

オンパットロ適正使用ガイド

薬価基準収載

トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬

オンパットロ®



点滴静注2mg/mL パチシランナトリウム注射液

onpattro® Infusion

劇薬、処方箋医薬品 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

本ガイドでは、オンパットロを適正に使用していただくため、適切な投与患者の検討、投与方法、投与時や投与開始後に注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用について解説しています。ご精読いただき、オンパットロの適正使用にお役立てください。

監修：植田 光晴 先生(熊本大学 脳神経内科学 教授)

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*)遺伝子変異に起因する常染色体優性遺伝の全身性疾患です。遺伝的に変異を起こした*TTR*タンパク質が正常な構造を維持できなくなることによって、アミロイド化が起こり、全身の組織・臓器に沈着することで多臓器の障害を引き起こすため、極めて多様な臨床症状があらわれます。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進行性で予後不良の疾患で、徐々に歩行困難や寝たきりの状態になり、未治療であれば、発症後約10年で死に至ります。

オンパットロは、*TTR*タンパク質の主な産生部位である肝臓において、*TTR* mRNAを標的としたsmall interfering RNA (siRNA)であるパチシランを有効成分とする薬剤で、RNA interference (RNAi)によって目的とするmRNAを分解し、肝臓での*TTR*タンパク質の産生を特異的に抑制します。

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患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験(ALN-TTR02-004試験)を含む複数の臨床試験において、有効性および安全性が確認されました。また、本剤の長期安全性および持続した有効性の確認を目的に、日本人を含む国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ALN-TTR02-006試験)を継続中です。これらの結果に基づく臨床データパッケージにより2018年9月に承認申請し、2019年6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」を効能又は効果として承認を取得しました。

本ガイドでは、本剤を安全にご使用いただくために、適正使用のポイントについて解説しています。ご使用になる前にご精読いただき、適正使用にお役立ていただければ幸いです。

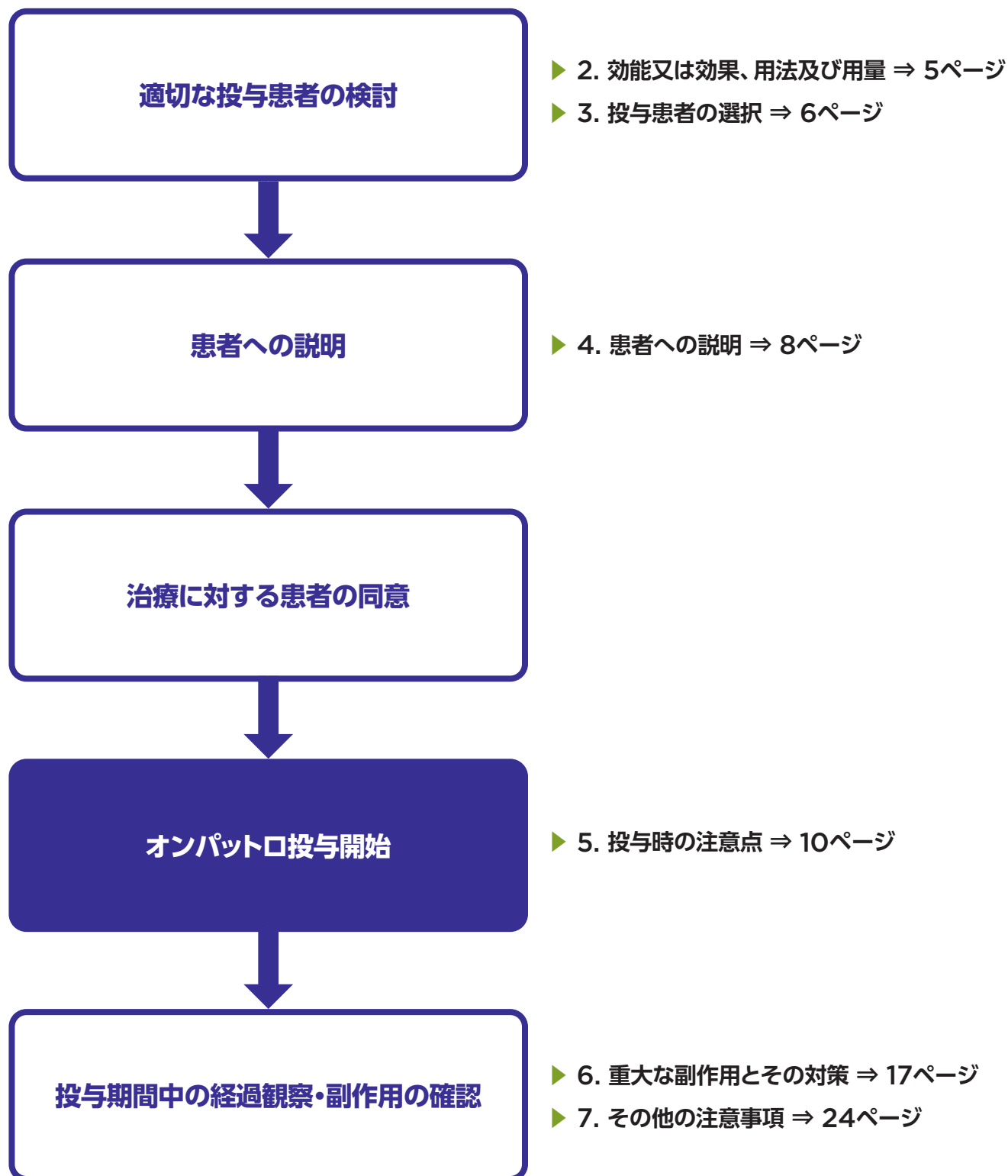
監修：植田 光晴 先生 (熊本大学 脳神経内科学 教授)

Contents

1. 治療の流れ	4
2. 効能又は効果、用法及び用量	5
効能又は効果	5
用法及び用量	5
3. 投与患者の選択	6
留意すべき患者	7
4. 患者への説明	8
オンパットロとは	8
有効性	8
注意すべき副作用	8
適正使用情報のご提供について	9
5. 投与時の注意点	10
前投薬	10
投与方法	11
治療中の注意事項	16
6. 重大な副作用とその対策	17
Infusion reaction	17
房室ブロック	23
7. その他の注意事項	24
ビタミンAの補給	24
タファミジスとの併用	25
8. 参考資料	26
国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験(ALN-TTR02-004試験)	26
肝移植後の患者：国際共同第Ⅲb相単一群非盲検試験(ALN-TTR02-008試験)	31
厚生労働省「指定難病」認定基準(家族性アミロイドニューロパチー)	34

