

ギブラーリ皮下注189mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はAInylam Japan株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

AInylam Japan 株式会社

ギブラーリ皮下注 189mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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
製造販売業者	Alnylam Japan 株式会社	薬効分類	87399
提出年月		令和4年7月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
アナフィラキシー等の過敏症反応	3	睪炎	7	肝機能障害を有する患者への投与	9
肝機能障害	4	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)	8	腎機能障害を有する患者への投与	10
腎機能障害	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下の有効性		11頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		12
追加の医薬品安全性監視活動		
特定使用成績調査(全例調査)		12
ALN-AS1-007試験[製造販売後臨床試験]		13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査(全例調査)		14
ALN-AS1-007試験[製造販売後臨床試験]		14

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動の概要		15
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材(医療従事者向け適正使用ガイド)の作成、配布		15
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		15

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

2022年 7月 14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内一丁目11番1号

氏名：Alynlam Japan 株式会社

代表取締役社長 岡田 裕

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	令和3年6月23日	薬効分類	87399
再審査期間	10年	承認番号	30300AMX00292000
国際誕生日	2019年11月20日		
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		
含量及び剤型	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) を含有する水性注射剤		
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 2.5 mg/kg を1ヵ月に1回皮下投与する。		
効能又は効果	急性肝性ポルフィリン症		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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。 		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

2022年1月17日

変更内容の概要：

1. 代表取締役社長変更（2022年6月24日）に伴う記載変更
2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」「4. リスク最小化計画の概要」から市販直後調査を削除
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動の実施状況を変更し、関連する項目を記載整備
4. 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の実施状況を変更
5. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動の実施状況を変更
6. 特定使用成績調査実施計画書（添付資料1）の日付標記及び委託先住所の変更

変更理由：

1. 代表取締役社長変更のため
- 2-5. 実施状況に応じて記載整備をしたため
6. 日付標記及び委託先住所の変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アナフィラキシー等の過敏症反応	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>急性肝性ポルフィリン症（AHP）患者を対象とした国際共同第3相試験（ALN-AS1-003試験、以下「003試験」）の二重盲検期間（本剤投与期間）において、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する副作用は認められなかった。SMQ「過敏症」に該当する副作用は、本剤群で14例（29.2%）、プラセボ群で6例（13.0%）が報告されたが、その発現頻度の差は主にSOC「皮膚及び皮下組織障害」に該当する副作用による違いであった。</p> <p>3つの主要な試験（ALN-AS1-001試験 Part C「以下、001試験 C」、ALN-AS1-002試験〔以下、002試験〕〔データカットオフ：2019年10月16日〕）、及び003試験の二重盲検期間及びオープンラベル継続投与（以下、OLE）期間〔データカットオフ：2020年1月10日〕における併合データについて、本剤投与の安全性を評価した。なお、併合データには001試験 C又は003試験におけるプラセボ投与データは含まれていない。</p> <p>併合データでは、002試験の1例（0.9%）にSMQ「アナフィラキシー反応」に該当する重篤なアナフィラキシー反応が発現した。本症例は、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎等の既往歴を有する患者で、当該事象により投与中止に至り、本剤投与との因果関係ありと判定された。</p> <p>003試験の二重盲検期間に喘息および気管支炎の既往歴のある本剤群の患者1例（2.1%）に、SMQ「過敏症」に該当する重篤な喘息が認められた。同症例は上気道感染の有害事象を発現し、インフルエンザ A 型および B 型の両方が陽性であった。</p> <p>併合データにおいて、上記のアナフィラキシー反応および喘息の患者を含む、3例（2.7%）の患者で、SMQ「過敏症」に該当する重度な副作用が認められた。残りの1例は蕁麻疹および血管浮腫を含む過敏症の既往歴があり、002試験期間中に非重篤な蕁麻疹および血管浮腫が認められた。3例ともに薬物過敏症または過敏症の副作用が認められ、本剤との因果関係が「可能性あり」または「明らかに関連あり」と判定された。</p> <p>003試験の二重盲検期間において、過敏症に関する事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、本剤群で高かった。アナフィラキシー等の重度の過敏症が認められた患者では、既往歴などの他の要因も関与している可能性が考えられるが、本剤投与時にアナフィラキシー等の重度の過敏症反応が起こる可能性があることから、アナフィラキシー等の過敏症反応を重要な特定されたリスクに設定した。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動（専用質問票での追加調査を含む）</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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〕 <p>【選択理由】</p> <p>アナフィラキシー等の過敏症反応に関する情報を収集し、リスクについて検討するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p>	

