2.5.5.7.3.1 肝関連有害事象

プラセボ対照データでは、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が、ギボシラン群で 6 例（12.5%）、プラセボ群で 1 例（2.2%）に認められた。これらの事象はすべて SOC「臨床検査」に該当する臨床検査値異常であった。両投与群ともに、これらの事象はすべて軽度又は中等度であり、転帰は消失であった。また、大部分の事象が、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。ギボシラン群の 1 例に認められた肝酵素上昇が治験薬と「おそらく関連なし」、プラセボ群の 1 例に認められた血中ビリルビン増加 2 件が治験薬と「関連なし」と判断された。ギボシラン群の 1 例に重篤な肝機能検査異常（医師記載用語：LFT 値の悪化）が認められた。本被験者（被験者番号[redacted]［3[redacted]歳[redacted] VP 患者］）は、治験薬を 3 回投与され、その後 ALT が ULN の 9.9 倍に増加したため、治験実施計画書で規定した投与中止基準に基づき、治験薬の投与が中止された。本被験者は二重盲検期間完了後に治験を中止した。本事象の詳細については[2.7.4.3.2]項を参照のこと。さらに、ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]［5[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）は、治験薬を 4 回投与され、その後 ALT が ULN の 5.4 倍に増加したため、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき、治験薬の投与が中断された。ALT 値が基準範囲まで回復したため、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき、ギボシラン 1.25 mg/kg QM に減量して投与が再開された。その後トランスアミナーゼ上昇の再発はなかった（2.5.5.4.4 項）。

併合データでも同様の結果が認められた。併合データのギボシラン投与被験者では、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象の発現割合は 19.8%であった。これらの事象の大部分が SOC「臨床検査」に該当する臨床検査値異常であった。003 試験の二重盲検期間に 6 例（前述）、001C/002 試験に 6 例、003 試験の OLE 期間に 10 例の発現であった。このうち 002 試験の 1 例（被験者番号[redacted]［6[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）に重度の国際標準比増加が認められ、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。本被験者は本事象発現時にワルファリンの予防投与中であったが、他に同時性の肝関連有害事象は認められなかった。本事象は治験薬の投与を中断することなく消失した。併合データで認められたこれらの事象の大部分が軽度又は中等度であった。

SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する重篤な有害事象が 2 例に認められた。このうち 1 例（被験者番号[redacted]）では 003 試験の二重盲検期間に肝機能検査異常が発現して、治験薬の投与中止及び治験中止に至り（前述）、他の 1 例（被験者番号[redacted]）では 003 試験の OLE 期間にトランスアミナーゼ上昇（ALT が 4.9 × ULN、AST が 4.5 × ULN）が発現して、治験薬の投与中断に至った。これらの事象の詳細については[2.7.4.2.1.5（3）2）]項及び[2.7.4.3.2]項を参照のこと。

002 試験のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後、1 例（被験者番号[redacted]）に、重篤な腹痛の発現中に非重篤な肝酵素上昇（ALT が 4.2 × ULN）が発現した。本被験者の詳細については[2.7.4.3.2]項を参照のこと。

2.5.5.7.3.2 肝機能検査値

プラセボ対照データで肝関連有害事象が認められたギボシラン群の 6 例（前述）に加えて、ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]［4[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）で、二重盲検期間に一過性の ALT 増加（>3 × ULN）が認められた。本被験者は非アルコール性脂肪性肝炎、ALT 増加及び薬剤誘発性肝炎

の病歴を有していた。治験責任医師は、本事象を臨床的に重要ではないと判断し、有害事象として報告しなかった。本事象は、本被験者で以前に認められた ALT 増加と同様であった。

併合データのギボシラン投与被験者では、11 例（9.9%）に ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められ、このうち 7 例は 003 試験の二重盲検期間の発現であり（前述）、別の 3 例は 003 試験の OLE 期間の発現であった。他の 1 例（被験者番号 [redacted]）は 001 試験 C の発現であり、死亡に至った出血性膵炎の発現直前に ULN の 3.9 倍の ALT 増加が認められたが、ビリルビンは基準範囲内であった。前述のとおり、1 例（被験者番号 [redacted]）に ULN の 9.9 倍の ALT 増加が認められ、治験実施計画書で規定した投与中止基準に基づき治験薬の投与を中止した。別の 1 例（被験者番号 [redacted]）に ULN の 5.4 倍の ALT 増加が認められ、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき治験薬の投与を中断し、その後、ギボシランを 1.25 mg/kg に減量して投与を再開した。これらを除く ULN の 3 倍超の ALT 増加は、治験薬の投与を変更することなくすべて消失した。ギボシラン群では、ULN の 3 倍超の一過性の ALT 増加が主に Month 3～5 に発現した。ギボシラン群で認められた ALT 増加の大部分が投与継続中に消失したことから、ギボシランに対する順応性が示唆された。ギボシランの臨床開発プログラムを通して、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

2.5.5.7.3.3 肝障害の要約

文献の情報と一致して、ベースライン時点で一定の割合の AHP 患者がトランスアミナーゼ上昇及び／又は肝胆道系障害や鉄過剰の病歴を有していた。プラセボ対照データでは、肝トランスアミナーゼ（ALT 及び AST を含む）の上昇を特徴とする肝関連事象の発現割合が、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった。トランスアミナーゼ上昇の発現時期はギボシラン投与開始後 3～5 ヵ月であり、RISC に取り込まれた siRNA が定常状態（siRNA の薬理作用の基本原理［2.5.1.2 項及び[2.7.2.3.4.2（2）]項参照］）に達するまでの時間経過と一致した。トランスアミナーゼ上昇はいずれも、おおむね発現後 1～2 ヵ月以内に消失した。ULN の 3 倍超の ALT 増加の大部分が、ギボシランの投与継続中に消失したことから、ギボシランに対する順応性が示唆された。ギボシランの臨床開発プログラムを通して、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

ALT 増加及び／又は AST 増加を特徴とするトランスアミナーゼ上昇を副作用として添付文書案に記載する（2.5.5.15 項参照）。

2.5.5.7.4 腎障害

症候性 AIP 患者では、50%超の割合で慢性腎臓病（eGFR が≤60 mL/min/1.73 m^2 と定義）及び高血圧の合併症が発現し、AIP は慢性腎臓病の独立危険因子であると報告されている[6, 53]。複数のエビデンスから、AHP が ALA などのヘム前駆体の上昇に関連して腎臓などに制御不能な血管収縮作用をもたらし、腎損傷を促進することが示唆されている[6, 53, 54]。ポルフィリン症関連の腎疾患の原因が ALA 高値であることは、ヒトペプチドトランスポーター2（腎臓で ALA 再吸収を媒介）の ALA 高親和性変異体の間に存在する対立遺伝子の強い用量反応相関が、不良な腎機能及び慢性腎臓病と関連することからも示されている[55]。AHP 患者にしばしば慢性腎臓病が認められること、及びギボシランの一部（約 5%～14%）が腎排泄されることから、SMQ「急性腎不全」及び SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象を評価した。さらに、中等度の腎機能障害（eGFR≥30 mL/min/1.73 m^2）を有する患者の治験への参加を認めた。

003 試験では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上である患者の参加を認めた。EXPLORE 観察試験で AHP 患者の 97%（104 例中 101 例）に 30 mL/min/1.73 m^2 以上の eGFR が認められており、eGFR のスクリーニング基準を 30 mL/min/1.73 m^2 以上とすることは、患者組入れの点で厳しすぎるものではないことを表している。

2.5.5.7.4.1 腎関連有害事象

プラセボ対照データでは、SOC「腎および尿路障害」に該当する有害事象がギボシラン群で 7 例（14.6%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.1 参照）。このうち、ギボシラン群の 5 例（10.4%）に慢性腎臓病、プラセボ群の 1 例（2.2%）に腎症の増悪が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。これらの被験者は、腎疾患の病歴（腎機能障害、慢性腎臓病、高血圧）を有しており、臨床検査のモニタリングで確認された CR 増加及び／又は eGFR 減少に応じて、有害事象（慢性腎臓病又は腎症の増悪）として報告された。有害事象として慢性腎臓病が報告されたギボシラン群の 5 例では、eGFR 減少が投与開始後 2 ヵ月以内に認められたが、ギボシラン投与を継続しても更なる悪化は認められなかった。投与群間で差がある可能性を更に評価するため、SMQ「慢性腎臓病」及び SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象を解析した。

SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 3 例（6.3%）、プラセボ群で 1 例（2.2%）に認められ、すべて SOC「臨床検査」に該当する臨床検査値異常（血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.22.1 参照）。これらの事象は SMQ「慢性腎臓病」にも該当した。

SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 7 例（14.6%）、プラセボ群で 3 例（6.5%）に認められた。これらの事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与を中断せずに消失した。ギボシラン群の 2 例（4.2%）に慢性腎臓病の増悪が認められ、腎生検などの精査目的で入院したため、重篤な有害事象として報告された。いずれの被験者も、本事象発現時に症状はみられなかった。腎生検では、既存の併存疾患（高血圧、続発性ファンコニー症候群、ポルフィリン症関連腎疾患など）の影響と一致する所見が示され、薬剤の有害作用を示す所見は確認されなかった。いずれの事象も治療を必要としなかった。慢性腎臓病は二重盲検期間の早期（Month 1～4）に認められ、経時的な発現割合の増加はみられなかった。

併合データでも同様の結果が認められた。併合データのギボシラン投与被験者では、SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象が 21 例（18.9%）に認められた。5%以上の被験者に発現した SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象は、糸球体濾過率減少（10 例［9.0%］）、血中クレアチニン増加（8 例［7.2%］）及び慢性腎臓病（6 例［5.4%］）であった。これらの事象は、臨床検査のモニタリングで確認された CR 増加及び／又は eGFR 減少に応じて報告された。これらの事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であり、一過性の発現であった。003 試験の 2 例に治験薬の投与中断に至った慢性腎臓病が認められた。治験薬の投与中止又は治験中止に至った腎関連有害事象は認められなかった。

