CYP2B6についても*in vivo*での誘導の可能性は低いと考えられた。

16.5 排泄

外国人健康成人に^{14}C-タファミジスメグルミン20mgを単回経口投与した時、血中には主に未変化体が存在した。また、血漿、尿及び糞中には未変化体とタファミジスのグルクロン酸抱合体が存在した。^{14}C-タファミジスメグルミンを投与後、最大23日目までの試料を用いた結果、タファミジスは主に糞を介して排泄され、平均総回収率は総投与量の58.5%であった。一方、尿の平均総回収率は22.4%であった[12)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

タファミジスメグルミンを投与した結果を用いた母集団薬物動態解析の結果によると、65歳未満の被験者と比較して、65歳以上の被験者のクリアランスは14.5%低かった[13)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミン20mgを単回投与した後の薬物動態パラメータを表2に示す。

軽度（Child-Pughスコア5～6）の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は健康被験者に比べてそれぞれ平均6%及び17%低値を示した。

中等度（Child-Pughスコア7～9）の肝機能障害を有する被験者と健康被験者でPKを比較した結果、C_{max}は平均3%の変化で類似していたが$AUC_{0-\infty}$は健康被験者に比べて平均41%低値を示した[14]（外国人データ）。［9.3.1参照］

表2　健康被験者又は軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にタファミジスメグルミンを単回投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
健康被験者又は軽度の肝機能障害を有する被験者を対象（n=9）[a]				
健康被験者	1.21（0.32）	66.6（20.8）	2.0（0.5～8.0）	53.9（20.6）
軽度の肝機能障害を有する被験者	1.11（0.20）	54.5（12.7）	3.0（0.5～4.0）	56.4（18.0）
健康被験者又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象（n=9）				
健康被験者	1.28（0.32）	65.5（14.5）	2.0（0.5～8.0）	54.0（12.0）
中等度の肝機能障害を有する被験者	1.38（0.56）	42.8（12.9）	1.0（0.5～4.0）	45.1（11.9）

平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（範囲）

a）健康被験者には、中等度で実施した健康被験者の2例の結果を含む

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

健康成人にタファミジスメグルミン20mgを1日1回14日間反復経口投与時の前日及び最終日にミダゾラム7.5mgを投与し、ミダゾラムとその活性代謝物の濃度を測定したとき、タファミジスメグルミンの併用により、ミダゾラムのC_{max}は約11%減少したが、$AUC_{0-\infty}$及びクリアランスは変化しなかった[15]（外国人データ）。［16.4参照］

16.7.2 ロスバスタチン

健康成人にタファミジス遊離酸61mgを7日間反復投与後にBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与し、ロスバスタチンの血漿中濃度を測定したとき、タファミジス遊離酸の併用により、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}は約2倍に増加した[16]（外国人データ）。［10.、10.2参照］

16.7.3 *In vitro*試験

タファミジスはBCRPに対して阻害作用を示し、IC_{50}値は1.16μmol/Lであった[17]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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タファミジスメグルミン20mg又は80mgの有効性、安全性及び忍容性を評価するプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験

野生型又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[注1]「全集団441例（野生型：タファミジスメグルミン併合群201例、プラセボ群134例、変異型：タファミジスメグルミン併合群63例、プラセボ群43例）、うち日本人患者17例［すべて野生型（タファミジスメグルミン併合群12例、プラセボ群5例）］」を対象とした、30ヵ月間の二重盲検プラセボ対照試験（タファミジスメグルミン80、20mg及びプラセボを1日1回投与）を実施した。タファミジスメグルミン併合群（タファミジスメグルミン80及び20mg群）は264例（タファミジスメグルミン80mg群は176例、20mg群は88例）、プラセボ群は177例であった。日本人症例は、タファミジスメグルミン併合群は12例（80mg群は10例、20mg群は2例）、プラセボ群は5例であった。主要評価項目である死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院頻度を組み合わせた評価項目において、タファミジスメグルミン併合群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差が認められた（p=0.0006、Finkelstein-Schoenfeld法）。

表3　トランスサイレチン型心アミロイドーシスにおけるタファミジスメグルミンの有効性（30ヵ月時）

	タファミジスメグルミン併合群（n＝264）	プラセボ群（n＝177）
30ヵ月時点の生存症例数（%）[a, b]	186（70.5%）	101（57.1%）
1年あたりの心血管事象に関連して入院した回数（平均値）[a, b, c]	0.297	0.455
p値[d]	0.0006	

a）主要評価項目の構成要素の投与30ヵ月後の要約統計量

b）心臓移植又は人工心臓の埋め込みは、死亡と扱った

c）30ヵ月時点の生存例における平均値

d）Finkelstein-Schoenfeld法によるp値

タファミジスメグルミンの用量別の探索的解析では、30ヵ月時点の生存割合はタファミジスメグルミン80mg群69.3%（122/176例）、タファミジスメグルミン20mg群72.7%（64/88例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、タファミジスメグルミン80mg群で0.339回/年、タファミジスメグルミン20mg群で0.218回/年であった。

ベースラインのNYHA心機能分類別の探索的解析の結果、30ヵ月時点の生存割合はNYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団でタファミジスメグルミン併合群81.2%（151/186例）、プラセボ群67.5%（77/114例）、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でタファミジスメグルミン併合群44.9%（35/78例）、プラセボ群38.1%（24/63例）、生存例における心血管事象に関連する平均入院頻度は、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の集団でタファミジスメグルミン併合群0.246回/年、プラセボ群0.457回/年、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でタファミジスメグルミン併合群0.516回/年、プラセボ群0.447回/年であった。

安全性評価対象例264例（日本人患者12例を含む）中、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は113例（42.8%）であった。主な副作用は下痢16例（6.1%）、悪心11例（4.2%）及び尿路感染10例（3.8%）であった[18]。［5.3、5.4参照］

注1）主な選択基準は以下のとおりであった。
NYHA心機能分類Ⅰ度～Ⅲ度で、少なくとも1回の心不全による入院歴がある患者又は入院歴がなくとも利尿薬による治療歴のある循環血流量増加若しくは心内圧亢進の所見を伴う心不全を有する患者

野生型：
・TTR遺伝子変異を有さない
・組織生検によるアミロイド沈着が認められる
・免疫組織染色、質量分析法等によりアミロイド前駆タンパク質がTTRであると同定される
・心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超

変異型：
・心筋症症状及び心筋症と関連するTTR遺伝子変異を有する
・組織生検によるアミロイド沈着が認められる
・心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が12mm超

17.1.2 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タファミジスメグルミン20mg又は80mg及びタファミジス遊離酸[注2]61mgの安全性及び有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験（タファミジス遊離酸61mgを投与した集団を評価した中間報告[注3]）

タファミジス遊離酸61mgの投与を受け、少なくとも1回以上安全性評価を受けた野生型又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[注4]［安全性解析対象集団：全集団587例（野生型508例、変異型79例）、うち日本人患者29例（すべて野生型）含む］において、主要評価項目である有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、68.8%（404/587例）であり、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、9.0%（53/587例）であった。主な副作用は下痢10例（1.7%）、疲労6例（1.0%）及び浮動性めまい5例（0.9%）であった[19]。［5.3-5.5参照］

注2）本剤の一般名はタファミジスであるが、タファミジスメグルミンと区別するため、本剤をタファミジス遊離酸と記載した。

注3）データカットオフ時点のタファミジス遊離酸61mgの平均投与期間は149.32日であった。

注4）主な選択基準は以下のとおりであった。
17.1.1に示す国際共同第Ⅲ相試験で30ヵ月間の治療を完了した患者又は以下の記録を有する患者で、NYHA心機能分類Ⅰ度～Ⅳ度の所見が認められる患者
・トランスサイレチン型アミロイドーシスの遺伝子検査の記録
・トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断及び基準に使用した記録
・原発性（軽鎖）アミロイドーシスが評価され除外された記録

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タファミジスはTTRの天然構造である4量体の2つのサイロキシン結合部位のうち少なくとも1つに結合することで4量体を安定化させ、その解離及び変性を抑制し、新たなTTRアミロイド形成を抑制する[20]。

18.1.1 *In vitro*試験において、TTRとの結合に関する解離定数は2～3nmol/L（K_{d1}）及び154～278nmol/L（K_{d2}）であった。

18.1.2 *In vitro*試験において、野生型、V30M及びV122I変異型TTR（3.6μmol/L）の酸性条件下における線維形成を抑制し、それぞれに対するEC_{50}値は、2.7、3.2及び4.1μmol/Lであった。

18.1.3 *In vitro*試験において、野生型、V30M、V122I変異型TTRを有するヒト血漿に本薬3.6又は7.2μmol/Lを添加することにより、尿素による4量体の解離を濃度依存的に抑制した。

18.1.4 V30M以外の変異を有する被験者から採取した血漿に本薬7.2μmol/Lを添加したところ、25種の変異型で尿素による解離が抑制された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：タファミジス（Tafamidis）

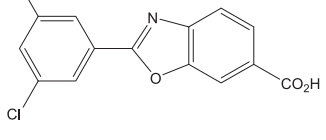
化学名：2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid

分子式：$C_{14}H_7Cl_2NO_3$

分子量：308.12

性状：本品は、白色～淡紅色の粉末である。本品は、エタノール（99.5）及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20．取扱い上の注意

高温を避けて保存すること。

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、本剤又はビンダケルカプセル20mgの使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤又はビンダケルカプセル20mg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

14カプセル［14カプセル（PTP）×1］

23．主要文献

1） 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.6.6） ［L20130719165］
2） 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.6.6）［L20130719166］
3） 社内資料：反復投与時の乳汁排泄試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.4.6） ［L20130719167］
4） 社内資料：タファミジス遊離酸61mgカプセルとタファミジスメグルミン20mgカプセル4個の相対的バイオアベイラビリティ試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.1）
5） 社内資料:日本人患者における反復投与時の薬物動態（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.2） ［L20130719172］
6） 社内資料：母集団PK解析（健康成人、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）（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.3） ［L20190111012］
7） 社内資料：20mg 4カプセル反復投与時の薬物動態（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.2） ［L20190111014］
8） 社内資料：タファミジス遊離酸61mgカプセル及びタファミジスメグルミン20mgカプセル4個を比較する食事の影響試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.1）
9） 社内資料：ヒト血漿蛋白への結合試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD.2.6.4.4） ［L20130719175］
10） 社内資料：酵素阻害及び誘導（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.4.5） ［L20130719182］
11） 社内資料：酵素誘導試験（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.4.7） ［L20190221005］
12） 社内資料:吸収、分布、代謝及び排泄を検討する試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.6.6） ［L20130719187］
13） 社内資料：母集団PK解析（健康成人、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、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者）（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.3） ［L20190111008］
14） 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.2） ［L20130719186］
15） 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.2.2） ［L20130719185］
16） 社内資料:ロスバスタチンを用いた薬物相互作用試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.1.1.1）
17） 社内資料：BCRPに対する*in vitro*相互作用試験（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.4.7） ［L20190215001］
18） 社内資料：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試験（2019年3月26日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.7.3.2） ［L20190111010］
19） 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タファミジスメグルミン及びタファミジス遊離酸の安全性及び有効性を評価する国際共同第Ⅲ相試験（中間報告）（2021年9月27日承認、CTD2.7.4.2.1、CTD2.7.3.2.1）
20） 社内資料：効力を裏付ける試験（2013年9月20日承認、ビンダケルカプセル20mg CTD2.6.2.2） ［L20130805009］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

