

オンパットロ点滴静注 2mg/mL 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、Alynlam 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。

Alynlam Japan 株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
パチシランナトリウム

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
目 次	2
表 目 次	3
図 目 次	3
1 起原又は発見の経緯	4
1.1 開発の根拠	4
1.2 疾病の現状	5
1.3 hATTRアミロイドーシスの治療の現状及びアンメット・ニーズ	5
2 臨床開発計画	6
2.1 本邦における臨床開発計画	6
2.2 承認申請に用いる臨床データパッケージ	7
3 外国における承認状況	9
4 まとめ	10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
パチシランナトリウム

表 目 次

表 1 - 臨床試験一覧.....	9
-------------------	---

図 目 次

図 1 - 開発の経緯図（毒性試験・臨床試験）	10
-------------------------------	----

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 パチシランナトリウム

1 起原又は発見の経緯

パチシラン製剤（ALN-TTR02。以下、「パチシラン-LNP」という）は、等張リン酸緩衝生理食塩液中に、パチシラン原薬（ALN-18328。トランスサイレチン [TTR] メッセンジャーRNA [mRNA] を標的とする低分子干渉 RNA [siRNA] ）を 2 mg/mL、並びに脂質添加剤である DLin-MC3-DMA、DSPC、コレステロール及び PEG₂₀₀₀-C-DMG を含有する脂質ナノ粒子 (LNP) 化したファーストインクラス RNA 干渉 (RNAi) 治療薬である。

1.1 開発の根拠

hATTR アミロイドーシスは、TTR 遺伝子の変異に起因し、生命を脅かす、稀な常染色体優性の遺伝性全身疾患で、急速に進行し消耗性の病態に至り、死亡率が高い。また、女性患者より男性患者の方が多く（男女比はおよそ 3:1）、70 歳代に診断されることが多い。hATTR アミロイドーシスの主な症状は、ポリニューロパチーと心筋症である。

hATTR アミロイドーシスに関連する TTR 遺伝子変異は 120 種類を超えることが報告されており、ほぼ全ての患者が変異 TTR アレルのヘテロ接合体を持つ。最も多い遺伝子型は 30 位のバリンがメチオニンに置換された変異 (V30M) であり、世界の症例の約 50%を占め、主としてポルトガル、スウェーデン、日本及びブラジルの家系に認められる。TTR 遺伝子が増変すると四量体が不安定になり、TTR のサブユニットが二量体、変異型及び野生型単量体へと解離し、その後、ミスフォールドされる。ミスフォールドされた TTR 単量体は、自己集合してオリゴマーを形成し、末梢神経系、心臓、消化管、腎臓、中枢神経系 (CNS) 及び眼などの様々な組織の細胞外間隙においてアミロイド線維及びプラークを形成し(9)、細胞傷害及び臓器機能不全とそれに伴う臨床症状を引き起こす。

これまでは、病因及び病理発生に関する理解が不十分であったため、医学文献において hATTR アミロイドーシスはポリニューロパチーを伴う hATTR アミロイドーシス (家族性アミロイドポリニューロパチー又は FAP として知られている) 並びに心筋症を伴う hATTR アミロイドーシス (家族性アミロイド心筋症又は FAC として知られている) の 2 種類の臨床症候群として説明されてきた。これらはいずれも変異型 TTR 及び野生型 TTR の両者からなるアミロイド沈着を特徴とする(10)。しかし、hATTR アミロイドーシス患者は、主にポリニューロパチー又は心筋症のいずれかが発現する可能性があるものの、ほとんどの患者は疾患の経過中にポリニューロパチー及び心筋症の両方の徴候及び症状を呈する。したがって、患者の治療にあたる臨床医は、本疾患を 2 つの異なる症候群に分類しようとするのではなく、様々な臨床症状を呈する 1 つの遺伝性疾患としてとらえている。

日本においては、2003～2005 年の 3 年間の厚生労働省による調査結果から、ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシス（以前は、「FAP」と呼ばれていた）の有病率は人口 100 万人あたり 0.87～1.1 人（国内患者数は約 111～140 人）と推定されていた。日本における V30M を有するポリニューロパチーを伴う hATTR アミロイドーシス患者の集積地として熊本県、長野県及び石川県が知られている。さらに、TTR 遺伝子の 25 種類の点突然変異が知られており、近年では、遺伝的背景が明確では

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 パチシランナトリウム

ない晩期発症型のポリニューロパチーを有するhATTRアミロイドーシスの孤発例が日本各地に存在することが明らかになっている。

1.2 疾病の現状

長さ依存性かつ対称性のポリニューロパチーの臨床症状は、アミロイドにより大径及び小径の末梢神経線維が損傷した結果として発現する。感覚異常として、痛みを伴う手足の知覚異常のほか、手足の熱傷や下肢の関節損傷に至る感覚喪失が発現する。上肢と下肢の双方に進行性の筋萎縮及び運動麻痺が生じるため、歩行障害をきたすとともに、食器やコップを持つこと、シャツのボタンを掛ける、上着のジッパーを上げるといったその他の日常生活動作にも支障が生じる。自律神経機能障害により、消耗性の起立性低血圧、重度の消化器系症状（早期満腹、慢性的な悪心／嘔吐、並びに下痢と便秘の両者）、反復性尿路感染を伴う膀胱機能障害のほか、不整脈が発現する。

ニューロパチーの進行速度は、TTR の遺伝子型、発症時年齢及び神経障害の程度の影響を受ける。hATTRアミロイドーシス患者は、ニューロパチーが既に中等度以上となり、感覚運動異常及び自律神経異常が歩行に影響し始めるまで診断されないことが多い。これらの患者では、ニューロパチーの進行が比較的速く、自然経過データ及びプラセボ対照試験のデータでは、神経障害スコア（NIS）による測定で神経障害が1年あたり10～14ポイント増加（悪化）することが示されている。対照的に、糖尿病性ポリニューロパチーでは通常、NISの進行は1年あたり1ポイント未満である。

心臓へのアミロイド浸潤により心臓壁が肥厚し、拡張機能障害、収縮機能障害、伝導障害及び不整脈による心不全を特徴とする心筋症に至る。症候性心不全患者では、18か月以内に心エコー像及びバイオマーカーによる心機能測定項目、歩行能力、QoLの大幅な悪化を伴い、アミロイド心筋症の急速な進行がみられる。

アミロイド浸潤によるこれら一連の進行性の病態は、重度の障害をもたらすと共に、消化管からの吸収不良、栄養障害及び心臓悪液質による消耗を引き起こす。通常、心不全（心室性不整脈又は電気収縮解離による突然死を含む）又は感染症により死亡する。生存期間の中央値は診断後4.7年であり(1)(13)、心筋症患者の生存期間は更に短い（3.4年）。

1.3 hATTRアミロイドーシスの治療の現状及びアンメット・ニーズ

hATTRアミロイドーシスの治療には、主に神経学、消化器病学及び心臓病学の専門領域にまたがる集学的な方法が求められる。ごく一部の患者に対しては、同所性肝移植（OLT）及びTTR四量体安定化剤が限られた治療選択肢として存在する。しかし、その治療は限定的であり、多くの患者では疾患進行に伴う罹患率及び死亡率は依然として高い。疼痛、悪心、嘔吐及び下痢など特定の症状に対する緩和療法／対症療法は標準的な治療であるが、その効果は限定的である。

基本的に、OLTにより変異型TTRは血中から除去されるが、移植された肝臓によって引き続き産生される野生型TTRは影響を受けない。OLTは、若年発症（50歳未満）の患者で、特にV30Mを有し、移植までの罹患期間が短い場合に、疾患の進行を遅らせる効果が認められるにすぎない。その結果、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 パチシランナトリウム

hATTR アミロイドーシス患者の約 3 分の 2 は移植に適していない。OLT が可能であっても、罹患率及び死亡率は深刻である。患者は免疫抑制薬の投与を生涯継続する必要がある、それには感染及び腎損傷のリスクが伴う。1 年死亡率は最大 10% と報告されている。

TTR 四量体安定化剤（タファミジス及びジフルニサルを含む）は、TTR のサイロキシン（T4）結合部位に結合することにより、ミスフォールドされたアミロイド形成単量体への解離を抑制する。タファミジスは米国では承認されていない。タファミジスは、「ステージ 1 の症候性ポリニューロパチーを有する成人のトランスサイレチン型アミロイドーシス患者における末梢神経障害の進行を抑制する治療薬」として、2011 年 11 月に例外的に欧州医薬品庁（EMA）により承認された。タファミジスの忍容性は概して良好であると報告されている。タファミジスの投与を継続した早期段階の V30M 患者を長期間フォローアップしたところ、長期間にわたりニューロパチー進行の継続が認められた。ジフルニサルは、ジェネリック医薬品で、タファミジスと同様の機序により TTR 四量体に結合し、安定化させることが確認された経口非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAID）であるが、米国国立衛生研究所による第 3 相試験では、早期段階及び後期段階のニューロパチーを有する V30M 及び non-V30M の hATTR アミロイドーシス患者において、プラセボと比較してニューロパチーの進行を抑制することが示されている(17)。ジフルニサルは、入手可能な一部の国で適応外使用されているが、いずれの国においても hATTR アミロイドーシスの治療薬としては承認されていない。

2 臨床開発計画

2.1 本邦における臨床開発計画

日本におけるパチシラン-LNP の開発期間中、パチシラン-LNP 開発プログラムに関連する PMDA との対面助言、事前面談等は、開発パートナーである Genzyme Cooperation 並びにその関連する日本法人であるジェンザイム・ジャパン株式会社及びサノフィ株式会社と共同して行われた。■■■■■相談は■■■年■■月■■日から■■月■■日までに書面で行われ■■■■■の妥当性、■■■■■の妥当性、及び■■■■■について助言を受けた。

申請者が提案した■■■■■は可能であり、■■■■■を除き、■■■■■は可能であるとの助言を受けた。日本におけるパチシラン-LNP の治験計画届は■■■年■■月■■日に提出された（初回届出受付番号：■■■■■）。さらに、パチシラン-LNP 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薬として希少疾病等医薬品指定を受けている（指定番号（28 薬）第 383 号、2016 年 6 月 20 日）。治験計画届が PMDA に受領された後、■■■■■について確認するために、PMDA との事前面談や対面助言を重ねた。特に■■■■■については、機構相談との対面助言を 3 回 ■■■年■■月■■日、■■■年■■月■■日、■■■年■■月■■日）実施し、さらに■■■年■■月■■日には

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 パチシランナトリウム

追加の事前面談も実施した。これらの対面助言を通して、申請者は以下の試験を実施することに合意した。

- 日本における承認を裏付けるための 10 kg 及び 20 kg バッチスケールを評価するヒト以外の霊長類における 10 週間の同質性／同等性確認試験
- パチシラン-LNP にみられる White coating の品質への影響を評価するための追加の輸送及び極度の機械的ストレス試験

合意された上記試験の報告書は、日本における承認申請のCTD第4部及び第3部にそれぞれ記載されている。

[illegible]

2.2 承認申請に用いる臨床データパッケージ

今回の承認申請における試験一覧を表1に示す。

パチシラン-LNP の臨床開発プログラムは、主要なデータ又は補足的なデータを提供する以下の 6 つの試験で構成されている。

- 001 試験（参考資料）：日本人以外の健康被験者を対象に、パチシラン-LNP を点滴静注にて用量漸増単回投与（0.01、0.05、0.15、0.3 又は 0.5 mg/kg）した際の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）のプロファイルを検討した。
- 005 試験（評価資料）：日本人健康被験者を対象に、パチシラン-LNP を点滴静注にて用量漸増単回投与（0.05、0.15 又は 0.3 mg/kg）した際の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）のプロファイルを検討した。
- 002 試験（評価資料）：日本人以外の hATTR アミロイドーシス患者を対象に、パチシラン-LNP を点滴静注にて用量漸増反復投与（0.01、0.05、0.15 及び 0.3 mg/kg を 4 週間に 1 回投与 [q4w] 並びに 0.3 mg/kg を 3 週間に 1 回投与 [q3w] ）した際の安全性、忍容性、PK 及び PD のプロファイルを検討した。
- 003 試験（評価資料）：002 試験を完了した患者を対象とした第 2 相、オープンラベル、単群、長期フォローアップ継続投与試験
- 004 試験（評価資料）：パチシラン-LNP のプラセボに対する有効性を検証するための第 3 相、国際共同、プラセボ対照二重盲検試験であり、16 名の日本人患者が組み入れられた。
- 006 試験（評価資料）：003 試験及び 004 試験を完了した患者を対象に、第 3 相、オープンラベル、単群、長期フォローアップ継続投与試験であり、004 試験から 10 名の日本人患者が組

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 パチシランナトリウム

み入れられた。長期安全性及び持続した有効性を最長 5 年間評価する予定である。なお、本申請では中間解析データが含まれている。

日本人及び日本人以外の健康被験者における PK 及び PD は、それぞれ 005 試験及び 001 試験で評価した。同用量におけるパチシランの PK 曝露量 (C_{max} 及び AUC_{last} 又は AUC_{inf}) は、2 試験間で同程度であった。Day 10、Day 14 及び Day 28 時点の TTR 減少率は、日本人健康被験者及び日本人以外の健康被験者ともに用量に伴い増加し、また、共通の用量範囲である 0.05、0.15 及び 0.30 mg/kg の点滴静注において、同用量投与時の TTR 減少率は日本人健康被験者及び日本人以外の健康被験者で同程度であった。

日本人及び日本人以外の健康被験者の PK 及び PD の類似性は、hATTR アミロイドーシス患者を対象とした第 3 相の 004 試験により更に裏付けられた。パチシラン-LNP 群の日本人患者 (7 名、4.73%) 及びアジア人患者 (23 名、15.5% [韓国、台湾、日本を含む]) における PK 及び PD (TTR 減少) の解析が行われた。3 種の評価対象、すなわち siRNA (ALN-18328) 並びに LNP の 2 つの新しい脂質添加剤 (DLin-MC3-DMA 及び PEG2000-C-DMG) の PK 曝露量の解析により、定常状態の PK 曝露量については人種間 (日本人、アジア人、白人及び白人以外) の差が認められず、また、ベースラインからの TTR 減少については、人種間で同様の減少がみられた。

第 3 相試験の 004 試験 (APOLLO 試験) において、hATTR アミロイドーシス患者におけるパチシラン-LNP の頑健な有効性が示された。また日本人患者集団においても一貫した有効性が確認された。したがって、パチシラン-LNP は内因性要因及び外因性要因の双方の影響を受けないと考えられるため、日本人 hATTR アミロイドーシス患者の有効性及び安全性の評価のために海外試験データを使用することは適切であると考えた。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 パチシランナトリウム

表 1 - 臨床試験一覧

相	試験番号	試験の目的	対象被験者	試験デザイン	投与量	被験者数	投与期間
I	ALN-TTR02-001	薬物動態, 安全性, TTRKD	外国人健康被験者	6 群、並行群間	プラセボ、0.01、0.05、0.15、0.3 及び 0.5 mg/kg	n=4 プラセボ n=13 パチシラン	単回
	ALN-TTR02-005	薬物動態, 安全性,	日本人健康被験者	4 群、並行群間	プラセボ、0.03、0.1、0.3mg/kg	n=3 プラセボ n=9 パチシラン	単回
II	ALN-TTR02-002	薬物動態, 安全性,	hATTR アミロイドーシス	9 群、並行群間	0.01、0.05、0.15、0.3mg/kg	n=29 パチシラン	2 回
	ALN-TTR02-003	薬物動態, 安全性、有効性	hATTR アミロイドーシス	非盲検、ALN-TTR02-002 試験の延長試験	0.3mg/kg	n=27 パチシラン	2 年間
III	ALN-TTR02-004	有効性および安全性	hATTR アミロイドーシス	2 群、二重盲検、プラセボ対照	0.3mg/kg、プラセボ	n=77 プラセボ n=148 パチシラン	18 カ月
	ALN-TTR02-006 (継続中)	有効性および安全性	hATTR アミロイドーシス	ALN-TTR02-003 及び 006 試験からの延長	0.3mg/kg	n=184 ⁰ パチシラン	最長 5 年間

2017 年 7 月 14 日データカットオフ時点

3 外国における承認状況

パチシラン-LNP は、本剤は、2018 年 8 月 10 日に米国で成人のポリニューロパチーを有するトランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの適応で承認された。また、欧州においては、2018 年 8 月 30 日付でステージ 1 又は 2 のポリニューロパチーを有する成人のトランスサイレチン型アミロイドーシスの適応で承認されている。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 パチシランナトリウム

4 まとめ

以上を総合的に勘案し、臨床試験結果から下記内容において医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

販売名：オンパットロ点滴静注 2mg/mL（一般名：パチシランナトリウム）

効能・効果（案）：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（案）：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 104kg 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。

本剤の開発の経緯図（毒性試験・臨床試験）を [図 1](#)に示す。

図 1 - 開発の経緯図（毒性試験・臨床試験）

試験項目			
毒性試験	単回投与毒性試験		
	反復投与毒性試験		
	生殖発生毒性試験		
	その他の毒性試験		
臨床試験	健常成人	第 I 相臨床試験 (海外)	ALN-TTR02-001
		第 I 相臨床試験 (国内)	ALN-TTR02-005
	hATTRアミロイドーシス患者	第 II 相臨床試験 (海外)	ALN-TTR02-002
		第 II 相継続投与試験 (海外)	ALN-TTR02-003
		第 III 相臨床試験 (国際共同)	ALN-TTR02-004
		第 I 相臨床試験 (国内)	ALN-TTR02-006

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	1
目 次	2
表 目 次	2
1 外国における使用状況等に関する資料	3
1.1 外国における申請・承認状況	3
1.2 米国添付文書の原文及び和訳	4
1.3 製品概要（SmPC）	39

表 目 次

表 1 - 外国における申請・承認状況（2018 年 8 月 30 日現在）	3
--	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

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

本剤は、2018年8月10日に米国で成人のポリニューロパチーを有するトランスサイレチン型家族性アミロイドーシスの適応で承認された。また、欧州においては、2018年7月27日に、CHMPから承認勧告を受け2018年8月30日付けでステージ1又は2のポリニューロパチーを有する成人のトランスサイレチン型アミロイドーシスの適応で承認されている。外国における申請・承認状況を表1に示す。

外国の添付文書として、米国添付文書の原文と和訳を1.2項に、製品概要（SmPC）を1.3項に示す。

表 1 - 外国における申請・承認状況（2018年8月30日現在）

国又は地域	販売名	承認年月日
米国	ONPATTRO	2018年8月10日
欧州	ONPATTRO	2018年8月30日

1.2 米国添付文書の原文及び和訳

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ONPATTRO™ safely and effectively. See full prescribing information for ONPATTRO.

ONPATTRO (patisiran) lipid complex injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2018

-----INDICATIONS AND

USAGE-----

ONPATTRO contains a transthyretin-directed small interfering RNA and is indicated for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults. (1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- For patients weighing less than 100 kg, the recommended dosage is 0.3 mg/kg every 3 weeks by intravenous infusion. For patients weighing 100 kg or more, the recommended dosage is 30 mg (2.1)
- Premedicate with a corticosteroid, acetaminophen, and antihistamines (2.2)
- Filter and dilute prior to administration (2.3)
- Infuse over approximately 80 minutes (2.4)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Lipid Complex Injection: 10 mg/5 mL (2 mg/mL) in a single-dose vial (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

None (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Infusion-related reactions: Monitor for signs and symptoms during infusion. Slow or interrupt the infusion if clinically indicated. Discontinue the infusion if a serious or life-threatening infusion-related reaction occurs (5.1)
- 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 (5.2)

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most frequently reported adverse reactions (that occurred in at least 10% of ONPATTRO-treated patients and at least 3% more frequently than on placebo) were upper respiratory tract infections and infusion-related reactions (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: 8/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosing Information
- 2.2 Required Premedication
- 2.3 Preparation Instructions
- 2.4 Infusion Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Infusion-Related Reactions
- 5.2 Reduced Serum Vitamin A Levels and Supplementation

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

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

ONPATTRO is indicated for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

ONPATTRO should be administered by a healthcare professional.

ONPATTRO is administered via intravenous (IV) infusion. Dosing is based on actual body weight.

For patients weighing less than 100 kg, the recommended dosage is 0.3 mg/kg once every 3 weeks.

For patients weighing 100 kg or more, the recommended dosage is 30 mg once every 3 weeks.

Missed Dose

If a dose is missed, administer ONPATTRO as soon as possible.

- If ONPATTRO is administered within 3 days of the missed dose, continue dosing according to the patient's original schedule.
- If ONPATTRO is administered more than 3 days after the missed dose, continue dosing every 3 weeks thereafter.

2.2 Required Premedication

All patients should receive premedication prior to ONPATTRO administration to reduce the risk of infusion-related reactions (IRRs) [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Each of the following premedications should be given on the day of ONPATTRO infusion at least 60 minutes prior to the start of infusion:

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

- Intravenous corticosteroid (e.g., dexamethasone 10 mg, or equivalent)
- Oral acetaminophen (500 mg)
- Intravenous H1 blocker (e.g., diphenhydramine 50 mg, or equivalent)
- Intravenous H2 blocker (e.g., ranitidine 50 mg, or equivalent)

For premedications not available or not tolerated intravenously, equivalents may be administered orally.

For patients who are tolerating their ONPATTRO infusions but experiencing adverse reactions related to the corticosteroid premedication, the corticosteroid may be reduced by 2.5 mg increments to a minimum dose of 5 mg of dexamethasone (intravenous), or equivalent.

Some patients may require additional or higher doses of one or more of the premedications to reduce the risk of IRRs [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

2.3 Preparation Instructions

ONPATTRO must be filtered and diluted prior to intravenous infusion. The diluted solution for infusion should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique as follows:

- Remove ONPATTRO from the refrigerator and allow to warm to room temperature. Do not shake or vortex.
- Inspect visually for particulate matter and discoloration. Do not use if discoloration or foreign particles are present. ONPATTRO is a white to off-white, opalescent, homogeneous solution. A white to off-white coating may be observed on the inner surface of the vial, typically at the liquid-headspace interface. Product quality is not impacted by presence of the white to off-white coating.
- Calculate the required dose of ONPATTRO based on the recommended weight-based dosage [see *Dosage and Administration (2.1)*].
- Withdraw the entire contents of one or more vials into a single sterile syringe.
- Filter ONPATTRO through a sterile 0.45 micron polyethersulfone (PES) syringe filter into a sterile container.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

- Withdraw the required volume of filtered ONPATTRO from the sterile container using a sterile syringe.
- Dilute the required volume of filtered ONPATTRO into an infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP for a total volume of 200 mL. Use infusion bags that are di(2-ethylhexyl)phthalate-free (DEHP-free).
- Gently invert the bag to mix the solution. Do not shake. Do not mix or dilute with other drugs.
- Discard any unused portion of ONPATTRO.
- ONPATTRO does not contain preservatives. The diluted solution should be administered immediately after preparation. If not used immediately, store in the infusion bag at room temperature (up to 30°C [86°F]) for up to 16 hours (including infusion time). Do not freeze.

2.4 Infusion Instructions

- Use a dedicated line with an infusion set containing a 1.2 micron polyethersulfone (PES) in-line infusion filter. Use infusion sets and lines that are DEHP-free.
- Infuse the diluted solution of ONPATTRO intravenously, via an ambulatory infusion pump, over approximately 80 minutes, at an initial infusion rate of approximately 1 mL/min for the first 15 minutes, then increase to approximately 3 mL/min for the remainder of the infusion. The duration of infusion may be extended in the event of an IRR [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Administer only through a free-flowing venous access line. Monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration. Suspected extravasation should be managed according to local standard practice for non-vesicants.
- Observe the patient during the infusion and, if clinically indicated, following the infusion [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- After completion of the infusion, flush the intravenous administration set with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to ensure that all ONPATTRO has been administered.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Lipid Complex Injection: 10 mg/5 mL (2 mg/mL) white to off-white, opalescent, homogeneous solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions (IRRs) have been observed in patients treated with ONPATTRO. In clinical studies, all patients received premedication with a corticosteroid, acetaminophen, and antihistamines (H1 and H2 blockers) to reduce the risk of IRRs. In a controlled clinical study, 19% of ONPATTRO-treated patients experienced IRRs, compared to 9% of placebo-treated patients. Among ONPATTRO-treated patients who experienced an IRR, 79% experienced the first IRR within the first 2 infusions. The frequency of IRRs decreased over time. IRRs led to infusion interruption in 5% of patients. IRRs resulted in permanent discontinuation of ONPATTRO in less than 1% of patients in clinical studies. Across clinical studies, the most common symptoms (reported in greater than 2% of patients) of IRRs with ONPATTRO were flushing, back pain, nausea, abdominal pain, dyspnea, and headache [see *Adverse Reactions* (6.1)]. One patient in the ONPATTRO expanded access program had a severe adverse reaction of hypotension and syncope during an ONPATTRO infusion.

Patients should receive premedications on the day of ONPATTRO infusion, at least 60 minutes prior to the start of infusion [see *Dosage and Administration* (2.2)]. Monitor patients during the infusion for signs and symptoms of IRRs. If an IRR occurs, consider slowing or interrupting the ONPATTRO infusion and instituting medical management (e.g., corticosteroids or other symptomatic treatment), as clinically indicated. If the infusion is interrupted, consider resuming at a slower infusion rate only if symptoms have resolved. In the case of a serious or life-threatening IRR, the infusion should be discontinued and not resumed.

Some patients who experience IRRs may benefit from a slower infusion rate or additional or higher doses of one or more of the premedications with subsequent infusions to reduce the risk of IRRs [see *Dosage and Administration* (2.2)].

5.2 Reduced Serum Vitamin A Levels and Recommended Supplementation

ONPATTRO treatment leads to a decrease in serum vitamin A levels. Supplementation at the recommended daily allowance of vitamin A is advised for patients taking ONPATTRO. 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 ONPATTRO, 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 described elsewhere in the labeling:

- Infusion-Related Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trials Experience

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

A total of 224 patients with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) received ONPATTRO in the placebo-controlled and open-label clinical studies, including 186 patients exposed for at least 1 year, 137 patients exposed for at least 2 years, and 52 patients exposed for at least 3 years. In the placebo-controlled study, 148 patients received ONPATTRO for up to 18 months (mean exposure 17.7 months). Baseline demographic and disease characteristics were generally similar between treatment groups. The median age of study patients was 62 years and 74% were male. Seventy-two percent of study patients were Caucasian, 23% were Asian, 2% were Black, and 2% were reported as other. At baseline, 46% of patients were in Stage 1 of the disease and 53% were in Stage 2. Forty-three percent of patients had Val30Met mutations in the transthyretin gene; the remaining patients had 38 other point mutations. Sixty-two percent of ONPATTRO-treated patients had non-Val30Met mutations, compared to 48% of the placebo-treated patients.

Upper respiratory tract infections and infusion-related reactions were the most common adverse reactions. One patient (0.7%) discontinued ONPATTRO because of an infusion-related reaction.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Table 1 lists the adverse reactions that occurred in at least 5% of patients in the ONPATTRO-treated group and that occurred at least 3% more frequently than in the placebo-treated group in the randomized controlled clinical trial.

Table 1: Adverse Reactions from the Placebo-Controlled Trial that Occurred in at Least 5% of ONPATTRO-treated Patients and at Least 3% More Frequently than in Placebo-treated Patients

Adverse Reaction	ONPATTRO N=148 %	Placebo N=77 %
Upper respiratory tract infections ^a	29	21
Infusion-related reaction ^b	19	9
Dyspepsia	8	4
Dyspnea ^{c, d}	8	0
Muscle spasms ^c	8	1
Arthralgia ^c	7	0
Erythema ^c	7	3
Bronchitis ^e	7	3
Vertigo	5	1

^a Includes nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, respiratory tract infection, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, viral upper respiratory tract infection, upper respiratory tract congestion.

^b Infusion-related reaction symptoms include, but are not limited to: arthralgia or pain (including back, neck, or musculoskeletal pain), flushing (including erythema of face or skin warm), nausea, abdominal pain, dyspnea or cough, chest discomfort or chest pain, headache, rash, chills, dizziness, fatigue, increased heart rate or palpitations, hypotension, hypertension, facial edema.

^c Not part of an infusion-related reaction.

^d Includes dyspnea and exertional dyspnea.

^e Includes bronchitis, bronchiolitis, bronchitis viral, lower respiratory tract infection, lung infection.

Four serious adverse reactions of atrioventricular (AV) heart block (2.7%) occurred in ONPATTRO-treated patients, including 3 cases of complete AV block. No serious adverse reactions of AV block were reported in placebo-treated patients.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Ocular adverse reactions that occurred in 5% or less of ONPATTRO-treated patients in the controlled clinical trial, but in at least 2% of ONPATTRO-treated patients, and more frequently than on placebo, include dry eye (5% vs. 3%), blurred vision (3% vs. 1%), and vitreous floaters (2% vs. 1%).

Extravasation was observed in less than 0.5% of infusions in clinical studies, including cases that were reported as serious. Signs and symptoms included phlebitis or thrombophlebitis, infusion or injection site swelling, dermatitis (subcutaneous inflammation), cellulitis, erythema or injection site redness, burning sensation, or injection site pain.

6.2 Immunogenicity

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. In addition, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to ONPATTRO in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Anti-drug antibodies to ONPATTRO were evaluated by measuring antibodies specific to PEG₂₀₀₀-C-DMG, a lipid component exposed on the surface of ONPATTRO. In the placebo-controlled and open-label clinical studies, 7 of 194 (3.6%) patients with hATTR amyloidosis developed anti-drug antibodies during treatment with ONPATTRO. One additional patient had pre-existing anti-drug antibodies. There was no evidence of an effect of anti-drug antibodies on clinical efficacy, safety, or the pharmacokinetic or pharmacodynamic profiles of ONPATTRO. Although these data do not demonstrate an impact of anti-drug antibody development on the efficacy or safety of ONPATTRO in these patients, the available data are too limited to make definitive conclusions.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on ONPATTRO use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. ONPATTRO treatment leads to a decrease in serum vitamin A levels, and vitamin A supplementation is advised for patients taking ONPATTRO. Vitamin A is essential for normal embryofetal development; however, excessive levels of vitamin A are associated with adverse

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

developmental effects. The effects on the fetus of a reduction in maternal serum TTR caused by ONPATTRO and of vitamin A supplementation are unknown [see *Clinical Pharmacology* (12.2), *Warnings and Precautions* (5.2)].

In animal studies, intravenous administration of patisiran lipid complex (patisiran-LC) to pregnant rabbits resulted in developmental toxicity (embryofetal mortality and reduced fetal body weight) at doses that were also associated with maternal toxicity. No adverse developmental effects were observed when patisiran-LC or a rodent-specific (pharmacologically active) surrogate were administered to pregnant rats (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

Intravenous administration of patisiran-LC (0, 0.15, 0.50, or 1.5 mg/kg) or a rodent-specific (pharmacologically active) surrogate (1.5 mg/kg) to female rats every week for two weeks prior to mating and continuing throughout organogenesis resulted in no adverse effects on fertility or embryofetal development.

Intravenous administration of patisiran-LC (0, 0.1, 0.3, or 0.6 mg/kg) to pregnant rabbits every week during the period of organogenesis produced no adverse effects on embryofetal development. In a separate study, patisiran-LC (0, 0.3, 1, or 2 mg/kg), administered to pregnant rabbits every week during the period of organogenesis, resulted in embryofetal mortality and reduced fetal body weight at the mid and high doses, which were associated with maternal toxicity.

Intravenous administration of patisiran-LC (0, 0.15, 0.50, or 1.5 mg/kg) or a rodent-specific surrogate (1.5 mg/kg) to pregnant rats every week 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 ONPATTRO in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

considered along with the mother's clinical need for ONPATTRO and any potential adverse effects on the breastfed infant from ONPATTRO or from the underlying maternal condition.

In lactating rats, patisiran was not detected in milk; however, the lipid components (DLin-MC3-DMA and PEG₂₀₀₀-C-DMG) were present in milk.

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 old [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. A total of 62 patients ≥ 65 years of age, including 9 patients ≥ 75 years of age, received ONPATTRO in the placebo-controlled study. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ and AST $> 1 \times \text{ULN}$, or bilirubin > 1.0 to $1.5 \times \text{ULN}$) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. ONPATTRO has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment.

8.7 Renal Impairment

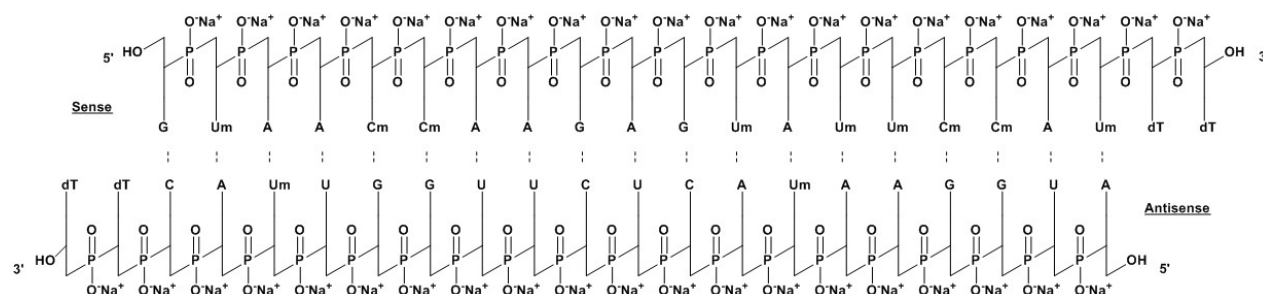
No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≥ 30 to $< 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. ONPATTRO has not been studied in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease.

11 DESCRIPTION

ONPATTRO contains patisiran, a double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA), formulated as a lipid complex for delivery to hepatocytes. Patisiran specifically binds to a genetically conserved sequence in the 3' untranslated region (3'UTR) of mutant and wild-type transthyretin (TTR) messenger RNA (mRNA).

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

The structural formula is:



A, adenosine; C, cytidine; G, guanosine; U, uridine; Cm, 2'-O-methylcytidine; Um, 2'-O-methyluridine; dT, thymidine

ONPATTRO is supplied as a sterile, preservative-free, white to off-white, opalescent, homogeneous solution for intravenous infusion in a single-dose glass vial. Each 1 mL of solution contains 2 mg of patisiran (equivalent to 2.1 mg of patisiran sodium). Each 1 mL also contains 6.2 mg cholesterol USP, 13.0 mg (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate (DLin-MC3-DMA), 3.3 mg 1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DSPC), 1.6 mg α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene (PEG₂₀₀₀-C-DMG), 0.2 mg potassium phosphate monobasic anhydrous NF, 8.8 mg sodium chloride USP, 2.3 mg sodium phosphate dibasic heptahydrate USP, and Water for Injection USP. The pH is ~7.0.

The molecular formula of patisiran sodium is C₄₁₂ H₄₈₀ N₁₄₈ Na₄₀ O₂₉₀ P₄₀ and the molecular weight is 14304 Da.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Patisiran is a double-stranded siRNA 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 ONPATTRO were evaluated in hATTR amyloidosis patients treated with 0.3 mg/kg ONPATTRO via intravenous infusion once every 3 weeks.

Mean serum TTR was reduced by approximately 80% within 10 to 14 days after a single dose. With repeat dosing every 3 weeks, mean reductions of serum TTR after 9 and 18 months of treatment were 83% and 84%, respectively. The mean maximum reduction of serum TTR over 18 months was 88%. Similar TTR

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

reductions were observed regardless of TTR mutation, sex, age, or race. In a dose-ranging study, greater TTR reduction was maintained over the dosing interval with the recommended dosing regimen of 0.3 mg/kg every 3 weeks compared to 0.3 mg/kg every 4 weeks.

Serum TTR is a carrier of retinol binding protein, which is involved in the transport of vitamin A in the blood. Mean reductions in serum retinol binding protein of 45% and serum vitamin A of 62% were observed over 18 months [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

12.3 Pharmacokinetics

Following a single intravenous administration, systemic exposure to patisiran increases in a linear and dose-proportional manner over the range of 0.01 to 0.5 mg/kg. Greater than 95% of patisiran in the circulation is associated with the lipid complex. At the recommended dosing regimen of 0.3 mg/kg every 3 weeks, steady state is reached by 24 weeks of treatment. The estimated mean $\pm$ SD steady state peak concentrations ($C_{\max}$), trough concentrations (C_{trough}), and area under the curve (AUC_{τ}) were 7.15 ± 2.14 $\mu\text{g/mL}$, 0.021 ± 0.044 $\mu\text{g/mL}$, and 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively. The accumulation of AUC_{τ} was 3.2-fold at steady state, compared to the first dose. In the placebo-controlled study, inter-patient variability in patisiran exposure did not result in differences in clinical efficacy (mNIS+7 change from baseline) or safety (adverse events, serious adverse events).

Distribution

Plasma protein binding of ONPATTRO is low, with $\leq 2.1\%$ binding observed *in vitro* with human serum albumin and human $\alpha 1$ -acid glycoprotein. ONPATTRO distributes primarily to the liver. At the recommended dosing regimen of 0.3 mg/kg every 3 weeks, the mean $\pm$ SD steady state volume of distribution of patisiran (V_{ss}) was 0.26 ± 0.20 L/kg.

Elimination

The terminal elimination half-life (mean $\pm$ SD) of patisiran is 3.2 ± 1.8 days. Patisiran is mainly cleared through metabolism, and the total body clearance (mean $\pm$ SD) at steady state (CL_{ss}) is 3.0 ± 2.5 mL/h/kg.

Metabolism

Patisiran is metabolized by nucleases to nucleotides of various lengths.

Excretion

Less than 1% of the administered dose of patisiran is excreted unchanged into urine.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Specific Populations

Age, race (non-Caucasian vs. Caucasian), and sex had no impact on the steady state pharmacokinetics of patisiran or TTR reduction. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses indicated no impact of mild or moderate renal impairment ($\text{eGFR} \geq 30$ to < 90 mL/min/1.73m²) or mild hepatic impairment (bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ and AST $> 1 \times \text{ULN}$, or bilirubin > 1.0 to $1.5 \times \text{ULN}$) on patisiran exposure or TTR reduction. ONPATTRO has not been studied in patients with severe renal impairment, end-stage renal disease, moderate or severe hepatic impairment, or in patients with prior liver transplant.

Drug Interaction Studies

No formal clinical drug interaction studies have been performed. The components of ONPATTRO are not inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes or transporters. Patisiran is not a substrate of cytochrome P450 enzymes. In a population pharmacokinetic analysis, concomitant use of strong or moderate CYP3A inducers and inhibitors did not impact the pharmacokinetic parameters of patisiran. ONPATTRO is not expected to cause drug-drug interactions or to be affected by inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Patisiran-LC was not carcinogenic in TgRasH2 mice when administered at intravenous (IV) doses of 0, 0.5, 2, or 6 mg/kg every two weeks for 26 weeks.

Mutagenesis

Patisiran-LC was negative for genotoxicity in *in vitro* (bacterial mutagenicity assay, chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes) and *in vivo* (mouse bone marrow micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

Intravenous (IV) administration of patisiran-LC (0, 0.03, 0.1, or 0.3 mg/kg) or a rodent-specific (pharmacologically active) surrogate (0.1 mg/kg) to male rats every two weeks prior to and throughout mating to untreated females produced no adverse effects on fertility.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Intravenous administration of patisiran-LC (0, 0.15, 0.50, or 1.5 mg/kg) or a rodent-specific (pharmacologically active) surrogate (1.5 mg/kg) to female rats every week for two weeks prior to mating and continuing throughout organogenesis resulted in no adverse effects on fertility or on embryofetal development.

Intravenous administration of patisiran-LC (0, 0.3, 1, or 2 mg/kg) to adult monkeys every three weeks for 39 weeks produced no adverse effects on male reproductive organs or on sperm morphology or count.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of ONPATTRO was demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial in adult patients with polyneuropathy caused by hATTR amyloidosis (NCT 01960348). Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive ONPATTRO 0.3 mg/kg (N=148) or placebo (N=77), respectively, via intravenous infusion once every 3 weeks for 18 months. All patients received premedication with a corticosteroid, acetaminophen, and H1 and H2 blockers. Ninety-three percent of ONPATTRO-treated patients and 62% of placebo-treated patients completed 18 months of the assigned treatment.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline to Month 18 in the modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). The mNIS+7 is an objective assessment of neuropathy and comprises the NIS and Modified +7 (+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 maximum possible score was 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 18 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 version of the Norfolk QoL-DN that was used in the trial had a total score range from -4 to 136, with higher scores representing greater impairment.