腎関連有害事象の詳細については[2.7.4.2.1.5（4）]項を参照のこと。

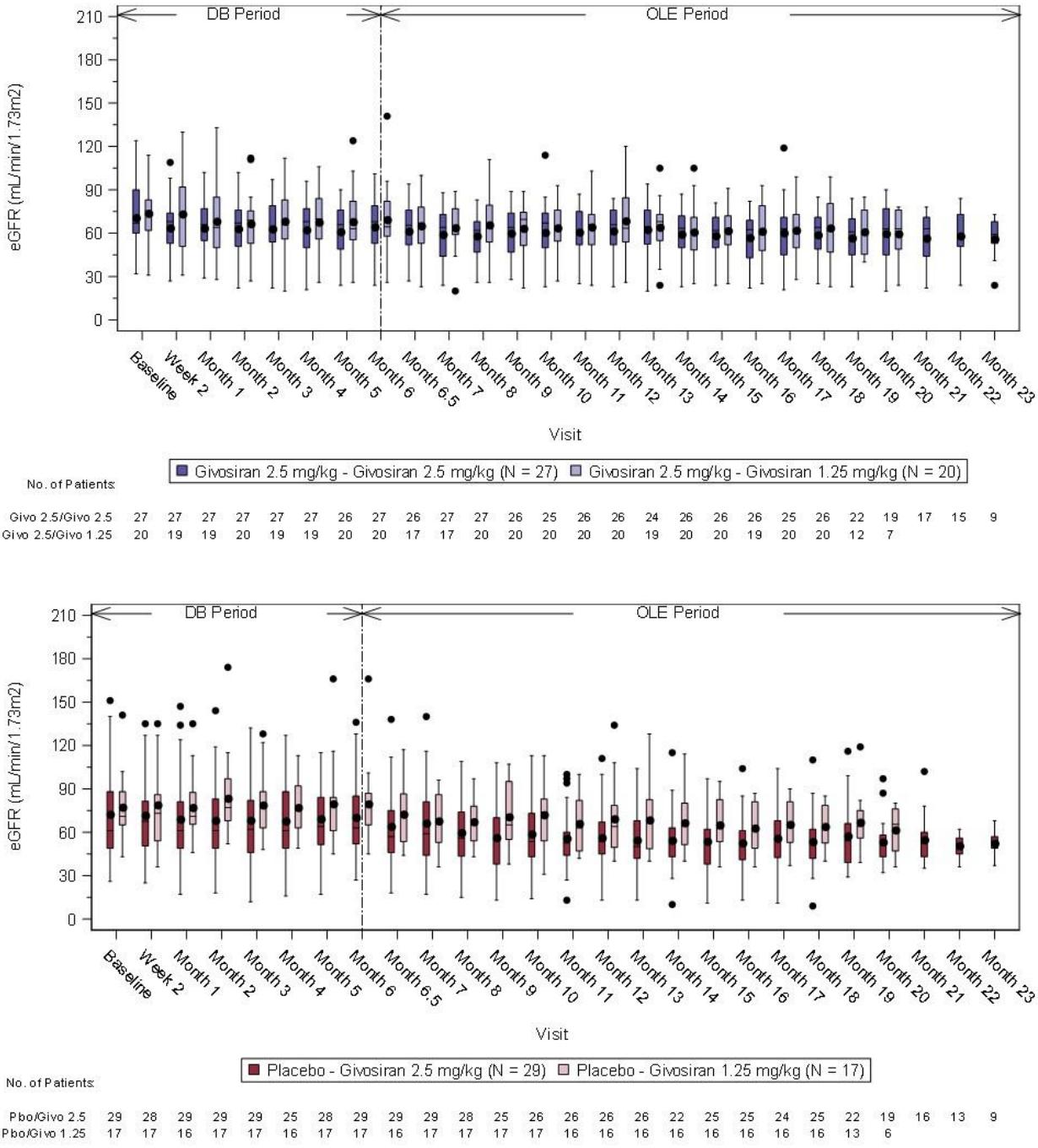
2.5.5.7.4.2 腎機能検査パラメータ

プラセボ対照データでは、プラセボ群に比べてギボシラン群で早期に CR のわずかな増加及び eGFR の減少が認められた。ギボシラン群で、Month 2 のベースラインからの CR の変化量（中央値）は+6.0 µmol/L（0.07 mg/dL）、eGFR の変化量（中央値）は−5.0 mL/min/1.73 m^2 であった。CR 及び eGFR の変化は投与開始から 2 ヵ月以内に発現する傾向があり、それらの変化の大部分は一過性で、多くは 003 試験の二重盲検期間の終了時までに復した。

同様に、003 試験のギボシラン投与期間（二重盲検期間及び OLE 期間）に CR の増加傾向及びそれに対応する eGFR の減少傾向がみられた。これらの傾向のほとんどがギボシランの投与開始後から認められ、投与期間中に安定した（図 2.5.5-1、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.1.2 参照）。CR 増加と eGFR 減少はギボシランの投与開始後おおむね 2 ヵ月以内に発現し、投与 6 ヵ月後には安定した。CR 増加と eGFR 減少の変化の程度は小さかった。Month 6、12 及び 18 のベースラインからの CR の変化量（中央値）はそれぞれ+8.0 µmol/L（0.09 mg/dL）、+11.0 µmol/L（0.12 mg/dL）及び +11.0 µmol/L（0.12 mg/dL）であり、eGFR の変化量（中央値）はそれぞれ−8.0 mL/min/1.73 m^2、−10.0 mL/min/1.73 m^2 及び−9.0 mL/min/1.73 m^2 であった。概して、大部分の被験者で認められた CR と eGFR の変化は一過性であった。

CR 増加及び eGFR 減少の経時的な発現は、ALA 値減少（2.5.4.3.3 項参照）及び全身血圧（主として拡張期血圧）の無症候性の低下（[2.7.4.4.1]項参照）の経時的な発現に一致した。

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）



Abbreviations:　DB=double-blind; eGFR=estimated glomerular filtration rate; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo.

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.4.3.1.3.

001 試験 C 及び 002 試験で、CR 及び eGFR の被験者内変動が経時的に認められた。グレード 3 以上の CR 増加は認められなかった。002 試験の 2 例で eGFR 測定値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満となったが、001 試験で eGFR 測定値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満となった被験者はいなかった。

腎機能検査パラメータの詳細については[2.7.4.3.5]項を参照のこと。

2.5.5.7.4.3　腎障害の要約

ギボシラン投与中に CR 増加及び eGFR 減少が報告された。AHP 患者では慢性腎臓病が高頻度で認められ、003 試験に参加した被験者の 3 分の 1 以上が、ベースライン時点で腎不全／腎機能障害の病歴及び／又は eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の腎障害を有していた。定期的な臨床検査モニタリングの結果、プラセボ対照データでは、CR 増加又は eGFR 減少を特徴とする腎関連有害事象が、ギボシラン群で 7 例（14.6%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた。また、CR 増加及び eGFR 減少の程度はおおむね小さく、症状はなく、ギボシラン投与を継続したまま、二重盲検期間完了時までに消失又は安定した。

全体として、003 試験の二重盲検期間及び OLE 期間の CR 増加及び eGFR 減少の程度は小さく、それらのほとんどがギボシラン投与開始後から認められ、投与期間中に安定する傾向がみられた。

ギボシラン群で投与開始後早期から認められた CR 及び eGFR の変化は、全身血圧（主に拡張期血圧）低下が認められた時期と一致していた（[2.7.4.4.1]項参照）。この所見は、ポルフィリン症に伴う血管の調節不全がギボシランにより改善される可能性があるという報告[6]と一致した。ギボシラン投与によって認められた CR 及び eGFR の変化と血圧低下との因果関係は不明であるが、CR 増加の発現が早期であり、AHP 患者の腎臓での血管収縮の調節不全の原因と考えられているヘム生合成中間体がギボシラン投与によって急速かつ持続的に減少する時期と一致していることは注目すべきである。血管収縮の調節不全が改善されることによって血圧が低下し、一過性の CR 増加及び eGFR 減少が誘導されると推測される。一過性の CR 増加及び eGFR 減少は、カルシウムチャネル遮断薬やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害剤などの複数の降圧剤との関連が認められている。このことと一致して、ギボシラン群で認められた CR 増加及び eGFR 減少は、多くの場合、二重盲検期間完了時（Month 6）までに消失した。

AHP は腎機能障害にも関連している。腎機能の悪化は EXPLORE 観察試験で 12 ヵ月間にわたって認められ、CR と eGFR のベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ+3.0 µmol/L（0.03 mg/dL）及び−3.0 mL/min/1.73 m^2 であった（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、Table 14.3.5.2 参照）。

CR 増加及び eGFR 減少を副作用として添付文書案に記載する（2.5.5.15 項）。

2.5.5.7.5　皮膚および皮下組織障害

SMQ「過敏症」に該当する有害事象の解析で、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象の発現割合は、プラセボ群（4.3%）よりもギボシラン群（18.8%）で高かった（2.5.5.7.1 項）。また、薬物過敏症の病歴を有する被験者の割合も、プラセボ群（8.7%）よりもギボシラン群（20.8%）で高かったことから、皮膚および皮下組織障害を詳細に解析した。

プラセボ対照データでは、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象の発現割合は、ギボシラン群（20.8%）とプラセボ群（17.4%）で同程度であった。しかし、発疹関連事象（類似の PT である発疹、湿疹及びそう痒症を含む）の発現割合は、プラセボ群（4.3%［2 例］）よりもギボシラン群（16.7%［8 例］）で高かった。これらの事象はすべて非重篤かつ軽度であり、治験薬の投与を変更することなく消失した。ギボシラン群の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]［いずれも AIP 患者］）に認められた 2 件の発疹が、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、これら以外の発疹関連事象はすべて、治験薬と「おそらく関連なし」又は「関連なし」

