2)　**併合データ**

併合データのギボシラン投与被験者では、申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象が 14 例（12.6%）に認められた（表 2.7.4.2-15）。これらの事象の大部分が SOC「臨床検査」に該当し、PT はリパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった。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。001 試験 C の 1 例（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）には、死亡に至った重篤な有害事象である出血性膵炎が発現した（2.7.4.2.1.2 項）。治験責任医師は、本被験者の複雑な病歴、複数の交絡因子、診察時に認められた胆泥を考慮し、本事象を治験薬と「おそらく関連なし」と判断した。

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）

System Organ Class Preferred Term	Studies 001C/002 (N=17) n (%)/No. Events	Study 003 (N=94) n (%)/No. Events	Total AHP (N=111) 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	4 (23.5)/4	10 (10.6)/19	14 (12.6)/23
胃腸障害	1 (5.9)/1	0	1 (0.9)/1
出血性膵炎	1 (5.9)/1	0	1 (0.9)/1
臨床検査	3 (17.6)/3	10 (10.6)/19	13 (11.7)/22
アミラーゼ増加	0	4 (4.3)/5	4 (3.6)/5
リパーゼ増加	3 (17.6)/3	10 (10.6)/14	13 (11.7)/17

Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; PT=preferred term; 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と 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。

注：申請者が定義する「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、膵酵素増加の PT を追加）に該当するすべての有害事象を示す。

Source:　[5.3.5.3-1] ISS2, Table 2.9

さらに、003 試験の 1 例（被験者番号[redacted]）に、OLE 期間に重篤な閉塞性膵炎が認められた。本被験者には複数の胆石及び胆泥の併発が確認されたため、本事象は治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者は胆嚢摘出術を受け、本事象は消失した。ギボシランの投与を

中断することなく、治験を継続した。その後、本事象の再発、又はアミラーゼ若しくはリパーゼの増加は認められなかった。本被験者の叙述については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

3) 003 試験のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後に得られた新たな情報

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後の 003 試験の OLE 期間中に、膵炎が 1 例（被験者番号[redacted]）に認められ、重篤な有害事象として報告された。

- 被験者番号[redacted]:3[redacted]歳[redacted] AIP 患者。003 試験の二重盲検期間にプラセボを投与され、OLE 期間に移行し、Day 183 にギボシラン 1.25mg/kg QM を投与された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.4.1.1 参照）。本被験者は、鉄過剰、末梢性ニューロパチー及び中心静脈カテーテル留置の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン（Day 1）のリパーゼは 14 U/L（0.2 × ULN）、アミラーゼは 60 U/L（0.5 × ULN）であり、基準範囲内であった。Day 183（OLE 期間）にギボシラン投与を開始する前のリパーゼは 11 U/L（0.1 × ULN）、アミラーゼは 57 U/L（0.5 × ULN）であり、基準範囲内であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.6 参照）。OLE 期間中に、重篤な胃炎、非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び非重篤な上腹部痛（再発）が認められた。重篤な胃炎及び非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したが、重篤な膵炎の発現時点で非重篤な上腹部痛（再発）は持続していた。重篤な膵炎が発現する前に、本被験者は OLE 期間中にギボシランを 18 回投与されており、18 回目の投与日は Day 646 であった。Day 646 のギボシラン投与前のリパーゼは 7 U/L、アミラーゼは 63 U/L であり、基準範囲内であった。

  Day 651 に、本被験者は腹痛と圧痛を呈し、膵炎のために入院した。入院時の臨床検査結果は、リパーゼが 2378 U/L、CRP が 58.7 mg/L、白血球数が 37.3/nL、CR が 2.1 mg/dL、トリグリセリドが 138 mg/dL であった。単純造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは、画像形態に基づき壊死性膵炎と疑われる膵臓の肥大が認められた。遊離ガスや穿孔は認められなかった。本被験者はモルヒネ、水分補給、メロペネム、非経口栄養剤による治療を受けた。Day 659 に、腹痛が悪化し、2 回目の CT スキャンで仮性嚢胞の発生を伴う膵実質のさらなる減退が示された。Day 662 に、本被験者は他の病院の集中治療室に移送され、内視鏡的超音波ガイド下で自己拡張型金属ステントを留置して嚢胞をドレナージした。治験責任医師の報告によると、本被験者はアルコールの摂取量を変更しておらず、薬剤の追加使用もなかった。被験者は軽快し、Day 669 に退院した。Day 681 に膵炎のため再入院し、治験責任医師の報告によると、アルギン酸ヘムによる治療で軽快した。本事象（重篤な膵炎）の重症度は重度であり、治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。他に可能性のある膵炎の要因にオランザピンの併用があり、オランザピンは急性膵炎と関連があることが文献で報告されている。また、AHP の基礎疾患が急性膵炎と関連があることが、多くの症例報告、一つの観察研究及び一つの US claims database 研究で報告されている（2.7.4.2.1.5（6））。本概要作成時点で、重篤な膵炎は持続中である。治験薬の投与は中止されたが、本被験者は治験を継続している。膵炎の発現前に認められた重篤な有害事象の叙述については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3.3 項を参照のこと。重篤な膵炎の叙述については[5.3.5.3-1] ISS、003 試験 Emerging Data 2 を参照のこと。

4） 要約

文献及び EXPLORE 観察試験で、AHP 患者にアミラーゼ増加、リパーゼ増加、急性膵炎又は慢性膵炎などの膵機能障害が報告されている（[5.3.5.4-1] EXPLORE 観察試験報告書、14.3.3 項参照）。最近の二つの claims database 研究では、23 ヵ月間の観察期間中に AHP 患者の 4%～7%が膵炎を発現したことが報告された（[5.3.5.4-4] IBM Claims AHP Study 2、[5.3.5.4-5] IBM Claims AHP Study 3 参照）。ギボシランの臨床開発プログラムでは、ギボシラン投与被験者 3 例に膵炎が報告された。001 試験 C の 1 例には死亡に至った出血性膵炎が認められた。本被験者は複雑な病歴及び複数の交絡因子を有しており、本事象は胆泥に関連すると考えられた。003 試験の 1 例には、OLE 期間に重篤な閉塞性膵炎が認められ、胆石症に対して胆嚢切除術が施行された。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。003 試験の別の 1 例には、OLE 期間に重篤な胃炎及び非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められ、その後に重篤な膵炎が認められた。

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の発現割合は、ギボシラン群（2.1%［1 例］）と比較してプラセボ群（6.5%［3 例］）で高かった。臨床検査値の解析では、両投与群でリパーゼ増加及びアミラーゼ増加がみられたが、より重度の NCI CTCAE のグレードの増加が認められた被験者の割合は、ギボシラン群と比較してプラセボ群で高かった。

以上を要約すると、ギボシラン投与被験者 3 例に膵炎が認められた。このうち 2 例の事象は、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断され、X 線画像で胆泥又は胆石が確認された被験者で発現した。他の 1 例の事象は、治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。ポルフィリン症に関連する文献及び claims database 研究から、AHP 患者では胆石症及び膵炎の発現頻度が上昇することが示唆されている。AHP 患者で膵炎が臨床的に重要であることから、治験依頼者はギボシランの臨床開発プログラムで引き続き膵炎を積極的にモニタリング及び評価する予定である。

（7） 悪性腫瘍

AHP 患者では肝細胞癌のリスクが増大する[7,29]。非臨床試験データ及び作用機序から、ヒトでのギボシランによる発癌リスクは低いと考えられる。しかし、ギボシランは新規分子化合物であることから、SMQ「悪性疾患」の下位 SMQ である「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象を検索した。

プラセボ対照データでは、SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.18.1 参照）。

併合データでは、良性右乳房嚢胞の病歴を有する 003 試験の 1 例（被験者番号 [redacted]［閉経後の 5[redacted]歳[redacted] AIP 患者］）がリンパ節病変を伴う右乳房の浸潤性乳管癌と診断された。本事象は OLE 期間に重篤な有害事象として報告され、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.12、Listing 1.2 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。

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

2.7.4.2.2 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

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

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

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）はギボシラン群で 32 例（66.7%）、プラセボ群で 21 例（45.7%）に、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）はギボシラン群で 5 例（10.4%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に、治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）はギボシラン群で 6 例（12.3%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に、治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象（国内定義）はギボシラン群の 1 例（2.1%）に認められた（表 2.7.4.2-16）。

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）

Category	Placebo (N=46) n (%)/No. Events	Givosiran (N=48) n (%)/No. Events
有害事象	37 (80.4)/207	43 (89.6)/239
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	21 (45.7)/61	32 (66.7)/153
重度の有害事象	5 (10.9)/6	9 (18.8)/16
治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）[a]	2 (4.3)/2	6 (12.5)/12
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（国内定義）[a]	2 (4.3)/2	5 (10.4)/5
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（国内定義）[a]	0	1 (2.1)/1
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（国内定義）[a]	0	1 (2.1)/1
死亡	0	0

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：重度の有害事象は、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とした。

a) 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」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（国内定義）」とした。

Source: [5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures, Table 14.3.1.1.1 R and [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, 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、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は 86 例（77.5%）、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）は 17 例（15.3%）、治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）は 23 例（20.7%）、治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象（国内定義）は 4 例（3.6%）、治験中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は 3 例（2.7%）に認められた（表 2.7.4.2-17）。

