

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬

薬価基準収載

オンパットロ[®]点滴静注2mg/mL
onpattro[®] Infusion

パチシランナトリウム注射液

劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル(5mL)中パチシランナトリウム10.5mg(パチシランとして10mg)
一般名	和名: パチシランナトリウム(JAN) 洋名: Patisiran Sodium(JAN) patisiran(r-INN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日: 2019年6月18日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日: 2019年9月4日
販売開始年月日	販売開始年月日: 2019年9月9日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: Alnylam Japan株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	Alnylam Japan株式会社 メディカル インフォメーションセンター 電話 0120-907-347 受付時間 9:00~17:30(祝祭日を除く月曜日から金曜日まで) 医療関係者向けホームページ https://onpattro.jp/

本IFは2025年2月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタ

ビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	2
2. 製品の治療学的特性	3
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	35
2. 薬物速度論的パラメータ	36
3. 母集団(ポピュレーション)解析	37
4. 吸収	37
5. 分布	37
6. 代謝	38
7. 排泄	38

8. トランスポーターに関する情報	39
9. 透析等による除去率	39
10. 特定の背景を有する患者	39
11. その他	40

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	41
2. 禁忌内容とその理由	41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41
5. 重要な基本的注意とその理由	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
7. 相互作用	44
8. 副作用	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
10. 過量投与	51
11. 適用上の注意	51
12. その他の注意	52

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	53
2. 毒性試験	53

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	56
2. 有効期間	56
3. 包装状態での貯法	56
4. 取扱い上の注意	56
5. 患者向け資材	56
6. 同一成分・同効薬	56
7. 国際誕生年月日	56
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	56
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
11. 再審査期間	57
12. 投薬期間制限に関する情報	57
13. 各種コード	57
14. 保険給付上の注意	57

XI. 文献

1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	59

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	61

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	62
2. その他の関連資料	62

略語表

なし(個別に各項目について解説する)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは、進行性で生命を脅かす、まれな常染色体優性遺伝の全身性疾患である。トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは150を超える様々なトランスサイレチン (*TTR*) 遺伝子の変異に起因し、複数の組織に変異型および野生型*TTR*の両者からなるアミロイド線維の細胞外蓄積が生じることにより、主症状であるポリニューロパチーおよび心筋症が発現する。組織に*TTR*アミロイドが継続的に蓄積することにより、消耗性の病態に至り、未治療であれば、発症後約10年で死に至る。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの治療には、主に神経学、消化器病学およ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。これまでの治療選択肢としては、同所性肝移植(OLT)、*TTR*四量体安定化剤による薬物療法、疼痛や悪心、嘔吐、下痢など、特定の症状に対する緩和療法/対症療法があった。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。また、OLTが適応となるのは、若年発症(50歳未満)の患者で、特に*TTR*遺伝子の変異がV30M(30位のバリンがメチオニンに置換された変異)型で、移植までの罹患期間が短いことが適応条件とされることから、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の約3分の2は移植に適していないとされている。したがって、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を有する様々な患者において、本疾患の多様な症状に対応する安全かつ有効な治療に対して、高いアンメット・メディカル・ニーズが依然として存在する。

オンパットロ(以下、本剤)の有効成分であるパチシランは*TTR* mRNAを特異的に標的とし、*TTR*タンパク質の発現を抑制する世界で初めてのsmall interfering RNA (siRNA)である。パチシランは、循環血中の*TTR*タンパク質の主な産生場所である肝臓の肝細胞への薬物送達を目的に脂質ナノ粒子(Lipid Nanoparticle:LNP)として製剤化されている。本剤は肝細胞において野生型および変異型*TTR*タンパク質の産生を抑制することにより、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おけるアミロイドの組織沈着を抑制する。

本剤は、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(APOLLO試験)などにおいて、複合的な神経障害スコアであるmNIS+7(補正神経障害スコア+7)スコアをはじめ、QOL(Norfolk QOL-DNスコア)、日常生活動作(R-ODSスコア)、栄養状態(mBMI)、歩行能力(10-MWT)および自律神経機能障害(COMPASS 31スコア)などを改善することが示されている。さらに、心臓の構造および機能に対しても良好な効果が確認されている。

これらの臨床成績をもとに、米国では、画期的治療薬および希少疾病用医薬品の指定により、優先承認審査が行われ、2018年8月に「the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults」の適応症で世界初のsiRNA製剤として承認された。また欧州でも、迅速審査方式(公衆衛生および治療イノベーションに関する主要関心事と判定された医薬品が対象)のもと審査が行われ、2018年8月に「hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy」の適応で承認されている。本剤の臨床効果は、日本人患者集団においても一貫して確認されたことから、日本では、2018年9月に承認申請を行い、2019年6月に「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」を適応症として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤はRNAi※¹によりトランスサイレチン(TTR)の産生を特異的に阻害する世界で初めてのsiRNA※²製剤である。
(「VI.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」の項参照)
2. 本剤は3週に1回投与する点滴静注製剤である。(「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項参照)
3. 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、①投与18ヵ月時点におけるmNIS+7(補正神経障害スコア+7)スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均±SE)は、本剤群で -6.0 ± 1.7 、プラセボ群で 28.0 ± 2.6 であり、両群の差は -34.0 ± 3.0 ($p < 0.001$ 、MMRM法)であった。②本剤を投与した際の血清中TTR濃度の平均低下率は18ヵ月間で77.7%であった。(「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照)
4. 重大な副作用として、Infusion reaction、房室ブロックがあらわれることがある。主な副作用は、3%以上に下痢、便秘、悪心、嘔吐、末梢性浮腫、無力症、疲労、浮動性めまい、紅斑が報告されている。(「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8.副作用」の項参照)

※¹ RNA interference

※² small interfering RNA

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、二本鎖siRNAのパチシラン2.0mg/mL(パチシランナトリウムとして2.1mg/mL)を血中TTRの主な産生場所である肝細胞への送達を可能にするよう脂質ナノ粒子(Lipid Nanoparticle:LNP)としてリン酸緩衝生理食塩液中に製剤化したものである。(「IV.製剤に関する項目 2.製剤の組成」、「VI.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	あり	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	あり	・医療従事者向け資料(医療従事者向け適正使用ガイド) ・患者向け資料(オンパットロによる治療を受ける患者さんへ) (Alnylam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト https://onpattro.jp/ 参照)
最適使用推進ガイドライン	なし	
保険適用上の留意事項通知	あり	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和元年9月3日 保医発0903第1号) (「X.管理的事項に関する項目 14.保険給付上の注意」の項参照)

<希少疾病用医薬品>

本剤の対象疾患である「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー」は進行性で生命を脅かす希少疾病であり、本剤は2016年6月20日付で希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号(28薬)第383号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

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

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オンパットロ点滴静注2mg/mL

(2) 洋名

ONPATTRO infusion

(3) 名称の由来

トランスサイレチン(TTR)のアミロイドタンパク質であるATTRが引き起こす疾患に対して投与(ON)するパチシラン(PATisiran)を組み合わせ「ONPATTRO(オンパットロ)」とした。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

パチシランナトリウム(JAN)

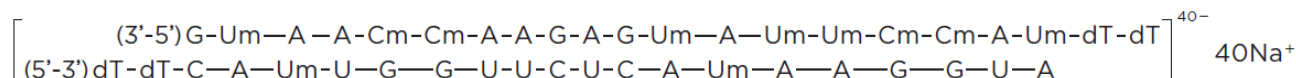
(2) 洋名(命名法)

Patisiran Sodium(JAN)、patisiran(r-INN)

(3) ステム

small interfering RNA:-siran

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₄₁₂H₄₈₀N₁₄₈Na₄₀O₂₉₀P₄₀

分子量: 14303.58 Da

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: ALN-TTR02

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20±5℃	36ヵ月 ^{注)}	高密度ポリエチレン製ボトルおよび ポリプロピレン製キャップ	変化なし
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6ヵ月		変化なし
光安定性試験	総照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上			光に対して耐性があることが確認された。

測定項目:性状、水分、純度、定量

注)継続中(72ヵ月まで)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験>

高速液体クロマトグラフィー

高速液体クロマトグラフィー質量分析

<定量法>

高速液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～帯黄白色の乳白光を呈する均質な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 6.9～7.6

浸透圧比: 1.0～1.1

(5) その他

防腐剤無添加の点滴静注用の無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1バイアル中の含量(5mL)

販売名	オンパットロ点滴静注2mg/mL	
有効成分	パチシランナトリウム	10.5mg (パチシランとして10mg)
添加剤	DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino)butanoate)	65.0mg
	PEG ₂₀₀₀ -C-DMG ((R)- α -(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino]propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene)	8.0mg
	DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)	16.5mg
	コレステロール	31.0mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.7mg
	リン酸二水素カリウム	0.9mg
	塩化ナトリウム	44.0mg

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid: エチレンジアミン四酢酸)、エタノールおよび元素不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃	36ヵ月	容量10mLの無色ガラス製バイアル およびクロロブチル製ゴム栓	規格に適合
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6ヵ月		規格に適合
光安定性試験	総照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上			規格に適合

測定項目: 性状、浸透圧、pH、純度試験、エンドキシン^{*}、不溶性微粒子^{*}、無菌^{*}、脂質含量、封入率、粒子径、*in vitro*放出試験^{*}、定量法(フリー体)、容器完全性^{*}

※光安定性試験では未実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

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。用法及び用量に基づき本剤の必要バイアル数を冷蔵庫から取り出す。
- ・変色がないか目視で確認する。変色がある場合は使用しないこと。なお、バイアルの内側表面に白色から帯黄白色の被膜が観察される場合があるが、製剤の品質に影響はない。
- ・バイアル1本の全量を滅菌シリンジに抜き取り、滅菌ポリエーテルスルホン (PES) シリンジフィルター (孔径0.2 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。

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 11.適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

インラインフィルター(孔径 $1.2\mu\text{m}$ 、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。(「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 11.適用上の注意」の項参照)

(2) 包装

オンパット口点滴静注 2mg/mL (5mL) \times 1 (シリンジフィルターろ過後 8.8mg 4.4mL 1瓶)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル:ホウケイ酸ガラス

ゴム栓:クロロブチル

キャップ:プラスチック製カバー付きアルミニウム

11. 別途提供される資材類

本剤は希釈前にろ過が必要である。(「IV.製剤に関する項目 7.調製法及び溶解後の安定性」、「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 11.適用上の注意」の項参照)

ろ過に必要な「滅菌ポリエーテルスルホン(PES)シリンジフィルター(孔径 $0.2\mu\text{m}$)」および「密栓滅菌容器」はAlnylam Japan株式会社から提供される。

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

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

<設定理由>

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは、150を超える様々なトランスサイレチン(*TTR*)遺伝子変異に起因し、複数の組織に変異型および野生型*TTR*の両者からなるアミロイド線維の細胞外蓄積が生じることにより、ポリニューロパチーおよび心筋症の主な症状が発現する深刻な疾患である。

本剤は肝細胞において変異型および野生型*TTR*の産生を減少させ、臨床症状を引き起こす*TTR*アミロイドの組織沈着を抑制する薬剤である。トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした、ランダム化、プラセボ対照の主要な試験並びに2つの補足的な継続投与試験を含む、6つの臨床試験[海外第Ⅰ相試験:ALN-TTR02-001試験(以下、001試験)、日本人における第Ⅰ相試験:ALN-TTR02-005試験(以下、005試験)、海外第Ⅱ相試験:ALN-TTR02-002試験(以下、002試験)、海外第Ⅱ相継続投与試験:ALN-TTR02-003試験(以下、003試験)、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験:ALN-TTR02-004試験(以下、004試験)、日本人を含む国際共同第Ⅲ相継続投与試験:ALN-TTR02-006試験(006試験)]からなる広範な臨床プログラムにおいて、本剤の有効性および安全性が確認されたことから、本効能又は効果を設定した。

「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの診断が確定していることを確認すること。

<解説>

本剤の適用にあたっては、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診断がされている患者に対して投与するよう注意喚起した。最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの診断が確定していることを確認すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤を幅広い用量範囲(0.01~0.5mg/kg)で単回点滴静脈内投与(001、005試験)^{1,2)}し、血清中*TTR*濃度の最大低下率との関係を検討した結果、本剤の0.3mg/kg用量は、許容可能な安全性および忍容性プロファイルだけでなく、最大の低下ももたらした。また、反復投与試験(002試験)³⁾で、本剤0.3mg/kgの3週に1回および4週に1回の投与間隔について評価した結果、2回目の投与から2回目の投与間隔終了時点(トラフ)までの血清中*TTR*濃度の平均低下率が、4週に1回投与に比べ3週に1回投与で大幅に高かった。以上より本剤の3週に1回0.3mg/kg投与のレジメンを選択し、続く第Ⅲ相試験および継続投与試験でもその有効性と安全性が確認された。

国際共同第Ⅲ相試験(004試験)^{4,5)}では体重105kg以上の患者に対し本剤を体重104kgと仮定して算出した1回31.2mgを投与しており、同試験のPKサブグループ解析において、体重100kg以上の患者の定常状態における曝露量は、体重100kg未満の患者に比べてわずかに高いものの、臨床的有効性に差は認められなかった。以上より、体重104kg未満の患者の用量は0.3mg/kg、104kg以上の患者の用量は31.2mgと設定した。

なお注入速度は、いずれの場合にも最初の15分間は約1mL/分、その後は約3mL/分とし、70分間以上かけて投与す

ること。

「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

日本における本剤の臨床開発プログラムは、心臓障害を伴う患者を含む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の有効性及び安全性を評価するためにデザインされ、主要なデータまた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。なお本疾患は希少疾患であるため、日本人患者を含むグローバル試験が実施された。

臨床試験の種類	試験番号	対象	評価/参考	概要
海外第I相試験	ALN-TTR02-001	健康被験者 外国人:n=17	○	ランダム化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験 本剤の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学的影響を評価
第I相試験	ALN-TTR02-005	健康被験者 日本人:n=12	◎	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験 本剤の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学的影響を評価
海外第II相試験	ALN-TTR02-002	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 外国人:n=29	◎	多施設共同、オープンラベル、用量漸増反復投与試験 本剤の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学的影響を評価
海外第II相継続投与試験	ALN-TTR02-003	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 外国人:n=27	◎	多施設共同、オープンラベル、単群、長期継続投与試験 本剤(0.3mg/kg)を3週に1回長期投与(最長2年間)したときの安全性、薬力学的影響および有効性を評価
国際共同第III相試験 (APOLLO試験)	ALN-TTR02-004	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 n=225(日本人:n=16)	◎	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験 本剤(0.3mg/kg)を3週に1回投与したときの有効性及び安全性を評価
国際共同第III相継続投与試験	ALN-TTR02-006	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 n=211(日本人:n=10)	◎	多施設共同、オープンラベル、長期継続投与試験、国際共同試験 本剤(0.3mg/kg)を3週に1回長期投与(最長5年間)したときの安全性、有効性及び薬力学的影響を評価

◎:評価資料 ○:参考資料

<参考>

臨床試験で評価された主な有効性評価項目

評価項目	概略	スコアの説明
mNIS+7スコア (modified Neuropathy Impairment Score+7)	補正神経障害スコア+7: 運動神経障害、感覚神経障害および自律神経障害を定量化する包括的な複合神経障害スコア 5つのコンポーネント[NIS-W(運動機能/筋力低下)、NIS-R(腱反射)、QST(感覚)、Σ5 NCS(神経伝導)、体位性血圧(自律神経機能)から構成される	スコア範囲:0~304点 神経障害/症状がより少ない=低スコア
NIS-Wスコア (Neuropathy Impairment Score-Weakness)	神経障害スコア: 運動機能(筋力低下)を評価するためのmNIS+7を構成するコンポーネントの1つ 身体の右側と左側に分けて評価する	スコア範囲:0~192点 神経障害がより少ない=低スコア
Norfolk QOL-DNスコア (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy)	QOLスコア: 健康関連QOLの包括的な評価スケール 5つのドメインからなる35項目で構成される	スコア範囲:-4~136点 QOLがより良い=低スコア
R-ODSスコア (Rasch-built Overall Disability Scale)	身体障害: 特定の日常生活動作および一般的な日常の作業(歩行、入浴、更衣および食事など)を評価するための患者の活動/社会参加の尺度 24項目で構成される	スコア範囲:0~48点 障害の程度が低い=高スコア
10-MWT (10-Meter Walk Test)	10メートル歩行試験: 10メートルの距離を歩くのにかかる時間を測定する歩行速度の尺度	歩行速度はメートル/秒(m/sec)で示す 歩行速度がより速い/より良い=数値が高値
COMPASS 31スコア (Composite Autonomic Symptom Score 31)	複合自律神経症状スコア: 自律神経障害症状を評価するための患者報告アウトカム	スコア範囲:0~100点 自律神経障害症状がより少ない=低スコア
EQ-5Dスコア (European Quality of Life-5 Dimension)	QOLスコア: 5つのドメイン(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み)に基づき、健康状態を評価するための尺度	スコア範囲:0~1点 QOLがより良い=高スコア
握力	運動機能の評価指標としての手の握力	「kg」で測定 握力がより強い/より良い=数値が高値
mBMI (modified Body Mass Index)	栄養状態の尺度	体重(kg)/[身長(m)] ² ×血清アルブミン値(g/L)として算出 栄養状態がより良い=数値が高値
PNDスコア (Polyneuropathy Disability)	多発神経障害性能力障害スコア: 歩行補助具の必要性など、主に歩行能力に基づくニューロパチーステージの尺度	0:症状なし I:感覚障害はあるが、困難なく歩行可能 II:歩行能力は低下しているが、杖や松葉杖なしで歩行可能 III A:片側の杖や松葉杖で歩行可能 III B:両側の杖や松葉杖で歩行可能 IV:車いすや寝たきり状態
FAPステージ (Familial Amyloid Polyneuropathy)	主に歩行能力に基づく、ニューロパチーステージの尺度	0:症状なし I:困難なく歩行可能。主に軽度の感覚、運動、自律神経症状が下肢にある II:歩行に介助が必要で、主に中等度の障害が下肢、上肢、体幹へと進行 III:車いすや寝たきり状態。重度の感覚、運動、自律神経障害が四肢すべてにある

(2)臨床薬理試験

<単回投与試験:外国人データ>(001試験)¹⁾

外国人健康被験者17例を対象に、本剤0.01、0.05、0.15、0.3、0.5mg/kgまたはプラセボを単回点滴静脈内投与したときの安全性および忍容性ととも、本剤の薬物動態、薬力学的影響を評価した。