003
PAA201587

＊＊2023年７月改訂（第３版）
＊2021年２月改訂（第２版）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：27ヵ月

日本標準商品分類番号
87129

承認番号	30100AMX00012000
販売開始	2019年９月

トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬
パチシランナトリウム注射液

劇薬、処方箋医薬品[注)]

オンパットロ®点滴静注2mg/mL
onpattro® Infusion

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名		オンパットロ点滴静注２mg/mL
成　　分		１バイアル中の含量（５mL）
有効成分	パチシランナトリウム	10.5mg（パチシランとして10mg）
添加剤	DLin-MC3-DMA（(6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino)butanoate）	65.0mg
	PEG_{2000}-C-DMG（(*R*)-*α*-(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)-*ω*-methoxy, polyoxyethylene）	8.0mg
	DSPC（1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine）	16.5mg
	コレステロール	31.0mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.7mg
	リン酸二水素カリウム	0.9mg
	塩化ナトリウム	44.0mg

3.2 製剤の性状

販 売 名	オンパットロ点滴静注２mg/mL
性状／剤形	点滴静注用の無菌、防腐剤無添加、白色～帯黄白色の乳白光を呈する均質な液／注射剤
pH	6.4～7.5
浸透圧比	1.0～1.1

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３週に１回パチシランとして0.3mg/kgを点滴静注する。体重が104kg以上の患者には３週に１回パチシランとして31.2mgを点滴静注する。いずれの場合にも、70分間以上（投与開始後15分間は約１mL/分、その後は約３mL/分）かけて投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与によりInfusion reactionが発現する可能性がある。Infusion reactionは主に本剤投与中又は投与開始２時間以内に多く報告されている。それらの症状を軽減させるため、以下の前投薬を本剤投与のたびに、少なくとも投与60分前に投与すること。[11.1.1 参照]

・コルチコステロイド（デキサメタゾン10mg又は同等薬）（静脈内投与）
・アセトアミノフェン（500mg）（経口投与）
・H_1拮抗薬（クロルフェニラミンマレイン酸塩５mg又は同等薬）（静脈内投与）
・H_2拮抗薬（ファモチジン20mg又は同等薬）（静脈内投与）

なお、患者の症状、状態により前投薬の投与量の調整を考慮すること。

8.2 Infusion reactionの症状が発現した場合には、本剤の投与速度を下げる、又は投与を中断し、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤等の治療又は適切な対症療法、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）を行うこと。症状が消失した後に、投与速度を下げて再投与すること。重度のInfusion reactionが発現した場合は本剤投与を中止すること。[11.1.1 参照]

8.3 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。[12.1 参照] 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。

＊8.4 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。また、本剤投与中に、完全房室ブロックを含む房室ブロックがあらわ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。[11.1.2 参照]

8.5 本剤はフィルターろ過により液量が減少し、ろ過後の採取可能容量はパチシランナトリウム10.5mg（パチシランとして10mg）未満であるため、必要なバイアル本数を計算する際に注意すること。[14.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与中止後12週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の低下が胎児に及ぼす影響は不明である。ウサギでは、母体毒性によると考えられる自然流産、胚･胎児の生存率の低下、及び胎児の体重の減少が1 mg/kg以上の用量で認められた)[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[1)]。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般的に生理機能が低下している。

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。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 Infusion reaction（27.0%）：

関節痛又は疼痛（背部痛、頚部痛、又は筋骨格痛を含む)、潮紅（顔面紅斑又は皮膚熱感を含む)、悪心、腹痛、呼吸困難又は咳嗽、胸部不快感又は胸痛、頭痛、発疹、そう痒症、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加又は動悸、低血圧（失神を含む)、高血圧、顔面浮腫等があらわれることがある。[8.1、8.2 参照]

＊11.1.2 房室ブロック（0.7%）：

本剤投与中に、完全房室ブロックを含む房室ブロックがあらわれることがある。[8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害			大球性貧血、血小板減少症、白血球減少症、貧血
心臓障害		心房細動、うっ血性心不全	心房粗動、徐脈、左脚ブロック、動悸、頻脈
先天性、家族性および遺伝性障害			肥大型心筋症
耳および迷路障害		片耳難聴､聴力低下、回転性めまい	突発性難聴、耳鳴
内分泌障害			甲状腺機能低下症
眼 障 害		緑内障、眼乾燥	嚢下白内障、眼内血腫、黄斑症、視神経乳頭陥凹、白内障、複視、視力低下、硝子体浮遊物
胃腸障害	下痢､便秘、悪心、嘔吐	消化不良､腹部膨満、嚥下障害、腹部不快感、腹痛、胃食道逆流性疾患	腹部硬直、口腔内潰瘍形成、レッチング、歯肉腫脹、おくび、口内乾燥、上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫、無力症、疲労	口渇、熱感	メトホルミンの副作用、胸部不快感、胸痛、顔面痛、高熱、注入部位腫脹、倦怠感、全身性炎症反応症候群、全身性浮腫、注入部位血管外漏出、末梢腫脹
肝胆道系障害			肝嚢胞
感染症および寄生虫症		気管支炎、上気道感染､尿路感染､肺炎、鼻咽頭炎	細菌感染、細気管支炎、丹毒、毛包炎、歯肉炎、ヘリコバクター性胃炎、肺感染、鼓膜炎、口腔ヘルペス、処置後蜂巣炎､鼻炎､皮膚感染、ブドウ球菌皮膚感染、結膜炎、帯状疱疹、インフルエンザ、足部白癬、気道感染
傷害、中毒および処置合併症			骨格損傷､皮膚創傷、転倒
臨床検査		腎クレアチニン・クリアランス減少、体重増加、体重減少	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、血中尿素増加、薬物濃度増加、網膜図異常、トランスアミナーゼ上昇､視野検査異常､尿中ブドウ糖陽性、肝酵素上昇
代謝および栄養障害			悪液質、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、乳酸アシドーシス､ビタミンD欠乏、食欲減退
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮、関節痛、関節硬直、背部痛、筋肉痛、四肢痛	関節不安定、筋肉疲労、筋骨格痛、筋骨格硬直、神経障害性関節症、顎痛、筋力低下
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			膀胱癌、真珠腫
神経系障害	浮動性めまい	平衡障害、知覚過敏､神経根痛､傾眠、頭痛	健忘、脳梗塞、注意力障害、味覚異常、感覚鈍麻、神経痛、神経根障害、感覚障害、緊張性頭痛、声帯麻痺、運動失調、末梢性ニューロパチー、錯感覚
精神障害		不眠症	易刺激性、落ち着きのなさ
腎および尿路障害		急性腎障害、尿閉、血尿	腎機能障害､尿失禁、糖尿
生殖系および乳房障害			不規則月経、精巣障害、良性前立腺肥大症
呼吸器、胸郭および縦隔障害		発声障害、咳嗽	慢性閉塞性肺疾患、胸水、睡眠時無呼吸症候群、しゃっくり

	3％以上	1～3％未満	1％未満
皮膚および皮下組織障害	紅斑	湿疹、寝汗、皮膚病変	脱毛症、水疱、剥脱性発疹、毛髪成長異常、多汗症、斑、全身性そう痒症、斑状皮疹、皮膚萎縮、皮膚変色、皮膚脆弱性、皮膚潰瘍、皮膚炎、そう痒症、紫斑、発疹
血管障害		深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧、低血圧、潮紅	ショック、表在性血栓性静脈炎、ほてり、起立性低血圧

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[2,3]。[8.3 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 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌操作により、以下のとおり薬液を調製すること：[8.5 参照]

・本剤の採取可能容量はバイアル1本あたり4.4mL(8.8mg)である。用法及び用量に基づき本剤の必要バイアル数を冷蔵庫から取り出す。

・変色がないか目視で確認する。変色がある場合は使用しないこと。なお、バイアルの内側表面に白色から帯黄白色の被膜が観察される場合があるが、製剤の品質に影響はない。

・バイアル1本の全量を滅菌シリンジに抜き取り、滅菌ポリエーテルスルホン（PES）シリンジフィルター（孔径0.2μm）を用いてろ過し、滅菌容器に入れる。バイアル毎に新しいフィルターを用い、この手順を繰り返す。

・滅菌容器から、シリンジフィルターでろ過した本剤を抜き取り、総液量200mLとなるよう、0.9%塩化ナトリウム溶液入りの点滴バッグに本剤を入れ、静かに転倒混和する。

・使用後の残液はすべて廃棄すること。希釈溶液は調製後速やかに使用すること。希釈後にやむを得ず保存する場合には、15～30℃で保存し、投与時間を含めて16時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 インラインフィルター（孔径1.2μm、PES）を含む輸液セットと専用の点滴ラインを使用すること。なお、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）を含有しない点滴バッグを使用すること。

14.2.2 本剤は静脈内にのみ投与すること。また、投与中は注入部位を観察し、血管外漏出が疑われる場合には、投与を中止すること。

14.2.3 他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

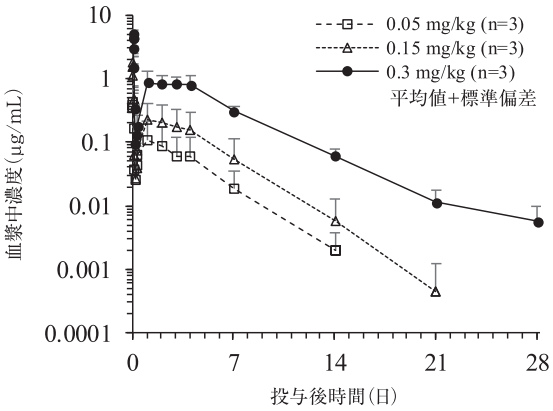
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人9例に本剤0.05、0.15及び0.3mg/kgを単回点滴静脈内投与したときの血漿中パチシランナトリウム濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度はおおむね用量に比例して増加し、その推移は2相性を示した[4]。

