

処方情報概要

これらの概要ではGIVLAARI®の安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を網羅しているものではない。GIVLAARIの詳細な処方情報を参照のこと。

GIVLAARI (ギボシラン) 皮下注
米国初回承認年：2019年

-----効能効果及び適応-----

本剤はアミノレプリン酸合成酵素1-標的的低分子干渉RNAであり、急性肝性ポルフィリン症 (AHP) 成人患者の治療に適応される。(1)

-----用量及び用法-----

本剤の推奨用量として、2.5 mg/kgを月に1回皮下投与すること。(2.1)

-----剤形及び含量-----

皮下注：189 mg/mLの単回投与バイアル。(3)

-----禁忌-----

ギボシランに対する重度の過敏症。(4)

-----警告及び使用上の注意-----

- アナフィラキシー反応：本剤投与時は、アナフィラキシー反応を適切に管理する医療サポートを利用できる状態とすること。徴候及び症状を観察すること。アナフィラキシーが認められる場合、本剤

投与を中止し、適切な医学的治療を行うこと (5.1)

- 肝毒性：ベースライン時、及び本剤投与中は定期的に肝機能を測定すること。重度又は臨床的に重要なトランスアミナーゼ上昇が認められる場合、本剤の投与を中断又は中止すること。(2.1、5.2)
- 腎毒性：臨床的な必要性に応じて、本剤投与中は腎機能を観察すること。(5.3)
- 注射部位反応：リコール反応を含む注射部位反応が生じる可能性がある。反応を観察し、臨床的な必要性に応じた管理を行うこと。(5.4)

-----副作用-----

主な副作用 (患者の20%で発現) として、悪心及び注射部位反応がある。(6.1)

副作用が疑われる症例が認められた場合は、Alnylam Pharmaceuticals (電話：1-877-256-9526) 又はFDA (電話：1-800-FDA-1088又はURL：www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

-----薬物間相互作用-----

感受性の高いCYP1A2及びCYP2D6基質薬：ごくわずかな濃度変化により重篤な又は生命を脅かす有害事象に至る可能性があることから、CYP1A2及びCYP2D6基質薬との併用は避けること。(7.1)

17項「患者カウンセリング情報」を参照。

改訂：2020年X月XX日

処方情報の詳細：目次*

- 1 効能効果及び適応
- 2 用量及び用法
 - 2.1 推奨用法
 - 2.2 投与に関する注意事項
- 3 剤形及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 アナフィラキシー反応
 - 5.2 肝毒性
 - 5.3 腎毒性
 - 5.4 注射部位反応
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験
 - 6.2 免疫原性
- 7 薬物間相互作用
 - 7.1 他剤に対する作用
- 8 特別な患者集団への投与

- 8.1 妊娠への投与
- 8.2 授乳婦への投与
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性、変異原性、受胎能の障害
- 14 臨床試験
- 16 包装/保管及び取り扱い
 - 16.1 包装
 - 16.2 保管及び取り扱い
- 17 患者カウンセリング情報

*処方情報の詳細で省略した項目又は小項目は目次一覧に記載していない。

処方情報の詳細

1 効能効果及び適応

GIVLAARI（以下「本剤」）は、急性肝性ポルフィリン症（AHP）成人患者の治療に適応される。

2 用量及び用法

2.1 推奨用法

本剤の推奨用量として、2.5 mg/kgを月に1回皮下投与すること。実体重に基づき投与すること。

投与欠落の場合

投薬欠落があった場合、可能な限り速やかに本剤を投与すること。投薬欠落分の投与後、1ヵ月間隔で投与を再開すること。

副作用による用量変更

重度又は臨床的に重要なトランスアミナーゼ上昇が認められた患者で、投与中断により症状が改善する場合は、用量を1.25 mg/kg 月に1回に減量すること〔警告及び使用上の注意（5.2）の項を参照〕。重度又は臨床的に重要なトランスアミナーゼ上昇の再発が認められず1.25 mg/kg 月に1回で投与を再開した患者では、推奨用量である2.5 mg/kg 月に1回に増量を可能とする。

2.2 投与に関する注意事項

本剤投与時には、アナフィラキシー反応を適切に管理する医療サポートが利用できる状態とすること〔警告及び使用上の注意（5.1）の項を参照〕。

本剤は、医療従事者による皮下投与への使用目的に限定する。

非経口製剤については、注射液及び容器で可能な限り、投与前に不溶性微粒子及び変色について目視で検査を行うこと。本剤は、無菌で防腐剤は無添加であり、また無色～黄色の澄明な液である。本剤は単回投与バイアルであり、投与前に新たに再溶解又は希釈が不要なRTU注射液として供給される。

無菌操作を行うこと。

- 実体重に基づく推奨用法に従い本剤の必要量を算出する〔用量及び用法（2.1）の項を参照〕。
- 21ゲージ以上の注射針を用いて本剤の表示注入量を吸引する。
 - 1.5 mL以上の用量の場合は、複数のシリンジに等量になるように分割する。
- 21ゲージ以上の注射針を、針長13 mm（1/2インチ）又は16 mm（5/8インチ）の25ゲージ又は27ゲージの注射針と交換する。
- 針先が皮下腔に挿入されるまでは、注射針内への薬剤流入を避けること。
- 腹部、上腕の背側又は側面、若しくは大腿部に投与する。投与ごとに注射部位を変更すること。癒痕組織又は発赤、炎症又は腫脹が認められる部位には、絶対に投与しないこと。
 - 腹部に注入する場合は、臍周囲直径5 cmを避けること。
 - 本剤の単回投与で注射が2回以上必要な場合、注射部位を直前の注射部位より少なくとも2 cm間隔を空けること。
- 使用後の残液は廃棄すること。

3 剤形及び含量

注射剤：用量189 mg/mL、無色～黄色の澄明な液の単回投与バイアル

4 禁忌

本剤は、ギボシランに対する既知の重度の過敏症が認められる患者に対しては禁忌とする。反応にはアナフィラキシーなどがある〔警告及び使用上の注意（5.1）の項を参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 アナフィラキシー反応

本剤の投与でアナフィラキシーが認められている（臨床試験で患者の1%未満）〔副作用（6.1）の項を参照〕。本剤投与時は、アナフィラキシー反応を適切に管理する医療サポートが利用できる状態とすること。徴候及び症状を観察すること。アナフィラキシーが認められる場合、本剤投与を直ちに中止し、適切な治療を行うこと。

5.2 肝毒性

プラセボ対照試験において、本剤投与患者の15%で基準範囲上限（ULN）の3倍超となるトランスアミナーゼ（ALT）上昇が認められた〔副作用（6.1）の項を参照〕。トランスアミナーゼ上昇は、主に投与開始後3～5ヵ月の間に認められている。

本剤の投与開始前に肝機能検査を行い、投与開始後6ヵ月間は1ヵ月ごと、それ以降は臨床的必要性に応じて検査を実施すること。重度又は臨床的に重要なトランスアミナーゼ上昇が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止すること。中断後の投与再開については、用量及び用法（2.1）を参照。

5.3 腎毒性

血清クレアチニン濃度の増加及び推算糸球体濾過量（eGFR）の減少が本剤投与期間中で報告されている〔副作用（6.1）の項を参照〕。プラセボ対照試験では、本剤投与患者の15%で腎臓関連の副作用の発現が認められた。3ヵ月目のクレアチニン増加の中央値は0.07 mg/dLであった。投与期間中は臨床的必要性に応じ、腎機能を観察すること。

5.4 注射部位反応

プラセボ対照試験において、本剤投与患者の25%で注射部位反応が報告されている。症状は紅斑、疼痛、そう痒症、発疹、変色、又は注射部位周辺部の腫脹などであった。注射部位反応が認められた12例で、反応の最も高い重症度は軽度が11例（92%）、また中等度が1例（8%）であった。1例（2%）では、以前の部位に再度投与したところ、紅斑の一過性のリコール反応の発現が認められた〔副作用（6.1）の項を参照〕。

6 副作用

下記の臨床的に重要な副作用については、他の項にて詳細に記載する。

- アナフィラキシー反応〔警告及び使用上の注意（5.1）の項を参照〕
- トランスアミナーゼ上昇〔警告及び使用上の注意（5.2）の項を参照〕
- 血清クレアチニン増加〔警告及び使用上の注意（5.3）の項を参照〕
- 注射部位反応〔警告及び使用上の注意（5.4）の項を参照〕

6.1 臨床試験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率について、他剤の臨床試験での発現率と直接比較することは不可能であり、実際に観察された発現率を反映していない可能性がある。

主要プラセボ対照二重盲検試験（ENVISION試験）では、48例に本剤2.5 mg/kg、46例にプラセボをそれぞれ月に1回皮下注射により最長6ヵ月間投与した。本剤群の患者では投与期間の中央値は5.5ヵ月（範囲：2.7～6.4ヵ月）であった。このうち、47例で投与期間が5ヵ月以上であった。本剤投与患者で報告された最も高頻度で（発現率：20%以上）認められた副作用は、悪心（27%）及び注射部位反応（25%）であった。1例ではトランスアミナーゼ上昇により、試験を完全に中止した。

表1：プラセボ投与患者と比較し本剤投与患者で頻度が高く発現率5%以上で認められた副作用

副作用	本剤 N=48 N (%)	プラセボ N=46 N (%)
悪心	13 (27)	5 (11)
注射部位反応	12 (25)	0
発疹*	8 (17)	2 (4)
血清クレアチニン増加†	7 (15)	2 (4)
トランスアミナーゼ上昇	6 (13)	1 (2)
疲労	5 (10)	2 (4)
* そう痒症、湿疹、紅斑、発疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹を含む		
† 血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、慢性腎臓病（eGFR減少）を含む		

プラセボ対照及び非盲検臨床試験において低頻度で認められた副作用は、アナフィラキシー反応（1例、0.9%）及び過敏症（1例、0.9%）であった。

6.2 免疫原性

全てのオリゴヌクレオチドと同様に、免疫原性の可能性がある。抗体産生の検出はアッセイ法の感度及び特異性に大きく依存する。また、アッセイ法で認められた抗体（中和抗体を含む）陽性の産生率は、アッセイ方法、検体の取扱い、検体収集時間、併用薬、及び基礎疾患など複数の要因に影響を受ける可能性がある。このため、下記試験で認められた抗体の産生率を、他の試験又は他の製剤で認められた抗体産生率と比較することにより、誤解を招く恐れがある。

プラセボ対照及び非盲検臨床試験では、本剤投与中にAHP患者111例中1例（0.9%）に抗薬物抗体が認められた。抗薬物抗体陽性の患者で観察された本剤の臨床的有効性、安全性、薬物動態又は薬力学の各プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

7 薬物間相互作用

7.1 他剤に対する作用

感受性の高いCYP1A2及びCYP2D6基質薬

本剤の併用によりCYP1A2又はCYP2D6基質の濃度が増加する〔臨床薬理（12.3）の項を参照〕ことで、これら基質の副作用が増大する可能性がある。ごくわずかな濃度の変化により重篤な又は生命を脅かす有害事象に至る可能性があるため、CYP1A2又はCYP2D6基質薬との併用は避けること。止むを得ず併用する場合は、既承認製剤の添付文書に従い、CYP1A2又はCYP2D6基質薬の用量を減量すること。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクに関する概要

動物生殖発生試験では、妊娠ウサギに器官形成期中にギボシラン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（データ参照）。

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。

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。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。

臨床的考察

疾患に関連する母体及び／又は胚・胎児リスク

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。

データ

動物データ

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、ギボシランを器官形成期（妊娠7日~19日目）に用量0.5、1.5及び5 mg/kg/day、又は単回投与として20 mg/kgを妊娠7日目に皮下投与した。ギボシランの投与により試験した全ての用量レベルで体重増加の減少に基づく母性毒性が認められ、1.5 mg/kg/day以上で着床後胚損失が増加した。20 mg/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1.5 mg/kg/dayは、最大ヒト推奨用量（MRHD）の2.5 mg/kg/monthを体表面積で正規化した用量0.089 mg/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日~17日目）にギボシランを0.5~5 mg/kg/dayの用量で皮下投与した。5 mg/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。

出生前及び出生後発生試験では、妊娠ラットにギボシランを妊娠7日目、13日目及び19日目、また出生後6日目、12日目及び18日目に最高30 mg/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。

8.2 授乳婦への投与

リスクに関する概要

本剤のヒト母乳中への移行、授乳児に対する影響、又は母乳の産生に関するデータは得られていない。授乳による発育及び健康面でのベネフィットについて、母親での本剤の臨床的な必要性及び本剤の授乳児に対する潜在的な有害作用、又は母親の基礎的な健康状態とともに考慮すること。

8.4 小児への投与

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。

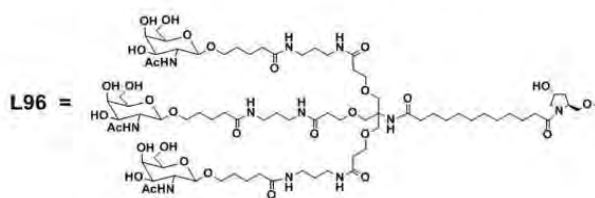
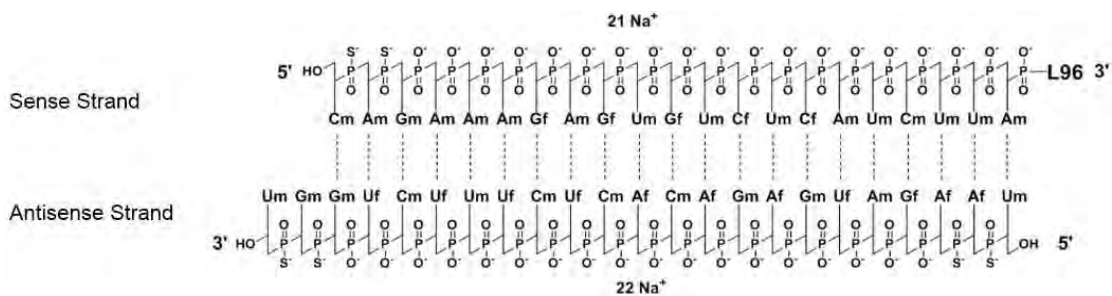
8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験は、若年患者での反応との差異を確認するのに十分な65歳以上の患者数で実施されていない。

11 性状

本剤はアミノレブリン酸合成酵素1ー標的低分子干渉RNA（siRNA）であり、3個のN-アセチルガラクトサミン（GalNAc）残基を含むリガンドが共有結合した化合物で、siRNAを肝細胞に送達しやすくしている。

ギボシラン原薬のナトリウム型での構造式、及びリガンド（L96）を以下に示す。



O⁻ denotes phosphodiester linkage
 S⁻ denotes phosphorothioate linkage
 Dashed lines denote Watson-Crick base pairing

略語：Af=アデニン2'-Fリボヌクレオシド、Cf=シトシン2'-Fリボヌクレオシド、Uf=ウラシル2'-Fリボヌクレオシド、Am=アデニン2'-OMeリボヌクレオシド、Cm=シトシン2'-OMeリボヌクレオシド、Gf=グアニン2'-Fリボヌクレオシド、Gm=グアニン2'-OMeリボヌクレオシド、Um=ウラシル2'-OMeリボヌクレオシド、L96=三本鎖GalNAc (N-アセチルガラクトサミン)

本剤は防腐剤無添加の無菌製剤で、189 mg/mLのギボシランを含有する無色～黄色澄明の皮下注射溶液で、TEFLON[®]コーティングが施されたストッパー及びアルミニウム製フリップオフキャップ付きの単回使用タイプIガラス製バイアル (2 mL) として供給される。本剤は各単回投与用バイアル1本を箱に個装し供給される。本剤の製造で唯一用いられる添加剤が注射用水である。本剤は、注射用水で調整される。本剤の製造でpH調整剤として水酸化ナトリウムやリン酸が添加されることがある。

ギボシランナトリウムの分子式はC₅₂₄ H₆₅₁ F₁₆ N₁₇₃ Na₄₃ O₃₁₆ P₄₃ S₆、また分子量は17,245.56 Daである。

ギボシラン (遊離酸) の分子式はC₅₂₄ H₆₉₄ F₁₆ N₁₇₃ O₃₁₆ P₄₃ S₆、また分子量は16,300.34 Daである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ギボシランは二本鎖の低分子干渉RNAであり、RNA干渉を介して肝細胞内でアミノレブリン酸合成酵素1 (ALAS1) mRNAの分解を促進することで、上昇した肝中ALAS1 mRNA濃度を減少させる。これにより、AHPの発作などの疾患症状を引き起こす要因である神経毒性中間体アミノレブリン酸 (ALA) 及びポルフォビリノーゲン (PBG) の循環濃度を抑制する。

12.2 薬力学

本剤の薬力学効果については、0.035～2.5 mg/kgの用量を単回投与した慢性高排出者、また2.5～5 mg/kgの用量を月に1回及び2.5～5 mg/kgの用量を3ヵ月に1回皮下投与したAHP患者を対象に評価した。0.035～5 mg/kgの用量範囲 (承認推奨用法の0.14～2倍) で、尿中ALAS1 mRNA、ALA及びPBG値において用量依存性の減少が認められた。AHP患者で本剤 2.5 mg/kg 月に1回の初回投与後14日目に観察された尿中ALA及びPBGのベースライン値からの減少率は、中央値でそれぞれ83.7%及び75.1%であった。ALA及びPBGの減少率は3ヵ月目ごろに定常状態に達し、ベースライン値からの減少率は中央値でALAが93.8%、PBGが94.5%であり、以

降は月に1回の反復投与により持続した。

心臓電気生理学

本剤のQTc間隔に対する作用について、患者94例を対象とした、二重盲検プラセボ対照試験及び非盲検継続試験で評価した。QTc (20 ms超) の平均での大幅な延長は、2.5 mg/kg 月に1回の用量レベルでは検出されていない。本剤では、特化したQT評価試験は実施していない。

12.3 薬物動態

ギボシラン及びその活性代謝物 AS(N-1)3'ギボシランの薬物動態について、表2に要約したように、慢性高排出者の被験者及びAHP患者で単回及び反復投与後に評価した。

表2. ギボシラン及びその活性代謝物の薬物動態パラメータ

		ギボシラン	AS(N-1)3'ギボシラン
一般情報			
定常状態での 曝露量	C _{max} [平均値 (CV%)]	321 ng/mL (51%)	123 ng/mL (64%)
	AUC ₂₄ [平均値 (CV%)]	4130 ng·h/mL (43%)	1930 ng·h/mL (63%)
用量比例性	<ul style="list-style-type: none"> ギボシラン及びAS(N-1)3'ギボシランの定常状態時の最大血漿濃度の実測値 (C_{max}) 及び血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、0.35 mg/kg～2.5 mg/kg 月に1回の用量範囲 (承認推奨用量の0.14～1倍) で比例して増加した。 2.5 mg/kg 月に1回以上の用量では、ギボシラン及びAS(N-1)3'ギボシランのC_{max}及びAUCは用量比をわずかに上回って増加した。 		
蓄積	<ul style="list-style-type: none"> 反復投与後、ギボシラン又はAS(N-1)3'ギボシランの蓄積は認められていない。 		
吸収			
T _{max} [中央値 (範囲)]	3 (0.5～8) 時間		7 (1.5～12) 時間
分布			
見かけの分布容積 (V _Z /F) [平均値 (RSE%)] ^a	10.4 L (2.3%)		
タンパク結合	90% ^b		未評価
器官分布	皮下投与後、ギボシラン及びAS(N-1)3'ギボシランは主に肝臓に分布する。		
消失			
半減期 [平均値 (CV%)]	6 時間 (46%)		6 時間 (41%)
見かけのクリアランス [平均値 (CV%)] ^a	35.1 L/時間 (18%)		64.7 L/時間 (33%)
代謝			
主要経路	ギボシランはヌクレアーゼにより短いオリゴヌクレオチドに代謝される。ギボシランはCYP酵素の基質ではない。		

活性代謝物	活性代謝物であるAS(N-1)3'ギボシランは血漿中ギボシランと同等の力価を有し、ギボシランの承認推奨用法を投与した時、そのAUC ₀₋₂₄ はギボシランのAUCの45%であった。
排泄	
主要経路	尿中から回収されたギボシランは5%～14%、AS(N-1)3'ギボシラン ^a は4%～13%であった。
<p>^a 母集団PKモデル推定に基づく。</p> <p>^b ギボシラン血漿タンパク結合は濃度に依存し、ギボシラン濃度の増加に伴い減少した（1 µg/mLで92%から50 µg/mLで21%）。</p> <p>^c In vitro試験結果に基づく。</p> <p>^d 2.5 mg/kg及び5 mg/kg用量を単回及び反復皮下投与後。</p>	

特定母集団

ギボシランの薬物動態又は薬力学（尿中ALA及びPBGの減少率）における臨床的に重要な差は、年齢（19～65歳）、性別、人種/民族、軽度、中等度又は重度の腎障害（Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] 式を用いて推測したeGFRが15 mL/min/1.73m²以上～89 mL/min/1.73 m²未満）、及び軽度の肝障害（ビリルビンがULNの1倍以下及びASTがULNの1倍超、又はビリルビンがULNの1倍超から1.5倍）において観察されていない。末期腎疾患（eGFRが15 mL/min/1.73m²未満）及び中等度～重度の肝障害患者によるギボシランの薬物動態に対する作用については不明である。

薬物相互作用試験

臨床試験

CYP1A2基質薬への作用：本剤2.5 mg/kgとの併用単回皮下投与により、カフェイン（感受性の高いCYP1A2基質薬）のAUCは3.1倍、C_{max}は1.3倍増加した〔薬物間相互作用（7.1）の項を参照〕。

CYP2D6基質薬への作用：本剤2.5 mg/kgとの併用単回皮下投与により、デキストロメトर्फェン（感受性の高いCYP2D6基質薬）のAUCは2.4倍、C_{max}は2.0倍増加した〔薬物間相互作用（7.1）の項を参照〕。

他のCYP450基質薬への作用：本剤2.5 mg/kgとの併用単回皮下投与により、ロサルタン（CYP2C9基質薬）のAUCは1.1倍の増加したものの、C_{max}では変化が認められず、またオメプラゾール（感受性の高いCYP2C19基質薬）のAUCは1.6倍、C_{max}は1.1倍増加、更にミダゾラム（感受性の高いCYP3A4基質薬）のAUCは1.5倍、C_{max}は1.2倍増加した。これらの曝露量の変化は臨床的に重要ではないと判断された。

In vitro試験

CYP450酵素への作用：In vitro試験において、ギボシランはCYP酵素に対して直接的な阻害作用又は誘発作用を示さなかったが、肝臓のヘム生合成経路に対するギボシランの薬理学的効果により、ギボシランは肝臓内でのCYP酵素の活性を低下させる可能性がある。

13 非臨床的毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能の障害

ギボシランを用いたがん原性試験は実施されていない。

ギボシランについて、in vitro細菌復帰突然変異（Ames）試験、培養ヒト末梢血白血球を用いたin vitro染色体異常試験、又はラットを用いたin vivo小核試験で遺伝毒性は認められていない。

受胎能及び初期胚発生試験では、交尾前に及び交尾中の雌雄ラットにギボシランを最高用量30 mg/kgまで週に1回皮下投与し、その後も雌では器官形成期中も投与継続したところ、雌雄動物の受胎能又は生殖機能に

有害な所見は認められなかった。

14 臨床試験

本剤の有効性について、急性肝性ポルフィリン症患者を対象として、無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同試験であるENVISION試験（NCT03338816）で評価した。

ENVISION試験では、急性肝性ポルフィリン症（AHP）94例〔急性間欠性ポルフィリン症（Acute intermittent porphyria：AIP）89例、異型ポルフィリン症（variegate porphyria：VP）2例、遺伝性コプロポルフィリン症（hereditary coproporphryria：HCP）1例、また特定された突然変異が検出されない2例〕を組み入れた。適格と判断された患者については、6ヵ月間の二重盲検期間中、本剤2.5 mg/kg又はプラセボを月に1回皮下注のいずれかに1：1で無作為に割り付けた。本試験では、試験登録前の6ヵ月間で入院、緊急の医療機関受診又は自宅でのヘミンの点滴静注を要したポルフィリン症発作が2回以上あることを選択基準とした。試験期間中は、急性ポルフィリン症発作の治療にヘミンを使用可能とした。

試験に参加した患者の年齢は中央値で37.5歳（範囲：19～65歳）、患者の89%が女性、また78%が白人であった。また過去のポルフィリン症発作率、治験登録前の予防的なヘミンの使用、オピオイド鎮痛薬の使用の有無、及び患者から報告された発作時以外で発現した疼痛の回数について、本剤とプラセボ群との間で均一になるよう調整した。

6ヵ月間の二重盲検期間では、入院、緊急の医療機関受診、又は自宅でのヘミンの点滴静注を要したポルフィリン症発作率により有効性を評価した。

本剤の有効性結果を表3に示す。概して、本剤投与群の発作率はプラセボ群と比較して70%（95% CI：60%，80%）減少した。

表3. ENVISION試験の二重盲検期間（6ヵ月間）でのAHP患者におけるポルフィリン症発作率^a及びヘミン使用日数

	AHP患者	
	本剤 (N=48)	プラセボ (N=46)
ポルフィリン症発作率平均 (95% CI)	1.9 (1.3, 2.8)	6.5 (4.5, 9.3)
発作率比 ^b (95% CI) (本剤/プラセボ)	0.3 ^c (0.2, 0.4)	
平均ヘミン使用日数 (95% CI)	4.7 (2.8, 7.9)	12.8 (7.6, 21.4)
使用日数比 ^b (95% CI) (本剤/プラセボ)	0.3 ^d (0.1, 0.5)	
^a 入院、緊急の医療機関受診、又は自宅でのヘミンの点滴静注を要したポルフィリン症発作 ^b 予防的なヘミンの使用状況及び過去の発作率について調整。比率が1未満の場合、本剤は有効であったことを示す。 ^c p < 0.0001 ^d p = 0.0002		

また本剤の使用により、ヘミンの使用、尿中ALA及びPBG値が減少した。

16 包装/保管及び取り扱い

16.1 包装

本剤（ギボシラン）は無色～黄色の澄明なRTU注射液で、各包装箱に1バイアル（NDC 71336-1001-1）包装された189 mg/mLの単回投与バイアルである。

16.2 保管及び取り扱い

本剤は2°C～25°C（36°F～77°F）で保管すること。

本剤は使用時まで供給時の包装箱に入れたまま保管すること。

17 患者カウンセリング情報

以下の本剤の投与による潜在的リスクについて、患者に伝えること。

- アナフィラキシー反応：患者に、発現する可能性のある重度の過敏症反応に関するリスク及び想定される症状について伝えること [警告及び使用上の注意（5.1）の項を参照]。
- 肝毒性：トランスアミナーゼ上昇が生じる可能性があり、最初の投与6ヵ月間は臨床検査を実施し、その後も臨床的必要性に応じて検査を実施することについて患者に伝えること [警告及び使用上の注意（5.2）の項を参照]。
- 腎毒性：血清クレアチニン増加及びeGFR減少が報告されており、臨床的必要性に応じて臨床検査を実施することについて患者に伝えること [警告及び使用上の注意（5.3）の項を参照]。
- 注射部位反応：注射部位反応の徴候及び症状（発赤、疼痛、そう痒、発疹、変色、又は限局性腫脹など）について患者に伝えること [警告及び使用上の注意（5.4）の項を参照]。

製造販売元：Anylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02142

製造業者：Ajinomoto Althea, Inc., 11049 Roselle Street, San Diego, CA 92121

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Givlaari 189 mg/mL solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of solution contains givosiran sodium equivalent to 189 mg givosiran.

