

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 003 試験（ピボタル試験）の結果

003 試験の治験デザインを 2.7.3.1.2.1 項に、統計解析手法を 2.7.3.1.4.1 (1) 項に記述する。データカットオフ日である 20 年 月 日時点のデータに基づく結果を示す。

内訳及びベースライン特性

94 例の AHP 患者（プラセボ群 46 例、ギボシラン群 48 例）が治験薬を投与され、すべての被験者（100%）が Month 6 の来院を完了した。94 例の被験者のうち、非 AIP 患者は 5 例（プラセボ群 3 例 [遺伝子変異が同定されていない AHP 患者 2 例、VP 患者 1 例]、ギボシラン群 2 例 [HCP 患者 1 例、VP 患者 1 例]）であった。ギボシラン群の被験者 1 例（VP 患者）は、ALT が ULN の 8 倍超に増加し、治験実施計画書で規定された投与中止基準に合致したため、治験薬投与を中止した。しかし、本被験者は治験への参加を継続し、Month 6 の来院を完了した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.3 参照)。

平均年齢は 38.8 歳（範囲：19～65 歳）で、被験者の大部分は白人（77.7%）及び女性（89.4%）であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.3.1 参照)。人口統計学的特性は、プラセボ群とギボシラン群で類似していた。

AHP 患者では無作為化前 6 ヶ月の複合発作の AAR は、平均値 11.4 回、中央値 8.0 回であり、被験者の 40.4% でヘミン予防投与が行われていた ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.4.1 参照)。ベースラインの尿中 ALA 値の中央値は 18.49 mmol/mol CR、尿中 PBG 値の中央値は 47.24 mmol/mol CR で、投与群間で類似していた。

全体として、003 試験に組み入れられた被験者 94 例中 93 例が OLE 期間に移行し、治験薬投与を継続した。2 例が OLE 期間中にギボシラン投与を中止したが本治験を継続し、4 例が本治験を中止した ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、10.1 項参照)。

曝露

6 ヶ月間の二重盲検期間で、AHP 患者の治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群でも 5.52 ヶ月であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.7.1 参照)。

二重盲検期間及び OLE 期間で、すべての被験者でのギボシラン投与期間の中央値は 16.84 ヶ月であった（ギボシラン／ギボシラン群 18.77 ヶ月、プラセボ／ギボシラン群 13.52 ヶ月） ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.7.2 参照)。全体として、被験者の 85.1% がギボシランを 12 ヶ月以上投与され、37.2% が 18 ヶ月以上投与された。

治験実施計画書改訂 3 版の実施によって、プラセボ投与からクロスオーバーしてギボシラン 2.5 mg/kg を投与された被験者（プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群）が 29 例となり、ギボシラン 1.25 mg/kg を投与された被験者（プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群）17 例に対して約 2 倍となった。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者での曝露期間（累積曝露期間）の中央値は、ギボシラン 2.5 mg/kg を投与された被験者で 14.55 ヶ月（32.16 人年）、ギボシラン 1.25 mg/kg を投与された被験者で 12.75 ヶ月（17.57 人年）であった。

有効性

事前に規定した評価項目について、二重盲検期間のデータ収集の完全性が高く、バイアスは最小限に抑えられ、有効性の結果の頑健性が裏付けられている ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 44 参照)。有効性の結果の概要を表 2.7.3.2-1 に示す。

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

Endpoint	Measure	AIP Patients	AHP Patients
Primary porphyria attack composite endpoint	Rate ratio (95% CI)	0.26 (0.16, 0.41) p-value=6.040E-09	0.27 (0.17, 0.43) p-value=1.356E-08
Urinary ALA levels at 3 months (mmol/mol CR)	Median of treatment difference (95% CI)	-14.648 (-17.970, -9.626) p-value=1.574E-13	-14.324 (-17.562, -9.649) p-value=5.090E-14 ^a
Urinary ALA levels at 6 months (mmol/mol CR)	Median of treatment difference (95% CI)	-12.802 (-16.096, -7.808) p-value=3.939E-10	-12.117 (-15.689, -7.774) p-value=1.753E-10 ^a
Urinary PBG levels at 6 months (mmol/mol CR)	Median of treatment difference (95% CI)	-27.482 (-34.036, -20.987) p-value=5.924E-10	-27.637 (-33.569, -20.987) p-value=6.872E-10 ^a
Annualized days of hemin use	Rate ratio (95% CI)	0.23 (0.11, 0.45) p-value=2.356E-05	0.26 (0.13, 0.52) p-value=0.0002 ^a
AUC of change from baseline in daily worst pain	Median of treatment difference (95% CI)	-10.067 (-22.833, 0.936) p-value=0.0455	-9.385 (-21.021, 1.224) p-value=0.0613 ^a
AUC of change from baseline in daily worst fatigue	Difference in LS Mean (95% CI)	-6.940 (-19.837, 5.957) p-value=0.2876 ^a	-6.788 (-19.090, 5.514) p-value=0.2759 ^a
AUC of change from baseline in daily worst nausea	Difference in LS Mean (95% CI)	5.492 (-4.000, 14.984) p-value=0.2532 ^a	4.593 (-4.658, 13.844) p-value=0.3266 ^a
Change from baseline in PCS of SF-12 at 6 months	Difference in LS Mean (95% CI)	3.939 (0.592, 7.285) p-value=0.0216 ^a	3.686 (0.408, 6.964) p-value=0.0280 ^a

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; AUC=area under the curve; CI=confidence interval; CR=creatinine; LS Mean=least squares mean; PBG=porphobilinogen; PCS=Physical Component Summary; SF-12=12-item Short-Form Health Survey (version 2).

a) 名目上の p 値

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.4, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.7, Table 14.2.1.8, Table 14.2.1.9, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4, Table 14.2.2.6, Table 14.2.2.7, Table 14.2.2.8, Table 14.4.2.6, Table 14.4.2.5.1, Table 14.4.2.7

二重盲検期間 ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、11.1 項 11.2 項、11.3 項参照)

- ギボシラン投与によって、複合発作の AAR（平均値）に、プラセボ投与と比較して臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な減少が認められ、AIP 患者では 74% (AAR 比 0.26、 $p<0.0001$)、AHP 患者では 73% (AAR 比 0.27、 $p<0.0001$) 減少した。複合発作の減少は、ギボシラン初回投与後に認められ、二重盲検期間中持続した。複合発作の各コンポーネント（重複なし）の解析、

事前に規定した感度分析、事前に規定したすべてのサブグループ解析（年齢、性別、人種、地域、ベースラインの body mass index [BMI]、ヘミン予防投与歴、過去の発作回数、発作を発症していない期間の長期のオピオイド使用歴、発作を発症していない期間の慢性症状の有無）で、ギボシラン投与はプラセボ投与と比較して一貫して優れていた。

- ギボシラン群の AIP 患者の 50.0%及びプラセボ群の AIP 患者の 16.3%で複合発作の発現回数が 0 回であった。
- 複合発作が 1 回以上認められた AIP 患者での AAR（中央値）は、プラセボ群（13.28 回）と比較してギボシラン群（6.23 回）で低かった。
- ギボシラン投与によって、ベースラインで高値であった尿中 ALA 値及び PBG 値が速やか、かつ持続的に低下し、次のギボシラン投与までの間に上昇は認められなかった。
 - AIP 患者では、ギボシラン投与によって、尿中 ALA の中央値に、プラセボ投与と比較して臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な低下が認められ、投与群間の差の中央値は Month 3 で $-14.6 \text{ mmol/mol CR}$ ($p<0.0001$)、Month 6 で $-12.8 \text{ mmol/mol CR}$ ($p<0.0001$) であった。
 - AIP 患者では、ギボシラン投与によって、尿中 PBG の中央値に、プラセボ投与と比較して臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な低下が認められ、投与群間の差の中央値は Month 6 で $-27.5 \text{ mmol/mol CR}$ ($p<0.0001$) であった。
- AIP 患者では、ギボシラン投与によって、ヘミンの年換算投与回数に、プラセボ投与と比較して臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な減少が認められ、投与回数の比は 0.23 ($p<0.0001$) であった。全体として、ギボシラン群の AIP 患者の 54.3%及びプラセボ群の AIP 患者の 23.3%でヘミン投与回数が 0 回であった。
- AIP 患者では、ギボシラン投与によって、毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量の曲線下面積に、プラセボ投与と比較して統計学的に有意な減少が認められた ($p=0.0455$)。ギボシラン群で認められた疼痛スコアの減少は、鎮痛薬（オピオイド、オピオイド以外）の使用がプラセボ群と比較して少ないことに伴うものであった。
- 週平均疲労スコア及び週平均悪心スコアに、ギボシラン群とプラセボ群との間で有意差は認められなかった。
- AIP 患者では、ギボシラン投与によって、Month 6 の SF-12 による PCS のベースラインからの変化量に、プラセボ投与と比較して増加（改善）が認められ（最小二乗平均の差 3.9、名目上の $p=0.0216$ ）、身体機能の改善が示された。
- QoL 及び患者の経験に関する指標は、プラセボ群と比較してギボシラン群で改善した。
 - AIP 患者では、プラセボ群と比較してギボシラン群で、Month 6 の Euro Quality of Life Visual Analog Scale (EQ VAS) スコアに増加が認められた（最小二乗平均の差 5.8）。
 - Month 6 の PGIC で、治験開始時から「非常に大幅に改善した」又は「大幅に改善した」と評価した AIP 患者の割合は、プラセボ群（20.0%）と比較してギボシラン群（61.1%）で高かった。

- AIP 患者では、全般的な患者の経験は、プラセボ群と比較してギボシラン群で改善した。
PPEQ で、機能に対する影響、日常生活動作及び治療に対する満足度が治験開始前から「はるかに良くなった」と回答した AIP 患者の割合は、ギボシラン群で高かった。
- 仕事を欠勤した日数は、プラセボ群と比較してギボシラン群で少なかった。
- ギボシラン群の非 AIP 患者 2 例（VP 患者 1 例、HCP 患者 1 例）では、尿中 ALA 値及び PBG 値のベースラインからの低下は、ギボシラン群の AIP 患者と同程度であった。複合発作の AAR は、ギボシラン群の AIP 患者で認められた AAR の範囲内であった。

Month 18 での結果 ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、11.1 項参照)

Month 18 での結果から、ギボシランの継続投与は以下の効果をもたらすことが示された。

- 複合発作の AAR の減少の持続（持続的な改善）
- 尿中 ALA 値及び PBG 値の安定した変動のない低下の持続
- ヘミンの投与回数の減少の持続（持続的な改善）
- 疼痛の減少及び毎日の最悪疼痛スコアの週平均値の減少の持続（疼痛スコアの変化はオピオイド鎮痛薬の使用の減少に伴って認められた）
- 悪心及び疲労に意味のある変化なし
- SF-12 による PCS スコアに基づく身体機能の改善の持続
- EQ-5D-5L 及び EQ VAS の項目に基づく QoL の改善の持続及び増強
- PGIC に基づく健康に対する患者の全般的印象の改善の持続及び更なる改善
- PPEQ に基づく機能状態、日常生活動作及び治療満足度の改善の持続及び更なる改善
- 過去 4 週間の欠勤日数の減少の持続及び更なる減少

OLE 期間でプラセボ投与からギボシラン投与にクロスオーバーした被験者では、二重盲検期間にギボシランを投与された被験者と同様に、複合発作の AAR の減少、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下、ヘミンの使用、疼痛スコア及び鎮痛薬の使用の減少、並びに SF-12 による PCS、EQ-5D-5L、EQ VAS の項目、PGIC、PPEQ 及び欠勤日数の改善が認められた。

プラセボ投与からギボシラン投与にクロスオーバーした被験者の結果から、複合発作の AAR の減少、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下並びにヘミンの使用の減少の程度は、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群と比較してプラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群で大きいことが示された。

非 AIP 患者でも、ギボシラン投与によって、AIP 患者で認められた範囲内で尿中 ALA 値及び PBG 値が低下し、それに伴って複合発作の AAR が減少した。

003 試験のすべての結果を[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1 及び[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2 に示す。

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

001 試験 C の治験デザインを 2.7.3.1.2.2 項に、統計解析手法を 2.7.3.1.4.1（2）項に示す。

内訳及びベースライン特性

17 例の AIP 患者（プラセボ群 4 例、全ギボシラン群 13 例）が治験薬を投与され、16 例（94.1%）が治験薬投与を完了し（計画された治験薬投与をすべて受けた）、治験を完了した（プラセボ群の 100%、全ギボシラン群の 92.3%）（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.1-1.4 参照）。ギボシラン群（5.0 mg/kg QM 投与）の被験者 1 例（5.9%）は、死亡に至った重篤な有害事象（治験薬と「おそら

く関連なし」) が認められたため治験を中止した。本被験者には、計画していた4回の投与のうち3回の投与が行われた(詳細については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、12.2.1 項を参照のこと)。

安全性解析対象集団(17例)の平均年齢は37歳(範囲:21～61歳)で、被験者の大部分は男性(81.8%)及び女性(88.2%)であった([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.1-2.4 参照)。被験者の大部分がUS(58.8%)及びスウェーデン(35.3%)で組み入れられた。9種類の遺伝子変異型が認められ、そのうち多く認められたのはc.517C>T(23.5%)、c.593G>A(17.6%)、c.77G>A(11.8%)及びIVS10+1G>A(11.8%)であった([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.1-2.4 参照)。人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった。

ベースラインのポルフィリン症の疾患特性に、プラセボ群と全ギボシラン群との間で大きな違いはなかった([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.1-3.1 参照)。治験薬投与前12ヵ月間の発作回数の中央値は、全体で10回(範囲:0～50回)であり、全ギボシラン群で9回、プラセボ群で10回であった。

曝露

17例の被験者がプラセボ、ギボシラン 2.5 mg/kg 又は 5.0 mg/kg をQM 又は Q3M で投与された([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.3.4.4-1.3 参照)。4例がプラセボ、3例がギボシラン 2.5 mg/kg QM、3例がギボシラン 2.5 mg/kg Q3M、3例がギボシラン 5.0 mg/kg QM、4例がギボシラン 5.0 mg/kg Q3M を投与された。投与回数の平均値(中央値)は、プラセボ群で3.0回(3.0回)、全ギボシラン群で2.8回(2.0回)であった。投与期間の平均値は、プラセボ群で3.29ヵ月、全ギボシラン群で3.13ヵ月であった。

全体として、すべての被験者に治験薬投与が行われ、このうち16例が予定していたすべての治験薬投与を完了した([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.3.4.4-1.1、Table 14.3.4.4-1.2、Table 14.3.4.4-1.3 参照)。ギボシラン 5.0 mg/kg QM 群の被験者1例が、計画された4回の投与のうち最初の3回は予定どおりQM投与を受けたが、死亡に至った重篤な有害事象が認められたため、4回目の投与は行われなかった([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、12.2.1 項参照)。

有効性の結果

AIP患者では、ギボシラン投与によって尿中ALA値及びPBG値が速やかに、用量依存的かつ持続的に低下した。また、全ギボシラン群(すべての用量のギボシラン群を併合した投与群)では、プラセボ群と比較して、複合発作のAAR及びヘミンの使用(ヘミン投与回数及びヘミンの年換算投与回数)に臨床的に意味のある減少が認められ、その減少の程度はQM投与で大きかった。

- ・ 尿中ALA値及びPBG値([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、11.2.1.3 項参照)
 - － ベースラインの尿中ALA値は約17.8 mmol/mol CR、尿中PBG値は約47.0 mmol/mol CRであった。
 - － ベースラインからDay 168(早期終了)までの時点で、ギボシラン投与によって尿中ALA値及びPBG値がおおむね用量依存的に低下した。投与開始後1ヵ月からDay 168まで、ギボシラン 2.5 又は 5.0 mg/kg QM 投与によって、Q3M 投与と比較して大幅かつ持続的に尿中ALA値及びPBG値が低下した(明らかなピークアウト変動及び次のギボシラン投与までの間に上昇は認められなかった)。Day 84での尿中ALA値及びPBG値の低下(ベースラインから90%超の低下)は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群と 5.0 mg/kg QM 群で同程度であっ

た。Day 84 では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群のすべての被験者で尿中 ALA 値が ULN の 1.5 倍未満に低下し、被験者の 33%で尿中 PBG 値が ULN の 1.5 倍未満に低下した。

- AIP 患者では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群及び 5.0 mg/kg QM 群のいずれも、尿中 ALA 及び PBG の平均値に 90%超の持続的な低下が認められ、AAR 及び自宅でのヘミン投与に臨床的に意味のある減少が認められた。尿中 ALA 値の低下及び AAR の減少には、5.0 mg/kg 群で 2.5 mg/kg 群と比較して臨床的に意味のある更なる改善は認められなかった。
- ・ 複合発作の AAR ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、11.2.2.1 項参照)
 - ギボシラン投与によって、AAR がプラセボ投与と比較して 56.9%減少した。投与期間 + フォローアップ期間の AAR は、投与前観察期間と比較して全ギボシラン群で 55.8%減少し、プラセボ群で 17.6%減少した。
 - QM 投与では Q3M 投与と比較して臨床効果が大きく、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、AAR がプラセボ投与と比較して 82.6%減少した。
 - 尿中 ALA 値の低下と AAR との間に関連が認められ、尿中 ALA 値のベースラインからの低下が 75%を超えた時点で AAR が最小となった。
- ・ ヘミン投与 ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、11.2.2.2 項参照)
 - ギボシラン投与によって、ヘミンの年換算投与回数がプラセボ投与と比較して 48.3%減少した（投与期間 + フォローアップ期間でプラセボ群 23.4 回、全ギボシラン群 12.1 回）。投与期間 + フォローアップ期間のヘミンの年換算投与回数は、投与前観察期間と比較して全ギボシラン群で平均 64.1%減少し、プラセボ群で平均 34.3%減少した。
 - QM 投与では Q3M 投与と比較して臨床効果が大きく、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、ヘミンの年換算投与回数がプラセボ投与と比較して 87.6%減少した。

001 試験 C のすべての結果を[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR に示す。

2.7.3.2.3 002 試験（有効性を裏付ける試験）の結果

002 試験の治験デザインを 2.7.3.1.2.3 項に、統計解析手法を 2.7.3.1.4.1 (3) 項に記述する。いずれの結果も、データカットオフ日である 20 年 月 日時点のデータである。

内訳及びベースライン特性

001 試験 C で治験薬を投与された 16 例の被験者が、002 試験で引き続き治験薬を投与された。内訳は、001 試験 C でプラセボを投与された被験者が 4 例、ギボシランを投与されていた被験者が 12 例であった。データカットオフの時点で、1 例が治験薬の効果欠如のため投与を中止した後に本治験を中止し、1 例が重篤な有害事象であるアナフィラキシー反応を発現したため本治験を中止した（詳細については[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.2.3.3 項を参照のこと）。

ベースライン特性、人口統計学的特性、病歴及び薬剤投与歴は 001 試験 C と一致しており、001 試験 C でプラセボを投与された後に 002 試験に参加した被験者と、001 試験 C でギボシランを投与された後に 002 試験に参加した被験者の間でおおむね類似していた。

曝露

001 試験 C から 002 試験に移行した被験者の初期投与量は異なった。002 試験への組入れ後、9 例がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を開始し、本治験期間を通してこの用量を継続した。7 例がギボシ

ラン 5.0 mg/kg QM 投与又は 5.0 mg/kg Q3M 投与を開始した。その後、7 例すべての被験者が 2.5 mg/kg QM 投与に切り替えた。

002 試験では、データカットオフの時点で、全ギボシラン投与期間の中央値は約 31 ヶ月、累積曝露期間は 37.25 人年であり、ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者の累積曝露期間は 33.49 人年であった。いずれの投与群でも大部分の被験者に対してギボシランが 30 ヶ月以上投与された。

有効性の結果

002 試験では、先行試験である 001 試験 C で認められた効果がギボシランの継続投与によって持続し、尿中 ALA 値及び PBG 値の大幅かつ持続的な低下、AAR 及びヘミン投与の減少など、臨床効果に関する指標の改善がみられた。

- 尿中 ALA 値及び PBG 値 ([5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、11.2.4 項参照)
 - ギボシラン 2.5 mg/kg QM の長期投与によって、Month 33 までの各時点で、疾患の要因である尿中 ALA 値及び PBG 値（測定値及びベースラインからの低下率）は安定して低下した。
- AAR ([5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、11.2.5.1 項参照)
 - ギボシラン 2.5 mg/kg QM の長期投与によって、複合発作の AAR の平均値は 0.5 回に減少し、001 試験 C のベースラインから 97.3%減少した。すべての発作の AAR も減少し、一貫した効果が認められた。
 - 複合発作の各コンポーネントでも、AAR の平均値は 001 試験 C のベースラインと比較して減少し、入院を要した発作で 94.4%、緊急受診を要した発作で 97.5%、自宅でのヘミン IV 投与を要した発作で 99.4%減少した。
 - ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって発作の減少は持続した。Month 37 まで月ごとの複合発作の回数及びすべての発作の回数の変動はわずかであったが、複合発作の AAR の平均値は 001 試験 C のベースラインと比較して減少し、投与開始後 6 ヶ月で 93.0%の減少、6 ヶ月経過以降で 98.6%の減少が認められたことから、ギボシラン継続投与が複合発作の AAR の平均値を更に減少させた可能性が示唆された。
 - 002 試験での複合発作及びすべての発作の AAR は、001 試験 C で割り付けられた投与レジメン（プラセボ又はギボシラン）にかかわらず、減少した。
- ヘミンの使用 ([5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、11.2.5.2 項参照)
 - ギボシラン 2.5 mg/kg QM の長期投与によって、ヘミンの年換算投与回数は 001 試験 C のベースラインと比較して 96.5%減少した。
 - 002 試験でのヘミンの年換算投与回数は、001 試験 C で割り付けられた投与レジメン（プラセボ又はギボシラン）にかかわらず、減少した。
- QoL ([5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、11.2.5.3 項参照)
 - ギボシランの Month 24 までの投与によって、被験者報告による EQ VAS スコアはベースラインから 15.5 ポイント増加（改善）した。がん、関節リウマチ、クローン病又は慢性閉塞性肺疾患など他の慢性疾患に関する公表文献に基づき、臨床的に意味のある最小変化量 (MCID) は 3～8 ポイントと考えられている。

- ギボシラン投与によって、最も大きな影響があった健康関連の項目（痛み／不快感、普段の活動、不安／ふさぎ込み）で、良好な傾向が認められ、Month 24 の EQ-5D-5L 評価で健康関連の項目の問題を報告した被験者の割合は、ベースラインから低下した。
- 002 試験では、BPI 評価による過去 1 週間の平均疼痛スコアを Month 24 と治験開始時との間で比較したところ、ギボシラン投与によって過去 1 週間の平均疼痛スコアが減少（改善）したことが示された。

002 試験のすべての結果を[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2 に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ギボシランの有効性は、適切な対照を置き、よく管理された第 III 相ピボタル試験（003 試験）の二重盲検期間から得られたデータに基づき主に示されており、第 I 相 001 試験 C、第 I/II 相 002 試験、001C/002 試験の縦断的な併合及び 003 試験の OLE 期間から得られたデータによって裏付けられている。001 試験 C と 002 試験で投与レジメンが異なり、薬剤曝露量にも差があることから、003 試験のデータを 001 試験 C 又は 002 試験のデータと併合しなかった。003 試験と 001 試験 C はいずれもプラセボ対照試験であり、フォローアップ期間も同程度であることから、本項では、ピボタル試験である 003 試験の二重盲検期間の人口統計学的データ及び有効性データを個別に提示するとともに、001 試験 C と並列して提示する。001 試験 C の有効性データについては、主にギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与又はプラセボ投与に割り付けられた被験者での結果を示す。また、ギボシランの有効性を更に裏付けるため、003 試験でプラセボ投与からクロスオーバーした被験者での有効性データを示す。

2.7.3.3.1 治験対象集団の比較

2.7.3.3.1.1 内訳及び曝露

003 試験では、94 例の AHP 患者が無作為化され、46 例がプラセボ投与、48 例がギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に割り付けられた。94 例の被験者のうち、非 AIP 患者は 5 例（プラセボ群 3 例 [遺伝子変異が同定されていない AHP 患者 2 例、VP 患者 1 例]、ギボシラン群 2 例 [HCP 患者 1 例、VP 患者 1 例]）であった。すべての被験者が Month 6 の来院（6 ヶ月間の二重盲検期間）を完了した。ギボシラン群の被験者 1 例（VP 患者）は、治験実施計画書で規定された投与中止基準（ALT が ULN の 8 倍超に増加）に合致したため、治験薬投与を中止したが、本被験者は治験中止前に Month 6 の来院を完了した。二重盲検期間の治験薬曝露期間の合計は、プラセボ群とギボシラン群で同程度であった（表 2.7.3.3-1）。

003 試験の OLE 期間中に、6 例が治験薬投与を中止し、このうち 4 例は本治験を中止した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、10.1 項参照）。治験実施計画書改訂 3 版の実施によって、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群が 29 例となり、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群 17 例に対して約 2 倍となった。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者での曝露期間（累積曝露期間）の中央値は、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 14.55 ヶ月（32.16 人年）、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群で 12.75 ヶ月（17.57 人年）であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.7.2 参照）。

001 試験 C では、17 例の AIP 患者が無作為化され、そのうち 4 例はプラセボ投与、3 例はギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与、10 例はその他のギボシラン投与に割り付けられた。プラセボ群のすべての被

験者及びギボシラン 2.5 mg/kg QM 群のすべての被験者を含む 16 例が本治験（投与期間＋フォローアップ期間）を完了した。治験薬曝露期間の合計は、プラセボ群とギボシラン 2.5 mg/kg QM 群で同程度であった。

表 2.7.3.3-1 003 試験及び 001 試験 C：内訳及び曝露

	Study 003 6-month DB Period			Study 001C		
	Placebo (N=46)	Givosiran 2.5 mg/kg QM (N=48)	Overall (N=94)	Placebo (N=4)	Givosiran 2.5 mg/kg QM (N=3)	All Givosiran (N=13)
Total number of patients, n (%)						
Randomized	46 (100.0)	48 (100.0)	94 (100.0)	4 (100)	3 (100)	13 (100)
Treated	46 (100.0)	48 (100.0)	94 (100.0)	4 (100)	3 (100)	13 (100)
Completed the Month 6 visit of 6-month DB period	46 (100.0)	48 (100.0)	94 (100.0)	NA	NA	NA
Completed study	NA	NA	NA	4 (100)	3 (100)	12 (92.3)
Discontinued treatment	0	1 (2.1)	1 (1.1)	NA	NA	NA
Withdrew from study before the Month 6 visit	0	0	0	0	0	1 (7.7)
Withdrew from study after the Month 6 visit and did not continue into the OLE period	0	1 (2.1)	1 (1.1)	NA	NA	NA
Total duration of study drug exposure (months), mean (SD)	5.50 (0.15)	5.51 (0.45)	NA	3.29 (0.27)	3.04 (0.0)	3.13 (0.48)
Total exposure to givosiran (mg), mean (SD)	0	953.91 (239.23)	NA	0	853.47 (154.67)	776.92 (381.90)

Abbreviations: DB=double-blind; NA=not available; OLE=open-label extension; QM=once monthly; SD=standard deviation.

注：データカットオフ日時点で 003 試験は進行中であり、治験を完了した被験者はいなかった。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Table 14.1-1.4, Table 14.3.4.4-1.3; [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2, Table 14.1.7.1.

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

003 試験に組み入れられた被験者の年齢は、001 試験 C に組み入れられた被験者と同程度であり、いずれの試験でも、女性の割合が男性よりも高かった（表 2.7.3.3-2）。003 試験ではアジア人の割合が 001 試験 C よりも高かった。

003 試験では大部分の被験者が欧州（44.9%）及び北米（37.1%）で組み入れられ、001 試験 C では大部分の被験者が US（58.8%）及びスウェーデン（35.3%）で組み入れられた（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.1-2.4、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.3.1 参照）。

全体として、これらの人口統計学的特性は本疾患の疫学と一致しており、臨床医が包括的に診療を行う機会のある AHP 患者集団を反映していた。

表 2.7.3.3-2 003 試験及び 001 試験 C : 人口統計学的特性

Parameter	Study 003			Study 001C		
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Overall (N=94)	Placebo (N=4)	Givosiran 2.5 mg/kg QM (N=3)	All Givosiran (N=13)
Age, years, mean (SD)	37.4 (10.5)	40.1 (12.1)	38.8 (11.4)	43 (13.6)	30 (10.7)	35 (11.1)
Sex, n (%)						
Male	5 (10.9)	5 (10.4)	10 (10.6)	■(■)	■	■
Female	41 (89.1)	43 (89.6)	84 (89.4)	■(■)	■(■)	■(■)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.49 (6.38)	24.31 (5.15)	24.89 (5.78)	31.0 (4.55)	29.3 (6.35)	27.1 (5.80)
Race, n (%)						
White/Caucasian	34 (73.9)	39 (81.3)	73 (77.7)	■(■)	■(■)	■(■)
Black or African American	1 (2.2)	0	1 (1.1)	■	■	■(■)
Asian	7 (15.2)	8 (16.7)	15 (16.0)	■	■	■(■)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (2.2)	0	1 (1.1)	■	■	■
Other	2 (4.3)	1 (2.1)	3 (3.2)	■	■	■
More than 1 race	1 (2.2)	0	1 (1.1)	■	■	■

Abbreviations: BMI=body mass index; QM=once monthly; SD=standard deviation.

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Table 14.1-2.4; [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.1.3.1.

2.7.3.3.1.3 ベースラインの疾患特性

003 試験及び 001 試験 C に組み入れられた被験者のベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-3 及び以下の要約に示す。ベースラインの疾患特性は、一般的な AHP 患者集団の特性を反映していた。

- 003 試験に組み入れられた被験者のうち、89 例は遺伝子変異が同定された AIP 患者、5 例は非 AIP 患者であり、001 試験 C では 17 例の被験者すべてが AIP 患者であった。
- 遺伝子変異の種類は、003 試験で 64 種類、001 試験 C で 8 種類であり、最も多く認められた遺伝子変異は *HMBS* の c.517C>T 変異 (003 試験で 12.8%、001 試験 C で 4.3%) 及び *HMBS* の c.593G>A 変異 (003 試験で 1.1%、001 試験 C で 56.5%) であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.3.3、[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.1-2.3 参照)。c.593 変異体はスウェーデン及びノルウェーでよく認められる創始者変異であり、c.593 変異体が認められた被験者の割合は、003 試験よりも 001 試験 C で高かった。この結果は、001 試験 C でのスウェーデン人被験者の割合 (35.3%、[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.1-2.3) が、003 試験での割合 (3.2%、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.2.1 参照) よりも高かったことと一致していた。この遺伝子変異体に固有の表現型との関連はなく、一般的にポルフィリン症の遺伝子変異として同定された変異体で、遺伝子型と表現型の関連は強くない³⁴。
- いずれの試験でもベースラインの疾患活動性は高く、過去の複合発作の AAR は、003 試験で平均 11.4 回、001 試験 C の投与前観察期間で平均 16.9 回であった。
- 治験組入れ前にヘミン予防投与が行われていた被験者の割合は、両試験で同程度であった (003 試験で 40.4%、001 試験 C で 47.1%)。
- ベースラインの尿中 ALA 値及び PBG 値は ULN を超えて顕著に高く (尿中 ALA 値の ULN 1.47 mmol/mol CR、尿中 PBG 値の ULN 0.137 mmol/mol CR、[5.3.5.4-2] 「Analysis of Urinary 5-Aminolevulinic Acid (ALA) and Porphobilinogen (PBG) Levels in Healthy Subjects」参照)、003 試験と 001 試験 C との間で同程度であり、各試験のプラセボ群とギボシラン群との間で同程度であった。

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

Parameter	Study 003 (N=94)	Study 001C (N=17)
Prior hemin prophylaxis regimen, n (%)	38 (40.4)	8 (47.1)
Baseline AAR of composite attacks ^a , mean (SD)	11.4 (9.1)	16.9 (3.27)
ALA (mmol/mol CR), mean (SD)	18.49 (14.05)	17.831 (12.960)
PBG (mmol/mol CR), mean (SD)	47.24 (29.88)	47.036 (21.649)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PBG=porphobilinogen; SD=standard deviation.

a) 003 試験のベースラインでの複合発作の発現回数は、無作為化前 6 ヶ月間における発現回数とした。001 試験 C では、投与前観察期間に前向きに収集した発作回数を、ベースラインにおける複合発作の発現回数とした。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.1.4.1; [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Table 14.1-3.1, Table 14.2.2-1.5.1,

Table 14.2.2-1.1.3.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、AHP 患者並びに AIP 患者及び非 AIP 患者のサブグループを対象とした臨床的有効性（複合発作の AAR、ALA 及び PBG の減少、ヘミンの年換算投与回数、PRO/QoL 及び患者の経験）に対するギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与の効果に関するデータを示す。003 試験の主要評価項目及び副次評価項目について、非 AIP 患者 5 例から得られた結果を記述的に示す。非 AIP 患者での有効性及び安全性についての考察を[2.5.6]項に示す。

本項には、プラセボ投与からギボシラン投与にクロスオーバーした被験者のデータを示す。二重盲検期間にプラセボ投与に割り付けられ、OLE 期間にギボシラン投与にクロスオーバーした被験者では、盲検下でのプラセボ投与と OLE 期間のギボシラン投与を被験者内で比較することによって、その他の補助的なエビデンスが得られる。003 試験の OLE 期間、002 試験及び 001C/002 試験の縦断的解析で示された、ギボシランの 6 ヶ月を超える継続投与による長期有効性を 2.7.3.5 項で考察する。

2.7.3.3.2.1 ポルフィリン症発作

ポルフィリン症複合発作を、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要したポルフィリン症発作とする。発作の定義及び説明については 2.7.3.1.3.2 項を参照のこと。

二つのプラセボ対照試験（003 試験及び 001 試験 C）では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、複合発作の AAR 減少に、プラセボ投与と比較して臨床的に意味のある効果が一貫して認められた（表 2.7.3.3-4、表 2.7.3.3-9）。

003 試験の負の二項回帰モデルを用いた解析では、ギボシラン投与によって、複合発作の AAR（平均値）に、プラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が認められ、AAR 比は AIP 患者で 0.26 ($p<0.0001$)、AHP 患者で 0.27 ($p<0.0001$) であった（表 2.7.3.3-4）。AIP 患者及び AHP 患者のいずれも、AAR の中央値はギボシラン群で 1.04 回、プラセボ群で 10.7 回であった。全体として、ギボシラン群の AIP 患者の 50.0%及びプラセボ群の AIP 患者の 16.3%では、複合発作の発現回数は 0 回であり、AHP 患者でも同様の結果がみられた。

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 ー負の二項回帰（FAS）

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Total number of attacks	284	83	297	90
Total follow-up time (years)	19.9	21.5	21.2	22.4
Number of patients with 0 attacks, n (%)	7 (16.3)	23 (50.0)	8 (17.4)	24 (50.0)
Median AAR (Q1, Q3)	10.68 (2.24, 26.09)	1.04 (0.00, 6.23)	10.65 (2.24, 25.93)	1.04 (0.00, 6.35)
Mean AAR (95% CI)	12.52 (9.35, 16.76)	3.22 (2.25, 4.59)	12.26 (9.22, 16.29)	3.35 (2.37, 4.74)
Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.26 (0.16, 0.41)		0.27 (0.17, 0.43)
p-value		6.040E-09		1.356E-08

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute hepatic porphyria; CI=confidence interval;

FAS=Full Analysis Set; IV=intravenous; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

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

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

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

AIP 患者及び AHP 患者のいずれでも、複合発作を構成する各コンポーネントに対して、プラセボ投与と比較したギボシランの効果は一貫していた（表 2.7.3.3-5）。

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）

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

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval;

FAS=Full Analysis Set; IV=intravenous; N=number of patients in treatment group.

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

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

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

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

複合発作が 1 回以上認められた AIP 患者では、AAR の中央値は、プラセボ群と比較してギボシラン群で小さかった（表 2.7.3.3-6）。AHP 患者でも同様の結果がみられた。各被験者での複合発作の AAR を[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Figure 14.4.2.7 に示す。

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)

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=36)	Givosiran (N=23)	Placebo (N=38)	Givosiran (N=24)
Median AAR (Q1, Q3)	13.28 (6.56, 26.89)	6.23 (2.17, 11.20)	13.28 (6.64, 26.73)	6.35 (2.95, 13.17)
Mean AAR	17.1	7.7	16.9	8.0

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; FAS=Full Analysis Set;

IV=intravenous; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

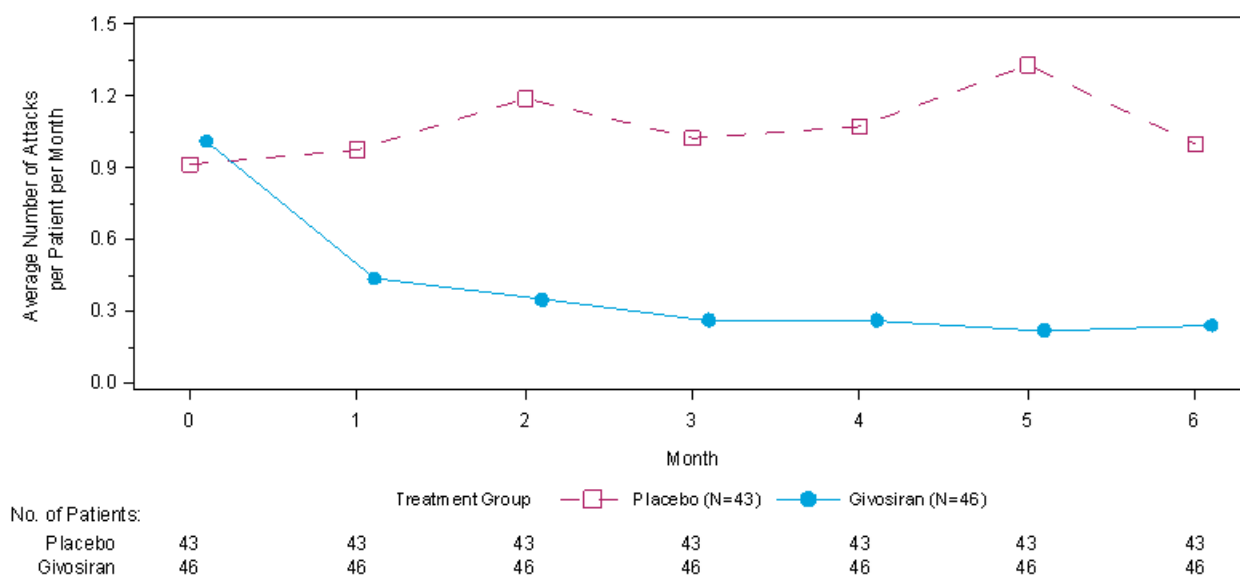
注：複合発作を、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作とした。

注：AAR の中央値を各被験者の AAR に基づき算出した。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.4.2.4.

二重盲検期間にギボシランを投与された AIP 患者では、プラセボを投与された AIP 患者と比較して、初回投与後に複合発作が速やか、かつ持続的に減少した（図 2.7.3.3-1）。プラセボを投与された AIP 患者では、発作回数は一定の値で推移した。AHP 患者でも同様の結果がみられた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Figure 14.2.3.3.2 参照）。

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 ヶ月平均複合発作発現回数 (FAS_{AIP})



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set.

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

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

003 試験では、二重盲検期間のプラセボ投与から OLE 期間のギボシラン投与にクロスオーバーした AHP 患者を対象に被験者内比較を行った。OLE 期間にプラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者では、複合発作の AAR の平均値が、二重盲検期間に 14.01 回であったが、OLE 期間のギボシラン投与によって 2.49 回に減少した（82%の減少、表 2.7.3.3-7）。さらに、プラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者では、OLE 期間に 1 例当たりの 1 ヶ月平均複合発作発現回数が速やか、かつ持続的に減少し、その経過は二重盲検期間にギボシランを投与された被験者で認められた経過と類似していた（図 2.7.3.5-1）。

AAR の平均値は、プラセボ/ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 85%減少、プラセボ/ギボシラン 1.25 mg/kg 群で 74%減少し、1.25 mg/kg 投与と比較して 2.5 mg/kg 投与で減少の程度が大きかった（表 2.7.3.3-7）。

被験者内比較に基づくこれらの結果から、ギボシランの複合発作に対する有効性が認められ、その効果はギボシラン 2.5 mg/kg 投与でより大きいことが裏付けられた。

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）

	Placebo/ Givosiran 2.5 mg/kg (N=29)		Placebo/ Givosiran 1.25 mg/kg (N=17)		Placebo/ Givosiran (N=46)	
	6m-DB Period	OLE Period	6m-DB Period	OLE Period	6m-DB Period	OLE Period
Total number of attacks	206	67	91	54	297	121
Total follow-up time (years)	13.4	32.0	7.9	17.6	21.2	49.6
Mean AAR	15.37	2.18	11.68	3.00	14.01	2.49
Median AAR (Q1, Q3)	12.74 (4.40, 25.93)	1.66 (0.00, 2.85)	6.64 (0.00, 15.97)	0.94 (0.00, 4.06)	10.65 (2.24, 25.93)	1.62 (0.00, 2.94)
Difference in intra-patient comparison ^a						
AAR rate ratio (OLE AAR vs DB AAR)		0.15		0.26		0.18
95% CI		0.09, 0.23		0.16, 0.41		0.13, 0.25

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; CI=confidence interval; DB=double-blind; OLE=open-label extension; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

注：1 例の被験者（被験者番号 ████████）ではギボシラン投与後のフォローアップ期間が 85 日未満であったため、本被験者を記述的要約から除外したが、負の二項回帰モデルによる解析には含めた。

a) 二重盲検期間の AAR に対する OLE 期間の AAR を比較するため、AAR 比とその 95% CI 及び p 値を算出した。算出にあたっては、期間を固定効果及び被験者を可変型作業用相関行列による変量効果とする負の二項回帰モデルを用いた。なお、経過期間の対数をオフセット変数とした。AAR 比が 1 未満の場合、OLE 期間での結果が良好であることを示す。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Table 14.2.6.1.

非 AIP 患者の複合発作の AAR を表 2.7.3.3-8 に示す。非 AIP 患者ではいずれも、ギボシラン投与によって複合発作の AAR が減少した。

表 2.7.3.3-8 003 試験：非 AIP 患者の被験者の複合発作の AAR

	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran	
	VP (Patient [redacted])	AHP Without Identified Mutation (Patient [redacted])	AHP Without Identified Mutation (Patient [redacted])	VP (Patient [redacted])	HCP (Patient [redacted])
Historical AAR	6	10	4	6	16
6-month DB period	6.8	21.6	0	0	15.2
During givosiran treatment	1.7	1 ^a	0	0	8.3

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; DB=double-blind;

HCP=hereditary coproporphyria; VP=variegate porphyria.

注：被験者番号 [redacted] は二重盲検期間の後に本治験を中止した。被験者番号 [redacted] は Day 197（ギボシラン投与 29 日目）に治験薬投与を中止し、Day 224（ギボシラン投与 56 日目）に本治験を中止した。

a) AAR ではなく発作回数を示す。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.1.1, Listing 16.2.6.1.2.

ギボシラン投与の有効性は、すべての発作（2.7.3.1.3.2 項で定義されている）を対象とした場合でも認められた。003 試験で二重盲検期間にギボシランを投与された AIP 患者では、すべての発作の AAR の中央値はプラセボ投与と比較して 68.3%減少し（プラセボ群 10.74 回に対してギボシラン群 2.14 回）、AHP 患者でも同様の効果がみられた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1, Table 14.2.4.2.1 参照）。

001 試験 C の投与期間＋フォローアップ期間では、プラセボ投与と比較してギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で複合発作の AAR、入院を要した発作及び緊急受診を要した発作の AAR が減少し、臨床的に意味のある効果が認められた（表 2.7.3.3-9）。自宅でのヘミン IV 投与を要した発作はいずれの投与群でも認められなかった。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、すべての発作の AAR はプラセボ投与と比較して 61.1%減少した（プラセボ群で 16.7 回、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群で 6.5 回）

（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR, Table 14.2.2-1.5.1 参照）。また、001 試験 C のプラセボ投与から 002 試験のギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与にクロスオーバーした被験者 4 例で複合発作の AAR が減少したことから、臨床的に意味のある効果が裏付けられた（[5.3.5.3-2] Integrated Summary of Efficacy [ISE] 2, Listing 1.1, 2.7.3.5.2.1 項参照）。

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)

	Placebo (N=4)	Givosiran 2.5 mg/kg QM (N=3)
Total follow-up time (years)	1.92	1.39
Composite attacks		
Number of attacks	32	4
Mean AAR (SE)	16.7 (4.97)	2.9 (1.91)
Percent difference from placebo (%)		-82.6
Attacks requiring hospitalization		
Number of attacks	3	0
Mean AAR (SE)	1.6 (0.50)	0 (0.0)
Percent difference from placebo (%)		-100
Attacks requiring urgent healthcare visit		
Number of attacks	29	4
Mean AAR (SE)	15.1 (5.00)	2.9 (1.91)
Percent difference from placebo (%)		-80.8
Attacks requiring IV hemin administration at home		
Number of attacks	0	0
Mean AAR (SE)	0 (0.0)	0 (0.0)
Percent difference from placebo (%)		-

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; IV=intravenous; QM=once monthly; SE=standard error.

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

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Table 14.2.2-1.5.1.

2.7.3.3.2.2 ALA

二つのプラセボ対照試験（003 試験及び 001 試験 C）で、ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者の Month 3 及び Month 6 の尿中 ALA 値に低下が認められ、その低下の程度は両試験で同程度であった。

003 試験でギボシランを投与された AIP 患者では、プラセボを投与された被験者と比較して尿中 ALA 値の中央値に臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な低下が認められ、投与群間の差の中央値は Month 3 で -14.6 mmol/mol CR ($p<0.0001$)、Month 6 で -12.8 mmol/mol CR ($p<0.0001$) であった（表 2.7.3.3-10）。この結果は、Month 3 及び Month 6 に AHP 患者でみられた結果と一致していた。

表 2.7.3.3-10 003 試験：Month 3 及び Month 6 の尿中 ALA 値 (mmol/mol CR)

ーノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定 (FAS)

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline, median (Q1, Q3)	15.664 (9.067, 24.641)	16.380 (9.418, 23.460)	15.675 (9.067, 24.208)	16.380 (9.333, 23.401)
Month 3				
Median (Q1, Q3)	15.652 (7.512, 28.860)	0.775 (0.475, 1.702)	15.535 (7.512, 26.194)	0.764 (0.472, 1.702)
Median of treatment difference (givosiran-placebo) ^a		-14.648		-14.324
95% CI ^a		-17.970, -9.626		-17.562, -9.649
p-value ^b		1.574E-13		5.090E-14 ^c
Month 6				
Median (Q1, Q3)	16.154 (7.968, 22.966)	1.294 (0.892, 4.560)	16.124 (7.968, 21.929)	1.284 (0.759, 4.560)
Median of treatment difference (givosiran-placebo) ^a		-12.802		-12.117
95% CI ^a		-16.096, -7.808		-15.689, -7.774
p-value ^b		3.939E-10		1.753E-10 ^c

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CI=confidence interval;

CR=creatinine; FAS=Full Analysis Set; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

a) Hodges-Lehmann 法によって推定した。

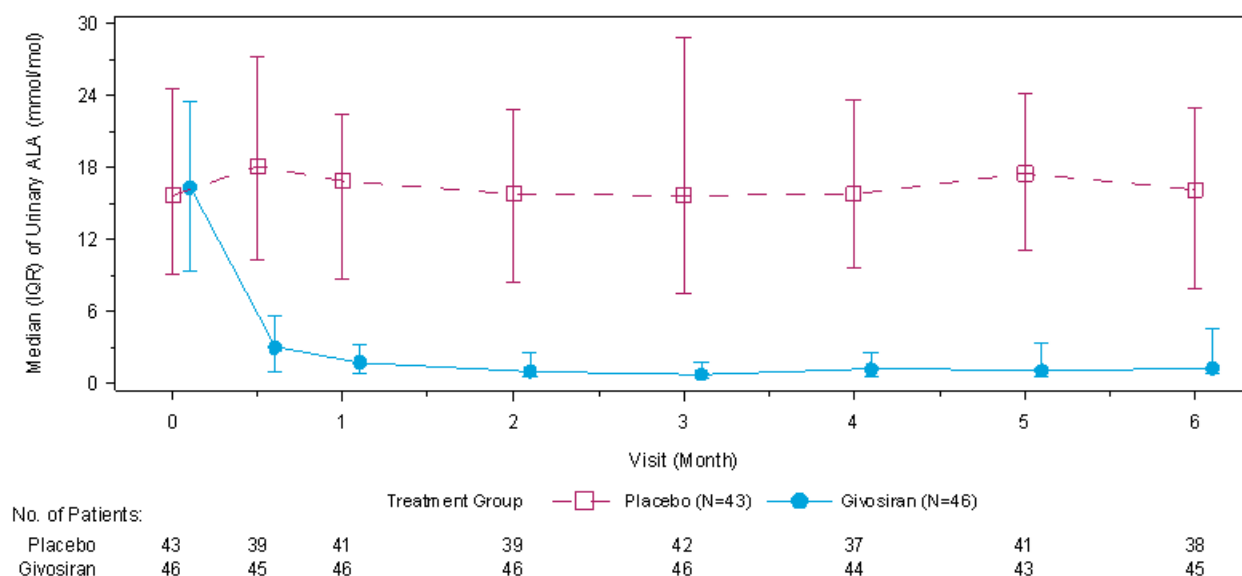
b) Wilcoxon 順位和検定によって、二つの投与群間で各来院時の尿中 ALA 値を比較した。

c) 名目上の p 値

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.2.2.2.3.