本剤単回点滴静脈内投与時の平均血漿中濃度-時間（日本人健康成人）



本剤単回点滴静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ（日本人健康成人）

	0.05mg/kg	0.15mg/kg	0.3mg/kg
評価例数	3	3	3
C_{max}（μg/mL）	0.439±0.301	1.79±0.658	5.08±0.639
C_{max2}（μg/mL）	0.110±0.108	0.229±0.185	0.910±0.369
t_{max}(h)[a]	1.27	1.18	1.18
$AUC_{0-\infty}$（μg･h/mL）	24.0, 14.0[b]	31.9±27.2	157±49.2
$t_{1/2\alpha}$(h)	0.173, 0.390[b]	0.349±0.064	0.555±0.175
$t_{1/2\beta}$(h)	52.0, 58.0[b]	53.7±4.87	75.4±8.99

平均値±標準偏差、a）中央値、b）個別値（例数=2）

16.1.2 反復投与

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27例に本剤0.3mg/kgを3週に1回を投与したとき、投与106週時点におけるパチシランナトリウムの血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった[5]。

本剤反復点滴静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ

評価例数	C_{max}（μg/mL）	C_{max2}（μg/mL）	t_{max}(h)[a]	AUC_{τ}（μg･h/mL）
27[b]	7.15±2.14	1.57±2.04	1.30	184±159

平均値±標準偏差、a）中央値、b）C_{max}及びt_{max}は26例、C_{max2}は23例、AUC_{τ}は24例

16.3 分布

本剤のヒト血漿タンパク結合率は2.1%以下であった。ラットに^{14}Cで標識したDLin-MC3-DMAを含む本剤を単回静脈内投与したとき、肝臓において投与4時間後に投与放射能の約90%の放射能が検出された[6,7]。

16.4 代謝

パチシランナトリウムは、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼによる加水分解を介して代謝される[8]。

16.5 排泄

日本人健康成人被験者9例に本剤0.05、0.15及び0.3mg/kgを単回点滴静脈内投与したとき、パチシランナトリウムの投与量に対する尿中排泄率は1%未満であった[4]。

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相臨床試験（ALN-TTR02-004試験）

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225例（うち日本人16例）を対象とし、本剤0.3mg/kg（体重105kg以上の患者では31.2mg）又はプラセボ（2：1に割付け）を3週に1回、18ヵ月間投与する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目である、補正神経障害スコア（mNIS+7）のベースラインから18ヵ月までの変化量において、プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善を示した（p<0.001）[2]。

臨床的有効性の結果

評価項目[a]	ベースライン、平均（SD）		18ヵ月時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均（SEM）		本剤-プラセボ投与の差の最小二乗平均（95%CI）	p値
	本剤 N=148	プラセボ N=77	本剤	プラセボ		
主要評価項目						
mNIS+7[b]	80.9 (41.5)	74.6 (37.0)	−6.0 (1.7)	28.0 (2.6)	−34.0 (−39.9, −28.1)	<0.001

SD：標準偏差、SEM：平均値の標準誤差、CI：信頼区間
[a] すべての評価項目を繰り返し測定混合効果モデル（MMRM）法を用いて解析した。
[b] 数字が小さいほど障害／症状が少ないことを示す。

本試験において、安全性評価対象例148例（日本人7例を含む）のうち、94例（63.5%）に副作用が認められた。主な事象は、Infusion reaction（27.0%）、下痢（9.5%）、末梢性浮腫（6.8%）及び無力症（6.1%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

パチシランナトリウムは合成二本鎖オリゴヌクレオチドであり、*TTR* mRNAのエクソン4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[9]。

18.2 薬理作用

熱ショック転写因子-1が欠損し、ヒトTTR変異体（V30M）を発現するマウスにおいて、肝臓内*TTR* mRNA量、血清中TTRタンパク量、組織におけるTTRの沈着の減少が認められた[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：パチシランナトリウム

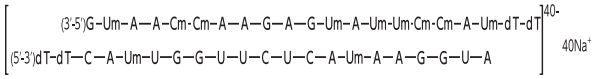
化　学　名：グアニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルウリジリル-(3'→5')-チミジリル-(3'→5')-チミジンとチミジリル-(5'→3')-チミジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-2'-*O*-メチルウリジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-2'-*O*-メチルウリジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-アデノシンのRNA二重鎖　四十ナトリウム塩

分　子　式：$C_{412}H_{480}N_{148}Na_{40}O_{290}P_{40}$

分　子　量：14303.58 Da

性　　状：本品は白色～帯黄白色の粉末である。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

凍結させないこと。凍結したバイアルは廃棄すること。振とうしないこと。

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、再審査期間中は、全症例を対象とした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

オンパットロ点滴静注2mg/mL（5mL）×1
（シリンジフィルターろ過後 8.8mg 4.4mL 1瓶）

*23. 主要文献

1）ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6.2.2.2）
2）Adams D, et al.: N Engl J Med. 2018;379(1):11-21
3）サルを用いた反復投与毒性試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.6.3.2）
4）日本人における第Ⅰ相試験（ALN-TTR02-005試験）（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2.2）
5）第Ⅱ相継続投与試験（ALN-TTR02-003試験）（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2.4.2.1）
6）*In vitro*タンパク結合試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1.5.2.1）
7）ラットを用いた生体内分布試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4.2.2）
8）*In vitro*における代謝安定性および代謝プロファイリング（2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
9）*In vitro*薬理試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2.1）

10) トランスジェニックマウスを用いた薬理試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2.2.1）

＊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

目次

1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠 2
1.1 効能又は効果（案）（下線部追加） 2
1.2 効能又は効果の設定根拠 2
2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠 6
2.1 用法及び用量（案） 6
2.2 用法及び用量の設定根拠 6
3. 使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠 8
4. 添付文書（案） 13

1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）（下線部追加）

○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）

1.2 効能又は効果の設定根拠

ブトリシランナトリウム（アムヴトラ®、以下、ブトリシラン）は、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）リガンドを結合した第 2 世代の低分子干渉リボ核酸（siRNA）であり、肝細胞へ迅速かつ特異的に送達される。ブトリシランは、野生型及びすべての変異型のトランスサイレチン（TTR）の肝臓における産生を抑制するように設計されている。この病原性タンパク質である TTR は、主に肝臓で産生され、トランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシス（野生型及び遺伝性の両方を含む）を引き起こす。治療仮説として、循環血中 TTR 濃度が大幅に低下する結果、アミロイドの形成が減少し、ATTR アミロイドーシス患者に多くの臨床的ベネフィットがもたらされると考えられる。

ブトリシランは、第 III 相、無作為化、非盲検試験である ALN-TTRSC02-002 試験（HELIOS-A 試験）の主要な結果に基づき、ポリニューロパチーを有する遺伝性トランスサイレチン型（hATTR）アミロイドーシス成人患者の治療薬として複数の地域で承認されている。正確な適応症は地域によって異なる。

本申請は、野生型トランスサイレチン型（wtATTR）又は hATTR アミロイドーシスの成人の心筋症治療に対するブトリシランの新たな適応取得を目的とするものである。本適応症に対するブトリシランの有効性は、心筋症を伴う wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスの患者を対象とした、国際共同、無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対照第 III 相 ALN-TTRSC02-003 試験（HELIOS-B 試験）で検証されている。

治験デザイン

HELIOS-B 試験は、心筋症を伴う ATTR（wtATTR 又は hATTR）アミロイドーシスの成人患者 655 例を対象としてブトリシランの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する国際共同、第 III 相、無作為化、多施設共同試験である。本試験は、最長 36 ヵ月間の DB 期（終了）、及び 24 ヵ月間の非盲検継続投与（OLE）期（継続中）の 2 つのパートで実施されている。DB 期間中、被験者をブトリシラン 25 mg 群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為に割り付け、3 ヵ月に 1 回（q3M）皮下投与した。既承認のポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者に対するブトリシランの米国添付文書に記載されているように、被験者には 1 日推奨量のビタミン A を摂取するよう推奨した。無作為化は、ベースライン時のタファミジスの使用の有無、アミロイドーシスの病型（遺伝性又は野生型）、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス I/II 又はそれ以外、及び年齢 75 歳未満又は 75 歳以上の被験者で層別化した。OLE 期間中は、すべての被験者にブトリシラン 25 mg を q3M 投与している。

主要第 III 相試験である HELIOS-B 試験の組み入れの適格基準は、アミロイドーシスの病型（遺伝性又は野生型）、臨床症状、重症度、並びに遺伝子型など、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの成人集団の不均一性を反映するよう設定されている。

タファミジスの併用療法

タファミジスメグルミン／タファミジス（以下、タファミジス）が承認されている国では、心筋症への適応症に従ってタファミジスを投与されていた患者を HELIOS-B 試験に組み入れることを許容しており、タファミジス投与時の疾患進行を指標とする適格性基準は設定していなかった。ベースライン時にタファミジスの投与を受けていた被験者には、治験責任医師が医学的に適切と判断した場合、試験期間中もタファミジスの投与を継続するよう推奨した。

試験の評価項目

HELIOS-B 試験の評価項目は、ブトリシランの有効性を評価するために、全死因死亡及び再発性心血管（CV）関連イベント（CV 関連入院及び心不全［HF］による緊急受診）、並びに心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者に関連する臨床的に意味のある指標（運動耐用能、患者報告による生活の質及び HF の症状など）を選択した。評価項目は、全体集団とブトリシラン単剤投与部分集団（試験のベースライン時にタファミジス投与を受けていない患者の集団と定義）で評価した。また、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスでは疾患状況の変化により、死亡率が低下していることを考慮し、全被験者の最長 6 ヵ月間の生存データを追加し、42 ヵ月間の全死因死亡を副次評価項目として解析した。

有効性及び薬力学

HELIOS-B 試験では、すべての主要及び副次評価項目が達成され、ベースライン時のタファミジスの使用の有無を問わず、事前に規定したすべてのサブグループにおいて一貫した結果が得られた。全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、ブトリシラン投与により、DB 期間中の全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）の複合アウトカムがプラセボと比較して有意に減少し、42 ヵ月までの全死因死亡が減少し、ベースラインから Month 30 までの 6 分間歩行試験（6-MWT）、カンザスシティ心筋症質問票-総合サマリースコア（KCCQ-OS）及び NYHA 心機能分類の変化量が改善した。

ブトリシラン群では、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントの複合アウトカムのリスクがプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少し、DB 期間中の全体集団で 28.2%、ブトリシラン単剤投与部分集団で 32.8%低下した。全死因死亡及び再発性 CV 関連イベントのコンポーネント解析では、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団の両方において、プラセボ群と比較してブトリシラン群でいずれのコンポーネントも一貫した低下が認められた。主要評価項目の結果の頑健性は、事前に規定したすべての感度分析におけるプラセボと比較したブトリシランの一貫したベネフィットによって実証された。事前に規定された解析で、ブトリシラン投与により、DB 期間中の初回 CV 関連イベント又は全死因死亡のリスクも低下した。副次評価項目の解析では、42 ヵ月までの全死因死亡は、全体集団で 36%、ブトリシラン単剤投与部分集団で 35%と有意に低下した。

