

2022年7月作成

—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

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 189mg

GIVLAARI[®] 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

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

製造販売元

Alnylam Japan株式会社

はじめに

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(acute hepatic porphyria:AHP)治療薬であり、肝臓の5'-アミノレブリン酸合成酵素1(5'-aminolevulinate synthase1: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(small interfering RNA:siRNA)です。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(asialoglycoprotein receptor:ASGPR)のリガンドであるN-アセチルガラクトサミン(N-acetylgalactosamine:GalNAc)にsiRNAが結合した構造を有しています。

AHPは4つの病型[急性間欠性ポルフィリン症(acute intermittent porphyria:AIP)、遺伝性コプロポルフィリン症(hereditary coproporphyria:HCP)、異型ポルフィリン症(variegate porphyria:VP)、アミノレブリン酸脱水酵素欠損ポルフィリン症(aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria:ADP)]に分類され、病型ごとにヘム合成経路に関わる特定の酵素が欠損しています。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合成中間体であるアミノレブリン酸(aminolevulinic acid:ALA)やポルフォビリノーゲン(porphobilinogen:PBG)が過剰に産生されます。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ます。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します。

本剤は、RNA干渉(RNA interference:RNAi)により肝臓のALAS1 mRNAの特異的な分解を促進することで、ALA及びPBGの循環血中濃度を低下させるsiRNA製剤です。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(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(open-label extension: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ます。

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ました。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ます。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、等で承認されています。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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)	4
4. 効能又は効果	5
5. 効能又は効果に関連する注意	6
6. 用法及び用量	7
7. 用法及び用量に関連する注意	8
8. 重要な基本的注意	9
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	12
9.2 腎機能障害患者	12
9.3 肝機能障害患者	12
9.5 妊婦	12
9.6 授乳婦	13
9.7 小児等	13
9.8 高齢者	13
10. 相互作用	14
10.2 併用注意(併用に注意すること)	14
11. 副作用	15
11.1 重大な副作用	15
11.2 その他の副作用	17
14. 適用上の注意	18

注) 本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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ました。

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ました。

これまでの報告では、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験¹⁾のデータカットオフ時まで、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ます。

本剤の組成・性状は以下のとおりです。

組成

成分		1バイアル中の含量(1mL)
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	

製剤の性状

性状	無色～黄色澄明の液
pH	6.0～8.0
浸透圧比	約1.0(生理食塩液に対する比)

【引用文献】

1) 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、CTD2.7.6.3)

4. 効能又は効果

4. 効能又は効果

急性肝性ポルフィリン症

<解説>

急性肝性ポルフィリン症 (AHP) はヘム生合成に関わる特定の酵素の欠損により、ヘム生合成中間体であるアミノレブリン酸 (ALA) 及びポルフォビリノーゲン (PBG) が過剰に産生される遺伝性疾患です。AHPでは、ヘム生合成経路の最初の酵素である5'-アミノレブリン酸合成酵素1 (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します。

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す。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 [ENVISION試験、オープンラベル継続投与 (OLE) 試験を含む]¹⁾ならびに海外第Ⅰ相臨床試験²⁾、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験³⁾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ました。

○国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ENVISION試験)¹⁾

本試験は、成人のAHP患者94例 (日本人3例を含む) を対象として本剤の有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験であり、6ヵ月間の二重盲検期間と最長29ヵ月間のOLE期間から構成されます。二重盲検期間中は、本剤2.5mg/kg又はプラセボを月に1回、皮下投与しました。主要評価項目は、二重盲検期間における急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) 患者のポルフィリン症複合発作 (入院、緊急受診又は自宅でのヘミン静脈内投与を要した発作) の年換算発作発現回数 (AAR) としました。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 (平均値) は、本剤群3.2回、プラセボ群12.5回であり、本剤群のポルフィリン症複合発作のAARは、プラセボ群と比較して74%有意に減少しました ($p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル)。また、同様の結果がAHP患者でも示されました。