AIP 患者では、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値の中央値が速やかに（2 週間以内）基準範囲内に低下し、低下が持続したが、プラセボ投与では基準値を大きく超える値が持続した（図 2.7.3.3-2）。ギボシラン群では、尿中 ALA 値のベースラインからの低下率の中央値は、Week 2 で 84%、Month 3 で 94%、Month 6 で 86%であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.3.1 参照）。一方、プラセボ群では、尿中 ALA 値の中央値は Week 2 に 2%上昇、Month 3 に 9%上昇、Month 6 に 3%低下した。AHP 患者でも同様の結果がみられた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Figure 14.4.2.2.2、Table 14.2.4.3.1 参照）。

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}）



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set; IQR=interquartile range.

注：欠測値の大部分は、3 日以内のヘミン投与によるものであった。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.2.1.

OLE 期間でプラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者を対象に被験者内比較を行ったところ、尿中 ALA 値の中央値は二重盲検期間から大幅に低下し

（-13.31 mmol/mol CR）、基準値以下に達したことが示された（表 2.7.3.3-11）。ギボシラン投与開始から 2 週間以内（OLE 期間で検体を採取した最初の時点）に尿中 ALA 値の低下が認められ、低下の推移及び程度は、ギボシラン投与に割り付けられた被験者と同様であった（図 2.7.3.5-3）。

データカットオフまでの尿中 ALA 値の変化量の中央値は、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群で -13.49 mmol/mol CR、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群で -12.90 mmol/mol CR であり、1.25 mg/kg 投与と比較して 2.5 mg/kg 投与で低下の程度が大きかった（表 2.7.3.3-11）。

被験者内比較に基づくこれらの結果から、ギボシランの尿中 ALA 値低下に対する有効性が認められ、その効果はギボシラン 2.5 mg/kg 投与でより大きいことが裏付けられた。

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）

	Placebo/ Givosiran 2.5 mg/kg (N=29)		Placebo/ Givosiran 1.25 mg/kg (N=17)		Placebo/ Givosiran (N=46)	
	6m-DB Period	OLE Period	6m-DB Period	OLE Period	6m-DB Period	OLE Period
Overall Period						
Median ^a (Q1, Q3)	16.120 (10.526, 18.694)	1.100 (0.624, 4.282)	17.434 (11.139, 19.672)	1.481 (0.621, 4.467)	16.832 (10.526, 19.362)	1.346 (0.621, 4.467)
Difference in intra-patient comparison						
Median (Q1, Q3)		-13.485 (-16.981, -7.802)		-12.900 (-17.210, -6.628)		-13.314 (-17.210, -7.215)

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; DB=double-blind; OLE=open-label extension; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

a) 二重盲検期間の中央値及び OLE 期間の中央値を解析に用いた。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Table 14.2.4.3.4.

非 AIP 患者の尿中 ALA 値を表 2.7.3.3-12 に示す。非 AIP 患者ではいずれも、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値が低下した。被験者番号 [REDACTED] は Day 224 に本治験を中止し、Month 7 での尿中 ALA 値は 3.93 mmol/mol CR であった ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2, Listing 16.2.6.2.1 参照)。

表 2.7.3.3-12 003 試験：非 AIP 患者の尿中 ALA 値 (mmol/mol CR)

	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran	
	VP (Patient [REDACTED])	AHP Without Identified Mutation (Patient [REDACTED])	AHP Without Identified Mutation (Patient [REDACTED])	VP (Patient [REDACTED])	HCP (Patient [REDACTED])
Baseline	2.19	23.10	15.68	21.25	3.31
Month 6	2.17	12.12	17.07	0.62	0.72
Month 12	0.60	-	1.87	-	0.79
Month 18	0.70	-	2.43	-	0.60

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine;

HCP=hereditary coproporphyria; OLE=open-label extension; VP=variegate porphyria.

注：被験者番号 [REDACTED] は二重盲検期間の後に本試験を中止し、OLE 期間に移行しなかった。被験者番号 [REDACTED] は Day 197 (ギボシラン投与 29 日目) に試験薬投与を中止し、Day 224 (ギボシラン投与 56 日目) に本試験を中止した。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.6.2.1.

001 試験 C では、同用量 (2.5 mg/kg QM) のギボシラン投与によって、003 試験と同様に尿中 ALA 値がベースラインから低下し、Month 3 で 95.1%、Month 6 で 90.6%の低下が認められた (表 2.7.3.3-13)。001 試験 C のプラセボ投与から 002 試験のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者でも、尿中 ALA 値の低下が認められた (2.7.3.5.2.2 項)。

表 2.7.3.3-13 001 試験 C：尿中 ALA 値 (mmol/mol CR) (PD 解析対象集団)

	Placebo (N=4)	Givosiran 2.5 mg/kg QM (N=3)
Baseline, mean (SD)	18.679 (11.033)	27.062 (20.704)
Month 3		
Actual value (mmol/mol CR), mean (SD)	18.334 (11.598)	0.869 (0.129)
Percent change from baseline ^a (%), mean (SD)	2.308 (31.812)	-95.064 (3.701)
Month 6		
Actual value (mmol/mol CR), mean (SD)	20.508 (14.326)	2.067 (1.045)
Percent change from baseline ^a (%), mean (SD)	7.649 (2.911)	-90.622 (5.193)

Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; PD=pharmacodynamics; QM=once monthly; SD=standard deviation.

a) 低下率に-1 を乗じて算出した。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001CSR, Table 14.2.2-1.1.3.

母集団モデルを用いて、001 試験及び 002 試験の AIP 患者の尿中 ALA 値低下と発作発現回数減少の関連を解析した。詳細については[2.7.2.3.5]項を参照のこと。

2.7.3.3.2.3 PBG

二つのプラセボ対照試験（003 試験及び 001 試験 C）で、ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者の Month 6 の尿中 PBG 値に低下が認められ、その低下の程度は両試験で同程度であった。

ギボシランを投与された AIP 患者では、プラセボを投与された被験者と比較して尿中 PBG 値の中央値に臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な低下が認められ、投与群間の差の中央値は Month 6 で -27.5 mmol/mol CR ($p < 0.0001$) であった（表 2.7.3.3-14）。この結果は、AHP 患者でみられた結果と一致していた。

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)

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline, median (Q1, Q3)	42.580 (29.338, 63.777)	40.308 (33.575, 63.594)	41.926 (29.338, 63.429)	39.558 (31.216, 63.345)
Month 6				
Median (Q1, Q3)	35.100 (25.570, 50.000)	4.424 (1.553, 15.268)	34.602 (25.570, 50.000)	4.357 (1.023, 15.268)
Median of treatment difference (givosiran-placebo) ^a		-27.482		-27.637
95% CI ^a		-34.036, -20.987		-33.569, -20.987
p-value ^b		5.924E-10		6.872E-10 ^c

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; CR=creatinine; FAS=Full

Analysis Set; PBG=porphobilinogen; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

a) Hodges-Lehmann 法によって推定した。

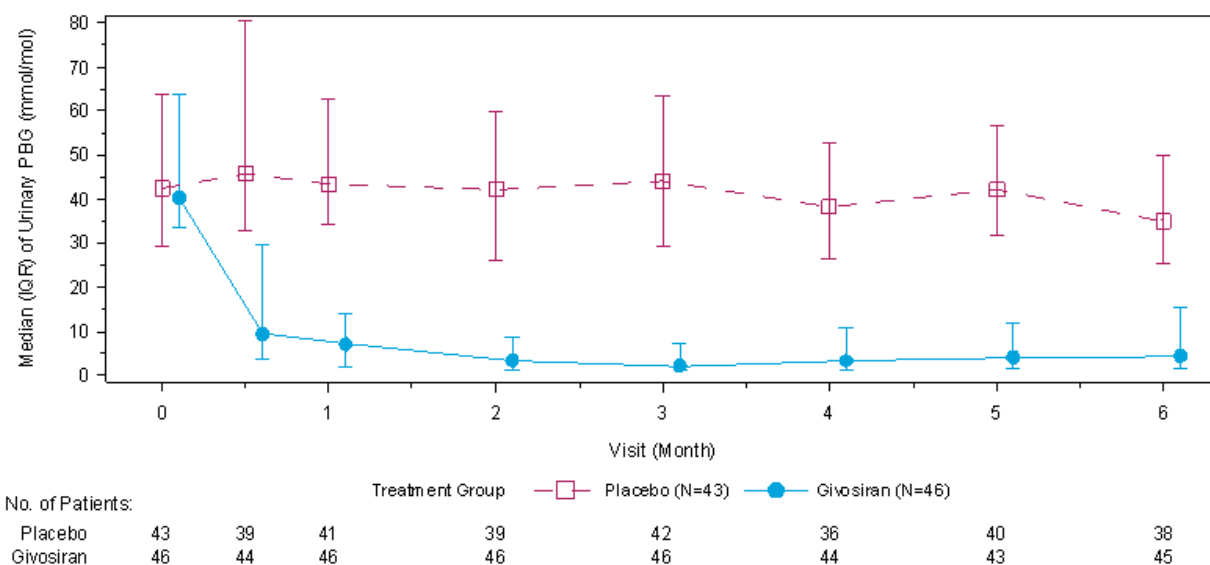
b) Wilcoxon 順位和検定に基づく。

c) 名目上の p 値

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.4.2.6.

AIP 患者では、ギボシラン投与によって、尿中 PBG 値の中央値が速やか（2 週間以内）かつ持続的に低下したが、プラセボ投与では基準値を大きく超える値が持続した（図 2.7.3.3-3）。ギボシラン群では、尿中 PBG 値のベースラインからの低下率の中央値は、Week 2 で 75%、Month 6 で 91%であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1, Table 14.2.4.4.1 参照）。一方、プラセボ群では、尿中 PBG 値の中央値は Week 2 で 12%上昇し、Month 6 では意味のある変化は認められなかった。AHP 患者でも同様の結果がみられた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1, Figure 14.4.2.8.2, Table 14.2.4.3.1 参照）。

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}）



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set; IQR=interquartile range; PBG=porphobilinogen.

注：欠測値の大部分は、3 日以内のヘミン投与によるものであった。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.8.1.

OLE 期間でプラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者を対象に被験者内比較を行ったところ、尿中 PBG 値の中央値は二重盲検期間から大幅に低下し

（-33.29 mmol/mol CR）、基準値以下に達したことが示された（表 2.7.3.3-15）。ギボシラン投与開始から 2 週間以内（OLE 期間で検体を採取した最初の時点）に尿中 PBG 値の低下が認められ、低下の推移及び程度は、ギボシラン投与に割り付けられた被験者と同様であった（図 2.7.3.5-5）。

データカットオフまでの尿中 PBG 値の変化量の中央値は、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群で -35.76 mmol/mol CR、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群で -30.59 mmol/mol CR であり、1.25 mg/kg 投与と比較して 2.5 mg/kg 投与で低下の程度が大きかった（表 2.7.3.3-15）。

被験者内比較に基づくこれらの結果から、ギボシランの尿中 PBG 値低下に対する有効性が認められ、その効果はギボシラン 2.5 mg/kg 投与でより大きいことが裏付けられた。

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）

	Placebo/ Givosiran 2.5 mg/kg (N=29)		Placebo/ Givosiran 1.25 mg/kg (N=17)		Placebo/ Givosiran (N=46)	
	6m-DB Period	OLE Period	6m-DB Period	OLE Period	6m-DB Period	OLE Period
Overall Period						
Median ^a (Q1, Q3)	42.096 (31.943, 49.516)	3.021 (1.378, 17.337)	37.805 (32.750, 62.267)	5.547 (1.715, 15.827)	39.322 (31.943, 59.427)	3.866 (1.378, 17.337)
Difference in intra-patient comparison						
Median (Q1, Q3)		-35.760 (-41.739, -22.029)		-30.588 (-38.495, -17.508)		-33.290 (-41.704, -20.553)

Abbreviations: CR=creatinine; DB=double-blind; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

a) 二重盲検期間の中央値及び OLE 期間の中央値を解析に用いた。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Table 14.2.4.4.3.

非 AIP 患者の尿中 PBG 値を表 2.7.3.3-16 に示す。非 AIP 患者ではいずれも、ギボシラン投与によって尿中 PBG 値が低下した。被験者番号 [REDACTED] は Day 224 に本治験を中止し、Month 7 での尿中 PBG 値は 11.45 mmol/mol CR であった ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2.2 参照)。

表 2.7.3.3-16 003 試験：非 AIP 患者の尿中 PBG 値 (mmol/mol CR)

	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran	
	VP (Patient [REDACTED])	AHP Without Identified Mutation (Patient [REDACTED])	AHP Without Identified Mutation (Patient [REDACTED])	VP (Patient [REDACTED])	HCP (Patient [REDACTED])
Baseline	1.51	42.52	31.62	35.26	0.44
Month 6	1.04	32.96	55.91	0.10	0.06
Month 12	0.03	-	4.12	-	0.04
Month 18	0.05	-	11.47	-	0.05

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CR=creatinine; HCP=hereditary coproporphyria;

PBG=porphobilinogen; VP=variegate porphyria.

注：被験者番号 [REDACTED] は二重盲検期間の後に本試験を中止し、OLE 期間に移行しなかった。被験者番号 [REDACTED] は Day 197 (ギボシラン投与 29 日目) に試験薬投与を中止し、Day 224 (ギボシラン投与 56 日目) に本試験を中止した。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.6.2.2.

001 試験 C では、同用量 (2.5 mg/kg QM) のギボシラン投与によって、003 試験と同様に、尿中 PBG 値はベースラインから低下し、Month 6 で 83.3%の低下が認められた (表 2.7.3.3-17)。001 試験 C のプラセボ投与から 002 試験のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者でも、尿中 PBG 値の低下が認められた (2.7.3.5.2.3 項)。

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)

	Placebo (N=4)	Givosiran 2.5 mg/kg QM (N=3)
Baseline, mean (SD)	43.782 (9.161)	54.940 (11.527)
Month 6		
Actual value (mmol/mol CR), mean (SD)	52.526 (20.889)	8.855 (4.815)
Percent change from baseline ^a (%), mean (SD)	21.226 (20.282)	-83.334 (8.699)

Abbreviations: CR=creatinine; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; QM=once monthly; SD=standard deviation.

a) 低下率に-1 を乗じて算出した。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Table 14.2.2-1.1.3.

2.7.3.3.2.4 ヘミンの年換算投与回数

二つのプラセボ対照試験 (003 試験及び 001 試験) で、ギボシラン投与によってプラセボ投与と比較してヘミンの年換算投与回数に減少が認められ、臨床的に意味のある効果が示された。

003 試験では、ギボシラン群の AIP 患者でヘミンの年換算投与回数に統計学的に有意な減少が認められ、投与回数の比は 0.23 ($p<0.0001$ 、77%の減少)であった。AHP 患者でも一貫した結果がみられた（投与回数の比は 0.26、74%の減少）（表 2.7.3.3-18）。全体として、ギボシラン群の AIP 患者の 54.3%及びプラセボ群の AIP 患者の 23.3%では、ヘミン投与回数が 0 回であり、AHP 患者でも同様の結果がみられた。

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）

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Total number of days of hemin use	583	195	587	227
Total follow-up time (years)	19.9	21.5	21.2	22.4
Number of patients with 0 days of hemin use, n (%)	10 (23.3)	25 (54.3)	12 (26.1)	26 (54.2)
Median annualized days of hemin use (Q1, Q3)	27.61 (2.14, 47.55)	0.00 (0.00, 10.81)	14.98 (0.00, 45.39)	0.00 (0.00, 11.77)
Mean annualized days of hemin use (95% CI)	29.71 (18.41, 47.94)	6.77 (4.20, 10.92)	28.37 (17.43, 46.18)	7.37 (4.53, 12.02)
Ratio of annualized days of hemin use (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.23 (0.11, 0.45)		0.26 (0.13, 0.52)
p-value		2.356E-05		0.0002 ^a

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

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

a) 名目上の p 値

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.2.1.4, Table 14.2.2.4.

OLE 期間でプラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者では、ヘミンの年換算投与回数の平均値が、二重盲検期間に 27.90 回であったが、OLE 期間のギボシラン投与によって 4.70 回に減少した（83%の減少、表 2.7.3.3-19）。

ヘミンの年換算投与回数の平均値は、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 89%減少、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群で 76%減少し、1.25 mg/kg 投与と比較して 2.5 mg/kg 投与で減少の程度が大きかった（表 2.7.3.3-19）。

被験者内比較に基づくこれらの結果から、ギボシランのヘミンの年換算投与回数に対する有効性が認められ、その効果はギボシラン 2.5 mg/kg 投与でより大きいことが裏付けられた。

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）

	Placebo/ Givosiran 2.5 mg/kg (N=29)		Placebo/ Givosiran 1.25 mg/kg (N=17)		Placebo/ Givosiran (N=46)	
	6m-DB Period	OLE Period	6m-DB Period	OLE Period	6m-DB Period	OLE Period
Total number of days of hemin use	329	82	262	140	591	222
Total follow-up time (years)	13.4	32.0	7.9	17.6	21.2	49.6
Mean annualized days of hemin use	24.58	2.73	33.56	7.94	27.90	4.70
Median annualized days of hemin use (Q1, Q3)	16.99 (4.48, 41.74)	0.00 (0.00, 3.01)	15.50 (0.00, 62.74)	3.54 (0.00, 14.02)	16.24 (0.00, 45.39)	0.00 (0.00, 4.05)
Difference in intra-patient comparison ^a						
Ratio of annualized days of hemin use (OLE vs DB)		0.11		0.24		0.17
95% CI		0.05, 0.21		0.14, 0.39		0.11, 0.25

Abbreviations: CI=confidence interval; DB=double-blind; OLE=open-label extension; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

注：1 例の被験者（被験者番号 ████████）ではギボシラン投与後のフォローアップ期間が 85 日未満であったため、本被験者を記述的要約から除外したが、負の二項回帰モデルによる解析には含めた。

a) 二重盲検期間のヘミンの年換算投与回数に対する OLE 期間のヘミンの年換算投与回数を比較するため、投与回数の比とその 95% CI 及び p 値を算出した。算出にあたっては、期間を固定効果及び被験者を可変型作業用相関行列による変量効果とする負の二項回帰モデルを用いた。なお、経過期間の対数をオフセット変数とした。投与回数の比が 1 未満の場合、OLE 期間での結果が良好であることを示す。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Table 14.2.6.2.

非 AIP 患者のヘミン投与回数を表 2.7.3.3-20 に示す。

表 2.7.3.3-20 003 試験：非 AIP 患者のヘミン投与回数

	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran	
	VP (Patient [REDACTED])	AHP Without Identified Mutation (Patient [REDACTED])	AHP Without Identified Mutation (Patient [REDACTED])	VP (Patient [REDACTED])	HCP (Patient [REDACTED])
6-month DB period	4	0	0	0	32
During OLE period	4	0	0	-	5

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; DB=double-blind; HCP=hereditary coproporphyria; OLE=open-label extension; VP=variegate porphyria.

注：被験者番号 [REDACTED] は二重盲検期間の後に本治験を中止し、OLE 期間に移行しなかった。被験者番号 [REDACTED] は Day 197（ギボシラン投与 29 日目）に治験薬投与を中止し、Day 224（ギボシラン投与 56 日目）に本治験を中止した。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.6.3.1.

001 試験 C では、ギボシラン投与によって臨床的に意味のある効果が一貫して認められ、投与期間 + フォロアップ期間中のヘミン投与回数はプラセボ投与と比較して 87.6%減少した

（表 2.7.3.3-21）。また、001 試験 C のプラセボ投与から 002 試験のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者でヘミン投与回数が減少したことから、臨床的に意味のある効果が裏付けられた

（[5.3.5.3-2] ISE2、Listing 1.2、2.7.3.5.2.4 項）。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者 4 例中 3 例で、002 試験の全体の投与期間及びギボシラン 2.5 mg/kg QM が投与された期間のヘミン投与回数が、001 試験 C でのプラセボ投与期間と比較して減少した。プラセボ投与からクロスオーバーしたその他の 1 例では、001 試験 C 期間中のヘミン投与回数が 0 回であり、002 試験でも同様であった。

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）

	Placebo (N=4)	Givosiran 2.5 mg/kg QM (N=3)
Total number of days of hemin use	45	4
Total follow-up time (years)	1.92	1.39
Annual days of hemin use (SE)	23.4 (9.9)	2.9 (1.4)
Percent difference from placebo (%)		-87.6

Abbreviations: QM=once monthly; SE=standard error.

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Table 14.2.2-1.6.1.

2.7.3.3.2.5 患者報告による転帰（PRO）及び鎮痛薬の使用

PRO（ポルフィリン症関連症状、身体機能、健康関連の QoL）に対するギボシラン投与の影響を評価するため、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並びに SF-12 による PCS を評価した。また、鎮痛薬（オピオイド及び非オピオイド）の使用を、003 試験の探索的評価項目として評価した。これらの評価項目は 001 試験 C では評価されなかったため、本項では 003 試験の結果のみ示す。

（1）疼痛及び鎮痛薬の使用

AIP 患者では、ベースラインの疼痛スコアの中央値は軽度から中等度の範囲にあり、プラセボ群よりもギボシラン群で小さかった（表 2.7.3.3-22）。ギボシラン投与によって、毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量の曲線下面積がプラセボ投与と比較して減少（改善）し（投与群間の差の中央値-10.1、 $p=0.0455$ ）、週平均スコアのベースラインからの平均変化量も減少した（投与群間の差の中央値-0.449、 $p=0.0493$ ）。AHP 患者でも同様の結果がみられた。

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）

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline weekly mean score, median (Q1, Q3)	3.286 (1.857, 5.571)	2.214 (1.167, 4.500)	3.500 (2.143, 5.571)	2.286 (1.226, 4.393)
AUC				
Median (Q1, Q3)	5.286 (-23.048, 11.145)	-11.514 (-29.181, 3.040)	2.312 (-19.505, 10.512)	-7.800 (-28.329, 3.583)
Median of treatment difference (givosiran-placebo) ^a		-10.067		-9.385
95% CI ^a		-22.833, 0.936		-21.021, 1.224
p-value ^b		0.0455		0.0613 ^c
Average change from baseline in weekly mean score				
Median (Q1, Q3)	0.245 (-1.020, 0.470)	-0.506 (-1.309, 0.143)	0.104 (-0.885, 0.457)	-0.336 (-1.245, 0.190)
Median of treatment difference (givosiran-placebo) ^a		-0.449		-0.408
95% CI ^a		-1.004, 0.055		-0.922, 0.075
p-value ^b		0.0493		0.0658 ^c

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; AUC=area under the curve; CI=confidence interval;

FAS=Full Analysis Set; Q1=first quartile; Q3=third quartile.

投与群間の差の中央値が 0 未満の場合、プラセボ投与と比較してギボシラン 2.5 mg/kg 投与で疼痛の累積が少ないことを示す。

週平均スコアのベースラインからの変化量に基づき、6 ヶ月間の曲線下面積を算出した。

a) Hodges-Lehmann 法によって推定した。

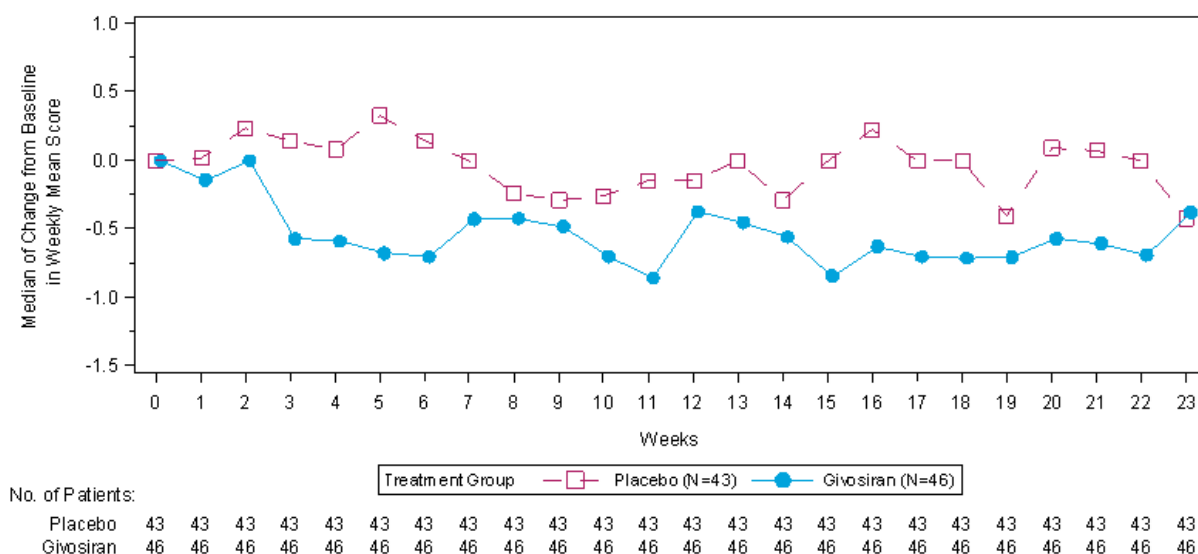
b) ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数を層別因子とする層別 Wilcoxon 検定によって推定した。

c) 名目上の p 値

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.4.2.5.1, Table 14.4.2.7.

毎日の最悪疼痛スコアの週平均値について、AIP 患者では、プラセボ投与と比較してギボシラン投与で、ベースラインからの変化量（中央値）が、Week 1 から減少し、その減少は二重盲検期間を通して持続した（図 2.7.3.3-4）。

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}）



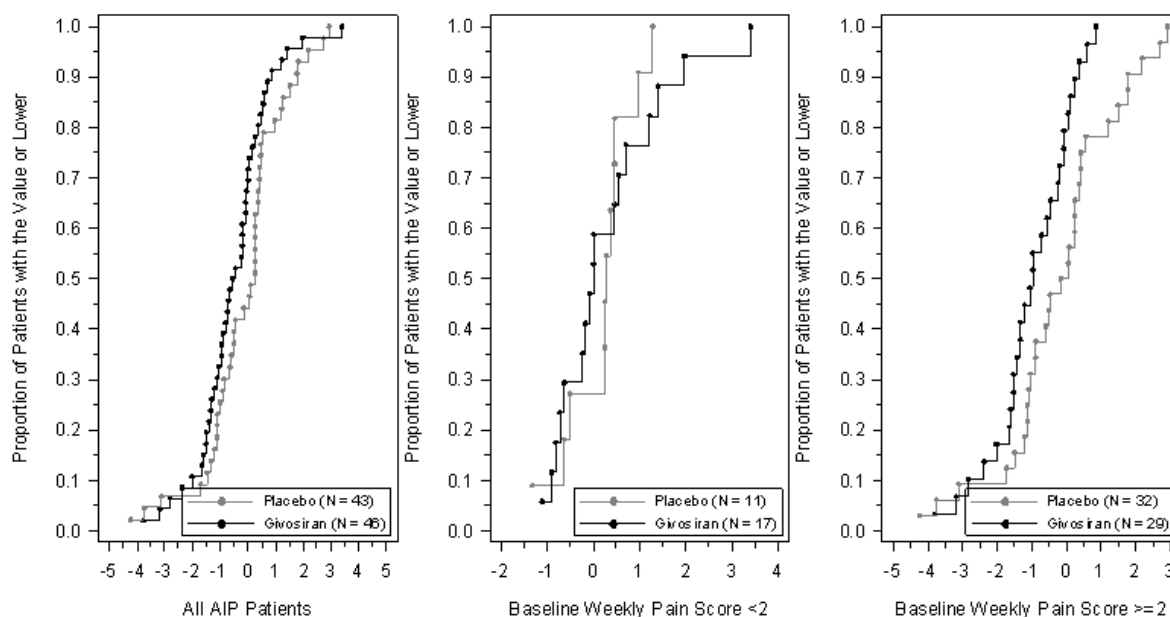
Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set.

注：欠測値を補完した。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.11.

すべての被験者での 6 ヶ月間の疼痛スコアの平均変化量に対する累積分布関数プロットから、広範な反応閾値での治療効果が示され、改善した又は変化のなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった（図 2.7.3.3-5）。003 試験では、ベースラインの疼痛スコアが最小であることを必須としなかったため、ベースラインの疼痛スコアが 2 未満の被験者と 2 以上の被験者のサブグループで、毎日の最悪疼痛スコアを解析した。がん以外の患者で軽度から中等度の疼痛に対する最初のカットオフ値が 2 であると考えられることから³⁵、すべての AIP 患者のベースラインのスコア分布に基づき、このカットオフ値を選択した。ベースラインの疼痛スコアが 2 以上の被験者を対象とした解析では、広範な反応閾値での投与群間の差（プラセボ投与と比較したギボシラン投与による疼痛の軽減）がすべての被験者集団と比較して大きかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1, Table 14.4.2.8.1 参照）。003 試験に組み入れられた被験者のうち、ベースライン時に疼痛がわずかであった又は疼痛がなかった被験者（スコアが 2 未満）では、投与群間の差は認められなかった。

図 2.7.3.3-5 003 試験：AIP 患者を対象とした 6 ヶ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})



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set.

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.12.

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、ギボシラン投与開始によって疼痛が減少する傾向がみられた（図 2.7.3.5-7）。毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量（中央値）は、二重盲検期間中（6 ヶ月間のプラセボ投与）に 0.1 ポイント増加し、Month 12 までの OLE 期間中（6 ヶ月間のギボシラン投与）に 0.54 ポイント減少した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.7.1）。

非 AIP 患者の毎日の最悪疼痛スコアを[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.5.1 に示す。

鎮痛薬の使用

全体として、スクリーニング時のオピオイド使用はギボシラン群とプラセボ群で同程度であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.4.1 参照）。二重盲検期間中のオピオイド及び非オピオイド使用日数の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で低下した（表 2.7.3.3-23）。二重盲検期間中に鎮痛薬を 1 回以上使用した被験者の数は、プラセボ群と比較してギボシラン群で少なかった。AHP 患者でも同様の結果がみられた。

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）

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Proportion of days with opioid use				
Mean (SD)	38.02 (39.44)	23.31 (35.25)	35.54 (39.27)	23.06 (34.69)
Median (Q1, Q3)	10.78 (2.35, 83.33)	3.01 (0.00, 38.46)	8.48 (1.78, 72.29)	3.01 (0.00, 36.49)
Proportion of days with non-opioid use				
Mean (SD)	22.01 (32.85)	18.71 (32.52)	23.25 (33.81)	18.65 (31.97)
Median (Q1, Q3)	6.75 (0.00, 20.37)	2.42 (0.00, 16.56)	8.48 (1.78, 72.29)	3.01 (0.00, 36.49)
Number of patients with at least 1 analgesic medication, n (%)				
Months 1 to 3	43 (100.0)	36 (78.3)	45 (97.8)	38 (79.2)
Months 4 to 6	42 (97.7)	36 (78.3)	44 (95.7)	38 (79.2)
Over the 6-month DB period	43 (100.0)	41 (89.1)	45 (97.8)	43 (89.6)
Number of patients with non-opioid use, n (%)				
Months 1 to 3	31 (72.1)	23 (50.0)	33 (71.7)	25 (52.1)
Months 4 to 6	28 (65.1)	27 (58.7)	30 (65.2)	29 (60.4)
Over the 6-month DB period	32 (74.4)	30 (65.2)	34 (73.9)	32 (66.7)
Number of patients with opioid use, n (%)				
Months 1 to 3	35 (81.4)	29 (63.0)	35 (76.1)	30 (62.5)
Months 4 to 6	36 (83.7)	24 (52.2)	36 (78.3)	25 (52.1)
Over the 6-month DB period	38 (88.4)	31 (67.4)	38 (82.6)	32 (66.7)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; DB=double-blind; FAS=Full Analysis Set; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation.

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.2.4.8.1, Table 14.2.4.8.2.

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、ギボシラン投与によって、疼痛の減少に伴いオピオイド鎮痛薬の使用の減少が認められた（表 2.7.3.5-6）。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者のうち、オピオイドを使用した被験者は、二重盲検期間で 38 例（82.6%）であったが、Month 12 までの OLE 期間で 31 例（67.4%）に減少した。また、オピオイドを使用した日数の割合の中央値は、二重盲検期間で 8.48%であったが、Month 12 までの OLE 期間で 5.44%に低下した。

非 AIP 患者の鎮痛薬の使用を[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.3.2 及び Listing 16.2.6.3.4 に示す。

(2) 疲労及び悪心

ベースラインの週平均疲労スコアは中等度の範囲にあり、プラセボ群よりもギボシラン群で小さかった（表 2.7.3.3-24）。週平均疲労スコアのベースラインからの変化量の曲線下面積及びベースラインからの平均変化量に、ギボシラン群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者に、OLE 期間の週平均疲労スコアにベースラインから意味のある変化は認められなかった（図 2.7.3.5-8）。

AIP 以外の被験者の毎日の最悪疲労スコアを、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.5.3 に示す。

ベースラインの週平均悪心スコアは全体的に低く、プラセボ群よりもギボシラン群で小さかった（表 2.7.3.3-24）。週平均悪心スコアのベースラインからの変化量の曲線下面積及びベースラインからの平均変化量に、ギボシラン群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者に、OLE 期間の週平均悪心スコアにベースラインから意味のある変化は認められなかった（図 2.7.3.5-9）。

AIP 以外の被験者の毎日の最悪悪心スコアを[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.5.2 に示す。

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)

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Fatigue				
Baseline weekly mean score, mean (SD)	4.675 (2.331)	4.023 (2.549)	4.702 (2.336)	4.126 (2.580)
AUC				
LSM (SE)	-4.208 (4.689)	-11.148 (4.501)	-3.676 (4.459)	-10.464 (4.346)
95% CI	-13.534, 5.117	-20.100, -2.197	-12.535, 5.184	-19.099, -1.829
Difference in LSM (SE) (givosiran-placebo)		-6.940 (6.486)		-6.788 (6.191)
95% CI		-19.837, 5.957		-19.090, 5.514
p-value		0.2876		0.2759 ^a
Average change from baseline in weekly mean score				
LSM (SE)	-0.182 (0.209)	-0.502 (0.200)	-0.158 (0.198)	-0.471 (0.193)
95% CI	-0.597, 0.234	-0.901, -0.104	-0.552, 0.236	-0.855, -0.087

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）（続き）

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Difference in LSM (SE) (givosiran-placebo)		−0.321 (0.289)		−0.313 (0.276)
95% CI		−0.895, 0.253		−0.861, 0.235
p-value		0.2698		0.2590 ^a
Nausea				
Baseline weekly mean score, mean (SD)	1.988 (1.854)	1.511 (1.704)	1.911 (1.839)	1.567 (1.696)
AUC				
LSM (SE)	−4.011 (3.453)	1.481 (3.310)	−2.997 (3.360)	1.595 (3.268)
95% CI	−10.878, 2.856	−5.102, 8.063	(−9.673, 3.679)	(−4.898, 8.089)
Difference in LSM (SE) (givosiran-placebo)		5.492 (4.773)		4.593 (4.656)
95% CI		−4.000, 14.984		−4.658, 13.844
p-value		0.2532		0.3266 ^a
Average change from baseline in weekly mean score				
LSM (SE)	−0.181 (0.154)	0.067 (0.147)	−0.135 (0.149)	0.072 (0.145)
95% CI	−0.486, 0.124	−0.226, 0.360	−0.432, 0.162	−0.216, 0.361
Difference in LSM (SE) (givosiran-placebo)		0.248 (0.212)		0.207 (0.207)
95% CI		−0.174, 0.670		−0.204, 0.618
p-value		0.2459		0.3192 ^a

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ANCOVA=analysis of covariance; AUC=area under the curve; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LSM=least squares mean; SD=standard deviation; SE=standard error.

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

a) 名目上の p 値

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.2.1.7, Table 14.2.1.8, Table 14.2.2.6, Table 14.2.2.7.

(3) SF-12 による PCS

AIP 患者では、ベースラインの SF-12 による PCS はプラセボ群とギボシラン群で同程度であり、うつ血性心不全患者及び関節リウマチ患者でみられるスコアの範囲であった（約 30～40）^{36, 37, 38}。AIP 患者及び AHP 患者では、ベースラインの SF-12 による PCS はプラセボ群とギボシラン群で同程度であった（表 2.7.3.3-25）。AIP 患者では、ギボシラン投与によって、Month 6 で SF-12 による PCS のベースラインからの平均変化量に、プラセボ投与と比較して増加（改善）が認められた（最小二乗平均の差 3.939）。AHP 患者でも同様の結果がみられた。他の疾患で SF-12 による PCS の MCID として公表されている推定値は、2～5 ポイントの範囲である^{39, 40, 41, 42}。

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)

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline, mean (SD)	38.420 (9.447)	39.427 (9.610)	38.104 (9.820)	39.465 (9.826)
LSM (SE)	1.431 (1.220)	5.369 (1.169)	1.464 (1.189)	5.150 (1.156)
95% CI	-0.995, 3.856	3.046, 7.693	-0.898, 3.826	2.853, 7.446
Difference in LSM (SE) (givosiran-placebo)		3.939 (1.683)		3.686 (1.650)
95% CI		0.592, 7.285		0.408, 6.964
p-value		0.0216 ^a		0.0280 ^a

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set;

LSM=least squares mean; MMRM=mixed-effect model repeated measures; PCS=Physical Component Summary; SD=standard deviation;

SE=standard error; SF-12=12-item Short-Form Health Survey (version 2).

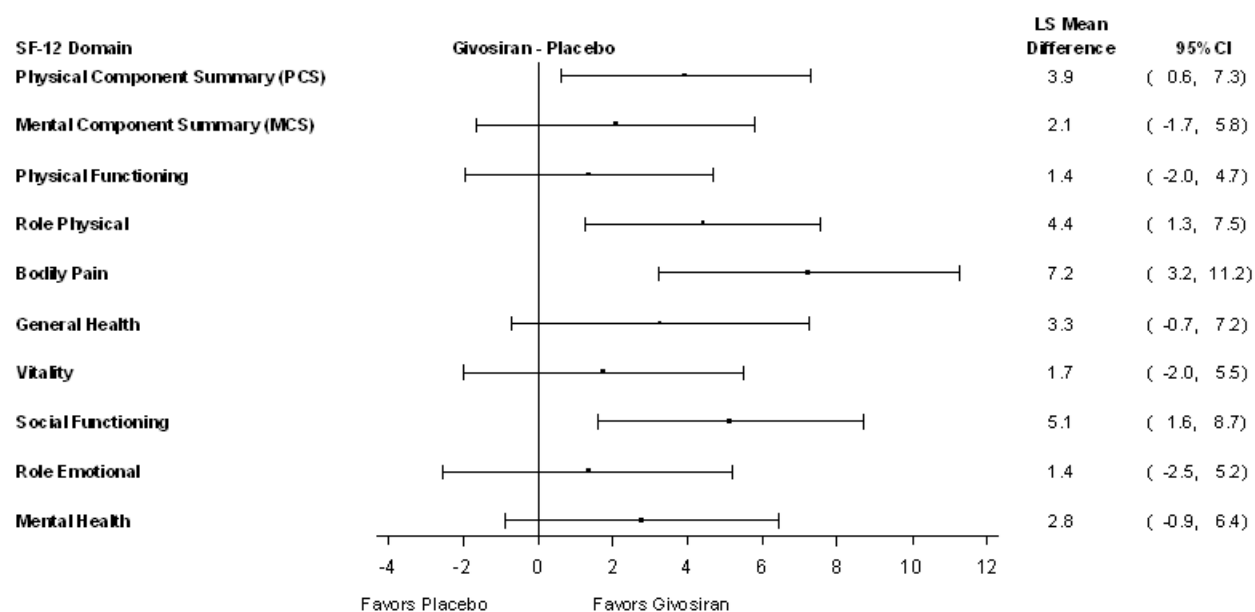
注：ベースラインの対応する値を連続固定共変量、層別因子（ヘミン予防投与歴及び過去の発作回数、AIP 患者のみ）、来院、投与及び投与と来院の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする MMRM モデルを用いて、ギボシラン 2.5 mg/kg 群とプラセボ群を比較した最小二乗平均、最小二乗平均の投与群間の差、対応する SE、95% CI 及び p 値を算出した。差が 0 未満の場合、ギボシラン 2.5 mg/kg 群の結果が良好であることを示す。

a) 名目上の p 値

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.2.1.9, Table 14.2.2.8.

SF-12 のすべての領域で、ギボシラン投与によって、プラセボ投与と比較して Month 6 でベースラインからのスコアの増加（改善）が認められ、体の痛み、社会生活機能及び日常役割機能（身体）の項目で最も大きな増加が認められた（図 2.7.3.3-6）。

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})



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

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

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、ギボシラン投与開始から3ヵ月以内に SF-12 による PCS の改善が認められ、その改善は Month 18 まで継続した (図 2.7.3.5-10)。SF-12 による PCS のベースラインからの変化量の中央値は 9.13 (高スコアほど高い改善を表す) であった ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.12 参照)。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者のベースラインからの変化量は、最初にギボシラン投与に無作為割付けされた被験者と同様の推移を示した。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、SF-12 のすべての領域で一貫した改善傾向が認められ、体の痛み、全体的健康感、日常役割機能 (身体) 及び社会生活機能の項目で最も大きな改善が認められた ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.23.2 参照)。

AIP 以外の被験者の SF-12 による PCS を [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.4.1 に示す。

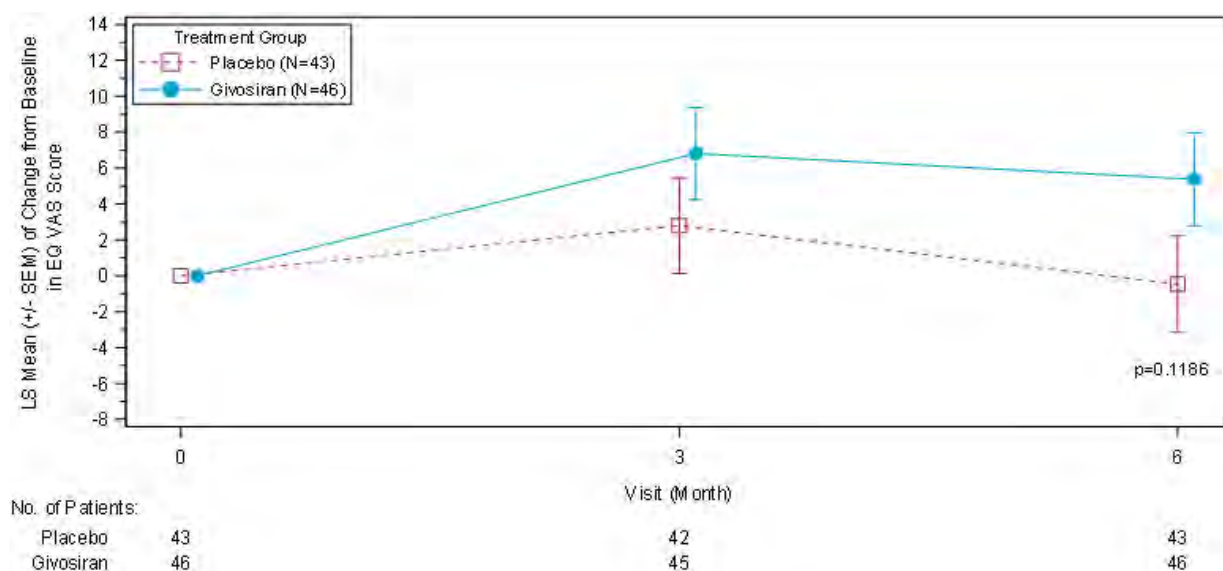
(4) EQ-5D-5L

003 試験

AIP 患者では、ベースラインの EQ VAS スコアは、他の慢性疾患でみられるスコアと同程度であり、ギボシラン群とプラセボ群でも同程度であった (ギボシラン群 62.7、プラセボ群 65.7、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.1.11 参照)⁴³。AIP 患者では、ギボシラン投与によって、Month 6 での EQ VAS スコアのベースラインからの変化量に増加 (改善) が認められた (最小二乗平均の差 [95%信頼区間] 5.8 [-1.5~13.2]) ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.1.11 参照)。ギボシラン投与による EQ VAS スコアの改善は Month 3 からみられ、二重盲検期間を通してプラセボ投与よりも大きな改善が持続した (図 2.7.3.3-7)。

がん、関節リウマチ、クローン病及び慢性閉塞性肺疾患で EQ VAS スコアの MCID として公表されている推定値は 3～8 ポイントであることから^{40, 44, 45, 46}、上述の EQ VAS スコアの変化量は臨床的に意味のある差であることが示された。

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}）



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; EQ VAS=Euro Quality of Life Visual Analog Scale; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set; LS Mean=least squares mean; MMRM=mixed-effect model repeated measures; SE(M)=standard error (of the mean).

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

注：p 値は名目上の値である。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.4.

ベースライン時に EQ-5D-5L の健康に関する 5 項目すべてに何らかの問題があった被験者の数は、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.17.1 参照）。Month 6 で、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み及び身の回りの管理の各項目で問題を報告しなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.17.1 参照）。

AHP 患者でも同様の結果がみられた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、11.3.3 項参照）。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、ギボシラン投与開始から 3 ヶ月以内に EQ VAS スコアの改善が認められ、その改善は Month 18 まで持続した（図 2.7.3.5-11）。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、EQ VAS スコアの中央値（四分位範囲 [IQR]）は、OLE 期間開始時のベースライン（Month 6、ギボシラン投与開始時）で 70.0（55.0～80.0）であったが、12 ヶ月のギ

ボシラン投与後に 80.0 (65.0~90.0) に増加した (ベースラインからの変化量の中央値 [IQR] は 10.0 [-0.5~17.0]、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.16.2 参照)。

健康関連項目の解析では、プラセボ投与からクロスオーバーした被験者のうち、各項目で問題なしと報告した被験者の割合は、ギボシラン投与期間中に上昇し、移動の程度及び痛み／不快感の項目で最も大きな上昇が認められた ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.17.2 参照)。

AIP 以外の被験者の EQ-5D-5L スコアを [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.4.4 に示す。

2.7.3.3.2.6 患者の経験

(1) PGIC

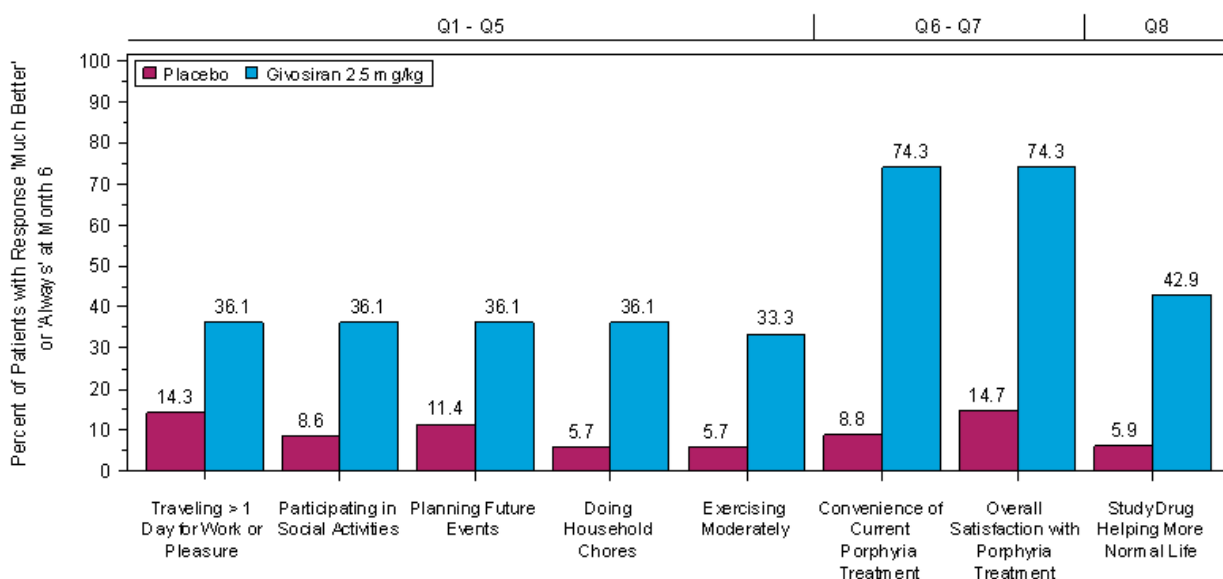
003 試験では、変化を全般的に評価する尺度である PGIC による質問を Month 6 に実施した。Month 6 の全般的状態について、治験開始時から「わずかに改善した」、「大幅に改善した」又は「非常に大幅に改善した」と評価した被験者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高く、その割合は、AIP 患者ではギボシラン群で 88.9% (32/36 例)、プラセボ群で 37.1% (13/35 例) (名目上の $p=7.029 \times 10^{-6}$) であり ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.1.12 参照)、AHP 患者ではギボシラン群で 89.2% (33/37 例)、プラセボ群で 36.8% (14/38 例) (名目上の $p<0.0001$) であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.2.11 参照)。全般的状態について、治験開始時から「大幅に改善した」又は「非常に大幅に改善した」と評価した被験者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高く、その割合は、AIP 患者ではギボシラン群の 61.1% (22/36 例)、プラセボ群の 20.0% (7/35 例)、AHP 患者ではギボシラン群の 59.5% (22/37 例)、プラセボ群の 18.4% (7/38 例) であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.18.1 参照)。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、OLE 期間の 6 ヶ月のギボシラン投与によって、二重盲検期間にギボシランを投与された被験者と同様の PGIC の改善が認められた (図 2.7.3.5-12)。

AIP 以外の被験者の PGIC の結果を [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.6 に示す。

(2) PPEQ

003 試験では、独自に開発された質問票である PPEQ を用いて、機能状態、日常生活動作及び治療満足度といった他の質問票では評価されない項目について追加の質問を行った。Month 6 で、さまざまな活動を行う能力 (質問 1~5) が「はるかに良くなった」、治療満足度 (質問 6 及び 7) が「はるかに良くなった」、治験開始前よりも通常に近い生活を送る上で治験薬が「常に」役立っている (質問 8) と回答した AIP 患者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった (図 2.7.3.3-8)。AHP 患者でも同様の効果がみられた ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.19.1、Figure 14.4.2.4.2 参照)。

図 2.7.3.3-8 003 試験：AIP 患者を対象とした Month 6 の PPEQ (FAS_{AIP})

Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set; PPEQ=Porphyria Patient Experience

Questionnaire; Q=question.