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）

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（国内定義）[a]	17 (100)/343	69 (73.4)/600	86 (77.5)/943
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（国内定義）[a]	6 (35.3)/13	11 (11.7)/15	17 (15.3)/28
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（国内定義）[a]	8 (47.1)/14	15 (16.0)/31	23 (20.7)/45
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（国内定義）[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（国内定義）[a]	2 (11.8)/2	2 (2.1)/2	4 (3.6)/4
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（国内定義）[a]	2 (11.8)/2	1 (1.1)/1	3 (2.7)/3
死亡	1 (5.9)/1	0	1 (0.9)/1

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）（続き）

Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; CSR=Clinical study report; ISS=Integrated Summary of Safety; 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：重度の有害事象は、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とした。001 試験では、NCI CTCAE グレード 3 以上の有害事象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）。このうち 2 件の有害事象が、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）であった。

a) 治験責任医師が「おそらく関連なし」、「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（国内定義）」とした。

Source:　[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures, Table 2.1r

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）

（1）　プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

プラセボ対照データでは、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）はギボシラン群で 32 例（66.7%）、プラセボ群で 21 例（45.7%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.13.1R 参照）。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（国内定義）は、悪心（22.9%）、注射部位反応（16.7%）及び頭痛（10.4%）であり（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.10.1R 参照）、2.7.4.2.1.1（5）項に示した結果と同様であった。プラセボ群では、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（国内定義）は認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.10.1R 参照）。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）はギボシラン群で 5 例（10.4%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.12.3R 参照）。その内訳は、ギボシラン群では慢性腎臓病（2 例［4.2%］）、発熱、胃腸炎及び肝機能検査異常（各 1 例［2.1%］）であり、プラセボ群では発熱及び大腸菌性尿路感染（各 1 例［2.2%］）であった。重篤な有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3 項に示す。

治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）はギボシラン群で 6 例（12.5%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.14.1R 参照）。2.7.4.2.1.1（4）項に示した治験薬との因果関係のある重度の有害事象に加えて、治験薬と「おそらく

関連なし」と判断された重度の有害事象として、ギボシラン群では 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）に悪心及び嘔吐、1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）に慢性腎臓病、クレアチニン増加、尿素増加、糸球体濾過率減少及び尿酸増加が認められ、プラセボ群では 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）に発熱が認められた。治験薬と「おそらく関連なし」と判断された有害事象はすべて、治験薬の投与変更を必要としなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象（国内定義）として、ギボシラン群の 1 例（被験者番号 [redacted] ）に重篤な肝機能検査異常が認められた。本被験者は、二重盲検期間を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。

(2) 併合データ

併合データのギボシラン投与被験者では、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は 86 例（77.5%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 2.1r 参照）。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（国内定義）は、悪心（31 例［27.9%］）、注射部位反応（30 例［27.0%］）、疲労及び頭痛（各 16 例［14.4%］）、腹痛（15 例［13.5%］）、嘔吐（13 例［11.7%］）、並びに下痢（12 例［10.8%］）であり（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 2.3.1r 参照）、2.7.4.2.1.1（5）項に示した結果と同様であった。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）は 17 例（15.3%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 2.1r 参照）。このうち 5 例の事象は 003 試験の二重盲検期間（ギボシラン投与）に発現した（2.7.4.2.2.2（1）項）。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）の大部分はそれぞれ 1 例のみに認められ、2 例以上に発現した事象は慢性腎臓病（2 例、いずれも 003 試験の二重盲検期間に発現［2.7.4.2.2.2（1）項］）及び発熱（2 例）であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.2 参照）。治験期間中に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。

治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）は 23 例（20.7%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 2.1r 参照）。治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）の大部分はそれぞれ 1 例のみに認められ、2 例以上に発現した事象は、無力症、悪心及び嘔吐（各 2 例）であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照）。

治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象（国内定義）は 4 例（3.6%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 2.1r 参照）。これらの被験者について 2.7.4.2.1.4（1）項に示す。治験中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は 3 例（2.7%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 2.1r 参照）。これらの被験者について 2.7.4.2.1.4（3）項に示す。

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

以下の事象について、安全性の叙述を示す。

- 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

- 治験中止に至った有害事象
- 妊娠
- 悪性腫瘍
- 重症度が重度の ISR（リコール現象としての ISR、投与中断に至った ISR を含む）
- ULN の 3 倍超（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
- ULN の 3 倍超（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
- アナフィラキシー反応
- 重篤な有害事象の基準に合致する、投与中止に至った又は治験中止に至ったポルフィリン症発作

重要な事象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。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、血液学的検査（2.7.4.3.1 項）、LFT（2.7.4.3.2 項）、血清生化学的検査（2.7.4.3.3 項）、血清中リパーゼ／アミラーゼ（2.7.4.3.3 項）及び腎機能検査（2.7.4.3.4 項）などの臨床検査値の評価結果を要約する。LFT については併合データを対象とした併合解析を用いて評価した。LFT 以外の臨床検査値については、003 試験、001 試験 C 及び 002 試験のそれぞれの結果を示す。

2.7.4.3.1 血液学的検査値の評価

全体として、ギボシラン投与に関連する血液学的検査値の大きな変化はみられなかった。

2.7.4.3.1.1 003 試験

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

血液学的検査値の推移

二重盲検期間を通して、赤血球関連項目（ヘモグロビン、ヘマトクリット）、白血球関連項目（白血球数、リンパ球数、好中球数など）及び血小板数を含む血液学的検査値の平均値はおおむね安定しており、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.2.1 参照）。

血液学的検査値の変化の推移

二重盲検期間での、NCI CTCAE グレードに基づく血液学的検査値のベースライン値からベースライン後の最悪値までの変動については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.5.1 を参照のこと。AHP 患者の大部分では、二重盲検期間中に血液学的検査値の変動は認められなかった。二重盲検期間に認められた変動は、ギボシラン群とプラセボ群で類似していた。グレード 3 への変動の発現頻度は低かった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.5.1 参照）。グレード 3 の血小板数減少は認められなかった。グレード 3 以上の血液学的検査値について以下に示す。

二重盲検期間に認められた臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-1 に示す。臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常の大部分の発現頻度が低かった。ベースライン後の最

悪値が、ヘモグロビン 100 g/L 未満、白血球数 3.0×10^9/L 未満又は好中球数 1.0×10^9/L 未満であ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低かった。

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）

Parameter	Criterion	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
Hemoglobin (g/L)	<100	9 (19.6)	5 (10.4)
Lymphocytes ($\times 10^9$/L)	<0.8	3 (6.5)	3 (6.3)
	<0.5	0	0
	>12	0	0
Neutrophils ($\times 10^9$/L)	<1.5	3 (6.5)	1 (2.1)
	<1.0	1 (2.2)	0
	≥12	1 (2.2)	0
Platelet count ($\times 10^9$/L)	<75	1 (2.2)	1 (2.1)
	<50	0	0
	≥600	0	0
WBC count ($\times 10^9$/L)	<3.0	6 (13.0)	1 (2.1)
	≥16	1 (2.2)	0

Abbreviations: WBC=white blood cell.

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.5.10.1

被験者ごとの臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常

血液学的検査値を NCI CTCAE（v4.03）の基準に従ってグレード分類した。

二重盲検期間では、プラセボ群の 2 例にグレード 3 の血液学的検査値異常が認められた。

- 被験者番号[redacted]（AIP 患者）：プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群。ベースライン時にグレード 2 のヘモグロビン減少が認められており、二重盲検期間（プラセボ投与中）にグレード 3 のヘモグロビン値異常が複数回認められた。OLE 期間の初回来院時のヘモグロビンは 79 g/dL（グレード 3）であり、Month 9 までグレード 3 のままであった。データカットオフ日時点で、ヘモグロビン減少（グレード 1 又は 2）は持続していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.2 参照）。
- 被験者番号[redacted]（AIP 患者）：プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群。二重盲検期間に一過性のグレード 3 の好中球数減少（0.8×10^9/L）が認められた。二重盲検期間完了時点までに好中球数はベースライン値まで回復し、これ以外にグレード 3 の好中球数減少は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.2 参照）。

これら被験者の詳細については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、12.3.3.3 項を参照のこと。

(2)　003 試験のギボシラン投与期間（二重盲検期間及び OLE 期間）

血液学的検査値の推移

全ギボシラン群の血液学的検査値の平均値及びベースラインからの平均変化量は安定しており、ギボシラン／ギボシラン群とプラセボ／ギボシラン群で同程度であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.2.2 参照）。

血液学的検査値の変化の推移

全ギボシラン群の血液学的検査値の変動は少なく、二重盲検期間の結果と類似していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.5.2 参照）。グレード 3 以上への変動は 4 例に認められ、詳細を以下に示す。グレード 3 の血小板減少は認められなかった。

全ギボシラン群で認められた臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常の発現頻度は低く、二重盲検期間の結果と類似していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.10.2 参照）。

被験者ごとの臨床的に重要と考えられる血液学的検査値異常

全ギボシラン群の 4 例にグレード 3 の血液学的検査値異常が認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.2 参照）。2 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] ［いずれもプラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群］）にグレード 3 の好中球数減少（$<1.0 \times 10^9$/L）が、2 例（被験者番号 [redacted] ［ギボシラン／ギボシラン 2.5 mg/kg 群］、[redacted] ［プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群］）にグレード 3 のリンパ球数減少（$<0.5 \times 10^9$/L）が認められた。これらの異常は一過性であり、その後消失し、治験薬の投与中断若しくは投与中止、又は治験中止には至らなかった。これら被験者の詳細については [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.3.3.3 項を参照のこと。