二重盲検期間における AIP 患者及び AHP 患者のポルフィリン症複合発作の AAR

	AIP 患者		AHP 患者	
	本剤群 (46 例)	プラセボ群 (43 例)	本剤群 (48 例)	プラセボ群 (46 例)
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)	3.4 (2.4, 4.7)	12.3 (9.2, 16.3)
プラセボ群との比 ^{a)} (95%CI)	0.26 (0.16, 0.41)		0.27 (0.17, 0.43)	
p 値 ^{a)}	$p < 0.0001$		$p < 0.0001$	

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。

注) 本剤投与群に割り付けられたAHP患者48例の内訳は、AIP患者46例、VP患者1例及びHCP患者1例であり、ADP患者は含まれていない。

【引用文献】

- 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、CTD2.7.6.4)
- 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, B, C) (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 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、CTD2.7.6.3)

5. 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、急性肝性ポルフィリン症(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ました。

6. 用法及び用量

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。

<解説>

用量については、以下を根拠に設定しました。

海外第Ⅰ相臨床試験 (Part A/B)¹⁾において、慢性高排出者 (chronic high excreter: CHE) 被験者に本薬を0.035～2.5mg/kg単回皮下投与したところ、用量依存的な尿中アミノレブリン酸 (ALA) 値及びポルフォビリノーゲン (PBG) 値の低下が認められました。急性間欠性ポルフィリン症 (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 (Part C)²⁾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ました。

投与頻度については、以下を根拠に設定しました。

海外第Ⅰ相臨床試験 (Part C)²⁾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回投与、3ヵ月に1回投与の2種類の投与頻度で検討したところ、月に1回投与では3ヵ月に1回投与に比べ、尿中ALA値及びPBG値がより大きく低下しました。さらに、月に1回投与では、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ませんでした。

以上より、2.5mg/kg、月に1回投与のレジメンを選択し、続く国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ENVISION 試験) においてもその有効性及び安全性が確認されました。なお、日本人患者における本剤の薬物動態、薬力学及び有効性は、東アジア人患者を含む急性肝性ポルフィリン症 (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ます。

本剤の承認された効能又は効果は「急性肝性ポルフィリン症」です。

本剤の承認された用法及び用量は「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。」です。

【引用文献】

- 1) 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, B) (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 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、CTD2.7.6.2)

7. 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、投与が予定より遅れた場合の対応について記載しました。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ヵ月間隔で投与してください。

8. 重要な基本的注意

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>

急性間欠性ポルフィリン症(AIP)患者16例を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験¹⁾において、本剤の投与により、データカットオフ時まで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ました。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ました。

本剤の成分に対して重篤な過敏症の既往歴がある患者に対する本剤の投与は、禁忌となっています。

なお、「アナフィラキシー等の過敏症反応」は、医薬品リスク管理計画(RMP)において重要な特定されたリスクに設定されています。

[「11. 副作用 11.1.1」の項もご参照ください。]

8. 重要な基本的注意

- 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(ENVISION試験)²⁾では、本剤の投与期間中に、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)を含むトランスアミナーゼ上昇が報告されています。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ヵ月以内に消失しました。

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ありませんが、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が否定できません。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ました。

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、それ以降は定期的に実施してください。

【引用文献】

- 1) 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、CTD2.7.6.3)
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、CTD2.7.6.4)

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、適切な処置を行ってください。

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、慎重に投与を再開してください。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ようにしてください。

なお、「肝機能障害」は、医薬品リスク管理計画(RMP)において重要な特定されたリスクに設定されています。

[「11. 副作用 11.1.2」の項もご参照ください。]

<参考>

国際共同第Ⅲ相臨床試験(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ました。

国際共同第Ⅲ相臨床試験(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 $\leq 5 \times \text{ULN}^{\text{a)}$	- ALT>3×基準範囲上限(ULN)^{a)}かつ 症候性*¹又は総ビリルビン(TBL) $\geq 2 \times \text{ULN}$もしくは国際標準比(INR) $> 1.5 \times \text{ULN}^{*2}$ ⇒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 $\leq 8 \times \text{ULN}^{\text{b)}$	- 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 $> 1.5 \times \text{ULN}^{*2}$ ⇒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 $> 1.5 \times \text{ULN}$、TBL $\geq 2 \times \text{ULN}$ではない ⇒ALT $> 5 \times \text{ULN}^{\text{d)}$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)}	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. 重要な基本的注意