全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、ブトリシラン投与により、Month 30 の運動耐用能（6-MWT）並びに患者報告による健康状態及び QoL（KCCQ-OS）のベース

ラインからの変化量はプラセボに比べて有意に改善した。6-MWT と KCCQ-OS のいずれにおいても、最小二乗（LS）平均の低下は、プラセボ群と比較してブトリシラン群で有意に低く、生存被験者で観察された経過を反映する変化（中央値）は、プラセボ群では着実に低下したのに対し、ブトリシラン群で相対的に安定していた。

HF に起因する症状の評価では、NYHA 心機能分類の変化により、疾患進行の遅延に関して、プラセボに比べてブトリシラン投与を支持するさらなるエビデンスが得られ、Month 30 の NYHA 心機能分類が安定（NYHA 心機能分類に変化なし）又は改善した被験者の割合は、ブトリシラン群の方が有意に高かった。

すべての主要評価項目及び副次評価項目について、ベースライン時にタファミジスの投与を受けていた被験者（全体集団のみ）、年齢、ATTR 病型（遺伝性、野生型）並びに NYHA 心機能分類に基づくベースライン時の疾患重症度及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）値など、事前に規定したすべてのサブグループで、治療効果は一貫していた。

予後を予測する心臓バイオマーカー（NT-proBNP 及びトロポニン I）の探索的評価項目の解析及び心エコー画像検査の結果から、ブトリシランによる疾患の安定化及び ATTR 心筋症の病態生理にもたらす循環血中 TTR 濃度低下の有益な効果に関するさらなるエビデンスが示された。

作用機序から予想されたように、DB 期間中に、ブトリシラン投与により速やかかつ持続的な TTR 低下が認められ、Month 6 から Month 30 までの期間中の定常状態のトラフ時の血清中 TTR 濃度の低下率（中央値）は 82.5%であった。

要約すると、ポリニューロパチー患者における過去に報告されたブトリシランに関するデータに加えて、心筋症患者におけるこれらの結果は、複数の疾患症状においてブトリシランの治療上のベネフィットが認められ、広範囲の ATTR アミロイドーシス患者集団に対して好影響を及ぼすことを示している。

HELIOS-B 試験では、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者 654 例のうち、ブトリシラン又はプラセボが投与された日本人は 25 例であった。日本人被験者にブトリシランを投与した結果、全体集団及びブトリシラン単剤投与部分集団のいずれにおいても、全死因死亡及び再発性 CV 関連イベント（CV 関連入院及び HF による緊急受診）の複合アウトカムの発現率はプラセボと比較して低かった。さらに、ブトリシランを投与した日本人被験者では、6-MWT、KCCQ-OS 及び NYHA 心機能分類を含む複数の副次評価項目に関して、ベネフィットが認められた。全体として、HELIOS-B 試験の日本人被験者におけるブトリシランの臨床的有効性及び薬力学（PD）は、HELIOS-B 試験の全体集団で認められた結果と一致していた。

有害事象の要約

DB 期間中に、ブトリシラン群の 322 例（98.8%）及びプラセボ群の 323 例（98.5%）の被験者に有害事象が認められた。ブトリシラン群の 41 例（12.6%）及びプラセボ群の 46 例（14.0%）で治験薬との因果関係のある有害事象が認められた。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。ブトリシラン群の 158 例（48.5%）及びプラセボ群の 194 例（59.1%）に重度の有害事象が認められた。治験薬との因果関係のある重度の有害事象の発現頻度は両群ともに低かった（ブトリシラン群 1 例［0.3%］、プラセボ群 2 例［0.6%］）。

ブトリシラン群の 201 例（61.7%）及びプラセボ群の 220 例（67.1%）に重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象の発現頻度は両群ともに低かった（ブトリシラン群 2 例［0.6%］、プラセボ群 1 例［0.3%］）。ブトリシラン群の 10 例（3.1%）及びプラセボ群の 13 例（4.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。ブトリシラン群では、治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬と因果関係なしと判断された。

ブトリシラン群の 49 例（15.0%）及びプラセボ群の 63 例（19.2%）に死亡に至った有害事象が認められた。いずれの死亡も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

DB 期間中に、ブトリシラン群及びプラセボ群のすべての日本人被験者に有害事象が認められた。治験薬との因果関係のある有害事象を発現した被験者は、ブトリシラン群 2 例（14.3%）、プラセボ群 2 例（18.2%）であった。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。ブトリシラン群の日本人被験者 8 例（57.1%）及びプラセボ群の日本人被験者 7 例（63.6%）に重度の有害事象が認められた。いずれの重度の有害事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

ブトリシラン群の日本人被験者 8 例（57.1%）及びプラセボ群の日本人被験者 7 例（63.6%）で重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では日本人被験者 1 例（9.1%）に報告されたのに対し、ブトリシラン群では報告されなかった。ブトリシラン群及びプラセボ群のいずれにおいても、投与中断又は治験中止に至った有害事象が報告された日本人被験者はいなかった。DB 期間中、ブトリシラン群及びプラセボ群のいずれにおいても死亡した日本人被験者はいなかった。

HELIOS-B 試験の DB 期にブトリシラン群に組み入れられた日本人被験者 14 例での安全性プロファイルは許容可能であり、HELIOS-B 試験のブトリシラン群の安全性プロファイルと一貫していることが示された。

ベネフィット・リスク評価

要約すると、wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスに起因する心筋症患者に対するブトリシランのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。HELIOS-B 試験におけるブトリシラン投与は、全死因死亡及び CV 関連イベントのリスクを低下させ、HF における疾患進行を反映する複数の臨床的に重要な評価項目で有益な効果が認められた。HELIOS-B 試験において、ブトリシランは、本剤の確立されたプロファイルと一致する許容可能な安全性を引き続き示した。ポリニューロパチー患者における過去に報告されたデータに加えて、心筋症患者におけるこれらの結果は、複数の疾患症状においてブトリシランのベネフィットが認められ、広範囲の ATTR アミロイドーシス患者集団に対して好影響を及ぼし、安全性プロファイルは良好であることを示している。

2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する。（変更なし）

2.2 用法及び用量の設定根拠

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした ALN-TTR02-004 試験（APOLLO 試験）では、パチシランナトリウム（以下、パチシラン）0.3 mg/kg を 3 週に 1 回投与したところ、18 ヵ月目に平均 87.8%の最大血清中 TTR 濃度低下が認められた。血清中 TTR 濃度が低下した結果、プラセボと比較してニューロパチー症状が有意に改善したほか、事前に規定した心臓病変のエビデンスを有する被験者において、探索的心臓評価項目に良好な影響を及ぼした。重要な点として、血清中 TTR 濃度低下は良好な忍容性を示し、有害な安全性事象を伴わなかった。これらの結果に基づき、その後の TTR 臨床開発プログラムでは、APOLLO 試験で認められた血清中 TTR 濃度低下をアミロイドーシスを対象とした以降の臨床試験における血清中 TTR 濃度低下の目標値として用いた。

健康被験者を対象とした ALN-TTRSC02-001 試験（001 試験）では、ブトリシラン 25 mg を単回皮下投与したときの最大血清中 TTR 濃度のベースラインからの低下率（中央値）は 85.3%であり、投与 90 日後まで持続し、その後緩やかに回復した。観察されたデータ及び薬物動態（PK）／PD モデリングに基づき、ブトリシランの 25 mg q3M レジメンによる血清中 TTR 濃度低下は、APOLLO 試験と同程度となり、投与期間を通して持続すると予測された。したがって、APOLLO 試験で認められた血清中 TTR 濃度低下と一致させるため、HELIOS-A 及び HELIOS-B 試験ではブトリシラン 25 mg q3M の投与レジメンを選択した。

HELIOS-A 試験では、Month 18 の定常状態でのピーク時の血清中 TTR 濃度低下率、トラフ時の血清中 TTR 濃度低下率及び時間平均血清中 TTR 濃度低下率（すべて中央値）はそれぞれ 91.6%、86.2%及び 86.9%であり、プラセボと比較してニューロパチー症状の有意な改善が認められた。血清中 TTR 濃度低下は、事前に規定した心臓病変のエビデンスがあるポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者における心臓の探索的評価項目で認められた良好な傾向と一致しており、選択した投与レジメンの妥当性が確認された。

HELIOS-B 試験で 25 mg を q3M 投与したときの血清中 TTR 濃度低下プロファイルは、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者を対象とした HELIOS-A 試験で認められたプロファイルと類似していた。HELIOS-B 試験では、定常状態におけるトラフ時の血清中 TTR 濃度のベースラインからの平均低下率（中央値）は、日本人被験者で 86.5%、非日本人被験者で 81.8%であった。さらに、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスを有する日本人被験者を含む試験全体集団において、ブトリシラン 25 mg q3M レジメンの安全性プロファイルは許容可能であった。

001 試験（12 例）及び HELIOS-A 試験（4 例）でブトリシランを投与した日本人被験者の解析では、非日本人被験者と比較して血漿中曝露量がわずかに高かったが、これは体重差に起因するものであり、PD への影響は認められなかった。HELIOS-B 試験では、001 及び HELIOS-A 試験と同様に、日本人被験者の血漿中曝露量は非日本人被験者よりもわずかに高かった。HELIOS-A 試験と同

様に、HELIOS-B 試験の PD データは日本人被験者と非日本人被験者で類似しており、HELIOS-B 試験の有効性及び安全性データは日本人被験者と全体集団で類似していた。

したがって、ブトリシランの推奨投与レジメン（25 mg q3M 投与）は、心筋症を伴う日本人 ATTR アミロイドーシス患者に対して適切であると考えられる。

全体として、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者（日本人被験者を含む）に対して、この投与レジメンによって臨床的ベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが得られ、いずれのサブグループでも用量調節は不要と考えられる。

3. 使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠

臨床試験成績、非臨床試験成績、本剤の企業中核データシート（CCDS: Company Core Data Sheet）を踏まえ、本剤の添付文書における使用上の注意を設定した。

以下に使用上の注意（案）（下線部追加、取消し線削除）及びその設定根拠を示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	医薬品の一般的な注意として設定した。 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者等は本剤の臨床試験の対象から除外されていた。（変更なし）
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型アミロイドーシス~~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。	本剤は TTR によって媒介されない他のタイプのアミロイドーシスに対する有効性は期待されない。本剤の適用に当たっては、トランスサイレチンアミロイドーシスと診断されている患者に対して投与するよう記載した。
〈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］	本剤の適応患者が適切に選択されるよう設定した。
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。	トランスサイレチン型心アミロイドーシスの患者を対象とした HELIOS-B 試験において NYHA 心機能分類 IV 度の患者は除外されたため、注意喚起するために設定した。
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。	用法及び用量に関わる注意事項として、投与が遅れた場合に関し、本剤の CCDS に基づき設定した。（変更なし）