1. 治療の流れ

参照ページ



2. 効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果

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

オンパットロの電子化された添付文書より

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。

オンパットロの電子化された添付文書より

用法及び用量

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。

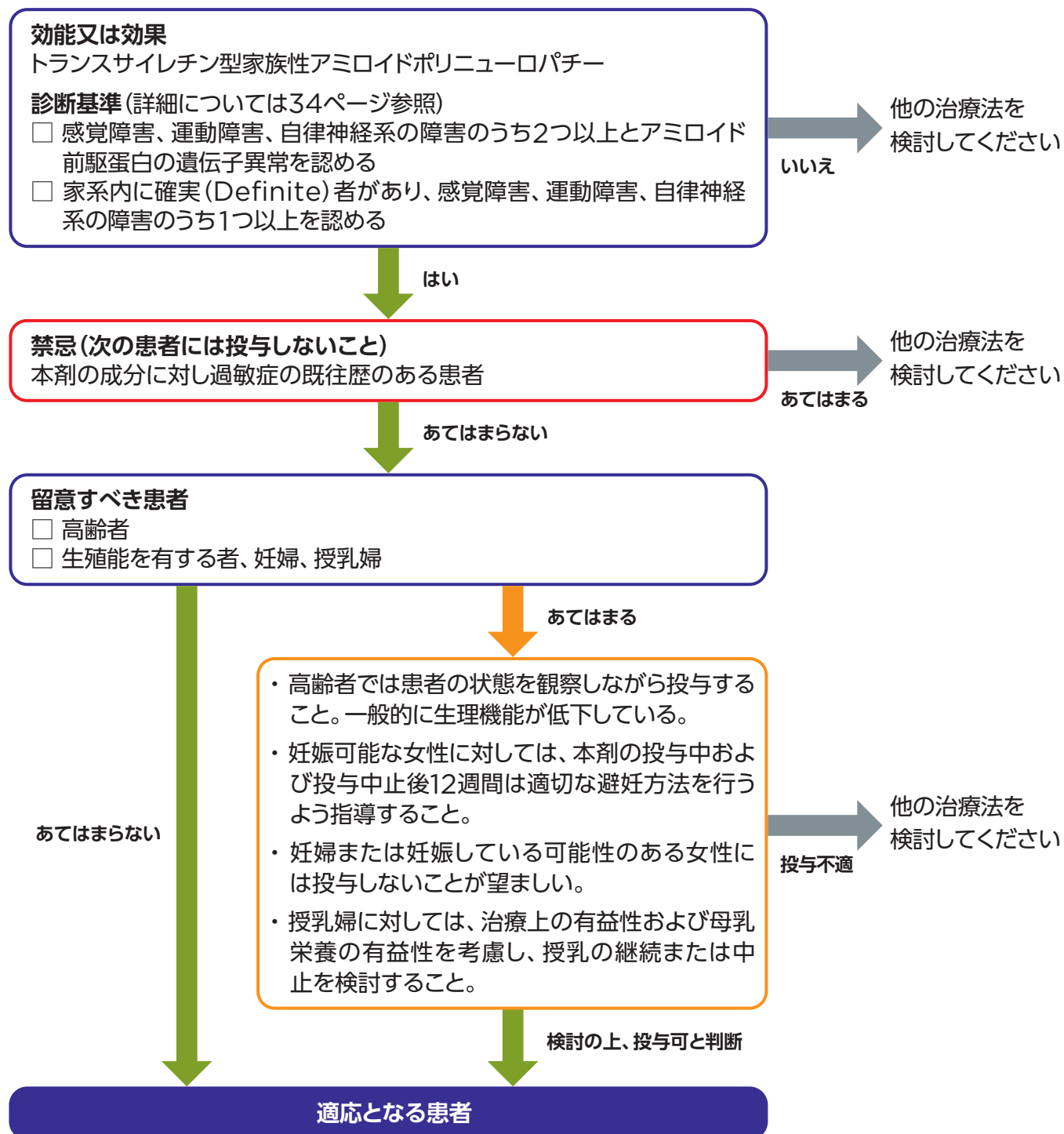
オンパットロの電子化された添付文書より

本剤は体重により投与量が異なります。投与量に応じて必要なバイアル本数を計算した上で薬液を調製してください。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、1バイアルあたりパチシランとして8.8mgです。

投与にあたっての調製方法の詳細は12～14ページを参照してください。

3. 投与患者の選択

本剤の投与にあたり次の項目をご確認の上、投与を検討いただきますようお願いいたします。



留意すべき患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

オンパットロの電子化された添付文書より

● 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、医薬品の副作用が発現しやすくなります。高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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1mg/kg以上の用量で認められた)。[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。

オンパットロの電子化された添付文書より

● 生殖能を有する者、妊婦、授乳婦への投与

- ・ 非臨床試験において、ラットおよびウサギともに、本剤の顕著な胎盤通過は認められませんでした。ウサギでは、母体毒性に続発すると考えられる自然流産、胚・胎児生存率低下および胎児体重減少が1mg/kg(ヒト等価用量：RHDの3.2倍)以上の投与量で認められたことから、患者の安全性を考慮して注意喚起しています。
- ・ 授乳ラットでは本剤の乳汁移行は認められませんでした。妊婦または授乳婦を対象とした試験は実施しておらず、本剤がヒト乳汁中に移行するかは不明ですが、患者の安全性を考慮して注意喚起しています。

4. 患者への説明

患者およびその家族に、オンパットロの有効性、副作用およびその対策など、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明してください。なお、説明にあたっては、以下の点を参考にしてください。

オンパットロとは

オンパットロは、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の治療に使用するお薬です。トランスサイレチン(TTR)というタンパク質を作るための遺伝子に変異があると、タンパク質の形が崩れて線維化しやすくなり、身体のさまざまな組織に蓄積することで、末梢神経やいろいろな臓器の障害を引き起こします。

オンパットロは、TTR遺伝子からTTRタンパク質が作られる過程の分子(メッセンジャーRNA)を分解し、肝臓でのTTRタンパク質の産生を抑制することで、効果を示します。

有効性

オンパットロは、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の治療において、プラセボ群と比較して神経障害スコアの有意な改善が認められています。また、QOLスコアや運動機能、身体障害、歩行速度、自律神経症状、栄養状態についてもプラセボ群と比較してオンパットロ群において有意な改善が認められています。

注意すべき副作用

オンパットロを投与すると、「Infusion reaction」という過敏症やアレルギーのような症状があらわれる可能性があります。

《症状の例》

- 関節痛または疼痛(背部痛、頸部痛、または筋骨格痛を含む)
- 潮紅(顔面紅斑または皮膚熱感を含む)
- 悪心
- 腹痛
- 呼吸困難または咳嗽
- 胸部不快感または胸痛
- 頭痛
- 発疹
- そう痒症
- 悪寒
- 浮動性めまい
- 疲労
- 心拍数の増加または動悸
- 低血圧(失神を含む)
- 高血圧
- 顔面浮腫 など

適正使用情報のご提供について

オンパットロの適正使用情報は、弊社の医療関係者向けWebサイトでもご確認いただけます。

<https://onpattro.jp/>



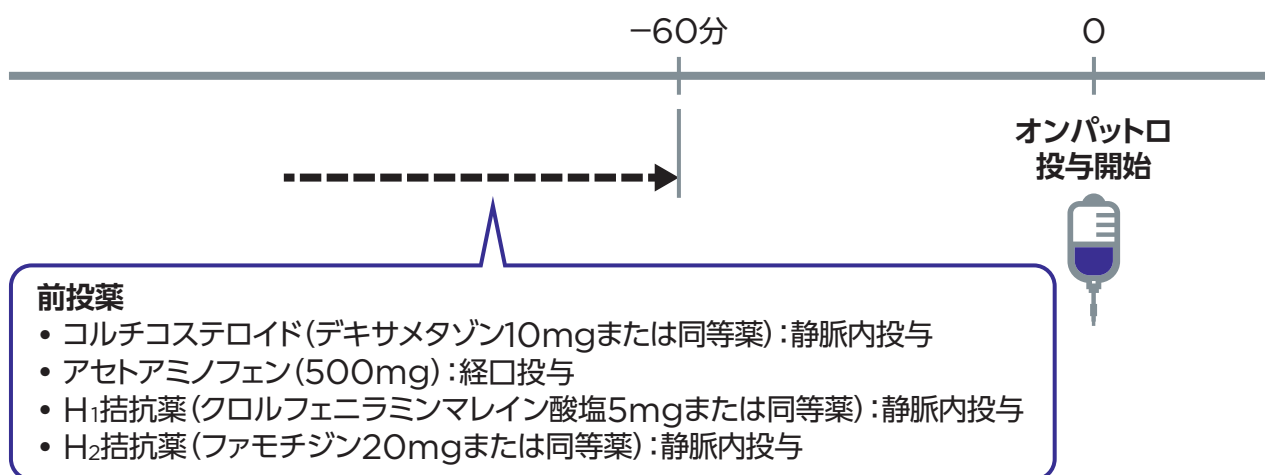
5. 投与時の注意点

前投薬

オンパット口投与によってInfusion reactionが発現する可能性があります。Infusion reactionは主に本剤投与中または投与開始2時間以内に多く報告されています。それらの症状を軽減させるため、前投薬が設定されています。

● 前投薬の方法

オンパット口投与の少なくとも60分前に、前投薬を行います。



患者の症状、状態により前投薬の投与量の調整を考慮してください。

● 前投薬で予想される副作用

デキサメタゾンまたは同等薬	血糖値上昇、食欲亢進、体重増加、顔面肥大、ナトリウムおよび水分貯留、低カリウム血症、血圧上昇、睡眠困難、悪夢、人格変化、気分変動、うつ病、不安、落ち着きのなさ、胃炎／胃潰瘍、カルシウム欠乏、骨粗鬆症、白内障、緑内障、易感染性亢進
アセトアミノフェン	肝障害
クロルフェニラミンマレイン酸塩または同等薬	眠気、頭痛、尿貯留(排尿困難)、口内乾燥、霧視、胃部不快感、浮動性めまい、悪心、嘔吐、食欲喪失、下痢、便秘、胸部うっ血亢進、筋力低下、興奮(特に小児)、神経過敏、動悸
ファモチジンまたは同等薬	眠気、浮動性めまい、頭痛、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢、便秘

投与方法

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。

オンパットロの電子化された添付文書より

● 用量

オンパットロは体重1kgあたり0.3mg(薬液量:0.15mL)を投与する薬剤です。ただし、体重が104kg以上の場合は31.2mg(薬液量:15.6mL)を投与します。

《オンパットロ投与量換算表》

※本剤の採取可能容量は1バイアルあたり4.4mL(8.8mg)です。

体重(kg)	投与量(mg)	必要薬液量(mL)	必要バイアル数	体重(kg)	投与量(mg)	必要薬液量(mL)	必要バイアル数	体重(kg)	投与量(mg)	必要薬液量(mL)	必要バイアル数
30	9.0	4.50	2 バイアル	59	17.7	8.85	3 バイアル	89	26.7	13.35	4 バイアル
31	9.3	4.65		60	18.0	9.00		90	27.0	13.50	
32	9.6	4.80		61	18.3	9.15		91	27.3	13.65	
33	9.9	4.95		62	18.6	9.30		92	27.6	13.80	
34	10.2	5.10		63	18.9	9.45		93	27.9	13.95	
35	10.5	5.25		64	19.2	9.60		94	28.2	14.10	
36	10.8	5.40		65	19.5	9.75		95	28.5	14.25	
37	11.1	5.55		66	19.8	9.90		96	28.8	14.40	
38	11.4	5.70		67	20.1	10.05		97	29.1	14.55	
39	11.7	5.85		68	20.4	10.20		98	29.4	14.70	
40	12.0	6.00		69	20.7	10.35		99	29.7	14.85	
41	12.3	6.15		70	21.0	10.50		100	30.0	15.00	
42	12.6	6.30		71	21.3	10.65		101	30.3	15.15	
43	12.9	6.45		72	21.6	10.80		102	30.6	15.30	
44	13.2	6.60		73	21.9	10.95		103	30.9	15.45	
45	13.5	6.75		74	22.2	11.10		104~	31.2	15.60	
46	13.8	6.90		75	22.5	11.25					
47	14.1	7.05		76	22.8	11.40					
48	14.4	7.20		77	23.1	11.55					
49	14.7	7.35		78	23.4	11.70					
50	15.0	7.50		79	23.7	11.85					
51	15.3	7.65		80	24.0	12.00					
52	15.6	7.80		81	24.3	12.15					
53	15.9	7.95		82	24.6	12.30					
54	16.2	8.10		83	24.9	12.45					
55	16.5	8.25		84	25.2	12.60					
56	16.8	8.40		85	25.5	12.75					
57	17.1	8.55		86	25.8	12.90					
58	17.4	8.70		87	26.1	13.05					
			88	26.4	13.20						