Each vial contains 189 mg givosiran.

Excipients with known effect

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless to yellow solution (pH of approximately 7.0; osmolality: 275 – 295 mOsm/kg).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Givlaari is indicated for the treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults and adolescents aged 12 years and older.

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be initiated under the supervision of a healthcare professional experienced in the management of porphyria.

Posology

The recommended dose of Givlaari is 2.5 mg/kg once monthly, administered via subcutaneous injection. Dosing is based on actual body weight.

The patient dose (in mg) and volume (in mL) should be calculated as follows:

Patient body weight (kg) × dose (2.5 mg/kg) = total amount (mg) of medicinal product to be administered.

Total amount (mg) divided by vial concentration (189 mg/mL) = total volume of medicinal product (mL) to be injected.

Missed dose

If a dose is missed, treatment should be administered as soon as possible. Dosing should be resumed at monthly intervals following administration of the missed dose.

Dose modification for adverse reactions

In patients with clinically relevant transaminase elevations, who have dose interruption and subsequent improvement in transaminase levels, a dose resumption at 1.25 mg/kg once monthly could be considered (see sections 4.4 and 4.8).

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required in patients aged > 65 years of age (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (bilirubin \leq 1 \times the upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST) > 1 \times ULN, or bilirubin > 1 \times ULN to 1.5 \times ULN). Givlaari has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 4.4).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild, moderate or severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] \geq 15 to < 90 mL/min/1.73 m²). Givlaari has not been studied in patients with end-stage renal disease or patients on dialysis (see section 4.4).

Paediatric population

No dose adjustment is required for patients aged \geq 12 to < 18 years of age (see section 5.2). The safety and efficacy of Givlaari in children aged < 12 years of age has not been established. No data are available.

Method of administration

For subcutaneous use only.

This medicinal product is provided as a ready-to-use solution in a single use vial.

- The required volume of Givlaari should be calculated based on the recommended weight-based dose.
- The maximum acceptable single injection volume is 1.5 mL. If the dose is more than 1 mL, more than one vial will be needed.
- Doses requiring more than 1.5 mL should be administered as multiple injections (the total monthly dose divided equally between syringes with each injection containing approximately the same volume) to minimise potential injection site discomfort due to injection volume.
- This medicinal product should be injected subcutaneously into the abdomen; alternative injection sites include the thigh or upper arm.
- For subsequent injections or doses, rotating the injection site is recommended.
- This medicinal product should not be administered into scar tissue or areas that are reddened, inflamed, or swollen.

4.3 Contraindications

Severe hypersensitivity (e.g. anaphylaxis) to the active substance or to any excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with AHP subtypes other than acute intermittent porphyria (AIP)

The efficacy and safety data in patients with AHP subtypes other than AIP (hereditary coproporphyrinemia (HCP), variegate porphyria (VP) and ALA dehydratase-deficient porphyria (ADP)) are limited (see

section 5.1). This should be taken into consideration when assessing the individual benefit-risk in these rare AHP subtypes.

Anaphylactic reaction

In clinical studies, anaphylaxis occurred in one patient who had a history of allergic asthma and atopy (see section 4.8). Signs and symptoms of anaphylaxis should be monitored. If anaphylaxis occurs, administration of this medicinal product should be immediately discontinued and appropriate medical treatment should be instituted.

Transaminase elevations

Transaminase elevations have been observed in patients treated with givosiran. Transaminase elevations primarily occurred between 3 to 5 months following initiation of treatment (see section 4.8).

Liver function tests should be performed prior to initiating treatment. These tests should be repeated monthly during the first 6 months of treatment, and as clinically indicated thereafter. Interrupting or discontinuing treatment should be considered for clinically relevant transaminase elevations. In case of subsequent improvement in transaminase levels, resumption of treatment at a 1.25 mg/kg dose after interruption could be considered (see section 4.2). There are limited data on efficacy and safety of the lower dose, particularly in patients who previously experienced transaminase elevations. There are no data on sequentially increasing the 1.25 mg/kg dose to the 2.5 mg/kg dose after dose interruption for transaminase elevations (see section 4.8).

Effects on renal function

Increases in serum creatinine levels and decreases in eGFR have been reported during treatment with givosiran. In the placebo-controlled study, the median increase in creatinine at month 3 was 6.5 µmol/L (0.07 mg/dL) and resolved or stabilised by month 6 with continued monthly treatment with 2.5 mg/kg givosiran.

Progression of renal impairment has been observed in some patients with pre-existing renal disease. Careful monitoring of renal function during treatment is required in such cases.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per mL, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In a clinical drug-drug interaction study, givosiran resulted in a weak to moderate reduction in activity of certain CYP450 enzymes in the liver thereby increasing plasma exposures:

- CYP1A2: 1.3-fold increase in C_{max} and 3.1-fold increase in $AUC_{0-\infty}$ of caffeine
- CYP2D6: 2.0-fold increase in C_{max} and 2.4-fold increase in $AUC_{0-\infty}$ of dextromethorphan
- CYP2C19: 1.1-fold increase in C_{max} and 1.6-fold increase in $AUC_{0-\infty}$ of omeprazole
- CYP3A4: 1.2-fold increase in C_{max} and 1.5-fold increase in $AUC_{0-\infty}$ of midazolam
- CYP2C9: no effect on the exposure of losartan

Caution is recommended during the use of medicinal products that are substrates of CYP1A2 or CYP2D6 while on treatment with Givlaari as this medicinal product may increase or prolong their therapeutic effect, or alter their adverse event profiles. Consider decreasing the CYP1A2 or CYP2D6 substrate dosage in accordance with the approved product labelling.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of givosiran in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity in the presence of maternal toxicity (see section 5.3). The use of this medicinal product could be considered during pregnancy taking into account the expected health benefit for the woman and potential risks to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether givosiran is excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of givosiran in milk (see section 5.3). A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Givlaari therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data on the effects of givosiran on human fertility. No impact on male or female fertility was detected in animal studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Givlaari has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently occurring adverse reactions reported in patients treated with givosiran are injection site reactions (ISRs) (36 %), nausea (32.4 %) and fatigue (22.5 %). The adverse reactions resulting in discontinuation of treatment were elevated transaminases (0.9 %) and anaphylactic reaction (0.9 %).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are presented as MedDRA preferred terms under the MedDRA system organ class (SOC) by frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The frequency of the adverse reactions is expressed according to the following categories:

- Very common ($\geq 1/10$)
- Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Table 1: Adverse reactions

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	Uncommon
	Hypersensitivity	Common
Gastrointestinal disorders	Nausea	Very common
Hepatobiliary disorders	Transaminase elevations	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^a	Very common
Renal and urinary disorders	Glomerular filtration rate decreased ^b	Very common
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions	Very common
	Fatigue	Very common

^a Includes pruritus, eczema, erythema, rash, rash pruritic, urticaria.

^b Includes blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, chronic kidney disease (decreased eGFR), renal impairment.

Description of selected adverse reactions

Liver function tests

In the placebo-controlled study, 7 (14.6 %) patients treated with givosiran and one (2.2 %) patient treated with placebo had an increased alanine aminotransferase (ALT) more than 3 times the ULN. In 5 patients treated with givosiran the transaminase elevations resolved with ongoing dosing at 2.5 mg/kg. Per protocol, one patient (with variegate porphyria) with ALT more than 8 times the ULN discontinued treatment and one patient with ALT more than 5 times the ULN interrupted treatment and resumed dosing at 1.25 mg/kg. ALT elevations in both patients resolved.

Injection site reactions

In placebo-controlled and open-label clinical studies, injection site reactions have been reported in 36 % of patients and generally have been mild or moderate in severity, mostly transient and resolved without treatment. The most commonly reported symptoms included erythema, pain, and pruritus. Injection-site reactions occurred in 7.8 % of injections and did not result in discontinuation of treatment. Three patients (2.7 %) experienced single, transient, recall reactions of erythema at a prior injection site with a subsequent dose administration.

Immunogenicity

In placebo-controlled and open-label clinical studies, 1 of 111 patients with AHP (0.9 %), developed treatment emergent anti-drug antibodies (ADA) during treatment with givosiran. ADA titres were low and transient with no evidence of an effect on clinical efficacy, safety, pharmacokinetic or pharmacodynamic profiles of the medicinal product.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: not yet assigned, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Givosiran is a double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA) that causes degradation of aminolevulinic acid synthase 1 (*ALAS1*) messenger ribonucleic acid (mRNA) in hepatocytes through RNA interference, resulting in a reduction of induced liver *ALAS1* mRNA towards normal. This leads to reduced circulating levels of neurotoxic intermediates aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG), the key causal factors of attacks and other disease manifestations of AHP.

Pharmacodynamic effects

In the placebo-controlled study in patients with AHP receiving givosiran 2.5 mg/kg once monthly (ENVISION), median reductions from baseline in urinary ALA and PBG of 83.7 % and 75.1 %, respectively, were observed 14 days after the first dose. Maximal reductions in ALA and PBG levels were achieved around month 3 with median reductions from baseline of 93.8 % for ALA and 94.5 % for PBG, and were sustained with repeated once monthly dosing.

Observed data and modelling demonstrated that once monthly dosing with 2.5 mg/kg givosiran resulted in a greater reduction and less fluctuation in ALA levels compared with doses less than 2.5 mg/kg or dosing once every 3 months.

Clinical efficacy

The efficacy of givosiran was evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multinational study (ENVISION).

ENVISION

A total number of 94 patients with AHP (89 patients with acute intermittent porphyria (AIP), 2 patients with variegate porphyria (VP), 1 patient with hereditary coproporphyrin (HCP), and 2 patients with no identified mutation in a porphyria-related gene) were randomised 1:1 to receive once monthly subcutaneous injections of givosiran 2.5 mg/kg or placebo during the 6-month double-blind period. Patients randomised to givosiran included 46 patients with AIP, 1 patient with VP, and 1 patient with HCP. In this study, inclusion criteria specified a minimum of 2 porphyria attacks requiring hospitalisation, urgent healthcare visit, or intravenous (IV) hemin administration at home in the 6 months prior to study entry. Hemin use during the study was permitted for the treatment of acute porphyria attacks. The median age of patients in the ENVISION study was 37.5 years (range 19 to 65 years); 89.4 % of patients were female, and 77.7 % were white. The treatment arms were balanced with respect to historical annualised porphyria attack rate (overall median baseline rate of 8 per year), prior hemin prophylaxis, use of opioid medicinal products, and patient-reported measures of chronic symptoms between attacks.

The major efficacy measure was the annualised attack rate (AAR) of composite porphyria attacks during the 6-month double-blind period and consisted of three components: attacks requiring hospitalisation, urgent healthcare visit, or IV hemin administration at home. This composite efficacy measure was evaluated as the primary endpoint in patients with AIP, and as a secondary endpoint in the overall population of patients with AHP. Treatment with this medicinal product resulted in a significant reduction of the AAR of composite porphyria attacks, compared with placebo, of 74 % in patients with AIP (Table 2). Comparable results were seen in patients with AHP, with a reduction of 73 %. Consistent results were observed for each of the 3 components of the composite porphyria attack endpoint.

The results observed over 6 months were maintained through Month 12, with a median AAR (Q1, Q3) of 0.0 (0.0, 3.5) observed for patients with continued dosing with the medicinal product during the open-label extension period.

Givosiran reduced porphyria attacks compared to placebo in patients with AHP across all pre-specified subgroups, including age, sex, race, region, baseline body mass index (BMI), prior hemin prophylaxis use, historical attack rate, prior chronic opioid use when not having attacks, and the presence of prior chronic symptoms when not having attacks.

Additional clinical efficacy endpoints were studied in AIP patients and are summarised in Table 2.

Table 2: Clinical Efficacy Results in Patients with AIP during the 6-Month Double-Blind Period of the ENVISION Study

Endpoint	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Annualised attack rate of composite porphyria attacks^a		
Mean AAR (95 % CI) ^b	12.5 (9.4, 16.8)	3.2 (2.3, 4.6)
Rate ratio (95 % CI) ^b (givosiran/placebo)	0.26 (0.16, 0.41)	
P-value ^b	< 0.001	
Median AAR, (Q1, Q3)	10.7 (2.2, 26.1)	1.0 (0.0, 6.2)
Number of patients with 0 attacks (%)	7 (16.3)	23 (50.0)
Annualised days of hemin use		
Mean (95 % CI) ^b	29.7 (18.4, 47.9)	6.8 (4.2, 10.9)
Ratio (95 % CI) ^b (givosiran/placebo)	0.23 (0.11, 0.45)	
P-value ^b	< 0.001	
Daily worst pain score^c		
Baseline, median (Q1, Q3)	3.3 (1.9, 5.6)	2.2 (1.2, 4.5)
Median of treatment difference (95 %) (givosiran-placebo)	-10.1 (-22.8, 0.9)	
P-value	< 0.05	
PCS of SF-12^d		
Baseline, mean (SD)	38.4 (9.4)	39.4 (9.6)
Change from baseline at Month 6, LS mean (95 % CI)	1.4 (-1.0, 3.9)	5.4 (3.0, 7.7)
LS mean difference (95 % CI) (givosiran- placebo)	3.9 (0.6, 7.3)	
Nominal P-value	< 0.05	

AAR, Annualised Attack Rate; AIP, Acute Intermittent Porphyria; CI, Confidence Interval; Q1, Quartile 1; Q3, Quartile 3; LS, Least Square; PCS, Physical Component Summary; SF-12, the 12-item Short-Form Health Survey

^a Composite porphyria attacks includes three components: attacks requiring hospitalisation, urgent healthcare visits, or IV hemin administration at home.

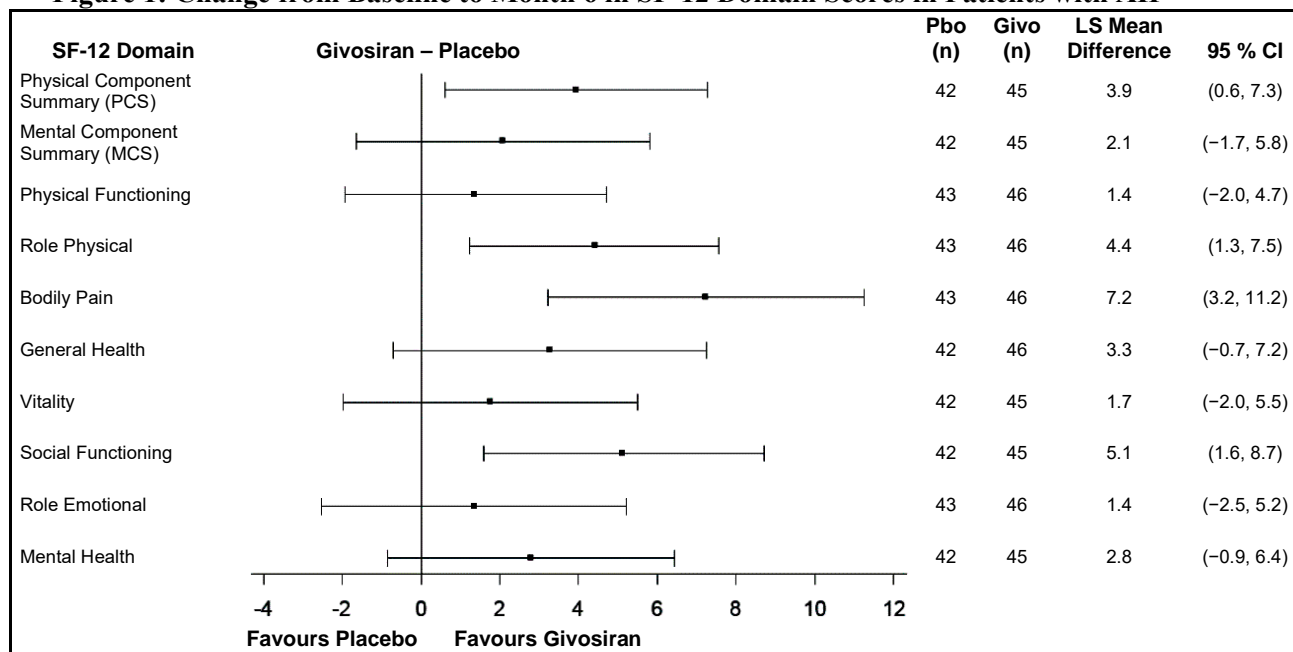
^b Based on negative binomial regression model. A rate ratio < 1 represents a favourable outcome for givosiran.

^c Patients provided a daily self-assessment of their worst pain based on a 0 to 10 numerical rating scale (NRS). A lower score indicates fewer symptoms. Median of treatment difference and CI were estimated using the Hodges-Lehmann method; *p*-value was based on Wilcoxon rank sum test, which was conducted post-hoc after data showed a significant deviation from normal distribution.

^d A higher score indicates improved health-related quality of life; analysed using the mixed-effect model repeated measures (MMRM) method. The endpoint was not formally tested for statistical significance; a nominal p-value was reported.

In addition to greater improvement from baseline in the SF-12 PCS score compared to patients treated with placebo at Month 6, there was consistent evidence of effect favouring this medicinal product in bodily pain, role-physical, and social functioning domains, but not in the general health, physical functioning, role-emotional, vitality, and mental health domains (Figure 1).

Figure 1: Change from Baseline to Month 6 in SF-12 Domain Scores in Patients with AIP



AIP, Acute Intermittent Porphyria; CI, Confidence Interval; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, Least Square; MCS, Mental Component Summary; PCS, Physical Component Summary; SF-12, the 12-item Short-Form health survey version 2.

In a patient global assessment (Patient Global Impression of Change – PGIC) a larger proportion of patients with AIP treated with givosiran (61.1 %) than with placebo (20 %) rated their overall status as “very much improved” or “much improved” since the start of the study.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with this medicinal product in all subsets of the paediatric population in the treatment of AHP (see section 4.2 and section 5.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following subcutaneous administration, givosiran is rapidly absorbed with a time to maximum plasma concentration (t_{max}) of 0.5 to 2 hours. At the 2.5 mg/kg once monthly dose, the steady-state peak plasma concentrations of givosiran (C_{max}) and area under the curve from time of dosing up to 24 hours after dosing (AUC_{24}) were 321 ± 163 ng/mL and 4130 ± 1780 ng·h/mL, respectively, and corresponding values for the active metabolite were 123 ± 79.0 ng/mL and 1930 ± 1210 ng·h/mL, respectively.

Distribution

Givosiran is greater than 90 % bound to plasma proteins over the concentration range observed in humans at the 2.5 mg/kg once monthly dose. The population estimate for the steady state apparent volume of distribution (V_d/F) for givosiran and for the active metabolite was 10.4 L. Givosiran and its active metabolite distribute primarily to the liver after subcutaneous dosing.

Biotransformation

Givosiran is metabolised by nucleases to oligonucleotides of shorter lengths. Active metabolite AS(N-1)3' givosiran (with equal potency as that of givosiran) was a major metabolite in plasma with 45 % exposure (AUC_{0-24}) relative to givosiran at the 2.5 mg/kg once monthly dose. *In vitro* studies indicate that givosiran does not undergo metabolism by CYP450 enzymes.

Elimination

Givosiran and its active metabolite are eliminated from plasma primarily by metabolism with an estimated terminal half-life of approximately 5 hours. The population estimate for apparent plasma clearance was 36.6 L/h for givosiran and 23.4 L/h for AS(N-1)3' givosiran. After subcutaneous dosing, up to 14 % and 13 % of the administered givosiran dose was recovered in urine as givosiran and its active metabolite, respectively, over 24 hours. The renal clearance ranged from 1.22 to 9.19 L/h for givosiran and 1.40 to 12.34 L/h for the active metabolite.

Linearity/non-linearity

Givosiran and its active metabolite exhibited linear pharmacokinetics in plasma over the 0.35 to 2.5 mg/kg dose range. At doses greater than 2.5 mg/kg, plasma exposure increased slightly greater than dose-proportionally. Givosiran exhibited time-independent pharmacokinetics with chronic dosing at the recommended dose regimen of 2.5 mg/kg once monthly. There was no accumulation of givosiran or the active metabolite in plasma after repeated once monthly dosing.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

Plasma concentrations of givosiran are not reflective of the extent or duration of pharmacodynamic activity. Since givosiran is a liver targeted therapy, concentrations in plasma decline rapidly due to uptake by the liver. In the liver, givosiran exhibits a long half-life leading to extended duration of pharmacodynamic effect maintained over the monthly dosing interval.

Special populations

Elderly

No studies have been conducted in patients aged > 65 years. Age was not a significant covariate in the pharmacokinetics of givosiran.

Gender and race

In clinical studies there was no difference in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of givosiran based on gender or race.

Hepatic impairment

Adult patients with mild hepatic impairment (bilirubin $\leq 1 \times$ ULN and AST $> 1 \times$ ULN, or bilirubin $> 1 \times$ ULN to $1.5 \times$ ULN) had comparable plasma exposure of givosiran and its active metabolite and similar pharmacodynamics (percent reduction in urinary ALA and PBG) as patients with normal hepatic function. No studies have been conducted in patients with moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Renal impairment

Adult patients with mild renal impairment (eGFR \geq 60 to $<$ 90 mL/min/1.73 m²), moderate renal impairment (eGFR \geq 30 to $<$ 60 mL/min/1.73 m²) or severe renal impairment (eGFR \geq 15 to $<$ 30 mL/min/1.73 m²) had comparable plasma exposure of givosiran and its active metabolite and similar pharmacodynamics (percent reduction in urinary ALA and PBG) as patients with normal renal function (eGFR \geq 90 mL/min/1.73 m²). No studies have been conducted in patients with end-stage renal disease or patients with dialysis (see sections 4.2 and 4.4).

Paediatric population

Available data suggest that body weight but not age was a significant covariate in the pharmacokinetics of givosiran. At the 2.5 mg/kg dose, a similar exposure is expected in adolescents aged 12 years or older, as in adults with the same body weight.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, toxicity to reproduction and development. In the repeat-dose toxicity studies conducted in rats and monkeys, the rat was identified as the most sensitive species to givosiran-related effects, with the liver being identified as the primary target organ of toxicity in both the rat and monkey. No adverse findings were associated with chronic, weekly administration of givosiran to rats and monkeys at doses that achieved exposure multiples of 3.5- and 26.3-fold, respectively when compared to exposures achieved in patients receiving the maximum recommended human dose.

Genotoxicity/carcinogenicity

Givosiran did not exhibit a genotoxic potential *in vitro* and *in vivo*.

Animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of givosiran.

Reproductive toxicity

Embryo-foetal development studies have been performed in rats and rabbits during organogenesis. Givosiran showed marked maternal toxicity in rabbits (including mean maternal body weight loss) and resulted in increased post-implantation loss as a result of increased early resorptions and a low incidence of skeletal variations. These findings are considered an indirect effect, secondary to maternal toxicity. No adverse developmental effects were observed in rats administered the maternally toxic dose of approximately 9 times the normalised maximum recommended human dose.

In a postnatal development study in rats, there was no effect on growth and development of the offspring.

No adverse effects were observed in the fertility of male and female rats when administered with givosiran.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium hydroxide (pH adjustment)

Phosphoric acid (pH adjustment)

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

Once the vial is opened, the medicinal product should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.

Keep vial in the outer carton to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Glass vial with a PTFE-coated chlorobutyl rubber stopper and a flip-off aluminium seal. Each vial contains 1 mL solution for injection.

Pack size of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product is for single use only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051,
1077 ZX Amsterdam,
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/20/1428/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051,
1077 ZX Amsterdam,
Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Givlaari 189 mg/mL solution for injection
givosiran

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains givosiran sodium equivalent to 189 mg givosiran in 1 mL of solution.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients:
Sodium hydroxide
Phosphoric acid
Water for injections
See leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
189 mg/1 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C.
Keep vial in the outer carton to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051,
1077 ZX Amsterdam,
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1428/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Givlaari

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Givlaari 189 mg/mL solution for injection
givosiran
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

189 mg/1 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Givlaari 189 mg/mL solution for injection givosiran

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Givlaari is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Givlaari
3. How Givlaari is given
4. Possible side effects
5. How to store Givlaari
6. Contents of the pack and other information

1. What Givlaari is and what it is used for

What Givlaari is

Givlaari contains the active substance ‘givosiran’.

What Givlaari is used for

Givlaari is used to treat acute hepatic porphyria in adults and adolescents aged 12 years and older.

What acute hepatic porphyria is

Acute hepatic porphyria is a rare illness that runs in families. It is caused by a defect in one of the proteins that make a molecule called haem in the liver. Because there is a problem in one of the proteins required to make haem, there is a build-up of some of the substances that are used to produce haem, namely aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG). Having too much ALA and PBG can injure nerves and cause serious attacks of pain, nausea, muscle weakness and changes in mental functioning. Some people with acute hepatic porphyria may also have symptoms, such as pain and nausea, in between attacks. Longer-term complications that can be seen in people with acute hepatic porphyria include high blood pressure, chronic kidney disease and liver disease.

How Givlaari works

This medicine works by lowering the amount of an enzyme, called ALAS1, that controls how much ALA and PBG are made by the liver. By lowering ALAS1, the liver makes less ALA and PBG. This can help to reduce the effects of this illness.

2. What you need to know before you are given Givlaari

You must not be given Givlaari:

- if you have ever had a severe allergic reaction to givosiran or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given this medicine.

Severe allergic reaction

- Tell your doctor or nurse straight away if you get any signs of a severe allergic reaction. The signs are listed in “Serious side effects” in section 4.
- If you have a severe allergic reaction, your doctor or nurse will stop using the medicine straight away and you may need to take other medicines to control the symptoms.

Liver problems

Using this medicine can affect your liver. You will have blood tests to check your liver function before you start treatment with Givlaari and periodically during treatment. If these tests show abnormal results, your doctor or nurse will decide whether to interrupt treatment or stop treatment permanently. Abnormal results have been seen in some patients treated with this medicine, mainly between 3 to 5 months after starting treatment.

