

ギブラーリ皮下注 189 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はAInylam Japan 株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

AInylam Japan 株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.1.1	開発の根拠	2
1.5.2	開発の経緯	4
1.5.2.1	国内規制当局による助言	4
1.5.2.2	品質に関する試験	5
1.5.2.3	非臨床試験	5
1.5.2.4	臨床試験	6
1.5.3	開発の経緯図	11
1.5.4	本剤の特徴及び有用性	13
1.5.5	予定する効能又は効果、用法及び用量	13
1.5.6	参考文献	15

表

表 1.5-1	臨床データパッケージ	6
表 1.5-2	効能又は効果、用法及び用量	14

図

図 1.5-1	開発の経緯図	12
---------	--------	----

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ギボシランは肝臓の 5'-アミノレブリン酸合成酵素 1 (*ALAS1*) 遺伝子のメッセンジャーRNA (mRNA) を標的として化学的に合成された二本鎖の低分子干渉 RNA (siRNA) であり、急性肝性ポルフィリン症 (AHP) の治療薬として現在開発中である。ギボシランは、アジアロ糖タンパク質レセプター (ASGPR) を介して肝細胞に取り込まれ、選択的に肝臓に送達されるように設計されている。ASGPR は主に肝細胞表面に高度に発現している。ギボシランは、ASGPR のリガンドとなる三つの N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) に siRNA が結合した構造をしているため、標的到達が可能となる^{1,2,3}。ギボシランの GalNAc が ASGPR に結合すると、ギボシラン-ASGPR 複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞内に取り込まれ、ギボシランの siRNA が細胞質に放出される。その後、siRNA は RNA 誘導サイレンシング複合体 (RISC) に取り込まれる。RISC に選択的に取り込まれた siRNA のアンチセンス鎖が *ALAS1* mRNA の相補的な配列に結合することによって、*ALAS1* mRNA の複数コピーが順次切断され、肝臓の *ALAS1* タンパク質の産生が減少する^{4,5,6}。なお、ギボシランは、赤血球系組織に特異的なアイソザイムである 5'-アミノレブリン酸合成酵素 2 (*ALAS2*) を標的としないため、骨髄で成熟過程にある赤血球のヘム生合成に影響を及ぼさない⁷。

海外において本剤は、2019 年 11 月 20 日に米国食品医薬品局 (FDA) により、成人の AHP 治療薬、製品名 GIVLAARI® として承認された。さらに 2020 年 1 月 30 日には、欧州医薬品庁 (EMA) より成人及び青年期における AHP 治療薬として欧州医薬品評価委員会 (CHMP) Positive Opinion が示され、同年 3 月 2 日に承認されている。また 2020 年 7 月 20 日には、成人における AHP の治療薬としてブラジルで承認され、2020 年 10 月 9 日に成人の AHP 治療薬としてカナダで、2021 年 3 月 29 日に成人及び青年期における AHP 治療薬としてスイスで承認された。

一方、国内において本剤は、「急性肝性ポルフィリン症」を予定する効能又は効果として、2020 年 6 月 5 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R2 薬) 第 470 号、令和 2 年 6 月 5 日付け薬生審査発 0605 第 1 号)。

1.5.1.1 開発の根拠

1.5.1.1.1 急性肝性ポルフィリン症の概要

AHP には四つの病型があり、病型ごとにヘム生合成経路の特定の酵素が欠損している。急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) は最も多い病型で AHP 症例全体の 80% を占め、ヒドロキシメチルビラン合成酵素 (*HMB*S、PBG 脱アミノ酵素としても知られる) の遺伝子変異によって引き起こされる。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 (多様性) 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 (ALA) 脱水酵素欠損ポルフィリン症 (ADP) は ALA 脱水酵素の遺伝子変異によって引き起こされる^{7,8}。

AHP のすべての病型で基本的な病態生理は共通しているため、急性ポルフィリン症発作などの臨床症状は各病型で類似している。ただし、HCP 患者及び VP 患者では、光感受性のポルフィリン前

駆体が蓄積することによって、発作とは別に皮膚症状（皮膚の灼熱感、水泡形成など）が発現することがある^{7,9}。AHP のすべての病型で、ある種の薬剤、月経周期、感染、炎症、空腹時グルコース値（低グルコース値）などの環境要因又はストレス要因^{10,11}が *ALAS1* mRNA 転写を誘導し、下流のヘム合成系酵素の欠損によってヘム合成中間体である ALA 及びポルフィobilノーゲン（PBG）が蓄積する。ALA 及び PBG の蓄積は、神経系及びその他の臓器を損傷し、急性の内臓神経発作並びに慢性の症状及び障害を引き起こす。

通常、急性ポルフィリン症発作は医療機関での救急処置を要し、また、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、永続的な神経学的損傷をもたらすことがある⁷。各発作は重篤で極めて重症であり、永続的な障害をもたらす可能性がある。有効な治療の開始が遅れる場合又は有効な治療が行われない場合、生命を脅かすことがある^{7,12,13,14}。発作中に、腹部、背部及び四肢に重度で障害性の内臓神経痛が発現するとともに、運動障害、精神状態の変化及び高血圧を伴う自律神経不安定など一連の神経学的後遺症が発現する。また、急性発作の最大 20%で痙攣が発現する^{8,9,10,15,16}。

AHP 患者の最大 65%で、発作間に身体機能の障害が持続し、その中で慢性疼痛が最も注目すべきかつ頻繁に報告されている症状である¹⁷。多くの患者で慢性疼痛に対してオピオイドの定期的な投与が必要となる。ポルフィリン症の疾患活動性は生活の質（QoL）及び身体機能に悪影響を及ぼす。ポルフィリン症の症状は予測不能で重度であるため、多くの患者は就業や通学ができず、社会的活動が減少し、うつ病及び不安の発症率が上昇する^{17,18}。

長期間にわたる AHP の合併症及び併存症には、慢性腎臓病（CKD）、うつ病、不安、高血圧、四肢麻痺に至ることがある不可逆的な神経障害、及び肝疾患が含まれる。AHP 患者の 50%超が高血圧及び CKD を有し、この原因は ALA 及び PBG による腎血管の調節不全であると推測されている¹⁹。肝疾患は臨床症状を伴わない場合がしばしばあるが、トランスアミナーゼ上昇、線維症、肝硬変又は肝細胞癌が発現することがある。また、ALA 及び PBG の毒性や内臓神経発作に対するヘミン投与による鉄過剰が慢性肝疾患を引き起こす可能性がある^{20,21,22}。AHP に伴ってアミラーゼ及びリパーゼの増加並びに膵炎がみられた症例も報告されている^{23,24,25,26,27,28,29}。

公表されている世界的な疫学データによると、症候性 AHP の推定有病率は 10 万人当たり約 1 人である。ただし、スウェーデンでは創始者効果のため有病率がやや高い（10 万人当たり 2.3 人）^{30,31}。国内では、1920～2010 年に AHP が約 350 症例報告されており、AHP の発現率は世界のその他の地域と同程度であると考えられる³²。国内では、2006～2010 年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³²。厚生労働省の指定難病リストでは、遺伝性ポルフィリン症患者の数は約 200 例と報告されている³³。

1.5.1.1.2 急性肝性ポルフィリン症の治療及び課題

現在、全病型の AHP に対して治療選択肢は限られている。初期治療として、グルコース静脈内（IV）投与、オピオイド鎮痛薬の IV 投与（通常、大量投与）、制吐薬などの支持療法とともに、既知の増悪因子（ある種の薬剤、飢餓など）の除去が行われる^{11,34,35}。ヒト血液由来ヘム製剤であるヘミンの IV 投与は、現在承認されている唯一の急性発作に対する治療法であるが、発作予防のための長期治療薬としては承認されていない⁷。ヘミン投与によって *ALAS1* mRNA の発現がフィー

ドバック阻害され、ALA 及び PBG の産生が一時的に減少するが、その作用の持続時間は短い（消失半減期は約 11 時間）。このため、予防投与の有効性は限られており、発作及び疾患活動性が残存する。静脈炎のリスクがあるため、ヘミンの投与には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が、静脈カテーテル留置に伴う合併症として感染及び血栓症が多くみられる。ヘミンを頻回に投与した場合、静脈カテーテル留置に伴う感染のほか、肝臓の鉄蓄積と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。このような問題があるにもかかわらず、発作予防の治療が限られていることから、適応外の発作予防を目的としてヘミンが定期的かつ頻回に投与される場合がある^{7,9,14,20,36}。