	<p>1. 添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用 11.1.1 アナフィラキシー」の項に記載</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>アナフィラキシー等の過敏症反応に関する情報を医療従事者及び患者又は介護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肝機能障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>AHP 患者は肝疾患の併存症を有することが多く、肝疾患はトランスアミナーゼ上昇、線維症、ヘミンの頻回投与による鉄過剰又は肝細胞癌のリスク増大として発現することがある^{1,2,3)}。本剤は肝臓に直接作用すること、また非臨床試験で血清中トランスアミナーゼ及び肝病理組織にいくつかの変化が認められたことから、肝関連副作用の頻度及び肝機能検査（アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] が基準範囲上限 [ULN] の3倍超、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST] が ULN の3倍超）の分析を行った。</p> <p>003 試験の二重盲検期間において、肝関連副作用が本剤群（48 例）で6例（12.5%）、プラセボ群（46 例）で1例（2.2%）に認められた。主な肝関連副作用は、本剤群では ALT 増加及び AST 増加がそれぞれ4例（8.3%）及び3例（6.3%）であった。プラセボ群では ALT 増加及び AST 増加はいずれも1例（2.2%）であった。臨床検査値の解析では、ULN の3倍超の ALT 増加が、本剤群の7例（14.6%）及びプラセボ群の1例（2.2%）に認められた。臨床検査値では、ULN の3倍超の AST 増加が、本剤群の4例（8.3%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>臨床検査値の解析により特定された肝関連副作用と ALT 増加及び AST 増加は、投与開始後3～5ヵ月の間で認められ、その大部分が投与継続中に消失した。本剤群において、治験実施基準の規定に従い、ALT 増加が ULN の8倍超となった1例が投与を中止し、5倍超となった1例は投与を中断した後、月に1回 1.25 mg/kg で二重盲検期間中に本剤投与を再開した。</p> <p>併合データでは、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する副作用が22例（19.8%）に認められた。22例のうち6例が003試験の二重盲検期間に認められた。大部分がSOC「臨床検査」に該当する臨床検査値異常であり、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な副作用が2例（003試験の二重盲検期間及びOLE期間にそれぞれ1例ずつ）認められ、各投与期間中に投与を中断した。主な副作用は、ALT 増加が10例（9.0%）、AST 増加が8例（7.2%）であった。</p> <p>併合データにおける臨床検査値の解析では、11例（9.9%）にULNの3倍超のALT増加が認められ、このうち7例は003試験の二重盲検期間、3例は003試験のOLE期間の発現であった。残りの1例は、001試験Cで死亡に至った出血性膵炎の直前の発現であった。ULNの3倍超のAST増加は7例（6.3%）に認められ、このうち4例は003試験の二重盲検期間、2例はOLE期間、及び1例は002試験で発現した。002試験のOLE期間のデータカットオフ後、1例にULNの3倍超となるALT増加及びAST増加が認められた。ULNの3倍超のALT増加はその大部分が本剤投与継続下で消失し、順応したことが示唆された。Hy's Lawの基準（ALT又はASTがULNの3倍超、かつ総ビリルビンがULNの2倍超）に該当した患者はいなかった。</p> <p>肝トランスアミナーゼ上昇の作用機序について完全に解明されていないが、003試験の二重盲検期間において、肝関連副作用の発現割合は、プラセボ群と比較して、本剤群で高かった。2例に重篤な肝機能障害または投与中止に至ったことから、肝機能障害を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>1) Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. J Intern Med. 2018 Jul;284(1):78-91.</p>