The changes from baseline to Month 18 on both the mNIS+7 and the Norfolk QoL-DN significantly favored ONPATTRO (Table 2, Figure 1 and Figure 3). The distributions of changes in mNIS+7 and Norfolk QoL-DN scores from baseline to Month 18 by percent of patients are shown in Figure 2 and Figure 4, respectively.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

The changes from baseline to Month 18 in modified body mass index (mBMI) and gait speed (10-meter walk test) significantly favored ONPATTRO (Table 2).

Table 2: Clinical Efficacy Results from the Placebo-Controlled Study

Endpoint ^a	Baseline, Mean (SD)		Change from Baseline to Month 18, LS Mean (SEM)		ONPATTRO- Placebo Treatment Difference, LS Mean (95% CI)	<i>p</i> -value
	ONPATTRO N=148	Placebo N=77	ONPATTRO	Placebo		
Primary						
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)	<i>p</i> <0.001
Secondary						
Norfolk QoL-DN ^b	59.6 (28.2)	55.5 (24.3)	-6.7 (1.8)	14.4 (2.7)	-21.1 (-27.2, -15.0)	<i>p</i> <0.001
10-meter walk test (m/sec) ^c	0.80 (0.40)	0.79 (0.32)	0.08 (0.02)	-0.24 (0.04)	0.31 (0.23, 0.39)	<i>p</i> <0.001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3.7 (9.6)	-119 (14.5)	116 (82, 149)	<i>p</i> <0.001

CI, confidence interval; LS, least squares; 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 endpoints analyzed using the mixed-effect model repeated measures (MMRM) method.

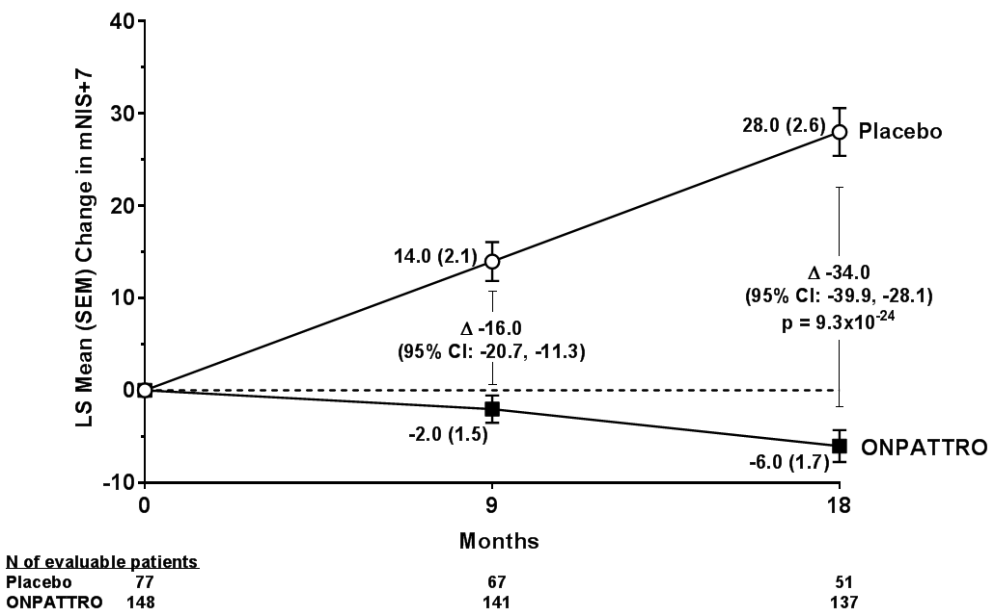
^b A lower value indicates less impairment/fewer symptoms.

^c A higher number indicates less disability/less impairment.

^d mBMI: body mass index (BMI; kg/m²) multiplied by serum albumin (g/L); a higher number indicates better nutritional status.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

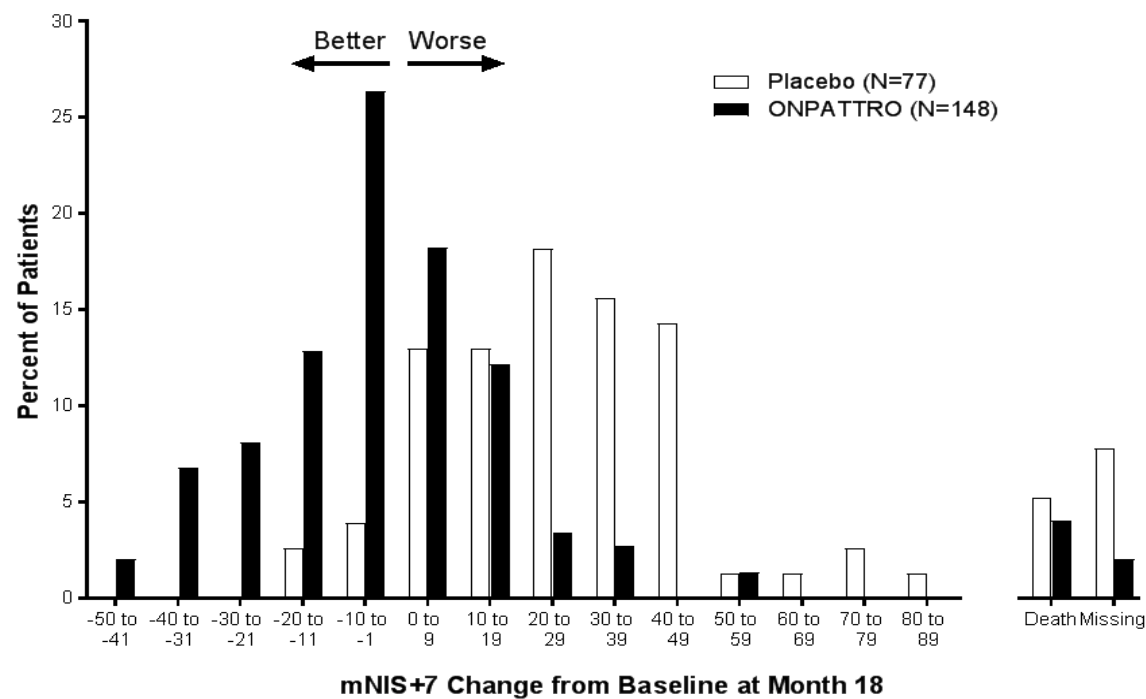
Figure 1: Change from Baseline in mNIS+7



A decrease in mNIS+7 indicates improvement.

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

Figure 2: Histogram of mNIS+7 Change from Baseline at Month 18

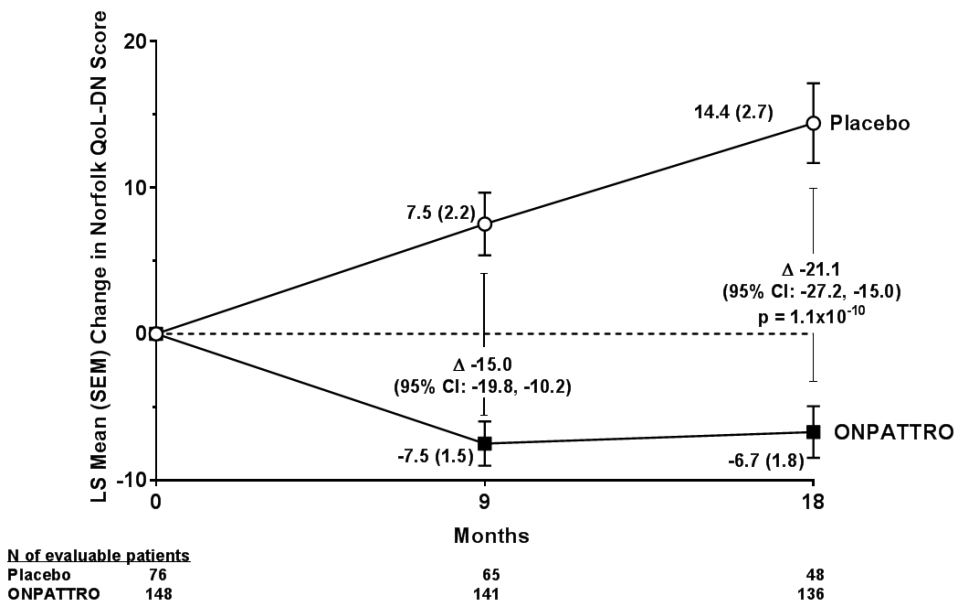


mNIS+7 change scores are rounded to the nearest whole number; last available post-baseline scores were used.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

Categories are mutually exclusive; patients who died before 18 months are summarized in the “Death” category only.

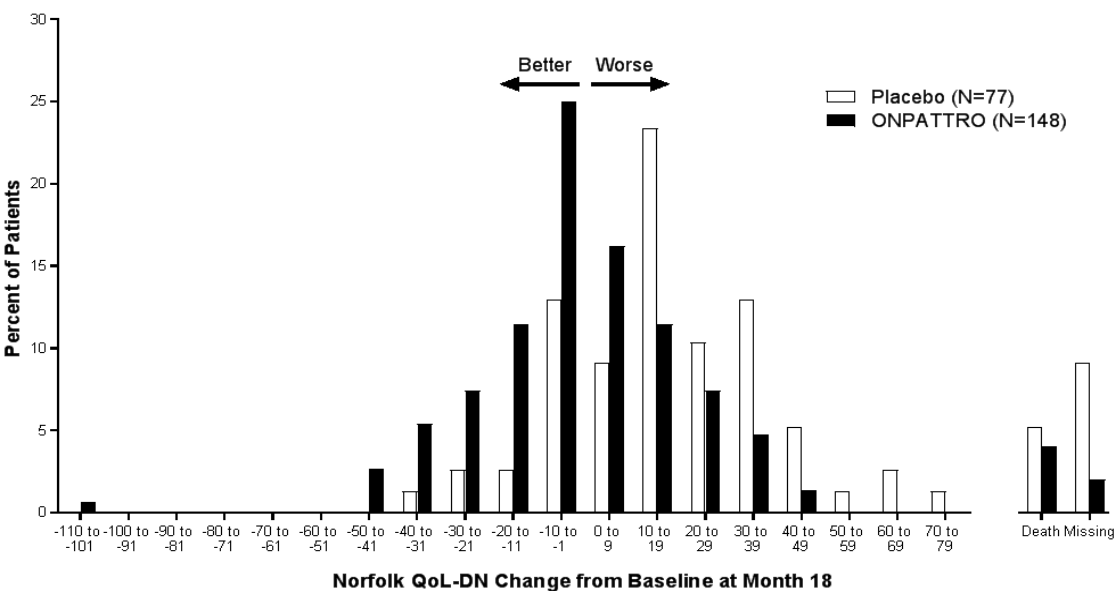
Figure 3: Change from Baseline in Norfolk QoL-DN Score



A decrease in Norfolk QoL-DN score indicates improvement.

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

Figure 4: Histogram of Norfolk QoL-DN Change from Baseline at Month 18



Norfolk QoL-DN change scores are rounded to the nearest whole number; last available post-baseline scores were used.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Categories are mutually exclusive; patients who died before 18 months are summarized in the “Death” category only.

Patients receiving ONPATTRO experienced similar improvements relative to placebo in mNIS+7 and Norfolk QoL-DN score across all subgroups including age, sex, race, region, NIS score, Val30Met mutation status, and disease stage.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

ONPATTRO is a sterile, preservative-free, white to off-white, opalescent, homogeneous solution for intravenous infusion supplied as a 10 mg/5 mL (2 mg/mL) solution in a single-dose glass vial. The vial stopper is not made with natural rubber latex. ONPATTRO is available in cartons containing one single-dose vial each.

The NDC is: 71336-1000-1.

16.2 Storage and Handling

Store at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Discard vial if it has been frozen.

If refrigeration is not available, ONPATTRO can be stored at room temperature up to 25°C (up to 77°F) for up to 14 days.

For storage conditions of ONPATTRO after dilution in the infusion bag, see Dosage and Administration (2.3).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Infusion-Related Reactions

Inform patients about the signs and symptoms of infusion-related reactions (e.g., flushing, dyspnea, chest pain, rash, increased heart rate, facial edema). Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they experience signs and symptoms of infusion-related reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

Recommended Vitamin A Supplementation

Inform patients that ONPATTRO treatment leads to a decrease in vitamin A levels measured in the serum. 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 (5.2)*].

Pregnancy

Instruct patients that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking ONPATTRO they should inform their healthcare provider. Advise female patients of childbearing potential of the potential risk to the fetus [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Manufactured for: Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

300 Third Street, Cambridge, MA 02142

By: Ajinomoto Althea, Inc.

11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

【翻訳】

処方情報のハイライト

下記のハイライトには、ONPATTRO 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。

ONPATTRO (パチシラン) 脂質複合体注射剤、静注用
米国における初回承認：2018 年

効能・効果

ONPATTRO は、トランスサイレチンを標的とする低分子干渉 RNA を含み、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に適応とされる (1)。

用法・用量

- 体重が 100 kg 未満の患者では、体重 1 kg あたり ONPATTRO 0.3 mg (推奨用量) を 3 週間に 1 回静脈内投与する。100 kg 以上の患者では最大推奨用量を 30 mg とする (2.1)。
- コルチコステロイド、アセトアミノフェン、抗ヒスタミンを前投薬として投与する (2.2)。
- ONPATTRO は投与前に濾過、希釈する (2.3)。
- ONPATTRO 希釈液は、約 80 分間かけて静脈内投与する (2.4)。

剤形・力価-

脂質複合体注射剤：単回使用バイアルに 10 mg/5 mL (2 mg/mL) を含む (3)。

禁忌

なし (4)

警告及び使用上の注意

- 注入に伴う反応：注入投与中は患者の状態をよく観察すること。臨床的に必要な場合には、注入速度を遅くするか、投与を中断すること。注入に伴う反応が重篤な又は生命を脅かすものである場合は、注入投与を中止すること (5.1)。
- 血清中ビタミン A 濃度の低下と推奨される補充：ビタミン A の 1 日許容量を補充する。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 (5.2)。

副作用

ONPATTRO 投与患者で最も多く報告された副作用 (投与患者の 10%以上に生じ、プラセボより 3%以上発現頻度が高かった副作用) は、上気道感染及び注入に伴う反応であった (6.1)。

副作用の疑いがある場合は、Alnylam Pharmaceuticals (1-877-256-9526) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は 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 ページを参照。

改訂：2018 年 8 月

処方情報全文：目次*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 投与情報
 - 2.2 必要な前投薬
 - 2.3 調製方法
 - 2.4 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 注入に伴う反応
 - 5.2 血清中ビタミン A 濃度の低下と推奨される補充
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験成績
 - 6.2 免疫原性
- 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 肝機能障害
- 8.7 腎機能障害
- 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
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 発癌性、突然変異誘発能、受胎能に対する作用
- 14 臨床試験
- 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

ONPATTRO 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の治療に適応とされる。

2 用法・用量

2.1 投与情報

ONPATTRO は、医療専門家が投与する必要がある。

ONPATTRO は静注 (IV) で投与する。用量は実体重に基づくものとする。

体重が 100 kg 未満の患者では、体重 1 kg あたり 0.3 mg (推奨用量) を 3 週間に 1 回投与する。

体重が 100 kg 以上の患者では、30 mg (推奨用量) を 3 週間に 1 回投与する。

投薬欠落

投薬欠落があった場合、できるだけ早く ONPATTRO を投与する。

- 投薬欠落後 3 日以内に ONPATTRO が投与された場合、元の規定されたスケジュールにて投与継続する。
- 投薬欠落後 4 日以降に ONPATTRO が投与された場合、それ以後 3 週間に 1 回の投与を継続する。

2.2 必要な前投薬

注入に伴う反応 (IRR) のリスクを低減するため、ONPATTRO 投与前に、全患者に前投薬を実施する [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。以下の各医薬品を、ONPATTRO 静脈内投与の当日、開始 60 分以上前に投与する：

- コルチコステロイド静脈内投与 (デキサメタゾン 10 mg 又は同等薬)
- アセトアミノフェン経口投与 (500 mg)
- H1 ブロッカー静脈内投与 (ジフェンヒドラミン 50 mg 又は同等薬)
- H2 ブロッカー静脈内投与 (ラニチジン 50 mg 又は同等薬)

前投薬において、静脈内投与が不可能又は忍容不能である場合、同等薬を経口投与してもよい。

ONPATTRO に対して忍容性がある患者でコルチコステロイドの前投薬に関連して副作用が生じた場合は、コルチコステロイドをデキサメタゾン静注換算で最小量 5 mg になるまで 2.5 mg ずつ漸減してもよい。

IRR のリスクを低減するため、前投薬を追加又は前投薬する薬剤を高用量にしてもよい [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

2.3 調製方法

ONPATTRO は静注前に濾過、希釈すること。静注用希釈液は、以下の無菌操作を用いて医療専門家が調製する必要がある。

- 冷蔵庫から ONPATTRO を取り出し、室温に戻す。振盪しない。
- 微粒子状物質及び変色を目視で点検する。変色又は異物が存在する場合には使用しない。
ONPATTRO は、白色～灰白色の乳白色で、均質な溶液である。一般に液体と気相部分の接合部におけるバイアル内面において、白色～灰白色のコーティングが見られる場合がある。白色～灰白色のコーティングが製品の品質に影響を及ぼすことはない。
- 体重に基づく推奨用量に従って、ONPATTRO の容量を算出する [用法・用量(2.1) を参照]。
- 1 本の滅菌注射器の中に、バイアル (1 本以上) の全内容物を入れる。
- ONPATTRO を 0.45 μ ポリエーテルスルホン (PES) 滅菌注射器フィルターで濾過し、滅菌容器の中に移す。
- 濾過した ONPATTRO の必要量を滅菌注射器で滅菌容器から吸引する。
- 塩化ナトリウム 0.9% 溶液の入った点滴静注バッグの中に濾過した ONPATTRO を必要量入れて希釈し、全容量 200 mL にする。フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) を含まない点滴静注バッグを使用すること。
- バックを静かに反転させて、溶液を混合する。振盪させないようにする。その他の医薬品との混合又は希釈はしない。
- 残った未使用の ONPATTRO は廃棄する。
- ONPATTRO は防腐剤を含有していない。希釈液は、調製後すぐに投与すること。すぐに使用しない場合には、希釈液の入った点滴静注バッグを室温 (30°C [86°F] 以下) で、最長 16 時間 (投与時間を含む) 保管することができる。凍結させないこと。

2.4 投与方法

- 輸液セットに含まれている専用ライン (1.2 μ ポリエーテルスルホン製インライン輸液フィルター) を必ず使用する。輸液セット及びラインは、DEHP を含有しないものでなければならない。
- ONPATTRO の希釈液は、携帯型注入ポンプを使用して約 80 分間かけて静脈内投与し、初回注入速度は最初の 15 分間にわたり約 1 mL/分、次いで約 3 mL/分に速めて最後まで投与する。投与時間は IRR の発現により、延長される場合がある [警告及び使用上の注意(5.1) を参照]。
- ONPATTRO は静脈アクセスラインを介して投与しなければならない。投与中に血管外へ浸潤しうるため、注入部位を観察する。血管外漏出の疑いは、各医療機関における非壊死性薬剤の標準治療に基づいて管理する。
- 本剤注入時に患者を観察し、臨床的に必要がある場合は注入後も観察する [警告及び使用上の注意(5.1) を参照]。
- 静注完了後、静注セットを塩化ナトリウム 0.9% 溶液 (USP) でフラッシュして、本剤が残らず投与されるようにする。

3 剤形・力価

脂質複合体注射剤：単回使用バイアルに、白～灰白色、乳白色の均質溶液 10 mg/5 mL (2 mg/mL) を含む。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 注入に伴う反応

ONPATTRO 投与患者において、注入に伴う反応 (IRR) が認められている。臨床試験では、IRR のリスクを低減するため、全被験者にコルチコステロイド、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン (H1、H2 ブロッカー) による前投薬を実施した。プラセボ対照試験で IRR が発現した被験者は、ONPATTRO 投与群で 19%、プラセボ投与群で 9%であった。ONPATTRO を投与し IRR が発現した患者のうち、79% は 2 回目の投与までに IRR を発現した。IRR の発現頻度は経時的に減少した。IRR のため投与中断に至った被験者は 5%であった。臨床試験で、IRR のため中止に至った被験者は 1%未満であった。全臨床試験で ONPATTRO に伴い最も多く報告された (被験者の 2%超) IRR の症状は、潮紅、背部痛、悪心、腹痛、呼吸困難、頭痛であった [副作用 (6.1) を参照]。ONPATTRO 拡大アクセスプログラムの患者 1 例に、ONPATTRO 静脈内投与中に重度の副作用として低血圧及び失神が生じた。

ONPATTRO 静脈内投与の当日、静注開始 60 分以上前に前投薬を実施する [用法・用量 (2.2) を参照]。注入中、IRR の徴候や症状が見られないか、患者の状態をよく観察すること。IRR が起きた場合、投与速度を遅くするか、投与を中断し、臨床的に必要であれば、医療管理 (例えば、コルチコステロイド又はその他の対症療法) を検討する。投与を中断した場合は、症状が回復した後に注入速度を遅くして再開することを検討する。IRR が重篤又は生命を脅かすものである場合には、ONPATTRO 静注を中止し、再開しない。

IRR を発現した患者の一部で、注入速度を遅らせるか、追加用量又は高用量の前投薬を 1 回以上実施することにより、その後の IRR のリスクが低減し、有益性を得られる可能性がある [用法・用量 (2.2) を参照]。

5.2 血清中ビタミン A 濃度の低下と推奨される補充

ONPATTRO の投与は、血清ビタミン A 濃度低下をもたらす。ONPATTRO を使用中の患者には、ビタミン A の 1 日許容量を補充すること望ましい。ただし、測定された血清ビタミン 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、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

以下の重大な副作用が医薬品の表示に記載されている。

- 注入に伴う反応 [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、ONPATTRO 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。

プラセボ対照臨床試験及び非盲検臨床試験では、遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス (hATTR アミロイドーシス) によるポリニューロパチー患者 224 例に ONPATTRO を投与した。このうち 186 例は 1 年以上、137 例は 2 年以上、52 例は 3 年以上投与を継続した。プラセボ対照試験では、148 例に

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

ONPATTRO を最長 18 ヶ月 (平均 17.7 ヶ月) 投与した。ベースライン時の人口統計学的特性と疾患特性は、投与群間で全般に同様であった。被験者の年齢中央値は 62 歳、男性は 74%、白人は 72%、アジア系は 23%、アフリカ系は 2%、その他は 2%であった。ベースライン時にポリニューロパチーステージ 1 であった被験者は 46%、ステージ 2 であった被験者は 53%であった。43%の被験者がトランスサイレチン遺伝子に Val30Met 変異があり、残りの被験者はその他の 38 種類の異なる点変異があった。Val30Met ではない変異があった被験者は、ONPATTRO 投与群のうち 62%、プラセボ投与群のうち 48%であった。

最も多くみられた副作用は、上気道感染と注入に伴う反応であった。1 例 (0.7%) が注入に伴う反応のため ONPATTRO 投与を中止した。

表 1 に、無作為化対照試験で ONPATTRO 投与群の 5%以上に生じ、プラセボ投与群に比べ発現頻度が 3%以上高かった副作用を一覧に記載する。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

表2： プラセボ対照試験で、ONPATTRO 投与被験者の 5%以上に生じ、プラセボ投与被験者に比べ発現頻度が 3%以上高かった副作用

副作用	ONPATTRO N=148 %	プラセボ N=77 %
上気道感染 ^a	29	21
注入に伴う反応 ^b	19	9
消化不良	8	4
呼吸困難 ^{c, d}	8	0
筋痙縮 ^c	8	1
関節痛 ^c	7	0
紅斑 ^c	7	3
気管支炎 ^e	7	3
回転性めまい	5	1

^a 鼻咽頭炎、上気道感染、気道感染、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、ウイルス性上気道感染、上気道うっ血を含む。

^b 注入に伴う反応は次に示すものを含むが、これらに限定するものではない：関節痛又は疼痛（背部、頸部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、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数上昇又は動悸、低血圧、高血圧、顔面浮腫。

^c 注入に伴う反応に含まれないもの。

^d 呼吸困難と労作性呼吸困難を含む。

^e 気管支炎、細気管支炎、ウイルス性気管支炎、下気道感染、肺感染を含む。

ONPATTRO 投与群において、重篤な副作用である房室ブロック (AV) が 4 件 (2.7%) 生じ、このうち 3 件は、完全 AV ブロックであった。これに対し、プラセボ投与群では AV ブロックの重篤な副作用は報告されなかった。

プラセボ対照試験で ONPATTRO 投与群の 2%以上 5%以下に生じ、プラセボ群より発現頻度が高かった眼関連の副作用は、眼乾燥 (ONPATTRO 投与群 5% vs. プラセボ群 3%)、霧視 (3% vs. 1%)、及び、硝子体浮遊物 (2% vs. 1%) であった。

臨床試験で、血管外漏出 (重篤な血管外漏出の報告を含む) は静注投与の 0.5%未満で認められた。徴候と症状には、静脈炎又は血栓性静脈炎、注入又は注射部位腫脹、皮膚炎 (皮下の炎症)、蜂巣炎、紅斑又は注射部位発赤、灼熱感、又は注射部位疼痛があった。

6.2 免疫原性

抗体形成の検出力は、アッセイの感度と特異性に強く依存する。さらに、アッセイで観察された抗体陽性 (中和抗体含む) の発現率は、アッセイの方法、サンプルの取り扱い、サンプル収集のタイミング、併用療法、及び基礎疾患など、いくつかの要因の影響を受ける可能性がある。このため、試験で認められた ONPATTRO 抗体の発現頻度を試験毎又は他の医薬品と比較しても、判断を誤る可能性がある。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

ONPATTRO に対する抗薬物抗体は、ONPATTRO の表層に使用されている脂質成分 PEG₂₀₀₀-C-DMG に特異的な抗体を測定することにより評価された。プラセボ対照臨床試験及び非盲検臨床試験において、hATTR アミロイドーシス患者 194 例中 7 例 (3.6%) で、ONPATTRO 投与中に抗薬物抗体が産生された。別の 1 例で、既往の抗薬物抗体が認められた。抗薬物抗体が ONPATTRO の臨床的有効性、安全性プロファイル、あるいは薬物動態学的又は薬力学的プロファイルへの影響を示す所見はなかった。これらのデータは、当該被験者において抗薬物抗体の発現が ONPATTRO の有効性又は安全性に影響を与えることを示すものではないが、得られているデータは限られており、結論を示すことはできない。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

ONPATTRO 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。ONPATTRO 投与は、血清ビタミン A 濃度を低下させるため、ONPATTRO を使用する患者に対しては、ビタミン A の補充が推奨される。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。ONPATTRO 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 補充が胎児に与える影響は不明である【薬効薬理 (12.2)、警告及び使用上の注意 (5.2) を参照】。

動物試験において、パチシラン脂質複合体 (パチシラン-LC) を妊娠ウサギに静注投与したところ、母動物に対する毒性がみられた用量で発生毒性 (胚胎仔の死亡及び胎仔体重の減少) がみられた。パチシラン-LC 又はげっ歯類特異的 (薬理学的に活性のある) サロゲートを妊娠ラットに投与したところ、発生に対する影響は生じなかった (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%と 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

パチシラン-LC (0、0.15、0.50 又は 1.5 mg/kg) 又はげっ歯類特異的 (薬理学的に活性のある) サロゲート (1.5 mg/kg) を雌のラットに、交尾前に 2 週間にわたり週 1 回静注投与し、その後器官形成期も投与を継続したところ、受胎能及び胚胎仔発生に有害作用はなかった。

パチシラン-LC (0、0.1、0.3 又は 0.6 mg/kg) を妊娠ウサギに、器官形成期に週 1 回静注投与したところ、胚胎仔発生に有害作用はなかった。別の試験ではパチシラン-LC (0、0.3、1 又は 2 mg/kg) を、妊娠ウサギに、器官形成期に週 1 回投与したところ、中用量及び高用量で胚胎仔の死亡及び胎仔体重の減少が見られ、当該用量では母動物における毒性が認められた。

パチシラン-LC (0、0.15、0.50 又は 1.5 mg/kg) 又はげっ歯類特異的サロゲート (1.5 mg/kg) を妊娠ラットに、妊娠中及び授乳期間中を通じて週 1 回静注投与したところ、出生児の発達に有害作用はなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

8.2 授乳婦

リスクの要約

ONPATTRO のヒト母乳への移行性、母乳栄養の乳児に対する作用、及び母乳産生に対する作用に関する情報はない。母親の ONPATTRO に対する臨床的ニーズ、ONPATTRO 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共に、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。

授乳ラットに投与したところ、母乳にパチシランは検出されなかったが、脂質成分 (DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG) が検出された。

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、用量調整は必要ない [薬効薬理(12.3) を参照]。プラセボ対照試験では、65 歳以上の被験者合計 62 例 (うち 9 例は 75 歳以上) に ONPATTRO を投与している。これらの被験者と若年被験者の間で、安全性又は効果の差は全般的にみられなかった。ただし、高齢者の一部では強い感受性が認められたことは否定できない。

8.6 肝機能障害

軽度の肝機能障害 (ビリルビンが ULN の 1 倍以下かつ AST が ULN の 1 倍を超える、もしくはビリルビンが ULN の >1.0~1.5 倍) 患者において、用量調整は必要ない [薬効薬理(12.3) を参照]。ONPATTRO は、中等度又は重度の肝機能障害患者では検討されていない。

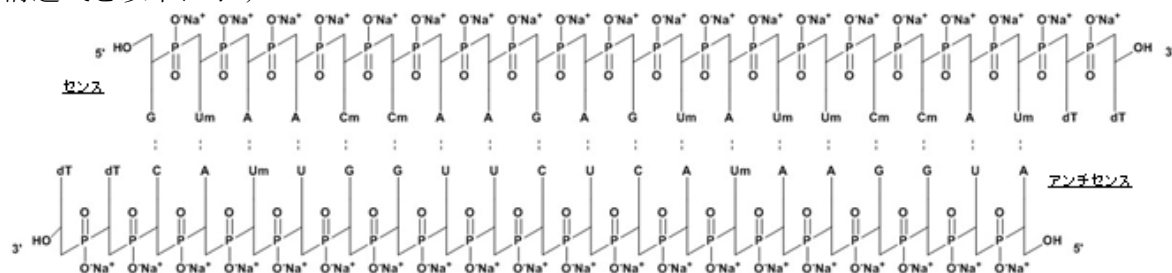
8.7 腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者 (推定糸球体濾過率 [eGFR] 30 以上 90 mL/分/1.73m²未満) において用量調整は必要ない [薬効薬理(12.3) を参照]。ONPATTRO は、重度の腎機能障害又は末期の腎疾患を有する患者では検討されていない。

11 性状

ONPATTRO は、肝細胞へ送達するために脂質複合体として調合されたパチシラン (二重鎖低分子干渉 RNA [siRNA]) を含んでいる。パチシランは変異及び野生型トランスサイレチン (TTR) メッセンジャー RNA (mRNA) の 3'非翻訳領域の、遺伝的に保存されたシーケンスに特異的に結合する。

構造式を以下に示す：



A=アデノシン；C=シチジン；G=グアノシン；U=ウリジン；Cm=2'-O-メチルシチジン；Um, 2'-O-メチルウリジン；dT=チミジン

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

ONPATTRO は無菌、防腐剤無添加、白色～灰白色、乳白色の均質な静注用液剤であり、単回使用のガラス製バイアルで提供される。溶液 1 mL あたりのパチシラン含有量は 2 mg である (パチシランナトリウム換算で 2.1 mg)。また、1 mL 中にコレステロール (USP) を 6.2 mg、(6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate (DLin-MC3-DMA) を 13.0 mg、1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DSPC) を 3.3 mg、 α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy] carbonylamino}propyl)- ω -methoxy polyoxyethylene (PEG₂₀₀₀-C-DMG) を 1.6 mg、リン酸カリウム一塩基性無水物 NF を 0.2 mg、塩化ナトリウム (USP) を 8.8 mg、リン酸ナトリウム二塩基性七水和物 USP を 2.3 mg、及び注射用水 (USP) を含んでいる。pH は約 7.0 である。

パチシランナトリウムの分子式は $C_{412} H_{480} N_{148} Na_{40} O_{290} P_{40}$ 、分子量は 14304 Da である。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

パチシランは二重鎖 siRNA であり、RNA 干渉によって変異及び野生型 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

ONPATTRO の薬力学的作用は、hATTR アミロイドーシス患者に 0.3 mg/kg を 3 週間に 1 回静注して評価した。

平均血清 TTR は、単回投与後 10 日から 14 日以内に約 80% 低下した。3 週間に 1 回反復投与すると、投与 9 ヶ月後及び 18 ヶ月後の血清 TTR の平均減少率はそれぞれ 83% と 84% であった。18 ヶ月間投与した場合の最大減少率は、平均 88% であった。TTR 変異、性別、年齢、人種に関わらず、同様の TTR 減少が観察された。用量漸増試験の投与間隔中において、4 週間に 1 回 0.3 mg/kg の投与に比べ、推奨される投与法である 3 週間に 1 回 0.3 mg/kg の投与で、より大きな TTR 減少が維持された。

血清 TTR はレチノール結合タンパク質のキャリアであり、血中へのビタミン A 輸送に関与している。18 ヶ月間で観察された血清レチノール結合タンパク質の平均減少率は 45% で、血清ビタミン A の平均減少率は 62% であった〔警告及び使用上の注意 (5.2) を参照〕。

12.3 薬物動態

単回静脈内投与後のパチシランの全身曝露量は、0.01~0.5 mg/kg の範囲で線形かつ用量比例的に増加した。血中のパチシランの 95% 超が、脂質複合体と関連していた。推奨される投与法 (3 週間に 1 回 0.3 mg/kg) では、投与開始から 24 週目までに定常状態に達する。定常状態で推定されるピーク濃度 (C_{max})、トラフ濃度 (C_{trough})、及び曲線下面積 (AUC_{τ}) はそれぞれ、 $7.15 \pm 2.14 \mu\text{g/mL}$ (平均 $\pm$ SD)、 $0.021 \pm 0.044 \mu\text{g/mL}$ 、 $184 \pm 159 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。定常状態での AUC_{τ} の累積は、初回投与後と比較すると 3.2 倍であった。プラセボ対照試験では、パチシラン曝露に患者間変動があっても臨床上的有効性 (ベースラインからの mNIS+7 の変化) 又は、安全性 (有害事象、重篤な有害事象) に差はなかった。

分布

ONPATTRO の血漿タンパク質結合率は低く、*in vitro* でのヒト血清アルブミン及びヒト α_1 酸性糖タンパク質との結合は 2.1% 以下である。ONPATTRO は主に肝臓に分布する。推奨される投与法 (3 週間に 1 回、0.3 mg/kg) では、パチシランの定常状態での分布量 (V_{ss}) は、 $0.26 \pm 0.20 \text{ L/kg}$ (平均 $\pm$ SD) であった。

消失

パチシランの終末期の消失半減期は、 3.2 ± 1.8 日 (平均 $\pm$ SD) である。パチシランは主に代謝で排出され、定常状態での全身クリアランス (CL_{ss}) は、 $3.0 \pm 2.5 \text{ mL/h/kg}$ (平均 $\pm$ SD) である。

代謝

パチシランはヌクレアーゼにより、種々の長さのヌクレオチドに代謝される。

排泄

尿中に未変化体として排出される量は、投与量の 1% 未満である。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

特別な患者集団

年齢、人種 (白人以外 vs. 白人) 及び性別は、定常状態でのパチシランの薬物動態又は TTR 低下に影響を与えなかった。ポピュレーション薬物動態及び薬力学解析は、軽度又は中等度の腎機能障害 (eGFR 30 以上 90 mL/分/1.73m²未満)、又は軽度の肝機能障害 (ビリルビンが ULN の 1 倍以下かつ AST が ULN の 1 倍を超える、もしくはビリルビンが ULN の >1.0~1.5 倍) は、パチシラン曝露又は TTR 低下に影響を与えないことを示している。重度の腎機能障害、末期の腎疾患、中等度又は重度の肝機能障害、及び過去に肝移植を受けた患者を対象とした評価は行っていない。

薬物相互作用

薬物相互作用の正式な臨床試験は行っていない。ONPATTRO の成分には、シトクロム P450 酵素の阻害作用も誘導作用もなく、またトランスポーターでもない。パチシランは、シトクロム P450 酵素の基質ではない。ポピュレーション薬物動態解析では、強力又は中等度の CYP3A 誘導物質又は阻害物質と併用しても、パチシランの薬物動態パラメータに影響はなかった。ONPATTRO について、薬物相互作用又はシトクロム P450 酵素の誘導物質又は阻害物質の影響は考えられない。

13 非臨床毒性

13.1 発癌性、突然変異誘発能、受胎能に対する作用

発癌性

パチシラン-LC を、TgRasH2 マウスに、0、0.5、2 又は 6 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、26 週間にわたり静注 (IV) 投与したところ、発癌性はみられなかった。

突然変異誘発能

パチシラン-LC は、*in vitro* (細菌変異原性試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験) でも、*in vivo* (マウス骨髄小核試験) でも、遺伝毒性はなかった。

受胎能に対する作用

パチシラン-LC (0、0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg) 又はげっ歯類特異的 (薬理的に活性のある) サロゲート (0.1 mg/kg) を、雄ラットに交尾前から交尾期間を通じて 2 週間に 1 回静注投与し、無処理雌ラットと交尾させたところ、受胎能に有害作用はなかった。

パチシラン-LC (0、0.15、0.50 又は 1.5 mg/kg) 又はげっ歯類特異的 (薬理的に活性のある) サロゲート (1.5 mg/kg) を、雌ラットに交尾前 2 週間から胎仔の器官形成期を通じて週 1 回静注投与したところ、受胎能又は胚胎仔発生に有害作用はなかった。

パチシラン-LC (0、0.3、1 又は 2 mg/kg) を成獣サルに、3 週間に 1 回 39 週間にわたって静注投与したところ、雄の生殖器官及び精子の形態又は数に有害作用はなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

14 臨床試験

ONPATTROの有効性は、ポリニューロパチーを有する成人 hATTR アミロイドーシス患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照試験 (NCT 01960348) で検討された。ONPATTRO0.3 mg/kg 群 (148 例) 又はプラセボ群 (77 例) のいずれか一方に 2:1 の比率で無作為化され、3 週間に 1 回 18 ヶ月間の静脈内投与を実施した。コルチコステロイド、アセトアミノフェン、及び H1/H2 ブロッカーによる前投薬が全患者に実施された。18 ヶ月間、割り当てた治療を完了した被験者は、ONPATTRO 群で 93%、プラセボ群で 62%であった。

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 18 ヶ月目までの変化とした。mNIS+7 は、ニューロパチーの客観的な評価で、NIS スコアと補正+7 (+7) スコアの複合スコアである。臨床試験で使用した mNIS+7 のバージョンでは、NIS は、脳神経機能の欠損、筋力、反射を客観的に測定し、+7 では、体位変換に伴う血圧、定量的な感覚試験及び末梢神経の電気生理学を評価する。スコアの最大値は 304 ポイントで、スコアが高いほど疾患は重度である。

ONPATTRO 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 18 ヶ月目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、ニューロパチーを身体機能/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する。本試験で使用した Norfolk QoL-DN のバージョンでは、総スコアの範囲は-4 から 136 で、値が大きいほど障害が大きいことを示す。

ベースラインから 18 ヶ月目までの変化は、mNIS+7 及び Norfolk QoL-DN の両者において ONPATTRO 投与群のほうが有意に優れていた (表 2、図 1 と 3)。NIS+7 と Norfolk QoL-DN スコアの変化の分布を、割合で図 2 と 4 にそれぞれ示す。

ベースラインから 18 ヶ月目までの、補正体格指数 (mBMI) 及び歩行速度 (10 メートル歩行検査) の変化も、ONPATTRO 投与群のほうが有意に優れていた (表 2)。

表3 プラセボ対照試験からの臨床的有效性の結果

評価項目 ^a	ベースライン、平均 (SD)		18 カ月時点での ベースラインからの変化量 (最小二乗平均 [SEM])		ONPATTRO プラセボ投与の 差の 最小二乗平均 (95% CI)	p 値
	ONPATTRO N=148	プラセボ N=77	ONPATTRO	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)	p<0.001
副次評価項目						
Norfolk QoL-DN ^b	59.6 (28.2)	55.5 (24.3)	-6.7 (1.8)	14.4 (2.7)	-21.1 (-27.2, -15.0)	p<0.001
10 メートル歩行検査 (m/秒) ^c	0.80 (0.40)	0.79 (0.32)	0.08 (0.02)	-0.24 (0.04)	0.31 (0.23, 0.39)	p<0.001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3.7 (9.6)	-119 (14.5)	116 (82, 149)	p<0.001

