目次

1. 緒言 2
1.1 予定される効能又は効果 2
1.2 トランスサイレチン型アミロイドーシス 2
1.3 ブトリシランナトリウム 3
1.4 RNA 干渉のメカニズムと治療仮説 4
1.5 参考文献 6

図

図 1 ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み及び RNA 干渉の機序 5
図 2 RNAi の機序 6

1. 緒言

1.1 予定される効能又は効果

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）

1.2 トランスサイレチン型アミロイドーシス

トランスサイレチン（TTR）は、プレアルブミンとしても知られており、肝細胞、脈絡叢及び網膜で産生される四量体タンパク質である[Liz 2010]。循環血中の TTR の 95%以上が肝臓由来である。TTR の主要な生理学的役割はレチノール（ビタミン A）の担体として機能することであり、これにはレチノール結合タンパク質－ビタミン A 複合体への TTR の結合が関与している。しかし、循環血中の TTR が欠如した状態でも、ビタミン A の輸送及び組織による取り込みが起こり得る[Episkopou 1993]。

トランスサイレチン型（ATTR）アミロイドーシスは、急速進行性、多臓器性、衰弱性で、最終的には死に至る疾患であり、野生型（wt）ATTR アミロイドーシスと遺伝性（h）ATTR アミロイドーシスが含まれる[Adams 2021; Gertz 2017; Grodin 2019; Lane 2019; Parman 2016]。wtATTR アミロイドーシスと hATTR アミロイドーシスのいずれにおいても、四量体 TTR タンパク質が不安定化し二量体と単量体に解離する。解離した二量体と単量体は、心臓、末梢神経系、消化管、腎臓、中枢神経系、及び眼などの様々な組織の細胞外空間でミスフォールドしてアミロイド線維やプラークとして凝集し[Hou 2007]、細胞傷害や臓器機能障害を引き起こす。本疾患は心筋症、感覚性、運動性、自律神経性（例：下痢、性機能不全、起立不耐性）ポリニューロパチー、及び筋骨格系症状を呈することがある[Coelho 2013; Conceicao 2016; Hanna 2014; Shin 2012]。

hATTR アミロイドーシスでは、*TTR* 遺伝子の遺伝的変異により四量体タンパク質が不安定化する。表現型の発現はアミロイド線維の主な沈着部位によって異なるが、ほとんどの hATTR アミロイドーシス患者には、疾患の経過とともに心筋症及びポリニューロパチーの両方が発現する。wtTTR のみでもアミロイド形成が引き起こされる可能性があり、非遺伝性の wtATTR アミロイドーシスの根拠となっている。wtATTR アミロイドーシスの既知の遺伝的原因はなく、TTR の生理的プロセシング及びクリアランスの変化に関連する加齢に伴う機序の結果であると推定されている[Dharmarajan 2012; Ruberg 2012a]。wtATTR アミロイドーシス患者では、アミロイド沈着は通常、主に心臓組織に認められる。これらの患者は主な症状として心筋症を呈するが、一般的には心臓以外の症状も呈する。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者では、TTR アミロイド線維が心臓の細胞外マトリクスに浸潤し、心室壁の肥厚、顕著な心室の硬化及び拡張機能障害を生じる。収縮機能も損なわれ、長軸方向左室グローバルストレインの異常を特徴とする。駆出率は疾患が進行する後期まで正常であることが多い[Castano 2015; Dungu 2012; Mohty 2013; Ruberg 2012b]。患者は呼吸困難や疲労などのうっ血性心不全（HF）の典型的な症状を呈し、運動耐用能が低下する[Brito 2023; Maurer 2019]。アミロイド浸潤は心伝導障害も引き起こして、重度の伝導障害による不整脈や突然死をもたらす[Adams 2016; Ando 2013; Benson 2007; Connors 2004]。このような HF の進行性の症状は、入院や緊急処置を必要とすることに加えて、患者の日常活動に徐々に影響を及ぼし、生活の質（QoL）を著しく低下させる可能性がある。