	<p>2) Willandt B, Langendonk JG, Biermann K, Meersseman W, D'Heygere F, George C, et al. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. JIMD Rep. 2015;25:77-81.</p> <p>3) Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, Balwani M, Chen B, Kadirvel S, et al. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria: Biochemical and Pathologic Studies of the Explanted Liver. Mol Med. 2015 Jun 5;21:487-95</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 通常の医薬品安全性監視活動（専用質問票での追加調査を含む） 追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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] <p>【選択理由】 肝機能障害に関する情報を収集し、リスクについて検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用 11.1.2 肝機能障害」の項に記載 <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】 肝機能障害に関する情報を医療従事者及び患者又は介護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>腎機能障害</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>急性間欠性ポルフィリン症（AIP）患者では、50%超の割合で慢性腎臓病及び高血圧を合併することが報告されている⁴⁾。複数のエビデンスから、AHPはおそらくアミノレブリン酸（ALA）上昇に伴い腎臓などに対して制御不能な血管収縮作用をもたらし、腎損傷を促進することが示唆された⁴⁾。</p> <p>003 試験の二重盲検期間において、SMQ「慢性腎臓病」に該当する腎関連副作用は、本剤群で7例（14.6%）、プラセボ群で3例（6.5%）に認められた。本剤群（48例）及びプラセボ群（46例）における腎関連副作用はそれぞれ、慢性腎臓病は5例（10.4%）及び0例（0.0%）、血中クレアチニン増加は2例（4.2%）及び1例（2.2%）、糸球体濾過率（eGFR）減少は3例（6.3%）及び0例（0.0%）に認められた。腎関連副作用の大部分は、重症度が軽度又は中等度で一過性的のものであり、投与を中断することなく消失した。</p> <p>慢性腎臓病の重篤な副作用として報告された本剤群2例における腎生検の結果は、高血圧やポルフィリン症関連腎疾患などの併存疾患の影響と一致する所見が示され、薬剤の副作用を示す所見は確認されなかった。SMQ「急性腎不全」に該当する副作用が本剤群で3例(6.3%)、プラセボ群で1例(2.2%)であった。いずれも、SOC「臨床検査」の血中クレアチニン増加およびGFR減少であり、SMQ「慢性腎臓病」該当する副作用であった。</p> <p>臨床検査値の解析では、プラセボ群に比べて本剤群で二重盲検期間の早期に、クレアチニンのわずかな増加（ベースラインからのクレアチニンの変化量 [中央値] は+6.0 μmol/L [0.07 mg/dL]）及び糸球体濾過率（eGFR）の減少（ベースラインからの eGFR の変化量 [中央</p>

値] は $-5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) がみられた。クレアチニン増加及び eGFR の減少の大部分は一過性であり、6 ヶ月間の二重盲検期間の終了時までには消失した。

併合データにおいて、SMQ「慢性腎臓病」に該当する腎関連副作用が 21 例 (18.9%) に認められ、このうち 15 例 (13.5%) の事象は SOC「臨床検査」に該当した。これらの事象は 003 試験の二重盲検期間に加え、003 試験の OLE 期間 (データカットオフ: 2020 年 1 月 10 日) 又は 001C/002 試験 (データカットオフ: 2019 年 10 月 16 日) で発現した。SMQ「慢性腎臓病」に該当し、発現頻度が 5%以上であった副作用は、糸球体濾過率減少 (10 例 [9.0%])、血中クレアチニン増加 (8 例 [7.2%]) 及び慢性腎臓病 (6 例 [5.4%]) であった。

これらの事象は、臨床検査モニタリングで確認されたクレアチニン増加又は糸球体濾過率減少に関連して報告され、大部分が一過性であった。重症度は大部分が軽度又は中等度であり、投与を中断することなく回復した。投与中止に至った腎関連副作用は認められなかった。

本剤が腎機能に及ぼす影響に関する作用機序は不明である。また、腎関連副作用は試験中止に至らず、重篤な腎関連副作用は他の原因に起因するものと考えた。しかしながら、003 試験の二重盲検期間において、プラセボ群と比較して本剤群で腎関連副作用の発現割合が高かったことから、腎機能障害を重要な特定されたリスクに設定した。

- 4) Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, Francois A. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney International*. 2015;88:386-95.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動

- ・ 特定使用成績調査 (全例調査)
- ・ ALN-AS1-007 試験 [製造販売後臨床試験]

【選択理由】

腎機能障害に関する情報を収集し、リスクについて検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用 11.1.3 腎機能障害」の項に記載

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成、配布
2. 患者向け資材の作成、提供

【選択理由】

腎機能障害に関する情報を医療従事者及び患者又は介護者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

膵炎

重要な潜在的リスクとした理由：

文献及び claims database 研究（IBM Claims AHP Study 2、IBM Claims AHP Study 3 参照）において、AHP 患者にアミラーゼ又はリパーゼ増加、急性／慢性膵炎及び胆石症の発現頻度上昇など、膵機能障害が認められたとの報告がある^{5,6,7,8)}。

