

適正使用ガイド

監修：足立 智英 先生 (東京都済生会中央病院 総合診療内科・脳神経内科)



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

本ガイドでは、ギブラーリを適正に使用していただくため、ギブラーリによる治療の流れ、投与前の確認事項、投与時の確認事項、投与中の注意事項について解説しています。ご精読いただき、ギブラーリの適正使用にお役立てください。

はじめに

ギブラーリ(一般名: ギボシランナトリウム)は、Alynham 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(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)です。

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ます。それによって神経毒性を有するアミノレブリン酸(ALA)やポルフォビリノーゲン(PBG)が過剰に産生されます。

ギブラーリ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。

本ガイドでは、ギブラーリを安全にご使用いただくために、適正使用のポイントについて解説しています。ご使用になる前にご精読いただき、適正使用にお役立ていただければ幸いです。

Contents

1. ギブラーリによる治療の流れ	4
2. 投与前の確認事項	
適応となる患者	5
適応とならない患者	5
特定の背景を有する患者	5
患者又はその家族への説明	7
投与前に行う検査	7
3. 投与時の確認事項	
ギブラーリの用法及び用量	8
ギブラーリ調製時の注意	8
ギブラーリ投与時の注意	9
4. 投与中の注意事項	
ギブラーリ投与中の注意事項	10
併用に注意する薬剤	12
重大な副作用	13
参考資料	
国際共同第Ⅲ相臨床試験：ENVISION試験	16
試験概要	16
有効性	19
安全性	20
厚生労働省「指定難病」認定基準（ポルフィリン症）	22
ギブラーリの適正使用情報の提供について	23
文献請求先及び問い合わせ先	23

1 ギブラーリによる治療の流れ

ギブラーリの投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

投与前の確認事項

適正な患者選択

- ▶ 適応となる患者 ⇒ 5ページ
- ▶ 適応とならない患者 ⇒ 5ページ
- ▶ 特定の背景を有する患者 ⇒ 5ページ

患者への説明と同意取得

- ▶ 患者又はその家族への説明 ⇒ 7ページ

肝機能検査の実施

- ▶ 投与前に行う検査 ⇒ 7ページ

投与時の確認事項

ギブラーリ投与開始

- ▶ ギブラーリの用法及び用量 ⇒ 8ページ
- ▶ ギブラーリ調製時の注意 ⇒ 8ページ
- ▶ ギブラーリ投与時の注意 ⇒ 9ページ

投与中の注意事項

投与中の経過観察・副作用の確認

- ▶ ギブラーリ投与中の注意事項 ⇒ 10ページ
- ▶ 併用に注意する薬剤 ⇒ 12ページ
- ▶ 重大な副作用 — アナフィラキシー ⇒ 13ページ
- ▶ 重大な副作用 — 肝機能障害 ⇒ 14ページ
- ▶ 重大な副作用 — 腎機能障害 ⇒ 15ページ

2 投与前の確認事項

適応となる患者

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。

ギブラーリの電子化された添付文書より

適応とならない患者

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

ギブラーリの電子化された添付文書より

特定の背景を有する患者

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]

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]

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。

9.6 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子への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら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。

ギブラーリの電子化された添付文書より

● 腎機能障害患者

- ギブラーリの臨床試験において、重度の腎機能障害患者 ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) は除外されており、ギブラーリ投与によるリスクは不明であることから設定しました。

● 肝機能障害患者

- ギブラーリの臨床試験において、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] は除外されており、ギブラーリ投与によるリスクは不明であることから設定しました。

● 妊婦への投与

- 妊婦を対象とした試験は実施しておらず、妊婦に対するギブラーリ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、母動物で毒性を示す用量のギブラーリ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ませんでした。
- 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ましたが、これらの所見は母体毒性に続発した間接的影響と考えられました。

● 授乳婦への投与

- 授乳婦を対象とした試験は実施しておらず、ギブラーリ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。