Kidney problems

Using this medicine can affect your kidneys, especially if you have already been diagnosed with kidney problems. Your doctor will check how your kidneys are working while you are using this medicine, especially if you already have kidney problems.

Children

This medicine should not be used in children below 12 years of age because there is no experience of using the medicine in this age group.

Other medicines and Givlaari

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might be using any other medicines.

When using certain medicines, this medicine may prolong or increase their effect or change their side effects.

Pregnancy

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or nurse for advice before using this medicine.

Breast-feeding

Studies in animals suggest this medicine may pass into breast milk. If you are breast-feeding ask your doctor for advice before taking this medicine. Your doctor will then help you decide whether to stop breast-feeding or to stop treatment with Givlaari taking into account the benefit of breast-feeding for your child and benefit of therapy for you.

Driving and using machines

This medicine is unlikely to have any effect on your ability to drive or use machines.

Givlaari contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per mL, that is to say essentially ‘sodium-free’.

3. How Givlaari is given

How much Givlaari is given

Your doctor will work out how much medicine to give you. The amount will depend on your body weight.

- The recommended dose is 2.5 milligrams for every kilogram you weigh
- You will be given the medicine once a month (every 4 weeks)
- If blood tests show problems with your liver, your doctor may interrupt Givlaari treatment or stop treatment permanently. Your doctor may consider starting again at a lower dose.

How Givlaari is given

This medicine will be given to you once every month by a doctor or nurse. It is given as an injection under the skin (subcutaneously) into your stomach area (abdomen), or in some cases, your upper arm or thigh. The site of the injection will be rotated. If the dose is more than 1 mL, more than one vial will need to be used and more than one subcutaneous injection may need to be given.

If you are given too much Givlaari

In the unlikely event that your doctor or nurse gives you too much (an overdose) they will check you for side effects.

If you miss your dose of Givlaari

If you have missed an appointment for your injection, talk to your doctor or nurse as soon as possible. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Severe allergic reactions (uncommon: may affect up to 1 in 100 people)

Tell your doctor or nurse straight away if you get any of the following signs of a severe allergic reaction (anaphylactic reaction) – the injection will need to be stopped and you may need to take other medicines to manage the reaction:

- swelling – mainly of the lips, tongue or throat which makes it difficult to swallow or breathe
- breathing problems or wheezing
- feeling dizzy or fainting
- rash, hives
- itching

Other side effects

Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- Nausea
- Redness, pain, itching or swelling at the site of the injection (injection site reaction)
- Skin rashes including red, itchy or dry skin, eczema or hives
- Feeling tired
- Blood tests showing an increase in transaminases, which are liver enzymes (a sign of possible liver inflammation)
- Blood tests showing an increase in creatinine, a substance removed from your body by your kidneys, or decrease in glomerular filtration rate (signs of possible kidney problems)

Common: may affect up to 1 in 10 people

- A type of allergic reaction (hypersensitivity) – with symptoms such as hives, rash, swelling of eyes, mouth or face, difficulty breathing, itching.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Givlaari

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine is for single use only. Once the product is opened, use immediately.

Do not store above 25 °C.

Keep vial in the outer carton to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Your doctor or nurse will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Givlaari contains

- The active substance is givosiran.
- Each mL contains givosiran sodium equivalent to 189 mg givosiran.
- The other ingredients are sodium hydroxide, phosphoric acid and water for injections.

What Givlaari looks like and contents of the pack

This medicine is a clear, colourless to yellow solution for injection.

Each pack contains one vial of 1 mL solution for injection.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22769946
medinfo@genesishpharmagroup.com

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesishpharmagroup.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)
medinfo@alnylam.com

Norge

Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Danmark

Alnylam Sweden AB
Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesispharmagroup.com

España

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.com

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22769946
medinfo@genesispharmagroup.com

Luxembourg/Luxemburg

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 707502642)
medinfo@alnylam.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenija

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.com

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige

Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

United Kingdom

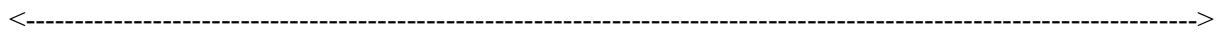
Alnylam UK Ltd.
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)
medinfo@alnylam.com

**Eesti, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva,
Magyarország, Polska, Slovenská republika**
Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

This leaflet was last revised in MM/YYYY

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.



The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for use

For subcutaneous use only.

- Collect materials not included in the pack that are needed for administration which will include a sterile syringe (1 mL or 3 mL), 21-gauge (G) or a larger needle, 25 G or 27 G needle and a sharps container.
- Calculate the required volume of Givlaari based on the recommended weight-based dose. If the dose is more than 1 mL, more than one vial will need to be used and more than one subcutaneous injection may need to be given. The maximum acceptable single injection volume to be administered is 1.5 mL.
- To withdraw Givlaari, hold the vial upright or tilt at a slight angle and ensure the flat edge of the needle is pointed downwards.
- Draw up the indicated injection volume with the 21 G or larger needle.
- Divide doses requiring volumes greater than 1.5 mL equally into multiple syringes, with each injection containing approximately the same volume.
- Point the needle and syringe straight up and tap the syringe to move any bubbles to the top. Once the bubbles are at the top, gently push the plunger to force the bubbles out of the syringe. Check to make sure you still have the correct amount of medicine in the syringe.
- Once the dose is prepared and in the administration syringe, replace the 21 G or larger needle with either a 25 G or 27 G needle.
- Note: Do not push this medicine into the 25 G or 27 G needle.
- Injection can be into the abdomen, or if required, the back or side of the upper arms, or the thighs. Consider rotating injection sites. Do not administer into scar tissue or areas that are reddened, inflamed, or swollen.
- Note: When administering subcutaneous injections into the abdomen, a 5.0 cm diameter circle around the navel should be avoided.
- Clean the area you intend to inject with an alcohol swab and wait for the area to dry completely.
- Ensure proper injection technique. Do not inject into a vein or muscle.
- Pinch and elevate the skin at the selected injection site. Insert the needle at a right angle (90 degrees) to deliver the injection just below the skin. In patients with little subcutaneous tissue or if the needle size is longer than 2.5 cm, the needle should be inserted at a 45-degree angle.
- Do not press down on the plunger while piercing the skin. Once the needle is inserted through the skin, release the pinched skin and administer the dose in a slow and steady manner. Once this medicine has been administered count for at least 5 seconds before withdrawing the needle from the skin. Lightly press gauze or cotton ball on the injection site as needed. Do not put the needle cap back on.
- Note: Don't aspirate after inserting the needle to prevent tissue damage, haematoma and bruising.
- If more than one injection is needed for a single dose of Givlaari, the injection sites should be at least 2 cm apart from previous injection locations.
- Only use the vial once. After you inject the dose, dispose of any unused medicine in the vial according to local regulations.
- Use the syringes, transfer needles and injection needles only once. Dispose of any used syringes and needles in accordance with local requirements.

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに確認できる。医療専門家は、有害反応が疑われる場合は報告する必要がある。有害反応の報告方法は4.8項を参照のこと。

1. 製品名

Givlaari 189 mg/mL 注射液

2. 組成・成分

本剤は、1 mL 中にギボシラン 189 mg に相当するギボシランナトリウムを含有する。
各バイアルはギボシラン 189 mg を含有する。

添加剤と既知の影響

添加剤の一覧は6.1項を参照のこと。

3. 性状

注射液

無色～黄色の澄明の液体（pH：約7.0、浸透圧：275～295 mOsm/kg）

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

本剤は成人及び12歳以上の青年期における急性肝性ポルフィリン症（AHP）の治療に適応される。

4.2 用法・用量

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。

用量

本剤 2.5 mg/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。

体重（kg） × 用量（2.5 mg/kg） = 総投与量（mg）

総投与量（mg） / バイアル濃度（189 mg/mL） = 総注射量（mL）

投薬欠落

投薬欠落があった場合、可能な限り速やかに本剤を投与する。投薬欠落分の投与後、1ヵ月間隔で投与を再開する。

有害反応発現時の用量調節

臨床的に意味のあるトランスアミナーゼ上昇が認められたことにより投与を中断し、その後トランスアミナーゼ値が改善した場合は、1.25 mg/kg にて月に1回の投与再開を検討できる（4.4項及び4.8項参照）。

特別な集団

高齢者

65歳超の患者に対する用量調節は不要である（5.2項参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害〔ビリルビンが基準範囲上限（ULN）の1倍以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）がULNの1倍超、又はビリルビンがULNの1倍超から1.5倍〕患者に対する用量調節は不要である。中等度又は重度の肝機能障害患者を対象にした本剤の検討は行っていない（4.4項参照）。

腎機能障害

軽度、中等度又は重度の腎機能障害〔推算糸球体濾過量（eGFR）15 mL/min/1.73 m² 以上～90 mL/min/1.73 m² 未満〕患者に対する用量調節は不要である。末期腎不全患者又は透析患者を対象にした本剤の検討は行っていない（4.4項参照）。

小児集団

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（5.2項参照）。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。

投与方法

本剤は皮下投与製剤である。

本剤は、単回使用バイアル入りの調製不要液剤である。

- 体重に基づく推奨用量に従って、本剤の必要液量を算出する。
- 最大許容1回注射量は1.5 mLとする。液量が1 mLを超える場合は、2本以上のバイアルが必要となる。
- 必要液量が1.5 mLを超える場合は、注射量に起因する注射部位不快感を最小限に抑えるべく、複数回に分けて（当該月の総用量を各シリンジに等量に分割し、各注射時の液量がほぼ同量となるように）投与する。
- 本剤は腹部に皮下投与する。腹部以外の注射部位は大腿部又は上腕とする。
- 皮下投与時は、注射部位を順次変更することが望ましい。
- 癒痕組織又は発赤、炎症若しくは腫脹を認める部位には本剤を投与しないこと。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に示す添加剤に対する重度の過敏症（アナフィラキシーなど）のある患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

急性間欠性ポルフィリン症（AIP）以外の AHP 病型を認める患者

AIP 以外の AHP 病型〔遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)、異型 (多様性) ポルフィリン症 (VP)、及びアミノレブリン酸 (ALA) 脱水酵素欠損ポルフィリン症 (ADP)〕を認める患者における有効性及び安全性データは限られている (5.1 項参照)。本事項を勘案した上で、上述のまれな AHP 病型を有する患者には個別のベネフィット-リスクを評価すること。

アナフィラキシー反応

臨床試験で、アレルギー性喘息及びアトピーの既往歴がある患者 1 例にアナフィラキシーが発現した (4.8 項参照)。アナフィラキシーの徴候及び症状をモニタリングすること。アナフィラキシーが認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な治療を開始すること。

トランスアミナーゼ上昇

本剤投与例でトランスアミナーゼ上昇が認められている。トランスアミナーゼ上昇は、主に本剤投与開始後 3～5 ヶ月で発現した (4.8 項参照)。

本剤投与開始前に肝機能検査を実施すること。投与開始後 6 ヶ月間は肝機能検査を月に 1 回実施し、以降は臨床上の必要に応じて実施すること。臨床的に意味のあるトランスアミナーゼ上昇が認められた場合は、本剤投与の中断又は中止を検討すること。投与中断後、トランスアミナーゼ値の改善が認められた場合は、1.25 mg/kg にて投与再開を検討できる (4.2 項参照)。低用量の有効性及び安全性データ、特にトランスアミナーゼ上昇の発現歴のある患者に投与した場合のデータは限られている。トランスアミナーゼ上昇による投与中断後、1.25 mg/kg にて投与を再開し 2.5 mg/kg まで増量した場合のデータはない (4.8 項参照)。

腎機能に対する影響

本剤投与中に血清クレアチニン値の上昇及び eGFR の減少が報告されている。プラセボ対照試験で、3 ヶ月目のクレアチニン増加量の中央値は 6.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.07 mg/dL) であり、クレアチニン増加は本剤 2.5 mg/kg の月に 1 回投与継続下で、6 ヶ月目までには消失又は不変となった。

腎疾患を有する患者の一部で腎機能障害の進行が認められた。このような患者に対して本剤投与中は、腎機能の慎重なモニタリングが必要である。

添加剤

本剤 1 mL 当たりに含まれるナトリウムは 1 mmol (23 mg) 未満であることから、実質上、ナトリウムを含有していないといえる。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

臨床での薬物相互作用試験において、本剤投与後に肝臓の特定の CYP450 酵素の活性が軽度～中程度に抑制され、血漿中曝露量が増加した。

- CYP1A2：カフェインの最高血漿中濃度の実測値 (C_{max}) が 1.3 倍の増加、無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) が 3.1 倍の増加を示した。
- CYP2D6：デキストロメトर्फアンの C_{max} が 2.0 倍の増加、 $AUC_{0-\infty}$ が 2.4 倍の増加を示した。
- CYP2C19：オメプラゾールの C_{max} が 1.1 倍の増加、 $AUC_{0-\infty}$ が 1.6 倍の増加を示した。
- CYP3A4：ミダゾラムの C_{max} が 1.2 倍の増加、 $AUC_{0-\infty}$ が 1.5 倍の増加を示した。
- CYP2C9：ロサルタンの曝露量に対する影響は認められなかった。

本剤投与中に CYP1A2 又は CYP2D6 の基質となる薬剤を投与する場合は、本剤がこれらの薬剤の治療効果の増強、治療効果の持続時間の延長又は有害事象プロファイルの変化を引き起こす可能性があるため、注意すること。CYP1A2 又は CYP2D6 の基質となる薬剤は、承認された添付文書に従って減量を検討すること。

4.6 生殖能、妊婦及び授乳婦

妊婦

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 (5.3 項参照)。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。

授乳婦

ギボシランのヒト乳汁中への移行については不明である。新生児/乳児に対するリスクは除外できない。動物試験で得られた薬力学/毒性データから、ギボシランの乳汁中への移行が示された (5.3 項)。授乳を中止するか、本剤投与を中止するかの決定に際しては、乳児に対する授乳のベネフィットと、患者に対する治療のベネフィットを考慮すること。

生殖能

ヒト生殖能に対するギボシランの影響に関するデータはない。動物試験では、雄又は雌の生殖能への影響は認められなかった (5.3 項参照)。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

本剤の運転及び機械操作能力への影響はないか、又は無視できる程度である。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

本剤投与例で特に高頻度に見られた有害反応は注射部位反応（ISR）（36%）、悪心（32.4%）及び疲労（22.5%）であった。本剤投与中止に至った有害反応はトランスアミナーゼ上昇（0.9%）及びアナフィラキシー反応（0.9%）であった。

有害反応の一覧表

有害反応を、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類（SOC）の MedDRA 基本語で発現頻度別に示す。発現頻度別のグループ内で、重篤度の高い順に並べている。有害反応の発現頻度は以下の区分で表している。

- 極めて高頻度（1/10 以上）
- 高頻度（1/100 以上 1/10 未満）
- 低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）

表 1：有害反応

器官別大分類	有害反応	発現頻度
免疫系障害	アナフィラキシー反応	低頻度
	過敏症	高頻度
胃腸障害	悪心	極めて高頻度
肝胆道系障害	トランスアミナーゼ上昇	極めて高頻度
皮膚および皮下組織障害	発疹 ^a	極めて高頻度
腎および尿路障害	糸球体濾過率減少 ^b	極めて高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	極めて高頻度
	疲労	極めて高頻度

^a そう痒症、湿疹、紅斑、発疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹を含む。

^b 血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、慢性腎臓病（eGFR 減少）、腎機能障害を含む。

特に注目すべき有害反応

肝機能検査

プラセボ対照試験では、本剤投与例 7 例（14.6%）及びプラセボ投与例 1 例（2.2%）で、ULN の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が認められた。本剤投与を受けた 5 例におけるトランスアミナーゼ上昇は 2.5 mg/kg の投与継続中に消失した。治験実施計画書の規定に従って、ALT 値が ULN の 8 倍を上回った 1 例（VP 患者）で投与を中止し、ALT 値が ULN の 5 倍を上回った 1 例では投与を中断した後、1.25 mg/kg で投与を再開した。いずれの患者でも ALT 増加は消失した。

注射部位反応

プラセボ対照試験及び非盲検試験において、注射部位反応が患者の 36%で報告され、重症度はおおむね軽度又は中等度であり、ほとんどが一過性で治療を行うことなく消失した。特に高頻度に報告された症状は、紅斑、疼痛及びそう痒症であった。注射部位反応は投与の 7.8%で発現し、投

与の中止に至った注射部位反応はなかった。3例(2.7%)では、以前の注射部位に一過性のリコール反応である紅斑が1回発現した。

免疫原性

プラセボ対照試験及び非盲検試験において、AHP患者111例中1例(0.9%)で本剤投与中に抗薬物抗体(ADA)が発現した。ADAの力価は低く、一過性であり、本剤の臨床の有効性、安全性、薬物動態又は薬力学の各プロファイルへの影響を示す所見はなかった。

有害反応が疑われる場合の報告

医薬品の承認後、有害反応が疑われる場合にはその報告が重要となる。これにより医薬品のベネフィット-リスクバランスを継続的に監視することが可能となる。医療専門家は、有害反応が疑われる場合、付録Vに記載されている国別報告システムを介して報告する必要がある。

4.9 過量投与

過量投与症例の報告はない。過量投与が起きた場合、有害反応の徴候又は症状の有無を観察し、適切な対症療法を開始することが望ましい。

5. 薬理学的特性

5.1 薬理学的特性

薬物療法的分類：未割当、ATCコード：未割当

作用機序

ギボシランは二本鎖低分子干渉RNA(siRNA)であり、RNA干渉を介して肝細胞中の肝アミノレブリン酸合成酵素1(ALAS1)メッセンジャーRNA(mRNA)の分解を促進することで、肝臓中のALAS1 mRNAを抑制して正常値に近づける。これにより、AHPの発作などの疾患症状を引き起こす主要な要因である神経毒性中間体のアミノレブリン酸(ALA)及びポルフォビリノーゲン(PBG)の循環濃度が抑制される。

薬力学的作用

AHP患者を対象として本剤2.5 mg/kgを月に1回投与したプラセボ対照試験(ENVISION)で、尿中ALA値及びPBG値のベースラインからの減少率の中央値は、初回投与から14日後においてそれぞれ83.7%及び75.1%であった。約3ヵ月目にALA値及びPBG値の減少が最大となり、ベースラインからの減少率の中央値はALA値で93.8%、PBG値で94.5%であった。この減少は月に1回の反復投与により持続した。

観察データ及びモデル解析によると、本剤2.5 mg/kgを月に1回投与したとき、2.5 mg/kg未満の用量又は3ヵ月ごとの投与時と比較して、ALA値の大幅な減少、かつ変動が少なかった。

臨床的有効性

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験（ENVISION）で本剤の有効性を検討した。

ENVISION

計 94 例の AHP 患者（AIP 患者 89 例、VP 患者 2 例、HCP 患者 1 例、ポルフィリン症に関連する遺伝子の突然変異が検出されない患者 2 例）を 6 ヶ月間の二重盲検期間中に本剤 2.5 mg/kg の月 1 回皮下投与を受ける群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為化した。本剤群のうち、46 例が AIP 患者、1 例が VP 患者、1 例が HCP 患者であった。本治験では、組入れ前 6 ヶ月間に入院、緊急の医療機関受診又は自宅でのヘミン静脈内（IV）投与を要したポルフィリン症発作が 2 回以上生じたことを選択基準として設けた。治験期間中は、急性ポルフィリン症発作の治療にヘミンを使用可能とした。ENVISION 試験の患者の年齢の中央値は 37.5 歳（19～65 歳）であり、89.4%が女性、77.7%が白人であった。両投与群は、過去の年換算ポルフィリン症発作発現回数（全体のベースライン時の中央値：8 回/年）、以前にヘミンの予防投与を行っていた割合、オピオイド製剤使用及び発作時以外の慢性症状に関する患者報告項目に関して均一であった。

本治験の有効性の主要評価項目は 6 ヶ月二重盲検期間における複合ポルフィリン症発作の年換算発作発現回数（AAR）とした。複合ポルフィリン症発作を構成する要素は、入院、緊急の医療機関受診、又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作の 3 要素とした。本複合有効性評価項目は、AIP 患者を対象に主要評価項目として検討するとともに、AHP 患者集団全体を対象に副次評価項目としても検討した。ギボシランを投与したとき、複合ポルフィリン症発作の AAR は有意に減少し、プラセボ群と比較して AIP 患者で 74%減少した（表 2）。同様の結果が AHP 患者でも認められ、73%の減少に至った。複合ポルフィリン症発作の評価項目を構成する 3 要素のいずれについても、一貫した結果が得られた。

6 ヶ月間に認められた結果は 12 ヶ月目まで維持され、オープンラベル継続投与期間中に本剤を継続的に投与された患者では AAR 中央値 [第 1 四分位数 (Q1)、第 3 四分位数 (Q3)] が 0.0 (0.0、3.5) であった。

本剤はプラセボと比較して AHP 患者のポルフィリン症発作を減少させた。減少は、事前に設定した各種サブグループ [年齢、性別、民族、地域、ベースライン時の Body mass index (BMI)、登録前のヘミンの予防投与状況、過去の発作頻度、発作がない期間のオピオイドの長期使用歴、発作時以外の慢性症状の有無] のすべてで認められた。

この他に、AIP 患者を対象として検討した臨床有効性評価項目を表 2 に示す。

表 2 : ENVISION 試験の 6 ヶ月二重盲検期間における AIP 患者の臨床有効性成績

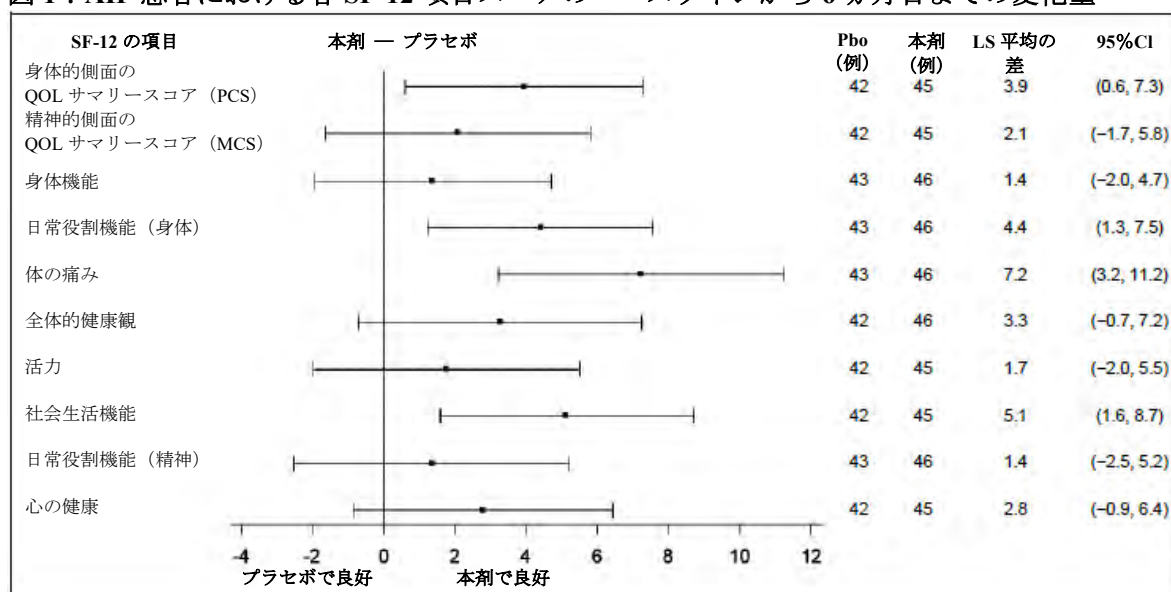
評価項目	プラセボ (43 例)	本剤 (46 例)
複合ポルフィリン症発作の AAR^a		
AAR 平均値 (95%CI) ^b	12.5 (9.4, 16.8)	3.2 (2.3, 4.6)
AAR 比 (95%CI) ^b (本剤群/プラセボ群)	0.26 (0.16, 0.41)	
p 値 ^b	< 0.001	
AAR 中央値 (Q1, Q3)	10.7 (2.2, 26.1)	1.0 (0.0, 6.2)
発作が発現しなかった患者数 (%)	7 (16.3)	23 (50.0)
1 人当たりの年換算ヘミンの投与日数		
平均値 (95%CI) ^b	29.7 (18.4, 47.9)	6.8 (4.2, 10.9)
比 (95%CI) ^b (本剤群/プラセボ群)	0.23 (0.11, 0.45)	
p 値 ^b	< 0.001	
日内最悪疼痛スコア^c		
ベースライン、中央値 (Q1, Q3)	3.3 (1.9, 5.6)	2.2 (1.2, 4.5)
群間差の中央値 (95%CI) (本剤群-プラセボ群)	-10.1 (-22.8, 0.9)	
p 値	< 0.05	
SF-12 の PCS^d		
ベースライン、平均値 [標準偏差 (SD)]	38.4 (9.4)	39.4 (9.6)
6 ヶ月目のベースラインからの変化量、LS 平均値 (95%CI)	1.4 (-1.0, 3.9)	5.4 (3.0, 7.7)
LS 平均値の差 (95%CI) (本剤群-プラセボ群)	3.9 (0.6, 7.3)	
名目上の p 値	< 0.05	

AAR = 年換算発作発現回数、AIP = 急性間欠性ポルフィリン症、CI = 信頼区間、Q1 = 第 1 四分位数、Q3 = 第 3 四分位数、LS = 最小二乗、PCS = 身体的側面の QOL サマリースコア、SF-12 = 12-item Short-Form Health Survey (version 2)

- a 複合発作は、入院、緊急の医療機関受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作の 3 要素からなる。
- b 負の 2 項回帰モデルを用いて求めた。AAR 比が 1 より小さければ、本剤の良好な効果を示す。
- c 被験者が 0~10 の数値的評価スケール (NRS) を用いて、1 日の中での最悪の疼痛を自己評価した。スコアが低いほど、症状が少ないことを示す。投与間の差の中央値及び CI はホッジス・レーマン法を用いて推定した。正規分布からの著しい逸脱が認められたことから、事後的にウィルコクソン順位和検定を行い、これに基づいて p 値を求めた。
- d スコアが高いほど、健康関連の生活の質が改善したことを示す。反復測定混合効果モデル (Mixed-effect model repeated measures、MMRM) 法を用いて解析した。本評価項目について、正式な統計的有意差検定を行っていない。名目上の p 値を示した。

6 ヶ月目におけるベースラインからの SF-12 PCS スコアの改善度がプラセボ群より大きかったことに加えて、体の痛み、日常役割機能 (身体) 及び社会生活機能の項目で本剤群の方が良好な効果が得られたことを示す証拠が一貫して認められたが、全体的健康観、身体機能、日常役割機能 (精神)、活力及び心の健康の項目ではこうした所見は得られなかった (図 1)。