《参考情報：調製方法》

- オンパットロは、**投与前にろ過**して使用してください。
- 患者さんの体重から、本剤の必要薬液量と必要なバイアルの本数を確認してください。[※]
※ 本剤1バイアル(5mL)をろ過した場合、ろ過後の採取可能容量は4.4mLです。
- **無菌操作**[※]により下記の手順で調製してください。
※ ドラフトチャンバーなどでの調製は必須ではありません。

《準備するもの》

1. オンパットロ点滴静注2mg/mL	<input type="checkbox"/> 2バイアル	<input type="checkbox"/> 3バイアル
2. シリンジフィルター：ろ過用 提供	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3. 密栓滅菌容器 提供	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
4. 注射針	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 9
5. エアー針	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
6. ロック式滅菌シリンジ(20 または 30mL)：フィルターろ過用	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7. 滅菌シリンジ(50mL、10mL)：生理食塩液調整用	<input type="checkbox"/> 1(50mL)	<input type="checkbox"/> 1(50mL)
	<input type="checkbox"/> 1(10mL)	<input type="checkbox"/> 2(10mL)
8. 滅菌シリンジ(10mL)：ろ過済み薬剤の採取用	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
9. 0.9%塩化ナトリウム溶液(生理食塩液)点滴バッグ(200 または 250mL)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
10. DEHPフリーまたはPVCフリーの輸液セット	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
11. インラインフィルター[ニプロフィルターセット(PVCフリー)/FG-120AT-B]	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

- ⚠ 薬剤と接触する器具はすべてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)フリーのものを使用してください。
- ⚠ その他、前投薬およびルートキープ用の生理食塩液などが必要となります。
- ⚠ 本剤を投与する際は、インラインフィルター[ニプロフィルターセット(PVCフリー)/FG-120AT-B]を含む輸液セットを使用してください。

- ❶ 冷蔵庫より必要な本数のバイアルを取り出します。
 ⚠ 振とうしないように注意してください。
- ❷ バイアル内の薬液に変色がないか目視で確認します。本剤は白色から帯黄白色の乳白光を呈する均質な液です。変色がある場合は使用しないでください。
 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ことがありますが、製剤の品質には影響ありません。



- 3** バイアル1本の全量をロック式滅菌シリンジに抜き取ります。
⚠️ 抜き取った後、注射針にキャップをして、シリンジ内の空気を抜きます。



- 4** 薬剤を採取したロック式滅菌シリンジから注射針を外してシリンジフィルターを取り付け、新しい注射針に取り替えます。
⚠️ シリンジフィルターがしっかり固定されていることを確認してください。固定できない場合は、シリンジフィルターを交換してください。



- 5** 容器内に通気するため、密栓滅菌容器のゴム栓にエアーストックを刺し込みます。



- 6** エアーストックを刺した密栓滅菌容器のゴム栓に④の針を刺し込み、シリンジ内の本剤をゆっくりろ過します。
③④⑥の手順を繰り返して、必要本数のバイアル内の全量を⑤で用意した密栓滅菌容器にろ過します。
⚠️ シリンジフィルターはバイアルごとに交換してください。



- 7** 本剤の必要薬液量と合わせて総液量が200mLとなるように滅菌シリンジを使用して点滴バッグから生理食塩液を抜き取ります。

⚠ 本剤のろ過前に行っても差し支えありません。



- 8** 滅菌シリンジを使用して密栓滅菌容器から、ろ過済みの本剤を必要な量抜き取ります。



- 9** ⑦の生理食塩液の点滴バッグに⑧のろ過済みの本剤を注入し、点滴バッグを静かに転倒混和します。

⚠ 振とうしないように注意してください。



以上で本剤の調製は終了です。速やかに投与を開始してください。

《注意事項》

- 他の静注用薬剤等との配合または同じ静注ラインでの同時注入は避けてください。
- 滅菌容器内の残液(ろ過済みの本剤)はすべて廃棄してください。
- 本剤の希釈溶液は調製後速やかに使用してください。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時間以内に使用してください。

本剤の調製方法は、弊社の医療関係者向けWebサイトでも動画でご覧いただけます。

<https://onpattro.jp/proper-use/dosing-preparation>

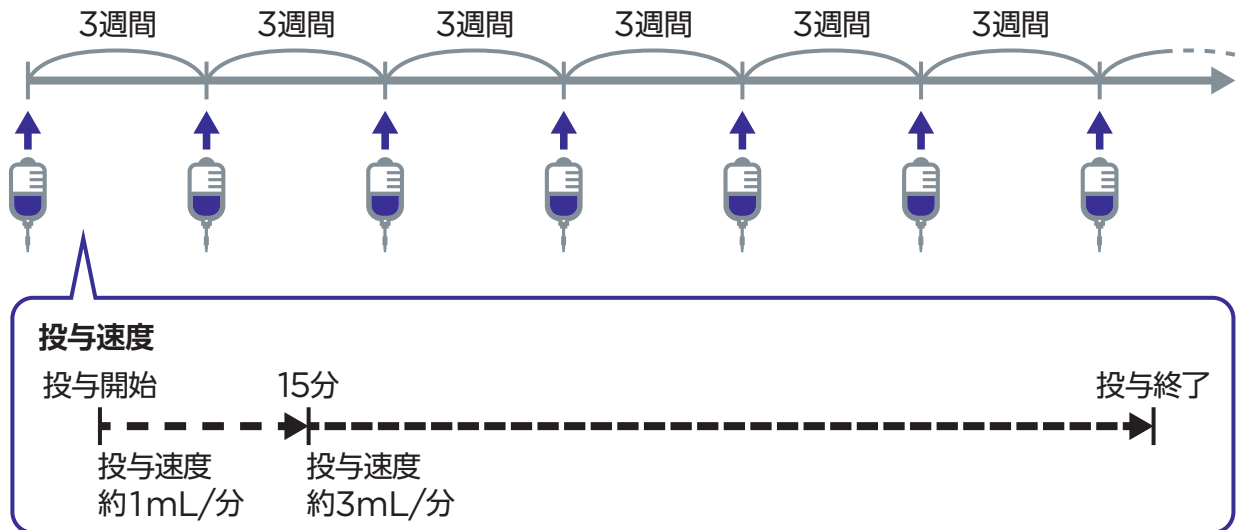


● 用法

オンパットロは3週に1回、70分間以上かけて点滴静注します。

● 投与時の注意

投与速度は、最初の15分間を約1mL/分とし、残りの投与時間を約3mL/分に速めます。



《注意事項》

- インラインフィルター(孔径1.2 μ m、PES)を含む、DEHPフリーの輸液セットと専用の点滴ラインを使用してください。
- 本剤は静脈内にのみ投与してください。
- 投与中は注入部位を観察し、血管外漏出が疑われる場合は投与を中止してください。

治療中の注意事項

● Infusion reaction

- 本剤の投与によりInfusion reactionが発現する可能性があり、臨床試験中においてもプラセボ群と比較してオンパット口群において高い割合で報告されているため、前投薬(10ページ参照)を投与するだけでなく、投与中は患者さんの状態を十分に観察してください。
- Infusion reactionは主に本剤投与中または投与開始2時間以内に多く報告されています。
- 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、または投与を中断し、適切な処置(副腎皮質ホルモン剤等の治療または適切な対症療法、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤または抗炎症剤等)を行ってください。症状が消失した後に、投与速度を下げ再投与してください。
- 重度のInfusion reactionが発現した場合は本剤の投与を中止してください。

● 房室ブロック

- 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とされています。
- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、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)を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 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、適切な処置を行ってください。

● ビタミンAの補給について

- 本剤は、血清中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さんに指導してください。なお、1日推奨用量は約2,500IUであり、推奨用量を超えて補給しないよう指導してください。
- ビタミンAの欠乏により、夜盲などの眼症状が発現するおそれがあるため注意してください(ビタミンAの補給については24ページ参照)。

6. 重大な副作用とその対策

Infusion reaction

11. 副作用(抜粋)

