

審議結果報告書

令和 3 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ギブラーリ皮下注189 mg
〔一 般 名〕 ギボシランナトリウム
〔申 請 者 名〕 Alnylam Japan株式会社
〔申請年月日〕 令和2年9月29日

〔審 議 結 果〕

令和3年5月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審查報告書

令和3年5月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕 ギブラーリ皮下注 189 mg

〔一般名〕 ギボシランナトリウム

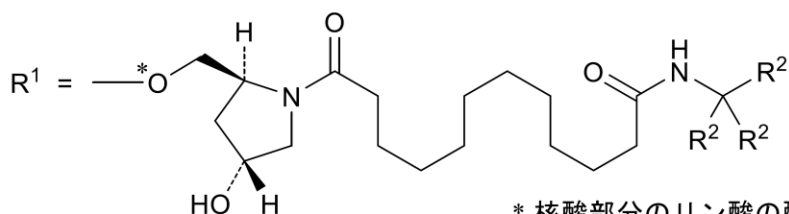
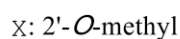
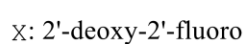
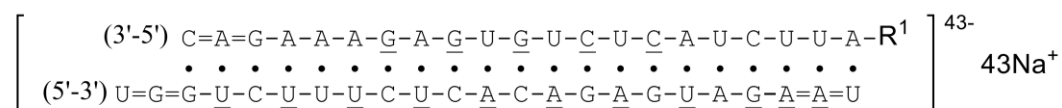
[申請者] Alnylam Japan 株式会社

[申請年月日] 令和2年9月29日

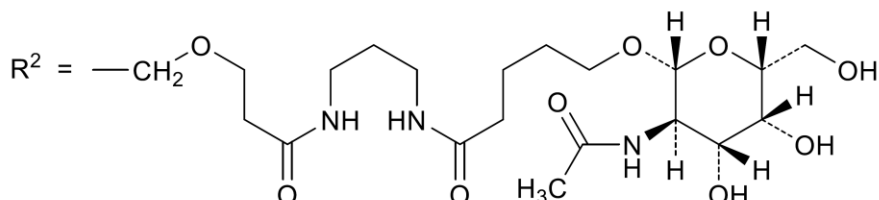
〔剤形・含量〕 1 バイアル中にギボシランナトリウム 200 mg（ギボシランとして 189 mg）を含有する水性注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



* 核酸部分のリン酸の酸素原子



分子式： $\text{C}_{524}\text{H}_{651}\text{F}_{16}\text{N}_{173}\text{Na}_{43}\text{O}_{316}\text{P}_{43}\text{S}_6$

分子量： 17245.56

化学名：

(日 本 名) 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'-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[(2S,4R)-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 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

(英 名) 43 Sodium salt of duplex of [(2S,4R)-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 hydrogenall-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'-fluoroguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanilyl-(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'-fluoroguanilyl-(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-thioguanilyl-(3' → 5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyluridine

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 470 号、令和 2 年 6 月 5 日付け薬生薬審発 0605 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の急性肝性ポルフィリン症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

急性肝性ポルフィリン症

[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 カ月に 1 回皮下投与する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 3 年 4 月 2 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ギブラーリ皮下注 189 mg (「ギブラーリ皮下注 200 mg」 (申請時) から変更)
[一 般 名] ギボシランナトリウム
[申 請 者] Alnylam Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にギボシランナトリウム 200 mg (ギボシランとして 189 mg) を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]
急性肝性ポルフィリン症

[申請時の用法・用量]
通常、月に 1 回ギボシランとして 2.5 mg/kg を皮下注射する。

[目 次]	
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	58
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	58

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 Alnylam Pharmaceuticals 社により創製された 5'-アミノレブリン酸合成酵素 1 (ALAS1) を標的とする低分子干渉リボ核酸 (siRNA) を有効成分とする注射剤である。

ポルフィリン症は、ヘムの生合成に関与する酵素のいずれかに生じた遺伝子変異が原因となり、ヘム産生量が減少し、蓄積する中間体の種類により肝性と赤芽球性、出現する症状により急性型と皮膚型に分類される。急性肝性ポルフィリン症には、欠損酵素が異なる 4 病型があり、急性肝性ポルフィリン症全体の 80%を占める急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) は、ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素 (PBGD、別名、ヒドロキシメチルピラン合成酵素 (HMBS))、遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP) はコプロポルフィリノーゲン酸化酵素、異型ポルフィリン症 (VP) はプロトポルフィリノーゲン酸化酵素、アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ADP) はアミノレブリン酸 (ALA) 脱水酵素の遺伝子変異によってそれぞれ発症する (J Clin Transl Hepatol 2015; 3: 17-26、Ann Intern Med 2005; 142: 439-50 等)。急性肝性ポルフィリン症のいずれの病型も主要な病態生理は共通しており、ALAS1 遺伝子のメッセンジャー RNA (ALAS1 mRNA) が誘導され、神経毒性物質のポルフィリン前駆体である ALA 及びポルフォビリノーゲン (PBG) が蓄積することで神経系とその他の様々な臓器が損傷し、急性の内臓神経発作及び慢性的の障害を引き起こす。急性肝性ポルフィリン症患者では、重篤な内臓神経発作が発現し、当該発作が持続的な障害をもたらすとともに生命を脅かす可能性があり、四肢麻痺に至ることもある不可逆的神経障害、肝疾患や慢性腎臓病等の長期に渡る合併症も生じる (J Clin Transl Hepatol 2015; 3: 17-26、Mol Genet Metab 2019; 128: 213-8 等)。急性肝性ポルフィリン症の推定有病率は、欧州では 10 万人当たり約 1 人と報告されている (J Inherit Metab Dis 2013; 36: 849-57)。本邦における急性肝性ポルフィリン症の患者数は、1920～2010 年の間に約 350 症例報告されており、2006～2010 年の間に新規に診断されたポルフィリン症患者は 14 例であった (ALA-Porphyrin Science 2012; 2: 73-82)。

本薬は、肝臓への送達を促進するためセンス鎖に結合した 3 分岐型の N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) リガンドが肝細胞表面に発現するアシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) を介して肝細胞内に取り込まれるように設計されており、肝細胞内で siRNA により ALAS1 mRNA の分解が誘導され、肝臓で ALAS1 が減少することで、ALA 及び PBG が減少することが期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により急性肝性ポルフィリン症に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外においては、本剤は、2019 年 11 月に米国、2020 年 3 月に欧州で承認され、2021 年 3 月現在、5 つの国又は地域で承認されている。

なお、本剤は急性肝性ポルフィリン症を予防する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R2 薬) 第 470 号、令和 2 年 6 月 5 日付け薬生薬審発 0605 第 1 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色～微黄色の粉末であり、性状、吸湿性、モル吸光係数、融解温度、pH、ナトリウム含量及び溶解度について検討されている。

原薬の化学構造は、LC-MS、MS/MS、FTIR、UV-VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -及び ^{31}P -NMR) 及び円二色性スペクトル測定法により確認されている。なお、センス鎖及びアンチセンス鎖の化学構造は、LC-

MS、MS/MS、FTIR、UV-VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -及び ^{31}P -NMR) 及び原子吸光光度法により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬を構成するセンス鎖及びアンチセンス鎖は、
、
、
、
、
及び¹⁾を出発物質として²⁾合成される。

QbD の手法が利用され、表 1 に示す CQA が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法及び一時一事法に基づき CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定及び管理戦略の検討がなされている。

重要工程として、が設定されている。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
微生物限度	規格及び試験方法
物理的特性	製造方法、規格及び試験方法
pH	規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
純度	製造方法、規格及び試験方法
オリゴヌクレオチド類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製造工程由来不純物	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔方法A*-HPLC ()、方法A*-HPLC-MS ()、融解温度〕、pH、純度試験〔方法A*-HPLC (非変性条件)、方法B*-HPLC (変性条件)、方法A*-HPLC (変性条件)、残留溶媒 (GC) 及び元素不純物 (ICP-MS) 〕、水分、エンドトキシン、微生物限度、ナトリウム含量 (原子吸光光度法)、定量法 (UV) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 2 ロット	-20±5℃	—	ポリプロピレン製キャップ付き 高密度ポリエチレン製ボトル +ホイルラミネートバッグ	60 カ月/1 ロット
	実生産 4 ロット				48 カ月/1 ロット
加速試験	実生産 4 ロット	25±2℃	60±5%RH		36 カ月/1 ロット
					30 カ月/3 ロット
					6 カ月

1)
2)

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製キャップ付き高密度ポリエチレン製ボトルをホイルラミネートバッグに入れ、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は72 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (1 mL) 中に原薬 200 mg (ギボシランとして 189 mg) を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、無菌ろ過、充填及び包装・表示からなる工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXXが設定されている。

QbD の手法が利用され、表 3 に示す CQA が特定され、品質リスクアセスメント等による検討に基づき、CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定及び管理戦略の検討がなされている。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
不溶性微粒子	規格及び試験方法
充填量	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
純度	規格及び試験方法
不純物	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [方法A*-HPLC (XXXXXXXXXX)、方法A*-HPLC-MS (XXXXXXXXXX)]、浸透圧、pH、純度試験 [方法A*-HPLC (非変性条件)、方法B*-HPLC (変性条件)、方法A*-HPLC (変性条件)]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法 (UV) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット ^{a)} 1 ロット	$25\pm 2^{\circ}\text{C}$	$60\pm 5\%\text{RH}$	アルミニウム製キャップ付き クロロブチル製ゴム栓及び ガラス製バイアル	60 カ月
	実生産 5 ロット				36 カ月/2 ロット 30 カ月/3 ロット
加速試験	実生産 5 ロット	$40\pm 2^{\circ}\text{C}$	$75\pm 5\%\text{RH}$		6 カ月

a) ギボシランとして 165 mg/mL、充填量 0.5 mL の製剤

以上より、製剤の有効期間は、ガラス製バイアルに充てんしてアルミニウム製キャップ付きクロロブチル製ゴム栓で密封し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 72 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 原薬の類縁物質の管理戦略について

申請者は、CQA として特定した純度及びオリゴヌクレオチド類縁物質に対する管理戦略について、以下のように説明している。

原薬中に含まれる可能性のあるオリゴヌクレオチド類縁物質を検討するため、原薬及び各一本鎖に対して二次元 方法B*-HPLC/方法A*-HPLC-MS 及び 方法A*-HPLC-MS を用いて特性解析を行い、原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす可能性のある工程パラメータについて、品質リスクアセスメント、実験計画法及び一時一事法により検討し、重要工程パラメータを特定するとともに、不純物量を最小化し、純度及び収率を最大化するための工程パラメータの最適化を行った。また、苛酷試験等の結果から原薬の保存中に新たな分解生成物は認められず、上述の検討結果等から、原薬の不純物プロファイルは主に [] での [] により決定されると考えられた。したがって、 [] において、方法B*-HPLC 及び 方法A*-HPLC の 2 種類の純度試験を用い、原薬の不純物プロファイルの一貫性が担保可能な管理値を設定した上で、原薬では、同様の純度試験を用いて、 [] として管理し、 [] についても、毒性試験の結果に基づき設定した規格値を超えないことを確認し、新たな不純物ピークが検出された場合には、非臨床試験を実施し、安全性の確認を行う。なお、 [] に由来する不純物について、本薬の ASGPR を介した肝細胞への取込みにおいてリガンドの糖の種類及び数、並びにリンカーの長さが重要であるが、 [] では、 [] の [] を含む不純物が検出可能な純度試験を用いて、ロット分析結果、原薬の製造工程における除去状況等を踏まえて管理値を設定し、管理している。

開発過程で製造した原薬ロットでの不純物プロファイルの異同について、毒性試験に用いた原薬ロット及びその一本鎖に対して、方法B*-HPLC 及び 方法A*-HPLC を用いた純度試験で [] %を超える不純物ピークを同定しており、実生産ロットを含む開発過程で製造したロットにおいて不純物プロファイルに大きな違いは認められなかった。また、方法A*-HPLC-MS を用いた検討において、実生産ロットでは、毒性試験に用いたロットと比較して新たな不純物は検出されなかった。なお、本薬にはリン原子上の立体異性体が存在するが、実生産ロットを含む開発過程で製造した代表ロットでのジアステレオマー比率は一貫していることを確認しており、原薬の 方法B*-HPLC を用いた純度試験でも一部のジアステレオマーが分離でき、モニタリングが可能である。

以上より、設定した管理戦略により、原薬の不純物プロファイルの恒常性を担保することは可能と考える。なお、現時点では実生産における製造経験は限られていることから、実生産において 30 ロットの製造実績が得られた段階で改めて評価を行い、原薬の規格値の再検討及びそれに伴う各一本鎖での管理値及び [] での管理値の再検討を行う。

機構は、以下のように考える。開発過程において、毒性試験に用いた原薬ロットで ■■■%を超える不純物ピークの同定がなされており、原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす工程パラメータ等について、これまでに得られている知見も含めて一定の検討がなされた上で、管理戦略が構築されていることを確認した。開発過程から製造工程の大きな変更はなされておらず、現時点では、現行の製造方法において開発過程を通して安全性に影響を及ぼすような不純物プロファイルの違いは認められていない。今後も実生産での製造実績を踏まえて規格値等の再検討が行われることも踏まえると、現時点で設定された管理戦略により原薬の不純物プロファイルの恒常性を担保することは可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* においてレポーター遺伝子を用いた *ALAS1* mRNA 発現量に対する影響、*in vivo* において AIP モデルマウス若しくはラット、又は野生型ラット若しくはカンクイザルを用いた ALA 及び PBG の蓄積及び肝臓における *ALAS1* mRNA 量に対する影響が検討された。副次的薬理試験として、オプターゲット活性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。なお、薬力学的相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 レポーター遺伝子を用いた *ALAS1* mRNA 発現量に対する検討 (CTD4.2.1.2-2)

HepG2 細胞、Hep3B 細胞又は Cos7 細胞に本薬を導入したときの *ALAS1* mRNA 発現に対する影響を定量的 RT-PCR (HepG2 細胞及び Hep3B 細胞) 又はルシフェラーゼアッセイ (Cos7 細胞) により検討した結果、いずれの細胞においても *ALAS1* mRNA 濃度の低下が認められた (IC₅₀: それぞれ 0.018 nmol/L、0.019 nmol/L 又は 0.092 nmol/L)。

3.1.1.2 レポーター遺伝子を用いたヒトにおける主な代謝産物 AS(N-1)3' の *ALAS1* mRNA 発現量に対する検討 (CTD4.2.1.1-3)

Hep3B 細胞に、本薬のアンチセンス鎖の 3'末端から 1 個のヌクレオチドが欠落した AS(N-1)3' ³⁾を導入したときの *ALAS1* mRNA 発現に対する影響を定量的 RT-PCR により検討した結果、*ALAS1* mRNA 濃度の低下が認められた (10 nmol/L で 89.7%、0.1 nmol/L で 48.0%の低下)。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 AIP モデルマウスを用いた単回投与による検討 (CTD4.2.1.1-4)

肝臓での PBGD 活性が減少し CYP を誘導するフェノバルビタール等を投与すると *Alas1* mRNA が 3～5 倍、ALA 及び PBG のタンパク量が 50～200 倍誘導される (Nat Genet 1996: 12; 196-9) ことが知られている雄性 AIP モデルマウス (2～5 例/群) に、CYP 誘導作用を有するフェノバルビタール及びジエチルジチオカルバミン酸が 1 日 1 回 4 日間腹腔内投与され、本薬 (20 mg/kg) 若しくは溶媒⁴⁾が 2 日目に単回皮下投与又はヘミン (4 mg/kg) が 2 日目及び 3 日目にそれぞれ単回静脈内投与され、経時的に血清中 ALA 濃度及び PBG 濃度が測定された。その結果、2 日目の投与 40 時間後において本薬群、ヘミン群及び溶

³⁾ 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もの

⁴⁾ PBS

媒群の血清中 ALA 濃度はそれぞれ 5.4 µmol/L、16.2 µmol/L 及び 31.0 µmol/L であり、また、血清中 PBG 濃度はそれぞれ 5.4 µmol/L、14.8 µmol/L 及び 32.4 µmol/L であった。

3.1.2.2 AIP モデルマウスを用いた 4 週間反復投与による検討 (CTD4.2.1.1-5)

雄性 AIP モデルマウス (3 例/群) に本薬 (0.3、1、3 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾が週 1 回、4 週間皮下投与された後、フェノバルビタールが 1 日 1 回 3 日間腹腔内投与され、その翌日に血清中 ALA 濃度及び PBG 濃度が測定された。その結果、溶媒群、0.3 mg/kg 群、1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の血清中 ALA 濃度はそれぞれ 5.35±4.35 mmol/L、6.17±1.39 mmol/L、1.26±0.77 mmol/L 及び 0.57±0.25 mmol/L であり、血清中 PBG 濃度はそれぞれ 6.74±4.71 mmol/L、8.55±1.33 mmol/L、1.82±1.42 mmol/L 及び 0.31±0.31 mmol/L であった。

3.1.2.3 野生型ラットを用いた単回投与による検討 (CTD4.2.1.1-6)

雌性野生型ラット (5 例/群) に本薬 (1、2.5、5、10 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾が単回皮下投与され、投与 3 日後に肝臓における *ALAS1* mRNA 濃度が測定された。その結果、*ALAS1* mRNA 濃度は本薬 2.5 mg/kg 以上の群では用量依存的に低下した (溶媒群に対する減少率、2.5 mg/kg 群 : 35%、5 mg/kg 群 : 42%、10 mg/kg 群 : 58%)。

3.1.2.4 野生型ラットを用いた反復投与による検討 (CTD4.2.1.1-8)

雌雄野生型ラット (雌雄各 2 例/群) に本薬 (1、2.5、5/1⁵⁾ mg/kg) が週 1 回、7 週間皮下投与され、投与後 0.25 時間から 49 日の肝臓における *ALAS1* mRNA 濃度が経時的に測定された。その結果、2.5 及び 5/1 mg/kg 群では *ALAS1* mRNA 濃度が低下し (溶媒群に対する最大減少率、2.5 mg/kg 群 : 80%、5/1 mg/kg 群 : 70%)、本薬の投与終了後に回復した。

3.1.2.5 PBGD ノックダウンラットを用いた単回投与による検討 (CTD4.2.1.1-9)

雌性野生型ラット (3 例/群) に *Pbgd* 特異的 siRNA を静脈内投与することにより PBGD をノックダウンした後に、フェノバルビタールが 1 日 1 回 4 日間腹腔内投与された。フェノバルビタールの投与 2 日目に本薬 (2.5、5、10 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾が単回皮下投与され、フェノバルビタール 4 回投与の翌日に肝臓における *ALAS1* mRNA 量並びに尿中の ALA 濃度及び PBG 濃度が測定された。その結果、本薬群では用量依存的に *ALAS1* mRNA 量⁶⁾が低下した (溶媒群 : 3.44±0.84、2.5 mg/kg 群 : 2.24±0.66、5 mg/kg 群 : 0.89±0.57、3 mg/kg 群 : 0.30±0.07)。また、溶媒群、2.5 mg/kg 群、5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の尿中 ALA 濃度はそれぞれ 146.25±53.51 mmol/mol Cr、39.02±3.92 mmol/mol Cr、16.23±8.79 mmol/mol Cr 及び 13.27±2.49 mmol/mol Cr であり、尿中 PBG 濃度はそれぞれ 295.78±63.49 mmol/mol Cr、189.84±68.66 mmol/mol Cr、106.04±88.40 mmol/mol Cr 及び 4.05±0.30 mmol/mol Cr であった。

3.1.2.6 PBGD ノックダウンラットを用いた反復投与による検討 (CTD4.2.1.1-10)

雌性野生型ラット (3 例/群) に本薬 (0.3、1、3 mg/kg) 又は溶媒⁴⁾が週 1 回、4 回皮下投与され、3 回目投与の 4 日後に *Pbgd* 特異的 siRNA を静脈内投与することにより PBGD をノックダウンした後に、フ

⁵⁾ 本薬 5 mg/kg を単回投与後、本薬 1 mg/kg を週 1 回、6 回皮下投与

⁶⁾ 雌性野生型ラット (3 例) に *Pbgd* 特異的 siRNA を静脈内投与し、フェノバルビタール未処置下で溶媒が単回皮下投与されたときの *ALAS1* mRNA 量を基準に相対比で算出された。

エノバルビタールが 1 日 1 回 4 回腹腔内投与された。本薬又は溶媒投与 25 日目に肝臓における *ALAS1* mRNA 量並びに尿中 ALA 濃度及び PBG 濃度が測定された。その結果、本薬群では用量依存的に *ALAS1* mRNA 量が低下した（溶媒群：2.97±1.18、0.3 mg/kg 群：2.26±0.63、1 mg/kg 群：1.65±0.16、3 mg/kg 群：0.43±0.17）。また、溶媒群、0.3 mg/kg 群、1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の尿中 ALA 濃度はそれぞれ 121.39±67.31 mmol/mol Cr、64.16±40.03 mmol/mol Cr、22.85±10.35 mmol/mol Cr 及び 7.22±2.41 mmol/mol Cr、尿中 PBG 濃度はそれぞれ 279.07±86.48 mmol/mol Cr、221.41±89.03 mmol/mol Cr、121.05±15.34 mmol/mol Cr 及び 18.24±14.88 mmol/mol Cr であった。

3.1.2.7 サルを用いた単回及び反復投与による検討 (CTD4.2.1.1-11)

雄性サル（3 例/群）に本薬（10 mg/kg）又は溶媒⁷⁾が単回皮下投与され、投与 4 日後に肝臓、血清及び尿における *ALAS1* mRNA 濃度が測定された。その結果、本薬群では *ALAS1* mRNA 濃度が低下したものの（溶媒群に対する減少率、肝臓：70%、血清：70%、尿：70%）、その後回復した。

雄性サル（3 例/群）に本薬（2.5、5、5/2.5⁷⁾、5/5⁷⁾ mg/kg）が週 1 回、7 週間反復皮下投与され、投与 24 日後に肝臓、投与 5～92 日後に血清及び尿における *ALAS1* mRNA 濃度が測定された。その結果、いずれの本薬群でも溶媒群と比較して *ALAS1* mRNA 濃度が低下し（溶媒群に対する減少率、肝臓：55～78%、投与前値に対する減少率、血清：78～82%、尿：76～80%）、血清及び尿では本薬の投与終了後に回復した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 *in silico* 解析 (CTD4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、本薬のアンチセンス鎖を対象に、申請者が作成したアルゴリズム及び NCBI Refseq ヒトトランスクリプトームデータセットを用い、網羅的検索を実施した上で siRNA のシード領域（アンチセンス鎖の 5'末端から 2～9 位）に重み付けするミスマッチスコアを付与して遺伝子の絞り込みが行われた⁸⁾。その結果、本薬のアンチセンス鎖が結合する可能性がある遺伝子として 6 遺伝子（*ARMCX4*、*GTF2E1*、*OR2A5*、*SCAF8*、*TXLNG2P* 及び *XIRP2*）が抽出された。

また、本薬が結合する可能性がある遺伝子転写産物について、本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖を対象に、申請者が作成したアルゴリズム及び siDirect v2.0 により解析した。その結果、本薬のアンチセンス鎖が結合する可能性がある遺伝子として新たに 8 遺伝子（*ABCC5*、*BZW1*、*CIQTNF6*、*FAM192A*、*LAT2*、*RNF216*、*SUGP2* 及び *UBTD1*）が、センス鎖が結合する可能性がある遺伝子として 11 遺伝子（*ABHD5*、*AGA*、*ENGASE*、*FAM120A*、*IQCE*、*RRP8*、*SLC9A7*、*SNAP23*、*TEP1*、*TRIM5* 及び *TRIM51*）が抽出された。

3.2.2 *in vitro* 解析 (CTD4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

本薬のアンチセンス鎖を対象に、申請者が作成したアルゴリズムを用いた *in silico* 解析により抽出された 6 遺伝子転写産物（「3.2.1 *in silico* 解析」の項を参照）について、HepG2 細胞に本薬を導入したときの mRNA 発現に対する影響を定量的 RT-PCR により検討した結果、いずれの遺伝子も mRNA 発現量に影響しなかった。

⁷⁾ 初期量として本薬 5.0 mg/kg が 1 日 1 回 3 日間皮下投与された後、本薬 2.5 mg/kg 又は 5.0 mg/kg が週 1 回、7 週間皮下投与された。

⁸⁾ RefSeq データセット (release 74) の NM、XM 及び NR 登録データを使用し、申請者が開発した Python スクリプトにより検索が行なわれ、シード領域（2～9 位）のミスマッチに対して■、切断部位（■～■位）のミスマッチに対して■、■～■位のミスマッチに対して■のスコアを付与し、スコアの合計が■～■の配列を有する遺伝子を抽出した。

本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖を対象に、申請者が作成したアルゴリズム及び siDirect v2.0 を用いた *in silico* 解析により抽出された 19 遺伝子転写産物（「3.2.1 *in silico* 解析」の項を参照）のうち HepG2 細胞又は Hep3B 細胞のいずれかで内因性に発現が認められた 13 遺伝子転写産物（*ABCC5*、*ABHD5*、*AGA*、*BZW1*、*C1QTNF6*、*ENGASE*、*IQCE*、*LAT2*、*RNF216*、*SLC9A7*、*SNAP23*、*SUGP2* 及び *TRIM5*）について、HepG2 細胞又は Hep3B 細胞に本薬を導入したときの mRNA 発現に対する影響を定量的 RT-PCR により検討した。その結果、HepG2 細胞において *RNF216* mRNA 発現量の減少が認められたが（IC₅₀:9.54 nmol/L）、他の 12 遺伝子については mRNA 発現量の減少は認められなかった。

また、上記の 19 遺伝子転写産物について、オフターゲット作用候補配列をレポーター遺伝子と連結したレポーターベクターを用いて Cos7 細胞に本薬を導入したときのレポーター遺伝子の発現に対する影響をルシフェラーゼアッセイにより検討した。その結果、3 遺伝子（*ABCC5*、*BZW1* 及び *RNF216*）で、オフターゲット作用候補配列の連結によりレポーター遺伝子発現量の減少が認められた（IC₅₀:それぞれ 2.35 nmol/L、6.79 nmol/L 及び 1.13 nmol/L）が、他の 16 遺伝子についてはレポーター遺伝子発現量の減少は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 5 のとおりであり、中枢神経系に及ぼす影響は反復投与毒性試験において評価され、いずれも影響は認められなかった（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）。

表 5 安全性薬理に関する試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の用法・用量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄各 6 例/群)	一般状態観察	0、15、50、150 mg/kg 週 1 回、13 週	皮下	影響なし	4.2.3.2-8
	幼若カニクイザル (雌雄各 6 例/群)	一般状態観察	0、10、30、100 mg/kg 週 1 回、39 週	皮下		4.2.3.2-9
心血管系・呼吸系	カニクイザル (雄 5 例/群)	血圧、心拍数、心電図、 体温、1 回換気量、呼吸 数、分時排出量	0、150 mg/kg 単回	皮下	影響なし	4.2.1.3-1

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。急性肝性ポルフィリン症は、ヘムの生合成に関与する 4 種類の酵素のいずれかに生じた遺伝子の変異による。環境要因等によって *ALAS1* mRNA 転写が誘導され、上述の酵素の活性消失又は減少により、神経毒性物質のポルフィリン前駆体である ALA 及び PBG が蓄積することで神経系とその他の様々な臓器が損傷し、急性の内臓神経発作及び慢性の障害を引き起こす（J Clin Transl Hepatol 2015; 3: 17-26、Mol Genet Metab 2019; 128: 213-8 等）。