発作が継続する AHP 患者に対するその他の治療としては、ホルモン抑制療法（性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストなど）による化学的閉経があり^{37,38}、難治性患者又は十分な静脈アクセスを確保できなくなった患者では肝移植が行われることがある^{22,35,39}。肝移植は、侵襲度の高い治療選択肢であり、ドナーが限られること及び生涯にわたる免疫抑制療法に伴うリスクがあることから、選択されることは少ない。

したがって、衰弱性の発作の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明らかなアンメットニーズが存在する。また、オピオイド鎮痛薬又は長期の中心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。

以上のことから、障害性のポルフィリン症発作の頻度を持続的に低下させ、発作間の衰弱性の症状を軽減し、AHP 患者の QoL を向上させる治療薬に対するアンメットニーズは依然として大きい。また、オピオイド鎮痛薬及びヘミンの使用は急性及び慢性の副作用を伴う可能性があるため、これらの使用を減少させる治療薬はベネフィットをもたらすと考えられる。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 国内規制当局による助言

Alnylam 社が 20 年 に実施したフィージビリティ試験で、国内で特定された AHP 患者は 例 で 例、このうち、発作が再発した（年間 4 回以上）AHP 患者は 例のみであった。本剤の作用機序の観点から、健康成人を対象とした試験を実施することが困難であること及び日本人 AHP 患者数が極めて少ないことを考慮し、20 年 月 日医薬品医療機器総合機構（PMDA）との 相談（ ）（ ）を実施し、 ことについて助言を求めた。その結果、 可能との助言を得て、日本人 AHP 患者 3 例を含む国際共同第 III 相試験が 2017 年 11 月より開始された。

PMDA との 相談（ ）を、20 年 月 日までに書面にて実施し、 に関する助言を得た。PMDA との 相談（ ）を、20 年 月 日に実施し、 に関する助言を得た。PMDA との 相談（ ）を、20 年 月 日までに書面にて実施し、

の妥当性及びの妥当性に関する助言を得た。

1.5.2.2 品質に関する試験

本剤は、注射用水で溶解したギボシラン 189 mg/mL（ギボシランナトリウム 200 mg/mL に相当）を含有する無菌、防腐剤無添加の無色～黄色の皮下投与用溶液である。ギボシラン製剤 1 mL を充填した 2 mL タイプ I ガラス製の単回使用バイアル（テフロン加工クロブチル製ストッパー及びアルミニウム製フリップオフキャップ付き）として供給される。

本剤の、すべての原材料規格、工程管理、分析方法、出荷規格及びその他の品質関連項目は cGMP の規制に準拠している。

本剤の安定性試験は医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン Q1A（R2）に従い計画され、安定性データは ICH ガイドライン Q1A（R2）及び Q1E に従い評価された。冷蔵温度から ICH 気候区域 II に合わせて調整された室温（すなわち 2°C～27°C）までの平均キネティック温度下で、特に凍結防止措置を施すことなく保存された本剤の既存の安定性データにより、製造日から 36 箇月間の有効期間が裏付けられた。曝光後に一定の変化が認められたため、ギボシラン製剤は、使用直前まで元の容器に入れて保存しておくことが推奨される。

1.5.2.3 非臨床試験

一連の非臨床の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で、ギボシランの薬効薬理、安全性薬理、薬物動態（PK）及び毒性を評価した。Good Laboratory Practice（GLP）適合の毒性試験は、ICHM3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（薬食審査発 0219 第 4 号、平成 22 年 2 月 19 日）」に示された一般的原則に従って実施した。経済協力開発機構（OECD）のデータ相互受入の参加国である欧州連合（EMA）、アメリカ合衆国（FDA）、日本（厚生労働省）及びその他諸外国の規制当局で受け入れられるように、GLP 適合試験を OECD 加盟国で、OECD の試験ガイダンス及び GLP の原則に従って実施した。探索的試験及び用量設定試験は、必ずしも厳格に GLP 手順に従って実施されたものではないが、データの完全性を確保するために、適切なプロトコル及び文書管理の下で実施した。

1.5.2.3.1 非臨床薬理試験

ギボシランの AHP 患者における治療的使用を裏付けるため、ギボシランの非臨床薬理試験の総合的パッケージを *in vitro* 及びマウス、ラット及びカニクイザル（以下、「サル」）を用いた *in vivo* 試験で実施した。ギボシランの非臨床探索的薬理試験では、ヒト肝癌細胞株 3B（Hep3B）細胞、ヒト肝癌細胞株-G2（HepG2）細胞及び二重ルシフェラーゼ（Dual-Luc）レポーターアッセイを用いて *in vitro* の活性及び特異性を評価し、マウス、ラット及びサルを用いて *in vivo* の活性を評価した。ギボシランは siRNA の標的配列が保存されているこれらの非臨床試験で用いた動物種で薬理活性を示した。複数の動物種を用いた複数の試験で一貫して、ギボシランは皮下投与により強力かつ投与量依存性の薬理活性を示し、肝臓の *ALAS1* mRNA 値を最大 80%減少した。

1.5.2.3.2 薬物動態

マウス、ラット、ウサギ及びサルで行った毒性の試験をサポートするため、種々の *in vitro* 及び非臨床 *in vivo* 試験でギボシランの PK 及び吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME) の性質を評価した。これらの試験は、毒性試験の解釈のサポート、ヒトにおけるギボシランの性質の特徴付けの助け及び AHP の治療のためのギボシランの臨床使用をサポートする。

1.5.2.3.3 毒性

ギボシランはげっ歯類、非ヒト霊長類 (サル) 及びヒトにおいて保存されている *ALAS1* mRNA 領域を標的とするため、これらの動物種において薬理活性を示す。ギボシランは、ウサギでは薬理活性を示さない。マウス、ラット及びサルを用いてギボシランの 2~4 週間の探索的用量設定試験 (非 GLP 適合) を実施し、続いて GLP に適合したラットで最長 26 週間及びサルで最長 39 週間の反復投与毒性試験を実施した。週 1 回投与の長期反復投与毒性試験における無毒性量は、ラット及びサルでそれぞれ 10 及び 30 mg/kg であった。これらの試験では肝臓が主要な毒性標的器官であり、副腎、腎臓、脾臓、投与部位及びリンパ節に非有害所見及び二次的所見が認められた。なお、ギボシランの単回投与毒性試験は実施しなかった。ギボシランの単回投与毒性を、ラットの 13 週間反復投与毒性試験の一部として評価した。非臨床毒性試験の結果から全体的に、AHP 患者の治療のため最大推奨臨床用量の 2.5 mg/kg 月 1 回投与を担保する、ギボシランの良好な安全性プロファイルが確認されたと結論される。

1.5.2.4 臨床試験

本剤の臨床データパッケージを表 1.5-1 に示す。本剤の臨床開発プログラムは、慢性高排出者 (CHE、文献では無症候性高排出者 [ASHE] と称される) を対象とした臨床薬理試験 (ALN-AS1-001 試験のパート A 及びパート B、ALN-AS1-004 試験)、並びに症候性 AHP 患者を対象とした有効性及び安全性を裏付ける試験 (ALN-AS1-003 [ENVISION] 試験、ALN-AS1-001 試験のパート C、ALN-AS1-002 試験) から構成される。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

試験の相	対象疾患	症例数	実施国	試験デザイン	目的
第 I 相	急性間欠性ポルフィリン症	23	米国、英国、スウェーデン	パート A 及びパート B : CHE 被験者での単盲検試験	安全性、忍容性、PK、PD
		17		パート C : 発作再発を認める AIP 患者での無作為化プラセボ対照二重盲検試験	臨床効果、安全性、忍容性、PK、PD
第 I/II 相	急性間欠性ポルフィリン症	16 (第 I 相パート C からの移行例)	米国、英国、スウェーデン	非盲検継続投与	臨床効果、安全性、忍容性、PK、PD
第 III 相	急性肝性ポルフィリン症	94	国際共同試験	日本人患者を対象に含む無作為化プラセボ対照二重盲検試験	有効性、安全性、PK、PD
臨床薬理	急性間欠性ポルフィリン症	10	スウェーデン	非盲検単回投与	安全性、PK、薬物相互作用 (DDI)