と判断された。2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）に認められた発疹は 1 週間以内に消失し、いずれの被験者でも治験薬の投与が継続された。

併合データのギボシラン投与被験者では、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象が 34 例（30.6%）に認められた。発疹関連事象は 19 例（17.1%）に認められた。これらの発疹関連事象はすべて非重篤であり、大部分が軽度又は中等度であった。また、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（[5.3.5.3-1] Integrated Summary of Safety［ISS］2、Listing 1.1 参照）。002 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）に重度の蕁麻疹が認められ、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。本事象の詳細については[2.7.4.2.1.5（1）2）]項を参照のこと。

以上のデータに基づき、ギボシラン投与中に発疹が発現する可能性があることから、発疹を副作用として添付文書案に記載する（2.5.5.15 項）。発疹はギボシランの投与を中止せずに容易にコントロール可能である。

2.5.5.7.6　膵炎

ギボシラン開発プログラムの早期に実施した 001 試験 C で、3[redacted]歳[redacted] AIP 患者に、死亡に至った出血性膵炎が 1 件発現した。胆泥の所見があること及び本被験者の併存疾患から、本事象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。本症例によって、臨床試験にリパーゼ及びアミラーゼの体系的なモニタリングが追加された。本被験者の詳細を 2.5.5.5 項及び[2.7.4.2.1.2]項に示す。AHP 患者を対象とした観察研究で、AHP 患者での胆嚢摘出術の実施率は 15%であり、年齢及び性別を一致させた対照群（0.18%）よりも高かった[45]。ポルフィリン症及びその他の代謝性疾患と膵炎との関連も認められており[56, 57]、AHP 患者にアミラーゼ増加、リパーゼ増加、並びに急性及び慢性の膵疾患の症例が報告されている[24, 26]。EXPLORE 観察試験で 1 例に 1 件の慢性膵炎が報告され、オッディ括約筋切開術後に改善した（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、14.4 項参照）。また、観察研究によると、23 ヵ月間の観察期間中に AHP 患者の 4%～7%で膵炎が 1 件以上報告されたことから、膵炎が AHP 患者で比較的よくみられる併存疾患であることが示唆された（2.5.1.1 項）。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 件以上報告された（[5.3.5.4-6] IBM Claims AHP Study 4 参照）。

AHP と膵臓病変との関連性が文献で報告されていること、及び 001 試験 C で膵炎による死亡が認められたことを考慮し、急性膵炎に関して申請者が定義する SMQ「急性膵炎」（SMQ「急性膵炎」に加えて、リパーゼ増加、リパーゼ異常、アミラーゼ増加、アミラーゼ異常、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、膵酵素異常、膵酵素検査異常及び膵酵素増加の PT を追加）に該当する有害事象を解析した。

2.5.5.7.6.1　膵炎関連有害事象

プラセボ対照データでは、申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 1 例（2.1%）、プラセボ群で 3 例（6.5%）に認められた。これらの事象は SOC「臨床検査」に該当し、その PT はリパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった。すべての事象が非重篤であり、治験薬の投与を中断することなく消失した。また、膵炎又は腹部超音波画像での異常所見を伴うものはなかった。ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]）に 1 件のリパーゼ増加が認められ、治験責任医師によって重症度が軽度かつ治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。

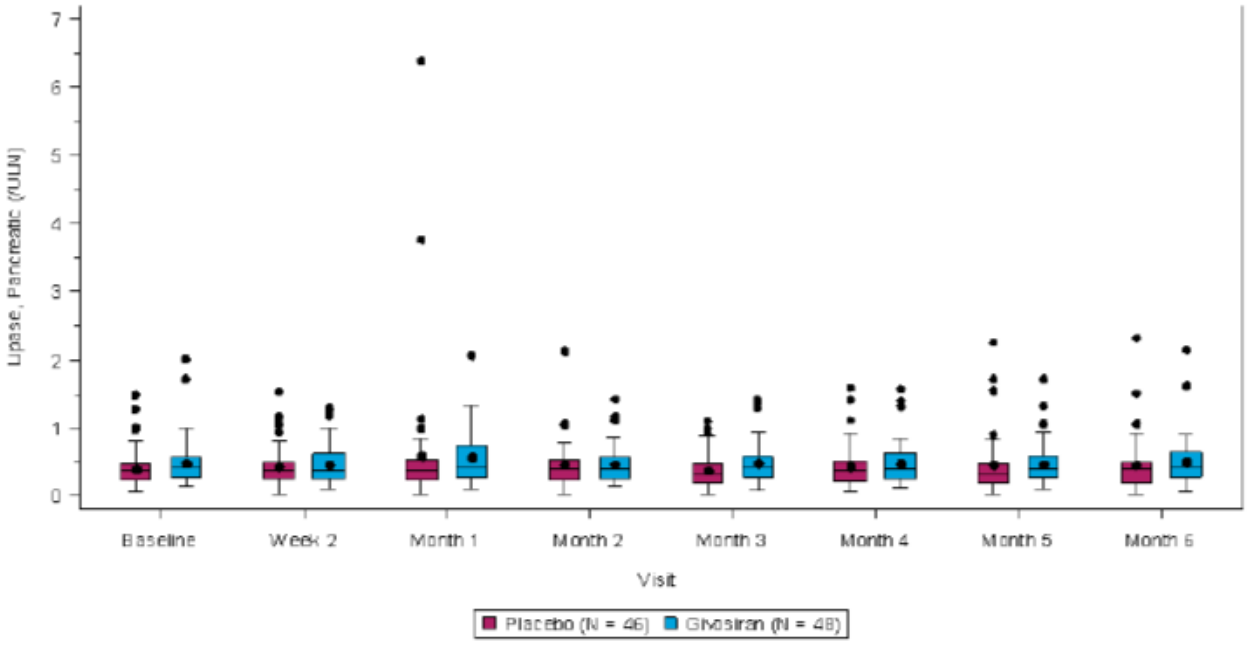
併合データでも同様の結果が認められた。併合データのギボシラン投与被験者では、申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象が 14 例（12.6%）に認められた。これらの事象の大部分が SOC「臨床検査」に該当し、その PT はリパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった。001 試験 C の 1 例（被験者番号 [redacted]［AIP 患者］）には、死亡に至った重篤な有害事象である出血性膵炎が発現した。前述のとおり、治験責任医師は、本被験者の複雑な病歴、複数の交絡因子、診察時に認められた胆泥を考慮し、本事象を治験薬と「おそらく関連なし」と判断した（詳細については[2.7.4.2.1.2]項を参照のこと）。

また、003 試験の 1 例（被験者番号 [redacted]）で、OLE 期間に重篤な閉塞性膵炎が認められた。本被験者に複数の胆石及び胆泥が認められたことから、本事象は治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者は胆嚢摘出術を受け、本事象は消失した。ギボシランの投与を中断することなく本被験者は治験参加を継続し、本事象の再発、アミラーゼ増加又はリパーゼ増加は認められなかった。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。

2.5.5.7.6.2 膵炎関連の臨床検査値

003 試験のプラセボ対照データでは、二重盲検期間を通して、リパーゼ及びアミラーゼの ULN に対する相対値の中央値はおおむね安定しており、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった。ギボシラン群及びプラセボ群ともに、リパーゼ及びアミラーゼの増加がみられた。ギボシラン群（6.3%［3 例］）よりもプラセボ群（19.6%［9 例］）でより重度のリパーゼ増加（>1.5 × ULN）が多く認められた。プラセボ群の 2 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]）に、ULN の 3 倍超のリパーゼ増加が認められた。二重盲検期間に、ULN 超かつ ULN の 2 倍以下のアミラーゼ増加が、ギボシラン群の 5 例（10.4%）及びプラセボ群の 8 例（17.4%）に認められた。二重盲検期間に、ULN の 2 倍超のアミラーゼ増加は認められなかった。

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）



Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; ULN=upper limit of normal.

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.3.9.1

003 試験のギボシラン投与期間（二重盲検期間及び OLE 期間）では、全ギボシラン群の大部分の被験者のリパーゼ及びアミラーゼは基準範囲内であった（それぞれ 61.7%、77.7%）。全ギボシラン群に認められたリパーゼ増加及びアミラーゼ増加の大部分が ULN の 2 倍未満であった。ULN の 2 倍超のリパーゼ増加は 12 例（12.8%）に認められ、このうち 1 例に ULN の 5 倍超の一過性のリパーゼ増加が認められた。ULN の 2 倍超のアミラーゼ増加は 2 例（2.1%）に認められた。これらのリパーゼ増加及びアミラーゼ増加はいずれも膵炎の臨床診断とならなかった。

001 試験及び 002 試験の定期的なモニタリングで ULN の 3 倍超のリパーゼ増加は認められなかった。

2.5.5.7.6.3　003 試験のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）後に得られた新たな情報

003 試験の OLE 期間のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）後に、1 例（被験者番号 [redacted]［3[redacted] 歳[redacted] AIP 患者］）に膵炎が認められ、重篤な有害事象として報告された。本事象の発現前に、本被験者はギボシランを 18 回投与されていた。本事象は、重篤な胃炎及び非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の消失後に報告された。本事象の発現時点で、上腹部痛（再発）は持続していた。初回の単純造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで膵炎に合致した所見が得られ、遊離ガスや穿孔は認められなかった。2 回目の CT スキャンで急性壊死性貯留を伴う仮性嚢胞の拡大がみられ、壊死性膵炎が強く示唆され、ドレナージが施行された。治験責任医師からの報告では、被験者のアルコール摂取又は追加の薬剤服用に関する変更はなかった。本事象（重篤な膵炎）の重症度は重度であり、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。他に可能性のある膵