2.7.4.3.1.2　　001 試験 C 及び 002 試験

001 試験 C 及び 002 試験の血液学的検査値の結果は、プラセボ対照データでの結果と同様であった。いずれの試験でも、大部分の被験者では血液学的検査値に意味のある変動は認められなかった。血小板数を含むすべての血液学的検査値の平均値は治験期間を通しておおむね安定していた。002 試験では、001 試験 C 及び 002 試験でギボシランを投与された 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）が Day 457 に一過性のグレード 3 のリンパ球数減少（0.4×10^9/L）を示し、無治療で Day 474 に基準範囲内に回復した（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3 参照）。このリンパ球減少は、上咽頭炎の有害事象発現と同時に認められた（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。これ以外のグレード 3 以上の血液学的検査値異常はいずれの試験でも認められなかった。

詳細については各試験の CSR（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、12.3.2 項、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.3.2 項）を参照のこと。

2.7.4.3.2　　肝機能検査値の評価

2.7.4.1.1.4 項に示したとおり、LFT 値は中央検査施設又は施設内臨床検査室で測定された。また、003 試験では 28 日間を超える解析対象期間の拡大安全性フォローアップを実施した。LFT データの包括的な概要を示すため、本項では可能な限り中央検査施設及び施設内臨床検査室の両方から得られた測定結果を使用し、拡大安全性フォローアップ期間のデータも含めて示す。003 試験のプラセボ対照データ及び併合データのすべての LFT データの記載場所を 2.7.4.9.1 項に示す。

また、臨床開発プログラム全体での肝障害及び LFT 値異常の詳細な解析結果については報告書（[5.3.5.3-4]「Assessment of Hepatic Safety in the Givosiran Development Program」）を参照のこと。

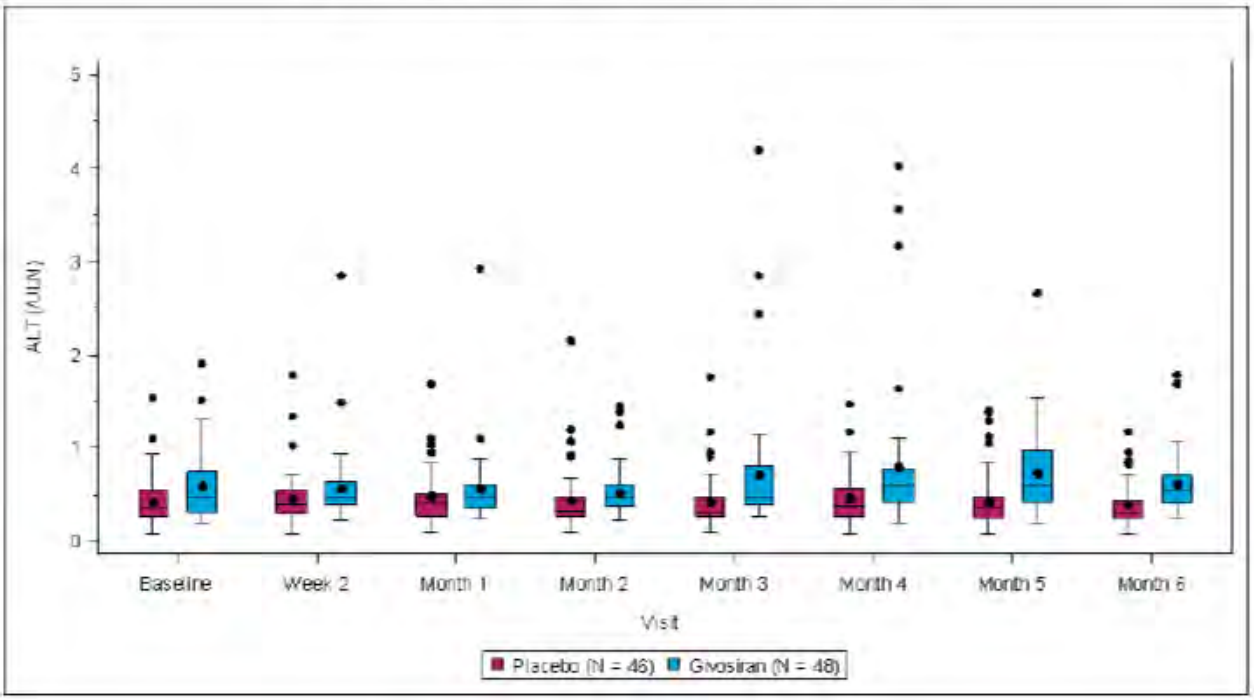
2.7.4.3.2.1　プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

表 2.7.4.1-2 に示したとおり、ALT が ULN の 2 倍以下かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下（ベースライン時の総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。プラセボ群の AIP 患者 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）がジルベール症候群の病歴を有しており、ギボシラン群ではジルベール症候群の病歴を有する被験者はいなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。

LFT 値の推移

003 試験の二重盲検期間では、ALT、AST、ALP、GGT 及び総ビリルビンを含む LFT 値の平均値及びベースラインからの平均変化率は、ギボシラン群とプラセボ群ともに基準範囲内であった。ベースライン時の ALT の平均値及び中央値はプラセボ群と比較してギボシラン群で高かった。ギボシラン群の ALT は Month 3～5 の間にさらに増加したが、その後 Month 6 までに減少してベースライン値に近づいた（図 2.7.4.3-1、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、12.3.4.1 項参照）。

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）



Abbreviations:　ALT=alanine aminotransferase; ULN=upper limit of normal.

注：中央検査施設で測定した ALT 値を含む。

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.3.6

LFT 値の変化の推移

003 試験の二重盲検期間で認められた 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の両方から得られた測定結果、拡大フォローアップ期間のデータを含む）を表 2.7.4.3-2 に示す。中央検査施設の測定結果のみに基づく ALT、AST 及び総ビリルビンのベースライン値からベースライン後の最悪値までの変動について、要約の記載場所を 2.7.4.9.1 項に示す。

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。スクリーニング時、ギボシラン群の 10 例 (20.8%) 及びプラセボ群の 2 例 (4.3%) で ULN 超かつ ULN の 3 倍以下の ALT 増加が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.6.1 参照）。

2.7.4.1.4.1（2）項に示したとおり、ベースライン時の ALT が ULN 超であった被験者はギボシラン群の 6 例（12.5%）、プラセボ群の 2 例（4.3%）であった（表 2.7.4.1-8）。ベースライン時の ALT 又は AST が ULN の 3 倍超であった被験者はいなかった。ベースライン時の総ビリルビンが ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下であった被験者はプラセボ群の 1 例 (2.2%) であった。本被験者（被験者番号[redacted]）で認められたビリルビン増加はジルベール症候群によるものであるため（スクリーニング時のビリルビンは 1.7 × ULN）、治験の除外基準に合致しなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.8.3.1 参照）。

003 試験の二重盲検期間では、ギボシラン群の 19 例（39.6%）及びプラセボ群の 9 例（19.6%）に軽度（>ULN～≦3 × ULN）の ALT 増加が認められた（表 2.7.4.3-2）。ULN の 3 倍超の ALT 増加がギボシラン群の 7 例（14.6%）及びプラセボ群の 1 例（2.2%）に認められた。ギボシラン群では、2 例に ULN の 5 倍超かつ 10 倍以下の ALT 増加（被験者番号[redacted]［VP 患者］、[redacted]［AIP 患者］）及び ULN の 3.0 倍超の AST 増加（被験者番号[redacted]：>5 × ULN の AST 増加）が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。他の 5 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]［いずれも AIP 患者］）に ULN の 3 倍超かつ 5 倍未満の一過性の ALT 増加が認められた。ULN の 3 倍超の ALT を示したギボシラン群の被験者のうち、同時に総ビリルビン増加が認められた被験者はいなかった。ギボシラン群で認められた ULN の 3 倍超の ALT 増加は、ギボシランを 3～5 回投与した後に発現した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Figure 14.3.5.3.1 参照）。

これらの被験者の他に、ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）に、他の LFT 値異常を伴わない、ULN の 3 倍超の一過性の AST 増加が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

すべての ALT 増加及び AST 増加（>3 × ULN）について以下に示す。

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）

Parameter	Criterion	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
ALT	≤ULN	36 (78.3)	22 (45.8)
	>ULN and ≤3 × ULN	9 (19.6)	19 (39.6)
	>3 × ULN and ≤5 × ULN	1 (2.2)	5 (10.4)
	>5 × ULN and ≤10 × ULN	0	2 (4.2)
	>10 × ULN and ≤20 × ULN	0	0
	>20 × ULN	0	0
	Missing	0	0
AST	≤ULN	32 (69.6)	24 (50.0)
	>ULN and ≤3 × ULN	14 (30.4)	20 (41.7)
	>3 × ULN and ≤5 × ULN	0	3 (6.3)
	>5 × ULN and ≤10 × ULN	0	1 (2.1)
	>10 × ULN and ≤20 × ULN	0	0
	>20 × ULN	0	0
	Missing	0	0
ALT or AST	≤ULN	30 (65.2)	18 (37.5)
	>ULN and ≤3 × ULN	15 (32.6)	22 (45.8)
	>3 × ULN and ≤5 × ULN	1 (2.2)	6 (12.5)
	>5 × ULN and ≤10 × ULN	0	2 (4.2)
	>10 × ULN and ≤20 × ULN	0	0
	>20 × ULN	0	0
	Missing	0	0
Total bilirubin	≤ULN	42 (91.3)	45 (93.8)
	>ULN and ≤1.5 × ULN	1 (2.2)	3 (6.3)
	>1.5 × ULN and ≤2 × ULN	2 (4.3)	0
	>2 × ULN and ≤3 × ULN	0	0
	>3 × ULN and ≤5 × ULN	1 (2.2)	0
	>5 × ULN	0	0
	Missing	0	0
ALP	>1.5 × ULN	1 (2.2)	2 (4.2)
AST or ALT and Concurrent Total bilirubin[a]	ALT or AST >3 × ULN and TBili >2 × ULN	0	0