1.5.2.4.1 海外第 I 相試験 (ALN-AS1-001 試験)

CHE 被験者及び AIP 患者を対象として本剤を皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び薬力学 (PD) を評価する第 I 相試験 (ALN-AS1-001 試験) において、本剤を評価した。

本試験のパート A (用量漸増単回投与) 及びパート B (用量漸増反復投与) は、CHE 被験者 23 例を対象とした、本剤の PK 及び PD を評価する単盲検無作為化プラセボ対照試験であり、パート A では本剤 (0.035、0.10、0.35、1.0 又は 2.5 mg/kg) 又はプラセボを単回投与、パート B では約 28 日間に本剤 (0.35 又は 1.0 mg/kg) 又はプラセボを 2 回投与した。本剤又はプラセボの最終投与後 6 週間、安全性、忍容性、PK 及び PD の評価を継続した。

その結果、パート A では、本剤単回投与による ALA 値、PBG 値の用量依存的な低下が認められ、2.5 mg/kg を単回投与された被験者で Day 70 まで低下が持続した。パート B では、本剤 0.35 mg/kg 月 1 回 (QM) 投与群と 1.0 mg/kg QM 投与群のいずれでも、Day 70 まで ALA 値、PBG 値の顕著かつ持続的低下が認められ、反復投与で認められた低下の推移は、単回投与時と同様であった。

パート A では、血漿中ギボシラン濃度は 0.35~2.5 mg/kg の範囲で線形性を示し、一相性の消失を示した。血漿中ギボシラン濃度は投与後 1~4 時間以内に最高濃度に達し、投与後 24 時間以内に定量下限付近まで急速に濃度が低下した。AS(N-1)3'ギボシランはギボシランの主要な代謝物であり、その曝露量はギボシランの 35%~50%であった。AS(N-1)3'ギボシランの PK はギボシランの PK と類似していた。本剤を 0.35~2.5 mg/kg の範囲で単回投与したとき、ギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの最高血漿中濃度の実測値 (C_{max}) 及び投与開始後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) は、おおむね用量依存的に増加した。単回投与後 24 時間で、ギボシラン投与量の約 7%~13%がギボシランとして、約 5%~7%が AS(N-1)3'ギボシランとして尿中に排泄された。

パート B では、反復投与後のギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの PK は、単回投与後の PK と類似していた。QM で反復投与したとき血漿中への蓄積はみられなかった。ギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの尿中排泄量は、Day 0 と Day 28 で同程度であった。

パート C は、反復性発作を呈する AIP 患者 17 例 (プラセボ群 4 例、本剤群 13 例) を対象とした第 I 相試験の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与パートである。3 ヶ月の投与期間に、本剤 (2.5 または 5 mg/kg) 又はプラセボを QM 皮下投与、又は 3 ヶ月に 1 回 (Q3M) 皮下投与した。本剤の有効性を、尿中 ALA 値及び PBG 値、年換算発作発現回数 (AAR)、ヘミンの年換算投与回数から評価した。

その結果、AIP 患者では、本剤の投与によって尿中 ALA 値及び PBG 値が速やかに用量依存的かつ持続的に低下し、本剤 2.5 mg/kg QM 群及び 5 mg/kg QM 群の両群で尿中 ALA 値及び PBG 値の平均減少率が 90%を超えた。また本剤群ではプラセボ群と比べて臨床的に意義のある複合 AAR の減少 (入院、緊急の医療機関受診又は自宅でのヘミン点滴静注を要した発作の AAR が 56.9%減少) 及びヘミンの年換算投与の減少 (本剤投与群ではプラセボ群と比べてヘミンの年換算投与回数が 48.3%減少) も認められ、QM レジメンで減少が大きかった。

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、パート A の本剤投与群 14 例中 10 例（71.4%）、パート B の本剤投与群 6 例中 5 例（83.3%）、パート C の本剤投与群 13 例中 13 例（100%）に報告された。パート A 及びパート B のいずれの投与群でも、3 例以上に報告された有害事象（国内定義）はみられなかった。パート C の本剤投与群で 3 例以上に報告された治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、悪心（5 例）、腹痛（3 例）及び注射部位反応（3 例）であった。全パートを通して、治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった。全般的に、試験期間を通じて本剤に関連した臨床的に意義のある臨床検査値変化は認められなかった。また、バイタルサイン、身体所見及び心電図（ECG）に臨床的に重要な所見はみられなかった。

以上のように、AIP 患者に本剤 2.5 mg/kg QM を投与したとき、*ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値は頑健かつ持続的に低下し、ピークトラフ変動は認められなかった。疾患の徴候の原因と考えられている神経毒性を有する中間体である ALA 及び PBG の持続的な減少は疾患活動性の改善を伴うものであり、投与期間＋フォローアップ期間（6 ヶ月間）に、プラセボ群と比較して、ポルフィリン症発作の複合発作の AAR が 82.6%少なく、ヘミンの年換算投与回数が 87.6%少なかったことと一貫していた。本治験で検討したすべての用量で、本剤の安全性プロファイルは許容可能であった。

1.5.2.4.2 海外第 I/II 相試験（ALN-AS1-002 試験）

本試験は、ALN-AS1-001 試験のパート C（以下、001C 試験という）を完了した AIP 患者（16 例）を対象として本剤の長期（最長 36 ヶ月）安全性及び臨床効果を評価する第 I/II 相、オープンラベル継続投与試験である。本試験に移行した被験者は本剤の開始用量が異なっていたが、最終的に第 III 相臨床試験の投与レジメンである 2.5 mg/kg QM 投与に切り替えた。被験者には本剤を最長 3 年間投与する。本試験の主要目的は AIP 患者における長期安全性／忍容性の評価であったが、探索的有効性評価項目として尿中 ALA 及び PBG、AAR、ヘミン投与回数を評価した。経時的で連続的な有効性データの解析を可能にするため、001C 試験と本試験の統合解析を実施した。

その結果、001 試験 C のプラセボ投与から 002 試験の本剤 2.5 mg/kg QM 投与にクロスオーバーした被験者では、複合発作の AAR の平均値が、001 試験 C の投与期間＋フォローアップ期間に 16.6 回であったが、本剤投与（曝露期間の中央値 2.3 年）によって 0.2 回に減少した。また、プラセボ投与からクロスオーバーした被験者 4 例中 3 例で、002 試験の全体の投与期間及び本剤 2.5 mg/kg QM 投与された期間のヘミン投与回数が、001 試験 C でのプラセボ投与期間と比較して減少した。プラセボ投与からクロスオーバーした残りの 1 例では、001 試験 C 期間中のヘミン投与回数が 0 回であり、002 試験でも同様であった。

001C/002 試験では、本剤が最長 41.0 ヶ月間投与され、12 ヶ月以上投与された被験者は 15 例、36 ヶ月以上投与された被験者は 8 例であった。本剤 2.5 mg/kg QM 投与を長期間継続した場合でも効果が持続することが裏付けられた。複合発作の発現回数は安定的に減少し、月ごとの複合発作回数は Month 37 までほとんど変動しなかった。002 試験の結果を 001 試験 C の投与前観察期間の結果と比較したところ、複合発作の平均 AAR の減少は、投与群レベルでも個々の被験者レベルでも維持又は増強されていることが示された。この効果は、001 試験 C で最初に本剤投与に割り付けられた被験者と、最初にプラセボ投与に割り付けられた被験者で一貫して認められた。

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、16 例すべてに報告された。4 例以上の被験者に認められた治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、腹痛、悪心及び注射部位紅斑（各 7 例 [43.8%]）、並びに下痢、注射部位そう痒感及び国際標準比増加（各 4 例 [25.0%]）であった。6 例（37.5%）に重篤な有害事象が報告された。1 例に重度かつ重篤なアナフィラキシー反応が認められ、治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。本事象によって、被験者は治験薬の投与を中止し、治験を中止した。本事象以外に、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。被験者の大部分で血液学的検査値及び生化学的検査値に顕著な変動は認められなかった。バイタルサイン、身体所見及び ECG に臨床的に重要な所見は認められなかった。

