目次

2.2 緒言 2
2.2.1 薬効分類 2
2.2.2 一般名 2
2.2.3 作用機序 2
2.2.4 製剤処方 4
2.2.5 ギボシランの遊離酸とナトリウム塩 4
2.2.6 予定される臨床使用 5
2.2.7 参考文献 5

表

表 2.2-1 一般名 2

図

図 2.2-1 RNA 干渉のメカニズム 3
図 2.2-2 siRNA-GalNAc 複合体の送達メカニズム 4

2.2 緒言

2.2.1 薬効分類

低分子干渉 RNA（siRNA）

2.2.2 一般名

有効成分に関連する一般名を**表 2.2-1** に示す。

表 2.2-1 一般名

医薬品国際一般名称（INN）	ギボシラン
日本医薬品一般的名称（JAN）	ギボシランナトリウム
公定書収載名	なし
化学名	3.2.S.1.1 の詳細を参照
国際純正・応用化学連合（IUPAC）による名称	なし
企業又は研究所コード	ALN-60519、ALN-AS1
その他一般的名称	米国一般名（USAN）： ギボシラン
CAS 登録番号	1639325-44-2（ナトリウム塩） 1639325-43-1（遊離酸）
研究コード	AD-60519
製造者コード	原薬：A05AR
	センス鎖：A05AQ
	アンチセンス鎖：A05AP
有効成分	ギボシランナトリウム
活性部位	ギボシラン

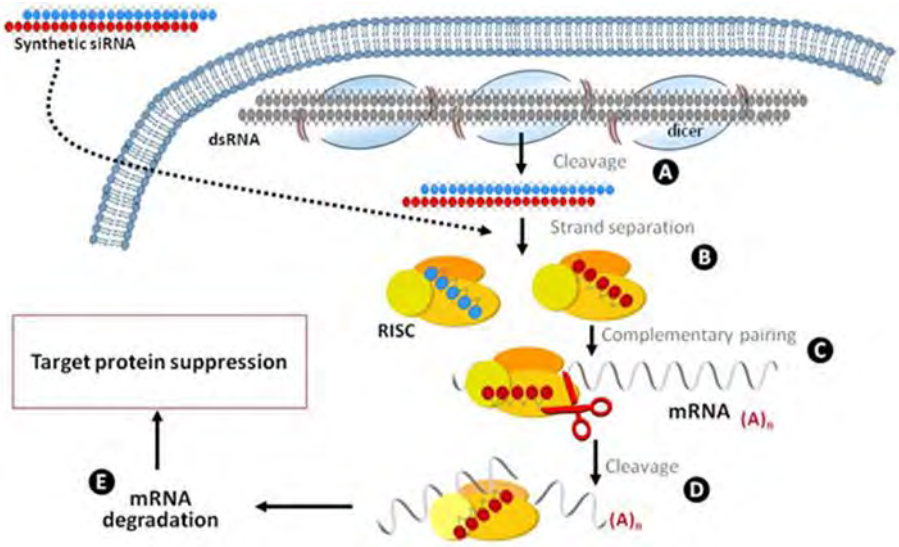
2.2.3 作用機序

ギボシランは ALAS1 を標的とする化学合成・修飾した低分子干渉 RNA（siRNA）であり、三つの *N*-アセチルガラクトサミン（GalNAc）を含むリガンドに結合し、肝臓への siRNA の送達を促進する。ギボシランは RNA 干渉（RNAi）により作用し、肝臓での ALAS1 の合成を阻害する。

RNAi は体に元来備わっている細胞機構であり、siRNA を介して遺伝子発現の調節を担う。合成 siRNA は一般に 19～25 塩基対から成る二本鎖オリゴヌクレオチドであり、3’末端の片方又は両方に 2 塩基分突出した構造を有する [1]。このような siRNA は、特定の遺伝子の内因性 mRNA の転写物を標的にするよう設計できる。細胞内導入時に、siRNA のガイド（又はアンチセンス）鎖が RNA 誘導サイレンシング複合体（RISC）と呼ばれる酵素複合体に取り込まれる（図 2.2-1）。さらに、この酵素複合体はガイド鎖に相補的な mRNA 配列と結合し、標的 mRNA が切断され、その mRNA がコードする標的タンパク質の発現量が減少する [2]。ALAS1 タンパク質をエンコードする mRNA に対して、

siRNA を用い選択的かつ強力に分解（これにより、有毒な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］の蓄積量を減少）することにより、急性肝性ポルフィリン症（AHP）に対して新たに独特の治療方法が得られる。