使用上の注意（案）	設定根拠
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 2500 IU 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］	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 輸送を促進する。また血清中ビタミン A の減少は本剤の薬理作用として知られている。 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ことが知られているため、重要な基本的注意として設定した。 なお、臨床試験（HELIOS-A 及び 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ない。（変更なし）
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。	本剤との因果関係は明らかではないものの、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 HELIOS-A 試験及び類薬の臨床試験において心臓関連死が報告されていることから設定した。（変更なし）
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。	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、注意喚起するために設定した。（変更なし）
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］	本剤の臨床試験において重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者は除外されたため、注意喚起するために設定した。（変更なし）
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］	HELIOS-A 試験において中等度及び重度の肝機能障害患者は除外されたため、注意喚起するために設定した。HELIOS-B 試験において中等度の肝機機能障害患者を含むデータが得られたため改訂した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	本剤投与は血清中ビタミン A 濃度を低下させる。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、注意喚起するために設定した。（変更なし）
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、30 mg/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。10 mg/kg 以上で胎児体重に有害な減少がみられた。［9.4 参照］	本剤投与は血清中ビタミン A 濃度を低下させるが、妊婦での本剤投与に関するデータはなく母体の血清中 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。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、注意喚起するために設定した。（変更なし）
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。	本剤のヒト母乳中への移行、授乳児に対する影響、及び乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていないが、患者の安全性を考慮して、注意喚起するために設定した。（変更なし）
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。	hATTR 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ることから、本剤の臨床試験において 18 歳未満の青年及び小児に関する利用可能な成績は得られておらず、注意喚起するために設定した。（変更なし）

使用上の注意（案）	設定根拠
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 <table><tr><th></th><th>~~3%以上~~ 1%以上</th><th>~~1～3%未満~~ 1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>ドライアイ、 強膜変色</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>消化不良</td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>注射部位反応</td><td>疲労、末梢性浮腫</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>ビタミン A 減少</td><td></td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>関節痛</td><td>~~関節痛、~~四肢痛</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難（呼吸困難、労作性呼吸困難、発作性夜間呼吸困難）</td></tr></table>	本剤の初回承認時の添付文書において HELIOS-A 試験の 18 ヵ月時点の本剤群において 1%以上（2 例以上）に発現した副作用を記載した。 また、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を適応症とする承認申請時に作成された本剤の CCDS を参考に、本剤群の 5%以上で報告され、かつプラセボ群と比較して 3%以上高い頻度で発現した有害事象について、処方者に情報提供する必要性が高いと判断し、頻度不明として記載した。一方で、HELIOS-B 試験（トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者）において、本剤投与群における有害事象の性質、発現頻度及び重症度はプラセボ群と類似しており、発現頻度に基づく副作用の基準に合致する有害事象はなかった。 HELIOS-B 試験に基づく当該医薬品承認事項一部変更承認申請時の添付文書案では、HELIOS-A 試験で規定された副作用に加えて、HELIOS-B 試験の二重盲検期間の本剤群において 1%以上（7 例以上）に発現した副作用を追記することとした。1%以上に発現した副作用は注射部位反応（2.1%）のみであり、新たな副作用は特定されなかった。 副作用の発現頻度は、HELIOS-A（18 ヵ月時点）及び HELIOS-B 試験の安全性の統合解析に基づき更新した。
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］	本剤の CCDS を参考に設定した。（変更なし）

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	臨床試験において血清中サイロキシンのデータは得られていないものの、サルを用いた非臨床薬理試験において、血清中サイロキシンの減少が認められており、臨床使用により発生する可能性が否定できないため設定した。（変更なし）
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。	本剤が適切に投与されるよう設定した。（変更なし）
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。	本剤が適切に投与されるよう設定した。（変更なし）

4. 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

＊2025 年 6 月改訂（第 2 版）
2022 年 9 月作成（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

＊

日本標準商品分類番号
87129，87219

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[注)]

アムヴトラ®皮下注25mgシリンジ
amvuttra® 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 26.5 mg （ブトリシランとして 25 mg）
添加剤	リン酸二水素ナトリウム水和物：0.2 mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：0.7 mg 塩化ナトリウム：3.2 mg 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

〇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
〇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、成人にはブトリシランとして 25 mg 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 2500 IU 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

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、30 mg/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。10 mg/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

	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[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。

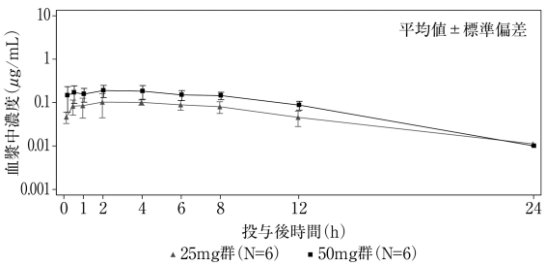
16.薬物動態

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25 mg及び50 mg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[5]。

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）	25 mg（6例）	50 mg（6例）
C_{max}（μg/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）
$AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL）	1.04（0.148）	1.86（0.247）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg･h/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25 mg/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25 mg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[4]。

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}（μg/mL）	0.11（0.09）（120例）	0.12（0.07）（108例）
$AUC_{0\text{-}24}$（μg･h/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 μg/mLで78%、50 μg/mLで19%）（*in vitro*）。本剤25 mg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、10.1 Lと推定された[7]。

16.4 代謝

本剤は、エンドヌクレアーゼ及びエキソヌ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25 mg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[5]。

16.6 特定の背景を有する患者

＊16.6.1 腎機能障害患者

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25 mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、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[*1]（34例）及び中等度腎機能障害患者[*2]（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[4]。また、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者に本剤25 mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、投与4時間後の血漿中濃度及びベースラインから投与30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[*1]（143例）及び中等度腎機能障害患者[*2]（133例）では、腎機能が正常な患者（48例）と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった[9]。［9.2参照］

*1：ベースライン時のeGFR［mL/min/1.73m^2］が60以上90未満

*2：ベースライン時のeGFR［mL/min/1.73m^2］が30以上60未満

＊16.6.2 肝機能障害患者

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25 mgを3ヵ月に1回皮下投与したとき、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[*3]（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[4]。また、トラ

ンスサイレチン型心アミロイドーシス患者に本剤 25 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与したとき、投与 4 時間後の血漿中濃度及びベースラインから投与 30 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*3（55 例）及び中等度肝機能障害患者*4（11 例）では、肝機能が正常な患者（259 例）と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった[9]。［9.3 参照］

*3：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

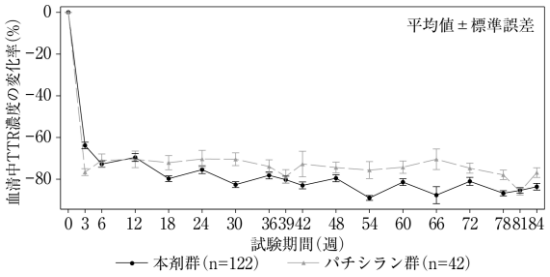
*4：ベースライン時の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超から基準値上限の 3 倍以下

16.8 その他

*16.8.1 薬力学

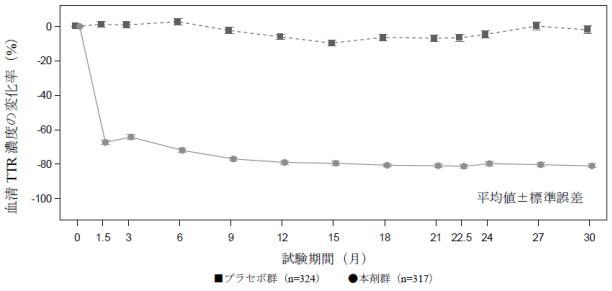
日本人及び外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者に、本剤 25 mg を 3 ヵ月に 1 回反復皮下投与又はパチシラン 0.3 mg/kg を 3 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの変化率の推移を以下に示す[3]。

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



日本人及び外国人トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者に、本剤 25 mg 又はプラセボを 3 ヵ月に 1 回反復皮下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[9]。

本剤及びプラセボ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

*〈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〉

17.1.1 国際共同第 III 相試験（HELIOS-A 試験）[3),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 25 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与又はパチシラン 0.3 mg/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 c)
		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）	—d)		
	本剤群	60.55 ±35.99 （122）	57.50 ±37.98 （114）	-2.24 ±1.43	-17.00 ［-21.78, -12.22］	<0.0001
APOLLO 試験	プラセボ群	74.61 ±37.04 （77）	90.99 ±41.31 （67）	14.76 ±2.00		

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 数値が小さいほど障害／症状が少ないことを示す。

b) 調整済平均値±標準誤差

c) 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。

d) 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±標準誤差）*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。

*〈トランスサイレチン型心アミロイドーシス〉

17.1.2 国際共同第 III 相試験（HELIOS-B 試験）[9),10)]

野生型又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*1を対象として、最長 36 ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した［本剤群 326 例（うち日本人 14 例）、プラセボ群 328 例（うち日本人 11 例）］。用法及び用量は、本剤 25 mg 又はプラセボを 3 ヵ月に 1 回皮下投与とされた。なお、二重盲検期では 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、全死因死亡及び再発性心血管関連イベント（心血管関連入院及び心不全による緊急受診）の複合エンドポイントとされた。全体集団及びベースライン時にタファミジス又はタファミジスメグルミンが投与されていなかった集団（タファミジス未投与部分集団）*2の結果は以下のとおりであり、いずれの集団もプラセボ群と比較して本剤群で統計的に有意な減少を示した。

*1：主な選択基準は以下のとおりであった。

- 心エコーによる拡張末期の心室中隔壁厚が 12 mm 超で、以下のいずれかの検査及び遺伝子検査により、野生型又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、かつ血清及び尿蛋白電気泳動、並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*3。

  ① 野生型の患者では、免疫組織化学染色法又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

ゴーレッド染色法により心臓組織又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 又は HMDP）により心臓に陽性像が確認される。

- 1 回以上の入院を伴う心不全の既往歴、又は容量過負荷若しくは心内圧上昇の心不全を示す所見が認められ、利尿薬の投与を必要とする。
- NYHA 心機能分類 I～III 度

*2：ベースライン時にタファミジス又はタファミジスメグルミンが投与されていた患者 259 例（本剤群 130 例（39.9%）、プラセボ群 129 例（39.3%））も組み入れられた。ベースライン時にタファミジス又はタファミジスメグルミンが投与されていなかった患者では、治験責任医師が適切と判断した場合、試験期間中にタファミジス又はタファミジスメグルミンの投与開始が認められ、85 例（本剤群 44 例（22.4%）、プラセボ群 41 例（20.6%））で投与開始された。

*3：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又は質量分析法により心臓組織又は非心臓組織に 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 又は 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。