以上のように、AIP 患者を対象とした本剤 2.5 mg/kg QM 投与で、良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。本剤の長期投与でその効果は長期にわたり継続し、ALA 値及び PBG 値が大きくかつ持続的に低下し、ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数の減少など臨床効果に関する指標の改善がみられ、QoL に良好な影響が認められた。本治験ですべての被験者が 24 ヶ月以上本剤を投与された結果から、2.5 mg/kg 及び 5.0 mg/kg の用量での安全性プロファイルは許容可能であり一貫していることが示された。

1.5.2.4.3 国際共同第 III 相試験（ALN-AS1-003 試験）

AHP を有する成人患者（94 例、うち日本人 3 例）を対象とし、46 例をプラセボ群、48 例を本剤 2.5 mg/kg QM 皮下投与群に無作為に割り付けた。試験対象集団にはヒドロキシメチルビラン合成酵素遺伝子の突然変異を有する AIP 患者 89 例（43 例がプラセボ群、46 例が本剤群）及び非 AIP 患者 5 例が含まれた。非 AIP 患者のうち 3 例をプラセボ群（遺伝子変異が同定されていない AHP 患者 2 例、VP 患者 1 例）、2 例を本剤群（HCP 患者 1 例、VP 患者 1 例）に割付けられた。常染色体劣性の AHP 病型である ADP は極めて稀であることから、ADP 患者はいなかった。

主要評価項目は、AIP 患者における AAR とし、非常に稀な非 AIP 患者を含むすべての AHP 患者において階層的に評価を行う複合発作の副次評価項目を設定した。

その結果、本剤 2.5 mg/kg QM 投与によって、AIP 患者の複合発作の AAR（平均値）がプラセボ投与と比較して 74%減少し、これは統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少であった（AAR 比 0.26、 $p < 0.0001$ ）。さらに本剤投与によって、副次的評価項目の一つである全 AHP 患者集団の複合発作の AAR（平均値）がプラセボ投与と比較して 73%減少した（AAR 比 0.27、 $p = 1.356 \times 10^{-8}$ ）。AIP 患者では、複合発作の AAR の中央値は、本剤群で 1.0 回、プラセボ群で 10.7 回であった。本剤群の AIP 患者の 50.0%及びプラセボ群の AIP 患者の 16.3%では、二重盲検期間中の複合発作の発現回数は 0 回であった。複合発作を構成する三つのコンポーネントで、一貫した AAR の減少が認められた。

6 ヶ月間の二重盲検期間中、安全性解析対象 48 例中 32 例（66.7%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が報告された。主な副作用は、悪心（11 例、22.9%）、注射部位反応（8 例、16.7%）、頭痛（5 例、10.4%）などであった。1 例（2.1%）がトランスアミナーゼ上昇の副作用により、投与中止に至った。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応、悪心、慢性腎臓病及び eGFR 減少、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、並び

に疲労であり、AHP 患者の安全性プロファイルは許容可能であった。本治験の結果から、本剤は良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、重度の衰弱をもたらす稀で重篤な疾患である AHP に対して新たな治療手段になりうることを示している。

二重盲検期間（6 ヶ月間）の投与期間に続く、非盲検継続投与期間（本剤投与期間：18 ヶ月間）において、本剤 2.5 mg/kg あるいは 1.25 mg/kg を月に 1 回皮下投与した。その結果、本剤 2.5 mg/kg QM 投与によって ALA 及び PBG の持続的な低下が認められた。さらに、ポルフィリン症発作回数の減少及び慢性症状（ヘミン投与回数、毎日の疼痛、身体機能、QoL など）の改善が認められ、広範囲な AHP 症状に対する大きなベネフィットが示された。プラセボ/本剤 2.5 mg/kg QM 群では、プラセボ/本剤 1.25 mg/kg QM 群と比較して、ポルフィリン症複合発作の AAR、尿中 ALA 値及び PBG 値、並びにヘミン投与回数の大きな減少又は低下が認められた。データカットオフ日時点

（20 年 月 日）で、AHP 成人患者 94 例（日本人 3 例を含む）の曝露期間の中央値は 16.84 ヶ月（範囲：1.8～25.1 ヶ月）であり、累積曝露期間は 125.18 人年であった。主な副作用は、注射部位反応（26 例、27.7%）、悪心（22 例、23.4%）、疲労（14 例、14.9%）及び頭痛（12 例、12.8%）などであった。2.5 mg/kg QM 投与及び 1.25 mg/kg QM 投与のいずれも、安全性のプロファイルは許容可能であった。これらのベネフィットは、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを伴っており、成人及び青年期の AHP 患者の治療に対する本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けている。

1.5.2.4.4 臨床薬理試験（ALN-AS1-004 試験）

CHE 被験者 10 例を対象とした非盲検薬物相互作用（DDI）試験で、5 種類の主要 CYP 酵素（臨床で一般的に使用される薬剤の約 80%の代謝に関与）のプロープ基質であるミダゾラム

（CYP3A4）、カフェイン（CYP1A2）、ロサルタン（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）及びデキストロメトルフアン（CYP2D6）の PK に対するギボシランの影響を検討した。

その結果、本剤を 2.5 mg/kg の用量で単回投与したとき、ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は 429 ng/mL 及び 5880 ng·h/mL、AS(N-1)3'ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は 219 ng/mL 及び 3130 ng·h/mL であった。

本剤は血漿中プロープ基質の曝露量（血中濃度－時間曲線下面積 [AUC] を指標として測定）を、CYP1A2 の基質であるカフェインでは 3.07 倍、CYP2D6 の基質であるデキストロメトルフアンでは 2.37 倍、CYP3A4 の基質であるミダゾラムでは 1.45 倍、CYP2C19 の基質であるオメプラゾールでは 1.59 倍に増加させた。一方、CYP2C9 の基質であるロサルタンの曝露量には影響を及ぼさなかった。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。Period 2（本剤及び CYP プロープ基質カクテル投与）では、本剤との因果関係のある有害事象（国内定義）が 6 例（60.0%）に 18 件報告された（四肢痛及び頭痛が各 2 件、注射部位紅斑、発熱、前兆を伴う片頭痛、回転性めまい、悪心、疲労、末梢腫脹、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血清フェリチン減少、鉄欠乏、関節痛、背部痛、白日夢及び不眠症が各 1 件）。

以上のように、本剤投与による CYP1A2 活性及び CYP2D6 活性の中程度の低下、並びに CYP2C19 活性及び CYP3A4 活性のわずかな低下が認められた。CYP2C9 活性への影響は認められなかった。

Day 36 の DDI 評価時点でギボシランの PD 的作用が最大となり、尿中の平均 *ALAS1* mRNA 値、平均 ALA 値及び平均 PBG 値のベースラインからの低下率はそれぞれ 64.3%、88.8%及び 92.7%であった。

本治験で得られた本剤の安全性プロファイルは許容可能であった。

1.5.3 開発の経緯図

本申請における開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目			
毒性試験	反復投与毒性試験		
	生殖発生毒性試験		
	その他の毒性試験		
臨床試験	急性間欠性ポルフィリン症	第 I 相臨床試験 (海外)	ALN-AS1-001
	急性間欠性ポルフィリン症	第 I/II 相臨床試験 (海外)	ALN-AS1-002
	急性肝性ポルフィリン症	第 III 相臨床試験 (国際共同)	ALN-AS1-003
	急性間欠性ポルフィリン症	臨床薬物間相互作用試験 (海外)	ALN-AS1-004

1.5.4 本剤の特徴及び有用性

AHP は、重度の衰弱をもたらす、稀で重篤な疾患であり、神経毒性を有するヘム生合成中間体である ALA 及び PBG が蓄積することによって発症する。内臓神経発作、慢性疼痛、末端臓器損傷及び全身の神経系損傷を引き起こし、身体機能及び QoL に悪影響を及ぼす。FDA との共催による Patient Focused Drug Development (PFDD) 公開会議（2017 年）で、AHP による患者とその介護者の負担が明らかとなった⁴⁰。患者は、障害性の内臓神経発作が永続的な障害又は死亡をもたらす可能性があること、発作間に持続する慢性症状によって、幸福感、社会的機能及び就業／就学能力が損なわれることを説明した。患者及び介護者は、自分自身のためだけでなく、本疾患が遺伝する可能性のある親族のためにも新しい治療法が必要であることを強く訴えた。