図 2.2-1　　RNA 干渉のメカニズム



注）細胞内 dsRNA が「dicer」複合体経路によってプロセシングされて siRNA が生成され（A）、複数サブユニットからなるタンパク質複合体である RISC に取り込まれ（B）、これがガイドとなって siRNA を標的 mRNA 配列に誘導する（C）。siRNA の二本鎖が一本鎖化し、RISC 内のアンチセンス鎖（赤色）が、標的とする相補的 mRNA 配列の部位特異的な切断を誘導する（D）。その結果、mRNA が分解され、標的タンパク質の発現量が減少する（E）。

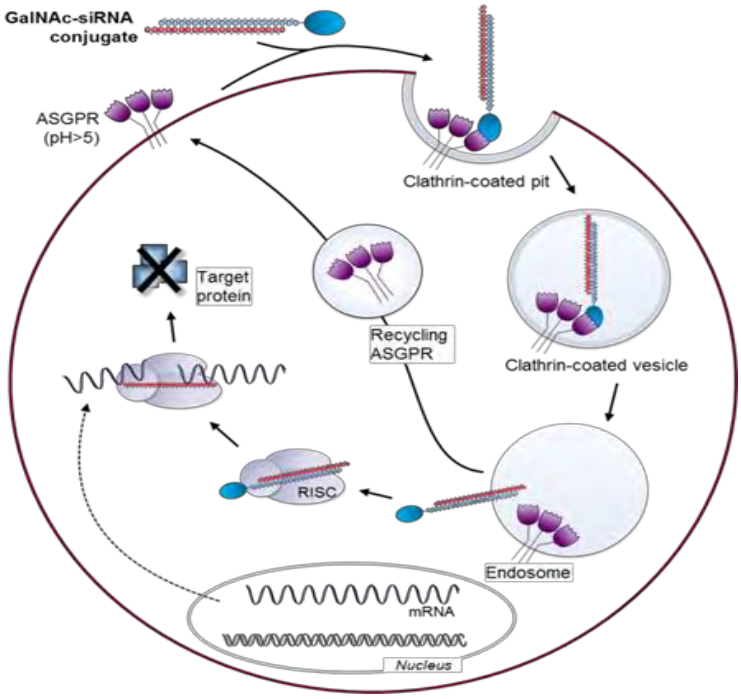
未修飾 siRNA は全身投与後速やかに排泄され、十分な組織分布を示さないため [3] 特定の組織に分布し、かつ該当する細胞型への siRNA の取り込みを促進することを目的とした、様々な構造が現在使用されている。In vivo、動物モデル（げっ歯類及び非ヒト霊長類［NHP］など）及びヒトで問題なく使用されてきたアプローチの 1 つとして、脂質ナノ粒子（LNP）製剤により静脈を介して siRNA を送達する方法を用いている [4, 5, 6, 7, 8, 9]。

また、siRNA の標的組織への送達に用いられてきたその他のアプローチは、低分子リガンドを siRNA に結合又は接合するものであり、これにより組織分布、受容体を介した細胞への取り込み、及び siRNA の細胞質ゾルへの放出の促進が可能となる [3]。このアプローチの検証は、糖鎖リガンドと siRNA を結合させた上で、アシアロ糖タンパク質レセプター（ASGPR）による肝細胞特異的な siRNA 取り込みを介して行われた [10]。ASGPR は C 型レクチン受容体ファミリーに属し、末端 GalNAc 残基を有する糖タンパク質を認識し結合する [11]。ASGPR は肝細胞表面に高度に発現し（50 万～100 万/1 細胞）[12, 13]、血中からの脱シアル化糖タンパク質のクリアランスを促進する [14]。糖鎖リガンドが ASGPR に結合すると、リガンド - 受容体複合体が受容体を介してエンドサイトーシスされ、続いて輸送基質（cargo）が放出されたのち、次の取り込みに備えて受容体が細胞表面にリサイクルされる。ASGPR は、肝細胞上での発現のレベルが高く特異性も高いこと、複数回の取り込み能があること及びリガンド特異的であることから、動物における肝特異的な薬剤送達及び遺伝子導入に広く利用されている

