

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

急性肝性ポルフィリン症治療薬

薬価基準収載

ギブラーリ[®]皮下注 189mgGIVLAARI[®] Subcutaneous Injection

ギボ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(1mL)中ギボシランナトリウム200mg(ギボシランとして189mg)
一般名	和名:ギボシランナトリウム(JAN) 洋名:Givosiran Sodium(JAN) givosiran(INN、USAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2021年6月23日 薬価基準収載年月日:2021年8月12日 販売開始年月日:2021年8月30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://givlaari.jp/

本IFは2023年5月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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 ー日本病院薬剤師会ー

(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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、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……………6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………7
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………7
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………8

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………12
2. 効能又は効果に関連する注意……………12
3. 用法及び用量……………12
4. 用法及び用量に関連する注意……………13
5. 臨床成績……………13

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……………27
2. 薬理作用……………27

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………31
2. 薬物速度論的パラメータ……………33
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………33
4. 吸収……………33
5. 分布……………34
6. 代謝……………35
7. 排泄……………35

8. トランスポーターに関する情報……………35
9. 透析等による除去率……………35
10. 特定の背景を有する患者……………36
11. その他……………37

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……………38
2. 禁忌内容とその理由……………38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………38
5. 重要な基本的注意とその理由……………38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………40
7. 相互作用……………41
8. 副作用……………42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………43
10. 過量投与……………43
11. 適用上の注意……………44
12. その他の注意……………44

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………45
2. 毒性試験……………45

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………49
2. 有効期間……………49
3. 包装状態での貯法……………49
4. 取扱い上の注意……………49
5. 患者向け資材……………49
6. 同一成分・同効薬……………49
7. 国際誕生年月日……………49
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……………49
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……………49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………49
11. 再審査期間……………49
12. 投薬期間制限に関する情報……………50
13. 各種コード……………50
14. 保険給付上の注意……………50

XI. 文献

1. 引用文献……………51
2. その他の参考文献……………52

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………53
2. 海外における臨床支援情報……………54

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……………56
2. その他の関連資料……………56

略語表

略語・略号	英語	日本語
AAR	annualized attack rate	年換算発作発現回数
ADA	antidrug antibodies	抗薬物抗体
ADP	aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria	ALA脱水酵素欠損ポルフィリン症
AHP	acute hepatic porphyria	急性肝性ポルフィリン症
AIP	acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
ALA	aminolevulinic acid	アミノレブリン酸
ALAS1	5'-aminolevulinate synthase 1	5'-アミノレブリン酸合成酵素1
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASGPR	asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク質レセプター
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours post dose	投与開始後0時間から24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration	最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BFI-SF	brief fatigue inventory-short form	簡易倦怠感尺度短縮版
BPI-SF	brief pain inventory-short form	簡易疼痛調査票短縮版
CHE	chronic high excreter	慢性高排出者
C _{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
Cr	creatinine	クレアチニン
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	euro quality of life-5 dimension-5 level questionnaire	-
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FAS _{AIP}	AIP patients in full analysis set	AIP患者の最大の解析対象集団
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
HCP	hereditary coproporphyrin	遺伝性コプロポルフィリン症
HMBS	hydroxymethylbilane synthase	ヒドロキシメチルピラン合成酵素
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
INR	international normalized ratio	国際標準比
MMRM	mixed-effect model repeated measures	-
MRHD	maximum recommended human dose	最大推奨ヒト用量
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
OLE	open-label extension	オープンラベル継続投与
PBG	porphobilinogen	ポルフォビリノーゲン
PCS	physical component summary	身体的側面のQOLサマリースコア
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPEQ	porphyria patient experience questionnaire	ポルフィリン症患者の経験に関する質問票
Q3M	once every 3 months	3か月に1回
QM	once monthly	月に1回
RISC	RNA-induced silencing complex	RNA誘導サイレンシング複合体
RNAi	RNA interference	RNA干渉
SF-12	12-item short-form health survey (version 2)	12-item short-form health survey 第2版
siRNA	small interfering RNA	低分子干渉RNA
t _{1/2}	elimination half life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug	半減期
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
t _{max}	time of maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
V _d /F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VP	variegate porphyria	異型ポルフィリン症

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ギブラーリ(一般名:ギボシランナトリウム、以下、本剤又は本薬)は、Alnylam Pharmaceuticals社が創製した急性肝性ポルフィリン症(AHP)治療薬であり、肝臓の5'-アミノレブリン酸合成酵素1(*ALAS1*)遺伝子のmRNAを標的として化学的に合成された二本鎖の低分子干渉RNA(siRNA)である。本剤は、選択的に肝臓に送達されるようにアシアロ糖タンパク質レセプター(ASGPR)のリガンドであるN-アセチルガラクトサミン(GalNAc)にsiRNAが結合した構造を有している。

AHPは4つの病型[急性間欠性ポルフィリン症(AIP)、遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)、異型ポルフィリン症(VP)、アミノレブリン酸脱水酵素欠損ポルフィリン症(ADP)]に分類され、病型ごとにヘム生合成経路に関わる特定の酵素が欠損している。AHPではある種の薬剤、月経周期、感染、炎症、空腹時グルコース値などの環境要因又はストレス要因が*ALAS1* mRNA転写を誘導し、下流のヘム合成系酵素の欠損によって神経毒性を有するヘム生合成中間体であるアミノレブリン酸(ALA)やポルフォビリノーゲン(PBG)が過剰に産生される。すべての病型で基本的な病態生理は共通しており、急性ポルフィリン症発作などの臨床症状は類似している。ただし、HCP患者及びVP患者では、光感受性のポルフィリン体が過剰に産生されることによって発作とは別に皮膚症状が発現する。

本剤は、RNA干渉(RNAi)により肝臓の*ALAS1* mRNAの特異的な分解を促進し、ALA及びPBGの循環血中濃度を低下させるsiRNA製剤である。本剤の有効性及び安全性は主としてAHP患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)の二重盲検期間から得られた結果によって示され、続くオープンラベル継続投与(OLE)期間、海外第Ⅰ相臨床試験の結果ならびに海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の長期データによって裏付けられている。米国では、米国食品医薬品局(FDA)より希少疾病用医薬品及び画期的治療薬の指定を受け、2019年11月に成人のAHP治療薬として承認された。また欧州においても、欧州医薬品庁(EMA)より希少疾病用医薬品及びPriority Medicines(PRIME)schemeの指定を受け、2020年3月に成人(18歳以上)及び青年期(12歳以上18歳未満)のAHP治療薬として承認されている。さらに、成人のAHP治療薬として2020年7月にブラジルで、2020年10月にカナダで承認され、成人及び青年期におけるAHP治療薬として2021年3月にスイスで、2021年6月にイスラエル、等で承認されている。本邦では、2020年6月に希少疾病用医薬品に指定され、2020年9月に承認申請を行い、2021年6月に「急性肝性ポルフィリン症」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により肝臓のALAS1 mRNAの特異的な分解を促進し、その発現を抑制するsiRNA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1ヵ月に1回投与する皮下注製剤である。
「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項参照
3. 国際共同第III相臨床試験において、主要評価項目である二重盲検期間におけるAIP患者のポルフィリン症複合発作の年換算発作発現回数(AAR) (平均値)は、プラセボ群で12.5回であったのに対し、本剤群では3.2回であり、74%有意に減少した($p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル)。
「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、アナフィラキシー、肝機能障害、腎機能障害があらわれることがある。主な副作用は、5%以上に腹痛、便秘、下痢、悪心、嘔吐、無力症、疲労、注射部位反応、発熱、インフルエンザ、上咽頭炎、上気道感染、リパーゼ増加、血中ホモシステイン増加、頭痛、片頭痛、そう痒症が報告されている。
「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

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、有効成分であるギボシラン(ギボシランナトリウム)が選択的に肝細胞へ送達されるよう、siRNAにASGPRのリガンドであるGalNAcが3つ結合した構造をしている。本剤のGalNAcが肝細胞表面に高度に発現するASGPRに結合すると、本薬-ASGPR複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞内に輸送され、siRNAがRNA誘導サイレンシング複合体(RISC)に取り込まれる。

「II.名称に関する項目 3.構造式又は示性式」、「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	有	「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	有	・市販直後調査による情報提供 ・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(ギブラーリ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://givlaari.jp/ 参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

<希少疾病用医薬品>

本剤は、2020年6月5日付で希少疾病用医薬品の指定を受けている(指定番号(R2薬)第470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、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に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】
アナフィラキシー等の過敏症反応 肝機能障害 腎機能障害	膵炎 血中ホモシステイン増加による影響 (血栓塞栓症等の増加リスク)	肝機能障害を有する患者への投与 腎機能障害を有する患者への投与
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 市販直後調査 特定使用成績調査(全例調査) ALN-AS1-007試験[製造販売後臨床試験]
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(全例調査) ALN-AS1-007試験[製造販売後臨床試験]

↓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 市販直後調査による情報提供 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(ギブラーリ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。

5. 化学名(命名法)又は本質

*all-P-ambo-2'-O-メチル-P-チオシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチル-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルグアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオログアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオログアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオログアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(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-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチル-3'-アデニル酸水素[(2*S*,4*R*)-1-{1-[(2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル)オキシ]-16,16-ビス{(3-[3-[5-[(2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-ガラクトピラノシル)オキシ]ペンタンアミド]プロピル)アミノ]-3-オキソプロボキシ}メチル)-5,11,18-トリオキソ-14-オキサ-6,10,17-トリアザノナコサン-29-オイル}-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]メチルと*

all-P-ambo-2'-O-メチル-P-チオウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロ-P-チオアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオログアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルアデニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルグアニリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロアデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチル-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-メチル-P-チオグアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジンの二重鎖 四十三ナトリウム塩

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: AD-60519、ALN-60519、ALN-AS1

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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすい。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(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℃	60ヵ月 ^{注)}	高密度ポリエチレン製ボトル及び 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			光分解に対して耐性を示す

測定項目:性状、水分、含量、純度

注)継続中(72ヵ月まで)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法	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
	融解温度
定量法	紫外可視吸光度測定法

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

無色～黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:6.0～8.0

浸透圧比:約1.0(生理食塩液に対する比)

(5) その他

防腐剤不使用の無菌皮下注射液である。

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(1mL)

販売名	ギブラーリ皮下注189mg	
有効成分	ギボシランナトリウム	200mg (ギボシランとして189mg)
添加剤	リン酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	注射用水	適量

(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

原薬の製造工程で生成されるオリゴヌクレオチド

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット ^{a)} 1ロット	25±2℃	60±5%RH	アルミニウム製キャップ付き クロロブチル製ゴム栓及び ガラス製バイアル	60ヵ月
	実生産 5ロット				36ヵ月/2ロット 30ヵ月/3ロット
加速試験	実生産 5ロット	40±2℃	75±5%RH		6ヵ月

a) ギボシランとして165mg/mL、充填量0.5mLの製剤

7. 調製法及び溶解後の安定性

- ・本剤は、無色～黄色澄明の溶液である。外観に異常を認めた場合や、溶液に変色や不溶性微粒子が認められた場合は、使用しないこと。なお、本剤は、1回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。
- ・患者の体重に基づき、投与液量を算出すること。また、投与に必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小容量注射器を選択する。注射部位1ヵ所あたりの最大投与液量は1.5mLとすること。
- ・他剤とは混注しないこと。
「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(物理化学的変化)

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

該当しない

(2) 包装

1mL×1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル:ガラス

ゴム栓:クロロブチル

キャップ:アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

急性肝性ポルフィリン症

<設定理由>

AHPはヘム合成に関わる特定の酵素の欠損により、ヘム合成中間体であるALA及びPBGが過剰に産生される遺伝性疾患である。AHPでは、ヘム合成経路の最初の酵素であるALAS1の発現が増加し、それに伴い神経毒性を有するALA及びPBGが過剰に産生されることによって神経障害が生じ、消化器症状や神経症状、精神症状などが出現する。

本剤は肝臓でのALAS1の合成を阻害し、ALA及びPBGを減少させ、ポルフィリン症発作やその症状を抑制する薬剤である。AHPを対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照の国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験: ENVISION試験、OLE試験を含む)^{2,3)}ならびに海外第Ⅰ相臨床試験(ALN-AS1-001試験)⁴⁻⁷⁾、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(ALN-AS1-002試験)⁸⁾の3つの臨床試験において、本剤の有効性及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

本剤は臨床症状及び生化学検査等により急性肝性ポルフィリン症と診断された患者に投与すること。

<解説>

本剤の適用にあたっては、AHPと診断されている患者に対して投与するよう注意喚起した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5mg/kgを1か月に1回皮下投与する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

用量については、以下を根拠に設定した。

海外第Ⅰ相臨床試験(ALN-AS1-001試験) Part A/B^{4,5,7)}において、慢性高排出者(CHE)被験者に本薬を0.035～2.5mg/kg単回皮下投与したところ、用量依存的な尿中ALA値及びPBG値の低下が認められた。AIP患者ではCHE被験者よりもベースラインのALA値及びPBG値が高いため、AIP患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験(ALN-AS1-001試験) Part C^{6,7)}では、より高い用量である本薬2.5mg/kg及び5.0mg/kgを皮下投与して検討したところ、2.5mg/kg投与と5.0mg/kg投与では、尿中ALA値及びPBG値の低下は同程度であり、用量-反応関係は2.5mg/kg投与でプラトーに達することが示された。

投与頻度については、以下を根拠に設定した。

海外第Ⅰ相臨床試験(ALN-AS1-001試験) Part C^{6,7)}において、AIP患者を対象に本薬2.5mg/kg及び5.0mg/kgを月に1回(QM)投与、3か月に1回(Q3M)投与の2種類の投与頻度で検討したところ、QM投与ではQ3M投与に比べ、尿中ALA値及びPBG値がより大きく低下した。さらに、QM投与では、投与期間全体を通して持続的に尿中ALA値及びPBG値が基準値近くまで最大に抑制され、投与間隔中に上昇は確認されなかった。

以上より、2.5mg/kg、QM投与のレジメンを選択し、続く国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験: ENVISION試験)においてもその有効性及び安全性が確認された。なお、日本人患者における本剤の薬物動態(PK)、薬力学(PD)及び有効性は、東アジア人患者を含むAHP患者全体の結果と同様であり、日本人患者で本剤の用量を調節する必要はないことが確認されている。

「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

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を起点とし、1ヵ月間隔で投与すること。

<解説>

用法及び用量に関わる注意事項として、投薬が予定から遅れた場合の対応について記載した。

用法及び用量に沿った投与ができなかった場合は、可能な限り速やかに本剤を投与し、以降は、その投与を起点として1ヵ月間隔で投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の臨床開発プログラムは、AIP患者を対象とした臨床薬理試験、AHP患者を対象に本剤の有効性及び安全性を裏付ける検証的試験から構成される。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。

試験の種類	試験番号	対象	試験概要	目的				資料区分
				有効性	安全性	薬物動態	薬力学	
海外第 I 相臨床試験 ^{4,7,9)}	ALN-AS1-001 試験	Part A/B: CHE被験者23例	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回/反復投与試験		○	○	○	評価資料
		Part C: AIP患者17例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験	○	○	○	○	
	ALN-AS1-004 試験	CHE被験者10例	非盲検、薬物相互作用試験			○		
海外第 I / II 相臨床試験 ⁸⁾	ALN-AS1-002 試験	AIP患者16例 [データカットオフ時点]	海外第 I 相臨床試験Part Cを完了したAIP患者を対象としたOLE試験	○	○	○	○	評価資料
国際共同第III相臨床試験 (ENVISION試験) ^{2,3)}	ALN-AS1-003 試験	AHP患者94例 (日本人3例を含む) 二重盲検期間: AHP患者94例 (日本人3例を含む) OLE期間: AHP患者93例 (日本人3例を含む) [データカットオフ時点]	二重盲検期間: 無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 OLE期間: 二重盲検期間を完了したAHP患者を対象としたOLE試験	○	○	○	○	評価資料

