



# 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ブトリシランナトリウム (アムヴトラ<sup>®</sup>皮下注 25 mg シリンジ) の市販直後調査

白坂真由美<sup>1)</sup> / 石橋春江<sup>1)</sup> / Elena YURENEVA<sup>2)</sup> / Katherine BOYLE<sup>2)</sup>

## 抄録

ブトリシランナトリウム (アムヴトラ<sup>®</sup>皮下注 25 mg シリンジ; 以下, 本剤) 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適応症とする siRNA (small interfering RNA) 製剤である。日常診療下における本剤の副作用などの情報を迅速に収集し, 必要な安全対策を実施する目的で, 2022 年 11 月 18 日~2023 年 5 月 17 日の 6 カ月間にわたり本剤の市販直後調査を実施した。

本剤が納入された医療機関 135 施設において, 本剤が投与されたトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者は 317 例であった。収集された有害事象は 23 例 (7.3%) 43 件, 副作用は 13 例 (4.1%) 22 件であった。発現した副作用の多くは本剤の添付文書に記載のない未知のものであり, 3 件以上発現したものはなく, 発現傾向が認められる事象はなかった。重篤な副作用は 3 例 (0.9%) 6 件発現し, 内訳は甲状腺機能低下症, 体重増加, 無力症, 急性心不全, 心不全, 栄養状態異常が各 1 件であった。本剤の医薬品リスク管理計画 (RMP) に設定されている重要な潜在的リスクである「ビタミン A 欠乏に伴う有害事象 (夜盲等)」、「心機能障害」に関連して, 眼障害関連事象 (器官別大分類: SOC) 1 例 2 件 (視力低下, 視神経乳頭出血), 心臓障害関連事象 (SOC) 1 例 2 件 (急性心不全, 心不全) が報告された。眼障害関連事象は経過観察にて軽快した。心臓障害関連事象を発現した症例は, 本剤投与前から心不全を合併していた。

本調査結果からは, 実臨床での使用実態下における本剤の安全性に新たな問題は認められなかった。

**キーワード:** ブトリシランナトリウム, 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, 市販直後調査, siRNA 製剤

## はじめに

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは, トランスサイレチン (*TTR*) 遺伝子の変異に起因する常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 疾患であり, 進行性で生命を脅かす, 全身性の希少疾患である<sup>1)</sup>。*TTR* は主に肝細胞で産生され, 通常は四量体を形成して血中に存在し, サイロキ

ンおよびビタミン A の輸送に関与する。しかし, *TTR* 遺伝子に変異が生じると, 四量体構造が不安定化してアミロイド線維が形成され, 末梢神経, 心臓, 腎臓, 消化器など複数の組織に継続的に沈着することで, 末梢神経障害や心筋症, 消化器症状などの様々な臨床症状をきたす<sup>1)~3)</sup>。

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数は全世界で約 5 万名と推定

1) Alnylam Japan 株式会社 安全性管理部

2) Alnylam Pharmaceuticals, Global Patient Safety Risk Management

されており、障害発生率と死亡率は高く、本疾患には大きなアンメットメディカルニーズが存在するとされている<sup>4)</sup>。日本は、ポルトガル、スウェーデンに次いで患者数が多いと考えられており、わが国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の患者数は約700名と推定されている<sup>5)</sup>。

わが国では、本疾患に対する治療選択肢として、同所性肝移植(OLT)のほか、TTR四量体安定化剤、ならびに2019年に承認されたsiRNA(small interfering RNA; 低分子干渉RNA)製剤であるパチシランナトリウム(オンパットロ<sup>®</sup>点滴静注2mg/mL; 以下オンパットロ)がある。さらに近年、新たなsiRNA製剤としてブトリシランナトリウム(アムヴトラ<sup>®</sup>皮下注25mgシリンジ; 以下、本剤)が使用可能となった。本剤は、ESC(Enhanced Stabilization Chemistry)-GalNAc(*N*-アセチルガラクトサミン)コンジュゲート技術を基盤としたGalNAc結合siRNA製剤であり、オンパットロと同様、RNA干渉によってTTR mRNAに作用し、肝臓での変異型および野生型TTRの産生を抑制する。オンパットロが3週に1回投与する点滴静注製剤であるのに対し、本剤は3カ月に1回投与する皮下注製剤であり、投与頻度の減少や、オンパットロで必要な副作用予防のための前投薬が不要になるといったメリットが期待できる。