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

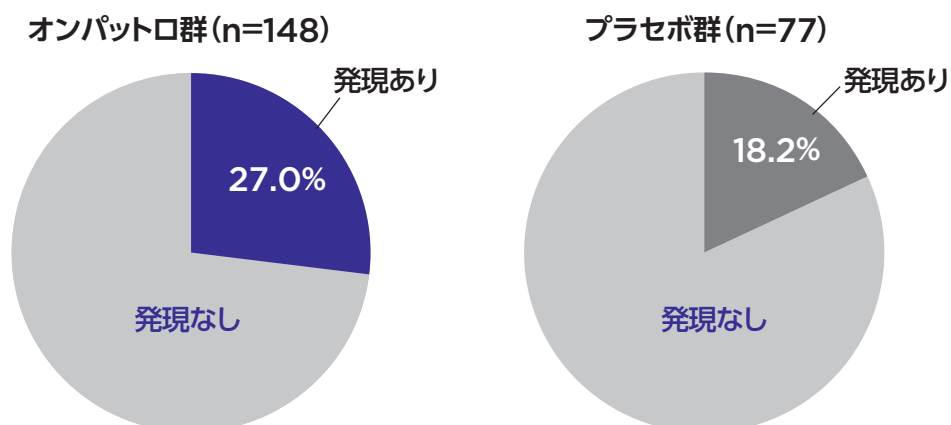
11.1.1 Infusion reaction (27.0%):

関節痛又は疼痛(背部痛、頸部痛、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]

オンパットロの電子化された添付文書より

● Infusion reactionの発現状況(国際共同第Ⅲ相試験: APOLLO試験)

プラセボ群の18.2%にInfusion reactionが発現したのに対し、オンパットロ群では27.0%にInfusion reactionが発現しました。



1) 対策(前投薬)

脂質ナノ粒子(Lipid Nanoparticle : LNP)製剤の静脈内投与に伴い、Infusion reactionが発現する可能性があり、オンパットロの複数の脂質添加剤がInfusion reactionの原因となっている可能性が示唆されています。臨床試験中にもInfusion reactionが発現したことから、Infusion reactionの発現リスクを抑制するための前投薬が設定されています。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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)
- H₁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)
- H₂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。

オンパットロの電子化された添付文書より

● 前投薬の方法

オンパットロ投与の少なくとも60分前に、前投薬を行います(10ページ参照)。

2) 発現状況

すべての患者に対してオンパットロまたは生理食塩液のプラセボ投与前に前投薬を行った国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験では、オンパットロ群の27.0% (40/148例) およびプラセボ群の18.2% (14/77例) に1件以上のInfusion reactionが認められました。

Infusion reactionのうち「注入に伴う反応」は、オンパットロ群の18.9% (28/148例) およびプラセボ群の9.1% (7/77例) に認められました。

国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験における、いずれかの群で2例以上に発現した注入に伴う反応 (安全性解析対象集団)

	患者数(%) ^a /発現件数 ^b	
	オンパットロ群(n=148)	プラセボ群(n=77)
1件以上のInfusion reactionを発現した患者数	40(27.0%)	14(18.2%)
1件以上の注入に伴う反応を発現した患者数および発現件数	28(18.9%)/145	7(9.1%)/79
注入に伴う反応の発現件数	223	105
胃腸障害	9(6.1%)/15	0
腹痛	2(1.4%)/2	0
下腹部痛	2(1.4%)/2	0
上腹部痛	2(1.4%)/4	0
悪心	5(3.4%)/5	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10(6.8%)/46	2(2.6%)/25
胸部不快感	2(1.4%)/6	0
胸痛	2(1.4%)/8	0
悪寒	2(1.4%)/10	1(1.3%)/1
疲労	2(1.4%)/9	0
注射部位紅斑	2(1.4%)/2	0
注射部位腫脹	2(1.4%)/2	0
疼痛	2(1.4%)/6	0
筋骨格系および結合組織障害	9(6.1%)/74	1(1.3%)/2
関節痛	3(2.0%)/8	0
背部痛	9(6.1%)/52	0
神経系障害	7(4.7%)/11	1(1.3%)/1
頭痛	4(2.7%)/7	1(1.3%)/1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(3.4%)/11	0
咳嗽	2(1.4%)/2	0
呼吸困難	3(2.0%)/3	0
皮膚および皮下組織障害	5(3.4%)/16	1(1.3%)/14
皮膚熱感	2(1.4%)/2	0
血管障害	9(6.1%)/40	6(7.8%)/36
潮紅	6(4.1%)/34	6(7.8%)/36
低血圧	2(1.4%)/4	0

MedDRA/J(Ver18.0)

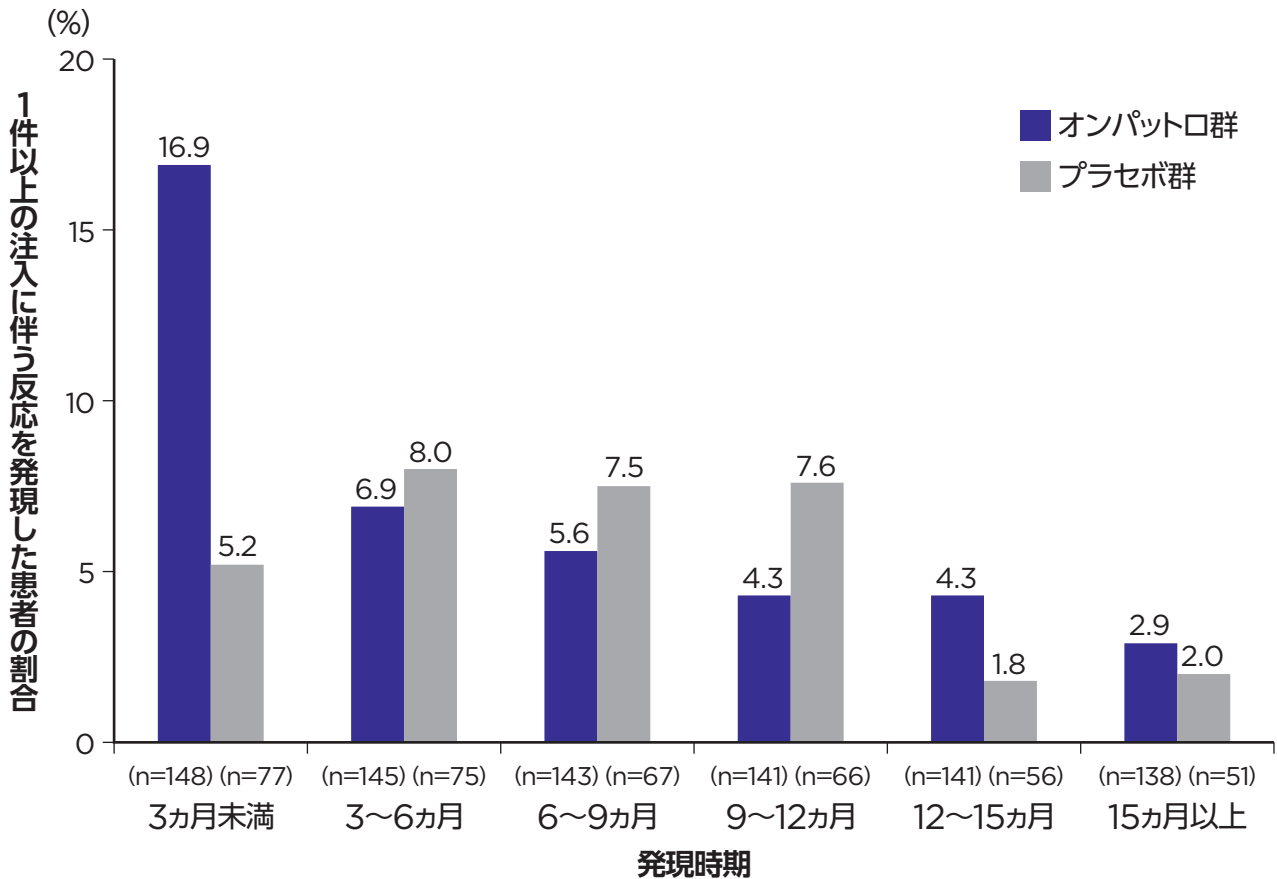
a) 患者が既定の器官別分類で1件以上のイベントを発現した場合、該当する器官別分類は1例として数えた。患者が規定の基本語で1件以上のイベントを発現した場合、該当する基本語は1例として数えた。割合(%)は総患者数に基づく。

b) 全患者の総イベント数。患者が複数のイベントを発現した場合は、複数回としてカウントした。

3) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験における3ヵ月ごとの注入に伴う反応の発現状況を図表に示します。注入に伴う反応の発現割合および症状の発現件数は最初の6ヵ月間で次第に減少しました。全般的に、投与開始後早期ほど症状の発現割合が高く、投与回数が増えるにつれて症状の発現割合が上昇することはほとんどありませんでした。

国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験における、発現時期別の注入に伴う反応の発現割合(安全性解析対象集団)



国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験における、発現時期別の注入に伴う反応の発現状況(安全性解析対象集団)
オンパット口群(n=148)