ギボシランは肝臓を標的とする siRNA であり、*ALAS1* mRNA を特異的に分解するようデザインされているため、神経毒性があり、AHP の症状を引き起こすヘム生合成中間体である ALA 及び PBG の増加を抑制する。厳格に実施された臨床開発プログラムで、本剤投与によって、尿中 ALA 値及び PBG 値が統計学的に有意に、かつ持続的に低下することが示された。この低下に伴って、AHP 患者の負担のうち複数の評価項目（内臓神経発作の発現率、急性発作に対するヘミン投与、毎日の最悪疼痛とそれに伴う鎮痛薬の使用、身体機能、日常生活動作、障害、全般的な QoL）で臨床的改善がみられた。003 試験に組み入れられた 5 例の非 AIP 患者で、AIP 患者と同様に尿中 ALA 値及び PBG 値の低下が認められた。したがって、非 AIP 患者も、AIP 患者と同様のベネフィット・リスクを有すると予測される。

AHP 患者での本剤の主要なベネフィット・リスクバランスは極めて良好であり、本剤投与による 100 人年当たりのリスク差は、ポルフィリン症複合発作の回避回数として 998 回（緊急入院を要する発作 102 回を含む）であり、重篤な有害事象として 4 件（アナフィラキシー 1 件、肝臓関連の重篤な有害事象 1 件、腎臓関連の重篤な有害事象 1 件、膵炎 1 件を含む）であった。

これまでに集積された安全性データから、本剤の安全性プロファイルは許容可能であり、成人及び青年期の AHP 患者の治療に適していることが示されている。重要なリスクであるアナフィラキシー、トランスアミナーゼ上昇及び血清クレアチニン増加については、良好なベネフィット・リスクバランスを維持するために、モニタリングによる管理と添付文書での注意喚起が可能である。AHP 患者に対する本剤の長期安全性及び有効性を、現在進行中のオープンラベル継続投与（OLE）試験（002 試験及び 003 試験）及び計画している承認後前向き観察試験で更に評価する予定である。

要約すると、衰弱性の内臓神経発作の減少、疼痛、身体機能及び QoL など幅広い慢性症状の改善といった大きなベネフィットをもたらす、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有することから、成人及び青年期の AHP 患者に対する本剤 2.5 mg/kg QM 投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好である。

1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、表 1.5-2 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-2 効能又は効果、用法及び用量

販売名	ギブラーリ皮下注 189mg
申請区分	医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品
効能又は効果（案）	急性肝性ポルフィリン症
用法及び用量（案）	通常、12 歳以上の患者には、ギボシランとして 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与する。

1.5.6 参考文献

1. Ashwell G, Morell AG. The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1974;41(0):99-128.
2. Baenziger JU, Fiete D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. *Cell.* 1980;22(2 Pt 2):611-20.
3. Schwartz AL, Rup D, Lodish HF. Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. *J Biol Chem.* 1980;255(19):9033-6.
4. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature.* 2001a May 24;411(6836):494-8.
5. Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev.* 2001;15(2):188-200.
6. Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, Donoghue M, et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. *Nature.* 2004;432(7014):173-8.
7. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyrin. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):17-26.
8. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-50.
9. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrins. *Lancet.* 2010;375(9718):924-37.
10. Bonkovsky HL, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). *Mol Genet Metab.* 2019;128(3):213-8.
11. Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, Li T, Narang T, Thapar M. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Compr Physiol.* 2013;3(1):365-401.
12. Jaramillo-Calle DA, Aguirre Acevedo DC. Acute Hepatic Porphyrins in Colombia: An Analysis of 101 Patients. *JIMD Rep.* 2019;44:65-72.
13. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: A United States case series. *American Journal of Medical Genetics.* 1996;65(4):269-73.
14. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet.* 2015;8(8):201-14.
15. Albers JW, Fink JK. Porphyrin neuropathy. *Muscle Nerve.* 2004 Oct;30(4):410-22.
16. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood.* 2012;120(23):4496-504.

17. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018;11(5):527-37.
18. Neeleman RA, Wagenmakers M, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):809-17.
19. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, Francois A. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney International*. 2015;88:386-95.
20. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med*. 2018;284(1):78-91.
21. Willandt B, Langendonk JG, Biermann K, Meersseman W, D'Heygere F, George C, et al. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. 2015:77-81.
22. Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, Balwani M, Chen B, Kadirvel S, et al. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria: Biochemical and Pathologic Studies of the Explanted Liver. *Mol Med*. 2015;21:487-95.
23. Kobza K, Gyr K, Neuhaus K, Gudat F. Acute intermittent porphyria with relapsing acute pancreatitis and unconjugated hyperbilirubinemia without overt hemolysis. *Gastroenterology*. 1976;71(3):494-6.
24. Matyjek A, Dyrła P, Gil J, Gietka P, Lubas A, Saracyn M. Acute pancreatitis due to an attack of acute intermittent porphyria. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(9):631-2.
25. Mustajoki P. Acute intermittent porphyria and acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1977;72(6):1368.
26. Shen FC, Hsieh CH, Huang CR, Lui CC, Tai WC, Chuang YC. Acute intermittent porphyria presenting as acute pancreatitis and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2008;17(3):177-83.
27. Shiraki K, Matsumoto H, Masuda T, Watanabe K, Takase K, Nakano T, et al. A case of acute intermittent porphyria with acute pancreatitis. *Gastroenterol Jpn*. 1991;26(1):90-4.
28. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Kosaka Y. Acute pancreatitis associated with acute intermittent porphyria. *Nihon Rinsho*. 1995;53(6):1479-83.
29. Simon P, Weiss FU, Zimmer KP, Koch HG, Lerch MM. Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism. *Pancreatology*. 2001;1(5):448-56.
30. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):849-57.

31. Thunell S, Floderus Y, Henrichson A, Harper P. Porphyria in Sweden. *Physiol Res.* 2006;55 Suppl 2:S109-18.
32. Kondo M. Porphyrias in Japan : Compilation of all cases reported through 2010. *ALA-Porphyrin Science.* 2012;2:73-82.
33. 難病情報センター [homepage on the Internet]. c 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター [update 2019 年 6 月]. ポルフィリン症（指定難病 254）. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5545>
34. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377(21):862-72.
35. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF, British, et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 3):217-23.
36. Marsden JT, Guppy S, Stein P, Cox TM, Badminton M, Gardiner T, et al. Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. *JIMD Rep.* 2015;22:57-65.
37. Andersson C, Innala E, Backstrom T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *Journal of Internal Medicine.* 2003;254(2):176-83.
38. Innala E, Backstrom T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(1):95-100.
39. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, Elder GH, Rhodes JM, Bramhall SR, et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *The Lancet.* 2004;363(9410):705-6.
40. APF Transcript, editor. The Voice of the Patient Patient-Focused Drug Development Meeting Acute Porphyrias. The Voice of the Patient; 2017; Washington: APF.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	2
1.6.1 外国における申請・承認状況	2

表

表 1.6-1 外国における申請・承認状況（2021 年 3 月現在）	2
---	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請・承認状況

本剤は、2019年11月20日に米国FDAにより、急性肝性ポルフィリン症（Acute Hepatic Porphyrism, AHP）治療薬、製品名 GIVLAARI®として承認された。さらに2020年1月30日には、欧州EMAより成人及び青年期におけるAHP治療薬として欧州医薬品評価委員会（CHMP）Positive Opinionが示され、同年3月2日に承認された。外国における申請・承認状況を表1.6-1に示す。

外国の最新の添付文書として、米国添付文書及び欧州製品概要の原文と和訳、並びに企業中核データシートの原文を添付する。

表 1.6-1 外国における申請・承認状況（2021年3月現在）

国又は地域	販売名	承認年月日	効能又は効果
米国	GIVLAARI	2019年11月20日	急性肝性ポルフィリン症（AHP）成人患者の治療に適応される。
欧州	GIVLAARI	2020年3月2日	成人及び12歳以上の青年期における急性肝性ポルフィリン症（AHP）の治療に適応される。
ブラジル	GIVLAARI	2020年7月20日	成人における急性肝性ポルフィリン症（AHP）の治療に適応される。
カナダ	GIVLAARI	2020年10月9日	成人における急性肝性ポルフィリン症（AHP）の治療に適応される。
スイス	GIVLAARI	2021年3月29日	成人及び12歳以上の青年期における急性肝性ポルフィリン症（AHP）の治療に適応される。
イスラエル	GIVLAARI	審査中 (2020年7月■日申請)	—

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use GIVLAARI® safely and effectively. See full prescribing information for GIVLAARI.