本剤の有効性および安全性は、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(HELIOS-A試験)において検証された。同試験では、有効性の主要解析、大部分の副次解析および探索的解析の外部対照として、また安全性解析の外部参照として、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象としたオンパットロの国際共同第Ⅲ相試験(APOLLO試験)のプラセボ群を用いた。その結果、本剤はプラセボ群と比較して、神経障害の指標であるmNIS+7(補正神経障害スコア+7)やQOLの指標であるNorfolk QOL-DNスコアなどを改善することが示された<sup>6)7)</sup>。これらの臨床成績をもとに、米国では2022年6月に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の治療薬として承認され、欧州でも同年9月にステージ1またはステージ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の治療薬として承認された。日本では、2021年12月に「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」を適応症として承認申請を行い、2022年9月に製造販売承認を取得した。本剤の用法・用量は、通常、成人にはブトリシランとして25mgを3カ月に1回皮下投与する<sup>8)</sup>。

Alnylam Japan株式会社は、本剤販売開始直後の2022年11月から2023年5月までの6カ月間にわたって、本剤の適正使用情報の提供および注意喚起を行い、副作用などの情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用などの被害を最小限にすることを目的として、市販直後調査(本調査)を実施した。市販直後調査とは、治験時に比べ市販後は使用患者数が増加し、患者の状況が多様化することから、新薬販売開始後の6カ月間、医薬品の適正使用の促進と、副作用が発生した場合の迅速な情報収集体制により、副作用などの被害を最小限にすることを目的とする日本特有の制度である。本剤の国内での治験症例数は限られていることから、市販直後調査中に収集された安全性情報を可能な限り早期に公表することで、臨床現場において、より本剤の適正使用に寄与できると考え、本調査結果を報告する。

## I. 方 法

### 1. 対象施設および訪問頻度

本調査は市販直後調査であり、実施期間は2022年11月18日(本邦発売日)から2023年5月17日までの6カ月間であった。本剤が納入された医療機関の医師または薬剤師などに対して、本調査の説明および協力依頼を行い、納入開始後2カ月間はおおむね2週間に1回、その後も市販直後調査期間中はおおむね1カ月に1回の頻度で医療機関にコンタクトし、本剤の適正使用の促進と、副作用情報の迅速な収集活動を行った。本調査は、『医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令：GVP省令<sup>9)</sup>』に準じて実施された。なお、市販直後調査は自発報告に基づいて情報を得るため、患者背景など得られる情報には限りがある。

### 2. 対象患者

本剤が納入された医療機関において、本剤が投与

表1 市販直後調査期間中に報告された副作用一覧表

器官別大分類 (MedDRA SOC)	副作用名 (MedDRA PT)	報告件数		
		重篤	非重篤	総計
内分泌障害	*甲状腺機能低下症	1		1
代謝および栄養障害	*糖尿病		1	1
眼障害	*視神経乳頭出血		1	1
	*視力低下		1	1
心臓障害	*心不全	1		1
	*急性心不全	1		1
血管障害	*ほてり		1	1
呼吸器, 胸郭 および縦隔障害	*胸水		1	1
胃腸障害	*下痢		1	1
皮膚および 皮下組織障害	*紅斑		1	1
	*そう痒症		1	1
	*そう痒性皮疹		1	1
一般・全身障害 および 投与部位の状態	*無力症	1		1
	*歩行障害		1	1
	*倦怠感		2	2
	*浮腫		1	1
	注射部位変色		1	1
	注射部位不快感		1	1
臨床検査	*血中クレアチニン増加		1	1
	*体重増加	1		1
	*栄養状態異常	1		1
総計		6	16	22

\*：集計時点で未知の副作用

副作用名は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 26.0) の器官別大分類および基本語に読み替えて記載した。