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(ENVISION試験)¹⁾では、本剤の投与開始後2ヵ月において血清クレアチニンの増加[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): $-5.0\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$]が報告されています。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ました。この結果を踏まえ、腎臓への影響を考慮し、本剤投与中は腎機能検査を実施するよう注意喚起するために設定しました。

本剤投与中は、定期的に腎機能検査を実施してください。

なお、「腎機能障害」は、医薬品リスク管理計画(RMP)において重要な特定されたリスクに設定されています。

[「11. 副作用 11.1.3」の項もご参照ください。]

【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相臨床試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.4)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

<解説>

重度の腎機能障害患者 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) は臨床試験から除外されており、本剤投与によるリスクは不明であることから設定しました。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

<解説>

中等度及び重度の肝機能障害患者 [アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) > 基準範囲上限 (ULN) $\times 2$ 、総ビリルビン > ULN $\times 1.5$ 、国際標準比 (INR) > 1.5 のいずれかに該当] は臨床試験から除外されており、本剤投与によるリスクは不明であることから設定しました。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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ます。ウサギでの生殖発生毒性試験において、母動物で毒性が認められる用量の本薬を妊娠ウサギに皮下投与した際には、胚・胎児発生に対する直接的な有害作用は認められませんでした^{1,2)}。ウサギにおいて着床後胚損失率の高値や骨格異変などが認められましたが、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ました。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してください。

【引用文献】

- 1) 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)
- 2) 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)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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ません。

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してください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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ません。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

10. 相互作用

10. 相互作用

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、デュロキシセチン、 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、パロキシセチン、 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>

In vitro 試験において本薬及び代謝物 AS(N-1)3' は、チトクローム P450 (CYP) に対する直接的な阻害作用及び誘導作用を示しませんでした¹⁾。しかし、本剤はヘム生合成経路に薬理作用を有し、ヘムは CYP 酵素生成に必要な成分であることから、本剤が CYP 酵素活性に及ぼす影響を検討したところ、CYP1A2 や CYP2D6 の基質となる薬剤の単独投与時と比べて本剤併用投与時における AUC_{last} の増加が認められました²⁾。

これらの結果より、本剤と CYP1A2 や CYP2D6 の基質となる薬剤との併用においては、血漿中濃度の増加に伴い、治療効果の持続時間が延長したり、安全性プロファイルが変化したりする可能性があることから、注意喚起のために設定しました。

【引用文献】

- 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)
- 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)

11. 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。

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]

<解説>

3つの主要な試験[海外第Ⅰ相臨床試験 (Part C)、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験*及び国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ENVISION試験)*]^{1,2,3)}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ました。

*:データカットオフ時まで

[「8. 重要な基本的注意 8.1」の項もご参照ください。]

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

11.1.2 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]

<解説>

3つの主要な試験[海外第Ⅰ相臨床試験 (Part C)、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験*及び国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ENVISION試験)*]^{1,2,3)}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例に認められました。主なものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (10例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (8例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加 (6例) でした。

*:データカットオフ時まで

[「8. 重要な基本的注意 8.2」の項もご参照ください。]

【引用文献】

- 1) 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、CTD2.7.6.2)
- 2) 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、CTD2.7.6.3)
- 3) 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、CTD2.7.6.4)

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

11.1.3 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>

3つの主要な試験[海外第Ⅰ相臨床試験 (Part C)、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験*及び国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ENVISION試験)*]^{1,2,3)}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例に認められました。主なものは、糸球体濾過率減少(10例)、血中クレアチニン増加(8例)、慢性腎臓病(6例)でした。

*:データカットオフ時まで

[「8. 重要な基本的注意 8.3」の項もご参照ください。]