hATTR アミロイドーシスの診断は、変異型 *TTR* の遺伝子型が同定されること、心筋症又は末梢性ニューロパチーの他の既知の原因（原発性アミロイドーシス［AL］又は慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチーなど）がないことに加え、心筋症やポリニューロパチーの特徴的な徴候及び症状に基づいて行われる[Adams 2016]。心筋症患者では、ジホスホノ-1,2-プロパノジカルボン酸、ヒドロキシメチレンジホスホン酸又はピロリン酸による骨シンチグラフィによって心アミロイドを検出でき、組織生検が不要となることがある[Fine 2014; Gillmore 2016]。wtATTR アミロイドーシスは通常、シンチグラフィ画像又は組織学的検査による TTR の心臓沈着のエビデンスとなる古典的な心エコー像の特徴や、*TTR* 遺伝子変異の欠如、及び AL アミロイドーシスの除外により診断される。

自然経過観察研究によると、HF は診断後 2.5～5 年で悪化して入院及び死亡に至る[Antonopoulos 2022; Castano 2015; Damy 2015; Dungu 2012; Hawkins 2015]。未治療の ATTR 心筋症患者における死亡率及び心血管（CV）入院率は高い。TTR 四量体安定化剤である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）の第 III 相試験（ATTR-ACT 試験）では、心筋症を伴う wtATTR 及び hATTR アミロイドーシス患者が登録され、Month 30 の死亡率はタファミジス群が 30%、プラセボ群が 43%であった[Maurer 2018]。

最近、心筋症を伴うアミロイドーシスを診断するための非侵襲的テクネチウムシンチグラフィ・イメージングの出現、疾患に対する認識の高まり及び標準治療の改善により[Gillmore 2016]、世界的な ATTR 疾患の状況は変化しており、患者は疾患が早期に診断され、一般的に軽度の病期を示すようになっている[Ioannou 2022]。しかし、心筋症の初期及び後期のいずれにおいても、患者は依然として絶え間ない疾患進行を経験し、運動耐用能及び QoL が急速かつ着実に低下し、入院が頻繁となり死に至る。

心筋症を伴う ATTR アミロイドーシス患者の評価では、医師が多種多様なステージ分類及び疾患進行の指標を用いる。これらの指標は、臨床徴候及び症状に加え、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）濃度、トロポニン I 濃度及び血清クレアチニンなどの臨床検査評価に基づくものである。ATTR ステージ[Gillmore 2018]と同様にニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類を含む臨床評価は疾患進行と予後の評価において重要である。

従来、心筋症を伴う ATTR アミロイドーシスの治療は、うっ血性症状に対しては利尿薬、不整脈や伝導障害に対しては抗不整脈薬、ペースメーカー、自動植込み型除細動器などによる症状緩和療法が中心であった。

米国（US）、欧州連合（EU）、及び日本などの地域では、wtATTR 又は hATTR アミロイドーシスを有する成人患者の心筋症に対して承認されている唯一の治療薬はタファミジスである。本剤はホモ四量体 TTR タンパク質を安定化させ、アミロイド形成性の単量体及び多量体への解離速度を低下させることによって作用する（ビンダケル®／VYNDAMAX™米国添付文書、2023 年 10 月）。

1.3 ブトリシランナトリウム

ブトリシランナトリウム（ALN-65492、ALN-TTRSC02、以下、ブトリシラン）は、化学合成された二本鎖 siRNA であり、3 つの *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しており、肝臓への標的送達を可能にする。肝臓に取り込まれたブトリシランは、自然に生じる RNA 干渉（RNAi）経路を介して肝臓内の TTR のメッセンジャーRNA（mRNA）を特異的に抑制す

ることにより、対応する TTR タンパク質の合成を低下させる。本剤は、変異型及び野生型の両方の TTR の肝臓での産生を有意に抑制するよう設計されているため、アミロイド形成を減少させ、ATTR アミロイドーシスの症状を改善する。