003 試験の二重盲検期間において、SMQ「急性膵炎」に該当する副作用は、本剤群で 1 例（2.1%）、プラセボ群で 3 例（6.5%）に認められた。これらの事象はすべて SOC「臨床検査」に該当し、本剤群ではリパーゼ増加、プラセボ群ではリパーゼ増加あるいはリパーゼ増加とアミラーゼ増加が同時に認められた。リパーゼ増加及び／又はアミラーゼ増加に伴う膵炎の臨床診断又は超音波画像の異常所見は認められなかった。臨床検査値の解析では、本剤群とプラセボ群ともにリパーゼ増加及びアミラーゼ増加が認められた。プラセボ群と比較して本剤群でより重度のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加が頻回に認められた。

併合データでは、SMQ「急性膵炎」に該当する副作用が 14 例（12.6%）に認められた。これらの事象の大部分が SOC「臨床検査」に該当し、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった。確認されたリパーゼ増加及びアミラーゼ増加はいずれも、膵炎の臨床診断を伴うものではなかった。また、本剤群 3 例に膵炎が報告された。001 試験 C の 1 例には死亡に至った出血性膵炎が認められた。本患者は複雑な病歴及び複数の交絡因子を有し、本事象は胆泥に関連すると考えられた。003 試験の 1 例には、OLE 期間に重篤な閉塞性膵炎が認められ、胆石症に対して胆嚢切除術が施行された。膵炎症状はさらに認められることなく、本剤投与は継続された。

003 試験の OLE 期間のデータカットオフ後、1 例に膵炎と、非重篤な ALT 増加が認められ、治験責任医師により本剤投与と「関連あり」と判断されたが、患者の合併症である分割膵（膵管癒合不全）や、原疾患である AHP を含む他の交絡因子が報告された事象に影響を及ぼした可能性がある。加えて、患者の併用薬は薬物誘発性膵炎を引き起こす可能性が報告されていた。

ポルフィリン症に関連する文献及び claims database 研究から、AHP 患者では胆石症及び膵炎の発現頻度が上昇することが示唆されている。

臨床試験において、胆石症を併発した膵炎が報告されており、原疾患や分割膵等の他の要因も関与している可能性が考えられるが、一部の患者で膵炎が増加する可能性は否定できないことから、膵炎を重要な潜在的リスクに設定した。

- 5) Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med. 2014 Dec;127(12):1233-41.
- 6) Corden MH, Frediani J, Xu F, Liu QY, Chen SE, Bissell DM, et al. An 18-Year-Old With Acute-on-Chronic Abdominal Pain. Pediatrics. 2018 May;141(5).
- 7) Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. Gastroenterol Clin North Am. 2010 Jun;39(2):157-69, vii.
- 8) Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. Hepatology. 2020; 71(5): 1546-58.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動

- ・ 特定使用成績調査（全例調査）
- ・ ALN-AS1-007 試験 [製造販売後臨床試験]