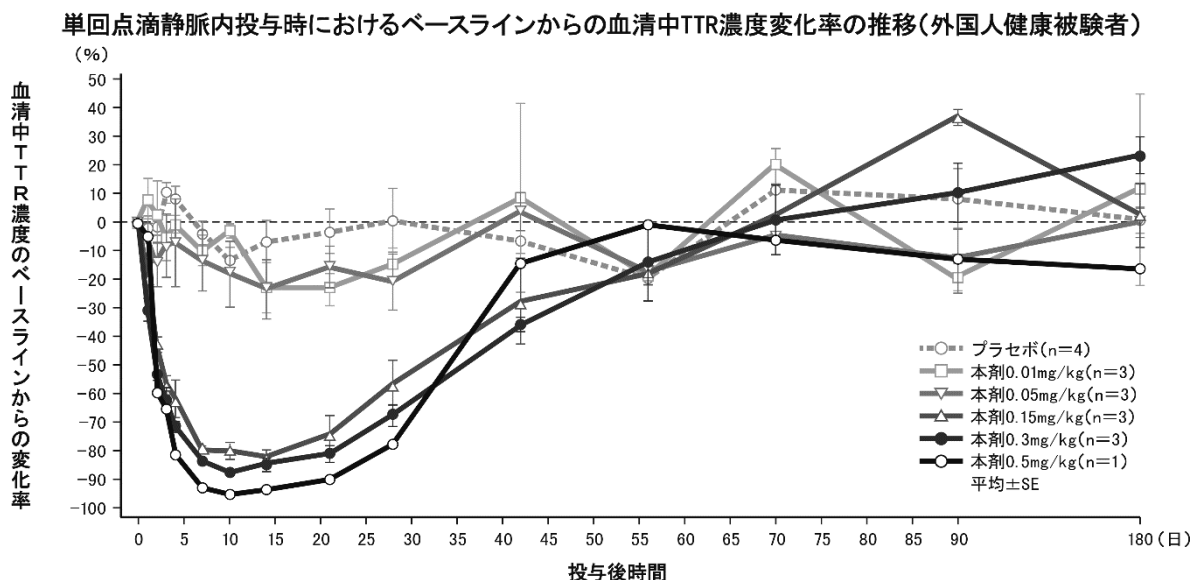
安全性

本試験で認められた有害事象は、いずれも軽度から中等度であった。本剤投与で認められた紅斑(4例)および紅斑性皮疹(2例)は、軽度または中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。本剤0.5mg/kg投与で発現した注入に伴う反応(1例)は、治験薬と関連ありまたは関連があるかもしれないと判断された。注入に伴う反応の症状として、熱感、咳嗽、咽喉絞扼感、そう痒症および発疹が投与開始2分後に発現した。

試験期間中に、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡および用量制限毒性は認められなかった。

薬力学

本剤の2つの低用量(0.01および0.05mg/kg)投与では、投与後180日までのいずれの時点においても血清中TTR濃度のベースラインからの変化量はプラセボと比較して大きな変化は認められなかった。一方、本剤の0.15、0.3および0.5mg/kg投与では、血清中TTR濃度の用量依存性の低下が投与1日後に認められ、その後10~14日目で最低値に達した(ベースラインからの最大低下率の平均は0.15、0.3および0.5mg/kg投与でそれぞれ81.5%、86.6%および93.8%)。0.15~0.5mg/kg投与時の血清中TTR濃度の低下は投与後21日まで維持され、その後すべてのコホートで徐々に回復し、投与後70日にはベースラインまで回復した。



1)承認時参考資料:第I相試験(ALN-TTR02-001試験)

<単回投与試験:日本人データ>(005試験)²⁾

日本人健康被験者12例を対象に、本剤0.05、0.15、0.3mg/kgまたはプラセボを単回点滴静脈内投与したときの安全性および忍容性ととも、本剤の薬物動態、薬力学的影響を評価した。

安全性

中等度と判断された鼻咽頭炎1件(本剤群:0.3mg/kg投与)を除き、報告されたいずれの有害事象も軽度であった。2例以上に認められた有害事象は、しゃっくり[本剤群:3例(0.15mg/kg投与2例、0.3mg/kg投与1例)、プラセボ群:1例]であった。

試験期間中に、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡および用量制限毒性は認められなかった。

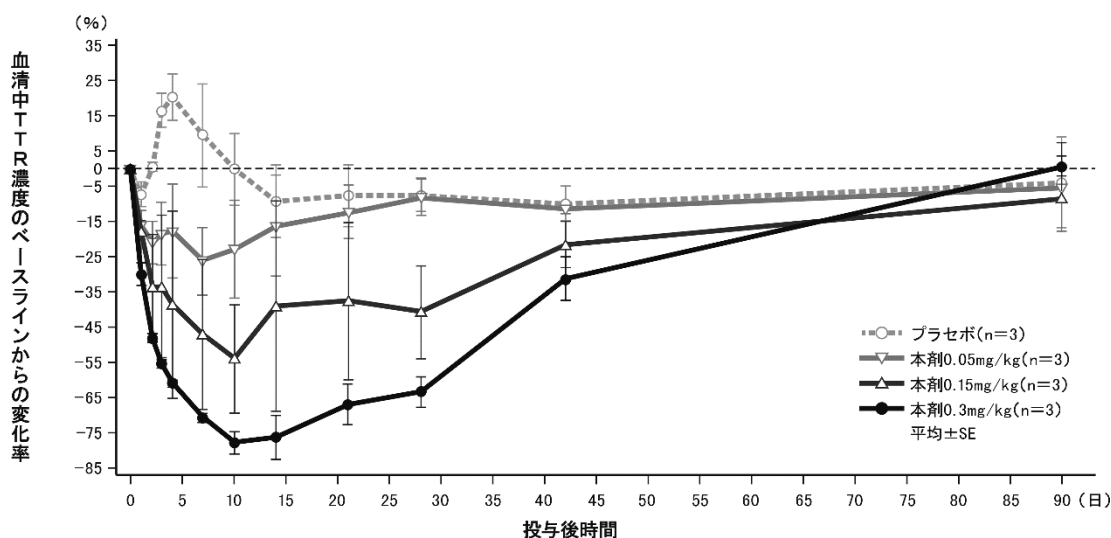
本試験の結果から、日本人健康被験者における本剤0.3mg/kgまでの点滴静脈内投与の忍容性が確認された。

薬力学

本剤群では、血清中TTR濃度はベースラインからの用量依存性の低下を示した。0.3mg/kg投与では全例で持続的に低下し、最大低下率(77.7%)が投与後10日に確認され、42日までに回復した。

本試験の結果から、日本人健康被験者と外国人健康被験者の薬力学の類似性が確認された。

単回点滴静脈内投与時におけるベースラインからの血清中TTR濃度変化率の推移(日本人健康被験者)



2) 承認時評価資料: 日本人における第 I 相試験 (ALN-TTR02-005試験)

(注1) 本剤で承認されている効能又は効果は「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」である。

(注2) 本剤で承認されている用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

<反復投与試験: 外国人データ> (002試験)³⁾

外国人成人トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象に、本剤を2回連続投与した際の安全性、忍容性、薬力学的影響および薬物動態を評価した。

項目	内容
試験デザイン	第II相、多施設共同、オープンラベル、用量漸増反復投与試験 (欧州、米国、南米の10施設)
対象	成人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 29例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 生検により症候性のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断された18歳以上の患者 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準範囲上限 (ULN) の2.5倍以下 総ビリルビンが基準範囲内 アルブミンが3g/dL超 国際標準化比 (INR) が1.2以下 KPS (Karnofsky Performance Status) が60%以上 BMI (Body Mass Index) が17~33kg/m² 十分な腎機能を有する患者 心臓状態が安定している患者
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 活動性の感染症または炎症性障害 肝移植の既往
方法	<p>本剤の各用量を投与する前に、次の2つの前投薬レジメンのうち1つのレジメンを行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 前投薬レジメン (変更前): 経口デキサメタゾン、経口パラセタモール/アセトアミノフェン、経口ヒスタミンH₂拮抗薬および経口ヒスタミンH₁拮抗薬を本剤投与開始前夜および投与開始30~60分前に投与 前投薬レジメン (変更後): 静注デキサメタゾン、経口パラセタモール/アセトアミノフェン、静注H₂拮抗薬および静注H₁拮抗薬を本剤投与開始60分以上前に投与 <p>最初に各コホート3例以上からなる4つの連続したコホートにおいて、本剤0.01、0.05、0.15または0.3mg/kgを4週に1回 (q4w)、計2回60分間かけて点滴静脈内投与した。その後、安全性のデータの間中解析に基づき、本剤0.3mg/kgを3週に1回 (q3w) 60分間かけて点滴静脈内投与するコホートと、前投薬レジメンの変更および本剤0.3mg/kgを3週に1回 (q3w*) 70分間かけて点滴静脈内投与するコホートでの投与も認めた。208日目</p>

	で追跡調査した。 q3w*: 投薬レジメン(変更後)および注入時間(変更後)でq3w投与するコホート
評価項目	<p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、12誘導心電図(ECG)など</p> <p><u>薬力学</u> 血清TTR、ビタミンAおよびレチノール結合タンパク質(RBP)に及ぼす本剤の薬力学的影響</p> <p><u>薬物動態</u> 単回投与後および反復投与後の血漿中におけるパチシランおよび脂質成分であるDLin-MC3-DMAまたはPEG₂₀₀₀-C-DMGの血漿中および尿中濃度</p>
結果	<p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は29例中23例(79.3%)に認められた。主な有害事象は、血管穿刺部位血腫7例(24.1%)、尿路感染4例(13.8%)、無力症、発熱、背部痛および注入に伴う反応、各3例(10.3%)などであった。 注入に伴う反応が認められた3例は、すべて0.3mg/kg(q4w)投与の患者であった。そのうち1例は投与中止に至ったが、その後、投与を再開し完了した。 重篤な有害事象は2例(6.9%)に5件(蜂巣炎、嘔吐、悪心、尿路感染および敗血症)認められ、3件の事象(蜂巣炎、嘔吐、悪心)は治験薬と関連ありと判断された。 試験期間中に、投与中止に至った有害事象、死亡および用量制限毒性は認められなかった。 <p><u>薬力学</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 血清中TTR濃度の用量依存的な低下が認められ、0.3mg/kg投与において最大の低下が認められた。 総血清中TTR濃度のベースラインからの最大低下率は0.01、0.05、0.15、0.3mg/kg(q4w)投与および0.3mg/kg(q3w)投与でそれぞれ26.8%、49.9%、77.1%、85.8%、86.8%であり、評価した全用量のうち0.3mg/kg(q3w)投与が至適用量であることが示された。 <p style="text-align: center;">本剤の用量と血清中TTR濃度のベースラインからの最大低下率(0~208日目まで)</p> <p style="text-align: center;">箱の下辺、上辺はそれぞれ25パーセンタイルおよび75パーセンタイル、箱内の実線は中央値、破線は平均を示す。 最大低下率=(最低血清中TTR濃度/ベースラインの血清中TTR濃度)×100</p> <ul style="list-style-type: none"> TTRの反応と一致して、ビタミンAおよびRBP濃度についても用量依存的な低下が認められた。 <p><u>薬物動態</u> 本剤の点滴静脈内投与後、パチシラン、DLin-MC3-DMAおよびPEG₂₀₀₀-C-DMGの血漿中濃度は点滴終了時またはその直後にピークに達し、その後速やかに低下した。曝露量はいずれもおおむね用量に比例して増加した。パチシランの腎排泄は少なかった(投与量の0.3%未満)。</p>

3) 承認時評価資料: 第II相試験(ALN-TTR02-002試験)

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国際共同第Ⅲ相試験> (004試験: APOLLO試験)^{4,5)}

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象に、本剤の有効性および安全性を評価した。

項目	内容		
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験 (欧州、北米、南米、日本を含むアジアの44施設)		
対象	成人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(日本人16例含む)		
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢18歳以上85歳以下の患者 TTR遺伝子変異が確認され、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断された患者 NISスコアが5点以上130点以下およびPNDスコアがⅢB以下 中等度または重度の肝機能障害、重度の腎機能障害(末期腎不全を含む)を有さない患者 神経伝達検査(NCS)で測定した腓腹の感覚神経活動電位(SNAP)、脛骨の複合筋活動電位(CMAP)、尺骨SNAP、尺骨CMAPおよび腓骨CMAPのNCS総和が2点以上 NYHA(New York Heart Association)の心機能分類がⅡ以下 KPS(Karnofsky Performance Status)が60%以上 		
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 肝移植歴がある 感覚、運動または自律神経障害に他の既知の原因がある 現在タファミジスを使用している(過去にタファミジスを使用していた場合、治験薬の投与開始前に14日間の休薬期間を完了していなければならない) 現在ジフルニサル[®]を使用している(過去にジフルニサルを使用していた場合、治験薬の投与開始前に少なくとも3日間の休薬期間を完了していなければならない) ※国内販売中止(トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー治療薬としては未承認)		
方法	225例を本剤群またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け(2:1)、本剤(0.3mg/kg)もしくはプラセボ(0.9% NaCl)を3週に1回、最長78週間(18ヵ月)静脈内投与(1回あたり約70分間かけて点滴静注)した。すべての患者に前投薬として、デキサメタゾン(または同等薬)、パラセタモール/アセトアミノフェン(または同等薬)、H ₁ /H ₂ 拮抗薬を投与した。 なお、投与9ヵ月時点で、臨床判定委員会が盲検化された患者データをレビューし、急速な病勢進行(mNIS+7スコアのベースラインから24点以上の増加、かつ、FAPステージのベースラインからの進行)が認められたと判断した場合、治験薬の投与を中止した。		
主要評価項目	投与18ヵ月時点のmNIS+7スコアのベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との差(検証的な解析項目)		
副次評価項目	以下の項目における投与18ヵ月時点のベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との差 QOL: Norfolk QOL-DNスコア、神経障害(運動機能/筋力低下): NIS-Wスコア、身体障害: R-ODSスコア、歩行速度: 10-MWT、自律神経症状: COMPASS 31スコア、栄養状態: mBMI		
探索的評価項目	以下の項目における投与18ヵ月時点のベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との差 血清中TTR濃度 など		
結果 (全体集団)	<u>患者背景(mITT集団)</u>		
		本剤群 (n=148)	プラセボ群 (n=77)
	年齢(歳)、平均±SD	59.6±11.96	62.2±10.76
	性別、例数(%)		
	男性	109 (73.6)	58 (75.3)
	女性	39 (26.4)	19 (24.7)
	人種、例数(%)		
	アジア人	27 (18.2)	25 (32.5)
	黒人	4 (2.7)	1 (1.3)
	白人	113 (76.4)	50 (64.9)
その他	1 (0.7)	0	
>1種	2 (1.4)	0	
欠測	1 (0.7)	1 (1.3)	
地域、例数(%)			
北米	37 (25.0)	10 (13.0)	

西欧	62 (41.9)	36 (46.8)
その他の国または地域	49 (33.1)	31 (40.3)
トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断されてからの期間(年)、平均±SD	2.39±3.26	2.60±3.24
ベースラインのNISスコア(点)、平均±SD	60.50±34.51	57.02±32.04
ベースラインのNISスコア(点) ^{a)} 、例数(%)		
< 50	62 (41.9)	35 (45.5)
≥50- <100	63 (42.6)	33 (42.9)
≥100	23 (15.5)	9 (11.7)
欠測	0	0
ベースラインのmNIS+7スコア(点)、平均±SD	80.93±41.51	74.61±37.04
PNDスコア、例数(%)		
I	36 (24.3)	20 (26.0)
II	43 (29.1)	23 (29.9)
III A	41 (27.7)	22 (28.6)
III B	28 (18.9)	11 (14.3)
IV ^{b)}	0	1 (1.3)
FAPステージ、例数(%)		
I	67 (45.3)	37 (48.1)
II	81 (54.7)	39 (50.6)
III	0	1 (1.3)
TTR遺伝子型、例数(%)		
V30M型	56 (37.8)	40 (51.9)
非V30M型	92 (62.2)	37 (48.1)
TTR遺伝子型クラス ^{a)} 、例数(%)		
若年発症V30M型	13 (8.8)	10 (13.0)
高齢発症V30M型を含むその他の全変異	135 (91.2)	67 (87.0)
TTR四量体安定化剤の使用歴 ^{a)} 、例数(%)		
なし	70 (47.3)	36 (46.8)
あり	78 (52.7)	41 (53.2)
タファミジス	47 (31.8)	27 (35.1)
ジフルニサル ^{c)}	31 (20.9)	14 (18.2)
KPS、例数(%)		
60	49 (33.1)	22 (28.6)
70-80	80 (54.1)	45 (58.4)
90-100	19 (12.8)	10 (13.0)
心アミロイドーシス集団 ^{d)} 、例数(%)		
該当する	90 (60.8)	36 (46.8)
該当しない	58 (39.2)	41 (53.2)
NYHAクラス分類、例数(%)		
I	70 (47.3)	40 (51.9)
II	77 (52.0)	36 (46.8)
欠測	1 (0.7)	1 (1.3)

PND: Polyneuropathy Disability、FAP: Familial Amyloid Polyneuropathy、KPS: Karnofsky Performance Status、NYHA: New York Heart Association

a) 層別因子

b) PNDスコアIVの患者1例は、試験プロトコルの修正(ベースラインのPNDスコアがIII B以下であることを選択基準に追加)前に登録された

c) 国内販売中止(トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー治療薬としては未承認)

d) ベースラインの左室壁の厚さの平均が13mm以上であり、大動脈弁疾患または高血圧の既往歴がない患者

有効性(主要評価項目)

•mNIS+7スコア(検証的な解析結果)

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

投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコア(mITT集団)

	本剤群	プラセボ群
ベースラインスコア ^{a)}	80.9±41.5 (n=148)	74.6±37.0 (n=77)
投与18ヵ月時点におけるスコア ^{a)}	75.1±43.2 (n=137)	101.1±45.4 (n=51)
ベースラインからの変化量 ^{b,c)} [95%CI]	-6.0±1.7 [-9.46, -2.60]	28.0±2.6 [22.83, 33.09]
本剤群-プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]、p値	-34.0±3.0 [-39.9, -28.1]、p<0.001	

a) 平均±SD

b) 最小二乗平均±SE

c) MMRM法を使用し、モデルにはベースラインmNIS+7スコアを連続量の共変量として、投与群、来院時期(9ヵ月、18ヵ月)、治療-来院の交互作用、TTR遺伝子型(V30M型、非V30M型)、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発症年齢(50歳未満、50歳以上)、地域(北米、西欧、その他の国または地域)、TTR四量体安定化剤の使用歴(あり、なし)を固定効果として含めた。

有効性(副次評価項目)

・Norfolk QOL-DNスコア

mITT集団を対象に投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均±SE)を解析した結果、本剤群とプラセボ群との差は-21.1±3.1(本剤群:-6.7±1.77、プラセボ群:14.4±2.73)であり、プラセボ群に比べて本剤群で有意な改善が認められた(p<0.001、MMRM法)。

投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコア(mITT集団)

	本剤群	プラセボ群
ベースラインスコア ^{a)}	59.6±28.18 (n=148)	55.5±24.34 (n=76)
投与18ヵ月時点におけるスコア ^{a)}	55.4±30.62 (n=136)	71.7±29.26 (n=49)
ベースラインからの変化量 ^{b,c)} [95%CI]	-6.7±1.77 [-10.2, -3.3]	14.4±2.73 [9.0, 19.8]
本剤群-プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]、p値	-21.1±3.1 [-27.2, -15.0]、p<0.001	

a) 平均±SD

b) 最小二乗平均±SE

c) MMRM法を使用し、モデルにはベースラインNorfolk QOL-DNスコアを連続量の共変量として、投与群、来院時期(9ヵ月、18ヵ月)、治療-来院の交互作用、ベースライン時点のNISスコア(50点未満、50点以上)、TTR遺伝子型(V30M型、非V30M型)、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発症年齢(50歳未満、50歳以上)、地域(北米、西欧、その他の国または地域)、TTR四量体安定化剤の使用歴(あり、なし)を固定効果として含めた。