器官別大分類/基本語	患者数(%) ^a /発現件数 ^b					
	3ヵ月未満 (n=148)	3～6ヵ月 (n=145)	6～9ヵ月 (n=143)	9～12ヵ月 (n=141)	12～15ヵ月 (n=141)	15ヵ月以上 (n=138)
1件以上の注入に伴う反応を 発現した患者数および 発現件数	25(16.9%) /65	10(6.9%) /26	8(5.6%) /15	6(4.3%) /19	6(4.3%) /10	4(2.9%) /10
胃腸障害	5(3.4%)/8	1(0.7%)/1	2(1.4%)/4	1(0.7%)/2	0	0
腹痛	1(0.7%)/1	0	0	1(0.7%)/1	0	0
下腹部痛	1(0.7%)/1	0	0	1(0.7%)/1	0	0
上腹部痛	1(0.7%)/1	0	1(0.7%)/3	0	0	0
悪心	3(2.0%)/3	1(0.7%)/1	1(0.7%)/1	0	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	8(5.4%)/23	5(3.4%)/14	1(0.7%)/1	1(0.7%)/3	2(1.4%)/4	1(0.7%)/1
胸部不快感	1(0.7%)/4	1(0.7%)/1	0	0	0	1(0.7%)/1
胸痛	1(0.7%)/2	1(0.7%)/3	1(0.7%)/1	1(0.7%)/2	0	0
悪寒	2(1.4%)/6	2(1.4%)/4	0	0	0	0
疲労	2(1.4%)/7	1(0.7%)/2	0	0	0	0
注射部位紅斑	1(0.7%)/1	0	0	0	1(0.7%)/1	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	2(1.4%)/2	0
疼痛	1(0.7%)/1	2(1.4%)/4	0	1(0.7%)/1	0	0
筋骨格系および 結合組織障害	8(5.4%)/31	5(3.4%)/17	5(3.5%)/8	4(2.8%)/12	2(1.4%)/2	2(1.4%)/4
関節痛	2(1.4%)/2	1(0.7%)/3	1(0.7%)/1	1(0.7%)/2	0	0
背部痛	8(5.4%)/20	5(3.4%)/11	4(2.8%)/6	4(2.8%)/9	2(1.4%)/2	2(1.4%)/4
神経系障害	5(3.4%)/8	2(1.4%)/2	1(0.7%)/1	0	0	0
頭痛	3(2.0%)/5	1(0.7%)/1	1(0.7%)/1	0	0	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	4(2.7%)/10	0	1(0.7%)/1	0	0	0
咳嗽	2(1.4%)/2	0	0	0	0	0
呼吸困難	2(1.4%)/2	0	1(0.7%)/1	0	0	0
皮膚および 皮下組織障害	3(2.0%)/9	2(1.4%)/3	2(1.4%)/3	1(0.7%)/1	0	0
皮膚熱感	0	1(0.7%)/1	1(0.7%)/1	0	0	0
血管障害	8(5.4%)/15	2(1.4%)/5	3(2.1%)/7	1(0.7%)/3	2(1.4%)/5	1(0.7%)/5
潮紅	5(3.4%)/10	2(1.4%)/5	3(2.1%)/7	1(0.7%)/3	1(0.7%)/4	1(0.7%)/5
低血圧	2(1.4%)/3	0	0	0	1(0.7%)/1	0

MedDRA/J(Ver18.0)

a) 患者が既定の器官別分類で1件以上のイベントを発現した場合、該当する器官別分類は1例として数えた。患者が規定の基本語で1件以上のイベントを発現した場合、該当する基本語は1例として数えた。割合(%)は各期間開始時における総患者数に基づく。

b) 全患者の総イベント数。患者が複数のイベントを発現した場合は、複数回としてカウントした。

プラセボ群(n=77)

器官別大分類/基本語	患者数(%) ^a /発現件数 ^b					
	3カ月未満 (n=77)	3~6カ月 (n=75)	6~9カ月 (n=67)	9~12カ月 (n=66)	12~15カ月 (n=56)	15カ月以上 (n=51)
1件以上の注入に伴う反応を 発現した患者数および 発現件数	4(5.2%)/15	6(8.0%)/19	5(7.5%)/20	5(7.6%)/16	1(1.8%)/4	1(2.0%)/5
胃腸障害	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	0	1(1.3%)/6	1(1.5%)/5	1(1.5%)/5	1(1.8%)/4	1(2.0%)/5
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	1(1.5%)/1	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および 結合組織障害	0	1(1.3%)/2	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	1(1.5%)/1	0	0
頭痛	0	0	0	1(1.5%)/1	0	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0
皮膚および 皮下組織障害	1(1.3%)/4	1(1.3%)/4	1(1.5%)/4	1(1.5%)/2	0	0
皮膚熱感	0	0	0	0	0	0
血管障害	3(3.9%)/7	3(4.0%)/10	4(6.0%)/13	3(4.5%)/6	0	0
潮紅	3(3.9%)/7	3(4.0%)/10	4(6.0%)/13	3(4.5%)/6	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J(Ver18.0)

a) 患者が既定の器官別分類で1件以上のイベントを発現した場合、該当する器官別分類は1例として数えた。患者が規定の基本語で1件以上のイベントを発現した場合、該当する基本語は1例として数えた。割合(%)は各期間開始時における総患者数に基づく。

b) 全患者の総イベント数。患者が複数のイベントを発現した場合は、複数回としてカウントした。

4) 転帰

オンパットロ群の1例で、重篤なInfusion reactionが報告されましたが、消失しました。

また、オンパットロ群の1例が注入に伴う反応により治験薬の投与を中止しました。当該患者において、0日目の投与開始直後に顔面潮紅が発現し、投与は中止されました。潮紅は中程度であり、無処置で15分後に消失しました。患者は治験薬の一部しか投与せず、投与を完了しませんでした(試験を中止)。プラセボ群で発現した注入に伴う反応のうち、治験薬の投与中止または投与中断に至ったものではありませんでした。

房室ブロック

11. 副作用(抜粋)

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

11.1.2 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]

オンパットロの電子化された添付文書より

● 房室ブロックの発現状況(国際共同第Ⅲ相試験: APOLLO試験)

オンパットロ群では0.7%(1例)に房室ブロックが発現しました。

臨床試験で報告された心臓関連の有害事象の種類および性質は、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で予想されるものと一致しており、オンパットロと因果関係ありと判断される安全性上の問題はありませんでした。

<参考>

類薬であるrevusiranの遺伝性アミロイドーシス心筋症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、実施中に全死亡率に偏りが認められたため、revusiranは開発中止となりました。このとき、曝露期間(中央値)はrevusiran群が6.71ヵ月(範囲2.11~16.32)、プラセボ群が7.73ヵ月(範囲2.14~16.35)でした。投与期間中の死亡率はrevusiran群12.9%(18例)、プラセボ群3.0%(2例)でした。両投与群で、投与期間中の死亡の大部分が独立判定委員会の評価により心血管系による死亡と判断され、死因は心不全であり、基礎疾患の自然歴と一致していました。

本試験で認められた死亡率の偏りについて幅広く評価した結果、全死亡率の偏りは偶発的な所見である可能性があるものの、revusiranの関与を否定することはできませんでした。

7. その他の注意事項

ビタミンAの補給

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響(抜粋)

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。[8.3 参照]

オンパットロの電子化された添付文書より

本剤は血清中のTTR濃度を低下させ、血清中レチノール結合タンパク質およびビタミンAの濃度低下をもたらしますが、非臨床試験において本剤をサルに9ヵ月間長期投与したとき、臨床試験と同等以上のTTR減少が認められたもののビタミンA欠乏はみられませんでした。また、臨床試験では、患者に1日あたりの推奨用量のビタミンAを補給することにより、ビタミンA欠乏の臨床的エビデンスはみられませんでした。以上より、ビタミンA欠乏症に起因する潜在的な眼障害リスクを低減するため、1日の推奨用量でのビタミンAの補給を勧めるとともに、ビタミンA欠乏症を示唆する眼症状(夜間視力低下または夜盲、持続的ドライアイ、眼の炎症、角膜炎または潰瘍、角膜肥厚または角膜穿孔を含む)が発現した場合には、眼科専門医の診察を受けるよう指導してください。

ただし、レチノール結合タンパク質の非存在下においても、ビタミンAの輸送および組織への取り込みは、代替の機序を介して起こるため、臨床検査で測定された血清中ビタミンA濃度は体内のビタミンA総量を反映するものではありません。したがって、臨床検査結果をビタミンA補給の指標として、1日の推奨用量を超えるビタミンAを補給することがないように注意が必要です。

●ビタミンAの補給について

本剤投与中は、1日あたり約2,500IUのビタミンAの補給をするように患者に指導してください。

ただし、1日の推奨用量を超えるビタミンAを補給することがないように注意してください。

タファミジスとの併用

国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験(ALN-TTR02-004試験)および国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ALN-TTR02-006試験)では、試験の組み入れ時にタファミジスを使用している患者は除外されています。また、第Ⅱ相継続投与試験(ALN-TTR02-003試験)では、一部の患者がタファミジスを併用していましたが、その例数は限られています。

8. 参考資料

国際共同第Ⅲ相試験：APOLLO試験(ALN-TTR02-004試験)

承認時評価資料：日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)

Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, et al. *BMC Neurol.* 2017;17(1):181.

Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11-21.