<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
ポルフィリン症複合発作	<ul style="list-style-type: none"> 入院(病棟への入院又は救急科受診で24時間以上の滞在に至った場合)、緊急受診(診療所、点滴センター又は救急科での緊急かつ予定外の受診であり、入院の基準を満たさないもの)又は自宅(入院又は緊急受診の基準を満たさない場所)でのヘミン静脈内投与を要した発作 <p>国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)では、ポルフィリン症発作を次の3つの基準をすべて満たすものと定義した。海外第Ⅰ相臨床試験(ALN-AS1-001試験)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(ALN-AS1-002試験)では、1及び2の基準を満たすものと定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腹部、背部、胸部又は四肢の内臓神経痛の急性発作 2. 患者に通常日常的に行われているポルフィリン症管理以上の用量又は頻度で、デキストロースもしくはヘミンの静脈内投与、炭水化物、鎮痛薬[オピオイド(合成及び非合成物質)もしくは非オピオイド]又は制吐薬などの他の薬剤による治療を必要とする 3. ポルフィリン症発作以外の他の原因を医学的に判断できない
尿中ALA値、PBG値	<ul style="list-style-type: none"> 尿中ALA値及びPBG値は尿中クレアチニン(Cr)値を用いて正規化した。 基準範囲上限(ULN)を、尿中ALA値1.47mmol/mol Cr、尿中PBG値0.137mmol/mol Crとした。
ヘミン投与回数	<ul style="list-style-type: none"> 試験期間におけるヘミンの総投与回数を集計し、年換算投与回数を算出した。 急性ポルフィリン症発作の治療に対するヘミン投与は可としたが、基本的にポルフィリン症発作を予防するための定期的なヘミン投与(ヘミン予防投与)は不可とした。
毎日の最悪疼痛スコア	<ul style="list-style-type: none"> 発作発現の有無にかかわらず、過去24時間で発現した最悪の疼痛の程度をeDiaryに毎日記録した。 疼痛の重症度は、簡易疼痛調査票短縮版(BPI-SF)の11段階の数値的評価スケールを用いて評価した。 スコア範囲は0～10で、スコアが高いほど重症であることを示す。
毎日の最悪疲労スコア	<ul style="list-style-type: none"> 発作発現の有無にかかわらず、過去24時間で発現した最悪の疲労の程度をeDiaryに毎日記録した。 疲労の重症度は、簡易倦怠感尺度短縮版(BFI-SF)の11段階の数値的評価スケールを用いて評価した。 スコア範囲は0～10で、スコアが高いほど重症であることを示す。
毎日の最悪悪心スコア	<ul style="list-style-type: none"> 発作発現の有無にかかわらず、過去24時間で発現した最悪の悪心の程度をeDiaryに毎日記録した。 悪心の重症度は、11段階の数値的評価スケールを用いて評価した。 スコア範囲は0～10で、スコアが高いほど重症であることを示す。
SF-12によるPCS (12-item short-form health survey 第2版、physical component summary)	<ul style="list-style-type: none"> 12項目の健康関連QOLを評価する質問票 SF-12は①身体機能、②日常役割機能(身体)、③体の痛み、④全体的健康感、⑤活力、⑥社会生活機能、⑦日常役割機能(精神)、⑧心の健康の8つの下位尺度より構成される。 下位尺度のスコア範囲は0～100で、スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。 SF-12によるPCSは、下位尺度から算出される身体的側面のQOLサマリースコアである。
PPEQ (porphyria patient experience questionnaire)	<ul style="list-style-type: none"> ポルフィリン症患者の経験に関する質問票 治療経験、日常生活動作及び機能状態に関する8つの質問から構成される。 質問1～7は「はるかに良くなった」「わずかに良くなった」「変化なし」「わずかに悪くなった」「はるかに悪くなった」の5段階で、質問8は「常に」「ほとんど」「時々」「まれに」「まったくない」の5段階で評価した。

(2)臨床薬理試験

1) 海外第 I 相臨床試験 (ALN-AS1-001 試験) Part C <外国人データ>^{6,7)}

反復性発作を呈するAIP患者17例を対象に、本薬2.5mg/kg、5.0mg/kg又はプラセボをQMあるいはQ3Mの頻度で、3ヵ月間皮下投与し(QMは計4回、Q3Mは計2回投与)、本薬の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学効果及び臨床効果について評価した。投与期間終了後はフォローアップ期間として、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学効果及び臨床効果の評価を継続した。

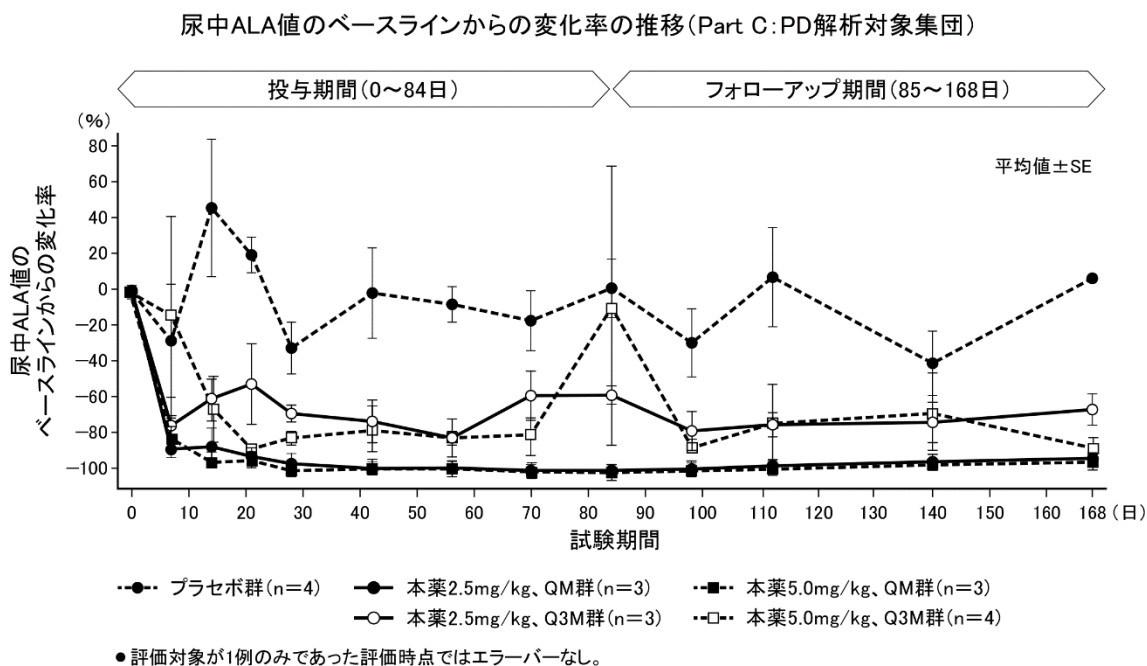
安全性

全本薬群13例、プラセボ群4例のうち、副作用は全本薬群13例(100.0%)、プラセボ群3例(75.0%)に認められた。全本薬群で3例以上に認められた副作用は、悪心5例(38.5%)、腹痛及び注射部位反応が各3例(23.1%)であった。全本薬群において重篤な副作用が2例(15.4%)に認められ(1例は機能的胃腸障害、1例はブドウ球菌性菌血症、幻聴及び出血性膵炎)、そのうちの1例が出血性膵炎により死亡した。死亡に至った1例以外に投与中止に至った副作用は認められなかった。

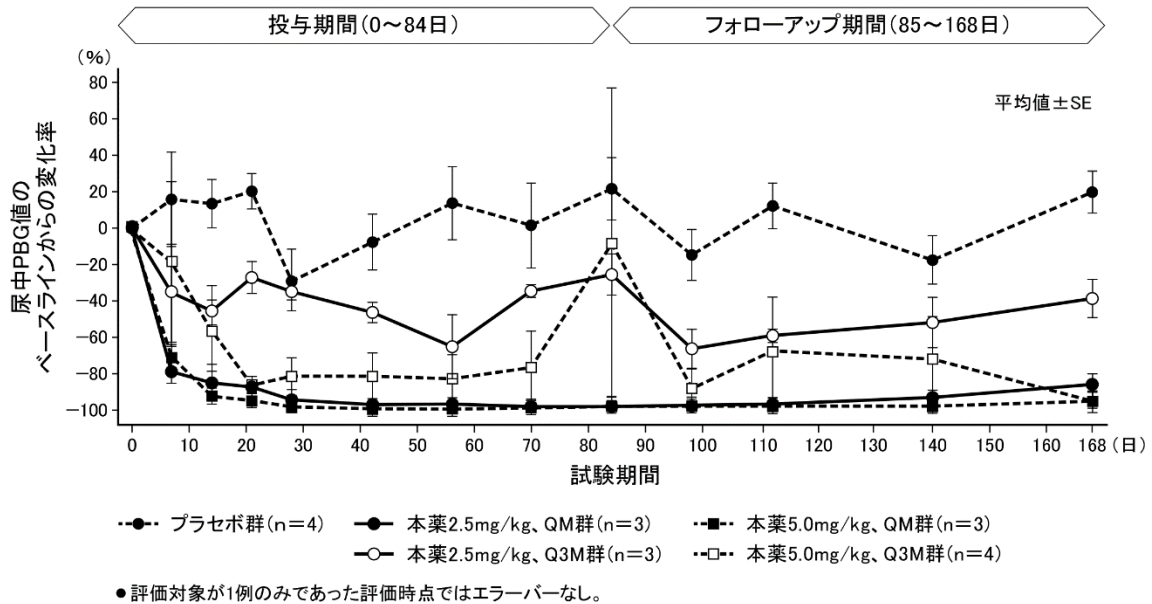
薬力学

本薬投与による尿中ALA値及びPBG値のベースラインからの変化率の推移は以下のとおりであった。

本薬2.5mg/kg、QM投与における尿中ALA値及びPBG値のベースラインからの低下率(平均値)は、それぞれ投与開始後7日で83.8%及び75.7%、投与開始後84日で95.1%及び95.9%、投与開始後168日で90.6%及び83.3%であった。



尿中PBG値のベースラインからの変化率の推移(Part C:PD解析対象集団)



6) 社内資料(承認時評価資料):急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした海外第 I 相臨床試験(Part C)
 7) Sardh E, Harper P, Balwani M, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(6):549-558.

2) 海外第 I / II 相臨床試験(ALN-AS1-002 試験) <外国人データ>⁸⁾

海外第 I 相臨床試験 (ALN-AS1-001試験) Part C を完了したAIP患者16例を対象に、本剤2.5mg/kg、QM、5.0mg/kg、QM、又は5.0mg/kg、Q3Mで開始し、その後、すべての患者が本剤2.5mg/kg、QM投与に切替え、最長48ヵ月間皮下投与し、本剤の安全性、忍容性、薬力学効果、臨床効果及び薬物動態について評価する。すべての患者が投与開始後24ヵ月の来院を完了した時点データをデータカットオフ時とした。

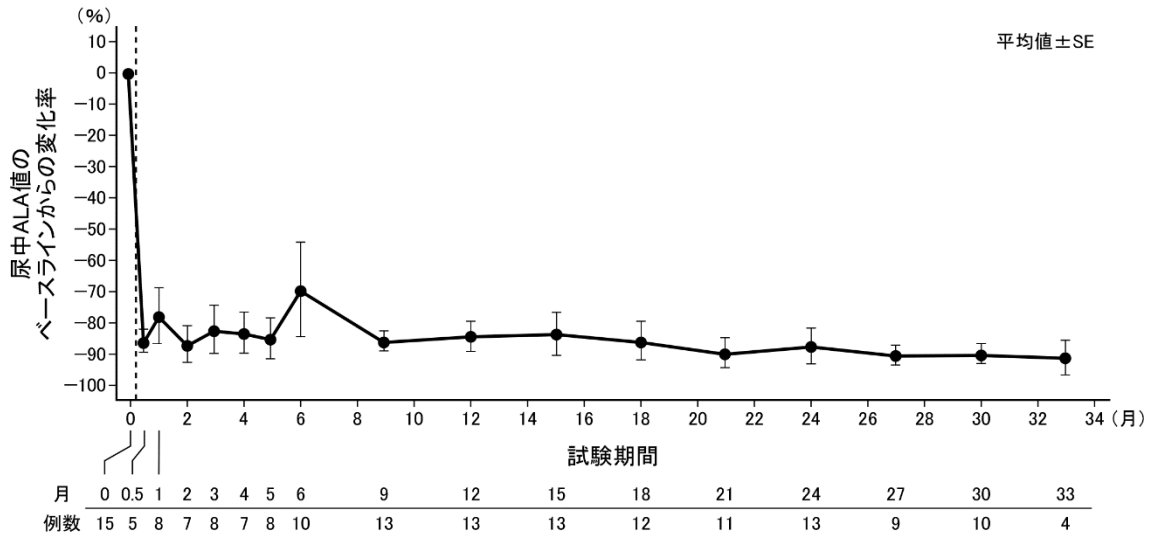
安全性

データカットオフ時[本剤の曝露期間(中央値):30.63ヵ月]までに、有害事象は16例(100.0%)に認められ、4例以上に認められた有害事象は、腹痛及び上咽頭炎が各8例(50.0%)、疲労、注射部位紅斑及び悪心が各7例(43.8%)、頭痛及び筋肉痛が各5例(31.3%)、下痢、注射部位そう痒感及び国際標準比(INR)増加が各4例(25.0%)であった。重篤な有害事象が6例(37.5%)に認められ、そのうちの1例に本剤と関連のある重度かつ重篤なアナフィラキシー反応が認められたため、試験を中止した。その他の重篤な有害事象の内訳は、腹痛、発熱、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、気道感染、細菌性副鼻腔炎、滑膜炎、精神状態変化、呼吸困難及び深部静脈血栓症が各1例であった。重度かつ重篤なアナフィラキシー反応以外に投与中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

薬力学

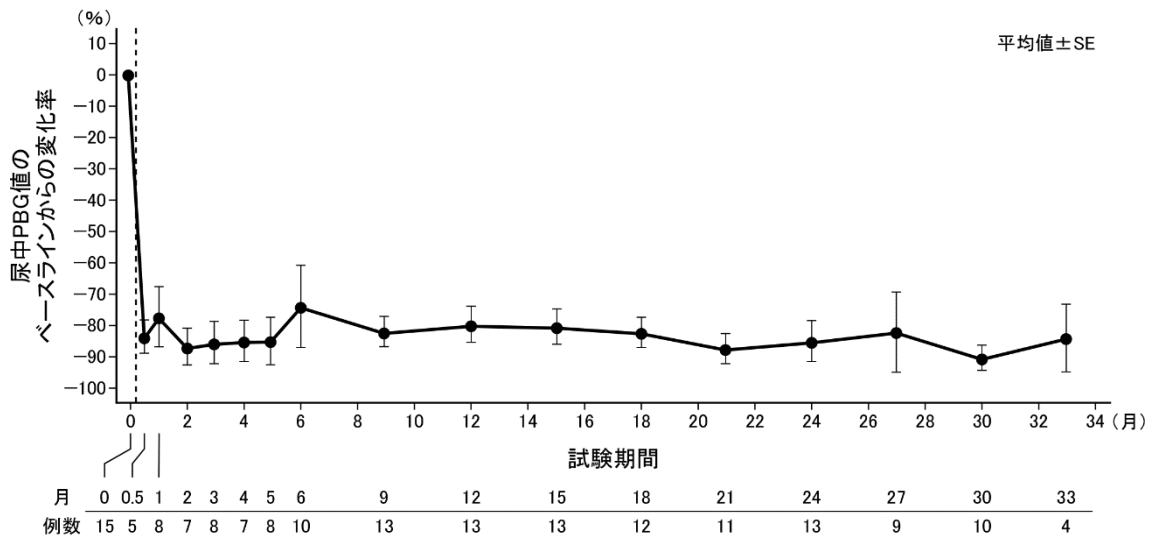
先行試験である海外第 I 相臨床試験 (ALN-AS1-001試験) Part C で得られたベースライン時の尿中ALA値はULNの約13倍を示し、PBG値は300倍を超える値であった。尿中ALA値及びPBG値のベースラインからの低下率(平均値)は、それぞれ投与開始後1ヵ月で77.3%及び77.1%、投与開始後24ヵ月で86.9%及び84.9%、投与開始後33ヵ月で90.7%及び84.3%であった。

尿中ALA値のベースラインからの変化率の推移 (PD解析対象集団)



- 各評価時点で本剤2.5mg/kg、QM投与中であった患者のデータ(ポルフィリン症発作中のデータは除外)を示す。
- 試験期間のうち0か月から0.5か月までの期間は、先行試験(海外第I相臨床試験 Part C)の投与前観察期間を示す。
- 点線は、先行試験のベースライン時と本試験の初回来院時に時間の隔たりがあることを示す。

尿中PBG値のベースラインからの変化率の推移 (PD解析対象集団)



- 各評価時点で本剤2.5mg/kg、QM投与中であった患者のデータ(ポルフィリン症発作中のデータは除外)を示す。
- 試験期間のうち0か月から0.5か月までの期間は、先行試験(海外第I相臨床試験 Part C)の投与前観察期間を示す。
- 点線は、先行試験のベースライン時と本試験の初回来院時に時間の隔たりがあることを示す。

8) 社内資料(承認時評価資料):急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした海外第I/II相臨床試験

(注)本剤で承認されている用法及び用量は「通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5mg/kgを1か月に1回皮下投与する。」である。

(3)用量反応探索試験

海外第 I 相臨床試験 (ALN-AS1-001試験) Part A/B <外国人データ>^{4,5,7)}

CHE被験者を対象に、本薬0.035～2.5mg/kgを単回/反復投与した結果、本薬の薬力学効果を得る至適用量は2.5mg/kg投与であることが示された。

項目	内容
試験デザイン	第 I 相、多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回/反復投与試験 (米国、英国、スウェーデンの6施設)
対象	CHE被験者23例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒドロキシメチルピラン合成酵素 (HMBGS) の遺伝子変異の記録に基づきAIPと診断された18～65歳 ・ スクリーニング期間中の尿中PBG > 4mmol/mol Cr ・ 投与前6ヵ月以内に急性ポルフィリン症発作の発現歴がない ・ 病歴、身体検査、心電図及び治験責任医師の判断に基づき、臨床的に重要な健康上の問題がない
方法	<p><Part A> 本薬0.035mg/kg、0.10mg/kg、0.35mg/kg、1.0mg/kg、2.5mg/kg又はプラセボを単回皮下投与した。</p> <p><Part B> 本薬0.35mg/kg、1.0mg/kg又はプラセボを28日間に最大2回皮下投与した。</p>
評価項目	<p><u>安全性</u> 安全性及び忍容性</p> <p><u>薬力学</u> 尿中ALA値及びPBG値に対する薬力学効果 など</p> <p><u>薬物動態</u> 本薬及び代謝物AS (N-1) 3'の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ</p>
結果	<p><u>安全性</u></p> <p><Part A></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全本薬群14例、プラセボ群5例のうち、副作用は全本薬群10例 (71.4%)、プラセボ群1例 (20.0%) に認められ、全本薬群で2例以上に認められた副作用は、腹痛、下痢及び感覚鈍麻が各2例 (14.3%) であった。 ・ 重篤な副作用として、中等度の腹痛が本薬0.035mg/kg群及び0.10mg/kg群の各1例で認められた。 ・ 死亡、投与中止に至った副作用及び用量制限毒性は認められなかった。 <p><Part B></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全本薬群6例、プラセボ群2例のうち、副作用は全本薬群5例 (83.3%) に認められ、プラセボ群では認められなかった。全本薬群で2例以上に認められた副作用は、そう痒症及び発疹が各2例 (33.3%) であった。 ・ 重篤な副作用として、本薬1.0mg/kg投与群で自然流産が1例に認められた。 ・ 死亡、投与中止に至った副作用及び用量制限毒性は認められなかった。 <p><u>薬力学</u></p> <p><Part A></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始後28日における尿中ALA値及びPBG値のベースラインからの低下率 (平均値) は、それぞれ本薬0.035mg/kg投与で36.5%及び38.7%、本薬0.10mg/kg投与で70.4%及び74.0%、本薬0.35mg/kg投与で80.8%及び76.0%、本薬1.0mg/kg投与で85.1%及び86.1%、本薬2.5mg/kg投与で92.2%及び96.0%であった。 ・ 本薬2.5mg/kg投与の投与開始後70日における尿中ALA値及びPBG値のベースラインからの低下率 (平均値) は、それぞれ89.6%及び92.1%であった。 <p><Part B></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始後70日における尿中ALA値及びPBG値のベースラインからの低下率 (平均値) は、本薬0.35mg/kg投与でそれぞれ81.6%及び69.4%、本薬1.0mg/kg投与でそれぞれ80.6%及び87.6%であった。

4) 社内資料 (承認時評価資料) : 急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (Part A)

5) 社内資料 (承認時評価資料) : 急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (Part B)

7) Sardh E, Harper P, Balwani M, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(6):549-558.