● 小児等への投与

- ギブラーリの臨床試験において、小児等に関するデータは得られていません。

● 高齢者への投与

- 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与してください。

患者又はその家族への説明

ギブラーリによる治療開始に先立ち、患者又はその家族に対して、ギブラーリの有効性、予想される副作用、副作用対策など、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てください。

<参考>

患者又はご家族への説明にあたっては、「ギブラーリによる治療を受ける患者さんへ」をご活用ください。



投与前に行う検査

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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]

ギブラーリの電子化された添付文書より

● 肝機能検査

- ギブラーリ投与開始前に肝機能検査を実施してください。
- ギブラーリ投与時のリスクとして、トランスアミナーゼの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるため設定されました。

3 投与時の確認事項

ギブラーリの用法及び用量

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。

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。

ギブラーリの電子化された添付文書より

● 投与が予定から遅れた場合

- 可能な限り速やかにギブラーリを投与し、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。

ギブラーリ調製時の注意

14. 適用上の注意(抜粋)

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 外観に異常を認められた場合や、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。

ギブラーリの電子化された添付文書より

● 調製時の注意点

- ギブラーリは、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。

● 体重に基づく用量調節

- ギブラーリは、投与前に希釈等の工程を必要としない製剤であり、189mg/mLの単回投与バイアルとして提供されます。
- ギブラーリは、体重1kgあたりギボシラン2.5mgを皮下注射します。計算式と、簡易的な投与換算表を下記に示します。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。

$$\text{患者の体重(kg)} \times 2.5\text{mg} \times 1\text{mL}/189\text{mg} = \text{投与液量(mL)}$$

体重(kg)	投与液量(mL)	バイアル数	使用注射器
30	0.4	 1バイアル	適切な小容量注射器を選択
40	0.5		
50	0.7		
60	0.8		
70	0.9		
80	1.1	 2バイアル	
90	1.2		
100	1.3		

ギブラーリ投与時の注意

14. 適用上の注意(抜粋)

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カ所あたりの最大投与液量は1.5mLとすること。

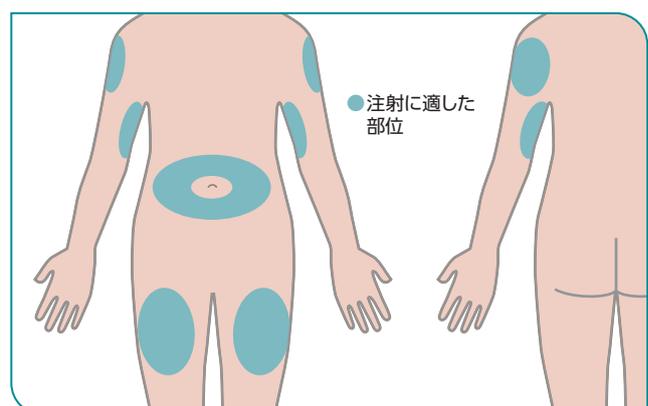
ギブラーリの電子化された添付文書より

● 投与時の注意点

- 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。
- ギブラーリ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。

例) 120kgの患者の場合：

投与液量は1.6mLとなり、1mLシリンジに0.8mLずつ吸引し、皮下注射を2回行う。



4 投与中の注意事項

ギブラーリ投与中の注意事項

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]
- 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]
- 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]

ギブラーリの電子化された添付文書より

● アナフィラキシー等の過敏症反応

- 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相臨床試験において、ギブラーリの投与により、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。
- ギブラーリ投与中は、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にしてください。
- ギブラーリ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ギブラーリの投与は、禁忌となっています。

● 肝機能障害

- 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ENVISION試験) では、ギブラーリ投与期間中に、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、主にギブラーリ投与開始後3～5カ月の間に発現し、概ね発現後1～2ヵ月以内に消失しました。
- ギブラーリ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、ギブラーリ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。そのため、ギブラーリ投与中は肝機能検査を実施してください。
- 肝機能検査は、ギブラーリ投与開始前、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してください。
- ギブラーリ投与中に、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。