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

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

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、OLE 期間の 6 カ月のギボシラン投与によって、PPEQ の改善が認められ、その改善は Month 18 まで持続した（図 2.7.3.3-8、図 2.7.3.5-13）。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者での PPEQ の改善は、最初にギボシラン投与に無作為割付けされた被験者と同様であった。

AIP 以外の被験者の PPEQ の結果を[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.7 に示す。

(3) 欠勤日数／欠席日数

003 試験では、ギボシラン群の AIP 患者 20 例及びプラセボ群の AIP 患者 20 例がベースライン時に就業中であった。これらの被験者で、ベースライン時の過去 4 週間に仕事を欠勤した日数の平均値（標準偏差 [SD]）は、プラセボ群と比較してギボシラン群で少なかった（プラセボ群 6.4 [6.5] 日、ギボシラン群 3.3 [3.5] 日）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.20.1 参照）。AIP 患者では、Month 6 の過去 4 週間に欠勤した日数の平均値（SD）は、プラセボ群と比較してギボシラン群で少なかった（プラセボ群 6.9 [8.0] 日、ギボシラン群 2.4 [6.8] 日）。ギボシラン投与によって欠勤日数はベースラインから減少したが、プラセボ投与では欠勤日数はベースラインから増加した。

ベースライン時の過去 4 週間に通学中であった被験者が少なかったため、学校を欠席した被験者の数について結果を解釈することはできなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.20.3 参照）。

AHP 患者でも同様の結果がみられた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.4.20.1、Table 14.2.4.20.3 参照）。

プラセボ投与からクロスオーバーした被験者では、OLE 期間のギボシラン投与によって、過去 4 週間に仕事を欠勤した日数が持続的に減少した ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.20.2 参照)。

過去 4 週間に仕事を欠勤した日数の平均値 (SD) は、ギボシラン投与のベースラインで 6.2 (7.6) 日、ギボシラン投与 6 ヶ月時点で 3.7 (8.2) 日、ギボシラン投与 12 ヶ月時点で 2.5 (5.1) 日であった。

AIP 以外の被験者の欠勤日数を [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.8 に示す。

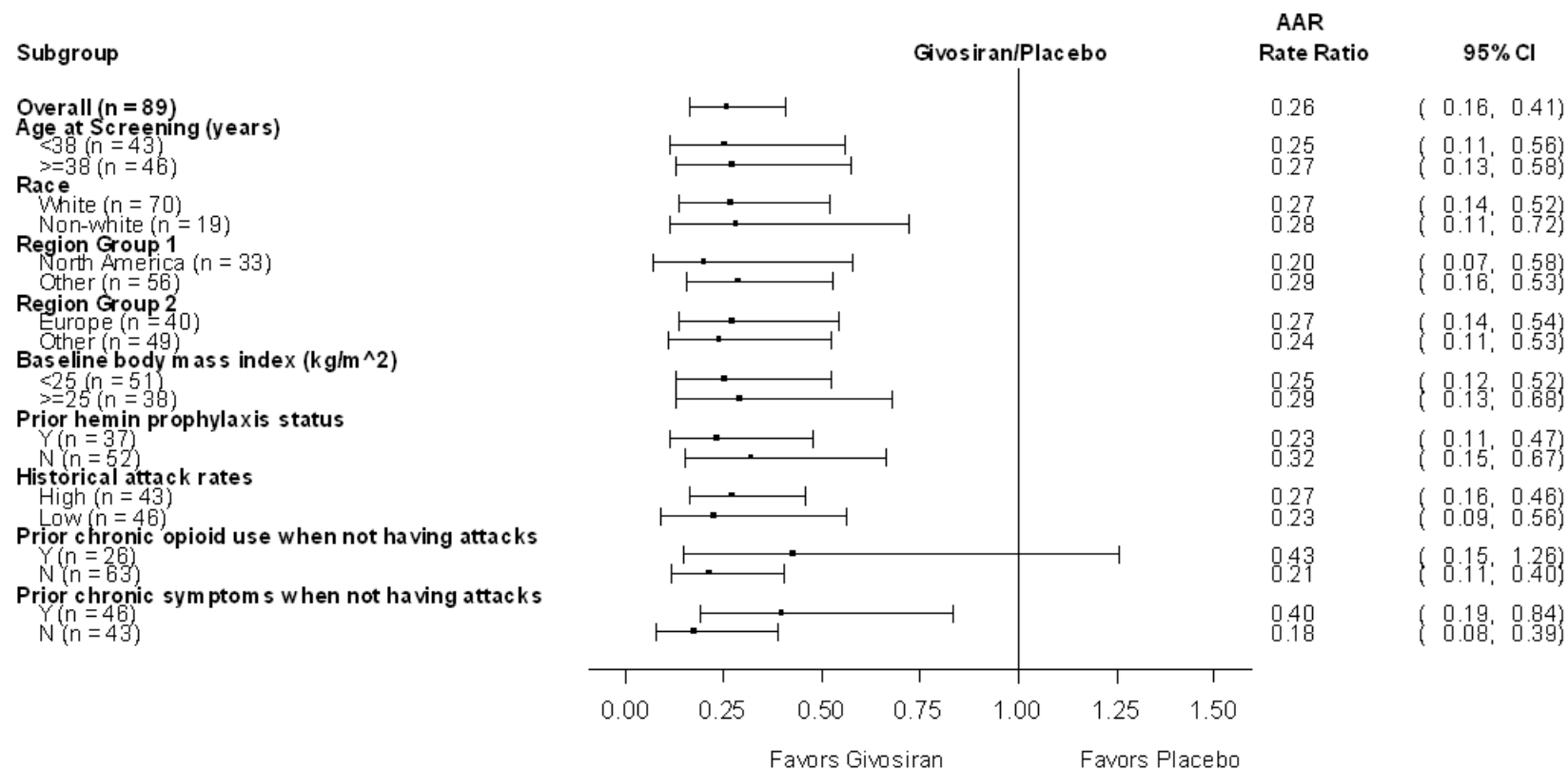
2.7.3.3.3 サブグループでの結果の比較

本項では、003 試験のサブグループに関する事前に規定された解析及び事後解析の結果を示す。001 試験及び 002 試験では被験者数が少なかったため、サブグループ解析を実施しなかった。

2.7.3.3.3.1 主要評価項目に対する事前に規定したサブグループ解析

各サブグループ (年齢、人種、地域、ベースラインの BMI、ヘミン予防投与歴、過去の発作回数、発作を発症していない期間の長期のオピオイド使用歴、発作を発症していない期間の慢性症状の有無) で、プラセボ投与と比較したギボシラン投与の一貫した有効性が、AIP 患者 (図 2.7.3.3-9) 及び AHP 患者 ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Figure 14.2.3.2 参照) とともに認められた。性別のサブグループ (男性、女性) でも一貫した有効性が認められたが、ギボシラン群とプラセボ群のいずれも男性被験者が 10 例未満であったため、負の二項回帰モデルによる解析を実施しなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.2 参照)。

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}）



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

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

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

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.2.3.1.

2.7.3.3.2 東アジア人のサブグループ解析

(1) 内訳、曝露及び人口統計学的特性

003 試験では、日本、台湾及び韓国の治験実施医療機関で 12 例の AHP 患者が無作為化され（以下、「東アジア人被験者」）、二重盲検期間に 7 例がプラセボ投与、5 例がギボシラン 2.5 mg QM 投与に割り付けられた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures, Table 14.1.1.1A 参照）。二重盲検期間中に治験薬投与を中止した被験者及び本治験を中止した被験者はいなかったが、OLE 期間中に 1 例が治験薬投与を中止し、本治験を中止した。11 例が AIP 患者、1 例が VP（非 AIP）患者（被験者番号 [REDACTED]）であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2, Listing 16.2.4.1 参照）。両投与群の治験薬の曝露期間の中央値は 5.52 カ月（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures, Table 14.1.7.1A 参照）、OLE 期間のギボシランの曝露期間の中央値は 11.79 カ月であり、プラセボ群とギボシラン群で同程度であった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures, Table 14.1.7.2.1A 参照）。

東アジア人被験者での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全体集団と類似していた。平均年齢は 34.6 歳（範囲：2 [REDACTED] ～5 [REDACTED] 歳）であり、大部分の被験者が女性（[REDACTED] %）であった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures, Table 14.1.3.1A 参照）。東アジア人被験者のうち [REDACTED] 例が台湾、3 例が日本、[REDACTED] 例が韓国で無作為化された。

無作為化前 6 カ月の複合発作の AAR の中央値は 13.0 回であり（全体の AHP 患者集団では 8.0、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2, Table 8 参照）、被験者の 33.3%で過去にヘミン予防投与が行われていた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures, Table 14.1.4.1A 参照）。ベースラインの尿中 ALA 値の中央値は 14.08 mmol/mol CR、尿中 PBG 値の中央値は 38.31 mmol/mol CR であり、プラセボ群とギボシラン群で同程度であった。

(2) 有効性の結果

東アジア人被験者の有効性の結果を表 2.7.3.3-26 に示す。東アジア人被験者の有効性の結果は全体集団と同様であった。

二重盲検期間中にギボシランを投与された東アジア人被験者では、プラセボ投与と比較して、複合発作の AAR に臨床的に意味のある減少が認められ、AAR 比は 0.30 であった（[5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings, Table 14.2.1.5A 参照）。プラセボ投与からクロスオーバーした被験者でも、複合発作の AAR は同様に減少し、この減少はプラセボ／ギボシラン群及びギボシラン／ギボシラン群のいずれもギボシラン投与期間中持続した（表 2.7.3.3-26）。

東アジア人被験者では、ベースラインで高値であった尿中 ALA 値及び PBG 値がギボシラン投与によって基準値まで低下し、その低下が持続した（表 2.7.3.3-26）。複合発作の AAR 減少と一貫して、ギボシラン投与によってヘミンの年換算投与回数が減少し、その減少が持続した。

東アジア人被験者の PRO 及び患者の経験に関する結果は、全体集団と一貫しており、ギボシラン投与によって SF-12 による PCS（スコア増加は改善を示す）及び PGIC（大部分の被験者が治験開始時から全般的な改善を示した）の改善が認められた（表 2.7.3.3-26、[5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings, Table 14.2.4.18.1A 参照）。東アジア人被験者では、PPEQ の評価による治療満足度、機能状態及び日常生活動作が、ギボシラン投与によって経時的に改善した（[5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings, Table 14.2.4.19.1A 参照）。

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

	Placebo/Givosiran (N=7)	Givosiran/Givosiran (N=5)
Median (Q1, Q3) AAR of Composite Attacks		
6-month DB period	6.76 (4.27, 13.44)	0.00 (0.00, 0.00)
During givosiran treatment	1.70 (0.00, 2.94)	0.00 (0.00, 0.70)
Median (Q1, Q3) Urinary ALA Levels (mmol/mol CR)		
Baseline	14.476 (6.033, 26.722)	13.445 (9.418, 15.715)
Month 6	20.971 (8.627, 28.131)	1.664 (0.902, 6.638)
Month 12	0.941 (0.598, 2.539)	1.928 (0.903, 3.335)
Month 18	1.108 (0.696, 1.666)	2.569 (0.899, 2.641)
Median (Q1, Q3) Urinary PBG Levels (mmol/mol CR)		
Baseline	41.332 (29.338, 63.777)	38.259 (37.114, 38.356)
Month 6	41.432 (31.487, 50.000)	9.892 (1.682, 22.340)
Month 12	4.053 (0.432, 10.390)	8.055 (1.910, 14.604)
Month 18	4.766 (0.297, 8.462)	11.480 (2.042, 12.365)
Median (Q1, Q3) Annualized Days of Hemin Use		
6-month DB period	9.02 (0.00, 45.39)	0.00 (0.00, 0.00)
During givosiran treatment	0.00 (0.00, 3.54)	0.00 (0.00, 0.00)
Median (Q1, Q3) Average Weekly Pain Score		
Baseline	1.86 (0.43, 4.29)	1.43 (0.00, 2.86)
6-month DB period	1.67 (0.70, 3.96)	1.35 (1.24, 1.41)
OLE period	1.03 (0.01, 4.03)	0.49 (0.27, 1.37)
Median (Q1, Q3) Average Weekly Fatigue Score		
Baseline	3.14 (1.14, 4.43)	2.57 (0.43, 4.14)
6-month DB period	4.03 (1.61, 4.54)	3.12 (2.67, 4.16)
OLE period	3.07 (1.03, 4.79)	2.30 (1.36, 6.38)
Median (Q1, Q3) Average Weekly Nausea Score		
Baseline	0.14 (0.00, 0.71)	0.71 (0.00, 1.00)
6-month DB period	0.26 (0.24, 0.62)	0.67 (0.42, 1.58)
OLE period	0.36 (0.02, 0.99)	0.34 (0.33, 0.59)

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（続き）

	Placebo/Givosiran (N=7)	Givosiran/Givosiran (N=5)
Median (Q1, Q3) Change From Baseline in PCS of SF-12		
Baseline	48.340 (36.360, 49.870)	46.590 (45.400, 48.180)
Month 6	1.430 (-6.060, 5.940)	7.220 (2.060, 12.920)
Month 12	4.430 (-1.270, 7.250)	6.770 (-1.560, 9.520)
Month 18	5.515 (2.640, 7.660)	9.280 (2.750, 9.440)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CR=creatinine; DB=double-blind; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; PCS=Physical Component Summary; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SF-12=12-item Short-Form Health Survey (version 2).

注：ギボシラン 1.25 mg/kg と 2.5 mg/kg の結果を併合して示す。

Source: [5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings; Tables 14.2.1.5A and 14.2.4.1.2A for AAR of composite attacks; Tables 14.2.4.3.1A and 14.2.4.4.1A for ALA and PBG; Tables 14.2.2.4A and 14.2.4.6.2A for hemin use; Tables 14.2.4.7.1A, 14.2.4.9.1A, and 14.2.4.10A for pain, fatigue, and nausea; Table 14.2.4.12A for PCS of SF-12.

2.7.3.3.3 日本人被験者での個々の有効性の結果

003 試験では、日本の治験実施医療機関で 3 例の被験者が組み入れられ、そのうち治験薬の投与を中止した被験者及び本治験を中止した被験者はいなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.2.2 参照）。日本人被験者の人口統計学的特性を、主要評価項目及び副次評価項目の結果とともに表 2.7.3.3-27 に示す。すべての日本人被験者が二重盲検期間にプラセボ投与に割り付けられた。日本人被験者の人口統計学的特性は、全体集団と同様であった。AIP 患者では発作間に尿中 ALA 値及び PBG 値の上昇が認められるのとは対照的に、VP 及びその他の非 AIP 患者では、通常、尿中 ALA 値及び PBG 値は基準値を示す⁴⁷。被験者番号 [REDACTED] のベースラインの尿中 ALA 値及び PBG 値が低かったことは、この知見と一致するものであった。

すべての日本人被験者で、OLE 期間のギボシラン投与によって二重盲検期間（プラセボ投与）と比較して複合発作の AAR の改善、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下並びにヘミン投与回数の減少が認められ、日本人被験者の有効性の結果は全体集団及び東アジア人被験者と一貫していた。

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

Parameter Time point	Patient Number		
	■	■	■
Sex	■	■	■
Age (years)	2■	3■	4■
Race	■	■	■
AHP type (years since diagnosis)	■ (1.■)	■ (4.■)	■ (2.■)
Study drug			
6-month DB period	Placebo	Placebo	Placebo
OLE period	1.25 mg/kg givosiran	2.5 mg/kg givosiran	1.25 mg/kg givosiran
Composite AAR			
6-month DB period	6.6	6.8	13.4
OLE period	2.0	1.7	0.9
Urinary ALA level (mmol/mol CR)			
Baseline	13.7	2.2	14.5
Month 6	8.6	2.2	31.3
Month 12	1.1	0.6	2.5
Month 18	1.5	0.7	1.7
Urinary PBG level (mmol/mol CR)			
Baseline	41.3	1.5	29.3
Month 6	31.5	1.0	41.4
Month 12	6.7	0	10.4
Month 18	7.7	0.1	8.5
Annualized days of hemin use			
6-month DB period	15.5	9.0	53.8
OLE period	0	3.4	3.5
Average weekly pain score			
6-month DB period	0.3	4.0	3.2
OLE period through Month 12	0	5.0	2.5
Proportion of days (%) of opioid use			
6-month DB period	0	0	0
OLE period through Month 12	0	0	0
Average weekly fatigue score			
6-month DB period	0.4	4.5	4.3
OLE period through Month 12	0.2	5.0	3.1

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（続き）

Parameter Time point	Patient Number		
	■	■	■
Average weekly nausea score			
6-month DB period	0.3	0.6	0.3
OLE period through Month 12	0.2	1.0	0
PCS of SF-12			
Baseline	49.9	42.8	36.4
Month 6	51.3	36.8	29.7
Month 12	57.1	40.4	35.1
Month 18	57.5	45.5	40.6

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid;

CR=creatinine; DB=double-blind; F=female; M=male; OLE=open-label extension; PBG= porphobilinogen; PCS=Physical Component

Summary; SF-12=12-item Short-Form Health Survey (version 2); VP=variegate porphyria.

Source: [5.3.5.3-7] JP 2.7.3 Tables, Figures, and Listings, Table 14.2.4.25A; [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.6.3.4.

2.7.3.3.4 要約

003 試験及び 001 試験 C の被験者集団では、ベースラインの尿中 ALA 値及び PBG 値、ベースラインの複合発作の AAR、治験組入れ前にヘミン予防投与が行われていた被験者の割合が高く、高い疾患活動性が示された。

003 試験の二重盲検期間及び 001 試験 C のデータから、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与について以下の結果が得られた。

- 003 試験では、複合発作の AAR（平均値）に、プラセボ投与と比較して臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な減少が認められた。AAR は AIP 患者で 74%減少し、AHP 患者で 73%減少した。AAR 比は AIP 患者で 0.26 ($p=6.040 \times 10^{-9}$)、AHP 患者で 0.27 ($p=1.356 \times 10^{-8}$) であった。
- 003 試験では、複合発作を構成する各コンポーネントの AAR に、プラセボ投与と比較して臨床的に意味のある減少が認められ、入院を要した発作、緊急受診を要した発作及び自宅でのヘミン IV 投与を要した発作の AAR が減少した。
- 003 試験の AIP 患者では、ベースラインで高値であった尿中 ALA 値が基準値周辺まで低下し、この低下はプラセボ投与と比較して統計学的に有意であった（投与群間の差の中央値は Month 3 で $-14.6 \text{ mmol/mol CR}$ [$p=1.574 \times 10^{-13}$]、Month 6 で $-12.8 \text{ mmol/mol CR}$ [$p=3.939 \times 10^{-10}$]）。全体の AHP 患者でも同様の結果であった。
- 003 試験の AIP 患者では、ベースラインで高値であった尿中 PBG 値が基準値周辺まで低下し、この低下はプラセボ投与と比較して統計学的に有意であった（投与群間の差の中央値は Month 6 で $-27.5 \text{ mmol/mol CR}$ [$p=5.924 \times 10^{-10}$]）。全体の AHP 患者でも同様の結果であった。

- 003 試験の AIP 患者及び全体の AHP 患者で、ヘミン投与に臨床的に意味のある減少が認められた。AIP 患者では投与回数の比は 0.23 ($p=2.356 \times 10^{-5}$) で統計学的に有意であった。全体の AHP 患者でも一貫した結果であった。
- 003 試験の AIP 患者では、毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量の曲線下面積がプラセボ投与と比較して減少し（投与群間の差の中央値-10.1、 $p=0.0455$ ）、疼痛の改善が示された。ベースライン時に少なくとも軽度から中等度（週の疼痛スコアが 2 以上）の疼痛があった被験者では、ベースラインからの改善が認められた被験者及び変化が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった。ギボシラン群では、疼痛スコアの減少に伴って、プラセボ群と比較して鎮痛薬（オピオイド及び非オピオイド）の使用の減少が認められた。このことから、疼痛スコアの減少が示す臨床的な重要性が更に注目され、疼痛の軽減が鎮痛薬の使用増加によって交絡されないことが示された。全体の AHP 患者でも一貫した結果であった。
- 003 試験の AIP 患者では、SF-12 による PCS がプラセボ投与と比較して増加（改善）し（最小二乗平均の差 3.9）、身体機能の改善が示された。全体の AHP 患者でも一貫した結果であった。
- 003 試験では、PGIC 及び PPEQ で評価した全般的な患者の経験（機能状態、日常生活動作及び治療満足度を含む）が、プラセボ投与と比較して改善した。

プラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者では、複合発作の AAR、尿中 ALA 値及び PBG 値、ヘミン投与回数が速やか、かつ持続的に減少し、その推移及び程度は、003 試験及び 001 試験 C で最初にギボシラン投与に割り付けられた被験者と類似していた。003 試験のプラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群では、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群よりも、複合発作の AAR、尿中 ALA 値及び PBG 値、並びにヘミンの年換算投与回数について、二重盲検期間からの減少又は低下が大きかった。このことから、ギボシラン 2.5 mg/kg 投与では臨床的ベネフィットが増強されることが示された。

003 試験の AIP 以外の被験者ではいずれも、神経毒性中間体である ALA 及び PBG、複合発作の AAR 並びにヘミンの年換算投与回数が、ギボシラン投与期間中に効果的に減少し、ギボシランを投与された AIP 患者と一貫した効果が示された。

ギボシランの臨床的ベネフィットが日本人患者で示された。二重盲検期間（プラセボ投与）に比較し、OLE 期のギボシラン投与によって、複合発作の AAR の減少、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下、ヘミン投与回数の減少並びに SF-12 による PCS の増加（改善）が認められた。これらの結果は、東アジア人被験者及び全体集団で認められた有効性と一貫していた。

全体として、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 皮下投与の明白かつ一貫した効果が、AHP 患者を対象とした国際共同第 III 相ピボタル試験（003 試験）の 6 ヶ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間の結果及び OLE 期間でプラセボ投与からクロスオーバーした被験者の結果によって示された。003 試験の AHP 患者では、複合ポルフィリン症発作に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が認められ、その効果は各サブグループで一貫していた。効果を裏付ける複数の指標として、疾患の原因となる神経毒性中間体である ALA 及び PBG の低下、並びにヘミン IV 投与の減少が認められた。慢性疾患の管理に対するその他の効果として、疼痛及び身体機能の改善、オピオイド鎮痛薬の使用の減少、

機能状態及び日常生活動作の改善並びに仕事を欠勤した日数の減少が認められた。これを裏付けるデータが 001 試験 C から得られ、一貫した治療効果が示された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ALAS1 の誘導を抑制して ALA 値及び PBG 値の低値を維持するギボシランの投与レジメンを、以下を特定することによって選択した：（1）疾患の原因となる神経毒性因子である ALA 及び PBG を基準値まで可能な限り低下させ、かつ忍容性が良好である用量並びに（2）尿中 *ALAS1* mRNA の持続的な減少を次の投与まで維持する投与頻度。ギボシランによる治療の目標は、ポルフィリン症発作が障害及び死亡をもたらす可能性があるため、その回数を可能な限り減少させることと、AHP による各発作の間の症状を軽減しヘミン IV 投与の必要性を減少させることである。

AHP 患者に対するギボシランの申請予定用量は 2.5 mg/kg QM 皮下投与である。本用量の選択は、CHE 被験者及び AIP 患者を対象とした第 I 相単回投与及び反復投与試験（001 試験）並びに AIP 患者を対象とした長期投与試験（002 試験）によって裏付けられ、AHP 患者を対象に 6 ヶ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間及び OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg QM を反復投与した第 III 相ピボタル試験（003 試験）で妥当性が確認された。また、申請予定用量を裏付けるため、母集団モデル及びシミュレーションによる解析を実施し、AHP 患者での PD（尿中 ALA 値低下）及び臨床効果（AAR）の用量反応関係を定量的に評価した。申請予定用量を選択した根拠及び裏付けのための解析の詳細については[2.7.2.3.9]項を参照のこと。

2.7.3.4.1 用量 2.5 mg/kg の選択

CHE 被験者を対象とした 001 試験で以下の結果が得られた。

- ギボシラン単回投与（0.035～2.5 mg/kg）によって、尿中 *ALAS1* mRNA 値、尿中 ALA 値及び PBG 値は用量依存的に低下した。
- 最高用量である 2.5 mg/kg 投与で尿中 ALA 値及び PBG 値の中央値が、検討した用量範囲のうちで最低値を示し、その低下率の中央値は ALA 値が 92.1%、PBG 値が 97.7%であった。
- ギボシラン 2.5 mg/kg 投与によって、尿中 ALA 値は基準範囲まで低下し、PBG 値は 2.5 mg/kg よりも低用量での投与と比較すると、基準範囲に最も近い値まで低下した。
- 上述の結果に基づき、001 試験 C での検討用量として、2.5 mg/kg 及び 1 段階高い用量である 5.0 mg/kg を選択した。

AIP 患者を対象とした 001 試験 C で以下の結果が得られた。

- 尿中 ALA 値及び PBG 値は 2.5 mg/kg 投与でプラトーに達し、Day 84 で尿中 ALA 値の中央値は 0.882 mmol/mol CR、尿中 PBG 値の中央値は 1.72 mmol/mol CR であった。5.0 mg/kg 投与では Day 84 で尿中 ALA 値の中央値は 0.786 mmol/mol CR、尿中 PBG 値の中央値は 2.45 mmol/mol CR であり、2.5 mg/kg 投与と比較して大幅な低下は認められなかった。
- AIP 患者では、*ALAS1* mRNA 値の低下は尿中 ALA 値及び PBG 値の低下と一貫しており、2.5 mg/kg 投与でプラトーに達したとみられ、Day 84 の *ALAS1* mRNA 値の中央値は 2.5 mg/kg 投与で 1.32、5.0 mg/kg 投与で 1.28 であった。
- AIP 患者では、5.0 mg/kg 投与でも *ALAS1* mRNA 値が基準値よりもやや高かったが、CHE 被験者では、1.0 mg/kg 投与で *ALAS1* mRNA 値が 1 未満まで低下した。

001 試験全体の結果から、以下の知見が得られた。

- CHE 被験者に 1.0 mg/kg を投与したときと同程度に尿中 ALA 値及び PBG 値を低下させるために、発作が認められる AHP 患者では 2.5 倍の用量が必要であり、AHP 患者に対する用量が 2.5 mg/kg 未満では尿中 ALA 値及び PBG 値の低下が不十分であると予想された。このことから、AHP 患者で *ALAS1* の誘導が促進された場合、*ALAS1* mRNA、ALA 及び PBG を最大限に抑制するために、更に高用量のギボシラン投与が必要であることが明らかになった。

003 試験の OLE 期間で 1.25 mg/kg 投与によって得られた PD 効果のデータから、1.25 及び 2.5 mg/kg のいずれの用量でも尿中 ALA 値及び PBG 値は大幅に低下したものの、その低下の程度は 2.5 mg/kg 投与で大きいことが示された ([2.7.2.3.9.1]項参照)。

上述の結果を総合すると、AHP 患者で最大限の PD 効果を得る至適用量は 2.5 mg/kg であることが示された。

2.7.3.4.2 月に 1 回 (QM) の投与頻度の選択

投与間に *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値を可能な限り低値に維持し、大幅なピークートラフ変動をもたらさない投与頻度を特定するという観点から投与間隔を選択した。

001 試験 C では、AIP 患者を対象に、2.5 及び 5.0 mg/kg の用量について、QM 投与と Q3M 投与の 2 種類の投与頻度を検討した。

- ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与では、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 投与と比較して、尿中 ALA 値及び PBG 値並びに探索的評価項目である複合発作の AAR 及びヘミンの使用が大幅に減少した ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.3、Table 14.2.2-1.5.1、Table 14.2.2-1.6.1 参照)。
- QM 投与では、尿中 ALA 値及び PBG 値が最大で基準値を下回る値又は基準値に近い値に低下し、その低下は全体の投与期間で持続し、次の投与までの間に上昇は認められなかった。これに対して、Q3M 投与では、尿中 ALA 値及び PBG 値の変動が大きく、次の投与時には尿中 ALA 値及び PBG 値が上昇し、ベースライン値に近づいた ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Figure 14.2.2-2.1.3 参照)。
- 上述の結果に基づき、2.5 mg/kg QM 投与を第 III 相ピボタル試験 (003 試験) の検討対象として選択した。

全体のエビデンスから、2.5 mg/kg QM 投与がギボシランの最大有効用量であることが裏付けられた。したがって、2.5 mg/kg QM 投与を第 III 相ピボタル試験 (003 試験) の検討用量として選択した。

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

003 試験のギボシラン群の 2.5 mg/kg QM 投与で認められた尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は、001 試験 C で認められた低下及び母集団 PD モデルで予測された低下と同様であり、第 III 相試験の検討用量として選択した用量の妥当性が確認された。AHP 患者では、尿中 ALA 値及び PBG 値の低下によって、複合発作の AAR がプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した (AAR 比 0.27, $p < 0.0001$) (表 2.7.3.3-4)。

プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群では、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群と比較して、臨床的ベネフィットの増強がみられた (2.7.3.3.4 項)。1.25 mg/kg QM を投与された被験者 37 例のうち 11

例で疾患コントロール（尿中 ALA/PBG 値の低下、重要な発作又は症状の発現の減少）が不十分であったため、治験実施計画書に従って用量を 2.5 mg/kg QM に増量した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.6.2.4 参照）。このことから、ギボシラン 2.5 mg/kg QM は AHP 患者に最大の臨床的有効性をもたらす至適用量であることが確認された。

001 試験、002 試験及び 003 試験の併合データを用いて、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。その結果、Q3M 投与による尿中 ALA 値低下の程度は QM 投与と比較して小さいと予測された。さらに、本モデルから、Q3M 投与では患者間で反応のばらつきが大きく、尿中 ALA 値が大きく変動し、投与間隔（3 ヶ月）の終了時にはベースライン値に近づくことが予測された。尿中 ALA 値が ULN を下回る患者の割合は、2.5 mg/kg QM 投与では 52%と予測されたのに対して、5.0 mg/kg Q3M 投与ではわずか 32%と予測された。このことから、Q3M 投与では用量を増量しても、次の投与までの間に尿中 ALA 値の最大限の低下を維持する効果は QM 投与ほど得られないことが示された。ALA 値－発作モデルから、QM 投与で達成される尿中 ALA 値低下の持続によって、Q3M 投与と比較して、AAR の減少の程度が著しく大きくなることが予測された。AAR が 2 回未満である患者の割合は、2.5 mg/kg QM 投与で 56.5%であるのに対し、2.5 mg/kg Q3M 投与で 45%と低かった。

母集団 PK/PD モデル解析から、2.5 mg/kg QM 投与によって尿中 ALA 値が速やかに減少し、基準範囲に近づくことが確認された。本モデルでは、2.5 mg/kg 投与で用量反応曲線がプラトーに達すると予測され、2.5 mg/kg よりも低用量での投与と比較して、尿中 ALA 値が基準範囲に達する患者の割合が高い（50%超）と予測された。2.5 mg/kg QM を投与したときの尿中 ALA 値は、患者の 50%で 1.37 mmol/mol CR 以下、患者の 75%で 2.67 mmol/mol CR 以下となることが予測された。さらに、尿中 ALA 値とポルフィリン症発作の発現率の関係をモデルに基づき解析したところ、AHP 患者では尿中 ALA 値の最大限の低下が持続することによって、AAR が大幅に減少することが確認された。本モデルでは、2.5 mg/kg QM 投与による定常状態での平均 AAR は 2.9 回であると予測された。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は AAR に大きな効果をもたらし、AAR は患者の 92.4%で 8 回未満に、患者の 78.0%で 4 回未満に、患者の 56.5%で 2 回未満に減少することが予測された。したがって、モデルに基づく解析から、尿中 ALA 値及び AAR を最大限に低下させる至適投与レジメンは 2.5 mg/kg QM 投与であることが裏付けられた。

ALA 及び PBG は、ヘム生合成経路の中で ALAS1 の下流にあって、AHP 患者ではこれらの値が上昇している。尿中の PBG 値と ALA 値との間に高い相関が 001 試験で認められており（[2.7.2]、図 2.7.2.2-10 参照）、ALA のみを用いて実施したモデルに基づく解析は、PBG にも同様に適用される（[2.7.2.3.4.2（2）]項参照）。

2.7.3.4.4 体重に基づく投与の妥当性

母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルを用いて、体重に基づく投与の PK 及び PD に対する妥当性を検討した（[2.7.2.3.2.3（4）]項、[2.7.2.3.4.3（4）]項参照）。

体重が 40 及び 130 kg の患者で、ギボシランの最高血漿中濃度の実測値（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の平均値は、体重が 66.2 kg の典型的な患者の 22%以内であると予測された。シミュレーションでは、AHP 患者の尿中 ALA 値の低下は、体重が 40～130 kg の範囲で同程度であ

った ([2.7.2.3.9.5]項参照)。したがって、AHP 患者では、体重差に起因する PK 曝露量の差は、尿中 ALA 値低下の程度及び持続期間に影響を及ぼさなかった。

上述の結果から、ギボシランを体重に基づき投与することは妥当と判断した。

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

臨床試験全体で、ギボシランを投与された AHP 患者の最低年齢が 19 歳であったことから、体重が 40 kg の患者を対象にモデルに基づく PK 及び PD の外挿を行うことによって、青年期（12 歳以上 18 歳未満）患者に対するギボシランの投与を検討した ([2.7.2.3.9.6]項参照)。

モデルに基づくシミュレーションでは、青年期患者にギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与したとき、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予測された。同様に、ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与したときの尿中 ALA 値の低下は、青年期の患者と成人患者で同程度と予測された。

このことから、青年期（12 歳以上 18 歳未満）の AHP 患者を治療する場合に、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与は妥当であると判断した。

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

日本人患者でのギボシランの PK、PD 及び有効性は、東アジア人患者及び全体の患者集団と同様であると期待される ([2.7.2.3.9.7]項参照)。

- 003 試験では、日本人被験者で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、他の東アジア人被験者及び非東アジア人被験者と同程度であった ([2.7.2.3.7.2 (1)] 項参照)。
- 日本人被験者での尿中 ALA 値及び PBG 値の低下は、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)] 項参照)。
- 日本人被験者でのギボシランの有効性は、全体集団及び東アジア人被験者と同様であった (2.7.3.3.3.3 項)。

日本人患者に対してギボシランの用量を調整することは薦められない。003 試験の 6 ヶ月二重盲検プラセボ対照期間に全 AHP 患者集団から得られたギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与のデータ、並びに二重盲検期間及び OLE 期間に東アジア人被験者及び日本人被験者から得られたデータを考慮すると、ギボシランの推奨用量は日本人患者に対しても 2.5 mg/kg QM である。この推奨用量は、母集団 PK/PD モデルから得られたデータ ([2.7.2.3.7.2 (3)] 項参照) によって裏付けられるとともに、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群での臨床的ベネフィットがプラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群と比較して増強したことから裏付けられる (2.7.3.3.4 項)。ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与された被験者 37 例のうち 11 例が、疾患コントロール不十分のため 2.5 mg/kg QM へ増量した。このことから、2.5 mg/kg QM 投与でより大きな効果が得られることが裏付けられる。各発作が重篤で障害性が高く、不可逆的な神経損傷をもたらす可能性がある疾患に対しては、2.5 mg/kg QM によって最大の臨床的有効性が得られることが期待され、2.5 mg/kg QM は 1.25 mg/kg QM よりも適切であると考えられる。

2.7.3.4.7 用量の設定根拠の要約

001 試験、002 試験及び 003 試験（無作為化二重盲検プラセボ対照期間及び OLE 期間から構成されるピボタル試験）の結果並びに併合データを用いた母集団 PK モデル、母集団 PK/PD モデル、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すると、ギボシランの推奨投与レジメンとして 2.5 mg/kg QM 投与が裏付けられた。いずれのサブグループでも用量調節は不要である。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 効果の持続の解析

003 試験の OLE 期間のデータ及び 001C/002 試験の縦断的解析のデータから、ギボシランの長期投与による効果の持続が裏付けられた。

003 試験の二重盲検期間又は OLE 期間にギボシランを投与された被験者（全ギボシラン投与解析対象集団）の有効性の結果を示す。データカットオフ日（20 年 月 日）の時点で、ギボシランの曝露期間の中央値はプラセボ/ギボシラン群で 13.52 ヶ月、ギボシラン/ギボシラン群で 18.77 ヶ月であった（OLE 期間のデータについてはギボシラン 1.25 及び 2.5 mg/kg のデータを併合して示す、表 2.7.3.5-1）。プラセボ/ギボシラン群及びギボシラン/ギボシラン群のいずれも、ギボシランの長期投与による効果の持続が示された。

001C/002 試験の縦断的解析から得られた有効性の結果を、001 試験 C の投与前観察期間から 002 試験の 2.5 mg/kg QM 投与までの治験期間を通して示す。本解析では、001 試験 C での治験薬投与後に 002 試験に移行した 16 例のデータを対象とした。001C/002 試験の統計解析手法及び定義の詳細について 2.7.3.1.4.2 項を参照のこと。

上述の被験者集団での曝露を表 2.7.3.5-1 に示す。002 試験では、2.5 mg/kg QM 曝露期間の中央値は 25.67 ヶ月であった。

表 2.7.3.5-1 長期の曝露

Exposure	Study 003 (All Givosiran Treated Set)			Study 002 (Safety Analysis Set)	
	Placebo/ Givosiran (N=46)	Givosiran/ Givosiran (N=48)	All Givosiran (N=94)	Total Givosiran ^a (N=16)	2.5 mg/kg QM ^b (N=16)
Patient-years of exposure	49.74	75.45	125.18	37.25	33.49
Total duration of study drug exposure (months), median (min, max)	13.52 (1.8, 19.2)	18.77 (2.7, 25.1)	16.84 (1.8, 25.1)	30.63 (2.1, 35.5)	25.67 (2.1, 33.2)
Number (%) of patients treated for					
≥6 months	42 (91.3)	47 (97.9)	89 (94.7)	15 (93.8)	15 (93.8)
≥9 months	41 (89.1)	46 (95.8)	87 (92.6)	15 (93.8)	15 (93.8)
≥12 months	34 (73.9)	46 (95.8)	80 (85.1)	15 (93.8)	15 (93.8)
≥15 months	12 (26.1)	46 (95.8)	58 (61.7)	14 (87.5)	14 (87.5)
≥18 months	2 (4.3)	33 (68.8)	35 (37.2)	14 (87.5)	14 (87.5)
≥24 months	0	2 (4.2)	2 (2.1)	13 (81.3)	13 (81.3)
≥30 months	N/A	N/A	N/A	9 (56.3)	4 (25.0)

Abbreviations: max=maximum; min=minimum; N/A=not applicable; QM=once monthly.

a) いずれかの用量でギボシランを投与された 002 試験の被験者のデータを含む。001 試験 C のデータは含まれていない。

b) 002 試験でギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者のデータ（申請予定用量投与期間）を含む。001 試験 C のデータは含まれていない。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Table 14.1.7.2; [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR2, Table 14.1.6.1, Table 14.1.6.2.

2.7.3.5.2 効果の持続

2.7.3.5.2.1 発作減少の持続

003 試験

ギボシラン投与 6 ヶ月時点で、複合発作の AAR の平均値に、プラセボ投与と比較して臨床的に意味のあり、かつ統計学的に有意な減少が認められた（表 2.7.3.3-4）。OLE 期間のギボシランの長期投与によって、AHP 患者で AAR の平均値が更に減少する傾向がみられ、ギボシランの効果の持続が示された（表 2.7.3.5-2）。

複合発作の AAR の減少と一貫して、二重盲検期間中に複合発作の各コンポーネントの AAR が減少し、この減少が OLE 期間でも持続するとともに、AAR の平均値が更に減少する傾向がみられた（表 2.7.3.5-2）。二重盲検期間中にすべての発作の AAR が減少し、この減少がギボシランの長期投与によって持続した（すべての発作の AAR はプラセボ／ギボシラン群で 2.90 回、ギボシラン／ギボシラン群で 3.21 回）（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2, Table 14.2.4.2.2 参照）。

**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）**

	Placebo/ Givosiran (N=46)	Givosiran/ Givosiran (N=48)	All Givosiran (N=94)
Composite attacks			
Total number of attacks, mean (SE)	2.7 (0.5)	4.0 (1.0)	3.4 (0.6)
Total follow-up time (years), median	1.13	1.56	1.40
Median AAR (Q1, Q3)	1.62 (0.00, 2.94)	0.58 (0.00, 3.24)	0.72 (0.00, 3.13)
Mean AAR (SE)	2.44 (0.49)	2.54 (0.62)	2.50 (0.42)
Components			
Attacks requiring hospitalization, mean (SE)	0.83 (0.25)	1.40 (0.46)	1.17 (0.30)
Attacks requiring urgent healthcare visit, mean (SE)	1.53 (0.43)	1.10 (0.45)	1.27 (0.32)
Attacks requiring IV hemin administration at home, mean (SE)	0.08 (0.08)	0.04 (0.04)	0.06 (0.04)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; IV=intravenous; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SE=standard error.

注：AAR の中央値を各被験者の AAR に基づき算出した。

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

期間で重み付けした AAR の平均値を示す。Cochran の式（1977 年）を用いて SE を算出した。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Table 14.2.4.1.2.

OLE 期間では、ギボシランの長期投与によって、AHP 患者の発作が持続的に減少した（図 2.7.3.5-1）。この持続的な減少は、OLE 期間のギボシラン 1.25 mg/kg 投与及び 2.5 mg/kg 投与のいずれでも認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Figure 14.2.3.4.2 参照）。

The graph displays the average number of attacks per patient per month for two treatment groups over a 24-month period. The DB Period (Months 0-5) shows higher attack rates for both groups, with the Placebo group peaking at approximately 1.3 attacks per month at month 5. The OLE Period (Months 6-24) shows a significant reduction in attacks for both groups, with the Givosiran group maintaining lower attack rates than the Placebo group throughout the study.

Month	Placebo/Givosiran (Average)	Givosiran/Givosiran (Average)
0	0.95	1.00
1	1.00	0.45
2	1.15	0.35
3	1.00	0.30
4	1.00	0.28
5	1.30	0.25
6	1.00	0.28
7	0.35	0.25
8	0.30	0.20
9	0.45	0.18
10	0.28	0.22
11	0.22	0.15
12	0.10	0.18
13	0.15	0.25
14	0.12	0.12
15	0.05	0.12
16	0.15	0.05
17	0.18	0.12
18	0.15	0.10
19	0.10	0.08
20	0.05	0.10
21	0.15	0.05
22	0.12	0.08
23	0.02	0.08
24	0.02	0.10

Number of Patients:

Month	Placebo/Givosiran	Givosiran/Givosiran
0	46	48
1	46	48
2	46	48
3	46	48
4	46	48
5	46	48
6	46	48
7	46	48
8	46	47
9	45	47
10	45	47
11	45	47
12	45	46
13	45	46
14	44	46
15	44	46
16	44	46
17	43	46
18	43	46
19	43	46
20	37	35
21	28	29
22	19	22
23	14	15
24	9	9

Pbo=placebo.

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

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

001C/002 試験

001C/002 試験の縦断的解析の結果から、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を長期間継続した場合でも効果が持続することが裏付けられた。002 試験の結果を 001 試験 C の投与前観察期間の結果と比較したところ、複合発作の平均 AAR の減少は、投与群レベルでも個々の被験者レベルでも維持又は増強されていることが示された。この効果は、001 試験 C で最初にギボシラン投与に割り付けられた被験者と、最初にプラセボ投与に割り付けられた被験者で一貫して認められた（表 2.7.3.5-3）。

表 2.7.3.5-3 001C/002 試験：複合発作の AAR (EAS)

	001 Run-in Period	002 Overall Treatment Period	002 on 2.5 mg/kg QM ^a
001 Placebo/002 Givosiran			
n	4	4	4
Duration (year), mean (SE)	0.2 (0.0)	2.5 (0.1)	2.3 (0.1)
Annualized attack rate, mean (SE)	20.2 (5.7)	0.5 (0.4)	0.2 (0.1)
Percentage change from Run-in	-	-97.5	-98.9
001 Givosiran/002 Givosiran			
n	12	12	12
Duration (year), mean (SE)	0.3 (0.0)	2.3 (0.3)	2.0 (0.2)
Annualized attack rate, mean (SE)	16.2 (4.1)	0.7 (0.3)	0.5 (0.2)
Percentage change from Run-in	-	-95.4	-96.7
Total			
n	16	16	16
Duration (year), mean (SE)	0.3 (0.0)	2.3 (0.2)	2.1 (0.2)
Annualized attack rate, mean (SE)	17.0 (3.5)	0.7 (0.2)	0.5 (0.2)
Percentage change from Run-in	-	-96.0	-97.3

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; EAS=Efficacy Analysis Set; IV=intravenous; QM=once monthly; SE=standard error.

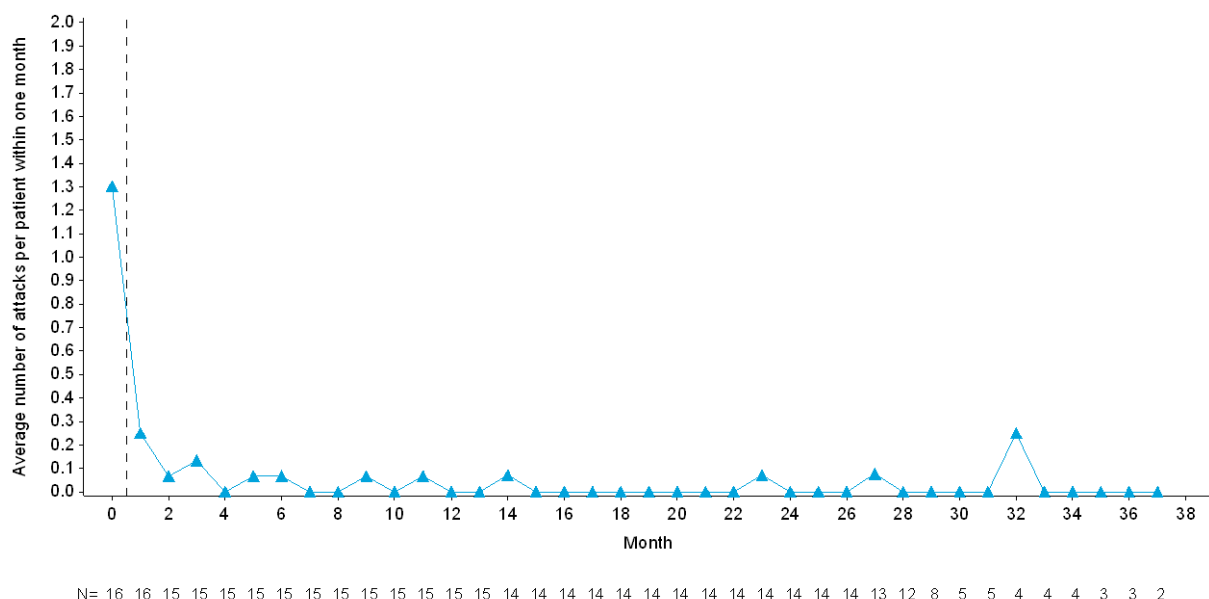
注：複合発作を、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要した発作とした。

a) 002 試験の申請予定用量投与期間（2.5 mg/kg QM 投与の初回投与日から開始）中に発現した事象を対象とした。

Source: [5.3.5.3-2] ISE2, Table 1.1.

図 2.7.3.5-2 に示すとおり、複合発作の発現回数は安定的に減少し、月ごとの複合発作回数は Month 37 までほとんど変動しなかった。すべての発作について月ごとの発現回数を解析した結果では、効果の持続が同様に認められ、001 試験 C でプラセボを投与された被験者とギボシランを投与された被験者で発作回数の減少に差がないことが示された ([5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Figure 14.2.2.2.1 参照)。

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 ヶ月平均複合発作発現回数の推移（安全性解析対象集団）



Abbreviations: QM=once monthly.