(注) 本剤で承認されている効能又は効果は「急性肝性ポルフィリン症」である。

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は「通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5mg/kgを1ヵ月に1回皮下投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)＜日本人及び外国人データ＞^{2,3)}

AHP患者を対象に、本剤の有効性及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、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験及びOLE試験(欧州、北米、メキシコ、豪州、日本を含むアジアの36施設)
対象	AHP患者94例(日本人3例を含む)
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ AHP(AIP、HCP、VP又はADP)と診断された成人(18歳以上)及び青年期(12歳以上18歳未満)の患者 ・ 診断の根拠は、次の3つを満たすこととした。 <ol style="list-style-type: none"> ① 臨床的特徴を有する。 ② スクリーニング前1年間又はスクリーニング期間中に、尿中又は血漿中のALA値又はPBG値がULNの4倍以上であった記録を有する。 ③ ポルフィリン症関連遺伝子の変異の記録を有する。 ただし、ポルフィリン症関連遺伝子の変異が同定されていない場合、臨床的特徴が認められ、生化学的診断基準を満たしていれば本試験への参加に適切とした。 ・ スクリーニング前6ヵ月間に、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン静脈内投与を要したポルフィリン症発作が2回以上認められた患者
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能障害患者[アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)値がULNの2倍超、総ビリルビン(TBL)値がULNの1.5倍超、INRが1.5倍超のいずれかに該当する患者] ・ 腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者)
方法	<p>本試験は二重盲検期間及びOLE期間から構成される。OLE期間において本剤の投与が継続されているすべての患者が投与開始後18ヵ月の来院を完了した時点をデータカットオフ時とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 二重盲検期間:本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け(1:1)、本剤2.5mg/kgもしくはプラセボをQM、6ヵ月間皮下投与した。 ・ OLE期間:二重盲検期間を完了した患者に本剤1.25mg/kg又は2.5mg/kgをQMで最長29ヵ月間皮下投与する。なお、本剤1.25mg/kg投与患者において、効果が不十分であった場合には投与開始後13ヵ月から本剤2.5mg/kgへの増量を可とした。 <p>試験期間を通して、急性発作に対するヘミン投与は可としたが、ヘミン予防投与は不可とした。</p>
主要評価項目	二重盲検期間におけるAIP患者のポルフィリン症複合発作のAAR
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始後3ヵ月、6ヵ月におけるAIP患者/AHP患者の尿中ALA値 ・ 投与開始後6ヵ月におけるAIP患者/AHP患者の尿中PBG値 ・ 二重盲検期間におけるAIP患者/AHP患者のヘミンの年換算投与回数 ・ 二重盲検期間におけるAHP患者のポルフィリン症複合発作のAAR ・ 二重盲検期間におけるAIP患者/AHP患者の毎日の最悪疼痛スコア、毎日の最悪疲労スコア、毎日の最悪悪心スコア ・ 投与開始後6ヵ月におけるAIP患者/AHP患者のSF-12によるPCSのベースラインからの変化量
探索的評価項目	<p>二重盲検期間又はOLE期間におけるAIP患者/AHP患者の以下の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ポルフィリン症複合発作の発現回数 ・ 尿中ALA値及びPBG値の変化 <p>など</p>
安全性評価項目	AHP患者の有害事象、臨床検査値 など

結果	【患者背景(安全性解析対象集団)】		
		本剤2.5mg/kg群 (n=48)	プラセボ群 (n=46)
年齢(歳)、平均値±SD [範囲]	40.1±12.1 [19~65]	37.4±10.5 [20~60]	
性別、例数(%)			
男性	5 (10.4)	5 (10.9)	
女性	43 (89.6)	41 (89.1)	
体重(kg)、平均値±SD	65.85±15.63	67.88±16.82	
人種、例数(%)			
アジア人	8 (16.7)	7 (15.2)	
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	1 (2.2)	
ハワイ先住民/その他の太平洋諸島人	0	1 (2.2)	
白人	39 (81.3)	34 (73.9)	
その他	1 (2.1)	2 (4.3)	
≥1種	0	1 (2.2)	
地域、例数(%)			
北米 ^{a)}	16 (33.3)	18 (39.1)	
欧州	23 (47.9)	19 (41.3)	
その他 ^{b)}	9 (18.8)	9 (19.6)	
AHPの病型、例数(%)			
HMBS遺伝子変異が同定されたAIP	46 (95.8)	43 (93.5)	
AIP以外	2 (4.2)	3 (6.5)	
HCP	1 (2.1)	0	
VP	1 (2.1)	1 (2.2)	
ADP	0	0	
遺伝子変異が同定されていないAHP	0	2 (4.3)	
AHPと診断されてからの期間(年)、平均値±SD	11.09±11.18	8.25±8.47	
過去のポルフィリン症複合発作のAAR ^{c)} ^{d)} 、例数(%)			
高値	24 (50.0)	21 (45.7)	
低値	24 (50.0)	25 (54.3)	
中央値[範囲]	8.0 [4~34]	7.0 [0~46]	
ヘミン予防投与歴 ^{e)} 、例数(%)			
あり	20 (41.7)	18 (39.1)	
なし	28 (58.3)	28 (60.9)	
発作が発現していない期間の慢性症状 ^{e)} 、例数(%)			
あり	23 (47.9)	26 (56.5)	
なし	25 (52.1)	20 (43.5)	
発作が発現していない期間の慢性的なオピオイド使用歴 ^{f)} 、例数(%)			
あり	14 (29.2)	13 (28.3)	
なし	34 (70.8)	33 (71.7)	
尿中ALA値(mmol/mol Cr)、平均値±SD	19.65±16.61	17.27±10.79	

a) 米国及びカナダを含む。
b) アジア、オーストラリア及びメキシコを含む。
c) 症例報告書で収集された無作為化時点での層別因子
d) 無作為化前6ヵ月間に認められた入院、医療機関受診又は自宅でのヘミン投与を要した発作の回数に基づき算出された。ヘミン予防投与歴のある患者では、過去のポルフィリン症複合発作のAARが7回以上の場合を「高値」、7回未満の場合を「低値」とした。ヘミン予防投与歴のない患者では、過去のポルフィリン症複合発作のAARが12回以上の場合を「高値」、12回未満の場合を「低値」とした。
e) 試験参加前に、毎日又はほとんどの日で発作が認められなかったものの、ポルフィリン症の慢性症状が認められた場合を「あり」とした。
f) 毎日又はほとんどの日で発作が認められなかったものの、ポルフィリン症のためにオピオイドを慢性的に使用していた場合を「あり」とした。

【二重盲検期間(6ヵ月間)の有効性】

・AIP患者のポルフィリン症複合発作のAAR[主要評価項目]

二重盲検期間におけるAIP患者の、ポルフィリン症複合発作のAARの平均値は、プラセボ群で12.5回であったのに対し、本剤2.5mg/kg、QM投与群では3.2回であり、74%有意に減少した(p<0.0001、負の二項回帰モデル)。

二重盲検期間におけるAIP患者のポルフィリン症複合発作のAAR(FAS_{AIP})

	本剤2.5mg/kg群 (n=46)	プラセボ群 (n=43)
ポルフィリン症複合発作の合計発現回数	83	284
ポルフィリン症複合発作の発現回数が0回の患者、例数(%)	23(50.0)	7(16.3)
ポルフィリン症複合発作のAAR、平均値(95%CI)	3.2 (2.3, 4.6)	12.5 (9.4, 16.8)
AARのプラセボ群との比 ^{a)} (95%CI)	0.26 (0.16, 0.41)	
p値 ^{a)}	p<0.0001	

a) 投与群、層別因子(ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数)を固定効果、各患者の経過期間の対数をオフセット変数とする負の二項回帰モデルを用いて算出した。

・AHP患者のポルフィリン症複合発作のAAR[副次評価項目]

同様の結果がAHP患者でも示され、二重盲検期間におけるAHP患者のポルフィリン症複合発作のAARの平均値は、プラセボ群で12.3回であったのに対し、本剤2.5mg/kg、QM投与群では3.4回であり、73%有意に減少した(p<0.0001、負の二項回帰モデル)。

二重盲検期間におけるAHP患者のポルフィリン症複合発作のAAR(FAS)

	本剤2.5mg/kg群 (n=48)	プラセボ群 (n=46)
ポルフィリン症複合発作の合計発現回数	90	297
ポルフィリン症複合発作の発現回数が0回の患者、例数(%)	24(50.0)	8(17.4)
ポルフィリン症複合発作のAAR、平均値(95%CI)	3.4 (2.4, 4.7)	12.3 (9.2, 16.3)
AARのプラセボ群との比 ^{a)} (95%CI)	0.27 (0.17, 0.43)	
p値 ^{a)}	p<0.0001	

a) 投与群、層別因子(ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数、AIP患者のみ)を固定効果、各患者の経過期間の対数をオフセット変数とする負の二項回帰モデルを用いて算出した。

・尿中ALA値及びPBG値の変化[副次評価項目]

AIP患者において事前に規定したMMRMによる解析では、本剤2.5mg/kg、QM投与群の尿中ALA値はプラセボ群と比較して有意に低く、最小二乗平均値の差は投与開始後3ヵ月で-18.2mmol/mol Cr、投与開始後6ヵ月で-19.1mmol/mol Crであった(いずれもp<0.0001、MMRM)。また、本剤2.5mg/kg、QM投与群の尿中PBG値はプラセボ群と比較して有意に低く、最小二乗平均値の差は投与開始後6ヵ月で-36.2mmol/mol Crであった(p<0.0001、MMRM)。

これらのデータは正規分布から有意に逸脱していたため、ノンパラメトリックWilcoxon順位和検定を実施した。この解析でも、本剤2.5mg/kg、QM投与群の尿中ALA値及びPBG値はプラセボ群と比較して有意に低く、尿中ALA値の群間差の中央値は、投与開始後3ヵ月で-14.6mmol/mol Cr、投与開始後6ヵ月で-12.8mmol/mol Cr、尿中PBG値の群間差の中央値は、投与開始後6ヵ月で-27.5mmol/mol Crであった(いずれもp<0.0001、ノンパラメトリックWilcoxon順位和検定)。

なお、AHP患者においても同様の結果が示された。

投与開始後3ヵ月、6ヵ月における尿中ALA値及びPBG値(FAS _{AIP} 、FAS)						
		AIP患者		AHP患者		
		本剤 2.5mg/kg群 (n=46)	プラセボ群 (n=43)	本剤 2.5mg/kg群 (n=48)	プラセボ群 (n=46)	
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン値、 中央値[Q1、Q3] ^{a)}	16.38 [9.42、23.46]	15.66 [9.07、24.64]	16.38 [9.33、23.40]	15.68 [9.07、24.21]	
	投与開始後3ヵ月					
	中央値[Q1、Q3] ^{a)}	0.78 [0.48、1.70]	15.65 [7.51、28.86]	0.76 [0.47、1.70]	15.54 [7.51、26.19]	
	プラセボ群との差 (95%CI) ^{b)}	-14.64 (-17.97、-9.63)		-14.32 (-17.56、-9.65)		
	p値 ^{c)}	p<0.0001		p<0.0001 ^{d)}		
	投与開始後6ヵ月					
	中央値[Q1、Q3] ^{a)}	1.29 [0.89、4.56]	16.15 [7.97、22.97]	1.28 [0.76、4.56]	16.12 [7.97、21.93]	
	プラセボ群との差 (95%CI) ^{b)}	-12.80 (-16.10、-7.81)		-12.12 (-15.69、-7.77)		
p値 ^{c)}	p<0.0001		p<0.0001 ^{d)}			
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン値、 中央値[Q1、Q3] ^{a)}	40.31 [33.58、63.59]	42.58 [29.34、63.78]	39.56 [31.22、63.35]	41.93 [29.34、63.43]	
	投与開始後6ヵ月					
	中央値[Q1、Q3] ^{a)}	4.42 [1.55、15.27]	35.10 [25.57、50.00]	4.36 [1.02、15.27]	34.60 [25.57、50.00]	
	プラセボ群との差 (95%CI) ^{b)}	-27.48 (-34.04、-20.99)		-27.64 (-33.57、-20.99)		
	p値 ^{c)}	p<0.0001		p<0.0001 ^{d)}		

a) Q1: 第1四分位数、Q3: 第3四分位数
b) Hodges-Lehmann法により推定した。
c) ノンパラメトリックWilcoxon順位検定
d) 名目上のp値

・その他の副次評価項目

その他の副次評価項目については、以下のとおりであった。

二重盲検期間におけるAIP患者のその他の副次評価項目 (FAS_{AIP})

		本剤2.5mg/kg群 (n=46)	プラセボ群 (n=43)
ヘミン投与回数	年換算投与回数、 中央値[Q1、Q3] ^{a)}	0.00 [0.00、10.81]	27.61 [2.14、47.55]
	年換算投与回数、 平均値(95%CI)	6.77 (4.20、10.92)	29.71 (18.41、47.94)
	プラセボ群との比(95%CI) ^{b)}	0.23(0.11、0.45)	
	p値 ^{b)}	p<0.0001	
毎日の 最悪疼痛スコア	週平均スコアのベースラインからの 変化量のAUC、最小二乗平均値	-12.88	-0.20
	プラセボ群との差、p値 ^{c)}	-12.68、p=0.0530	
	ベースラインの週平均スコア、 中央値[Q1、Q3] ^{a)}	2.21 [1.17、4.50]	3.29 [1.86、5.57]
	週平均スコアのベースラインからの 変化量のAUC、 中央値[Q1、Q3] ^{a)}	-11.51 [-29.18、3.04]	5.29 [-23.05、11.15]
	プラセボ群との差(95%CI) ^{d)}	-10.07(-22.83、0.94) ^{f)}	
毎日の 最悪疲労スコア	ベースラインの週平均スコア、 平均値±SD	4.02±2.55	4.68±2.33
	週平均スコアのベースラインからの 変化量のAUC、 最小二乗平均値(95%CI)	-11.15 (-20.10、-2.20)	-4.21 (-13.53、5.12)
	プラセボ群との差(95%CI) ^{e)}	-6.94(-19.84、5.96)	
	p値 ^{c)}	p=0.2876	
毎日の 最悪悪心スコア	ベースラインの週平均スコア、 平均値±SD	1.51±1.70	1.99±1.85
	週平均スコアのベースラインからの 変化量のAUC、 最小二乗平均値(95%CI)	1.48 (-5.10、8.06)	-4.01 (-10.88、2.86)
	プラセボ群との差(95%CI) ^{e)}	5.49(-4.00、14.98)	
	p値 ^{c)}	p=0.2532 ^{g)}	
SF-12による PCS	ベースラインスコア、 平均値±SD	39.43±9.61	38.42±9.45
	投与開始後6ヵ月における ベースラインからの変化量、 最小二乗平均値(95%CI)	5.37 (3.05、7.69)	1.43 (-1.00、3.86)
	プラセボ群との差(95%CI) ^{e)}	3.94(0.59、7.29)	
	p値 ^{e)}	p=0.0216 ^{g)}	

a) Q1: 第1四分位数、Q3: 第3四分位数

b) 投与群、層別因子(ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数)を固定効果、各患者の経過期間の対数をオフセット変数とする負の二項回帰モデルを用いて算出した。

c) 投与群、層別因子(ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数)を固定効果、ベースラインの週平均スコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて算出した。

d) Hodges-Lehmann法により推定した。

e) ベースラインのスコアを連続共変量とし、投与群、層別因子(ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数)、来院及び来院と投与の交互作用を固定効果とするMMRMを用いて算出した。

f) Q-Qプロット及びShapiro-Wilkの正規性検定に基づき検定した結果、共分散分析モデルでの正規性の仮定に反することから、ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数を層別因子とする層別Wilcoxon検定により推定したところ、p=0.0455であった。

g) 名目上のp値

【二重盲検期間の安全性】

- 二重盲検期間中に認められた副作用の発現割合は、本剤2.5mg/kg、QM投与群32例(66.7%)、プラセボ群21例(45.7%)であった。
- 5%以上に認められた副作用は、本剤2.5mg/kg、QM投与群で悪心11例(22.9%)、注射部位反応8例(16.7%)、頭痛5例(10.4%)、疲労、ALT増加及び慢性腎臓病が各4例(8.3%)、腹痛、嘔吐、無力症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加が各3例(6.3%)、プラセボ群でリパーゼ増加3例(6.5%)であった。
- 重篤な副作用は、本剤2.5mg/kg、QM投与群では5例(10.4%)に認められ、その内訳は慢性腎臓病が2例、発熱、胃腸炎及び肝機能検査値異常が各1例であった。プラセボ群では2例(4.3%)に認められ、発熱及び大腸菌性尿路感染が各1例であった。
- 投与中止に至った副作用は、本剤2.5mg/kg、QM投与群で重篤な肝機能検査値異常が1例認められたが、両群ともに死亡は認められなかった。