<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 $\leq 5 \times \text{ULN}^{\text{a)}$	<ul style="list-style-type: none"> ● 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) $> 1.5 \times \text{ULN}^{\text{*2}}$ ⇒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 $> 1.5 \times \text{ULN}^{\text{*2}}$ ⇒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)}	<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

⇒14ページ参照

● 腎機能障害

- 国際共同第Ⅲ相臨床試験(ENVISION試験)では、ギブラーリの投与開始後2ヵ月において血清クレアチニン(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。
- ギブラーリ投与中は、定期的に腎機能検査を実施してください。

⇒15ページ参照

併用に注意する薬剤

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。

ギブラーリの電子化された添付文書より

● 併用に注意する薬剤

- ギブラーリは、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、CYP2D6)の活性を抑制すると考えられます。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ります。
- CYP1A2及びCYP2D6の基質となる薬剤と併用する場合は十分に注意してください。

重大な副作用

11. 副作用(抜粋)

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]

ギブラーリの電子化された添付文書より

● アナフィラキシーの発現状況

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)*]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、ギブラーリの投与により、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

● 肝機能障害の発現状況

- 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)*]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ギブラーリ群で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

- 国際共同第III相臨床試験(ENVISION試験)では、「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が、ギブラーリ群で6例(12.5%)、プラセボ群で1例(2.2%)に認められています。両群ともに重症度はすべて軽度又は中等度であり、一定期間を経過した後に消失しました。トランスアミナーゼ上昇は、主にギブラーリ投与開始後3~5カ月の間に発現し、経時的な増加は認められませんでした。ギブラーリ群の1例(異型ポルフィリン症患者)に、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断される重篤な肝機能検査値異常が認められました。患者は、ギブラーリを3回投与され、その後ALTが基準範囲上限(ULN)の9.9倍に増加したため、治験実施計画書で規定した投与中止基準に基づき、二重盲検期間中にギブラーリの投与を中止しました。

また、ギブラーリ群の1例(急性間欠性ポルフィリン症患者)に、ALTとASTの増加が認められました。いずれも重篤ではなかったものの、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき、ギブラーリの投与が中断されました。投与中断後に回復がみられたため、二重盲検期間完了後のオープンラベル継続投与(OLE)期間に、ギブラーリを1.25mg/kgに減量した上で投与が再開されました。その後、肝機能検査値異常は認められませんでした。

ギブラーリ群の他の4例にALT増加、AST増加又は肝酵素上昇が認められましたが、それらは一時的なものであり、ギブラーリの投与が中断、もしくは中止されることなく消失しました。

国際共同第III相臨床試験(ENVISION試験)における「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象(安全性解析対象集団)

器官別大分類/基本語	ギブラーリ群 (n=48) 患者数(%)/発現件数	プラセボ群 (n=46) 患者数(%)/発現件数
「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象	6 (12.5)/13	1 (2.2)/5
臨床検査	6 (12.5)/13	1 (2.2)/5
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	4 (8.3)/ 6	1 (2.2)/1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	3 (6.3)/ 4	1 (2.2)/1
血中ビリルビン増加	0	1 (2.2)/3
γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)増加	1 (2.1)/ 1	0
肝酵素上昇	1 (2.1)/ 1	0
肝機能検査値異常	1 (2.1)/ 1	0

MedDRA/J(Ver21.0)

- 狭域検索と広域検索の両方によるMedDRA標準検索式(SMQ)「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象を示している。
- 同一カテゴリーの有害事象を、複数回発現した患者については、各カテゴリーで1例としてカウントし、発現回数を発現件数として示した。
- OLE期間に移行した患者においては、治験薬の初回投与からOLE期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象、二重盲検期間に投与を中止した患者では治験薬の初回投与から最終投与後28日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

● 腎機能障害の発現状況

- 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)*]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ギブラーリ群で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

- 国際共同第III相臨床試験(ENVISION試験)では、「慢性腎臓病」に該当する有害事象が、ギブラーリ群で7例(14.6%)、プラセボ群で3例(6.5%)に認められています。それらの多くは、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与を中断することなく消失しました。

