

2019年9月作成

市販直後調査

2019年9月～2020年3月

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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

【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

製造販売元

Alnylam Japan株式会社

はじめに

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは、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す。トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは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します。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年で死に至ります。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの治療には、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ます。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/対症療法がありました。基本的に、OLTにより変異型TTRは血中から除去されますが、移植された肝臓によって引き続き産生される野生型TTRは影響を受けません。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ます。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します。

オンパットロ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)です。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ます。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します。

本剤は、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象にした国際共同第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ます。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ます。

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ました。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ます。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ました。

本解説書では、本剤のご使用に際しての注意事項を添付文書の項目ごとに解説いたしました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目 次

はじめに	2
I 効能又は効果	4
II 効能又は効果に関連する使用上の注意	6
III 用法及び用量	7
IV 禁忌(次の患者には投与しないこと)	8
V 使用上の注意	9
1. 重要な基本的注意	9
2. 副作用	11
(1) 重大な副作用	11
(2) その他の副作用	12
3. 高齢者への投与	16
4. 妊婦、産婦、授乳婦への投与	16
5. 小児等への投与	17
6. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
7. 適用上の注意	18

I 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

<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す。

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す。トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした、ランダム化、プラセボ対照の主要な試験(国際共同第Ⅲ相試験：ALN-TTR02-004試験)並びに2つの補足的な継続投与試験(ALN-TTR02-003、ALN-TTR02-006試験)を含む、6つの臨床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・効果を設定しました。

○国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)¹⁾

本試験は、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225例(日本人患者16例を含む)を対象として、本剤の有効性および安全性を検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験として実施しました。

本剤は、3週ごとに本剤0.3mg/kgを約70分間かけて点滴静脈内投与しました。

全体集団

対象患者の内訳は本剤群148例、プラセボ群77例でした。

主要評価項目である投与18か月時点での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(最小二乗平均±SE)は、 -34.0 ± 3.0 ($p < 0.001$ 、MMRM法)でした。プラセボ群での投与18か月時点でのmNIS+7スコアのベースラインからの変化量は 28.0 ± 2.6 の増加(悪化)を示しました。一方、本剤群でのmNIS+7スコアのベースラインからの変化量は 6.0 ± 1.7 の減少(改善)を示しました。

日本人集団

対象患者の内訳は本剤群7例、プラセボ群9例でした。

主要評価項目である投与18か月時点での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(最小二乗平均±SE)は、 -31.60 ± 11.23 (95%CI : -53.74 , -9.46)でした。プラセボ群での投与18か月時点でのmNIS+7スコアのベースラインからの変化量は 23.90 ± 8.14 の増加(悪化)を示しました。一方、本剤群でのmNIS+7スコアのベースラインからの変化量は 7.70 ± 7.85 の減少(改善)を示しました。

mNIS+7スコア：

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感覚、運動および自律神経性のポリニューロパチー全体を網羅する複合神経障害スコア。5つのコンポーネントのスコアを合計し、スコアが小さいほど障害/症状が少ないことを示す。

【引用文献】

1) 社内資料(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)

国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)

18か月時点でのmNIS+7スコア(mITT集団)〔主要評価項目〕

	全体集団		日本人集団	
	本剤群 (n=148)	プラセボ群 (n=77)	本剤群 (n=7)	プラセボ群 (n=9)
ベースラインスコア ^{a)}	80.9±41.5	74.6±37.0	81.21±35.36	54.76±18.88
投与18か月時点でのスコア ^{b)}	75.1±43.2	101.1±45.4	77.44±14.25	85.77±8.19
ベースラインからの変化量 ^{c)} [95%CI]	-6.0±1.7 [-9.46, -2.60]	28.0±2.6 [22.83, 33.09]	-7.70±7.85 [-23.18, 7.79]	23.90±8.14 [7.86, 39.94]
群間差(本剤-プラセボ) ^{c)} [95%CI]	-34.0±3.0 [-39.9, -28.1]		-31.60±11.23 [-53.74, -9.46]	
p値	p < 0.001		—	

a)平均±SD b)平均±SD(全体集団)、平均±SE(日本人集団) c)最小二乗平均±SE

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か月、18か月)、治療-来院の交互作用、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-発症年齢(50歳未満、50歳以上)、地域(全体集団のみ)(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。