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

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

002 試験の最初の 6 ヶ月の 2.5 mg/kg QM 投与で、複合発作の平均 AAR が 001 試験 C の投与前観察期間と比較して 93.0%減少した（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Table 14.2.2.7.2 参照）。最初の 6 ヶ月後の期間では、2.5 mg/kg QM 投与で、複合発作の平均 AAR が 98.6%減少した。

個々の患者に関する解析では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって、16 例中 14 例で複合発作の AAR が投与前観察期間と比較して改善し、8 例ではギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与期間中の複合発作の発現回数が 0 回であった（[5.3.5.3-2] ISE2、Listing 1.1 参照）。

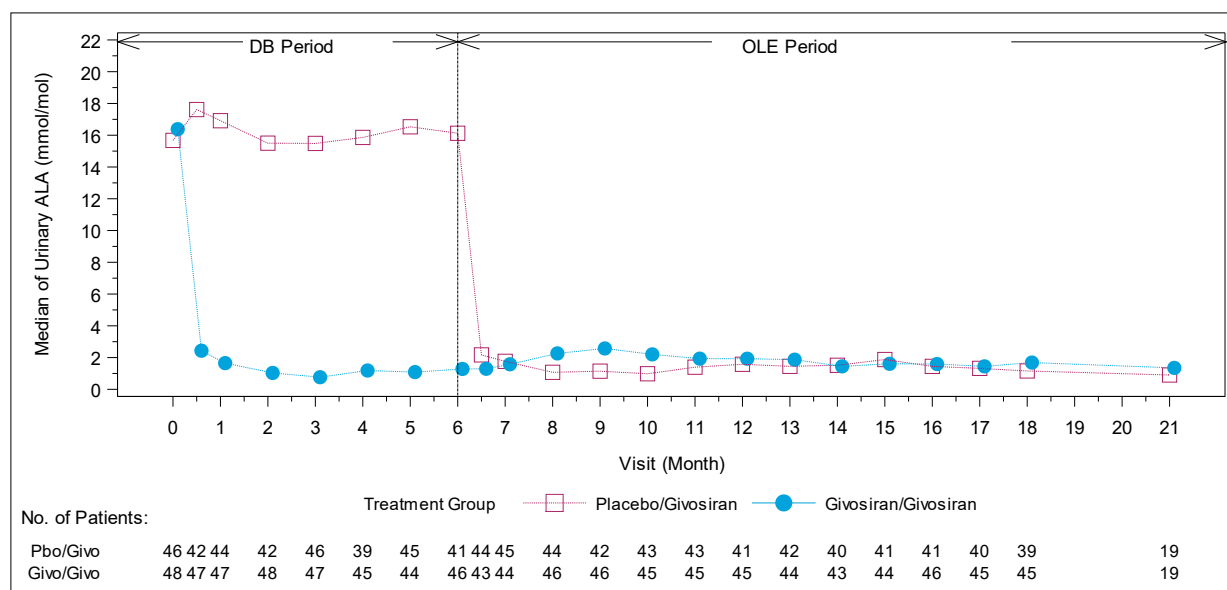
002 試験の結果を 001 試験 C の投与前観察期間の結果と比較したところ、すべての発作の平均 AAR 及び各コンポーネントの AAR の減少は、投与群レベルでも個々の患者レベルでも維持又は増強されていることが示された。この効果は、001 試験 C で最初にギボシラン投与に割り付けられた被験者と、最初にプラセボ投与に割り付けられた被験者で一貫して認められた（[5.3.5.3-2] ISE2、Table 1.1 参照）。

2.7.3.5.2.2 尿中 ALA 値低下の持続

003 試験

003 試験の AHP 患者では、Month 3 及び Month 6 で尿中 ALA 値に統計学的に有意な低下が認められ、OLE 期間のギボシランの長期投与で、その低下が持続した（図 2.7.3.5-3）。

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）



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; DB=double-blind; FAS=Full Analysis Set; Givo=givosiran;

OLE=open-label extension; Pbo=placebo.

注：欠測値の大部分は、3 日以内のヘミン投与によるものであった。

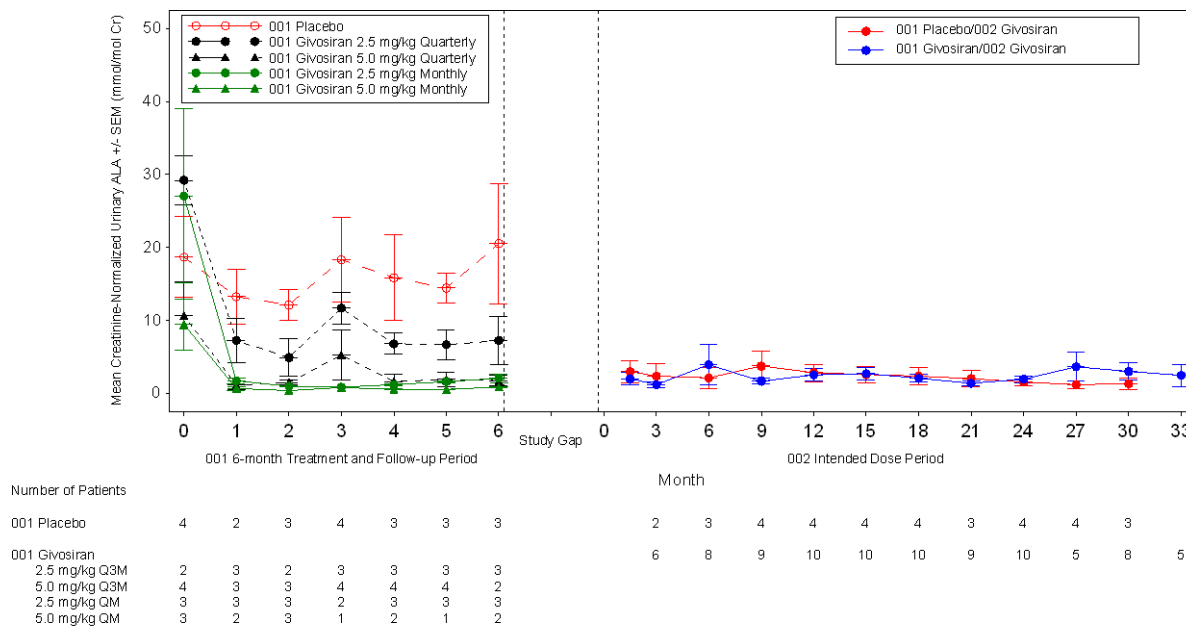
注：いずれかの投与群で被験者数が 5 例未満となった来院時点のデータは本図に示されていない。

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

001C/002 試験

001C/002 試験の縦断的解析の結果から、001 試験 C のすべてのギボシラン群で尿中 ALA 値低下の程度がプラセボと比較して大きいことが示された。この低下は、001 試験 C の投与期間 + フォローアップ期間で QM 投与によって持続し、002 試験のギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与期間（申請予定用量投与期間）中も持続した（図 2.7.3.5-4）。

図 2.7.3.5-4 001C/002 試験：尿中 ALA 値（平均値 ± SE）の推移（EAS）



Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; EAS=Efficacy Analysis Set; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly, SE(M)=standard error (of the mean).

注：002 試験の申請予定用量投与期間では、2.5 mg/kg QM 投与で得られたデータのみを含めた。

注：ヘミン投与後 3 日以内に実施した評価を除外した。

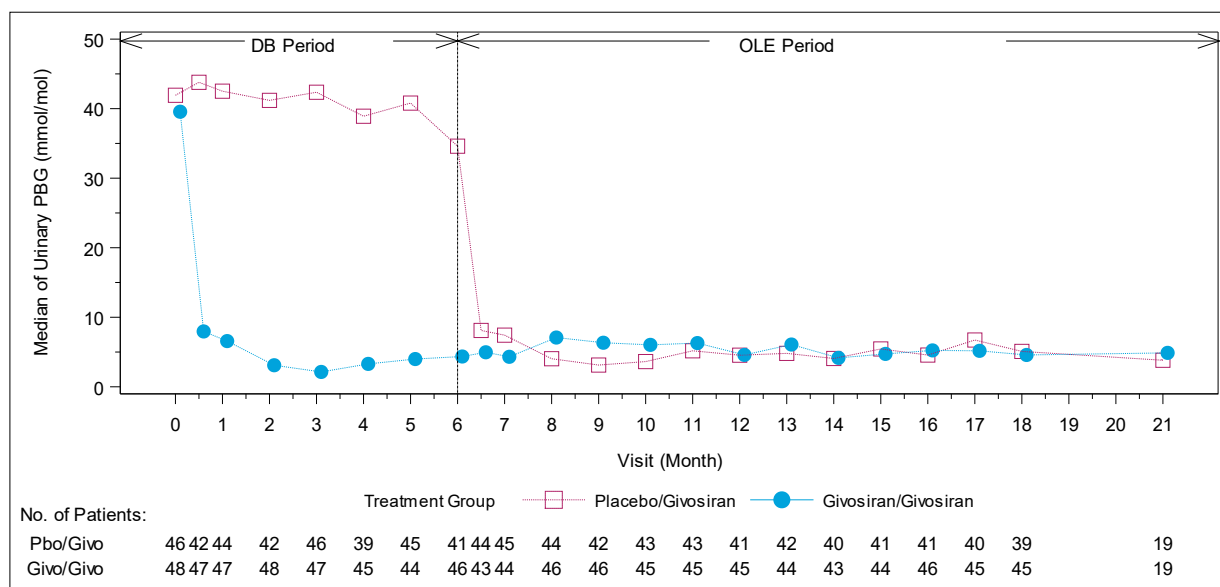
Source: [5.3.5.3-2] ISE2, Figure 1.3.2.1.

2.7.3.5.2.3 尿中 PBG 値低下の持続

003 試験

003 試験の AHP 患者では、ギボシラン投与 6 ヶ月時点で尿中 PBG 値に統計学的に有意な低下が認められ、この低下は OLE 期間のギボシランの長期投与によって持続した（図 2.7.3.5-5）。

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）



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

PBG=porphobilinogen; Pbo=placebo.

注：欠測値の大部分は、3 日以内のヘミン投与によるものであった。

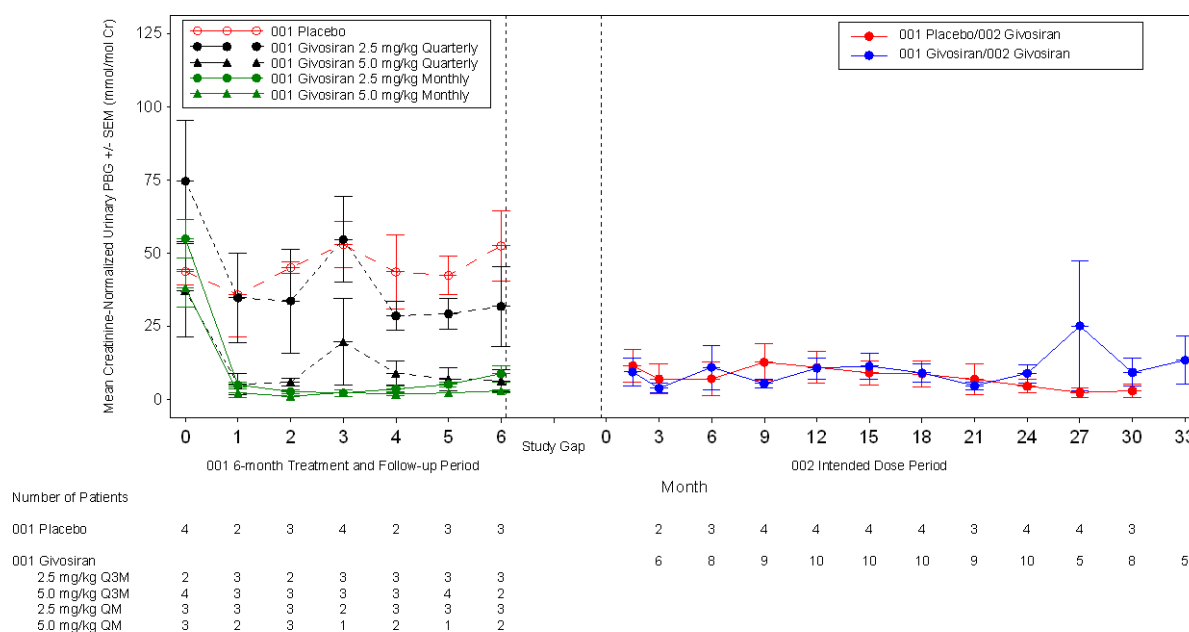
注：いずれかの投与群で被験者数が 5 例未満となった来院時点のデータは本図に示されていない。

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

001C/002 試験

001C/002 試験の縦断的解析の結果から、001 試験 C のすべてのギボシラン群で尿中 PBG 値低下の程度がプラセボと比較して大きいことが示された。この低下は、001 試験 C の投与期間 + フォローアップ期間中の QM 投与によって持続し、002 試験のギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与期間（申請予定用量投与期間）中も持続した（図 2.7.3.5-6）。尿中 PBG 値低下の持続は、2.7.3.5.2.2 項に示す尿中 ALA 値低下の持続と類似していた。

図 2.7.3.5-6 001C/002 試験：尿中 PBG 値（平均値 ± SE）の推移（EAS）



Abbreviations: Cr=creatinine; EAS=Efficacy Analysis Set; PBG=porphobilinogen; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly,

SE(M)=standard error (of the mean).

注：002 試験の申請予定用量投与期間では、2.5 mg/kg QM 投与で得られたデータのみを含めた。

注：ヘミン投与後 3 日以内に実施した評価を除外した。

Source: [5.3.5.3-2] ISE2, Figure 1.4.2.1.

2.7.3.5.2.4 ヘミン投与減少の持続

003 試験

AHP 患者では、ギボシラン投与 6 ヶ月時点でヘミン投与に統計学的に有意な減少が認められ（ヘミンの年換算投与回数の平均値 6.77 日、表 2.7.3.3-18）、この効果は OLE 期間のギボシランの長期投与によって持続した（表 2.7.3.5-4）。

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）

	Placebo/ Givosiran (N=46)	Givosiran/ Givosiran (N=48)	All Givosiran (N=94)
Total number of days of hemin use, mean (SE)	4.9 (1.3)	9.1 (2.5)	7.1 (1.5)
Total follow-up time (years), median	1.13	1.56	1.40
Annualized days of hemin use, mean (SE)	4.48 (1.19)	5.76 (1.61)	5.25 (1.08)

Abbreviations: SE=standard error.

注：期間で重み付けしたヘミンの年換算投与回数の平均値を示す。Cochran の式（1977 年）を用いて SE を算出した。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Table 14.2.4.6.2.

001C/002 試験

001C/002 試験の縦断的解析の結果から、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を長期間行った場合でもヘミン投与に対する効果が維持又は増強されることが裏付けられた。002 試験の結果を 001 試験 C の投与前観察期間の結果と比較したところ、投与群レベルでも個々の被験者レベルでも、ヘミンの年換算投与回数の平均値の減少が持続し、更に減少することが示された。この効果は、001 試験 C でプラセボを投与された被験者と、ギボシランを投与された被験者で一貫して認められた（表 2.7.3.5-5）。

表 2.7.3.5-5 001C/002 試験：ヘミンの年換算投与回数（EAS）

	001 Run-in Period	002 Overall Treatment Period	002 on 2.5 mg/kg QM ^a
001 Placebo/002 Givosiran			
n	4	4	4
Duration (year), mean (SE)	0.2 (0.0)	2.5 (0.1)	2.3 (0.1)
Annualized days of hemin use, mean (SE) ^b	35.7 (5.5)	0.4 (0.4)	0.1 (0.1)
Percentage change from Run-in ^c	-	-98.9	-99.7
001 Givosiran/002 Givosiran			
n	12	12	12
Duration (year), mean (SE)	0.3 (0.0)	2.3 (0.3)	2.0 (0.2)
Annualized days of hemin use, mean (SE) ^b	32.4 (8.7)	1.9 (1.1)	1.5 (1.1)
Percentage change from Run-in ^c	-	-94.1	-95.2
Total			
n	16	16	16
Duration (year), mean (SE)	0.3 (0.0)	2.3 (0.2)	2.1 (0.2)
Annualized days of hemin use, mean (SE) ^b	33.1 (7.0)	1.5 (0.9)	1.1 (0.8)
Percentage change from Run-in ^c	-	-95.4	-96.5

Abbreviations: EAS=Efficacy Analysis Set; QM=once monthly; SE=standard error.

a) 002 試験の申請予定用量投与期間（2.5 mg/kg QM 投与の初回投与日から開始）中に発現した事象を対象とした。

b) 期間で重み付けしたヘミンの年換算投与回数の平均値を示した。Cochran の式（1977 年）を用いて SE を算出した。

c) ヘミンの年換算投与回数の投与前観察期間からの変化率を、投与終了後の各期間でのヘミンの年換算投与回数の平均値を投与前観察期間のヘミンの年換算投与回数の平均値と比較して算出した。

Source: [5.3.5.3-2] ISE2, Table 1.2.

002 試験で 2.5 mg/kg QM を投与された 11 例の被験者でヘミン投与回数は 0 回であった（[5.3.5.3-2] ISE2、Listing 1.2 参照）。

2.7.3.5.2.5 患者報告による転帰（PRO）及び鎮痛薬の使用

疼痛、疲労及び悪心のデータを Month 12 まで収集し、ギボシラン／ギボシラン群の被験者のみを対象に効果の持続を記述する。プラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者を対象とした有効性の結果を 2.7.3.3.2.5 項に記述する。

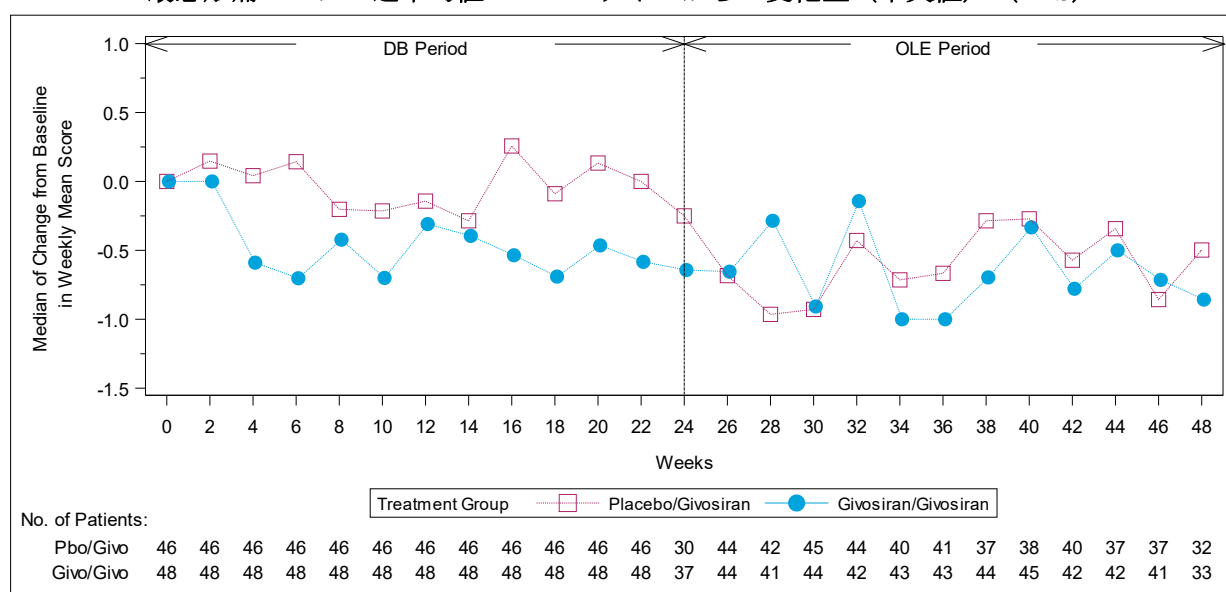
(1) 疼痛及び鎮痛薬の使用

003 試験

疼痛

ギボシラン／ギボシラン群の被験者で、二重盲検期間に疼痛のベースラインからの減少が認められ、OLE 期間に更にベースラインからの減少が認められた（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平均変化量〔中央値〕は OLE 期間で-0.77、二重盲検期間で-0.34）（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.7.1 参照）。ギボシラン／ギボシラン群の被験者では、疼痛が経時的に減少する傾向が認められた（図 2.7.3.5-7）。

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）



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

Pbo=placebo.

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.2.2.4.4.1.1.

鎮痛薬の使用

ギボシラン／ギボシラン群で、オピオイドを使用した被験者数は二重盲検期間と Month 12 までの OLE 期間で同じであったが（いずれも 32 例 [66.7%]）、オピオイド使用日数の割合の中央値は、二重盲検期間で 3.01%であったのに対し、Month 12 までの OLE 期間で 1.53%に低下した（表 2.7.3.5-6）。

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）

	Placebo/Givosiran (N=46)		Givosiran/Givosiran (N=48)	
	DB Period	OLE Period	DB Period	OLE Period
Number of patients with at least 1 analgesic medication, n (%)	45 (97.8)	42 (91.3)	43 (89.6)	40 (83.3)
Number of patients with opioid use, n (%)	38 (82.6)	31 (67.4)	32 (66.7)	32 (66.7)
Proportion of days with opioid use (%)				
Mean (SD)	35.64 (39.34)	31.11 (37.32)	23.06 (34.69)	22.59 (33.35)
Median (Q1, Q3)	8.48 (1.78, 72.29)	5.44 (0.00, 74.13)	3.01 (0.00, 36.49)	1.53 (0.00, 40.19)

Abbreviations: DB=double-blind; OLE=open-label extension; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation.

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Table 14.2.4.8.3.1, Table 14.2.4.8.4.1.

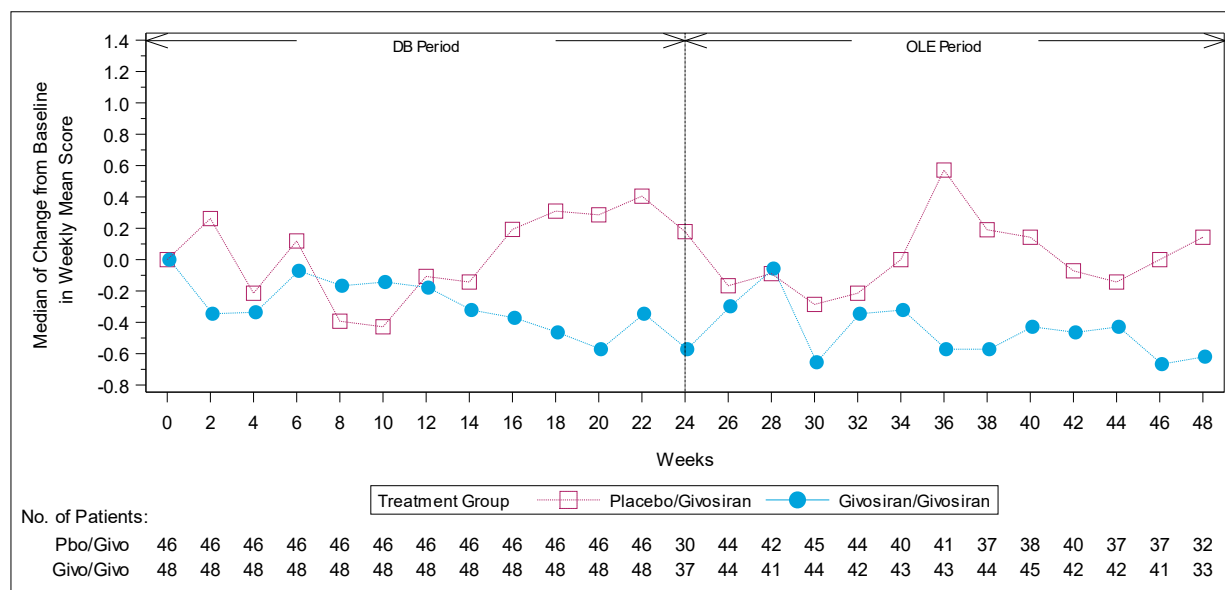
（2） 疲労及び悪心

003 試験

疲労

ギボシラン／ギボシラン群の被験者で、疲労が Month 12（Week 48）でベースラインと比較して持続的に減少する傾向がみられた（図 2.7.3.5-8）。

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）



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

Pbo=placebo.

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.2.2.6.4.1.1.

惡心

ギボシラン／ギボシラン群の被験者で、Month 12（Week 48）まで週平均悪心スコアにベースラインから意味のある変化は認められなかった（図 2.7.3.5-9）。

Median Change from Baseline in Weekly Mean Score

DB Period

OLE Period

Weeks

Treatment Group

Placebo/Givosiran

Givosiran/Givosiran

No. of Patients:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Pbo/Givo	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	30	44	42	45	44	40	41	37	38	40	37	37	32
Givo/Givo	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	37	44	41	44	42	43	43	44	45	42	42	41	33

Pbo=placebo.

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.2.2.5.4.1.1.

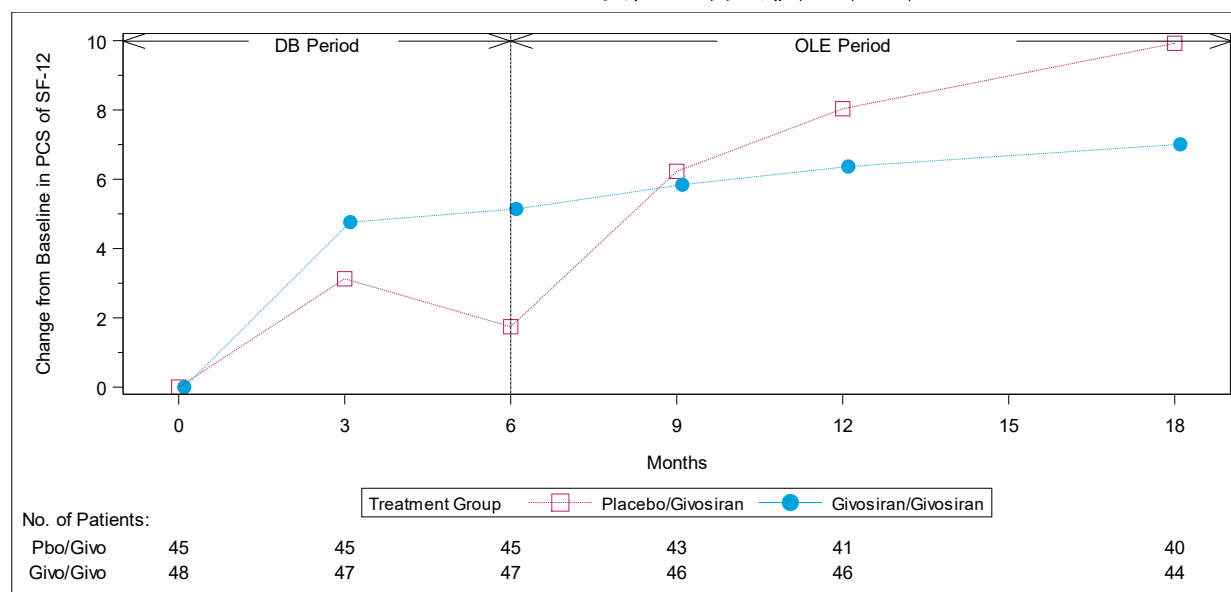
(3) SF-12 による PCS

003 試験

ギボシランの 18 ヶ月の長期投与によって、SF-12 による PCS の平均値は持続的に改善した（図 2.7.3.5-10）。二重盲検期間では、ギボシランの 6 ヶ月の投与によって SF-12 による PCS が改善し、ベースライン（Day 1）からの変化量の中央値は 4.20（高スコアほど高い改善を表す）であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.13 参照）。OLE 期間のギボシラン投与によって更に改善が認められ、ギボシラン／ギボシラン群の被験者の Month 18 のベースラインからの変化量の中央値は 7.45 であった。

SF-12 のすべての領域で一貫した改善傾向が認められ、体の痛み、全体的健康感、日常役割機能（身体）及び社会生活機能の項目で最も大きな改善が認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.23.2 参照）。

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）



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

Pbo=placebo; PCS=Physical Component Summary; SF-12=12-item Short-Form Health Survey (version 2).

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.2.2.7.6.1.

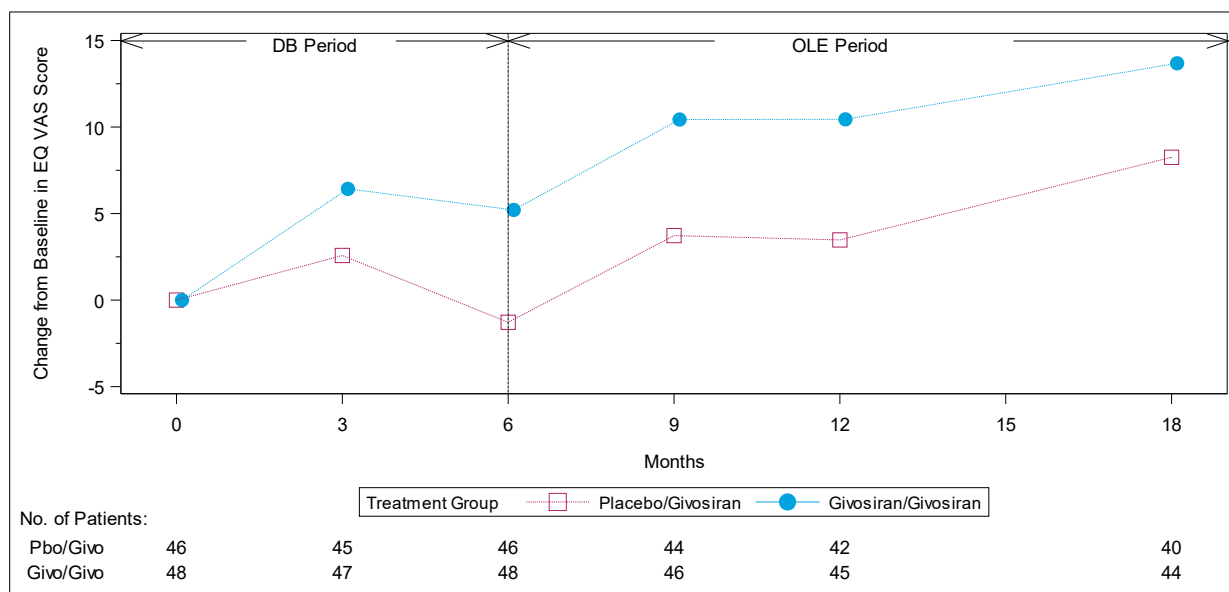
(4) EQ-5D-5L

003 試験

ギボシランの 18 ヶ月の長期投与によって、EQ VAS スコアの平均値は持続的に改善した（図 2.7.3.5-11）。ギボシラン／ギボシラン群の被験者では、EQ VAS スコアのベースラインからの変化量の中央値は、Month 18 で 15.0 であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.16.2 参照）。

EQ-5D-5L の健康関連項目の解析では、各項目で問題なしと報告した被験者の割合は、ギボシラン投与期間中に上昇し、普段の活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込みの項目で最も大きな上昇が認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.17.2 参照）。

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）



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; DB=double-blind; EQ VAS= Euro Quality of Life Visual Analog Scale; FAS=Full Analysis Set;

Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo.

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.2.2.8.4.1.

002 試験

EQ-5D-5L スコアに対するギボシラン投与の効果は、002 試験の Month 24 の結果から裏付けられる。ベースラインの EQ VAS スコアの平均値が低値であったことから示されるとおり（68.9、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Table 14.2.6.1.1 参照）、総じて QoL の障害を有する被験者集団であった。いずれかの用量のギボシランを長期投与された被験者では、EQ VAS スコアの平均値が Month 24 で 15.5 ポイント増加した（高スコアほど高い健康状態を表す）。EQ VAS スコアの平均値の増加は、001 試験 C でプラセボを投与された被験者とギボシランを投与された被験者のいずれでも認められた。

EQ-5D-5L の健康関連項目の解析では、投与後 24 ヶ月時点での評価で普段の活動及び痛み／不快感の健康関連項目で問題を報告しなかった被験者の割合は、ベースラインと比較して高かった（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Table 14.2.6.1.1 参照）。

2.7.3.5.2.6 患者の経験の改善の持続

(1) PGIC

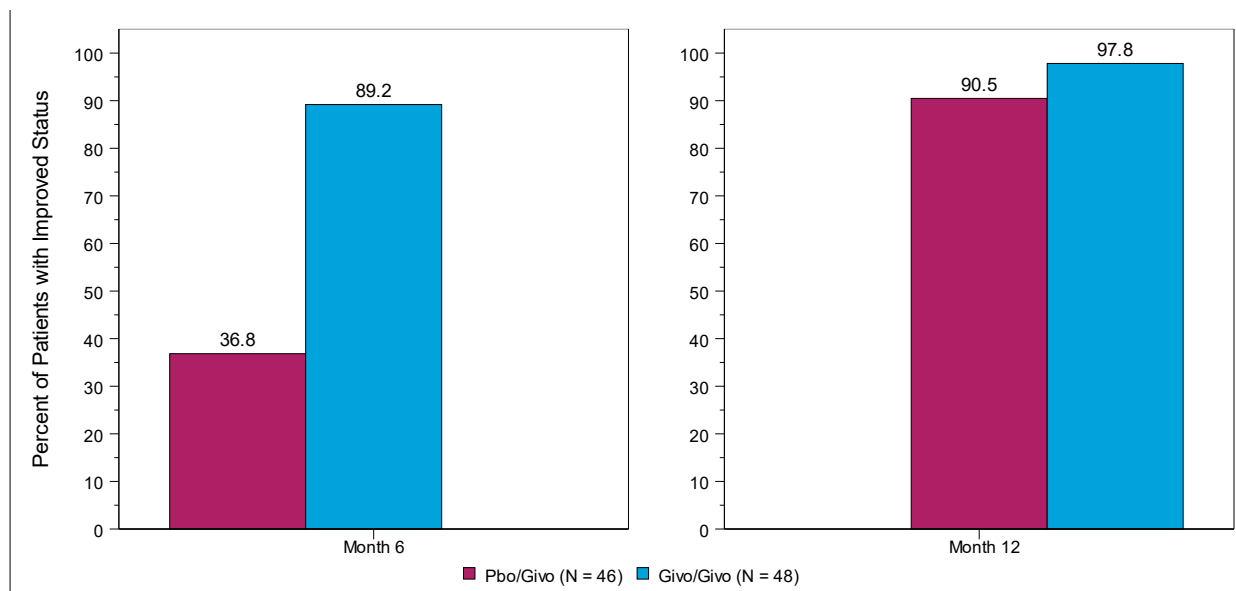
003 試験

PGIC のデータを Month 12 まで収集し、ギボシラン／ギボシラン群の被験者のみを対象に効果の持続を記述する。プラセボ投与からいずれかの用量のギボシラン投与にクロスオーバーした被験者を対象とした有効性の結果を 2.7.3.3.2.6 (1) 項に記述する。

ギボシラン／ギボシラン群で、健康状態の変化について「わずかに改善した」、「大幅に改善した」又は「非常に大幅に改善した」と報告した被験者の割合は、6 ヶ月のギボシラン投与後に 89.2%であ

ったが、12 ヶ月のギボシラン投与後に 97.8%に上昇し、更なる改善が示された（図 2.7.3.5-12 の青色のバー及び[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.18.2 参照）。

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）



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

PGIC=Patient Global Impression of Change.

注：Month 6 及び Month 12 に「非常に大幅に改善した」、「大幅に改善した」又は「わずかに改善した」と回答した被験者の割合を本図に示す。各時点で評価した各投与群の被験者数（プラセボ群：Month 6 で 38 例、Month 12 で 42 例、ギボシラン群：Month 6 で 37 例、Month 12 で 46 例）に基づき、割合を算出した。

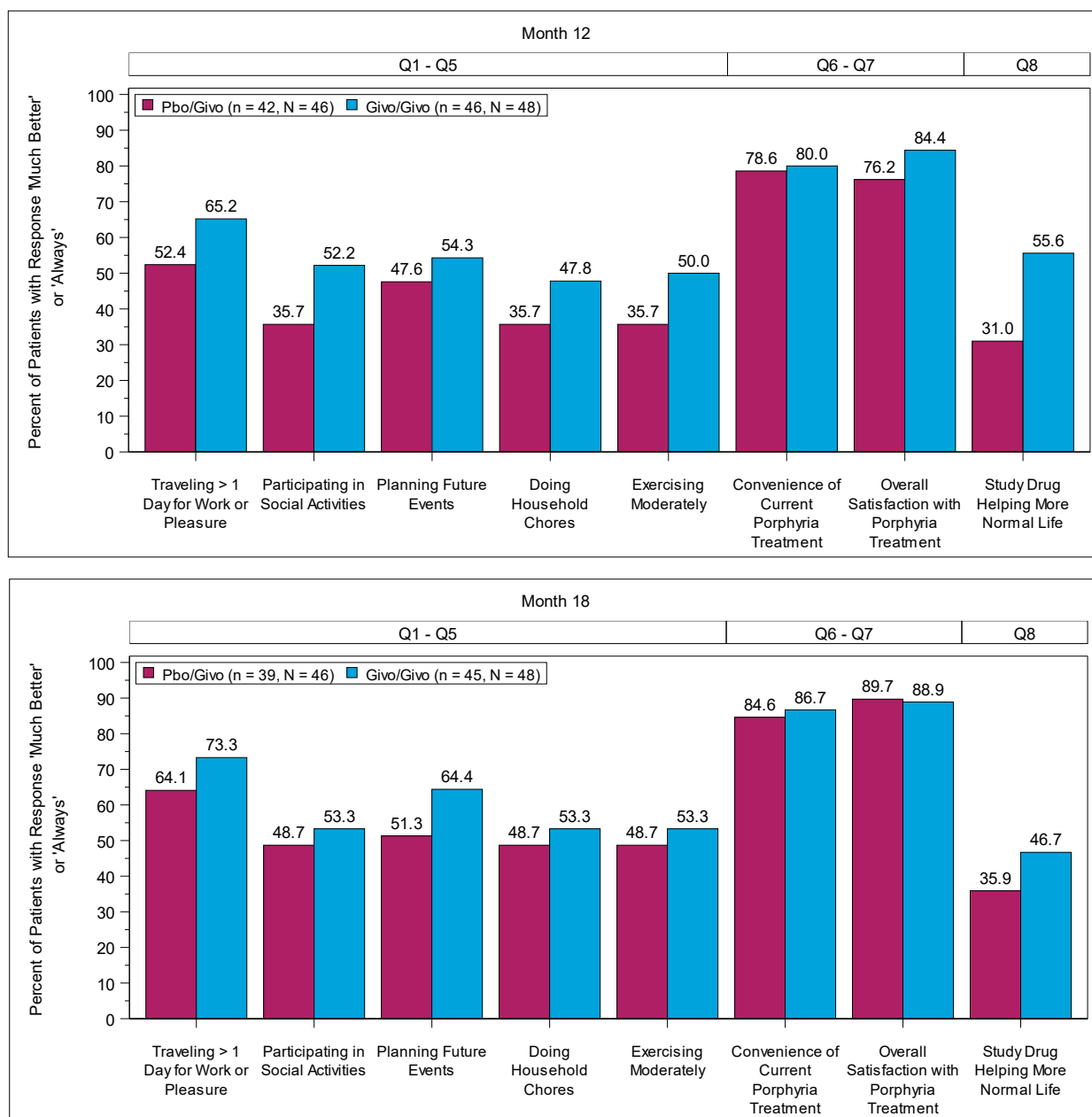
Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.2.2.10.1, Table 14.2.4.18.1.

(2) PPEQ

003 試験

OLE 期間のギボシランの長期投与によって、PPEQ のすべての質問項目にベースラインと比較して経時的に更なる改善が認められた（図 2.7.3.3-8、図 2.7.3.5-13）。

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)



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

PPEQ=Porphyria Patient Experience Questionnaire; Q=question.

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

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.4.2.4.3.1.

(3) 欠勤日数／欠席日数

003 試験

OLE 期間のギボシランの長期投与によって、過去 4 週間に仕事を欠勤した日数が減少した。欠勤日数の平均値 (SD) はベースラインで 4.9 (6.1) 日、12 ヶ月のギボシラン投与後で 3.3 (7.1) 日であった ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.2.4.20.2 参照)。ギボシラン／ギボシラン群では、過去 4 週間に仕事を欠勤した日数の平均値 (SD) は、18 ヶ月のギボシラン投与後で 1.8 (6.3) 日であった。

2.7.3.5.3 効果の持続に関する要約及び結論

ピボタル試験である 003 試験の二重盲検期間及び OLE 期間の併合データ並びに 001C/002 試験の縦断的解析のデータから、AHP 患者にギボシランの長期投与を行った場合、その効果が持続することが裏付けられた。

ギボシランの QM 長期投与で以下の結果が得られた。

- 複合発作の AAR の平均値、複合発作の各コンポーネントの AAR 及びすべての発作の AAR が持続的に減少した (003 試験及び 002 試験)。
- 治験期間を通して、AHP 患者の尿中 ALA 値及び PBG 値が持続的に低下し、基準値周辺まで低下した (003 試験及び 002 試験)。
- ヘミンの年換算投与回数が持続的に減少した (003 試験及び 002 試験)。
- 疼痛が減少し、オピオイドを使用した日数の割合が低下した (003 試験)。
- SF-12 による PCS が改善した (003 試験)。
- PGIC 及び PPEQ が改善した (003 試験)。
- EQ VAS スコアが改善した (003 試験及び 002 試験)。

2.7.3.6 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. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve*. 2004;30(4):410-22.
4. Anderson KE, Balwani M, Bissell DM, Bloomer JR, Rees D, Stein P, editors. EXPLORE: A prospective, multinational natural history study of acute hepatic porphyria patients with recurrent attacks. American Association for the Study of Liver Diseases; 2016; Boston.
5. APF Transcript, editor. The Voice of the Patient. Patient-Focused Drug Development Meeting. Acute Porphyrias. The Voice of the Patient; 2017; Washington: APF.
6. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012;120(23):4496-504.
7. 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.
8. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375(9718): 924-37.
9. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018;11(5):527-37.
10. 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.
11. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine*. 1992;71(1):1-13.
12. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and delta-aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol*. 2014;67(1):60-5.
13. 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.
14. Puy H, Aquaron R, Lamoril J, Robreau AM, Nordmann Y, Deybach JC. Acute intermittent porphyria: rapid molecular diagnosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1997;43(1):37-45.

15. 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. [[EASL abstract GS-016]]. 2018;68 Suppl 1:S66-7.
16. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. Br J Haematol. 2017;176(4):527-38.
17. 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.
18. Kauppinen R, von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. Clin Chem. 2002;48(11):1891-900.
19. 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.
20. 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.
21. 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. 2005;84(1):48-60.
22. NormosangSmPC. Normosang Summary of Product Characteristics. 2017.
23. PanhematinPI. Panhematin Prescribing Information. 2017.
24. Marsden JT, Guppy S, Stein P, Cox TM, Badminton M, Gardiner T, et al. Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. JIMD Rep. 2015;22:57-65.
25. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet. 2015;8:201-14.
26. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. Free Radic Biol Med. 2014;72:23-40.
27. Porter J, Viprakasit V. Iron Overload and Chelation. 2014;3rd edition:43-97.
28. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore. 1994;23(2):129-38.

29. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-96.
30. QualityMetric. User's Manual for the SF-12v2 Health Survey. Third ed. Lincoln, RI 2012.
31. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-36.
32. Millward LM, Kelly P, Deacon A, Senior V, Peters TJ. Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(7):733-47.
33. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
34. Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol Genet Metab*. 2019;128(3):320-31.
35. Woo A, Lechner B, Fu T, Wong CS, Chiu N, Lam H, et al. Cut points for mild, moderate, and severe pain among cancer and non-cancer patients: a literature review. *Ann Palliat Med*. 2015;4(4):176-83.
36. Gandhi SK, Salmon JW, Zhao SZ, Lambert BL, Gore PR, Conrad K. Psychometric evaluation of the 12-item short-form health survey (SF-12) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Ther*. 2001;23(7):1080-98.
37. Kenzik KM, Ganz PA, Martin MY, Petersen L, Hays RD, Arora N, et al. How much do cancer-related symptoms contribute to health-related quality of life in lung and colorectal cancer patients? A report from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) Consortium. *Cancer*. 2015;121(16):2831-9.
38. Müller-Nordhorn J, Roll S, Willich SN. Comparison of the short form (SF)-12 health status instrument with the SF-36 in patients with coronary heart disease. *Heart*. 2004;90(5):523-7.
39. Clement ND, MacDonald D, Simpson AH. The minimal clinically important difference in the Oxford knee score and Short Form 12 score after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(8):1933-9.
40. Dritsaki M, Petrou S, Williams M, Lamb SE. An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):20.
41. Parker SL, Mendenhall SK, Shau DN, Adogwa O, Anderson WN, Devin CJ, et al. Minimum clinically important difference in pain, disability, and quality of life after neural decompression and fusion for same-level recurrent lumbar stenosis: understanding clinical versus statistical significance. *J Neurosurg Spine*. 2012;16(5):471-8.

42. Turner D, Schünemann HJ, Griffith LE, Beaton DE, Griffiths AM, Critch JN, et al. The minimal detectable change cannot reliably replace the minimal important difference. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(1):28-36.
43. Møller AH, Erntoft S, Vinding GR, Jemec GB. A systematic literature review to compare quality of life in psoriasis with other chronic diseases using EQ-5D-derived utility values. *Patient Relat Outcome Meas.* 2015;6:167-77.
44. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):1032-41.
45. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
46. Zanini A, Aiello M, Adamo D, Casale S, Cherubino F, Della Patrona S, et al. Estimation of minimal clinically important difference in EQ-5D visual analog scale score after pulmonary rehabilitation in subjects with COPD. *Respir Care.* 2015;60(1):88-95.
47. 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 Porphyrria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2020;71(5):1546-58.