GIVLAARI (givosiran) injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2019

INDICATIONS AND USAGE

GIVLAARI is an aminolevulinate synthase 1-directed small interfering RNA indicated for the treatment of adults with acute hepatic porphyria (AHP). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of GIVLAARI is 2.5 mg/kg once monthly by subcutaneous injection. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 189 mg/mL in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

Severe hypersensitivity to givosiran. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylactic Reaction: Ensure that medical support is available to appropriately manage anaphylactic reactions when administering GIVLAARI. Monitor for signs and symptoms. If anaphylaxis occurs,

discontinue GIVLAARI and administer appropriate medical treatment. (5.1)

- Hepatic Toxicity: Measure liver function at baseline and periodically during treatment with GIVLAARI. Interrupt or discontinue treatment with GIVLAARI for severe or clinically significant transaminase elevations. (2.1, 5.2)
- Renal Toxicity: Monitor renal function during treatment with GIVLAARI as clinically indicated. (5.3)
- Injection Site Reactions: May occur, including recall reactions. Monitor for reactions and manage clinically as needed. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥20% of patients) included nausea and injection site reactions. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Alnylam Pharmaceuticals at 1-877-256-9526 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Sensitive CYP1A2 and CYP2D6 Substrates: Avoid concomitant use with CYP1A2 and CYP2D6 substrates for which minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: XX/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

2.2 Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylactic Reaction

5.2 Hepatic Toxicity

5.3 Renal Toxicity

5.4 Injection Site Reactions

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of GIVLAARI on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

GIVLAARI is indicated for the treatment of adults with acute hepatic porphyria (AHP).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

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

Missed Dose

Administer GIVLAARI as soon as possible after a missed dose. Resume dosing at monthly intervals following administration of the missed dose.

Dose Modification for Adverse Reactions

In patients with severe or clinically significant transaminase elevations, who have dose interruption and subsequent improvement, reduce the dose to 1.25 mg/kg once monthly [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. In patients who resume dosing at 1.25 mg/kg once monthly without recurrence of severe or clinically significant transaminase elevations, the dose may be increased to the recommended dose of 2.5 mg/kg once monthly.

2.2 Administration Instructions

Ensure that medical support is available to appropriately manage anaphylactic reactions when administering GIVLAARI [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

GIVLAARI is intended for subcutaneous use by a healthcare professional only.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. GIVLAARI is a sterile, preservative-free, clear, colorless-to-yellow solution. It is supplied in a single-dose vial, as a ready-to-use solution that does not require additional reconstitution or dilution prior to administration.

Use aseptic technique.

- Calculate the required volume of GIVLAARI based on the recommended weight-based dosage [see *Dosage and Administration* (2.1)].
- Withdraw the indicated injection volume of GIVLAARI using a 21-gauge or larger needle.
 - Divide doses requiring volumes greater than 1.5 mL equally into multiple syringes.
- Replace the 21-gauge or larger needle with either a 25-gauge or 27-gauge needle with 1/2" or 5/8" needle length.
- Avoid having GIVLAARI on the needle tip until the needle is in the subcutaneous space.
- Administer injection into the abdomen, the back or side of the upper arms, or the thighs. Rotate injection sites. An injection should never be given into scar tissue or areas that are reddened, inflamed, or swollen.
 - If injecting into the abdomen, avoid a 5 cm diameter circle around the navel.
 - If more than one injection is needed for a single dose of GIVLAARI, the injection sites should be at least 2 cm apart from previous injection locations.
- Discard unused portion of the drug.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 189 mg/mL clear, colorless-to-yellow solution in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

GIVLAARI is contraindicated in patients with known severe hypersensitivity to givosiran. Reactions have included anaphylaxis [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylactic Reaction

Anaphylaxis has occurred with GIVLAARI treatment (<1% of patients in clinical trials) [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Ensure that medical support is available to appropriately manage anaphylactic reactions when administering GIVLAARI. Monitor for signs and symptoms of anaphylaxis. If anaphylaxis occurs, immediately discontinue administration of GIVLAARI and institute appropriate medical treatment.

5.2 Hepatic Toxicity

Transaminase elevations (ALT) of at least 3 times the upper limit of normal (ULN) were observed in 15% of patients treated with GIVLAARI in the placebo-controlled trial [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Transaminase elevations primarily occurred between 3 to 5 months following initiation of treatment.

Measure liver function tests prior to initiating treatment with GIVLAARI, repeat every month during the first 6 months of treatment, and as clinically indicated thereafter. Interrupt or discontinue treatment with GIVLAARI for severe or clinically significant transaminase elevations. For resumption of dosing after interruption, see *Dosage and Administration* (2.1).

5.3 Renal Toxicity

Increases in serum creatinine levels and decreases in estimated glomerular filtration rate (eGFR) have been reported during treatment with GIVLAARI [see *Adverse Reactions* (6.1)]. In the placebo-controlled study, 15% of the patients in the GIVLAARI arm experienced a renally-related adverse reaction. The median increase in creatinine at Month 3 was 0.07 mg/dL. Monitor renal function during treatment with GIVLAARI as clinically indicated.

5.4 Injection Site Reactions

Injection site reactions have been reported in 25% of patients receiving GIVLAARI in the placebo-controlled trial. Symptoms included erythema, pain, pruritus, rash, discoloration, or swelling around the injection site. Among 12 patients with reactions, the highest severity of the reaction was mild among 11 (92%) patients and moderate in one (8%) patient. One (2%) patient experienced a single, transient, recall reaction of erythema at a prior injection site with a subsequent dose administration [see *Adverse Reactions* (6.1)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Anaphylactic Reaction [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Transaminase Elevations [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Serum Creatinine Increase [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Injection Site Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.4)]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In the pivotal placebo-controlled, double-blind study (ENVISION), 48 patients received 2.5 mg/kg GIVLAARI and 46 patients received placebo, administered once monthly via subcutaneous injection for up to 6 months. Patients received GIVLAARI for a median of 5.5 months (range 2.7-6.4 months). Of these, 47 patients received ≥ 5 months of treatment. The most frequently occurring ($\geq 20\%$ incidence) adverse reactions reported in patients treated with GIVLAARI were nausea (27%) and injection site reactions (25%). Permanent discontinuation occurred in one patient due to elevated transaminases.

Table 1: Adverse Reactions that Occurred at Least 5% More Frequently in Patients Treated with GIVLAARI Compared to Patients Treated with Placebo

Adverse Reaction	GIVLAARI N=48 N (%)	Placebo N=46 N (%)
Nausea	13 (27)	5 (11)
Injection site reactions	12 (25)	0
Rash*	8 (17)	2 (4)
Serum creatinine increase [†]	7 (15)	2 (4)
Transaminase elevations	6 (13)	1 (2)
Fatigue	5 (10)	2 (4)
* Grouped term includes pruritus, eczema, erythema, rash, rash pruritic, urticaria		
[†] Grouped term includes blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, chronic kidney disease (decreased eGFR)		

Adverse reactions observed at a lower frequency occurring in placebo-controlled and open-label clinical studies included anaphylactic reaction (one patient, 0.9%) and hypersensitivity (one patient, 0.9%).

6.2 Immunogenicity

As with all oligonucleotides, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In placebo-controlled and open-label clinical studies, 1 of 111 patients with AHP (0.9%) developed treatment-emergent anti-drug antibodies (ADA) during treatment with GIVLAARI. No clinically significant differences in the clinical efficacy, safety, pharmacokinetic, or pharmacodynamic profiles of GIVLAARI were observed in the patient who tested positive for anti-givosiran antibodies.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of GIVLAARI on Other Drugs

Sensitive CYP1A2 and CYP2D6 Substrates

Concomitant use of GIVLAARI increases the concentration of CYP1A2 or CYP2D6 substrates [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may increase adverse reactions of these substrates. Avoid concomitant use of GIVLAARI with CYP1A2 or CYP2D6 substrates, for which minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities. If concomitant use is unavoidable, decrease the CYP1A2 or CYP2D6 substrate dosage in accordance with approved product labeling.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

In animal reproduction studies, subcutaneous administration of givosiran to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in adverse developmental outcomes at doses that produced maternal toxicity (see *Data*).

