

**オンパットロ®点滴静注2mg/mL
に係る医薬品リスク管理計画書**

Alnylam Japan 株式会社

(別紙様式2)

オンパットロ®点滴静注 2mg/mLに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|-----------------------|-----------|------------|
| 販売名 | オンパットロ®点滴静注 2mg/mL | 有効成分 | パチシランナトリウム |
| 製造販売業者 | Alnylam Japan 株式会社 | 薬効分類 | 87129 |
| 提出年月日 | | 令和7年2月14日 | |

| | | |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|
| 1.1. 安全性検討事項 | | |
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| Infusion reaction | ビタミンA欠乏に伴う有害事象 (夜盲等) 心機能障害 | 中等度又は重度の肝機能障害患者への投与 |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| 使用実態下の有効性 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| |
|-------------------------------------|
| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 特定使用成績調査 (長期使用全例調査) |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 特定使用成績調査 (長期使用全例調査) |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| |
|--|
| 4. リスク最小化計画の概要 |
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 医療従事者向け資材 (医療従事者向け適正使用ガイド) の作成、配布 |
| 患者向け資材 (オンパットロによる治療を受ける患者さんへ) の作成、提供 |

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名 : Alynlam Japan 株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日 | 2019年6月18日 | 薬効分類 | 87129 |
| 再審査期間 | 10年 | 承認番号 | 30100AMX00012000 |
| 国際誕生日 | 2018年8月10日 | | |
| 販売名 | オンパットロ®点滴静注 2mg/mL | | |
| 有効成分 | パチシランナトリウム | | |
| 含量及び剤形 | 1バイアル 5 mL 中にパチシランナトリウム 10.5mg (パチシランとして 10mg) 含有する注射剤 | | |
| 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。 | | |
| 効能又は効果 | トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー | | |
| 承認条件 | 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、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 | | |
| 備考 | | | |

変更の履歴

前回提出日

2024年2月21日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド）の ALN-TTR02-006 試験
[製造販売後臨床試験（長期投与）] 実施状況の記載を変更（軽微変更）
2. 製品の有効期間に関する承認事項一部変更承認により、医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド）の添付文書情報を更新（軽微変更）
3. 4項 追加のリスク最小化活動医療従事者向け資材、患者向け資材の[具体的な方法]の記載整備（軽微変更）

変更理由：

1-3. 記載整備

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------------|--|
| Infusion reaction | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第III相試験において、Infusion reaction の発現割合は本剤群で 44.6% (66/148 例)、プラセボ群で 29.9% (23/77 例) であった。すべての事象は軽度又は中等度であり、重篤な事象は本剤群 2 例、プラセボ群 1 例であったものの、本剤の成分による事象と考えられること、Infusion reaction を抑制するために前投薬が必要であることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none">• 特定使用成績調査（長期使用全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>Infusion reaction について、前投薬の内容、患者背景等による影響を検討するため、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">• 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載• 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">• 医療従事者向け資材の作成、配布• 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者、患者及び介護者に対し確実に情報提供を行い、Infusion reaction のリスク及び適正使用に関する理解を促すため。</p> |

重要な潜在的リスク

ビタミン A 欠乏に伴う有害事象（夜盲等）

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の作用機序により、血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミン A が減少するため、ビタミン A 欠乏に伴う事象（夜盲等）のリスクがある。代替機序によりビタミン A の輸送と組織への取り込みが生じうると考えられており、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、眼障害関連の有害事象の発現割合は本剤群で 27.7%（41/148 例）、プラセボ群で 26.0%（20/77 例）であった。本剤群とプラセボ群で大きく異なる傾向は認められなかったものの、本剤投与によりビタミン A 欠乏に伴うリスクは否定できないことから重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動

- ・ 特定使用成績調査（長期使用全例調査）

【選択理由】

ビタミン A 欠乏に伴う事象（夜盲等）の発現状況を収集し、リスクについて検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載
- ・ 患者向医薬品ガイドによる情報提供

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 医療従事者向け資材の作成、配布
- ・ 患者向け資材の作成、提供

【選択理由】

医療従事者、患者及び介護者に対し確実に情報提供を行い、ビタミン A 欠乏のリスク及び適正使用に関する理解を促すため。

心機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

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相試験において、心機能障害関連の有害事象の発現割合は本剤群で 28.4% (42/148 例)、プラセボ群で 36.4% (28/77 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群での発現割合は低かった。また、心臓関連死は本剤群 7 例 (4.7%)、プラセボ群 1 例 (1.3%) であり本剤群で多く認められ、類薬である revusiran の心筋症を有する遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験においても投与期間中の死亡率が revusiran 群で高かったことが報告されているが、心臓関連死と本剤又は revusiran との因果関係は明らかでなかった。以上を踏まえると、現時点で本剤と心機能障害関連の有害事象の因果関係を強く示唆する情報は得られていないものの、本剤による心臓関連死を含む心機能障害のリスクは否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動