目次

2.7.4	臨床的安全性の概要	10
2.7.4.1	医薬品への曝露	10
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	11
2.7.4.1.1.1	ヒトでの安全性に関連する非臨床データ	11
2.7.4.1.1.2	安全性を裏付けるギボシランの臨床試験の概要	12
2.7.4.1.1.3	AHP 患者を対象としたギボシランの安全性評価に関連する各試験のデザイン及び設定根拠	19
2.7.4.1.1.4	安全性評価方法	29
2.7.4.1.1.5	安全性解析計画	30
2.7.4.1.2	併合解析に含めなかった試験の安全性の結果：慢性高排出者集団	34
2.7.4.1.2.1	001 試験 A/B	34
2.7.4.1.2.2	004 試験	35
2.7.4.1.3	急性肝性ポルフィリン症患者での全般的な曝露状況	36
2.7.4.1.3.1	プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）	36
2.7.4.1.3.2	併合データ	39
2.7.4.1.3.3	投与遵守状況	41
2.7.4.1.4	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	41
2.7.4.1.4.1	プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）	41
2.7.4.1.4.2	併合データ	47
2.7.4.2	有害事象	50
2.7.4.2.1	有害事象の解析	50
2.7.4.2.1.1	有害事象	51
2.7.4.2.1.2	死亡	60
2.7.4.2.1.3	その他の重篤な有害事象	61
2.7.4.2.1.4	その他の重要な有害事象	64
2.7.4.2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	67
2.7.4.2.2	治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）	95
2.7.4.2.2.1	治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）の要約	95
2.7.4.2.2.2	治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）	97
2.7.4.2.3	個別有害事象の文章による説明	98
2.7.4.3	臨床検査値の評価	99
2.7.4.3.1	血液学的検査値の評価	99
2.7.4.3.1.1	003 試験	99
2.7.4.3.1.2	001 試験 C 及び 002 試験	101
2.7.4.3.2	肝機能検査値の評価	101
2.7.4.3.2.1	プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）	102

2.7.4.3.2.2	併合データ	110
2.7.4.3.2.3	002 試験のデータカットオフ日 (20 年 月 日) 後の新たな情報	115
2.7.4.3.3	血清生化学的検査値の評価	115
2.7.4.3.3.1	003 試験	115
2.7.4.3.3.2	001 試験 C 及び 002 試験	117
2.7.4.3.4	血清リパーゼ及びアミラーゼの評価	118
2.7.4.3.4.1	003 試験	118
2.7.4.3.4.2	001 試験 C 及び 002 試験	122
2.7.4.3.5	腎機能検査値の評価	122
2.7.4.3.5.1	003 試験の結果	122
2.7.4.3.5.2	001 試験 C 及び 002 試験の結果	133
2.7.4.3.6	尿検査値の評価	134
2.7.4.3.6.1	003 試験	134
2.7.4.3.6.2	001 試験 C 及び 002 試験	134
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	134
2.7.4.4.1	バイタルサイン	135
2.7.4.4.1.1	003 試験の結果	135
2.7.4.4.1.2	001 試験 C 及び 002 試験	140
2.7.4.4.2	心電図	140
2.7.4.4.2.1	プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)	140
2.7.4.4.2.2	併合データ	140
2.7.4.4.3	免疫原性	141
2.7.4.4.3.1	プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)	141
2.7.4.4.3.2	併合データ	141
2.7.4.4.4	併用薬	142
2.7.4.4.4.1	003 試験	142
2.7.4.4.4.2	001 試験 C 及び 002 試験	143
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	143
2.7.4.5.1	内因性要因	143
2.7.4.5.1.1	年齢別	143
2.7.4.5.1.2	性別	144
2.7.4.5.1.3	人種別	144
2.7.4.5.1.4	東アジア人被験者を対象とした安全性の解析	144
2.7.4.5.1.5	日本人被験者を対象とした安全性の解析	149
2.7.4.5.1.6	ベースライン時の BMI 別の有害事象の発現割合	152
2.7.4.5.1.7	過去の年換算発作発現回数 (AAR) 別の有害事象の発現割合	152
2.7.4.5.1.8	腎機能障害	152
2.7.4.5.1.9	肝機能障害	153

2.7.4.5.2	外因性要因	153
2.7.4.5.2.1	地域別の有害事象の発現割合	153
2.7.4.5.2.2	ヘミン予防投与歴別の有害事象の発現割合	154
2.7.4.5.3	薬物相互作用	155
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	155
2.7.4.5.4.1	非臨床データ	155
2.7.4.5.4.2	臨床データ	155
2.7.4.5.5	過量投与	156
2.7.4.5.6	薬物乱用	156
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	157
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	157
2.7.4.5.9	ギボシランの薬物有害反応（ADR）	157
2.7.4.6	補助的な安全性データ	159
2.7.4.7	市販後データ	159
2.7.4.8	参考文献	160
2.7.4.9	付録	164
2.7.4.9.1	003 試験の LFT データの掲載場所	164
2.7.4.9.2	ULN の 3 倍超の ALT が認められた被験者一覧（プラセボ対照データ、併合データ）	170
2.7.4.9.3	特定の腎関連有害事象が認められた被験者一覧（プラセボ対照データ、併合データ）	173
2.7.4.9.4	ギボシランのオフターゲット効果	185

表

表 2.7.4.1-1	安全性の評価を裏付ける臨床試験	15
表 2.7.4.1-2	ギボシランの安全性評価計画の概要	20
表 2.7.4.1-3	併合データ（001 試験 C、002 試験、003 試験）：併合した安全性データ	32
表 2.7.4.1-4	003 試験（プラセボ対照データ）：治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）	38
表 2.7.4.1-5	併合データ：治験薬の曝露状況（併合安全性解析対象集団）	39
表 2.7.4.1-6	003 試験（プラセボ対照データ）：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）	42
表 2.7.4.1-7	003 試験（プラセボ対照データ）：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）	43
表 2.7.4.1-8	003 試験（プラセボ対照データ）：ベースライン時の肝機能及び腎機能パラメータ（安全性解析対象集団）	46
表 2.7.4.1-9	併合データ：人口統計学的特性（併合安全性解析対象集団）	47

表 2.7.4.1-10	併合データ：ベースラインの疾患特性（併合安全性解析対象集団）	49
表 2.7.4.2-1	003 試験（プラセボ対照データ）：有害事象の概要（安全性解析対象集団）	52
表 2.7.4.2-2	併合データ：有害事象の概要（併合安全性解析対象集団）	53
表 2.7.4.2-3	003 試験（プラセボ対照データ）：いずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した PT 別有害事象（安全性解析対象集団）	55
表 2.7.4.2-4	003 試験（プラセボ対照データ）：投与群間の発現割合の差が 5%以上の PT 別有害事象（安全性解析対象集団）	56
表 2.7.4.2-5	003 試験（プラセボ対照データ）：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）	63
表 2.7.4.2-6	注目すべき有害事象	67
表 2.7.4.2-7	003 試験（プラセボ対照データ）：HLT「注射部位反応」に該当する PT 別有害事象（安全性解析対象集団）	73
表 2.7.4.2-8	併合データ：HLT「注射部位反応」に該当する注射部位の PT 別有害事象（併合安全性解析対象集団）	74
表 2.7.4.2-9	003 試験（プラセボ対照データ）：SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）	77
表 2.7.4.2-10	003 試験（プラセボ対照データ）：肝関連有害事象が認められた被験者一覧（安全性解析対象集団）	78
表 2.7.4.2-11	併合データ：SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（併合安全性解析対象集団）	82
表 2.7.4.2-12	003 試験（プラセボ対照データ）：SMQ「慢性腎臓病」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）	86
表 2.7.4.2-13	003 試験（プラセボ対照データ）：発疹関連事象の PT 別有害事象（安全性解析対象集団）	89
表 2.7.4.2-14	003 試験（プラセボ対照データ）：申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）	91
表 2.7.4.2-15	併合データ：申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（併合安全性解析対象集団）	92
表 2.7.4.2-16	003 試験（プラセボ対照データ）：有害事象の概要（国内申請用）（安全性解析対象集団）	95
表 2.7.4.2-17	併合データ：有害事象の概要（国内申請用）（併合安全性解析対象集団）	96
表 2.7.4.3-1	003 試験（プラセボ対照データ）：臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常（安全性解析対象集団）	100
表 2.7.4.3-2	003 試験（プラセボ対照データ）：LFT 値のベースライン後の最悪値（中央検査施設及び施設内臨床検査室）（安全性解析対象集団）	104
表 2.7.4.3-3	併合データ（拡大安全性フォローアップを含む）：LFT 値のベースライン後の最悪値（中央検査施設及び施設内臨床検査室）（併合安全性解析対象集団）	111

表 2.7.4.3-4	003 試験（プラセボ対照データ）：臨床的に重要と考えられる生化学的検査値異常（安全性解析対象集団）	116
表 2.7.4.3-5	003 試験（プラセボ対照データ）：リパーゼ及びアミラーゼのベースライン後の最悪値（安全性解析対象集団）	120
表 2.7.4.3-6	003 試験（プラセボ対照データ）：CR 増加のカテゴリー別要約（安全性解析対象集団）	124
表 2.7.4.4-1	003 試験（プラセボ対照データ）：バイタルサイン異常の要約（安全性解析対象集団）	137
表 2.7.4.4-2	併合データ：ADA の概要（併合安全性解析対象集団）	142
表 2.7.4.5-1	ギボシランの ADR	158
表 2.7.4.5-2	003 試験（二重盲検期間）：ギボシラン群の発現割合がプラセボ群よりも 5% 以上高い ADR（安全性解析対象集団）	159
表 2.7.4.9-1	003 試験（二重盲検期間、ギボシラン投与期間）及び併合データ：LFT データの掲載場所	164
表 2.7.4.9-2	003 試験（プラセボ対照データ）：ULN の 3 倍超の ALT が認められた被験者一覧（安全性解析対象集団）	170
表 2.7.4.9-3	003 試験（併合データ）：プラセボ対照データ以外で、ULN の 3 倍超の ALT が認められた被験者一覧（併合安全性解析対象集団）	172
表 2.7.4.9-4	003 試験（プラセボ対照データ）：特定の腎関連有害事象が認められた被験者一覧（安全性解析対象集団）	173
表 2.7.4.9-5	併合データ：プラセボ対照データ以外で、特定の腎関連有害事象が認められた被験者一覧（併合安全性解析対象集団）	177

図

図 2.7.4.1-1	ギボシランの臨床開発プログラム	13
図 2.7.4.3-1	003 試験（プラセボ対照データ、拡大安全性フォローアップを含む）：来院ごとの ALT（ULN に対する相対値）（安全性解析対象集団）	102
図 2.7.4.3-2	003 試験（プラセボ対照データ、拡大安全性フォローアップを含む）：ベースライン後の ALT 最高値－総ビリルビン最高値（中央検査施設及び施設内臨床検査室）（安全性解析対象集団）	106
図 2.7.4.3-3	併合データ（拡大安全性フォローアップを含む）：ベースライン後の ALT 最高値－総ビリルビン最高値（中央検査施設及び施設内臨床検査室）（併合安全性解析対象集団）	112
図 2.7.4.3-4	003 試験（プラセボ対照データ）：腓リパーゼ（U/L）の ULN に対する相対値の来院別ボックスプロット（安全性解析対象集団）	118
図 2.7.4.3-5	003 試験（プラセボ対照データ）：アミラーゼ（U/L）の ULN に対する相対値の来院別ボックスプロット（安全性解析対象集団）	119

図 2.7.4.3-6	003 試験：二重盲検期間に腎関連有害事象又は eGFR 減少が認められた各被験者の eGFR の推移（スクリーニングから OLE 期間まで）（安全性解析対象集団）	126
図 2.7.4.3-7	003 試験（ギボシラン投与期間）：CR の中央値の推移（全ギボシラン投与解析対象集団）	127
図 2.7.4.3-8	003 試験（ギボシラン投与期間）：eGFR の中央値の推移（全ギボシラン投与解析対象集団）	128
図 2.7.4.3-9	003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：来院ごとの CR（ULN に対する相対値）のボックスプロット（安全性解析対象集団）	129
図 2.7.4.3-10	003 試験（二重盲検期間及び OLE 期間）：来院別の eGFR のボックスプロット（安全性解析対象集団）	131
図 2.7.4.3-11	003 試験：OLE 期間に腎関連有害事象又は eGFR 減少が認められた各被験者の eGFR の推移（スクリーニングから OLE 期間までのデータを含む）（安全性解析対象集団）	133
図 2.7.4.4-1	003 試験（プラセボ対照データ）：収縮期血圧の変化量（中央値）の推移（mmHg）（安全性解析対象集団）	135
図 2.7.4.4-2	003 試験（プラセボ対照データ）：拡張期血圧の変化量（中央値）の推移（mmHg）（安全性解析対象集団）	136
図 2.7.4.4-3	003 試験（プラセボ対照データ）：収縮期血圧のベースラインからの変化量の分布（来院別）（安全性解析対象集団）	138
図 2.7.4.4-4	003 試験（プラセボ対照データ）：拡張期血圧のベースラインからの変化量の分布（来院別）（安全性解析対象集団）	138

略号一覧

略号、用語	定義	
	英語	日本語
AAR	Annualized attack rate	年換算発作発現回数
ADA	Antidrug antibodies	抗薬物抗体
ADP	Aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria	ALA 脱水酵素欠損ポルフィリン症
ADR	Adverse drug reaction	薬物有害反応
AHP	Acute hepatic porphyria	急性肝性ポルフィリン症
AIP	Acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
ALA	Aminolevulinic acid	アミノレブリン酸
ALAS1	5'-aminolevulinate synthase 1	5' -アミノレブリン酸合成酵素 1
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	-
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHE	Chronic high excreter	慢性高排出者
CR	Creatinine	クレアチニン
CRF	Case report forms	症例報告書
CSR	Clinical study report	総括報告書
CT	Computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CVC	Central venous catheter	中心静脈カテーテル
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EU	European Union	欧州連合
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン

略号、用語	定義	
	英語	日本語
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準
HCP	Hereditary coproporphyrria	遺伝性コプロポルフィリン症
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	-
HLT	High level term	高位語
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	ヒドロキシメチルピラン合成酵素
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
INR	International normalized ratio	国際標準比
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	-
IV	Intravenous	静脈内
LFT	Liver function test	肝機能検査
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRHD	Maximum recommended human dose	ヒトでの最大推奨臨床用量
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立癌研究所による有害事象共通用語規準
NCI ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	-
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

略号、用語	定義	
	英語	日本語
PICC	Peripherally inserted central catheter	末梢挿入中心静脈カテーテル
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QM	Once monthly	月に 1 回
Q3M	Once every 3 months	3 ヶ月に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT	心拍数で補正した QT
QTcB	Bazett-corrected QT interval	Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 式で補正した QT 間隔
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
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
SOC	System organ class	器官別大分類
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
US	United States	米国
VP	Variegate porphyria	異型（多様性）ポルフィリン症

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

背景

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、ALA 及び PBG 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がある内臓神経発作及び長期間にわたる合併症が生じ、生活の質（QoL）も低下する²。

発作中は、腹部、背部及び四肢に障害性の内臓神経痛が発現し、通常、それに伴い疲労、悪心、運動障害、自律神経不安定又は精神状態の変化が発現する^{1,2}。AHP 患者では、一般集団よりも QoL の低下、特に不安とうつ病が多く報告されている。AHP 患者を対象とした研究で、約半数の患者にうつ病に伴う不安に関連する問題が報告された。多くの患者が、この精神症状の一因となる疾患のために失業などの社会的又は経済的な影響を受けた³。

長期に及ぶ AHP の合併症及び併存症には、進行性肝疾患（トランスアミナーゼ上昇、線維症、肝硬変など）、鉄過剰及び肝細胞癌などがある^{4,5,6}。肝疾患は無症状である場合が多く、ヘミン長期投与による鉄過剰とともに ALA 及び PBG による直接的な肝細胞毒性が原因となって生じると考えられている。肝疾患の症状には、トランスアミナーゼ上昇（特に発作発現中）、肝線維症、肝硬変又は肝細胞癌などがある^{5,7}。AHP 患者を対象とした観察試験である ALN-AS1-NT-001 試験（EXPLORE 観察試験）では、試験登録時点で全患者の約 16%に ALT 増加（>基準範囲上限 [ULN] ～≤3 × ULN）が認められた（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、12.4.3 項参照）。

文献及び claims database 研究（[5.3.5.4-4] IBM Claims AHP Study 2、[5.3.5.4-5] IBM Claims AHP Study 3 参照）で、AHP 患者では発作発現前後にアミラーゼ若しくはリパーゼの増加、又は急性膵炎若しくは慢性膵炎として膵機能障害が現れることが報告されている^{8,9,10,11,12}。これらの膵機能障害の機序として、ALA 及び PBG による直接的な膵毒性、ポルフィリン症又は鎮静剤使用に起因する自律神経機能障害による肝胆道系の運動異常、基礎疾患としての胆嚢疾患などが提唱されている。AHP は 20 代から 30 代の女性に多く認められ、これは胆嚢疾患のリスク因子とも共通している¹³。AHP 患者を対象とした観察研究で、AHP 患者での胆嚢摘出術の実施率は 15%であり、年齢及び性別を一致させた対照群（0.18%）よりも高かった¹⁴。

症候性 AIP 患者では、50%を超える割合で慢性腎臓病（推算糸球体濾過量 [eGFR] が <60 mL/min/1.73 m² と定義）及び高血圧が発現すると報告されている^{15,16}。EXPLORE 観察試験では、ベースライン時又は治験期間中に AHP 患者の約 70%で eGFR 減少 (<90 mL/min/1.73 m²) が認められ、28%で eGFR 減少 (15~59 mL/min/1.73 m²) を伴う中等度から重度の腎機能障害が認められた

（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、12.4.5 項）。複数の所見から、腎臓などで AHP が制御不能な血管収縮作用をもたらす可能性が示唆されている^{15,16}。AHP 患者の多くは高血圧の合併症を有しており、ポルフィリン症関連の腎疾患を有する患者の腎生検で、細動脈病変及び尿細管病変が高頻度に認められる。AHP 患者にみられるポルフィリン症関連の腎疾患及び血管作用の要因を ALA とする仮説が提唱されている^{16,17}。

AHP の詳細な情報については[2.5.1.1]項を参照のこと。

現在、AHP の治療選択肢は限られている。ヘミンの静脈内（IV）投与は、現在承認されている唯一の急性発作に対する治療法であるが、発作予防のための長期治療薬としては承認されていない。静脈炎のリスクがあるため、ヘミンの投与には大口径の末梢静脈カテーテル又は中心静脈カテーテル（CVC）を用いなければならない。また、ヘミンを頻回に投与した場合、肝臓への鉄蓄積、鉄過剰による損傷、及び CVC の合併症（全身性感染症及び血栓症など）が生じる可能性がある。したがって、持続的に発作の頻度を減少させ、慢性症状を軽減して患者の身体機能及び QoL を向上させる治療薬に対する明らかなアンメットニーズが存在する。

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。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 ヒトでの安全性に関連する非臨床データ

AHP 患者に対するギボシランの治療を裏付けるため、包括的な非臨床開発プログラムでギボシランを評価した。非臨床データの詳細については[2.4]項を参照のこと。

非臨床薬理試験で、ギボシランが肝臓での ALAS1 の発現を特異的かつ頑健に減少させ、AHP の疾患関連症状を引き起こす有毒なヘム生合成中間体である ALA 及び PBG の蓄積を減少させることが示された。ギボシランの *in vitro* 及び *in silico* の評価結果から、ミスマッチの数とその位置や、推定オフターゲット遺伝子のわずかなサイレンシングにも高濃度のギボシランが必要であることから、ギボシランによるオフターゲットサイレンシングが起こる可能性は低く、ヒトでの安全性上の懸念とはならないと考えられる。サルを用いた安全性薬理試験で、ギボシランの心血管系、呼吸器系及び神経系に対するオフターゲット作用は示されなかった。

AHP 患者に対する治療薬としてのギボシランの承認申請を裏付けるため、マウス、ラット及びサルを用いた複数の探索的反复投与毒性試験、並びにラット及びサルを用いた医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準（GLP）適合反复投与試験を実施し、ギボシランの毒性を評価した。ラットにギボシランを 10 mg/kg までの用量（検討した最高用量は 30 mg/kg）で週 1 回 26 週間投与した場合、又はサルにギボシランを 30 mg/kg までの用量（検討した最高用量は 100 mg/kg）で週 1 回

39 週間投与した場合に有害な作用は認められず、血漿中曝露量（血漿中濃度－時間曲線下面積）は、AIP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg QM を皮下投与した場合のそれぞれ 3.5 倍及び 26.3 倍であった。

これらの試験の所見から、ギボシランに関連する作用に対する感受性が最も高い動物種はラットであり、ラットとサルいずれでも毒性が発現する主な器官は肝臓であることが示された。比較的短期間及び／又は長期間投与（週 1 回）した後にラット肝で認められた典型的なギボシラン関連の所見は、肝細胞空胞形成、単細胞壊死、巨大核を伴う有糸分裂増加、クッパー細胞色素沈着及び肝細胞変化巣などであった。膵臓及び副腎に間接所見が認められた。また、尿細管に好塩基性顆粒が認められ、（最後の）注射部位にマクロファージ空胞形成、混合性細胞浸潤及び単核細胞浸潤が認められた。

ギボシランに変異原性及び染色体異常誘発性はなく、また免疫刺激及び免疫毒性の可能性はないと考えられた。生殖、胚・胎児発生及び出生後の発育の評価で、ギボシランの曝露による直接的な影響は認められなかった。

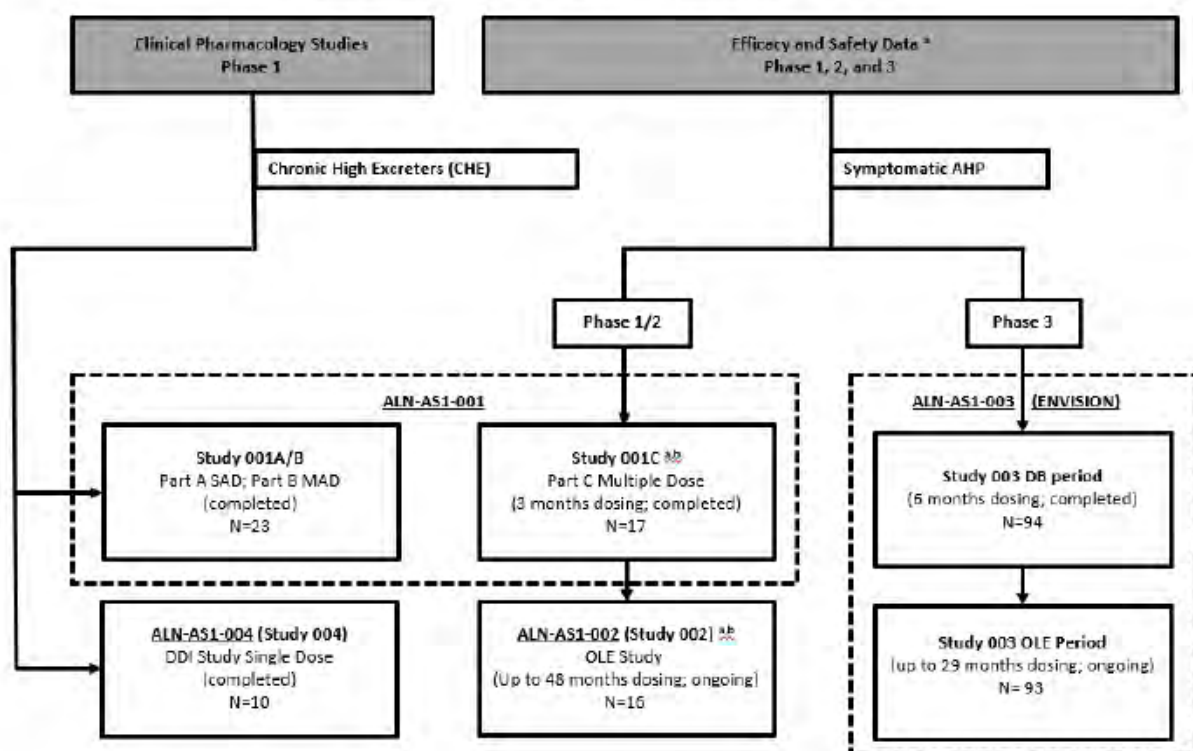
2.7.4.1.1.2 安全性を裏付けるギボシランの臨床試験の概要

ギボシランの臨床開発プログラムの概要を図 2.7.4.1-1 に示す。

本申請は、臨床試験 4 試験から得られたデータに基づく。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）、第 I 相試験である ALN-AS1-001 試験（以下、001 試験）、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）及び第 I 相薬物相互作用（DDI）試験である ALN-AS1-004 試験（以下、004 試験）の 4 試験である。

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 患者を対象として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^{14, 18, 19, 20, 21, 22, 23}。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）並びに第 I 相試験である 004 試験では、健康被験者ではなく CHE 被験者を対象とすることで、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。ただし、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 ヶ月間に 2 回以上の発作が認められた患者に限定した。

図 2.7.4.1-1 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; PD=pharmacodynamics; 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 PD を評価した。

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

AHP 患者でのギボシランの安全性を裏付けるデータは、以下の主要な 3 試験から得られた。

- **ALN-AS1-003 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第 III 相多施設共同試験 (進行中) であり、6 ヶ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間 (以下、二重盲検期間：完了) 及び最長 29 ヶ月の OLE 期間 (進行中) で構成される。003 試験は ENVISION 試験とも称される。データカットオフ日 (2020 年 12 月 31 日) までに得られた臨床データを使用した。
- **ALN-AS1-001 試験 Part C (001 試験 C)** は、AIP 患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 を評価する第 I 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験 (完了) であった。
- **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、多施設共同、OLE 試験 (進行中) であり、投与期間は最長 48 ヶ月である。データカットオフ日 (2020 年 12 月 31 日) までに得られた臨床データを使用した。

CHE 被験者を対象とした試験を以下に示す。

- ALN-AS1-001 試験 Part A 及び Part B (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、PK 及び PD を評価する第 I 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、用量漸増単回投与及び用量漸増反復投与試験 (完了) であった。
- ALN-AS1-004 試験 (004 試験) は、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 PK にギボシランが及ぼす影響を評価する第 I 相 DDI 試験 (完了) であった。

001 試験 A/B 及び 004 試験では、申請予定の患者集団とは異なる CHE 被験者集団を対象とし、複数のギボシラン用量 (大部分が申請予定用量である 2.5 mg/kg よりも低用量) を用いた (表 2.7.4.1-1)。したがって、本概要では、これら 2 試験のデータを、AHP 患者を対象とした試験のデータと併合しなかった。001 試験 A/B 及び 004 試験では、計 27 例の被験者がギボシランを 0.035~2.5 mg/kg の用量で 1 回又は 2 回投与された (2.7.4.1.2.1 項及び 2.7.4.1.2.2 項)。

001 試験 A/B 及び 004 試験は完了しており、安全性データの要約を 2.7.4.1.2 項に示す。すべての安全性データについては、それぞれ[5.3.5.1-1-01] 001 試験総括報告書 (CSR) 及び[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR を参照のこと。

安全性の評価を裏付ける臨床試験の詳細を表 2.7.4.1-1 に示す。

003 試験の二重盲検期間の結果から、AHP 患者にギボシランを投与したときの安全性プロファイルを説明する主要な臨床データが得られ、ギボシランとの因果関係のある事象とポルフィリン症患者集団で予想されるバックグラウンド事象及び疾患関連事象と区別することができた。また、002 試験及び 003 試験の OLE 期間の結果から、ギボシラン長期投与時の安全性データが得られた。

さらに、主要な 3 試験 (001 試験 C、002 試験、003 試験 [二重盲検期間及び OLE 期間]) の安全性データを併合し、併合安全性データベースを構築した (2.7.4.1.1.5 項)。これらの 3 試験のデザインは類似しており、申請予定用量である 2.5 mg/kg QM とほぼ同じ又はこれを上回る用量のギボシランが投与された。この併合データセットにはギボシランを投与された AHP 患者 111 例が含まれ、投与期間は最長 41.0 ヶ月、総曝露期間は 168.05 人年であった (2.7.4.1.3.2 項)。ギボシランの臨床開発プログラムでは、AHP 患者及び CHE 被験者の合計で 138 例がギボシランを投与された。

上記の臨床試験に加えて、20██年██月██日の時点で 44 例の AHP 患者が、EU、カナダ及びオーストラリアで進行中の拡大アクセスプログラムに参加している (詳細を 2.7.4.6 項に示す)。

表 2.7.4.1-1 安全性の評価を裏付ける臨床試験

	AHP 患者を対象とした主要な試験				CHE 被験者を対象とした補助的な試験	
	003 試験 ^a		001 試験 C	002 試験 ^b	004 試験	001 試験 A/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、オーストラリア及びアジア	地域：北米、メキシコ、欧州、オーストラリア及びアジア	国：US、UK 及びスウェーデン	国：US、UK 及びスウェーデン	国：スウェーデン	国：US、UK 及びスウェーデン
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）	非盲検、DDI 試験	第 I 相、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与パート（A）及び用量漸増反復投与パート（B）
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（複合発作）が認められた AHP 患者	二重盲検期間を完了した AHP 患者	ポルフィリン症発作歴を有する AIP 患者又は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	CHE 被験者	CHE 被験者

表 2.7.4.1-1 安全性の評価を裏付ける臨床試験（続き）

	AHP 患者を対象とした主要な試験				CHE 被験者を対象とした補助的な試験	
	003 試験 ^a		001 試験 C	002 試験 ^b	004 試験	001 試験 A/B
	二重盲検期間	OLE 期間 ^a				
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) の皮下投与	・ 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) の皮下投与	・ プラセボ (4 例) ・ ギボシラン 2.5 mg/kg QM (3 例) ・ ギボシラン 5.0 mg/kg QM (3 例) ・ ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M (3 例) 又は ・ ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M (4 例) の皮下投与	ギボシラン開始用量： ・ 2.5 mg/kg QM (9 例) ・ 5.0 mg/kg QM (3 例) 又は ・ 5.0 mg/kg Q3M (4 例) の皮下投与 20 年 月 日まで に、すべての被験者が ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与に移行	Day 8 にギボシラン 2.5 mg/kg を単回皮下投 与 (10 例)	Part A : ・ プラセボ 又は ・ ギボシラン 0.035～ 2.5 mg/kg の単回皮下投与 Part B : ・ プラセボ ・ ギボシラン 0.35 mg/kg QM 又は ・ ギボシラン 1.0 mg/kg QM を 2 回皮下投与 (Part A と Part B の合 計 23 例)

表 2.7.4.1-1 安全性の評価を裏付ける臨床試験（続き）

	AHP 患者を対象とした主要な試験				CHE 被験者を対象とした補助的な試験	
	003 試験 ^a		001 試験 C	002 試験 ^b	004 試験	001 試験 A/B
	二重盲検期間	OLE 期間 ^a				
被験者数	AHP 患者 94 例 ・ プラセボ群 46 例 ・ ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群 48 例	93 例 (20■■年■■月■■ 日時点) ・ 二重盲検期間の プラセボ群 46 例 ・ 二重盲検期間の ギボシラン群 47 例	17 例 ・ プラセボ群 4 例 ・ ギボシラン群 13 例	16 例 (20■■年■■月■■ 日時点) ・ 001 試験 C のプラ セボ群 4 例 ・ 001 試験 C のギボ シラン群 12 例	10 例 ・ 001 試験 A/B でプ ラセボ投与 1 例 ・ 001 試験 A/B でギ ボシラン投与 3 例 ・ 新規登録 6 例	Part A : 20 例 ・ プラセボ群 5 例 ・ ギボシラン群 15 例 Part B : 8 例 ・ プラセボ群 2 例 ・ ギボシラン群 6 例
主要目的	AIP 患者を対象にポル フィリン症複合発作の 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。	ギボシランの長期の 治療効果を評価する。	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。	AIP 患者を対象に、長期 の安全性及び忍容性を 評価する。	CYP プローブ基質カク テルに含まれるミダゾ 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 PK にギ ボシランが及ぼす影響 を評価する。	CHE 被験者を対象にギ ボシランを用量漸増単 回又は用量漸増反復投 与したときの安全性、 忍容性、PK 及び PD を 評価する。

表 2.7.4.1-1 安全性の評価を裏付ける臨床試験（続き）

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CHE=chronic high excreter; CYP=cytochrome P450; DDI=drug-drug interaction; IV=intravenous; OLE=open-label extension;

PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QM=monthly; Q3M=once every 3 months; SC=subcutaneous; UK=United Kingdom; US=United States.

a) OLE 期間は進行中である。20■年■月■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■年■月■日（データカットオフ日）時点のデータを示す。

2.7.4.1.1.3 AHP 患者を対象としたギボシランの安全性評価に関連する各試験のデザイン 及び設定根拠

AHP 患者を対象としたギボシランの主な安全性評価の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。第 III 相ピボタル試験である 003 試験での安全性評価の詳細を 2.7.4.1.1.3 (1) 項に示す。001 試験、002 試験及び 004 試験での安全性評価については各 CSR ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR) を参照のこと。

表 2.7.4.1-2 ギボシランの安全性評価計画の概要

	AHP 患者を対象とした主要な試験				CHE 被験者を対象とした補助的な試験	
	003 試験		001 試験 C	002 試験 ^b	004 試験	001 試験 A/B
	二重盲検期間	OLE 期間 ^a				
安全性解析対象集団	94 例 ・ プラセボ群 46 例 ・ ギボシラン群 48 例	93 例 ・ 二重盲検期間のプラセボ群 46 例 ・ 二重盲検期間のギボシラン群 47 例	AIP 患者 17 例 ・ プラセボ群 4 例 ・ ギボシラン群 13 例	16 例 (001 試験 C からの移行)	CHE 被験者 10 例 ・ 001 試験 A/B でプラセボを投与された被験者 1 例 ・ 001 試験 A/B でギボシランを投与された被験者 3 例 ・ 新規の被験者 6 例	CHE 被験者 20 例 (ギボシランを投与された被験者)
関連する除外基準	スクリーニング時に以下の基準に該当する患者を除外する。 ・ ALT が $>2 \times \text{ULN}$ ・ 総ビリルビンが $>1.5 \times \text{ULN}$ (ジルベール症候群を除く) ・ INR が >1.5 (抗凝固薬の投与を受けている患者を除く) ・ eGFR が $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (MDRD 式)	N/A	スクリーニング時に以下の臨床検査値を有する患者を除外する。 ・ ALT 又は総ビリルビンが $>\text{ULN}$ ・ AST、ALP 又は GGT が $>2 \times \text{ULN}$ ・ eGFR が $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (MDRD 式)	スクリーニング時に以下の臨床検査値を有する患者を除外する。 ・ ALT が $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ ・ 総ビリルビンが $\geq 2 \text{ mg/dL}$ (ジルベール症候群を除く) ・ eGFR が $\leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (MDRD 式)	スクリーニング時に以下の臨床検査値を有する患者を除外する。 ・ ALT が $>1.5 \times \text{ULN}$ 又は総ビリルビンが $>\text{ULN}$ ・ AST、ALP 又は GGT が $>2 \times \text{ULN}$ ・ AST、ALP 又は GGT が $>\text{ULN} \sim \leq 2 \times \text{ULN}$ 、かつ治験責任医師によって臨床的に重要と判断	スクリーニング時に以下の臨床検査値を有する患者を除外する。 ・ ALT 又は総ビリルビンが $>\text{ULN}$ ・ AST、ALP 又は GGT が $>2 \times \text{ULN}$ (再検査で確定)。AST、ALP 又は GGT が $>\text{ULN} \sim \leq 2 \times \text{ULN}$ の場合、再検査で確認されかつ治験責任医師によって臨床的に重要と判断

表 2.7.4.1-2 ギボシランの安全性評価計画の概要（続き）

	AHP 患者を対象とした主要な試験				CHE 被験者を対象とした補助的な試験	
	003 試験		001 試験 C	002 試験 ^b	004 試験	001 試験 A/B
	二重盲検期間	OLE 期間 ^a				
	- 肝移植待機リストに登録又は肝移植を受けることが予測される - 過去 12 ヶ月以内に膵炎の病歴を有する				eGFR が <60 mL/min/1.73 m² (MDRD 式)	eGFR が <45 mL/min/1.73 m² (MDRD 式) (再検査で確定)
用量変更	LFT 値上昇が認められた場合、用量変更（1.25 mg/kg QM に減量）を可とした（2.7.4.1.1.3（1）項）		投与中断／中止基準に合致した場合、SRC レビューに基づき用量変更を可とした。	治験薬との因果関係のある再発性 ISR、重度の ISR 又は臨床的に重要な LFT 値異常が認められた場合、用量変更を可とした。	用量変更を不可とした。	投与中断／中止基準に合致した場合、SRC レビューに基づき用量変更を可とした。
安全性委員会	DMC		SRC	SRC	N/A	SRC
MedDRA version	21.0		17.1（併合解析では 21.0）	21.0	20.1	17.1
有害事象報告	治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を有害事象とした。 ISR 基準に合致した事象を、治験責任医師が CRF 補遺の AECI 欄に詳細を記入した。		投与前観察期間若しくは治験薬投与後に発現、又は重症度が悪化した事象を有害事象とした。 投与前観察期間に発現した有害事象は、治験薬投与前に発現した有害事象	ギボシランの初回投与後に発現又は悪化した事象を有害事象とした。 ISR 基準に合致した事象を、治験責任医師が eCRF 補遺の ISR 欄に記入した。	ギボシランの初回投与後に発現又は悪化した事象を有害事象とした。 ISR 基準に合致した事象を、治験責任医師が eCRF 補遺の ISR 欄に記入した。	治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象を有害事象とした。 投与後 4 時間以内に被験者から報告された注射部位の徴候／症状を、ISR の有害事象として収集した。

表 2.7.4.1-2 ギボシランの安全性評価計画の概要（続き）

	AHP 患者を対象とした主要な試験				CHE 被験者を対象とした補助的な試験	
	003 試験		001 試験 C	002 試験 ^b	004 試験	001 試験 A/B
	二重盲検期間	OLE 期間 ^a				
			に分類した。 投与後 4 時間以内に被験者から報告された注射部位の徴候／症状を、ISR の有害事象として収集した。 投与後 4 時間を超えてから報告された注射部位の徴候／症状を、NCI CTCAE の ISR 基準に基づき評価し、NCI CTCAE 基準に合致しない場合には通常の有害事象として記録した。			投与後 4 時間を超えてから報告された注射部位の徴候／症状を、NCI CTCAE 基準に基づき評価し、NCI CTCAE 基準に合致しない場合には通常の有害事象として記録した。
臨床検査	最初の 1 ヶ月間は 2 週ごと、その後は 1 ヶ月ごとに実施	1 ヶ月ごとに実施	Week 12 までは 1 週ごと、その後は 2 週ごとに実施 001 試験を通してリパーゼ／アミラーゼのモニタリングを実施し、以降の	最初の 1 ヶ月間は 2 週ごと、その後は 1 ヶ月ごとに実施	Day 1、Day 8、Day 36、EOT、ET に実施	Part A：最初の 1 ヶ月間は 1 週ごと、その後は Week 6 に実施 Part B：Week 6 までは 1 週ごと、その後は 2 週ごとに実施

表 2.7.4.1-2 ギボシランの安全性評価計画の概要（続き）

	AHP 患者を対象とした主要な試験				CHE 被験者を対象とした補助的な試験	
	003 試験		001 試験 C	002 試験 ^b	004 試験	001 試験 A/B
	二重盲検期間	OLE 期間 ^a				
			すべての臨床試験で実施することとした。			
バイタルサイン	スクリーニング、ベースライン、最初の 1 ヶ月間は 2 週ごと、それ以降は 1 ヶ月ごとに実施	1 ヶ月ごとに実施	Week 12 までは 1 週ごと、その後は 2 週ごとに実施	投与 1 時間前、投与 2 時間後、最初の 1 ヶ月間は 2 週ごと、その後は 1 ヶ月ごとに実施	スクリーニング、Day 1、Day 8、Day 36、Day 37、Day 43 に実施	Part A：スクリーニング、投与前、投与後、Week 0 の退院時、最初の 1 ヶ月間は 1 週ごと、その後は 2 週ごとに実施 Part B：Week 0 及び Week 4 の入院中の投与前及び投与後、その後は 1 週ごと（Week 7 及び 9 を除く）に実施
ECG	Day 1 の投与前及び投与 2 時間後、Month 5、Month 6 に実施（中央検査施設）	Month 12 の投与前及び投与 2 時間後に実施（中央検査施設）	スクリーニング、Week 0 の投与前及び投与後、Week 24 の最終外来来院時に実施（施設内臨床検査室）	3 ヶ月ごとに実施（中央検査施設）	Day 1、Day 2、Day 8、Day 9 に実施（中央検査施設）	Part A：スクリーニング、投与前、退院時、Week 6 に実施 Part B：スクリーニング、投与前、退院時、Week 4、Week 10 に実施（施設内臨床検査室）
解析計画書	Study 003 CSR1、Appendix 16.1.9		Study 001 CSR、Appendix 16.1.9	Study 002 CSR2、Appendix 16.1.9	Study 004、Appendix 16.1.9	Study 001 CSR、Appendix 16.1.9

表 2.7.4.1-2 ギボシランの安全性評価計画の概要（続き）

Abbreviations: AE=adverse event; AECl=adverse event of clinical interest; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; CHE=chronic high excreter; CRF=case report forms; CSR=clinical study report; DMC=data monitoring committee; ECG=electrocardiogram; eCRF=electronic case report form; eGFR=estimated glomerular filtration rate; EOT=End of Treatment; ET=Early Termination; GGT=gamma glutamyl transferase; INR=international normalized ratio; ISR=injection site reaction; LFT=liver function test; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A=not applicable; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OLE=open-label extension; QM=monthly; Q3M=once every 3 months; SRC=Safety Review Committee; ULN=upper limit of normal.

a) OLE 期間は進行中である。20■年■月■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■年■月■日（データカットオフ日）時点のデータを示す。

(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 OLE 試験

003 試験は、AHP の確定診断を有する成人及び青年期 (12 歳以上) の患者を対象に、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 相試験 (進行中) であり、二つのパート (二重盲検期間及び OLE 期間) から構成される。003 試験に組み入れられた AHP 患者の内訳は、AIP 患者が 89 例、非 AIP 患者が 5 例 (遺伝子変異が同定されていない AHP 患者 2 例、VP 患者 2 例、HCP 患者 1 例) であった (2.7.4.1.4.1 項)。被験者の組入れを 2017 年 11 月 16 日に開始して、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、003 試験 CSR1 用のデータベース固定を 20 年 月 日に行った。003 試験の OLE 期間は進行中であり、20 年 月 日 (データカットオフ日) 時点の Month 18 までのデータが 003 試験 CSR2 に示されている。

二重盲検期間中、組み入れられた AHP 患者はプラセボ (46 例) 又はギボシラン 2.5 mg/kg (48 例) を QM 投与された。2.5 mg/kg QM は、次の投与まで ALA 及び PBG が可能な限り低値で維持され、大幅な変動が生じない用法・用量であったため、第 III 相ピボタル試験である 003 試験で評価する用法・用量として選択された。2.5 mg/kg よりも高用量では、ALA 値及び PBG 値に 2.5 mg/kg QM 投与と比較して、意味のある更なる低下は認められなかった。用量の設定根拠の詳細については [2.7.2.3.9] 項を参照のこと。

003 試験で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、データモニタリング委員会 (DMC) の要請に従い、治験実施計画書を改訂し、以下の項目を追加した ([5.3.5.1-2-02] 003 試験治験実施計画書改訂 2 版参照)。

- ・ 治験責任医師は治験薬投与前に肝機能検査の結果を確認する。
- ・ 顕著な ALT 増加が発現した被験者に対して標準的な肝機能評価を実施する。
- ・ ULN の 5 倍超の ALT 増加によって治験薬投与を中断した被験者を対象に、投与中断後に ALT が回復した場合に 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する。
- ・ 病歴の収集範囲を拡大し、鉄過剰及びその他の肝疾患に関する調査を含める。

ギボシラン 1.25 mg/kg 投与に関する追加データを得るため、治験実施計画書を改訂した (改訂 3 版)。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。1.25 mg/kg QM 投与での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に対しては、Month 13 から 2.5 mg/kg QM に増量できることとした。

OLE 期間中、被験者は OLE 期間への移行時点での治験実施計画書の版に基づき、1.25 mg/kg QM 又は 2.5 mg/kg QM でギボシラン投与を開始された。被験者は OLE 期間への移行時点での治験実施計画書に基づいていずれかのギボシラン用量に割り付けられ、無作為化されなかった。

003 試験 CSR2 用のデータカットオフ日 (20 年 月 日) 時点で、OLE 期間に移行した AHP 患者は 93 例であり、ギボシランの投与状況は以下のとおりであった。

- ・ OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者は 56 例であった (二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者が 27 例、プラセボを投与された被験者が 29 例)。
- ・ OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与された被験者は 37 例であった (二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者が 20 例、プラセボを投与された被験者が 17 例)。

本概要では、二重盲検期間（完了）に 94 例から得られた安全性データと、OLE 期間にギボシランを投与された 93 例からデータカットオフ日までに得られた中間解析用安全性データを示す。本概要には 003 試験の用量（1.25 mg/kg QM、2.5 mg/kg QM）別の結果を示さないが、用量間で差が認められた場合は必要に応じて各項に簡潔に示す。全体的な安全性プロファイルは、ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与時と 2.5 mg/kg QM 投与時で同様であった。投与順序別の安全性に関する考察については [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.5 項を参照のこと。

OLE 期間中、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で臨床的ベネフィットの増大が示されたため、データカットオフ日の後に治験実施計画書を改訂し（改訂 5 版）、ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与され、臨床的に重要なトランスアミナーゼ上昇が認められないすべての被験者に対して、2.5 mg/kg QM に増量することとした。また、改訂 5 版では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与中にトランスアミナーゼ上昇が認められたため、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき治験薬の投与を中断した被験者で ALT が ULN の 2 倍以下（ベースライン時に ALT 増加が認められた場合は $\leq 2 \times$ ベースライン値）に回復した場合、治験責任医師はメディカルモニターとの協議の上で、1.25 又は 2.5 mg/kg QM でギボシラン投与を再開できることとした。

003 試験の詳細については [5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1 及び [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2 を参照のこと。

安全性に関する主な選択基準

003 試験の対象集団について、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。
- 臨床的、生化学的及び遺伝学的特徴に基づき、AHP（AIP、HCP、VP 又は ADP）と診断された。
- スクリーニング前 6 ヶ月間に、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要したポルフィリン症発作が 2 回以上認められた。
- 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 ULN の 4 倍以上を示したことが記録されている。
- 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。

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（ALA 及び PBG）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の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本治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、003 試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。

安全性に関する主な除外基準

安全性に関する主な除外基準は以下のとおりであった。

- ・スクリーニング時の臨床検査値が以下のいずれかに合致する。
 - － ALT が ULN の 2 倍超
 - － 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（ジルベール症候群の病歴に伴う総ビリルビン増加を示す患者は ULN の 2 倍未満であれば適格とする）。
 - － 国際標準比（INR）が 1.5 超（ワルファリンなどの抗凝固薬投与を受けている患者は INR が 3.5 未満であれば適格とする）。
- ・ Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式による eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満。
- ・ 肝移植待機リストにアクティブ登録しているか、盲検投与期間中に肝移植を受けることが予想される。
- ・ スクリーニング前 12 ヶ月以内に再発性膵炎又は活動性の急性膵炎の病歴を有する。

すべての選択／除外基準については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、9.3.1 項、9.3.2 項を参照のこと。データカットオフ日時点でグローバル版治験実施計画書は 4 回改訂されているが、データの解釈に影響のある変更はなかった。各改訂版での変更については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、9.8.1 項を参照のこと。

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。

無作為化、投与、治験期間、モニタリング及び安全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 ヶ月間の二重盲検期間及び最長 29 ヶ月間の OLE 期間が含まれる。

003 試験に適格な患者を、ギボシラン又はプラセボに 1 : 1 の比で無作為に割り付け、最長 6 ヶ月間 QM 投与した。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。肝機能検査（LFT）値の上昇による投与中断後に再開した被験者では、二重盲検期間にギボシラン 1.25 mg/kg を投与される場合がある。

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（年換算発作発現回数 [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 又はポルフィリン症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、組入れ時に被験者を層別化した。

二重盲検期間中、最初の 1 ヶ月は 2 週ごと、その後は 1 ヶ月ごとに有効性及び安全性を評価した。

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。

003 試験の二重盲検期間は完了しており、二重盲検期間に治験薬を投与された 94 例のすべての安全性データを本概要に記載する。

二重盲検期間の完了後、被験者は OLE 期間に移行し、最長 29 ヶ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。治験実施計画書改訂 3 版の実施後から改訂 5 版の実施前までの間、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、治験責任医師及びメディカルモニターの協議及び合意に基づき、Month 13 (OLE 期間で 6 ヶ月間のギボシラン 1.25 mg/kg 投与完了後) 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。治験実施計画書改訂 5 版実施後は、ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与されており、かつ臨床的に重大なトランスアミナーゼ上昇が継続していないすべての被験者に対して、ギボシラン 2.5 mg/kg QM に増量することとした。2.5 mg/kg QM は、米国食品医薬品局によって承認されたギボシランの用法・用量である。1.25 mg/kg QM から 2.5 mg/kg QM へのギボシランの増量は忍容性評価のみに基づいて判断されたものであり、ALA の低下又は臨床効果を期待したものではなかった。

安全性モニタリング

治験実施計画書初版では、二重盲検期間のスクリーニング時、Day 1、Day 15 及び Month 1～6 (1 ヶ月ごと)、OLE 期間の Month 6.5、Month 7～18 (1 ヶ月ごと) 及び Month 18 以降 (3 ヶ月ごと)、並びに安全性フォローアップ時に臨床検査を実施することとしていた。治験実施計画書改訂 2 版で臨床検査を追加し、OLE 期間のすべての来院時に臨床検査を実施することとした。また、治験実施計画書改訂 2 版では、スクリーニング時に鉄過剰及び肝疾患などの詳細な病歴を収集することを明記した。

治験実施計画書初版では、治験薬投与日の投与前に前回来院時の評価結果を確認することが明記されていなかった。治験実施計画書改訂 2 版では、投与前 14 日以内に採取した検体の ALT、総ビリルビン及び INR の検査結果を、投与前に治験責任医師が確認することとした。投与可否を判断するために各治験実施医療機関での検査結果を確認するが、治験薬投与日の投与前に中央検査施設での分析に供する追加の検体を採取することとした。

ALT 増加が認められた場合に適用する投与及びモニタリングの手順を設定した。ALT 増加以外に、治験薬投与後に原因不明の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた場合は、治験責任医師の判断で、基準範囲内に回復するまで若しくは安定するまで、又はその異常を適切に説明する診断が下されるまで検査を繰り返し、モニターすることとした。

003 試験の二重盲検期間にトランスアミナーゼ上昇が複数報告されたことを踏まえ、治験実施計画書改訂 2 版 (前述) で、LFT 値上昇のリスクを軽減する目的で、低用量のギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与を導入した。ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与に関する追加データを収集するため、2.5 mg/kg QM 投与のデータ収集を継続するとともに、治験実施計画書改訂 3 版の実施下で OLE 期間に移行した被験者を 1.25 mg/kg QM 投与に割り付けた。

前述のとおり、治験実施計画書改訂 5 版では、ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与され、臨床的に重要なトランスアミナーゼ上昇が認められないすべての被験者に対して、2.5 mg/kg QM に増量することとした。また、LFT による投与再開基準に合致した被験者に対して、メディカルモニターとの協議

に基づく治験責任医師の判断で、ギボシラン 1.25 mg/kg QM と 2.5 mg/kg QM のいずれかのレジメンで投与再開できることとした。

2.7.4.1.1.4 安全性評価方法

ギボシランの臨床試験の要約を 2.7.4.1.1.2 項に示す。

すべての試験でモニタリングを実施し、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、LFT、血清生化学的検査、腎機能検査）、免疫原性（抗薬物抗体 [ADA] ）、心電図（ECG）、バイタルサイン、身体検査などの安全性データを、適用される医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って処理し、各試験の治験期間を通して治験依頼者が定期的に評価した。

また、安全性審査委員会（001 試験及び 002 試験）及び独立した DMC（003 試験）は、承認された規約（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Appendix 16.1.4.2、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Appendix 16.1.4.2、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Appendix 16.1.4.2 参照）に従って運営された。003 試験では、DMC を 2019 年 10 月まで定期的に開催し、安全性データ（二重盲検期間の盲検解除後の安全性データ及び OLE 期間のデータを含む）を評価した。DMC は肝臓専門医や統計専門家などから構成された。2019 年 10 月に開催された DMC で、得られたすべてのデータ（すべての被験者の 12 ヶ月以上のデータを含む）が評価され、ギボシラン継続投与の安全性プロファイルは許容可能であると結論付けられた。DMC は、003 試験の残りの OLE 期間に対する DMC を終結させるという治験依頼者の提案に同意した。治験依頼者が、標準的な実施手順に従い、継続して被験者の安全性を定期的にモニタリングすることとした。001 試験及び 002 試験では、治験期間中、事前に規定された時期に安全性審査委員会が安全性データを定期的に評価した。緊急の安全性データ評価のために安全性審査委員会を臨時で開催することも可とした。安全性審査委員会は治験責任医師又は治験責任医師が指名した者、治験依頼者のメディカルモニター、治験メディカルモニターで構成された。

有害事象

有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 21.0 を用いてコード化した。治験責任医師によって確認されたポルフィリン症発作について、003 試験では有効性評価として解析し、有害事象の解析から除外したが、001 試験及び 002 試験では有害事象として収集した。001 試験及び 002 試験で認められた、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象に該当するポルフィリン症発作の叙述を各試験の CSR に示した。

主要な 3 試験で注射部位反応（ISR）に関するデータの収集方法が異なった。001 試験 C では、投与後 4 時間以内に被験者から報告された個々の注射部位の徴候又は症状を有害事象として収集した。投与後 4 時間を超えてから報告された注射部位の徴候又は症状に対しては、米国国立癌研究所による有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）の ISR の基準に合致するか否かを評価した（[5.3.5.1-1-01] 001 試験治験実施計画書 10.4.2.1 項参照）。002 試験では、以下のいずれかの基準に合致する ISR を臨床的に注目すべき有害事象とし、症例報告書（CRF）補遺の ISR 欄に記入することとした。

- ・ 再発した又は重症度の悪化傾向が認められる ISR
- ・ 重度又は治験薬投与中止の原因になると判定された ISR
- ・ 治験責任医師の判断に基づき、更なる医学的評価又は治療が必要な ISR

詳細については[5.3.5.2-1-01] 002 試験治験実施計画書 7.5.6.2 項を参照のこと。003 試験では、重度若しくは重篤な ISR、リコール現象としての ISR、又は治験薬の投与中断若しくは投与中止に至った ISR のいずれかに該当する ISR を臨床的に注目すべき有害事象とした。投与後 4 時間以内に発現して消失した反応は、緊急の治療が必要な場合を除き、ISR とみなさないこととした。全身性反応については ISR とみなさなかった。ISR の基準に合致する場合、CRF 補遺の ISR 欄に記入することとした。詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験治験実施計画書 7.5.6.2 項を参照のこと。

