目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.1.4 参考文献 22
2.7.1.5 付録 24

表

表 2.7.1.1-1 ギボシランの臨床試験及び臨床薬理データの概要 6
表 2.7.1.1-2 ギボシラン製剤の組成 9
表 2.7.1.1-3 臨床開発中に行われたギボシラン製剤の変更 10
表 2.7.1.1-4 臨床試験で使用した生体試料分析法の概要 14
表 2.7.1.1-5 ギボシランアンチセンス鎖の Incurred Sample Reanalysis の概要 17
表 2.7.1.1-6 ALA 及び PBG 評価用試料の Incurred Sample Reanalysis の概要 19
表 2.7.1.5-1 ヒト血漿中ギボシラン検出のための LC-MS/HRAM 法 24
表 2.7.1.5-2 ヒト血漿中ギボシラン検出のための LC-MS/MS 法 25
表 2.7.1.5-3 ヒト尿中ギボシラン検出のための LC-MS/HRAM 法 26
表 2.7.1.5-4 ヒト血漿中 AS(N-1)3′ギボシラン検出のための LC-MS/MS 法 27
表 2.7.1.5-5 ヒト尿中 AS(N-1)3′ギボシラン検出のための LC-MS/MS 法 28
表 2.7.1.5-6 ヒト血漿中 ALA 検出のための LC-MS/MS 法 29
表 2.7.1.5-7 ヒト尿中 ALA 検出のための LC-MS/MS 法 30
表 2.7.1.5-8 ヒト血漿中 PBG 検出のための LC-MS/MS 法 31
表 2.7.1.5-9 ヒト尿中 PBG 検出のための LC-MS/MS 法 32
表 2.7.1.5-10 ヒト血清中 *ALAS1* mRNA 検出のための cERD 法 33
表 2.7.1.5-11 ヒト尿中 *ALAS1* mRNA 検出のための cERD 法 33
表 2.7.1.5-12 ヒト血清中 IgG/IgM 抗体検出のための ELISA 34
表 2.7.1.5-13 ヒト血清中 IgE 抗体検出のための ELISA 35

図

図 2.7.1.1-1 ギボシランの臨床開発プログラム 5
図 2.7.1.1-2 測定したギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの構造 11
図 2.7.1.1-3 IgG/IgM 抗薬物抗体検出のための ELISA 法の概要図 20

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
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
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
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
cERD	Circulating extracellular RNA detection	循環細胞外 RNA 検出
CHE	Chronic high excreter	慢性高排出者
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度の実測値
CR	Creatinine	クレアチニン
CV	Coefficient of variation	変動係数
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
HCP	Hereditary coproporphyria	遺伝性コプロポルフィリン症
IEC	Ion exchange column	イオン交換カラム
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	Incurred sample reanalysis	－
LC-MS/HRAM	Liquid chromatography mass spectrometry-high resolution accurate mass	液体クロマトグラフィー／質量分析／高分解能精密質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PBG	Porphobilinogen	ポルフォビリノーゲン
PD	Pharmacodynamics	薬力学

略号、用語	定義	
	英語	日本語
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QM	Once Monthly	毎月、月に 1 回
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RNAi	RNA interference	RNA 干渉
siRNA	Small interfering RNA	低分子干渉 RNA
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
US	United States	米国
VP	Variegate porphyria	異型（多様性）ポルフィリン症

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

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。AHP には、急性間欠性ポルフィリン症（AIP、最も多い病型で AHP 症例全体の約 80%を占める）、遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）、異型（多様性）ポルフィリン症（VP）及び ALA 脱水酵素欠損ポルフィリン症（ADP）の四つの病型があり、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[1, 2]。AHP のすべての病型で基本的な病態生理は共通しており、ALAS1 の発現が誘導されることによって、神経毒性を有するポルフィリン前駆物質の ALA 及び PBG（AIP、HCP 及び VP では ALA と PBG の両方、ADP では ALA のみ）が蓄積し、主に神経系の損傷を引き起こす。AHP 患者には、障害性で生命を脅かす可能性のある内臓神経発作及び長期間にわたる合併症が生じる[2]。

AHP の更に詳しい情報については、[2.5.1.1]項を参照のこと。

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。

2.7.1.1.2 ギボシランの臨床開発プログラムの概要

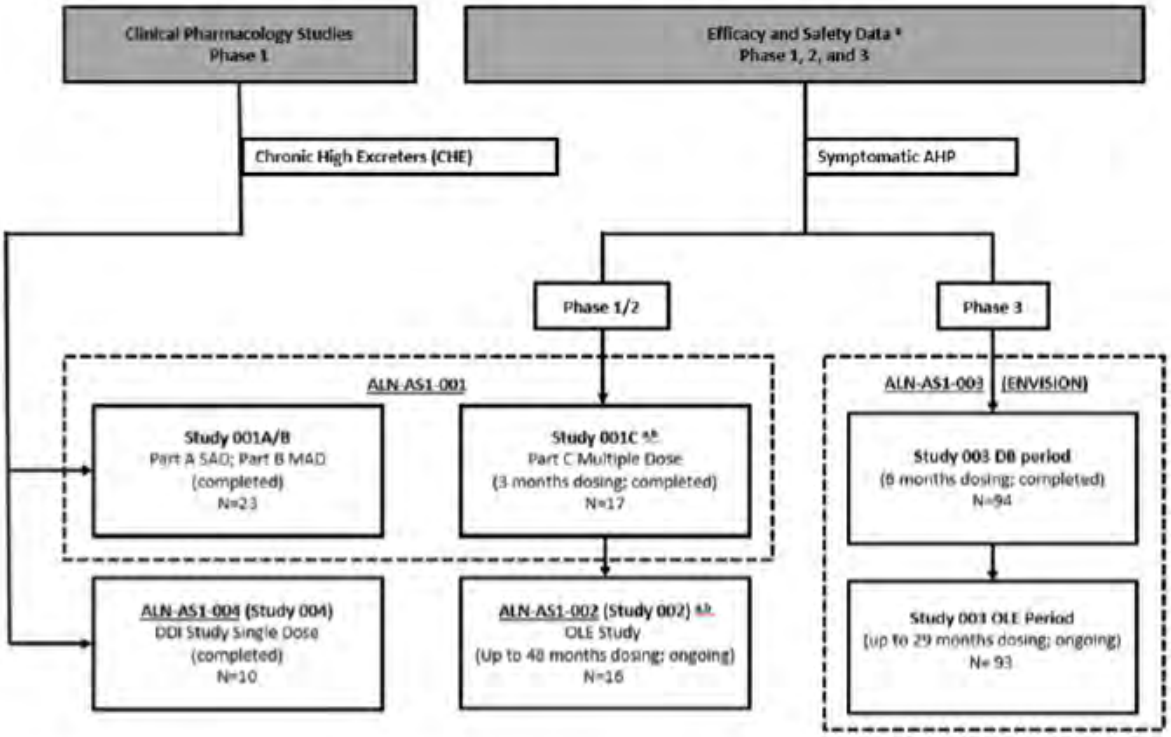
臨床開発プログラムの概要を図 2.7.1.1-1 に、臨床試験及び臨床薬理データの概要を表 2.7.1.1-1 に示す。ギボシランのすべての臨床試験で得られた薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び抗薬物抗体（ADA）データを本申請資料に含めた。

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とも称される）を対象とした臨床薬理試験、並びに発作を呈する症候性 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。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[3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]。CHE 被験者では 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ことから、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 PD を評価することを可能とするため、第 I 相試験（001 試験 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 被験者を対象とした。薬物相互作用試験（004 試験）でも同様に CHE 被験者を対象とした。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。しかし、発作の頻度に対する治療効果を確認するために、対象を過去 6 ヵ月間に 2 回以上の発作が認められた患者に限定した。ギボシランの PK、PD 及び臨床効果を評価するために、001 試験 Part C（以下、「001 試験 C」）では AHP のうち最も多い病型である AIP 患者を組み入れた。

ピボタル第 III 相試験には、東アジアの治験実施医療機関で 12 例（日本［3 例］、韓国［[redacted]例］、台湾［[redacted]例］）の患者が組み入れられた。以下、これらの被験者を東アジア人被験者とし、東アジア以外の治験実施医療機関で組み入れられた被験者を非東アジア人被験者とする。

図 2.7.1.1-1　　ギボシランの臨床開発プログラム



Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CHE=chronic high excreter; 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で構成される臨床試験を示す。

a) AHP 患者で PK 及び PD を評価。

b) 001 試験 C/002 試験には AHP 患者のうち AIP 患者を登録した。

表 2.7.1.1-1　ギボシランの臨床試験及び臨床薬理データの概要

試験番号、進行状況 データカットオフ	試験デザイン、目的、国／地域	投与量	対象、投与例数	臨床薬理データ
ALN-AS1-001 （001 試験） 完了 データロック日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ギボシランの安全性、忍容性、PK、PD 及び ADA を評価する第 I 相、無作為化試験 Part A、001 試験 A：単盲検、SAD Part B、001 試験 B：単盲検、MAD Part C、001 試験 C：二重盲検、反復投与 治験実施医療機関数：6（US：4、UK：1、スウェーデン：1）	Part A：ギボシラン 0.035～2.5 mg/kg を単回皮下投与 Part B：ギボシラン 0.35 及び 1 mg/kg を QM 皮下投与（計 2 回） Part C：ギボシラン 2.5 及び 5 mg/kg を QM 皮下投与（計 4 回）及び Q3M 皮下投与（計 2 回）	Part A/B：CHE 被験者 23 例 Part C：AIP 患者 17 例	・ 血漿中及び尿中ギボシラン及び AS(N-1)3' ギボシラン濃度 ・ 血漿中及び尿中 PD バイオマーカー（ALA、PBG、*ALAS1* mRNA） ・ ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数に基づくギボシランの臨床効果[a] ・ ADA 及び安全性データ
ALN-AS1-002 （002 試験） 実施中 データカットオフ日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[b]	ギボシランの長期安全性及び臨床効果を評価する第 I/II 相、一群、オープンラベル継続投与試験 治験実施医療機関数：5（US：3、UK：1、スウェーデン：1）	ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 皮下投与[c] 最大 48 ヵ月間投与	001 試験 C を完了した AIP 患者 16 例	・ 血漿中ギボシラン濃度 ・ 尿中 ALA 及び PBG 濃度 ・ ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与用回数に基づくギボシランの臨床効果 ・ ADA 及び安全性データ
ALN-AS1-003 （003 試験） 6 ヵ月二重盲検期間： 完了 データロック日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ギボシランの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化（ギボシラン：プラセボ=1:1）、二重盲検、プラセボ対照比較試験及びオープンラベル継続投与試験 治験実施医療機関数：36（北アメリカ、欧州、アジア、オーストラリア、メキシコ）	ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 皮下投与 6 ヵ月間の二重盲検期間に投与	AHP 患者 94 例	・ 血漿中及び尿中ギボシラン及び AS(N-1)3' ギボシラン濃度 ・ 尿中 ALA 及び PBG 濃度 ・ ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数に基づくギボシランの有効性データ ・ ADA 及び安全性データ

表 2.7.1.1-1　ギボシランの臨床試験及び臨床薬理データの概要（続き）

試験番号、進行状況 データカットオフ	試験デザイン、目的、国／地域	投与量	対象、投与例数	臨床薬理データ
OLE 期間： 実施中 データカットオフ日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[d]		ギボシラン 1.25 及び 2.5 mg/kg を QM 皮下投与 最大 29 ヵ月間投与	AHP 患者 93 例[e]	・ 血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度 ・ 尿中 ALA 及び PBG 濃度 ・ ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数に基づくギボシランの有効性データ ・ ADA 及び安全性データ
ALN-AS1-004 （004 試験） 完了 データロック日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ギボシランと CYP プローブ基質（ミダゾラム、カフェイン、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン）との薬物相互作用を評価する第 I 相オープンラベル試験 治験実施医療機関数：1（スウェーデン）	ギボシラン 2.5 mg/kg を単回皮下投与 ミダゾラム（5 mg）、カフェイン（200 mg）、ロサルタン（50 mg）、オメプラゾール（40 mg）及びデキストロメトルファン（30 mg）を単回経口投与	CHE 被験者 10 例	・ ギボシラン投与前及び投与後の血漿中 CYP450 プローブ基質及び代謝物濃度 ・ 血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度 ・ 尿中 ALA、PBG 及び *ALAS1* mRNA 濃度 ・ ADA 及び安全性データ

表 2.7.1.1-1 ギボシランの臨床試験及び臨床薬理データの概要（続き）

Abbreviations: AAR: annualized attack rate; ADA=antidrug antibodies; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; ALAS1=5'-aminolevulinate synthase 1; CHE=chronic high excreter; CYP450=cytochrome P450; EU=European Union; MAD=multiple ascending dose; mRNA=messenger RNA; OLE=open-label extension; PBG= porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QM= once monthly; Q3M= once every 3 months; SAD=single ascending dose; SC=subcutaneous; US=United States; UK=United Kingdom.

a) 001 試験 C のみ

b) カットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 002 試験で得られたすべてのデータを本申請資料の解析に用いた。

c) 被験者は、002 試験で異なる開始用量での投与を受けた後、第 III 相用量であるギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた。

d) カットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までにオープンラベル継続投与期間で得られたすべてのデータを解析に用いた。

e) 1 例が二重盲検期間完了後に治験薬投与及び治験を中止し、オープンラベル継続投与期間に継続していなかった。

Source: [5.3.5.1-1-01] Protocol ALN-AS1-001, [5.3.5.2-1-01] Protocol ALN-AS1-002, [5.3.5.1-2-01] [5.3.5.1-2-02] Protocol ALN-AS1-003, [5.3.3.4-1-01] Protocol ALN-AS1-004.

2.7.1.1.3 ギボシラン製剤の開発

2.7.1.1.3.1 製剤開発

ギボシラン製剤は、ギボシラン原薬（ギボシランナトリウム塩）を注射用水で無菌的に製剤化した皮下投与用の溶液である。その製剤組成は、皮下投与用製剤として刺激性の増加及び化学的配合禁忌のリスクを避けるために重要な生理的特性（等張性、粘度及び pH）を考慮して決定された。ギボシランは水溶性であるため、ギボシラン原薬の溶解には注射用水を用いる。ギボシラン溶液の pH は約 7.0 である。アニオン性のホスホジエステルオリゴヌクレオチド鎖の対イオンであるナトリウムイオンが存在するため、溶液中のギボシラン原薬濃度によって浸透圧が定まる。ギボシランナトリウムの溶解性、粘度及び浸透圧に基づき、ギボシラン 189 mg/mL（ギボシランナトリウム 200 mg/mL に相当）を含有する水溶液が皮下投与に適切であると考えられた。

ギボシラン製剤を用いたすべての臨床試験を通して、ギボシランの製剤並びに主要な容器及び施栓系に変更はなかった。ギボシランの製剤開発の詳細については 3.2.P.2 を参照のこと。

2.7.1.1.3.2 ギボシラン製剤

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を表 2.7.1.1-2 に示す（[3.2.P.1]参照）。

表 2.7.1.1-2 ギボシラン製剤の組成

成分	濃度	1 バイアル中の含有量	配合目的	品質基準
ギボシラン原薬（ギボシランナトリウム）	ギボシラン 189 mg/mL（ギボシランナトリウム 200 mg/mL に相当）	ギボシラン 189 mg/mL（ギボシランナトリウム 200 mg/mL に相当）	有効成分	製造者仕様基準
注射用水 [a]	q.s.	q.s.	希釈液	USP/NF, Ph. Eur, JP

Abbreviations: JP=Japanese Pharmacopeia; Ph. Eur.=European Pharmacopoeia; q.s.=quantity sufficient; USP/NF=United States Pharmacopeia/ National Formulary.

a) 必要に応じ、公定（USP、JP、Ph. Eur）基準を満たすグレードのリン酸及び／又は水酸化ナトリウムを用いて pH を調整する。pH 滴定の手順については[3.2.P.3.3]を参照のこと。

Source: [3.2.P.1] Table 1.

2.7.1.1.3.3 ギボシラン製剤の製造工程

ギボシラン製剤の製造工程を以下に示す。

ステップ 1：ギボシラン濃度が約 208 mg/mL（ギボシランナトリウム 220 mg/mL に相当）となるように粉末状の原薬を注射用水で溶解する。必要に応じて水酸化ナトリウム又はリン酸を用いて pH を

7.0±0.5 に調整し、ギボシランの最終濃度を 189 mg/mL（ギボシランナトリウム 200 mg/mL に相当）に調整する。

ステップ 2：二つの 0.2 μm フィルターを使用して滅菌ろ過する。

ステップ 3：ギボシラン溶液 1.0 mL を 2 mL バイアルに無菌充填する。

ギボシラン製剤の製造工程の詳細については[3.2.P.3.3]を参照のこと。

2.7.1.1.3.4 ギボシラン製剤の変更

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く、バイアルへの製剤濃度及び充填容量（含有量）のみに変更が生じた（表 2.7.1.1-3）。

表 2.7.1.1-3 臨床開発中に行われたギボシラン製剤の変更

試験番号	含有量	充填容量
001 試験、 002 試験（2018 年 3 月まで）	165 mg/mL ギボシラン溶液 （175 mg/mL ギボシランナトリウムに相当）	0.5 mL/2 mL
002 試験（2018 年 4 月以降）[a]、 003 試験、004 試験	189 mg/mL ギボシラン溶液 （200 mg/mL ギボシランナトリウムに相当）	1.0 mL/2 mL

a) 2018 年 3 月に前ロットの有効期限が切れたため、2018 年 4 月から新しいロットを使用した。

Source: [3.2.P.2.3] for the fill volume and dosage strength

大部分の患者へ 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 に影響しないと考えられる。また、第 III 相臨床試験では市販予定製剤と同じ製剤を使用した。以上から生物学的同等性試験及びバイオアベイラビリティ試験の実施を不要と判断し、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確認された（[2.7.2.3.1.2]項参照）。

2.7.1.1.4 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体評価のための生体試料分析法

2.7.1.1.4.1 生体試料分析法の概要

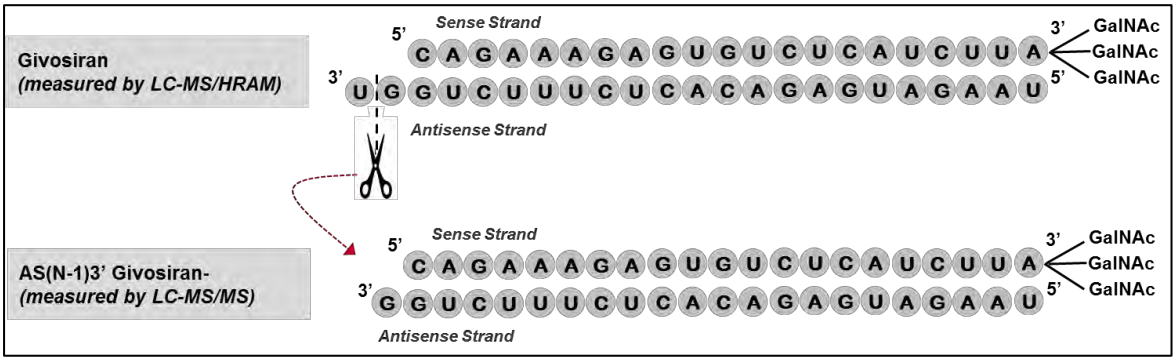
臨床試験で重要な評価項目の測定に用いた生体試料分析法及びそのバリデーション／適格性評価結果の概要を表 2.7.1.1-4 に示す。分析法バリデーションの詳細な概要表を 2.7.1.5 項に示す。001、002、003 及び 004 試験でギボシランの PK、PD 及び免疫原性の評価に用いた分析法を以下に示す。

（1） 血漿中及び尿中のギボシラン濃度及び代謝物濃度分析法

ギボシラン濃度をギボシランのアンチセンス鎖を指標として評価した。バリデートした液体クロマトグラフィー／質量分析／高分解能精密質量分析（LC-MS/HRAM）又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）で測定し、血漿中（001、002、003、004 試験）及び尿中（001、003 試験）の完全長二本鎖 siRNA（ALN-60519、図 2.7.1.1-2）濃度として報告した。

001 試験の特定の試料を用いて代謝物プロファイルを検討し、血漿中及び尿中の主要代謝物（ギボシランの 10%超）として AS(N-1)3′ギボシランを同定した。本代謝物は、アンチセンス鎖の 3'末端のヌクレオチド（ウリジン）が一つ切断されて生成する（図 2.7.1.1-2）。本代謝物を測定するための LC-MS/MS 法を確立し、バリデーション試験を実施した。本分析法で血漿中（001、003、004 試験）及び尿中（001、003 試験）の AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定した。

図 2.7.1.1-2　　測定したギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの構造



Abbreviations: A=adenine; C=cytosine; G=guanine; GalNAc=N-acetylgalactosamine; LC-MS/HRAM=liquid chromatography mass spectrometry-high resolution accurate mass; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PK=pharmacokinetics; U=uracil.

注：ヌクレアーゼによりギボシランのアンチセンス鎖の 3'末端（ヌクレオチド［ウリジン］）が切断され、AS(N-1)3′ギボシランが生成する。

（2） ギボシランの薬力学評価のための分析法

本申請の適応症に関連するバイオマーカーである ALA 及び PBG の尿中（001、002、003、004 試験）及び血漿中（001 試験）の濃度を測定することによってギボシランの PD を評価した。

当初、001 試験ではイオン交換カラム（IEC）法で尿中 ALA 値及び PBG 値を測定した。IEC 法は、診断の目的で患者の尿中 ALA 値及び PBG 値の上昇を検出するために臨床的に使用されている市販の体外診断キットである。本 IEC 法は、高い特異性、真度、精度及び感度を要する臨床試験で PD バイオマーカー候補又は有効性評価項目としての ALA 値又は PBG 値の測定を意図したものではなかった（米国［US］食品医薬品局［FDA］Biomarker Qualification: Evidentiary Framework [Draft December 2018]）[10, 11]。したがって、血漿中（001 試験）及び尿中（001、002、003、004 試験）の ALA 値及び PBG 値を同時に測定するための LC-MS/MS 法を確立し、バリデーション試験を実施した。IEC 法で測定した 001 試験のデータは本申請資料に含めていない。

尿中（001、004 試験）及び血清中（001 試験）の探索的 PD バイオマーカーであるエクソソーム中 *ALAS1* mRNA 値を、循環細胞外 RNA 検出（cERD）法で測定した [12]。

バリデートした LC-MS/MS 法で血漿中 ALA 値及び PBG 値を測定した 001 試験で、いずれのバイオマーカーでも血漿中濃度と尿中濃度に高い相関関係が認められ（[2.7.2.2.1.4（4）]項参照）、尿中

ALA 値及び PBG 値を用いたギボシランの PD 特性の検討が適切であることが示され、以降の試験では尿試料のみを採取した。

(3)　抗薬物抗体評価のための分析法

ギボシランの免疫原性（ADA）を評価するため、バリデートした酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法でギボシランに対する血清中免疫グロブリン（Ig）G（IgG）/IgM 抗体を検出した。本 ELISA 法で、ギボシラン原薬（ギボシラン、N-アセチルガラクトサミン［GalNAc］部を含む二本鎖 siRNA 及びリンカー）に対する抗体を検出できる。本 ELISA 法では捕捉抗原として完全長ギボシラン siRNA を用いるため、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランのほか、短鎖オリゴヌクレオチド、リンカー及び Tri-GalNAc 部に対する抗体も検出されると考えられる。

また、アトピー性アレルギー及び／又は治験薬と関連する事象に起因するアレルギー症状を有する可能性がある患者で、必要に応じてギボシランに対する IgE 抗体検出のために使用する ELISA 法を確立した。本 ELISA 法は、検出抗体が抗ヒト IgE であること以外は IgG/IgM 抗体分析法と同様であった。本 ELISA 法は 002 試験でアナフィラキシー反応が発現した 1 例の被験者（[redacted]）に対してのみ使用され、本被験者の血清を分析した結果、IgE 抗体及び IgG/IgM 抗体のいずれも陰性であった（[2.7.4.4.3]項参照）。

(4)　分析法のバリデーション及び適格性評価

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以下の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（ホワイトペーパー及び公表文献）に基づき確立した。

- US FDA Bioanalytical Method Validation (Draft September 2013, May 2018)
- US FDA Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection (Draft December 2009; Draft April 2016; January 2019)
- US FDA Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (August 2014)
- US FDA Biomarker Qualification: Evidentiary Framework (Draft December 2018)
- 欧州医薬品庁（EMA） Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 02, July 2011)
- EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1, May 2017)
- 医薬品規制調和国際会議 Bioanalytical Method Validation M10 (Draft 26 February 2019)
- 臨床・検査標準協会 Design and Validation of Immunoassays for Assessment of Human Allergenicity of New Biotherapeutic Drugs; Approved Guideline (2011)

規制ガイドラインの基準並びに特異性、感度、真度及び再現性で要求される基準を満たすため、以下の分析法のバリデーション試験を実施した。

- 血漿中及び尿中ギボシラン濃度測定のための LC-MS/HRAM 法
- 血漿中及び尿中のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度測定のための LC-MS/MS 法
- 血漿中及び尿中の ALA 値及び PBG 値測定のための LC-MS/MS 法
- 血清中のギボシランに対する IgG/IgM 抗体測定のための ELISA 法

PK、PD 又は IgE 抗体の探索的解析には以下の分析法を用いた。これらの分析法では、臨床試料分析の最適化／適格性評価を実施し、バリデーション試験は実施しなかった。

- 代謝安定性及びプロファイル検討のための分析法（[4.2.2.4-1] バリデーション報告書 BA14010、[4.2.2.1-6] バリデーション報告書 BA17014 参照）
- 探索的 PD マーカー*ALAS1* mRNA 値測定のための cERD 法
- 血清中のギボシランに対する IgE 抗体測定のための ELISA 法

表 2.7.1.1-4 臨床試験で使用した生体試料分析法の概要

Analyte	Sample Matrix	Method Description	Assay Range	LLOQ	Accuracy Results (% Bias)	Precision Results (%CV)	Validation Report Reference	Clinical Study
givosiran	Plasma	LC-MS/HRAM	20.0 – 1000 ng/mL	20.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-6] [redacted]	Studies 001, 002, 003
givosiran	Plasma	LC-MS/MS	10.0 – 5000 ng/mL	10.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-2] [redacted]	Study 004
givosiran	Urine	LC-MS /HRAM	50.0 – 5000 ng/mL	50.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-7] [redacted]	Studies 001, 003
AS(N-1)3'givosiran	Plasma	LC-MS/MS	10.0 – 5000 ng/mL	10.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-2] [redacted]	Studies 001, 003, 004
AS(N-1)3'givosiran	Urine	LC-MS/MS	50.0 – 5000 ng/mL	50.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-3] [redacted]	Studies 001, 003
ALA	Plasma	LC-MS/MS	10.0 – 5000 ng/mL	10.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-8] [redacted]	Study 001
ALA	Urine	LC-MS/MS	10.0 – 3000 ng/mL	10.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-9] [redacted]	Studies 001, 002, 003, 004
PBG	Plasma	LC-MS/MS	10.0 – 5000 ng/mL	10.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-8] [redacted]	Study 001
PBG	Urine	LC-MS/MS	10.0 – 3000 ng/mL	10.0 ng/mL	≤15% (≤20% at LLOQ)	≤15% (≤20% at LLOQ)	[5.3.1.4-9] [redacted]	Studies 001, 002, 003, 004
ADA	Serum	ELISA	NA	37.4 ng/mL	NA	≤25%	[5.3.1.4-1] [redacted]	Studies 001, 002, 003, 004

表 2.7.1.1-4 臨床試験で使用した生体試料分析法の概要（続き）

Analyte	Sample Matrix	Method Description	Assay Range	LLOQ	Accuracy Results (% Bias)	Precision Results (%CV)	Validation Report Reference	Clinical Study
ALAS1 mRNA	Serum, urine	cERD	NA	0.1 pg (Ct value ≥38)	NA	<20% (serum); <25% (urine)	Not validated[a]	Studies 001, 004

Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; ALA=aminolevulinic acid; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; cERD=circulating extracellular RNA detection; Ct=cycle threshold for quantitative polymerase chain reaction; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; LC-MS/HRAM=liquid chromatography mass spectrometry-high resolution accurate mass; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; mRNA=messenger RNA; NA=not applicable; PBG=porphobilinogen.

a) 血清中及び尿中 *ALAS1* mRNA 値は探索的解析のために測定された。

2.7.1.1.4.2　薬物動態解析のための生体試料分析法

（1）　血漿中及び尿中ギボシラン濃度測定のための LC-MS/HRAM 及び LC-MS/MS 法

001、002（血漿中のみ）及び 003 試験ではバリデートした LC-MS/HRAM 法（[5.3.1.4-6] バリデーション報告書 [redacted]、[5.3.1.4-7] バリデーション報告書 [redacted]、表 2.7.1.5-1、表 2.7.1.5-3）、004 試験ではバリデートした LC-MS/MS 法（[5.3.1.4-2] バリデーション報告書 [redacted]、表 2.7.1.5-2）を用いてヒト血漿中及び尿中のギボシラン濃度を測定した。

液液抽出による前処理後に LC-MS/HRAM 法（特異的プリカーサーイオンに基づく）又は LC-MS/MS 法（特異的プリカーサープロダクトイオン遷移に基づく）により血漿及び尿を分析した。ギボシラン濃度は、アンチセンス鎖の濃度に基づき、完全長二本鎖 siRNA の濃度として報告された。検量線用標準試料の装置応答比に基づき、$1/x^2$ 重み付け最小二乗回帰分析により検量線（血漿［二次］又は尿［線形］）を作成した。

バリデーション試験では、真度、精度、選択性、定量下限（LLOQ）、マトリックス中の再現性、抽出回収率、希釈直線性、マトリックス効果、抽出／前処理後試料中安定性、溶血の影響、全血中安定性、バッチサイズ及びキャリーオーバーを評価した。ギボシランの安定性として、ヒト血漿中及び尿中ギボシランのベンチトップ（室温及び 5°C）、−20°C、−70°C 及び凍結／融解サイクル安定性並びに前処理後試料中ギボシランの 5°C 再注入時の安定性を評価した。

バリデーション試験の結果、本分析法は良好な感度（LLOQ=10.0～20.0 ng/mL［血漿］、50.0 ng/mL［尿］）、選択性（特異的フラグメントイオン分析に基づく）、真度（理論値との差［%］：15%以内）、精度（変動係数［CV］：15%以内）及び再現性を示した。ギボシラン分析法の定量上限（ULOQ）は、血漿中で 1000～5000 ng/mL、尿中で 5000 ng/mL であった。

<u>薬物動態評価用試料の Incurred Sample Reanalysis</u>

PK 評価の主要分析対象物質はギボシランであることから、incurred sample reanalysis（ISR）を実施し、LC-MS/HRAM 法を用いたヒト血漿中及び尿中ギボシラン濃度測定の試験内再現性を評価した。

規制当局のガイダンスに従い、選択した適切な試料を再分析し、得られたデータを各臨床試験の生体試料分析報告書に記載した。ISR 結果の概要を表 2.7.1.1-5 に示す。

001 試験の血漿及び尿、並びに 002 及び 003 試験の血漿を対象とした ISR 結果は、判定基準（67%の試料で、初回分析値と再分析値の差が平均値の 20%以内）を満たした。001、002 及び 003 試験の血漿を対象とした ISR 結果の併合解析でも、血漿試料の 78.8%で初回分析値と再分析値の差が 20%以内の基準を満たしたことから、分析結果全体が ISR の判定基準を満たすことが確認された。このことから、バリデートした本 LC-MS/HRAM 法は良好な再現性を有し、報告値が妥当であることが示された。

表 2.7.1.1-5　ギボシランアンチセンス鎖の Incurred Sample Reanalysis の概要

Analyte	Sample Matrix	Samples Passed[a] / Samples Tested (n/N)	Passing Rate (%)	Clinical Study	Bioanalytical Report
givosiran	Plasma	97/111	87.4	001	[5.3.5.1-1-01] TSLR15-132
		23/27	85.2	002	[5.3.5.2-1-01] 8361808
		84/121	69.4	003	[5.3.5.1-2-02] 8381915
givosiran	Plasma Overall[b]	204/259	78.8	001, 002, 003	---
givosiran	Urine	57/75	76.0	001	[5.3.5.1-1-01] TSLR15-132

a) 初回分析値と再分析値の差が 20%以内

b) 001、002 及び 003 試験の全試料を併合

Source:　See column titled "Bioanalytical Report"

(2)　ヒト血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシラン評価のための LC-MS/MS 法

001 試験で特定の試料を用いてヒト血漿中及び尿中の代謝物プロファイルを検討し、主要代謝物（ギボシランの 10%超）として AS(N-1)3′ギボシランを同定した（[4.2.2.4-1] バリデーション報告書 BA14010、[4.2.2.1-6] バリデーション報告書 BA17014 参照）。本検討では N-1 代謝物が同定されたが、3′又は 5′末端の一つのヌクレオチド（ウリジン）が切断された AS(N-1)3′ギボシランと AS(N-1)5′ギボシランは質量が同一であるため、両代謝物を LC-MS/HRAM 法では区別できなかった。そのため、ヒト血漿中及び尿中の両代謝物を区別して測定するための LC-MS/MS 法を確立して分析し、AS(N-1)3′ギボシランが主要代謝物であることを確認した（[4.2.2.1-6] バリデーション報告書 BA17014 参照）。バリデートした LC-MS/MS 法で 001 試験の血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシラン濃度、並びに 003 及び 004 試験の血漿中 AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定した（[5.3.1.4-2] バリデーション報告書 [redacted]、[5.3.1.4-3] バリデーション報告書 [redacted]、表 2.7.1.5-4、表 2.7.1.5-5）。オープンラベル継続投与試験（002 試験）に組み入れられた患者に対しては、001 試験で AS(N-1)3′ギボシラン濃度を評価したため、002 試験では AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定しなかった。

AS(N-1)3′ギボシラン（二本鎖）濃度を検討するため、液液抽出による前処理後に血漿中及び尿中の AS(N-1)3′ギボシランのセンス鎖及びアンチセンス鎖を測定した。検量線用標準試料の装置応答比に基づき、$1/x^2$ 重み付け最小二乗回帰分析により検量線（血漿［線形］又は尿［線形］）を作成した。バリデーション試験では、真度、精度、選択性、LLOQ、マトリックス中の再現性、抽出回収率、希釈直線性、マトリックス効果、前処理後試料中安定性、溶血の影響、全血中安定性、バッチサイズ及びキャリーオーバーを評価した。AS(N-1)3′ギボシランの安定性として、ヒト血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシランのベンチトップ（5°C）、−20°C、−70°C 及び凍結／融解サイクル安定性並びに前処理後試料中 AS(N-1)3′ギボシランの 5°C 再注入時の安定性を評価した。

バリデーション試験の結果、本分析法は良好な感度（LLOQ=10.0 ng/mL［血漿］、50.0 ng/mL［尿］）、選択性（特異的フラグメントイオンの分析に基づく）、真度（理論値との差（%）：15%以内）、精度（CV：15%以内）及び再現性を示した。AS(N-1)3′ギボシラン分析法の ULOQ は、ヒト血漿中及び尿中のいずれでも 5000 ng/mL であった。

AS(N-1)3′ギボシランの分析に使用した 001 試験の血漿及び尿は、AS(N-1)3′ギボシラン測定のための LC-MS/MS 法が確立され、長期安定性評価が開始される 2.5 年前までに採取されたものである。このうち長期安定性試験が完了していない試料もあり、安定性評価を継続中である。

2.7.1.1.4.3　薬力学バイオマーカー評価のための生体試料分析法

（1）　ヒト尿中及び血漿中 ALA 値及び PBG 値評価のための LC-MS/MS 法

ヒト血漿中（[5.3.1.4-8] バリデーション報告書 [redacted]、表 2.7.1.5-6、表 2.7.1.5-8）及び尿中（[5.3.1.4-9] バリデーション報告書 [redacted]、表 2.7.1.5-7、表 2.7.1.5-9）ALA 値及び PBG 値を測定するための LC-MS/MS 法を確立してバリデーション試験を実施した。固相抽出による前処理後、血漿及び尿を LC-MS/MS により分析した。標準試料の装置応答比に基づき、$1/x^2$ 重み付け最小二乗回帰分析により検量線（尿中 ALA［線形］、血漿中 ALA［二次］並びに血漿中及び尿中 PBG［二次］）を作成した。

バリデーション試験では、真度、精度、LLOQ、選択性／特異性（個体間マトリックス効果）、平行性（希釈の影響）、抽出回収率、希釈の妥当性、希釈直線性、抽出安定性、バッチサイズ及びキャリーオーバーを評価した。また、ヒト血漿中及び尿中の ALA 及び PBG の室温での安定性、5℃ 及び −20℃ での短期安定性、凍結／融解サイクル安定性、前処理後試料中での安定性及び長期凍結保存（−70℃）後の安定性を評価した。

バリデーション試験の結果、本分析法は良好な感度（LLOQ=10.0 ng/mL［血漿中及び尿中の ALA 及び PBG］）、真度（理論値との差［%］：15%以下）、精度（CV：15%以下）、選択性及び特異性を示した。低濃度、高濃度及び超高濃度の品質管理試料を血漿又は尿に添加し、それぞれのマトリックスから検出できることにより、選択性を検証した。質量分析は特異的フラグメントイオンの分析に基づく特異性を有することが一般的に知られている。ALA 及び PBG 測定時の ULOQ は、ヒト尿中及び血漿中でそれぞれ 3000 ng/mL 及び 5000 ng/mL であった。

ALA 及び PBG 評価用試料の Incurred Sample Reanalysis

ピボタル第 III 相試験（003 試験）の副次評価項目である尿中 ALA 及び PBG について、ISR を実施して試験内再現性を評価した（表 2.7.1.1-6）。ALA 及び PBG を主要な評価項目として設定しなかった他の試験では、ALA 及び PBG の ISR は実施しなかった。

ALA 及び PBG の ISR の結果は、判定基準（67%の試料で初回分析値と再分析値の差が平均値の 20%以内）を満たしたことから、バリデートした本分析法は良好な再現性を有し、報告値が妥当であることが示された。

表 2.7.1.1-6　ALA 及び PBG 評価用試料の Incurred Sample Reanalysis の概要

Analyte	Sample Matrix	Samples Passed[a] / Samples Tested (n/N)	Passing Rate (%)	Clinical Study	Bioanalytical Report
ALA	Urine	114/137	83.2	003	[5.3.5.1-2-02] 8379820
PBG	Urine	68/82	82.9	003	[5.3.5.1-2-02] 8379820

Abbreviations:　ALA=aminolevulinic acid; PBG=porphobilinogen.

a) 初回分析値と再分析値の差が 20%以内

Source:　See column titled "Bioanalytical Report"

(2)　ヒト血清中及び尿中 *ALAS1* mRNA 値測定のための cERD 法

血清中及び尿中の循環エクソソーム *ALAS1* mRNA を測定するための探索的分析法（cERD 法）を確立した（[5.3.5.4-3] バリデーション報告書 BIO14028、表 2.7.1.5-10、表 2.7.1.5-11）。肝特異的遺伝子調節マーカーであるヒト血清中又は尿中循環 *ALAS1* mRNA 値を本 cERD 法で半定量的に測定することが可能であり、探索的解析のために使用した。試料を前処理した後、RNA 抽出して cDNA を合成し、定量的ポリメラーゼ連鎖反応によって転写量を測定した。AIP 患者の *ALAS1* mRNA 値を対応させた健康被験者の *ALAS1* mRNA 値で正規化し、健康被験者の *ALAS1* mRNA 値に対する比として示した。

2.7.1.1.4.4　抗薬物抗体測定のための生体試料分析法

(1)　ギボシラン特異的 IgG 及び IgM 抗体検出のための ELISA 法

バリデートした ELISA 法でヒト血清中のギボシランに対する IgG/IgM 抗体を測定し、ギボシランの免疫原性を評価した（[5.3.1.4-1] バリデーション報告書 [redacted]、表 2.7.1.5-12）。

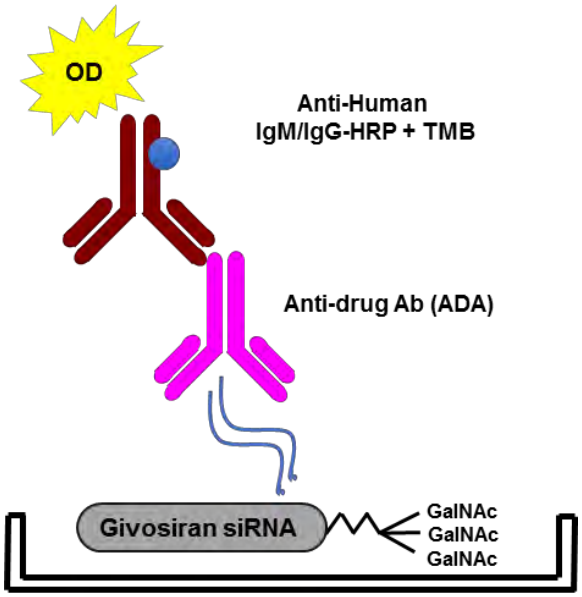
リン酸化したギボシランを、Covalink NH ELISA プレートにエピトープをブロックすることなく共有結合させ、捕捉抗原として直接コーティングした。ギボシランとの交差反応性を有する（ギボシランによる競合阻害により確認）ウサギ抗 KLH-ALN-TTRSC 抗体を陽性対照として使用した。捕捉したヒト（又は陽性対照）血清中 ADA を、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合抗ヒト IgG/IgM（又は抗ウサギ IgG）抗体を用いて検出した。基質を添加して発色させ、吸光度（A_{450nm}）を測定し、血清中のヒト抗ギボシラン IgG 及び IgM 抗体量を算出した（図 2.7.1.1-3）。

バリデートした ELISA 法で、スクリーニング分析、確認分析及び力価分析でのカットポイントを定義した。バリデーション試験では、精度（アッセイ内及びアッセイ間）、感度、システム適合性、特異性、選択性、薬剤耐性、溶血及び高脂質の影響、確認分析のマトリックス選択性、プロゾーン効果、力価の精度、並びに頑健性を評価した。ウサギ陽性対照を添加したマトリックス（ヒト血清）を −80℃ で長期保存したときの安定性は、既にウサギ血清を用いて同様の安定性が確認されていたことから、本バリデーション試験では長期保存安定性を評価しなかった。

バリデーション試験の結果、本分析法は良好な精度（CV：25%以内）、感度（LLOQ=37.4 ng/mL）及び特異性（無添加ロットの 90%で平均 A_{450nm} がプレート特異的カットポイント未満）を示した。

最小必要希釈度は 50 倍であった。最初に試料のスクリーニング分析を実施し、さらに、ADA 陽性試料を対象に確認分析を実施した。ADA 陽性試料のみを対象に ADA 力価を測定した。

図 2.7.1.1-3 IgG/IgM 抗薬物抗体検出のための ELISA 法の概要図



Abbreviations: Ab=antibody; ADA=antidrug antibody; GalNAc=N-acetylgalactosamine; HRP=horseradish peroxidase; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; OD=optical density; siRNA=small interfering RNA; TMB=3,3',5,5'-tetramethylbenzidine.

頑健かつ再現性の高い PD バイオマーカーである尿中 ALA 値及び PBG 値を用いて、ADA によるギボシランの機能的活性の低下を高い信頼性を持って速やかに評価できるため、ADA の中和活性分析法を検討しなかった。ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で比較するための尿中 ALA 値及び PBG 値が得られており、尿中 ALA 値及び PBG 値の比較によって ADA の影響を適切に評価できると考えられた。

（2） ギボシラン特異的 IgE 抗体検出のための ELISA 法

ギボシランに対する IgE 抗体を検出するための ELISA 法を確立した（表 2.7.1.5-13）。本 ELISA 法は、バリデートした IgG/IgM 抗体分析法と同じウサギ陽性対照を使用し、検出抗体を抗ヒト IgE 抗体とした、分析カットポイントの確立に適した分析法であった。本 ELISA 法は、探索的解析にのみ必要に応じて使用された。本法は、002 試験でアナフィラキシー反応が発現した 1 例の血清の分析にのみ使用した（[5.3.5.2-1-01] 報告書 3001574 参照）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

ギボシランの四つの臨床試験（001、002、003、004 試験）すべてで、PK、PD 及び ADA を評価した。PK、PD 及び ADA の評価結果については[2.7.2.2]項を参照のこと。

ギボシランの開発プログラム全体を通して、製剤及び製造工程を変更しなかったことから、ギボシランの生物学的同等性及びバイオアベイラビリティを評価する臨床試験を実施しなかった（2.7.1.1.3 項）。ピボタル第 III 相試験（003 試験）では市販予定製剤と同じ製剤を用いた。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

ギボシランの PK 及び PD の結果は、試験間で一貫していた。ギボシランの PK 及び PD データの試験間比較結果を[2.7.2.3]項に示し、以下に簡潔に要約した。

001 及び 004 試験では経時的に採取した試料及び 002 及び 003 試験ではスパースサンプリング試料に基づき、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK を評価した。開発初期の試験で、ギボシランが投与後約 1～4 時間で最高血漿中濃度の実測値（C_{max}）に到達することが確認されたため、002 及び 003 試験では、投与後 2 時間の濃度を C_{max} とみなした。

ギボシラン 2.5 mg/kg を皮下投与後のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は四つの臨床試験間で一貫して同程度であった（[2.7.2.3.1.2]項参照）。003 試験で非東アジア人 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の平均値は、Day 1 から Month 12 までのいずれの来院時も同程度であり、ギボシランで 316～371 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシランで 188～217 ng/mL であった。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は 1.25～2.5 mg/kg QM 投与の用量範囲で投与量に比例して増加した。

001 試験 C、002 及び 003 試験の二重盲検期間で、尿中 ALA 値及び PBG 値を指標として、AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのギボシランの PD を比較した。Month 3 に、ALA 値及び PBG 値のベースラインからの低下率（定常状態での中央値）は、それぞれ 94%～95%及び 94%～97%であった（[2.7.2.3.3]項参照）。ALA 値及び PBG 値の低下の推移は試験間で類似しており、投与後 14 日以内に大幅に低下し、3 ヵ月以内に最低値となった。002 及び 003 試験のオープンラベル継続投与期間にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、ALA 値及び PBG 値の低下はそれぞれ 33 ヵ月間及び 21 ヵ月間持続した。

003 試験の被験者内比較の結果から、尿中 ALA 値及び PBG 値は、ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与（それぞれ−12.9 mmol/mol CR 及び−30.5 mmol/mol CR）と比較してギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与（それぞれ−13.4 mmol/mol CR 及び−35.7 mmol/mol CR、[5.3.5.1-2-03] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.3.4、Table 14.2.4.4.3 参照）で大きく低下することが示された。

各試験の PK 及び PD の併合データを用いたモデル解析の結果も、実測データと同様であった。

以上から、ギボシランの PK 及び PD は試験間で同様であった。製剤濃度及び充填容量（含有量）の変更は、ギボシランの PK 及び PD に臨床的に特に影響を与えなかった。

<u>東アジア人患者の PK 及び PD</u>

003 試験は、非東アジア人患者に加えて東アジア人患者を組み入れた唯一の試験であり、合計 12 例の東アジア人 AHP 患者（日本 3 例、韓国 [redacted] 例、台湾 [redacted] 例）が組み入れられた。二重盲検期間に [redacted] 例の被験者（すべて台湾）がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与、[redacted] 例の被験者（日本 3 例、韓国 [redacted] 例、台湾 [redacted] 例）がプラセボの投与を受けた。オープンラベル継続投与期間に、日本人被験者の 1 例がギボシラン 2.5 mg/kg 投与、2 例がギボシラン 1.25 mg/kg 投与に移行した。

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 PK は、003 試験の非東アジア人被験者（[2.7.2.2.3.3（2）]項参照）及び 004 試験の非東アジア人 CHE 被験者（[2.7.2.3.7.2（1）]項参照）と同様であった。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の平均値は、東アジア人 AHP 患者及び非東アジア人 CHE 被験者で同程度（±20%以内）であり、$t_{1/2}$（約 6 時間）も同程度であった。ギボシランに対する代謝物の曝露量の比も同程度であり、これはギ

ボシランから AS(N-1)3′ギボシランへの代謝割合が両集団間で同程度であることを示している（[2.7.2.3.7.2（1）]項参照）。全体として、日本人被験者の PK パラメータは、他の東アジア人被験者で観察された範囲内であった（[2.7.2.2.3.3（2）]項参照）。

ベースラインの ALA 値及び PBG 値は、東アジア人被験者と全体集団（東アジア人及び非東アジア人被験者）で同程度であった。二重盲検期間のギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与による尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は、東アジア人被験者と全体集団で同程度であった。投与 6 ヵ月後の尿中 ALA 値の低下率の中央値は、東アジア人被験者で 81.1%、全体集団で 85.3%であった。尿中 PBG 低下率の中央値は、東アジア人被験者で 74.2%、全体集団で 89.6%であった（[2.7.2.3.7.2（2）]項参照）。

日本人被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を 6 ヵ月間 QM 投与したときの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率の値（それぞれ 72.7%及び 97.9%）は、他の東アジア人被験者及び AHP 患者全体の低下率の中央値と近かった。

全体として、東アジア人被験者でのギボシランの PD は、全体集団で観察された範囲内であった。

2.7.1.4 参考文献

1. 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.
2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26.
3. 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.
4. 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.
5. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. Medicine (Baltimore). 1992;71(1):1-13.
6. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ-aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. J Clin Pathol. 2014;67(1):60-5.
7. 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.
8. Puy H, Deybach JC, Lamoril J, Robreau AM, Da Silva V, Gouya L, et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. Am J Hum Genet. 1997;60(6):1373-83.

9. Sardh E, Balwani M, Harper P, Stein P, Rees D, Bloomer J, et al. A phase 1/2, randomized, placebo controlled and open label extension studies of Givosiran and investigational RNA interference therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria. J Hepatol. 2018;68 (suppl 1):S66-7.

10. Benton CM, Couchman L, Marsden JT, Rees DC, Moniz C, Lim CK. Direct and simultaneous determination of 5-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in urine by hydrophilic interaction liquid chromatography-electrospray ionisation/tandem mass spectrometry. Biomed Chromatogr. 2012;26(8):1033-40.

11. Zhang J, Yasuda M, Desnick RJ, Balwani M, Bishop D, Yu C. A LC-MS/MS method for the specific, sensitive, and simultaneous quantification of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011;879(24):2389-96.

12. Chan A, Liebow A, Yasuda M, Gan L, Racie T, Maier M, et al. Preclinical Development of a Subcutaneous ALAS1 RNAi Therapeutic for Treatment of Hepatic Porphyrias Using Circulating RNA Quantification. Mol Ther Nucleic Acids. 2015;4(11):e263.

2.7.1.5 付録

2.7.1.5.1 PK 解析のための生体試料分析法

各分析法の性能特性を以下に示す。

2.7.1.5.1.1 ギボシラン

表 2.7.1.5-1 ヒト血漿中ギボシラン検出のための LC-MS/HRAM 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid chromatography/mass spectrometry with high resolution accurate mass detection
Clinical studies supported	Studies 001, 002, and 003
Analyte	givosiran
Biological matrix	Human plasma
Sample processing method	Liquid-liquid extraction
Calibration range	20.0 – 1000 ng/mL
Lower limit of quantitation	20.0 ng/mL
QC concentrations	20.0, 60.0, 400 and 800 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ - Anti-sense: 1.7% to 6.0%; Sense: 4.2% to 7.3% Low, Medium, and High - Anti-sense 2.0% to 9.5%; Sense: 2.9% to 9.4%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ - Anti-sense: -3.5% to 7.0%; Sense: -6.0% to 9.0% Low, Medium, and High - Anti-sense: -6.3% to 5.8%; Sense: -7.3% to 7.0%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ - Anti-sense: 5.4%; Sense: 7.3% Low, Medium, and High - Anti-sense: 0.0% to 4.3%; Sense: 0.0% to 5.7%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ - Anti-sense: 0.5%; Sense: 0.0% Low, Medium, and High - Anti-sense: -2.5% to 1.4%; Sense: -4.0% to 0.6%
Stability in human plasma	Long-term: 1203 days at -70°C
Incurred sample reanalysis	Yes, as part of bioanalysis of each study
Additional validation parameters	Additional stability (freeze/thaw and short term), reinjection stability, selectivity, LLOQ reproducibility in matrix, dilution integrity, dilution linearity, extraction recovery, matrix effects, extract stability, hemolysis, whole blood stability, hyperlipidemia, batch size, and carryover

Abbreviations: CV=coefficient of variation; LC-MS/HRAM=liquid chromatography mass spectrometry-high resolution accurate mass; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

Source: [5.3.1.4-6] Validation Report [redacted]

表 2.7.1.5-2　　ヒト血漿中ギボシラン検出のための LC-MS/MS 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry
Clinical studies supported	Study 004
Analyte	givosiran
Biological matrix	Human plasma
Sample processing method	Liquid-liquid extraction
Calibration range	10.0 – 5000 ng/mL
Lower limit of quantitation	10.0 ng/mL
QC concentrations	10.0, 30.0, 245, 2000 and 4000 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ:　7.7% to 10.6% Low, Low-Medium, Medium and High:　0.6% to 4.0%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -19.5% to -8.1% Low, Low-Medium, Medium and High: -10.0% to 0.3%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 10.4% Low, Low-Medium, Medium and High: 2.1% to 3.5%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -15.2% Low, Low-Medium, Medium and High: -7.5% to -0.7%
Stability in biological matrix	Long-term: ongoing; 372 days at -70°C
Additional validation parameters	Additional stability (freeze/thaw and short term), selectivity, dilution linearity, extraction recovery, matrix effects, processed sample stability, hemolysis, whole blood stability, hyperlipidemia, batch size, and carryover

Abbreviations:　CV=coefficient of variation; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

Source:　[5.3.1.4-2] Validation Report [redacted]

表 2.7.1.5-3　ヒト尿中ギボシラン検出のための LC-MS/HRAM 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid Chromatography/ Mass Spectrometry with High Resolution Accurate Mass Detection
Clinical studies supported	Studies 001 and 003
Analyte	givosiran
Biological matrix	Human urine with 1.0% CHAPS
Sample processing method	Liquid-liquid extraction
Calibration range	50.0 – 5000 ng/mL
Lower limit of quantitation	50.0 ng/mL
QC concentrations	50.0, 150, 2000, and 4000 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ - Anti-sense: 6.2% to 10.5%; Sense: 7.1% to 9.6% Low, Low-Medium, Medium and High - Anti-sense 1.7% to 6.5%; Sense: 1.4% to 5.7%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ - Anti-sense: -9.6% to 12.4%; Sense: -15.4% to 10.0% Low, Low-Medium, Medium and High - Anti-sense: -6.7% to 6.0%; Sense: -2.8% to 10.0%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ - Anti-sense: 10.3%; Sense: 12.5% Low, Low-Medium, Medium and High - Anti-sense: 0.0% to 6.4%; Sense: 0.0% to 2.9%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ - Anti-sense: 2.6%; Sense: -1.8% Low, Low-Medium, Medium and High - Anti-sense: -2.3% to 3.5%; Sense: -1.8% to 6.5%
Stability in biological matrix	Long-term: 770 days with 0.0% CHAPS; 799 days with 1.0% CHAPS at -70°C
Incurred sample reanalysis	Yes, in Study 001
Additional validation parameters	Additional stability (freeze/thaw and short term), reinjection stability, selectivity, LLOQ reproducibility in matrix, dilution integrity, dilution linearity, extraction recovery, matrix effects, extract stability, batch size, and carryover

Abbreviations:　CHAPS=3-[(3-cholamidopropyl) dimethylammonio]-1-propanesulfonic; CV=coefficient of variation; LC-MS/HRAM=liquid chromatography mass spectrometry-high resolution accurate mass; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

Source:　[5.3.1.4-7] Validation Report [redacted]

2.7.1.5.1.2 AS(N-1)3'ギボシラン

表 2.7.1.5-4 ヒト血漿中 AS(N-1)3'ギボシラン検出のための LC-MS/MS 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry
Clinical studies supported	Studies 001, 003 and 004
Analyte	AS(N-1)3' givosiran
Biological matrix	Human plasma
Sample processing method	Liquid-liquid extraction
Calibration range	10.0 – 5000 ng/mL
Lower limit of quantitation	10.0 ng/mL
QC concentrations	10.0, 30.0, 245, 2000 and 4000 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 2.7% to 11.2% Low, Low-Medium, Medium and High: 1.4% to 6.7%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -19.1% to -5.5% Low, Low-Medium, Medium and High: -3.0% to 11.0%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 9.7% Low, Low-Medium, Medium and High: 2.3% to 6.4%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -11.3% Low, Low-Medium, Medium and High: -2.0% to 6.0%
Stability in biological matrix	Long-term: ongoing; 592 days at -70°C
Additional validation parameters	Additional stability (freeze/thaw and short term), reinjection stability, selectivity, dilution linearity, extraction recovery, matrix effects, hemolysis, whole blood stability, hyperlipidemia, batch size, and carryover

Abbreviations: CV=coefficient of variation; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

Source: [5.3.1.4-2] Validation Report [redacted]

表 2.7.1.5-5　ヒト尿中 AS(N-1)3′ギボシラン検出のための LC-MS/MS 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry
Clinical studies supported	Studies 001 and 003
Analyte	AS(N-1)3' givosiran
Biological matrix	Human urine
Sample processing method	Liquid-liquid extraction
Calibration range	50.0 – 5000 ng/mL
Lower limit of quantitation	50.0 ng/mL
QC concentrations	50.0, 150, 550, 2000 and 4000 ng/mL
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 4.4% to 7.7% Low, Low-Medium, Medium and High: 1.3% to 8.3%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -18.6% to 3.2% Low, Low-Medium, Medium and High: -12.3% to 5.5%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 11.3% Low, Low-Medium, Medium and High: 4.3% to 7.8%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -8.4% Low, Low-Medium, Medium and High: -5.5% to 2.0%
Stability in biological matrix	Long-term: ongoing; 42 days at -70°C
Additional validation parameters	Additional stability (freeze/thaw and short term), selectivity, dilution linearity, extraction recovery, matrix effects, processed sample viability, batch size, and carryover

Abbreviations:　CV=coefficient of variation; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

Source:　[5.3.1.4-3] Validation Report [redacted]

2.7.1.5.2　PD 解析のための生体試料分析法

2.7.1.5.2.1　アミノレブリン酸（ALA）

表 2.7.1.5-6　ヒト血漿中 ALA 検出のための LC-MS/MS 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry
Clinical studies supported	Study 001
PD Biomarker	ALA
Biological matrix	Human plasma
Extraction method	Solid phase
Calibration range	10.0 – 5000 ng/mL
Lower limit of quantitation	10.0 ng/mL
QC concentrations	10.0, 20.0, 30.0, 240, 2,000 and 4,000 ng/mL
Selectivity/specificity (Inter-individual matrix effect)	Low QC Accuracy (%CV): 4.3% High QC Accuracy (%CV): 2.4%
Parallelism	Accuracy: 0.8%; Precision: 5.5%
Stability in biological matrix	Long term: 1414 days at -70 °C
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 4.6% to 16.0% Low, Low-Medium, Medium and High: 0.6% to 8.5%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -16.4%[a] to -4.1% Low, Low-Medium, Medium and High: -5.3% to 10.7%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 8.1% Low, Low-Medium, Medium and High: 0.0% to 0.8%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -12.2% Low, Low-Medium, Medium and High: -4.0% to 8.0%
Additional validation parameters	Dilution integrity, dilution linearity, extraction recovery, extract stability, benchtop stability, freeze/thaw stability, batch size, interference, recovery, reinjection reproducibility, and carryover

Abbreviations:　ALA=aminolevulinic acid; CV=coefficient of variation; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; PD=pharmacodynamics; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

a) 4 回の真度及び精度の分析のうち 1 回の分析で LLOQ でのアッセイ内真度（理論値との差［%］）が-21.3%であった。

Source:　[5.3.1.4-8] Validation Report [redacted]

表 2.7.1.5-7　　ヒト尿中 ALA 検出のための LC-MS/MS 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry
Clinical studies supported	Studies 001, 002, 003, and 004
PD Biomarker	ALA
Biological matrix	Synthetic urine
Calibration range	10.0 – 3000 ng/mL
Lower limit of quantitation	10.0 ng/mL
QC concentrations	10.0, 30.0, 200, 1200 and 2400 ng/mL
Selectivity/specificity (Inter-individual matrix effect)	Low QC Accuracy (%CV): 1.6% High QC Accuracy (%CV): 0.0%
Parallelism	Accuracy: 4.0%; Precision: 1.7%
Stability in biological matrix	Long term: 1301 days at -70°C
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 3.8% to 6.9% Low, Low-Medium, Medium and High: 0.6% to 2.7%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -4.0% to 1.0% Low, Low-Medium, Medium and High: -0.5% to 4.2%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 2.0% Low, Low-Medium, Medium and High: 0.0% to 1.8%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -0.7% Low, Low-Medium, Medium and High: 1.0% to 2.9%
Incurred sample reanalysis	Yes, in Study 003
Additional validation parameters	Dilution integrity, dilution linearity, extract stability, benchtop stability, freeze/thaw stability, batch size, interference, recovery, reinjection reproducibility, and carryover

Abbreviations:　ALA=aminolevulinic acid; CV=coefficient of variation; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; PD=pharmacodynamics; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

Source:　[5.3.1.4-9] Validation Report [redacted]

2.7.1.5.2.2　ポルフォビリノーゲン（PBG）

表 2.7.1.5-8　ヒト血漿中 PBG 検出のための LC-MS/MS 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry
Clinical studies supported	Study 001
PD Biomarker	PBG
Biological matrix	Human plasma
Calibration range	10.0 – 5000 ng/mL
Lower limit of quantitation	10.0 ng/mL
QC concentrations	10.0, 20.0, 30.0, 240, 2,000 and 4,000 ng/mL
Selectivity/specificity (Inter-individual matrix effect)	Low QC Accuracy (%CV): 6.2% High QC Accuracy (%CV): 2.9%
Parallelism	Accuracy: 6.5%; Precision: -3.2%
Stability in biological matrix	Long term: 1414 days at -70 °C
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 6.7% to 17.6% Low, Low-Medium, Medium and High: 2.3% to 7.3%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -9.0% to -1.7% Low, Low-Medium, Medium and High: -3.3% to 12.0%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 0.0% Low, Low-Medium, Medium and High: 0.8% to 2.3%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -6.3% Low, Low-Medium, Medium and High: -1.3% to 9.8%
Additional validation parameters	Dilution integrity, dilution linearity, extract stability, benchtop stability, freeze/thaw stability, batch size, interference, recovery, reinjection reproducibility, short-term stability, and carryover

Abbreviations:　CV=coefficient of variation; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

Source:　[5.3.1.4-8] Validation Report [redacted]

表 2.7.1.5-9　　ヒト尿中 PBG 検出のための LC-MS/MS 法

Method validation report	[redacted]
Method description	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry
Clinical studies supported	Studies 001, 002, 003, and 004
PD Biomarker	PBG
Biological matrix	Synthetic urine
Calibration range	10.0 – 3000 ng/mL
Lower limit of quantitation	10.0 ng/mL
QC concentrations	10.0; 30.0; 200; 1,200 and 2,400 ng/mL
Selectivity/specificity (Inter-individual matrix effect)	Low QC Accuracy (%CV): 0.2% High QC Accuracy (%CV): 0.1%
Parallelism	Accuracy: -4.0%; Precision: 3.3%
Stability in biological matrix	Long term: 1301 days at -70°C
Intra-assay precision (%CV)	LLOQ: 7.0% to 11.6% Low, Low-Medium, Medium and High: 1.2% to 12.5%
Intra-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -11.5% to 17.0% Low, Low-Medium, Medium and High: -4.0% to 10.3%
Inter-assay precision (%CV)	LLOQ: 14.9% Low, Low-Medium, Medium and High: 1.5% to 5.9%
Inter-assay accuracy (% Difference)	LLOQ: -0.2% Low, Low-Medium, Medium and High: 3.5% to 8.3%
Additional validation parameters	Dilution integrity, dilution linearity, extract stability, benchtop stability, freeze/thaw stability, batch size, interference, recovery, reinjection reproducibility, short-term stability, and carryover

Abbreviations:　CV=coefficient of variation; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; QC=quality control.

注：% Difference（理論値との差［%］）＝（［平均測定値－理論値］／理論値）× 100

Source:　[5.3.1.4-9] Validation Report [redacted]

2.7.1.5.2.3 5'-アミノレブリン酸合成酵素 1（*ALAS1*）mRNA

表 2.7.1.5-10 ヒト血清中 *ALAS1* mRNA 検出のための cERD 法

Source	BIO14028 and method development data
Method description	Circulating extracellular RNA detection by qRT-PCR ΔΔCT method
Clinical studies supported	Study 001
PD Biomarker	*ALAS1* mRNA
Biological matrix	Human serum ≥5 mL
Calibration range	N/A
Lower limit of quantitation	0.1 pg (Ct value >38)
Stability in biological matrix	Long-term storage at -80ºC, stability not determined
Intra-assay precision (%CV)	0.9% to 11.7%
Intra-assay accuracy (theoretical %)	N/A
Inter-assay precision (%CV)	12.2% to 17.1%
Inter-assay accuracy (theoretical %)	NA
Additional validation parameters	NA (non-validated, research-grade assay)

Abbreviations: ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; cERD=circulating extracellular RNA detection; CV=coefficient of variation; CT or Ct=cycle threshold for quantitative polymerase chain reaction; mRNA=messenger RNA; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; qRT-PCR=quantitative reverse transcription polymerase chain reaction.

表 2.7.1.5-11 ヒト尿中 *ALAS1* mRNA 検出のための cERD 法

Source	BIO14028 and method development data
Method description	Circulating extracellular RNA detection by qRT-PCR ΔΔCT method
Clinical studies supported	Studies 001 and 004
PD Biomarker	*ALAS1* mRNA
Biological matrix	Human urine ≥20 mL
Lower limit of quantitation	0.1 pg (Ct value >38)
Stability in biological matrix	Long-term storage at -80ºC, stability not determined
Intra-assay precision (%CV)	0.5% to 10.8%
Intra-assay accuracy (theoretical %)	NA
Inter-assay precision (%CV)	14.2% to 24.3%
Inter-assay accuracy (theoretical %)	NA
Additional validation parameters	NA (non-validated, research-grade assay)

Abbreviations: ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; cERD=circulating extracellular RNA detection; CV=coefficient of variation; CT or Ct=cycle threshold for quantitative polymerase chain reaction; mRNA=messenger RNA; NA=not applicable; PD=pharmacodynamics; qRT-PCR=quantitative reverse transcription polymerase chain reaction.

2.7.1.5.3 ADA 解析のための生体試料分析法

表 2.7.1.5-12 ヒト血清中 IgG/IgM 抗体検出のための ELISA

Method validation report	[redacted]
Method description	Enzyme-linked immunosorbent assay
Antigen	Phosphorylated givosiran
Clinical studies supported	Studies 001, 002, 003, and 004
Immunogenicity	Anti-drug IgG/IgM antibodies
Biological matrix	Human serum
Positive control	Rabbit anti-KLH-ALN-TTRSC [LLPC: 200 ng/mL; LPC: 250 ng/mL; MPC: 1500 ng/mL; HPC: 3500 ng/mL]
Normalization factor and titration normalization factor	Global normalization factor=1.067 Titration normalization factor=1.406
Cut point	Plate-specific cut point: Median A_{450nm} value of NC X 1.067 Normalized titration cut point: Median A_{450nm} value of NC X 1.406
Confirmatory cut point	30.5% signal inhibition (at 50 µg/mL of givosiran)
Minimum required dilution	50-fold
Assay sensitivity	37.4 ng/mL in neat human serum
Intra-assay precision	%CV ≤25% in at least 80% of the runs at LLPC, LPC, MPC, and HPC levels
Inter-assay precision	%CV ≤25% at LLPC, LPC, MPC, and HPC levels
Drug tolerance	Assessed for givosiran; the highest givosiran concentration tolerated at the LLPC, LPC, and HPC levels was 1000 µg/mL.
Precision of titers	Within three 2-fold dilutions between the HPC and LPC titer
Stability in biological matrix	Long-term: stable at -80°C for 990 days
Additional validation parameters	Specificity, selectivity, system suitability control, prozone effect, effect of hemolysis, effect of lipemia

Abbreviations: CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HPC=high positive control; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; LLPC=lowest low positive control; LPC=low positive control; MPC=medium positive control; NC=negative control.

Source: [5.3.1.4-1] Validation Report [redacted]

表 2.7.1.5-13 ヒト血清中 IgE 抗体検出のための ELISA

Method report	3001574
Method description	Enzyme-linked immunosorbent assay
Antigen	Phosphorylated givosiran
Clinical studies supported	Exploratory analysis in Study 001/002
Immunogenicity	Anti-drug IgE antibodies
Biological matrix	Human serum
Positive control	Rabbit anti-KLH-ALN-TTRSC IgG [LLPC: 8 ng/mL; MPC: 60 ng/mL; HPC: 140 ng/mL]
Minimum required dilution	2-fold

Abbreviations: ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; HPC=high positive control; IgE=immunoglobulin E; IgG=immunoglobulin G; LLPC=lowest low positive control; LPC=low positive control; MPC=medium positive control.

Source: [5.3.5.2-1-01] Method Report 3001574

目次

2.7.2 臨床薬理の概要....13
2.7.2.1 背景及び臨床薬理の概観....13
2.7.2.2 個々の試験結果の要約....52
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析....117
2.7.2.4 免疫原性の要約....230
2.7.2.5 参考文献....235

表

表 2.7.2.1-1 ギボシランの臨床試験及び臨床薬理データの要約....19
表 2.7.2.1-2 ギボシランの PK、PD 及び ADA 分析法の要約....24
表 2.7.2.1-3 薬物濃度、PD 及び ADA 評価用試料の採取計画....28
表 2.7.2.2-1 001 試験 A/B：CHE 被験者にギボシランを単回及び QM（合計 2 回）反復投与したときの 血漿中及び尿中ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）....57
表 2.7.2.2-2 001 試験 A/B：CHE 被験者にギボシランを単回及び QM（合計 2 回）反復投与したときの 血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）....58
表 2.7.2.2-3 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの 血漿中及び尿中ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）....62
表 2.7.2.2-4 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの 血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）....64
表 2.7.2.2-5 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを投与したときの尿中 *ALAS1* mRNA 値（健康被験者に対する比率として表示）の中央値（範囲）及びベースラインからの低下率....70
表 2.7.2.2-6 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM （合計 4 回）反復投与したときの尿中 ALA 値の中央値（範囲）及びベースラインからの変化率....72
表 2.7.2.2-7 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの尿中 PBG 値の中央値（範囲）及びベースラインからの変化率....74
表 2.7.2.2-8 001 試験：CHE 被験者及び AIP 患者のベースラインの尿中バイオマーカー値の要約（中央値［最小値－最大値］）....75
表 2.7.2.2-9 002 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた被験者を対象とした 尿中 ALA 値及び PBG 値の測定値及びベースラインからの低下率の中央値（範囲）....84
表 2.7.2.2-10 003 試験 AHP 患者全体：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの 尿中 ALA 値及び PBG 値の測定値及びベースラインからの変化率の中央値（範囲）....91

表 2.7.2.2-11 003 試験東アジア人被験者：ギボシラン 1.25 及び 2.5 mg/kg を QM 投与したときの ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV） 100
表 2.7.2.2-12 003 試験日本人被験者：被験者ごとの ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータ 105
表 2.7.2.2-13 003 試験東アジア人 AHP 患者：ギボシランを投与したときの 尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率（中央値［範囲］） 107
表 2.7.2.2-14 003 試験アジア人 AHP 患者：ギボシランを投与したときの 尿中 PBG 値及びベースラインからの変化率（中央値［範囲］） 108
表 2.7.2.2-15 004 試験：CHE 被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を単回投与したときの ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV） 111
表 2.7.2.2-16 004 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg を単回投与したときの 尿中 PD バイオマーカーの測定値及びベースラインからの変化率の中央値（範囲） 112
表 2.7.2.2-17 004 試験：ギボシラン投与前（Day 1）及び投与後（Day 36）の CYP 基質の PK パラメータの平均値（%CV）及び GLSM 比（90% CI） 114
表 2.7.2.3-1 母集団 PK 解析の各試験の被験者のベースライン特性（カテゴリカル変数） 124
表 2.7.2.3-2 母集団 PK 解析の各試験の被験者のベースライン特性（連続変数） 126
表 2.7.2.3-3 ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの母集団 PK モデルで評価した共変量の一覧 129
表 2.7.2.3-4 ギボシランの最終母集団 PK モデルから推定されたパラメータ 131
表 2.7.2.3-5 ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの 定常状態の PK パラメータのモデル推定値及び測定値 134
表 2.7.2.3-6 青年期及び成人被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの 曝露量のシミュレーション 139
表 2.7.2.3-7 全臨床試験で、AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの PD バイオマーカーのベースラインからの低下率、中央値（範囲） 143
表 2.7.2.3-8 PK/PD 解析集団の被験者のベースライン特性（連続変数） 145
表 2.7.2.3-9 PK/PD 解析集団の被験者のベースライン特性（カテゴリカル変数） 146
表 2.7.2.3-10 ALA 値の母集団 PK/PD モデルに関する共変量解析に組み込んだ共変量一覧 150
表 2.7.2.3-11 最終母集団 PK/PD モデルから推定したパラメータ 152
表 2.7.2.3-12 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの モデルから推定された Month 3 及び Month 6 の PD 効果の分布 154
表 2.7.2.3-13 ギボシランを QM 及び Q3M 投与したときのモデルから推定された 定常状態の尿中 ALA 値及び尿中 ALA 値が ULN を下回った被験者の割合 162
表 2.7.2.3-14 ギボシランを QM 及び Q3M 投与したときのモデルから推定された 尿中 ALA 値の変化率及び各閾値まで低下した被験者の割合 163
表 2.7.2.3-15 青年期（12 歳以上、18 歳未満）及び成人（18 歳以上）被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの尿中 ALA 値のシミュレーション 163
表 2.7.2.3-16 解析対象集団のベースライン特性 166

表 2.7.2.3-17 ALA 値モデル及び ALA 低下率モデル推定した中央値リスク被験者の AAR.....171
表 2.7.2.3-18 003 試験で AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの AAR の測定値とモデル推定値の比較.....171
表 2.7.2.3-19 統計学的に有意な共変量に基づく AHP 患者のベースライン時のリスク分類.....174
表 2.7.2.3-20 ギボシランを QM 投与又は Q3M 投与したときのモデルから推定した 定常状態の AAR（ALA 値モデル［モデル 1］に基づく）.....177
表 2.7.2.3-21 ギボシランを QM 投与又は Q3M 投与したときのモデルから推定した 定常状態の AAR（ALA 変化率モデル［モデル 2］に基づく）.....177
表 2.7.2.3-22 試験別の安全性解析対象集団のベースライン特性.....179
表 2.7.2.3-23 003 試験：男性及び女性 AHP 患者の尿中 ALA 値及び PBG 値並びに ベースラインからの変化率の中央値（範囲）.....191
表 2.7.2.3-24 ギボシラン 2.5 mg/kg の初回投与後の東アジア人 AHP 患者及び 非東アジア人 CHE 被験者のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータ.....193
表 2.7.2.3-25 003 試験二重盲検期間及び OLE 期間：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した 東アジア人被験者及び全体集団の Month 6 の 尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）.....197
表 2.7.2.3-26 003 試験：Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値 並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）の年齢サブグループ別比較.....200
表 2.7.2.3-27 003 試験：Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）の体重サブグループ別比較.....203
表 2.7.2.3-28 003 試験：AHP 患者の Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値並びに ベースラインからの変化率の中央値（範囲）の腎機能障害別比較.....208
表 2.7.2.3-29 003 試験：AHP 患者の Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）の肝機能障害別比較.....212
表 2.7.2.3-30 中央集約形式で評価した ECG データセットの概要.....226
表 2.7.2.4-1 ギボシラン臨床試験の ADA 解析結果の要約.....232

図

図 2.7.2.1-1 ギボシランナトリウム（原薬）の構造式.....14
図 2.7.2.1-2 ASGPR を介したギボシランの肝細胞への取り込み機序.....15
図 2.7.2.1-3 siRNA による mRNA 干渉の機序.....16
図 2.7.2.1-4 急性肝性ポルフィリン症での肝臓のヘム生合成経路に及ぼすギボシランの作用.....17
図 2.7.2.1-5 ギボシランの臨床開発プログラム.....18
図 2.7.2.1-6 ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの構造.....26
図 2.7.2.1-7 健康被験者を対象とした尿中 ALA 値及び PBG 値の分布.....33
図 2.7.2.1-8 健康被験者、CHE 被験者及び AHP 患者の尿中 ALA 値及び PBG 値の比較.....34

図 2.7.2.2-1 001 試験 A：CHE 被験者に単回投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD） 55
図 2.7.2.2-2 001 試験 B：CHE 被験者に QM（合計 2 回）反復投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD） 55
図 2.7.2.2-3 001 試験 C：AIP 患者に Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD） 60
図 2.7.2.2-4 001 試験 A/B/C：ギボシランの用量とギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中 PK パラメータの関係 66
図 2.7.2.2-5 001 試験 A：CHE 被験者にギボシランを単回投与したときの 尿中 ALA 値のベースラインからの変化率（平均値±SE） 68
図 2.7.2.2-6 001 試験 A：CHE 被験者にギボシランを単回投与したときの 尿中 PBG 値のベースラインからの変化率（平均値±SE） 69
図 2.7.2.2-7 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの尿中 ALA 値のベースラインからの変化率（平均値±SE） 71
図 2.7.2.2-8 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの尿中 PBG 値のベースラインからの変化率（平均値±SE） 73
図 2.7.2.2-9 001 試験：AIP 患者を対象とした PD バイオマーカーの尿中濃度と血清／血漿中濃度の相関関係 76
図 2.7.2.2-10 001 試験：AIP 患者を対象とした ALA 値と PBG 値の相関関係 77
図 2.7.2.2-11 001 試験：ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を対象とした ギボシランの血漿中濃度－時間推移 78
図 2.7.2.2-12 001 試験：ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を対象とした 尿中 ALA 値のベースラインからの変化率の時間推移の比較 78
図 2.7.2.2-13 001 試験 C 及び 002 試験で各 AIP[a] 患者に投与されたギボシランの用量 80
図 2.7.2.2-14 002 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg 若しくは 5.0 mg/kg を QM 投与又は 5.0 mg/kg を Q3M 投与したときのギボシランの来院時別の血漿中濃度 81
図 2.7.2.2-15 002 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた被験者を対象とした ベースライン時（001 試験 C）及び各規定来院日の ALA 値及び PBG 値（平均値±SE） 83
図 2.7.2.2-16 002 試験：ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を対象とした ギボシランの PK 及び PD の比較 86
図 2.7.2.2-17 003 試験の非東アジア人被験者：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度の分布 89
図 2.7.2.2-18 003 試験の非東アジア人被験者：ギボシラン 1.25 mg/kg を QM 投与したときの ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度の分布 90
図 2.7.2.2-19 003 試験 AHP 患者全体：二重盲検期間及び OLE 期間の 投与群別の来院ごとの尿中 ALA 値のベースラインからの変化率の平均値 92
図 2.7.2.2-20 003 試験 AHP 患者全体：二重盲検期間及び OLE 期間の 投与群別の来院ごとの尿中 PBG 値のベースラインからの変化率の平均値 93

図 2.7.2.2-21 003 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与後の ADA の状態別のギボシラン濃度及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度の比較....95
図 2.7.2.2-22 003 試験：ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与後の ADA の状態別のギボシラン濃度及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度の比較....96
図 2.7.2.2-23 003 試験：二重盲検期間及び OLE 期間の ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を対象とした ALA 値のベースラインからの変化率の比較....98
図 2.7.2.2-24 003 試験東アジア人被験者：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与後の ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）....102
図 2.7.2.2-25 003 試験東アジア人被験者：ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与後の ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）....103
図 2.7.2.2-26 003 試験東アジア AHP 患者：二重盲検期間及び OLE 期間の来院ごとの 尿中 ALA 値の変化率の平均値....109
図 2.7.2.2-27 003 試験東アジア AHP 患者：二重盲検期間及び OLE 期間の来院ごとの 尿中 ALA 値の変化率の平均値....110
図 2.7.2.2-28 004 試験：ギボシラン投与前（Day 1）及び投与後（Day 36）の CYP 基質の血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）....113
図 2.7.2.2-29 004 試験：さまざまな CYP 基質の曝露量に及ぼすギボシランの影響....116
図 2.7.2.3-1 ヒトでのギボシランの推定代謝経路....119
図 2.7.2.3-2 各試験で AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときの ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の比較....122
図 2.7.2.3-3 001 試験：用量で補正した血漿中濃度、中央値（用量別）....127
図 2.7.2.3-4 母集団 PK モデルの概略....130
図 2.7.2.3-5 最終 PK モデルに関する推定値補正値による視覚的事後予測性能評価....133
図 2.7.2.3-6 最終母集団 PK モデルでの血漿中ギボシランの C_{max} に対する共変量効果に関する フォレストプロット....135
図 2.7.2.3-7 最終母集団 PK モデルでのギボシランの AUC_{0-24} に対する共変量効果に関する フォレストプロット....136
図 2.7.2.3-8 異なる体重の AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された血漿中濃度－時間推移....137
図 2.7.2.3-9 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された腎機能障害別の血漿中濃度－時間推移....138
図 2.7.2.3-10 青年期及び成人 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移のシミュレーション....140
図 2.7.2.3-11 AHP 患者を対象としたギボシランの血漿中 PK と PD との相関関係....141
図 2.7.2.3-12 アロメトリックスケーリングに基づいてラットから推定された、 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの肝臓（末梢コンパートメント）中 ギボシラン濃度及び RISC に取り込まれた siRNA の濃度－時間推移....149
図 2.7.2.3-13 母集団 PK/PD モデルの概略....151

図 2.7.2.3-14 003 試験で AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの 視覚的事後予測性能評価（二重盲検期間のみ） 154
図 2.7.2.3-15 最終母集団 PK/PD モデルでの I_{max}、IC_{50} 及び $K_{in,ALA}$ に対する 共変量効果に関するフォレストプロット 156
図 2.7.2.3-16 ベースラインの ALA 値が異なる AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された ALA 値の測定値及びベースラインからの変化率....157
図 2.7.2.3-17 肝機能状態の異なる AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された ALA 値の測定値及びベースラインからの変化率....158
図 2.7.2.3-18 体重の異なる AHP 患者（40、66.2 及び 130 kg）に ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された 尿中 ALA 値の測定値及びベースラインからの変化率 159
図 2.7.2.3-19 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 160
図 2.7.2.3-20 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 及び Q3M 投与したときの モデルから推定された尿中 ALA 値－時間推移 161
図 2.7.2.3-21 青年期（12 歳以上、18 歳未満）及び成人（18 歳以上）AHP 患者に ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された 尿中 ALA 値の測定値及びベースラインからの変化率 164
図 2.7.2.3-22 発作カスケードに関するマルコフ遷移確率モデルの概略 167
図 2.7.2.3-23 ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルで推定した AHP 患者の AAR....170
図 2.7.2.3-24 ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルによる AAR 推定値に対する共変量の影響 173
図 2.7.2.3-25 統計学的に有意な共変量に基づく AHP 患者分類別の モデル推定 AAR と尿中 ALA 値との関係 175
図 2.7.2.3-26 002/003 試験：ALT 増加と血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} との相関関係 180
図 2.7.2.3-27 002/003 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの 試験開始 3 ヵ月間の ALT 増加と肝臓 C_{max} 推定値の関係 181
図 2.7.2.3-28 002/003 試験：ALT 増加が認められた AHP 患者と認められなかった AHP 患者の 尿中 ALA 値及び PBG 値の測定値及びベースラインからの変化率....182
図 2.7.2.3-29 002/003 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの Month 3 及び Month 6 の ALT 増加と尿中 ALA 値及び PBG 値の関係 183
図 2.7.2.3-30 002/003 試験：血清クレアチニン増加と 血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} との関係 184
図 2.7.2.3-31 002/003 試験：AHP 患者を対象とした血清クレアチニン増加が認められた被験者と 認められなかった被験者の尿中 ALA 値及び PBG 値の測定値及びベースラインからの変化率 185
図 2.7.2.3-32 002/003 試験：血清クレアチニン増加と尿中 ALA 値及び PBG 値の関係 186

図 2.7.2.3-33 ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与後の尿中 ALA 値及び RISC に取り込まれた siRNA 値の推定値が定常状態に達するまでの時間 187
図 2.7.2.3-34 001/002/003 試験：ULN の 3 倍超の ALT 増加発現までの時間に関する Kaplan-Meier 曲線 188
図 2.7.2.3-35 003 試験：男性及び女性 AHP 患者を対象とした ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の比較 190
図 2.7.2.3-36 003 試験：男性及び女性 AHP 患者を対象とした Month 6 の 尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率の比較 191
図 2.7.2.3-37 東アジア人 AHP 患者及び非東アジア人 CHE 被験者：ギボシラン 2.5 mg/kg の 初回投与後のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの濃度－時間推移（平均値±SD） 194
図 2.7.2.3-38 003 試験二重盲検期間：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した 東アジア人及び非東アジア人の Month 6 の ALA 値及びベースラインからの変化率の比較 195
図 2.7.2.3-39 003 試験：ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの Month 5 の C_{max} の年齢グループ別比較 199
図 2.7.2.3-40 003 試験：AHP 患者の Month 6 の 尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率の年齢サブグループ別比較 200
図 2.7.2.3-41 003 試験：ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの Month 5 の C_{max} の 体重サブグループ別比較 202
図 2.7.2.3-42 003 試験：AHP 患者の Month 6 の尿中 ALA 値及び ベースラインからの変化率の体重サブグループ別比較 203
図 2.7.2.3-43 003 試験：ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの Month 5 の C_{max} の腎機能障害別比較 205
図 2.7.2.3-44 003 試験：AHP 患者の Month 6 の尿中 ALA 値及び ベースラインからの変化率の腎機能障害別比較 207
図 2.7.2.3-45 003 試験：ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの Month 5 の C_{max} の肝機能障害別比較 210
図 2.7.2.3-46 003 試験：AHP 患者の Month 6 の 尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率の肝機能障害別比較 211
図 2.7.2.3-47 001 試験 A：CHE 被験者でのギボシラン用量と尿中 ALA 値及び PBG 値の関係 216
図 2.7.2.3-48 001 試験 C：AIP 患者にギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg を QM 投与したときの Day 84 の尿中 *ALAS1* mRNA 値の低下の比較 217
図 2.7.2.3-49 001 試験 C：AIP 患者にギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg を QM 投与したときの Day 84 の尿中 ALA 値及び PBG 値 218
図 2.7.2.3-50 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを QM 及び Q3M 投与したときの 尿中 ALA 値及び PBG 値（平均値±SE） 219
図 2.7.2.3-51 003 試験：各来院日での QTcF のベースラインからの変化量（平均値±SD） 227

図 2.7.2.3-52 ベースライン後 QTcF 間隔最大値の分布 （ベースライン値別、中央集中評価 ECG データセット） 228
図 2.7.2.3-53 ベースラインからの QTcF 変化量と血漿中ギボシラン濃度の関係 229

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
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ADP	Aminolevulinic acid dehydratasedeficient porphyria	ALA 脱水酵素欠損ポルフィリン症
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
ALT	Alanine transaminase, Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	アシアロ糖タンパク質レセプター
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
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血漿中濃度－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
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BLQ	Below the limits of quantitation	定量限界未満
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
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
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_{23}	Parent to metabolite conversion clearance	代謝クリアランス

略号、用語	定義	
	英語	日本語
CL/F	Apparent plasma clearance	見かけの血漿クリアランス
CL_H	Hepatic clearance	肝クリアランス
CL_p	Total apparent clearance	見かけの総クリアランス
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
CR	Creatinine	クレアチニン
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum change from baseline	最大薬理効果
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f_e	Fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	―
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
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
IIV	Inter-individual variability	個体間変動
I_{max}	Maximum inhibitory effect of givosiran on $k_{in,ALA}$	ALA の生成速度（$k_{in, ALA}$）に対するギボシランの最大阻害効果
Ka	First order absorption rate constant	一次吸収速度定数
$K_{in, ALA}$	Synthesis rate constant of ALA	ALA の生成速度（定数）
LC-MS/HRAM	Liquid chromatography mass spectrometry-high resolution accurate mass	液体クロマトグラフィー／質量分析／高分解能精密質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析

略号、用語	定義	
	英語	日本語
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MAD	Multiple-ascending dose	用量漸増反復投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRD	Minimal required dilution	最小必要希釈度
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NCA	Noncompartmental analysis	ノンコンパートメント解析
OAT	Organic anion transporters	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptides	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporters	有機カチオントランスポーター
OFV	Objective function value	目的関数値
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
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PI	Prediction interval	予測区間
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
Q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
QM	Once monthly	毎月、月に 1 回
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
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
RSE	Relative standard error	標準誤差率
SAD	Single-ascending dose	用量漸増単回投与
SD	Standard deviation	標準偏差
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
$t_{1/2}$	Elimination half life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug	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
Vd/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VP	Variegate porphyria	異型（多様性）ポルフィリン症

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び臨床薬理の概観

2.7.2.1.1 緒言

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の薬剤である。AHP は、肝臓でのヘム生合成にかかわる、重篤かつ重度の衰弱をもたらず稀な遺伝性疾患群である。病因となる下流のヘム合成系酵素の機能喪失型遺伝子変異によって、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 の発現が誘導される。その結果、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。AHP には、急性間欠性ポルフィリン症（AIP、AHP の中で最も多い病型で AHP 症例全体の約 80%を占める）、遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）、異型（多様性）ポルフィリン症（VP）及び ALA 脱水酵素欠損ポルフィリン症（ADP）の四つの病型があり、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 [1, 2]。AHP のすべての病型で基本的な病態生理は共通しており、ALAS1 の発現が誘導されることによって神経毒性を有するポルフィリン前駆物質の ALA 及び PBG（AIP、HCP、VP では ALA と PBG の両方、ADP では ALA のみ）が蓄積し、主に神経系の損傷を引き起こす。AHP 患者には、障害性で生命を脅かす可能性のある内臓神経発作及び長時間にわたる合併症が生じる [2]。

AHP の更に詳しい情報については、[2.5.1.1]項を参照のこと。

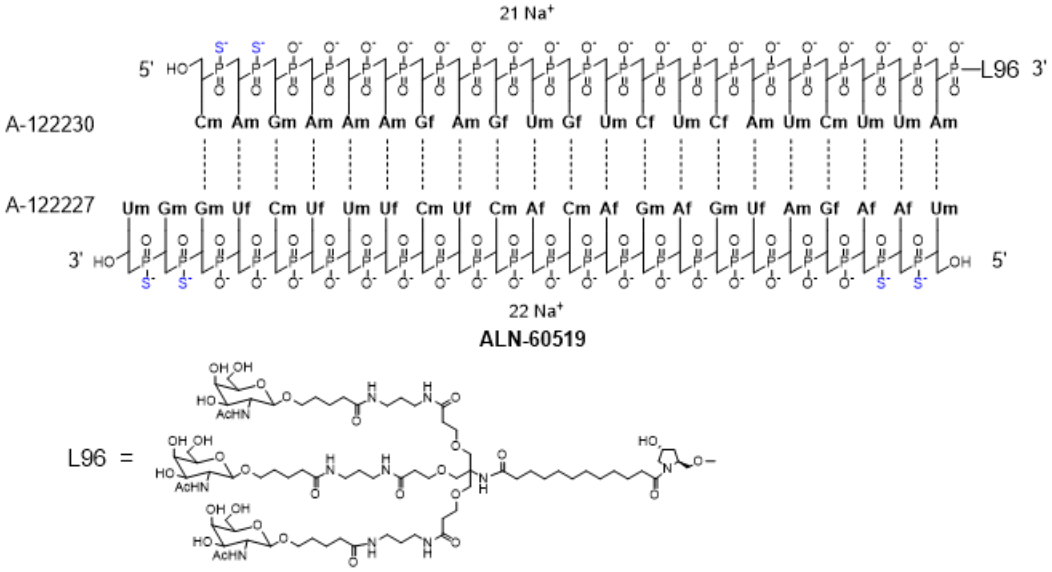
ギボシランは、RNA 干渉（RNAi）の機序によって肝臓での ALAS1 の合成を阻害し、神経毒性を有する ALA 及び PBG の循環血中濃度を大幅かつ持続的に低下させ、ポルフィリン症の発作並びにその他の徴候及び症状を抑制する。ギボシランの推奨用量は月に 1 回（QM）2.5 mg/kg の皮下投与である。

2.7.2.1.2 ギボシラン

2.7.2.1.2.1 ギボシラン原薬

ギボシランの原薬は、分子量 17245.56 の合成二本鎖オリゴヌクレオチドである。本化合物は 21 のヌクレオチド間でアンチセンス鎖（A-122227）とセンス鎖（A-122230）が相補的に結合（hybridize）しており、アンチセンス鎖には非結合（unhybridized）の 2 塩基がある。各ヌクレオチドはナトリウムを対イオンとして含む。センス鎖の 3′末端が、三つの *N*-アセチルガラクトサミン（GalNAc）を含むリガンド（L96）にホスホジエステル結合している。ギボシラン原薬及び GalNAc を含む L96 の構造を図 2.7.2.1-1 に示す。

図 2.7.2.1-1　　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（ALN-60519）の二本鎖の塩基配列を示す。各塩基鎖内では、ヌクレオシドの 3′及び 5′位の酸素がホスホジエステル結合している。センス鎖とアンチセンス鎖は破線で示すように 21 のヌクレオチド塩基対で相補的に結合（hybridization）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して含む。

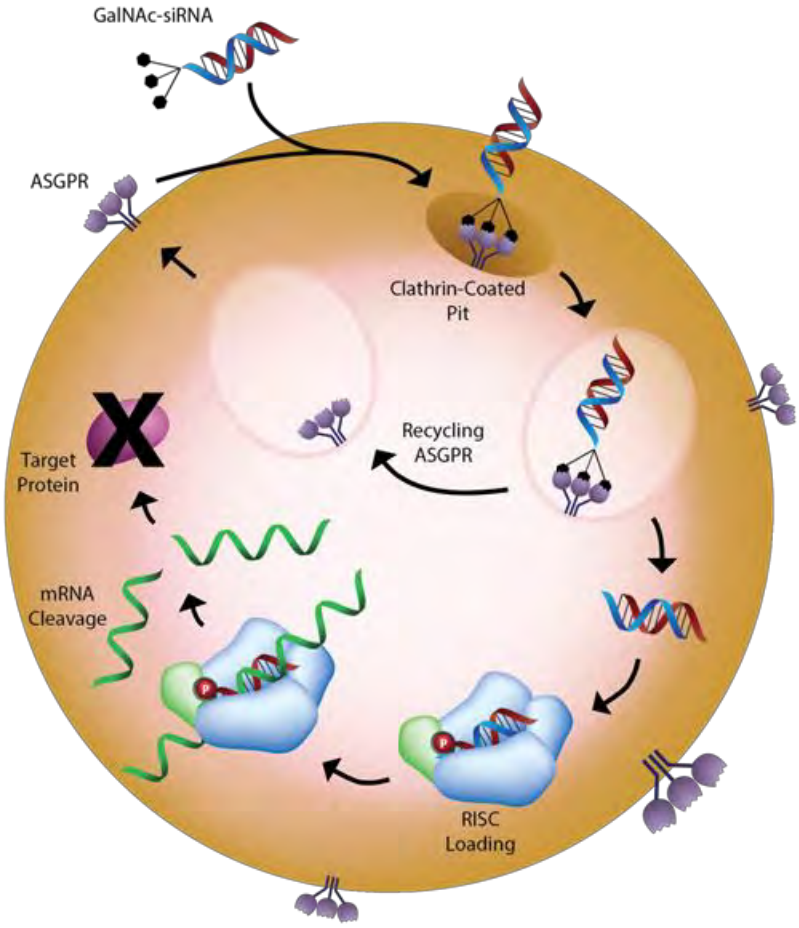
Source:　[3.2.S.1.2]、Figure 2.