・その他の副次評価項目

mITT集団を対象に投与18ヵ月時点におけるその他の副次評価項目のベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との差は次表のとおりであり、いずれも本剤群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められた(MMRM法)。

投与18ヵ月時点におけるその他の副次評価項目 (mITT集団)			
副次評価項目		本剤群	プラセボ群
NIS-W	ベースラインスコア ^{a)}	32.69 ± 25.23 (n=148)	29.03 ± 22.95 (n=77)
	投与18ヵ月時点におけるスコア ^{a)}	33.72 ± 28.34 (n=137)	46.32 ± 31.77 (n=51)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)} [95%CI]	0.05 ± 1.306 [-2.52, 2.63]	17.93 ± 1.959 [14.07, 21.79]
	本剤群－プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]、p値	-17.87 ± 2.25 [-22.32, -13.43]、p<0.001	
R-ODS	ベースラインスコア ^{a)}	29.7 ± 11.51 (n=148)	29.8 ± 10.76 (n=76)
	投与18ヵ月時点におけるスコア ^{a)}	29.5 ± 12.70 (n=138)	21.0 ± 13.36 (n=54)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)} [95%CI]	0.0 ± 0.59 [-1.1, 1.2]	-8.9 ± 0.88 [-10.7, -7.2]
	本剤群－プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]、p値	9.0 ± 1.01 [7.0, 10.9]、p<0.001	
10-MWT (m/sec)	ベースラインスコア ^{a)}	0.80 ± 0.40 (n=147)	0.79 ± 0.32 (n=77)
	投与18ヵ月時点におけるスコア ^{a)}	0.85 ± 0.50 (n=138)	0.56 ± 0.39 (n=55)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)} [95%CI]	0.08 ± 0.02 [0.03, 0.12]	-0.24 ± 0.04 [-0.31, -0.16]
	本剤群－プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]、p値	0.31 ± 0.04 [0.23, 0.39]、p<0.001	
COMPASS 31	ベースラインスコア ^{a)}	30.61 ± 17.58 (n=146)	30.31 ± 16.37 (n=76)
	投与18ヵ月時点におけるスコア ^{a)}	25.61 ± 17.05 (n=138)	33.11 ± 17.58 (n=54)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)} [95%CI]	-5.29 ± 1.30 [-7.85, -2.72]	2.24 ± 1.94 [-1.59, 6.06]
	本剤群－プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]、p値	-7.53 ± 2.21 [-11.89, -3.16]、p<0.001	
<参考情報> mBMI (kg/m ² × g/L)	ベースラインスコア ^{a)}	969.7 ± 210.45 (n=148)	989.9 ± 214.19 (n=77)
	投与18ヵ月時点におけるスコア ^{a)}	975.4 ± 228.56 (n=133)	892.7 ± 221.10 (n=52)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)} [95%CI]	-3.7 ± 9.57 [-22.6, 15.1]	-119.4 ± 14.51 [-148.0, -90.8]
	本剤群－プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]、p値	115.7 ± 16.91 [82.4, 149.0]、p<0.001	

a) 平均 ± SD
b) 最小二乗平均 ± SE
c) MMRM法を使用し、モデルには各副次評価項目のベースラインスコアを連続量の共変量として、投与群、来院時期 (9ヵ月、18ヵ月)、治療-来院の交互作用、ベースライン時点のNISスコア (50点未満、50点以上)*、TTR遺伝子型 (V30M型、非V30M型)、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発症年齢 (50歳未満、50歳以上)、地域 (北米、西欧、その他の国または地域)、TTR四量体安定化剤の使用歴 (あり、なし) を固定効果として含めた。

* NIS-W評価には、ベースライン時点のNIS-Wが共変量としてモデルに含まれるため、ベースライン時点のNISを調整に含めなかった。

有効性 (探索的評価項目)
・血清中TTR濃度 (mITT集団)
本剤群の血清中TTR濃度の平均低下率は18ヵ月間で77.7%であり、TTR低下率は試験期間を通して維持された。プラセボ群の血清中TTR濃度の平均低下率は5.8%であった。

	<p><u>安全性</u></p> <p><本剤群></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤群では、148例中94例(63.5%)に副作用が認められた。 主な副作用は、Infusion reaction 40例(27.0%、注入に伴う反応28例を含む)、下痢14例(9.5%)、末梢性浮腫10例(6.8%)および無力症9例(6.1%)などであった。 重篤な副作用は、19例(12.8%)に認められた。2例以上に認められたものは、下痢3例(2.0%)、深部静脈血栓症2例(1.4%)であった。 投与中止に至った副作用は、2例(1.4%)に8件(口渇、嚥下障害、注入に伴う反応、筋力低下、味覚異常、知覚過敏、感覚鈍麻、皮膚萎縮症)が認められた。 死亡は7例(4.7%)に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。 <p><プラセボ群></p> <ul style="list-style-type: none"> プラセボ群では、77例中53例(68.8%)に副作用が認められた。 主な副作用は、Infusion reaction 14例(18.2%、注入に伴う反応7例を含む)、悪心9例(11.7%)、下痢、疲労、各7例(9.1%)、末梢性浮腫、無力症、各6例(7.8%)、血尿、便秘、各5例(6.5%)、嘔吐、末梢腫脹、転倒、四肢痛、各4例(5.2%)などであった。 重篤な副作用は10例(13.0%)に認められた。 投与中止に至った副作用は5例(6.5%)に認められた。 死亡は6例(7.8%)に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。 																																																																																																								
<p>結果 (日本人 サブグループ 集団)</p>	<p><u>患者背景(mITT集団)</u></p> <table border="1" data-bbox="394 819 1476 1953"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (n=7)</th> <th>プラセボ群 (n=9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢(歳)、平均±SD</td> <td>65.0±6.93</td> <td>60.2±14.19</td> </tr> <tr> <td>性別、例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 男性</td> <td>5 (71.4)</td> <td>8 (88.9)</td> </tr> <tr> <td> 女性</td> <td>2 (28.6)</td> <td>1 (11.1)</td> </tr> <tr> <td>トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断されてからの期間(年)、平均±SD</td> <td>1.38±1.70</td> <td>1.26±0.88</td> </tr> <tr> <td>ベースラインのNISスコア(点)^{a)}、例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> < 50</td> <td>3 (42.9)</td> <td>6 (66.7)</td> </tr> <tr> <td> ≥ 50-< 100</td> <td>3 (42.9)</td> <td>3 (33.3)</td> </tr> <tr> <td> ≥ 100</td> <td>1 (14.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> 欠測</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ベースラインのmNIS+7スコア(点)、平均±SD</td> <td>81.21±35.36</td> <td>54.76±18.88</td> </tr> <tr> <td>PNDスコア、例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> I</td> <td>0</td> <td>1 (11.1)</td> </tr> <tr> <td> II</td> <td>4 (57.1)</td> <td>6 (66.7)</td> </tr> <tr> <td> III A</td> <td>1 (14.3)</td> <td>2 (22.2)</td> </tr> <tr> <td> III B</td> <td>2 (28.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> IV</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>TTR遺伝子型、例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> V30M型</td> <td>3 (42.9)</td> <td>7 (77.8)</td> </tr> <tr> <td> 非V30M型</td> <td>4 (57.1)</td> <td>2 (22.2)</td> </tr> <tr> <td>TTR遺伝子型クラス^{a)}、例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 若年発症V30M型</td> <td>1 (14.3)</td> <td>2 (22.2)</td> </tr> <tr> <td> 高齢発症V30M型を含むその他の全変異</td> <td>6 (85.7)</td> <td>7 (77.8)</td> </tr> <tr> <td>TTR四量体安定化剤の使用歴^{a)}、例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> なし</td> <td>0</td> <td>2 (22.2)</td> </tr> <tr> <td> あり</td> <td>7 (100)</td> <td>7 (77.8)</td> </tr> <tr> <td>心アミロイドーシス集団^{b)}、例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 該当する</td> <td>5 (71.4)</td> <td>4 (44.4)</td> </tr> <tr> <td> 該当しない</td> <td>2 (28.6)</td> <td>5 (55.6)</td> </tr> <tr> <td>NYHAクラス分類、例数(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> I</td> <td>1 (14.3)</td> <td>6 (66.7)</td> </tr> <tr> <td> II</td> <td>6 (85.7)</td> <td>3 (33.3)</td> </tr> <tr> <td> 欠測</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>PND: Polyneuropathy Disability、NYHA: New York Heart Association</p> <p>a) 層別因子</p> <p>b) ベースラインの左室壁の厚さの平均が13mm以上であり、大動脈弁疾患または高血圧の既往歴がない患者</p>				本剤群 (n=7)	プラセボ群 (n=9)	年齢(歳)、平均±SD	65.0±6.93	60.2±14.19	性別、例数(%)			男性	5 (71.4)	8 (88.9)	女性	2 (28.6)	1 (11.1)	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断されてからの期間(年)、平均±SD	1.38±1.70	1.26±0.88	ベースラインのNISスコア(点) ^{a)} 、例数(%)			< 50	3 (42.9)	6 (66.7)	≥ 50-< 100	3 (42.9)	3 (33.3)	≥ 100	1 (14.3)	0	欠測	0	0	ベースラインのmNIS+7スコア(点)、平均±SD	81.21±35.36	54.76±18.88	PNDスコア、例数(%)			I	0	1 (11.1)	II	4 (57.1)	6 (66.7)	III A	1 (14.3)	2 (22.2)	III B	2 (28.6)	0	IV	0	0	TTR遺伝子型、例数(%)			V30M型	3 (42.9)	7 (77.8)	非V30M型	4 (57.1)	2 (22.2)	TTR遺伝子型クラス ^{a)} 、例数(%)			若年発症V30M型	1 (14.3)	2 (22.2)	高齢発症V30M型を含むその他の全変異	6 (85.7)	7 (77.8)	TTR四量体安定化剤の使用歴 ^{a)} 、例数(%)			なし	0	2 (22.2)	あり	7 (100)	7 (77.8)	心アミロイドーシス集団 ^{b)} 、例数(%)			該当する	5 (71.4)	4 (44.4)	該当しない	2 (28.6)	5 (55.6)	NYHAクラス分類、例数(%)			I	1 (14.3)	6 (66.7)	II	6 (85.7)	3 (33.3)	欠測	0	0
	本剤群 (n=7)	プラセボ群 (n=9)																																																																																																							
年齢(歳)、平均±SD	65.0±6.93	60.2±14.19																																																																																																							
性別、例数(%)																																																																																																									
男性	5 (71.4)	8 (88.9)																																																																																																							
女性	2 (28.6)	1 (11.1)																																																																																																							
トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーと診断されてからの期間(年)、平均±SD	1.38±1.70	1.26±0.88																																																																																																							
ベースラインのNISスコア(点) ^{a)} 、例数(%)																																																																																																									
< 50	3 (42.9)	6 (66.7)																																																																																																							
≥ 50-< 100	3 (42.9)	3 (33.3)																																																																																																							
≥ 100	1 (14.3)	0																																																																																																							
欠測	0	0																																																																																																							
ベースラインのmNIS+7スコア(点)、平均±SD	81.21±35.36	54.76±18.88																																																																																																							
PNDスコア、例数(%)																																																																																																									
I	0	1 (11.1)																																																																																																							
II	4 (57.1)	6 (66.7)																																																																																																							
III A	1 (14.3)	2 (22.2)																																																																																																							
III B	2 (28.6)	0																																																																																																							
IV	0	0																																																																																																							
TTR遺伝子型、例数(%)																																																																																																									
V30M型	3 (42.9)	7 (77.8)																																																																																																							
非V30M型	4 (57.1)	2 (22.2)																																																																																																							
TTR遺伝子型クラス ^{a)} 、例数(%)																																																																																																									
若年発症V30M型	1 (14.3)	2 (22.2)																																																																																																							
高齢発症V30M型を含むその他の全変異	6 (85.7)	7 (77.8)																																																																																																							
TTR四量体安定化剤の使用歴 ^{a)} 、例数(%)																																																																																																									
なし	0	2 (22.2)																																																																																																							
あり	7 (100)	7 (77.8)																																																																																																							
心アミロイドーシス集団 ^{b)} 、例数(%)																																																																																																									
該当する	5 (71.4)	4 (44.4)																																																																																																							
該当しない	2 (28.6)	5 (55.6)																																																																																																							
NYHAクラス分類、例数(%)																																																																																																									
I	1 (14.3)	6 (66.7)																																																																																																							
II	6 (85.7)	3 (33.3)																																																																																																							
欠測	0	0																																																																																																							

有効性(主要評価項目)

•mNIS+7スコア

日本人mITT集団を対象に投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均±SE)を解析した結果、本剤群とプラセボ群の差は -31.60 ± 11.23 (本剤群: -7.70 ± 7.85 、プラセボ群: 23.90 ± 8.14)であり、ニューロパチーに関してプラセボ群に比べて本剤群で改善が認められた。

投与18ヵ月時点におけるmNIS+7スコア(日本人mITT集団)

	本剤群	プラセボ群
ベースラインスコア ^{a)}	81.21 ± 35.36 (n=7)	54.76 ± 18.88 (n=9)
投与18ヵ月時点におけるスコア ^{b)}	77.44 ± 14.25 (n=6)	85.77 ± 8.19 (n=4)
ベースラインからの変化量 ^{c,d)} [95%CI]	-7.70 ± 7.85 [-23.18, 7.79]	23.90 ± 8.14 [7.86, 39.94]
本剤群－プラセボ群の差 ^{d)} [95%CI]	-31.60 ± 11.23 [-53.74, -9.46]	

a) 平均±SD

b) 平均±SE

c) 最小二乗平均±SE

d) MMRM法を使用し、モデルにはベースラインmNIS+7スコアを連続量の共変量として、投与群、来院時期(9ヵ月、18ヵ月)、治療-来院の交互作用、TTR遺伝子型(V30M型、非V30M型)、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発症年齢(50歳未満、50歳以上)およびTTR四量体安定化剤の使用歴(あり、なし)を固定効果として含めた。

有効性(副次評価項目)

•Norfolk QOL-DNスコア

日本人mITT集団を対象に投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均±SE)を解析した結果、本剤群とプラセボ群の差は -1.9 ± 11.62 (本剤群: 3.3 ± 7.95 、プラセボ群: 5.1 ± 8.57)であった。

投与18ヵ月時点におけるNorfolk QOL-DNスコア(日本人mITT集団)

	本剤群	プラセボ群
ベースラインスコア ^{a)}	63.6 (n=7)	44.7 (n=9)
ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	3.3 ± 7.95	5.1 ± 8.57
本剤群－プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]	-1.9 ± 11.62 [-24.8, 21.0]	

a) 平均

b) 最小二乗平均±SE

c) MMRM法を使用し、モデルにはベースラインNorfolk QOL-DNスコアを連続量の共変量として、投与群、来院時期(9ヵ月、18ヵ月)、治療-来院の交互作用、ベースライン時点のNISスコア(50点未満、50点以上)、TTR遺伝子型(V30M型、非V30M型)、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発症年齢(50歳未満、50歳以上)、TTR四量体安定化剤の使用歴(あり、なし)を固定効果として含めた。

•その他の副次評価項目

日本人mITT集団を対象に投与18ヵ月時点におけるその他の副次評価項目のベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との差は次表のとおりであった。

投与18ヵ月時点におけるその他の副次評価項目(日本人mITT集団)			
副次評価項目		本剤群	プラセボ群
NIS-W	ベースラインスコア ^{a)}	32.71 (n=7)	23.21 (n=9)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	-0.30±5.91	13.24±6.12
	本剤群-プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]	-13.54±8.45 [-30.20, 3.12]	
R-ODS	ベースラインスコア ^{a)}	23.7 (n=7)	32.5 (n=9)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	-3.9±2.67	-7.7±2.92
	本剤群-プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]	3.8±3.92 [-3.9, 11.5]	
10-MWT (m/sec)	ベースラインスコア ^{a)}	0.68 (n=7)	0.81 (n=9)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	-0.060±0.110	-0.125±0.118
	本剤群-プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]	0.065±0.160 [-0.251, 0.381]	
COMPASS 31	ベースラインスコア ^{a)}	30.61 (n=7)	30.31 (n=9)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	-5.45±5.76	-0.88±6.53
	本剤群-プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]	-4.56±8.60 [-21.51, 12.39]	
<参考情報> mBMI (kg/m ² ×g/L)	ベースラインスコア ^{a)}	831.9 (n=7)	836.9 (n=9)
	ベースラインからの変化量 ^{b,c)}	26.5±44.15	-119.3±45.87
	本剤群-プラセボ群の差 ^{b,c)} [95%CI]	145.9±63.17 [21.3, 270.5]	

a) 平均
b) 最小二乗平均±SE
c) MMRM法を使用し、モデルには各副次評価項目のベースラインスコアを連続量の共変量として、投与群、来院時期(9ヵ月、18ヵ月)、治療-来院の交互作用、ベースライン時点のNISスコア(50点未満、50点以上)*、TTR遺伝子型(V30M型、非V30M型)、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発症年齢(50歳未満、50歳以上)、TTR四量体安定化剤の使用歴(あり、なし)を固定効果として含めた。

※ NIS-W評価には、ベースライン時点のNIS-Wが共変量としてモデルに含まれるため、ベースライン時点のNISを調整に含めなかった。

有効性(探索的評価項目)
・血清中TTR濃度(日本人mITT集団)
投与18ヵ月時点における血清中TTR濃度のベースラインからの平均変化率は、本剤群で81.8%、プラセボ群で2.1%であった。

安全性
・本剤群では、7例中2例(28.6%)に副作用が認められた。内訳は、甲状腺機能低下症、眼乾燥、悪心、口渴、注入に伴う反応、末梢性ニューロパチーおよび腎機能障害、各1例(14.3%)であった。
・プラセボ群では、9例中7例(77.8%)に副作用が認められた。内訳は、注入に伴う反応3例(33.3%)、上室性期外収縮、心室性期外収縮、夜盲、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、悪心、注入部位血管外漏出、発熱、膀胱炎、挫傷、転倒、脱水、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、浮動性めまい、意識消失、傾眠、振戦、しゃっくり、過換気、誤嚥性肺炎、皮膚炎、水疱性皮膚炎、各1例(11.1%)であった。
・日本人患者において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用および死亡は認められなかった。

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

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

2) 安全性試験

① 国際共同第Ⅲ相継続投与試験

＜国際共同第Ⅲ相試験＞(006試験)⁶⁻⁸⁾

本剤の海外第Ⅱ相継続投与試験(003試験)^{9,10)}および国際共同第Ⅲ相試験(004試験)^{4,5)}を完了したトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象に、本剤を長期投与(最長5年間)したときの安全性、有効性および薬理学的影響を評価した。