ギブラーリ群の2例(4.2%)で慢性腎臓病の増悪が認められ、腎生検などの精査目的で入院したため、重篤な有害事象として報告されました。2例とも慢性腎臓病の増悪が確認された時点で、症状はみられませんでした。腎生検の結果、併存疾患(高血圧、続発性ファンコニー症候群、ポルフィリン症関連腎疾患など)の影響と一致する所見が認められたものの、薬剤の有害作用を示す所見は確認されませんでした。いずれの有害事象も治療を必要とするものではありませんでした。

国際共同第III相臨床試験(ENVISION試験)における「慢性腎臓病」に該当する有害事象(安全性解析対象集団)

器官別大分類/基本語	ギブラーリ群 (n=48) 患者数(%)/発現件数	プラセボ群 (n=46) 患者数(%)/発現件数
「慢性腎臓病」に該当する有害事象	7 (14.6)/11	3 (6.5)/5
臨床検査	3 (6.3)/ 6	2 (4.3)/2
血中クレアチニン増加	2 (4.2)/ 2	1 (2.2)/1
血中ナトリウム減少	0	1 (2.2)/1
血中尿素増加	1 (2.1)/ 1	0
糸球体濾過率減少	3 (6.3)/ 3	0
代謝及び栄養障害	0	1 (2.2)/2
低ナトリウム血症	0	1 (2.2)/2
腎及び尿路障害	5 (10.4)/ 5	1 (2.2)/1
慢性腎臓病	5 (10.4)/ 5	0
腎症	0	1 (2.2)/1

MedDRA/J(Ver21.0)

- 狭域検索と広域検索の両方によるMedDRA標準検索式(SMQ)「慢性腎臓病」に該当する有害事象を示している。
- 同一カテゴリーの有害事象を、複数回発現した患者については、各カテゴリーで1例としてカウントし、発現回数を発現件数として示した。
- オープンラベル継続投与(OLE)期間に移行した患者においては、治験薬の初回投与からOLE期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象、二重盲検期間に投与を中止した患者では治験薬の初回投与から最終投与後28日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

参考資料

一部、承認外の用法及び用量における成績が含まれています。

国際共同第Ⅲ相臨床試験：ENVISION試験

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
Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. *N Engl J Med.* 2020; 382(24):2289-2301. (本試験はAlnylam Pharmaceuticalsの支援により実施された)

試験概要

● 目的

急性肝性ポルフィリン症(AHP)患者を対象にギブラーリの有効性及び安全性を評価する。

● 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、国際共同試験及びオープンラベル継続投与(OLE)試験

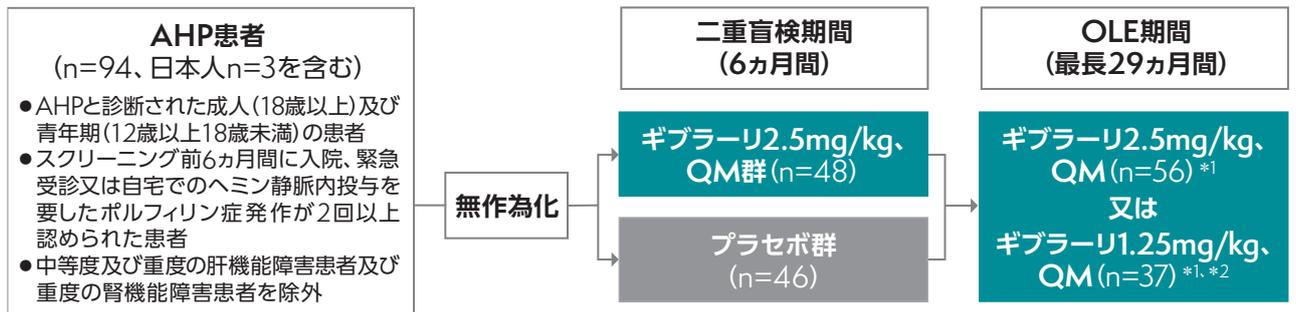
● 対象

AHP患者94例(日本人3例を含む)

