目次

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）.....9
2.5.1 製品開発の根拠.....9
2.5.1.1 AHP の概要.....9
2.5.1.2 ギボシラン.....12
2.5.1.3 臨床開発プログラムの要約.....14
2.5.1.4 規制対応の経緯.....17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....20
2.5.3.1 薬物動態.....20
2.5.3.1.1 吸収.....20
2.5.3.1.2 分布.....21
2.5.3.1.3 代謝.....21
2.5.3.1.4 排泄.....21
2.5.3.1.5 母集団 PK 解析.....22
2.5.3.2 薬力学.....22
2.5.3.2.1 母集団 PK/PD モデル.....24
2.5.3.3 薬物相互作用（DDI）.....24
2.5.3.4 内因性要因.....25
2.5.3.4.1 日本人被験者.....25
2.5.3.4.2 小児患者.....26
2.5.3.4.3 高齢者.....26
2.5.3.4.4 腎機能障害.....26
2.5.3.4.5 肝機能障害.....27
2.5.3.5 QTc 間隔に対する影響.....27
2.5.3.6 用量の設定根拠.....28
2.5.3.7 免疫原性.....32
2.5.4 有効性の概括評価.....32
2.5.4.1 治験デザイン.....33
2.5.4.2 有効性解析対象集団.....36
2.5.4.3 有効性の結果.....37
2.5.4.3.1 ポルフィリン症発作.....37
2.5.4.3.2 その他の臨床的有効性の指標.....42
2.5.4.3.3 ALA 及び PBG.....44
2.5.4.3.4 ヘミンの投与.....45
2.5.4.3.5 疼痛及び鎮痛薬の使用.....46
2.5.4.3.6 身体機能及び患者の経験.....47

2.5.4.4 効果の持続 49
2.5.4.5 東アジア人被験者での有効性の結果 53
2.5.4.6 日本人被験者での有効性の結果 54
2.5.5 安全性の概括評価 54
2.5.5.1 安全性評価 54
2.5.5.2 安全性解析対象集団 54
2.5.5.3 曝露状況 55
2.5.5.4 有害事象 56
2.5.5.4.1 プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間） 57
2.5.5.4.2 併合データ（001 試験 C、002 試験、003 試験） 59
2.5.5.4.3 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 59
2.5.5.4.4 治験薬の用量変更又は投与中断 60
2.5.5.5 死亡 60
2.5.5.6 重篤な有害事象 61
2.5.5.7 注目すべき有害事象 61
2.5.5.7.1 アナフィラキシー反応及び過敏症 62
2.5.5.7.2 注射部位反応 63
2.5.5.7.3 肝障害 64
2.5.5.7.4 腎障害 66
2.5.5.7.5 皮膚および皮下組織障害 70
2.5.5.7.6 膵炎 71
2.5.5.7.7 悪性腫瘍 74
2.5.5.8 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義） 74
2.5.5.8.1 プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間） 74
2.5.5.8.2 併合データ 75
2.5.5.9 臨床検査 75
2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性 75
2.5.5.10.1 非 AIP 患者の有害事象 75
2.5.5.10.2 内因性要因及び外因性要因の解析 76
2.5.5.10.3 肝機能障害及び腎機能障害 77
2.5.5.10.4 妊娠、生殖及び授乳 78
2.5.5.11 過量投与 78
2.5.5.12 薬物乱用 78
2.5.5.13 補助的な安全性データ 79
2.5.5.14 市販後の使用経験 79
2.5.5.15 薬物有害反応（ADR） 79
2.5.5.16 医薬品安全性監視計画 80
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 81

2.5.6.1 治療の背景 81
2.5.6.2 ベネフィット 82
2.5.6.3 リスク 84
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価及び考察 86
2.5.7 参考文献 88

表

表 2.5.4-1 有効性の評価を裏付ける臨床試験 34
表 2.5.4-2 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者及び AHP 患者を対象とした複合発作の AAR（FAS） 38
表 2.5.4-3 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者及び AHP 患者の複合発作の AAR に関するコンポーネント分析（FAS） 39
表 2.5.4-4 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者を対象としたその他の臨床的有効性の指標 43
表 2.5.5-1 003 試験（プラセボ対照データ）：投与群間の発現割合の差が 5%以上の PT 別有害事象（安全性解析対象集団） 58
表 2.5.5-2 ギボシランの ADR 80

図

図 2.5.1-1 AHP の肝臓のヘム生合成経路に及ぼすギボシランの作用 10
図 2.5.1-2 ギボシランナトリウム（原薬）の構造式 13
図 2.5.1-3 ASGPR を介したギボシランの肝細胞への取り込み機序及び siRNA による mRNA 干渉の機序 14
図 2.5.1-4 ギボシランの臨床開発プログラム 16
図 2.5.3-1 003 試験：6 ヵ月二重盲検期間中の AHP 患者のクレアチニン値で正規化した 尿中 ALA 値及び PBG 値（mmol/mol）の推移 23
図 2.5.3-2 用量の異なるギボシランを QM 投与したときの定常状態の尿中 ALA 値の 用量－反応関係 29
図 2.5.3-3 ALA 測定値モデル及び ALA 低下率モデルで推定した AHP 患者の AAR 30
図 2.5.3-4 ALA 低下率モデルによるプラセボ及びギボシラン（2.5 mg/kg QM）を投与したときの AAR 予測平均値に対する有意な共変量の影響 31
図 2.5.4-1 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者 1 例当たりの 1 ヵ月平均複合発作発現回数（FAS_{AIP}） 40
図 2.5.4-2 003 試験（二重盲検期間）：複合発作の AAR に関するフォレストプロットーAIP 患者を対象としたサブグループ解析（FAS_{AIP}） 41
図 2.5.4-3 003 試験（二重盲検期間）：AHP 患者を対象とした複合発作の AAR に関するウォーターフォールプロット 42

図 2.5.4-4 003 試験 : AIP 患者を対象とした SF-12 領域別スコアの Month 6 のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（FAS_{AIP}）.....47
図 2.5.4-5 003 試験：AIP 患者を対象とした Month 6 の PPEQ（FAS_{AIP}）.....48
図 2.5.4-6 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）: AHP 患者 1 例当たりの 1 ヵ月平均複合発作発現回数（FAS）.....50
図 2.5.4-7 002 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者 1 例当たりの 1 ヵ月平均複合発作発現回数の推移（安全性解析対象集団）.....51
図 2.5.4-8 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者を対象とした尿中 ALA 値（中央値）の推移（FAS）.....52
図 2.5.4-9 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）: AHP 患者を対象とした尿中 PBG 値（中央値）の推移（FAS）.....53
図 2.5.5-1 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）: 来院別の eGFR のボックスプロット（安全性解析対象集団）.....69
図 2.5.5-2 003 試験（プラセボ対照データ）：膵リパーゼ（U/L）の ULN に対する相対値の 来院別ボックスプロット（安全性解析対象集団）.....73
図 2.5.6-1 AHP 患者を対象としたギボシラン群とプラセボ群の重要なイベントのリスク差.....87

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
AAR	Annualized attack rate	年換算発作発現回数
ADA	Antidrug antibodies	抗薬物抗体
ADP	Aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria	ALA 脱水酵素欠損ポルフィリン症
ADR	Adverse drug reaction	薬物有害反応
AHP	Acute hepatic porphyria	急性肝性ポルフィリン症
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
ALAS2	5′-aminolevulinate synthase 2	5′-アミノレブリン酸合成酵素 2
ALT	Alanine transaminase, Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APF	American Porphyria Foundation	-
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク質レセプター
ASHE	Asymptomatic high excreter	無症候性高排出者
AST	Aspartate transaminase, 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 curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose	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
BMI	Body mass index	-
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病対策予防センター
CHE	Chronic high excreter	慢性高排出者
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度の実測値
CSR	Clinical study report	総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用

略号、用語	定義	
	英語	日本語
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
eDiary	Electronic diary	電子日誌
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum change from baseline	最大薬理効果
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準
HCP	Hereditary coproporphyria	遺伝性コプロポルフィリン症
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	-
HLT	High level term	高位語
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	ヒドロキシメチルビラン合成酵素
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IQR	Interquartile range	四分位範囲
ISE	Integrated Summary of Efficacy	-
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	-
IV	Intravenous	静脈内
LFT	Liver function test	肝機能検査
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NRS	Numeric rating scale	数値的評価スケール
OD	Orphan drug	希少疾病用医薬品
OLE	Open-label extension	オープンラベル継続投与
PBG	Porphobilinogen	ポルフォビリノーゲン

略号、用語	定義	
	英語	日本語
PCS	Physical Component Summary	身体的側面の QoL サマリースコア
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDCO	Paediatric Committee	小児用医薬品委員会
PFDD	Patient Focused Drug Development	-
PGIC	Patient Global Impression of Change	変化に対する患者の全般的印象
PIP	Pediatric Investigational Plan	小児臨床試験計画
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPEQ	Porphyria Patient Experience Questionnaire	ポルフィリン症患者の経験に関する質問票
PRIME	European Medicines Agency Priority Medicines scheme	-
PRO	Patient-reported outcome	患者報告による転帰
PT	Preferred term	基本語
Q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
QM	Once monthly	月に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT	心拍数で補正した QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
Ref ID	Reference identification number	-
RISC	RNA-induced silencing complex	RNA 誘導サイレンシング複合体
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RNAi	RNA interference	RNA 干渉
SF-12	12-item Short-Form Health Survey (version 2)	12-item Short-form Health Survey 第 2 版
siRNA	Small interfering RNA	低分子干渉 RNA
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Query	MedDRA 標準検索式

略号、用語	定義	
	英語	日本語
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2\beta}$	Apparent elimination phase half-life calculated as $\ln(2)/\lambda_z$	消失相における見かけの半減期
T_{max}	Time of maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
US	United States	米国
VP	Variegate porphyria	異型（多様性）ポルフィリン症

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1 製品開発の根拠

ギボシラン（AD-60519、ALN-60519 又は ALN-AS1）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。AHP は、重度の衰弱をもたらす、稀で重篤な、肝臓でのヘム合成にかかわる遺伝性疾患群である。肝臓でのヘム生合成に関与する最初の酵素かつ律速酵素が ALAS1 である。下流のヘム合成系酵素の機能喪失型遺伝子変異が誘因となって ALAS1 が誘導され、有毒なヘム生合成中間体であるアミノレブリン酸（ALA）及びポルフォビリノーゲン（PBG）が蓄積し、症状が発現する。ALA 及び PBG の蓄積は、主に神経系の損傷を引き起こし、さらに肝臓及び腎臓など他の臓器の損傷を引き起こす。AHP 患者では、重篤な内臓神経発作が発現し、各発作は永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、発作間に広範な衰弱性の症状及び機能障害がみられ、長期間にわたる疾患関連合併症も生じる[1]。

ギボシランは、RNA 干渉（RNAi）の機序によって肝臓での ALAS1 の合成を阻害し、神経毒性を有する ALA 及び PBG の循環血中濃度を大幅かつ持続的に低下させ、ポルフィリン症の発作並びにその他の徴候及び症状を抑制する。ギボシランの推奨用量は、月に 1 回（QM）2.5 mg/kg 皮下投与である。

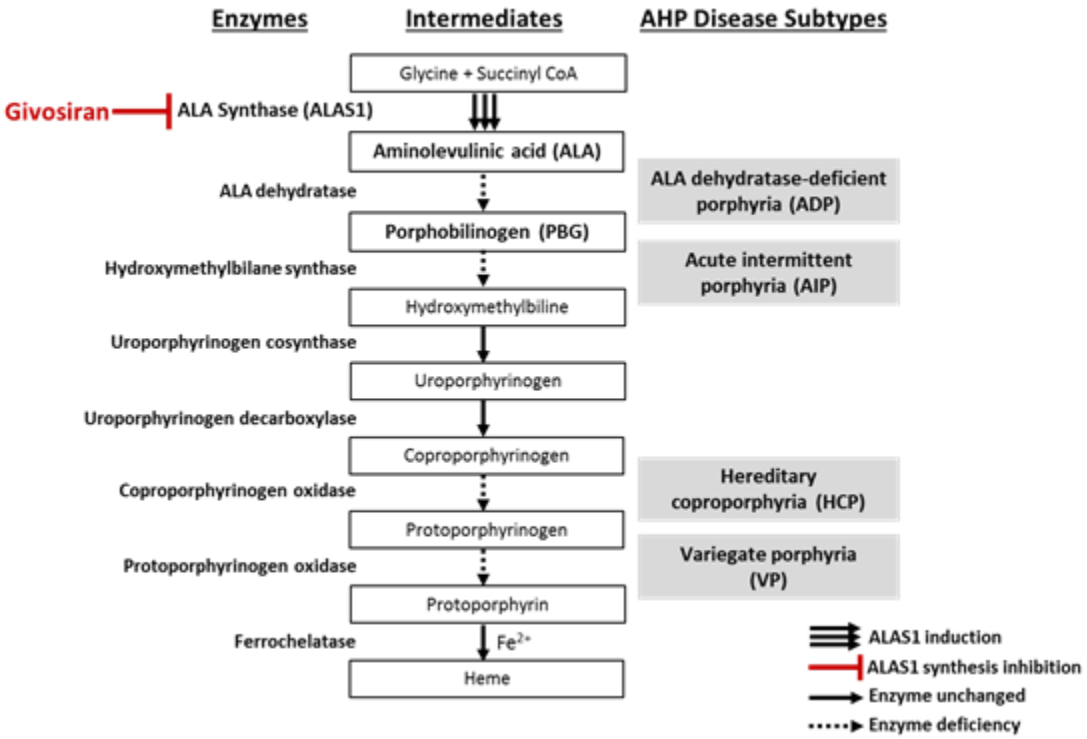
ギボシランの有効性及び安全性は、主として第 III 相国際共同ピボタル試験の無作為化二重盲検プラセボ対照期間の結果によって示され、第 III 相ピボタル試験のオープンラベル継続投与（OLE）期間及び第 I 相試験の結果並びに第 I/II 相 OLE 試験の長期データによって裏付けられている。

2.5.1.1 AHP 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（図 2.5.1-1）。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（*HMBS*、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、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[1,2]。

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、水疱形成など）が発現することがある[1,3]。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[4,5]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生合成中間体である ALA 及び 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。

図 2.5.1-1　AHP の肝臓のヘム生合成経路に及ぼすギボシランの作用



Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; CoA=coenzyme A; Fe^{2+}=ferrous ion.

注：矢印は酵素経路を示す。AHP では肝臓でのヘム生合成の最初の酵素かつ律速酵素である ALAS1 の発現が誘導される。点線の矢印は、AHP の各病型の原因となる酵素の機能喪失型遺伝子変異を示す。ALA 及び PBG は、神経毒性を有する主要なヘム生合成中間体であり、AHP で蓄積する。

複数のエビデンスから、ALA 及び PBG は AHP の病態生理に中心的な役割を有し、損傷の原因となるメディエーターであることが示されている。*in vitro* では、腎臓、肝臓及び神経系を含む複数の細胞種及び組織で、ALA 及び PBG が酸化ストレス、炎症、血管収縮及び細胞死を直接的に誘発することが示されている [6]。さらに、*in vitro* では、ALA は γ-アミノ酪酸（GABA）受容体に直接結合することから、ALA が GABA アゴニストとして作用することでポルフィリン症に伴う内臓神経症状に直接寄与していることが示唆されている [7, 8]。重度の反復性ポルフィリン症発作のため肝移植を受けた患者では、手術後数日以内に ALA 及び PBG の値が正常化し、ポルフィリン症発作及びポルフィリン症に関連する慢性症状が消失した [9, 10, 11]。

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 [1]。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 [1, 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 [2, 3, 4, 9, 15]。

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[16]。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（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書参照）[16, 17]。American Porphyria Foundation（APF）と米国食品医薬品局（FDA）の共催による Patient Focused Drug Development（PFDD）公開会議（2017 年）で、AHP 患者及びその介護者が、疾患による大きな負担について証言した。議事録には「患者の証言によって、重要な課題が明らかとなった。重度で衰弱性の症状、極度の神経障害性疼痛、悪心、麻痺に至る運動障害、錯乱、低ナトリウム血症及び疲労を引き起こすポルフィリン症発作に患者は苦しんでおり、大部分の患者では次第にこれらの症状が慢性化する」と記録されている[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、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%超が高血圧及び慢性腎臓病を有し、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[6]。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[11, 19, 20]。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[21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]。観察研究（IBM MarketScan Commercial 及び Medicare Claims の各データベースを用いた解析）によると、23 ヵ月間の観察期間中に AHP 患者の 4%～7%で膵炎が 1 回以上報告された（[5.3.5.4-4] IBM Claims AHP Study 2、[5.3.5.4-5] IBM Claims AHP Study 3 参照）。これは、AIP 患者以外（AIP 患者と同期間に無作為に選択された 10000 例）では膵炎が 1 回以上報告された患者の割合が 0.4%であったことと対照的であった（[5.3.5.4-5] IBM Claims AHP Study 3 参照）。IBM Medicaid のデータベースを用いた別の観察研究によると、26 ヵ月間の観察期間中に、AIP 患者の 6.9%で膵炎が 1 回以上報告された（[5.3.5.4-6] IBM Claims AHP Study 4 参照）。

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）[28, 29]。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[30]。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[30]。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[31]。

AHP は不完全浸透の遺伝性疾患である。*HMBS* 遺伝子の機能喪失型変異の頻度は 1600～1700 人当たり約 1 人（10 万人当たり約 60 人）であるが、臨床症状の発現にはヘム生合成経路の遺伝子変異に加え、*ALAS1* mRNA の誘導が必須であるため浸透率は低い[28, 32, 33]。通常、AHP の症状は思春期後に発現し、男性よりも女性に多くみられる[9, 28, 34]。AHP 患者の約 80%は女性であり、月経周期に伴って発作が発現し、閉経後にその頻度が低下することがある[1, 35]。

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[5, 34, 36]。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[1]。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[1, 3, 14,19, 37]。

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[35, 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[10, 11, 36]。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。

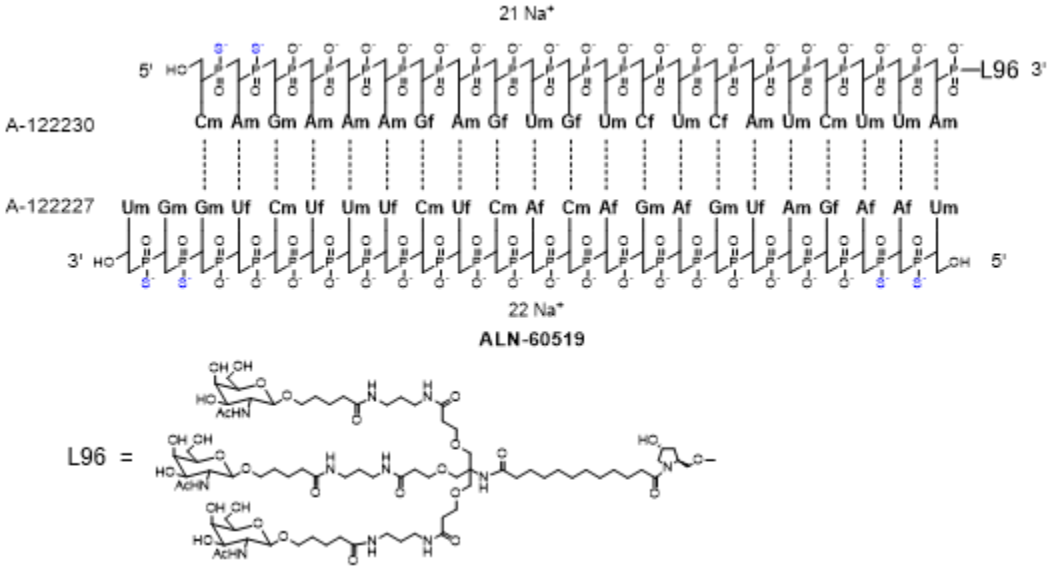
2.5.1.2 ギボシラン

ギボシランは肝臓の *ALAS1* mRNA を抑制する RNAi 治療薬である。ギボシランは、アシアロ糖タンパク質レセプター（ASGPR）を介して肝細胞に取り込まれ、選択的に肝臓に送達されるように設計されている。ASGPR は主に肝細胞表面に高度に発現している。ギボシランは、ASGPR のリガンドとなる三つの N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）に 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（図 2.5.1-2）[39, 40, 41]。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（図 2.5.1-3）[42, 43, 44]。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[1]。

ギボシランは、誘導された肝 *ALAS1* mRNA 量を、RNAi を介して低下させる。その結果、有毒なヘム生合成中間体である ALA 及び PBG の蓄積量が持続的に低下し、全病型の AHP 患者での内臓神経発作及び持続症状の予防と抑制につながると考えられる。ギボシランの推奨用量は、2.5 mg/kg QM

皮下投与である。用量設定根拠の詳細を 2.5.3.6 項に示す。ギボシランの作用機序の詳細については[2.7.2.1.2.2]項を参照のこと。

図 2.5.1-2　　ギボシランナトリウム（原薬）の構造式

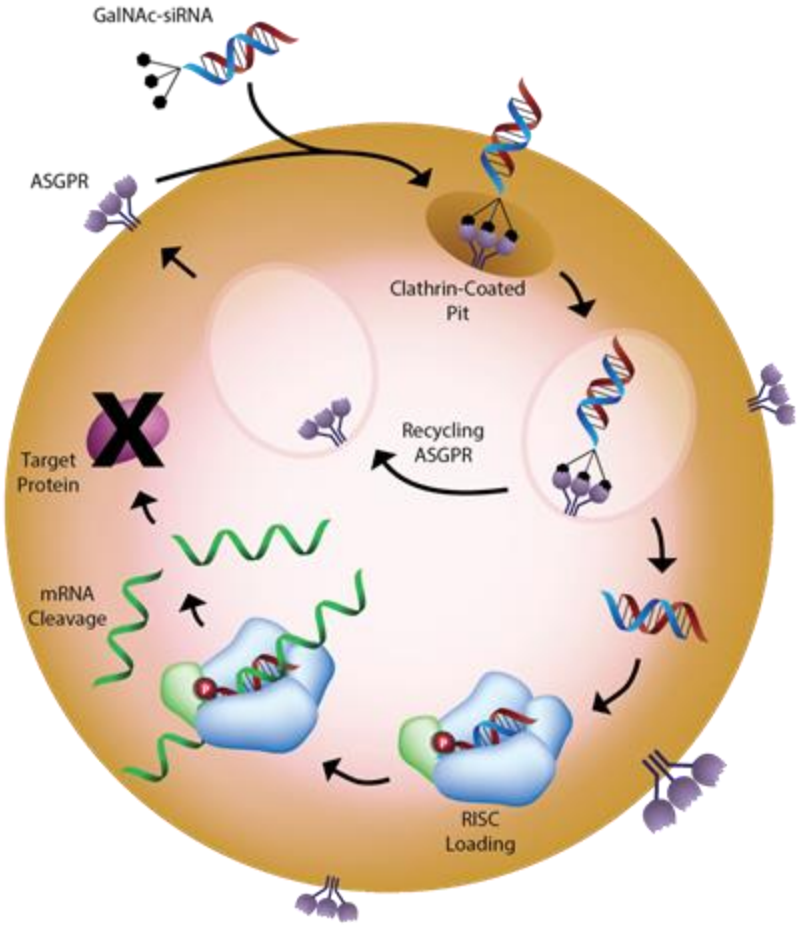


Abbreviations:　Af=adenine 2'-F ribonucleoside; Am=adenine 2'-OMe ribonucleoside; Cf=cytosine 2'-F ribonucleoside; Cm=cytosine 2'-OMe ribonucleoside; Gf=guanine 2'F ribonucleoside; Gm=guanine 2'-OMe ribonucleoside; L96=triantennary GalNAc (N-acetylgalactosamine) with linker; Uf=uracil 2'-F ribonucleoside;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

注：ギボシランの原薬は、合成二本鎖オリゴヌクレオチドであり、アンチセンス鎖（A-122227）及びセンス鎖（A-122230）から構成される。ギボシランの二本鎖の塩基配列を本図に示す。各塩基鎖内では、ヌクレオシドの 3’位の酸素と 5’位の酸素がホスホジエステル結合によって結合している。破線で示すように、センス鎖とアンチセンス鎖は 21 のヌクレオチド塩基対で相補的に結合（ハイブリダイゼーション）する。すべてのホスホジエステル基は負に荷電しており、ナトリウムを対イオンとする。

Source:　[2.7.2]、図 2.7.2.1-1

図 2.5.1-3　ASGPR を介したギボシランの肝細胞への取り込み機序及び siRNA による mRNA 干渉の機序



Abbreviations:　ASGPR=asialoglycoprotein receptor; GalNAc=N-acetyl galactosamine; mRNA=messenger ribonucleic acid; RISC=RNA-induced silencing complex; siRNA=small interfering ribonucleic acid.