市販直後調査期間 (2022年11月18日～2023年5月17日) の後, 2023年7月17日までに回収された再調査結果を反映した。

され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全患者を対象とした。

### 3. 集計方法

自発報告に基づいて得られた本剤の投与状況や有害事象の発現患者数と発現割合を集計した。なお, 有害事象のうち, 本剤との因果関係が否定されたものを除いて, 副作用とした。副作用は, ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 26.0 を使用し, 基本語 (PT) および器官別大分類 (SOC) にて集計した。副作用について, ICH における副作用の重篤性での集計も実施した。また, 本剤の医薬品リスク管理計画書 (RMP)<sup>10</sup> で設定されている「重要な潜在的リスク」であるビタミン A 欠乏に伴

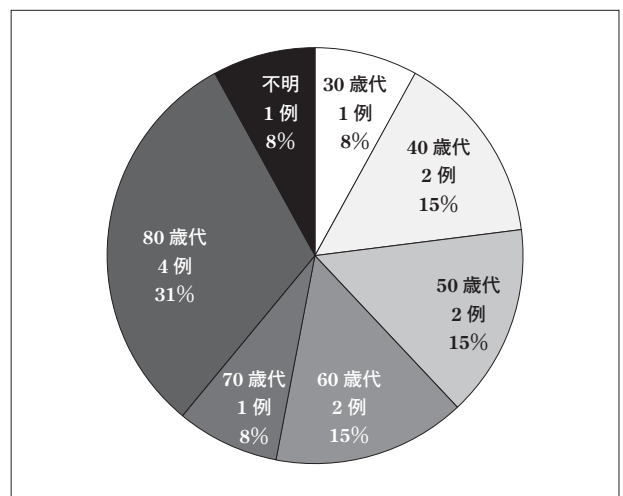


図1 副作用発現患者の年齢

表2 重篤症例の症例概要一覧

No.	性別	年齢	発現までの期間	副作用名 (MedDRA PT)	重篤性	医師因果関係	転帰	本剤の処置
1	男性	60歳代	11日	*甲状腺機能低下症	入院	関連あり	回復	継続
			11日	*体重増加	入院	関連あり	軽快	
			11日	*無力症	入院	未報告	回復	
2	男性	50歳代	34日	*急性心不全	死亡	関連あり	死亡	中止
			不明	*心不全	その他重篤	関連あり	未回復	
3	男性	50歳代	53日	*栄養状態異常	入院	不明	未回復	継続

\*：集計時点で未知の副作用

副作用名はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 26.0) の器官別大分類および基本語に読み替えて記載した。市販直後調査期間 (2022年11月18日～2023年5月17日) の後、2023年7月17日までに回収された再調査結果を反映した。

表3 眼障害関連事象に関する症例概要一覧

No.	性別	年齢	発現までの期間	副作用名 (MedDRA PT)	重篤性	医師因果関係	転帰	本剤の処置
4	女性	80歳代	18日	*視力低下	非重篤	不明	軽快	継続
			18日	*視神経乳頭出血	非重篤	不明	軽快	

\*：集計時点で未知の副作用

副作用名はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 26.0) の器官別大分類および基本語に読み替えて記載した。市販直後調査期間 (2022年11月18日～2023年5月17日) の後、2023年7月17日までに回収された再調査結果を反映した。

う有害事象 (夜盲など) および心機能障害についても集計を行った。

## II. 結 果

### 1. 本剤の投与状況

2022年11月18日 (本邦発売日) から2023年5月17日までの6カ月間において、本剤が実際に納入された医療機関数は135施設であり、その内訳は病院が134施設、診療所が1施設であった。これらの施設において市販直後調査期間中に、本剤が投与されたトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者数は317例であった。

### 2. 有害事象および副作用の発現状況

市販直後調査期間中に本剤が投与された317例の患者において、23例 (7.3%) 43件の有害事象、13例 (4.1%) 22件の副作用が発現した。副作用はいずれも初回投与後に報告されたものであった。副作用のうち、3件以上発現したものはなく、発現傾向が認められる事象はなかった。報告された副作用は表1のとおりであり、倦怠感の2件以外はすべ