本薬は肝臓の *ALAS1* mRNA の分解を誘導する二本鎖の siRNA であり、センス鎖に 3 分岐型の GalNAc リガンドが結合することで、アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）を介して siRNA が肝細胞特異的に取り込まれるように設計されている。肝細胞表面に発現する ASGPR は、ガラクトース残基又は GalNAc 残基を有する糖タンパクに結合すると ASGPR とリガンドの複合体がエンドサイトーシスされ、肝細胞内でリガンドが放出されることが知られている（Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol 1974; 41: 99-128）。本薬は、センス鎖に結合した GalNAc がリガンドとして肝細胞表面に発現する ASGPR に結合して肝細胞に取り込まれ、RISC に輸送された後に 2 本鎖が分離し、RISC に残ったアンチセンス鎖の標的であ

る *ALAS1* mRNA の分解を誘導することで、肝臓での *ALAS1* が減少し、ALA 及び PBG 量の減少が期待される。本薬を用いた *in vitro* 試験において、細胞に本薬を導入することで *ALAS1* mRNA 濃度の低下が認められ、また、*in vivo* 試験において、本薬投与により肝臓で *ALAS1* mRNA 量が減少し、モデル動物において血清中又は尿中 ALA 濃度及び PBG 濃度の低下が認められた。したがって、本薬は急性肝性ポルフィリン症に対して有効性を示すことが期待される。

機構は、以下のように考える。実施された *in vivo* の検討において、本薬投与により肝臓における *ALAS1* mRNA 量の減少並びに血清中又は尿中 ALA 濃度及び PBG 濃度の低下が認められたことから、非臨床試験からは急性肝性ポルフィリン症に対して本薬は有効性を示すことが期待される。ただし、非臨床試験では衰弱性内臓神経性発作等に対する検討はなされていないことから、ヒトにおけるポルフィリン症発作等の臨床症状に対する有効性については、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

3.R.2 本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用について

機構は、本薬が標的以外の配列にハイブリダイズすることにより生じる作用に関し、申請者が実施した *in silico* 解析（「3.2.1 *in silico* 解析」の項を参照）及びミスマッチスコアを満たす遺伝子に検索漏れがないかを確認するための GGGenome による解析を踏まえ、設定するミスマッチスコアを満たす遺伝子の発現が抑制されることにより安全性上の問題が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。*in silico* 解析により抽出された本薬が結合する可能性のある遺伝子転写産物について *in vitro* 解析を実施した結果、本薬により 1 種類の遺伝子 (*RNF216*) で定量的 RT-PCR において、3 種類の遺伝子 (*ABCC5*、*BZW1* 及び *RNF216*) でルシフェラーゼアッセイにおいて mRNA の発現抑制が認められた。しかしながら、これらの遺伝子での IC₅₀ 値は、同じ試験系における *ALAS1* での IC₅₀ 値と比較して、それぞれ 25.5、73.8 及び 12.3 倍であった。*ABCC5* 及び *RNF216* と比較し、*BZW1* の肝臓での発現量は比較的高いものの、*Bzw1* ノックアウトマウスでは肝臓に関連する表現型は報告されておらず、肝臓での *BZW1* の減少が当該臓器の機能に影響する可能性は低いと考えられる。*ABCC5*、*BZW1* 及び *RNF216* 遺伝子について、タンパク質の機能並びに動物及びヒトでの遺伝子欠失と関連する表現型に関する文献調査等を行った結果、これらの遺伝子の発現が高い組織において、臨床試験で安全性に関する特段の懸念は認められなかった。なお、網羅的解析としてマイクロアレイはオフターゲット作用の評価に使用されているが (RNA 2006; 12: 1197-205)、実験手技、結果解釈の限界等の議論 (Nat Biotech 2012; 30: 920-3、A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. Elsevier Inc, 2017. p737-54 等) を踏まえ、本薬では実施しなかった。

また、申請者の開発したアルゴリズムとは異なる遺伝子が抽出される可能性を考慮し、本薬のアンチセンス鎖及びセンス鎖を対象に、GGGenome によりヒトゲノムデータセット⁹⁾及び NCBI Refseq ヒトトランスクリプトームデータセット¹⁰⁾を用いて解析した結果、新たに *SNX20* 及び *TM6SF1* が抽出された。*SNX20* 及び *TM6SF1* は、いずれもエンドソーム又はリソソーム経路に関連する遺伝子であることが報告されているものの、生体内における機能は明らかとなっていない。いずれの遺伝子も Online Mendelian Inheritance in Man データベース (Curr Protoc Bioinformatics 2017; 58: 1.2.1-1.2.12) でヒト疾患との関連性は認められておらず、また、*Snx20* ノックアウトマウスに異常は認められず (Eur J Immunol

⁹⁾ ヒトゲノム GRCh38/hg38 及び日本人ゲノム JG1 (JG1.0.0beta)

¹⁰⁾ RefSeq データセット (release 200) の NM 及び NR 登録データ

2008; 38: 550-64)、*Tm6sf1* ノックアウトマウスでの報告はない。*SNX20* 及び *TM6SF1* は肝臓において発現しているとの報告はないことから、本薬による発現の抑制は肝機能の制御に影響しないと考えられる。

さらに、本薬は *ASGPR* により肝臓に選択的に取り込まれるため肝臓以外の器官への曝露は少ないことから（「4.R.1 本薬の組織分布について」の項を参照）、肝臓以外でこれらの遺伝子の発現が抑制される可能性は低いと考える。

以上より、本薬の投与によるハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用の可能性は低いと考える。

機構は、提示された検討結果を踏まえると、現時点では本薬のハイブリダイゼーション依存的オフターゲット作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は示唆されていないと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非標識体又は ^3H 標識体をラット又はサルに単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には LC-MS (HRAM) 法が用いられ、定量下限はラット及びサルでいずれも 50 ng/mL であった。主な代謝物である AS(N-1)3' ³⁾ の血漿中濃度の測定には、LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限はラット及びサルでいずれも 10 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定にはガンマカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。血清中 ADA (抗ギボシラン抗体) は ELISA 法で測定された。なお、本薬の濃度は、遊離酸としての濃度で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4、4.2.2.2-5)

ラット及びサルに本薬を単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。雌雄ラット及びサルに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの分布容積 (ラットでは平均値、サルでは平均値±標準偏差) は、ラットで 193 mL/kg (雄) 及び 170 mL/kg (雌)、サルで 90.0±14.4 mL/kg (雄) 及び 117.4±45.7 mL/kg (雌) であり、全身クリアランス (平均値) は、ラットで 1013 mL/h/kg (雄) 及び 726 mL/h/kg (雌)、サルで 326±64.9 mL/h/kg (雄) 及び 353±96.6 mL/h/kg (雌) であった。

表 6 本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	測定対象	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	BA (%)
ラット	静脈内	10	雄	2 例/時点	本薬	102 ^{a)}	9.86	0.08	0.1	—
			雌	2 例/時点		194 ^{a)}	13.8	0.08	0.2	
	皮下	1	雄	2 例/時点		0.10	0.14	0.25	—	—
			雌	2 例/時点		0.11	0.16	0.25	2.1	
		5	雄	2 例/時点		0.47	1.42	0.50	3.3	—
			雌	2 例/時点		0.39	1.16	0.25	2.1	
		10	雄	2 例/時点		0.98	2.45	0.25	2.7	24
			雌	2 例/時点		1.17	3.13	2.00	—	
		10	雄	3	本薬	1.06±0.414	3.00±0.458	1.00 [1.00, 2.00]	1.7, 4.3 ^{b)}	—
					AS(N-1)3'	0.190±0.0701	0.626±0.132	1.00 [1.00, 2.00]	8.2 ^{c)}	
サル	静脈内	10	雄	3	本薬	216±12.5 ^{a)}	31.3±5.62	0.08 [0.08, 0.08]	0.20±0.063	—
			雌	3		215±28.9 ^{a)}	29.6±7.18	0.08 [0.08, 0.08]	0.249±0.127	
	皮下	1	雄	3		0.092±0.022	0.231±0.099	1.00 [1.00, 2.00]	4.14±2.07	—
			雌	3		0.175±0.046	0.418±0.101	1.00 [0.50, 1.00]	2.28±0.764	
		5	雄	3		0.910±0.157	4.98±1.05	2.00 [0.50, 4.00]	3.50±1.26	—
			雌	3		0.749±0.190	4.32±0.701	2.00 [1.00, 4.00]	3.43, 3.43 ^{b)}	
		10	雄	3		2.25±0.498	11.6±3.13	1.00 [2.00, 2.00]	3.45±1.56	36.9
			雌	3		2.03±0.390	10.9±0.779	2.00 [2.00, 2.00]	3.60±5.30	
		30	雄	3	本薬	2.42±0.664	26.4±4.96	2.00 [2.00, 2.00]	5.5±1.7	—
					AS(N-1)3'	1.67±0.0551	19.4±4.28	2.00 [2.00, 2.00]	3.7, 6.6 ^{b)}	

平均値又は平均値±標準偏差 (一部の検討を除きラットでは各測定時点の平均値から算出)、t_{max} は平均値又は中央値 [最小値, 最大値]、2 例以下は個々の値、

BA は雌雄全体の平均値、—: 算出せず

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-t}: 投与後 0~t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、BA: 絶対的バイオアベイラビリティ

a) C₀: 投与 0 時間の血漿中濃度、b) 2 例、c) 1 例

4.1.2 反復投与（CTD4.2.3.2-6、4.2.3.2-8、4.2.3.2-9）

ラット及びサルに本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ラット	3	雄	2 例/時点	1 日目	0.327	0.451	1.0	—
			2 例/時点	183 日目	0.374	0.847	0.5	—
		雌	2 例/時点	1 日目	0.365	0.374	0.5	—
			2 例/時点	183 日目	0.382	0.758	0.5	1.9
	10	雄	2 例/時点	1 日目	2.01	2.94	1.0	—
			2 例/時点	183 日目	1.00	4.39	0.5	3.8
		雌	2 例/時点	1 日目	1.15	2.05	1.0	—
			2 例/時点	183 日目	0.948	2.87	1.0	1.8
	30	雄	2 例/時点	1 日目	8.40	13.8	1.0	—
			2 例/時点	183 日目	7.70	31.2	0.1	3.7
		雌	2 例/時点	1 日目	4.28	8.53	1.0	—
			2 例/時点	183 日目	4.78	18.1	1.0	2.4
サル	15	雄	9	1 日目	2.31±0.642	10.5±2.34	1.0 [1.0, 2.0]	3.0±1.1
			6	92 日目	2.73±0.640	13.6±2.27	2.0 [1.0, 4.0]	3.1 ^{a)}
		雌	9	1 日目	3.47±1.18	13.4±3.29	1.0 [1.0, 2.0]	2.1±0.6
			6	92 日目	4.77±1.53	19.0±2.81	1.0 [1.0, 2.0]	1.6±0.5
	50	雄	9	1 日目	7.40±2.52	49.8±9.99	2.0 [1.0, 2.0]	5.0±2.2
			6	92 日目	7.60±2.26	82.4±21.8	3.0 [1.0, 4.0]	3.8±0.3
		雌	9	1 日目	8.45±2.20	51.0±8.86	1.0 [0.25, 1.0]	4.8±2.7
			6	92 日目	8.53±0.826	62.6±16.7	2.0 [1.0, 4.0]	3.8±0.8
	150	雄	9	1 日目	18.6±4.05	199±28.1	0.5 [0.5, 2.0]	6.6±3.6
			6	92 日目	22.1±3.43	270±41.1	4.0 [0.25, 4.0]	5.5 ^{a)}
		雌	9	1 日目	20.3±4.26	208±70.4	2.0 [0.5, 8.0]	5.3±2.2
			6	92 日目	26.2±6.40	313±39.5	4.0 [2.0, 4.0]	3.8 ^{a)}
幼若サル	10	雄	6	1 日目	1.04±0.187	4.99±0.608	2.0 [1.0, 4.0]	2.5, 2.9 ^{b)}
			6	134 日目	1.52±0.690	5.84±1.46	1.0 [1.0, 2.0]	2.1±0.5 ^{c)}
			6	274 日目	1.85±0.485	6.83±0.988	1.0 [1.0, 1.0]	1.8±0.9
		雌	6	1 日目	1.15±0.278	4.62±1.67	1.5 [0.5, 2.0]	2.3±0.5 ^{d)}
			5	134 日目	1.29±0.358	5.67±1.15	1.0 [0.5, 1.0]	2.5±0.6 ^{e)}
			5	274 日目	1.97±0.396	6.88±1.07	1.0 [1.0, 2.0]	1.7±0.4 ^{c)}
	30	雄	6	1 日目	4.31±0.730	24.5±4.25	1.5 [0.5, 2.0]	2.6±0.8 ^{d)}
			6	134 日目	4.31±0.988	21.4±3.35	1.5 [1.0, 2.0]	3.4±1.1 ^{d)}
			6	274 日目	5.21±0.899	24.6±4.09	1.5 [1.0, 2.0]	3.8±1.8 ^{d)}
		雌	6	1 日目	5.14±0.990	30.9±10.1	2.0 [2.0, 4.0]	—
			6	134 日目	6.39±2.33	31.2±10.2	1.0 [0.25, 2.0]	2.9±0.7 ^{c)}
			6	274 日目	6.75±2.47	31.8±5.10	1.0 [1.0, 2.0]	3.0±1.4
	100	雄	6	1 日目	15.6±2.77	148±38.6	1.0 [0.25, 4.0]	3.4±0.9 ^{d)}
			6	134 日目	14.7±1.73	149±52.0	2.0 [1.0, 2.0]	7.8±9.5 ^{e)}
			6	274 日目	17.7±3.98	179±56.3	2.0 [1.0, 2.0]	3.7±1.4
		雌	6	1 日目	13.6±1.58	127±26.2	1.5 [0.25, 4.0]	4.0±1.2 ^{d)}
			6	134 日目	16.4±4.01	183±37.2	1.5 [0.25, 8.0]	3.3±0.3 ^{e)}
			6	274 日目	20.7±3.62	194±33.3	1.0 [0.5, 2.0]	3.2±0.8

平均値又は平均値±標準偏差（ラットでは各測定時点の平均値から算出）、t_{max}は平均値又は中央値〔最小値，最大値〕、

2 例以下は個々の値、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：投与後 0～t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) 1 例、b) 2 例、c) 4 例、d) 3 例、e) 5 例

抗体について、雌雄ラットを用いた 26 週間反復投与試験では ADA 陽性例は認められなかった。幼若サルを用いた 39 週間反復投与試験では、ADA 陽性例は 30 mg/kg 群の投与後 169 日目に 1/12 例、100 mg/kg 群の投与後 85、169 及び 253 日目にいずれも 1/12 例に認められた。

4.2 分布（CTD4.2.2.3-1、4.2.2.4-6、4.2.3.2-6、4.2.3.2-7、4.2.3.2-9、4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-2）

ラットに本薬を週 1 回 26 週間反復皮下投与したときの肝臓及び腎臓における薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 ラットに本薬を反復皮下投与したときの肝臓及び腎臓における薬物動態パラメータ

評価組織	用量 (µg/kg)	性別	例数	測定時点	C _{max} (µg/g)	AUC _{0-24 h} (µg·h/g)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
肝臓	3	雄	2 例/時点	1 日目	32.2	568	8	—
			2 例/時点	183 日目	40.0	743	8	30.9
		雌	2 例/時点	1 日目	31.0	578	8	—
			2 例/時点	183 日目	42.9	811	8	20.8
	10	雄	2 例/時点	1 日目	115	1990	8	—
			2 例/時点	183 日目	221	4467	8	25.7
		雌	2 例/時点	1 日目	101	2004	4	—
			2 例/時点	183 日目	195	3814	8	27.9
	30	雄	2 例/時点	1 日目	337	5964	8	—
			2 例/時点	183 日目	451	8206	8	58.0
		雌	2 例/時点	1 日目	315	6349	8	—
			2 例/時点	183 日目	526	10799	24	—
腎臓	3	雄	2 例/時点	1 日目	4.26	97.7	4	—
			2 例/時点	183 日目	26.3	482	24	—
		雌	2 例/時点	1 日目	5.79	96.1	4	—
			2 例/時点	183 日目	31.2	550	24	—
	10	雄	2 例/時点	1 日目	25.6	487	2	—
			2 例/時点	183 日目	81.2	1692	2	103
		雌	2 例/時点	1 日目	27.1	436	2	82.5
			2 例/時点	183 日目	102	2124	8	140
	30	雄	2 例/時点	1 日目	152	3273	8	—
			2 例/時点	183 日目	966	13816	24	—
		雌	2 例/時点	1 日目	137	3042	8	—
			2 例/時点	183 日目	896	17959	24	—

平均値（各測定時点の平均値から算出）、—：算出せず

C_{max}：最高組織中濃度、AUC_{0-24 h}：投与後 0～24 時間までの組織中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高組織中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

雄性サル（各 3 例）に本薬 30、100 又は 300 mg/kg を週 1 回、4 週間反復皮下投与したときの最終投与後 24 時間における組織中本薬濃度（平均値）は、肝臓でそれぞれ 1943、3504 及び 5699 µg/g、腎臓でそれぞれ 25.3、140 及び 242 µg/g であった。

雌雄幼若サル（雌雄各 3 例）に本薬 10、30 又は 100 mg/kg を週 1 回、39 週間反復皮下投与したときの最終投与後 24 時間における組織中本薬濃度（平均値）は、肝臓でそれぞれ 497、2660 及び 4770 µg/g、腎臓でそれぞれ 9.79、49.3 及び 141 µg/g、最終投与後 91 日目は、肝臓でそれぞれ 53.2、548 及び 808 µg/g、腎臓でそれぞれ 0.297、0.516 及び 1.53 µg/g であった。

雄性ラット（各 1 例/時点）に本薬の ³H 標識体 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、放射能濃度は多くの組織において投与後 24 時間までに最高値を示し、脾臓、骨髄及び腎皮質では投与後 48 時間に最高値を示した。放射能濃度は、肝臓、リンパ節、腎臓の順に高く、AUC_{0-t}における組織中/血漿中放射能濃度比はそれぞれ、509、132、120 であった。大脳、小脳、脳髄質、嗅脳では検出されず、脳下垂体ではわずかに検出された。投与後 672 時間では投与部位、肝臓及び腎臓以外の組織で放射能は検出されなかった。

本薬（各 1.0～50 µg/mL）の血漿中タンパク結合率（平均値、EMSA）は、マウスで 91.3～10.1%、ラットで 93.1～27.5%、サルで 89.5～25.9%であり、いずれの動物種においても濃度依存的にタンパク結合率が減少した（ヒトのデータについては、「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

雌性ラット（各 9 例/群）に交配 22 日前から本薬 10、30 又は 100 mg/kg を週 1 回、及び妊娠 6 日目から 17 日目まで本薬 1.5、5 又は 16.5 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与したとき、最高投与量群（交配前：100 mg/kg/

週、妊娠期：16.5 mg/kg/日）においてのみ胎盤で本薬が検出され（0.293 µg/g、平均値）、いずれの投与群においても胎児組織から本薬は検出されなかった。

妊娠ウサギ（各 3 例/群）に妊娠 7 日目から 19 日目まで、本薬 0.5、1.5 若しくは 5 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与、又は妊娠 7 日目に 20 mg/kg を単回皮下投与したとき、いずれの群においても胎盤組織及び胎児組織において本薬濃度は定量下限未満であった。

4.3 代謝（CTD4.2.2.4-1）

マウス、ラット及びサル血清に本薬 5 µmol/L を添加し、37°C で 24 時間インキュベーションしたとき、本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率は、マウスで約 75% 及び 95%、ラットで約 59% 及び 95%、サルで約 63% 及び 100% であった。アンチセンス鎖の主な代謝物として、3'末端から 1 個のヌクレオチドが欠落した AS(N-1)3' 及び 5'末端から 1 個のヌクレオチドが欠落した AS(N-1)5' が、センス鎖の主な代謝物として、3'末端に結合した 3 分岐型の GalNAc リガンドのうち、1 個の GalNAc が欠落した代謝物が検出された。

マウス、ラット及びサル肝 S9 画分に本薬 5 µmol/L を添加し、37°C で 24 時間インキュベーションしたとき、本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率は、マウスで約 103% 及び 102%、ラットで約 36% 及び 64%、サルで約 68% 及び 88% であった。アンチセンス鎖の主な代謝物として、AS(N-1)3' 及び 5'末端から 3 個のヌクレオチドが欠落した AS(N-3)5' が、センス鎖の主な代謝物として、3'末端に結合した 3 分岐型の GalNAc リガンドのうち、1~3 つの GalNAc が欠落した代謝物が検出された。

雌雄ラットに本薬 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿では投与後 2 時間まで本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖が認められ、投与後 8 時間以降は代謝物も含めて認められなかった。肝臓においては、投与後 2 時間までに本薬未変化体のセンス鎖が認められたが、投与後 8 時間以降は認められず、アンチセンス鎖は投与後 168 時間においても認められた。アンチセンス鎖の主な代謝物として、AS(N-1)3' が、センス鎖の主な代謝物として、3'末端に結合した 3 分岐型の GalNAc リガンドのうち、1~3 つの GalNAc が欠落した代謝物が検出された。

雌雄サルに本薬 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 8 時間までの血漿には本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖が認められ、投与後 48 時間以降は本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖、並びにいずれの代謝物も認められなかった。肝臓においては、投与後 8 時間まで本薬未変化体のセンス鎖が認められたが、投与後 48 時間以降は認められず、アンチセンス鎖は投与後 15 日においても認められた。アンチセンス鎖の主な代謝物として、AS(N-1)3' が、センス鎖の代謝物として、3'末端に結合した 3 分岐型の GalNAc リガンドのうち、1~3 つの GalNAc が欠落した代謝物が検出された。

4.4 排泄（CTD4.2.2.2-1、4.2.2.2-4、4.2.2.4-6、4.2.2.5-1、4.2.3.5.3-1）

雌雄ラット（各 6 例）に本薬 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 168 時間までの投与量に対する本薬未変化体の尿中の累積排泄率（平均値）は、雄で 11.2%、雌で 9.6%、糞中の累積排泄率は、雄で 0.07%、雌で 0.11% であった。

胆管/頸静脈カニューレを施した雄性ラット（6 例）に本薬の ³H 標識体 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 168 時間までの投与放射能に対する胆汁中、尿中及び糞中の累積排泄率（平均値）は、それぞれ 27.4、30.4 及び 1.42% であった。

雌雄サル（各 3 例）に本薬 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 168 時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値）は、雄で 19.1%、雌で 12.8%であり、糞中ではいずれも定量下限未満であった。

雌性ラット（各 3～4 例）に本薬 3、10 又は 30 mg/kg を計 6 回（妊娠 7、13 及び 19 日目、並びに授乳 6、12 及び 18 日目）皮下投与したとき、授乳 12 日目の本薬投与後 2 時間において、血漿中本薬濃度（平均値）は、それぞれ 95.5、435 及び 2712 ng/mL であった。乳汁中本薬濃度について、30 mg/kg 群の 4 例中 1 例にのみ本薬が検出（229 ng/mL）され、残りの 3 例及びその他の群では定量下限未満であった。

雄性ウサギ（各 5 例）に本薬 2.5 又は 20 mg/kg を単回皮下投与したとき、精液中本薬の C_{max} （平均値）はそれぞれ 0.499 及び 68.9 ng/mL、 AUC_{last} はそれぞれ 36.3 及び 2040 ng・h/mL であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織分布について

機構は、本薬の組織への移行機序を説明した上で、ラットを用いた組織分布試験の結果を踏まえ、本薬又は代謝物の滞留が臨床使用時に問題となる可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、センス鎖に 3 分岐型の GalNAc リガンドが結合した二本鎖の siRNA であり、GalNAc リガンドが肝細胞表面に発現するアシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）と結合することで、肝臓に特異的に送達するように設計されている。ASGPR は肝細胞表面に高度に発現していることが報告されており（Cell 1980; 22: 611-20、J Nucl Med 2001; 42: 733-7 等）、GTEx database¹¹⁾を用いてマウス、ラット及びヒトの各組織の ASGPR の mRNA 量を検討したところ、いずれの動物種でも主な発現部位は肝臓で、その他の組織では殆ど発現していなかった。

本薬の分布について、雄性ラットに本薬の ³H 標識体 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、放射能濃度は、肝臓、リンパ節、腎臓の順で高かった（「4.2 分布」の項を参照）。また、ラットに本薬 10 mg/kg を単回皮下投与したときの組織中本薬濃度は、肝臓で最も高く、次いで腎臓（肝臓と比較して約 1/4 倍）であり、その他の組織では肝臓と比較して 1/800～1/100 倍と低かった（CTD4.2.2.2-1）。したがって、本薬の肝臓以外への分布度は肝臓と比べて低いと考える。なお、本薬の腎臓への分布の機序は明確ではないが、腎臓における ASGPR の発現は肝臓と比較して低いいため、ASGPR を介さないものと考えられる。

本薬が主に分布する肝臓について、毒性試験においても主な毒性標的器官は肝臓であり、主な所見として、ラット及びカニクイザルでは肝細胞空胞化、肝臓の単細胞壊死及び有糸分裂の増加（ラットのみ）が認められた。その他、腎臓、リンパ節等で所見が認められたが、有害ではない又は二次的所見であった（「5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて」の項を参照）。なお、ラットにおける本薬の腎臓への分布について、本薬 30 mg/kg を週 1 回、3 週間反復投与したとき、腎臓において本薬及び AS(N-1)3'の曝露はみられたが¹²⁾、一般状態、体重、腎臓重量等に本薬投与に関連した影響はみられず、投与 16 日目の腎臓において *Alas1* mRNA の発現に明確な影響はみられなかった。以上より、本薬の分布が認められた組織のうち、毒性試験において主な所見が認められたのは肝臓であり、その他の組織において本薬の臨床使用時に問題となるような懸念は認められていないと考える。

¹¹⁾ www.gtportal.org/home/

¹²⁾ 投与 15 日目の血漿中の本薬及び AS(N-1)3'体の曝露量（ AUC_{0-4} 、平均値）は、13.1 及び 4.19 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、投与 16 日目の腎臓中の本薬及び AS(N-1)3'体濃度（平均値）は 52.1 及び 24.7 $\mu\text{g/g}$ であった。

機構は、以下のように考える。本薬の各組織への分布について、各組織での ASGPR の発現に関する検討やラットを用いた組織分布試験の結果等を踏まえると、本薬は主に ASGPR を介して肝臓に取り込まれているものと考えられるが、腎臓等のその他の組織でも本薬の分布が認められている。毒性試験において、本薬が主に分布する肝臓で本薬投与に関連した所見が認められているものの、その他の本薬の分布が認められた組織も含め、現時点で本薬又は代謝物の組織における滞留による著しい懸念は認められていないと考えるが、ヒトでの本薬投与時の安全性については、「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（サイトカイン誘導に関する試験）が実施された。なお、*in vivo* 試験では溶媒として 0.9%塩化ナトリウム溶液が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験における単回投与群、並びにマウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験における初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 9）。本薬の概略の致死量は、マウス、ラット、カニクイザルでいずれも 300 mg/kg 超と判断された。

表 9 単回投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	皮下	0、30、100、300	4 週間反復皮下投与毒性試験により評価 毒性変化なし	>300	参考 4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	皮下	100	週 1 回 13 週間反復皮下投与毒性試験における単回投与群により評価 ALP の高値、肝臓の肝細胞空胞化・単細胞壊死、副腎の皮質細胞空胞化、投与部位の空胞化マクロファージ	>100	4.2.3.2-4
雌雄ラット (SD)	皮下	0、30、100、300	2 及び 4 週間反復皮下投与毒性試験により評価 毒性変化なし	>300	参考 4.2.3.2-2 4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	皮下	0、30、100、300	4 週間反復皮下投与毒性試験により評価 毒性変化なし	>300	参考 4.2.3.2-7

5.2 反復投与毒性試験

ラット（最長 26 週間）及びカニクイザル（最長 39 週間）を用いた反復皮下投与毒性試験が実施された（表 10）。主な所見として、ラット及びカニクイザルでは肝細胞空胞化及び肝臓の単細胞壊死、ラットでは肝臓の有糸分裂の増加、副腎の皮質空胞化、尿細管空胞化及び脾臓の血管拡張が認められた。