2.7.2.1.2.2　　ギボシランの作用機序

（1）　肝臓への取り込み機序

ギボシランは、アシアロ糖タンパク質レセプター（ASGPR）を介して肝細胞特異的に取り込まれ、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（50 万～100 万／1 細胞）、末端にガラクトース残基又は GalNAc 残基を有する糖タンパク質と特異的に結合する[3, 4, 5]。ギボシランの GalNAc が ASGPR に結合すると、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、循環血中の GalNAc 結合 siRNA の取り込みに再利用される。多くの ASGPR が肝細胞表面に再び発現することで、複数回 GalNAc 結合 siRNA を肝細胞内へ取り込むことができるため、この取り込み機序は治療用量で飽和しない高効率のシステムといえる。ASGPR を介したギボシランの肝細胞への取り込み機序を図 2.7.2.1-2 に示す。

図 2.7.2.1-2 ASGPR を介したギボシランの肝細胞への取り込み機序



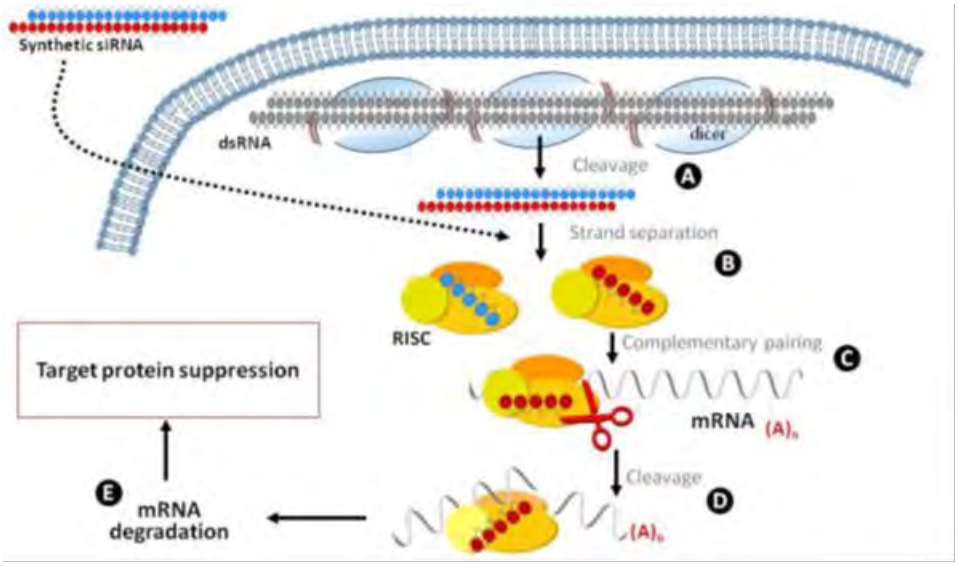
Abbreviations: ASGPR=asialoglycoprotein receptor; GalNAc=N-acetylgalactosamine; mRNA=messenger RNA; RISC=RNA-induced silencing complex; siRNA=small interfering RNA.

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り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。

（2） RNA サイレンシングの機序

肝細胞に取り込まれたギボシランは、RNAi 経路を介して標的である肝臓内の *ALAS1* mRNA を抑制する。siRNA であるギボシランが RNA 誘導サイレンシング複合体（RISC）として知られる細胞内複数サブユニットからなるタンパク質複合体に取り込まれ、siRNA の二本鎖が分離し、アンチセンス鎖（ガイド鎖）が *ALAS1* mRNA の相補的な配列に結合する。RISC/siRNA 複合体内で *ALAS1* mRNA とアンチセンス鎖が対を形成することによって、*ALAS1* mRNA を特異的かつ効率的に切断して、対応する *ALAS1* タンパク質の生成を阻害する[6, 7, 8, 9]。ギボシランによる *ALAS1* mRNA 干渉の機序を図 2.7.2.1-3 に示す。

図 2.7.2.1-3 siRNA による mRNA 干渉の機序



Abbreviations: dsRNA=double-stranded RNA; mRNA=messenger RNA; RISC=RNA-induced silencing complex; siRNA=small interfering RNA.

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

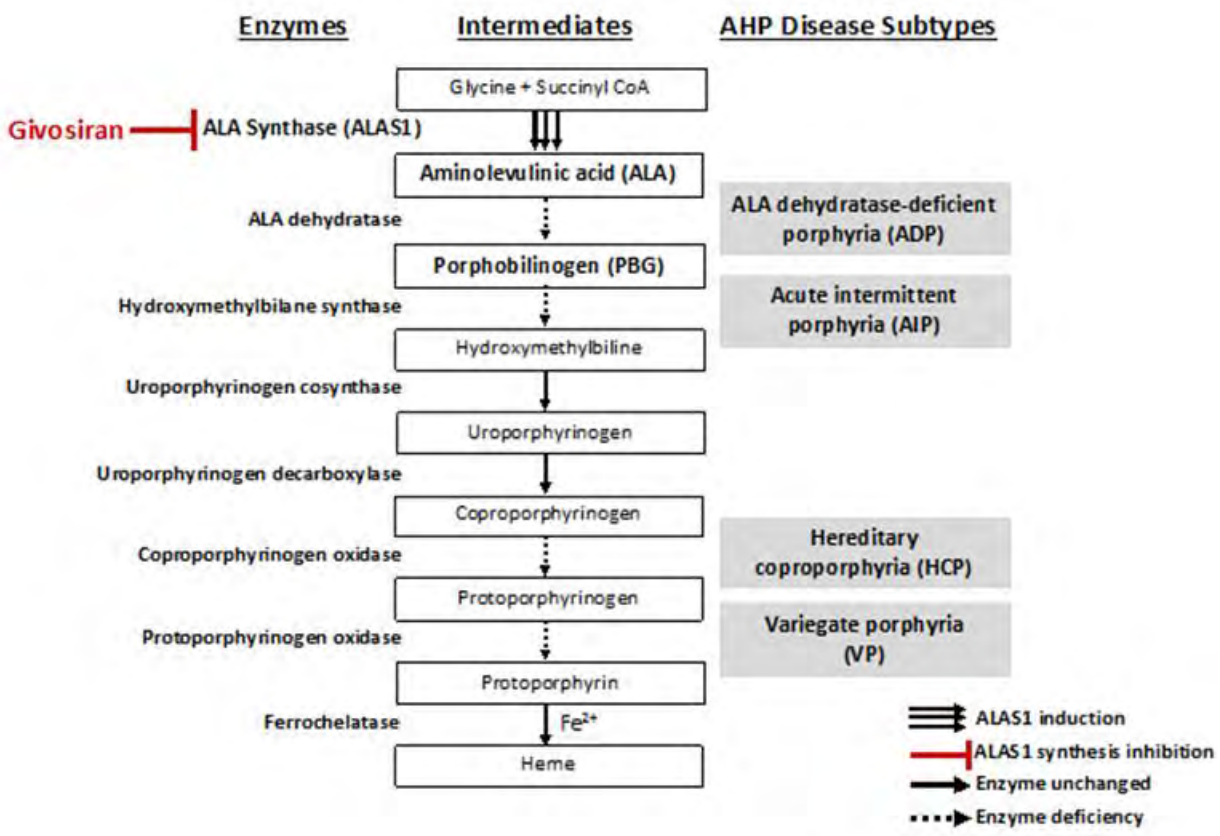
2.7.2.1.2.3 ギボシランによる治療仮説

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、AHP 患者での重篤な内臓神経発作及び持続症状が予防又は抑制されると考えられる（図 2.7.2.1-4）。

AHP 患者は重篤な内臓神経発作を発現し、通常は医療機関での緊急処置が必要になる。また、進行性の運動障害、麻痺又は呼吸不全を伴う一部の発作による入院及びリハビリテーション期間の延長が必要になることや、永続的な神経損傷が発現することがある[2]。発作は重篤で極めて重症かつ永続的な障害を来す可能性があり、特異的な治療が利用できない又は遅れた場合には、生命を脅かす可能性がある[2, 10, 11, 12]。発作時には、腹部、背部及び四肢に重度で障害性の内臓神経痛がみられ、運動障害、精神状態の変化、高血圧を伴う自律神経失調等のさまざまな神経学的後遺症が発現し、急性発作の最大 20%に痙攣発作が発生する[1, 13, 14, 15, 16]。

多くの臨床徴候から、AHP の疾患症状の大部分は ALA 値及び PBG 値の上昇に起因すると考えられる[2, 17]。そのため、上昇した ALA 値及び PBG 値（有毒なヘム生合成中間体）を低下させることで、AHP 患者の内臓神経発作及び持続症状を予防又は抑制できることが期待される。

図 2.7.2.1-4 急性肝性ポルフィリン症で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、AHP で蓄積される主要な神経毒性のヘム生合成中間体である。

2.7.2.1.3 臨床薬理に関する開発プログラムの概要

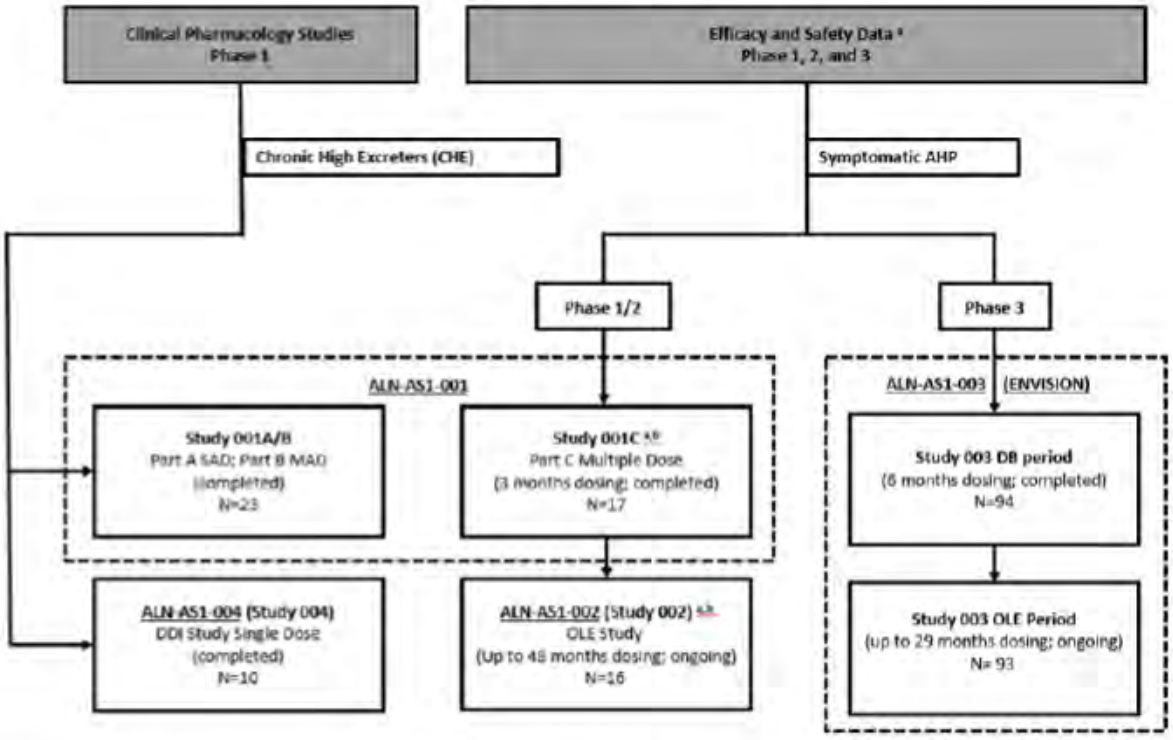
臨床開発プログラムの概要を図 2.7.2.1-5 及び表 2.7.2.1-1 に示す。

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］とも記される。以下、「CHE 被験者」）を対象とした臨床薬理試験、並びに発作を呈する症候性 AHP 患者（以下、「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。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、一般的に AHP 患者より低値であるものの、高値である[16, 18, 19, 20, 21, 22, 23]。CHE 被験者では ALA 及び PBG の持続的高値をもたらす関連遺伝子欠損が認められることから、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）を評価することを可能とするため、第 I 相試験（001 試験 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 被験者を対象とした。ギボシランの有効性及び安全性を裏付ける試験には、全世界で臨床医が診療を行う AHP 患者集団を反映した被験者集団として AHP 患

者を組み入れたが、発作の頻度に対する治療効果を確認するため、過去 6 ヵ月間に 2 回以上の発作が認められた患者に限定した。

ピボタル第 III 相試験（003 試験）には、東アジアの治験実施医療機関で 12 例の患者（以下、東アジア人被験者、日本［3 例］、韓国［■例］及び台湾［■例］）が組み入れられた。これら 12 例の東アジア人被験者データを要約し、東アジア以外の治験実施医療機関で組み入れられた被験者（以下、非東アジア人被験者）又は全体集団（東アジア人被験者及び非東アジア人被験者）と比較した。

図 2.7.2.1-5 ギボシランの臨床開発プログラム



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CHE=chronic high excreter; DB=double blind; DDI=drug-drug interaction; MAD=multiple-ascending dose; OLE=open-label extension; SAD=single-ascending dose.

注：点線の四角は、複数パートで構成される臨床試験を示す。

a) AHP 患者で薬物動態及び薬力学を評価。

b) 001 試験 C/002 試験には AHP 患者のうち AIP 患者を登録した。

2.7.2.1.3.1 ギボシランの臨床薬理評価試験

本申請の開発プログラムに含まれる四つの臨床試験で、ギボシランの臨床薬理を評価した（表 2.7.2.1-1）。

表 2.7.2.1-1　ギボシランの臨床試験及び臨床薬理データの要約

試験番号、進行状況 データカットオフ	試験デザイン、目的、国／地域	投与量	対象、投与例数	臨床薬理データ
ALN-AS1-001 （001 試験） 完了 データロック日： 20■年■月■日	ギボシランの安全性、忍容性、PK、PD 及び ADA を評価する第 I 相、無作為化試験 Part A、001 試験 A：単盲検、SAD Part B、001 試験 B：単盲検、MAD Part C、001 試験 C：二重盲検、反復投与 治験実施医療機関数：6（US：4、UK：1、スウェーデン：1）	Part A：ギボシラン 0.035～2.5 mg/kg を単回皮下投与 Part B：ギボシラン 0.35 及び 1 mg/kg を QM 皮下投与（計 2 回） Part C：ギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg を QM 皮下投与（計 4 回）及び Q3M 皮下投与（計 2 回）	Part A/B： CHE 被験者 23 例 Part C： AIP 患者 17 例	・ 血漿中及び尿中のギボシラン及びその代謝物である AS(N-1)3′ギボシラン濃度 ・ 血漿中及び尿中 PD バイオマーカー（ALA、PBG、*ALAS1* mRNA） ・ ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数に基づくギボシランの臨床効果[a] ・ ADA 及び安全性データ
ALN-AS1-002 （002 試験） 実施中 データカットオフ日： 20■年■月■日[b]	ギボシランの長期安全性及び臨床効果を評価する第 I/II 相、一群、オープンラベル継続投与試験 治験実施医療機関数：5（US：3、UK：1、スウェーデン：1）	ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 皮下投与[c] 最大 48 ヵ月間投与	001 試験 C を完了した AIP 患者 16 例	・ 血漿中ギボシラン濃度 ・ 尿中 ALA、PBG 及び *ALAS1* mRNA 濃度 ・ ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数に基づくギボシランの臨床効果 ・ ADA 及び安全性データ

表 2.7.2.1-1 ギボシランの臨床試験及び臨床薬理データの要約（続き）

試験番号、進行状況 データカットオフ	試験デザイン、目的、国／地域	投与量	対象、投与例数	臨床薬理データ
ALN-AS1-003 （003 試験） 6 ヵ月二重盲検期間： 完了 データロック日： 20■年■月■日	ギボシランの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化（ギボシラン：プラセボ=1:1）、二重盲検、プラセボ対照比較試験及びオープンラベル継続投与試験 治験実施医療機関数：36（北アメリカ、欧州、アジア、オーストラリア、メキシコ）	ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 皮下投与 6 ヵ月間の二重盲検期間に投与	AHP 患者 94 例 ・ ギボシラン群 48 例 ・ プラセボ群 46 例	・ 血漿中及び尿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度 ・ 尿中 ALA 及び PBG 濃度 ・ ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数に基づくギボシランの有効性データ ・ ADA 及び安全性データ
OLE 期間： 実施中 データカットオフ日 20■年■月■日[d]		ギボシラン 1.25 又は 2.5 mg/kg を QM 皮下投与 最大 29 ヵ月間投与	AHP 患者 93 例[e] ・ ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与群 56 例 ・ ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与群 37 例	・ 血漿中及び尿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度 ・ 尿中 ALA 及び PBG 濃度 ・ ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数に基づくギボシランの有効性データ ・ ADA 及び安全性データ

表 2.7.2.1-1 ギボシランの臨床試験及び臨床薬理データの要約（続き）

試験番号、進行状況 データカットオフ	試験デザイン、目的、国／地域	投与量	対象、投与例数	臨床薬理データ
ALN-AS1-004 （004 試験） 完了 データロック日： 20■年■月■日	ギボシランと CYP プローブ基質（ミダゾラム、カフェイン、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン）との薬物相互作用を評価する第 I 相オープンラベル試験 治験実施医療機関数：1（スウェーデン）	ギボシラン 2.5 mg/kg を単回皮下投与 ミダゾラム（5 mg）、カフェイン（200 mg）、ロサルタン（50 mg）、オメプラゾール（40 mg）及びデキストロメトルファン（30 mg）を単回経口投与	CHE 被験者 10 例	・ ギボシラン投与前及び投与後の血漿中 CYP プローブ基質及び代謝物濃度 ・ 血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度 ・ 尿中 ALA、PBG 及び *ALAS1* mRNA 濃度 ・ ADA 及び安全性データ

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; ADA=antidrug antibodies; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; CHE=chronic high excreter; CYP=cytochrome P450; EU=European Union; MAD=multiple-ascending dose; mRNA=messenger RNA; OLE=open-label extension; PBG= porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; SAD=single-ascending dose; UK=United Kingdom; US=United States.

a) 001 試験 C のみ。

b) データカットオフ日 20■年■月■日までに 002 試験で得られたすべてのデータを本申請資料の解析に用いた。

c) 被験者は、002 試験で異なる開始用量でギボシラン投与を受けた後、第 III 相試験の用量であるギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた。

d) データカットオフ日 20■年■月■日までにオープンラベル継続投与（OLE）期間で得られたすべてのデータを解析に用いた。

e) 1 例が二重盲検期間完了後に治験薬投与及び治験を中止し、OLE 期間に継続していなかった。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR; [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR 2; [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR 1; [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2, [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR.

2.7.2.1.3.2 特別な臨床薬理試験の免除に関する規制上の背景及び根拠

ギボシランを用いた、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（ADME）試験、肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とする試験、並びに QT/心拍数で補正した QT（QTc）評価試験を実施しない根拠を以下に示す。米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）はこれらの根拠に同意した。

（1） ADME 試験

放射性標識したギボシラン及びその代謝物が肝臓に長時間滞留して健康に危害を及ぼす可能性があること、またラットでの放射性標識体を用いた試験及びヒトでの排泄データからヒトでのギボシランのマスバランスを十分理解できることから、ヒトでの放射性標識体を用いた ADME 試験の実施は適切ではないと考えた。したがって、ヒトを対象とするギボシランの放射性標識体を用いた ADME 試験を実施しなかった。

ヒトでのギボシランの代謝は、ラットでの放射性標識体を用いた ADME 試験のデータ（[2.6.4.6.2]項及び[4.2.2.4-6] 報告書 AS1-DSM17-018 参照）、ラット及びサルでの非臨床薬物動態（PK）試験並びにギボシランの臨床試験から得られた血漿及び尿中 PK データ（2.7.2.3.1.1 項）に基づき確認された。

（2） 肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とする試験

健康被験者では ALA 値及び PBG 値の上昇がみられず PD を比較評価できないため、肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象としたギボシランの試験の実施は不可能であった。また、AHP は稀少疾患であり、重度の腎機能障害又は中等度～重度肝機能障害患者はごくわずかであることを考慮し、肝機能障害及び腎機能障害 AHP 患者を対象とした試験の実施は不可能と判断した。以上より、これらの試験に代わって、非臨床試験のデータ及びヒト尿中排泄データ並びにピボタル第 III 相試験でのさまざまな程度の肝機能障害及び腎機能障害 AHP 患者を対象としたサブグループ解析に基づき、肝機能障害及び腎機能障害の影響を評価した。

002 及び 003 試験に組み入れられた軽度肝機能障害被験者又は軽度～中等度腎機能障害被験者の PK 及び PD データを正常肝／腎機能被験者のデータと比較した。また、003 試験では、ベースラインで中等度の腎機能障害を有していた被験者 3 例が、二重盲検期間の Month 6 に重度の腎機能障害を示唆する推算糸球体濾過量（eGFR）を示した。PK 及び PD のサブグループ解析では、これらの被験者を重度の腎機能障害グループに区分した。これらのデータと母集団 PK 解析及び PK/PD モデルから、軽度の肝機能障害又は軽度～重度の腎機能障害はギボシランの PK 又は PD に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.7.5 項、2.7.2.3.7.6 項）。中等度若しくは重度肝機能障害患者又は末期腎疾患患者を対象としたギボシランの試験は実施されていない。

（3） QT/QTc 評価試験

非臨床試験及び臨床試験のデータから総合的にギボシランが QTc 間隔の延長に関連しないことが示されているため、ギボシランの QT/QTc 評価試験を実施しなかった。これらの結果は、細胞膜の通過及び心臓のイオンチャネルを介した作用が認められず、催不整脈作用を示さないギボシランの物理化学的特性からも裏付けられる。以上より、QT/QTc 評価試験を実施する代わりに、医薬品規

制調和国際会議（ICH）E14 ガイダンス「Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs (2005)」に従って、ピボタル第 III 相試験（003 試験）並びに 002 試験及び 004 試験で、心電図（ECG）を収集し、ギボシランが心再分極に影響を及ぼす可能性を質の高い中央判定で評価した。これらの試験で得られた ECG データの解析から、ギボシランの申請予定用量から推定される曝露量の範囲で、AHP 患者の 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た（2.7.2.3.10 項）。

2.7.2.1.3.3 独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談

ギボシランの臨床開発プログラムでの[redacted]について検討するため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談を実施した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。[redacted]、[redacted]を考慮し、PMDA は[redacted]とすることに同意した。

[redacted]、[redacted]こととし、[redacted]こととした。PMDA は[redacted]ことを要請した。

これらの議論に同意し、本申請資料には 12 例の東アジア人被験者（日本 3 例、韓国[redacted]例、台湾[redacted]例）の PK、PD、安全性及び有効性のデータ、並びに日本人被験者にギボシランを最大 12 ヵ月間投与したデータを含めた。

2.7.2.1.3.4 臨床試験での薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体の評価

（1） ギボシランの薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体を評価するための生体試料分析

薬物濃度、PD 及び抗薬物抗体（ADA）分析の概要を表 2.7.2.1-2 に示す。生体試料分析法の詳細な説明を[2.7.1.1.4]項に示す。表 2.7.2.1-2 に示すとおり、IgE 及び *ALAS1* mRNA の探索的評価以外、すべての生体試料分析法についてバリデーション試験を実施した。

表 2.7.2.1-2 ギボシランの PK、PD 及び ADA 分析法の要約

Analyte	Description	Assay	Matrix	Range	LLOQ	Validated
Givosiran (ALN-60519)	Full length double-stranded siRNA	LC-MS/HRAM	Plasma	20.0 – 1000 ng/mL	20 ng/mL	Yes
			Urine	50.0 – 5000 ng/mL	50 ng/mL	
	Full length double-stranded siRNA	LC-MS/MS	Plasma	10.0 – 5000 ng/mL	10 ng/mL	Yes
			Urine	50.0 – 5000 ng/mL	50 ng/mL	
AS(N-1)3′ givosiran (AD-62763) Major active metabolite	Double-stranded siRNA with one less nucleotide (N-1) at the 3’ end compared to givosiran	LC-MS/MS	Plasma	10.0 – 5000 ng/mL	10 ng/mL	Yes
			Urine	50.0 – 5000 ng/mL	50 ng/mL	
Aminolevulinic acid (ALA)	PD biomarker	LC-MS/MS	Plasma	10.0 – 5000 ng/mL	10 ng/mL	Yes
			Urine	10.0 – 3000 ng/mL	10 ng/mL	Yes
Porphobilinogen (PBG)	PD biomarker	LC-MS/MS	Plasma	10.0 – 5000 ng/mL	10 ng/mL	Yes
			Urine	10.0 – 3000 ng/mL	10 ng/mL	Yes
IgG and IgM ADA	ADA against givosiran and AS(N-1)3′ givosiran	ELISA	Serum	NA	37.4 ng/mL	Yes
IgE ADA	ADA against givosiran and AS(N-1)3′ givosiran	ELISA	Serum	NA	--	No
ALAS1 mRNA	Exploratory PD biomarker	cERD	Urine, serum	NA	0.1 pg	No

Abbreviations: ADA=antidrug antibody; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; cERD=circulating extracellular RNA detection; ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; IgE=immunoglobulin E; IgG=immunoglobulin G; IgM=immunoglobulin M; LC-MS/HRAM=liquid chromatography mass spectrometry-high resolution accurate mass; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantitation; mRNA=messenger RNA; NA=not applicable; PD= pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; siRNA=small interfering RNA.

Source: [2.7.1]、表 2.7.1.1-4、表 2.7.1.5-4、表 2.7.1.5-13.

分析法のバリデーション

生体試料分析法を、以下のガイドラインに従ってバリデートした。

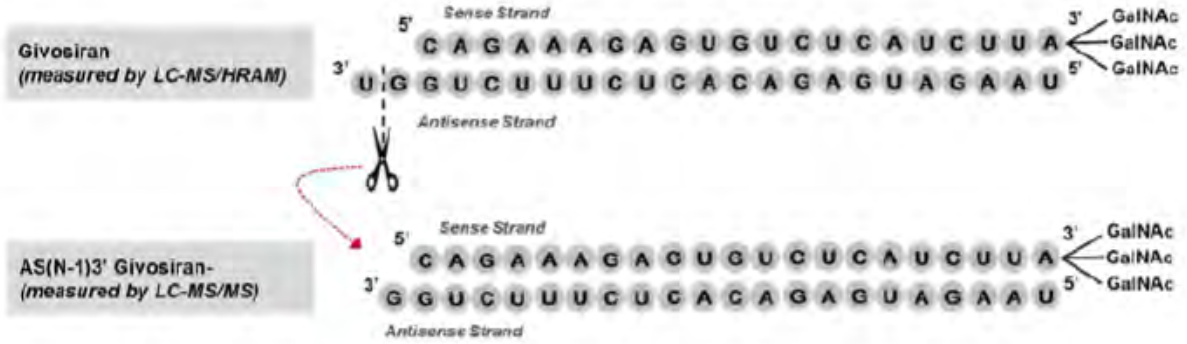
- 米国（US）FDA Bioanalytical Method Validation (Draft September 2013, May 2018)
- US FDA Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection (Draft December 2009; Draft April 2016; January 2019)
- US FDA Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (August 2014)
- US FDA Biomarker Qualification: Evidentiary Framework (Draft December 2018)
- EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2, July 2011)
- EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev.1, May 2017)
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Bioanalytical Method Validation M10 (Draft 26 February 2019)
- 臨床・検査標準協会 Design and Validation of Immunoassays for Assessment of Human Allergenicity of New Biotherapeutic Drugs; Approved Guideline (2011)

血漿中及び尿中のギボシラン及び代謝物の濃度分析法

ギボシランのアンチセンス鎖を指標としてギボシラン濃度を評価した。バリデートした液体クロマトグラフィー／質量分析／高分解能精密質量分析（LC-MS/HRAM）法又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定し、血漿中（001、002、003、004 試験）及び尿中（001、003 試験）の完全長二本鎖 siRNA（ALN-60519、図 2.7.2.1-6）濃度として報告した。定量下限（LLOQ）は血漿中で 10～20 ng/mL、尿中で 50 ng/mL であった。詳細は、[5.3.1.4-6] バリデーション報告書[redacted]、[5.3.1.4-7] バリデーション報告書[redacted]、[5.3.1.4-2] バリデーション報告書[redacted] を参照のこと。

001 試験の特定の試料を用いて代謝物プロファイルを検討し、血漿中及び尿中の主要代謝物（ギボシランの 10%超）として AS(N-1)3′ギボシランを同定した。本代謝物はアンチセンス鎖の 3′末端のヌクレオチド（ウリジン）が一つ切断されて生成する（図 2.7.2.1-6、[4.2.2.4-1] バリデーション報告書 BA14010、[4.2.2.1-6] バリデーション報告書 BA17014 参照）、ギボシランと同程度の力価の薬理活性を持つ代謝物である。本代謝物を測定するための LC-MS/MS 法を確立し、バリデーション試験を実施した。本分析法で血漿中（001、003、004 試験）及び尿中（001、003 試験）の AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定した（[5.3.1.4-2] バリデーション報告書[redacted]、[5.3.1.4-3] バリデーション[redacted] 参照）。

図 2.7.2.1-6　　ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの構造



Abbreviations:　A=adenine; C=cytosine; G=guanine; GalNAc=N-acetylgalactosamine; LC-MS/HRAM=liquid chromatography mass spectrometry-high resolution accurate mass; LC-MS/MS=liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PK=pharmacokinetics; U=uracil.

注：ヌクレアーゼによりギボシランのアンチセンス鎖の 3'末端（ヌクレオチド［ウリジン］）が切断され、AS(N-1)3'ギボシランが生成する。

ギボシランの薬力学評価のための分析法

ALAS1 低下の主たる効果を確認するために、血漿及び尿試料を用いて本申請の適応症に関連するバイオマーカーである ALA 及び PBG を分析した。尿中（001、002、003、004 試験）及び血漿中（001 試験）の総 ALA 値及び PBG 値を、バリデートした高感度の LC-MS/MS 法（LLOQ：10 ng/mL）を用いて測定した（[5.3.1.4-9] バリデーション報告書[redacted]、[5.3.1.4-8] バリデーション報告書[redacted]参照）。尿中 ALA 値及び PBG 値を、時間を一致させた尿中クレアチニン（CR）値で正規化し、mmol/mol CR として示した。

肝特異的遺伝子調節の探索的 PD バイオマーカーである尿中（001、004 試験）及び血清中（001 試験）の *ALAS1* mRNA 値を、循環細胞外 RNA 検出法で測定した（[5.3.5.4-3] バリデーション報告書 BIO14028 参照）。AIP 患者の *ALAS1* mRNA 値を、対応させた健康被験者の *ALAS1* mRNA 値で正規化し、健康被験者の *ALAS1* mRNA に対する比として示した。

抗薬物抗体評価のための分析法

LLOQ が 37.4 ng/mL で最小必要希釈度（MRD）が 50 倍であるバリデートした酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法で、ギボシランに対する血清免疫グロブリン（Ig）G（IgG）/IgM 抗体を検出し、ギボシランの免疫原性を評価した（[5.3.1.4-1] バリデーション報告書[redacted]参照）。本 ELISA 法で、ギボシラン原薬（ギボシラン、GalNAc 部を含む二本鎖 siRNA 及びリンカー）に対する抗体を検出できる。本 ELISA 法では捕捉抗原として完全長ギボシラン siRNA を用いるため、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランのほか、短鎖オリゴヌクレオチド、リンカー及び Tri-GalNAc 部に対する抗体も検出されると考えられる。

四つの臨床試験すべてで、ELISA 法を用いた段階的アプローチによる試料の分析、ADA 反応のスクリーニング分析、確認分析及び抗体価測定を行った。まず、スクリーニング分析で血清試料を評価し、いずれかの試料が ADA 陽性の場合に確認分析で更に評価した。確認分析で ADA 陽性であった試料のみ、ADA 抗体価を測定した。

さらに、ギボシランに対する IgE 抗体を検出する探索的 ELISA 法を確立した（[5.3.5.2-1-01] 報告書 3001574 を参照）。本 ELISA 法は、臨床試験で過敏症反応が発現した被験者の ADA を評価することを目的としたため、002 試験でアナフィラキシー反応が発現した 1 例の血清の分析にのみ使用した。本被験者は ADA 陰性であることが確認された（[2.7.4.4.3]項参照）。

（2） 薬物濃度、薬力学及び抗薬物抗体評価用試料採取法

薬物濃度及び薬力学評価用試料採取法

四つの臨床試験すべてで、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン並びに ALA、PBG 及び *ALAS1* mRNA の三つの PD バイオマーカーの血漿中及び／又は尿中濃度を測定し、ギボシランの PK 及び PD を評価した（表 2.7.2.1-3）。

001 及び 004 試験では、単回及び反復投与後のギボシランの血漿中 PK を評価するために、経時的に試料を採取した。試料採取スケジュールは、PK プロファイルを十分評価できるものであった。002 及び 003 試験では、長期投与時の PK を評価し、定常状態の PK 曝露パラメータを確認するためにスパースサンプリング試料を採取した。001 試験の結果、ギボシランの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は約 1～4 時間であった。したがって、最高血漿中濃度の実測値（C_{max}）に相当する試料として、すべての試験で投与 2 時間後の試料を採取した。複数の来院時に C_{max} を測定することによって定常状態への到達を評価した。001 及び 003 試験（東アジア人被験者のみ）では、尿中の PK も評価した。

四つの臨床試験すべてで主要 PD バイオマーカーである ALA 値及び PBG 値を、001 及び 004 試験で探索的バイオマーカーである *ALAS1* mRNA 値を測定した。すべての試験で、各用量のギボシラン投与後の複数時点で血漿及び／又は尿試料を採取して長期投与時のギボシランの PD プロファイルを評価し、PD 効果を検討した。

抗薬物抗体評価用試料採取法

四つの臨床試験すべてで、表 2.7.2.1-3 に示したスケジュールに従って免疫原性を評価した。各試験での ADA 評価用試料の採取頻度及び期間は、ADA 発現の可能性を評価するのに適切であると判断された。ADA 評価用血清試料はスクリーニング時とギボシラン投与前後に採取した。投与後試料は、001 試験では最長 Day 168 まで採取し、進行中のオープンラベル試験である 002 試験及び 003 試験の OLE 期間では最長 3 年間採取する計画とした。

表 2.7.2.1-3 薬物濃度、PD 及び ADA 評価用試料の採取計画

Study	Population	PK Sampling Schedule (Plasma/Urine)	PD Sampling Schedule (Plasma/Urine)	ADA Sampling Schedule (Serum)
001A	CHE subjects	PLASMA: · Predose and at 5, 15, and 30 min, and 1, 2, 4, 6, 8, 24 h postdose on Day 0; on Days 4, 7, 14, 21, 28, and 42; at the ET visit (if applicable) URINE: · Predose and between 0-6, 6-12, and 12-24 h postdose on Day 0; on Days 4, 7, 14, 21, 28, and 42; at the ET visit (if applicable)	PLASMA AND URINE: Screening (Days -60 to -2) and admission visits (Days -1 or 0); predose, and at 6 and 8 h postdose on Day 0; on Days 1, 4, 7, 14, 21, 28, and 42; and Q2W thereafter for 8 weeks, followed by Q4W until end of study[a]; at the ET visit (if applicable)	Baseline (Day 0), Days 14, 28
001B	CHE subjects	PLASMA: · Predose and at 5, 15, and 30 min, and 1, 2, 4, 6, 8, 24 h postdose on Days 0 and 28; predose and at 2 h postdose on Days 7, 14, 21, on Days 35, 42, 56, and 70; at the ET visit (if applicable) URINE: · Predose and between 0-6, 6-12, and 12-24 h postdose on Days 0 and 28; on Days 7, 14, 21, 35, 42, 56, and 70; at the ET visit (if applicable)	PLASMA AND URINE: Screening (Days -60 to -2) and admission visits (Days -1 or 0); predose, and at 6 and 8 h postdose on Days 0 and 28; on Days 1, 7, 14, 21, 28, 29, 35, 42, 56, and 70; and Q2W thereafter for 8 weeks, followed by Q4W until end of study[a]; at the ET visit (if applicable)	Baseline (Day 0), Days 14, 28, 42, 70
001C	AIP patients	PLASMA: · Predose and at 5, 10, and 30 min, and 1, 2, 4, 6, 8, 24 h postdose on Days 0 and 84; predose and at 2 h postdose on Days 14, 28, 42, 56, and 70; on Days 98, 112, 140, and 168; at the ET visit (if applicable) URINE: · Predose and between 0-6, 6-12, and 12-24 h postdose on Days 0 and 84; on Days 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 98, 112, 140, and 168; at the ET visit (if applicable)	PLASMA AND URINE: Run-in (Days -168 to -2) and admission visits (Days -1 or 0); predose, and at 6 and 8 h postdose on Days 0 and 84; on Days 1, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84, 85, 98, 112, 140, 168 and 252; at the ET visit (if applicable)	Baseline (Day 0), Days 42, 70, 168

表 2.7.2.1-3 薬物濃度、PD 及び ADA 評価用試料の採取計画（続き）

Study	Population	PK Sampling Schedule (Plasma/Urine)	PD Sampling Schedule (Plasma/Urine)	ADA Sampling Schedule (Serum)
002	AIP patients	PLASMA: · 2.5 mg/kg dose: Predose and at 2 and 6 h postdose on Days 1 and 361; on Day 14; predose and 2 h postdose on Days 31, 91, 181, 271, 451, 541, and 721	URINE: Q3M regimen: Screening (Days -60 to -1); on Days 1, 14, 31, 61, 91, 181, 271, 361, 451, 541, 631, 721, 811, 901, 991, 1081, 1171, and 1351	Days 1, Months 1, 3, 6, 12, 18, 24, and 36
		· 5.0 mg/kg dose: Predose and at 6 h postdose on Days 1 and 361; on Day 14, predose and 4 h postdose on Days 31, ,91, 181, 271, 451, 541, and 721	QM regimen: Screening (Days -60 to -1); on Days 1, 14, 31, 61, 91, 121, 151, 181, 271, 361, 451, 541, 631, 721, 811, 901, 991, 1081, 1171, and 1351	

表 2.7.2.1-3 薬物濃度、PD 及び ADA 評価用試料の採取計画（続き）

Study	Population	PK Sampling Schedule (Plasma/Urine)	PD Sampling Schedule (Plasma/Urine)	ADA Sampling Schedule (Serum)
003	AHP patients	*Non-East Asian Patients*[b] PLASMA: · 6-month Treatment Period: Predose and at 2 and 24 h postdose on Days 1, and 169; predose on Days 29 and 85; predose and at 2 h postdose on Day 141 · OLE Period: Predose on Days 197, 505, 673, and 1009; predose and 2 h postdose on Day 337 *East Asian Patients*[b] PLASMA: · 6-month Treatment Period: Predose and at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 h postdose on Days 1 and 169; predose on Days 29, and 85; predose and 2 h postdose on Day 141 · OLE Period: Predose on Days 197, 505, 673, and 1009; predose and 2 h postdose on Day 337 URINE: · 6-month Treatment Period Only: Predose and between 0-6, 6-12, and 12-24 h postdose on Days 1 and 169; Predose on Days 29, 57, 85, 113, and 141; on Day 15	URINE: 6-month Treatment Period: Screening (Days -60 to -1); predose on Days 1, 15, 29, 57, 85, 113, 141, and 169 OLE Period: Predose on Days 183, 197, 225, 253, 281, 309, 337, 365, 393, 421, 449, 477, 505, 589, 673, 757, 841, 925, and 1009; at the ET visit (if applicable)	Baseline (Day 1), Day 29, Months 3, 6; OLE – Months 7, 12, 18, 24, 36

表 2.7.2.1-3　薬物濃度、PD 及び ADA 評価用試料の採取計画（続き）

Study	Population	PK Sampling Schedule (Plasma/Urine)	PD Sampling Schedule (Plasma/Urine)	ADA Sampling Schedule (Serum)
004	CHE subjects	PLASMA: Givosiran: Predose and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h postdose on Days 1 and 8 Probe Substrates for CYP enzymes: Predose and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h postdose on Day 1 and 36	URINE: Screening (Days -45 to -2); predose on Days 1, 8 and 36; on Day 43	Predose on Days 8, 36 and 43

Abbreviations: ADA=antidrug antibody; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreter; CYP=cytochrome P450; ET=early termination; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; Q2W= once every 2 weeks; Q3M=once every 3 months; Q4W=once every 4 weeks; QM=once monthly.

a) Day 42／ET 来院時の尿中 ALA 値又は PBG 値が Day 0 の投与前の 80%以上の値まで回復しなかった被験者では、ALA 又は PBG が Day 0 の投与前の 80%以上の値まで回復するまで尿中濃度をモニターした。

b) 台湾、韓国、日本などの東アジアの治験実施医療機関で登録された被験者。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Tables 5-10; [5.3.5.2-1-01] Study 002 Protocol Table1-6; [5.3.5.1-2-01] [5.3.5.1-2-02] Study 003 Protocol Tables 8-10; [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR 1 Tables 1-3; [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR Tables 2-3.

（3） 薬物動態データの解析

各試験でのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中及び尿中の PK パラメータを、ノンコンパートメント解析（NCA）法で算出した。

NCA には Phoenix WinNonlin®（version 7.0）を用いた。すべての PK パラメータの算出には実際の試料採取時間及びギボシラン原薬（すなわちギボシランナトリウム）の実用量を用いた。最初の定量可能時点以前の定量限界未満（BLQ）の濃度を 0 とし、C_{max} 時点以後の BLQ を欠側値とみなした。記述統計量の算出では、BLQ の濃度は 0 とした。すべての時点で BLQ の濃度を示した被験者を、PK パラメータの算出から除外した。

さらに、ギボシラン及びその代謝物の血漿中 PK を評価するために、非線形混合効果モデル（NONMEM、version 7.4）を用いた母集団 PK 解析を行った（2.7.2.3.2 項）。母集団 PK 解析モデルの検討で、PK の個体間変動を説明できる共変量を評価した。

（4） 薬力学データの解析

各試験で、尿中の ALA、PBG 及び *ALAS1* mRNA（解析した場合）の測定値及びベースラインからの変化率を要約した。002 試験のベースライン値には、先行試験（001 試験 C）で測定したベースライン値を用いた。001、002 及び 003 試験で尿中 ALA 値及び PBG 値を比較した結果、正規分布していないことが確認された。したがって、データの中心傾向は中央値を用いて記述した。

血清中 ADA のスクリーニング分析、確認分析、及び抗体価（該当する場合）も各試験で要約した。

血漿／血清中 PD バイオマーカーと尿中 PD バイオマーカーの相関関係

001 試験では、血漿中（ALA、PBG）、血清中（*ALAS1* mRNA）及び尿中（ALA、PBG、*ALAS1* mRNA）のバイオマーカー濃度を測定してギボシランの PD を評価した（2.7.2.2.1.4（4）項）。*ALAS1* mRNA では、血清中の値と尿中の値に高い相関関係がみられた。同様に ALA 及び PBG でも血漿中の値と尿中の値に高い相関関係がみられた（図 2.7.2.2-9）。これらの結果から、ギボシランの PD 効果の評価には、尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値が適していると考えられた。したがって、その後の試験では尿中のバイオマーカー濃度のみを測定した。

尿中 ALA 値及び PBG 値の基準範囲の確認

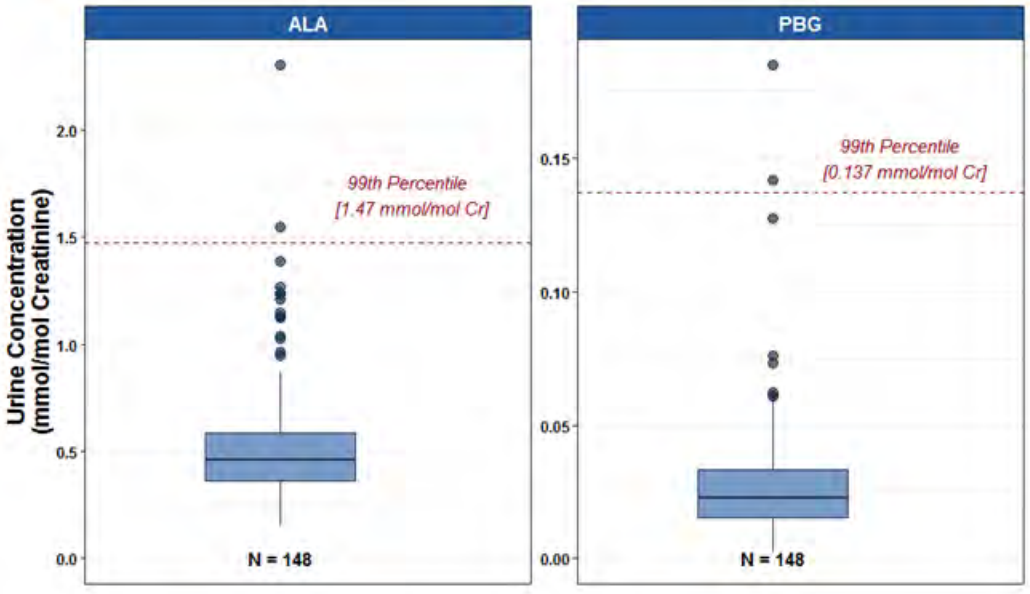
ギボシランは上昇した ALA 値及び PBG 値を健康被験者に近い値まで低下させることを目的として投与されるため、ALA 値及び PBG 値の基準範囲を決定することは重要である。健康被験者の ALA 値及び PBG 値が報告された過去の試験では、各被験者の人口統計学的特性や ALA 値及び PBG 値の分布に関する詳細な情報が得られていない[24, 25]。そのため、治験依頼者は健康被験者 150 例から採取した試料の尿中 ALA 値及び PBG 値を評価し、その分布、中心傾向及び基準範囲上限（ULN）を確認した（[5.3.5.4-2] 「Analysis of Urinary 5-Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphobilinogen (PBG) Levels in Healthy Subjects」参照）。バリデートした LC-MS/MS 法（2.7.2.1.3.4（1）項）を用いてこれらの試料中の ALA 値及び PBG 値を測定した。

健康被験者 150 例から尿試料を採取し、尿中 ALA 値及び PBG 値を測定した。これらの健康被験者の年齢は 19～64 歳であり、女性（60%）、黒人（60%）又は白人（23%）の割合が高かった。尿中 ALA 値及び PBG 値の分布を図 2.7.2.1-7 に示す。健康被験者の尿中 ALA 値及び PBG 値の範囲

は、それぞれ 0.152～2.30 mmol/mol CR 及び 0.00239～0.185 mmol/mol CR であった。ALA 値及び PBG 値の平均値（標準偏差［SD］）は、それぞれ 0.539（0.300）mmol/mol CR 及び 0.0282（0.0238）mmol/mol CR であった。これらのデータは文献に報告されている健康被験者の範囲（ALA 値：0.09～3.0 mmol/mol CR、PBG 値：0.0～1.1 mmol/mol CR）と一致した[24, 25]。全体として、尿中 ALA 値及び PBG 値は、性別、年齢及び人種によらず同程度であった。

この解析に基づき、ALA の ULN を 1.47 mmol/mol CR、PBG の ULN を 0.137 mmol/mol CR（データの 99 パーセンタイル）に設定した。これらの ULN をギボシラン投与後の PD 効果の解釈の際の基準として用いた。

図 2.7.2.1-7　健康被験者を対象とした尿中 ALA 値及び PBG 値の分布



Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; LLOQ=lower limit of quantitation; PBG=porphobilinogen; ULOQ=upper limit of quantitation.

注：LLOQ を下回る又は ULOQ を上回る濃度は解析から除外した。中央の長方形は第 1 四分位（Q1）から第 3 四分位（Q3）にわたる四分位範囲（IQR）を表しており、長方形内部の区切りは中央値であり、箱の上下の直線は、それぞれ Q3+1.5 × IQR 及び Q1−1.5 × IQR である。赤色の破線はデータの 99 パーセンタイルを示す。

Source: [5.3.5.4-2]「Analysis of Urinary 5-Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphobilinogen (PBG) Levels in Healthy Subjects」, Figure 2.

CHE 被験者及び AIP 患者を対象としたベースラインの ALA 値及び PBG 値

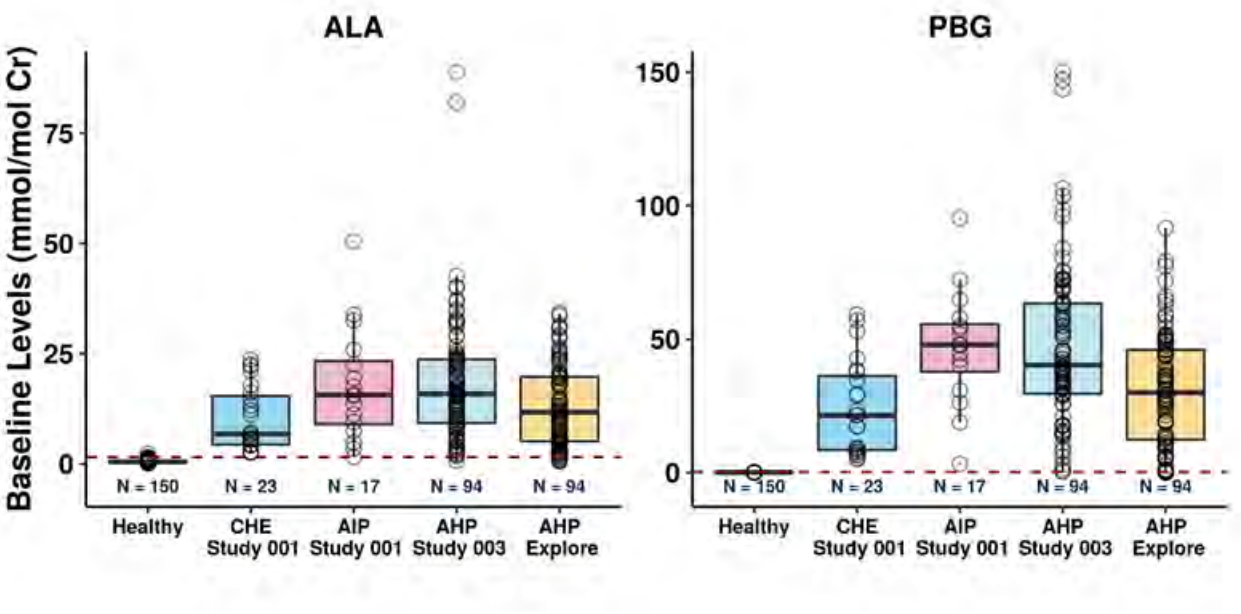
001 及び 003 試験並びにポルフィリン症の自然経過観察試験である EXPLORE 試験（ALN-AS1-NT-001）の AIP 患者のベースラインの尿中 ALA 値及び PBG 値を、健康被験者で確認された基準範囲及び ULN と比較した（図 2.7.2.1-8）。

001 試験では、CHE 被験者のベースラインの平均 ALA 値及び平均 PBG 値はそれぞれ ULN の 6 倍及び 172 倍であった。AIP 患者のベースラインの平均 ALA 値及び平均 PBG 値はそれぞれ ULN の 12 倍及び 343 倍であり、CHE 被験者より更に高値であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験総括報告書

［CSR］、Table 14.2.2-1.1.1 及び Table 14.2.2-1.1.3 参照）。003 試験でも同様に、AHP 患者のベースラインの ALA 値及び PBG 値はそれぞれ ULN の 13 倍及び 345 倍であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.4.1 参照）。

001 及び 003 試験の AIP 患者のベースラインの平均 ALA 値及び平均 PBG 値は、EXPLORE 試験の AIP 患者の ALA 値及び PBG 値（それぞれ ULN の 9 倍及び 218 倍、[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、Table 14.2.8 参照）と一貫していた。AHP 患者と健康被験者の ALA 値及び PBG 値の範囲の重なりはわずかであった。このことからも、確立された ALA 値及び PBG 値がギボシランの PD 効果の比較に利用可能な根拠のある閾値であることが確認された。

図 2.7.2.1-8　健康被験者、CHE 被験者及び AHP 患者の尿中 ALA 値及び PBG 値の比較



Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreter; Cr=creatinine; PBG=porphobilinogen; ULN=upper limit of normal.

注：赤色の破線＝ULN（ALA が 1.47 mmol/mol CR、PBG が 0.137 mmol/mol CR）。

Source:　[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.6.

東アジア人 AHP 患者でのベースラインの ALA 値及び PBG 値

003 試験では、東アジア人被験者のベースラインの ALA 値及び PBG 値は全体集団の値と同様であった。東アジア人被験者のベースラインの平均 ALA 値及び PBG 値は、それぞれ ULN の 10～12 倍及び 289～312 倍であった（[5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings、Table 14.2.4.3.1A、Table 14.2.4.4.1A 参照）。同様に、日本人被験者 3 例のベースラインの平均 ALA 値及び PBG 値は、それぞれ ULN の 1.5～10 倍及び 11～302 倍であった。日本人 1 例は VP 患者であり、ベースラインの平均 ALA 値及び PBG 値が低く、それぞれ ULN の 1.5 倍及び 11 倍にすぎなかった。AIP 患者と異なり、通常 VP 患者では発作間の ALA 値及び PBG 値が基準値に近い[26]ため、本日本人被験者のベースラインの ALA 値及び PBG 値の低さを説明できる可能性がある。

（5） PK/PD 解析

ギボシランの PK/PD 及び PD－有効性関係を、非線形混合効果モデル（NONMEM）による母集団解析法で評価した。母集団 PK 解析モデルの検討では、PK、PD 又は有効性の個体間変動を説明できる共変量を評価した。モデル解析の方法の詳細は 2.7.2.3.4 項に示す。

血漿中 PK と PD の解離

ギボシラン及びその活性代謝物である AS(N-1)3′ギボシランは、ASGPR を介して能動的かつ速やかに肝臓に取り込まれ、皮下投与したときの血漿中の半減期（$t_{1/2}$）は 10 時間未満と短く（2.7.2.2.1.3 項、2.7.2.2.4.3 項）、血漿中濃度は投与後 24 時間以内に BLQ まで低下した。血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度の $t_{1/2}$ は短いが、PD 効果（尿中 ALA 値の低下など）は単回皮下投与後に数週間から数ヵ月間持続した（2.7.2.2.1.4 項）。

同様に 003 試験でも血漿中ギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシラン濃度と尿中 ALA 値の低下に相関関係はみられなかった（2.7.2.3.2.3（6）項）。さらに、特定の用量では、血漿中曝露量の変動と PD 効果の変動に相関関係はみられなかった。ギボシランが肝臓を標的として送達されることをふまえ、これらのデータと非臨床試験の分布データから、血漿中曝露量ではなく、肝臓中曝露量が PD の作用因子であると判断した。したがって、推定される肝臓中ギボシラン濃度に基づき母集団 PK/PD 解析を実施した（2.7.2.3.4 項）。

しかし、いずれの臨床試験でも、曝露量を評価できる唯一のマトリックスである血漿中のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定した。そのため、サブグループ解析では、ギボシランの血漿中 PK を比較した（2.7.2.3.7 項）。母集団 PK 解析法で、皮下コンパートメントからの吸収速度、全身循環で AS(N-1)3′ギボシランに代謝されるギボシランの割合、並びに血漿からの排泄に対する肝取り込み及び腎クリアランス（CL_R）の相対的寄与を算出した（2.7.2.3.2 項）。また、血漿中 PK モデルを用いて、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの全身曝露量に対する臓器障害及び内因性要因の影響を評価した。

2.7.2.1.4 ギボシランの主な臨床薬理特性

個々の臨床試験（2.7.2.2 項）及び試験間の併合解析（2.7.2.3 項）に基づく、ギボシランの主な臨床薬理特性を以下に要約する。

薬物動態	
全般的な PK 特性	全体的に、皮下投与後の血漿中ギボシランの PK は推定可能であり、四つの臨床試験で同様の PK が認められ（2.7.2.2.1.3 項、2.7.2.2.2.3 項、2.7.2.2.3.2（2）項、2.7.2.2.4.3 項）、以下の結果が得られた。 · 血漿中ギボシランの薬物動態は線形で時間非依存性であり、皮下投与部位から速やかに吸収された（T_{max} が 1～4 時間）。血漿中濃度は一相性に低下し、$t_{1/2}$ は 4～10 時間と短かった。 · ギボシランの活性代謝物である AS(N-1)3′ギボシランは、血漿中の主な循環代謝物であり、その曝露量はギボシランの約 45%であった。本代謝物の PK 特性はギボシランの PK 特性とおおむね同様であった。

	· ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 又は 3 ヵ月に 1 回（Q3M）反復投与後に、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの蓄積は認められなかった。 · 皮下投与後のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} の変動は、軽度から中程度であった。 · ギボシランの PK は、東アジア人被験者と非東アジア人被験者で同様であった。
用量線形性	ギボシラン 0.35～2.5 mg/kg の単回投与又は反復投与後のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの AUC 及び C_{max} の平均値は、ほぼ用量に比例して増加した（2.7.2.2.1.3（3）項）。ギボシラン 2.5 mg/kg を超える用量では、ギボシランの曝露量は用量比をわずかに上回って増加した（図 2.7.2.3-3）。ギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシランの投与量に対する尿中排泄率（f_e）は、用量によらず一定であった。
吸収	ギボシランは皮下投与後に速やかに吸収され、4 時間以内に最高血漿中濃度に達した。ギボシラン 0.35～5 mg/kg の用量範囲でギボシランの T_{max} は一定であり、吸収は用量の影響を受けないことが示された。001 試験 C の AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの C_{max} の平均値は 321 ng/mL、投与開始後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）の平均値は 4130 ng·h/mL であった（2.7.2.2.1.3（2）項）。 ヒトでのギボシランの絶対的バイオアベイラビリティを評価していない。ラットでのマスバランス試験の結果から、ヒトでは、皮下投与後に投与部位から、投与したギボシランがほぼ完全に吸収されると推定された（[4.2.2.4-6] 報告書 AS1-DSM17-018 参照）。
分布	*In vitro* 試験では、臨床でギボシラン 2.5 mg/kg を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。*In vitro* 試験でのタンパク結合率は、ギボシラン濃度の上昇に伴って濃度依存的に低下し、1 µg/mL では 91.8%、50 µg/mL では 21.1%であった（[2.6.4.4.1]項参照）。 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（Vd/F）は、いずれも 10.4 L と推定された（2.7.2.3.2.3（2）項）。 肝臓での放射能曝露が長く、健康に危害をもたらす可能性が懸念されたため、ヒトを対象とするギボシランの ADME 試験を実施しなかった（2.7.2.1.3.2 項、2.7.2.3.1.1 項）。ヒトでのギボシランの分布は、非臨床試験で確認された以下の結果と同様であると予測される。 · ラット及びサルに皮下投与したとき、ギボシランは肝臓に選択的に分布し、24 時間以内に肝臓中で最高濃度に達した。血漿中濃度－時間曲線下面積に対する肝臓中濃度－時間曲線下面積の比は、ラットで 4500、サルで 2500 であった（[2.6.4.4.2]項、[2.6.4.4.4]項参照）。

	· サルでは、ギボシラン 10～100 mg/kg 投与時の腎臓中のギボシラン濃度は低く、肝臓中濃度の 34 分の 1～1062 分の 1 であった（[2.6.4]項、表 2.6.4.4-26 参照）。 · ギボシランは脳に分布せず、他の組織への分布は無視できる程度であった。副腎、心臓、肺、脾臓、甲状腺、胸腺、膵臓及び精巣のギボシラン濃度は、肝臓中濃度の 100 分の 1～800 分の 1 であった（[2.6.4]項、表 2.6.4.4-4 参照）。 · 雄ウサギに単回皮下投与したとき、精液中に微量のギボシランが検出された（[2.6.4.6.3]項参照）。 · 妊娠ラットでの胎盤へのギボシラン分布は無視できる程度であり、ラット及びウサギで胎仔への移行は認められなかった。ギボシラン 3～10 mg/kg を投与したラット母乳中からギボシランは検出されず、ギボシラン 30 mg/kg を投与したラット 4 匹中 1 匹の母乳中でのみギボシランが検出された（[2.6.4.4.5.3]項、[2.6.4.4.5.4]項、[2.6.4.6.1]項参照）。
代謝	ギボシランの代謝に関する情報を、ヒト血清及び肝 S9 画分を用いた *in vitro* 試験、ヒト臨床試料を用いた代謝プロファイリング、及び放射性標識体を用いたラットの ADME 試験から得た。 ギボシランはヌクレアーゼによってヌクレオチド及びさまざまな長さのポリヌクレオチドに代謝されるが、シトクロム P450（CYP）酵素によっては代謝されない（[2.6.4.6.2]項参照）。 ヒト血清及び肝 S9 画分を用いた *in vitro* 試験の結果から、ギボシランのアンチセンス鎖の代謝速度はセンス鎖に比べて大きいことが示された。これはセンス鎖の 3'末端に結合した GalNAc リガンド及びリンカーによる立体障害がエキソヌクレアーゼの接近を制限するためと考えられる。 *In vitro* 試験のヒト肝 S9 画分中でギボシランのセンス鎖はわずかに代謝され、3'末端から 1、2 又は 3 個すべての GalNAc 部分が切断された生成物が主な推定代謝物である（[2.6.4.5.3]項参照）。 ヒトでは、ギボシランが代謝され、血漿中及び尿中の主要代謝物としてアンチセンス鎖の 3'末端で一つのヌクレオチドが切断された AS(N-1)3′ギボシランが生成する。AS(N-1)3′ギボシランはギボシランと同程度の力価の活性代謝物である。血漿中及び尿中で他の代謝物は検出されなかった。 母集団 PK 解析の結果、AS(N-1)3′ギボシランへの代謝クリアランス（CL_{23}）は、ギボシランの総クリアランスの 36%を占めると推定された（2.7.2.3.2.3（2）項）。
排泄	母集団 PK 解析の結果、ギボシランの見かけの血漿クリアランス（CL/F）は 36.6 L/h、$t_{1/2\beta}$ は 5.37 時間と推定された（2.7.2.3.1.1（4）項）。

	ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランは、主に肝取り込みと肝代謝により体外に排出される。CL_R は、ギボシランが 1.22～9.19 L/h、AS(N-1)3′ギボシランが 1.4～12.34 L/h であった（2.7.2.3.1.1（4）項）。ヒトを対象とした単回投与及び反復投与後の投与量に対する尿中回収率は、ギボシランが 5%～14%、AS(N-1)3′ギボシランが 4%～13%であった（2.7.2.2.1.3（2）項）。CL_R は糸球体濾過量と同程度であり、腎排泄がヒトでのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの排泄に十分効率的な経路であることが示唆された。ただし、ASGPR によるギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの肝取り込み速度は、腎からの消失速度に比べてはるかに大きく、CL_R が総クリアランスに占める割合は低かった（20%未満、2.7.2.3.2.3（2）項）。 ラットを用いた放射性標識試験で、薬物由来の放射能の主な排泄経路は腎排泄であり（[2.6.4.5.4]項、[2.6.4.6.2]項、[4.2.2.4-6] 報告書 AS1-DSM17-018 参照）、投与 56 日後までにラットの尿中に放射活性を示す薬物の約 57.8%が排泄された。しかし、放射能量のうちギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランとしての排泄はそれぞれ 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った。胆汁中排泄は重要な排泄経路であり、胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中に回収された放射能量は 27.4%（ギボシランとして約 6%、AS(N-1)3′ギボシランとして約 5%）であった。一方、ラットの糞中に回収された放射能量は 14.3%のみであった（ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランなし）。胆汁中に排泄されるにもかかわらず、糞中での放射能回収率が低かったことから、siRNA の切断産物が消化管から再吸収され、最終的に尿中に排泄されることが示唆された。
薬力学	
PD 特性	臨床試験での尿中 ALA 値及び PBG 値は正規分布を示さなかった。このことから、データの中心傾向の記述に中央値を用いた。 CHE 被験者及び AIP 患者のいずれも、ギボシラン投与時に尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値が速やかに低下した。 · 001 試験 A/B で、CHE 被験者にギボシラン 0.035～2.5 mg/kg を単回皮下投与したとき、尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値は用量依存的に低下し（2.7.2.2.1.4（1）項）、その低下の程度は用量の増加に伴って大きくなった。ギボシラン 0.035～2.5 mg/kg の用量範囲では、*ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値の低下はプラトーに達しなかった。 · ギボシラン 2.5 mg/kg 投与後、*ALAS1* mRNA 値の中央値は 0.352（ベースラインから 64%低下）、ALA 値の中央値は 0.294 mmol/mol CR（ベースラインから 92%低下）、PBG 値の中央値は 0.336 mmol/mol CR（ベースラインから 97%低下）であった。

	・ ALA 値及び PBG 値のベースラインからの低下は、単回投与後 28 日以内にほぼ最大となり、最長 70 日間維持された。 ・ 001 試験 C で、AIP 患者にギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg を QM 投与したとき、尿中 ALA 値及び PBG 値は持続的に低下し、ギボシラン 2.5 mg/kg の投与で ALA、PBG 及び *ALAS1* mRNA のいずれも Day 84 までにプラトーに達した（2.7.2.2.1.4（2）項）。 ・ ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、ALA 値及び PBG 値が低下して基準値に近づき、ALA 値の中央値は 0.882 mmol/mol CR（ベースラインから 95.4%低下）、PBG 値の中央値は 1.72 mmol/mol CR（ベースラインから 97.3%低下）であった。 ・ ALA 値及び PBG 値の低下は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与とギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与で同程度であった。 ・ ギボシラン 2.5 mg/kg 又は 5.0 mg/kg を Q3M 投与したとき、ALA 値のベースラインからの低下率（中央値）は 80%未満と低かった。 ・ Q3M 投与と比較して、QM 投与では、ALA 値及び PBG 値が持続的に低下し、低下の程度は大きく、変動は小さかった。Q3M 投与では、休薬期間の間（投与間隔）に ALA 値がわずかに戻った。 第 1/2 相 OLE 試験（002 試験）で、ギボシラン 2.5 mg/kg を長期間 QM 投与したとき、ALA 値及び PBG 値が持続的に低下して基準値に近づき、最長 33 ヵ月間持続したことから、QM 反復投与でタキフィラキシーが認められることなく作用が持続することが示唆された。Month 33 の尿中 ALA 値の中央値は 0.90 mmol/mol CR（ベースラインから 95%低下）、尿中 PBG 値の中央値は 3.65 mmol/mol CR（ベースラインから 94%低下）であった（2.7.2.2.2.4 項）。 第 III 相 003 試験でもギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、すべての AHP 患者で ALA 値及び PBG 値の低下が持続した。ベースラインからの低下率は、投与 3 ヵ月後（ALA：92.8%、PBG：94.4%）に最大となり、投与 6 ヵ月後（ALA：86.0%、PBG：90.5%、71 例、2.7.2.2.3.2（3）項）及び投与 21 ヵ月後（ALA：91.5%、PBG：91.4%、19 例、2.7.2.2.3.2（3）項）まで持続した。
PK/PD 関係	皮下投与後、ギボシランは選択的かつ速やかに肝臓に取り込まれ、血漿中ギボシランの $t_{1/2}$ は 10 時間と短く（2.7.2.2.1.3 項）、投与 24 時間後に血漿中濃度は BLQ まで低下した。ギボシラン及びその代謝物の血漿中濃度の $t_{1/2}$ は短いが、PD 効果（尿中 ALA 値の低下など）は単回皮下投与後数週間～数ヵ月間持続した。PD 効果の持続期間が長いことと一過性の血漿中濃度推移に直接の相関関係がみられなかったこと（2.7.2.2.1.4 項）から、PD の作用因子はギボシランの肝臓中曝露量であることが示された。これは 001 試験で CHE 被験者にギボシラン 0.035 及び 0.1 mg/kg を投与したときに、血漿中濃度が検出感度以下であったにもかかわらず、大きな PD 効果が認められたことから確認された。また、003 試験では、尿

	中 ALA 値の低下とギボシランの血漿中濃度に相関関係は認められなかった（図 2.7.2.3-11）。 したがって、semi-mechanistic PK/PD モデルに基づき、AIP 患者で推定肝ギボシラン濃度と尿中 ALA 値の低下の関連を検討することでギボシランの PK/PD 関係を評価した（2.7.2.3.4 項）。 · 本モデルにより、尿中 ALA 値が用量依存的に低下し、ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与で最大の低下が認められた。 · また、本モデルで推定した尿中 ALA 値の中央値（90% PI［予測区間］）は、ギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与で 1.87 mmol/mol CR（0.371～10.0 mmol/mol CR）、ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与で 1.37 mmol/mol CR（0.283～6.79 mmol/mol CR）であり、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で低かった（表 2.7.2.3-13）。 · 尿中 ALA の基準値に達した患者の割合は、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与（52%）に比べてギボシラン 1.25 mg/kg 投与（40%）で低かった（表 2.7.2.3-13）。また、ギボシラン 2.5 mg/kg を下回る用量の投与では ALA 低下作用の変動が大きかった。 · ギボシランの用量を 2.5 mg/kg 超に増量しても、臨床的に意味のある ALA 値のさらなる低下は認められなかった。
PD－有効性関係	マルコフ混合効果モデルを用いて、AHP 患者を対象としたギボシラン投与後の尿中 ALA 値低下と発作の発現率との関係を検討した。このモデルにより、ALA 値と発作の間には段階的な関連があり、尿中 ALA 値が低下して基準値に近づくと、AHP の発作の発現率が臨床的に意味のある程度に抑制されることが予測された（2.7.2.3.5 項）。 中央値リスク被験者（すなわち、ヘミン予防投与歴のない AHP 患者、過去の年換算発作発現回数（AAR）が 8 回、ベースライン ALA 値が 16 mmol/mol CR の患者）で以下の結果が得られた。 · ギボシランを投与しなかった場合、ALA 測定値モデル／ALA 低下率モデルによる推定値では、AAR は 9.29/10.4 回、年間発作日数は計 53.5/59.7 日、発作間隔は 56.9/65.7 日であった。 · ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、モデルによる推定では AAR が約 1.8 回と大きく減少し、年間発作日数は約 11 日に減少し、発作間隔日数は約 420 日へと大きく延長した。
内因性要因	
性別、年齢、人種及び体重	001、002 及び 003 試験の母集団 PK 及び PK/PD 解析から、以下の結果を得た。 性別

	· 組み入れられた被験者のうち女性の割合は、臨床試験全体で約 87%、AHP 患者の自然観察研究である EXPLORE 試験で 89%であることから明らかなように、AHP 患者は主に女性であった[27]。 · ピボタル第 III 相試験では、男性（5 例）と女性（43 例）で、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度、並びに尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率の範囲は大きく重なった（2.7.2.3.7.1 項） · ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのギボシランの PK 又は PD に男女差がみられなかったことから、母集団 PK 又は PK/PD モデルで性別は重要な共変量ではなかった（2.7.2.3.2.3（4）項、2.7.2.3.4.3（4）項）。 年齢 · ピボタル第 III 相試験で、ギボシランを投与した AHP 患者の年齢の中央値（範囲）は 37.5 歳（19～65 歳）であった。 · 38 歳以上の AHP 患者（26 例）と 38 歳未満の AHP 患者（22 例）で、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の範囲は大きく重なった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.3b、図 2.7.2.3-39）。 · 尿中 ALA 値及び PBG 値並びにその低下率は、38 歳以上の AHP 患者（26 例）と 38 歳未満の AHP 患者（22 例）で同程度であった（表 2.7.2.3-26、図 2.7.2.3-40）。 · 母集団 PK 及び PK/PD 解析で年齢は重要な共変量ではなかった（2.7.2.3.2.3（4）項、2.7.2.3.4.3（4）項）。 · 18 歳未満の患者を対象とするギボシランの試験を実施しなかった。母集団 PK 及び PK/PD モデルで、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量、並びに尿中 ALA 値の低下率は青年期（12 歳以上、18 歳未満）と成人（18 歳以上）で同程度であった（2.7.2.3.4.3（6）項）。 · 65 歳を超える患者を対象とするギボシランの試験を実施しなかった。母集団 PK 及び PK/PD モデルで、ギボシランの PK 及び PD に年齢の影響は認められなかった。 人種 · 3 例の日本人被験者を含む 12 例の東アジア人被験者がピボタル第 III 相試験に組み入れられた。 · ギボシラン及びその代謝物の PK は、東アジア人被験者と非東アジア人被験者で同様であった。両被験者集団の血漿中ギボシラン及びその代謝物の曝露量に、臨床的に問題となる差はみられなかった（表 2.7.2.3-24、図 2.7.2.3-37）。

	· 東アジア人被験者の尿中 ALA 値及び PBG 値のベースラインからの低下率は、全体集団と同程度であった（表 2.7.2.3-25）。 · 人種（東アジア人及び非東アジア人）は、母集団 PK モデルによって、統計学的に有意な共変量であることが確認され、東アジア人被験者では、肝取り込みが 30%低下し、ギボシランの代謝が 33%低下した（図 2.7.2.3-6、表 2.7.2.3-4）。しかし、両被験者集団の曝露量が個体間変動（IIV）の範囲内であったことから、臨床的に問題ないと判断された。また、人種は PK/PD モデルで統計学的に有意な共変量でなく、ギボシランの PD 特性は東アジア人及び非東アジア人で同様と考えられる。 体重 · ピボタル第 III 相試験で、ギボシランを投与した AHP 患者の体重の中央値（範囲）は 66.0 kg（39.5～131.3 kg）であった。 · サブグループ解析の結果、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 並びに尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率は、体重が 40 kg 未満（1 例）、40～72 kg（35 例）及び 72 kg 超（12 例）の AHP 患者で同程度であった（表 2.7.2.3-27、図 2.7.2.3-41、図 2.7.2.3-42）。 · 母集団 PK モデルでは、体重 40 及び 130 kg の被験者のギボシランの曝露量の平均値は、典型的な被験者（体重 66.2 kg）の曝露量の平均値の 22%以内に入ると推定された（2.7.2.3.2.3（4）項）。体重は母集団 PK/PD モデルの重要な共変量ではなく、体重 40～130 kg の範囲で AHP 患者のギボシランの PD は同程度であることが示された（図 2.7.2.3-18）。
腎機能障害	末期腎疾患患者又は透析患者を対象とするギボシランの試験を実施しなかった（2.7.2.3.7.5 項）。 軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者で以下の結果が得られた。 · ピボタル第 III 相試験の二重盲検期間に、軽度腎機能障害（eGFR が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）被験者 26 例、中等度腎機能障害（eGFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）被験者 11 例、及び正常腎機能（eGFR が 90 mL/min 以上）被験者 11 例にギボシランを投与した。ベースラインで中等度の腎機能障害を有し、二重盲検期間にギボシランを投与された 3 例の被験者は、Month 6 来院時に重度の腎機能障害に相当する eGFR を示した。サブグループ解析では、これら 3 例の被験者を重度の腎機能障害グループに分類した。 · 軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの定常状態の曝露量は、腎機能障害の悪化に伴い増加する傾向を示し、正常腎機能被験者と比べてギボシランでは最大 14%、AS(N-1)3′ギボシランでは最大 43%増加した（図 2.7.2.3-43）。正常腎機能被験者及び軽度、中等

	度又は重度腎機能障害被験者の ALA 値の低下率は同程度であり、血漿中曝露量の差は臨床的に重要ではないと考えられた（図 2.7.2.3-44）。 · 001 試験で確認された CL_R は eGFR と同程度であったことから、ベースラインの腎機能を母集団 PK モデルの構造モデルに含めた。シミュレーションの結果、腎機能障害がギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK に及ぼす影響は小さく、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの総クリアランスへの腎排泄の寄与率が小さいこと（それぞれ 12%～19%）と一貫していた。 · 母集団 PK/PD 解析の結果、腎機能障害はギボシランの PD に影響を及ぼさないことが示唆された。 腎機能障害被験者の PK 及び PD データ、並びに全般的な安全性プロファイルは正常腎機能被験者と同様であったことから（[2.7.4.5.1.8]項参照）、軽度、中等度又は重度腎機能障害被験者ではギボシランの用量を調節する必要はないと考えられた。
肝機能障害	軽度の肝機能障害はギボシランの PK 又は PD に対して影響を及ぼさない。中等度又は重度の肝機能障害患者を対象とするギボシランの試験を実施しなかった（2.7.2.3.7.6 項）。 · ピボタル第 III 相試験の二重盲検期間では、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下）被験者 6 例及び正常肝機能（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下）被験者 42 例にギボシランを投与した。 · 血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの定常状態の曝露量は軽度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で同様であった（図 2.7.2.3-45）。ALA 値の低下率も軽度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で同様であった（図 2.7.2.3-46）。 · 母集団 PK 及び PK/PD 解析の結果、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示唆された。 肝機能障害被験者の PK 及び PD データ、並びに全般的な安全性プロファイルは正常肝機能被験者と同様であったことから（[2.7.4.5.1.9]項参照）、軽度肝機能障害被験者ではギボシランの用量を調節する必要はないと考えられた。
外因性要因	
薬物－食事相互作用	ギボシランは経口投与されないため、食事の影響を評価しなかった。
DDI：他の薬剤に対するギボシランの作用	ギボシラン及びその代謝物は、*in vitro* で CYP 酵素に対する直接的な阻害作用及び誘導作用を示さなかった。また、ギボシランは *in vitro* で主要な薬物トランスポーターに対する阻害作用を示さなかった（2.7.2.3.8.2 項）。 肝臓内のヘムは、肝臓で CYP 酵素を生成する成分として機能する。ギボシランは、肝臓でのヘム生合成経路での最初の酵素かつ律速酵素である ALAS1 を阻害

	することにより作用を発揮するため、ギボシラン投与により肝臓のヘム含量を減少させ、それによって CYP 酵素の活性を抑制することが考えられる。そのため、CHE 被験者を対象とした薬物相互作用（DDI）試験で、5 種類の CYP 基質の PK に対するギボシランの影響を評価した（004 試験、2.7.2.2.4 項）。 DDI 試験では、ギボシラン投与によって以下が確認された。 · CYP1A2 及び CYP2D6 活性の中等度の低下が認められ、プローブ基質の曝露量が最大 3.07 倍に増加した。 · CYP3A4 及び CYP2C19 活性の弱い低下が認められ、プローブ基質の曝露量が最大 1.59 倍に増加した。 · CYP2C9 の活性に影響を及ぼさなかった。
DDI：ギボシランに対する他の薬物の作用	ギボシランの PK、PD 及び安全性が併用薬の影響を受ける可能性は低い（2.7.2.3.8.3 項）。他の薬物を併用している被験者ではギボシランの用量を調節する必要はないと考えられる。 · ギボシランは CYP 酵素によって代謝されない。したがって、これらの酵素に対する阻害作用又は誘導作用を示す薬物はギボシランの曝露量に影響を及ぼさないと予測される。 · *In vitro* 試験の結果から、ギボシランは主要な薬物トランスポーターに対する基質ではないことが示された。したがって、これらのトランスポーターに対する阻害作用を示す薬物はギボシランの薬物動態に影響を及ぼさない。 ヒト血液由来ヘム製剤であるヘミンの静脈内投与は、急性発作に対して現在承認されている唯一の治療法であり、001 試験 C、002 及び 003 試験での急性発作の治療としての併用投与が認められた。 · ヘミンはギボシランの代謝に関与するエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼ酵素の活性に影響を及ぼさないため、ギボシランの PK に影響しないと予測される。 · ヘミンは *ALAS1* mRNA 発現のフィードバック阻害により、ALA 及び PBG の生成を一時的に抑制する。しかし、$t_{1/2}$ が約 11 時間であり、作用持続時間が短い。そのため、ヘミン投与による ALA 値及び PBG 値低下作用の持続は 4～5 日を超えない[28, 29]。ヘミンとギボシランの PD 効果の交絡を考慮して、003 試験ではヘミン投与から 4 日以内に尿中 ALA 及び PBG 評価用の試料を採取しなかった。したがって、ギボシランの PD に対するヘミンの潜在的作用は評価できなかった。
QT 間隔に対する作用	
QT 評価	AHP 患者では、ギボシラン投与は QTc 間隔又は他の ECG パラメータに影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.10.2 項）。そのため、ギボシランの QT/QTc 評価試験は不要と考えられる。

	· 臨床試験で確認された高品質かつ頑健な ECG データの解析から、AHP 患者でのギボシラン投与によって QTc 間隔が変化しないことが示唆された。 · AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与（治療用量）したときの血漿中ギボシランの推定 C_{max} である約 320 ng/mL の約 2～3 倍の血漿中濃度で、ギボシランは QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。 · Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の平均値は、投与 2 時間後（C_{max} 到達付近の時間、77 例）及び投与 24 時間後まで（24 例）で 10 msec 未満であった。 · ΔQTcF と血漿中ギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシラン濃度に相関関係は認められなかった。 · いずれの臨床試験でも、ギボシラン投与を受けた被験者でトルサード・ド・ポアント及び不整脈の徴候を示した被験者はいなかった。
免疫原性	
抗薬物抗体	四つの臨床試験で、ギボシランの投与を受けた AHP 患者及び CHE 被験者 131 例のうち 1 例にのみ治療下で発現した ADA 陽性が認められた（2.7.2.4 項）。 · ギボシラン投与時、治療下で発現した ADA の発現率は 0.76%であった。 · ADA の発現は、ギボシランの PK、PD 及び安全性に影響を及ぼさなかった。
申請用法・用量	
申請する用法・用量の設定根拠	ギボシランの用法・用量の選択は、二つの主な要件に基づいて行った。 · 安全性プロファイルが許容可能であり、疾患の原因である神経毒性因子の ALA 値及び PBG 値が基準値に近い値まで低下する用量を特定すること。 · 次の投与まで *ALAS1* mRNA の誘導を抑制して持続的に尿中 *ALAS1* mRNA 値を低下させ、ピーク時及びトラフ時にかかわらず変動せずに ALA 値及び PBG 値を持続的に低値で維持する投与頻度を特定すること。 <u>2.5 mg/kg 用量の選択</u> ギボシランの 2.5 mg/kg 用量は、CHE 被験者及び AIP 患者を対象とした 001 試験の以下の結果に基づいて選択した。 · 001 試験 A で CHE 被験者にギボシランを単回投与したとき、尿中 *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値に用量依存的な低下が認められ、その低下の平均値は 0.035～2.5 mg/kg の用量でプラトーに達しなかった。 · 検討した最高用量である 2.5 mg/kg 投与で尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値が最大の低下を示し、基準値へ近づいた。 · 001 試験 C の AIP 患者では、尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値のベースラインからの低下がギボシラン 2.5 mg/kg 用量でプラトーに達した。 · ギボシランの QM 投与では、ALA 値、*ALAS1* mRNA 値及び PBG 値が低下し、基準値に近い値となった。 · ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与は、概して忍容性が良好であった。

- ギボシラン用量 2.5 mg/kg と 5.0 mg/kg で *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値が同程度であり、2.5 mg/kg を超える用量で追加の臨床ベネフィットは得られないと予測された。
- CHE 被験者と比べて AIP 患者で *ALAS1* mRNA の誘導が大きいことから、AIP 患者ではギボシラン 2.5 mg/kg 未満の用量は至適用量ではないと予測される。AIP 患者で CHE 被験者と同様の PD 効果を得るためには、より高用量のギボシラン投与が必要である。これは 003 試験の OLE 期間にプラセボ投与からギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与へ移行した被験者と比べて、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与へ移行した被験者で尿中 ALA 値及び PBG 値がベースラインから大きく低下したことからも確認された。
- また、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与では投与後 1 ヵ月以内に尿中 ALA 値及び PBG 値の最大に近い低下が認められた。各発作が永続的な障害のリスクをもたらす AHP 患者にとってこの知見は非常に重要であり、ALA 値及び PBG 値の速やかな低下によって発作の発現が速やかに減少すると予測される。CHE 被験者及び AIP 患者から得たデータを総合すると、2.5 mg/kg より低用量では発作を減少させることができないと考えられる。

<u>QM 投与の投与頻度の選択</u>

ALAS1 mRNA 値、ALA 値及び PBG 値が Q3M 投与に比べて大きく低下かつ持続的に低下したことから、第 III 相試験で評価する投与頻度として QM を選択した。

- 001 試験 C では、QM 反復投与によって投与期間中 ALA 値及び PBG 値の最大の低下が維持され、次の投与までの間にバイオマーカーの上昇がみられなかった。これに対し、Q3M の投与では ALA 値及び PBG 値の変動が大きく、3 ヵ月の投与間隔の最終時点でバイオマーカーの上昇傾向がみられた。定常状態（Day 84）での ALA 値は、ギボシラン 2.5 mg/kg を Q3M 投与したとき（中央値 10.0 mmol/mol CR）と比較して、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときに大きく低下した（中央値 0.882 mmol/mol CR）。
- 001 試験 C で QM 投与したとき、平均 AAR 及び平均ヘミン投与回数の減少と共に ALA 値の持続的な低下が認められた。
  - プラセボと比較したときの平均 AAR の低下率は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で 82.6%、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 投与で 39.5%であった。
  - プラセボと比較したときのヘミン投与回数の減少率（平均値）は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で 87.6%、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 投与で 13.2%であった。

このように、QM 投与では Q3M 投与よりも優れた尿中 ALA 値及び PBG 値の基準値に近い値までの低下作用が示され、QM 投与で次の投与まで最大の低下が維持され良好な臨床効果が認められた。したがって、継続投与試験（002 試験）及

びピボタル第 III 相試験（003 試験）の評価では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を選択した。

モデル及びシミュレーションに基づく用量の確認

Mechanistic 母集団 PK/PD モデルに基づくシミュレーションによって、AIP 患者ではギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与後に ALA 値が用量依存的に低下して漸近線に達し、2.5 mg/kg 以上の用量で ALA 値の個体間変動が小さくなることが確認された。

- モデルで推定した尿中 ALA 値の中央値（90% PI）は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で 1.37 mmol/mol CR（0.283～6.79 mmol/mol CR）であり、50%を超える患者が ALA 値の基準範囲内（ULN＝1.47 mmol/mol CR）に達する顕著な低下がみられた。一方、ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与では、ALA 値の低下の程度は小さく、中央値（90% PI）は 1.87 mmol/mol CR（0.371～10.0 mmol/mol CR）であり、基準範囲内に達した患者の割合は低かった（40%）。
- シミュレーションに基づく尿中 ALA 値の個体内変動は、Q3M 投与に比べて QM 投与できわめて小さかった。さらに、ALA 値の低下の程度は、QM 投与に比べて Q3M 投与で小さかった。
- 尿中 ALA のトラフ濃度が ULN を下回って低下した患者は、ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 投与では 32%であり、ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与では 52%であった（表 2.7.2.3-13)。このように、ギボシラン Q3M 投与では、高用量であっても、QM 投与と同程度に次の投与まで ALA 値の最大の低下を維持することはできなかった。

ALA 値と発作の関連を検討するモデル解析により、尿中 ALA 値と AAR の間の段階的な関係を推定した。ALA 値の低下によって AAR が低下し、ALA 値のベースラインからの 90%低下又は ALA 値が 1.47 mmol/mol CR で漸近線に達した。

- ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、ALA 値が 90%低下し、AAR が約 2.9 回まで有意に低下した。ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、被験者の約 56.5%で、AAR が 2 回未満に低下した。
- ギボシランの 2.5 mg/kg より低用量での QM 投与では効果が低下した。ギボシラン 1.25 mg/kg を QM 投与したときの AAR の低下の程度は、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときに比べて小さく、IIV が大きかった。ギボシランの 2.5 mg/kg より高用量での QM 投与では、AAR のさらなる低下はみられなかった。

以上のように、モデル解析によってギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は AHP 患者の大部分で尿中 ALA 値を基準範囲内に低下させると推定された。すなわち、AHP 患者での AAR の臨床的に意味のある低下に至ったと考えられた。このように、モデル解析で、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって AIP 患者で最大の臨床的ベネフィットを得られることが裏付けられた。

2.7.2.1.4.1　東アジア人被験者及び日本人被験者でのギボシランの主な臨床薬理特性

ピボタル第 III 試験（003 試験）では、日本（3 例）、韓国（[redacted]例）及び台湾（[redacted]例）を含む東アジアの治験実施医療機関で計 12 例の被験者を組み入れた（2.7.2.2.3.3（1）項）。

- 二重盲検期間に、5 例がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与、7 例がプラセボ投与を受けた。
- OLE 期間に、7 例（日本人被験者 1 例を含む）がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与、5 例（日本人被験者 2 例を含む）がギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与を受けた。

003 試験の日本人被験者（3 例）のデータを東アジア人被験者集団（12 例）及び全体集団（94 例）のデータと比較することによって、日本人被験者のギボシランの臨床薬理特性を評価した。

薬物動態	
全般的な PK 特性	東アジア人被験者に皮下投与したときのギボシランの PK は時間に依存せず、推定可能であり、以下の結果が得られた（2.7.2.2.3.3（2）項）。 · 血漿中のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は用量比例性を示した。 · $t_{1/2}$ の平均値はギボシランでは 5～9 時間、AS(N-1)3′ギボシランでは 6～12 時間であった。 · ギボシランの AUC に対する代謝物 AS(N-1)3′ギボシランの AUC の比は 0.558～0.700 であった。 · ギボシランの QM 反復投与では、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの蓄積は認められなかった。 · ギボシラン及びその代謝物の PK パラメータは、日本人被験者 3 例と他の東アジア人被験者で同様であった。
吸収、分布、代謝及び排泄	全体として、ギボシランの ADME 特性は東アジア人被験者と非東アジア人被験者で同様であった。 · ギボシランは皮下投与後に速やかに吸収され、投与後約 2 時間で最高血漿中濃度に達した。東アジア人 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの C_{max} の平均値は 518 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は 7080 ng·h/mL であった（2.7.2.2.3.3（2）項）。 · 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 Vd/F はいずれも 10.4 L と推定され、人種（東アジア人及び非東アジア人）は中心コンパートメントの Vd/F に対する有意な共変量ではなかった。ギボシラン投与量に対する見かけの肝取り込み割合は、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（2.7.2.3.2.3（2）項）。 · ギボシランの大部分は AS(N-1)3′ギボシランに代謝され、その曝露量はギボシランの約 55%～70%であった（2.7.2.2.3.3（2）項）。モデルから推定された代謝割合は東アジア人被験者で 33%であった（非東アジア人では 36%、2.7.2.3.2.3（4）項）。

	· 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 は約 2～3 L/h であった。単回投与及び反復投与後 24 時間の投与量に対する尿中回収率は、ギボシランが 7%～9%、AS(N-1)3′ギボシランが 4%～8%であった（2.7.2.2.3.3（2）項）。
薬力学	
PD 特性	003 試験で、東アジア人被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、尿中の ALA 値及び PBG 値は速やかに低下し、その低下は持続した。 · ベースラインの ALA 値及び PBG 値は、東アジア人被験者と全体集団とで同程度であった。日本人被験者 1 例は VP 患者であり、通常 VP 患者では発作間の ALA 値及び PBG 値が基準値に近くなるため、ベースラインの ALA 値及び PBG 値は低かった（それぞれ ULN の 1.5 倍及び 11 倍）。 · 二重盲検期間では、ALA 値及び PBG 値のベースラインからの低下の程度は投与後 3 ヵ月までにほぼ最大（それぞれ 94.9%及び 89.9%の低下）となり、投与後 6 ヵ月まで持続した（低下率の中央値はそれぞれ 81.1%及び 74.2%）。 · ALA 値及び PBG 値のほぼ最大の低下は、最長で OLE 期間の Month 18 まで持続した。 · プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg（5 例）：低下率の中央値は ALA 値 90.2%、PBG 値 96.6%（ギボシラン投与後 12 ヵ月）であった。 · ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg（2 例）：各被験者の低下率は ALA 値 49.1%及び 88.9%、PBG 値 45.5%及び 75.7%（ギボシラン投与後 18 ヵ月）であった。 · ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた日本人被験者では、投与後 6 ヵ月時点での尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率（それぞれ 72.7%及び 97.9%）は他の東アジア人被験者及び AHP 患者全体集団での低下率の中央値に近かった。
PK/PD 関係及び PD－有効性関係	PK/PD モデル（2.7.2.3.4.3（4）項）及び ALA 値－発作モデル（2.7.2.3.5.3（2）項）で人種（東アジア人及び非東アジア人）が有意な共変量ではなかったことから、ギボシランの PK/PD 関係及び PD－有効性関係は東アジア人被験者と非東アジア人被験者とで同様であることが示された。
内因性要因	
人種	全体的に、ギボシランの PK 及び PD は東アジア人被験者と非東アジア人被験者とで同様であった。 · 二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（表 2.7.2.3-24、図 2.7.2.3-37）。 · 尿中 ALA 値及び PBG 値のベースライン値及び低下率は、東アジア人被験者と全体集団で同様であった（表 2.7.2.3-25）。

	· 母集団 PK モデルから、人種（東アジア人及び非東アジア人）は統計学的に有意な共変量であり、東アジア人被験者ではギボシランの肝取り込みによるクリアランスが 30%低下し、ギボシランの代謝が 33%低下することが示された（図 2.7.2.3-6、表 2.7.2.3-4）。しかし、二つの集団の曝露量の差は、血漿中ギボシランの曝露量の IIV の範囲内であったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。 · PK/PD モデルで人種（東アジア人及び非東アジア人）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とで同様であることが示された。
体重	003 試験では、体重は全体集団（中央値 66.2 kg）と比較して東アジア人被験者（中央値［範囲］：58.6 kg［42.1～66.4 kg］）で軽かった。 母集団 PK モデルで体重が吸収速度定数に有意な影響を及ぼすことが確認され、体重の軽い被験者での T_{max} が短縮し及び吸収が速くなることが推定された。しかし、これは血漿中ギボシランの曝露量又は肝取り込みに臨床的に意味のある差が生じることを推測するものではない。体重 40 kg の被験者でのギボシランの曝露量の平均値は典型的な体重（66.2 kg）の被験者の曝露量の平均値の 22%以内に入ると推定された（2.7.2.3.2.3（4）項）。
性別及び年齢	被験者数が少ないため、東アジア人被験者での性別及び年齢は個別に評価しなかった。全体として、これらの内因性要因はギボシランの PK 及び PD に影響を及ぼすことはないと推測される。
腎機能障害及び肝機能障害	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。 以下の理由から、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、東アジア人被験者と非東アジア人被験者（2.7.2.3.7.5 項、2.7.2.3.7.6 項）で同様と判断した： · ギボシランの腎排泄プロファイルは、東アジア人被験者と非東アジア人被験者とで同様であった（2.7.2.3.1.1（4）項）。 · ギボシランの肝取り込み及び代謝プロファイルは二つの集団間で同様であった（2.7.2.3.1.1（3）項）。 PK 及び PD データの類似性、腎機能障害又は肝機能障害被験者での全体的な安全性プロファイル（[2.7.4.5.1.8]項及び[2.7.4.5.1.9]項参照）から、軽度、中等度若しくは重度の腎機能障害又は軽度肝機能障害東アジア人被験者ではギボシランの用量を調節する必要はないと考えられた。 末期腎疾患患者、透析患者、又は中等度若しくは重度肝機能障害被験者を対象とするギボシランの試験を実施していない。
外因性要因	

DDI	ギボシランの DDI 試験（004 試験、2.7.2.2.4 項）の結果は東アジア人被験者にも適用可能である。DDI 試験では、ギボシラン投与によって以下が確認された。 · CYP1A2 及び CYP2D6 活性の中等度の低下が認められた。 · CYP3A4 及び CYP2C19 活性の弱い低下が認められた。 · CYP2C9 の活性に影響を及ぼさなかった。
QT 間隔に対する作用	
QT 評価	東アジア人被験者で、ギボシラン投与による QTc 間隔又は他の ECG パラメータへの影響は示されていない（2.7.2.3.10.2 項）。 · 日本人被験者 3 例を含む東アジア被験者の ECG データ（003 試験）は、全体集団のデータと一貫していた。 · ギボシラン投与後の 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。
免疫原性	
抗薬物抗体	003 試験で、日本人被験者 3 例を含む東アジア人被験者に治療下でブーストされた ADA 及び治療下で誘導された ADA は認められなかった（2.7.2.4 項）。
申請用法・用量	
申請する用法・用量の設定根拠	003 試験で日本人被験者のギボシランの PK、PD 及び有効性は、東アジア人被験者及び AHP 患者の全体集団と同様であることが予測された。 · 血漿中のギボシラン及びその代謝物である AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は、日本人被験者と他の東アジア人被験者及び非東アジア人被験者とで同程度であった（2.7.2.3.7.2（1）項）。 · 日本人被験者の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は、他の東アジア人及び全体集団の範囲内に収まった（2.7.2.3.7.2（2）項）。 · ギボシランの有効性は、日本人被験者と東アジア人被験者及び全体集団との間で同様であった（[2.7.3.3.3.3]項参照）。 以下に基づき、日本人 AHP 患者でのギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与は適切であると考えられた。 · 003 試験の 6 ヵ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間中にギボシラン 2.5 mg/kg 投与した AHP 患者の全体集団で得られたデータと同様に、二重盲検期間及び OLE 期間の東アジア人被験者及び日本人被験者の両期間のデータから、尿中 ALA 値及び PBG 値が基準値に向けて低下し、AAR が約 1 へと減少したことが示された。 · 母集団 PK/PD 解析のデータから、人種が統計学的に有意な共変量ではないことが示された。 · OLE 期間にプラセボからギボシランに移行した被験者では、AAR、ヘミン投与回数並びに ALA 値及び PBG 値の大幅な低下の観点から、ギボシラン

	1.25 mg/kg 投与よりもギボシラン 2.5 mg/kg 投与で優れた臨床的有効性が示された。 · OLE 期間にギボシラン 1.25 mg を投与した被験者で、ALA 値及び PBG 値が十分に低下せず、break-through 発作及び症状が発現した疾患コントロールが不十分な一部の被験者では、ギボシランの投与量を 2.5 mg/kg に増量した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本概要には四つの臨床試験（001、002、003、004 試験）が含まれる。これらの試験のデザインの主な特徴を表 2.7.2.1-1 及び表 2.7.2.1-3 に示す。本項では、個々の試験の下記情報を示すことによって、PK、PD 及び ADA の結果を要約する。

要約したデータ	001 試験	002 試験	003 試験	004 試験
PK				
血漿中／尿中ギボシラン－有効成分（siRNA）	✓	✓	✓	✓
血漿中／尿中 AS(N-1)3′ギボシラン－循環血中の主要代謝物	✓	×	✓	✓
PD				
尿中 ALA－ギボシランの標的への結合及び作用機序を反映する疾患関連の PD バイオマーカー	✓	✓	✓	✓
尿中 PBG－標的の抑制を反映する副次的 PD バイオマーカー	✓	✓	✓	✓
尿中 *ALAS1* mRNA－肝臓での標的 mRNA のサイレンシングを反映する探索的 PD バイオマーカー	✓	×	×	✓
血漿中 ALA 及び PBG 並びに血清中 *ALAS1* mRNA	✓	×	×	×
ADA				
ADA 陽性被験者の割合及びそれらの被験者の ADA 抗体価の経時推移 ギボシランの PK、PD、有効性及び安全性に及ぼす ADA の影響	✓	✓	✓	✓

Abbreviations: ADA=antidrug antibody; ALA=aminolevulinic acid; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; mRNA=messenger RNA; PBG=porphobilinogen; PD= pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; siRNA=small interfering RNA.