注：ギボシランの GalNAc が肝細胞表面の ASGPR と結合すると、ギボシランーASGPR 複合体がエンドサイトーシスによって肝細胞内に輸送され、ギボシランの siRNA が細胞質に放出される。その後、ASGPR はリサイクルされて細胞表面に発現し、ギボシランの取り込みに再利用される。siRNA は、複数サブユニットからなるタンパク質複合体である RISC に取り込まれ、これがガイドとなって siRNA は標的 mRNA 配列に誘導される。siRNA の二本鎖が一本鎖化し、RISC 内のアンチセンス鎖が、標的とする相補的 mRNA 配列の部位特異的な切断を誘導する。その結果、mRNA が分解され、標的タンパク質の発現量が減少する。

Source:　[2.7.2]、図 2.7.2.1-2

2.5.1.3　臨床開発プログラムの要約

臨床開発プログラムの概要

ギボシラン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］とも称される）を対象とした臨床薬理試験、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から構成される（図 2.5.1-4、表 2.5.4-1）。CHE 被験者は AHP 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。また、CHE 被験者の ALA 及び PBG は高値を

示すものの、AHP 患者よりも概して低値である[45,46,47,48]。CHE 被験者は、ALA 及び PBG の持続的高値をもたらす関連遺伝子欠損を有する。したがって、第 I 相試験である 001 試験の Part A 及び Part B（以下、001 試験 A/B）では、健康被験者ではなく CHE 被験者を対象とし、活動性疾患に関連する複雑な自然経過を考慮せずにギボシランの薬力学（PD）的評価をより適切に行うことを可能とした。ギボシランの有効性及び安全性を裏付ける試験に組み入れた AHP 患者は、臨床医が包括的に診療を行う機会のある AHP 患者集団を反映した被験者集団である。発作の頻度に対する治療効果を確認するために、対象を無作為化前 6 ヵ月以内に内臓神経発作が認められた患者に限定した。

CHE 被験者を対象に以下の臨床薬理試験を実施した。

- ALN-AS1-001 試験 Part A 及び Part B（完了）
  - Part A：ギボシランの安全性、薬物動態（PK）及び PD を評価する first-in-human、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与パート
  - Part B：ギボシランの安全性、PK 及び PD を評価する無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与パート
- ALN-AS1-004（以下、004 試験）（完了）：シトクロム P450（CYP）活性に givosiran が及ぼす影響を評価する非盲検、第 I 相薬物相互作用（DDI）試験

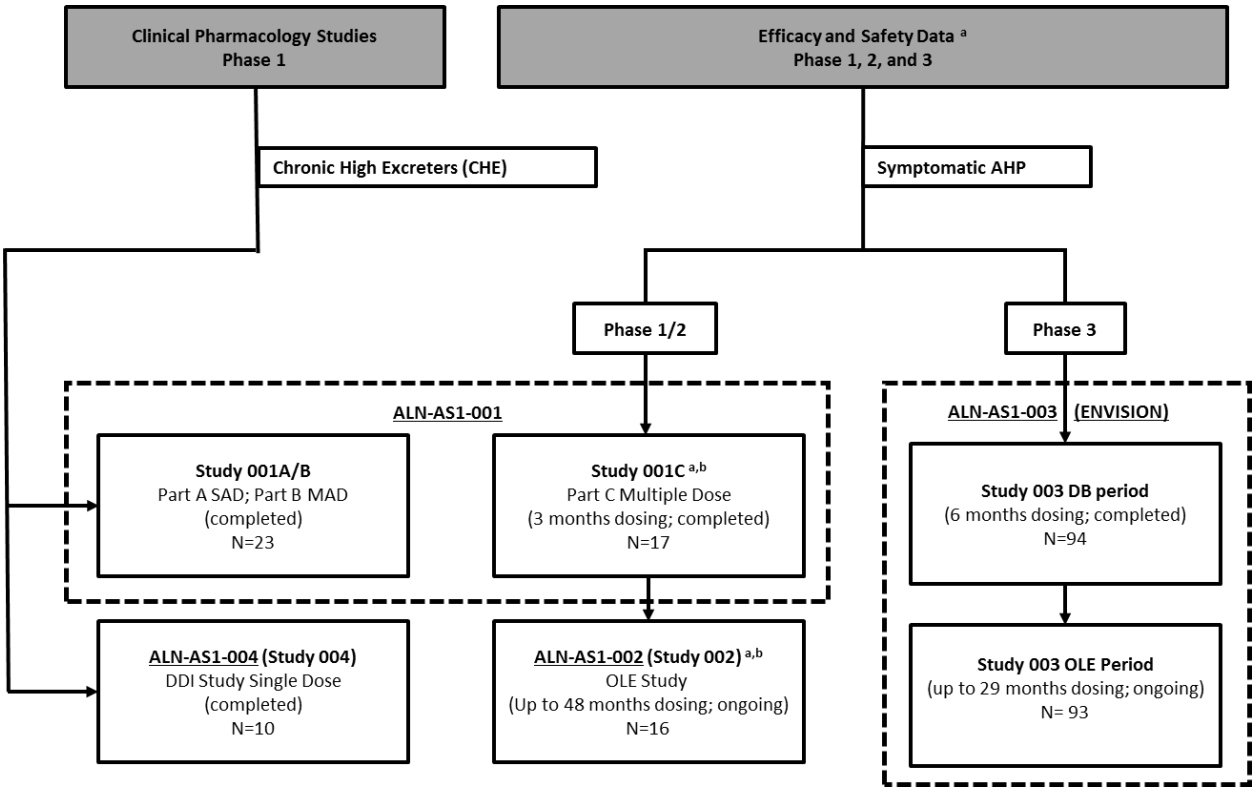
AHP 患者に対するギボシランの有効性及び安全性を裏付けるため、以下の臨床試験を実施した。

- ALN-AS1-003（ENVISION 試験）（以下、003 試験）：二つの期間から構成される、多施設、国際共同第 III 相試験
  - 6 ヵ月間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照期間（003 試験の二重盲検期間）（完了）：AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg QM を皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する。
  - OLE 期間（003 試験の OLE 期間）（進行中）：003 試験の二重盲検期間を完了した AHP 患者を対象に、ギボシランを最大 29 ヵ月間投与したときの長期安全性及び有効性を評価する。
- ALN-AS1-001 試験 Part C（以下、001 試験 C）（完了）：AIP 患者にギボシランを反復投与したときの安全性、PK、PD 及び臨床効果を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与パート
- ALN-AS1-002 試験（以下、002 試験）（進行中）：001 試験 C を完了した AIP 患者を対象に、ギボシランの安全性、PK、PD 及び有効性を評価する長期 OLE 試験

AHP が希少かつ重篤な疾患であること、現在の治療選択肢が限られていることを考慮し、FDA、欧州医薬品庁（EMA）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、003 試験の二重盲検期間から得られたデータを主要な有効性及び安全性のデータとし、001 試験 C、002 試験及び 003 試験の OLE 期間から得られたデータを臨床的有効性及び安全性を裏付けるデータとして、ギボシランの製造販売承認申請を行うことに合意した。進行中の 002 試験及び 003 試験の OLE 期間のデータについては、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに得られたデータを本申請資料に含めた。完了した 001 試験及び 004 試験の最終結果も本申請資料に含めた。

ギボシランは、臨床試験に加えて、早期アクセスプログラムで患者に投与可能となっている。米国（US）では、ギボシランの拡大アクセスプログラム（ALN-AS1-005 試験）に 5 例の患者が参加し、すべての患者が市販のギボシランによる治療に移行した。また、カナダ、欧州連合（EU）及びオーストラリアでもプログラムは実施中であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 44 例の患者が参加している。

図 2.5.1-4　ギボシランの臨床開発プログラム



Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; DB=double-blind; DDI=drug-drug interaction; MAD=multiple ascending dose; OLE=open-label extension; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; SAD=single ascending dose.

注：点線の四角は複数のパートから構成される臨床試験を示す。

a) AHP 患者で PK 及び PD を評価した。

b) 001C/002 試験には AHP 患者のうち AIP 患者を組み入れた。

患者中心で臨床的に意味のある評価項目の設定根拠

ピボタル試験である 003 試験で用いる、ギボシランの AHP 患者に対する治療上のベネフィットの評価に最も適した転帰尺度及び評価項目を特定するため、患者中心の体系的なアプローチを用いた。複数のエビデンスから、内臓神経発作中の負担だけでなく、患者報告による転帰（PRO）、QoL、疾患の影響など､疾患による負担全体の評価を目的とした評価項目を選択することが妥当と考えられた。最初に、AHP 患者の自然経過について理解を深めるため、詳細な文献検索とともに、観察試験である ALN-AS1-NT-001 試験（以下、EXPLORE 観察試験）を実施した。EXPLORE 観察試験の Part A（完了）の観察期間は 6～12 ヵ月間であり、Part B（進行中）の観察期間はより長期の 36 ヵ月間である。EXPLORE 観察試験 Part A の最終総括報告書（CSR）を本申請資料に添付する。さらに、疾患による負担を患者から直接聴取することを目的として、患者面談による定性的研究が実施された [16]。EXPLORE 観察試験及び定性的研究のデータを、001 試験及び 002 試験の臨床データ、FDA/APF の PFDD 公開会議「The Voice of the Patient」（2017 年 3 月）の議事録 [18] 並びに臨床専門家及び PRO の専門家の意見とともに、003 試験の転帰尺度及び評価項目を決定するために用いた。PRO、QoL 及び疾患の影響に関する評価項目の設定の詳細については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Patient Symptom and Experience Report を参照のこと。

以上のアプローチの結果から、内臓神経性のポルフィリン症発作が、AHP の臨床症状のうち最も重要で、かつ重篤であることが確認された。各発作は極めて重症で、永続的な障害をもたらす可能性があり、発作の多くは病院又は緊急医療の現場での治療を要した。したがって、ピボタル試験である 003 試験の主要な転帰尺度を、互いに重複しないポルフィリン症発作の複合（ポルフィリン症複合発作）とし、入院を要したポルフィリン症発作、緊急受診を要したポルフィリン症発作、又は自宅（入院又は緊急受診に該当しないあらゆる場所）でのヘミン IV 投与を要したポルフィリン症発作と定義した。EXPLORE 観察試験及び 001 試験 C では、ポルフィリン症複合発作はポルフィリン症発作全体の大部分を占め、客観的な測定が可能であった。この定義によって、臨床的に意味のあるポルフィリン症発作のピボタル試験での定量的な評価が厳密かつ再現可能となった。

その他の本疾患による負担として、ヘミン IV 投与、疼痛（オピオイド及び非オピオイド鎮痛薬の使用を伴う）、疲労及び悪心の症状、並びに身体機能、日常生活及び健康全般に対する悪影響が挙げられる。神経障害を重要な概念とみなしたが、プラセボ対照介入試験での 6 ヵ月間の投与期間中に、神経障害の項目に合理的な変化が認められることは不確実であるため、評価項目に含めなかった。また、ポルフィリン前駆体の蓄積が本疾患の徴候及び症状の原因であることから、ALA 値及び PBG 値を評価項目とした。評価項目の詳細については[2.7.3.1.3]項を参照のこと。

2.5.1.4 規制対応の経緯

ギボシランは、US で AHP 成人患者（2019 年 11 月）、ブラジルで AHP 成人患者（2020 年 7 月）、欧州経済領域（EEA）で成人及び青年期（12 歳以上）の AHP 患者（2020 年 3 月）の治療薬として承認されている。さらに 2020 年 10 月にカナダで AHP 成人患者、2021 年 3 月にスイスで成人及び青年期（12 歳以上）の AHP 患者の治療薬として承認された。

ギボシランの臨床開発プログラムには、保健当局（FDA、EMA、スウェーデン医薬品局及び PMDA）からの科学的助言を反映した。これらの相談で、品質、非臨床開発及び第 III 相ピボタル試験（003 試験）を含む臨床開発について協議した。

AHP を適応とした希少疾病用医薬品（OD）指定を、2016 年 8 月 29 日に EMA（EU/3/16/1731）及び FDA（Reference identification number［Ref ID］[redacted]）から取得し、2020 年 6 月 5 日に厚生労働省（指定番号（R2 薬）第 470 号）から取得した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、肝性ポルフィリン症の急性発作予防を適応とした EMA Priority Medicines scheme（PRIME）の指定（EMA/PRIME/17/003）を取得した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、AHP 患者の発作予防を適応とした Breakthrough Therapy Designation（Ref ID 4101981）を FDA から取得した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、EMA は、AHP を適応としたギボシランの申請にあたり、小児患者が稀であり臨床試験は実施不可能であるという理由から、あらゆる小児集団を対象とした小児臨床試験計画（PIP）の製品別免除を認めた（PIP 免除番号 P/0038/2019）。最初の PIP 免除申請を 20[redacted] 年 [redacted] 月に提出した（[redacted]）。EMA 小児用医薬品委員会（PDCO）は、本疾患が小児集団では稀であり、意味のある小児臨床試験を実施することは不可能であると認めたものの、発作が認められる極めて稀な小児（思春期後の小児である可能性が高い）に対してギボシランが大きなベネフィットをもたらす可能性があると考えた。PDCO の合意のもと、[redacted]

[redacted]こととした PIP 改訂版を提出した。しかし、[redacted]ため、PDCO によって製品別免除が認められた。

AHP を適応としたギボシランの申請は、FDA による OD 指定に基づき、US の Pediatric Research Equity Act の要件に該当しないとされている。

20[redacted]年[redacted]月及び 20[redacted]年[redacted]月、[redacted]回の EMA との[redacted]相談で科学的助言を得た（[redacted]、[redacted]、[redacted]）。FDA からは、20[redacted]年[redacted]月の[redacted]相談（Ref ID [redacted]）、20[redacted]年[redacted]月の[redacted]回の[redacted]（Ref ID [redacted]）で助言を得た。主な相談結果を以下に示す。

- AHP の希少性を踏まえ、FDA 及び EMA は、[redacted]こと、[redacted]ことに合意した。2.5.4 項に示すとおり、003 試験の二重盲検期間に、有効性の主要評価項目及びその他の評価項目で、統計学的に有意かつ臨床的に意味がある結果が得られ、頑健で一貫していた。したがって、[redacted]と考えられる（CHMP/EWP/2330/99; Guidance for Industry, Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products, US Food and Drug Administration,1998）。
- EMA 及び FDA は、[redacted]ことを推奨したが、[redacted]ことを承知していた。これを踏まえて[redacted]
- [redacted]について、EMA 及び FDA から合意が得られた。[redacted]こととした。
- EMA は、[redacted]ことを推奨した。治験依頼者は、[redacted]ことを提案している（2.5.5.16 項）。

また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施し、[redacted]について合意が得られた。

対面助言で、申請者は以下の事項について PMDA の助言を求めた。

- [redacted]について

  - PMDA は、[redacted]ことを受け入れた。
- 003 試験での日本人患者の評価計画について
  - PMDA は、[redacted]について合意した。
  - さらに、[redacted]こととした。PMDA は、[redacted]ことを要請した。
- [redacted]について
  - PMDA は、[redacted]よう申請者に助言した。これに応じて、申請者は、[redacted]（[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR 参照）。

[redacted]相談を実施した後、申請者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]を提出し（受付番号[redacted]）、PMDA は[redacted]ことを受け入れた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（受付番号[redacted]）で、PMDA は[redacted]について合意した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（受付番号[redacted]）で[redacted]について合意し、その後、PMDA は[redacted]ことについて合意した。

正式な相談記録を[1.13]に添付する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ギボシラン製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。ギボシラン製剤の組成については[2.7.1]項、表 2.7.1.1-2 を参照のこと。

ギボシランの臨床開発中に、製剤の製造スケール、処方、製造工程並びに容器及び施栓系に変更はなかった。製剤濃度及び充填容量（含有量）のみ変更し、001 試験及び 002 試験（2018 年 3 月まで）では 165 mg/mL（ギボシランナトリウム 175 mg/mL に相当）のギボシラン溶液を 0.5 mL 充填した 2 mL バイアルを使用し、002 試験（2018 年 4 月以降）、004 試験及び 003 試験（データカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）では 189 mg/mL（ギボシランナトリウム 200 mg/mL に相当）のギボシランを 1.0 mL 充填した 2 mL バイアルを使用した（[2.7.1]項、表 2.7.1.1-3 参照）。大部分の患者に対して 1 バイアルで規定量を投与できるようにするため、製剤濃度及び充填容量（含有量）を変更した。

これらの変更によるギボシラン製剤の品質及び安定性への影響はなく（[3.2.P.2.3]参照）、ギボシランの PK への影響はないと考えられる。したがって、生物学的同等性又はバイオアベイラビリティ試験を不要と判断し、実施しなかった。003 試験でギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの血漿中曝露量は 001 試験と同程度であり、製剤濃度及び充填容量（含有量）の変更がギボシランの PK に影響しないことが更に確認された（[2.7.2.3.1.2]項参照）。

ギボシラン及びその主要活性代謝物である AS(N-1)3′ギボシランの血漿中及び尿中濃度、本申請の適応症に関連するバイオマーカー（ALA、PBG）の血漿中及び尿中濃度、並びに抗薬物抗体（ADA、免疫グロブリン［Ig］G/IgM、IgE）の測定に用いた生体試料分析法については[2.7.1.1.4]項を参照のこと。

用いたすべての生体試料分析法は、分析法の確立及びバリデーション時点で有効であった規制当局のガイドライン及び業界のベストプラクティスに基づき確立した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ギボシラン及びそのアンチセンス鎖のヌクレオチドが一つ切断されて生成する主要活性代謝物である AS(N-1)3′ギボシランの血漿中 PK を、001、003（東アジア［日本、台湾、韓国の治験実施医療機関で組み入れられた被験者と定義］の治験実施医療機関で組み入れられた被験者のみ）及び 004 試験では経時的に採取した試料に基づいて評価し、002 及び 003 試験ではスパースサンプリング試料に基づいて評価した。ギボシランの PD 及び免疫原性を、四つの臨床試験すべてで評価した。ギボシランの PK、PD 及び ADA の評価は、001 試験 A/B 及び 004 試験では CHE 被験者を、001 試験 C、002 及び 003 試験では AHP 患者を対象とした。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

皮下投与後のギボシラン及びその主要代謝物 AS(N-1)3’ギボシランの一相性の血漿中 PK プロファイルは予測されたとおりであり、すべての試験間、及び CHE 被験者と AHP 患者でおおむね一致した。ギボシラン及び AS(N-1)3’ギボシランの曝露量は、0.35～2.5 mg/kg の単回投与及び反復投与後では用量にほぼ比例して増加し、2.5～5.0 mg/kg では用量比をわずかに上回って増加した。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 皮下投与したとき、ギボシランは速やかに注射部位から血漿中に吸収され、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 0.5～2 時間であった。AS(N-1)3′ギボシランの T_{max} の中央値は 2～8 時間であった。皮下投与後の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量の変動は軽度～中程度であった。QM 反復投与後に血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの蓄積が認められなかったことから、ギボシラン初回投与後の曝露量が定常状態の全身曝露量に相当する。

ヒトでは皮下投与後のギボシランの絶対的バイオアベイラビリティを算出していない。ラットでの放射性標識体を用いたマスバランス試験の結果から、ギボシランのバイオアベイラビリティはほぼ完全であることが推定される（[2.7.2.3.1.1（1）]項参照）。

2.5.3.1.2　分布

長期間にわたる肝臓での放射能曝露により被験者に健康被害が生じる可能性が懸念されるため、FDA（Ref ID [redacted]）及び EMA（[redacted]）の合意のもと、ヒトを対象とする放射性標識体を用いた吸収、分布、代謝及び排泄試験を実施しなかった。ラットを用いたマスバランス試験、非臨床 PK 試験及び臨床試験の累積データに基づき、ヒトでのギボシランの PK を説明した。ラットでの放射性標識体を用いたマスバランス試験では、皮下投与後、ギボシランは ASGPR を介した肝取り込みにより、速やか、かつ選択的に肝臓に分布した。腎臓の曝露量は肝臓の 4 分の 1 であり、その他の組織への分布は無視できる程度であった。ギボシランは心臓及び中枢神経系に分布しないことから、心筋への蓄積や血液脳関門の通過はないと考えられる。

In vitro 試験では、臨床でギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときと同程度の濃度で、ギボシランのヒト血漿タンパク結合率が 90%超であった。

母集団 PK 解析の結果、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの中心コンパートメントの見かけの分布容積は、いずれも 10.4 L と推定された。

2.5.3.1.3　代謝

ギボシランは肝臓でヌクレアーゼによって代謝されるが、CYP 酵素によっては代謝されない（[2.4.3.5]項参照）。皮下投与後、ギボシランは主に AS(N-1)3′ギボシランに代謝される。AS(N-1)3′ギボシランは、ギボシランと同程度の力価の薬理活性を有する。ヒトでは AS(N-1)3′ギボシランが血漿中及び尿中で検出される唯一の代謝物であり、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの血漿中 AS(N-1)3′ギボシランの曝露量（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［$AUC_{0\text{-}24}$］）は、ギボシランの曝露量の約 43%～45%を占めた（[2.7.2.2.1.3（2）]項参照）。

2.5.3.1.4　排泄

ヒトでは、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランは血漿中から速やかに消失し、モデルで推定した定常状態下の見かけのクリアランスはそれぞれ 36.6 及び 23.4 L/h、消失相における見かけの半減期（$t_{1/2\beta}$）は約 5 時間であった（[2.7.2.3.1.1（4）]項参照）。血漿からのクリアランスが高いことは、ギボシランが血漿から肝臓に速やかに取り込まれることを反映しており、ギボシランでは総クリアランスの 52%、AS(N-1)3′ギボシランでは総クリアランスの 81%が肝取り込みによるものであった（[2.7.2.3.2.3（2）]項参照）。

ヒトでのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの腎クリアランス（CL_R）は、それぞれ 1.22～9.19 L/h 及び 1.4～12.34 L/h であった（[2.7.2.3.1.1（4）]項参照）。しかし、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの尿中回収率は、それぞれ投与量の 5%～14%及び 4%～13%のみであった。CL_R が高いことは腎臓がヒトでのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの効率的な排泄経路であることを示唆しているが、ASGPR を介した大容量の肝取り込みに比べて CL_R の総クリアランスに占める割合は低かった（約 16.7%）。

放射性標識体を用いたラットの試験では、薬物由来放射能の主な排泄経路は腎臓であり（[2.6.4.6.2]項参照）、投与 56 日後までに 57.8%及び 14.3%の薬物由来放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。しかし、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの尿中排泄率はそれぞれ投与量の 3.38%及び 0.971%のみであり、排泄された放射能の大部分は極性を示す不活性で小さなギボシランの切断産物

であると考えられる。ラットでは肝胆道系排泄も重要な排泄経路であり、薬物由来放射能の約 27%は胆汁中に回収された（[2.6.4.6.2]項参照）。

2.5.3.1.5　母集団 PK 解析

001、002 及び 003 試験の CHE 被験者及び AHP 患者から得られた併合データを用いて母集団 PK 解析を実施した。これらの解析方法及び結果については[2.7.2.3.2]項を参照のこと。血漿中ギボシラン濃度は、皮下投与部位からの一次吸収、及び全身循環での AS(N-1)3′ギボシランへの代謝を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述された。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランのいずれも、肝クリアランス及び CL_R によって血漿中から消失した。

共変量解析で、年齢、性別、人種、体重、軽度～重度の腎機能障害及び軽度の肝機能障害はギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示された（[2.7.2.3.2.3]項参照）。人種（東アジア人［日本、台湾、韓国の治験実施医療機関で組み入れられた被験者と定義］及び非東アジア人）は、母集団 PK モデルによって肝取り込み及びギボシランの代謝に対する統計学的に有意な共変量であることが確認され、非東アジア人被験者と比較して東アジア人被験者ではギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）がそれぞれ 34%及び 16%増加すると予測された。体重が吸収速度定数に影響する有意な共変量であることや非東アジア人被験者と比較して東アジア人被験者で体重が軽いことを考慮すると、この母集団で推定血漿中曝露量が大きくなった原因は、交絡因子である体重の影響による可能性がある。しかし、平均曝露量に差があるにもかかわらず、両被験者集団の血漿中曝露量が個体間変動の範囲内であった（[2.7.2.3.2.3（4）]項参照）。重要なこととして、ギボシランの PD は東アジア人被験者と非東アジア人被験者で同様であり、両被験者群で同程度の尿中 ALA 値の低下が認められた（[2.7.2.3.7.2（2）]項参照）。したがって、これらの差は臨床的に意味のある差ではないと判断された。

青年期（12 歳以上、18 歳未満）患者へのギボシランの投与は、成人（18 歳以上）の PK モデルのアロメトリックスケーリングに基づいた。米国疾病対策予防センター（CDC）の成長曲線に基づき、12 歳の男児及び女児の体重の中央値を 40 kg と仮定し、PK をシミュレートした。モデルに基づくシミュレーションの結果、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの定常状態下の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン曝露量は、青年期患者と成人患者との間で臨床的に意味のある差はないことが示された（[2.7.2.3.2.3（5）]項参照）。

2.5.3.2　薬力学

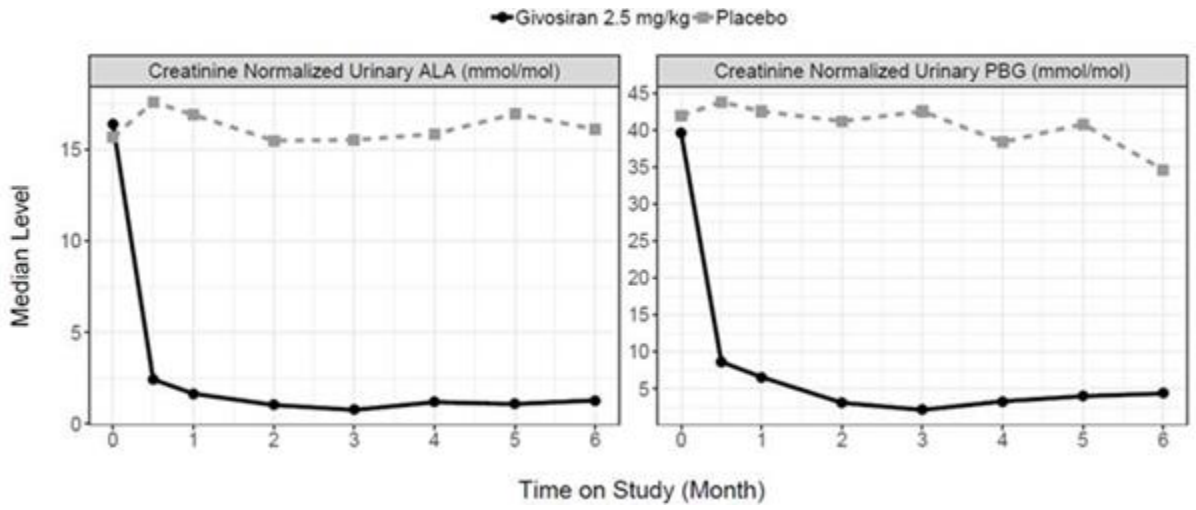
<u>ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの薬力学</u>

ギボシランは ALAS1 を阻害し、AHP 発現の主な要因である循環血中の ALA 値及び PBG 値を低下させることによって効果を示す。血漿中 ALA 値及び PBG 値はそれぞれの尿中濃度と高い相関関係を示したことから、ギボシランの臨床試験では標的阻害のバイオマーカーとして尿中 ALA 値及び PBG 値を評価した。

AHP 患者を対象としたプラセボ対照試験（003 試験）で、ベースラインの尿中 ALA 及び PBG の中央値は、それぞれ基準範囲上限（ULN : ALA 1.47 mmol/mol CR、PBG 0.137 mmol/mol CR、ALA White Paper 参照）の約 13 倍及び 345 倍であった。ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与によって、尿中 ALA 値及び PBG 値は速やかに低下し、初回投与 14 日後にベースラインからの低下率はほぼ最大（それぞ

れ 83.6%及び 75.0%）になった。ALA 値及び PBG 値の低下の程度は、ギボシラン QM 反復投与 3 ヵ月後（Month 3）までに定常状態に達した（低下率の中央値：ALA 93.7%、PBG 94.4%）。Month 6 の尿中 ALA 値（中央値［範囲］：1.28［0.15～52.4］mmol/mol CR）及び PBG 値（中央値［範囲］：4.35［0.06～108］mmol/mol CR）は、基準値近くまで低下した（図 2.5.3-1）。ALA 値及び PBG 値の低下は投与 21 ヵ月後まで持続した（低下率の中央値：ALA 91.5%、PBG 91.4%）。

図 2.5.3-1　003 試験：6 ヵ月二重盲検期間中の AHP 患者のクレアチニン値で正規化した尿中 ALA 値及び PBG 値（mmol/mol）の推移



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; DB=double-blind; PBG=porphobilinogen

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figures 14.4.2.2.2 and 14.4.2.8.2

002 試験では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与したとき、投与開始 6 ヵ月後の ALA 値及び PBG 値の低下率の中央値はそれぞれ 91.6%及び 94.4%であった。ギボシランの PD 効果は、AHP 患者を対象とした 001 試験 C、002 及び 003 試験でおおむね同様であり（[2.7.2.3.3]項、表 2.7.2.3-7 参照）、これら 3 試験のギボシラン投与 6 ヵ月後の ALA 値及び PBG 値の低下率の中央値はそれぞれ 85%超及び 81%超であった。

003 試験でプラセボ投与からギボシラン 1.25 又は 2.5 mg/kg QM 投与へ移行したときの薬力学

プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群（17 例）で、OLE 期間の投与 6 ヵ月時点（Month 12 来院）の ALA 値及び PBG 値のベースラインからの低下率（中央値）は、それぞれ 88.2%及び 74.8%であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.3.2、Table 14.2.4.4.2 参照）。

プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群（17 例）とプラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群（29 例）とを比較したとき、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は、ギボシラン 1.25 mg/kg QM 群（それぞれ−12.90 及び−30.59 mmol/mol CR）と比較してギボシラン 2.5 mg/kg QM 群（それぞれ−13.49 及び −35.76 mmol/mol CR）の方が大きいことが示された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.3.4、Table 14.2.4.4.3 参照）。すなわち、AHP 患者での ALA 値及び PBG 値はギボシラン 1.25 mg/kg 投与で大きく低下したが、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与では更に大きく低下することが示された。

2.5.3.2.1 母集団 PK/PD モデル

母集団 PK/PD モデルにより、広範な用量（0.035～5.0 mg/kg）での ALA 値低下を指標とした用量－反応関係を評価した。ギボシランによる ALA 値低下を指標とした用量－反応関係は、最大薬理効果（E_{max}）関係により最も適切に記述され、用量に伴って ALA 値低下率は大きくなり、2.5 mg/kg QM 投与でプラトーに達した。ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの定常状態下の ALA の中央値（1.37 mmol/mol CR）は基準値範囲内にあり、ベースラインからの低下率の中央値は 90.5%であった。2.5 mg/kg を下回る用量では PD 効果が低下し、2.5 mg/kg を上回る用量では、臨床的に意味のある ALA 値低下率の更なる増大は得られないと推測される。本モデルで、ALA 値は初回投与後 14 日以内に大幅に減少し、PD 効果は 3 ヵ月以内に定常状態に達すると予測される。母集団 PK/PD モデルの概要については[2.7.2.3.4]項を参照のこと。

共変量解析の結果、年齢、性別、人種、体重、軽度～重度の腎機能障害、軽度の肝機能障害は、ALA 値の低下に影響を及ぼさないことが示された。ベースラインの ALA 値（最大で ULN の 60 倍［ベースラインの最大値］）にかかわらず、すべての AHP 患者で、ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与によって ALA 値は基準範囲に近づくと予測された。

青年期（12 歳以上、18 歳未満）患者へのギボシランの投与を支持するため、体重 40 kg の患者の肝臓中及び RISC 中ギボシラン濃度をアロメトリックスケーリングによって算出し、尿中 ALA 値低下率を指標としたギボシランの PD を推定した結果、青年期患者へのギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与による PD 効果は、成人で観察された PD 効果と同様であることが示された。したがって、PK/PD モデルより、成人用量は、AHP を有する 12 歳以上の青年期患者にも適切であると考えられる（[2.7.2.3.4.3（6）]項参照）。

2.5.3.3 薬物相互作用（DDI）

ギボシランは CYP 酵素によって代謝されないため、CYP 酵素阻害薬又は誘導薬との DDI の可能性は低い。*In vitro* 試験の結果から、ギボシランは主要な CYP 酵素に対する阻害薬又は誘導薬ではないこと、薬物トランスポーターを阻害しないことが示された。

ヘムは CYP 酵素生成に必要な成分であるため、ギボシランが ALAS1 を阻害して肝臓中で生合成されるヘムが減少することによって、理論的には CYP 酵素活性を抑制する可能性がある。ギボシランが CYP 酵素活性に影響するか否かを、CHE 被験者を対象とした非盲検 DDI 試験（004 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）のプローブ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ァン（CYP2D6）の PK に対するギボシランの影響を検討した[49, 50]。

004 試験の結果、ギボシランは血漿中プローブ基質の曝露量（血漿中濃度－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ァンでは 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、ギボシランは 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。これらの結果は、ギボシランが CYP1A2 及び CYP2D6 の代謝活性を中程度に阻害し、CYP3A4 及び CYP2C19 の作用を軽度に阻害し、CYP2C9 の作用には影響を及ぼさないことを示している。したがって、ギボシランを CYP1A2 又は CYP2D6 の基質であり治

療域が狭い薬剤と併用する際には慎重に投与する必要がある（CYP1A2 又は CYP2D6 により代謝される薬剤の一覧については[5.3.3.4-1-01] 004 試験治験実施計画書参照）。詳細については[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR を参照のこと。

2.5.3.4 内因性要因

母集団 PK 及び PK－PD モデルを用いたサブグループ解析及び共変量評価の結果、ギボシランの PK 及び PD に対する年齢、性別、人種又は体重による臨床的に意味のある影響は認められなかった（[2.7.2.3.7]項参照）。

2.5.3.4.1 日本人被験者

日本人被験者でのギボシランの吸収、分布、代謝及び排泄は、非東アジア人被験者の結果と同様であった。

- 東アジア人被験者（日本人被験者を含む）にギボシラン 2.5 mg/kg を投与したとき、血漿中ピーク濃度は投与後約 2 時間に認められ、最高血漿中濃度の実測値（C_{max}）（平均値）は 518 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$（平均値）は 7080 ng· h/mL であり、東アジア人被験者と非東アジア人被験者とのギボシランの吸収は同程度であると考えられた（[2.7.2.3.1.1（1）]項参照）。
- 東アジア人集団で ASGPR の発現に差が認められるという報告がないことから、ギボシランの分布は東アジア人被験者と非東アジア人被験者で同様であると推測された。このことは、ギボシラン投与量に対する見かけの肝臓分布の割合が東アジア人被験者で 74.7%、非東アジア人被験者で 80.7%と推定された母集団 PK モデルによって確認された（[2.7.2.3.1.1（2）]項参照）。
- 非東アジア人被験者と同様に、東アジア人被験者でもギボシランは主に AS(N-1)3′ギボシランに代謝された。モデルによる血漿中の代謝割合の推定値は、東アジア人被験者（33%）と非東アジア人被験者（36%）で同程度であった（[2.7.2.3.1.1（3）]項参照）。
- 非東アジア人被験者と同様に、東アジア人被験者でのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの CL_R は推算糸球体濾過量（eGFR）（2～3 L/h）と同程度であった。単回及び反復投与したときの投与量に対する 24 時間の尿中回収率は、ギボシランが 7%～9%、AS(N-1)3′ギボシランが 5%～8%であった（[2.7.2.3.1.1（4）]項参照）。

全体的に、ギボシランの PK 及び PD は東アジア人と非東アジア人で同様であった。

- 2 つの被験者集団間で、ギボシラン及びその代謝物の血漿中曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった（[2.7.2]項、表 2.7.2.3-24 参照）。
- ベースラインの尿中 ALA 値及び PBG 値及びベースラインからの低下率は、東アジア人被験者と全体集団で同様であった（[2.7.2]項、表 2.7.2.3-25 参照）。
- 母集団 PK モデルから、2 つの集団の曝露量の差は、血漿中ギボシランの曝露量の個体間変動の範囲内にあったことから、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。
- PK/PD モデルで人種は有意な共変量でなかったことから、ギボシランの PD 効果は東アジア人被験者と非東アジア人被験者で同様であることが示された。

東アジア人被験者と非東アジア人被験者のギボシランの PK 及び PD の比較結果に基づき、日本人被験者でのギボシランの推奨用法・用量を、全被験者と同じ 2.5 mg/kg QM 投与とした（日本人被験者の用量の設定根拠を 2.5.3.6 項に示す）。

東アジア人被験者と非東アジア人被験者とのギボシランの腎排泄、肝取り込み及び代謝プロファイルの比較結果（[2.7.2.3.1.1.（3）]項及び[2.7.2.3.1.1（4）]項参照）に基づき、腎機能障害又は肝機能障害被験者にギボシランを投与する際に考慮すべき事項は両被験者集団で同様と判断した（2.5.3.4.4 及び 2.5.3.4.5 項）。被験者数が少ないため、東アジア人被験者での腎機能障害及び肝機能障害がギボシランの PK 及び PD に及ぼす影響を個別に評価しなかった。

東アジア人被験者では、ギボシラン投与によって心拍数で補正した QT（QTc）間隔又は他の心電図（ECG）パラメータに影響は認められなかった。日本人被験者 3 例を含む 003 試験の東アジア人被験者の ECG データは、全体集団のデータと一貫しており、ギボシラン投与後の Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者はいなかった（[2.7.2.3.10.2]項参照）。

2.5.3.4.2　小児患者

小児及び 18 歳未満の青年を対象としたギボシランの検討は実施されなかった。母集団 PK 及び PK/PD モデルで、青年期（12 歳以上、18 歳未満）患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの PK（ギボシラン及びその活性代謝物の定常状態の曝露量）及び PD（尿中 ALA 値の低下）の予測値は、成人（18 歳以上）と同程度であることが示されている（2.5.3.1.5 及び 2.5.3.2 項）。したがって、12 歳以上の青年期患者と成人の推奨用法・用量は同じであり、用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.3.4.3　高齢者

高齢者（65 歳超）を対象としたギボシランの検討は実施されなかった。臨床試験でギボシランを投与された患者の最高年齢は 65 歳であった。母集団 PK、PK/PD 及び ALA－発作モデルでは、年齢は有意な共変量ではなかった（[2.7.2.3.2.3（4）]項及び[2.7.2.3.4.3（4）]項参照）。母集団 PK 及び PK/PD モデルで、65 歳超の患者にギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときの PK（ギボシラン及びその活性代謝物の定常状態の曝露量）及び PD（尿中 ALA 値の低下）は、18 歳以上 65 歳以下の患者と同程度であると予測される。高齢者 AHP 患者と成人の推奨用法・用量は同じギボシラン 2.5 mg/kg の QM 皮下投与であり、用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.3.4.4　腎機能障害

[redacted]ことを、FDA（Ref ID: [redacted]）及び EMA（[redacted]）と合意した。

末期腎疾患患者又は透析患者を対象としたギボシランの試験を実施しなかった。

軽度腎機能障害（eGFR が≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）及び中等度腎機能障害（eGFR が≥30～<60 mL/min/1.73 m^2）を有する成人患者での PK（ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの定常状態の曝露量）及び PD（尿中 ALA 値及び PBG 値の低下）は、正常腎機能（eGFR が≥90 mL/min/1.73 m^2）被験者と同程度であった。

003 試験では、ベースラインに重度腎機能障害を有していた患者はいなかったが、ベースラインに中等度腎機能障害の 3 例で、その後の来院時の eGFR 値が重度腎機能障害（eGFR が 15～<30 mL/min/1.73 m^2）に相当した。これらの患者の PK 及び PD データに基づき重度腎機能障害の影響

を評価したところ、重度腎機能障害を有する患者と正常腎機能患者のギボシランの PK 及び PD に臨床的に意味のある差は認められなかった。母集団 PK 解析及び PK/PD モデルで、軽度～重度の腎機能障害はギボシランの PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認されている（[2.7.2.3.7.5（3）]項参照）。したがって、軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者でギボシランの用量を調節する必要はないと考えられた。

2.5.3.4.5　肝機能障害

[redacted]ことを、FDA（Ref ID: [redacted]）及び EMA（[redacted]）と合意した。

中等度又は重度の肝機能障害患者を対象としたギボシランの試験を実施しなかった。

軽度の肝機能障害（総ビリルビンが≤ULN かつ AST が>ULN、又は総ビリルビンが>ULN～≤1.5 × ULN で ALT 上昇を伴う）を有する成人患者での PK（ギボシラン及びその活性代謝物の定常状態の曝露量）及び PD（尿中 ALA 値及び PBG 値の低下）は、正常肝機能（総ビリルビンが≤ULN かつ AST が≤ULN）被験者と同程度であった。母集団 PK 及び PK/PD モデルで、軽度の肝機能障害はギボシランの PK 及び PD に影響を及ぼさないことが確認されている（[2.7.2.3.7.6（3）]項参照）。したがって、軽度の肝機能障害患者でギボシランの用量を調節する必要はないと考えられた。

2.5.3.5　QTc 間隔に対する影響

ギボシランが直接 QT 延長を誘発すると考えられる生物学的に妥当な機序は存在しない。ギボシランは極性をもつ大きな分子（分子量：約 17000）であり、肝臓に選択的に送達されるよう設計されており、ほとんど心臓組織に分布しない。ギボシランは ASGPR を発現していない細胞膜を通過できないため、ASGPR を発現していない心筋細胞の細胞質を介して human ether-à-go-go related gene（hERG）チャネルに到達する可能性は低い。また、ギボシランは hERG チャネル遮断を引き起こす薬剤に典型的な構造的特徴や分子サイズも有さない（[4.2.2.4-6]報告書 AS1-DSM17-018 参照）。さらに、ギボシランの標的である ALAS1 の心臓伝導や心再分極への関与は知られていない。テレメトリーシステムを装着したサルを用いた非臨床試験で、ギボシラン 150 mg/kg を単回皮下投与したとき、QTc 間隔及びその他の ECG パラメータに対する影響は認められなかった（[4.2.1.3-1]報告書 AS1-NCD14-019 参照）。

医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイダンスに従い、QT/QTc 評価試験の代わりに、002、003 及び 004 試験での 12 誘導 ECG 測定の中央判定結果に基づき、ギボシランの QT 間隔に及ぼす影響を評価した。QTcF を用いて、中心傾向解析、カテゴリカル解析及び曝露量－反応関係解析を実施した。濃度－反応関係解析の結果、QTc 間隔と血漿中ギボシラン又は活性代謝物である AS(N-1)3′ギボシラン濃度との間に相関関係は認められなかった。これらの試験の併合データを用いた解析によって、ギボシラン単回又は反復投与時の血漿中ギボシラン濃度が、AHP 患者にギボシランの治療用量 2.5 mg/kg を QM 反復投与したときの推定 C_{max} の約 2～3 倍に達した場合でも、QTc 間隔に臨床的に意味のある変化は認められないことが示されている（[2.7.2.3.10]項参照）。

2.5.3.6 用量の設定根拠

成人（18 歳以上）及び青年期（12 歳以上、18 歳未満）患者でのギボシランの推奨用量は、2.5 mg/kg QM 皮下投与である。ギボシランの投与方法は、1）疾患の原因である神経毒性因子の ALA 値及び PBG 値を可能な限り低下させて基準値に近づけることができ、かつ許容可能な安全性プロファイルが得られる用量の特定、2）投与間隔を通じて持続的に尿中 *ALAS1* mRNA を減少させ、その発現を抑制し、持続的に ALA 及び PBG の低値を維持する投与頻度の特定、に基づいて選択した。ギボシラン治療の目標は、ポルフィリン症発作によって障害発生や死亡に至る可能性があるため、発作の発現回数を可能な限り抑制すること及びヘミンの静脈内投与を必要とする非発作時の AHP 症状の発現を減らすことである。選択された用量及び投与頻度は、CHE 被験者及び AIP 患者を対象とした第 I 相試験（[2.7.2.3.9.1]項、[2.7.2.3.9.2]項参照）によって裏付けられ、AHP 患者を対象とした第 III 相ピボタル試験（003 試験）により確認されている（[2.7.2.3.9.3]項参照）。

001 及び 002 試験の AIP 患者の結果に基づいて用量を設定した。いずれの試験でも、2.5 mg/kg QM 投与により、尿中 ALA 値及び PBG 値は初回投与後 14 日以内に大幅に低下し、その程度は 1 ヵ月以内にほぼ最大に達した。各発作が永続的な障害のリスクをもたらすため、ALA 値及び PBG 値の速やかな低下によって発作回数を速やかに減少させることが期待される。さらに、月 1 回の投与間隔を通して ALA 値及び PBG 値が基準値近くまで低下し、投与間隔中の上昇は確認されなかった（[2.7.2]項、図 2.7.2.3-47 参照）。