て1件ずつ報告された。

本調査で発現した副作用のうち、既知の副作用は注射部位変色および注射部位不快感の2件のみであり、副作用の多く (22件中20件) が未知のものであった (表1)。副作用が発現した患者13例の性別は男性9例、女性4例であった。患者の年齢構成は30歳代8%、40歳代15%、50歳代15%、60歳代15%、70歳代8%、80歳代31%、不明8%であった (図1)。

重篤な副作用は、3例 (0.9%) 6件発現した。内訳は、甲状腺機能低下症、体重増加、無力症、急性心不全、心不全、栄養状態異常が各1件であり、いずれも未知の副作用であった。甲状腺機能低下症と体重増加、急性心不全、心不全は本剤との因果関係ありと判断された。重篤症例3例のうち1例が急性心不全により転帰死亡となった。重篤症例の3例はすべて男性であり、年齢は2例が50歳代、1例が60歳代であった (表2)。

本剤のRMPにおいて、重要な潜在的リスクとして「ビタミンA欠乏に伴う有害事象 (夜盲等)」

表4 オンパットロ<sup>®</sup>と本剤の製剤特徴の比較

一般名	パチシランナトリウム	ブトリシランナトリウム
販売名	オンパットロ <sup>®</sup> 点滴静注 2 mg/mL	アムヴトラ <sup>®</sup> 皮下注 25 mg シリンジ
容器・ 施栓系	10 mL ガラス製バイアル	針ガード付きの 1 mL プレフィルドシリンジ (ガラス製)
投与経路	静脈内注射	皮下注射
DDS	脂質ナノ粒子	GalNAc コンジュゲート
安定化	脂質ナノ粒子	Enhanced Stabilization Chemistry
効能または 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家族性アミロイドポリニューロパチー
用法および 用量	通常, 成人には 3 週に 1 回パチシランとして 0.3 mg/kg を点滴静注する。体重が 104 kg 以上の患者には 3 週に 1 回パチシランとして 31.2 mg 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 1 mL/分, その後は約 3 mL/分) かけて投与すること。	通常, 成人にはブトリシランとして 25 mg を 3 カ月に 1 回皮下投与する。
保存条件	2 ~ 8°C	室温保存
有効期間	27 カ月	36 カ月
添加剤	DLin-MC3-DMA PEG <sub>200</sub> -C-DMG DSPC コレステロール リン酸水素二ナトリウム七水和物 リン酸二水素カリウム 塩化ナトリウム	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 水酸化ナトリウム リン酸

DDS : ドラッグデリバリーシステム, GalNAc : N-アセチルガラクトサミン

「心機能障害」, 重要な不足情報として「中等度又は重度の肝機能障害患者への投与」が設定されている<sup>10)</sup>。本調査期間において, 眼障害関連事象 (SOC) として 1 例 2 件が報告された。本症例は 80 歳代の女性であり, 本剤初回投与約 2 週間後に視力低下, 視神経乳頭出血が発現したが, 眼科での経過観察にて症状が軽快した (表 3)。また, 心臓障害関連事象 (SOC) として 1 例 2 件が報告された。本症例は, 重篤な副作用として急性心不全と心不全を発現した症例と同一であり, 50 歳代の男性で, 本剤投与前から心不全を合併していた。本剤投与開始後 34 日目に急性心不全を発現し, 死亡に至った (表 2)。なお, 本調査期間において, 「中等症又は重度の肝機能障害患者への投与」に関する報告はなかった。

### III. 考 察

本剤の承認前に実施した国際共同第 III 相試験 HELIOS-A 試験では, 被験者 164 例 (本剤群 122 例, オンパットロ群 42 例) のうち, 日本人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は 7 例 (本剤群 4 例, オンパットロ群 3 例) であった。本剤群 4 例で認められた安全性の結果は良好で, 重篤な副作用, 投与中止に至った副作用, 死亡は認められなかった<sup>6)7)</sup>。日本において, 本剤は 2022 年 9 月に製造販売が承認されたが, 現時点 (2023 年 11 月) までに本剤が投与された日本人患者の安全性に関する報告は, HELIOS-A 試験の 4 例に限られる<sup>7)</sup>。そこで, 市販直後調査中に収集された, 実臨床下の日本人患者の安全性情報を可能な限り早期に公表することで, 臨床現場において, より本剤の適正使用に寄与できると考え, 本調