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）（続き）

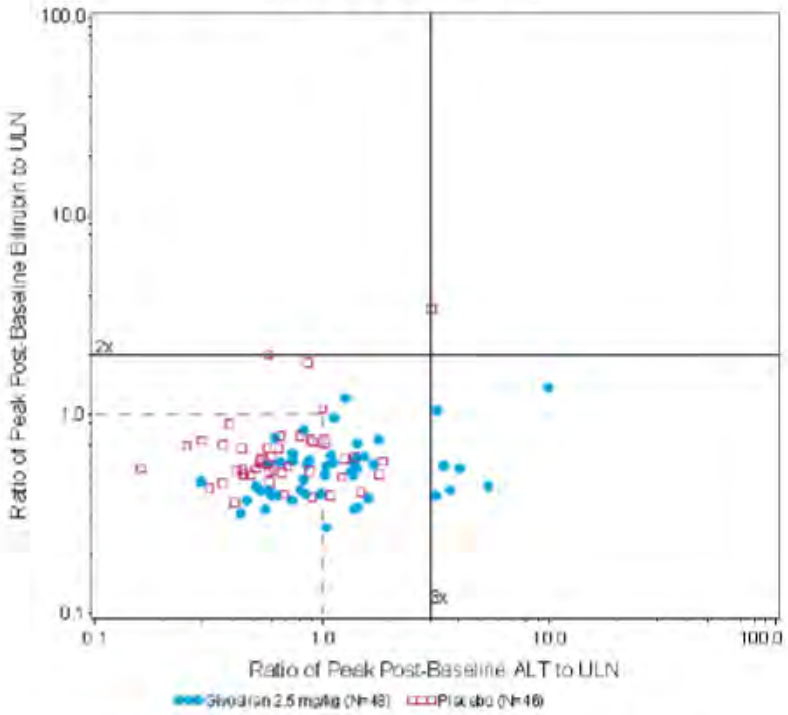
Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST= aspartate transaminase; LFT=liver function test; TBili=total bilirubin; ULN= upper limit of normal.

a) ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍（又は 1.5 倍）超の被験者を特定する際、同日に中央検査施設と施設内臨床検査室の両方での測定結果があった場合は、施設内臨床検査室の測定値ではなく中央検査施設の測定値を用いた。ジルベール症候群を有する 1 例（被験者番号[redacted]）が、Day 60 に中央検査施設と施設内臨床検査室の両方の測定値を有したが、本表では中央検査施設の測定値（Hy's Law の基準に合致しない）を用いた。同日の施設内臨床検査室の測定値は Hy's Law の基準に合致していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。しかし、本被験者はジルベール症候群の所見と一致する ALT 増加及び総ビリルビン増加の病歴を有していた。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.5.9.1.4

ギボシラン群で Hy's Law の基準（ALT 又は AST が>3 × ULN、かつ総ビリルビンが>2 × ULN）に合致した被験者はいなかった（表 2.7.4.3-2、図 2.7.4.3-2）。プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）で、施設内臨床検査室で測定された Day 60 の ALT が ULN の 3.0 倍、総ビリルビンが ULN の 2.2 倍であった。ただし、本被験者はジルベール症候群患者であり、ALT 増加の病歴を有し、ベースライン時に総ビリルビン増加（3.3 × ULN）が認められていた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

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）



Abbreviations:　ALT=alanine aminotransferase; OLE=open-label extension; ULN=upper limit of normal.

注：OLE 期間に移行した被験者については治験薬の初回投与後から OLE 期間の初回投与前まで、二重盲検期間中に治験薬投与を中止した被験者については治験薬の初回投与後から治験完了までに実施した検査を含む。ALT と総ビリルビンは同時に測定されたとは限らない。

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.3.5.1.2

被験者ごとの臨床的に重要と考えられる LFT 値異常

二重盲検期間中のベースライン後の ALT 最悪値が ULN の 3 倍超であった被験者は、ギボシラン群で 7 例、プラセボ群で 1 例であった（表 2.7.4.3-2）。これらの被験者について以下に詳述し、また 2.7.4.9.2 項に示す。

上記の被験者の他に、ギボシラン群の 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）及びプラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）にグレード 3 の GGT 増加が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.1 参照）。ALT が ULN の 3 倍超の被験者に関する叙述については [5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を、LFT（ALT、AST、総ビリルビン及び ALP）値の被験者ごとの時間プロファイルについては[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Figure 14.3.5.3.1 を参照のこと。

2.7.4.2.1.5（3）項に示したとおり、ギボシラン群の 1 例（被験者番号 [redacted] ）は、ULN の 8 倍超の ALT を示したため、治験実施計画書で規定した投与中止基準に従い、治験薬の投与が中止された。また、ギボシラン群の他の 1 例（被験者番号 [redacted] ）は、ULN の 5 倍超の ALT を示したため、治験実施計画書で規定した投与規則に従い、治験薬の投与が中断された。その他の ULN の 3 倍超の

ALT 増加はすべて、治験薬投与を変更することなく消失した。Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

ギボシラン群

ALT が ULN の 3 倍超を示したギボシラン群の被験者

- 被験者番号[redacted]：3[redacted]歳[redacted] VP 患者。注目すべき病歴として肝障害（ポルフィリン症に関連する肝疾患）及びトランスアミナーゼ上昇を有する（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン時の ALT 及び AST は高値であった（ALT が 45 U/L［1.1 × ULN、グレード 1］、AST が 35 U/L［1.0 × ULN、グレード 1］）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Day 56（Month 2 のギボシラン投与と同日）に、ポルフィリン症に関連する疲労及び筋肉痛の軽度の増悪が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7.1 参照）。約 1 週間後、軽度の悪心及び背部痛が発現した。さらに、本被験者は右上腹部に「違和感」があるが、疼痛はないと訴えた。悪心はその後 3 週間持続した。Day 93 の治験薬投与前の臨床検査（施設内臨床検査室）で ALT 増加（228 U/L、5.0 × ULN）が認められ、治験薬との因果関係のある重篤な有害事象として肝機能検査異常が報告された。診察時に軽度の右上腹部の圧痛が認められ、治験実施計画書で規定した投与中止基準に従い、治験薬の投与が中断された。Day 118 の ALT 及び AST（施設内臨床検査室）はそれぞれ 452 U/L（9.9 × ULN）及び 213 U/L（5.8 × ULN）であった。二重盲検期間中の総ビリルビン最高値は Day 106 に認められた ULN の 1.4 倍であり、間接ビリルビン優位であった。
  ウイルス性肝炎に関する血清学的検査（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.3 参照）、肝臓超音波検査及びフィブロスキャンの結果は陰性であった。Day 120 の触診時、肝臓上の右上腹部に疼痛を認めなかった。Day 121 に、持続する悪心に対して食道胃十二指腸内視鏡検査を実施した結果、胃炎が認められた。胃炎はエソメプラゾール投与後に消失した。Day 93 に治験薬投与を中止した後 LFT 値は改善し、Month 6 では基準範囲内であった。治験実施計画書で規定した投与中止基準に従って治験薬投与が中止され、本被験者は OLE 期間でのギボシラン投与への移行に不適格とされた。本被験者は二重盲検期間の来院を完了した後、治験を中止した。
- 被験者番号[redacted]：5[redacted]歳[redacted] AIP 患者。鉄過剰症の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン時の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 11 U/L 及び 15 U/L）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Day 86 に無症状の ALT 増加（214 U/L［5.4 × ULN、施設内臨床検査室］）及び AST 増加（145 U/L［3.6 × ULN、施設内臨床検査室］）が認められた。ALT 及び AST の最高値は、それぞれ Day 106 に認められた 216 U/L（5.4 × ULN、施設内臨床検査室）及び 180 U/L（4.5 × ULN、施設内臨床検査室）であった。ビリルビン及び ALP は、二重盲検期間を通して基準範囲内であった。ウイルス性肝炎に関する血清学的検査の結果は陰性であり（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.3 参照）、肝臓エラストグラフィーで線維化の徴候は認められなかった。Day 124 に核磁気共鳴映像法で肝臓の顕著な鉄過剰（15 mg 鉄/g）が認められ、瀉血による治療が行われた。Month 3 の投与後にギボシラン投与が中断された。その後トランスアミナーゼ値は低下し、Month 5（Day 155）では基準範囲内であった。治験実施計画書改訂 3 版に従い、OLE 期間の Day 196（Month 7）に 1.25 mg/kg QM の低用量でギボシラン投与が再開された。Day 614

（Month 22、データカットオフ日前の最終来院日）までの OLE 期間を通して、ALT 及び AST は安定していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