Ⅱ 効能又は効果に関連する使用上の注意

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。
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。[臨床試験での使用経験がない]

<解説>

1. 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ました。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してください。
2. 肝移植後の患者に対する本剤の有効性及び安全性は、臨床試験において検討されていません。しかしながら肝移植後の患者においても、野生型TTR由来のアミロイドの末梢神経への沈着が徐々に進行する場合もあることから、肝移植後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に本剤が投与される可能性を考慮して、注意喚起しました。

Ⅲ 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。

<解説>

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(ALN-TTR02-001、ALN-TTR02-005試験)^{1,2)}し、最大TTR減少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、TTRの最大の減少ももたらしました。また、反復投与試験(ALN-TTR02-002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(トランプ)までのTTR平均減少率が、4週に1回投与に比べ3週に1回投与で大幅に高いことが示されました。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ました。

国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)⁴⁾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、臨床的有效性に差は認められませんでした。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と設定しました。

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分以上かけて投与してください。

【本剤の国内承認用法及び用量】

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。

【引用文献】

- 1) 社内資料(承認時参考資料)：第Ⅰ相試験(ALN-TTR02-001)
- 2) 社内資料(承認時評価資料)：日本人における第Ⅰ相試験(ALN-TTR02-005)
- 3) 社内資料(承認時参考資料)：第Ⅱ相試験(ALN-TTR02-002)
- 4) 社内資料(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)

IV 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として設定しました。

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、本剤の投与を避けてください。

V 使用上の注意

1. 重要な基本的注意

(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。[「重大な副作用」の項を参照]

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

なお、患者の症状、状態により前投薬の投与量の調整を考慮すること。

<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ります。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ます。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ました。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してください。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してください。

(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。

<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)を検討します。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します。Infusion reactionが重度または生命を脅かすものである場合には、投与を中止してください。またInfusion reactionの徴候と症状(関節痛または疼痛、潮紅、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、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加または動悸、低血圧、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してください。

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

<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します(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ありませんが、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しません。本剤は血清中のTTR濃度を減少させることにより、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します。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ていませんが、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の補給を指導してください。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ました。

(4) トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者は、心筋症等の心症状を伴うことが多い。本剤との因果関係は明らかではないが、心臓関連死等が報告されているので、本剤投与中は定期的に心機能検査(心電図、心エコー等)を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

<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ことが知られています。本剤の国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)¹⁾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ませんでした。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%)に認められました。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ませんが、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ました。

(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。[「適用上の注意」の項を参照]

<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は注意してください。

【引用文献】

1) 社内資料(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)

2. 副作用

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、安全性評価対象例148例(日本人7例を含む)のうち、94例(63.5%)に副作用が認められた。主な事象は、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。

<解説>

本剤で実施した国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)¹⁾における主な副作用発現頻度を記載しました。

(1) 重大な副作用

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

<解説>

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ります。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実施しました。国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)¹⁾では、プラセボ群の18.2%に対し本剤群では27.0%にInfusion reactionが発現しました。本剤群の1例で、重篤なInfusion reactionが報告されましたが、消失しました。

房室ブロック (0.7%) :

本剤投与中に、完全房室ブロックを含む房室ブロックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

<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では心臓障害を呈することが多く、国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)¹⁾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ます。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ました。

【引用文献】

1) 社内資料(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)

(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
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