(本試験はAlnylam Pharmaceuticalsの支援により実施された)

● 対象患者

《組み入れ基準》

スクリーニング来院時点で以下の基準を満たしている患者を登録適格被験者とした。

1. 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と診断され、TTR遺伝子変異が書面で確認されている。
2. 余命2年以上と診断されている。
3. 年齢18歳以上85歳以下の男性または女性。
4. NIS (Neuropathy Impairment Score) スコアが5点以上130点以下である。
5. PND (Polyneuropathy Disability) スコアがⅢB以下である。
6. 神経伝導検査(NCS)で、腓腹の感覚神経活動電位(SNAP)、脛骨の複合筋活動電位(CMAP)、尺骨のSNAP、尺骨のCMAPおよび腓骨のCMAPの総和が2点以上である。
7. KPS (Karnofsky Performance Status) が60%以上である。
8. 好中球絶対数(ANC)が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上である。
9. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)濃度が正常範囲上限(ULN)の2.5倍以下、総ビリルビンが正常範囲内、国際標準化比(INR: 被験血漿凝固時間/正常血漿凝固時間)が2.0以下(抗凝固療法を受けている患者では、INRが3.5以下でも許容される)である。なお、総ビリルビンがULNの2倍以下で、その上昇が書面で記録されたGilbert症候群に起因するもの(非抱合型ビリルビン上昇を認めるが抱合型ビリルビンは正常)であり、かつALTおよびAST濃度が正常範囲内の患者は適格とする。
10. 血清クレアチニンがULNの2倍以下である。
11. 妊娠可能な女性被験者は、妊娠検査結果が陰性でなければならず、スクリーニング前、治験参加中および治験薬の最終投与後75日間にわたり、2種類の有効性の高い避妊方法を使用することとし、授乳は不可とする。
12. 妊娠可能なパートナーを有する男性被験者は、治験参加中および治験薬の最終投与後75日間にわたり、1種類のバリア型避妊法(例えば、コンドーム)および1種類の追加避妊法(例えば、殺精子剤)を使用することに同意するとともに、治験薬の初回投与から、治験参加中および治験薬の最終投与後75日間にわたり、精子の提供を控えなければならない。

《除外基準》

スクリーニング来院時点で以下のいずれかの基準に該当する患者は治験から除外した。

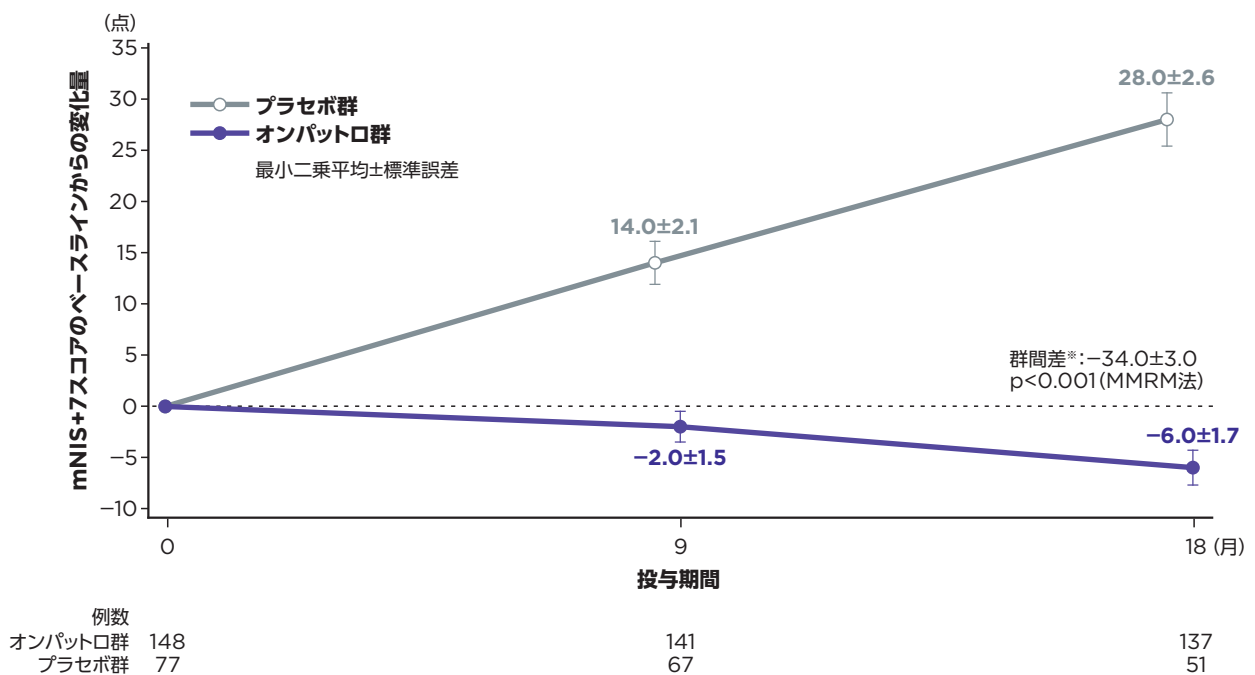
1. 肝移植歴がある、または治験期間中に肝移植を受ける予定がある。
2. トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに関連しない感覚、運動または自律神経障害がある。
3. 原発性アミロイドーシスまたは軟膜アミロイドーシスに罹患している。
4. 1型糖尿病に罹患している。
5. 5年以上にわたり2型糖尿病に罹患している。
6. HBV、HCVまたはHIVに感染している。
7. ニューヨーク心臓協会(NYHA)の心機能分類がⅢ以上。
8. 過去3ヵ月以内に急性冠症候群に罹患した。
9. 管理されていない不整脈または不安定狭心症がある。
10. リポソーム製剤に対して過敏な反応を発現したことがある、もしくはオリゴヌクレオチドに対する過敏症の既往歴がある。
11. 必要な前投薬を受けることができない。
12. 予定されている治験薬の投与前30日以内または治験薬の5半減期以内のどちらか長い方の期間中に他の治験中の薬剤を使用した。
13. 現在、タファミジス、ドキシサイクリンまたはタウロウルソデオキシコール酸(TUDCA)を使用している。過去にこれらの薬剤を使用していた場合は、本治験の治験薬の投与開始前に14日間の休薬期間を完了していなければならない。

● 主要評価項目(mNIS+7スコア)の結果

mNIS+7(modified Neuropathy Impairment Score+7、補正神経障害スコア+7)スコアは、運動神経障害、感覚神経障害および自律神経障害を評価するための複合神経障害スコアです。有効性の解析はmITT集団(無作為割り付け後にオンパットロまたはプラセボを1回以上投与された患者)を対象としています。

① 投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアのベースラインからの変化量(mITT集団)

mITT集団を対象に投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均±標準誤差)を解析した結果、両群の差は -34.0 ± 3.0 (オンパットロ群: -6.0 ± 1.7 、プラセボ群: 28.0 ± 2.6)であり、ニューロパチーに関してプラセボ群に比べてオンパットロ群で有意な改善が認められました($p < 0.001$ 、MMRM法)。

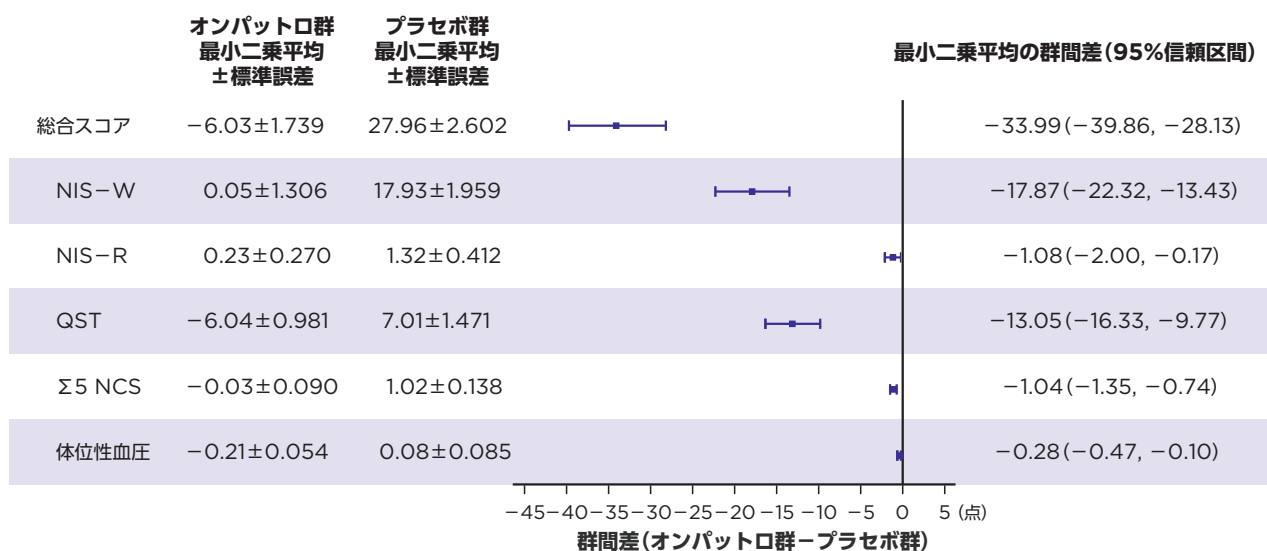


ベースライン値(平均±SD): オンパットロ群 80.9 ± 41.5 、プラセボ群 74.6 ± 37.0

※ オンパットロ群-プラセボ群

② 投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアの総合スコアおよびコンポーネント別スコアのベースラインからの変化量(mITT集団)