項目	内容
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、オープンラベル、継続投与試験、国際共同試験 (欧州、米国、カナダ、中米、南米、日本およびオーストラリアを含むアジアの51施設)
対象	成人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 211例(日本人10例含む)
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 親試験(003試験または004試験)を完了し、治験責任医師により忍容性が確認され、本治験に適切であると判断された患者 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が基準範囲上限(ULN)の2.5倍以下 国際標準化比(INR)が2.0以下(抗凝固療法を受けている患者では、INRが3.5以下でも許容) 総ビリルビンが基準範囲内* 血清クレアチニンがULNの2倍以下 <p>※総ビリルビンがULNの2倍以下で、その上昇が確定診断されたジルベール症候群に起因する場合(非抱合型ビリルビン上昇を認めるが抱合型ビリルビンは正常であり、かつALTおよびASTが基準範囲内の患者)は、適格とした。</p>
主要除外基準	親試験中に規定を遵守せずにTTR四量体安定化剤を使用している患者
方法	<p>親試験での最終投与から約3週間後を初回投与日として、以降3週ごとに本剤0.3mg/kgを点滴静脈内投与した。全患者に対し、各治験薬投与前に前投薬を行った。投与期間は最長5年間とした。</p> <p>親試験に基づき、次の3つに分類した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 004プラセボ:004試験でプラセボが投与され、006試験に参加した患者 004本剤:004試験で本剤が投与され、006試験に参加した患者 003本剤:003試験で本剤が投与され、006試験に参加した患者
評価項目	<p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査など</p> <p><u>有効性</u> 神経障害の複合的評価:mNIS+7スコア、QOL:Norfolk QOL-DNスコア、身体障害:R-ODSスコア、歩行速度:10-MWT、自律神経症状:COMPASS 31スコア、栄養状態:mBMIなど</p> <p><u>薬力学</u> 血清TTRに及ぼす本剤の薬力学的影響</p>
結果	<p><u>安全性</u> 安全性は、本剤の投与を1回以上受けた患者を対象に評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は211例中211例(100%)に認められた。主な有害事象は、下痢63例(29.9%)、末梢性浮腫56例(26.5%)、尿路感染52例(24.6%)、転倒47例(22.3%)、上咽頭炎45例(21.3%)などであった。 重篤な有害事象は211例中133例(63.0%)に認められた。主な重篤な有害事象は、蜂巣炎、尿路感染症各8例(3.8%)、心房細動、完全房室ブロック、心不全、肺炎、脳血管障害、失神各7例(3.3%)、心アミロイドーシス、心停止、股関節骨折各5例(2.4%)などであった。 試験中止に至った有害事象は211例中47例(22.3%)に認められた。主な事象は、心停止4例(1.9%)、急性心筋梗塞、敗血症性ショック各3例(1.4%)、心房粗動、心原性ショック、家族性アミロイドーシス、急性呼吸不全、低出血性ショック、出血性ショック各2例(0.9%)などであった。 死亡に至った有害事象は45例(21.3%)に認められた。そのうち1例(003本剤)で発現した髄膜への腫瘍転移は試験薬と関連ありと判断された。 <p><u>有効性</u> 中間解析時点(データカットオフ:2018年9月24日)で本剤が投与されていた211例(004プラセボ:49例、004本剤:137例、003本剤:25例)を有効性の解析対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 004プラセボの患者は、親試験の投与18ヵ月時点までに疾患がかなり進行していたが、本試験で本剤投与開始後に、ニューロパチー、心筋症および全般的な健康状態の複数の異なる項目について、本試験登

<p>録時と比べて疾患の安定がみられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 親試験で本剤が投与され、本試験で本剤を継続して投与された004本剤および003本剤の患者は、本試験登録時と比較して投与12ヵ月時点でも有効性が維持された。 投与12ヵ月時点における主な有効性評価項目の本試験登録時からの変化量は次表のとおりであった。 <p style="text-align: center;">投与12ヵ月時点における主な有効性評価項目の本試験登録時からの変化量 (FAS)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">評価項目</th> <th style="text-align: center;">004プラセボ</th> <th style="text-align: center;">004本剤</th> <th style="text-align: center;">003本剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mNIS+7</td> <td style="text-align: center;">-1.36±2.38 (n=37)</td> <td style="text-align: center;">0.59±1.24 (n=121)</td> <td style="text-align: center;">1.90±2.70 (n=25)</td> </tr> <tr> <td>Norfolk QOL-DN</td> <td style="text-align: center;">-4.5±2.54 (n=38)</td> <td style="text-align: center;">0.1±1.52 (n=125)</td> <td style="text-align: center;">6.0±NA (n=1)</td> </tr> <tr> <td>R-ODS</td> <td style="text-align: center;">-0.2±0.76 (n=38)</td> <td style="text-align: center;">-1.6±0.54 (n=125)</td> <td style="text-align: center;">-0.7±0.77 (n=24)</td> </tr> <tr> <td>10-MWT (m/sec)</td> <td style="text-align: center;">0.045±0.035 (n=38)</td> <td style="text-align: center;">-0.010±0.018 (n=124)</td> <td style="text-align: center;">-0.056±0.039 (n=25)</td> </tr> <tr> <td>COMPASS 31</td> <td style="text-align: center;">-3.70±2.10 (n=38)</td> <td style="text-align: center;">0.43±1.07 (n=125)</td> <td style="text-align: center;">-1.24±1.60 (n=25)</td> </tr> <tr> <td><参考情報> mBMI (kg/m²×g/L)</td> <td style="text-align: center;">23.8±20.87 (n=38)</td> <td style="text-align: center;">16.3±7.69 (n=122)</td> <td style="text-align: center;">38.3±22.58 (n=25)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均±SE、NA:算出なし</p> <p>薬力学</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清中TTR濃度(薬力学的解析対象集団) <p>中間解析時点(データカットオフ:2018年9月24日)における血清中TTR濃度は、004本剤および003本剤の患者では維持され、004プラセボの患者では低下した(本試験登録時からの平均変化率:88.2%)。</p>				評価項目	004プラセボ	004本剤	003本剤	mNIS+7	-1.36±2.38 (n=37)	0.59±1.24 (n=121)	1.90±2.70 (n=25)	Norfolk QOL-DN	-4.5±2.54 (n=38)	0.1±1.52 (n=125)	6.0±NA (n=1)	R-ODS	-0.2±0.76 (n=38)	-1.6±0.54 (n=125)	-0.7±0.77 (n=24)	10-MWT (m/sec)	0.045±0.035 (n=38)	-0.010±0.018 (n=124)	-0.056±0.039 (n=25)	COMPASS 31	-3.70±2.10 (n=38)	0.43±1.07 (n=125)	-1.24±1.60 (n=25)	<参考情報> mBMI (kg/m ² ×g/L)	23.8±20.87 (n=38)	16.3±7.69 (n=122)	38.3±22.58 (n=25)
評価項目	004プラセボ	004本剤	003本剤																												
mNIS+7	-1.36±2.38 (n=37)	0.59±1.24 (n=121)	1.90±2.70 (n=25)																												
Norfolk QOL-DN	-4.5±2.54 (n=38)	0.1±1.52 (n=125)	6.0±NA (n=1)																												
R-ODS	-0.2±0.76 (n=38)	-1.6±0.54 (n=125)	-0.7±0.77 (n=24)																												
10-MWT (m/sec)	0.045±0.035 (n=38)	-0.010±0.018 (n=124)	-0.056±0.039 (n=25)																												
COMPASS 31	-3.70±2.10 (n=38)	0.43±1.07 (n=125)	-1.24±1.60 (n=25)																												
<参考情報> mBMI (kg/m ² ×g/L)	23.8±20.87 (n=38)	16.3±7.69 (n=122)	38.3±22.58 (n=25)																												

6) 承認時評価資料:日本人を含む国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ALN-TTR02-006試験)

7) 参考資料 :日本人を含む国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ALN-TTR02-006試験)

8) Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, et al. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):49-59.

<参考>

②海外第Ⅱ相継続投与試験

<外国人データ>(003試験)^{9,10)}

本剤の海外第Ⅱ相試験(002試験)³⁾を完了した成人のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象に、本剤を長期投与(最長2年間)したときの安全性、薬力学的影響および有効性について評価した。

項目	内容
試験デザイン	第Ⅱ相、多施設共同、オープンラベル、単群、長期継続投与試験 (欧州、米国、南米の9施設)
対象	成人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 27例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 002試験で、すでに本剤の投与を受け忍容性が示された、症候性のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者 KPS (Karnofsky Performance Status) が60%以上 十分な肝機能および腎機能を有する患者 NYHA (New York Heart Association) の心機能分類がⅡ以下
主な除外基準	肝移植歴がある
方法	27例に対し、本剤0.3mg/kgを3週に1回、最長2年間静脈内投与(1回あたり70分間かけて点滴静注)した。すべての患者に前投薬として、デキサメタゾン(または同等薬)、パラセタモール/アセトアミノフェン(または同等薬)、H ₁ /H ₂ 拮抗薬を投与した。
主要評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査など
副次評価項目	<u>薬力学</u> 血清TTRに及ぼす本剤の薬力学的影響

	<p><u>有効性</u> 以下の項目におけるベースラインからの変化量 神経障害の複合的評価:mNIS+7スコア、QOL:EQ-5Dスコア、身体障害:R-ODSスコア、歩行速度:10-MWT、運動機能:握力、栄養状態:mBMI</p>																																																						
結果	<p><u>安全性(主要評価項目)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は27例中26例(96.3%)に認められた。このうち16例(59.3%)は治験薬と関連ありと判断され、主な事象は、注入に伴う反応、潮紅(各6例、22.2%)、下痢(3例、11.1%)、嘔吐、末梢性浮腫(各2例、7.4%)であった。 注入に伴う反応の重症度はすべて軽度であり、すべての注入に伴う反応は消失した。投与中止に至った注入に伴う反応はなく、すべての患者が規定の投与を完了した。 重篤な有害事象は7例(25.9%)に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。 死亡は2例(7.4%)に認められたが、治験薬と関連ありと判断されたものはなく、死亡以外で投与中止に至った有害事象は認められなかった。 <p><u>薬力学(副次評価項目)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 血清中TTR濃度(FAS) <p>本剤投与による血清中TTR濃度の平均低下率は82%であり、24ヵ月にわたり持続した。最大低下率の平均はベースラインの血清中TTR濃度に関係なく92.5%であった。</p> <p><u>有効性(副次評価項目)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mNIS+7スコア <p>本剤投与によるmNIS+7スコアのベースラインから投与24ヵ月時点までの変化量は-6.95であった。mNIS+7スコアの減少は、本剤投与開始後の初回評価時点である6ヵ月時点で観察され、24ヵ月後まで持続した。</p> <p style="text-align: center;">mNIS+7スコアのベースラインから6ヵ月ごとの変化量(FAS)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ベースライン値 (平均±SD) (n=27)</th> <th colspan="4">ベースラインからの変化量(平均±SE)</th> </tr> <tr> <th>6ヵ月 (n=27)</th> <th>12ヵ月 (n=27)</th> <th>18ヵ月 (n=27)</th> <th>24ヵ月 (n=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>53.02±35.63</td> <td>-1.33±2.04</td> <td>-3.26±2.29</td> <td>-0.88±2.69</td> <td>-6.95±2.03</td> </tr> </tbody> </table> <p>・その他の有効性評価項目</p> <p>その他の有効性評価項目のベースラインから投与24ヵ月時点までの変化量は次表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">その他の有効性評価項目のベースラインから6ヵ月ごとの変化量(FAS)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th rowspan="2">ベースライン値 (平均±SD)</th> <th colspan="4">ベースラインからの変化量(平均±SE)</th> </tr> <tr> <th>6ヵ月</th> <th>12ヵ月</th> <th>18ヵ月</th> <th>24ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EQ-5D</td> <td>0.78±0.14 (n=27)</td> <td>0.00±0.01 (n=27)</td> <td>-0.03±0.02 (n=27)</td> <td>-0.01±0.02 (n=27)</td> <td>-0.01±0.02 (n=26)</td> </tr> <tr> <td>R-ODS</td> <td>38.1±8.61 (n=26)</td> <td>-0.6±0.77 (n=26)</td> <td>-1.5±0.76 (n=26)</td> <td>-1.0±0.84 (n=26)</td> <td>-1.8±0.83 (n=25)</td> </tr> <tr> <td>10-MWT (m/sec)</td> <td>1.14±0.43 (n=22)</td> <td>0.03±0.05 (n=21)</td> <td>0.01±0.05 (n=22)</td> <td>0.07±0.05 (n=22)</td> <td>0.03±0.04 (n=21)</td> </tr> <tr> <td>握力 (kg)</td> <td>25.81±11.86 (n=27)</td> <td>-0.36±0.85 (n=27)</td> <td>0.31±0.51 (n=26)</td> <td>1.41±0.62 (n=27)</td> <td>1.49±1.23 (n=26)</td> </tr> <tr> <td><参考情報> mBMI (kg/m²×g/L)</td> <td>1030.49±168.64 (n=27)</td> <td>-0.68±14.14 (n=26)</td> <td>1.94±21.02 (n=27)</td> <td>-32.08±31.40 (n=25)</td> <td>-60.76±34.86 (n=22)</td> </tr> </tbody> </table>	ベースライン値 (平均±SD) (n=27)	ベースラインからの変化量(平均±SE)				6ヵ月 (n=27)	12ヵ月 (n=27)	18ヵ月 (n=27)	24ヵ月 (n=26)	53.02±35.63	-1.33±2.04	-3.26±2.29	-0.88±2.69	-6.95±2.03	評価項目	ベースライン値 (平均±SD)	ベースラインからの変化量(平均±SE)				6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	EQ-5D	0.78±0.14 (n=27)	0.00±0.01 (n=27)	-0.03±0.02 (n=27)	-0.01±0.02 (n=27)	-0.01±0.02 (n=26)	R-ODS	38.1±8.61 (n=26)	-0.6±0.77 (n=26)	-1.5±0.76 (n=26)	-1.0±0.84 (n=26)	-1.8±0.83 (n=25)	10-MWT (m/sec)	1.14±0.43 (n=22)	0.03±0.05 (n=21)	0.01±0.05 (n=22)	0.07±0.05 (n=22)	0.03±0.04 (n=21)	握力 (kg)	25.81±11.86 (n=27)	-0.36±0.85 (n=27)	0.31±0.51 (n=26)	1.41±0.62 (n=27)	1.49±1.23 (n=26)	<参考情報> mBMI (kg/m ² ×g/L)	1030.49±168.64 (n=27)	-0.68±14.14 (n=26)	1.94±21.02 (n=27)	-32.08±31.40 (n=25)	-60.76±34.86 (n=22)
ベースライン値 (平均±SD) (n=27)	ベースラインからの変化量(平均±SE)																																																						
	6ヵ月 (n=27)	12ヵ月 (n=27)	18ヵ月 (n=27)	24ヵ月 (n=26)																																																			
53.02±35.63	-1.33±2.04	-3.26±2.29	-0.88±2.69	-6.95±2.03																																																			
評価項目	ベースライン値 (平均±SD)	ベースラインからの変化量(平均±SE)																																																					
		6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月																																																		
EQ-5D	0.78±0.14 (n=27)	0.00±0.01 (n=27)	-0.03±0.02 (n=27)	-0.01±0.02 (n=27)	-0.01±0.02 (n=26)																																																		
R-ODS	38.1±8.61 (n=26)	-0.6±0.77 (n=26)	-1.5±0.76 (n=26)	-1.0±0.84 (n=26)	-1.8±0.83 (n=25)																																																		
10-MWT (m/sec)	1.14±0.43 (n=22)	0.03±0.05 (n=21)	0.01±0.05 (n=22)	0.07±0.05 (n=22)	0.03±0.04 (n=21)																																																		
握力 (kg)	25.81±11.86 (n=27)	-0.36±0.85 (n=27)	0.31±0.51 (n=26)	1.41±0.62 (n=27)	1.49±1.23 (n=26)																																																		
<参考情報> mBMI (kg/m ² ×g/L)	1030.49±168.64 (n=27)	-0.68±14.14 (n=26)	1.94±21.02 (n=27)	-32.08±31.40 (n=25)	-60.76±34.86 (n=22)																																																		

9) 承認時評価資料:第II相継続投与試験(ALN-TTR02-003試験)

10) Coelho T, Adams D, Conceição I, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):179.

(5) 患者・病態別試験

①国際共同第Ⅲb相単一群非盲検試験

<外国人データ> (008試験)^{11,12)}

肝移植後にポリニューロパチーが進行したトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者における本剤の安全性、有効性及び薬物動態を評価した。

項目	内容																						
試験デザイン	第Ⅲb相、非盲検、単一群、国際共同試験 (フランス、ドイツ、イタリア、ポルトガル、スペイン、スウェーデン及び英国の10施設)																						
対象	肝移植後にポリニューロパチーが進行したトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者 24例																						
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上 ・ 試験登録12ヵ月以上前に、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー治療のために肝移植を施行 ・ 肝移植後にポリニューロパチーが進行。ポリニューロパチーの進行は、肝移植前の評価と比べたPNDスコアの悪化、または肝移植後の2回の評価でPNDスコアの悪化の記録がある場合と定義した ・ KPSが70%以上である ・ 試験登録前3ヵ月以上、安定して免疫抑制薬の治療を継続していた 																						
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ NYHAの心機能分類 > II ・ PNDスコアがIV ・ 血清AST、ALT、または総ビリルビン濃度がULNを超えている ・ 肝同種移植片拒絶反応の既往または試験開始6ヵ月以内に同種移植片拒絶反応の可能性を示唆する肝機能検査(LFT)の異常 ・ スクリーニング時の推定糸球体ろ過量(eGFR)が30mL/min/1.73m²以下 ・ 他の臓器移植の施行歴がある ・ 必要な前投薬を遵守できない 																						
方法	23例に対し、本剤0.3mg/kgを3週に1回、12ヵ月間静脈内投与(1回あたり約70分間かけて点滴静注)した ^{※1} 。すべての患者に対して前投薬として、本剤注入開始の60分以上前にコルチコステロイド、パラセタモール、H ₁ 遮断薬、H ₂ 遮断薬を投与した。 ※1 用量は実際の体重に基づき、体重100kg未満の患者には、本剤0.3mg/kgを3週に1回静脈内投与した。体重100kg以上の患者には、パチシランとして30mgを3週に1回静脈内投与した。																						
主要評価項目	<u>有効性</u> 投与6ヵ月時点及び投与12ヵ月時点におけるベースラインからのTTR減少率の平均値																						
副次評価項目	<u>有効性</u> 以下の項目におけるベースラインからの変化量 神経障害の複合的評価:NISスコア、Norfolk QOL-DNスコア、COMPASS 31スコア、身体障害:R-ODSスコア、栄養状態:mBMI <u>薬物動態</u> 本剤投与時のパチシランの平均血漿中濃度推移 など <u>安全性</u> 有害事象 など																						
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th>患者背景</th> <th>安全性解析対象集団 (n=23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢(歳)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均±SD</td> <td>58.1±9.9</td> </tr> <tr> <td>中央値(範囲)</td> <td>58.0 (43-75)</td> </tr> <tr> <td>男性、例数(%)</td> <td>13 (56.5)</td> </tr> <tr> <td>人種、例数(%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>22 (95.7)</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td>1 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>国、例数(%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>スペイン</td> <td>7 (30.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 (21.7)</td> </tr> </tbody> </table>	患者背景	安全性解析対象集団 (n=23)	年齢(歳)		平均±SD	58.1±9.9	中央値(範囲)	58.0 (43-75)	男性、例数(%)	13 (56.5)	人種、例数(%)		白人	22 (95.7)	アジア人	1 (4.3)	国、例数(%)		スペイン	7 (30.4)		5 (21.7)
患者背景	安全性解析対象集団 (n=23)																						
年齢(歳)																							
平均±SD	58.1±9.9																						
中央値(範囲)	58.0 (43-75)																						
男性、例数(%)	13 (56.5)																						
人種、例数(%)																							
白人	22 (95.7)																						
アジア人	1 (4.3)																						
国、例数(%)																							
スペイン	7 (30.4)																						
	5 (21.7)																						