二重盲検期間における副作用の概要(安全性解析対象集団)

	本剤2.5mg/kg群 (n=48)	プラセボ群 (n=46)
曝露期間(月)、平均値±SD	5.5±0.5	5.5±0.5
副作用	32(66.7)	21(45.7)
重篤な副作用	5(10.4)	2(4.3)
投与中止に至った副作用	1(2.1)	0
死亡	0	0

例数(%)

【二重盲検期間+OLE期間(データカットオフ時まで)における有効性】

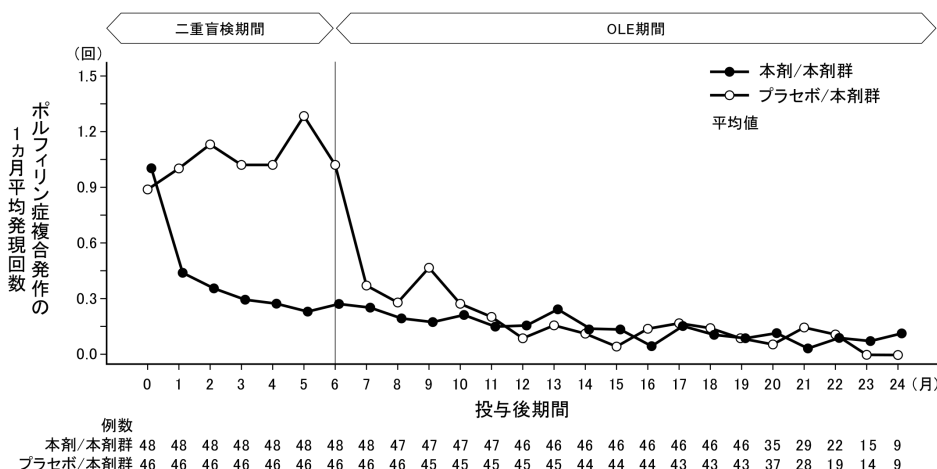
二重盲検期間で本剤2.5mg/kgを投与した患者、及び二重盲検期間でプラセボを投与し、OLE期間で本剤投与に切替えた患者を対象に、OLE期間のデータカットオフ時(投与開始後18ヵ月)までの有効性を検討した。

・AHP患者におけるポルフィリン症複合発作の発現回数[探索的評価項目]

二重盲検期間におけるポルフィリン症複合発作のAARの平均値は、本剤群で4.1回、プラセボ群で14.0回であったのに対し、OLE期間の18ヵ月時点におけるAARは、二重盲検期間から継続して本剤を投与した群では2.6回、二重盲検期間でプラセボを投与し、OLE期間で本剤投与に切替えた群では2.5回であった。

ポルフィリン症複合発作の1ヵ月平均発現回数の推移は、以下のとおりであった。

二重盲検期間+OLE期間(データカットオフ時まで)におけるAHP患者1例あたりのポルフィリン症複合発作の1ヵ月平均発現回数の推移(FAS)

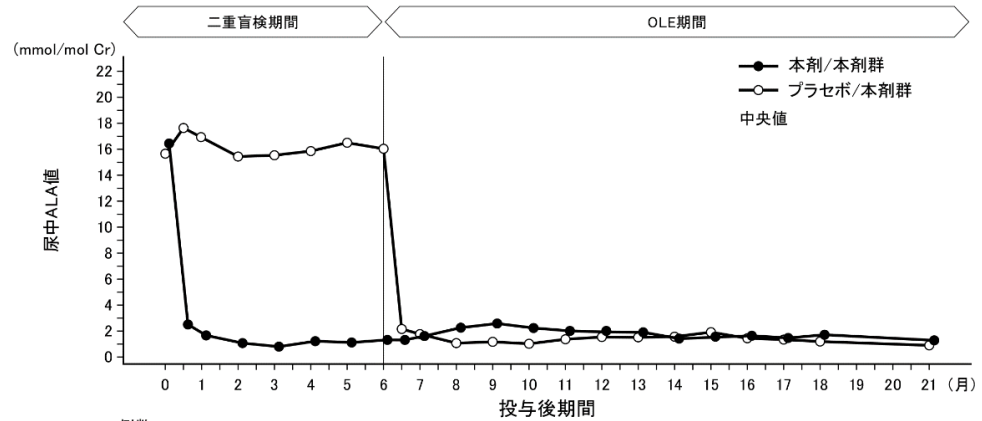


- 本剤/本剤群: 二重盲検期間、OLE期間で本剤を投与した患者
- プラセボ/本剤群: 二重盲検期間でプラセボを投与し、OLE期間で本剤投与に切替えた患者
- 0ヵ月の値は無作為化前6ヵ月間の月平均値を示し、全発作回数を全期間(月)で除して推定値を算出した。

・AHP患者における尿中ALA値及びPBG値の変化[探索的評価項目]

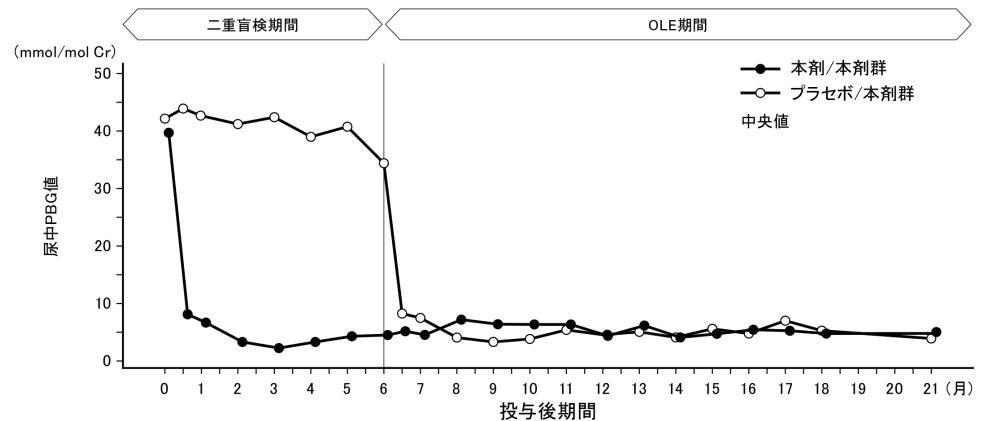
本剤/本剤群では、投与開始後6ヵ月において尿中ALA値及びPBG値の有意な低下が認められた($p < 0.0001$ 、ノンパラメトリックWilcoxon順位和検定)。本剤/本剤群における尿中ALA値及びPBG値のベースラインからの低下率の中央値は、それぞれ82.0~93.8%及び75.6~94.5%であった。

二重盲検期間+OLE期間(データカットオフ時まで)における
AHP患者の尿中ALA値の推移(FAS)



例数	48	47	47	48	47	45	44	46	43	44	46	46	45	45	45	44	43	44	46	45	45	19	
本剤/本剤群	46	42	44	42	46	39	45	41	44	45	44	42	43	43	41	42	40	41	41	40	39	19	
プラセボ/本剤群																							

二重盲検期間+OLE期間(データカットオフ時まで)における
AHP患者の尿中PBG値の推移(FAS)



例数	48	47	47	48	47	45	44	46	43	44	46	46	45	45	45	44	43	44	46	45	45	19	
本剤/本剤群	46	42	44	42	46	39	45	41	44	45	44	42	43	43	41	42	40	41	41	40	39	19	
プラセボ/本剤群																							

- 本剤/本剤群: 二重盲検期間、OLE期間で本剤を投与した患者
- プラセボ/本剤群: 二重盲検期間でプラセボを投与し、OLE期間で本剤投与に切替えた患者

【二重盲検期間+OLE期間(データカットオフ時まで)における安全性】

- ・OLE期間中のデータカットオフ時[本剤の平均曝露期間(平均値±SD): 16.0±4.6ヵ月]までに認められた副作用の発現割合は、本剤/本剤群75.0%(36/48例)、プラセボ/本剤群69.6%(32/46例)であった。
- ・本剤投与時に5%以上に認められた副作用は、注射部位反応26例(27.7%)、悪心22例(23.4%)、疲労14例(14.9%)、頭痛12例(12.8%)、嘔吐9例(9.6%)、無力症及びビリパーゼ増加が各8例(8.5%)、腹痛、下痢、上咽頭炎及び上気道感染が各7例(7.4%)、便秘、ALT増加及び糸球体濾過率減少が各6例(6.4%)、AST増加及び血中Cr増加が各5例(5.3%)であった。
- ・重篤な副作用は、全本剤群で11例(11.7%)に認められ、その内訳は慢性腎臓病が2例、十二指腸潰瘍、裂孔ヘルニア、発熱、胃腸炎、下気道感染、尿路感染、ウイルス感染、肝機能検査値異常、トランスアミンナーゼ上昇、湿潤性乳管癌、頭痛、前兆を伴う片頭痛及び肺塞栓症が各1例であった(複数の副作用を発現した患者を含む)。
- ・投与中止に至った副作用は、全本剤群で重篤な肝機能検査値異常及び非重篤な薬物過敏症が各1例に認められた。
- ・データカットオフ時まで死亡は認められなかった。

二重盲検期間+OLE期間(データカットオフ時まで)における副作用の概要(全本剤投与解析対象集団)			
	本剤/本剤群 (n=48)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (n=46)	全本剤群 (n=94)
曝露期間(月)、平均値±SD	18.9±3.6	13.0±3.6	16.0±4.6
副作用	36 (75.0)	32 (69.6)	68 (72.3)
重篤な副作用	9 (18.8)	2 (4.3)	11 (11.7)
投与中止に至った副作用	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (2.1)
死亡	0	0	0

例数(%)

a) 本剤投与後のみのデータ

- 本剤/本剤群: 二重盲検期間、OLE期間で本剤を投与した患者
- プラセボ/本剤群: 二重盲検期間でプラセボを投与し、OLE期間で本剤投与に切替えた患者

2) 社内資料(承認時評価資料): 日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験

3) Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2289-2301.

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は「通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5mg/kgを1カ月に1回皮下投与する。」である。

2) 安全性試験

「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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:

- ・ 特定使用成績調査(実施予定)

製造販売後の使用実態下において、本剤を投与されたすべての患者を対象に、本剤の長期使用における有効性及び安全性を検討する。

- ・ 製造販売後臨床試験(ALN-AS1-007試験)(実施中)

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験)を完了した日本人を含むAHP患者を対象にした非盲検試験であり、本剤の長期投与における有効性及び安全性を検討する。

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

「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

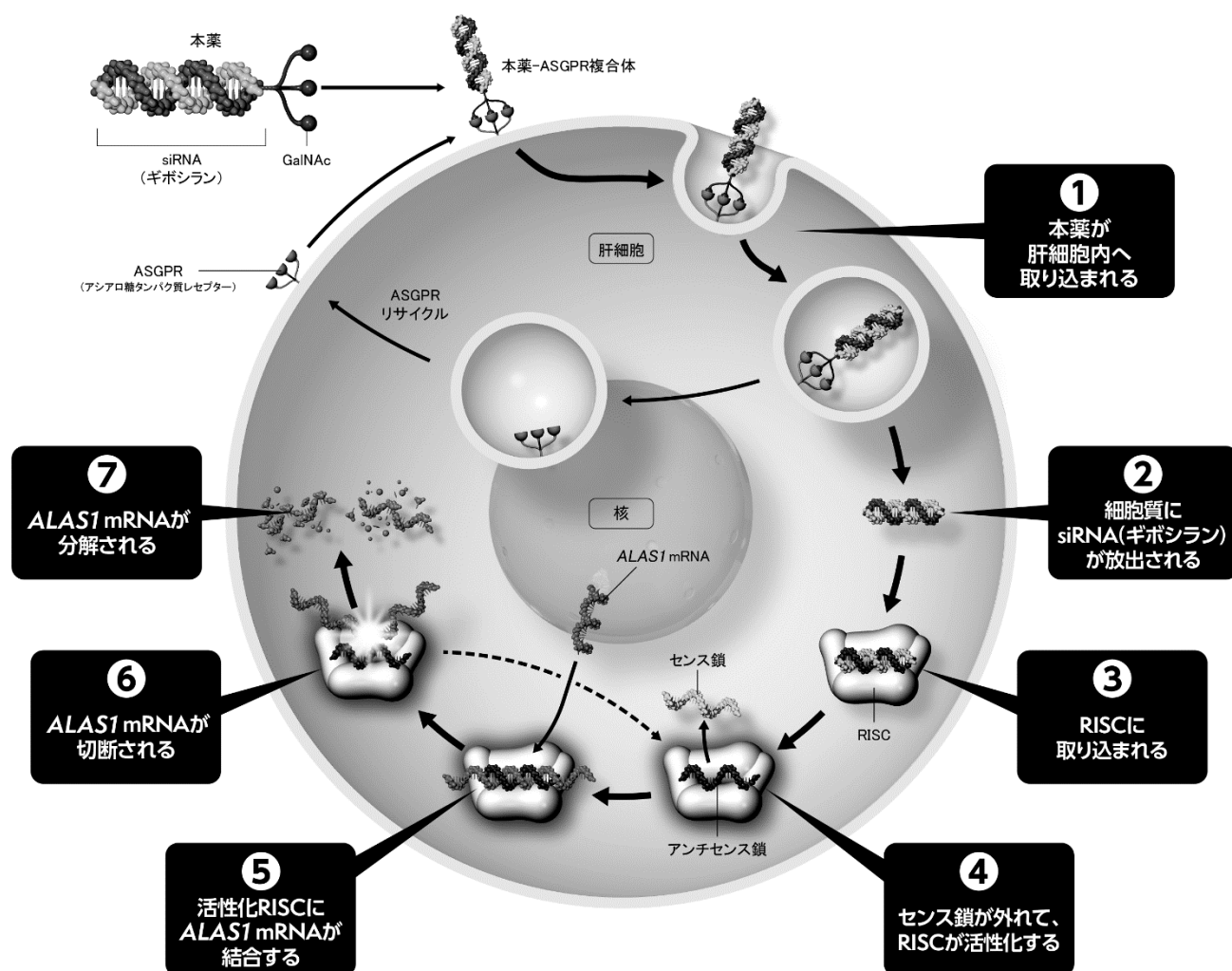
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁻¹³⁾

本薬は、肝臓の *ALAS1* 遺伝子の mRNA を標的とする二本鎖の siRNA 製剤である。本薬は、選択的に肝細胞へ送達されるよう、siRNA (ギボシラン) に ASGPR のリガンドである GalNAc が 3 つ結合した構造を有している。

- ①皮下投与後、肝臓において本薬の GalNAc リガンドと肝細胞表面に発現する ASGPR が結合し、本薬-ASGPR 複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞内に輸送される。
- ②肝細胞内に取り込まれた本薬-ASGPR 複合体は siRNA 部分を細胞質内に放出し、ASGPR はリサイクルされ本薬の取り込みに再利用される。
- ③細胞質内に放出された siRNA (ギボシラン) は、RISC に取り込まれる。
- ④ギボシランのセンス鎖が外れて、RISC が活性化する。
- ⑤活性化 RISC の中でアンチセンス鎖が *ALAS1* mRNA の相補的な配列に結合する。
- ⑥活性化 RISC は *ALAS1* mRNA の切断を触媒的に繰り返す。
- ⑦ *ALAS1* mRNA が分解され、*ALAS1* タンパク質の合成が抑制される。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