プラセボ群に比べ、オンパットロ群では、投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアを構成するすべてのコンポーネント(NIS-W:運動機能/筋力低下、NIS-R:腱反射、QST:感覚、 $\Sigma 5$ NCS:神経伝導、体位性血圧:自律神経機能)について改善が認められました。



③ 発症年齢別の投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアのベースラインからの変化量(mITT集団)

発症年齢が50歳未満と50歳以上のいずれのサブグループにおいても、プラセボ群に比べてオンパットロ群でmNIS+7スコアが改善しました。

		投与群	評価 症例数	mNIS+7スコアの ベースラインからの変化量※	群間差 (95%信頼区間)
発症年齢	50歳 未満	プラセボ群	15	16.65±4.43	-22.51 (-33.19, -11.83)
		オンパットロ群	40	-5.86±3.01	
	50歳 以上	プラセボ群	36	34.62±2.94	-38.56 (-45.51, -31.61)
		オンパットロ群	97	-3.95±1.902	

※ 調整済平均±標準誤差

④ FAPステージ別の投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアのベースラインからの変化量(mITT集団)

FAPステージⅠとステージⅡまたはⅢのいずれのサブグループにおいても、プラセボ群に比べてオンパットロ群でmNIS+7スコアが改善しました。

		投与群	評価 症例数	mNIS+7スコアの ベースラインからの変化量※1	群間差 (95%信頼区間)
FAP ステージ※2	Ⅰ	プラセボ群	25	24.48±3.22	-29.65 (-37.40, -21.91)
		オンパットロ群	64	-5.17±2.17	
	Ⅱ、Ⅲ	プラセボ群	26	34.06±3.71	-38.24 (-47.00, -29.49)
		オンパットロ群	73	-4.18±2.39	

※1 調整済平均±標準誤差

※2 ステージⅢはプラセボ群1例のみ

⑤ 罹病期間別の投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアのベースラインからの変化量(mITT集団)

罹病期間が1.37年以下と1.37年超のいずれのサブグループにおいても、プラセボ群に比べてオンパットロ群でmNIS+7スコアが改善しました。

		投与群	評価症例数	mNIS+7スコアのベースラインからの変化量*	群間差 (95%信頼区間)
罹病期間	1.37年以下	プラセボ群	29	30.63±3.44	-37.11 (-45.39, -28.83)
		オンパットロ群	68	-6.48±2.34	
	1.37年超	プラセボ群	22	27.91±3.65	-30.55 (-39.11, -21.98)
		オンパットロ群	69	-2.64±2.27	

※調整済平均±標準誤差

⑥ TTR遺伝子変異型別の投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアのベースラインからの変化量(mITT集団)

TTR遺伝子変異型別では、V30M型と、非V30M型のA97S型、E89Q型、およびT60A型のサブグループにおいて、プラセボ群に比べてオンパットロ群でmNIS+7スコアが改善しました。

		投与群	評価症例数	mNIS+7スコアのベースラインからの変化量*	群間差 (95%信頼区間)
TTR 遺伝子 変異型	V30M	プラセボ群	27	27.14±3.12	-37.10 (-44.83, -29.37)
		オンパットロ群	56	-9.97±2.31	
	A97S	プラセボ群	8	40.07±5.69	-28.89 (-46.48, -11.30)
		オンパットロ群	8	11.18±5.98	
	E89Q	プラセボ群	2	26.29±10.56	-30.26 (-57.45, -3.06)
		オンパットロ群	8	-3.96±5.46	
	S50R	プラセボ群	3	16.31±13.28	-12.84 (-48.21, 22.53)
		オンパットロ群	8	3.46±7.87	
	T60A	プラセボ群	2	47.84±13.24	-47.09 (-78.92, -15.26)
		オンパットロ群	10	0.76±6.44	

※調整済平均±標準誤差

肝移植後の患者：国際共同第Ⅲb相単一群非盲検試験(ALN-TTRO2-008試験)

参考資料：肝移植後患者を対象とした国際共同第Ⅲb相単一群非盲検試験 (ALN-TTRO2-008試験)
Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, et al. *Am J Transplant.* 2022; 22(6): 1646-1657.
(本試験はAlnylam Pharmaceuticalsの支援により実施された)

● 対象患者

《主な組み入れ基準》

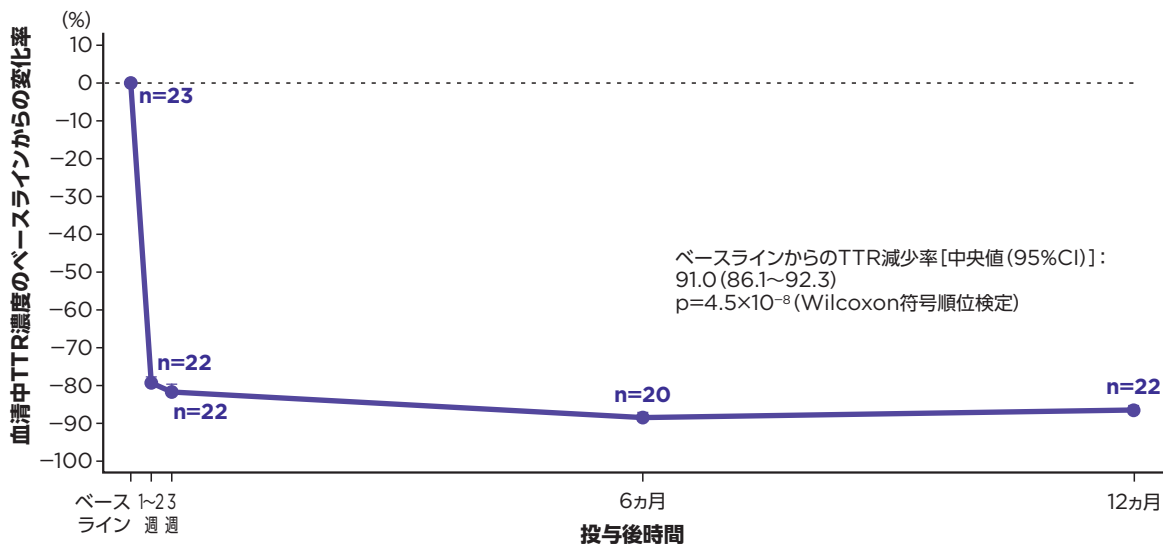
1. 18歳以上。
2. 試験登録12ヵ月以上前に、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー治療のために肝移植を施行。
3. 肝移植後にポリニューロパチーが進行。ポリニューロパチーの進行は、肝移植前の評価と比べたPNDスコアの悪化、または肝移植後の2回の評価でPNDスコアの悪化の記録がある場合と定義した。
4. KPSが70%以上である。
5. 試験登録前3ヵ月以上、安定して免疫抑制薬の治療を継続していた。

《主な除外基準》

1. NYHAの心機能分類>Ⅱ。
2. PNDスコアがⅣ。
3. 血清AST、ALT、または総ビリルビン濃度がULNを超えている。
4. 肝同種移植片拒絶反応の既往または試験開始6ヵ月以内に同種移植片拒絶反応の可能性を示唆する肝機能検査(LFT)の異常。
5. スクリーニング時の推定糸球体ろ過量(eGFR)が30mL/min/1.73m²以下。
6. 他の臓器移植の施行歴がある。
7. 必要な前投薬を遵守できない。

● **主要評価項目 (Month 6及びMonth 12におけるベースラインからのTTR減少率の平均値)の結果**

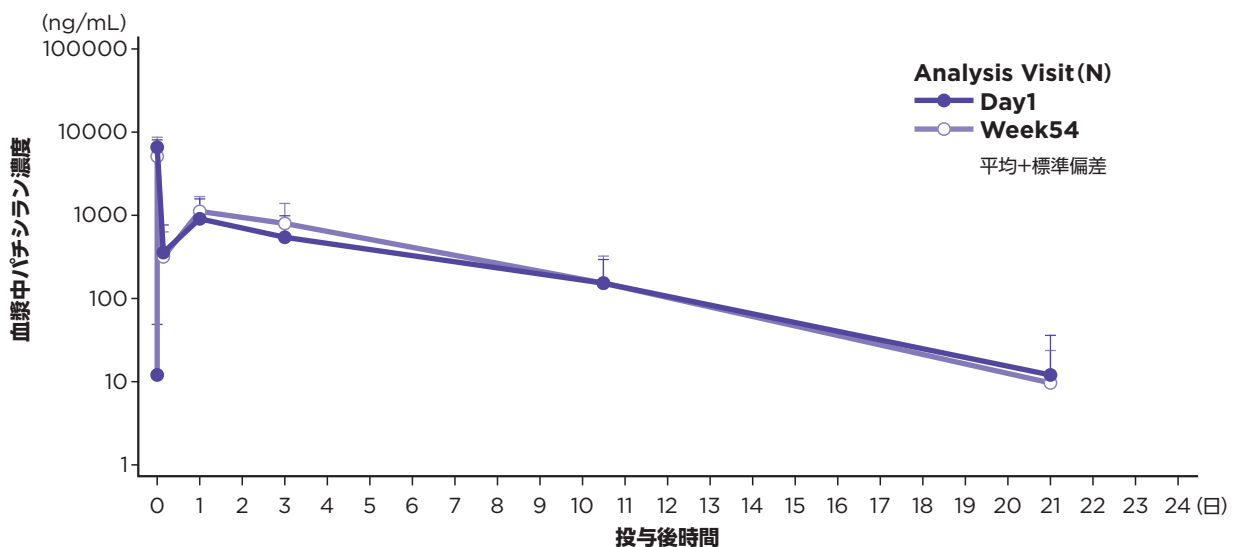
肝移植後にポリニューロパチーが進行したトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者23例の肝移植から本剤初回投与までの期間は9.4年(平均値)、本剤の投与期間は13.1ヵ月(中央値)であり、全例で免疫抑制剤が併用されました。ベースラインからの血清TTR減少率は91.0%(中央値)であり、統計的に有意でした($p=4.5 \times 10^{-8}$, Wilcoxon符号順位検定)。