CI：信頼区間、LS：最小二乗、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 全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。

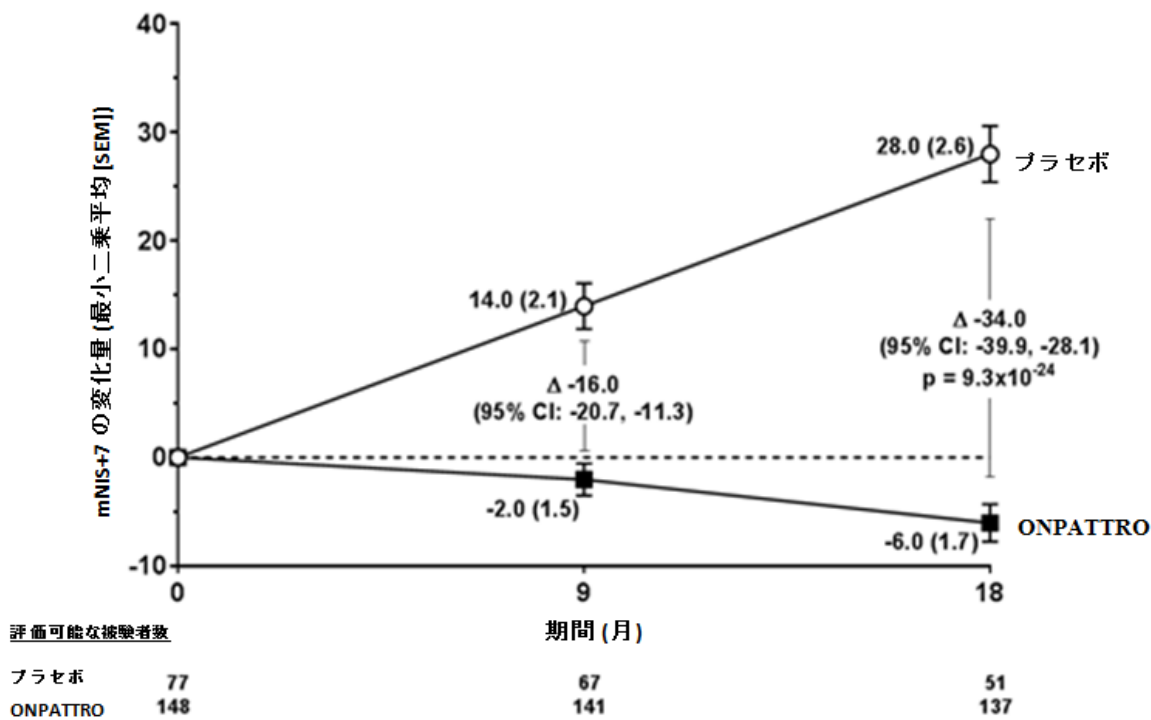
^b 数字が小さいほど障害／症状が少ないことを示す。

^c 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。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
 パチシランナトリウム

^d mBMI：体格指数（BMI；kg/m²）× 血清アルブミン（g/L）とし、数字が大きいかほど栄養状態が良いことを示す。

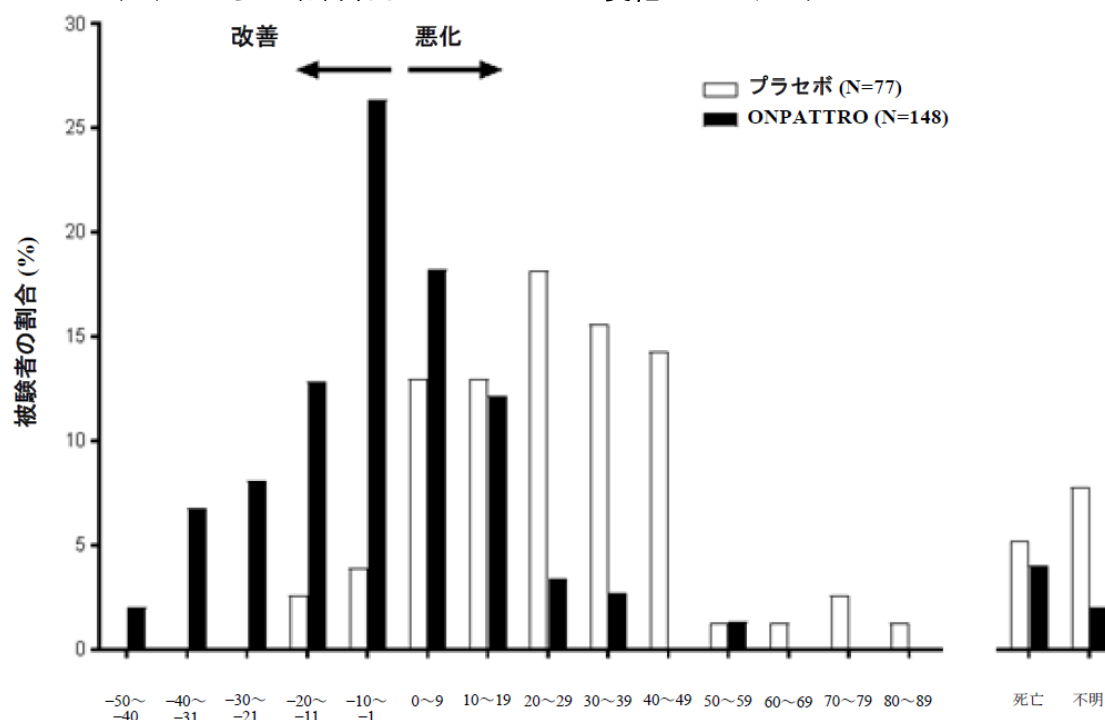
図1： mNIS+7 のベースラインからの変化量



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、ONPATTRO - プラセボ) で示す。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

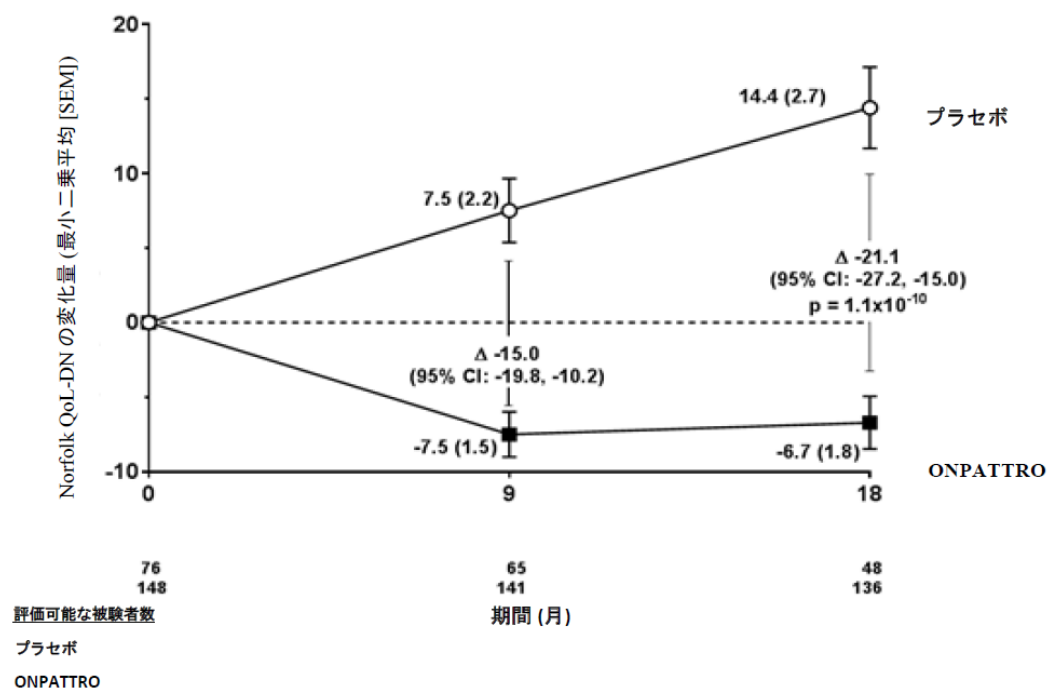
図2： ベースラインから 18 ヶ月目までの mNIS+7 の変化のヒストグラム



18 ヶ月時点でのベースラインからの mNIS+7 変化量

mNIS+7 スコアの変化は四捨五入した。ベースライン後に最後に得られたスコアを使用した。カテゴリーは重複していない。18 ヶ月以内に死亡した患者は、「死亡」カテゴリーのみに含めた。

図3： Norfolk QoL-DN のベースラインからの変化量

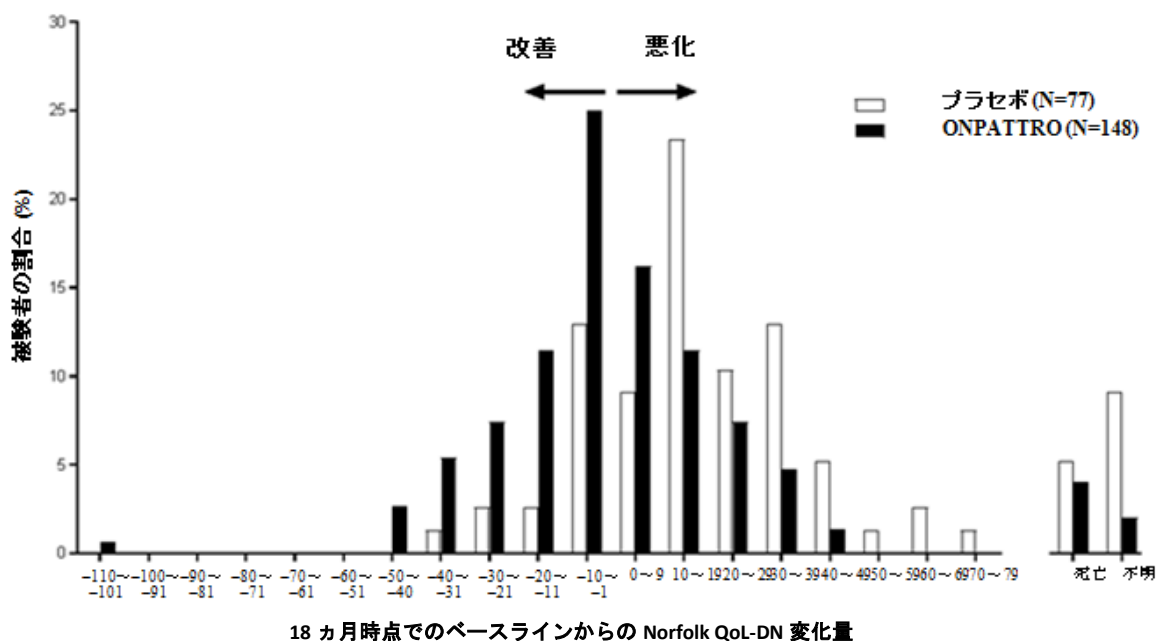


Norfolk QoL-DN スコアの低下は改善を示す。
Δは投与群間の差を LS 平均差 (95% CI、ONPATTRO - プラセボ) で示す。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

図4： ベースラインから 18 カ月後までの Norfolk QoL-DN の変化のヒストグラム



QoL-DN スコアの変化は四捨五入した。ベースライン後に最後に得られたスコアを使用した。
カテゴリーは重複していない。18 カ月以内に死亡した患者は、「死亡」カテゴリーのみに含めた。

プラセボ投与被験者と比較した場合、ONPATTRO 投与被験者では、mNIS+7 スコア及び Norfolk QoL-DN スコアの改善は、年齢、性別、人種、地域、NIS スコア、Val30Met 変異状態別のサブグループ間でいずれも同程度であった。

16 供給、保存及び取扱い

16.1 供給形態

ONPATTRO は無菌、防腐剤無添加、白色～灰白色、乳白色の均質な静注用液剤であり、10 mg/5 mL (2 mg/mL) 入りの単回使用ガラス製バイアルで提供される。バイアルの栓は、天然ゴムラテックス製ではない。ONPATTRO は、カートンに 1 つずつ入った単回使用バイアルで提供される。

NDC : 71336-1000-1

16.2 保存と取扱い

2～8°C (36°F～46°F) で保管する。凍結させないこと。凍結した場合にはバイアルを廃棄する。

冷蔵庫がない場合、ONPATTRO は室温 (25°C [77°F] 以下) で最長 14 日間保管することができる。

希釈後の点滴静注バッグでの保管条件については、用法・用量 (2.3) を参照のこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

17 患者カウンセリング情報

注入に伴う反応

注入に伴う反応の徴候と症状を患者に説明すること (潮紅、呼吸困難、胸痛、発疹、心拍数増加、顔面浮腫など)。注入に伴う反応の徴候又は症状が生じた場合は、担当の医療関係者にただちに伝えるように指示する [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。

ビタミン A 補充の推奨

ONPATTRO 療法では、血清中のビタミン A 濃度が低下することを患者に説明し、ビタミン A の 1 日許容量を摂取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、眼科医に紹介する [警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]。

妊娠

妊娠中又は ONPATTRO 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に指示すること。妊娠可能な女性には、胎児に対する潜在的なリスクを説明する [特別な集団への投与 (8.1) を参照]。

製造販売元：Alnylam Pharmaceuticals, Inc.
300 Third Street, Cambridge, MA 02142
製造業者：Ajinomoto Althea, Inc.
11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

1.3 製品概要 (SmPC)

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

Onpattro 2 mg/mL concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL contains patisiran sodium equivalent to 2 mg patisiran.

Each vial contains patisiran sodium equivalent to 10 mg patisiran formulated as lipid nanoparticles.

- Excipients with known effect

Each mL of concentrate contains 3.99 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)

White to off-white, opalescent, homogeneous solution pH: 6.3 – 7.5

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Onpattro is indicated for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with polyneuropathy, with or without cardiomyopathy.

4.2 Posology and method of administration

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Posology

The recommended dose of Onpattro is 300 micrograms per kg body weight administered via intravenous (IV) infusion once every 3 weeks.

Dosing is based on actual body weight. For patients weighing ≥ 100 kg, the maximum recommended dose is 30 mg.

Vitamin A supplementation at approximately 2500 IU vitamin A per day is advised for patients treated with Onpattro (see section 4.4).

Required premedication

All patients should receive premedication prior to Onpattro administration to reduce the risk of infusion-related reactions (IRRs) (see section 4.4). Each of the following medicinal products should be given on the day of Onpattro infusion at least 60 minutes prior to the start of infusion:

- Intravenous corticosteroid (dexamethasone 10 mg, or equivalent)
- Oral paracetamol (500 mg)
- Intravenous H1 blocker (diphenhydramine 50 mg, or equivalent)
- Intravenous H2 blocker (ranitidine 50 mg, or equivalent)

For premedications not available or not tolerated intravenously, equivalents may be administered orally.

If clinically indicated, the corticosteroid may be tapered in decrements no greater than 2.5 mg to a minimum dose of 5 mg of dexamethasone (IV), or equivalent. The patient should receive at least 3 consecutive IV infusions of Onpattro without experiencing IRRs before each reduction in corticosteroid premedication.

Additional or higher doses of one or more of the premedications may be administered to reduce the risk of IRRs, if needed (see sections 4.4 and 4.8).

Missed dose

If a dose is missed, Onpattro should be administered as soon as possible.

- If Onpattro is administered within 3 days of the missed dose, dosing should be continued according to the patient's original schedule.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

- If Onpattro is administered more than 3 days after the missed dose, dosing should be continued every 3 weeks thereafter.

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 hepatic impairment (bilirubin $\leq 1 \times$ ULN and AST $> 1 \times$ ULN, or bilirubin > 1.0 to $1.5 \times$ ULN and any AST). Onpattro has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment and should not be used in these patients unless the anticipated clinical benefit outweighs the potential risk (see section 5.2).

Liver transplant

Onpattro has not been studied in patients with prior liver transplant; however, no dose adjustments are considered necessary.

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/1.73m²). Onpattro has not been studied in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease and should not be used in these patients unless the anticipated clinical benefit outweighs the potential risk (see section 5.2).

Paediatric population

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

Method of administration

Onpattro is for intravenous use and should be administered by a healthcare professional.

- Onpattro must be diluted prior to intravenous infusion (see instructions in section 6.6).
- A dedicated line with an infusion set containing a 1.2 micron polyethersulfone (PES) in-line infusion filter must be used. The infusion sets and lines must be free of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

- The diluted solution of Onpattro should be infused intravenously over approximately 80 minutes at an initial infusion rate of approximately 1 mL/min for the first 15 minutes, followed by an increase to approximately 3 mL/min for the remainder of the infusion. The duration of infusion may be extended in the event of an IRR (see section 4.4).
- Onpattro must be administered through a free-flowing venous access line. The infusion site should be monitored for possible infiltration during administration. Suspected extravasation should be managed according to local standard practice for non-vesicants.
- The patient should be observed during the infusion and, if clinically indicated, following the infusion (see section 4.4).
- After completion of the infusion, the intravenous administration set should be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution to ensure that all medicinal product has been administered.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

Infusion of Onpattro at home may be considered for patients who have tolerated at least 3 infusions well in the clinic. The decision for a patient to receive home infusions should be made after evaluation and recommendation by the treating physician. Home infusions should be performed by a healthcare professional.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Infusion-related reactions

IRRs have been observed in patients treated with Onpattro. In patients experiencing an IRR, the majority experienced the first IRR within the first 2 infusions (see section 4.8). Across clinical studies, the most common symptoms (reported in $\geq 2\%$ of patients) of IRRs were flushing, back pain, nausea, abdominal pain, dyspnoea, and headache.

To reduce the risk of IRRs, patients should receive premedications on the day of Onpattro infusion, at least 60 minutes prior to the start of infusion (see section 4.2). If an IRR occurs, slowing or interrupting the infusion and institution of medical management (e.g., corticosteroids or other symptomatic treatment) should be considered, as clinically indicated. If the infusion is interrupted, resumption of the infusion at a

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

slower infusion rate may be considered after symptoms have resolved. The Onpattro infusion should be discontinued in the case of a serious or life-threatening IRR.

Some patients who experience IRRs may benefit from a slower infusion rate or additional or higher doses of one or more of the premedications with subsequent infusions to reduce the risk of IRRs.

Vitamin A deficiency

By reducing serum TTR protein, Onpattro 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 Onpattro.

Patients receiving Onpattro should take oral supplementation of approximately 2500 IU vitamin A per day to reduce the potential risk of ocular toxicity due to vitamin A deficiency. Referral for 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.

Serum vitamin A levels should not be used to guide vitamin A supplementation during treatment with Onpattro (see section 4.5).

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 Onpattro and women of childbearing potential should practise effective contraception. If a woman intends to become pregnant, Onpattro and vitamin A supplementation should be discontinued and serum vitamin A levels should be monitored and returned to normal before conception is attempted.

In the event of an unplanned pregnancy, Onpattro should be discontinued (see section 4.6). Vitamin A supplementation should be discontinued during the first trimester, unless the pregnant woman has clinical signs of vitamin A deficiency. Thereafter, vitamin A supplementation of 2500 IU per day should be resumed in the second and third trimester if serum vitamin A levels have not returned to normal, because of the increased risk of vitamin A deficiency in the third trimester.

Patients with advanced hATTR amyloidosis

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

There are limited data on the use of Onpattro in patients with advanced hATTR amyloidosis (stage 3 polyneuropathy).

Excipients

This medicinal product contains 3.99 mg sodium per mL, equivalent to 0.2% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal clinical drug interaction studies have been performed. Onpattro is not expected to be affected by inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes or to cause drug-drug interactions, except for induction and time-dependent inhibition of CYP2B6 in vitro. The net effect on CYP2B6 substrates (e.g., bupropion and efavirenz) in vivo is unknown.

Vitamin A testing

Serum TTR is a carrier of retinol binding protein, which facilitates transport of vitamin A in the blood. Treatment with Onpattro reduces serum TTR levels, which results in reduced levels of retinol binding protein and vitamin A in the serum. However, transport and tissue uptake of vitamin A can occur through alternative mechanisms in the absence of retinol binding protein. As a result, during treatment with Onpattro, laboratory tests for serum vitamin A do not reflect the total amount of vitamin A in the body and should not be used to guide vitamin A supplementation (see sections 4.4 and 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Treatment with Onpattro 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. For this reason, pregnancy should be excluded before initiation of treatment and women of childbearing potential should use effective contraception. If a woman intends to become pregnant, treatment should be discontinued and serum vitamin A levels should be monitored and returned to normal before conception is attempted.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Pregnancy

There are no data on the use of Onpattro 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, Onpattro should not be used during pregnancy, unless the clinical condition of the woman requires treatment. Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment with Onpattro.

Breast-feeding

It is unknown whether Onpattro is excreted in human milk. Available toxicological data in animals have shown excretion of small amounts of the lipid components DLin-MC3-DMA and PEG₂₀₀₀-C-DMG in milk (see section 5.3).

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Onpattro, 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 Onpattro 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

On the basis of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles, Onpattro is considered to have no or negligible influence on the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently occurring adverse reactions reported in Onpattro-treated patients were peripheral oedema (29.7%) and infusion-related reactions (18.9%). The only adverse reaction resulting in the discontinuation of Onpattro was an infusion-related reaction (0.7%).

Tabulated list of adverse reactions

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

The adverse reactions are presented as MedDRA preferred terms under the MedDRA System Organ Class (SOC) by frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The frequency of the adverse reactions is expressed according to the following categories:

- Very common ($\geq 1/10$)
- Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Table 1: Adverse reactions reported for Onpattro 300 micrograms per kg

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Infections and infestations	Bronchitis	Common
	Sinusitis	Common
	Rhinitis	Common
Immune system disorders	Infusion-related reaction	Very common
Ear and labyrinth disorders	Vertigo	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Common
Gastrointestinal disorders	Dyspepsia	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Common
	Muscle spasms	Common
General disorders and administration site conditions	Peripheral oedema	Very common
	Extravasation	Uncommon

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions

Symptoms of infusion-related reactions include, but are not limited to: arthralgia or pain (including back, neck, or musculoskeletal pain), flushing (including erythema of face or skin warm), nausea, abdominal pain, dyspnoea or cough, chest discomfort or chest pain, headache, rash, chills, dizziness, fatigue, increased heart rate or palpitations, hypotension, hypertension, facial oedema.

In clinical studies, all patients received premedication with a corticosteroid, paracetamol, and H1 and H2 blockers to reduce the risk of IRRs. In the double-blind placebo-controlled study, 18.9% of Onpattro-treated patients experienced IRRs, compared to 9.1% of placebo-treated patients. In Onpattro-treated patients, all IRRs were either mild (95.2%) or moderate (4.8%) in severity. Among Onpattro-treated patients who experienced an IRR, 78.6% experienced the first IRR within the first 2 infusions. The frequency of IRRs

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

decreased over time. Few IRRs led to infusion interruption. IRRs resulted in permanent discontinuation of Onpattro in < 1% of patients in clinical studies. For clinical management of IRRs, see section 4.4.

Peripheral oedema

In the placebo-controlled study, peripheral oedema was reported in 29.7% of Onpattro-treated patients and 22.1% of placebo-treated patients. All events were mild or moderate in severity and did not lead to treatment discontinuation. In Onpattro-treated patients, the events decreased in frequency over time.

Extravasation

Extravasation was observed in < 0.5% of infusions in clinical studies. Signs and symptoms included phlebitis or thrombophlebitis, infusion or injection site swelling, dermatitis (subcutaneous inflammation), cellulitis, erythema or injection site redness, burning sensation, or injection site pain.

Immunogenicity

Anti-drug antibodies to Onpattro were evaluated by measuring antibodies specific to PEG₂₀₀₀-C-DMG, a lipid component exposed on the surface of Onpattro. In the placebo-controlled and open-label clinical studies, 7 of 194 (3.6%) patients with hATTR amyloidosis developed anti-drug antibodies during treatment with Onpattro. One additional patient had pre-existing anti-drug antibodies. Anti-drug antibody titres were low and transient with no evidence of an effect on clinical efficacy, the safety profile, or the pharmacokinetic or pharmacodynamic profiles of Onpattro.

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 for any signs or symptoms of adverse reactions and given symptomatic treatment, as appropriate.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Pharmacotherapeutic group: not yet assigned; ATC code: not yet assigned.

Mechanism of action

Onpattro contains patisiran, a double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA) that specifically targets a genetically conserved sequence in the 3' untranslated region of all mutant and wild-type TTR mRNA. Patisiran is formulated as lipid nanoparticles to deliver the siRNA to hepatocytes, the primary source of TTR protein in the circulation. Through a natural process called RNA interference (RNAi), patisiran causes the catalytic degradation of TTR mRNA in the liver, resulting in a reduction of serum TTR protein and a reduction of amyloid deposition in tissues.

Pharmacodynamic effects

Mean serum TTR was reduced by approximately 80% within 10 to 14 days after a single dose with 300 micrograms per kg Onpattro. With repeat dosing every 3 weeks, mean reductions of serum TTR after 9 and 18 months of treatment were 83% and 84%, respectively. Serum TTR reduction was maintained with continued dosing.

Serum TTR is a carrier of retinol binding protein, which facilitates transport of vitamin A in the blood. Mean reductions in serum retinol binding protein of 45% and serum vitamin A of 62% were observed over 18 months.

Clinical efficacy

The efficacy of Onpattro was studied in a randomised, double-blind, placebo-controlled study in 225 hATTR amyloidosis patients with a TTR mutation and symptomatic polyneuropathy. Patients were randomised 2:1 to receive 300 micrograms per kg Onpattro or placebo via intravenous infusion once every 3 weeks for 18 months. All patients received premedication with a corticosteroid, paracetamol, and H1 and H2 blockers.

In the study, 148 patients received Onpattro and 77 patients received placebo. The median patient age at baseline was 62 (range, 24 to 83) years and 74% of patients were male, 26% were female. Thirty-nine (39) different TTR mutations were represented; the most common ($\geq 5\%$) were V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%), and S50R (5%). Approximately 10% of patients had the V30M mutation and early onset of symptoms (< 50 years of age). At baseline, 46% of patients had stage 1 disease (unimpaired ambulation;

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

mostly mild sensory, motor and autonomic neuropathy in the lower limbs), and 53% had stage 2 disease (assistance with ambulation required; mostly moderate impairment progression to the lower limbs, upper limbs, and trunk). Approximately half (53%) of patients had prior treatment with tafamidis meglumine or diflunisal. Forty-nine percent (49%) and 50% of patients had a New York Heart Association (NYHA) Class of I or II, respectively. The majority of patients (56%) met pre-defined criteria for cardiac involvement (defined as baseline LV wall thickness ≥ 13 mm with no history of hypertension or aortic valve disease). Patient demographics and baseline characteristics were balanced between treatment groups, except that a higher proportion of patients in the Onpattro group had a non-V30M mutation (62% vs. 48%). Ninety-three percent (93%) of Onpattro-treated and 62% of placebo-treated patients completed 18 months of the assigned treatment.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline to 18 months in modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). This endpoint is a composite measure of motor, sensory, and autonomic polyneuropathy including assessments of motor strength and 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.

A statistically significant benefit in mNIS+7 with Onpattro relative to placebo was observed at 18 months (Table 2). Benefits relative to placebo were also observed across all mNIS+7 components. Changes were also seen at 9 months, the first post-baseline assessment in the study, where treatment with Onpattro led to a 16.0-point treatment difference, with a mean change from baseline of -2.0 points, compared to an increase of 14.0 points with placebo. In a threshold analysis of mNIS+7 (change from baseline of < 0 points), 56.1% of Onpattro-treated patients versus 3.9% of placebo-treated patients experienced improvement in mNIS+7 ($p < 0.001$). A reduced dependence on walking aids was reported for 5.4% of patients treated with Onpattro and 0% of patients treated with placebo.

Patients treated with Onpattro experienced statistically significant benefits in all secondary endpoints compared to patients who received placebo (all $p < 0.001$) (Table 2).

The key secondary endpoint was the change from baseline to 18 months in Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) total score. The Norfolk QoL-DN questionnaire (patient-reported) includes domains relating to small fibre, large fibre, and autonomic nerve function, symptoms, and activities of daily living, with the total score ranging from -4 to 136, where an increasing score indicates worsening quality of life. At 18 months, a benefit with Onpattro to placebo was observed across all domains of Norfolk QoL-DN, and 51.4% of Onpattro-treated patients experienced an improvement in quality of life (Norfolk QoL-DN change

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

from baseline of < 0 points) compared to 10.4% of placebo-treated patients. Improvement was observed at 9 months, the first post-baseline assessment in the study.

Table 2: Clinical Efficacy Results from the Placebo-Controlled Study

Endpoint ^a	Baseline, Mean (SD)		Change from Baseline at 18 months, LS Mean (SEM)		(Onpattro – Placebo) Treatment Difference, LS Mean (95% CI)	p-value
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Primary						
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)	p < 0.001
Secondary						
Norfolk QoL-DN ^b	59.6 (28.2)	55.5 (24.3)	−6.7 (1.8)	14.4 (2.7)	−21.1 (−27.2, −15.0)	p < 0.001
NIS-W ^b	32.7 (25.2)	29.0 (23.0)	0.05 (1.3)	17.9 (2.0)	−17.9 (−22.3, −13.4)	p < 0.001
R-ODS ^c	29.7 (11.5)	29.8 (10.8)	0.0 (0.6)	−8.9 (0.9)	9.0 (7.0, 10.9)	p < 0.001
10-metre walk test (m/sec) ^c	0.80 (0.40)	0.79 (0.32)	0.08 (0.02)	-0.24 (0.04)	0.31 (0.23, 0.39)	p < 0.001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	−3.7 (9.6)	-119 (14.5)	116 (82, 149)	p < 0.001
COMPASS 31 ^b	30.6 (17.6)	30.3 (16.4)	−5.3 (1.3)	2.2 (1.9)	−7.5 (−11.9, −3.2)	p < 0.001

SD, standard deviation; LS mean, least squares mean; SEM, standard error of the mean; CI, confidence interval, NIS-W, NIS-weakness (motor strength); R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (patient reported ability to perform activities of daily living); 10-metre walk test (gait speed); mBMI, modified body mass index (nutritional status); COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (patient reported symptom score)

^aAll endpoints analysed using the mixed-effect model repeated measures (MMRM) method.

^bA lower number indicates less impairment/fewer symptoms

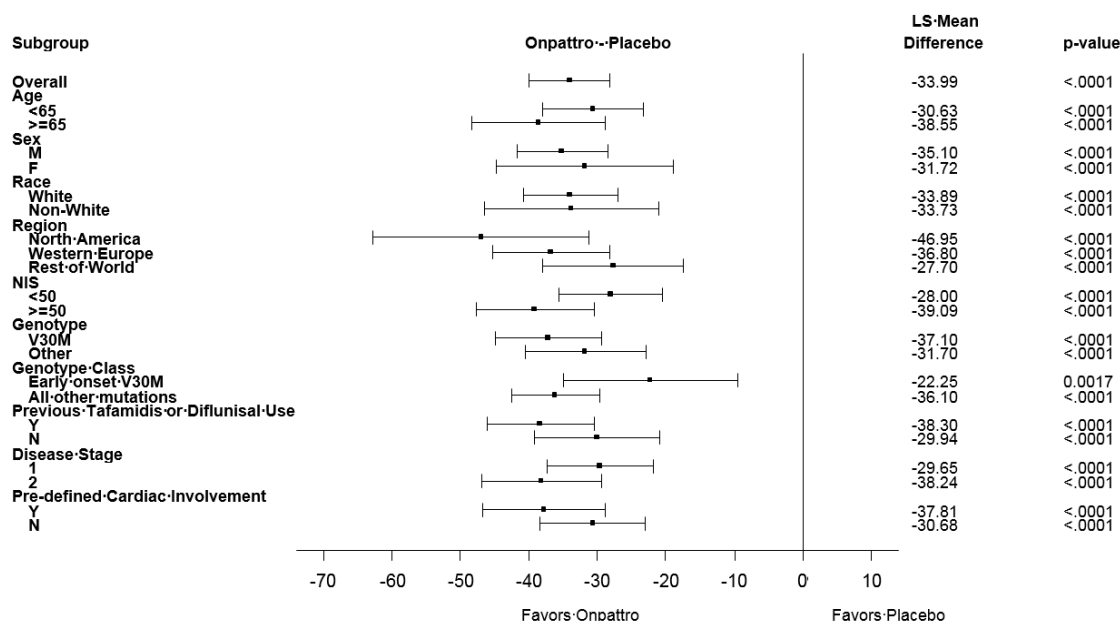
^cA higher number indicates less disability/less impairment

^dmBMI: body mass index (BMI; kg/m²) multiplied by serum albumin (g/L); a higher number indicates better nutritional status; nutritional status favoured Onpattro as early as 3 months.

Patients receiving Onpattro experienced similar benefits relative to placebo in mNIS+7 and Norfolk QoL-DN score across all subgroups including age, sex, race, region, NIS score, V30M mutation status, prior tafamidis meglumine or diflunisal use, disease stage, and patients with pre-defined cardiac involvement (Figure 1). Patients experienced benefit across all TTR mutations and the full range of disease severity studied.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Figure 1: Forest Plot of Mean Treatment Difference in mNIS+7 (Change from Baseline to 18 Months), by Subgroup



In patients with pre-defined cardiac involvement, centrally-assessed echocardiograms showed decreases in LV wall thickness (LS mean difference: -0.9 mm [95% CI $-1.7, -0.2$]) and longitudinal strain (LS mean difference: -1.37% [95% CI $-2.48, -0.27$]) with Onpatro treatment relative to placebo. N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) was 727 ng/L and 711 ng/L at baseline (geometric mean) in Onpatro-treated and placebo-treated patients, respectively. At 18 months, the adjusted geometric mean ratio to baseline was 0.89 with Onpatro and 1.97 with placebo (ratio, 0.45; $p < 0.001$), representing a 55% difference in favour of Onpatro.

In the open-label extension study, efficacy was maintained following an additional 12 months of treatment in patients previously randomised and treated with Onpatro in the double-blind 18-month study.

Paediatric population

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of Onpattro were characterised by measuring the plasma concentrations of patisiran and the lipid components DLin-MC3-DMA and PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorption

Greater than 95% of patisiran in the circulation is associated with lipid nanoparticles. At the dose regimen of 300 micrograms per kg every 3 weeks, steady state was reached by 24 weeks of treatment. The estimated patisiran mean $\pm$ SD steady-state peak concentration ($C_{\max}$), trough concentration (C_{trough}), and area under the curve (AUC_{τ}) were 7.15 ± 2.14 $\mu\text{g/mL}$, 0.021 ± 0.044 $\mu\text{g/mL}$, and 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively. The accumulation of AUC_{τ} was 3.2-fold at steady-state compared to the first dose.

The estimated DLin-MC3-DMA mean $\pm$ SD steady-state $C_{\max}$, C_{trough} and AUC_{τ} were 40.2 ± 11.5 $\mu\text{g/mL}$, 1.75 ± 0.698 $\mu\text{g/mL}$, and 1403 ± 105 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively. The accumulation of AUC_{τ} was 1.76-fold at steady-state compared to the first dose.

The estimated PEG₂₀₀₀-C-DMG mean $\pm$ SD steady-state $C_{\max}$, C_{trough} and AUC_{τ} were 4.22 ± 1.22 $\mu\text{g/mL}$, 0.0236 ± 0.0093 $\mu\text{g/mL}$, and 145 ± 64.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively. There was no accumulation of AUC_{τ} at steady-state compared to the first dose.

Distribution

Plasma protein binding of Onpattro is low, with $\leq 2.1\%$ binding observed in vitro with human serum albumin and human $\alpha 1$ -acid glycoprotein. At the dose regimen of 300 micrograms per kg every 3 weeks, the mean $\pm$ SD steady-state volume of distribution (V_{ss}) of patisiran, DLin-MC3-DMA and PEG₂₀₀₀-C-DMG was 0.26 ± 0.20 L/kg, 0.47 ± 0.24 L/kg and 0.13 ± 0.05 L/kg, respectively.

Biotransformation

Patisiran is metabolized by nucleases to nucleotides of various lengths. DLin-MC3-DMA is primarily metabolised to 4-dimethylaminobutyric acid (DMBA) by hydrolysis. There is little to no metabolism of PEG₂₀₀₀-C-DMG.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Elimination

At the dose regimen of 300 micrograms per kg every 3 weeks, mean $\pm$ SD steady state plasma clearance (CL_{ss}) of patisiran was 3.0 ± 2.5 mL/h/kg. The mean $\pm$ SD terminal elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) of patisiran was 3.2 ± 1.8 days. Less than 1% of patisiran in the administered dose was recovered intact in urine.

The estimated DLin-MC3-DMA mean $\pm$ SD steady-state CL_{ss} was 2.1 ± 0.8 mL/h/kg. Approximately 5.5% of DLin-MC3-DMA was recovered after 96 hours as its metabolite (DMBA) in urine.

The estimated PEG₂₀₀₀-C-DMG mean $\pm$ SD steady-state CL_{ss} was 2.1 ± 0.6 mL/h/kg. In rats and monkeys, PEG₂₀₀₀-C-DMG is eliminated unchanged in the bile. PEG₂₀₀₀-C-DMG excretion in humans was not measured.

Linearity/non-linearity

Exposure to patisiran and the lipid components (DLin-MC3-DMA and PEG₂₀₀₀-C-DMG) increased proportionally with increase in dose over the range evaluated in clinical studies (10 to 500 micrograms per kg). Patisiran and the lipid components exhibit linear and time-independent pharmacokinetics with chronic dosing at the dose regimen of 300 micrograms per kg every 3 weeks.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

Increasing the dose of patisiran resulted in greater TTR reduction, with maximal reductions plateauing at patisiran exposures obtained with 300 micrograms per kg every 3 weeks dosing.

Interactions

The components of Onpattro are not inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes or transporters, except for CYP2B6 (see Section 4.5). Patisiran is not a substrate of cytochrome P450 enzymes.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

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 (non-Caucasian vs. Caucasian).

Weight

No data are available for patients weighing ≥ 110 kg.

Elderly patients

In the placebo-controlled study, 62 (41.9%) patients treated with Onpattro were ≥ 65 years of age and 9 (6.1%) patients were ≥ 75 years of age. There were no significant differences in steady state pharmacokinetic parameters or TTR reduction between patients < 65 years of age and ≥ 65 years of age.

Hepatic impairment

Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses indicated no impact of mild hepatic impairment (bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ and AST $> 1 \times \text{ULN}$, or bilirubin > 1.0 to $1.5 \times \text{ULN}$ and any AST) on patisiran exposure or TTR reduction compared to patients with normal hepatic function. Onpattro has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment.

Renal impairment

Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses indicated no impact of mild or moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 to $< 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$) on patisiran exposure or TTR reduction compared to subjects with normal renal function. Onpattro has not been studied in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease.

5.3 Preclinical safety data

General toxicology

Liver and spleen were the primary target organs of toxicity in both rats and monkeys. Intravenous administration of Onpattro led to increases in serum liver markers (ALT, AST, ALP, and/or total bilirubin) and histopathology findings in the liver (hepatocellular/single cell necrosis, inflammation, pigment deposition, and/or monocytic infiltration) at doses > 100 micrograms per kg every 4 weeks and $> 1.0 \text{ mg/kg}$

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

every 3 weeks in rats and monkeys, respectively. In spleen, lymphoid atrophy/necrosis and histiocytosis in the white pulp was observed in rats and hypocellularity of the red pulp was observed in monkeys.

In general, all findings observed at the end of dosing in the rat and monkey toxicity studies had either a full recovery or were observed with reduced severity at the end of the 60-90 day recovery period, indicating at least partial reversibility.

Genotoxicity/Carcinogenicity

Onpattro did not exhibit a genotoxic potential in vitro and in vivo and was not carcinogenic in transgenic rasH2 mice.

Reproductive toxicity

In rats, while there were parental decreases in serum TTR ($\geq 90\%$), thyroxine ($\geq 66\%$) and vitamin A ($\geq 75\%$) levels using a rat specific surrogate to patisiran, no effects were found on male or female fertility, embryo-foetal development, or pre-/post-natal development.

In rabbits, Onpattro generated spontaneous abortions, reduced embryo-foetal survival, and reduced foetal body weights at maternally toxic doses ≥ 1 mg/kg (HED 3.2 times the RHD). As patisiran is not pharmacologically active in rabbits, these effects are not due to reductions in TTR, thyroxine or vitamin A.