ギボシランの推奨用量を裏付けるため、母集団モデル解析でギボシランの用量と PD（ALA 測定値及び尿中 ALA 値の低下）及び臨床効果（年換算発作発現回数［AAR］）との関係を定量化した。母集団モデルの概要を[2.7.2.3.4]項及び[2.7.2.3.5]項に示す。ALA 及び PBG はいずれもヘム生合成経路の ALAS1 の下流にあり（図 2.5.1-1）、AHP 患者ではその濃度が上昇している。ギボシランの臨床試験で尿中 ALA 値と PBG 値の間に高い相関関係が認められたため（[2.7.2]項、図 2.7.2.2−10 参照）、尿中 ALA 値のみをモデルに基づいて解析し、PBG も適応させた。

PK/PD モデルに基づくシミュレーションにより、定常状態下での尿中 ALA 値低下を指標とした用量－反応関係を評価した。この結果から、ギボシランの用量増加に伴い ALA 値が低下し、ALA 値抑制の被験者間変動が小さくなり、約 2.5 mg/kg の QM 投与でプラトーに達すると予測される。図 2.5.3-2 に示したように、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 反復投与によってベースラインの ALA 値（中央値：15.3 mmol/mol CR）が定常状態下では 1.37 mmol/mol CR となり、基準範囲内に低下（ベースラインからの低下率の中央値として 90.5%）すると予測される。

用量を 2.5 mg/kg から 5.0 mg/kg に増量した場合の尿中 ALA 値（中央値）の低下率の増大の程度は小さく（低下率が 2.0%増大）、臨床的に意味のある効果の増大は得られないと予測された。このことは ALA 値－発作モデルからも確認されており、ALA 値の低下率 90%又は ULN に近い ALA 値で、ALA と AAR の関係がプラトーに達することが示されている。したがって、用量を 5.0 mg/kg QM に増量しても、ALA 値低下率及び AAR を指標とした用量－反応関係はプラトーに達したままであり、臨床的に意味のあるベネフィットの向上は得られないと推測される。

2.5 mg/kg QM よりも低い用量では、2.5 mg/kg 投与時に比べ、尿中 ALA 値の低下の程度はより小さく、被験者間変動はより大きくなると予測された。これらの推定値は 003 試験でプラセボ投与からギボシラン投与へ移行した被験者での個体内変動のデータと一致する（2.5.3.2 項）。1.25 mg/kg を QM

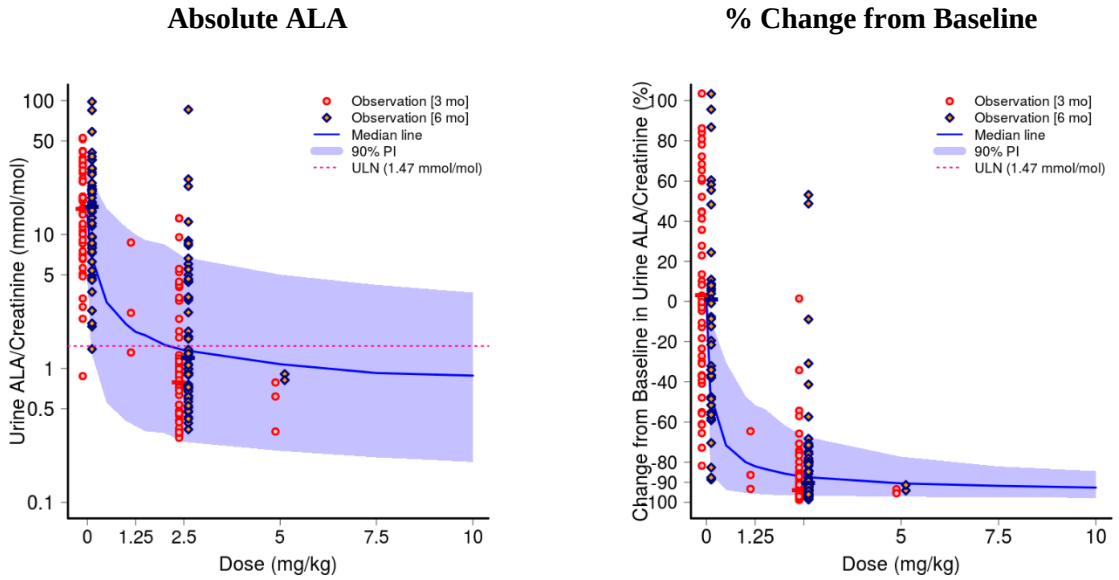
投与したとき、ALA 値低下及び ALA－AAR 関係の用量－反応曲線の漸近線には達しない（図 2.5.3-3）。低用量（1.25 mg/kg）では、用量－ALA 関係及び ALA－AAR 関係の傾きが急な部分に位置することから、2.5 mg/kg QM 投与に比べて ALA 値及び AAR の患者間変動が大きくなると推測される。

QM 投与に比べて、3 ヵ月に 1 回（Q3M）投与時の尿中 ALA 値の低下率は小さいことが予測された。また、Q3M 投与では尿中 ALA 値の変動が大きくなり、投与間隔の最終時点ではベースライン値に近づくことも予測された（[2.7.2.3.4.3（5）]項参照）。これを反映して、Q3M 投与では QM 投与に比べて AAR の低下の程度は小さかった（[2.7.2.3.5.3（3）]項参照）。

ALA－発作モデル（ALA 測定値モデル/ALA 低下率モデル）より、治験参加時に過去の AAR が多い又はヘミン予防投与歴がある AHP 患者は、ベースラインの AAR 平均値が 18.5～21.4 回と多く、プラセボ投与患者の年間発作日数は 102～116 日と予測された。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与では、ベースラインの疾患重症度が高いにもかかわらず、AHP 患者の AAR が大きく減少した（図 2.5.3-4、[2.7.2.3.5.3（2）]項参照）。

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

図 2.5.3-2　　用量の異なるギボシランを QM 投与したときの定常状態の尿中 ALA 値の用量－反応関係

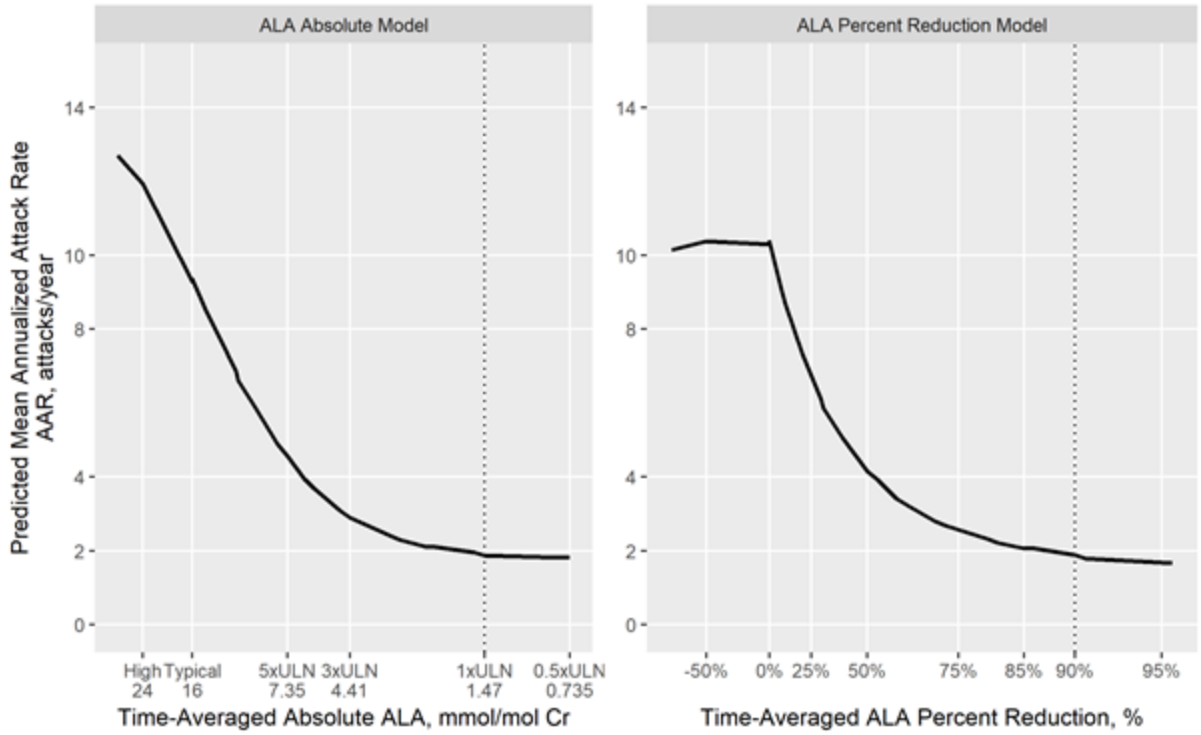


Abbreviations:　ALA=aminolevulinic acid; PI= prediction interval; ULN=upper limit of normal.

注：赤丸＝3 ヵ月目の測定データ、青色の菱形＝6 ヵ月目の測定データ

Source:　[2.7.2]、図 2.7.2.3-19

図 2.5.3-3　ALA 測定値モデル及び ALA 低下率モデルで推定した AHP 患者の AAR

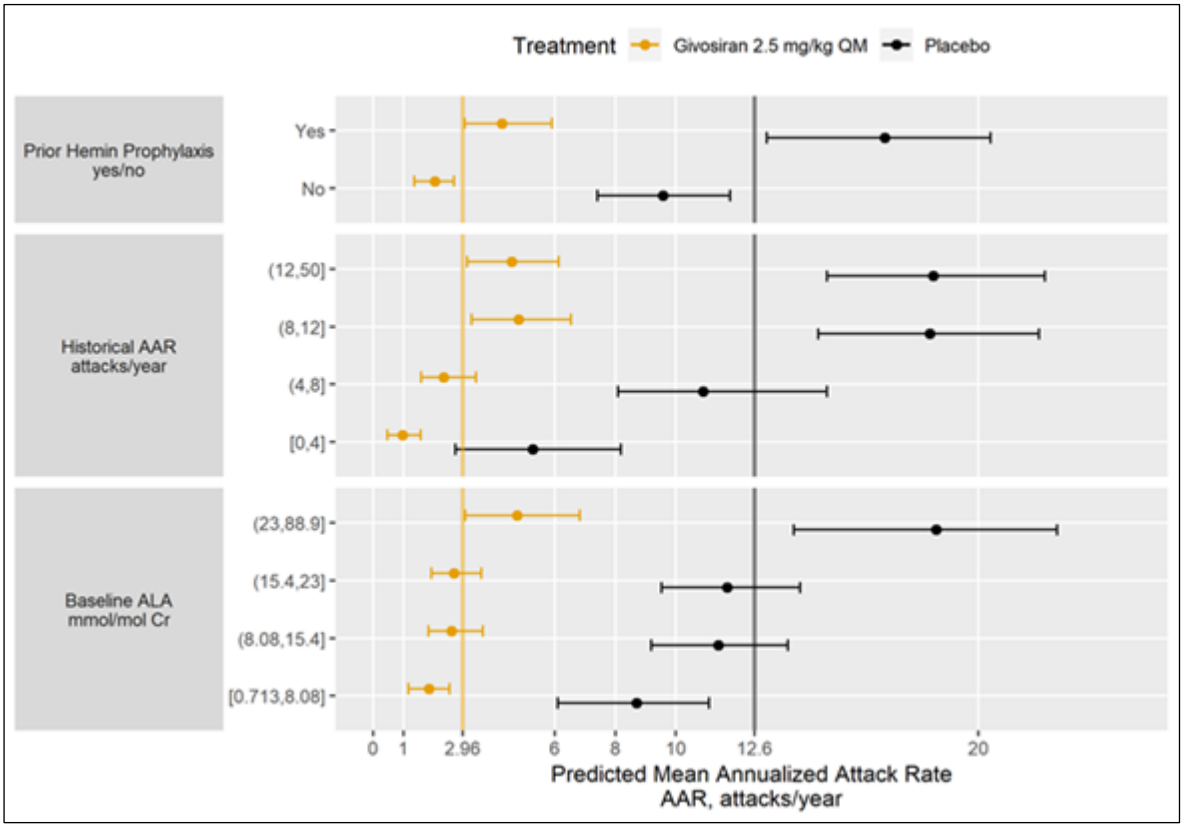


Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; AAR=annualized attack rate; ALA= aminolevulinic acid; Cr=creatinine; ULN=upper limit of normal

注：リスク中央値集団で予測される AAR を示す。

Source:　[5.3.4.2-1]「Analysis of Relationship between Urinary Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphyria Attacks in Patients with Acute Hepatic Porphyria from Givosiran Clinical Trials」, Figure 9

図 2.5.3-4　　ALA 低下率モデルによるプラセボ及びギボシラン（2.5 mg/kg QM）を投与したときの AAR 予測平均値に対する有意な共変量の影響



Abbreviations:　AAR=annualized attack rate; ALA=aminolevulinic acid; CI=confidence interval; Cr=creatinine; QM=once monthly.

注：投与群ごとの各共変量カテゴリーの予測平均値（点）及び 95% CI（横棒）を示す。参考として各投与群の平均値（縦線）を示す。

Source:　[5.3.4.2-1]「Analysis of Relationship between Urinary Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphyria Attacks in Patients with Acute Hepatic Porphyria from Givosiran Clinical Trials」, Figure 13.2

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

日本人被験者でのギボシランの PK、PD 及び有効性は、東アジア人被験者及び AHP 全体集団の結果と同様であり、日本人患者でギボシランの用量を調節する必要はないと考えられる（2.5.3.4.1 項及び 2.5.4.6 項）。003 試験の OLE 期間中に日本人患者 3 例中 2 例はギボシラン 1.25 mg/kg の投与を受けたが、全体集団での 1.25 及び 2.5 mg/kg 投与の比較では OLE 期間に 2.5 mg/kg 投与を受けた被験者で複合発作の AAR、ALA 値及び PBG 値並びにヘミンの年換算投与回数に基づく臨床的有効性の向上が認められたため、日本人でのギボシランの推奨用量を 2.5 mg/kg とした（2.5.4.3 項）。

2.5.3.7　免疫原性

すべての臨床試験で、ギボシラン原薬に対する ADA（ギボシラン及び AS[N-1]3′ギボシランに対する IgG/IgM 抗体）を測定してギボシランの免疫原性を評価した。ギボシランの臨床試験で ADA が発現した患者の割合については[2.7.2]項、表 2.7.2.4-1 を参照のこと。

CHE 被験者及び AHP 患者を対象としたギボシランの四つの臨床試験で、ギボシラン投与を受けた 131 例中 1 例（0.76%）にギボシラン治療下で ADA が発現（治療下で誘導された又は治療下でブーストされたのいずれかに該当）した（[2.7.2.4.3.1]項参照）。被験者 [redacted] は、003 試験の二重盲検期間中にプラセボを投与され、OLE 期間中にギボシラン投与を開始した後、ADA が治療下で発現し（治療下で誘導）、抗体価は約 50（最小必要希釈度：50 倍）であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、11.4 項参照）。その後の来院時では、本被験者は ADA 陰性であった。本被験者でみられた有害事象は全体集団で報告されたものと同様であり、ギボシランの投与中にアナフィラキシー反応又は重度の過敏症を示さなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。ADA はギボシランの PK、PD 及び安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

003 試験で、ギボシラン投与によって ADA が誘導された及びブーストされた東アジア人被験者は認められなかった。

詳細については[2.7.2.4]項を参照のこと。

2.5.4　有効性の概括評価

ギボシランの AHP 患者での有効性は、適切な対照を置き、よく管理された第 III 相試験（003 試験）の二重盲検期間から得られたデータに基づき主に評価され、001 試験 C、002 試験及び 003 試験の OLE 期間から得られたデータによって裏付けられている。有効性を裏付ける臨床試験の概要を 2.5.1.3 項及び表 2.5.4-1 に示す。

003 試験では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 皮下投与によって、プラセボ投与と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある持続的な減少又は低下が、AAR、疾患の原因となる神経毒性因子の ALA 値及び PBG 値並びにヘミン投与に認められるとともに、疼痛の改善（鎮痛薬の使用の減少を伴う）、身体機能及び QoL の改善が認められた。事前に規定したサブグループ（年齢、性別、人種、地域、ベースラインの body mass index［BMI］、ヘミン予防投与歴、過去の発作回数、発作を発症していない期間の長期のオピオイド使用歴、発作を発症していない期間の慢性症状の有無）で、一貫した結果がみられた。

001 試験 C、003 試験の OLE 期間でプラセボ投与からギボシラン投与にクロスオーバーした被験者及び 002 試験の結果からも、AAR、ALA 値、PBG 値及びヘミン投与の減少又は低下が同様に認められ、003 試験の二重盲検期間で示された有効性が裏付けられた。さらに、002 試験の結果から、ギボシランを最長 35.5 ヵ月間にわたり長期投与したとき、AAR の減少、ALA 値及び PBG 値の低下並びにヘミン投与の減少が維持又は増強されることが示された。002 試験は、ギボシランの臨床での投与期間がこれまでで最も長い試験である。

2.5.4.1 治験デザイン

003 試験

003 試験では、AHP 患者を、二重盲検期間にプラセボ又はギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与に 1：1 の比で無作為に割り付けた。二重盲検期間を完了した適格な被験者は OLE 期間に移行できることとし、ギボシラン 2.5 mg QM 又は 1.25 mg/kg QM を投与された（一部の被験者で ALT 増加が認められたことを踏まえ、治験実施計画書改訂 3 版で OLE 期間の用量として 1.25 mg/kg QM が追加された）。治験期間中に急性ポルフィリン症発作の治療のためヘミンを投与することを許容した。003 試験では十分に確立された統計解析手法を用いた。統計解析手法を[2.7.3.1.4]項及び[5.3.5.1-2-02] 003 試験統計解析計画書に示す。

003 試験は、AHP の最も多い病型である AIP を有する患者及びいずれかの AHP 病型を有する患者を対象に、ギボシランによる治療を評価することを目的としてデザインされた。主要評価項目を、*HMBS* 遺伝子変異を有する AIP 患者を対象とした複合発作の発現率とした。また、副次評価項目の一つを、AHP 患者全体（AIP 以外の極めて稀な AHP 病型を有する被験者を含む）を対象とした複合発作の発現率として、階層的に検定を行うこととした。以上によって、ギボシランの効果について、大部分の AHP 患者の典型となる均質性がより高い患者集団を対象に最初の仮説検定を行った後、全 AHP 患者集団を対象とした階層的検定を行うことを可能とした。その他の副次的評価項目（尿中 ALA 値及び PBG 値、毎日の最悪の疼痛、疲労、悪心、12-item Short-form Health Survey 第 2 版［SF-12］による身体的側面の QoL サマリースコア［PCS］）の評価については、各評価項目で主要仮説との一貫性を評価するため、AIP 患者を対象とした。ポルフィリン症患者の経験に関する質問票（PPEQ）という独自の質問票を用いて、日常生活動作、機能状態及び治療満足度を評価し、変化に対する患者の全般的印象（PGIC）を用いて、003 試験の開始以降に患者が感じた全般的な健康状態の変化を評価した。本治験デザインは、規制当局と協議し（2.5.1.4 項）、[redacted]という合意に基づき設定された。003 試験では、病態生理、機序仮説／治療仮説及び既存の治療法の効果が共通していることを踏まえて、AIP 成人患者に加えて極めて稀な患者集団（青年期患者、HCP 患者、VP 患者、ADP 患者）を対象とした（2.5.1.1 項）。

003 試験では、肝トランスアミナーゼ上昇の症例が複数認められたことを踏まえ、治験実施計画書改訂 2 版で、肝トランスアミナーゼ上昇の消失後に投与を再開する場合は低用量（1.25 mg/kg QM）を投与することとした。1.25 mg/kg QM の投与レジメンに関する追加データを収集するため、治験実施計画書改訂 3 版の実施下で二重盲検期間の完了後に OLE 期間に移行したすべての被験者を、ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与に割り付けた。したがって、OLE 期間では、56 例の被験者が治験実施計画書改訂 2 版の実施下でギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に割り付けられ、37 例の被験者が治験実施計画書改訂 3 版の実施下でギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与に割り付けられた。また、1.25 mg/kg QM 投与で忍容性が認められるものの疾患コントロールが不十分な被験者では、Month 12 の後に 1.25 mg/kg QM から 2.5 mg/kg QM に増量するためのガイダンスを示した。

003 試験のデータカットオフの後に治験実施計画書の 5 回目の改訂を実施した。治験実施計画書改訂 5 版では、ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与されているすべての被験者の用量を、US（GIVLAARI™ 添付文書、2019 年 11 月）及び欧州経済領域（Givlaari 製品情報、2020 年 3 月）での推奨用量である

ギボシラン 2.5 mg/kg QM に増量することとした。OLE 期間にギボシランを投与された被験者での結果については、別途記載する場合を除き 2.5 及び 1.25 mg/kg 投与のデータを併合した。

001 試験 C 及び 002 試験

001 試験 C は、AIP 患者を対象に実施した第 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。001 試験 C を完了した被験者は第 I/II 相 OLE 試験である 002 試験に参加できることとし、002 試験では、被験者は最初に異なる投与レジメンでギボシランを投与された後、第 III 相試験の投与レジメンであるギボシラン 2.5 mg/kg QM を長期投与された。001 試験 C 及び 002 試験の主要目的は安全性及び忍容性の評価であったが、探索的評価項目として尿中 ALA 値及び PBG 値並びに臨床効果（ポルフィリン症発作発現率、ヘミン投与回数）を評価した。経時的な有効性データについて縦断的かつ連続的な解析を行うため、001 試験 C 及び 002 試験の併合解析を行った。

002 試験では、治験薬との因果関係のある反復性若しくは重度の注射部位反応（ISR）又は臨床的に重要な肝トランスアミナーゼ上昇が発現し、かつ治験責任医師がギボシランの投与を継続することに懸念があると判断した場合は、治験実施計画書に従い、ギボシランの用量を 1.25 mg/kg QM に減量することを許容した。

表 2.5.4-1　有効性の評価を裏付ける臨床試験

	003 試験		001 試験 C	002 試験（OLE 試験）
	二重盲検期間	OLE 期間		
治験実施医療機関	36 施設（北米、欧州、アジア、オーストラリア、メキシコの 18 ヵ国）		6 施設（US、UK、スウェーデン）	5 施設（US、UK、スウェーデン）
試験の相及びデザイン	第 III 相、無作為化（1：1）、二重盲検、プラセボ対照パート	第 III 相 OLE パート	第 I 相、無作為化（3：1）、二重盲検、プラセボ対照パート	第 I/II 相 OLE 試験
投与レジメン	・ プラセボ（46 例） 又は ・ ギボシラン 2.5 mg/kg QM（48 例）	・ ギボシラン 2.5 mg/kg QM（56 例） 又は ・ ギボシラン 1.25 mg/kg QM（37 例）[a]	・ プラセボ（4 例） 又は ・ ギボシラン（13 例） ギボシランの内訳： ・ 2.5 mg/kg QM（3 例） ・ 5.0 mg/kg QM（3 例） ・ 2.5 mg/kg Q3M（3 例） ・ 5.0 mg/kg Q3M（4 例）	ギボシラン開始用量： ・ 2.5 mg/kg QM（9 例） ・ 5.0 mg/kg QM（3 例） ・ 5.0 mg/kg Q3M（4 例） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、すべての被験者（16 例）が 2.5 mg/kg QM 投与に移行した。