フランス	3 (13.0)
ドイツ	3 (13.0)
ポルトガル	2 (8.7)
イタリア	2 (8.7)
スウェーデン	1 (4.3)
英国	
トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを 発症した年齢が50歳未満、例数(%)	13 (56.5)
トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー と診断された年齢(歳)	
平均±SD	46.7±11.7
中央値(範囲)	50.0 (25-63)
V30M型 ^{a)} 、例数(%)	15 (65.2)
TTR安定化剤使用歴 ^{b)} 、例数(%)	13 (56.5)
TTR安定化剤 使用年数、中央値(範囲)	2.1 (0.2-7.0)
肝移植時の年齢(歳)	
平均±SD	50.1±10.8
中央値(範囲)	54.0 (32-66)
トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー と診断されてから肝移植までの期間(年)	
平均±SD	3.7±3.0
中央値(範囲)	2.7 (0.4-10.3)
肝移植からオンパットロ初回投与までの期間(年)	
平均±SD	9.4±5.1
中央値(範囲)	9.2 (1.4-20.8)
ベースラインの免疫抑制レジメン、例数(%)	
タクロリムス	10 (43.5)
タクロリムス+ミコフェノール酸	7 (30.4)
エベロリムス	1 (4.3)
シクロスポリン	1 (4.3)
タクロリムス+エベロリムス	1 (4.3)
タクロリムス+アザチオプリン	1 (4.3)
シクロスポリン+エベロリムス	1 (4.3)
シクロスポリン+ミコフェノール酸	1 (4.3)
BMI、kg/m ²	
平均±SD	23.5±3.6
中央値(範囲)	23.2 (18.0-30.5)
血清中TTR濃度、mg/L	
平均±SD	202.1±54.1
中央値(範囲)	192.1 (123.7-315.1)
NISスコア	
平均(SD)	60.3 (39.0)
中央値(範囲)	59.5 (7.0-136.5)
Norfolk QOL-DNスコア	
平均±SD	66.7±24.5
中央値(範囲)	75.0 (16.0-98.0)
KPS、例数(%)	
70-80%	17 (73.9)
90-100%	6 (26.1)
PNDスコア、例数(%)	
I	1 (4.3)
II	9 (39.1)
III A	7 (30.4)
III B	6 (26.1)
IV	0 0
FAPステージ、例数(%)	
I	10 (56.5)

II	13 0
III	0
NYHAクラス分類、例数(%)	
0	13 (56.5)
I	5 (21.7)
II	5 (21.7)

a) その他の遺伝子型も含む。S77Y (3例)、G47A (1例)、G47V (1例)、L12V (1例)、F64L(1例)、及びY116S (1例)であった。

b) タファミジスは11例(47.8%)、ジフルニサルは2例(8.7%)であった。

有効性(主要評価項目)

・投与6ヵ月時点及び投与12ヵ月時点におけるベースラインからのTTR減少率の平均値
肝移植から本剤初回投与までの期間は9.4年(平均値)、本剤の投与期間は13.1ヵ月(中央値)であり、全例で免疫抑制剤が併用された。ベースラインからの血清TTR減少率は91.0%(中央値)であり、統計的に有意であった($p=4.5 \times 10^{-8}$ 、名目上のp値、Wilcoxon符号順位検定^{a)})。

ベースラインからのTTR減少率の平均値

	ベースライン	1~2週	3週	6ヵ月	12ヵ月
平均(SEM) TTR濃度 (mg/L)	202.1 (11.3)	41.1 (4.1)	35.5 (4.5)	21.2 (3.7)	24.9 (2.7)
平均(SEM) ベースラインか らの減少率(%)	—	79.6 (1.7)	81.9 (2.4)	89.2 (2.0)	87.1 (1.7)

a) 血清TTRの減少率の中央値とノンパラメトリックな両側95%CIは、Wilcoxon符号順位検定を用いてp値を解析した。

有効性(副次評価項目)

NISスコア、Norfolk QOL-DNスコア、R-ODSスコア、COMPASS 31スコア及びmBMIのベースラインから投与12ヵ月時点までの変化量は次表のとおりであった。

12ヵ月時点の各有効性評価において、ベースラインと比較して、安定または改善が示された。

副次評価項目のベースラインから6ヵ月ごとの変化量

評価項目	ベースライン値 (平均±SEM)	ベースラインからの変化量(平均±SEM)	
		6ヵ月	12ヵ月
NIS ^{a)}	60.0(8.9) (n=21)	-0.4(3.3) (n=20)	-3.7(2.7) (n=20)
Norfolk QoL-DN ^{a)}	65.4(5.5) (n=21)	+0.2(4.2) (n=20)	-6.5(4.9) (n=21)
R-ODS ^{a)}	29.1(1.8) (n=21)	-1.8(0.9) (n=20)	-0.1(1.1) (n=21)
COMPASS 31 ^{b)}	37.4(3.7) (n=20)	-2.5(1.7) ^{c)} (n=19)	-5.0(2.6) ^{c)} (n=20)
mBMI ^{a)}	929.9(29.7) (n=21)	-8.1(15.0) (n=20)	+4.4(21.8) (n=21)

a) 絶対値およびベースラインからの変化量を解析した。

b) 反復効果混合モデルを用いて解析した。

c) 最小二乗平均±SEM

薬物動態(副次評価項目)

・本剤投与時のパチシランの平均血漿中濃度推移(PK解析対象集団)
定常状態のパチシランナトリウムの薬物動態パラメータは、肝移植を受けていない患者で観察されたものと同様であった。

安全性(副次評価項目)

・安全性解析対象集団23例中23例(100%)に有害事象が認められた。10%以上に認められた有害事象は、

	<p>下痢8例(34.8%)、Infusion reaction 6例(26.1%)、末梢性浮腫5例(21.7%)、背部痛5例(21.7%)、心不全3例(13.0%)、転倒3例(13.0%)、疲労3例(13.0%)、頭痛3例(13.0%)、発熱3例(13.0%)及び尿路感染3例(13.0%)だった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験薬に関連した有害事象は8例(34.8%)に認められた。 ・重篤な有害事象は、5例(21.7%)に認められた。本剤に関連した重篤な有害事象は、Infusion reactionが1例(4.3%)だった。 ・投与中止に至った有害事象は認められなかった。試験薬投与中断に至った有害事象は5例(21.7%)だった。 ・死亡に至った有害事象は認められなかった。
--	--

11) 参考資料: 肝移植後患者を対象とした国際共同第Ⅲb相単一群非盲検試験 (ALN-TTR02-008試験)

12) Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, et al. *Am J Transplant.* 2022;22(6):1646-1657. (本試験はAlnylam Pharmaceuticalsの支援により実施された)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容)

長期使用に関する製造販売後臨床試験: ALN-TTR02-006試験(実施済):

海外第Ⅱ相継続投与試験(003試験)または国際共同第Ⅲ相試験(004試験)を完了したトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象に、本剤の長期投与の安全性および有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

長期使用に関する特定使用成績調査(実施中):

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤を投与されたすべての患者を対象に、長期間の使用実態下における本剤の品質、有効性および安全性を検討する。

(承認条件については「I. 概要に関する項目 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項を参照)

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

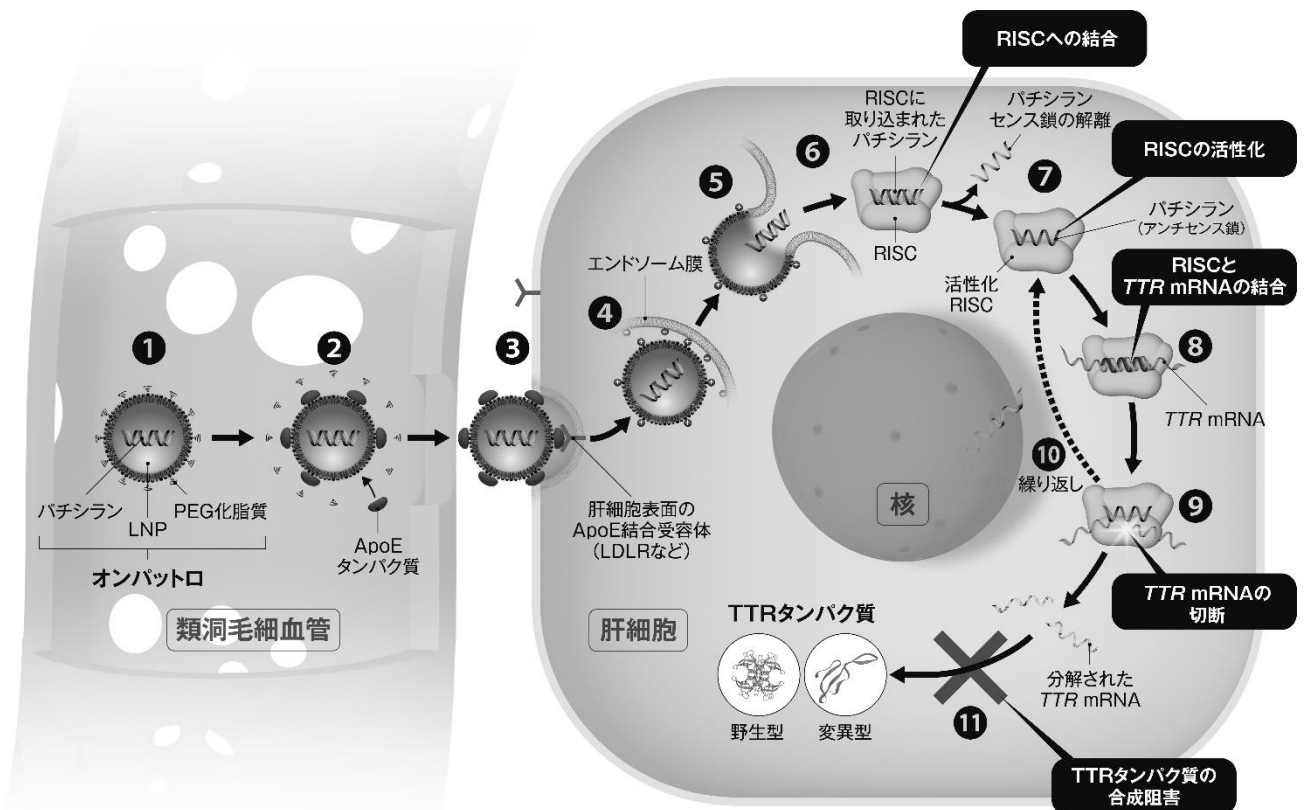
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹³⁻¹⁹⁾

パチシランは、すべての変異型および野生型 *TTR* mRNAの3'非翻訳領域の遺伝子保存配列と特異的に結合する二本鎖small interfering RNA (siRNA)である。本剤は、血中のTTRタンパク質の主な産生場所である肝細胞へのsiRNAの送達を可能にするよう脂質ナノ粒子(Lipid Nanoparticle:LNP)として製剤化されている。

- ① 静脈内投与された本剤は、大量の血液が灌流する肝臓内に分布、蓄積する。
- ② 肝臓への分布過程において、LNPのPEG (Polyethylene Glycol) 化脂質の大部分が外れ、内因性アポリポタンパク質 E (ApoE) が結合する。
- ③ 肝細胞に発現する低比重リポタンパク質受容体 (Low Density Lipoprotein Receptor:LDLR) などのApoE依存的機構を介して、肝細胞内に取り込まれる。
- ④ LNP中の正に帯電した脂質は、負に帯電したエンドソーム膜と融合する。
- ⑤ その後、LNPの物理的崩壊とエンドソーム膜の不安定化により、LNP中のパチシラン(二本鎖siRNA)が細胞質内に放出される。
- ⑥ 細胞質内へ放出されたパチシランは、RISC (RNA誘導サイレンシング複合体)に結合する。
- ⑦ RISCに結合した二本鎖siRNAが一本鎖となり、RISCは活性化する。
- ⑧ 活性化RISCは、野生型および変異型の *TTR* mRNAに結合する。
- ⑨ 活性化RISCが *TTR* mRNAを切断する。
- ⑩ 活性化RISCは *TTR* mRNAに次々に結合し、触媒的に切断を繰り返す。
- ⑪ 分解された *TTR* mRNAはその機能を失い、TTRタンパク質は野生型、変異型ともに合成されなくなる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

非臨床試験ではパチシラン原薬、本剤ほか、ALN-TTR01 (本剤の前世代LNP製剤)を用いた検討を行った。

1) ヒト *TTR* mRNA 発現に対する阻害作用 (*in vitro*)²⁰⁾

ヒト肝細胞癌細胞株G2 (HepG2) およびヒト肝細胞癌細胞株3B (Hep3B) 細胞を用いた *in vitro*スクリーニング試験により、*TTR* 遺伝子の3'非翻訳領域 (UTR) でヒトおよびサルの間で高度に保存されている配列を標的とする強力かつ特異性の高いsiRNAであるパチシランを特定した。効力の指標となるヒト *TTR* mRNA相対的発現量を50%減少させる濃度 (IC₅₀) は、HepG2細胞およびHep3B細胞でそれぞれ0.003~0.004nmol/L、0.006nmol/Lであった。

試験方法: HepG2およびHep3B細胞に候補となるsiRNAを様々な濃度で一過性にトランスフェクトさせ、定量ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) および分岐DNA (bdNA) アッセイによりIC₅₀解析および10nmol/LのsiRNA (使用したsiRNAの最高濃度) による *TTR* mRNA濃度の最大低下作用を比較した。

2) 民族のおよび地理的背景による影響 (*in silico*)²⁰⁾

パチシランの標的部位に一塩基変異多型 (SNP) が存在しないかどうか、民族的に異なる背景を持つ101例分の遺伝子についてバイオインフォマティクス解析により検討した結果、*TTR* 遺伝子のコーディング領域におけるSNPが5種類検出されたが、パチシランの標的部位には多型がみられなかった。

試験方法: NCBI dbSNPデータベースの検索 (dbSNP Build ID:130)²¹⁾を実施し、パチシラン結合部位に起こる可能性のあるSNPを特定した。また、このデータセットに含まれない様々な民族的背景を有する101例 [アフリカ系アメリカ人23例、白人28例、アジア人30例 (うち16例が日本人)、ヒスパニック系17例、先住アメリカ人3例] のサンプルを用いて、完全な *TTR* 遺伝子配列を決定した。

3) オフターゲット活性 (*in vitro*)²⁰⁾

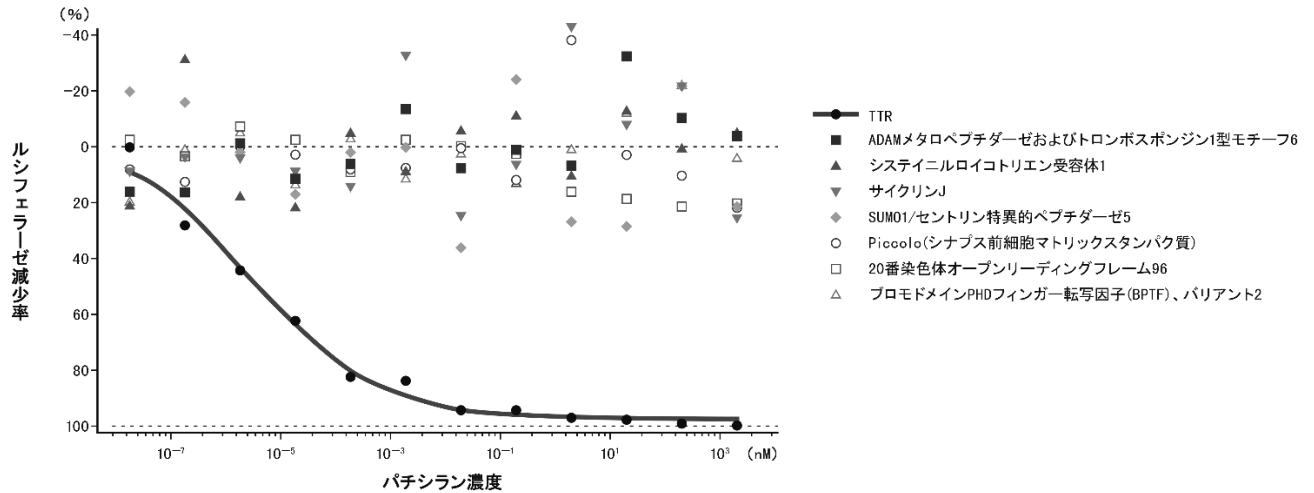
In silico バイオインフォマティクス解析により、パチシランが配列依存的なオフターゲット作用を示す可能性が最も高いと予測された7種のヒト転写産物が同定されたことから、パチシランのオフターゲット作用についてデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイを用いて検討した。

ルシフェラーゼ遺伝子発現は、3'-UTRに *TTR* 遺伝子配列が付加されたルシフェラーゼコンストラクトをトランスフェクトした細胞にパチシランを処理すると強力かつ濃度依存的に低下した (IC₅₀: 約3fmol/L) が、7種のオフターゲット候補遺伝子配列を各々付加して同様に処理したときは低下しなかった。

パチシランによりオフターゲット抑制を受ける可能性のある候補遺伝子

候補遺伝子
TTR
ADAMメタロペプチダーゼおよびトロンボスポンジン1型モチーフ6
システイニルロイコトリエン受容体1
サイクリンJ
SUMO1/セントリン特異的ペプチダーゼ5
Piccolo (シナプス前細胞マトリックスタンパク質)
20番染色体オープンリーディングフレーム96
プロモドメインPHDフィンガー転写因子 (BPTF)、バリエント2

デュアルルシフェラーゼレポーターアッセイを用いたパチシランのオフターゲット解析



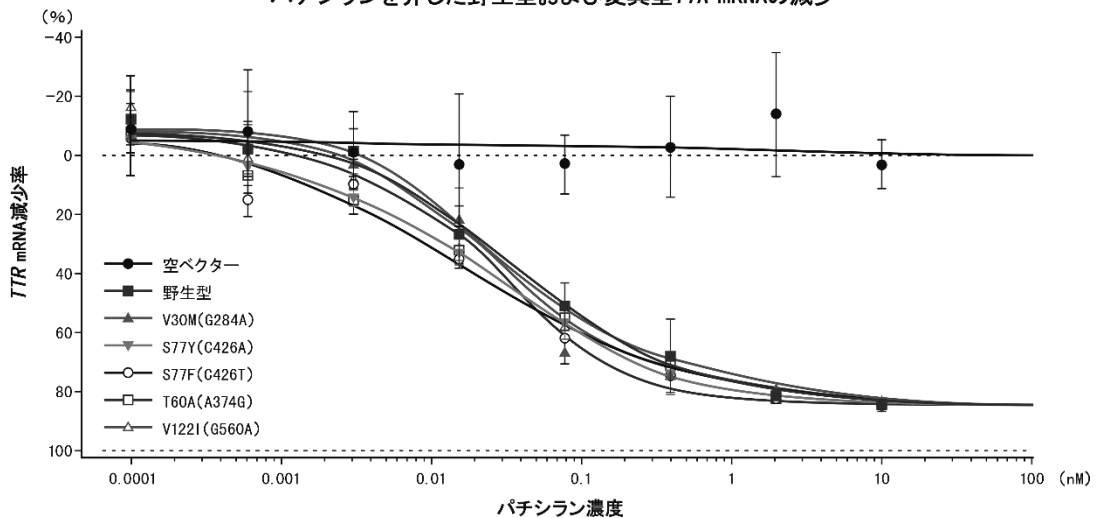
TTRまたはオフターゲット候補の転写産物のいずれも標的としない陰性対照siRNAのAD-1661と比較したルシフェラーゼ減少率で示した。