- ・ 特定使用成績調査（長期使用全例調査）

【選択理由】

心機能障害の発現状況を収集し、リスクについて検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載
- ・ 患者向医薬品ガイドによる情報提供

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

- ・ 医療従事者向け資材の作成、配布
- ・ 患者向け資材の作成、提供

【選択理由】

医療従事者、患者及び介護者に対し確実に情報提供を行い、心機能障害のリスク及び適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

中等度又は重度の肝機能障害を有する患者への投与

重要な不足情報とした理由：

本剤は肝臓を標的とした薬剤であるが、重度の肝機能障害を有する患者に対する検討を行っておらず、中等度の肝機能障害を有する患者において少数で検討されているのみであるため、これらの患者における投与リスクは不明であることから、重要な不足情報に設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of 医薬品安全性監視活動

追加 of 医薬品安全性監視活動

- 特定使用成績調査（長期使用全例調査）

【選択理由】

中等度又は重度の肝機能障害を有する患者における安全性に関する情報を収集し、中等度又は重度の肝機能障害におけるリスクについて検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。

- 通常 of リスク最小化活動は実施しない。

追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。

- 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者、患者及び介護者に対し確実に情報提供を行い、中等度又は重度の肝機能障害のリスク及び適正使用に関する理解を促すため。

1. 2 有効性に関する検討事項

| | |
|-----------|---|
| 使用実態下の有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の長期投与に関する安全性及び有効性を評価するため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： <ul style="list-style-type: none">• 特定使用成績調査（長期使用全例調査） |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（長期使用全例調査）において、安全性に関する評価を行うとともに、臨床試験において体系的な評価が行われていない患者背景を有する集団等における有効性に関する情報を収集する。 |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
|---|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献／学会情報、及び諸外国の安全性対策に関する情報等から得た有害事象及び情報の収集、確認及び解析に基づいた本剤の安全性評価。 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（長期使用全例調査） | |
| | <p>[安全性検討事項]</p> <p>Infusion reaction、ビタミン A 欠乏に伴う有害事象（夜盲等）、心機能障害、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者への投与。</p> <p>[目的]</p> <p>当該医薬品安全性監視活動は、製造販売後の使用実態下において本剤を投与された全ての患者を対象に長期間の使用実態下における以下の事項を収集し、本剤の品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認を行うことを目的としている。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 未知の副作用 - 副作用発生状況 - 安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因 <p>前述の安全性検討事項についての検討</p> <p>[実施計画]</p> <p>目標症例数：100 例。（但し、登録期間中に登録された全ての症例について調査票を回収する）</p> <p>登録期間：7 年</p> <p>調査期間：8 年</p> <p>実施方法：全例調査</p> <p>観察期間：1～8 年</p> <p>[実施計画の根拠]</p> <p>トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの患者数は、2003～2005 年の 3 年間の厚生労働省による調査結果から、有病率が人口 100 万人あたり 0.87～1.1 人であることから約 111～140 人と推定される。</p> <p>このうち症状を発現して本剤が投与される推定使用患者数を初年度 20 症例、次年度以降の新規投与患者 20 症例、次年度継続投与脱落症例の割合を治験時の脱落割合 7%と同じであると想定した場合の再審査期間中の本剤使用症例数は、最大 134 名と想定されるため、調査症例は 100 例を目標として設定する。</p> <p>[節目となる予定の時期及びその根拠]</p> <p>安全性定期報告書（PSUR）の提出時に安全性情報についての包括的評価を実施し、安全性検討事項の発生及び追加のリスク最小化策の必要性を検討する。</p> |

調査対象の全患者のデータロックポイント後、最終報告書を作成し、管轄規制当局に提出する。

〔当該医薬品安全性監視活動の結果に基づき実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準〕

節目となる各時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 添付文書又は患者向医薬品ガイドの変更の必要性を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無を含め、当該調査に対する実施計画書の改訂の必要性を検討する。
- 新たな安全性検討事項についてのリスク最小化策の必要性を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|--------------------|---|
| 特定使用成績調査（長期使用全例調査） | |
| | 本剤の長期投与の有効性 第2項 医薬品安全性監視計画の概要に記載の特定使用成績調査（長期使用全例調査）に関する情報を参照のこと。 |