Intravenous administration of Onpattro had no effect on male reproductive assessments in sexually mature cynomolgus monkeys.

In lactating rats, patisiran was not present in milk, although small amounts of the lipid components DLin-MC3-DMA and PEG₂₀₀₀-C-DMG were present in milk (up to 7% of concomitant maternal plasma concentrations). There were no adverse effects on the pups.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene)

DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine)

Cholesterol

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate

Potassium dihydrogen phosphate, anhydrous

Sodium chloride

Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vials

2 years.

After dilution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 16 hours at room temperature (up to 30°C). From a microbiological point of view, it is recommended that the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and should not be longer than 16 hours at either 2°C to 8°C or room temperature (up to 30°C), including infusion time.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

If refrigeration is not available, Onpattro can be stored at room temperature up to 25°C for up to 14 days.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

5 mL concentrate in a Type I glass vial with a chlorobutyl stopper and an aluminium flip-off cap. Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product is for single-use only.

Onpattro must be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution prior to intravenous infusion. The diluted solution for infusion should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique as follows:

- Remove Onpattro from the refrigerator. Do not shake or vortex.
- Discard vial if it has been frozen.
- Inspect visually for particulate matter and discolouration. Do not use if discolouration or foreign particles are present. Onpattro is a white to off-white, opalescent, homogeneous solution. A white to off-white coating may be observed on the inner surface of the vial, typically at the liquid-headspace interface. Product quality is not impacted by presence of the white to off-white coating.
- Calculate the required volume of Onpattro based on the recommended weight-based dosage (see section 4.2).
- Withdraw the entire contents of one or more vials into a single sterile syringe.
- Filter Onpattro through a sterile 0.45 micron polyethersulfone (PES) syringe filter into a sterile container.
- Withdraw the required volume of filtered Onpattro from the sterile container using a sterile syringe.
- Dilute the required volume of filtered Onpattro into an infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for a total volume of 200 mL. Use infusion bags that are free of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).
- Gently invert the bag to mix the solution. Do not shake. Do not mix or dilute with other medicinal products.
- Discard any unused portion of Onpattro. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX Amsterdam
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1320/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

A. LABELLING

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onpattro 2 mg/mL concentrate for solution for infusion
patisiran

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each mL contains 2 mg patisiran.

Each vial contains patisiran sodium equivalent to 10 mg patisiran formulated as lipid nanoparticles.

3. LIST OF EXCIPIENTS

DLin-MC3-DMA
PEG₂₀₀₀-C-DMG
DSPC
Cholesterol
Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate
Potassium dihydrogen phosphate, anhydrous
Sodium chloride
Water for injections

See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
10 mg/5 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after dilution.
Do not shake or vortex.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

Read the package leaflet before 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

Store in a refrigerator.

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.

Strawinskylaan 3051

1077ZX Amsterdam

Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1320/001

13. BATCH NUMBER

Lot

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Onpattro

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 SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

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

Onpattro 2 mg/mL sterile concentrate

patisiran

IV use after dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Do not shake or vortex.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

10 mg/5 mL

6. OTHER

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Onpattro 2 mg/mL concentrate for solution for infusion

patisiran

▼ 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 or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

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

1. What Onpattro is and what it is used for

The active substance in Onpattro is patisiran.

Onpattro is a medicine that treats an illness which runs in families called hereditary ATTR (hATTR) amyloidosis.

hATTR amyloidosis is caused by problems with a protein in the body called ‘transthyretin’ (TTR).

- This protein is made mostly in the liver and carries vitamin A and other substances around the body.
- In people with this illness, abnormally shaped TTR proteins clump together to make deposits called ‘amyloid’.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

- Amyloid can build up around the nerves, heart, and other places in the body, preventing them from working normally. This causes the symptoms of the illness.

Onpattro works by lowering the amount of TTR protein that the liver makes.

- This means there is less TTR protein in the blood that can form amyloid.
- This can help to reduce the effects of this illness.

Onpattro is used in adults only.

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

You must not be given Onpattro

- if you have ever had a severe allergic reaction to patisiran, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given Onpattro.

Warnings and precautions

- Infusion-related reactions

Onpattro is given as a drip into a vein (called an ‘intravenous infusion’). Reactions to this infusion may happen during treatment with Onpattro. Before each infusion you will be given medicines that help to lower the chance of infusion-related reactions (see “Medicines given during treatment with Onpattro” in section 3).

Tell your doctor or nurse straight away if you get any signs of an infusion-related reaction. These signs are listed at the beginning of section 4.

If you have an infusion-related reaction, your doctor or nurse may slow down or stop your infusion, and you may need to take other medicines to control the symptoms. When these reactions stop, or get better, your doctor or nurse may decide to start the infusion again.

- Vitamin A deficiency

Treatment with Onpattro lowers the amount of vitamin A in your blood. Your doctor will measure your vitamin A levels, and if they are too low they should have returned to normal and any symptoms due to vitamin A deficiency should have resolved before you start treatment with Onpattro. Symptoms of vitamin A deficiency may include:

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

- Decrease in night vision, dry eyes, poor vision, hazy or cloudy vision

If you have problems with your vision or any other eye problems whilst using Onpattro, you should talk to your doctor. Your doctor may refer you to an eye specialist for a check-up if it is necessary.

Your doctor will ask you to take a daily vitamin A supplement during treatment with Onpattro.

Both too high and too low levels of vitamin A can harm the development of your unborn child. Therefore, women of child-bearing age should not be pregnant when starting treatment with Onpattro and should practice effective contraception (see section “Pregnancy, breast-feeding and contraception” below).

Tell your doctor if you are planning to become pregnant. Your doctor may tell you to stop taking Onpattro. Your doctor will ensure that your vitamin A levels have returned to normal before you try to become pregnant.

Tell your doctor if you have an unplanned pregnancy. Your doctor may tell you to stop taking Onpattro and your vitamin A supplement. You should resume vitamin A supplementation during the last 6 months of your pregnancy if the vitamin A levels in your blood have not yet returned to normal, because of an increased risk of vitamin A deficiency during the last 3 months of your pregnancy.

Children and adolescents

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

Other medicines and Onpattro

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. It is important to tell your doctor or nurse if you are taking any of the following medicines as your doctor may need to change the dose:

- Bupropion, a medicine used to treat depression or to help you to stop smoking
- Efavirenz, a medicine used to treat HIV infection and AIDS

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 for advice before starting this medicine.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Women of child-bearing age

Onpattro will reduce the level of vitamin A in your blood, which is important for normal development of your unborn child. If you are a woman of child-bearing age, you should practice effective contraception during treatment with Onpattro. Talk to your doctor or nurse about suitable methods of contraception. Pregnancy should be excluded before starting treatment with Onpattro.

Pregnancy

You should not use Onpattro if you are pregnant, unless advised by your doctor. If you are of child-bearing age and intend to use Onpattro, you should practise effective contraception.

Breast-feeding

Ingredients of Onpattro may pass into breast milk. Talk to your doctor about stopping breast-feeding or treatment.

Driving and using machines

Onpattro is believed to have no or negligible influence on the ability to drive or use machines. Your doctor will tell you whether your condition allows you to drive vehicles and use machines safely.

Onpattro contains sodium

This medicine contains 3.99 milligrams (mg) of sodium (main component of cooking/table salt) per millilitre (mL). This is 0.2% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How Onpattro is given

How much Onpattro is given

- Your doctor will work out how much Onpattro to give you – this will depend on your body weight.
- The usual dose of Onpattro is 300 micrograms per kilogram (kg) of body weight given once every 3 weeks.

How Onpattro is given

- Onpattro will be given to you by a doctor or nurse.
- It is given as a drip into a vein ('intravenous infusion') usually over about 80 minutes.

If you do not have problems with your infusions in the clinic, your doctor may talk with you about a healthcare professional giving you your infusions at home.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Medicines given during treatment with Onpattro

Before each infusion of Onpattro, you will be given medicines that help to lower the risk of infusion-related reactions. These include anti-histamines, a corticosteroid (a medicine that suppresses inflammation), and a pain reliever.

How long to use Onpattro

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

If you are given more Onpattro than you should receive

This medicine will be given to you by your doctor or nurse. In the unlikely event that you are given too much (an overdose) your doctor or nurse will check you for side effects.

If you miss your dose of Onpattro

If you miss an appointment to have Onpattro, ask your doctor or nurse when to book your next treatment.

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Infusion-related reactions

Infusion-related reactions are very common (may affect more than 1 in 10 people).

Tell your doctor or nurse straight away if you get any of the following signs of an infusion-related reaction during treatment. The infusion may need to be slowed down or stopped, and you may need to take other medicines to manage the reaction.

- Stomach pain
- Feeling sick (nausea)
- Body aches or pain, including pain in the back, neck, or joints
- Headache
- Feeling tired (fatigue)
- Chills
- Dizziness

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

- Cough, feeling short of breath, or other breathing problems
- Reddening of the face or body (flushing), skin warm, or rash
- Chest discomfort or chest pain
- Rapid heart rate
- Low or high blood pressure
- Pain, redness, burning sensation, or swelling at or near the infusion site
- Swelling of the face

Other side effects

Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- Swelling of the arms or legs (peripheral oedema)

Common: may affect up to 1 in 10 people

- Pain in the joints (arthralgia)
- Muscle spasms
- Indigestion (dyspepsia)
- Shortness of breath (dyspnoea)
- Redness of the skin (erythema)
- Feeling dizzy or faint (vertigo)
- Stuffy or runny nose (rhinitis)
- Irritation or infection of the airways (sinusitis, bronchitis)

Uncommon: may occur in up to 1 in 100 infusions

- Leakage of the drug into the surrounding tissue at the site of infusion, which may cause swelling or redness

Tell your doctor or nurse if you notice any of the side effects listed above.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor 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.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

5. How to store Onpattro

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 carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

If refrigeration is not available, Onpattro can be stored at room temperature (up to 25°C) for up to 14 days.

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 Onpattro contains

- The active substance is patisiran.
- Each mL contains patisiran sodium equivalent to 2 mg patisiran.
- Each 5 mL vial contains patisiran sodium equivalent to 10 mg patisiran.
- The other ingredients are DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene), DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine), cholesterol, disodium hydrogen phosphate, heptahydrate, potassium dihydrogen phosphate, anhydrous, sodium chloride, and water for injections (see "Onpattro contains sodium" in section 2).

What Onpattro looks like and contents of the pack

- Onpattro is a white to off-white, opalescent, homogeneous concentrate for solution for infusion.
- Onpattro is supplied in cartons containing one vial each.

Marketing Authorisation Holder

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX Amsterdam
Netherlands

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

Manufacturer

ADOH B.V., NIJMEGEN
Godfried Bomansstraat 31
Nijmegen
6543JA
Netherlands

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

Deutschland

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

España

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

France

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

Italia

Alnylam Italy SRL
Tel: 800902537 (+39 289732291)
medinfo@alnylam.com

Nederland

Alnylam Netherlands BV
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 0707201512 (+351 1707502642)
medinfo@alnylam.com

Sverige

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

United Kingdom

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland

Alnylam Netherlands BV
Tél/Tel/Τηλ/ Sími/Tlf/Puh: +31 20369786
medinfo@alnylam.com

This leaflet was last revised in MM/YYYY.

Other sources of information

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

The following information is intended for healthcare professionals only:

Required premedication

All patients should receive premedication prior to Onpattro administration to reduce the risk of infusion-related reactions (IRRs). Each of the following medicinal products should be given on the day of Onpattro infusion at least 60 minutes prior to the start of infusion:

- Intravenous corticosteroid (dexamethasone 10 mg, or equivalent)
- Oral paracetamol (500 mg)
- Intravenous H1 blocker (diphenhydramine 50 mg, or equivalent)
- Intravenous H2 blocker (ranitidine 50 mg, or equivalent)

For premedications not available or not tolerated intravenously, equivalents may be administered orally.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

If clinically indicated, the corticosteroid may be tapered in decrements no greater than 2.5 mg to a minimum dose of 5 mg of dexamethasone (intravenous, IV), or equivalent. The patient should receive at least 3 consecutive infusions of Onpattro without experiencing IRRs before each reduction in corticosteroid premedication.

Additional or higher doses of one or more of the premedications may be administered to reduce the risk of IRRs, if needed.

Preparation of the solution for infusion

This medicinal product is for single-use only.

Onpattro must be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution prior to intravenous infusion. The diluted solution for infusion should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique as follows:

- Remove Onpattro from the refrigerator. Do not shake or vortex.
- Discard vial if it has been frozen.
- Inspect visually for particulate matter and discoloration. Do not use if discoloration or foreign particles are present. Onpattro is a white to off-white, opalescent, homogeneous solution. A white to off-white coating may be observed on the inner surface of the vial, typically at the liquid-headspace interface. Product quality is not impacted by presence of the white to off-white coating.
- Calculate the required volume of Onpattro based on the recommended weight-based dosage.
- Withdraw the entire contents of one or more vials into a single sterile syringe.
- Filter Onpattro through a sterile 0.45 micron polyethersulfone (PES) syringe filter into a sterile container.
- Withdraw the required volume of filtered Onpattro from the sterile container using a sterile syringe.
- Dilute the required volume of filtered Onpattro into an infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for a total volume of 200 mL. Use infusion bags that are free of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).
- Gently invert the bag to mix the solution. Do not shake. Do not mix or dilute with other medicinal products.
- Discard any unused portion of Onpattro. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

- Onpattro does not contain preservatives. The diluted solution should be administered immediately after preparation. If not used immediately, store the diluted solution in the infusion bag at room temperature (up to 30°C) or at 2°C to 8°C for up to 16 hours (including infusion time). Do not freeze.

Administration

Onpattro is for intravenous use and should be administered by a healthcare professional.

- Onpattro must be diluted prior to intravenous infusion.
- A dedicated line with an infusion set containing a 1.2 micron PES in-line infusion filter must be used. The infusion sets must be free of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).
- The diluted solution of Onpattro should be infused intravenously over approximately 80 minutes at an initial infusion rate of approximately 1 mL/min for the first 15 minutes, followed by an increase to approximately 3 mL/min for the remainder of the infusion. The duration of infusion may be extended in the event of an IRR.
- Onpattro must be administered through a secure and free-flowing venous access line. The infusion site should be monitored for possible infiltration during administration. Suspected extravasation should be managed according to local standard practice for non-vesicants.
- The patient should be observed during the infusion and, if clinically indicated, following the infusion.
- After completion of the infusion, the intravenous administration set should be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution to ensure that all medicinal product has been administered.

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

【翻訳】

本医薬品は追加モニタリングの対象である。本文書では新たな安全性情報を簡潔に確認できる。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

Onpattro 2 mg/mL 点滴静注溶液用濃縮液

2. 組成・成分

本剤は、1mL 中にパチシランナトリウム (パチシラン 2 mg に相当) を含む。

各バイアルはパチシランナトリウム (脂質ナノ粒子製剤パチシラン 10mg に相当) を含む。

添加剤と既知の影響

本剤 1 mL は、ナトリウム 3.99 mg を含む。

添加剤の全リストは 6.1 項を参照のこと。

3. 性状

点滴静注溶液用濃縮液 (無菌濃縮液)

白色～灰白色、乳白の均質溶液 (pH : 6.3～7.5)

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

Onpattro は、心筋症の有無にかかわらず、ポリニューロパチーを有する成人患者におけるトランスサイレチン型家族性アミロイドーシス (hATTR アミロイドーシス) 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。

用量

体重 1 kg あたり Onpattro 300 µg (推奨用量) を 3 週間に 1 回静脈内投与する。

用量は実体重に基づくものとする。体重が 100 kg 以上の患者では最大推奨用量を 30 mg とする。

Onpattro 投与患者においてビタミン A 約 2,500 IU/日によるビタミン A 補充が推奨される (4.4 項参照)。

必要とされる前投薬

注入に伴う反応 (IRR) のリスクを低減するため、Onpattro 投与前に、全患者に前投薬を実施する (4.4 項参照)。以下の各医薬品を、Onpattro 静脈内投与の当日、静注開始 60 分以上前に投与する：

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

- コルチコステロイド静脈内投与 (デキサメタゾン 10 mg 又は同等薬)
- パラセタモール経口投与 (500 mg)
- H1 ブロッカー静脈内投与 (ジフェンヒドラミン 50 mg 又は同等薬)
- H2 ブロッカー静脈内投与 (ラニチジン 50 mg 又は同等薬)

前投薬において、静脈内投与が不可能又は忍容不能である場合、同等薬を経口投与してもよい。

臨床的に必要がある場合、コルチコステロイドは、デキサメタゾン静注（又は同等薬）を最小量 5 mg になるまで 2.5 mg 以下ずつ漸減してもよい。コルチコステロイドの前投薬を漸減する前に、IRR の非存在下で、患者に 3 回以上連続して Onpattro 点滴静注を行う。

IRR のリスクを低減するため、必要に応じて、追加用量又は高用量の前投薬を 1 回以上実施してもよい (4.4 項と 4.8 項参照)。

投薬欠落

投薬欠落があった場合、できるだけ早く Onpattro を投与する。

- 投薬欠落後 3 日以内に Onpattro が投与された場合、元の規定されたスケジュールにて投与継続する。
- 投薬欠落後 4 日以降に Onpattro が投与された場合、それ以後 3 週間に 1 回の投与を継続する。

特別な集団

高齢者

65 歳以上の患者において用量調整は必要ない (5.2 項参照)。

肝障害

軽度の肝障害 (ビリルビンが ULN の 1 倍以下かつ AST が ULN の 1 倍を超える、もしくはビリルビンが ULN の $>1.0 \sim 1.5$ 倍かつ AST の全グレード) 患者において、用量調整は必要ない。Onpattro は中等度又は重度の肝障害患者で検討されたことがなく、予測される臨床上的有益性が危険性を上回る場合を除いて、これらの患者に使用しない (5.2 項参照)。

肝移植

Onpattro は肝移植歴のある患者において検討されたことはないが、用量調整は必要ないと考えられる。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者 (推定糸球体濾過率 [eGFR] 30 以上 90 mL/分/1.73m²未満) において用量調整は必要ない。Onpattro は重度腎機能障害又は末期腎疾患患者で検討されていないため、予測される臨床上的有益性が危険性を上回る場合を除いて、これらの患者に使用しない (5.2 項参照)。

小児集団

小児又は青少年 (18 歳未満) における Onpattro の安全性及び有効性は確立されていない。利用しうるデータはない。

投与方法

- Onpattro は静注用であり、医療専門家によって投与される必要がある。
- 静脈内投与前に Onpattro を希釈することが必須である (6.6 項参照)。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

- 輸液セットに含まれている専用ライン (1.2 μ ポリエーテルスルホン製インライン輸液フィルター) を必ず使用する。輸液セット及びラインは、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) を含有しないものでなければならない。
- Onpattro の希釈液は、約 80 分間かけて静脈内投与し、初回注入速度は最初の 15 分間にわたり約 1 mL/分、次いで約 3 mL/分に速めて最後まで投与する。投与時間は IRR の発現により、延長される場合がある (4.4 項参照)。
- Onpattro は静脈アクセスラインを介して投与しなければならない。投与中に血管外へ浸潤しうるため、注入部位を観察する。血管外漏出の疑いは、各国・地域における非壊死性薬剤の標準手順に基づいて管理する。
- 本剤注入時に患者を観察し、臨床的に必要がある場合は注入後も観察する (4.4 項参照)。
- 静注完了後、静注セットを塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 溶液でフラッシュして、本剤が残らず投与されるようにする。

投与前の希釈に関する説明は 6.6 項を参照のこと。

Onpattro の在宅静注療法は、医療機関で 3 回以上静脈内投与を受け、かつ忍容性が良好であった患者において検討してもよい。在宅静注療法を受けるかどうかは、担当医による評価及び推奨の後に患者が決定する。在宅静注療法は、医療専門家によって実施される必要がある。

4.3 禁忌

有効成分又は添加物への重度の過敏症 (例えば、アナフィラキシー) については 6.1 項に示す。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

注入に伴う反応 (IRR)

Onpattro 投与患者において、IRR が観察されている。IRR を発現した患者のほとんどが、静注 2 回目までに IRR の初発がみられた (4.8 項参照)。全ての臨床試験を通して、IRR における最も多くみられる症状 (全患者の 2% 以上で報告) は、潮紅、背部痛、悪心、腹痛、呼吸困難、及び頭痛であった。

IRR のリスクを低減するため、Onpattro 静脈内投与の当日、静注開始 60 分以上前に前投薬を実施する (4.2 項参照)。IRR が起きた場合、投与速度を遅くするか、投与を中断し、臨床的に必要であれば、医療管理 (例えば、コルチコステロイド又はその他の対症療法) を検討する。投与を中断した場合、症状が回復した後に、注入速度を遅くして再開することを検討する。IRR が重篤又は生命を脅かすものである場合には、Onpattro 静注を中止する。

IRR を発現した患者の一部で、注入速度を遅らせるか、追加用量又は高用量の前投薬を 1 回以上実施することにより、その後の IRR のリスクが低減し、有益性を得られる可能性がある。

ビタミン A 欠乏症

Onpattro 投与は血清トランスサイレチンタンパクを減少させ、血清ビタミン A (レチノール) 濃度低下をもたらす (5.1 項参照)。血清中ビタミン A 濃度が正常下限未満である場合は治療を行う必要があり、ビタミン A 欠乏症に起因する眼症状又は徴候は、Onpattro 投与開始前に評価しておく必要がある。

ビタミン A 欠乏症に起因する潜在的な眼毒性リスクを低減するため、Onpattro 投与患者にビタミン A 約 2,500 IU/日の経口補充投与を行う。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) が発現した場合には、評価のため眼科医への紹介が推奨される。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

Onpattro 投与中にビタミン A 補充の指標として血清中ビタミン A 濃度を使用すべきではない (4.5 項参照)。

妊娠初期 60 日間において、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。そのため、Onpattro 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实践する必要がある。妊娠を予定している女性は、Onpattro 投与及びビタミン A 補充を中止し、血清中ビタミン A 濃度をモニタリングして正常値に戻してから妊娠を試みる。

予定外妊娠の場合には、Onpattro の投与を中止する (4.6 項参照)。妊婦がビタミン A 欠乏症の臨床徴候を呈する場合を除いて、妊娠初期にビタミン A 補充を中止する。その後、血清中ビタミン A 濃度が正常値に戻らない場合、妊娠後期におけるビタミン A 欠乏症のリスク増加があるため、妊娠中期及び後期にビタミン A 2,500 IU/日の補充を再開する。

進行した hATTR アミロイドーシスを呈する患者

進行した hATTR アミロイドーシス (ポリニューロパチー第 3 期) を呈する患者における Onpattro 使用に関するデータは限られている。

添加物

本剤はナトリウム 3.99 mg/mL を含み、これは WHO が推奨する成人の最大 1 日摂取量 (ナトリウム 2 g) の 0.2% に相当する。

● 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

臨床上的な正式な薬物相互作用試験は実施されていない。Onpattro は、*in vitro* での CYP2B6 の時間依存的阻害及び誘導を除いて、チトクロム P450 酵素の抑制物質又は誘導因子の影響を受けたり、薬物間相互作用の原因となったりすることはないと予想される。*In vivo* で CYP2B6 基質 (例えば、ブプロピオンやエファビレンツ) への正味の影響は不明である。

ビタミン A の検査

血清トランスサイレチンはレチノール結合タンパク質のキャリアであり、血中へのビタミン A 輸送を促進する。Onpattro の投与は、血清トランスサイレチン濃度を減少させ、血清中レチノール結合タンパク質及びビタミン A の濃度低下をもたらす。ただし、レチノール結合タンパク質の非存在下で、ビタミン A の輸送及び組織への取り込みは、代替の機序を介して起こる。その結果、Onpattro 投与中における血清ビタミン A の臨床検査値は、体内ビタミン A 総量を反映するものではないため、ビタミン A 補充の指標として使用すべきではない (4.4 項と 5.1 項参照)。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊娠可能な女性

Onpattro 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、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法を用いる必要がある。妊娠を予定している女性は、治療を中止し、血清中ビタミン A 濃度をモニタリングして正常値に戻してから妊娠を試みる。

妊婦

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

妊婦における Onpattro 使用に関するデータは存在しない。生殖毒性に関して、十分な動物試験が行われていない (5.3 項参照)。不均衡なビタミン A 濃度により、潜在的な催奇形リスクが生じるため、女性患者の臨床症状が治療を必要とするような場合を除いて、Onpattro を妊娠中に使用すべきではない。妊娠可能な女性は、Onpattro 投与中に効果的な避妊法を用いる必要がある。

授乳婦

Onpattro がヒト母乳中へ分泌されるかどうかは明らかでない。動物において入手し得た毒性学的データから、少量の脂質成分 DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG が母乳中に分泌されることが明らかにされている (5.3 項参照)。

授乳を中止するか、Onpattro を中止するかの決定は、乳児に対する授乳の有益性と、患者に対する治療の有益性を勘案する。

生殖能

ヒト生殖能に対する Onpattro の影響についてのデータは存在しない。動物試験では、雄又は雌の生殖能への影響は見つからなかった (5.3 項参照)。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

薬力学的特性及び薬物動態特性に基づくと、Onpattro には運転又は機械操作能力への影響は、無視できる程度のものか、もしくは影響はないと考えられる。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

Onpattro 投与患者で最も高頻度でみられた副作用は、末梢性浮腫 (29.7%) 及び注入に伴う反応 (18.9%) であった。Onpattro の投与中止に至った副作用は、注入に伴う反応 (0.7%) のみであった。

副作用の一覧表

副作用を、MedDRA 器官別大分類 (SOC) の MedDRA 基本語で発現頻度別に示す。発現頻度別のグループ内で、重篤度の高い順に並べている。副作用の発現頻度は以下の区分で表している。

- 極めて高頻度 (1/10 以上)
- 高頻度 (1/100 以上 1/10 未満)
- 低頻度 (1/1,000 以上 1/100 未満)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

表 1 : Onpattro 300 µg/kg で報告された副作用

器官別大分類	副作用	発現頻度
感染症および寄生虫症	気管支炎	高頻度
	副鼻腔炎	高頻度
	鼻炎	高頻度
免疫系障害	注入に伴う反応	極めて高頻度
耳および迷路障害	回転性めまい	高頻度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	高頻度
胃腸障害	消化不良	高頻度
皮膚および皮下組織障害	紅斑	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	高頻度
	筋痙攣	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	極めて高頻度
	溢出	低頻度

特に注目すべき副作用の性状

注入に伴う反応 (IRR)

IRR 症状は次に示すものを含むが、これらに限定するものではない：関節痛又は疼痛（背部、頸部、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、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数増加又は動悸、低血圧、高血圧、顔面浮腫。

臨床試験では、IRR のリスクを低減するため、全患者にコルチコステロイド、パラセタモール、及び H1・H2 ブロッカーによる前投薬が実施された。二重盲検プラセボ対照試験で、Onpattro 投与群の 18.9% が IRR を発現したのに対し、プラセボ投与群では 9.1% であった。Onpattro 投与群において、いずれの IRR も軽度 (95.2%) 又は中等度 (4.8%) であった。IRR を発現した Onpattro 投与患者のうち、78.6% は 2 回目の投与までに最初の IRR を発現した。IRR の発現頻度は経時的に減少した。IRR が投与中断に至ることはほとんどなかった。臨床試験で、全患者の 1% 未満において IRR が投与中止に至った。IRR の臨床管理については、4.4 項を参照のこと。

末梢性浮腫

プラセボ対照試験で、末梢性浮腫は Onpattro 投与群の 29.7% とプラセボ投与群の 22.1% で報告された。いずれも軽度又は中等度で、治療中止に至ることはなかった。Onpattro 投与群では、本事象の発現頻度は経時的に減少した。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

溢出

臨床試験で、溢出は静注の 0.5%未満で認められた。徴候と症状には、静脈炎又は血栓性静脈炎、注入又は注射部位腫脹、皮膚炎(皮下の炎症)、蜂巣炎、紅斑又は注射部位発赤、灼熱感、又は注射部位疼痛があった。

免疫原性

Onpattro に対する抗薬物抗体は、Onpattro の表層に使用されている脂質成分 PEG₂₀₀₀-C-DMG に特異的な抗体を測定することにより評価された。プラセボ対照臨床試験及び非盲検臨床試験において、hATTR アミロイドーシスを呈する患者 194 例中 7 例 (3.6%) で、Onpattro 投与中に抗薬物抗体が産生された。別の 1 例で、既往の抗薬物抗体が認められた。抗薬物抗体価は低く、一過性であり、Onpattro の臨床的有効性、安全性プロファイル、あるいは薬物動態学的又は薬力学的プロファイルへの影響を示す所見はなかった。

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報告することが重要である。これにより医薬品のベネフィット/リスクバランスを引き続き監視していくことが可能となる。副作用が疑われる場合、EMA Website 付録 V に収載される国内報告システムを介して報告するよう医療専門家に要望する。

4.9 過量投与

過量投与が起きた場合、副作用の徴候や症状を観察し、対症療法を適宜行うことが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬理学的特性

薬物療法的分類：未割当、ATC コード：未割当。

作用機序

Onpattro は二重鎖の低分子干渉リボ核酸 (siRNA) であるパチシランを含んでおり、この siRNA は、全ての変異型及び野生型トランスサイレチン (TTR) mRNA 3' 非翻訳領域の遺伝的に保存された配列を特異的に標的とする。パチシランは、血中 TTR タンパクの一次発生源である肝細胞に siRNA を送達させるための脂質ナノ粒子製剤である。RNA 干渉 (RNAi) と呼ばれる自然過程を介して、パチシランは肝臓で TTR mRNA の触媒的分解を引き起こし、血清 TTR タンパクを減少させ、組織内アミロイド沈着を減少させる。

薬力学的作用

Onpattro 300 µg/kg 単回投与後 10～14 日以内に、平均血清 TTR は約 80%低下した。3 週間毎の反復投与で、9 ヶ月後と 18 ヶ月後における血清 TTR の平均減少率はそれぞれ 83%と 84%となった。血清 TTR の減少は、投与継続で維持された。

血清 TTR はレチノール結合タンパク質のキャリアであり、血中へのビタミン A 輸送を促進する。18 ヶ月間で観察された血清レチノール結合タンパク質の平均減少率は 45%で、血清ビタミン A の平均減少率は 62%であった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

臨床的有効性

Onpattro の有効性は、TTR 変異及び症候性ポリニューロパチーを伴う hATTR アミロイドーシス患者 225 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験で検討された。Onpattro 300 µg/kg 群又はプラセボ群 (3 週間に 1 回 18 ヶ月間静脈内投与) のいずれか一方に 2:1 の比率で無作為化された。コルチコステロイド、パラセタモール、及び H1/H2 ブロッカーによる前投薬が全患者に実施された。

本試験では、148 例が Onpattro の投与を受け、77 例がプラセボの投与を受けた。ベースラインの年齢中央値は 62 歳 (範囲: 24~83)、被験者の 74% が男性、26% が女性であった。39 種類の異なる TTR 変異がみられ、最も高頻度 (5% 以上) に認められたのは V30M (43%)、次いで A97S (9%)、T60A (7%)、E89Q (6%)、S50R (5%) の順であった。被験者の約 10% 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、被験者の 46% が第 1 期 (歩行に問題なく、ほとんどが軽度の感覚性・運動性・自律神経性ニューロパチーが下肢にみられる)、53% が第 2 期 (歩行補助を要し、大半は下肢、上肢、及び体幹へと拡大する中等度の機能障害) であった。約半数 (53%) の被験者がタファミジス・メグルミン又はジフルニサルによる前治療を受けていた。被験者の 49% と 50% が、ニューヨーク心臓病学会 (NYHA) 分類のそれぞれ I 度又は II 度に分類された。被験者の過半数 (56%) が、事前に定めら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と定義) を満たした。患者背景及びベースライン特性は、Onpattro 群で V30M 以外の変異を有する被験者の割合が高い (62% vs. 48%) という以外、投与群間でよくバランスがとれていた。Onpattro 投与群の 93% とプラセボ投与群の 62% が、割り付けられた 18 ヶ月間の治療を完遂した。

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 18 ヶ月目までの変化とした。具体的には、運動性・感覚性・自律神経性のポリニューロパチーの複合とし、その測定法は運動力・運動反射、定量的感覚試験、神経伝導検査、及び体位変換に伴う血圧 (スコア: 0~304 ポイント、スコアが高いほど機能障害の悪化を示す) とした。

プラセボと比較した場合の mNIS+7 における統計学的に有意な有益性が、18 ヶ月時点で観察された (表 2)。全ての mNIS+7 項目において、プラセボと比較して有益性が認められた。本試験におけるベースライン後の初回評価時点である 9 ヶ月時点でも変化が認められ、プラセボの 14.0 ポイントの増加と比較して、Onpattro 投与ではベースラインからの変化の平均が -2.0 ポイントで、16.0 ポイントの治療差につながった。mNIS+7 の閾値分析 (ベースラインからの変化が 0 ポイント未満) で、mNIS+7 に改善を認めたのは、Onpattro 投与群で 56.1% であったのに対し、プラセボ群では 3.9% であった ($p < 0.001$)。歩行器への依存度の低減は、Onpattro 投与群で 5.4%、プラセボ投与群で 0% で報告された。

Onpattro 投与群は、プラセボ群と比較して全ての副次評価項目において統計学的に有意な有益性を認めた (全て $p < 0.001$) (表 2)。

主な副次評価項目は、Norfolk QoL-糖尿病性神経障害 (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy : QoL-DN) 総スコアにおけるベースラインから 18 ヶ月時点までの変化とした。Norfolk QoL-DN 質問票 (患者報告型) には、小径線維・大径線維・自律神経機能、症状、及び日常生活動作に関連する項目 (総スコア範囲: -4~136 まで、スコアが高いほど QoL の悪化を示す) がある。18 ヶ月時点で、全ての Norfolk QoL-DN 項目において、Onpattro でプラセボと比較して有益性が認められた。QoL の改善 (Norfolk QoL-DN におけるベースラインからの変化が 0 ポイント未満) が、Onpattro 投与群の 51.4% でみられたのに対し、プラセボ投与群では 10.4% であった。本試験の初回評価時点である 9 ヶ月時点で、改善が認められた。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

表 2：プラセボ対照試験からの臨床的有効性の結果

評価項目 ^a	ベースライン、平均 (SD)		18 カ月時点での ベースラインからの変化量 (最小二乗平均 [SEM])		Onpattro - プラセボ投与の 差の 最小二乗平均 (95% CI)	P 値
	Onpattro N=148	プラセボ N=77	Onpattro	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)	p < 0.001
副次評価項目						
Norfolk QoL-DN ^b	59.6 (28.2)	55.5 (24.3)	−6.7 (1.8)	14.4 (2.7)	−21.1 (−27.2, −15.0)	p < 0.001
NIS-W ^b	32.7 (25.2)	29.0 (23.0)	0.05 (1.3)	17.9 (2.0)	−17.9 (−22.3, −13.4)	p < 0.001
R-ODS ^c	29.7 (11.5)	29.8 (10.8)	0.0 (0.6)	−8.9 (0.9)	9.0 (7.0, 10.9)	p < 0.001
10 メートル歩行検査 (m/秒) ^c	0.80 (0.40)	0.79 (0.32)	0.08 (0.02)	−0.24 (0.04)	0.31 (0.23, 0.39)	p < 0.001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	−3.7 (9.6)	−119 (14.5)	116 (82, 149)	p < 0.001
COMPASS 31 ^b	30.6 (17.6)	30.3 (16.4)	−5.3 (1.3)	2.2 (1.9)	−7.5 (−11.9, −3.2)	p < 0.001

SD：標準偏差、LS mean：最小二乗平均値、SEM：平均値の標準誤差、CI：信頼区間、NIS-W：NIS-weakness (運動力)、R-ODS：Rasch-Built Overall Disability (患者が日常生活動作の遂行能力を報告)、10 メートル歩行検査 (歩行速度)、mBMI：補正体格指数 (栄養状態)、COMPASS 31：複合的な自律神経症状スコア 31 (患者が症状スコアを報告)。

^a 全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。

^c 数字が大きいくほど能力障害／機能障害が少ないことを示す。

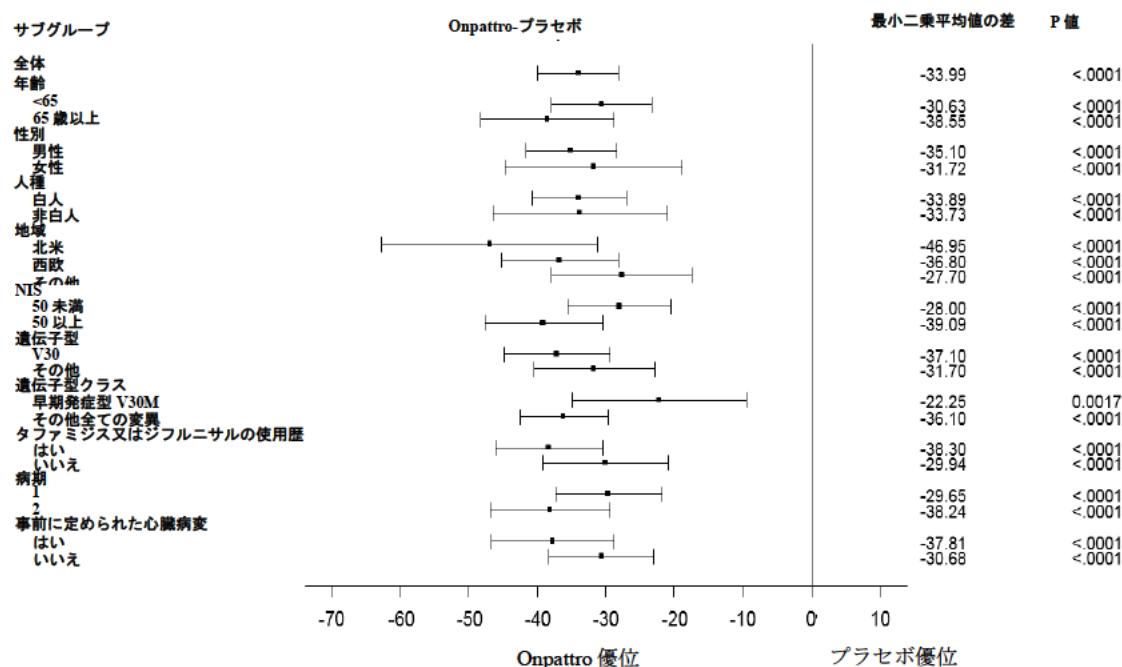
^d mBMI (補正体格指数)：BMI (kg/m²) × 血清アルブミン (g/L) とし、数字が大きいくほど栄養状態が良いことを示す。栄養状態は早くも 3 ヶ月時点で Onpattro でより優れていた。

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、タファミジスメグルミン又はジフルニサル使用歴、病期、並びに事前に定められた心臓病変患者を含む) における mNIS+7 スコア及び Norfolk QoL-DN スコアにおいて、Onpattro 投与群は、プラセボと比較して、同程度の有益性を認めた (図 1)。検討対象となった全ての TTR 変異、並びに全ての疾患重症度において、被験者に有益性が認められた。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

図 1：mNIS+7 (ベースラインからの 18 ヶ月時点までの変化) におけるサブグループ別の平均治療差のフォレストプロット



事前に定められた心臓病変を呈する患者において、中央判定心エコー像にて、Onpattro 投与で、プラセボと比較して左室壁厚 (LS 平均差：-0.9 mm [95% CI -1.7、-0.2]) 及び長軸方向ストレイン (LS 平均差：-1.37% [95% CI -2.48、-0.27]) に縮小を認めた。ベースライン (幾何平均値) の N 末端 pro-B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) は、Onpattro 投与群とプラセボ投与群で、それぞれ 727 ng/L と 711 ng/L であった。18 ヶ月時点で、補正した幾何平均値のベースラインに対する平均値比は、Onpattro 群で 0.89、プラセボ群で 1.97 (比：0.45、 $P < 0.001$) であり、55% 差で Onpattro の優位性が示された。

18 ヶ月間の二重盲検試験で Onpattro に無作為化されて投与を受けた被験者で、非盲検継続投与試験における 12 ヶ月間の追加投与後も有効性は維持された。

小児集団

欧州医薬品庁は、hATTR アミロイドーシス小児集団の全サブセットにおける Onpattro の試験結果を提出する義務を免除した (小児使用に関する情報 4.2 項参照)。

5.2 薬物動態特性

Onpattro の薬物動態特性は、血漿中パチシラン濃度及び脂質成分 (DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG) を測定することにより特徴付けられる。