臨床試験で得た併合データを用いた母集団 PK、PK/PD 及び PD－有効性解析の結果をそれぞれ 2.7.2.3.2 項、2.7.2.3.4 項及び 2.7.2.3.5 項に示した。

非臨床試験及び *in vitro* 試験の結果から、ギボシランの代謝物プロファイル、マスバランス、分布並びに CYP 分子種及び薬剤トランスポーターへの影響に関する情報を得た（2.7.2.2.4.5 項、2.7.2.3.8.2 項）。これらの情報は、ヒトを対象としたギボシランの PK 及び PD データの解釈に役立つ。非臨床試験及び *in vitro* 試験については[2.6.4]項を参照のこと。

個々の試験で得た腎機能障害被験者又は肝機能障害被験者を対象としたギボシランの PK 及び PD データを、2.7.2.3.7.5 項及び 2.7.2.3.7.6 項に要約する。

個々の臨床試験で得た ECG データの併合解析に基づき、QTc 間隔に及ぼすギボシランの影響を評価した結果を 2.7.2.3.10 項に要約する。

CHE 被験者を対象とした DDI 試験でギボシランの薬物相互作用の可能性を評価した結果を、2.7.2.2.4 項及び 2.7.2.3.8.2 項に要約する。

2.7.2.2.1 001 試験：CHE 被験者及び AIP 患者を対象とした第 I 相試験

治験の標題：急性間欠性ポルフィリン症患者にギボシランを皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 I 相、用量漸増単回投与、用量漸増反復投与及び反復投与試験

2.7.2.2.1.1 治験デザイン

001 試験は、CHE 被験者及び AIP 患者を対象とした無作為化、プラセボ対照試験であり、三つの Part から構成される。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がみられない。一方、AIP は AHP の中で最もよくみられる病型であり、AIP 患者には発作がみられる（2.7.2.1.3 項）。治験デザインの詳細を以下に示す。

- Part A（001 試験 A）：CHE 被験者を対象とした用量漸増単回投与
  - ギボシラン 0.035、0.1、0.35、1.0 又は 2.5 mg/kg 投与の五つの逐次的コホート（各 4 例）で構成され、各コホートのギボシラン又はプラセボに被験者を 3:1 の比で無作為に割り付けた。
- Part B（001 試験 B）：CHE 被験者を対象とした用量漸増反復投与
  - ギボシラン 0.35 又は 1 mg/kg QM（合計 2 回）投与の二つの逐次的コホート（各 4 例）で構成され、各コホートのギボシラン又はプラセボに被験者を 3:1 の比で無作為に割り付けた。
- Part C（001 試験 C）：AIP 患者を対象とした反復投与
  - ギボシランの 2.5 若しくは 5.0 mg/kg QM（合計 4 回）投与、又は 2.5 若しくは 5.0 mg/kg Q3M（合計 2 回）投与の四つの逐次的コホート（各 4 例）で構成され、各コホートのギボシラン又はプラセボに被験者を 3:1 の比で無作為に割り付けた。さらに、五つめのコホートを追加し、被験者 1 例をギボシラン 2.5 mg/kg Q3M（合計 2 回）投与に無作為に割り付けた。

すべての被験者がギボシラン又はプラセボの皮下投与を受けた。投与後 168 日まで安全性、PK、PD 及び ADA を評価した。PK、PD 及び ADA 評価用の試料採取スケジュールを表 2.7.2.1-3 に示す。

2.7.2.2.1.2 内訳及び人口統計学的特性

CHE 被験者 23 例（001 試験 A/B）及び AIP 患者 17 例（001 試験 C）を組み入れ、11 のコホートに無作為に割り付けた。

001 試験 A/B では、20 例の CHE 被験者がギボシランの投与を受け、6 例がプラセボの投与を受けた。このうち、5 例の CHE 被験者は二つ以上の用量群に参加し、2 回以上の投与を受けた。

001 試験 C では、13 例の AIP 患者がギボシランの投与を受け、4 例の AIP 患者がプラセボの投与を受けた。

001 試験 C の AIP 患者 1 例を除き、すべての CHE 被験者及び AIP 患者が本治験を完了した。上記 1 例は、治験薬と関連なしと判断された死亡に至った重篤な有害事象のために本治験を完了できなかった（[2.7.4.2.1.2]項参照）。

001 試験 A/B に組み入れられた CHE 被験者（23 例、併合）は 3[redacted]～6[redacted] 歳、平均年齢（SD）は 44.0（9.7）歳であり、[redacted]（[redacted]%）及び女性（78.3%）の割合が高かった。平均体重（SD）は 75.9（15.9）kg であった。

001 試験 C に組み入れられた AIP 患者（17 例）は、2[redacted]～6[redacted] 歳、平均年齢（SD）は 37.0（11.8）歳であり、[redacted]（[redacted]%）及び女性（88.2%）の割合が高かった。平均体重（SD）は 75.7（17.9）kg であった。

2.7.2.2.1.3 薬物動態の結果

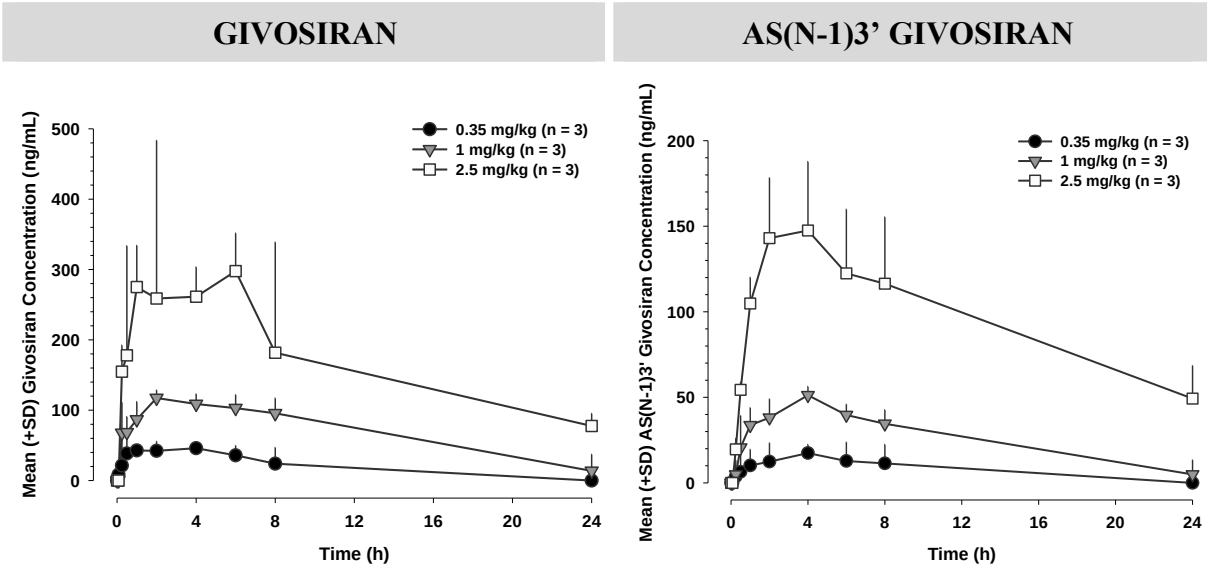
本項には、下記の PK データを要約する。

2.7.2.2.1.3（1）項	CHE 被験者を対象としたギボシランの血漿中 PK 及び尿中 PK
2.7.2.2.1.3（2）項	AIP 患者を対象としたギボシランの血漿中 PK 及び尿中 PK
2.7.2.2.1.3（3）項	ギボシランの用量比例性

（1） CHE 被験者を対象としたギボシランの血漿中及び尿中 PK

CHE 被験者に単回及び QM（合計 2 回）反復投与したときの、ギボシラン及びその代謝物である AS(N-1)3'ギボシランの平均血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に、主要な血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 に要約する。

図 2.7.2.2-1 001 試験 A：CHE 被験者に単回投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）

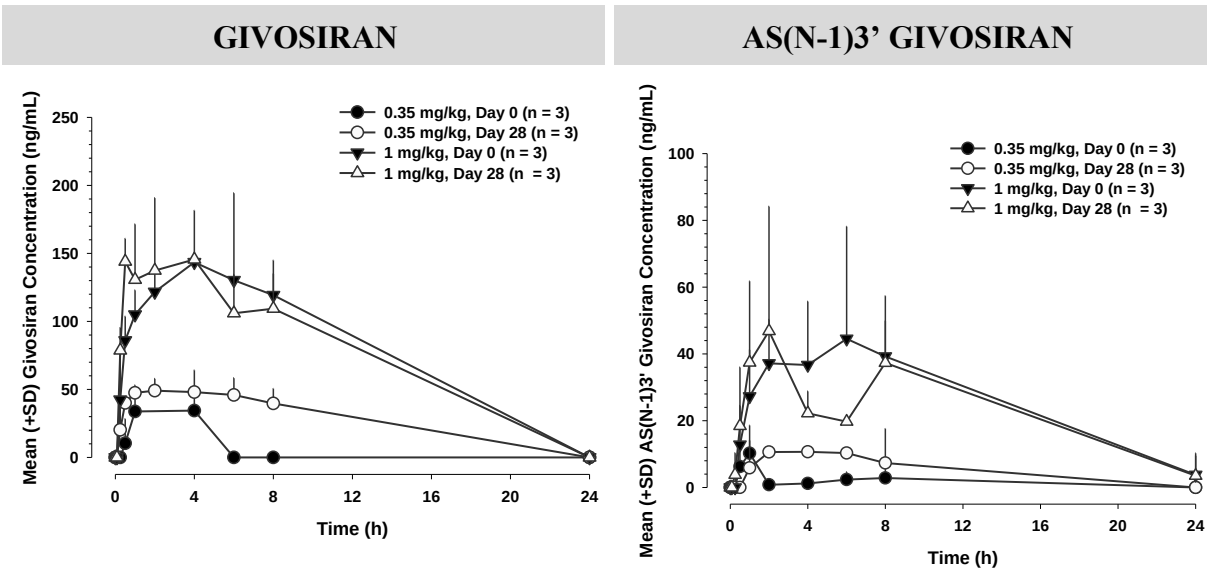


Abbreviations: BLQ=below the limits of quantitation; CHE=chronic high excreter; SD=standard deviation.

注：ギボシラン 0.035 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群では、血漿中ギボシラン濃度が測定したすべての時点で BLQ であった。これらの投与群では、ギボシラン濃度が検出できなかったため、AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定しなかった。他の投与群では、BLQ（ギボシランは 20 ng/mL 未満、AS(N-1)3′ギボシランは 10 ng/mL 未満）であった時点の濃度を 0 として要約統計量を算出した。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 13.

図 2.7.2.2-2 001 試験 B：CHE 被験者に QM（合計 2 回）反復投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）



Abbreviations: BLQ=below the limits of quantitation; CHE=chronic high excreter; QM=once monthly; SD=standard deviation.

注：BLQ（ギボシランは 20 ng/mL 未満、AS(N-1)3′ギボシランは 10 ng/mL 未満）であった時点の濃度を 0 として要約統計量を算出した。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 14.

CHE 被験者への単回及び反復投与後、ギボシランは線形かつ一相性の薬物動態を示した。T_{max} の中央値は 1～4 時間であった。血漿中濃度が投与後 24 時間以内に LLOQ 以下となったことからも明らかなように、ギボシランは血漿中から速やかに消失した（図 2.7.2.2-1、図 2.7.2.2-2）。このように濃度が速やかに低下するため、ギボシラン低用量グループ（2.5 mg/kg 未満）では PK プロファイルの終末相を特徴付けるための十分なデータが得られず、ほとんどの CHE 被験者でギボシランの $t_{1/2}$ を推定することができなかった。したがって、単回投与での最高用量であるギボシラン 2.5 mg/kg 群でのみ $t_{1/2}$ を算出可能であり、$t_{1/2}$ は約 10 時間と推定された（表 2.7.2.2-1）。

AS(N-1)3′ギボシランの PK はギボシランと同様であった。AS(N-1)3′ギボシランの T_{max} の中央値は、単回投与後で 4 時間、QM（合計 2 回）反復投与後で 2～8 時間であった（表 2.7.2.2-2）。血漿中 AS(N-1)3′ギボシラン濃度は投与後 0.5 時間から検出可能であり、AS(N-1)3′ギボシランは血漿中で速やかに生成されることが示される。予想されるとおり、AS(N-1)3′ギボシランは、速やかに肝臓に取り込まれることからギボシランとおおむね同程度の $t_{1/2}$ で濃度が低下した。血漿中 AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれギボシランの 35%～45%及び 35%～50%であった。

血漿中からの速やかな消失と一致して、反復投与後にギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの蓄積は認められなかった。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの AUC 及び C_{max} の平均値は、Day 0 と Day 28 でおおむね同程度であった（図 2.7.2.2-2）。

単回又は反復投与後、24 時間以内に投与量の約 7%～13%がギボシランとして、4%～7%が AS(N-1)3′ギボシランとして尿中に排泄された。f_e は用量間で一致していた。

表 2.7.2.2-1　001 試験 A/B：CHE 被験者にギボシランを単回及び QM（合計 2 回）反復投与したときの血漿中及び尿中ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）

PK Parameter	Single Dose			Multiple (Monthly x 2) Dose			
	0.35 mg/kg	1.0 mg/kg	2.5 mg/kg	0.35 mg/kg		1.0 mg/kg	
	Day 0 (N=3)	Day 0 (N=3)	Day 0 (N=3)	Day 0 (N=3)	Day 28 (N=3)	Day 0 (N=3)	Day 28 (N=3)
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.25 – 6.02)	4.00 (2.00 – 6.00)	2.07 (2.00 – 4.00)	4.00 (1.00 – 4.03)	1.00 (1.00 – 6.00)	4.00 (0.98 – 6.00)	1.98 (1.00 – 4.02)
C_{max} (ng/mL)	52.1 (20.5)	124 (4.6)	356 (16.6)	47.9 (13.6)	53.3 (11.4)	150 (31.7)	156 (25.7)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	293 (32.5)	1180 (55.1)	4620 (15.6)	49.0 (69.2)	356 (12.4)	968 (21.1)	945 (27.5)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	472 (453, 491)[c]	2070 (1930, 2220)[c]	4620 (15.5)	NR	749[b]	1980[b]	2230 (1810, 2650)[c]
$t_{1/2}$ (h)	NR	NR	10.4 (25.2)	NR	NR	NR	NR
f_e (%)	11.7 (23.4)	12.6 (15.6)	6.59 (60.9)	9.98 (10.8)	12.0 (15.2)	9.01 (54.3)	6.99 (52.7)

Abbreviations: AUC=area under the curve; $AUC_{0\text{-}last}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; $AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; BLQ=below the lower limit of quantitation, CHE=chronic high excreter; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; f_e=fraction of dose excreted in urine; NR=not reported; PK=pharmacokinetics; QM=once monthly; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug; T_{max}=time of maximum concentration.

注：測定したすべての時点で血漿中ギボシラン濃度が BLQ であったギボシラン 0.035 mg/kg 群（単回）及び 0.1 mg/kg 群（単回）は本表に含まれていない。

a) T_{max} については中央値（最小値、最大値）を示す。

b) N=1：個別値を示す。

c) N=2：平均値（個別値）を示す。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Table 33 and Table 34.

表 2.7.2.2-2　001 試験 A/B：CHE 被験者にギボシランを単回及び QM（合計 2 回）反復投与したときの血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）

	Single Dose			Monthly Dose x 2			
	0.35 mg/kg	1.0 mg/kg	2.5 mg/kg	0.35 mg/kg		1.0 mg/kg	
PK Parameter	Day 0 (N=3)	Day 0 (N=3)	Day 0 (N=3)	Day 0 (N=3)	Day 28 (N=3)	Day 0 (N=3)	Day 28 (N=3)
T_{max} (h)[a]	4.00 (3.97 – 8.00)	4.00 (4.00 – 4.00)	4.00 (2.00 – 4.00)	4.03 (4.00 – 8.22)	5.07 (2.03, 8.10)	8.00 (6.00 – 9.05)	1.98 (1.00 – 4.02)
C_{max} (ng/mL)	18.3 (31.8)	51.2 (10.0)	154 (20.0)	17.8 (2.8)	12.6 (10.6, 14.6)[c]	50.0 (58.1)	48.6 (73.7)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	97.1 (76.8)	439 (45.4)	2270 (21.9)	105 (5.8)	54.0 (46.5, 61.6)[c]	384 (40.9)	386 (51.3)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	NR	666[d]	2270 (21.9)	NR	NR	NR	439[b]
$t_{1/2}$ (h)	NR	NR	9.18[d]	NR	NR	NR	NR
MR_{Cmax}[e]	0.349 (26.0)	0.414 (7.5)	0.446 (32.0)	0.378 (17.1)	0.226 (0.179, 0.274)[c]	0.318 (26.8)	0.291 (48.3)
MR_{AUC}[e]	NR	0.346[d]	0.499 (26.6)	NR	NR	NR	NR
f_e (%)	5.54 (25.6)	6.95 (5.1)	4.89 (61.9)	4.52 (9.2)	5.41 (11.4)	5.43 (58.9)	4.64 (83.8)

表 2.7.2.2-2 001 試験 A/B：CHE 被験者にギボシランを単回及び QM（合計 2 回）反復投与したときの血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）（続き）

Abbreviations: AUC=area under the curve; $AUC_{0\text{-last}}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; $AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; BLQ=below the lower limit of quantitation, CHE=chronic high excreter; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; f_e=fraction of dose excreted in urine; MRC_{max}=metabolite-to-parent ratio for C_{max}; MR_{AUC}=metabolite-to-parent ratio for $AUC_{0\text{-}24}$; NR=not reported; PK=pharmacokinetics; QM=once monthly; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug; T_{max}=time of maximum concentration.

注：ギボシラン濃度が検出不能のため AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定しなかったギボシラン 0.035 mg/kg 群（単回）及び 0.1 mg/kg 群（単回）は本表に含まれていない。

a) T_{max} については中央値（最小値、最大値）を示す。

b) N=1：個別値を示す。

c) N=2：平均値（個別値）を示す。

d) データが得られたのは 1 例のみであったため、個別値を示す。

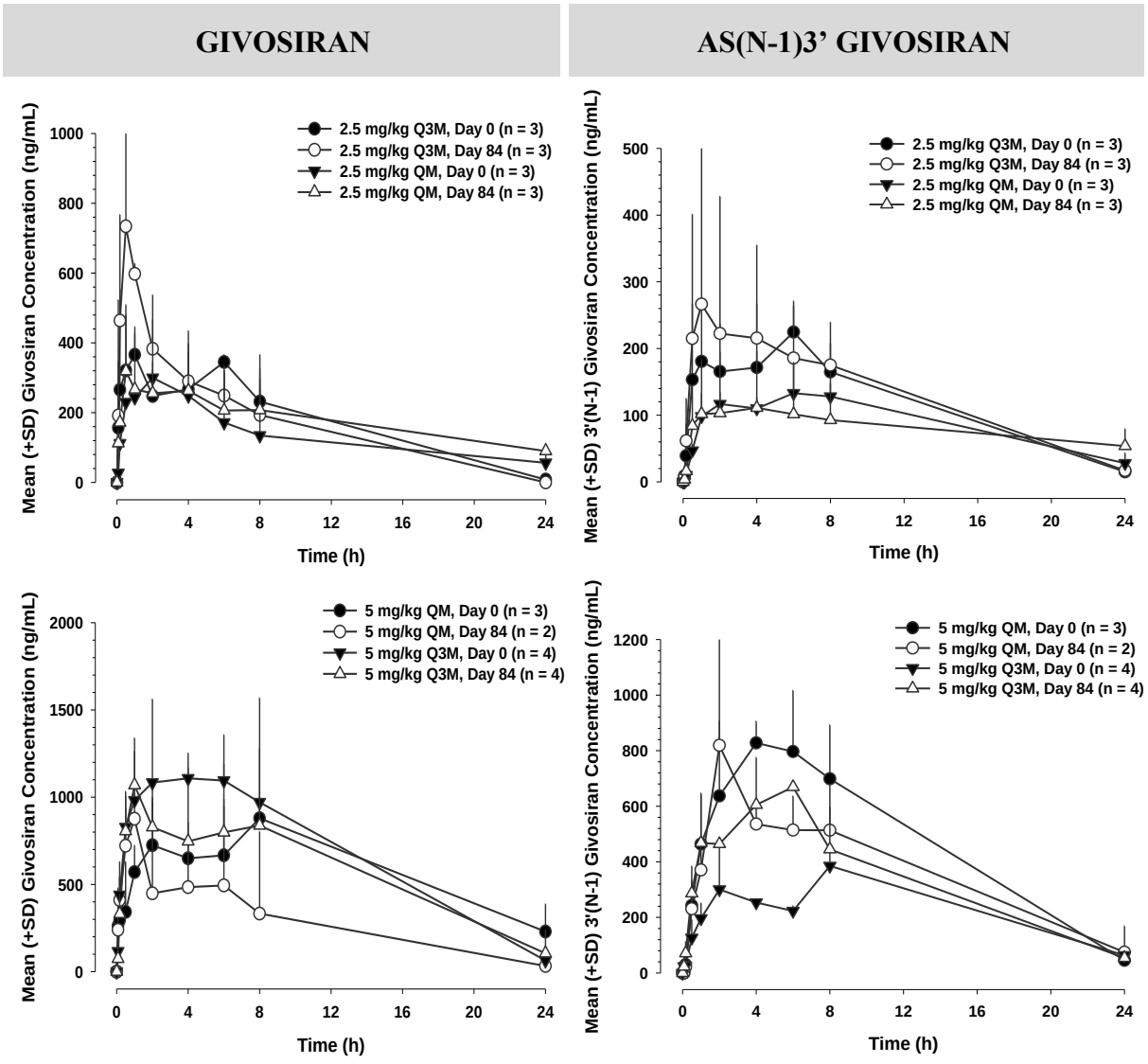
e) MR_{Cmax}＝ギボシラン C_{max} に対する代謝物 C_{max} の比、MR_{AUC}＝ギボシラン $AUC_{0\text{-}24}$ に対する代謝物 $AUC_{0\text{-}24}$ の比

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Table 33 and Table 34.

（2） AIP 患者を対象としたギボシランの血漿中及び尿中 PK

001 試験の Part C で、AIP 患者にギボシラン 2.5 又は 5.0 mg/kg を QM 又は Q3M 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの平均血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-3 に、主要な血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4 に要約する。

図 2.7.2.2-3 001 試験 C：AIP 患者に Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; BLQ=below the lower limit of quantitation, Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; SD=standard deviation.

注：BLQ であった濃度を 0 として要約統計量を算出した。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 15 and Figure 16.

AIP 患者に QM 及び Q3M 投与したときのギボシランの PK は、CHE 被験者と同様であった 表 2.7.2.2-1、表 2.7.2.2-2）。T_{max} の中央値は、ギボシランで 0.5～5 時間、AS(N-1)3′ギボシランで 1

～8 時間であった。$t_{1/2}$ はギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランのいずれも 4～10 時間であり（表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4）、AIP 患者では CHE 被験者と比較して T_{max} のばらつきが大きかった。

ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの AUC は Day 0 と Day 84 で同程度であったことから、QM 又は Q3M 投与のいずれも血漿中に蓄積しないことが示される。

尿中排泄も CHE 被験者と同程度であり、ギボシラン投与後 24 時間に投与量の 5%～14%がギボシランとして、4%～13%が AS(N-1)3′ギボシランとして尿中に排泄された。

AIP 患者に申請予定用量であるギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、ギボシランの $t_{1/2}$ は約 10 時間であった。血漿中 AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ血漿中ギボシランの 40%～50%及び 43%～45%であった。投与量の 9.6%～14%がギボシランとして、5.8%～7.2%が AS(N-1)3′ギボシランとして尿中に排泄された。定常状態での C_{max} 及び AUC の個体間変動は 43%～64%であった。

表 2.7.2.2-3　001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの血漿中及び尿中ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）

PK Parameter	2.5 mg/kg Q3M		5.0 mg/kg Q3M		2.5 mg/kg QM		5.0 mg/kg QM	
	DAY 0 (N=3)	DAY 84 (N=3)	DAY 0 (N=4)	DAY 84 (N=4)	DAY 0 (N=3)	DAY 84 (N=3)	DAY 0 (N=3)	DAY 84 (N=2)a
T_{max} (h)[b]	0.98 (0.17 – 3.97)	0.50 (0.50 – 0.53)	5.00 (2.00 – 7.98)	0.73 (0.08 – 8.00)	2.00 (1.00 - 2.00)	0.50 (0.17 – 2.00)	4.00 (0.50 – 8.00)	3.50 (1.00, 6.00)[c]
C_{max} (ng/mL)	427 (30.8)	734 (40.9)	1280 (24.4)	7880 (174.5)	279 (14.0)	321 (50.8)	975 (61.8)	984 (979, 988)[c]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	2530 (46.0)	2560 (42.4)	12700 (38.3)	12400 (47.4)	3030 (66.3)	4130 (43.2)	7830 (6.7)	5870 (780, 11000)[c]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	3890 (38.1)	4900 (25.5)	14500 (27.8)[e]	14400 (36.6)[e]	4120 (3380, 4850)[c]	4130 (43.2)	8280 (8020, 8540)[c]	10900
$t_{1/2}$ (h)	4.62[d]	NR	5.77[d]	6.72 (54.7)[e]	9.32[d]	9.46[d]	9.29 (8.06, 10.5)[c]	NR
f_e (%)	4.58 (32.4)	6.45 (26.3)	10.9 (20.7)	11.4 (34.4)	13.5 (27.3)	9.63 (24.6)	8.30 (21.9)	13.7[d]

表 2.7.2.2-3　001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの血漿中及び尿中ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）（続き）

Abbreviations:　AIP=acute intermittent porphyria; AUC=area under the curve; $AUC_{0\text{-last}}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; $AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; f_e=fraction of dose excreted in urine; NR=not reported; PK=pharmacokinetics; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug; T_{max}=time of maximum concentration.

注：N=1：個別値を示す。N=2：平均値（個別値）を示す。

a) 投与が完了した被験者は 2 例のみであった。

b) T_{max} については中央値（最小値、最大値）を示す。

c) データが得られたのは 2 例のみであったため、平均値（個別値）を示す。

d) データが得られたのは 1 例のみであったため、個別値を示す。

e) N=3

Source:　[5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Table 35

表 2.7.2.2-4　001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）

PK Parameter	2.5 mg/kg Q3M		5.0 mg/kg Q3M		2.5 mg/kg QM		5.0 mg/kg QM	
	DAY 0 (N=4)	DAY 84 (N=3)	DAY 0 (N=4)	DAY 84 (N=4)	DAY 0 (N=3)	DAY 84 (N=3)	DAY 0 (N=3)	DAY 84 (N=4)a
T_{max} (h)[b]	0.98 (0.50 – 5.95)	1.02 (0.97 – 4.00)	6.00 (5.98 – 6.00)	7.21 (0.50 – 8.00)	8.00 (2.00 – 8.00)	2.00 (1.00 – 6.00)	4.00 (4.00 – 8.00)	3.50 (1.00, 6.00)[c]
C_{max} (ng/mL)	215 (22.4)	298 (61.0)	797 (27.7)	2090 (151.9)	132 (24.3)	123 (64.1)	411 (66.3)	632 (595, 669)[c]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	1970 (24.1)	2150 (39.8)	7980 (39.7)	9180 (63.4)	1880 (13.4)	1930 (62.7)	3680 (9.5)	3690 (318, 7060)[c]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	2930 (58.8)	2530 (49.8)	5040[d]	10500 (60.2)[e]	1880 (13.4)	1930 (62.7)	3590 (3460, 3720)[c]	7040[d]
$t_{1/2}$ (h)	10.00[d]	7.46[d]	NR	4.73[d]	NR	NR	8.88 (8.13, 9.63)[c]	NR
MR_{Cmax}	0.513 (8.1)	0.380 (41.8)	0.628 (27.2)	0.437 (34.1)	0.490 (39.0)	0.404 (52.5)	0.414 (4.4)	0.642 (0.608, 0.677)[c]
MR_{AUC}	0.713 (21.4)	0.496 (34.8)	0.492[d]	0.754 (0.599, 0.908)[c]	0.437 (0.397, 0.477)[c]	0.449 (36.7)	0.434 (0.405, 0.464)[c]	0.643[d]
f_e (%)	4.19 (32.3)	4.66 (7.2)	10.8 (31.6)	9.46 (50.9)	7.20 (51.1)	5.80 (45.7)	4.57 (66.1)	13.2[d]

表 2.7.2.2-4 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの血漿中及び尿中 AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）（続き）

Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; AUC=area under the curve; $AUC_{0\text{-last}}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; $AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; f_e=fraction of dose excreted in urine; MRC_{max}=metabolite-to-parent ratio for C_{max}; MR_{AUC}=metabolite-to-parent ratio for $AUC_{0\text{-}24}$; NR=not reported; PK=pharmacokinetics; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug; T_{max}=time of maximum concentration.

注：N=1：個別値を示す。N=2：平均値（個別値）を示す。

a) 投与が完了した被験者は 2 例のみであった。

b) T_{max} については中央値（最小値、最大値）を示す。

c) データが得られたのは 2 例のみであったため、平均値（個別値）を示す。

d) データが得られたのは 1 例のみであったため、個別値を示す。

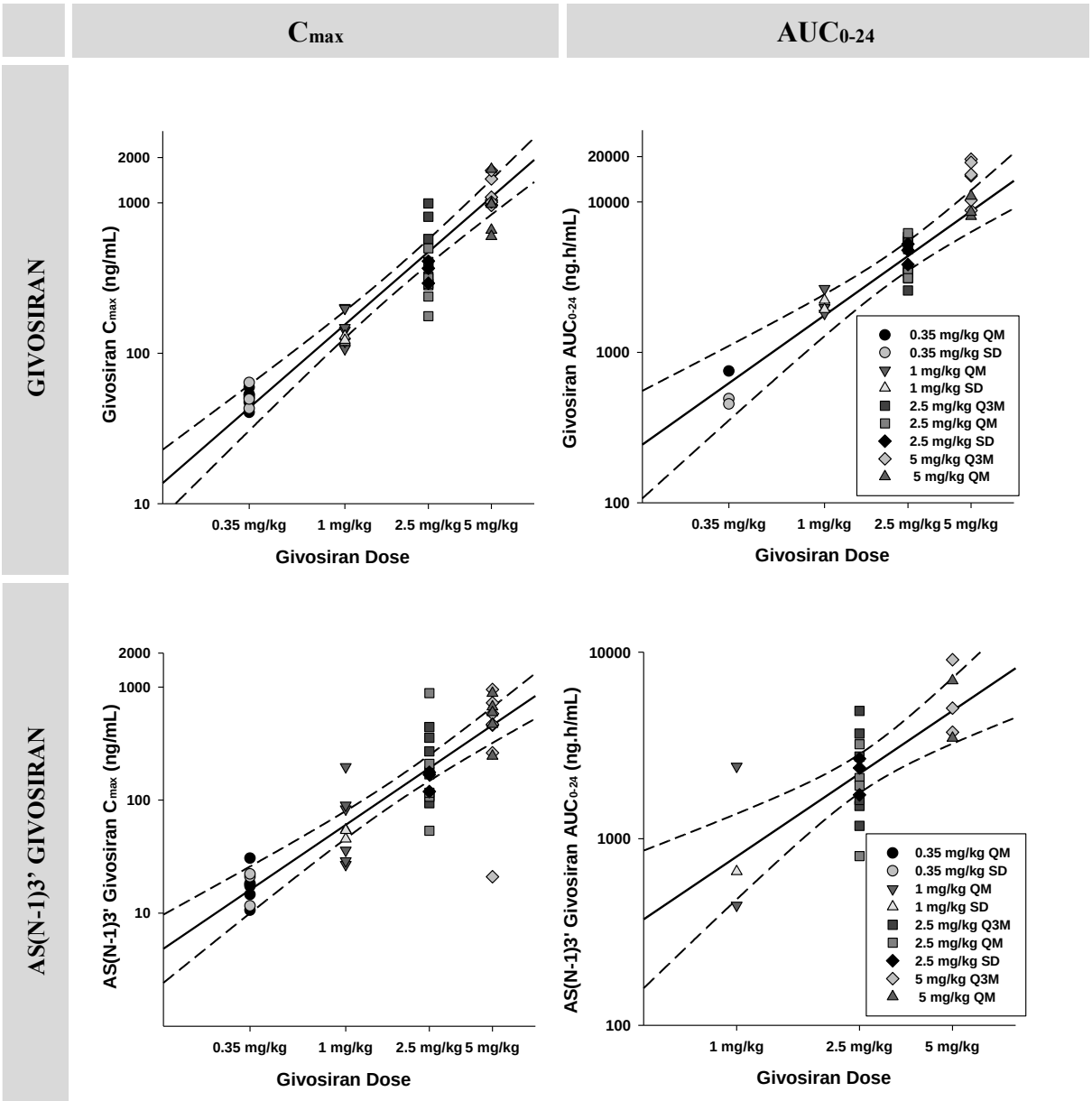
e) N=3

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Table 36.

（3） ギボシランの用量比例性

CHE 被験者及び AIP 患者の併合データから、ギボシラン 0.35～5.0 mg/kg の範囲で単回及び反復投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、おおむね用量に比例して増加することが示唆された。用量と C_{max} の関係、用量と AUC_{0-24} の関係並びにべき乗モデル曲線とその 95%信頼区間（CI）を図 2.7.2.2-4 に示す。

図 2.7.2.2-4 001 試験 A/B/C：ギボシランの用量とギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中 PK パラメータの関係



Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed plasma concentration; PK=pharmacokinetics; Q3M= once every 3 months; QM=once monthly; SD=single dose.

注：実線＝べき乗モデル曲線、点線＝95%信頼区間。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 17, Figure 18.

ギボシラン 5.0 mg/kg 群の結果を用量で標準化してプロットして比較したところ、ギボシランの曝露量は、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与とギボシラン 5.0 mg/kg 投与間で用量比をわずかに上回って増加することが示された（2.7.2.3.2.2（2）項）。

2.7.2.2.1.4 薬力学の結果

本項には、下記の PD の結果を要約する。

2.7.2.2.1.4（1）項	CHE 被験者を対象としたギボシランの PD
2.7.2.2.1.4（2）項	AIP 患者を対象としたギボシランの PD
2.7.2.2.1.4（3）項	CHE 被験者と AIP 患者を対象としたギボシランの PK 及び PD の比較
2.7.2.2.1.4（4）項	血清／血漿中バイオマーカーと尿中バイオマーカーの相関関係
2.7.2.2.1.4（5）項	尿中の ALA 値と PBG 値の相関関係

（1） CHE 被験者を対象としたギボシランの PD

尿中 *ALAS1* mRNA 値

ギボシランは肝臓で *ALAS1* mRNA を直接阻害することによって作用する。肝臓の *ALAS1* mRNA 値と尿エクソソーム中の *ALAS1* mRNA 値には強い相関関係が認められるため（[4.2.1.1-11] 報告書 [redacted]、副次報告書 BIO14027 参照）、肝臓での標的阻害の直接的なバイオマーカーとして尿中 mRNA 値を用いることが可能である。そのため、本試験では探索的バイオマーカーとして尿中 *ALAS1* mRNA 値を評価した。CHE 被験者では、ベースライン時の尿中 *ALAS1* mRNA 値は、健康被験者の最大 2.6 倍であった [30]。

ギボシランの単回投与によって尿中 *ALAS1* mRNA 値は速やかに低下し、Day 14 には顕著な低下が認められ、Day 28 までに低下率はほぼ最大となった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Figure 4 参照）。*ALAS1* mRNA 値の低下は用量に依存し、ギボシラン 1.0 mg/kg 群及び 2.5 mg/kg 群では基準値付近まで低下した。ギボシラン 0.035～2.5 mg/kg の用量範囲では、*ALAS1* mRNA 値の低下は Day 42 までにプラトーに到達せず、Day 42 の *ALAS1* mRNA 値の中央値はギボシラン 1.0 mg/kg 群で 0.796 mmol/mol CR（ベースラインから 52.6%低下）、ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 0.352 mmol/mol CR（ベースラインから 64.1%低下）であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.2.2.1.1.1 参照）。

QM（合計 2 回）の反復投与の 2 回目のギボシラン投与後に、初回投与後と比較してさらなる *ALAS1* mRNA 値の低下は認められなかった。反復投与後 *ALAS1* mRNA 値の低下が持続し、いずれの群でも投与後 Day 98 までほとんど上昇しなかった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Figure 7 参照）。

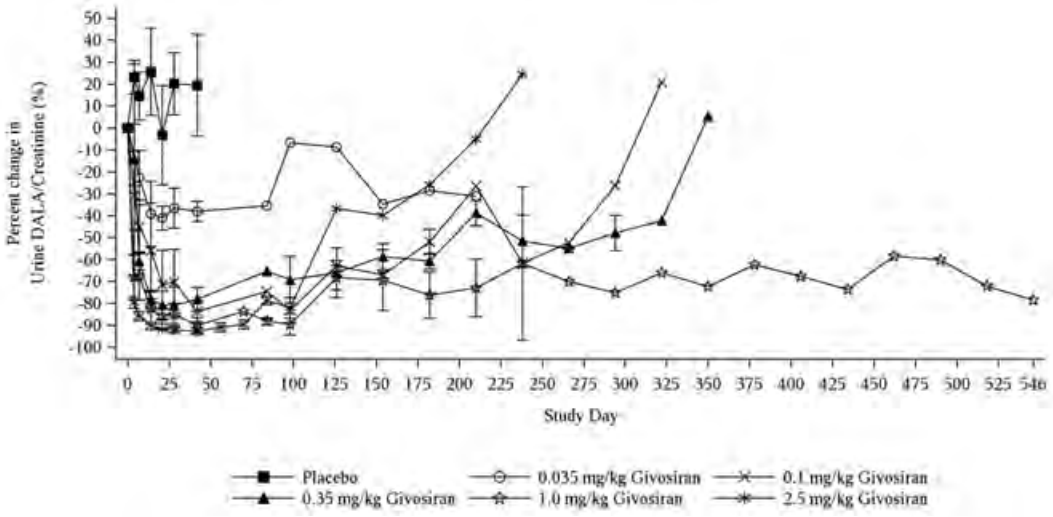
尿中 ALA 値

CHE 被験者では、ベースラインの尿中 ALA 値の平均値が ULN の 7 倍であった（1.47 mmol/mol CR、図 2.7.2.1-8）。ギボシラン投与により、尿中 ALA 値は速やかに低下し、Day 14 にはベースラインからの顕著な低下が認められ、Day 28 までに低下率はほぼ最大となった（図 2.7.2.2-5）。尿中 ALA 値は用量依存的に低下し、ギボシラン 0.035～2.5 mg/kg の用量範囲ではプラトーに達しなかった。ギボシラン 1.0 mg/kg 群及び 2.5 mg/kg 群では Day 42 までに尿中 ALA 値が基準範囲まで低下し、中央値は、それぞれ 1.47 mmol/mol CR（ベースラインから 86.7%低下）及

び 0.294 mmol/mol CR（ベースラインから 92.1%低下）であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.2.2.1.1.1 参照）。

ギボシラン 0.35 及び 1.0 mg/kg を QM（合計 2 回）反復投与したときの尿中 ALA 値の最大の低下率は、単回投与後と同程度であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Figure 8 参照）。

図 2.7.2.2-5 001 試験 A：CHE 被験者にギボシランを単回投与したときの尿中 ALA 値のベースラインからの変化率（平均値±SE）



Abbreviations: ALA (or DALA)=aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreter; SE=standard error.

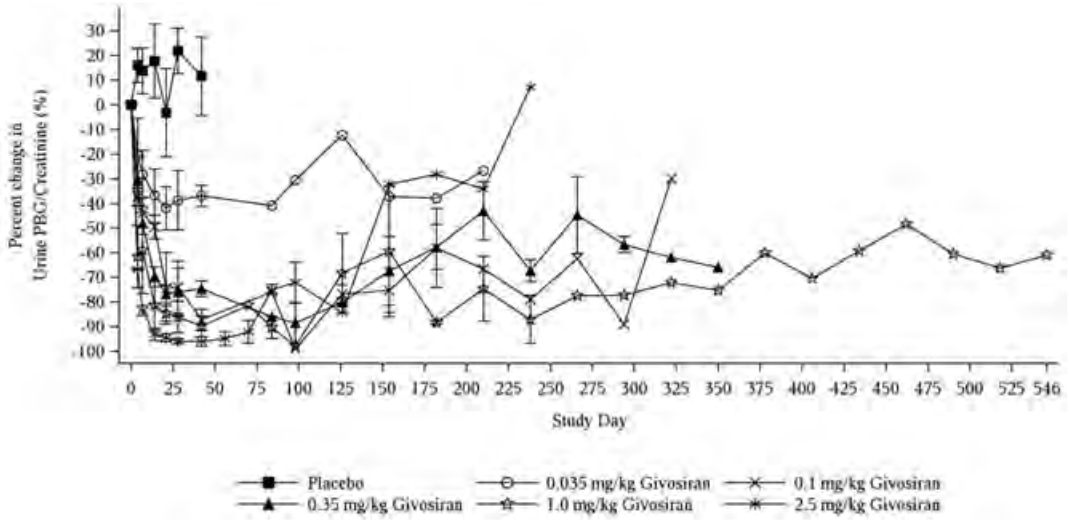
注：N=1 の時点ではエラーバーを示していない。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 5.

尿中 PBG 値

CHE 被験者では、ベースライン時の尿中 PBG 値の平均値が ULN の 170 倍であった（0.137 mmol/mol CR、図 2.7.2.1-8 参照）。ギボシラン投与により、尿中 PBG 値は速やかに低下し、Day 14 にはベースラインからの顕著な低下が認められ、Day 28 までに低下率がほぼ最大となった（図 2.7.2.2-6 参照）。尿中 ALA 値と同様に、尿中 PBG 値は用量依存的に低下し、ギボシラン 0.035～2.5 mg/kg の用量範囲ではプラトーに達しなかった。Day 42 の尿中 PBG 値の中央値はギボシラン 1.0 mg/kg 群で 3.14 mmol/mol CR（ベースラインから 85.8%低下）、ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 0.336 mmol/mol CR（ベースラインから 97.7%低下）であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR Table 14.2.2.1.1.1 参照）。ギボシラン 0.35 及び 1.0 mg/kg を QM（合計 2 回）反復投与したときの尿中 PBG 値の最大の低下率は単回投与後と同程度であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Figure 9 参照）。

図 2.7.2.2-6 001 試験 A：CHE 被験者にギボシランを単回投与したときの尿中 PBG 値のベースラインからの変化率（平均値±SE）



Abbreviations: CHE=chronic high excreter; PBG=porphobilinogen; SE=standard error.

注：N=1 の時点ではエラーバーを示していない。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 6.

（2） AIP 患者を対象としたギボシランの PD

尿中 *ALAS1* mRNA 値

AIP 患者では、ベースライン時の尿中 *ALAS1* mRNA 値の平均値は、健康被験者の基準値と比較してギボシラン群で 3.5 倍、プラセボ群で 2.8 倍高かった。ギボシラン投与により尿中 *ALAS1* mRNA 値は Day 7 までに速やかに低下し、Day 28 までに低下率が最大となった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Figure 10 参照）。ギボシランの QM 投与により尿中 *ALAS1* mRNA 値は Day 84 までに基準値付近まで低下し、Day 84 の尿中 *ALAS1* mRNA 値の健康被験者に対する比率の中央値は、ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 1.32、ギボシラン 5.0 mg/kg 群で 1.28 となった。このことから、AIP 患者では、*ALAS1* mRNA 値の低下はギボシラン 2.5 mg/kg の用量で漸近線に到達することが示された。Day 84 までの尿中 *ALAS1* mRNA 値の低下率の平均値は Q3M（合計 2 回）投与時（14.1～49.7%）と比較して QM（合計 4 回）投与時（66.8%～72.4%）で大きく、持続期間も長かった（表 2.7.2.2-5、[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Figure 10 参照）。

001 試験では尿中 *ALAS1* mRNA 値に加え、血清中 *ALAS1* mRNA 値も測定した。血清中と尿中の *ALAS1* mRNA 値の相関関係については 2.7.2.2.1.4（4）項に示す。

表 2.7.2.2-5 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを投与したときの尿中 *ALAS1* mRNA 値（健康被験者に対する比率として表示）の中央値（範囲）及びベースラインからの低下率

	Givosiran Dose and Regimen				
	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Q3M[a] (N=3)	5 mg/kg Q3M[a] (N=4)	2.5 mg/kg QM[b] (N=3)	5 mg/kg QM[b] (N=2)
Baseline, n	4	3	4	3	2
Value	2.94 (1.94 – 3.41)	4.27 (4.06 – 4.57)	2.62 (1.42 – 3.81)	4.11 (3.92 – 4.25)	4.61 (3.78 – 5.43)
Day 7, n	4	3	3	3	2
Value	3.25 (2.20 – 6.16)	2.49 (2.32 – 4.45)	1.76 (0.990 – 3.02)	1.95 (1.89 – 3.45)	2.25 (2.12 – 2.37)
Percent lowering from baseline	-28.6 (-109 – 25.2)	38.5 (2.66 – 45.4)	9.47 (-23.9 – 48.1)	51.8 (16.0 – 53.9)	49.0 (37.1 – 60.9)
Day 84 (Trough), n	3	3	4	3	2
Value	3.63 (3.04 – 3.69)	3.66 (3.21 – 4.64)	1.51 (0.936 – 2.29)	1.32 (1.02 – 1.40)	1.28 (0.973 – 1.59)
Percent lowering from baseline	-23.5 (-56.7 – -8.23)	14.1 (-1.46 – 20.9)	49.7 (-61.3 – 65.3)	66.8 (66.3 – 75.0)	72.4 (70.6 – 74.2)

Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; mRNA=messenger RNA; Q3M= once every 3 months; QM=once monthly.

注：AIP 患者の *ALAS1* mRNA 値は、健康被験者集団の *ALAS1* mRNA 値の平均値を基準として正規化した。

ベースラインからの変化率＝（ベースライン後の値－ベースライン値）× 100/ベースライン値。

ベースラインからの低下率＝−1 × ベースラインからの変化率。

a) 合計投与回数＝2 回

b) 合計投与回数＝4 回

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Table 18, Table 14.2.2.1.1.3.

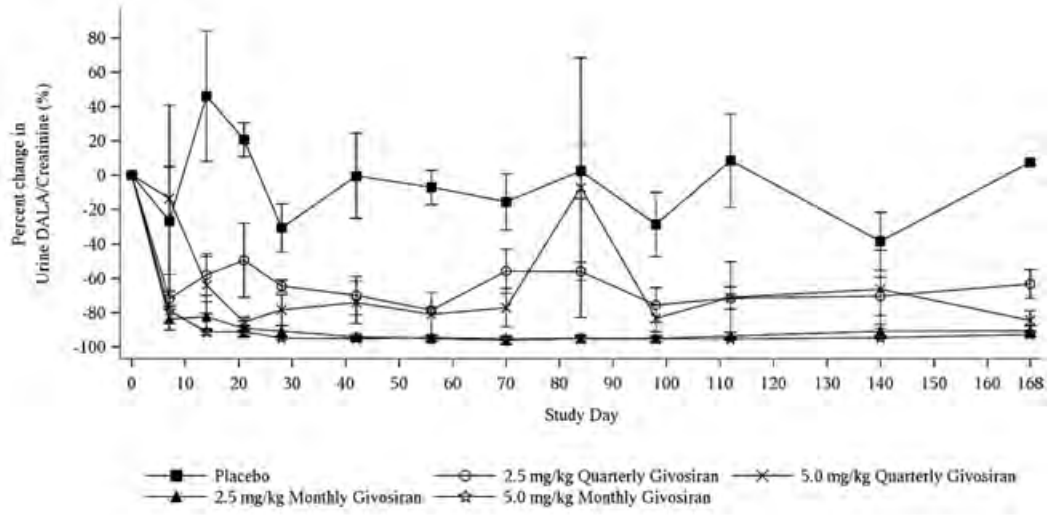
尿中 ALA 値

AIP 患者では、ベースラインの尿中 ALA 値の平均値は、ULN（1.47 mmol/mol CR）の 12 倍であった（図 2.7.2.1-8）。ギボシランの QM 投与によって尿中 ALA 値が有意に低下し、すべての用量で、最も早い評価時点である Day 7 に顕著な低下が認められた。QM 投与後、Day 28 までに低下率は最大となり、Day 168（Day 84 の最終投与から 84 日後）まで持続した（図 2.7.2.2-7）。プラセボ群での尿中 ALA 値はベースライン付近の値で推移し、来院日間での変動は大きかった（図 2.7.2.2-7）。

QM（合計 4 回）投与後、尿中 ALA のトラフ値（Day 84）は基準範囲内まで低下し、中央値はギボシラン 2.5 mg/kg 群で 0.882 mmol/mol CR（ベースラインから 95.4%低下）、ギボシラン 5.0 mg/kg 群で 0.786 mmol/mol CR（ベースラインから 94.9%低下）であった（表 2.7.2.2-6）。したがって、尿中 *ALAS1* mRNA 値と同様に、尿中 ALA 値の低下はギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与でプラトーに到達することが示された。

尿中 ALA 値の低下率は、Q3M（合計 2 回）投与時（56～79%）と比較して QM（合計 4 回）投与時（約 95%）で大きかった。さらに、QM 投与時には尿中 ALA 値の持続的な低下が認められ、ALA の最高値とトラフ値の変動がみられなかったが、Q3M 投与時には投与間隔中の次の投与前付近で尿中 ALA 値にいくらかの上昇が認められた（図 2.7.2.2-7、表 2.7.2.2-6）。

図 2.7.2.2-7　001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの尿中 ALA 値のベースラインからの変化率（平均値±SE）



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALA (or DALA)=aminolevulinic acid; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; SE=standard error.

注：治験薬最終投与日は Day 84（投与期間の最終日）であった。N=1 の時点ではエラーバーを示していない。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 11.

表 2.7.2.2-6 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの尿中 ALA 値の中央値（範囲）及びベースラインからの変化率

	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Q3M[a] (N=3)	5 mg/kg Q3M[a] (N= 4)	2.5 mg/kg QM[b] (N=3)	5 mg/kg QM[b] (N=3)
Baseline, n	4	2	4	3	3
Value (mmol/mol CR)	16.6 (7.51 – 33.8)	29.2 (25.8 – 32.5)	9.24 (1.54 – 22.5)	19.4 (11.2 – 50.4)	9.48 (3.43 – 15.4)
Day 7, n	4	3[c]	4	3	3
Value (mmol/mol CR)	8.86 (1.23 – 17.2)	7.80 (3.11 – 8.41)	6.60 (0.447 – 12.0)	3.53 (1.52 – 5.46)	1.18 (0.836 – 3.07)
Percent lowering from baseline	25.1 (-41.2 – 96.3)	71.7 (67.4 – 76.0)	63.9 (-148 – 74.4)	86.4 (71.9 – 93.0)	80.0 (65.4 – 91.1)
Day 84, n	4	3[c]	4	3	1
Value (mmol/mol CR)	14.2 (9.99 – 34.8)	10.0 (8.90 – 16.0)	2.53 (0.321 – 15.5)	0.882 (0.734 – 0.991)	0.786
Percent lowering from baseline	-2.31 (-41.2 – 36.6)	55.9 (50.6 – 61.2)	79.2 (-219 – 89.9)	95.4 (91.1 – 98.5)	94.9

Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly.

a) 合計投与回数＝2 回

b) 合計投与回数＝4 回

c) ベースラインからの低下率に関しては N=2

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Table 18, Table 14.2.2.1.1.3.

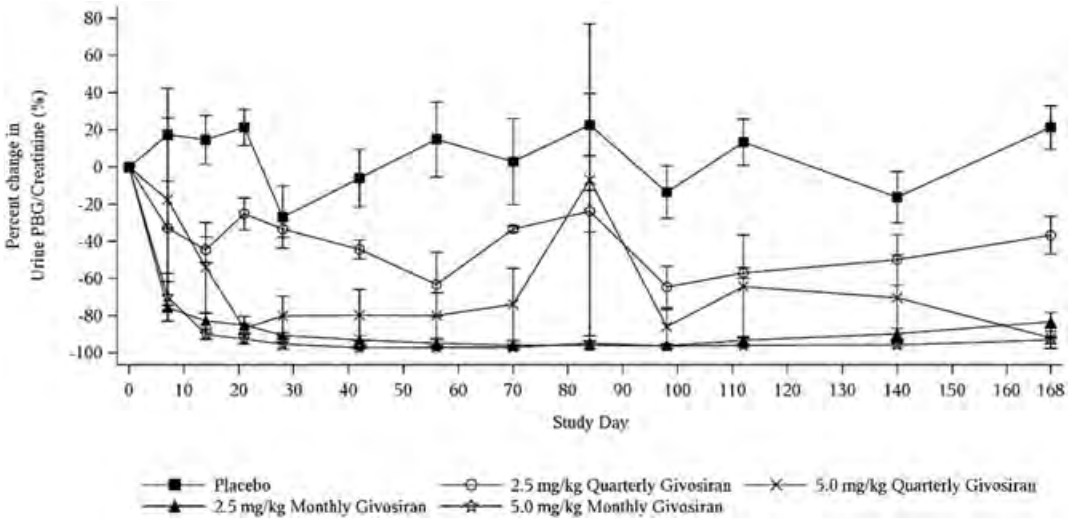
尿中 PBG 値

ギボシランを QM（合計 4 回）又は Q3M（合計 2 回）投与したときの尿中 PBG 値のベースラインからの変化率を図 2.7.2.2-8 に示す。また尿中 PBG 値及びベースラインからの低下率を表 2.7.2.2-7 に示す。

AIP 患者では、ベースラインの尿中 PBG 値の平均値は、ULN（0.137 mmol/mol CR）の 343 倍であった（図 2.7.2.1-8）。ギボシランの投与により尿中 PBG 値は速やかに低下し、Day 7 に顕著な低下が認められた。Day 28 までに低下率は最大となり、QM 投与時では Day 168（Day 84 の最終投与から 84 日後）まで持続した（図 2.7.2.2-8）。Day 84 での尿中 PBG 値の低下は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与時とギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与時で同程度であり、中央値はそれぞれ 1.72 mmol/mol CR（ベースラインから 97.3%低下）及び 2.45 mmol/mol CR（ベースラインから 94.8%低下）であった（表 2.7.2.2-7）。

尿中 ALA 値と同様に、Q3M 投与時と比較して QM 投与時に尿中 PBG 値が顕著に低下した。さらに、QM 投与時では尿中 PBG 値の持続的な低下が認められ、PBG の最高値とトラフ値の変動がみられなかったが、Q3M 投与時には、投与間隔中の次の投与前付近で尿中 PBG 値の若干の上昇が認められた（表 2.7.2.2-7、図 2.7.2.2-8）。

図 2.7.2.2-8　　001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの尿中 PBG 値のベースラインからの変化率（平均値±SE）



Abbreviations:　AIP=acute intermittent porphyria; PBG=porphobilinogen; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; SE=standard error.

注：治験薬最終投与日は Day 84（投与期間の最終日）であった。

Source:　[5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 12.

表 2.7.2.2-7 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを Q3M（合計 2 回）又は QM（合計 4 回）反復投与したときの尿中 PBG 値の中央値（範囲）及びベースラインからの変化率

	Dose and Regimen				
	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Q3M[a] (N=3)	5 mg/kg Q3M[a] (N= 4)	2.5 mg/kg QM[b] (N=3)	5 mg/kg QM[b] (N=3)
Baseline, n	4	2	4	3	3
Value (mmol/mol CR)	46.2 (30.7 – 51.8)	74.6 (53.9 – 95.3)	36.8 (3.20 – 72.2)	57.8 (42.2 – 64.7)	40.0 (26.2 – 48.0)
Day 7, n	4	3[c]	4	3	3
Value (mmol/mol CR)	50.5 (21.9 – 77.2)	36.3 (18.9 – 63.4)	31.3 (0.544 – 42.2)	14.0 (11.1 – 14.4)	11.1 (4.83 – 14.3)
Percent lowering from baseline	-34.5 (-54.2 – 54.0)	33.0 (32.6 – 33.4)	49.6 (-111 – 83.0)	75.0 (73.5 – 78.3)	76.7 (45.1 – 87.9)
Day 84, n	4	3[c]	3	3	1
Value (mmol/mol CR)	51.4 (35.1 – 73.5)	45.8 (35.0 – 83.2)	10.2 (0.134 – 48.7)	1.72 (1.13 – 3.28)	2.45
Percent lowering from baseline	-28.7 (-54.4 – 21.2)	23.8 (12.6 -35.1)	85.8 (-160 – 95.8)	97.3 (92.2 – 98.0)	94.8

Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; CR=creatinine; PBG=porphobilinogen; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly.

a) 合計投与回数＝2 回

b) 合計投与回数＝4 回

c) ベースラインからの低下率に関しては N=2

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Table 14.2.2.1.1.3.

001 試験では、尿中 ALA 値及び PBG 値に加え、血漿中 ALA 値及び PBG 値を測定した。両バイオマーカーの血漿中濃度と尿中濃度の相関関係については 2.7.2.2.1.4（4）項を参照のこと。

（3） CHE 被験者と AIP 患者を対象としたギボシランの PK 及び PD の比較

血漿中 PK

CHE 被験者と AIP 患者の間で、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK は同様であった（2.7.2.2.1.3（1）項、2.7.2.2.1.3（2）項）。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、CHE 被験者集団と AIP 患者集団の間で同程度であった。ギボシラン 2.5 mg/kg を投与後のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、CHE 被験者と AIP 患者の間で同程度であった（表 2.7.2.2-1、表 2.7.2.2-2、表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4）。

PD

AIP 患者では、ALAS1 経路が高度に誘導されることによって、特徴的なポルフィリン症発作が引き起こされることが明らかになっている。これに対し、CHE 被験者は、ALA 値及び PBG 値の上昇

が認められる生化学的に活動性の疾患を有するが、活動性の内臓神経発作は発現しない。AIP 患者では、ヘム生合成経路の酵素が欠損することによって ALAS1 が高度に誘導されるため、CHE 被験者と比較して ALA 及び PBG の蓄積が大きくなる。001 試験で CHE 被験者と AIP 患者の三つのバイオマーカーのベースライン値を比較した結果、ベースラインの尿中 *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値は AIP 患者では CHE 被験者の約 2 倍であった（表 2.7.2.2-8）。

表 2.7.2.2-8　001 試験：CHE 被験者及び AIP 患者のベースラインの尿中バイオマーカー値の要約（中央値［最小値－最大値］）

PD Biomarker	CHE Subjects (Part A) (N=20)	CHE Subjects (Part B) (N=8)	AIP Patients (Part C) (N=17)
Normalized[a] *ALAS1* mRNA	2.01 (0.762 – 4.74)	2.39 (1.67 – 4.05)	3.64 (1.95 – 7.77)
ALA (mmol/mol CR)	6.81 (2.50 – 22.5)	9.55 (4.34 – 23.6)	15.6 (1.54 – 50.5)
PBG (mmol/mol CR)	19.3 (5.02 – 59.2)	25.0 (6.73 – 48.2)	47.9 (3.20 – 95.3)

Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; CHE=chronic high excreter; CR=creatinine; max=maximum; min=minimum; mRNA=messenger RNA; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics.

a) AIP 患者の *ALAS1* mRNA 値は、健康被験者集団の *ALAS1* mRNA 値の平均値を基準に正規化した。

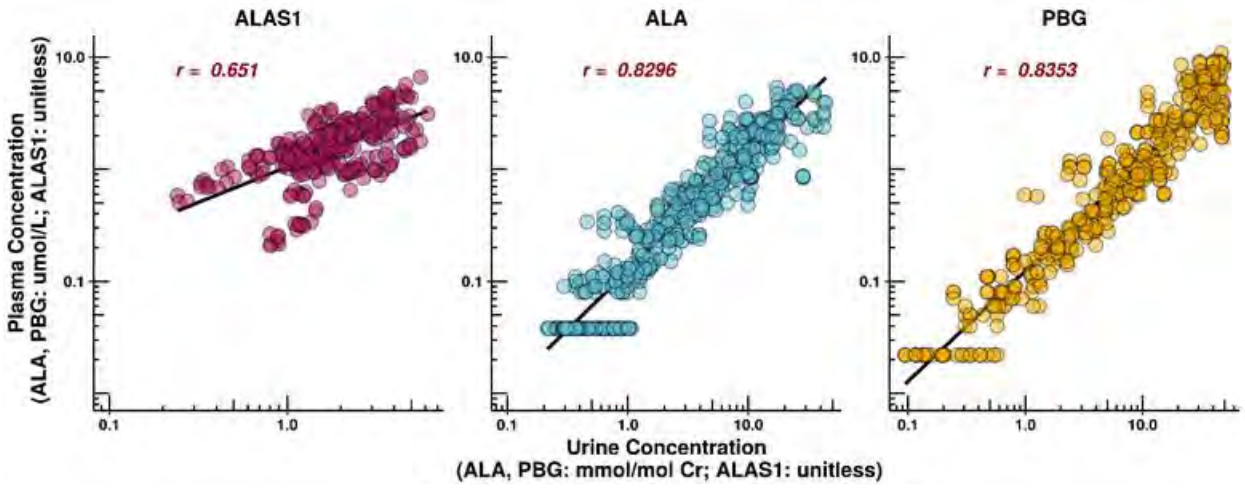
Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Table 14.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.1.2, Table 14.2.2.1.1.3.

AIP 患者では ALAS1 が高度に誘導されるため、尿中バイオマーカー低下の動態及び用量－反応関係が異なり、最大の PD 効果を得るためには更に高用量のギボシランの投与が必要になると予測された。001 試験の結果から確認されるように、CHE 被験者ではギボシランの単回投与によって三つのバイオマーカーがほぼ最大まで抑制され、その作用が最長 70 日間持続したのに対し（図 2.7.2.2-5、図 2.7.2.2-6）、AIP 患者ではこれらのバイオマーカーを持続的に抑制するためには QM 投与が必要であった（図 2.7.2.2-7、図 2.7.2.2-8）。また、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与後の尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値の中央値は、AIP 患者（それぞれ 1.32、0.882、1.72 mmol/mol CR）では CHE 被験者（それぞれ 0.352、0.294、0.336 mmol/mol CR）の最大 5 倍であり、これら二つの集団で用量－反応性が異なることが強調される（2.7.2.2.1.4（1）項、2.7.2.2.1.4（2）項）。

（4） 血清／血漿中バイオマーカーと尿中バイオマーカーの相関関係

001 試験では、尿中 *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値に加えて、血清中 *ALAS1* mRNA 値並びに血漿中 ALA 値及び PBG 値も測定した。*ALAS1* mRNA の尿中濃度と血清中濃度の間には高い相関関係が認められた（図 2.7.2.2-9）。ALA 及び PBG でも同様に、血漿中濃度と尿中濃度に高い相関関係が認められた。以上の結果に基づき、尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値は、ギボシランの PD 効果の評価に適したバイオマーカーであると考えられた。したがって、以降の試験では、尿中のバイオマーカー濃度のみを測定した。

図 2.7.2.2-9 001 試験：AIP 患者を対象とした
PD バイオマーカーの尿中濃度と血清／血漿中濃度の相関関係



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; mRNA=messenger RNA; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics.

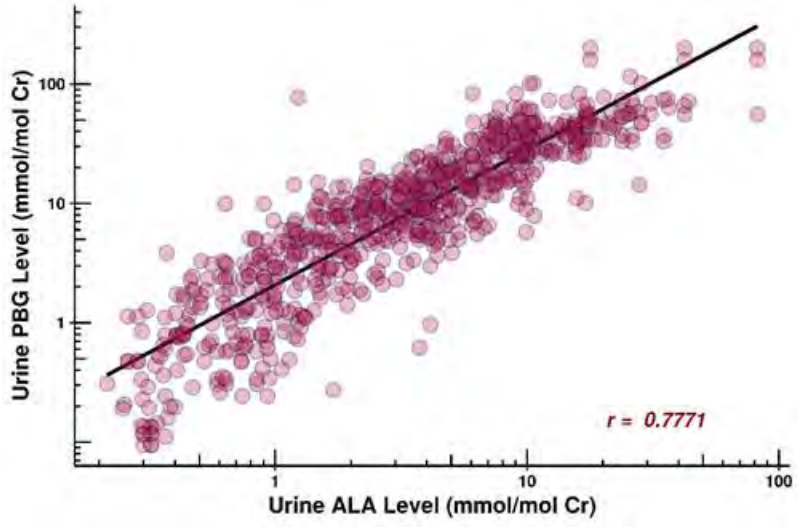
注：ピアソンの相関係数（r）を図中に示す。*ALAS1* mRNA については血清中濃度、ALA 及び PBG については血漿中濃度を示す。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.8.

（5） 尿中の ALA 値と PBG 値の相関関係

001 試験のデータから、尿中の ALA 値と PBG 値の間に高い相関関係が示される（図 2.7.2.2-10）。これはヘム生合成経路で ALA と PBG がいずれも *ALAS1* の下流に位置することに基づき予測できる（図 2.7.2.1-4）。このように ALA 値と PBG 値が高い相関関係を示すことから、母集団 PK/PD モデルでは ALA 値のみを解析した（2.7.2.3.4 項）。

図 2.7.2.2-10 001 試験：AIP 患者を対象とした ALA 値と PBG 値の相関関係



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; PBG=porphobilinogen.

注：ピアソンの相関係数（r）を図中に示す。

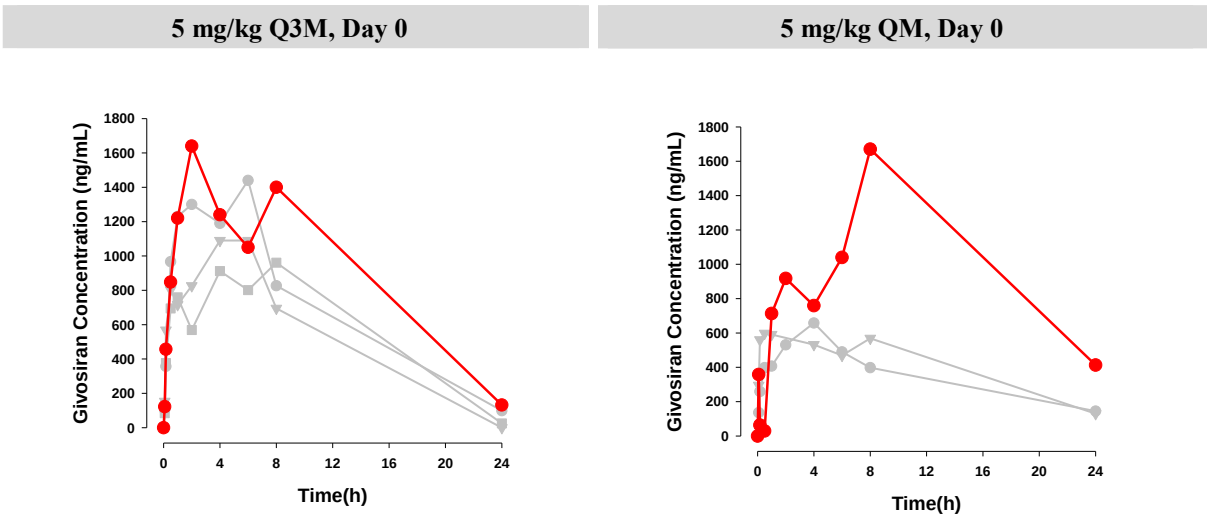
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Section 9.2.5.

2.7.2.2.1.5 免疫原性

重複しない 40 例の被験者全員から、投与前及び投与後 1 時点以上の ADA 評価用試料を採取し（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、11.2.6 項参照）、以下の結果を得た。

- 本試験では、治療下で発現した（治療下で誘導された又はブーストされた）ADA は認められなかった。
  - 治療下で誘導された ADA は認められなかった。試験期間中の ADA の発現は、ギボシランを 1 回以上投与した被験者 33 例中 0 例（0%）及びプラセボを投与した被験者の 7 例中 0 例（0%）であった。
  - 治療下でブーストされた ADA は認められなかった。ベースラインに ADA 陽性（抗体価 50 以下、MRD＝50）であったのは、ギボシラン群の 33 例中 2 例（6%）（ギボシラン 5.0 mg/kg QM 群 1 例、ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 群 1 例）及びプラセボ群の 7 例中 1 例（14.3%）であった。これらの被験者の ADA 抗体価は、試験期間中に上昇しなかった。したがって、これらの被験者の ADA は、治療下でのブーストなしと判断された。
- ギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシランの PK に及ぼす ADA の影響は認められなかった（図 2.7.2.2-11）。ギボシラン 5.0 mg/kg QM 群でのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランへの曝露量は、ADA 陰性被験者（灰色の実線）と比較して ADA 陽性被験者（赤色の実線）でみかけ上高かった。しかし、この曝露量の差は、ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 群で認められたばらつきの範囲内であった。
- ギボシランの PD に及ぼす ADA の影響は認められなかった。ベースラインに ADA 陽性であったギボシラン群の 2 例の ALA 値のベースラインからの低下率は、ADA 陰性被験者と同程度であった（図 2.7.2.2-12）。

図 2.7.2.2-11 001 試験：ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を対象とした ギボシランの血漿中濃度－時間推移

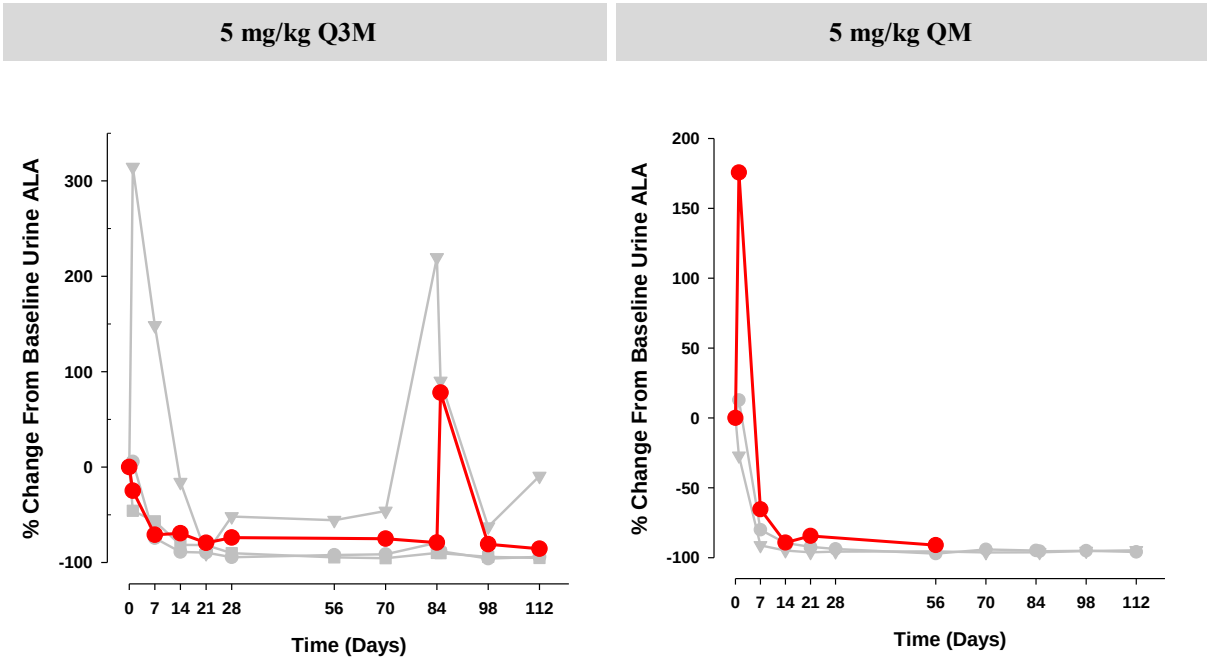


Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; BLQ=below the lower limit of quantitation; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly.

注：赤色の実線＝ADA 陽性被験者、灰色の実線＝ADA 陰性被験者。BLQ となった値は 0 として要約統計量を算出した。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 19.

図 2.7.2.2-12 001 試験：ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を対象とした 尿中 ALA 値のベースラインからの変化率の時間推移の比較



Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; ALA=aminolevulinic acid; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly.

注：赤色の実線＝ADA 陽性被験者、灰色の実線＝ADA 陰性被験者。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR Figure 21.

2.7.2.2.2 002 試験：AIP 患者を対象としたオープンラベル継続投与試験

治験の標題：先行試験を完了した AIP 患者を対象に、ギボシランを皮下投与したときの長期安全性及び臨床効果を評価する多施設共同、オープンラベル継続投与試験

2.7.2.2.2.1 治験デザイン

002 試験は、001 試験 C を完了した AIP 患者を対象とする、現在進行中のオープンラベル長期継続投与試験である。

- 001 試験の評価期間完了後、適格性基準を満たした被験者は 001 試験 C から 002 試験に移行し、更に 3 年間ギボシランの投与を受けることとした。
- 本治験では、以下の三つの皮下投与レジメンのいずれか一つに被験者を組み入れた。
  - ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与
  - ギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与
  - ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 投与
- すべての被験者は、最終的に治療用量であるギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に移行するものとした。

上記被験者を対象としてギボシランの安全性、PK、PD 及び ADA を評価した。PK、PD 及び ADA 評価用の試料採取スケジュールを表 2.7.2.1-3 に示す。

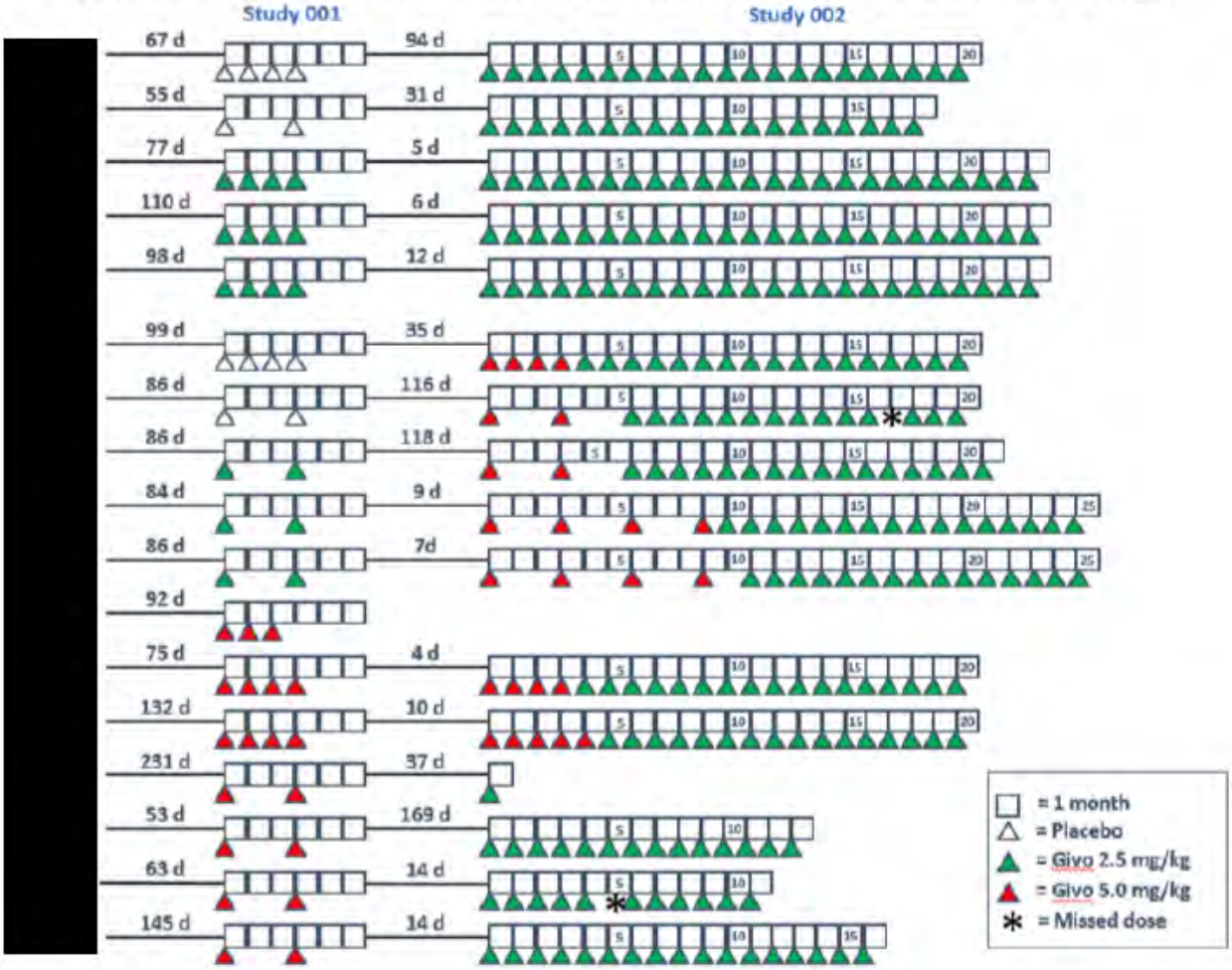
2.7.2.2.2.2 内訳及び人口統計学的特性

001 試験 C を完了した 16 例の AIP 患者全員が 002 試験に組み入れられた。データカットオフ日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、36 ヵ月（ギボシランの投与期間 2.1～35.5 ヵ月）までのデータが解析に利用可能であった。ギボシランの投与期間の中央値は約 31 ヵ月間であった。データカットオフ日時点で 002 試験を完了した被験者はいなかった。

16 例全員を PK/PD 解析に含めた。001 試験のギボシラン最終投与から 002 試験の初回投与までの期間は 88～252 日の範囲であった。001 試験の被験者は、異なる開始用量で 002 試験へ移行した。9 例は第 III 相試験の用量であるギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を開始し、治験期間を通じてこの用量を継続した。3 例はギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与、4 例はギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 投与を開始した。20[redacted] 年 [redacted] 月、安全性審査委員会は 001 試験の安全性、忍容性及び有効性データを審査し、ギボシラン 5.0 mg/kg の投与を受けているすべての被験者が第 III 相試験で使用する予定の用量であるギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に移行し、残りの治験期間を通じてこの用量を継続することに同意した。

001 試験 C から 002 試験の最終の被験者の Month 12 来院までに、16 例の被験者に投与された用量を図 2.7.2.2-13 に示す。

図 2.7.2.2-13　001 試験 C 及び 002 試験で各 AIP[a] 患者に投与されたギボシランの用量



Abbreviations:　AIP=acute intermittent porphyria; d=day; givo=givosiran; QM=once monthly.

注：最終の被験者の 002 試験の Month 12 来院までに投与された用量を示す。

注：002 試験の 2 例の被験者が治験を中止した（[redacted] 及び [redacted]）。001 試験の 1 例が、死亡に至った重篤な有害事象（治験薬と「関係なし」）が認められたため治験を中止した（[redacted]）。

a) 本図では、001 試験 C で用いられた投与レジメンを示すと共に、002 試験（初回投与から最後の被験者の Month 12 まで）の用法である 2.5 mg QM 投与への移行を示す。治験継続中のすべての被験者は、安全性検討委員会が同意した 20[redacted] 年 [redacted] 月以降、残りの治験期間に第 III 相試験の投与レジメンであるギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与へ移行した。本図は、中間解析のデータカットオフまでに各被験者が受けた総投与量を反映するものではない。

Source:　[5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR 2, Listing 16.2.5; refer to [5.3.5.1-1-01] ALN-AS1-001 CSR.

1 例（被験者番号 [redacted]）が重篤な有害事象であるアナフィラキシー反応のためギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を 1 回受けた後に治験を中止した。1 例（被験者番号 [redacted]）が治験薬に対する顕著な反応がみられなかったためギボシランの投与を中止した。

PK、PD 及び安全性の解析には、ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた被験者で構成される申請予定用量群を用いた。

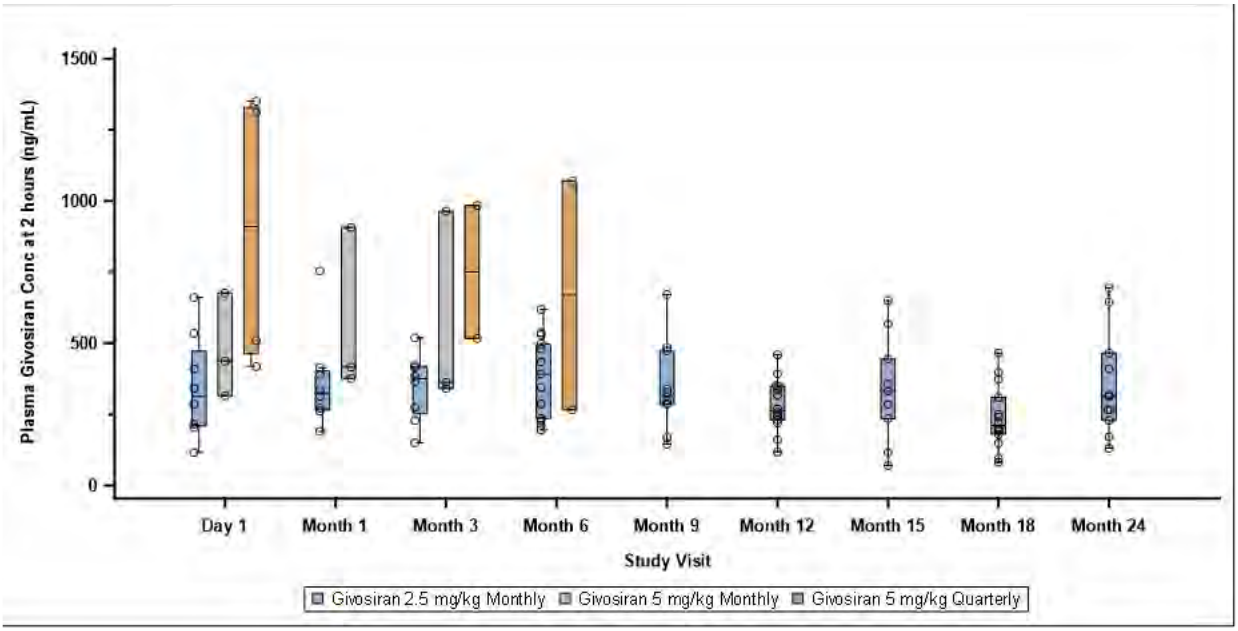
すべての被験者は 001 試験 C から移行した被験者であり、人口統計学的特性を 2.7.2.2.1.2 項に示す。

2.7.2.2.2.3 薬物動態の結果

002 試験では PK 評価用にスパースサンプリング試料を採取し、長期投与後のギボシランの PK を評価した。002 試験に参加したすべての被験者は 001 試験 C の評価を受けており、ギボシラン及び代謝物である AS(N-1)3′ギボシランの PK は 001 試験 C で評価済みのため、002 試験では AS(N-1)3′ギボシラン濃度は測定しなかった。001 試験で（表 2.7.2.2-3）、ギボシラン濃度は投与後 1～4 時間で最高値（C_{max}）に達することが示されたことから、002 試験では、投与後 2 時間のギボシラン濃度を C_{max} の指標とした。

ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた被験者では、ギボシランの C_{max} の平均値は Month 24 までの異なる来院日間で同程度であったことから（図 2.7.2.2-14）、反復投与によりギボシランは蓄積しないことが示された。全来院日を通じての C_{max} の平均値は 333 ± 130 ng/mL であった。

図 2.7.2.2-14 002 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg 若しくは 5.0 mg/kg を QM 投与又は 5.0 mg/kg を Q3M 投与したときのギボシランの来院時別の血漿中濃度



Abbreviations: Conc=concentration; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months.

注：検出限界未満（20.0 ng/mL）の濃度は 0 として要約統計量を算出した。

Day 1：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群 N=8、5.0 mg/kg QM 群 N=3、5.0 mg/kg Q3M 群 N=4

Month 1 及び Month 3：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群 N=8、5.0 mg/kg QM 群 N=3、Month 3：5.0 mg/kg Q3M 群 N=2

Month 6：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群 N=13、5.0 mg/kg Q3M 群 N=2

Month 9：N=10、Month 12：N=14、Month 15：N=9、Month 18：N=14、Month 24：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群 N=11

Source: [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR 2, Figure 6, Table 20.

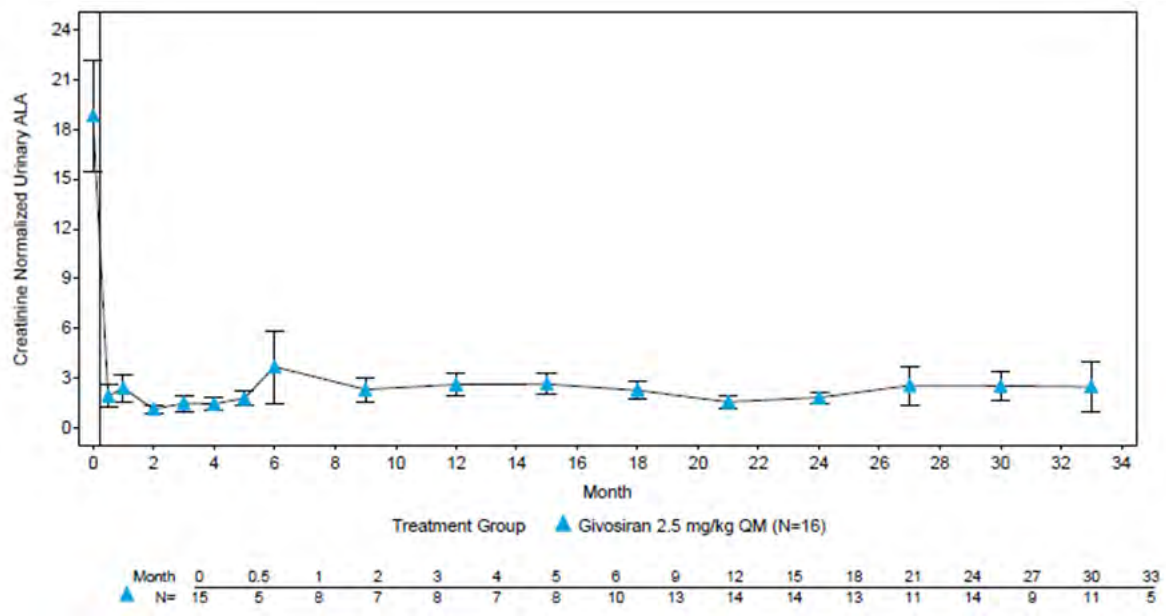
2.7.2.2.2.4 薬力学の結果

ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた被験者を対象とした長期投与後の尿中 ALA 値及び PBG 値低下の推移を図 2.7.2.2-15 に示し、表 2.7.2.2-9 に要約する。ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 長期投与に

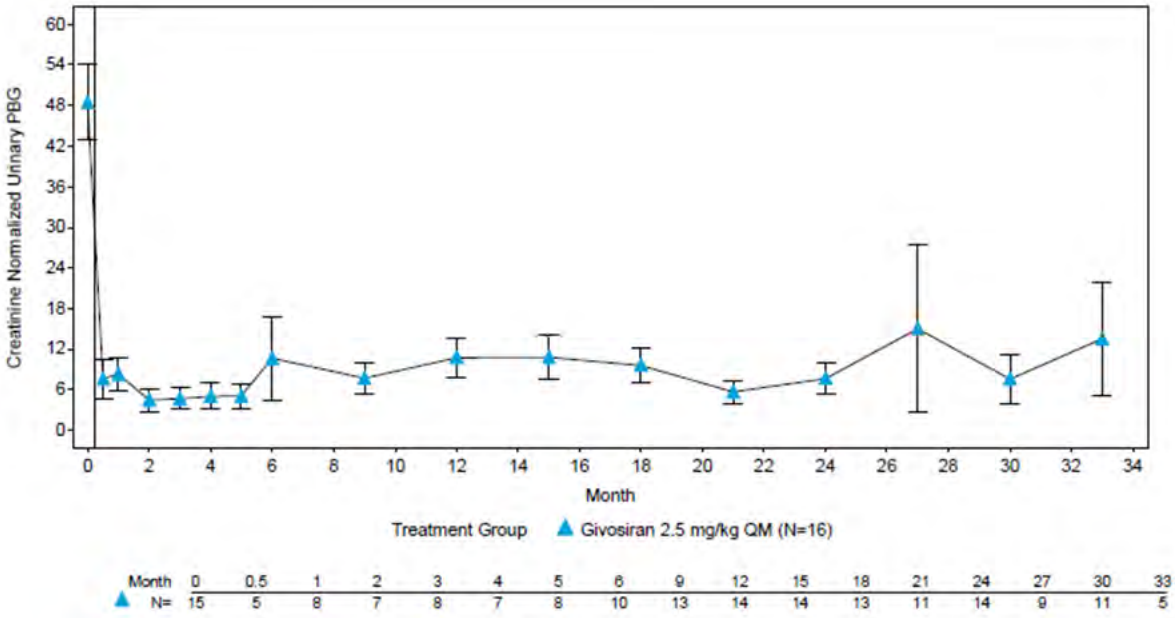
より、尿中 ALA 値及び PBG 値が基準値付近まで低下し、その低下は Month 33 まで持続した。Month 12、Month 24 及び Month 33 の尿中 ALA 値の中央値がそれぞれ 1.23、1.32 及び 0.9 mmol/mol CR（ベースラインからの低下率の中央値は、それぞれ 91.4%、92.7%、95.1%）、尿中 PBG 値の中央値がそれぞれ 4.26、4.21 及び 3.65 mmol/mol CR（ベースラインからの低下率の中央値は、それぞれ 92.9%、93.0%、94.4%）であった。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与後に ALA 値及び PBG 値が持続的に低下することが示された。

図 2.7.2.2-15 002 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた被験者を対象としたベースライン時（001 試験 C）及び各規定来院日の ALA 値及び PBG 値（平均値±SE）

尿中 ALA 値



尿中 PBG 値



Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid, PBG=porphobilinogen; QM=once monthly; SE=standard error.

注：ポルフィリン症発作中の値は除外している。Month 0 から次の時点（Day 14）までの期間は 001 試験 C の投与前観察期間である。破線は、001 試験 C のベースラインから 002 試験の初回来院日までの時間の隔たりを示す。ベースライン後の各来院日のデータは、当該来院日にギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた被験者に基づき要約した。

Source: [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR 2 Figure 14.2.1.1.4.1 and Figure 14.2.1.1.4.2.

表 2.7.2.2-9　002 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた被験者を対象とした尿中 ALA 値及び PBG 値の測定値及びベースラインからの低下率の中央値（範囲）

Study Visit	Baseline[a]	Month 6	Month 12	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30	Month 33
ALA, n	15	10	14, 13[b]	11	14, 13[b]	9	11, 10[b]	5, 4[b]
Absolute value, mmol/mol CR	15.7 (1.54 – 50.4)	0.857 (0.39 – 22.9)	1.23 (0.56 – 9.93)	1.16 (0.16 – 4.26)	1.32 (0.39 – 4.78)	0.97 (0.56 – 11.23)	1.21 (0.42 – 8.68)	0.90 (0.56 – 8.46)
% lowering from baseline	--	91.6 (-48.7 – 98.6)	91.4 (38.1 – 97.7)	94.6 (40.7 – 99.6)	92.7 (19.7 – 96.2)	92.5 (65.5 – 98.0)	92.3 (69.2 – 97.5)	95.1 (74.0 – 98.4)
PBG, n	15	10	14, 13[b]	11	14, 13[b]	9	11, 10[b]	5, 4[b]
Absolute value, mmol/mol CR	48.0 (3.20 – 95.3)	2.57 (0.21 – 63.4)	4.26 (0.68 – 36.0)	3.36 (0.49 – 17.4)	4.21 (0.33 – 30.7)	2.33 (0.23 – 114.3)	3.45 (0.22 – 40.9)	3.65 (1.50 – 45.6)
% lowering from baseline	--	94.4 (-32.1 – 98.0)	92.9 (36.5 – 97.7)	94.1 (47.8 – 98.7)	93.0 (11.8 – 99.1)	95.6 (-19.9 – 99.2)	94.4 (57.0 – 99.4)	94.4 (52.0 – 96.4)

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PBG= porphobilinogen.; QM=once monthly; ULN=upper limit of normal.

注：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた全被験者は 16 例。ALA の ULN を 1.47 mmol/mol CR、PBG の ULN を 0.137 mmol/mol CR に設定した。

a) ベースラインは、001 試験 C で得られたベースライン値と定義する。

b) 最初の数値は測定値に計上した患者数、2 番目の数値は低下率に計上した患者数である。1 例はベースライン値が欠測していたため、ベースラインからの変化率の算出から除外した。

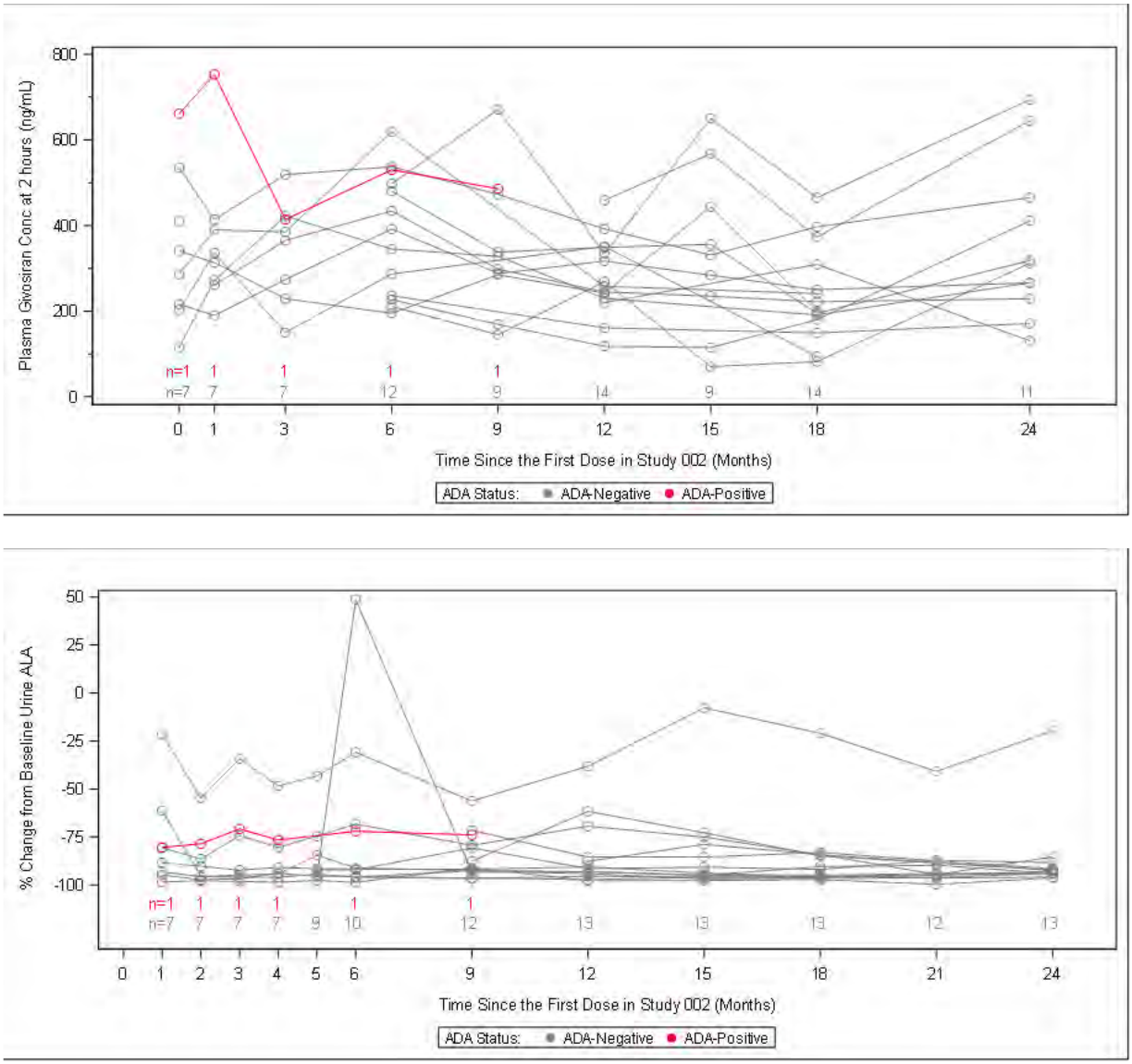
Source: [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR 2 Table 14.2.1.4.1.