炎の病因として併用薬のオランザピンが挙げられた。なお、オランザピンは急性膵炎に関連することが文献で報告されている。治験薬の投与は中止されたが、本被験者は治験を継続した。詳細については[2.7.4.2.1.5（6）3）]項を参照のこと。本被験者の叙述については[5.3.5.3-1] ISS、003 試験 Emerging Data 2 を参照のこと。

2.5.5.7.6.4 膵炎の要約

ギボシラン投与被験者で 3 例の膵炎が報告された。2 例の事象は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、X 線画像で確認された胆泥又は胆石と関連して発現したものと考えられた。他の 1 例の事象は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。ポルフィリン症の文献、観察研究及び Claims 観察研究のデータで、胆石症及び膵炎の発現割合が AHP 患者集団で増加する可能性が示唆されている。臨床開発プログラムで認められた膵炎の有害事象の発現割合は、これらの報告の範囲内であった。AHP 患者で膵炎が臨床的に重要であることから、ギボシランの臨床開発プログラムで引き続き膵炎を積極的にモニタリング及び評価する予定である。

2.5.5.7.7 悪性腫瘍

AHP 患者では肝細胞癌のリスクが増大する[58, 59]。非臨床試験データ及び作用機序から、ヒトでのギボシランによる発癌リスクは低いと考えられる。しかし、ギボシランは生涯にわたる治療を目的とする新規分子化合物であることから、SMQ「悪性疾患」の下位 SMQ である「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象を検索した。

プラセボ対照データでは、SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象は認められなかった。003 試験の OLE 期間では、良性右乳房嚢胞の病歴を有する 1 例がリンパ節病変を伴う右乳房の浸潤性乳管癌と診断された。本事象は重篤な有害事象として報告され、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。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。

以上より、悪性腫瘍はギボシラン投与時の安全性上の懸念事項とはならないと考えられる。

2.5.5.8 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

本項では、国内申請用に、治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」として解析した結果を示す。なお、各試験の CSR では国内定義を適用していない。詳細については[2.7.4.2.2]項を参照のこと。

2.5.5.8.1 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、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、ギボシラン群で 32 例（66.7%）、プラセボ群で 21 例（45.7%）に認められた。発現割合の高かった（10%以上）治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、悪心（22.9%）、注射部位反応（16.7%）及び頭痛（10.4%）であり、2.5.5.4.1 項に示した結果と同様であった。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）は、ギボシラン群で 5 例（10.4%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた。その内訳は、ギボシラン群では慢性腎臓病（2 例［4.2%］）、

発熱、胃腸炎及び肝機能検査異常（各 1 例［2.1%］）であり、プラセボ群では発熱及び大腸菌性尿路感染（各 1 例［2.2%］）であった。治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）は、ギボシラン群で 6 例（12.5%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた。ギボシラン群の 1 例（2.1%）が、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）である肝機能検査異常によって治験薬の投与を中止した。

2.5.5.8.2　併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は 86 例（77.5%）に認められ、このうち、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）は 17 例（15.3%）、治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）は 23 例（20.7%）、治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は 4 例（3.6%）、治験中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は 3 例（2.7%）に認められた。発現割合の高かった（10%以上）治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、悪心（31 例［27.9%］）、注射部位反応（30 例［27.0%］）、疲労及び頭痛（各 16 例［14.4%］）、腹痛（15 例［13.5%］）、嘔吐（13 例［11.7%］）、並びに下痢（12 例［10.8%］）であり、2.5.5.4.2 項に示した結果と同様であった。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）の大部分は各 1 例に認められた。2 例以上に認められた治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）は、慢性腎臓病（003 試験の二重盲検期間に 2 例）及び発熱（2 例）のみであった（2.5.5.6 項）。

2.5.5.9　臨床検査

全体として、プラセボ対照データ及び併合データで、前述の肝機能検査値（2.5.5.7.3 項）、腎機能検査値（2.5.5.7.4 項）、並びにリパーゼ及びアミラーゼ（2.5.5.7.6 項）の異常を除き、臨床的に重要な臨床検査所見は認められなかった。血液検査値に有害作用の所見は認められなかった。臨床検査値に関する詳細な考察については[2.7.4.3]項を参照のこと。

2.5.5.10　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.10.1　非 AIP 患者の有害事象

003 試験に組み入れられた 5 例の非 AIP 患者のうち 2 例（1 例は VP 患者、1 例は HCP 患者）は二重盲検期間にギボシランを投与された。他の 3 例（2 例は遺伝子変異が同定されていない AHP 患者、1 例は VP 患者）は二重盲検期間にプラセボ、OLE 期間にギボシランを投与された。2.5.5.7.3 項に示したとおり、1 例（被験者番号 [redacted]［VP 患者］）に治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致する ALT 増加が認められたため、二重盲検期間中に治験薬投与を中止し、その後治験を中止した。別の 1 例（遺伝子変異が同定されていない AHP 患者）は OLE 期間中に治験参加への同意を撤回した。他の非 AIP 患者 3 例（二重盲検期間にプラセボ、OLE 期間にギボシランを投与された患者が 2 例、二重盲検期間と OLE 期間のいずれでもギボシランを投与された患者が 1 例）で、二重盲検期間及び OLE 期間に発現した有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、大部分が治験薬と「関

連なし」と判断された。治験薬との因果関係のある有害事象は、注射部位反応又は注射部位紅斑が 3 例、食欲亢進、不安、疲労、悪夢及び自殺念慮が各 1 例に認められた。

組み入れられた非 AIP 患者数が少なかったため、非 AIP 患者での安全性解析は限定的であったが、AHP 患者集団全体と一貫したリスクプロファイルを示唆するものである。

2.5.5.10.2 内因性要因及び外因性要因の解析

プラセボ対照データ及び併合データの両方を用いて内因性要因及び外因性要因を解析した。内因性要因を、人口統計学的特性である年齢、性別、人種及び BMI 区分、並びに疾患関連特性である過去の AAR とした。外因性要因を、地理的地域及びヘミン予防投与歴とした。

全体として、これらの内因性要因及び外因性要因、並びにギボシラン投与に関連する一定のリスクパターンは認められなかった。65 歳超又は 18 歳未満の患者が臨床試験に組み入れられなかったため、65 歳超又は 18 歳未満サブグループについての説明は含まれていない。内因性要因の解析については[2.7.4.5.1]項、外因性要因の解析については[2.7.4.5.2]項を参照のこと。

2.5.5.10.2.1 東アジア人被験者を対象とした有害事象の解析

東アジア人被験者で、003 試験の二重盲検期間に、プラセボ群の 5 例（71.4%）及びギボシラン群の 2 例（40.0%）に有害事象が認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.1.1A 参照）。治験責任医師によって治験薬との因果関係のある有害事象は、プラセボ群で 1 例に認められ、ギボシラン群では認めらなかった。重篤な有害事象は各投与群で 1 例に認められた。死亡、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。2 例に認められた重度かつ重篤な有害事象を除き、すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

二重盲検期間で有害事象を発現した 7 例とは別の 4 例で、OLE 期間に有害事象が認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.1.2A 参照）。OLE 期間に死亡、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。新たに重篤又は重度の有害事象が認められた被験者もいなかった。

東アジア人被験者で認められた有害事象の発現傾向は全体集団と同様であった（[2.7.4.5.1.4]項参照）。

2.5.5.10.2.2 日本人被験者を対象とした有害事象の解析

日本人被験者の内訳を 2.5.4.6 項に示した。003 試験で 3 例の日本人被験者が無作為化され、3 例すべてが治験期間中に有害事象を発現した。日本人被験者で認められた有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。日本人被験者に死亡、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。

003 試験で、日本人被験者の血液学的検査、生化学的検査、LFT、リパーゼ／アミラーゼ、腎機能検査及び尿検査を含む臨床検査値の評価結果は、全体集団及び東アジア人被験者と同様であった。

003 試験に組み入れられ、ギボシランを投与された 3 例の日本人被験者のデータから、全体として日本人被験者の安全性プロファイルは許容可能であり、全体集団で認められた安全性プロファイルと一貫していた。日本人被験者で認められた有害事象の詳細については[2.7.4.5.1.5]項を参照のこと。

2.5.5.10.3　肝機能障害及び腎機能障害

臨床試験の対象から、中等度又は重度の肝機能障害患者、末期腎疾患を有する患者及び透析患者を除外したことから、これらの患者でのギボシランの安全性は検討されていない。003 試験のギボシラン群 4 例及びプラセボ群 2 例は、ベースライン時に中等度腎機能障害を有しており、Month 6 までに重度腎機能障害に進行した。

肝機能障害

プラセボ対照データのベースライン時に、ギボシラン群では正常肝機能被験者（ビリルビンが≤ULN かつ AST が≤ULN）が 42 例、軽度肝機能障害被験者（ビリルビンが≤ULN かつ AST が>ULN、又はビリルビンが>ULN～≤1.5 × ULN）が 6 例であった（[2.7.2.3.7.6]項参照）。プラセボ群では正常肝機能被験者が 42 例、軽度肝機能障害被験者が 2 例、中等度肝機能障害被験者が 2 例であった。併合データでの正常肝機能被験者と軽度肝機能障害被験者の分布も同様であった。ギボシランの臨床試験に組み入れられた肝機能障害被験者数が少なかったため、正常肝機能被験者と肝機能障害被験者との有害事象の相関について意味のある結論が得られないと考え、正式な有害事象解析を実施しなかった。

腎機能障害

プラセボ対照データのベースライン時に、ギボシラン群では正常腎機能被験者（eGFR が ≥90 mL/min/1.73 m^2）が 11 例、軽度腎機能障害被験者（eGFR が≥60 ～<90 mL/min/1.73 m^2）が 26 例、中等度腎機能障害被験者（eGFR が≥30～<60 mL/min/1.73 m^2）が 11 例であった。プラセボ群では、正常腎機能被験者が 10 例、軽度腎機能障害被験者が 20 例、中等度腎機能障害被験者が 15 例であった。プラセボ群の 1 例がベースライン時に重度腎機能障害被験者（eGFR が 15～29 mL/min/1.73 m^2）とされ、ギボシラン群では重度腎機能障害被験者は認められなかった。