吸収

血中パチシランの 95% 超は、脂質ナノ粒子に関連する。300 µg/kg を 3 週間毎に投与すると、投与 24 週間後までに定常状態に到達した。定常状態におけるパチシランの最高血中濃度 (C_{max})、トラフ濃度 (C_{trough})、及び曲線下面積 (AUC_{τ}) の平均 ± 標準偏差 (SD) は、それぞれ 7.15 ± 2.14 µg/mL、 0.021 ± 0.044

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

μg/mL、 184 ± 159 μg·h/mL であった。AUC_τの蓄積は、初回投与と比較して、定常状態時で 3.2 倍であった。

定常状態における DLin-MC3-DMA の C_{max}、C_{trough}、及び AUC_τの平均±標準偏差 (SD) は、それぞれ 40.2 ± 11.5 μg/mL、 1.75 ± 0.698 μg/mL、 $1,403 \pm 105$ μg·h/mL であった。AUC_τの蓄積は、初回投与と比較して、定常状態時で 1.76 倍であった。

定常状態における PEG₂₀₀₀-C-DMG の C_{max}、C_{trough}、及び AUC_τの平均±標準偏差 (SD) は、それぞれ 4.22 ± 1.22 μg/mL、 0.0236 ± 0.0093 μg/mL、 145 ± 64.7 μg·h/mL であった。初回投与と比較した場合の定常状態時における AUC_τの蓄積はみられなかった。

分布

Onpattro の血漿蛋白結合率は低く、*in vitro* で、ヒト血清アルブミン及びヒトα1-酸性糖タンパクとの結合率は 2.1%以下であった。300 μg/kg を 3 週間毎に投与時、定常状態におけるパチシラン、DLin-MC3-DMA、及び PEG₂₀₀₀-C-DMG の分布容積 (V_{ss}) の平均±標準偏差 (SD) は、それぞれ 0.26 ± 0.20 L/kg、 0.47 ± 0.24 L/kg、 0.13 ± 0.05 L/kg であった。

生体内変換

パチシランはヌクレアーゼによって様々な長さのヌクレオチドに代謝される。DLin-MC3-DMA は、加水分解によって主に 4-ジメチルアミノ酪酸 (DMBA) に代謝される。PEG₂₀₀₀-C-DMG の代謝はほとんどないか、全くない。

排泄

300 μg/kg を 3 週間毎に投与時、定常状態におけるパチシランの血漿クリアランス (CL_{ss}) 平均 (±SD) は、 3.0 ± 2.5 mL/h/kg であった。パチシランの終末相消失半減期 (t_{1/2β}) の平均 (±SD) は 3.2 ± 1.8 日であった。投与量のパチシランの 1%未満が尿中に未変化で回収された。

定常状態における DLin-MC3-DMA の CL_{ss} 平均 (±SD) は、 2.1 ± 0.8 mL/h/kg であった。DLin-MC3-DMA の約 5.5%が、96 時間後に尿中代謝物 (DMBA) として回収された。

定常状態における PEG₂₀₀₀-C-DMG の CL_{ss} 平均 (±SD) は、 2.1 ± 0.6 mL/h/kg であった。ラット及びサルで、PEG₂₀₀₀-C-DMG は、胆汁中で未変化のまま排出される。ヒトにおける PEG₂₀₀₀-C-DMG の排出は測定されなかった。

直線性/非線形性

パチシランへの曝露量及び脂質成分 (DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG) は、臨床試験で評価された用量の増加 (10～500 μg/kg) に比例して増加した。300 μg/kg を 3 週間毎に長期投与すると、パチシラン及び脂質成分は時間依存的な線形性の薬物動態を示す。

薬物動態と薬力学の関係

パチシランの増量により、TTR の減少幅が大きくなり、300 μg/kg の 3 週間毎投与でパチシラン曝露量がプラトーに達し、最大の減少が認められた。

相互作用

Onpattro の成分は、CYP2B6 を除いて、シトクロム P450 酵素又はトランスポーターの抑制物質又は誘導因子ではない (4.5 項参照)。パチシランは、シトクロム P450 酵素の基質ではない。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

特殊母集団

性別と人種

臨床試験で、定常状態の薬物動態パラメータ又は TTR 減少において、性別又は人種別 (非白人 vs 白人) の有意差は見出されなかった。

体重

体重が 110 kg 以上の患者に関するデータは得られていない。

高齢者

プラセボ対照試験で、Onpattro 投与被験者 62 例 (41.9%) が 65 歳以上で、9 例 (6.1%) が 75 歳以上であった。定常状態の薬物動態パラメータ又は TTR 減少において、65 歳未満の年齢層と 65 歳以上の年齢層との間に有意差はなかった。

肝障害

薬物動態及び薬力学の集団解析の結果、肝機能正常者と比較して、軽度の肝障害患者 (ビリルビンが ULN の 1 倍以下かつ AST が ULN の 1 倍を超える、もしくはビリルビンが ULN の >1.0~1.5 倍かつ AST の全グレード) によるパチシラン曝露量又は TTR 減少への影響はないことが示された。中等度又は重度の肝障害患者では Onpattro は検討されていない。

腎機能障害

薬物動態及び薬力学の集団解析の結果、腎機能正常者と比較して、軽度又は中等度の腎機能障害 (eGFR : 30 以上 90 mL/分/1.73m²未満) によるパチシラン曝露量又は TTR 減少への影響はないことが示された。重度の腎機能障害又は末期の腎疾患患者では Onpattro は検討されていない。

5.3 非臨床安全性試験成績

一般毒性試験

肝臓と脾臓は、ラット及びサルの毒性における主な標的器官である。Onpattro 静脈内投与は、ラットとサルでそれぞれ 100 µg/kg 超 4 週毎と 1.0 mg/kg 超 3 週毎投与時、血清肝臓マーカー (ALT、AST、ALP、総ビリルビンのいずれか 1 つ以上) の増加、並びに肝臓病理組織検査値 (肝細胞/単細胞壊死、炎症、色素沈着、単球浸潤のいずれか 1 つ以上) の増加をもたらした。脾臓において、ラットで白脾髄のリンパ様萎縮/壊死及び組織球増殖症が認められ、サルで赤脾髄の低細胞性が認められた。

概して、ラット及びサルの毒性試験における投与終了時に観察された全ての所見は、完全な回復、もしくは 60~90 日間の投与終了時に重症度の軽減 (少なくとも部分的な回復) がみられた。

遺伝毒性試験/がん原性試験

Onpattro は、*in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性を示さなかったほか、遺伝子導入 rasH2 マウスで発癌性を認めなかった。

生殖毒性

ラットにおいて、パチシランに対するラット特異的なサロゲートを用いて、親ラットの血清 TTR (90% 以上)、サイロキシン (66% 以上)、及びビタミン A (75% 以上) 濃度の低下がみられたが、雌雄の生殖能、胚胎仔発生、又は出生前/出生後発達への影響はみられなかった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

ウサギでは、母体の中毒量 1 mg/kg 以上 (HED は RHD の 3.2 倍) で、自然流産、胚胎児の生存率低下、及び胎仔の体重減少がみられた。ウサギにおいてパチシランは薬理活性を示さないため、こうした影響は、TTR、サイロキシン、又はビタミン A の減少に起因するものではない。

性成熟したカニクイザルにおいて、Onpattro 静脈内投与は、雄の生殖器評価に影響を及ぼさなかった。

授乳中ラットでは、パチシランは母乳中に存在せず、少量の脂質成分 (DLin-MC3-DMA 及び PEG₂₀₀₀-C-DMG) が母乳中に存在した (母体の血漿中濃度の 7%以下)。仔に副作用はなかった。

6. 薬剤特性

6.1 添加剤リスト

DLin-MC3-DMA (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α-(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene)

DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)

コレステロール

リン酸水素二ナトリウム七水和物

無水リン酸二水素カリウム

塩化ナトリウム

注射用水

6.2 配合禁忌

本医薬品は、6.6 項に記載した医薬品以外の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

未開封バイアル

2 年間

希釈後

使用時の化学的及び物理的な安定性は、室温 30°C 以下で 16 時間にわたり維持されることが示されている。微生物学的な観点から、希釈後直ぐに使用するよう推奨される。直ちに使用しない場合、使用までの保管時間及び保管条件は、使用者の責任とし、2~8°C 又は室温 (30°C 以下) で 16 時間以内 (注入時間を含む) に使用する。

6.4 貯法上の留意点

冷蔵庫 (2~8°C) に保管する。

凍結させないこと。

冷蔵庫がない場合、Onpattro は室温 (25°C 以下) で最長 14 日間保管することができる。

希釈後の保管条件については、6.3 項を参照のこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

6.5 容器・包装単位

クロブチル製ゴム栓及びアルミニウム製フリップオフキャップ付き I 型ガラス製バイアル中に濃縮液 5 mL を含有。包装サイズは 1 バイアル。

6.6 廃棄及びその他特別な注意事項

本品は単回使用製剤である。

Onpattro は静脈内投与前に塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 溶液で希釈することが必須である。静注用希釈液は、以下の無菌操作を用いて医療専門家が調製する必要がある：

- 冷蔵庫から Onpattro を取り出す。振とうしない。
- 凍結した場合にはバイアルを廃棄する。
- 微粒子状物質及び変色を目視で点検する。変色又は異物が存在する場合には使用しない。Onpattro は、白色～灰白色の乳白色で、均質な溶液である。一般に液体と気相部分の接合部におけるバイアル内面において、白色～灰白色のコーティングが見られる場合がある。白色～灰白色のコーティングが製品の品質に影響を及ぼすことはない。
- 体重に基づく推奨用量に従って、Onpattro の容量を算出する (4.2 項参照)。
- 1 本の滅菌注射器の中に、バイアル (1 本以上) の全内容物を入れる。
- Onpattro を 0.45 µm ポリエーテルスルホン (PES) 滅菌注射器フィルターで濾過し、滅菌容器の中に移す。
- 濾過した Onpattro の必要量を滅菌注射器で滅菌容器から吸引する。
- 塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 溶液の入った点滴静注バッグの中に濾過した Onpattro を必要量入れて希釈し、全容量 200 mL にする。フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) を含まない点滴静注バッグを使用すること。
- バッグを静かに反転させ、溶液を混合する。振盪させないようにする。その他の医薬品との混合又は希釈はしない。
- 残った未使用の Onpattro は廃棄する。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。

7. 製造販売業者

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX Amsterdam
Netherlands

8. 販売承認番号

EU/1/18/1320/001

9. 初回承認日/承認更新日

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で閲覧できる。<http://www.ema.europa.eu>

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

付録 III

包装ラベル及び添付文書

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

A. 包装ラベル

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

製品外装に表示する項目

外箱

1. 医薬品の名称

Onpattro 2 mg/mL 点滴静注溶液用濃縮液
パチシラン

2. 有効成分に関する記載

1 mL はパチシラン 2 mg を含む。

各バイアルはパチシランナトリウム (脂質ナノ粒子製剤パチシラン 10 mg に相当) を含む。

3. 添加剤一覧

DLin-MC3-DMA
PEG₂₀₀₀-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
無水リン酸二水素カリウム
塩化ナトリウム
注射用水

添加剤に関する詳細情報は添付文書を参照すること。

4. 剤形及び包装単位

点滴静注溶液用濃縮液
10 mg/5 mL
1 バイアル

5. 用法及び投与経路

希釈してから静脈内投与する。
振とうしない。
使用前に添付文書を読むこと。
再使用禁止。

6. 特別な警告：小児の目及び手の届かない場所に保管

小児の目及び手の届かない場所に保管すること。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

7. その他の特別な警告 (必要な場合)

8. 使用期限

使用期限：

9. 特別な貯法

冷蔵庫で保管する。
凍結させないこと。

10. 未使用製品及び使用済み製品の廃棄に関する特別な注意事項 (該当する場合)

11. 製造販売業者の名称及び所在地

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX Amsterdam
Netherlands

12. 製造販売承認番号

EU/1/18/1320/001

13. ロット番号

ロット：

14. 規制区分

15. 使用上の注意

16. 点字情報

Onpattro

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

17. 固有識別子 - 二次元バーコード

固有識別子が付加された二次元バーコードが含まれる。

18. 固有識別子 - 目視可能データ

PC :

SN :

NN :

直接の容器に最低限表示する項目

バイアル

1. 医薬品の名称及び投与経路

Onpattro 2 mg/mL 無菌濃縮液
パチシラン
希釈してから静脈内投与する。

2. 投与方法

振とうしない。

3. 使用期限

使用期限 :

4. ロット番号

ロット :

5. 重量、容量又は単位当たりの含有量

10 mg/5 mL

6. その他

1.6 外国における使用状況等に関する資料
パチシランナトリウム

B. 添付文書

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

添付文書：患者向け情報

Onpattro 2 mg/mL 点滴溶液用濃縮液 パチシラン

▼ 本医薬品は追加モニタリングの対象となっています。本文書では新たな安全性情報を簡潔に確認できます。副作用を発現した場合、報告してもらうことでその情報が役に立ちます。副作用の報告方法については4項の末尾を参照してください。

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されているので、この薬を使用する前によくお読みください。

- いつでも読めるように、この文書を保管してください。
- わからないことがある場合は、担当医師又は看護師に相談してください。
- 副作用が生じた場合は、担当医師又は看護師にお伝えください。なお、この文書に記載されていない副作用が生じることもあります。4項を参照してください。

本文書の内容:

1. Onpattro の成分と効能
2. 使用前の注意
3. 用法・用量
4. 起こりうる副作用
5. 保管方法
6. 包装及びその他の情報

1. Onpattro の成分と効能

Onpattro は有効成分としてパチシランを含有します。

Onpattro は、遺伝性 ATTR (hATTR) アミロイドーシスと呼ばれる家族性疾患の治療薬です。

hATTR アミロイドーシスは、体内の「トランスサイレチン」(TTR) というタンパク質に問題があるために起こります。

- このタンパク質は、主に肝臓で産生され、ビタミン A やその他の物質を体中に輸送します。
- この疾患があると、異常な形をした TTR タンパク質が凝集し、「アミロイド」と呼ばれる沈着物を形成します。
- 神経、心臓、及びその他体内の部位で、アミロイドが構築され、正常な機能を妨げます。これが、この疾患の症状の原因となります。

Onpattro は肝臓で産生される TTR タンパク質の量を減少させる働きをします。

- これにより、アミロイドを形成する血中の TTR タンパク質が減少します。
- これがこの疾患による影響を抑えるのに役立ちます。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

Onpattro の使用は成人に限定されます。

2. 使用前の注意

以下に該当する場合、Onpattro を使用しないでください。

- パチシラン又はその他の本剤の成分に対し重度アレルギー反応を起こしたことがある者 (成分は 6 項に一覧表示します)。よくわからない場合には、Onpattro の使用前に、担当医師又は看護師に相談してください。

警告及び使用上の注意

● 注入に伴う反応

Onpattro は静脈内への点滴 (「点滴静注」) により投与されます。Onpattro の使用中に、注入に伴う反応が起こる場合があります。各投与前に、注入に伴う反応の発現率を低下させるため、医薬品が投与されます (3 項の「Onpattro の使用中に投与される医薬品」参照)。

注入に伴う反応の徴候があれば、担当医師又は看護師に伝えてください。こうした徴候について 4 項の最初に一覧表示しています。

注入に伴う反応が認められた場合、担当医師又は看護師が投与速度を遅くするか、投与を中止する可能性があるほか、症状を抑えるために別の医薬品が投与される場合があります。注入に伴う反応が治った場合、担当医師又は看護師が静注の再開を決める場合があります。

● ビタミン A 欠乏症

Onpattro の投与により、血中ビタミン A 濃度が減少します。担当医師がビタミン A 濃度を測定し、低すぎる場合には正常値に戻す必要があり、Onpattro の投与開始前にビタミン A 欠乏症による症状を回復させておく必要があります。ビタミン A 欠乏症の症状には以下のようなものがあります。

- 夜間視力低下、ドライアイ、視力不良、霧視、又はかすみ目

Onpattro の使用中に視力低下又はその他の眼の問題があれば、担当医師に相談してください。必要に応じて、検査のため、眼科医への紹介受診を担当医師から勧められる場合があります。

Onpattro の使用中、担当医師からビタミン A サプリメントを毎日服用するように指示されます。

ビタミン A 濃度は高すぎても低すぎても、胎児にとって有害になります。そのため、妊娠可能な年齢の女性は Onpattro の投与を開始した時点で妊娠することは望ましくなく、効果的な避妊法を使用してください (下記の「妊娠、授乳及び避妊」の項参照)。

今後妊娠する計画がある場合には、担当医師に伝えてください。担当医師から Onpattro の使用を中止するように告げられる場合があります。妊娠を試みる前にビタミン A 濃度が正常値に回復したことを、担当医師が確認します。

予定外妊娠の場合は、担当医師に伝えてください。担当医師から Onpattro 及びビタミン A サプリメントの使用中止を指示される可能性があります。血中ビタミン A 濃度が正常値に回復していない場合、出産前 3 ヶ月間におけるビタミン A 欠乏症のリスクが増加するため、出産前 6 ヶ月間にわたりビタミン A 補充を再開する必要があります。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

小児及び青年

Onpattro は 18 歳未満の小児及び青年には推奨されません。

その他の薬剤と Onpattro

他の薬剤を現在服用している、最近服用したことがある、又は服用したかもしれない場合は、担当医師又は看護師に伝えてください。以下の薬剤を服用している場合には、本剤の用量の調整が必要となりうるため、担当医師又は看護師に必ず伝えてください。

- ブプロピオン：うつ病の治療薬又は禁煙補助薬。
- エファビレンツ：HIV 感染及びエイズの治療薬。

妊娠、授乳及び避妊

妊娠中又は授乳中である場合や、妊娠している可能性がある、もしくは妊娠を計画している場合、本剤の投与開始前に担当医師から助言をもらってください。

妊娠可能年齢の女性

Onpattro は、正常な胎児の発育に重要となる血中ビタミン A 濃度を減少させます。妊娠可能年齢の女性は、Onpattro の使用中に効果的な避妊法を使用してください。適した避妊法について担当医師又は看護師に相談してください。Onpattro の投与開始前に妊婦を対象者から除外する必要があります。

妊娠

妊娠している場合には、Onpattro を使用してはいけません。ただし、担当医師から投与するよう助言がある場合を除きます。あなたが妊娠可能な年齢で、Onpattro を使用する予定である場合には、効果的な避妊法を使用してください。

授乳中

Onpattro の成分が母乳に移行する可能性があります。授乳又は治療のいずれを中止するかについて担当医師と相談してください。

自動車の運転及び機械の操作

Onpattro による運転及び機械操作能力への影響は、ないかもしくは無視できる程度のものと考えられています。あなたが安全に運転及び機械操作できる状態にあるのかどうかについて、担当医師から伝えられます。

Onpattro のナトリウム含有について

本剤は、ナトリウム (料理用食塩/食卓塩の主成分) 3.99 mg/mL を含んでいます。これは成人で推奨される食事からのナトリウム最大 1 日摂取量の 0.2% に相当します。

3. 用法・用量

Onpattro の投与量

- Onpattro の投与量は、担当医師が体重に基づいて算出します。
- Onpattro の常用量は、体重 1 kg あたり 300 µg を 3 週間に 1 回となっています。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

用法・用量

- Onpattro は医師又は看護師が投与します。
- 静脈内への点滴 (「点滴静注」) により投与され、通常約 80 分かかります。

医療機関での点滴静注に問題がなければ、担当医師から、医療専門家による在宅での投与について伝えられる可能性があります。

Onpattro の使用中に投与される薬剤

Onpattro の各投与前に、注入に伴う反応のリスクを低減させるための薬剤が投与されます。これには、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド (炎症を抑制する薬)、鎮痛剤があります。

Onpattro の投与期間

いつまで Onpattro を投与すべきかについては、担当医師から伝えられます。担当医師から治療を中止するよう指示がない限り、治療を中止してはいけません。

過量投与が行われた場合

本剤は担当医師又は看護師によって投与されます。万一、過量投与が起きた場合には、担当医師又は看護師が副作用を確認します。

Onpattro の投薬欠落が起きた場合

Onpattro の投与予約日に病院に行けなかった場合には、次回の予約日について担当医師又は看護師に尋ねてください。

本剤の使用に関して、わからないことがあれば、担当医師又は看護師に相談してください。

4. 起こりうる副作用

本剤は他の薬と同様に副作用が出る場合がありますが、誰もが発現するわけではありません。

注入に伴う反応

注入に伴う反応が非常に多くみられます (10 人中 1 人以上の割合で発現する可能性があります)。

治療中に、以下の注入に伴う反応所見がみられた場合には、直ちに担当医師又は看護師に伝えてください。投与速度を遅らせるか、投与を中止する必要があるかもしれません。また、この反応に対する治療薬の服用が必要となる場合もあります。

- 胃痛
- 不調感 (悪心)
- 全身痛又は疼痛 (背部、頸部、又は関節の痛みを含む)
- 頭痛
- 疲労感 (疲労)
- 悪寒
- 浮動性めまい
- 咳嗽、息切れ、又はその他の呼吸器障害

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

- 顔面・体の発赤 (潮紅)、皮膚熱感、又は発疹
- 胸部不快感又は胸痛
- 心拍数増加
- 低血圧又は高血圧
- 注入部位又はその隣接部位における疼痛、発赤、灼熱感、又は腫脹
- 顔面腫脹

その他の副作用

以下の副作用のいずれかに気づいた場合には担当医師又は看護師に伝えてください。

極めて高頻度：10 人中 2 人以上の割合で発現する可能性があります。

- 上肢又は下肢の腫脹 (末梢性浮腫)

高頻度：10 人中 1 人以下の割合で発現する可能性があります。

- 関節の痛み (関節痛)
- 筋痙縮
- 消化能力の低下 (消化不良)
- 息切れ (呼吸困難)
- 皮膚発赤 (紅斑)
- めまい感又は失神 (回転性めまい)
- 鼻詰まり又は鼻汁 (鼻炎)
- 気道の刺激感又は気道感染 (副鼻腔炎、気管支炎)

低頻度：投与 100 回中 1 回以下の割合で起こる可能性があります。

- 腫脹又は発赤の原因となりうる投与部位の周囲組織への薬剤漏出。

上記の副作用のいずれかに気づいた場合には、担当医師又は看護師に伝えてください。

副作用の報告

副作用が生じた場合は、担当医師又は看護師にお伝えください。なお、この文書に記載されていない副作用が生じることもあります。EMA Website 付録 V に記載される国内報告システムを介して副作用を直接報告することも可能です。副作用の報告は、本剤の安全性に関する更なる情報の提供に役立ちます。

5. 保管方法

小児の目及び手の届かない場所に保管すること。

箱の「使用期限」に記載の期限を過ぎて使用しないこと。使用期限は、記載されている月の最終日となります。

冷蔵庫 (2～8℃) に保管すること。凍結させないこと。

冷蔵庫がない場合、Onpattro は室温 (25℃ 以下) で最長 14 日間保管できます。

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

薬剤は廃水又は家庭廃水として処理しないこと。環境保護のため、使用不要となった薬剤は、医療専門家が廃棄します。

● 6. 包装及びその他の情報

Onpattro に含有されている成分とは

- 有効成分としてパチシランを含有します。
- 本剤は、1mL 中にパチシランナトリウム (パチシラン 2 mg に相当) を含みます。
- 各 5 mL バイアルは、パチシランナトリウム (パチシラン 10 mg 相当) を含みます。
- 残りの成分は、DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate)), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino]propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene)、DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、コレステロール、リン酸水素二ナトリウム七水和物、無水リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、及び注射用水です (2 項の「Onpattro はナトリウムを含む」を参照のこと)。

Onpattro の外観とパックの内容物

- Onpattro は白～灰白色の乳白色で、均一な点滴静注溶液用濃縮液です。
- Onpattro は 1 バイアルずつ箱に入っています。

製造販売業者

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077ZX Amsterdam
Netherlands

製造者

ADOH B.V., NIJMEGEN
Godfried Bomansstraat 31
Nijmegen
6543JA
Netherlands

本剤に関する情報は、製造販売業者の現地営業所にお問い合わせください：

Deutschland

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

España

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

France

Alnylam France SAS

1.6 外国における使用状況等に関する資料 パチシランナトリウム

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

Italia

Alnylam Italy SRL
Tel: 800902537 (+39 289732291)
medinfo@alnylam.com

Nederland

Alnylam Netherlands BV
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 0707201512 (+351 1707502642)
medinfo@alnylam.com

Sverige

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

United Kingdom

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

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika,
Danmark, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Ireland, Ísland,
Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg,
Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska,
România, Slovenija, Slovenská republika,
Suomi/Finland**

Alnylam Netherlands BV
Tél/Tel/Τηλ/ Sími/Tlf/Puh: +31 20369786
medinfo@alnylam.com

本文書の最終改訂は MM/YYYY です。

その他の情報源

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のホームページでも閲覧できます：<http://www.ema.europa.eu>.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

以下は医療従事者向け情報：

必要とされる前投薬

注入に伴う反応 (IRR) のリスクを低減するため、Onpattro 投与前に、全患者に前投薬を実施する。以下の各医薬品を、Onpattro 静脈内投与の当日、静注開始 60 分以上前に投与する：

- コルチコステロイド静脈内投与 (デキサメタゾン 10 mg 又は同等薬)
- パラセタモール経口投与 (500 mg)
- H1 ブロッカー静脈内投与 (ジフェンヒドラミン 50 mg 又は同等薬)
- H2 ブロッカー静脈内投与 (ラニチジン 50 mg 又は同等薬)

前投薬において、静脈内投与が不可能又は忍容不能である場合、同等薬を経口投与してもよい。

臨床的に必要がある場合、コルチコステロイドは、デキサメタゾン静注 (又は同等薬) を最小量 5 mg になるまで 2.5 mg 以下ずつ漸減してもよい。コルチコステロイドの前投薬を漸減する前に、IRR の非存在下で、患者に 3 回以上連続して Onpattro 点滴静注を行う。

IRR のリスクを低減するため、必要に応じて、追加用量又は高用量の前投薬を 1 回以上実施してもよい。

点滴静注液の調製

本品は単回使用製剤である。

Onpattro は静脈内投与前に塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 溶液で希釈することが必須である。静注用希釈液は、以下の無菌操作を用いて医療専門家が調製する必要がある：

- 冷蔵庫から Onpattro を取り出す。振とうしない。
- 凍結した場合にはバイアルを廃棄する。
- 微粒子状物質及び変色を目視で点検する。変色又は異物が存在する場合には使用しない。Onpattro は、白色～灰白色の乳白色で、均質な溶液である。一般に液体と気相部分の接合部におけるバイアル内面において、白色～灰白色のコーティングが見られる場合がある。白色～灰白色のコーティングが製品の品質に影響を及ぼすことはない。
- 体重に基づく推奨用量に従って、Onpattro の容量を算出する。
- 1 本の滅菌注射器の中に、バイアル (1 本以上) の全内容物を入れる。
- Onpattro を 0.45 μ m ポリエーテルスルホン (PES) 滅菌注射器フィルターで濾過し、滅菌容器の中に移す。
- 濾過した Onpattro の必要量を滅菌注射器で滅菌容器から吸引する。
- 塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 溶液の入った点滴静注バッグの中に濾過した Onpattro を必要量入れて希釈し、全容量 200 mL にする。フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) を含まない点滴静注バッグを使用すること。
- バッグを静かに反転させ、溶液を混合する。振盪させないようにする。その他の医薬品との混合又は希釈はしない。
- 残った未使用の Onpattro は廃棄する。未使用の医薬品又は廃棄物は、当該国の要件に従って処分する。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パチシランナトリウム

- Onpattro は防腐剤を含有していない。希釈液は、調製後すぐに投与すること。すぐに使用しない場合には、希釈液の入った点滴静注バッグを室温 (30°C 以下) 又は 2～8°C で、最長 16 時間 (投与時間を含む) 保管することができる。凍結させないこと。

投与

Onpattro は静注用であり、医療専門家によって投与される必要がある。

- 静脈内投与前に Onpattro を希釈することが必須である。
- 輸液セットに含まれている専用ライン (1.2 μ ポリエーテルスルホン製インライン輸液フィルター) を必ず使用する。輸液セットは、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP) を含有しないものでなければならない。
- Onpattro の希釈液は、約 80 分間かけて静脈内投与し、初回注入速度は最初の 15 分間にわたり約 1 mL/分、次いで約 3 mL/分に速めて最後まで投与する。投与時間は IRR の発現により、延長される場合がある。
- Onpattro は自然滴下の静脈アクセスラインを確認して投与しなければならない。投与中に血管外へ浸潤しうるため、注入部位を観察する。血管外漏出の疑いは、各国・地域における非壊死性薬剤の標準手順に基づいて管理する。
- 本剤注入時に患者を観察し、臨床的に必要がある場合は注入後も観察する。
- 静注完了後、静注セットを塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 溶液でフラッシュして、本剤が残らず投与されるようにする。

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

1.7 同種同効品一覧

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

目 次

1.7 同種同効品一覧	1
目 次	2
表 目 次.....	2
1 同種同効品一覧.....	3

表 目 次

表 1 -同種同効品一覧.....	4
-------------------	---

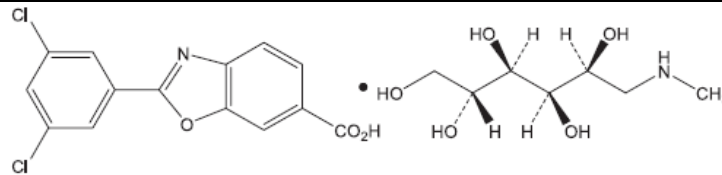
1.7 同種同効品一覧 パチシランナトリウム

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家族性アミロイドポリニューロパチーに対して効能・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）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を、本剤と対比して表 1 に示す。

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

表 1 -同種同効品一覧

一般的名称	パチシランナトリウム	タファミジスメグルミン																	
販売名	オンパットロ®点滴静注 2mg/mL	ビンダケル®カプセル 20mg																	
会社名	Alnylam Japan 株式会社	ファイザー株式会社																	
承認年月日	-	2013 年 9 月 20 日																	
規制区分	-	劇薬、処方せん医薬品																	
化学構造式	$\left[\begin{array}{c} (3'-5')G-Um-A-A-Cm-Cm-A-A-G-A-G-Um-A-Um-Um-Cm-Cm-A-Um-dT-dT \\ (5'-3')dT-dT-C-A-Um-U-G-G-U-U-C-U-C-A-Um-A-A-G-G-U-A \end{array} \right]^{40-} 40Na^{+}$																		
組成	1 バイアル中：																		
	<table><tr><td>有効成分</td><td>パチシランナトリウム</td><td>10.5 mg (パチシランとして 10 mg)</td></tr><tr><td rowspan="7">添加物</td><td>DLin-MC3-DMA (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate</td><td>65.0 mg</td></tr><tr><td>PEG2000-C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy] carbonylamino}propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene)</td><td>8.0mg</td></tr><tr><td>DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)</td><td>16.5 mg</td></tr><tr><td>コレステロール</td><td>31.0 mg</td></tr><tr><td>リン酸水素二ナトリウム七水和物</td><td>11.7mg</td></tr><tr><td>無水リン酸二水素カリウム</td><td>0.9mg</td></tr><tr><td>塩化ナトリウム</td><td>44.0mg</td></tr></table>	有効成分	パチシランナトリウム	10.5 mg (パチシランとして 10 mg)	添加物	DLin-MC3-DMA (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate	65.0 mg	PEG2000-C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy] carbonylamino}propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene)	8.0mg	DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)	16.5 mg	コレステロール	31.0 mg	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.7mg	無水リン酸二水素カリウム	0.9mg	塩化ナトリウム	44.0mg
有効成分	パチシランナトリウム	10.5 mg (パチシランとして 10 mg)																	
添加物	DLin-MC3-DMA (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate	65.0 mg																	
	PEG2000-C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy] carbonylamino}propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene)	8.0mg																	
	DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)	16.5 mg																	
	コレステロール	31.0 mg																	
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.7mg																	
	無水リン酸二水素カリウム	0.9mg																	
	塩化ナトリウム	44.0mg																	
	<table><tr><td>有効成分</td><td>タファミジスメグルミン 20.0mg (タファミジスとして 12.2mg)</td></tr><tr><td>添加物</td><td>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、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</td></tr></table>	有効成分	タファミジスメグルミン 20.0mg (タファミジスとして 12.2mg)	添加物	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、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														
有効成分	タファミジスメグルミン 20.0mg (タファミジスとして 12.2mg)																		
添加物	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、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																		
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	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																	

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

効能・効果に関連する使用上の注意	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〕	1. 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〕 2. 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〕 3. 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〕										
用法・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。	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。										
禁忌	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											
使用上の注意	1. 重要な基本的注意 (1) 本剤投与により注入に伴う反応（IRR）が発現する可能性がある。IRR 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。[「重大な副作用」の項を参照] ・ 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。 (2) IRR 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 IRR が		1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）〕 2. 副作用 国内臨床試験における安全性評価対象例 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。 外国臨床試験における安全性評価対象例 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。（承認時） その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>感覚器</td><td></td><td>回転性めまい、 眼乾燥</td><td>眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症</td></tr></table>			5%以上	1～5%未満	1%未満	感覚器		回転性めまい、 眼乾燥	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症
	5%以上	1～5%未満	1%未満									
感覚器		回転性めまい、 眼乾燥	眼痛、高眼圧症、上強膜炎、聴力低下、網脈絡膜症									

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

発現した場合は本剤投与を中止すること。 (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 2500 IUであり、推奨用量を超えて補給しないこと。[「臨床検査結果に及ぼす影響」の項を参照]。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。 (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。 (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[「適用上の注意」の項を参照] 2. 副作用 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、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、注入に伴う反応(18.9%)、下痢(9.5%)、末梢性浮腫(6.8%)及び無力症(6.1%)等であった。 (1) 重大な副作用 注入に伴う反応(IRR)(18.9%)： 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、呼吸困難又は咳漱、胸部不快感又は胸痛、頭痛、発疹、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加又は動悸、低血圧、高血圧、顔面浮腫等があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。 房室ブロック(0.7%)：	<table><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>肝酵素上昇、肝腫大</td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td>四肢痛</td><td>関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折、背部痛</td><td>筋攣縮、筋痙縮、頸部痛、腱痛</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>赤血球増加症、貧血</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>口腔咽頭痛、鼻咽頭炎</td><td>しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>起立性低血圧、左脚ブロック、低血圧、房室ブロック</td><td>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</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、嘔吐</td><td>悪心、消化不良、上腹部痛、早期満腹、腹痛、便秘</td><td>胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、鼓腸、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、食欲減退、肛門出血</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛</td><td>うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、失神、神経痛</td><td>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、不眠症、浮動性めまい、平衡障害</td></tr><tr><td>泌尿器・生殖器</td><td>尿路感染</td><td>勃起不全</td><td>外陰部腔カンジダ症、血尿、尿閉、腔感染</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛症、発疹、皮膚病変</td><td>感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、蕁麻疹</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>インフルエンザ、発熱、無力症</td><td>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、末梢</td></tr></table>	肝臓			肝酵素上昇、肝腫大	筋・骨格系	四肢痛	関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折、背部痛	筋攣縮、筋痙縮、頸部痛、腱痛	血液			赤血球増加症、貧血	呼吸器		口腔咽頭痛、鼻咽頭炎	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎	循環器		起立性低血圧、左脚ブロック、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	消化器	下痢、嘔吐	悪心、消化不良、上腹部痛、早期満腹、腹痛、便秘	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、鼓腸、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、食欲減退、肛門出血	精神・神経系	頭痛	うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、失神、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、不眠症、浮動性めまい、平衡障害	泌尿器・生殖器	尿路感染	勃起不全	外陰部腔カンジダ症、血尿、尿閉、腔感染	皮膚		脱毛症、発疹、皮膚病変	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、蕁麻疹	その他		インフルエンザ、発熱、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、体重減少、末梢
	肝臓			肝酵素上昇、肝腫大																																					
	筋・骨格系	四肢痛	関節炎、関節痛、筋肉痛、筋肉疲労、筋力低下、骨折、背部痛	筋攣縮、筋痙縮、頸部痛、腱痛																																					
	血液			赤血球増加症、貧血																																					
	呼吸器		口腔咽頭痛、鼻咽頭炎	しゃっくり、咽頭炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎																																					
	循環器		起立性低血圧、左脚ブロック、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																																					
	消化器	下痢、嘔吐	悪心、消化不良、上腹部痛、早期満腹、腹痛、便秘	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、鼓腸、歯感染、歯肉腫脹、消化管運動障害、食道炎、食欲減退、肛門出血																																					
	精神・神経系	頭痛	うつ病、感覚鈍麻、緊張性頭痛、錯感覚、失神、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、不眠症、浮動性めまい、平衡障害																																					
	泌尿器・生殖器	尿路感染	勃起不全	外陰部腔カンジダ症、血尿、尿閉、腔感染																																					
	皮膚		脱毛症、発疹、皮膚病変	感染性皮膚潰瘍、四肢膿瘍、色素沈着障害、蕁麻疹																																					
その他		インフルエンザ、発熱、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、体重減少、末梢																																						

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

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。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>3%以上</td><td>1%～3%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>大球性貧血、血小板減少症、白血球減少症、貧血</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心房細動、うつ血性心不全</td><td>心房粗動、徐脈、左脚ブロック、動悸、頻脈</td></tr><tr><td>先天性、家族性および遺伝性障害</td><td></td><td></td><td>肥大型心筋症</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td>片耳難聴、聴力低下、回転性めまい</td><td>突発性難聴、耳鳴</td></tr><tr><td>内分泌障害</td><td></td><td></td><td>甲状腺機能低下症</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>緑内障、眼乾燥</td><td>囊下白内障、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</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、便秘、悪心、嘔吐</td><td>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</td><td>腹部硬直、口腔内潰瘍形成、レッチング、歯肉炎、おくび、口内乾燥、上腹部痛</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>末梢性浮腫、無力症、疲労</td><td>口渇、熱感</td><td>メトホルミンの副作用、腹部不快感、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</td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>肝嚢胞</td></tr></table>		3%以上	1%～3%未満	1%未満	血液及びリンパ系障害			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、うつ血性心不全	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	囊下白内障、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、歯肉炎、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、腹部不快感、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				性浮腫
		3%以上	1%～3%未満	1%未満																																												
	血液及びリンパ系障害			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、うつ血性心不全	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	囊下白内障、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、歯肉炎、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、腹部不快感、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																																												

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

	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、带状疱疹、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	

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

	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		急性腎不全、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	
	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	
	3. 高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しな				3. 高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

がら投与すること。 4. 妊婦、産婦、授乳婦への投与 (1) 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（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。また、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（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） (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること〔ヒト母乳中への移行は不明である〕 5. 小児等への投与 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 6. 臨床検査結果に及ぼす影響 (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。〔「重要な基本的注意」の項を参照〕 (2) 本剤の作用機序により、血清中サイロキシシンが減少することがある。 7. 適用上の注意 (1) 調製上の注意 1) 本剤は希釈して使用すること。 2) 無菌操作により、以下のとおり薬液を調製すること： ● 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・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灰白色の皮膜が観察される場合があるが、製剤の品質に影響はない。	しながら投与すること。〔使用経験が少ない。（「薬物動態」の項参照）〕 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 1,2) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、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 ヶ月間は、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。〔妊娠ウサギを用いた実験において、臨床曝露量の 2.9 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臨床投与量の 12 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。〕 (2) 授乳婦 3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕 5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない〕 6. 適用上の注意 薬剤交付時： 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報告されている。〕 服用時： 本剤は嚙まずに服用させること。
--	---

1.7 同種同効品一覧
パチシランナトリウム

	- 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。 (2) 投与上の注意 1)インラインフィルター（孔径 1.2 μ m、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。 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。 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。	
参照した添付文書の作成年月日		2016 年 8 月改訂（第 2 版）
備考		

1.8 添付文書（案）
パチシランナトリウム

1.8 添付文書（案）

目 次

1.8 添付文書（案）	1
目 次	2
図 目 次	2
1 添付文書（案）	3
2 効能・効果（案）及びその設定根拠	9
2.1 効能・効果（案）	9
2.2 効能・効果の設定根拠	9
3 用法・用量（案）及びその設定根拠	13
3.1 用法・用量（案）	13
3.2 用法・用量の設定根拠	13
3.3 投与頻度（3 週間に 1 回）の選択	14
4 使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠	17

図 目 次

図 1 - 用量 漸増試験（001 試験、002 試験及び 005 試験）におけるパチシラン-LNP と最大 TTR 減少率との関係についての併合解析（001、002 及び 005 試験）	14
図 2 - パチシラン -LNP 0.1～0.50 mg/kg 3 週間ごとの反復投与後の定常状態における TTR 最下点に関する用量反応関係	15

1.8 添付文書（案）
パチシランナトリウム

1 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
使用期限：外箱に記載
規制区分：承認時に記入する

トランスサイレチン型
アミロイドーシス治療薬
処方箋医薬品[※]

オンパットロ®点滴静注 2mg/mL

承認番号	承認時に 記入
薬価収載年月	
日本での販売開始年月	
国際誕生年月	

注）医師等の処方箋により使用すること

パチシランナトリウム注射液 2mg/mL

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

組成・性状

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 (5 mL)	
有効成分	パチシランナトリウム	10.5 mg (パチシランとして10 mg)
添加物	DLin-MC3-DMA (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate	65.0 mg
	PEG ₂₀₀₀ -C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy] carbonylamino}propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene)	8.0 mg
	DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)	16.5 mg
	コレステロール	31.0 mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.7 mg
	無水リン酸二水素カリウム	0.9 mg
	塩化ナトリウム	44.0 mg
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	6.3～7.5	
浸透圧比	1.0～1.1	

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
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〕

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。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

(1) 本剤投与により注入に伴う反応（IRR）が発現する可能性がある。IRR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。
〔「重大な副作用」の項を参照〕

- 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。

- (2) IRR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IRRが発現した場合は本剤投与を中止すること。
- (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。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項を参照〕。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。
- (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。
- (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〔「適用上の注意」の項を参照〕。

2. 副作用

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、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、注入に伴う反応（18.9%）、下痢（9.5%）、末梢性浮腫（6.8%）及び無力症（6.1%）等であった。

(1) 重大な副作用

注入に伴う反応（IRR）（18.9%）：

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、呼吸困難又は咳漱、胸部不快感又は胸

痛、頭痛、発疹、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加又は動悸、低血圧、高血圧、顔面浮腫等があらわれることがある（「重要な基本的注意」の項参照）。

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。

(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	囊下白内障、眼内血腫、黄斑症、視神経乳頭腫、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、歯肉炎、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、腹部不快感、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、ヘリコバクテリア胃炎、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

	3%以上	1～3%未満	1%未満
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		筋痙攣、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		急性腎不全、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、胸部および縦隔障害		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
皮膚および皮下組織障害	紅斑	湿疹、癢汗、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

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているの、患者の状態を観察しながら投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦への投与¹⁾

(1) 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（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。また、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（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）

- (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること〔ヒト母乳中への移行は不明である〕

5. 小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 臨床検査結果に及ぼす影響^{2,3)}

- (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。〔「重要な基本的注意」の項を参照〕
- (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。

7. 適用上の注意

(1) 調製上の注意

- 1) 本剤は希釈して使用すること。
- 2) 無菌操作により、以下のとおり薬液を調製すること：
 - 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・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灰白色の皮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。

(2) 投与上の注意

- 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。

- 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。
- 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。

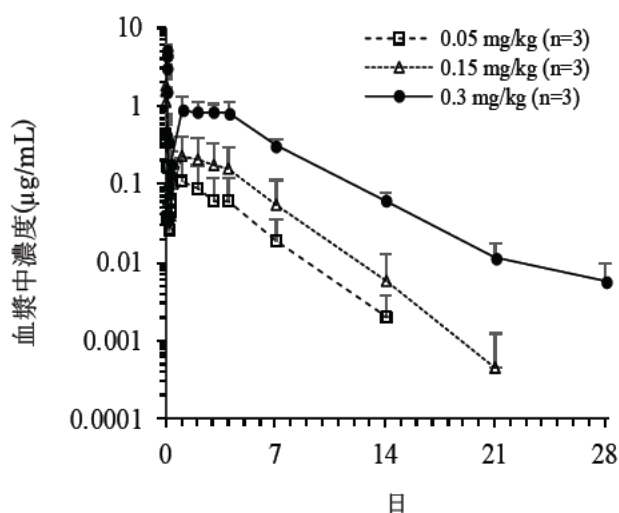
薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁴⁾

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。

単回点滴静脈内投与時の平均血漿中濃度－時間



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）

(2) 反復投与⁵⁾

外国人トランスサイレチン型家族性アミロイドニューロパチー患者 27 例に本剤 0.3mg/kg を 3 週間に 1 回を投与したとき、投与 106 週後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。

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

2. 分布^{6,7)}

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¹⁴C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。

3. 代謝⁸⁾

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。

4 排泄⁴⁾

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。

臨床成績⁹⁾

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週間に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）。

臨床的有効性の結果

評価項目 ^a	ベースライン、平均 (SD)		18 ヶ月時点での ベースラインからの 変化量 (最小二乗平均 [SEM])		本剤- プラセボ投与との 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

LS mean：最小二乗平均、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。

薬効薬理

1. 作用機序¹⁰⁾

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。

2. 薬理作用¹¹⁾

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。

有効成分に関する理化学的知見

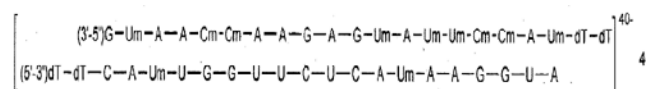
一般名：パチシランナトリウム

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')-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：C₄₁₂H₄₈₀N₁₄₈Na₄₀O₂₉₀P₄₀

分子量：14303.58 Da

化学構造：



性状：本品は白色～帯黄白色の粉末である。

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。

包装

オンパットロ点滴静注 2mg/mL×1

文献

- 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 社内資料：サルを用いた反復投与毒性試験
- 社内資料：サルを用いた反復投与毒性試験
- 社内資料：日本人健康成人における単回投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人を含む患者における反復投与時の薬物動態
- 社内資料：In vitro タンパク結合試験
- 社内資料：ラットを用いた生体内分布試験
- Zust, R., et al., Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-

self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. Nat Immunol, 2011. 12(2): p. 137-43.