ラット 26 週間反復静脈内投与毒性試験及びカニクイザル 39 週間反復皮下投与毒性試験での無毒性量（ラット：10 mg/kg/週、カニクイザル：30 mg/kg/週）における C_{max} （ラット：0.85 µg/mL、カニクイザル：5.98 µg/mL）及び AUC（ラット：3.69 µg・h/mL、カニクイザル：28.2 µg・h/mL）は、臨床推奨用量（2.5 mg/kg、月 1 回）投与時の曝露量¹³⁾と比較して、それぞれ C_{max} で 2.6 倍及び 18.6 倍、AUC で 3.6 倍及び 27.3 倍であった。

¹³⁾ AIP 患者を対象とした ALN-AS1-001 試験（Part C）において本薬 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回、反復皮下投与としたときの投与 3 カ月時の曝露量（ C_{max} ：0.321 µg/mL、 AUC_{last} ：4.13 µg・h/mL）

表 10 反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	4 週 (1 回/週)	0、30、100、300	≥30: AST・ALP・総ビリルビンの高値、肝臓の蒼白・肝細胞空胞化・単細胞壊死・細胞分裂増加、尿管上皮の色素沈着、投与部位の混合細胞浸潤 ≥100: 腎臓の重量高値、肝臓のクッパー細胞色素沈着・胆管過形成 (雌)・肝細胞巨大核 (雌)、尿管空胞化 300: 血小板数の低値 (雌)	—	参考 4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	皮下	13 週 (1 回/週) + 休薬 13 週	0、3、10、30	≥3: 副腎の重量低値、肝臓の蒼白化・肝細胞空胞化、副腎の皮質空胞化、投与部位の混合細胞炎症・出血・空胞化マクロファージ ≥10: 肝臓の重量低値 (雄)、肝臓の単細胞壊死・肝細胞有糸分裂の増加・クッパー細胞色素沈着 30: 血小板数の低値、AST・ALP・総ビリルビン (雄)・直接ビリルビンの高値、アルブミン (雌)・アルブミン/グロブリン比の低値 (雌)、腎臓の重量高値、腎臓の尿管の好塩基性顆粒 回復性: あり	30 ^{a)}	4.2.3.2-4
雌雄ラット (SD)	皮下	13 週 (1 回/月)	0、10、50、150	≥10: 肝臓の蒼白化 ≥50: 肝臓の重量低値 (雄)、肝細胞空胞化、投与部位の混合細胞浸潤、尿管の好塩基性顆粒 150 (雌雄): 肝臓の単細胞壊死・色素沈着・有糸分裂の増加 150 (雄): 投与部位の空胞化マクロファージ 150 (雌): 血小板数・網状赤血球数の低値、白血球数・好中球数・単球数の高値、総タンパク質・アルブミン・グロブリンの低値、AST・ALT・ALP の高値、総ビリルビンの高値、グルコースの低値、副腎の重量低値、肝臓の卵円形細胞過形成・好酸性細胞変化巣、尿管空胞化	雄: 150 雌: 50 ^{b)}	4.2.3.2-5
雌雄ラット (SD)	皮下	26 週 (1 回/週) + 休薬 13 週	0、3、10、30	≥3: 肝臓の蒼白化・単細胞壊死・有糸分裂の増加、投与部位の空胞化マクロファージ ≥10: 総タンパク質・アルブミン・アルブミン/グロブリン比の低値 (雌)、肝臓の重量低値 (雄)・髄外造血の亢進 (雌)・肝細胞空胞化・クッパー細胞内好塩基性顆粒・クッパー細胞色素沈着・好酸性細胞変化巣、尿管の好塩基性顆粒、脾ランゲルハンス島の血管拡張 30: 血小板数の低値 (雌)、APTT の短縮、ALP・総ビリルビンの高値、AST・トリグリセリドの高値 (雌)、副腎の重量低値、肝細胞巨大核 (雌)、腎臓の重量高値 (雌)、投与部位の皮筋変性 (雄) 回復性: あり (肝細胞空胞化が認められた)	10 ^{c)}	4.2.3.2-6
雌雄カニクイザル (2~4 歳齢)	皮下	4 週 (1 回/週)	0、30、100、300	≥100: 肝臓のクッパー細胞の肥大・色素沈着、リンパ節の空胞化マクロファージ、投与部位の単核細胞浸潤の頻度・程度の増加 300: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値の低値	300	参考 4.2.3.2-7
雌雄カニクイザル (2~3.5 歳齢)	皮下	13 週 (1 回/週) + 休薬 13 週	0、15、50、150	≥15: リンパ節 (腋窩・腸間膜) の空胞化マクロファージ、投与部位の単核細胞浸潤・空胞化マクロファージ ≥50: 投与部位の混合細胞浸潤、肝臓のクッパー細胞の好塩基性顆粒、リンパ節 (頸部・下顎) の空胞化マクロファージ 150: ALP・AST・ALT の高値 (雄)^{d)}、肝細胞空胞化・肝細胞の好塩基性顆粒、大腿骨の滑膜の空胞化マクロファージ・単核細胞浸潤 (雄) 回復性: あり (肝細胞の単細胞壊死 (15 及び 50 mg/kg 群)、肝細胞・クッパー細胞の好塩基性顆粒、リンパ節の空胞化マクロファージ・投与部位の単核細胞浸潤が認められた)	150	4.2.3.2-8
雌雄幼若カニクイザル (13~17 カ月齢)	皮下	39 週 (1 回/週) + 休薬 13 週	0、10、30、100	≥10: リンパ節の空胞化マクロファージ、投与部位の単核細胞浸潤・空胞化マクロファージ ≥30: ALP・ALT・GGT の高値、肝臓の肝細胞・クッパー細胞の好塩基性顆粒 ≥100: AST・コレステロールの高値、肝臓の単細胞壊死 回復性: あり (リンパ節の空胞化マクロファージが認められた)	30 ^{e)}	4.2.3.2-9

a) 認められた所見の程度が軽微又は軽度であること等から、いずれも毒性所見ではないと判断された。

b) 150 mg/kg 群の雄では肝細胞空胞化の発現頻度及び重篤度が低いこと並びに肝細胞の単細胞壊死に伴う血清肝酵素値の高値が認められなかったこと、150 mg/kg 群の雌では肝細胞空胞化の発現頻度及び重篤度が増加したこと及び肝細胞の単細胞壊死に伴う血清肝酵素値の高値が認められたことに基づき、無毒性量が判断された。

c) 30 mg/kg 群では肝細胞の単細胞壊死及び空胞化等の病理組織学的変化に伴う血清肝酵素値の高値並びに脾臓のランゲルハンス島の血管拡張が認められたことに基づき、無毒性量が判断された。

d) 変化の程度が小さいこと及び肝細胞の変性又は壊死は認められなかったことから、毒性所見ではないと判断された。

e) 100 mg/kg 群では肝臓の単細胞壊死及びそれに関連した血清肝酵素値の高値が認められたことに基づき、無毒性量が判断された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髓を用いた小核試験が実施された（表 11）。いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 11 遺伝毒性試験の概略

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	－/＋	0、1.58、5.0、15.8、50、158、 500、1581、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌： WP2uvrA				
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	－ (4、21 時間) ＋ (4 時間)	0、128、256、500	陰性	4.2.3.3.1-2
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット (SD) 骨髓	／	0、500、1000、2000 (皮下、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験が実施された（表 12）。本薬の投与に関連する腫瘍性変化は認められなかった。

表 12 がん原性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な所見					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD	
雌雄 マウス (Tg rasH2)	皮下	26 週 (1 回/月)	病変	性	用量 (mg/kg)				1500	4.2.3.4.2-3
					0	150	500	1500		
				匹	25	25	25	25		
			腫瘍性病変	雄 雌	なし					
			非腫瘍性病変		腋窩リンパ節の空胞化マクロファージ、投与部位の空胞化マクロファージ・混合細胞性炎症					

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する併合試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された（表 13）。また、ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験において、雄受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響が評価された。

ラットにおいて、胎児の恥骨骨化不全の高値が認められたが、母動物の AST、ALT、ALP、トリグリセリド及びリン濃度の高値並びにアルブミンの低値と相関が認められたことから、母動物の肝毒性に起因する二次的な影響と判断された。また、雌雄受胎能、初期胚発生、母動物の生殖能、胚・胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。ウサギにおいて、全胚・胎児死亡、着床後胚損失率の高値、総吸収胚数の高値、生存胎児数の低値が認められたが、これらの所見は母動物毒性に起因する二次的な影響と判断された。ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する併合試験での無毒性量（交配前に 30 mg/kg/週及び妊娠期に 5 mg/kg/日）における C_{max} (0.34 µg/mL) 及び AUC (1.64 µg・h/mL) は、臨床推奨用量 (2.5 mg/kg、月 1 回) 投与時の曝露量¹⁶⁾と比較して、C_{max} で 1.1 倍、AUC で 0.4 倍であった。ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、母動物に忍容性がなく低い用量で検討されたため、血中本薬濃度が定量下限未満であったことから無毒性量における曝露量は算出されなかった。

臨床推奨用量での曝露量に対する無毒性量での曝露量の比は1倍未満であったが、ラット及びウサギで認められた胚・胎児への影響は母動物毒性に起因する影響であると考えられること、並びに胚・胎児発生に関する試験における投与頻度は1日1回であるのに対して予定する臨床推奨用法は月1回であることを踏まえ、申請者は、妊婦に対して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旨、並びに授乳婦に対しては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旨を注意喚起すると説明している。

表 13 生殖発生毒性試験の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄 ラット (SD)	皮下	交配前週 1 回 26 週間	0、3、10、30	26 週間反復皮下投与毒性試験において評価 精子の運動性・濃度・形態、受胎能及び初期胚発生に影響なし。	30	4.2.3.2-6
受胎能及び胚・胎児発生併合試験	雌 ラット (SD)	皮下	交配 22、15、8、1 日前 (1 回/週)、妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 21 日	交配前: 0、3、10、30 妊娠期: 0、0.5、1.5、5	受胎能及び初期胚発生に影響なし。 ≥10/1.5: AST・トリグリセリド・血中カリウムの高値 30/5: ALT・ALP・血中リンの高値、アルブミン・アルブミン/グロブリン比の低値、恥骨骨化不全の高値	母動物 (一般毒性): 3/0.5 受胎能、初期胚発生、胚・胎児発生: 30/5	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌 ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 29 日	0、0.5、1.5、5	≥0.5: 体重・摂餌量の低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値の低値 ≥1.5: 単球数の高値、肝臓の多巣性淡色化、平均早期吸収胚数・平均総吸収胚数・着床後胚損失率の高値、母動物あたりの平均生存胎児数・生存雄胎児数の低値、全胚・胎児死亡 5: 流産、血小板数・網状赤血球数の高値、フィブリノゲン・AST・ALT の高値、平均同腹児数・母動物あたりの生存雌胎児数の低値	母動物 (一般毒性): <0.5 胚・胎児発生: 0.5	4.2.3.5.2-2
			妊娠 7 日 (単回) 帝王切開: 妊娠 29 日	20	胸骨の非対称性・変形・化骨中心分離		
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (SD)	皮下	母動物: 妊娠 7、13、19 日、授乳 6、12、18 日	0、3、10、30	母動物: 影響なし F1 出生児: 影響なし	母動物 (一般毒性)、F1 出生児の発生、生殖能: 30	4.2.3.5.3-1

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されておらず、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において本薬の局所刺激性が評価された。いずれの動物種においても投与部位の混合細胞浸潤、空胞化マクロファージ等が認められたものの、これらの所見は異物に対する正常な反応性変化であり、本薬に局所刺激性はないと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 サイトカイン誘導に関する試験

ヒト全血を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験及びマウスを用いた免疫刺激探索試験により本薬の免疫系に対する影響が評価され、本薬は免疫刺激作用を示さないと判断された (表 14)。

表 14 *in vitro* サイトカイン放出試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	N-[1-(2,3-ジオレオイロキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムを使用して本薬を 300 nmol/L でトランスフェクションし、37°C で 20～24 時間インキュベートした後、サイトカインを測定した。	IL-1 β 、IL-1RA、IL-6、IL-8、G-CSF、IP-10、MIP-1 α 及び TNF- α の誘導は認められなかった。	参考 4.2.3.7.2-2
雄マウス (CD-1)	本薬 0、30 及び 100 mg/kg を単回投与した 4 時間後に採血し、サイトカインを測定した。	G-CSF、IL-6、IP-10、KC、MCP-1、TNF- α の誘導は認められなかった。	参考 4.2.3.7.2-1

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

機構は、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において肝臓等に認められた所見を踏まえ、ヒトにおける安全性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験における主な毒性標的器官は肝臓であり、ラットにおいて肝細胞の空胞化、単細胞壊死、巨大核を伴う有糸分裂の増加等が認められた。肝細胞空胞化は GalNAc と共有結合する他の siRNA の医薬品でも類似した所見が認められており、空胞は中性脂肪の脂肪滴で構成されることが確認されている (Toxicol Pathol 2018; 46: 735-45)。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験においても肝細胞空胞化が認められているが、150 mg/kg 群の雄 1 例のみであること、当該個体で変性又は壊死性変化は認められていないこと及び血清肝酵素値の変化は小さいことから、有害所見ではないと判断した。サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において肝細胞空胞化は認められず、100 mg/kg 群で肝細胞の単細胞壊死等が認められたが、当該試験における無毒性量 (30 mg/kg/週) での安全域は AUC で 27.3 倍であった。その他、ラットにおいて腎臓、脾臓及び副腎の所見が認められたが、有害ではない又は二次的所見と判断され、また、サルにおいては認められなかった。以上より、急性肝性ポルフィリン症患者への本薬投与において大きな懸念となる所見は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。反復投与毒性試験において血中肝酵素値の高値及び肝細胞の傷害性変化が認められているが、所見の程度を踏まえると、非臨床の観点からは本薬の臨床使用時に安全性上の重大な問題が生じる可能性は低いと考える。本薬投与時のヒトでの安全性については、「7.R.2 安全性について」の項において引き続き検討する。

5.R.2 本薬のがん原性について

機構は、本薬の承認申請時には Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験の成績のみが提出されたことを踏まえ、ラットを用いたがん原性試験の提出を本承認審査後とすることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の遺伝毒性試験成績から、本薬は突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められなかった。ラット及びカニクイザルを用いた一般毒性試験において免疫抑制作用は認めらず、また、臨床推奨用法は月 1 回である一方、週 1 回の投与頻度で臨床用量を上回る過剰な曝露で実施されたラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において増殖性又は腫瘍性変化は認められなかった。Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験においても、本薬の投与に関連する腫瘍性変化は認められておらず、本薬は重篤な疾患の治療のた

めに開発された薬剤であることも考慮すると、現在実施中のラットを用いた2年間がん原性試験の成績を本承認審査後に提出することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、海外第I相試験（ALN-AS1-001試験）及び海外第I/II相試験（ALN-AS1-002試験）の途中まで本薬の165 mg/mL製剤が用いられ、国際共同第III相試験（ALN-AS1-003試験）を含むその他の試験では、申請製剤（189 mg/mL製剤）が用いられた。なお、以降において、例えばALN-AS1-001試験を001試験と記載するように、試験番号のうち「ALN-AS1-」を省略して記載する。

ヒト生体試料中の本薬の定量にはLC-MS(HRAM)法又はLC-MS/MS法が、主な代謝物であるAS(N-1)3'の定量にはLC-MS/MS法が用いられた。血漿中本薬濃度の定量下限は、LC-MS(HRAM)法で20.0 ng/mL、LC-MS/MS法で10.0 ng/mLであり、血漿中AS(N-1)3'濃度の定量下限は10.0 ng/mLであった。血清中ADA（抗ギボシラン抗体）はELISA法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外第I相試験（001試験）、海外第I/II相試験（002試験）及び国際共同第III相試験（003試験）の成績が提出された。参考資料として、薬物相互作用試験（004試験）の成績、並びに慢性高排出者又は急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした3試験（001、002及び003試験）を含む母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。なお、本薬又は本剤の投与量及び濃度は、遊離酸としての量及び濃度で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験（CTD4.2.2.3-1、4.2.2.4-1～4、4.2.2.6-1）

ヒトにおける本薬（1.0～50.0 µg/mL）の血漿中タンパク結合率（平均値、EMSA法）は91.8～21.1%であり、濃度依存的にタンパク結合率が減少した。

ヒトの血清又は肝S9画分に本薬5 µmol/Lを添加し、37°Cで24時間インキュベーションしたとき、本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率は、血清ではそれぞれ約89%及び95%、肝S9画分ではそれぞれ約49%及び65%であった。アンチセンス鎖の主な代謝物として、3'末端から1個のヌクレオチドが欠落したAS(N-1)3'が、センス鎖の主な代謝物として、3'末端に結合した3分岐型のGalNAcリガンドのうち、1～3つのGalNAcが欠落した代謝物が検出された。

ヒト肝S9画分を用いて、本薬10 µmol/L及びNADPH（1 mmol/L）を添加し、37°Cで1時間インキュベーションしたとき、NADPHの添加の有無で本薬未変化体のアンチセンス鎖及びセンス鎖の残存率に大きな違いは認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬（0.614 nmol/L～613.6 µmol/L）の各CYP分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4/5）に対する阻害作用を検討した結果、いずれのCYP分子種に対しても本薬の直接及び時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬（0.6 nmol/L～6.1 µmol/L）の各CYP分子種（CYP1A2、2B6及び3A4）に対する誘導作用を検討した結果、CYP1A2及びCYP2B6の誘導作用は認められなかった。CYP3A4につ

いて、ドナー3 例中 1 例の肝細胞において検討した本薬の濃度範囲で mRNA の発現量は 1.45～2.16 倍に増加した。

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の発現細胞を用いて、本薬（0.3 又は 1.0 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁴⁾）の取込み作用を検討した結果、当該トランスポーターを介した本薬の取込み作用は認められなかった。

P-gp 基質であるジゴキシン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の Caco-2 細胞における見かけの膜透過係数比（B→A/A→B、平均値、以下同様）は 66.5、P-gp の阻害剤 valspodar（1 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下では 2.53、本薬（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下では、それぞれ 51.5 及び 21.2 であった。

BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の発現細胞を用いて、各トランスポーターの基質の細胞内取込みに対する本薬（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった。

6.2.2 慢性高排出者における検討

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.5.1-1：001 試験（Part A 及び B）＜2015 年 5 月～2017 年 9 月＞）

外国人慢性高排出者¹⁵⁾（目標被験者数：各 Part 最大 16 例）を対象に、本薬を単回又は反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量について、Part A では、プラセボ又は本薬（0.035、0.10、0.35、1.0 若しくは 2.5 mg/kg）を単回皮下投与、Part B では、プラセボ又は本薬（0.35 若しくは 1.0 mg/kg）を 1 カ月に 1 回を 2 回皮下投与とされた。

Part A 及び B において総投与例数 23 例（プラセボ群 6 例、本薬群 20 例）¹⁶⁾全例が安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回又は反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 15 及び表 16 のとおりであった。Part A の本薬 0.035 及び 0.10 mg/kg 群では、すべての時点で血漿中濃度が定量下限を下回っていたため、薬物動態パラメータは算出できなかった。Part A の本薬 2.5 mg/kg 群における血漿中本薬の消失半減期は 10.4 ± 2.62 h、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 であり（いずれも平均値±標準偏差）、本薬 0.35 及び 1.0 mg/kg 群では算出できなかった。

表 15 本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（001 試験（Part A））

測定対象	用量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	fe ₀₋₂₄ (%)
本薬	0.35 mg/kg (3 例)	52.1±10.7	293±95.5	1.00 [0.25, 6.02]	11.7±2.73
	1.0 mg/kg (3 例)	124±5.69	1180±651	4.00 [2.00, 6.00]	12.6±1.96
	2.5 mg/kg (3 例)	356±59.3	4620±719	2.07 [2.00, 4.00]	6.59±4.01
AS(N-1)3'	0.35 mg/kg (3 例)	18.3±5.80	97.1±74.6	4.00 [3.97, 8.00]	5.54±1.42
	1.0 mg/kg (3 例)	51.2±5.15	439±199	4.00 [4.00, 4.00]	6.95±0.356
	2.5 mg/kg (3 例)	154±30.9	2270±496	4.00 [2.00, 4.00]	4.89±3.03

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0～濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、fe₀₋₂₄：投与後 24 時間までの尿中排泄率

¹⁴⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 については 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 、それ以外のトランスポーターについては 0.3 $\mu\text{mol/L}$ で評価した。

¹⁵⁾ 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。慢性高排出者の ALA 及び PBG は、一般的には急性肝性ポルフィリン症より低値であるが、健康成人と比べて高値である（Am J Hum Genet 1997; 60: 1373-83、Am J Med 2014; 127: 1233-41 等）。

¹⁶⁾ 23 例のうち、Part A 及び Part B の両方に参加した被験者は 3 例、Part A の異なるコホートに参加した被験者は 2 例であった。

表 16 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ (001 試験 (Part B))

測定対象	用量	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	fe ₀₋₂₄ (%)
本薬	0.35 mg/kg (3 例)	初回投与時	47.9±6.53	49.0±33.9	4.00 [1.00, 4.03]	9.98±1.08
		2 回目投与時	53.3±6.05	356±44.0	1.00 [1.00, 6.00]	12.0±1.82
	1.0 mg/kg (3 例)	初回投与時	150±47.5	968±204	4.00 [0.98, 6.00]	9.01±4.89
		2 回目投与時	156±40.1	945±260	1.98 [1.00, 4.02]	6.99±3.69
AS(N-1)3 ^{a)}	0.35 mg/kg (3 例)	初回投与時	17.8±0.503	105±6.06	4.03 [4.00, 8.22]	4.52±0.414
		2 回目投与時	10.6, 14.6 ^{a)}	46.5, 61.6 ^{a)}	2.03, 8.10 ^{a)}	5.41±0.619
	1.0 mg/kg (3 例)	初回投与時	50.0±29.1	384±157	8.00 [6.00, 9.05]	5.43±3.20
		2 回目投与時	48.6±35.8	386±198	1.98 [1.00, 4.02]	4.64±3.88

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]、2 例以下の場合は個々の値

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{last} : 投与後 0～濃度測定が可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、fe₀₋₂₄ : 投与後 24 時間までの尿中排泄率

a) 2 例

薬力学的作用について、プラセボ又は本薬を単回又は反復皮下投与したときの、ベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率の推移は、表 17 及び表 18 のとおりであった。

表 17 本薬を単回皮下投与したときのベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率 (001 試験 (Part A))

評価項目		プラセボ (5 例)	0.035 mg/kg (3 例)	0.10 mg/kg (3 例)	0.35 mg/kg (3 例)	1.0 mg/kg (3 例)	2.5 mg/kg (3 例)
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	7.91±8.41	6.27±0.71	10.18±10.50	13.84±8.79	12.65±1.80	6.83±4.33
	投与後 1 日時	－2.96±28.14	3.17±40.08	－8.09, 39.23 ^{a)}	9.56±21.78	42.74±17.34	38.15±20.15
	投与後 1 週時	－14.37±24.43	22.58±17.50	45.09±20.79	60.75±7.27	67.53±18.90	85.61±3.55
	投与後 2 週時	－25.50±39.75	39.23±25.67	56.10±30.82	78.30±7.17	82.23±12.80	90.21±3.07
	投与後 1 カ月時	－20.07±31.75	36.52±15.66	70.37±26.26	80.84±14.44	85.11±8.97	92.22±2.26
	投与後 1.5 カ月時	－19.50±52.07	38.04±8.16	83.60±6.74	78.09±9.36	89.95±5.74	92.61±2.90
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	17.73±20.26	17.51±8.30	23.66±28.97	32.56±25.29	31.56±8.87	22.04±17.17
	投与後 1 日時	－8.25±28.56	19.11±28.29	10.83±22.27	5.79±4.07	32.41±17.38	24.97±23.85
	投与後 1 週時	－13.77±20.70	28.26±13.66	43.70±10.65	48.16±7.53	58.95±30.66	83.50±3.41
	投与後 2 週時	－17.69±30.04	36.97±18.98	49.60±6.82	69.82±6.90	81.36±17.17	93.16±4.28
	投与後 1 カ月時	－21.80±20.44	38.71±20.89	73.97±18.15	75.96±16.67	86.06±11.19	95.95±1.90
	投与後 1.5 カ月時	－11.61±35.62	36.93±7.34	87.20±6.00	74.61±5.48	89.77±7.18	95.93±3.23

低下率の単位：％、平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値

a) 2 例

表 18 本薬を反復皮下投与したときのベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率 (001 試験 (Part B))

評価項目		プラセボ (2 例)	0.35 mg/kg (3 例)	1.0 mg/kg (3 例)
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	4.46, 4.59	20.69±2.90	7.82±4.72
	投与後 2 週時	2.19, 38.83	71.37±5.71	76.67±8.73
	投与後 1 カ月時	－35.17, 36.99	85.24±3.25	83.33±2.22
	投与後 2 カ月時	－25.07, 13.12	85.35±10.19	87.23±2.51
	投与後 2.5 カ月時	2.99, 10.59	81.58±12.28	80.60±2.45
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	6.73, 21.25	42.97±5.23	17.94±10.68
	投与後 2 週時	12.39, 28.12	56.40±7.83	78.82±12.06
	投与後 1 カ月時	－16.04, 14.65	75.19±3.14	86.27±12.42
	投与後 2 カ月時	4.91, 5.43	76.45±16.39	92.24±6.24
	投与後 2.5 カ月時	0.42, 4.50	69.42±14.91	87.56±11.21

低下率の単位：％、平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値

安全性について、Part A 及び Part B のいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 19 のとおりであった。

表19 Part A及びPart Bのいずれかの群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	Part A				Part B			
	プラセボ群 (5例)		本薬群 (14例)		プラセボ群 (2例)		本薬群 (6例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (5)	20 (1)	78.6 (11)	71.4 (10)	50.0 (1)	0 (0)	100 (6)	83.3 (5)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	50.0 (1)	0 (0)	33.3 (2)	16.7 (1)
腹痛	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	33.3 (2)
痛覚鈍麻	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	33.3 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.17.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、Part A の本薬 0.035 mg/kg 投与時に 1 例（腹痛）、本薬 0.10 mg/kg 投与時に 1 例（腹痛）認められ、いずれも副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、本薬投与開始後に新たに ADA 陽性となった被験者は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.5.1-1 : 001 試験（Part C）＜2015 年 5 月～2017 年 9 月＞）

外国人 AIP 患者（目標被験者数 32 例）を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、Part C ではプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の成績については、「7.1 海外第 I 相試験」の項を参照）。

総投与例数 17 例（プラセボ群 4 例、本薬群 13 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ（001 試験（Part C））

測定対象	用量	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	fe ₀₋₂₄ (%)
本薬	2.5 mg/kg QM	初回投与時	3	279±39.2	3030±2010	2.00 [1.00, 2.00]	13.5±3.67
		投与 84 日時	3	321±163	4130±1780	0.50 [0.17, 2.00]	9.63±2.37
	2.5 mg/kg Q3M	初回投与時	3	427±131	2530±1160	0.98 [0.17, 3.97]	4.58±1.49
		投与 84 日時	3	734±300	2560±1080	0.50 [0.50, 0.53]	6.45±1.70
	5.0 mg/kg QM	初回投与時	3	975±602	7830±522	4.00 [0.50, 8.00]	8.30±1.81
		投与 84 日時	2	979, 988 ^{b)}	780, 11000 ^{b)}	1.00, 6.00 ^{b)}	13.7 ^{a)}
	5.0 mg/kg Q3M	初回投与時	4	1280±313	12700±4860	5.00 [2.00, 7.98]	10.9±2.26
		投与 84 日時	4	7880±13700	12400±5870	0.73 [0.08, 8.00]	11.4±3.92
AS(N-1)3'	2.5 mg/kg QM	初回投与時	3	132±32.1	1880±253	8.00 [2.00, 8.00]	7.20±3.68
		投与 84 日時	3	123±79.0	1930±1210	2.00 [1.00, 6.00]	5.80±2.65
	2.5 mg/kg Q3M	初回投与時	3	215±48.2	1970±477	0.98 [0.50, 5.95]	4.19±1.35
		投与 84 日時	3	298±182	2150±854	1.02 [0.97, 4.00]	4.66±0.336
	5.0 mg/kg QM	初回投与時	3	411±272	3680±349	4.00 [4.00, 8.00]	4.57±3.02
		投与 84 日時	2	595, 669 ^{b)}	318, 7060 ^{b)}	1.00, 6.00 ^{b)}	13.2 ^{a)}
	5.0 mg/kg Q3M	初回投与時	4	797±221	7980±3170	6.00 [5.98, 6.00]	10.8±3.43 ^{c)}
		投与 84 日時	4	2090±3170	9180±5820	7.21 [0.50, 8.00]	9.46±4.82