主要評価項目及びその構成要素別の結果

	全体集団		タファミジス未投与部分集団	
	本剤群（326 例）	プラセボ群（328 例）	本剤群（196 例）	プラセボ群（199 例）
全死因死亡及び再発性心血管関連イベント	251	332	155	211
全死因死亡	51	69	36	46
再発性心血管関連イベント	200	263	119	165
ハザード比［95%信頼区間］a)	0.718［0.555, 0.929］		0.672［0.487, 0.929］	
p 値 a,b)	0.0118		0.0162	

発現件数

データカットオフ日は、すべての患者が 33 ヵ月以上の追跡調査を完了した日とされた。

a) 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、以上）、投与群及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（有、無）を層とした層別解析が実施された。

b) 全体集団及びタファミジス未投与部分集団のそれぞれで同時に群間比較し、かつ主要評価項目に加えて副次評価項目についても逐次的に検定を実施する計画であったことから、試験全体の第一種の過誤確率を 0.05（両側）に制御するため、打切り比率を 0.96 とした truncated Hochberg 法による検定が実施された。

二重盲検期において、安全性評価対象例 326 例（本剤群、日本人 14 例を含む）のうち、41 例（12.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応（2.1%）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アミロイドーシス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

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

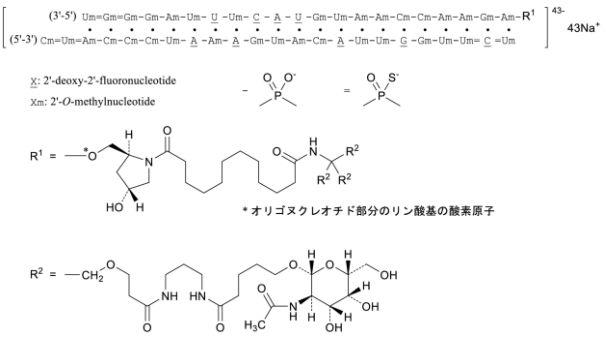
本　　質：ブトリシランナトリウムは、トランスサイレチン（TTR）に対する siRNA 誘導体のナトリウム塩であり、センス鎖の 3'末端に GalNAc の 3 本鎖複合体が結合している。siRNA 部分は、化学修飾された 21 個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された 23 個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される 2 本鎖オリゴヌクレオチドである。

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

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

0.5 mL×1 シリンジ

*23.主要文献

1) 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、CTD 2.6.6.6.2.2）
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、CTD 2.6.2.2.2.3）
3) Adams D, et al.: Amyloid. 2022; Jul 30(1):1-9
4) 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、CTD 2.7.6.3）
5) 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、CTD 2.7.2.2.1.3）
6) 社内資料：血漿タンパク結合試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
7) 社内資料：母集団 PK 解析（2022 年 9 月 26 日承認、CTD 2.7.2.3.2）
8) 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、CTD 2.6.4.5.2.4）
9) 社内資料：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）（2024 年 11 月 8 日申請、CTD 2.7.6.1）
10) Fontana M, et al.: N Engl J Med. 2025; Jan 392(1):33-44.
11) Dmitrienko A, et al.: Biom J. 2013; May 55(3):402-19.

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

目次

1. 一般的名称に係る文書.....2
1.1 JAN.....2

1. 一般的名称に係る文書

1.1 JAN

令和 2 年 11 月 9 日付薬生薬審発 1109 第 7 号により通知された。

一般的名称（日本名）：ブトリシランナトリウム

一般的名称（英名）：Vutrisiran Sodium

薬生薬審発 1109 第 7 号
令 和 2 年 11 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

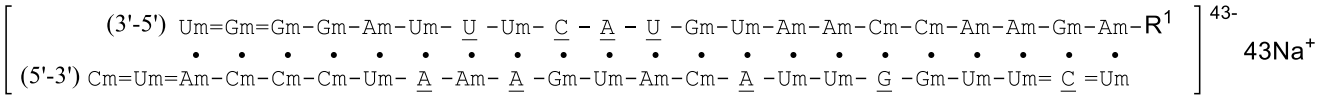
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　301-5-B9

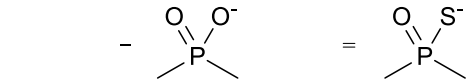
JAN（日本名）：ブトリシランナトリウム

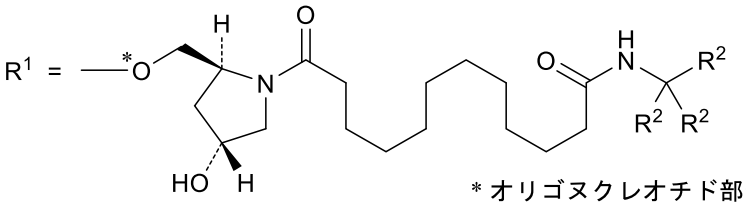
JAN（英　名）：Vutrisiran Sodium



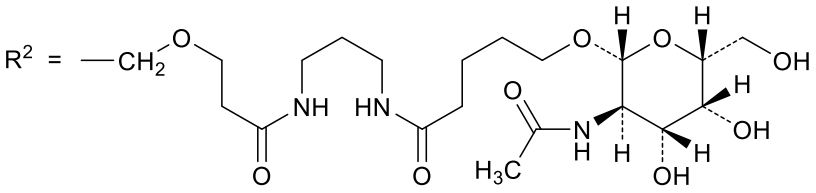
X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide





＊オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子



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

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．

Vutrisiran Sodium is a sodium salt of an siRNA derivative targeting transthyretin (TTR) covalently linked to a triantennary GalNAc3 complex at the 3’ end of the sense strand. The siRNA moiety is composed of a duplex oligonucleotide of sense strand consisting of chemically modified 21 nucleotide residues and antisense strand consisting of chemically modified 23 nucleotide residues each.

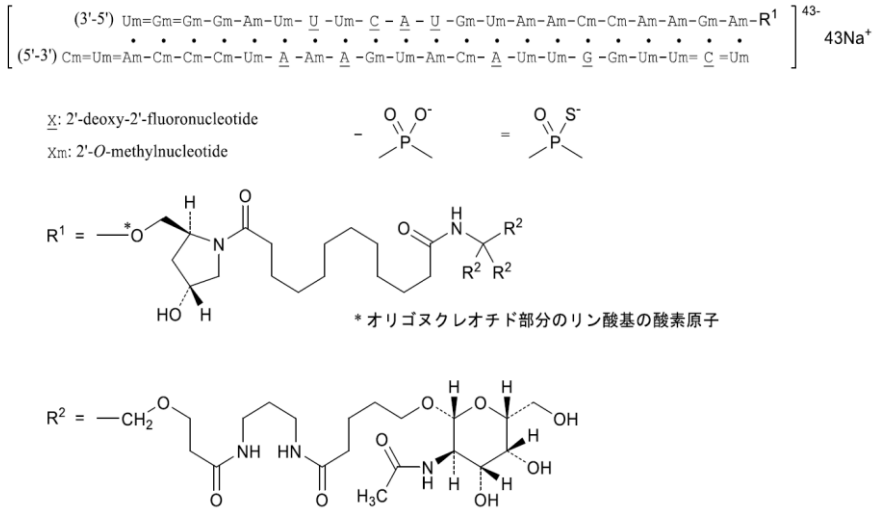
目次

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

化学名・別名	*all-P-ambo*-2'-O-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチル-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルグアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルグアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルグアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルグアニリル-(3'→5')-2'-O-メチル-3'-アデニル酸水素 [(2S,4R)-1-{1-[(2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル)オキシ]-16,16-ビス({3-[(3-{5-[(2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル)オキシ]ペンタンアミド}プロピル)アミノ]-3-オキソプロポキシ}メチル)-5,11,18-トリオキソ-14-オキサ-6,10,17-トリアザノナコサン-29-オイル}-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]メチルと *all-P-ambo*-2'-O-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロ-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルグアニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオログアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルグアニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチル-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジンの二重鎖 四十三ナトリウム塩 （別名：ブトリシランナトリウム）

構造式	
効能・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
用法・用量	通常、成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する。
劇薬等の指定	－
市販名及び有効成分・分量	原薬：ブトリシランナトリウム 製剤：アムヴトラ皮下注 25mg シリンジ（1 シリンジ当たり（0.5 mL）ブトリシランとして 25 mg を含有する。）

毒性

急性：

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	最大非致死量（mg/kg）
ラット[#1]	皮下	500, 1000, 2000	雌雄：2000

[#1] ラット赤血球を用いた小核試験（TTRSC02-GLP15-028）の情報

亜急性：

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	投与スケジュール	無毒性量（mg/kg）	主な所見
ラット	皮下	0, 12, 40, 120（4 回）	1 ヵ月に 1 回 13 週間	120	有害所見なし
サル	皮下	0, 30, 100, 300（4 回）	1 ヵ月に 1 回 13 週間	300	有害所見なし

慢性：

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	投与スケジュール	無毒性量（mg/kg）	主な所見
ラット	皮下	0, 15, 50, 150（8 回）	1 ヵ月に 1 回 6 ヵ月間	150	有害所見なし
サル	皮下	0, 30, 100, 300（11 回）	1 ヵ月に 1 回 9 ヵ月間	300	有害所見なし

副作用

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　29/122=23.8%

副作用の種類	例数
ビタミン A 減少	8
注射部位反応	4
ドライアイ	3
強膜変色	2
消化不良	2
疲労	2
末梢性浮腫	2

会社

Alnylam Japan 株式会社

追加

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　54/547=9.9%

<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><tr><td>注射部位反応</td><td>11</td></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3</td></tr><tr><td>貧血</td><td>2</td></tr><tr><td>血小板減少症</td><td>2</td></tr><tr><td>心房細動</td><td>2</td></tr><tr><td>下痢</td><td>2</td></tr><tr><td>無力症</td><td>2</td></tr><tr><td>疲労</td><td>2</td></tr><tr><td>倦怠感</td><td>2</td></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>2</td></tr><tr><td>γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>2</td></tr><tr><td>咳嗽</td><td>2</td></tr><tr><td>そう痒症</td><td>2</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

3　第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.2	臨床試験一覧表	－	社内資料	－	無

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：該当なし						
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当なし						
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書：該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書:該当なし						
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし						

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書：該当なし						

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	ALN-TTRSC02-003	HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy)	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書：該当なし						

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-3	–	Summary of Clinical safety Tables, Figures, and Listings	–	社内資料	–	無
5.3.5.3-4	–	Clinical Summaries JP Specific Tables, Figures, and Listings		社内資料	–	無
5.3.5.3-5	–	Summary of Clinical Pharmacology Studies Tables, Figures, and Listings	–	社内資料	–	無
5.3.5.3-6	–	Clinical Summaries Pharmacology JP Specific Tables, Figures, and Listings	–	社内資料	–	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書：該当なし						

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1-1		新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第4回、調査単位期間：2023年12月13日～2024年6月12日）	–	社内資料	–	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.2-1	–	副作用発現症例一覧表	–	社内資料	–	無
5.3.7.3-1	–	重篤な有害事象発現症例一覧表	–	社内資料	–	無
5.3.7.4-1	–	臨床検査値異常変動症例一覧表	–	社内資料	–	無

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4.1	Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11-21.
5.4.2	Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2016 Feb;29 Suppl 1:S14-26.
5.4.3	Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 3;16(1):411.
5.4.4	Adams D, Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. Lancet Neurol. 2021b Jan;20(1):49-59.
5.4.5	Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Plante-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023 Mar;30(1):1-9.
5.4.6	Aimo A, Castiglione V, Rapezzi C, Franzini M, Panichella G, Vergaro G, et al. RNA-targeting and gene editing therapies for transthyretin amyloidosis. Nat Rev Cardiol. 2022 Oct;19(10):655-67.
5.4.7	Algalarrondo V, Antonini T, Theaudin M, Chemla D, Benmalek A, Castaing D, et al. Cause of death analysis and temporal trends in survival after liver transplantation for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Amyloid. 2018 Dec;25(4):253-60.
5.4.8	An G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GalNAc-Conjugated siRNAs. J Clin Pharmacol. 2023 Aug 17.
5.4.9	Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 20;8:31.
5.4.10	Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, Koutsis G, Toskas P, Lazaros G, et al. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2022 Sep;24(9):1677-96.