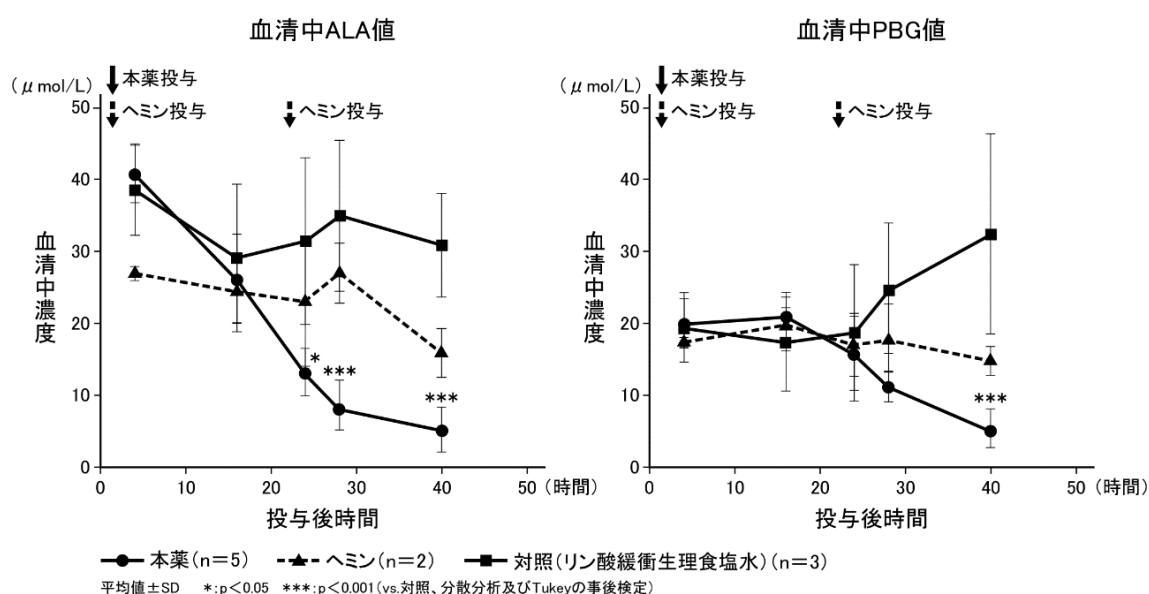
1) ヒト *ALAS1* を標的とする特異的な siRNA の特定 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト肝癌細胞株3B (Hep3B) 細胞に候補となるsiRNAをトランスフェクトし、定量逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-qPCR) により *ALAS1* mRNA濃度を測定した結果、ヒト *ALAS1* を標的とする特異的なsiRNAである本薬を特定した。本薬の効力の指標となる *ALAS1* mRNA相対的発現量を50%減少させる濃度 (IC₅₀) は、0.026nmol/Lであった。

2) AIPモデルマウスにおける単回投与時の血清中 ALA 及び PBG の減少作用(マウス)¹⁵⁾

AIPモデルマウスにおいて、チトクロームP450 (CYP) 誘導薬により血清中のALA及びPBGを増加させ、本薬皮下投与又はヘミン静脈内投与による血清中ALA値及びPBG値の変化を検討した。その結果、対照と比較して、本薬投与後24、28、40時間で血清中ALA値は有意に低下し (p<0.05又は<0.001、分散分析及びTukeyの事後検定)、本薬投与後40時間で血清中PBG値は有意に低下した (p<0.001、分散分析及びTukeyの事後検定)。

AIPモデルマウスに単回投与したときの血清中ALA値及びPBG値の変化

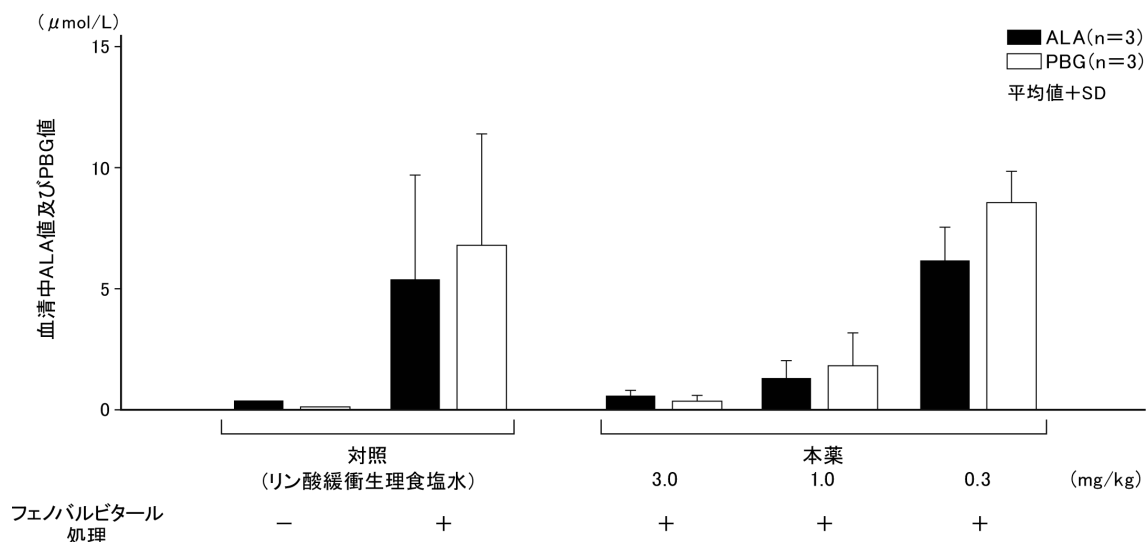


試験方法: AIPモデルマウスにCYP誘導薬であるフェノバルビタール及びジエチルジチオカルバミン酸を1日1回、4日間腹腔内投与してALA及びPBG増加を誘導し、その後、本薬20mg/kgを単回皮下投与、又はヘミン4mg/kgを2日間連続して静脈内投与した。薬剤投与後4、16、24、28及び40時間に血清中ALA値及びPBG値を測定した。

3) AIPモデルマウスにおける予防的投与後の血清中 ALA 及び PBG の減少作用(マウス)¹⁵⁾

ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素 (*PBGD*) に遺伝的欠損があるAIPモデルラットに対して本薬を予防的に週1回、4週間反復皮下投与後、血清中ALA値及びPBG値を検討した結果、本薬3.0mg/kg投与ではフェノバルビタール投与で認められる増加が抑制された。

AIPモデルマウスに予防的投与をしたときの血清中ALA値及びPBG値の変化

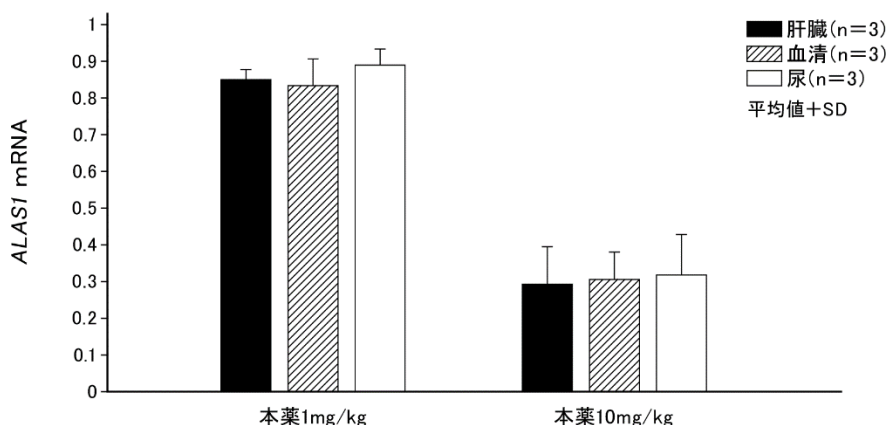


試験方法: *PBGD* に遺伝的欠損があるAIPマウスに本薬0.3mg/kg、1.0mg/kg又は3.0mg/kgを予防的に週1回、4週間(投与開始0、6、13、20日目)皮下投与した。3日間のフェノバルビタール処理(投与開始20、21、22日目)によりALAS1を誘導した24時間後の投与開始後23日目に血清中ALA値及びPBG値を測定した。

4) 単回投与における肝臓、血清及び尿中 *ALAS1* mRNA 濃度の低下作用(サル)¹⁵⁾

サルに本薬を単回皮下投与したところ、肝臓、血清及び尿中の*ALAS1* mRNA濃度の低下が認められた。

サルに単回投与したときの肝臓、血清及び尿中 *ALAS1* mRNA量の変化

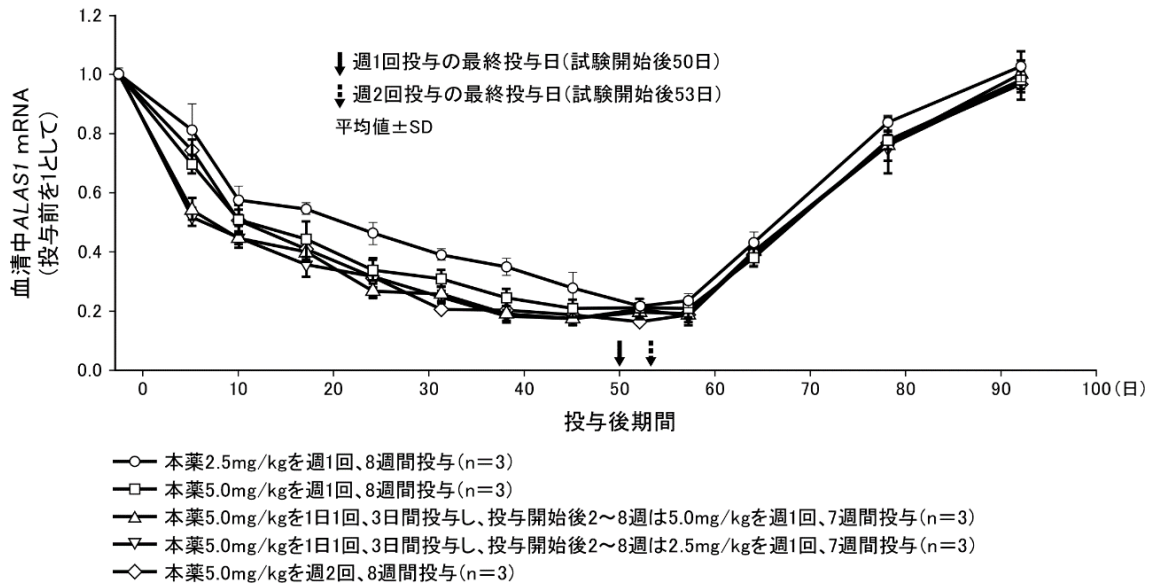


試験方法: サルに本薬1mg/kg又は10mg/kgを単回皮下投与し、4日目の肝臓、血清及び尿中の*ALAS1* mRNA濃度を測定した。採取した検体は、TaqMan RT-qPCRで*ALAS1* mRNA濃度を測定した。グラフの各血清及び尿検体の値は、投与直前に対する*ALAS1* mRNA測定値の割合を示し、グラフの各肝臓検体の値は、リン酸緩衝生理食塩水対照検体の値に対する割合を示した。

5) 反復投与における血清中 ALAS1 mRNA 濃度の低下作用(サル)¹⁵⁾

サルにおいて本薬2.5mg/kg又は5.0mg/kgを5つの投与方法で反復皮下投与したところ、いずれの投与方法においても血清中ALAS1 mRNA濃度が最大80%低下した。

サルに反復投与したときの血清中ALAS1 mRNA濃度の変化



試験方法: サルに次の5つの投与方法で本薬を皮下投与し、血清中ALAS1 mRNA濃度を測定した。

- ① 本薬2.5mg/kgを週1回、8週間投与
- ② 本薬5.0mg/kgを週1回、8週間投与
- ③ 本薬5.0mg/kgを1日1回、3日間投与し、試験開始後2~8週は5.0mg/kgを週1回、7週間投与
- ④ 本薬5.0mg/kgを1日1回、3日間投与し、試験開始後2~8週は2.5mg/kgを週1回、7週間投与
- ⑤ 本薬5.0mg/kgを週2回、8週間投与

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

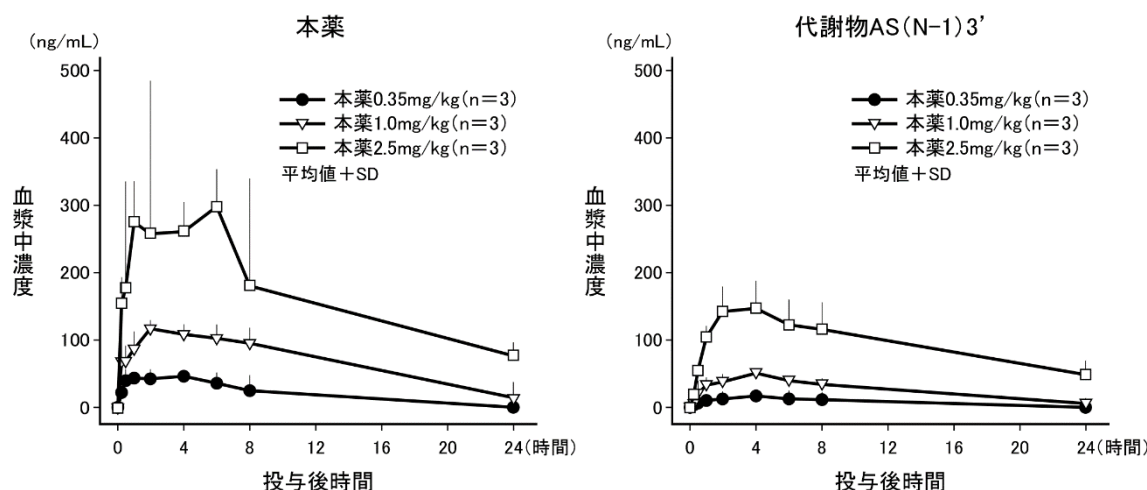
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 (CHE 被験者、外国人データ)⁴⁾

外国人CHE被験者に本薬0.35、1.0又は2.5mg/kgを単回皮下投与したときの本薬及びアンチセンス鎖の3'末端から1個のヌクレオチドが欠落した代謝物AS(N-1)3'の血漿中濃度時間推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本薬2.5mg/kg投与時の $t_{1/2}$ (半減期)は 10.4 ± 2.62 時間、見かけの全身クリアランスは 36.7 ± 10.3 L/h、見かけの分布容積は 524 ± 69.2 Lであった(いずれも平均値 \pm SD)。

本薬単回投与時の本薬及び代謝物AS(N-1)3'の血漿中濃度-時間推移



本薬単回投与時の本薬及び代謝物 AS(N-1)3'の薬物動態パラメータ

測定対象	用量(mg/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h) ^{a)}
本薬	0.35	3	52.1 (20.5)	293 (32.5)	1.0 [0.3, 6.0]
	1.0	3	124 (4.6)	1180 (55.1)	4.0 [2.0, 6.0]
	2.5	3	356 (16.6)	4620 (15.6)	2.1 [2.0, 4.0]
代謝物 AS(N-1)3'	0.35	3	18.3 (31.8)	97.1 (76.8)	4.0 [4.0, 8.0]
	1.0	3	51.2 (10.0)	439 (45.4)	4.0 [4.0, 4.0]
	2.5	3	154 (20.0)	2270 (21.9)	4.0 [2.0, 4.0]

平均値 (%CV)

a) 中央値 [最小値、最大値]

対象: 外国人CHE被験者9例

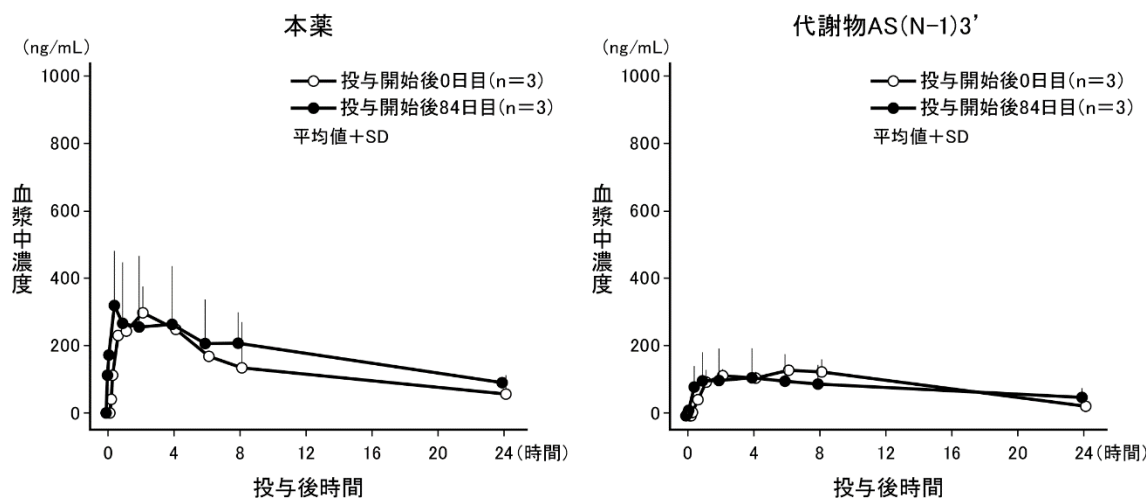
方法: 本薬0.35、1.0又は2.5mg/kgを単回投与したときの本薬及び代謝物AS(N-1)3'の薬物動態を検討した。

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は「通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5mg/kgを1か月に1回皮下投与する。」である。