- 被験者番号[redacted]：5[redacted]歳[redacted] AIP 患者。肝障害（ポルフィリン症に関連する肝疾患）、NASH 及びトランスアミナーゼ上昇の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン時の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 9 U/L 及び 16 U/L）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Day 118 に一過性かつ無症状の ALT 増加及び AST 増加が認められ、ALT の最高値は 165 U/L（4.0 × ULN、中央検査施設）、AST の最高値は 80 U/L（2.4 × ULN、中央検査施設）であった。ビリルビンは一貫して基準範囲内であった。その後トランスアミナーゼ値は低下し、Month 6 の ALT は基準範囲内であり、Month 6.5 の AST も基準範囲内であった。ギボシラン投与は当該事象の持続中も中断せず継続され、OLE 期間に移行した。治験実施計画書改訂 3 版に従い、Month 6 にギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与を開始した。Day 511（Month 18、データカットオフ日前の最終来院日）までの OLE 期間を通して、ALT 及び AST は安定していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.2 参照）。
- 被験者番号[redacted]：2[redacted]歳[redacted] AIP 患者。トランスアミナーゼ上昇の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン時の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 33 U/L 及び 24 U/L）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Day 151 に一過性かつ無症状の ALT 増加及び AST 増加が認められ、ALT は 147 U/L（3.7 × ULN、施設内臨床検査室）、AST は 99 U/L（2.5 × ULN、施設内臨床検査室）であった。ビリルビンは一貫して基準範囲内であった。その後トランスアミナーゼ値は低下し、Day 185 では基準範囲内であった。ギボシラン投与は当該事象の持続中も中断せず継続され、OLE 期間に移行した。Day 641（Month 23、データカットオフ日前の最終来院日）までの OLE 期間を通して、ALT 及び AST は安定していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.2 参照）。
- 被験者番号[redacted]：5[redacted]歳[redacted] AIP 患者。鉄過剰症の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン時の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 12 U/L 及び 15 U/L）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Day 127 に一過性かつ無症状の ALT 増加及び AST 増加が認められ、ALT の最高値は ULN の 3.4 倍、AST の最高値は ULN の 2.2 倍であった。ビリルビンは一貫して基準範囲内であった。その後トランスアミナーゼ値は低下し、Day 176 では基準範囲内であった。ギボシラン投与は当該事象の持続中も中断せず継続され、OLE 期間に移行した。データカットオフ日時点までに、ULN の 3 倍超の ALT 増加は他に認められなかった。Day 650（Month 23、データカットオフ日前の最終来院日）までの OLE 期間を通して、ALT 及び AST は安定していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.2 参照）。
- 被験者番号[redacted]：4[redacted]歳[redacted] AIP 患者。鉄過剰症、薬物性肝障害（アモキシシリン／クラブラン酸に関連すると考えられる）、NASH 及び NASH に起因するトランスアミナーゼ上昇（ALT が 53～295 U/L、AST が 36～324 U/L）の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。治験薬投与前のスクリーニング時の ALT は高値

（1.6 × ULN）であり、ベースライン時の ALT は ULN の 0.9 倍であった。ベースライン時の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 36 U/L 及び 27 U/L）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Week 2 に、ALT は 117 U/L（2.9 × ULN［グレード 1］、中央検査施設）、AST は 93 U/L（2.7 × ULN［グレード 1］、中央検査施設）に増加した。Month 1（Day 30）の ALT は 120 U/L（2.9 × ULN）、AST は 109 U/L（3.2 × ULN）であった。ALT 及び AST は Month 2 に減少し、Month 3 では基準範囲内であったが、その後増加して Day 108 に ALT 最高値の 100 U/L（3.2 × ULN［グレード 2］、施設内臨床検査室）及び AST 最高値の 61 U/L（2.0 × ULN［グレード 1］、施設内臨床検査室）を示した。本被験者は無症状であり、ビリルビンは一貫して基準範囲内であった。その後トランスアミナーゼ値は低下し、Day 171 では基準範囲内であった。ギボシラン投与は当該事象の持続中も中断せず継続され、OLE 期間に移行した。Day 228 の ALT は 71 U/L（2.3 × ULN、施設内臨床検査室）であった。Day 242 に、ALT は 125 U/L（3.6 × ULN）に増加したが、Day 255（Month 9）に基準範囲内に減少した。ALT 及び AST の増加は、被験者の病歴（NASH）と一致しており、有害事象として報告されなかった。Day 592（Month 21、データカットオフ日前の最終来院日）までの OLE 期間を通して、ALT 及び AST は安定していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

- 被験者番号 [redacted] : 5[redacted] 歳[redacted] AIP 患者。肝硬変、肝移植、ヘモクロマトーシス及び鉄過剰症の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン時の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 30 U/L 及び 20 U/L）（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Day 85 に一過性かつ無症状の ALT 増加及び AST 増加が認められ、ALT の最高値は 105 U/L（3.2 × ULN、グレード 2）、AST の最高値は 57 U/L（1.2 × ULN、グレード 1）であった（施設内臨床検査室）。ビリルビンは一貫して基準範囲内であった。なお、本被験者はトランスアミナーゼ上昇が発現する 1 週間前にシロリムスを減量していた。トランスアミナーゼ値はその後低下し、Day 113 では基準範囲内であった。ギボシラン投与は当該事象の持続中も中断せず継続され、OLE 期間に移行した。Day 535（Month 19、データカットオフ日前の最終来院日）までの OLE 期間を通して、ALT 及び AST は安定していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

AST のみが ULN の 3 倍超を示したギボシラン群の被験者

- 被験者番号 [redacted] : 2[redacted] 歳[redacted] AIP 患者。肝疾患及びトランスアミナーゼ上昇の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン時の ALT（20 U/L）、AST（17 U/L）、総ビリルビン（9.7 µmol/L）及び ALP（55 U/L）は基準範囲内であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Day 35 に一過性の AST 増加（3.1 × ULN）が認められた。他に関連する LFT 値異常はなく、次の評価時点（Day 63）の AST は基準範囲内であった。治験薬投与は当該事象の持続中も中断せず継続され、OLE 期間に移行した。治験実施計画書改訂 3 版に従い、Month 6 にギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与を開始した。Day 527（Month 19、データカットオフ日前の最終来院日）までの OLE 期間を通して、ALT 及び AST は安定していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

プラセボ群

ALT のみが ULN の 3 倍超を示したプラセボ群の被験者

- 被験者番号[redacted]：3[redacted]歳[redacted] AIP 患者。ジルベール症候群、肝障害（ポルフィリン症に関連する肝疾患）、トランスアミナーゼ上昇、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加の病歴を有していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.1.1 参照）。ベースライン時の ALT 及び AST はわずかに高値（それぞれ 45 U/L[1.1 × ULN]及び 42 U/L[1.2 × ULN]）であり、ビリルビンは 61.9 µmol/L（3.3 × ULN）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。Day 60 に ALT が 106 U/L（3.0 × ULN、グレード 2）に増加し、AST は 79 U/L（2.6 × ULN、グレード 1）、総ビリルビンは 44.46 µmol/L（2.2 × ULN、グレード 2）であった（施設内臨床検査室）。高ビリルビン血症は間接ビリルビン優位であり、ベースライン時にジルベール症候群に起因する総ビリルビン増加（3.3 × ULN）が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。二重盲検期間の残りの期間中、ALT 及び AST はわずかに高値（>ULN～≦3 × ULN）で推移した。ビリルビンも高値で推移し、間欠的にジルベール症候群の所見と一致するグレード 3 の増加が認められた。データカットオフ日時点までに、ULN の 3 倍超への AST 増加は他に認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

ギボシラン群の 4 例（被験者番号[redacted]［VP 患者］、[redacted]［AIP 患者］、[redacted]［AIP 患者］、[redacted]［AIP 患者］）に ULN の 3 倍超の AST 増加が認められたが、プラセボ群では認められなかった。前述のとおり、2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）には ULN の 3 倍超の ALT 増加も認められた。他の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）には、二重盲検期間に ULN の 3 倍超の AST 増加が認められた。いずれの被験者も、当該事象によって治験薬投与を変更することなく、治験を継続した。

ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）及びプラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）にグレード 3 の GGT 増加が認められた。いずれの被験者も、ベースライン時に GGT 増加が認められていた。グレード 3 の GGT 増加はいずれも有害事象として報告されず、治験薬投与を変更することなく、治験を継続した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.3.2 参照）。

2.7.4.3.2.2 併合データ

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の両方から得られた測定結果、拡大フォローアップ期間のデータを含む）を表 2.7.4.3-3 に示す。ALT のベースライン後の最悪値が ULN の 3 倍超であった被験者は 11 例であった。前述のとおり、このうち 7 例は 003 試験の二重盲検期間で高値が認められた。001 試験 C の 1 例（被験者番号[redacted]）に、ULN の 3.9 倍の ALT 増加が認められ、同時に測定したビリルビンは基準範囲内であったが、直後に死亡に至った重篤な有害事象である出血性膵炎（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.2 参照）を発現した。本被験者の詳細を 2.7.4.2.1.2 項に示す。003 試験の OLE 期間で新たに 3 例にベースライン後の最悪値として ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた。その詳細を以下の「被験者ごとの臨床的に重要と考えられる LFT 値異常」の項及び 2.7.4.9.2 項に示す。