2.7.2.2.2.5 免疫原性

16 例の被験者全員から、投与前及び投与後 1 時点以上の ADA 評価用試料を採取し（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、9.5.1.5 項、11.2.7 項参照）、以下の結果を得た。

- 本試験では、治療下で発現した ADA は認められなかった。
  - 治療下で誘導された ADA は認められなかった。本試験期間中に新たに ADA が発現した被験者は 16 例中 0 例（0%）であった。
  - 治療下でブーストされた ADA は認められなかった。ベースラインに ADA 陽性であった被験者は 16 例中 1 例（6%）であった（抗体価＝50、MRD＝50 倍）。
    - 本被験者（被験者番号 [redacted]）の試験期間中の ADA 抗体価の上昇は 4 倍未満であった（抗体価 100 以下）。したがって、本被験者の ADA は、治療下でのブーストされた ADA ではないと判断された。
    - 本被験者は、治験薬に対する顕著な反応がみられなかったため Month 11 の来院後に投与を中止し、早期終了来院時の ADA は陰性であった（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Table 9 参照）。
- ギボシランの PK 及び PD に及ぼす ADA の影響は認められなかった。ADA 陽性被験者を対象とした血漿中ギボシラン濃度及び尿中 ALA 値の低下率は ADA 陰性被験者で認められた範囲内であった（図 2.7.2.2-16）。

図 2.7.2.2-16 002 試験：ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を対象としたギボシランの PK 及び PD の比較



Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; ALA=aminolevulinic acid; Conc=concentration; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QM=once monthly.

注：PK はギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの濃度を示す。PD は、当該来院日にギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けた申請予定用量群の被験者を示す。

Source: [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR 2, Figure 14.2.1.3.1.3, Figure 14.2.2.1.3, and Listing 16.2.6.8.

2.7.2.2.3 003 試験：AHP 患者を対象とした第 III 相試験

治験の標題：ENVISION：AHP 患者を対象に、ギボシランの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験及びその後のオープンラベル継続投与試験

2.7.2.2.3.1 治験デザイン

003 試験は、成人及び青年期（12 歳以上、18 歳未満）の AHP 患者を対象にギボシランの有効性及び安全性を評価する現在進行中の第 III 相試験であり、二つの Part から構成される。

- 6 ヵ月二重盲検期間：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与又はプラセボ QM 投与に 1:1 の比で被験者を無作為に割り付けた。
- OLE 期間：すべての被験者にギボシラン 2.5 又は 1.25 mg/kg を更に 29 ヵ月間 QM 投与した。

治験への組入れ時点で、以下に示す AHP 病型ごとに投与群を層別化し、AIP 患者の中で更に層別化因子を設定した。

- AIP（ヒドロキシメチルビラン合成酵素遺伝子変異が確認されている者）
  - 組入れ前にヘミン予防投与歴あり
    - AAR：7 回未満
    - AAR：7 回以上
  - 組入れ前にヘミンによる予防投与歴なし
    - AAR：12 回未満
    - AAR：12 回以上
- HCP、VP、ADP 又はポルフィリン症関連遺伝子に変異が確認されていない AHP

PK、PD 及び ADA 評価用の試料採取スケジュールを表 2.7.2.1-3 に示す。

本申請では、データカットオフ日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のすべての被験者を解析対象集団とし、解析結果を以下に要約する。

2.7.2.2.3.2 AHP 患者（全体集団）の結果

（1） 内訳及び人口統計学的特性

本治験には 94 例の AHP 被験者が組み入れられ、無作為に割り付けられた。[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.1.2 を参照のこと。

- 二重盲検期間に、48 例がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与、46 例がプラセボ QM 投与を受けた。
- OLE 期間に 93 例の被験者が組み入れられ、Month 6 からギボシラン 2.5 又は 1.25 mg/kg の QM 投与を開始した。
  - 93 例中 56 例がギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた。
    - 二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた 27 例が、OLE 期間に同用量で投与を継続した（2.5 mg/kg ギボシラン／2.5 mg/kg ギボシラン群）。
    - 二重盲検期間にプラセボの投与を受けた 29 例が、OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与に移行した（プラセボ／2.5 mg/kg ギボシラン群）。
  - 93 例中 37 例がギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与を受けた。
  - 二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた 20 例が、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与を受けた（2.5 mg/kg ギボシラン／1.25 mg/kg ギボシラン群）。
  - 二重盲検期間にプラセボの投与を受けた 17 例が、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与に移行した（プラセボ／1.25 mg/kg ギボシラン群）。

ギボシランの曝露期間の中央値は以下のとおりであった。

- 2.5 mg/kg ギボシラン／2.5 mg/kg ギボシラン群：20.5 ヵ月
- プラセボ／2.5 mg/kg ギボシラン群：14.5 ヵ月
- 2.5 mg/kg ギボシラン／1.25 mg/kg ギボシラン群：18.0 ヵ月
- プラセボ／1.25 mg/kg ギボシラン群：12.7 ヵ月

解析対象集団に含まれる被験者の年齢は 19～65 歳であり、白人（77.7%）及び女性（89.4%）の割合が高かった。全体の平均年齢（SD）は 38.8（11.4）歳、平均体重（SD）は 67.3（16.2）kg であった。人口統計学的特性は、両投与群でおおむね同様であった。

曝露に関する詳細については、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.7.2 を参照のこと。

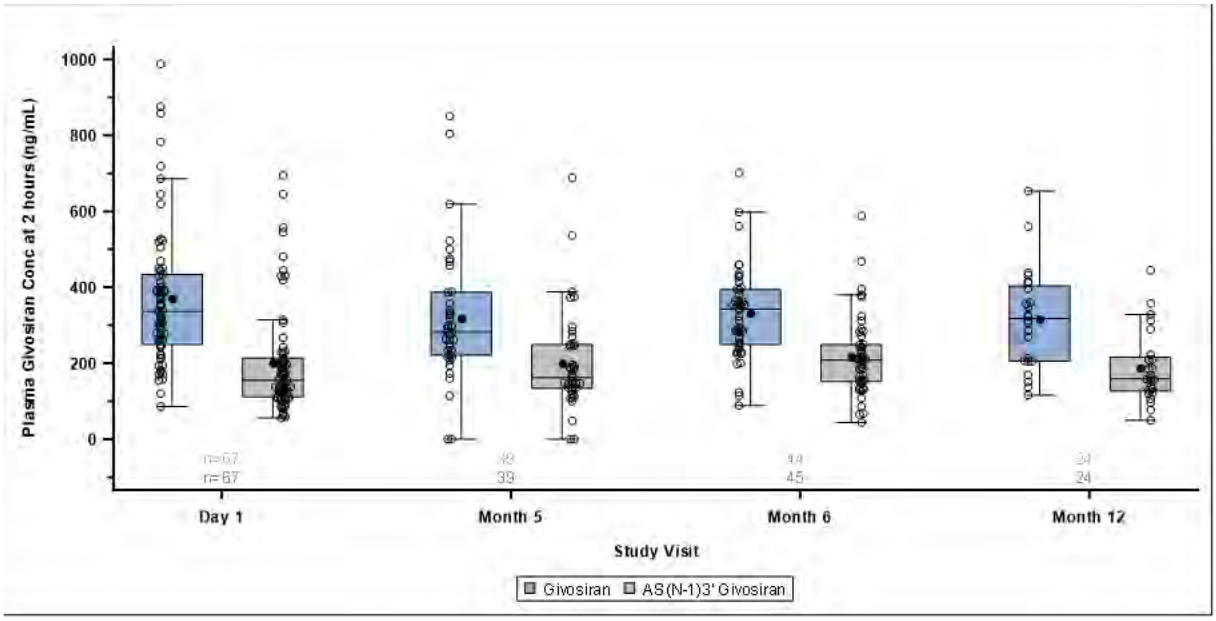
（2） 非東アジア人 AHP 患者のギボシランの PK

003 試験では、すべての被験者で PK 評価用のスパースサンプリング試料を採取したが、例外として東アジアの治験実施医療機関では経時的に試料を採取した（2.7.2.2.3.3（2）項）。001 試験では（表 2.7.2.2-3）、ギボシラン濃度は投与後約 1～4 時間で C_{max} に到達したことから、投与後 2 時間のギボシラン濃度を C_{max} とみなした。

ギボシラン 2.5 及び 1.25 mg/kg QM 反復投与を受けた非東アジア人被験者の、来院日ごとのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの平均血漿中濃度を図 2.7.2.2-17 及び図 2.7.2.2-18 に示す。

ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与では、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の平均値は Day 1 から最長で Month 12 の来院日まで同程度であったことから、反復投与によりギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシランは蓄積しないことが示された。各来院日の C_{max} の平均値は、ギボシランは 316～371 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシランは 188～217 ng/mL であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.5.3.1 参照）。全体として、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの曝露量は、001 及び 002 試験の成績と一致した。

図 2.7.2.2-17 003 試験の非東アジア人被験者：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度の分布



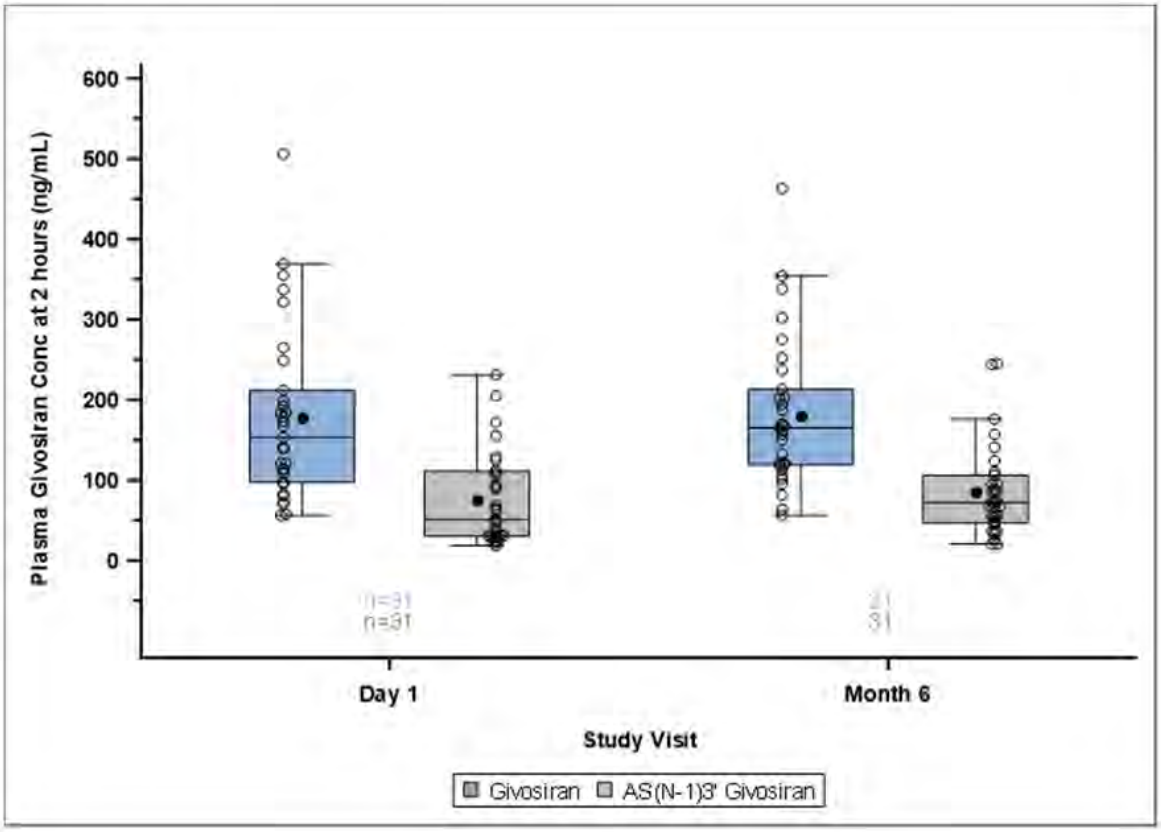
Abbreviations: Conc=concentration; QM=once monthly.

注：各来院日の投与後 2 時間の濃度を示す。x 軸は 2.5 mg/kg QM 投与開始後の月数を示す。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2 Figure 14.2.5.2.1

同様に、ギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与では、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の平均値は Day 1 から最長 Month 6 まで同程度であった。C_{max} の平均値は、ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与と比較して約 50%低く、Day 1 及び Month 6 で、ギボシランはそれぞれ 178 及び 180 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシランはそれぞれ 77.5 及び 85.6 ng/mL であった。全体としてギボシランの曝露量は、001 試験及び 002 試験の成績と一致した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.5.3.1 参照）。

図 2.7.2.2-18　003 試験の非東アジア人被験者：ギボシラン 1.25 mg/kg を QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度の分布



Abbreviations:　Conc=concentration; QM=once monthly.

注：各来院日での投与後 2 時間の濃度を示す。

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2 Figure 14.2.5.2.2.

（3）　AHP 患者全体のギボシランの PD

ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与したときの PD

AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、尿中 ALA 値及び PBG 値は速やかに基準値付近まで低下した。ベースラインからの ALA 値及び PBG 値の低下の程度は、Month 3 までに最大となり、それぞれ 92.8%及び 94.4%であった（表 2.7.2.2-10）。最低値付近の低下は投与後 21 ヵ月まで持続した（低下率の中央値は ALA 及び PBG でそれぞれ 91.5%及び 91.4%）。来院ごとの投与群別の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率を図 2.7.2.2-19 及び図 2.7.2.2-20 に示す。

表 2.7.2.2-10　003 試験 AHP 患者全体：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの尿中 ALA 値及び PBG 値の測定値及びベースラインからの変化率の中央値（範囲）

	投与開始からの期間							
	Baseline[b]	**1 Month**	**3 Months**	**6 Months**	**12 Months**	**15 Months**	**18 Months**	**21 Months**
ALA, N[a]	77	75	73	71	68	60	48	19
Absolute value, mmol/mol CR	16.1 (1.75 – 88.8)	1.65 (0.23 – 26.6)	0.817 (0.19 – 27.5)	1.29 (0.15 – 52.4)	1.50 (0.12 – 39.8)	1.41 (0.24 – 40.7)	1.59 (0.30 – 17.7)	1.34 (0.38 – 9.90)
% lowering from baseline[c]	--	87.5 (6.29 – 98.0)	92.8 (1.46 – 98.8)	86.0 (-80.7 – 98.4)	86.9 (-37.1 – 97.9)	86.9 (-40.4 – 98.6)	87.7 (41.7 – 98.9)	91.5 (48.1 – 98.6)
PBG, N[a]	77	75	73	71	68	60	48	19
Absolute value, mmol/mol CR	39.7 (0.44 – 150)	6.63 (0.03 – 84.7)	2.17 (0.07 – 82.4)	4.42 (0.03 – 108)	4.65 (0.04 – 118)	4.39 (0.04 – 130)	4.30 (0.05 – 46.4)	4.88 (0.17 – 58.7)
% lowering from baseline[c]	--	87.1 (-12.9 – 99.8)	94.4 (-15.8 – 99.2)	90.5 (-89.1 – 99.2)	91.2 (-57.5 – 99.3)	89.2 (-74.3 – 99.3)	88.6 (10.2 – 99.4)	91.4 (-10.2 – 99.4)

Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; QM=once monthly.

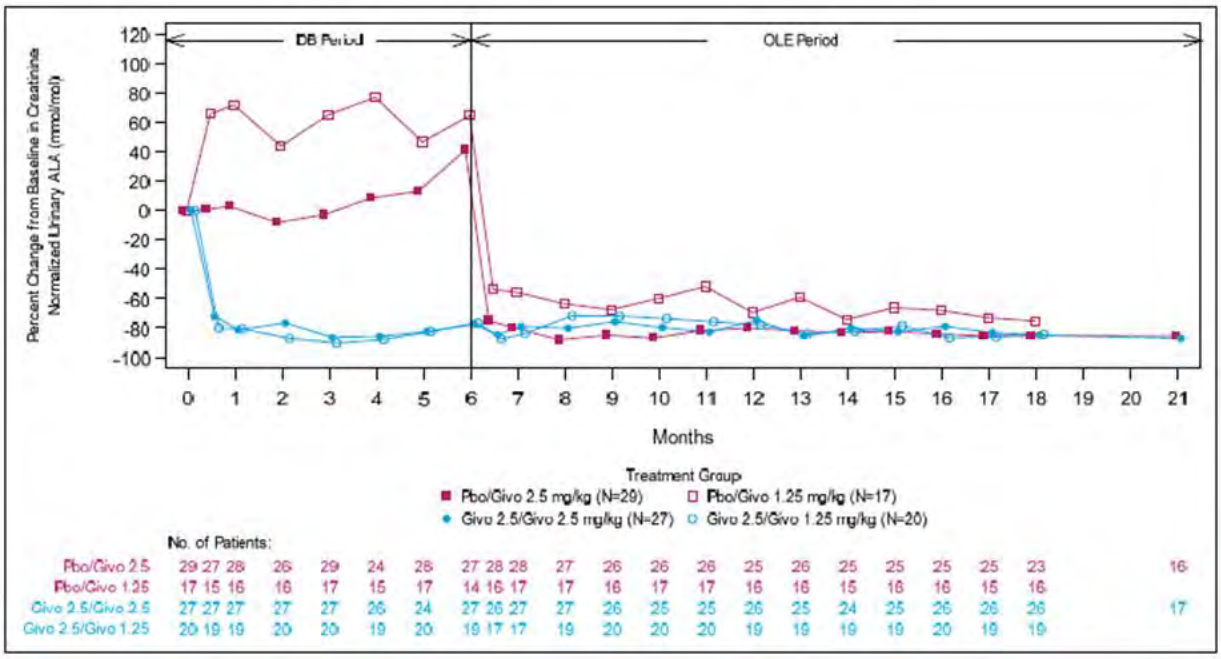
a) ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与されたすべての被験者を含めた。

b) 二重盲検期間にギボシランに無作為化された被験者では Day 1 以前の中央値をベースライン値とした。OLE 期間にプラセボからギボシランに移行した被験者では二重盲検期間中のすべての値の中央値をベースライン値とした。

c) ベースラインからの低下率（%）＝－1 × ベースラインからの変化率（%）

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2 Table 14.2.4.3.2 and Table 14.2.4.4.2.

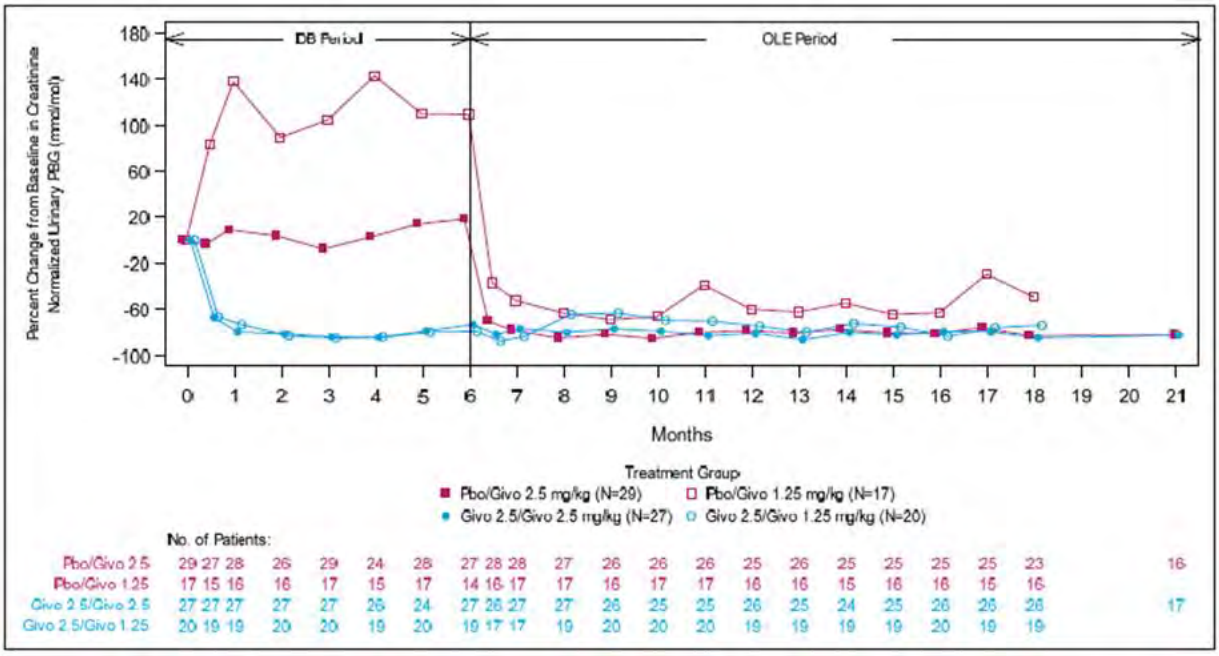
図 2.7.2.2-19 003 試験 AHP 患者全体：二重盲検期間及び OLE 期間の投与群別の来院ごとの尿中 ALA 値のベースラインからの変化率の平均値



Abbreviations: AHP=Acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; DB=double blind; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo.

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2 Figure 14..2.2.1.6.

図 2.7.2.2-20 003 試験 AHP 患者全体：二重盲検期間及び OLE 期間の投与群別の来院ごとの尿中 PBG 値のベースラインからの変化率の平均値



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

Souce: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2 Figure 14.2.2.2.6.

ギボシラン 1.25 mg/kg を QM 投与したときの PD

OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与を受けた 37 例の被験者は、以下に分類された。

- プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群：37 例中 17 例は二重盲検期間のプラセボ群から移行した。
- ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群：37 例中 20 例は二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与から移行した。低用量投与前に実施した 6 ヵ月間のギボシラン 2.5 mg/kg 投与の持ち越し効果が OLE 期間の PD データに影響を及ぼす可能性があるため、ギボシラン 1.25 mg/kg 群の PD データはプラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群のデータに基づいて評価した。

プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群では、OLE 期間の投与 6 ヵ月時点（Month 12 の来院日）の尿中 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（図 2.7.2.2-19、図 2.7.2.2-20、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.3.2、Table 14.2.4.4.2 参照）。

Month 12 までのプラセボ／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）とを群間比較したとき、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−12.9 mmol/mol CR 及び−30.5 mmol/mol CR［中央値］）と比較してギボシラン 2.5 mg/kg QM 群（それぞれ−13.4 mmol/mol CR 及び−35.7 mmol/mol CR［中央値］）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した。

OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与を受け、十分な疾患コントロールを達成しなかったすべての被験者では、ギボシラン 2.5 mg/kg へ増量できることとした。データカットオフ時点で、ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群の 20 例中 6 例、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群の 17 例中 5 例が疾患コントロール不十分のためギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与へ増量した。これにより、疾患コントロールを維持するためにはギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与よりギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与の方が優れていることが強く示唆された。

（4） すべての AHP 患者の免疫原性の結果

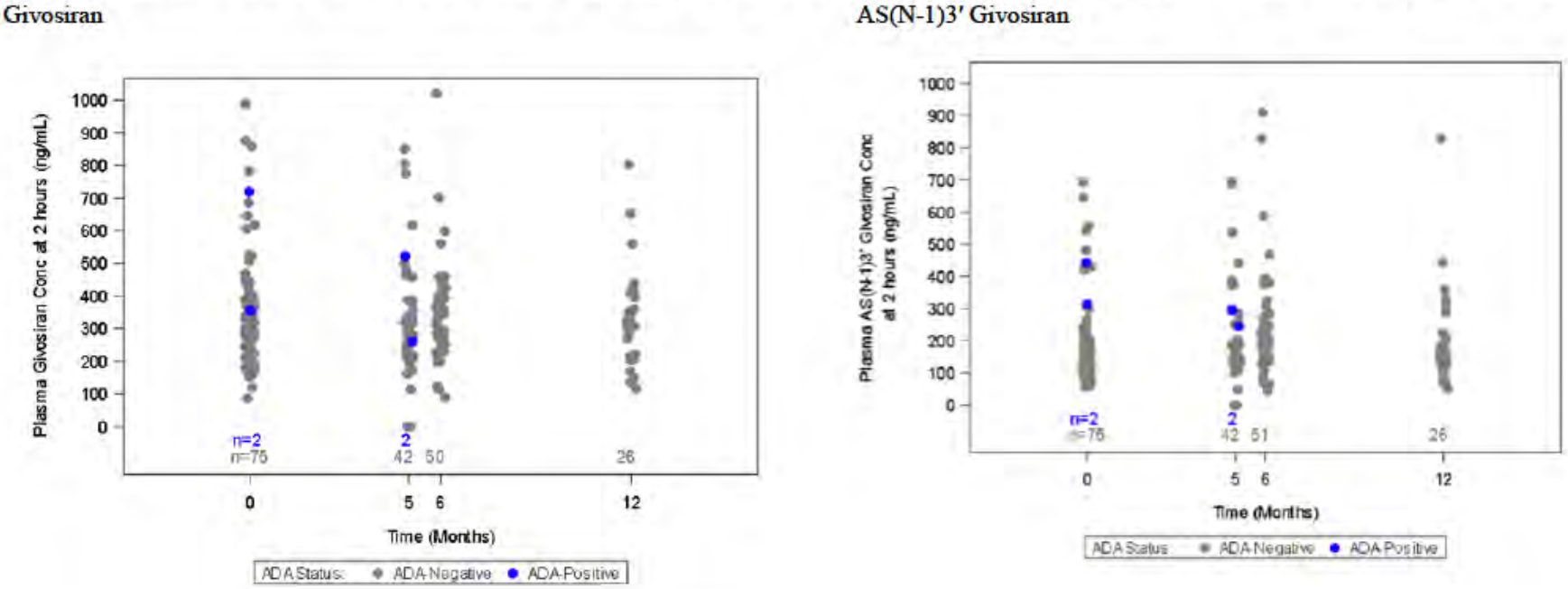
94 例の被験者全員から、投与前及び投与後 1 時点以上の ADA 評価用試料を採取し（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、11.4 項参照）、以下の結果を得た。

- 二重盲検期間では、プラセボ群の 46 例中 1 例（2.2%）及びギボシラン群の 48 例中 2 例（4.2%）がベースラインの ADA 陽性であった（抗体価＝50～100、MRD＝50 倍）。これら 3 例では、試験期間中の ADA 抗体価の上昇は 4 倍（2 倍連続希釈を 2 回）未満であった（抗体価 100 以下）。したがって、これらの被験者の ADA は、治療下でのブーストされた ADA ではないと判断された。
- 二重盲検期間と OLE 期間を通じた試験期間中にギボシラン投与を受けた被験者 94 例中 1 例（1.06%）で新たに ADA が発現した。
  - プラセボ群の 1 例は、二重盲検期間には ADA 陰性であったが、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与の初回投与後、Month 7 来院時（OLE 期間）に ADA 陽性となった。本被験者の ADA 抗体価は低く（抗体価＝約 50）、一過性であり Month 12 及び Month 18 来院では ADA 陰性であった。
  - これは新規のセロコンバージョンであり、治療下で誘導された ADA と考えられた。

<u>薬物動態に及ぼす ADA の影響</u>

ADA はギボシランの PK に影響を及ぼさなかった。二重盲検期間にギボシランに無作為に割り付けられ、ベースラインに ADA 陽性であった 2 例（図 2.7.2.2-21、図 2.7.2.2-22）及び OLE 期間に治療下で ADA が誘導された 1 例（図 2.7.2.2-22）のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度は、ADA 陰性被験者と同程度であった。

図 2.7.2.2-21 003 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与後の ADA の状態別のギボシラン濃度及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度の比較



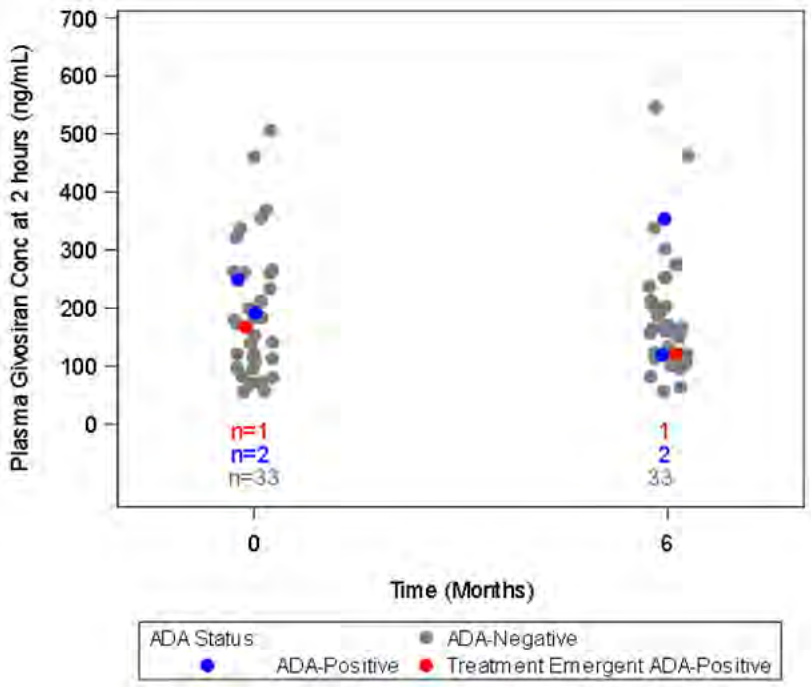
Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; Conc=concentration; QM=once monthly.

注：被験者 [redacted] 及び [redacted]（青色の丸）はギボシランに無作為に割り付けられ、ベースライン時点で ADA 陽性であったが、その後の来院日には ADA 陰性であった。

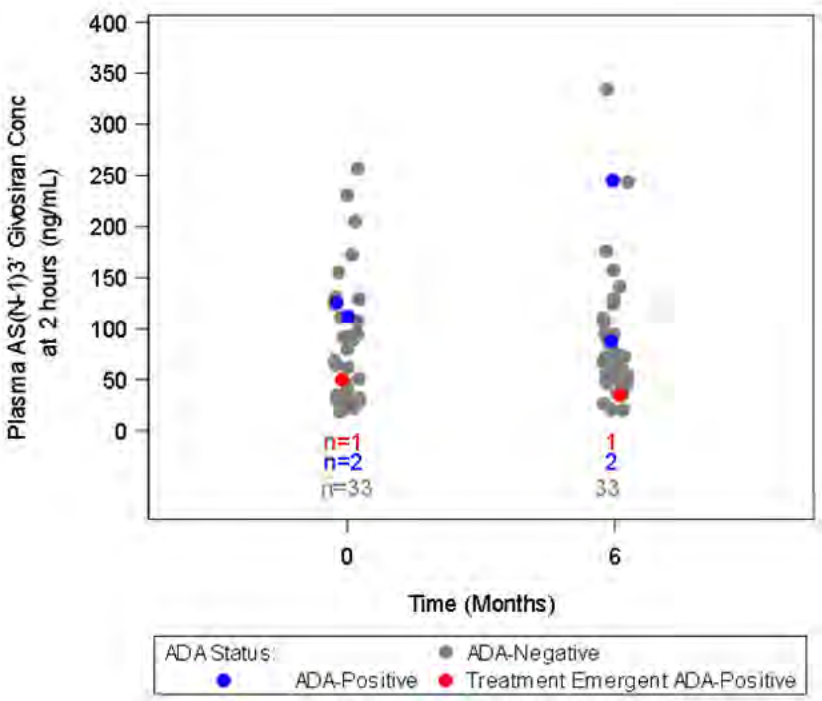
Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2, Figure 14.2.5.4.1 and Figure 14.2.5.4.2.

図 2.7.2.2-22 003 試験：ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与後の ADA の状態別のギボシラン濃度及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度の比較

Givosiran



AS(N-1)3′ Givosiran



Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; Conc=concentration; QM=once monthly.

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2, Figure 14.2.5.4.3 and Figure 14.2.5.4.4.

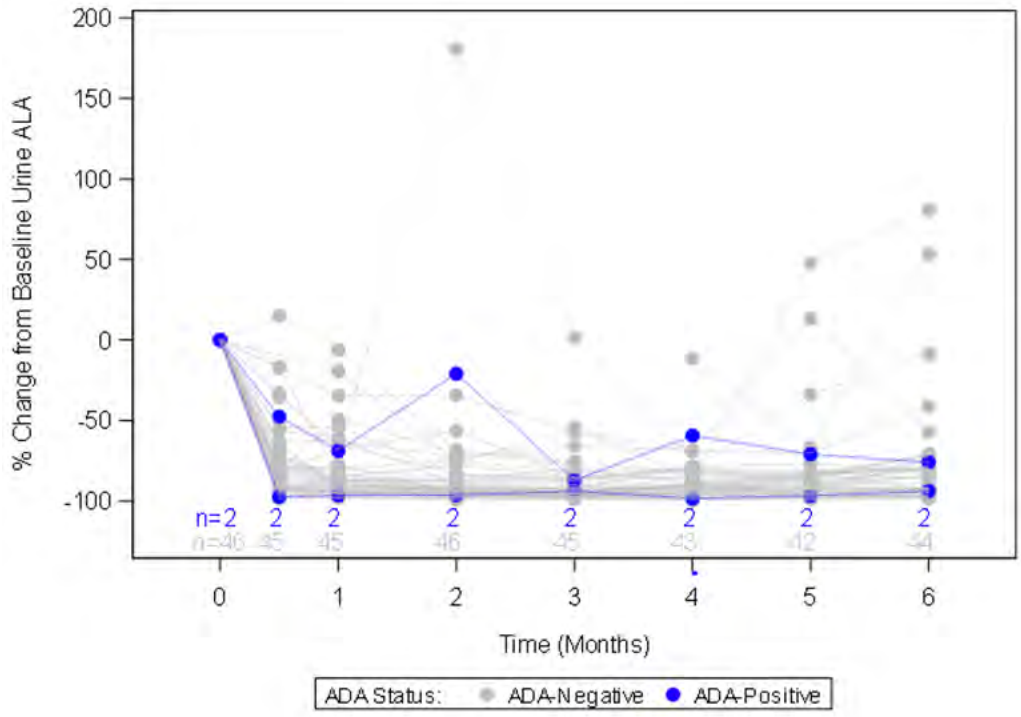
薬力学に及ぼす ADA の影響

以下の結果に基づき、ADA の存在はギボシランの PD に影響を及ぼさないと考えられた。

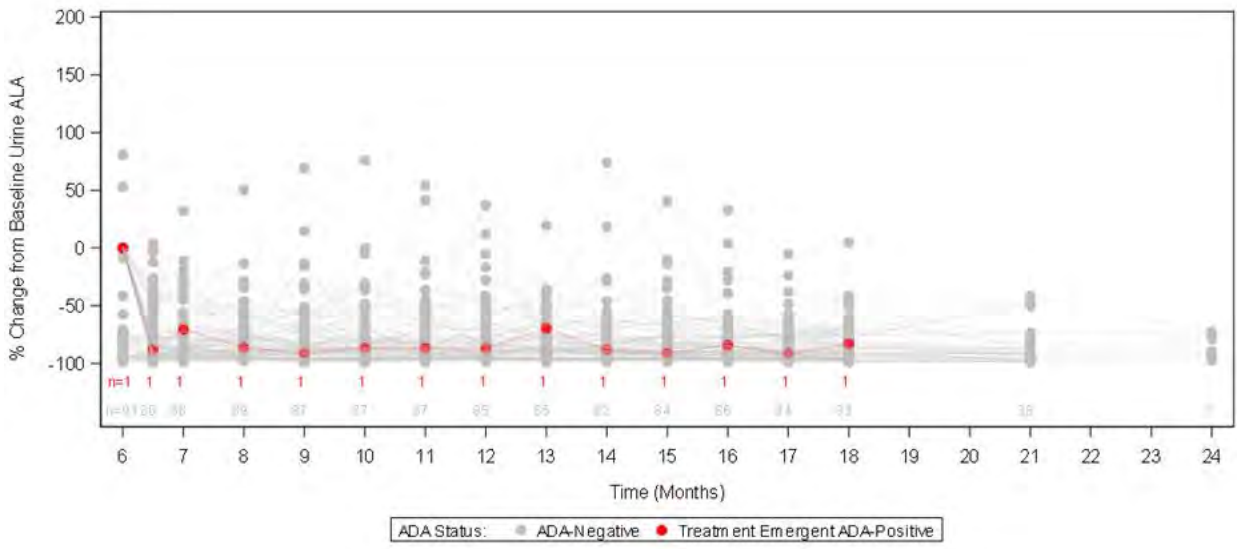
- ベースラインに ADA 陽性であった 2 例（[redacted]、[redacted]）の二重盲検期間の ALA 値の低下率は、ADA 陰性被験者と同程度であった（図 2.7.2.2-23）。
- OLE 期間に治療下で ADA が誘導された 1 例（[redacted]）の ALA 値の低下率は、ADA 陰性被験者と同程度であった（図 2.7.2.2-23）。

図 2.7.2.2-23 003 試験：二重盲検期間及び OLE 期間の
ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を対象とした ALA 値のベースラインからの変化率の比較

DB Period



OLE Period



Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; ALA=aminolevulinic acid; DB=double blind; OLE=open-label extension.

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2, Figure 14.2. 3.5.1 and Figure 14.2.3.5.2.

2.7.2.2.3.3 東アジア人被験者の結果

(1) 内訳及び人口統計学的特性

日本（3 例）、韓国（[redacted]例）及び台湾（[redacted]例）を含む東アジアの治験実施医療機関では、合計 12 例の AHP 患者が組み入れられた。[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.4.1、[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.1.1A を参照のこと。

- 6 ヵ月二重盲検期間に、12 例中 5 例がギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与、7 例がプラセボ投与を受けた。
- 12 例全例が OLE 期間へ移行し、Month 6 時点からギボシラン 2.5 又は 1.25 mg/kg の QM 投与を開始した。
  - 12 例中 7 例がギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた。
    - 二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた 2 例が、OLE 期間に同用量で投与を継続した（ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群）。
    - 二重盲検期間にプラセボの投与を受けた 5 例が、OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与に移行した。（プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群）。
  - 12 例中 5 例がギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与を受けた。
    - 二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた 3 例が、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与を受けた（ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群）。
    - 二重盲検期間にプラセボの投与を受けた 2 例が、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与に移行した。（プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群）。
- 二重盲検期間にプラセボの投与を受けた日本人被験者全 3 例のうち、OLE 期間に 1 例がギボシラン 2.5 mg/kg、2 例がギボシラン 1.25 mg/kg の投与を受けた。

ギボシランの曝露期間の平均値又は中央値は以下のとおりであった。

- ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群：17.0 ヵ月
- プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群：11.8 ヵ月
- ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群：17.3 ヵ月
- プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群：12.6 ヵ月

曝露に関する詳細については、[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.7.2A を参照のこと。

東アジア人被験者の人口統計学的特性は全体集団と同様であり、女性（[redacted]例）の割合が高く、年齢の平均値（SD）は 34.6（11.6）歳、体重の平均値（SD）は 55.9（8.68）kg であった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.3.1A 参照）。

(2) 東アジア人被験者のギボシランの PK

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 PK を比較するため、東アジアの治験実施医療機関では PK 評価用の試料を経時的に採取した。

ギボシラン 2.5 及び 1.25 mg/kg の QM 投与を受けた東アジア人被験者の PK パラメータを表 2.7.2.2-11 に要約する。ギボシランの初回投与後の来院日ごとに PK 解析を実施した。

ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの平均血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-24 及び図 2.7.2.2-25 に示す。

表 2.7.2.2-11 003 試験東アジア人被験者：ギボシラン 1.25 及び 2.5 mg/kg を QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）

PK Parameter	1.25 mg/kg Givosiran		2.5 mg/kg Givosiran	
	Day 1[b] (N=5)	Month 6[a,b] (N=5)	Day 1[b] (N=10)	Month 6[a,b] (N=6)
Givosiran				
C_{max} (ng/mL)	359 (29.2)	257 (65.4)	518 (49.8)	587 (71.1)
T_{max} (h)[c]	2.07 (0.333, 3.85)	2.08 (1.9, 2.13)	0.725 (0.2, 8)	2.09 (0.933, 2.25)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3280 (24.3)[d]	NR	7080 (41.7)[e]	6990 (25.1)[f]
$t_{1/2}$ (h)	9.08 (51.6)[d]	NR	6.03 (24.6)[e]	5.56 (68.6)[f]
CL_R (L/h)	1.8 (43.0)[d]	NR	2.16 (63.2)[e]	2.01 (74.9)[f]
CL/F (L/h)	19.4 (34.9)	NR	20.7 (40.2)	19.8 (46.8)[f]
f_e (%)	7.33 (74.2)	NR	8.84 (35.0)	8.59 (24.5)[f]
AS(N-1)3' Givosiran				
C_{max} (ng/mL)	149 (46.4)	138 (81.3)	348 (118.0)	484 (111.0)
T_{max} (h)	2.12 (0.967, 4.17)	2.08 (1.9, 2.13)	6.86 (2.05, 8)	2.18 (2.07, 5.88)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1860 (20.7)[f]	NR	6280 (83.9)[d]	NR
$t_{1/2}$ (h)	12.3 (100.0)[f]	NR	6.21 (52.7)[g]	NR
CL_R (L/h)	2.4 (14.7)[d]	NR	2.75 (95.1)[d]	NR
f_e (%)	4.66 (65.2)	NR	6.07 (51.5)	8.3 (28.2)[f]
MR_{Cmax}	0.404 (26.0)	0.507 (12.5)	0.561 (50.9)	0.655 (46.6)
MR_{AUC}	0.558 (3.3)[f]	NR	0.700 (56.2)[d]	NR

表 2.7.2.2-11 003 試験東アジア人被験者：ギボシラン 1.25 及び 2.5 mg/kg を QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）（続き）

Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; C_{max}=maximum concentration; CL_R=renal clearance; CL/F=apparent plasma clearance; CV=coefficient of variance; DB=double-blind; f_e=fraction of dose excreted in urine; MR_{Cmax}=metabolite-to-parent ratio for C_{max}; MR_{AUC}=metabolite-to-parent ratio for AUC_{0-24}; NR=not reported; OLE=open-label extension; PK=pharmacokinetics; QM= once monthly; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug; T_{max}=time of maximum concentration.

a) 経時的 PK 評価用試料を Day 1 及び Month 6 の来院日にのみ採取した。そのため、ギボシラン 1.25 mg/kg 群の全例及び 2.5 mg/kg 群の数例では、ギボシラン投与開始後 6 ヵ月目（Month 12 来院）の PK パラメータが算出されず、これらの投与群では C_{max} 及び T_{max} のみを報告した。

b) 本試験ではギボシランの初回投与後の来院日ごとに PK 解析を実施した。二重盲検期間にプラセボ投与を受けた被験者は、Month 6 の来院日に OLE 期間に移行してギボシランの初回投与を受けた。そのため、これらの被験者では Day 1 が Month 6 の来院日、Month 6 が Month 12 の来院日となる。

c) T_{max} は中央値及び範囲（最小値、最大値）を示す。

d) 4 例

e) 8 例

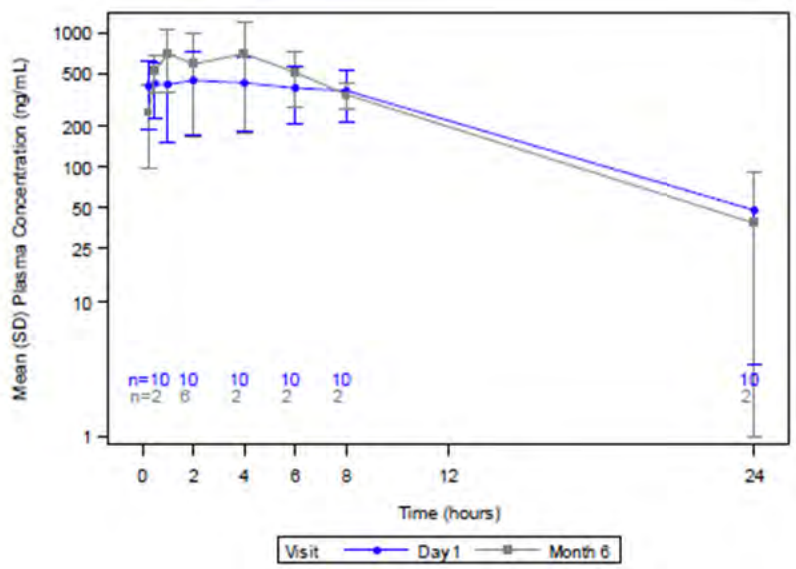
f) 2 例

g) 3 例

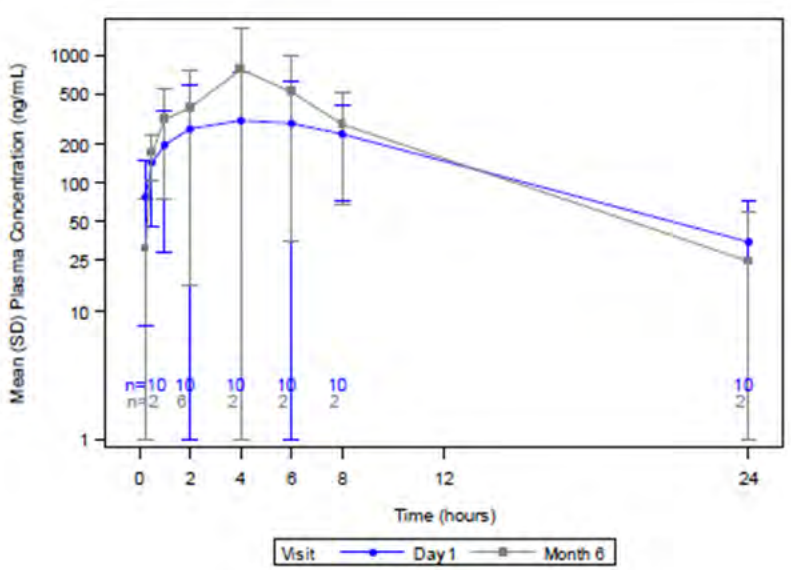
Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2, Tables 14.2.5.4.1 and 14.2.5.4.2.

図 2.7.2.2-24 003 試験東アジア人被験者：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与後のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）

Givosiran



AS(N-1)3’ Givosiran

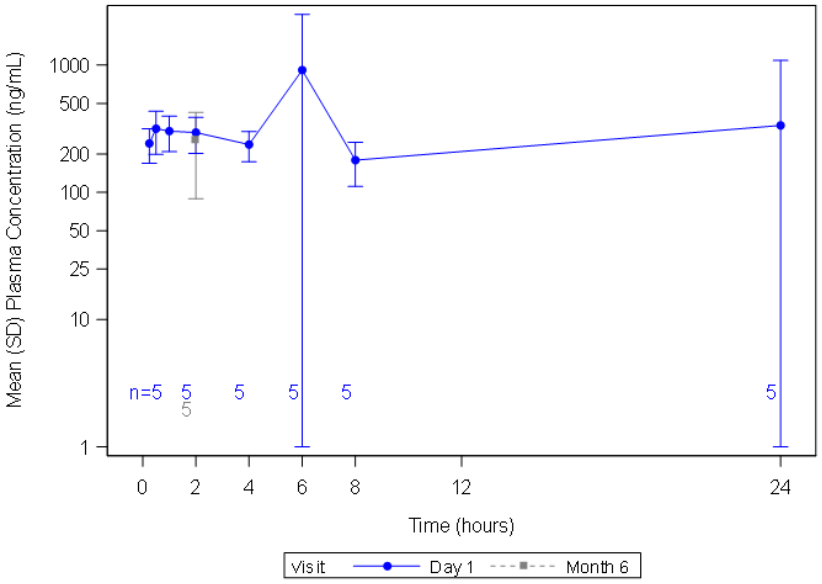


Abbreviations: QM= once monthly; SD=standard deviation.

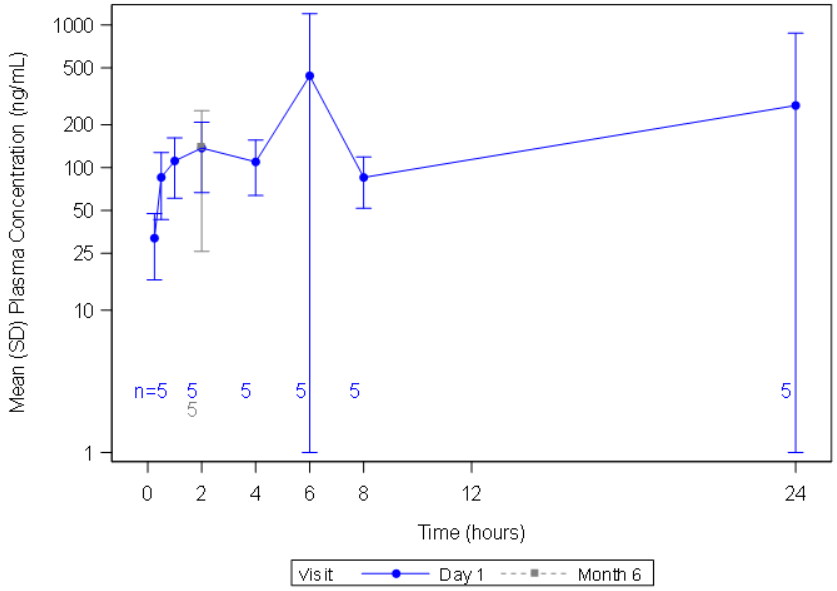
Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2, Figure 14.2.5.3.1, Figure 14.2.5.3.2.

図 2.7.2.2-25 003 試験東アジア人被験者：ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与後のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）

Givosiran



AS(N-1)3’ Givosiran



Abbreviations: QM= once monthly; SD=standard deviation.

注：被験者 1 例で、投与 6 及び 24 時間後の血漿中ギボシラン濃度が異常な高値を示したため、投与 6 及び 24 時間後の平均血漿中濃度プロファイルの変動が大きかった。経時的な PK 評価用試料は Day 1 及び Month 6 の来院日にのみ採取した。そのため、経時的な PK の評価用試料を採取していない場合、Month 6 時点（Month 12 来院）での PK プロファイルは示していない。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2 Figure 14.2.5.3.3, Figure 14.2.5.3.4.

東アジア人被験者の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は、ギボシラン 1.25 及び 2.5 mg/kg の用量範囲で用量に比例した。$t_{1/2}$ の平均値は、ギボシランは 5～9 時間、AS(N-1)3′ギボシランは 6～12 時間であった。ギボシランの AUC に対する代謝物の AUC の比は 0.558～0.700 であった。ギボシランの見かけの CL は 19～21 L/h であった。CL_R はギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランのいずれも 2～3 L/h であった。QM 反復投与によりギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシランは蓄積しなかった。全体的に、東アジア人被験者のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK は非東アジア人被験者で観察されたものと一貫していた（2.7.2.2.3.2（2）項）。

日本人被験者の PK の要約

日本人被験者 3 例で観察されたギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中及び尿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-12 に示す。全体として、日本人被験者の PK パラメータは他の東アジア人被験者で観察された PK パラメータの範囲内であった（表 2.7.2.2-11）。

表 2.7.2.2-12　003 試験日本人被験者：被験者ごとのギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの PK パラメータ

PK Parameter	Patient Number (Dose)		
	[redacted] (1.25 mg/kg)	[redacted] (1.25 mg/kg)	[redacted] (2.5 mg/kg)
Givosiran			
C_{max} (ng/mL)	478	261	321
T_{max} (h)	0.48	0.33	3.92
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3922	2417	NR
$t_{1/2}$ (h)	10.7	7.6	NR
CL_R (L/h)	1.85	0.918	NR
CL/F (L/h)	16.5	27.8	NR
f_e (%)	8.81	2.98	8.44
AS(N-1)3' Givosiran			
C_{max} (ng/mL)	152	93	117
T_{max} (h)	0.97	2.12	3.92
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	2138	NR	NR
$t_{1/2}$ (h)	20.9	NR	NR
CL_R (L/h)	2.14	NR	NR
f_e (%)	5.55	1.38	3.46

Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; C_{max}=maximum concentration; CL/F=apparent plasma clearance; CL_R=renal clearance; CV=coefficient of variance; f_e=fraction of dose excreted in urine; MR_{Cmax}=metabolite-to-parent ratio for C_{max}; MR_{AUC}=metabolite-to-parent ratio for AUC_{0-24}; NR=not reported; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug; T_{max}=time of maximum concentration.

Source: [5.3.5.3-6] JP 2.7.2 Figures and Listings、Listing 1.1.

(3)　東アジア人被験者のギボシランの PD

東アジア人被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、尿中 ALA 値及び PBG 値が速やかに基準値付近まで低下し、ベースラインからの低下は投与後 3 ヵ月までに最大（それぞれ 94.9%、89.9%の低下）となった（表 2.7.2.2-13、表 2.7.2.2-14、図 2.7.2.2-26、図 2.7.2.2-27）。尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は投与後 6 ヵ月まで持続し、中央値はそれぞれ 1.66 mmol/mol CR（ベースラインから 81.1%低下）及び 9.89 mmol/mol CR（ベースラインから 74.2%低下）であった。

プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群（5 例）では、ALA 及び PBG のほぼ最大の低下は投与後 12 ヵ月まで持続し、低下率の中央値は ALA で 90.2%、PBG で 96.6%であった。

ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群（2 例）では、ALA 及び PBG の低下は投与後 18 ヵ月まで持続し、各被験者の低下率は ALA が 49.1%及び 88.9%、PBG が 45.5%及び 75.7%であった（表 2.7.2.2-13、表 2.7.2.2-14）。

- ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群の 1 例（被験者番号[redacted]）では、ギボシラン投与後の ALA 及び PBG の低下の程度が小さいことが示唆された。
- 本被験者は二重盲検期間及び OLE 期間に複数回の break-through 発作（合計発作回数 21 回）を発現したため、発作の発現と近い時点で尿試料を複数回採取した。結果として、いくつかの時点で高い尿中 ALA 値及び PBG 値が観察されたため、表 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-14 に示した ALA 及び PBG の低下率（それぞれ-12.2%～49.1%、-14.1%～45.5%）は解釈の難しい複雑な結果となった。
- 本被験者の発作を発現していない時点の ALA 及び PBG はそれぞれ最大で 83.5%及び 77.0%低下し（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2.1、Listing 16.2.6.2.2 参照）、他の東アジア人被験者及び全体集団で観察された範囲内であった。
- 以上のことから、本被験者の非発作状態でのギボシランの PD 効果は、他の東アジア人被験者と同様であると考えられた。

全体として、尿中 ALA 及び PBG の低下は、東アジア人被験者と全体集団とで同程度であった（表 2.7.2.2-10）。

日本人被験者のギボシランの PD

日本人被験者 1 例が OLE 期間にプラセボからギボシラン 2.5 mg/kg の投与へ移行した。本被験者のベースラインの ALA 値は 2.19 mmol/mol CR、PBG 値は 1.51 mmol/mol CR であった。本被験者は VP 患者であり、通常 VP 患者では発作間の ALA 値及び PBG 値が基準値に近くなる特徴があることから、本被験者でベースラインの ALA 値及び PBG 値が低い理由を説明できる（表 2.7.2.2-13、表 2.7.2.2-14）。ギボシラン投与 6 ヵ月後（Month 12 来院）の、本被験者の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率（それぞれ 72.7%及び 97.9%、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2.1、Listing 16.2.6.2.2 参照）は、東アジア人被験者（ALA：81.1%及び 85.2%［表 2.7.2.2-13］、PBG：74.2%及び 97.7%［表 2.7.2.2-14］）及び全体集団（86.0%及び 90.5%［中央値］、表 2.7.2.2-10）と同程度であった。ギボシラン投与後 12 ヵ月時点（Month 18 来院）で、本被験者の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下（68.2%及び 96.5%の低下）は持続していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2.1、Listing 16.2.6.2.2 参照）。

日本人被験者 2 例が OLE 期間にプラセボからギボシラン 1.25 mg/kg の投与へ移行した。本被験者のベースラインの ALA 値及び PBG 値は他の東アジア人被験者及び AHP 全体集団で観察された範囲内であった。ギボシラン投与 6 ヵ月後（Month 12 来院）に、本 2 例の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率（ALA：82.4%及び 91.8%［表 2.7.2.2-13］、PBG：64.5%及び 83.7%［表 2.7.2.2-14］）は、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の投与を受けた全体集団で観察された中央値（88.2%及び 74.8%）と同程度であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.3.、Table 14.2.4.4.2 参照）。ギボシラン投与後 12 ヵ月時点（Month 18 来院）で、本 2 例の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下（ALA：88.4%及び 89.1%［表 2.7.2.2-13］、PBG：71.1%及び 81.4%［表 2.7.2.2-14］）は持続していた。

表 2.7.2.2-13 003 試験東アジア人 AHP 患者：ギボシランを投与したときの尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率（中央値［範囲］）

Time after Start of Dosing	Baseline	3 Months	6 Months	12 Months	18 Months
Givo 2.5 mg/kg[a]					
N	5	5	5	2	2
Absolute value, mmol/mol CR	13.4 (8.81 – 23.3)	1.13 (0.40 – 9.56)	1.66 (0.53 – 8.58)	6.95 (3.33, 10.5)	3.67 (2.57, 4.79)
% lowering from baseline[a]	--	94.9 (-1.46 – 97.0)[b]	81.1 (8.89 – 96.0)[b]	36.7 (-12.2, 85.7)[b]	69.0 (49.1, 88.9)[b]
Pbo/Givo 2.5 mg/kg					
N	5	4	4	4	-
Absolute value, mmol/mol CR	17.3 (2.19 – 42.6)	0.506 (0.19 – 2.59)	0.679 (0.18 – 6.69)	0.716 (0.12 – 4.06)	-
% lowering from baseline[b]	--	93.5 (68.7 – 98.1)	85. 2 (72.6 – 96.9)	90.2 (68.2 – 98.0)	-
Pbo/Givo 1.25 mg/kg					
N	2	2	2	2	-
Absolute value, mmol/mol CR	14.0 (13.6, 14.4)	2.29 (0.80, 3.79)	1.83 (1.12, 2.54)	1.57 (1.48, 1.67)	-
% lowering from baseline	--	83.9 (73.8, 94.1)	87.1 (82.4, 91.8)	88.8 (88.4, 89.1)	-

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; PBG=Porphobilinogen; Pbo=placebo.

注：2 例の場合、測定値及び低下率いずれも平均値（個別値）で示す。

a) ギボシラン 2.5 mg/kg 投与は、二重盲検期間（最長 6 ヵ月）のデータは、ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群（2 例）及びギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群（3 例）のデータを併合した。ギボシラン投与後 12 ヵ月及び 18 ヵ月については、ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群（2 例）のデータを示す。

b) ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は二重盲検期間及び OLE 期間に複数回の break-through 発作を発現した。発作発現に近い時点で尿試料を複数回採取した結果、いくつかの時点で高い尿中 ALA 値及び PBG 値が観察された。しかし、本被験者の ALA 及び PBG の低下率はそれぞれ最大 83.5%及び 77.0%まで低下した。

Source: [5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings、Table 14.2.4.3.1A.

表 2.7.2.2-14 003 試験アジア人 AHP 患者：ギボシランを投与したときの尿中 PBG 値及びベースラインからの変化率（中央値［範囲］）

Time after Start of Dosing	Baseline	3 Months	6 Months	12 Months	18 Months
Givo 2.5 mg/kg[a]					
N	5	5	5	2	2
Absolute value, mmol/mol CR	38.2 (33.5 – 50.8)	5.09 (0.69 – 37.2)	9.89 (0.80 – 29.5)	26.4 (14.6, 38.3)	15.3 (12.3, 18.2)
% lowering from baseline[a]	–	89.9 (-10.8 – 98.1)[b]	74.2 (11.9 – 97.8)[b]	28.5 (-14.1, 71.3)[b]	60.6 (45.5, 75.7)[b]
Pbo/Givo 2.5 mg/kg					
N	5	4	4	4	-
Absolute value, mmol/mol CR	57.6 (1.51 – 72.5)	0.478 (0.07 – 16.3)	0.901 (0.03 – 34.1)	1.07 (0.05 – 18.9)	-
% lowering from baseline[b]	–	97.1 (77.4 – 99.0)	97.7 (52.9 – 98.7)	96.6 (73.8 – 99.1)	-
Pbo/Givo 1.25 mg/kg					
N	2	2	2	2	-
Absolute value, mmol/mol CR	35.3 (29.3, 41.3)	10.9 (2.73, 19.1)	8.56 (6.74, 10.3)	8.07 (7.68, 8.46)	-
% lowering from baseline	–	64.0 (34.7, 93.3)	74.1 (64.5, 83.7)	76.2 (71.1, 81.4)	-

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; CR=creatinine; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; Pbo=placebo.

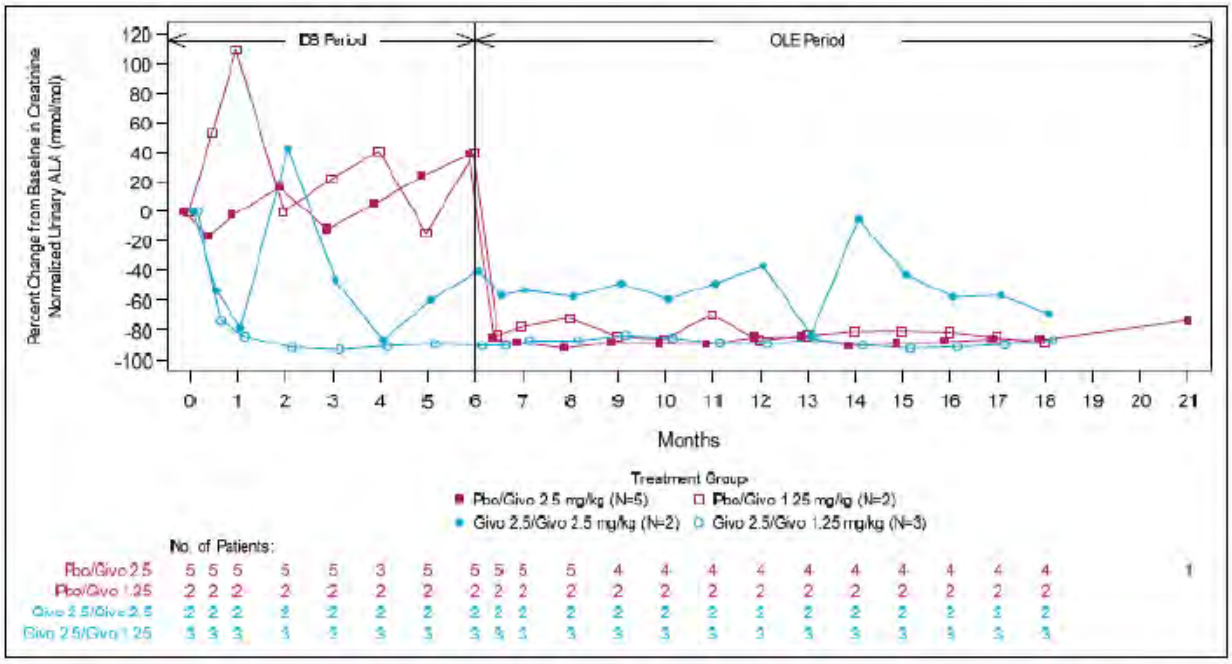
注：2 例の場合、測定値及び低下率いずれも平均値（個別値）で示す。

a) ギボシラン 2.5 mg/kg 投与は、二重盲検期間（最長 6 ヵ月）のデータは、ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群（2 例）及びギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群（3 例）のデータを併合した。ギボシラン投与後 12 ヵ月及び 18 ヵ月については、ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群（2 例）のデータを示す。

b)ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は二重盲検期間及び OLE 期間に複数回の break-through 発作を発現した。発作発現に近い時点で尿試料を複数回採取した結果、いくつかの時点で高い尿中 ALA 値及び PBG 値が観察された。しかし、本被験者の ALA 及び PBG の低下率はそれぞれ最大 83.5%及び 77.0%まで低下した。

Source: [5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings、Table 14.2.4.4.1A.

図 2.7.2.2-26 003 試験東アジア AHP 患者：二重盲検期間及び OLE 期間の来院ごとの尿中 ALA 値の変化率の平均値

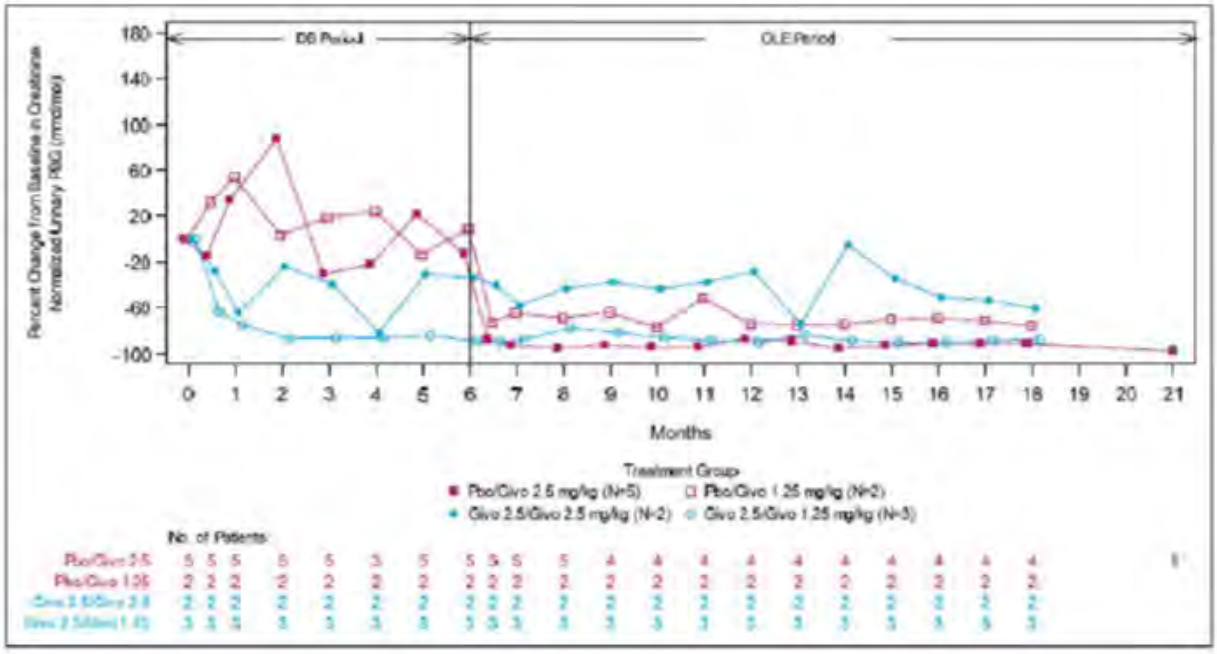


Abbreviations: AHP=Acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo.

注：ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は二重盲検期間及び OLE 期間に複数回の break-through 発作を発現した。発作に近い時点で尿試料を複数回採取した結果、いくつかの時点で高い尿中 ALA 値及び PBG 値が観察された。

Source: [5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings、Figure 14.2.2.1.6A.

図 2.7.2.2-27　003 試験東アジア AHP 患者：二重盲検期間及び OLE 期間の来院ごとの尿中 ALA 値の変化率の平均値



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

注：ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は二重盲検期間及び OLE 期間に複数回の break-through 発作を発現した。発作に近い時点で尿試料を複数回採取した結果、いくつかの時点で高い尿中 ALA 値及び PBG 値が観察された。

Source:　[5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings、Figure 14.2.2.2.6A.

(4)　東アジア人の免疫原性

東アジア人被験者では、治療下で誘導された又はブーストされた ADA は認められなかった。

2.7.2.2.4　004 試験：CHE 被験者を対象とした第 I 相 DDI 試験

治験の標題：CHE 被験者を対象にミダゾラム、カフェイン、ロサルタン、オメプラゾール及びデキストロメトルファンの薬物動態にギボシランが及ぼす影響を検討する DDI 試験

2.7.2.2.4.1　治験デザイン

004 試験は、CHE 被験者を対象として、主要な CYP 酵素の活性にギボシランが影響を及ぼす可能性を評価する第 I 相、オープンラベル、DDI 試験であった。ギボシラン 2.5 mg/kg 投与が CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 酵素活性に及ぼす影響を、カクテル法で評価した。CHE 被験者に、ミダゾラム 5 mg（CYP3A4 基質）、カフェイン 200 mg（CYP1A2 基質）、ロサルタン 50 mg（CYP2C9 基質）、オメプラゾール 40 mg（CYP2C19 基質）及びデキストロメトルファン 30 mg（CYP2D6 基質）を含む CYP プローブ基質カクテルを Day 1 及び Day 36 に 2 回単回投与し、その間の Day 8 にギボシラン 2.5 mg/kg を単回投与した。PK 評価用の試料を経時的に採取し、血漿中プローブ基質、

ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定した。PK、PD 及び ADA 評価用の試料採取スケジュールを表 2.7.2.1-3 に示す。

2.7.2.2.4.2 内訳及び人口統計学的特性

10 例の CHE 被験者が組み入れられ、9 例が CYP プローブ基質カクテルの投与を完了した。1 例は Day 8 のギボシラン投与後に同意を撤回し、治験を中止した。被験者の年齢は 3[redacted]～5[redacted] 歳、女性[redacted]例、男性[redacted]例であり、全被験者が白人であった。全体の平均年齢（SD）は 49.5（6.96）歳、平均体重（SD）は 70.5（8.82）kg であった（[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR、10.1 項、10.2 項参照）。

2.7.2.2.4.3 薬物動態の結果

ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータを表 2.7.2.2-15 に要約する。

表 2.7.2.2-15 004 試験：CHE 被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を単回投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）

PK Parameter	Givosiran (N=10)	AS(N-1)3′ Givosiran (N=10)
T_{max} (h)[a]	3.05 (0.47, 8.00)	7.00 (1.50, 12.13)
C_{max} (ng/mL)	429 (25.2)	219 (35.5)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	5880 (15.1)[b]	3130 (31.6)[c]
$t_{1/2}$ (h)	6.06 (46.02)[b]	6.45 (40.69)[c]
MRC_{max}[d]	–	0.513 (26.8)
MR_{AUC}[d]	–	0.503 (20.0)[c]

Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; CHE=chronic high excreter; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; MR_{AUC}=metabolite-to-parent ratio for AUC_{0-24}; MRC_{max}=metabolite-to-parent ratio for C_{max}; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug, T_{max}=time of maximum concentration.

a) T_{max}については中央値（最小値-最大値）を示す。

b) N=9

c) N=5

d) 未変化体 C_{max} 又は AUC_{0-24} に対する代謝物 C_{max} 又は AUC_{0-24} の比。

Source: [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR Table 7.

AS(N-1)3′ギボシランの $t_{1/2}$ はギボシランと同程度であった。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量のばらつきは小さかった（変動係数［CV］＝15%～36%）。ギボシランの AUC に対する代謝物 AUC の比の平均値は 50%であった。

2.7.2.2.4.4 薬力学の結果

尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値のベースラインからの変化を表 2.7.2.2-16 に要約する。Day 36 の尿中の *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値の中央値は、ベースライン値と比較して

ギボシラン投与によってそれぞれ 65.2%、87.1%、94.7%低下した。これらの低下は 001 試験の結果と一致した（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 19、Table 20、Table 21 参照）。検討した薬物相互作用はヘム生合成経路に対するギボシランの PD 効果に起因するものであるため、この結果は、DDI 評価時点（Day 36）で最大の標的阻害が達成され、持続していたことを示す。

表 2.7.2.2-16 004 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg を単回投与したときの尿中 PD バイオマーカーの測定値及びベースラインからの変化率の中央値（範囲）

Study Visit	*ALAS1* mRNA[a]	ALA (mmol/mol CR)	PBG (mmol/mol CR)
Baseline[b], n[c]	10	10	10
Actual value, mmol/mol CR	2.45 (0.96 – 2.69)	6.64 (3.27 – 17.6)	13.2 (6.79 – 33.8)
Day 36, n[c]	9	9	9
Actual value, mmol/mol CR	0.73 (0.34 – 1.14)	0.610 (0.41 – 1.24)	0.530 (0.23 – 2.60)
Percent lowering from baseline	65.2 (53.5 – 71.7)	87.1 (82.1 – 96.1)	94.7 (82.6 – 98.8)

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; ALAS=5'-aminolevulinate synthase 1; CR=creatinine; mRNA=messenger RNA; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics.

a) 健康成人の値に対する比を示す。

b) *ALAS1* mRNA 濃度のベースライン＝ギボシラン投与（Day 8）前の最後の測定値。ALA 及び PBG 値のベースライン＝CYP プローブ基質カクテル投与（Day 1）前の最後の測定値。

c) 1 例は Day 8 終了後に治験薬投与を中止したため、Day 36 の測定値には計上していない。要約統計量の算出時には、この被験者を除外した。

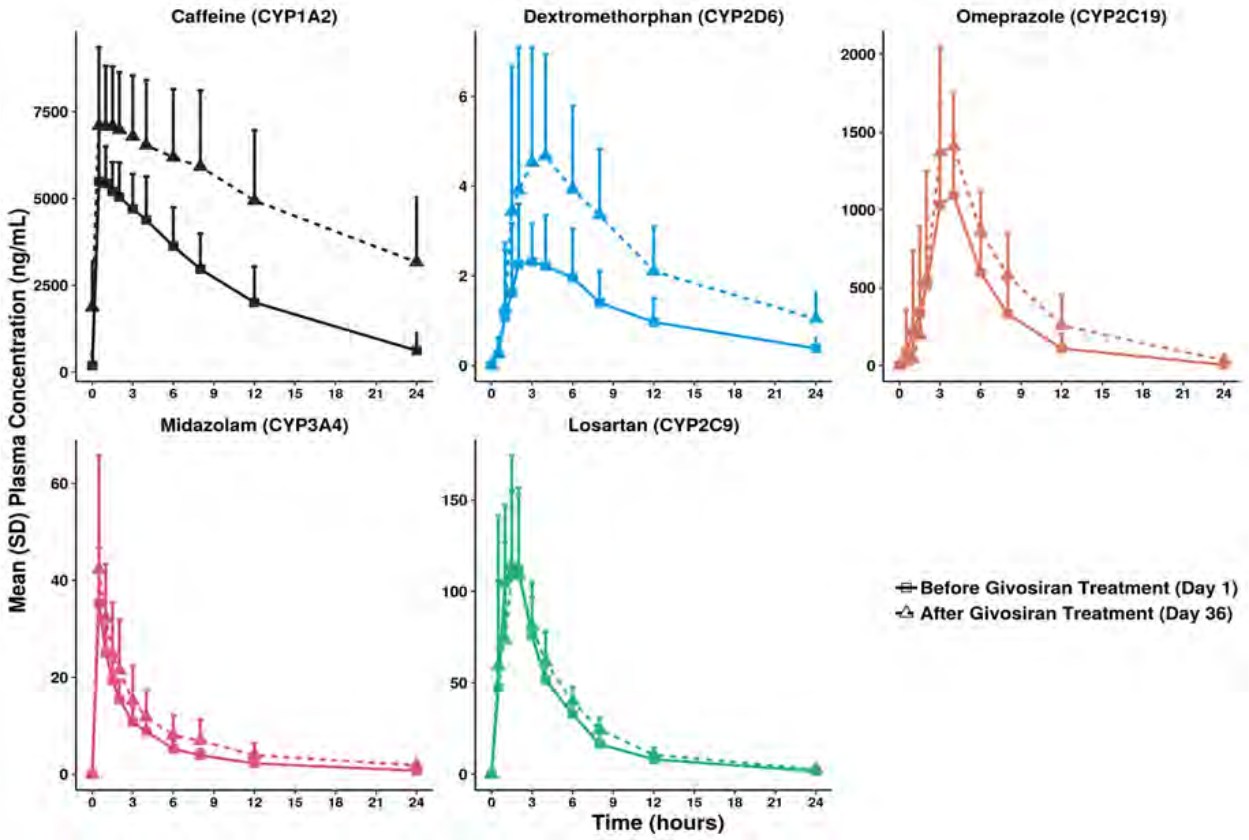
Source: [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR Table 14.2.3.1.

2.7.2.2.4.5 CYP 基質に対するギボシランの影響

ギボシラン投与前（Day 1）及び投与後（Day 36）のカフェイン、デキストロメトルファン、オメプラゾール、ミダゾラム及びロサルタンの平均血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-28 に示す。

カフェイン、デキストロメトルファン、オメプラゾール、ミダゾラム及びロサルタンの PK パラメータに及ぼすギボシランの影響を表 2.7.2.2-17 に要約し、図 2.7.2.2-29 に示す。

図 2.7.2.2-28　004 試験：ギボシラン投与前（Day 1）及び投与後（Day 36）の CYP 基質の血漿中濃度－時間推移（平均値+SD）



Abbreviations:　CYP=cytochrome P450; SD=standard deviation.

注：検出限界未満の濃度を 0 として要約統計量を算出した。

Source:　[5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR Figure 4.

表 2.7.2.2-17　004 試験：ギボシラン投与前（Day 1）及び投与後（Day 36）の CYP 基質の PK パラメータの平均値（%CV）及び GLSM 比（90% CI）

Substrate, Dose (Enzyme)	N	Day	Mean (%CV)				GLSM Ratio (90% CI)	
			C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$
Caffeine, 200 mg (CYP1A2)	10	1	5980 (20.3)	58700 (35.6)	66100 (43.6)[a]	6.28 (40.7)	1.28 (1.09 – 1.51)	3.07 (2.13 – 4.42)
	9	36	7730 (25.2)	120000 (38.0)	218000 (61.0)[a]	17.3 (47.4)		
Dextromethorphan, 30 mg (CYP2D6)	10	1	2.88 (55.9)	26.7 (50.6)	31.5 (53.8)[a]	8.44 (18.0)	2.00 (1.59 – 2.51)	2.37 (1.96 -2.85)
	9	36	5.38 (51.0)	57.1 (48.8)	71.1 (53.4)	8.72 (18.0)		
Omeprazole, 40 mg (CYP2C19)	10	1	1420 (21.8)	6380 (36.7)	6410 (36.6)	2.19 (22.8)	1.13 (0.969 – 1.31)	1.59 (1.39 – 1.81)
	9	36	1590 (24.5)	9650 (40.9)	9870 (42.9)	3.24 (33.3)		
Midazolam, 5 mg (CYP3A4)	10	1	35.6 (30.8)	120 (27.2)	128 (28.0)	6.24 (29.6)	1.20 (1.01 – 1.42)	1.45 (1.20 – 1.75)
	9	36	44.3 (48.1)	177 (51.4)	200 (56.9)[a]	7.58 (31.8)		
Losartan, 50 mg (CYP2C9)	10	1	135 (32.3)	562 (24.3)	574 (24.3)	4.67 (17.4)	0.970 (0.765 – 1.23)	1.10 (0.977 – 1.24)
	9	36	138 (49.1)	626 (32.7)	644 (32.7)	4.50 (18.5)		

表 2.7.2.2-17　004 試験：ギボシラン投与前（Day 1）及び投与後（Day 36）の CYP 基質の PK パラメータの平均値（%CV）及び GLSM 比（90% CI）（続き）

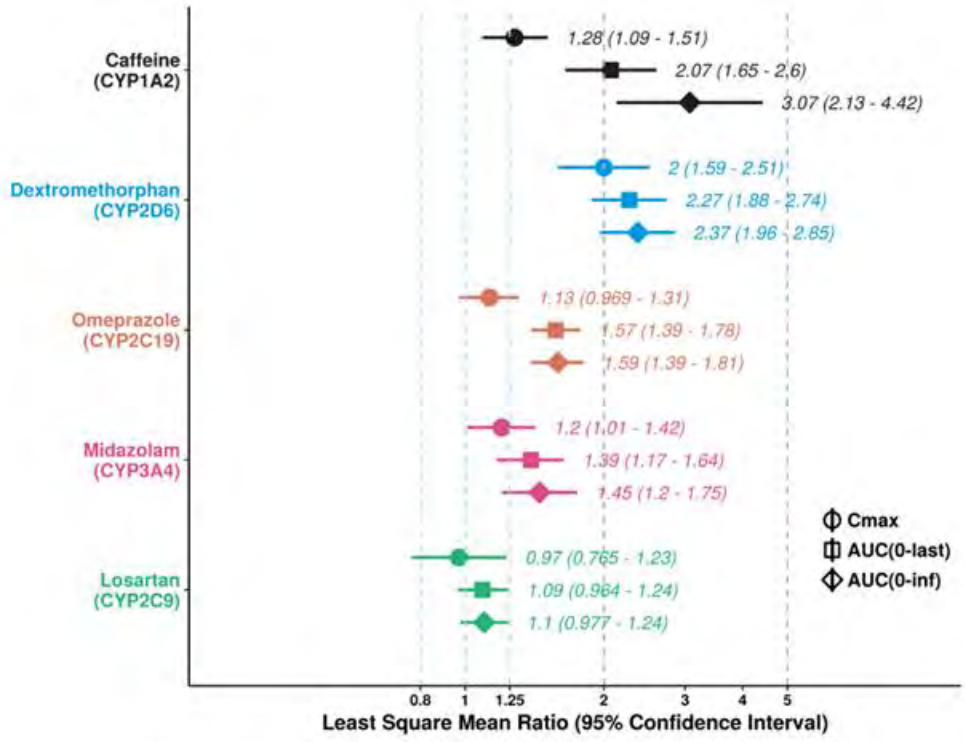
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\ last}$= area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome P450; GLSMR=geometric least square mean ratio; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug.

注：GLSM 比は、Day 1（ギボシラン投与前）に対する Day 36（ギボシラン投与後）の PK パラメータの比として算出した。

a) PK 試料採取スケジュールが限られているため、最終時点から無限大時間まで外挿した面積が 20%を超えた場合は $AUC_{0-\infty}$を除外しなかった。

Source: [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR Table 8 and Table 10.

図 2.7.2.2-29 004 試験：さまざまな CYP 基質の曝露量に及ぼすギボシランの影響



Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\ last}$=area under the plasma concentration time curve from time of dosing to the last measurable time point; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CYP=cytochrome P450; PK=pharmacokinetics.

注：最小二乗平均比＝PK パラメータの Day 36／Day 1 の比

Source: [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR Figure 5.

ギボシラン投与により、以下の影響が認められた（図 2.7.2.2-29）。

- カフェインの C_{max} が 1.28 倍、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）が約 3.07 倍に増加
- デキストロメトルファンの C_{max} が 2.00 倍、$AUC_{0-\infty}$が 2.37 倍に増加
- オメプラゾールの C_{max} が 1.13 倍、$AUC_{0-\infty}$が 1.59 倍に増加
- ミダゾラムの C_{max} が 1.20 倍、$AUC_{0-\infty}$が 1.45 倍に増加
- ロサルタンの曝露量に対する影響は認められなかった（幾何平均の比がほぼ 1）。

以上の結果から、ギボシランは CYP1A2 及び CYP2D6 の活性を中程度に低下させ、CYP3A4 及び CYP2C19 の活性をわずかに低下させ、CYP2C9 の活性には影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.2.4.6 免疫原性

10 例全員がギボシランの投与を受け、これらの被験者で ADA 発現の有無を評価した。9 例から、投与前（ベースライン）及び投与後の両時点で ADA 検査用の試料を採取した。本試験では、治療下で発現した ADA は認められなかった（[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR、11.2.5 項参照）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態の比較

2.7.2.3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄

放射性標識したギボシランを用いたヒト ADME 試験を実施しなかった。ラットに放射性標識したギボシランを投与した ADME 試験で、単回投与 60 日後まで放射能が検出され、ギボシランの体内滞留時間が長いことが示唆された（[2.6.4.6.2]項参照）。ヒトにギボシランを投与したとき、投与 24 時間後に血漿中ギボシラン及びその活性代謝物は検出されなかったが、CHE 被験者でのギボシランの PD 効果は単回投与 10 ヵ月後まで維持されたことから、ギボシランが肝臓中に長時間残存することが示唆された（2.7.2.2.1.4（1）項）。非臨床試験データを用いたアロメトリックスケーリング及びヒトでの PK/PD モデルでは、肝臓でのギボシランの $t_{1/2}$ は約 122 日と推定された（2.7.2.3.4.3（2）項）。すなわち、ヒトに放射性標識したギボシランを投与すると放射線へ長時間曝露されることになり、被験者の安全が脅かされ健康被害を引き起こす可能性が予測された。非臨床試験で、ラットでのギボシランの代謝はヒトと同様であり、主要代謝物として AS(N-1)3′ギボシランが生成することが示された。また、ギボシランの分布もヒトとラットで同様であると推定される。したがって、放射性標識体を用いたヒト ADME 試験の実施に代えて、非臨床試験及び臨床試験で累積したデータを用いて、ヒトでのギボシランの薬物動態を評価した。

本項に示したヒトでのギボシランの ADME 特性は、001、002、003 及び 004 試験の PK データに加え、放射性標識体を用いたラットの ADME 試験（[2.6.4.6.2]項参照）、ラット及びサルを用いた非臨床 PK 試験（[2.6.4.3]、[2.6.4.4]、[2.6.4.5]、[2.6.4.6]項参照）で得たデータに基づいている。

（1） 吸収

ヒトに皮下投与したとき、ギボシランは速やかに注射部位から血漿中に吸収され、T_{max} の中央値の範囲は 0.5～5 時間であった（表 2.7.2.2-3）。AS(N-1)3′ギボシランの T_{max} の中央値の範囲は 1～8 時間であった（表 2.7.2.2-4）。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から中等度であった。

ヒトにギボシランを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを算出していない。ラットに放射性標識体を皮下投与したときの注射部位から全身循環への放射能の吸収率が 84%であったことから、皮下投与後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（[4.2.2.4-6] 報告書 AS1-DSM17-018 参照）。

ラット及びサルを用いた非臨床試験で、ギボシランを皮下投与したときの見かけのバイオアベイラビリティは、それぞれ 24%及び 37%であった（[2.6.4]項、表 2.6.4.3-2、表 2.6.4.3-5 参照）。静脈内投与と皮下投与を比較する従来の方法を用いた非臨床試験でのバイオアベイラビリティの推定では、二つの投与経路間でクリアランスが線形性を示すと仮定している。この仮定は、トランスポーターを介して能動的に肝臓に取り込まれるように設計されたギボシランのような siRNA 治療薬には当てはまらない可能性がある。このことは、ラット及びサルに皮下投与したときの肝臓での曝露量は静脈内投与時と比べてそれぞれ 2～7 倍高く（[2.6.4]項、表 2.6.4.4-3、表 2.6.4.4-10 参照）、皮下投与の方が肝臓に取り込まれるギボシラン量が多いという知見から裏付けられる。これは、静脈内

投与直後に血漿中ギボシラン濃度が上昇し、ASGPR が一過性に飽和することで腎臓排泄の割合が高くなり、肝臓中濃度が低下するためと考えられる。これに対して、皮下投与後の注射部位からの吸収は緩徐であり、血漿中ギボシランは ASGPR が飽和するほど高濃度に達しないため、皮下投与後の血漿曝露量は低くなる。放射性標識体を用いたラットでの ADME 試験に基づく真のバイオアベイラビリティは 80%を超えるが、静脈内投与後と皮下投与後で血漿中ギボシランの AUC を比較するとバイオアベイラビリティを過小評価することになる。

東アジア人被験者及び日本人被験者での吸収

ギボシラン 2.5 mg/kg を投与したとき、投与後 2 時間以内の血漿中ピーク濃度が認められ、C_{max} が 518 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 7080 ng·h/mL であり、東アジア人被験者（日本人被験者を含む）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（2.7.2.2.3.3（2）項）。

（2） 分布

臨床試験でギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときと同程度の濃度で、*in vitro* 試験でのギボシランのヒト血漿タンパク結合率は 90%を上回った。血漿タンパク結合率は濃度依存性を示し、ギボシラン濃度の上昇に伴って低下（1 µg/mL では 91.8%、50 µg/mL では 21.1%）したことから、結合部位の飽和が示唆された（[2.6.4.4.1]項参照）。タンパク結合率が高いにもかかわらず、ラット及びサルでギボシランが速やかに肝臓に取り込まれたことから、血漿タンパク質に対する結合親和性は ASGPR に対する結合親和性より低いと考えられた（[2.6.4.4.2]項、[2.6.4.4.4]項参照）。

母集団 PK 解析で推定した中心コンパートメントの Vd/F は、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランのいずれも 10.4 L であった（2.7.2.3.2.3（2）項）。ギボシランは ASGPR を介した肝臓取り込みによって選択的に肝臓に分布するように設計されている。これを反映して、ラット及びサルに皮下投与したときの血漿中濃度－時間曲線下面積に対する肝臓中濃度－時間曲線下面積の比は高く、ラットで 4500、サルで 2500 であった。また、ラット及びサルの肝臓でのギボシランの $t_{1/2}$ は 5～6 日であった（[2.6.4.4.2]項、[2.6.4.4.4]項参照）。ラット及びサルと同様、ヒトでもギボシランは主に肝臓に分布すると予測される。低用量のギボシラン（0.035 mg/kg）で認められた有意な PD 効果は、ヒトでの標的臓器である肝臓への分布の間接的な証拠である。血漿での $t_{1/2}$ は 4～10 時間と短く、24 時間以内に血漿中濃度が LLOQ 未満へと低下した一方で、臨床試験では長期間（70 日超）にわたり PD 効果が認められていることから（2.7.2.2.1.4 項）、肝臓でのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの動態は持続的であることが示された（表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4、表 2.7.2.3-5）。PK/PD モデルからヒト肝臓でのギボシランの $t_{1/2}$ は約 122 日と推定された（2.7.2.3.4.3（2）項）。

放射性標識体を用いたラット ADME 試験で、放射能濃度（ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの両方に由来する）は肝臓で最も高く、次いでリンパ節及び腎臓で高かった（[2.6.4.4.3]項参照）。腎臓のギボシラン濃度は低く、サルにギボシラン 10～100 mg/kg を投与したときの腎臓中濃度は肝臓に比べて 34～1062 倍低かった（[2.6.4]項、表 2.6.4.4-26 参照）。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランは脳及び心臓組織に分布せず（放射能が検出されない）、その他の組織への分布も極めて小さかった。雄ウサギにギボシランを単回皮下投与したとき、精液中に微量のギボシランが検出された（[2.6.4.6.3]項参照）。ギボシランは母ラットの胎盤にはほとんど分布せず、ラット及びウサギの胎仔に移行しなかった（[2.6.4.4.5.3]項、[2.6.4.4.5.4]項参照）。

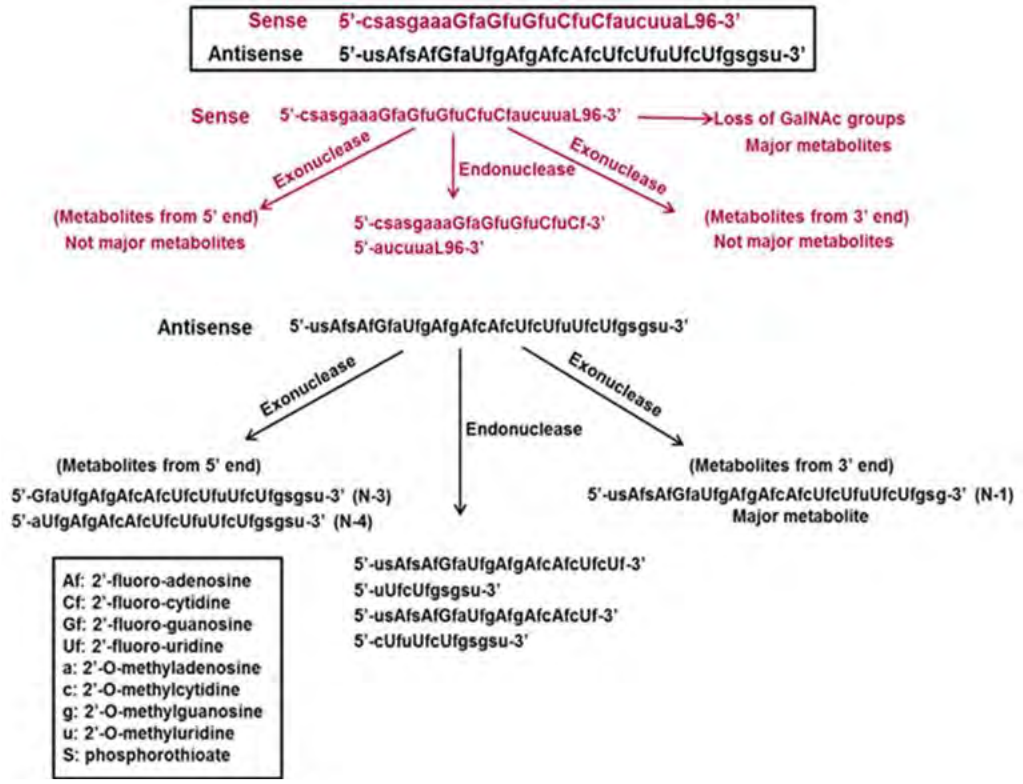
東アジア人被験者及び日本人被験者での分布

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とで同様であると推測された。母集団 PK モデルで、東アジア人被験者と非東アジア人被験者の中心コンパートメントの Vd/F の推定値が同程度であることが確認された。ギボシラン投与量に対する見かけの肝臓分布の割合は、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（2.7.2.3.2.3（2）項）。

（3） 代謝

ギボシランの代謝経路に関する情報は、ヒト血清及び肝 S9 画分を用いた *in vitro* 試験、ヒト臨床試料を用いた代謝プロファイリング及び放射性標識体を用いたラット ADME 試験から得た。ヒトでのギボシランの推定代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示す。

図 2.7.2.3-1 ヒトでのギボシランの推定代謝経路



注：L96=三つの GalNAc（N-アセチルガラクトサミン）×リンカー

Source: [2.6.4]、図 2.6.4.5-1

In vitro インキュベーション試験

In vitro 試験で、ギボシランをヒト血清又は肝 S9 画分と共にインキュベートしたとき、アンチセンス鎖の代謝速度はセンス鎖に比べてやや大きいことが示された。ヒト血清中に残存するアンチセンス鎖及びセンス鎖の割合は、それぞれ約 89%及び 95%であった。同様にヒト肝 S9 画分と共にインキュベートしたときに残存するアンチセンス鎖及びセンス鎖の割合はそれぞれ、約 49%及び 65%であった（[2.6.4.5.1]項参照）。センス鎖の安定性の高さは、エキソヌクレアーゼのアクセスを制限

する 3′末端の GalNAc リガンド及びリンカーによる立体障害によるものと考えられた（[2.6.4.5.2.1]項参照）。

ヒト肝 S9 画分を用いた代謝プロファイリングから、ギボシランのアンチセンス鎖から 2 種類の主要代謝物、すなわち、最も量の多い AS(N-3)5′ギボシラン（5′末端からヌクレオチド 3 個が切断）及び AS(N-1)3′ギボシラン（3′末端からヌクレオチド 1 個が切断）が生成することが示された。一方、ラット及びサルの血清及び血漿を用いた代謝プロファイリングの結果から、AS(N-1)3′ギボシランが主要代謝物であることが確認された（[2.6.4.5.2]項参照）。また、センス鎖の推定代謝物は、3′末端から 1、2 又は 3 個すべての GalNAc 部分が切断して生成することも示された（[2.6.4.5.3]項参照）。

臨床代謝プロファイリング

001 試験の被験者 2 例から得た血漿及び尿試料を用いた最初の代謝プロファイリングで、ヒトでは AS(N-1)3′ギボシランが血漿及び尿中に検出される唯一の代謝物であることが確認された。これはラット及びサルでの結果と一致しており、検討したいずれの動物種の循環血中でも AS(N-3)5′ギボシランは生成しないことが示された。

AS(N-1)3′ギボシランは、ギボシランと同様の薬理活性を有する活性代謝物であり（[2.6.2.2.1.3]項参照）、血漿中でギボシランの 45%の曝露量を占める主要代謝物であった（表 2.7.2.2-4）。血漿及び尿中には、1 又は 3 個の GalNAc 部分が切断された微量のセンス鎖代謝物も検出された（[2.6.4.5.3]項参照）。

放射性標識体を用いたラット ADME 試験

放射性標識したギボシランを用いたヒト ADME 試験を実施しておらず、ギボシランの代謝経路に関する情報は、放射性標識体を用いたラット ADME 試験から得た（[2.6.4.5.4]項参照）。臨床試験と同様、ラット血漿中で検出された薬物関連物質はギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランのみであり、それぞれ総放射能の 54%及び 13%に相当した。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランは、それぞれ投与した放射能の合計 3.38%及び 0.971%が尿中に排泄された。胆汁中の主要放射性成分として、それぞれ投与量の 6%及び 5%に相当するギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランが認められ、薬物関連物質の肝胆系排泄が示された。また、3′及び 5′末端からヌクレオチドが切断されて生成する 5 種類の微量のアンチセンス鎖代謝物（投与量の 1%未満）も確認された（[2.6.4.5.4]項参照）。

ギボシランはヌクレアーゼによって代謝され、肝 S9 画分を用いた *in vitro* 試験で確認されているように、CYP 酵素による代謝を受けない（[2.6.4.5.1]項参照）。

全体として、ギボシランの *in vitro* 代謝プロファイルは、*in vivo* 試料で認められた代謝プロファイルと同様であり、ヒトを含めて、検討したすべての動物種で同様であった。

東アジア人被験者及び日本人被験者での代謝

ギボシランの代謝プロファイルは、東アジア人被験者と非東アジア人被験者とで同様であると推測された。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 AS(N-1)3′ギボシランへと代謝され、AS(N-1)3′ギボシランの曝露量はギボシランの曝露量の約 55%～70%であった（表 2.7.2.2-11、未変化体に対する代謝物の比、2.7.2.2.3.3（2）項）。東アジア人被験者での血漿中の代謝割合のモデル推定値は 33%であった（非東アジア人被験者では 36%、2.7.2.3.2.3（4）項）。

（4） 排泄

ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランは血漿から速やかに消失し、モデルで推定した CL/F はそれぞれ 36.6 及び 23.4 L/h であり、ギボシランの $t_{1/2\beta}$ は 5.37 時間であった（2.7.2.3.2.3（2）項、表 2.7.2.3-5）。

CL_R は、ギボシランで 1.22～9.19 L/h、AS(N-1)3′ギボシランで 1.4～12.34 L/h であった（2.7.2.3.2.2（2）項）。母集団 PK モデルで推定したギボシランの CL_R は総クリアランスの 12%であった（2.7.2.3.2.3（2）項）。ヒトに単回及び反復投与したときの投与量に対する 24 時間以内の尿中回収率は、ギボシランが 5%～14%、AS(N-1)3′ギボシランが 4%～13%であった（表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4）。CL_R は顕著に高く、eGFR（平均的成人で 4.5 L/h）に近い値であったことから、腎排泄がヒトでのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの排泄に十分効率的な経路であることが示唆された。しかし、ASGPR を介した大容量で効率的な肝取り込みに比べ、CL_R の総クリアランスに占める割合は低かった。

放射性標識体を用いたラット ADME 試験で、投与した放射能の 57.8%の薬物由来放射能が投与 56 日後までにラットの尿中に排泄された（[2.6.4.5.4]項、[2.6.4.6.2]項、[4.2.2.4-6] 報告書 AS1-DSM17-018 参照）。しかし、投与 14 日後までのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの排泄率は、それぞれ 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ことが示唆された。

ラットでは肝胆道系排泄は重要な排泄経路であり、投与 168 時間後までに約 27.4%（ギボシランとして 6%、AS(N-1)3′ギボシランとして 5%）の放射能が、胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中に回収された。一方、この期間中に糞中に回収された放射能は 14.3%のみであり（ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランなし）、胆汁中に排泄されたギボシラン及びその切断産物は全身循環に再吸収され（腸肝循環）、最終的に尿中に排泄されることが示唆された。このことからも、ラットの尿中に低濃度の薬物由来放射能が投与後長期間検出されることが説明できる。

<u>東アジア人被験者及び日本人被験者での排泄</u>

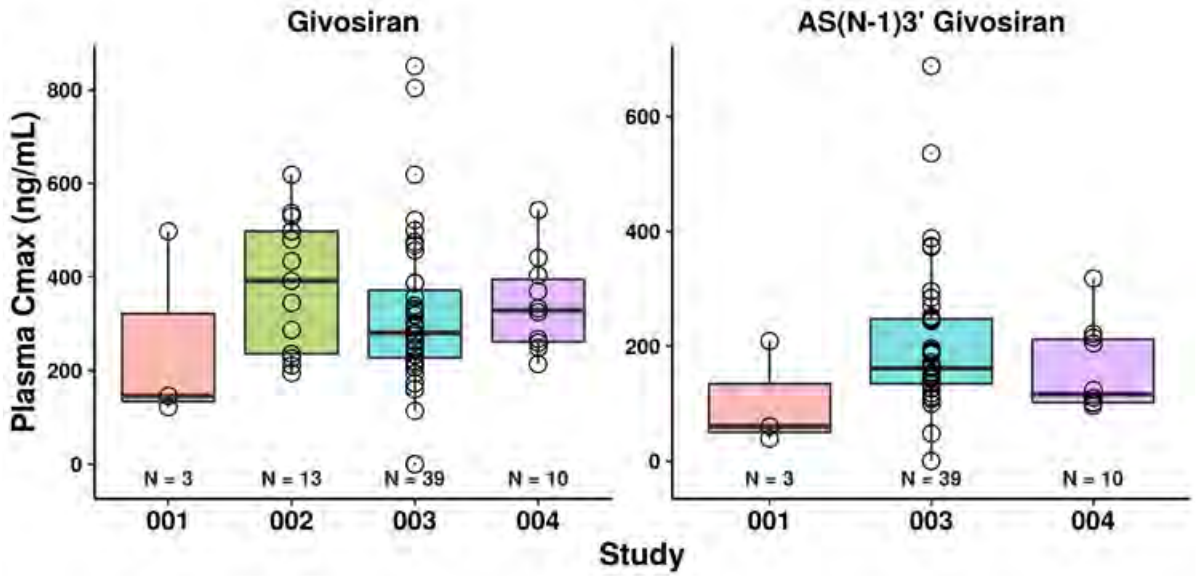
ギボシランの尿中排泄は、東アジア人被験者と非東アジア人被験者で同様であった。非東アジア人被験者と同様に、東アジア人被験者のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの CL_R は eGFR（2～3 L/h）と同程度であった。単回及び反復投与したときの投与量に対する 24 時間以内の尿中回収率は、ギボシランが 7%～9%、AS(N-1)3′ギボシランが 5%～8%であった（2.7.2.2.3.3（2）項）。

2.7.2.3.1.2 全臨床試験を通してのギボシランの薬物動態の比較

001（2.7.2.2.1.3 項）及び 004 試験（2.7.2.2.4.3 項）では経時的に採取した試料、並びに 002（2.7.2.2.2.3 項）及び 003 試験（2.7.2.2.3.2（2）項）ではスパースサンプリング試料に基づき、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK を評価した。各試験の併合データを用いた母集団モデルに基づくギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの解析結果を 2.7.2.3.2 項に示す。

四つの臨床試験で、ギボシラン 2.5 mg/kg を皮下投与したときの血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} を比較した結果を図 2.7.2.3-2 に示す。

図 2.7.2.3-2 各試験で AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; C_{max}=maximum observed plasma concentration

注：投与 2 時間後の濃度を C_{max} とみなす。001 試験 C の Day 84、002 試験の Month 6、003 試験の month 5、004 試験の Day 8 のデータを示す。002 試験では、AS(N-1)3′ギボシランの測定は行わなかった。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.7.