試験方法: COS-7細胞にTTRまたは各オフターゲット遺伝子をトランスフェクトした後、パチシランで処理し、遺伝子発現をデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイで評価した。

4) 野生型および変異型 TTR 対立遺伝子発現に対する抑制作用 (*in vitro*)²⁰⁾

パチシランの野生型および変異型 TTR 対立遺伝子に対する抑制作用をデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイにより評価した結果、野生型 TTR および高頻度に見られる5種の変異型 TTR (V30M、T60A、S77Y、S77F、V122I) の遺伝子発現が減少し、その効力は同程度であった (IC₅₀: それぞれ36、28、23、30、16 および33 pmol/L)。

パチシランを介した野生型および変異型 TTR mRNA の減少

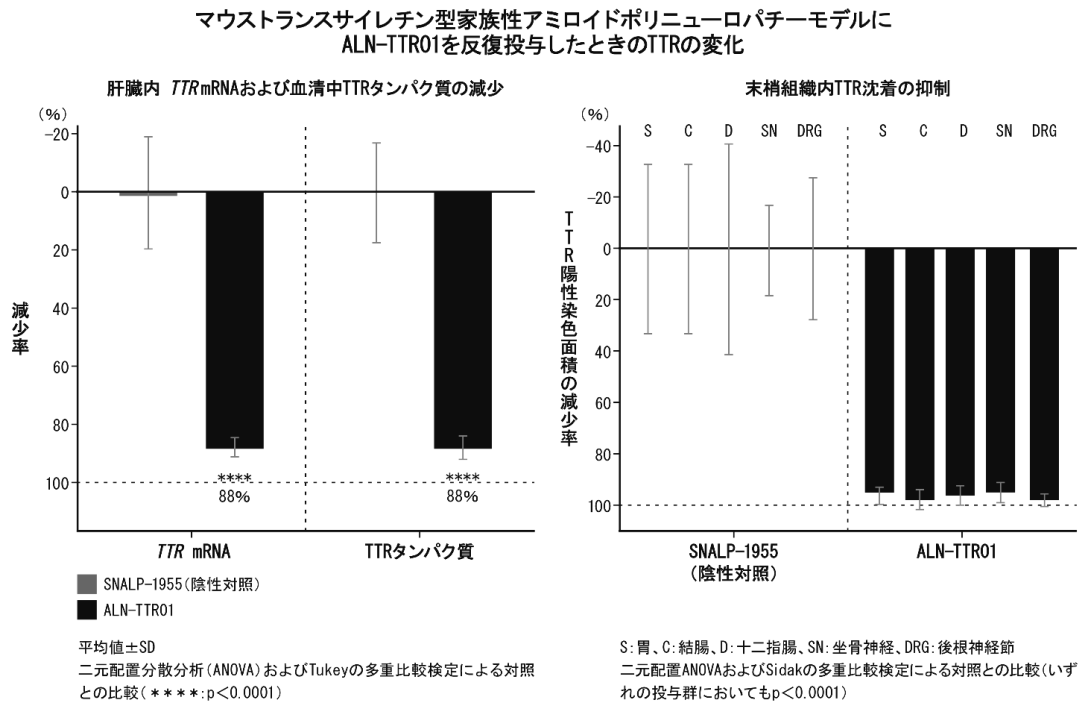


空ベクターは TTR 遺伝子を挿入していない Dual-Luc コンストラクトを表し、陰性対照として使用した。データは、TTR mRNA を標的としない陰性対照 siRNA の AD-1661 と比較した TTR mRNA 減少率で示した。データは4パラメータロジスティック非線形回帰に適合させた。エラーバーは平均 (n=2) の SE を示す。

試験方法: 完全長の野生型または5種の変異型 TTR の相補的DNA (cDNA) 配列を付加したルシフェラーゼコンストラクトをトランスフェクトした COS-7 細胞にパチシランで処理を行い、野生型および変異型 TTR 遺伝子抑制効果をデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイで評価した。陰性対照には TTR を挿入していないデュアルルシフェラーゼコンストラクト (空ベクター) を用いた。

5) TTR タンパク質の減少および TTR 組織沈着消退(マウス)²²⁾

ヒト *V30M TTR* を発現しているマウス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モデルを用いてRNAiを介したTTR減少の影響を評価した結果、ALN-TTR01(本剤の前世代LNP製剤)投与により、陰性対照と比較して肝臓内 *TTR* mRNAおよび血清中TTRタンパク質が88%減少し、TTRの組織沈着が95%超減少した。

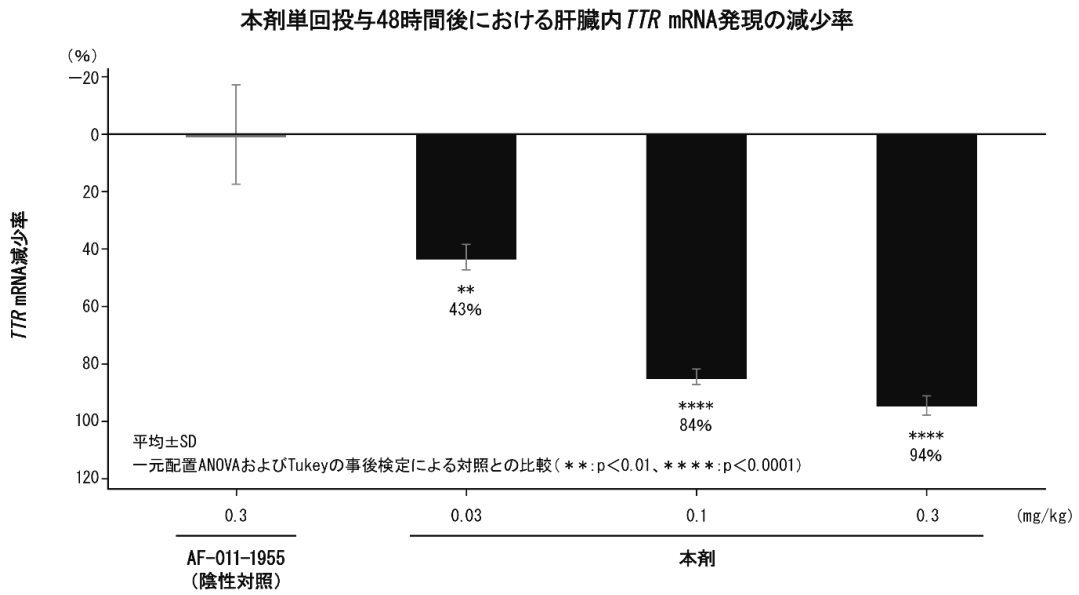


試験方法: 22ヵ月齢のヒト *TTR V30M/Hsf-1* (熱ショック転写因子-1) KOマウスに3mg/kgのALN-TTR01(本剤の前世代LNP製剤) (n=9)または3mg/kgのSNALP-1955^{*}(ALN-TTR01の陰性対照) (n=6)のいずれかを0、14、28、42、56および70日目に尾静脈内ボラス投与した(2週に1回、計6回投与)。6回目投与の1週間後である77日目に、肝臓内 *TTR* mRNA(分岐DNA[bDNA]アッセイ)、血清中TTRタンパク質(ELISA法)、並びに既知のTTR沈着部位である末梢組織(胃、十二指腸、結腸、坐骨神経および後根神経節)でのTTR沈着(免疫組織化学[IHC]染色)を評価した。

^{*}SNALP(stable nucleic acid lipid particle:安定核酸脂質粒子)で製剤化した非哺乳類ホタルルシフェラーゼ遺伝子を標的とするsiRNAを含有するLNP製剤

6) 肝臓内 *TTR* mRNA への作用(サル)²³⁾

本剤(0.03、0.1、0.3mg/kg)のサルへの単回静脈内投与により、投与48時間後の肝臓内 *TTR* mRNAが陰性対照と比較してそれぞれ43%、84%、94%減少した。血清中*TTR*タンパク質も用量依存的に減少した。



試験方法: サル(カニクイザル、各群n=3)に、本剤(0.03、0.1、0.3mg/kg)を15分間の点滴静注により単回投与し、投与48時間後に肝臓生検を採取し、bDNA法を用いて *TTR* mRNA濃度を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

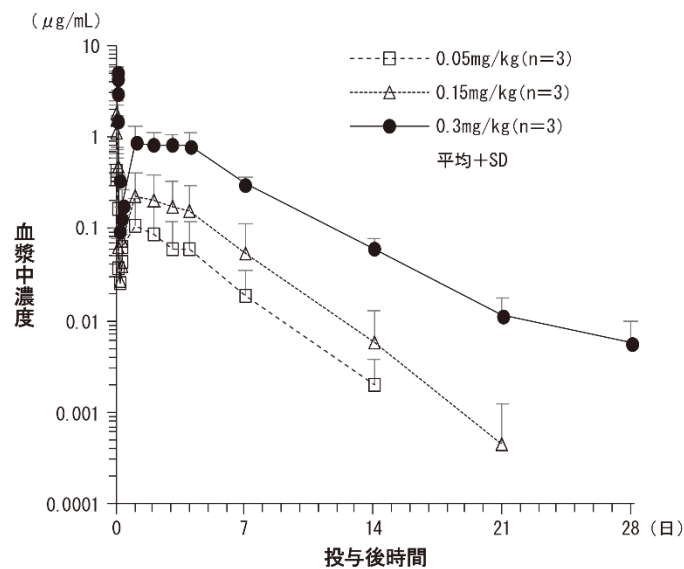
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(健康成人)

<日本人データ> (005試験)²⁾

日本人健康成人9例に、本剤0.05、0.15および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および薬物動態パラメータについて検討した。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。

本剤単回点滴静脈内投与時の平均血漿中濃度-時間(日本人健康成人)



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
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-∞} (µg·h/mL)	24.0, 14.0 ^{b)}	31.9 ± 27.2	157 ± 49.2
t _{1/2α} (h)	0.173, 0.390 ^{b)}	0.349 ± 0.064	0.555 ± 0.175
t _{1/2β} (h)	52.0, 58.0 ^{b)}	53.7 ± 4.87	75.4 ± 8.99

平均±SD, a) 中央値、b) 個別値(例数=2)

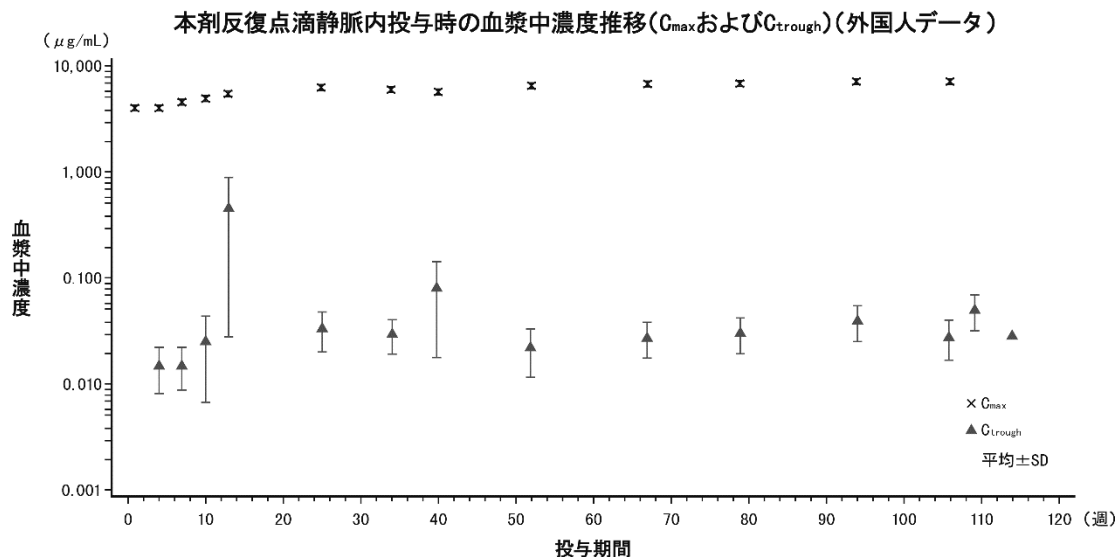
C_{max}: 最高血漿中濃度の実測値、C_{max2}: 第2分布相の最高血漿中濃度の実測値、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-∞}: 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2α}: 分布相における見かけの半減期、t_{1/2β}: 消失相における見かけの半減期

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は「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。」である。

2) 反復投与

<外国人データ> (003試験)⁹⁾

外国人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27例に、本剤0.3mg/kgを3週に1回投与したとき、投与開始から24週間で定常状態に達した。投与106週時点におけるパチンランナトリウムの血漿中薬物動態パラメータは次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(106週)(外国人データ)

例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max2} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
27 ^{b)}	7.15 ± 2.14	1.57 ± 2.04	1.30	184 ± 159

平均±SD、a) 中央値、b) C_{max} および t_{max} は26例、 C_{max2} は23例、 AUC_{τ} は24例

C_{max} : 最高血漿中濃度の実測値、 C_{max2} : 第2分布相の最高血漿中濃度の実測値、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 AUC_{τ} : 投与間隔間の血漿中濃度-時間曲線下面積

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

標準的なノンコンパートメント解析および非線形混合効果モデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

＜外国人データ＞

外国人患者に本剤0.3mg/kgを3週に1回点滴静脈内投与したとき、パチシランの定常状態におけるクリアランス(平均±SD)は、 3.0 ± 2.5 mL/h/kgであった⁹⁾。

(5) 分布容積

＜外国人データ＞

外国人患者に本剤0.3mg/kgを3週に1回点滴静脈内投与したとき、パチシランの定常状態における分布容積(平均±SD)は、 0.255 ± 0.198 L/kgであった⁹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析²⁴⁾

(1) 解析方法

標準的なノンコンパートメント解析および非線形混合効果モデル

(2) パラメータ変動要因

本剤のPKの個体間変動に対する人口統計学的特性およびベースライン特性が共変量として及ぼす影響を評価するために、全臨床試験を通じて得られたデータを用いて、母集団PKおよびPK/PD解析を実施した。

母集団PK解析は、本剤を健康被験者(22例:001および005試験)に単回投与、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(177例:002、003および004試験)に反復投与した後の血漿中PKデータを用いて実施した。PK/PD解析には、健康被験者29例(本剤投与22例、プラセボ投与7例)、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254例(本剤投与177例、プラセボ投与77例)を組み入れた。

その結果、年齢、性別、人種(白人または白人以外)、抗薬物抗体(ADA)の有無、中程度または強力なCYP3A阻害剤または誘導剤、腎機能障害(軽度または中等度)および肝機能障害(軽度)は、パチシランの定常状態におけるPK曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。

母集団PK解析では、体重のみが定常状態のPK曝露量に影響を及ぼす重要な共変量として特定された。しかし、母集団PK/PDモ解析は、様々な体重においてPK曝露量の差が血清中TTR濃度の低下の差につながらないことを示した。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラット

ラットに¹⁴Cで標識したDLin-MC3-DMAを含む本剤0.3mg/kgを単回静脈内投与したとき、中枢神経系組織(大脳、小脳、延髄)中の放射能濃度は低く、投与後8時間以降では定量下限未満であり、血液脳関門を通過しなかった²⁵⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット

雌のラット(妊娠雌、n=5/群)に、本剤1.5mg/kgまたはAF-011-18534(ラット特異的サロゲート製剤)を0(0.9% NaCl)、0.15、0.5または1.5mg/kgの用量で、無処置繁殖用雄ラットとの同居の15、8および1日前並びに妊娠6、13および19日に1時間静脈内持続投与(12mL/kg/時間)した試験において、本剤およびAF-011-18534の成分であるsiRNAの胎盤を介した胎児への移行は認められなかった²⁶⁾。「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット

ラットを用いた出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、本剤を妊娠7、13、および19日並びに分娩後6、12および18日に静脈内持続投与し、分娩後12日の投与2時間後における乳汁移行を測定したところ、検討した用量範囲(0.15、0.5、1.5mg/kg)では乳汁中にパチシランは検出されなかった²⁷⁾。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>ラット

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²⁵⁾。

(6)血漿蛋白結合率

本剤のヒト血漿タンパク結合率は2.1%以下であった²⁸⁾。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

パチシランナトリウムはエキソヌクレアーゼおよ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²⁹⁾。

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

パチシランは主要なCYP酵素の基質ではない³⁰⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

日本人健康成人9例に本剤0.05、0.15および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²⁾。

<参考>サル

サルでのマスバランス試験において、パチシランの尿中排泄は極めて少なく(0.4%未満)、糞中排泄は認められなかった³¹⁾。

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は「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。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考> *In vitro*

ヒトトランスポーターを発現する非分極細胞株での *in vitro* 試験を実施し、本剤と主要なトランスポーターとの相互作用を評価した結果、パチシランは、多剤耐性タンパク質1(MDR1)、乳癌耐性タンパク質(BCRP)、胆汁酸塩輸送ポンプ(BSEP)、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1またはMATE2-Kを阻害しなかった³²⁾。

OAT:有機アニオントランスポーター、OCT:有機カチオントランスポーター、MATE:multidrug and toxin extrusion

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

重度腎機能障害患者または末期腎不全患者を対象とした試験は実施していない。

<参考>

臨床試験において、投与したパチシランの1%およびDLin-MC3-DMA(主代謝物であるDMBAとして排泄)の5.48%のみが尿中に回収されたことから、腎クリアランスが本剤の主要な消失経路ではないことが確認された。

国際共同第Ⅲ相試験(004試験)^{4,5)}のPKサブグループ解析から、正常腎機能の患者と比較して軽度および中等度腎機能障害の患者では、本剤の3成分すべての定常状態におけるPK曝露量に差がないことが示されており、これらの患者において、本剤の用量調節は不要と考えられる。

(2) 肝機能障害患者

中等度または重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

<参考>

本剤の代謝にはCYP酵素は関与しておらず、LNPからのパチシラン放出は、LNPの脂質添加剤とエンドソームの脂質成分との物理化学的相互作用に媒介されており、酵素的経路は関与していない。

国際共同第Ⅲ相試験(004試験)^{4,5)}のPKサブグループ解析から、正常肝機能の患者と比較して軽度肝機能障害の患者では、本剤の3成分すべての定常状態におけるPK曝露量に差がないことが示されており、軽度肝機能障害の患者において、本剤の用量調節は不要である。

本剤は、重度の肝機能障害を有する患者に対する検討を行っておらず、中等度の肝機能障害を有する患者において少数で検討されているのみであるため、これらの患者における投与リスクは不明であることから、「中等度又は重度の肝機能障害を有する患者への投与」は、RMPにおいて重要な不足情報に設定されている。(「I.概要に関する項目6.RMPの概要」の項参照)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、再び過敏症症状を発現するおそれがあるため、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目 2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与によりInfusion reactionが発現する可能性がある。Infusion reactionは主に本剤投与中又は投与開始2時間以内に多く報告されている。それらの症状を軽減させるため、以下の前投薬を本剤投与のたびに、少なくとも投与60分前に投与すること。[11.1.1 参照]