	3%以上	1~3%未満	1%未満
神経系障害	浮動性めまい	平衡障害、知覚過敏、神経根痛、傾眠、頭痛	健忘、脳梗塞、注意力障害、味覚異常、感覚鈍麻、神経痛、神経根障害、感覚障害、緊張性頭痛、声帯麻痺、運動失調、末梢性ニューロパチー、錯感覚
精神障害		不眠症	易刺激性、落ち着きのなさ
腎および尿路障害		急性腎障害、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(ALN-TTR02-004試験)¹⁾の解析結果に基づき、発現頻度が3%以上、1%以上3%未満、1%未満の副作用を記載しました。

【引用文献】

1) 社内資料(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)

使用上の注意

項目別副作用発現頻度および臨床検査値異常一覧

● 国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)

国際共同第Ⅲ相試験(ALN-TTR02-004試験)において、本剤が投与された148例(日本人7例を含む)において発現した副作用

	全体	日本人
評価対象例数	148	7
発現例数(%)	94(63.5)	2(28.6)

事象名	発現例数(%)	
	全体 (n=148)	日本人 (n=7)
血液およびリンパ系障害	4(2.7)	0
貧血	1(0.7)	0
大球性貧血	1(0.7)	0
白血球減少症	1(0.7)	0
血小板減少症	1(0.7)	0
心臓障害	8(5.4)	0
心房細動	4(2.7)	0
心房粗動	1(0.7)	0
房室ブロック	1(0.7)	0
徐脈	1(0.7)	0
左脚ブロック	1(0.7)	0
うっ血性心不全	2(1.4)	0
動悸	1(0.7)	0
頻脈	1(0.7)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1(0.7)	0
肥大型心筋症	1(0.7)	0
耳および迷路障害	7(4.7)	0
片耳難聴	2(1.4)	0
聴力低下	2(1.4)	0
突発性難聴	1(0.7)	0
耳鳴	1(0.7)	0
回転性めまい	2(1.4)	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
嚢下白内障	1(0.7)	0
複視	1(0.7)	0
眼乾燥	2(1.4)	1(14.3)
緑内障	2(1.4)	0
眼内血腫	1(0.7)	0
黄斑症	1(0.7)	0
視神経乳頭陥凹	1(0.7)	0
視力低下	1(0.7)	0
硝子体浮遊物	1(0.7)	0
胃腸障害	37(25.0)	1(14.3)
腹部不快感	3(2.0)	0
腹部膨満	2(1.4)	0
腹痛	2(1.4)	0
上腹部痛	1(0.7)	0
腹部硬直	1(0.7)	0
便秘	6(4.1)	0
下痢	14(9.5)	0

事象名	発現例数(%)	
	全体 (n=148)	日本人 (n=7)
口内乾燥	1(0.7)	0
消化不良	3(2.0)	0
嚥下障害	2(1.4)	0
おくび	1(0.7)	0
胃食道逆流性疾患	2(1.4)	0
口腔内潰瘍形成	1(0.7)	0
悪心	7(4.7)	1(14.3)
レッチング	1(0.7)	0
歯肉腫脹	1(0.7)	0
嘔吐	5(3.4)	0
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
無力症	9(6.1)	0
胸部不快感	1(0.7)	0
胸痛	1(0.7)	0
顔面痛	1(0.7)	0
疲労	5(3.4)	0
熱感	3(2.0)	0
全身性浮腫	1(0.7)	0
高熱	1(0.7)	0
注入部位血管外漏出	1(0.7)	0
注入部位腫脹	1(0.7)	0
倦怠感	1(0.7)	0
末梢性浮腫	10(6.8)	0
末梢腫脹	1(0.7)	0
全身性炎症反応症候群	1(0.7)	0
口渴	2(1.4)	1(14.3)
肝胆道系障害	1(0.7)	0
肝嚢胞	1(0.7)	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
細菌感染	1(0.7)	0
細気管支炎	1(0.7)	0
気管支炎	2(1.4)	0
結膜炎	1(0.7)	0
丹毒	1(0.7)	0
毛包炎	1(0.7)	0
歯肉炎	1(0.7)	0
ヘリコバクター性胃炎	1(0.7)	0
帯状疱疹	1(0.7)	0
インフルエンザ	1(0.7)	0
肺感染	1(0.7)	0