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）

Parameter	Abnormality Criteria	Studies 001C/002 (N=17) n (%)	Study 003 (N=94) n (%)	Total AHP (N=111) n (%)
ALT	≤ULN	7 (41.2)	38 (40.4)	45 (40.5)
	>ULN & ≤3×ULN	9 (52.9)	46 (48.9)	55(49.5)
	>3×ULN & ≤5×ULN	1 (5.9)	7 (7.4)	8 (7.2)
	>5×ULN & ≤10×ULN	0	3 (3.2)	3 (2.7)
	>10×ULN & ≤20×ULN	0	0	0
	>20×ULN	0	0	0
	Missing	0	0	0
AST	≤ULN	5 (29.4)	36 (38.3)	41 (36.9)
	>ULN & ≤3×ULN	11 (64.7)	52 (55.3)	63 (56.8)
	>3×ULN & ≤5×ULN	1 (5.9)	4 (4.3)	5 (4.5)
	>5×ULN & ≤10×ULN	0	2 (2.1)	2 (1.8)
	>10×ULN & ≤20×ULN	0	0	0
	>20×ULN	0	0	0
	Missing	0	0	0
Total bilirubin	≤ULN	16 (94.1)	88 (93.6)	104 (93.7)
	>ULN & ≤1.5×ULN	1 (5.9)	4 (4.3)	5 (4.5)
	>1.5×ULN & ≤2×ULN	0	1 (1.1)	1 (0.9)
	>2×ULN & ≤3×ULN	0	1 (1.1)	1 (0.9)
	>3×ULN & ≤5×ULN	0	0	0
	>5×ULN	0	0	0
	Missing	0	0	0
Alkaline phosphatase	>1.5×ULN	2 (11.8)	10 (10.6)	12 (10.8)
AST or ALT and concurrent total bilirubin	AST or ALT >3×ULN and Total Bilirubin > 1.5×ULN	0	0	0
	AST or ALT >3×ULN and Total Bilirubin >2×ULN	0	0	0

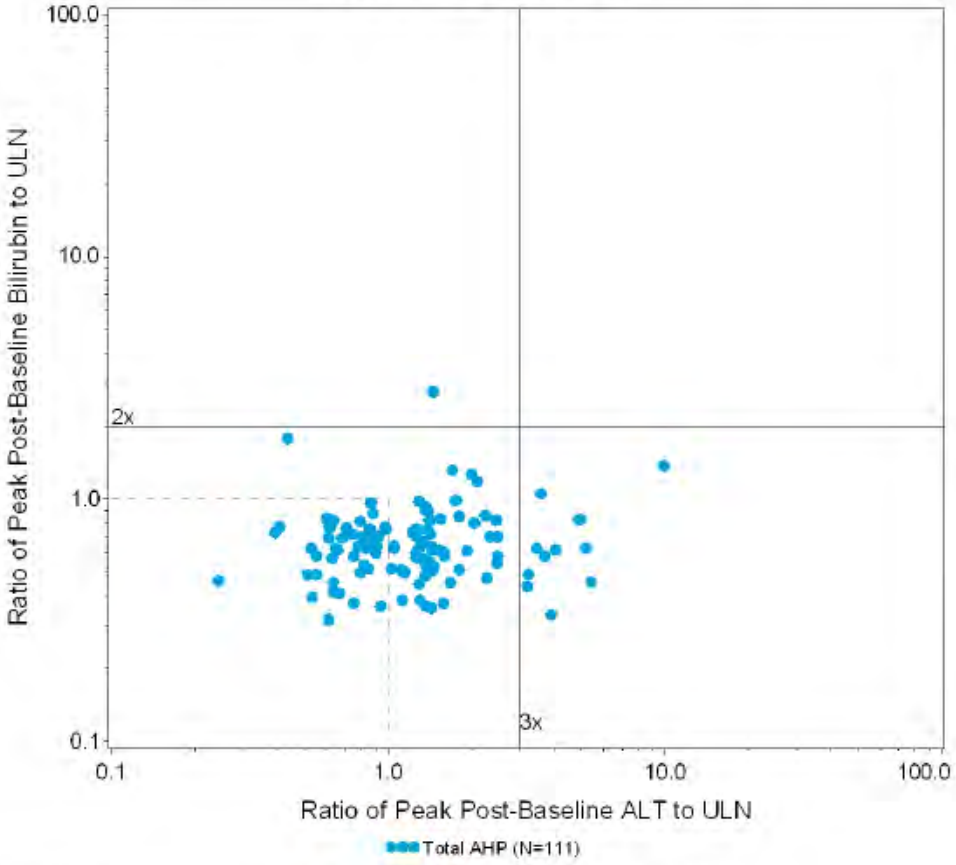
Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; LFT=liver function test; ULN=upper limit of normal.

注：ベースライン後の評価結果には、ギボシラン初回投与後の測定値を含む。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 4.1.2.1

ベースライン後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超であった被験者は認められなかった（表 2.7.4.3-3）。したがって、併合データで Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった（図 2.7.4.3-3、[5.3.5.3-1] ISS2、Figure 1.1 参照）。

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）



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

注：ベースライン後の評価結果には、ギボシラン初回投与後の測定値を含む。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Figure 1.2

被験者ごとの臨床的に重要と考えられる LFT 値異常

前述のとおり、001 試験 C の 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）に ALT 増加（3.9 × ULN）が認められ、同時に測定した総ビリルビンは基準範囲内であったが、直後に死亡に至った重篤な有害事象である出血性膵炎を発現した。本被験者の詳細を 2.7.4.2.1.2 項に示す。

003 試験の 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）に、二重盲検期間及び OLE 期間ともに ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた（2.7.4.3.2.1 項）。

003 試験の別の 3 例に、OLE 期間に ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた。しかし、二重盲検期間に ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められなかった。

- 被験者番号[redacted]：4[redacted]歳[redacted] AIP 患者。プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群。本被験者は肝疾患及びトランスアミナーゼ上昇の病歴を有していなかった。ベースライン（Day 1）の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 9 U/L 及び 15 U/L）（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.2 参照）。OLE 期間の Month 6（Day 164）にギボシラン 2.5 mg/kg の投与が開始された。ギボシラン投与開始前（Month 6 の投与前）の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 12 U/L 及び 13 U/L）（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.2 参照）。Day 280（Month 9［Day 255］の 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 136 U/L［4.0 × ULN］、施設内臨床検査室）が発現した（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照）。Day 281（Month 10）の ALT は 202 U/L（4.9 × ULN）、AST は 153 U/L（4.5 × ULN）であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.1、Listing 4.2 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、ギボシラン投与が中断された。Day 298 に、ALT は 53 U/L（1.6 × ULN、施設内臨床検査室）、AST は 33 U/L（1.1 × ULN、施設内臨床検査室）まで減少し、本事象は消失した。Day 308 までに LFT 値は基準範囲内となり、Month 11（Day 310）に 2.5 mg/kg QM の用量でギボシラン投与が再開された。Day 396（Month 13［Day 372］の 7 回目のギボシラン投与後）に、非重篤なトランスアミナーゼ上昇（ALT が 75 U/L［2.2 × ULN］、施設内臨床検査室）が発現した。治験責任医師によって、本事象の重症度は軽度、本事象は治験薬と「明らかに関連あり」と判断され、ギボシラン投与が中断された。Day 434 に、ALT は基準範囲内まで減少し（15 U/L、施設内臨床検査室）、本事象は消失した。Month 15（Day 436）に LTF 値は基準範囲内となり、2.5 mg/kg QM の用量でギボシラン投与が再開された。その後、Day 561（データカットオフ日前の最終来院である Month 20）まで、ALT 及び AST は安定していた。ビリルビンは、治験期間を通して一貫して基準範囲内であった。ギボシラン投与が中断されることなく、本被験者はギボシラン 2.5 mg/kg を更に 6 回投与され、LFT 値はデータカットオフ日まで基準範囲内であった。本被験者の叙述については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。
- 被験者番号[redacted]：3[redacted]歳[redacted] AIP 患者。プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群。本被験者は鉄過剰の病歴を有していた。ベースライン（Day 1）の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 8 U/L 及び 13 U/L）（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.2 参照）。Day 183（Month 6）にギボシラン 1.25 mg/kg の投与が開始された。ギボシラン投与開始前（Month 6 の投与前）の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 9 U/L 及び 15 U/L）。Day 359 に、一過性の ALT 増加（213 U/L［5.2 × ULN］）が認められた。Day 372（Month 13）までに ALT は基準範囲内となり（31 U/L）、その後 Day 535（Month 19、データカットオフ日前の最終来院日）まで基準範囲内であった。ビリルビンは治験期間を通して一貫して基準範囲内であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.1、Listing 4.2 参照）。データカットオフ日までに、ギボシランの投与を中断せずに、1.25 mg/kg の用量を更に 7 回投与された（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）。
- 被験者番号[redacted]：4[redacted]歳[redacted] AIP 患者。プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群。本被験者はトランスアミナーゼ上昇、肥満及び鉄過剰の病歴を有していた。ベースライン（Day 1）の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 14 U/L 及び 20 U/L）（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.2 参照）。Day 169（Month 6）にギボシラン 2.5 mg/kg の投与が開始された。ギボシラン投与開始