PK 比較が可能な十分な被験者数（各試験で 10 例超）を評価対象とした 002、003 及び 004 試験の血漿中ギボシランの C_{max} の範囲は、大きく重なった。同様に、血漿中 AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の範囲でも、003 及び 004 試験で重なりがみられた。ただし、002 試験では AS(N-1)3′ギボシラン濃度を測定しておらず、001 試験ではギボシラン 2.5 mg/kg QM 群に組み入れられた被験者は 3 例のみであったことに注意する必要がある。001 試験では、ギボシラン及びその代謝物の C_{max} が低く、変動が大きかったが、これは被験者数が少ないことが原因である可能性がある。重要なこととして、001 試験の C_{max} の範囲は 003 試験の範囲に完全に収まった。したがって、002、003 及び 004 試験の結果から、各試験の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は一貫しており、同様であると結論づけられた。

2.7.2.3.2 母集団 PK 解析

001、002 及び 003 試験での併合データを用いたモデルによって、CHE 被験者及び AHP 患者にギボシランを単回及び反復投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK を評価した。本項には、これらの解析結果を要約する。方法及び結果に関する詳細情報を、解析報告書に示す（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」参照）。

2.7.2.3.2.1 目的

母集団 PK 解析の目的は以下のとおりであった。

- CHE 被験者及び AHP 患者にギボシランを単回及び反復投与したときの血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度推移を説明できる母集団 PK モデルを構築する。
  - 個体内及び個体間変動の定量
  - PK の個体間変動を説明する共変量効果の特定
- 青年期（12 歳以上、18 歳未満）及び成人被験者を対象としたギボシランの PK 曝露量（C_{max} 及び AUC）を推定することによって、青年期被験者へのギボシラン投与の裏付けを行う。

2.7.2.3.2.2 方法

（1） 母集団 PK データセット

001、002 及び 003 試験で、単回及び反復投与したときの血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度データを併合した。ギボシランを 1 回以上投与され、一つ以上の評価可能な濃度が得られている被験者 125 例（CHE 被験者 14 例［11.2%］、AHP 患者 111 例［88.8%］）を母集団 PK モデルの解析対象とした。001 試験 A のギボシラン 0.035 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群では、全時点の血漿中ギボシラン濃度が BLQ であったため、母集団 PK の解析対象から除外した。PK モデルに含めた被験者の人口統計学的特性（カテゴリカル変数及び連続変数）の記述統計量をそれぞれ、表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2 に要約した。

併合データセットに含まれる被験者の年齢の中央値（範囲）は 38 歳（19～65 歳）、体重の中央値（範囲）は 66.2 kg（39.5～131 kg）であり、女性（88%）及び白人（80%）の割合が高かった。ベースラインで正常腎機能被験者は 30 例（24.0%）、軽度腎機能障害被験者は 59 例（47.2%）、中等度腎機能障害被験者は 35 例（28%）、重度腎機能障害被験者は 1 例（0.8%）であった。

また、ベースラインの正常肝機能被験者は 112 例（89.6%）、軽度肝機能障害被験者は 11 例（8.8%）、中等度及び重度肝機能障害被験者は各 1 例（0.8%）であった。3 例（軽度、中等度及び重度の肝機能障害、各 1 例）の被験者では、ベースラインのビリルビン値が上昇し、肝機能分類に交絡する可能性があるジルベール症候群に罹患していたことに注意する必要がある。さらに、中等度（1 例）又は重度（1 例）肝機能障害被験者数が少なかったことから、共変量評価及びグラフ表示では、これら 2 例の被験者を軽度肝機能障害被験者に統合した。

東アジア人被験者は 12 例（9.6%）であった。投与前に ADA 陽性が 4 例に認められ、投与後に発現した ADA 陽性は 1 例であった。

表 2.7.2.3-1 母集団 PK 解析の各試験の被験者のベースライン特性（カテゴリカル変数）

Baseline Characteristics	Count (%)			
	ALN-AS1-001 (N=27)	ALN-AS1-002 (N=16)	ALN-AS1-003 (N=94)	Overall[a] (N=125)
Sex				
Male	[redacted]	[redacted]	10 (10.6%)	15 (12.0%)
Female	[redacted]	[redacted]	84 (89.4%)	110 (88.0%)
Race				
White	[redacted]	[redacted]	73 (77.7%)	100 (80.0%)
Black or African American	[redacted]	[redacted]	1 (1.1%)	3 (2.4%)
Asian	[redacted]	[redacted]	15 (16.0%)	17 (13.6%)
Native Hawaiian/Pacific Islander	[redacted]	[redacted]	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Other	[redacted]	[redacted]	4 (4.3%)	4 (3.2%)
Race Group				
Non-East Asian	27 (100%)	16 (100%)	82 (87.2%)	113 (90.4%)
East Asian	0 (0%)	0 (0%)	12 (12.8%)	12 (9.6%)
Renal Function				
Normal	8 (29.6%)	4 (25.0%)	21 (22.3%)	30 (24.0%)
Mild RI	12 (44.4%)	7 (43.8%)	46 (48.9%)	59 (47.2%)
Moderate RI	7 (25.9%)	5 (31.2%)	26 (27.7%)	35 (28.0%)
Severe RI	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Hepatic Function				
Normal	24 (88.9%)	15 (93.8%)	84 (89.4%)	112 (89.6%)
Mild HI	3 (11.1%)	1 (6.2%)	8 (8.5%)	11 (8.8%)
Moderate HI	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Severe HI	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Patient Type				
AHP	13 (48.1%)	16 (100%)	94 (100%)	111 (88.8%)
CHE	14 (51.9%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (11.2%)

表 2.7.2.3-1 母集団 PK 解析の各試験の被験者のベースライン特性（カテゴリカル変数）（続き）

Baseline Characteristics	Count (%)			
	ALN-AS1-001 (N=27)	ALN-AS1-002 (N=16)	ALN-AS1-003 (N=94)	Overall[a] (N=125)
Antidrug antibodies				
Absence (Negative)	20 (74.1%)	15 (93.8%)	91 (96.8%)	115 (92.0%)
Presence (Positive)[b]	2 (7.4%)	1 (6.2%)	3 (3.2%)	5 (4.0%)
Not available	5 (18.5%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4.0%)

Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; AHP=acute hepatic porphyria; AST=aspartate aminotransferase; CHE=chronic high excreter; eGFR=estimated glomerular filtration rate; HI=hepatic impairment; RI=renal impairment; ULN=upper limit of normal.

注：人種が複数該当する被験者は Other に含めた。

注：腎機能障害の分類は、FDA ガイダンス（Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function、米国食品医薬品局［FDA］Center for Drug Evaluation and Research［CDER］及び Center for Biologics Evaluation and Research[31]、2010 年 2 月）に基づく。正常：eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上、軽度：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、中等度：eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、重度：eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満

注：肝機能分類は、NCI-ODWG（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）の肝機能障害基準 [32] に基づく。正常：総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下、軽度：総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下）

a) 複数の試験に参加した被験者は、最初に得られた値を用いることとし、Overall のカラムでは 1 回のみカウントした。総被験者数 125 例には、001 試験でギボシランの投与を受けた被験者 27 例、001 試験でプラセボ、002 試験でギボシランの投与を受けた被験者 4 例、003 試験でギボシランの投与を受けた被験者 94 例が含まれる。

b) 該当する試験で 1 回以上 ADA 陽性となった被験者。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Table 5, Table 6.

表 2.7.2.3-2　母集団 PK 解析の各試験の被験者のベースライン特性（連続変数）

Baseline Characteristics	ALN-AS1-001 (n=27)	ALN-AS1-002 (n=16)	ALN-AS1-003 (n=94)	Overall[a] (n=125)
Age (years)				
Mean (SD)	39.3 (11.2)	37.4 (12.0)	38.8 (11.4)	39.0 (11.3)
Median [min, max]	3[redacted] [2[redacted] 5[redacted]	3[redacted] [2[redacted] 6[redacted]	37.5 [19.0, 65.0]	38.0 [19.0, 65.0]
Weight (kg)				
Mean (SD)	73.3 (15.8)	75.8 (18.5)	66.8 (16.2)	69.0 (16.8)
Median [min, max]	[redacted]	[redacted]	65.0 [39.5, 131.3]	66.2 [39.5, 131.3]
eGFR[b] (mL/min/1.73 m^2)				
Mean (SD)	77.7 (25.5)	75.1 (27.5)	72.9 (26.4)	74.0 (26.4)
Median [min, max]	71.2 [38.5, 141]	74.4 [38.5, 126]	67.0 [26.0, 151]	69.3 [26.0, 151]

Abbreviations:　eGFR=estimated glomerular filtration rate; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

a) 複数の試験に参加した被験者は、最初に得られた値を用いることとし、Overall のカラムでは 1 回のみカウントした。

b) 共変量解析では、eGFR の上限を 120 mL/min/1.73 m^2 とした。9 例の被験者で eGFR が 120 mL/min/1.73 m^2 を超えていた。

Source:　[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Table 4.

ギボシランは速やかに肝臓に取り込まれ、血漿中濃度は投与後 24 時間以内に BLQ まで低下した。したがって、特に終末相及び投与 24 時間後の試料採取時点で複数試料の濃度が BLQ であった。

モデルに用いた最終的なデータセットには、ギボシラン用試料 843（濃度測定可能試料 788、BLQ 試料 55）及び AS(N-1)3′ギボシラン用試料 666（濃度測定可能試料 632、BLQ 試料 34）が含まれた。データセットに含めた BLQ 濃度は条件付き尤度法（M3 法）を用いて推定した[33]。

(2)　全般的モデル構築方法及び共変量評価

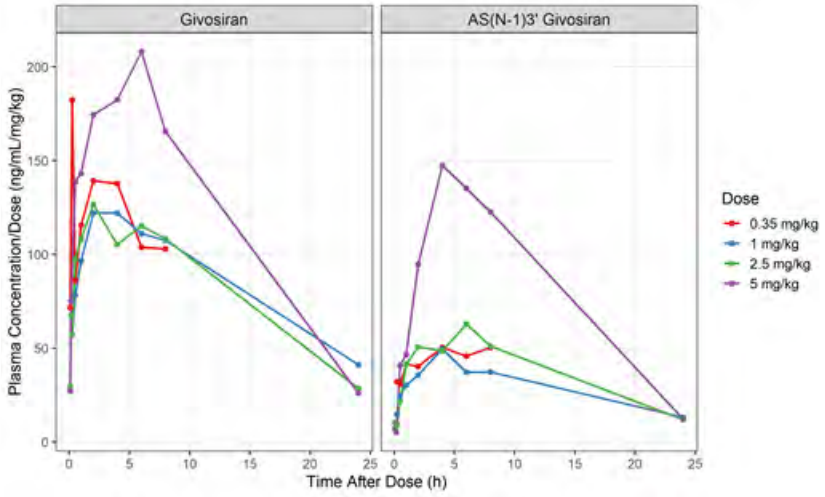
PK モデル構築の考察

ギボシラン 5 mg/kg 投与時のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン曝露量の用量比を上回る増加

全体として、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び AUC は、ギボシラン 0.35～5.0 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した（図 2.7.2.2-4）。しかし、ギボシラン 5.0 mg/kg 群の用量補正値のプロットでは、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与とギボシラン 5.0 mg/kg 投与で、ギボシランの曝露量は用量比を上回って増加した（図 2.7.2.3-3）。このことから、高用量では、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は、用量比を上回って増加することが示唆された。

ギボシランは ASGPR により肝臓に選択的に取り込まれるように設計されている。曝露量の用量比を上回る増加は、ASGPR による肝臓取り込みが一時的に飽和していることを示していると考えられる。このことを裏付ける非臨床 PK 試験データとして、臨床用量を超える用量ではラット及びサル肝臓中のギボシラン曝露量は用量比を下回って増加し、取り込みの飽和が示唆される（[2.6.4]、表 2.6.4.4-10、表 2.6.4.4-18 参照）。この肝臓内取り込みの飽和をギボシラン及びその代謝物である AS(N-1)3′ギボシランの肝クリアランス（CL_H）として PK モデルに組み込んだ。

図 2.7.2.3-3 001 試験：用量で補正した血漿中濃度、中央値（用量別）



Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Figure 4.

Flip flop 現象：

血漿中ギボシラン濃度推移は、消失速度に比べて吸収速度がはるかに遅い flip-flop 現象を反映していると考えられる。このことは、サルの非臨床試験データによって裏付けられている。サルにギボシランを静脈内投与したときの消失は速やかで、$t_{1/2}$ は 0.224 時間であった。一方、サルにギボシランを皮下投与したときの $t_{1/2}$ はこれより長い約 3.53 時間であった（[2.6.4]項、表 2.6.4.3-5 参照）。皮下投与後では $t_{1/2}$ が 10 倍以上長かったことから、吸収速度定数（Ka）が消失速度定数（Ke）に比べて大幅に小さく、その結果として、吸収速度が律速となり終末相消失に至る flip-flop 現象が示唆された。

ギボシランの腎クリアランス：

siRNA 分子は高い極性を示し、CL_R は eGFR とほぼ等しい。このことは、糸球体により濾過される大型極性分子の腎排泄特性と一致する。ヒトでのギボシランの CL_R は 1.22～9.19 L/h、AS(N-1)3′ギボシランの CL_R は 1.4～12.34 L/h であった（[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」、Appendix 11.2.28 参照）。CL_R が eGFR に近い値であったことから、ギボシラン及びその代謝物の腎排泄を個々の被験者のベースラインの eGFR に固定して、構造モデルに組み込んだ。

<u>母集団 PK 解析のモデル構築方法及び共変量評価</u>

PK モデル構築には、構造 PK モデルの作成、IIV 及び予測されない残差変動を組み込んだ変量効果モデルの作成、並びに被験者間のばらつきを説明する共変量効果の評価が含まれる。ギボシランと AS(N-1)3′ギボシランで一つの構造モデルを構築した。

第一段階として、以下に示すように、あらかじめ規定した共変量（表 2.7.2.3-3）の PK パラメータ変動に対する影響を、図を用いて探索的に評価した。

- 固定したアロメトリック指数（クリアランスの場合は 0.75、分布容積の場合は 1）を用いて、クリアランス及び分布容積に対する体重の影響を構造モデルに既に組み込んでいたが、体重と

CL_H 及び Ka の ETA との間に残差傾向が認められたため、これらのパラメータに対する体重の影響を更に評価した。

- 同様に、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの CL_R を説明するため、eGFR を既に構造モデルに組み込んでおり、共変量解析では eGFR のさらなる評価は行わなかった。eGFR と腎機能障害の間に強い相関関係があると推定されたため、シミュレーションを行い、腎機能障害の影響を評価した。
- CL_H の ETA と、性別、人種又は肝機能の間に弱い相関が認められ、共変量解析でこれらを評価した。ギボシランの臨床試験全体で組み入れられた中等度又は重度肝機能障害被験者はそれぞれ 1 例のみであり、これら 2 例の被験者を軽度肝機能障害被験者に含めて共変量解析を実施した。
- 試験全体で、ギボシランの投与を受けた 4 例の被験者が投与前に ADA 陽性であり、治療下で ADA 陽性が 1 例の被験者で発現した。ADA 評価対象被験者数が少なかったことから、共変量解析でギボシランの PK に対する ADA の影響を正式に評価しなかった。

第二段階で、p 値 0.01（自由度 1 の場合、目的関数値の変化量[ΔOFV]は 6.63）のステップワイズ変数増加法（stepwise forward additive approach）及び p 値 0.001（自由度 1 の場合、ΔOFV は 10.82）のステップワイズ変数減少法（backward elimination）を用いて、非線形混合効果モデルで最も有意な共変量を評価した[34]。

共変量の推定値を用いて、ギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の相対的変化のエフェクトサイズ（中央値及び 90% CI）を、典型的な被験者（体重 66.2 kg 及び eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 の非東アジア人 AHP 患者）の中央値と比較して算出した。年齢及び体重などの連続変数では、それぞれ年齢及び体重の四分位数で曝露量パラメータを層別化した。カテゴリカル変数では、基準値と比較して評価した。曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）に対するエフェクトサイズの点推定値が 80%～125%の範囲を超える場合、共変量効果が有意と判断した。

表 2.7.2.3-3 ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの母集団 PK モデルで評価した共変量の一覧

Covariate	Type	Purpose	Central Parameters	Pre-defined or Exploratory
Age	Continuous	Demographic effect on PK	CL_{23}, CL_H,	Pre-defined
Body Weight	Continuous	Demographic effect on PK	CL_{23}, CL_H, Ka, Q, V_2, V_3, and V_4	Pre-defined; added to structural model using fixed allometric exponents on CL and V; additional covariate effects on Ka and CL_{23} were evaluated
Sex	Categorical	Demographic effect on PK	CL_{23}, CL_H	Exploratory
Patient Type	Categorical	Differences in PK in CHE subjects vs. AHP patients	CL_{23}, CL_H	Exploratory
eGFR	Continuous	Renal impairment on PK	CL_R	Pre-defined and added to the structural model component
Renal impairment category	Categorical	Renal impairment on PK	CL_R	Only for visualization. Not evaluated as eGFR was part of the structural model
NCI-ODWG classification	Categorical	Hepatic impairment on PK	CL_{23}, CL_H	Pre-defined
Race (East Asian vs. non-East Asian)	Categorical	Effect of Race on PK	CL_{23}, CL_H	Exploratory

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; CHE=chronic high excreter; CL=clearance; CL_{23}=parent to metabolite conversion clearance; CL_H=hepatic clearance; CL_R=renal clearance; eGFR=estimated glomerular filtration rate; Ka=first order absorption rate constant; NCI-ODWG=National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PK=pharmacokinetics; Q=inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; V_2=volume of distribution for parent in central compartment, V_3=volume of distribution for metabolite in central compartment, V_4=volume of distribution for parent in peripheral compartment.

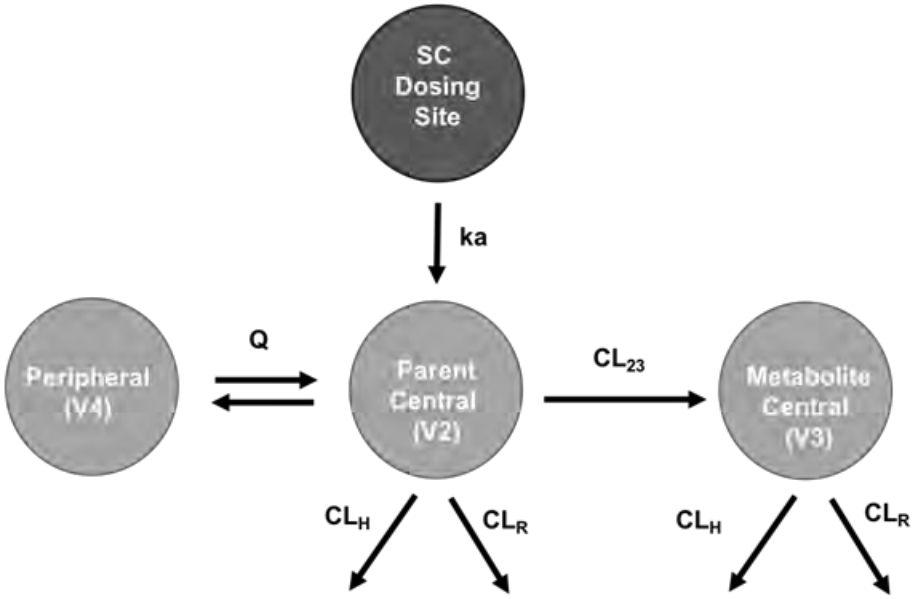
Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Table 3, Table 8.

2.7.2.3.2.3 結果

（1） ギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの母集団 PK モデル

最終 PK モデルを図 2.7.2.3-4 に示す。

図 2.7.2.3-4 母集団 PK モデルの概略



Abbreviations: CL_{23}=parent to metabolite conversion clearance; CL_H=hepatic clearance; CL_R=renal clearance; ka=first order absorption rate constant; PK=pharmacokinetics; Q=inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; V_2=volume of distribution for parent in central compartment; V_3=volume of distribution for metabolite in central compartment; V_4=volume of distribution for parent in peripheral compartment.

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Figure 6.

ギボシラン皮下投与後の全身循環への吸収は、速度定数 Ka の一次吸収過程を用いて表す。また、ギボシランの分布は、中心コンパートメント（V_2）と末梢コンパートメント（V_4）からなる 2 コンパートメント、並びに移動速度を制御するコンパートメント間クリアランス（Q）に従う。ギボシランからその主要代謝物である AS(N-1)3′ギボシランへの代謝は、CL_{23} で表す。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からの消失は CL_H 及び CL_R で構成される。

ギボシランと AS(N-1)3′ギボシランはヌクレオチド 1 個が異なるのみで（図 2.7.2.1-6）、代謝物の GalNAc リガンドに違いはないことから、その CL_H（ASGPR による取り込み）に差はないと予想される。したがって、両物質の CL_H は等しいものとみなし、モデルに CL_H として組み込んだ。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの CL_R は、いずれも個々の患者のベースラインの eGFR に固定した。また、001 試験のギボシラン 5.0 mg/kg 用量で認められた用量比を上回る曝露量の増加を説明するため、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの CL_H に対する用量効果をモデルに組み込んだ。

（2） 最終モデルから推定されたパラメータ

最終 PK モデルから推定されたパラメータを表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4 ギボシランの最終母集団 PK モデルから推定されたパラメータ

PK Parameters	Population Estimates	IIV (%)	RSE[a] (%)	95% CI		Shrinkage (%)
				Lower	Upper	
Ka (h^{-1})	$0.135 \times (Weight/66.2)^{-0.972}$	40.4	3.6	0.117	0.156	16.3
CL_{23} (L/h) East Asian	$13.2 \times (Weight/66.2)^{0.190}$* × 0.674	NA	1.3	12.4	14.1	NA
CL_H (L/h) Dose East Asian	$18.9 \times (Weight/66.2)^{0.75}$ $\times (Dose/2.5)^{-0.271}$ × 0.703	28.2	1.7	17.2	20.9	24.8
Q (L/h)	$43.8 \times (Weight/66.2)^{0.75}$	NA	2.7	35.9	53.4	NA
V_2 (L)	10.4 × (Weight/66.2)	NA	2.3	9.33	11.6	NA
V_3 (L)	10.4 × (Weight/66.2)	NA	2.3	9.33	11.6	NA
V_4 (L)	69.4 × (Weight/66.2)	NA	4.1	49.4	97.6	NA
Residual Error (Parent)	40.6%	NA	2.2	39.1	42.1	NA
Residual Model (Metabolite)	39.9%	NA	3.4	37.5	42.5	NA
OFV	-719.169	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: CI=confidence interval; CL_{23}=parent to metabolite conversion clearance; CL_H=hepatic clearance; IIV=inter-individual variability; Ka=first-order absorption rate constant; NA=not applicable; OFV=objective function value; PK=pharmacokinetics; Q=apparent inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; RSE=relative standard error; V_2=apparent volume of distribution for parent in central compartment, V_3=apparent volume of distribution for metabolite in central compartment, V_4=apparent volume of distribution of peripheral compartment.

注：PK パラメータ推定値は、IIV、RSE、95% CI 及びシュリンケージ（shrinkage）のみを示す。共変量効果の RSE 及び 95% CI は、[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」、Appendix 1 12.25 項を参照のこと。

a) PK パラメータ（Ka、CL_{23}、CL_H、Q、V_2、V_3、V_4及び残余誤差）は対数尺度で推定し、未加工の RSE（%）を示す。

* CL_{23} に対する体重の影響に関する指数（0.190）は、理論的アロメトリック指数（0.75）を用いて評価し、理論的モデルと比較して潜在的偏差を説明する指数（−0.560）を追加した。

（体重/66.2）$^{0.75}$ +（体重/66.2）$^{-0.560}$

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Table 10.

このモデルの一部として、血漿からのギボシランの総クリアランスは、CL_H、CL_{23} 及び CL_R の合計に等しく、CL_R は eGFR に固定された。体重が 66.2 kg、eGFR が 75 mL/min/1.73 m^2 の典型的な被験者でのギボシランの見かけの総クリアランス（CL_p）は 36.6 L/h で、CL_H は全身 CL の 52%に相当する 18.9 L/h（IIV=28.2%）であった。また、典型的な被験者の CL_R は 4.5 L/h（eGFR と同等）であり、ギボシランの総クリアランスの 12%に相当する。典型的な被験者の CL_{23} は 13.2 L/h であり、ギ

ボシランの 36%（f_m=CL_{23}/CL_p）が血漿中で代謝物に変換されると換算される。体重 66.2 kg の典型的な被験者でのギボシランの中心コンパートメントの分布容積（V_2）は 10.4 L であった。

体重が 66.2 kg、eGFR が 75 mL/min/1.73 m^2 の典型的な被験者での AS(N-1)3′ギボシランの CL_p（CL_M）は 23.4 L/h であり、CL_H は CL_M の 81%に相当する 18.9 L/h、CL_R は CL_M の 19%であった。体重 66.2 kg の典型的な被験者での代謝物 AS(N-1)3′ギボシランの中心コンパートメントの分布容積（V_3）は 10.4 L であった。

見かけの肝臓画分（F_L）は、CL_H、CL_R 及び CL_{23} に基づき、F_L=CL_H/CL_P +（CL_{23}/CL_P）×（CL_H/CL_M）により推定した。F_L は 80.7%であり、ギボシランとして 51.6%、AS(N-1)3′ギボシランとして 29.1%であった。F_L の IIV は小さく、90% PI が 69%～90%であったことから、ギボシランの大部分が肝臓に取り込まれることが示唆された。

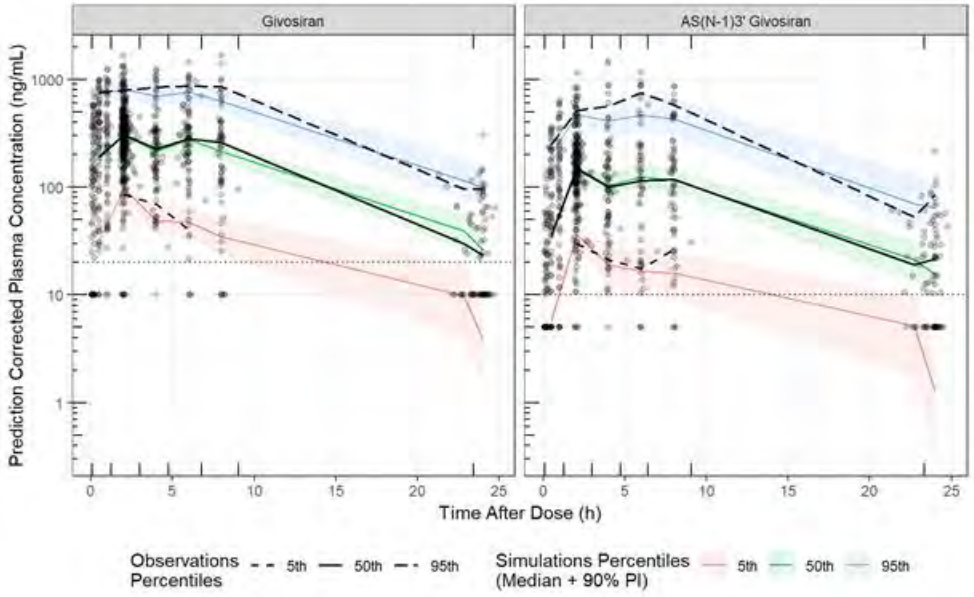
高用量での曝露量の非線形性は、CL_H に対する用量効果を組み込むことによって説明した。体重 66.2 kg の典型的な被験者での CL_H は、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与と比べ、ギボシラン 5.0 mg/kg 投与では 17%低く、ギボシラン 1.25 mg/kg 投与では 21%高かった。したがって、このモデルにより、高用量で認められた用量比をわずかに上回る血漿曝露量の増加が説明可能であった。

CL_R/CL_p の比で算出される未変化体としての総尿中排泄率は、12%であった。また、f_m ×（CL_R/CL_M）で算出される代謝物としての総尿中排泄率は、6.94%であった。これらの推定値は、001 試験でのギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与時のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの尿中排泄率（f_e）（それぞれ 9.6%～13.5%及び 5.8%～7.2%）と同程度であり（表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4）、モデルの予測性能が外部データで確認された。

（3） 母集団 PK モデルの適切性

Goodness-of-fit プロット（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」、Figure 14 参照）及び図 2.7.2.3-5 に示す視覚的事後予測性能評価（Visual Predictive Check）の結果から、最終モデルを用いて血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度－時間推移を適切に表すことができると考えられた。観察された中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値は、モデル推定値とよく一致し、測定値（丸印で示す）の大部分が 90% PI の範囲内に収まっていた。

図 2.7.2.3-5 最終 PK モデルに関する推定値補正値による視覚的事後予測性能評価



Abbreviations: LLOQ=lower limit of quantitation; PI=prediction interval; PK=pharmacokinetics.

注：白丸は推定値で補正した血漿中濃度を、灰色破線はギボシラン（20 ng/mL）及び AS(N-1)3′ギボシラン（10 ng/mL）の LLOQ を示す。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Section 12.27.

母集団 PK モデルから推定した主要及び副次的 PK パラメータは、NCA による推定値と同様であり、血漿中ギボシラン及びその代謝物の PK を表す本モデルの適切性が更に裏付けられた（表 2.7.2.3-5）。004 試験のデータを PK モデルに含めていないことに注意する必要があり、外部検証として、モデルで推定した PK パラメータと 004 試験の測定値を比較した。モデルから推定したギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の中央値は、004 試験での測定値の 27%以内であった。また、モデルから推定したギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの $t_{1/2}$ は 5.37 時間であり、004 試験でのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの $t_{1/2}$ の測定値（それぞれ 5.75 時間及び 6.06 時間）と同様であった。このように、モデル推定値と測定値がよく一致することから、この母集団 PK モデルは適切であると考えられ、シミュレーションに用いることとした。

表 2.7.2.3-5 ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの定常状態の PK パラメータのモデル推定値及び測定値

Analyte	Parameters	Model-estimated Median (5th - 95th Percentile)[a]	Study 004 NCA Median (Range)
Givosiran	C_{max} (ng/mL)	335 (225 - 533)	410 (298 – 640)
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	4200 (3420 - 5590)	5770 (4830 – 7950)
	terminal $t_{1/2}$ (hours)	5.37 (3.26 - 8.99)	5.75 (2.93 – 12.35)
AS (N-1)3' Givosiran	C_{max} (ng/mL)	182 (100 - 386)	217 (119 – 365)
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	2360 (1510 - 3530)	3200 (1990 – 4160)
	terminal $t_{1/2}$ (hours)	5.37 (3.22 - 9.02)	6.06 (4.30 – 10.80)

Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed plasma concentration; t1/2=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug; NCA=noncompartmental analysis; PK=pharmacokinetics; QM=once monthly.

a) モデルから推定した PK パラメータは、中央値（5 パーセンタイル値～95 パーセンタイル値）を示す。

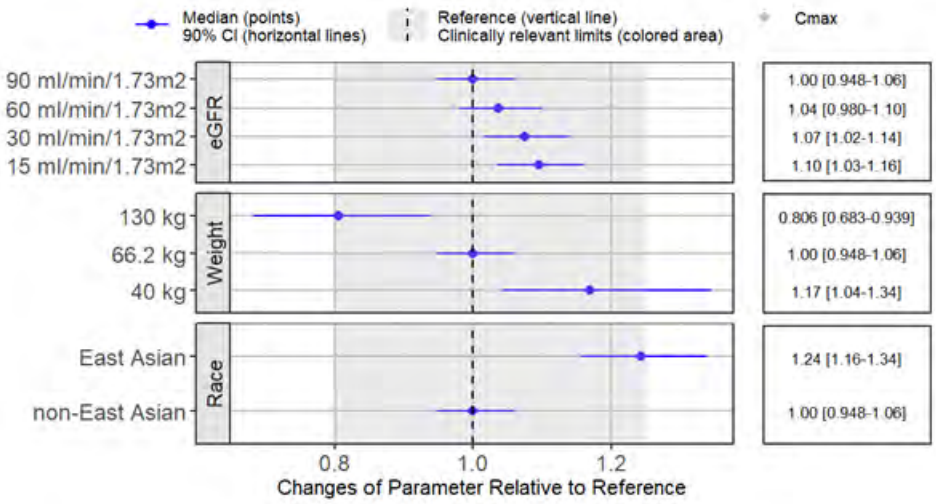
Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Table 11 and Table 12; [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR, Table 14.2.2.1.1.

（4） 重要な共変量の影響

ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する共変量効果をそれぞれ、図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-7 に示す。また、AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する共変量効果を「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」に示す（[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」、Figure 11、Figure 12 参照）。

ベースラインの年齢、被験者集団（CHE 被験者及び AHP 患者）、性別及び肝機能（正常及び軽度の肝機能障害）の共変量効果は、統計学的に有意ではなかった。

図 2.7.2.3-6 最終母集団 PK モデルでの血漿中ギボシランの C_{max} に対する共変量効果に関するフォレストプロット

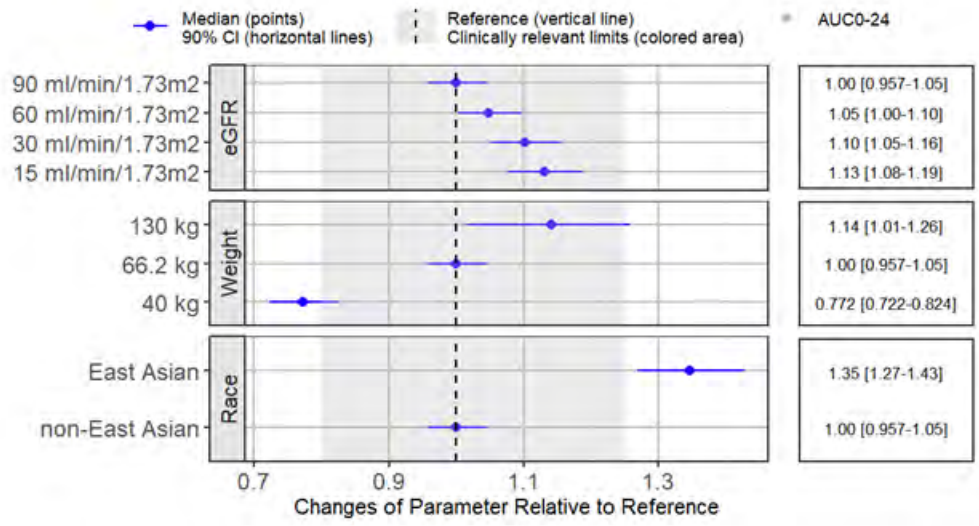


Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration at steady state; eGFR=estimated glomerular filtration rate; PK=pharmacokinetics; QM=once monthly.

注：丸印及び横線は、典型的な被験者集団（500 例）の中央値と比較した、モデルから算出した共変量効果の中央値及び 90% CI を示す。網掛け部分はエフェクトサイズ 80%～125%を表す。典型的な被験者とは、体重が 66.2 kg、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2、人種が非東アジア人で、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けている AHP 患者と定義した。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Figure 10.

図 2.7.2.3-7 最終母集団 PK モデルでのギボシランの AUC_{0-24} に対する共変量効果に関するフォレストプロット



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate; PK=pharmacokinetics QM=once monthly.

注：丸印及び横線は、典型的な被験者集団（500 例）の中央値と比較した、モデルから算出した共変量効果の中央値及び 90% CI を示す。網掛け部分はエフェクトサイズ 80%～125%を表す。典型的な被験者とは、体重が 66.2 kg、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2、人種が非東アジア人で、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受けている AHP 患者と定義した。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Figure 9.

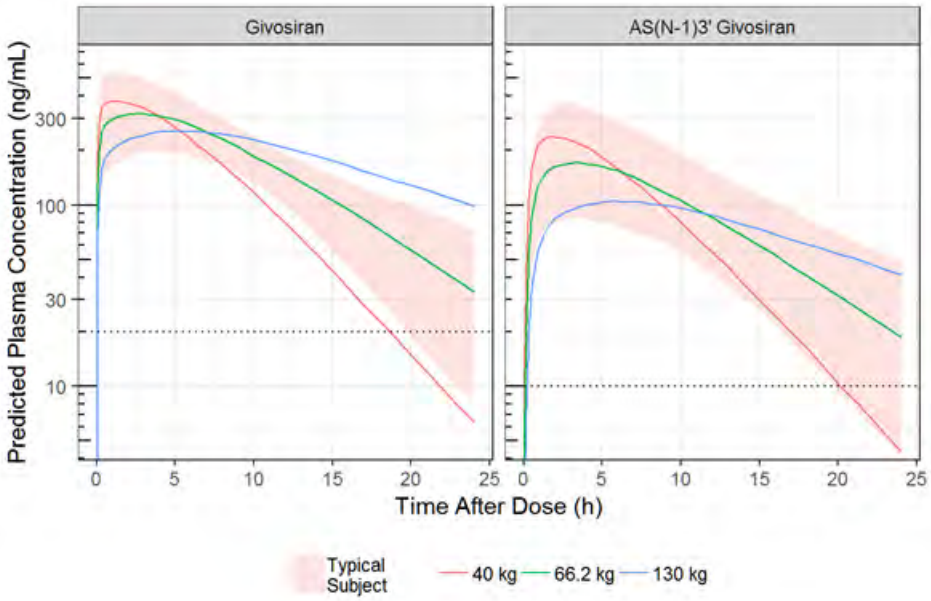
体重の影響

前述のように、クリアランス及び分布容積に関するアロメトリック指数を用いて、体重を構造モデルに組み込んだ。体重は Ka に対して有意な影響を示し、本モデルによる推定では、体重の重い被験者に高用量を投与したときには T_{max} が遅延して吸収が緩徐になり、体重の軽い被験者に低用量を投与したときには、T_{max} が短縮して吸収が速くなった。これは、皮下組織の組成の差に起因して、皮下注射部位からのギボシランの吸収速度に差が生じたものと考えられた。皮下投与したギボシランはほぼ完全に吸収されると推定されることに注意する必要がある。したがって、吸収の差が、体重増加に伴う吸収速度の遅延の主な原因と推定される。このことは、低用量では T_{max} が 1～4 時間であるのに対して、高用量では T_{max} が 8 時間にまで遅延し、PK プロファイルがプラトーになることとも一致している。

この Ka に対する体重の影響に基づくと、体重が 40 及び 130 kg の被験者の血漿中ギボシランの C_{max} 及び AUC 平均値は、体重 66.2 kg の典型的な被験者の値の 22%以内であると推定された。また、体重が 40 及び 130 kg の被験者の AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び AUC の平均値は、体重 66.2 kg の典型的な被験者の値のそれぞれ 38%及び 12%以内であると推定された（図 2.7.2.3-8）。これは 003 試験で認められたデータと一致し、体重の軽い被験者では C_{max} が高くなる傾向が認められ

た。この曝露量の差は、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量の IIV の範囲内であったことから、臨床的に重要でないと考えられた。

図 2.7.2.3-8　異なる体重の AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された血漿中濃度－時間推移



Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; LLOQ= lower limit of quantitation; PI=prediction interval; QM=once monthly.

注：実線はモデルによる推定濃度の中央値を示し、点線は LLOQ 濃度（ギボシラン 20 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシラン 10 ng/mL）を示す。網掛け部分は典型的な被験者の 90% PI を示す。

Source:　[5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Section 12.42

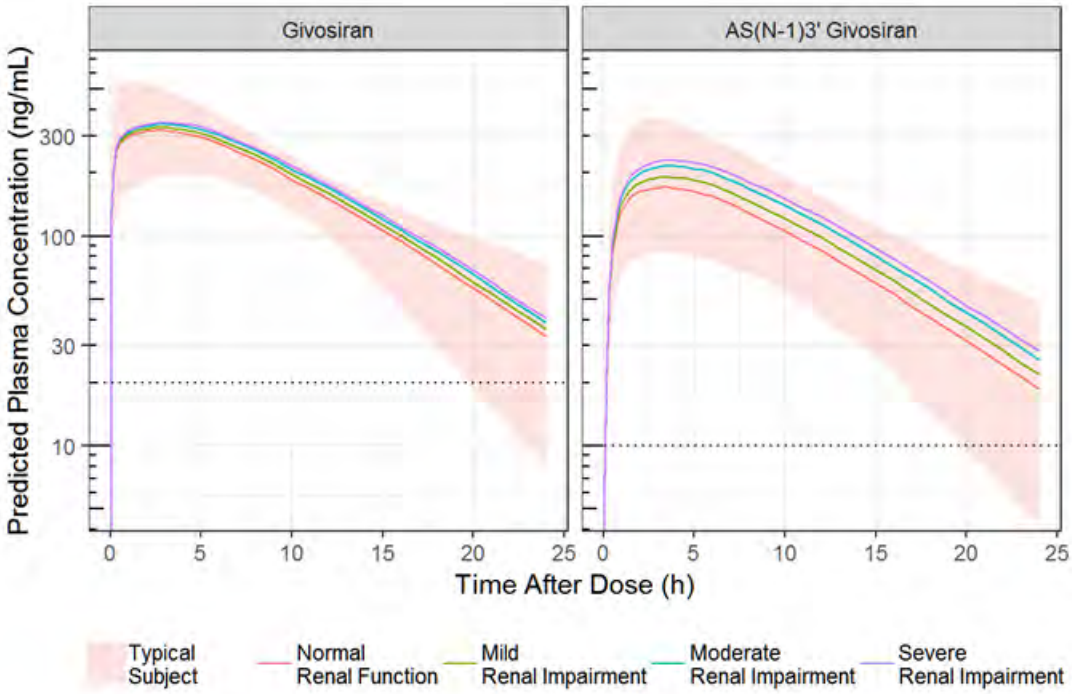
腎機能障害の影響

CL_R の測定値は、eGFR と同程度であった。したがって、個々の被験者の CL_R をベースラインの eGFR に固定することによって、腎機能を構造モデルの一部に組み込んだ。腎機能を構造モデルの一部としたことから、共変量解析による評価はしなかった。したがって、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK に対する腎機能障害の影響は、さまざまな eGFR 範囲を通じたシミュレーションにより評価した（図 2.7.2.3-9）。

腎機能が低下すると、モデルから推定された血漿中ギボシランの曝露量は最大 14%増加した。モデルから推定した血漿中 AS(N-1)3′ギボシランの曝露量に対する腎機能障害の影響は、ギボシランに対する影響と比べてやや大きかった。腎機能障害被験者の AS(N-1)3′ギボシランの $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は、正常腎機能被験者に比べて最大で 43%大きかった。このように AS(N-1)3′ギボシランに対する影響がやや大きかった原因として、二つの要因、すなわち、a）AS(N-1)3′ギボシランの CL_R が総クリアランスに占める割合（19%）がギボシラン（12%）と比べて高いこと、b）腎機能障害の結果としてギボシランの血漿中滞留時間が延長し、代謝物が生成する可能性が増えるため、AS(N-1)3′ギボシラン濃度が上昇することが考えられた。投与量の大部分（80.7%）が肝臓に分布し、腎臓を介した

排泄は 19.3%のみであることに注意する必要があり、このことから腎機能障害は見かけの肝臓中の割合に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

図 2.7.2.3-9 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された腎機能障害別の血漿中濃度－時間推移



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; eGFR=estimated glomerular filtration rate; FDA= Food and Drug Administration; LLOQ=lower limit of quantitation; PI= prediction interval; QM=once monthly.

注：実線は推定濃度の中央値を示し、点線は LLOQ 濃度（ギボシラン 20 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシラン 10 ng/mL）を示す。網掛け部分は典型的な被験者の 90% PI を示す。腎機能障害分類は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法を用いて算出した eGFR に基づき、FDA ガイダンスに従って規定した（正常な成人：eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上、軽度の腎機能障害：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、中等度の腎機能障害：eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、重度の腎機能障害：eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Figure 18.

人種の影響

人種（東アジア人及び非東アジア人）は CL_H 及び CL_{23} に対する有意な共変量であり、非東アジア人被験者に比べて東アジア人被験者でギボシランの曝露量（AUC_{0-24}）が 34%大きく、AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は 16%大きかった。東アジア人被験者の大部分では、体重（中央値 58.6 kg；範囲 42.1～66.4 kg）が母集団全体の中央値（66.2 kg）に比べて軽かった。体重が吸収速度定数、Ka に影響する有意な共変量であることや東アジア人被験者で体重が比較的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。

東アジア人被験者の血漿中の代謝割合はモデルで 33%と推定され、この値は非東アジア人被験者（36%）と同程度であった。

しかし、この曝露量の差は、血漿中ギボシランの曝露量の IIV の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた。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）。

（5） 青年期患者の曝露量のシミュレーション

ギボシランは成人及び青年期 AHP 患者に使用する予定である。臨床試験でギボシランを投与した被験者の最低年齢は 19 歳であった。したがって、成人での PK モデルのアロメトリックスケーリングに基づき、青年期（12 歳以上、18 歳未満）被験者にギボシランを投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランのクリアランス及び分布容積を算出した。米国疾病対策予防センター（CDC）の成長曲線 [35] 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。

ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときに推定したギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの濃度－時間推移（図 2.7.2.3-10）及び PK パラメータ（表 2.7.2.3-6）を比較した結果、成人被験者に比べて青年期被験者では、吸収速度が速くなり、その結果としてギボシランの T_{max} が短縮し、C_{max} が 18%高くなった。青年期被験者では、C_{max} が高くなるにもかかわらずギボシランの消失が速くなることから、成人被験者に比べて総曝露量（AUC_{0-24}）は 22%減少すると推定された。

AS(N-1)3′ギボシランについても同様の傾向が認められ、青年期被験者では最高濃度が高くなり、消失が速くなることから、成人被験者に比べて青年期被験者では代謝物の総曝露量（AUC_{0-24}）は減少すると推定された。全体として、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与時のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} の推定値の範囲は、青年期被験者と成人被験者で重なりがみられた。

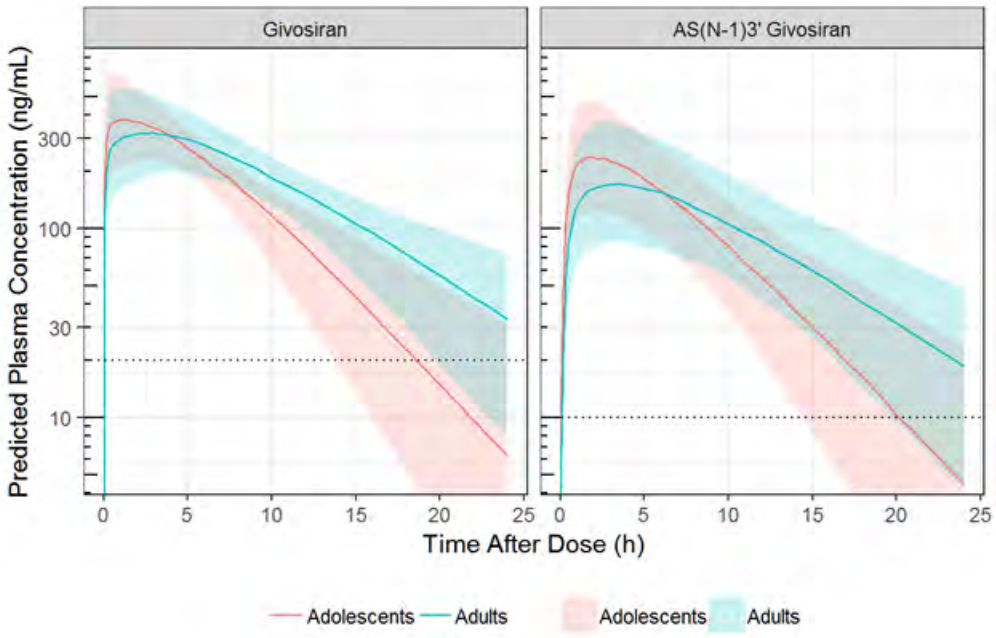
表 2.7.2.3-6 青年期及び成人被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの曝露量のシミュレーション

Analyte	Group	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24} (ng/mL*hr)	
		Median	5^{th} – 95^{th} Percentile	Median	5^{th} – 95^{th} Percentile
Givosiran	Adolescents (40 kg)	379	231 – 673	3180	2540 – 3820
	Adults (66.2 kg)	323	198 – 548	4050	3020 – 5160
AS(N-1)3′ Givosiran	Adolescents (40 kg)	241	126 – 495	2090	1210 – 3390
	Adults (66.2 kg)	173	84.3 – 374	2200	1200 – 3850

Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; C_{max}=maximum concentration after the dose; QM=once monthly.

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Table 13 and Table 14.

図 2.7.2.3-10 青年期及び成人 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間推移のシミュレーション



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; LLOQ=lower limit of quantitation; QM=once monthly.

注：実線はモデル推定濃度の中央値を示し、点線は LLOQ 濃度（ギボシラン 20 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシラン 10 ng/mL）を示す。

Source: [5.3.3.5-1]「Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria」, Figure 17.

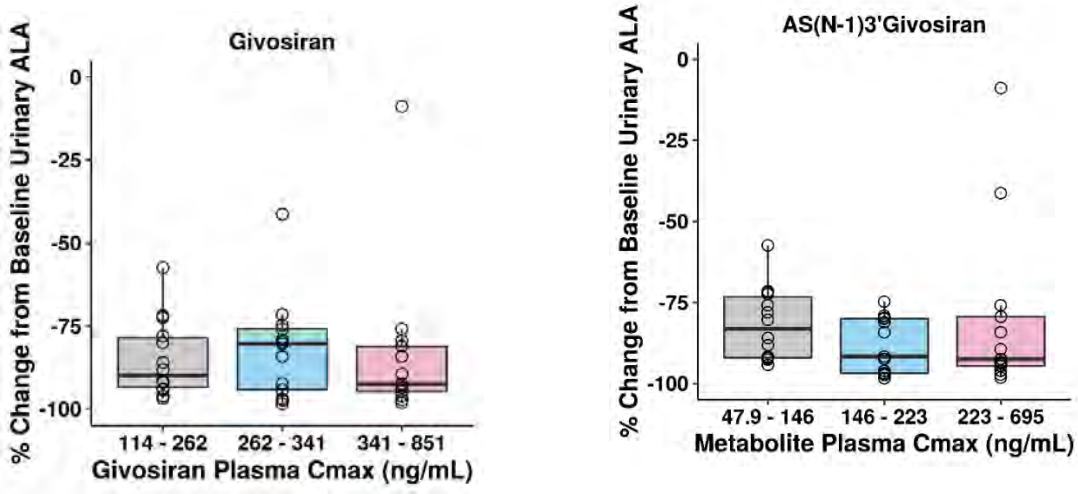
（6） ギボシランの血漿中 PK/PD 関係

PD 効果の大きさとギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの全身曝露量の相関関係を解析した。003 試験で、血漿中ギボシランの C_{max} と尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率を指標とした PD との間に相関関係は認められなかった（図 2.7.2.3-11）。血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度の三つの三分位数で、同程度の ALA 値及び PBG 値の低下率が認められた。

さらに、PK/PD モデルでの共変量解析では、母集団 PK モデルで推定した投与量に対する肝臓に取り込まれたギボシランの割合の IIV と PD 効果との間に相関関係は認められなかった。ギボシランの大部分（83%）は速やかに肝臓に取り込まれ、肝臓への取り込み割合のわずかな差によって意味のある PD 効果の差が生じることはないことから、このことは予測可能であった。

測定値及び PK/PD モデルの推定値から、血漿中 PK と PD との間に相関関係が認められなかったことは、ギボシラン及びその代謝物である AS(N-1)3′ギボシランが肝臓に選択的かつ速やかに分布することと一致した。また、血漿中ギボシランの曝露量から肝臓での PD を推定することができず、肝臓でのギボシランの PK が、PD 効果の作用因子であることが示唆された。

図 2.7.2.3-11 AHP 患者を対象としたギボシランの血漿中 PK と PD との相関関係



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA; aminolevulinic acid; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.9.

2.7.2.3.2.4 PK モデルの要約及び結論

AHP 患者 111 例及び CHE 被験者 14 例を対象とした母集団 PK 解析から以下の結果が得られた。

- ギボシラン及びその代謝物である AS(N-1)3′ギボシランのための一つの 2 コンパートメントモデルで、001、002 及び 003 試験で得られた PK データは適切に説明可能であった。また、004 試験のデータを用いた外部検証法でこのモデルの予測性能が確認された。
- モデルで推定した血漿中の総クリアランスは、ギボシランで 36.6 L/h、AS(N-1)3′ギボシランで 23.4 L/h、中心コンパートメントの Vd/F は、ギボシランで 10.4 L、AS(N-1)3′ギボシランで 10.4 L であった。
- 見かけの肝臓への取り込み割合はギボシラン投与量の 80.7%と推定され、ギボシランで 51.6%、AS(N-1)3′ギボシランで 29.1%であった。
- 典型的な被験者の CL_R 推定値は、ギボシランで総クリアランスの約 12%、AS(N-1)3′ギボシランで総クリアランスの約 19%に相当し、腎臓を介した消失は副次的排泄経路であることが示唆された。
- モデルから、血漿中でギボシランの 36%は AS(N-1)3′ギボシランに代謝されると推定された。
- Post hoc 推定に基づく血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの $t_{1/2}$ の中央値はいずれも 5.37 時間であった。
- ギボシラン用量が 2.5 mg/kg を超える場合の用量比をわずかに上回る曝露量の増加は、肝細胞上の ASGPR が一過性に飽和するためであり、このことは、モデルに用量効果を組み込むことで説明され、ギボシラン 2.5 mg/kg からギボシラン 5.0 mg/kg への 2 倍の用量の増加によって曝露量は 2.2 倍に増加すると推定された。
- 年齢、性別、軽度肝機能障害、軽度～重度腎機能障害及び疾患の種類（CHE 被験者及び AHP 患者）は有意な共変量ではなく、これらによって PK の個体間変動は説明できなかった。

- 体重は吸収速度定数に影響する有意な共変量であり、体重の増大に伴い吸収が緩徐になり T_{max} が遅延する結果、体重の重い被験者では C_{max} が低くなり、体重の軽い被験者では C_{max} が高くなった。体重が 40 及び 130 kg の被験者の血漿中ギボシランの C_{max} 及び AUC の平均値は、体重 66.2 kg の典型的な被験者の値の 22%以内と推定された。003 試験のサブグループ解析により、体重間で PD 反応及び有効性に差が認められなかったことから、血漿中の曝露量の差によって肝臓中の曝露量は影響を受けないと考えられた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Figure 6、Table 14.2.3.2.1.2 参照）。したがって、体重に基づいて用量調節する必要はないと考えられる。
- モデルによる推定では、人種（東アジア人及び非東アジア人）は CL_H 及び CL_{23} に対する有意な共変量であり、非東アジア人被験者に比べ東アジア人被験者ではギボシランの曝露量は 34%大きかった。血漿中ギボシランの曝露量の IIV に基づき、この曝露量の差は臨床的に重要でないと判断された。
- 青年期（12 歳以上、18 歳未満）被験者の血漿中ギボシラン及びその代謝物の曝露量（C_{max} 及び AUC）の推定値は、成人（18 歳以上）被験者の 22%以内であった。この差は臨床的に意味がないものと考えられ、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は青年期 AHP 患者の治療に適切であることが示唆された。

2.7.2.3.3 全臨床試験を通してのギボシランの薬力学の比較

三つの試験（001 試験 C、002 及び 003 試験）でギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの PD を、尿中 ALA 値及び PBG 値を指標として比較した（表 2.7.2.3-7）。全臨床試験の PD データを併合して実施したモデル解析について 2.7.2.3.4 項に示す。

表 2.7.2.3-7 全臨床試験で、AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの PD バイオマーカーのベースラインからの低下率、中央値（範囲）

	Median (Range) Percent Lowering from Baseline (%)		
	Study 001C[a]	Study 002[b]	Study 003
ALA			
Day 14	86.2 (65.5 – 95.4)	86.8 (71.7 – 91.6)	83.6 (-14.8 – 98.5)
Month 3	95.4 (91.1 – 98.5)	93.5 (34.2 – 98.1)	93.7 (-1.46 – 98.8)
Month 6	93.5 (84.6 - 93.6)	91.6 (-48.7 – 98.6)	85.3 (-80.7 – 98.4)
PBG			
Day 14	85.6 (74.4 – 88.2)	87.7 (61.3 – 96.0)	75.0 (-15.5 – 99.6)
Month 3	97.3 (92.2 – 98.0)	94.4 (39.5 – 96.6)	94.4 (-10.8 – 99.0)
Month 6	81.6 (75.5 – 92.7)	94.4 (-32.1 – 98.0)	89.6 (-89.1 – 99.2)

Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; PD=pharmacodynamics; PBG=porphobilinogen; QM=once monthly.

a) AIP 患者のデータを示す。

b) ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与期間中のデータを示す。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Table 14.2.2-1.1.3; [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR 2, Table 14.2.1.4.1; [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR 1, Table 14.2.4.3.1, Table 14.2.4.4.1.

全体として、尿中 ALA 値及び PBG 値を指標として評価したギボシランの PD 効果は全臨床試験で同様であった（表 2.7.2.3-7）。

- ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、尿中 ALA 値及び PBG 値は Day 14 までに速やかに低下し、低下率は 3 ヵ月以内に最大に達した。
- ピボタル第 III 相試験でギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、ALA 値の低下率の中央値（範囲）は 85.3%（-80.7%～98.4%）、PBG 値の低下率の中央値（範囲）は 89.6%（-89.1%～99.2%）であった。これらの低下率は 001 試験 C 及び 002 試験の値と一致していた。
- 反復投与によって ALA 値及び PBG 値のばらつきが小さくなり、大部分の患者で Month 6 までにほぼ最大に低下した。

2.7.2.3.4 母集団 PK/PD 解析

CHE 被験者及び AHP 患者にプラセボ及びギボシランを投与したときの併合データから尿中 ALA 値の経時推移及び IIV を推定するため、母集団 PK/PD モデルを構築した。方法及び結果に関する詳細情報は解析報告書に示す（[5.3.4.2-2] 「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」参照）。

2.7.2.3.4.1 目的

解析の目的を以下に示す。

- プラセボ及びギボシランを単回及び反復投与したときの尿中 ALA 値を記述するための母集団 PK/PD モデルを構築すること。
  - 非臨床試験データに基づき、ヒト肝臓中の総活性 siRNA（ギボシラン＋活性代謝物）及び RISC に取り込まれた siRNA の PK を推定すること。
  - 尿中 ALA 反応の個体内及び個体間変動を推定し、PK/PD 関係に影響を及ぼす共変量を特定すること。
  - ギボシランの用量又は AHP 患者の肝臓中総活性 siRNA と尿中 ALA 反応の関係を評価すること。
  - AHP 患者にギボシランを QM 投与又は Q3M 投与したときの尿中 ALA 値低下に関する用量反応関係を推定すること。
  - 青年期（12 歳以上、18 歳未満）被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの尿中 ALA 反応を推定すること。
  - 尿中 ALA 反応に対する血漿 PK パラメータ（肝臓中ギボシランの割合）の共変量としての影響を評価すること。

2.7.2.3.4.2 方法

（1） 母集団 PK/PD データセット

001、002 及び 003 試験でプラセボ及びギボシランを投与したときの尿中 ALA 値、ギボシランの用量、ヘミンの用量及びベースラインの共変量を併合した。ヘミンは一過性に ALA 値を低下させることから、さまざまな用量のヘミン投与を考慮することによって、PK/PD モデルにヘミンの影響を組み込んだ。PK/PD モデルに組み込んだ被験者の人口統計学的特性の連続データ及びカテゴリカルデータの記述統計量をそれぞれ、表 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-9 に要約する。

併合したデータセットの被験者数は 134 例であり、このうち 82.8%が AHP 患者、17.2%が CHE 被験者であった。被験者は主に女性（87.3%）であり、年齢の中央値（範囲）は 38.0 歳（19.0～65.0 歳）、体重の中央値（範囲）は 66.2 kg（39.5～131.3 kg）であった。ベースラインの ALA 値は、CHE 被験者（6.80 mmol/mol CR）に比べ AHP 患者（15.7 mmol/mol CR）で約 2 倍高かった。被験者は白人（81.3%）の割合が高く、9%が東アジア人であった。

ベースラインで正常腎機能被験者は 31 例（23.1%）、軽度腎機能障害被験者は 66 例（49.3%）、中等度腎機能障害被験者は 36 例（26.9%）、重度腎機能障害被験者は 1 例（0.7%）であった。共変量解析では、重度腎機能障害被験者を中等度腎機能障害被験者に併合した。また、ベースラインで正常肝機能被験者は 121 例（90.3%）、軽度肝機能障害被験者は 11 例（8.2%）、中等度及び重度肝機能障害被験者は各 1 例（0.7%）であった。3 例の被験者（軽度、中等度及び重度の肝機能障害、各 1 例）では、ベースラインのビリルビン値が高く、肝機能分類に交絡する可能性があるジルベール症候群に罹患していたことに注意する必要がある。さらに、中等度（1 例）又は重度（1 例）肝機能障害被験者数が少なかったことから、共変量評価及び図示では、これらの 2 例の被験者を軽度肝機能障害被験者に併合した。

表 2.7.2.3-8 PK/PD 解析集団の被験者のベースライン特性（連続変数）

Baseline Characteristics	Study 001A/B[a]	Study 001C /Study 002[b]	Study 003	Total
	N=23	N=17	N=94	N=134
Age (years)				
Mean ± SD	44.4 ± 9.7	37 ± 11.8	38.8 ± 11.4	39.5 ± 11.3
Median (min, max)	4[redacted] (3[redacted], 6[redacted])	3[redacted] (2[redacted], 6[redacted])	37.5 (19, 65)	38 (19, 65)
Weight (kg)				
Mean ± SD	75.9 ± 15.9	75.7 ± 17.9	66.8 ± 16.2	69.5 ± 16.7
Median (min, max)	[redacted]	[redacted]	65 (39.5, 131.3)	66.2 (39.5, 131.3)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
Mean ± SD	79.1 ± 21.4	74.4 ± 26.7	72.9 ± 26.4	74.1 ± 25.6
Median (min, max)	76.2 (51.1, 141.2)	71.2 (38.5, 126.2)	67 (26, 151)	70.4 (26, 151)
Baseline ALA (mmol/mol CR)				
Mean ± SD	10.2 ± 7.2	17.8 ± 13	18.5 ± 14.1	17 ± 13.3
Median (min, max)	6.8 (2.5, 23.6)	15.6 (1.5, 50.5)	15.8 (0.7, 88.9)	15.3 (0.7, 88.9)

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreter, CR=creatinine; eGFR=estimated glomerular filtration rate; max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

a) CHE 被験者 3 例は Part A 及び B の両 Part で治験薬の投与を受けた。CHE 被験者 2 例は Part A に 2 回参加した。

b) 002 試験の患者は 001 試験 C に由来し、被験者 16 例中 4 例は 001 試験でプラセボの投与を受けた。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 4.

表 2.7.2.3-9 PK/PD 解析集団の被験者のベースライン特性（カテゴリカル変数）

Baseline Characteristics	Study 001A/B[a]	Study 001C /Study 002[b]	Study 003	Total
	N=23	N=17	N=94	N=134
Sex, n (%)				
Female	18 (78.3%)	15 (88.2%)	84 (89.4%)	117 (87.3%)
Male	5 (21.7%)	2 (11.8%)	10 (10.6%)	17 (12.7%)
Race, n (%)				
White	[redacted]	[redacted]	73 (77.7%)	109 (81.3%)
Black or African American	[redacted]	[redacted]	1 (1.1%)	3 (2.2%)
Asian	[redacted]	[redacted]	15 (16%)	17 (12.7%)
Native Hawaiian or other	[redacted]	[redacted]	1 (1.1%)	1 (0.7%)
Other	[redacted]	[redacted]	4 (4.3%)	4 (3%)
Patient type, n (%)				
CHE	23 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (17.2%)
AHP	0 (0%)	17 (100%)	94 (100%)	111 (82.8%)
Race Group, n (%)				
East Asian	0 (0%)	0 (0%)	12 (12.8%)	12 (9%)
Non-East Asian	23 (100%)	17 (100%)	82 (87.2%)	122 (91%)
Hepatic function, n (%)				
Normal	21 (91.3%)	16 (94.1%)	84 (89.4%)	121 (90.3%)
Mild	2 (8.7%)	1 (5.9%)	8 (8.5%)	11 (8.2%)
Moderate[c]	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)
Severe[c]	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)
Renal function, n (%)				
Normal	6 (26.1%)	4 (23.5%)	21 (22.3%)	31 (23.1%)
Mild	12 (52.2%)	8 (47.1%)	46 (48.9%)	66 (49.3%)
Moderate	5 (21.7%)	5 (29.4%)	26 (27.7%)	36 (26.9%)
Severe[d]	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)

表 2.7.2.3-9 PK/PD 解析集団の被験者のベースライン特性（カテゴリカル変数）（続き）

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AST=aspartate transaminase; CBER= Center for Biologics Evaluation and Research; CDER=Center for Drug Evaluation and Research; CHE=chronic high excreter, eGFR=estimated glomerular filtration rate; max=maximum; min=minimum; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; ULN= upper limit of normal.

a) CHE 被験者 3 例は Part A 及び B の両 Part で治験薬の投与を受けた。CHE 被験者 2 例は Part A に 2 回参加した。

b) 002 試験の患者は 001 試験 C に由来し、被験者 16 例中 4 例は 001 試験でプラセボの投与を受けた。

c) 被験者 2 例（中等度及び重度肝機能障害被験者各 1 例）は、共変量解析で軽度肝機能障害被験者に併合した。

d) 重度腎機能障害被験者 1 例は、共変量解析で中等度腎機能障害被験者に併合した。

注：肝機能分類は、NCI-ODWG（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）の肝機能障害基準[32]に基づく。正常：総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下、軽度：総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下、中等度：総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超かつ ULN の 3 倍以下。

腎機能障害状態は、FDA ガイダンス（Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function、米国食品医薬品局、CDER 及び CBER、2010 年 2 月）に基づく。正常：eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上、軽度：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、中等度：eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 5.

（2） 全般的モデル構築方法及び母集団 PK/PD モデルの共変量評価

PD モデル構築の考察

PK/PD モデルの有効性作用因子として ALA を組み込んだ。

ギボシランの PD は、尿中 ALA 値及び PBG 値に基づいて評価した。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 2.7.2.1-4）、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（図 2.7.2.2-10）、PK/PD モデルに尿中 ALA 値と尿中 PBG 値の両方を組み込んでも PK/PD 関係に関して追加の評価結果が得られないと予測された。したがって、PK/PD モデルでは、尿中 ALA 値のみを PD 評価指標とした。

PD の作用因子ー血漿中 PK ではなく肝臓中 PK。

ギボシランは ASGPR を介した取り込みによって肝臓に選択的に分布するように設計されている。その結果、皮下投与後の血漿中の $t_{1/2}$ は 10 時間未満と短く（2.7.2.2.1.3 項、2.7.2.2.4.3 項）、血漿中濃度は投与後 24 時間以内に BLQ まで低下した。ギボシラン及びその代謝物の血漿中での滞留時間は短いが、PD 効果（例えば、尿中 ALA 値の低下）は皮下投与後数週間～数ヵ月間持続した。同様に、003 試験では血漿中ギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシラン濃度と尿中 ALA 値の低下との間に相関関係は認められなかった。さらに、血漿中曝露量の変動と PD 効果の変動との間に相関関係は認められなかった（2.7.2.2.1.4 項）。ギボシランが肝臓を標的として送達されることを考慮すると、これらのデータと非臨床試験の分布データから、PD の作用因子は血漿中曝露量ではなく、肝臓中曝露量であることが示唆された。このことは、広範囲の血漿中ギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシラン濃度で、同様の ALA 値低下が認められたことからも裏付けられる（図 2.7.2.3-11）。

ヒト肝臓中の PK を評価することは現実的でないことから、肝臓中のギボシランの PK を非臨床試験の複数の動物からアロメトリックスケーリングを用いて推定した。ギボシランを含む一連の GalNAc 結合 siRNA に関する非臨床試験データから、複数の動物でアロメトリックスケーリングを用いて肝臓中の PK を推定することが可能である。ヒト肝臓中の PK のアロメトリックスケーリング及び推定に関する詳細を「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」に示す（[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」、3.1.1 項参照）。

有効濃度－RISC に取り込まれた siRNA。

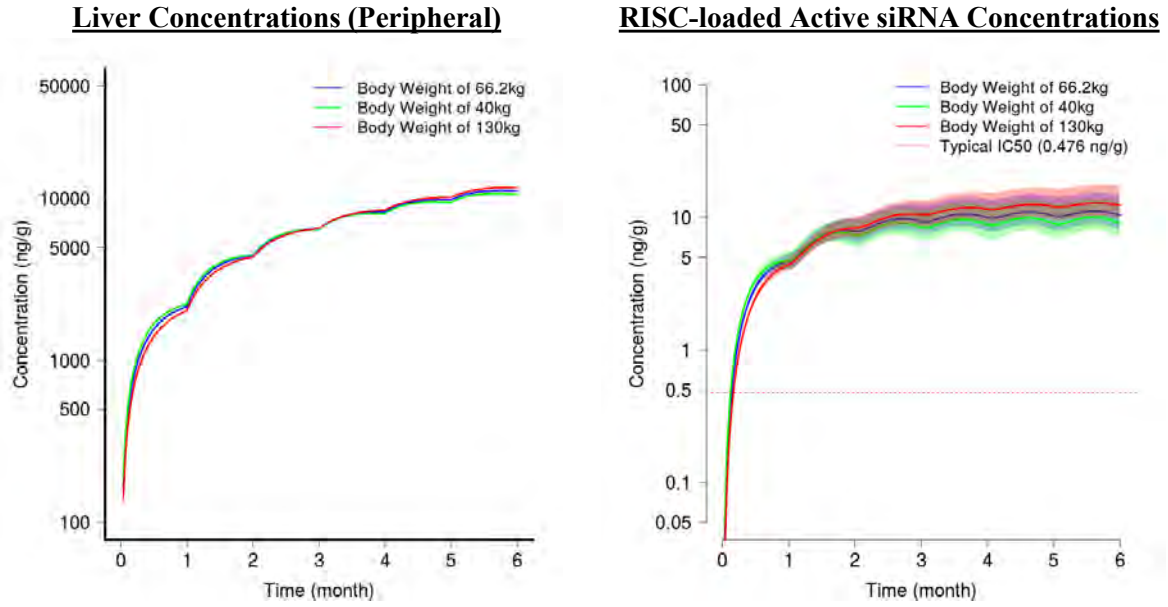
ギボシランは肝臓で肝細胞の細胞質に入り、RISC 複合体に取り込まれる。その結果、*ALAS1* mRNA の切断が触媒的に誘導され、PD 効果である ALA 値及び PBG 値の低下が生じる（2.7.2.1.2.2 項）。ギボシランを含む一連の GalNAc 結合 siRNA に関する非臨床試験のデータは、肝臓中 siRNA 値は投与後速やかにピークに達するものの、肝細胞内での RISC への siRNA の取り込みの過程が緩徐であり、投与数日後にピークに達することから、RISC では肝臓に比べて最高濃度に達するまでに遅延が生じることを示している。RISC への緩徐な取り込みは、RISC が存在する肝細胞の細胞質への siRNA 抱合体のエンドソーム輸送及び遊離が緩徐であることに起因する。RISC の T_{max} が遅延することによって、mRNA サイレンシング活性が最大に到達するまでの時間差が生じる。

このことは、ラットにギボシランを皮下投与した非臨床 PK/PD 試験で、肝臓内 siRNA 値が投与後速やかに（約 4 時間）最高値に達したにもかかわらず、*ALAS1* mRNA サイレンシング活性が最高値に達したのは投与約 7 日後であったデータからも裏付けられる（[2.6.4]項、表 2.6.4.3-2、表 2.6.4.4-3 参照）。さらに、RISC に取り込まれた siRNA の濃度推移と *ALAS1* mRNA サイレンシング活性には直接的な相関関係があり、同程度のピーク時間が認められ緩徐にベースライン値まで低下した。

したがって、RISC に取り込まれた siRNA 値は、肝臓での PD 効果の経時変化を示す有効な曝露指標であり、PK/PD モデルの PK 評価尺度として組み込む必要があると考えられた。そのため、RISC に取り込まれた活性 siRNA 値の関数としてギボシランの PD 効果を記述できるラット PK/PD モデルを構築した（[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」、3.3 項参照）。ラットと同じ構造モデルに基づき、ヒト肝臓及び RISC パラメータのアロメトリックスケーリングによって臨床 PK/PD モデルを構築した。モデルから推定した、AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの肝臓内活性 siRNA 値及び RISC に取り込まれた siRNA 値の濃度－時間推移を図 2.7.2.3-12 に示す。

RISC に取り込まれた siRNA 値は、ラットからアロメトリックスケーリングした肝臓 PK パラメータに基づく PK/PD モデル及びヒトで認められた PD 効果から算出した点に注意する必要がある。肝臓での有効部位濃度が反映されるため RISC 値を用いるが、PK/PD モデルに限界があることから、個々の被験者での相関ではなく、母集団レベルでの解釈にとどめた。

図 2.7.2.3-12 アロメトリックスケーリングに基づいてラットから推定された、AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの肝臓（末梢コンパートメント）中ギボシラン濃度及び RISC に取り込まれた siRNA の濃度－時間推移



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; QM=once monthly; RISC=RNA-induced silencing complex; siRNA=small interfering RNA.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 5 and Figure 20.

ALA に対するヘミン投与の影響

ギボシランの臨床試験では、レスキュー治療としてヘミンの静脈内投与が許可された。ヘミン投与によって、上昇していた尿中 ALA 値が一過性に基準値近くに低下し、発作の徴候が緩和され、2～5 日間その効果が持続した[28, 29]。したがって、ギボシランの PK/PD モデルにヘミンの影響を組み込んだ。

モデル化の方法及び共変量評価

共変量の組み込み及びモデル化の方法は、2.7.2.3.2.2 項で前述した方法と同様であった。表 2.7.2.3-10 に示す共変量－PD 関係を評価した。フルモデルを縮小し、統計学的に有意な共変量を残し最終モデルとした。

表 2.7.2.3-10 ALA 値の母集団 PK/PD モデルに関する共変量解析に組み込んだ共変量一覧

Covariate effect	Type	Purpose
Baseline urinary ALA	Continuous	Impact on ALA lowering
Patient type (CHE Subjects vs. AHP Patients)	Categorical	Impact on baseline ALA and ALA lowering
Age	Continuous	Impact of age on baseline ALA and ALA lowering
Body weight	Continuous	Impact of baseline body weight on baseline ALA and ALA lowering
Hepatic Impairment category based on NCI-ODWG classification	Categorical	Baseline hepatic impairment on baseline ALA and ALA lowering
Renal impairment category	Categorical	Renal impairment on baseline ALA and ALA lowering
Sex	Categorical	Impact of sex on baseline ALA and ALA lowering
Race (East Asian vs. non-East Asian)	Categorical	Impact of race on baseline ALA and ALA lowering

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA= aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreter; NCI-ODWG=National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 3.

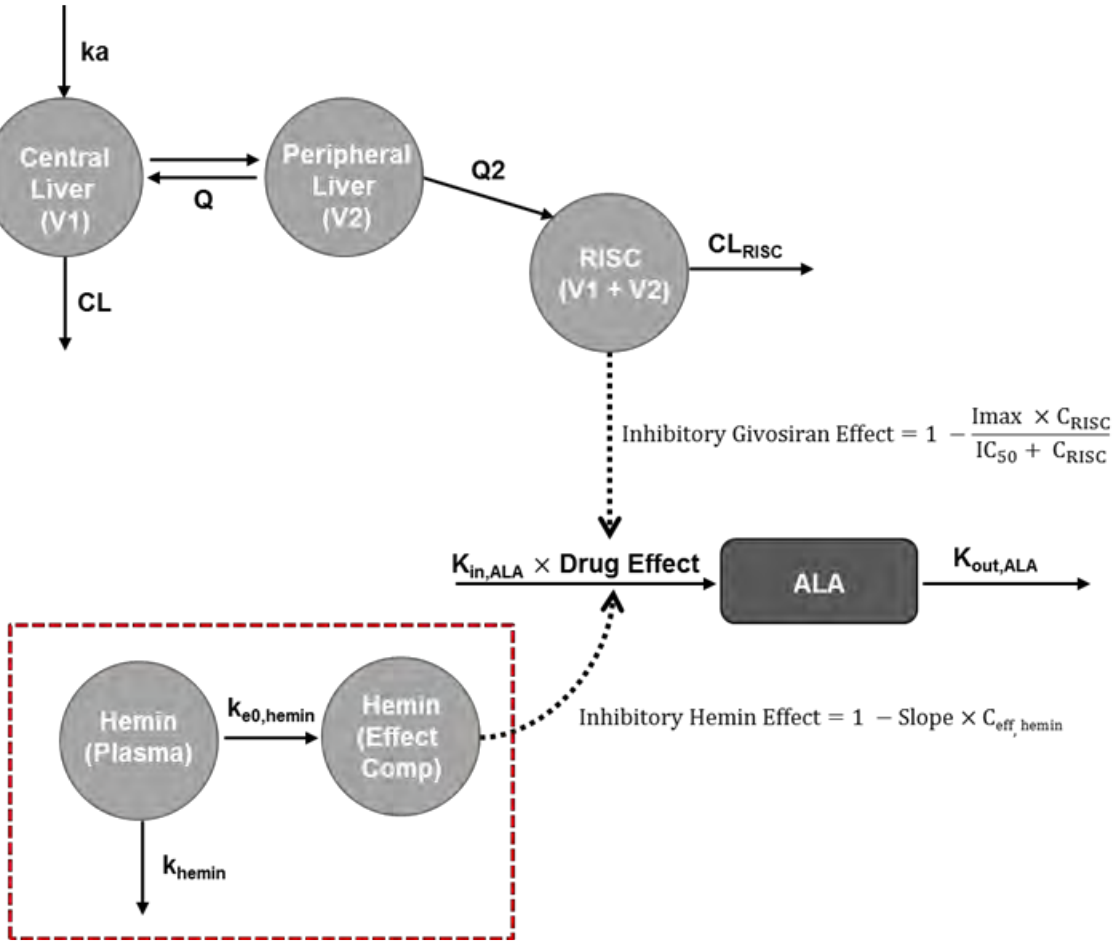
2.7.2.3.4.3 結果

（1） 尿中 ALA 値に関する最終 PD モデル

図 2.7.2.3-13 に示すように、最終モデルは、アロメトリックスケーリングした肝臓の活性 siRNA（ギボシラン＋AS(N-1)3′ギボシラン）の値を、RISC 薬効コンパートメントを介して ALA 生成速度に関連づける semi-mechanistic モデルで構成される。

RISC に取り込まれた総 siRNA 値の ALA 生成速度に及ぼす影響を阻害効果としてモデル化した。このモデルでは、ヘミン及びギボシランの影響を肝臓内での ALA 生成速度に対する相乗的な阻害効果としてモデルに組み込んだ。ALA の消失速度は、文献から 0.84 hr^{-1} に固定した [19]。AHP 患者のベースラインの ALA 値は CHE 被験者の約 2 倍であることから（表 2.7.2.2-8）、基本モデルに被験者（CHE 被験者及び AHP 患者）を共変量として組み込み、AHP 患者と CHE 被験者それぞれの ALA の生成速度定数（$K_{in,ALA}$）及びギボシランの 50%阻害濃度（$IC_{50,givo}$）を推定した。

図 2.7.2.3-13 母集団 PK/PD モデルの概略



Abbreviations: ALA=urinary aminolevulinic acid compartment; $C_{eff,hemin}$=hemin concentration of effect compartment; CL=clearance; CL_{RISC}=clearance from RNA-induced silencing complex (RISC) loaded drug; IC_{50}=50% inhibitory concentration; I_{max}=maximum inhibitory effect of givosiran on $k_{in,ALA}$; ka=uptake rate constant to liver; $ke_{0,hemin}$=first-order rate constant of hemin from plasma to effect compartment; k_{hemin}=elimination rate constant for hemin; $k_{in,ALA}$=zero-order synthesis rate of ALA; $k_{out,ALA}$=first-order degradation rate constant for ALA; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; Q=intercompartmental clearance; Q2= turnover rate of givosiran from peripheral liver compartment into RISC; V1=volume of distribution of central liver compartment; V2=volume of distribution of peripheral liver compartment.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 12.

（2） 最終モデルによるパラメータ推定値

最終 PK/PD モデルから推定したパラメータを表 2.7.2.3-11 に示す。

表 2.7.2.3-11 最終母集団 PK/PD モデルから推定したパラメータ

PK/PD Parameters	Population Estimates		RSE	IIV (RSE)	Lower 95% CI	Upper 95% CI
	Transformed	Untransformed				
ka (h^{-1})	NA	2.85 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
CL (g/h)	NA	13.347 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
Q (g/h)	NA	1.348 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
V_1 (g)	NA	6356 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
V_2 (g)	NA	5208 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
Q_2 (g/h)	NA	0.0122 fixed[b]	NA	NA	NA	NA
CL_{RISC} (g/h)	NA	20.2	17.4%	NA	13.3	27.1
k_{hemin} (h^{-1})	NA	0.00761	14.8%	NA	0.0054	0.00982
Slope (mL/μg)	NA	0.034	19.9%	58.0% (24.3%)	0.0207	0.0473
$I_{max,givo}$	-0.0448	0.956	12.3%	NA	0.946	0.967
$IC_{50,givo}$ [AHP] (ng/g)	-7.65	0.476[c]	2.43%	144% (9.58%)	0.329[c]	0.683[c]
$IC_{50,givo}$ [CHE] (ng/g)	-9.21	0.100[c]	3.40%		0.054[c]	0.185[c]
$k_{in,ALA}$ [AHP] (mmol/mol*hr)	2.44	11.47	3.14%	68.7% (8.22%)	9.91	13.40
$k_{in,ALA}$ [CHE] (mmol/mol*hr)	1.67	5.312	8.41%		4.027	6.98
$k_{out,ALA}$ (hr^{-1})	-0.174 fixed	0.84 fixed[d]	NA	NA	NA	NA
Change in log($I_{max,givo}$) per log(Baseline ALA)	NA	0.0368	20.5%	NA	0.022	0.516
Fraction change in $k_{in,ALA}$ for mild hepatic impairment	0.342	1.41	45.8%	NA	1.036	1.915
Residual Error	NA	52.4%	3.60%	NA	48.7%	56.1%
OFV	-28.827					

表 2.7.2.3-11 最終母集団 PK/PD モデルから推定したパラメータ（続き）

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; AHP=acute hepatic porphyria; CHE=subjects who are chronic high excreter; CI=confidence interval; CL=clearance; CL_{RISC}= clearance of RISC loaded drug; $IC_{50,givo}$=givosiran concentration in RISC required to reach 50% of maximum inhibition; IIV=inter-individual variability; $I_{max,givo}$=maximum inhibitory effect of givosiran on $k_{in,ALA}$; ka=uptake rate constant to liver; k_{hemin}=elimination rate constant of hemin; $k_{in,ALA}$=zero-order synthesis rate constant for ALA; $k_{out,ALA}$=first-order degradation rate constant for ALA; OFV=objective function value; Q=intercompartmental clearance; Q2= turnover rate of givosiran from peripheral liver compartment into RISC; RISC=RNA-induced silencing complex; RSE=relative standard error; V1=volume of distribution of central liver compartment; V2=volume of distribution of peripheral liver compartment.

a) 肝臓 PK パラメータは、ラット肝臓 PK モデルからアロメトリックスケーリングした値に固定した。

b) $k_{in,ALA}$ に対するヘミンの影響に関する傾きは、従前の PK/PD モデル（run5）から推定した傾きに固定した。

c) 値は μg/g から ng/g へと変換した。

d) ALA の $k_{out,ALA}$ は文献 [19] から 0.84 hr^{-1} に固定した。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 10.

体重 66.2 kg の被験者の場合、ヒト肝臓での活性 siRNA の Vd/F は 10.94 kg、CL_H は約 12.8 g/h であった。活性 siRNA は、$t_{1/2\alpha}$12.2 日、$t_{1/2\beta}$122 日で肝臓から消失すると推定された。

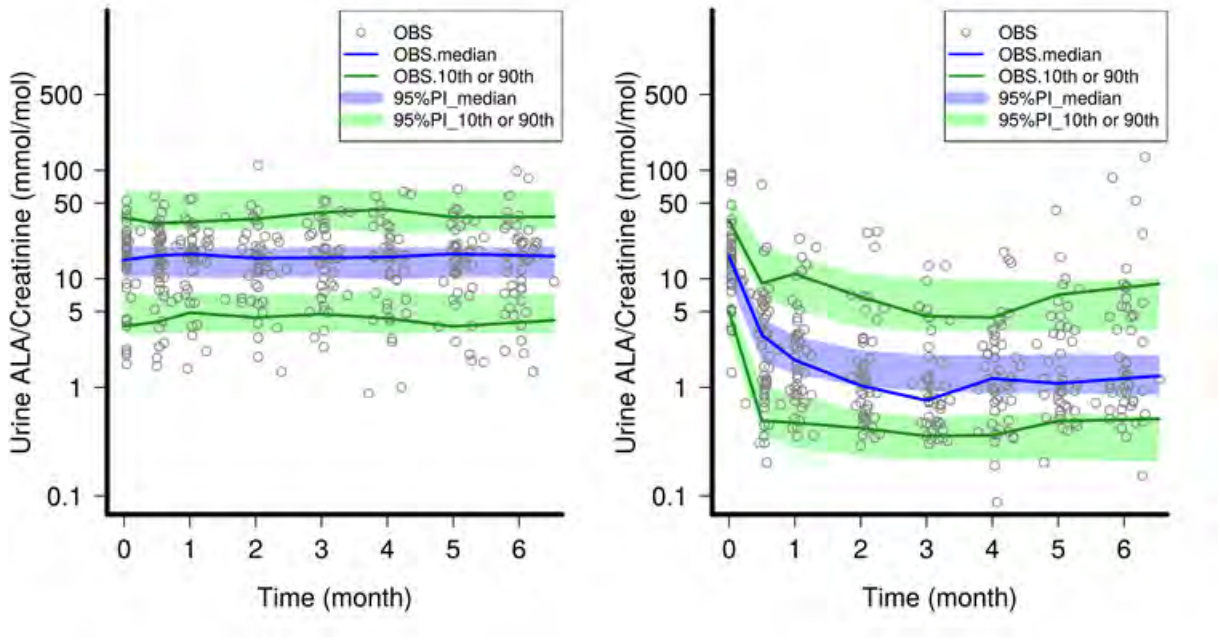
ギボシランの最大効果は、CHE 被験者及び AHP 患者のいずれでも 95.6%であった。モデルから推定した、AHP 患者での RISC に取り込まれた siRNA の IC_{50} は 0.476 ng/g であった。一方、AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときに RISC に取り込まれた siRNA 値は 9.1～12.4 ng/g の範囲であり（図 2.7.2.3-12、IC_{50} 推定値 0.476 ng/g の 10 倍超）、ギボシラン 2.5 mg/kg の投与は、ALA 値の低下量に関する曝露－反応曲線の漸近線にあることが示された。

ALA 値の低下に対するヘミンの影響を、薬効コンパートメント中のヘミン濃度に関連する線形関数を用いて組み込んだ。血漿－薬効コンパートメント間の一次速度定数は 0.00761 hr^{-1}（$t_{1/2}$=91 時間、3.79 日）と推定された。

（3） 母集団 PK/PD モデルの適切性

適合度プロット（[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」、Figure 14 参照）及び図 2.7.2.3-14 に示す視覚的事後予測性能評価（Visual Predictive Check）の結果から、最終モデルを用いて AHP 患者での尿中 ALA 値の低下－時間推移及び定常状態の被験者間のばらつきを適切に表すことができると考えられた。さらに、003 試験で観察された ALA とモデルから推定した ALA 反応がよく一致したことから、本モデルによってギボシランの PD 効果を適切に記述できることが裏付けられた（表 2.7.2.3-12）。

図 2.7.2.3-14 003 試験で AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの視覚的事後予測性能評価（二重盲検期間のみ）



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; OBS=observed data; PI=prediction interval; QM=once monthly.

注：灰色丸印は測定値を、青色直線は測定値の中央値を、緑色直線は測定値の 10 又は 90 パーセンタイル値を、青色網掛け部分は推定値の中央値の 95% PI を、緑色網掛け部分は推定値の 10 又は 90 パーセンタイル値の 95% PI を示す。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 15.

表 2.7.2.3-12 AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された Month 3 及び Month 6 の PD 効果の分布

	Study 003 Observed Median [Q1 - Q3]	Predicted Median (Q1 – Q3)
Month 3		
Absolute ALA (mmol/mol CR)	0.764 (0.472 - 1.702)	1.46 (0.74 – 2.82)
% Reduction from baseline	93.8 (86.1 – 97.1)	90.1 (83.8 – 93.7)
Month 6		
Absolute ALA (mmol/mol CR)	1.284 (0.759 - 4.560)	1.37 (0.71 – 2.67)
% Reduction from baseline	85.4 (75.9 – 94.3)	90.5 (84.8 – 93.9)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PD=pharmacodynamics; QM=once monthly; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 11; [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR 1, Table 14.2.4.3.1.

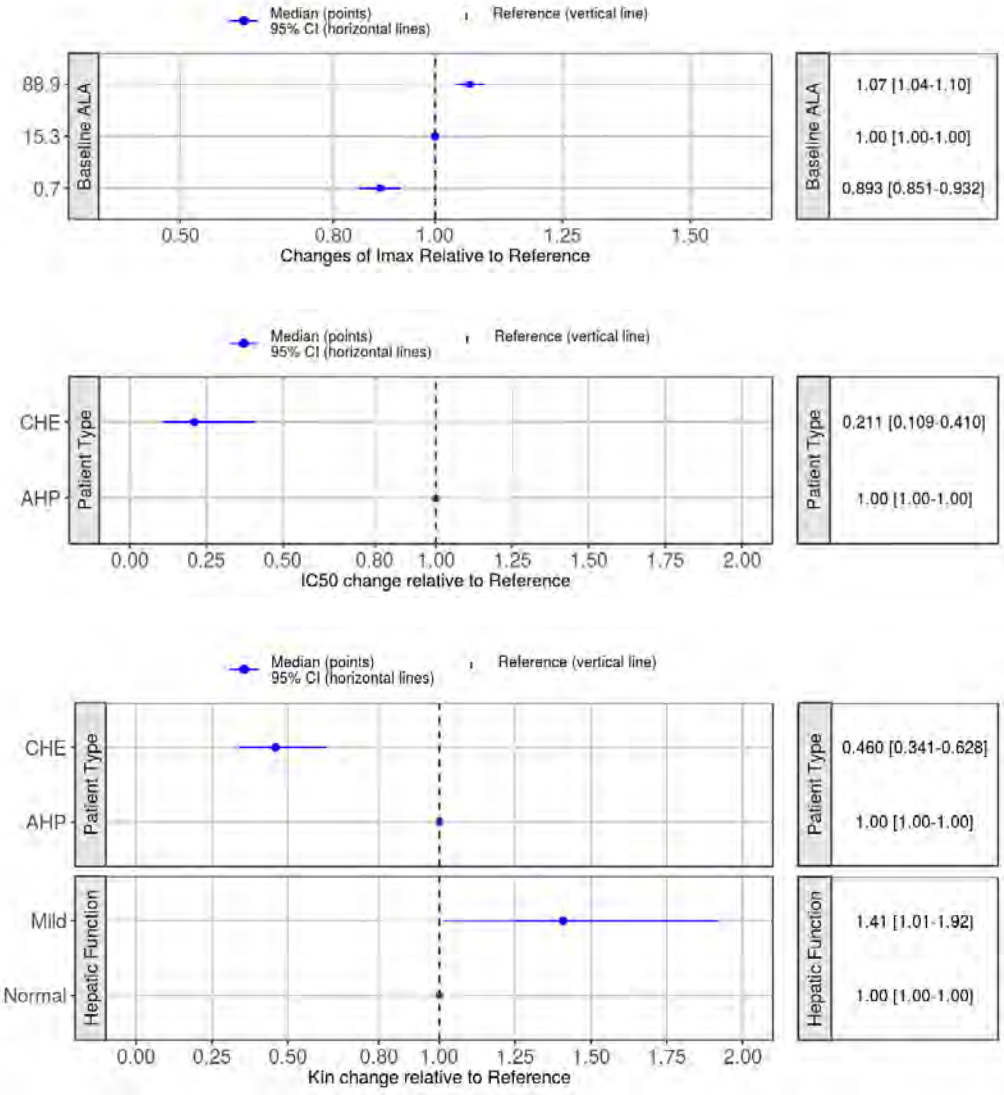
（4） 有意な共変量の影響

$K_{in,ALA}$、IC_{50}及び ALA の生成速度（$k_{in,\ ALA}$）に対する givosiran の最大阻害効果（I_{max}）に対する共変量効果の大きさ及び不確実性を図 2.7.2.3-15 に示す。

年齢、体重、腎機能障害、性別及び人種は有意な共変量ではなかったことから、最終モデルには組み込まなかった。

モデルが示すように、CHE 被験者はベースラインの ALA 値が低いという点で AHP 患者と異なっており、AHP 患者と比べてギボシランの ALA 値の低下効果に対する感受性が高いと考えられる（2.7.2.2.1.4 項）。

図 2.7.2.3-15 最終母集団 PK/PD モデルでの I_{max}、IC_{50} 及び $K_{in,ALA}$ に対する共変量効果に関するフォレストプロット



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; CHE=chronic high excreter; CI=confidence interval; IC_{50}=50% inhibitory concentration; I_{max}=maximum inhibitory effect of givosiran on $k_{in,\ ALA}$; $k_{in,\ ALA}$=zero-order synthesis rate of ALA; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics.