- ・コルチコステロイド(デキサメタゾン10mg又は同等薬)(静脈内投与)
- ・アセトアミノフェン(500mg)(経口投与)
- ・H₁拮抗薬(クロルフェニラミンマレイン酸塩5mg又は同等薬)(静脈内投与)
- ・H₂拮抗薬(ファモチジン20mg又は同等薬)(静脈内投与)

なお、患者の症状、状態により前投薬の投与量の調整を考慮すること。

<解説>

Infusion reactionは脂質製剤の静脈内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る可能性がある。また、本剤の臨床試験中にもInfusion reactionが発現し、その多くは投与開始2時間以内に報告されている。したがって、Infusion reaction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およびH₁/H₂拮抗薬による前投薬を設定した。本剤投与当日は、投与開始の少なくとも60分前に前投薬を投与すること。本剤注入中は、Infusion reactionの徴候や症状がみられないか、患者の状態をよく観察すること。

8.2 Infusion reactionの症状が発現した場合には、本剤の投与速度を下げる、又は投与を中断し、適切な処置(副腎皮質ホルモン剤等の治療又は適切な対症療法、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等)を行うこと。症状が消失した後に、投与速度を下げて再投与すること。重度のInfusion reactionが発現した場合は本剤投与を中止すること。[11.1.1 参照]

<解説>

Infusion reactionが発現した場合は、投与速度を下げるか投与を中断し、臨床的に必要であれば、医療管理(コルチコステロイド投与また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下げて再開することを検討する。Infusion reactionが重度または生命を脅かすものである場合には、投与を中止すること。またInfusion reactionの徴候と症状[関節痛または疼痛(背部痛、頸部痛、または筋骨格痛を含む)、潮紅(顔面紅斑また

は皮膚熱感を含む)、悪心、腹痛、呼吸困難または咳嗽、胸部不快感または胸痛、頭痛、発疹、そう痒症、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加または動悸、低血圧(失神を含む)、高血圧、顔面浮腫など]を事前に患者に説明し、Infusion reactionの徴候または症状が生じた場合は、ただちに伝えるように指示すること。

「Infusion reaction」は、RMPにおいて重要な特定されたリスクに設定されている。(「I.概要に関する項目 6.RMPの概要」の項参照)

8.3 本剤は、血清中トランスサイレチン(TTR)タンパク質を減少させることにより、血清中ビタミンAの減少を招くことから、ビタミンAを補給するように患者に指導すること。なお、1日推奨用量は約2500IUであり、推奨用量を超えて補給しないこと。[12.1 参照]また、ビタミンAの欠乏により、眼症状(例:夜盲)等が発現するおそれがあるため注意すること。

<解説>

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またはレチノール結合タンパク質がほとんどないが、食餌からビタミンAが摂取できれば、肝臓のレチノール結合タンパク質濃度およびビタミンA貯蔵は正常であり、ビタミンA欠乏の症状および徴候を示さない。本剤は血清中のTTR濃度を低下させることにより、血清中レチノール結合タンパク質およびビタミンAの濃度低下をもたらす。臨床試験では、患者に1日あたりの推奨用量のビタミンAを補給することにより、ビタミンA欠乏の臨床的エビデンスはみられなかったが、ビタミンA欠乏症に起因する潜在的な眼障害リスクを低減するため、患者に1日推奨用量でのビタミンAの補給を指導すること。(「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 9.臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照)

あわせてビタミンA欠乏症を示唆する眼症状(夜間視力低下または夜盲、持続的ドライアイ、眼の炎症、角膜炎または潰瘍、角膜肥厚または角膜穿孔を含む)が発現するおそれがあるため注意喚起した。

「ビタミンA欠乏に伴う有害事象(夜盲等)」は、RMPにおいて重要な潜在的リスクに設定されている。(「I.概要に関する項目 6.RMPの概要」の項参照)

8.4 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。また、本剤投与中に、完全房室ブロックを含む房室ブロックがあらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11.1.2 参照]

<解説>

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。本剤の国際共同第Ⅲ相試験(004試験)^{4,5)}では、心機能障害関連の有害事象の発現割合が本剤群で28.4%(42/148例)、プラセボ群で36.4%(28/77例)と、本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかったが、本剤との因果関係は明らかでないものの心臓関連死が本剤群で7例(4.7%)、プラセボ群で1例(1.3%)に認められた。現時点で本剤と心機能障害関連の有害事象の因果関係を強く示唆する情報は得られていないが、本剤による心臓関連死を含む心機能障害のリスクは否定できないことから、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よう注意喚起した。

また、本剤投与中に、完全房室ブロックを含む房室ブロックがあらわれることがあるので、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、適切な処置を行うよう注意喚起した。

「心機能障害」は、RMPにおいて重要な潜在的リスクに設定されている。(「I.概要に関する項目 6.RMPの概要」の項参照)

8.5 本剤はフィルターろ過により液量が減少し、ろ過後の採取可能容量はパチシランナトリウム10.5mg(パチシランとして10mg)未満であるため、必要なバイアル本数を計算する際に注意すること。[14.1.1 参照]

<解説>

本剤の採取可能容量はバイアル1本あたり4.4mL(8.8mg)であることから、必要なバイアル本数を計算する際に注意すること。(「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 11.適用上の注意」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

「VII. 薬物動態に関する項目 10.特定の背景を有する患者 (1)腎機能障害患者」の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

「VII. 薬物動態に関する項目 10.特定の背景を有する患者 (2)肝機能障害患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与中止後12週間は適切な避妊方法を行うよう指導すること。[9.5 参照]

<解説>

ラットを用いた非臨床試験において、本剤投与により交尾率や受胎率などに変化は認められなかった²⁶⁾。しかし、ラットを用いた反復投与毒性試験(2週に1回26週間、計14回投与)³³⁾の投与期間終了時に認められた投与部位および肝臓における病理組織学的変化(毒性変化でない)が、いずれも12週間の回復期間終了時に完全に回復していたことを考慮して、妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中および治療終了から少なくとも12週間は適切な避妊を行うよう注意喚起した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい(母体の血清中TTR又は血清中ビタミンAの低下が胎児に及ぼす影響は不明である。ウサギでは、母体毒性によると考えられる自然流産、胚・胎児の生存率の低下、及び胎児の体重の減少が1mg/kg以上の用量で認められた)³⁴⁾。[9.4 参照]

<解説>

ラットおよびウサギを用いた非臨床試験において、本剤の顕著な胎盤通過は認められなかった。(「VII.薬物動態に関する項目 5.分布 (2)血液-胎盤関門通過性」の項参照)

しかし、ウサギでは母体毒性に続発すると考えられる自然流産、胚・胎児生存率低下および胎児体重減少が1mg/kg(ヒト等価用量:RHDの3.2倍)以上の投与量で認められたことから³⁴⁾、患者の安全性を考慮して注意喚起した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること³⁴⁾。

<解説>

妊婦または授乳婦を対象とした試験は実施しておらず、本剤がヒト乳汁中に移行するかは不明であるが、患者の安全性を考慮して注意喚起した。ラットを用いた非臨床試験において、本剤の乳汁移行は認められなかった。(「VII.薬物動態に関する項目 5.分布 (3)乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般的に生理機能が低下している。

<解説>

一般的な注意事項として、高齢者で認められる生理機能の低下を考慮して注意喚起した。

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (27.0%) :

関節痛又は疼痛(背部痛、頸部痛、又は筋骨格痛を含む)、潮紅(顔面紅斑又は皮膚熱感を含む)、悪心、腹痛、呼吸困難又は咳嗽、胸部不快感又は胸痛、頭痛、発疹、そう痒症、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加又は動悸、低血圧(失神を含む)、高血圧、顔面浮腫等があらわれることがある。[8.1、8.2 参照]

11.1.2 房室ブロック(0.7%) :

本剤投与中に、完全房室ブロックを含む房室ブロックがあらわれることがある。[8.4 参照]

<解説>

・Infusion reaction

本剤は脂質ナノ粒子(LNP)製剤のため、Infusion reactionが発現する可能性がある。臨床試験では、Infusion reaction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、H₁/H₂拮抗薬による前投薬を投与した。国際共同第Ⅲ相試験(004試験)^{4,5)}では、本剤群の27.0%、プラセボ群の18.2%にInfusion reactionが発現した。本剤群の1例で、重篤なInfusion reactionが報告されたが、消失した。

・房室ブロック

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者では心臓障害を呈することが多く、国際共同第Ⅲ相試験(004試験)^{4,5)}では、本剤群の0.7%に房室ブロックの発現が報告されている。

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 5.重要な基本的注意とその理由」の項参照

(2) その他の副作用

11.2 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、歯肉腫脹、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、胸部不快感、胸痛、顔面痛、高熱、注入部位腫脹、倦怠感、全身性炎症反応症候群、全身性浮腫、注入部位血管外漏出、末梢腫脹
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
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、網膜凶異常、トランスアミンナーゼ上昇、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

	3%以上	1~3%未満	1%未満
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		急性腎障害、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

<解説>

国際共同第Ⅲ相試験(004試験)^{4,5)}の解析結果に基づき、発現頻度が3%以上、1~3%未満、1%未満の副作用を記載した。

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(004試験)において報告された副作用一覧

	全体	日本人
安全性評価対象例数	148例	7例
副作用発現例数	94例	2例
副作用発現率	63.5%	28.6%

事象名	全体(n=148)		日本人(n=7)	
	例数	%	例数	%
血液およびリンパ系障害	4	2.7	0	0
貧血	1	0.7	0	0
大球性貧血	1	0.7	0	0
白血球減少症	1	0.7	0	0
血小板減少症	1	0.7	0	0
心臓障害	8	5.4	0	0
心房細動	4	2.7	0	0
心房粗動	1	0.7	0	0
房室ブロック	1	0.7	0	0
徐脈	1	0.7	0	0
左脚ブロック	1	0.7	0	0
うつ血性心不全	2	1.4	0	0
動悸	1	0.7	0	0
頻脈	1	0.7	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.7	0	0
肥大型心筋症	1	0.7	0	0
耳および迷路障害	7	4.7	0	0
片耳難聴	2	1.4	0	0
聴力低下	2	1.4	0	0
突発性難聴	1	0.7	0	0
耳鳴	1	0.7	0	0
回転性めまい	2	1.4	0	0
内分泌障害	1	0.7	1	14.3
甲状腺機能低下症	1	0.7	1	14.3
眼障害	12	8.1	1	14.3
白内障	1	0.7	0	0
囊下白内障	1	0.7	0	0
複視	1	0.7	0	0
眼乾燥	2	1.4	1	14.3
緑内障	2	1.4	0	0
眼内血腫	1	0.7	0	0
黄斑症	1	0.7	0	0
視神経乳頭陥凹	1	0.7	0	0
視力低下	1	0.7	0	0
硝子体浮遊物	1	0.7	0	0
胃腸障害	37	25.0	1	14.3
腹部不快感	3	2.0	0	0
腹部膨満	2	1.4	0	0
腹痛	2	1.4	0	0
上腹部痛	1	0.7	0	0
腹部硬直	1	0.7	0	0
便秘	6	4.1	0	0
下痢	14	9.5	0	0
口内乾燥	1	0.7	0	0
消化不良	3	2.0	0	0
嚥下障害	2	1.4	0	0
おくび	1	0.7	0	0
胃食道逆流性疾患	2	1.4	0	0
口腔内潰瘍形成	1	0.7	0	0
悪心	7	4.7	1	14.3
レッチング	1	0.7	0	0
歯肉腫脹	1	0.7	0	0
嘔吐	5	3.4	0	0

事象名	全体 (n=148)		日本人 (n=7)	
	例数	%	例数	%
一般・全身障害および投与部位の状態	35	23.6	1	14.3
メトホルミンの副作用	1	0.7	0	0
無力症	9	6.1	0	0
胸部不快感	1	0.7	0	0
胸痛	1	0.7	0	0
顔面痛	1	0.7	0	0
疲労	5	3.4	0	0
熱感	3	2.0	0	0
全身性浮腫	1	0.7	0	0
高熱	1	0.7	0	0
注入部位血管外漏出	1	0.7	0	0
注入部位腫脹	1	0.7	0	0
倦怠感	1	0.7	0	0
末梢性浮腫	10	6.8	0	0
末梢腫脹	1	0.7	0	0
全身性炎症反応症候群	1	0.7	0	0
口渇	2	1.4	1	14.3
肝胆道系障害	1	0.7	0	0
肝嚢胞	1	0.7	0	0
免疫系障害	28	18.9	1	14.3
注入に伴う反応	28	18.9	1	14.3
感染症および寄生虫症	23	15.5	0	0
細菌感染	1	0.7	0	0
細気管支炎	1	0.7	0	0
気管支炎	2	1.4	0	0
結膜炎	1	0.7	0	0
丹毒	1	0.7	0	0
毛包炎	1	0.7	0	0
歯肉炎	1	0.7	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1	0.7	0	0
帯状疱疹	1	0.7	0	0
インフルエンザ	1	0.7	0	0
肺感染	1	0.7	0	0
鼓膜炎	1	0.7	0	0
鼻咽頭炎	2	1.4	0	0
口腔ヘルペス	1	0.7	0	0
肺炎	3	2.0	0	0
処置後蜂巣炎	1	0.7	0	0
気道感染	1	0.7	0	0
鼻炎	1	0.7	0	0
皮膚感染	1	0.7	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1	0.7	0	0
足部白癬	1	0.7	0	0
上気道感染	2	1.4	0	0
尿路感染	4	2.7	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	2.0	0	0
転倒	1	0.7	0	0
骨格損傷	1	0.7	0	0
皮膚創傷	1	0.7	0	0
臨床検査	14	9.5	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.7	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.7	0	0
血中クレアチニン増加	1	0.7	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.7	0	0
血中カリウム増加	1	0.7	0	0
血中尿素増加	1	0.7	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	1.4	0	0
薬物濃度増加	1	0.7	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1	0.7	0	0
肝酵素上昇	1	0.7	0	0

事象名	全体(n=148)		日本人(n=7)	
	例数	%	例数	%
網膜凶異常	1	0.7	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.7	0	0
視野検査異常	1	0.7	0	0
体重減少	3	2.0	0	0
体重増加	2	1.4	0	0
代謝および栄養障害	6	4.1	0	0
悪液質	1	0.7	0	0
食欲減退	1	0.7	0	0
高カリウム血症	1	0.7	0	0
高トリグリセリド血症	1	0.7	0	0
低血糖症	1	0.7	0	0
乳酸アシドーシス	1	0.7	0	0
ビタミンD欠乏	1	0.7	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16	10.8	0	0
関節痛	3	2.0	0	0
背部痛	2	1.4	0	0
関節不安定	1	0.7	0	0
関節硬直	2	1.4	0	0
筋肉疲労	1	0.7	0	0
筋痙縮	4	2.7	0	0
筋力低下	1	0.7	0	0
筋骨格痛	1	0.7	0	0
筋骨格硬直	1	0.7	0	0
筋肉痛	2	1.4	0	0
神経障害性関節症	1	0.7	0	0
四肢痛	4	2.7	0	0
顎痛	1	0.7	0	0
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)	2	1.4	0	0
膀胱癌	1	0.7	0	0
真珠腫	1	0.7	0	0
神経系障害	19	12.8	1	14.3
健忘	1	0.7	0	0
運動失調	1	0.7	0	0
平衡障害	2	1.4	0	0
脳梗塞	1	0.7	0	0
注意力障害	1	0.7	0	0
浮動性めまい	5	3.4	0	0
味覚異常	1	0.7	0	0
頭痛	3	2.0	0	0
知覚過敏	2	1.4	0	0
感覚鈍麻	1	0.7	0	0
神経痛	1	0.7	0	0
末梢性ニューロパチー	1	0.7	1	14.3
錯感覚	1	0.7	0	0
神経根痛	2	1.4	0	0
神経根障害	1	0.7	0	0
感覚障害	1	0.7	0	0
傾眠	2	1.4	0	0
緊張性頭痛	1	0.7	0	0
声帯麻痺	1	0.7	0	0
精神障害	3	2.0	0	0
不眠症	3	2.0	0	0
易刺激性	1	0.7	0	0
落ち着きのなさ	1	0.7	0	0
腎および尿路障害	8	5.4	1	14.3
急性腎障害	2	1.4	0	0
糖尿	1	0.7	0	0
血尿	2	1.4	0	0
腎機能障害	1	0.7	1	14.3
尿失禁	1	0.7	0	0

事象名	全体 (n=148)		日本人 (n=7)	
	例数	%	例数	%
尿閉	2	1.4	0	0
生殖系および乳房障害	3	2.0	0	0
良性前立腺肥大症	1	0.7	0	0
不規則月経	1	0.7	0	0
精巣障害	1	0.7	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	6.8	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.7	0	0
咳嗽	3	2.0	0	0
発声障害	3	2.0	0	0
しゃっくり	1	0.7	0	0
胸水	1	0.7	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1	0.7	0	0
皮膚および皮下組織障害	20	13.5	0	0
脱毛症	1	0.7	0	0
水疱	1	0.7	0	0
皮膚炎	1	0.7	0	0
湿疹	2	1.4	0	0
紅斑	6	4.1	0	0
剥脱性発疹	1	0.7	0	0
毛髪成長異常	1	0.7	0	0
多汗症	1	0.7	0	0
斑	1	0.7	0	0
寝汗	2	1.4	0	0
そう痒症	1	0.7	0	0
全身性そう痒症	1	0.7	0	0
紫斑	1	0.7	0	0
発疹	1	0.7	0	0
斑状皮疹	1	0.7	0	0
皮膚萎縮	1	0.7	0	0
皮膚変色	1	0.7	0	0
皮膚脆弱性	1	0.7	0	0
皮膚病変	2	1.4	0	0
皮膚潰瘍	1	0.7	0	0
血管障害	14	9.5	0	0
深部静脈血栓症	2	1.4	0	0
潮紅	2	1.4	0	0
ほてり	1	0.7	0	0
高血圧	3	2.0	0	0
低血圧	2	1.4	0	0
起立性低血圧	1	0.7	0	0
静脈炎	2	1.4	0	0
ショック	1	0.7	0	0
表在性血栓性静脈炎	1	0.7	0	0

MedDRA/J ver. 18.0基本語

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤の作用機序により、血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミンAが減少する。ビタミンAを摂取しても血清中ビタミンA濃度は低下するが、代替機序によりビタミンAの輸送と組織への取り込みが生じうるので、血清中ビタミンAの検査結果を基にビタミンA摂取量を変更しないこと^{5,35)}。[8.3 参照]

<解説>

血清中TTRはレチノール結合タンパク質の担体であり、血液中のビタミンAを輸送するが、本剤は血清中TTR濃度を低下させ、血清中レチノール結合タンパク質およびビタミンAの濃度低下をもたらすため、ビタミンAの1日推奨用量を補給することが望ましい。ただし、レチノール結合タンパク質の非存在下においても、ビタミンAの輸送および組織への取り込みは代替の機序を介して起こるため、臨床検査で測定された血清中ビタミンA濃度は体内のビタミンA総量を反映するものではない。したがって、臨床検査結果を基にビタミンA摂取量を変更することがないように注意喚起した。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5.重要な基本的注意とその理由」の項参照)