5.4.11	Ashwell G, Morell AG. The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1974;41(0):99-128.
5.4.12	A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
5.4.13	Baenziger JU, Fiete D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell. 1980 Nov;22(2 Pt 2):611-20.
5.4.14	Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiro PA, Rees DC, Stolzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2289-301
5.4.15	Barrett CD, Alexander KM, Zhao H, Haddad F, Cheng P, Liao R, et al. Outcomes in Patients With Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. JACC Heart Fail. 2020 Jun;8(6):461-8.
5.4.16	Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve. 2007 Oct;36(4):411-23.
5.4.17	Benson M, Waddington-Cruz M, Wang A, Polydefkis M, Plante-Bordeneuve V, Berk J, et al. Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (hATTR-PN). Abstracts from the First European Meeting for ATTR Amyloidosis for Doctors and Patients. Orphanet J of Rare Dis. 2017;12(Abstract O8):165.
5.4.18	Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA. 1993 Oct 13;270(14):1702-7.
5.4.19	Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). Glob Heart. 2023;18(1):59.
5.4.20	Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DW. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol. 2006 Dec;2(12):711-9.
5.4.21	Butler J, Khan MS, Mori C, Filippatos GS, Ponikowski P, Comin-Colet J, et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2020 Jun;22(6):999-1005.

5.4.22	Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Eur Heart J. 2021 Mar 31;42(13):1203-12.
5.4.23	Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Bohm M, Chopra VK, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2022 Jan 18;145(3):184-93.
5.4.24	Cappelli F, Gallini C, Di Mario C, Costanzo EN, Vaggelli L, Tutino F, et al. Accuracy of 99mTc-Hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy for diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol. 2019 Apr;26(2):497-504.
5.4.25	Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart Fail Rev. 2015 Mar;20(2):163-78.
5.4.26	Castano A, DeLuca A, Weinberg R, Pozniakoff T, Blaner WS, Pirmohamed A, et al. Serial scanning with technetium pyrophosphate ((99m)Tc-PYP) in advanced ATTR cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol. 2016 Dec;23(6):1355-63.
5.4.27	Chamling B, Bietenbeck M, Korthals D, Drakos S, Vehof V, Stalling P, et al. Therapeutic value of tafamidis in patients with wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) with cardiomyopathy based on cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging. Clin Res Cardiol. 2023 Mar;112(3):353-62.
5.4.28	Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. JACC CardioOncol. 2020 Sep;2(3):414-24.
5.4.29	Claggett B, Pocock S, Wei LJ, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Comparison of Time-to-First Event and Recurrent-Event Methods in Randomized Clinical Trials. Circulation. 2018 Aug 7;138(6):570-7.
5.4.30	Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Curr Med Res Opin. 2013 Jan;29(1):63-76.
5.4.31	Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016 Mar;21(1):5-9.
5.4.32	Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. Amyloid. 2003 Sep;10(3):160-84.

5.4.33	Connors LH, Yamashita T, Yazaki M, Skinner M, Benson MD. A rare transthyretin mutation (Asp18Glu) associated with cardiomyopathy. Amyloid. 2004 Mar;11(1):61-6.
5.4.34	Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. Circulation. 2016 Jan 19;133(3):282-90.
5.4.35	Coutinho P, DeSilva A, Lima J, Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner G, Pinho P, Costa E, Falcao de Frietas A, editors. Amyloid and Amyloidosis: Excerpta Medica. Amsterdam 1980. p. 88-98.
5.4.36	Cummings RD, McEver RP. C-type Lectins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 2 ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. p. 439-57.
5.4.37	Dalia T, Acharya P, Chan WC, Sauer AJ, Weidling R, Fritzlen J, et al. Prognostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Patients Treated With Tafamidis. J Card Fail. 2021 Jul 16.
5.4.38	Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res. 2015 Mar;8(2):117-27.
5.4.39	Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. Amyloid. 2016 Sep;23(3):194-202.
5.4.40	Dharmarajan K, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidoses in older North Americans. J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):765-74.
5.4.41	Dispenzieri A, Coelho T, Conceicao I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, et al. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jun 18;17(1):236.
5.4.42	Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, Windecker S, Stortecky S, Pilgrim T, et al. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. ESC Heart Fail. 2023 Feb;10(1):397-404.
5.4.43	Dolgin M. Functional Capacity and Objective assessment. In: Dolgin M, editor. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th Edition ed. Boston: Little, Brown, and Company; 1994. p. 253-6.

5.4.44	Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. J Card Fail. 2019 Nov;25(11):e1-e39.
5.4.45	Dreyer RP, Jones PG, Kutty S, Spertus JA. Quantifying clinical change: discrepancies between patients' and providers' perspectives. Qual Life Res. 2016 Sep;25(9):2213-20.
5.4.46	Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012 Nov;98(21):1546-54.
5.4.47	Ekman I, Chassany O, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J. 2011 Oct;32(19):2395-404.
5.4.48	Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. Genes Dev. 2001 Jan 15;15(2):188-200.
5.4.49	Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1384-7.
5.4.50	Episkopou V, Maeda S, Nishiguchi S, Shimada K, Gaitanaris GA, Gottesman ME, et al. Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Mar 15;90(6):2375-9.
5.4.51	Falk RH, Haddad M, Walker CR, Dorbala S, Cuddy SAM. Effect of Tafamidis on Serum Transthyretin Levels in Non-Trial Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC CardioOncol. 2021 Oct;3(4):580-6.
5.4.52	Ferreira JP, Metra M, Anker SD, Dickstein K, Lang CC, Ng L, et al. Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study. Eur J Heart Fail. 2019 Feb;21(2):218-26.
5.4.53	Ferreira JP, Liu J, Claggett BL, Vardeny O, Pitt B, Pfeffer MA, et al. Outpatient diuretic intensification as endpoint in heart failure with preserved ejection fraction trials: an analysis from TOPCAT. Eur J Heart Fail. 2022 Feb;24(2):378-84.
5.4.54	Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 2014 May 15;113(10):1723-7.

5.4.55	Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, Whellan DJ, et al. Outcomes, health policy, and managed care: relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. Am Heart J. 2009 Oct;158(4 Suppl):S64-71.
5.4.56	Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA, et al. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. Am Heart J. 2012 Jan;163(1):88-94 e3.
5.4.57	Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024 Aug 30.
5.4.58	Gabler NB, French B, Strom BL, Liu Z, Palevsky HI, Taichman DB, et al. Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Chest. 2012a Jan;141(1):20-6.
5.4.59	Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation. 2012b Jul 17;126(3):349-56.
5.4.60	Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2021 Jun;23(6):895-905.
5.4.61	Garcia-Pavia P, Grogan M, Kale P, Berk JL, Maurer MS, Conceicao I, et al. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Eur J Heart Fail. 2024 Feb 6.
5.4.62	Garcia-Pavia P, Sultan MB, Gundapaneni B, Sekijima Y, Perfetto F, Hanna M, et al. Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. JACC Heart Fail. 2024 Jan;12(1):150-60.
5.4.63	Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(7 Suppl):S107-S12.
5.4.64	Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, et al. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. Curr Probl Cardiol. 2023 Jun;48(6):101667.
5.4.65	Gillmore JD, Hawkins PN. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. Nat Clin Pract Nephrol. 2006 May;2(5):263-70.

5.4.66	Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2404-12.
5.4.67	Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018 Aug 7;39(30):2799-806.
5.4.68	Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):132-42.
5.4.69	Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. Eur Heart J. 2017 Jun 21;38(24):1895-904.
5.4.70	Gorst-Rasmussen A, Tarp-Johansen MJ. Fast tipping point sensitivity analyses in clinical trials with missing continuous outcomes under multiple imputation. J Biopharm Stat. 2022 Nov 2;32(6):942-53.
5.4.71	Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000 Apr;35(5):1245-55.
5.4.72	Grodin JL, Maurer MS. The Truth Is Unfolding About Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2019 Jul 2;140(1):27-30.
5.4.73	Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 06;68(10):1014-20.
5.4.74	Haagsma EB, Van G, II, Bijzet J, Posthumus MD, Hazenberg BP. Familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. Amyloid. 2007 Sep;14(3):221-6.
5.4.75	Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther. 2021 Feb;109(2):372-82.
5.4.76	Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. Curr Heart Fail Rep. 2014 Mar;11(1):50-7.

5.4.77	Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson TA, et al. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). Am J Cardiol. 2021 Feb 15;141:98-105.
5.4.78	Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med. 2015;47(8):625-38.
5.4.79	Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Rathore SS, et al. Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death. J Am Coll Cardiol. 2006 Feb 21;47(4):752-6.
5.4.80	Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. Circulation. 2018 Feb 27;137(9):961-72.
5.4.81	Hood CJ, Hendren NS, Pedretti R, Roth LR, Saelices L, Grodin JL. Update on Disease-Specific Biomarkers in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Curr Heart Fail Rep. 2022 Oct;19(5):356-63.
5.4.82	Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. FEBS J. 2007 Apr;274(7):1637-50.
5.4.83	Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. Circulation. 2022 Nov 29;146(22):1657-70.
5.4.84	Ioannou A, Cappelli F, Emdin M, Nitsche C, Longhi S, Masri A, et al. Stratifying Disease Progression in Patients With Cardiac ATTR Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2024 Mar 1.
5.4.85	Itzhaki Ben Zadok O, Falk RH. Variant and wild type transthyretin amyloidosis: two sides of the same coin or different currencies in different pockets? Eur J Heart Fail. 2023 Apr;25(4):525-7.
5.4.86	Jacobson D, Tagoe C, Schwartzbard A, Shah A, Koziol J, Buxbaum J. Relation of clinical, echocardiographic and electrocardiographic features of cardiac amyloidosis to the presence of the transthyretin V122I allele in older African-American men. Am J Cardiol. 2011 Aug 1;108(3):440-4.
5.4.87	Jing X, Arya V, Reynolds KS, Rogers H. Clinical Pharmacology of RNA Interference-Based Therapeutics: A Summary Based on Food and Drug Administration-Approved Small Interfering RNAs. Drug Metab Dispos. 2023 Feb;51(2):193-8.