平均(標準誤差)	2021 411 35.5	21.2	24.9
TTR濃度(mg/L)	(11.3) (4.1) (4.5)	(3.7)	(2.7)
平均(標準誤差)	79.6 81.9	89.2	87.1
ベースラインから減少率(%)	(1.7) (2.4)	(2.0)	(1.7)

● **薬物動態: オンパットロ投与時のパチシランの平均血漿中濃度推移(PK解析対象集団)**

定常状態のパチシランナトリウムの薬物動態パラメータは、肝移植を受けていない患者で観察されたものと同等でした。



● 安全性

安全性解析対象集団23例中23例(100%)に有害事象が発現しました。主な有害事象は、下痢8例(34.8%)、Infusion reaction 6例(26.1%)などでした。

重篤な有害事象は、5例(21.7%)に認められました。本剤と関連した重篤な有害事象は、Infusion reactionが1例(4.3%)でした。

投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

n(%)	安全性解析対象集団 (n=23)
すべての有害事象	23(100)
10%以上に認められた有害事象	
下痢	8(34.8)
Infusion reaction	6(26.1)
末梢性浮腫	5(21.7)
背部痛	5(21.7)
心不全	3(13.0)
転倒	3(13.0)
倦怠感	3(13.0)
頭痛	3(13.0)
発熱	3(13.0)
尿路感染	3(13.0)
試験薬に関連した有害事象	8(34.8)
すべての重篤な有害事象	5(21.7)
試験薬に関連した重篤な有害事象	1(4.3)
投与中止に至った有害事象	0
試験薬投与中断に至った有害事象	5(21.7)
死亡に至った有害事象	0

MedDRA (Ver23.0)

厚生労働省「指定難病」認定基準(家族性アミロイドニューロパチー)

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は、指定難病に指定されている「全身性アミロイドーシス(告示番号 28番)」に含まれ、家族性アミロイドニューロパチーとして難病医療費助成制度の対象疾患とされています。「難病法*」による医療費助成の対象となるのは、原則として「指定難病」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合です。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、重症度分類における2度以上を対象とします。

※ 難病法：難病の患者に対する医療等に関する法律(平成26年法律第50号)

診断のカテゴリー

	Definite：以下の2つ以上とアミロイド前駆蛋白の遺伝子異常を認める場合
	Probable：家系内に確実(Definite)者があり、以下の1つ以上を認める場合
<input type="checkbox"/>	感覚障害 左右対称性に、下肢又は上肢末端から始まる。温度覚、痛覚が早く、かつ強く侵され(解離性感覚障害)、振動覚、位置覚は進行期に侵される。手根管症候群で発症する場合もある。
<input type="checkbox"/>	運動障害 感覚障害より2、3年遅れて出現し、筋萎縮、筋力低下が下肢又は上肢末端から始まる。
<input type="checkbox"/>	自律神経系の障害 <ol style="list-style-type: none"> 1. 陰萎(男性) 2. 胃腸症状(激しい嘔気・嘔吐発作、ひどい便秘と下痢の交代、不定な腹痛、腹部重圧感) 3. 起立性低血圧(立ちくらみ、失神) 4. 膀胱障害(排尿障害、尿失禁など) 5. 皮膚症状(皮膚栄養障害、発汗異常、難治性潰瘍) 6. 心障害(心伝導障害による不整脈、心不全)

重症度分類

1度	組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があるが、アミロイド沈着による明らかな臓器機能障害を認めない。
2度	組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつ、アミロイド沈着による軽度の臓器機能障害を単一臓器に認める。
3度	組織学的にアミロイド沈着が確認される又はアミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつ、アミロイド沈着による複数の臓器機能障害を認める。
4度	組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつ、アミロイド沈着による中等度以上の臓器機能障害を単一又は複数の部位に認める。
5度	組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつ、アミロイド沈着による重度の臓器機能障害を複数の部位に認める。

注1：アミロイド沈着を確認された部位は、臓器障害を認める部位と必ずしも一致する必要はない。

注2：アミロイドーシス原因蛋白質の同定及び病型診断を行うことが望ましい。

注3：臓器障害は、神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、内分泌など。

各指定難病の概要や認定基準、新規申請に必要な国の指定難病の診断書(臨床調査個人票)は厚生労働省健康局難病対策課のサイトからダウンロードできます。

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>

難病情報センターホームページ(2023年6月現在)から引用

貯法：凍結を避け、2~8℃で保存
有効期間：27カ月

承認番号	30100AMX00012000
薬価基準収載	2019年9月
販売開始	2019年9月

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	成分	オンパット点滴静注2mg/mL
		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(myrityloxy) 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

- 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)
 - H₂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)
 - H₂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。
- 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]
- 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。
- 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]
- 本剤はフィルターを過りより流量が減少し、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

- 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]
- 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1mg/kg以上の用量で認められた)。[9.4 参照]
- 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。
- 9.6 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、頸部痛、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

●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(1%未満)●心臓障害:心房細動、うつ血性心不全(1~3%未満)/心房粗動、徐脈、左脚ブロック、動悸、頻脈(1%未満)●先天性、家族性および遺伝性障害:肥大型心筋症(1%未満)●耳および迷路障害:片耳難聴、聴力低下、回転性めまい(1~3%未満)/突発性難聴、耳鳴(1%未満)●内分泌障害:甲状腺機能低下症(1%未満)●眼障害:緑内障、眼乾燥(1~3%未満)/瞳内障、眼内腫、眼内腫、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(1%未満)●胃腸障害:下痢、便秘、悪心、嘔吐(3%以上)/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(1~3%未満)/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(1%未満)●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(3%以上)/口渴、熱感(1~3%未満)/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(1%未満)●肝胆道系障害:肝嚢胞(1%未満)●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(1~3%未満)/細菌感染、細気管支炎、丹毒、毛包炎、歯肉炎、ヘルペスウイルス性胃炎、肺炎、鼓膜炎、口腔ヘルペス、処置後蜂巣炎、鼻炎、皮膚感染、プロト球菌皮膚感染、結膜炎、帯状疱疹、インフルエンザ、足部白癬、気道感染(1%未満)●傷害、中毒および処置合併症:骨格損傷、皮膚創傷、転倒(1%未満)●臨床検査:腎クリアランス・クレアチニン減少、体重増加、体重減少(1~3%未満)/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、血中尿酸脱水素酵素増加、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、トランスアミンナーゼ上昇、視野検査異常、尿中プロ糖陽性、肝酵素上昇(1%未満)●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、乳酸アンダーシス、ビタミンD欠乏、食欲減退(1%未満)●筋骨格系および結合組織障害:筋痙攣、関節痛、関節硬直、背部痛、筋肉痛、四肢痛(1~3%未満)/関節不安定、筋肉疲労、筋骨格痛、筋骨格硬直、神経障害性関節痛、頭痛、筋力低下(1%未満)●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(1%未満)●神経系障害:浮動性めまい(3%以上)/平衡障害、知覚過敏、神経根痛、傾眠、頭痛(1~3%未満)/健忘、脳痙攣、注意力障害、味覚異常、感覚鈍麻、神経痛、神経根痛、感覚障害、緊張性頭痛、声帯痙攣、運動失調、末梢性ニューロパチー、錯覚(1%未満)●精神障害:不眠症(1~3%未満)/易刺激性、落ち着きのなさ(1%未満)●腎および尿路障害:急性腎障害、尿管、血尿(1~3%未満)/腎機能障害、尿失禁、糖尿(1%未満)●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(1%未満)●呼吸器、胸郭および縦隔障害:発声障害、咳嗽(1~3%未満)/慢性閉塞性肺疾患、胸水、睡眠時無呼吸症候群、しゃっくり(1%未満)●皮膚および皮下組織障害:紅斑(3%以上)/湿疹、寝汗、皮膚病変(1~3%未満)/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、斑状皮膚、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(1%未満)●血管障害:深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧、低血圧、潮紅(1~3%未満)/ショック、表在性血栓性静脈炎、ほてり、起立性低血圧(1%未満)

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。[8.3 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、静かに転倒混合すること。
- 使用後の残液はすべて廃棄すること。希釈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。

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 国内での治療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

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

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)

- 詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。 *2023年7月改訂(第3版)
- 電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。

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