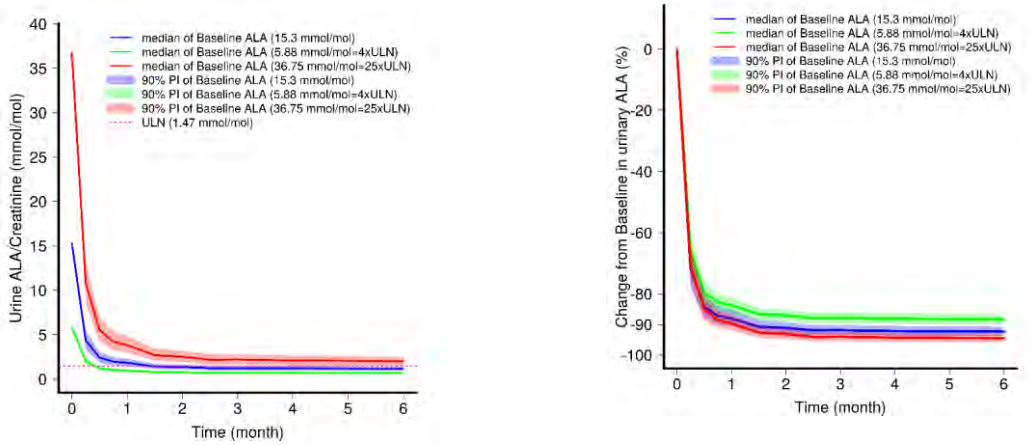
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 16.

ギボシランの PD に及ぼすベースラインの ALA 値の影響

ベースラインの ALA 値は、ギボシランの最大効果（$I_{max,\ givo}$）に対する有意な共変量である。ベースラインの ALA 値が中央値に付近の被験者での ALA 値の低下率 92.3%に比べ、ベースラインの ALA 値が低い被験者での ALA 値の低下率は 88.3%とやや低かった。このことは、ALA 値が一定の下限閾値に達した後、更に低下することはない床効果（floor effect）によって説明することができる。更に重要なこととして、ベースラインの ALA 値が非常に高い被験者を含むほとんどの被験者

で、ベースラインの ALA 値に関係なく、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値が基準値に向けて低下することが推定された（図 2.7.2.3-16）。

図 2.7.2.3-16　ベースラインの ALA 値が異なる AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された ALA 値の測定値及びベースラインからの変化率



Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR= Creatinine; PI=prediction interval; QM=once monthly; ULN=upper limit of normal.

注：ベースライン ALA 値を ULN の 4 倍、ULN の 10 倍及び ULN の 25 倍に相当するそれぞれ、5.88、15.3 及び 36.75 mmol/mol CR としてシミュレーションを行った。

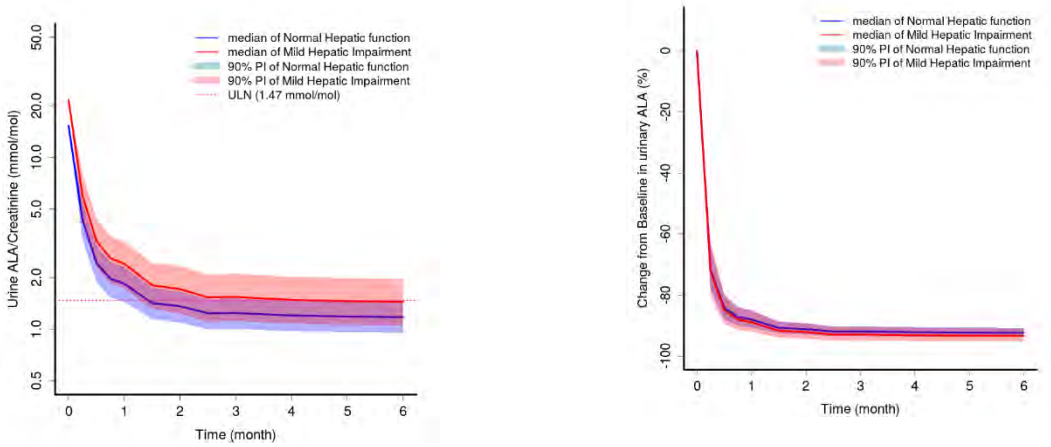
Source:　[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 17.

ギボシランの PD に及ぼす肝機能障害の影響

ベースラインの肝機能障害の状態は、$K_{in,ALA}$ に対する有意な共変量であった。正常肝機能被験者に比べ、軽度肝機能障害被験者では、ベースラインの ALA 値が 40%高かった。

最終モデルでのシミュレーションの結果から、定常状態の尿中 ALA 値及び低下率に対するギボシランの作用は、軽度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で同様であった（図 2.7.2.3-17）。これは上述のベースラインの ALA 値の影響と一致しており、ギボシランの投与時に、ベースラインの ALA 値が高い被験者ではベースラインの ALA 値が低い被験者と同様の反応が予測される。

図 2.7.2.3-17 肝機能状態の異なる AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された ALA 値の測定値及びベースラインからの変化率



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; PI=prediction interval; QM=once monthly; ULN=upper limit of normal.

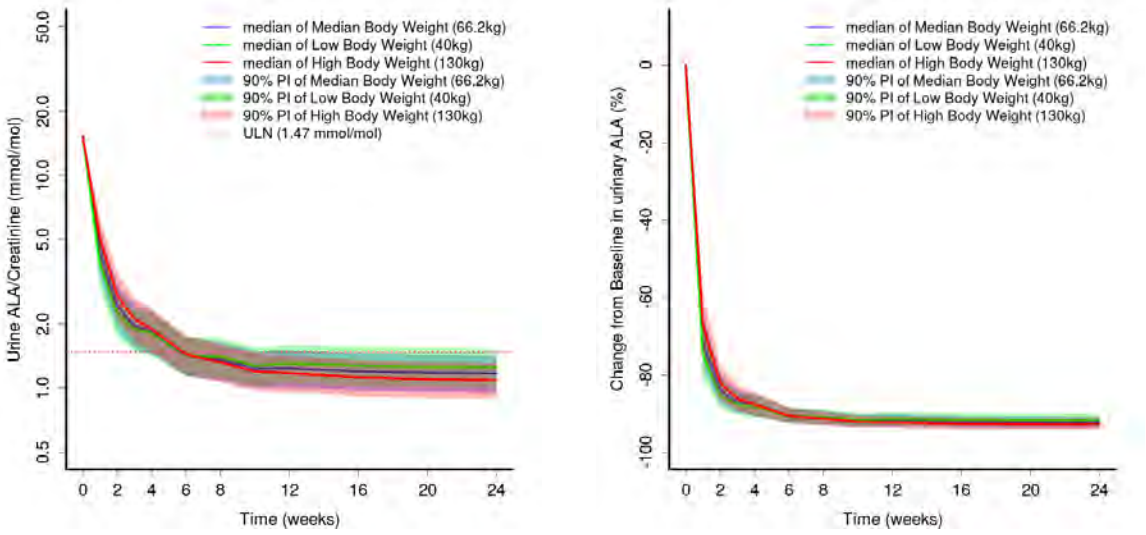
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 18.

ギボシランの PD に及ぼす体重の影響

肝臓の PK パラメータを推定するため、アロメトリック指数を用いて体重の影響を PK/PD モデルに組み込んだ。

共変量評価から、PD パラメータ（I_{max} 及び IC_{50}）に対する体重の影響は統計学的に有意ではないことが示された。最終モデルを用いたシミュレーションの結果から、定常状態の ALA 値の測定値及び低下率は、体重 40 kg の被験者と 130 kg の被験者で同程度であった。体重 40～130 kg の AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、RISC に取り込まれた siRNA 値の中央値は 9.1～12.4 ng/g の範囲であり（図 2.7.2.3-12）、IC_{50} 推定値 0.476 ng/g の 10 倍を超えることから（表 2.7.2.3-11）、被験者は曝露－反応曲線の漸近線にあり、体重の差による PK 曝露量の変動がギボシランの PD 効果を変化させる可能性は低いと考えられた。

図 2.7.2.3-18 体重の異なる AHP 患者（40、66.2 及び 130 kg）にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された尿中 ALA 値の測定値及びベースラインからの変化率



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; PI=prediction interval; QM=once monthly.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 19.

（5） AHP 患者の定常状態の ALA 値の低下率に関する用量反応関係

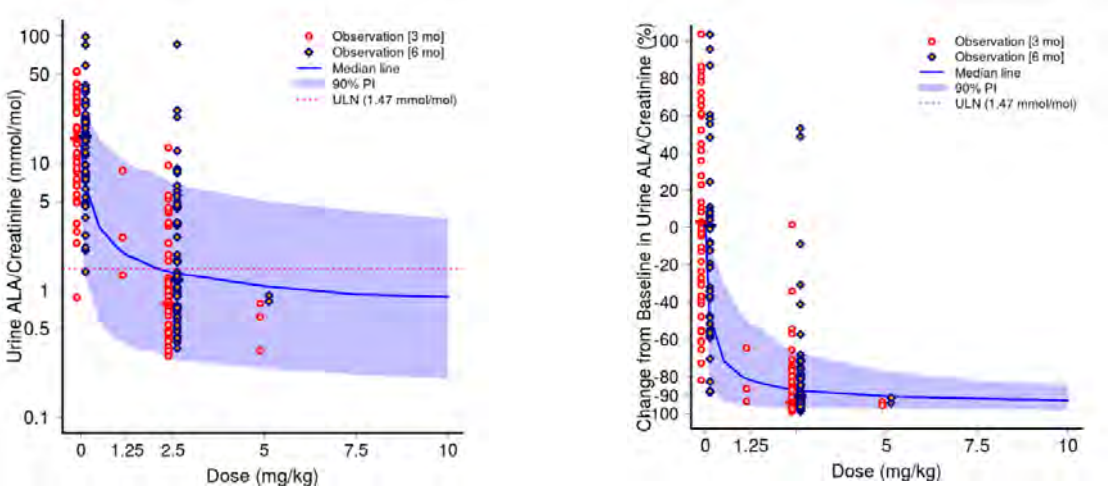
最終モデルを用いて、AHP 患者にギボシラン 0～10 mg/kg を QM 及び Q3M 投与したときの定常状態の尿中 ALA 値をシミュレートした。

QM 投与の評価

図 2.7.2.3-19 に示す（003 試験でギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときの二重盲検期の Month 3 及び 6 の測定値をモデル推定値の上に重ねて示す）ように、AHP 患者に QM 投与したときのシミュレーションでは、尿中 ALA 値が用量依存的に低下した。モデルによる推定では、尿中 ALA 値は用量依存的に低下し、測定値及び低下率は約 2.5 mg/kg の用量でプラトーに達した。

図 2.7.2.3-19 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

Absolute ALA **% Change from Baseline**



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

注：赤色丸印は Month 3 の測定値を、青色菱形は Month 6 の測定値を示す。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 21.

ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 反復投与したとき、ALA 値の中央値はベースラインの 15.3 mmol/mol CR から定常状態の 1.37 mmol/mol CR にまで低下すると推定された。定常状態の ALA 値が ULN（1.47 mmol/mol CR）を下回る被験者が 52.3%、ALA 値が ULN の 3 倍を下回る被験者が 88%であり、ほとんどの被験者で尿中 ALA 値が低下し、基準値に近づくと推定された（表 2.7.2.3-13）。

用量をギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与からギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与へと 2 倍に増量した場合、尿中 ALA の低下量はごくわずかに大きく、定常状態の ALA 値の中央値はギボシラン 2.5 mg/kg 投与時の 1.37 mmol/mol CR に比べて、ギボシラン 5.0 mg/kg 投与時では 1.08 mmol/mol CR とわずかに低くなると推定された。ALA 値のベースラインからの変化率の中央値は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で 90.5%、ギボシラン 5 mg/kg QM 投与で 92.5%と予測される。ALA 値の低下効果がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与とギボシラン 5 mg/kg QM 投与で同程度であったため、これらの用量が用量－反応曲線のプラトー部分に位置すると考えられる。

これより低用量であるギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与では、ALA 値がベースラインの 15.3 mmol/mol CR から 1.87 mmol/mol CR に低下すると予測される。定常状態の ALA 値の中央値は ULN を上回っており、ALA 値が ULN を下回る患者は 40%のみであった。重要なこととして、高用量に比べて PI が著しく広いことから明らかなように、尿中 ALA 値の個体間変動は大きいと推定された。例えば、尿中 ALA 値の 95 パーセンタイル値は、ギボシラン 1.25 mg/kg 投与時で 10.0 mmol/mol CR、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与時で 6.79 mmol/mol CR であり、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与時に比べてギボシラン 1.25 mg/kg 投与時で極めて高いと推定された（表 2.7.2.3-13）。

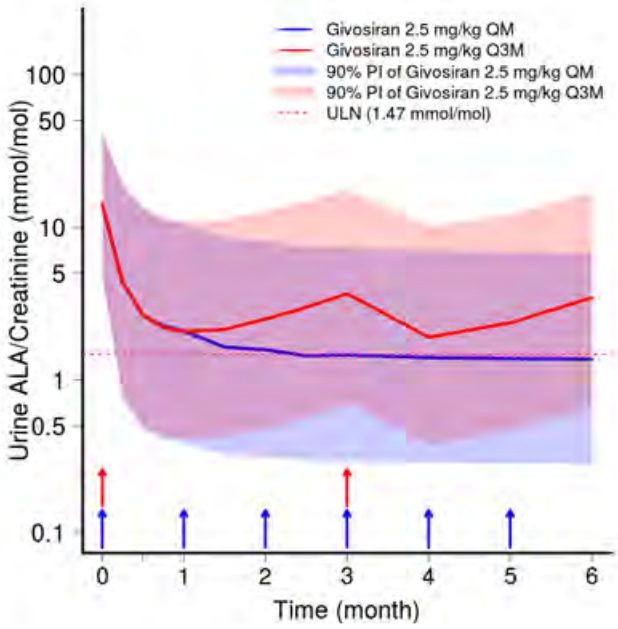
これらの結果から、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与時に尿中 ALA 値が速やかに低下して基準値に近づき、3 ヵ月後までに低下量は定常状態に達することが示された。ギボシラン 2.5 mg/kg 投与は用量－反応曲線のプラトー部分に位置し、多くの被験者（50%超）で ALA 値が基準範囲内まで低下すると予測される。ギボシラン 2.5 mg/kg 未満の用量では投与間隔内の大きなピーク・トラフ変動を伴い、ギボシラン 2.5 mg/kg に比べて尿中 ALA 値の低下量は小さいことが推定された。また、ギボシラン 2.5 mg/kg を超える用量での尿中 ALA 値の低下量の増加はわずかであると推定された。

AAR に対する QM 投与後の推定 ALA 値の影響を、ALA 値－発作モデルを用いたシミュレーションにより更に検討し、2.7.2.3.5 項で考察する。

QM 投与と Q3M 投与の比較

ギボシラン 1.25、2.5 及び 5.0 mg/kg を QM 及び Q3M 投与したときの ALA 値を比較した結果を、表 2.7.2.3-13 及び表 2.7.2.3-14 に示す。ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 及び Q3M 投与したときの ALA 値の経時推移（中央値、90% PI）を比較した結果を、図 2.7.2.3-20 に示す。

図 2.7.2.3-20　AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 及び Q3M 投与したときのモデルから推定された尿中 ALA 値－時間推移



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; PI= prediction interval; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; ULN=upper limit of normal.

注：青色矢印はギボシラン QM 投与を、赤色矢印はギボシラン Q3M 投与を示す。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 23.

Q3M 投与の尿中 ALA 値の低下は、QM 投与と比べて小さいと推定された。さらに、Q3M 投与では尿中 ALA 値の変動が大きく、投与間隔終了時にベースライン値に向けて尿中 ALA 値が上昇する傾向が予測された。尿中 ALA 値の低下の程度が ULN を下回った被験者の割合は、ギボシラン

5.0 mg/kg Q3M 投与では 32%であるのに対して、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与では 52.3%であり、投与間隔を通じて最大の ALA 値低下を維持するために、高用量を Q3M 投与しても、QM 投与ほど効果がみられないことが示唆された（表 2.7.2.3-13）。

全体として、これらの結果から、投与期間を通じて基準値に近い ALA 値の低下が持続的に維持され、ALA 値のピーク・トラフ変動を最小限に抑制するための最適なギボシランの投与方法は、QM 投与であることが確認された。定常状態の ALA 値が高く、特に投与間隔終了時の ALA 値の低下を維持することができないことから、QM 投与と比較し、Q3M 投与は適切ではないと考えられる。QM 投与と Q3M 投与を比較した AAR に対する ALA 値の影響を、ALA 値－発作モデルのシミュレーションを用いて更に検討し、2.7.2.3.5.3（3）項で考察する。

表 2.7.2.3-13　ギボシランを QM 及び Q3M 投与したときのモデルから推定された定常状態の尿中 ALA 値及び尿中 ALA 値が ULN を下回った被験者の割合

Dose (mg/kg)	Regimen	Median (90% PI) Urinary ALA (mmol/mol)	Proportion of Patients Below		
			ULN	3X ULN	5X ULN
1.25	QM	1.87 (0.371, 10.0)	40.0%	78.9%	90.0%
2.5	QM	1.37 (0.283, 6.79)	52.3%	87.9%	95.0%
5	QM	1.08 (0.242, 5.02)	62.6%	93.0%	98.0%
1.25	Q3M	4.95 (0.947, 20.9)	12.5%	45.0%	65.0%
2.5	Q3M	3.45 (0.664, 16.9)	19.2%	59.0%	77.0%
5	Q3M	2.37 (0.461, 12.7)	32.0%	70.7%	85.9%

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; PI=prediction interval; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; ULN=upper limit of normal.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 17.

表 2.7.2.3-14 ギボシランを QM 及び Q3M 投与したときのモデルから推定された尿中 ALA 値の変化率及び各閾値まで低下した被験者の割合

Dose (mg/kg)	Regimen	Median (90% PI) % Reduction in Urinary ALA	Proportion of Patients with Reduction of		
			>50%	>75%	>90%
1.25	QM	86.9 (51.7, 95.7)	95.0%	78.4%	36.4%
2.5	QM	90.5 (67.1, 96.6)	99.0%	91.0%	53.1%
5	QM	92.5 (77.3, 97.3)	100%	96.0%	68.0%
1.25	Q3M	62.3 (15.2, 89.7)	63.5%	31.0%	5.0%
2.5	Q3M	74.5 (24.7, 93.1)	79.0%	49.0%	14.0%
5	Q3M	83.5 (41.1, 94.9)	90.5%	67.5%	26.0%

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; PI= prediction interval; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 18.

（6） 青年期被験者での PD 効果のシミュレーション

青年期（12 歳以上、18 歳未満）被験者へのギボシラン投与を裏付けるため、成人の最終母集団 PK/PD モデルをアロメトリックスケーリングし、青年期被験者での PD を評価した。シミュレーションでは、青年期被験者の体重の中央値を 40 kg とした（CDC の成長曲線での 12 歳の体重の中央値に基づく）[35]。

PK/PD モデルに年齢の影響はなく、年齢に関するさらなる評価を行う必要はないと考えられた。ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの尿中 ALA 値及びベースラインからの低下率は、成人（18 歳以上）被験者と青年期（12 歳以上、18 歳未満）被験者で同程度であり、尿中 ALA 値の中央値は成人被験者で 1.18 mmol/mol CR、青年期被験者で 1.25 mmol/mol CR と推定された（表 2.7.2.3-15、図 2.7.2.3-21）。

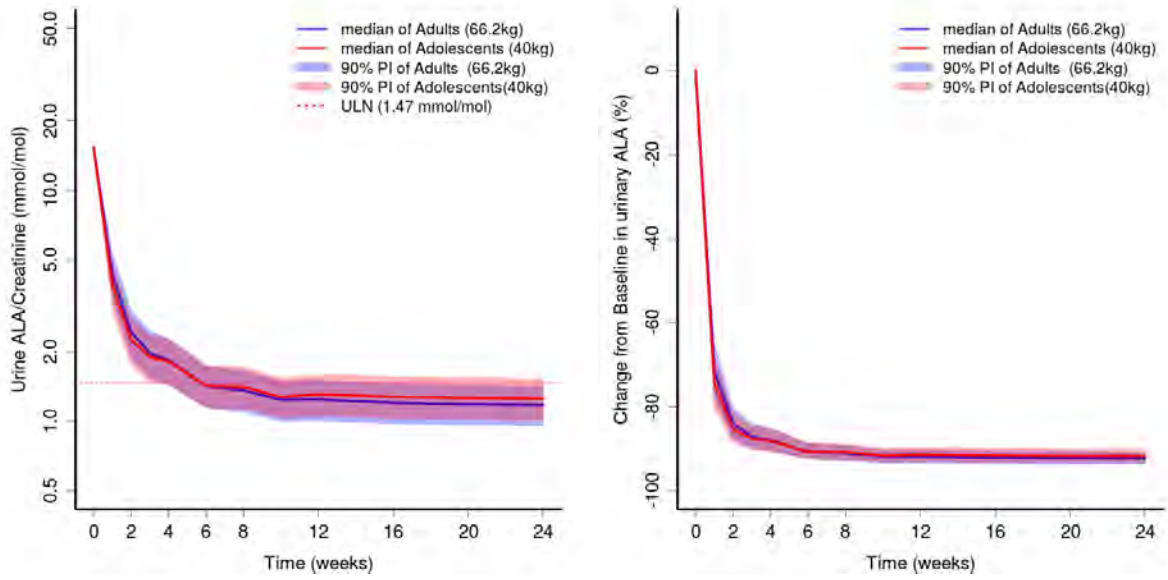
表 2.7.2.3-15 青年期（12 歳以上、18 歳未満）及び成人（18 歳以上）被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの尿中 ALA 値のシミュレーション

Patients	Mean	SD	Geometric Mean	%CV	5th Percentile	Median	95th Percentile
Adolescents (≥12 to <18 years)	1.26	0.16	1.25	13.0	1.01	1.25	1.54
Adults (≥ 18 years)	1.18	0.15	1.17	12.6	0.95	1.18	1.43

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CV=coefficient of variation; QM=once monthly; SD=standard deviation.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 19.

図 2.7.2.3-21 青年期（12 歳以上、18 歳未満）及び成人（18 歳以上）AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのモデルから推定された尿中 ALA 値の測定値及びベースラインからの変化率



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA= aminolevulinic acid; PI=prediction interval; QM=once monthly; ULN=upper limit of normal.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 24.

2.7.2.3.4.4 PK/PD モデルの要約及び結論

全体として、母集団 PK/PD 解析から、以下の結果が得られた。

- semi-mechanistic PK/PD モデルによって、ギボシランの推定肝臓内濃度及び推定 RISC 濃度と ALA 値との相関が認められ、ギボシラン投与後の ALA 値低下の経時推移が適切に記述された。
- 本モデルによって、ヒト肝臓でのギボシランの 2 コンパートメントの動態を推定し、$t_{1/2\alpha}$ は 12.2 日、$t_{1/2\beta}$ は 122 日と算出された。
- AHP 患者を対象としたときの RISC に取り込まれた siRNA の IC_{50} は 0.476 ng/g（IIV=144%）と推定された。
- PK/PD モデルでは、ベースラインの年齢、体重、腎機能障害、性別及び人種は有意な共変量ではなかった。したがって、いずれの部分集団でも、これらの共変量に基づく用量調節の必要はないと考えられる。
- ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、40～130 kg の体重範囲で尿中 ALA 値が同様に低下したことから、体重に基づいたギボシランの用量設定は適切であることが示された。体重に基づく用量調節の必要はないと考えられる。
- ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、ALA 値が低下し、3 ヵ月後までに定常状態に達し、投与間隔を通じて基準値付近で維持されると推定された。

- AHP 患者にギボシランを 2.5 mg/kg 超の用量で QM 投与したときの尿中 ALA 値の低下量の増加はわずかであると推定された。AHP 患者への投与では、基準値に向けた ALA 値の低下及び尿中 ALA 値の基準値付近での持続的な維持を考慮すると、ギボシランの 2.5 mg/kg 未満の用量は適切でないと推定された。
- QM 投与では Q3M 投与に比べ、ALA 値の低下の程度が大きく、投与期間を通じて ALA 値が基準値付近に維持されることから、QM 投与の方が有意に優れていると考えられる。
- ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したとき、平均尿中 ALA 値及びベースラインからの低下率は、成人（年齢 18 歳以上）AHP 患者と青年期（年齢 12 歳以上、18 歳未満）AHP 患者で同程度と推定された。青年期患者で用量調節の必要はないと考えられる。

2.7.2.3.5 尿中 ALA 値とポルフィリン症発作発現率の関係に関する母集団解析

尿中 ALA 値とポルフィリン症発作の発現率を指標とした臨床効果との関連性を評価するため、AHP 患者を対象としたギボシランの全臨床試験の併合データを用いたモデル解析を実施した。方法及び結果に関する詳細な情報を解析報告書に示し（[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」参照）、概要を以下に示す。

2.7.2.3.5.1 目的

解析の目的は以下のとおりである。

- AHP 患者のさまざまな時点の尿中 ALA 値（測定値及びベースラインからの変化率）とポルフィリン症発作発現率を関連づけるモデルを作成すること。
- 尿中 ALA 値（測定値及びベースラインからの変化率）と被験者人年当たりの AAR との関係を評価すること。
- AAR の個体間変動を定量し、AAR で認められた個体間変動を説明する共変量効果を特定すること。
- AHP 患者集団の AAR に及ぼすプラセボ及びギボシランの影響を評価すること。
- 定常状態の ALA 値の関数として、AAR、次の発作までの平均時間、及び発作の平均日数を推定すること。

2.7.2.3.5.2 方法

（1） ALA 値－発作データセット

001 試験 C の投与前観察期間、投与期間及び追跡調査期間、002 試験の投与期間、並びに 003 試験の二重盲検期間及び OLE 期間を含む各臨床試験の AHP 患者にプラセボ及びギボシラン投与後の尿中 ALA 値及び発作状態（発作状態又は非発作状態）データを併合した。

併合した AHP 患者集団の人口統計学的特性データ（連続変数及びカテゴリカル変数）の概要を表 2.7.2.3-16 に示す。被験者は主に女性（89%）であり、年齢の中央値（範囲）は 38.0 歳（19.0～65.0 歳）であった。併合した解析対象集団のベースラインの尿中 ALA 値の中央値は 15.7 mmol/mol であり、試験間で一貫していた。過去の AAR の中央値（範囲）は 8 回（0.0～50 回）であった。AHP 患者の合計 41.4%が過去にヘミン予防投与を受けていた。

表 2.7.2.3-16 解析対象集団のベースライン特性

Covariate	Study 001C/002	Study 003 Givosiran	Study 003 Placebo	Total[b]
N	17	48	46	111
Baseline urine ALA (mmol/mol CR)				
Mean (SD)	17.7 (12.6)[a]	19.7 (16.6)	17.3 (10.8)	18.4 (13.8)
Median (min-max)	15.7 (1.54, 50.5)	16.4 (1.75, 88.9)	15.7 (0.713, 42.7)	15.7 (0.713, 88.9)
Historical annualized attack rate				
Mean (SD)	12.7 (12.7)[a]	12.1 (8.95)	10.7 (9.24)	11.6 (9.67)
Median (min, max)	10 (0.00, 50.0)	8 (4.00, 34.0)	7.00 (0.00, 46.0)	8.00 (0.00, 50.0)
Prior use of heme prophy, n (%)				
Yes	8 (47.1%)	20 (41.7%)	18 (39.1%)	46 (41.4%)
No	9 (52.9%)	28 (58.3%)	28 (60.9%)	65 (58.6%)
Age, years				
Mean (SD)	37.0 (11.8)	40.1 (12.1)	37.4 (10.5)	38.5 (11.4)
Median (min, max)	[redacted]	42.0 (19.0, 65.0)	36.0 (20.0, 60.0)	38.0 (19.0, 65.0)
Body weight, kg				
Mean (SD)	75.7 (17.9)	65.9 (15.6)	67.9 (16.8)	68.2 (16.7)
Median (min, max)	[redacted]	64.1 (39.5, 131.3)	65.1 (41.5, 116)	65.8 (39.5, 131.3)
Sex, n (%)				
Male	2 (11.8%)	5 (10.4%)	5 (10.9%)	12 (10.8%)
Female	15 (88.2%)	43 (89.6%)	41 (89.1%)	99 (89.2%)
Years since diagnosis with porphyria				
Mean (SD)	11.8 (9.92)	11.1 (11.2)	8.25 (8.47)	10.0 (9.97)
Median (min, max)	9.14 (1.29, 32.5)	6.98 (0.208, 43.3)	6.11 (0.0575, 38.5)	6.64 (0.0575, 43.3)

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreter; CR=creatinine; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

a) 002 試験の被験者では、001 試験のベースライン値を用いた。

b) 001 試験 A/B の CHE 被験者 23 例は解析に含まれていない。N=111 はデータ列の N の総和である。

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」, Table 4.

(2) 全般的モデル構築方法及び ALA 値ー発作関係に関する共変量効果

発作と尿中 ALA 値を関連づける混合効果マルコフモデル

AHP 患者の発作状態と非発作状態の遷移を説明するため、二段階混合効果マルコフモデルを用いて解析を行った（図 2.7.2.3-22）。

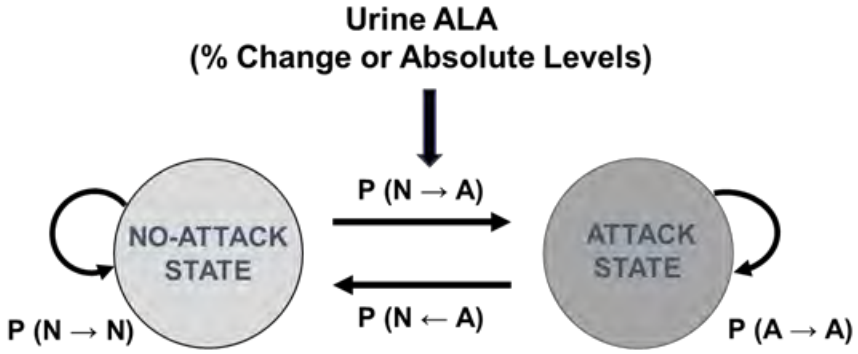
本モデルに示したように、パラメータ P（N→A）は非発作状態から発作状態への遷移確率を表すことから、P（N→A）が高いほど発作の確率が高いことを意味しており、非常に重要なパラメータである。そのため、本パラメータに及ぼす ALA 値及びその他の疾患特異的共変量の影響を評価した。疾患仮説に基づくと、ALA 値が高いと P（N→A）が高くなり、結果として、発作頻度が高くなり及び AAR が増加すると予測される。

P（A→N）は発作状態から非発作状態への遷移、すなわち発作消失確率を表す。P（A→N）が低いほど発作消失確率が低くなり、結果として発作間隔が長くなる。逆の場合も同様である。臨床試験では、AHP 患者の発作の治療として頻繁にヘミンが使用されたため、本パラメータに対する共変量を評価しなかった。したがって、本パラメータに対する共変量評価では、ヘミン効果が交絡因子になると考えられる。

AAR の IIV を記述するため、P（N→A）及び P（A→N）に対する混合効果を推定した。

ヘミンは ALA 値の低下に影響し、ALA 値－AAR 関係と交絡する可能性があるため、ヘミン投与後 3 日間に収集した ALA 値を解析から除外した。測定していない日の ALA 値を、近接する測定時点の ALA 値から線形的に補完した。

図 2.7.2.3-22　　発作カスケードに関するマルコフ遷移確率モデルの概略



Abbreviations:　ALA= aminolevulinic acid.

注：円は任意の追跡調査日の発作状態（発作状態及び非発作状態）を示す。順方向又は逆方向の矢印はある状態から別の状態への遷移確率を示し、曲線の矢印は同じ状態に留まる確率を示す。

P(A→A)＝発作状態に留まる確率、P(A→N)＝発作状態から非発作状態への遷移確率、P(N→A)＝非発作状態から発作状態への遷移確率、P(N→N)＝非発作状態に留まる確率。

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 2.

<u>モデル化及び共変量評価方法</u>

ギボシランによって上昇した ALA 値は基準値に向けて低下する。ALA 値及びベースラインからの低下率はいずれもギボシランの PD 効果を特徴づける指標となる。したがって、ALA 値及びその低下率のモデルをそれぞれ構築し、比較した。モデル化の手順を以下に示す。

ステップ 1：第一段階では、null 混合効果マルコフモデルを構築した。本モデルでは、治療、ALA 値低下、共変量又は説明変数に関係なく併合データを使用したことから「null」と定義した。本モデルは、共変量をモデルに追加したときの適合度を評価するための基礎とした。

ステップ 2：第二段階では、ALA 値（測定値及びベースラインからの低下率）と発作発現率との関係を確認するため、二つの異なるモデルを構築し、統計学的有意性を説明する共変量を含まないナイーブ併合モデル（naïve pooled model）と比較した。

1. ALA 値モデル：発作確率 P（N→A）を ALA 値の関数とした。
2. ALA 低下率モデル：発作確率 P（N→A）を ALA 値のベースラインからの低下率の関数とした。

P（N→A）と ALA 値との関係を最もよく説明するため、複数の数学関数、すなわち、1）線形モデル、2）対数－線形モデル、3）ベースラインからの最大薬理効果（E_{max}）モデル、4）シグモイド E_{max} モデル及び 5）分割点を持つ区分的線形モデルの評価を行った。さまざまなモデルの適合度を null 混合効果マルコフモデルと比較して、統計学的有意性（OFV の差）を検討した。倹約性（Parsimony）、最小 OFV 及びパラメータの妥当な標準誤差率（RSE）（50%未満）に基づいて、最終的な数学関数を選択した。

ステップ 3：ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルの ALA－P（N→A）関係を選択した後、ベースラインの ALA 値、過去のヘミン予防投与、過去の AAR、年齢及び性別を含む事前に規定した疾患に特異的な共変量が P（N→A）に及ぼす影響を評価した。これらの共変量の影響をフルモデル法で検討し、すべての共変量を同時にモデルに組み入れた。その後、変数減少法（p 値 0.05）で統計学的に有意な共変量を残し、最終モデルとした。

ステップ 4：AAR を記述するための関連性によって、二つのモデルを比較した。二つのモデルを用いてシミュレーションを行い、プラセボ及びギボシラン投与後（QM 及び Q3M 投与）の ALA 値及びその低下率と AAR との関係特性を示した。

2.7.2.3.5.3 結果

（1） 最終 ALA 値－発作モデル

ALA 値モデル：ALA 値と発作の関係

ALA 値と P（N→A）との関係はシグモイド E_{max} モデルによって最も適切に表された。AAR 範囲の中点（50%）に関連する ALA 値は 17.6 mmol/mol CR であり、Hill 係数は 2.04 と推定されたことから傾きが急なシグモイド関係が示され、ALA 値が ULN（1.47 mmol/mol）となるときに漸近線に達する。本モデルによるパラメータ推定値及び方程式の叙述を ALA 値－発作報告書に示す（[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」、Table 8 参照）。

ベースライン又はプラセボ投与後に近い ALA 値（約 16 mmol/mol CR）では、他のすべての共変量を基準値に維持した場合、母集団の P（N→A）は 3.47%/日と推定され、推定 AAR は 10.3 回と算出された。

ギボシラン投与後の定常状態の ALA 値（約 1.47 mmol/mol CR）では、他のすべての共変量を基準値に維持した場合、母集団の P（N→A）は 0.559%/日と推定され、推定 AAR は 1.97 回と算出された。

モデルから推定された P（A→N）は 19.8%/日であり、平均発作持続時間は 5.05 日と算出された。

共変量解析によって、過去のヘミン予防投与及び過去の AAR が多いことは、統計学的に有意な共変量であり、P（N→A）及びベースラインの AAR が多くなる要因であることが示された。これらの共変量の影響を評価するため、シミュレーションを実施した（2.7.2.3.5.3（2）項）。

また、共変量解析によって、ベースラインの年齢、ベースラインの ALA 値及び性別は、統計学的に有意な共変量ではないことが示された。

ALA 低下率モデル：尿中 ALA 値の変化率と発作との関係

ベースラインからの ALA 値の変化率と P（N→A）との関係は、区分的線形モデルによって最も適切に表された。このモデルは対数－線形関係にあり、ALA 値の低下率が大きいほど、P（N→A）は低下し、ALA 値のベースラインからの低下率が約 90%となるときに漸近線に達する。本モデルによるパラメータ推定値及び方程式の叙述を「Analysis of Relationship between Urinary Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphyria Attacks in Patients with Acute Hepatic Porphyria from Givosiran Clinical Trials」に示す（[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」、Table10 参照）。

ギボシランを投与しなかったとき（ALA 値のベースラインからの低下率が 0%）、他のすべての共変量を基準値に維持した場合、母集団の P（A→N）は 4.14%/日と推定され、推定 AAR は 12.5 回と算出された。

ギボシランを投与したとき（ALA 値のベースラインからの低下率 90%）、他のすべての共変量を基準値に維持した場合、母集団の P（A→N）は 0.578%/日と推定され、推定 AAR は 2.03 回と算出された。この結果は、ALA 値が ULN に近い場合、ALA 値モデルで推定された AAR と同程度である。

モデルから推定された P（A→N）は 19.8%/日であり、平均発作持続時間は 5.05 日と算出された。この推定値は、ALA 値モデルの結果と全く同じであることに注意する必要がある。

共変量解析によって、過去のヘミン予防投与、ベースライン ALA 値及び過去の AAR が多いことは統計学的に有意な共変量であり、P（N→A）及びベースライン時の AAR が多くなる要因となることが示された。これらの共変量の影響を評価するため、シミュレーションを実施した（2.7.2.3.5.3（2）項）。

また、共変量解析によって、ベースライン時の年齢及び性別は統計学的に有意な共変量ではないことが示された。

ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルによる ALA 値－発作関係の比較

ALA 値の低下又はベースラインからの低下率の増加に伴って AAR が減少するという段階的な関係が両モデルで認められた。ALA 値が ULN 又は ALA 値の低下率が 90%のときに ALA 値－AAR 関

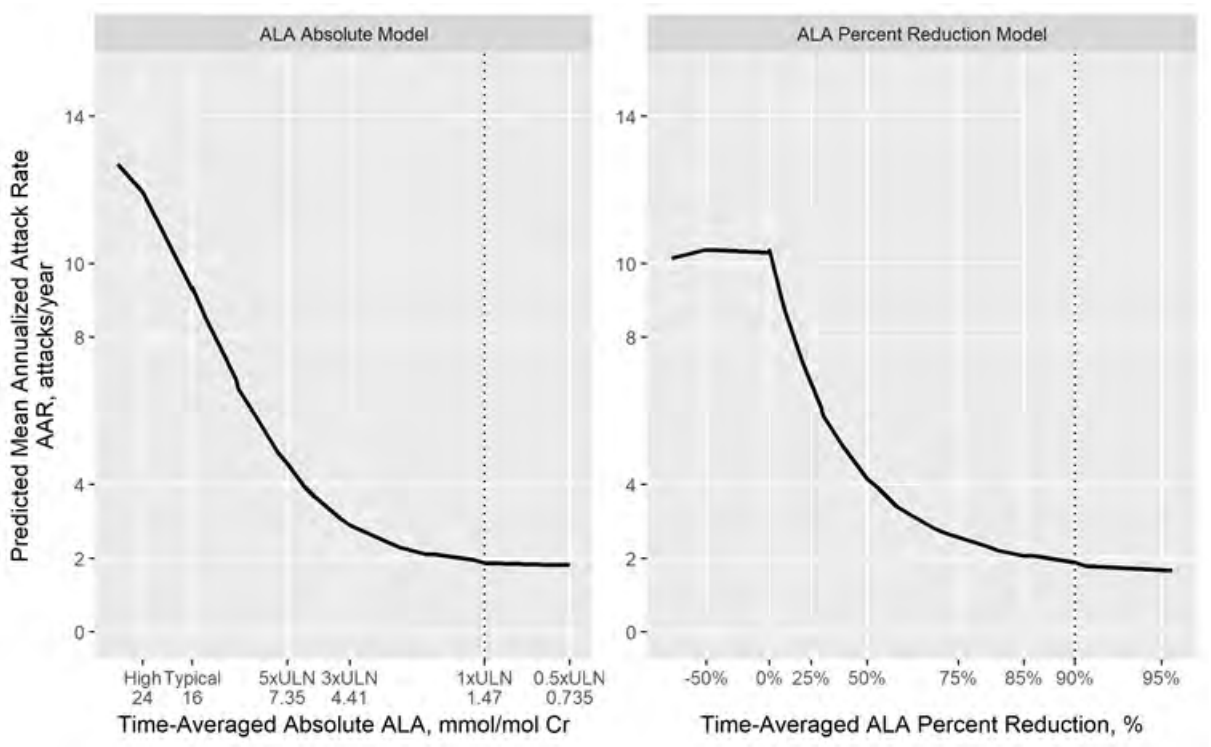
係はプラトーとなり（表 2.7.2.3-17、図 2.7.2.3-23）、ALA 値が更に低下した場合又は ALA 値のベースラインからの低下率が 90%を超えた場合であっても、AAR が更に低下することはなかった。

ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルで算出された推定 AAR は同程度であり、予測能力は同程度であることが示された。

- プラセボを投与したとき（ALA 値が 16 mmol/mol CR 又は ALA 値のベースラインからの低下率が 0%）、ALA 値モデルでは AAR の平均値は 9.29 回、ALA 低下率モデルでは 10.4 回と推定された（表 2.7.2.3-17）。
- ギボシランを投与したとき（定常状態の ALA 値が 1.47 mmol/mol CR 又はベースラインからの ALA 値の低下率が 90%）、ALA 値モデルでは AAR の平均値は 1.87 回、ALA 低下率モデルでは 1.88 回と推定された（表 2.7.2.3-17）。

したがって、ベースライン及びギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの AAR 推定値は、両モデルで同程度であった。

図 2.7.2.3-23 ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルで推定した AHP 患者の AAR



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

注：2.7.2.3.5.3（2）項で定義した中央値リスク母集団の AAR 推定値を示す。

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.

表 2.7.2.3-17 ALA 値モデル及び ALA 低下率モデル推定した中央値リスク被験者の AAR

ALA Absolute Model		ALA Percent Reduction Model	
Absolute ALA mmol/mol CR	**Mean Predicted AAR (90% PI)**	**% Change in ALA**	**Mean Predicted AAR (90% PI)**
1.47 (ULN)	1.87 (0.296 – 5.41)	90% Lowering	1.88 (0.286 – 5.45)
4.4 (3 X ULN)	2.90 (0.462 – 8.21)	70% Lowering	2.81 (0.458 – 7.80)
7.35 (5 X ULN)	4.57 (0.741 – 12.4)	50% Lowering	4.15 (0.715 – 11.4)
16 (baseline)	9.29 (1.85 – 23.7)	0% Lowering	10.4 (2.09 – 25.9)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PI=prediction interval; ULN=upper limit of normal.

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」, Table 12.

測定値の特性評価でのモデルの適切性

パラメータの測定値とモデル推定値の比較（表 2.7.2.3-18）から、ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルのいずれも、AHP 患者でのギボシランの有効性を適切に推定できることが確認された。両モデルから推定した AAR は 003 試験の AAR の測定値とよく一致しており、両モデルで治療効果を適切に確認できることが示された。

表 2.7.2.3-18 003 試験で AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの AAR の測定値とモデル推定値の比較

Parameters		**Placebo**	**Givosiran 2.5 mg/kg QM**
Model-Predicted AAR[a]	**ALA Absolute Model Mean (95% CI)**	9.93 (8.08 – 12)	3.05 (2.26 – 3.90)
	ALA Percent Reduction Model Mean (95% CI)	12.6 (10.4 – 14.8)	2.96 (2.25 – 3.89)
Negative Binomial Estimate of AAR in DB[b] Mean (90% CI)		12.26 (9.22, 16.29)	3.35 (2.37, 4.74)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; ALA= aminolevulinic acid; DB=double-blind; QM=once monthly.

a) 治療群を固定効果とする線形モデルに、003 試験の二重盲検期間の約 6 ヵ月後の個々の被験者での AAR 推定値（IPRED）を当てはめた。

b) 003 試験の二重盲検期間の 6 ヵ月後の AAR。

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」, Table 11, [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR I, Table 18.

（2） 有意な共変量の影響

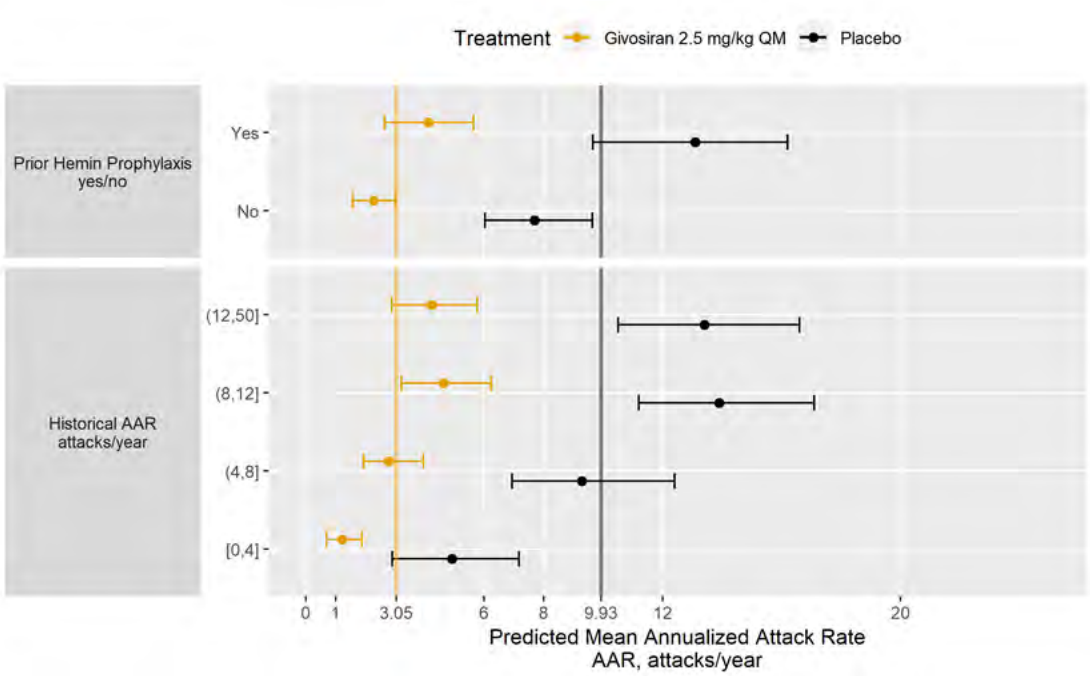
両モデルによって、過去のヘミン予防投与及び過去の AAR が多いことが統計学的に有意な共変量として特定され、P（N→A）及びベースライン時の AAR が多くなる要因となることが示された。両モデルで、ベースライン時の年齢及び性別は統計学的に有意な共変量ではないことが示された。

ALA 低下率モデルで、ベースライン時の ALA 値は統計学的に有意な共変量として特定されたが、そのエフェクトサイズは臨床的に重要でないと考えられた。

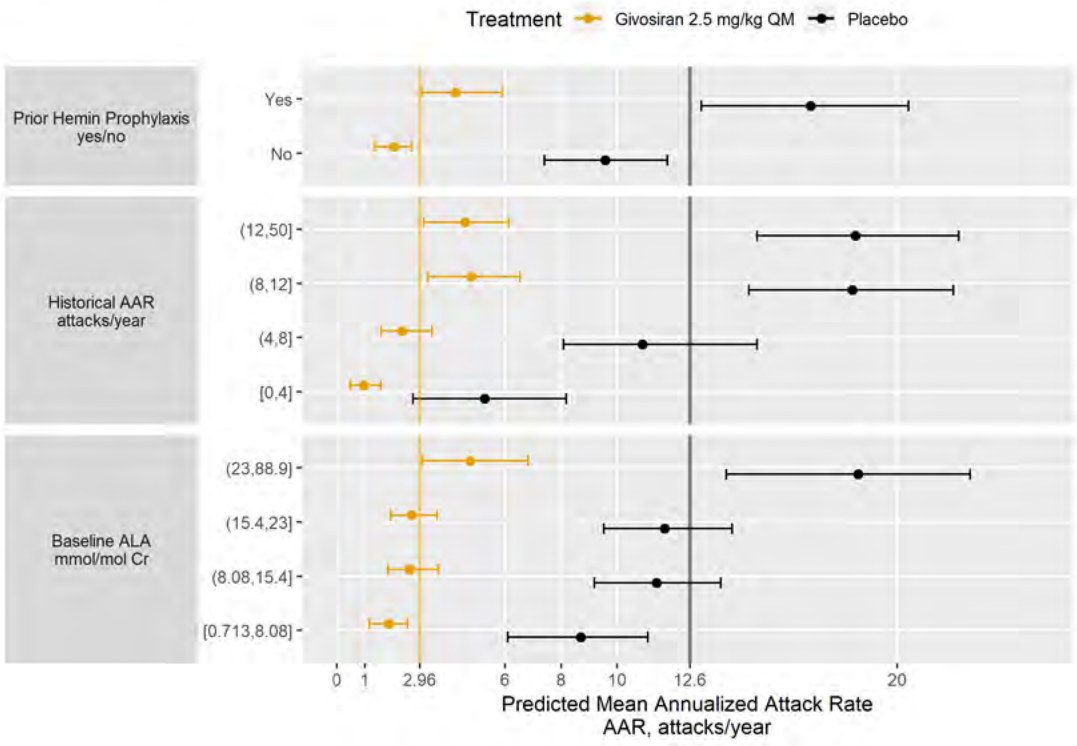
統計学的に有意な共変量がプラセボ及びギボシラン投与後の AAR に及ぼす影響を評価するためにシミュレーションを実施し、その結果をフォレストプロットで図 2.7.2.3-24 に示す。AHP 患者のベースラインの疾患重症度にばらつきがあることが示唆された。ヘミン予防投与歴があり、過去の AAR が多い AHP 患者は、ベースライン時の疾患重症度が高く、プラセボ投与時の AAR が多かった。すべての共変量で、ギボシラン投与によりベースライン時の疾患重症度にかかわらず、AAR が有意に減少した。

図 2.7.2.3-24 ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルによる AAR 推定値に対する共変量の影響

ALA Absolute Model



ALA Percent Reduction Model



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

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 10, Figure 11.

これらの共変量が全般的な疾患重症度に及ぼす影響を更に評価するため、003 試験の過去の AAR 及び過去のヘミン予防投与の範囲に基づいて AHP 患者集団を三つに分類した（表 2.7.2.3-19）。

表 2.7.2.3-19　統計学的に有意な共変量に基づく AHP 患者のベースライン時のリスク分類

Types of AHP Patients	AAR	Prior Hemin Prophy
'Median-Risk'	Historical AAR equal to population median of **8**	**No**
'Elevated-Risk'	Historical AAR equal to population median of **8**	**Yes**
'High-Risk'	Historical AAR equal to 75th percentile of population median of **14**	**Yes**

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria.

2 種類のモデルを用いて、三つの被験者集団での平均 AAR、平均年間発作日数、及び平均発作間日数を推定した（図 2.7.2.3-25、[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」、Table 13、Table 14［AAR］、Figure 14、14.5 項、14.6 項［年間発作日数］、Figure 13、14.3 項、14.4 項［発作間日数］参照）。

中央値リスク被験者

- モデルによって、ギボシランを投与しなかった場合の AAR は 9.29～10.4 回、年間発作日数は合計 53.5～59.7 日、発作間日数は 56.9～65.7 日と推定された。
- モデルによって、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した場合の AAR は約 1.87～1.88 回へと大きく減少し、年間発作日数は約 11 日へと減少し、発作間日数は 422～424 日へと大きく増加すると推定された。

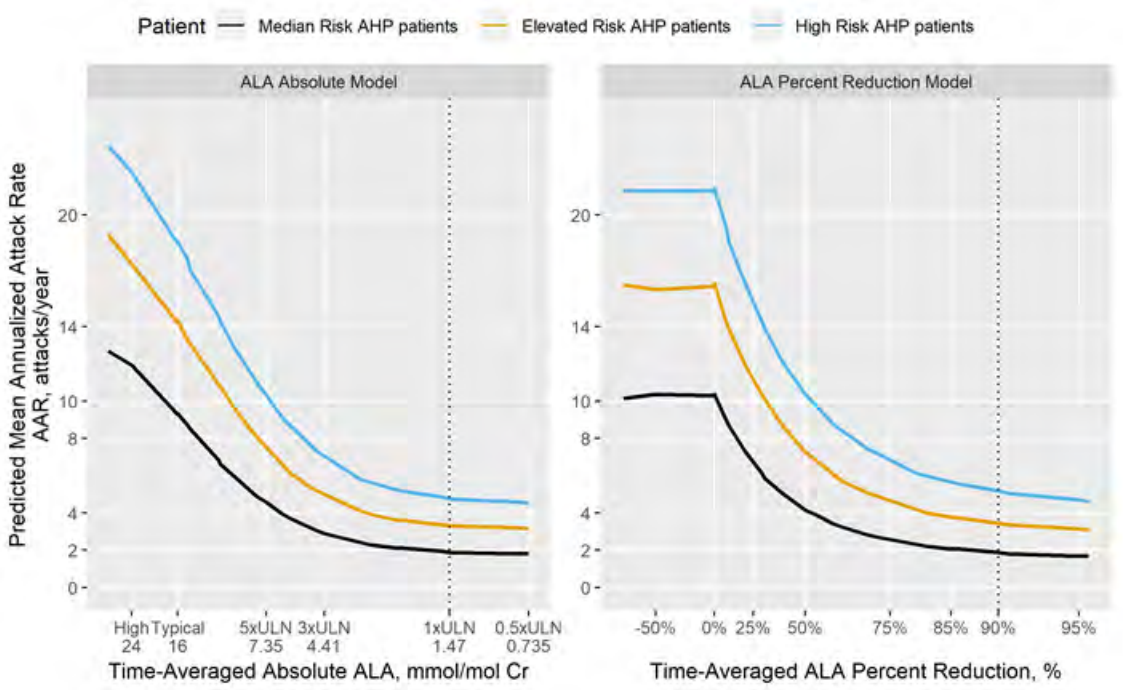
リスク上昇被験者

- モデルによって、ギボシランを投与しなかった場合の AAR は 14.2～16.4 回と高く、年間発作日数は合計 79.4～90.6 日、発作間日数は 29.3～36.9 日と推定された。
- モデルによって、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した場合の AAR は 3.31～3.44 回へと大きく減少し、年間発作日数は 19.9～20.8 日へと減少し、発作間日数は 215～227 日へと大きく増加すると推定された。

高リスク被験者

- モデルによって、ギボシランを投与しなかった場合の AAR は 18.5～21.4 回と高く、年間発作日数は合計 102～116 日、発作間日数は 18.8～24.1 日と推定された。
- モデルによって、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した場合の AAR は 4.76～5.18 回へと大きく減少し、年間発作日数は 28.4～30.4 日へと減少し、発作間日数は 133～151 日へと大きく増加すると推定された。

図 2.7.2.3-25 統計学的に有意な共変量に基づく AHP 患者分類別のモデル推定 AAR と尿中 ALA 値との関係



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

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 12.

（3） 発作に関する用量－反応関係の推定

ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルの最終モデルで AHP 患者にさまざまな用量のギボシランを QM 又は Q3M 投与したときの AAR をシミュレートした結果を、それぞれ表 2.7.2.3-20 及び表 2.7.2.3-21 に示す。共変量の分布は 003 試験の AHP 患者と同様とした。

<u>ギボシランを QM 又は Q3M 投与したときの AAR の比較</u>

QM 投与によって ALA 値の持続的な低下が認められ、Q3M 投与に比べ AAR が大きく減少した（表 2.7.2.3-20、表 2.7.2.3-21）。

ギボシラン投与後の AAR は、QM 投与に比べて、Q3M 投与の方が多かった。ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 投与したときの平均 AAR は 4.3 回であり、QM 投与したときの 2.9 回と比べて多かった。AAR が 2 回未満の被験者の割合は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与の 56.5%～57.9%に比べ、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 投与では 45.0%～46.3%と低かった。

したがって、QM 投与による ALA 値の持続的な低下によって、Q3M 投与と比べて AAR が大きく減少する被験者の割合は高くなると考えられる。

ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で ALA 値が持続的に低下し、ALA のピーク・トラフ変動が最小限に抑制され、結果として、ほとんどの患者でポルフィリン症発作をより効果的に予防できると期待

される。ただし、本モデルには、定常状態の ALA 値の時期間変動を組み込んでいないことに注意する必要がある。したがって、本モデルでは、被験者の ALA 値が定常状態で一定（変動がない）と仮定して AAR を推定している。このことは、QM 投与によって ALA 値が持続的に抑制されている被験者を反映しているが、Q3M 投与の被験者では、ストレス、疲労及びその他複数の因子によって ALA 値のピーク・トラフ変動が過大評価されている可能性がある。したがって、Q3M 投与に比べたときの QM 投与での AAR の減少はより大きいと考えられる。

さまざまな用量を QM 投与したときの AAR の比較

両モデルで、尿中 ALA 値（測定値及びベースラインからの低下率）と AAR との間に段階的な関係が認められた。これは、ギボシランを QM 投与した場合、ギボシラン用量 2.5 mg/kg で漸近線に達するまで、AAR が用量依存的に減少することを意味する。プラセボを投与した被験者の平均 AAR が 9.88～12.5 回であるのに対して、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与した被験者の平均 AAR は 2.9 回に減少した。ギボシラン用量を 5.0 mg/kg に増量すると平均 AAR は 2.7 回となり、ギボシラン用量を 2.5 mg/kg 以上に増量しても臨床的に意味のある AAR 減少は得られないと考えられた。一方、ギボシラン 2.5 mg/kg 未満の用量では、効果が減少した。ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与での平均 AAR はギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に比べて多く、90% PI は広かった（表 2.7.2.3-20、表 2.7.2.3-21）。

AAR が 2 回未満の患者の割合は、ギボシラン 1.25、2.5 及び 5.0 mg/kg QM 投与でそれぞれ、52.2%～54.4%、56.5%～57.9%及び 59.2%～60.5%であった（表 2.7.2.3-20、表 2.7.2.3-21）。重要な点として、AAR が 2 回未満の患者の割合の差は小さく、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で用量－反応曲線はプラトーに達し、ギボシラン用量を 2.5 mg/kg から 5.0 mg/kg に増量しても AAR 推定値の差はわずかであった。また、AHP 患者のベースラインの疾患重症度にばらつきがあることを考慮すると、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に比べて、ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与という低用量で均一に AAR を減少させることはできないと考えられる。

要約すると、ALA 値の持続的な低下の結果として AAR が減少する。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与したときに AAR が大きく減少した。Q3M 投与に比べて、QM 投与によって ALA 値の持続的な低下が認められ、その結果として、多くの被験者で AAR が減少した。ギボシラン 2.5 mg/kg で用量－反応曲線はプラトーに達し、すべての AHP 患者で AAR が大きく減少した。

表 2.7.2.3-20 ギボシランを QM 投与又は Q3M 投与したときのモデルから推定した定常状態の AAR（ALA 値モデル［モデル 1］に基づく）

Dose (mg/kg)	ALA, mmol/mol CR Mean (90% PI)	AAR, Attacks/Year Mean (90% PI)	Proportion of Patients (%)			
			AAR<12	AAR<8	AAR<4	AAR<2
Placebo	18.1 (4.82 - 44.3)	9.88 (0.858 - 29.6)	70.9	56.2	32.7	15.9
Monthly Givosiran						
1.25	3.49 (0.433 - 12.3)	3.44 (0.254 - 11.9)	95.1	89.7	74.1	52.2
2.5	2.24 (0.261 - 7.32)	2.90 (0.234 - 9.81)	96.9	92.4	78.0	56.5
5.0	1.63 (0.209 - 4.95)	2.68 (0.223 - 8.92)	97.5	93.7	80.4	59.2
Quarterly Givosiran						
1.25	7.65 (0.87 - 23.0)	5.48 (0.354 - 19.4)	87.8	79	59.5	38.3
2.5	5.17 (0.614 - 16.5)	4.30 (0.293 - 15.1)	92.2	85	66.9	45.0
5.0	4.20 (0.438 - 11.9)	3.76 (0.27 - 13.2)	93.9	87.9	71.3	49.6

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; ALA= aminolevulinic acid; CR=creatinine; PI=prediction interval; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months.

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」, Table 13.

表 2.7.2.3-21 ギボシランを QM 投与又は Q3M 投与したときのモデルから推定した定常状態の AAR（ALA 変化率モデル［モデル 2］に基づく）

Dose (mg/kg)	% Reduction in ALA Mean (90% PI)	AAR, Attacks/Year Mean (90% PI)	Proportion of Patients (%)			
			AAR<12	AAR<8	AAR<4	AAR<2
Placebo	0 (0 - 0)	12.5 (1.37 - 35.4)	60.9	45.3	23.3	9.31
Monthly Givosiran						
1.25	80.9 (47.6 - 95.5)	3.36 (0.22 - 12)	95.0	89.9	75.2	54.4
2.5	86.5 (60.3 - 96.7)	2.90 (0.202 - 10.1)	96.6	92.2	78.2	57.9
5.0	90.1 (74.2 - 97.4)	2.71 (0.19 - 9.47)	97.0	93.1	80.3	60.5
Quarterly Givosiran						
1.25	57.6 (14.6 - 90.4)	5.26 (0.339 - 18.4)	88.8	80.0	60.4	39.0
2.5	69.3 (25.9 - 93.2)	4.26 (0.263 - 15.2)	92.0	85.0	67.3	46.3
5.0	76.4 (36.4 - 95.5)	3.73 (0.233 - 13.4)	93.7	87.8	71.8	51.1

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; ALA=aminolevulinic acid; PI=prediction interval; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months.

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」, Table 14.

2.7.2.3.5.4 要約及び結論

全体として、ALA 値－発作解析から、以下の結果が得られた。

- AHP 患者の ALA 値及び発作の併合データを用いた混合効果マルコフモデルによって、AHP 患者集団を通じて AAR データを適切に記述された。
- ALA 値モデル及び ALA 低下率モデルのいずれでも、ギボシラン投与後の AAR 減少の推定結果は同様であった。
- モデルによって、ALA 値と AAR との間に段階的な関係があることが推定され、ALA 値が基準値近くになる又はベースラインからの低下率が 90%になる場合、AAR 減少はプラトーになると推定された。
- ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって AAR は約 2.9 回に減少し、良好な臨床効果が得られることが示唆された。
- 過去のヘミン予防投与及び過去の発作の発現率の高さに伴って AAR は多くなり、ヘミン予防投与歴があり、過去の AAR が多い AHP 患者では疾病重症度が高いことが示唆された。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与したとき、ベースラインの疾患重症度にかかわらず、すべての AHP 患者で AAR が大きく減少すると推定された。
- モデルによって、年齢及び性別は有意な共変量ではないことが示された。
- モデルによって、Q3M 投与に比べて QM 投与で AAR が少なくなる被験者の割合が高いことが推定された。
- AAR に関する用量－反応関係から、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で反応がプラトーに達し、AAR 減少を指標とした有意な有効性が示された。
- ギボシラン 2.5 mg/kg 未満の QM 投与では効果が減少すると推定された。ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与ではギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に比べて AAR 減少の程度が小さくなり、90% PI は広くなると推定された。
- ギボシラン 2.5 mg/kg 超の用量を QM 投与しても、AAR が更に大きく減少することはないと推定された。

2.7.2.3.6 母集団安全性解析

ギボシランの臨床試験の安全性データを評価した結果、注目すべき結果として、血清 ALT 増加及び血清クレアチニン増加が認められたことから、母集団安全性解析を実施して更に評価した（[2.7.4.2.1.1]項参照）。

2.7.2.3.6.1 目的

母集団安全性解析の目的は以下のとおりである。

- ギボシランの血漿中及び肝臓で推定される PK 及び PD と ALT 増加の発現率との関係を評価すること。
- ギボシランの血漿中 PK 及び PD と血清クレアチニン変化との関係を評価すること。

2.7.2.3.6.2　　**方法**

長期反復投与試験（002、003 試験）で AHP 患者にギボシランを投与したときの ALT 値及び血清クレアチニン値を併合して解析した。ALT が ULN の 2 倍超の被験者、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の被験者及び eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は、ギボシランの臨床試験への登録不適格であった。データカットオフ日（002 試験は 20■ 年 ■ 月 ■ 日、003 試験は 20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点のデータを解析に含めた。併合した安全性データセットの人口統計学的特性（連続変数及びカテゴリカル変数）を表 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-9 に要約し、本項で解析対象とした関連安全性の変数を表 2.7.2.3-22 に要約する。

表 2.7.2.3-22　　試験別の安全性解析対象集団のベースライン特性

Baseline Characteristics	Study 002 (N=16)	Study 003 (N=48)	Total (N=64)
SCR (µmol/L)			
Mean ± SD	87.8 ± 26.4	88.1 ± 28.7	88.0 ± 28.0
Median (min, max)	76 (53, 140)	82 (53, 194)	81 (53, 194)
SCR/ULN			
Mean ± SD	0.853 ± 0.242	0.864 ± 0.266	0.861 ± 0.258
Median (min, max)	0.752 (0.525, 1.32)	0.813 (0.535, 1.53)	0.808 (0.525, 1.53)
ALT (U/L)			
Mean ± SD	22.5 ± 13.7	24.3 ± 15.1	23.8 ± 14.7
Median (min, max)	17 (10, 58)	20 (8, 78)	19 (8, 78)
ALT/ULN			
Mean ± SD	0.649 ± 0.41	0.592 ± 0.369	0.606 ± 0.377
Median (min, max)	0.500 (0.294, 1.71)	0.488 (0.195, 1.90)	0.494 (0.195, 1.90)

Abbreviations:　ALT=alanine aminotransferase; SCR=serum creatinine; SD=standard deviation; ULN=upper limit of normal.

注：ベースライン値は中央測定機関で測定した。

Source:　[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Table 20.

2.7.2.3.6.3　　**結果**

（1）　002/003 **試験の** ALT **増加の解析**

002 及び 003 試験で投与後の ALT（ULN の 3 倍超）を基準として被験者を分類し、ギボシランの PK 又は PD と ALT 増加との相関関係を解析した。

- 003 試験では、ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した被験者 48 例中 6 例及びプラセボを投与した被験者 46 例中 1 例で、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の標準検索式（SMQ）で薬剤に関連する肝障害にマッピングされる有害事象が発現した（[2.7.4]項、表 2.7.4.2-9 参照）。これら

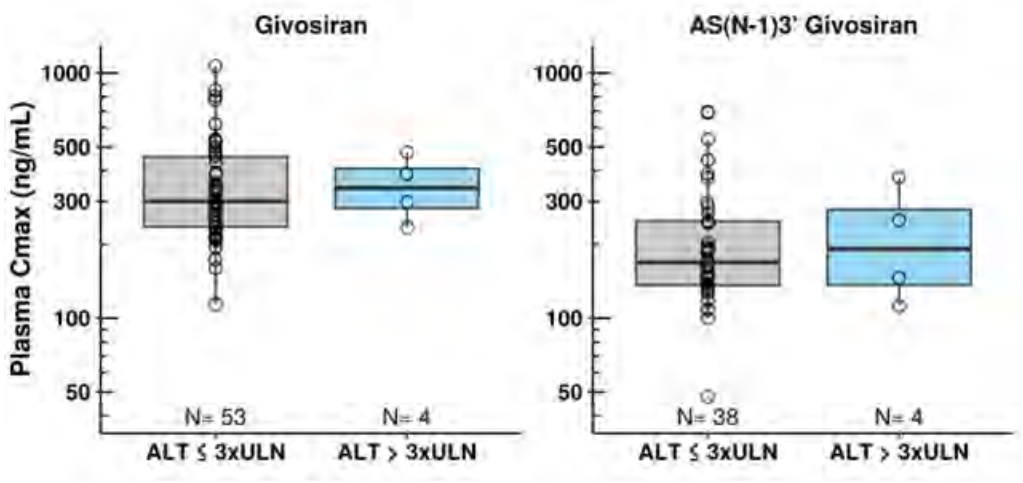
の被験者全員で ULN の 3 倍超の ALT 増加（肝臓評価による強化モニタリングのために治験実施計画書で規定した閾値）が認められた。

- ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した被験者 1 例で、SMQ で薬剤に関連する肝障害にマッピングされる有害事象と判断されなかった ALT の増加（ULN の 3 倍超）が認められた。
- 002 試験では、ULN の 3 倍超の ALT 増加は認められなかった。

ALT 増加と血漿中ギボシランの PK との関係

投与後の最高 ALT 値と血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} との間に相関関係は認められなかった（図 2.7.2.3-26）。したがって、ALT 増加と血漿中ギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシランの曝露量との間に相関関係はみられなかった。

図 2.7.2.3-26 002/003 試験：ALT 増加と血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} との相関関係



Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; Cmax= maximum observed plasma concentration; ULN=upper limit of normal.

注：C_{max} は、002 試験の場合は Month 6、003 試験の場合は Month 5 のものである。002 試験の場合は Month 6、003 試験の場合は Month 5 のすべての測定可能濃度を示す。002 試験では、AS(N-1)3′ギボシランは測定しなかった。ALT が ULN の 3 倍を超える被験者 7 例中 4 例でギボシラン濃度が測定可能であり、2 例で BLQ であり、1 例で PK 用試料が得られなかった。ALT が ULN の 3 倍以下である被験者 57 例中 53 例でギボシラン濃度が測定可能であり、3 例で PK 試料が得られず、1 例が治験を中止した。

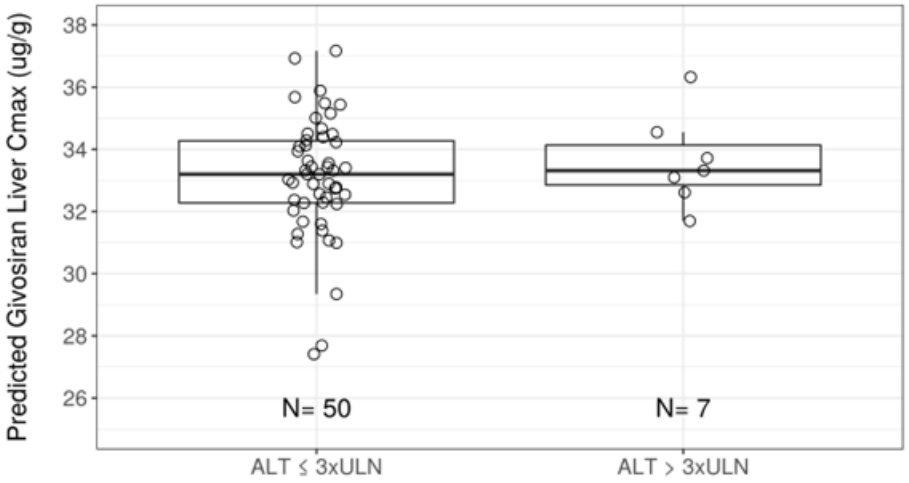
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 26.

ALT 増加と肝臓中のギボシランの推定 PK 推定との関係

ギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときの肝臓のギボシランの C_{max} モデル推定値は、ULN の 3 倍超となる ALT 増加が認められた被験者と ALT 増加が認められなかった被験者とで同程度であり、ALT 増加と肝臓のギボシラン曝露量に相関関係がないことが示された（図 2.7.2.3-27）。002 及び 003 試験のすべての用法の肝臓中濃度（モデル推定）の比較によって、002 試験でギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与及び 5.0 mg/kg Q3M 投与した被験者で、ALT 増加が認められなかった被験者の肝臓 C_{max} 値が高いことが示された（[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of

Givosiran」、Figure 28 参照）。これは肝臓の C_{max} の平均値が、ALT が ULN の 3 倍超に増加した被験者に比べて 2～3 倍高い被験者で ALT 増加が認められないことを示している。

図 2.7.2.3-27　002/003 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの試験開始 3 ヵ月間の ALT 増加と肝臓 C_{max} 推定値の関係



Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; Cmax=maximum observed plasma concentration; QM=once monthly; ULN=upper limit of normal.

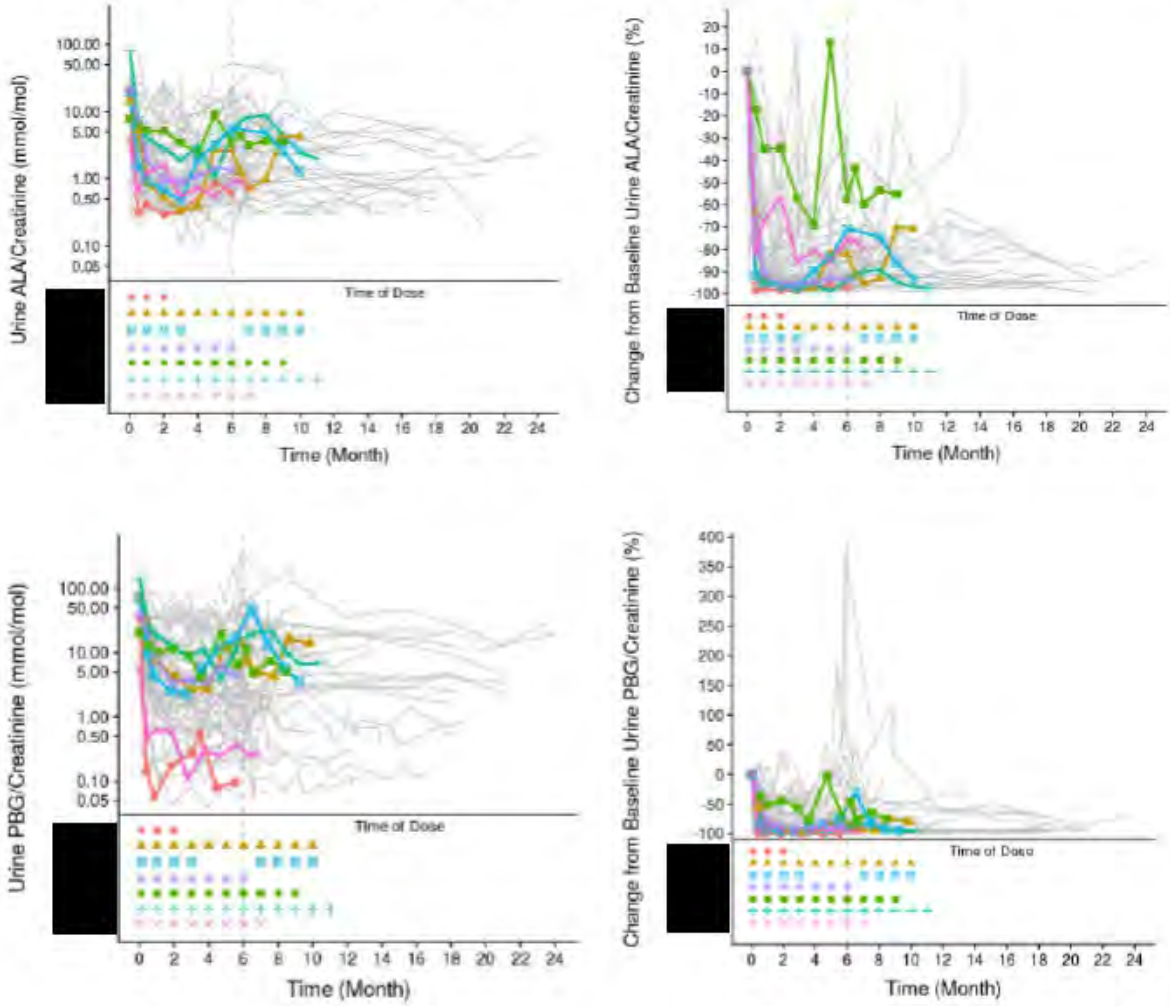
注：002 試験の被験者 7 例では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与と異なる用法で投与を開始したため、そのデータは上記に示していない。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 27.

ALT 増加とギボシランの PD との関係

002 及び 003 試験の二重盲検期間で、ALT が ULN の 3 倍超に増加した被験者と増加しなかった被験者で、尿中 ALA 値及び PBG 値及びベースラインからの変化率は大きく重なった（図 2.7.2.3-28）。

図 2.7.2.3-28 002/003 試験：ALT 増加が認められた AHP 患者と認められなかった AHP 患者の尿中 ALA 値及び PBG 値の測定値及びベースラインからの変化率



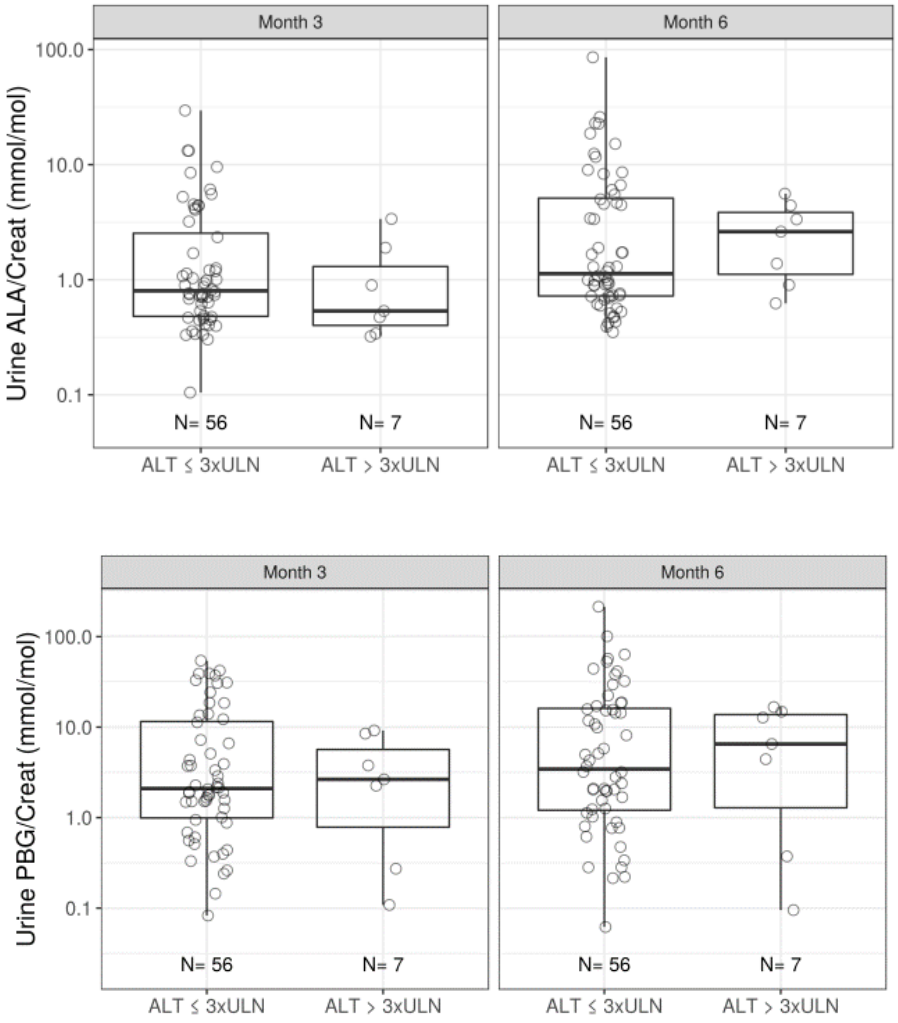
Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; ALT=alanine aminotransferase; PBG=porphobilinogen; ULN=upper limit of normal.

注：灰色の線は ALT が ULN の 3 倍以下の被験者、色付きの線は ALT が ULN の 3 倍超である被験者を示す。被験者番号及び投与時点を下のパネルに示す。ALT が ULN の 3 倍超である被験者全員が 003 試験の被験者であった。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 29.

003 試験では、ALT 増加のピークが Month 3 頃に多くの被験者で認められ、概して Month 6 までに回復した。したがって、図 2.7.2.3-29 に示すように、Month 3 と Month 6 のギボシランの PD を比較することによって、肝臓に関連する有害事象は、ギボシランの目的とする薬理作用を介したものではないことが裏付けられた。

図 2.7.2.3-29 002/003 試験：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの Month 3 及び Month 6 の ALT 増加と尿中 ALA 値及び PBG 値の関係



Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; ALT=alanine aminotransferase; PBG=porphobilinogen; QM=once monthly; ULN=upper limit of normal.

注：ULN の 3 倍以下の ALT 増加が認められた 002 試験の被験者 1 例は Month 3 来院前に治験を中止したため、上図には含まれていない。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 30.

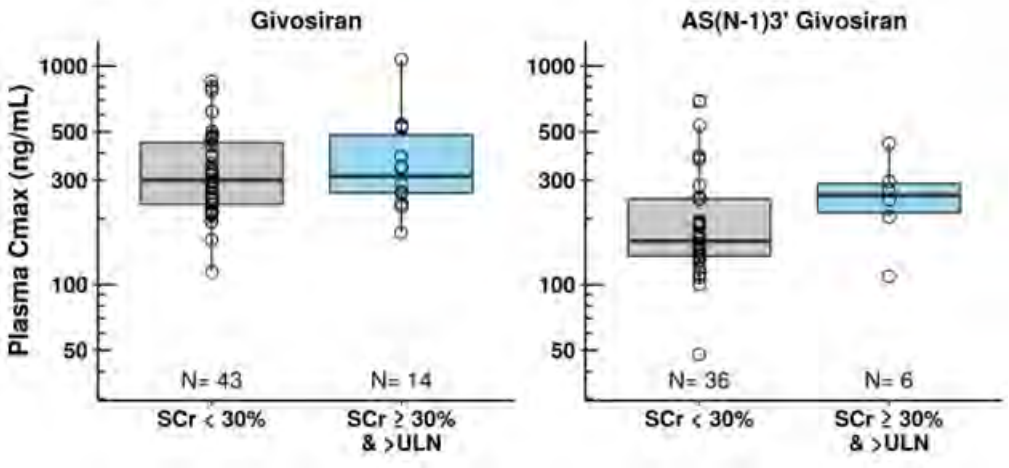
（2） 002/003 試験の血清クレアチニン変化の解析

002 及び 003 試験で、投与後の血清クレアチニン（ベースラインから 30%以上増加かつ ULN 超）を基準として被験者を分類し、血清クレアチニン増加に関して解析した。003 試験でギボシランを投与した被験者 8 例が、血清クレアチニンがベースラインから 30%以上増加かつ ULN 超であった。また、002 試験でギボシランを投与した被験者 8 例が、血清クレアチニンがベースラインから 30%以上増加かつ ULN 超であった。003 試験のプラセボ群の被験者には、血清クレアチニンがベースラインから 30%以上増加かつ ULN 超の被験者は認められなかった。

血清クレアチニン増加とギボシランの血漿中 PK との関係

血清クレアチニンがベースラインから 30%以上増加かつ ULN 超の被験者と血清クレアチニン増加が 30%未満の被験者との間で、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} は大きく重なった（図 2.7.2.3-30）。したがって、血清クレアチニン増加と血漿中ギボシランの曝露量との間に相関関係は認められなかった。

図 2.7.2.3-30 002/003 試験：血清クレアチニン増加と血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} との関係



Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; C_{max}= maximum observed plasma concentration; SCr=Serum creatinine; ULN=upper limit of normal.

注：2 時間後の濃度を C_{max} とみなす。002 試験の Month 6、003 試験の Month 5 のすべての測定可能濃度を示す。002 試験では、AS(N-1)3 ギボシランの測定は行わなかった。

血清クレアチニンがベースラインから 30%以上増加かつ ULN 超の被験者 16 例中 14 例でギボシラン濃度が測定可能であり、2 例で BLQ であり、1 例では PK 試料が得られなかった。血清クレアチニンの増加がベースラインから 30%未満の被験者 48 例中 43 例でギボシラン濃度が測定可能であり、4 例で PK 試料が得られず、1 例は治験を中止した。

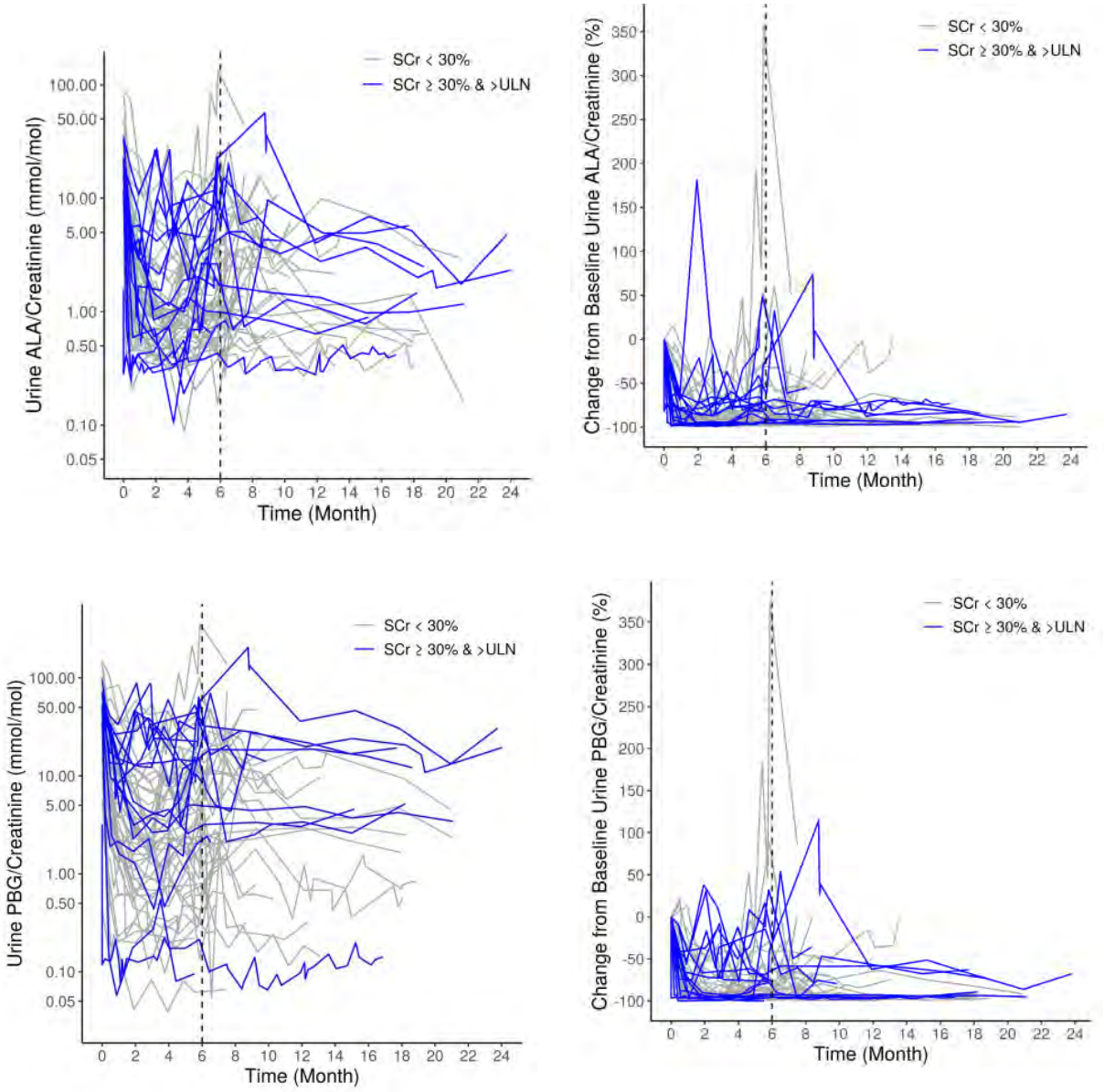
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 31.

血清クレアチニン増加とギボシランの PD との関係

002 及び 003 試験の二重盲検期間で、血清クレアチニンがベースラインから 30%以上増加かつ ULN 超の被験者と血清クレアチニンの増加が 30%未満の被験者で、尿中 ALA 値及び PBG 値及びベースラインからの変化率が大きく重なったことから（図 2.7.2.3-31）、血清クレアチニン変化とギボシランの PD との間に相関関係がないことが示唆された。

003 試験で認められた血清クレアチニン増加はほとんどが一過性であり、Month 6 までに回復した。したがって、図 2.7.2.3-32 に示すように、Month 3 と Month 6 のギボシランの PD を比較することによって、血清クレアチニンの増加は、ギボシランの目的とする薬理作用を介したものではないことが裏付けられた。

図 2.7.2.3-31　002/003 試験：AHP 患者を対象とした血清クレアチニン増加が認められた被験者と認められなかった被験者の尿中 ALA 値及び PBG 値の測定値及びベースラインからの変化率

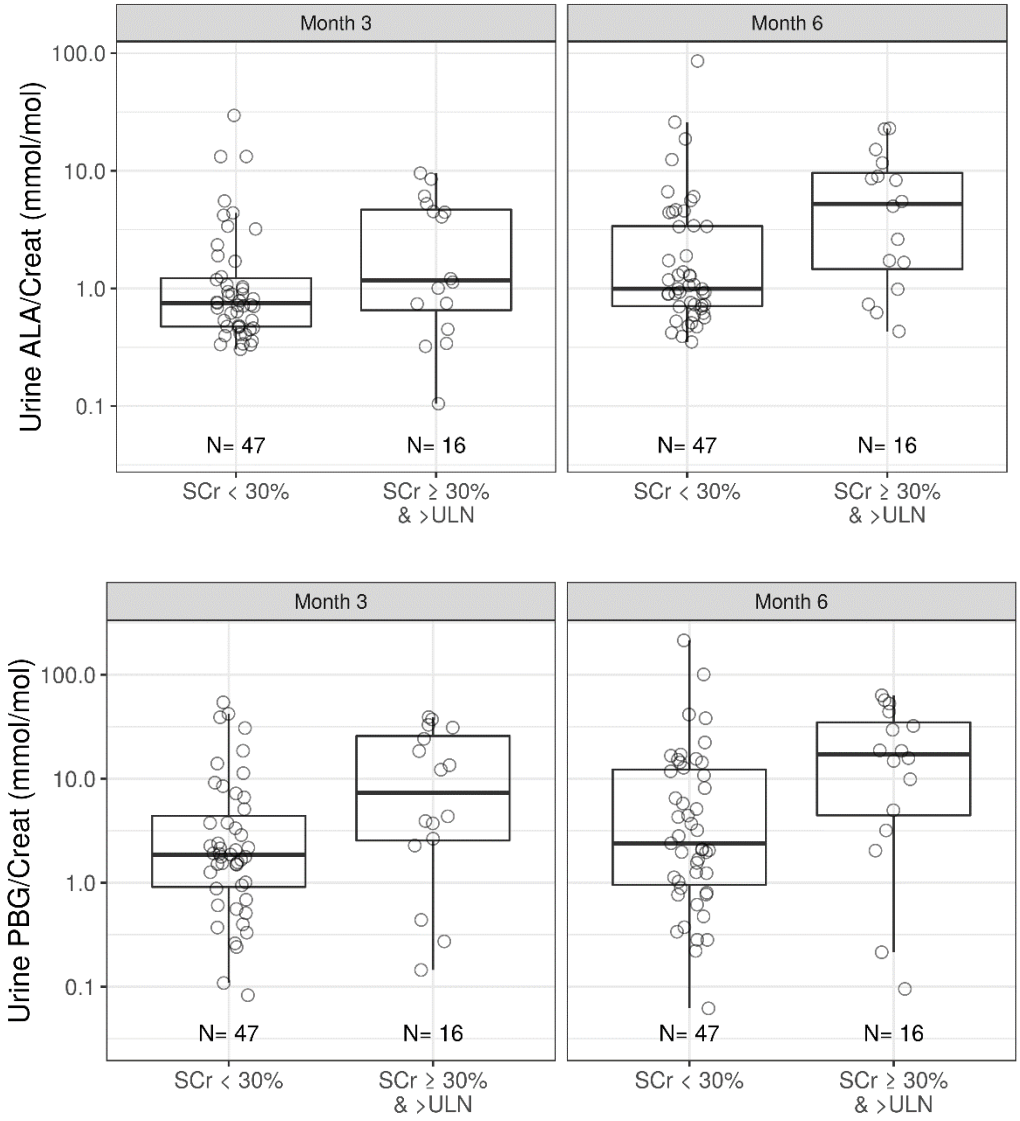


Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; PBG=porphobilinogen; SCr=serum creatinine; ULN=upper limit of normal.

注：灰色の線は血清クレアチニンの増加が 30%未満の被験者、色付きの線は血清クレアチニンが 30%以上増加かつ ULN 超である患者を示す。

Source:　[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 32.

図 2.7.2.3-32 002/003 試験：血清クレアチニン増加と尿中 ALA 値及び PBG 値の関係



Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; PBG=porphobilinogen; SCr=serum creatinine; ULN=upper limit of normal.

注：血清クレアチニンの増加が 30%未満であった 002 試験の被験者 1 例は、Month 3 の来院前に治験を中止したため、上図には含まれていない。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 33.

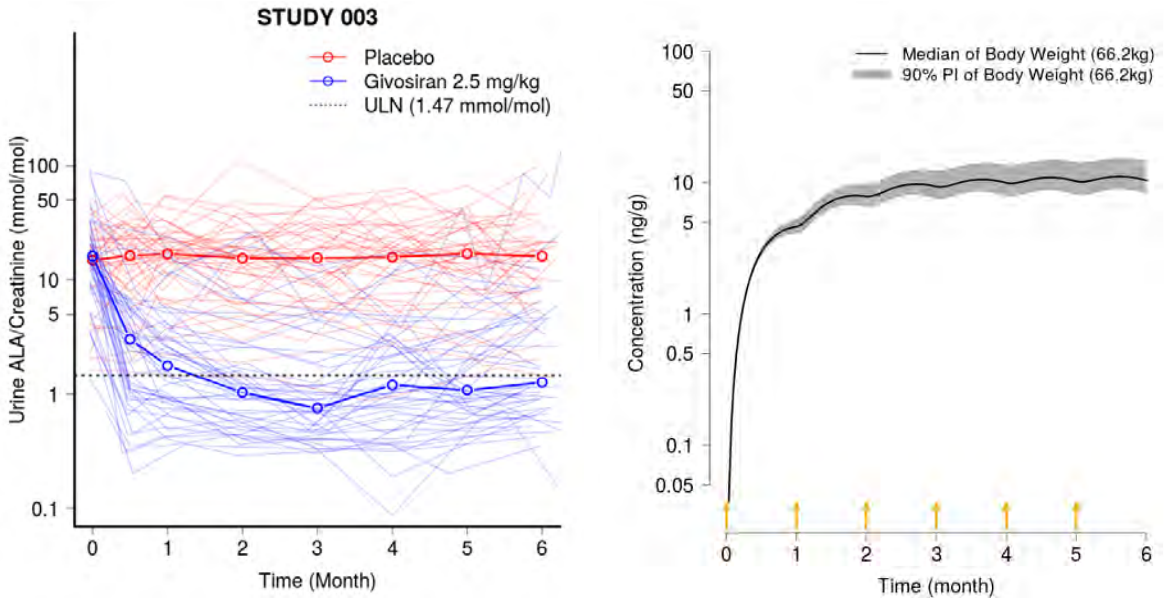
（3） ギボシランの PK 及び PD が定常状態に達するまでの時間の解析

003 試験で示されたように、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は Month 3 までに定常状態に達した（図 2.7.2.3-33）。同様に、モデルから推定したギボシランを QM 投与したときに RISC に取り込まれた siRNA 値は、Month 3 までに定常状態に達した（図 2.7.2.3-33）。このことから、ギボシランを反復して QM 投与しても、最初の 3 ヵ月間は肝臓中ギボシランの曝露量の蓄積はないと考えられ

た。また、ギボシランの薬理活性は Month 3 までに定常状態に達し、その後 ALA 値は更に低下はしないと考えられた。

したがって、この時間枠内にオフターゲット作用が認められる可能性がある。この結果は、003 試験での ALT 増加の発現及び消失のパターンと一致していた（図 2.7.2.3-34）。ALT 増加の発現は、ALT が ULN の 3 倍超に増加したすべての被験者で、QM 投与の 3～4 ヵ月以内であった。

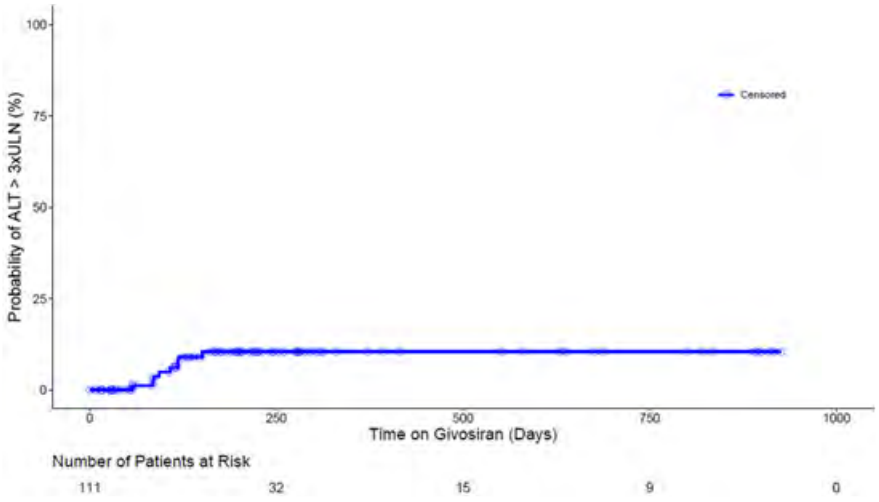
図 2.7.2.3-33　ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与後の尿中 ALA 値及び RISC に取り込まれた siRNA 値の推定値が定常状態に達するまでの時間



Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; PI=prediction interval; QM=once monthly; RISC=RNA-induced silencing complex; siRNA=small interfering RNA; ULN=upper limit of normal.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Figure 34.