図 1：AIP 患者における各 SF-12 項目スコアのベースラインから 6 ヶ月目までの変化量



AIP = 急性間欠性ポルフィリン症、CI = 信頼区間、Givo = ギボシラン (本剤)、Pbo = プラセボ、LS = 最小二乗、MCS = 精神的側面の QOL サマリースコア、PCS = 身体的側面の QOL サマリースコア、SF 12 = 12-item Short-Form Health Survey (version 2)

患者による総合評価 [変化に関する患者の全般的印象 (PGIC)] で、試験開始後の全般的状態について「非常に大幅に改善した」又は「大幅に改善した」と評価した AIP 患者の割合は、プラセボ投与例 (20%) と比較して本剤投与例 (61.1%) の方が高かった。

小児集団

欧州医薬品庁は AHP 治療を要する小児集団の全サブセットを対象とした本剤の試験結果を提出する義務を免除した (小児等への投与に関する情報は 4.2 項及び 5.2 項参照)。

5.2 薬物動態特性

吸収

ギボシランは皮下投与後、速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は 0.5~2 時間であった。2.5 mg/kg を月に 1 回投与したとき、ギボシランの定常状態における C_{max} は 321 ± 163 ng/mL、投与時から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{24}) は 4130 ± 1780 ng·h/mL であった。活性代謝物では、それぞれ 123 ± 79.0 ng/mL 及び 1930 ± 1210 ng·h/mL であった。

分布

ヒトにギボシラン 2.5 mg/kg を月に 1 回投与したときに観察された濃度範囲で、ギボシランの血漿タンパク結合率は 90% を上回った。母集団薬物動態に基づき定常状態における見かけの分布容積 (V_d/F) を推測したところ、ギボシランと活性代謝物のいずれも 10.4 L であった。皮下投与後、ギボシラン及び活性代謝物は主として肝臓に分布した。

生体内変換

ギボシランはヌクレアーゼにより、より短いオリゴヌクレオチドに代謝される。活性代謝物である AS(N-1)3' givosiran (ギボシランと同等の力価を有する) は血漿中の主な代謝物であり、ギボシラン 2.5 mg/kg を月に 1 回投与したとき、その曝露量 (AUC₀₋₂₄) はギボシランの 45%であった。*in vitro* 試験では、ギボシランは CYP450 酵素による代謝を受けないことが示された。

排泄

ギボシラン及び活性代謝物は主に代謝により血漿中から排出され、終末相半減期は約 5 時間と推定された。母集団薬物動態に基づき見かけの血漿クリアランスの推定値は、ギボシランは 36.6 L/h、AS(N-1)3' givosiran は 23.4 L/h であった。皮下投与後 24 時間で尿中から回収されたギボシラン及び活性代謝物は、投与量のそれぞれ最大 14%及び 13%であった。腎クリアランスはギボシランで 1.22~9.19 L/h、活性代謝物で 1.40~12.34 L/h であった。

線形性／非線形性

ギボシラン及び活性代謝物の血漿中薬物動態は、0.35~2.5 mg/kg の用量範囲で線形であった。2.5 mg/kg を上回る用量では、血漿中曝露量が用量比をわずかに上回って増加した。2.5 mg/kg の月に 1 回投与の推奨投与レジメンによる長期投与において、ギボシランの薬物動態は時間非依存性を示した。ギボシランを月に 1 回反復投与したとき、ギボシラン又は活性代謝物のいずれも血漿中への蓄積は認められなかった。

薬物動態と薬力学の関係

血漿中ギボシラン濃度は薬力学的効果の程度又は持続期間を反映しない。ギボシランは肝臓を標的とする治療薬であることから、血漿中濃度は肝臓への取込みによって速やかに低下する。肝臓での半減期は長いことから、薬力学的作用の持続期間が延長し、1 ヶ月間の投与間隔を通じて維持される。

特別な集団

高齢者

65 歳超の患者を対象とする試験は実施していない。年齢はギボシランの薬物動態の有意な共変量ではなかった。

性別と人種

臨床試験によると、ギボシランの薬物動態又は薬力学に性別又は人種による差はなかった。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（ビリルビンが ULN の 1 倍以下かつ AST が ULN の 1 倍超、又はビリルビンが ULN の 1 倍超から 1.5 倍）を有する成人患者では、正常肝機能を有する患者と比較して、ギボシラン及び活性代謝物の血漿中曝露量が同程度であり、薬力学（尿中 ALA 値及び PBG 値の減少率）も同様であった。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施していない（4.2 項及び 4.4 項参照）。

腎機能障害

軽度の腎機能障害（eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上～90 mL/min/1.73 m² 未満）、中等度の腎機能障害（eGFR 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 15 mL/min/1.73 m² 以上～30 mL/min/1.73 m² 未満）を有する成人患者では、正常腎機能（eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上）を有する患者と比較して、ギボシラン及び活性代謝物の血漿中曝露量が同程度であり、薬力学（尿中 ALA 値及び PBG 値の減少率）も同様であった。末期腎不全患者又は透析患者を対象とした試験は実施していない（4.2 項及び 4.4 項参照）。

小児集団

これまでに得られたデータから、体重はギボシランの薬物動態の有意な共変量であるが、年齢は有意な共変量ではないことが示唆された。12 歳以上の青年期患者に本剤 2.5 mg/kg を投与したときの曝露量は同一体重の成人と同様であると予想される。

5.3 非臨床安全性試験成績

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験に基づく非臨床データから、ヒトに対する特別な危険は示されなかった。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で、ギボシランに関連する効果に対して最も感受性が高い動物種はラットであることが確認され、毒性の主な標的臓器はラット及びサルのいずれも肝臓であることが示された。ラット及びサルを用いた試験で、最大ヒト推奨用量を投与された患者の曝露量と比較して、それぞれ 3.5 倍及び 26.3 倍の曝露量が得られた用量を 1 週間に 1 回長期投与したとき、投与と関連のある毒性所見は認められなかった。

遺伝毒性試験／がん原性試験

ギボシランは *in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性を示さなかった。
ギボシランのがん原性を評価する動物試験は実施していない。

生殖毒性試験

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を器官形成期に実施した。ウサギで著しい母体毒性（平均体重減少を含む）が認められ、早期吸収胚数増加とそれに伴う着床後胚損失率上昇、及び発現率は低いものの骨格異常が生じた。これらの所見は、母体毒性に続発した間接的な

影響と考えられた。ラットに対し、補正最大ヒト推奨用量の約 9 倍に相当する母体毒性量を投与したとき、発生への有害な影響は認められなかった。

ラットを用いた出生後の発生試験では、出生児の成長と発達に対する影響は認められなかった。雌雄ラットに本剤を投与したとき、生殖能に対する有害な影響は認められなかった。

6. 薬剤特性

6.1 添加剤の一覧

水酸化ナトリウム (pH 調整剤)

リン酸 (pH 調整剤)

注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本医薬品を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

3 年間

開封したバイアルは直ちに使用すること。

6.4 貯法上の注意事項

25°C 以下で保管すること。

遮光のため、バイアルは外箱に入れて保管すること。

6.5 容器・包装単位

ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) コーティングが施されたクロロブチル製ゴム栓及びアルミニウム製フリップオフキャップ付きガラス製バイアルに充填されている。各バイアルは注射液 1 mL を含有する。

包装サイズは 1 バイアルである。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する注意事項

本品は単回使用製剤である。

未使用の医薬品又は廃棄物は、各国・地域の要件に従って処分すること。

7. 製造販売業者

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051,
1077 ZX Amsterdam,
Netherlands

8. 販売承認番号

EU/1/20/1428/001

9. 初回承認日／承認更新日

10. 改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のホームページで閲覧できる。

<http://www.ema.europa.eu/>

[Redacted]

GIVOSIRAN

COMPANY CORE DATA SHEET

[Redacted]

[Redacted]

目次

1.7 同種同効品一覧.....2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧.....3

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧

同種同効品として、急性肝性ポルフィリン症に対して効能又は効果を有するヘミン（販売名：ノーマサング®点滴静注 250mg）の効能又は効果等を、本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	ギブラーリ皮下注 189mg	ノーモサング®点滴静注 250mg
一般名	ギボシランナトリウム	ヘミン
会社名	Alnylam Japan 株式会社	株式会社オーファンパシフィック
効能又は効果	急性肝性ポルフィリン症	急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善
添付文書改訂日	—	2015年5月改訂（第4版）

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注)}ヘミン製剤
ノーマサング[®]点滴静注 250mgヘミン注射液
Normosang[®] Infusion 250mg

承認番号	22500AMX00873000
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年8月
国際誕生	1985年10月

貯法：遮光して2～8℃で保存
有効期間：2年間（外箱に表示の使用期限内に使用すること）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**1. 組成**

	成分名	含量 (1 アンプル 10mL 中)	備考
有効成分	ヘミン	250mg	ヒト血液由来成分 採血国：フィンランド 採血方法：献血 ^{注)}
添加物	L-アルギニン	267mg	
	エタノール	1000mg	
	プロピレングリコール	4000mg	

注)：「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 性状

色	本剤は黒色の液である。		
剤形	注射剤 (アンプル)		
pH	8.5 ～ 9.5		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	本剤は、用時に生理食塩液に希釈して用いる。 本剤を生理食塩液 100mL に希釈した時の浸透圧比		
	本剤	生理食塩液	浸透圧比
	6 mL	100 mL	約 2.5
	9 mL		約 3.2
12 mL	約 3.8		

【効能・効果】

急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1)本剤は臨床症状及び生化学検査等により急性ポルフィリン症と診断された患者に投与すること。
- (2)本剤による急性発作の予防効果は確認されていないことから、予防的には使用しないこと。

【用法・用量】

通常、ヘミンとして 3mg/kg を 1日1回、4日間点滴静注する。ただし、1日あたりの投与量は 250 mg を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)希釈方法
患者の体重あたりで計算した必要量を取り、日局生理食塩液 100mL で希釈する。〔適用上の注意〕の項参照)
- (2)投与時の留意点
本剤投与時に注射部位反応や静脈炎の合併が報告されていることから、できるだけ太い静脈を選び、少なくとも 30 分以上かけて点滴静注すること。本剤投与後は、続けて日局生理食塩液等を静脈内投与することにより薬液を洗い流すことが望ましい。〔適用上の注意〕の項参照)
- (3)本剤は 1 アンプルあたり 21.4mg の鉄を含有している。再投与による鉄蓄積の懸念があるため、血清フェリチン値等の鉄の体内蓄積量に関する検査を行い、適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

血管炎、静脈炎の合併症を有する患者又はその既往歴のある患者〔血管炎、静脈炎を悪化、再燃させる恐れがある。(<用法・用量に関連する使用上の注意>、「重要な基本的注意」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意**(1)血管炎、静脈炎、血管障害**

本剤投与時に血管炎、静脈炎が発現することがあるので観察を十分に行い、異常が見られた場合は、投与部位を変更する等の適切な処置を行うこと。(<用法・用量に関連する使用上の注意>、「慎重投与」の項参照)

(2)血清フェリチン値が高値であること等により鉄過剰が疑われる場合には、必要に応じて瀉血等の適切な処置を行うこと。**(3)本剤は 1 アンプルあたり 1g のエタノールを含有する。本剤を投与する場合には問診等により投与の可否を判断し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。****(4)本剤は、貴重な人血液を原材料として製剤化したものである。本剤の原材料となった献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び梅毒マーカーが陰性であることを確認している。また、HIV-1 RNA、HBV DNA 及び HCV RNA については個々の血液について、HAV RNA 及びヒトパルボウイルス B19 DNA についてはプールした血液について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血液を使用している。当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在するが、その後の製造工程である、強酸 (ギ酸) 存在下での加熱処理、脂性溶媒存在下での加熱処理によるウイルスの不活性化・除去処理を実施しており、本剤投与による HTLV-1 をはじめとする感染症の報告はない。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。****3. 相互作用****併用注意(併用に注意すること)**

本剤の投与によりチトクローム P450 酵素 (分子種 CYP2D6、CYP3A4) の活性が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6で代謝を受ける薬剤 抗不整脈薬 メキシレチン フレカイニド プロパフェノン 等 β受容体遮断薬 プロプラノロール メトプロロール 等	本剤の投与により併用薬剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。	本剤の投与によりチトクローム P450(CYP2D6)の活性が上昇する。
CYP3A4で代謝を受ける薬剤 Ca拮抗薬 ニフェジピン ジルチアゼム ベラパミル 等 抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド リドカイン プロパフェノン キニジン 等		本剤の投与によりチトクローム P450(CYP3A4)の活性が上昇する。

抗てんかん薬 フェニトイン カルバマゼピン 鎮痛薬 フェンタニル エチルモルヒネ 等 鎮咳薬 セラトログスト デキストロメトルファン		
--	--	--

4. 副作用

承認時までの国内での臨床試験において、7例中6例(85.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が23件認められた。主な副作用として、ほてり、血管障害、低ナトリウム血症が各2例(28.6%)に認められた。

承認時までの海外での臨床試験において、16例中7例(43.8%)に副作用が認められた。主な副作用として、注射部位反応が3例(18.8%)、注射部位疼痛及び悪心が各2例(12.5%)に認められた。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー：頻度不明

アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ減量や投与中止などの処置をとること。

部位	10%以上 ^{注1)}	1～10%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
* 血管系	注射部位反応	血管障害、ほてり、静脈炎、注射部位疼痛、血管炎	注射部位血栓、静脈血栓症
皮膚および皮下組織		蕁麻疹、皮膚変色	
傷害		挫傷	
消化器		悪心	
腎および尿路		尿中血陽性	
神経系		傾眠、頭痛	
臨床検査		低ナトリウム血症、血中ブドウ糖減少、血中尿酸増加、低アルブミン血症、血中鉄減少、血中クレアチニン増加、単球数増加、好中球数減少、血小板数減少、総蛋白減少	
全身		異常感、倦怠感、発熱	
筋骨格系		横紋筋融解症 ^{注3)}	

注1)：国内外の臨床試験(CM01-001、CM01-002、CM01-003、AZ66及びAZ67試験)23例での発現頻度に基づく。

* 注2)：外国の市販後データに基づく。

注3)：本剤投与前から存在したが因果関係が否定されなかった。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、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。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)

(2)授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。(授乳中の投与に関する安全性は確立していない)

7. 小児等への投与

小児等への投与経験は限られている。(国内における使用経験がない)

8. 過量投与

<徴候・症状>

本剤の過量投与により、劇症肝炎、腎障害、高ビリルビン血症、貧血、出血性素因などが報告されている。また、添加物として含まれるプロピレングリコールによる中枢神経系の副作用などが発現する可能性がある。

<処置>

患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。プロピレングリコールの除去には血液透析が望ましい。

9. 適用上の注意

調製時：

(1)ポリ塩化ビニル(PVC)容器中ではガラス瓶や他のプラスチック容器中よりも早くヘミンが分解するので、希釈にはPVC容器を用いないことが望ましい。

(2)希釈後放置することで分解する可能性があるため、速やかに投与を開始し、希釈後1時間以内に投与を完了すること。

(3)アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(4)開封後の残液は使用しないこと。

投与時：

(5)本剤は粘度が高く、細い注射針を使用すると投与時間が延長する可能性があるため、21ゲージ又はこれよりも太い注射針を使用すること。

(6)本剤の黒色の色調により、目視による異物混入の確認が困難であることから、本剤投与時にはインラインフィルターを通して投与すること。なお、本剤の黒色の色調により、血漿の変色を認める場合がある。

投与後：

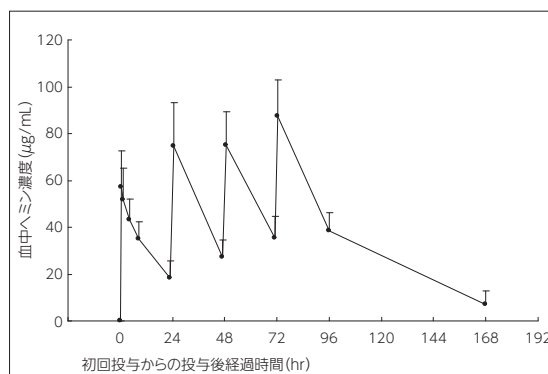
(7)本剤投与後に日局生理食塩液を静脈内投与する場合は、例えば、100mLを用い、最初に10mLを3、4回急速注入した後、残りを10～15分かけて点滴静注する。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

【薬物動態】

国内臨床試験(CM01-001試験)¹⁾で急性ポルフィリン症患者5名に本剤をヘミンとして3mg/kg、4日間反復投与(点滴静注)したときの薬物動態パラメータは下記の通りであった。

最高血中薬物濃度(μg/mL) (初回投与時)	56.5 ± 14.7
消失半減期(時間) (4日目)	17.1 ± 4.8
分布容積(L)	13.9 ± 20.1

(平均値±標準偏差)



*第1日目投与前濃度で補正

血中ヘミン濃度*の推移(平均値±標準偏差)(CM01-001試験)

【臨床成績】

急性発作症状を認める急性ポルフィリン症患者を対象に、本剤をヘミンとして3mg/kg、4日間反復投与(点滴静注)した国内臨床試験(CM01-002試験²⁾及びCM01-003試験³⁾では、本剤が投与された1例2クールにおいて疼痛、消化器症状、深部腱反射、血圧上昇、体温上昇等の急性発作症状に改善が認められた。

【薬効薬理】

1. 作用機序 4)、5)、6)、7)

本剤はヘム合成経路の律速酵素であるδ-アミノレブリン酸合成酵素活性を低下させ、急性ポルフィリン症患者におけるポルフィリン前駆体の蓄積を低減する。

2. ポルフィリン体もしくはその前駆体に対する作用 1)、2)、3)、6)、7)

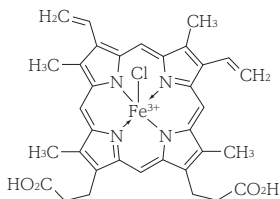
2-アリル-2-イソプロピルアセトアミド誘発ポルフィリン症モデルラットに本剤を腹腔内投与したところ、ポルフィリン前駆体であるポルフォビリノーゲン(PBG)及びδ-アミノレブリン酸(ALA)の尿中排泄量は有意に減少した。国内及び海外の臨床試験において、急性ポルフィリン症患者に本剤を4日間反復静脈内投与したところ、PBG、ALA、ウロポルフィリン(URO)及びコプロポルフィリン(CPP)の尿中排泄量は減少した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘミン(Hemin)

化学名：Dihydrogen chloro[7,12-diethenyl-3,8,13,17-tetramethyl-21*H*,23*H*-porphine-2,18-dipropanoato(4-)-*N*²¹,*N*²²,*N*²³,*N*²⁴]ferrate(2-)

構造式：



分子式：C₃₄H₃₂ClFeN₄O₄

分子量：651.94

分解点：300℃以上

性状：ヘミンは黒色の粉末である。ジメチルスルフォキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象にした使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ノーモサング点滴静注 250mg：1 アンプル

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内臨床試験(CM01-001)の総括報告書
- 2) 社内資料：国内臨床試験(CM01-002)の総括報告書
- 3) 社内資料：国内臨床試験(CM01-003)の総括報告書
- 4) 矢野雄三, 近藤雅雄. ポルフィリン症、先天代謝異常症候群. 日本臨床 1998;19:121-60.
- 5) 大門真. 急性ポルフィリン症 中村重信編. 別冊医学のあゆみ 1999;585-8.
- 6) 社内資料：米国臨床試験(AZ66)の総括報告書
- 7) Tokola O, Lindén IB, Tenhunen R. The effects of haem arginate and haematin upon the allylisopropylacetamide induced experimental porphyria in rats. Pharmacol Toxicol. 1987;61(1):75-8.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

**株式会社オーファンパシフィック DIセンター

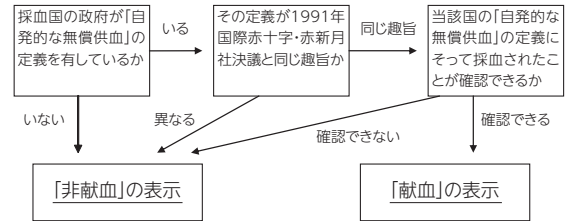
〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1

TEL 0120-889-009

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日・年末年始を除く)

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



製造販売 **株式会社 オープンパシフィック
東京都港区芝浦 1-1-1

OPI-N14001
590250-02

目次

1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能又は効果（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.1	効能又は効果（案）	8
1.8.2.2	効能又は効果の設定根拠	8
1.8.3	用法及び用量（案）及びその設定根拠	11
1.8.3.1	用法及び用量（案）	11
1.8.3.2	用法及び用量の設定根拠	11
1.8.4	使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠	13

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

2021年4月作成（第●版）

貯法：室温保存

有効期間：36ヵ月

急性肝性ポルフィリン症治療薬

ギボシランナトリウム注射液

劇薬、処方箋医薬品[※]

ギブラーリ皮下注 189mg

Givlaari Subcutaneous Injection

日本標準商品分類番号

87399

承認番号

販売開始

注) 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

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 (1 mL)	
有効成分	ギボシランナトリウム	200 mg (ギボシランとして 189 mg)
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

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2.5 mg/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

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1.25 mg/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2.5 mg/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]

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。

9.6 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（30 mg/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。

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。

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 [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。

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

	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*（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	

	5%以上	2～5%未満	1～2%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	胃腸炎、尿路感染	気管支炎、下気道感染、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

*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。

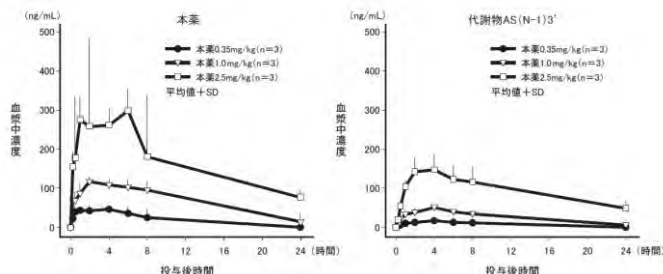
14.2.2 注射部位 1カ所あたりの最大投与量は 1.5 mL とすること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人慢性高排出者²⁾に本薬 0.35、1.0 又は 2.5 mg/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 2.5 mg/kg 投与時の $t_{1/2}$ 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 (いずれも平均値 \pm 標準偏差) であった¹⁾。



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)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
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]
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]

C_{max} 及び AUC_{last} は平均値 \pm 標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

本薬の承認用量は 2.5 mg/kg である。

注) 急性肝性ポルフィリン症に関連する遺伝子変異を有するが、活動性の内臓神経発作は認められない被験者で、健康成人と比べて ALA 及び PBG 高値を示す。

16.1.2 反復投与

外国人急性間欠性ポルフィリン症患者 3 例に本薬 2.5 mg/kg を 1 ヶ月に 1 回、4 回皮下投与したとき、初回投与時及び 4 回目投与時における本薬の C_{max} (平均値) はそれぞれ 279 及び 321 ng/mL、AUC_{last} (平均値) はそれぞれ 3030 及び 4130 ng·h/mL、代謝物 AS(N-1)3' の C_{max} (平均値) はそれぞれ 132 及び 123 ng/mL、AUC_{last} (平均値) はそれぞれ 1880 及び 1930 ng·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²⁾。

16.3 分布

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 µg/mL で 91.8%、本薬 50 µg/mL で 21.1%)。 (*in vitro*) 本薬 2.5 mg/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³⁾。

急性肝性ポルフィリン症患者等 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_dF) は、いずれも 10.4 L と推定された⁴⁾。

16.4 代謝

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⁵⁾。

本薬は各種チトクローム P450 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) を阻害しなかった。また、本薬は各種チトクローム P450 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) を誘導しなかった⁶⁾。 (*in vitro*) 一方で、本剤は肝臓でのへム合成経路に対して薬理作用を有することから、肝臓のチトクローム P450 の活性を抑制する可能性がある。 [16.7.1 参照]

16.5 排泄

外国人急性間欠性ポルフィリン症患者 3 例に本薬 2.5 mg/kg を 1 ヶ月に 1 回、4 回皮下投与したとき、初回投与時及び 4 回目投与時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²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤 2.5 mg/kg を皮下投与したとき、投与後 2 時間の血漿中本薬及び代謝物 AS(N-1)3' 濃度 (初回投与時及び投与 5 ヶ月時)、並びにベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率 (投与 6 ヶ月時) は、軽度肝機能障害患者 (ベースライン時の総ビリルビン又は AST が基準値上限超の患者、5 例) では肝機能が正常な患者 (41 例) と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった⁷⁾。 [9.3 参照]

16.6.2 腎機能障害患者

本剤 2.5 mg/kg を皮下投与したとき、投与後 2 時間の血漿中本薬及び代謝物 AS(N-1)3' 濃度 (初回投与時及び投与 6 ヶ月時)、並びにベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率 (投与 6 ヶ月時) は、軽度腎機能障害患者 (ベースライン時の eGFR (mL/min/1.73 m²、以下同様) が 60 以上 90 未満、25 例)、中等度腎機能障害患者 (ベースライン時の eGFR が 30 以上 60 未満、10 例) 及び重度腎機能障害患者²⁾ (eGFR が 15 以上 30 未満、3 例) では、腎機能が正常な患者 (30 例) と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった⁸⁾。 [9.2 参照]

注) 腎機能障害の程度がベースライン時は中等度であったが、投与 6 ヶ月時では重度であった患者。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP 基質

外国人慢性高排出者²⁾ 10 例に本剤 2.5 mg/kg と各 CYP 分子種の基質となるカクテルを併用投与したときの各 CYP 基質の薬物動態に及ぼす影響は、以下のとおりであった⁹⁾。 [10.2、16.4 参照]

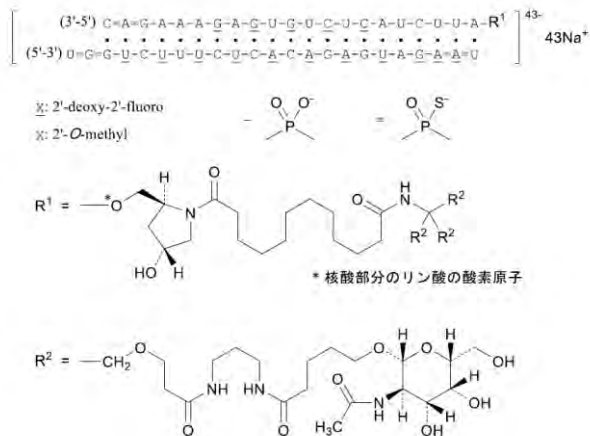
注) 急性肝性ポルフィリン症に関連する遺伝子変異を有するが、活動性の内臓神経発作は認められない被験者で、健康成人と比べて ALA 及び PBG 高値を示す。