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕、QM：1 カ月に 1 回投与、Q3M：3 カ月に 1 回投与

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0～濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、fe₀₋₂₄：投与後 24 時間までの尿中排泄率

a) 1 例、b) 2 例、c) 3 例

抗体について、本薬投与後に新たに ADA 陽性となった被験者は認められなかった。

6.2.3.2 海外第 I/II 相試験（CTD5.3.5.2-1 : 002 試験＜2016 年 10 月～継続中（2016 年 12 月データカットオフ）＞）

001 試験 (Part C) を完了した外国人 AIP 患者 (目標被験者数 16 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、安全性及び有効性の成績については、「7.2 海外第 I/II 相試験」の項を参照)。

総投与例数 16 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復皮下投与したときの投与 2 時間後における血漿中本薬濃度は、表 21 のとおりであった。

表 21 本薬を反復皮下投与したときの投与 2 時間後における血漿中本薬濃度

用量	投与 1 日時	投与 1 カ月時	投与 3 カ月時	投与 6 カ月時
2.5 mg/kg QM	346±182 (8 例)	366±172 (8 例)	345±119 (8 例)	384±144 (13 例)
5.0 mg/kg QM	476±184 (3 例)	566±296 (3 例)	556±354 (3 例)	—
5.0 mg/kg Q3M	897±502 (4 例)	—	517,984 (2 例)	266,1070 (2 例)

単位: ng/mL、平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合は個々の値、—: 該当なし

QM: 1 カ月に 1 回投与、Q3M: 3 カ月に 1 回投与

抗体について、本薬投与後に新たに ADA 陽性となった被験者は認められなかった。

6.2.3.3 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2: 003 試験<2017 年 12 月～継続中 (2018 年 1 月データカットオフ)>)

日本人を含む急性肝性ポルフィリン症患者 (目標被験者数 74 例、うち AIP 患者 70 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.3 国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、東アジア人部分集団のみで検討されており、本剤を 1 カ月に 1 回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。本薬 1.25 mg/kg 群及び 2.5 mg/kg 群における本薬の消失半減期は 9.08±4.69 及び 6.03±1.48 h、見かけの全身クリアランスは 19.4±6.76 及び 20.7±8.33 L/h、見かけの分布容積は 229±85.8 及び 174±73.8 L であった (いずれも平均値±標準偏差)。

表 22 本剤を 1 カ月に 1 回皮下投与したときの薬物動態パラメータ^{a)} (003 試験、東アジア人部分集団)

測定対象	用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	fe ₀₋₂₄ (%)
本薬	1.25 mg/kg	5	359±105	3280±798 ^{b)}	2.07 [0.333, 3.85]	7.33±5.44
	2.5 mg/kg	10	518±258	7080±2950 ^{c)}	0.725 [0.2, 8]	8.84±3.09
AS(N-1)3 [*]	1.25 mg/kg	5	149±68.9	1590, 2140 ^{d)}	2.12 [0.967, 4.17]	4.66±3.04
	2.5 mg/kg	10	348±411	6280±5270 ^{b)}	6.86 [2.05, 8]	6.07±3.12

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]、2 例以下の場合は個々の値

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}: 投与後 0～24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、

fe₀₋₂₄: 投与後 24 時間までの尿中排泄率

a) 二重盲検期及び継続投与期に関わらず、本剤初回投与時のデータが用いられた

b) 4 例、c) 8 例、d) 2 例

抗体について、本薬投与後に新たに ADA 陽性となった被験者は二重盲検期では認められず、継続投与期でプラセボ/本剤群 1 例に認められたが、ADA 抗体価は低く、その後の来院では陰性であった。

6.2.4 外因性要因の検討

6.2.4.1 CYP 基質に対する薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4-1: 004 試験<2018 年 4 月～2019 年 1 月>)

外国人慢性高排出者¹⁵⁾ (目標被験者数 10 例) を対象に、各 CYP 分子種に対するプローブ基質カクテルを用いて、本薬が各 CYP 分子種の活性に及ぼす影響及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1 日目及び 36 日目に各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）のプロープ基質カクテル（カフェイン 200 mg、ロサルタン 50 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルフアン 30 mg 及びミダゾラム 5 mg）を単回経口投与、8 日目に本剤 2.5 mg/kg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 10 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、各 CYP 分子種のプロープ基質カクテルの単独投与時（1 日目）に対する本剤投与後（36 日目）の各プロープ基質の薬物動態パラメータの比は、表 23 のとおりであった。

表 23 各 CYP 分子種プロープ基質の薬物動態パラメータの比

プロープ基質	例数 ^{a)}	単独投与時（1 日目）に対する本剤投与後（36 日目）の 血漿中薬物動態パラメータの比較	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
カフェイン	10	1.28 [1.09, 1.51]	3.07 [2.13, 4.42]
ロサルタン	10	0.970 [0.765, 1.23]	1.10 [0.977, 1.24]
オメプラゾール	10	1.13 [0.969, 1.31]	1.59 [1.39, 1.81]
デキストロメトルフアン	10	2.00 [1.59, 2.51]	2.37 [1.96, 2.85]
ミダゾラム	10	1.20 [1.01, 1.42]	1.45 [1.20, 1.75]

1 日目に対する 36 日目のプロープ基質の血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値 [90%信頼区間]

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：投与後 0 時間～無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、

a) 36 日目の解析対象は本剤投与後に同意撤回した 1 例を除く 9 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、CYP プロープ基質カクテルの単独投与時（1～7 日目）では 5/10 例及び 4/10 例、本剤投与後（8～36 日目）では 8/10 例及び 7/10 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

抗体について、本剤投与後に新たに ADA 陽性となった被験者は認められなかった。

6.2.5 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析

6.2.5.1 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）

慢性高排出者及び急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした 3 試験（海外第 I 相試験：001 試験、海外第 I/II 相試験：002 試験、国際共同第 III 相試験：003 試験）の 125 例（性別：男性 15 例、女性 110 例、試験対象：慢性高排出者 14 例、急性肝性ポルフィリン症患者 111 例、人種：日本人 3 例を含む東アジア人 12 例、東アジア人以外 113 例）から得られた 843 点の血漿中本薬濃度及び 666 点の血漿中 AS(N-1)3' 濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM (ver.7.4.3)）。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）について、年齢は 38.0 [19, 65] 歳、体重は 66.2 [39.5, 131] kg、eGFR は 69.3 [26.0, 151] mL/min/1.73 m² であった。

基本モデルとして、本薬については 1 次吸収過程並びに肝又は腎からの消失過程及び AS(N-1)3' への代謝過程を伴う 2-コンパートメントモデルが、代謝物である AS(N-1)3' については肝又は腎からの消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが構築された。また、本薬及び AS(N-1)3' の腎クリアランスの値は個々の被験者のベースラインの eGFR とされ、本薬及び AS(N-1)3' のそれぞれの肝クリアランス (CL_H) のパラメータは同一のパラメータとされた。本薬の中心コンパートメントにおける分布容積 (V₂)、AS(N-1)3' の中心コンパートメントにおける分布容積 (V₃)、本薬の末消コンパートメントにおける分布容積 (V₄)、本薬から AS(N-1)3' への代謝クリアランス (CL₂₃)、CL_H 並びに V₂ 及び V₄ 間の移行クリアランス (Q) は、体重に基づくアロメトリックスケーリングが組み込まれ、分布容積に関するパ

ラメータのアロメトリック係数は1、クリアランスに関するパラメータのアロメトリック係数は0.75とされた。また、CL_Hに対する共変量として投与量が予め基本モデルに組み込まれた。CL_H及びCL₂₃に対する共変量として年齢、体重、性別、試験対象、人種及び肝機能障害の有無（正常、軽度肝機能障害）が、吸収速度定数（K_a）、V₂、V₃、V₄及びQに対する共変量として体重が、ステップワイズ法により検討された。その結果、予め基本モデルに組み込まれた共変量に加え、CL₂₃及びK_aに対する共変量として体重が、CL_H及びCL₂₃に対する共変量として人種が最終モデルに組み込まれた。母集団薬物動態解析に用いた被験者毎のパラメータ推定値について最終モデルを用いて検討した結果、急性肝性ポルフィリン症患者に本剤2.5 mg/kgを皮下投与したときの定常状態におけるAUC₀₋₂₄は、体重が66.2 kgの被験者に対し、40 kg及び130 kgの被験者では、本薬でそれぞれ0.77倍及び1.14倍、AS(N-1)3'でそれぞれ0.94倍及び0.85倍、東アジア人以外に対し東アジア人では、本薬で1.35倍、AS(N-1)3'で1.18倍、eGFRが90 mL/min/1.73m²以上の被験者に対し、60以上90未満、30以上60未満、15以上30未満の被験者では、本薬でそれぞれ1.05倍、1.10倍及び1.13倍、AS(N-1)3'でそれぞれ1.13倍、1.29倍及び1.39倍となることが推定された。

6.2.5.2 母集団薬物動態/薬力学解析（CTD5.3.4.2-2）

慢性高排出者及び急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした3試験（海外第I相試験：001試験、海外第II相試験：002試験、国際共同第III相試験：003試験）の134例（性別：男性17例、女性117例、試験対象：慢性高排出者23例、急性肝性ポルフィリン症患者111例、人種：日本人3例を含む東アジア人12例、東アジア人以外122例）から得られた2600点の尿中ALA値のデータ、及びラット肝臓における本薬及びAS(N-1)3'の濃度を用いて構築された非臨床薬物動態モデル¹⁷⁾のアロメトリックスケールリングにより推定された肝臓での薬物動態パラメータを用いて母集団薬物動態/薬力学解析が実施された。薬物動態/薬力学モデルは間接反応モデルにより記述され、ALAの生成速度定数（K_{in}）、本薬のALAS1 mRNAに対する50%阻害濃度（IC₅₀）及びK_{in}に対する本薬の最大阻害効果（I_{max}）がモデルパラメータとされた。K_{in}に対する共変量として年齢、試験対象、肝機能障害の有無（正常、軽度肝機能障害）及び腎機能障害の程度（正常、軽度、中程度腎機能障害）が、IC₅₀に対する共変量として試験対象が、I_{max}に対する共変量としてベースライン時における尿中ALA値、年齢、肝機能障害の有無（正常、軽度肝機能障害）、腎機能障害の程度（正常、軽度、中程度腎機能障害）が、フルモデル法により検討された。その結果、K_{in}に対する共変量として試験対象及び肝機能障害の有無が、IC₅₀に対する共変量として試験対象が、I_{max}に対する共変量としてベースライン時における尿中ALA値が最終モデルに組み込まれた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、以下のように説明している。薬物動態について、急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした003試験での日本人被験者、外国人急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした001試験（Part C）及び外国人慢性高排出者を対象とした004試験における、本剤1.25又は2.5 mg/kgを皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表24のとおりであった。

¹⁷⁾ 非臨床薬物動態モデルとして、肝臓中本薬濃度及びAS(N-1)3'濃度を合算した濃度について、肝臓への取り込みに関わる吸収速度及び消失過程を伴う2-コンパートメントモデルが、RISCに取り込まれた総siRNA値については消失過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築された。

表 24 本薬を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	用量	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	1.25 mg/kg	日本人 (003 試験)	2	478, 261	3922, 2417	0.48, 0.33	10.7, 7.6
	2.5 mg/kg	日本人 (003 試験)	1	321	—	3.92	—
	2.5 mg/kg	外国人 (001 試験 Part C)	3	279±39.2	3380, 4850 ^{a)}	2.00 [1.00, 2.00]	9.32 ^{b)}
	2.5 mg/kg	外国人 (004 試験)	10	429±108	5880±886 ^{c)}	3.05 [0.47, 8.00]	6.06±2.79 ^{c)}
AS(N-1)3'	1.25 mg/kg	日本人 (003 試験)	2	152, 93	2138 ^{b)}	0.97, 2.12	20.9 ^{b)}
	2.5 mg/kg	日本人 (003 試験)	1	117	—	3.92	—
	2.5 mg/kg	外国人 (001 試験 Part C)	3	132±32.1	1880±253	8.00 [2.00, 8.00]	—
	2.5 mg/kg	外国人 (004 試験)	10	219±77.9	3130±988 ^{d)}	7.00 [1.50, 12.13]	6.45±2.62 ^{d)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値, 最大値〕、2例以下の場合は個々の値、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：投与後 0～24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) 2 例、b) 1 例、c) 9 例、d) 5 例

母集団薬物動態解析において、人種は本薬及び AS(N-1)3' の肝クリアランス (CL_H) 並びに本薬から AS(N-1)3' への代謝クリアランス (CL₂₃) に対して有意な共変量として特定され、東アジア人以外に対して東アジア人では、本薬及び AS(N-1)3' の曝露量 (AUC₀₋₂₄) はそれぞれ 1.35 倍及び 1.18 倍と推定されたが (「6.2.5.1 母集団薬物動態解析」の項を参照)、この曝露量の差は個体間変動の範囲内と考えられ、臨床的に意味のある差ではないと考える。なお、003 試験において、東アジア人部分集団と日本人被験者の薬物動態に大きな違いは認められなかった (表 22 及び表 24)。

薬力学的作用について、003 試験の全集団及び日本人被験者における、本剤 1.25 又は 2.5 mg/kg を皮下投与したときのベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の変化率は表 25 のとおりであり、全集団と日本人被験者で同様の傾向であった。

表 25 本剤を皮下投与したときのベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の変化率 (003 試験 (継続投与期)、プラセボ/本剤群)

用量	対象	尿中 ALA 値 (mmol/mol Cr)		尿中 PBG 値 (mmol/mol Cr)	
		ベースライン	投与 12 カ月時 ^{a)} の変化率	ベースライン	投与 12 カ月時 ^{a)} の変化率
1.25 mg/kg	日本人	13.69, 14.48 (2 例)	−82.46, −91.81 (2 例)	29.34, 41.33 (2 例)	−64.59, −83.70 (2 例)
	全集団	12.57±7.91 (17 例)	−69.42±30.52 (16 例)	36.18±20.18 (17 例)	−60.20±64.27 (16 例)
2.5 mg/kg	日本人	2.19 (1 例)	−72.66 (1 例)	1.51 (1 例)	−97.94 (1 例)
	全集団	20.02±11.41 (29 例)	−80.16±22.88 (25 例)	51.10±25.31 (29 例)	−78.78±25.44 (25 例)

変化率の単位：％、平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合は個々の値

a) 本剤投与後 6 カ月時に相当する

以上より、日本人と外国人との間で本薬の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に意味のある違いは認められないと考える。

機構は、日本人被験者数は限られているが、提出された試験成績からは、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に問題となるような違いは認められていないことを確認した。

6.R.2 青少年患者における用法・用量について

申請者は、青少年 (12 歳～18 歳) における用法・用量の設定根拠について、薬物動態及び薬力学的作用の観点から以下のように説明している。

青少年と成人での肝細胞における ASGPR の発現の違いについて、ヒト胎児肝臓を用いた検討において妊娠後期 (26 週以降) に肝細胞表面での局在が顕著になること (Endocr J 1999; 46: 67-73) 等から、ASGPR は出生前発達の初期の段階で発現し、青年期より前に完全に成熟すると考えられるため、青少年と成人で ASGPR 発現量は同程度であると考えられる。したがって、青少年患者と成人患者で本薬の肝臓への取込み割合は同程度と仮定し、本剤の臨床試験 3 試験 (001、002 及び 003 試験) から得られたデータに基づいて構築した、分布容積及びクリアランスに対し体重に基づくアロメトリックスケールリングが組み

込まれた母集団薬物動態モデルでは、年齢は有意な共変量として特定されなかった。以上を踏まえ、本剤の投与対象として検討している青少年患者の最低年齢である 12 歳男女の体重の中央値を 40 kg¹⁸⁾と仮定し、本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与したときの成人患者及び青少年患者における本薬及び AS(N-1)3'の薬物動態パラメータを推定した。その結果、青少年患者では成人患者と比較して本薬の C_{max} が 18%高く、AUC₀₋₂₄ は 22%低くなると推定され、AS(N-1)3'も同様の傾向であった（表 26）。

表 26 成人患者及び青少年患者に本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与したときの曝露量の推定値

測定対象	対象集団（体重：中央値）	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
本薬	青少年（40 kg）	379 [231, 673]	3180 [2540, 3820]
	成人（66.2 kg）	323 [198, 548]	4050 [3020, 5160]
AS(N-1)3'	青少年（40 kg）	241 [126, 495]	2090 [1210, 3390]
	成人（66.2 kg）	173 [84.3, 374]	2200 [1200, 3850]

中央値 [5%タイル値, 95%タイル値]

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：投与後 0～24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

薬力学的作用について、非臨床薬物動態モデルのアロメトリックスケーリングにより推定された肝臓での薬物動態パラメータ及び本剤の臨床試験 3 試験から得られたデータに基づいて構築した母集団薬物動態/薬力学解析に基づき、青少年患者での体重の中央値を 40 kg と仮定し、青少年患者及び成人患者での薬力学的作用を予測した。その結果、本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与したときの定常状態の尿中 ALA 値（中央値 [5%タイル値, 95%タイル値]）は、青少年患者で 1.25 [1.01, 1.54] mmol/mol Cr、成人患者で 1.18 [0.95, 1.43] mmol/mol Cr と推定され、ベースラインからの低下率も含めて青少年患者と成人患者で同程度であった。なお、本剤の臨床試験に組み入れられた被験者の最低年齢は 19 歳であったが、海外の市販後において 13 歳の患者の症例報告があり、2021 年 2 月現在、本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回、9 カ月間皮下投与され、投与後 2～3 カ月に尿中 ALA 値及び PBG 値が基準値近くまで低下し、その後も維持されていることが報告されている。

以上より、青少年における用法・用量は、成人の用法・用量と同一とすることに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。青少年における本剤の用法・用量の設定根拠について、既存の知見、臨床試験において得られたデータを用いて構築された母集団薬物動態、母集団薬物動態/薬力学解析の結果を踏まえ説明に加え、海外の市販後の症例報告ではあるが、13 歳の患者において設定された用法・用量により尿中 ALA 値及び PBG 値の低下が報告されていることも踏まえると、薬物動態及び薬力学的作用の観点からは、青少年も含めた用法・用量とすることに現時点で大きな懸念は認められていない。青少年患者への本剤の投与については、「7.R.5 用法・用量について」の項において引き続き検討する。

6.R.3 肝機能障害患者における薬物動態及び薬力学的作用について

申請者は、以下のように説明している。急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした 003 試験（二重盲検期）において本剤 2.5 mg/kg を皮下投与したときの、肝機能正常患者（総ビリルビン及び AST が基準値上限以下）及び軽度肝機能障害患者（総ビリルビン又は AST が基準値上限超）における投与後 2 時間の血漿中本薬及び AS(N-1)3'濃度は、表 27 のとおりであった。肝機能に関する除外基準が設定されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者は除外された。軽度肝機能障害患者数は少なく評価に限界はあるが、軽度肝機能障害患者における血漿中本薬及び AS(N-1)3'濃度は、肝機能正常患者における当該血漿中濃度範囲と大きな違いは認められなかった。

¹⁸⁾ 米国疾病対策予防センター（CDC）において提示されている成長曲線に基づき設定された（<https://www.cdc.gov/growthcharts/>）。

表 27 本剤 2.5 mg/kg 投与時の血漿中本薬又は AS(N-1)3'濃度 (003 試験 (二重盲検期) : 投与後 2 時間)

測定対象	測定時点	肝機能正常患者	軽度肝機能障害患者
本薬	初回投与時	340 [86, 1140] (42 例)	331 [182, 719] (6 例)
	投与 5 カ月時	281 [0, 851] (39 例)	468 [262, 522] (5 例)
AS(N-1)3'	初回投与時	141 [59, 1140] (42 例)	211 [106, 444] (6 例)
	投与 5 カ月時	154 [0, 695] (39 例)	246 [148, 296] (5 例)

単位 : ng/mL、中央値 [最小値, 最大値] (評価例数)

また、薬力学的作用について、003 試験において本剤 2.5 mg/kg を皮下投与したときの、ベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率は表 28 のとおりであり、肝機能正常患者と軽度肝機能障害患者で同程度であった。

表 28 本剤 2.5 mg/kg 投与時のベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率 (003 試験 (二重盲検期))

評価項目	肝機能正常患者	軽度肝機能障害患者
尿中 ALA 値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	16.0 [1.75, 88.9] (42 例)
	投与 6 カ月時の低下率 (%)	18.9 [6.82, 34.5] (6 例)
尿中 PBG 値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	86.0 [-80.7, 98.2] (41 例)
	投与 6 カ月時の低下率 (%)	84.2 [75.9, 98.4] (5 例)
尿中 ALA 値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	39.4 [0.44, 150] (42 例)
	投与 6 カ月時の低下率 (%)	57.9 [8.94, 70.1] (6 例)
尿中 PBG 値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	88.8 [-89.1, 99.2] (41 例)
	投与 6 カ月時の低下率 (%)	93.1 [72.5, 98.4] (5 例)

中央値 [最小値, 最大値] (評価例数)

また、ASGPR の発現について、肝機能正常者、肝硬変患者、慢性肝炎患者等で比較した検討から、肝硬変患者及び慢性肝炎患者での ASGPR の発現量は肝機能正常者での発現量の範囲内であったことが報告されている (J Histochem Cytochem 2013; 61: 901-9)。したがって、肝硬変や慢性肝炎に代表されるような重度肝機能障害は、ASGPR の発現量に影響を及ぼさないと考えられる。

以上より、003 試験の結果から、肝機能正常患者と軽度肝機能障害患者との間で本薬の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に意味のある違いは認められておらず、002 試験においても同様の傾向であった。また、ASGPR の発現量に関する報告を踏まえると、肝機能障害の程度が本薬の肝臓への取込みに対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。肝機能障害の程度が本薬の ASGPR を介した肝臓への取込みに及ぼす影響に関して、現時点で得られている情報から一定の説明はなされており、患者を対象とした臨床試験成績から肝機能正常患者と軽度肝機能障害患者で本薬の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に意味のある違いは認められていないことを確認した。肝機能障害患者における本剤投与時の安全性等については、「7.R.6.1 肝機能障害患者」の項において引き続き検討する。

6.R.4 腎機能障害患者における薬物動態及び薬力学的作用について

申請者は、以下のように説明している。急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした 003 試験 (二重盲検期) において本剤 2.5 mg/kg を皮下投与したときの、腎機能正常患者 (eGFR (mL/min/1.73 m²) 90 以上) 及び軽度から重度腎機能障害患者 (eGFR (mL/min/1.73 m²) の分類、軽度 : 60 以上 90 未満、中等度 : 30 以上 60 未満、重度 : 15 以上 30 未満) における投与後 2 時間の血漿中本薬及び AS(N-1)3'濃度は、表 29 のとおりであった。腎機能に関する除外基準が設定されており、重度の腎機能障害を有する患者や末期腎不全又は透析患者は除外されたが、投与 6 カ月時では、ベースライン時に腎機能障害の程度が中等度と分類された 3 例の被験者が重度に分類された。軽度から重度の腎機能障害患者では腎機能障害の程度により、血漿中本薬及び AS(N-1)3'濃度がやや増加する傾向が認められたが、慢性高排出者及び AIP 患者を対象とした 001 試験において、本薬 2.5 mg/kg を単回又は反復皮下投与したときの本薬及び AS(N-1)3'の尿中排泄率 (平均値) はそれぞれ 4.58~13.5%及び 4.19~7.20%であったことから、本薬

及び AS(N-1)3' の腎臓を介した消失の寄与は高くなく、腎機能の低下が本薬及び AS(N-1)3' の曝露量に及ぼす影響は小さいと考えられた。

表 29 本剤 2.5 mg/kg 投与時の血漿中本薬又は AS(N-1)3' 濃度 (003 試験 (二重盲検期) : 投与後 2 時間)

測定対象	測定時点	腎機能正常患者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者 ^{a)}
本薬	初回投与時	310 [86.1, 686] (11 例)	310 [157, 988] (26 例)	375 [154, 1140] (11 例)	—
	投与 6 カ月時	230 [69.9, 354] (5 例)	239 [72.4, 598] (24 例)	369 [114, 1200] (13 例)	340 [261, 362] (3 例)
AS(N-1)3'	初回投与時	149 [58.6, 242] (11 例)	134 [67.2, 694] (26 例)	195 [112, 1140] (11 例)	—
	投与 6 カ月時	111 [18.4, 134] (5 例)	152 [28.3, 380] (25 例)	172 [32, 828] (13 例)	165 [124, 311] (3 例)

単位 : ng/mL、中央値 [最小値, 最大値] (評価例数)、— : 該当なし

a) ベースライン時に腎機能障害の程度が中等度と分類されたが、投与 6 カ月時では重度に分類された被験者

また、薬力学的作用について、003 試験において本剤 2.5 mg/kg を皮下投与したときの、ベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率は表 30 のとおりであり、中等度までの腎機能障害患者では、腎機能正常患者と同程度であった。重度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率はやや低い傾向であったが、被験者数が 3 例と少なく評価に限界があり、臨床的に大きな影響を及ぼさない範囲と考える。

表 30 本剤 2.5 mg/kg 投与時のベースラインからの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率 (003 試験 (二重盲検期))

評価項目	腎機能正常患者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者 ^{a)}
尿中 ALA 値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	11.2 [1.75, 35.16] (11 例)	18.3 [2.76, 88.9] (26 例)	14.5 [6.80, 37.3] (11 例)
	投与 6 カ月時の低下率 (%)	91.7 [57.4, 96.9] (11 例)	86.0 [−53.1, 98.4] (25 例)	83.1 [−80.7, 98.2] (10 例)
尿中 PBG 値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	20.9 [0.44, 104] (11 例)	51.5 [5.71, 150] (26 例)	38.4 [17.7, 98.4] (11 例)
	投与 6 カ月時の低下率 (%)	90.5 [68.6, 98.6] (11 例)	91.0 [−89.1, 98.4] (25 例)	83.5 [−45.3, 99.2] (10 例)

中央値 [最小値, 最大値] (評価例数)

a) ベースライン時に腎機能障害の程度が中等度と分類されたが、投与 6 カ月時では重度に分類された被験者

以上より、003 試験の結果から、軽度から重度の腎機能障害患者では、腎機能正常患者と比較して本薬の曝露量が増加したが、その程度はわずかであり、薬力学的作用において臨床的に意味のある違いは認められず、002 試験においても同様の傾向であった。

機構は、本薬の薬物動態及び薬力学的作用に対する腎機能障害の影響について、申請者の説明を了承するが、腎機能障害患者における本剤投与時の安全性等については、「7.R.6.2 腎機能障害患者」の項において引き続き検討する。