ベースライン時の中等度腎機能障害被験者のうち、ギボシラン群の 3 例が、Month 6 に 15 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 30 mL/min/1.73 m^2 未満の eGFR を示し、重度腎機能障害に該当した。ただし、これらの 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）のベースライン時の eGFR はそれぞれ 31、32 及び 36 mL/min/1.73 m^2 であり、いずれも中等度腎機能障害（eGFR が≥30～<60 mL/min/1.73 m^2 未満）の下限に近い値であったことに注目すべきである。これらの被験者でギボシランの PK 及び PD を検討することによって、重度腎機能障害の影響を評価した（[2.7.2.3.7.5]項参照）。

プラセボ対照データでは、正常～中等度腎機能障害被験者での有害事象の発現割合は、ギボシラン群で 89.6%（43 例）、プラセボ群で 80.4%（37 例）であった。いずれの eGFR サブグループ（正常、軽度、中等度～重度［eGFR が≤59 mL/min/1.73 m^2］）でも、おおむね有害事象の発現割合はギボシラン群とプラセボ群で同様であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.12 参照）。併合データの結果も同様であった。

全体として、軽度又は軽度～中等度の腎機能障害を有するギボシラン投与被験者で、有害事象の発現割合に増加は認められなかった。重度腎機能障害被験者数が少なかったことから、現時点では、重度腎機能障害患者集団でのギボシラン投与についての意味のある結論は得られない。

2.5.5.10.4　妊娠、生殖及び授乳

非臨床試験の結果、母体毒性が発現しない曝露量で、妊娠及び胚・胎児発生に対する有害作用は認められなかった。

妊婦及び授乳婦を対象とするギボシランの臨床試験は実施されていない。妊婦及び授乳婦はすべての臨床試験で対象から除外され、妊娠可能な女性は治験期間を通して規定に準じた避妊法を使用することを求められた。

001 試験 B で、CHE 被験者 1 例（被験者番号 [redacted] ［3[redacted] 歳[redacted]］）に妊娠が報告された（推定受胎日：ギボシラン最終投与の 92 日後）。本被験者は、糖尿病及び甲状腺機能低下症のリスク因子、並びに自然流産の家族歴を有していた。受胎 7 週後に自然流産し、本事象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。また、別の 1 例（被験者番号 [redacted] ［3[redacted] 歳[redacted] AIP 患者］）は、003 試験の二重盲検期間にプラセボを投与され、OLE 期間（ギボシラン投与）に妊娠を報告し、治験を中止した。定期的な医薬品安全性監視フォローアップで、本被験者は選択的妊娠中絶手術（合併症なし）を受けたことが確認された。

以上のように、妊娠期間中のギボシラン投与に関する情報は限られている。ギボシランの期待される健康上のベネフィット、胎児に対するギボシランの有害作用の可能性、母体の基礎疾患であるポルフィリン症の妊娠中の状態が胎児に及ぼす有害作用の可能性の面から、ギボシランの臨床上の必要性を検討すべきである。また、授乳による乳児の発育上及び健康上のベネフィットについても、母体に対するギボシランの臨床上の必要性、授乳を受ける乳児に対するギボシランの有害作用の可能性、母体の基礎疾患であるポルフィリン症が授乳を受ける乳児に及ぼす有害作用の可能性の面から検討すべきである。

2.5.5.11　過量投与

ギボシランの臨床開発プログラムで、過失又は故意による過量投与は報告されていない。過量投与が生じた場合は、患者の有害作用の徴候又は症状をモニタリングし、症状が認められた場合は、適切な治療を行って症状を管理することが推奨される。

2.5.5.12　薬物乱用

ギボシランの化学的、非臨床及び臨床データからは、ギボシランが中枢神経系に影響を及ぼす根拠となる結果は認められていない。ギボシランの化学的及び薬理学的性質は、乱用の可能性が知られている他の薬剤と類似性がなく、鎮静、多幸感及び気分変化などの向精神作用をもたらさない。

ギボシランは主に肝臓に取り込まれ、高分子量であるため、血液脳関門を受動的に透過しないと考えられる。ラットを用いた非臨床試験でギボシラン 10 mg/kg を単回投与したとき、血液脳関門の通過は認められなかった。神経細胞にギボシランを能動的に取り込むトランスポーター、受容体及びイオンチャネルは判明していない。これらの所見に基づき、神経伝達物質に関する試験を実施しなかった。ラット及びサルを用いた反復投与 GLP 毒性試験で、ギボシランに関連する神経行動学的な変化は認められなかった。

臨床開発プログラムで、ギボシランを投与された被験者に、乱用の可能性の根拠となる所見は認められていない。ギボシランの安全性プロファイルは、標的とする作用機序と一貫しており、何らかの

報酬効果などの乱用に関連した行動は認められていない。いずれのギボシランの臨床試験でも、企図的過量投与や薬物乱用は報告されていない。

全体として、既知の化学的性質、組成、申請する作用機序、安全性プロファイル、並びに非臨床及び臨床試験で乱用／依存性が認められていないことから、ギボシランに乱用の可能性はないと考えられる。

2.5.5.13 補助的な安全性データ

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。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、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。入手可能なデータからは、ギボシランの安全性プロファイルを変更する事象は認められていない。

2.5.5.14 市販後の使用経験

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）、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。

入手可能な市販後の安全性データに基づくギボシランの安全性プロファイルの変更はない。

2.5.5.15 薬物有害反応（ADR）

ギボシランとの因果関係があると考えられる根拠を有する有害事象が ADR である。第 III 相プラセボ対照二重盲検ピボタル試験（003 試験）で得られたギボシラン群とプラセボ群の有害事象を比較することで、ギボシランとの因果関係のある事象と疾患関連事象を区別することが可能であった。003 試験の二重盲検期間で、ギボシラン群の発現割合がプラセボ群よりも 5%以上高い事象をギボシランの ADR と判断した。また、ギボシランの臨床開発プログラムに含まれる全試験の有害事象を評価し、ギボシランの作用機序、個々の有害事象又は有害事象グループの医学的レビュー、臨床検査値の解析に基づき因果関係を確認した。003 試験の二重盲検期間に認められた ADR（ギボシラン群の発現割合がプラセボ群よりも 5%以上高かった事象）については[2.7.4]項（表 2.7.4.5-2）を参照のこと。ADR の詳細及び判断方法については[2.7.4.5.9]項を参照のこと。

前述の基準でギボシランの ADR と判断された有害事象を表 2.5.5-2 に示す（各 SOC 内の PT を重篤度が高い順に示す）。

ギボシランとの因果関係のある重度のアナフィラキシー反応が 1 件認められたことから、ギボシランに対して重度の過敏症（アナフィラキシーなど）の病歴を有する患者では、ギボシランは禁忌である。アナフィラキシーが認められた場合は、ギボシランの投与を中止しなければならない。詳細については 2.5.5.7.1 項及び[2.7.4.2.1.5（1）]項を参照のこと。

ギボシランの臨床試験全体で、ギボシラン投与被験者の 7.2%に ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた。これらの事象はおおむね無症状であり、投与開始後 3～5 ヵ月に発現し、投与継続中に消失した。CR のわずかな増加及び eGFR の減少も認められた。これらのデータに基づき、LFT パラメー

タ及び腎機能パラメータをモニタリングすることが適切である。詳細については 2.5.5.7.3 項、2.5.5.7.4 項及び[2.7.4.3.2]項を参照のこと。

プラセボ対照試験及び非盲検試験で、ギボシラン投与被験者の 38.7%及び全注射回数の 6.5%に ISR が認められた。重症度はおおむね軽度又は中等度で、大部分は一過性であり、無治療で消失し、治験の中止には至らなかった。多く報告された ISR の症状は、注射部位又はその周囲の紅斑、疼痛、そう痒症、発疹又は腫脹であった。ISR は、注射部位のローテーションなどの標準的な方法で皮下投与することによって容易に管理可能である。3 例で、以前の注射部位に発現した紅斑のリコール現象と考えられる一過性かつ単回の紅斑がその後の投与時に発現した。詳細については 2.5.5.7.2 項及び[2.7.4.2.1.5（2）]項を参照のこと。

臨床開発プログラム中に発現した悪心及び非 ISR の発疹はすべて非重篤であり、ギボシランの投与中断又は投与中止に至らなかった。非 ISR の発疹の詳細については 2.5.5.7.2 項及び[2.7.4.2.1.5（5）]項、悪心の詳細については[2.7.4.2.1.1（2）]項を参照のこと。

表 2.5.5-2　　ギボシランの ADR

System Organ Class (SOC)	Adverse Reaction	Frequency
免疫系障害	アナフィラキシー反応	低頻度
	過敏症	高頻度
胃腸障害	悪心	極めて高頻度
肝胆道系障害	トランスアミナーゼ上昇 [a]	極めて高頻度
皮膚および皮下組織障害	発疹 [b]	極めて高頻度
腎および尿路障害	血清クレアチニン増加 [c]	極めて高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	極めて高頻度
	疲労	極めて高頻度

Abbreviations:　ADR=adverse drug reaction; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase.

a)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、肝酵素上昇、肝機能検査異常（ALT 増加及び AST 増加を伴う）を含む。

b) そう痒症、湿疹、紅斑、発疹、そう痒性皮疹及び蕁麻疹を含む。注射部位発疹は除外。

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

Source:　[5.3.5.5.3-1] ISS2 Table 2.20

2.5.5.16　　医薬品安全性監視計画

医薬品安全性監視計画の目的は、市販後の使用経験でギボシランの安全性プロファイルをモニタリングすることによって、潜在的リスクをより詳細に評価し、治験で確認されなかった新たなリスクを特定して、より幅広い AHP 患者集団及び治験で対象とされなかった集団でのギボシランの安全性プロファイルに関する追加情報を収集することである。長期の安全性及び有効性を評価する継続投与試験（002 試験及び 003 試験の OLE 期間）で、これらに関するモニタリング及び評価を継続する。継