事象名	発現例数(%)	
	全体 (n=148)	日本人 (n=7)
鼓膜炎	1(0.7)	0
鼻咽頭炎	2(1.4)	0
口腔ヘルペス	1(0.7)	0
肺炎	3(2.0)	0
処置後蜂巣炎	1(0.7)	0
気道感染	1(0.7)	0
鼻炎	1(0.7)	0
皮膚感染	1(0.7)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1(0.7)	0
足部白癬	1(0.7)	0
上気道感染	2(1.4)	0
尿路感染	4(2.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	3(2.0)	0
転倒	1(0.7)	0
骨格損傷	1(0.7)	0
皮膚創傷	1(0.7)	0
臨床検査	14(9.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.7)	0
血中クレアチニン増加	1(0.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.7)	0
血中カリウム増加	1(0.7)	0
血中尿素増加	1(0.7)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2(1.4)	0
薬物濃度増加	1(0.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	1(0.7)	0
肝酵素上昇	1(0.7)	0
網膜図異常	1(0.7)	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.7)	0
視野検査異常	1(0.7)	0
体重減少	3(2.0)	0
体重増加	2(1.4)	0
代謝および栄養障害	6(4.1)	0
悪液質	1(0.7)	0
食欲減退	1(0.7)	0
高カリウム血症	1(0.7)	0
高トリグリセリド血症	1(0.7)	0
低血糖症	1(0.7)	0
乳酸アシドーシス	1(0.7)	0
ビタミンD欠乏	1(0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	16(10.8)	0
関節痛	3(2.0)	0
背部痛	2(1.4)	0
関節不安定	1(0.7)	0
関節硬直	2(1.4)	0
筋肉疲労	1(0.7)	0
筋痙縮	4(2.7)	0
筋力低下	1(0.7)	0
筋骨格痛	1(0.7)	0
筋骨格硬直	1(0.7)	0
筋肉痛	2(1.4)	0
神経障害性関節症	1(0.7)	0
四肢痛	4(2.7)	0
顎痛	1(0.7)	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

事象名	発現例数(%)	
	全体 (n=148)	日本人 (n=7)
膀胱癌	1(0.7)	0
真珠腫	1(0.7)	0
神経系障害	19(12.8)	1(14.3)
健忘	1(0.7)	0
運動失調	1(0.7)	0
平衡障害	2(1.4)	0
脳梗塞	1(0.7)	0
注意力障害	1(0.7)	0
浮動性めまい	5(3.4)	0
味覚異常	1(0.7)	0
頭痛	3(2.0)	0
知覚過敏	2(1.4)	0
感覚鈍麻	1(0.7)	0
神経痛	1(0.7)	0
末梢性ニューロパチー	1(0.7)	1(14.3)
錯感覚	1(0.7)	0
神経根痛	2(1.4)	0
神経根障害	1(0.7)	0
感覚障害	1(0.7)	0
傾眠	2(1.4)	0
緊張性頭痛	1(0.7)	0
声帯麻痺	1(0.7)	0
精神障害	3(2.0)	0
不眠症	3(2.0)	0
易刺激性	1(0.7)	0
落ち着きのなさ	1(0.7)	0
腎および尿路障害	8(5.4)	1(14.3)
急性腎障害	2(1.4)	0
糖尿	1(0.7)	0
血尿	2(1.4)	0
腎機能障害	1(0.7)	1(14.3)
尿失禁	1(0.7)	0
尿閉	2(1.4)	0
生殖系および乳房障害	3(2.0)	0
良性前立腺肥大症	1(0.7)	0
不規則月経	1(0.7)	0
精巣障害	1(0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10(6.8)	0
慢性閉塞性肺疾患	1(0.7)	0
咳嗽	3(2.0)	0
発声障害	3(2.0)	0
しゃっくり	1(0.7)	0
胸水	1(0.7)	0
睡眠時無呼吸症候群	1(0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	20(13.5)	0
脱毛症	1(0.7)	0
水疱	1(0.7)	0
皮膚炎	1(0.7)	0
湿疹	2(1.4)	0
紅斑	6(4.1)	0
剥脱性発疹	1(0.7)	0
毛髪成長異常	1(0.7)	0
多汗症	1(0.7)	0
斑	1(0.7)	0
寝汗	2(1.4)	0
そう痒症	1(0.7)	0