There are no available data with GIVLAARI use in pregnant women to evaluate a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Consider the benefits and risks of

GIVLAARI for the mother and potential adverse effects to the fetus when prescribing GIVLAARI to a pregnant woman.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Porphyria attacks during pregnancy, often triggered by hormonal changes, occur in 24% to 95% of AHP patients, with maternal mortality ranging from 2% to 42%. Pregnancy in AHP patients is associated with higher rates of spontaneous abortion, hypertension and low birth weight infants.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, givosiran was administered subcutaneously at doses of 0.5, 1.5, and 5 mg/kg/day during organogenesis (gestational days 7-19) or 20 mg/kg as a single administration on gestation day 7. Administration of givosiran was maternally toxic based on decreased body weight gain at all dose levels tested and resulted in increased postimplantation loss starting at 1.5 mg/kg/day. An increased incidence of skeletal variations of the sternbrae was observed at 20 mg/kg. The 1.5 mg/kg/day dose in rabbits is 5 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 2.5 mg/kg/month normalized to 0.089 mg/kg/day, based on body surface area. In a combined fertility and embryo-fetal development study in female rats, givosiran was administered subcutaneously at doses of 0.5 to 5 mg/kg/day during organogenesis (gestational days 6-17). The 5 mg/kg/day dose (9 times the normalized MRHD based on body surface area) was associated with a skeletal variation (incomplete ossification of pubes) and produced maternal toxicity.

In a pre- and postnatal development study, givosiran administered subcutaneously to pregnant rats on gestation days 7, 13, and 19 and postnatal days 6, 12, and 18 at doses up to 30 mg/kg did not produce maternal toxicity or developmental effects in the offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of GIVLAARI in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GIVLAARI and any potential adverse effects on the breastfed child from GIVLAARI or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

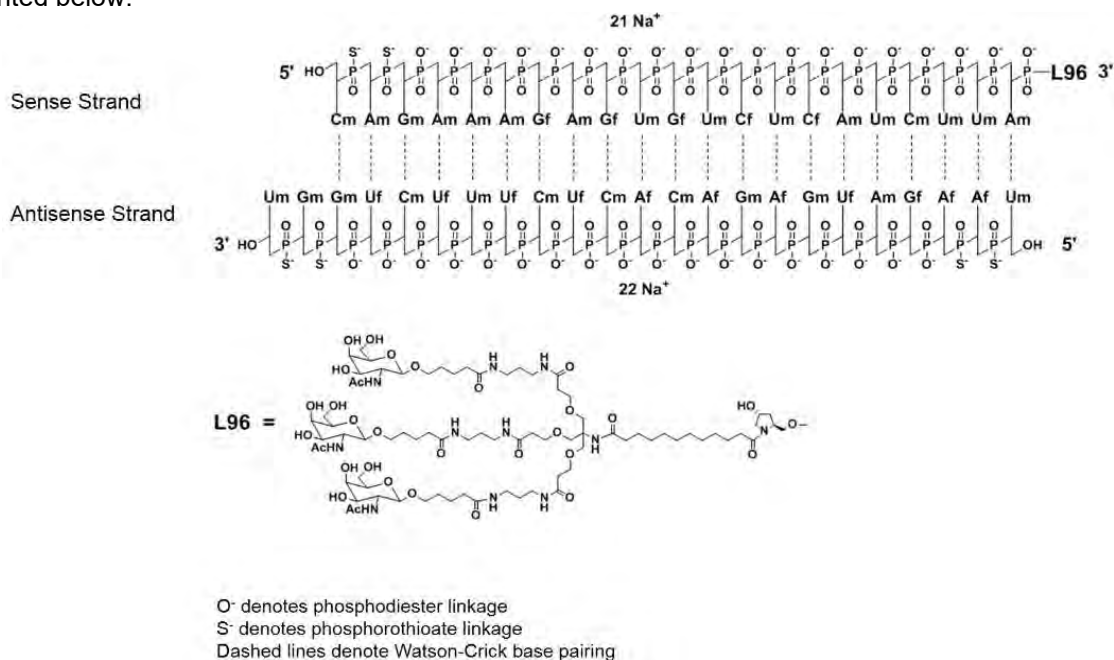
8.5 Geriatric Use

Clinical studies of GIVLAARI did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

GIVLAARI is an aminolevulinate synthase 1-directed small interfering RNA (siRNA), covalently linked to a ligand containing three N-acetylgalactosamine (GalNAc) residues to enable delivery of the siRNA to hepatocytes.

The structural formulas of the givosiran drug substance in its sodium form, and the ligand (L96), are presented below.



Abbreviations: Af = adenine 2'-F ribonucleoside; Cf = cytosine 2'-F ribonucleoside; Uf = uracil 2'-F ribonucleoside; Am = adenine 2'-OMe ribonucleoside; Cm = cytosine 2'-OMe ribonucleoside; Gf = guanine 2'-F ribonucleoside; Gm = guanine 2'-OMe ribonucleoside; Um = uracil 2'-OMe ribonucleoside; L96 = triantennary GalNAc (N-acetylgalactosamine)

GIVLAARI is supplied as a sterile, preservative-free, 1-mL colorless-to-yellow solution for subcutaneous injection containing 189 mg givosiran in a single-dose, 2-mL Type 1 glass vial with a TEFLON[®]-coated stopper and a flip-off aluminum seal. GIVLAARI is available in cartons containing one single-dose vial each. GIVLAARI is formulated in Water for Injection. Sodium hydroxide and/or phosphoric acid may have been added for pH adjustment during product manufacturing.

The molecular formula of givosiran sodium is C₅₂₄ H₆₅₁ F₁₆ N₁₇₃ Na₄₃ O₃₁₆ P₄₃ S₆ with a molecular weight of 17,245.56 Da.

The molecular formula of givosiran (free acid) is C₅₂₄ H₆₉₄ F₁₆ N₁₇₃ O₃₁₆ P₄₃ S₆ with a molecular weight of 16,300.34 Da.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Givosiran is a double-stranded small interfering RNA that causes degradation of aminolevulinate synthase 1 (ALAS1) mRNA in hepatocytes through RNA interference, reducing the elevated levels of liver ALAS1 mRNA. This leads to reduced circulating levels of neurotoxic intermediates aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG), factors associated with attacks and other disease manifestations of AHP.

12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamic effects of GIVLAARI were evaluated in chronic high excretors treated with 0.035 to 2.5 mg/kg single dose and AHP patients treated with 2.5 to 5 mg/kg once monthly and 2.5 to 5 mg/kg once quarterly dose via subcutaneous injection. Dose-dependent reduction in urinary *ALAS1* mRNA, ALA and PBG levels was observed over the 0.035 to 5 mg/kg dose range (0.14 to 2-fold the approved recommended dosage). Median reductions from baseline in urinary ALA and PBG of 83.7% and 75.1%, respectively, were observed 14 days after the first dose of GIVLAARI 2.5 mg/kg once monthly in AHP patients. Maximal reductions in ALA and PBG levels were achieved around Month 3, with median reductions from baseline of 93.8% for ALA and 94.5% for PBG, and were sustained thereafter with repeated once monthly dosing.

Cardiac Electrophysiology

The effect of GIVLAARI on the QTc interval was evaluated in a double-blind, placebo-controlled study and the open-label extension in 94 patients. No large mean increase in QTc (i.e. >20 ms) was detected at the 2.5 mg/kg once monthly dose level. A dedicated thorough QT study has not been conducted with GIVLAARI.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of givosiran and its active metabolite [AS(N-1)3' givosiran] were evaluated following single and multiple dosing in chronic high excreter subjects and AHP patients as summarized in Table 2.