続投与試験では、ギボシランを最長 3 年間投与する。通常の医薬品安全性監視活動に加えて、承認後前向き観察試験を実施し、ギボシラン投与患者からより長期の実臨床データ（程度を問わない肝機能障害患者及び腎機能障害患者、青年期［12 歳以上 18 歳未満］患者、及び妊婦の観察データを含む）を収集する予定である（2.5.6.3 項）。承認後試験は、約 150 例の AHP 患者を対象として約 5 年間実施される計画である。実臨床での長期成績の収集には、早期アクセスプログラムの結果も用いる。拡大アクセスプログラムは、米国拡大アクセスプログラム（ALN-AS1-005 試験）及び進行中のコンパッショネートユースプログラムを含む。

妊婦を対象とする試験は当該リスク集団の症例数が少ないことから実施可能性が低いため、国際共同妊娠調査プログラムを実施し、妊娠中にギボシランを投与された女性から妊娠の転帰について情報を収集し、評価する予定である。前述のとおり、継続投与試験（002 試験及び 003 試験）、EXPLORE 観察試験、早期アクセスプログラム及び長期の承認後前向き観察試験から新たに得られる妊婦及び授乳婦に関するデータを継続的に評価し、必要に応じて医薬品安全性監視計画を修正する。ギボシランのベネフィット・リスクプロファイルが全体として良好であること（2.5.6 項）、及びギボシランの安全性プロファイルが許容可能であることから、通常のリスク最小化活動（添付文書によるガイダンスを含む）がギボシランの安全性に関する懸念の管理に適切であると判断した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

ギボシランは、肝臓の *ALAS1* mRNA を標的とする新規の二本鎖 siRNA であり、成人及び青年期の AHP 患者の治療を目的としている。AHP は、重度の衰弱をもたらす、稀で重篤な、肝臓でのヘム生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である ALAS1 が、下流の酵素の欠損によって誘導され、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。ALA 及び PBG の蓄積は、神経系並びに肝臓及び腎臓など他の臓器の損傷を引き起こす。

AHP 患者では重度で衰弱性の内臓神経発作が発現し、この発作は、腹部、背部及び四肢の障害性の疼痛、疲労、悪心、神経障害、並びに高血圧を伴う自律神経不安定を特徴とする。さらに、急性発作の約 20%で痙攣が発現する。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。有効な治療が速やかに行われない場合、生命を脅かすことがある。内臓神経発作は入院又は緊急の医療機関受診を要することが多く、進行性の運動障害、麻痺、呼吸不全を伴う発作は、通常、長期の入院及びリハビリテーションを要する。EXPLORE 観察試験では、AHP 患者の平均 AAR は 4.7 回（範囲：0～37 回）であり、各発作の平均持続期間は 4.5 日（範囲：1～18 日）であった（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、Table 14.2.1.1 参照）。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はいずれの病型でも同様に重篤であり、長期間にわたる障害をもたらす可能性も同程度に有する。

AHP 患者の最大 65%で、発作間に持続する症状がみられ、身体機能及び QoL に悪影響を及ぼす。さらに、慢性疼痛、オピオイド鎮痛薬の使用及びオピオイド依存は、多くの患者で重要な問題となる。長期間にわたる合併症には、慢性腎臓病、肝疾患、原発性肝癌のリスク増大、及び四肢麻痺に至るこ

とがある不可逆的な神経障害が含まれる。AHP の根本的原因に介入する治療法は、これらの慢性症状に対処できる可能性がある。

現在、全病型の AHP に対して治療選択肢は限られている。ヘミンの IV 投与は、急性発作に対する治療法として承認されているが、長期治療薬としては承認されていない。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、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。

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。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）、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。

2.5.6.2 ベネフィット

ギボシランの適応となる患者集団で本剤の包括的な臨床プログラムを実施した。ギボシランの有効性を、主に、AHP 患者を対象としたこれまでで最大の無作為化試験である、適切な対照を置き、よく管理された第 III 相ピボタル試験（003 試験）の無作為化二重盲検プラセボ対照期間から得られたデータに基づき示した。また、003 試験の OLE 期間、第 I 相試験の無作為化二重盲検プラセボ対照パート（001 試験 C）及びその長期 OLE 試験（002 試験）から得られたデータによって裏付けた。003 試験では 94 例の AHP 患者が組み入れられ、その内訳は、AIP 患者が 89 例（94.7%）、VP 患者が 2 例（2.1%）、HCP 患者が 1 例（1.1%）、遺伝子変異が同定されていない AHP 患者が 2 例（2.1%）であった。青年期患者及び ADP 患者の組入れに努めたが、これらの患者は極めて稀であることから、組み入れられなかった。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であるポルフィリン症複合発作（入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作）の評価を完了した。003 試験の対象被験者は、包括的な臨床現場でみられる AHP 患者を反映しており、ベースラインの尿中 ALA 値及び PBG 値が高値であり、それに伴いポルフィリン症発作の発現率も高く、また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が高かったことから（40%）、ベースラインの高い疾患活動性が示された。

ピボタル第 III 相試験である 003 試験の二重盲検期間では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM の皮下投与によって、ポルフィリン症の内臓神経発作の発現回数に効果的かつ臨床的に意味のある減少が認められ、ポルフィリン症複合発作の AAR（平均値）は、AIP 患者ではプラセボ投与と比較して 74%（AAR 比 0.26、$p=6.04 \times 10^{-9}$）減少し、全体の AHP 患者集団ではプラセボと比較して 73%（AAR 比 0.27、$p=1.356 \times 10^{-8}$）減少した。複合発作の各コンポーネントでも一貫した減少が認められた。AIP 患者での 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。複合発作の発現回数が 0 回であった AIP 患者の割合は、プラセボ群で 16.3%であったのに対し、ギボシラン群で 50.0%であ

った。003 試験では、ギボシランの長期投与によって、AAR の減少が持続し、改善が持続した。001C/002 試験及び 003 試験で最初にプラセボ投与に割り付けられた後、OLE 期間でギボシラン投与にクロスオーバーした AHP 患者でも、同様の AAR の減少が認められた。

臨床開発プログラムで、治療仮説が確認されるとともに、速やかで持続的な尿中 ALA 値及び PBG 値の低下と良好な臨床転帰との間に、作用機序に基づく強い関連性があることが示された。すべての臨床試験で、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値及び PBG 値は速やか、かつ持続的に低下した。003 試験では、ギボシラン初回投与後 4 週間以内に、尿中 ALA 値の低下はほぼ最大（81.4%）となった。尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は次のギボシラン投与まで持続し、再上昇は認められなかった。003 試験及び 002 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 値が持続的に低下し、基準値周辺まで低下した。非 AIP 患者 5 例でも、ギボシラン投与によって、AIP 患者と同様に尿中 ALA 値及び PBG 値がベースラインから低下した。001 試験 C、002 試験及び 003 試験から得られた臨床データを用いて、確率論的モデルに基づく解析を行ったところ、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、投与期間を通して持続的に尿中 ALA 値が低下して基準値近くに達し、その結果、大部分の被験者で AAR が大幅に減少することが確認された。003 試験の OLE 期間で、複合発作の AAR、尿中 ALA 値及び PBG 値並びにヘミンの年換算投与回数に、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群でプラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群よりも大きな二重盲検期間からの減少又は低下がみられた。このことから、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与で臨床的ベネフィットが増強されることが示された。これらのデータから治療仮説が裏付けられた。

ALA 値及び PBG 値の低下によって、幅広い症状及び患者転帰に影響を及ぼすさまざまな臨床的ベネフィットが追加的に得られた。

- ヘミンの年換算投与回数に、プラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が認められた。6 ヵ月のギボシラン投与によって、AIP 患者でのヘミンの年換算投与回数が 77%減少した（投与回数の比 0.23、$p=2.356 \times 10^{-5}$）。AHP 患者全体でも一貫した減少が認められた。003 試験では、ギボシランの QM 長期投与によって、ヘミンの年換算投与回数（平均値）の減少が持続し、改善が持続した。
- AIP 患者では、毎日の最悪疼痛スコアの週平均値について、ベースラインからの変化量の曲線下面積（投与群間の差の中央値−10.1、p=0.0455）及びベースラインからの平均変化量（投与群間の差の中央値−0.449、p=0.0493）がプラセボ投与と比較して減少し、疼痛の改善が示された。ベースラインの週疼痛スコアが 2 以上の被験者では、ベースラインからの改善が認められた又は変化が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった。ギボシラン群では、疼痛スコアの減少に伴って、プラセボ群と比較して鎮痛薬（オピオイド及び非オピオイド）の使用が減少した。003 試験では、ギボシランの長期投与によって、疼痛スコアの減少及びオピオイド鎮痛薬の使用の減少が持続した。
- AIP 患者では、SF-12 による PCS がプラセボ群と比較して増加（改善）し（最小二乗平均の差 3.9）、身体機能の改善が示された。AHP 患者全体でも一貫した結果であった。003 試験では、ギボシランの長期投与によって身体機能の改善が持続した。

- PGIC 及び PPEQ で評価した全般的な患者の経験（機能状態、日常生活動作及び治療満足度を含む）がプラセボ投与と比較して改善した。AHP 患者全体でも一貫した結果であった。003 試験では、ギボシランの長期投与によって患者の経験は持続的に更に改善した。