査結果を報告することとした。

本調査期間中に国内の医療機関 135 施設において、本剤が投与されたトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者数は 317 例であり、HELIOS-A 試験よりも多くの日本人患者の安全性情報が得られた。ただし、市販直後調査は自発報告に基づくため、収集可能な情報は限られること、また HELIOS-A 試験における本剤の投与期間は 18 カ月であるのに対し、本調査は実臨床下で実施されており、投与期間は 6 カ月未満であることに留意されたい。

本調査期間中に本剤が投与された 317 例において報告された副作用は 13 例 (4.1%) 22 件であった。HELIOS-A 試験では、本剤群の安全性評価対象例 122 例 (日本人 4 例を含む) のうち、29 例 (23.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、ビタミン A 減少 8 例 (6.6%)、注射部位反応 5 例 (4.1%) およびドライアイ 3 例 (2.5%) であった<sup>67)</sup>。これらの副作用は本調査では認められなかったが、類似する副作用として、注射部位変色、注射部位不快感、視力低下が各 1 件発現した。また、本調査において報告された重篤な副作用は 3 例 (0.9%) 6 件であり、その内訳は、甲状腺機能低下症、体重増加、無力症、急性心不全、心不全、栄養状態異常がそれぞれ 1 件であった。HELIOS-A 試験では、2 例 2 件 (脂質異常症、大腸菌性尿路感染) の重篤な副作用が認められた<sup>67)</sup>。本調査と HELIOS-A 試験では患者背景や実施条件が異なるため、直接的な比較は不可能であるが、本調査で示された市販後の安全性について、これまでのところ、新たな安全性に関する重大な懸念は確認されなかった。

本剤は、わが国で指定難病に認定されてい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の治療薬として、オンパットロに続いて承認された siRNA 製剤である。オンパットロと本剤の製剤特性の相違を表 4 に示す。オンパットロは、薬物送達キャリアとして脂質ナノ粒子 (LNP) を使用しているが、LNP に含まれる脂質添加剤は Infusion reaction を引き起こす可能性がある。このため、オンパットロ投与時には、Infusion reaction の発現予防として前投薬が必須である。これに対して本剤は、薬物送達技術として GalNAc-siRNA コ

ンジュゲートを利用しており、siRNA に肝細胞で高発現しているアジアロ糖タンパク質レセプターのリガンドである GalNAc を 3 分子結合させることで、肝細胞への迅速かつ特異的な送達を可能とした<sup>11)</sup>。また、本剤の核酸ユニットには、ホスホロチオエート結合による修飾とメチル化 (2'-O-methyl) またはフッ素化 (2'-fluoro) を組み合わせた ESC デザインが用いられており、これにより代謝安定性が向上し、肝臓での滞留時間が延長した<sup>12)13)</sup>。こうした製剤特性により、オンパットロが 3 週に 1 回、体重換算用量を 70 分間以上かけて投与する点滴静注製剤であるのに対し、本剤は 3 カ月に 1 回、固定用量を投与する皮下注製剤となっている。また、本剤は Infusion reaction の予防のための前投薬も不要であり、投与の利便性に加えて安全性の向上が期待される。

オンパットロの市販直後調査では、オンパットロが投与されたトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者 108 例中 17 例 (15.7%) に 65 件の副作用が発現し、最も多く発現した副作用は、悪心、嘔吐、発疹、異常感および注入部位血管外漏出であった (各 3 件)。また、重要な特定されたリスクである「Infusion reaction」として、13 例 50 件の副作用が報告されていた<sup>14)</sup>。本調査では、同じ販売開始後 6 カ月の調査期間において、本剤が投与された 317 例の患者における副作用の発現は 13 例 (4.1%) 22 件であり、副作用の発現はオンパットロに比べて少なかった。