使用上の注意

事象名	発現例数(%)	
	全体 (n=148)	日本人 (n=7)
全身性そう痒症	1(0.7)	0
紫斑	1(0.7)	0
発疹	1(0.7)	0
斑状皮疹	1(0.7)	0
皮膚萎縮	1(0.7)	0
皮膚変色	1(0.7)	0
皮膚脆弱性	1(0.7)	0
皮膚病変	2(1.4)	0
皮膚潰瘍	1(0.7)	0
血管障害	14(9.5)	0

MedDRA/J ver.18.0基本語

事象名	発現例数(%)	
	全体 (n=148)	日本人 (n=7)
深部静脈血栓症	2(1.4)	0
潮紅	2(1.4)	0
ほてり	1(0.7)	0
高血圧	3(2.0)	0
低血圧	2(1.4)	0
起立性低血圧	1(0.7)	0
静脈炎	2(1.4)	0
ショック	1(0.7)	0
表在性血栓性静脈炎	1(0.7)	0

3. 高齢者への投与

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

<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ました。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ります。高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

4. 妊婦、産婦、授乳婦への投与¹⁾

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与中止後12週間は適切な避妊方法を行うよう指導すること(母体の血清中TTR又は血清中ビタミンAの低下が胎児に及ぼす影響は不明である。ウサギでは、母体毒性によると考えられる自然流産、胚・胎児の生存率の低下、及び胎児の体重の減少が1mg/kg以上の用量で認められた)。

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

【引用文献】

1) 社内資料(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

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

<解説>

授乳ラットでは本剤の乳汁移行は認められませんでした。妊婦または授乳婦を対象とした試験は実施しておらず、本剤がヒト乳汁中に移行するかは不明ですが、患者の安全性を考慮して注意喚起しました。

5. 小児等への投与

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

<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、注意喚起しました。

6. 臨床検査結果に及ぼす影響^{1,2)}

(1) 本剤の作用機序により、血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミンAが減少する。ビタミンAを摂取しても血清中ビタミンA濃度は低下するが、代替機序によりビタミンAの輸送と組織への取り込みが生じるので、血清中ビタミンAの検査結果を基にビタミンA摂取量を変更しないこと。
[「重要な基本的注意」の項を参照]

<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を輸送しますが、本剤は血清中のTTR濃度を減少させ、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れます。ただし、レチノール結合タンパク質の非存在下においても、ビタミンAの輸送および組織への取り込みは代替の機序を介して起こるため、臨床検査で測定された血清中ビタミンA濃度は体内のビタミンA総量を反映するものではありません。したがって、臨床検査結果を基にビタミンA摂取量を変更しないように注意喚起しました。

(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します。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濃度の減少に伴い、サイロキシンの血清中濃度減少が認められていることから注意喚起しました。

【引用文献】

- 1) 社内資料(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)
- 2) 社内資料(承認時評価資料)：サルを用いた反復投与毒性試験

7. 適用上の注意

(1) 調製上の注意

- 1) 本剤は希釈して使用すること。
- 2) 無菌操作により、以下のとおり薬液を調製すること：
 - ・ 本剤の採取可能容量はバイアル1本あたり4.4mL(8.8mg)である。用法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になるように希釈して調製してください。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してください。

(2) 投与上の注意

- 1) インラインフィルター(孔径1.2 μ m、PES)を含む輸液セットと専用の点滴ラインを使用すること。なお、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)を含有しない点滴バッグを使用すること。
- 2) 本剤は静脈内에만投与すること。また、投与中は注入部位を観察し、血管外漏出が疑われる場合には、投与を中止すること。
- 3) 他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