表 2.5.4-1　有効性の評価を裏付ける臨床試験（続き）

	003 試験		001 試験 C	002 試験
	二重盲検期間	OLE 期間		（OLE 試験）
投与期間の中央値（範囲）	プラセボ：5.52 ヵ月（5.3～6.0 ヵ月） ギボシラン：5.52 ヵ月（2.7～6.4 ヵ月）	プラセボ／ギボシラン：13.52 ヵ月（1.8～19.2 ヵ月） ギボシラン／ギボシラン：18.77 ヵ月（2.7～25.1 ヵ月）	3.04 ヵ月（2～4 ヵ月）	プラセボ／ギボシラン：30.37 ヵ月（28.3～30.9 ヵ月） ギボシラン／ギボシラン：30.63 ヵ月（2.1～35.5 ヵ月）
試験の状況 組入れ／完了被験者数	完了 94/94 例 ・ ギボシラン群 48/48 例 ・ プラセボ群 46/46 例	進行中（データカットオフ日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 93/89 例 ・ ギボシラン 2.5 mg/kg 投与被験者 56/52 例 ・ ギボシラン 1.25 mg/kg 投与被験者 37/37 例	完了 17/16 例 ・ ギボシラン群 13/12 例 ・ プラセボ群 4/4 例 ギボシラン群の内訳 ・ 2.5 mg/kg QM 群 3/3 例 ・ 2.5 mg/kg Q3M 群 3/3 例 ・ 5.0 mg/kg QM 群 3/2 例 ・ 5.0 mg/kg Q3M 群 4/4 例	進行中（データカットオフ日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与被験者 16/14 例
診断病名	AHP（AIP、HCP、VP 又は ADP）[b]		AIP	AIP
主な選択基準	・ 12 歳以上の患者。 ・ スクリーニング前 6 ヵ月間に、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要したポルフィリン症発作が 2 回以上認められた患者。 ・ スクリーニング前 1 年間又はスクリーニング期間中に 1 回以上、尿中又は血漿中の ALA 値又は PBG 値が ULN の 4 倍以上を示した患者。 ・ ポルフィリン症関連遺伝子に変異が認められた患者、又は AHP に一致する臨床的特徴が認められ、かつ生化学的診断基準を満たしている患者。 ・ ヘミン予防投与を受けないことに同意した患者。		・ 18～65 歳の患者。 ・ 投与前観察期間前 6 ヵ月間に治療の強化を要する発作を 2 回以上発症した患者、又は定期的なヘミン予防投与を受けていて発作を 1 回以上発症した患者。	・ 001 試験 C を完了した患者。 ・ ヘミン予防投与を受けていない患者。

表 2.5.4-1　有効性の評価を裏付ける臨床試験（続き）

	003 試験		001 試験 C	002 試験
	二重盲検期間	OLE 期間		（OLE 試験）
主要目的及び主な有効性評価項目	主要目的：AIP 患者を対象に、二重盲検期間の AAR にギボシランが及ぼす影響をプラセボと比較し評価する。 有効性の主要評価項目： AIP 患者での AAR 有効性の副次評価項目： ・ 尿中 ALA 値及び PBG 値 ・ AHP 患者での AAR ・ ヘミンの年換算投与回数 ・ PRO/QoL	主要目的：長期の有効性及び安全性／忍容性を評価する。	主要目的：ポルフィリン症発作が認められた AIP 患者を対象に、安全性及び忍容性を評価する。 主な有効性評価項目： ・ 尿中 ALA 値及び PBG 値 ・ AAR ・ ヘミンの年換算投与回数	主要目的：AIP 患者を対象に、長期の安全性及び忍容性を評価する。 主な有効性評価項目： ・ 尿中 ALA 値及び PBG 値 ・ AAR ・ ヘミンの年換算投与回数

Abbreviations: AAR=annualized attack rate (porphyria attacks requiring hospitalization, urgent healthcare visit, or IV hemin administration at home [composite attack]); ADP=aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; DB=double-blind; HCP=hereditary coproporphyria; IV=intravenous; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; PRO=patient-reported outcome; QoL=quality of life; QM=monthly; Q3M=every 3 months; UK=United Kingdom; ULN=upper limit of normal; US=United States; VP=variegate porphyria.

a) 治験実施計画書改訂 3 版の実施前に OLE 期間に移行した被験者は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された。治験実施計画書改訂 3 版の実施後に OLE 期間に移行した被験者は、ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与された。

b) AIP、HCP、VP 及び ADP は AHP の病型である。

2.5.4.2　有効性解析対象集団

003 試験では、スクリーニング前 6 ヵ月間に複合発作が 2 回以上認められ、かつベースライン前の PBG 値又は ALA 値が ULN の 4 倍以上である AHP 患者を組み入れた。これによって、複合発作に対する治療効果の差の検出力が向上した。94 例の AHP 患者が 003 試験に組み入れられ、治験薬を投与された。46 例がプラセボ投与、48 例がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に割り付けられ、すべての被験者が割り付けられた治験薬を投与された。被験者の内訳は、*HMBS* 遺伝子変異を有する AIP 患者が 89 例（プラセボ群 43 例、ギボシラン群 46 例）、非 AIP 患者が 5 例であった。非 AIP 患者のうち、3 例がプラセボ群（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 例がギボシラン群（HCP 患者 1 例、VP 患者 1 例）に割り付けられた。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、003 試験に組み入れられた ADP 患者はいなかった。青年期（12 歳以上 18 歳未満）の患者では複数回のポルフィリン症発作が発現することが稀であることから、003 試験に組み入

れられた青年期患者はいなかった。ただし、PK/PD モデルから、青年期患者と成人患者で PD 効果は同程度であると予測される（2.5.3.4.2 項）。

94 例すべての被験者（100%）が二重盲検期間を完了し、94 例中 93 例が OLE 期間に移行した。ギボシラン群の VP 患者 1 例は、二重盲検期間中に ALT が ULN の 8 倍超に増加し、治験実施計画書で規定された投与中止基準に合致したため、治験薬投与を中止した。この ALT 増加はその後消失し、本被験者は Month 6 の来院を完了した後、本治験を中止した。OLE 期間中に、6 例が治験薬投与を中止し、そのうち 4 例は本治験を中止した。これらの 4 例の内訳は、治験への参加継続を希望しなかった被験者が 3 例、妊娠のため治験実施計画書の規定に従い本治験を中止した被験者が 1 例であった。

被験者の年齢の中央値は 37.5 歳（範囲：19～65 歳）であった。被験者の 89.4%が女性であり、77.7%が白人であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.4.1 参照）。ギボシラン群とプラセボ群で、過去の複合発作の AAR（中央値がギボシラン群 8.0 回、プラセボ群 7.0 回）、治験組入れ前にヘミン予防投与が行われていた被験者の割合（ギボシラン群 41.7%、プラセボ群 39.1%）、オピオイド使用歴がある被験者の割合（ギボシラン群 29.2%、プラセボ群 28.3%）は同程度であった。ベースラインの ALA 値及び PBG 値の中央値は、基準値を大幅に上回っており（ALA 値が約 13 倍、PBG 値が約 355 倍）、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった。全体として、これらの人口統計学的特性及びベースライン特性は、本疾患の疫学データと一致しており、臨床現場でみられる AHP 患者集団を反映するものであった。

001 試験 C 及び 002 試験（以下、001C/002 試験）では、投与前観察期間の開始前 6 ヵ月間に発作が 2 回以上認められた AIP 患者を組み入れた。17 例の AIP 患者が 001 試験 C に組み入れられ、治験薬を投与された。4 例がプラセボ投与、13 例がギボシラン投与（ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与が 3 例、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 投与が 3 例、ギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与が 3 例、ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 投与が 4 例）に割り付けられた。16 例の被験者が 001 試験 C を完了し、OLE 試験である 002 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で、002 試験を中止した被験者は 2 例であった。この 2 例中 1 例は重篤な有害事象であるアナフィラキシー反応を発現したため本治験を中止し（2.5.5.7.1 項）、1 例（5[redacted] 歳[redacted]）は治験薬の効果欠如のため本治験を中止した。

003 試験及び 001C/002 試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は類似していた（[2.7.3.3.1.2]項、表 2.7.3.3-2、[2.7.3.3.1.3]項、表 2.7.3.3-3 参照）。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　ポルフィリン症発作

003 試験のすべての被験者（100%）が二重盲検期間の Month 6 の来院を完了し、主要評価項目イベントが確定した。ピボタル試験である 003 試験では主要評価項目が達成され、ギボシラン 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、ギボシラン投与によって、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、$p=1.356\times10^{-8}$）（表 2.5.4-2）。AIP 患者では、複合発作の AAR の中央値は、ギボシラン群で 1.0 回、プラセボ群で 10.7 回であった。ギボシラン群の 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（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-2 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者及び AHP 患者を対象とした複合発作の AAR（FAS）

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	**Givosiran (N=46)**	**Placebo (N=46)**	**Givosiran (N=48)**
Total number of attacks	284	83	297	90
Mean AAR (per patient-year) (95% CI)	12.52 (9.35, 16.76)	3.22 (2.25, 4.59)	12.26 (9.22, 16.29)	3.35 (2.37, 4.74)
Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)	0.26 (0.16, 0.41)		0.27 (0.17, 0.43)	
p-value	6.040×10^{-9}		1.356×10^{-8}	
Median AAR (per patient-year) (Q1, Q3)	10.68 (2.24, 26.09)	1.04 (0.00, 6.23)	10.65 (2.24, 25.93)	1.04 (0.00, 6.35)
Number (%) of patients with 0 attacks	7 (16.3%)	23 (50.0%)	8 (17.4%)	24 (50.0%)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=Acute Hepatic Porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; IV=intravenous; Q1=first quartile; Q3= third quartile.

注：複合発作を、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作とした。

注：AAR の中央値を各被験者の AAR に基づき算出した。投与群、層別因子（ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数、AIP 患者のみ）を固定効果、各被験者の経過期間の対数をオフセット変数とする負の二項回帰モデルを用いて、ギボシラン 2.5 mg/kg 群とプラセボ群を比較した AAR 平均値、AAR 比、対応する 95% CI 及び p 値を算出した。AAR 比が 1 未満の場合、ギボシラン 2.5 mg/kg 群の結果が良好であることを示す。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.5.

表 2.5.4-3　003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者及び AHP 患者の複合発作の AAR に関するコンポーネント分析（FAS）

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Total follow-up time (years)	19.9	21.5	21.2	22.4
Attacks requiring hospitalization				
Total number of attacks	68	43	69	50
Mean AAR (95% CI)	3.21 (1.98, 5.20)	1.65 (0.98, 2.78)	3.06 (1.90, 4.94)	1.74 (1.04, 2.92)
Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.51 (0.25, 1.04)		0.57 (0.28, 1.15)
Attacks requiring urgent healthcare visit				
Total number of attacks	184	37	196	37
Mean AAR (95% CI)	7.53 (5.13, 11.05)	1.22 (0.73, 2.05)	7.51 (5.21, 10.83)	1.19 (0.72, 1.97)
Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.16 (0.09, 0.31)		0.16 (0.08, 0.30)
Attacks requiring IV hemin administration at home[a]				
Total number of attacks	32	3	32	3

Abbreviations:　AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; IV=intravenous; N=Number of patients in treatment group.

注：複合発作を、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作とした。

注：10 例以上の被験者に発作が認められた場合に、投与群及び層別因子（ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数）を固定効果、各被験者の経過期間の対数をオフセット変数とする負の二項回帰モデルを用いて、ギボシラン 2.5 mg/kg 群とプラセボ群を比較した AAR 平均値、AAR 比及び対応する 95% CI を算出した。AAR 比が 1 未満の場合、ギボシラン 2.5 mg/kg 群の結果が良好であることを示す。

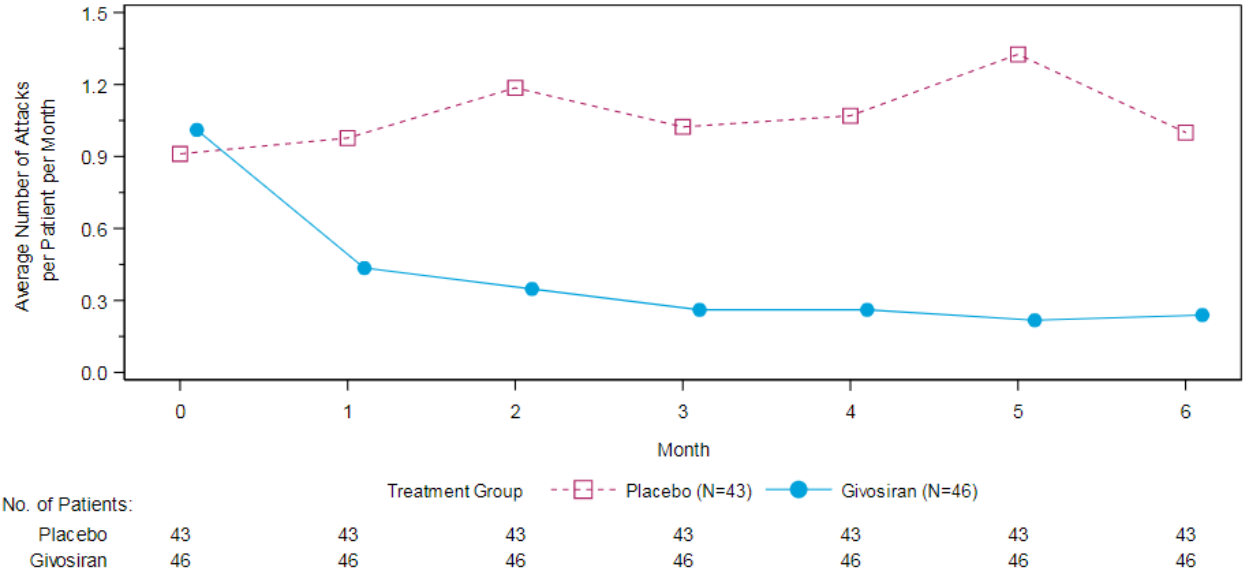
a) このコンポーネントに該当する発作が認められた被験者は 10 例未満であったため、負の二項回帰による解析を実施しなかった。

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.2.1.6.

複合発作が 1 回以上認められた AIP 患者では、複合発作の AAR の中央値は、プラセボ群（13.28 回、四分位範囲［IQR］6.56～26.89 回）と比較してギボシラン群（6.23 回、IQR 2.17～11.20 回）で小さかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.2.4 参照）。

二重盲検期間にギボシランを投与された AIP 患者では、プラセボを投与された AIP 患者と比較して、初回投与後に複合発作が速やか、かつ持続的に減少した（図 2.5.4-1）。プラセボを投与された AIP 患者では、発作回数は一定の値で推移した。

図 2.5.4-1　　003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者 1 例当たりの 1 ヵ月平均複合発作発現回数（FAS_{AIP}）



No. of Patients:							
Placebo	43	43	43	43	43	43	43
Givosiran	46	46	46	46	46	46	46

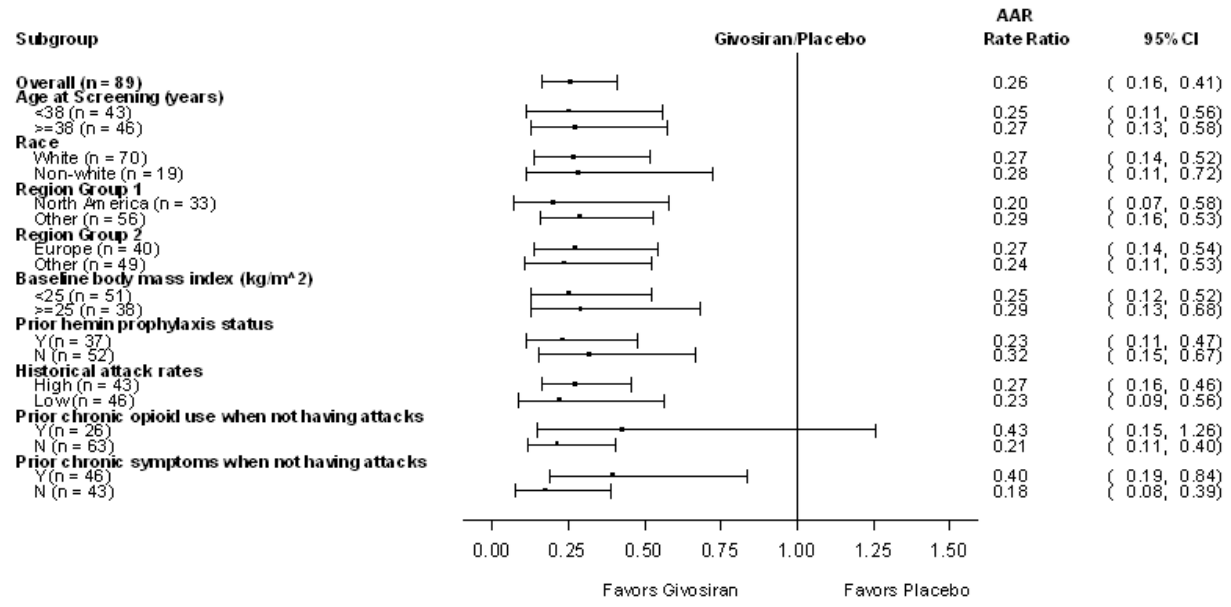
Abbreviations:　AIP=Acute intermittent porphyria; FAS_{AIP}=AIP patients in full analysis set.

注：Month 0 は無作為化前 6 ヵ月間の月平均値を示し、全発作回数を全期間（月）で除して推定値を算出した。Month 1 以降を治験薬初回投与時からの期間に基づき分類し、全発作回数を該当月に評価対象であった全被験者数で除して推定値を算出した。1 ヵ月を 28 日として分類した。

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.2.3.3.1.

複合発作の AAR について、003 試験の AIP 患者の各サブグループ（年齢、人種、地域、ベースラインの BMI、ヘミン予防投与歴、過去の発作回数、発作を発症していない期間の長期のオピオイド使用歴、発作を発症していない期間の慢性症状の有無）で、プラセボ投与と比較したギボシラン投与の一貫した有効性が認められた（図 2.5.4-2）。性別のサブグループ（男性、女性）でも一貫した有効性が認められたが、ギボシラン群とプラセボ群のいずれも男性被験者が 10 例未満であったため、負の二項回帰モデルによる解析を実施しなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.3.1.1 参照）。

図 2.5.4-2　003 試験（二重盲検期間）：複合発作の AAR に関するフォレストプロットーAIP 患者を対象としたサブグループ解析（FAS_{AIP}）



Abbreviations:　AAR=annualized attack rate; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set; IV=intravenous.

注：各被験者の経過期間の対数をオフセット変数とする負の二項回帰モデルを用いて、AAR 比及び対応する CI を算出した。

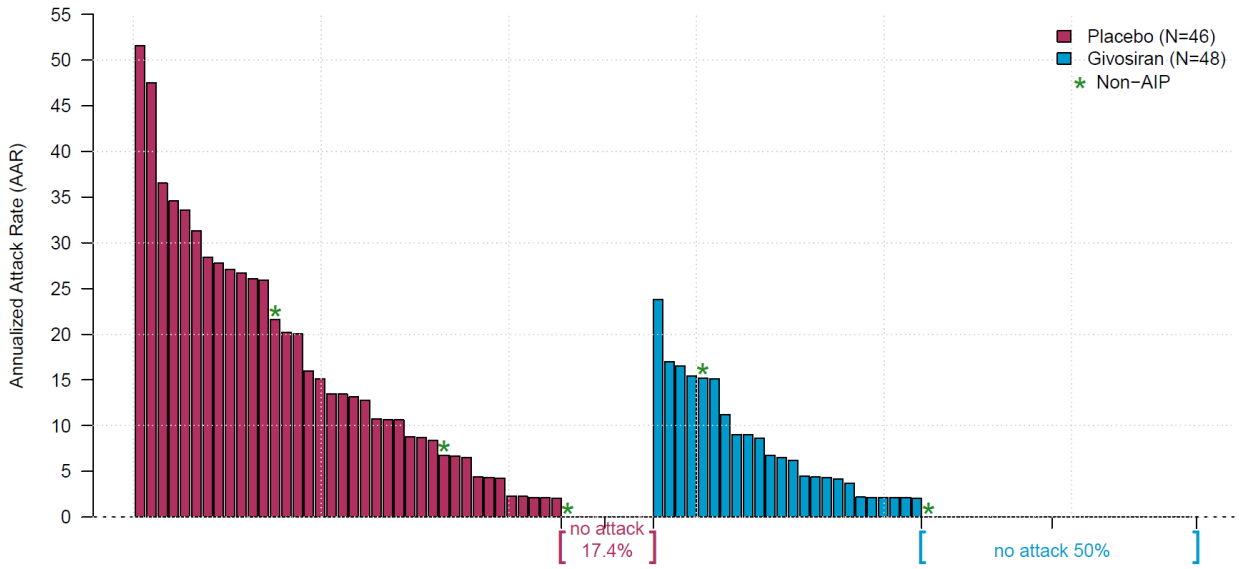
注：男性被験者が 10 例未満であったため、性別のサブグループ解析を実施しなかった。

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.2.3.1.1.

AHP 患者を対象に、ギボシラン群とプラセボ群ごとに、各被験者で認められた複合発作の AAR（定量的効果）のウォーターフォールプロットを図 2.5.4-3 に示す。ギボシラン群の各被験者の AAR（範囲：0.0～23.8 回）は、プラセボ群の各被験者の AAR（範囲：0.0～51.6 回）よりも小さく、発作が認められなかった被験者の割合は、ギボシラン群（50.0%）がプラセボ群（17.4%）よりも高かった。

非 AIP 患者ではいずれも、ギボシラン投与によって複合発作の AAR が減少した（[2.7.3]、表 2.7.3.3-8 参照）。

図 2.5.4-3　　003 試験（二重盲検期間）：AHP 患者を対象とした複合発作の AAR に関するウォーターフォールプロット



Abbreviations:　AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; FAS=Full Analysis Set; IV=intravenous; N=number of patients in treatment group.

注：複合発作を、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作とした。

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.7.