前（Month 6 の投与前）の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 28 U/L 及び 21 U/L）。Day 286 に一過性の ALT 増加（106 U/L［3.2 × ULN］、施設内臨床検査室）及び AST 増加（70 U/L［1.8 × ULN］、施設内臨床検査室）が認められた。Day 302 に ALT 及び AST は基準範囲内となった（それぞれ 35 U/L 及び 30 U/L）。ALT 増加によってギボシランの投与は変更されなかった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）。Day 564（Month 20）に AST が 96 U/L（2.8 × ULN）まで増加したが、一過性であり、Day 596 に基準範囲内となった（21 U/L）。Day 617（Month 22、データカットオフ日前の最終来院日）まで ALT 及び AST は安定していた。ビリルビンは、治験期間を通して一貫して基準範囲内であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.1、Listing 4.2 参照）。データカットオフ日までに、ギボシラン 2.5 mg/kg を更に 3 回投与された（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）。

ULN の 3 倍超の AST は、プラセボ対照データで認められた 1 例（被験者番号[redacted]）の他に、併合データで 2 例（被験者番号[redacted]［002 試験の AIP 患者］、[redacted]［003 試験の OLE 期間の AIP 患者］）に認められた（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.2 参照）。

- 被験者番号[redacted]：002 試験の 4[redacted]歳[redacted] AIP 患者。本被験者はトランスアミナーゼ上昇及び他の肝疾患の病歴を有していなかった（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.4.2 参照）。ベースラインの LFT 値は基準範囲内であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.2 参照）。Day 477（強い負荷がかかる運動療法の実施中）に一過性の AST 増加（106 U/L［3.1 × ULN］）が認められた（ALT は 45 U/L［1.1 × ULN］であった）（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.8.6 参照）。総ビリルビン及び ALP は基準範囲内であった。LFT 値は 4 日以内に基準範囲内となった。これらの増加によって治験薬の投与は中断されず、データカットオフ日時点でギボシランの投与が継続されていた。
- 被験者番号[redacted]：003 試験の 5[redacted]歳[redacted] AIP 患者。本被験者はトランスアミナーゼ上昇の病歴を有していた。ベースライン（Day 1）の ALT 及び AST は基準範囲内であった（それぞれ 25 U/L 及び 32 U/L）（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 4.2 参照）。Day 176 に AST 増加（119 U/L［3.0 × ULN］、施設内臨床検査室）が認められた。Day 225（Month 8）に AST は最大（134 U/L［3.9 × ULN］）となった。その後は減少し、Day 338（Month 12）の AST は 49 U/L（1.4 × ULN）であった。その後、Day 536（Month 19、データカットオフ日前の最終来院日）まで、AST は増加したままであった（1.2 × ULN～1.6 × ULN）。また、ALT 増加も認められ、Day 190（Month 6.5）に最大（92 U/L［2.2 × ULN］）となった。その後、ALT は減少し、Day 312（Month 11）までに基準範囲内となり、Month 19 まで安定した。二重盲検期間及び OLE 期間を通してビリルビンは一貫して基準範囲内であった。これらの増加は本被験者の病歴（トランスアミナーゼ上昇）と一致した所見であり、有害事象として報告されなかった。

併合データでは、グレード 3 の GGT 増加が 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]［いずれも 003 試験の AIP 患者］）に認められた（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 4.6、Listing 4.2 参照）。これら 3 例はいずれも、ベースライン時点で GGT 増加が認められていた。このうち 1 例（被験者番号[redacted]）の GGT 増加が有害事象として報告された（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照）。これら 3 例はいずれも、治験薬の投与を変更せずに、治験を継続した。

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

002 試験の 1 例（被験者番号 ■■■■■■）は、Day 991 に肝酵素増加の有害事象を発現した。本事象の重症度は中等度であり、治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。本事象は、重篤な腹痛（重症度は中等度、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）の発現中に認められた。本被験者は直近でハーブサプリメントを摂取しており、アルコール摂取量も増加していた。臨床検査の結果、ALT 増加（4.2 × ULN）及び AST 増加（4.3 × ULN）がみられ、さらに、軽度の CR 増加、カリウム増加及びナトリウム減少が認められた。ビリルビン、アミラーゼ及び INR は基準範囲内であった。肝酵素増加は、発現 22 日後に消失した。重篤な腹痛は発現 11 日後に消失した。本被験者はベースライン時に高血圧の病歴を有しており、ギボシラン投与開始後 2 ヵ月目に ALT 及び AST の一過性の増加が認められたが、その後、消失した。本被験者はギボシラン投与を変更せずに、治験を継続した（[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.3.4 項参照）。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。

2.7.4.3.3 血清生化学的検査値の評価

2.7.4.3.3.1 003 試験

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

血清生化学的検査値の推移

二重盲検期間を通して、ナトリウム、カリウム、アルブミン、カルシウム、リン酸、タンパク質及びグルコースを含む血清生化学的検査値の平均値及びベースラインからの平均変化率はおおむね安定しており、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.1、Table 14.3.5.11.1 参照）。

血清生化学的検査値の変化の推移

二重盲検期間では、被験者の大部分に血清生化学的検査値のベースラインからの変動は認められなかった。二重盲検期間中に認められた変動の大部分は、ギボシラン群とプラセボ群で類似していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.5.1 参照）。

二重盲検期間に認められた、臨床的に重要と考えられる血清生化学的検査値異常を表 2.7.4.3-4 に示す。臨床的に重要と考えられる血清生化学的検査値異常は少なかったが、ギボシラン群と比較してプラセボ群で多く、最も多く認められた異常は低カルシウム血症であった。低ナトリウム血症はポルフィリン症発作に関連して 30%～60%の割合で認められる[30]。

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）

Parameter	Criterion	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
Albumin (g/L)	<30	1 (2.2)	0
Calcium (mmol/L)	<2.0	4 (8.7)	4 (8.3)
	>2.9	0	0
Creatinine (µmol/L)	>2×Baseline	1 (2.2)	0
	>3×Baseline or >4 mg/dL	1 (2.2)	0
Glucose (mmol/L)	<3.0	1 (2.2)	0
	≥13.9	0	0
Phosphate (mmol/L)	<0.6	0	0
Potassium (mmol/L)	<3.0	0	0
	>6.0	0	0
Sodium (mmol/L)	<130	2 (4.3)	0
	>155	0	0

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.5.11.1

被験者ごとの臨床的に重要と考えられる血清生化学的検査値異常

中央検査施設で測定した生化学的検査値を、NCI CTCAE（v4.03）の基準に従ってグレード分類した。

二重盲検期間で、3 例にグレード 3 以上の生化学的検査値異常が認められた。ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]）は慢性腎臓病、低血圧、低カルシウム血症及び副甲状腺機能低下症の病歴を有しており、スクリーニング時にグレード 4 の低カルシウム血症が認められた。本被験者には、Week 2 に一過性のグレード 3 の低カルシウム血症が 1 回発現した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.1 参照）。プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）では、Day 43 に一過性のグレード 3 のナトリウム減少が発現し、Day 85 までに消失した。プラセボ群の他の 1 例（被験者番号[redacted]）は低ナトリウム血症の病歴を有しており、Month 1 に一過性のグレード 3 のナトリウム減少が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.1 参照）。これら 3 例の詳細については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、12.3.5.3 項を参照のこと。

上記以外の血清生化学的検査値について、二重盲検期間に認められた臨床的に重要な異常（グレード 3 以上）のうち CR 増加（1 例［被験者番号[redacted]］）の詳細を 2.7.4.3.5 項、ビリルビン増加（1 例［被験者番号[redacted]］）及び GGT 増加（2 例［被験者番号[redacted]、[redacted]］）の詳細を 2.7.4.3.2 項に示す。グレード 3 以上のリパーゼ増加（7 例［被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]］）の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.3.6.3 項参照を参照のこと。

(2) 003 試験のギボシラン投与期間（二重盲検期間及び OLE 期間）

血清生化学的検査値の推移

全ギボシラン群の生化学的検査値の平均値及びベースラインからの平均変化量は安定しており、ギボシラン／ギボシラン群とプラセボ／ギボシラン群で同程度であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.1.2 参照）。

血清生化学的検査値の変化の推移

全ギボシラン群の生化学的検査値の変動は少なく、二重盲検期間の結果と類似していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.5.2 参照）。臨床的に重要と考えられる生化学的検査値異常の発現頻度は低く、二重盲検期間の結果と類似していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.11.2 参照）。

被験者ごとの臨床的に重要と考えられる血清生化学的検査値異常

全ギボシラン群の 7 例（7.4%）に NCI CTCAE のグレード 3 以上の生化学的検査値異常が認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.1 参照）。これらの被験者の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.3.5.3 項を参照のこと。

全ギボシラン群の 5 例にグレード 3 の低ナトリウム血症が認められ、投与群別では、ギボシラン／ギボシラン群で 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）、プラセボ／ギボシラン群で 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）であった。これらのグレード 3 の低ナトリウム血症はいずれも一過性であり、治験薬の投与を変更せずに消失した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.1 参照）。低ナトリウム血症は AHP の特徴として知られている。

1 例（被験者番号[redacted]、プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群）は、慢性腎臓病、腎症及び高血圧の病歴を有しており、ベースライン時にグレード 1 の高カリウム血症が認められた。治験期間を通してカリウム増加は持続し、一過性のグレード 3 の高カリウム血症が 3 回認められた（Month 10、Month 15、Month 18［データカットオフ日前の最終来院日］）。これらの事象はいずれも、治験薬の投与を変更せずに消失した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.1 参照）。

さらに、2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）にグレード 3 の CR 増加が認められた（詳細を 2.7.4.3.5 項に示す）。