<解説>

- 1) 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してください。
- 2) 本剤は静脈内에만投与してください。また、投与中に血管外へ漏出する可能性があるため、注入部位を観察してください。漏出が疑われる場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 3) 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てください。

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

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
使用期限：外箱に記載

承認番号	30100AMX00012000
* 薬価収載	2019年9月
* 販売開始	2019年9月
国際誕生	2018年8月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

* **【組成・性状】**

販売名		オンパットロ点滴静注2mg/mL
成分		1バイアル中の含量(5mL)
有効成分	パチシランナトリウム	10.5mg (パチシランとして10mg)
添加物	DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta- 6,9,28,31-tetraen-19-yl-4- (dimethylamino)butanoate)	65.0mg
	PEG ₂₀₀₀ -C-MDGM (<i>(R)</i> -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
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	

【効能又は効果】

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー

* **【効能又は効果に関連する使用上の注意】**

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。
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。[臨床試験での使用経験がない]

【用法及び用量】

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

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与により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めに、少なくとも投与60分前に投与すること。[「重大な副作用」の項を参照]
 - ・コルチコステロイド(デキサメタゾン10mg又は同等薬)(静脈内投与)
 - ・アセトアミノフェン(500mg)(経口投与)
 - ・H₁拮抗薬(クロルフェニラミンマレイン酸塩5mg又は同等薬)(静脈内投与)
 - ・H₂拮抗薬(ファモチジン20mg又は同等薬)(静脈内投与)
 なお、患者の症状、状態により前投薬の投与量の調整を考慮すること。
- (2) 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、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。
- (3) 本剤は、血清トランスサイレチン(TTR)タンパク質を減少させることにより、血清中ビタミンAの減少を招くことから、ビタミンAを補給するように患者に指導すること。なお、1日推奨用量は約2500IUであり、推奨用量を超えて補給しないこと。[「臨床検査結果に及ぼす影響」の項を参照]また、ビタミンAの欠乏により、眼症状(例:夜盲)等が発現するおそれがあるため注意すること。
- (4) トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者は、心筋症等の心症状を伴うことが多い。本剤との因果関係は明らかではないが、心臓関連死等が報告されているので、本剤投与中は定期的に心機能検査(心電図、心エコー等)を行う等、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 本剤はフィルターを通り過ぎる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。[「適用上の注意」の項を参照]

2. 副作用

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、安全性評価対象例148例(日本人7例を含む)のうち、94例(63.5%)に副作用が認められた。主な事象は、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。

(1) 重大な副作用

- 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、悪寒、浮動性めまい、疲労、心拍数の増加又は動悸、低血圧、高血圧、顔面浮腫等があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項を参照]
- 房室ブロック(0.7%):**
本剤投与中に、完全房室ブロックを含む房室ブロックがあらわれることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