	<p>【選択理由】 膝炎に関する情報を収集し、リスクについて検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に記載</p> <p>【選択理由】 膝炎に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>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）</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>文献において、AHP 患者は血中ホモシステインの増加を示す可能性があり、疾患活動性が高い患者ほど高い相関が見られるとの報告がある⁹⁾。血中ホモシステインは、ビタミン補因子に依存するメチオニンへの再メチル化とシスタチオニンへのトランス硫酸化の2つの経路により代謝される¹⁰⁾。003 試験では、血中ホモシステイン濃度の変化とメチオニンレベルの変化との相関が観察され、本剤投与中にシスタチオニン-β-合成酵素(CBS)の活動が変化したことより血中ホモシステインが増加する可能性が示唆された。CBS は、トランス硫酸化経路における中心的な酵素であり、ヘムおよびビタミン B6 依存性である。</p> <p>2020 年 11 月 19 日現在、003 試験において、重篤な有害事象及び重症度が重度の血中ホモシステイン増加が2例報告された。当該2例における血中ホモシステイン増加は、本剤と因果関係のない重篤な有害事象とともに認められた。1例目の患者は、同時に重篤な過敏症を発現し、111 μmol/L から 136 μmol/L の範囲の血中ホモシステイン増加が認められた。ビタミンレベルは正常範囲内であった。血中ホモシステイン増加は、本剤との因果関係ありと判定され、さらに重篤な過敏症が発現したため、本剤投与が中止された。2例目の患者は、重篤な膝炎による入院中に 130 μmol/L から 200 μmol/L の範囲の血中ホモシステイン増加が認められた。膝炎のため本剤投与は中止され、血中ホモシステインの増加は本剤と因果関係ありと判定された。</p> <p>併合データにおいて、血中ホモシステイン増加、血中ホモシステイン異常又は高ホモシステイン血症の副作用は8例に報告され、上記の2例を除き、重症度は軽度又は中等度で、本剤の投与中止等の措置はなく、投与は継続された。報告された血中ホモシステインの増加は、いずれも他の症状や有害事象の発現と関連はしていなかった。</p> <p>事後的に003試験の患者の血液検体を用いて分析した結果、本剤群の血中ホモシステイン濃度は、ベースラインと比較して増加した。慢性腎疾患を有する患者では、ベースライン時および本剤投与中に血中ホモシステイン濃度が高くなる傾向が認められた。塞栓性または血栓性事象との関連性を含め、血中ホモシステインの増加と有害事象との関連または傾向は認められなかった。</p> <p>臨床試験では、本剤投与による血中ホモシステインの増加と有害事象との関連は見られていないが、慢性的な血中ホモシステインの増加が冠動脈疾患、脳卒中、血栓塞栓症等のリスク因子であることが報告されていることを踏まえ¹¹⁾、血中ホモシステイン増加による影響を重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>9) Ventura P, Corradini E, Di Pierro E, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with acute porphyrias: a potentially dangerous metabolic crossroad? Eur J Int Med. 2020.</p> <p>10) Škovierová H, Vidomanová, Mahmmod, S, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. Int J Molec Sci. 2016;17:1733.</p> <p>11) Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Systemic Review. 2017.</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動</p>	

	<p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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] <p>【選択理由】</p> <p>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）に関する情報を収集し、リスクについて検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>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）に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>肝機能障害を有する患者への投与</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>全体の併合データには、9例の軽度の肝機能障害（ビリルビンがULN以下かつASTがULNを上回る、又はビリルビンがULNの1.0倍超1.5倍以下）を有する患者が含まれていた。軽度の肝機能障害を有する患者は、ギボシラン及びその活性代謝物の血漿中曝露量及び薬力学（尿中ALA及びポルフォビリノーゲン [PBG] の減少率）が肝機能障害のない患者と同様であった。</p> <p>併合データでは、ベースライン時に軽度の肝機能障害が認められた9例において、有害事象は9例(100.0%)に認められ、副作用は5例(55.6%)、重篤な有害事象は4例(44.4%)、重度の有害事象は1例(11.1%)、本剤投与中止に至った有害事象は1例(11.1%)、SMQ「肝機能障害」に該当する副作用は2例(22.2%)であった。ベースライン時に肝機能障害が認められなかった102例において、有害事象は98例(96.1%)、副作用は81例(79.4%)、重篤な有害事象は28例(27.5%)、重度の有害事象は32例(31.4%)に認められ、本剤投与中止に至った有害事象は3例(2.9%)、SMQ「肝機能障害」に該当する副作用は20例(19.6%)であった。全体として、副作用の一般的な種類およびパターンは、ベースラインの肝機能障害の有無を問わず同等であった。</p> <p>中等度及び重度の肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者に対する臨床データは得られておらず、軽度の肝機能障害患者のデータについても限られており、肝機能障害患者における本剤投与リスクは不明であることから、重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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] <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害を有する患者への投与に関する情報を収集し、リスクについて検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 添付文書「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「16.6 特定の背景を有する患者」の項に記載</p>