ミド}プロピル)アミノ]-3-オキソプロポキシ}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uanilil-(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uanilil-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオロアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルグuanilil-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオログuanilil-(3'→5')-2'-*O*-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-デオキシ-2'-フルオログuanilil-(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'-*O*-メチル-*P*-チオグuanilil-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグuanilil-(3'→5')-2'-*O*-メチルウリジンの二重鎖 四十三ナトリウム塩

分子式 : C₅₂₄H₆₅₁F₁₆N₁₇₃Na₄₃O₃₁₆P₄₃S₆

分子量 : 17,245.56 Da

化学構造 :



性状 : 白色～微黄色の粉末

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

1 mL × 1 バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：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 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：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 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：*In vitro* タンパク結合試験 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 母集団 PK 解析 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3.2)
- 社内資料：ラット及びサルを用いた生体内分布試験 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.4)
- 社内資料：CYP450 酵素基質としてのギボシランの *in vitro* 評価 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：肝機能障害患者に対する PK、PD 及び有効性評価 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3.7.6)
- 社内資料：腎機能障害患者に対する PK、PD 及び有効性評価 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3.7.5)
- 社内資料：慢性高排出者を対象とした薬物相互作用試験 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2.4.3)
- 社内資料：日本人を含む国際共同第 III 相臨床試験 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.6.4)
- 社内資料：*In vitro* 薬理試験 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 社内資料：*In vivo* 薬理試験 (2021 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2.2)

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)

26. 製造販売業者等

26.1 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 パシフィック
 センチュリープレイス丸の内 11 階

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

急性肝性ポルフィリン症

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

ギボシランは肝臓の 5'-アミノレブリン酸合成酵素 1 (*ALAS1*) メッセンジャーRNA (mRNA) を抑制する RNA 干渉 (RNAi) 治療薬である。ギボシランは、アシアロ糖タンパク質レセプター (ASGPR) を介して肝細胞に取り込まれ、選択的に肝臓に送達されるように設計されている。ASGPR は主に肝細胞表面に高度に発現している。ギボシランは、ASGPR のリガンドとなる三つの N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) に低分子干渉 RNA (siRNA) が結合した構造をしているため、標的到達が可能となる。ギボシランの GalNAc が ASGPR に結合すると、ギボシラン-ASGPR 複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞内に取り込まれ、ギボシランの siRNA が細胞質に放出される。その後、siRNA は RNA 誘導サイレンシング複合体 (RISC) に取り込まれる。RISC に選択的に取り込まれた siRNA のアンチセンス鎖が *ALAS1* mRNA の相補的な配列に結合することによって、*ALAS1* mRNA の複数コピーが順次切断され、肝臓の *ALAS1* タンパク質の産生が減少する。なお、ギボシランは、赤血球系組織に特異的なアイソザイムである 5'-アミノレブリン酸合成酵素 2 (*ALAS2*) を標的としないため、骨髄で成熟過程にある赤血球のヘム合成に影響を及ぼさない。

ギボシランは、誘導された肝 *ALAS1* mRNA 量を、RNAi を介して低下させる。その結果、有毒なヘム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) の蓄積量が持続的に低下し、全病型の急性肝性ポルフィリン症 (AHP) 患者での内臓神経発作及び持続症状の予防と抑制につながると考えられる。

AHP 患者の治療に関する本剤の有効性の評価は、国際共同第 III 相試験である ALN-AS1-003 (ENVISION) 試験（以下、003 試験）の 6 ヶ月の二重盲検期間（以下、DB 期間）を根拠とし、ALN-AS1-001 試験のパート C（以下、001 試験 C）、ALN-AS1-002 試験（以下、002 試験）及び 003 試験のオープンラベル継続投与期間（以下、OLE 期間）で得られたデータを裏付けとした。

003 試験では、AHP 患者を、DB 期間にプラセボ又は本剤 2.5 mg/kg の月 1 回 (QM) 投与に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。DB 期間を完了した適格な患者は OLE 期間に移行できることとし、本剤 2.5 mg QM 又は 1.25 mg/kg QM を投与された（一部の患者で ALT 上昇が認められたことを踏まえ、治験実施計画書改訂 3 版で OLE 期間の用量として 1.25 mg/kg QM が追加された）。治験期間中に急性ポルフィリン症発作の治療のためヘミンを投与することを許容した。

その結果、003 試験のすべての患者（100%）が DB 期間の Month 6 の来院を完了し、主要評価項目イベントが確定した。ピボタル試験である 003 試験では主要評価項目が達成され、本剤 2.5 mg/kg QM 投与によって、急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) 患者の複合発作（入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作）の年換算発作発現回数 (AAR) がプラセボ投与と比較して 74% 減少し、これは統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少であった (AAR 比 0.26、 $p < 0.0001$)。さ

らに、本剤投与によって、副次的評価項目の一つである全 AHP 患者集団の複合発作の AAR がプラセボ投与と比較して 73%減少した (AAR 比 0.27、 $p=1.356\times 10^{-8}$)。AIP 患者では、複合発作の AAR の中央値は、本剤群で 1.0 回、プラセボ群で 10.7 回であった。本剤群の AIP 患者の 50.0%及びプラセボ群の AIP 患者の 16.3%では、DB 期間中の複合発作の発現回数は 0 回であった。複合発作を構成する三つのコンポーネントで、一貫した AAR の減少が認められた。

複合発作の AAR について、003 試験の AIP 患者の各サブグループ (年齢、人種、地域、ベースラインの Body Mass Index [BMI]、ヘミン予防投与歴、過去の発作回数、発作を発症していない期間の長期のオピオイド使用歴、発作を発症していない期間の慢性症状の有無) で、プラセボ投与と比較した本剤投与の一貫した有効性が認められた。性別のサブグループ (男性、女性) でも一貫した有効性が認められた。

本剤投与によって、ALA 値、PBG 値、ヘミン投与及び毎日の最悪疼痛 (鎮痛薬の使用の減少を伴う) に、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果が認められた。

副次的評価項目である毎日の最悪の疲労及び悪心については、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。003 試験の AIP 患者では、本剤投与によって、Month 6 で 12-item Short-form Health Survey 第 2 版 (SF-12) による身体的側面の QoL サマリースコア (PCS) のベースラインからの平均変化量に、プラセボ投与と比較して増加 (改善) が認められた (3.939、名目上の $p=0.0216$)。Month 6 での本剤投与とプラセボ投与の比較では、SF-12 のすべての領域で、ギボシラン投与による改善傾向が一貫して認められ、体の痛み、社会生活機能及び日常役割機能 (身体) の項目で最も大きな増加が認められた。これらの臨床的有効性評価項目のすべてについて、全 AHP 患者集団でも同様の結果がみられた。

001 試験 C、003 試験の OLE 期間でプラセボ投与から本剤投与にクロスオーバーした患者及び 002 試験の結果からも、AAR、ALA 値、PBG 値及びヘミン投与の減少又は低下が同様に認められ、003 試験の DB 期間で示された有効性が裏付けられた。さらに、002 試験の結果から、本剤を最長 41.0 ヶ月間にわたり長期投与したとき、AAR の減少、ALA 値及び PBG 値の低下並びにヘミン投与の減少が維持又は増強されることが示された。002 試験は、本剤の臨床での投与期間がこれまで最も長い試験である。

安全性

003 試験の 18 ヶ月間の投与期間中 (6 ヶ月間の DB 期間の本剤群及び 12 ヶ月間の OLE 期間を含むデータカットオフ時点まで)、本剤投与の AHP 成人患者 (94 例、日本人 3 例を含む) のうち 68 例 (72.8%) に副作用が報告された。主な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%)、及び頭痛 (12 例、12.8%) などであった。投与期間中に死亡の報告はなかった。

全体として、これまでに集積された安全性データから、本剤の安全性プロファイルは許容可能であり、成人及び青年期の AHP 患者の治療に適していることが示された。

これらの結果に基づき、本剤は成人及び青年期の AHP に対する治療薬として有効であると考え、「急性肝性ポルフィリン症」を効能又は効果として設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

予定する用法及び用量は、AHPと診断された患者に対して2.5 mg/kg月1回皮下投与であり、用量は実体重に基づき算出する。12歳以上の小児患者又は65歳以上の高齢患者に対する、用量調節は不要である。

本剤の投与方法は、1) 疾患の原因である神経毒性因子のALA値及びPBG値を可能な限り低下させて基準値に近づけることができ、かつ許容可能な安全性プロファイルが得られる用量の特定、2) 投与間隔を通じて持続的に尿中ALAS1 mRNAを減少させ、その発現を抑制し、持続的にALA及びPBGの低値を維持する投与頻度の特定、に基づいて選択した。ギボシラン治療の目標は、ポルフィリン症発作によって障害発生や死亡に至る可能性があるため、発作の発現回数を可能な限り抑制すること及びヘミンの静脈内投与を必要とする非発作時のAHP症状の発現を減らすことである。選択された用量及び投与頻度は、慢性高排出者（CHE、文献では無症候性高排出者[ASHE]とも称され、AHPに関連する遺伝子変異を有し、ALA及びPBGは高値を示すが、活動性の内臓神経発作は認められない）患者を対象とした第I相試験（001試験のPart A及びPart B）及びAIP患者を対象とした第I相試験（001試験C）によって裏付けられ、AHP患者を対象とした第III相ピボタル試験（003試験）により確認されている。

用量の設定は、001試験C及び002試験のAIP患者の結果に基づいて設定した。いずれの試験でも、2.5 mg/kg QM投与により、尿中ALA値及びPBG値は初回投与後14日以内に大幅に低下し、その程度は1ヵ月以内にほぼ最大に達した。各発作が永続的な障害のリスクをもたらすため、ALA値及びPBG値の速やかな低下によって発作回数を速やかに減少させることが期待される。さらに、月1回の投与間隔を通してALA値及びPBG値が基準値近くまで低下し、投与間隔中の上昇は確認されなかった。

QM投与に比べて、3ヵ月に1回（Q3M）投与時の尿中ALA値の低下率は小さいことが予測された。また、Q3M投与では尿中ALA値の変動が大きくなり、投与間隔の最終時点ではベースライン値に近づくことも予測された。これを反映して、Q3M投与ではQM投与に比べてAARの低下の程度は小さかった。

ALA-発作モデル（ALA測定値モデル/ALA低下率モデル）より、治験参加時に過去のAARが多い又はヘミン予防投与歴があるAHP患者は、ベースラインのAAR平均値が18.5～21.4回と多く、プラセボ投与患者の年間発作日数は102～116日と予測された。本剤2.5 mg/kg QM投与では、ベースラインの疾患重症度が高いにもかかわらず、AHP患者のAARが大きく減少した。

以上のとおり、モデル解析の結果、2.5 mg/kg QM投与では、ALA値が基準値近くに維持され、ピーク・トラフ変動が最小限で、ALA-AAR曲線のプラト一部分にあることから、ベースラインの疾患重症度にもかかわらずほぼ最大のAARの減少が得られると考えられる。

小児及び18歳未満の青年を対象としたギボシランの検討は実施されなかった。母集団薬物動態（PK）及びPK/薬力学（PD）モデルで、青年期（12歳以上、18歳未満）患者にギボシラン2.5 mg/kgをQM投与したときのPK（ギボシラン及びその活性代謝物の定常状態の曝露量）及びPD（尿中ALA値の低下）の予測値は、成人（18歳以上）と同程度であることが示されている。

001、002及び003試験の結果に加えて、併合データを用いた母集団PK解析及び母集団PK/PD解析並びにALA値-発作モデル/シミュレーションを総合すると、成人（18歳以上）及び青年期（12歳以上、18歳未満）AHP患者の推奨投与方法は本剤2.5 mg/kg QM投与であることが裏付けられた。この投与方法で、疾患重症度にかかわらず、すべてのAHP患者に対する長期治療で最適な臨床的ベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが得られる。年齢、性別、体重、人種、軽度肝機能障害、軽度～重度腎機能障害のいずれの部分集団でも用量を調節する必要はないと考えられる。

日本人患者での本剤のPK、PD及び有効性は、東アジア人患者及びAHP全体集団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と考えられる。003試験のOLE期間中に、日本人患者3例中2例は本剤1.25 mg/kgの投与を受けた。日本人患者の過半数はOLE期間に本剤1.25 mg/kgのQM投与を受けたが、全体集団での1.25及び2.5 mg/kg投与の比較では、OLE期間に2.5 mg/kg投与を受けた患者で複合発作のAAR、ALA値及びPBG値並びにヘミンの年換算投与回数に基づく臨床的有効性の向上が認められたため、日本人での本剤の申請用量を2.5 mg/kgとした。

これらの結果及び企業中核データシート（CCDS: Company Core Data Sheet）に基づき、本剤の用法及び用量は、「通常、12歳以上の患者には、ギボシランとして2.5 mg/kgを1カ月に1回皮下投与する。」と設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠

臨床試験成績、非臨床試験の結果、本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州製品概要（SmPC: Summary of Product Characteristics）を踏まえ、本剤の添付文書における使用上の注意を設定した。

以下に使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	医薬品の一般的な注意として設定した。 海外臨床試験において、アレルギー性喘息及びアトピーの病歴を有する患者 1 例にアナフィラキシーが認められている。
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。	本剤の適用に当たっては、AHP と診断されている患者に対して投与するよう記載した。
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 ヶ月間隔で投与すること。	用法及び用量に関わる注意事項として、本剤 CCDS に基づき設定した。
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]	重度の腎機能障害患者において利用可能な成績は得られていないことから記載した。
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]	中等度及び重度の肝機能障害患者において利用可能な成績は得られていないことから記載した。
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。	妊婦に対する本剤使用のデータは限られている。動物試験において、母動物で毒性が認められる用量のギボシランを妊娠ラット及びウサギに皮下投与したとき、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。 薬発第 607 号（平成 9 年 4 月 25 日付）に基づき設定した。
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（30 mg/kg）投与時に 4 例中 1 例で乳汁	本剤のヒト母乳中への移行、授乳児に対する影響、及び乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない。 薬発第 607 号（平成 9 年 4 月 25 日付）に

使用上の注意（案）	設定根拠									
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。	基づき設定した。									
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。	小児等を対象とした臨床試験は実施していないため利用可能な成績は得られていないことから記載した。									
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。	一般的に高齢者では生理機能が低下していることから記載した。									
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="204 831 852 1346"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 831 421 898">薬剤名等</th> <th data-bbox="421 831 635 898">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="635 831 852 898">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 898 421 1122">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]</td> <td data-bbox="421 898 635 1122">これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td data-bbox="635 898 852 1122">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 1122 421 1346">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]</td> <td data-bbox="421 1122 635 1346">これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td data-bbox="635 1122 852 1346">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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	CYP1A2 または CYP2D6 基質薬との併用に当たっては、本剤投与により血中濃度（AUC 及び C _{max} ）が増加する可能性があり、それにより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する可能性があることから設定した。
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。								
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。	併合解析データで確認された副作用を基に記載した。									
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]										

使用上の注意（案）				設定根拠
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*（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	

使用上の注意（案）				設定根拠
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	
*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。				
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.1.4 他剤とは混注しないこと。</p>				本剤が適切に投与されるよう設定した。
<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>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。</p> <p>14.2.2 注射部位1カ所あたりの最大投与量は1.5 mL とすること。</p>				本剤が適切に投与されるよう設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書2
1.9.1 JAN2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和2年1月24日付薬生薬審発0124第1号により通知された。

一般的名称（日本名）：ギボシランナトリウム

一般的名称（英名）：Givosiran Sodium

薬生薬審発 0124 第 1 号
令和 2 年 1 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdب. nihs. go. jp/jan/Default. aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

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लग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लग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

43 Sodium salt of duplex of [(2*S*,4*R*)-1-{1-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-16,16-bis({3-[(3-{5-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]pentanamido;propyl)amino]-3-oxopropoxy}methyl)-5,11,18-trioxo-14-oxa-6,10,17-triazanonacosan-29-oyl}-4-hydroxypyrrolidin-2-yl)methyl hydrogen
all-P-ambo-2'-O-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-
(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanlylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-
(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-3'-adenylate and
all-P-ambo-2'-O-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thioadenylyl-
(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyladenylyl-
(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-
(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridylyl-
(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanlylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridine

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<p><i>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'-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<i>S</i>,4<i>R</i>)-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-オキソプロポキシ}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</i></p> <p><i>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</i></p> <p>(別名：ギボシランナトリウム)</p>
--------	--

毒性	急性：					
	動物種		投与経路	投与量 (mg/kg)	最大非致死量	
	ラット ^{#1}		皮下	0, 100	雌雄：100	
	^{#1} 13 週間反復投与毒性試験の情報					
	亜急性：					
	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与スケジュール	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	ラット	皮下	0, 3, 10, 30 (14 回)	1 週に 1 回 13 週間	30	有害所見なし
	ラット	皮下	0, 10, 50, 150	1 ヶ月に 1 回 13 週間	50 (雌) 150 (雄)	雌：卵円形細胞過形成、アルブミン減少、ALP 及び AST 上昇、直接及び総ビリルビン増加 雄：有害所見なし
	サル	皮下	0, 15, 50, 150 (14 回)	1 週に 1 回 13 週間	150	有害所見なし
	慢性：					
動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与スケジュール	無毒性量 (mg/kg)	主な所見	
ラット	皮下	0, 3, 10, 30 (27 回)	1 週に 1 回 26 週間	10	肝臓：肝細胞の単細胞壊死及び空胞化 AST 及び ALP 上昇	
サル	皮下	0, 10, 30, 100 (40 回)	1 週に 1 回 39 週間	30	肝臓：クッパー細胞及び肝細胞の細胞質内の好塩基性顆粒、単細胞壊死 ALT、AST、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 及びコレステロール上昇	

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 68 / 94= 72.3%	
	副作用の種類	例数
	注射部位反応	26
	悪心	22
	疲労	14
	頭痛	12
	嘔吐	9
会社	Alnylam Japan 株式会社	

1 第3部(モジュール3):品質に関する文書

3.2.S 原薬

資料番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価資料

3.2.S 原薬

資料番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

資料番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
3.2.P.1 製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

資料番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specification(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

資料番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料
3.2.A その他				
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.3	Excipients	海外	社内資料	評価資料

3.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
3.3.1	Banyay, M , Munna Sarkar, Astrid Graslund. (2003) "A library of IR bands of nucleic acids in solution" Biophysical Chemistry 104, 477 - 488
3.3.2	Capaldi, C. D, Hans Gaus, Achim H. Krotz, Jim Arnold, Ricaldo L. Carty, Max N. Moore, Anthony N. Scozzari, Kirsten Lowery, Douglas L. Cole, and Vasulinga T. Ravikumar. (2003) ."Synthesis of High-Quality Antisense Drugs. Addition of Acrylonitrile to Phosphorothioate Oligonucleotides: Adduct Characterization and Avoidance" Organic Process Research & Development 7, 832 - 838
3.3.3	Capaldi, C. D, Hans J. Gaus, Recaldo L. Carty, Max N. Moore, Brett J. Turney, Stella D. Decottignies, James V. McArdle, Anthony N. Scozzari, Vasulinga T. Ravikumar and Achim H. Krotz. (2004) "Formation of 4,4'-dimethoxytrityl-C-phosphonate oligonucleotides" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14, 4683-4690
3.3.4	Cheruvallath, S.Z, Patrick D. Wheeler , Douglas L. Cole & Vasulinga T. Ravikumar. (1999) "Use of Phenylacetyl Disulfide (PADS) in the Synthesis of Oligodeoxyribonucleotide Phosphorothioates" NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, 18(6&7), 1195 - 1197
3.3.5	Cui, L , Wenjie Ye, Erin G. Prestwich, John S. Wishnok, Koli Taghizadeh, Peter C. Dedon, and Steven R. Tannenbaum. (2013) "Comparative Analysis of Four Oxidized Guanine Lesions from Reactions of DNA with Peroxynitrite, Singlet Oxygen, and γ -Radiation" Chem. Res. Toxicol. 26, 195 - 202
3.3.6	Dekant, W, James E. Klaunig. (2016) "Toxicology of decamethylcyclopentasiloxane (D5)" Regulatory Toxicology and Pharmacology 74, S67 - S76
3.3.7	Furtig, B, Christian Richter, Jens Wohnert, and Harald Schwalbe. (2003) "NMR Spectroscopy of RNA" ChemBioChem, 4, 936 - 962
3.3.8	Gaus, H, Phil Olsen, Kent Van Sooy, Claus Rentel, Brett Turney, Kathleen L. Walker, James V. McArdle and Daniel C. Capaldi. (2005) "Trichloroacetaldehyde modified oligonucleotides" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15, 4118 - 4124

3.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
3.3.9	Jenke, D, James Castner, Thomas Egert, et al. (2013) "Extractables Characterization for Five Materials of Construction Representative of Packaging Systems Used for Parenteral and Ophthalmic Drug Products" PDA J Pharm Sci and Tech, 67, 448 - 511
3.3.10	Jenke, D , Norman Liu, Yousheng Hua, et al. (2015) "A Means of Establishing and Justifying Binary Ethanol/Water Mixtures as Simulating Solvents in Extractables Studies" PDA J Pharm Sci and Tech, 69, 366 - 382
3.3.11	Johnson, Jr W, Wilma F. Bergfeld, Donald V. Belsito, Ronald A. Hill, Curtis D. Klaassen, Daniel C. Liebler, James G. Marks Jr, Ronald C. Shank, Thomas J. Slaga, Paul W. Snyder, and F. Alan Andersen. (2011) "Safety Assessment of Cyclomethicone, Cyclotetrasiloxane, Cyclopentasiloxane, Cyclohexasiloxane, and Cycloheptasiloxane" International Journal of Toxicology 30(Supplement 3), 149S - 227S
3.3.12	Kreutz, C and Ronald Micura.(2008) "Investigations on Fluorine-Labeled Ribonucleic Acids by 19F NMR Spectroscopy". Modified Nucleosides. Wiley-VCH. 2-27.
3.3.13	Krotz, H. A, Patrick G. Klopchin, Kathleen L Walker, G. Susan Srivatsa, Douglas L. Cole and Vasulinga T. Ravikumar. (1997) "On the Formation of Longmers in Phosphorothioate Oligodeoxyribonucleotide Synthesis" Tetrahedron letters, Vol. 38, No. 22, pp. 3875 - 3878
3.3.14	Krotz, H. A, Dennis Gorman, Paul Mataruse, Craig Foster, James D. Godbout, Christopher C. Coffin, and Anthony N. Scozzari. (2004) "Phosphorothioate Oligonucleotides with Low Phosphate Diester Content: Greater than 99.9% Sulfurization Efficiency with "Aged" Solutions of Phenylacetyl Disulfide (PADS)" Organic Process Research & Development, 8, 852 - 858
3.3.15	Labet, V, Christophe Morell, Jean Cadet, Leif A. Eriksson, and Andre Grand. (2009) "Hydrolytic Deamination of 5-Methylcytosine in Protic Mediums - A Theoretical Study" J. Phys. Chem. A, 113, 2524 - 2533
3.3.16	Lindahl, T. (1993) "Instability and decay of the primary structure of DNA" NATURE · VOL 362 · 22 APRIL, 709 - 715

3.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
3.3.17	McLuckey, A. S, Gary J. Van Berkel, and Gary L. Glish. (1992) "Tandem Mass Spectrometry of Small, Multiply Charged Oligonucleotides" J Am Soc Mass Spectrom. 3, 60-70
3.3.18	Murugaiah, V .(2011) "Determination of Extinction Coefficient" Handbook of Analysis of Oligonucleotides and Related Products. CRC Press, 351-359
3.3.19	Nair, K. J, Jennifer L. S. Willoughby, Amy Chan, Klaus Charisse, Md. Rowshon Alam, Qianfan Wang, Menno Hoekstra, Pachamuthu Kandasamy, Alexander V. Kel'in, Stuart Milstein, Nate Taneja, Jonathan O'Shea, Sarfraz Shaikh, Ligang Zhang, Ronald J. van der Sluis, Michael E. Jung, Akin Akinc, Renta Hutabarat, Satya Kuchimanchi, Kevin Fitzgerald, Tracy Zimmermann, Theo J. C. van Berkel, Martin A. Maier, Kallanthottathil G. Rajeev, and Muthiah Manoharan. (2014) "Multivalent N-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing" J. Am. Chem. Soc, 136, 16958 - 16961
3.3.20	Nair, K. J, Alexander V. Kelin, Pachamuthu Kandasamy, Kallanthottahill G. Rajeev, Muthiah Manoharan. (2015) "CARBOHYDRATE CONJUGATED RNA AGENTS AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION" United States Patent Application Publication, Pub. No.: US 2015/0196655 A1, Pub. Date: Jul. 16,2015
3.3.21	Norwood, L. D, LEE M. NAGAO, and CHERYL L. M. STULTS. (2013) "Perspectives on the PQRI Extractables and Leachables "Safety Thresholds and Best Practices" Recommendations for Inhalation Drug Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 67, No. 5, September–October, 413 - 429
3.3.22	Paskiet, D, DENNIS JENKE, DOUGLAS BALL, CHRISTOPHER HOUSTON, DANIEL L. NORWOOD, and INGRID MARKOVIC. (2013) "The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP)" PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 67, No. 5, September-October, 430 - 447
3.3.23	Pon, T. R and Shuyuan Yu. (1997) "Rapid Automated Derivatization of Solid-Phase Supports For Oligonucleotide Synthesis Using Uronium or Phosphonium Coupling Reagents." Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 19, pp. 3331 - 3334

3.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
3.3.24	Pretsch, E. P. Buhlmann, C. Affolter. (2000) "Structure Determination of Organic Compounds Tables of Spectral Data" Springer, 1, 12 - 15, 144 - 147, 154 - 155, 254 - 255. 258 -259, 304 - 307
3.3.25	Ramakrishnan, B and Pradman K. Qasba. (2002) "Structure-based Design of β 1,4-Galactosyltransferase I (β 14Gal-TI) with Equally Efficient N-Acetylgalactosaminyltransferase Activity" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 277. No. 23. Issue of June 7, pp. 20833- 20839
3.3.26	Ranjbar, B and Pooria Gill. (2009) "Circular Dichroism Techniques: Biomolecular and Nanostructural Analyses- A Review" Chem Biol Drug Des; 74: 101 -120
3.3.27	Stephan Seiffert, Harald Debelak, Philipp Hadwiger, Kerstin Jahn-Hofmann, Ingo Roehl, Hans-Peter Vornlocher, Bernhard Noll (2011) "Characterization of side reactions during the annealing of small interfering RNAs" Analytical Biochemistry 414, 47-57