* (2) その他の副作用

- 血液およびリンパ系障害: 大球性貧血、血小板減少症、白血球減少症、貧血(1%未満) ● 心臓障害: 心房細動、うつ血性心不全(1~3%未満)/心房粗動、徐脈、左脚ブロック、動悸、頸脈(1%未満) ● 先天性、家族性および遺伝性障害: 肥大型心筋症(1%未満) ● 耳および迷路障害: 片耳難聴、聴力低下、回転性めまい(1~3%未満)/突発性難聴、耳鳴(1%未満) ● 内分泌障害: 甲状腺機能低下症(1%未満) ● 眼障害: 緑内障、眼乾燥(1~3%未満)/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(1%未満) ● 胃腸障害: 下痢、便秘、悪心、嘔吐(3%以上)/消化不良、腹部膨満、嚥下障害、腹部不快感、胸痛、顔面痛、高熱、注入部位腫脹、倦怠感、全身性炎症反応症候群、全身性浮腫、注入部位血管外漏出、末梢腫脹(1%未満) ● 肝胆道系障害: 肝嚢胞(1%未満) ● 感染症および寄生虫症: 気管支炎、上気道感染、尿路感染、肺炎、鼻咽頭炎(1~3%未満)/細菌感染、細気管支炎、丹毒、毛包炎、歯肉炎、ヘルペスウイルス性胃炎、肺感染、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(1%未満) ● 傷害: 中毒および処置合併症: 骨格損傷、皮膚創傷、転倒(1%未満) ● 臨床検査: 腎クレアチニン・クリアランス減少、体重増加、体重減少(1~3%未満)/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、血中尿素窒素増加、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(1%未満) ● 代謝および栄養障害: 低血圧、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(1%未満) ● 筋骨格系および結合組織障害: 筋痙攣、関節痛、関節硬直、背部痛、筋肉痛、四肢痛(1~3%未満)/関節不安定、筋肉疲労、筋骨格硬直、神経障害性関節症、頸痛、筋力低下(1%未満) ● 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリープを含む): 膀胱癌、真珠腫(1%未満) ● 神経系障害: 浮動性めまい(3%以上)/平衡障害、知覚過敏、神経根痛、傾眠、頭痛(1~3%未満)/健忘、脳梗塞、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(1%未満) ● 精神障害: 不眠症(1~3%未満)/易刺激性、落ち着きのなさ(1%未満) ● 腎および尿路障害: 急性腎障害、尿閉、血尿(1~3%未満)/腎機能障害、尿失禁、糖尿(1%未満) ● 生殖系および乳房障害: 不規則月経、精巣障害、良性前立腺肥大症(1%未満) ● 呼吸器、胸部および縦隔障害: 発声障害、咳嗽(1~3%未満)/慢性閉塞性肺疾患、胸水、睡眠時無呼吸症候群、しゃっくり(1%未満) ● 皮膚および皮下組織障害: 紅斑(3%以上)/湿疹、癢汗、皮膚病変(1~3%未満)/脱毛症、水疱、剥脱性発疹、毛髪成長異常、多汗症、斑、全身性そう痒症、斑状皮膚疹、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(1%未満) ● 血管障害: 深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧、低血圧、潮紅(1~3%未満)/ショック、表在性血栓性静脈炎、ぼてり、起立性低血圧(1%未満)

聴、聴力低下、回転性めまい(1~3%未満)/突発性難聴、耳鳴(1%未満) ● 内分泌障害: 甲状腺機能低下症(1%未満) ● 眼障害: 緑内障、眼乾燥(1~3%未満)/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(1%未満) ● 胃腸障害: 下痢、便秘、悪心、嘔吐(3%以上)/消化不良、腹部膨満、嚥下障害、腹部不快感、胸痛、顔面痛、高熱、注入部位腫脹、倦怠感、全身性炎症反応症候群、全身性浮腫、注入部位血管外漏出、末梢腫脹(1%未満) ● 肝胆道系障害: 肝嚢胞(1%未満) ● 感染症および寄生虫症: 気管支炎、上気道感染、尿路感染、肺炎、鼻咽頭炎(1~3%未満)/細菌感染、細気管支炎、丹毒、毛包炎、歯肉炎、ヘルペスウイルス性胃炎、肺感染、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(1%未満) ● 傷害: 中毒および処置合併症: 骨格損傷、皮膚創傷、転倒(1%未満) ● 臨床検査: 腎クレアチニン・クリアランス減少、体重増加、体重減少(1~3%未満)/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、血中尿素窒素増加、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(1%未満) ● 代謝および栄養障害: 低血圧、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(1%未満) ● 筋骨格系および結合組織障害: 筋痙攣、関節痛、関節硬直、背部痛、筋肉痛、四肢痛(1~3%未満)/関節不安定、筋肉疲労、筋骨格硬直、神経障害性関節症、頸痛、筋力低下(1%未満) ● 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリープを含む): 膀胱癌、真珠腫(1%未満) ● 神経系障害: 浮動性めまい(3%以上)/平衡障害、知覚過敏、神経根痛、傾眠、頭痛(1~3%未満)/健忘、脳梗塞、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(1%未満) ● 精神障害: 不眠症(1~3%未満)/易刺激性、落ち着きのなさ(1%未満) ● 腎および尿路障害: 急性腎障害、尿閉、血尿(1~3%未満)/腎機能障害、尿失禁、糖尿(1%未満) ● 生殖系および乳房障害: 不規則月経、精巣障害、良性前立腺肥大症(1%未満) ● 呼吸器、胸部および縦隔障害: 発声障害、咳嗽(1~3%未満)/慢性閉塞性肺疾患、胸水、睡眠時無呼吸症候群、しゃっくり(1%未満) ● 皮膚および皮下組織障害: 紅斑(3%以上)/湿疹、癢汗、皮膚病変(1~3%未満)/脱毛症、水疱、剥脱性発疹、毛髪成長異常、多汗症、斑、全身性そう痒症、斑状皮膚疹、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(1%未満) ● 血管障害: 深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧、低血圧、潮紅(1~3%未満)/ショック、表在性血栓性静脈炎、ぼてり、起立性低血圧(1%未満)