図 2.7.2.3-34 001/002/003 試験：ULN の 3 倍超の ALT 増加発現までの時間に関する Kaplan-Meier 曲線



Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; ULN=upper limit of normal.

Source: [5.3.5.3-4]「Assessment of Hepatic Safety in the Givosiran Development Program」, Figure 11.

2.7.2.3.6.4 要約及び結論

全体として、曝露量－安全性解析から、以下の結果が得られた。

- ALT 増加と血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK 並びにモデルから推定した肝臓中総活性ギボシランの PK との間に相関関係は認められなかった。
- ALT 増加とベースラインの尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率を指標としたギボシランの PD との間に相関関係は認められなかった。
- 血清クレアチニン増加と血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK との間に相関関係は認められなかった。
- 血清クレアチニン増加とベースラインの尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率を指標としたギボシランの PD との間に相関関係は認められなかった。
- ギボシランの薬理活性は、投与開始後 3～4 ヵ月以内に定常状態に達し、長期投与により安全性が悪化しないと考えられた。

2.7.2.3.7 内因性要因の評価

本項では、以下に示す PK 及び PD の比較に基づいて、ギボシランの PK 及び PD に対する内因性要因の影響を説明する。

- 003 試験の二重盲検期間の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の比較
- 003 試験の二重盲検期間の尿中 ALA 値及び PBG 値及びベースラインからの変化率の比較
- 003 試験の OLE 期間を含む、全試験の利用可能なすべてのデータを用いた母集団 PK 及び PK/PD モデルによる共変量解析

2.7.2.1.3.4（5）項に記載したように、血漿中 PK はギボシランの PD 及び有効性の指標にならない。しかし、薬物曝露量を確認するために採取可能で意味のある生体試料は血漿のみである。したがって、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度を用いて、サブグループ間の PK を比較した。投与後 2 時間の血漿中濃度を C_{max} とみなした。ギボシランの吸収相に変動があることを考慮すると、一部の患者で 2 時間後の濃度が BLQ となり、要約統計量の算出では 0 としたことに注意する必要がある。

多くのサブグループの被験者数が少ないことに注意することが重要である。したがって、2 群間のギボシランの曝露量及び尿中 ALA 値及び PBG 値の数値上の差異は、被験者数が少ないことが原因である可能性があり、解釈には注意する必要がある。

2.7.2.3.7.1 性別

四つの臨床試験の被験者の 87%が女性であったことから明らかなように、AHP 患者のほとんどは女性である [27]。同様に、AHP 患者の自然経過観察研究である EXPLORE 試験のほとんどの患者（89.3%）は女性であった（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、Table 8 参照）。

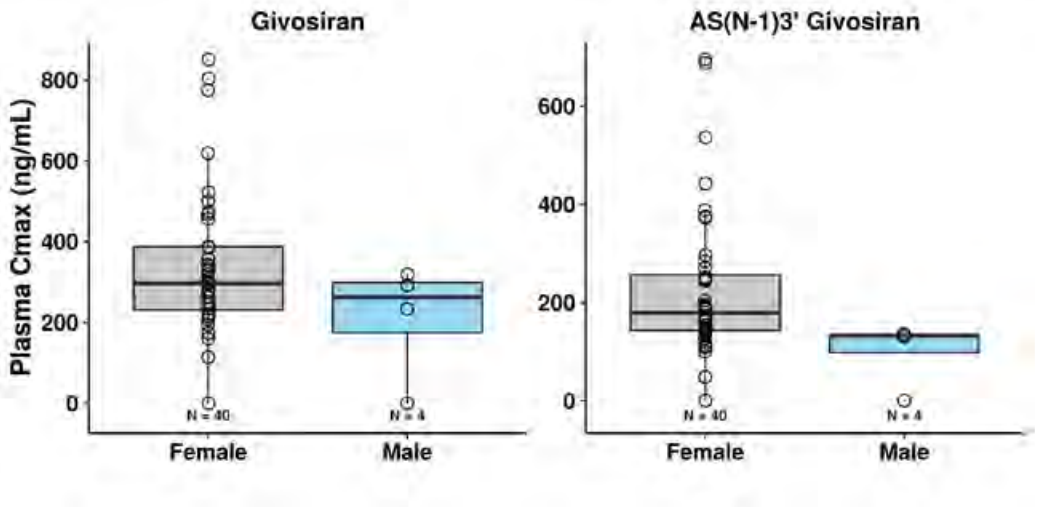
ピボタル第 III 相試験の二重盲検期間では、男性 5 例及び女性 43 例にギボシラン 2.5 mg/kg を投与した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 7 参照）。

（1） PK 比較

全体として、AHP 患者を対象とした 003 試験の二重盲検期間の血漿中ギボシランの PK は、男性と女性で同様であった。

- 男性と女性の間で C_{max} の範囲は大きく重なった（図 2.7.2.3-35）。
- 血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの定常状態の C_{max} の中央値は、男性被験者でそれぞれ 297 及び 179 ng/mL であり、女性被験者ではそれぞれ 263 及び 132 ng/mL であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.3a 参照）。

図 2.7.2.3-35 003 試験：男性及び女性 AHP 患者を対象としたギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; C_{max} = maximum plasma concentration.

注：投与後 2 時間のギボシラン濃度を C_{max} とみなす。Month 5 のデータを示す。

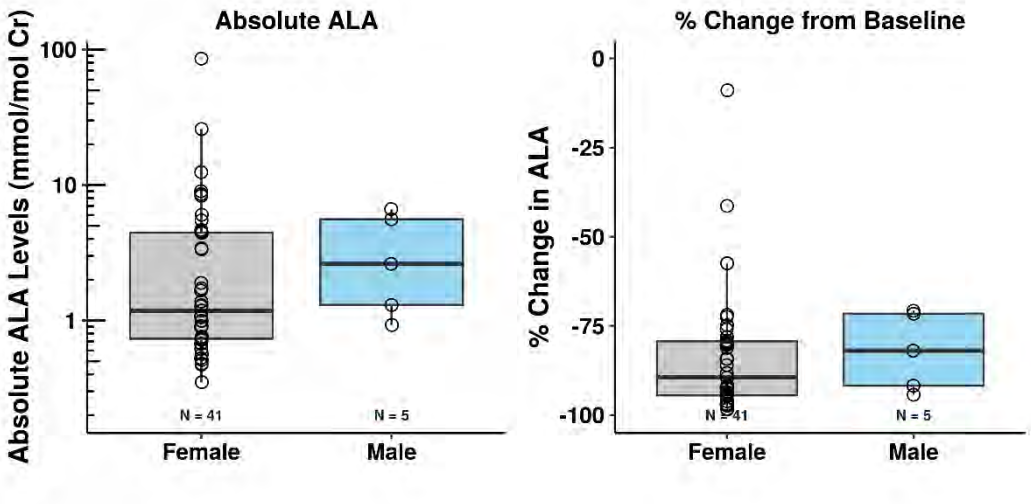
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.10.

（2） PD 比較

AHP 患者を対象とした 003 試験の二重盲検期間のギボシランの PD は、男性と女性で同様であった。

- ベースラインの尿中 ALA 値の中央値は、女性で 16.1 mmol/mol CR、男性で 19.0 mmol/mol CR であり、ベースラインの尿中 PBG 値の中央値は、女性で 39.3 mmol/mol CR、男性で 50.8 mmol/mol CR であった。ベースラインの中央値は男性でやや高いものの、男性の被験者数が少なかったことによる可能性が高く（男性 5 例、女性 43 例）、重要なこととして、これらの値は女性で認められた範囲内であった。
- ギボシラン投与後 Month 6 の尿中 ALA 値のベースラインからの低下率の中央値（範囲）は、女性 AHP 患者で 85.9%（−80.7%～98.4%）、男性 AHP 患者で 81.9%（70.7%～94.2%）であった（表 2.7.2.3-23、図 2.7.2.3-36）。

図 2.7.2.3-36 003 試験：男性及び女性 AHP 患者を対象とした Month 6 の尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率の比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.11.

表 2.7.2.3-23 003 試験：男性及び女性 AHP 患者の尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）

	Females (N=43)	**Males (N=5)**
ALA		
Baseline, n	43	5
Absolute value, mmol/mol CR	16.1 (1.75 – 88.8)	19.0 (11.2 – 23.3)
Month 6, n	41	5
Absolute value, mmol/mol CR	1.18 (0.15 – 52.4)	2.61 (0.93 – 6.64)
Percent lowering from baseline	85.9 (-80.7 – 98.4)	81.9 (70.7 – 94.2)
PBG		
Baseline, n	43	5
Absolute value, mmol/mol CR	39.3 (0.44 – 150)	50.8 (17.6 – 71.8)
Month 6, n	41	5
Absolute value, mmol/mol CR	3.69 (0.06 – 108)	14.8 (2.39 – 22.3)
Percent lowering from baseline	91.3 (-89.1 – 99.2)	76.8 (56.0 – 86.4)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PBG=porphobilinogen.

Source: [5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」, Table 1.6a and Table 1.6b.

（3） 母集団 PK 及び PK/PD モデルによる共変量解析

001、002 及び 003 試験の併合データを用いて、ギボシランの血漿中濃度の母集団 PK 解析（2.7.2.3.2.3（4）項）及び PK/PD 解析（2.7.2.3.4.3（4）項）を実施し、ギボシランの PK 及び PD パラメータに対する性別の影響を評価した。母集団 PK 解析（図 2.7.2.3-6）及び PK/PD 解析で性別は有意な共変量ではなく、ギボシランの PK 及び PD は男性と女性で同様となると予測された。

2.7.2.3.7.2 人種

ピボタル第 III 相試験の被験者は白人（77.7%）が最も多く、次いでアジア人（16%）が多かった。003 試験には日本人 3 例を含む 12 例の東アジア人被験者（13%）が組み入れられた（表 2.7.2.3-9）。

- 6 ヵ月二重盲検期間に、12 例中 5 例がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与、7 例がプラセボの投与を受けた。
- 6 ヵ月二重盲検期間を完了後、全 12 例が OLE 期間に移行し、ギボシラン 2.5 又は 1.25 mg/kg の QM 投与を受けた。

（1） PK 比較

東アジア人 AHP 患者（003 試験）及び非東アジア人 CHE 被験者（004 試験）の血漿中濃度－時間推移プロファイルから算出したギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータを比較した（表 2.7.2.3-24）。AHP 患者と CHE 被験者の比較の理由を以下に示す。

- ギボシラン及びその代謝物の PK に、AHP 患者と CHE 被験者との間で差はみられなかった（2.7.2.2.1.4（3）項）。
- 両集団の同数の被験者（各 10 例）で、PK パラメータを比較するための 24 時間の濃度－時間推移データが利用可能であった。

ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量（C_{max} 及び AUC）の平均値は、東アジア人 AHP 患者集団と非東アジア人 CHE 被験者集団とで同程度（±20%以内）であった（表 2.7.2.3-24）。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの $t_{1/2}$（約 6 時間）も同程度であった。ギボシランに対する代謝物の比はいずれの被験者集団でも同程度であったことから、両集団のギボシランから AS(N-1)3′ギボシランへの代謝割合は同程度であることが示された。

同様に、投与後 24 時間の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度－時間推移は、東アジア人被験者及び非東アジア人 CHE 被験者とで同様であった（図 2.7.2.3-37）。

日本人被験者 3 例（表 2.7.2.2-12）のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中及び尿中パラメータは非東アジア人被験者（表 2.7.2.2-11）で観察された範囲内であった。詳細は 2.7.2.2.3.3（2）項に示す。

全体として、ギボシラン及びその代謝物の PK は、東アジア人被験者、特に日本人被験者と非東アジア人被験者で同様であった。

表 2.7.2.3-24 ギボシラン 2.5 mg/kg の初回投与後の東アジア人 AHP 患者及び非東アジア人 CHE 被験者のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータ

PK Parameter	Non-East Asians (Study 004) [N=10]	East Asians (Study 003) [N=10]
Givosiran		
T_{max} (h)[a]	3.53 (0.47, 8.00)	0.725 (0.2, 8)
C_{max} (ng/mL)	429 (25.2)	518 (49.8)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	5880 (15.1)[c]	7080 (41.7)[c]
t1/2 (h)	6.06 (46.02)[b]	6.03 (24.6)[c]
AS(N-1)3′ Givosiran		
T_{max} (h)[a]	7.00 (1.50, 12.13)	6.86 (2.05, 8)
C_{max} (ng/mL)	219 (35.5)	348 (118.0)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3130 (31.6)[d]	6280 (83.9)[e]
$t_{1/2}$ (h)	6.45 (40.69)[d]	621 (52.7)[f]
MR_{Cmax}	0.513 (26.8)	0.561 (50.9)
MR_{AUC}	0.503 (20.0)[d]	0.700 (56.2)[e]

Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variance; MR_{Cmax}=metabolite-to-parent ratio for C_{max}; MR_{AUC}=metabolite-to-parent ratio for AUC_{0-24}; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug; T_{max}=time of maximum concentration.

a) T_{max} は中央値及び範囲（最小値、最大値）を示す。

b) N=9

c) N=8

d) N=5

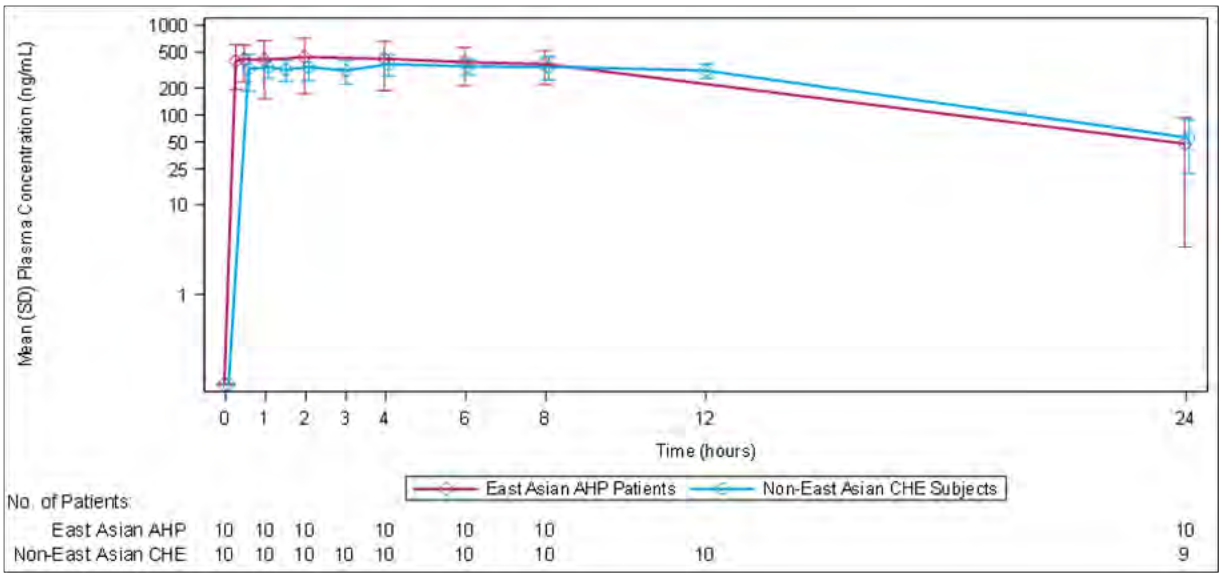
e) N=4

f) N=3

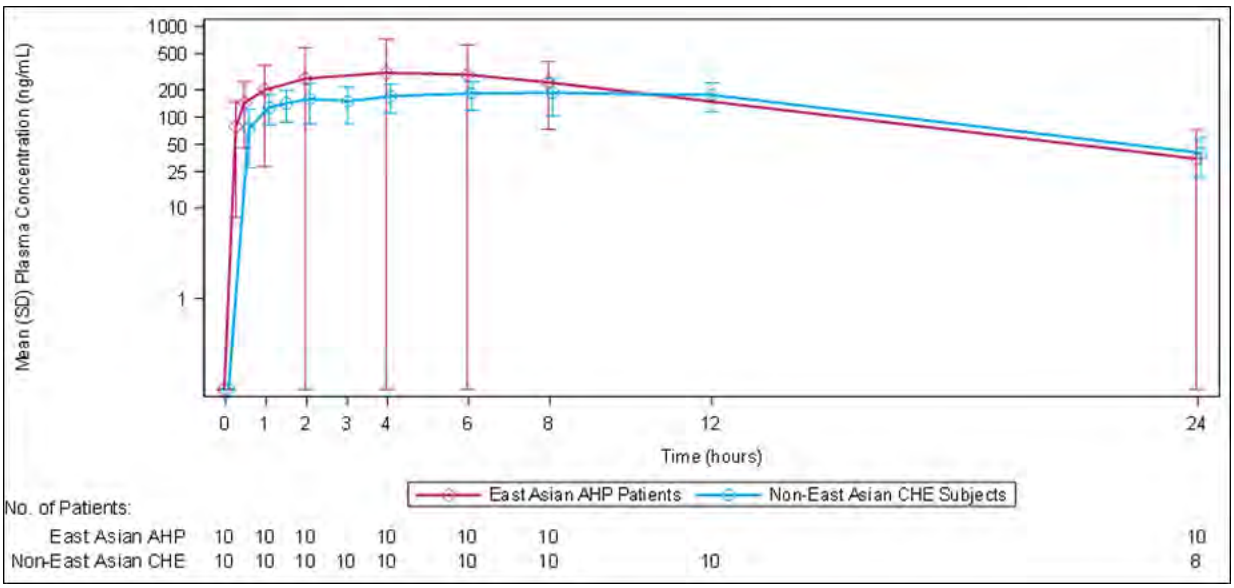
Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2, Tables 14.2.5.4.1; [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR, Table 14.2.2.1.1.

図 2.7.2.3-37 東アジア人 AHP 患者及び非東アジア人 CHE 被験者：ギボシラン 2.5 mg/kg の初回投与後のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの濃度－時間推移（平均値±SD）

Givosiran



AS(N-1)3′ Givosiran



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; CHE=chronic high excreter; SD=standard deviation.

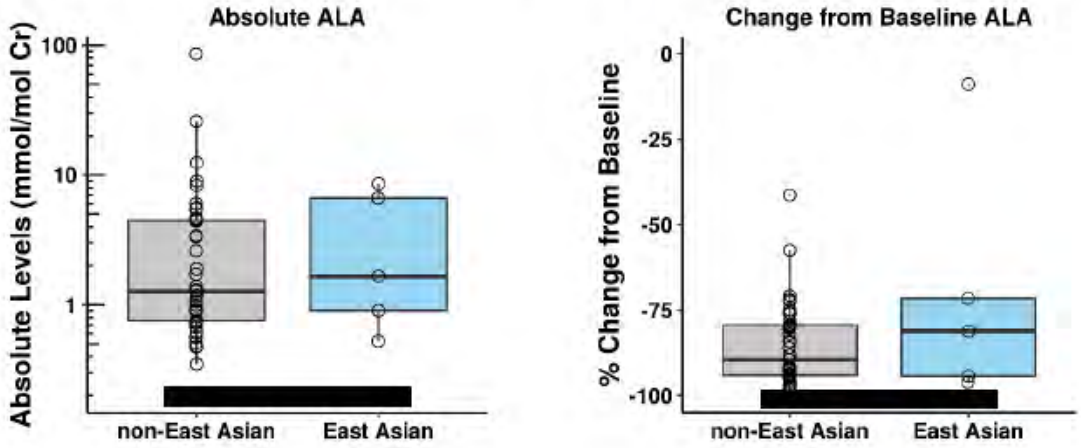
注：Day 1 は東アジア人 AHP 患者（003 試験）、Day 8 は非東アジア人 CHE 被験者（004 試験）のデータを使用した。AS(N-1)3′ギボシランのエラーバーが大きいのは、被験者 1 例で投与後の血漿中 AS(N-1)3′ギボシラン濃度が異常に高かったため、各時点での平均値のばらつきが大きくなった結果である。

Source: [5.3.5.3-6] JP 2.7.2 Figures and Listings、Figure 1.1 and Figure 1.2.

(2) PD 比較

003 試験の 6 ヵ月間の二重盲検期間のギボシランの 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った。ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は、東アジア人被験者と非東アジア人被験者で同様であった（図 2.7.2.3-38）。

図 2.7.2.3-38 003 試験二重盲検期間：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した東アジア人及び非東アジア人の Month 6 の ALA 値及びベースラインからの変化率の比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; QM=once monthly.

注：二重盲検期間に、ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与に無作為化された東アジア人 5 例を示す。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.14.

ギボシラン 2.5 mg/kg を投与した AHP 患者の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率は、OLE 期間及び二重盲検期間で同程度であった（表 2.7.2.3-25）。各期間の投与開始後 6 ヵ月の尿中 ALA 値の低下率の中央値は、東アジア人被験者では二重盲検期間（[redacted]例）及び OLE 期間（[redacted]例）でそれぞれ 81.1%及び 85.2%であり、全体集団では二重盲検期間及び OLE 期間でそれぞれ 85.3%と 86.8%であった。同様に、二重盲検期間及び OLE 期間の投与開始 6 ヵ月後の尿中 PBG 値の低下率の中央値は、東アジア人被験者でそれぞれ 74.2%及び 97.7%であり、全体集団ではそれぞれ 89.6%及び 88.8%であった。（表 2.7.2.3-25）。

ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）はギボシラン投与後の ALA 値及び PBG 値の低下の程度（8.89%及び 11.9%）が小さいことが示唆された（表 2.7.2.3-25）。

- 本被験者は二重盲検期間及び OLE 期間に複数回の break-through 発作（合計発作回数 21 回）を発現したため、発作発現に近い時点で尿試料を複数回採取した。結果として、いくつかの時点で高い尿中 ALA 値及び PBG 値が観察され、ALA 及び PBG の低下率は解釈の難しい複雑な結果となった。しかし、本被験者の ALA 値及び PBG 値はそれぞれ最大で 83.5%及び 77.0%ま

で低下し（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2.1、Listing 16.2.6.2.2 参照）、他の東アジア人被験者及び全体集団で観察された範囲内であった。

- したがって、本被験者の非発作状態でのギボシランの PD 効果は他の東アジア人被験者と同様であった。

表 2.7.2.3-25 003 試験二重盲検期間及び OLE 期間：ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した東アジア人被験者及び全体集団の Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）

	Overall Population[a]		East Asian Patients	
	DB Period[b]	OLE Period[c]	DB Period[b]	OLE Period[c]
ALA				
Baseline, n	48	29	[redacted]	[redacted][d]
Absolute value, mmol/mol CR	16.3 (1.75, 88.8)	18.1 (2.17, 42.6)	13.4 (8.81, 23.3)	17.3 (2.19, 42.6)
After 6 Months Dosing[e], n	46	25	[redacted]	[redacted]
Absolute value, mmol/mol CR	1.28 (0.15, 52.4)	1.57 (0.18, 15.0)	1.66 (0.53, 8.58)	0.679 (0.18, 6.69)
Percent lowering from baseline	85.3 (-80.7, 98.4)	86.8 (-13.9, 98.0)	81.1 (8.89, 96.0)	85.2 (72.6, 96.9)
PBG				
Baseline, n	48	29	[redacted]	[redacted]
Absolute value, mmol/mol CR	39.5 (0.44, 150)	50.6 (1.51, 106)	38.2 (33.5, 50.8)	57.6 (1.51, 72.5)
After 6 Months Dosing[e], n	46	25	[redacted]	[redacted]
Absolute value, mmol/mol CR	4.35 (0.06, 108)	4.54 (0.03, 45.0)	9.89 (0.80, 29.5)	0.901 (0.03, 34.1)
Percent lowering from baseline	89.6 (-89.1, 99.2)	88.0 (1.78, 98.7)	74.2 (11.9, 97.8)	97.7 (52.9, 98.7)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PBG=porphobilinogen. DB=double-blind OLE=open-label extension; QM=once monthly.

a) 全体集団には東アジア人及び非東アジア人を含む。

b) 無作為化され、二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた被験者のデータを示す。

c) 無作為化され、二重盲検期間にプラセボの投与を受け、OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与を受けた被験者のデータを示す。

d) 1 例（[redacted]）は日本の治験実施医療機関で登録された被験者である。

e) 投与開始 6 ヵ月後（二重盲検期間の Month 6 来院及び OLE 期間の Month 12 来院）のデータを示す。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR 2 Table 14.2.4.3.1, Table 14.2.4.4.1, [5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings、Table 14.2.4.3.1A, Table 14.2.4.4.1A.

日本人被験者 1 例が VP 患者であり、OLE 期間にプラセボからギボシラン 2.5 mg/kg の投与へ移行した。本被験者のベースラインの ALA 値及び PBG 値は東アジア人全被験者の中で最も低かった。通常 VP 患者では非発作時の ALA 値及び PBG 値は基準値に近くなる。本被験者での尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は、東アジア人被験者で観察された低下及びギボシラン 2.5 mg/kg の投与を受けた AHP 患者全体集団での低下に近かった。

他の日本人被験者 2 例は、OLE 期間にプラセボからギボシラン 1.25 mg/kg の投与へ移行した。本被験者のベースラインの ALA 値及び PBG 値並びに ALA 値及び PBG 値の低下率は、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の投与を受けた全体集団で観察された範囲内であった。詳細は 2.7.2.2.3.3（3）項を参照のこと。

総合的に判断して、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とで同様であった。

（3） 母集団 PK 及び PK/PD モデルによる共変量解析

母集団 PK モデルで人種（東アジア人及び非東アジア人）は統計学的に有意な共変量であり（図 2.7.2.3-6）、非東アジア人被験者に比べて東アジア人被験者では、血漿中ギボシランの曝露量が 34%、血漿中 AS(N-1)3′ギボシランの曝露量が 16%高くなると推定された。これは東アジア人被験者の体重が相対的に低く、交絡因子としての体重の影響に起因する可能性がある。

更に重要なこととして、PK/PD モデルで人種は統計学的に有意な共変量ではなく、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り、血漿中曝露量の差による影響を受けないことが示された。

2.7.2.3.7.3 年齢

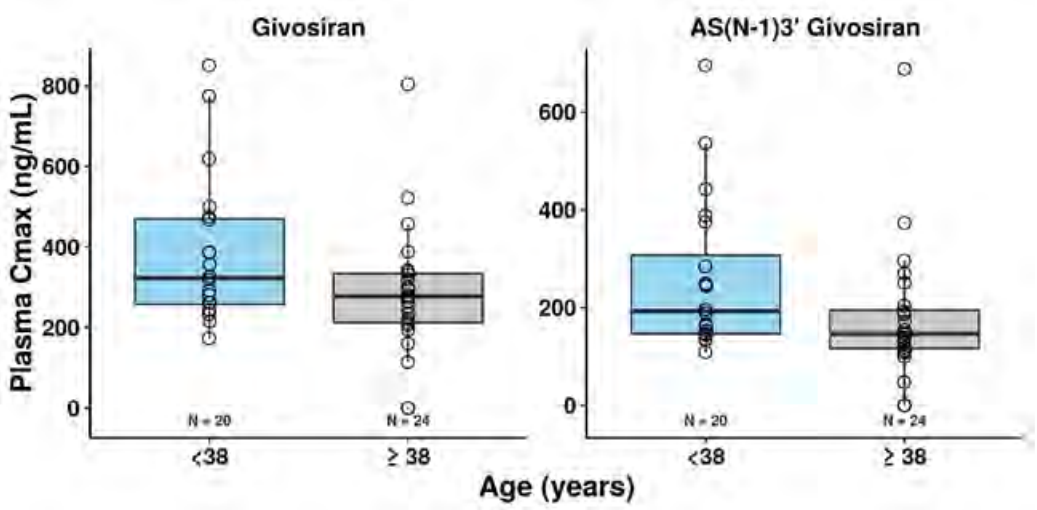
003 試験の AHP 患者全体（プラセボ群及びギボシラン群）の年齢の中央値（範囲）は 37.5 歳（19～65 歳）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.3.2 参照）。年齢のカットオフ値として中央値（38 歳に四捨五入）を用いて、38 歳以上の被験者（26 例）と 38 歳未満の被験者（22 例）で二重盲検期のギボシランの PK 及び PD を比較し、年齢の影響を評価した。

（1） PK 比較

血漿中ギボシランの C_{max} は、38 歳未満の被験者に比べて 38 歳以上の被験者でやや低かった。定常状態の血漿中ギボシランの C_{max} の中央値（範囲）は、38 歳未満の被験者で 323 ng/mL（173～851 ng/mL）、38 歳以上の被験者で 278 ng/mL（0～804 ng/mL）であった。また、定常状態の血漿中 AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の中央値（範囲）は、38 歳未満の被験者で 193 ng/mL（109～695 ng/mL）、38 歳以上の被験者で 147 ng/mL（0～688 ng/mL）であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.3b 参照）。

38 歳以上の被験者の C_{max} は低かったが、38 歳未満の被験者の C_{max} と大きく重なったことから、年齢は血漿中ギボシラン及びその代謝物の曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2.3-39）。

図 2.7.2.3-39 003 試験：ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの Month 5 の C_{max} の年齢グループ別比較



Abbreviations: Cmax=maximum observed plasma concentration.

注：投与後 2 時間のギボシラン濃度を C_{max} とみなす。Month 5 のデータを示す。

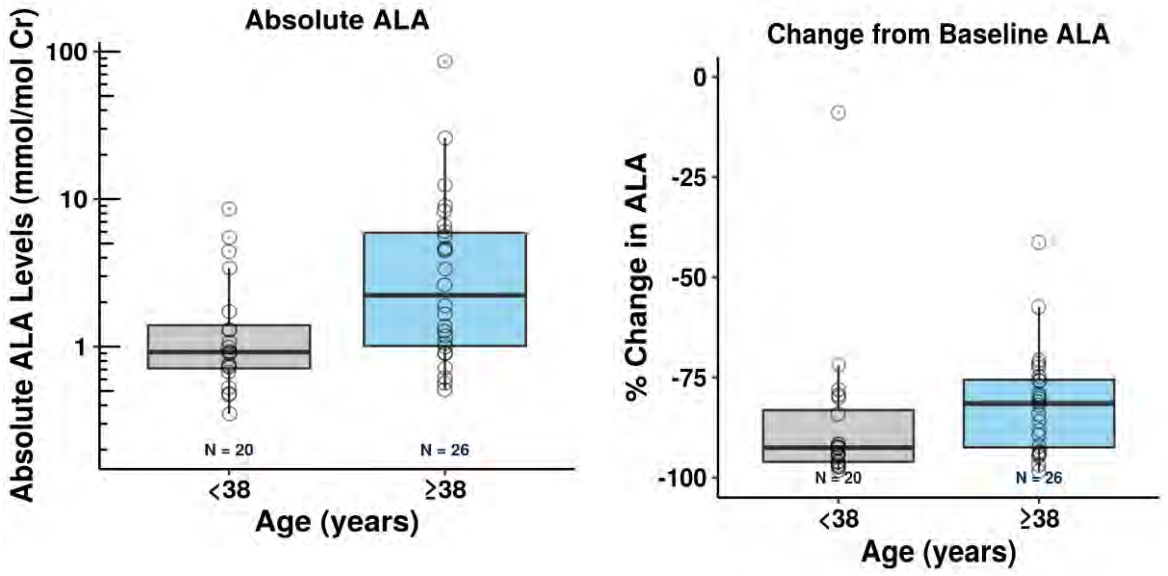
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.15.

（2） PD／有効性比較

全体として、AHP 患者を対象とした 003 試験の二重盲検期間中のギボシランの PD 及び有効性は、二つの年齢サブグループで同様であった。

- ベースラインの ALA 値の中央値は 38 歳未満の被験者で 15.8 mmol/mol CR、38 歳以上の被験者で 16.5 mmol/mol CR であり、ベースラインの PBG 値の中央値は 38 歳未満の被験者で 39.0 mmol/mol CR、38 歳以上の被験者で 42.5 mmol/mol CR であった（表 2.7.2.3-26）。
- 両年齢サブグループの AHP 患者で Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値に変動が認められ、38 歳以上ではより大きな変動が認められた（図 2.7.2.3-40）。
- Month 6 の ALA 値の低下率の中央値（範囲）は、38 歳未満の被験者で 92.4%（8.89%～98.1%）、38 歳以上の被験者で 80.7%（−80.7%～98.4%）であった。同様に PBG 値の低下率の中央値（範囲）は、38 歳未満の被験者で 92.2%（11.9%～98.1%）、38 歳以上の被験者で 77.5%（−89.1%～99.2%）であった（表 2.7.2.3-26）。
- ALA 値及び PBG 値の低下率の中央値は、38 歳以上の被験者に比べて、38 歳未満の被験者で大きかった。しかし、両年齢サブグループ間の ALA 値及び PBG 値の低下率の範囲は大きく重なっていた（表 2.7.2.3-26）。
- 重要なこととして、003 試験の二重盲検期間の臨床的有効性（AAR により評価）は、両年齢サブグループ間で同様であり、AAR は 38 歳未満の被験者で 3.15 回、38 歳以上の被験者で 4.44 回であったことから、両年齢サブグループ間のギボシランの有効性は同様であることが示された（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.3.1.1 参照）。

図 2.7.2.3-40 003 試験：AHP 患者の Month 6 の
尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率の年齢サブグループ別比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA= aminolevulinic acid; Cr=creatinine.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.16.

表 2.7.2.3-26 003 試験：Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値
並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）の年齢サブグループ別比較

	Age <38 years (N=22)	**Age ≥38 years (N=26)**
ALA		
Baseline, n	22	26
Absolute value, mmol/mol CR	15.8 (1.75 – 82.0)	16.5 (3.73 – 88.8)
Month 6, n	20	26
Absolute value, mmol/mol CR	0.918 (0.35 – 8.58)	2.25 (0.15 – 52.4)
Percent lowering from baseline	92.4 (8.89 – 98.1)	80.7 (-80.7 – 98.4)
PBG		
Baseline, n	22	26
Absolute value, mmol/mol CR	39.0 (0.44 – 147)	42.5 (5.71 – 150)
Month 6, n	20	26
Absolute value, mmol/mol CR	2.79 (0.06 – 29.5)	9.00 (0.14 – 108)
Percent lowering from baseline	92.2 (11.9 – 98.1)	77.5 (-89.1 – 99.2)

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PBG=porphobilinogen.

Source: [5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」, Table 1.6c and Table 1.6d.

（3） 母集団 PK 及び PK/PD モデルによる共変量解析

001、002 及び 003 試験の併合データを用いた母集団 PK 解析（2.7.2.3.2.3（4）項）及び PK/PD 解析（2.7.2.3.4.3（4）項）で、ギボシランの PK 及び PD パラメータに対する年齢の影響を評価した。

- 母集団 PK 解析、PK/PD 解析及び ALA 値－発作モデルで年齢は有意な共変量ではなく、ギボシランの PK、PD 及び有効性は 19～65 歳の被験者で同様であることが予測された。
- 65 歳超の AHP 患者及び 18 歳未満の被験者を対象としたギボシランの評価は行わなかったが、母集団モデルから外挿することで、ギボシランの PK、PD 及び有効性に関して以下のことが予測された。
  - 65 歳以下と 65 歳超の患者で同様である。
  - 青年期（12 歳以上、18 歳未満）患者と成人（18 歳以上）患者で同様である。

2.7.2.3.7.4 体重

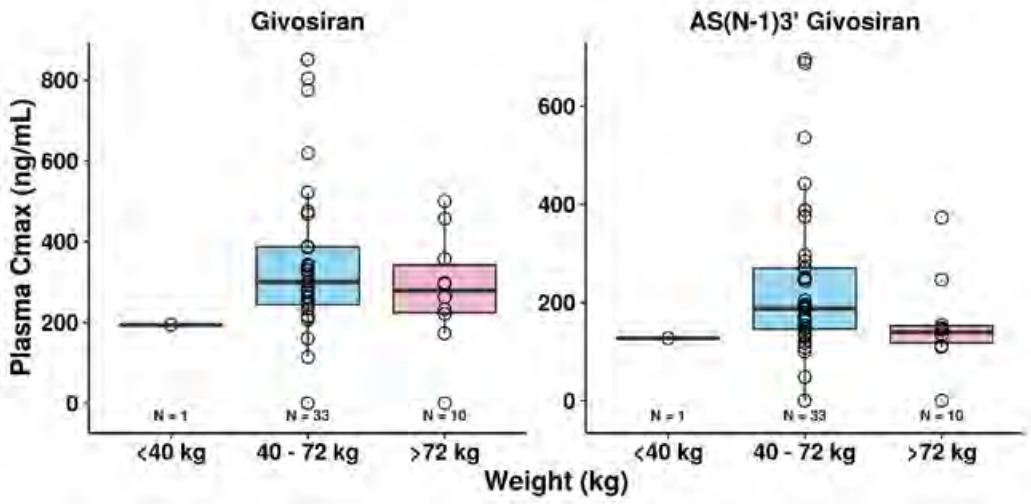
003 試験の AHP 患者の体重の中央値（範囲）は、66.0 kg（39.5～131 kg）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.3.2 参照）。事前に規定した体重のカットオフ値を用いた 40 kg 未満（青年期患者に相当）、40～72 kg（成人の平均体重 72 kg 以下の体重範囲に相当）及び 72 kg 超（成人の平均体重より高体重に相当）のサブグループのギボシランの PK 及び PD を比較することによって、体重の影響を評価した。二重盲検期間では、40～72 kg の被験者は 35 例、72 kg 超の被験者は 12 例、40 kg 未満の被験者は 1 例のみであった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.3c 参照）。

（1） PK 比較

003 試験の二重盲検期間の血漿中ギボシランの PK は 39.5～131 kg の被験者全体で同様であった。

- サブグループ解析の結果から、事前に規定した体重サブグループでギボシラン及びその代謝物の曝露量はおおむね同様であることが示された。
  - Month 5 の定常状態の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の中央値（範囲）は、72 kg 超の被験者でそれぞれ 279 ng/mL（0～500 ng/mL）及び 140 ng/mL（0～373 ng/mL）、40～72 kg の被験者でそれぞれ 300 ng/mL（0～851 ng/mL）及び 187 ng/mL（0～695 ng/mL）であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.3c 参照）。
  - Month 5 の血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} は、40 kg 未満の被験者でそれぞれ 194 及び 127 ng/mL であった。
- 上述のように、三つの体重サブグループで C_{max} 値が大きく重なっていたことから、体重は血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2.3-41）。

図 2.7.2.3-41 003 試験：ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの Month 5 の C_{max} の体重サブグループ別比較



Abbreviations: C_{max}=maximum plasma concentration.

注：投与後 2 時間のギボシラン濃度を C_{max} とみなす。Month 5 のデータを示す。

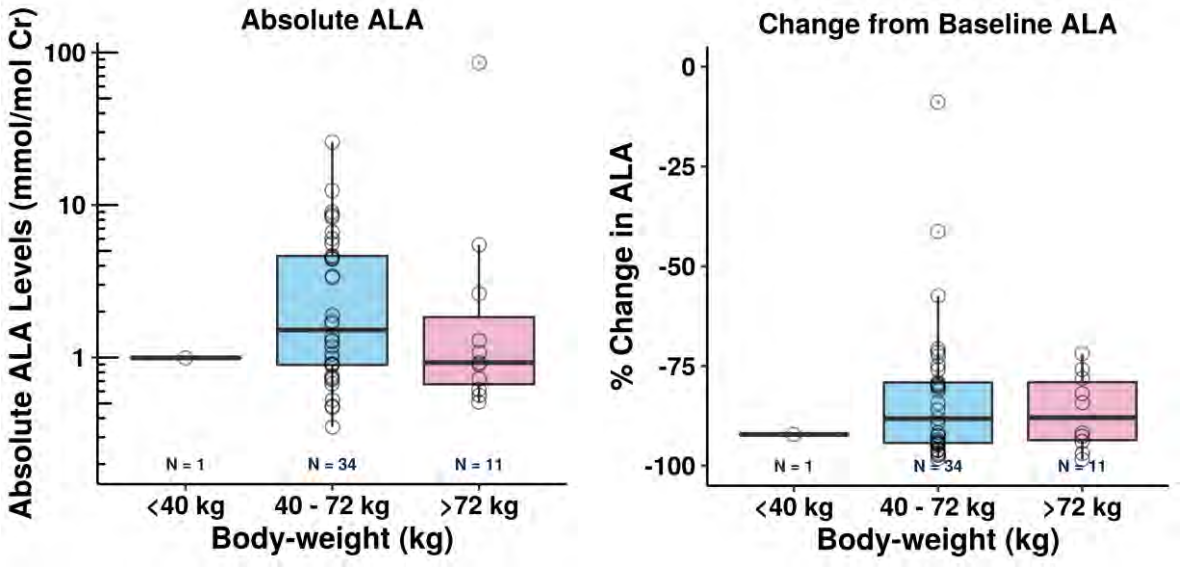
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.17.

（2） PD 比較

003 試験の二重盲検期間のギボシランの PD は、40 kg 未満、40～72 kg 及び 72 kg 超の被験者で同様であった。

- ベースラインの ALA 値の中央値は、40 kg 未満の被験者で 12.6 mmol/mol CR、40～72 kg の被験者で 16.9 mmol/mol CR（範囲：1.75～88.8 mmol/mol CR）及び 72 kg 超の被験者で 12.8 mmol/mol CR（範囲：2.76～32.4 mmol/mol CR）であり、同程度であった。また、ベースラインの PBG 値の中央値も、三つの体重サブグループで同程度であった（表 2.7.2.3-27）。
- Month 6 の ALA 値の低下率の中央値は、40 kg 未満の被験者で 92.1%、40～72 kg の被験者で 85.9%（範囲：−53.1%～98.1%）及び 72 kg 超の被験者で 84.4%（範囲：−80.7%～98.4%）であった。同様に、PBG 値の低下率の中央値は、40 kg 未満の被験者で 97.3%、40～72 kg の被験者で 88.8%（範囲：−89.1%～99.2%）及び 72 kg 超の被験者で 92.0%（範囲：−45.3%～98.6%）であった（表 2.7.2.3-27）。
- ALA 値及び PBG 値の低下率の範囲に重なりがみられたことから、三つの体重サブグループでギボシランの PD に差がないことが示された（図 2.7.2.3-42）。

図 2.7.2.3-42 003 試験：AHP 患者の Month 6 の尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率の体重サブグループ別比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.18.

表 2.7.2.3-27 003 試験：Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）の体重サブグループ別比較

	Weight <40 kg (N=1)	**Weight 40-72 kg (N=35)**	**Weight >72 kg (N=12)**
ALA			
Baseline, n	1	35	12
Absolute value, mmol/mol CR	12.6 (-)	16.9 (1.75 – 88.8)	12.8 (2.76 – 32.4)
Month 6, n	1	33	12
Absolute value, mmol/mol CR	0.994 (-)	1.664 (0.15 – 25.9)	0.913 (0.42 – 52.4)
Percent lowering from baseline	92.1 (-)	85.9 (-53.1 – 98.1)	84.4 (-80.7 – 98.4)
PBG			
Baseline, n	1	35	12
Absolute value, mmol/mol CR	28.8 (-)	45.3 (2.99 – 150)	25.9 (0.44 – 75.0)
Month 6, n	1	33	12
Absolute value, mmol/mol CR	0.771 (-)	6.50 (0.14 – 100)	0.819 (0.06 – 108)
Percent lowering from baseline	97.3 (-)	88.8 (-89.1 – 99.2)	92.0 (-45.3 – 98.6)

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PBG=porphobilinogen.

Source: [5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」, Table 1.6e and Table 1.6f.

（3） 母集団 PK 及び PK/PD モデルの共変量解析

001、002 及び 003 試験の併合データを用いた母集団 PK 解析（2.7.2.3.2.3（4）項）及び PK/PD 解析（2.7.2.3.4.3（4）項）で、ギボシランの PK 及び PD パラメータに及ぼすベースラインの体重の影響を評価した。

母集団 PK モデルによって、体重は皮下注射部位からの吸収速度（Ka）に影響する有意な共変量であり、体重の重い被験者では T_{max} が遅延して吸収が緩徐になる一方、体重の軽い被験者では吸収が速く T_{max} が短縮すると予測された。Ka に及ぼす体重の影響に基づき、40 kg の被験者と 130 kg の被験者での血漿中ギボシランの C_{max} 及び AUC の中央値をシミュレートした結果、血漿中曝露量の差は典型的な体重（66.2 kg）の被験者で認められた値の 22%以内であると予測された（図 2.7.2.3-8）。この結果は、ギボシランの血漿中曝露量で認められた IIV から臨床的に重要ではないと考えられた。したがって、全体として、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は体重の影響を受けなかった。PK/PD モデルで、体重は有意な共変量ではなかった。図 2.7.2.3-18 に示すように、モデルから推定された定常状態の ALA 値は、40～130 kg の AHP 患者で同程度であった。したがって、体重は血漿中ギボシランの PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.7.5 腎機能障害

002 及び 003 試験で、正常腎機能被験者（eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上）と比較して、ベースラインで軽度（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中等度（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）又は重度（eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）の腎機能障害被験者のギボシランの PK、PD 及び有効性を評価することによって、腎機能障害の影響を評価した。

002 試験では、ベースラインで正常腎機能 AIP 患者 4 例並びに軽度及び中等度腎機能障害 AIP 患者それぞれ 7 及び 5 例にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した。

003 試験の二重盲検期間では、ベースラインで正常腎機能 AHP 患者 11 例並びに軽度及び中等度腎機能障害 AHP 患者それぞれ 26 及び 11 例にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した。Month 6 来院時点で 3 例は重度腎機能障害被験者に分類されたため、これら 3 例の被験者の Month 6 の PK 及び PD データは重度腎機能障害被験者に分類して評価した。

（1） PK 比較

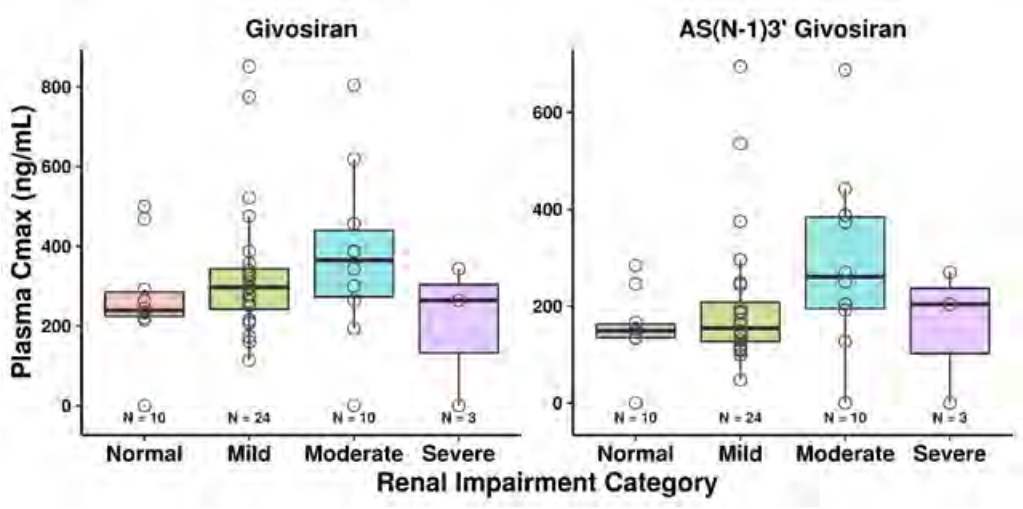
全体として、腎機能障害の重症度が増すのに従って血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの定常状態の C_{max} がやや上昇する傾向が認められた（図 2.7.2.3-43）。腎臓を介した消失は、総クリアランスの約 12%～19%に相当し、ギボシランの消失経路全体の中では副次的であると予測されることから（図 2.7.2.3-9、2.7.2.3.1.1（4）項）、腎機能の低下が総曝露量に及ぼす影響は軽微であると予測された。

- ギボシランの C_{max} の中央値（範囲）は、正常腎機能被験者で 239 ng/mL（0～500 ng/mL）、軽度の腎機能障害被験者で 297 ng/mL（114～851 ng/mL）、中等度腎機能障害被験者で 365 ng/mL（0～804 ng/mL）であった。AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の中央値（範囲）は、正常

腎機能被験者で 150 ng/mL（0～284 ng/mL）、軽度の腎機能障害被験者で 155 ng/mL（47.9～695 ng/mL）、中等度腎機能障害被験者で 261 ng/mL（0～688 ng/mL）であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.2b 参照）。

- Month 6 のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の中央値は、腎機能障害が中等度の被験者と重度腎機能障害被験者で同程度であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.2c 参照）。
- 腎機能障害の重症度が重くなるのに伴って C_{max} が上昇する傾向がみられたが、C_{max} の範囲は、軽度から重度腎機能障害被験者と正常腎機能被験者で大きく重なった（図 2.7.2.3-43）。
- 注目すべきこととして、002 試験での定常状態の血漿中ギボシランの C_{max} は、正常腎機能被験者と軽度から中等度腎機能障害被験者で同程度であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.1b 参照）。

図 2.7.2.3-43　003 試験：ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの Month 5 の C_{max} の腎機能障害別比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; Cmax=maximum observed plasma concentration.

注：投与後 2 時間のギボシラン濃度を C_{max} とみなす。

腎機能障害分類は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法を用いて算出した推定糸球体濾過率（eGFR）に基づく腎機能障害試験のための FDA ガイダンスに従って規定した（正常な成人：eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上、軽度の腎機能障害：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、中等度の腎機能障害：eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、重度の腎機能障害：eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）。

003 試験では、ベースラインで中等度腎機能障害被験者に分類された 3 例が、Month 6 に重度腎機能障害被験者に分類されたことから、これらを重度の腎機能障害に分類して示す。

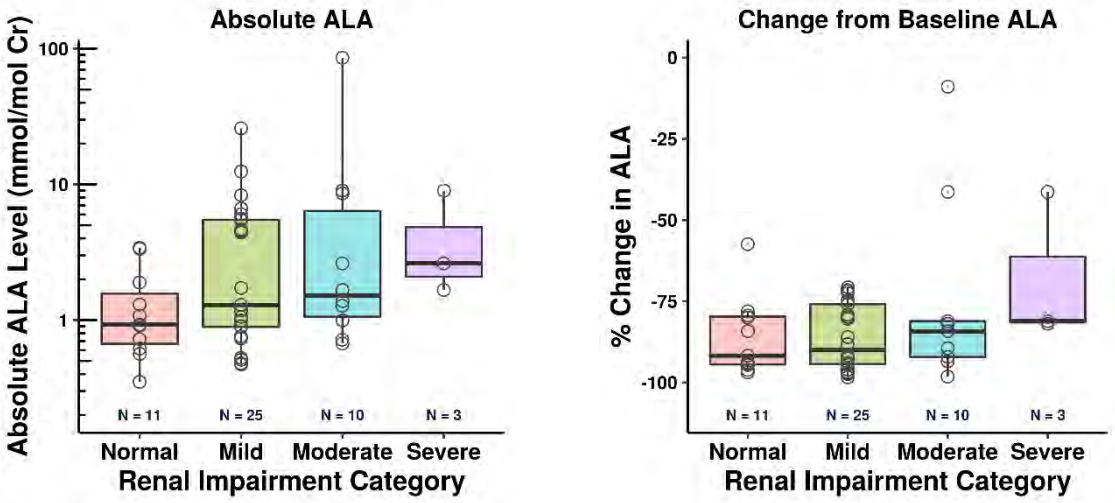
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.19.

（2） PD／有効性比較

全体として、腎機能障害はギボシランの PD 及び有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

- ベースラインの ALA 値の中央値（範囲）は、正常腎機能被験者で 11.2 mmol/mol CR（1.75～35.1 mmol/mol CR）、軽度腎機能障害被験者で 18.3 mmol/mol CR（2.76～88.8 mmol/mol CR）、中等度腎機能障害被験者で 14.4 mmol/mol CR（6.80～37.2 mmol/mol CR）、重度腎機能障害被験者で 14.4 mmol/mol CR（8.81～15.3 mmol/mol CR）であった（表 2.7.2.3-28）。
- 腎機能障害被験者で ALA 値が高くなる傾向がみられたが、これは正常腎機能被験者に比べてベースラインの ALA 値が高いことに起因するものであった。
- ALA 値の傾向とは対照的に、Month 6 の尿中 ALA 値のベースラインからの変化率は、正常腎機能被験者と軽度又は中等度腎機能障害被験者で同程度であった（表 2.7.2.3-28）。
- ベースラインからの変化率は、重度腎機能障害被験者で低くなると考えられたが、重度腎機能障害被験者数が 3 例と少なかったことを考慮すると、解釈には注意する必要がある（図 2.7.2.3-44）。
- 注目すべき点として、002 試験での ALA 値の低下は、正常腎機能被験者と軽度から中等度腎機能障害被験者で同程度であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.4b 参照）。
- さらに、003 試験の二重盲検期間の AAR で評価した臨床的有効性は、正常腎機能被験者並びに軽度及び中等度腎機能障害被験者で同様であり、AAR の中央値（Q1～Q3）はそれぞれ 0.0（0.0～9.02）、2.12（0.0～6.23）及び 0.0（0.0～2.17）であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.8b 参照）。

図 2.7.2.3-44 003 試験：AHP 患者の Month 6 の尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率の腎機能障害別比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine.

注：腎機能障害分類は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法を用いて算出した推定糸球体濾過率（eGFR）に基づく腎機能障害試験のための FDA ガイダンスに従って規定した（正常な成人：eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上、軽度の腎機能障害：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、中等度の腎機能障害：eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、重度の腎機能障害：eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）。

003 試験では、ベースラインで中等度腎機能障害被験者に分類された 3 例が、Month 6 に重度腎機能障害被験者に分類されたことから、これらを重度の腎機能障害に分類して示す。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.20.

表 2.7.2.3-28 003 試験：AHP 患者の Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）の腎機能障害別比較

	Normal Function (N=11)	Mild Impairment (N=26)	Moderate Impairment (N=11)	Severe Impairment (N=3)[a]
ALA				
Baseline, n	11	26	11	3
Absolute value, mmol/mol CR	11.2 (1.75 – 35.1)	18.3 (2.76 – 88.8)	14.4 (6.80 – 37.2)	14.4 (8.81 – 15.3)
Month 6, n	11	25	10	3
Absolute value, mmol/mol CR	0.926 (0.35 – 3.41)	1.29 (0.42 – 25.9)	1.52 (0.15 – 52.4)	2.61 (1.66 – 9.00)
Percent lowering from baseline	91.7 (57.4 – 96.9)	85.9 (-53.1 – 98.4)	83.0 (-80.7 – 98.1)	81.1 (41.3 – 81.9)
PBG				
Baseline, n	11	26	11	3
Absolute value, mmol/mol CR	20.8 (0.44 – 103)	51.5 (5.71 – 150)	38.3 (17.7 – 98.4)	45.3 (38.3 – 68.0)
Month 6, n	11	25	10	3
Absolute value, mmol/mol CR	2.39 (0.06 – 14.3)	5.11 (0.22 – 100)	7.15 (0.14 – 108)	14.8 (9.89 – 52.8)
Percent lowering from baseline	90.5 (68.6 – 98.6)	90.9 (-89.1 – 98.3)	83.5 (-45.3 – 99.2)	74.2 (-16.5 – 78.2)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PBG=porphobilinogen.

注：腎機能障害分類は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法を用いて算出した推定糸球体濾過率（eGFR）に基づく腎機能障害試験のための FDA ガイダンスに従って規定した（正常な成人：eGFR 90 mL/min/1.73 m^2 以上、軽度の腎機能障害：eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、中等度の腎機能障害：eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、重度の腎機能障害：eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）。

a) ベースラインで中等度腎機能障害被験者に分類された 3 例が、Month 6 に重度腎機能障害被験者に分類された。これらの被験者の Month 6 来院時の C_{max} を要約して示す。

Source: [5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」, Table 1.5c, Table 1.5d, Table 1.5e, Table 1.5f.

（3） 母集団 PK 及び PK/PD モデルの共変量解析

001、002 及び 003 試験の併合データを用いた母集団 PK 解析（2.7.2.3.2.3（4）項）及び PK/PD 解析（2.7.2.3.4.3（4）項）で、ギボシランの PK 及び PD パラメータに及ぼす腎機能障害の影響を評価した。

- 母集団 PK モデルによって、血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は腎機能の低下に伴ってやや増加すると予測された。正常腎機能被験者に比べて軽度から重度腎機能障害被験者では、ギボシランの $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は最大 14%、AS(N-1)3′ギボシランの $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は最大 43%高くなると予測された。血漿曝露量増加の程度は、CL_R の寄与が副次的（総クリアランスに占める CL_R の割合は、ギボシランで約 12%～19%、AS(N-1)3′ギボシランで約 19%）であることと一致した（図 2.7.2.3-9、2.7.2.3.1.1（4）項）。
- PK/PD モデルでベースラインの腎機能は有意な共変量ではなく、ギボシランの PD は腎機能障害による影響を受けないことが示された（2.7.2.3.4.3（4）項）。

腎機能障害被験者での PK、PD 及び有効性が同様であること並びに全般的安全性プロファイルに基づき（[2.7.4.5.1.8]項参照）、軽度、中等度又は重度腎機能障害被験者でギボシランの用量を調節する必要はないと判断された。末期腎疾患患者を対象としたギボシランの試験は実施していない。

2.7.2.3.7.6 肝機能障害

002 及び 003 試験で、正常肝機能被験者（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下）と、軽度（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下）の肝機能障害被験者でのギボシランの PK、PD 及び有効性を比較し、肝機能障害の影響を評価した。

002 試験では、正常肝機能 AIP 患者 15 例及び軽度肝機能障害 AIP 患者 1 例にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した。

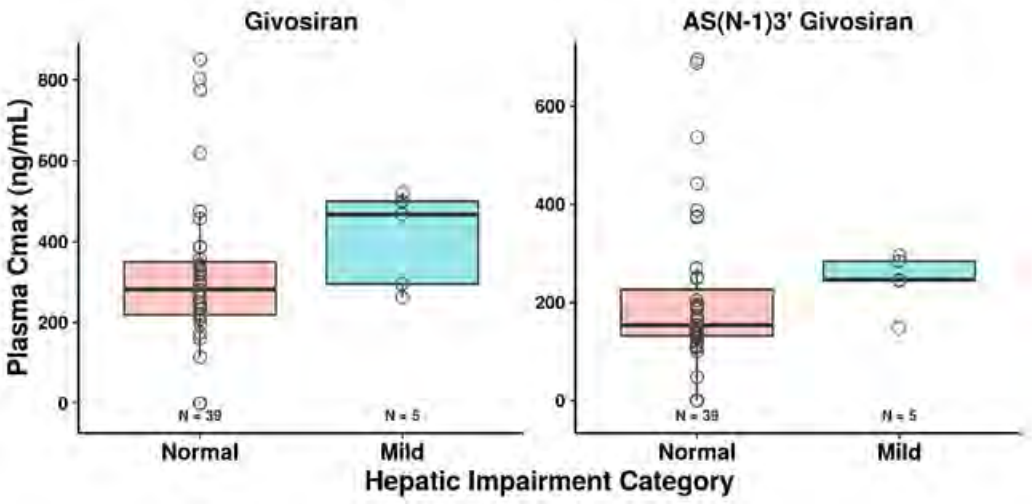
003 試験の二重盲検期間では、正常肝機能 AHP 患者 42 例及び軽度肝機能障害 AHP 患者 6 例にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与した。

（1） PK 比較

血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの定常状態の C_{max} の中央値は、正常肝機能被験者に比べて軽度肝機能障害被験者で高かった（図 2.7.2.3-45）。しかし、軽度肝機能障害被験者の C_{max} は、正常肝機能被験者の C_{max} の範囲内であった。なお、軽度肝機能障害被験者は人数が少なく（6 例）、IIV が大きかったことに注意する必要がある。

- ギボシランの C_{max} の中央値（範囲）は、正常肝機能被験者で 281 ng/mL（0～851 ng/mL）、軽度肝機能障害被験者で 468 ng/mL（262～522 ng/mL）であった。また、AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の中央値（範囲）は、正常肝機能被験者で 154 ng/mL（0～695 ng/mL）、軽度肝機能障害被験者で 246 ng/mL（148～296 ng/mL）であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.2a 参照）。
- これは、002 試験の軽度肝機能障害被験者 1 例の Month 3 及び 6 のギボシランの C_{max} が、正常肝機能被験者の C_{max} の範囲内であった結果と一致する（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.1a 参照）。

図 2.7.2.3-45 003 試験：ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの Month 5 の C_{max} の肝機能障害別比較



Abbreviations: AST=aspartate aminotransferase; C_{max}=maximum observed plasma concentration; ULN=upper limit of normal.

注：投与後 2 時間のギボシラン濃度を C_{max} とみなした。肝機能分類は、NCI-ODWG（米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group）の肝機能障害基準に従って、正常な成人（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下）、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超）又は（総ビリルビンが ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下）と規定した。

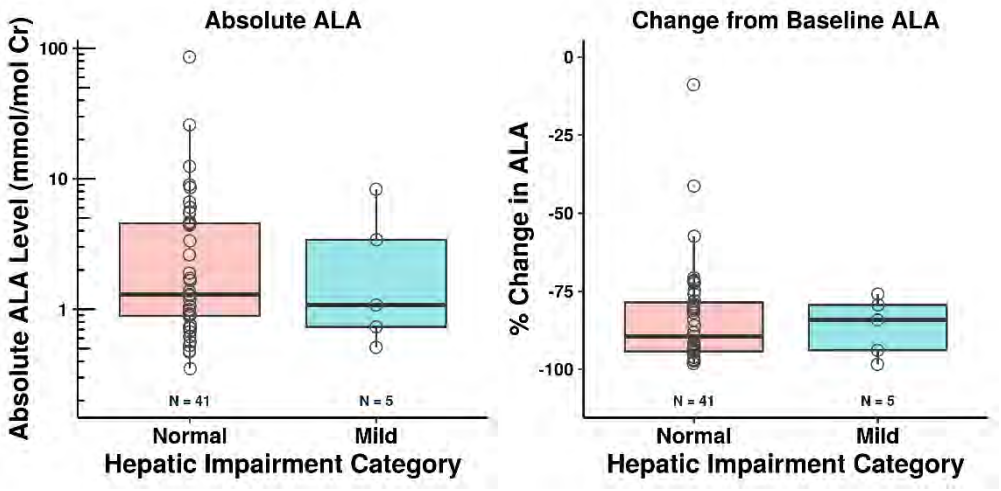
Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.21.

（2） PD／有効性比較

全体として、肝機能障害はギボシランの PD 及び有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

- ベースラインの ALA 値の中央値（範囲）は、正常肝機能被験者で 15.9 mmol/mol CR（1.75～88.8 mmol/mol CR）、軽度腎機能障害被験者で 18.9 mmol/mol CR（6.82～34.5 mmol/mol CR）であった（表 2.7.2.3-29）。
- Month 6 の ALA 値のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は正常肝機能被験者で 85.9%（−80.7%～98.1%）であり、軽度肝機能障害被験者の 84.2%（75.9%～98.4%）と同程度であった（図 2.7.2.3-46）。また、Month 6 の PBG 値のベースラインからの変化率の中央値は、正常肝機能被験者で 88.8%、軽度肝機能障害被験者で 93.1%であった。
- 同様に、002 試験で、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者の ALA 値及び PBG 値の低下率の中央値は 90%を超えていた（[5.3.5.3-3] 「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.4a 参照）。
- さらに、003 試験の二重盲検期間中の AAR で評価した臨床的有効性は、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者で同様であり、AAR の中央値（Q1～Q3）はそれぞれ、0.0（0.0～6.23）及び 2.14（0.0～9.02）であった（[5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」、Table 1.8a 参照）。

図 2.7.2.3-46 003 試験：AHP 患者の Month 6 の
尿中 ALA 値及びベースラインからの変化率の肝機能障害別比較



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; AST=aspartate aminotransferase; Cr=creatinine; PBG=porphobilinogen.

注：肝機能分類は、NCI-ODWG（米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group）の肝機能障害基準に従って、正常な成人（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下）、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超）又は（総ビリルビンが ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下）と規定した。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.22.

表 2.7.2.3-29 003 試験：AHP 患者の Month 6 の尿中 ALA 値及び PBG 値並びにベースラインからの変化率の中央値（範囲）の肝機能障害別比較

	Normal Hepatic Function (N=42)	Mild Hepatic Impairment (N=6)
ALA		
Baseline, n	42	6
Absolute value, mmol/mol CR	15.9 (1.75 – 88.8)	18.9 (6.82 – 34.5)
Month 6, n	41	5
Absolute value, mmol/mol CR	1.29 (0.15 – 52.4)	1.07 (0.51 – 8.32)
Percent lowering from baseline	85.9 (-80.7 – 98.1)	84.2 (75.9 – 98.4)
PBG		
Baseline, n	42	6
Absolute value, mmol/mol CR	39.4 (0.44 – 150)	57.9 (8.94 – 70.0)
Month 6, n	41	5
Absolute value, mmol/mol CR	4.42 (0.06 -108)	2.03 (0.62 – 18.7)
Percent lowering from baseline	88.8 (-89.1 – 99.2)	93.1 (72.5 – 98.3)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; AST=aspartate aminotransferase; CR=creatinine; PBG=porphobilinogen; ULN=upper limit of normal.

注：肝機能分類は、NCI-ODWG（米国国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group）の肝機能障害基準に従って、正常な成人（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下）、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超）又は（総ビリルビンが ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下）と規定した。

Source: [5.3.5.3-3]「Summary of Clinical Pharmacology Studies PKPD Tables」, Table 1.5a, Table 1.5b.

（3） 母集団 PK 及び PK/PD モデルの共変量解析

001、002 及び 003 試験の併合を用いた母集団 PK 解析（2.7.2.3.2.3（4）項）及び PK/PD 解析（2.7.2.3.4.3（4）項）で、ギボシランの PK 及び PD パラメータに及ぼす肝機能障害の影響を評価した。

- 母集団 PK モデルから、肝機能は有意な共変量ではなく、ギボシランの PK に影響しないことが示された（2.7.2.3.2.3（4）項）。
- PK/PD モデルに基づくシミュレーションから、軽度肝機能障害被験者の定常状態の尿中 ALA 値の測定値及び低下率は、正常肝機能被験者と同程度であった（図 2.7.2.3-17）。

したがって、肝機能障害被験者での PK、PD 及び有効性が同様であること並びに全般的安全性プロファイルに基づき（[2.7.4.5.1.9]項参照）、軽度肝機能障害被験者ではギボシランの用量を調節する必要はないと判断された。中等度及び重度肝機能障害患者を対象としたギボシランの試験は実施されていない。

2.7.2.3.8 外因性要因の評価

2.7.2.3.8.1 食事の影響

ギボシランは皮下投与されるため、食事の影響を評価する試験を実施しなかった。

2.7.2.3.8.2 薬物相互作用：他の薬剤に及ぼすギボシランの影響

（1） 薬物相互作用に関する非臨床試験での評価

ギボシランは *in vitro* 試験で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。*In vitro* で、ギボシランは濃度 1～10 μM で P-gp を阻害した。しかし、$[I]/IC_{50}$ 比が 1 未満であることから、この阻害作用が臨床で問題とならないと考えられる。ギボシランは、検討したトランスポーター、すなわち、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP1B1 及び OATP1B3）、有機アニオントランスポーター（OAT1 及び OAT3）、有機カチオントランスポーター（OCT1 及び OCT2）、並びに multi-antimicrobial extrusion protein（MATE1 及び MATE2-K）を阻害しなかった（[2.6.4.7.1]項参照）。

AS(N-1)3′ギボシランの CYP 酵素及び薬物トランスポーターに対する阻害作用、並びに CYP 誘導作用を評価する *in vitro* 試験を実施しなかった。AS(N-1)3′ギボシランはギボシランとヌクレオチドが 1 個異なるだけであり（分子サイズの差は 3%未満）、その物理化学的特性はギボシランと同様であると考えられることから、CYP 酵素及び薬物トランスポーターとの相互作用もギボシランと同様と推定される（[2.6.4.5.5]項、[2.6.4.5.6]項参照）。

ヒト以外の霊長類を用いた二つの *in vivo* 試験で、ギボシラン投与による薬物相互作用（DDI）の可能性を評価した。CYP1A（カフェイン）、CYP2D6（デキストロメトルファン）、CYP2E（クロルゾキサゾン）及び CYP3A（シンバスタチン）などの CYP プローブ基質を用いたカクテル DDI 試験で、ギボシラン存在下でシンバスタチンの曝露量が減少したが（71%～84%）、他の基質の曝露量に変化は認められなかった。CYP3A 活性の上昇によると考えられる本作用は、ギボシランの推定薬理作用とは一致しない。2 種類の CYP3A4 基質（シンバスタチン及びミダゾラム）を用いた 2 番目の DDI 試験では、ギボシラン存在下でシンバスタチンの曝露量が増加し、ミダゾラムの曝露量が減少した。総合的に判断して、これらの試験結果は、ギボシランの薬理作用に基づいて予測されているように、ギボシランが CYP 活性を阻害すると結論づけるものではない。したがって、ギボシランの DDI の可能性を評価するヒトを対象とした DDI 試験が必要と考えられた。

（2） 薬物相互作用に関する臨床評価（004 試験）

ヘムは肝臓内での CYP 酵素生成に必要な成分である。ギボシランは肝臓のヘム生合成経路の最初の律速酵素である ALAS1 を阻害するため、肝臓のヘム含量を減少させることによって CYP 酵素活性を抑制する可能性がある。CHE 被験者を対象とした DDI 試験（004 試験、2.7.2.2.4 項）を実施し、ギボシランの DDI を評価した。臨床で使用される薬物の約 80%の代謝に関与する 5 種類の主要 CYP 酵素（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）とギボシランの相互作用をカクテル法で評価した。

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 をギボシラン投与前及び投与後で比較した結果、以下の知見を得た。

- カフェイン及びデキストロメトルファンの $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 3.07 倍及び 2.37 倍増加した。
- ミダゾラム及びオメプラゾールの $AUC_{0-\infty}$は、1.45～1.59 倍増加した。
- ロサルタンの曝露量に変化はなかった。

これらの結果は、ギボシランが CYP1A2 及び CYP2D6 の代謝活性を中等度に阻害し、CYP3A4 及び CYP2C19 の活性を軽度に阻害し、CYP2C9 の活性には影響を及ぼさないことを示している。

2.7.2.3.8.3 薬物相互作用：ギボシランに対する他の薬物の影響

臨床的に意味のある濃度では、ギボシランは CYP 酵素による代謝を受けず、薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1/1B3、OAT1/3、OCT1/2、MATE1/2-K）の基質でないことが *In vitro* 試験データで確認されている（[2.6.4.5.1]項、[2.6.4.7.1]項）。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの物理化学的特性が類似していることから、AS(N-1)3′ギボシランでも同様の結果が得られると考えられる。したがって、ヒトで、CYP 酵素又はトランスポーターを阻害又は誘導する薬剤はギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの薬物動態に影響しないと考えられる。

急性発作に対して承認されている治療法は、ヒト血液由来のヘム製剤であるヘミンの静脈内投与のみであり、001 試験 C、002 及び 003 試験では、急性発作の治療に併用薬としてヘミンの静脈内投与が許可されていた。

- ヘミンは、ギボシランの代謝に関与するエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼ酵素の活性に影響しないことから、ギボシランの PK に影響を及ぼさないと考えられる。
- ヘミンは、*ALAS1* mRNA 発現のフィードバックを阻害し、ALA 及び PBG の産生を一時的に低下させる。しかし、$t_{1/2}$ が約 11 時間であり、その作用持続時間が短いため、ALA 及び PBG 低下作用が 4～5 日を超えて持続することはない[28, 29]。ヘミン及びギボシランの PD 効果に関する交絡を考慮して、003 試験では、ALA 値及び PBG 値測定用の尿試料はヘミン投与後 4 日以内には採取しなかった。したがって、ギボシランの PD に対するヘミンの影響は評価できなかった。

2.7.2.3.9 ギボシラン投与の根拠

AHP の病態生理では、1）AHP で発現する疾患症状の大部分が ALA 値及び／又は PBG 値の上昇による直接的毒性作用に起因している可能性がある[17, 36]、2）ヘム生合成経路の酵素欠損によって *ALAS1* mRNA の発現が誘導され、ALA 値及び PBG 値が上昇して発作が引き起こされる、という二つの概念が中心となる。したがって、誘導された ALAS1 を阻害して ALA 値及び PBG 値の低下を持続させることによって、内臓神経発作及びその他の AHP 症状の発生を予防又は軽減できると期待される。

ギボシランの投与方法は、1）可能な限り疾患の原因である神経毒性因子である ALA 値及び PBG 値を低下させて基準値に近づけることができ、かつ安全性プロファイルが許容可能な投与量の特定、2）投与間隔を通じて持続的に尿中 *ALAS1* mRNA の発現を抑制し、ALA 及び PBG の誘導を抑

制することで持続的に低値を維持する投与頻度の特定、に基づき選択した。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 AHP 症状の発現を減らすことである。

成人及び青年患者でのギボシランの申請予定用量は、月に 1 回 2.5 mg/kg の皮下投与である。用量及び投与頻度は、CHE 被験者及び AHP 患者を対象とした第 I 相単回及び反復投与試験（2.7.2.2.1 項）並びに AIP 患者を対象とした長期投与試験（002 試験、2.7.2.2.2 項）の結果から選択された。用量の適切性は、AHP 患者に無作為化された 6 ヵ月間のプラセボ対照期間及び OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 反復投与したピボタル第 III 相試験（003 試験）でも確認された。PD 及び臨床効果の用量－反応関係を定量的に特徴づけるため、モデルによるシミュレーションを用いることとし、併合データを用いた母集団 PK（2.7.2.3.2 項）及び母集団 PK/PD（2.7.2.3.4 項）モデルでシミュレートした。さらに、尿中 ALA 値の低下とポルフィリン症発作の発作確率の関係を定量化するため、2 段階マルコフ確率モデルを作成した（2.7.2.3.5 項）。包括的な解析に基づき選択されたギボシランの推奨用量及び用法の根拠を以下に示す。

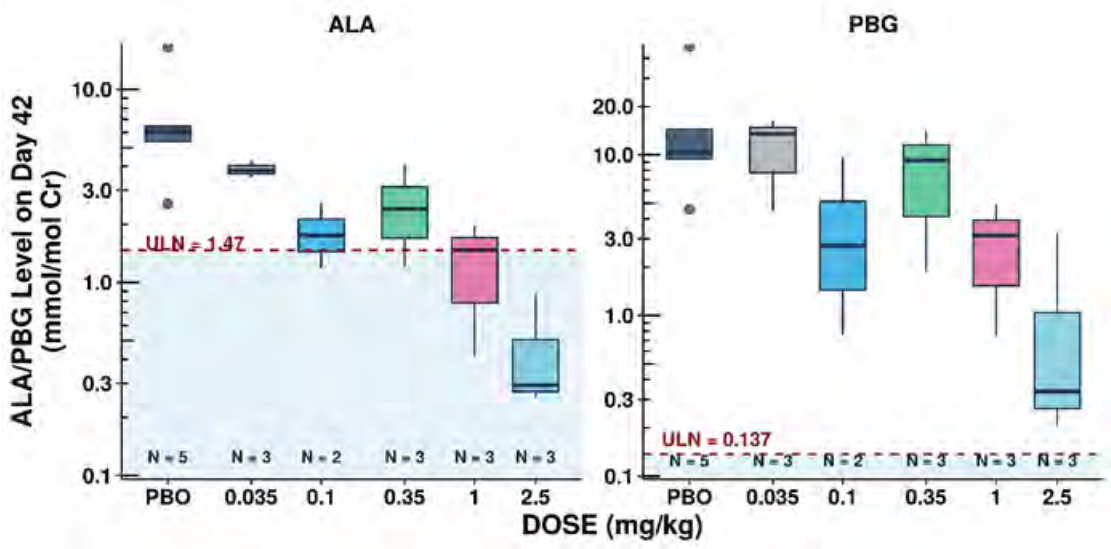
2.7.2.3.9.1 用量 2.5 mg/kg の選択

AHP の急性発作は、ALAS1 の誘導とその結果としての ALA 値及び PBG 値の上昇に関連していると考えられるため、ギボシラン投与の主な目的は、ALAS1 の誘導を阻害して基準値に近い ALA 値及び PBG 値を維持することである。001 試験 A では、ギボシラン投与によって CHE 被験者の尿中 *ALAS1* mRNA 値が用量依存的に低下したが、検討した用量範囲ではプラトーに達しなかった。検討した最高ギボシラン用量である 2.5 mg/kg 単回投与では、Day 42 に認められたベースラインからの最大低下率の中央値は 64.1%であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.1 参照）。健康被験者で正規化した *ALAS1* mRNA 値の中央値は、ギボシラン 1.0 mg/kg 投与で 0.796、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与で 0.352 であった。

ALAS1 mRNA に対する効果と同様に、CHE 被験者にギボシラン（0.035～2.5 mg/kg）を単回投与することで、尿中 ALA 値及び PBG 値が用量依存的に低下した（図 2.7.2.3-47）。ALA 値の低下の程度は用量増加に伴って増大し、検討した最高ギボシラン用量である 2.5 mg/kg 単回投与で最大の効果が認められたが、検討した用量範囲ではプラトーに達しなかった。Day 42 の尿中 ALA 値の中央値は、ギボシラン 1.0 mg/kg 投与で 1.47 mmol/mol CR、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与で 0.294 mmol/mol CR であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.1 参照）。同様に、PBG 値の中央値は、ギボシラン 1.0 mg/kg 投与で 3.14 mmol/mol CR、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与で 0.336 mmol/mol CR であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.1 参照）。ギボシラン 2.5 mg/kg 投与時の尿中 ALA 値及び PBG 値の低下率の中央値は、それぞれ 92.1%及び 97.7%であった。尿中 ALA 値が基準範囲内（ULN である 1.47 mmol/mol CR 未満）まで低下した被験者の割合は、ギボシラン 1.0 mg/kg 投与で 33%、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与で 100%であった（図 2.7.2.1-7）。同様に、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与では尿中 PBG 値の中央値は ULN（0.137 mmol/mol CR）に近い値まで低下した（図 2.7.2.3-47）。

CHE 被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を投与することで、尿中 *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値が最低値にまで低下し、最大の PD 効果が得られた。

図 2.7.2.3-47 001 試験 A：CHE 被験者でのギボシラン用量と尿中 ALA 値及び PBG 値の関係



Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreter; Cr=creatinine; PBG=porphobilinogen.

注：対数－対数尺度

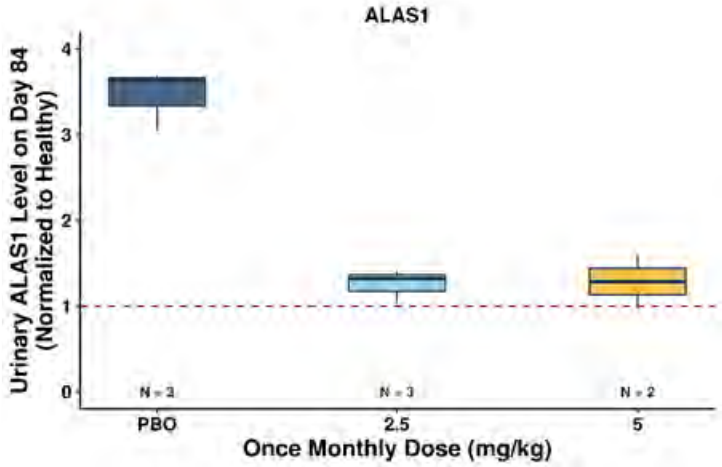
青色網掛け部分は ALA（0～1.47 mmol/mol CR）及び PBG（0～0.137 mmol/mol CR）の基準範囲を示す。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.23.

発作が発現した AIP 患者は、発作を発現していない CHE 被験者に比べて、*ALAS1* 経路が高度に誘導され、特徴的なポルフィリン症発作を発現することが知られている。001 試験では、AIP 患者のベースラインの *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値は一貫して CHE 被験者の約 2 倍であった（表 2.7.2.2-8）。したがって、AIP 患者では、尿中バイオマーカーの低下に関する用量－反応関係が異なっていることが考えられ、この患者集団で最大の PD 効果を得るためには、ギボシラン 2.5 mg/kg の投与が必要であると仮定した。このことは PK/PD モデルによって確認され、ギボシランの IC_{50} は CHE 被験者に比べて AHP 患者で高かった（表 2.7.2.3-11）。これらの結果に基づき、001 試験 C の AHP 患者では、ギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg の QM 又は Q3M 反復投与を評価した。

AIP 患者にギボシランを QM 投与したとき尿中 *ALAS1* mRNA 値は基準値に向けて低下し、Day 84 の中央値はギボシラン 2.5 mg/kg 投与後で 1.32（ベースラインからの減少率 66.8%）、ギボシラン 5.0 mg/kg 投与後で 1.28（ベースラインからの低下率 72.4%）であった（図 2.7.2.3-48）。したがって、AIP 患者での *ALAS1* mRNA 低下はギボシラン用量 2.5 mg/kg でプラトーに達すると考えられた。ギボシラン 1.0 mg/kg 投与後に *ALAS1* mRNA 値が 1 未満にまで低下した CHE 被験者に対して、AIP 患者では、ギボシラン 5.0 mg/kg 投与後でも *ALAS1* mRNA 値は基準値に比べてやや高かった。このことからも、CHE 被験者と比較して、AIP 患者で同様の PD 効果を得るためには、高用量（ギボシラン 1.0 mg/kg 超）が必要であることが強く示唆された。

図 2.7.2.3-48 001 試験 C：AIP 患者にギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg を QM 投与したときの Day 84 の尿中 *ALAS1* mRNA 値の低下の比較

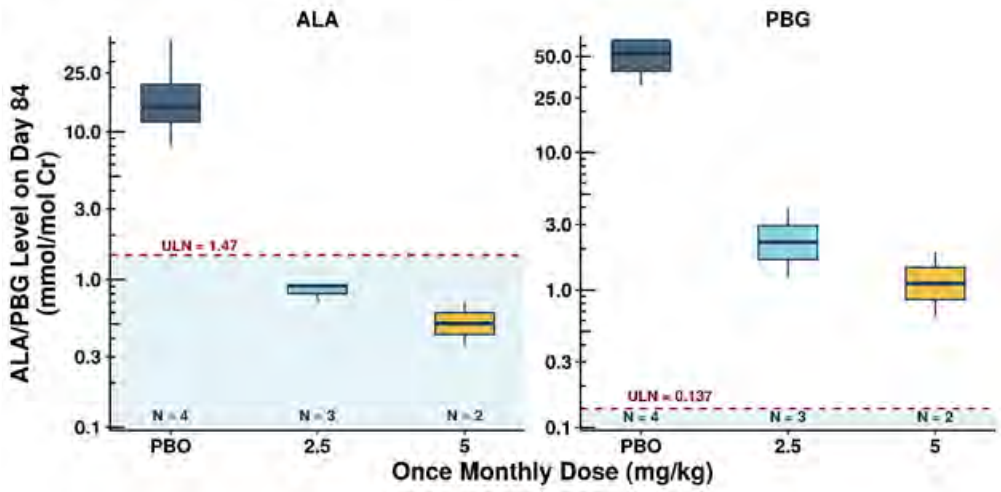


Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALAS1=5′-aminolevulinate synthase 1; mRNA=messenger RNA; QM=once monthly.

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.24.

ALAS1 mRNA 値が基準範囲に向けて低下したことは、ギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg QM 投与により、すべての患者で ALA 値が基準範囲内に低下したことを意味する。Day 84 の ALA 値の中央値は、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与後で 0.882 mmol/mol CR、ギボシラン 5.0 mg/kg 投与後で 0.786 mmol/mol CR であった。同様に PBG 値も基準範囲近くまで低下し、Day 84 の PBG 値中央値は、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与後で 1.72 mmol/mol CR、ギボシラン 5.0 mg/kg 投与後で 2.45 mmol/mol CR であった（図 2.7.2.3-49、[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.3 参照）。

図 2.7.2.3-49　001 試験 C：AIP 患者にギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg を QM 投与したときの Day 84 の尿中 ALA 値及び PBG 値



Abbreviations:　AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; PBG=porphobilinogen; PBO=placebo; QM=once monthly; ULN=upper limit of normal.

青色網掛け部分は ALA（0～1.47 mmol/mol CR）及び PBG（0～0.137 mmol/mol CR）の基準範囲を示す。

Source:　[5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.26.

したがって、*ALAS1* mRNA の低下と同様に、ALA 値及び PBG 値はギボシラン 2.5 mg/kg 投与後とギボシラン 5.0 mg/kg 投与後で同程度であり、AIP 患者での用量－反応関係は、2.5 mg/kg でプラトーに達することが示された。

全体として、これらのデータから以下の結果が得られた。

- AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg 未満の用量を投与しても、十分な ALA 値及び PBG 値の低下は得られないと考えられた。これは、CHE 被験者にギボシラン 1.0 mg/kg を投与したときにみられた ALA 値及び PBG 値の低下と同様の低下を AIP 患者で得るのに必要な用量が 2.5 倍であったことに基づいている。このことから、ALAS1 がより高度に誘導されている AHP 患者で最大の *ALAS1* mRNA、ALA 及び PBG の抑制を得るためには、より高用量のギボシランが必要であることが強く示唆された。
- 003 試験の OLE 期間に得られたギボシラン 1.25 mg/kg 投与時の PD 効果に関するデータから、ギボシラン 1.25 及び 2.5 mg/kg 投与のいずれでも ALA 値及び PBG 値が大幅に低下したものの、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下の程度はギボシラン 2.5 mg/kg 投与後の方が大きかったことが示された（2.7.2.2.3.2（3）項）。

これらの結果を総合して、AHP 患者で最大の PD 効果を得るための至適用量はギボシラン 2.5 mg/kg であることが確認された。

2.7.2.3.9.2 QM 投与の投与頻度の選択

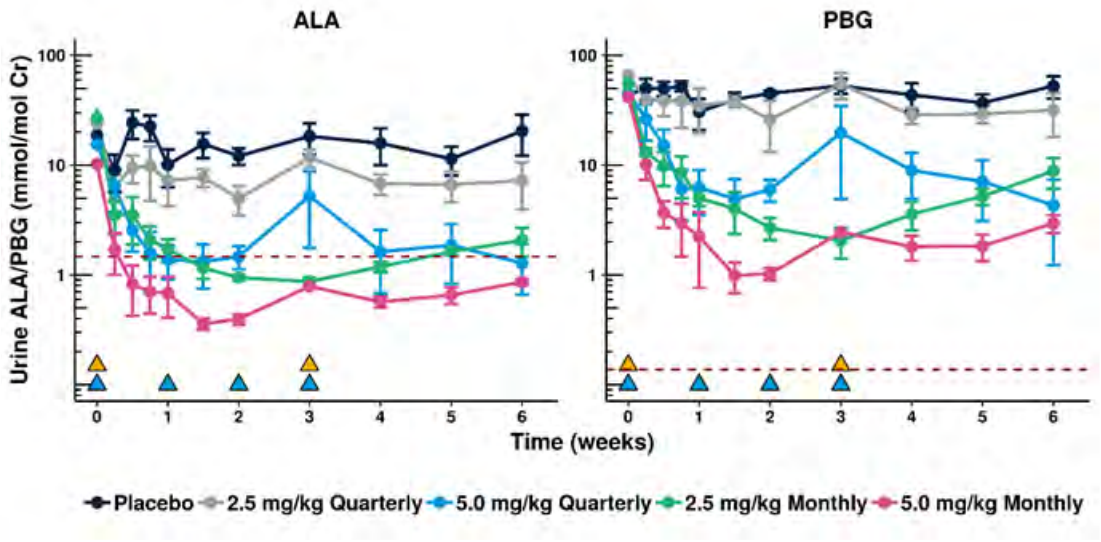
ギボシランの投与方法は、大きなピーク・トラフ変動を伴うことなく、投与間隔全体を通じて、*ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値を基準値に向けて可能な限り低く、持続的に低下させる投与頻度を特定することによって選択した。

001 試験 C では、AIP 患者を対象にギボシラン 2.5 及び 5.0 mg/kg を QM 及び Q3M 投与の 2 種類の投与頻度を評価した。

ギボシランの QM 投与では、Q3M 投与に比べ、尿中 ALA 値及び PBG 値がより大きく低下した。Q3M 投与による Day 84 の ALA 値の中央値は、ギボシラン 2.5 mg/kg で 10.0 mmol/mol CR、ギボシラン 5.0 mg/kg で 2.53 mmol/mol CR であった（表 2.7.2.2-6）。一方、QM 投与したときの ALA 値はかなり低かった。ALA 値の中央値は、ギボシラン 2.5 mg/kg で 0.882 mmol/mol CR、ギボシラン 5.0 mg/kg で 0.786 mmol/mol CR であった。同様に、Day 84 の尿中 PBG 値は Q3M 投与に比べ、QM 投与によって顕著に低い濃度に低下した（表 2.7.2.2-7）。

さらに、QM 投与では、投与期間全体を通して持続的に ALA 値及び PBG 値が基準値近くまで最大に抑制され、投与間隔中に上昇は確認されなかった（図 2.7.2.3-50）。一方、Q3M 投与では ALA 値及び PBG 値の変動が大きく、投与間隔終了時には、ベースラインに向けての上昇が認められた。

図 2.7.2.3-50 001 試験 C：AIP 患者にギボシランを QM 及び Q3M 投与したときの尿中 ALA 値及び PBG 値（平均値±SE）



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; PBG=porphobilinogen; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; SE=standard error.

注：黄色三角印は Q3M 投与、青色三角印は QM 投与を示す。赤色破線は ALA 及び PBG の ULN を意味する。

Source: [5.3.4.2-2]「Population PK/PD and Exposure-Safety Analyses of Givosiran」, Appendix 11.2.27.