- AHP[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)又はALA脱水酵素欠損ポルフィリン症(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。
 - 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、尿中又は血漿中のアミノレブリン酸(ALA)値又はポルフォビリノーゲン(PBG)値が基準範囲上限(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格とした。
- 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
- 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、総ビリルビン値がULNの1.5倍超、国際標準比(INR)が1.5超のいずれかに該当する患者]及び腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者)を除外

● 投与方法

本試験は二重盲検期間及びOLE期間から構成される。



*1: 症例数はデータカットオフ時点のもの

*2: 効果不十分の場合、投与開始後13ヵ月からギブラーリ2.5mg/kgへの増量可

● 二重盲検期間

ギブラーリ群又はプラセボ群に無作為に割り付け(1:1)、ギブラーリ2.5mg/kgもしくはプラセボを月に1回(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ギブラーリ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、ギブラーリ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ヵ月からギブラーリ2.5mg/kgへの増量を可とした。

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。

● 評価項目

【主要評価項目】

- 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*の年換算発作発現回数(AAR)

*: 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

【副次評価項目】

- 二重盲検期間における急性肝性ポルフィリン症(AHP)患者のポルフィリン症複合発作のAAR など

【安全性評価項目】

- AHP患者の有害事象 など

● 解析計画

【解析対象集団】

有効性評価項目の解析には最大の解析対象集団(FAS)及びAIP患者の最大の解析対象集団(FAS_{AIP})を用い、二重盲検期間の安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

各集団の定義

FAS (full analysis set)	無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者
FAS _{AIP} (AIP patients in full analysis set)	無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべてのAIP患者
安全性解析対象集団	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
全ギブラーリ投与解析対象集団	ギブラーリを1回以上投与されたすべての患者 二重盲検期間にギブラーリを投与された患者と、二重盲検期間にプラセボを投与されOLE期間にギブラーリ投与に切替えた患者を含めた

【解析方法】

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/急性肝性ポルフィリン症(AHP)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)は、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解析を行った。

試験全体での第一種の過誤確率を両側0.05に制御するため、非盲検下での中間解析の有意水準を両側0.001に調整して実施するとともに、主要評価項目及び副次評価項目の解析の有意水準を両側0.049として固定順序検定を実施した。

有害事象は医薬品規制調和国際会議(ICH)国際医薬用語集(MedDRA)version21.0を用いて器官別大分類及び基本語別に集計した。副作用は、治験責任医師が治験薬と「明らかに関連あり」「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連なし」と判断した有害事象とした(治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象も副作用に含まれる)。

データカットオフ

オープンラベル継続投与(OLE)期間を継続し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

有効性

●二重盲検期間におけるポルフィリン症複合発作

① 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の年換算発作発現回数 (AAR) の平均値は、プラセボ群で12.5回であったのに対し、ギブラーリ2.5mg/kg、月に1回 (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})

	ギブラーリ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。

② AHP患者のポルフィリン症複合発作のAAR [副次評価項目]

同様の結果が急性肝性ポルフィリン症 (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、ギブラーリ2.5mg/kg、QM投与群では3.4回であり、73%減少した。

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)

	ギブラーリ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)	

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。

安全性

●二重盲検期間における安全性

二重盲検期間中に認められた副作用の発現割合は、ギブラーリ2.5mg/kg、月に1回(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、ギブラーリ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、アラニンアミノトランスフェラーゼ(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、ギブラーリ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、ギブラーリ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)

	ギブラーリ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±0.2
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)における安全性

オープンラベル継続投与(OLE)期間中のデータカットオフ時[ギブラーリの平均曝露期間(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、ギブラーリ/ギブラーリ群75.0%(36/48例)、プラセボ/ギブラーリ群69.6%(32/46例)であった。

ギブラーリ投与時に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、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加及び糸球体濾過率減少が各6例(6.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加及び血中クレアチニン(Cr)増加が各5例(5.3%)であった。

重篤な副作用は、全ギブラーリ群で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、全ギブラーリ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(全ギブラーリ投与解析対象集団)