3. 高齢者への投与

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

4. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与中止後12週間適切な避妊方法を行うよう指導すること(母体の血清中TTR又は血清中ビタミンAの低下が胎児に及ぼす影響は不明である。ウサギでは、母体毒性によると考えられる自然流産、胚・胎児の生存率の低下、及び胎児の体重の減少が1mg/kg以上の用量で認められた)。
- (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明である]

* 5. 小児等への投与

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

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 本剤の作用機序により、血清中のレチノール結合タンパク質及びビタミンAが減少する。ビタミンAを摂取しても血清中ビタミンA濃度は低下するが、代替機序によりビタミンAの輸送と組織への取り込みが生じうるので、血清中ビタミンAの検査結果を基にビタミンA摂取量を変更しないこと。[「重要な基本的注意」の項を参照]
- (2) 本剤の作用機序により、血清中サイロキシンが減少することがある。

7. 適用上の注意

(1) 調製上の注意

- 1) 本剤は希釈して使用すること。
- 2) 無菌操作により、以下のとおり薬液を調製すること:
 - ・本剤の採取可能容量はバイアル1本あたり4.4mL(8.8mg)である。用法及び用量に基づき本剤の必要バイアル数を冷蔵庫から取り出す。
 - ・変色がないか目視で確認する。変色がある場合は使用しないこと。なお、バイアルの内側表面に白色から帯黄白色の被膜が観察される場合があるが、製剤の品質に影響はない。
 - ・バイアル1本の全量を滅菌シリンジに抜き取り、滅菌ポリエーテルスルホン(PES)シリンジフィルター(孔径0.2μm)を用いてろ過し、滅菌容器に入れる。バイアル毎に新しいフィルターを用い、この手順を繰り返す。
 - ・滅菌容器から、シリンジフィルターでろ過した本剤を抜き取り、総液量200mLとなるよう、0.9%塩化ナトリウム溶液入りの点滴バッグに本剤を入れ、静かに転倒混和する。
 - ・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時間以内で使用すること。

(2) 投与上の注意

- 1) インラインフィルター(孔径1.2μm、PES)を含む輸液セットと専用の点滴ラインを使用すること。なお、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)を含有しない点滴バッグを使用すること。
- 2) 本剤は静脈内のみ投与すること。また、投与中は注入部位を観察し、血管外漏出が疑われる場合には、投与を中止すること。
- 3) 他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

【取扱上の注意】

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。

【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。

* **【包装】**

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

- 詳細は、製品添付文書をご参照ください。 *2019年9月改訂(第2版)
- 禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

製造販売元(資料請求先)

Alnylam Japan株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目8番2号

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Alnylam Japan株式会社
メディカル インフォメーションセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目8番2号
TEL : 0120-907-347