ピボタル第 III 相試験である 003 試験では、極めて稀な AHP 病型を有する患者を組み入れることができた。VP 患者 1 例及び HCP 患者 1 例が二重盲検期間でギボシラン投与に割り付けられ、別の VP 患者 1 例が、プラセボ投与に割り付けられた後、OLE 期間にギボシランを投与された。さらに、遺伝子変異が同定されていない AHP 患者 2 例も組み入れられた。非 AIP 患者 5 例すべてで、ギボシラン投与期間中の複合発作の AAR が、過去の AAR よりも減少した。基本的な病態生理は共通していることから、非 AIP 患者でも AIP 成人患者と同様の臨床的ベネフィットが得られることが予測される。また、非 AIP 患者 5 例で認められた尿中 ALA 値及び PBG 値の低下が、AIP 患者と同程度であったことから、ギボシランの臨床的ベネフィットが AIP 患者と非 AIP 患者で同様であることが示唆される。計画している前向き観察試験で、非 AIP 患者を対象とした有効性データを更に収集する予定である（2.5.5.16 項）。

003 試験では 3 例の日本人被験者が組み入れられた。東アジア人被験者及び全体集団で認められた有効性と一貫して、日本人被験者でもギボシラン投与によって複合発作の AAR の減少、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下、ヘミン投与回数の減少が認められ、臨床的ベネフィットが示された。

003 試験に 18 歳未満の青年期患者を組み入れるよう努めたが、複数回の発作が発現している青年期患者は極めて稀であることから、18 歳未満の青年期患者を対象としたギボシランの評価は行われなかった。母集団 PK 及び PK/PD モデルから、青年期患者（12 歳以上 18 歳未満）で予測されるギボシラン 2.5 mg/kg の PK 及び PD は、成人患者（18 歳以上）の PK 及び PD と同様であることが示された（[2.7.2.3.9.6]項参照）。

要約すると、003 試験の無作為化二重盲検プラセボ対照期間から得られたデータと、それを裏付ける 003 試験の OLE 期間及び 002 試験から得られたデータに基づき、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値及び PBG 値が持続的に低下し、その結果、ポルフィリン症発作の回数が減少するとともに AHP の急性及び慢性症状が軽減し、患者の健康に対する大きなベネフィットが得られることが示された。

2.5.6.3 リスク

AHP 患者を対象としたギボシランの安全性プロファイルを、プラセボ対照試験及び長期継続投与試験で評価した。138 例の被験者（重複なし）がギボシランを投与され、このうち 27 例が CHE 被験者、111 例が AHP 患者であった。AHP 患者の 95 例は 12 ヵ月以上、49 例は 18 ヵ月以上、16 例は 24 ヵ月以上、8 例は 36 ヵ月以上ギボシランを投与され、曝露期間は最長 41.0 ヵ月であった。総曝露期間は約 168.05 人年と、AHP のような希少疾患では非常に長く、極めて高頻度（発現率 1/10 以上）のリスク及び高頻度（1/100 以上 1/10 未満）のリスク、並びにその他の低頻度（1/56 人年）のリスクを特定するために十分であった。ギボシラン投与被験者で最も多く報告された有害事象は ISR 及び悪心であった。ISR の多くは、軽度又は中等度の紅斑、疼痛又はそう痒症として特定され、治験薬投与の中断又は中止に至った事象はなかった。皮下注射の適切な手技及び注射部位のローテーションによって、ISR が発現する可能性を最小限に抑えられる。AHP 患者で多くみられた症状は悪心であったが、大部分が軽度であり、治験薬投与の中断又は中止に至った事象はなかった。重大な安全性上の問

題と判断されなかった注目すべき有害事象には膵炎があり、3 例に発現が認められた。そのうち 2 例では、AHP 患者で多くみられる併存症である胆泥及び胆石が認められたことから、1 例は「おそらく関連なし」、1 例は「関連なし」と判断された。他の 1 例は、ギボシランと「明らかに関連あり」と判断されたが、その他の潜在的な原因として併用薬であるオランザピンが挙げられた。オランザピンは急性膵炎と関連することが文献で報告されている。閉塞性膵炎は依然として潜在的リスクであり、承認後もモニタリングを継続する予定である。なお、ギボシランに関連する最も重要な事象は、後述するとおり、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である。

002 試験で、食物アレルギー及びアトピーの明らかな病歴を有する被験者 1 例に、重篤な有害事象としてアナフィラキシー反応が認められた。本事象発現後に実施された抗ギボシラン IgE 抗体検査の結果は陰性であったことから、仮性アレルギーの可能性が考えられた。他の 1 例では、一過性かつ軽度又は中等度の過敏症が複数回認められ、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断されたが、ギボシラン投与を中断することなく継続した。ギボシランの臨床開発プログラムでは、他に治験薬との因果関係のあるアナフィラキシー反応などの重度の過敏症は認められなかった。アナフィラキシーのリスクを管理するため、添付文書では、ギボシランに対する重度の過敏症（アナフィラキシーなど）の病歴のある患者にはギボシランを禁忌とし、アナフィラキシーの徴候及び症状をモニタリングすることを推奨する。アナフィラキシーが認められた場合には、直ちにギボシランの投与を中止し、適切な処置を開始することとする。

ギボシランは肝臓を標的とした治療薬である。臨床データでは、ギボシラン投与によって血清 ALT 増加のリスクが増大し、通常、血清 ALT 増加は投与開始後最初の 3～5 ヵ月間に発現することが示されているが、血清 ALT 増加に伴う肝機能障害を示す所見は認められていない。ギボシラン投与中に認められた ALT 増加の多くが無症状であり、投与継続中に消失したことから、肝臓でのギボシランに対する臨床的順応性が裏付けられた。003 試験のギボシラン投与被験者 2 例で、治験実施計画書の投与中止／中断基準に合致する ALT 増加が発現した。このうち 1 例では、ALT のピーク値が ULN の 9.9 倍に達し、治験実施計画書の規定に従い治験薬投与を中止した。他の 1 例では、ALT のピーク値が ULN の 5.4 倍に達し、治験薬投与を中断した。その後、ギボシラン 1.25 mg/kg QM に減量して投与を再開したが、ALT 増加の再発は認められなかった。これは、用量反応関係又は投与継続例で認められる臨床的順応性と合致した。また、ギボシラン投与によって有毒なヘム前駆体である ALA 及び PBG が減少し、肝臓の鉄過剰を引き起こすヘミンの IV 投与[60]が大幅に減少することから、肝臓に対するギボシランのベネフィットが期待されることは重要である。ギボシラン投与に伴うトランスアミナーゼ上昇は、添付文書での注意喚起によって管理可能である。通常、ALT 増加は、ギボシラン投与開始後 3～5 ヵ月以内に発現していることから、血清トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）及び総ビリルビンのモニタリングを、投与開始時、最初の 6 ヵ月間は 1 ヵ月ごと、それ以降は臨床上必要とされたときに行うこととする。重度又は臨床的に重要なトランスアミナーゼ上昇が認められた場合、医療関係者はギボシランの投与中断又は投与中止を検討することとする。また、添付文書には、ギボシランの投与中断後にトランスアミナーゼ上昇の改善が認められた場合、臨床上の必要性に応じて低用量（1.25 mg/kg QM）又は 2.5 mg/kg QM でギボシラン投与を再開する指針も記載する。この投与指針によって、重篤化の可能性があるポルフィリン症発作の発現リスクに対するトランスアミナーゼ上昇の再発リスクの比較考量について、臨床的な判断が可能となる。

003 試験では、ギボシラン投与開始後早期（2 週後）に、血清クレアチニンの一過性の増加と、それに対応する eGFR の減少がみられたが、無症状であり、変化量はおおむね小さかった（Month 3 の血清クレアチニンの増加量の中央値は 0.07 mg/dL）。蛋白尿との関連はなく、投与を継続し Month 6 までに安定した（いずれも定期的な臨床検査で検出）。ギボシラン群では、早期に拡張期血圧の低下も認められた。これは、ポルフィリン症患者の循環血中に存在する有毒な中間体による血管収縮調節不全がギボシラン投与によって回復した可能性を示す所見であり、この機序によってギボシランを投与すると血清クレアチニンが一過性に増加する可能性がある。ギボシラン投与被験者 2 例に、重篤な有害事象として慢性腎臓病が認められ、腎生検が実施された。その結果、併存疾患（高血圧、続発性ファンコニー症候群、ポルフィリン症関連腎疾患など）の影響と一致する所見が示され、薬剤の有害作用を示す所見は確認されなかった。AHP 患者では、高血圧とはかかわりなくポルフィリン症関連腎疾患が発現するリスクが高いことから、腎機能が定期的にモニタリングされる。添付文書で、ギボシラン投与中、臨床上必要とされたときに腎機能のモニタリングを行うことを推奨する。

003 試験に組み入れられ、ギボシランを投与された 3 例の日本人被験者のデータから、全体として日本人被験者の安全性プロファイルは許容可能であり、全体集団で認められた安全性プロファイルと一貫していた。

これまでに集積された安全性データから、ギボシランの最長 41.0 ヵ月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。データが限られているものの、非 AIP 患者の安全性プロファイルが全体の AHP 患者集団と異なることを示唆する明確な有害事象パターンは認められていない。添付文書に、重篤な潜在的リスクを軽減するための適切なリスク管理手法を記載する。ギボシランに関する追加の安全性データを収集するため、003 試験の OLE 期間及び 002 試験（OLE 試験）に参加している被験者に対して、それぞれ最長 29 ヵ月間及び 48 ヵ月間、非盲検下での投与を継続する。また、承認後に前向き観察試験を実施し、重症度を問わず肝機能障害／腎機能障害を有する患者、青年期患者及び妊婦にギボシランを投与したときの観察データなど、実臨床の患者集団を対象とした長期的なデータを収集する予定である。さらに、国際共同妊娠調査プログラムを実施し、妊婦に対するギボシラン投与及び妊娠中にギボシランを投与された場合の妊娠転帰を評価する予定である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価及び考察