【引用文献】

- 1) 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、CTD2.7.6.2)
- 2) 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、CTD2.7.6.3)
- 3) 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、CTD2.7.6.4)

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。

11.2 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、筋痙攣、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、一過性の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(Part C)、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験*及び国際共同第Ⅲ相臨床試験(ENVISION試験)*]^{1,2,3)}の併合データの結果に基づき副作用を記載しました。

*:データカットオフ時まで

【引用文献】

- 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、CTD2.7.6.2)
- 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、CTD2.7.6.3)
- 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、CTD2.7.6.4)

14. 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～黄色澄明の溶液です。外観や、溶液に変色や不溶性微粒子が認められた場合は、使用しないでください。

本剤は、体重1kgあたりギブラーリ2.5mgを皮下注射します。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してください。

腹部、上腕部、あるいは大腿部のいずれかの部位に投与してください。

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してください。

貯 法:室温保存
有効期間:36ヵ月

承認番号	30300AMX00292000
薬価収載	2021年8月
販売開始	2021年8月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ギブラーリ皮下注189mg	
成 分	1バイアル中の含量(1mL)	
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	

3.2 製剤の性状

販売名	ギブラーリ皮下注189mg	
性状	無色～黄色澄明の液	
pH	6.0～8.0	
浸透圧比	約1.0 (生理食塩液に対する比)	

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。

8. 重要な基本的注意

- 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]
- 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、休業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]
- 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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。[製品添付文書の16.6.2 参照]
- 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。[製品添付文書の16.6.1 参照]
- 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。
- 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。
- 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 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。

10. 相互作用

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、デロキシセチン、 テオフィリン等 [製品添付文書の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、パロキシセチン、 アミトリプチリン等 [製品添付文書の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。

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 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]

11.2 その他の副作用

●眼障害:結膜出血、眼そう痒症、霧視(1～2%未満)●胃腸障害:腹痛、便秘、下痢、悪心、嘔吐(5%以上)/胃食道逆流性疾患(2～5%未満)/消化不良(1～2%未満)●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³⁾(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(5%以上)/インフルエンザ様疾患、末梢腫脹(2～5%未満)●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(5%以上)/胃腸炎、尿路感染(2～5%未満)/気管支炎、下気道感染、気道感染、副鼻腔炎、ウイルス感染(1～2%未満)●臨床検査:リパーゼ増加、血中ホモシステイン増加(5%以上)/アミラーゼ増加、血中ナトリウム減少、国際標準比増加(2～5%未満)/活性化部分トロンボラスチン時間延長、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(1～2%未満)●代謝および栄養障害:食欲減退、脱水(2～5%未満)/鉄過剰(1～2%未満)●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(2～5%未満)/側腹部痛、関節腫脹、筋痙攣、筋骨格痛、頸部痛(1～2%未満)●神経系障害:頭痛、片頭痛(5%以上)/浮動性めまい、錯感覚、振戦(2～5%未満)/味覚異常、感覚鈍麻(1～2%未満)●精神障害:不安(2～5%未満)/抑うつ気分、不眠症、精神状態変化、パニック発作(1～2%未満)●呼吸器、胸郭および縦隔障害:咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛(2～5%未満)/喘息、鼻出血、気道うっ血(1～2%未満)●皮膚および皮下組織障害:そう痒症(5%以上)/湿疹、紅斑、発疹、尋常疹(2～5%未満)/脱毛症、水泡、多汗症、爪甲剥離症(1～2%未満)●その他:過敏症、月経過多(2～5%未満)/動悸、排尿困難、月経困難症、ほてり、高血圧(1～2%未満)
注)2例に以前の注射部位に、一過性のリコール現象である紅斑が発現した。

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、投与量を算出すること。また、投与に必要な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量は1.5mLとすること。

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。

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、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。

22. 包装

1mL×1バイアル

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
バ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)

- 詳細は、製品添付文書をご参照ください。 2021年6月作成(第1版)
- 添付文書の改訂に十分ご注意ください。

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
バシフィックセンチュリープレイス丸の内11階

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