	<p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 医療従事者向け資材の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害を有する患者への投与に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>腎機能障害を有する患者への投与</p>	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>軽度の腎機能障害（eGFRが60 mL/min/1.73 m²以上90 mL/min/1.73 m²未満）を有する患者と比較して、中等度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満）又は重度の腎機能障害（eGFRが15 mL/min/1.73 m²以上30 mL/min/1.73 m²未満）を有する患者では、腎機能障害の増加に伴いCmaxが高くなる傾向が認められた。しかし、軽度から重度の腎機能障害を有する患者と腎機能障害のない患者との間では、Cmax値の範囲にかなりの重複が認められた。腎機能障害を有する患者の薬力学（尿中ALAおよびPBGの減少率）は、腎機能障害のない患者のeGRF（eGFR≥90mL/min/1.73m²）と同等であった。重度の腎機能障害を有する患者はスクリーニング時点で除外されているが、患者の一部は本剤投与期間に、eGFRの値が重度な腎機能障害の範囲内に認められた。</p> <p>併合データにおいて、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重度の有害事象及び本剤投与中止に至った有害事象の発現割合は、腎機能障害のない患者(eGFR≥90mL/min/1.73 m²)(n=25)、軽度腎機能障害患者(n=54)及び中等度腎機能障害患者(n=31)の間で同程度であった。</p> <p>しかしながら、本剤投与中に血中クレアチニンの増加及びeGFRの減少が報告され、重度の腎機能障害(eGFR<15mL/min/1.73 m²)、末期腎疾患又は透析中の患者は実施計画書から除外され、腎機能障害患者における本剤投与リスクは不明であることから、重要な不足情報に設定した。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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] <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害を有する患者への投与に関する情報を収集し、リスクについて検討するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 添付文書の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」及び「16.6 特定の背景を有する患者」の項に記載</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 医療従事者向け資材の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害を有する患者への投与に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験において検討されていない12～18歳の患者や、検討が限られているAIP以外の急性肝性ポルフィリン症患者等も含めて使用実態下での有効性を評価するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（全例調査）及びALN-AS1-007試験〔製造販売後臨床試験〕</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（全例調査）及び製造販売後臨床試験において、臨床試験にて検討されていない12～18歳の患者や、検討が限られているAIP以外の急性肝性ポルフィリン症患者等も含めて使用実態下での有効性に関する情報を収集する。</p>

2. 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											
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。											
追加の医薬品安全性監視活動											
特定使用成績調査（全例調査）											
<p>[安全性検討事項] 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</p> <p>[目的] 当該医薬品安全性監視活動は、製造販売後の使用実態下において本剤を投与された全ての患者を対象に、長期間の本剤使用における安全性及び有効性を検討する。</p> <p>[実施計画] 目標症例数：40例（但し、登録期間中に登録された全ての症例について調査票を回収する） 登録期間：7年 調査期間：8年 実施方法：全例調査 観察期間：1～8年</p> <p>[実施計画の根拠] 厚生労働省の指定難病リストによると、国内のポルフィリン症の患者数は約200名と報告されている（254ポルフィリン症：難病情報センター：http://www.nanbyou.or.jp/entry/5545）。 ポルフィリン症（全病型）のうちAHPと確定診断された患者数は、2006～2010年の5年間で14名であり、ポルフィリン症患者の病型別頻度では、AHPの割合は約30%（AIPが21.4%、VPが6.0%、及びHCPが4.4%）^{注）}であったと報告されている¹²⁾。</p> <p>一方、2015年度から2018年度のポルフィリン症（全病型）の特定医療費受給者証所持者数において、2018年度は37名と報告されていることから（下表参照）、ポルフィリン症患者は1年間で約5名増加していると想定され、8年間では約40名の増加が見込まれる。これにより、AHP患者は8年間で、ポルフィリン症（全病型）患者の約30%である12名の増加が想定される。</p>											
<p>表 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2015年度</th> <th>2016年度</th> <th>2017年度</th> <th>2018年度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ポルフィリン症</td> <td>21名</td> <td>35名</td> <td>32名</td> <td>37名</td> </tr> </tbody> </table> <p>引用先：難病情報センター、2015～2018年度の特定医療費受給者証所持者数より https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354</p>			2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	ポルフィリン症	21名	35名	32名	37名
	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度							
ポルフィリン症	21名	35名	32名	37名							
<p>上記に基づき、症状を発現して本剤が投与される推定使用患者数は、初年度を11例とし、8年間で新規投与患者数として12例が増加すると想定して、治験時（6ヵ月間の二重盲検期間）の脱落はなかったことも踏まえ、調査症例は最大で40例を目標として設定した。</p> <p>本剤は、長期にわたり使用されることが想定されるため、観察期間を1～8年間に設定した。</p>											
<p>[節目となる予定の時期及びその根拠]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時（調査開始から4年後の予定） - 最終報告書作成時（調査開始から8年後の予定） 											