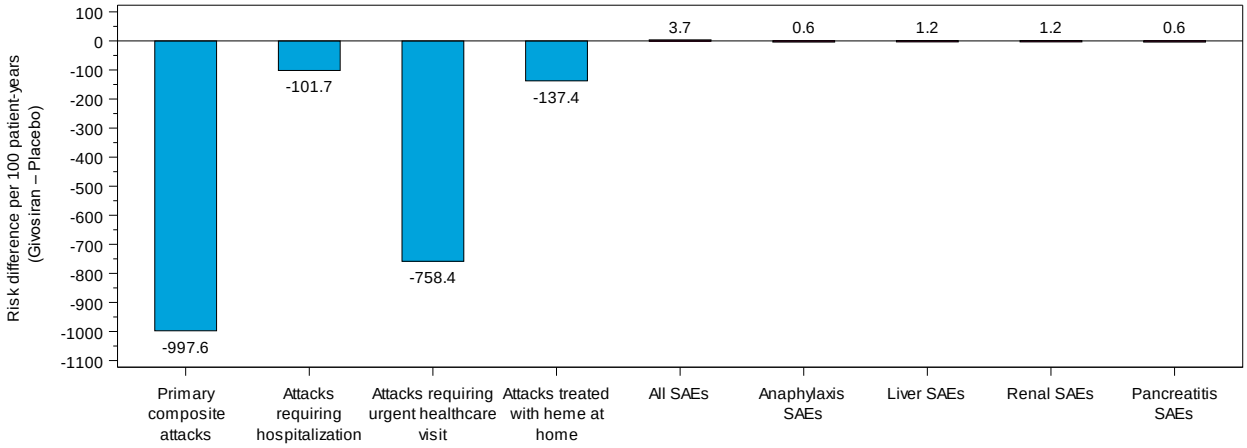
AHP は、重度の衰弱をもたらす、稀で重篤な疾患であり、神経毒性を有するヘム生合成中間体である ALA 及び PBG が蓄積することによって発症する。内臓神経発作、慢性疼痛、末端臓器損傷及び全身の神経系損傷を引き起こし、身体機能及び QoL に悪影響を及ぼす。FDA との共催による PFDD 公開会議（2017 年）で、AHP による患者とその介護者の負担が明らかとなった[18]。患者は、障害性の内臓神経発作が永続的な障害又は死亡をもたらす可能性があること、発作間に持続する慢性症状によって、幸福感、社会的機能及び就業／就学能力が損なわれることを説明した。患者及び介護者は、自分自身のためだけでなく、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、ギボシラン投与によって、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。また、003 試験に組み入れられた 3 例の日本人被験者では、東アジア人被験者及び全体集団と同程度の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下が認められ、同様のベネフィット・リスクを有すると予測される。

ギボシランのベネフィット・リスクプロファイルの評価を容易にする枠組みとして、003 試験の二重盲検期間中の発作発現率を、ISS の重篤な有害事象の発現率と並べて示す。症状、身体機能、QoL、ポルフィリン症の経験など多くの他の評価項目でギボシランの臨床的ベネフィットが示されたが、これらをイベントに基づく枠組みには含めなかった。AHP 患者でのギボシラン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（図 2.5.6-1）、ギボシラン投与による 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。

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



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; OLE=open-label extension; SAE=serious adverse event.

注：リスク差を、ギボシラン群及びプラセボ群の 100 人年当たりの発現率の差として算出した（ギボシラン群－プラセボ群）。両投与群の発作に関するデータは 003 試験二重盲検期間から得られた。ギボシラン群の発現率を、001 試験 C、002 試験及び 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）でギボシランを投与されたすべての被験者でのデータに基づき重篤な有害事象の発現率を推定した。003 試験の二重盲検期間でプラセボを投与された被験者のデータに基づきプラセボ群の発現率を推定した。主要評価項目である複合発作のコンポーネントを、入院を要した発作、緊急受診を要した発作及び自宅でのヘミン投与を要した発作とした。すべての重篤な有害事象のコンポーネントを、アナフィラキシー、肝臓関連の重篤な有害事象及び腎臓関連の重篤な有害事象とした。

Source: All SAEs: [5.3.5.3-1] ISS2 Table 2.4. Liver SAEs (SAEs mapping to Drug-Related Hepatic Disorders SMQ): [5.3.5.3-1] ISS2 Table 2.10.1. Renal SAEs (SAEs mapping to Acute Renal Failure or Chronic Kidney Disease SMQ): [5.3.5.3-1] ISS2 Table 2.8 and Listing 1.2. Anaphylaxis SAEs (SAEs mapping to Anaphylactic Reaction SMQ): [5.3.5.3-1] ISS2 Table 2.11 and Listing 1.5.



これまでに集積された安全性データから、ギボシラン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。重要な事象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、モニタリング及び添付文書での注意喚起によって管理可能であり、それによって良好なベネフィット・リスクバランスを維持できる。AHP 患者に対するギボシランの長期安全性及び有効性を、現在進行中の 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（2.5.5.16 項）。

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し、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 患者に対するギボシラン 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。

2.5.7 参考文献

1. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26.
2. 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.
3. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. Lancet. 2010;375(9718):924-37.
4. Bonkovsky HL, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). Mol Genet Metab. 2019;128(3):213-8.
5. 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.
6. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, François A, Rabant M, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. Kidney Int. 2015;88(2):386-95.
7. Brennan MJ, Cantrill RC. Delta-aminolaevulinic acid is a potent agonist for GABA autoreceptors. Nature. 1979;280(5722):514-5.
8. Müller WE, Snyder SH. delta-Aminolevulinic acid: influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria. Ann Neurol. 1977;2(4):340-2.

9. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood. 2012;120(23):4496-504.

10. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, Elder GH, Rhodes JM, Bramhall SR, et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. Lancet. 2004;363(9410):705-6.

11. 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(1):487-95.

12. Jaramillo-Calle DA, Aguirre Acevedo DC. Acute Hepatic Porphyrias 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. Am J Med Genet. 1996;65(4):269-73.

14. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet. 2015;8:201-14.

15. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. Muscle Nerve. 2004;30(4):410-22.

16. 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.

17. 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.

18. APF Transcript, editor. The Voice of the Patient. Patient-Focused Drug Development Meeting. Acute Porphyrias. The Voice of the Patient; 2017; Washington: APF.

19. 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.

20. 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. JIMD Rep. 2016;25:77-81.

21. 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.

22. Matyjek A, Dyrla 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.

23. Mustajoki P. Acute intermittent porphyria and acute pancreatitis. Gastroenterology. 1977;72(6):1368.

24. 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.

25. 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.

26. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Kosaka Y. Acute pancreatitis associated with acute intermittent porphyria. Nihon Rinsho. 1995;53(6):1479-83.

27. 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.

28. 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.

29. Thunell S, Floderus Y, Henrichson A, Harper P. Porphyria in Sweden. Physiol Res. 2006;55 Suppl 2:S109-18.

30. Kondo M, Yano Y, Urata G. Porphyrias in Japan: Compilation of all cases reported through 2010. ALA-Porphyrin Science. 2012;2:73-82.

31. 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

32. Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, Qiao W, Srinivasan RR, Yasuda M, et al. Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease. Hum Mutat. 2016;37(11):1215-22.

33. Nordmann Y, Puy H, Da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C, et al. Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. J Intern Med. 1997;242(3):213-7.

34. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(9):862-72.

35. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. J Intern Med. 2003;254(2):176-83.

36. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF, British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Ann Clin Biochem. 2013;50(Pt 3):217-23.

37. 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.

38. Innala E, Bäckström 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. 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.

40. Baenziger JU, Fiete D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell. 1980;22(2 Pt 2):611-20.

41. 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.

42. 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. 2001;411(6836):494-8.

43. Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. Genes Dev. 2001;15(2):188-200.

44. 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.

45. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med. 2014;127(12):1233-41.

46. Floderus Y, Sardh E, Möller C, Andersson C, Rejkjaer L, Andersson DE, et al. Variations in porphobilinogen and 5-aminolevulinic acid concentrations in plasma and urine from asymptomatic carriers of the acute intermittent porphyria gene with increased porphyrin precursor excretion. Clin Chem. 2006;52(4):701-7.

47. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and delta-aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. J Clin Pathol. 2014;67(1):60-5.

48. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell DM, et al. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2019;380(6):549-58.

49. Ryu JY, Song IS, Sunwoo YE, Shon JH, Liu KH, Cha IJ, et al. Development of the "Inje cocktail" for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms in vivo. Clin Pharmacol Ther. 2007;82(5):531-40.

50. Williams D, Tao X, Zhu L, Stonier M, Lutz JD, Masson E, et al. Use of a cocktail probe to assess potential drug interactions with cytochrome P450 after administration of belatacept, a costimulatory immunomodulator. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(2):370-80.

51. Woo A, Lechner B, Fu T, Wong CS, Chiu N, Lam H, et al. Cut points for mild, moderate, and severe pain among cancer and non-cancer patients: a literature review. Ann Palliat Med. 2015;4(4):176-83.

52. Harper P, Sardh E. Management of acute intermittent porphyria. Expert Opin Orphan Drugs. 2014;2(4):349-68.

53. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. J Intern Med. 1994;236(2):169-75.

54. Pallet N, Karras A, Thervet E, Gouya L, Karim Z, Puy H. Porphyria and kidney diseases. Clin Kidney J. 2018;11(2):191-7.

55. Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, Schmitt C, Talbi N, Lyoumi S, et al. A Variant of Peptide Transporter 2 Predicts the Severity of Porphyria-Associated Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2017;28(6):1924-32.

56. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. N Engl J Med. 2016;375(20):1972-81.

57. Kota SK, Krishna SV, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(5):799-805.

58. Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, Harper P, Andersson DE. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyria. J Inherit Metab Dis. 2013;36(6):1063-71.

59. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. J Clin Pathol. 2012;65(11):976-80.

60. ノーモサング点滴静注 250mg 添付文書. 株式会社オーファンパシフィック. 2015 年 5 月改訂（第 4 版）.