臨床検査値の評価

すべての試験で臨床検査値を評価した。各試験の臨床検査の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

2.7.4.1.1.5 安全性解析計画

(1) 統計手法の概要

001 試験 C 及び 003 試験では、AHP 患者を対象にプラセボを対照として盲検下で評価した。001 試験 C では複数の用量でギボシランを反復投与したが、被験者数が 13 例と少なかった([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR 参照)。したがって、本概要では、AHP 患者でのギボシランの安全性プロファイルを確立し、ギボシランとの因果関係のある事象をバックグラウンド事象及び疾患関連事象と区別するため、第 III 相ピボタル試験である 003 試験の 6 ヶ月間のプラセボ対照二重盲検期間のデータ（以下、プラセボ対照データ）を主に示した。また、進行中である 002 試験 OLE 期間のデータを用いて長期安全性データを示した。安全性の解析結果を主に記述的に示す。

1) 003 試験の統計手法

003 試験の統計解析計画書 (SAP) 初版は 20 年 月 日に作成され、20 年 月 日及び 20 年 月 日に改訂された。SAP の初版及び改訂版を[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Appendix 16.1.9 に添付した。

003 試験の二重盲検期間に得られた安全性データを、003 試験の安全性解析対象集団を用いて解析した。安全性解析対象集団を、二重盲検期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義し、実際に投与した薬剤に従って群別した。

003 試験のギボシラン投与期間に得られた長期安全性データを、全ギボシラン投与解析対象集団を対象に解析した。全ギボシラン投与解析対象集団を、データカットオフ日時点で二重盲検期間若しくは OLE 期間又はその両期間でギボシランを 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。すなわち、二重盲検期間にプラセボを投与され、OLE 期間にギボシランを投与された被験者（プラセボ／ギボシラン群）、及び両期間でギボシランを投与された被験者（ギボシラン／ギボシラン群）を含めた。本概要では、003 試験の全ギボシラン投与解析対象集団の安全性データを、併合せずに 003 試験としての安全性データ（試験ごとの安全性データ）を示す場合には「全ギボシラン群」の表記を使用している。全ギボシラン群には、二重盲検期間若しくは OLE 期間又は両期間でギボシランを投与された被験者の、ギボシラン初回投与以降のデータが含まれた。全ギボシラン群では、プラセボ／ギボシラン群の被験者のベースラインを OLE 期間のギボシラン初回投与時とした([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、9.7.1.2 項参照)。

003 試験の安全性データ（試験ごとの安全性データ）の解析に関して、治療下で発現した有害事象か否かを決定する際、発現日の記録が不完全（年、月、日のいずれかが不明）で、不完全な発現日の

日付からでは二重盲検期間よりも前（又は後）に発現したことが確認できなかった有害事象を、二重盲検期間の治療下で発現した有害事象として取り扱った。

プラセボ対照データに関するすべての表、図及び一覧表については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、14 項及び 16 項を参照のこと。データカットオフ日（20■年■月■日）までのすべての被験者のデータに関する表、図及び一覧表については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14 項及び 16 項を参照のこと。

2) 併合データの統計手法

安全性を裏付けるデータを提供し、AHP 患者を対象としたギボシラン長期安全性を含む安全性を包括的に解析するため、主要な 3 試験（001 試験 C、002 試験、003 試験〔二重盲検期間及び OLE 期間〕）でギボシランを投与された被験者の安全性データを併合し、併合安全性データベースを構築した。以降、本データベースを用いた解析を「併合データ」と表記する。併合データには、001 試験 C 又は 003 試験の二重盲検期間にプラセボを投与された被験者のプラセボ投与期間のデータは含まれない。併合解析の対象試験を選択する際に、対象被験者集団及び投与レジメンを主に考慮した。併合解析に関する SAP は 20■年■月■日に作成され、20■年■月■日に改訂された。これらの SAP については[5.3.5.3-1] Integrated Summary of Safety (ISS) を参照のこと。

001 試験 C、002 試験又は 003 試験（二重盲検期間又は OLE 期間）でギボシランを投与された AHP 患者 111 例が併合データの対象となった。併合データでは、主要な試験でギボシランを最長 41.0 カ月間投与された被験者を対象として特定の安全性データを要約した（表 2.7.4.1-3）。安全性データベースは、極めて高頻度（発現率 1/10 以上）及び高頻度（発現率 1/100 以上 1/10 未満）な薬物有害反応（ADR）、並びにギボシランの曝露 56 人年に約 1 件のような頻度の ADR の特定に十分であった。

併合データでは、被験者のデータを以下のカテゴリーに分類した。

- 001C/002 : 001 試験 C 若しくは 002 試験又は両試験に参加した被験者のギボシラン投与時のデータ
- 003 AHP : 003 試験の二重盲検期間若しくは OLE 期間又は両期間に参加した AHP 患者のギボシラン投与時のデータ
- 003 AIP : 003 試験の二重盲検期間若しくは OLE 期間又は両期間に参加した AIP 患者のギボシラン投与時のデータ
- 003 非 AIP : 003 試験の二重盲検期間若しくは OLE 期間又は両期間に参加した非 AIP 患者のギボシラン投与時のデータ
- 全 AIP : 001 試験 C 若しくは 002 試験又は両試験、003 試験の二重盲検期間若しくは OLE 期間又は両期間に参加した AIP 患者のギボシラン投与時のデータ
- 全 AHP : 001 試験 C 若しくは 002 試験又は両試験、003 試験の二重盲検期間若しくは OLE 期間又は両期間に参加した AHP 患者のギボシラン投与時のデータ

また、001 試験 C でギボシランを投与され、その後 002 試験に移行してクロスオーバーした被験者と、003 試験の二重盲検期間にギボシランを投与され、その後 OLE 期間に移行して投与を継続した被験者を対象として、被験者ごとの縦断的安全性データを併合した。そうすることによって、これらの試験の一つ以上のパートでギボシランを投与された被験者を対象とした長期安全性データの解析が可能となった。

併合データの解析に関して、治療下で発現した有害事象か否かを決定する際、003 試験で有害事象の発現日の記録が不完全（年、月、日のいずれかが不明）で、不完全な発現日の日付からではギボシランの初回投与日より前に発現したことが確認できなかった有害事象を、治療下で発現した有害事象として取り扱った。なお、003 試験の CSR1 及び CSR2 では、プラセボ投与被験者でみられた有害事象の発現日が不完全であった場合には、二重盲検期間（プラセボ投与期間）の治療下で発現した有害事象として取り扱い、全ギボシラン群でみられた有害事象（ギボシラン投与期間の有害事象）に含めなかった。ISS では、発現日の記録が不完全であった有害事象を保守的に取り扱い、これらを全ギボシラン投与被験者でみられた有害事象（ギボシラン投与期間の有害事象）に含めた。

併合データとして解析した項目を表 2.7.4.1-3 に示す。全試験で異なる検査施設が利用され、基準範囲も異なったため、LFT 値を除く臨床検査値を併合しなかった。LFT 値を除くすべての臨床検査値を 2.7.4.3 項で試験ごとに示す。LFT 値は ULN に対する相対値の変化として解析されたため、併合可能であった。LFT 値の併合データを 2.7.4.3.2 項に示す。ギボシラン開発プログラムで収集したその他の安全性パラメータ（バイタルサイン、ECG、免疫原性）については試験ごとに示す。

表 2.7.4.1-3 併合データ（001 試験 C、002 試験、003 試験）：併合した安全性データ

パラメータ
曝露
人口統計学的特性
比較的良好にみられる有害事象 ^a
死亡
重篤な有害事象
治験薬の処置を要する有害事象 ^b
特に注目すべき項目別の有害事象
内因性要因別の有害事象
外因性要因別の有害事象
肝機能検査

a) 有害事象の概要、発現割合、重症度及び治験薬との因果関係を含む。

b) 治験薬の投与中止、治験中止又は治験薬の投与中断に至った有害事象を含む。

プラセボ対照データ及び併合データの曝露状況を 2.7.4.1.3 項、人口統計学的及びベースライン特性を 2.7.4.1.4 項、有害事象を 2.7.4.2 項に示す。試験ごとの臨床検査結果を 2.7.4.3 項、バイタルサイン、免疫原性、ECG 及び身体検査の結果を 2.7.4.4 項に示す。

前述のとおり、CHE 被験者を対象とした試験（001 試験 A/B 及び 004 試験）では申請予定用量よりも低用量が主に用いられており、対象集団も異なっていたため、これらの試験のデータを併合しなかった。001 試験 A/B 及び 004 試験の安全性データの要約を 2.7.4.1.2 項に示す。001 試験及び 004 試験の詳細な安全性の結果については、それぞれ[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR 及び[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR を参照のこと。

(2) 器官別又は症候群別有害事象の解析

薬効分類、非臨床試験での結果、ギボシランの作用機序及び AHP の発症に関する病態生理に基づいて注目すべき有害事象を設定し、詳細に評価した。注目すべき有害事象は、アナフィラキシー反応及び過敏症 (2.7.4.2.1.5 (1) 項)、ISR (2.7.4.2.1.5 (2) 項)、肝障害 (2.7.4.2.1.5 (3) 項)、腎障害 (2.7.4.2.1.5 (4) 項)、皮膚および皮下組織障害 (2.7.4.2.1.5 (5) 項)、膵炎 (2.7.4.2.1.5 (6) 項)、並びに悪性腫瘍 (2.7.4.2.1.5 (7) 項) であった。

(3) 特別な患者集団及び状況下の安全性の解析

安全性データを内因性要因別及び外因性要因別に解析した。内因性要因として、人口統計学的特性の年齢、性別、人種及び body mass index (BMI) 区分、並びに疾患関連特性である過去の AAR (高値、低値) を解析した。過去の AAR について、スクリーニング時にヘミン予防投与歴を有した被験者で 7 回以上、有さなかった被験者で 12 回以上の場合を高値とした。また、スクリーニング時にヘミン予防投与歴を有した被験者で 7 回未満、有さなかった被験者で 12 回未満の場合を低値とした。

外因性要因として、地域及びヘミン予防投与歴 (有、無) を解析した。プラセボ対照データ及び併合データでのこれらの解析結果を 2.7.4.5 項に示す。

(4) 全試験を併合した解析

ギボシランに関する追加の安全性情報を得るために全試験を通して実施した事後解析を以下に示す。

肝臓に関する安全性

ギボシランは、主に肝細胞の表面に豊富に発現しているアジアロ糖タンパク質レセプター (ASGPR) による取り込みを介して肝臓特異的に送達されるよう設計された RNA 干渉治療薬である。現在までの臨床試験の結果から、ギボシランを投与された AHP 患者では血清中 ALT 増加の発現リスクが投与後 3～5 ヶ月に増大することが示唆された。そのため、ギボシランの臨床開発プログラムを通して、肝臓に関する安全性を包括的に解析した。この結果については[5.3.5.3-4]「Assessment of Hepatic Safety in the Givosiran Development Program」を参照のこと。

非臨床及び臨床での QT/QTc 解析

[2.7.2.1.2.2 (1)]項に示されているとおり、ギボシランは、siRNA の GalNAc リガンドが肝細胞上の ASGPR と結合することによって肝臓に特異的に送達されるよう設計されている。ギボシランは心臓組織に多くは分布せず、ASGPR 発現が検出されない心筋細胞の hERG チャネルに到達する可能性は低い。ギボシランの開発プログラムでは、非臨床及び臨床安全性試験を実施し、ギボシランによる QT 間隔延長作用の可能性を評価した。これらの結果については[5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」を参照のこと。

QT 間隔に対するギボシラン投与の影響については、[2.7.2.3.10]項を参照のこと。

非臨床及び臨床でのオフターゲット作用の解析

2.7.4.1.1.1 項に示したとおり、ギボシランの安全性薬理試験では、心血管系、呼吸器系及び神経系に対するオフターゲット作用は示されなかった。ギボシランによるオフターゲットサイレンシングの可能性を更に調べるために、追加の非臨床試験を実施した。

in vitro 及び *in silico* 評価の結果から、ミスマッチの数及び位置によって、また、申請臨床用量に対して推定オフターゲット遺伝子のわずかなサイレンシングに申請臨床用量に比較して高濃度のギボシランが必要であることから、ギボシランによるオフターゲットサイレンシングが生じる可能性は低いことが示された。全体的なデータから、ギボシランの投与によるオフターゲットサイレンシングが起こる可能性は低く、ヒトでの安全性上の懸念とはならないことが示された（[2.6.2.3.1]項参照）。

ギボシランのオフターゲット作用に関連する可能性のある三つの遺伝子 (*RNF216*, *BZW1*, *ABCC5*) を特定した。各遺伝子と関連する可能性のある臨床症状を調査し、それらの臨床症状に対応する MedDRA 検索条件を決定した。ギボシランの臨床開発プログラムでこれまでに得られたデータの解析結果から、これらのオフターゲット遺伝子と関連する可能性のある有害事象の発現割合、重症度及び種類に基づく安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.9.4 項）。

2.7.4.1.2 併合解析に含めなかった試験の安全性の結果：慢性高排出者集団

併合解析に含めなかった CHE 被験者を対象とした各臨床試験（001 試験 A/B 及び 004 試験）の安全性データの概要を本項に示す。これらの試験の結果の詳細については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR 及び[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR を参照のこと。001 試験 A/B 及び 004 試験では、計 27 例（重複なし）の CHE 被験者がギボシラン 0.035～2.5 mg/kg を 1 回又は 2 回投与された。

2.7.4.1.2.1 001 試験 A/B

001 試験の Part A では、CHE 被験者にプラセボ又はギボシランを皮下投与し、ギボシランを 0.035～2.5 mg/kg の範囲で用量漸増単回投与した。Part B では、CHE 被験者にプラセボ又はギボシランを皮下投与し、ギボシランを 0.35 mg/kg QM 又は 1.0 mg/kg QM で 2 回、用量漸増反復投与した。

001 試験 A/B では、20 例がギボシランを 1 回以上投与され、3 例がプラセボのみを投与された。ギボシランの用量は 0.035～2.5 mg/kg であった。治験実施計画書で許容されていたため、5 例が 001 試験の Part A 又は Part B で 2 回以上治験薬に割り付けられ、二つ以上の投与群に含まれた。

001 試験 A/B では、重篤な有害事象が、ギボシランを投与された 3 例に認められ、プラセボを投与された被験者では認められなかった。これらの重篤な有害事象の内訳は、腹痛（2 例 [14.3%]、Part A）及び自然流産（1 例 [16.7%]、Part B）であった。自然流産は、妊娠損失の危険因子を以前から有していた CHE 被験者に、受胎 7 週後かつギボシラン最終投与の 12 週後に発現し、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された（2.7.4.5.4.2 項）。2 例に発現した腹痛も、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。

Part B のギボシラン 1.0 mg/kg 群で、投与完了後 1 年を超えた時点で重度の有害事象（左肘滑液包炎）が 1 件報告された。本事象は治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。Part A 及び Part B で、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Part A で、CHE 被験者 2 例（14.3%）にギボシラン投与後に一過性の ISR（注射部位紅斑及び注射部位疼痛が各 1 例）が報告されたが、4 時間以内に完全に消失した。Part B（反復投与）では ISR は報告されなかった。

001 試験 A の CHE 被験者 1 例に MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が認められた。本被験者（被験者番号 ████████）は Part A でギボシラン 0.35 mg/kg を

投与され、Day 28 に高ビリルビン血症を伴わない一過性のグレード2のトランスアミナーゼ上昇

(AST が $10.9 \times \text{ULN}$ 、ALT が $3.1 \times \text{ULN}$) が発現し、これらは非重篤な有害事象 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) として報告された。これらの増加が発現する1週間前に本被験者が激しい運動を開始していたことと、特徴的な臨床検査所見 (クレアチンホスホキナーゼ及びミオグロビンの上昇を伴う AST 優位の高トランスアミナーゼ血症) から、治験責任医師はこれらの上昇は良性的運動誘発性ミオパチーに起因すると判断した。Part B では、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が発現した CHE 被験者は認められなかった。

001 試験 A の CHE 被験者 1 例 (被験者番号 [REDACTED]) は、ギボシラン 2.5 mg/kg を単回投与され、Day 2 にグレード1の有害事象である血中クレアチニン増加及び糸球体濾過率減少が発現した。これらの事象は、治験責任医師によってギボシランと「関連があるかもしれない」と判断された。本被験者のベースライン時の糸球体濾過量 (GFR) は低値であった ($51.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)。5 日以内にクレアチニン (CR) 及び GFR は無治療でベースライン値に回復し、これらの有害事象は消失した。

001 試験 A/B で SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象が発現した CHE 被験者は認められなかった。

001 試験 A/B ではリパーゼのモニタリングは実施されなかった。

001 試験 A/B で、その他の臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。グレード3の CR 増加又は $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の eGFR 値は認められなかった。

バイタルサイン、身体所見及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

001 試験の結果の詳細については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR を参照のこと。

2.7.4.1.2.2 004 試験

004 試験では、CHE 被験者 10 例が、Day 1 にシトクロム P450 (CYP) プローブ基質カクテル (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र्फアンを含む) を投与され、Day 8 にギボシラン 2.5 mg/kg を単回皮下投与された。このうち 9 例が Day 36 に CYP プローブ基質カクテルを投与された。本試験は、Period 1 (Day 8 のギボシラン投与まで) 及び Period 2 (Day 8 のギボシラン投与以降) の二つの期間から構成された。

1 例が、1 回目の CYP プローブ基質カクテル投与及び Day 8 のギボシラン単回投与の後に、CYP プローブ基質カクテル投与を中止した。本被験者は治験参加の継続を希望したが、絶食期間が必要であることから2回目の CYP プローブ基質カクテル投与を希望しなかった ([5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR、10.1 項参照)。本被験者はすべてのフォローアップ評価を完了した。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。Period 1 の 5 例 (50.0%) 及び Period 2 の 8 例 (80.0%) に 1 件以上の有害事象が認められたが、重症度はすべて軽度又は中等度であった。「治験薬との因果関係のある有害事象」として、ギボシランと「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象が 2 例 (20.0%) に認められた。

高位語 (HLT) 「注射部位反応」に該当する ISR が 1 例 (10.0%) に報告された (注射部位紅斑)。本事象は軽度であり、治験責任医師によってギボシランと「明らかに関連あり」と判断された。本事象は無治療で同日中に消失した。

2例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加($\leq 3 \times \text{ULN}$)が有害事象として報告された。1例(被験者番号■■■■■)では、Day 8のギボシラン投与前にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(ASTが $2 \times \text{ULN}$)が発現した。他の1例(被験者番号■■■■■)では、Day 42にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(ASTが $2.1 \times \text{ULN}$)、Day 47にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(ALTが $1.1 \times \text{ULN}$)が発現した。これらの事象の重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師によってギボシランと「関連なし」と判断された。これらの増加はULNの3倍以下であり、無治療で消失した([5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1.4.1 参照)。

上記以外で、LFT、血液学的検査、臨床生化学的検査、血液凝固検査、尿検査及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。ULNの3倍(ベースライン値がULN超の場合、ベースライン値の3倍)超のALT増加、ULNの3倍(ベースライン値がULN超の場合、ベースライン値の3倍)超のリパーゼ又はアミラーゼの増加はいずれの被験者でも認められなかった。

心拍数で補正したQT (QTc)の顕著な延長は認められず、その他の臨床的に重要なECGの変化も報告されなかった。

004 試験の結果の詳細については[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSRを参照のこと。

2.7.4.1.3 急性肝性ポルフィリン症患者での全般的な曝露状況

001 試験 C では各用量のギボシラン投与被験者数が少なかったため、本概要には003 試験の二重盲検期間に得られたプラセボ対照データを中心に提示する。本項では、プラセボ対照データでの安全性解析対象集団及び併合データでの併合安全性解析対象集団の曝露状況を要約する。データカットオフ日時点での併合データの投与群ごとの曝露状況の詳細については各試験のCSR ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、10.4 項、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、10.3 項、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、10.3 項)を参照のこと。

2.7.4.1.3.1 プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

プラセボ対照データでは、AHP 患者 94 例が無作為化され、46 例がプラセボに、48 例がギボシラン 2.5 mg/kg に割り付けられた。被験者は6ヵ月間の二重盲検期間中に治験薬の月に1回投与(1ヵ月=28日)を計6回受けることとした。AHP 患者での治験薬の曝露期間の中央値は、ギボシラン群及びプラセボ群のいずれでも5.52ヵ月であった(表 2.7.4.1-4)。ギボシラン群の43例(89.6%)及びプラセボ群の45例(97.8%)が治験薬を月に1回、計6回投与された。ギボシラン群の4例(8.3%)及びプラセボ群の1例(2.2%)が二重盲検期間中に1回、ギボシラン群の1例(2.1%)が2回、治験薬未投与であった。これら6例の治験薬未投与の理由を以下に示す([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.5.1.1 参照)。

- ・被験者番号■■■■■(ギボシラン 2.5 mg/kg 群、AIP 患者)：投与の許容期間内に来院を設定できず、1回(Month 5)の投与ができなかった(来院不実施)。
- ・被験者番号■■■■■(ギボシラン 2.5 mg/kg 群、AIP 患者)：投与の許容期間内に来院を設定できず、1回(Month 5)の投与ができなかった(来院不実施)。
- ・被験者番号■■■■■(ギボシラン 2.5 mg/kg 群、AIP 患者)：治験実施計画書で規定したALT増加に関する投与規則に合致し(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸

アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が発現)、治験薬投与を中断したため、二重盲検期間中に2回(Month 4 及び Month 5) 及び OLE 期間中に1回(Month 6) の投与ができなかった。

- 被験者番号 [REDACTED] (ギボシラン 2.5 mg/kg 群、AIP 患者) : Week 2 の来院を、治験依頼者の要請に従って Month 1 の来院として記録したため、二重盲検期間中に1回(Month 1) の投与ができなかった。
- 被験者番号 [REDACTED] (ギボシラン 2.5 mg/kg 群、AIP 患者) : 腎機能関連の有害事象発現を理由に治験責任医師が治験薬投与を中断したため、1回(Month 2) の投与ができなかった。
- 被験者番号 [REDACTED] (プラセボ群、AIP 患者) : 投与の許容期間内に来院を設定できなかったため、1回(Month 5) の投与ができなかった(来院不実施)。

プラセボ対照データでのギボシラン投与量はすべて 2.5 mg/kg であった。

94 例すべての被験者が二重盲検期間を完了した([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.1.1 参照)。ギボシラン群の VP 患者 1 例に、ULN の 8 倍超の ALT 増加が認められ(後に回復)、治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致したため、二重盲検期間中に治験薬投与を中止した。本被験者は二重盲検期間及び Month 6 の来院を完了したが、Month 6 の来院後に治験を中止し、OLE 期間に移行しなかった(詳細を 2.7.4.3.2 項に示す)。

表 2.7.4.1-4 003 試験（プラセボ対照データ）：治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Total duration of study drug exposure (months) ^a		
n	46	48
Mean (SD)	5.50 (0.15)	5.51 (0.45)
Median (min, max)	5.52 (5.3, 6.0)	5.52 (2.7, 6.4)
Cumulative study drug exposure (person-years) ^b	21.09	22.02
Number of patients on study drug for, n (%)		
≥1 day	46 (100)	48 (100)
≥1 month	46 (100)	48 (100)
≥2 months	46 (100)	48 (100)
≥3 months	46 (100)	47 (97.9)
≥4 months	46 (100)	47 (97.9)
≥5 months	46 (100)	47 (97.9)
Total number of doses received		
n	46	48
Mean (SD)	6.0 (0.2)	5.8 (0.6)
Median (min, max)	6.0 (5, 6)	6.0 (3, 6)
Cumulative number of doses received	275	279
Number of patients with, n (%)		
No missing dose	45 (97.8)	43 (89.6)
1 missing dose	1 (2.2)	4 (8.3)
2 missing doses	0	1 (2.1)
3 missing doses	0	0
≥4 missing doses	0	0
Total drug exposure (mg)		
n	46	48
Mean (SD)	1024.76 (249.94)	953.91 (239.23)
Median (min, max)	994.75 (668.2, 1752.9)	934.88 (470.0, 1927.7)

Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.

a) 被験者ごとの曝露期間（月）＝被験者ごとの投与期間（日）/30.44

b) 被験者ごとの曝露期間（年）＝被験者ごとの投与期間（日）/365.25

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.1.7.1

2.7.4.1.3.2 併合データ

2.7.4.1.1.2 項に示したとおり、併合データには AHP 患者 111 例（重複なし）のデータが含まれ、その内訳は 001C/002 試験の被験者が 17 例（002 試験のデータカットオフ日である 20 年 月 日時点）、003 試験で二重盲検期間又は OLE 期間にギボシランを投与された被験者が 94 例（003 試験のデータカットオフ日である 20 年 月 日時点）であった。

併合データでは、AHP 患者 111 例はギボシランを最長 41.0 カ月間投与された。このうち 95 例が 12 カ月以上、49 例が 18 カ月以上、16 例が 24 カ月以上、8 例が 36 カ月以上の投与であった。ギボシランの曝露期間の中央値は 17.28 カ月（範囲：1.8～41.0 カ月）であり、累積曝露期間は 168.05 人年であった。投与回数の中央値は 19 回（範囲：2～39 回）であった（表 2.7.4.1-5）。

併合データの治験薬の投与状況一覧については[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 を参照のこと。

表 2.7.4.1-5 併合データ：治験薬の曝露状況（併合安全性解析対象集団）

Parameter	Studies 001C/002 (N=17)	Study 003 (N=94)	Total AHP (N=111)
Total duration of study drug exposure (months) ^a			
n	17	94	111
Mean (SD)	30.26 (11.41)	15.98 (4.64)	18.17 (7.99)
Median (min, max)	31.87 (2.2, 41.0)	16.84 (1.8, 25.1)	17.28 (1.8, 41.0)
Cumulative study drug exposure (person-years) ^b	42.87	125.18	168.05
Number of patients on study drug: n (%)			
≥1 day	17 (100.0)	94 (100.0)	111 (100.0)
≥3 months	16 (94.1)	91 (96.8)	107 (96.4)
≥6 months	16 (94.1)	89 (94.7)	105 (94.6)
≥9 months	15 (88.2)	87 (92.6)	102 (91.9)
≥12 months	15 (88.2)	80 (85.1)	95 (85.6)
≥15 months	15 (88.2)	58 (61.7)	73 (65.8)
≥18 months	14 (82.4)	35 (37.2)	49 (44.1)
≥24 months	14 (82.4)	2 (2.1)	16 (14.4)
≥30 months	11 (64.7)	0	11 (9.9)
≥36 months	8 (47.1)	0	8 (7.2)
Total number of doses received			
n	17	94	111
Mean (SD)	28.7 (10.5)	17.6 (5.1)	19.3 (7.4)
Median (min, max)	31.0 (5, 39)	18.0 (2, 28)	19.0 (2, 39)
Cumulative number of doses received	488	1650	2138

表 2.7.4.1-5 併合データ：治験薬の曝露状況（併合安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	Studies 001C/002 (N=17)	Study 003 (N=94)	Total AHP (N=111)
Total number of patients received at least; n (%)			
4 doses	17 (100.0)	90 (95.7)	107 (96.4)
7 doses	15 (88.2)	89 (94.7)	104 (93.7)
10 doses	15 (88.2)	87 (92.6)	102 (91.9)
13 doses	15 (88.2)	87 (92.6)	102 (91.9)
16 doses	14 (82.4)	63 (67.0)	77 (69.4)
19 doses	14 (82.4)	46 (48.9)	60 (54.1)
22 doses	14 (82.4)	18 (19.1)	32 (28.8)
25 doses	14 (82.4)	4 (4.3)	18 (16.2)
28 doses	13 (76.5)	1 (1.1)	14 (12.6)
31 doses	10 (58.8)	0	10 (9.0)
34 doses	5 (29.4)	0	5 (4.5)
37 doses	5 (29.4)	0	5 (4.5)
Number of patients with; n (%)			
No missing dose	13 (76.5)	81 (86.2)	94 (84.7)
1 missing dose	3 (17.6)	8 (8.5)	11 (9.9)
2 missing doses	1 (5.9)	3 (3.2)	4 (3.6)
3 missing doses	0	2 (2.1)	2 (1.8)
≥4 missing doses	0	0	0
Total drug exposure (mg)			
n	17	94	111
Mean (SD)	6145.49 (2574.75)	2543.35 (1181.98)	3095.03 (1960.51)
Median (min, max)	5644.58 (1499.0, 10293.9)	2415.64 (215.5, 6545.3)	2622.05 (215.5, 10293.9)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

- a) 被験者ごとの曝露期間（月）＝被験者ごとの投与期間（日）/30.44
b) 被験者ごとの曝露期間（年）＝被験者ごとの投与期間（日）/365.25

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 1.4

2.7.4.1.1.3 (1) 項に示したとおり、003 試験で OLE 期間に移行した被験者は、OLE 期間への移行時期によってギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与（56 例）又は 1.25 mg/kg QM 投与（37 例）のいずれかに割り付けられた。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 2.5 mg/kg QM を投与された被験者は 29 例であり、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 1.25 mg/kg QM を投与された被験者数（17 例）の約 2 倍であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、10.2 項参照）。投

与群ごとの曝露状況については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、10.3 項を参照のこと。ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与で忍容性が認められるものの疾患コントロールが不十分であった被験者に対しては、Month 13 から 2.5 mg/kg QM に増量することを可とした。ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与されていた被験者 11 例が増量基準に合致したため、Month 13 以降に 2.5 mg/kg QM に増量した（詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、10.3 項を参照）。

2.7.4.1.3.3 投与遵守状況

各試験の投与遵守状況を、治験実施医療機関のスタッフ又は在宅診療医が適宜モニタリングし CRF に記録した。

003 試験の二重盲検期間中、ギボシラン群の 43 例（89.6%）及びプラセボ群の 45 例（97.8%）が、規定のすべての投与を受けた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.7.1 参照）。データカットオフ日（20 年 月 日）時点で、被験者の大部分（86.2%）が二重盲検期間及び OLE 期間で規定されたすべての投与を受けており、治験薬の投与未実施が 2 回以上（2 回又は 3 回）であった被験者は 5 例であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.7.2 参照）。

投与遵守状況の詳細については各試験の CSR（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.3.4.4-1.1、Table 14.3.4.4-1.2、Table 14.3.4.4-1.3、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Table 14.1.6.1、Table 14.1.6.2、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.7.1、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.7.2）を参照のこと。

併合データの治験薬の投与状況一覧については[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 を参照のこと。

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

併合データの投与群ごとの人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細については各試験の CSR（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、10.2 項、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、10.2 項、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、10.2 項）を参照のこと。

001 試験 C 及び 002 試験では、001 試験で定義されたベースラインを用いた（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Appendix 16.1.9 参照）。003 試験では、SAP に定義されたベースラインを用いた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Appendix 16.1.9 参照）。

2.7.4.1.4.1 プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

（1）人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

プラセボ対照データでは、AHP 患者の年齢の中央値は 37.5 歳（範囲：19～65 歳）であり、84 例（89.4%）が女性、73 例（77.7%）が白人であった。34 例（36.2%）が北米、42 例（44.7%）が欧州連合（EU）で組み入れられ、その他の組入れ地域はアジア、オーストラリア及びメキシコなどであった

（表 2.7.4.1-6）。人口統計学的特性に、ギボシラン群とプラセボ群との間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-6 003 試験（プラセボ対照データ）：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Overall (N=94)
Age at Screening (years)			
Mean (SD)	37.4 (10.5)	40.1 (12.1)	38.8 (11.4)
Min, Max	20, 60	19, 65	19, 65
Age category in years, n (%)			
12 to <18	0	0	0
18 to 64	46 (100)	47 (97.9)	93 (98.9)
≥65	0	1 (2.1)	1 (1.1)
Sex, n (%)			
Male	5 (10.9)	5 (10.4)	10 (10.6)
Female	41 (89.1)	43 (89.6)	84 (89.4)
Body weight (kg)			
Mean (SD)	67.88 (16.82)	65.85 (15.63)	66.84 (16.17)
Min, Max	41.5, 115.7	39.5, 131.3	39.5, 131.3
BMI (kg/m ²), Mean (SD)	25.49 (6.38)	24.31 (5.15)	24.89 (5.78)
Race, n (%)			
Asian	7 (15.2)	8 (16.7)	15 (16.0) ^a
Japanese ancestry	2 (4.3)	0	2 (2.1) ^b
Black/African American	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (2.2)	0	1 (1.1)
White	34 (73.9)	39 (81.3)	73 (77.7)
Other	2 (4.3)	1 (2.1)	3 (3.2)
More than one race	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (6.5)	5 (10.4)	8 (8.5)
Not Hispanic or Latino	42 (91.3)	42 (87.5)	84 (89.4)
Not reported	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Unknown	0	1 (2.1)	1 (1.1)
Region, n (%)			
North America ^c	18 (39.1)	16 (33.3)	34 (36.2)
Europe	19 (41.3)	23 (47.9)	42 (44.7)
Other ^d	9 (19.6)	9 (18.8)	18 (19.1)

表 2.7.4.1-6 003 試験（プラセボ対照データ）：人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

Abbreviations: BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; US=United States.

- a) 日本、韓国及び台湾の治験実施医療機関で組み入れられた東アジア人 12 例が含まれ、これら 12 例を東アジア人サブグループに含めた。
- b) さらに、「XXXXXXXXXX」に分類された 1 例は日本人患者であり、本被験者も日本人サブグループに含めた。
- c) US 及びカナダを含む。
- d) アジア、オーストラリア及びメキシコを含む。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.1.3.1, Listing 16.2.4.1

003 試験の AHP 患者のうち 89 例 (94.7%) は、*HMBS* 遺伝子変異が確認された AIP 患者であり、5 例 (5.3%) は非 AIP 患者であった (表 2.7.4.1-7)。診断からの平均経過年数がプラセボ群よりもギボシラン群で長かったが、その他のベースラインの疾患特性に、ギボシラン群とプラセボ群との間で大きな違いはなかった。

全体として、AHP 患者の 38 例 (40.4%) が組入れ時にヘミン予防投与を受けており、49 例 (52.1%) が発作を発症していない期間に日常的な慢性症状を報告し、27 例 (28.7%) が組入れ前にオピオイドを常用していた。

表 2.7.4.1-7 003 試験（プラセボ対照データ）：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Overall (N=94)
AHP type, n (%)			
AIP with mutation in the <i>HMBS</i> gene	43 (93.5)	46 (95.8)	89 (94.7)
Non-AIP	3 (6.5)	2 (4.2)	5 (5.3)
HCP	0	1 (2.1)	1 (1.1)
VP	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (2.1)
ADP	0	0	0
AHP without identified mutation	2 (4.3)	0	2 (2.1)
Years since diagnosis, mean (SD)	8.25 (8.47)	11.09 (11.18)	9.70 (10.00)
Age at diagnosis, years, mean (SD)	30.17 (8.73)	30.08 (11.77)	30.13 (10.34)
Historical AAR ^{ab}			
High	21 (45.7)	24 (50.0)	45 (47.9)
Low	25 (54.3)	24 (50.0)	49 (52.1)
Median (min, max)	7.0 (0, 46)	8.0 (4, 34)	8.0 (0, 46)
Prior hemin prophylaxis regimen ^a n (%)			
Yes	18 (39.1)	20 (41.7)	38 (40.4)
No	28 (60.9)	28 (58.3)	56 (59.6)

表 2.7.4.1-7 003 試験（プラセボ対照データ）：ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）
（続き）

Parameter	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Overall (N=94)
Prior chronic symptoms when not having attacks ^c			
Yes	26 (56.5)	23 (47.9)	49 (52.1)
No	20 (43.5)	25 (52.1)	45 (47.9)
Prior chronic opioid use ^d			
Yes	13 (28.3)	14 (29.2)	27 (28.7)
No	33 (71.7)	34 (70.8)	67 (71.3)
Baseline creatinine normalized urinary ALA (mmol/mol), mean (SD)	17.27 (10.79)	19.65 (16.61)	18.49 (14.05)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; ADP=aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria; AHP=acute hepatic porphyria;

AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CRF=case report forms; HCP=hereditary coproporphyria;

HMBS=hydroxymethylbilane synthase; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; VP= variegate porphyria.

a) CRF で収集された無作為化時点での層別因子。

b) 過去の AAR は、無作為化前 6 ヶ月間に認められた入院、医療機関受診又は自宅でのヘミン投与を要した発作の回数に基づき算出された。治験参加前にヘミン予防投与歴を有する被験者に対して、過去の AAR が 7 回以上の場合を高値、7 回未満の場合を低値とした。ヘミン予防投与歴を有さない被験者に対して、過去の AAR が 12 回以上の場合を高値、12 回未満の場合を低値とした。

c) 治験参加前に、毎日又はほとんどの日で発作は認められなかったものの、ポルフィリン症の慢性症状がみられた場合を「Yes」とした。

d) 毎日又はほとんどの日で発作は認められなかったものの、ポルフィリン症のためにオピオイドを慢性的に使用していた場合を「Yes」とした。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.1.3.3, Table 14.1.4.1

全体として、これらの人口統計学的特性及びベースライン特性は、疾患の疫学的所見と一致しており、臨床医が包括的に診療を行う機会のある AHP 患者集団を反映していた。

(2) 病歴

プラセボ対照データの AHP 患者の 25%超で報告された病歴は、中心静脈カテーテル留置（67 例 [71.3%]）、トランスアミナーゼ上昇（35 例 [37.2%]）、鉄過剰（31 例 [33.0%]）、うつ病（25 例 [26.6%]）及び高血圧（22 例 [25.5%]）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.1 参照）。

全体として、病歴にギボシラン群とプラセボ群との間で大きな違いはなく、AHP 患者の多くの典型的な臨床症状を反映していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、10.2.3 項参照）。投与群間で差がみられた病歴として、ギボシラン群でプラセボ群と比較して被験者の割合が高かった病歴は薬物過敏症（ギボシラン群：20.8%、プラセボ群：8.7%、以下同順）及びうつ病（35.4%、17.4%）であった（10%

超の差)。また、プラセボ群でギボシラン群と比較して被験者の割合が高かった病歴は貧血(12.5%、28.3%)及び卵巣嚢胞(4.2%、15.2%)であった(10%超の差)。

プラセボ対照データの AHP 患者 67 例(71.3%)が、治験登録時点又はそれ以前に末梢挿入中心静脈カテーテル(PICC)又はCVCを留置しており、PICC留置歴を有する被験者は18例(19.1%)、CVC留置歴を有する被験者は56例(59.6%)であった([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.3 参照)。カテーテル留置歴に、ギボシラン群とプラセボ群との間で大きな違いはなかった。PICC又はCVCの留置歴を有する AHP 患者 67 例(71.3%)のうち、31例(33.0%)に中心静脈へのアクセスに関連する合併症の病歴があり、その内訳はカテーテル閉塞/不具合が21例(22.3%)、感染が17例(18.1%)、血栓症が7例(7.4%)、「その他」が4例(4.3%)であった。

前述のカテーテル留置に加え、二重盲検期間で10%超の被験者に報告された手術歴は、子宮摘出(11.7%)、胆嚢切除(10.6%)及び虫垂切除(10.6%)であった([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.1 参照)。

AHP 患者 31 例(33.0%)が鉄過剰の診断歴を有しており、17例(18.1%)が治療を受けていた([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.3 参照)。過去の鉄過剰に対する治療の内訳は、瀉血が13例(13.8%)、鉄キレート療法が4例(4.3%)、「その他」が2例(2.1%)であった。鉄過剰の病歴及び治療歴を有する被験者の割合に、投与群間で大きな違いはなかった。

治験責任医師は、肝疾患の病歴の収集を含む補足的な病歴報告フォームを利用した。ベースライン時に26例(27.7%) (ギボシラン群及びプラセボ群で各13例)が肝疾患の病歴を有しており、ギボシラン群の13例中5例(38.5%)及びプラセボ群の13例中1例(7.7%)がポルフィリン症関連の肝疾患の病歴を有していた([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.1.1.1 参照)。また、8例(8.5%) (ギボシラン群:6例[12.5%]、プラセボ群:2例[4.3%])が肝障害の病歴を有していた([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.1 参照)。ジルベール症候群の病歴を有する被験者は3例(被験者番号■■■■■、■■■■■、■■■■■)であり、3例全例がプラセボ群であった。

AHP 患者 36 例(38.3%)がニューロパチーの病歴を有しており、その内訳は運動ニューロパチーが21例(22.3%)、感覚ニューロパチーが18例(19.1%)、自律神経ニューロパチーが3例(3.2%)であった([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.3 参照)。ニューロパチーの病歴を有する被験者の割合及びニューロパチーの種類に、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.1-2 に示したとおり、ALT が ULN の 2 倍以下かつビリルビンが ULN の 1.5 倍以下 (ベースライン時のビリルビン増加がジルベール症候群によるものでない場合)である患者の 003 試験への組入れを可とした。003 試験でベースライン時に ALT が ULN 超であった被験者は、ギボシラン群で6例(12.5%)及びプラセボ群で2例(4.3%)であった(表 2.7.4.1-8)。ベースライン時に ALT 又は AST が ULN の 3 倍超であった被験者はいなかった。ベースライン時に AIP 患者 1 例(2.2%)の総ビリルビンが ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下であった。本被験者(被験者番号■■■■■[AIP 患者])は、過去にジルベール症候群と診断されており、スクリーニング時のビリルビンが ULN の 1.7 倍であったことから、治験の選択基準を満たしていた([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.8.3.1 参照)。

重度の腎機能障害患者は、スクリーニング時の eGFR (MDRD 式による)が 30 mL/min/1.73 m²未満であった場合、治験対象から除外された(表 2.7.4.1-2)。ベースライン時の CR は投与群間で同程

度であった（表 2.7.4.1-8）。eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満の AHP 患者は、ギボシラン群（11 例）よりもプラセボ群（16 例）で多かった。プラセボ群の 1 例（被験者番号 ████████）は、ベースライン時の eGFR が 26 mL/min/1.73 m²であり、スクリーニング時の eGFR が 33 mL/min/1.73 m²であった。本被験者には、多発性嚢胞腎、腎症、高血圧、慢性腎臓病及び腎嚢胞破裂の病歴があった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.8.1 参照）（2.7.4.3.5 項）。

表 2.7.4.1-8 003 試験（プラセボ対照データ）：ベースライン時の肝機能及び腎機能パラメータ
（安全性解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Baseline ALT category, n (%)		
≤ULN	44 (95.7)	42 (87.5)
>ULN and ≤3 × ULN	2 (4.3)	6 (12.5)
Baseline AST category, n (%)		
≤ULN	44 (95.7)	43 (89.6)
>ULN and ≤3 × ULN	2 (4.3)	5 (10.4)
Baseline total bilirubin category, n (%)		
≤ULN	43 (93.5)	47 (97.9)
>ULN and ≤1.5 × ULN	1 (2.2)	1 (2.1)
>1.5 × ULN and ≤2 × ULN	1 (2.2)	0
>2 × ULN and ≤3 × ULN	0	0
>3 × ULN and ≤5 × ULN	1 (2.2)	0
Baseline creatinine, µmol/L		
Mean (SD)	89.0 (30.6)	88.1 (28.7)
Median (min, max)	82.5 (45,184)	82.0 (53, 194)
Baseline eGFR category (in mL/min/1.73 m ²), n (%)		
≥90	10 (21.7)	11 (22.9)
60 to 89	20 (43.5)	26 (54.2)
45 to 59	11 (23.9)	4 (8.3)
30 to 44	4 (8.7)	7 (14.6)
15 to 29	1 (2.2)	0
<15	0	0

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; eGFR=estimated glomerular filtration rate; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; ULN=upper limit of normal.

注：治験薬の初回投与（Day 1）までに得られた最終測定値（非欠測値）をベースライン値とした。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.5.1.1, Table 14.3.5.6.1, Table 14.3.5.6.3, Table 14.3.5.6.5, and Table 14.3.5.7.1

2.7.4.1.4.2 併合データ

(1) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

併合データでは、AHP 患者の年齢の中央値は 38.0 歳（範囲：19～65 歳）であった。99 例（89.2%）が女性、■例（■%）が白人であった（表 2.7.4.1-9）。北米（44 例 [39.6%]）及び EU（49 例 [44.1%]）で組み入れられた被験者が多かった（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 1.1 参照）。

表 2.7.4.1-9 併合データ：人口統計学的特性（併合安全性解析対象集団）

	Studies 001C/002 (N=17)	Study 003 (N=94)	Total AHP (N=111)
Age at Screening (years)			
n	17	94	111
Mean (SD)	37.0 (11.8)	38.8 (11.4)	38.5 (11.4)
Median (min, max)	3■ (2■, 6■)	37.5 (19, 65)	38.0 (19, 65)
Age Category (years), n (%)			
12 to <18	0	0	0
18 to <65	17 (100.0)	93 (98.9)	110 (99.1)
≥65	0	1 (1.1)	1 (0.9)
Sex, n (%)			
Male	2 (11.8)	10 (10.6)	12 (10.8)
Female	15 (88.2)	84 (89.4)	99 (89.2)
Race, n (%)			
Asian	■ (■)	15 (16.0)	■ (■) ^a
Japanese ancestry	0	2 (2.1)	2 (1.8) ^b
American Indian or Alaskan Native	■	0	■
Black or African American	■ (■)	1 (1.1)	■ (■)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	■	1 (1.1)	■ (■)
White	■ (■)	73 (77.7)	■ (■)
Other	■	3 (3.2)	■ (■)
More Than One Race	■	1 (1.1)	■ (■)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino (%)	■	■ (■)	■ (■)
Not Hispanic or Latino	■ (■)	■ (■)	■ (■)
Not reported	■ (■)	■ (■)	■ (■)
Unknown	■	■ (■)	■ (■)

表 2.7.4.1-9 併合データ：人口統計学的特性（併合安全性解析対象集団）（続き）

	Studies 001C/002 (N=17)	Study 003 (N=94)	Total AHP (N=111)
Region, n (%)			
North America	10 (58.8)	34 (36.2)	44 (39.6)
Europe	7 (41.2)	42 (44.7)	49 (44.1)
Rest of the World	0	18 (19.1)	18 (16.2)
Body Weight (kg)			
n	17	94	111
Mean (SD)	75.74 (17.88)	66.84 (16.17)	68.21 (16.67)
Median (min, max)	■■■■(■■■■■)	64.95 (39.5, 131.3)	65.80 (39.5, 131.3)
Height (cm)			
n	17	94	111
Mean (SD)	164.06 (8.50)	163.83 (8.35)	163.86 (8.34)
Median (min, max)	■■■■(■■■■■)	163.50 (142.0, 190.0)	164.00 (142.0, 190.0)
BMI (kg/m ²)			
n	17	94	111
Mean (SD)	28.03 (5.66)	24.89 (5.78)	25.37 (5.85)
Median (min, max)	■■■■■■■■■■	24.45 (16.4, 49.7)	24.70 (16.4, 49.7)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.

a) 日本、韓国及び台湾の治験実施医療機関で組み入れられた東アジア人 12 例が含まれ、これら 12 例を東アジア人サブグループに含めた。

b) さらに、「■■■■■■■■■■」に分類された 1 例は日本人患者であり、本被験者も日本人サブグループに含めた。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 1.1 and [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.4.1

併合データのベースラインの疾患特性は 003 試験のベースラインの疾患特性と類似していた（表 2.7.4.1-10）。AHP 患者 46 例（41.4%）が過去にヘミン予防投与を受けており、36 例（32.4%）が過去にオピオイドを常用していた。ベースライン時で、AHP 患者 11 例（9.9%）に ULN 超かつ ULN の 3 倍以下の ALT 増加、8 例（7.2%）に ULN 超かつ ULN の 3 倍以下の AST 増加が認められた（[5.3.5.3-1] ISS2, Table 4.2, Table 4.3 参照）。

表 2.7.4.1-10 併合データ：ベースラインの疾患特性（併合安全性解析対象集団）

Parameter	Studies 001C/002 (N=17)	Study 003 (N=94)	Total AHP (N=111)
Prior hemin prophylaxis regimen; n (%)			
Yes	8 (47.1)	38 (40.4)	46 (41.4)
No	9 (52.9)	56 (59.6)	65 (58.6)
Historical AAR prior to randomization ^a			
n	17	94	111
Mean (SD)	12.71 (12.75)	11.38 (9.07)	11.59 (9.67)
Median (min, max)	10.00 (0.0, 50.0)	8.00 (0.0, 46.0)	8.00 (0.0, 50.0)
Prior chronic opioid use; n (%)			
Yes	9 (52.9)	27 (28.7)	36 (32.4)
No	8 (47.1)	67 (71.3)	75 (67.6)
Baseline urinary ALA, creatinine normalized (mmol/mol)			
n	16	94	110
Mean (SD)	17.83 (12.96)	18.49 (14.05)	18.39 (13.84)
Median (min, max)	15.61 (1.5, 50.5)	15.84 (0.7, 88.9)	15.74 (0.7, 88.9)
Baseline urinary PBG, creatinine normalized (mmol/mol)			
n	16	94	110
Mean (SD)	47.04 (21.65)	47.33 (29.83)	47.29 (28.70)
Median (min, max)	47.95 (3.2, 95.3)	40.31 (0.4, 150.0)	42.38 (0.4, 150.0)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; max=maximum; min=minimum;

PBG=porphobilinogen; SD=standard deviation.

a) 過去の AAR には試験登録前のすべての発作を含む。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 1.2

003 試験の OLE 期間では、被験者は、OLE 期間への移行時期によってギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与又は 1.25 mg/kg QM 投与のいずれかに割り付けられた。したがって、この割り付けは無作為化されたものではなく、ベースラインの疾患特性に 2 つの用量間で不均衡が認められた。ベースライン時の疾患の重症度が高い（腎機能障害を有する、過去のポルフィリン症発作の AAR が高値、罹病期間が長いなど）被験者の割合は、OLE 期間で 2.5 mg/kg QM に割り付けられた被験者の方が OLE 期間で 1.25 mg/kg QM に割り付けられた被験者よりも高かった。また、治験参加時点でヘミン予防投与歴を有する被験者の割合も、OLE 期間で 2.5 mg/kg QM に割り付けられた被験者の方が高かった。一方、ポルフィリン症の慢性症状を呈する被験者の割合及びオピオイド使用歴を有する被験者の割合は、OLE 期間で 1.25 mg/kg QM に割り付けられた被験者の方が高かった。詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、10.2.2 項を参照のこと。

(2) 病歴

ポルフィリン症は複雑な病態を示すことから、多くの患者で AHP に関連する症状を呈していることが認知されていない。また、医師の AHP の症状への精通度合によって、AHP が過小診断されている可能性がある。併合データですべての AHP 患者から報告された病歴は、003 試験で報告された病歴と類似していた ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 1.3 参照)。

ベースライン時に AHP 患者の 32.4%が HLT「肝機能検査」に該当する事象を病歴として報告しており、基本語 (PT) 別内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加及びトランスアミナーゼ上昇であった ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 1.3 参照)。また、AHP 患者の 27.9%が鉄過剰の病歴を有していた。

症候性 AIP 患者の 50%超に慢性腎臓病 (eGFR が $\leq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ と定義)及び高血圧が発現し、AIP は慢性腎臓病の独立危険因子であると報告されている^{15,16}。ベースライン時に AHP 患者の 29.7%が器官別大分類 (SOC)「腎および尿路障害」に該当する事象を病歴として報告しており、その PT 別内訳は慢性腎臓病 (15.3%)及び腎機能障害 (3.6%)であった ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 1.3 参照)。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

治療下で発現した有害事象を解析した。治療下で発現した有害事象を、治験薬の初回投与後から投与終了時までに発現したあらゆる有害事象、又はベースライン時に認められたが、重症度が悪化した事象若しくは後に治験責任医師が治験薬との因果関係があると判断した事象と定義した。本項には治療下で発現した有害事象の集計表を示した。以降、治療下で発現した有害事象を「有害事象」と記載する。

SOC 及び PT 別の有害事象及び重篤な有害事象の解析期間を、SAP で規定された投与終了後 28 日間まで又は拡大安全性フォローアップ期間を含めた期間とした。本項には、投与終了後 28 日間までの解析結果を示す。拡大フォローアップ期間を含めた解析結果については[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.2.1.1 (SOC 及び PT 別の有害事象)及び[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.4.1 (SOC 及び PT 別の重篤な有害事象)を参照のこと。

プラセボ対照データは 003 試験の二重盲検期間のデータである。併合データは、001 試験 C、002 試験又は 003 試験 (二重盲検期間若しくは OLE 期間又は両期間)でギボシランを投与された全 AHP 患者のギボシランデータを含めた (2.7.4.1.1.5 (1) 項)。併合データでは、001 試験 C でギボシランを投与され 002 試験に移行してクロスオーバーした被験者、及び 003 試験の二重盲検期間にギボシランを投与され OLE 期間に移行してギボシラン投与を継続した被験者を対象として、被験者ごとの縦断的安全性データを併合した。

2.7.4.1.1.3 (1) 項及び 2.7.4.1.3.2 項に示したように、本概要では 003 試験の OLE 期間にギボシランを 2.5 又は 1.25 mg/kg を投与された被験者のデータについては併合データとして示し、用量別の結果を示していない。全体として、いずれの用量でも安全性プロファイルは許容可能であった

([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12 項参照)。

2.7.4.2.1.1 有害事象

(1) 有害事象の要約

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

プラセボ対照データでの有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。二重盲検期間に死亡は報告されなかった。重篤な有害事象はギボシラン群で 10 例 (20.8%)、プラセボ群で 4 例 (8.7%) に認められた。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象はギボシラン群で 3 例 (6.3%) に認められ、このうち 1 例の重篤な有害事象は、その後に治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」に変更された (2.7.4.2.1.3.1 (1) 項)。ギボシラン群の 1 例 (2.1%) (被験者番号 ■■■■■) に重篤な有害事象が発現し、治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致したため治験薬の投与を中止した。本被験者は二重盲検期間完了後に治験を中止した (詳細を 2.7.4.3.2 項に示す)。

表 2.7.4.2-1 003 試験（プラセボ対照データ）：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category	Placebo (N=46) n (%) / No. Events	Givosiran (N=48) n (%) / No. Events
有害事象	37 (80.4) / 202	43 (89.6) / 228
治験薬との因果関係のある有害事象 ^a	12 (26.1) / 23	22 (45.8) / 75
重度の有害事象	5 (10.9) / 6	8 (16.7) / 14
治験薬との因果関係のある重度の有害事象 ^a	1 (2.2) / 1	3 (6.3) / 3
重篤な有害事象	4 (8.7) / 7	10 (20.8) / 10
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象 ^a	0	3 (6.3) / 3 ^b
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (2.1) / 1
治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象 ^a	0	1 (2.1) / 1
Month 6 より前に治験中止に至った有害事象	0	0
Month 6 より前に治験中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象 ^a	0	0
Month 6 より後に治験中止に至った有害事象	0	1 (2.1) / 1
Month 6 より後に治験中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象 ^{a,c}	0	1 (2.1) / 1
死亡	0	0

Abbreviations: CSR=Clinical study report; LFT=liver function test; OLE=open-label extension.