6.R.5 抗体産生による影響について

申請者は、以下のように説明している。本薬投与後に新たに ADA (抗ギボシラン抗体) 陽性となった被験者は、001 試験及び 002 試験では認められず、003 試験の継続投与期でプラセボ/本剤群の 1 例に認められた。当該被験者は、継続投与期から本剤 1.25 mg/kg が投与され、投与 7 カ月 (本剤初回投与) 時に ADA 陽性となったが、投与 12 カ月時及び 18 カ月時は陰性であった。当該被験者の薬物動態及び薬力学的作用について、血漿中本薬濃度及び AS(N-1)3' 濃度は、それぞれ投与 7 カ月時で 167 ng/mL 及び 49.7 ng/mL、投与 12 カ月時で 121 ng/mL 及び 35.0 ng/mL であり、ADA 陰性の被験者集団と同程度であった。ベースラインからの尿中 ALA 値の低下率は、投与 7 カ月時 73.2%、投与 9 カ月時 91.6%、投与 18 カ月時 84.5%と、本剤の投与開始以降は一定であり、ADA 陰性の被験者集団と同程度であった。安全性について、投与 18 カ月時に重篤な有害事象 (無力症/振戦) が発現したが、いずれも消失し、治験薬との因果関係は否定されている。また、継続投与期に注射部位反応が発現したが、重症度はいずれも軽度で一過性であり、全集団と比較して懸念となるような事象は認められなかった。

003 試験において、ベースライン時に ADA 陽性の被験者は、プラセボ群 1 例、本剤群 2 例に認められ、プラセボ群の 1 例は継続投与期では陰性であった。本剤群 2 例のいずれの被験者も、本剤投与後の抗体価上昇は 4 倍未満であったため、治験薬投与による上昇はないと考えられた。ベースライン時の ADA の有無別の薬物動態及び薬力学的作用の結果は表 31 及び表 32 とおりであり、二重盲検期において ADA の有無により大きな違いは認められず、継続投与期でも同様の傾向であった。なお、001 試験において、ベースライン時に ADA 陽性の被験者は、プラセボ群 1 例、本剤群で 2 例に認められ、そのうち本剤群 1 例は 002 試験のベースライン時でも ADA 陽性であったが、いずれの被験者も本剤投与後に抗体価の上昇は認められず、本剤の薬物動態及び薬力学的作用への影響は認められなかった。

表 31 ベースライン時の ADA 有無別の血漿中本剤濃度及び AS(N-1)3' 濃度 (003 試験 (二重盲検期、本剤群) : 本剤投与後 2 時間)

測定対象	ベースライン時の ADA の有無	初回投与時	投与 5 カ月時
本剤	陰性	322 [86.1, 1140] (46 例)	294 [0, 851] (42 例)
	陽性	356, 719 (2 例)	262, 522 (2 例)
AS(N-1)3'	陰性	141 [58.6, 1140] (46 例)	158 [0, 695] (42 例)
	陽性	314, 444 (2 例)	244, 296 (2 例)

単位: ng/mL、中央値 [最小値, 最大値] (評価例数)、2 例以下の場合は個々の値

表 32 ベースライン時の ADA 有無別におけるベースラインからの尿中 ALA 値の低下率 (003 試験 (二重盲検期、本剤群))

ベースライン時の ADA の有無	投与 1 カ月時の低下率 (%)	投与 3 カ月時の低下率 (%)	投与 5 カ月時の低下率 (%)
陰性	88.4 [6.29, 98.0] (45 例)	93.8 [-1.46, 98.8] (45 例)	90.4 [-47.8, 98.7] (42 例)
陽性	96.5, 68.8 (2 例)	93.9, 87.1 (2 例)	96.7, 71.0 (2 例)

中央値 [最小値, 最大値] (評価例数)、2 例以下の場合は個々の値

以上より、臨床試験において ADA 陽性の被験者数は少なく、これまでに得られた結果を踏まえると、ADA が本剤投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本剤投与後に新たに ADA 陽性となった被験者は 1 例であり、全体として ADA の発現頻度は低かった。これまでに得られた結果からは、ADA の有無により、本剤の曝露量及び薬力学的作用に大きな違いは認められておらず、ADA 陽性であった被験者において全体と比べて懸念となる事象は認められていないことを踏まえると、ADA が本剤投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明に特段の問題はない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 33 に示す 3 試験が提出された。

表 33 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	ALN-AS1-001 (Part C)	I	AIP 患者	17	プラセボ又は本剤 (2.5 若しくは 5.0 mg/kg) を 1 カ月に 1 回又は 3 カ月に 1 回皮下投与	安全性 薬物動態 薬力学
	海外	ALN-AS1-002	I/II	AIP 患者	16	本剤 2.5 mg/kg 若しくは 5.0 mg/kg を 1 カ月に 1 回又は本剤 5.0 mg/kg を 3 カ月に 1 回皮下投与	安全性 有効性
	国際共同	ALN-AS1-003	III	急性肝性ポルフィリン症患者	94	プラセボ又は本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与、その後本剤 2.5 又は 1.25 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以降において、例えば ALN-AS1-001 試験を 001 試験と記載するように、試験番号のうち「ALN-AS1-」を省略して記載する。なお、本剤又は本剤の投与量は、遊離酸としての量で表記した。

7.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 001 試験 (Part C) <2015 年 5 月~2017 年 9 月>)

外国人 AIP 患者（目標被験者数 32 例）を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、Part C ではプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「6.2.3.1 海外第 I 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす18歳以上65歳以下のAIP患者とされた（①PBGD遺伝子変異に基づきAIPと診断、②投与前観察期間開始前6カ月間に入院又はヘミン等の投与を要したポルフィリン症発作が2回以上認められている）。

本試験は、前観察期（4～24週間）、投与期（3カ月間）、追跡期（3カ月間）、後観察期（3カ月間）から構成された。

用法・用量について、プラセボ又は本薬（2.5若しくは5.0 mg/kg）を1カ月に1回（QM）を4回又は3カ月に1回（Q3M）を2回、腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに皮下投与とされた。

総投与例数17例（プラセボ群4例、本薬群13例）全例が安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされた。治験中止例は、1例（本薬5.0 mg/kg QM群、有害事象）であった。

ベースラインからの尿中ALA値及びPBG値の低下率は、表34のとおりであった。

表34 ベースラインからの尿中ALA値及びPBG値の低下率（001試験（Part C）：薬力学的作用解析対象集団）

評価項目		プラセボ群 (4例)	本薬2.5 mg/kg QM群 (3例)	本薬5.0 mg/kg QM群 (3例)	本薬2.5 mg/kg Q3M群 (3例)	本薬5.0 mg/kg Q3M群 (4例)
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	18.68±11.03 (4例)	27.06±20.70 (3例)	9.45±6.00 (3例)	25.89, 32.57 (2例)	10.65±9.44 (4例)
	投与1週時の低下率	26.37±62.78 (4例)	83.79±10.80 (3例)	78.89±12.93 (3例)	67.50, 76.04 (2例)	13.48±108.23 (4例)
	投与3カ月時の低下率	-2.31±31.81 (4例)	95.06±3.70 (3例)	94.91 (1例)	50.63, 61.26 (2例)	7.18±151.36 (4例)
	投与6カ月時の低下率	-7.65±2.91 (3例)	90.62±5.19 (3例)	91.38, 94.12 (2例)	54.90, 71.67 (2例)	84.54±9.95 (3例)
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	43.78±9.16 (4例)	54.94±11.53 (3例)	38.10±11.03 (3例)	53.96, 95.33 (2例)	37.26±31.82 (4例)
	投与1週時の低下率	-17.32±49.91 (4例)	75.67±2.43 (3例)	69.95±22.16 (3例)	32.62, 33.44 (2例)	17.62±88.02 (4例)
	投与3カ月時の低下率	-22.69±33.46 (4例)	95.87±3.19 (3例)	94.90 (1例)	12.64, 35.10 (2例)	7.02±145.25 (3例)
	投与6カ月時の低下率	-21.23±20.28 (3例)	83.33±8.70 (3例)	91.27, 94.99 (2例)	26.59, 46.79 (2例)	92.01±9.37 (3例)

低下率の単位：％、平均値±標準偏差（評価例数）、2例以下の場合は個々の値、QM：1カ月に1回投与、Q3M：3カ月に1回投与

安全性について、本薬群全体で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表35のとおりであった。

表35 本薬群全体で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（001試験（Part C）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (4例)		本薬2.5 mg/kg QM群 (3例)		本薬5.0 mg/kg QM群 (3例)		本薬2.5 mg/kg Q3M群 (3例)		本薬5.0 mg/kg Q3M群 (4例)		本薬群全体 (13例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (4)	75.0 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (4)	100 (4)	100 (13)	100 (13)
腹痛	25.0 (1)	25.0 (1)	66.7 (2)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	50.0 (2)	25.0 (1)	46.2 (6)	23.1 (3)
鼻咽頭炎	25.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	38.5 (5)	0 (0)
悪心	25.0 (1)	25.0 (1)	66.7 (2)	66.7 (2)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	25.0 (1)	25.0 (1)	38.5 (5)	38.5 (5)
嘔吐	50.0 (2)	25.0 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	23.1 (3)	15.4 (2)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	23.1 (3)	23.1 (3)
背部痛	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	23.1 (3)	15.4 (2)
下痢	25.0 (1)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	15.4 (2)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
末梢腫脹	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	15.4 (2)	15.4 (2)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	25.0 (1)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)
頭痛	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)
片頭痛	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	15.4 (2)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	15.4 (2)	15.4 (2)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	15.4 (2)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	15.4 (2)
気道うっ血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	15.4 (2)	15.4 (2)

発現割合％（発現例数）、MedDRA/J ver.17.1

死亡例は本薬5.0 mg/kg QM群1例（出血性膀胱炎）に認められ、副作用と判断された。重篤な有害事象は、本薬2.5 mg/kg QM群1例（機能的胃腸障害）、本薬5.0 mg/kg QM群1例（ブドウ球菌性菌血症/幻聴/出血性膀胱炎）、本薬5.0 mg/kg Q3M群1例（インフルエンザ）に認められ、本薬5.0 mg/kg Q3M群1例を除き副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、死亡例を除き認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.2 海外第 I/II 相試験（CTD5.3.5.2-1：002 試験＜2016 年 10 月～継続中（2016 年 12 月データカットオフ）＞）

001 試験（Part C）を完了した AIP 患者（目標被験者数 16 例）を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「6.2.3.2 海外第 I/II 相試験」の項を参照）。

本試験は、スクリーニング期（最長60日間）、投与期（最長48カ月間）、後観察期（3カ月間）から構成された。

用法・用量は、本剤2.5 mg/kg若しくは5.0 mg/kgを1カ月に1回又は本剤5.0 mg/kgを3カ月に1回、腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに皮下投与とされた。なお、試験実施中に得られた001試験（Part C）の試験結果に基づき、2016年12月までに全例が本剤2.5 mg/kgを1カ月に1回、皮下投与とされた。

総投与例数16例全例が安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされた。治験中止例は2例（有害事象、効果不十分、各1例）であった。

本剤2.5 mg/kgを1カ月に1回投与時におけるベースラインからの尿中ALA値及びPBG値の低下率は、表36のとおりであった。

表36 本剤2.5 mg/kgを1カ月に1回投与時における尿中ALA値及びPBG値の低下率（002試験：薬力学的作用解析対象集団）

評価時期	尿中ALA値（mmol/mol Cr）	尿中PBG値（mmol/mol Cr）
ベースライン	18.79±12.81（15例）	48.42±21.66（15例）
投与2週時の低下率	85.16±8.12（5例）	83.94±13.19（5例）
投与1カ月時の低下率	77.31±25.44（8例）	77.11±27.39（8例）
投与3カ月時の低下率	82.15±22.08（8例）	85.48±20.19（8例）
投与6カ月時の低下率	69.16±46.40（10例）	73.83±41.92（10例）
投与12カ月時の低下率	84.22±17.55（13例）	79.63±20.76（13例）
投与24カ月時の低下率	86.92±20.39（13例）	84.93±23.56（13例）
投与30カ月時の低下率	89.33±9.81（10例）	90.30±12.54（10例）
投与33カ月時の低下率	90.71±11.23（4例）	84.33±21.53（4例）

低下率の単位：％、平均値±標準偏差（評価例数）

また、本剤2.5 mg/kgを1カ月に1回投与時における年換算複合発作¹⁹⁾回数及び年換算ヘミン投与回数（平均値±標準誤差）は0.5±0.2回（16例）及び1.1±0.8（16例）であり、001試験（Part C）の前観察期（17.0±3.5回（16例）及び33.1±7.0（16例））と比較して少なかった。

安全性について、全体で3例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表37のとおりであった。

¹⁹⁾ 次の①及び②をすべて満たすものをポルフィリン症発作と定義し、そのうち入院、緊急受診又は自宅でのヘミン静脈内投与を要した発作を複合発作と定義した。

① 腹部、背部、胸部又は四肢の内臓神経痛の急性発作

② 患者に日常的に行われているポルフィリン症管理を超えた用量又は頻度で、デキストロース若しくはヘミンの静脈内投与、炭水化物、鎮痛薬（オピオイド若しくは非オピオイド）、又は制吐薬等の他の薬剤による治療が必要

表37 全体で3例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (002試験：安全性解析対象集団)

事象名	全体 (16例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (16)	100 (16)
腹痛	50.0 (8)	43.8 (7)
上咽頭炎	50.0 (8)	6.3 (1)
疲労	43.8 (7)	12.5 (2)
注射部位紅斑	43.8 (7)	43.8 (7)
悪心	43.8 (7)	43.8 (7)
頭痛	31.3 (5)	18.8 (3)
筋肉痛	31.3 (5)	12.5 (2)
下痢	25.0 (4)	25.0 (4)
注射部位そう痒感	25.0 (4)	25.0 (4)
国際標準比増加	25.0 (4)	25.0 (4)
上腹部痛	18.8 (3)	0 (0)
嘔吐	18.8 (3)	18.8 (3)
胃腸炎	18.8 (3)	6.3 (1)
インフルエンザ	18.8 (3)	12.5 (2)
糸球体濾過率減少	18.8 (3)	18.8 (3)
リバーゼ増加	18.8 (3)	18.8 (3)
食欲減退	18.8 (3)	18.8 (3)
関節痛	18.8 (3)	6.3 (1)
背部痛	18.8 (3)	0 (0)
四肢痛	18.8 (3)	12.5 (2)
片頭痛	18.8 (3)	18.8 (3)
錯感覚	18.8 (3)	12.5 (2)
月経困難症	18.8 (3)	12.5 (2)
呼吸困難	18.8 (3)	12.5 (2)
口腔咽頭痛	18.8 (3)	6.3 (1)
発疹	18.8 (3)	6.3 (1)
高血圧	18.8 (3)	6.3 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は6例（アナフィラキシー反応、発熱/呼吸困難/クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、精神状態変化/細菌性副鼻腔炎、腹痛/気道感染、滑膜炎、深部静脈血栓症、各1例）に認められ、そのうちアナフィラキシー反応は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、1例（アナフィラキシー反応）に認められ、副作用と判断された。

臨床検査値について、全体として臨床的に問題となる変動は認められなかった。バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.3 国際共同第III相試験 (CTD5.3.5.1-2: 003 試験<2017年12月～継続中 (2020年12月データカットオフ)>)

日本人を含む急性肝性ポルフィリン症患者²⁰⁾ (目標被験者数74例、うちAIP患者70例²¹⁾)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については「6.2.3.3 国際共同第III相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす12歳以上の急性肝性ポルフィリン症患者とされた (①AIP、

²⁰⁾ 日本、米国、スペイン、オーストラリア、台湾、ドイツ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、オランダ、英国、フランス、イタリア、ブルガリア、ポーランド、カナダ、メキシコ、韓国

²¹⁾ プラセボ群のポルフィリン症複合発作の年換算発作発現回数 (平均値±標準偏差) を 8 ± 5 回、本剤群を 4.4 ± 3 回と仮定し、負の二項回帰モデルを用いて両側5%の有意水準で本剤群での年換算発作発現回数の45%減少を検出する検出力が90%以上になる例数として70例と算出した。脱落率を15%と仮定した場合でも検出力は80%以上となる。

HCP、VP又はADPと診断²²⁾、②活動性の疾患を有し、スクリーニング前6カ月間に入院、緊急受診又は自宅でのヘミン静脈内投与を要したポルフィリン症発作が2回以上認められている)。

本試験は、スクリーニング期(最長60日間)、二重盲検期(6カ月間)、継続投与期(最長29カ月間)、後観察期(1カ月間)から構成された。

用法・用量は、二重盲検期では、盲検下でプラセボ又は本剤2.5 mg/kgを1カ月に1回、腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに6カ月間皮下投与とされた。継続投与期では、非盲検下で本剤1.25 mg/kg又は2.5 mg/kgを1カ月に1回、腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに皮下投与とされた。なお、継続投与期に本剤1.25 mg/kgを投与し、肝機能検査値異常による投与中断がなく、忍容性が良好で、効果が不十分な被験者は、投与13カ月から本剤2.5 mg/kgに増量することが可能とされた。

総投与例数94例(プラセボ群46例(AIP患者43例(うち日本人2例)、VP患者1例(日本人)、遺伝子変異未同定の患者2例)、本剤群48例(AIP患者46例、HCP患者1例、VP患者1例))全例がFAS及び安全性解析対象集団とされた。FASのうち、AIP患者の集団がFAS_{AIP}とされ、FAS及びFAS_{AIP}が有効性解析対象集団とされた。投与中止に至った本剤群1例(VP患者、有害事象)を除く93例が継続投与期に移行した。治験中止例は、継続投与期の4例であり、その内訳は、プラセボ/本剤群3例(同意撤回2例、妊娠1例)、本剤/本剤群1例(同意撤回1例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた二重盲検期における年換算複合発作²³⁾回数は表38のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して有意に低値を示した($p<0.0001$ 、有意水準両側5%)。

表 38 主要評価項目の結果(003 試験(二重盲検期): FAS_{AIP})

投与群	評価例数	発作回数	年換算複合発作回数	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
プラセボ群	43	284	12.5 [9.4, 16.8]	0.26 [0.16, 0.41]	<0.0001
本剤群	46	83	3.2 [2.3, 4.6]		

年換算複合発作回数: 平均値 [95%信頼区間]

a) 投与群、ヘミン予防投与歴の有無及び過去の年換算発作回数(12回以上/12回未満)を固定効果、各被験者の経過期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル、有意水準両側5%

²²⁾ 臨床的特徴(腹部、背部、胸部、四肢又は手足の疼痛の急性発作等)が認められ、スクリーニング前1年間に尿中又は血漿中のALA値又はPBG値が基準値上限の4倍以上であることが確認でき、各病型に関連する遺伝子変異を有することが確認されている患者とされた。ただし、遺伝子検査の結果、ポルフィリン症に関連する遺伝子変異が認められない場合は、臨床的特徴並びに血漿中ポルフィリン及び糞便中総ポルフィリンを指標とした病型毎の生化学的診断基準を満たした場合に組入れ可能とされた。

²³⁾ 次の①～③をすべて満たすものをポルフィリン症発作と定義し、そのうち入院、緊急受診又は自宅でのヘミン静脈内投与を要した発作を複合発作と定義した。

① 腹部、背部、胸部又は四肢の内臓神経痛の急性発作

② 患者に日常的に行われているポルフィリン症管理を超えた用量又は頻度で、デキストロース若しくはヘミンの静脈内投与、炭水化物、鎮痛薬(オピオイド若しくは非オピオイド)、又は制吐薬等の他の薬剤による治療が必要

③ ポルフィリン症発作以外の他の原因を医学的に判断できない

主な副次評価項目の結果は、表39のとおりであった。

表39 主な副次評価項目の結果（003試験（二重盲検期）：FAS_{AIP}及びFAS）

評価項目		AIP患者集団		全集団	
		プラセボ群（43例）	本剤群（46例）	プラセボ群（46例）	本剤群（48例）
年換算発作回数		14.3±2.1（43例）	3.9±0.9（46例）	14.0±2.0（46例）	4.1±0.9（48例）
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	17.52±10.89（43例）	19.97±16.80（46例）	17.27±10.80（46例）	19.65±16.61（48例）
	投与3カ月時	19.22±13.84（42例）	2.01±3.03（46例）	18.63±13.61（45例）	1.98±3.00（47例）
	投与3カ月時の変化率	25.08±79.07（42例）	-88.06±16.90（46例）	23.47±77.31（45例）	-88.02±16.72（47例）
	投与6カ月時	20.40±20.60（38例）	4.31±8.59（45例）	19.67±20.06（41例）	4.23±8.51（46例）
	投与6カ月時の変化率	54.23±137.13（38例）	-77.03±35.49（45例）	49.29±133.25（41例）	-77.05±35.09（46例）
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	46.80±24.32（43例）	50.36±34.33（46例）	45.39±24.52（46例）	49.00±34.41（48例）
	投与3カ月時	50.46±31.32（42例）	7.94±13.10（46例）	48.37±31.43（45例）	7.77±13.01（47例）
	投与3カ月時の変化率	39.33±169.57（42例）	-84.62±23.96（46例）	34.66±164.70（45例）	-84.54±23.70（47例）
	投与6カ月時	46.05±40.82（38例）	13.23±22.85（45例）	44.88±39.96（41例）	12.94±22.68（46例）
	投与6カ月時の低下率	55.25±222.28（38例）	-75.66±38.47（45例）	51.78±214.56（41例）	-75.88±38.07（46例）
年換算ヘミン投与回数		29.4±4.5（43例）	9.1±2.4（46例）	27.7±4.3（46例）	10.2±2.6（48例）
疼痛スコア ^{a)}	ベースライン	3.6±2.2（43例）	2.9±2.3（46例）	3.7±2.2（46例）	3.0±2.3（48例）
	投与6カ月時の変化量 ^{d)}	-0.1±1.5（43例）	-0.5±1.3（46例）	-0.1±1.4（46例）	-0.5±1.3（48例）
疲労スコア ^{b)}	ベースライン	4.7±2.3（43例）	4.0±2.6（46例）	4.7±2.3（46例）	4.1±2.6（48例）
	投与6カ月時の変化量 ^{d)}	-0.3±1.5（43例）	-0.4±1.4（46例）	-0.2±1.4（46例）	-0.4±1.4（48例）
悪心スコア ^{c)}	ベースライン	2.0±1.9（43例）	1.5±1.7（46例）	1.9±1.8（46例）	1.6±1.7（48例）
	投与6カ月時の変化量 ^{d)}	-0.2±1.0（43例）	0.1±1.1（46例）	-0.2±1.0（46例）	0.1±1.1（48例）

変化率の単位：％、平均値±標準偏差（評価例数）、ただし、年換算発作回数及び年換算ヘミン投与回数は平均値±標準誤差

a) 簡易疼痛質問票（BPI）の質問番号3（0～10のスコアで、10が最も重度）を用いて評価し、週平均のスコアを算出した。

b) 簡易倦怠感尺度（BFI）の質問番号3（0～10のスコアで、10が最も重度）を用いて評価し、週平均のスコアを算出した。

c) 過去24時間で発現した症状の最悪の重症度を0～10（10が最も重度）のスコアを用いて評価し、週平均のスコアを算出した。

d) 事前規定されたアルゴリズムに基づく欠測値の補完

また、継続投与期までの主な副次評価項目の結果は表40のとおりであり、平均複合発作発現回数、尿中ALA値及び尿中PBG値の推移は図1～図3のとおりであった。

表40 主な副次評価項目の結果（003試験（二重盲検期＋継続投与期）：FAS）

評価項目		プラセボ/本剤群（46例）	本剤/本剤群（48例）
年換算複合発作回数	二重盲検期	14.0±2.0（46例）	4.1±0.9（48例）
	データカットオフ時 ^{a)}	2.5±0.5（45例）	2.6±0.6（48例）
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	17.27±10.80（46例）	19.65±16.61（48例）
	投与6カ月時	19.67±20.06（41例）	4.23±8.51（46例）
	投与6カ月時の変化率	49.29±133.25（41例）	-77.05±35.09（46例）
	投与18カ月時	2.48±2.64（39例）	2.71±3.28（45例）
	投与18カ月時の変化率	-81.15±22.95（39例）	-84.59±12.74（45例）
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	45.59±24.42（46例）	49.00±34.41（48例）
	投与6カ月時	44.88±39.96（41例）	12.94±22.68（46例）
	投与6カ月時の変化率	49.38±212.05（41例）	-75.88±38.07（46例）
	投与18カ月時	10.10±11.59（39例）	9.51±11.19（45例）
	投与18カ月時の変化率	-69.21±54.32（39例）	-80.28±20.46（45例）
年換算ヘミン投与回数	二重盲検期	27.7±4.3（46例）	10.2±2.6（48例）
	データカットオフ時 ^{a)}	4.7±1.2（45例）	6.0±1.7（48例）
疼痛スコア ^{b)}	ベースライン	3.7±2.2（46例）	3.0±2.3（48例）
	投与6カ月時の変化量 ^{e)}	-0.1±1.4（46例）	-0.5±1.3（48例）
	投与12カ月時の変化量 ^{e)}	-0.6±1.8（46例）	-0.7±1.8（46例）
疲労スコア ^{c)}	ベースライン	4.7±2.3（46例）	4.1±2.6（48例）
	投与6カ月時の変化量 ^{e)}	-0.2±1.4（46例）	-0.4±1.4（48例）
	投与12カ月時の変化量 ^{e)}	-0.2±1.7（46例）	-0.7±2.0（46例）
悪心スコア ^{d)}	ベースライン	1.9±1.8（46例）	1.6±1.7（48例）
	投与6カ月時の変化量 ^{e)}	-0.2±1.0（46例）	0.1±1.1（48例）
	投与12カ月時の変化量 ^{e)}	-0.2±1.3（46例）	-0.1±1.3（46例）