2) 反復投与(AIP 患者、外国人データ)⁶⁾

外国人AIP患者3例に本薬2.5mg/kgをQM、4回皮下投与したとき、初回投与時(投与開始後0日目)及び4回目投与時(投与開始後84日目)における本薬の C_{max} (平均値)はそれぞれ279及び321ng/mL、 AUC_{last} (平均値)はそれぞれ3030及び4130ng・h/mL、代謝物AS(N-1)3'の C_{max} (平均値)はそれぞれ132及び123ng/mL、 AUC_{last} (平均値)はそれぞれ1880及び1930ng・h/mLであり、本薬及び代謝物AS(N-1)3'のいずれも蓄積性は認められなかった。

本薬2.5mg/kg、QM反復投与時(合計4回反復投与)の血漿中濃度-時間推移



本薬 2.5mg/kg、QM 反復投与時(合計 4 回反復投与)の本薬及び代謝物 AS(N-1)3' の薬物動態パラメータ

	本薬		代謝物AS(N-1)3'	
	投与開始後0日目 (n=3)	投与開始後84日目 (n=3)	投与開始後0日目 (n=3)	投与開始後84日目 (n=3)
C_{max} (ng/mL)	279 (14.0)	321 (50.8)	132 (24.3)	123 (64.1)
t_{max} (h) ^{a)}	2.00 [1.00, 2.00]	0.50 [0.17, 2.00]	8.00 [2.00, 8.00]	2.00 [1.00, 6.00]
AUC_{last} (ng・h/mL)	3030 (66.3)	4130 (43.2)	1880 (13.4)	1930 (62.7)
AUC_{0-24} (ng・h/mL)	4120 (3380, 4850) ^{b)}	4130 (43.2)	1880 (13.4)	1930 (62.7)
$t_{1/2}$ (h)	9.32 ^{c)}	9.46 ^{c)}	NR	NR

平均値 (%CV)

a) 中央値[最小値、最大値]

b) データが得られたのは2例のみであったため、平均値(個別値)を示す。

c) データが得られたのは1例のみであったため、個別値を示す。

対象:AIP患者3例

方法:本剤2.5mg/kgをQMの頻度で合計4回皮下投与し、本薬及び代謝物AS(N-1)3'の薬物動態を検討した。

(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

ノンコンパートメント解析

(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 (CHE被験者、AHP患者、外国人データ)¹⁶⁾

本薬及び代謝物AS(N-1)3'は血漿中から速やかに消失し、最終母集団薬物動態モデルから推定した見かけの総クリアランスはそれぞれ36.6L/h、23.4L/hであった。

(5) 分布容積 (外国人データ)¹⁶⁾

AHP患者等125例から得られた血漿中本薬及び代謝物AS(N-1)3'濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、本薬及び代謝物AS(N-1)3'の見かけの中心コンパートメントにおける分布容積(V_d/F)は、いずれも10.4Lと推定された。

(注)本剤で承認されている用法及び用量は「通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5mg/kgを1ヵ月に1回皮下投与する。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析¹⁶⁾

(1) 解析方法

中心コンパートメントと末梢コンパートメントからなる2コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

本薬のPKパラメータに年齢、体重、性別、人種、疾患の種類、腎機能障害及び肝機能障害などが共変量として及び影響を評価するために、海外第I相臨床試験 (ALN-AS1-001試験)、海外第I/II相臨床試験 (ALN-AS1-002試験)、国際共同第III相臨床試験 (ALN-AS1-003試験)より得られた125例 (CHE被験者14例、AHP患者111例)のデータを用いて、母集団PK及びPK/PD解析を行った。

また、母集団薬物動態解析により成人患者を対象とした本薬の曝露量を推定することで、青年期 (12歳以上18歳未満)患者への投与量の検討を行った。

その結果、年齢、性別、疾患の種類、軽度～重度の腎機能障害及び軽度の肝機能障害は、本薬及び代謝物AS(N-1)3'のPKに意味のある影響を及ぼさなかった。体重及び人種 (東アジア人と非東アジア人)は有意な共変量であったが、体重や人種の違いによってPDに差が認められなかったことから、臨床的に重要ではないと判断された。

青年期患者の本薬及び代謝物AS(N-1)3'の曝露量の推定値は、成人患者の22%以内であったことから、青年期患者においても、本薬2.5mg/kg、QM投与が適切であることが示された。

(注)本剤で承認されている用法及び用量は「通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5mg/kgを1ヵ月に1回皮下投与する。」である。

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¹⁷⁾

SDラットに³H-本薬を皮下投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて組織内分布を検討したところ、脳において放射能は検出されなかった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット、ウサギ^{18,19)}

雌性SDラット(n=24/群)に本薬10、30又は100mg/kgを交配前22、15、8及び1日に皮下投与し、妊娠推定6～17日に本薬0、1.5、5又は16.5mg/kgを毎日皮下投与したところ、胎盤における本薬濃度は、最高投与量群(100mg/kg/週投与、16.5mg/kg/日投与)のみで測定された。最高投与量群の胎盤における本薬濃度は0.293 μ g/gで、肝臓の本薬濃度のおよそ1/1700であった。

妊娠ウサギ(n=20/群)に、本薬0.5、1.5及び5mg/kgを妊娠7～19日に毎日皮下投与したところ、妊娠22日の胎盤において本薬濃度は測定されなかった。

「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²⁰⁾

雌性SDラット(n=22/群)に本薬3、10又は30mg/kgを妊娠7、13及び19日、ならびに授乳6、12及び18日に皮下投与し、授乳12日の投与後2時間における乳汁中濃度を測定したところ、本薬3mg/kg及び10mg/kg投与の乳汁中本薬濃度は定量下限未満であった。本薬30mg/kg投与の4例中1例のみ乳汁中濃度が測定され、229ng/mLであった。

「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

(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^{17,21)}

ラットに本薬10mg/kgを単回皮下投与し1344時間までの組織内分布を評価した。本薬は主に肝臓に分布し、腎臓の約4倍であった。副腎、心臓、肺、脾臓、甲状腺、胸腺、膵臓、空腸及び精巣での本薬濃度は著しく低く(肝臓の1/100～1/800、腎臓の1/10～1/70)、脳では検出されなかった。また、同様の結果が³H-本薬を用いた定量的全身オートラジオグラフィーでの組織分布試験においても得られた。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>*in vitro*²²⁾

本薬のヒト血漿タンパク結合率は、本薬濃度の増加に伴い減少した(本薬1 μ g/mLで91.8%、本薬50 μ g/mLで21.1%)。本薬2.5mg/kgを投与したとき、ヒト血漿タンパク結合率は90%超であると考えられた。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本薬は、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²³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率(*in vitro*²⁴⁾、CHE被験者、外国人データ⁹⁾)

本薬は各種CYP(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5)を阻害しなかった。

また、本薬は各種CYP(CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4)を誘導しなかった。

一方で、本剤は肝臓でのヘム生合成経路に対して薬理作用を有することから、肝臓のCYPの活性を抑制する可能性がある。

CHE被験者10例を対象に、CYP基質薬剤単独投与時(本剤投与前)と本剤2.5mg/kg併用投与時(本剤投与開始後36日)における各CYP基質薬剤の薬物動態パラメータを検討したところ、CYP1A2の基質であるカフェイン及びCYP2D6の基質であるデキストロトルファンの本剤併用投与時のAUC_{last}は、本剤投与前と比べそれぞれ2.07倍及び2.27倍に増加した。

併用薬	幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間) [本剤併用投与時、n=9/基質となる薬剤単独投与時、n=10]	
	C _{max}	AUC _{last}
カフェイン(CYP1A2の基質)	1.28 (1.09, 1.51)	2.07 (1.65, 2.60)
ロサルタン(CYP2C9の基質)	0.97 (0.765, 1.23)	1.09 (0.964, 1.24)
オメプラゾール(CYP2C19の基質)	1.13 (0.969, 1.31)	1.57 (1.39, 1.78)
デキストロトルファン(CYP2D6の基質)	2.00 (1.59, 2.51)	2.27 (1.88, 2.74)
ミダゾラム(CYP3A4の基質)	1.20 (1.01, 1.42)	1.39 (1.17, 1.64)

(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

(AIP患者、外国人データ)⁶⁾

外国人AIP患者3例に本薬2.5mg/kgを1ヵ月に1回、4回皮下投与したとき、初回投与時(投与開始後0日目)及び4回目投与時(投与開始後84日目)の投与量に対する投与後24時間までの尿中排泄率(平均値)は、本薬でそれぞれ13.5%及び9.63%、代謝物AS(N-1)3'でそれぞれ7.20%及び5.80%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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(外国人データ)²⁵⁾

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)の二重盲検期間において、AHPの軽度腎機能障害患者(eGFR \geq 60mL/min/1.73m²かつ $<$ 90mL/min/1.73m²)26例、中等度腎機能障害患者(eGFR \geq 30mL/min/1.73m²かつ $<$ 60mL/min/1.73m²)11例及び正常腎機能患者(eGFR \geq 90mL/min/1.73m²)11例の薬物動態を比較検討した。なお、中等度腎機能障害患者のうち3例の患者は、投与開始後6カ月の来院時に重度腎機能障害(eGFR \geq 15mL/min/1.73m²かつ $<$ 30mL/min/1.73m²)に相当するeGFRを示したため、サブグループ解析では、これらの患者を重度腎機能障害に分類した。

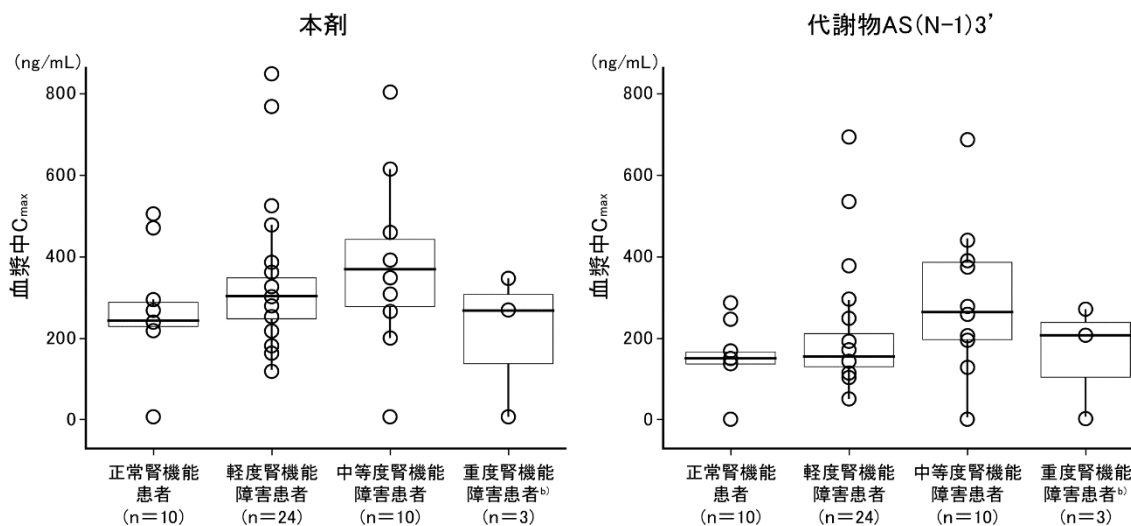
その結果、本剤及び代謝物AS(N-1)3'の血漿中C_{max}の中央値[範囲]は、それぞれ正常腎機能患者で239ng/mL[0~500ng/mL]及び150ng/mL[0~284ng/mL]、軽度腎機能障害患者で297ng/mL[114~851ng/mL]及び155ng/mL[47.9~695ng/mL]、中等度腎機能障害患者で365ng/mL[0~804ng/mL]及び261ng/mL[0~688ng/mL]であった。投与開始後6カ月の本剤及び代謝物AS(N-1)3'の血漿中C_{max}は、腎機能障害が中等度の患者と重度の患者で同程度であった。

なお、末期腎疾患を有する患者又は透析患者を対象とした試験は実施していない。

「腎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

腎機能障害別の投与開始後5ヵ月目の血漿中C_{max}^{a)}



a) 投与後2時間の本剤濃度をC_{max}とみなした。

b) ベースラインで「中等度腎機能障害」に分類されていたが、投与開始後6ヵ月に「重度腎機能障害」に分類された3例の患者

○: 個々の患者の値

箱ひげ図は中央値、第1四分位数、第3四分位数を示す。

(2) 肝機能障害患者(外国人データ)²⁶⁾

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)の二重盲検期間において、AHPの軽度肝機能障害患者(TBLがULN以下かつASTがULNを超える、あるいはTBLがULNを超えかつULNの1.5倍以下)6例と正常肝機能患者(TBLがULN以下かつASTがULN以下)42例の薬物動態を比較検討した。

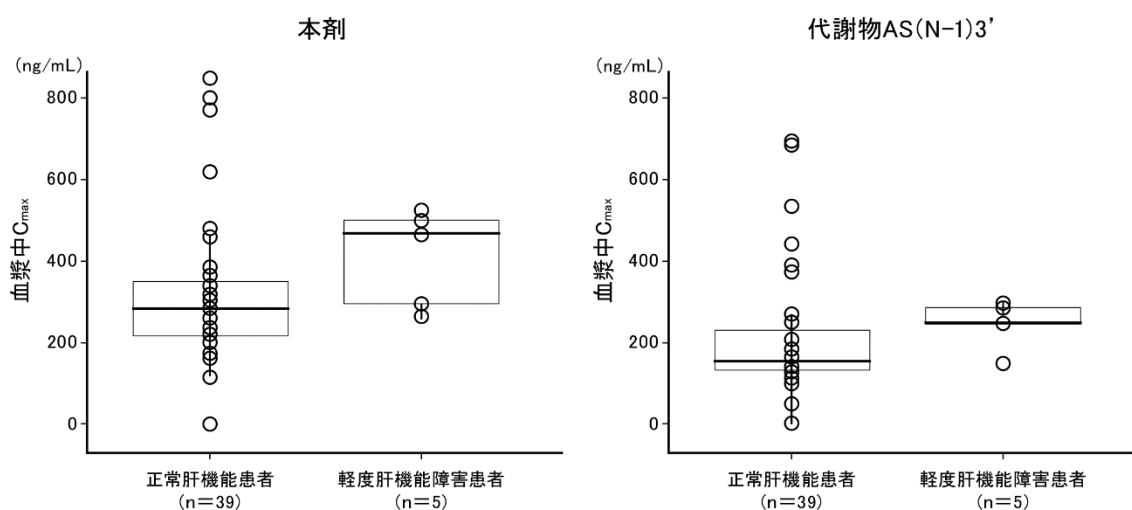
その結果、本剤の血漿中 C_{max} の中央値[範囲]は、正常肝機能患者で281ng/mL[0~851ng/mL]、軽度肝機能障害患者で468ng/mL[262~522ng/mL]であり、代謝物AS(N-1)3'の血漿中 C_{max} の中央値[範囲]は、それぞれ154ng/mL[0~695ng/mL]、246ng/mL[148~296ng/mL]であった。軽度肝機能障害患者の本剤及び代謝物AS(N-1)3'の血漿中 C_{max} は正常肝機能患者に比べて高かったが正常肝機能患者の範囲内であり、軽度肝機能障害は、薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

なお、中等度又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。

「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

肝機能障害別の投与開始後5ヵ月目の血漿中 C_{max} ^{a)}



a) 投与後2時間の本剤濃度を C_{max} とみなした。

○:個々の患者の値

箱ひげ図は中央値、第1四分位数、第3四分位数を示す。

11. その他(AIP患者、外国人データ)⁶⁾

外国人AIP患者7例にプラセボ又は本薬2.5mg/kgをQM、4回皮下投与したとき、ベースラインからの尿中ALA値及びPBG値の低下率(平均値)は、プラセボ群(4例)では大きな変動は認められず、本薬群(3例)の投与1週時で83.8%及び75.7%、投与2週時で82.4%及び82.8%、投与1ヵ月時で90.8%及び90.7%であり、その後も維持された[ベースライン時の尿中ALA値及びPBG値は、プラセボ群で16.6(7.51~33.8)及び46.2(30.7~51.8)nmol/mol Cr、本薬群で19.4(11.2~50.4)及び57.8(42.2~64.7)nmol/mol Cr:中央値(範囲)]。

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)

本剤の成分に対し重篤な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た。

本剤に含有されている成分に対して重篤な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よう設定した。

これまでの報告では、海外第 I / II 相臨床試験 (ALN-AS1-002試験)⁸⁾ のデータカットオフ時までに、アレルギー性喘息及びアトピー性皮膚炎の既往歴がある患者1例に本剤によるアナフィラキシー反応が認められている。

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

「V.治療に関する項目 4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

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、アナフィラキシーなどの重度の過敏症反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置をとれる準備をしておくこと。[11.1.1 参照]

<解説>

AIP患者16例を対象とした海外第 I / II 相臨床試験 (ALN-AS1-002試験)⁸⁾ において、本剤の投与により、データカットオフ時までにアレルギー性喘息及びアトピー性皮膚炎の既往歴がある患者1例でアナフィラキシー反応が報告された。そのため、本剤投与中は、アナフィラキシーの徴候及び症状をモニタリングし、アナフィラキシーが認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うよう注意喚起するために設定した。