12.2 本剤の作用機序により、血清中サイロキシンが減少することがある。

<解説>

TTRはヒトにおいてサイロキシンの輸送にわずかに関与する。サルを用いた非臨床試験において本剤投与による血清中TTR濃度の低下に伴い、サイロキシンの血清中濃度低下が認められていることから注意喚起した。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌操作により、以下のとおり薬液を調製すること:[8.5 参照]

- ・ 本剤の採取可能容量はバイアル1本あたり4.4mL(8.8mg)である。用法及び用量に基づき本剤の必要バイアル数を冷蔵庫から取り出す。
- ・ 変色がないか目視で確認する。変色がある場合は使用しないこと。なお、バイアルの内側表面に白色から帯黄白色の被膜が観察される場合があるが、製剤の品質に影響はない。
- ・ バイアル1本の全量を滅菌シリンジに抜き取り、滅菌ポリエーテルスルホン(PES)シリンジフィルター(孔径0.2 μ m)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。

<解説>

投与前に、無菌条件下で本剤をろ過し、市販の0.9%塩化ナトリウム溶液の点滴バッグを用いて総液量200mLになるように調製すること。静注用希釈液は、無菌操作により看護師や薬剤師などの専門家が調製すること。(「IV. 製剤に関する項目 7.調製法及び溶解後の安定性」、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5.重要な基本的注意とその理由」の項参照)

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 インラインフィルター(孔径 $1.2\mu\text{m}$ 、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。

14.2.2 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。

14.2.3 他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

<解説>

適切なインラインフィルターを含む輸液セットと専用の点滴ラインを使用し、輸液セットは必ずフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)を含有しないものを使用すること。〔IV.製剤に関する項目 10.容器・包装 (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報〕の項参照)

本剤は静脈内にのみ投与すること。また、投与中に血管外へ漏出しうるため、注入部位を観察すること。漏出が疑われる場合は、投与を中止し適切な処置を行うこと。

他剤との配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤等との配合または同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

本剤の心血管系、呼吸系および中枢神経系評価を含む安全性薬理試験を実施した。

(サル)³⁶⁾

試験項目	動物種/系統 [性別:n]	投与経路 投与回数	投与量 (mg/kg)	所見
心血管系	サル/カニクイザル [雄:12]	静脈内 単回	1日目:PBS 7日目:0.1、1、3、6	6mg/kgまでの用量において、QTc延長や他の心電図の量的(心拍数による補正值)または質的变化は認められなかった。 3mg/kg以上において、遷延的な心拍数増加および体温上昇がみられた。
呼吸系および 中枢神経系	サル/カニクイザル [雄:3]	静脈内 単回	1日目:3	呼吸系パラメータおよび神経学的検査の変化はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

(サル)³⁷⁾

本剤による血清中TTR濃度低下による血清中レチノール結合タンパク質(RBP)濃度への影響を評価した。本試験ではALN-TTR01(本剤の前世代LNP製剤)を用いた。サルにPBSまたはALN-TTR01 3mg/kgのいずれかを15分間点滴静注で単回投与し(1群雌雄各1匹)、投与後7日におけるTTRおよびRBPの低下率を投与前のTTRおよびRBP濃度から算出した結果、ALN-TTR01群において血清中TTR濃度が約50~60%低下した。同じ個体で血清中RBP濃度も同程度低下しており、TTRとRBPの低下の程度について両タンパク質間の相関が認められた。

2. 毒性試験

本剤の毒性をパチシラン原薬および本剤を用いて評価した。ただしパチシランはラットおよびウサギにおいて薬理活性を示さないため、ラット特異的サロゲート製剤のAF-011-18534をラットの生殖発生毒性試験に用い、生殖発生に対する本剤の標的薬理作用を調べた。AF-011-18534および本剤はウサギにおいて薬理活性を示さない。ウサギの試験は、2種目の動物を用いて、本剤の化学作用に起因する胚・胎児毒性の有無を調べるために実施した。

(1) 単回投与毒性試験

(サル)³⁸⁾

動物種/系統 [n(/性)/群]	投与経路 投与回数	投与量 [*] (mg/kg)	試験結果 [無毒性量]
サル/カニクイザル [各3(1~2)]	静脈内 単回	0、10、30、100 (パチシラン原薬を使用)	30および100mg/kg: 血清トリグリセリドの減少が認められたが、臨床的には有害でないと考えられた。 [100mg/kg]

※パチシランとして

(2) 反復投与毒性試験

(ラット、サル)^{33,35)}

動物種/系統 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与回数/期間	投与量 (mg/kg)	試験結果 [無毒性量]
ラット/ Sprague Dawley [雌雄:各15]	静脈内(2週に1回) 4回/6週間	0、0.15、0.8、1.8、3.0 (本剤を使用)	最低用量の0.15mg/kgで毒性変化が認められたため、無毒性量は決定できなかった。
ラット/ Sprague Dawley [雌雄:各10]	静脈内(4週に1回) 2回/4週間	0、0.1、0.3、1.0 (本剤を使用)	試験中に死亡や本剤に関連した一般状態の変化や体重、摂餌量および器官重量の変化はみられず、0.3mg/kg以上の用量で血清中肝酵素増加および肝臓の病理組織学的所見が認められた。 [0.1mg/kg/4週]
ラット/ Sprague Dawley [雌雄:各25]	静脈内(2週に1回) 14回/26週間	0、0.03、0.1、0.3 (本剤を使用)	いずれの用量でも本剤関連の毒性所見は認められなかった。 [0.3mg/kg/2週]
サル/カニクイザル [雌雄:各6]	静脈内(2週に1回) 4回/6週間	0、0.3、1、3 (本剤を使用)	3mg/kg群で毒性変化と考えられる肝単細胞壊死および血清中ALT、AST、LDHの変化が認められた。 [1mg/kg/2週]
サル/カニクイザル [雌雄:各6]	静脈内(3週に1回) 14回/39週間	0、0.3、1、3/2* (本剤を使用)	3mg/kgの初回投与後AST、ALT、ALP、GGT、TBIL、LDHが大幅に上昇したため、用量を2mg/kgに減量した。また3/2mg/kg群で死亡、毒性変化と考えられる肝単細胞壊死が認められた。 [1mg/kg/3週]

※試験1日目以降、投与量を3mg/kgから2mg/kgへ下げた。

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、マウス)³⁹⁾

本剤(10mg/mL)は、細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示さず、ヒト末梢血リンパ球を用いる*in vitro*哺乳類染色体異常試験でも染色体構造異常および数的異常を誘発しなかった。また、雌雄のCD-1マウスに30mg/kg(最大耐量)までの本剤を単回静脈内投与したところ、骨髄での小核形成を誘導しなかった。以上の結果より、パチシランは遺伝毒性がないと考えられた。

(4) がん原性試験

(マウス)⁴⁰⁾

TgRasH2マウスを用いた26週間がん原性試験において、本剤を0、0.5、2、6mg/kgの用量で2週に1回静脈内投与したところ、いずれの用量においても本剤に関連した血液学的悪性腫瘍を示唆する所見や腫瘍性変化は認められず、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

(ラット、ウサギ)

動物種/系統 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与期間	投与量 (mg/kg)	試験結果 [無毒性量]
受胎能および初期胚発生と胚・胎児発生期(妊娠21日)複合的試験 ²⁶⁾			
ラット/ Sprague Dawley [雄:24]	静脈内(2週に1回) 計7回:交配前10週間および交配期間中/交配後(投与雄と非投与雌を交配)	本剤(0、0.03、0.1、0.3)またはAF-011-18534(0.1)	雄(一般毒性): [本剤:0.3mg/kg/2週] [AF-011-18534:0.1mg/kg/2週] 雄(生殖能): [本剤:0.3mg/kg/2週] [AF-011-18534:0.1mg/kg/2週]
ラット/ Sprague Dawley [雌:5]	静脈内 計6回:交配前2週間および妊娠21日まで(投与雌を用いた最終的な受胎能および胚・胎児複合的試験)	本剤(1.5)またはAF-011-18534(0、0.15、0.5、1.5)	胚・胎児発生に関する試験の推奨用量:1.5mg/kg以下
ラット/ Sprague Dawley [雌:24]	静脈内 計6回:交配前2週間および妊娠21日まで(投与雌を用いた最終的な受胎能および胚・胎児複合的試験)	本剤(0、0.15、0.5、1.5)またはAF-011-18534(1.5)	雌(一般毒性): [本剤:0.5mg/kg] [AF-011-18534:1.5mg/kg] 雌(生殖発生): [本剤:1.5mg/kg] [AF-011-18534:1.5mg/kg]
胚・胎児発生に関する試験 ³⁴⁾			
ウサギ/ New Zealand White [雌(妊娠):5]	静脈内 計3回:妊娠7日から29日	本剤(0、0.3、1、2)	自然流産、早期胚吸収、胚・胎児生存率および胎児体重の減少などが1mg/kg以上で観察された。
ウサギ/ New Zealand White [雌(妊娠):20]	静脈内 計3回:妊娠7日から29日	本剤(0、0.1、0.3、0.6)	雌(一般毒性):[0.3mg/kg] 胚・胎児発生:[0.6mg/kg]
出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 ²⁷⁾			
ラット/ Sprague Dawley [F ₀ 雌:24]	静脈内 計6回:妊娠7日から分娩後21日(F ₀) 出生後1日から交配終了(F ₁ 雄) 出生後1日から妊娠13日(F ₁ 雌)	本剤(0、0.15、0.5、1.5)またはAF-011-18534(1.5)	F ₀ 雌(生殖): [本剤:1.5mg/kg] [AF-011-18534:1.5mg/kg] F ₁ (生存/成長): [本剤:1.5mg/kg] [AF-011-18534:1.5mg/kg]

※AF-011-18534:本剤と同じLNPIにげっ歯類動物のTTRを標的とするsiRNAを内包したもの

(6) 局所刺激性試験

(ラット、サル)⁴¹⁾

ラットおよびサルのいずれにおいても、本剤投与後の静脈内投与部位に可逆的な血管/血管周囲の炎症が発現した。ラットを用いた2年間がん原性試験を実施するための皮下投与の実現可能性を評価した試験では、本剤への忍容性は認められず、皮下投与部位に毒性変化の慢性活動性炎症が生じた。

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性(ラット、サル)^{33,35)}

本剤の反復投与毒性試験(ラット、サル)において免疫毒性を評価したところ、免疫抑制のエビデンスは認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: オンパットロ点滴静注2mg/mL
劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
有効成分: パチシランナトリウム
劇薬

2. 有効期間

有効期間: 36ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結させないこと。凍結したバイアルは破棄すること。振とうしないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: なし

その他の患者向け資材: オンパットロによる治療を受ける患者さんへ

(Alnylam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト <https://onpattro.jp/>参照)

(RMPのリスク最小化活動のために作成された資材)

「I.概要に関する項目 4.適正使用に関して周知すべき特性」、「X III.備考 2.その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同効薬: タファミジスメグルミン

7. 国際誕生年月日

2018年8月10日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オンパットロ 点滴静注2mg/mL	2019年6月18日	30100AMX00012000	2019年9月4日	2019年9月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年:2019年6月18日～2029年6月17日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
オンパットロ 点滴静注2mg/mL	1268775010101	1290400A1024	622687701

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和元年9月3日 保医発0903第1号)抜粋

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(4)オンパットロ点滴静注2mg/mL

本薬剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの診断が確定していることを確認すること。」とされていることから、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの診断及び治療に精通した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に使用すること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 承認時参考資料: 第 I 相試験 (ALN-TTR02-001 試験) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.1、2.7.4.1.1、2.7.6.2.1)
- 2) 承認時評価資料: 日本人における第 I 相試験 (ALN-TTR02-005 試験) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 3) 承認時評価資料: 第 II 相試験 (ALN-TTR02-002 試験) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.3、2.7.4.1.1、2.7.6.2.3)
- 4) 承認時評価資料: 日本人を含む国際共同第 III 相試験 (ALN-TTR02-004 試験) (2019年6月18日承認、CTD 2.5.4.3、2.7.3.2.1、2.7.3.3.3.1、2.7.4.1.1、2.7.4.5.1.4.2、2.7.6.2.5)
- 5) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21. (PMID:29972753)
- 6) 承認時評価資料: 日本人を含む国際共同第 III 相継続投与試験 (ALN-TTR02-006 試験) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.3.1.3.3、2.7.3.2.3、2.7.4.1.1、2.7.6.2.6)
- 7) 参考資料: 日本人を含む国際共同第 III 相継続投与試験 (ALN-TTR02-006 試験)
- 8) Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, et al. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):49-59. (PMID:33212063)
- 9) 承認時評価資料: 第 II 相継続投与試験 (ALN-TTR02-003 試験) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.4.2.1)
- 10) Coelho T, Adams D, Conceição I, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):179. (PMID:32641071)
- 11) 参考資料: 肝移植後患者を対象とした国際共同第 III b 相単一群非盲検試験 (ALN-TTR02-008 試験)
- 12) Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, et al. *Am J Transplant*. 2022;22(6):1646-1657. (PMID:35213769)
- 13) Mui BL, Tam YK, Jayaraman M, et al. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2013;2(12):e139. (PMID:24345865)
- 14) Akinc A, Querbes W, De S, et al. *Mol Ther*. 2010;18(7):1357-1364. (PMID:20461061)
- 15) Semple SC, Akinc A, Chen J, et al. *Nat Biotechnol*. 2010;28(2):172-176. (PMID:20081866)
- 16) Jayaraman M, Ansell SM, Mui BL, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2012;51(34):8529-8533. (PMID:22782619)
- 17) Hafez IM, Maurer N, Cullis PR. *Gene Ther*. 2001;8(15):1188-1196. (PMID:11509950)
- 18) Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. *Genes Dev*. 2001;15(2):188-200. (PMID:11157775)
- 19) Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, et al. *Nature*. 2004;432(7014):173-178. (PMID:15538359)
- 20) 承認時評価資料: *In vitro* 薬理試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 21) Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-311. (PMID:11125122)
- 22) 承認時評価資料: トランスジェニックマウスを用いた薬理試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.2.1)
- 23) 承認時評価資料: サルを用いた単回投与における効力および有効性の評価 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.2.3)
- 24) 承認時評価資料: 母集団 PK および PK/PD 解析 (2019年6月18日承認、CTD 2.5.3.4、2.7.2.2.7、2.7.2.2.8)
- 25) 承認時評価資料: ラットを用いた生体内分布試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.4.2.2)
- 26) 承認時評価資料: ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.6.1.1.1、2.6.6.6.2.1.2、2.6.6.6.2.1.3)
- 27) 承認時評価資料: ラットを用いた出生前および出生後の発生に関する試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.6.3.1.1)
- 28) 承認時評価資料: *In vitro* タンパク結合試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.1.5.2.1)
- 29) 承認時評価資料: *In vitro* における代謝安定性および代謝プロファイリング (2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.5.1.3)
- 30) 承認時評価資料: 組み換え型 CYP 酵素パネルを用いたリアクションフェノタイピング試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.5.1.6)
- 31) 承認時評価資料: サルを用いたマスバランス試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.6.2.1)
- 32) 承認時評価資料: *In vitro* における薬物トランスポーター相互作用試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.7.1、2.7.2.3.3.2)
- 33) 承認時評価資料: ラットを用いた反復投与毒性試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.3.1)
- 34) 承認時評価資料: ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.6.2.2.2)

- 35) 承認時評価資料:サルを用いた反復投与毒性試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.3.2)
- 36) 承認時評価資料:安全性薬理試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.4.2.1)
- 37) 承認時評価資料:サルを用いた副次的薬理試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.3.1.1)
- 38) 承認時評価資料:サルを用いた単回投与毒性試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.2.1)
- 39) 承認時評価資料:遺伝毒性試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.4)
- 40) 承認時評価資料:がん原性試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.5.2.3)
- 41) 承認時評価資料:局所刺激性試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

本剤は、2018年8月10日に米国で「the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults」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(Committee for Medical Products for Human Use: 欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会)から承認勧告を受け2018年8月30日付で「hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy」の適応で承認されている。2021年1月現在、下記の国を含む世界34ヵ国で承認されている。

外国における主な承認状況

国または地域	販売名	会社名	剤形	含量	承認年月日
米国	ONPATRO	Alynlam	注射剤	パチシラン10mg/ バイアル	2018年8月10日
欧州					2018年8月30日
カナダ					2019年6月7日

(2) 外国における効能・効果及び用法・用量

米国における効能・効果及び用法・用量(2020年8月時点)

効能・効果	the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重が100kg未満の患者では、体重1kgあたり0.3mg(推奨用量)を3週に1回静脈内投与する。100kg以上の患者では最大推奨用量を30mgとする。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。 ・ 本剤は投与前にろ過、希釈する。 ・ 本剤の希釈液は、約80分間かけて静脈内投与する。

欧州における効能・効果及び用法・用量(2020年8月時点)

効能・効果	hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 体重1kgあたり本剤300μg(推奨用量)を3週に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100kg以上の患者では最大推奨用量を30mgとする。 ・ 本剤投与患者においてビタミンA約2,500IU/日によるビタミンA補充が推奨される。 ・ 注入に伴う反応のリスクを低減するため、本剤投与前に、全患者に前投薬を実施する。以下の各医薬品を投与当日、静注開始60分以上前に投与する： <ul style="list-style-type: none"> -コルチコステロイド静脈内投与(デキサメタゾン10mg又は同等薬) -パラセタモール経口投与(500mg) -H₁拮抗薬静脈内投与(ジフェンヒドラミン50mg又は同等薬) -H₂拮抗薬静脈内投与(ラニチジン50mg又は同等薬) <p>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5mgになるまで2.5mg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、注入に伴う反応の非存在下で、患者に3回以上連続して本剤の点滴静脈内投与を行う。注入に伴う反応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。</p>

日本において承認された本剤の「効能又は効果」「効能又は効果に関連する注意」「用法及び用量」は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの診断が確定していることを確認すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には3週に1回パチシランとして0.3mg/kgを点滴静注する。体重が104kg以上の患者には3週に1回パチシランとして31.2mgを点滴静注する。いずれの場合にも、70分間以上(投与開始後15分間は約1mL/分、その後は約3mL/分)かけて投与すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本において承認された本剤の「特定の背景を有する患者に関する注意」は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与中止後12週間は適切な避妊方法を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい(母体の血清中TTR又は血清中ビタミンAの低下が胎児に及ぼす影響は不明である。ウサギでは、母体毒性によると考えられる自然流産、胚・胎児の生存率の低下、及び胎児の体重の減少が1mg/kg以上の用量で認められた)³⁴⁾。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること³⁴⁾。

妊婦への投与に関する海外情報(米国添付文書)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年8月)	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 developmental effects. The effects on the fetus of a reduction in maternal serum TTR caused by ONPATTRO and of vitamin A supplementation are unknown.

(2) 小児等への投与に関する情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料: オンパットロによる治療を受ける患者さんへ

(Alnylam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト <https://onpattro.jp/>参照)

「I. 概要に関する項目 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X. 管理的事項に関する項目 5. 患者向け資料」の項参照

【製造販売元】

Alnylam Japan株式会社

〒100-6211 東京都千代田区丸の内一丁目11番1号
パシフィックセンチュリープレイス丸の内11階