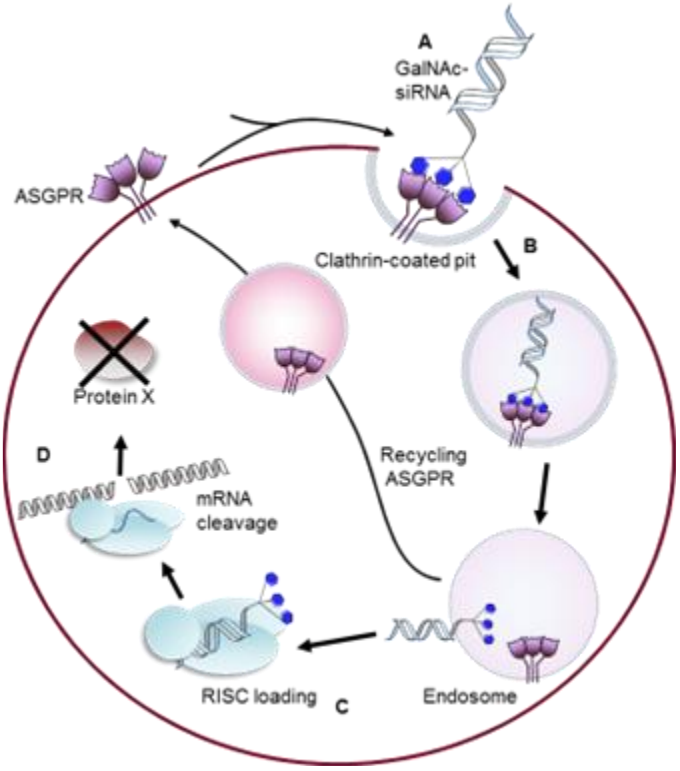
ブトリシラン皮下注液は、ブトリシラン 50 mg/mL（遊離酸、ブトリシランナトリウムとして 53 mg/mL）を含有し、緩衝液（110 mM 塩化ナトリウムを含む 10 mM リン酸緩衝液）で製剤化した溶液である。モジュール 2 に記載するブトリシランの投与量と濃度は遊離酸（50 mg/mL）で示す。

ブトリシラン（アムヴトラ®）はトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを効能又は効果として 2022 年 9 月に日本で製造販売承認を取得した。本剤は、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス患者の治療薬として US、EU／欧州経済地域及びその他の国々でも製造販売承認を取得している。正確な適応症は地域によって異なる。

1.4 RNA 干渉のメカニズムと治療仮説

ブトリシランは、アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）を介して肝細胞特異的に取り込まれ、選択的に肝臓に送達されるように設計されている。ASGPR は主に肝細胞表面に高度に発現し（50～100 万／1 細胞）、末端にガラクトース残基又は GalNAc 残基を有する糖タンパク質と特異的に結合するため、ブトリシランの肝臓以外への分布はわずかである[Ashwell 1974; Baenziger 1980; Schwartz 1980]。ブトリシランの GalNAc リガンドが ASGPR に結合すると、リガンド（ブトリシラン）ー受容体（ASGPR）複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞内に取り込まれ、ブトリシランの siRNA が細胞質内に放出される。その後、ASGPR は速やかにリサイクルされて細胞表面に提示され、循環血中のブトリシランの取り込みに連続して再利用される。多くの ASGPR が肝細胞表面に発現し、複数回ブトリシランを肝細胞内へ取り込むことができるため、治療用量で飽和しない高効率の取り込み機序となっている。ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み機序を図 1 に示す。