2 第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	BIO14037	In Vitro Identification of AS1-GalNAc siRNA Candidates by Transfection in Support of Lead Selection for ALN-AS1	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	BIO14024	Single nucleotide polymorphisms in the ALN-60519 target region	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	BIO18001	In Vitro Activity of Potential Givosiran Antisense Strand (A-122227) Terminal Truncation Metabolites	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	BIO14050	Pharmacologic Evaluation of ALN-60519 compared to Hemin in a Mouse Model of Acute Intermittent Porphyria	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	BIO14012	Pharmacologic Evaluation of ALN-60519 in a Mouse Model of Acute Intermittent Porphyria Following Multiple Subcutaneous Injections	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	BIO14008	Pharmacodynamic Evaluation of ALN-60519 in Wild-Type Rats Following Single Subcutaneous Injection	海外	社内資料	評価資料

4.2.1 薬理試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.1.1-7	BIO14009	Pharmacodynamic Evaluation of ALN-60519 in Wild-Type Rats Following Multiple Subcutaneous Injections	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	BIO18002	Pharmacodynamic Evaluation of ALN-AS1 in Support of the Study Entitled “The Pharmacokinetics, Bioavailability, Tissue Distribution and Pharmacodynamics of ALN-AS1 after a Single Intravenous, or Single or Multiple Subcutaneous, Doses to Sprague-Dawley Rats”	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	BIO14010	Pharmacologic Evaluation of ALN-60519 in a Rat Model of Acute Intermittent Porphyria Following a Single Subcutaneous Injection	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	BIO14011	Pharmacologic Evaluation of ALN-60519 in a Rat Model of Acute Intermittent Porphyria following a Multiple Subcutaneous Injections	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	■■■■■	Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Evaluation of AD-60519 Following Subcutaneous Injection of Male Cynomolgus Monkeys Attaching Report Bio14027	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	BIO14003	Efficacy Study of AD-58632, AD-60519, AD-61193, and AD-60819 following Subcutaneous Injection of Male Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験					

4.2.1 薬理試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.1.2-1	BIO14038	In vitro "Off-Target" Analysis of ALN-60519, the ALAS1-Targeting siRNA Component of ALN-AS1	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-2	BIO20002	In vitro Off-Target Analysis of ALN-60519, the <i>ALAS1</i> -Targeting siRNA Component of Givosiran	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	AS1-NCD14-019	ALN-AS1: A Cardiovascular and Respiratory Safety Pharmacology Study in the Cynomolgus Monkey Using Telemetry	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験: 該当なし					

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	■■■■■	Quantitation of ALN-AS1 in Mouse Plasma (K ₂ EDTA) by Detection of A-122227 (Antisense) and A-122230 (Sense) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	■■■■■	Quantitation of ALN-AS1 in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by Detection of A-122227 (Antisense) and A-122230 (Sense) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	■■■■■	Validation of a Semi-quantitative Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of ALN-AS1-reactive IgG/IgM Antibodies in Rat Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	■■■■■	Quantitation of ALN-AS1 in Rabbit Plasma (K ₂ EDTA) by Detection of A-122227 (Antisense) and A-122230 (Sense) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	■■■■■	Quantitation of ALN-AS1 in Cynomolgus Monkey Plasma (K ₂ EDTA) by Detection of A-122227 (Antisense) and A-122230 (Sense) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.2.1-6	BA17014	Development of an LC-MS/MS Method for Quantitation of ALN-AS1 Antisense Strand Full Length and N-1 Metabolites and Exploratory Analysis in Monkey and Human to Confirm Assay Feasibility	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	■■■■■	Validation of a Semi-quantitative Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection of ALN-AS1-reactive IgG/IgM Antibodies in Monkey Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2-1	AS1-NCD14-003	The Pharmacokinetics, Bioavailability, Tissue Distribution and Pharmacodynamics of ALN-AS1 After a Single Intravenous, or Single or Multiple Subcutaneous, Doses to Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	AS1-DSM18-010	Pharmacokinetic Study of ALN-AS1 And Metabolite in Sprague Dawley Rats After a Single Subcutaneous Injection	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	AS1-NCD14-018	Toxicokinetic Aspects of “ALN-AS1: A 4-Week, Single Subcutaneous Dose Toxicokinetic Study in the Sprague-Dawley Rat”	海外	社内資料	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.2.2-4	AS1-NCD14-007	The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ALN-AS1 After a Single Intravenous, or Single or Multiple Subcutaneous, Doses to Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-5	AS1-DSM18-009	Pharmacokinetics of Givosiran Following Subcutaneous Administration in the Cynomolgus Monkey	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3-1	AS1-DSM18-008	Binding of ALN-AS1 to Mouse, Rat, Monkey, or Human Plasma Proteins	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4 代謝					
4.2.2.4-1	BA14010	<i>In vitro</i> Metabolic Stability of ALN-60519 in Mouse, Rat, Monkey, and Human Serum and Liver S9-fractions, and <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> Metabolic Profiling of ALN-60519	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-2	AS1-DSM18-015	Metabolic Stability of ALN-AS1 in Human Liver S9 With and Without Cofactor (NADPH)	海外	社内資料	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.2.4-3	████████	ALN-AS1SC: Evaluation of the Direct and Time-dependent Inhibitory Potential Against Seven Human Cytochrome P450 Isoforms Using Human Liver Microsomes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-4	████████	Evaluation of the Potential of ALN-AS1 to Induce CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 in Cultured Human Hepatocytes	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-5	████████	<i>Ex vivo</i> Evaluation of CYP1A, CYP2B, CYP2D, CYP2E and CYP3A Activities in Hepatic Microsomes Prepared from Sprague Dawley Rats Treated with a Single or Multiple Once-Weekly Doses of ALN-AS1	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-6	AS1-DSM17-018	[³ H]ALN-AS1: Metabolism, Excretion and Mass Balance, and Tissue Distribution <i>via</i> Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Subcutaneous Administration	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5 排泄					
4.2.2.5-1	████████ ████████	A Subcutaneous Injection Seminal Fluid Transfer Study of ALN-AS1 in Male New Zealand White Rabbits	海外	社内資料	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)					
4.2.2.6-1	AS1-DSM18-003	In Vitro Evaluation of ALN-AS1 (Givosiran) as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6-2	AS1-NCD14-014	Determination of ALN-AS1 Effect on the Pharmacokinetic (PK) Profile of Four CYP450 Probe Substrates Following Multiple Subcutaneous Doses of ALN-AS1 to Monkeys	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6-3	AS1-DSM17-003	EVALUATION OF REPEAT DOSE ALN-AS1 EFFECT ON THE PHARMACOKINETIC PROFILES OF CYP 3A4 SUBSTRATES, MIDAZOLAM AND SIMVASTATIN, IN MALE CYNOMOLGUS MONKEYS	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験:該当なし					

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.3.1 単回投与毒性試験:該当なし					
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	AS1-NCD14-005	ALN-AS1: A 4-Week Repeat Subcutaneous Injection Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in the CD-1 Mouse	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	AS1-NCD13-001	AN EXPLORATORY REPEAT SUBCUTANEOUS DOSE TOXICITY STUDY OF AD-60519, AD-61193, AND AD-60835 IN MALE SPRAGUE DAWLEY RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	AS1-NCD14-001	ALN-AS1SC: A 4-Week Repeat Subcutaneous Injection Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in the Albino Rat	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	AS1-NCD14-010	ALN-AS1: A 13-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in the Albino Rat Followed by a 13-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-5	AS1-GLP16-022	ALN-AS1: A 13-Week Repeat Dose Subcutaneous Injection Toxicity Study in Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.3.2-6	AS1-GLP15-022	ALN-AS1: A 26-Week Repeat Dose Subcutaneous Injection Toxicity, Fertility and Early Embryonic Development (to Implantation) Study in the Albino Rat Followed by a 13-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-7	AS1-NCD14-002	ALN-AS1SC: A 4-Week Repeat Subcutaneous Injection Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in the Cynomolgus Monkey	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-8	AS1-NCD14-011	ALN-AS1: A 13-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in the Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-9	AS1-GLP15-018	ALN-AS1: A 39-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in the Juvenile Cynomolgus Monkey Followed by a 13-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1 In Vitro試験					
4.2.3.3.1-1	AS1-NCD14-015	ALN-AS1: Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli	海外	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.3.3.1-2	AS1-NCD14-016	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo試験					
4.2.3.3.2-1	AS1-NCD14-017	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Rat Bone Marrow	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験:該当なし					
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験					
4.2.3.4.2-1	AS1-DSM16-003	AN 8 WEEK REPEAT DOSE SUBCUTANEOUS INJECTION TOXICITY STUDY OF ALN-AS1 IN THE INBRED HYBRID MOUSE (BALB/cBy x C57BL/6 F1)	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.4.2-2	AS1-GLP17-006	ALN-AS1: An 8-Week Dose Range-Finding Subcutaneous Administration Toxicity and Toxicokinetic Study in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice	海外	社内資料	参考資料

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.3.4.2-3	AS1-GLP17-004	ALN-AS1: A 26-week Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study in Tg-rasH2 Mice	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.3 その他の試験:該当なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	AS1-DSM15-041	ALN-AS1: A Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Fertility and Embryo-Fetal Development Study in Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.1-2	AS1-GLP16-011	ALN-AS1: A Subcutaneous Injection Fertility and Embryo-Fetal Development Study in Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	AS1-DSM16-012	ALN-AS1: A Dose Range-finding Embryo-Fetal Development Study by Subcutaneous Injection in Rabbits	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-2	AS1-GLP16-018	ALN-AS1: An Embryo-Fetal Development Study by Subcutaneous Injection in Rabbits	海外	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3-1	AS1-GLP17-009	ALN-AS1: A Subcutaneous Injection Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study in Sprague Dawley Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験:該当なし					
4.2.3.6 局所刺激性試験:該当なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験:該当なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験					
4.2.3.7.2-1	AS1-NCD14-013	A Single Dose (Subcutaneous Injection) Exploratory Immunostimulation Study of ALN-AS1 in Male CD-1 Mice	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.2-2	BIO14026	Evaluation of AD-60519 Cytokine Induction in an <i>in vitro</i> Human Whole Blood Assay	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験:該当なし					
4.2.3.7.4 依存性試験:該当なし					

4.2.3 毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料
		4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験:該当なし			
		4.2.3.7.6 不純物の毒性試験:該当なし			
		4.2.3.7.7 その他の試験:該当なし			

4.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
4.3.1	Anderson, K.E., et al., (2005). “Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias.” Ann Intern Med,142(6): p. 439-50
4.3.2	Ashwell, G. and A.G. Morell, The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol, 1974. 41(0): p. 99-128.
4.3.3	Baenziger, J.U. and D. Fiete, Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell, 1980. 22(2 Pt 2): p. 611-20.
4.3.4	Balwani, M. and R.J. Desnick, The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood, 2012. 120(23): p. 4496-4504.
4.3.5	Bartlett, D.E. and Davis, M.E, Effect of siRNA Nuclease Stability on the In Vitro and In Vivo Kinetics of siRNA-Mediated Gene Silencing Biotechnol Bioeng. 2007;97(4):909-21.
4.3.6	Bissell, D.M. and B. Wang, Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol, 2015. 3(1): p. 17-26.
4.3.7	Bonkovsky, H.L., et al., Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med, 2014. 127(12): p. 1233-41.
4.3.8	Cappon, G., Fleeman, T., Chapin, R., Hurtt, M. (2005). “Effects of Feed Restriction During Organogenesis on Embryo-Fetal Development in Rabbit.” Birth Deffects Research (Part B) 74: 424-430.
4.3.9	Chan, et. al. Preclinical Development of a Subcutaneous ALAS1 RNAi Therapeutic for Treatment of Hepatic Porphyrias Using Circulating RNA Quantification Mol Ther Nucleic Acids. 2015;4:e263.

4.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
4.3.10	Clark, R., Roberson, R., et al. (1986). "Association between Adverse Maternal and Embryo-Fetal Effects in Norfloxacin-Treated and Food-Deprived Rabbits." <i>Fundamental and Applied Toxicology</i> 7; 272-286.
4.3.11	Coelho, T, Adams, D et al (2013), "Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis" <i>NEJM</i> 369:9: 819-829
4.3.12	Correia, MA, Sinclair, PR, and DeMatteis, F (2011). "Cytochrome P450 regulation: the interplay between its heme and apoprotein moieties in synthesis, assembly, repair and disposal" <i>Drugs Metab Rev</i> 43(1): 1-26.
4.3.13	Cummings RD, McEver RP. C-type Lectins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. <i>Essentials of Glycobiology</i> . 2nd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. Chapter 31.
4.3.14	Danielsson, B. (2013). "Maternal Toxicity." Chapter 24 in <i>Teratogenicity Testing: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology</i> , 947: 311-325.
4.3.15	Du, Q., et al., A systematic analysis of the silencing effects of an active siRNA at all single-nucleotide mismatched target sites. <i>Nucleic Acids Res</i> , 2005;33(5):1671-7.
4.3.16	Elbashir, S.M., W. Lendeckel, and T. Tuschl, RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. <i>Genes Dev</i> , 2001. 15(2): p. 188-200.
4.3.17	Frith, C., Botts, S., Jokinen, M., Eighmy, J., Hailey, J., Morgan, S., Chandra, M. (2000). "Non-proliferative Lesions of the Endocrine System in Rats." In: <i>Guides for Toxicologic Pathology</i> . Society of Toxicologic Pathologists, Washington DC.
4.3.18	Geffen, I. and M. Spiess, Asialoglycoprotein receptor. <i>Int Rev Cytol</i> , 1992. 137B: p. 181-219.

4.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
4.3.19	Geisbert, T, Hensley, LE et al. (2006) "Postexposure Protection of Guinea Pigs against a Lethal Ebola Virus Challenge Is Conferred by RNA Interference" Journal of Infectious Disease. 193:1650-7
4.3.20	Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aguda BD, Lee EJ, Yu L, Xiao T, Schafer J, Lee ML, Schmittgen TD, et al. 2008. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. PLoS One 3: e3694.
4.3.21	Jackson, A.L., et al., (2006). "Position-specific chemical modification of siRNAs reduces "off-target" transcript silencing." RNA, 12(7): p. 1197-1205.
4.3.22	Jackson, A.L., et al., Widespread siRNA "off-target" transcript silencing mediated by seed region sequence complementarity. RNA, 2006. 12(7): p. 1179-87.
4.3.23	James, M.F. and R.J. Hift, Porphyrins. Br J Anaesth, 2000. 85(1): p. 143-53.
4.3.24	Judge, AD, Bola, G et al (2006)."Design of Noninflammatory Synthetic siRNA Mediating Potent Gene Silencing in Vivo". Molecular Therapy. 13(3), 494-505
4.3.25	Kamm RC, Smith AG., (1972). "Nucleic acid concentrations in normal human plasma." Clin Chem 18: 519-522.
4.3.26	Kimmel, CA and Buelke-Sam, J (2001) "Reproductive and Developmental Toxicology" IN Patty's Toxicology, Fifthe Ed Vol 1. 53-115
4.3.27	Lenz, B., Braendli-Baiocco, A., Engelhardt, J., Fant, P., Fischer, H., Francke, S., Fukuda, R., Gröters, S., Harada, T., Harleman, H., Kaufmann, W., Kustermann, W., Nolte, T., Palazzi, X., Pohlmeyer-Esch, G., Popp, A., Romeike, A., Schulte, A., Silva Lima, B., Tomlinson, L., Willard, J., Wood, C., Yoshida, M. (2018). "Characterizing Adversity of Lysozomal Accumulation in Nonclinical Toxicity Studies: Results from the 5th ESTP International Expert Workshop." Toxicologic Pathology 46(2): 224-246.

4.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
4.3.28	Lindberg, R.L., et al., Porphobilinogen deaminase deficiency in mice causes a neuropathy resembling that of human hepatic porphyria. <i>Nat Genet</i> , 1996. 12(2): p. 195-9.
4.3.29	Matsuzawa, T., Nakata, M., Goto, I., Tshushima, M. (1981). "Dietary Deprivation Induces Fetal Loss and Abortion in Rabbits." <i>Toxicology</i> 22: 255-259.
4.3.30	Morrissey, DV, Lockridge, JA et al (2005),. "Potent and persistent in vivo anti-HBV activity of chemically modified siRNAs". <i>Nature Biotechnology</i> . 23 (8): 1002-7
4.3.31	Nair, JK, Willoughby, JLS, et al (2014). "Multivalent N-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing". <i>JACS</i> 136: 16958-61
4.3.32	Puy, H., L. Gouya, and J.C. Deybach, <i>Porphyrias</i> . <i>Lancet</i> , 2010. 375(9718): p. 924-37.
4.3.33	Revenfeld, A.L., et al., Diagnostic and prognostic potential of extracellular vesicles in peripheral blood. <i>Clin Ther</i> , 2014. 36(6): p. 830-46.
4.3.34	Salido-Guadarrama, I., et al., MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer. <i>Onco Targets Ther</i> , 2014. 7: p. 1327-38.
4.3.35	Sassa, S., Modern diagnosis and management of the porphyrias. <i>British Journal of Haematology</i> , 2006. 135: p. 281-292.
4.3.36	Schwartz, A.L., D. Rup, and H.F. Lodish, Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. <i>J Biol Chem</i> , 1980. 255(19): p. 9033-6.

4.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
4.3.37	Sehgal, A., et al., Tissue-specific gene silencing monitored in circulating RNA. RNA, 2014. 20(2): p. 143-9.
4.3.38	Shah, M.A., R. Remoroza, and K. Aziz, Acute Intermittent Porphyria, in Hospital Physician, 2002. p. 67-71.
4.3.39	Singal, A.K., C. Parker, and e. al., Liver transplantation in the management of porphyria. Hepatology, 2014. 60(3): p. 1082-1089.
4.3.40	Soutschek, J., et al., Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. Nature, 2004. 432(7014): p. 173-8.
4.3.41	Tabernero, J, Ghapiro, GI et al. (2013) " First-in-Humans Trial of an RNA Interference Therapeutic Targeting VEGF and KSP in Cancer Patients with Liver Involvement" Cancer Discovery 406-17
4.3.42	Taylor, D.D. and C. Gercel-Taylor, The origin, function, and diagnostic potential of RNA within extracellular vesicles present in human biological fluids. Front Genet, 2013. 4: p. 142.
4.3.43	Thoolen, B, Maronpot R, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, Malarkey D, Kaufmann W, Küttler K, Deschl U, Nakae D, Gregson R, Vinlove M, Brix A, Singh B, Belpoggi F, Ward J. (2010). "Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system." Toxicologic Pathology 38(7 Suppl): 5S-81S.
4.3.44	Uehara, S., et al., Immunochemical detection of cytochrome P450 enzymes in liver microsomes of 27 cynomolgus monkeys. J Pharmacol Exp Ther, 2011. 339(2): p. 654-61.
4.3.45	Vaishnaw, A.K., et al., A status report on RNAi therapeutics. Silence, 2010. 1(1): p. 14.

4.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
4.3.46	Wee L.M., Flores-Jasso C.F., Salomon W.E., Zamore P.D. Argonaute divides its RNA guide into domains with distinct functions and RNA-binding properties. Cell 2012, 151, 1055-106.
4.3.47	Wu, J., M.H. Nantz, and M.A. Zern, Targeting hepatocytes for drug and gene delivery: emerging novel approaches and applications. Front Biosci, 2002. 7: p. d717-25.
4.3.48	Yasuda, M., et al.(2015). "Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria: Biochemical and Pathologic Studies of the Explanted Liver." Molecular Medicine, 21: p. 487-495.
4.3.49	Yasuda, M., et al., RNAi-mediated silencing of hepatic Alas1 effectively prevents and treats the induced acute attacks in acute intermittent porphyria mice. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. 111(21): p. 7777-82.
4.3.50	Zimmermann, TS, Lee ACH et al (2006) " RNAi-mediated gene silencing in non-human primates" Nature 441(4): 111-114
4.3.51	Gu S, Zhang Y, Jin L, Huang Y, Zhang F, Bassik MC, et al. Weak base pairing in both seed and 3' regions reduces RNAi off-targets and enhances si/shRNA designs. Nucleic Acids Res. 2014;42(9):12169-76.
4.3.52	Mortazavi A, Williams BA, McCue K, Schaeffer L, Wold B. Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq. Nature Methods. 2008;5(7):621-8.
4.3.53	Naito Y, Ui-Tei K. siRNA design software for a target gene-specific RNA interference. Front Genet. 2012;3:102.
4.3.54	Patel DJ, Ma J-B, Yuan Y-R, Ye K, Pei Y, Kuryavyi V, et al. Structural biology of RNA silencing and its functional implications. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2006;71:81-93.

4.3 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
4.3.55	Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. Cell. 2003;115(2):199-208.
4.3.56	Carito B, Harbison C, Janas M, Keirstead N, Jiang Y, Placke M. RNAi Therapeutics: ASGPR Tissue Expression Evaluation in Rat, Mouse, Non Human Primate and Human. American College of Veterinary Pathologists. 2016;New Orleans, LA, USA.

3 第5部(モジュール5):臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.2	臨床試験一覧表	—	社内資料	—	無

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書：該当なし						
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書：該当なし						
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書：該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	██████████	Validation of a Semi-quantitative ELISA for the Detection of ALN-AS1-reactive IgG/IgM Antibodies in Human Serum	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-2	██████████	Quantitation of ALN-AS1, AD-62763 and A-125583 in Human Plasma (K ₂ EDTA) by Detection of A-122227 (Antisense), A-125591 (Antisense) and A-125583 (Antisense) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-3	██████████	Determination of ALN-AS1 and AD-62763 in Human Urine treated with 0.1% to 1.0% CHAPS by Detection of A-122227 (Antisense) and A-125591 (Antisense) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-4	██████████	Validation of an Analytical Method for the Determination of 5-Aminolevulinic acid (ALA) in Human Urine by Column	海外	社内資料	評価資料	無

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの有無
5.3.1.4-5	■■■■■	Validation of an Analytical Method for the Determination of PBG in Human Urine by Column	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-6	■■■■■	Quantitation of ALN-AS1 in Human Plasma (K ₂ EDTA) by Detection of A-122227 (Antisense) and A-122230 (Sense) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-7	■■■■■	Quantitation of ALN-AS1 in Human Urine Treated with 0.0% to 1.0% CHAPS by Detection of A-122227 (Antisense) and A-122230 (Sense) by LC/MS-HRAM	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-8	■■■■■	Determination of 5-aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG) in Human Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-9	■■■■■	Determination of 5-aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG) in Human Urine by LC/MS/MS	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4-10	■■■■■	Validation of a Multiplex Luminex Method for the Quantitative Detection of IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IP-10, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , GM-CSF and G-CSF in Human Serum	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書：該当なし						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当なし						

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書						
5.3.3.4-1-01	ALN-AS1-004	A Drug-Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Givosiran on the Pharmacokinetics (PK) of Midazolam, Caffeine, Losartan, Omeprazole, and Dextromethorphan in Patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP) who are Asymptomatic High Excreters (ASHE)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4-1-02	ALN-AS1-004	A Drug-Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Givosiran on the Pharmacokinetics (PK) of Midazolam, Caffeine, Losartan, Omeprazole, and Dextromethorphan in Patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP) who are Asymptomatic High Excreters (ASHE) TLFs for JNDA	海外	社内資料	参考資料	

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5-1	Population PK	Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.2-1	ALA-Attack Analysis	Analysis of Relationship between Urinary Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphyria Attacks in Patients with Acute Hepatic Porphyria from Givosiran Clinical Trials	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.4.2-2	Population PK/PD	Population PK/PD and Exposure-safety Analyses of Givosiran	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.3.5.1-1-01	ALN-AS1-001	A Phase 1, Single-ascending Dose, Multiple-ascending Dose, and Multi dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP)	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-1-02	ALN-AS1-001	A Phase 1, Single-ascending Dose, Multiple-ascending Dose, and Multi dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP) TLFs for JNDA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.1-2-01	ALN-AS1-003 (ENVISION)	ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias (CSR1)	国内/海外	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-2-02	ALN-AS1-003 (ENVISION)	ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrias (CSR2)	国内/海外	社内資料	評価資料	

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.3.5.1-2-03	ALN-AS1-003 (ENVISION)	ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porphyrins TLFs for JNDA	国内/海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1-01	ALN-AS1-002	A Multicenter, Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Clinical Activity of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients with Acute Intermittent Porphyria who have Completed a Previous Clinical Study with ALN-AS1	海外	社内資料	評価資料	有* (* 5.3.5.2-1-01 と 5.3.5.2-1-03が一体)
5.3.5.2-1-02	ALN-AS1-002	A Multicenter, Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Clinical Activity of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients with Acute Intermittent Porphyria who have Completed a Previous Clinical Study with ALN-AS1 TLFs for JNDA	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.2-1-03	ALN-AS1-002	A Multicenter, Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Clinical Activity of Subcutaneously Administered ALN-AS1 in Patients with Acute Intermittent Porphyria who have Completed a Previous Clinical Study with ALN-AS1 erratum	海外	社内資料	評価資料	有* (* 5.3.5.2-1-01 と 5.3.5.2-1-03が一体)
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.3.5.3-1	—	Integrated Summary of Safety	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-2	—	Intergrated Summary of Efficacy	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-3	—	Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-4	—	Assessment of Hepatic Safety in the Givosiran Development Program	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-5	—	Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-6	—	2.7.2 Comparing East Asian AHP Patiesnts(ALN-AS1-003) and non East Asian CHE patients (ALN-AS1-004) and Japanese subjects TLFs	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-7	—	2.7.3 Comparing East Asian AHP Patiesnts and non east Asian Patients(ALN-AS1-003) and Japanese subjects TLFs	—	社内資料	—	無

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.3.5.3-8	—	2.7.4 Reanalysis TLFs of related Aes, Asian TLFs, part of reanalysis TLFs of related Aes(003), ISS TLFs (reanalysis TLFs of related AEs)	—	社内資料	—	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1	ALN-AS1-NT-001	Natural History Study of Acute Hepatic Porphyria (AHP) Patients with Recurrent Attacks (EXPLORE)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-2	ALA and PBG Levels in Healthy Subjects	Analysis of Urinary 5-Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphobilinogen (PBG) Levels in Healthy Subjects	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-3	BIO14028	CIRCULATING EXTRACELLULAR RNA DETECTION OF AS1 TRANSCRIPT IN HUMAN DONOR-MATCHED SERUM AND URINE SAMPLES	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.4-4	IBM Claims AHP Study 2	IBM Claims AHP Study 2 The Acute Hepatic Porphyria/Acute Intermittent Porphyria Patient Journey	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-5	IBM Claims AHP Study 3	IBM Claims AHP Study 3 Gallstones and Pancreatitis Among Acute Intermittent Porphyria Patients	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-6	IBM Claims AHP Study 4	IBM Claims AHP Study 4 AIP Medicaid Patient Segmentation Analysis	海外	社内資料	参考資料	無