プラセボ投与からギボシラン投与にクロスオーバーした AHP 患者を対象とした被験者内比較によって、有効性に関する追加のエビデンスが得られた。OLE 期間でプラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン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、二重盲検期間に 14.01 回であったが、OLE 期間のギボシラン投与によって 2.49 回に減少した（82%の減少、[2.7.3]、表 2.7.3.3-7 参照）。AAR の平均値は、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 85%減少、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群で 74%減少し、1.25 mg/kg 投与と比較して 2.5 mg/kg 投与で減少の程度が大きかった。

003 試験の結果は、AIP 患者を対象とした 001C/002 試験の結果から裏付けられた。001 試験 C の投与期間 + フォローアップ期間（6 ヵ月）中に、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、複合発作の AAR がプラセボ投与と比較して大幅に減少（82.6%）した（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 29 参照）。また、001 試験 C のプラセボ投与から 002 試験のギボシラン 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、ギボシラン投与（曝露期間の中央値 2.3 年）によって 0.2 回に減少した（[5.3.5.3-2] Integrated Summary of Efficacy［ISE］2、Table 1.1 参照）。

2.5.4.3.2　　その他の臨床的有効性の指標

ギボシラン投与によって、ALA 値、PBG 値、ヘミン投与及び毎日の最悪疼痛に、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果が認められた（表 2.5.4-4）。

副次的評価項目である毎日の最悪の疲労及び悪心については、ギボシラン群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。副次的評価項目である SF-12 による PCS については、ギボシラン投与によってプラセボ投与と比較して改善（名目上有意）が認められた。これらの臨床的有効性評価項目のすべてについて、全 AHP 患者集団でも同様の結果がみられた。

表 2.5.4-4　003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者を対象としたその他の臨床的有効性の指標

		Placebo (N=43)	**Givosiran (N=46)**
Urinary ALA Levels (mmol/mol CR); Secondary Endpoint			
At 3 Months	Median (Q1, Q3)	15.65 (7.51, 28.86)	0.78 (0.48, 1.70)
	Treatment difference[a] (95% CI)[b]	−14.65 (−17.97, −9.63)	
	p-value[c]	1.574×10^{-13}	
At 6 Months	Median (Q1, Q3)	16.15 (7.97, 22.97)	1.29 (0.89, 4.56)
	Treatment difference[a] (95% CI)[b]	−12.80 (−16.10, −7.81)	
	p-value[c]	3.94×10^{-10}	
Urinary PBG Levels (mmol/mol CR); Secondary Endpoint			
At 6 Months	Median (Q1, Q3)	35.10 (25.57, 50.00)	4.42 (1.55, 15.27)
	Treatment difference[a] (95% CI)[b]	−27.48 (−34.04, −20.99)	
	p-value[c]	5.92×10^{-10}	
Hemin Use[d]; Secondary Endpoint			
Mean annualized days of hemin use (95% CI)		29.7 (18.4, 47.94)	6.77 (4.20, 10.92)
Ratio of annualized days of hemin use[e] (95% CI)		0.23 (0.11, 0.45)	
p-value		2.36×10^{-5}	
Daily Worst Pain; Secondary Endpoint			
AUC of change from baseline	Median (Q1, Q3)	5.29 (−23.05, 11.15)	−11.51 (−29.18, 3.04)
	Treatment difference[a] (95% CI)[b]	−10.07 (−22.83, 0.94)	
	p-value[f]	0.046	
Daily Worst Fatigue[g]; Secondary Endpoint			
AUC of change from baseline	LS Mean (95% CI)	−4.21 (−13.53, 5.12)	−11.15 (−20.10, −2.20)
	Difference in LS mean[e] (95% CI)	−6.94 (−19.84, 5.96)	
	p-value	0.288[g]	
Daily Worst Nausea[g]; Secondary Endpoint			
AUC of change from baseline	LS Mean (95% CI)	−4.01 (−10.88, 2.86)	1.48 (−5.10, 8.06)
	Difference in LS mean[e] (95% CI)	5.49 (−4.00, 14.98)	
	p-value	0.253[h]	

表 2.5.4-4　003 試験（二重盲検期間）: AIP 患者を対象としたその他の臨床的有効性の指標（続き）

		Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Change from Baseline in PCS of SF-12[i]; Secondary Endpoint			
At 6 months	LS Mean (95% CI)	1.43 (−1.00, 3.86)	5.37 (3.05, 7.69)
	Difference in LS mean[e] (95% CI)	3.94 (0.59, 7.29)	
	p-value	0.022[h]	

Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; ANCOVA=analysis of covariance; AUC=area under the curve; CI=confidence interval; LS Mean=least squares mean; MMRM=mixed effect model with repeated measurements; PBG=porphobilinogen; PCS of SF 12=physical component summary of the 12 item Short Form Health Survey; SE=standard error.

a) ギボシラン群のプラセボ群に対する差の中央値。

b) Hodges-Lehmann 法によって推定した。

c) Wilcoxon 順位和検定に基づく。

d) 投与群及び層別因子（ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数）を固定効果、各被験者の経過期間の対数をオフセット変数とする負の二項回帰モデルを用いて、ギボシラン 2.5 mg/kg 群とプラセボ群投与を比較した年換算投与回数の平均値、投与回数の比、対応する 95% CI 及び p 値を算出した。投与回数の比が 1 未満の場合、ギボシラン 2.5 mg/kg 群の結果が良好であることを示す。

e) プラセボ群と比較したギボシラン群の結果。

f) ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数を層別因子とする層別 Wilcoxon 検定によって推定した。

g) 投与及び層別因子（ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数）を固定効果、ベースラインの対応する週平均スコアを共変量とする ANCOVA モデルを用いて、ギボシラン 2.5 mg/kg 群とプラセボ群を比較した最小二乗平均、最小二乗平均の投与群間の差、対応する SE、95% CI 及び p 値を算出した。差が 0 未満の場合、プラセボ群と比較してギボシラン 2.5 mg/kg 群で症状の累積が少ないことを示す。週平均スコアのベースラインからの変化量に基づき、6 ヵ月間の曲線下面積を算出した。

h) 名目上の p 値。

i) ベースラインの対応する値を連続固定共変量、層別因子（ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数、AIP 患者のみ）、来院、投与及び投与と来院の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする MMRM モデルを用いて、ギボシラン 2.5 mg/kg 群とプラセボ群を比較した最小二乗平均、最小二乗平均の投与群間の差、対応する SE、95% CI 及び p 値を算出した。差が 0 未満の場合、ギボシラン 2.5 mg/kg 群の結果が良好であることを示す。

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Tables 14.2.1.2 and 14.2.2.2.4 for ALA and PBG; Tables 14.2.1.4 and 14.2.2.4 for hemin use; Tables 14.2.1.6, 14.2.1.7, 14.2.1.8, 14.2.2.5, 14.2.2.6, and 14.2.2.7 for pain, fatigue, and nausea; Tables 14.2.1.9 and 14.2.2.8 for PCS of SF 12.

2.5.4.3.3　ALA 及び PBG

003 試験の AIP 患者では、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値及び PBG 値に統計学的に有意な低下が認められ（p<0.0001）、ベースラインで高値であった尿中 ALA 値及び PBG 値が基準値周辺まで低下した（表 2.5.4-4）。これは、ギボシランの作用機序及び治療仮説と一致する結果であった。尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は Week 2（治験薬投与開始後の最初の測定時点）という早期に認められ、ギボシラン投与によって速やか、かつ持続的な低下が認められたが、プラセボ投与では、二重盲

検期間を通して基準値を大きく超える値が持続した。ギボシラン群の AIP 患者では、Month 6 で ALA 値の低下率の中央値は 86%（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.3.1 参照）、PBG 値の低下率の中央値は 91%であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.4.1 参照）。

非 AIP 患者ではいずれも、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値及び PBG 値が基準値周辺まで低下した（[2.7.3]、表 2.7.3.3-12、表 2.7.3.3-16 参照）。

さらに、003 試験の OLE 期間でプラセボ投与からギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与にクロスオーバーした被験者では、尿中 ALA 値及び PBG 値が速やか、かつ持続的に低下した（[2.7.3.3.2.2]項、[2.7.3.3.2.3]項参照）。003 試験でプラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者を対象に被験者内比較を行ったところ、尿中 ALA 値及び PBG 値が大幅に低下したことが示された（[2.7.3]、表 2.7.3.3-11、表 2.7.3.3-15 参照）。プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群よりもプラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群で、尿中 ALA 値及び PBG 値（中央値）の低下が大きかった。

これらの結果は、AIP 患者を対象とした 001C/002 試験のデータによって裏付けられた。001 試験 C では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、003 試験と同様に尿中 ALA 値及び PBG 値の低下が認められ、Month 6 で尿中 ALA 値はベースラインから 90.6%低下し、尿中 PBG 値はベースラインから 83.3%低下した（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 26、Table 27 参照）。

2.5.4.3.4 ヘミンの投与

003 試験では、ギボシラン投与によって、AIP 患者のヘミンの年換算投与回数がプラセボ投与と比較して 77%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（$p<0.0001$）（表 2.5.4-4）。ギボシラン群の AIP 患者の 54.3%及びプラセボ群の AIP 患者の 23.3%では、ヘミン投与回数が 0 回であった。

非 AIP 患者 5 例中 3 例ではギボシラン投与期間中のヘミン投与回数が 0 回であった（[2.7.3]、表 2.7.3.3-20 参照）。残りの 2 例中 1 例ではヘミン投与回数が 4 回、1 例ではヘミン投与回数が 37 回（二重盲検期間で 32 回、OLE 期間の 13.2 ヵ月［データカットオフ時点］で 5 回）であった。

003 試験の OLE 期間でプラセボ投与からクロスオーバーした被験者でヘミンの年換算投与回数が減少したことから、有効性が裏付けられた（[2.7.3.3.2.4]項参照）。003 試験で二重盲検期間のプラセボ投与から OLE 期間のいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした AHP 患者では、ヘミンの年換算投与回数が、二重盲検期間と比較して OLE 期間で 83%減少した。ヘミンの年換算投与回数の平均値は、OLE 期間でプラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 89%減少、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群で 76%減少し、1.25 mg/kg 投与と比較して 2.5 mg/kg 投与で減少の程度が大きかった。

これらの結果は、AIP 患者を対象とした 001C/002 試験の全体の結果によって裏付けられた。001 試験 C では、投与期間 + フォローアップ期間にギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によってヘミン投与回数が大幅に減少した（プラセボ投与と比較して 87.6%の減少、[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 31）。002 試験では、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ギボシラン 2.5 mg/kg QM が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。

2.5.4.3.5 疼痛及び鎮痛薬の使用

003 試験では、簡易疼痛調査票短縮版の 11 段階の数値的評価スケール（NRS）を用いて、最悪の疼痛を電子日誌（eDiary）に毎日記録した。自宅での被験者による鎮痛薬の使用を、eDiary を通して、鎮痛薬の種類（オピオイド、非オピオイド）、用量及び使用頻度を毎日質問することによって記録した。医療機関で発作中などに使用された鎮痛薬を含むその他の薬剤を、電子症例報告書の併用薬の欄に記録した。

003 試験では、ベースラインの疼痛スコアが最小であることを必須としなかったため、ベースラインの疼痛スコアが 2 未満の被験者と 2 以上の被験者のサブグループで、毎日の最悪疼痛スコアを解析した。がん以外の患者で軽度から中等度の疼痛に対する最初のカットオフ値が 2 であると考えられることから[51]、すべての AIP 患者のベースラインのスコア分布に基づき、このカットオフ値を選択した。

AIP 患者では、ギボシラン投与によって、毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量の曲線下面積がプラセボ投与と比較して統計学的に有意に減少（改善）し（投与群間の差の中央値−10.1、p=0.0455）、週平均スコアのベースラインからの平均変化量も減少した（投与群間の差の中央値−0.449、p=0.0493）（表 2.5.4-4）。

ベースラインの疼痛スコアが 2 以上の被験者を対象とした解析では、広範な反応閾値での投与群間の差（プラセボ投与と比較したギボシラン投与による疼痛の軽減）がすべての被験者集団と比較して大きかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.2.8.1 参照）。003 試験に組み入れられた被験者のうち、ベースライン時に疼痛がわずかであった又は疼痛がなかった被験者（スコアが 2 以下）では、投与群間の差は認められなかった。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、ギボシラン投与開始によって疼痛が減少する傾向がみられた（[2.7.3.3.2.5（1）]項参照）。毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量（中央値）は、二重盲検期間中（6 ヵ月間のプラセボ投与）に 0.1 ポイント増加し、Month 12 までの OLE 期間中（6 ヵ月間のギボシラン投与）に 0.54 ポイント減少した。

毎日の最悪疼痛スコアの減少に伴い、鎮痛薬（オピオイド、非オピオイド）の使用はプラセボ投与と比較して減少した。ギボシラン群では、被験者が二重盲検期間に報告したオピオイド及び非オピオイド鎮痛薬の使用日数はプラセボ群よりも少なく、ギボシラン投与によって毎日の最悪疼痛が軽減したことが裏付けられた。二重盲検期間のオピオイド使用日数の割合の中央値（IQR）は、ギボシラン群で 3.0%（0.0%～38.5%）、プラセボ群で 10.8%（2.4%～83.3%）であり、非オピオイド鎮痛薬使用日数の割合の中央値（IQR）はギボシラン群で 2.4%（0.0%～16.6%）、プラセボ群で 6.8%（0.0%～20.4%）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、11.3.2 項参照）。

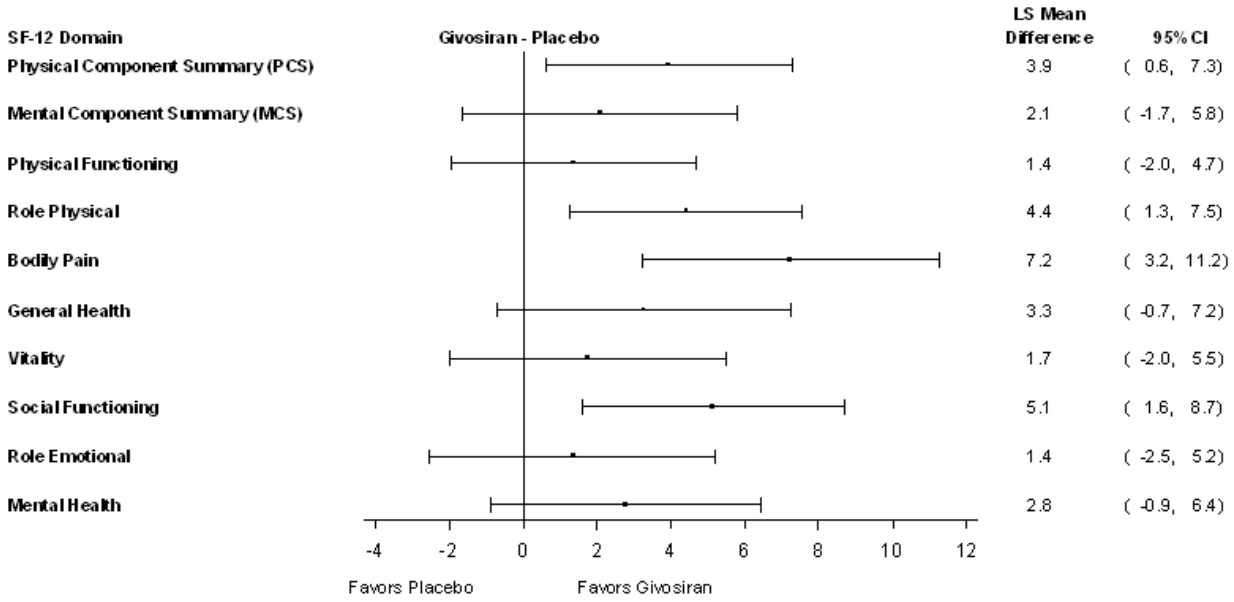
プラセボ投与からクロスオーバーした被験者のうち、オピオイドを使用した被験者は、二重盲検期間で 38 例（82.6%）であったが、Month 12 までの OLE 期間で 31 例（67.4%）に減少した（[2.7.3.3.2.5（1）]参照）。また、オピオイドを使用した日数の割合の中央値は、二重盲検期間で 8.48%であったが、Month 12 までの OLE 期間で 5.44%に低下した。

2.5.4.3.6　身体機能及び患者の経験

身体機能

003 試験の AIP 患者では、ギボシラン投与によって、Month 6 で SF-12 による PCS のベースラインからの平均変化量に、プラセボ投与と比較して増加（改善）が認められた（3.939、名目上の p=0.0216）（表 2.5.4-4）。Month 6 でのギボシラン投与とプラセボ投与の比較では、SF-12 のすべての領域で、ギボシラン投与による改善傾向が一貫して認められ、体の痛み、社会生活機能及び日常役割機能（身体）の項目で最も大きな増加が認められた（図 2.5.4-4）。

図 2.5.4-4　003 試験：AIP 患者を対象とした SF-12 領域別スコアの Month 6 のベースラインからの変化量に関するフォレストプロット（FAS_{AIP}）



Abbreviations:　AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set; LS Mean=least squares mean; SF-12=12-item Short-Form Health Survey (version 2).

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.10.

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、ギボシラン投与開始から 3 ヵ月以内に SF-12 による PCS の改善が認められ、その改善は Month 18 まで継続した。SF-12 による PCS のベースラインからの変化量の中央値は 9.13（高スコアほど高い改善を表す）であった（[2.7.3.3.2.5（3）]項参照）。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、SF-12 のすべての領域で一貫した改善傾向が認められ、体の痛み、全体的健康感、日常役割機能（身体）及び社会生活機能の項目で最も大きな改善が認められた。

患者の経験

003 試験では、変化を全般的に評価する尺度である PGIC による質問を Month 6 に実施した。全般的状態について、治験開始時から「わずかに改善した」、「大幅に改善した」又は「非常に大幅に改善した」と評価した AIP 患者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった（ギボシラン群 88.9%［32/36 例］、プラセボ群 37.1%［13/35 例］、名目上の $p=7.029 \times 10^{-6}$）（[5.3.5.1-2-01] 003

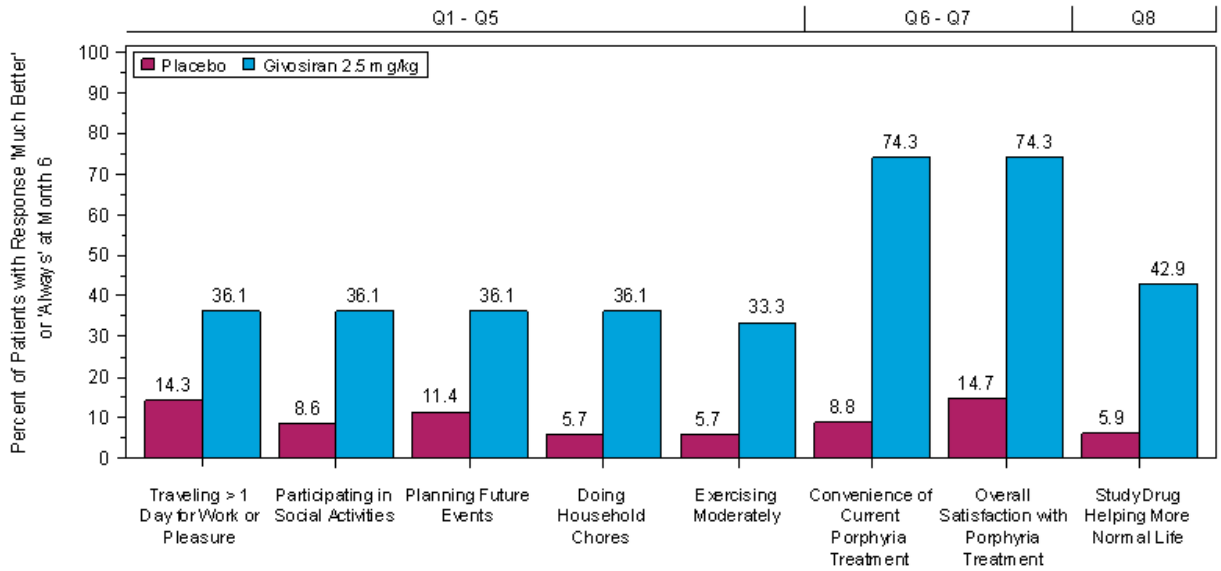
試験 CSR1、Table 14.2.1.12 参照）。全般的状態について、治験開始時から「大幅に改善した」又は「非常に大幅に改善した」と評価した AIP 患者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった（ギボシラン群 61.1%［22/36 例］、プラセボ群 20.0%［7/35 例］）。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、OLE 期間の 6 ヵ月のギボシラン投与によって、二重盲検期間にギボシランを投与された被験者と同様の PGIC の改善が認められ、クロスオーバーした被験者の 76.2%が、全般的状態について治験開始時から「大幅に改善した」（47.6%［20/42 例］）又は「非常に大幅に改善した」（28.6%［12/42 例］）と評価した（[2.7.3.3.2.6（1）]項、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.18.1 参照）。

003 試験では、独自に開発された質問票である PPEQ を用いて、機能状態、日常生活動作及び治療満足度といった他の質問票では評価されない項目について追加の質問を行った。Month 6 で、さまざまな活動を行う能力（質問 1～5）が「はるかに良くなった」、治療満足度（質問 6 及び 7）が「はるかに良くなった」、治験開始前よりも通常に近い生活を送る上で治験薬が「常に」役立っている（質問 8）と回答した AIP 患者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった（図 2.5.4-5）。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、OLE 期間の 6 ヵ月のギボシラン投与によって、PPEQ の改善が認められ、その改善は Month 18 まで持続した（[2.7.3.3.2.6（2）]項参照）。

図 2.5.4-5　003 試験：AIP 患者を対象とした Month 6 の PPEQ（FAS_{AIP}）



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set; PPEQ=porphyria patient experience questionnaire; Q=question.

注：PPEQ は、変化を全般的に評価する尺度で、8 項目の質問から構成される（質問 1～7：治験開始前との比較、質問 8：直近 4 週間）。質問 1～7 に対する回答の選択肢は、「はるかに良くなった」「わずかに良くなった」「変化なし」「わずかに悪くなった」「はるかに悪くなった」である。質問 8 に対する選択肢は、「常に」「ほとんど」「時々」「まれに」「まったくない」である。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.4.1.