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

注：重症度が重度と判断された有害事象又は重症度が評価されなかった有害事象を「重度の有害事象」とした。

a) 治験責任医師が「関連があるかもしれない」若しくは「明らかに関連あり」と判断した有害事象、又は治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」とした。

b) 二重盲検期間で、1例（被験者番号 ████████）に発現した重篤な発熱は、003 試験 CSR1 では治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断されたが、003 試験 CSR1 用のデータベース固定後に治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」に変更された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.9.7.1 参照）。

c) 1例の LFT 値上昇が治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致したため、二重盲検期間中に治験薬の投与を中止した。本被験者は OLE 期間でのギボシラン投与再開に不適格となったため、二重盲検期間完了後に治験を中止した。詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.1.1.1 and Listing 16.2.1.1.1

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、107 例（96.4%）に有害事象が認められた。治験薬との因果関係のある有害事象は 76 例（68.5%）、重症度が重度の有害事象は 33 例（29.7%）、治験薬と

の因果関係のある重度の有害事象は 12 例 (10.8%) に認められた。重篤な有害事象は 32 例 (28.8%)、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例 (3.6%) に認められた (表 2.7.4.2-2)。

ギボシランの開発プログラムで、001 試験 C の 1 例 (被験者番号 ████████) に出血性膵炎による死亡が認められた。本事象は治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。本被験者の経過を 2.7.4.2.1.2 項に示す。その他に死亡は報告されなかった ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.1 参照)。

すべての有害事象一覧については[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-2 併合データ：有害事象の概要 (併合安全性解析対象集団)

Category	Studies 001C/002 (N=17) n (%) / No. Events	Study 003 (N=94) n (%) / No. Events	Total AHP (N=111) n (%) / No. Events
有害事象	17 (100.0) / 557	90 (95.7) / 1099	107 (96.4) / 1656
治験薬との因果関係のある有害事象 ^a	14 (82.4) / 125	62 (66.0) / 338	76 (68.5) / 463
重篤な有害事象	8 (47.1) / 16	24 (25.5) / 46	32 (28.8) / 62
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象 ^a	1 (5.9) / 1	3 (3.2) / 3	4 (3.6) / 4
重度の有害事象	9 (52.9) / 18	24 (25.5) / 51	33 (29.7) / 69
治験薬との因果関係のある重度の有害事象 ^a	2 (11.8) / 2	10 (10.6) / 17	12 (10.8) / 19
治験薬の投与中断に至った有害事象	2 (11.8) / 8	8 (8.5) / 15	10 (9.0) / 23
治験薬との因果関係のある投与中断に至った有害事象 ^a	2 (11.8) / 8	7 (7.4) / 14	9 (8.1) / 22
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (11.8) / 2	2 (2.1) / 2	4 (3.6) / 4
治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象 ^a	1 (5.9) / 1	2 (2.1) / 2	3 (2.7) / 3
治験中止に至った有害事象	2 (11.8) / 2	1 (1.1) / 1	3 (2.7) / 3
治験中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象 ^a	1 (5.9) / 1	1 (1.1) / 1	2 (1.8) / 2
死亡	1 (5.9) / 1	0	1 (0.9) / 1

表 2.7.4.2-2 併合データ：有害事象の概要（併合安全性解析対象集団）（続き）

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

注：治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象、又は治験薬との因果関係のあるすべての有害事象を示す。

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

注：重症度が重度と判断された有害事象又は重症度が評価されなかった有害事象を「重度の有害事象」とした。001 試験では、NCI CTCAE グレード 3 以上を「重度の有害事象」とした。

注：プラセボ投与被験者の 4 例に認められた発現日の記録が不完全であった有害事象 4 件について、ISS（本表の元資料）では、ギボシラン投与期間の治療下で発現した有害事象として取り扱ったが、003 試験の CSR1 及び CSR2 では二重盲検期間（プラセボ投与期間）の治療下で発現した有害事象として取り扱い、ギボシラン投与期間の治療下で発現した有害事象に含めなかった。これらの有害事象 4 件はいずれも非重篤であり、4 件の内訳は次のとおりであった：軽度な子宮脱（被験者番号 [REDACTED] で 2018 年に発現、治験薬と「おそらく関連なし」と治験責任医師は判断）、中等度の変形性関節症（被験者番号 [REDACTED] で 2018 年 10 月に発現、治験薬と「関連なし」と治験責任医師は判断）、軽度な消化不良（被験者番号 [REDACTED] で 2018 年 12 月に発現、治験薬と「関連なし」と治験責任医師は判断）及び軽度なそう痒症（被験者番号 [REDACTED] で 2019 年 1 月に発現、治験薬と「明らかに関連あり」と治験責任医師は判断）。

a) 治験責任医師が「関連があるかもしれない」若しくは「明らかに関連あり」と判断した有害事象、又は治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」とした。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 2.1

(2) 比較的良好にみられる有害事象

1) プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

二重盲検期間にいずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を PT 別に表 2.7.4.2-3 に示す。

表 2.7.4.2-3 003 試験（プラセボ対照データ）：いずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
有害事象	37 (80.4)	43 (89.6)
悪心	5 (10.9)	13 (27.1)
注射部位反応	0	8 (16.7)
頭痛	7 (15.2)	6 (12.5)
慢性腎臓病	0	5 (10.4)
疲労	2 (4.3)	5 (10.4)
尿路感染	6 (13.0)	3 (6.3)
嘔吐	5 (10.9)	2 (4.2)
発熱	6 (13.0)	1 (2.1)

Abbreviations: PT=preferred term.

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

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.1.5.1

投与群間の発現割合の差が 5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。ギボシラン群の発現割合がプラセボ群よりも 10%以上高かった有害事象は、注射部位反応、悪心及び慢性腎臓病であった。プラセボ群の発現割合がギボシラン群よりも 10%以上高かった有害事象は発熱であった。

表 2.7.4.2-4 003 試験（プラセボ対照データ）：投与群間の発現割合の差が 5%以上の
PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

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

Abbreviations: OLE=open-label extension; PT=preferred term.

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

注：OLE 期間に移行した被験者では治験薬の初回投与から OLE 期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象を示す。二重盲検期間に投与を中止した被験者では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現若しくは悪化した有害事象、又は治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象を示す。

注：投与群間の発現割合の差が大きい順に PT を示す。

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

注射部位反応はすべて重症度が軽度又は中等度、非重篤であり、治験薬の投与中断、治験薬の投与中止又は治験中止に至らなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。注射部位反応の詳細を 2.7.4.2.1.5（2）項に示す。

悪心、嘔吐及び便秘などの胃腸症状は AHP 患者のよく知られた症状であり、自律神経障害に起因する²⁴。悪心は、ギボシラン群で 13 例（27.1%）、プラセボ群で 5 例（10.9%）に認められた。003 試験の二重盲検期間に重篤な悪心は認められなかった。悪心の大部分の重症度は軽度であった。重度の悪心がギボシラン群の 1 例（被験者番号 ████████）に認められた。本事象は、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断され、治験薬の投与を変更することなく、発現後 1 日以内

に消失した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。治験薬の投与中断又は治験薬の投与中止に至った悪心は認められなかった。

嘔吐は、ギボシラン群で2例 (4.2%)、プラセボ群で5例 (10.9%) に認められた。二重盲検期間に重篤な嘔吐は認められなかった。嘔吐の大部分の重症度は軽度又は中等度であった。重度の嘔吐がギボシラン群の1例 (被験者番号 [REDACTED]) に認められ、本被験者には重度の悪心も認められた (前述)。重度の嘔吐は、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断され、治験薬の投与を変更することなく、発現後1日以内に消失した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。治験薬の投与中断又は治験薬の投与中止に至った嘔吐は認められなかった。

慢性腎臓病は、ギボシラン群の5例 (VP 患者1例 [被験者番号 [REDACTED]]、AIP 患者4例 [被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]]) に認められ、プラセボ群では認められなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。5例中4例が慢性腎臓病、腎機能障害及び/又は高血圧の病歴を有しており、慢性腎臓病の増悪が有害事象として報告された。このうち2例 (被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED]) が慢性腎臓病の増悪の鑑別診断を目的として入院したため、重篤な有害事象として報告された。この2例は腎生検を受け、AIP、高血圧及び続発性ファンコニー症候群などの以前から有していた併存疾患に関連する変化が認められた (2.7.4.2.1.5 (4) 項)。1例 (被験者番号 [REDACTED]) は慢性腎臓病のため治験薬の投与を中断した (2.7.4.2.1.4 (2) 項)。治験薬の投与中止又は治験中止に至った慢性腎臓病は認められなかった。腎関連有害事象及び腎関連臨床検査値の詳細をそれぞれ 2.7.4.2.1.5 (4) 項及び 2.7.4.3.5 項に示す。

発熱はギボシラン群で1例 (2.1%)、プラセボ群で6例 (13.0%) に認められた。ギボシラン群の1例 (被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者]) は治験期間中に発熱が3件発現し、このうち1件は重篤な有害事象として報告された (2.7.4.2.1.3 (1) 項)。3件の発熱の重症度はすべて軽度又は中等度であり、治験薬の投与変更を必要としなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。プラセボ群では、重度の発熱が1例 (被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者]) に認められ、重篤な有害事象として報告された (2.7.4.2.1.3 (1) 項)。プラセボ群で認められたその他の発熱はすべて非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与変更を必要としなかった。プラセボ群の3例 (被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] [いずれも AIP 患者]) が発熱に関連した感染症 (ポート関連感染症、大腸菌尿路感染症、敗血症) を併発した。

発疹はギボシラン群の3例 (6.3%) に3件認められ、プラセボ群では認められなかった。発疹の重症度はすべて軽度であり、2件は治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。すべての発疹が、治験薬投与を変更することなく消失した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。皮膚関連有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5 (5) 項に示す。

疲労はギボシラン群で5例 (10.4%)、プラセボ群で2例 (4.3%) に認められた。疲労の重症度はすべて軽度であり、治験薬の投与変更を必要としなかった。データカットオフ時点で、7例中2例 (いずれもギボシラン群) の疲労が未消失であった ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照)。003 試験 CSR1 で二重盲検期間に報告された疲労のうち1例 (被験者番号 [REDACTED]) で報告された疲労が、003 試験 CSR1 用のデータベース固定後に削除された ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.9.7.1 参照)。

2) 併合データ

併合データで発現割合の高かった有害事象は、プラセボ対照データで発現割合の高かった有害事象と同様であった。併合データでの有害事象については[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.2.1 (SOC 及び PT 別) 及び[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.2.2 (PT 別) を参照のこと。ギボシラン投与被験者の 10%以上に発現した有害事象は、悪心 (37 例 [33.3%])、疲労、上咽頭炎及び注射部位反応 (各 30 例 [27.0%])、腹痛及び頭痛 (各 23 例 [20.7%])、上気道感染 (19 例 [17.1%])、嘔吐 (18 例 [16.2%])、下痢及び尿路感染 (各 16 例 [14.4%])、インフルエンザ (14 例 [12.6%])、背部痛及びリパーゼ増加 (各 13 例 [11.7%])、並びに胃腸炎及び発熱 (各 12 例 [10.8%]) であった ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.2.2 参照)。

(3) 有害事象の推移

プラセボ対照データについては 1 ヶ月ごとに、併合データについては 3 ヶ月ごとに有害事象の推移を解析した。

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

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

([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.1 参照)。肝関連有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5 (3) 項に示す。003 試験の二重盲検期間を通して注射部位反応の発現割合は一定であり、経時的な上昇はみられなかった (ISR の詳細については 2.7.4.2.1.5 (2) 項参照)。

2) 併合データ

併合データで認められた有害事象はプラセボ対照データで認められた有害事象と同様であり、発現割合は投与期間を通して一定であった ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.2.5 参照)。

投与期間を通して注射部位反応、慢性腎臓病及び肝関連有害事象の発現割合はおおむね一定であり、経時的な上昇はみられなかった。

(4) 有害事象の重症度

各試験の治験期間中に発現したすべての有害事象の重症度を治験責任医師が評価した。001 試験では NCI CTCAE (version 4.03) を用いて重症度を評価した。併合解析では、CTCAE グレード 1 を軽度、グレード 2 を中等度、グレード 3 以上を重度に分類した。002 試験及び 003 試験では、治験責任医師が有害事象を軽度、中等度及び重度のいずれかに分類した。同一事象を 2 回以上発現した被験者については、重症度の最も高い事象を 1 回発現したものとしてカウントした。

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

プラセボ対照データでは、重症度が重度の有害事象はギボシラン群で 8 例 (16.7%)、プラセボ群で 5 例 (10.9%) に認められた ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.4.1 参照)。

AHP 患者の大部分は、ヘミン投与のために静脈カテーテルが長期留置されており、関連する合併症 (感染症、血栓症) を有している。2 例以上に発現した重度の有害事象は医療機器関連感染のみであり、ギボシラン群の 2 例 (4.2%) (被験者番号 ■■■■■、■■■■■ [いずれも AIP 患者]) 及び

プラセボ群の1例(2.2%) (被験者番号 [AIP 患者]) に認められた([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。さらに、プラセボ群の当該被験者(被験者番号 [AIP 患者]) には、静脈ポートの表皮ブドウ球菌感染に続発した重度の敗血症性ショックが発現した。重度の医療機器関連感染はいずれも、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断され、投与中断に至らなかった。いずれの事象もヘミン投与に使用する CVC の長期留置に関連する感染症であった。重度の医療機器関連感染のうち、2例(被験者番号 [AIP 患者]、[AIP 患者]) に認められた2件は重篤であったが、いずれも抗生物質投与後に消失した([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.5 参照)。

治験薬との因果関係のある重度の有害事象は、ギボシラン群で3例(6.3%)、プラセボ群で1例(2.2%) に認められた(表 2.7.4.2-1)。ギボシラン群の内訳は、無力症が1例(被験者番号 [AIP 患者])、鉄過剰が1例(被験者番号 [AIP 患者]) 及び頭痛が1例(被験者番号 [AIP 患者]) であった。いずれの有害事象も非重篤であり、治験薬の投与中断、治験薬の投与中止又は治験中止に至らなかった([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。プラセボ群の内訳は、リパーゼ増加が1例(被験者番号 [AIP 患者]) であった。本事象は非重篤であり、治験薬の投与中断、治験薬の投与中止又は治験中止に至らなかった。リパーゼ増加の詳細を 2.7.4.3.4 項に示す。

以上に加え、プラセボ対照データでギボシラン群の1例(被験者番号 [AIP 患者]) に重度かつ非重篤な有害事象として悪心及び嘔吐が認められ、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。これらの有害事象は治験薬の用量変更に至らなかった。これらの有害事象は 003 試験 CSR1 に含まれていないが、003 試験 CSR1 用のデータベース固定後に追加され、003 試験 CSR2 に含まれている([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.9.7.1 参照)。

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、有害事象の大部分の重症度が軽度又は中等度であった。重度の有害事象は33例(29.7%) に認められ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.2.3 参照)、このうち9例は 003 試験の二重盲検期間に重度の有害事象が発現した被験者であった(2.7.4.2.1.1 (4) 1) 項)。2例以上に発現した重度の有害事象は、医療機器関連感染(3例[2.7%])、並びに悪心、嘔吐、無力症、インフルエンザ、鉄過剰及び医療機器破損(各2例[1.8%]) であった。重度の有害事象の大部分が、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された重度の有害事象は1例(被験者番号 [AIP 患者]) に認められた無力症1件であった。治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された重度の有害事象は、1例(被験者番号 [AIP 患者]) に認められた無力症1件、2例(被験者番号 [AIP 患者]、[AIP 患者]) [いずれも AIP 患者]) それぞれに認められた悪心及び嘔吐(各2件)、並びに1例(被験者番号 [AIP 患者]) に認められた鉄過剰1件であった([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。

(5) 有害事象と治験薬の因果関係

治験責任医師が、各試験の治験期間中に発現した各有害事象と治験薬との因果関係を評価した。治験責任医師によって「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象」とした。

国内申請用に、治験責任医師が治験薬と「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」として解析した結果については2.7.4.2.2項に示す。

ギボシラン投与による ADR の詳細を 2.7.4.5.9 項に示す。

1) プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

プラセボ対照データでは、治験薬との因果関係のある有害事象はギボシラン群で 22 例（45.8%）、プラセボ群で 12 例（26.1%）に認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.10.1 参照）。治験薬との因果関係のある有害事象の大部分は各投与群で 1 例のみに認められた。ギボシラン群で 10%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、悪心（8 例 [16.7%]）及び注射部位反応（7 例 [14.6%]）であった。これらの事象はすべて非重篤であり、治験薬の投与中止又は治験中止に至らなかった。プラセボ群で 10%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象はギボシラン群で 3 例（6.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。ギボシラン群で認められた重篤な有害事象は発熱、肝機能検査異常及び慢性腎臓病であり、それぞれ 1 例（2.1%）に認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.11.1 参照）。なお、重篤な発熱は、その後に治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」に変更された（2.7.4.2.1.3（1）項）。重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3 項に示す。

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、治験薬との因果関係のある有害事象は 76 例（68.5%）に認められ、このうち 21 例は 003 試験の二重盲検期間に治験薬との因果関係のある有害事象が発現した被験者であった（2.7.4.2.1.1（5）1）項）。併合データで 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある有害事象は、注射部位反応（30 例 [27.0%]）、悪心（20 例 [18.0%]）、疲労（12 例 [10.8%]）、注射部位紅斑（8 例 [7.2%]）、並びに嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛及び無力症（各 7 例 [6.3%]）であり（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.3.1 参照）、プラセボ対照データで発現割合の高かった有害事象と同様であった。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象は 4 例に認められ、PT 名はアナフィラキシー反応、肝機能検査異常、慢性腎臓病及びトランスアミナーゼ上昇（各 1 例）であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.2 参照）。重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3 項に示す。

2.7.4.2.1.2 死亡

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

プラセボ対照データでは、死亡は報告されなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.2.1 参照）。

（2） 併合データ

ギボシランの臨床開発プログラムでは、20 年 月 日時点で 1 例の死亡が報告された（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.3 参照）。001 試験 C で認められ、本被験者（3 歳 [AIP 患者]）は出血性脾炎

のため死亡した。本事象は治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。本被験者の叙述を以下に示す(詳細な叙述については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、14.3.3 項を参照のこと)。

被験者の叙述

本被験者(被験者番号 ████████)は、ポルフィリン症発作による毎月の入院、AIP に起因する四肢麻痺、肥満、高血圧、脂肪肝及びエンテロバクター菌血症などの複雑な病歴を有していた。3 回目のギボシラン投与前に悪心を訴え、投与前に実施した臨床検査(投与前に結果は得られず)で、ALP 増加($2.4 \times \text{ULN}$)、ALT 増加($3.9 \times \text{ULN}$)、血中尿素窒素(BUN) / CR 増加($56 \text{ nmol/L}/1.7 \text{ mg/dL}$)及び白血球数増加($13000/\mu\text{L}$)が認められた。悪心が持続し、6 日後に被験者は心窩部痛の悪化及び嘔吐を訴え救急外来を受診した。コンピュータ断層撮影の結果及びリパーゼ増加(1242 U/L)は急性膵炎の所見と一致し、被験者は入院した。重度の急性膵炎への進行リスク増大に関連する複数の顕著な臨床所見及び臨床検査所見が認められ、その所見は肥満、白血球数増加、BUN 増加、CR 増加、低血糖、低カルシウム血症及び重度乳酸アシドーシスなどであった。腹部超音波画像では胆嚢胆泥及び 4 mm の膵管拡張が認められた。

入院中に慢性腎不全の急性増悪、肺血栓塞栓症の発現による右室機能の重度低下及び播種性血管内凝固などの多臓器不全を併発した。肺塞栓症に対するヘパリン投与中にヘマトクリットが 30% から 13% に減少した。低血圧が発現し、複数の昇圧剤及び血液製剤で治療しても効果が認められなかった。その後、無脈性電気活動及び心停止が認められ、死亡に至った。死因は出血性ショック及び肺血栓塞栓症に起因する右心不全を併発した膵炎である可能性が高いと報告された。剖検の結果、急性出血性膵炎、肺塞栓症疑い、脂肪肝疑い及び軽度の冠動脈疾患が報告された。

治験責任医師は、本被験者の複雑な病歴、複数の交絡因子、診察時に認められた胆泥を考慮し、本重篤な有害事象(出血性膵炎)を治験薬と「おそらく関連なし」と判断した。療養施設での介護を要する四肢麻痺を伴う既存の慢性的衰弱、治療及び入院の遷延、並びに右心不全に至る急性血栓塞栓症(膵炎、肥満、四肢麻痺による運動抑制、感染した CVC 除去のための直近の入院などの複数の血栓症リスク因子を有していた)に起因する合併症などから臨床経過は不良であった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

プラセボ対照データでは、重篤な有害事象はギボシラン群で 10 例 (20.8%)、プラセボ群で 4 例 (8.7%) に認められた(表 2.7.4.2-5)。発現割合に投与群間で差が認められたが、特定の SOC 及び PT ではなかった。

いずれの投与群でも、3 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった(表 2.7.4.2-5)。ギボシラン群で 2 例に発現した重篤な有害事象は慢性腎臓病(被験者番号 ████████、██████ [いずれも AIP 患者])のみであり([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)、プラセボ群では重篤な慢性腎臓病は認められなかった。重篤な慢性腎臓病が認められたギボシラン群の 2 例は、慢性腎疾患及び高血圧の病歴を有しており、eGFR 減少を精査(腎生検を含む)するために入院した。いずれの事象も治験薬の投与中断、治験薬の投与中止又は治験中止には至らなかった([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。これらの重篤な慢性腎臓病の詳細を 2.7.4.2.1.5 (4) 項に示す。

プラセボ群で2例に認められた重篤な有害事象は医療機器関連感染(被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED] [いずれも AIP 患者])及び敗血症/敗血症性ショック(被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED] [いずれも AIP 患者])であった(表 2.7.4.2-5、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1 参照)。ギボシラン群では、1例(被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者])に重篤な医療機器関連感染が認められたが、重篤な敗血症/敗血症性ショックは認められなかった。プラセボ群で2例に認められた重篤な有害事象はすべて治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断され、抗生物質投与後に消失した。1例(被験者番号 [REDACTED])に認められた重篤な敗血症性ショックは表皮ブドウ球菌性菌血症に続発した事象であり、別の重篤な有害事象として報告された CVC の表皮ブドウ球菌感染よりも前に報告された([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。2.7.4.2.1.1 (4) 1) 項に示したとおり、AHP 患者ではヘミン投与に使用する CVC に関連する医療機器関連感染が発現することが知られている。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象はギボシラン群で2例(4.2%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。ギボシラン群で認められた治験薬との因果関係のある重篤な有害事象は肝機能検査異常及び慢性腎臓病であり、それぞれ1例(2.1%)に認められた([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照)。このうち1例(被験者番号 [REDACTED] [VP 患者])に認められた重篤な肝機能検査異常は、ALT が ULN の8倍を上回り、治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致したため、治験薬の投与中止に至った([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.3.1 参照)。本被験者の詳細を2.7.4.3.2項に示す。また、1例(慢性腎臓病の病歴を有する AIP 患者)に認められた重篤な慢性腎臓病では、慢性腎臓病の増悪とともに CR 及び BUN の増加、eGFR 減少を伴った。本被験者の詳細を2.7.4.3.5項に示す。

プラセボ対照データで認められた重篤な発熱は、003 試験 CSR1 では治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断されたが(表 2.7.4.2-1)、003 試験 CSR1 用のデータベース固定後に、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」に変更された([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.9.7.1 参照)。

これらの被験者の叙述については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

表 2.7.4.2-5 003 試験（プラセボ対照データ）：SOC 及び PT 別の重篤な有害事象
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
重篤な有害事象	4 (8.7)	10 (20.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	1 (2.1)
発熱	1 (2.2)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	3 (6.5)	2 (4.2)
医療機器関連感染	2 (4.3)	1 (2.1)
大腸菌性尿路感染	1 (2.2)	0
胃腸炎	0	1 (2.1)
敗血症	1 (2.2)	0
敗血症性ショック	1 (2.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	0
仙骨骨折	1 (2.2)	0
臨床検査	0	1 (2.1)
肝機能検査異常	0	1 (2.1)
代謝および栄養障害	0	1 (2.1)
低血糖	0	1 (2.1)
精神障害	0	1 (2.1)
大うつ病	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	0	2 (4.2)
慢性腎臓病	0	2 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.1)
喘息	0	1 (2.1)
外科および内科処置	0	1 (2.1)
疼痛管理	0	1 (2.1)

Abbreviations: OLE=open-label extension; PT=preferred term; SOC=system organ class.

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

注：OLE 期間に移行した被験者では治験薬の初回投与から OLE 期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象を示す。二重盲検期間に投与を中止した被験者では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現若しくは悪化した有害事象、又は治験薬との因果関係のあるすべての有害事象を示す。

注：SOC 及び SOC 内の PT をアルファベット順に示す。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.1.3.1

(2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、重篤な有害事象が 32 例 (28.8%) に認められた ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.4 参照)。このうち 10 例には 003 試験の二重盲検期間 (2.7.4.2.1.3 (1) 項)、他の被験者には 003 試験の OLE 期間又は 001C/002 試験で重篤な有害事象が認められた。4 例には、003 試験の二重盲検期間と OLE 期間の両期間で重篤な有害事象が認められた ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.2 参照)。

重篤な有害事象の大部分は、それぞれ 1 例での発現であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、発熱、尿路感染、慢性腎臓病、腹痛、インフルエンザ及び医療機器破損 (各 2 例 [1.8%]) であった ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.4 参照)。データカットオフ時点で重篤な有害事象の大部分が消失していた ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.2 参照)。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象が 4 例に認められた ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.2 参照)。このうち 2 例の重篤な有害事象 (肝機能検査異常、慢性腎臓病) は 003 試験の二重盲検期間に発現し (2.7.4.2.1.3 (1) 項)、1 例 (被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者]) の重篤な有害事象 (トランスアミナーゼ上昇) は 003 試験の OLE 期間に発現した (2.7.4.3.2 項)。他の 1 例 (被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者]) の重篤な有害事象 (アナフィラキシー反応) は 002 試験に発現し、治験薬の投与中止及び治験中止に至った (2.7.4.2.1.5 (1) 項) ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.2 参照)。

臨床試験で重篤な有害事象が認められたすべての被験者の叙述については各 CSR ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、14.3.3 項、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、14.3.3 項、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項) を参照のこと。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象を、それぞれ 2.7.4.2.1.4 (1) 項、2.7.4.2.1.4 (2) 項及び 2.7.4.2.1.4 (3) 項に示す。

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

プラセボ対照データでは、治験薬の投与中止に至った有害事象はギボシラン群で 1 例 (2.1%) に認められ、プラセボ群では認められなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.16.1 参照)。

- 被験者番号 [REDACTED] : 3 歳 [REDACTED] VP 患者。Day 93 に肝機能検査異常を発現し、重篤な有害事象として報告された。ALT が ULN の 9.9 倍に増加し、治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致したため、治験薬の投与を中止した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.1 参照)。本事象は治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致したことによって OLE 期間でのギボシラン投与再開が不可となったため、本被験者は二重盲検期間を完了後に治験を中止した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.1.1.1 参照)。本事象の詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。本被験者の叙述については [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

プラセボ対照データでは、他に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象が4例(3.6%)に認められた([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.5 参照)。003 試験の1例(被験者番号 [REDACTED] [VP 患者])は、治験実施計画書で規定した投与中止基準に合致する ALT 増加が認められたため、二重盲検期間中にギボシランの投与を中止した(2.7.4.2.1.4 (1) 1) 項)。001 試験 C の1例(被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者])は出血性膀胱炎が発現し、死亡に至ったため、治験薬の投与中止となった(2.7.4.2.1.2 項)。002 試験の1例(被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者])は、重篤なアナフィラキシー反応が発現したため、治験薬の投与を中止した(2.7.4.2.1.5 (1) 項)。003 試験の1例(被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者])は、OLE 期間に薬剤過敏症が発現したため、ギボシランの投与を中止した(2.7.4.2.1.5 (1) 項)。

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

(2) 治験薬の投与中断に至った有害事象

予定の治験薬投与が行われなかった場合又は治験薬の投与が予定の投与時期の範囲を超えて延期となった場合、治験薬の投与中断として扱った。

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

プラセボ対照データでは、治験薬の投与中断に至った有害事象はギボシラン群で2例(4.2%)に認められ、プラセボ群では認められなかった([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.15.1、Listing 16.2.7.1 参照)。これらの被験者について以下に示す。治験薬未投与については2.7.4.1.3.1 項に示す。

- 被験者番号 [REDACTED] : 5 歳 [REDACTED] AIP 患者。二重盲検期間にギボシラン 2.5 mg/kg を4回投与された後、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の2件(いずれも非重篤)を発現した([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.1 参照)。本事象は、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき、治験薬の投与中断に至った。OLE 期間に 1.25 mg/kg の用量でギボシラン投与が再開され、データカットオフ日(20 年 月 日)まで継続された。本被験者の詳細を2.7.4.3.2 項に示す。本被験者の叙述については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。
- 被験者番号 [REDACTED] : 6 歳 [REDACTED] AIP 患者。慢性腎臓病の病歴を有しており、二重盲検期間中の Day 29 (ギボシラン 2.5 mg/kg を2回投与された後)に非重篤な慢性腎臓病を発現し、治験責任医師の判断によって投与が中断された([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.1 参照)。その後、2.5 mg/kg の用量でギボシランの投与が再開され、データカットオフ日(20 年 月 日)まで継続された。本被験者の詳細を2.7.4.3.5 項に示す。

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、治験薬の投与中断に至った有害事象が10例(9.0%)に認められた([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.6 参照)。治験薬の投与中断に至った有害事象は、003 試験の二重盲検期間で2例に発現し(2.7.4.2.1.4 (2) 1) 項)、併合データで新たに8例に発現した。10例

のうち、1例（被験者番号 [REDACTED]、2.7.4.2.1.4 (2) 1) 項）を除くすべての被験者が割付けられた用量で投与を再開した。

003 試験の2例は、OLE 期間に重篤な有害事象が発現し、治験薬の投与を中断した。

- 被験者番号 [REDACTED]：ギボシラン／ギボシラン群の HCP 患者であり、OLE 期間に重篤な尿路感染が発現し、ギボシランの投与が中断された。詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.2.3.1 項を参照のこと。
- 被験者番号 [REDACTED]：プラセボ／ギボシラン群の AIP 患者であり、OLE 期間にトランスアミナーゼ上昇が2件（1件は重篤、1件は非重篤）発現し、ギボシランの投与が2回中断された。これらの事象の詳細を2.7.4.3.2.2 項に示す。

これら2例の被験者の叙述については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

併合データで他に新たに6例に非重篤な有害事象が発現し、治験薬の投与を中断した。

- 被験者番号 [REDACTED]：4歳 [REDACTED] AIP 患者。001 試験 C でプラセボを投与され、002 試験でギボシラン 5.0 mg/kg の3ヵ月に1回（Q3M）投与を開始し、その後治験実施計画書の改訂に伴い 2.5 mg/kg QM 投与に切り替えた。002 試験で非重篤な気管支炎が発現し、ギボシランの投与中断に至った（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）。
- 被験者番号 [REDACTED]：5歳 [REDACTED] AIP 患者。001 試験 C でギボシラン 5.0 mg/kg Q3M を投与され、002 試験で 2.5 mg/kg QM を投与された。002 試験の Day 122 及び Day 332 に中等度の ISR を発現し、ギボシランの投与中断に至った（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）。その後、ギボシラン投与による明らかな効果が認められなかったため、ギボシランの投与を中止した。（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.2.3.2 項参照）。
- 被験者番号 [REDACTED]：3歳 [REDACTED] AIP 患者。003 試験のギボシラン／ギボシラン群。慢性腎臓病、高血圧及び高血圧クリーゼの病歴を有しており、Day 84 に重篤な慢性腎臓病の増悪が発現した（本事象の詳細については2.7.4.2.1.3 (1) 項に示す）。その後、OLE 期間に、非重篤な慢性腎臓病の増悪が発現し、ギボシランの投与が2回中断された。本被験者の詳細を2.7.4.2.1.5 (4) 項に示す。
- 被験者番号 [REDACTED]：4歳 [REDACTED] AIP 患者。003 試験のプラセボ／ギボシラン群。OLE 期間に疲労の増悪及び悪心の増悪（いずれも非重篤）が発現し、ギボシランの投与中断に至った（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照）。本被験者は Day 425 に治験の中止を選択し、この時点でこれらの有害事象は消失していなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.1.1.1 参照）。詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.2.3.1 項を参照のこと。
- 被験者番号 [REDACTED]：4歳 [REDACTED] AIP 患者。003 試験のプラセボ／ギボシラン群。Day 309 に非重篤な中毒性脳症を発現し、ギボシランの投与中断に至った。治験責任医師は、本事象はベンラファキシンの投与に続発したものと推測したが、ギボシラン投与がベンラファキシンの代謝及びオキシコドンとの併用に影響を与えた可能性もあるとした（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）。Day 381 に2回目の非重篤な中毒性脳症が発現し、ギボシランの投与が中断された。詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.2.3.1 項を参照のこと。
- 被験者番号 [REDACTED]：3歳 [REDACTED] AIP 患者。003 試験のプラセボ／ギボシラン群。Day 169 にギボシランを初回投与された後の Day 183 に非重篤な全身性そう痒症が発現し、ギボシランの投

与が中断された ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照)。Month 10 来院後、治験薬の服薬不遵守のためギボシランの投与が中止された ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.1.1.1 参照)。詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.2.3.1 項を参照のこと。

(3) 治験中止に至った有害事象

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

1 例 (被験者番号 ■■■■■) は、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき、OLE 期間でのギボシラン投与再開が不可となったため、二重盲検期間完了後に治験を中止した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.17.1、Listing 16.2.7.1 参照) (2.7.4.2.1.4 (1) 項)。

003 試験の二重盲検期間に治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、治験中止に至った有害事象が 3 例 (2.7%) に認められた ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.7、Listing 1.1 参照)。

- ・被験者番号 ■■■■■ : 3 歳 ■■■■■ VP 患者。003 試験の二重盲検期間で ALT が ULN の 8 倍超に増加したため、二重盲検期間完了後に治験を中止した。本被験者の詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。
- ・被験者番号 ■■■■■ : 3 歳 ■■■■■ AIP 患者。001 試験 C で重篤な出血性膵炎が発現し、死亡に至った。本被験者の詳細を 2.7.4.2.1.2 項に示した。
- ・被験者番号 ■■■■■ : 2 歳 ■■■■■ AIP 患者。002 試験で重篤なアナフィラキシー反応が発現したため、治験を中止した。本被験者の詳細を 2.7.4.2.1.5 (1) 項に示す。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

薬効分類、非臨床試験での所見、ギボシランの作用機序及び AHP の発症に関連する病態生理に基づいて設定した注目すべき有害事象を本項で考察する。注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-6 に示す。

表 2.7.4.2-6 注目すべき有害事象

Area of Clinical Interest	Section
アナフィラキシー反応及び過敏症	Section 2.7.4.2.1.5 (1)
注射部位反応 (ISR)	Section 2.7.4.2.1.5 (2)
肝障害	Section 2.7.4.2.1.5 (3)
腎障害	Section 2.7.4.2.1.5 (4)
皮膚および皮下組織障害	Section 2.7.4.2.1.5 (5)
膵炎	Section 2.7.4.2.1.5 (6)
悪性腫瘍	Section 2.7.4.2.1.5 (7)

(1) アナフィラキシー反応及び過敏症

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

全体で1例に1件の治験薬との因果関係のあるアナフィラキシー反応が認められた。本被験者はアレルギー性喘息及びアトピーの病歴を有しており、本事象は治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。ギボシランの臨床開発プログラムでは、他に治験薬との因果関係のあるアナフィラキシー反応及び重症度が重度の過敏症は認められなかった。PT「薬物過敏症」又は「過敏症」に該当し、かつ治験薬との因果関係のある有害事象が3例に認められた。これらの事象の重症度は軽度又は中等度であった。1件の薬物過敏症がギボシランの投与中止に至り、その他の事象は投与を継続したまま消失した。

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

プラセボ対照データで、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象は認められなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.23.1 参照)。

SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象として、喘息の病歴を有するギボシラン群の1例 (被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者]) に重度かつ重篤な喘息が認められた ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項 [叙述]、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.10.1、Listing 16.2.9.4 参照)。本被験者には上気道感染も認められ、インフルエンザ A 型及び B 型のいずれの検査も陽性であった。喘息は消失し、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。

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

SMQ「過敏症」に該当する有害事象が、ギボシラン群で 14 例 (29.2%)、プラセボ群で 6 例 (13.0%) に認められた ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.10.3 参照)。この発現割合の投与群間差は主に SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現割合の差 (ギボシラン群で 9 例 [18.8%]、プラセボ群で 2 例 [4.3%]) によるものであった。これらの皮膚関連有害事象はすべて非重篤であり、治験薬の投与中断又は治験薬の投与中止に至らなかった。これらの皮膚関連有害事象の大部分の重症度は軽度であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.9.4 参照)。また、アナフィラキシー又は即時型過敏症の特徴を示す事象は認められなかった。皮膚関連有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5 (5) 項に示す。

SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象に加えて、ギボシラン群及びプラセボ群の各 1 例 (被験者番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]) に薬物過敏症 (PT) が認められた。いずれの有害事象も治験薬以外の薬剤 (それぞれプロポリス及び抗生物質) に対するアレルギー反応であり、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象が 1 例 (0.9%) に認められた ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.11 参照)。本被験者に、002 試験で重篤なアナフィラキシー反応が発現した (2.7.4.2.1.3 項)。本事象について以下に示す。

- 被験者番号 [] : 2 歳 [] AIP 患者。複数の過敏症（アレルギー性喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、ラテックス曝露後の顔面浮腫など）の病歴を有しており、002 試験の Day 1 にギボシラン 2.5 mg/kg の初回投与を受けた後、重度かつ重篤なアナフィラキシー反応が発現した（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.4.3.1、Listing 16.2.4.3.2、[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.6 参照）。本事象は、治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。本被験者は 001 試験 C でギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 投与を計 2 回受け、001 試験 C の最終投与日と 002 試験の初回投与日との間隔が約 4 ヶ月であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.2 参照）。ギボシラン投与後 3 分以内に、注射部位に蕁麻疹が発現して四肢に広がり、更に顔面腫脹及び低血圧が発現した。気道障害の症状は認められなかった。エピネフリン、静注輸液、ステロイド及び抗ヒスタミン薬による治療を受けた後、アナフィラキシー反応は消失した。同日、被験者は退院した。ADA（免疫グロブリン [Ig] M、IgG 及び IgE を含む）検査結果は陰性であった。治験薬の投与が中止され、本被験者は治験を中止した。本被験者の叙述については[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象が 3 例に認められ、その内訳はアナフィラキシー反応（被験者番号 [] [002 試験]、前述）、喘息（被験者番号 [] [003 試験の二重盲検期間]、2.7.4.2.1.5 (1) 1 項）、並びに血管浮腫及び蕁麻疹（被験者番号 [] [002 試験]）であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.16、Listing 1.6 参照）。アナフィラキシー反応は治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断され、その他の事象は治験責任医師によって「おそらく関連なし」（血管浮腫及び蕁麻疹）又は「関連なし」（喘息）と判断された（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照）。血管浮腫及び蕁麻疹を発現した被験者について以下に示す。

- 被験者番号 [] : 4 歳 [] AIP 患者。季節性アレルギー、血管浮腫及び蕁麻疹の病歴を有しており（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.4.3.1、Listing 16.2.4.3.2 参照）、002 試験の Day 88 に非重篤かつ重度の血管浮腫及び蕁麻疹が発現した（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.6 参照）。本被験者には、001 試験 C のプラセボ投与中にそう痒症が認められた（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Listing 16.2.7.1.2 参照）。本被験者はギボシラン 5.0 mg/kg を 3 回投与されており、直近の投与日は Day 64 であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）。Day 25～29 に中等度の皮膚感染、Day 25～31 にグルテンに対するアレルギー反応、Day 27～29 に両手の腫脹、Day 37～41 に注射部位紅斑、Day 65～78 に乾草に対するアレルギー反応（蕁麻疹及び血管浮腫を含む）が認められた（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.6、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。Day 88 に手、腕及び脚の血管浮腫及び蕁麻疹が認められた。Day 93 にギボシラン 5.0 mg/kg を投与された。これらの有害事象はジフェンヒドラミン投与によって Day 114 に消失し、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。これらの事象によってギボシランの投与は中断されず、本被験者は治験を継続した。その後、002 試験でギボシラン 2.5 mg/kg を 27 回投与されたが、血管浮腫の再発は認められなかった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）。Day 510 に非重篤かつ中等度の蕁麻疹が発現した。本事象は 4 日以内に消失し、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。

SMQ「過敏症」に該当する有害事象が 39 例（35.1%）に認められた（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.18 参照）。これらの大部分（28 例 [25.2%]）が SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象

であった。皮膚関連有害事象の大部分の重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。これらの皮膚関連有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5 (5) 項に示す。また、3 例に注射部位皮膚炎、注射部位発疹又は注射部位蕁麻疹が認められた。

皮膚および皮下組織障害に加えて、薬物過敏症 (PT) が 5 例に認められた ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。このうち 3 例に認められた薬物過敏症は治験薬以外の薬剤 (003 試験の二重盲検期間の 1 例 [被験者番号 ■■■■■] がプロポリス、002 試験の 1 例 [被験者番号 ■■■■■] がベンラファキシン、003 試験の OLE 期間の 1 例 [被験者番号 ■■■■■] が鉄剤) に対する反応であり、治験薬と「関連なし」と判断された。他の 2 例に認められた薬物過敏症は 003 試験の OLE 期間に発現し、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断された。

- ・ 被験者番号 ■■■■■ : 4 歳 ■■■■■ AIP 患者。003 試験のプラセボ/ギボシラン 1.25 mg/kg 群。病歴として喘息、オピオイド及びスマトリブタンに対する薬物過敏症、アセトアミノフェン/ヒドロコドン及びヒドロモルフォンによって誘発されるそう痒症、複数のアレルギー (食物、節足動物の針、季節性)、並びにトリプターゼ増加を有していた (詳細については [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.2.3.2 項参照)。Day 309 の 6 回目のギボシラン投与から約 1 分後に過敏症反応が認められた。症状は、口内の苦み、呼吸困難、一過性の顔面紅斑、腫のそう痒症、悪心及び嘔吐、並びに全般性頭痛であった。Day 309 にトリプターゼ値の増加が認められた ($152 \mu\text{g/L}$ [基準範囲: $<11 \mu\text{g/L}$])。被験者はパラセタモール及びオンダンセトロンを投与され、本事象は消失した。治験責任医師によって、本事象はアレルギー性反応及び ISR ではないと判断された。ベースライン時のトリプターゼ増加に対して精密検査の実施が推奨されたため、本事象後のギボシランの投与が中断された。その後、本被験者は血液専門医及びアレルギー専門医の診察を受けた。トリプターゼは増加を続け (Day 336 で $21.3 \mu\text{g/L}$ 、Day 384 で $23.4 \mu\text{g/L}$)、この増加の継続は肥満細胞活性化症候群又は家族性高トリプターゼ血症症候群によるものと考えられた。しかし、骨髓検査の結果は全身性肥満細胞症を示唆しなかった。治験依頼者は、独立した他のアレルギー専門医と相談の上、遺伝性高トリプターゼ血症と診断することが最も適切であると考えた。遺伝性高トリプターゼ血症と診断することで、被験者の慢性的なトリプターゼ増加及び病歴 (薬剤 [オピオイド、スマトリブタン] 及び昆虫毒に対するアレルギー反応) が説明できた。本試験でのギボシランの投与の中止が推奨された。将来的にギボシランの投与が求められる場合は、アレルギー専門医の管理下でギボシランの投与を行うことが推奨された。003 試験のデータカットオフ日後に、本被験者は治験を中止した。本被験者の叙述については [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。
- ・ 被験者番号 ■■■■■ : 3 歳 ■■■■■ AIP 患者。003 試験のプラセボ/ギボシラン 1.25 mg/kg 群であり、本被験者は疾患コントロール不十分のため、Month 13 に 2.5 mg/kg QM へ増量された。Day 456 の 4 回目のギボシラン 2.5 mg/kg 投与から約 50 分後に、全身のそう痒感と発赤を伴う非重篤な薬物過敏症が発現した。ロラタジンによる治療を受け、同日に本事象は消失した。Day 484 の 5 回目のギボシラン 2.5 mg/kg 投与から約 20 分後に、手足に限局したそう痒感と発赤を伴う非重篤な薬物過敏症が発現した。被験者は塩酸ジフェンヒドラミンを投与され、同日に本事象は消失した。これら 2 件の薬物過敏症は、いずれもギボシランの投与変更に至らず、

治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。データカットオフ日時点で、被験者はギボシランを更に2回投与されたが、再発は認められなかった。本被験者の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.2.3.2 項を参照のこと。