未知の重篤な副作用は、甲状腺機能低下症、体重増加、無力症、急性心不全、心不全、栄養状態異常がそれぞれ 1 件ずつ発現したが、合併症の悪化が要因として考えられ、本剤との関連性を強く疑う症例はなく、本剤の安全性プロファイルに影響するものではないと考えている。本剤の添付文書に記載された使用上の注意などに十分留意することで、本剤を適切に投与できると考えられた。

本剤の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項では、「重要な特定されたリスク」は設定されておらず、「重要な潜在的リスク」としてビタミン A 欠乏に伴う有害事象 (夜盲など) および心機能障害、「重要な不足情報」として中等度または重度の肝機能障害を有する患者への投与が設定されている<sup>10)</sup>。「重要な潜在的リスク」であるビタミン A 欠乏に伴

う有害事象（夜盲など）の報告はなかったが、眼障害関連事象として1例2件（視力低下，視神経乳頭出血）が発現し，経過観察にて軽快と報告された。心機能障害については，心臓障害関連事象として1例2件（急性心不全，心不全）の重篤な副作用が報告された。「重要な不足情報」である中等度または重度の肝機能障害を有する患者への投与については，特定使用成績調査（全例調査）において肝機能障害患者への本剤投与の有無を収集しているが，現段階で問題となる事象は確認されていない。

本調査の結果から，臨床開発試験のみでなく，実臨床下での本剤の使用における安全性情報を臨床現場に提供することが可能となった。しかしながら，本調査は本剤発売から6カ月と限られた情報収集期間での報告であり，報告された副作用症例数も13例と少なく，性別や年齢，患者原疾患／合併症，遺伝子情報などの患者背景情報も限られていることから，特定使用成績調査にてさらに情報を収集し，本剤の安全性について引き続き検討していく予定である。

#### IV. 結 論

以上，今回の市販直後調査期間において，実臨床での使用実態下における安全性の新たな問題は認められなかった。現在，本剤の特定使用成績調査（全例調査）を実施しており，実臨床における本剤長期投与時の安全性および有効性の評価を行う予定である。

#### 謝 辞

原稿を書き終えるにあたり，本調査にご協力いただき，副作用情報をご提供いただきました医療機関ならびに関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。本論文の作成にあたり，執筆の支援をいただいたEMC株式会社 夏目和明氏，佐々木裕美氏に御礼申し上げます。

#### 利 益 相 反

本調査はAlnylam Japan株式会社が資金提供を行い，Alnylam Japan株式会社が実施した。本論文の作成はAlnylam Japan株式会社の資金提供の元，EMC株式会社が支援した。

白坂真由美，石橋春江はAlnylam Japan株式会社の社員であり，Elena Yureneva，Katherine BoyleはAlnylam Pharmaceuticalsの社員である。

#### 文 献

- 1) 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**: 625-638.
- 2) Ruberg FL, Berk JL: Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; **126**: 1286-1300.
- 3) Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, Amass L: "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016; **21**: 5-9.
- 4) Gertz MA: Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care* 2017; **23**: S107-112.
- 5) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））アミロイドーシスに関する調査研究班. 分担研究報告書 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの全国疫学調査，2016年.
- 6) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators: Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023; **30**: 1-9.
- 7) 社内資料（承認時評価資料）：トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（HELIOS-A試験）.
- 8) Alnylam Japan 株式会社. アムヴトラ<sup>®</sup>皮下注 25 mg シリンジ 添付文書 第1版（2022年9月作成）.
- 9) 平成16年厚生労働省令第135号（令和3年改正）. 医薬品，医薬部外品，化粧品，医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令. <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60000100135>
- 10) Alnylam Japan 株式会社. アムヴトラ<sup>®</sup>皮下注 25 mg シリンジに係る医薬品リスク管理計画書.
- 11) Nair JK, Willoughby JL, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, Hoekstra M, Kandasamy P, Kel'in AV, Milstein S, Taneja N, O'Shea J, Shaikh S, Zhang L, van der Sluis RJ, Jung ME, Akinc A, Hutabarat R, Kuchimanchi S, Fitzgerald K, Zimmermann T, van Berkel TJC, Maier MA, Rajeev KG, Manoharan M: Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc* 2014; **136**: 16958-16961.
- 12) Nair JK, Attarwala H, Sehgal A, Wang Q, Aluri K, Zhang X, Gao M, Liu J, Indrakanti R, Schofield S, Kretschmer P, Brown CR, Gupta S, Willoughby JLS,