5.4.88	Judge AD, Bola G, Lee AC, MacLachlan I. Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing in vivo. Mol Ther. 2006 Mar;13(3):494-505.
5.4.89	Judge A, MacLachlan I. Overcoming the innate immune response to small interfering RNA. Hum Gene Ther. 2008 Feb;19(2):111-24.
5.4.90	Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. Circulation. 2020 Jan 14;141(2):90-9.
5.4.91	Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PLoS One. 2017;12(4):e0173086.
5.4.92	Kroi F, Fischer N, Gezin A, Hashim M, Rozenbaum MH. Estimating the Gender Distribution of Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiol Ther. 2021 Jun;10(1):41-55.
5.4.93	Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2019 Jul 2;140(1):16-26.
5.4.94	Lang FM, Teruya S, Weinsaft A, Cuomo M, Santos AM, Nalbandian A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for transthyretin amyloid cardiomyopathy: Analyses of short-term efficacy and safety. Eur J Heart Fail. 2024 Mar 15.
5.4.95	Law S, Bezard M, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, et al. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2022 Jul 14;43(27):2622-32.
5.4.96	Law S, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, Gilbertson JA, et al. Change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide at 1 year predicts mortality in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. Heart. 2022 Mar;108(6):474-8.
5.4.97	Lehrke S, Steen H, Kristen AV, Merten C, Lossnitzer D, Dengler TJ, et al. Serum levels of NT-proBNP as surrogate for cardiac amyloid burden: new evidence from gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with amyloidosis. Amyloid. 2009 Dec;16(4):187-95.
5.4.98	Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12.

5.4.99	Lewis EF, Kim HY, Claggett B, Spertus J, Heitner JF, Assmann SF, et al. Impact of Spironolactone on Longitudinal Changes in Health-Related Quality of Life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. Circ Heart Fail. 2016 Mar;9(3):e001937.
5.4.100	Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017 Aug;10(8).
5.4.101	Lin DY, Wei LJ, Yang I, Ying Z. Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. J R Statist Soc B. 2000;62(4):771-30.
5.4.102	Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM. Aboard transthyretin: From transport to cleavage. IUBMB Life. 2010 Jun;62(6):429-35.
5.4.103	Mangla A, Kane J, Beaty E, Richardson D, Powell LH, Calvin JE, Jr. Comparison of predictors of heart failure-related hospitalization or death in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2013 Dec 15;112(12):1907-12.
5.4.104	Martins A, Rosa A, Costa E, Tavares C, Quadaro M, Murta J. Ocular manifestations and therapeutic optionsin patients with familial amyloid polyneuropathy: A systematic review. BioMed Research International. 2015:1-9.
5.4.105	Masoudi FA, Rumsfeld JS, Havranek EP, House JA, Peterson ED, Krumholz HM, et al. Age, functional capacity, and health-related quality of life in patients with heart failure. J Card Fail. 2004 Oct;10(5):368-73.
5.4.106	Maurer M, Judge D, Rosas G, Mandel F, Aarts J. Interim analysis of long-term, open-label tafamidis treatment in transthyretin amyloid cardiomyopathy after up to 5 years of treatment. XIVth International Symposium on Amyloidosis; Indianapolis, Indiana 2014.
5.4.107	Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, et al. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). Circ Heart Fail. 2017 Jun;10(6).
5.4.108	Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-16.
5.4.109	Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019 Sep;12(9):e006075.

5.4.110	Maurer MS. Overview of Current and Emerging Therapies for Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2022 Dec;185 Suppl 1:S23-S34.
5.4.111	Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. N Engl J Med. 2023 Oct 26;389(17):1553-65.
5.4.112	Maurer MS, Berk J, Hanna M, Gillmore J, Schwartzmann PV, Lairez O, et al. Primary Results From APOLLO-B Open-label Extension Study Of Patisiran In Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Journal of Cardiac Failure. 2024 January 2024;30(1):130-1.
5.4.113	McDougall R, Ramsden D, Agarwal S, Agarwal S, Aluri K, Arciprete M, et al. The Nonclinical Disposition and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Properties of N-Acetylgalactosamine-Conjugated Small Interfering RNA Are Highly Predictable and Build Confidence in Translation to Human. Drug Metab Dispos. 2022 Jun;50(6):781-97.
5.4.114	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
5.4.115	Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, et al. Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. Leukemia. 2016 Oct;30(10):1979-86.
5.4.116	Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Arch Cardiovasc Dis. 2013 Oct;106(10):528-40.
5.4.117	Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keohane D, Sultan MB, et al. Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. ESC Heart Fail. 2021 Oct;8(5):3875-84.
5.4.118	Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). Circulation. 2016 Jun 7;133(23):2254-62.
5.4.119	Parman Y, Adams D, Obici L, Galan L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. Curr Opin Neurol. 2016 Feb;29 Suppl 1:S3-S13.
5.4.120	Patel H, Egorin MJ, Remick SC, Mulkerin D, Takimoto CHM, Doroshow JH, et al. Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-OOWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): Implications for chemotherapy dosing. J Clin Oncol. 2004;22(14 suppl):6051.

5.4.121	Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, Tomasoni D, Sinigiani G, Longhi S, et al. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2024 Jun 18;83(24):2411-22.
5.4.122	Pregenzer-Wenzler A, Abraham J, Barrell K, Kovacsovics T, Nativi-Nicolau J. Utility of Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. JACC Heart Fail. 2020 Sep;8(9):701-11.
5.4.123	Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):21-9.
5.4.124	Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020:1-11.
5.4.125	Ramsden D, Wu JT, Zerler B, Iqbal S, Jiang J, Clausen V, et al. In Vitro Drug-Drug Interaction Evaluation of GalNAc Conjugated siRNAs Against CYP450 Enzymes and Transporters. Drug Metab Dispos. 2019 Oct;47(10):1183-94.
5.4.126	Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-19.
5.4.127	Razvi Y, Porcari A, Di Nora C, Patel RK, Ioannou A, Rauf MU, et al. Cardiac transplantation in transthyretin amyloid cardiomyopathy: Outcomes from three decades of tertiary center experience. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1075806.
5.4.128	Rettl R, Mann C, Duca F, Dachs TM, Binder C, Ligios LC, et al. Tafamidis treatment delays structural and functional changes of the left ventricle in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022 Jun 1;23(6):767-80.
5.4.129	Rintell D, Heath D, Braga Mendendez F, Cross E, Cross T, Knobel V, et al. Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb 8;16(1):70.
5.4.130	Rondeau V, Mathoulin-Pelissier S, Jacqmin-Gadda H, Brouste V, Soubeyran P. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. Biostatistics. 2007 Oct;8(4):708-21.
5.4.131	Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012 Sep 04;126(10):1286-300.

5.4.132	Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 11;73(22):2872-91.
5.4.133	Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Am Heart J. 2012 Aug;164(2):222-8 e1.
5.4.134	Schwartz AL, Rup D, Lodish HF. Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. J Biol Chem. 1980 Oct 10;255(19):9033-6.
5.4.135	Shi B, Abrams M, Sepp-Lorenzino L. Expression of asialoglycoprotein receptor 1 in human hepatocellular carcinoma. J Histochem Cytochem. 2013 Dec;61(12):901-9.
5.4.136	Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. Mt Sinai J Med. 2012 Nov-Dec;79(6):733-48.
5.4.137	Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. Circulation. 2019 Jan 22;139(4):431-43.
5.4.138	Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, Donoghue M, et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. Nature. 2004 Nov 11;432(7014):173-8.
5.4.139	Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J. 2005 Oct;150(4):707-15.
5.4.140	Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 17;76(20):2379-90.
5.4.141	Steinhardt MJ, Cejka V, Chen M, Bauerlein S, Schafer J, Adrah A, et al. Safety and Tolerability of SGLT2 Inhibitors in Cardiac Amyloidosis-A Clinical Feasibility Study. J Clin Med. 2024 Jan 4;13(1).
5.4.142	The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16:10.

5.4.143	Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, Takei Y, Ikeda S. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. Liver Transpl. 2008 Apr;14(4):563-70.
5.4.144	Vaduganathan M, Cunningham JW, Claggett BL, Causland FM, Barkoudah E, Finn P, et al. Worsening Heart Failure Episodes Outside a Hospital Setting in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2021 May;9(5):374-82.
5.4.145	Vaishnaw AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, Hutabarat R, Sah D, Meyers R, et al. A status report on RNAi therapeutics. Silence. 2010 Jul 8;1(1):14.
5.4.146	Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. Diabetes Technol Ther. 2005 Jun;7(3):497-508.
5.4.147	Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2014 Jun;19(2):104-14.
5.4.148	Vong C, Boucher M, Riley S, Harnisch LO. Modeling of Survival and Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalization in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Treated with Tafamidis. Am J Cardiovasc Drugs. 2021 Sep;21(5):535-43.
5.4.149	Westermark P, Bergstrom J, Solomon A, Murphy C, Sletten K. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. Amyloid. 2003 Aug;10 Suppl 1:48-54.
5.4.150	White IR, Joseph R, Best N. A causal modelling framework for reference-based imputation and tipping point analysis in clinical trials with quantitative outcome. J Biopharm Stat. 2020 Mar;30(2):334-50.
5.4.151	Willoughby JLS, Chan A, Sehgal A, Butler JS, Nair JK, Racie T, et al. Evaluation of GalNAc-siRNA Conjugate Activity in Pre-clinical Animal Models with Reduced Asialoglycoprotein Receptor Expression. Mol Ther. 2018 Jan 3;26(1):105-14.
5.4.152	Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. JACC Heart Fail. 2019 Aug;7(8):709-16.
5.4.153	Xie J, Liu C. Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. Stat Med. 2005 Oct 30;24(20):3089-110.

5.4.154	Yamamoto S, Wilczek H, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. Am J Transplant. 2007;7(11):2597-604.
5.4.155	Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, Higashikata T, Koyama J, Higuchi K, et al. Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Aug 11;274(3):702-6.
5.4.156	Zampieri M, Argiro A, Allinovi M, Perfetto F, Cappelli F. SGLT2i in patients with transthyretin cardiac amyloidosis, a well-tolerated option for heart failure treatment? Results from a small, real-world, patients series. Intern Emerg Med. 2022 Jun;17(4):1243-5.
5.4.157	Zhang X, Goel V, Attarwala H, Sweetser MT, Clausen VA, Robbie GJ. Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. J Clin Pharmacol. 2020 Jan;60(1):37-49.