- 9) 社内資料：日本を含む国際共同第Ⅲ相試験
- 10) 社内資料：*In vitro* 薬理試験
- 11) 社内資料：トランスジェニックマウスを用いた薬理試験

文献請求先

Alnylam Japan 株式会社
メディカル インフォメーションセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目 8 番 2 号
電話：0120-907-347
受付時間 9：00 ～ 17：00
(祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで)

製造販売元：

Alnylam Japan 株式会社
〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目 8 番 2 号

2 効能・効果（案）及びその設定根拠

2.1 効能・効果（案）

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

2.2 効能・効果の設定根拠

パチシラン-LNP は変異型及び野生型 TTR を特異的に標的とする siRNA からなり、siRNA の肝臓への送達を促進するために脂質ナノ粒子に製剤化したものである。パチシラン-LNP は肝細胞の産生源において野生型及び変異型 TTR の産生を減少させることにより、この深刻な疾患の臨床症状を引き起こすアミロイドの組織沈着を抑制する。

パチシラン-LNP は、トランスサイレチン型家族性（hATTR）アミロイドーシス患者を対象とした、ランダム化、プラセボ対照の主要な試験並びに 2 つの補足的な長期継続投与試験を含む、6 つの臨床試験から成る広範な臨床プログラムにおいて検討された。試験に参加した患者は、本疾患の患者集団全体を反映しており、臨床プログラムには 39 種類の TTR 変異が含まれ、また 19 か国の患者が含まれた。軽度の感覚異常を有する患者から、歩行時に両杖を必要とするような重度の運動異常、感覚異常及び自律神経異常を有する患者まで、様々な重症度のニューロパチーの患者について検討した。患者の多くには、ベースラインにおいて中等度～重度の心臓障害を示す既往歴、心エコー図及びバイオマーカーの根拠が確認された。

004 試験はランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、225 名の患者が登録され、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に実施された最大の試験である。

パチシラン-LNP 0.3 mg/kg q3w の投与により、検討した全ての TTR 変異について、血中 TTR が急速かつ持続的に減少した。初回投与後 3 週間以内に、ベースラインからほぼ最大の TTR 減少がみられ、平均して 80%を超える TTR 減少は 18 か月間にわたり、3 年を超える継続フォローアップ期間中も持続していた。病原性タンパク質である TTR の減少は、様々な疾患症状及び患者の転帰に影響を及ぼす様々な重要なベネフィットをもたらす。

- パチシラン-LNP はニューロパチーを大幅に改善し、mNIS+7 のベースラインから Month 18 までの平均変化量は、プラセボと比較して-34 ポイントであった（ $P=9.26 \times 10^{-24}$ ）。年齢、性別、民族、地域、TTR 遺伝子型、ニューロパチーの重症度、疾患ステージ、TTR 四量体安定化剤の使用歴及び心臓障害により定義されたサブグループを含め、検討された全ての患者サブグループにわたり、ニューロパチーに対するベネフィットが認められた。TTR 減少の程度は mNIS+7 変化量と相関性を示し、治療仮説及び結果の妥当性が裏付けられた。

1.8 添付文書（案） パチシランナトリウム

- パチシラン-LNP は hATTR アミロイドーシスの心臓症状も改善した。心アミロイドーシスは左室壁の肥厚をもたらす、拡張及び収縮機能障害をもたらす。連続心エコー図を中央で読影したところ、パチシラン-LNP 投与ではプラセボ投与と比較して左室壁の厚みの減少（ -0.093 mm 、 $P=0.017$ ）し、左室拡張終期容積の改善及び長軸方向ストレインの改善が認められた。さらに、心不全による死亡の予後因子である感度の高いバイオマーカーの NT-proBNP において、プラセボと比較して 55% の大幅な減少に関連していた（幾何平均値の比： 0.45 、 $P=7.7 \times 10^{-8}$ ）。
- パチシラン-LNP による TTR 減少が hATTR アミロイドーシスのニューロパチー及び心筋症に及ぼした影響は、患者の感覚や機能に影響する様々な利益をもたらした。具体的には、パチシラン-LNP が投与された患者では、プラセボが投与された患者に比べ、自律神経症状、運動機能、歩行能力、身体障害、栄養状態及び QoL が改善した。パチシラン-LNP の Norfolk QoL-DN に対するベネフィットは、全てのサブドメイン及び全ての患者サブグループにわたり認められ、さらに、全ての患者が治療から利益を得ることが示された。
- プラセボが投与された患者では、評価した全ての有効性評価項目において顕著な悪化が認められた。一方、ニューロパチー（mNIS+7 により評価）及び心筋症（NT-proBNP）に対するパチシラン-LNP のベネフィットは、検討された疾患重症度の全範囲においてみられた。したがって、治療されていない状態で起こる急速かつ障害をもたらす疾患の進行を防止するため、疾患の早期段階でパチシラン-LNP を投与する必要性が強調される。
- 臨床試験から得られた重要な知見として、パチシラン-LNP による治療は疾患修飾性であり、原疾患とその臨床症状の改善をもたらすことが複数の評価項目から確認された。パチシラン-LNP が 18 か月間投与された患者の 56% にはベースラインに比べてニューロパチーが改善し、51% の患者では QoL が改善した。主要な試験においては、パチシラン-LNP が投与された患者の 8% ではニューロパチーのステージ（PND スコア）が改善し、一部の患者では歩行時に両杖が必要な状態から杖が不要の状態になり、また、歩行障害がある状態から歩行障害なしの状態となった。同様に、約 25% の患者では左室壁の厚みが 2 mm を超えて減少し、25% の患者では長軸方向ストレインの 2% を超える改善が認められ、心臓の構造及び機能に対して有益な作用をもたらすことが示された。一部の患者における疾患症状の好転が認められたことは、パチシラン-LNP の疾患修飾性ととも、障害をもたらす最終的には死に至る本疾患の患者に対して利益をもたらす可能性が強調される。

要約すると、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験から得られたデータは、パチシラン-LNP による TTR の減少が、hATTR アミロイドーシスのポリニューロパチー及び心臓症状を改善し、患者の健康及び転帰に大きな利益をもたらす、一部の患者では疾患症状の好転がみられたことを立証している。これらの臨床的ベネフィットは、TTR 変異、地域及び疾患重症度の全範囲にわたって認められ、最長で 3 年間維持された。

1.8 添付文書（案） パチシランナトリウム

004 試験では、hATTR アミロイドーシス患者の 7% (16/225) が日本人であった。有効性の結果は、日本人患者及び全患者集団において一貫していた。プラセボ群に比べ、パチシラン-LNP 群はニューロパチーにおいて臨床的に意義のある改善を示し、パチシラン-LNP 群の良好な治療差は、QoL、運動機能、身体障害、歩行能力、栄養状態及び自律神経症状を評価するその他の評価項目においても明らかとなった。日本人患者集団における Norfolk QoL-DN に対する影響の大きさは全患者集団と同様に大きかったわけではないが、プラセボ群及びベースラインと比較して改善を示した。また、パチシラン-LNP 群は、心エコー及び予後バイオマーカーである NT proBNP を含む心臓に関する評価項目においてもプラセボ群に比べて改善がみられた。パチシラン-LNP 群において、同様の TTR 減少率が日本人患者及び全患者集団にみられた。日本人患者数は少なかったが、有効性の結果は主要評価項目及び副次評価項目にわたり一貫しており、また、全患者集団とも一致しており、日本人患者の有効性の確たる証拠を示している。

以上より、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に対する治療薬として有効であると考え、効能効果を設定した。

安全性

ポリニューロパチーを有する hATTR アミロイドーシスを対象としたパチシラン-LNP の 004 試験は、218 名の患者に最長 3.74 年間投与した、プラセボ対照試験及び長期継続投与試験の双方で十分に特徴付けられている。上述の試験では、179 名が 12 か月以上、101 名が 24 か月以上、32 名が 36 か月以上投与された。全体の累積曝露期間約 412.3 人年はアンメット・ニーズの高い希少疾患としては大きく、極めて高頻度（発現率 1/10 以上）及び高頻度（発現率 1/100 以上 1/10 未満）のリスク、並びにパチシラン-LNP の曝露 137 人年に 1 件のように低頻度のその他のリスクの特定に十分である。重要な特定されたリスクは IRR である。重要な潜在的リスクはビタミン A 欠乏。

- ・ パチシラン-LNP の全般的な安全性プロファイルは良好であり、AE 及び SAE の発現割合は、比較試験のパチシラン-LNP 群とプラセボ群で同程度であった。死亡率はパチシラン-LNP 群とプラセボ群で同程度であり（それぞれ 4.7%及び 7.8%）、全ての死亡の治験薬との因果関係はおそらく関連なし又は関連なしと判断された。これらの死亡は、多様な遺伝子型、疾患重症度及び心臓障害が混在する hATTR アミロイドーシス集団で予測されるように主に心臓に関連するものであった。死亡率は、文献で示された死亡率の下限値に相当しており、経時的に安定していた。心臓又は肝臓に関連したリスクは認められず、血小板減少症又は腎臓に関する安全性の懸念も認められなかった。安全性プロファイルは評価した全てのサブグループにわたり一貫していた。

重要な特定されたリスクは IRR であり、パチシラン-LNP が投与された患者の 18.9%及びプラセボが投与された患者の 9.1%に認められた。最もよくみられた症状は、背部痛、潮紅及び悪心であった。パチシラン-LNP が投与された患者に認められた全ての IRR は軽度（95.2%）又は中等度（4.8%）であ

1.8 添付文書（案） パチシランナトリウム

り、多くは治療の必要はなかった。IRR が認められた患者のほぼ 80%には、最初の 2 回以内の投与で最初の IRR が認められ、発現頻度は時間とともに減少した。IRR が投与中断の原因になることはまれであり、IRR のためにパチシラン-LNP の投与を永続的に中止した患者は 1%未満であった。IRR が発現した場合、投与速度の減速又は投与を中断することにより管理した。医療機関において投与に忍容性が示された患者については、パチシラン-LNP の在宅投与が安全に実施された。

- ・ IRR のリスクを低減するため、患者には、投与開始の 1 時間前に、コルチコステロイド、H1 及び H2 ブロッカー及びパラセタモール又は同等薬による前投薬を行った。前投薬に含まれるコルチコステロイドは、IRR が認められた患者には増量し、忍容性のない患者には減量することが可能であった。臨床プログラムにおいて、前投薬レジメンの一部としてデキサメタゾン 10 mg q3w を間欠的に投与した場合に、ステロイドに関連した毒性シグナルは認められなかった。
- ・ パチシラン-LNP の重要な潜在的リスクは、TTR 減少の結果、血清中 RBP 及び血中ビタミン A が減少することによるビタミン A 欠乏である。非臨床試験において、サルに 9 か月間長期投与したとき、臨床試験と同等以上の TTR 減少が認められたが、ビタミン A 欠乏はみられなかった。臨床試験では、連続的に眼科的検査を行うとともに、網膜電図を中央で読影したが、ビタミン A 欠乏の臨床的エビデンスはみられなかった。ビタミン A の輸送及び組織取込みは RBP の非存在下で生じることが知られている。臨床試験では、患者に 1 日あたりの推奨摂取量のビタミン A を補給するよう推奨した。添付文書にもその旨を記載する予定である。

現在までに得られた安全性に関する累積データから、パチシラン-LNP は許容可能な安全性プロファイルを有し、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患者における使用に適していることが示された。

以上より、設定した効能効果の疾患では、本剤投与による安全性は良好であると考ええる。

3 用法・用量（案）及びその設定根拠

3.1 用法・用量（案）

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。

3.2 用法・用量の設定根拠

パチシラン-LNPの推奨用法・用量は、0.3 mg/kg q3wの点滴静注である。体重が104 kg以上の場合は、31.2mgを点滴静注する。

投与量及び投与間隔の選択は、健康被験者及び患者を対象とした第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験（001試験、005試験及び002試験）、並びに患者を対象とした1つの長期投与試験（003試験）によって裏付けられた。

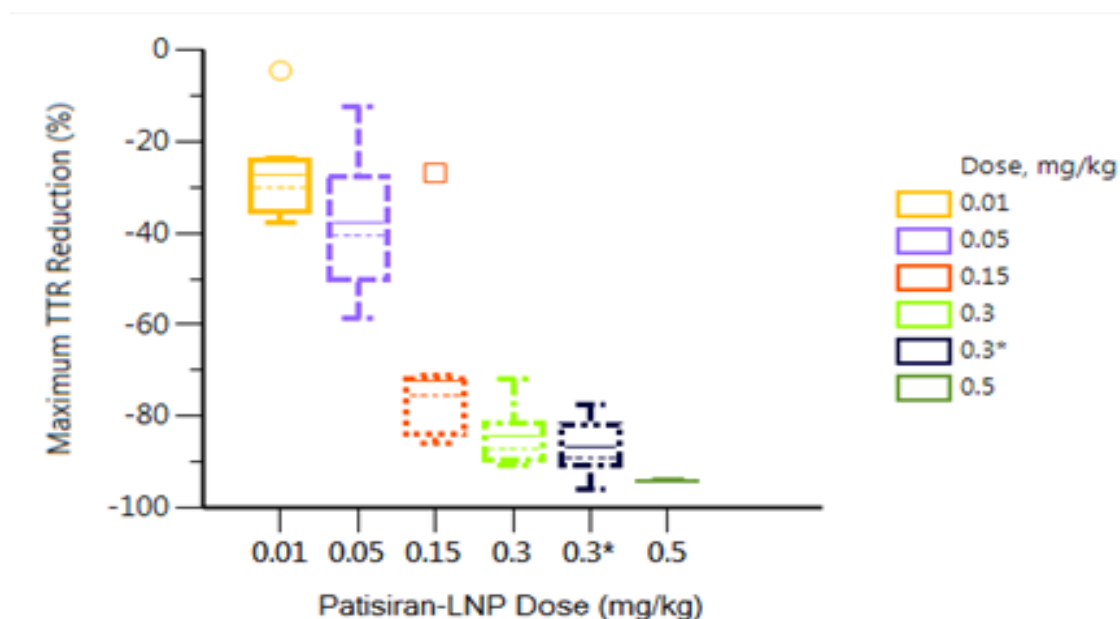
- ・ 0.3 mg/kg 用量の選択

パチシラン-LNPの原薬であるALN-18328の血漿中曝露量は、TTR減少の程度及び期間と非常に相関していた。ALN-18328の血漿中曝露量は、複数の臨床試験（001試験、005試験及び002試験）において検討されたパチシラン-LNPの幅広い用量範囲（0.01～0.5 mg/kg）で、線形かつ用量に比例して増加した。

TTR減少に対するパチシラン-LNPのPK及びPDが健康被験者と患者間で同程度であったため、合計51名の健康被験者及び患者について全用量群及び全試験の併合解析も実施し、用量－TTR反応曲線を視覚化した（図1）。パチシラン-LNPを0.01 mg/kg（7名）、0.05 mg/kg（9名）及び0.15 mg/kg（9名）の用量で投与したときの最大TTR減少率の中央値は、それぞれ30.8%、40.4%及び75.4%であった。TTR減少率は、パチシラン-LNPを0.3 mg/kg投与した場合（13名）は87.2%、減量した前投薬レジメン及び減速した投与速度で0.3 mg/kgを投与した場合（12名）は89.2%、並びに0.5 mg/kgを投与した場合（1名）は93.4%で定常状態に達した。0.3 mg/kg投与では、最大TTR減少率の中央値は約87.2%～89.2%であった。したがって、単回投与データに基づき、パチシラン-LNPの0.3 mg/kg用量は、許容可能な安全性及び忍容性プロファイルだけでなく、TTRの最大の減少ももたらした。

1.8 添付文書（案） パチシランナトリウム

図 1- 用量 漸増試験（001 試験、002 試験及び 005 試験）におけるパチシラン-LNP と最大 TTR 減少率との関係についての併合解析（001、002 及び 005 試験）



Abbreviations: TTR=transthyretin

Note: Studies pooled include 001, 002 (first dose) and 005. n=7, 9, 9, 13, 12 and 1 for 0.01, 0.05, 0.15, 0.3 mg/kg dose groups, respectively.

Note: * indicates that patients received reduced premedication.

Note: The ends of the box are the upper and lower quartiles, and the median and mean are marked by the dotted and solid line, respectively, inside the box. The top and lower lines are the range without outliers, and the symbols are outliers.

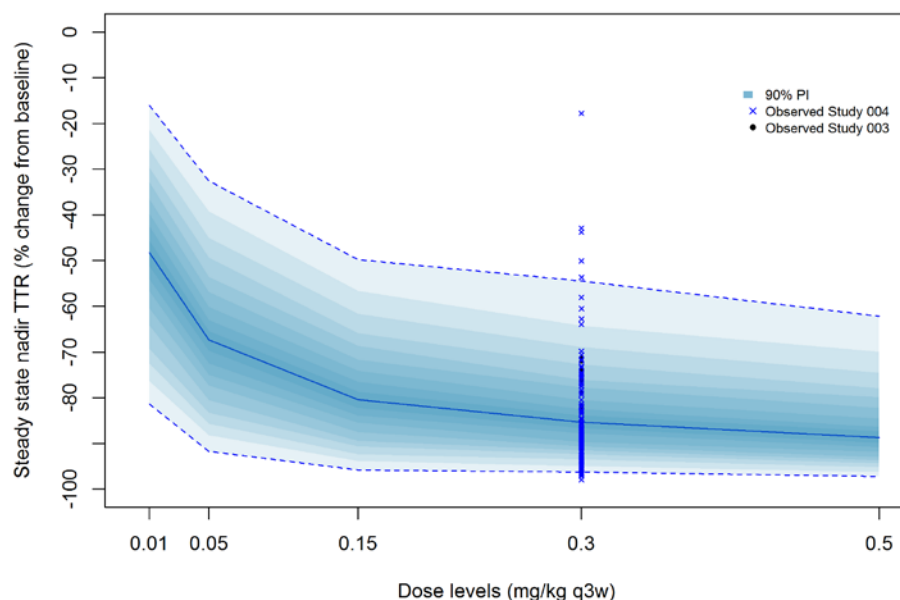
3.3 投与頻度（3週間に1回）の選択

反復投与の 002 試験において、パチシラン-LNP 0.3 mg/kg の 3 週間に 1 回（q3w）及び 4 週間に 1 回（q4w）の投与間隔について評価した。2 回目の投与後、2 回目の投与間隔終了時点（すなわち、トラフ）の TTR 平均減少率は、0.3 mg/kg q3w の患者（Day 42、74.8%）の方が、0.3 mg/kg q4w 投与の患者（Day 56、62.8%）に比べて大幅に高かった。したがって、パチシラン-LNP q3w 投与は、用量間の最大 TTR 減少を維持し、投与と投与の間でも最大 TTR 減少を持続させる点において、q4w 投与よりも優れていると考えられた。以上のことから、003 試験及び 004 試験において更に評価するために、パチシラン-LNP 0.3 mg/kg q3w の投与レジメンを選択した。

濃度-TTR モデルを用いて、パチシラン-LNP を 0.01~0.5 mg/kg の用量範囲で q3w 投与したときの定常状態における用量反応関係を評価するためにシミュレーションを行った（図 2）。図に示したように、TTR 減少の最下点及びトラフ値の漸近線を伴う急勾配な用量反応が得られた。0.01、0.05、0.15、0.3 及び 0.5 mg/kg における最大 TTR 減少率の中央値は、それぞれ 48.2%、67.4%、80.4%、85.4% 及び 88.7% である。定常状態における各用量の投与前（トラフ）TTR 減少率は、それぞれ 34.8%、54.2%、70.0%、76.6% 及び 81.6% である。

1.8 添付文書（案） パチシランナトリウム

図 2 - パチシラン -LNP 0.1～0.50 mg/kg 3 週間ごとの反復投与後の定常状態における TTR 最下点に関する
用量反応関係



- 体重 104 kg 以上の患者における 31.2 mg/kg 用量の妥当性

第Ⅱ相試験（003 試験）における最大体重患者における使用経験に基づき、第Ⅲ相試験である 004 試験では、体重 104 kg を超える患者は 31.2mg を投与した。004 試験では体重 104kg 以下の患者は全患者中 143 名（96.6%）であり、5 名（3.38%）は体重 104 kg を超えていた。

さらに、0.3 mg/kg が投与された体重 100 kg の患者及び最高推奨用量の 30 mg が投与された体重 120 kg の患者において PK 及び TTR 減少を比較するために、母集団 PK 及び PK/PD シミュレーションを実施した。その結果、体重が 100 kg と 120 kg の患者では、定常状態における PK 曝露量の差はごくわずかであり、TTR 減少は同程度であった。

以上のことから、001 試験、005 試験、002 試験、003 試験及び 004 試験の結果、並びにプールされた母集団 PK、母集団 PK/PD のモデリング及びシミュレーションの結果は、パチシラン-LNP の推奨用量・用量である 0.3 mg/kg q3w の投与レジメンを裏付けている。投与量は実際の体重に基づいた。体重 104 kg 以上の患者には、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への長期投与に最適な臨床効果が得られる 31.2 mg を推奨用量とした。

また、以下に示すように、004 試験において全患者集団と比較した際に、日本人患者には PK、PD（TTR 濃度）、有効性及び安全性について臨床的に意義のある違いはみられなかった。

- 定常状態の PK 曝露量は、日本人患者、アジア人患者及び白人患者間で同様であった。

1.8 添付文書（案） パチシランナトリウム

- ・ パチシラン-LNP 群及びプラセボ群の平均 TTR 濃度の推移は日本人患者、アジア人患者及び全患者集団で同様であった。
- ・ 日本人健康被験者の PK 及び PD は、白人健康被験者の PK 及び PD プロファイルと一致していた。
- ・ 日本人患者におけるニューロパチー及び心筋症に対する有効性は、全患者集団の結果と一致していた。
- ・ 日本人患者における安全性プロファイルは、全患者集団と一致していた。

これらの結果は、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に対して、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）かけて投与するとした投与レジメンが推奨されることを裏付けた。

4 使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠

国際臨床試験成績、非臨床試験の結果、本剤の企業中核データシート（CCDS: Company Core Data Sheet）、米国添付文書及び欧州製品概要案（SmPC: Summary of Product Characteristics）を踏まえて、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）及びその設定根拠を示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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	患者の安全性を考慮して、本剤 CCDS を参考に設定した。
《効能・効果に関連する使用上の注意》 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〕	肝移植後（肝移植直後を含む）の患者に本剤を投与した経験はないが、肝移植後の患者においても、野生型 TTR 由来のアミロイドの末梢神経への沈着が徐々に進行する場合があります。肝移植後の患者に本剤が投与される可能性は否定できないため設定した。
1. 重要な基本的注意 (1) 本剤投与により注入に伴う反応（IRR）が発現する可能性がある。IRR 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。〔「重大な副作用」の項を参照〕 ・ 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。 (2) IRR 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 IRR が発現した場合は本剤投与を中止すること。 (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 2500 IU であり、推奨用量を超えて補給しないこと。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項を参照〕。また、ビタミン A の欠	(1)IRR は脂質製剤の静脈内(IV)投与中に起こることが報告されており、本剤の複数の脂質添加剤がこれらの反応の原因となっていることを示唆している。また、臨床試験中にも IRR が発現したことから、IRR の発現リスクを抑制するため、コルチコステロイド、アセトアミノフェン及び H1/H2 受容体拮抗薬による前投薬を設定した。 また、コルチコステロイドの減量に関して、臨床試験でデキサメタゾンを最低容量 5mg まで減量しても IRR の増加が認められなかったことから、使用上の留意事項として記載した。 (2)国際共同第Ⅲ相試験に規定する IRR の症状が発現した場合の規定に基づき設定した。 (3)TTR の主な生理学的役割はレチノール（ビタミン A として知られている）の担体として働くことであり、その際、レチノール結合タンパク質（RBP）に結合する（ビタミン A 複合体）。TTR ノックアウトマウスには循環血中ビタミン A 又は

1.8 添付文書（案）
パチシランナトリウム

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	RBP がほとんどないが、食餌からビタミン A が摂取できれば、肝臓の RBP 濃度及びビタミン A 貯蔵は正常であり、ビタミン A 欠乏の症状及び徴候を示さなかった。非臨床試験において、サルに 9 か月間長期投与したとき、臨床試験と同等以上の TTR 減少が認められたが、ビタミン A 欠乏はみられなかった。 臨床試験では、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、ビタミン A 欠乏の臨床的エビデンスはみられなかった。ビタミン A の輸送及び組織取込みは RBP の非存在下で生じ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。
(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。 (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[「適用上の注意」の項を参照]。	(4) 国際共同第Ⅲ相試験及び類薬の臨床試験にて心臓関連死が報告されていることから、本剤投与中には定期的に心機能検査等を行う旨の注意喚起を行うべきと考え設定した。 (5) 調整上の重要な基本的注意として記載した。
2. 副作用 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、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、注入に伴う反応（18.9%）、下痢（9.5%）、末梢性浮腫（6.8%）及び無力症（6.1%）等であった。 (1) 重大な副作用 注入に伴う反応（IRR）（18.9%）： 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、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加又は動悸、低血圧、高血圧、顔面浮腫等があらわれることがある（「重要な基本的注意」の項参照）。 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。	国際共同第Ⅲ相試験で発現した主な副作用を記載した。
1) その他の副作用	国際共同第Ⅲ相臨床試験で発現した副作用を記載した。

1.8 添付文書（案）
パチシランナトリウム

使用上の注意（案）				設定根拠
	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、うつ血性心不全	心房粗動、房室ブロック、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、歯肉炎、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、腹部不快感、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	

1.8 添付文書（案）
パチシランナトリウム

使用上の注意（案）				設定根拠
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		急性腎不全、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	
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	

1.8 添付文書（案）
パチシランナトリウム

使用上の注意（案）				設定根拠
			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	
3. 高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら投与すること。				一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、注意喚起した。
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。また、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（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）」 (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である〕				(1) 非臨床試験において、ラット及びウサギともに、顕著な胎盤通過は認められなかったが、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・胎児生存率低下及び胎児体重減少が 1 mg/kg（ヒト等価用量：RHD の 3.2 倍）以上の投与量で認められた。患者の安全性を考慮して、注意喚起するために設定した。 (2) 授乳ラットでは、パチシラン-LNP の乳汁移行は認められなかった。妊婦又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あるが、患者の安全性を考慮して、注意喚起するために設定した。
5. 小児等への投与 未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。				本剤は、小児等における使用経験がなく、安全性が確立していないことから、注意喚起するために設定した。
6. 臨床検査結果に及ぼす影響 (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〔「重要な基本的注意」の項を参照〕 (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。				(1)本剤 CCDS を参考に設定した。 (2)本剤の作用機序より発生が想定される。臨床試験において血清中サイロキシンの減少は認め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

1.8 添付文書（案）
パチシランナトリウム

使用上の注意（案）	設定根拠
	定できないため、記載した。
8. 適用上の注意 (1) 調製上の注意 1) 本剤は希釈して使用すること。 2) 無菌操作により、以下のとおり薬液を調製すること： ・ 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・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灰白色の皮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、0.2ミクロンの滅菌ポリエーテルスルホン（PES）シリンジフィルター（孔径 0.2 μm）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。 (2) 投与上の注意 1) インラインフィルター（孔径 1.2 μm、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。 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。 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。	本剤が適切に投与されるよう、本剤の使用に当たっての注意事項を記載した。

1.9 一般的名称に係る文書
パチシランナトリウム

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書
パチシランナトリウム

目 次

1.9 一般的名称に係る文書	1
目 次	2
1 一般的名称に係る文書	3
1.1 JAN	3
1.2 INN.....	3

1.9 一般的名称に係る文書
パチシランナトリウム

1 一般的名称に係る文書

1.1 JAN

平成 28 年 7 月 14 日付薬生薬審発 0714 第 2 号により通知された。

一般的名称（日本名）：パチシランナトリウム

一般的名称（英名）：Patisiran Sodium

1.2 INN

Proposed INN: WHO Drug Information Vol 27, No2, 2013

薬生薬審発 0714 第 2 号
平成 28 年 7 月 14 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あるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（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たい。

（参照）

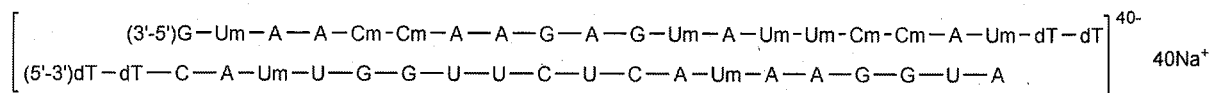
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（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 27-4-B1

JAN (日本名) : パチシランナトリウム

JAN (英 名) : Patisiran Sodium



C₄₁₂H₄₈₀N₁₄₈Na₄₀O₂₉₀P₄₀

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'-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

Tetraconta sodium salt of

RNA duplex of guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine with thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenosine

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
パチシランナトリウム

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
パチシランナトリウム

目 次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	1
目 次	2
1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
パチシランナトリウム

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・ 別名	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 (別名：パチシランナトリウム)
構造式	$\left[\begin{array}{c} (3'-5')\text{G-Um-A-A-Cm-Cm-A-A-G-A-G-Um-A-Um-Um-Cm-Cm-A-Um-dT-dT} \\ (5'-3')\text{dT-dT-C-A-Um-U-G-G-U-U-C-U-C-A-Um-A-A-G-G-U-A} \end{array} \right]^{40-} 40\text{Na}^+$
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104kg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。
劇薬等の指定	—
市販名及び有効成分・分量	原薬：パチシランナトリウム 製剤：オンパットロ点滴静注 2mg/mL（1バイアル当たり（5.0 mL）パチシランとして10.0 mg を含有する。）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
パチシランナトリウム

急性：

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最大非致死量	概略の致死量
マウス #1	静脈内低速ボーラス (単回)	20, 30, 40	雌雄：30	雌雄：40 雄は投与翌日、雌は投 与2日後に死亡発見

#1マウス骨髄を用いる赤血球小核試験のための用量設定試験

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	1時間 静脈内 持続	0.1, 0.3, 1.0	4週に1回 4週間（2 回）	雌雄：0.1	肝臓：肝細胞壊死、亜急性 炎症、反応性類洞壁細胞 AST、ALT、ALP、TBIL 増 加
ラット	1時間 静脈内 持続	0.15, 0.8, 1.8, 3.0	2週に1回 6週間（4 回）	雌雄：<0.15 #2	肝臓：単細胞／肝細胞壊死、 反応性類洞壁細胞 脾臓：リンパ組織萎縮／壊 死 精巣／精巣上皮：精上皮の 変性／萎縮 AST、ALT 増加
サル	1時間 静脈内 持続	0.3, 1, 3	2週に1回 6週間（4 回）	雌雄：1	肝臓：単細胞壊死、小葉中 心性空胞化、反応性類洞壁 細胞 脾臓：赤脾髄細胞充実性低 下、赤脾髄小線維物質

#2試験の最低用量の 0.15 mg/kg で毒性変化が認められたため、この試験では NOAEL は決定できな
かった。

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	1時間 静脈内 持続	0.03, 0.1, 0.3	2週に1回 26週間 (14回)	雌雄：0.3	投与部位：血管／血管周囲 炎
サル	1時間 静脈内 持続	0.3, 1, 3/2 #3	3週に1回 39週間 (14回)	雌雄：1	肝臓：小葉心性空胞化、 単細胞壊死、反応性類洞壁 細胞及び混合細胞浸潤 脾臓：赤脾髄細胞充実性低 下 AST、ALT、ALP、GGT、TBIL、 LDH 増加

#3試験4日目に AST、ALT、ALP、GGT、LDH の顕著な増加が認められたため、試験の残り期間
ではその投与用量を 2 mg/kg に下げた。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
パチシランナトリウム

副作用	日本人を含む全症例			
	副作用発現率	94/148 =63.5%	臨床検査異常発現率	6/148 =4.1%
	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
	注入に伴う反応	144	血中乳酸脱水素酵素増加	2
	神経根痛	29	血中アルカリホスファターゼ増加	1
	無力症	16	腎クレアチニン・クリアランス減少	1
	発声障害	14	尿中ブドウ糖陽性	1
	しゃっくり	10	肝酵素上昇	1
			網膜凶異常	1
			視野検査異常	1
			体重減少	1
会社	Alnylam Japan 株式会社			

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

1.12 添付資料一覧

目 次

1.12 添付資料一覧.....	1
目 次	2
1 第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書.....	3
2 第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書.....	14
3 第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書.....	35

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

1 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.S 原薬

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
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	名称 (パチシランナトリウム)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	製造業者	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4.1	重要工程の管理	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4.2	重要中間体の管理 XXXXXXXXXX	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程開発の経緯	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

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
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1	規格及び試験法	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.1 製剤の処方				
3.2.P.1	製剤及び処方	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	製剤成分	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点から見た特徴	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1	製造者	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4.1	重要工程の管理	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4.2	重要中間体の管理	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理：コレステロール				
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.4 添加剤の管理：PBS				
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理：DSPC				
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	海外	社内資料	評価資料
3.2.A その他				
3.2.A.1	製造施設及び設備：該当資料なし	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤：MC3				
3.2.A.3	一般情報	海外	社内資料	評価資料
	製造業者	海外	社内資料	評価資料
	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	社内資料	評価資料
	原材料の管理	海外	社内資料	評価資料
	重要工程及び重要中間体の管理	海外	社内資料	評価資料
	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
	製造工程の開発の経緯	海外	社内資料	評価資料
	構造その他の特性の解明	海外	社内資料	評価資料
	不純物	海外	社内資料	評価資料
	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価資料
	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価資料
	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価資料
	ロット分析	海外	社内資料	評価資料
	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価資料
	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価資料
	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価資料
	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価資料
	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価資料
	安定性データ	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤：PEG				
3.2.A.3	一般情報	海外	社内資料	評価資料
	製造業者	海外	社内資料	評価資料
	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	社内資料	評価資料
	原材料の管理	海外	社内資料	評価資料
	重要工程及び重要中間体の管理	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価資料
	製造工程の開発の経緯	海外	社内資料	評価資料
	構造その他の特性の解明	海外	社内資料	評価資料
	不純物	海外	社内資料	評価資料
	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価資料
	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価資料
	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価資料
	ロット分析	海外	社内資料	評価資料
	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価資料
	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価資料
	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価資料
	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価資料
	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価資料
	安定性データ	海外	社内資料	評価資料
M3.2.R 各局の要求資料：該当資料なし				