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/ 海外	社内資料/公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書：該当なし						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7-2	—	副作用発現症例一覧表	—	社内資料	—	—
5.3.7-3	—	重篤な有害事象発現症例一覧表	—	社内資料	—	—
5.3.7-4	—	臨床検査値異常変動症例一覧表	—	社内資料	—	—

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.1	Aarsand, A.K., P.H. Petersen, and S. Sandberg, Estimation and application of biological variation of urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in healthy individuals and in patients with acute intermittent porphyria. Clin Chem, 2006. 52(4): p. 650-6.
5.4.2	Adams, D., et al., Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med, 2018. 379(1): p. 11-21.
5.4.3	Ahangari, A., et al., Acute intermittent porphyria symptoms during the menstrual cycle. Intern Med J, 2015. 45(7): p. 725-31.
5.4.4	Albers, J.W. and J.K. Fink, Porphyrinic neuropathy. Muscle Nerve, 2004. 30(4): p. 410-22.
5.4.5	Anderson, K.E., A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. Arch Intern Med, 1990. 150(7).
5.4.6	Anderson, K., Disorders of Heme Biosynthesis. Inborn Metabolic Diseases 2001:p2991-3062
5.4.7	Anderson, K.E., et al., Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med, 2005. 142(6): p. 439-50.
5.4.8	Anderson, K.E., et al. EXPLORE: A prospective, multinational natural history study of acute hepatic porphyria patients with recurrent attacks. in American Association for the Study of Liver Diseases. 2016. Boston.
5.4.9	Andersson, KE, et al., EXPLORE: A Prospective, Multinational Natural History Study of Acute Hepatic Porphyria Patients with Recurrent Attacks. 11 November 2016 AASLD 2016 Boston, USA

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.10	Anderson, K., et al., Phase 1/2 and Open Label Extension Studies of Givosiran, an Investigational RNA Interference (RNAi) Therapeutic, in Patients with Acute Intermittent Porphyria. <i>Hepatology</i> , 2018. 68: p. 50A-51A.
5.4.11	Andersson, C., et al., Atypical attack of acute intermittent porphyria - paresis but no abdominal pain. <i>Journal of Internal Medicine</i> 2002; 252: 265-270
5.4.12	Andersson, C., et al., Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. <i>Journal of Internal Medicine</i> 2003; 254: 176-183
5.4.13	Andersson, C. and LITHNER, J., Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. <i>Journal of Internal Medicine</i> 1994; 236: 169-175
5.4.14	Anhoej, C., V. Backer, and H. Nolte, Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. <i>Allergy</i> , 2001. 56(6): p. 548-52.
5.4.15	APF Transcript. The Voice of the Patient Patient-Focused Drug Development Meeting Acute Porphyrias. in <i>The Voice of the Patient</i> . 2017. Washington: APF.
5.4.16	APF-Webcast, Patient Focused Drug Development (PFDD) meeting for the Acute Porphyrias, A.P. Foundation, Editor. 2017: USA. p. 3:33:59.
5.4.17	Ashwell, G. and A.G. Morell, The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. <i>Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol</i> , 1974. 41(0): p. 99-128.
5.4.18	Asselbergs, F.W., et al., Acute intermittent porphyria as a cause of respiratory failure: case report. <i>Am J Crit Care</i> , 2009. 18(2): p. 180, 178-9.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.19	Badminton, M.N. and G.H. Elder, Molecular mechanisms of dominant expression in porphyria. J Inherit Metab Dis, 2005. 28(3): p. 277-86.
5.4.20	Baenziger, J.U. and D. Fiete, Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell, 1980. 22(2 Pt 2): p. 611-20.
5.4.21	Bakris, G.L. and R. Agarwal, Creatinine Bump Following Antihypertensive Therapy. Hypertension, 2018. 72(6): p. 1274-1276.
5.4.22	Balwani, M. and Desnick, E. J., The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Hematology 2012:p.19-27
5.4.23	Balwani, M. and R.J. Desnick, The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood, 2012. 120(23): p. 4496-504.
5.4.24	Balwani, M., et al., Acute Intermittent Porphyria in children: A case report and review of the literature. Mol Genet Metab, 2016. 119(4): p. 295-299.
5.4.25	Balwani, M., et al., Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology, 2017. 66(4): p. 1314-1322.
5.4.26	Bautista, O., et al., From metabolism to psychiatric symptoms: psychosis as a manifestation of acute intermittent porphyria. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2014. 26(2): p. E30.
5.4.27	Beal, S.L., Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet Phar, 2001. 28(5): p. 481-504.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.28	Beatty, P. C., and Willis, G. B., RESEARCH SYNTHESIS: THE PRACTICE OF COGNITIVE INTERVIEWING. Public Opinion Quarterly, Vol. 71, No. 2, Summer 2007, pp. 287-311
5.4.29	Benton, C. M. and Lim, C. K., Liquid chromatography and mass spectrometry of haem biosynthetic intermediates: a review. Biomed. Chromatogr. 2012; 26: 1009–1023
5.4.30	Benton, C.M., et al., Direct and simultaneous determination of 5-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in urine by hydrophilic interaction liquid chromatography-electrospray ionisation/tandem mass spectrometry. Biomed Chromatogr, 2012. 26(8): p. 1033-40.
5.4.31	Benton, C.M., et al., Direct and simultaneous quantitation of 5-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in human serum or plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry. Biomed Chromatogr, 2013. 27(2): p. 267-72.
5.4.32	Bergstrand, M., et al., Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. The AAPS Journal, Vol. 13, No. 2, June 2011.
5.4.33	Besur, S., P. Schmeltzer, and H.L. Bonkovsky, Acute Porphyrias. J Emerg Med, 2015. 49(3): p. 305-12.
5.4.34	Bissell, D.M., Treatment of acute hepatic porphyria with hematin. J Hepatol, 1988. 6(1): p. 1-7.
5.4.35	Bissell, D.M. and B. Wang, Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol, 2015. 3(1): p. 17-26.
5.4.36	Bissell, D.M., et al., Role of delta-aminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria. Am J Med, 2015. 128(3): p. 313-7.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.37	Bissell, D. M., et al., Porphyria. n engl j med 377;21 nejm.org November 23, 2017: p2100-1
5.4.38	Bissell, D. M., et al., Porphyria. n engl j med 377;9 nejm.org August 31, 2017:p862-872
5.4.39	Bjersing, L., C. Andersson, and F. Lithner, Hepatocellular carcinoma in patients from northern Sweden with acute intermittent porphyria: morphology and mutations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996. 5(5): p. 393-7.
5.4.40	Bolia, R., et al., Acute intermittent porphyria: a missed diagnosis in pre-pubertal children with recurrent abdominal pain. Trop Gastroenterol, 2015. 36(4): p. 263-6.
5.4.41	Bolton, J.E., Accuracy of recall of usual pain intensity in back pain patients. Pain, 1999. 83(3): p. 533-9.
5.4.42	Bonkovsky, H.L., Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 24-30.
5.4.43	Bonkovsky, H.L., et al., Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. Compr Physiol, 2013. 3(1): p. 365-40
5.4.44	Bonkovsky, H.L., et al., Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med, 2014. 127(12): p. 1233-41.
5.4.45	Bonkovsky, H.L., N. Dixon, and S. Rudnick, Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs) [published online ahead of print, March 6, 2019]. Mol Genet Metab, 2019.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.46	Bonkowsky, H. L., et al., Repression of the Overproduction of Porphyrin Precursors in Acute Intermittent Porphyria by Intravenous Infusions of Hematin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA Vol. 68, No. 11, pp. 2725-2729, November 1971
5.4.47	Brennan, M.J. and R.C. Cantrill, The effect of DABA and beta-alanine on the efflux of [3H] GABA from preloaded rat brain synaptosomes. J Neurochem, 1978. 31(5): p. 1339-41.
5.4.48	Brennan, M.J. and R.C. Cantrill, Delta-aminolaevulinic acid is a potent agonist for GABA autoreceptors. Nature, 1979. 280(5722): p. 514-5.
5.4.49	Broderick, J.E., et al., The accuracy of pain and fatigue items across different reporting periods. Pain, 2008. 139(1): p. 146-57.
5.4.50	Bumcrot, D., et al., RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol, 2006. 2(12): p. 711-9.
5.4.51	Bylesjo, I., A. Wikberg, and C. Andersson, Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. Scand J Clin Lab Invest, 2009. 69(5): p. 612-8.
5.4.52	Caraceni, A., et al., Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. J Pain Symptom Manage, 2002. 23(3): p. 239-55.
5.4.53	CDC, 2 to 20 years: Boys Stature-for-age and Weight-for-age percentiles. Growth Charts, 2000.
5.4.54	Cerbino, G.N., et al., Acute intermittent porphyria in Argentina: an update. Biomed Res Int, 2015. 2015: p. 946387.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.55	Chalasan, N. and A. Regev, Drug-Induced Liver Injury in Patients With Preexisting Chronic Liver Disease in Drug Development: How to Identify and Manage? Gastroenterology, 2016. 151(6): p. 1046-1051.
5.4.56	Chan, A., et al., Preclinical Development of a Subcutaneous ALAS1 RNAi Therapeutic for Treatment of Hepatic Porphyrrias Using Circulating RNA Quantification. Mol Ther Nucleic Acids, 2015. 4: p. e263.
5.4.57	Chemmanur, A.T. and H.L. Bonkovsky, Hepatic porphyrias: diagnosis and management. Clin Liver Dis, 2004. 8(4): p. 807-38, viii.
5.4.58	Chen, B., et al., Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease. Hum Mutat, 2016. 37(11): p. 1215-1222.
5.4.59	Chen, S., et al., Influence of particle size on the in vivo potency of lipid nanoparticle formulations of siRNA. J Control Release, 2016. 235: p. 236-244.
5.4.60	Chen, B., et al., Characterization of the hepatic transcriptome following phenobarbital induction in mice with AIP. Mol Genet Metab, 2019.
5.4.61	Church, R.J. and P.B. Watkins, Serum biomarkers of drug-induced liver injury: Current status and future directions. J Dig Dis, 2019. 20(1): p. 2-10.
5.4.62	Church, S.E., et al., Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. Nephrol Dial Transplant, 1992. 7(10): p. 986-90.
5.4.63	Clark, M.J., et al., Patient-reported outcome labeling claims and measurement approach for metastatic castration-resistant prostate cancer treatments in the United States and European Union. Health Qual Life Outcomes, 2014. 12: p. 104.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.64	Cleeland, C.S., The impact of pain on the patient with cancer. <i>Cancer</i> , 1984. 54(11 Suppl): p. 2635-41.
5.4.65	Cleeland, C.S. and K.M. Ryan, Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. <i>Ann Acad Med Singapore</i> , 1994. 23(2): p. 129-38.
5.4.66	Cleeland, C. S., <i>The Brief Pain Inventory User Guide</i> . 2009
5.4.67	Clement, N.D., D. MacDonald, and A.H. Simpson, The minimal clinically important difference in the Oxford knee score and Short Form 12 score after total knee arthroplasty. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</i> , 2014. 22(8): p. 1933-9.
5.4.68	Coates, T.D., Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. <i>Free Radic Biol Med</i> , 2014. 72: p. 23-40.
5.4.69	Cohen, P.L., N.M. Hadler, and R. Starkenburg, Acute intermittent porphyria presenting as acute muscle pain, fever, and weakness. <i>Arthritis Rheum</i> , 1997. 40(3): p. 586-7.
5.4.70	Comets, E., K. Brendel, and F. Mentré, Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R. <i>Comput Methods Programs Biomed</i> , 2008. 90(2): p. 154-66.
5.4.71	Cook, A. J., Electronic pain questionnaires: A randomized, crossover comparison with paper questionnaires for chronic pain assessment. <i>Pain 1 IO</i> (2004) 310-317
5.4.72	Corden, M.H., et al., An 18-Year-Old With Acute-on-Chronic Abdominal Pain. <i>Pediatrics</i> , 2018. 141(5).

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.73	Coteur, G., et al., Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2009. 29(9): p. 1032-41.
5.4.74	Crimlisk, H.L., The little imitator--porphyria: a neuropsychiatric disorder. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> , 1997. 62(4): p. 319-28.
5.4.75	Daimon, M., et al., Administration of heme arginate, but not hematin, caused anaphylactic shock. <i>Am J Med</i> , 2001. 110(3): p. 240.
5.4.76	Dara, L., Z.X. Liu, and N. Kaplowitz, Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. <i>Liver Int</i> , 2016. 36(2): p. 158-65.
5.4.77	Daut, R.L. and C.S. Cleeland, The prevalence and severity of pain in cancer. <i>Cancer</i> , 1982. 50(9): p. 1913-8.
5.4.78	Daut, R.L., C.S. Cleeland, and R.C. Flanery, Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. <i>Pain</i> , 1983. 17(2): p. 197-210.
5.4.79	De Siervi, A., et al., Delta-aminolevulinic acid cytotoxic effects on human hepatocarcinoma cell lines. <i>BMC Cancer</i> , 2002. 2: p. 6.
5.4.80	Desnick, R. J., CLINICAL OVERVIEW OF THE ACUTE HEPATIC PORPHYRIAS. 2015
5.4.81	Devanarayan, V., et al., Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points. <i>AAPS J</i> , 2017. 19(5): p. 1487-1498.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.82	Deybach, J.C., Acute Intermittent Porphyria: From Clinical to Molecular Aspects, in The Porphyrin Handbook. 2003, Academic Press: Amsterdam. p. 23-41.
5.4.83	Deybach, J.C., et al., European porphyria initiative (EPI): a platform to develop a common approach to the management of porphyrias and to promote research in the field. <i>Physiol Res</i> , 2006. 55 Suppl 2: p. S67-73.
5.4.84	Deyo, R. A., ADAPTING A CLINICAL COMORBIDITY INDEX FOR USE WITH ICD-9-CM ADMINISTRATIVE DATABASES. <i>J Clin Epidemiol</i> Vol. 45, No. 6, pp. 613-619, 1992
5.4.85	Divecha, C., et al., Acute intermittent porphyria: A critical diagnosis for favorable outcome. 2016 <i>Indian Journal of Critical Care Medicine</i>
5.4.86	Dowman, J.K., et al., Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. <i>Liver Transplantation</i> , 2012. 18(2): p. 195-200.
5.4.87	Dritsaki, M., et al., An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2017. 15(1): p. 20.
5.4.88	Dworkin, R. H., et al., Topical Review and Recommendations Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. <i>Pain</i> 113 (2005) 9–19
5.4.89	Elbashir, S.M., W. Lendeckel, and T. Tuschl, RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. <i>Genes Dev</i> , 2001. 15(2): p. 188-200.
5.4.90	Elbashir, S.M., et al., Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. <i>Nature</i> , 2001. 411(6836): p. 494-8.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.91	Elbashir, S.M., et al., Functional anatomy of siRNAs for mediating efficient RNAi in <i>Drosophila melanogaster</i> embryo lysate. <i>EMBO J</i> , 2001. 20(23): p. 6877-88.
5.4.92	Elder, G.H., et al., The acute porphyrias. <i>The Lancet</i> , Vol 349 • May 31, 1997.
5.4.93	Elder, G., et al., The incidence of inherited porphyrias in Europe. <i>J Inherit Metab Dis</i> , 2013. 36(5): p. 849-57.
5.4.94	Eriksson, N.E., et al., Self-reported food hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania, and Russia. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> , 2004. 14(1): p. 70-9.
5.4.95	Farrar, J.T., et al., Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. <i>Pain</i> , 2001. 94(2): p. 149-58.
5.4.96	Ferraz, A.S., et al., Storage and stability of IgG and IgM monoclonal antibodies dried on filter paper and utility in <i>Neisseria meningitidis</i> serotyping by Dot-blot ELISA. <i>BMC Infect Dis</i> , 2008. 8: p. 30.
5.4.97	Ferreira, F.R., C.A. Silva, and S.X. Costa, Acute intermittent porphyria, an important and rare differential diagnosis of acute abdomen: case report and literature review. <i>Rev Bras Ter Intensiva</i> , 2011. 23(4): p. 510-4.
5.4.98	Floderus, Y., Variations in Porphobilinogen and 5-Aminolevulinic Acid Concentrations in Plasma and Urine from Asymptomatic Carriers of the Acute Intermittent Porphyria Gene with Increased Porphyrin Precursor Excretion. <i>Clinical Chemistry</i> , 2006. 52(4): p. 701-707.
5.4.99	Forsmark, C.E., S.S. Vege, and C.M. Wilcox, Acute Pancreatitis. <i>N Engl J Med</i> , 2016. 375(20): p. 1972-1981.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.100	Franco, P. et al., The use of 2D fingerprint methods to support the assessment of structural similarity in orphan drug legislation. Journal of Cheminformatics 2014, 6:5
5.4.101	Frank, J. and Christiano, A. M., The Genetic Bases of the Porphyrrias. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1998;11:297-309
5.4.102	Gandhi, S.K., et al., Psychometric evaluation of the 12-item short-form health survey (SF-12) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis clinical trials. Clin Ther, 2001. 23(7): p. 1080-98.
5.4.103	Gater, A., et al., Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. Health Qual Life Outcomes, 2011. 9: p. 88.
5.4.104	Gatz, D. and L. Smith, The Standard Error of a Weighted Mean Concentration - I. Bootstrapping vs Other Methods. Atmospheric Environment, 1995. 29(11): p. 1185-1193.
5.4.105	Gelhorn, H.L., et al., Patient-reported Symptoms of Tenosynovial Giant Cell Tumors. Clin Ther, 2016. 38(4): p. 778-93.
5.4.106	Gelhorn, H. L., et. al., Content validity and ePRO usability of the BPI-sf and “worst pain” item with pleural and peritoneal mesothelioma. Gelhorn et al. Journal of Patient-Reported Outcomes (2018) 2:16
5.4.107	Ger, L.P., et al., Validation of the Brief Pain Inventory in a Taiwanese population. J Pain Symptom Manage, 1999. 18(5): p. 316-22.
5.4.108	Glencross, P.M., D.D. Ledingham, and J.A. Alexander, Acute porphyria presenting with hyperamylasemia. Dig Dis Sci, 1991. 36(3): p. 370-2.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.109	Gonzalez Estrada, A., et al., Chronic elevation of liver enzymes in acute intermittent porphyria initially misdiagnosed as autoimmune hepatitis. Int J Hepatol, 2011. 2011: p. 392049.
5.4.110	Gonzalez-Perez, A., et al., Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. J Allergy Clin Immunol, 2010. 125(5): p. 1098-1104 e1.
5.4.111	Gordon, N., The acute porphyrias. Brain Dev, 1999. 21(6): p. 373-7.
5.4.112	Gouya, L., et al., Impact of acute hepatic porphyrias on quality of life and work loss: An analysis of EXPLORE natural history study. Journal of Hepatology 2018 vol. 68 S605–S842
5.4.113	Gouya, L., et al., Trends in healthcare utilization in the United States and Europe associated with patient with acute hepatic porphyria with recurrent attacks in EXPLORE: A prospective, multinational natural history study of patients with acute hepatic porphyria. Journal of Hepatology 2018 vol. 68 S605–S842
5.4.114	Gouya, L., et al., An Analysis of Healthcare Utilization and Costs Associated with Patients with Acute Hepatic Porphyrias (AHP) with Recurrent Attacks in EXPLORE: A Prospective, Multinational Natural History Study of Patients with AHP
5.4.115	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.
5.4.116	Grandchamp, B., Acute intermittent porphyria. Semin Liver Dis, 1998. 18(1): p. 17-24.
5.4.117	Green, D. and C.H. Ts'ao, Hematin: effects on hemostasis. J Lab Clin Med, 1990. 115(2): p. 144-7.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.118	Guida CC, S.M., Lazzaro, DI, Aucella F, Acute intermittent porphyria in elderly undergoing hemodialysis: resolution of tetraplegia with systemic hemin and rehabilitation. Clin Res Trials, 2018. 4: p. 1-3.
5.4.119	Gwaltney, C. J., et al., Equivalence of Electronic and Paper-and-Pencil Administration of Patient-Reported Outcome Measures: A Meta-Analytic Review. VALUE IN HEALTH Volume 11 Number 2 2008
5.4.120	Hadjistavropoulos, T., et al., An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. Clin J Pain, 2007. 23(1 Suppl): p. S1-43.
5.4.121	Harper, P. and E. Sardh, Management of acute intermittent porphyria. Expert Opin on Orphan Drugs, 2014. 2(4): p. 349-36
5.4.122	Harris, K., et al., Worst, average or current pain in the Brief Pain Inventory: which should be used to calculate the response to palliative radiotherapy in patients with bone metastases? Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007. 19(7): p. 523-7.
5.4.123	Heckman, J. M., et al., Matching As An Econometric Evaluation Estimator: Evidence from Evaluating a Job Training Programme. Review of Economic Studies (1997) 64, 605 654
5.4.124	Hendriks, J., et al., Stability studies of binding and functional anti-vaccine antibodies. Bioanalysis (2014) 6(10), 1385-1393
5.4.125	Herdman, M., et al., Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res, 2011. 20(10): p. 1727-36.
5.4.126	Herrick, A.L., et al., Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. Lancet, 1989. 1(8650): p. 1295-7.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.127	Hift, R. J., et al., Administration of oral activated charcoal in variegate porphyria results in a paradoxical clinical and biochemical deterioration. <i>British Journal of Dermatology</i> 2003; 149: 1266–1269.
5.4.128	Hift, R.J. and P.N. Meissner, An Analysis of 112 Acute Porphyric Attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that Acute Intermittent Porphyria and Variegate Porphyria Differ in Susceptibility and Severity. <i>Medicine</i> , 2005. 84(1): p. 48-60.
5.4.129	Hjermstad, M.J., et al., Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. <i>J Pain Symptom Manage</i> , 2011. 41(6): p. 1073-93.
5.4.130	Ho, D.E., et al., Matching as Nonparametric Preprocessing for Reducing Model Dependence in Parametric Causal Inference. <i>Political Analysis</i> (2007) 15: 199-236
5.4.131	Homedan, C., et al., Acute intermittent porphyria causes hepatic mitochondrial energetic failure in a mouse model. <i>Int J Biochem Cell Biol</i> , 2014. 51: p. 93-101.
5.4.132	Hooker, A.C., et al., Conditional Weighted Residuals (CWRES): A Model Diagnostic for the FOCE Method. <i>Pharmaceutical Research</i> , Vol. 24, No. 12, December 2007 (2007)
5.4.133	Hultdin, J., et al., Acute intermittent porphyria in childhood: a population-based study. <i>Acta Paediatr</i> , 2003. 92(5): p. 562-8.
5.4.134	Innala, E., et al., Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> , 2010. 89(1): p. 95-100.
5.4.135	Innala, E. and C. Andersson, Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. <i>J Intern Med</i> , 2011. 269(5): p. 538-45.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.136	Jackson, A.L., et al., Position-specific chemical modification of siRNAs reduces "off-target" transcript silencing. RNA, 2006. 12(7): p. 1197-205.
5.4.137	James, M.F. and R.J. Hift, Porphyrias. Br J Anaesth, 2000. 85(1): p. 143-53.
5.4.138	Jamison, R.N., T. Sbrocco, and W.C. Parris, The influence of physical and psychosocial factors on accuracy of memory for pain in chronic pain patients. Pain, 1989. 37(3): p. 289-94.
5.4.139	Jamison, R.N., et al., Pain assessment in patients with low back pain: comparison of weekly recall and momentary electronic data. J Pain, 2006. 7(3): p. 192-9.
5.4.140	Janas, M.M., et al., Selection of GalNAc-conjugated siRNAs with limited off-target-driven rat hepatotoxicity. Nat Commun, 2018. 9(1): p. 723.
5.4.141	Janas, M.M., et al., The Nonclinical Safety Profile of GalNAc-conjugated RNAi Therapeutics in Subacute Studies. Toxicol Pathol, 2018. 46(7): p. 735-745.
5.4.142	Jaramillo-Calle, D.A. and D.C. Aguirre Acevedo, Acute Hepatic Porphyrias in Colombia: An Analysis of 101 Patients. JIMD Rep, 2019. 44: p. 65-72.
5.4.143	Jeanes, J.B., et al., Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: A United States case series. American Journal of Medical Genetics, 1996. 65(4): p. 269-273.
5.4.144	Jensen, M.P., J.A. Turner, and J.M. Romano, What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? Pain, 1994. 58(3): p. 387-92.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.145	Jensen, M.P., et al., The use of multiple-item scales for pain intensity measurement in chronic pain patients. Pain, 1996. 67(1): p. 35-40.
5.4.146	Jensen, M.P., The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. J Pain, 2003. 4(1): p. 2-21.
5.4.147	Jensen, MP., et al., Validity of 24-h recall ratings of pain severity: Biasing effects of "Peak" and "End" pain. Pain 137 (2008) 422-427
5.4.148	Jensen-Jarolim, E. and E. Untersmayr, Gender-medicine aspects in allergology. Allergy, 2008. 63(5): p. 610-5.
5.4.149	Jimenez-Monreal, A.M., et al., Anthropometric and Quality-of-Life Parameters in Acute Intermittent Porphyria Patients. Medicine (Baltimore), 2015. 94(30): p. e1023.
5.4.150	Jonsson, E.N. and M.O. Karlsson, Automated covariate model building within NONMEM. Pharm Res, 1998. 15(9): p. 1463-8.
5.4.151	Junker, U., et al., Paper versus electronic rating scales for pain assessment: a prospective, randomised, cross-over validation study with 200 chronic pain patients. Curr Med Res Opin, 2008. 24(6): p. 1797-806.
5.4.152	Karim, Z., et al., Porphyrias: A 2015 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015. 39(4): p. 412-25.
5.4.153	Karlsson, MO. and RM Savic RM., Diagnosing Model Diagnostics. CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS VOLUME 82 NUMBER 1 JULY 2007