002 試験の1例に3件の過敏症が認められ、すべて治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。本被験者について以下に示す。

- 被験者番号 [] : 4 歳 [] AIP 患者。花粉アレルギー及び寒冷/運動誘発性喘息の病歴を有していた ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Listing 16.2.4-5.2 参照)。001 試験 C でプラセボ群に割り付けられ、Day 1 のプラセボ投与後に過敏症 (医師記載用語: アレルギー反応) が発現した ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Listing 16.2.7-1.2 参照)。本事象の重症度は軽度であり、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。経口抗ヒスタミン薬による治療を受け、本事象は消失した ([5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Listing 16.2.8-1.2 参照)。本被験者は 002 試験でギボシラン 5 mg/kg Q3M 投与を受け、Day 269、Day 302 及び Day 337 に過敏症 (医師記載用語: 治験薬投与後のアレルギー反応) が計 3 件発現した ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。これらの過敏症の重症度はすべて軽度又は中等度であり、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断され、発現後 2~4 日以内に消失した。経口抗ヒスタミン薬及びベタメタゾンによる治療が行われた ([5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.4.4 参照)。本被験者には、治験期間中に全身性そう痒症 (Day 375)、発疹 (Day 424) 及び紅斑 (Day 542) も認められた ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。これらの事象の重症度はすべて軽度であり、治験薬投与を変更することなく消失した。本被験者には ISR も発現し、抗ヒスタミン薬及びロイコトリエン拮抗薬による治療を受けた ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.4.4 参照)。本被験者の叙述については[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

3) 要約

重症度が重度かつ治験薬との因果関係のあるアナフィラキシー反応が、喘息及びアトピーの病歴を有するギボシラン投与被験者 1 例に認められた。治験薬との因果関係のある薬物過敏症又は過敏症が 3 例に認められ、このうち 1 例の被験者は当該事象のため治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与を中止した被験者には過敏症反応の病歴があり、過敏症反応を起こしやすい基礎疾患 (遺伝性高トリプターゼ血症と考えられる) を有していることが判明したため、将来的なギボシランの投与にはアレルギー専門医による管理が必要とされた。他の 1 例では重症度が軽度又は中等度の過敏症が複数回発現し、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断されたが、ギボシランの投与は継続された。ギボシランの臨床開発プログラムでは、他に治験薬との因果関係のあるアナフィラキシー反応及び重度の過敏症は認められなかった。

ギボシランに対する重度の過敏症 (アナフィラキシーなど) が認められる患者に対して、ギボシランは禁忌である。患者の過敏症の徴候及び症状をモニタリングし、アナフィラキシー又は重度の過敏症が認められた場合には、ギボシランの投与を中止しなければならない。

(2) 注射部位反応 (ISR)

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

ギボシランの臨床開発プログラムを通して認められた ISR の重症度はすべて軽度又は中等度であり、非重篤であった。また、治験薬の投与の中止又は治験中止に至った ISR は認められなかった。

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

プラセボ対照データでは、HLT「注射部位反応」に該当する有害事象 (ISR) はギボシラン群で 12 例 (25.0%) に認められ、プラセボ群では認められなかった。ギボシラン投与回数は計 279 回であり、このうち 20 回 (7.2%) で ISR が報告された。ギボシラン群で 2 例以上に発現した ISR の徴候及び症状は、注射部位紅斑 (8 例 [16.7%])、注射部位疼痛 (3 例 [6.3%]) 及び注射部位そう痒感 (2 例 [4.2%]) であった (表 2.7.4.2-7)。重症度が中等度の ISR が 1 例 (被験者番号 [AIP 患者]) に 1 件 (注射部位そう痒感の症状を伴う注射部位反応であり、ジフェンヒドラミンによって治療された) 認められ、その他の ISR の重症度はすべて軽度であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。重篤な有害事象、又は治験薬の投与中断若しくは投与中止に至った有害事象としての ISR は認められず、大部分の ISR は治療を必要としなかった。ISR は二重盲検期間を通して発現し、経時的な増加はみられなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.1 参照)。

ギボシラン群の 1 例 (被験者番号 [AIP 患者]) では、Day 58 (Month 2 来院) に以前の注射部位の対側腹部に ISR (紅斑) が認められ、リコール現象の可能性が示唆された ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。本事象の重症度は軽度であり、1 日以内 (Day 59) に消失した。本被験者は二重盲検期間を完了し、OLE 期間でギボシラン投与を継続したが、その後、ISR 及びそのリコール現象は認められなかった。OLE 期間では、データカットオフ日までにギボシラン 2.5 mg/kg を 17 回投与された ([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.5.1 参照)。

表 2.7.4.2-7 003 試験（プラセボ対照データ）：HLT「注射部位反応」に該当する
PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

Category	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
ISR を発現した被験者数 ^a 、例数 (%) / 発現件数	0	12 (25.0)/20 ^b
治験薬投与回数の合計	275	279
ISR の発現を伴った治験薬投与の合計回数	0	20
ISR の発現を伴った治験薬投与の合計回数の割合、%	0	7.2
ISR の徴候及び症状 ^c 、例数 (%) / 発現件数		
注射部位紅斑	0	8 (16.7)/13
注射部位疼痛	0	3 (6.3)/3
注射部位そう痒感	0	2 (4.2)/3
注射部位不快感	0	1 (2.1)/2
注射部位発疹	0	1 (2.1)/1

Abbreviations: CRF=case report form; HLT=high level term; ISR=injection site reactions; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term.

a) 治験責任医師により ISR と判断された有害事象（CRF の別ページに徴候／症状が記載されている）及び MedDRA HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（徴候／症状は収集されていない）を示す。1 件の ISR に複数の徴候及び症状が認められた場合もある。

b) 1 例（被験者番号 ████████）に注射部位皮膚炎の ISR が認められ、その徴候／症状は注射部位紅斑及び注射部位発疹として報告された。

c) 徴候／症状ごとの件数を示す。MedDRA HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（徴候／症状は収集されていない）については PT 別に要約した。そのため、徴候及び症状の合計件数は、ISR の件数よりも多い場合がある。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.1.19.1

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、HLT「注射部位反応」に該当する有害事象（ISR）が 43 例（38.7%）に認められた。ギボシラン投与回数は合計 2138 回であり、このうち 139 回（6.5%）で ISR が報告された。発現割合の高かった（全体の 5%以上）ISR の徴候及び症状は、注射部位紅斑（28 例[25.2%]）、注射部位そう痒感（14 例[12.6%]）、注射部位疼痛及び注射部位発疹（各 11 例[9.9%]）、並びに注射部位腫脹（10 例 [9.0%]）であった（表 2.7.4.2-8）。ISR の重症度はすべて軽度又は中等度であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 3.1 参照）。重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止若しくは治験中止に至った有害事象としての ISR は認められなかった。

リコール現象としての ISR が 3 例に認められた。1 例（被験者番号 ████████）は、003 試験の二重盲検期間にリコール現象としての ISR が発現した（2.7.4.2.1.5 (2) 1) 項）。別の 1 例（被験者番号 ████████[AIP 患者]）は、003 試験の OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与されており、Day 264 に、直近の注射部位及び以前の注射部位で ISR（注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位発疹）

が認められた。本被験者は局所ヒドロコルチゾンゲルの治療を受け、ISRは消失した。その後、軽微なISRも発現したが、他のリコール現象は認められなかった。被験者はギボシランを更に10回投与された（1.25 mg/kg QM 投与3回、2.5 mg/kg QM 投与7回）（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.2.3.3 項参照）。他の1例（被験者番号 █████ [AIP 患者]）は、002 試験の Day 332 に、今回の注射部位及び以前の注射部位で非重篤なISR（注射部位紅斑）及びそのリコール現象が発現した（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 3.1 参照）。本事象の重症度は中等度であり、投与中断後に消失した。本被験者に治験薬の明らかな効果が認められなかったため、治験薬の投与が中止された。リコール現象が認められた被験者の叙述については各 CSR を参照のこと。

表 2.7.4.2-8 併合データ：HLT「注射部位反応」に該当する注射部位の PT 別有害事象
(併合安全性解析対象集団)

Preferred Term	Studies 001C/002 (N=17)	Study 003 (N=94)	Total AHP (N=111)
	n (%) / No. Events	n (%) / No. Events	n (%) / No. Events
ISR を発現した被験者数 ^a	9 (52.9)/36	34 (36.2)/103	43 (38.7)/139 ^b
治験薬投与回数の合計	488	1650	2138
ISR の発現を伴った治験薬投与の合計回数	36	103	139
ISR の発現を伴った治験薬投与の合計回数の割合、%	7.4	6.2	6.5
5 例以上に認められた ISR の徴候及び症状 ^b 、例数 (%) / 発現件数			
注射部位紅斑	7 (41.2)/29	21 (22.3)/66	28 (25.2)/95
注射部位そう痒感	4 (23.5)/11	10 (10.6)/30	14 (12.6)/41
注射部位疼痛	2 (11.8)/3	9 (9.6)/12	11 (9.9)/15
注射部位発疹	2 (11.8)/5	9 (9.6)/22	11 (9.9)/27
注射部位腫脹	2 (11.8)/6	8 (8.5)/22	10 (9.0)/28

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; HLT=High Level Term; ISR=injection site reaction; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term.

注：すべての ISR を MedDRA の PT 別に集計した。同一の有害事象を複数回発現した被験者は、各 PT で1回のみカウントされた。

a) ISR は MedDRA HLT「注射部位反応」に該当するすべての有害事象とした。1 件の ISR に複数の徴候及び症状が認められた場合もある。1 例（被験者番号 █████）では注射部位皮膚炎の ISR が認められ、その徴候／症状は注射部位紅斑及び注射部位発疹として報告された。

b) 徴候／症状ごとの件数を示す。そのため、徴候及び症状の合計件数は、ISR の件数よりも多い場合がある。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 2.15

3) 要約

多く認められた ISR の症状は、注射部位又は注射部位近くの紅斑、疼痛、腫脹及びそう痒であり、それらの症状の大部分は重症度が軽度であった。ISR の重症度はすべて軽度又は中等度であり、非重篤であった。潰瘍及び壊死は報告されなかった。治験薬の投与中止又は治験中止に至った ISR は認められなかった。ISR は投与期間を通して発現し、経時的な増加はみられなかった。リコール現象としての ISR が 3 例に認められたが、投与を継続しても再発しなかった。

ISR のリスクを最小限に抑えるため、注射部位をローテーションすることが推奨される。また、1 回の注射量を 1.5 mL 以下とし、適切な方法で皮下投与することが推奨される。

(3) 肝障害

2.7.4.1.1 項に示したとおり、AHP 患者には肝疾患が併存することが多く、肝疾患はトランスアミナーゼ上昇、線維症、鉄過剰又は肝細胞癌リスク増大として発現することがある^{4,5,6}。ギボシランは肝臓に直接作用すること、また非臨床試験で血清中トランスアミナーゼ及び肝病理組織にいくつかの変化が認められたことから、肝関連有害事象の頻度を評価した。

LFT 値の結果を 2.7.4.3.2 項に示す (>3 × ULN の ALT が認められた被験者の詳細を含む)。

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

プラセボ対照データで、肝関連有害事象（トランスアミナーゼ上昇を特徴とする）の発現割合は、プラセボ群（2.2%）と比較してギボシラン群（12.5%）で高かった。すべての肝関連有害事象は臨床検査値異常であり、重症度は軽度又は中等度であった。プラセボ対照データでは、ギボシラン群の 7 例に ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められ、この増加は主に Month 3～5 でみられた。このうち 1 例は、ULN の 9.9 倍の ALT 増加が認められたため、治験実施計画書で規定した投与中止基準に基づき、治験薬の投与を中止した。別の 1 例は、ULN の 5.4 倍の ALT 増加が認められたため、治験薬の投与を中断した。本被験者は OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg に減量して投与を再開した。ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められたその他の被験者では、ギボシラン投与を継続したが ALT 増加は消失し、順応したことが示唆された。ギボシランの臨床開発プログラムを通して、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

1) プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

003 試験では、ALT が ULN の 2 倍以下及び／又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下の患者（ジルベール症候群を有する患者を除く）は治験参加に適格とされた（表 2.7.4.1-2）。スクリーニング時の ALT が ULN 超かつ ULN の 3 倍以下であった被験者は、ギボシラン群で 10 例（20.8%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.6.1 参照）。

003 試験のベースライン時に SOC「肝胆道系障害」に該当する病歴を有した被験者は、ギボシラン群で 13 例（27.1%）、プラセボ群で 10 例（21.7%）であり、鉄過剰の病歴を有した被験者はギボシラン群で 16 例（33.3%）、プラセボ群で 15 例（32.6%）であった（2.7.4.1.4.1 (2) 項、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.1、Table 14.1.6.3 参照）。ベースライン時の ALT が ULN 超かつ ULN の 3 倍以下であった被験者はギボシラン群で 6 例（12.5%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）あり、AST が ULN 超かつ ULN の 3 倍以下であった被験者はギボシラン群で 5 例（10.4%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）

であった (表 2.7.4.1-8)。ベースライン時の ALT 及び AST が ULN の 3 倍超であった被験者はいなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.6.1、Table 14.3.5.6.3 参照)。

プラセボ対照データでは、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が、ギボシラン群で 6 例 (12.5%)、プラセボ群で 1 例 (2.2%) に認められた (表 2.7.4.2-9、表 2.7.4.2-10)。これらの事象はすべて SOC「臨床検査」に該当する臨床検査値異常であった。ギボシラン群及びプラセボ群ともに、重症度はすべて軽度又は中等度であり、すべての事象は消失した。また、大部分の事象が、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。ギボシラン群の 1 例に認められた肝酵素上昇が治験薬と「おそらく関連なし」、プラセボ群の 1 例に認められた血中ビリルビン増加 2 件が治験薬と「関連なし」と判断された ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。肝関連有害事象の大部分は Month 3～5 に発現し、経時的な増加はみられなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 14.4.3.1 参照)。

ギボシラン群の 1 例 (被験者番号 [REDACTED] [VP 患者]) に重篤な肝機能検査異常が認められ、本事象は治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。本被験者は、治験薬を 3 回投与され、その後 ALT が ULN の 9.9 倍に増加したため、治験実施計画書で規定した投与中止基準に基づき、治験薬の投与が中止された。本被験者は二重盲検期間完了後に治験を中止した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.1 参照)。本事象の詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。

ギボシラン群の 1 例 (被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者]) に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 ($5.4 \times \text{ULN}$) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 ($3.6 \times \text{ULN}$) (いずれも非重篤) が認められ、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき、治験薬の投与が中断された。本被験者は治験薬を 4 回投与されていた ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.5.1 参照)。その後、LFT 値は基準範囲まで回復し、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg QM に減量して投与が再開された。その後、LFT 値異常の再発は認められなかった。本事象の詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。

ギボシラン群の他の 4 例に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加又は肝酵素上昇が認められた (被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]) ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。これらの被験者の ALT は一時的に ULN の 3 倍超に増加したが、治験薬投与が中断又は中止されることなく消失した。これらの被験者の詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。プラセボ群の 1 例 (被験者番号 [REDACTED] [AIP 患者]) に軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められたが、治験薬の投与を変更することなく消失した ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.3.1 参照)。二重盲検期間に ULN の 3 倍超の ALT が認められた被験者の叙述については [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する他の有害事象 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇) はすべて非重篤であり、治験薬投与が中断又は中止されることなく消失し、重症度は軽度又は中等度であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。

LFT 値 (ALT、AST 及びビリルビンを含む) の詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。臨床検査値の解析では、ギボシラン群の 7 例 (14.6%) 及びプラセボ群の 1 例 (2.2%) に、ULN の 3 倍超の ALT 増加が一時的に認められた。これらの増加は主に Month 3～5 にみられた (2.7.4.3.2 項)。前述の肝関連有害事象が認められた被験者に加えて、ギボシラン群の 1 例 (被験者番号 [AIP 患者]) で、二重盲検期間に一過性の ALT 増加 ($>3 \times \text{ULN}$) が認められた。本被験者は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、ALT 増加及び薬剤誘発性肝炎の病歴を有していた。治験責任医師は、本事象を臨床的に重要ではないと判断し、有害事象として報告しなかった。本事象は、本被験者で以前に認められた ALT 増加と同様であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.8.3.1 参照)。本被験者の叙述については [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

表 2.7.4.2-9 003 試験 (プラセボ対照データ) : SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46) n (%) / No. Events	Givosiran (N=48) n (%) / No. Events
SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象	1 (2.2)/5	6 (12.5)/13
臨床検査	1 (2.2)/5	6 (12.5)/13
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)/1	4 (8.3)/6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)/1	3 (6.3)/4
血中ビリルビン増加	1 (2.2)/3	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.1)/1
肝酵素上昇	0	1 (2.1)/1
肝機能検査異常	0	1 (2.1)/1

Abbreviations: OLE=open-label extension; PT=preferred term; SMQ=Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities

(MedDRA) query; SOC=system organ class.

注：狭域検索と広域検索の両方による SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象を示す。

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

注：OLE 期間に移行した被験者では治験薬の初回投与から OLE 期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象、二重盲検期間に投与を中止した被験者では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.1.20.1

表 2.7.4.2-10 003 試験（プラセボ対照データ）：肝関連有害事象が認められた被験者一覧（安全性解析対象集団）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Hepatic Medical History	Hepatic AEs	Serious	Start/Stop Day	Outcome	Relatedness	Description
Givosiran-treated patients							
■■■■ VP/3■■■	Transaminases increased Porphyria-related liver disease	肝機能検査異常	Y	D93/167	Resolved	Possibly related	Maximum ALT elevation 9.9×ULN (Day 118) Study drug discontinued.
■■■■ AIP/5■■■	Iron overload	肝酵素上昇	N	D119/176	Resolved	Unlikely related	Maximum ALT elevation 3.4×ULN (Day 127) Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran.
■■■■ AIP/2■■■	Transaminases increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N	D151/164	Resolved	Possibly related	Maximum ALT elevation 3.7×ULN (Day 151) Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran.
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N	D151/213	Resolved	Possibly related	
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N	D164/185	Resolved	Possibly related	
■■■■ AIP/5■■■	Iron overload	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N	D86/110	Resolved	Possibly related	Maximum ALT elevation 5.4×ULN (Days 86 and 106) Study drug interrupted and restarted at 1.25 mg/kg on Study Day 196.
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N	D86/110	Resolved	Possibly related	
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N	D110/145	Resolved	Possibly related	
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N	D118/145	Resolved	Possibly related	
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	N	D118/224	Resolved	Possibly related	

表 2.7.4.2-10 003 試験（プラセボ対照データ）：肝関連有害事象が認められた被験者一覧（安全性解析対象集団）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Hepatic Medical History	Hepatic AEs	Serious	Start/Stop Day	Outcome	Relatedness	Description
■■■■■ AIP/5■■■	Transaminases increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N	D118/141	Resolved	Possibly related	Maximum ALT elevation 4.0×ULN (Day 118) Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran for remainder of double-blind period.
	Porphyria-related liver disease	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N	D118/141	Resolved	Possibly related	
■■■■■ AIP/5■■■	Hemochromatosis	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N	D85/101	Resolved	Possibly related	Maximum ALT elevation 3.2×ULN (Day 85) Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran.
	Hepatic cirrhosis						
	Iron overload						
	Liver transplant						
Placebo-treated patients							
■■■■■ AIP/3■■■	Transaminases increased	血中ビリルビン増加	N	D16/27	Resolved	Possibly related	Maximum ALT elevation 3.0×ULN (Day 60)
	Porphyria-related liver disease	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N	D60/76	Resolved	Possibly related	Continued dosing with placebo for remainder of double-blind period.
	Gilbert's syndrome	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N	D60/76	Resolved	Possibly related	
	Blood bilirubin increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	N	D60/76	Resolved	Possibly related	
	AST increased	血中ビリルビン増加	N	D77/90	Resolved	Not related	
	ALT increased	血中ビリルビン増加	N	D105/146	Resolved	Not related	

Abbreviations: AE=adverse event; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; D=Day; F=female; M=male; N=no;

NASH=non-alcoholic steatohepatitis; ULN=upper limit of normal; VP=variegate porphyria; Y=yes.

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Listing 16.2.4.1.1, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.8.3.2

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が22例（19.8%）に認められ、大部分がSOC「臨床検査」に該当する臨床検査値異常であった

（表 2.7.4.2-11）。22例のうち6例が003試験の二重盲検期間の発現であり（2.7.4.2.1.5（3）1）項）、他の事象は003試験のOLE期間又は001C/002試験期間の発現であった（[5.3.5.3-1]ISS2、Listing 1.1参照）。

SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する重篤な有害事象が2例に認められ、このうち1例（被験者番号 ████████）では003試験の二重盲検期間に重篤な肝機能検査異常が発現し（2.7.4.2.1.5（3）1）項）、他の1例（被験者番号 ████████ [AIP患者]）では003試験のOLE期間に重篤なトランスアミナーゼ上昇が発現した。本被験者（被験者番号 ████████）は、003試験の二重盲検期間にプラセボ、OLE期間にギボシラン2.5 mg/kgを投与され、4回目のギボシラン投与後に重篤なトランスアミナーゼ上昇（ALTが4.9×ULN、ASTが4.5×ULN）が発現し、治験薬の投与を中断した。その後、ギボシラン2.5 mg/kgの投与を再開し、7回目のギボシラン投与後に再び非重篤なトランスアミナーゼ上昇（ALTが2.7×ULN [治験実施施設の検査結果]）が発現し、治験薬の投与を中断した。本事象は消失し、ギボシラン2.5 mg/kgの投与を再開した。その後、トランスアミナーゼ上昇の再発は認められなかった。これらの事象の詳細を2.7.4.3.2項に示す。これらの被験者の叙述については[5.3.5.1-2-02]003試験CSR2、14.3.3項を参照のこと。

SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象の大部分の重症度は軽度であった。002試験の1例（被験者番号 ████████ [AIP患者]）に重度の国際標準比増加が認められ、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された（[5.3.5.2-1-01]002試験CSR2、Listing 16.2.4.3.1、[5.3.5.3-1]ISS2、Listing 1.1参照）。本被験者は本事象発現時にワルファリンの予防投与中であり（[5.3.5.2-1-01]002試験CSR2、Listing 16.2.4.4参照）、他に同時性の肝関連有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係のある肝関連有害事象が16例に認められた。2例以上に認められた治験薬との因果関係のある肝関連有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各7例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4例）、血中アルカリホスファターゼ増加（3例）、並びに国際標準比増加（2例）であった（[5.3.5.3-1]ISS2、Listing 1.1参照）。国際標準比増加が認められた2例は、本事象発現時に抗凝固薬を投与されており、同時性の肝関連有害事象は認められなかった（[5.3.5.2-1-01]002試験CSR2、Listing 16.2.4.4参照）。治験薬との因果関係のある肝関連有害事象が認められた16例のうち、003試験の2例が治験薬の投与を中断した。1例（被験者番号 ████████）は二重盲検期間にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現し、他の1例（被験者番号 ████████）はOLE期間にトランスアミナーゼ上昇が2件（1件は重篤、1件は非重篤）発現し、治験薬の投与が中断された。前述のとおり、別の1例（被験者番号 ████████）で重篤な肝機能検査異常が発現し、治験薬の投与が中止となり、その後、本被験者は治験を中止した。

併合データでのLFT値（ALT、AST、ビリルビンなど）の詳細を2.7.4.3.2項に示す。臨床検査値の解析では、11例（9.9%）にULNの3倍超のALT増加が認められ、このうち7例は003試験の二

重盲検期間（ギボシラン投与期間中、2.7.4.2.1.5（3）1）項）、別の3例は003試験のOLE期間の発現であった。残りの1例（被験者番号 █████ [AIP患者]）は、001試験Cで死亡に至った出血性膵炎の発現直前にULNの3.9倍のALT増加が認められたが、ビリルビンは基準範囲内であった（2.7.4.9.2項）。本被験者の叙述については[5.3.5.1-1-01] 001試験CSR、14.3.3項を参照のこと。

表 2.7.4.2-11 併合データ：SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（併合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Studies 001C/002 (N=17, PY=42.9)		Study 003 (N=94, PY=125.2)		Total AHP (N=111, PY=168.0)	
	n (%) / No. Events	Rate per 100 PY	n (%) / No. Events	Rate per 100 PY	n (%) / No. Events	Rate per 100 PY
SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象	6 (35.3)/22	51.3	16 (17.0)/33	26.4	22 (19.8)/55	32.7
肝胆道系障害	0	0	1 (1.1)/1	0.8	1 (0.9)/1	0.6
脂肪肝	0	0	1 (1.1)/1	0.8	1 (0.9)/1	0.6
臨床検査	6 (35.3)/22	51.3	15 (16.0)/30	24.0	21 (18.9)/52	30.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)/5	11.7	8 (8.5)/11	8.8	10 (9.0)/16	9.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)/6	14.0	6 (6.4)/7	5.6	8 (7.2)/13	7.7
抱合ビリルビン増加	1 (5.9)/1	2.3	0	0	1 (0.9)/1	0.6
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (3.2)/3	2.4	3 (2.7)/3	1.8
血中ビリルビン増加	1 (5.9)/1	2.3	0	0	1 (0.9)/1	0.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)/2	4.7	4 (4.3)/4	3.2	6 (5.4)/5	3.6
肝酵素上昇	0	0	1 (1.1)/1	0.8	1 (0.9)/1	0.6
国際標準比増加	4 (23.5)/5	11.7	0	0	4 (3.6)/5	3.0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.1)/1	0.8	1 (0.9)/1	0.6
肝機能検査値上昇	1 (5.9)/1	2.3	0	0	1 (0.9)/1	0.6
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (2.1)/3	2.4	2 (1.8)/3	1.8
尿中ビリルビン増加	1 (5.9)/1	2.3	0	0	1 (0.9)/1	0.6
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.1)/2	1.6	1 (0.9)/2	1.2
低アルブミン血症	0	0	1 (1.1)/2	1.6	1 (0.9)/2	1.2

表 2.7.4.2-11 併合データ：SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（併合安全性解析対象集団）（続き）

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; PT=preferred term; PY=patient-years; SMQ=Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query; SOC=System Organ Class.

注：治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現若しくは悪化した有害事象、又は治験薬との因果関係のあるすべての有害事象を示す。

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

注：治験薬投与後に発現又は重症度が悪化した有害事象（ベースライン時の病歴に基づく）を示す。

注：SOC と SOC 内の PT をアルファベット順に示す。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 2.10

3) 002 試験のデータカットオフ日 (20 年 月 日) 後に得られた新たな情報

002 試験の 1 例 (被験者番号) で、重篤な腹痛の発現中に非重篤な肝酵素上昇 (ALT が $4.2 \times \text{ULN}$) が発現した。本被験者の詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。

4) 要約

文献の情報と一致して、ベースライン時点で一定の割合の AHP 患者がトランスアミナーゼ上昇及び/又は肝胆道系障害や鉄過剰の病歴を有していた。プラセボ対照データでは、肝トランスアミナーゼ (ALT 及び AST を含む) の上昇を特徴とする肝関連有害事象の発現割合が、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった。SOC「臨床検査」に該当する有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。ギボシラン群の 7 例に ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められ、これらの増加は主に Month 3 ～5 にみられた。このうち 1 例 (VP 患者) では、重篤な肝機能検査値上昇 (ALT が $9.9 \times \text{ULN}$) が発現したため、治験実施計画書で規定した投与中止基準に基づき、治験薬の投与が中止された。また、別の 1 例 (AIP 患者) では、ALT が ULN の 5.4 倍に増加したため、治験実施計画書で規定した投与規則に基づき、治験薬の投与が中断された。本被験者は、ギボシラン 1.25 mg/kg に減量して投与が再開された。その後、ALT 増加の再発は認められなかった。ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められたその他の被験者では、ギボシランの投与を継続したが ALT 増加は消失し、肝臓によって順応したことが示唆された。ギボシランの臨床開発プログラムを通して、Hy'Law の基準に合致した被験者はいなかった。ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められるタイミングは、近年公表された非臨床モデル^{25,26,27}で可能性が示された RNA 誘導サイレンシング複合体依存性の機序 (部分相補的 mRNA の阻害など) と一致する。

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

以上のデータから、血清トランスアミナーゼ (ALT、AST) 及び総ビリルビンの測定を、投与開始時、投与開始後最初の 6 カ月間は 1 カ月ごと、それ以降は临床上必要とされた時に行うことが推奨される。重度又は臨床的に重要大なトランスアミナーゼ上昇が認められた場合、ギボシランの投与中断又は投与中止を検討する必要がある。

(4) 腎障害

症候性 AIP 患者では、50%超の割合で慢性腎臓病 (eGFR が $\leq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ と定義) 及び高血圧の合併症が発現することが報告されている^{15,16}。EXPLORE 観察試験では、AHP 患者の約 70%でベースライン又は治験期間中に eGFR の異常値 ($<90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) が、28%で eGFR 低値を伴う中等度又は重度の腎機能障害が認められた ([5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、12.4.5 項参照)。ヒト腎上皮細胞を用いた *in vitro* 試験で、ALA 及び PBG による上皮細胞損傷及び細胞死の直接的な誘導が示された¹⁶。複数のエビデンスから、AHP はおそらく ALA 上昇に伴い腎臓などに対して制御不能な血管収縮作用をもたらし、腎損傷を促進することが示唆された^{15,16,17}。ポルフィリン症関連の腎疾患の原因が ALA 高値であることは、ヒトペプチドトランスポーター2 (腎臓で ALA の再吸収を媒介) の ALA 高親和性変異体の間に存在する対立遺伝子の強い用量反応相関が、AHP 患者の不良な腎機能及び慢性腎臓病と関連することからも示されている²⁸。

このような AHP と慢性腎臓病の関連性を考慮し、腎関連有害事象及び腎機能に関する詳細な解析を実施した。腎関連有害事象の解析では、SMQ「急性腎不全」及び SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象を評価した。また、CR 及び eGFR を含む腎関連の臨床検査値を 2.7.4.3.5 項で試験別に示す。

003 試験に組み入れられた被験者の約 3 分の 1 で、ベースライン時に腎障害が認められた。プラセボ対照データでは、腎関連有害事象（CR 増加及び／又は eGFR 減少を主な特徴とする）の発現割合は、プラセボ群（4.3%）に比べてギボシラン群（14.6%）で高かった。また、二重盲検期間に、CR のわずかな増加及び eGFR の減少がみられたが、大部分は一過性であり、しばしば可逆的であった。

1) プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

MDRD 式を用いて算出した eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者は治験参加に適格とされた（表 2.7.4.1-2）。ベースライン時に SOC「腎および尿路障害」に該当する病歴を有した被験者は、ギボシラン群で 13 例（27.1%）、プラセボ群で 17 例（37.0%）であり、HLT「腎不全および腎機能障害」に該当する病歴を有した被験者はギボシラン群で 10 例（20.8%）、プラセボ群で 13 例（28.3%）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.6.1 参照）。また、ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者はギボシラン群で 11 例、プラセボ群で 16 例であった（表 2.7.4.1-8）。

プラセボ対照データでは、SOC「腎および尿路障害」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 7 例（14.6%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.1 参照）。このうち、ギボシラン群 5 例（10.4%）（VP 患者 1 例 [被験者番号 ████████]、AIP 患者 4 例 [被験者番号 ██████、██████、██████、██████]）の有害事象は慢性腎臓病であり、プラセボ群の 1 例（2.2%）（AIP 患者 [被験者番号 ██████]）の有害事象は腎症の増悪であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。これらの事象はいずれも、臨床検査のモニタリングで確認された CR 増加及び／又は eGFR 減少に応じて、有害事象として報告された

（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.8.1 参照）。有害事象として慢性腎臓病が報告されたギボシラン群 5 例には、eGFR 減少が Month 2 までに認められたが、ギボシラン投与を継続してもさらなる悪化は認められなかった（2.7.4.3.5 項）。投与群間の不均衡をさらに評価するため、SMQ「急性腎不全」及び SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象を解析した。

SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 3 例（6.3%）、プラセボ群で 1 例（2.2%）に認められ、いずれも SOC「臨床検査」に該当する臨床検査値異常（血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.22.1 参照）。これらの事象は SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象でもあるため、以下に詳細を記載する。

SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 7 例（14.6%）、プラセボ群で 3 例（6.5%）に認められた（表 2.7.4.2-12）。二重盲検期間に、SMQ「急性腎不全」又は SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象（CR 増加及び／又は eGFR 減少を伴う）が認められた被験者一覧を 2.7.4.9.3 項に示す。腎関連有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与を中断することなく消失した。ギボシラン群 2 例（4.2%）は慢性腎臓病の増悪が認められ、腎生検などの精査目的で入院したため、重篤な有害事象として報告された（2.7.4.9.3 項）。いずれの被験者も、本事象発現時に症状はみられなかった。腎生検の結果、被験者の既存の併存疾患（高血圧、続発性ファンコニー症候群、ポルフィリン症関連腎疾患など）の影響と一致する所見が示され、薬剤の有害作用を示す所見

は確認されなかった。いずれの有害事象も治療を必要としなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.5 参照)。慢性腎臓病は二重盲検期間の早期 (Month 1~4) に認められ、発現割合の経時的な増加はみられなかった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.1 参照)。

表 2.7.4.2-12 003 試験 (プラセボ対照データ) : SMQ「慢性腎臓病」に該当する
SOC 及び PT 別有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46) n (%) / No. Events	Givosiran (N=48) n (%) / No. Events
SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象	3 (6.5)/5	7 (14.6)/11
臨床検査	2 (4.3)/2	3 (6.3)/6
血中クレアチニン増加	1 (2.2)/1	2 (4.2)/2
血中ナトリウム減少	1 (2.2)/1	0
血中尿素増加	0	1 (2.1)/1
糸球体濾過率減少	0	3 (6.3)/3
代謝および栄養障害	1 (2.2)/2	0
低ナトリウム血症	1 (2.2)/2	0
腎および尿路障害	1 (2.2)/1	5 (10.4)/5
慢性腎臓病	0	5 (10.4)/5
腎症	1 (2.2)/1	0

Abbreviations: OLE=open-label extension; PT=preferred term; SMQ=Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query; SOC=System Organ Class.

注：狭域検索と広域検索の両方による SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象を示す。

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

注：OLE 期間に移行した被験者では治験薬の初回投与から OLE 期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象、二重盲検期間に投与を中止した被験者では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

注：SOC 及び SOC 内の PT をアルファベット順に示す。

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

重症度が重度の腎関連有害事象は 1 例 (被験者番号 ████████) に認められ、事象名は血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、血中尿素増加及び慢性腎臓病の増悪であった (詳細を 2.7.4.9.3 に示す)。その他の腎関連有害事象は、重症度がいずれも軽度又は中等度であった ([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。また、重篤な腎関連有害事象は 2 例 (被験者番号 ██████、██████) に認められ、事象名はいずれも慢性腎臓病であった (前述)。その他の腎関連有害事象はすべて非重篤であった。

臨床検査値の解析では、プラセボ群に比べてギボシラン群で早期に CR のわずかな増加及び eGFR の減少がみられた。ギボシラン群で、Month 2 のベースラインからの CR の変化量（中央値）は $+6.0 \mu\text{mol/L}$ (0.07 mg/dL)、eGFR の変化量（中央値）は $-5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった (2.7.4.3.5 項)。このような変化はギボシランの投与開始から 2 ヶ月以内に発現する傾向があり、また、ギボシラン群でみられた拡張期血圧の相対的低下 (2.7.4.4.1 項) と時期的に一致した。CR 増加及び eGFR 減少の大部分は一過性であり、二重盲検期間の終了時までには消失した。腎機能検査 (CR、eGFR など) の詳細を 2.7.4.3.5 項に示す。

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、SMQ「慢性腎臓病」に該当する腎関連有害事象が 21 例 (18.9%) に認められ、このうち 15 例 (13.5%) の事象は SOC「臨床検査」に該当した ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.17 参照)。15 例の腎関連有害事象のうち 7 例の事象は 003 試験の二重盲検期間に発現し (2.7.4.2.1.5 (4) 1) 項)、他の事象は 003 試験の OLE 期間又は 001C/002 試験に発現した。

SMQ「慢性腎臓病」に該当し、発現割合が 5%以上であった有害事象は、糸球体濾過率減少 (10 例 [9.0%])、血中クレアチニン増加 (8 例 [7.2%]) 及び慢性腎臓病 (6 例 [5.4%]) であった ([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.17)。これらの事象は、臨床検査モニタリングで確認された CR 増加及び/又は eGFR 減少に応じて報告され、大部分が一過性で、重症度は軽度又は中等度であった。重度の事象は 003 試験の二重盲検期間のギボシラン群で 1 例 (被験者番号 [REDACTED]) に認められた (2.7.4.2.1.5 (4) 1) 項) ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。併合データで CR 増加及び/又は eGFR 減少を伴う腎関連有害事象が認められた被験者一覧を 2.7.4.9.3 項に示す。

SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象の大部分は、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された。8 例の腎関連有害事象が、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」又は「明らかに関連あり」と判断された ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。

003 試験の二重盲検期間に、2 例 (被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED]) に重篤な慢性腎臓病の増悪が認められた (2.7.4.2.1.3 項)。治験薬の投与中断に至った腎関連有害事象が 003 試験の 2 例 (被験者番号 [REDACTED]、[REDACTED]) に認められた (2.7.4.2.1.4 (2) 項及び 2.7.4.3.5 項)。治験薬の投与中止又は治験中止に至った腎関連有害事象は認められなかった ([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群でわずかな CR 増加及び eGFR 減少の傾向がみられた。これらの変動の大部分はギボシラン投与開始後早期から認められ、経時的に安定化する傾向がみられた。CR 増加及び eGFR 減少は、おおむねギボシラン投与開始から 2 ヶ月以内に発現し、6 ヶ月後に安定化した。これらの変動の程度は小さかった。CR のベースラインからの変化量 (中央値) は、Month 6 で $+8.0 \mu\text{mol/L}$ (0.09 mg/dL)、Month 12 で $+11.0 \mu\text{mol/L}$ (0.12 mg/dL)、Month 18 で $+11.0 \mu\text{mol/L}$ (0.12 mg/dL) であり、eGFR のベースラインからの変化量 (中央値) は、Month 6 で $-8.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、Month 12 で $-10.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、Month 18 で $-9.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった。全体的に、被験者の大部分でみられた CR 及び eGFR の変化は一過性であった。

AHP 患者を対象にした EXPLORE 観察試験では、003 試験に比べてベースライン時点の腎疾患の有病率が低かった。EXPLORE 観察試験の患者集団では 12 ヶ月間にわたって腎機能の悪化が認められ、

ベースラインからの変化量（中央値）は、CR が+3.0 $\mu\text{mol/L}$ (0.03 mg/dL)、eGFR が-3.0 mL/min/1.73 m^2 であった（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、Table 14.3.5.2 参照）。

腎機能検査（CR、eGFR など）の詳細を 2.7.4.3.5 項に記載する。

3) 要約

AHP 患者では慢性腎臓病が高頻度で認められており、003 試験に組み入れられた被験者の 3 分の 1 以上が、ベースライン時に腎不全／腎機能障害及び／又は eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の腎障害を有していた。プラセボ対照データでは、CR 増加及び／又は eGFR 減少を特徴とする腎関連有害事象（慢性腎臓病の有害事象を含む）が、ギボシラン群で 7 例（14.6%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた。これらの事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与を中断することなく消失した。ギボシラン群 2 例に重篤な慢性腎臓病が認められ、腎生検が実施された。その結果は、既存の併存疾患（高血圧、続発性ファンコニー症候群、ポルフィリン症関連腎疾患など）と一致する所見が示され、薬剤の有害作用を示す所見は確認されなかった。臨床検査値の解析では、003 試験の二重盲検期間の早期に、CR のわずかな増加（Month 2 のベースラインからの変化量 [中央値] は+6.0 $\mu\text{mol/L}$ [0.07 mg/dL]）及び eGFR の減少（Month 2 のベースラインからの変化量 [中央値] は-5.0 mL/min/1.73 m^2 ）がプラセボ群と比べてギボシラン群でみられた。CR 増加及び eGFR 減少の大部分は一過性であり、003 試験の二重盲検期間の終了時までには消失した。003 試験のギボシラン投与期間にわずかな CR 増加及び eGFR 減少の傾向がみられた。これらの変動はおおむねギボシラン投与後早期から認められ、経時的に安定化する傾向がみられた。

以上のデータから、ギボシラン投与時に eGFR 及び CR の変動が認められる可能性があり、このような変動はギボシラン投与時に認められる血圧の変化に関連するものと考えられる（2.7.4.4.1 項）。ギボシラン投与時は臨床上必要とされる時に速やかに腎機能をモニタリングすること。

(5) 皮膚および皮下組織障害

発疹はギボシラン群で 3 例（6.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（2.7.4.2.1.1 項）。ベースライン時点で薬物過敏症の病歴を有していた被験者の割合は、プラセボ群（8.7%）と比較してギボシラン群（20.8%）で高かった（2.7.4.1.4.1 (2) 項）。SMQ「過敏症」に該当する有害事象の解析のなかで、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象の発現割合は、プラセボ群（4.3%）と比較してギボシラン群（18.8%）で高かった（2.7.4.2.1.5 (5) 項）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.10.3 参照）。以上のことから、皮膚および皮下組織障害を詳細に解析した。

1) プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

プラセボ対照データでは、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 10 例（20.8%）、プラセボ群で 8 例（17.4%）に認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.1 参照）。重篤又は重度の事象はなく、治験薬の投与中断又は投与中止に至った事象も認められなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。ギボシラン群で 2 例以上に発現した「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は、発疹（3 例 [6.3%]）、並びに湿疹及びそう痒症（各 2 例 [4.2%]）であり、プラセボ群では 2 例以上に発現した事象はなかった。治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された事象は、ギボシラン群では発疹（2 例）であり、プラセボ群では蕁麻疹、脱毛症、多汗症及び皮膚臭異常（各 1 例）であった。プラセボ群で認められ

た3件(脱毛症、皮膚臭異常、皮膚色素脱失;各1例)を除くすべての事象が消失した([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照)。

以上のように、発疹、湿疹及びそう痒症の発現割合は、プラセボ群と比較してギボシラン群で高かった。そのため、発疹に関する医学的概念に基づき、類義の PT をまとめ、発疹関連事象として表 2.7.4.2-13 に示す。

発疹関連事象は、ギボシラン群で8例(16.7%)、プラセボ群で2例(4.3%)に認められた。すべての事象が非重篤かつ軽度であり、転帰は消失であった([5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照)。ギボシラン群では、2例に認められた2件の発作を除き、すべての発疹関連事象が治験薬と「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された。2例(被験者番号■■■■■、■■■■■[いずれも AIP 患者])に認められた2件の発疹は、治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。これらの発疹はいずれも1週間以内に消失し、2例とも投与を継続した。プラセボ群では、1例(被験者番号■■■■■[AIP 患者])に認められた蕁麻疹が治験薬と「関連があるかもしれない」と判断され、1週間以内に消失した。いずれの投与群でも治験薬の投与の中止に至った事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-13 003 試験(プラセボ対照データ): 発疹関連事象の PT 別有害事象
(安全性解析対象集団)

Preferred Term	Placebo (N=46) n (%) / No. events	Givosiran (N=48) n (%) / No. events
発疹関連事象	2 (4.3) / 2	8 (16.7) / 9
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.2) / 1	0
湿疹	0	2 (4.2) / 2
紅斑	0	1 (2.1) / 1
そう痒症	0	2 (4.2) / 2
発疹	0	3 (6.3) / 3
そう痒性皮膚	0	1 (2.1) / 1
蕁麻疹	1 (2.2) / 1	0

Abbreviations: OLE=open-label extension; PT=preferred term; SMQ=Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query; SOC=System Organ Class.

注: SMQ「過敏症」に該当する皮膚および皮下組織障害及び SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する PT のうち、医学的レビューで発疹に類似すると判断された事象を示す。

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

注: OLE 期間に移行した被験者では治験薬の初回投与から OLE 期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象、二重盲検期間に投与を中止した被験者では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.4.3.10.3 and Listing 16.2.7.1

2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象が34例(30.6%)に認められた([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.2.1 参照)。3例以上に発現したSOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は、そう痒症(7例[6.3%])、発疹(6例[5.4%])、紅斑、全身性そう痒症及び蕁麻疹(各4例[3.6%])、湿疹及び接触皮膚炎(各3例[2.7%])であった。接触皮膚炎は、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断され、他の原因(ツタウルシ、粘着包帯、ポート被覆など)によるとされた([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 及び社内データ参照)。

発疹関連事象(表 2.7.4.2-13 と同じ医学的分類を使用)は19例(17.1%)に認められた([5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.2.0 参照)。これらの発疹関連事象はすべて非重篤であり、大部分が軽度又は中等度であった。また、治験薬の投与の中止又は治験中止に至った事象は認められなかった([5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照)。002試験の1例(被験者番号■■■■■)に重度の蕁麻疹が認められ、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。本事象の詳細を2.7.4.2.1.5 (1) 項に示す。

3) 要約

プラセボ対照データでは、発疹関連事象が、ギボシラン群で8例(16.7%)、プラセボ群で2例(4.3%)に認められた。これらの事象はすべて非重篤かつ軽度であり、治験薬の投与を変更することなく消失した。以上のデータから、ギボシラン投与中に発疹が発現する可能性があるが、ギボシランの投与を中止せずに容易にコントロールできる。

(6) 膵炎

2.7.4.1 項に示したように、AHP患者は、ポルフィリン症発作と関連するアミラーゼ/リパーゼ増加又は急性膵炎の症例が報告されている^{8,9,10,11,12}。また、EXPLORE 観察試験で1例に慢性膵炎が報告され、オディ括約筋切開術後に改善したことが報告された([5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、14.3.3 項参照)。IBM MarketScan Commercial 及び Medicare Claims の各データベースを用いた二つの研究では、23ヵ月間の観察期間中にAHP患者の4%~7%が膵炎を1回以上発現したことが報告されている([5.3.5.4-4] IBM Claims AHP Study 2、[5.3.5.4-5] IBM Claims AHP Study 3 参照)。さらに、開発早期に実施した001試験Cでは、死亡に至った出血性膵炎が報告された。以上から、申請者が定義するSMQ「急性膵炎」(SMQ「急性膵炎」に加えて、リパーゼ増加、リパーゼ異常、アミラーゼ増加、アミラーゼ異常、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、膵酵素異常、膵酵素検査異常及び膵酵素増加のPTを追加)に該当する有害事象を解析した。

ギボシラン群及びプラセボ群ともにリパーゼ増加及びアミラーゼ増加が認められたが、ギボシラン群と比較してプラセボ群でより重度の増加が頻回に認められた。アミラーゼ及びリパーゼの検査値(アミラーゼ又はリパーゼが $>3 \times \text{ULN}$ の被験者を含む)を2.7.4.3.4 項に試験別に示す。

1) プラセボ対照データ (003 試験の二重盲検期間)

003試験のベースライン時点で、ギボシラン群の2例(被験者番号■■■■■、■■■■■ [いずれもAIP患者])及びプラセボ群の3例(被験者番号■■■■■、■■■■■、■■■■■ [いずれもAIP患者])にリパーゼ増加が認められた。また、ベースライン時点で、ギボシラン群の3例(被験者番号■■■■■、■■■■■、■■■■■ [いずれもAIP患者])及びプラセボ群の2例(被験者番号■■■■■、■■■■■ [いずれもAIP患者])にアミラーゼ増加が認められた。ギボシラン群の1例(被験者番号■■■■■)

及びプラセボ群の2例（被験者番号 █████、█████）には、ベースライン時点でリパーゼ増加とアミラーゼ増加の両方が認められていた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.6 参照）。

プラセボ対照データでは、申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象は、ギボシラン群で1例（2.1%）、プラセボ群で3例（6.5%）に認められた（表 2.7.4.2-14）。これらの事象はすべて SOC「臨床検査」に該当し、ギボシラン群ではリパーゼ増加、プラセボ群ではリパーゼ増加及びアミラーゼ増加が認められた。プラセボ群の1例（被験者番号 █████ [AIP 患者]）にはアミラーゼ増加とリパーゼ増加が同時に認められ、他の2例（被験者番号 █████、█████ [いずれも AIP 患者]）にはリパーゼ増加が認められた。膵炎の臨床診断又は超音波画像の異常所見を伴うリパーゼ増加又はアミラーゼ増加は認められなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象はすべて非重篤であり、治験薬の投与を中断せずに消失した。ギボシラン群の1例（被験者番号 █████）に認められたリパーゼ増加は、重症度が軽度であり、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。

表 2.7.4.2-14 003 試験（プラセボ対照データ）：申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46) n (%) / No. Events	Givosiran (N=48) n (%) / No. Events
申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象	3 (6.5)/4	1 (2.1)/1
臨床検査	3 (6.5)/4	1 (2.1)/1
アミラーゼ増加	1 (2.2)/1	0
リパーゼ増加	3 (6.5)/3	1 (2.1)/1

Abbreviations: OLE=open-label extension; PT=preferrred term; SMQ=Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query; SOC=system organ class.

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

注：OLE 期間に移行した被験者では治験薬の初回投与から OLE 期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象、二重盲検期間に投与を中止した被験者では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

注：SOC 及び SOC 内の PT をアルファベット順に示す。

注：申請者が定義する SMQ「急性膵炎」（SMQ「急性膵炎」（狭域）に加えて、リパーゼ増加、リパーゼ異常、アミラーゼ増加、アミラーゼ異常、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、膵酵素異常、膵酵素検査異常及び膵酵素増加の PT を追加）に該当する有害事象を示す。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.1.21.1

臨床検査値の解析では、ギボシラン群とプラセボ群ともにリパーゼ増加及びアミラーゼ増加がみられた。ギボシラン群と比較してプラセボ群でより重度のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加が頻回に認められた。リパーゼ増加及びアミラーゼ増加の詳細を 2.7.4.3.4 項に示す。