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Givosiran and Its Active Metabolite

		Givosiran	AS(N-1)3' Givosiran
General Information			
Steady-State Exposure	C _{max} [Mean (CV%)]	321 ng/mL (51%)	123 ng/mL (64%)
	AUC ₂₄ [Mean (CV%)]	4130 ng·h/mL (43%)	1930 ng·h/mL (63%)
Dose Proportionality		<ul style="list-style-type: none">Steady-state maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC) for givosiran and AS(N-1)3' givosiran increase proportionally over the 0.35 mg/kg to 2.5 mg/kg once monthly dose range (0.14 to 1-fold the approved recommended dosage).C_{max} and AUC for givosiran and AS(N-1)3' givosiran increase slightly greater than proportionally at doses greater than 2.5 mg/kg once monthly.	
Accumulation		<ul style="list-style-type: none">No accumulation of givosiran or AS(N-1)3' givosiran was observed following multiple dosing.	
Absorption			
T _{max} [Median (range)]		3 (0.5-8) hours	7 (1.5-12) hours
Distribution			
Apparent Central Volume of Distribution (V _z /F) [Mean (RSE%)] ^a		10.4 L (2.3%)	
Protein Binding		90% ^b	Not evaluated
Organ Distribution		Givosiran and AS(N-1)3' givosiran distribute primarily to the liver after subcutaneous dosing.	
Elimination			
Half-Life [Mean (CV%)]		6 hours (46%)	6 hours (41%)
Apparent Clearance [Mean (CV%)] ^a		35.1 L/hr (18%)	64.7 L/hr (33%)
Metabolism			
Primary Pathway		Givosiran is metabolized by nucleases to oligonucleotides of shorter lengths. Givosiran is not a substrate of CYP enzymes ^c .	
Active Metabolite		The active metabolite, AS(N-1)3' givosiran, is equipotent to givosiran in plasma and the AUC ₀₋₂₄ represents 45% of givosiran AUC, at the approved recommended givosiran dosage.	
Excretion			
Primary Pathway		The dose recovered in urine was 5%-14% as givosiran and 4%-13% as AS(N-1)3' givosiran ^d .	
^a Based on population PK model estimation.			
^b Givosiran plasma protein binding was concentration-dependent and decreased with increasing givosiran concentrations (from 92% at 1 µg/mL to 21% at 50 µg/mL).			
^c Based on in vitro study result.			
^d After single and multiple subcutaneous doses of givosiran 2.5 mg/kg and 5 mg/kg.			

Specific Populations

No clinically meaningful differences in givosiran pharmacokinetics or pharmacodynamics (percent reduction in urinary ALA and PBG) were observed based on age (19 to 65 years), sex, race/ethnicity, mild, moderate or severe renal impairment (eGFR ≥ 15 to < 89 mL/min/1.73m² estimated by the Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula), and mild hepatic impairment (bilirubin $\leq 1 \times$ ULN and AST $> 1 \times$ ULN, or bilirubin $> 1 \times$ ULN to $1.5 \times$ ULN). The effect of end-stage renal disease (eGFR < 15 mL/min/1.73m²), and moderate to severe hepatic impairment on givosiran pharmacokinetics is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of givosiran on CYP1A2 Substrates: Concomitant use of a single subcutaneous dose of givosiran 2.5 mg/kg increased caffeine (sensitive CYP1A2 substrate) AUC by 3.1-fold and C_{max} by 1.3-fold [see *Drug Interactions* (7.1)].

Effect of givosiran on CYP2D6 Substrates: Concomitant use of a single subcutaneous dose of givosiran 2.5 mg/kg increased dextromethorphan (sensitive CYP2D6 substrate) AUC by 2.4-fold and C_{max} by 2.0-fold [see *Drug Interactions* (7.1)].

Effect of givosiran on other CYP450 Substrates: Concomitant use of a single subcutaneous dose of givosiran 2.5 mg/kg increased losartan (CYP2C9 substrate) AUC by 1.1-fold with no change in C_{max}; increased omeprazole (sensitive CYP2C19 substrate) AUC by 1.6-fold and C_{max} by 1.1-fold; increased midazolam (sensitive CYP3A4 substrate) AUC by 1.5-fold and C_{max} by 1.2-fold. These changes in exposure were not considered clinically relevant.

In Vitro Studies

Effect of givosiran on CYP450 Enzymes: In vitro studies indicate that givosiran does not directly inhibit or induce CYP enzymes; however, because of its pharmacological effects on the hepatic heme biosynthesis pathway, givosiran has the potential to reduce the activity of CYP enzymes in the liver.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with givosiran.

Givosiran was not genotoxic in the in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assays, an in vitro chromosomal aberration assay in cultured human peripheral blood lymphocytes or the in vivo micronucleus assay in rats.

In fertility and early embryonic development studies, givosiran administered subcutaneously once weekly at doses up to 30 mg/kg in male and female rats prior to and during mating, and continuing in females throughout organogenesis, resulted in no adverse effects on fertility or reproductive function in male or female animals.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of GIVLAARI in patients with acute hepatic porphyria was evaluated in the ENVISION trial (NCT03338816), a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study.

ENVISION enrolled 94 patients with acute hepatic porphyria (AHP) (89 patients with AIP, 2 patients with variegate porphyria [VP], 1 patient with hereditary coproporphyria [HCP], and 2 patients with no identified mutation). Eligible patients were randomized 1:1 to receive once monthly subcutaneous injections of GIVLAARI 2.5 mg/kg or placebo during the 6-month double-blind period. In this study, inclusion criteria specified a minimum of 2 porphyria attacks requiring hospitalization, urgent healthcare visit, or intravenous hemin administration at home in the 6 months prior to study entry. Hemin use during the study was permitted for the treatment of acute porphyria attacks.

The median age of patients studied was 37.5 years (range 19 to 65 years), 89% of patients were female, and 78% were white. GIVLAARI and placebo arms were balanced with respect to historical porphyria attack rate, hemin prophylaxis prior to study entry, use of opioid medications, and patient-reported measures of pain symptoms between attacks.

Efficacy in the 6-month double-blind period was measured by the rate of porphyria attacks that required hospitalizations, urgent healthcare visit, or intravenous hemin administration at home.

Efficacy results for GIVLAARI are provided in Table 3. On average, AHP patients on GIVLAARI experienced 70% (95% CI: 60%, 80%) fewer porphyria attacks compared to placebo.

Table 3. Rate of Porphyria Attacks^a and Days of Hemin Use in Patients with AHP Over the 6-Month Double-blind Period of ENVISION

	Patients with AHP	
	GIVLAARI (N=48)	Placebo (N=46)
Mean Rate (95% CI) of Porphyria Attacks	1.9 (1.3, 2.8)	6.5 (4.5, 9.3)
Rate Ratio ^b (95% CI) (GIVLAARI/placebo)	0.3 ^c (0.2, 0.4)	
Mean Days (95% CI) of Hemin Use	4.7 (2.8, 7.9)	12.8 (7.6, 21.4)
Ratio ^b (95% CI) (GIVLAARI/placebo)	0.3 ^d (0.1, 0.5)	
^a Attacks that require hospitalization, urgent healthcare visits, or intravenous hemin administration at home.		
^b Adjusted for prior hemin prophylaxis status and historical attack rates. A ratio <1 represents a favorable outcome for GIVLAARI.		
^c p < 0.0001		
^d p = 0.0002		

GIVLAARI also resulted in a reduction in hemin use, urinary ALA, and urinary PBG.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

GIVLAARI (givosiran) is a clear, colorless-to-yellow ready-to-use solution available in single-dose vials of 189 mg/mL in cartons containing one vial (NDC 71336-1001-1).

16.2 Storage and Handling

Store at 2°C to 25°C (36°F to 77°F).

Store GIVLAARI in its original container until ready for use.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients of the potential risks of GIVLAARI treatment:

- **Anaphylactic Reaction:** Inform patients about the risk and possible symptoms of severe hypersensitivity reactions that could occur [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- **Hepatic Toxicity:** Inform patients that transaminase elevations may occur, and that laboratory testing will be conducted in the first 6 months of treatment and as clinically indicated thereafter [see *Warnings and Precautions* (5.2)].
- **Renal Toxicity:** Inform patients that increases in serum creatinine and decreases in eGFR have been reported and that laboratory testing will be conducted as clinically indicated [see *Warnings and Precautions* (5.3)].
- **Injection Site Reactions:** Inform patients of the signs and symptoms of injection site reactions (examples include redness, pain, itching, rash, discoloration, or localized swelling) [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Manufactured for: Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02142

Manufactured by: Ajinomoto Althea, Inc., 11049 Roselle Street, San Diego, CA 92121