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

3.3 参考文献（すべて参考資料）

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
3.3.1	Akinc A, Zumbuehl A, Goldberg M, Leshchiner ES, Busini V, Hossain N, et al. A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. Nat Biotechnol. 2008;26(5):561-9.	海外
3.3.2	Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, et al. Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther. 2010;18(7):1357-64.	海外
3.3.3	Andersson L, Kühler T, Nilsson M. Preparation of 3Carboxy N,N,N -trimethylpropanaminium Chloride (γ -Butyrobetaine Hydrochloride). Synthesis June 1981:468-469.	海外
3.3.4	Baer E, Stanacev NZ. Phosphonolipids : II. SYNTHESIS OF DIALKYL L- α -GLYCERYL-(2-AMINOETHYL) PHOSFONATES. J Biol Chem. 1965;240(1):44-48.	海外
3.3.5	Banyay M, Sarkar M, Gräslund A. A library of IR bands of nucleic acids in solution. Biophys Chem. 2003;104(2):477-88.	海外
3.3.6	Bowie AG, Unterholzner L. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. Nat Rev Immunol. 2008;8(12):911-22	海外
3.3.7	Chonn A, Semple SC, Cullis PR. Association of blood proteins with large unilamellar liposomes <i>in vivo</i> . Relation to circulation lifetimes. J Biol Chem. 1992;267(26):18759-65.	海外
3.3.8	n-Alkane Category:decane, undecane, dodecane(CAS Nos. 124-18-5, 1120-21-4, 112-40-3) Voluntary Children's Chemical Evaluation Program (VCCEP) Tier 1 Pilot Submission. June 17, 2004: Docket Number OPPTS – 00274D	海外
3.3.9	Cullis PR, Chonn A, Semple SC. Interactions of liposomes and lipid-based carrier systems with blood proteins: Relation to clearance behaviour <i>in vivo</i> . Adv Drug Deliv Rev. 1998;32(1-2):3-17.	海外
3.3.10	Cullis PR, Hope MJ. Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. Mol Ther. 2017;25(7):1467-1475.	海外
3.3.11	Dekant W, Klaunig JE. Toxicology of decamethylcyclopentasiloxane (D5). Regul Toxicol Pharmacol. 2016;74 Suppl:S67-76.	海外
3.3.12	Fürtig B, Richter C, Wöhnert J, Schwalbe H. NMR Spectroscopy of RNA. Chembiochem. 2003;4(10):936-62.	海外
3.3.13	Gabizon A, Papahadjopoulos D. Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85(18):6949-53.	海外
3.3.14	Hafez IM, Maurer N, Cullis PR. On the mechanism whereby cationic lipids promote intracellular delivery of polynucleic acids. Gene Ther. 2001;8(15):1188-96.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
3.3.15	Heyes J, Palmer L, Bremner K, MacLachlan I. Cationic lipid saturation influences intracellular delivery of encapsulated nucleic acids. J Control Release. 2005;107(2):276-87.	海外
3.3.16	Heyes J, Hall K, Tailor V, Lenz R, MacLachlan I. Synthesis and characterization of novel poly(ethylene glycol)-lipid conjugates suitable for use in drug delivery. J Control Release. 2006;112(2):280-90	海外
3.3.17	Holland JW, Cullis PR, Madden TD. Poly(ethylene glycol)-lipid conjugates promote bilayer formation in mixtures of non-bilayer-forming lipids. Biochemistry. 1996;35(8):2610-7.	海外
3.3.18	Jayaraman M, Ansell SM, Mui BL, Tam YK, Chen J, Du X, et al. Maximizing the potency of siRNA lipid nanoparticles for hepatic gene silencing in vivo. Angew Chem Int Ed Engl. 2012;51(34):8529-33.	海外
3.3.19	Jeffs LB, Palmer LR, Ambegia EG, Giesbrecht C, Ewanick S, MacLachlan I. A scalable, extrusion-free method for efficient liposomal encapsulation of plasmid DNA. Pharm Res. 2005;22(3):362-72.	海外
3.3.20	Jenke D, Castner J, Egert T, Feinberg T, Hendricker A, Houston C. et al. Extractables characterization for five materials of construction representative of packaging systems used for parenteral and ophthalmic drug products. PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(5):448-511.	海外
3.3.21	Johnson W Jr, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety assessment of cyclomethicone, cyclotetrasiloxane, cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane, and cycloheptasiloxane. Int J Toxicol. 2011;30(3 Suppl):149S-227S.	海外
3.3.22	Kates M, Chan TH, Stanacev NZ. Aliphatic diether analogs of glyceride-derived lipids. I. Synthesis of d- α , β -dialkyl glyceryl ethers. Biochemistry. 1963;2:394-7.	海外
3.3.23	Koynova R, Tenchov B, Wang L, Macdonald RC. Hydrophobic moiety of cationic lipids strongly modulates their transfection activity. Mol Pharm. 2009;6(3):951-8.	海外
3.3.24	Kretschmer M, Lavine G, McArdle J, Kuchimanchi S, Murugaiah V, Manoharan M. An automated algorithm for sequence confirmation of chemically modified oligonucleotides by tandem mass spectrometry. Anal Biochem. 2010;405(2):213-23.	海外
3.3.25	Lasch J, Berdichevsky VR, Torchilin VP, Koelsch R, Kretschmer K. A method to measure critical detergent parameters. Preparation of liposomes. Anal Biochem. 1983;133(2):486-91.	海外
3.3.26	Leung AK, Hafez IM, Baoukina S, Belliveau NM, Zhigaltsev IV, Afshinmanesh E, et al. Lipid Nanoparticles Containing siRNA Synthesized by Microfluidic Mixing Exhibit an Electron-Dense Nanostructured Core. J Phys Chem C. 2012;116(34):18440-18450.	海外
3.3.27	Li J, Wang X, Zhang T, Wang C, Huang Z, Luo X, et al. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems. Asian J Pharm Sci. 2015;10:81-98.	海外
3.3.28	Lv H, Zhang S, Wang B, Cui S, Yan J. Toxicity of cationic lipids and cationic polymers in gene delivery. J Control Release. 2006;114(1):100-9.	海外
3.3.29	McLuckey SA, Van Berkel GJ, Glish GL. Tandem mass spectrometry of small, multiply charged oligonucleotides. J Am Soc Mass Spectrom. 1992;3(1):60-70.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
3.3.30	Mui BL, Tam YK, Jayaraman M, Ansell SM, Du X, Tam YY, et al. Influence of Polyethylene Glycol Lipid Desorption Rates on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of siRNA Lipid Nanoparticles. Mol Ther Nucleic Acids. 2013;2:e139	海外
3.3.31	Murugaiah V. 12. Determination of Extinction Coefficient : Bonilla JV, Srivasta GS, editors. Handbook of Analysis of Oligonucleotides and Related Products. Boca Raton : CRC Press ; 2011. p.351-359	海外
3.3.32	Norwood DL, Nagao LM, Stults CL. Perspectives on the PQRI Extractables and Leachables "Safety Thresholds and Best Practices" Recommendations for Inhalation Drug Products. PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(5):413-29.	海外
3.3.33	Ogawa T, Beppu K. Synthesis of 3-O-Glycosyl-1,2-di-O-tetradecyl-sn-glycerol. Agric Biol Chem. 1982;46(1):255-62	国内
3.3.34	Parr MJ, Ansell SM, Choi LS, Cullis PR. Factors influencing the retention and chemical stability of poly(ethylene glycol)-lipid conjugates incorporated into large unilamellar vesicles. Biochim Biophys Acta. 1994;1195(1):21-30.	海外
3.3.35	Paskiet D, Jenke D, Ball D, Houston C, Norwood DL, Markovic I. The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP). PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(5):430-47.	海外
3.3.36	Ranjbar B, Gill P. Circular dichroism techniques: biomolecular and nanostructural analyses- a review. Chem Biol Drug Des. 2009;74(2):101-20.	海外
3.3.37	Roy R, Letellier M, Fenske D, Jarrell HC. Regio- and Stereo-selectively Deuteriated Sialyl Glycerolipids for Dynamic Studies by ² H NMR Spectroscopy. J Chem Soc Chem Commun. 1990;5:378-80.	海外
3.3.38	Sato S, Habe H, Fukuoka T, Kitamoto D, Sakaki K. Synthesis of dilinoleoyl-D-glyceric acid and evaluation of its cytotoxicity to human dermal fibroblast and endothelial cells. J Oleo Sci. 2011;60(9):483-7.	国内
3.3.39	Semple SC, Akinc A, Chen J, Sandhu AP, Mui BL, Cho CK, et al. Rational design of cationic lipids for siRNA delivery. Nat Biotechnol. 2010;28(2):172-6.	海外
3.3.40	Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ. Chapter 2: Infrared Spectrometry, Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7th edition. New York : JohnWiley ;2005. p72-126.	海外
3.3.41	Stone MP, Winkle SA, McFarland GD, Yoo MC, Borer PN. ¹³ C-NMR of ribosyl A-A-A, A-A-G, and A-U-G. Synthesis and assignment. Biophys Chem. 1985;23(1-2):129-38.	海外
3.3.42	Varani G, Aboul-ela F, Allain FH. NMR investigation of RNA structure. Prog Nucleic Magn Reson Spectrosc. 1996;26:51-127.	海外
3.3.43	Webb MS, Saxon D, Wong FM, Lim HJ, Wang Z, Bally MB, et al. Comparison of different hydrophobic anchors conjugated to poly(ethylene glycol): effects on the pharmacokinetics of liposomal vincristine. Biochim Biophys Acta. 1998;1372(2):272-82.	海外
3.3.44	Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(2):129-38.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
3.3.45	Wijmenga SS, van Buuren BN. The use of NMR methods for conformational studies of nucleic acids. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc. 1998;32:287-387	海外
3.3.46	Wu J, McLuckey SA. Gas-phase fragmentation of oligonucleotide ions. Int J Mass Spectrom. 2004;237:197-241	海外
3.3.47	Zimmermann TS, Lee AC, Akinc A, Bramlage B, Bumcrot D, Fedoruk MN, et al. RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. Nature. 2006;441(7089):111-4.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

2 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	BIO09003	Identification of ALN-18328: A Potent and Specific siRNA Targeting Human Transthyretin	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	BIO09004	Analysis of Human Transthyretin for Polymorphism Variations in Support of ALN-TTR01	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	BIO09005	Bioinformatic Analysis of Potential ‘Off-Target’ Interactions of ALN-18328: The Transthyretin-Targeting siRNA Component of ALN-TTR01	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	BIO09025	In Vitro “Off-Target” Analysis of ALN-18328, the Transthyretin-Targeting siRNA Component of ALN-TTR01	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	BIO12014	ALN-18328 in Vitro Activity Study: Analysis of WT and Mutant TTR Allele Suppression	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	BIO17012	In Vitro TTR mRNA Reduction Activity of Potential Patisiran DS Antisense Strand (A-32346) Terminal Truncation Metabolites	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	BIO10118	Regression of TTR Deposition in Peripheral Tissues of Human HTTR V30M/HSF-1 KO (Null) Transgenic Mice Following Treatment with ALN-TTR01	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	BIO09009	Reduction in TTR Liver mRNA Levels by a Single Intravenous Administration of ALN-TTR01 in Non-human Primates	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.1.1-9	BIO10026	Reduction of Liver TTR mRNA and Serum TTR Protein Levels by a Single Intravenous Administration of AF-011-18328 and AF-023-18328 in Non-human Primates	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	BIO11002	Reduction of TTR Serum Protein Levels by a Single Intravenous Administration of LNP09-18328, LNP11-18328, or LNP13-18328 in Non-human Primates (Macaca Fascicularis)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	BIO11003	Reduction of TTR Serum Protein Levels by a Single Intravenous Administration of LNP11-18328 or LNP12-18328 in Non-human Primates (Macaca Fascicularis)	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	20031783	A 24-Week Pharmacodynamic Study of ALN-TTR02 Administered by Intravenous Infusion to Cynomolgus Monkeys Followed by a 12-Week Dose-free Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	BIO18014	PATISIRAN-LNP (ALN-TTR02): siRNA Selection and Off-Target Activity Assessment	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	BIO16041	Evaluation of Retinol Binding Protein in Serum From Non-Human Primates Treated with ALN-TTR01	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	LD-NCD10-016	Effect of AF-011-1955 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-2	TTR02-NCD10-003 (20002866)	A Safety Pharmacology Study (with Evaluation of Cardiovascular, Respiratory, and Central Nervous Systems) of ALN-TTR02 Administered to Cynomolgus Monkeys by Intravenous Infusion	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験：該当資料なし					

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2.1 分析方法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	TSLS10-135	Determination of ALN-18328 the siRNA Component of ALN-TTR02 in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	TSLS10-136	Determination of ALN-18328 the siRNA Component of ALN-TTR02 in Monkey Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	TSLS13-131	Determination of ALN-18328, the siRNA component of ALN-TTR02, in Mouse Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	TSLS15-065	Determination of ALN-18328, the siRNA component of ALN-TTR02, in Rabbit Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	TSLS15-159	Quantitation of AD-18534, the surrogate siRNA Component of AF-011-18534, in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	TSLS13-132	Determination of DLin-MC3-DMA in Mouse Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	TSLS10-039	Determination of DLin-MC3-DMA in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2.1-8	TSLS15-067	Determination of DLin-MC3-DMA in Rabbit Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-9	TSLS10-040	Determination of DLin-MC3-DMA in Monkey Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-10	TSLS11-042	Determination of DLin-MC3-DMA In Monkey Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS (High Range)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-11	TSLS13-130	Determination of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG in Mouse Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-12	TSLS10-047	Determination of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-13	TSLS15-253	Cross Validation of an ELISA Method for the quantitation of TTR in Cynomolgus Monkey Serum using purified monkey TTR as reference material	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-14	TSLS15-068	Determination of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG in Rabbit Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-15	TSLS10-048	Determination of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG in Cynomolgus Monkey Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-16	302834	Cross Validation of an ELISA Method for the Quantitation of TTR in Cynomolgus Monkey Serum using Purified Monkey TTR as Reference Material	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-17	281821	Validation of an ELISA Method for the Detection of Anti-PEG IgG/IgM Antibodies Present in Rat Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-18	281818	Validation of an ELISA Method for the Detection of Anti-PEG IgG/IgM Antibodies Present in Monkey Serum	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2.1-19	30257	Validation of an ELISA Method for the Quantitative Determination of complement C3a in Cynomolgus Monkey K ₂ or K ₃ EDTA Plasma using the Micro Vue C3a Plus EIA Kit	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-20	27873	Validation of an ELISA Method for the Detection of Bb fragment in Cynomolgus EDTA Monkey Plasma	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-21	27556	Validation of a Multiplex Luminex Method for the Quantitative Detection of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GM-CSF and IFN- γ in Cynomolgus Monkey Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-22	27813	Validation of Additional Standard Curve Ranges for Quantitative Detection of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GM-CSF and IFN- γ in Cynomolgus Monkey Serum Using a Multiplex Luminex Method	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-23	30250	Validation of a Luminex Method for the Quantitative Detection of IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-12/23, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- α and TNF- γ in Cynomolgus Monkey Plasma	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-24	30271	Validation of a Luminex Method for the Quantitative Detection of IL-1RA in Cynomolgus Monkey Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-25	27812	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of IFN- α in Cynomolgus Monkey Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-26	30196	Validation of an ELISA Method for the Quantification of C-reactive Protein (CRP) in Cynomolgus Monkey Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2 吸収：該当資料なし					

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3-1	BA11010	Binding of Rat Serum Albumin, Human Serum Albumin, and Human $\alpha(1)$ -Acid Glycoprotein to ALN-TTR02	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-2	TTR02-NCD10-006	The Pharmacokinetics of ALN-TTR02 in Male and Female Sprague-Dawley Rats After a Single IV Bolus Administration	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-3	319D-1202	Discovery Tissue Distribution by Micro-Autoradiography Following a Single Intravenous Administration of [^{14}C]ALN-TTR02 in Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-4	TTR02-NCD10-018	The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ALN-TTR02 After a Single Intravenous Administration to Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-5	■ 319N-1815	In Vitro Protein Binding Determination for PEG ₂₀₀₀ -C-DMG in Human Plasma using Equilibrium Dialysis	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4 代謝					
4.2.2.4-1	TTR-ST10-008	In vitro Metabolic Stability of ALN-18328 in Mouse, Rat, Monkey and Human Liver Cytosol	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-2	TTR-ST10-002	In vitro Metabolic Stability of ALN-TTR02 as Determined by the Stability of the siRNA Component ALN-18328, in Mouse, Rat, Monkey and Human Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-3	TTR-ST10-001	In vitro Metabolic Stability of ALN-TTR02 as Determined by the Stability of the siRNA Component ALN-18328, in Mouse, Rat, Monkey and Human Liver Cytosol	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2.4-4	BA16027	In Vitro Metabolic Stability and Metabolic Profiling of ALN-18328 in Mouse, Rat, Monkey, and Human Serum and Liver S9 Fractions	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-5	■ 319N-1001	Investigation of Metabolic Stability of DLin-MC3-DMA Using Liver Microsomes and Liver S9 Fractions from CD-1 Mice, Sprague Dawley Rats, Cynomolgus Monkeys, and Human	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-6	■ 319N-1002	Metabolite Profiling and Identification of DLin-MC3-DMA Using Liver Microsomes and Liver S9 Fractions from CD-1 Mice, Sprague Dawley Rats, Cynomolgus Monkeys, and Human	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-7	■ 319D-1304	Metabolite Profiling and Identification of DLin-MC3-DMA Using Human Supersomes: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-8	■ 319N-1305	Metabolic Stability and Metabolite Profiling and Identification of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG Using Liver Microsomes and S9 Fractions from CD-1 Mice, Sprague Dawley Rats, Cynomolgus Monkeys, and Humans	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-9	■ 319N-1616	Evaluation of Potential Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of ALN-18328 using cDNA Expressed Enzymes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-10	■ 319N-1615	Evaluation of Potential Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG using cDNA Expressed Enzymes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-11	■ 319N-1004	Evaluation of the Inhibitory Potential of siRNA ALN-18328 Against Five Principal Human Cytochrome P450 Isozymes using Human Liver Microsomes	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2.4-12	319N-1003	Evaluation of the Inhibitory Potential of DLin-MC3-DMA against Eight Principal Human Cytochrome P450 Isozymes Using Human Liver Microsomes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-13	319N-1303	Evaluation of the Inhibitory Potential of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG against Eight Principal Human Cytochrome P450 Isozymes Using Human Liver Microsomes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-14	319N-1306	Evaluation of the Potential of ALN-18328 to Induce CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 in Cultured Human Hepatocytes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-15	319N-1307	Evaluation of the Potential of DLin-MC3-DMA to Induce CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 in Cultured Human Hepatocytes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-16	319N-1308	Evaluation of the Potential of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG to Induce CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in Cultured Human Hepatocytes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-17	319N-1105	Evaluation of ALN-TTR02 Effects on Cytochrome P450 and UGT Enzyme Activities in Liver Microsomes from Cynomolgus Monkeys Treated with ALN-TTR02	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-18	TTR02-DSM17-002	Metabolic Profiling Study of ALN-18328 and PEG ₂₀₀₀ -C-DMG Following a Single Intravenous Bolus Injection of Patisiran to Male and Female Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-19	319N-1201	Identification, Profiling, and Quantitation of [¹⁴ C]-DLin-MC3-DMA and Metabolites in Rat Plasma, Urine, Bile, Feces, and Tissues; and Bioanalysis of ALN-18328 in Rat Plasma, Plasma Ultrafiltrate, and Tissues	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2.4-20	■ 319N-1807	ALN-18328, DLin-MC3-DMA, and PEG ₂₀₀₀ -C-DMG: In Vitro Inhibitory Potential Towards Multiple Human Cytochrome P450 Isoforms	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-21	■ 319N-1808	Evaluation of the Potential of PATISIRAN-LNP to Induce the Expression of Human Hepatic CYP Isoforms (CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4) in Primary Human Hepatocyte Cultures	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5 排泄					
4.2.2.5-1	■ 319-1103	Excretion Mass Balance and Tissue Distribution via Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Sprague Dawley and Long-Evans Rats Following a Single Intravenous Bolus Administration of [¹⁴ C]ALN-TTR02	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5-2	TTR02-DSM16-013	Absorption, Metabolism, and Excretion of ¹⁴ C-ALN-TTR02 Following Intravenous Administration to Monkeys	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
4.2.2.6-1	Alnylam 01-■	<i>In vitro</i> Interaction Studies of ALN-18328, DLinMC3DMA, PEG ₂₀₀₀ CDMG, and 4-Dimethylaminobutyric Acid with the human MDR1, BCRP and BSEP ABC (efflux) Transporters, and with human OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K Uptake Transporters	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験					
4.2.2.7-1	TTR02-NCD13-001	ALN-TTR02: A Single Dose Intravenous Infusion Bridging Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Study in Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
4.2.3.1-1	TTR-NCD09-004	An Acute Intravenous Injection Toxicity Study of ALN-18328 (With a 14-day Observation Period) in the Cynomolgus Monkey	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	TTR02-NCD10-005	A Multi-dose (Once Bi-weekly x 4 Doses) Study of ALN-TTR02 by Intravenous Infusion in the Albino Rat with a Minimum 60-day Recovery Period	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	TTR02-NCD11-002	A 2-dose (Once Monthly for 2 Months) Intravenous Infusion Toxicity Study of ALN-TTR02 in the Albino Rat	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	TTR02-NCD12-003	ALN-TTR02: A 26-week Chronic Toxicity and Toxicokinetics Study in Sprague Dawley Rats with a 12-week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-4	TTR02-NCD14-001	Patisiran: (ALN-TTR02): A Repeat Subcutaneous Dose Tolerability Study In Male Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-5	TTR02-NCD10-011	A Multi-dose (Once Bi-weekly x 4 Doses) Study of ALN-TTR02 by Intravenous Infusion in the Cynomolgus Monkey with a 60-day Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-6	TTR02-NCD12-001	ALN-TTR02: A 39-week Chronic Toxicity and Toxicokinetics Study in Cynomolgus Monkeys with a 13-week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-7	TTR02-GLP17-007	Patisiran(ALN-TTR02): A 10-Week Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Pharmacodynamic Study in Cynomolgus Monkeys with Different Batch Processes	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験					
4.2.3.3.1-1	TTR02-NCD10-015	ALN-TTR02: Bacterial Reverse Mutation Assay	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-2	TTR-NCD10-016	ALN-TTR02: <i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験					
4.2.3.3.2-1	TTR02-NCD12-006	ALN-TTR02: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Mouse Bone Marrow	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験：該当資料なし					
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験					
4.2.3.4.2-1	TTR02-NCD14-003	Patisiran (ALN-TTR02): A Repeat Intravenous Dose Range-Finding Tolerability And Toxicokinetics Study In C57BL/6 Mice	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.2-2	TTR02-NCD14-004	Patisiran (ALN-TTR02): A 2-Month Intravenous Injection Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Wild Type and Hemizygous TgRasH2 Mice	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.2-3	TTR02-GLP15-024	Patisiran (ALN-TTR02): A 26-week Intravenous Injection Carcinogenicity Study in TgRasH2 Mice	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.3 その他の試験：該当資料なし					

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	TTR02-GLP15-035	Patisiran (ALN-TTR02) and AF-011-18534: An Intravenous Fertility and General Reproduction Study in Male Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-2	TTR02-NCD13-003	ALN-TTR02: An IV Dose Range-Finding Development Toxicity Study in Rats Including a Toxicokinetic Evaluation	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-3	TTR02-DSM15-015	Patisiran (ALN-TTR02) and AF-011-18534: An Intravenous Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study in Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-4	TTR02-GLP15-031	Patisiran (ALN-TTR02) and AF-011-18534: An Intravenous Fertility and Embryo-Fetal Development Study in Sprague Dawley Female Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	TTR02-DSM15-012	Patisiran (ALN-TTR02) and AF-011-18534: A Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study by Intravenous Infusion in Rabbits, including a Preliminary Evaluation in Non-Pregnant Rabbits	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-2	TTR02-GLP15-034	Patisiran (ALN-TTR02): An Embryo-Fetal Development Study by Intravenous Infusion in Rabbits	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3 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					
4.2.3.5.3-1	TTR02-GLP16-003	Patisiran (ALN-TTR02) and AF-011-18534: An Intravenous Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study in Rats, Including a Postnatal Behavioral Functional Evaluation	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験：該当資料なし					
4.2.3.6 局所刺激性試験：該当資料なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験：該当資料なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験					
4.2.3.7.2-1	BIO09006	Evaluation of Interferon-Alpha and Tumor Necrosis Factor-Alpha Secretion By Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Following Transfection of Human TTR-Targeting siRNA (ALN-18328)	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.2-2	BIO09042	Evaluation of the Secretion of Cytokines/Chemokines by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Following Transfection of ALN-18328, the Transthyretin-Targeting siRNA Component of ALN-TTR01	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.2-3	TTR02-NCD11-001	An Exploratory Study of Immune Stimulation in CD-1 Male Mice After a Single IV Dose of Either ALN-TTR01 or ALN-TTR02	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験：該当資料なし					
4.2.3.7.4 依存性試験：該当資料なし					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験：該当資料なし					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6-1	MAR0045	SAR438027 (Patisiran drug product) - In Silico Mutagenicity Hazard Assessment of Impurities	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3.7.6-2	MAR0051	SAR438027 (Patisiran drug product) Update - In Silico Mutagenicity Hazard Assessment of Impurities in PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-3	MAR0055	SAR438027 (patisiran durg product) – In Silico Mutagenicity Hazard Assessment of Impurities in ALN-18328	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-4	TTR02-DSM17-015	Expert Report on Genotoxic Impurities in the Patisiran-LNP	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験					
4.2.3.7.7-1	TTR-NCD10-017	<i>In Vitro</i> Evaluation of the Influence of ALN-TTR02 on Human Whole Blood Hemolysis and Plasma Flocculation	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-2	PCS02-NCD10-006	DLin-MC3-DMA: Bacterial Reverse Mutation Assay	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-3	PCS02-NCD10-007	DLin-MC3-DMA: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-4	TTR02-NCD10-009	PEG ₂₀₀₀ -C-DMG: Bacterial Reverse Mutation Assay	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-5	TTR02-NCD10-008	PEG ₂₀₀₀ -C-DMG: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-6	TTR02-DSM17-010	Patisiran-LNP: Toxicological Evaluation of Lipid Excipients	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

4.3 参考文献（すべて参考資料）

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.1	Allen JS, Panfili J. Ames Salmonella/mammalian-microsome testing of peptides and peptide synthesis reagents. <i>Mutat Res.</i> 1986;170(1-2):23-9.	海外
4.3.2	Almeida MR, Saraiva MJ. Clearance of extracellular misfolded proteins in systemic amyloidosis: Experience with transthyretin. <i>FEBS Lett.</i> 2012;586(18):2891-6	海外
4.3.3	Barros SA, Gollob JA. Safety profile of RNAi nanomedicines. <i>Adv Drug Deliv Rev.</i> 2012;64(15):1730-7.	海外
4.3.4	Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, Sultan MB. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. <i>Amyloid.</i> 2017;24(3):194-204.	海外
4.3.5	Bartlett DW, Davis ME. Effect of siRNA nuclease stability on the in vitro and in vivo kinetics of siRNA-mediated gene silencing. <i>Biotechnol Bioeng.</i> 2007;97(4):909-21.	海外
4.3.6	Berman CL, Cannon K, Cui Y, Kornbrust DJ, Lagrutta A, Sun SZ, et al. Recommendations for safety pharmacology evaluations of oligonucleotide-based therapeutics. <i>Nucleic Acid Ther.</i> 2014;24(4):291-301	海外
4.3.7	Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: the use of animal models. <i>Pharm Res.</i> 2011;28(10):2379-85.	海外
4.3.8	Broering R, Real CI, John MJ, Jahn-Hofmann K, Ickenstein LM, Kleinehr K, et al. Chemical modifications on siRNAs avoid Toll-like-receptor-mediated activation of the hepatic immune system <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> . <i>Int Immunol.</i> 2013;26(1):35-46.	海外
4.3.9	Bugelski PJ, Treacy G. Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans. <i>Curr Opin Mol Ther.</i> 2004;6(1):10-6.	海外
4.3.10	Butler JS, Chan A, Costelha S, Fishman S, Willoughby JLS, Borland TD, et al. Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated amyloidosis. <i>Amyloid.</i> 2016;23(2):109-18.	海外
4.3.11	Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. <i>Liver Transpl.</i> 2015;21(3):282-92.	海外
4.3.12	Choksi NY, Jahnke GD, St Hilaire C, Shelby M. Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health. <i>Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.</i> 2003;68(6):479-91.	海外
4.3.13	Clagett-Dame M, McNeill EM, Muley PD. Role of all- <i>trans</i> retinoic acid in neurite outgrowth and axonal elongation. <i>J Neurobiol.</i> 2006;66(7):739-56.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.14	Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. <i>Nutrients</i> . 2011;3(4):385-428.	海外
4.3.15	Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(9):819-29.	海外
4.3.16	Dannenberg H. N-Hydroxy-succinimid, eine nicht krebserzeugende N-Hydroxy-Verbindung. <i>Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol</i> . 1971;76(3):216-8.	海外
4.3.17	Dashty M. A quick look at biochemistry: lipid metabolism. <i>Diabetes Metab</i> . 2014;5(1):1000324.	海外
4.3.18	Du Q, Thonberg H, Wang J, Wahlestedt C, Liang Z. A systematic analysis of the silencing effects of an active siRNA at all single-nucleotide mismatched target sites. <i>Nucleic Acids Res</i> . 2005;33(5):1671-7.	海外
4.3.19	Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. <i>Genes Dev</i> . 2001;15(2):188-200.	海外
4.3.20	Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? <i>Transplantation</i> . 2015;99(9):1847-54.	海外
4.3.21	Fasano M, Curry S, Terreno E, Galliano M, Fanali G, Narciso P, et al. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. <i>IUBMB Life</i> . 2005;57(12):787-96.	海外
4.3.22	Fournier T, Medjoubi-N N, Dominique P. Alpha-I-acid glycoprotein. <i>Biochimica et Biophysica Acta</i> . 2000;1482:157- 171	海外
4.3.23	Garay RP, El-Gewely R, Armstrong JK, Garratty G, Richette P. Antibodies against polyethylene glycol in healthy subjects and in patients treated with PEG-conjugated agents. <i>Expert Opin Drug Deliv</i> . 2012; 9(11):1319-23.	海外
4.3.24	Garzuly F, Wisniewski T, Brittig F, Budka H. Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly) . <i>Neurology</i> . 1996;47(6):1562-7.	海外
4.3.25	Gillmore JD, Hawkins PN. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. <i>Nat Clin Pract Nephrol</i> . 2006;2(5):263-70.	海外
4.3.26	Goodman DS. Plasma retinol-binding protein. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 1980;348:378-90.	海外
4.3.27	Henry SP, Kim TW, Kramer-Stickland K, Zanardi TA, Fey RA, Levin AA. Toxicologic properties of 2' -o-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animals and man : Crooke ST, editor. <i>Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications</i> , 2nd ed. Boca Raton:CRC Press;2007. p.327-63	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.28	Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met ³⁰). Clin Genet. 1991;40(3):242-6.	海外
4.3.29	Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. FEBS J. 2007;274(7):1637-50.	海外
4.3.30	Ikeda S, Tojo K, Suzuki-Tsuchiya A, Akamatu T, Hashimoto T, Higuchi K. Significant deposition of wild type transthyretin-derived amyloid in the gastrointestinal tract of aged individuals. Amyloid. 2009;16(3):174-7.	国内
4.3.31	Jackson AL, Burchard J, Schelter J, Chau BN, Cleary M, Lim L, Linsley PS. Widespread siRNA "off-target" transcript silencing mediated by seed region sequence complementarity. RNA. 2006;12(7):1179-87.	海外
4.3.32	Jackson AL, Burchard J, Leake D, Reynolds A, Schelter J, Guo J, et al. Position-specific chemical modification of siRNAs reduces "off-target" transcript silencing. RNA. 2006;12(7):1197-205	海外
4.3.33	Jacobs F, Wisse E, De Geest B. The role of liver sinusoidal cells in hepatocyte-directed gene transfer. Am J Pathol. 2010;176(1):14-21.	海外
4.3.34	Janssen ST, Janssen OE. Directional thyroid hormone distribution via the blood stream to target sites. Mol Cell Endocrinol. Accepted ; 2017 Feb 23.	海外
4.3.35	Judge A, MacLachlan I. Overcoming the innate immune response to small interfering RNA. Hum Gene Ther. 2008;19(2):111-24.	海外
4.3.36	Judge AD, Bola G, Lee AC, MacLachlan I. Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing <i>in vivo</i> . Mol Ther. 2006;13(3):494-505.	海外
4.3.37	Kanai M, Raz A, Goodman DS. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. J Clin Invest. 1968;47(9):2025-44.	海外
4.3.38	Kloks C, Berger C, Cortez P, Dean Y, Heinrich J, Bjerring Jensen L et al. A fit-for-purpose strategy for the risk-based immunogenicity testing of biotherapeutics: a European industry perspective. J Immunol Methods. 2015;417:1-9.	海外
4.3.39	Kremer JM, Wilting J, Janssen LH. Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. Pharmacol Rev. 1988;40(1):1-47.	海外
4.3.40	Layzer JM, McCaffrey AP, Tanner AK, Huang Z, Kay MA, Sullenger BA. In vivo activity of nuclease-resistant siRNAs. RNA. 2004;10(5):766-71.	海外
4.3.41	Liepnies JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. Amyloid. 2007;14(4):277-82.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.42	Magalhães J, Saraiva MJ. The heat shock response in FAP: the role of the extracellular chaperone clusterin. Amyloid. 2012;19 Suppl 1:3-4.	海外
4.3.43	Manson JM, Brown T, Baldwin DM. Teratogenicity of nitrofen (2,4-dichloro-4'-nitrodiphenyl ether) and its effects on thyroid function in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1984;73(2):323-35.	海外
4.3.44	Marlowe JL, Akopian V, Karmali P, Kornbrust D, Lockridge J, Semple S. Recommendations of the oligonucleotide safety working group's formulated oligonucleotide subcommittee for the safety assessment of formulated oligonucleotide-based therapeutics. Nucleic Acid Ther. Accepted on May 9, 2017.	海外
4.3.45	Meister G, Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. Nature. 2004;431(7006):343-9.	海外
4.3.46	Misumi Y, Ando Y, Gonçalves NP, Saraiva MJ. Fibroblasts endocytose and degrade transthyretin aggregates in transthyretin-related amyloidosis. Lab Invest. 2013;93(8):911-20.	海外
4.3.47	Mizoguchi Y, Matsuoka T, Mizuguchi H, Endoh T, Kamata R, Fukuda K, et al. Changes in blood parameters in New Zealand White rabbits during pregnancy. Lab Anim. 2010;44(1):33-9.	国内
4.3.48	Mui BL, Tam YK, Jayaraman M, Ansell SM, Du X, Tam YY, et al. Influence of Polyethylene Glycol Lipid Desorption Rates on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of siRNA Lipid Nanoparticles. Mol Ther Nucleic Acids. 2013;2:e139.	海外
4.3.49	Nambiar PR, Turnquist SE, Morton D. Spontaneous tumor incidence in rasH2 mice: review of internal data and published literature. Toxicol Pathol. 2012;40(4):614-23.	海外
4.3.50	Naylor HM, Newcomer ME. The structure of human retinol-binding protein (RBP) with its carrier protein transthyretin reveals an interaction with the carboxy terminus of RBP. Biochemistry. 1999;38(9):2647-53.	海外
4.3.51	Obayashi K, Ueda M, Oshima T, Kawahara S, Misumi Y, Yamashita T, et al. Pathological changes long after liver transplantation in a familial amyloidotic polyneuropathy patient. BMJ Case Rep. 2012 Aug. pii: bcr2012006593.	国内
4.3.52	Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. Liver Transpl. 2009;15(10):1229-35.	海外
4.3.53	O'Leary NA, Wright MW, Brister JR, Ciufu S, Haddad D, McVeigh R et al. Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. Nucleic Acids Res. 2016;44(D1):D733-45.	海外
4.3.54	Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. N Engl J Med. 1968;278(21):1153-62.	海外
4.3.55	Paranjpe MG, Elbekaei RH, Shah SA, Hickman M, Wenk ML, Zahalka EA. Historical control data of spontaneous tumors in transgenic CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (Tg rasH2) mice. Int J Toxicol. 2013;32(1):48-57.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.56	Pavek P. Pregnane X Receptor (PXR)-Mediated Gene Repression and Cross-Talk of PXR with Other Nuclear Receptors via Coactivator Interactions. Front Pharmacol. 2016 Nov 25;7:456. eCollection 2016.	海外
4.3.57	Pearson WR, Lipman DJ. Improved tools for biological sequence comparison. Proc Natl Acad Sci USA. 1988;85(8):2444-8.	海外
4.3.58	Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol. 2011;10(12):1086-97.	海外
4.3.59	Qi J, Zhuang J, Lu Y, Dong X, Zhao W, Wu W. <i>In vivo</i> fate of lipid-based nanoparticles. Drug Discov Today. 2017;22(1):166-172	海外
4.3.60	Raynes JG. The acute phase response. Biochem Soc Trans. 1994;22(1):69-74.	海外
4.3.61	Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, Kelly JW, Buxbaum JN. Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(9):2817-22.	海外
4.3.62	Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Isolation of RNAs Isolation of Total RNA from Mammalian Cells : Molecular Cloning A Laboratory Manual 2nd ed. New York : Cold Spring Harbor Laboratory Press ; 1989. p. 7.6-9	海外
4.3.63	Sands H, Gorey-Feret LJ, Cocuzza AJ, Hobbs FW, Chidester D, Trainor GL. Biodistribution and metabolism of internally ³ H-labeled oligonucleotides. I. Comparison of a phosphodiester and a phosphorothioate. Mol Pharmacol. 1994;45(5):932-43.	海外
4.3.64	Santos SD, Fernandes R, Saraiva MJ. The heat shock response modulates transthyretin deposition in the peripheral and autonomic nervous systems. Neurobiol Aging. 2010;31(2):280-9.	海外
4.3.65	Schwartz S. Providing toxicokinetic support for reproductive toxicology studies in pharmaceutical development. Arch Toxicol. 2001;75(7):381-7.	海外
4.3.66	Sedic M, Senn JJ, Lynn A, Laska M, Smith M, Platz SJ. et al. Safety evaluation of lipid nanoparticle-formulated modified mRNA in the sprague-dawley rat and cynomolgus monkey. Vet Pathol. Published online ; 2017.	海外
4.3.67	Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S. Familial Transthyretin Amyloidosis. Gene Reviews(R). Seattle WA: University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle; 1993. URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/	国内
4.3.68	Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(9):1036-43.	国内
4.3.69	Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. Nucleic Acids Res. 2001;29(1):308-11.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.70	Soares ML, Coelho T, Sousa A, Batalov S, Conceição I, Sales-Luís ML, et al. Susceptibility and modifier genes in Portuguese transthyretin V30M amyloid polyneuropathy: complexity in a single-gene disease. Hum Mol Genet. 2005;14(4):543-53.	海外
4.3.71	Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2004;17(5):615-20.	海外
4.3.72	Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. Amyloid. 2015;22(2):123-31	海外
4.3.73	Tam YY, Chen S, Cullis PR. Advances in Lipid Nanoparticles for siRNA Delivery. Pharmaceutics. 2013;5(3):498-507.	海外
4.3.74	Tanuma Y, Ohata M, Ito T. Electron microscopic studies on the sinusoidal cells in the monkey liver. Arch Histol Jpn. 1983;46(3):401-26.	国内
4.3.75	Trabado S, Al-Salameh A, Croixmarie V, Masson P, Corruble E, Fève B, et al. The human plasma-metabolome: Reference values in 800 French healthy volunteers; impact of cholesterol, gender and age. PLoS One. 2017;12(3):e0173615.	海外
4.3.76	Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Kametani F, Sekijima Y, Ikeda S. Wild-type transthyretin significantly contributes to the formation of amyloid fibrils in familial amyloid polyneuropathy patients with amyloidogenic transthyretin Val30Met. Hum Pathol. 2011;42(2):236-43.	国内
4.3.77	Turecek PL, Bossard MJ, Schoetens F, Ivens IA. PEGylation of Biopharmaceuticals: A Review of Chemistry and Nonclinical Safety Information of Approved Drugs. J Pharm Sci. 2016;105(2):460-475.	海外
4.3.78	Uno Y, Yamazaki H. Expression of cytochrome P450 regulators in cynomolgus macaque. Xenobiotica. Published online ; 2017.Sep 11.	国内
4.3.79	van Bennekum AM, Wei S, Gamble MV, Vogel S, Piantedosi R, Gottesman M, et al. Biochemical basis for depressed serum retinol levels in transthyretin-deficient mice. J Biol Chem. 2001;276(2):1107-13.	海外
4.3.80	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.	海外
4.3.81	Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. Front Immunol. 2014;5(316):1-15.	海外
4.3.82	Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. Biomol Concepts. 2014;5(1):45-54.	海外
4.3.83	Vyndaqel 20 mg soft capsules : SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Date of first authorisation: 16 November 2011.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.84	Waits RP, Yamada T, Uemichi T, Benson MD. Low plasma concentrations of retinol-binding protein in individuals with mutations affecting position 84 of the transthyretin molecule. Clin Chem. 1995;41(9):1288-91.	海外
4.3.85	Wang Z, Burke PA. Hepatocyte nuclear factor-4 α interacts with other hepatocyte nuclear factors in regulating transthyretin gene expression. FEBS J. 2010;277(19):4066-75.	海外
4.3.86	Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35(1):9-16.	海外
4.3.87	Wee LM, Flores-Jasso CF, Salomon WE, Zamore PD. Argonaute divides its RNA guide into domains with distinct functions and RNA-binding properties. Cell. 2012;151(5):1055-67.	海外
4.3.88	Wells MY, Decobecq CP, Decouvelaere DM, Justice C, Guittin P. Changes in clinical pathology parameters during gestation in the New Zealand white rabbit. Toxicol Pathol. 1999;27(3):370-9.	海外
4.3.89	Yang W. Nucleases: diversity of structure, function and mechanism. Q Rev Biophys. 2011;44(1):1-93.	海外
4.3.90	Yazaki M, Mitsuhashi S, Tokuda T, Kametani F, Takei Y, Koyama J, et al. Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. Am J Transplant. 2007;7(1):235-42.	国内
4.3.91	Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman BW, Ziebuhr J, et al. Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. Nat Immunol. 2011;12(2):137-43.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

