

*2021年2月改訂(第2版)
2020年9月改訂(第1版)

貯 法:凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間:27ヵ月

日本標準商品分類番号

87129

承認番号 30100AMX00012000

販売開始 2019年9月

D0399704

トランスサイレチン型アミロイドーシス治療薬
パチシランナトリウム注射液
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オンパットロ点滴静注 2 mg/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	10.5mg (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

3.2 製剤の性状

販売名	オンパットロ点滴静注 2 mg/mL
性状/剤形	点滴静注用の無菌、防腐剤無添加、白色～帯黄白色の乳白光を呈する均質な液/注射剤
pH	6.4～7.5
浸透圧比	1.0～1.1

4. 効能又は効果

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。

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1 mL/分、その後は約3 mL/分)かけて投与すること。

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)
 - ・H₂拮抗薬(クロルフェニラミンマレイン酸塩5mg又は同等薬)(静脈内投与)
 - ・H₂拮抗薬(ファモチジン20mg又は同等薬)(静脈内投与)なお、患者の症状、状態により前投薬の投与量の調整を考慮すること。
- 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、投与速度を下げた再投与すること。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]
- 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。
- *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]
- 8.5 本剤はフィルター過により流量が減少し、ろ過後の採取可能容量はパチシランナトリウム10.5mg(パチシランとして10mg)未満であるため、必要なバイアル本数を計算する際に注意すること。[14.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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1 mg/kg以上の用量で認められた¹⁾。[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¹⁾。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

*11.1.1 Infusion reaction (27.0%) :

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

*11.1.2 房室ブロック (0.7%) :

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

11.2 その他の副作用

	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	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、歯肉腫脹、おくび、口内乾燥、上腹部痛

	3%以上	1～3%未満	1%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫、無力症、疲労	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・クレアチニン減少、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

	3%以上	1～3%未満	1%未満
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

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^{2,3)}。[8.3 参照]

12.2 本剤の作用機序により、血清中サイロキシンが減少することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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 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。
- 14.2.2 本剤は静脈内のみ投与すること。また、投与中は注入部位を観察し、血管外漏出が疑われる場合には、投与を中止すること。
- 14.2.3 他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

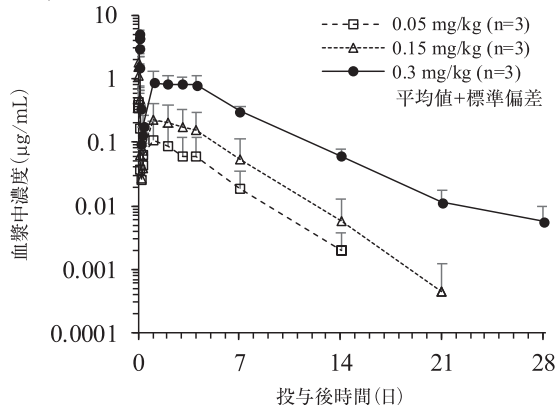
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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⁴⁾。

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
評価例数	3	3	3
C_{max} (μ g/mL)	0.439 \pm 0.301	1.79 \pm 0.658	5.08 \pm 0.639
C_{max2} (μ g/mL)	0.110 \pm 0.108	0.229 \pm 0.185	0.910 \pm 0.369
t_{max} (h) ^{a)}	1.27	1.18	1.18
$AUC_{0-\infty}$ (μ g \cdot h/mL)	24.0, 14.0 ^{b)}	31.9 \pm 27.2	157 \pm 49.2
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.173, 0.390 ^{b)}	0.349 \pm 0.064	0.555 \pm 0.175
$t_{1/2\beta}$ (h)	52.0, 58.0 ^{b)}	53.7 \pm 4.87	75.4 \pm 8.99

平均値 \pm 標準偏差、a) 中央値、b) 個別値 (例数=2)

16.1.2 反復投与

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回を投与したとき、投与106週時点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⁵⁾。

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} (μ g/mL)	C_{max2} (μ g/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{τ} (μ g \cdot h/mL)
27 ^{b)}	7.15 \pm 2.14	1.57 \pm 2.04	1.30	184 \pm 159

平均値 \pm 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

16.3 分布

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^{6,7)}。

16.4 代謝

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⁸⁾。

16.5 排泄

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⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ALN-TTR02-004試験)

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に割合)を3週に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)²⁾。

臨床的有効性の結果

評価項目 ^{a)}	ベースライン、平均(SD)		18ヵ月時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均(SEM)		本剤-プラセボ投与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

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。

本試験において、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、Infusion reaction(27.0%)、下痢(9.5%)、末梢性浮腫(6.8%)及び無力症(6.1%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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⁹⁾。

18.2 薬理作用

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¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: パチシランナトリウム

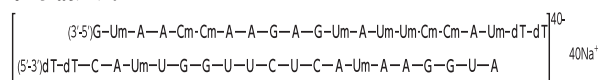
化学名: グアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-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')-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

性状: 本品は白色～帯黄白色の粉末である。

化学構造式:



20. 取扱い上の注意

凍結させないこと。凍結したバイアルは廃棄すること。振とうしないこと。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治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。

22. 包装

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

*23. 主要文献

- 1)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、CTD2.6.6.2.2.2)
- 2)Adams D, et al: N Engl J Med. 2018;379(1):11-21
- 3)サルを用いた反復投与毒性試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.3.2)
- 4)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、CTD2.7.2.2.2)
- 5)第II相継続投与試験(ALN-TTR02-003試験)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2.4.2.1)
- 6)In vitroタンパク結合試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1.5.2.1)
- 7)ラットを用いた生体内分布試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4.2.2)
- 8)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、CTD2.6.4.5.1.3)
- 9)In vitro薬理試験(2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2.1)

10) 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、CTD2.6.2.2.2.1)

***24. 文献請求先及び問い合わせ先**

Alnylam Japan株式会社
メディカル インフォメーションセンター
〒100-6211 東京都千代田区丸の内一丁目11番1号
パシフィックセンチュリープレイス丸の内11階
電話：0120-907-347
受付時間 9:00～17:30
(祝祭日を除く月曜日から金曜日まで)

***26. 製造販売業者等**

26.1 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