変化率の単位：％、平均値±標準偏差（評価例数）、ただし、年換算発作回数及び年換算ヘミン投与回数は平均値±標準誤差

a) プラセボ/本剤群では本剤投与時のデータのみを用いて算出された

b)～d) 表39のa)～c)と同じ

e) 事前規定されたアルゴリズムに基づく欠測値の補完

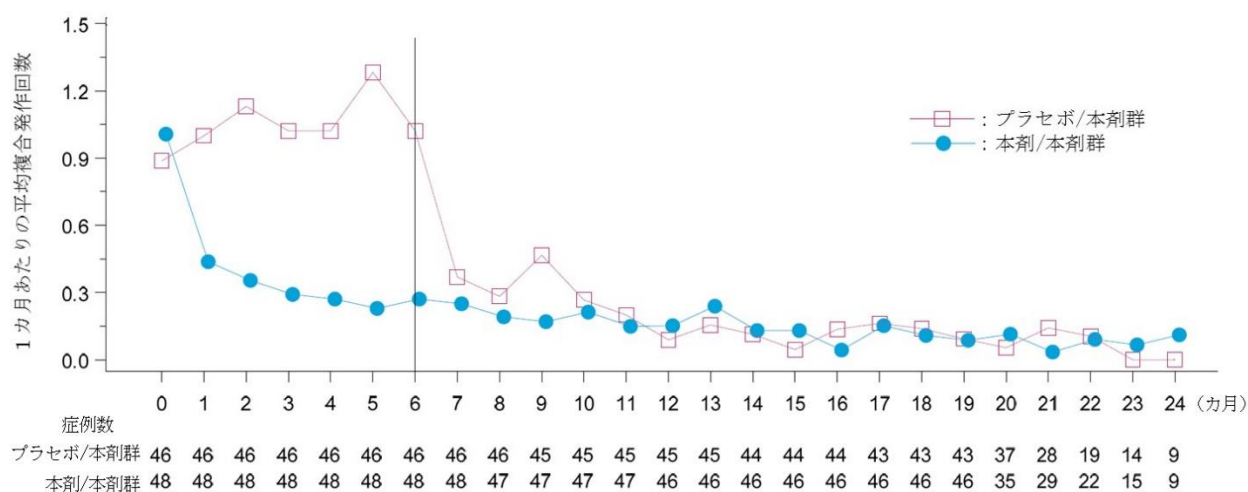


図1 1カ月あたりの平均複合発作回数の推移（003試験（二重盲検期+継続投与期）：FAS）

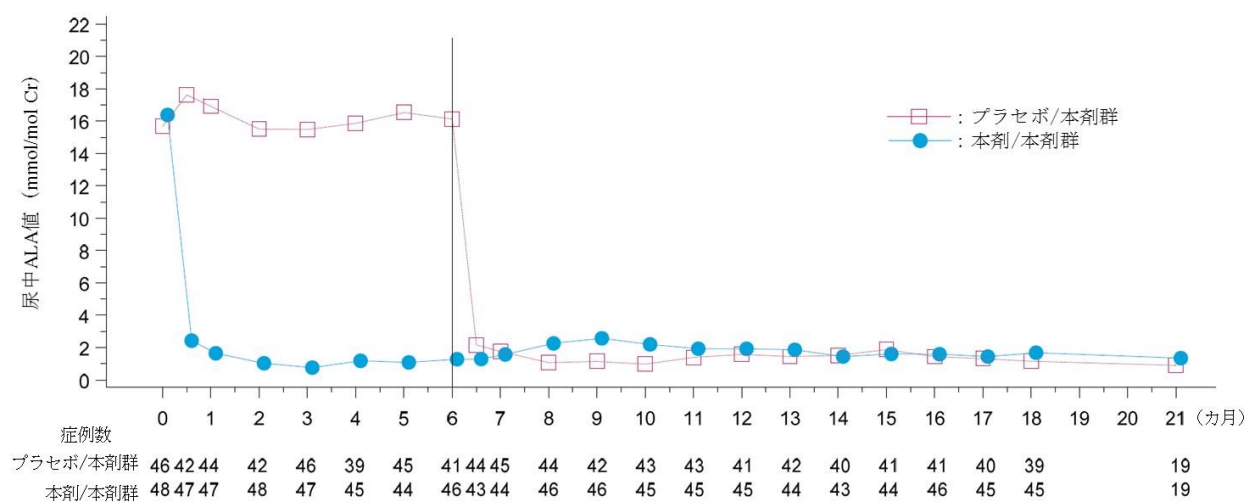


図2 尿中ALA値の推移（中央値、003試験（二重盲検期+継続投与期）：FAS）

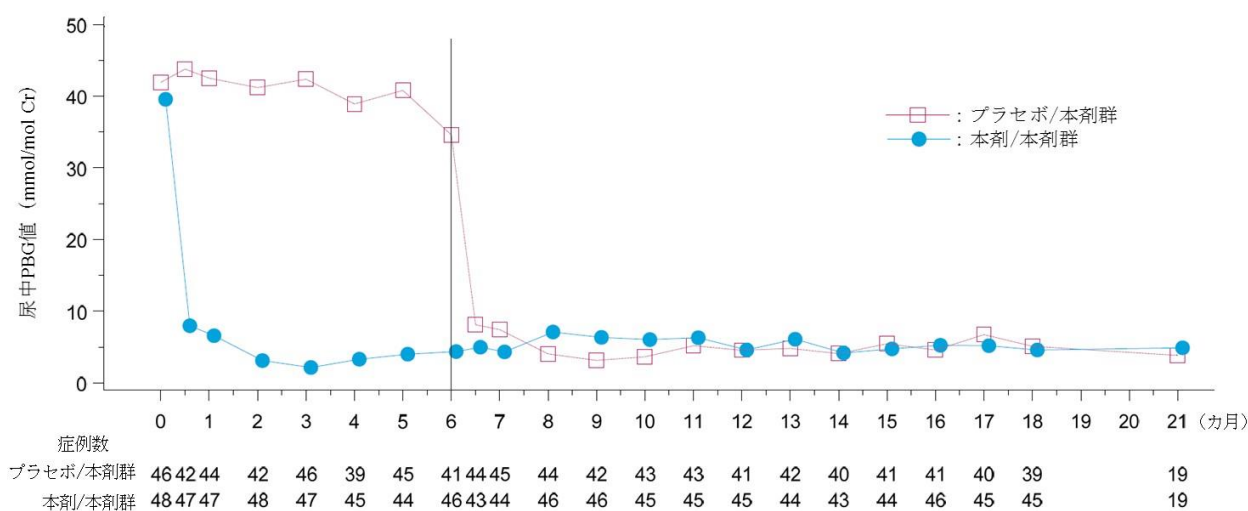


図3 尿中PBG値の推移（中央値、003試験（二重盲検期+継続投与期）：FAS）

日本人部分集団における個々の被験者背景及び各評価項目の結果は、表41のとおりであった。

表41 個々の被験者の被験者背景及び各評価項目の結果 (003試験 (二重盲検期+継続投与期)、日本人部分集団: FAS)

被験者背景・評価項目		プラセボ/本剤群・被験者番号		
		■	■	■
病型		■	■	■
性別		■	■	■
年齢 (歳)		2	4	3
罹病期間 (年)		1	2	4
継続投与期の本剤の用量 (mg/kg)		1.25	1.25	2.5
年換算複合発作回数	二重盲検期	6.6	13.4	6.8
	データカットオフ時 ^{a)}	2.0	0.9	1.7
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	13.69	14.48	2.19
	投与6カ月時	8.63	31.30	2.17
	投与12カ月時	1.12	2.54	0.60
	投与18カ月時	1.48	1.67	0.70
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	41.33	29.34	1.51
	投与6カ月時	31.49	41.43	1.04
	投与12カ月時	6.74	10.39	0.03
	投与18カ月時	7.68	8.46	0.05
年換算ヘミン投与回数	二重盲検期	15.5	53.8	9.0
	データカットオフ時 ^{a)}	0	3.5	3.4
疼痛スコア ^{b)}	ベースライン	0	2.6	4.3
	投与12カ月時の変化量	0	-0.9	1.7
疲労スコア ^{c)}	ベースライン	0.3	3.1	4.4
	投与12カ月時の変化量	-0.3	-0.8	3.1
悪心スコア ^{d)}	ベースライン	0.1	0.7	0
	投与12カ月時の変化量	-0.1	-0.7	0.9

a) 本剤投与時のデータのみを用いて算出された

b)~d) 表39のa)~c)と同じ

安全性について、二重盲検期 (投与 6 カ月まで) に本剤群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 42 のとおりであった。日本人部分集団 (いずれもプラセボ群) において、有害事象は 2/3 例に発現し、このうち副作用は 1 例 (異常感/皮膚臭異常/嚥下障害/乳房の良性新生物) に認められた。

表42 本剤群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (003試験 (二重盲検期): 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (46例)		本剤群 (48例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	80.4 (37)	45.7 (21)	89.6 (43)	66.7 (32)
悪心	10.9 (5)	4.3 (2)	29.2 (14)	22.9 (11)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	16.7 (8)	16.7 (8)
頭痛	15.2 (7)	4.3 (2)	12.5 (6)	10.4 (5)
疲労	2.2 (1)	2.2 (1)	10.4 (5)	8.3 (4)
慢性腎臓病	0 (0)	0 (0)	10.4 (5)	8.3 (4)
上咽頭炎	6.5 (3)	0 (0)	8.3 (4)	4.2 (2)
上気道感染	6.5 (3)	2.2 (1)	8.3 (4)	2.1 (1)
腹痛	4.3 (2)	2.2 (1)	8.3 (4)	6.3 (3)
ALT増加	2.2 (1)	2.2 (1)	8.3 (4)	8.3 (4)
尿路感染	13.0 (6)	4.3 (2)	6.3 (3)	4.2 (2)
嘔吐	10.9 (5)	0 (0)	6.3 (3)	6.3 (3)
下痢	4.3 (2)	4.3 (2)	6.3 (3)	4.2 (2)
無力症	8.7 (4)	4.3 (2)	6.3 (3)	6.3 (3)
便秘	4.3 (2)	0 (0)	6.3 (3)	4.2 (2)
糸球体濾過率減少	0 (0)	0 (0)	6.3 (3)	4.2 (2)
AST増加	2.2 (1)	2.2 (1)	6.3 (3)	6.3 (3)
医療機器関連感染	6.5 (3)	0 (0)	6.3 (3)	0 (0)
医療機器閉塞	2.2 (1)	0 (0)	6.3 (3)	0 (0)
歯感染	2.2 (1)	2.2 (1)	6.3 (3)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	6.3 (3)	4.2 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

二重盲検期＋継続投与期²⁴⁾に全体で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 43 のとおりであった。日本人部分集団（いずれもプラセボ/本剤群）において、有害事象は 3/3 例に発現し、このうち副作用は 2 例（異常感/皮膚臭異常/嚥下障害/乳房の良性新生物/食欲亢進/自殺念慮/骨軟化症/注射部位紅斑/悪夢/協調運動異常/注射部位紅斑/不安、背部痛/多汗症/悪心、各 1 例）に認められた。

表43 全体で10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（003試験（二重盲検期＋継続投与期）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ/本剤群（46例）		本剤/本剤群（48例）		全体（94例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	93.5 (43)	69.6 (32)	97.9 (47)	75.0 (36)	95.7 (90)	72.3 (68)
悪心	19.6 (9)	17.4 (8)	39.6 (19)	29.2 (14)	29.8 (28)	23.4 (22)
注射部位反応	28.3 (13)	28.3 (13)	27.1 (13)	27.1 (13)	27.7 (26)	27.7 (26)
疲労	21.7 (10)	15.2 (7)	25.0 (12)	14.6 (7)	23.4 (22)	14.9 (14)
上咽頭炎	21.7 (10)	6.5 (3)	20.8 (10)	8.3 (4)	21.3 (20)	7.4 (7)
頭痛	13.0 (6)	6.5 (3)	25.0 (12)	18.8 (9)	19.1 (18)	12.8 (12)
上気道感染	21.7 (10)	8.7 (4)	12.5 (6)	6.3 (3)	17.0 (16)	7.4 (7)
尿路感染	15.2 (7)	2.2 (1)	16.7 (8)	6.3 (3)	16.0 (15)	4.3 (4)
嘔吐	15.2 (7)	8.7 (4)	14.6 (7)	10.4 (5)	14.9 (14)	9.6 (9)
腹痛	13.0 (6)	6.5 (3)	14.6 (7)	8.3 (4)	13.8 (13)	7.4 (7)
下痢	13.0 (6)	8.7 (4)	10.4 (5)	6.3 (3)	11.7 (11)	7.4 (7)
リパーゼ増加	10.9 (5)	8.7 (4)	10.4 (5)	8.3 (4)	10.6 (10)	8.5 (8)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、二重盲検期では、プラセボ群 4 例（発熱、大腸菌性尿路感染/医療機器関連感染、敗血症/仙骨骨折、敗血症性ショック/医療機器関連感染、各 1 例）、本剤群 10 例（慢性腎臓病 2 例、発熱、医療機器関連感染、疼痛管理、喘息、低血糖、大うつ病、胃腸炎、肝機能検査異常、各 1 例）に認められ、このうちプラセボ群 2 例（発熱、大腸菌性尿路感染）、本剤群 5 例（慢性腎臓病 2 例、発熱、胃腸炎、肝機能検査異常、各 1 例）は副作用と判断された。継続投与期では、プラセボ/本剤群 9 例（トランスアミナーゼ上昇、薬剤離脱症候群/気管支炎/浮腫/静脈炎、医療機器破損、裂孔ヘルニア/尿路感染/浸潤性乳管癌、無力症/振戦、胃炎、敗血症性ショック/投与部位漏出、腎感染、閉塞性膵炎、各 1 例）、本剤/本剤群 9 例（頭痛/腹痛/十二指腸潰瘍、ウイルス感染/下気道感染/医療機器破損、医療機器関連感染/薬物依存、片頭痛、肺塞栓症、インフルエンザ、ヘリコバクター性胃炎/リンパ節炎/頭蓋内静脈洞血栓症/腎盂腎炎/鎖骨下静脈閉塞、胆石症/電解質失調、尿路感染、各 1 例）に認められ、このうちプラセボ/本剤群 2 例（トランスアミナーゼ上昇、裂孔ヘルニア/尿路感染/浸潤性乳管癌）、本剤/本剤群 4 例（頭痛/十二指腸潰瘍、ウイルス感染/下気道感染、片頭痛、肺塞栓症）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、二重盲検期では本剤群 1 例（肝機能検査異常）、継続投与期ではプラセボ/本剤群 1 例（薬物過敏症）に認められ、いずれも副作用と判断された。

臨床検査値について、本剤群でALTの増加が認められたが、プラセボ群及び本剤群ともに各肝機能検査値は基準値内であった。また、本剤群でクレアチニンの増加傾向及びeGFRの減少傾向が認められた。その他の臨床検査値について、投与群間で大きな違いは認められなかった。

バイタルサインについて、プラセボ群及び本剤群ともに拡張期血圧の低下が認められ、ベースラインから10 mmHg超の低下があった被験者の割合は、プラセボ群34.8%（16/46例）、本剤群47.9%（23/48例）であったが、低血圧の治療が必要となった被験者は認められなかった。その他、バイタルサイン及び心電図について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

²⁴⁾ 継続投与期において本剤の投与が継続されているすべての被験者が投与 18 カ月時の来院を完了した時点（本剤の平均曝露期間（平均値±標準偏差）：16.0±4.6 カ月）

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第III相試験（003試験）において、主要評価項目である二重盲検期におけるAIP患者集団での年換算複合発作回数について、本剤群はプラセボ群に対して有意に低値を示した（表38）。また、全集団での結果における年換算複合発作回数や、副次評価項目とされた尿中ALA値、尿中PBG値及びヘミン投与回数の結果は表39のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して低下していた。なお、患者への質問票を用いた臨床症状の評価について、疼痛スコアは本剤群でプラセボ群と比較して低値であったが、疲労スコア及び悪心スコアについては本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。長期投与時の有効性について、003試験における複合発作回数、尿中ALA値及びPBG値の推移は表40及び図1～図3のとおりであり、試験期間を通して本剤の効果が維持された。また、AIP患者を対象とした002試験においても同様の傾向であった（表36）。

病型別の有効性について、003試験におけるAIP以外の患者での個々の被験者の結果は表44のとおりであり、いずれの被験者も、本剤投与により複合発作回数の減少、尿中ALA値及びPBG値の低下傾向等が認められ、AIP患者集団での結果と同様の傾向であった。ADP患者の組入れはなかったが、当該疾患はこれまでの報告例数が世界で10例未満と極めて稀であり（Blood 2012; 120: 4496-504）、急性肝性ポルフィリン症のいずれの病型も主要な病態生理は共通しており、急性発作等の臨床症状は各病型で類似している。したがって、ADP患者を含むAIP患者以外の患者でもAIP患者と同様に本剤の有効性が期待されると考える。

表44 個々の被験者の結果（003試験（二重盲検期＋継続投与期）：FAS）

投与群		プラセボ/本剤群			本剤/本剤群	
被験者番号		■	■	■	■	■
病型		VP	遺伝子変異未同定	遺伝子変異未同定	VP	HCP
性別		■	■	■	■	■
年齢（歳）		3■	3■	5■	3■	2■
罹病期間（年）		4.3	10.3	2.1	3.2	1.5
年換算 複合発作回数	ベースライン	6	10	4	6	16
	二重盲検期	6.8	21.6	0	0	15.2
	データカットオフ時 ^{a)}	1.7	1 ^{b)}	0	0	8.3
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	2.19	23.10	15.68	21.25	3.31
	投与6カ月時	2.17	12.12	17.07	0.62	0.72
	投与12カ月時	0.60	—	1.87	—	0.79
	投与18カ月時	0.70	—	2.43	—	0.60
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	1.51	42.52	31.62	35.26	0.44
	投与6カ月時	1.04	32.96	55.91	0.10	0.06
	投与12カ月時	0.03	—	4.12	—	0.04
	投与18カ月時	0.05	—	11.47	—	0.05
年換算 ヘミン投与回数	二重盲検期	9.0	0	0	0	69.6
	データカットオフ時 ^{a)}	3.4	0	0	—	23.8

a) プラセボ/本剤群では本剤投与時のデータのみを用いて算出された

b) 実際に発現した発作回数であり、継続投与期での投与期間が56日間であったため、年換算発作回数は算出されなかった。

日本人部分集団における有効性については、以下のように検討した。急性肝性ポルフィリン症の病態及び症状に民族差は報告されていない。診断基準について、国内外ともに臨床症状等及び生化学検査（尿中ALA、PBG等）に基づき診断が行われ、確定診断等の目的での遺伝子検査が推奨されている（Gastroenterology 2019; 157:365-81、難病情報センター ポルフィリン症（平成27年1月1日付け 厚生労働省告示番号254）等）。急性肝性ポルフィリン症の発症率は全世界で同程度と考えられ、最も多い病型は本邦においてもAIP患者であった（ALA-Porphyrin Science 2012; 2: 73-82）。治療について、通常、急性ポルフィリン症発作は重篤で医療機関での救急処置を要し、永続的な障害をもたらす可能性がある。国内外ともに急性肝性ポルフィリン症のいずれの病型においても、通常は発作に対してグルコースの静脈

内投与、オピオイド鎮痛薬の静脈内投与、制吐薬投与等の支持療法とともに、既知の増悪因子（特定の薬剤、絶食等）の除去が行われ（Ann Clin Biochem 2013; 50: 217-23, N Engl J Med 2017; 377: 862-72等）、ヘミンの静脈内投与は、国内外で急性肝性ポルフィリン症の急性発作に対する治療法として用いられている（J Clin Transl Hepatol 2015; 3: 17-26）。

本剤の薬物動態及び薬力学的作用について、003試験成績から日本人と外国人との間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（「6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。また、003試験の日本人部分集団における個々の被験者背景及び各評価項目の結果は表41のとおりであり、全集団の被験者背景と大きな違いはなく、いずれの被験者も、003試験の全集団と同様に、本剤投与により複合発作回数の減少、尿中ALA値及びPBG値の低下傾向等が認められた。したがって、日本人部分集団においても、全集団と同様に本剤の有効性が期待できると考える。

003試験（継続投与期）では、003試験の実施中に本剤投与後の肝機能検査値異常に伴う投与中断等の規定を追加することに伴い、本剤 1.25 mg/kg を投与したときの有効性、安全性及び薬物動態に関するデータを追加収集するため、本剤 1.25 mg/kg 又は 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回投与²⁵⁾することとした。本剤の用量別での結果は表 45 のとおりであり、プラセボ/本剤 2.5 mg/kg 群はプラセボ/本剤 1.25 mg/kg 群と比較して年換算複合発作回数の減少、尿中ALA値及びPBG値の低下率等の程度が大きかった。また、本剤 1.25 mg/kg が投与された 37 例のうち 11 例で、効果が不十分のため 2.5 mg/kg への増量を要した。したがって、本剤 2.5 mg/kg を投与することで十分な効果が期待できると考える。

表45 プラセボ/本剤群の結果（003試験（二重盲検期+継続投与期）：有効性解析対象集団）

評価項目		プラセボ/本剤1.25 mg/kg群	プラセボ/本剤2.5 mg/kg群
年換算複合発作回数 ^{a)}		3.0±1.0 (17例)	2.2±0.6 (28例)
尿中ALA値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	12.57±7.91 (17例)	20.02±11.41 (29例)
	投与12カ月時	3.81±4.86 (16例)	3.58±3.92 (25例)
	投与12カ月時の変化率 (%)	-69.42±30.52 (16例)	-80.16±22.88 (25例)
尿中PBG値 (mmol/mol Cr)	ベースライン	36.18±20.18 (17例)	51.10±25.31 (29例)
	投与12カ月時	10.12±11.91 (16例)	11.47±13.51 (25例)
	投与12カ月時の変化率 (%)	-60.20±64.27 (16例)	-78.78±25.44 (25例)
年換算ヘミン投与回数 ^{a)}		7.9±2.7 (17例)	2.7±1.0 (28例)

平均値±標準偏差（評価例数）、ただし、年換算発作回数及び年換算ヘミン投与回数は平均値±標準偏差

a) 本剤投与時のデータのみを用いて算出された

機構は、以下のように考える。003試験において、主要評価項目とされた二重盲検期におけるAIP患者集団での年換算複合発作回数について、本剤群はプラセボ群と比較して有意に低値を示したことを確認した。また、002試験及び003試験の全集団において、長期にわたり複合発作回数の減少、尿中ALA及びPBGの低下等が維持されていることを確認した。003試験に組み入れられたAIP以外の急性肝性ポルフィリン症の被験者は限られているが、AIP患者集団と同様に、本剤投与により複合発作回数の減少、尿中ALA値及びPBG値の低下傾向等が認められ、また、日本人における有効性についても、限られた症例数での検討ではあるが、全集団と同様の傾向であった。以上の結果等を踏まえると、急性肝性ポルフィリン症に対する本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えない。

7.R.2 安全性について

²⁵⁾ 20 年 月 の治験実施計画書の改訂において、当該改訂以降に継続投与期に移行した被験者は本剤 1.25 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与することとされ、肝機能検査値異常による投与中断がなく、忍容性が良好で、効果が不十分な被験者は、投与 13 カ月から本剤 2.5 mg/kg に増量することが可能とされた。

申請者は、以下のように説明している。急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした国際共同第III相試験（003試験（二重盲検期））における有害事象の発現状況は、表46のとおりであった。プラセボ群と比較して本剤群の発現割合が5%以上高かった事象は、注射部位反応、悪心、慢性腎臓病、糸球体濾過率減少、発疹、ALT増加及び疲労であった（表42）。

表 46 有害事象の発現状況（003 試験（二重盲検期）：安全性解析対象集団）

事象名		プラセボ群 (46 例)	本剤群 (48 例)
すべての有害事象		80.4 (37)	89.6 (43)
すべての副作用		45.7 (21)	66.7 (32)
重篤な有害事象		8.7 (4)	20.8 (10)
投与中止に至った有害事象		0 (0)	2.1 (1)
重症度	軽度	23.9 (11)	41.7 (20)
	中等度	45.7 (21)	31.3 (15)
	重度	10.9 (5)	16.7 (8)
HLT「注射部位反応」		0 (0)	25.0 (12)
SMQ「薬剤に関連する肝障害」		2.2 (1)	12.5 (6)
急性膵炎に関連する事象 ^{a)}		6.5 (3)	2.1 (1)
SMQ「慢性腎臓病」		6.5 (3)	14.6 (7)
SMQ「過敏症」		13.0 (6)	29.2 (14)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

a) SMQ「急性膵炎」又はPTのリパーゼ増加、リパーゼ異常、アミラーゼ増加、アミラーゼ異常、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、膵酵素異常、膵酵素検査異常若しくは膵酵素増加に該当する事象

本剤の長期投与時の安全性について、AIP 患者を対象とした海外第 I 相試験（001 試験（Part C））と海外第 I/II 相試験（002 試験）の併合データ及び 003 試験（二重盲検期＋継続投与期）における有害事象の発現状況は、表 47 のとおりであった。死亡例は 001 試験（Part C）の 1 例（本薬 5 mg/kg 月 1 回群、出血性膵炎）に認められ、副作用と判断されたが、当該被験者は介護を要する四肢麻痺を伴う衰弱、肥満、高血圧、脂肪肝、エンテロバクター菌血症等の血栓症リスク因子を含む既往を有しており、急性肺血栓塞栓症に起因する右心不全等から臨床経過は不良であった。002 試験及び 003 試験（二重盲検期＋継続投与期）で発現割合の高かった有害事象は、003 試験の二重盲検期と同様であった（表 37 及び表 43）。

病型別の安全性について、003 試験における非 AIP 患者数は限られているが、当該被験者で AIP 患者集団と比べて懸念となる事象は認められなかった。また、003 試験の日本人部分集団では、有害事象は 3 例全例に認められ、重症度はすべて軽度又は中等度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、全集団で認められた安全性プロファイルと特段の違いは認められなかった。

表 47 有害事象の発現状況（001 試験（Part C）＋002 試験の併合データ、003 試験（二重盲検期＋継続投与期）：安全性解析対象集団）

事象名		001 試験（Part C）＋002 試験の併合データ（17 例）	003 試験（二重盲検期＋継続投与期）（94 例）
すべての有害事象		100 (17)	95.7 (90)
すべての副作用		100 (17)	72.3 (68)
重篤な有害事象		47.1 (8)	25.5 (24)
投与中止に至った有害事象		11.8 (2)	2.1 (2)
重症度	軽度	5.9 (1)	24.5 (23)
	中等度	41.2 (7)	45.7 (43)
	重度	52.9 (9)	25.5 (24)
HLT「注射部位反応」		52.9 (9)	36.2 (34)
SMQ「薬剤に関連する肝障害」		35.3 (6)	17.0 (16)
急性膵炎に関連する事象 ^{a)}		23.5 (4)	10.6 (10)
SMQ「慢性腎臓病」		29.4 (5)	17.0 (16)
SMQ「過敏症」		47.1 (8)	31.9 (30)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

a) 表 46 の a) と同じ

患者を対象とした臨床試験における本剤投与時の併合データ²⁶⁾における発現時期別の有害事象の発現状況は表 48 のとおりであり、長期の投与に伴って発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 48 発現時期別の有害事象の発現状況（本剤投与時の併合データ）

事象名	発現時期（カ月）									
	0≦ <3 (111 例)	3≦ <6 (108 例)	6≦ <9 (105 例)	9≦ <12 (102 例)	12≦ <15 (95 例)	15≦ <18 (73 例)	18≦ <24 (49 例)	24≦ <30 (16 例)	30≦ <36 (11 例)	36≦ (8 例)
すべての有害事象	79.3 (88)	78.7 (85)	75.2 (79)	61.8 (63)	55.8 (53)	63.0 (46)	57.1 (28)	81.3 (13)	63.6 (7)	25.0 (2)
すべての副作用	58.6 (65)	55.6 (60)	49.5 (52)	34.3 (35)	33.7 (32)	38.4 (28)	40.8 (20)	56.3 (9)	36.4 (4)	25.0 (2)
重篤な有害事象	9.9 (11)	10.2 (11)	8.6 (9)	2.0 (2)	8.4 (8)	5.5 (4)	10.2 (5)	12.5 (2)	18.2 (2)	0 (0)
HLT「注射部位反応」	22.5 (25)	17.6 (19)	14.3 (15)	11.8 (12)	8.4 (8)	6.8 (5)	4.1 (2)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
SMQ「薬剤に関連する肝障害」	5.4 (6)	11.1 (12)	7.6 (8)	2.9 (3)	0 (0)	1.4 (1)	2.0 (1)	6.3 (1)	9.1 (1)	0 (0)
急性膵炎に関連する事象 ^{a)}	4.5 (5)	0.9 (1)	2.9 (3)	1.0 (1)	4.2 (4)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
SMQ「慢性腎臓病」	6.3 (7)	6.5 (7)	4.8 (5)	1.0 (1)	9.5 (9)	6.8 (5)	4.1 (2)	12.5 (2)	0 (0)	12.5 (1)
SMQ「過敏症」	17.1 (19)	12.0 (13)	11.4 (12)	7.8 (8)	4.2 (4)	8.2 (6)	4.1 (2)	6.3 (1)	9.1 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

a) 表 46 の a) と同じ

003試験（継続投与期）における用量別の有害事象は表49のとおり、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象の発現割合は、プラセボ/本剤1.25 mg/kg群と比較してプラセボ/本剤2.5 mg群で高かったが、全体としては投与群間で懸念すべき発現状況の違いは認められなかった。

表49 用量別の有害事象の発現状況（003試験（継続投与期）：安全性解析対象集団）

事象名		プラセボ/本剤 1.25 mg/kg 群 (17 例)	プラセボ/本剤 2.5 mg/kg 群 (29 例)
すべての有害事象		100 (17)	89.7 (26)
すべての副作用		64.7 (11)	72.4 (21)
重篤な有害事象		29.4 (5)	13.8 (4)
投与中止に至った有害事象		5.9 (1)	0 (0)
重症度	軽度	23.5 (4)	20.7 (6)
	中等度	35.3 (6)	51.7 (15)
	重度	41.2 (7)	17.2 (5)
HLT「注射部位反応」		29.4 (5)	37.9 (11)
SMQ「薬剤に関連する肝障害」		5.9 (1)	20.7 (6)
急性膵炎に関連する事象 ^{a)}		11.8 (2)	10.3 (3)
SMQ「慢性腎臓病」		5.9 (1)	13.8 (4)
SMQ「過敏症」		29.4 (5)	27.6 (8)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

a) 表46のa)と同じ

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると、後述する事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能と考えるが、以下の事象についてさらに検討した。