4. リスク最小化計画の概要

| 通常のリスク最小化活動 | |
|---|--|
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド）の作成、配布 | |
| | <p>[安全性検討事項] Infusion reaction、ビタミン A 欠乏に伴う事象（夜盲等）、心機能障害、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者への投与</p> <p>[目的] 本剤の安全性についての情報を提供すること。</p> <p>[具体的な方法]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け適正使用ガイドを作成し、医療従事者に配布することで適正使用及び注意喚起する。 • 企業のウェブサイトに掲載する。 • <u>PMDA ホームページに掲載する。</u> <p>[結果に基づいて実施される可能性がある追加措置及びその開始の決定基準] 安全性検討事項に該当する項目は、安全性定期報告時に確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資料の改訂又は追加資料の作成を検討する。</p> <p>[実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠] 報告予定日：安全性定期報告時又は再審査申請時</p> |
| 患者向け資材（オンパットロによる治療を受ける患者さんへ）の作成、提供 | |
| | <p>[安全性検討事項] Infusion reaction、ビタミン A 欠乏に伴う事象（夜盲等）、心機能障害</p> <p>[目的] 本剤投与に伴う安全性についての情報を提供すること。</p> <p>[具体的な方法]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者に対して患者向け資材を提供・説明し、資材の活用（患者に対する説明と提供）を依頼する。 • 企業のウェブサイトに掲載する。 • <u>PMDA ホームページに掲載する。</u> |

| | |
|--|--|
| | <p>[結果に基づいて実施される可能性がある追加措置及びその開始の決定基準]</p> <p>安全性検討事項に該当する項目について、安全性定期報告時に確認する。本結果から新たなリスク最小化活動の実施が必要と判断される場合又は新たな安全性検討事項の追加が必要な場合は、資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成を検討する。</p> <p>[実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠]</p> <p>報告予定日：安全性定期報告時又は再審査申請時</p> |
|--|--|

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

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|--|--|------|--|
| 自発報告、文献／学会情報、及び諸外国の安全性対策に関する情報等から得た有害事象及び情報の収集、確認及び解析に基づいた本剤の安全性評価。 | | | | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定 of 時期 | 実施状況 | 報告書 of 作成予定日 |
| 市販直後調査 | 該当なし | 販売開始後6ヵ月 | 終了 | 2020年4月提出済み |
| 特定使用成績調査（長期使用全例調査） | 100例（但し、登録期間中に登録された全ての症例について調査票を回収する） | - 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時 | 実施中 | - 中間報告書作成時（調査開始から4年後の予定） - 最終報告書作成時（調査開始から8年後の予定） |
| ALN-TTR02-006 試験 〔製造販売後臨床試験（長期投与）〕 | ALN-TTR02-004 試験又は ALN-TTR02-003 試験を完了した、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 | 最初の被験者の初回来院：2016年7月16日 最後の被験者の最終来院：2022年3月23日 | 終了 | 2023年11月提出済み |
| ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用に関連する遺伝子に関する、ヒト由来試料を用いた遺伝子発現解析 | 該当なし | 試験終了時 | 終了 | 2019年10月提出済み |

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる予定の 時期 | 実施状況 | 報告書の作成予 定日 |
|---|--|--|------|--|
| 特定使用成績調査 (長期使用全例調査) | 100 例 (但し、登録期間 中に登録された全 ての症例について 調査票を回収す る) | - 安全性定期報告 書提出時 - 中間報告書作成 時 - 最終報告書作成 時 | 実施中 | - 中間報告書作 成時 (調査開 始から 4 年後 の予定) - 最終報告書作 成時 (調査開 始から 8 年後 の予定) |
| ALN-TTR02-006 試験 [製造販売後臨床試験 (長期投与)] | ALN-TTR02-004 試 験又は ALN-TTR02- 003 試験を完了し 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 | 最初の被験者の 初回来院： 2016 年 7 月 16 日 最後の被験者の 最終来院： 2022 年 3 月 23 日 | 終了 | 2023 年 11 月 提出済み |

5. 3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--|---------------------------|------|
| 添付文書及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査から得た情報の提供 | 販売開始後 6 ヶ月 | 終了 |
| 医療従事者向け資材 (医療従事者向け適 正使用ガイド) の作成、配布 | - 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時 | 実施中 |
| 患者向け資材 (オンパットロによる治療 を受ける患者さんへ) の作成、提供 | - 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時 | 実施中 |