なお、「アナフィラキシー等の過敏症反応」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

8.2 本剤投与により、ALT又はASTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前に肝機能検査を行い、投与開始後6ヵ月間は月1回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。重度の肝機能検査値異常や、臨床的に顕著な肝機能検査値の変動が認められた場合は、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。本剤の投与を再開する場合は、肝機能検査値が改善したことを確認した上で、用量を1回1.25mg/kgとする等、慎重に投与を再開し、その後も患者の状態を観察しながら必要に応じて1回2.5mg/kgへの増量を検討すること。[11.1.2 参照]

<解説>

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)^{2,3)}では、本剤の投与期間中にALT及びASTを含むトランスアミナーゼ上昇が報告されている。トランスアミナーゼ上昇は、主に本剤投与開始後3～5ヵ月の間に発現し、概ね発現後1～2ヵ月以内に消失した。本剤がトランスアミナーゼ上昇を引き起こす機序は明らかではないが、本剤は肝臓に選択的に取り込まれることから肝臓への影響は否定できない。本剤投与中は、肝機能検査を実施するよう注意喚起するために設定した。

肝機能検査は、本剤投与開始前、投与開始後6ヵ月間は月1回を目安に、それ以降は定期的実施すること。

本剤投与中に、臨床的に顕著な肝機能検査値の変動が認められた場合は、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

投与を再開する場合は、肝機能検査値が改善したことを確認した上で、月に1回1.25mg/kgから投与を再開するなど、慎重に投与を再開する。また、その後も患者の状態を観察しながら、月に1回2.5mg/kgへの増量を検討すること。

なお、「肝機能障害」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

<参考>

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)では、肝機能検査値(ALT値)等に基づく投与規則(下表)にしたがって、治験薬の休薬又は投与中止が規定されていた。

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)における
ALT上昇が認められた患者の投与規則(抜粋)

	ベースラインのALTが正常値の患者
ALT>3 及び $\leq 5 \times \text{ULN}^{\text{a)}$	<ul style="list-style-type: none"> ALT>3×ULN^{a)}かつ 症候性*¹又はTBL$\geq 2 \times \text{ULN}$もしくはINR>1.5×ULN*² ⇒投与以外の原因がない場合は、投与を中止 上記に該当しない場合は、投与の継続可能
ALT>5 及び $\leq 8 \times \text{ULN}^{\text{b)}$	<ul style="list-style-type: none"> ALT>5 及び $\leq 8 \times \text{ULN}^{\text{b)}$かつ 症候性*¹又はTBL$\geq 2 \times \text{ULN}$もしくはINR>1.5×ULN*² ⇒投与以外の原因がない場合は、投与を中止 無症候性かつ INR>1.5×ULN、TBL$\geq 2 \times \text{ULN}$ではない ⇒ALT>5×ULN^{d)}の場合は、ALT$\leq 2 \times \text{ULN}^{\text{e)}$に回復するまで投与を中断 ⇒ALT$\leq 2 \times \text{ULN}^{\text{e)}$に回復した場合は、メディカルモニターとの協議の上で投与を再開
ALT>8×ULN ^{c)}	<ul style="list-style-type: none"> ALT>8×ULN^{c)} ⇒投与を中止

a) ベースライン時にALT高値であった場合は、ベースライン時の3倍超もしくは300U/L超のいずれか低い方

b) ベースライン時にALT高値であった場合は、ベースライン時の5倍超～8倍もしくは300U/L超のいずれか低い方

c) ベースライン時にALT高値であった場合は、ベースライン時の8倍超もしくは500U/L超のいずれか低い方

d) ベースライン時にALT高値であった場合は、ベースライン時の5倍超

e) ベースライン時にALT高値であった場合は、ベースライン時の2倍以下

*1: 症状には、他の既知の原因は特定できないが原因として肝胆道系疾患、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎又は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)など(ただしこれらに限定されない)と関連する可能性がある悪心、右上腹部痛、黄疸が含まれる。薬剤誘発性自己免疫性肝炎と一致する臨床像として、発疹、発熱、リンパ節腫脹及び好酸球増加症がトランスアミナーゼ上昇とともに認められる場合など(ただしこれらに限定されない)も、投与中止を考慮する原因となり得る。

*2: ワルファリン投与を受けていない患者

8.3 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。[11.1.3 参照]

<解説>

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)^{2,3)}では、本剤の投与開始後2ヵ月において血清Crの増加[ベースラインからの変化量(中央値):0.07mg/dL]及びeGFRの低下[ベースラインからの変化量(中央値):-5.0mL/min/1.73m²]が報告された。大部分は一過性であり、投与後早期に発現し、経時的に安定する傾向がみられたが、腎臓への影響を考慮し、定期的に腎機能検査を実施するよう注意喚起するために設定した。

「腎機能障害」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

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

9.2 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者は臨床試験では除外されている。[16.6.2 参照]

本剤の臨床試験において、重度の腎機能障害患者(eGFR<30mL/min/1.73m²)は除外されており、本剤投与によるリスクは不明であることから設定した。

「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

9.3 肝機能障害患者

中等度及び重度の肝機能障害患者は臨床試験では除外されている。[16.6.1 参照]

本剤の臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害患者(ALT>ULN×2、TBL>ULN×1.5、INR>1.5のいずれかに該当)は除外されており、本剤投与によるリスクは不明であることから設定した。

「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

設定されていない

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギにおいて、本剤の臨床推奨用量における曝露量未満で着床後胚損失率及び総吸収胚数の高値、生存胎児数の低値、全胚・胎児死亡並びに流産、臨床推奨用量における曝露量の3.2倍で骨格変異(胸骨の非対称、変形、化骨中心分離)が認められ、これらの所見は母動物の体重及び摂餌量の低値を伴うものであった。

<解説>

妊婦を対象とした試験は実施しておらず、妊婦に対する本剤使用のデータは限られている。

ウサギでの生殖発生毒性試験において、母動物で毒性を示す用量の本薬を妊娠ウサギに皮下投与した際に、胚・胎児発生に対する直接的な有害作用は認められなかった^{19,27)}。ウサギにおいて着床後胚損失率の高値や骨格変異などが認められたが、これらの所見は母体毒性に続発した間接的な影響であると考えられた。

「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

(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。ラットにおいて、高用量(30mg/kg)投与時に4例中1例で乳汁中に本薬がわずかに検出されたが、母動物における血漿中濃度の1/10未満であった。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

<解説>

授乳婦を対象とした試験は実施しておらず、本剤のヒト母乳中への移行及び哺乳中の児に対する影響に関するデータは得られていないことから、注意喚起するために設定した。

(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>

本剤の臨床試験において、小児等に関する臨床データは得られていない。

母集団薬物動態及び薬力学モデルに基づくシミュレーション¹⁶⁾により、本剤2.5mg/kg、QM投与したときの定常状態における本剤及び代謝物AS(N-1)3'曝露及び尿中ALA値の低下は、青年期(12歳以上18歳未満)患者と成人患者で同程度と推定されている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

<解説>

一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、注意喚起するために設定した。

母集団薬物動態及び薬力学モデルに基づくシミュレーション¹⁶⁾により、本剤2.5mg/kg、QM投与したときの定常状態における本剤及び代謝物AS(N-1)3'曝露及び尿中ALA値の低下は、高齢(65歳以上)患者と成人患者で同程度と推定されている。

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2の基質となる薬剤 リドカイン、デュロキセチン、テオフィリン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、肝臓でのヘム生合成経路に対して薬理作用を有することから、チトクロームP450(CYP1A2)の活性を抑制する。
CYP2D6の基質となる薬剤 ロラタジン、パロキセチン、アミトリプチリン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、肝臓でのヘム生合成経路に対して薬理作用を有することから、チトクロームP450(CYP2D6)の活性を抑制する。

<解説>

本剤は、肝臓でのヘム生合成経路に対して薬理作用を有することから、CYP(CYP1A2、CYP2D6)の活性を抑制すると考えられる。そのため、CYP1A2及びCYP2D6の基質となる薬剤と併用すると、それらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

「VII.薬物動態に関する項目 6.代謝」の項参照

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 アナフィラキシー (0.9%)

[8.1 参照]

11.1.2 肝機能障害 (13.5%)

ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 腎機能障害 (13.5%)

慢性腎臓病、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少等があらわれることがある。[8.3 参照]

<解説>

・アナフィラキシー

3つの主要な試験[海外第 I 相臨床試験 (ALN-AS1-001試験:Part C)、海外第 I / II 相臨床試験 (ALN-AS1-002試験)* 及び国際共同第 III 相臨床試験 (ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)*]^{2,3,6-8)}の併合データについて安全性を評価したところ、海外第 I / II 相臨床試験 (ALN-AS1-002試験)において、本剤の投与により、アレルギー性喘息及びアトピー性皮膚炎の既往歴がある患者1例でアナフィラキシー反応が報告された。

*:データカットオフ時まで

「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

・肝機能障害

3つの主要な試験[海外第 I 相臨床試験 (ALN-AS1-001試験:Part C)、海外第 I / II 相臨床試験 (ALN-AS1-002試験)* 及び国際共同第 III 相臨床試験 (ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)*]^{2,3,6-8)}の併合データについて安全性を評価したところ、MedDRA標準検索式(SMQ)の「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が22例に認められた。主なものは、ALT増加(10例)、AST増加(8例)、 γ -GTP増加(6例)であった。

*:データカットオフ時まで

「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

・腎機能障害

3つの主要な試験[海外第 I 相臨床試験 (ALN-AS1-001試験:Part C)、海外第 I / II 相臨床試験 (ALN-AS1-002試験)* 及び国際共同第 III 相臨床試験 (ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)*]^{2,3,6-8)}の併合データについて安全性を評価したところ、MedDRA標準検索式(SMQ)の「慢性腎臓病」に該当する腎関連有害事象が21例に認められた。主なものは、糸球体濾過率減少(10例)、血中Cr増加(8例)、慢性腎臓病(6例)であった。

*:データカットオフ時まで

「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			
	5%以上	2~5%未満	1~2%未満
眼障害			結膜出血、眼そう痒症、霧視
胃腸障害	腹痛、便秘、下痢、悪心、嘔吐	胃食道逆流性疾患	消化不良
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労、注射部位反応 ^{注)} (紅斑、そう痒感、発疹、腫脹、疼痛、内出血、皮膚炎、不快感及び出血)、発熱	インフルエンザ様疾患、末梢腫脹	
感染症および寄生虫症	インフルエンザ、上咽頭炎、上気道感染	胃腸炎、尿路感染	気管支炎、下気道感染、気道感染、副鼻腔炎、ウイルス感染
臨床検査	リパーゼ増加、血中ホモシステイン増加	アミラーゼ増加、血中ナトリウム減少、国際標準比増加	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、C-反応性蛋白増加、プロトロンビン量増加、体重減少、体重増加
代謝および栄養障害		食欲減退、脱水	鉄過剰
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、背部痛、筋肉痛、四肢痛	側腹部痛、関節腫脹、筋痙縮、筋骨格痛、頸部痛
神経系障害	頭痛、片頭痛	浮動性めまい、錯感覚、振戦	味覚異常、感覚鈍麻
精神障害		不安	抑うつ気分、不眠症、精神状態変化、パニック発作
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛	喘息、鼻出血、気道うっ血
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	湿疹、紅斑、発疹、蕁麻疹	脱毛症、水疱、多汗症、爪甲剥離症
その他		過敏症、月経過多	動悸、排尿困難、月経困難症、ほてり、高血圧

注)2例に以前の注射部位に、一過性的リコール現象である紅斑が発現した。

<解説>

3つの主要な試験[海外第 I 相臨床試験 (ALN-AS1-001試験:Part C)、海外第 I / II 相臨床試験 (ALN-AS1-002試験)* 及び国際共同第 III 相臨床試験 (ALN-AS1-003試験:ENVISION試験)*]^{2,3,6-8)}の併合データの結果に基づき副作用を記載した。

*:データカットオフ時まで

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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 外観に異常を認めた場合や、溶液に変色や不溶性微粒子が認められた場合は、使用しないこと。なお、本剤は、無色～黄色澄明である。
- 14.1.2 患者の体重に基づき、投与液量を算出すること。また、投与に必要な液量を正確に吸引できるよう、適切な小容量注射器を選択すること。
- 14.1.3 本剤は、1回限りの使用とし、使用後の残液は使用しないこと。
- 14.1.4 他剤とは混注しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 投与部位は、腹部、上腕部又は大腿部とすること。同一部位への繰り返し投与は避け、投与毎に投与部位を変えること。
- 14.2.2 注射部位1ヵ所あたりの最大投与液量は1.5mLとすること。

<解説>

本剤は、無色～黄色澄明の溶液である。外観や、溶液に変色や不溶性微粒子が認められた場合は、使用しないこと。本剤は、体重1kgあたり2.5mgを皮下注射する。投与の際には毎回体重を測定し、患者の体重に基づき投与液量を算出する。

腹部、上腕部、あるいは大腿部のいずれかの部位に投与する。

本剤の単回注射量の総量が1.5mLを超える場合は、各回ほぼ等しい投与量を、複数回に分割して投与する。

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに本薬25、50又は100mg/kgを1ヵ月に1回皮下投与したがん原性試験において、100mg/kg投与群の雄ラットで良性肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。雄ラットに本薬100mg/kgを投与した際の曝露量(AUC)は、ヒトに臨床推奨用量を投与した場合の約42倍であった²⁸⁾。

<解説>

雌雄Sprague Dawleyラットを用いた104週間皮下投与がん原性試験において、本薬25、50又は100mg/kgを最長85週間(雌)又は89週間(雄)にわたって月1回皮下投与した。その結果、100mg/kgを投与した雄ラットにおいて良性肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。本用量を雄ラットに投与した際の血漿中曝露量は、ヒトに臨床推奨用量を投与した場合の約42倍であった²⁸⁾。

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

本薬の心血管系及び呼吸器系への影響、神経学的評価を含む安全性薬理試験を実施した。

(サル)³⁰⁻³²⁾

動物種	性別及び動物数/群	投与方法/投与スケジュール	投与量 (mg/kg)	所見
心血管系及び呼吸器系への影響				
カニクイザル	雄:5	皮下 単回(クロスオーバー法)	1日目:滅菌生理食塩液 14日目:本薬 150	一般的状態、血圧、脈拍、心拍数、心電図パラメータ、体温、呼吸機能への影響は認められなかった。
神経学的評価				
カニクイザル	雌雄:各6	皮下 週1回、13週間	0、15、50、150	神経学的変化は認められなかった。
カニクイザル	雌雄:各6	皮下 週1回、最長39週間	0、10、30、100	神経学的変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

単回投与毒性試験については実施せず、ラットの13週間反復投与毒性試験の一部として、単回投与の毒性を評価した。

(1) 単回投与毒性試験

「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (2)反復投与毒性試験」の項を参照すること。

(2) 反復投与毒性試験

(マウス、ラット、サル)³¹⁻³⁹⁾

動物種/ 性別:動物数/群	投与量(mg/kg)/ 投与方法	投与スケジュール	無毒性量 (mg/kg)	所見
CD-1 マウス 雌雄:各10	0、30、100、300 皮下	週1回、4週間	—	一般状態、体重及び臨床病理パラメータに影響は認められなかった。
SD ラット 雄:11	0、30、100、300 皮下	週1回、2週間	—	早期死亡例や一般状態、体重及び肉眼的所見に影響は認められなかった。 30mg/kg 以上で軽微～軽度の単核細胞湿潤、100mg/kg 以上でフィブリノゲンの減少、軽度のALP上昇、腎重量の軽度増加を伴う腎尿細管上皮の好塩基性色素沈着が認められた。
SD ラット 雌雄:各5	0、30、100、300 皮下	週1回、4週間	—	一般状態、体重、摂餌量及び血液凝固パラメータに影響は認められなかった。 全投与量でごく軽微～軽度のAST上昇、ALP上昇、全投与量(雄)及び100mg/kg以上(雌)でTBL増加、300mg/kg(雌)で血小板数の軽度減少が認められた。

				全投与量で腎尿細管上皮に軽微～軽度の色素沈着、30mg/kg 以上で軽微～顕著な肝細胞空胞化、100mg/kg 以上で軽微～軽度のクッパー細胞色素沈着、尿細管曲部の軽微な空胞化などが認められた。
SD ラット 雌雄:各 15	単回:100 反復:0、3、10、30 皮下	単回(1 日目、8 日 目剖検) 反復:週 1 回、 13 週間	30	単回 一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液凝固系及び尿検査パラメータなどに影響は認められなかった。 軽度のALP上昇が認められた。軽微～軽度の肝細胞空胞化、軽微～軽度の副腎皮質空胞化及び投与部位に軽微～軽度の空胞化マクロファージなどが認められた。 反復 一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液凝固系及び尿検査パラメータなどに影響は認められなかった。 3mg/kg以上で肝細胞空胞化、10mg/kg以上で肝細胞の有糸分裂及び単核細胞死の増加、30mg/kgでAST及びALP上昇が認められた。
SD ラット 雌雄:各 10	0、10、50、150 皮下	月 1 回、13 週間	50(雌) 150(雄)	一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液凝固系及び尿検査パラメータに影響は認められなかった。 150mg/kg(雌)で軽微～重度の肝細胞の空胞化、軽微な単細胞壊死が認められた。
SD ラット 雌雄:各 30	0、3、10、30 皮下	週 1 回、26 週間	10	一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査及び尿検査パラメータなどに影響は認められなかった。 30mg/kgで肝細胞における単細胞壊死及び空胞化、AST及びASP上昇、ランゲルハンス島における血管拡張が認められた。
カニクイザル 雄:3	0、30、100、300 皮下	週 1 回、4 週間	300	一般状態、体重、摂餌量及び血液凝固系パラメータなどに影響は認められなかった。 100mg/kg以上でクッパー細胞の肥大及び色素沈着などが認められた。
カニクイザル 雌雄:各 6	0、15、50、150 皮下	週 1 回、13 週間	150	一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査及び血液凝固系パラメータなどに影響は認められなかった。
カニクイザル 雌雄:各 6	0、10、30、100 皮下	週 1 回、 最長 39 週間	30	一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査及び血液凝固系パラメータなどに影響は認められなかった。 30mg/kg以上でクッパー細胞及び肝細胞の細胞質内に軽微～中等度の好塩基性顆粒、100mg/kgで軽微な肝細胞の単細胞壊死、ALT、GGT、AST及びコレステロール上昇が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、ラット)⁴⁰⁻⁴²⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる哺乳類細胞*in vitro*染色体異常試験、ラットの骨髓赤血球を用いる小核試験で検討した結果、いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