[15]。ギボシランは三つの GalNAc リガンドが結合されており、ASGPR を利用することで、皮下投与されたギボシランを肝臓に特異的に送達し、肝 ALAS1 発現のダウンレギュレーションを可能にする。

以下に、肝細胞を標的とした siRNA 複合体の送達法を示す。

図 2.2-2 siRNA-GalNAc 複合体の送達メカニズム



注）肝細胞を標的とする送達を可能とするため、in vivo において ALAS1 を標的とする siRNA 結合物（ALN-AS1）を開発した。この siRNA は安定性を増強するため化学修飾し、またセンス鎖の 3'末端に三つの GalNAc リガンドを結合したもので、肝細胞表面における ASGPR が標的となる。Cummings 及び McEver を改変 [16]。

2.2.4 製剤処方

ギボシラン（ALN-AS1）注射液は、ギボシランを 189 mg/mL（ギボシランナトリウム [ALN-60519] として 200 mg/mL）含有し、注射用水で製剤化した皮下投与製剤である。

本剤は、月に 1 回 2.5 mg/kg の皮下注射を推奨用法・用量とする。

2.2.5 ギボシランの遊離酸とナトリウム塩

モジュール 2 に記載するギボシランの投与量と濃度については、以下の概略に示すとおり、モジュール 2.4 及び 2.6 を除き、ギボシランのナトリウム塩（200 mg/mL）ではなく、遊離酸（189 mg/mL）で示す。

- モジュール 2.3：濃度又はその他の重量単位など、物理化学分析で使用されるギボシランの量は、特に明記されていない限り、遊離酸を示す。
- モジュール 2.4 及び 2.6：動物試験又は *in vitro* 試験におけるギボシランの量（用量、濃度、その他の重量単位など）は、特に明記しない限り、ナトリウム塩を示す。ナトリウム塩と遊

離酸の分子量差は約 5%であり、トキシコキネティクス（TK）データの解釈に意味のある影響はない。

- モジュール 2.5 及び 2.7：ヒトを対象とした臨床試験で用いた投与量については、遊離酸を示す。

2.2.6 予定される臨床使用

ギボシランは、急性肝性ポルフィリン症（AHP）の治療薬として開発中である。

2.2.7 参考文献

1. Vaishnaw, A.K., et al., Review A status report on RNAi therapeutics. Silence, 2010. 1(14):1-13.
2. Elbashir, S.M., W. Lendeckel, and T. Tuschl, RNA interference is mediated by 21-and 22-nucleotide RNAs. Genes and Development, 2001. 15:188-200.
3. 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.):173-178.
4. Geisbert, T.W., 2006, 1650, Postexposure protection of guinea pigs against a lethal ebola virus challenge is conferred by RNA interference. . J Infect Dis, 2006.
5. Judge, A.D., et al., Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing in vivo. Mol Ther, 2006. 13(3):494-505.
6. Tabernero, J., et al., First-in-humans trial of an RNA interference therapeutic targeting VEGF and KSP in cancer patients with liver involvement. Cancer Discov, 2013. 3(4):406-17.
7. Coelho, T., et al., Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med, 2013. 369(9):819-29.
8. Zimmermann, T.S., et al., RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. Nature, 2006. 441(7089):111-4.
9. Morrissey, 1002 Nature Biotechnology, 2005.
10. Nair, J.K., et al., Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. J Am Chem Soc, 2014. 136(49):16958-61
11. 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):99-128.
12. Baenziger, J.U. and D. Fiete, Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. . Cell, 1980. 22(2 Pt 2):611-20.
13. 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):9033-6.

14. Geffen, I. and M. Spiess, Asialoglycoprotein receptor. Int Rev Cytol, 1992. 137B:181-219.

15. 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:d717-25.

16. Cummings RD, M.R., C-type Lectins, in Essentials of Glycobiology, C.R. Varki A, Esko JD, et al.,, Editor. 2008, Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press.