3 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.2	全臨床試験一覧表	—	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/公表文献	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：該当資料なし						
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当資料なし						
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書：該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	302417	Validation of an ELISA Method for the Detection of TTR in Cynomolgus Monkey and Human Serum	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-2	27981	Partial Validation of an ELISA Method for the Quantitation of Bb Fragment of Factor B in Human Plasma (EDTA)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-3	302269	Validation of a Multiplex Luminex Method for the Quantitative Detection of IL-1β, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IP-10, IFN-α, IFN-γ, TNF-α, GM-CSF and G-CSF in Human Serum	海外	社内資料	参考資料	無

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.1.4-4	303458	Validation of an Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of Anti-PEG IgG/IgM Antibodies Present in Human Serum	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-5	30377	Partial Validation of an ELISA Method for the Quantitative Determination of C3a in Human Plasma	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-6	TNED-09-0383	Determination of TTR in Human Serum by LC/MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-7	TSLS10-041H	Determination of Dlin-MC3-DMA in Human Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS – High Range Assay	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-8	TSLS10-041L	Determination of Dlin-MC3-DMA in Human Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS – Low Range Assay	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-9	TSLS10-049	Determination of PEG ₂₀₀₀ -C-DMG in Human Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-10	TSLS11-043	Validation of a Liquid Chromatography with Fluorescence Detection Method for Quantification of ALN-18328, the siRNA Component of ALN-TTR02, in Human Plasma Ultrafiltrate (K ₂ EDTA)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-11	TSLS11-044	Validation of a Liquid Chromatography with Fluorescence Detection Method for Quantification of ALN-18328, the siRNA Component of ALN-TTR02, in Human Urine Treated with 0.1% to 1.0% CHAPS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-12	TSLS11-050	Validation of a Liquid Chromatography with Fluorescence Detection Method for Quantification of ALN-18328, the siRNA Component of ALN-TTR02, in Human Plasma (K ₂ EDTA)	海外	社内資料	参考資料	無

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.1.4-13	TSLS12-093	Quantification of 4-Aminodibutyric Acid as Determined with Deuterated 4-Di(Trideuteromethyl)Aminobutanoic (2D ₂ , 3D ₂ , 4D ₂) Acid in Human Urine Treated with 0.1% to 1.0% CHAPS by LC/MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
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：該当資料なし						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当資料なし						
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						
5.3.3.1-1	ALN-TTR02-001	A Phase 1, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study of ALN-TTR02 in Healthy Volunteers	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1-2	ALN-TTR02-005	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Single-Acending Dose, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study of Patisiran in Japanese Healthy Volunteers	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当資料なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当資料なし						

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5-1	ALNY-CSC-122PK	Population Pharmacokinetic Analysis of Patisiran-LNP (ALN-TTR02) in Healthy Volunteers and Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis With Polyneuropathy	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5-2	ALNY-CSC-122PKPD	Population PK/PD and Exposure-Safety Modeling of Patisiran-LNP in Patients with hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5-3	ALNY-CSC-122DP	Disease-Progression Analysis of Patisiran-LNP (ALN-TTR02) in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis	海外	社内資料	参考資料	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：該当資料なし						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.2-1	ALN-TTR02-002	A Phase 2, Open-label, Multi-Dose, Dose Escaration Trial To Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous Infusions of ALN-TTR02 in Patients with TTR Amyloidosis	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
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-TTR02-004	APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP)	国内/海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	ALN-TTR02-003	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Clinical Activity, and Pharmacokinetics of ALN-TTR02 in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy Who Have Previously Received ALN-TTR02	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2-2	ALN-TTR02-006	A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy Who Have Completed a Prior Clinical Study with Patisiran	国内/海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	—	Analysis to Assess the Comparability of Patisiran Drug Product Following Manufacturing Scale-up: Patisiran Studies ALNTTR02-004 and ALN-TTR02-006	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-2	—	Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables	—	社内資料	—	無

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.3-3	—	Integrated Summary of Safety	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-4	—	Integrated Summary of Efficacy	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-5	—	Patient-Reported Outcome Instruments	—	社内資料	—	無
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.4.5.4-1	—	Summary of Revusiran (ALN-TTRSC) Development Program	—	社内資料	—	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書：該当資料なし						
5.3.7 患者データ一覧及び症例記録						
5.3.7-1	—	主要な試験の症例一覧表	—	社内資料	—	有
5.3.7-2	—	患者ごとの副作用一覧	—	社内資料	—	無
5.3.7-3	—	重篤な有害事象一覧	—	社内資料	—	無
5.3.7-4	—	臨床検査値異常変動一覧	—	社内資料	—	無
5.3.7-5	—	臨床検査値異常変動一覧	—	社内資料	—	有

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

5.4 参考文献(すべて参考資料)

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.1	Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. Brain. 2000;123 (Pt 7):1495-504.	海外
5.4.2	Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. Curr Opin Neurol. 2012;25(5):564-72.	海外
5.4.3	Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(2):129-39.	海外
5.4.4	Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. Neurology. 2015;85(8):675-82.	海外
5.4.5	Adams D; European Network for TTR-FAP (ATTReU.NET). Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1:S1-2.	海外
5.4.6	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;29 Suppl 1:S14-26.	海外
5.4.7	Adams D, Coelho T, Conceicao I, Waddington-Cruz M, Schmidt H, Buade J et al. S38.003 - Phase 2 Open-Label Extension Study (OLE) of Patisiran, an Investigational RNAi Therapeutic for Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) (S38.003). Neurology. 2016; 86 (16 Supplement) .	海外
5.4.8	Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. BMC Neurol. 2017;17(1):181	海外
5.4.9	Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, et al. Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. Mol Ther. 2010;18(7):1357-64.	海外
5.4.10	Alabdali M, Abraham A, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD et al. Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes. J Neurol Sci. 2017;372:223-227.	海外
5.4.11	Makover A, Moriwaki H, Ramakrishnan R, Saraiva MJ, Blaner WS, Goodman DS. Plasma transthyretin. Tissue sites of degradation and turnover in the rat. J Biol Chem. 1988;263(18):8598-603.	海外
5.4.12	Andersson K, Olofsson A, Nielsen EH, Svehaug SE, Lundgren E. Only amyloidogenic intermediates of transthyretin induce apoptosis. Biochem Biophys Res Commun. 2002;294(2):309-14.	海外
5.4.13	Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol. 2005;62(7):1057-62.	国内

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.14	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;8:31.	国内/海外
5.4.15	Arruda-Olson AM, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Miller FA, Bielinski SJ, et al. Genotype, echocardiography, and survival in familial transthyretin amyloidosis. Amyloid. 2013;20(4):263-8.	海外
5.4.16	Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. Amyloid. 2017;24(3):194-204.	海外
5.4.17	Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2001;28(5):481-504.	海外
5.4.18	Benson MD. Familial amyloidotic polyneuropathy. Trends Neurosci. 1989;12(3):88-92.	海外
5.4.19	Benson MD. Leptomeningeal amyloid and variant transthyretins. Am J Pathol. 1996;148(2):351-4.	海外
5.4.20	Benson MD. Amyloidosis. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Eighth Edition, Vol IV, Chapter 209, Part 22 Connective Tissues, p. 5345-78. New York : McGraw Hill Book Co. ; 2000	海外
5.4.21	Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve. 2007;36(4):411-23.	海外
5.4.22	Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(24):2658-67	国内/海外
5.4.23	Biesalski HK, Frank J, Beck SC, Heinrich F, Illek B, Reifen R, et al. Biochemical but not clinical vitamin A deficiency results from mutations in the gene for retinol binding protein. Am J Clin Nutr. 1999;69(5):931-6.	海外
5.4.24	Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, Cornblath DR, Postma TJ, Frigeni B, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). Eur J Cancer. 2013;49(13):2910-18.	海外
5.4.25	Bispo M, Marcelino P, Freire A, Martins A, Mourão L, Barroso E. High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Transpl Int. 2009;22(2):165-71.	海外
5.4.26	Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. Age Ageing. 1997;26(1):15-9.	海外
5.4.27	Bowie AG, Unterholzner L. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. Nat Rev Immunol. 2008;8(12):911-22.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.28	Boyd A, Casselini C, Vinik E, Vinik A. Quality of life and objective measures of diabetic neuropathy in a prospective placebo-controlled trial of ruboxistaurin and topiramate. J Diabetes Sci Technol. 2011;5(3):714-22.	海外
5.4.29	Brett M, Persey MR, Reilly MM, Revesz T, Booth DR, Booth SE, et al. Transthyretin Leu12Pro is associated with systemic, neuropathic and leptomeningeal amyloidosis. Brain. 1999;122:183-90.	海外
5.4.30	Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DW. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol. 2006;2(12):711-9.	海外
5.4.31	Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37.	海外
5.4.32	Butler JS, Chan A, Costelha S, Fishman S, Willoughby JL, Borland TD, et al. Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated amyloidosis. Amyloid. 2016;23(2):109-18.	海外
5.4.33	Buxbaum JN. Transthyretin and the Transthyretin Amyloidoses. Vladimir NU, Anthony LF, editors. Protein Misfolding, Aggregation, and Conformational Diseases Part B: Molecular Mechanisms of Conformational Diseases. New York : Springer US ;2007,p.259-83	海外
5.4.34	Buxbaum J, Alexander A, Koziol J, Tagoe C, Fox E, Kitzman D. Significance of the amyloidogenic transthyretin Val 122 Ile allele in African Americans in the Arteriosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies. Am Heart J. 2010;159(5):864-70.	海外
5.4.35	Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. Genet Med. 2017; Published online 2017 Jan 19.	海外
5.4.36	Carvalho M, Alves M, Luis ML. Octreotide--a new treatment for diarrhoea in familial amyloidotic polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992; 55(9): 860-861.	海外
5.4.37	Carvalho M, Rocha A, Lobato L. Liver Transplantation in Transthyretin Amyloidosis: Issues and Challenges. Liver Transpl. 2015; 21(3):282-92.	海外
5.4.38	Chao CC, Huang CM, Chiang HH, Luo KR, Kan HW, Yang NCC, et al. Sudomotor innervation in transthyretin amyloid neuropathy: Pathology and functional correlates. Ann Neurol. 2015; 78(2): 272-283.	海外
5.4.39	Chappel R, Willems J, Martin JJ. Charcot Joint in Idiopathic Sensorimotor Neuropathy. Clin Rheumatol.2000;19:153-5	海外
5.4.40	Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH(DE). Instruction Manual For the HPLC Analysis of Vitamins A and E in Serum/Plasma. Grafelfing: Chromsystems;2014	海外
5.4.41	Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy A randomized, controlled trial. Neurology. 2012;79(8):785-92.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.42	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;29(1):63-76.	海外
5.4.43	Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2013;369(9):819-29.	海外
5.4.44	Supplementary Appendix: Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2013;369(9):819-29.	海外
5.4.45	Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Neurol Ther. 2016;Published online 2016 Feb 19.	海外
5.4.46	Coelho T, Ericzon BG, Falk R, Grogan D, Ikeda S, Maurer M, et al. A Physician's Guide to Transthyretin Amyloidosis. ResearchGate. 2017.Available from : URL : https://www.researchgate.net/publication/265490881	海外
5.4.47	Conceição IM, Miranda LC, Simões E, Gouveia RG, Evangelista TD, de Carvalho MA. Bone mineral density in familial amyloid polyneuropathy and in other neuromuscular disorders. Eur J Neurol. 2005;12(6):480-2.	海外
5.4.48	Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. Muscle Nerve. 2007;35(1):116-8.	海外
5.4.49	Conceição I, González-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;21(1):5-9.	海外
5.4.50	Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. Amyloid. 2003;10(3):160-84.	海外
5.4.51	Connors LH, Yamashita T, Yazaki M, Skinner M, Benson MD. A rare transthyretin mutation (Asp18Glu) associated with cardiomyopathy. Amyloid. 2004;11(1):61-6.	海外
5.4.52	Connors LH, Doros G, Sam F, Badiee A, Seldin DC, Skinner M. Clinical features and survival in senile systemic amyloidosis: comparison to familial transthyretin cardiomyopathy. Amyloid. 2011;18 Suppl 1:157-9	海外
5.4.53	Amyloidosis Research Consortium, Guidance for Industry – AL Amyloidosis – Developing Drugs for Treatment, Dec 2016. Available from : URL : https://www.arci.org/wp-content/uploads/2018/04/Guidance-for-Industry-AL-Amyloidosis-Developing-Drugs-for-Treatment-12_16.pdf	海外
5.4.54	Amyloidosis Research Consortium, The Voice of the Patient Report - Amyloidosis, June 2016. Available from : URL : https://www.arci.org/wp-content/uploads/2018/05/Voice-of-the-Patient.pdf	海外
5.4.55	Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. J Neurol. 2016;263(5):916-924.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.56	Cortez MM, Nagi Reddy SK, Goodman B, Carter JL, Wingerchuk DM. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. Mult Scler Relat Disord. 2015;4(3):258-63.	海外
5.4.57	Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors. Amyloid and amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980.p88-98.	海外
5.4.58	Cullis PR, Hope MJ. Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. Mol Ther. In press 2017.	海外
5.4.59	Cundy TF, Edmonds ME, Watkins PJ. Osteopenia and metatarsal fractures in diabetic neuropathy. Diabet Med. 1985;2(6):461-4.	海外
5.4.60	Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. Arch Intern Med. 2005;165(1):55-61.	海外
5.4.61	Dalgas U, Severinsen K, Overgaard K. Relations between 6 minute walking distance and 10 meter walking speed in patients with multiple sclerosis and stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93(7):1167-72.	海外
5.4.62	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;23(3):194-202.	海外
5.4.63	Dardiotis E, Koutsou P, Papanicolaou EZ, Vonta I, Kladi A, Vassilopoulos D, et al. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. Amyloid. 2009;16(1):32-7.	海外
5.4.64	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.	海外
5.4.65	Decensi A, Fontana V, Fioretto M, Rondanina G, Torrisi R, Orengo MA, et al. Long-term effects of fenretinide on retinal function. Eur J Cancer. 1997;33(1):80-4.	海外
5.4.66	Delahaye N, Dinanian S, Slama MS, Mzabi H, Samuel D, Adams D, et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability. Eur J Nucl Med. 1999;26(4):416-24.	海外
5.4.67	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res. 2003;20(11):1885-900.	海外
5.4.68	Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, Seger ME, Krug K, Bowsher RR. Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points. AAPS J. 2017;19(5):1487-98.	海外
5.4.69	Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. Appl Health Econ Health Policy. 2017;15(2):127-37.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.70	Dézi L, Fülöp T, Mészáros T, Szénási G, Urbanics R, Vásonyi C, et al. Features of complement activation-related pseudoallergy to liposomes with different surface charge and PEGylation: comparison of the porcine and rat responses. J Control Release. 2014;195:2-10.	海外
5.4.71	Dharmarajan K, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older North Americans. J Am Geriatr Soc. 2012;60(4):765-74.	海外
5.4.72	Cadila Healthcare Limited. DIFLUNISAL- diflunis al tablet package insert. Revised ; 2017 Jun. Available from : URL : https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=d7a722be-4612-4b2e-827d-56fb5eef0aae&type=display	海外
5.4.73	Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol. 2004;22(18):3751-7.	海外
5.4.74	Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. Clin Transl Immunology. 2015 Jul 17;4(7):e39.	海外
5.4.75	Draak TH, Gorson KC, Vanhoutte EK, van Nes SI, van Doorn PA, Cornblath DR, et al. Correlation of the patient's reported outcome Inflammatory-RODS with an objective metric in immune-mediated neuropathies. Eur J Neurol. 2016;23(7):1248-53.	海外
5.4.76	Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Neurology. 1997;49(1):229-39.	海外
5.4.77	Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. Assessing mNIS+7 _{ionis} and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. Muscle Nerve. Accepted 2017.	海外
5.4.78	Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP, Cunningham K, Truelove S, Carter ND, et al. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Ann Neurol. Accepted 2017.	海外
5.4.79	Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. Genes Dev. 2001;15(2):188-200.	海外
5.4.80	England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. Lancet. 2004;363(9427):2151-61.	海外
5.4.81	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.	海外
5.4.82	Elbashir SM1, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. Nature. 2001;411(6836):494-8.	海外
5.4.83	Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? Transplantation. Accepted 30 Sep 2014.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.84	Eriksson P, Olofsson BO. Pacemaker treatment in familial amyloidosis with polyneuropathy. Pacing Clin Electrophysiol. 1984;7(4):702-6.	海外
5.4.85	Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. Blood. 2015;125(14):2239-44.	海外
5.4.86	Findlay JW, Smith WC, Lee JW, Nordblom GD, Das I, DeSilva BS, et al. Validation of immunoassays for bioanalysis: a pharmaceutical industry perspective. J Pharm Biomed Anal. 2000;21(6):1249-73.	海外
5.4.87	Frederiksen T, Gotzsche H, Harboe N, Kiaer W, Mellemegaard K. Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart disease. Am J Med. 1962;33:328-48.	海外
5.4.88	Gabizon A, Papahadjopoulos D. Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85(18):6949-53.	海外
5.4.89	Garey RP, Labaune JP. Immunogenicity of Polyethylene Glycol (PEG) . Open Conf Proc J. 2011;2:104-107.	海外
5.4.90	Geary RS, Baker BF, Crooke ST. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (kynamro®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. Clin Pharmacokinet. 2015;54(2):133-46.	海外
5.4.91	Geisbert TW, Hensley LE, Kagan E, Yu EZ, Geisbert JB, Daddario-DiCaprio K, et al. Postexposure protection of guinea pigs against a lethal ebola virus challenge is conferred by RNA interference. J Infect Dis. 2006 Jun 15;193(12):1650-7	海外
5.4.92	Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN. Familial amyloidosis: a study of 52 North American-born patients examined during a 30-year period. Mayo Clin Proc. 1992;67(5):428-40.	海外
5.4.93	Gertz MA. Secondary amyloidosis (AA). J Intern Med. 1992;232(6):517-8.	海外
5.4.94	Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21):2451-66.	海外
5.4.95	Gillmore JD, Stangou AJ, Lachmann HJ, Goodman HJ, Wechalekar AD, Acheson J, et al. Organ transplantation in hereditary apolipoprotein AI amyloidosis. Am J Transplant. 2006;6(10):2342-7.	海外
5.4.96	Gillmore JD, Hawkins PN. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2(5):263-70.	海外
5.4.97	Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404-12.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.98	Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. Diabet Med. 2017;34(6):834-8.	海外
5.4.99	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;68(10):1014-20.	海外
5.4.100	Haagsma EB, Van Gameren 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;14(3):221-6.	海外
5.4.101	Hafez IM, Maurer N, Cullis PR. On the mechanism whereby cationic lipids promote intracellular delivery of polynucleic acids. Gene Ther. 2001;8(15):1188-96.	海外
5.4.102	Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med. Published online ;27 Nov 2015.	海外
5.4.103	Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. Amyloid. 2008;15(3):181-6.	海外
5.4.104	Henry SP, Kim TW, Kramer-Stickland K, Zanardi TA, Fey RA, Levin AA. Toxicologic properties of 2'-o-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animals and man : Crooke ST, editor. Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications, 2nd ed. Boca Raton: CRC Press;2007. p.327-63	海外
5.4.105	Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG; Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Transplantation. 2004 15;77(1):64-71.	海外
5.4.106	Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8:136.	海外
5.4.107	Holland JW, Cullis PR, Madden TD. Poly(ethylene glycol)-lipid conjugates promote bilayer formation in mixtures of non-bilayer-forming lipids. Biochemistry. 1996;35(8):2610-17.	海外
5.4.108	Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met ³⁰ carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. J Med Genet. 1994;31(5):351-4.	海外
5.4.109	Hooker AC, Staatz CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. Pharm Res. 2007;24(12):2187-97	海外
5.4.110	Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. FEBS J. 2007;274(7):1637-50.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.111	Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, Kane I, Gallo G, Buck FS, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. N Engl J Med. 1997;336(7):466-73.	海外
5.4.112	Jamet MP, Gnemmi V, Hachulla É, Dhaenens CM, Bouchindhomme B, Delattre C, et al. Distinctive Patterns of Transthyretin Amyloid in Salivary Tissue: A Clinicopathologic Study of 92 Patients With Amyloid-containing Minor Salivary Gland Biopsies. Am J Surg Pathol. 2015 Aug;39(8):1035-44.	海外
5.4.113	Jayaraman M, Ansell SM, Mui BL, Tam YK, Chen J, Du X, et al. Maximizing the potency of siRNA lipid nanoparticles for hepatic gene silencing in vivo. Angew Chem Int Ed Engl. 2012;51(34):8529-33.	海外
5.4.114	Jeffs LB, Palmer LR, Ambegia EG, Giesbrecht C, Ewanick S, MacLachlan I. A scalable, extrusion-free method for efficient liposomal encapsulation of plasmid DNA. Pharm Res. 2005;22(3):362-72.	海外
5.4.115	Judge AD, Bola G, Lee AC, MacLachlan I. Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing in vivo. Mol Ther. 2006;13(3):494-505.	海外
5.4.116	Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, Corrà U, Matsuzawa R, et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. Accepted 16 Sep 2017.	国内
5.4.117	Kamper SJ, Maher CG, Mackay G. Global rating of change scales: a review of strengths and weaknesses and considerations for design. J Man Manip Ther. 2009;17(3):163-70.	海外
5.4.118	Katoh N, Matsuda M, Tsuchiya-Suzuki A, Ikeda S. Regression of gastroduodenal amyloid deposition in systemic AL amyloidosis after intensive chemotherapies. Br J Haematol. 2011;153(4):535-8.	国内
5.4.119	Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. J Neurol Sci. 2008;270(1-2):133-40.	国内
5.4.120	Kollmer J, Hund E, Hornung B, Hegenbart U, Schönland SO, Kimmich C, et al. <i>In vivo</i> detection of nerve injury in familial amyloid polyneuropathy by magnetic resonance neurography. Brain. 2015;138:549-62.	海外
5.4.121	Koren E, Smith HW, Shores E, Shankar G, Finco-Kent D, Rup B, et al. Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2008;333(1-2):1-9.	海外
5.4.122	Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T; THAOS investigators. 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.	海外
5.4.123	Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012;30(9):989-95.	海外
5.4.124	Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula JA, King AC, Groessl EJ, et al. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). J Nutr Health Aging. 2009;13(6):538-44.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.125	Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. Br J Haematol. 2003;122(1):78-84.	海外
5.4.126	Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med. 2007;356(23):2361-71.	海外
5.4.127	Lee JW, Devanarayan V, Barrett YC, Weiner R, Allinson J, Fountain S, Fit-for-purpose method development and validation for successful biomarker measurement. Pharm Res. 2006;23(2):312-28.	海外
5.4.128	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;16(4):187-95.	海外
5.4.129	Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM. Aboard transthyretin: From transport to cleavage. IUBMB Life. 2010;62(6):429-35.	海外
5.4.130	Lo AX, Donnelly JP, McGwin G Jr, Bittner V, Ahmed A, Brown CJ. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults ≥ 65 years with heart failure. Am J Cardiol. 2015;115(6):797-801.	海外
5.4.131	Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, et al. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(3):532-8.	海外
5.4.132	Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(8):1337-46.	海外
5.4.133	Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Freitas P, et al. Psychopathological dimensions in familial amyloid polyneuropathy patients. Orphanet J Rare Dis. 2015;10 Suppl 1:O27	海外
5.4.134	Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D; French Network for FAP (CORNAMEYL). Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neurol. 2013;20(12):1539-45.	海外
5.4.135	Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadrado MJ, Murta JN. Ocular Manifestations and Therapeutic Options in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy: A Systematic Review. Biomed Res Int. 2015;2015:282405.	海外
5.4.136	Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. BMC Res Notes. 2011;4:127.	海外
5.4.137	Masuda T, Ueda M, Suenaga G, Misumi Y, Tasaki M, Izaki A, et al. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy. Neurology. 2017;88(23):2192-2197.	国内
5.4.138	Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). J Am Coll Cardiol. 2016;68(2):161-72.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.139	Maurer N, Mori A, Palmer L, Monck MA, Mok KW, Mui B, et al. Lipid-based systems for the intracellular delivery of genetic drugs. <i>Mol Membr Biol</i> . 1999;16(1):129-40.	海外
5.4.140	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). <i>Circ Heart Fail</i> . 2017;10(6). pii: e003815.	海外
5.4.141	Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. <i>Circulation</i> . 2017;135(14):1357-77.	海外
5.4.142	Meister G, Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. <i>Nature</i> . 2004;431(7006):343-9.	海外
5.4.143	Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. <i>J Cardiovasc Transl Res</i> . 2013;6(6):1011-20.	海外
5.4.144	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. <i>Leukemia</i> . 2016;30(10):1979-86.	海外
5.4.145	Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. <i>J Aging Phys Act</i> . 2015;23(2):314-22.	海外
5.4.146	Miller KJ, Bowsher RR, Celniker A, Gibbons J, Gupta S, Lee JW, et al. Workshop on bioanalytical methods validation for macromolecules: summary report. <i>Pharm Res</i> . 2001;18(9):1373-83.	海外
5.4.147	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Immunol Methods</i> . 2004;289(1-2):1-16.	海外
5.4.148	Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. <i>N Engl J Med</i> . 2017;376(3):209-220.	海外
5.4.149	Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, Varela M, Kaplan R, Camera LA, et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> . 2005;60(10):1304-9.	海外
5.4.150	Morrissey DV, Lockridge JA, Shaw L, Blanchard K, Jensen K, Breen W, et al. Potent and persistent <i>in vivo</i> anti-HBV activity of chemically modified siRNAs. <i>Nat Biotechnol</i> . 2005;23(8):1002-7.	海外
5.4.151	Mui BL, Tam YK, Jayaraman M, Ansell SM, Du X, Tam YY, et al. Influence of Polyethylene Glycol Lipid Desorption Rates on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of siRNA Lipid Nanoparticles. <i>Mol Ther Nucleic Acids</i> . 2013;2:e139.	海外
5.4.152	Munar-Qués M, Saraiva MJ, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). <i>Amyloid</i> . 2005;12(1):54-61.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.153	Mutations in Transthyretin Gene (<i>TTR</i>). Mutations in Hereditary Amyloidosis. URL : http://amyloidosismutations.com/mut-attr.php . Accessed : 2017 Aug 22.	海外
5.4.154	Nitschke JE, McMeeken JM, Burry HC, Matyas TA. When is a change a genuine change? A clinically meaningful interpretation of grip strength measurements in healthy and disabled women. <i>J Hand Ther.</i> 1999;12(1):25-30.	海外
5.4.155	Öberg T, Karsznia A, Öberg K. Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age. <i>J Rehabil Res Dev.</i> 1993;30(2):210-23.	海外
5.4.156	Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. <i>Liver Transpl.</i> 2009;15(10):1229-35.	国内/海外
5.4.157	Palha JA, Hays MT, Morreale de Escobar G, Episkopou V, Gottesman ME, Saraiva MJ. Transthyretin is not essential for thyroxine to reach the brain and other tissues in transthyretin-null mice. <i>Am J Physiol.</i> 1997;272:E485-93.	海外
5.4.158	Palha JA, Episkopou V, Maeda S, Shimada K, Gottesman ME, Saraiva MJ. Thyroid hormone metabolism in a transthyretin-null mouse strain. <i>J Biol Chem.</i> 1994;269(52):33135-9.	海外
5.4.159	Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. <i>Circulation.</i> 2003;107(19):2440-5.	海外
5.4.160	Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(36):4541-9.	海外
5.4.161	Parman Y, Adams D, Obici L, Galán 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. <i>Curr Opin Neurol.</i> 2016;29 Suppl 1:S3-S13.	海外
5.4.162	Patel H, Egorin MJ, Remick SC, Mulkerin D, Takimoto CH, Doroshow JH, et al. Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): Implications for chemotherapy dosing. <i>J Clin Oncol.</i> 2014;22(14) suppl:6051	海外
5.4.163	Pavek P. Pregnane X Receptor (PXR)-Mediated Gene Repression and Cross-Talk of PXR with Other Nuclear Receptors via Coactivator Interactions. <i>Front Pharmacol.</i> 2016;7:456.	海外
5.4.164	Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. <i>Nature.</i> 2002;417(6886):254-9.	海外
5.4.165	Pepys MB. Immunotherapeutic clearance of systemic amyloid deposits by antibodies to serum amyloid P component. <i>Amyloid.</i> 2017;24 Suppl1:5-6.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.166	Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. J Am Geriatr Soc. 2006;54(5):743-9.	海外
5.4.167	Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. Ann Neurol. 1995;38(3):478-82.	海外
5.4.168	Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. Drug Hypersensitivity. Basel : Karger ; 2007. p168-189	海外
5.4.169	Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol. 2011;10(12):1086-97.	海外
5.4.170	Planté-Bordeneuve V1, Ferreira A, Lalu T, Zaros C, Lacroix C, Adams D et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). Neurology. 2007;69(7):693-8.	海外
5.4.171	Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. J Neurol. J Neurol. 2017;264(2):268-276.	海外
5.4.172	Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-77.	海外
5.4.173	Pruppers MH, Merkies IS, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS®). J Peripher Nerv Syst. 2015;20(3):319-27.	海外
5.4.174	Pruzanski W, Baron M, Shupak R. Neuroarthropathy (Charcot joints) in familial amyloid polyneuropathy. J Rheumatol. 1981;8(3):477-81.	海外
5.4.175	Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Alunni G, Senni M, Tarantini L, et al. Incremental Value of Gait Speed in Predicting Prognosis of Older Adults With Heart Failure: Insights From the IMAGE-HF Study. JACC Heart Fail. 2016;4(4):289-98.	海外
5.4.176	Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. Circulation. 2014;129(18):1840-9.	海外
5.4.177	Quarta CC, Solomon SD, Suhr OB, Obici L, Perlini S, Perlini S, et al. The prevalence of cardiac amyloidosis in familial amyloidotic polyneuropathy with predominant neuropathy. 2014;OP-69:88. The Diflunisal Trial. XIVth International Symposium of Amyloidosis : 2014 Apl 27 - May 1 : Indianapolis, USA.	海外
5.4.178	Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, Grigioni F, Riva L, Cooke RM, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? Amyloid. 2006;13(3):143-53.	海外
5.4.179	Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. Eur Heart J. 2013;34(7):520-8.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.180	Regnault A, Denoncourt R, Strahs A, Marquis P, Cano S, Agarwal S. Measurement Properties of the Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) in patients with hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy(Draft 2017 May 22). The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research : 2017 May 20-24 : Boston, USA.	海外
5.4.181	Regnault A, Denoncourt R, Strahs A, Marquis P, Cano S, Agarwal S. Measurement Properties of the Rasch-built Overall Disability Scale in Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy. The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research : 2017 May 20-24 : Boston, USA.	海外
5.4.182	Reilly MM, Staunton H, Harding AE. Familial amyloid polyneuropathy (TTR ala 60) in north west Ireland: a clinical, genetic, and epidemiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;59(1):45-9.	海外
5.4.183	Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, Kelly JW, Buxbaum JN. Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(9):2817-22.	海外
5.4.184	Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. N Engl J Med. 2015;373(12):1106-14.	海外
5.4.185	Rousseau A , Kaswin G, Adams D, Cauquil C, Théaudin M, Mincheva Z, et al. Atteintes oculaires des neuropathies amyloïdes héréditaires liées à la transthyréline[Ocular involvement in familial amyloid polyneuropathy]. J Fr Ophtalmol. 2013;36(9):779-88.	海外
5.4.186	Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012;126(10):1286-300.	海外
5.4.187	Salvador-Morales C, Zhang L, Langer R, Farokhzad OC. Immunocompatibility properties of lipid-polymer hybrid nanoparticles with heterogeneous surface functional groups. Biomaterials. 2009;30(12):2231-40.	海外
5.4.188	Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. Eur Heart J. 2012;33(9):1120-7.	海外
5.4.189	Sekijima Y, Hammarström P, Matsumura M, Shimizu Y, Iwata M, Tokuda T, et al. Energetic characteristics of the new transthyretin variant A25T may explain its atypical central nervous system pathology. Lab Invest. 2003;83(3):409-17.	国内
5.4.190	Cullis PR, Chonn A, Semple SC. Interactions of liposomes and lipid-based carrier systems with blood proteins: Relation to clearance behaviour in vivo. Adv Drug Deliv Rev. 1998;32(1-2):3-17.	海外
5.4.191	Semple SC1, Akinc A, Chen J, Sandhu AP, Mui BL, Cho CK, Sah DW, et al. Rational design of cationic lipids for siRNA delivery. Nat Biotechnol. 2010;28(2):172-6.	海外
5.4.192	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.193	Shankar G, Arkin S, Cocca L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014;16(4):658-73	海外
5.4.194	Sharma P, Rakela J. Management of pre-liver transplantation patient-part 2. Liver Transpl. 2005;11(3):249-60.	海外
5.4.195	Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. N Engl J Med. 2017;377(1):41-51.	海外
5.4.196	Shiraishi M, Ando Y, Mizuta H, Nakamura E, Takagi K, Ando M. Charcot knee arthropathy with articular amyloid deposition in familial amyloidotic polyneuropathy. Scand J Rheumatol. 1997;26(1):61-4.	国内
5.4.197	Siemens Healthcare Diagnostics Inc. N Antisera to Human Prealbumin and Retinol-binding Protein package insert. Edition;2011 Sep.	海外
5.4.198	Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clin Proc. 2012;87(12):1196-201.	海外
5.4.199	Soares ML, Coelho T, Sousa A, Batalov S, Conceição I, Sales-Luís ML, et al. Susceptibility and modifier genes in Portuguese transthyretin V30M amyloid polyneuropathy: complexity in a single-gene disease. Hum Mol Genet. 2005;14(4):543-53.	海外
5.4.200	Sörgjerd K, Klingstedt T, Lindgren M, Kågedal K, Hammarström P. Prefibrillar transthyretin oligomers and cold stored native tetrameric transthyretin are cytotoxic in cell culture. Biochem Biophys Res Commun. 2008;377(4):1072-8.	海外
5.4.201	Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). Am J Med Genet. 1995;60(6):512-21.	海外
5.4.202	Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R, Guimarães A, Saraiva MJ. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. Am J Pathol. 2001;159(6):1993-2000.	海外
5.4.203	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;432(7014):173-8.	海外
5.4.204	Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2004;17(5):615-20.	海外
5.4.205	Stangou AJ, Banner NR, Hendry BM, Rela M, Portmann B, Wendon J, et al. Hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. Blood. 2010;115(15):2998-3007.	海外
5.4.206	Studenski S. Bradypedia: is gait speed ready for clinical use? J Nutr Health Aging. 2009;13(10):878-80.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.207	Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. JAMA. 2011;305(1):50-8.	海外
5.4.208	Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. J Neurol Sci. 2014;344(1-2):121-8.	海外
5.4.209	Suhr O, Danielsson Å, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. J Intern Med. 1994;235(5):479-85.	海外
5.4.210	Suhr OB, Herlenius G, Friman S, Ericzon BG. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. Liver Transpl. 2000;6(3):263-76.	海外
5.4.211	Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:109.	海外
5.4.212	Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. Amyloid. 2015;22(2):123-31.	海外
5.4.213	Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. Mol Immunol. 2014;61(2):163-73.	海外
5.4.214	Pfizer Limited. Summaries of Product Characteristics of Vyndaqel 20 mg soft capsules. 2011.	海外
5.4.215	Thoumie P, Mevellec E. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73(3):313-5.	海外
5.4.216	Torrise R, Parodi S, Fontana V, Rondanina G, Formelli F, Costa A, et al. Factors affecting plasma retinol decline during long-term administration of the synthetic retinoid fenretinide in breast cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994;3(6):507-10.	海外
5.4.217	Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. Eur J Neurol. 2015;22(7):1124-30.	海外
5.4.218	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;14(4):563-70	国内
5.4.219	Uno Y, Yamazaki H. Expression of cytochrome P450 regulators in cynomolgus macaque. Xenobiotica. Published online:11 Sep 2017.	国内
5.4.220	Vaishnaw AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, Hutabarat R, Sah D, Meyers R, et al. A status report on RNAi therapeutics. Silence. 2010;1(1):14.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.221	van Bennekum AM, Wei S, Gamble MV, Vogel S, Piantedosi R, Gottesman M, et al. Biochemical basis for depressed serum retinol levels in transthyretin-deficient mice. J Biol Chem. 2001;276(2):1107-13.	海外
5.4.222	van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. J Stat Softw. 2011;45(3):1-67.	海外
5.4.223	van der Ven A, Chapman CB, Bowker JH. Charcot Neuroarthropathy of the Foot and Ankle. J Am Acad Orthop Surg 2009;17:562-71.	海外
5.4.224	van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology. 2011;76(4):337-45.	海外
5.4.225	Vanhoutte EK, Draak TH, Gorson KC, van Nes SI, Hoeijmakers JG, Van der Pol WL, et al. Impairment measures versus inflammatory RODS in GBS and CIDP: a responsiveness comparison. J Peripher Nerv Syst. 2015;20(3):289-95.	海外
5.4.226	Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Cats EA, Van der Pol WL, Gorson KC, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS®). J Peripher Nerv Syst. 2015;20(3):296-305.	海外
5.4.227	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;7(3):497-508.	海外
5.4.228	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;19(2):104-14.	海外
5.4.229	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays.ASP J. 2007;9(1):E30-E42.	海外
5.4.230	EPAR summary for the public : Vyndaqel (tafamidis) , last updated in May 2013.	海外
5.4.231	Pfizer Limited. Summaries of Product Characteristics of Vyndaqel 20 mg soft capsules. 2017.	海外
5.4.232	厚生労働省医薬食品局審査管理課, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ビンダケルカプセル 20mg 審議結果報告書及び審査報告書. 2013.	国内
5.4.233	Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. Amyloid. 2016;Published online 2016 Aug 05.	海外
5.4.234	Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res. 2005;14(6):1523-32.	海外

1.12 添付資料一覧
パチシランナトリウム

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.235	Wang Z, Burke PA. Hepatocyte nuclear factor-4 α interacts with other hepatocyte nuclear factors in regulating transthyretin gene expression. FEBS J. 2010;277(19):4066-75.	海外
5.4.236	Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Scheinberg M, et al. Safety and E cacy of Inotersen in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy (NEURO-TTR). 142nd Annual Meeting of The American Neurological Association ; 2017 Oct 15-17; California, USA.	海外
5.4.237	Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(2):129-38.	海外
5.4.238	Wilmes D, Wautier D, Jonckheere S, Cornu O, Yombi JC. Neuroarthropathy secondary to transthyretin amyloidosis (ATTR V30M). Acta Clin Belg. 2012;67(5):372-4.	海外
5.4.239	Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB; THAOS investigators. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:61.	海外
5.4.240	Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res. 2014;29(11):2520-6	海外
5.4.241	Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. Gait Posture. 2014;39(3):852-8.	海外
5.4.242	Yamamoto S, Wilczek HE, 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.	国内/海外
5.4.243	Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. Amyloid. 2005;12(2):127-30.	海外
5.4.244	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;274(3):702-6.	国内
5.4.245	Yazaki M, Mitsuhashi S, Tokuda T, Kametani F, Takei YI, Koyama J, et al. Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. Am J Transplant. 2007;7(1):235-42.	国内
5.4.246	Zelphati O, Szoka FC Jr. Mechanism of oligonucleotide release from cationic liposomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(21):11493-8.	海外
5.4.247	Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes Care. 2011;34(9):2054-60.	海外