(マウス)²⁹⁾

Tg-rasH2マウス(雌雄:n=25/群)を用いたがん原性試験において、本薬0、150、500、1500mg/kgを月1回、26週間皮下投与したところ、いずれの投与量においても本薬に関連した腫瘍性変化は観察されず、がん原性は認められなかった。

(ラット)²⁸⁾

雌雄Sprague Dawleyラットを用いた104週間皮下投与がん原性試験において、本薬25、50又は100mg/kgを最長85週間(雌)又は89週間(雄)にわたって月1回皮下投与した。その結果、100mg/kgを投与した雄ラットにおいて良性肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。本用量を雄ラットに投与した際の血漿中曝露量は、ヒトに臨床推奨用量を投与した場合の約42倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

動物種/ 性別:動物数/群	投与量(mg/kg)/ 投与方法	投与スケジュール	所見/ [無毒性量(mg/kg)]
受胎能及び初期胚発生に関する試験 ^{18,43)}			
SDラット 雌:24	交配前: 0、10、30、100 妊娠期間: 0、1.5、5、16.5 皮下	交配前22、15、8、1日:週1回、 計4回 妊娠6～17日:1日1回、 計12回	発情周期、交配、受胎能、胚・胎児生存率、胎児体重などに影響は認められなかった。 100/16.5mg/kgで死亡例、一過性の体重減少、摂餌減少が認められた。
SDラット 雌:24	交配前: 0、3、10、30 妊娠期間: 0、0.5、1.5、5 皮下	交配前22、15、8、1日:週1回、 計4回 妊娠6～17日:1日1回、 計12回	発情周期、交配、受胎能、胚・胎児生存率、胎児体重などに影響は認められなかった。 10/1.5mg/kg以上でAST、トリグリセリド、カリウム濃度の上昇などが認められた。 30/5mg/kgで胎児の恥骨の骨化不全が観察された。 [母動物:3/0.5、胚・胎児発生:30/5]
胚・胎児発生に関する試験 ^{19,27)}			
NZWウサギ 雌:5	0、3、10、30 皮下	妊娠7～19日:1日1回、 計13回	全投与量で母動物の体重/体重増加量の減少、総吸収胚数の増加、着床後胚損失率の上昇、生存胎児数の減少が認められた。 10mg/kg以上で母動物の摂餌量の減少が認められた。 10及び30mg/kgの各1例で全胚・胎児死亡、30mg/kgの1例で流産が認められた。
NZWウサギ 雌:20	妊娠7～19日: 0、0.5、1.5、5 妊娠7日: 20 皮下	妊娠7～19日:1日1回、 計13回 又は 妊娠7日、1回	全投与量で母動物の体重/体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。 1.5mg/kg以上で総吸収胚数の増加、着床後胚損失率の上昇、20mg/kgで生存胎児数の減少及び胎児に低頻度の骨格変異(胸骨の非対称、変形、化骨中心分離)が認められた。 1.5mg/kgの2例、5mg/kgの3例、20mg/kgの3例で全胚・胎児死亡、5mg/kgの1例及び20mg/kgの2例で流産が認められた。 [胚・胎児発生:0.5]
出生前及び出生後の発生に関する試験 ²⁰⁾			
SDラット 雌:22	0、3、10、30 皮下	妊娠7、13、19日、 授乳6、12、18日:1日1回、 計6回	母動物の30mg/kgの1例で乳汁中に本薬が検出されたが、乳汁中濃度(229ng/mL)は定量下限未満であった。 母動物の体重/体重増加量、摂餌量、妊娠、分娩、授乳、母性行動に影響は認められなかった。 出生児の死亡率、成長、性成熟、行動、交配、受胎能及び卵巣/子宮パラメータに影響は認められなかった。 [母動物の一般毒性及び生殖:30、出生児の生存性及び成長:30]

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

免疫刺激試験(マウス)⁴⁴⁾

CD-1マウスに(n=5/群)に本薬0、30及び100mg/kgを単回皮下投与し免疫刺激作用を検討したところ、測定したサイトカインに明らかな影響は認められず、免疫刺激作用は示さないと考えられた。

抗原性試験(ラット、サル)^{32,38)}

ラットの26週間反復投与毒性試験及びサルの39週間反復投与毒性試験において抗薬物抗体(ADA)について検討したところ、SDラット(n=12/群)においては本薬3、10、30mg/kgの投与量でADAは認められなかった。カニクイザル(n=40/群)においては本薬10、30、100mg/kgの投与量で、36例中2例にADAが認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: ギブラーリ皮下注189mg 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

有効成分: ギボシランナトリウム

2. 有効期間

有効期間: 36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

使用時まで包装箱に入れて保管すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: なし

その他の患者向け資材: ギブラーリによる治療を受ける患者さんへ

(Alynlam Japan株式会社 医療関係者向けWebサイト <https://givlaari.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」、「XIII.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: ノーモサング点滴静注250mg

7. 国際誕生年月日

2019年11月20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
ギブラーリ皮下注 189mg	2021年6月23日	30300AMX00292000	2021年8月12日	2021年8月30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: 2021年6月23日～2031年6月22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
ギブラーリ皮下注 189mg	1287172010101	3999461A1023	622871701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料(承認時評価資料):品質に関する概括資料(2021年6月23日承認、CTD2.3)
- 2) 社内資料(承認時評価資料):日本人を含む国際共同第III相臨床試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.3、2.7.3.2.1、2.7.3.3、2.7.3.5、2.7.4.1、2.7.4.2.1.5、2.7.6.4)
- 3) Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2289–2301. (PMID:32521132)
- 4) 社内資料(承認時評価資料):急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした海外第I相臨床試験(Part A)(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1、2.7.3.3、2.7.6.2)
- 5) 社内資料(承認時評価資料):急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした海外第I相臨床試験(Part B)(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1、2.7.3.3、2.7.6.2)
- 6) 社内資料(承認時評価資料):急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした海外第I相臨床試験(Part C)(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1、2.7.3.2.2、2.7.3.3、2.7.4.2.1.5、2.7.6.2)
- 7) Sardh E, Harper P, Balwani M, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(6):549–558. (PMID:30726693)
- 8) 社内資料(承認時評価資料):急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした海外第I/II相臨床試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.3.2.3、2.7.3.5、2.7.4.2.1.5、2.7.6.3)
- 9) 社内資料(承認時評価資料):慢性高排出者を対象とした薬物相互作用試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.4.5)
- 10) Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, et al. *Nat Chem Biol.* 2006;2(12):711–719. (PMID:17108989)
- 11) Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. *Genes Dev.* 2001;15(2):188–200. (PMID:11157775)
- 12) Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, et al. *Nature.* 2004;432(7014):173–178. (PMID:15538359)
- 13) Vaishnav AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, et al. *Silence.* 2010;1(1):14. (PMID:20615220)
- 14) 社内資料(承認時評価資料):*In vitro*薬理試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 15) 社内資料(承認時評価資料):*In vivo*薬理試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 16) 社内資料(承認時評価資料):母集団PK解析(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.1、2.7.2.3.2)
- 17) 社内資料(承認時評価資料):ラットの定量的全身オートラジオグラフィ(QWBA)による組織内分布試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 18) 社内資料(承認時評価資料):ラットの受胎能及び胚・胎児発生に関する皮下投与用量設定試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.5.3、2.6.6.6.1.1)
- 19) 社内資料(承認時評価資料):ウサギの胚・胎児発生に関する皮下投与試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.5.4、2.6.6.6.2.2)
- 20) 社内資料(承認時評価資料):ラットの周産期及び出生後の発生並びに出生後の行動/機能評価に関する皮下投与生殖毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.6.1、2.6.6.6.3.1)
- 21) 社内資料(承認時評価資料):ラットに単回静脈内及び皮下投与したときのPK/PD試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 22) 社内資料(承認時評価資料):*In vitro*タンパク結合試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 23) 社内資料(承認時評価資料):ラット及びサルを用いた生体内分布試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4)
- 24) 社内資料(承認時評価資料):CYP450酵素基質としてのギボシランの*in vitro*評価(2021年6月23日承認、CTD2.6.4.5)
- 25) 社内資料(承認時評価資料):腎機能障害患者に対するPK、PD及び有効性評価(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.7.5)
- 26) 社内資料(承認時評価資料):肝機能障害患者に対するPK、PD及び有効性評価(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.7.6)
- 27) 社内資料(承認時評価資料):ウサギの胚・胎児発生に関する皮下投与用量設定試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.2.1)
- 28) 社内資料:Sprague Dawleyラットにおける104週がん原性試験
- 29) 社内資料(承認時評価資料):マウスを用いた26週間皮下投与がん原性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.5.3)

- 30) 社内資料(承認時評価資料):サルでのテレメリー法を用いた心血管系及び呼吸器系の安全性薬理試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4.1)
- 31) 社内資料(承認時評価資料):サルにおける13週間皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験、並びに13週間回復性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4.1、2.6.6.3.3.2)
- 32) 社内資料(承認時評価資料):幼若サルにおける39週間皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験、並びに13週間回復性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4.1、2.6.6.3.3.3、2.6.6.8.1)
- 33) 社内資料(承認時評価資料):マウスの探索的反复投与毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3.1.1)
- 34) 社内資料(承認時評価資料):雄ラットの2週間投与用量設定毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3.2.1)
- 35) 社内資料(承認時評価資料):ラットの4週間投与探索的用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3.2.1)
- 36) 社内資料(承認時評価資料):ラットにおける13週間皮下投与(週1回)毒性及びトキシコキネティクス試験、並びに13週間回復性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3.2.2)
- 37) 社内資料(承認時評価資料):ラットにおける13週間反复皮下投与(月1回)毒性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3.2.3)
- 38) 社内資料(承認時評価資料):ラットにおける26週間反复皮下投与(週1回)毒性、受胎能及び(着床までの)初期胚発生に関する試験、並びに13週間回復性試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3.2.4、2.6.6.8.1)
- 39) 社内資料(承認時評価資料):サルの4週間投与用量設定毒性及びトキシコキネティクス試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3.3.1)
- 40) 社内資料(承認時評価資料):ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.4.1.1)
- 41) 社内資料(承認時評価資料):ヒト末梢血リンパ球を用いる哺乳類細胞*in vitro*染色体異常試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.4.1.2)
- 42) 社内資料(承認時評価資料):ラットの骨髓赤血球を用いる小核試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.4.2.1)
- 43) 社内資料(承認時評価資料):ラットの受胎能及び胚・胎児発生に関する皮下投与試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.1.2)
- 44) 社内資料(承認時評価資料):雄マウスにおける単回皮下投与免疫刺激探索試験(2021年6月23日承認、CTD2.6.6.8.2.2)

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、2019年11月20日に米国で成人におけるAHP治療薬として、2020年3月2日欧州で成人及び12歳以上の青年期におけるAHPの治療薬として承認されている。2021年8月現在、米国、欧州、ブラジル、カナダ、スイス及びイスラエル、等で承認されている。

外国における承認状況

国又は地域	販売名	会社名	剤形	含量	承認年月日
米国	GIVLAARI	Alynlam	注射剤	ギボシラン189mg/ バイアル	2019年11月20日
欧州					2020年3月2日
ブラジル					2020年7月20日
カナダ					2020年10月9日
スイス					2021年3月29日
イスラエル					2021年6月17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(2021年8月時点)

効能・効果	本剤はALAS1-標的siRNAであり、AHP成人患者の治療に適応される。
用法・用量	本剤の推奨用量として、2.5mg/kgを月に1回皮下投与すること。

欧州における効能・効果及び用法・用量(2021年8月時点)

効能・効果	本剤は成人及び12歳以上の青年期におけるAHPの治療に適応される。
用法・用量	<p>ポルフィリン症の治療経験を有する医師の管理下で治療を開始すること。</p> <p>用量 本剤2.5mg/kg(推奨用量)を月に1回皮下投与する。用量は実体重に基づくものとする。 患者の用量(mg)及び投与液量(mL)は以下の計算式に従って算出する。 $\text{体重(kg)} \times \text{用量(2.5mg/kg)} = \text{総投与量(mg)}$ $\text{総投与量(mg)} / \text{バイアル濃度(189mg/mL)} = \text{総注射量(mL)}$</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」「用法及び用量に関連する注意」は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

急性肝性ポルフィリン症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は臨床症状及び生化学検査等により急性肝性ポルフィリン症と診断された患者に投与すること。

6. 用法及び用量

通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5mg/kgを1ヵ月に1回皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を起点とし、1ヵ月間隔で投与すること。

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

妊婦への投与に関する海外情報	
出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年8月時点)	<p>妊婦への投与</p> <p><u>リスクに関する概要</u></p> <p>動物生殖発生試験では、妊娠ウサギに器官形成期中に本薬を皮下投与したところ、母体毒性を生じた用量で発生学的に有害な転帰が生じた。</p> <p>妊娠中の女性を対象に主要な先天性欠損、流産、母体又は胎児における有害な転帰について、本剤を使用した薬剤によるリスクを評価したデータは得られていない。妊娠中の女性に本剤を処方する際は、本剤の母親に対するベネフィット-リスクと胎児への潜在的な有害作用について検討すること。</p> <p>妊娠女性での主な先天性欠損及び流産の推定背景リスクについては解明されていない。</p> <p>すべての妊娠女性で、先天性欠損、流産、又はその他有害な転帰の背景リスクがある。米国の人口全体では、臨床的に確認された妊娠での主な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%である。</p> <p><u>臨床的考察</u></p> <p>疾患に関連する母体及び／又は胚・胎児リスク</p> <p>妊娠中のポルフィリン症は多くの場合、ホルモン量の変化により誘発され、AHP患者の24～95%で発現し、母親の死亡率は2～42%である。AHP患者が妊娠した場合、自然流産、高血圧及び低出生体重児の発生率が高まる。</p> <p><u>データ</u></p> <p><u>動物データ</u></p> <p>妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、本薬を器官形成期(妊娠7～19日目)に用量0.5、1.5及び5mg/kg/day、又は単回投与として20mg/kgを妊娠7日目に皮下投与した。本薬の投与により試験したすべての用量レベルで体重増加の減少に基づく母体毒性が認められ、1.5mg/kg/day以上で着床後胚損失が増加した。20mg/kgで胸骨分節の骨格異常の発現率上昇が認められた。ウサギでの用量である1.5mg/kg/dayは、最大推奨ヒト用量(MRHD)の2.5mg/kg/monthを体表面積で正規化した用量0.089mg/kg/dayの5倍である。雌ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生併合試験では、器官形成期(妊娠6～17日目)に本薬を0.5～5mg/kg/dayの用量で皮下投与した。5mg/kg/day(体表面積に基づき正規化したMRHDの9倍)では、骨格異常(恥骨の骨化不全)が認められ、また母体毒性を生じた。</p> <p>出生前及び出生後発生試験では、妊娠ラットに本薬を妊娠7、13及び19日目、また出生後6、12及び18日目に最高30mg/kgまでの用量を皮下投与したところ、母体毒性又は出生児の発育に対する影響は生じていない。</p>
欧州の添付文書 (2021年8月時点)	<p><u>妊婦</u></p> <p>妊婦に対する本剤投与に関するデータはないか、又は限られている。動物試験で、母体毒性を伴う生殖毒性が認められた。妊婦に対する本剤投与にあたっては、患者に対するベネフィットと胎児に対する潜在的リスクを考慮すること。</p>

(2) 小児等への投与に関する情報

小児への投与に関する海外情報	
出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年8月時点)	<p>小児への投与</p> <p>小児患者での安全性及び有効性については確立されていない。</p>
欧州の添付文書 (2021年8月時点)	<p>小児集団</p> <p>12歳以上18歳未満の患者に対する用量調節は不要である。12歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。</p>

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」における妊婦、小児等に関する記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギにおいて、本剤の臨床推奨用量における曝露量未満で着床後胚損失率及び総吸収胚数の高値、生存胎児数の低値、全胚・胎児死亡並びに流産、臨床推奨用量における曝露量の3.2倍で骨格変異(胸骨の非対称、変形、化骨中心分離)が認められ、これらの所見は母動物の体重及び摂餌量の低値を伴うものであった。

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。

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:ギブラーリ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://givlaari.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

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