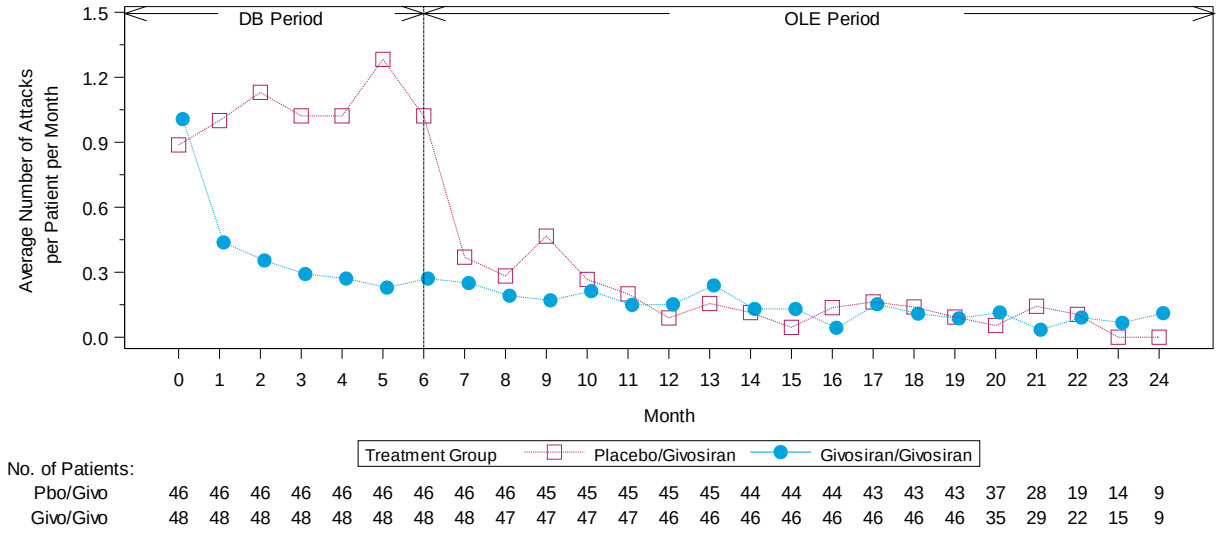
2.5.4.4　効果の持続

ギボシランの曝露期間の中央値は、003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）で 16.84 ヵ月、002 試験のギボシラン 2.5 mg/kg 投与被験者で 25.67 ヵ月であった。ギボシランの曝露期間が最も長かった 001C/002 試験では、ギボシランが最長 41.0 ヵ月間投与され、12 ヵ月以上投与された被験者は 15 例、24 ヵ月以上投与された被験者は 14 例、36 ヵ月以上投与された被験者は 8 例であった。

2.5.4.1 項に示したとおり、003 試験の二重盲検期間中に一部の被験者で ALT 増加が認められたため、治験実施計画書改訂 3 版の実施後、低用量であるギボシラン 1.25 mg/kg を OLE 期間で評価した。データカットオフの時点で、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg を投与された被験者 37 例中 11 例が、Month 12 の後、治験実施計画書に従って用量を 2.5 mg/kg に増量した。ギボシラン 2.5 mg/kg 投与では 1.25 mg/kg 投与と比較して有効性が増強され、かつ安全性が許容可能であることを示すデータが得られたため、003 試験のデータカットオフ日（20■年■月■日）の後に治験実施計画書改訂 5 版を実施し、すべての被験者のギボシランの用量を 2.5 mg/kg に増量することとした。ギボシランの長期有効性を評価する併合解析を、用量を区別せずに実施した。ピボタル試験である 003 試験の二重盲検期間及び OLE 期間の併合データ並びに 001C/002 試験の縦断的併合解析のデータから、AHP 患者での効果の持続が裏付けられた（[2.7.3.5]項参照）。

二重盲検期間及び OLE 期間（データカットオフ日［20■年■月■日］までの期間）のギボシランの長期投与によって（プラセボ／ギボシラン群及びギボシラン／ギボシラン群）、AHP 患者での複合発作の平均 AAR が更に減少する傾向がみられ（複合発作の平均 AAR は 2.50、図 2.5.4-6）、ギボシランの効果の持続が示された。二重盲検期間中に複合発作の各コンポーネントの AAR が一貫して減少し、この減少は二重盲検期間及び OLE 期間でも持続した（[2.7.3]、表 2.7.3.5-2 参照）。

図 2.5.4-6　　003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者 1 例当たりの 1 ヵ月平均複合発作発現回数（FAS）



No. of Patients:																									
Pbo/Givo	46	46	46	46	46	46	46	46	46	45	45	45	45	45	44	44	44	43	43	43	37	28	19	14	9
Givo/Givo	48	48	48	48	48	48	48	48	47	47	47	47	46	46	46	46	46	46	46	46	35	29	22	15	9

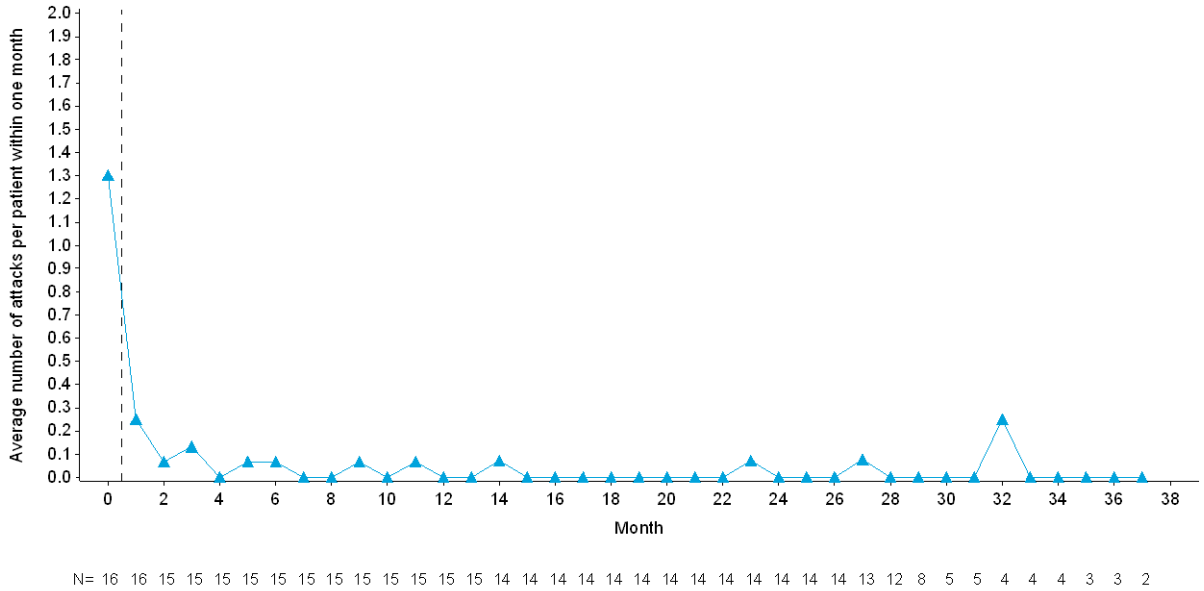
Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; DB=double-blind; FAS=Full Analysis Set; Givo=givosiran; OLE=open-label extension Pbo=placebo.

注：Month 0 は無作為化前 6 ヵ月間の月平均値を示し、全発作回数を全期間（月）で除して推定値を算出した。Month 1 以降を治験薬初回投与時からの期間に基づき分類し、全発作回数を該当月に到達した全被験者数で除して推定値を算出した。1 ヵ月を 28 日として分類した。

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.2.3.4.2.1.

001C/002 試験の縦断的解析の結果から、ギボシラン 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。図 2.5.4-7 に示すとおり、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 で最初にギボシラン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（[2.7.3.5.2.1]項参照）。

図 2.5.4-7　002 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者 1 例当たりの 1 ヵ月平均複合発作発現回数の推移（安全性解析対象集団）



Abbreviations:　QM=once monthly.

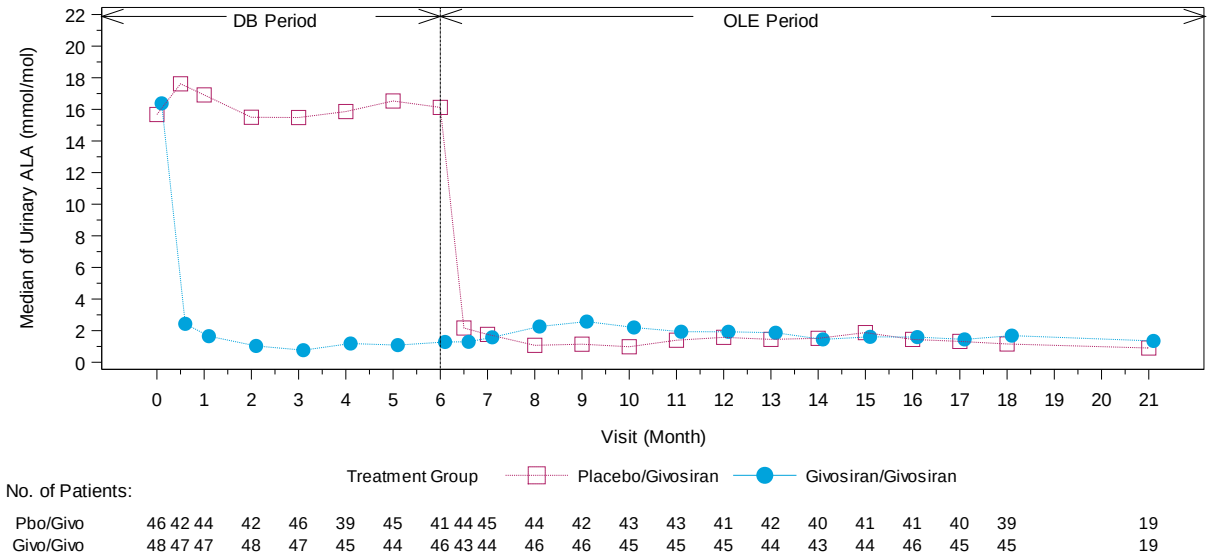
注：Month 0 は 001 試験 C の投与前観察期間の月平均値を示し、全発作回数を全期間（月）で除して推定値を算出した。Month 1 以降を、002 試験でのギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与の初回投与時からの期間に基づいて分類し、全発作回数を該当月に評価対象であった全被験者数で除して推定値を算出した。1 ヵ月を 28 日として分類した。点線は、001 試験 C のベースライン時と 002 試験の初回来院時との間に時間の隔たりがあることを示す。

Source:　[5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR2, Figure 14.2.2.2.2.

003 試験の二重盲検期間及び OLE 期間、001 試験 C 並びに 001C/002 試験の縦断的解析では、ギボシランの長期投与によって AHP 患者のヘミンの年換算投与回数が持続的に減少した。003 試験の二重盲検期間及び OLE 期間では、平均フォローアップ期間 1.35 年に対してヘミンの年換算投与回数の平均値は 5.25 回であり、001C/002 試験の縦断的解析では、平均フォローアップ期間 2.1 年に対してヘミンの年換算投与回数の平均値は 1.1 回、001 試験 C の投与前観察期間からの変化率は−96.5%であった（[2.7.3.5.2.4]項参照）。

さらに、003 試験では、ギボシランの長期投与によって尿中 ALA 値及び PBG 値が安定し、持続的に低下した（図 2.5.4-8、図 2.5.4-9）。001C/002 試験の縦断的解析でも、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、尿中 ALA 値及び PBG 値の同様な持続的低下が認められた（[2.7.3.5.2.2]項、[2.7.3.5.2.3]項参照）。

図 2.5.4-8　003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者を対象とした尿中 ALA 値（中央値）の推移（FAS）



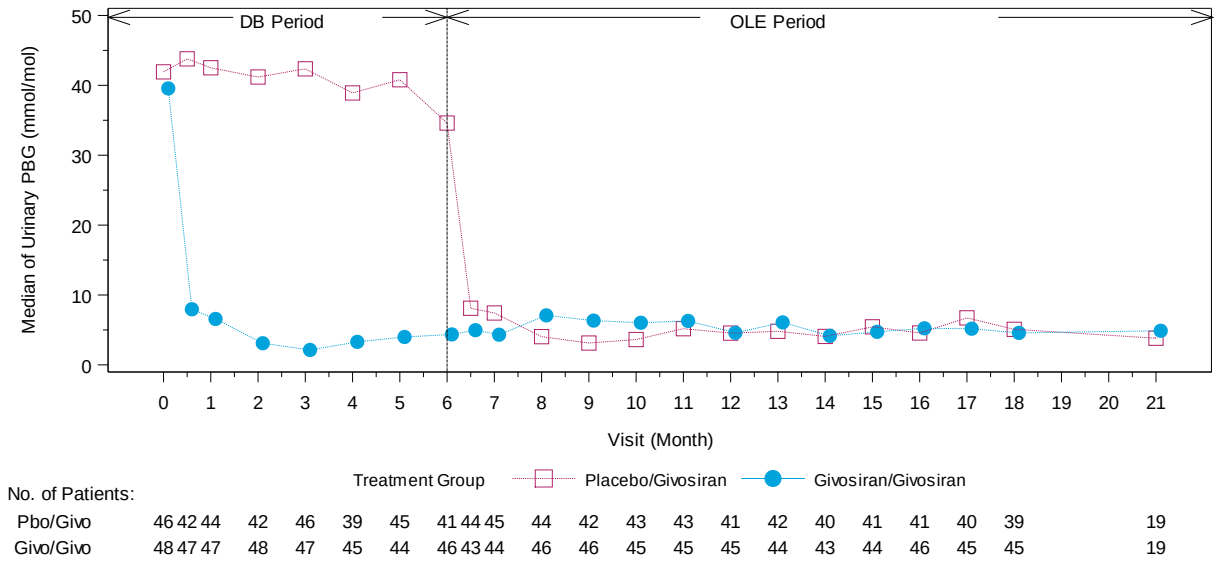
Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; DB=double-blind; FAS=Full Analysis Set; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo.

注：欠測値の大部分は、3 日以内のヘミン投与によるものであった。

いずれかの投与群で被験者数が 5 例未満となった来院時点のデータは本図に示されていない。

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.4.2.13.1

図 2.5.4-9　003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者を対象とした尿中 PBG 値（中央値）の推移（FAS）



No. of Patients:

Pbo/Givo	46	42	44	42	46	39	45	41	44	45	44	42	43	43	41	42	40	41	41	40	39	19
Givo/Givo	48	47	47	48	47	45	44	46	43	44	46	46	45	45	45	44	43	44	46	45	45	19

Abbreviations:　AHP=Acute hepatic porphyria; DB=double-blind; FAS=Full Analysis Set; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; Pbo=placebo.

注：欠測値の大部分は、3 日以内のヘミン投与によるものであった。

いずれかの投与群で被験者数が 5 例未満となった来院時点のデータは本図に示されていない。

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.4.2.8.3.1

ギボシランの長期投与によって、毎日の最悪疼痛スコアの週平均値及びオピオイド使用日数の割合が更に減少又は低下するとともに、SF-12 による PCS が持続的に改善した（[2.7.3.5.2.5]項参照）。また、ギボシランの長期投与によって PGIC 及び PPEQ が更に改善した（[2.7.3.5.2.6]項参照）。

2.5.4.5　東アジア人被験者での有効性の結果

003 試験では、日本、台湾及び韓国で 12 例の東アジア人 AHP 患者が無作為化され、二重盲検期間に 7 例がプラセボ投与、5 例がギボシラン 2.5 mg QM 投与に割り付けられた（[2.7.3.3.3.2（1）]項参照）。二重盲検期間中に治験薬投与を中止した被験者及び本治験を中止した被験者はいなかったが、OLE 期間中に 1 例が治験薬投与を中止し、本治験を中止した。東アジア人被験者での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全体集団と類似していた。

東アジア人被験者の有効性の結果は全体集団と同様であった（[2.7.3.3.3.2（2）]項参照）。二重盲検期間中にギボシランを投与された東アジア人被験者で、プラセボ投与と比較して、複合発作の AAR に臨床的に意味のある減少が認められ、AAR 比は 0.30 であった。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者でも、複合発作の AAR は同様に減少し、この減少はプラセボ／ギボシラン群及びギボシラン／ギボシラン群のいずれもギボシラン投与期間中持続した。

複合発作の AAR 減少と一貫して、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値及び PBG 値の低下並びにヘミンの年換算投与回数の減少が認められ、その低下又は減少が持続した。東アジア人被験者の PRO、QoL 及び患者の経験に関する結果は、全体集団と一貫していた。

2.5.4.6 日本人被験者での有効性の結果

003 試験では、国内の治験実施医療機関で 3 例の被験者が組み入れられ、そのうち治験薬投与を中止した被験者及び本治験を中止した被験者はいなかった（[2.7.3.3.3.3]項参照）。日本人被験者の人口統計学的特性を、主要評価項目及び副次評価項目の結果とともに[2.7.3]、表 2.7.3.3-27 に示す。すべての日本人被験者が二重盲検期間にプラセボ投与に割り付けられ、OLE 期間に 2 例がギボシラン 1.25 mg/kg、1 例がギボシラン 2.5 mg/kg を投与された。すべての日本人被験者で、OLE 期間のギボシラン投与によって二重盲検期間（プラセボ投与）と比較して複合発作の AAR の改善、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下並びにヘミン投与回数の減少が認められ、日本人被験者の有効性の結果は全体集団及び東アジア人被験者と一貫していた。

2.5.5 安全性の概括評価

ギボシランの安全性は、CHE 被験者を対象にした 001 試験 A/B 及び 004 試験、並びに症候性 AHP 患者を対象にした主要な 3 試験（001 試験 C、002 試験及び 003 試験）で評価された。

進行中の 002 試験及び 003 試験（OLE 期間）については、それぞれデータカットオフ日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの結果を要約した。

本項では、主にピボタル試験である 003 試験の二重盲検期間の結果に焦点を当て、安全性の概括評価を行った。001 試験 C、002 試験及び 003 試験の OLE 期間から得られたデータについても、003 試験の二重盲検期間の結果と併合し、本項に示す。

003 試験の二重盲検期間では、ギボシランの推奨用量である 2.5 mg/kg QM のみを評価対象とした。併合データでは、2.5 mg/kg QM に加えて、003 試験よりも前に実施した試験で検討した用量（2.5 mg/kg Q3M［001 試験 C］、5.0 mg/kg Q3M［001 試験 C、002 試験］、5.0 mg/kg QM［002 試験］）を投与された被験者から得られたデータ、並びに 003 試験の OLE 期間に 1.25 mg/kg QM を投与された被験者から得られたデータを含めた。最高用量である 5.0 mg/kg QM の安全性及び忍容性が確認されたが、PD データでは、2.5 mg/kg を超える用量を投与したときの ALA 値及び PBG 値の低下は、2.5 mg/kg QM を投与したときに比べて、意味のある上乗せ効果が認められなかった。そのため、003 試験では 5.0 mg/kg QM を検討しなかった。

2.5.5.1 安全性評価

本申請資料に含める臨床試験では、有害事象及び臨床検査（アミラーゼ、リパーゼ、肝機能検査［LFT］を含む）に基づき安全性を評価した。また、バイタルサイン、体重、身体検査、尿検査、ADA 評価及び ECG 検査も実施した。

003 試験では、独立データモニタリング委員会（DMC）が、許容できない有害なリスクから被験者を守ることを目的として、合意した規約（charter）（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Appendix 16.1.4.2 参照）に従い活動し、さらに、3 ヵ月ごとに委員会を開催して 003 試験の安全性データ（非盲検の安全性データを含む）を評価した。

2.5.5.2 安全性解析対象集団

ギボシランの安全性プロファイルは、主に第 III 相ピボタル試験である 003 試験の 6 ヵ月間のプラセボ対照二重盲検期間のデータ（以下、プラセボ対照データ）に基づいた。AHP 患者に対する推奨

用量である 2.5 mg/kg QM を皮下投与したときの安全性プロファイルを確立し、ギボシランと因果関係のある事象を AHP 患者集団で予想されるバックグラウンド事象及び疾患関連事象から区別するための重要な臨床データがプラセボ対照データから得られた。

さらに、001 試験 C、002 試験及び 003 試験の OLE 期間でギボシランを投与された被験者から得られた安全性データを、003 試験の二重盲検期間の安全性データと併合（以下、併合データ）した。併合することによって、安全性を裏付けるデータを入手するとともに、稀な事象又はギボシラン長期投与に伴う事象の検出を可能とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。併合データの統計手法の詳細については[2.7.4.1.1.5]項を参照のこと。

プラセボ対照データの対象集団の人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、広範囲にわたる疾病の重症度及び遺伝子変異は、ポルフィリン症患者で典型的にみられるものであり、臨床現場での AHP 患者集団を反映するものであった。プラセボ対照データでの人口統計学的及びベースラインの疾患特性は、ギボシラン群とプラセボ群でおおむね類似していた。併合データでの人口統計学的及びベースラインの疾患特性は、プラセボ対照データの被験者とおおむね同様であった。

プラセボ対照データ及び併合データの人口統計学的及びベースラインの疾患特性の詳細については[2.7.4.1.4]項を参照のこと。

CHE 被験者を対象とした試験（001 試験 A/B、004 試験）では、対象集団が症候性 AHP 患者とは異なり、ギボシランの投与レジメンも異なっていたため（ギボシランを 3 回以上投与された CHE 被験者はおらず、CHE 被験者の多くは、推奨用量である 2.5 mg/kg QM より低い用量が投与された）、これらの試験データを併合データに含めなかった。CHE 被験者から得られたデータを、必要に応じて、安全性を裏付ける情報として示す。併合データに含めなかった CHE 被験者を対象とした試験（001 試験 A/B 及び 004 試験）の安全性データの概要については[2.7.4.1.2]項を、安全性データの詳細についてはそれぞれ[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR 及び[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR を参照のこと。

2.5.5.3 曝露状況

プラセボ対照データでは、AHP 患者 48 例がギボシラン 2.5 mg/kg QM（推奨用量）を、AHP 患者 46 例がプラセボ QM を皮下投与された。治験薬の平均曝露期間（標準偏差）はギボシラン群で 5.51（0.45）ヵ月、プラセボ群で 5.50（0.15）ヵ月であり、累積曝露期間はギボシラン群で 22.02 人年、プラセボ群で 21.09 人年であった。累積投与回数はギボシラン群で 279 回、プラセボ群で 275 回であった（[表 2.7.4.1-4]参照）。

併合データでは、AHP 患者 111 例がギボシランを 1 回以上投与され、ギボシランの累積投与回数は 2138 回であった。さまざまな用量（1.25 mg/kg QM、2.5 mg/kg Q3M、2.5 mg/kg QM［推奨用量］、5.0 mg/kg Q3M、5.0 mg/kg QM）を投与された被験者が併合データに含まれた。併合データに含まれた被験者のギボシラン投与期間は最長 41.0 ヵ月間であり、95 例が 12 ヵ月以上、49 例が 18 ヵ月以上、16 例が 24 ヵ月以上、8 例が 36 ヵ月以上の投与であった。ギボシランの平均曝露期間は 18.17 ヵ月（範囲：1.8～41.0 ヵ月）であり、累積曝露期間は 168.05 人年であった（[表 2.7.4.1-5]参照）。

また、001 試験 A/B 及び 004 試験で合計 27 例の CHE 被験者にギボシランを投与した。安全性及び有効性の併合解析対象（併合データ）には CHE 被験者を含めなかった。001 試験 A/B の PK、PD 及

び安全性の結果については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、004 試験の DDI の結果については[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR を参照のこと。

安全性データベースは、極めて高頻度（発現率 1/10 以上）及び高頻度（発現率 1/100 以上 1/10 未満）な薬物有害反応（ADR）、並びにギボシランの曝露 56 人年に約 1 件のような頻度の ADR の特定に十分であった。

治験薬の曝露状況の詳細については[2.7.4.1.3]項を参照のこと。

治験実施計画書で規定した投与規則（用量変更、投与中断、投与中止）

ギボシランは肝臓に直接作用すること、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いくつかの変化が認められたことから、肝関連有害事象の頻度を評価し、肝トランスアミナーゼ上昇に基づく投与規則を治験実施計画書に規定した。膵炎及びアナフィラキシーの事象に基づく投与規則も治験実施計画書に規定した。

003 試験では、ULN（又はベースライン値）の 5 倍超かつ 8 倍以下の ALT 増加、ULN（又はベースライン値）の 3 倍超のアミラーゼ若しくはリパーゼの増加、又はアナフィラキシー反応の可能性がある場合に、治験薬の投与を中断することとした。アミラーゼ又はリパーゼの増加が認められた被験者については、アミラーゼ又はリパーゼが ULN の 3 倍未満に低下し、かつ無症候性であって、画像検査で肝胆道系又は膵臓の異常が認められない場合に、2.5 mg/kg QM で投与再開できることとした。ALT が ULN（又はベースライン値）の 8 倍超の場合又は治験薬との因果関係のあるアナフィラキシー反応が認められた場合、治験薬の投与を中止することとした。治験実施計画書改訂 2 版を実施して、肝トランスアミナーゼ上昇が認められる場合に減量できることとし、二重盲検期間中は、これ以外の理由での用量変更を不可とした。003 試験のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までに、1 例が肝トランスアミナーゼ上昇のため、ギボシランの用量を 1.25 mg/kg QM に減量された。

2.5.4.4 項に示したとおり、003 試験の OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与された被験者 37 例のうち 11 例が、Month 12 の後、治験実施計画書に従って 2.5 mg/kg QM に増量した。

002 試験では、治験薬との因果関係のある ISR の再発若しくは重度の ISR、又は臨床的に重大な肝トランスアミナーゼ上昇が認められ、治験責任医師がギボシランの投与継続を懸念する場合、治験実施計画書に従って、現行用量の半分への減量又は投与間隔の変更（例：QM 投与から Q3M 投与への変更）を可能とした。002 試験では、データカットオフ日（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までに用量を変更した被験者はいなかった。

2.5.5.4 有害事象

本項では、プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）及び併合データ（001 試験 C、002 試験、003 試験）での AHP 患者のギボシランの安全性プロファイルを考察する。ギボシランを長期投与された被験者（すなわち、002 試験及び 003 試験でギボシランを投与された被験者）を含む、さまざまな部分集団から得られた安全性データについても、適宜考察する。

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.0 を用いてコード化した。治験責任医師によって確認されたポルフィリン症発作を、各治験実施計画書に従い、003 試験では有効性評価項目として解析し、有害事象の解析から除外したが、001 試験 C 及び 002 試験では有害事象として収集した。

ポルフィリン症発作のうち、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に該当するポルフィリン症発作の叙述を各試験の CSR に示した。

2.5.5.4.1 プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

プラセボ対照データでは、有害事象の発現割合はギボシラン群で 89.6%、プラセボ群で 80.4%であった。

二重盲検期間で投与群間の発現割合の差が 5%以上であった有害事象を表 2.5.5-1 に示す。ギボシラン群での発現割合がプラセボ群よりも 10%以上高かった有害事象は、注射部位反応、悪心及び慢性腎臓病であった（詳細については[2.7.4.2.1.1（2）1）]項を参照）。プラセボ群での発現割合がギボシラン群よりも 10%以上高かった有害事象は発熱であった。注射部位反応はすべて重症度が軽度又は中等度であり、非重篤であった。悪心、嘔吐及び便秘などの胃腸症状は AHP 患者でよく認められる症状であり、自律神経障害に起因する[34, 45, 52]。悪心の大部分は重症度が軽度であった。慢性腎臓病はギボシラン群の 5 例に認められ、このうち 4 例が慢性腎臓病、腎機能障害及び／又は高血圧の病歴を有しており、慢性腎臓病の増悪が有害事象として報告された。注射部位反応、悪心及び慢性腎臓病のうち、治験薬の投与中止又は治験中止に至った事象はなかった。

表 2.5.5-1 003 試験（プラセボ対照データ）：投与群間の発現割合の差が 5%以上の PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

Category	No. of Patients (%) / No. of Events		Difference in %
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	
ギボシラン群で発現率の高かった有害事象			
注射部位反応	0	8 (16.7)/15	16.7
悪心	5 (10.9)/6	13 (27.1)/15	16.2
慢性腎臓病	0	5 (10.4)/5	10.4
糸球体濾過率減少	0	3 (6.3)/3	6.3
発疹	0	3 (6.3)/3	6.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)/1	4 (8.3)/6	6.1
疲労	2 (4.3)/2	5 (10.4)/6	6.1
プラセボ群で発現率の高かった有害事象			
発熱	6 (13.0)/7	1 (2.1)/3	10.9
感覚鈍麻	4 (8.7)/5	0	8.7
消化不良	4 (8.7)/4	0	8.7
嘔吐	5 (10.9)/5	2 (4.2)/5	6.7
尿路感染	6 (13.0)/6	3 (6.3)/4	6.7
背部痛	4 (8.7)/4	1 (2.1)/1	6.6

Abbreviations: ISR=injection site reaction; PT=preferred term.