図 1　ASGPR を介したブトリシランの肝臓への取り込み及び RNA 干渉の機序

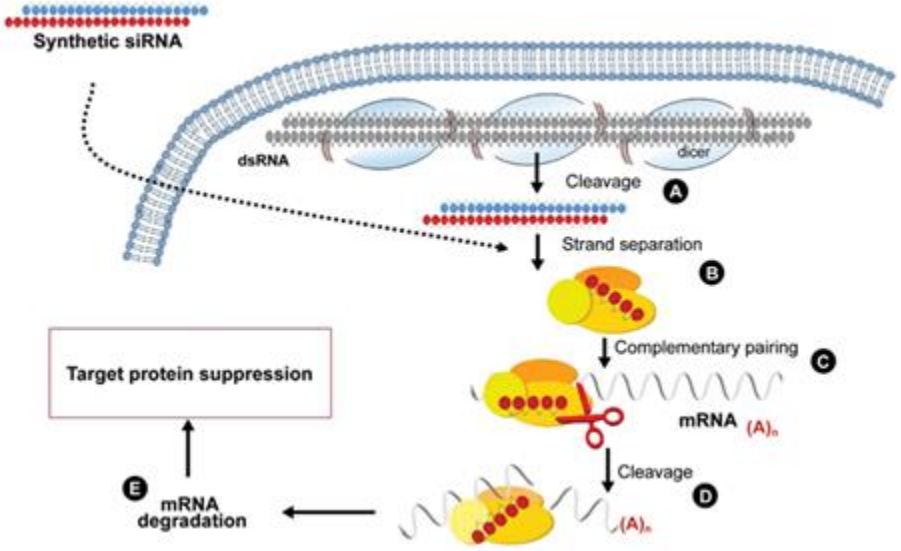


Abbreviations:　ASGPR=asialoglycoprotein receptor; GalNAc=*N*-acetylgalactosamine; mRNA=messenger RNA; RISC=RNA-induced silencing complex; siRNA=small interfering RNA.
Source:　Adapted from Cummings and McEver. [Cummings 2009]

肝臓に取り込まれたブトリシランは、自然に生じる RNAi 経路を介して肝臓内の *TTR* mRNA を特異的に抑制する。siRNA であるブトリシランが、複数のタンパク質から構成される細胞内の切断酵素複合体（RNA 誘導サイレンシング複合体［RISC］）に取り込まれ、siRNA の二本鎖が分離し、アンチセンス鎖（ガイド鎖）が *TTR* mRNA の相補的な配列に結合する。RISC/siRNA 複合体内で *TTR* mRNA とアンチセンス鎖が対を形成することで *TTR* mRNA が特異的かつ効率的に切断され、TTR タンパク質の生成が阻害される[Bumcrot 2006; Elbashir 2001; Soutschek 2004; Vaishnaw 2010]。ブトリシランによる *TTR* mRNA 干渉の機序を図 2 に示す。

治療仮説として、ブトリシランが RNAi の機序を介して、肝臓由来の TTR 産生を抑制することによって、循環血中のアミロイド形成 TTR タンパク質（変異型及び野生型）濃度が低下する結果、TTR アミロイドの沈着が抑制され[Haagsma 2007; Tsuchiya 2008]、疾患の進行が抑制され、ATTR アミロイドーシスの主要な症状であるポリニューロパチー及び心筋症を改善すると考えられる[Bumcrot 2006]。

図 2　　RNAi の機序



Abbreviations:　dsRNA=double stranded RNA; mRNA=messenger RNA; RISC=RNAi induced silencing complex; RNAi=RNA interference; siRNA=small interfering ribonucleic acid.

Note:　Intracellular dsRNA is processed by the “dicer” complex pathway (A) to produce siRNAs that become integrated into a multi-subunit protein complex, the RISC (B), which guides the siRNAs to the target mRNA sequence (C).　The siRNA duplex unwinds, and the antisense strand (red) remains bound to RISC and directs site-specific cleavage of the target complementary mRNA sequence (D), resulting in mRNA degradation and reduced expression of the target protein (E).

Source:　Adapted from [Bumcrot 2006], Figure 1.

1.5　参考文献

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. 2021 Jan;20(1):49-59.

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.

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.

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.

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.

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.

Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve. 2007 Oct;36(4):411-23.

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.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
Dharmarajan K, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidoses in older North Americans. J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):765-74.
Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012 Nov;98(21):1546-54.
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.
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.
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.
Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(7 Suppl):S107-S12.
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.
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.
Grodin JL, Maurer MS. The Truth Is Unfolding About Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2019 Jul 2;140(1):27-30.
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.
Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. Curr Heart Fail Rep. 2014 Mar;11(1):50-7.
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.
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.
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.
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.
Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM. Aboard transthyretin: From transport to cleavage. IUBMB Life. 2010 Jun;62(6):429-35.
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.
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.
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.
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.
Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012a Sep 04;126(10):1286-300.
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. 2012b Aug;164(2):222-8 e1.
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.
Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. Mt Sinai J Med. 2012 Nov-Dec;79(6):733-48.
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.
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.
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.