- Boshar JA, Jadhav V, Charisse K, Zimmermann T, Fitzgerald K, Manoharan M, Rajeev KG, Akinc A, Hutabarat R, Maier MA: Impact of enhanced metabolic stability on pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-siRNA conjugates. *Nucleic Acids Res* 2017; **45**: 10969-10977.
- 13) Janas MM, Zlatev I, Liu J, Jiang Y, Barros SA, Sutherland JE, Davis WP, Liu J, Brown CR, Liu X, Schlegel MK, Blair L, Zhang X, Das B, Tran C, Aluri K, Li J, Agarwal S, Indrakanti R, Charisse K, Nair J, Matsuda S, Rajeev KG, Zimmermann T, Sepp-Lorenzino L, Xu Y, Akinc A, Fitzgerald K, Vaishnav AK, Smith PF, Manoharan M, Jadhav V, Wu JT, Maier MA: Safety evaluation of 2'-deoxy-2'-fluoro nucleotides in GalNAc-siRNA conjugates. *Nucleic Acids Res* 2019; **47**: 3306-3320.
- 14) 松井喬子, Seth Arum, 白坂真由美, 金子泰久, 安岡由佳, Elena Yureneva, Eka Walker: 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 (オンパットロ<sup>®</sup>点滴静注 2 mg/mL) の市販直後調査. *Pharma Medica* 2020; **38**: 85-92.

## Early Post-Marketing Phase Vigilance in Patients with Transthyretin-Type Familial Amyloidosis with Polyneuropathy Treated with Vutrisiran Sodium (AMVUTTRA)

Mayumi USUZAKA / Harue ISHIBASHI / Elena YURENEVA / Katherine BOYLE

### Abstract

Vutrisiran sodium (amvuttra<sup>®</sup> Subcutaneous Injection Syringe; hereinafter “amvuttra”) is an siRNA (small interfering RNA) product indicated for transthyretin-type familial amyloid polyneuropathy. To collect information on adverse reactions of amvuttra rapidly in the actual clinical setting and to take the necessary safety measures, an early post-marketing phase vigilance of amvuttra was performed for six months from November 18, 2022, to May 17, 2023. In the 135 medical institutions to which amvuttra was delivered, 317 patients with transthyretin-type familial amyloid polyneuropathy received amvuttra. Forty-three adverse events were collected from 23 cases (7.3%), and 22 adverse reactions were collected from 13 cases (4.1%). Many of the adverse reactions that developed were unknown and not described in the package insert, and each reaction developed in less than three cases without any trend of onset noted. Six serious adverse reactions developed in three cases (0.9%). The breakdown was hypothyroidism, weight gain, asthenia, acute heart failure, heart failure, and nutritional condition abnormal in one case for each. With regard to “vitamin A deficiency-associated adverse events (night blindness)” and “cardiac disorders”, which are set as the important potential risks in the Risk Management Plan (RMP) for amvuttra, the following events were reported: two eye disorder events (System Organ Class: SOC) in one case (visual acuity decreased and optic disc bleeding) and two cardiac disorder events (acute heart failure and heart failure) in one case. The eye disorder events were remitted by being followed up. The case developing cardiac disorder events was identical to the serious case that had been complicated by heart failure before the administration of amvuttra.

The result from this survey identified no new safety problems in practical use of amvuttra in the actual clinical setting.

**Key words:** vutrisiran sodium, transthyretin-type familial amyloid polyneuropathy, early post-marketing phase vigilance, siRNA product