注：同一カテゴリーの有害事象を複数回発現した被験者については、各カテゴリーで 1 例としてカウントし、発現回数を発現件数として示した。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.1.7

重症度が重度の有害事象の発現割合は、ギボシラン群で 16.7%、プラセボ群で 10.9%であった（[2.7.4.2.1.1（4）1）]項参照）。2 例以上に発現した重度の有害事象は医療機器関連感染のみであり、その発現割合はギボシラン群で 4.2%、プラセボ群で 2.2%であった。

治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合は、ギボシラン群で 45.8%、プラセボ群で 26.1%であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.10.1 参照）。治験薬との因果関係のある有害事象の大部分は各投与群で 1 例のみに認められた。ギボシラン群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、悪心（16.7%）、注射部位反応（14.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.3%）、並びに無力症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛及び慢性腎臓病（各 6.3%）であった。プラセボ群で 5%以上の被験者が発現した治験薬との因果関係のある有害事象は認められなかった。

両投与群ともに、有害事象の発現割合は、肝関連有害事象を除き、二重盲検期間を通しておおむね一定であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加などの肝関連有害事象は、ギボシラン群では主に Month 3～5 に発現した（[2.7.4.2.1.1（3）1）]項参照）。

2.5.5.4.2　併合データ（001 試験 C、002 試験、003 試験）

併合データのギボシラン投与被験者では、有害事象の発現割合は 96.4%であった。10%以上の被験者に発現した有害事象は、悪心（33.3%）、疲労、上咽頭炎及び注射部位反応（各 27.0%）、腹痛及び頭痛（各 20.7%）、上気道感染（17.1%）、嘔吐（16.2%）、下痢及び尿路感染（各 14.4%）、インフルエンザ（12.6%）、背部痛及びリパーゼ増加（各 11.7%）、並びに胃腸炎及び発熱（各 10.8%）であった（[2.7.4.2.1.1（2）2）]項参照）。

重症度が重度の有害事象の発現割合は 29.7%であった。2 例以上に発現した重度の有害事象は、医療機器関連感染（2.7%）、並びに悪心、嘔吐、無力症、インフルエンザ、鉄過剰及び医療機器破損（各 1.8%）であった（[2.7.4.2.1.1（4）2）]項参照）。

治験薬との因果関係のある有害事象の発現割合は 68.5%であった。5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、注射部位反応（27.0%）、悪心（18.0%）、疲労（10.8%）、注射部位紅斑（7.2%）、並びに嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛及び無力症（各 6.3%）であった（[2.7.4.2.1.1（5）2）]項参照）。

全体として、併合データでの有害事象プロファイルの推移はプラセボ対照データと同様であった。

2.5.5.4.3　治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

プラセボ対照データでは、ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]［3[redacted]歳[redacted] VP 患者］）が有害事象によって、治験薬の投与を中止し、その後治験を中止した。本被験者は、二重盲検期間でギボシラン 2.5 mg/kg QM を 3 回投与された後に、ULN の 8 倍を超える ALT 増加を認め、治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致したため、治験薬の投与を中止した。治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致したことによって OLE 期間でのギボシラン投与再開が不可となったため、本被験者は二重盲検期間を完了後に治験を中止した。本事象の詳細を 2.5.5.7.3 項及び[2.7.4.3.2]項に示す。

併合データのギボシラン投与被験者では、4 例（3.6%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。003 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）の事象は前述のとおりで、詳細を 2.5.5.7.3 項に示す。001 試験 C の 1 例（被験者番号[redacted]［3[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）は重篤な出血性膵炎が発現し、死亡に至ったため、ギボシランの投与中止となった。本事象の詳細を 2.5.5.5 項に示す。002 試験の 1 例（被験者番号[redacted]［2[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）は重篤なアナフィラキシー反応が発現したため、ギボシランの投与を中止し、その後治験を中止した。本事象の詳細を 2.5.5.7.1 項に示す。003 試験の 1 例（被験者番号[redacted]［4[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）は、OLE 期間に薬物過敏症が発現したため、ギボシランの投与を中止した。本被験者はデータカットオフ日後に治験を中止した。これらの 4 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）の事象は、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断された。これらの 3 例はいずれも、各有害事象と関連のある病歴を有していた。被験者番号[redacted]はポルフィリン症に関連する肝疾患の病歴、被験者番号[redacted]は過敏症反応のリスク増

加を示唆する喘息及びアトピーの病歴を有しており、被験者番号[redacted]はトリプターゼ増加、Norco（acetaminophen/hydrocodone）又は Dilaudid（hydromorphone）によるそう痒症、薬剤（オピオイド、Imitrex［sumatriptan］）及び昆虫毒に対する重度なアレルギー反応の病歴を有しており、これらは遺伝性高トリプターゼ血症によると疑われた。被験者番号[redacted]で治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（死亡）は、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。その判断理由は、胆泥が認められたこと、本被験者は複雑な病歴を有していたこと、及び入院期間中にその他の交絡因子が認められたことであった。

また、003 試験の 1 例（被験者[redacted]［3[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）は、妊娠のために OLE 期間にギボシランの投与を中止し、その後治験を中止した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.1.1.1 参照）。本被験者の叙述については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

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の詳細についてはそれぞれ[2.7.4.2.1.4（1）]項及び[2.7.4.2.1.4（3）]項を参照のこと。

2.5.5.4.4 治験薬の用量変更又は投与中断

プラセボ対照データでは、ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]［5[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）が、二重盲検期間中に有害事象によって治験薬の投与を中断し、その後減量した。本被験者は、ギボシラン 2.5 mg/kg を 4 回投与された後、非重篤のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT が 5.4 × ULN）を発現し、治験実施計画書で規定した投与規則に従って治験薬の投与を中断した。約 3 ヵ月後（中断期間中に 3 回の治験薬投与が実施できなかった）に ALT 値が回復した後、治験実施計画書の投与規則に従って、OLE 期間に 1.25 mg/kg QM に減量して治験薬の投与が再開された。その後、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の再発は認められなかった。本事象の詳細を 2.5.5.7.3 項及び[2.7.4.2.1.5（3）1）]項に示す。

併合データのギボシラン投与被験者では、前述の被験者以外で有害事象によってギボシランの投与減量に至った被験者はいなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象は 10 例（9.0%）に認められた。これら 10 例のうち 2 例は 003 試験の二重盲検期間で治験薬の投与中断に至った有害事象を発現し（被験者番号[redacted]［前述］、[redacted]［非重篤な慢性腎臓病］）、他の 8 例は 002 試験又は 003 試験の OLE 期間で治験薬の投与中断に至った有害事象を発現した。他の 8 例のうち 2 例の有害事象（尿路感染、トランスアミナーゼ上昇）は重篤であり、6 例は非重篤であった。他の 8 例のうち 7 例の事象は重症度が軽度又は中等度で、1 例（被験者番号[redacted]）で発現した 2 件の事象（中毒性脳症）が重度であった。治験責任医師は、中毒性脳症はベンラファキシン投与に続発したものと推測したが、ベンラファキシンの代謝及びオキシコドンとの併用にギボシラン投与が影響を与えた可能性もあるとした。

治験薬の投与中断に至った有害事象の詳細については[2.7.4.2.1.4（2）]項を参照のこと。

2.5.5.5 死亡

ギボシランの臨床開発プログラムでは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 1 例の死亡が報告された。治験薬との因果関係のある死亡は報告されなかった。

1 例の死亡は 001 試験 C で認められた。本被験者（被験者番号 [redacted]［3[redacted] 歳[redacted] AIP 患者］）は慢性疾患を有する四肢麻痺患者であり、出血性膵炎のため死亡した。胆泥の所見があり、治験薬投与との時間的関連がなかったことから、治験責任医師によって本事象（出血性膵炎）は治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。出血は、急性膵炎の治療中に発現した肺塞栓症に対する抗凝固療法（ヘパリン IV 投与）の合併症である可能性が高かった。本被験者の叙述については[2.7.4.2.1.2]項を、詳細な叙述については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、14.3.3 項を参照のこと。

2.5.5.6　重篤な有害事象

プラセボ対照データでは、重篤な有害事象の発現割合はギボシラン群で 20.8%、プラセボ群で 8.7%であった。ギボシラン群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は慢性腎臓病（2 例［4.2%］）のみであり、2 例とも eGFR 減少の精査（腎生検を含む）目的で入院した。プラセボ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、医療機器関連感染（2 例［4.3%］）及び敗血症／敗血症性ショック（2 例［4.3%］）であった。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象は、ギボシラン群の 3 例（6.3%）に認められた。その内訳は、肝機能検査異常、慢性腎臓病及び発熱であり、それぞれ 1 例に認められた。重篤な発熱は、003 試験の CSR1 では治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断されたが、003 試験 CSR1 用のデータベース固定後に「おそらく関連なし」に更新された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.9.7.1 参照）。プラセボ群では、治験薬との因果関係ありの重篤な有害事象は認められなかった。

併合データのギボシラン投与被験者では、重篤な有害事象の発現割合は 28.8%であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、発熱、尿路感染、慢性腎臓病、腹痛、インフルエンザ及び医療機器破損（各 2 例［1.8%］）であった。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象が 4 例に認められた。その内訳は、肝機能検査異常及び慢性腎臓病（003 試験の二重盲検期間に各 1 例）（前述）、トランスアミナーゼ上昇（003 試験の OLE 期間に 1 例）、アナフィラキシー反応（002 試験に 1 例）であった。

プラセボ対照データで、重篤な有害事象の発現割合にギボシラン群とプラセボ群で差が認められたが、特定の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）によるものではなかった。

治験薬との因果関係のある重篤な肝機能検査異常（003 試験の二重盲検期間に 1 例）及び重篤なアナフィラキシー反応（002 試験に 1 例）は、いずれも治験薬の投与中止に至り、その後治験中止に至ったが（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.2.3.1 項及び 2.5.5.4.3 項参照）、いずれの事象も完全に消失した。

全体的に、ギボシランを投与された AHP 患者集団でみられた重篤な有害事象の傾向は、AIP 患者及び非 AIP 患者と一致した。

重篤な有害事象が認められた被験者の叙述については各試験の CSR を参照のこと。

2.5.5.7　注目すべき有害事象

ギボシランの作用機序、非臨床試験での所見、利用可能なギボシランの臨床使用経験及び AHP 患者の基礎疾患に基づいて設定した注目すべき有害事象を詳細に検討した。注目すべき有害事象を、アナフィラキシー反応、ISR、肝障害、腎障害、皮膚障害、膵炎及び悪性腫瘍とした。

2.5.5.7.1　アナフィラキシー反応及び過敏症

002 試験のギボシラン投与被験者 1 例（被験者番号[redacted]［2[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）に、治験薬との因果関係のある重度のアナフィラキシー反応が認められた。そのため、MedDRA 標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に該当する有害事象を解析した。

プラセボ対照データでは、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象は認められなかった。SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象として、003 試験で喘息の病歴を有するギボシラン群 1 例（被験者番号[redacted]［2[redacted]歳[redacted] AIP 患者）］に、インフルエンザ発現時に重度かつ重篤な喘息が発現した。本事象は消失し、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。

ギボシランの臨床開発プログラムでは、前述した 002 試験 1 例以外に、ギボシランと因果関係のあるアナフィラキシー反応を認めた被験者はいなかった。また、前述した 003 試験 1 例以外に、重度の過敏症を認めた被験者はいなかった。

薬物過敏症の病歴を有する被験者は、プラセボ群（4 例［8.7%］）と比較してギボシラン群（10 例［20.8%］）で多かった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.1 参照）。これらの薬物過敏症の大部分が治験薬以外の薬剤、製品又は 003 試験と関係のない介入に対するアレルギー反応であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.1 参照）。

SMQ「過敏症」に該当する有害事象の発現割合は、ギボシラン群で 29.2%、プラセボ群で 13.0%であった。この発現割合の投与群間差は主に SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現割合の差（ギボシラン群で 18.8%、プラセボ群で 4.3%）によるものであった。これらの皮膚関連有害事象はすべて非重篤で、治験薬の投与の中断又は治験薬の投与中止に至らなかった。これらの事象の大部分は重症度が軽度であった。また、これらの事象はアナフィラキシー又は即時型過敏症の特徴を示さなかった。皮膚関連有害事象の詳細を 2.5.5.7.5 項及び[2.7.4.2.1.5（5）1）]項に示す。

SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象に加えて、ギボシラン群及びプラセボ群の各 1 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）に薬物過敏症（PT）が認められた。いずれの事象も治験薬以外の薬剤（それぞれ抗生物質及びプロポリス）に対するアレルギー反応であり、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。

併合データのギボシラン投与被験者では、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象が 1 例（0.9%）に認められた。002 試験の被験者であり、重篤なアナフィラキシー反応を発現した。本被験者（被験者番号[redacted]［2[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）は、001 試験 C でギボシラン 5.0 mg/kg Q3M を 2 回投与され、002 試験でギボシラン 2.5 mg/kg QM を初回投与された後（ギボシラン投与 3 回目）にアナフィラキシー反応が発現した（注射部位に蕁麻疹が発現して四肢に進展し、さらに、顔面腫脹及び低血圧が発現した）。001 試験 C での最終投与日と 002 試験での初回投与日との間隔が約 4 ヵ月であった。薬物治療を受けた後、アナフィラキシー反応は消失し、本被験者は同日退院した。本事象発現後に実施した抗ギボシラン IgE 検査の結果は陰性であったことから、偽アレルギー／アナフィラキシー様反応の可能性が示唆された。治験薬の投与が中止され、本被験者は治験を中止した。本被験者の叙述については[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

併合データのギボシラン投与被験者では、SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象が 3 例に認められ、その内訳は、アナフィラキシー反応（002 試験に 1 例［被験者番号[redacted]］）（前述）、喘息（003 試験の二重盲検期間に 1 例［被験者番号[redacted]］）（前述）、並びに同時に発現した非

重篤な血管浮腫及び蕁麻疹（002 試験に 1 例［被験者番号[redacted]、4[redacted]歳[redacted] AIP 患者、血管浮腫及び蕁麻疹の病歴あり］）であった。詳細については[2.7.4.2.1.5（1）]項を参照のこと。

併合データのギボシラン投与被験者では、SMQ「過敏症」に該当する有害事象が 39 例（35.1%）に認められた。これらの大部分（28 例［25.2%］）が SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象であった。皮膚関連有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であり、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された。これらの皮膚関連有害事象の詳細を 2.5.5.7.5 項及び[2.7.4.2.1.5（1）2）]項に示す。さらに、3 例に注射部位皮膚炎、注射部位発疹又は注射部位蕁麻疹が認められた。

SOC「皮膚および皮下組織障害」に加えて、薬物過敏症（PT）が 5 例（いずれも AIP 患者）に認められた。このうち 3 例に認められた薬物過敏症は治験薬以外の薬剤（003 試験の二重盲検期間の 1 例［被験者番号[redacted]］がプロポリス、002 試験の 1 例［被験者番号[redacted]］がベンラファキシン、003 試験の OLE 期間の 1 例が鉄剤［被験者番号[redacted]］）に対する反応であり、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。他の 2 例に認められた薬物過敏症は 003 試験の OLE 期間に発現し、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断された。被験者番号[redacted]は、遺伝性高トリプターゼ血症によると疑われる、トリプターゼ増加、そう痒症並びに薬物及び昆虫毒に対する重度なアレルギー反応の病歴を有しており、データカットオフ日後に治験を中止した。被験者番号[redacted]は関連する病歴を有しておらず、ギボシランの投与を変更せずに治験を継続した。

002 試験の 1 例（被験者番号[redacted]［4[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）に 3 件の過敏症（医師記載用語：治験薬投与後のアレルギー反応）が認められた。これらの事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断され、発現後 2～4 日以内に消失した。本被験者には、治験期間中に全身性そう痒症、発疹及び紅斑も認められた。これらの事象の重症度はすべて軽度であり、治験薬投与を変更することなく消失した。詳細については[2.7.4.2.1.5（1）2）]項を参照のこと。

アナフィラキシー及び過敏症を副作用として添付文書案に記載する（2.5.5.15 項）。

2.5.5.7.2 注射部位反応

MedDRA の高位語（HLT）「注射部位反応」に該当するすべての有害事象を対象として ISR を解析した。投与後の注射部位に発現した一つ以上の徴候又は症状を ISR とみなした。

プラセボ対照データでは、HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（ISR）の発現割合はギボシラン群で 25.0%であり、プラセボ群では認められなかった。よくみられた ISR の徴候及び症状は、注射部位紅斑（16.7%）、注射部位疼痛（6.3%）及び注射部位そう痒症（4.2%）であった。重篤な有害事象、又は治験薬の投与中断若しくは投与中止に至った有害事象としての ISR は認められず、大部分の ISR は治療を必要としなかった。ISR は二重盲検期間を通して発現し、経時的な増加はみられなかった。ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]［4[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）では、以前の注射部位の対側腹部に軽度の ISR（紅斑）が認められ、リコール現象の可能性が示唆された。ギボシラン投与を継続したが、本事象は再発しなかった。

併合データのギボシラン投与被験者では、ISR の発現割合は 38.7%であった。ギボシラン投与回数は合計 2138 回であり、このうち 139 回（6.5%）で ISR が報告された。ISR の重症度はすべて軽度又は中等度であり、ISR の徴候及び症状はプラセボ対照データと同様であった。重度の有害事象、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止若しくは治験中止に至った有害事象としての ISR は認められず、潰瘍及び壊死の報告もなかった。リコール現象としての ISR が 3 例に認められた。前述した 003 試験の二重盲検期間の 1 例（被験者番号 [redacted]）に加えて、002 試験の 1 例（被験者番号 [redacted]）に発赤を特徴とする一過性のリコール現象が 1 件認められ（重症度は中等度であり、消失した）、また、003 試験の OLE 期間の 1 例（被験者番号 [redacted]）で、直近の注射部位及び以前の注射部位に ISR（注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位発疹）及びそのリコール現象が認められた（これらの事象は消失した）。これら事象の詳細については[2.7.4.2.1.5（2）2）]項を参照のこと。

ISR を副作用として添付文書案に記載する（2.5.5.15 項）。

2.5.5.7.3 肝障害

2.5.1.1 項に示したとおり、AHP 患者には肝疾患が併存することが多く、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増大として発現することがある[11, 19, 20]。

ギボシランは肝臓を標的とする治療薬であり、siRNA の GalNAc 部分が肝細胞に直接作用する。ラット及びサルを用いた医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準（GLP）適合試験の結果、ギボシランを比較的短期間及び長期間投与することによって、肝臓への影響として肝細胞空胞形成、単細胞壊死、巨大核を伴う有糸分裂増加、クッパー細胞色素沈着及び肝細胞変化巣などの病理組織学的所見が認められた。ギボシランの曝露に対するこれらの適応変化は炎症又は線維症の所見を伴わなかった（[2.6.6.3]項参照）。文献調査、非臨床データ及び臨床データを含む肝臓の安全性に関する総合評価については報告書[5.3.5.3-4]「Assessment of Hepatic Safety in the Givosiran Development Program」に別途記載した。

ALT が ULN の 2 倍以下及び／又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下の患者、並びにジルベール症候群を有する患者で ALT が ULN の 2 倍以下及び／又は総ビリルビンが ULN の 2 倍以下の患者は、治験への組み入れを可とした。EXPLORE 観察試験で AHP 患者の 97%超に ULN の 2 倍以下の肝トランスアミナーゼ値が認められており、ALT のスクリーニング基準を ULN の 2 倍以下とすることは、患者の組入れの点で厳しすぎるものでないことを表している。003 試験のベースライン時に肝胆道系障害の病歴を有していた被験者の割合（ギボシラン群で 27.1%、プラセボ群で 21.7%、以下同順）及び鉄過剰の病歴を有していた被験者の割合（33.3%、32.6%）は、ギボシラン群とプラセボ群でおおむね同程度であった。一方、スクリーニング時にトランスアミナーゼ上昇（ULN 超かつ ULN の 3 倍以下）が認められた被験者の割合は、プラセボ群（6.5%）に比べてギボシラン群（27.1%）で高かった。スクリーニング時の ALT が ULN 超の被験者の割合はギボシラン群で 20.8%、プラセボ群で 4.3%であり、AST が ULN 超の被験者の割合はギボシラン群で 18.8%、プラセボ群で 6.5%であった。

肝障害及び LFT 値異常に関する臨床開発プログラム横断的な解析結果の詳細については報告書[5.3.5.3-4]「Assessment of Hepatic Safety in the Givosiran Development Program」を参照のこと。