AHP 患者に QM 投与したとき、持続的な ALA 値の低下に伴い良好な有効性が認められた。プラセボと比較したギボシラン 2.5 mg/kg 投与後の平均 AAR 減少率は、QM 投与で 82.6%、Q3M 投与で

39.5%であった。同様にギボシラン 5.0 mg/kg 投与後の平均 AAR 減少率は、QM 投与で 75.4%、Q3M 投与で 39.5%であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 29 参照）。さらに、年間ヘミン投与回数は、プラセボ投与と比較してギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与によって 87.6%減少したのに対して、Q3M 投与での減少は 30%未満（13.2%）であった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 31 参照）。

したがって、尿中 ALA 値及び PBG 値を基準値に向けて低下させ、投与間隔を通して最大の低下を維持する点で、QM 投与は Q3M 投与に比べて優れていた。このことは、より大きな AAR の減少及びヘミン投与量の減少によって確認される臨床効果が、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 投与に比べギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で有意に良好であることを意味している。

したがって、ピボタル第 III 相試験（003 試験）で評価する投与方法として、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を選択した。

2.7.2.3.9.3 ギボシラン 2.5 mg/kg を QM 長期投与したときの持続的で優れた ALA 値低下及び AAR 減少の確認

ピボタル第 III 相試験（003 試験）でギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときの ALA 値及び PBG 値の低下率の中央値はそれぞれ 88.4～91.4%及び 87.4～94.9%であり、Month 12 まで維持された（表 2.7.2.2-10）。AHP 患者にプラセボを投与したときと比較して、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下によって、複合評価項目であるポルフィリン症発作の AAR が統計学的有意に減少した（発現率比=0.27、p<0.001）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 18 参照）。二重盲検期間中の AAR の中央値は 1.04 であり、ギボシランを投与した AHP 患者の 50.0%では発作が発現しなかった。

プラセボ投与から OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与へ移行した被験者では、プラセボ投与から OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与へ移行した患者と比較して ALA 値（それぞれ −13.49 mmol/mol CR、−12.90 mmol/mol CR）及び PBG 値（−35.76 mmol/mol CR、−30.59 mmol/mol CR）の低下、AAR の減少（85%及び 74%）及び年間ヘミン投与回数の減少（89%及び 76%）が認められた。[2.7.3.3.2]項を参照のこと。

003 試験では、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与を受け、十分な疾患コントロールを達成しなかったすべての被験者は、ギボシラン 2.5 mg/kg へ増量できることとした。データカットオフ時点で、ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群の 20 例中 6 例、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群の 17 例中 5 例が疾患コントロール不十分のためギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与へ増量した。以上のことから、ギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与は AHP 患者での最大の臨床的有効性を示すための最適用量であることが確認された。

002 試験の OLE 試験では、尿中 ALA 値及び PBG 値の中央値の低下（それぞれ 95%及び 94%）が Month 33 まで維持され、ALA 値は基準範囲内にまで低下した（表 2.7.2.2-9、図 2.7.2.2-15）。このとき、複合発作の AAR の減少率は 98.6%、平均 AAR は 0.2 回であった（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Table 17 参照）。

全体として、002 及び 003 試験の長期データから、QM 継続投与によってギボシランの PD 効果にタキフィラキシーは認められなかった。データカットオフ時点までの 2.75 年間の利用可能な有効性データでは、長期投与による PD バイオマーカー及び AAR の減少が維持された。

2.7.2.3.9.4 モデル及びシミュレーションによるギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与の適切性の確認

001、002 及び 003 試験で得られたデータを用いて母集団 PK/PD モデル解析及びシミュレーションを実施し、すべてのサブグループで投与間隔を通じて持続的かつ最大付近まで ALA 値を低下させる投与方法として選択したギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与が適切であることを確認した（2.7.2.3.4 項）。これらの解析から、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、大部分の AHP 患者で尿中 ALA 値が基準値に向けて低下することが推定された。さらに、尿中 ALA 値とポルフィリン症発作発現率の関係に関するモデルから、AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を行うことで、尿中 ALA 値が低下し、これに伴い AAR が有意に減少し、無発作日数が増加することが確認された（2.7.2.3.5.3（3）項）。

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 2.7.2.1-4）、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（図 2.7.2.2-10）、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。詳細は 2.7.2.3.4.2（2）項参照のこと。

（1） AHP 患者の尿中 ALA 値の低下に関する用量－反応関係

AHP 患者にギボシラン 0～5.0 mg/kg を QM 投与したときの尿中 ALA 値低下に関する定常状態の用量－反応関係を評価するため、最終母集団 PK/PD モデルに基づくシミュレーションを実施した（2.7.2.3.4.3（5）項）。

モデルから推定された AHP 患者のベースラインの ALA 値の中央値（90% PI）は 14 mmol/mol CR であった。ギボシラン投与によって ALA 値低下の程度は用量依存的に増大し、その結果、ALA 値が著しく低下し、個体間変動は減少した。この用量－反応関係では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって ALA 値の最大の低下がプラトーに達すると考えられた。モデルから推定された尿中 ALA 値の中央値（90% PI）は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で 1.37 mmol/mol CR（0.283～6.79 mmol/mol CR）であり、母集団で尿中 ALA 値が基準値に向けて大幅に低下することが示された。これに対して、ギボシラン 1.25 mg/kg を QM 投与したほとんどの被験者で ALA 値は基準値より高く、ALA 値の中央値（90% PI）は 1.87 mmol/mol CR（0.371～10.0 mmol/mol CR）と推定された。ギボシラン用量を 5.0 mg/kg に増量しても、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に比べて尿中 ALA 値の低下の程度は小さく（ALA 値の中央値 1.08 mmol/mol CR）、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は用量－反応関係の漸近線にあることが示された。

ギボシランの用量の増加に伴って、尿中 ALA 値の変動が減少した。ギボシラン 2.5 mg/kg 未満の用量では ALA 値の変動は大きかった。ALA 値が ULN 未満に達した被験者の割合は、ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与で 40%、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で 52%、ギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与で 63%であった（表 2.7.2.3-13）。ALA 値の低下は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与では、91%の被験者でベースラインから 75%超、53%の被験者で 90%超と推定された（表 2.7.2.3-14）。これに対して、より低用量であるギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与では、ALA 値のベースラインからの低下率が 75%超である被験者の割合は 78%、90%超である被験者の割合は 36%と推定された。

全体として、これらの結果から、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与により、尿中 ALA 値が基準値に向けて急速に低下することが示された。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は用量－反応関係のプラトーにあり、ギボシラン 2.5 mg/kg 以上の用量では、多くの被験者（50%超）で ALA 値が基準値まで低下すると推定された。ギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときの尿中 ALA 値は、50%の被験者で 1.37 mmol/mol CR 以下、75%の被験者で 2.67 mmol/mol CR 以下と推定された（表 2.7.2.3-12）。

PK/PD モデルによって、Q3M 投与に比べて、QM 投与で尿中 ALA 値がより大きく低下すると推定された。さらに、本モデルから、Q3M 投与では個体間変動が大きくなることで尿中 ALA 値の変動が大きく、投与間隔の終了時には尿中 ALA 値がベースライン値に向けて再び上昇する傾向が推定された（図 2.7.2.3-20）。尿中 ALA のトラフ値が ULN 未満に低下した患者の割合は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与では 52%であるのに対してギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 投与では 32%と推定され（表 2.7.2.3-13）、投与間隔を通じて最大の ALA の低下を維持する点から、高用量であっても Q3M 投与では QM 投与と同様の有効性が得られる投与方法ではないことが示された。

全体として、これらの結果から、投与期間を通じて ALA 値を持続的に基準値付近まで抑制し、維持するための最適なギボシランの投与方法は、QM 投与であることが確認された。AHP 発作と ALA 値の上昇に高い相関関係が認められたことに基づき、QM 投与と比較して Q3M 投与では効果が減少し、治療効果が低くなると考えられる。

（2） AHP 患者での尿中 ALA 値低下と発作の関係

混合効果マルコフモデルを用いて、AHP 患者にギボシランを投与したときの尿中 ALA 値の低下と発作発現確率の関係を評価した。ALA 値－発作モデルを用いて、一連の尿中 ALA 値の測定値の範囲で、AAR 及び ALA のベースラインからの低下率をシミュレートした。

シミュレーションによって、ギボシランの QM 投与では、2.5 mg/kg で漸近線に達するまで AAR が用量依存的に減少した。このモデルによる推定では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与では、定常状態の AAR が平均 2.9 回に減少すると推定された（表 2.7.2.3-20、表 2.7.2.3-21）。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は AAR に大きな影響を及ぼし、AAR は 92.4%の被験者で 8 回未満、78.0%の被験者で 4 回未満、56.5%の被験者で 2 回未満に減少すると推定された。2.5 mg/kg 未満のギボシラン用量の QM 投与では、効果が低下すると考えられた。ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与では、AAR 減少がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与の AAR 減少を下回り、予測区間が広くなった。一方、2.5 mg/kg よりも高用量のギボシランを QM 投与しても、AAR は更に減少しなかった。ギボシラン 5.0 mg/kg 投与時の AAR は 2.7 回と推定された。したがって、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は、AAR に関する用量－反応関係のプラトーにあり、AAR の減少に基づく有意な有効性が示された。QM 投与で認められる ALA 値の持続的な低下は、Q3M 投与に比べて有意に AAR を減少させると考えられた。AAR が 2 回未満の被験者の割合は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与では 56.5%であったのに対し、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 投与では 45%と低かった。

本モデルには、定常状態の ALA 値の時期間変動を組み込んでいないことに注意することが重要である。したがって、本モデルに基づく AAR の推定値は、被験者の ALA 値が定常状態で一定である（変動がない）と仮定している。このことは、QM 投与によって ALA 値が持続的に抑制されている被験者を反映しているが、相対的に ALA 反応が低い被験者及び Q3M 投与の被験者では、ストレ

ス、疲労及びその他複数の因子によって ALA 値の変動が過大評価されている可能性がある。したがって、投与間隔での変動が小さい又はない状態で ALA 値を高度に低下させて、維持することが重要である。観察データ及びモデル解析結果に基づき、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与はこれらの要件を満たし、大多数の患者で良好なリスク・ベネフィットプロファイルが得られると考えられる。

2.7.2.3.9.5 体重に基づく投与の適切性

ギボシランの投与は体重に基づいているため、絶対的用量として、体重の重い患者には高用量、体重の軽い患者には低用量のギボシランが投与される。したがって、母集団 PK 及び PK/PD モデルで、高用量又は低用量のギボシランを投与したときの PK 及び PD に対する影響を評価した（2.7.2.3.2.3（4）項、2.7.2.3.4.3（4）項）。構造 PK 及び PK/PD モデルの一部として体重を組み込み、クリアランス及び分布容積のアロメトリック指数として、それぞれ 0.75 及び 1 を使用した。

40 kg 及び 130 kg の患者で推定される血漿中ギボシランの C_{max} 及び AUC の中央値は、典型的な体重（66.2 kg）の被験者で認められる値の 22%以内であった（図 2.7.2.3-8）。シミュレーションの結果、40～130 kg の AHP 患者で ALA 値の低下は同程度であることが示された（図 2.7.2.3-18）。したがって、AHP 患者で、体重の差によって生じる PK 曝露量の差が ALA 値の低下の程度及び持続時間に影響しなかった。

以上のことから、体重に基づくギボシランの投与は適切であると考えられる。

2.7.2.3.9.6 青年期患者でのギボシラン 2.5 mg/kg 投与の理論的根拠

臨床試験全体でギボシランを投与した被験者の最低年齢は 19 歳であった。18 歳未満の患者データが得られていないことを考慮して、モデルに基づく PK 及び PD の外挿により、青年期（12 歳以上、18 歳未満）患者でのギボシラン用量を算出した。CDC の成長曲線に基づいて 12 歳の男児及び女児の体重の中央値を 40 kg と仮定し、アロメトリックスケーリングを用いて 40 kg の青年期患者の PK 及び PD を推定した。

モデルに基づくシミュレーションの結果から、青年期患者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} 及び AUC は、成人患者と同程度であると推定された（図 2.7.2.3-10、表 2.7.2.3-6）。同様に、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与後の尿中 ALA 値の低下も青年期患者と成人患者で同程度であると推定された（表 2.7.2.3-15、図 2.7.2.3-21）。

したがって、青年期（12 歳以上、18 歳未満）AHP 患者でも、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は、適切な用法・用量であると考えられる。

2.7.2.3.9.7 日本人患者へのギボシラン 2.5 mg/kg 投与の理論的根拠

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ると考えられた。

- 003 試験では、日本人被験者の血漿中ギボシラン及び代謝物である AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は、他の東アジア人及び非東アジア人と同程度であった（2.7.2.3.7.2（1）項）。
- 日本人患者の尿中 ALA 及び PBG の低下は全体集団及び東アジア人被験者と同程度であった（2.7.2.3.7.2（2）項）。

- 日本人被験者のギボシランの有効性は、東アジア人被験者及び全体集団と同様であった（[2.7.3.3.3.3]項参照）。

以上の結果に基づき、日本人患者でギボシランの用量を調節する必要はない。

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。しかし、003 試験でプラセボを対照とした 6 ヵ月の無作為化、二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg の投与を受けた AHP 全体集団から得たデータ並びに二重盲検期間及び OLE 期間に東アジア人及び日本人被験者から得たデータを併せて検討した結果から、日本人患者での申請予定用量をギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与とした。これは母集団 PK/PD のモデル解析結果（2.7.2.3.7.2（3）項）だけでなく、OLE 期間にプラセボからギボシランの投与に移行した被験者では、ギボシラン 2.5 mg/kg を投与したときにギボシラン 1.25 mg/kg の投与に比べて良好な臨床的有効性（AAR 及びヘミン投与回数の減少、ALA 及び PBG 値の低下）が示されたことからも裏付けられる（[2.7.3.3.2]項参照）。さらに、003 試験で OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg の QM 投与を受けた被験者 37 例中 11 例では、疾患コントロールが不十分（ALA/PBG の低下が不十分であり、break-through 発作及び症状が発現する）であったためギボシラン 2.5 mg/kg の QM 投与へ増量しており、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与が優れていることが裏付けられた。発作が重篤で極めて重症かつ非可逆的な神経損傷を引き起こす本疾患では、最大の臨床的有効性をもたらすギボシラン 2.5 mg/kg 投与がギボシラン 1.25 mg 投与より優れていると考えられた。

2.7.2.3.9.8 用量設定根拠の要約

001 及び 002 試験並びにプラセボを対照とした無作為化ピボタル試験である 003 試験の二重盲検期間及び OLE 期間に得られた結果に加えて、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－発作モデル及びシミュレーションで得られたデータを総合して、すべてのサブグループの 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。部分集団／サブグループで用量を調節する必要はないと考えられる。

2.7.2.3.10 QT 間隔に対するギボシラン投与の影響

非臨床試験及び臨床試験のデータから、ギボシラン投与によって QTc 間隔は延長しないことが確認されていることから、QT/QTc 試験を実施しなかった。これらの結果は、心臓イオンチャネルに作用せず、催不整脈作用を有さないというギボシラン固有の物理化学的特性によっても裏付けられている。

ギボシランは、主に肝細胞の表面にある ASGPR によって取り込まれ、肝臓に選択的に送達される。心臓での ASGPR 発現はごくわずかであり、ギボシランの分布は ASGPR を発現する組織のみに限定されることから、心臓組織への分布は低く、臨床的に重要ではないと考えられる。このことを裏付ける知見として、ラットを用いた生体内分布試験で心臓内ギボシラン濃度が無視し得る程度であることが確認されている（肝臓の 100～800 分の 1、[4.2.2.2-1] 報告書 PK14008 参照）。さらに、ラット ADME 試験で放射性標識ギボシランを皮下投与したとき、心臓で薬物由来の放射能は検出されなかった（[4.2.2.4-6] 報告書 AS1-DSM17-018 参照）。

Human ether-à-go-go-related gene（hERG）チャネルの遮断は、hERG チャネルの内側の細孔内での主要アミノ酸残基への結合を介して起こるが、hERG に結合するためには、薬物が原形質膜を通過する必要がある[37]。ギボシランのような siRNA 化合物は、芳香族基又は疎水性基に挟まれた塩基性窒素中心など、hERG チャネル遮断に関与する薬物に典型的な構造特性を欠いており、また、中性の hERG 遮断剤（すなわち、アミンモチーフを欠く化合物）に関するファーマコフォアモデルで報告されている化学的特性も示さない。さらに、その分子サイズが大きいこと（分子量約 17000）、分子構造及び ASGPR を介した取り込みの特異性の高さを考慮すると、ギボシランが hERG チャネル内腔に侵入し、hERG チャネル遮断に必要なアミノ酸結合が起こる可能性は低い。最後に、心臓の機能及び伝導に ALAS1 は関与しないことから、ヒトでのギボシランによる ALAS1 阻害によって、催不整脈作用が生じることはないと考えられる。

テレメトリーシステムを装着したサルを用いた非臨床安全性薬理試験から、ギボシラン 150 mg/kg を単回皮下投与しても、QT 間隔、その他の ECG パラメータ、血行動態パラメータ、呼吸及び体温に影響を及ぼさないことが確認されており、さらにギボシランに QT 間隔延長に関連しないことも明らかとなっている（[4.2.1.3-1]報告書 AS1-NCD14-019 参照）。

要約すると、ギボシランが直接的又は間接的に QT 間隔を延長させることを説明できる生物学的なメカニズムは存在しない。ICH E14 ガイダンスによると、QT/QTc 試験の代わりに、臨床試験で適切に収集した ECG データから、QT 間隔延長の可能性を特徴づける情報を得ることが可能である。このガイダンスに従って、002、003 及び 004 試験で得られた ECG データを分析し、心臓再分極にギボシランが影響を及ぼす可能性を評価した。結果を以下に要約する。詳細は報告書「ギボシランの非臨床及び臨床 QT/QTc 解析の要約」（[5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」参照）を参照のこと。

2.7.2.3.10.1 臨床試験で収集した ECG データ

解析データセットは、003 及び 004 試験で得られたすべての ECG データ、並びに 002 試験の ECG データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け治験実施計画書修正第 4 版以降）で構成されており、これらのデータは、中央検査機関で集中管理された装置を用いて評価したものである。

2.7.2.3.10.2 結果

ギボシランの QT 間隔に及ぼす影響を評価した解析データセットの概要を表 2.7.2.3-30 に示す。

表 2.7.2.3-30 中央集約形式で評価した ECG データセットの概要

	Study 002	Study 003			Study 004
		6-Month DB Period		DB+OLE Period	
	Givosiran	Givosiran	Placebo	Givosiran	Givosiran
Number of patients	16	48	46	94	10
Number of ECG data points	89	335	288	182	120
Doses tested	2.5 mg/kg QM	2.5 mg/kg QM	NA	2.5 mg/kg QM, 1.25 mg/kg QM	2.5 mg/kg
Duration of treatment	Up to 24 months	6 months	6 months	Up to 29 months	Single dose
Subject demographics					
Age at screening, years, mean (SD)	37.4 (12.0)	40.1 (12.1)	37.4 (1)	38.8 (11.4)	49.5 (6.96)
Weight, kg, mean (SD)	75.8 (18.5)	65.9 (15.6)	67.9 (16.8)	67.3 (16.2)	70.5 (8.82)
Gender, n (%)					
Male	[redacted]	5 (10.4)	5 (10.9)	10 (10.6)	[redacted]
Female	[redacted]	43 (89.6)	41 (89.1)	84 (89.4)	[redacted]

Abbreviations: DB=double-blind; ECG=electrocardiogram; NA=not applicable; OLE=open-label extension; QM=once monthly; SD=standard deviation.

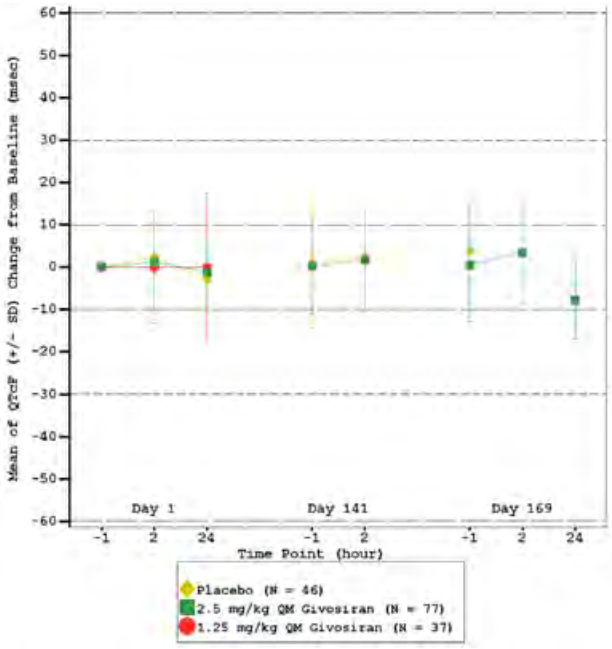
Source: [5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」, Table 2.

(1) ギボシラン投与後の QTcF 変化

以下の結果から、ギボシランを投与したときの Fridericia 式を用いて補正した QT（QTcF）間隔の延長は確認されていない。

- 003 試験で、投与後 2 時間（おおよその C_{max} 到達時点、77 例）及び 24 時間まで（24 例）の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の平均値は、各来院日を通じて 10 msec 未満であった（図 2.7.2.3-51）。
- 004 試験で、ギボシラン単回投与後 24 時間までのΔQTcF 平均値は 10 msec 未満であった（10 例、[5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」、Figure 4 参照）。

図 2.7.2.3-51 003 試験：各来院日での QTcF のベースラインからの変化量（平均値±SD）



Abbreviations: QM=once monthly; QTcF=QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; SD=standard deviation.

注：-1 時間は、投与前の時点を意味する。治験実施計画書修正第 3 版以降に OLE 期間に登録された被験者 37 例はギボシラン 1.25 mg/kg を QM 投与した。

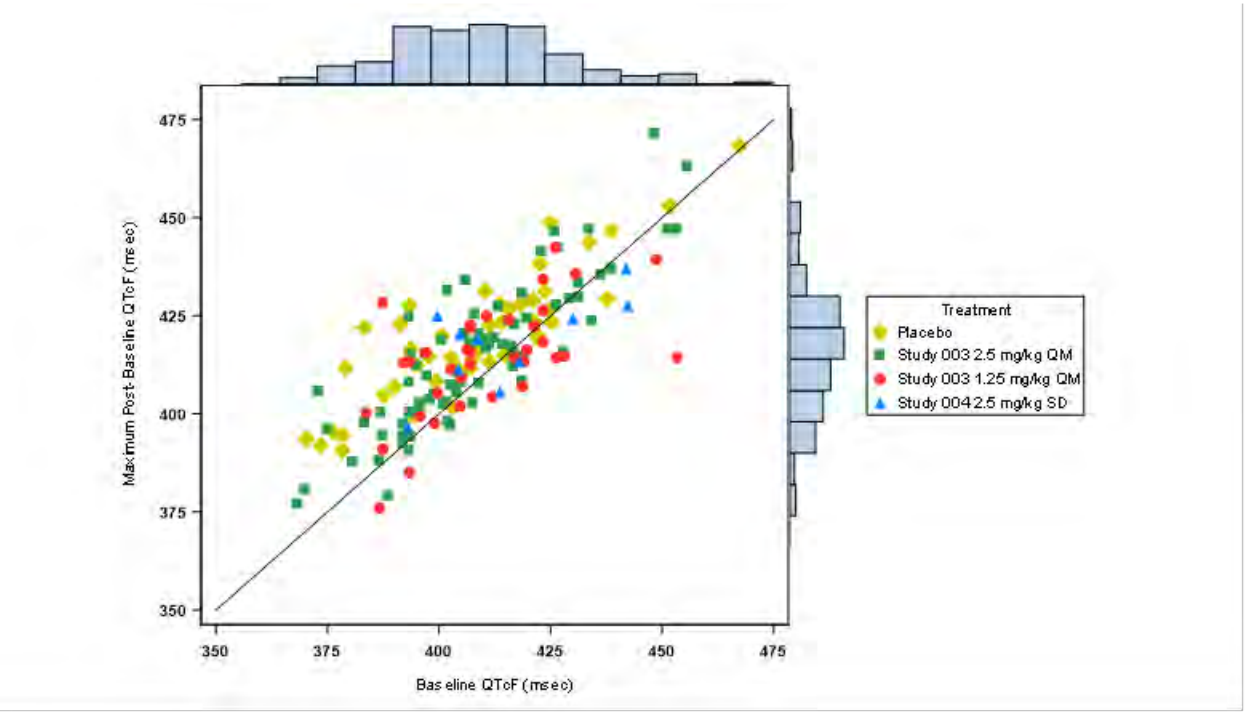
Source: [5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」, Figure 3.

（2） カテゴリカル解析

QTcF 間隔に関するベースラインからの ECG シフトを図 2.7.2.3-52 に示す。プラセボ群とギボシラン群間で以下の QTcF 間隔の変化に臨床的に重要な差はなかった。

- 臨床試験を通じて、プラセボ群及びギボシラン群のいずれも、ベースライン後 QTcF 値が 480 msec を超える被験者及び QTcF 値がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった（[5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」Table 3 参照）。
- QTcF 値がベースラインから 30～60 msec 延長した被験者は、ギボシラン群では 104 例中 3 例（2.9%）であり、プラセボ群では 46 例中 4 例（8.7%）であった（[5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」Table 3 参照）。

図 2.7.2.3-52 ベースライン後 QTcF 間隔最大値の分布
（ベースライン値別、中央集中評価 ECG データセット）



Abbreviations: ECG=electrocardiogram; QM=once monthly; QTcF=QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; SD=single dose.

注：ヒストグラムは、ベースライン時の QTcF 間隔（上側プロット）及びベースライン後の最大 QTcF 間隔（右側プロット）の分布を示す。

Source: [5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」, Figure 5.

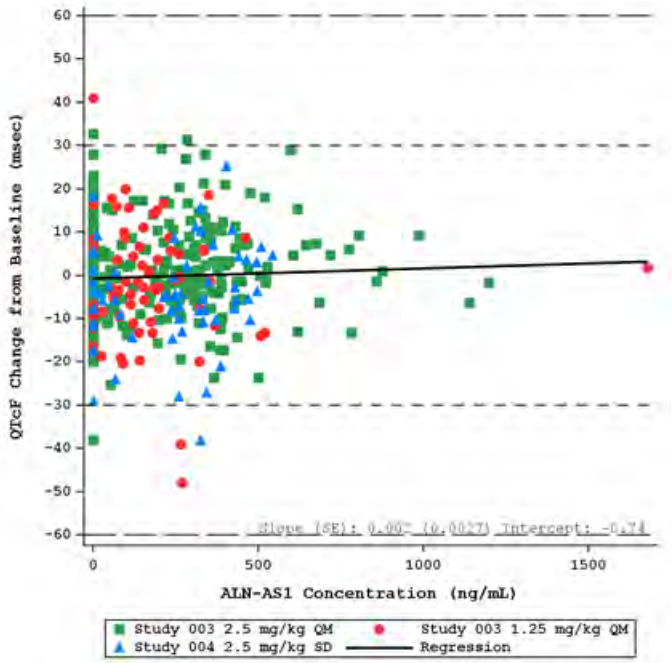
（3） 血漿中濃度－QTc 関係

ΔQTcF と血漿中ギボシラン（図 2.7.2.3-53）及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度（[5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」、Figure 7 参照）の間に相関関係は認められず、ギボシランは QTc 間隔に影響しないことが示された。ΔQTcF と血漿中濃度の関係に関する線形回帰直線の傾き（SE）は、ギボシランで 0.002（0.0027）、AS(N-1)3′ギボシランで 0.005（0.038）であった。

004 試験で、ギボシラン単回投与後 24 時間にわたり、ΔQTcF 並びに血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度の経時推移を評価した。QTcF は血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量による影響を受けなかった（[5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」、Figure 8 参照）。

全体として、これらの結果から、AHP 患者に治療用量であるギボシラン 2.5 mg/kg を QM 投与したときに予測される血漿中ギボシランの C_{max}（約 320 ng/mL）の約 2～3 倍の血漿中濃度で、ギボシランは QTc 間隔に影響を及ぼさないことが確認された。

図 2.7.2.3-53 ベースラインからの QTcF 変化量と血漿中ギボシラン濃度の関係



Abbreviations: QTcF=QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; QM=once monthly; SD=single dose.

Source: [5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」, Figure 6.

（4） 臨床試験での有害事象の発現率

四つの臨床試験のいずれでも、SMQ でトルサード・ド・ポアント／QT 延長にマッピングされる有害事象は認められなかった。

ICH E14 ガイダンスに従った検討の結果、ギボシランに関する四つの臨床試験で心臓に関連する安全性事象は認められなかった。トルサード・ド・ポアント症例及び心臓不整脈のシグナルは確認されなかった。

2.7.2.3.10.3 結論

要約すると、臨床試験の ECG データの解析から、AHP 患者にギボシランを投与したときに QTc 間隔は変化しないことが示された。003 及び 004 試験でギボシランを投与したすべての被験者で C_{max} 時点及び投与後 24 時間までのΔQTcF 平均値は 10 msec 未満であった。ギボシラン投与によってベースラインから 60 msec を超える QTcF 延長を示した被験者はいなかった。QTcF がベースラインから 30～60 msec 延長した被験者は、ギボシラン群では 2.9%（104 例中 3 例）であり、プラセボ群では 8.7%（46 例中 4 例）であった。ΔQTcF と血漿中ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシラン濃度の間に相関関係は認められなかった。002 試験でも、ギボシラン投与を受けたすべての被験者で、QTcF 測定値は試験期間を通じて 480 msec 未満であった。さらに、四つの臨床試験で、SMQ でトルサード ド ポアント／QT 間隔延長にマッピングされる有害事象は認められなかった。

サルを用いた安全性薬理試験で影響が認められなかったこと、ヒトで臨床的に重要な薬物関連 QTc 間隔変化が認められなかったこと、並びにヒトで薬物誘発性心室不整脈のシグナル及び突然死

が認められなかったことを示すデータから総合的に判断して、ヒトでギボシランが QT 間隔に影響する可能性は低いと考えられる。

東アジア人被験者での QT 間隔に対するギボシランの影響

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致しており、ギボシラン投与後の QTcF がベースラインから 30 msec を超える延長を示した被験者はいなかった。

2.7.2.4 免疫原性の要約

ギボシランは単一成分の製剤であり、滅菌水中に原薬が含まれている。ギボシラン原薬は、二本鎖 siRNA と GalNAc 含有リガンドがホスホジエステル結合した化合物である（2.7.2.1.2.1 項）。ギボシランが免疫応答を誘発する可能性を評価するため、すべての臨床試験でギボシラン原薬に対する ADA を測定した。

2.7.2.4.1 免疫原性分析法及び試験方法

ヒト血清中の抗ギボシラン IgG/IgM 抗体を検出するため、ELISA 法を確立し、バリデートした（[2.7.1.1.4.3]項参照）。バリデーション試験の結果、本分析法は良好な精度（%CV：25%以下）、感度（LLOQ=37.4 ng/mL）及び特異性（未添加ロットの 90%で、平均 A_{450nm} がプレート特異的カットポイント未満）を示した。最小希釈倍率（MRD）は 50 倍であった。

本分析法では、ギボシラン原薬（siRNA と GalNAc 部分がリンカーにより結合）をプレートに直接コーティングしたため、GalNAc 部分及びリンカーを含めた原薬全体に対する抗体を検出できる。また、標的捕捉抗原として完全長 siRNA を用いているため、本 ELISA 法によりギボシラン及び 1 ヌクレオチドを除いてギボシランと同じ抗原エピトープを含む代謝物 AS(N-1)3′ギボシランのほか、短鎖オリゴヌクレオチド、リンカー及び Tri-GalNAc 部分に対する抗体も検出されると予測される。

臨床試験で用いた免疫原性の試験方法は、以下の規制ガイダンスに基づき確立した。

- US FDA Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection (Draft December 2009; Draft April 2016; January 2019)
- US FDA Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (August 2014)
- EMA Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1 May 2017)

最初に試料のスクリーニング分析を実施して血清試料中の ADA の有無を評価し、ADA 陽性試料を対象に確認分析を実施した。確認分析で陽性であった試料を対象に抗体価を測定した。ADA 評価の結果及び分析法の性能は、個々の CSR の生化学分析報告書で報告する（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR 参照）。

ギボシランに対する IgE 抗体を検出するための ELISA 法も開発した（[2.7.1.1.4.4（2）]項参照）。この方法はバリデートされておらず、必要に応じて探索的解析にのみ使用した。

ADA を介したギボシラン活性の阻害は、頑健な PD バイオマーカーである尿中 ALA 値及び PBG 値を用いて、高い信頼性をもって容易に評価できるため、ADA 中和活性分析法を検討しなかった。尿中 ALA 値及び PBG 値を ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の比較に用いることが可能であり、ADA の影響を評価する適切な方法であると考えられた。

2.7.2.4.2 データの表示及び解釈

本申請に含まれる四つすべての臨床試験でギボシランの免疫原性を評価した。各試験での ADA 試料の採取頻度及び期間で、適切に経時的な ADA 反応を評価できた（ADA 試料採取法は表 2.7.2.1-3 に示す）。ADA 反応は、試料の分類及び ADA 発現率の測定に基づき以下のように解釈した。

ADA 陽性／陰性の分類

- スクリーニング分析と確認分析でいずれも陽性と判定された試料を「ADA 陽性」に分類した。
- スクリーニング分析で陰性であった試料は「ADA 陰性」に分類した。
- スクリーニング分析で陽性であったが確認分析で陰性であった試料は「ADA 陰性」に分類した。

治療下で発現した ADA 陽性（ADA 発現率）

ADA 発現率の算出に際しては、下記の基準のいずれかに該当する被験者を「治療下で発現した ADA 陽性」とみなした。

- 治療下で誘導された ADA：治験薬投与後に新たに発現した ADA（セロコンバージョン）。すなわち、ベースラインで ADA 陰性の被験者で治験薬初回投与後のいずれかの時点で ADA が発現した場合。
- 治療下でブーストされた ADA：ベースラインで ADA 陽性であり、さらに治験薬投与後に高値にブーストされた ADA。すなわち、治験薬投与後に ADA 抗体価がベースラインの抗体価の 4 倍希釈を超える上昇を示した場合。

各被験者の ADA 陽性（ADA 保有率）

ギボシランの PK、PD、有効性及び安全性データに及ぼす ADA の影響を評価するため、投与前の ADA 状態又は抗体価を問わず、ギボシラン投与後のいずれかの時点で ADA が陽性となった被験者のデータを解析した。

ADA 抗体価

抗体価は、ADA 陽性試料の最高希釈倍率の逆数とした（MRD 1/50 から 2 倍連続希釈）。

2.7.2.4.3 結果

2.7.2.4.3.1 抗薬物抗体及び抗体価

ギボシランの臨床試験の ADA 解析結果の要約を表 2.7.2.4-1 に示す。

表 2.7.2.4-1 ギボシラン臨床試験の ADA 解析結果の要約

	Study 001		Study 002[a]	Study 003[b]		Study 004	Overall	
Treatment	**Givosiran N=33**	**Placebo N=10**	**Givosiran N=16**	**Givosiran N=94c**	**Placebo N=46**	**Givosiran N=10**	**Givosiran N=141[d]**	**Placebo N=56**
Baseline								
Number of patients with measurement at baseline	33	10	16[e]	94	46	10[f]	141	56
ADA-positive at baseline, n (%)	2 (6)	1 (10)	1 (6)	2 (2.1)	1 (2.2)	0 (0)	4 (2.8)[g]	2 (3.6)
Titer (min-max)	50	≤ 50	50	50-100	50	NA	50-100	≤ 50
Post-dose								
Number of patients with ≥1 postdose ADA measurement	33	10	16	85	46	9[h]	131	56
ADA-positive at any time point postdose, n (%)	2 (6)	1 (10)	1(6)	1 (1.1)	1 (2.2)	0	3 (2.3)[g]	2 (3.6)
Titer (min-max)	≤50	50	50-100	~50[i]	100	NA	50-100	50-100
Treatment-emergent ADA								
Number of patients with a baseline and ≥1 postdose measurement	33	10	16	85	46	9	131	56
Treatment-emergent ADA, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.76)	0 (0)
Titer (min-max)	NA	NA	NA	~50[i]	NA	NA	~50[i]	NA

表 2.7.2.4-1　ギボシラン臨床試験の ADA 解析結果の要約（続き）

Abbreviations:　ADA=antidrug antibodies; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; OLE=open-label extension.

注：n (%)は、ADA の結果が確認された被験者数／検査した被験者の総数を表す。

a) データカットオフ日である 20■ 年 ■ 月 ■ 日時点の 002 試験のデータ。

b) データカットオフ日である 20■ 年 ■ 月 ■ 日の 003 試験のデータ。

c) 二重盲検期間にプラセボの投与を受け、OLE 期間にギボシランの投与を受けた被験者を含む。

d) 002 試験の被験者のうち 001 試験でもギボシランの投与を受けた被験者は 1 回のみ計上した。

e) ベースラインは 001 試験のベースラインとする。

f) Day 8 のギボシラン投与前の試料をベースラインとする。

g) 被験者 ■■■■■■ は、001 試験のベースラインで ADA 陽性であり、002 試験でも ADA 陽性であった。この被験者は 1 回のみ計上している。

h) 1 例は 004 試験を中止したため、治験薬投与後の試料が得られなかった。

i) 分析時点で試料が安定性範囲を過ぎていたため、抗体価の概算値を報告する。

Source:　[5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Appendix 16.2.8.11; [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR 2, Table 14.2.8 and Listing 16.2.6.8; [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR 1, Table 14.2.4.24.1, 14.2.4.24.2, and Listing 16.2.6.9; [5.3.3.4-1-01] Study 004 CSR, Table 14.4.1 and Listing 16.2.8.4.

複数の臨床試験で、141 例の被験者がギボシランの投与を 1 回以上受け、131 例が治療下で発現した ADA 評価の対象となった。

- ギボシラン投与を受けた被験者 131 例中の 1 例（0.76%）で、試験中に新たに ADA が発現した。003 試験の Month 7 来院時に ADA 陽性が認められた本被験者は、ギボシラン投与によって ADA が誘導されたと判断された。本被験者の ADA 抗体価は MRD（約 50）であり低値であった。ADA の発現は一過性であり、その後の来院時では本被験者は ADA 陰性であった。
- ギボシランの投与を受けた被験者のうち 141 例中の 4 例（2.8%）で、ベースラインでの既存の ADA が陽性であったが、これら 4 例の ADA 抗体価はいずれも試験中に安定していたか又は 4 倍未満の上昇であった。したがって、ギボシラン投与によってブーストされた ADA は認められなかった。

以上のように、四つのギボシラン臨床試験で、ギボシランの投与によって治療下で発現した ADA が認められた被験者は、ギボシランを投与した被験者のうち 1 例（0.76%）であった。

東アジア人被験者の抗薬物抗体

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。

2.7.2.4.3.2　PK に及ぼす ADA の影響

全体として、ADA はギボシラン又は AS(N-1)3′ギボシランの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

001 試験では、ギボシラン群の 2 例がベースラインで ADA 陽性であった（抗体価：50 以下）。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの曝露量は、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間で同程度であった（図 2.7.2.2-11）。

001 試験で ADA 陽性であった 1 例が 002 試験に移行した。本被験者のギボシランの PK は、ADA 陰性被験者と同様であった（図 2.7.2.2-16）。

003 試験では、2 例がベースラインで ADA 陽性であり、1 例では治療下で ADA が誘導された。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK は、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同様であった（図 2.7.2.2-21）。

2.7.2.4.3.3 PD に対する ADA の影響

四つのすべての臨床試験を通して、ADA は尿中 ALA 値の低下を指標として測定したギボシランの PD に影響を及ぼさなかった。尿中 ALA 値の低下は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で同程度であった（図 2.7.2.2-12、図 2.7.2.2-16、図 2.7.2.2-23）。

2.7.2.4.3.4 安全性に対する ADA の影響

ギボシランの安全性プロファイルに対する ADA の明らかな影響は認められなかった（[2.7.4.4.3] 項参照）。ADA 陽性被験者の有害事象のパターンは全体集団と同様であった。

2.7.2.4.4 考察及び結論

全体として、ギボシランを投与した被験者で、治療下で発現した ADA の発現率は 0.76%と低値であった。既存の ADA が認められた被験者で、治療下でブーストされた ADA の発現は認められなかった。ベースラインの低い抗体価は、ギボシラン投与後でも安定して維持された。

ADA の存在は、ギボシランの PK、PD 又は安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

2.7.2.5 参考文献

1. 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.
2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26.
3. 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.
4. Baenziger JU, Fiete D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. Cell. 1980;22(2 Pt 2):611-20.
5. 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.
6. Bumcrot D, Manoharan M, Koteliansky V, Sah DW. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs. Nat Chem Biol. 2006;2(12):711-9.
7. Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. Genes Dev. 2001;15(2):188-200.
8. 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.
9. Vaishnaw AK, Gollob J, Gamba-Vitalo C, Hutabarat R, Sah D, Meyers R, et al. A status report on RNAi therapeutics. Silence. 2010;1(1):14.
10. Jaramillo-Calle DA, Aguirre Acevedo DC. Acute Hepatic Porphyrias in Colombia: An Analysis of 101 Patients. JIMD Rep. 2019;44:65-72.
11. 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):296-73.
12. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet. 2015;8:201-14.
13. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. Muscle Nerve. 2004;30(4):410-22.
14. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood. 2012;120(23):4496-504.
15. Bonkovsky HL, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). Mol Genet Metab. 2019;128(3):213-8.

16. Puy H, Deybach JC, Lamoril J, Robreau AM, Da Silva V, Gouya L, et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. Am J Hum Genet. 1997;60(6):1373-83.

17. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology. 2017;66(4):1314-22.

18. 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.

19. 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.

20. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. Medicine (Baltimore). 1992;71(1):1-13.

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

22. 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.

23. Sardh E, Balwani M, Harper P, Stein P, Rees D, Bloomer J, et al. A phase 1/2, randomized, placebo controlled and open label extension studies of Givosiran and investigational RNA interference therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria. J Hepatol. 2018;68 (suppl 1):S66-7.

24. Benton CM, Couchman L, Marsden JT, Rees DC, Moniz C, Lim CK. Direct and simultaneous quantitation of 5-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in human serum or plasma by hydrophilic interaction liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry. Biomed Chromatogr. 2013;27(2):267-72.

25. Zhang J, Yasuda M, Desnick RJ, Balwani M, Bishop D, Yu C. A LC-MS/MS method for the specific, sensitive, and simultaneous quantification of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011;879(24):2389-96.

26. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. Hepatology. 2020;71(5):1546-58.

27. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(21):2101.

28. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. Lancet. 1989;1(8650):1295-7.

29. Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):48-60.

30. Chan A, Liebow A, Yasuda M, Gan L, Racie T, Maier M, et al. Preclinical Development of a Subcutaneous ALAS1 RNAi Therapeutic for Treatment of Hepatic Porphyrias Using Circulating RNA Quantification. Mol Ther Nucleic Acids. 2015;4(11):e263.

31. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM, Johnson T, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. Nat Genet. 2016;48(10):1171-84.

32. Mansfield AS, Rudek MA, Vulih D, Smith GL, Harris PJ, Ivy SP; NCI Organ Dysfunction Working Group. The Effect of Hepatic Impairment on Outcomes in Phase I Clinical Trials in Cancer Subjects. Clin Cancer Res. 2016;22(22):5472-9.

33. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2001;28(5):481-504.

34. Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. Pharm Res. 1998;15(9):1463-8.

35. CDC. 2 to 20 years: Boys Stature-for-age and Weight-for-age percentiles. Growth Charts. 2000.

36. Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD. Role of delta-aminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria. Am J Med. 2015;128(3):313-7.

37. Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性を裏付けるギボシラン臨床試験の概要 8
2.7.3.1.2 治験デザイン及びその設定根拠 13
2.7.3.1.3 有効性評価 18
2.7.3.1.4 有効性評価の統計解析手法 23
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 27
2.7.3.2.1 003 試験（ピボタル試験）の結果 27
2.7.3.2.2 001 試験 C（有効性を裏付ける試験）の結果の要約 30
2.7.3.2.3 002 試験（有効性を裏付ける試験）の結果 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.3.1 治験対象集団の比較 34
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.3 サブグループでの結果の比較 69
2.7.3.3.4 要約 75
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 77
2.7.3.4.1 用量 2.5 mg/kg の選択 77
2.7.3.4.2 月に 1 回（QM）の投与頻度の選択 78
2.7.3.4.3 第 III 相試験、モデル及びシミュレーションで確認されたギボシラン 2.5 mg/kg の月に 1 回（QM）投与による尿中 ALA 値低下及び AAR 減少の持続 78
2.7.3.4.4 体重に基づく投与の妥当性 79
2.7.3.4.5 青年期の患者に対する 2.5 mg/kg 投与を妥当とする根拠 80
2.7.3.4.6 日本人患者に対する 2.5 mg/kg の月に 1 回（QM）投与の根拠 80
2.7.3.4.7 用量の設定根拠の要約 81
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 81
2.7.3.5.1 効果の持続の解析 81
2.7.3.5.2 効果の持続 82
2.7.3.5.3 効果の持続に関する要約及び結論 101
2.7.3.6 参考文献 102

表

表 2.7.3.1-1 有効性の評価を裏付ける臨床試験 11
表 2.7.3.1-2 各試験での主な有効性評価 19
表 2.7.3.2-1 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者及び AHP 患者を対象とした臨床的有効性 28

表 2.7.3.3-1 003 試験及び 001 試験 C：内訳及び曝露.....35
表 2.7.3.3-2 003 試験及び 001 試験 C：人口統計学的特性.....37
表 2.7.3.3-3 003 試験及び 001 試験 C：ベースラインの疾患特性.....38
表 2.7.3.3-4 003 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 －負の二項回帰（FAS）.....40
表 2.7.3.3-5 003 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 に関するコンポーネント分析（FAS）.....41
表 2.7.3.3-6 003 試験（二重盲検期間）：複合発作が 1 回以上認められた AIP 患者及び AHP 患者での AAR（FAS）.....42
表 2.7.3.3-7 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：投与順別に示した複合発作の AAR の 被験者内比較－負の二項回帰（全ギボシラン投与解析対象集団のプラセボ／ギボシラン群）.....43
表 2.7.3.3-8 003 試験：非 AIP 患者の被験者の複合発作の AAR.....44
表 2.7.3.3-9 001 試験 C：複合発作の AAR 及び複合発作の各コンポーネント （安全性解析対象集団）.....45
表 2.7.3.3-10 003 試験：Month 3 及び Month 6 の尿中 ALA 値（mmol/mol CR） －ノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定（FAS）.....46
表 2.7.3.3-11 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：投与順別に示した尿中 ALA 値（mmol/mol CR）の被験者内比較－ノンパラメトリック Wilcoxon 符号付き順位和検定（全ギボシラン投与解析対象集団のプラセボ／ギボシラン群）.....48
表 2.7.3.3-12 003 試験：非 AIP 患者の尿中 ALA 値（mmol/mol CR）.....49
表 2.7.3.3-13 001 試験 C：尿中 ALA 値（mmol/mol CR）（PD 解析対象集団）.....49
表 2.7.3.3-14 003 試験：Month 6 の尿中 PBG 値（mmol/mol CR）－ノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定（FAS）.....50
表 2.7.3.3-15 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：投与順別に示した尿中 PBG 値（mmol/mol CR）の被験者内比較－ノンパラメトリック Wilcoxon 符号付き順位和検定（全ギボシラン投与解析対象集団のプラセボ／ギボシラン群）.....52
表 2.7.3.3-16 003 試験：非 AIP 患者の尿中 PBG 値（mmol/mol CR）.....53
表 2.7.3.3-17 001 試験 C：Month 6 の尿中 PBG 値（mmol/mol CR）（PD 解析対象集団）.....53
表 2.7.3.3-18 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者及び AHP 患者を対象としたヘミンの 年換算投与回数－負の二項回帰（FAS）.....54
表 2.7.3.3-19 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：投与順別に示したヘミンの 年換算投与回数の被験者内比較－負の二項回帰 （全ギボシラン投与解析対象集団のプラセボ／ギボシラン群）.....55
表 2.7.3.3-20 003 試験：非 AIP 患者のヘミン投与回数.....56
表 2.7.3.3-21 001 試験 C：ヘミン投与回数（安全性解析対象集団）.....56
表 2.7.3.3-22 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者及び AHP 患者を対象とした毎日の 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－層別 Wilcoxon 検定（FAS）.....58

表 2.7.3.3-23 003 試験：AIP 患者及び AHP 患者の鎮痛薬の使用（FAS）.....61
表 2.7.3.3-24 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者及び AHP 患者を対象とした毎日の 最悪疲労スコア及び毎日の最悪悪心スコアの週平均値のベースラインからの変化量－ANCOVA（FAS）.....62
表 2.7.3.3-25 003 試験：Month 6 の SF-12 による PCS のベースラインからの変化量－MMRM（FAS）.....64
表 2.7.3.3-26 003 試験：東アジア人 AHP 患者での有効性－記述統計量.....72
表 2.7.3.3-27 003 試験：日本人被験者での人口統計学的特性及び有効性の結果.....74
表 2.7.3.5-1 長期の曝露.....82
表 2.7.3.5-2 003 試験（ギボシラン投与期間）：複合発作及び各コンポーネントの発現回数－記述統計量（全ギボシラン投与解析対象集団）.....83
表 2.7.3.5-3 001C/002 試験：複合発作の AAR（EAS）.....85
表 2.7.3.5-4 003 試験（ギボシラン投与期間）：ヘミン投与回数－記述統計量 （全ギボシラン投与解析対象集団）.....91
表 2.7.3.5-5 001C/002 試験：ヘミンの年換算投与回数（EAS）.....92
表 2.7.3.5-6 003 試験（二重盲検期間及び Month 12 までの OLE 期間）：オピオイド鎮痛薬の使用 （全ギボシラン投与解析対象集団）.....94

図

図 2.7.3.1-1 ギボシランの臨床開発プログラム.....9
図 2.7.3.3-1 003 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}）.....42
図 2.7.3.3-2 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者を対象とした尿中 ALA 値（中央値 ± IQR）の推移（FAS_{AIP}）.....47
図 2.7.3.3-3 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者を対象とした尿中 PBG 値（中央値 ± IQR）の 推移（FAS_{AIP}）.....51
図 2.7.3.3-4 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者を対象とした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）（FAS_{AIP}）.....59
図 2.7.3.3-5 003 試験：AIP 患者を対象とした 6 ヵ月間の週平均疼痛スコアのベースラインからの平均変化量に対する累積分布関数（FAS_{AIP}）.....60
図 2.7.3.3-6 003 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}）.....65
図 2.7.3.3-7 003 試験（二重盲検期間）：AIP 患者を対象とした各来院時での EQ VAS スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均 ± SE）－MMRM（FAS_{AIP}）.....66
図 2.7.3.3-8 003 試験：AIP 患者を対象とした Month 6 の PPEQ（FAS_{AIP}）.....68

図 2.7.3.3-9 003 試験（二重盲検期間）：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 AAR に関するフォレストプロット －AIP 患者を対象としたサブグループ解析（FAS_{AIP}）.....70
図 2.7.3.5-1 003 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）.....84
図 2.7.3.5-2 002 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）.....86
図 2.7.3.5-3 003 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）.....87
図 2.7.3.5-4 001C/002 試験：尿中 ALA 値（平均値 ± SE）の推移（EAS）.....88
図 2.7.3.5-5 003 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）.....89
図 2.7.3.5-6 001C/002 試験：尿中 PBG 値（平均値 ± SE）の推移（EAS）.....90
図 2.7.3.5-7 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者を対象とした毎日の 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）（FAS）.....93
図 2.7.3.5-8 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者を対象とした毎日の 最悪疲労スコアの週平均値のベースラインからの変化量（中央値）（FAS）.....95
図 2.7.3.5-9 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者を対象とした毎日の 最悪悪心スコアの週平均値のベースラインからの変化量（中央値）（FAS）.....96
図 2.7.3.5-10 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者を対象とした SF-12 による PCS のベースラインからの変化量（平均値）（FAS）.....97
図 2.7.3.5-11 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：AHP 患者を対象とした EQ VAS スコアのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）.....98
図 2.7.3.5-12 003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：各来院時に PGIC の改善が認められた AHP 患者の割合（%）（FAS）.....99
図 2.7.3.5-13 003 試験（OLE 期間）：AHP 患者を対象とした Month 12 及び Month 18 の PPEQ （FAS）.....100

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
ADP	Aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria	ALA 脱水酵素欠損ポルフィリン症
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
ALT	Alanine transaminase, Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APF	American Porphyria Foundation	-
ASHE	Asymptomatic high excreter	無症候性高排出者
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BFI	Brief Fatigue Inventory-Short Form	簡易倦怠感尺度短縮版
BMI	Body mass index	-
BPI	Brief Pain Inventory-Short Form	簡易疼痛調査票短縮版
CHE	Chronic high excreter	慢性高排出者
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度の実測値
CR	Creatinine	クレアチニン
CSR	Clinical study report	総括報告書
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
EAS	Efficacy Analysis Set	有効性解析対象集団
eDiary	Electronic diary	電子日誌
EQ-5D-5L	Euro Quality of Life-5 Dimension-5 Level Questionnaire	-
EQ VAS	Euro Quality of Life Visual Analog Scale	-
FAS	Full Analysis Set (all enrolled patients)	最大の解析対象集団
FAS_{AIP}	AIP patients in Full Analysis Set	AIP 患者の最大の解析対象集団

略号、用語	定義	
	英語	日本語
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HCP	Hereditary coproporphyria	遺伝性コプロポルフィリン症
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	ヒドロキシメチルビラン合成酵素
IQR	Interquartile range	四分位範囲
ISE	Integrated Summary of Efficacy	-
IV	Intravenous	静脈内
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小変化量
MMRM	Mixed-effect model repeated measures	-
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NRS	Numeric rating scale	数値的評価スケール
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
PCS	Physical Component Summary	身体的側面の QoL サマリースコア
PD	Pharmacodynamics	薬力学
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPEQ	Porphyria Patient Experience Questionnaire	ポルフィリン症患者の経験に関する質問票
PRO	Patient-reported outcome	患者報告による転帰
QM	Once monthly	月に 1 回
Q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差

略号、用語	定義	
	英語	日本語
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
$t_{1/2}$	Elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug	半減期
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
US	United States	米国
VAS	Visual analog scale	視覚的評価スケール
VP	Variegate porphyria	異型（多様性）ポルフィリン症

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

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。AHP には、急性間欠性ポルフィリン症（AIP、最も多い病型で AHP 症例全体の約 80%を占める）、遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）、異型（多様性）ポルフィリン症（VP）及び ALA 脱水酵素欠損ポルフィリン症（ADP）の四つの病型があり、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[1, 2]。AHP のすべての病型で基本的な病態生理は共通しており、ALAS1 の発現が誘導されることによって蓄積した ALA 及び PBG が主に神経系及びその他の臓器を損傷し、急性の内臓神経発作、慢性の症状及び障害を引き起こす。

AHP 患者には、障害性で生命を脅かす可能性がある内臓神経発作及び長期間にわたる合併症が生じる[2]。発作中は、腹部、背部及び四肢に重度で障害性の内臓神経痛が発現し、通常、それに伴い疲労、悪心並びに神経系の損傷による一連の臨床上の影響として運動障害、精神状態の変化及び自律神経不安定（重度の高血圧、頻脈、発汗など）が発現し、さらに、急性発作のうち最大 20%で痙攣発作が認められる[1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]。AHP の各病型で基本的な病態生理が共通しているため、急性の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 及び VP 患者では、光感受性のポルフィリン前駆物質の蓄積によって、発作とはかかわりなく皮膚症状（皮膚の灼熱感、水疱形成など）も認められることがある[2, 8]。

AHP の更に詳しい情報については[2.5.1.1]項を参照のこと。

ギボシランは、RNA 干渉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。

本申請は、適切な対照を置き、よく管理された第 III 相ピボタル試験である ALN-AS1-003 試験（以下、003 試験）から得られたデータに加え、それを裏付ける第 I 相試験である ALN-AS1-001 試験（以下、001 試験）及び第 I/II 相オープンラベル継続投与（OLE）試験である ALN-AS1-002 試験（以下、002 試験）から得られたデータに基づいている。

本概要では、上記の臨床試験から得られた有効性データを要約する。

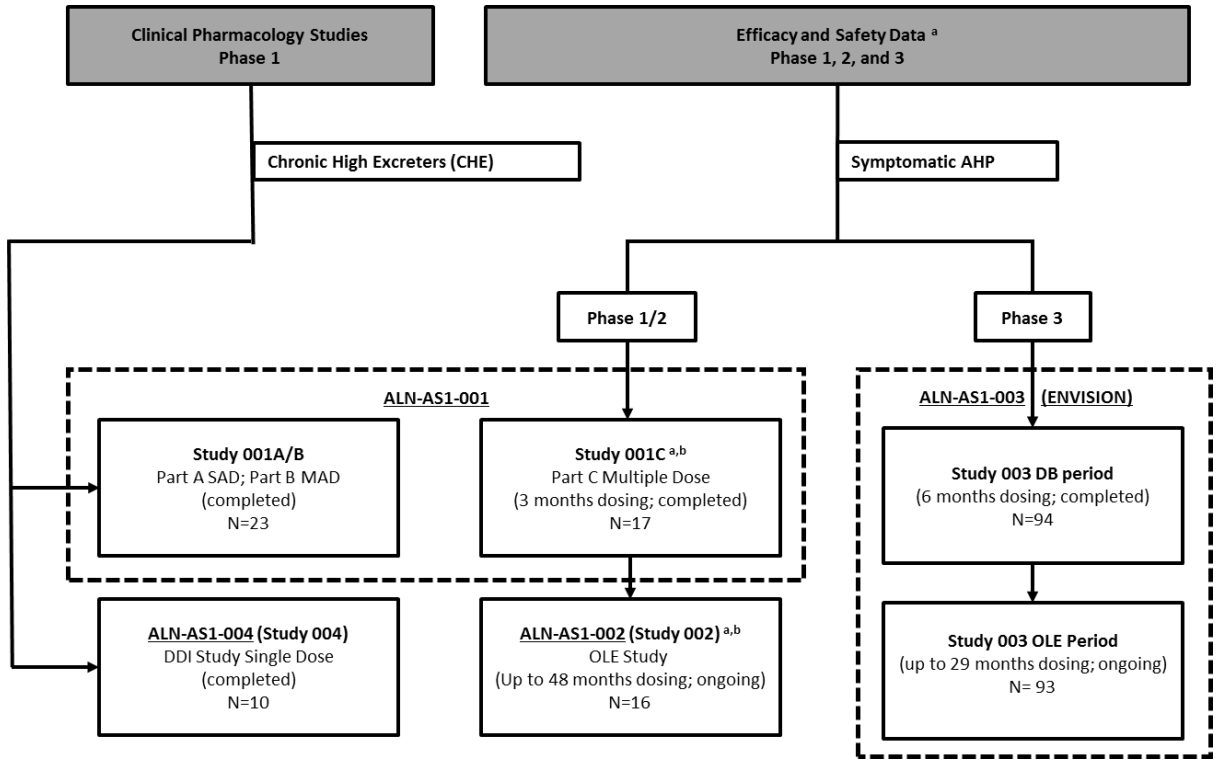
2.7.3.1.1 有効性を裏付けるギボシラン臨床試験の概要

ギボシランの臨床開発プログラムの概要を図 2.7.3.1-1 に示す。

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、並びに発作を呈する症候性 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。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[7, 10, 11, 12, 13, 14, 15]。CHE 被験者は活動性疾患に関連する交絡因子を有さないものの、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、AHP 患者へのギボシラン投与に関する情報を得るための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。しかし、発作の頻度に対する治療効果を確認するために、対象を過去 6 ヵ月間に 2 回以上の発作が認められた患者に限定した。AHP のすべての病型で基本的な病態生理が共通していること、また AIP 以外の病型は極めて稀であり、非 AIP 患者を対象に十分な検出力を有する試験を別途実施することが困難であることから、ピボタル試験である 003 試験では、AHP のすべての病型を対象とした（[2.5.1.4]項参照）。

図 2.7.3.1-1　　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; 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 患者で薬物動態及び薬力学を評価した。

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

本概要では、ギボシランの有効性に関するデータとして年換算発作発現回数（AAR）、尿中 ALA 値及び PBG 値、ヘミンの年換算投与回数、並びに患者報告による転帰（PRO）を示す。

AHP 患者でのギボシランの有効性を裏付けるデータは、以下の 3 試験から得られた。

- **ALN-AS1-003 試験（ENVISION 試験、003 試験）**は、AHP 患者を対象にギボシランの有効性及び安全性を評価する国際共同第 III 相ピボタル試験（進行中）であり、二つのパートから構成される。最初のパートは 6 ヵ月間の二重盲検期間であり、ギボシラン 2.5 mg/kg 又はプラセボの QM 皮下投与に被験者を 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。二重盲検期間の完了後、被験者は引き続き次のパートである OLE 期間（進行中）に移行し、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 又は 1.25 mg/kg QM の皮下投与を最長 29 ヵ月間継続することとした。本概要での解析は、二重盲検期間（完了）で得られたすべてのデータと、OLE 期間中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（OLE 期間を継続しているすべての被験者が Month 18 の来院を完了した時点）までに得られているすべてのデータに基づいている（003 試験でギボシランの両用量を合わせた曝露期間の中央値は 16.84 ヵ月）。
- **ALN-AS1-001 試験（001 試験）**は、無作為化、プラセボ対照、第 I 相試験（完了）であり、三つのパートから構成された。001 試験 A/B は、CHE 被験者を対象にギボシランの安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び PD を評価するためにデザインされた用量漸増の単回及び反復投与パートであった。CHE 被験者にはポルフィリン症発作が認められないため、001 試験 A/B のデータを本概要に示していない。Part C（以下、001 試験 C）は、発作を呈する AIP 患者を対象に安全性及び有効性を評価するためデザインされた。001 試験 C の要約をギボシランの有効性を裏付けるデータとして本概要に示す。
- **ALN-AS1-002 試験（002 試験）**は、001 試験 C を完了した AIP 患者を対象にギボシランの長期の安全性及び有効性を評価する第 I/II 相 OLE 試験（進行中）で、投与期間は最長 48 ヵ月である。本申請用の解析は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（すべての被験者が Month 24 の来院を完了した時点）までに得られているすべてのデータに基づいている。002 試験でギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された 16 例の被験者での曝露期間の中央値は 25.67 ヵ月であり、ギボシランの有効性の持続を裏付けるデータとして本概要に示す。

上記の三つの有効性試験に関する詳細を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　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 [b]
	二重盲検期間	OLE 期間 [a]		
地域又は国	地域：北米、メキシコ、欧州、オーストラリア、アジア	地域：北米、メキシコ、欧州、オーストラリア、アジア	国：US、UK、スウェーデン	国：US、UK、スウェーデン
治験デザイン	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、反復投与パート（投与前観察期間及び投与期間から構成される）	第 I/II 相 OLE 試験（001 試験 C を完了した被験者を対象）
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）	・　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）がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に移行した。
対象患者集団	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認められた AHP 患者	二重盲検期間を完了し OLE 期間に移行した AHP 患者	ポルフィリン症発作歴を有する AIP 患者又は治験参加前にヘミン予防投与を受けていた AIP 患者（いずれも投与前観察期間にポルフィリン症発作が確認された患者）	001 試験 C を完了した AIP 患者
被験者数	94 例	93 例（データカットオフ日時点）	17 例	16 例（データカットオフ日時点）

表 2.7.3.1-1 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 [b]
	二重盲検期間	OLE 期間 [a]		
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、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（複合発作）の発現率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： 二重盲検期間中の AIP 患者での AAR 有効性の副次評価項目： ・ AHP 患者での AAR ・ AIP 患者での尿中 ALA 値及び PBG 値 ・ AIP 患者でのヘミンの年換算投与回数 ・ AIP 患者での PRO	主要目的：有効性及び安全性／忍容性にギボシランが及ぼす長期の影響を評価する。	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; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; IV=intravenous; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; PRO=patient-reported outcome; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; UK=United Kingdom; US=United States.

a) OLE 期間は進行中である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点のデータを示す。

b) 002 試験は進行中である。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）時点のデータを示す。

2.7.3.1.2 治験デザイン及びその設定根拠

AHP 患者を対象としたギボシランの有効性の評価に関連する各試験のデザインを 2.7.3.1.2.1 項から 2.7.3.1.2.3 項に要約する。

2.7.3.1.2.1 003 試験：AHP 患者を対象とした第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験及びオープンラベル継続投与（OLE）試験

003 試験は、AHP 患者を対象にギボシランの有効性及び安全性を評価するためにデザインされた第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。PK 及び PD の結果については[2.7.2.2.3]項を参照のこと。被験者の組入れを 2017 年 11 月 16 日に開始し、6 ヵ月間の二重盲検期間を 2019 年 1 月 30 日（最後の被験者の最終来院）に完了し、二重盲検期間のデータベース固定を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。003 試験の OLE 期間は進行中であり、OLE 期間のデータについてはデータカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点（OLE 期間を継続しているすべての被験者が Month 18 の来院を完了した時点）のデータを本概要に示す。

003 試験では、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。有効性の評価項目について詳細な説明を 2.7.3.1.3 項に示す。また、有効性評価に用いた統計解析手法を 2.7.3.1.4.1（1）項に示す。

主な選択基準

003 試験の対象集団が、臨床医が包括的に診療を行う機会のある AHP 患者集団（臨床的に活動性の疾患が認められ、かつ一般的に受け入れられている臨床的、生化学的又は遺伝学的特徴に基づき診断が確定されている）を反映するよう、選択／除外基準及び治験実施医療機関の地理的分布を考慮した。主な選択基準は以下のとおりであった。

- 12 歳以上の患者。
- AHP（AIP、HCP、VP 又は ADP）と診断された患者。診断の根拠は、AHP に一致する臨床的特徴が認められ、かつ遺伝子検査で同定された遺伝子変異を有する又は生化学的診断基準を満たすこととした。
- 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静脈内（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 PBG 値又は ALA 値が基準範囲上限（ULN）の 4 倍以上を示したことが記録されている患者。
- スクリーニング時及び治験期間を通して、ヘミン予防投与を中止すること又は開始しないことに同意した患者。

診断基準に関しては以下の要因を考慮した。

- ごく一部の AHP 患者（5%未満）では遺伝子変異を検出できないため、AHP の確定に遺伝子変異の同定を必須とはしなかった。このような患者は、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れば適格とした。
- 治療効果の差を特定できるよう、過去のポルフィリン症発作回数及び疾患関連バイオマーカー（PBG 及び ALA）の上昇について下限値を設定した。

スクリーニング前にヘミン予防投与が行われていた患者でも、発作に関する選択基準を満たしていれば 003 試験への参加に適格とした。定期的なヘミンの併用が、ギボシランに関連する有効性及び安全性シグナルの交絡因子となる可能性があるため、本治験期間中はヘミン予防投与を不可とした。臨床的に必要な場合は、急性発作の治療にヘミンの投与を可能とした。

選択／除外基準の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験総括報告書（CSR）2、9.3.1 項及び 9.3.2 項を参照のこと。

グローバル版治験実施計画書の改訂を 4 回実施した。

- 改訂 1 版では、002 試験でアナフィラキシー反応が 1 症例認められたことを踏まえ、アナフィラキシー反応をギボシランの潜在的リスクとし、その詳細及びガイダンスを追記した。
- 改訂 2 版では、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、治験実施計画書で規定した投与規則に該当するトランスアミナーゼ上昇が発現したため治験薬投与を中断した被験者を対象に、肝機能検査による追加評価と、1.25 mg/kg に減量してギボシラン投与を再開する指針を導入した。
- 改訂 3 版では、ギボシラン 1.25 mg（改訂 2 版で導入したギボシラン投与再開時の用量）を投与したときの有効性、PK 及び安全性データを OLE 期間中に追加的に収集することを可能とした。
  改訂 3 版の実施後に OLE 期間に移行した被験者にはギボシラン 1.25 mg/kg を投与した。
  1.25 mg/kg で忍容性が認められたものの疾患コントロールが不十分な被験者を対象として 2.5 mg/kg に増量するガイダンスを示した。
- 改訂 4 版では、直近で完了した薬物相互作用試験（ALN-AS1-004 試験）から得られた最新情報（ギボシランの投与によってシトクロム P450［CYP］1A2 及び CYP2D6 の活性は中程度低下し、CYP3A4 及び CYP2C19 の活性はわずかに低下し、CYP2C9 の活性は変化しないこと）を記載した。

データカットオフ日の後に 5 回目の改訂を実施した。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、米国（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。

各改訂版での変更の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、9.8.1 項を参照のこと。

無作為化、投与、治験期間及び有効性評価のスケジュール

003 試験には、スクリーニング期間、6 ヵ月間の二重盲検期間及び最長 29 ヵ月間の OLE 期間が含まれる。

003 試験に適格な患者を、最長 6 ヵ月間のギボシラン又はプラセボの QM 投与に 1：1 の比で無作為に割り付けた。治験実施医療機関で、ギボシラン 2.5 mg/kg 又はプラセボ（生理食塩液）を皮下注射によって投与した。

投与群を以下のとおり AHP の病型ごとに層別化した。AIP 患者には追加の層別因子を設定した。

- AIP（ヒドロキシメチルビラン合成酵素［*HMBS*］遺伝子の変異が認められる）
  - 組入れ前にヘミン予防投与を受けていた（AAR が 7 回未満又は 7 回以上で層別化）
  - 組入れ前にヘミン予防投与を受けていない（AAR が 12 回未満又は 12 回以上で層別化）
- 非 AIP（HCP、VP、ADP 又は AHP 関連遺伝子の変異が認められない全病型の AHP）

ギボシランの効果を評価する際にベースラインの疾患活動性が投与群間で均等になるよう、被験者を組入れ時に層別化した。

6 ヵ月間の二重盲検期間中、最初の 1 ヵ月は 2 週ごと、その後は 1 ヵ月ごとに有効性及び安全性を評価した。有効性に関するすべての評価と評価項目については 2.7.3.1.3.1 項を参照のこと。

治験薬投与を早期に中止した被験者は、治験を継続して Month 6 までの評価を完了することと、引き続きポルフィリン症発作の可能性のある事象を報告することが推奨された。

6 ヵ月間の二重盲検期間の完了後、被験者は OLE 期間に移行し、最長 29 ヵ月間にわたりギボシランの投与を受けることが可能であった。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には、ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与した。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には、ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与した（詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、9.8 項を参照のこと）。ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与されている被験者に対しては、[5.3.5.1-2-02] 003 試験治験実施計画書 6.2.3.4 項のガイダンスに従い、Month 13 からギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に増量することを許容した。

盲検化

被験者、治験実施医療機関のスタッフ及び003試験の実施に直接従事するAlnylam社のスタッフは、6 ヵ月間の二重盲検期間が完了するまで、被験者に割り付けられた治療について盲検下に置かれた。被験者及び治験スタッフに対しては、すべての被験者が Month 12 の来院を完了するまで、被験者に割り当てられた治療についての盲検性を継続した。

個々の患者への治療割付けを、対話型自動応答システムによって継続した。盲検化の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験治験実施計画書 4.5 項を参照のこと。

003 試験では、盲検が解除される事象は生じなかった。

独立データモニタリング委員会（DMC）は、本治験期間を通して非盲検下にあった。また、DMC を支援する独立した（治験依頼者に属さない）生物統計グループは、個々の被験者の治療割付けを閲覧できることとした。

43 例の被験者に 3 ヵ月間の投与が行われた後、有効性データ（尿中 ALA 値）及び安全性データについて、事前に規定された中間解析が、外部関係者によって非盲検下で実施された。この中間解析のためのデータカットオフの前に、被験者情報の盲検性を保証するとともに、進行中である 003 試験のデータの完全性を維持するために計画した規則及び手順を実行した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Blinding Plan、Data Integrity Plan 参照）。中間解析結果は、Alnylam 社の治験チームとは区別された Alnylam filing decision committee のみに通知された。治験チームに対しては、データ及び解析結果の盲検性を維持した。003 試験の被験者組入れが速やかであったため、6 ヵ月間の二重盲検期間の完全なデータが入手可能な時期を考慮し、中間解析に基づく承認申請を実施しなかった。

2.7.3.1.2.2 001 試験 C：AIP 患者を対象とした第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験

001 試験は、AIP 患者を対象にギボシランの安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を評価する第 I 相試験であり、三つのパートから構成された。被験者の組入れを 2015 年 5 月 6 日に開始し、001 試

験を 2017 年 8 月 29 日（最後の被験者の最終来院）に完了した。データベース固定を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った。

CHE 被験者を対象に 001 試験 A（用量漸増単回投与）及び 001 試験 B（用量漸増反復投与）を実施したが、CHE 被験者は直近で発作が発現していないため、臨床的有効性を評価しなかった。CHE 被験者で主に安全性の評価を行うとともに、001 試験 C で AIP 患者を対象に検討する用量の設定を行った。CHE 被験者での PK 及び PD の結果については[2.7.2.2.1]項を参照のこと。

001 試験 C は、ポルフィリン症発作を呈する AIP 患者を対象とした無作為化、二重盲検、反復投与パートであった。001 試験 C で評価した以下の有効性評価項目を本概要で示す。

- 尿中 ALA 値及び PBG 値
- 複合発作の AAR 及びヘミンの年換算投与回数

有効性評価の統計解析手法については 2.7.3.1.4.1（2）項を参照のこと。

主な選択基準

主な選択基準は以下のとおりであった。

- 18～65 歳の患者。
- 遺伝子検査での *HMBS* 遺伝子変異の記録に基づき AIP と診断された患者。
- 以下の定義のいずれかに該当する反復性ポルフィリン症発作を呈する患者。
  - 投与前観察期間前 6 ヵ月間に 2 回以上のポルフィリン症発作を発症し、投与前観察期間の開始時点でポルフィリン症発作を予防するための定期的なヘミン投与を受けていなかった患者。
  - 投与前観察期間の開始時点でポルフィリン症発作を予防するための定期的なヘミン投与を受けていたが、投与前観察期間及び投与期間中を通じて定期的なヘミン投与を中止する意思があった患者。

ポルフィリン症発作を呈する AIP 患者を組み入れることによって、AIP 患者集団での安全性及びポルフィリン症の疾患活動性（複合発作の AAR 及びヘミンの年換算投与回数など）に対するギボシランの効果を評価することが可能となった。CHE 被験者と比較すると、発作を呈する AIP 患者では、ベースライン時に ALAS1 がより高いレベルで誘導されていることから、ベースライン時の血清中及び尿中の ALA 値及び PBG 値もより高値を示すことになる。

急性発作時のレスキュー治療として、AIP 患者にヘミンを投与することを許容した。治験薬最終投与から 1 ヵ月後のヘミン予防投与を、治験責任医師の判断に従って許容した。

選択／除外基準の詳細については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、9.3.3 項及び 9.3.4 項を参照のこと。

グローバル版治験実施計画書では、改訂を 11 回実施した。各改訂版での変更については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、9.8.1 項を参照のこと。

無作為化、投与、治験期間及び有効性評価のスケジュール

4～24 週間の投与前観察期間の開始時に、被験者の適格性を確認するためスクリーニングを実施した。投与前観察期間中にポルフィリン症発作が 1 回以上認められている被験者を無作為化した。投与前観察期間中には治験薬を投与しなかった。被験者を、ギボシラン群又はプラセボ群のいずれかに、3：1 の比で無作為に割り付けた。ギボシラン群に割り付けた被験者には、以下のレジメンのうち一つを実施した。

- 2.5 mg/kg QM 投与
- 5.0 mg/kg QM 投与
- 2.5 mg/kg 3 ヵ月に 1 回（Q3M）投与
- 5.0 mg/kg Q3M 投与

ギボシランの投与を12週間継続した。治験薬最終投与後、約12週間のフォローアップを実施した。

疾患関連バイオマーカーの値を、投与後から Day 168 までの複数の時点で評価した。ポルフィリン症発作及びヘミン投与の記録を、投与前観察期間の開始時から、投与期間＋フォローアップ期間（6 ヵ月間）が終了するまで実施した。有効性に関するすべての評価と評価項目については 2.7.3.1.3.1 項を参照のこと。

盲検化

001 試験 C では、被験者、治験責任医師及び治験実施医療機関のチームに対し、治療割付けを盲検化した。メディカルモニター、治験依頼者及び医薬品開発業務受託機関の治験チームのメンバー並びに安全性審査委員会の特定のメンバーには、治療割付けを盲検化しなかった。

001 試験 C では、被験者又は治験責任医師の盲検が解除される事象は生じなかった。003 試験で用いる用量を決定するため、盲検性を解除したデータを、治験依頼者のチームが非盲検下で解析した。個々の被験者の治療割付けについては盲検性を解除しなかった。

2.7.3.1.2.3 002 試験：AIP 患者を対象とした第 I/II 相、オープンラベル継続投与（OLE）試験

002 試験は、001 試験 C を完了した AIP 患者を対象に、ギボシランの長期間（最長 48 ヵ月間）の安全性及び臨床効果を評価するためにデザインされた、多施設共同、第 I/II 相 OLE 試験（進行中）である。16 例の患者が組入れに適格であった。002 試験に移行した被験者のギボシランの開始用量は 001 試験 C での投与量によって異なったが、002 試験中に得られたデータに基づき、最終的には 2.5 mg/kg QM 投与、すなわち第 III 相試験での投与レジメンに切り替えた。急性ポルフィリン症発作の管理のため、被験者にヘミンを併用投与することを許容した。本治験期間中に顕著な急性発作が発現し、ヘミンの頻回投与が必要となった被験者に対しては、臨床上のベネフィットがあると治験責任医師が判断した場合には、ヘミン予防投与を可能とした。

有効性のデータを、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（すべての被験者が Month 24 の来院を完了した時点）でカットオフしたデータを用いて実施した中間解析に基づいて示す。

グローバル版治験実施計画書の改訂を 6 回実施した。各改訂版での変更については[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、9.8.1 項を参照のこと。

投与、治験期間及び有効性評価のスケジュール

被験者への投与を最長 48 ヵ月間継続する。

以下の三つの投与レジメンのうち一つを用い、被験者へのギボシラン投与を開始した。

- 2.5 mg/kg QM 投与
- 5.0 mg/kg QM 投与
- 5.0 mg/kg Q3M 投与

002 試験の最初の被験者への投与は、2016 年 10 月 31 日からのギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 投与であった。安全性審査委員会は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、2.5 mg/kg QM 投与を長期継続投与のための唯一のレジメンとして選択した。これは、001 試験 C のデータから、5.0 mg/kg QM 投与では、2.5 mg/kg QM 投与と比較して顕著な ALA 値又は PBG 値の低下や AAR 減少は認められず、また QM 投与は、Q3M 投与と比較して、ALA 値又は PBG 値の投与間の変動やベースライン値への上昇を最小限に抑え、かつ AAR を減少させる上で優れていることが示されたためであった。

2.7.3.1.3 有効性評価

2.7.3.1.3.1 有効性評価の概要

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。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）では観察期間を 6～12 ヵ月間に設定し、Part B（進行中）では観察期間をより長期の 36 ヵ月間に設定した。さらに、疾患による負担についての考え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を実施した[9]。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、米国食品医薬品局（FDA）と American Porphyria Foundation（APF）の共催による Patient Focused Drug Development（PFDD）公開会議「The Voice of the Patient」（2017 年 3 月）の議事録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。

以上のアプローチの結果に基づき、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ことから、その転帰の尺度は厳密であり、客観的に数値化されていた。これを裏付けるその他の重要な疾患の負担として、優先順位の高い順に、ヘミンの IV 投与、疼痛（AHP の主症状）、疲労及び悪心の症状、並びに身体機能、日常生活動作及び健康全般に対する悪影響が挙げられる。主な探索的評価項目には鎮痛薬の使用（オピオイド及び非オピオイド）を含め、ポルフィリン症患者の経験に関する質問票（PPEQ）という独自に開発された質問票を用いて日常生活動作、機能状態及び治療満足度について質問した。神経障害を重要な概念として評価したが、介入試験での投与期間中にこの項目に合理的な変化が認められるか不確実であることから、評価項目には含めなかった。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。

評価項目の選択についての詳細を[2.5.1.3]項に示す。

003 試験、001 試験 C 及び 002 試験での主な有効性評価を表 2.7.3.1-2 に要約する。

表 2.7.3.1-2 各試験での主な有効性評価

評価項目	記載項	003 試験 二重盲検期間	003 試験 OLE 期間	001 試験 C	002 試験
ポルフィリン症発作	2.7.3.1.3.2 項	X[a]	X[a]	X[b]	X[b]
尿中 ALA 値	2.7.3.1.3.3 項	X	X	X	X
尿中 PBG 値	2.7.3.1.3.4 項	X	X	X	X
ヘミンの投与	2.7.3.1.3.5 項	X	X	X	X
毎日の最悪の疼痛	2.7.3.1.3.6 項	X	X[c]		
毎日の最悪の疲労	2.7.3.1.3.6 項	X	X[c]		
毎日の最悪の悪心	2.7.3.1.3.6 項	X	X[c]		
SF-12 による PCS	2.7.3.1.3.6 項	X	X		
EQ-5D-5L	2.7.3.1.3.6 項	X	X	X	X
鎮痛薬の使用	2.7.3.1.3.7 項	X	X[c]		
PGIC	2.7.3.1.3.8 項	X	X		
PPEQ	2.7.3.1.3.8 項	X	X		
欠勤日数／欠席日数	2.7.3.1.3.8 項	X	X		

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; EQ-5D-5L=Euro Quality of Life-5 Dimension-5 Level Questionnaire; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; PCS=Physical Component Summary; PGIC=Patient Global Impression of Change; PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire; SF-12=12-item Short-Form Health Survey (version 2).

a) 治験責任医師の判定による有効性評価項目。

b) 有害事象報告書で収集した。

c) OLE 期間の最初の 6 ヵ月間は毎日評価した。

2.7.3.1.3.2 ポルフィリン症発作

003 試験では、ポルフィリン症発作を、以下の三つの基準をすべて満たすものと定義した。001 試験及び 002 試験では、ポルフィリン症発作を、以下の基準 1 及び 2 を満たすものと定義した。

1. 腹部、背部、胸部又は四肢の内臓神経痛の急性発作
2. 患者に通常日常的に行われているポルフィリン症管理以上の用量又は頻度で、デキストロース若しくはヘミンの IV 投与、炭水化物、鎮痛薬（オピオイド［合成及び非合成物質］若しくは非オピオイド）又は制吐薬などの他の薬剤による治療が必要
3. ポルフィリン症発作以外の他の原因を医学的に判断できない

ポルフィリン症発作を、以下の二つの主な定義に基づいて解析した。

- 複合発作：入院（病棟への入院又は救急科受診で 24 時間以上の滞在に至った場合と定義）、緊急受診（診療所、点滴センター又は救急科での緊急かつ予定外の受診であり、入院の基準を満たさないもの）又は自宅（入院又は緊急受診の基準を満たさない場所）でのヘミン IV 投与を要した発作。

- すべての発作：入院、緊急受診若しくは自宅でのヘミン IV 投与を要した発作、又は自宅でのヘミン IV 投与を要しなかった発作（患者に対して通常かつ日常的に行われているポルフィリン症管理を超える用量又は頻度で、炭水化物又は鎮痛薬［オピオイド若しくは非オピオイド］による治療が行われた場合）。

複合発作は、AHP の最も重要かつ重篤な臨床症状であること、発作の大多数を占めていること、また、医療従事者による治療又は処方された IV 投与用薬剤（ヘミン）の投与を要するため、客観的に測定可能であることから、003 試験の主要評価項目として複合発作を選択した。EXPLORE 観察試験及び 001 試験の結果から、ギボシラン未投与例での複合発作は、すべての発作の約 75%を占めることが示された（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、Table 14.2.2、[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.5.1）。

003 試験では、ポルフィリン症発作を有効性のパラメータとして収集し、解析したが、有害事象としては収集しなかった。発作に関する評価項目の確認を徹底するため、治験実施医療機関では、発作の可能性のある事象の報告を、電子日誌（eDiary）からの通知、被験者若しくは介護者の報告（電話又は電子メールなど）又は外部の医師からの通知によって受け付けた。その後、収集されたデータ全体（退院サマリー、診断検査の結果、医師の記録など）を利用できる治験責任医師がすべての発作を判定した。発作の症状は個人差が大きいため、中央判定を実施せず、個々の患者の発作の特徴を熟知している治験責任医師による判定を優先した。ポルフィリン症発作の可能性のある事象が治験責任医師に迅速に報告されることで、ポルフィリン症発作に関する評価の最終判定までに、全データを収集できた。一方で、疾患に関連する可能性のあるこれらの事象は、重篤な有害事象の初回緊急報告の対象から除外された。

001 試験及び 002 試験では、ポルフィリン症発作は治験責任医師又は治験実施医療機関に予見的に報告され、有害事象報告書に開始日及び終了日とともに記録された。ただし、治験実施計画書で事前に規定されたとおり、有害事象の要約からは除外された。

2.7.3.1.3.3 ALA

AHP の診断には、患者に急性発作の症状が発現しているときに、尿中 ALA 値の上昇（通常は基準値の 5～20 倍）が確認される必要がある[1, 6, 16]。急性発作の後、尿中 ALA 値は次の発作が発現するまで高値が持続する場合がある。文献のデータでは、ALA 値の上昇に伴い、疾患活動性が亢進することが示唆されている[17, 18, 19]。ギボシランの治療仮説は、肝臓の *ALAS1* mRNA 値を低下させることによって、発作などの AHP の症状を引き起こす主な要因となる有毒なヘム生合成中間体である ALA の生成とその後の蓄積を抑制するというものである。

中央検査施設で、バリデートした液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）によって投与前の尿中 ALA 値を評価した（[2.7.1.1.4.3]項参照）。ALA と同じ来院日／時点に採取した尿検体で尿中クレアチニン（CR）濃度を測定し、ALA 値の正規化に用いた。ALA 値を mmol/mol CR として報告した。ULN を 1.47 mmol/mol CR に設定した（[5.3.5.4-2]「Analysis of Urinary 5-Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphobilinogen (PBG) Levels in Healthy Subjects」参照）。

ヘミンの投与によって尿中 ALA 値が一時的に低下し、その作用が 3～4 日間持続する可能性があることから、ヘミンの投与は ALA 値の交絡因子となり得る（ヘミンの半減期［$t_{1/2}$］は 11 時間）[20, 21]。

そのため、003 試験では、ヘミンの最終投与から 4 日以上経過した時点で ALA 値を測定するための尿検体を採取した。001 試験及び 002 試験では、治験期間中の規定の各時点及びポルフィリン症発作の発現時に ALA 評価用の尿検体を採取した。

2.7.3.1.3.4 PBG

通常、AHP の診断には、患者に急性発作の症状が発現しているときに、ヘム生合成経路での酵素欠損によって尿中 ALA 値だけでなく尿中 PBG 値の上昇（通常は基準値の 20～50 倍）が確認される必要がある[1, 6]。急性発作の後、尿中 PBG 値は次の発作が発現するまで引き続き高値を示す場合がある。文献のデータでは、PBG 値の上昇に伴い、疾患活動性が亢進することが示唆されている[17, 18, 19]。ギボシランの治療仮説は、肝臓の *ALAS1* 値を低下させることにより、発作などの AHP の症状を引き起こす主な要因となる PBG の蓄積を抑制するというものである。

中央検査施設で、バリデートした LC-MS/MS によって投与前の尿中 PBG 値を評価した（[2.7.1.1.4.3]項参照）。尿中 PBG 値を、尿中 CR 値を用いて正規化した。ULN を 0.137 mmol/mol CR に設定した（[5.3.5.4-2]「Analysis of Urinary 5-Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphobilinogen (PBG) Levels in Healthy Subjects」参照）。

003 試験では、ヘミンの最終投与から 4 日以上経過した時点で尿検体を採取した。001 試験及び 002 試験では、治験期間中の規定の各時点及びポルフィリン症発作の発現時に PBG 評価用の尿検体を採取した。

2.7.3.1.3.5 ヘミンの投与

現在、ヘミンの IV 投与は急性 AHP 発作の治療を適応として承認されている。ヘミンは、発作の予防のため投与した場合の有効性が不明であり、作用時間が短く[20, 21]、顕著な急性及び慢性の副作用を伴うにもかかわらず[22, 23]、発作の予防又は発現頻度の低下を目的とした予防投与に適応外使用される場合がある。ヘミンの副作用として、短期投与では、重度の頭痛、悪心、疲労及び血栓性静脈炎などが認められており、長期投与では、静脈閉塞及び鉄過剰が発現する場合がある[24, 25]。鉄過剰によって多臓器機能不全、特に肝線維症、肝硬変、内分泌疾患及び心筋症のリスクが生じる[26, 27]。また、ヘミンの長期投与に中心静脈カテーテルを使用することによって、感染症及び血栓症などの合併症が生じる[24]。

003 試験、001 試験及び 002 試験では、ヘミンの総投与回数を併用薬の報告書で収集した。ヘミンの年換算投与回数を算出した。

2.7.3.1.3.6 患者報告による転帰（PRO）

臨床症例研究報告書、臨床文献及び叙述レビュー、臨床研究（自然経過観察試験である EXPLORE 観察試験を含む）、定量的な健康転帰研究、定性的な保健サービス研究並びに AHP に関する FDA/APF の PFDD 公開会議に基づき AHP の症状を特定した。AHP の三つの症状を、ギボシランの作用機序によって変化する可能性のある重要な項目として特定した。疼痛は AHP の主症状であると考えられ、その他に疲労及び悪心の症状がある。その有症率及び患者の生活に対する影響を考慮し、003 試験では副次評価項目として、疼痛、疲労及び悪心の症状の重症度を発作の発現の有無にかかわらず、過去 24 時間で発現した各症状の最悪の程度として eDiary を用いて毎日記録した。AHP 患者のその他の重

要な症状については、有症率が比較的低いこと、又は 003 試験の二重盲検期間中に変化しない可能性があることから、これらを評価項目に含めなかった。

疼痛の重症度を、簡易疼痛調査票短縮版（BPI）の質問番号 3 の質問（11 段階の数値的評価スケール［NRS］）を用いて記録した[28]。疲労の重症度を、簡易倦怠感尺度短縮版（BFI）の質問番号 3 の質問（11 段階の NRS）を用いて記録した[29]。悪心の重症度を、11 段階の NRS を用いて記録した。被験者に対し、過去 24 時間で発現した症状の最悪の重症度を 0～10 の尺度（10 が最も重度）で報告するよう依頼した。003 試験の最初の 12 ヵ月間で、疼痛、悪心及び疲労を毎日評価した。これらの質問票の詳細については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Patient Symptom and Experience Report を参照のこと。

12-item Short-form Health Survey 第 2 版（SF-12）は、汎用されている 12 項目の健康質問票であり、八つの領域の機能上の健康及び幸福を 8 段階のプロファイルで記述するとともに、身体的健康及び精神的健康のサマリースコアを測定するために用いられる。SF-12 による身体的側面の生活の質（QoL）サマリースコア（PCS）のベースラインからの変化量を、003 試験の副次評価項目として評価した。また、SF-12 の各領域のスコアを要約した。疾患によって患者のベースラインの活動に障害がみられることから、003 試験の二重盲検期間内には、精神的健康よりも身体的健康に対してギボシランによる測定可能な影響が認められると予想されたため、PCS を選択した。PCS が小さい場合、身体上の問題、重度の身体疼痛及び全般的な健康不良による身体機能及び役割参加の制限が示される[30]。

Euro Quality of Life-5 Dimension-5 Level Questionnaire（EQ-5D-5L）は、健康転帰を五つの要素に分け、5 段階の重症度で測定する標準化された質問票であり、探索的評価項目として評価された[31]。EQ-5D-5L は、記入日の健康状態を評価する二つのコンポーネントから構成される。すなわち、0（最悪の障害）又は 1（障害なし）の尺度による自己申告式の全般的なインデックススコアと、患者が自分の健康状態を 0（想像できる最悪の健康状態）から 100（想像できる最良の健康状態）の尺度で示す視覚的評価スケール（VAS）である。AHP 患者では、健康人集団と比較して、EQ-5D-5L のスコアに低下が認められた（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、11.4.1.6 項参照）[32]。

002 試験では、PRO を BPI 及び EQ-5D-5L を用いて評価した。

2.7.3.1.3.7 鎮痛薬の使用

003 試験では、鎮痛薬の使用を探索的評価項目として評価した。評価の目的は、主に、有効性の評価項目として疼痛を評価する際に交絡が生じる可能性を検討するとともに、疼痛と同様に減少が認められた場合には、有効性評価尺度として単独で評価することであった。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。

2.7.3.1.3.8 患者の経験

003 試験では、全般的な患者の経験を探索的評価項目として評価するためその他の質問票も選択した。変化に対する患者の全般的印象（PGIC）は、7 段階の尺度で変化を包括的に評価する単一項目の質問票であり、広く用いられている。PGIC を用いて、003 試験の開始以降、患者が感じた全般的な

健康状態の変化（改善、変化なし又は悪化）を評価した[33]。PGIC による評価を Month 6 及び Month 12 に行った。

PPEQ は、治療経験、日常生活動作及び機能状態について、5 段階の尺度で変化を包括的に評価する八つの質問から構成される。PPEQ は治験依頼者が開発した質問票であり、症状及び影響に関する定性的研究から得られた知見、文献及び叙述レビューに基づき質問が選択された。PPEQ による評価を Month 24 まで 6 ヵ月ごとに行った。

ベースライン時に就業中であった（又は通学中であった）被験者では、過去 4 週間の欠勤（又は欠席）日数を評価した。

2.7.3.1.4 有効性評価の統計解析手法

各治験の統計解析手法（解析対象集団及び主な評価項目の解析手法）を 2.7.3.1.4.1 項に示す。また、有効性の持続を評価するための縦断的解析の説明を 2.7.3.1.4.2 項に示す。

2.7.3.1.4.1 個々の試験の有効性評価項目の統計解析手法

各試験の統計解析計画書（SAP）を、各試験の CSR の Appendix 16.1.9 に示す。

（1） 003 試験の統計解析手法

1） 解析対象集団の定義

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（AHP 患者）。被験者を、割り付けられた薬剤に従って群別した。
- AIP 患者の最大の解析対象集団（FAS_{AIP}）：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての AIP 患者（*HMBS* の遺伝子変異が同定された被験者）。被験者を、割り付けられた薬剤に従って群別した。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者を、実際に投与した薬剤に従って群別した。
- PD 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、かつ投与後の ALA 又は PBG 測定用尿検体が 1 検体以上採取されたすべての被験者。
- 全ギボシラン投与解析対象集団：ギボシランを 1 回以上投与されたすべての被験者。二重盲検期間にギボシランを投与された被験者と、二重盲検期間にプラセボを投与され OLE 期間にギボシラン投与にクロスオーバーした被験者を含めた。ギボシラン投与中の長期の有効性及び安全性を評価する際には、主に本解析対象集団を用いた。

003 試験では、非 AIP 患者を、HCP、VP、ADP 又はポルフィリン症関連遺伝子に変異が同定されていない全病型の AHP を有する患者と定義した。

2） 有効性解析

<u>多重性</u>

試験全体での第一種の過誤確率を両側 0.05 に制御するため、非盲検下での中間解析（詳細については 2.7.3.1.2.1 項を参照のこと）の有意水準を両側 0.001 に調整して実施するとともに、主要評価項目及び副次評価項目の解析の有意水準を両側 0.049 として固定順序検定を実施した。階層的検定の順序を[5.3.5.1-2-02] 003 試験 SAP に示す。

主要評価項目、副次評価項目及び主な探索的評価項目

主解析

複合発作の AAR を投与群間で比較するため、主要評価項目の主解析を、AIP 患者を対象に負の二項回帰モデルを用いて実施した。負の二項回帰モデルでは、投与群並びに層別因子である 003 試験開始前のヘミン予防投与（あり又はなし）及び過去の AAR（多い又は少ない）を固定効果とした。二重盲検期間を対象にして各被験者の経過時間（単位：年）の対数値を、負の二項回帰モデルのオフセット変数とした。

コンポーネント分析

複合発作を構成する各コンポーネントに対する治療効果の一貫性を評価するため、負の二項回帰モデルを用いてコンポーネント分析を実施した。あるコンポーネントで発作が発現した被験者が 10 例未満であった場合は、負の二項回帰モデルを用いた解析を実施しなかった。

副次評価項目の解析

副次評価項目である AIP 患者での ALA 値及び PBG 値を、各バイオマーカーのベースライン値を連続共変量、層別因子（003 試験参加前のヘミン予防投与の状況及び過去の発作回数）、来院、投与及び来院と投与の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする mixed-effect model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。

AIP 患者でのヘミンの年換算投与回数を、主要評価項目で用いたものと同様の負の二項回帰モデルを用いて解析した。

AHP 患者での複合発作の AAR を、主要評価項目で用いたものと同様の負の二項回帰モデルを用いて解析した。

AIP 患者を対象に、毎日の最悪の疼痛、悪心及び疲労スコアについて、週平均スコアのベースラインから 6 ヵ月間の変化量の曲線下面積及びベースラインから 6 ヵ月間の週平均スコアの平均変化量を、投与群及び層別因子を固定効果並びにベースラインのスコアを共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

SF-12 による PCS について、AIP 患者の Month 6 でのベースラインからの変化量を、ベースラインのスコアを連続共変量とし、投与群、層別因子、来院及び来院と投与の交互作用を固定効果とする MMRM を用いて解析した。

主な探索的評価項目の解析

鎮痛薬の使用、PGIC、PPEQ 及び仕事を欠勤した日数／学校を欠席した日数を記述的に要約した。PGIC については、改善した被験者の割合を投与群間で比較するため、Mantel-Haenszel カイ二乗検定を用いた。

EQ-5D-5L のインデックススコアを、副次評価項目である SF-12 による PCS で用いた方法と同様の MMRM を用いて解析した。

全病型の AHP 患者（FAS）を対象に二重盲検期間に評価した各評価項目について、AIP 患者を対象に用いた方法と同様の方法で解析を実施した。

OLE 期間での評価項目（複合発作及びすべての発作の AAR、ALA 値及び PBG 値、ヘミンの年換算投与回数など）の結果を記述的に要約した。

ALA、PBG 及び疼痛／悪心に関する評価項目の再解析

データベース固定後、Q-Q プロット及び Shapiro-Wilk の正規性検定に基づき、ALA、PBG、疼痛及び悪心に関するデータが MMRM／ANCOVA モデルでの正規性の仮定に反することが判明した。したがって、これらの評価項目の再解析のため、ノンパラメトリックな Wilcoxon 検定を実施し、投与群間の location shift（以下、「投与群間の差の中央値」）を推定した。

AAR、ALA 及び PBG、並びにヘミンの年換算投与回数の被験者内比較

二重盲検期間でプラセボ投与を受け、OLE 期間でギボシラン投与にクロスオーバーした被験者を対象に、AAR、ALA、PBG 及びヘミンの年換算投与回数に対する OLE 期間のギボシラン投与の効果を、二重盲検期間のプラセボ投与と比較して評価するため、被験者内比較を行った。

AAR 及びヘミンの年換算投与回数について、治験期間を主効果、被験者を変量効果とする負の二項回帰モデルを用いて、OLE 期間と二重盲検期間の平均値を比較した。

CR 値を用いて正規化した ALA 及び PBG について、Wilcoxon 符号付き順位和検定を用いて、OLE 期間と二重盲検期間の中央値を比較した。

詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 SAP を参照のこと。

（2） 001 試験 C の統計解析手法

1） 解析対象集団の定義

PD 解析対象集団を対象に PD バイオマーカーを評価した。PD 解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与され、かつ投与後の ALA 及び PBG 測定用の尿検体が 1 検体以上採取されたか、又は投与後の *ALAS1* mRNA 測定用の血液若しくは尿検体が 1 検体以上採取されたすべての被験者を含めた。

安全性解析対象集団を対象に、臨床効果を評価した。安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。被験者を投与群別（プラセボ、ギボシランの各レジメン及びすべてのギボシラン投与被験者の併合）に要約した。

2） 有効性解析

ALA 及び PBG の測定値及びベースラインからの低下率を、各時点で記述的に要約するとともに、発作の発症期間に実施した評価と非発症期間に実施した評価に分けて記述的に要約した。また、規定来院時の ALA 及び PBG の測定値を経時的にプロットした。

ポルフィリン症発作の解析を、2.7.3.1.3.2 項に示した定義に基づき実施した。

投与前観察期間には治験薬を投与しなかったため、全体的な発作発現率を、同一被験者の投与期間 + フォローアップ期間の発作率と投与前観察期間の発作率との間で比較して評価することが可能であった。また、ギボシラン群の被験者とプラセボ群の被験者との比較も行った。

詳細については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 SAP を参照のこと。

（3） 002 試験の統計解析手法

1） 解析対象集団の定義

PD 解析対象集団を対象に、PD バイオマーカーを評価した。PD 解析対象集団には、投与量にかかわらず治験薬を投与され、かつ投与後に PD 解析用の血液検体が 1 検体以上採取されたすべての被験者を含めた。

安全性解析対象集団を対象に、臨床効果を評価した。安全性解析対象集団には、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者を含めた。

2） 有効性解析

ベースラインを、001 試験 C のベースライン値と定義した。尿中 ALA 値及び PBG 値に対するギボシランの長期的作用を、各来院時に評価した。AAR 及びヘミンの年換算投与回数を、先行試験（001 試験 C）での投与群別に要約した。申請予定用量（ギボシラン 2.5 mg/kg QM）投与期間中の AAR 及びヘミンの年換算投与回数を要約した。

ポルフィリン症発作の解析を、2.7.3.1.3.2 項に示した定義に基づき実施した。

2.7.3.1.4.2 001 試験及び 002 試験の有効性に関する縦断的解析

001 試験 C 及び 002 試験（以下、001C/002 試験）で治験薬を 1 回以上投与された AIP 患者を対象に、縦断的解析を実施した。

解析対象集団は、以下のとおりであった。

- 有効性解析対象集団（EAS）：001 試験 C で治験薬（ギボシラン又はプラセボ）を 1 回以上投与され、かつ 002 試験でギボシランを 1 回以上投与されたすべての被験者。
- FAS：001 試験 C で治験薬（ギボシラン又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者。有効性の縦断的解析では、ALA を AAR と関連付ける解析でのみ FAS を使用した。

以下の被験者群を対象とした。

- 001 プラセボ／002 ギボシラン群：001 試験 C でプラセボ、002 試験でギボシランを投与された被験者。
- 001 ギボシラン／002 ギボシラン群：001 試験 C 及び 002 試験の両方でギボシランを投与された被験者。

縦断的解析には以下の期間を含めた。

- 001 試験の投与前観察期間
- 001 試験の投与期間＋フォローアップ期間（6 ヵ月間）
- 002 試験の全体の投与期間：いずれかの用量でギボシランの投与を開始した日以降の期間と定義した。
- 002 試験の申請予定用量投与期間：ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与（承認取得を予定している用量）を開始した日以降の期間と定義した。この期間で得られたデータを解釈する際は、それまでに投与された用量の持ち越し効果を除外することはできない。

ベースラインを、001 試験 C で測定されたベースライン値と定義した。

有効性の評価項目である複合発作、すべての発作及び各コンポーネントの AAR、ヘミンの年換算投与回数並びに尿中 ALA／PBG 値を縦断的に解析した。AAR 及びヘミンの年換算投与回数について、001 試験の投与前観察期間からの低下率を、その他の三つの期間で算出した。尿中 ALA／PBG 値を各来院時点で要約した。