7.R.2.1 過敏症（アナフィラキシーを含む）

申請者は、以下のように説明している。003 試験及び本剤投与時の併合データにおける SMQ「過敏症」に該当する事象の発現状況は表 50 のとおりであり、003 試験（二重盲検期）において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、主に認められた事象は、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象であり（プラセボ群：4.3%（2/46 例、3 件）、本剤群：18.8%（9/48 例、10 件）、いずれの事象も非重篤で、重症度は大部分が軽度であり、投与中断又は中止に至らなかった。本剤投与時の併合データに

²⁶⁾ 001 試験（Part C）、002 試験及び 003 試験（二重盲検期＋継続投与期）で本剤が投与された 111 例の本剤投与時のデータを含み、プラセボ投与時のデータは含まれない。累積曝露期間は 168.1 人・年、平均曝露期間（平均値±標準偏差）は 18.2±8 カ月であった。

において認められた主な事象は、そう痒症（7例8件）、発疹（6例7件）、薬物過敏症（5例6件）、結膜炎（4例8件）、紅斑（4例6件）、蕁麻疹（4例6件）、全身性そう痒症（4例4件）、喘息（3例3件）、接触皮膚炎（3例4件）、湿疹（3例3件）であった。

表 50 過敏症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	003 試験（二重盲検期）		本剤投与時の併合データ (111 例)
	プラセボ群（46 例）	本剤群（48 例）	
SMQ「過敏症」	13.0 (6)	29.2 (14)	35.1 (39)
	33.2 [7]	72.7 [16]	53.6 [90]
副作用	4.3 (2)	14.6 (7)	21.6 (24)
	9.5 [2]	36.3 [8]	29.8 [50]
重篤な有害事象	0 (0)	2.1 (1)	1.8 (2)
	0 [0]	4.5 [1]	1.2 [2]
重度の有害事象	0 (0)	2.1 (1)	2.7 (3)
	0 [0]	4.5 [1]	2.4 [4]

上段：発現割合％（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数〔発現件数〕、MedDRA/J ver.21.0

本剤投与時の併合データにおいて、重症度が重度の有害事象は 3 例（アナフィラキシー反応、喘息、血管浮腫/蕁麻疹、各 1 例）に認められ、アナフィラキシー反応及び喘息は重篤な有害事象としても報告され、喘息以外は副作用と判断された。アナフィラキシー反応を発現した被験者は、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎等の既往を有しており、002 試験において本剤 2.5 mg/kg の初回投与後（投与 1 日）に当該事象を発現し、投与中止に至った。同日にエピネフリン、輸液、ステロイド及び抗ヒスタミン薬による治療により症状は消失し、ADA は陰性であった。血管浮腫/蕁麻疹を発現した被験者は、血管浮腫、蕁麻疹等の既往を有しており、002 試験において本剤 5 mg/kg を 1 カ月に 1 回投与され、投与 88 日に当該事象を発現した。ジフェンヒドラミン投与により症状は消失し、その後も本剤の投与を継続した。投与中止に至った有害事象は、上述のアナフィラキシー反応を発現した被験者の他に 003 試験のプラセボ/本剤 1.25 mg/kg 群 1 例（薬剤過敏症、重症度：中等度）に認められ、当該被験者は喘息、薬物過敏症等の既往を有しており、投与 309 日（本剤投与後 148 日）に当該事象を発現し、パラセタモール及びオンドанセトロン投与により症状は消失した。治験責任医師により当該事象はアレルギー性反応及び注射部位反応ではないと判断された。

アナフィラキシー反応に関連する事象について、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する事象は、上述のとおり、本剤投与時の併合データで 1 例（アナフィラキシー反応）に認められた。

以上より、本剤投与時に過敏症関連事象が認められ、多くの事象の重症度は軽度又は中等度であったが、重篤なアナフィラキシー反応も認められたことを踏まえ、添付文書においては、本剤の成分に対してアナフィラキシー等の重度の過敏症の既往のある患者は禁忌とし、アナフィラキシー等の過敏症に関して注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に認められた過敏症関連事象の大部分の重症度は軽度又は中等度であったが、アナフィラキシーも含め、重篤な副作用又は投与中止に至った事象が認められていることを踏まえると、添付文書においては、本剤の成分に対して重度の過敏症の既往のある患者は禁忌とすることに加え、アナフィラキシー等の過敏症に関して注意喚起することは適切である。なお、製造販売後においても引き続き過敏症関連事象の発現状況について情報収集する必要がある。

7.R.2.2 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。003試験及び本剤投与時の併合データにおけるHLT「注射部位反応」に該当する事象の発現状況について、003試験（二重盲検期）のプラセボ群では認められず、本剤群では25.0%（12/48例、20件）、本剤投与時の併合データでは38.7%（43/111例、139件）に認められた。本剤投与時の併合データにおいて認められた主な事象は、注射部位紅斑25.2%（28/111例、95件）、注射部位そう痒感12.6%（14/111例、41件）、注射部位疼痛9.9%（11/111例、15件）、注射部位発疹9.9%（11/111例、27件）、注射部位腫脹9.0%（10/111例、28件）であり、認められた事象の重症度はすべて軽度又は中等度で、重篤な有害事象、投与中止又は中断に至った有害事象は認められなかった。また、長期の投与に伴って注射部位反応の発現割合が高くなる傾向は認められなかった（表48）。

本剤投与時の併合データにおいて、リコール現象としての注射部位反応は3例に認められたが、いずれも軽快した。

以上より、本剤投与時に認められた注射部位反応に関連する事象の重症度はいずれも軽度又は中等度で、一過性であり、重篤な有害事象、投与中止又は中断に至った有害事象は認められず、臨床的に問題となる事象は認められなかった。

機構は、本剤投与時に認められた注射部位反応に関連する事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象、投与中止又は中断に至った有害事象は認められていないことを確認し、注射部位反応に関するリスクは許容可能と考えるが、その発現状況は添付文書において情報提供する必要があると考える。

7.R.2.3 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。急性肝性ポルフィリン症患者では肝疾患を合併することが多く、肝疾患はトランスアミナーゼ上昇、線維症、鉄過剰又は肝細胞癌リスクの増大として発現することがある（J Intern Med 2018; 284: 78-91、JIMD Rep 2016; 25: 77-81等）。また、本薬は肝臓に直接作用し、非臨床試験で血清中トランスアミナーゼ及び肝病理組織に変化が認められたことから、肝機能障害関連事象の発現状況について検討した。

003試験及び本剤投与時の併合データにおけるSMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象の発現状況は表51のとおりであり、003試験（二重盲検期）において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった。本剤投与時の併合データにおいて認められた主な事象は、ALT増加（10例16件）、AST増加（8例13件）、GGT増加（6例6件）、国際標準比増加（4例5件）、血中ALP増加（3例3件）であり、ほとんどの事象がSOC「臨床検査」に該当する臨床検査値異常であった。また、重症度は大部分が軽度又は中等度であった。

表 51 肝機能障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	003 試験（二重盲検期）		本剤投与時の併合データ (111 例)
	プラセボ群 (46 例)	本剤群 (48 例)	
SMQ「薬剤に関連する肝障害」	2.2 (1)	12.5 (6)	19.8 (22)
	23.7 [5]	59.0 [13]	32.7 [55]
副作用	2.2 (1)	12.5 (6)	17.1 (19)
	14.2 [3]	59.0 [13]	28.6 [48]
重篤な有害事象	0 (0)	2.1 (1)	1.8 (2)
	0 [0]	4.5 [1]	1.2 [2]
重度の有害事象	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
	0 [0]	0 [0]	0.6 [1]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.21.0

本剤投与時の併合データにおいて、重篤な有害事象は2例（肝機能検査値異常、トランスアミナーゼ上昇、各1例）に認められた。1例（003試験、本剤群）は、ベースライン時に軽度の肝機能障害を有する被験者で、投与93日目に肝機能検査値異常（ALTが基準値上限の4.2倍）を発現し、投与118日目にALTが基準値上限の9.9倍まで上昇したため、中止基準²⁷⁾に基づき治験薬の投与が中止され、二重盲検期完了後に治験を中止した。もう1例（003試験、プラセボ/本剤2.5 mg/kg群）は、ベースライン時に肝機能障害はなく、投与280日目（本剤4回目投与後）に重篤なトランスアミナーゼ上昇（ALTが基準値上限の4.9倍、ASTが基準値上限の4.5倍、重症度：軽度）が発現して投与を中断し、その後軽快し、本剤2.5 mg/kgで投与を再開したが、投与396日目（本剤7回目投与後）に再び非重篤のトランスアミナーゼ上昇（ALTが基準値上限の2.7倍、重症度：軽度）が発現して投与を中断した。その後軽快し、改めて本剤2.5 mg/kgで投与を再開し、その後はトランスアミナーゼ上昇は認められなかった。重症度が重度の有害事象は1例（国際標準比増加）に認められたが、当該被験者（002試験、本剤2.5 mg/kg月1回投与）はワルファリンの予防投与を受けており、同時期にその他の肝機能検査値異常に関する有害事象は認められず、処置により軽快した。投与中断に至った有害事象は、上述の重篤な有害事象の他に1例（ALT増加/AST増加）認められ、当該被験者（003試験、本剤/本剤1.25 mg/kg群）は、ベースライン時に肝機能障害はなく、投与86日に当該事象（いずれも重症度：中等度）を発現し、規定に基づき投与を中断した。継続投与期では、本剤1.25 mg/kgで投与を再開し、肝機能障害に関連する事象は認められなかった。

本剤投与時の併合データにおける発現時期別のSMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象の発現状況は表52のとおりであり、投与3～6カ月で多い傾向であった。

表 52 発現時期別の肝機能障害関連事象の発現状況（本剤投与時の併合データ）

事象名	発現時期（カ月）									
	0 ≤ <3 (111 例)	3 ≤ <6 (108 例)	6 ≤ <9 (105 例)	9 ≤ <12 (102 例)	12 ≤ <15 (95 例)	15 ≤ <18 (73 例)	18 ≤ <24 (49 例)	24 ≤ <30 (16 例)	30 ≤ <36 (11 例)	36 ≤ (8 例)
SMQ「薬剤に関連する肝障害」	5.4 (6)	11.1 (12)	7.6 (8)	2.9 (3)	0 (0)	1.4 (1)	2.0 (1)	6.3 (1)	9.1 (1)	0 (0)
ALT 増加	2.7 (3)	6.5 (7)	2.9 (3)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
AST 増加	1.8 (2)	4.6 (5)	2.9 (3)	1.0 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

003試験及び本剤投与時の併合データにおける肝機能検査値異常の発現状況は表53のとおりであり、Hy's Law（ALT又はASTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超）に該当する事象は認められなかった。本剤投与によりALT又はASTが基準値上限の3倍超に該当した被験者のうち、中止基準²⁷⁾による投与中止又は投与中断に至った被験者は、上述の重篤な有害事象又は投与中断に至った有害事象を発現した3例のみであった。その他の被験者は本剤の投与を継続し、ALT又はASTの増加は一過性であり、概ね発現後1～2カ月以内に基準値付近に減少した。

²⁷⁾ 003試験では、以下の①又は②に該当する場合は、投与中止することとされ、その他、投与中断の基準やモニタリング頻度の追加に関する基準が設定された。投与中断後、ALTが基準値上限の2倍以下又はベースライン時の2倍以下（ベースライン時にALT上昇があった場合）に改善した場合は、本剤1.25 mg/kgで投与を再開できることとされ、その後2.5 mg/kgへの増量も可能とされた。なお、2019年11月の治験実施計画書の改訂により、投与再開の用量として2.5 mg/kgも選択可能とされた。

① ALTが基準値上限の5倍超（ベースライン時にALT上昇があった場合は、ベースライン時の5倍超若しくは300 U/L超のどちらか低い方）8倍以下で、症候性又は総ビリルビンが基準値上限の2倍以上若しくは国際標準比が1.5倍超

② ALTが基準値上限の8倍超（ベースライン時にALT上昇があった場合は、ベースライン時の8倍超又は500 U/L超のどちらか低い方）

表 53 肝機能検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団）

評価項目		003 試験（二重盲検期）		本剤投与時の併合データ (111 例)
		プラセボ群（46 例）	本剤群（48 例）	
ALT or AST	>ULN and $\leq 3 \times \text{ULN}$	32.6 (15)	45.8 (22)	62.2 (69)
	>3×ULN and $\leq 5 \times \text{ULN}$	2.2 (1)	12.5 (6)	9.0 (10)
	>5×ULN and $\leq 10 \times \text{ULN}$	0 (0)	4.2 (2)	3.6 (4)
	>10×ULN	0 (0)	0 (0)	0 (0)
総ビリルビン	>ULN and $\leq 1.5 \times \text{ULN}$	2.2 (1)	6.3 (3)	4.5 (5)
	>1.5×ULN and $\leq 2 \times \text{ULN}$	4.3 (2)	0 (0)	0.9 (1)
	$\geq 2 \times \text{ULN}$	2.2 (1)	0 (0)	0.9 (1)

発現割合%（発現例数）、ULN：基準値上限

患者を対象とした臨床試験では、肝機能に関する除外基準²⁸⁾が設定されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者は除外されているが、トランスアミナーゼ上昇のリスクに影響を及ぼす因子として、肝疾患、鉄過剰又はトランスアミナーゼ上昇の既往、急性肝性ポルフィリン症の重症度（ヘミン投与歴やポルフィリン症発作歴）又は罹病期間について検討したところ、肝疾患に関する因子を有する部分集団、急性肝性ポルフィリン症の重症度が高い又は罹病期間が長い部分集団では、より高頻度でALTの基準値上限の3倍超の増加が認められる傾向にあった。したがって、本剤投与時のトランスアミナーゼ上昇は、合併する肝疾患と関連している可能性が考えられたが、肝機能障害関連の重篤な有害事象を発現した2例は、ベースラインでの既存の肝疾患はごく軽度であったことから、肝疾患の既往がない又はごく軽度の患者であっても、本剤投与時にトランスアミナーゼ上昇が発現する可能性があると考ええる。なお、ALT増加を示した被験者と示さなかった被験者で、尿中ALA値及びPBG値とその変化率の傾向に違いは認められなかった。

以上より、本剤投与開始前に肝機能検査を行い、本剤投与開始後6カ月間は1カ月毎に、それ以降は必要に応じて肝機能検査を行い、重度又は臨床的に重要な肝機能に関する異常が認められた場合は、休薬又は投与を中止する等の適切な処置を行うよう、添付文書等において注意喚起する予定である。また、投与再開時の用量について、003試験（継続投与期）におけるプラセボ/本剤1.25 mg/kg群とプラセボ/本剤2.5 mg/kg群の安全性プロファイルは同様であり（表49）、ALTの基準値上限の3倍超の増加が認められた被験者においても大部分は本剤2.5 mg/kgの投与の継続が可能であった。003試験（継続投与期）で本剤1.25 mg/kgが投与された37例のうち11例で、効果不十分のため2.5 mg/kgへの増量を要したことを踏まえると、肝機能障害により本剤の休薬に至り、その後改善が認められる場合は、患者の状態に応じて本剤1.25 mg/kg又は2.5 mg/kgのいずれかで投与を再開すること、また、本剤1.25 mg/kgで投与を再開した患者は、その後の患者の状態に応じて2.5 mg/kgに増量することも可能とする注意喚起を行うことが適切と考えた。なお、製造販売後において肝機能障害に関連する事象の発現状況について引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。本剤投与時にALT又はASTの増加が認められており、重篤な有害事象も認められている。発現時期別の肝機能障害に関連する事象の発現状況を踏まえると、投与開始後6カ月間は1カ月毎を目安に、その後も定期的に肝機能検査を行う旨、及び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等が認められた場合は休薬又は投与を中止する等の適切な処置を行う旨を注意喚起する必要がある。また、投与再開時の用量について、申請者は、患者の状態に応じて本剤1.25 mg/kg又は2.5 mg/kgで投与を再開できる旨を説明しているが、003試験（継続投与期）の用量別の検討において、

²⁸⁾ 001 試験（Part C）では、ALT 又は総ビリルビンが基準値上限超の患者、AST、ALP 又は GGT が基準値上限の 2 倍超若しくは基準値上限 2 倍超未満で治験責任医師によって臨床的に関連すると判断された患者は除外され、003 試験では、ALT が基準値上限の 2 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超又は国際標準比 1.5 超の患者は除外された。

本剤2.5 mg/kgは本剤1.25 mg/kgと比べて肝機能障害に関連する事象の発現割合が高いことを踏まえると（表49）、肝機能検査値が改善したことを投与再開時に確認した上で、本剤1.25 mg/kgから投与する等、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2.5 mg/kgへの増量を検討することが適切である。なお、製造販売後においても肝機能障害の発現状況について引き続き情報収集を行う必要がある。

7.R.2.4 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。症候性のAIP患者では、50%超の割合で慢性腎臓病及び高血圧を合併することが報告されており、急性肝性ポルフィリン症では、ALAの上昇に伴い腎臓等に対して血管収縮作用をもたらし、腎損傷を促進することが示唆されるとの報告もあることから（J Intern Med 1994; 236: 169-75、Kidney International 2015; 88: 386-95）、腎機能障害に関連する事象の発現状況について検討した。

003試験及び本剤投与時の併合データにおけるSMQ「慢性腎臓病」に該当する事象の発現状況は表54のとおりであり、003試験（二重盲検期）において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった。本剤投与時の併合データにおいて認められた主な事象は、糸球体濾過率減少（10例18件）、血中クレアチニン増加（8例13件）及び慢性腎臓病（6例8件）であった。これらの事象は、臨床検査値の観察で確認されたクレアチニン増加又はeGFRの減少に伴い報告され、大部分が本剤の投与を中断することなく軽快し、重症度は軽度又は中等度であった。なお、SMQ「急性腎不全」を用いた検討も行ったが、003試験（二重盲検期）ではいずれの事象もSMQ「慢性腎臓病」に該当する事象であり、本剤投与時の併合データでは腎機能障害2例（いずれも重症度：中等度）を除き、SMQ「慢性腎臓病」に該当する事象であった。

表 54 腎機能障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	003 試験（二重盲検期）		本剤投与時の併合データ (111 例)
	プラセボ群 (46 例)	本剤群 (48 例)	
SMQ「慢性腎臓病」	6.5 (3)	14.6 (7)	18.9 (21)
	23.7 [5]	49.9 [11]	38.7 [65]
副作用	2.2 (1)	10.4 (5)	13.5 (15)
	4.7 [1]	40.9 [9]	29.2 [49]
重篤な有害事象	0 (0)	4.2 (2)	1.8 (2)
	0 [0]	9.1 [2]	1.2 [2]
重度の有害事象	0 (0)	2.1 (1)	0.9 (1)
	0 [0]	18.2 [4]	2.4 [4]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100人・年あたりの発現件数〔発現件数〕、MedDRA/J ver.21.0

本剤投与時の併合データにおいて、重篤な有害事象は2例（慢性腎臓病）に認められ、いずれも慢性腎臓病の増悪であり、本事象発現時に症状はみられなかった。腎生検等の実施の目的で入院したため、重篤な有害事象として報告されたが、腎生検の結果、既存の合併症（高血圧、続発性ファンコニー症候群、ポルフィリン症関連腎疾患等）の影響と一致する所見が示され、薬剤投与に起因すると考えられる所見は確認されず、いずれの事象も治療を必要としなかった。なお、このうち1例（003試験の本剤/本剤群）は、投与84日目、200日目及び474日目に慢性腎臓病を発現し、いずれの時点においても投与を中断したが、その後軽快し、本剤投与の継続は可能であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。その他、投与中断に至った有害事象は1例（003試験の本剤/本剤群）に認められ、投与29日目に非重篤な慢性腎臓病（重症度：中等度）を発現し、投与を中断したが、その後本剤投与の継続は可能であった。

本剤投与時の併合データにおける発現時期別のSMQ「慢性腎臓病」に該当する事象の発現状況は表55のとおりであり、長期の投与に伴って発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 55 発現時期別の腎機能障害関連事象の発現状況（本剤投与時の併合データ）

事象名	発現時期（カ月）									
	0 ≤ <3 (111 例)	3 ≤ <6 (108 例)	6 ≤ <9 (105 例)	9 ≤ <12 (102 例)	12 ≤ <15 (95 例)	15 ≤ <18 (73 例)	18 ≤ <24 (49 例)	24 ≤ <30 (16 例)	30 ≤ <36 (11 例)	36 ≤ (8 例)
SMQ「慢性腎臓病」	6.3 (7)	6.5 (7)	4.8 (5)	1.0 (1)	9.5 (9)	6.8 (5)	4.1 (2)	12.5 (2)	0 (0)	12.5 (1)
糸球体濾過率減少	1.8 (2)	2.8 (3)	2.9 (3)	0 (0)	5.3 (5)	4.1 (3)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	0.9 (1)	0.9 (1)	1.9 (2)	0 (0)	5.3 (5)	2.7 (2)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)
慢性腎臓病	3.6 (4)	0.9 (1)	1.0 (1)	0 (0)	1.1 (1)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

腎機能検査値について、003試験（二重盲検期）における血清クレアチニン値及びeGFRの推移は、表56のとおりであった。また、003試験（二重盲検期＋継続投与期）の本剤投与時におけるベースラインからのeGFRの変化量（平均値±標準偏差）は、投与6カ月時で -8.1 ± 13.5 mL/min/1.73 m²、投与12カ月時で -11.0 ± 14.3 mL/min/1.73 m²、投与18カ月時で -12.0 ± 13.1 mL/min/1.73 m²であった。

表56 血清クレアチニン値及びeGFRの推移（003試験（二重盲検期）：安全性解析対象集団）

評価項目		プラセボ群（46例）	本剤群（48例）
血清クレアチニン値 (μmol/L)	ベースライン時	89.0±30.6（46例）	88.1±28.7（48例）
	投与3カ月時の変化量	5.8±27.4（46例）	10.6±19.8（46例）
	投与6カ月時の変化量	0.3±11.4（46例）	6.8±13.1（47例）
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	ベースライン時	74.3±29.7（46例）	71.5±23.0（48例）
	投与3カ月時の変化量	-2.1±12.9（46例）	-6.6±12.2（46例）
	投与6カ月時の変化量	-0.5±16.5（46例）	-5.5±12.5（47例）

平均値±標準偏差（評価例数）、eGFRはMDRD式を用いて算出された

以上より、本剤投与時に血清クレアチニン値の増加又はeGFRの低下に伴う腎機能障害に関連する事象が認められたが、投与中止に至った有害事象は認められず、認められた重篤な有害事象は既存の合併症による影響と考えられた。したがって、添付文書において本剤投与時は必要に応じて腎機能のモニタリングを行う旨を注意喚起し、製造販売後において腎機能障害に関連する事象の発現状況について引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。003試験（二重盲検期）において、本剤群ではプラセボ群と比較して血清クレアチニン値の増加及びeGFRの減少の程度が大きく、腎機能障害に関連する事象の発現割合が高かったが、その他の試験も含めていずれの事象も投与中止には至らず、本剤の投与継続が可能であった。したがって、本剤投与時に定期的に腎機能検査等の観察がなされることを前提とすれば、本剤投与に伴う腎機能障害に関するリスクは管理可能である。ただし、現時点で得られている情報は限られていることから、製造販売後においても腎機能障害の発現状況について引き続き情報収集を行う必要がある。

7.R.2.5 膵炎

申請者は、以下のように説明している。急性肝性ポルフィリン症患者では、ポルフィリン症発作と関連するアミラーゼ若しくはリパーゼの増加又は急性膵炎の症例が報告されており（Pol Arch Intern Med 2017; 127: 631-2、Acta Neurol Taiwan 2008; 17: 177-83等）、観察研究²⁹⁾において、急性肝性ポルフィリン症患者では23カ月間の観察期間中で膵炎の発現割合は4～7%と報告されていることから、急性膵炎に関連する事象の発現状況について検討した。

²⁹⁾ IBM MarketScan Commercial 及び Medicare Claims の各データベースを用いて実施された（CTD5.3.5.4-4 及び 5）。

003試験及び本剤投与時の併合データにおける急性膵炎に関連する事象³⁰⁾の発現状況は、表57のとおりであった。本剤投与時の併合データにおいて認められた主な事象は、リパーゼ増加（13例17件）、アミラーゼ増加（4例5件）であった。重篤な有害事象は1例（出血性膵炎）に認められ、出血性ショック及び急性肺血栓塞栓症に起因する右心不全を併発し、死亡に至った。当該被験者は診察時に胆泥が認められ、介護を要する四肢麻痺を伴う衰弱や、肥満、高血圧、脂肪肝、エンテロバクター菌血症等の血栓症リスク因子を含む既往を有しており、臨床経過は不良であった。

表 57 急性膵炎に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	003 試験（二重盲検期）		本剤投与時の併合データ (111 例)
	プラセボ群（46 例）	本剤群（48 例）	
急性膵炎に関連する事象 ^{a)}	6.5 (3)	2.1 (1)	12.6 (14)
	19.0 [4]	4.5 [1]	13.7 [23]
副作用	6.5 (3)	2.1 (1)	10.8 (12)
	19.0 [4]	4.5 [1]	11.3 [19]
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
	0 [0]	0 [0]	0.6 [1]
重度の有害事象	2.2 (1)	0 (0)	0.9 (1)
	4.7 [1]	0 [0]	0.6 [1]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数〔発現件数〕、MedDRA/J ver.21.0

a) 表 46 の a)と同じ

その他、003試験の継続投与期のプラセボ/本剤群1例に閉塞性膵炎が認められ、重篤な有害事象とされたが、複数の胆石及び胆泥の併発が確認されたため、治験薬との因果関係は否定された。また、003試験のデータカットオフ後において、プラセボ/本剤群の1例に膵炎が認められ、重篤な副作用として報告され、投与中止に至った。当該被験者は、003試験において本剤投与18回目の5日後に腹痛と圧痛が発現し、リパーゼ等の上昇及びCTスキャンで壊死性膵炎が疑われる膵臓の肥大が認められ、膵炎と診断されて入院した。ベースライン時及び本剤投与18回目の投与前のリパーゼ及びアミラーゼは基準値内であった。ステント留置等の治療により軽快したが、その後膵炎のために再入院し、十二指腸乳頭切開等の治療により軽快した。当該被験者は先天的な膵管癒合不全の合併があり、オランザピン等の薬剤性膵炎の原因となることが知られている薬剤も併用していた。

003試験（二重盲検期）において、リパーゼ及びアミラーゼの推移はプラセボ群と本剤群で同程度であった。

以上より、本剤投与時に急性膵炎に関連する事象が認められたが、その発現割合は急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした観察研究で報告された発現割合よりも低かった。しかしながら、上述のとおり、臨床試験において胆石症を併発する膵炎が2例報告されており、原疾患又は膵管癒合不全等の他の要因が起因している可能性が考えられたが、一部の患者に対して膵炎のリスクを増大させる可能性があることから、製造販売後において膵炎の発現状況について引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、本剤投与時に膵炎に関連する事象を発現した被験者について、いずれも膵炎の発症リスクを有する被験者であったと考えるが、現時点で得られている情報は限られていることから、製造販売後においても膵炎の発現状況について引き続き情報収集を行うことが適切と考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

³⁰⁾ SMQ「急性膵炎」又はPTのリパーゼ増加、リパーゼ異常、アミラーゼ増加、アミラーゼ異常、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、膵酵素異常、膵酵素検査異常若しくは膵酵素増加に該当する事象

申請者は、以下のように説明している。急性肝性ポルフィリン症患者では、重篤な内臓神経発作が発現し、有効な治療が行われない場合、生命を脅かすことがある。このポルフィリン症発作は、医療機関での救急処置を要し、進行性の運動障害、麻痺、呼吸不全を伴う場合には、長期の入院及びリハビリテーションを要して永続的な神経学的損傷をもたらすことがある。また、四肢麻痺に至ることもある不可逆的神経障害、肝疾患や慢性腎臓病等の長期に渡る合併症も生じる（J Clin Transl Hepatol 2015; 3: 17-26、Mol Genet Metab 2019; 128: 213-8 等）。なお、HCP 患者及び VP 患者では、原因遺伝子の変異により、光感受性のポルフィリン前駆体が蓄積することで、発作とは別に皮膚症状が発現することがある（Lancet 2010; 375: 924-37）。