	<p>〔当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準〕</p> <p>安全性定期報告書、中間報告書、最終報告書の結果に基づき、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動を設定する必要があるかについての評価 - 現行の安全性検討事項のリスク最小化活動を変更する必要があるかについての評価 <p>注) AHP には、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)、及びアミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ADP) の4つの病型がある。</p> <p>12) Kondo, M., et al., Porphyrias in Japan: Compilation of all cases reported through 2010. ALA-Porphyrin Science, 2012, 2, 73-82.</p>
<p>ALN-AS1-007 試験 [製造販売後臨床試験]</p>	
	<p>〔安全性検討事項〕</p> <p>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</p> <p>〔目的〕</p> <p>本試験の目的は、治療の選択肢が少なく又はなく、得られる利益が危険性を上回ると試験担当医師が判断した AHP 患者への試験薬 Givosiran の投与を可能にすることである。また、長期投与時の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>〔実施計画〕</p> <ul style="list-style-type: none"> - 適格な患者は、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)、多様性ポルフィリン症 (VP)、ALA 脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ADP) の診断を受けており、治療の選択肢が少ない又はない患者である。 - 本試験は AHP 患者約 10 例を登録する予定である。 - 「親」試験である第 3 相 ALN-AS1-003 試験を完了した日本人 AHP 患者も対象とする。 - 本剤 2.5 mg/kg を月に 1 回皮下投与する。 - 本剤が承認された場合、本試験は、承認後 180 日以内に終了する。 <p>〔実施計画の根拠〕</p> <p>当該試験は、003 試験を完了した日本人 AHP 患者を含む AHP 患者を対象にした非盲検試験であり、人道的見地から実施される試験（拡大試験）の製造販売後臨床試験である。</p> <p>〔節目となる予定の時期及びその根拠〕</p> <p>製造販売後臨床試験の終了後に試験総括報告書を作成する。</p> <p>〔当該医薬品安全性監視活動の結果に基づき実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準〕</p> <p>製造販売後臨床試験終了時の最終報告書の結果に基づき、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動を設定する必要があるかについての評価 - 現行の安全性検討事項のリスク最小化活動を変更する必要があるかについての評価

3. 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）	
	第2項 医薬品安全性監視計画の概要に記載の特定使用成績調査（全例調査）に関する情報を参照のこと。
ALN-AS1-007 試験 [製造販売後臨床試験]	
	第2項 医薬品安全性監視計画の概要に記載の ALN-AS1-007 試験 [製造販売後臨床試験] に関する情報を参照のこと。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書を通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 本剤の副作用に関する情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供すること。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け適正使用ガイドを作成し、医療従事者に配布することで適正使用及び注意喚起する。 ・ 企業のウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時および再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。</p>
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	
	<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者に対して患者向け資材を提供・説明し、資材の活用（患者に対する説明と提供）を依頼する。 ・ 企業のウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時および再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6ヵ月	終了	2022年4月提出済み
特定使用成績調査 (全例調査)	40例 (但し、登録期間中に登録された全ての症例について調査票を回収する)	- 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時	実施中	- 中間報告書作成時(調査開始から4年後の予定) - 最終報告書作成時(調査開始から8年後の予定)
ALN-AS1-007 試験 [製造販売後臨床試験]	AHP患者約10例 (組入れ予定の症例数)	最初の被験者の初回来院：2021年1月 最後の被験者の最終来院：2021年第4四半期を予定	実施中	-最終報告書作成時：2022年第4四半期

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 (全例調査)	40例 (但し、登録期間中に登録された全ての症例について調査票を回収する)	- 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時	実施中	- 中間報告書作成時(調査開始から4年後の予定) - 最終報告書作成時(調査開始から8年後の予定)
ALN-AS1-007 試験 [製造販売後臨床試験]	AHP患者約10例 (組入れ予定の症例数)	最初の被験者の初回来院：2021年1月 最後の被験者の最終来院：2021年第4四半期を予定	実施中	-最終報告書作成時：2022年第4四半期

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書を通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 ヶ月	終了
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	- 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時	実施中
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	- 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時	実施中