	ギブラーリ/ギブラーリ群 (n=48)	プラセボ/ギブラーリ群 ^{a)} (n=46)	全ギブラーリ群 (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

a) ギブラーリ投与後のみのデータ

例数(%)

●ギブラーリ/ギブラーリ群:二重盲検期間、OLE期間にギブラーリを投与された患者

●プラセボ/ギブラーリ群:二重盲検期間にプラセボを投与され、OLE期間にギブラーリ投与に切替えた患者

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。

厚生労働省「指定難病」認定基準(ポルフィリン症)

急性肝性ポルフィリン症は、指定難病に指定されている「ポルフィリン症(指定難病254)」に含まれ、難病医療費助成制度の対象疾患とされています。「難病法※」による医療費助成の対象となるのは、原則として「指定難病」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定以上の場合です。

ポルフィリン症は、以下の臨床症状のいずれか1項目以上を有するものを重症と分類し、指定難病の対象とします。

※ 難病法：難病の患者に対する医療等に関する法律(平成26年法律第50号)

重症度分類

- ① 患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。
- ② 手指の機能全廃又はそれに準じる障害。
- ③ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腹部疝痛発作がある場合。
- ④ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。
- ⑤ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。
- ⑥ CHILD分類でClassB以上の肝機能障害を認める場合。
- ⑦ 血中ヘモグロビン濃度が10.0g/dL未満となる溶血性貧血。
- ⑧ 急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症については、脱力、意識障害、球麻痺症状、低ナトリウム血症を認める場合。

各指定難病の概要や認定基準、新規申請に必要な国の指定難病の診断書(新規・更新申請用「臨床調査個人票」)のひな型については、下記の厚生労働省のウェブサイトからダウンロードできます。

指定難病の概要や認定基準等が掲載されている
厚生労働省のウェブサイトへのアクセスはこちらから

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html>

(2023年4月閲覧)



ギブラーリの適正使用情報の提供について

ギブラーリの適正使用情報は、弊社医療関係者向けウェブサイトでもご確認いただけます。

ギブラーリの医療関係者向け
ウェブサイトへのアクセスはこちらから
<https://givlaari.jp/>



● 医療関係者向けウェブサイトでご覧いただける内容

ギブラーリの特徴

製品特性、開発の経緯などについて紹介しています。

製品プロフィール

ドラッグインフォメーション、ギブラーリの作用機序などについて紹介しています。

臨床成績

国際共同第Ⅲ相臨床試験(ENVISION試験)から得られた、有効性や安全性に関する情報などについて紹介しています。

適正使用情報

本冊子で解説した、投与前・投与時の確認事項や投与中の注意事項についてご紹介しています。

製品基本情報

添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイドなどの閲覧や、ダウンロードができます。

患者さん向け資料

急性肝性ポルフィリン症(AHP)の病態や、ギブラーリによる治療を受ける患者さんご家族の方に知っておいていただきたい情報などをまとめた冊子の閲覧や、ダウンロードができます。

文献請求先及び問い合わせ先

Alnylam Japan株式会社 メディカル インフォメーションセンター

〒100-6211

東京都千代田区丸の内一丁目11番1号 パシフィックセンチュリープレイス丸の内11階

電話：0120-907-347

受付時間 9：00～17：30(祝祭日を除く月曜日から金曜日まで)



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®
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

日本標準商品分類番号 87399

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か月に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。[電子添文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。[電子添文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、テロキサセチン、 テオフィリン等 [電子添文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、パロキサセチン、 アミトリプチリン等 [電子添文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^{*)}(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、血中ホモステイン増加(5%以上)/アマラーゼ増加、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(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、気道づつ血(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、蕁麻疹(2~5%未満)/脱毛症、水疱、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、投与に必要な液量を正確に吸引できるように、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か所あたりの最大投与量は1.5mLとすること。

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か月に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。

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
パン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)

*2023年5月改訂(第2版)

- 詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。
- 電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。

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
パンフィックセンチュリープレイス丸の内11階