急性肝性ポルフィリン症に対する治療について、ポルフィリン症発作に対する初期治療として、グルコースやオピオイド鎮痛薬の静脈内投与、制吐薬等の支持療法とともに、既知の増悪因子（特定の薬剤、飢餓状態等）の除去が行われる。また、急性発作に対する治療薬として承認されているヘミン製剤であるノーモサング点滴静注が用いられる。ヘミンは、ネガティブフィードバックにより ALAS1 の合成を抑制することで ALA 及び PBG の産生を減少させるが、作用持続時間が短いため、発作の発現抑制に関する有効性は限られており、本邦では発作の発現を抑制することを目的とした治療薬は承認されていない。また、ヘミンの投与には静脈炎の発現を避けるために大口径の末梢静脈カテーテル又は中心静脈カテーテルを用いなければならない、カテーテル留置に伴って感染及び血栓症が生じることがあり、頻回に投与した場合には、肝臓への過剰な鉄蓄積による肝臓損傷のリスクが増大する可能性がある。その他の治療として、発作を繰り返す場合は、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト等を用いたホルモン抑制療法による化学的閉経や、難治性患者又はヘミン投与のための静脈内投与経路を確保できなくなった患者では肝移植も考慮されるが、侵襲性が高く、選択されることは少ない（Acta Obstet Gynecol Scand 2010; 89: 95-100、Lancet 2004; 363: 705-6）。したがって、ポルフィリン症発作に対する治療選択肢は限られており、ポルフィリン症発作の発現頻度を持続的に低下させ、慢性症状を軽減して患者の身体機能及び QOL を向上させる治療薬に対するアンメットメディカルニーズが存在する。また、オピオイド鎮痛薬又は長期の静脈カテーテル留置を要する薬剤の使用を減少させる治療薬があれば、これらの介入に伴う合併症が低減すると考えられる。

本剤は、ALAS1 mRNA を標的とした二本鎖 siRNA で、センス鎖に GalNAc リガンドを結合することで、siRNA が肝細胞に特異的に取り込まれるように設計された薬剤である（「3.R.1 本薬の作用機序について」の項を参照）。本剤の臨床試験において、1 カ月に 1 回の皮下投与により、尿中 ALA 値及び PBG 値が持続的に低下し、ポルフィリン症発作の回数が減少した（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。また、ポルフィリン症発作の発現を抑制することにより、急性及び慢性症状の軽減が期待される。以上より、本剤は急性肝性ポルフィリン症に対する治療の新たな選択肢のひとつになると考える。

機構は、以下のように考える。急性肝性ポルフィリン症は重篤な疾患で、特にポルフィリン症発作は生命を脅かす可能性のある重篤な症状であり、本邦ではポルフィリン症発作の発現を抑制する既承認の薬剤はないことから、急性肝性ポルフィリン症患者に対する新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はある。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。003 試験の成績からは、本剤のポルフィリン症発作に対する有効性は示されたと解釈して差し支えなく（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は適切な注意喚起が

なされることを前提とすれば許容可能である（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。したがって、申請者が提案するように本剤の効能・効果を急性肝性ポルフィリン症とすることは可能と考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。AIP 患者と対象とした 001 試験（Part C）及び 002 試験の結果から、本剤 2.5 mg/kg の 1 カ月に 1 回投与により、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下が認められた（表 34 及び表 36）。また、用法を 3 カ月に 1 回投与とすると、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率が小さく、投与間隔内での変動が大きくなり、用量を 5.0 mg/kg としても、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率の増大の程度は小さく、臨床的に意味のある効果の増大は得られないと考えられた（表 34）。したがって、003 試験（二重盲検期）では、本剤の用法・用量を 2.5 mg/kg の 1 カ月に 1 回投与とした結果、主要評価項目である AIP 患者集団での年換算複合発作回数について、本剤群はプラセボ群に対して有意に低値を示した（表 38）。また、003 試験（継続投与期）での用量別での結果から、本剤 1.25 mg/kg と比べて本剤 2.5 mg/kg を投与することで十分な効果が期待でき（表 45）、安全性プロファイルは本剤 1.25 mg/kg と 2.5 mg/kg で同様であった（表 49）。

機構は、臨床試験に組み入れられた被験者の最低年齢は 19 歳であること等を踏まえ、用法・用量に年齢に関する記載を含める必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。急性肝性ポルフィリン症のうち、AIP、HCP 及び VP では、一般的に 10～30 代で症状が発現し、20～40 代で診断され、米国で実施された Porphyria Consortium Study では、診断時の年齢の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）は AIP で 33（22, 49）歳、HCP で 42（29, 46）歳、VP で 39（34, 47）歳であった（Am J Med 2014; 127: 1233-41）。また、European Porphyria Network での診断時の平均年齢も同様の傾向であった（J Inherit Metab Dis 2013; 36: 849-57）。極めて稀な病型である ADP では、文献で報告された 8 症例のうち 7 症例の診断時年齢が 16 歳未満であった（Mol Genet Metab 2020; 131: 418-23）。急性肝性ポルフィリン症の小児期での発症は極めて稀であり、1986～2016 年の文献調査では、3～16 歳の AIP 患者は 16 例であった（Mol Genet Metab 2016; 119: 295-9）。

急性肝性ポルフィリン症の小児集団において発作が認められることは稀であり、認められる場合でも思春期以降の患者である可能性が高いことから、本剤の投与対象は成人及び 12 歳以上の青少年の患者と考え、003 試験は 12 歳以上の急性肝性ポルフィリン症患者を対象に実施したが、18 歳未満の被験者はいなかった。青少年（12 歳～18 歳）への本剤の投与について、青少年患者の疾患の徴候は成人患者と同様で、ALAS1 の誘導、ALA 及び PBG の蓄積を特徴としており、青少年患者での発作は誘発因子の除去によって消失し得ること、ヘミン製剤の投与によって発作の治療が可能であること等から、ALA を低下させる治療に対して青少年患者でも成人患者と同様に効果が得られると考えられる（Child Neurol 2012; 27: 917-21）。また、青少年患者と成人患者で本薬の肝臓への取込み割合は同程度と考えられ、本剤の臨床試験から得られたデータに基づいて構築した母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析に基づき、青少年患者での薬物動態及び薬力学的作用を予測したところ、成人患者と比べて臨床的に問題となるような違いは認められなかった（「6.R.2 青少年患者における用法・用量について」の項を参照）。さらに、海外の市販後において 13 歳の患者へ本剤を投与した症例報告があり、2021 年 2 月現在、本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回、9 カ月間皮下投与された。当該患者は、7 歳時に AIP と診断され、ヘミン製剤の 5 年間の投与を受け、臨床症状の改善が得られていたが、年に 2～3 回の発作が認められていた。有

効性について、本剤投与後 2～3 カ月後に尿中 ALA 値及び PBG 値が基準値近くまで低下し、その後も維持され、本剤投与中に急性発作は発現せず、ヘミン製剤の投与が必要となる症状も認められなかった。安全性について、臨床的に重要な肝機能検査値の上昇等は認められず、有害事象も報告されていない。

以上より、本剤の用法・用量は、12 歳以上のすべての急性肝性ポルフィリン症患者に対して、本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与とすることが適切であり、用法・用量に年齢に関する記載を含める必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績を踏まえ、成人患者における本剤の通常用法・用量として本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与とすることに問題はない（肝機能検査値異常等で本剤を休薬した場合の投与再開時に関する用量については、「7.R.2.3 肝機能障害」の項を参照）。

12～18 歳の患者における投与経験は、現時点で海外の市販後における症例報告 1 例のみであるが、本剤の母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析における検討、類薬での小児患者への投与に関する知見等から、12～18 歳の患者と成人患者で本剤の有効性及び安全性が大きく異なる可能性を示唆する懸念は現時点で認められていない。急性肝性ポルフィリン症は重篤な疾患であることも踏まえると、003 試験の組入れ基準と同様に、12～18 歳の患者を含めた用法・用量とすることは可能と考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。患者を対象とした臨床試験では、肝機能に関する除外基準²⁸⁾が設定されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者は除外された。薬物動態及び薬力学的作用について、肝機能正常患者と軽度肝機能障害患者で薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に意味のある違いは認められなかった（「6.R.3 肝機能障害患者における薬物動態及び薬力学的作用について」の項を参照）。

本剤投与時の併合データにおけるベースライン時の肝機能障害の有無別（肝機能障害あり：ベースライン時の総ビリルビン又は AST が基準値上限超と定義）の有害事象の発現状況は、表 58 のとおりであった。ベースライン時に肝機能障害を有する被験者は 9 例と限られており、結果解釈に限界はあるが、本剤の有害事象の発現状況に肝機能障害の有無による明らかな違いはみられなかった。

表 58 ベースライン時の肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（本剤投与時の併合データ）

事象名		肝機能障害なし（102 例）	肝機能障害あり（9 例）
すべての有害事象		96.1 (98)	100.0 (9)
すべての副作用		79.4 (81)	55.6 (5)
重篤な有害事象		27.5 (28)	44.4 (4)
投与中止に至った有害事象		2.9 (3)	11.1 (1)
重症度	軽度	20.6 (21)	33.3 (3)
	中等度	44.1 (45)	55.6 (5)
	重度	31.4 (32)	11.1 (1)
HLT「注射部位反応」		42.2 (43)	0 (0)
SMQ「薬剤に関連する肝障害」		19.6 (20)	22.2 (2)
急性膵炎に関連する事象 ^{a)}		12.7 (13)	11.1 (1)
SMQ「慢性腎臓病」		17.6 (18)	33.3 (3)
SMQ「過敏症」		36.3 (37)	22.2 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

a) 表 46 の a)と同じ

また、003 試験において本剤投与時に ALT が基準値上限の 3 倍超に該当した被験者の割合について、ベースラインの肝機能障害なしで 10.5% (9/86 例)、ありで 12.5% (1/8 例)、鉄過剰の既往なしで 6.4% (4/63 例)、ありで 19.4% (6/31 例)、肝疾患の既往なしで 7.7% (5/65 例)、ありで 17.2% (5/29 例) であった。本剤投与時の ALT 増加に鉄過剰又は肝疾患の既往が関連している可能性が考えられたが、肝機能障害関連の重篤な有害事象を発現した 2 例は、ベースラインでの既存の肝疾患はごく軽度であったことから、肝疾患の既往がない又はごく軽度の患者であっても、本剤投与時にトランスアミナーゼ上昇が発現する可能性があると考ええる。

以上より、臨床試験における肝機能障害を有する被験者の数は限られていたが、臨床試験成績から肝機能障害ありの被験者において特に注意が必要な安全性上の懸念は認められなかったことから、軽度肝機能障害患者に対する特別な注意喚起は不要であり、投与前の肝機能障害の有無に関わらず、本剤投与時の肝機能障害の発現に注意する必要があると考える。臨床試験において、中等度以上の肝機能障害患者への本剤の投与は検討されていないが、肝硬変や慢性肝炎に代表されるような重度肝機能障害は ASGPR の発現量に影響を及ぼさないと考えられることを踏まえると（「6.R.3 肝機能障害患者における薬物動態及び薬力学的作用について」の項を参照）、中等度以上の肝機能障害患者への投与については、個々の患者の状態に応じて医師が判断することが適切と考える。また、製造販売後において、中等度以上の肝機能障害患者に対する本剤投与時の安全性等について情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、ベースライン時に肝機能障害ありの被験者で安全性のリスクが特に上昇するような傾向は認められておらず、軽度肝機能障害患者に対する特別な注意喚起は不要とする申請者の説明に問題はないが、中等度以上の肝機能障害患者への投与については、添付文書において、中等度以上の肝機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている旨を注意喚起する必要がある。また、現時点では軽度の肝機能障害患者における検討も限られているため、製造販売後において、肝機能障害患者に対する本剤投与時の安全性等について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.6.2 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。患者を対象とした臨床試験では、腎機能に関する除外基準³¹⁾が設定されており、重度の腎機能障害を有する患者や末期腎不全又は透析患者は除外された。薬物動態及び薬力学的作用について、軽度から重度の腎機能障害患者では、腎機能正常患者と比較して本薬の曝露量が増加したが、その程度はわずかであり、薬力学的作用において臨床的に意味のある違いは認められなかった（「6.R.4 腎機能障害患者における薬物動態及び薬力学的作用について」の項を参照）。

本剤投与時の併合データにおける腎機能障害の程度別（ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) の分類、正常：90 以上、軽度：60 以上 90 未満、中等度：30 以上 60 未満）の有害事象の発現状況は、表 59 のとおりであり、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象を除き、本剤の有害事象の発現状況に腎機能障害の程度による明らかな違いはみられなかった。中等度の集団で、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象の発現割合はその他の集団と比べて高い傾向が認められたが、中等度の集団ではその他の集団と比べてトランスアミナーゼ上昇の既往を有している被験者の割合が高く、認められた事象の大部分が軽度かつ一過性で、その他の集団と比べて懸念となる事象は認められなかった。また、ベー

³¹⁾ 001 試験 (Part C) 及び 003 試験では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外された。

スライン時に重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満）を有する被験者は、003 試験のプラセボ/本剤 2.5 mg/kg 群で 1 例認められ、本剤投与時に重症度が中等度の事象（肛門失禁/上咽頭炎）の発現が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 59 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況（本剤投与時の併合データ）

事象名		腎機能正常患者（25 例）	軽度腎機能障害患者（54 例）	中等度腎機能障害患者（31 例）
すべての有害事象		92.0 (23)	98.1 (53)	96.8 (30)
すべての副作用		80.0 (20)	77.8 (42)	77.4 (24)
重篤な有害事象		32.0 (8)	22.2 (12)	38.7 (12)
投与中止に至った有害事象		4.0 (1)	3.7 (2)	3.2 (1)
重症度	軽度	12.0 (3)	25.9 (14)	22.6 (7)
	中等度	44.0 (11)	42.6 (23)	48.4 (15)
	重度	36.0 (9)	29.6 (16)	25.8 (8)
HLT「注射部位反応」		32.0 (8)	42.6 (23)	38.7 (12)
SMQ「薬剤に関連する肝障害」		16.0 (4)	13.0 (7)	35.5 (11)
急性膵炎に関連する事象 ^{a)}		8.0 (2)	11.1 (6)	19.4 (6)
SMQ「慢性腎臓病」		20.0 (5)	16.7 (9)	22.6 (7)
SMQ「過敏症」		48.0 (12)	31.5 (17)	32.3 (10)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

a) 表 46 の a)と同じ

また、003 試験における血清クレアチニン値及び eGFR の推移について、ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上と 60 mL/min/1.73 m² 未満の集団間で、その推移の傾向に大きな違いは認められなかった。

以上より、ベースライン時に腎機能障害の程度が重度であった被験者は 1 例と限られるが、臨床試験成績から腎機能障害患者において特に注意が必要な安全性上の懸念は認められなかったことから、現時点で腎機能障害患者に対する特別な注意喚起は不要と考える。なお、臨床試験において末期腎不全又は透析患者への本剤の投与は検討されていないことから、製造販売後において当該患者に対する本剤投与時の安全性等について情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験では、ベースライン時に腎機能障害を有する患者において特に注意が必要となる安全性上の懸念は認められなかったことから、中等度までの腎機能障害患者に対する特別な注意喚起は不要とすることで差し支えないが、重度（eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満）の腎機能障害患者への投与については、添付文書において、重度の腎機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている旨を注意喚起する必要がある。また、腎機能障害の程度が重度も含め、腎機能障害患者における検討は限られているため、製造販売後において、腎機能障害患者に対する本剤投与時の安全性等について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、特定使用成績調査を実施する。調査期間は 8 年、登録期間は 7 年とし、観察期間は登録時から調査期間終了時までの最長 8 年間とする。評価項目として、肝機能障害、腎機能障害、膵炎、注射部位反応、アナフィラキシー等の発現状況、尿中 ALA 値及び PBG 値、ポルフィリン症発作の発現状況等について情報収集し、中等度以上の肝機能障害又は末期腎不全若しくは透析患者に対する本剤投与時の安全性等も検討する。また、現在実施中の人道的見地から実施される治験（拡大治験）について、本剤が本邦において承認された後は市販薬が使用可能になるまで製造販売後臨床試験として引

き続き実施予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られること等から、本剤が投与された全症例を対象として、本剤の長期使用時の安全性及び有効性情報を収集することを目的とした特定使用成績調査を実施するとの申請者の方針は適切である。評価項目について、申請者の計画に加えて、軽度の肝機能障害や重度の腎機能障害患者等も含め、投与開始時の肝機能又は腎機能障害の程度別での本剤投与時の安全性等や、青少年患者への投与がなされた場合は当該症例での安全性及び有効性についても検討する必要がある。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-2-01 及び 5.3.5.1-2-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の急性肝性ポルフィリン症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はポルフィリン症発作の発現を抑制する効果が期待される薬剤であり、急性肝性ポルフィリン症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年5月10日

申請品目

[販 売 名] ギブラーリ皮下注 189 mg
[一 般 名] ギボシランナトリウム
[申 請 者] Alnylam Japan 株式会社
[申請年月日] 令和2年9月29日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20 達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした 003 試験において、主要評価項目とされた二重盲検期における AIP 患者集団での年換算複合発作回数について、本剤群はプラセボ群と比較して有意に低値を示したことを確認した。また、AIP 患者を対象とした 002 試験及び 003 試験の全集団において、長期にわたり複合発作回数の減少、尿中 ALA 及び PBG の低下等が維持されていることを確認した。003 試験に組み入れられた AIP 以外の急性肝性ポルフィリン症の被験者は限られているが、AIP 患者集団と同様に、本剤投与により複合発作回数の減少、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下傾向等が認められ、また、日本人における有効性についても、限られた症例数での検討ではあるが、全集団と同様の傾向であった。以上の結果等を踏まえると、急性肝性ポルフィリン症に対する本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

1.2.1 肝機能障害について

機構は、以下のように考えた。本剤投与時に ALT 又は AST の増加が認められ、重篤な有害事象も認められている。発現時期別の肝機能障害に関連する事象の発現状況等も踏まえ、投与開始前及び投与中の定期的な肝機能検査や、重度の肝機能検査値異常等が認められた場合は休薬等の適切な処置を行う等の注意喚起をする必要がある。また、投与再開時の用量について、申請者は、患者の状態に応じて本剤 1.25 mg/kg 又は 2.5 mg/kg で投与を再開できる旨を説明しているが、003 試験（継続投与期）の用量別の検討において、本剤 2.5 mg/kg は本剤 1.25 mg/kg と比べて肝機能障害に関連する事象の発現割合が高いことを踏まえると、肝機能検査値が改善したことを投与再開時に確認した上で、原則本剤 1.25 mg/kg

から投与する等、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 2.5 mg/kg への増量を検討することが適切である。なお、製造販売後においても肝機能障害の発現状況について引き続き情報収集を行う必要がある。

専門協議において、専門委員より、投与再開時の本剤の用量と肝機能障害に関連する事象の発現に関する情報は現時点で限られていることから、製造販売後においても、肝機能検査値異常等で休薬がなされた場合における本剤の投与再開時及びその後の投与量、安全性及び有効性について情報収集し、投与再開に関する注意喚起の適切性について引き続き検討することが適切との意見が出され、以上の機構の判断は支持された（製造販売後の検討事項については「1.5 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.2.2 腎機能障害について

機構は、以下のように考えた。003 試験（二重盲検期）において、本剤群ではプラセボ群と比較して血清クレアチニン値の増加等の程度が大きく、腎機能障害に関連する事象の発現割合が高かったが、その他の試験も含めていずれの事象も投与中止には至らず、本剤の投与継続が可能であった。したがって、本剤投与時に定期的に腎機能検査等の観察がなされることを前提とすれば、本剤投与に伴う腎機能障害に関するリスクは管理可能である。ただし、現時点で得られている情報は限られていることから、製造販売後においても腎機能障害の発現状況について引き続き情報収集を行う必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。003 試験の成績からは、本剤のポルフィリン症発作に対する有効性は示されたと解釈して差し支えなく（審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能である（審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項を参照）。したがって、申請者が提案するように本剤の効能・効果を急性肝性ポルフィリン症とすることは可能と考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。臨床試験成績を踏まえ、成人患者における本剤の通常用法・用量として本剤 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与とすることに問題はない（肝機能検査値異常等で本剤を休薬した場合の投与再開時に関する用量については、「1.2.1 肝機能障害」の項を参照）。また、12～18 歳の患者における投与経験は、海外の市販後における症例報告 1 例のみであるが、本剤の母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析における検討、類薬での小児患者への投与に関する知見等から、12～18 歳の患者と成人患者で本剤の有効性及び安全性が大きく異なる可能性を示唆する懸念は認められていない。急性肝性ポルフィリン症は重篤な疾患であることも踏まえると、003 試験の組入れ基準と同様に、12～18 歳の患者を含めた用法・用量とすることは可能と考える。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- ・ 通常、発症が思春期以降であることを考慮すると、12 歳未満の対象患者は多くないことが予想されるが、患者の親族で遺伝子診断を既に受けている未発症の小児患者にもニーズはある可能性も考えられる。

- ・ 本剤の適応対象となる疾患が重篤であり、ポルフィリン症発作の発現を抑制する既承認の薬剤はないことを踏まえると、18 歳以下の患者への投与も可能とする方がよいと考えるが、本剤の母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析における検討等を踏まえると、機構の考えと同様に 003 試験の組入れ基準を考慮して 12 歳以上とすることで良いと考える。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように変更することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・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 カ月に 1 回皮下投与する。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

また、申請者より、継続中の 003 試験のデータカットオフ後に得られた安全性情報において、重篤な有害事象を発現した 2 例（過敏症、膵炎、各 1 例）で血中ホモシステイン増加が併せて認められ、事後的に 003 試験の被験者の検体を用いて分析した結果、本剤群の血中ホモシステイン濃度はベースラインからの上昇が認められた旨の報告があった。急性肝性ポルフィリン症患者では血中ホモシステインの増加が報告されており（Metabolism. 2010; 59: 1809-10.、Eur J Intern Med 2020; 79: 101-7）、現時点で本剤投与による血中ホモシステインの増加に関連した他の症状や有害事象の発現は報告されていないが、慢性的な血中ホモシステインの増加が冠動脈疾患、脳卒中、血栓塞栓症等のリスク因子であることが報告されていることを踏まえ（Nutr J 2015; 14: 6、Am J Epidemiol 2018; 187: 1392-400 等）、血中ホモシステイン増加による影響を重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後において引き続き情報収集を行う旨が申請者から提示された。機構は、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、本剤投与による血中ホモシステイン増加による影響については、重要な潜在的リスクに設定した上で製造販売後において引き続き検討することが適切と判断し、これを了承した。

以上より、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議における専門委員からの意見等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 60 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 61 及び表 62 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ アナフィラキシー等の過敏症反応 ・ 肝機能障害 ・ 腎機能障害	・ 膵炎 ・ 血中ホモシステイン増加による影響（血栓塞栓症等の増加リスク）	・ 肝機能障害を有する患者への投与 ・ 腎機能障害を有する患者への投与
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下の有効性		

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験^{a)}	・特定使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験^{a)}	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 ・患者向け資材（ギブラーリによる治療を受ける患者さんへ）の作成及び提供

a) 現在実施中の人道的見地から実施される治験（拡大治験）を製造販売後臨床試験に切り替えて実施

表 62 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	全例調査
対象患者	急性肝性ポルフィリン症患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最長 8 年間、登録期間として 7 年間）
予定症例数	本剤が投与された全症例（予定症例数：40 例）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、安全性評価（有害事象、アナフィラキシー、臨床検査値等）、有効性評価（ポルフィリン症発作回数等）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	30	3 mg/kg 群：0.30±0.07	10 mg/kg 群：0.30±0.07
12	8～9	なお、本薬の濃度は、遊離酸としての濃度で表記した。	（削除）
17	25	ラット 26 週間反復静脈内投与毒性試験	ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

急性肝性ポルフィリン症

[用法・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 カ月に 1 回皮下投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABCC5	ATP binding cassette subfamily C member 5	－（該当なし）
ABHD5	Abhydrolase domain containing 5	－（該当なし）
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADP	Aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria	アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症
AGA	Aspartylglucosaminidase	－（該当なし）
AIP	Acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
ALA	Aminolevulinic acid	アミノレブリン酸
ALAS1	5'-Aminolevulinate synthase 1	5'-アミノレブリン酸合成酵素 1
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARMCX4	Armadillo repeat containing X-linked 4	－（該当なし）
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク質受容体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
BZW1	Basic leucine zipper and W2 domains 1	－（該当なし）
CL _H	Hepatic clearance	肝クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
Cr	Creatinine	クレアチニン
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
C1QTNF6	C1q and TNF related 6	－（該当なし）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EMSA	Electrophoretic mobility shift assay	電気泳動移動度シフトアッセイ
ENGASE	Endo-beta-N-acetylglucosaminidase	－（該当なし）
FAM120A	Family with sequence similarity 120A	－（該当なし）
FAM192A	Proteasome activator subunit 3 interacting protein 1	－（該当なし）
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒級コロニー形成刺激因子
GGT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GTF2E1	General transcription factor IIE subunit 1	－（該当なし）
HCP	Hereditary coproporphyrin	遺伝性コプロポルフィリン症
HLT	High level term	高位語
HRAM	High resolution accurate mass	高分解能精密質量分析

IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
IL	Interleukin	インターロイキン
I _{max}	Maximum inhibitory effect of givosiran on kin, ALA	ALAの生成速度に対するギボシランの最大阻害効果
IQCE	IQ motif containing E	－（該当なし）
LAT2	Linker for activation of T cells family member 2	－（該当なし）
LC-MS	High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・質量分析法
LC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MATE	Multidrug and toxin extrusion proteins	多剤・毒性化合物排泄たん白質
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性因子-1
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーリボ核酸
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCBI	National Center for Biotechnology Information	米国立生物工学情報センター
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporters	組織アニオン輸送トランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptides	組織アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporters	組織カチオントランスポーター
OR2A5	Olfactory receptor family 2 subfamily A member 5	－（該当なし）
PBG	Porphobilinogen	ポルフォビリノーゲン
PBGD	Porphobilinogen deaminase	ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
P-gp	P-glycoprotein	P糖たん白
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
RISC	RNA-induced silencing complex	リボ核酸誘導サイレンシング複合体
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RNF216	Ring finger protein 216	－（該当なし）
RRP8	Ribosomal RNA processing 8	－（該当なし）
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応
SCAF8	Homo sapiens SR-related CTD associated factor 8	－（該当なし）
SD	Sprague-Dawley	－（該当なし）
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉リボ核酸
SLC9A7	Solute carrier family 9 member A7	－（該当なし）
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SNAP23	Synaptosome associated protein 23	－（該当なし）
SNX20	Sorting nexin 20	－（該当なし）

SOC	System organ class	器官別大分類
SUGP2	SURP and G-patch domain containing 2	－（該当なし）
TEP1	Telomerase associated protein 1	－（該当なし）
t _{max}	Time taken to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TM6SF1	Transmembrane 6 superfamily member 1	－（該当なし）
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TRIM5	Tripartite motif containing 5	－（該当なし）
TRIM51	Tripartite motif containing 51	－（該当なし）
TXLNG2P	Taxilin gamma pseudogene, Y-linked	－（該当なし）
t _{1/2}	Elimination half-life at terminal phase	消失相の半減期
UBTD1	Ubiquitin domain containing 1	－（該当なし）
UV	Ultraviolet absorption spectroscopy	紫外吸収スペクトル
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VP	Variegate porphyria	異型ポルフィリン症
XIRP2	Xin actin binding repeat containing 2	－（該当なし）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	ギブラーリ皮下注 189 mg
本薬	－（該当なし）	ギボシランナトリウム