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.154	Kauppinen, R. and P. Mustajoki, Prognosis of Acute Porphyria: Occurrence of Acute Attacks, Precipitating Factors, and Associated Diseases. <i>Medicine</i> , 1992. 71(1): p. 1-13.
5.4.155	Kauppinen, R. and M. von und zu Fraunberg, Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. <i>Clin Chem</i> , 2002. 48(11): p. 1891-900.
5.4.156	Kauppinen, R., Porphyrias. <i>Lancet</i> 2005; 365: 241-52
5.4.157	Kaur, M.D., et al., Acute intermittent porphyria: Diagnostic dilemma and treatment options. <i>J Anaesthesiol Clin Pharmacol</i> , 2015. 31(3): p. 407-8.
5.4.158	Kenzik, K.M., et al., How much do cancer-related symptoms contribute to health-related quality of life in lung and colorectal cancer patients? A report from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) Consortium. <i>Cancer</i> , 2015. 121(16): p. 2831-9.
5.4.159	Khanderia, U. and Bhattacharya, A., Acute Intermittent Porphyria: Pathophysiology and Treatment. <i>Pharmacotherapy Volume 4, Number 3, May/June 1984</i>
5.4.160	Kikuchi, H., et al., Reliability of recalled self-report on headache intensity: investigation using ecological momentary assessment technique. <i>Cephalalgia</i> , 2006. 26(11): p. 1335-43.
5.4.161	Kim, D.S., et al., Effect of Red Ginseng on cytochrome P450 and P-glycoprotein activities in healthy volunteers. <i>J Ginseng Res</i> , 2016. 40(4): p. 375-381.
5.4.162	Klobucic, M., et al., Differential diagnosis of acute abdominal pain - acute intermittent porphyria. <i>Med Glas (Zenica)</i> , 2011. 8(2): p. 298-300.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.163	Kobza, K., et al., Acute intermittent porphyria with relapsing acute pancreatitis and unconjugated hyperbilirubinemia without overt hemolysis. Gastroenterology, 1976. 71(3): p. 494-6.
5.4.164	Kochanek, K.D., Mortality in the United States, 2016. NCHS Data Brief No. 293 December 2017
5.4.165	Kochar, D.K., et al., Acute intermittent porphyria presenting with neurological emergency: review of six cases. Neurol India, 2007. 55(4): p. 413-5.
5.4.166	Kondo, M., Porphyrias in Japan : Compilation of all cases reported through 2010. ALA-Porphyrin Science, 2012. 2: p. 73-82.
5.4.167	Kondo, M. and T. Kubo, Porphyria in Japan : The Past, Present, and Future. Porphyrins, 2009. 18: p. 1-6.
5.4.168	Kondo, M., et al., Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int J Hematol, 2004. 79(5): p. 448-56.
5.4.169	Kota, S.K., et al., Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. Indian J Endocrinol Metab, 2013. 17(5): p. 799-805.
5.4.170	Kumar, S., et al., Spectrum of emergency department presentation in patients of acute intermittent porphyria: experience from a North Indian tertiary care center. Neurol India, 2010. 58(1): p. 95-8.
5.4.171	Kumar, S., et al., Clinical, Biochemical Characteristics and Hospital Outcome of Acute Intermittent Porphyria Patients: A Descriptive Study from North India. Ann Indian Acad Neurol, 2017. 20(3): p. 263-269.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.172	Kuo, H.C., et al., Neurological complications of acute intermittent porphyria. Eur Neurol, 2011. 66(5): p. 247-52.
5.4.173	Laafi, J., et al., Pro-oxidant effect of ALA is implicated in mitochondrial dysfunction of HepG2 cells. Biochimie, 2014. 106: p. 157-6
5.4.174	Lang, E., et al., Occurrence of Malignant Tumours in the Acute Hepatic Porphyrrias. JIMD Rep, 2015. 22: p. 17-22.
5.4.175	Lasch, K. E., et al., PRO development: rigorous qualitative research as the crucial foundation. Qual Life Res (2010) 19:1087–1096
5.4.176	Levey, A.S., et al., A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med, 2009. 150(9): p. 604-12.
5.4.177	Levin, A., et al., Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Supplement, 2013. 3(1): p. 1-150.
5.4.178	Lin, C. SY., et al., Porphyric neuropathy. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 115 (3rd series) Peripheral Nerve Disorders, 2013.
5.4.179	Liu, YP., et al., ED presentation of acute porphyria. American Journal of Emergency Medicine (2005) 23, 164 – 167
5.4.180	Mansfield, A.S., et al., The Effect of Hepatic Impairment on Outcomes in Phase I Clinical Trials in Cancer Subjects. Clin Cancer Res, 2016. 22(22): p. 5472-5479.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.181	March of Dimes. Miscarriage. 2019 [cited 2019 30 April 2019]; Available from: https://www.marchofdimes.org/miscarriage.aspx .
5.4.182	Marcus, J., et al., An Assessment of Clinically Important Differences on the Worst Pain Severity Item of the Modified Brief Pain Inventory in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Pain Res Manag, 2018. 2018: p. 2140420.
5.4.183	Marsden, J.T. and D.C. Rees, A retrospective analysis of outcome of pregnancy in patients with acute porphyria. J Inherit Metab Dis, 2010. 33(5): p. 591-6.
5.4.184	Marsden, J.T. and D.C. Rees, Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and delta-aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. J Clin Pathol, 2014. 67(1): p. 60-5.
5.4.185	Marsden, J.T., et al., Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. JIMD Rep, 2015. 22: p. 57-65.
5.4.186	Matyjek, A., et al., Acute pancreatitis due to an attack of acute intermittent porphyria. Pol Arch Intern Med, 2017. 127(9): p. 631-632.
5.4.187	McManus, A. et al., Healthcare Utilization and Cost of Acute Hepatic Porphyria (AHP) Study. November 2017
5.4.188	McMillan, S.C., et al., Management of pain and pain-related symptoms in hospitalized veterans with cancer. Cancer Nurs, 2000. 23(5): p. 327-36.
5.4.189	Meissner, P.N., et al., A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. Nat Genet, 1996. 13(1): p. 95-7.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.190	Melzack, R., The MacGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods. Pain, 1 (1975), 277-299
5.4.191	Mendoza, T.R., et al., The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer, 1999. 85(5): p. 1186-96.
5.4.192	Mendoza, T.R., et al., The utility and validity of the modified brief pain inventory in a multiple-dose postoperative analgesic trial. Clin J Pain, 2004. 20(5): p. 357-62.
5.4.193	Mendoza, T., et al., Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. Eur J Pain, 2006. 10(4): p. 353-61.
5.4.194	Menegueti, M.G., et al., Acute intermittent porphyria associated with respiratory failure: a multidisciplinary approach. Crit Care Res Pract, 2011. 2011: p. 283690.
5.4.195	Merz, M., et al., Methodology to assess clinical liver safety data. Drug Saf, 2014. 37 Suppl 1: p. S33-45.
5.4.196	Michaut, L., et al., 2014, 1395 Stability of anti-immunotherapeutic antibodies in frozen human serum samples Bioanalysis, 2014. 6(10), 1395-1407
5.4.197	Millward, L.M., et al., Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. J Inherit Metab Dis, 2001. 24(7): p. 733-47.
5.4.198	Min, D.I. and Monaco, A.P., Complications Associated with Immunosuppressive Therapy and Their Management. PHARMACOTHERAPY Volume 11, Number 5,1991

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.199	Mire-Sluis, A.R., et al, Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Immunological Methods 289 (2004) 1–16
5.4.200	Mohanlal, S., et al., A Commonly Missed Well Known Entity- Acute Intermittent Porphyria: A Case Report. J Clin Diagn Res, 2016. 10(10): p. SD01-SD02.
5.4.201	Moller, A.H., et al., A systematic literature review to compare quality of life in psoriasis with other chronic diseases using EQ-5D-derived utility values. Patient Relat Outcome Meas, 2015. 6: p. 167-77.
5.4.202	Monteiro, H.P., et al., Generation of active oxygen species during coupled autoxidation of oxyhemoglobin and delta-aminolevulinic acid. Biochim Biophys Acta, 1986. 881(1): p. 100-6.
5.4.203	Equivalence of electronic and paper administration of patient-reported outcome measures: A systematic review and meta-analysis of studies conducted between 2007 and 2013 Health Qual Life Outcomes. 2015;13:167:p1-20
5.4.204	Mui, B.L., et al., Influence of Polyethylene Glycol Lipid Desorption Rates on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of siRNA Lipid Nanoparticles. Mol Ther Nucleic Acids, 2013. 2: p. e139.
5.4.205	Muller, W.E. and S.H. Snyder, delta-Aminolevulinic acid: influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria. Ann Neurol, 1977. 2(4): p. 340-2.
5.4.206	Muller-Nordhorn, J., S. Roll, and S.N. Willich, Comparison of the short form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. Heart, 2004. 90(5): p. 523-7.
5.4.207	Mungan, N.O., et al., A 17-year-old girl with chronic intermittent abdominal pain. Acute intermittent porphyria. Pediatr Ann, 2015. 44(4): p. 139-41.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.208	Mustajoki, P., Acute intermittent porphyria and acute pancreatitis. <i>Gastroenterology</i> , 1977. 72(6): p. 1368.
5.4.209	Mustajoki, P., et al., Haem arginate in the treatment of acute hepatic porphyrias. <i>Br Med J (Clin Res Ed)</i> , 1986. 293(6546): p. 538-9.
5.4.210	Mydlik, M. and K. Derzsiova, Kidney damage in acute intermittent porphyria. <i>Przegl Lek</i> , 2011. 68(9): p. 610-3.
5.4.211	Nabin, A., et al., Acute intermittent porphyria with SIADH and fluctuating dysautonomia. <i>Kathmandu Univ Med J (KUMJ)</i> , 2012. 10(38): p. 96-9.
5.4.212	Naik, H., et al., Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. <i>Mol Genet Metab</i> , 2016. 119(3): p. 278-283.
5.4.213	Nair, J.K., et al., Impact of enhanced metabolic stability on pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-siRNA conjugates. <i>Nucleic Acids Res</i> , 2017. 45(19): p. 10969-10977.
5.4.214	Neeleman, R.A., et al., Correction to: Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. <i>J Inherit Metab Dis</i> , 2018. 41(6): p. 1297-129
5.4.215	Neeleman, R.A., et al., Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. <i>J Inherit Metab Dis</i> , 2018. 41(5): p. 809-817.
5.4.216	Neuhaus, K., et al., A Case of Acute Intermittent Porphyria, Relapsing Acute Pancreatitis, and Unconjugated Hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome). 1978: p. 85-86.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.217	Nguyen, T.H., E. Comets, and F. Mentré, Extension of NPDE for evaluation of nonlinear mixed effect models in presence of data below the quantification limit with applications to HIV dynamic model. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2012. 9(5): p. 499-518.
5.4.218	Nordmann, Y., et al., Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. J Intern Med, 1997. 242(3): p. 213-7.
5.4.219	NormosangSmPC, Normosang Summary of Product Characteristics. 2017.
5.4.220	NulojixPI, Nulogix Package Insert. 2018, Bristol Meyers Squibb Company: Princeton, NJ.
5.4.221	Offersen, C.M. and J. Skjoeth-Rasmussen, Evaluation of the risk of liver damage from the use of 5-aminolevulinic acid for intra-operative identification and resection in patients with malignant gliomas. Acta Neurochir (Wien), 2017. 159(1): p. 145-150.
5.4.222	Ohtani, Y., et al., Acute Intermittent Porphyria Associated with Transient Elevation of Transaminases during an Acute Attack. Internal Medicine Vol. 39, No. 1 (January 2000)
5.4.223	Onuki, J., et al., Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by 5-aminolevulinic acid. Arch Biochem Biophys, 2004. 432(2): p. 178-87.
5.4.224	Pallet, N., et al., High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. Kidney International, 2015. 88: p. 386-395.
5.4.225	Pallet, N., et al., Porphyria and kidney diseases. Clin Kidney J, 2018. 11(2): p. 191-197.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.226	PanhematinPI, Panhematin Prescribing Information. 2017.
5.4.227	Parker, S.L., et al., Minimum clinically important difference in pain, disability, and quality of life after neural decompression and fusion for same-level recurrent lumbar stenosis: understanding clinical versus statistical significance. J Neurosurg Spine, 2012. 16(5): p. 471-8.
5.4.228	Pasi, K.J., et al., Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. N Engl J Med, 2017. 377(9): p. 819-828.
5.4.229	Payne, R.B., et al., Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. Br Med J, 1973. 4(5893): p. 643-6.
5.4.230	Peoc'h, K., et al., Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: A Damocles Sword. Mol Genet Metab, 2018.
5.4.231	Periasamy, V., A. al Shubaili, and Y. Girsh, Diagnostic dilemmas in acute intermittent porphyria. A case report. Med Princ Pract, 2002. 11(2): p. 108-11.
5.4.232	Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella, Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes, 2007. 5: p. 70.
5.4.233	Pischik, E., et al., Clinical features predictive of a poor prognosis in acute porphyria. J Neurol, 2004. 251(12): p. 1538-41.
5.4.234	Pischik, E. and R. Kauppinen, Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2009. 55(1): p. 72-83.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.235	Pischik, E. and R. Kauppinen, An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet, 2015. 8(8): p. 201-14.
5.4.236	Poblete-Gutierrez, P., et al., The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. Eur J Dermatol, 2006. 16(3): p. 230-40.
5.4.237	Porter, J. and V. Viprakasit, Iron Overload and Chelation. 2014. 3rd edition: p. 43-97.
5.4.238	Posada, M., et al., Rare Diseases Epidemiology Research. Rare Diseases Epidemiology, Advances in Experimental Medicine and Biology 686, 2010
5.4.239	Puy, H., et al., Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. Am J Hum Genet, 1997. 60(6): p. 1373-83.
5.4.240	Puy, H., et al., Acute intermittent porphyria: rapid molecular diagnosis. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 1997. 43(1): p. 37-45.
5.4.241	Puy, H., L. Gouya, and J.C. Deybach, Porphyrias. Lancet, 2010. 375(9718): p. 924-37.
5.4.242	QualityMetric, User's Manual for the SF-12v2 Health Survey. Third ed. 2012, Lincoln, RI.
5.4.243	Ramanujam, V.M., and Anderson, K.E., Porphyria Diagnostics—Part 1: A Brief UNIT 17.20 Overview of the Porphyrias. Current Protocols in Human Genetics 17.20.1-17.20.26, July 2015

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.244	Ray, K.K., et al., Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med, 2017. 376(15): p. 1430-1440.
5.4.245	Rogers, D. and Hahn, M, Extended-Connectivity Fingerprints. J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 742–754
5.4.246	Rowe, D.S., S.G. Anderson, and B. Grab, A research standard for human serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM. Bull World Health Organ, 1970. 42(4): p. 535-52.
5.4.247	Rudell, K., et al., What Type of Response Scale is the Most Responsive? A Comprehensive Review of Response Scale Options for Patient-Reported Outcome Measures. Value Health, 2015. 18: p. A26
5.4.248	Ryu, J.Y., et al., Development of the "Inje cocktail" for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms in vivo. Clin Pharmacol Ther, 2007. 82(5): p. 531-40.
5.4.249	Sanguinetti, M.C. and M. Tristani-Firouzi, hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. Nature, 2006. 440(7083): p. 463-9.
5.4.250	Santos, A.B., J.L. Gozzani, and D.F. Groke, Neuropathic pain in a patient with porphyria. Case report. Rev Bras Anesthesiol, 2010. 60(6): p. 634-8, 352-4.
5.4.251	Sardh, E., et al., Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Porphobilinogen Deaminase in Healthy Subjects and Asymptomatic Carriers of the Acute Intermittent Porphyria Gene Who Have Increased Porphyrin Precursor Excretion. Clin Pharmacokinetics 2007; 46 (4): 335-349
5.4.252	Sardh, E., et al., Plasma porphobilinogen as a sensitive biomarker to monitor the clinical and therapeutic course of acute intermittent porphyria attacks. European Journal of Internal Medicine 20 (2009) 201–207

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.253	Sardh, E., et al., High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyria. J Inherit Metab Dis, 2013. 36(6): p. 1063-71.
5.4.254	Sardh, E., M. Balwani, and P. Harper, Phase 1/2 randomized, placebo-controlled and open label extension studies of givosiran, an investigational RNA interference therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria. J Hepatol, 2018. 68: p. S66-67.
5.4.255	Sardh, E., et al., Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med, 2019. 380(6): p. 549-558.
5.4.256	Saruc, M., et al., Acute intermittent porphyria with acute pancreatitis and liver dysfunction. Case Rep Clin Pract Rev, 2002. 3(4): p. 234-238.
5.4.257	Sassa, S., Modern diagnosis and management of the porphyrias. British Journal of Haematology, 2006. 135, 281-292
5.4.258	Schmitt, C., et al., Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. J Intern Med, 2018. 284(1): p. 78-91.
5.4.259	Schneider-Yin, X., J. Harms, and E.I. Minder, Porphyria in Switzerland, 15 years experience. Swiss Med Wkly, 2009. 139(13-14): p. 198-206.
5.4.260	Schwartz, A.L., D. Rup, and H.F. Lodish, Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. J Biol Chem, 1980. 255(19): p. 9033-6.
5.4.261	Serlin, R.C., et al., When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain, 1995. 61(2): p. 277-84.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.262	Shah, M.A., R. Remoroza, and K. Aziz, Acute Intermittent Porphyria. Hospital Physician, 2002(February): p. 67-71.
5.4.263	Shen, F.C., et al., Acute intermittent porphyria presenting as acute pancreatitis and posterior reversible encephalopathy syndrome. Acta Neurol Taiwan, 2008. 17(3): p. 177-83.
5.4.264	Shen, X. and Corey D. R., SURVEY AND SUMMARY Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs. Nucleic Acids Research, 2018, Vol. 46, No. 4 1584-1600
5.4.265	Shi, Q., et al., Assessing persistent cancer pain: a comparison of current pain ratings and pain recalled from the past week. J Pain Symptom Manage, 2009. 37(2): p. 168-74.
5.4.266	Shiraki, K., et al., A case of acute intermittent porphyria with acute pancreatitis. Gastroenterol Jpn, 1991. 26(1): p. 90-4.
5.4.267	Shiraki, K., et al., Acute pancreatitis associated with acute intermittent porphyria. Nihon Rinsho, 1995. 53(6): p. 1479-83.
5.4.268	Siegesmund, M., et al., The acute hepatic porphyrias: Current status and future challenges. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2010. 24(5): p. 593-605.
5.4.269	Simon, P., et al., Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism. Pancreatology, 2001. 1(5): p. 448-56.
5.4.270	Simon, A., et al., Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. Patient, 2018. 11(5): p. 527-537.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.271	Simon, A., et al., A Qualitative Analysis of Disease Burden in Patients with Acute Intermittent Porphyria and Recurrent Attacks. ICPP-2017
5.4.272	Snyder, B.D., et al., Evaluation of felodipine as a potential perpetrator of pharmacokinetic drug-drug interactions. Eur J Clin Pharmacol, 2014. 70(9): p. 1115-22.
5.4.273	Solinas, C. and F.J. Vajda, Neurological complications of porphyria. J Clin Neurosci, 2008. 15(3): p. 263-8.
5.4.274	Soonawalla, Z.F., et al., Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. The Lancet, 2004. 363(9410): p. 705-706.
5.4.275	Soutschek, J., et al., Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. Nature, 2004. 432(Copyright (C) 2017 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 173-178.
5.4.276	Stein, J.A. and D.P. Tschudy, Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. Medicine (Baltimore), 1970. 49(1): p. 1-16.
5.4.277	Stein, P., et al., Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Annals of Clinical Biochemistry, 2013. 50(3): p. 217-223.
5.4.278	Stein, P.E., M.N. Badminton, and D.C. Rees, Update review of the acute porphyrias. Br J Haematol, 2017. 176(4): p. 527-538.
5.4.279	Stenson, P. D., et al., The Human Gene Mutation Database: 2008 update. Genome Medicine 2009, 1:13

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.280	Stewart, A.L., et al., Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA, 1989. 262(7): p. 907-13.
5.4.281	Stewart, M.F., Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. J Clin Pathol, 2012. 65(11): p. 976-80.
5.4.282	Stinton, L.M., R.P. Myers, and E.A. Shaffer, Epidemiology of gallstones. Gastroenterol Clin North Am, 2010. 39(2): p. 157-69, vii.
5.4.283	Stone, A.A., et al., Does the Peak-End Phenomenon Observed in Laboratory Pain Studies Apply to Real-World Pain in Rheumatoid Arthritis?. The Journal of Pain, Vol 1, No. 3 (Fall), 2000: pp 212-217
5.4.284	Stone, A.A., et al., Understanding recall of weekly pain from a momentary assessment perspective: absolute agreement, between- and within-person consistency, and judged change in weekly pain. Pain, 2004. 107(1-2): p. 61-9.
5.4.285	Tchernitchko, D., et al., A Variant of Peptide Transporter 2 Predicts the Severity of Porphyria-Associated Kidney Disease. J Am Soc Nephrol, 2017. 28(6): p. 1924-1932.
5.4.286	Teixidor, P., et al., Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. PLoS One, 2016. 11(2): p. e0149244.
5.4.287	Thunell, S., et al., Porphyria in Sweden. Physiol Res, 2006. 55 Suppl 2: p. S109-18.
5.4.288	Thunell, S., E. Pomp, and A. Brun, Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. Br J Clin Pharmacol, 2007. 64(5): p. 668-79.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.289	Tiplady, K., Assessing the equivalence of electronic and paper data collection of Brief Pain Inventory (BPI) data in rheumatoid arthritis. The Journal of Pain, 2011. p.3
5.4.290	Tokola, O., et al., Pharmacokinetics of intravenously administered haem arginate. Br J Clin Pharmacol, 1986. 22(3): p. 331-5.
5.4.291	Tollanes, M.C., A.K. Aarsand, and S. Sandberg, Excess risk of adverse pregnancy outcomes in women with porphyria: a population-based cohort study. J Inherit Metab Dis, 2011. 34(1): p. 217-23.
5.4.292	Tollanes, M.C., Establishing a network of specialist Porphyria centres - effects on diagnostic activities and services. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2012. 7:93: p. 93.
5.4.293	Tschudy, D.P., M. Valsamis, and C.R. Magnussen, Acute intermittent porphyria: clinical and selected research aspects. Ann Intern Med, 1975. 83(6): p. 851-64.
5.4.294	Turner, D., et al., The minimal detectable change cannot reliably replace the minimal important difference. J Clin Epidemiol, 2010. 63(1): p. 28-36.
5.4.295	Vaishnav, A.K., et al., A status report on RNAi therapeutics. Silence, 2010. 1(1): p. 14.
5.4.296	Vargas, H.M., et al., Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods., 2008. 58(2): p. 72-6.
5.4.297	Vogelin, H.P., et al., Acute intermittent porphyria with pancreatitis and pancreatic fistula. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1993. 5(8): p. 661-664.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.298	Wagenlehner, F. ME., et al., Diagnosis and management for urosepsis. International Journal of Urology (20 13) 20, 963- 970
5.4.299	Wahlin, S., et al., Combined liver and kidney transplantation in acute intermittent porphyria. Transpl Int, 2010. 23(6): p. e18-21.
5.4.300	Wang, B., et al., Acute Hepatic Porphyrrias: Review and Recent Progress. Hepatol Commun, 2019. 3(2): p. 193-206.
5.4.301	Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care, 1992. 30(6): p. 473-83.
5.4.302	Ware, J., Jr., M. Kosinski, and S.D. Keller, A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care, 1996. 34(3): p. 220-33.
5.4.303	Watkins, P.B., et al., Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. JAMA, 1994. 271(13): p. 992-8.
5.4.304	Watkins, P.B., Biomarkers for the diagnosis and management of drug-induced liver injury. Semin Liver Dis, 2009. 29(4): p. 393-9.
5.4.305	Watts, J.K and Corey, D.R, Silencing disease genes in the laboratory and the clinic. J Pathol 2012; 226: 365-379
5.4.306	Whatley SD, Badminton MN., Acute Intermittent Porphyria Synonyms: PBGD Deficiency, Porphobilinogen Deaminase Deficiency. GeneReviews® - NCBI Bookshelf, 2005

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.307	Whatley, S.D., et al., Molecular epidemiology of erythropoietic protoporphyria in the U.K. Br J Dermatol, 2010. 162(3): p. 642-6.
5.4.308	Whatley, S.D. and M.N. Badminton, Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. Ann Clin Biochem, 2013. 50(Pt 3): p. 204-16.
5.4.309	Whatley, S.D and Badminton, M.N., Acute Intermittent Porphyria Synonyms: PBGD Deficiency, Porphobilinogen Deaminase Deficiency. Acute Intermittent Porphyria - GeneReviews® - NCBI Bookshelf 2015
5.4.310	Wikberg, A., L. Jansson, and F. Lithner, Women's experience of suffering repeated severe attacks of acute intermittent porphyria. J Adv Nurs, 2000. 32(6): p. 1348-55.
5.4.311	Willandt, B., et al., Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. 2015: p. 77-81.
5.4.312	Williams, D., et al., Use of a cocktail probe to assess potential drug interactions with cytochrome P450 after administration of belatacept, a costimulatory immunomodulator. Br J Clin Pharmacol, 2017. 83(2): p. 370-380.
5.4.313	Wilson, J.H.P. and F. De Rooij, Management and Treatment of the Porphyrias. 2003: p. 285-301.
5.4.314	Windebank AJ Porphyric neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, editors. Peripheral neuropathy. Philadelphia: Saunders; 1993. p1161-1168
5.4.315	Wishart, D., et al., DrugBank: a comprehensive resource for in silica drug discovery and exploration. Nucleic Acids Research, 2006, Vol. 34, Database issue D668-D672

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.316	Woo, A., et al., Cut points for mild, moderate, and severe pain among cancer and non-cancer patients: a literature review. <i>Ann Palliat Med</i> , 2015. 4(4): p. 176-8
5.4.317	Yasuda, M., et al., RNAi-mediated silencing of hepatic <i>Alas1</i> effectively prevents and treats the induced acute attacks in acute intermittent porphyria mice. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2014. 111(21): p. 7777-82.
5.4.318	Yasuda, M., et al., Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria: Biochemical and Pathologic Studies of the Explanted Liver. <i>Mol Med</i> , 2015. 21: p. 487-95.
5.4.319	Yasuda, M., B. Chen, and R.J. Desnick, Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. <i>Mol Genet Metab</i> , 2019; 128(3): p. 320-31.
5.4.320	Zanini, A., et al., Estimation of minimal clinically important difference in EQ-5D visual analog scale score after pulmonary rehabilitation in subjects with COPD. <i>Respir Care</i> , 2015. 60(1): p. 88-95.
5.4.321	Zhang, J., et al., A LC-MS/MS method for the specific, sensitive, and simultaneous quantification of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen. <i>Journal of Chromatography B</i> , 879 (2011) 2389-2396
5.4.322	Zimmermann, T.S., et al., RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. <i>Nature</i> , 2006. 441(7089): p. 111-4.
5.4.323	Zlatev, I., et al., Reversal of siRNA-mediated gene silencing in vivo. <i>Nat Biotechnol</i> , 2018:p509-511
5.4.324	Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM, Johnson T, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. <i>Nat Genet</i> . 2016; 48(10): 1171-84.

5.4 参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌
5.4.325	ノーマサング点滴静注250mg 添付文書. 株式会社オーファンパシフィック. 2015年5月改訂(第4版)