2.7.4.3.3.2 001 試験 C 及び 002 試験

001 試験 C 及び 002 試験の生化学的検査の結果は、プラセボ対照データでの結果と同様であった。ナトリウム、カリウム、アルブミン、カルシウム、リン酸及びグルコースを含む血清生化学的検査値の平均値は、治験期間を通しておおむね安定していた。両試験で、低ナトリウム血症が間欠的に認められた。001 試験 C では、グレード 3 以上の血清生化学的検査値が認められた被験者はいなかった。002 試験の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）に、治験期間中にグレード 3 のナトリウム異常が認められた。このうち 1 例（被験者番号[redacted]）では、Month 13 に一過性のグレード 3 のナトリウム異常（128 mmol/L）が認められた。他の 1 例（被験者番号[redacted]）では Month 33（データカットオフ日前の最終来院）にグレード 3 のナトリウム異常（129 mmol/L）が認められ、有害事象として報告された。詳細については各試験の CSR（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、12.3.6 項、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.3.3.3 項）を参照のこと。

2.7.4.3.4 血清リパーゼ及びアミラーゼの評価

AHP 患者では、膵炎の有無にかかわらず、間欠的なリパーゼ増加及びアミラーゼ増加が報告されている[31]。001 試験 C の 1 例に重篤な出血性膵炎が報告された後、ギボシランの臨床試験に血清リパーゼのモニタリングが追加された（2.7.4.2.1.2 項、表 2.7.4.1-2）。モニタリングを通して、001 試験 C では 14 例（82%）にリパーゼ測定を 1 回以上実施し、進行中の 002 試験では当該試験に移行したすべての被験者にリパーゼのモニタリングを継続した。003 試験ではすべての被験者に血清リパーゼ及びアミラーゼのモニタリングを実施した。

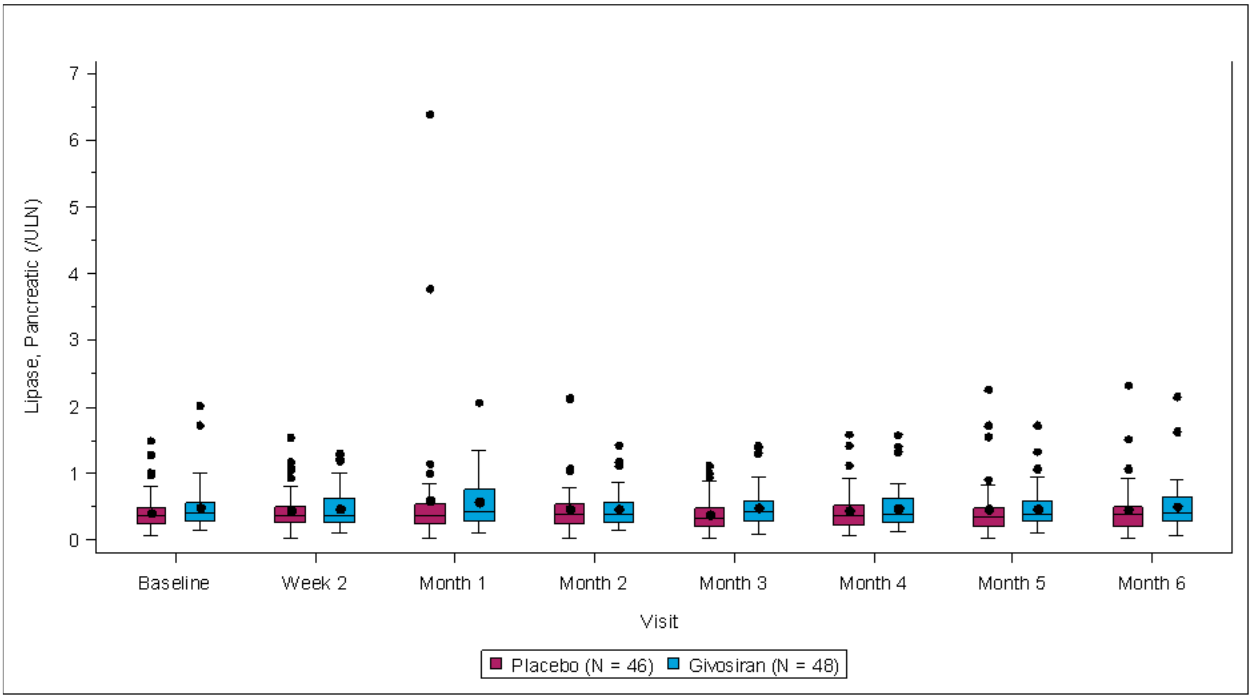
2.7.4.3.4.1 003 試験

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

アミラーゼ及びリパーゼの推移

二重盲検期間を通して、リパーゼ及びアミラーゼの ULN に対する相対値の中央値はおおむね安定しており、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ図 2.7.4.3-4 及び図 2.7.4.3-5）。リパーゼ及びアミラーゼの測定値及びベースラインからの変化率の平均値及び中央値もおおむね安定しており、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.1 参照）。

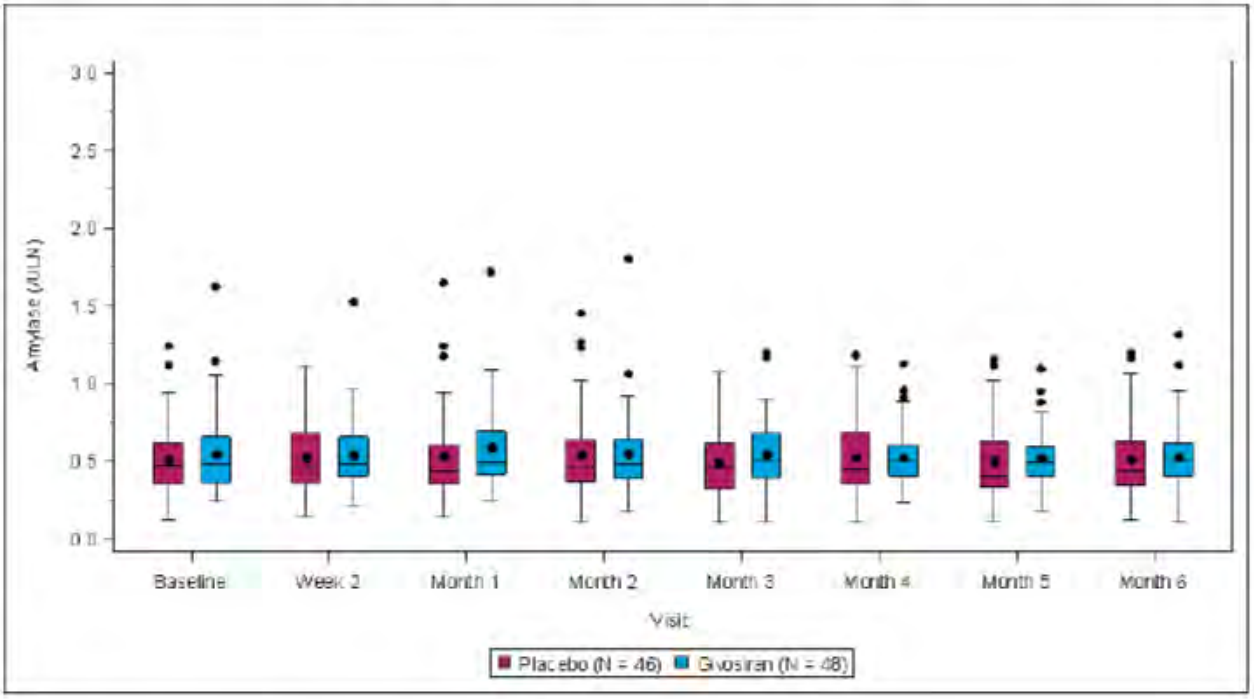
図 2.7.4.3-4 003 試験（プラセボ対照データ）：膵リパーゼ（U/L）の ULN に対する相対値の来院別ボックスプロット（安全性解析対象集団）



Abbreviations: ULN=upper limit of normal.

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

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）



Abbreviations:　ULN=upper limit of normal.

Source:　[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.3.10.1

アミラーゼ及びリパーゼの変化の推移

二重盲検期間中にリパーゼがグレード 0 からグレード 1 以上へ変動した被験者の割合は、ギボシラン群（22.9%［11 例］）とプラセボ群（17.4%［8 例］）で同程度であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.5.1 参照）。グレード 0 からグレード 1 へ変動した被験者の割合は、プラセボ群（2.2%［1 例］）と比較してギボシラン群（18.8%［9 例］）で高かったが、グレード 2 以上へ変動した被験者の割合は、ギボシラン群（6.3%［3 例］）と比較してプラセボ群（19.6%［9 例］）で高かった。リパーゼのグレード 3（>2.0 × ULN～≦5.0 × ULN［NCI CTCAE v4.03 の基準］）以上への変動が、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。グレード 3 へ変動したギボシラン群の 1 例（被験者番号 [redacted]）では、ベースライン値がグレード 3 であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.6 参照）。リパーゼのグレード 3 への変動について以下に詳述する。

二重盲検期間中にアミラーゼがグレード 0 からグレード 1 以上へ変動した被験者の割合も、ギボシラン群（8.3%［4 例］）とプラセボ群（13.0%［6 例］）で同程度であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.5.1 参照）。グレード 2 への変動が各投与群で 1 例に認められた。ギボシラン群の 1 例では、ベースライン時及び投与期間中にグレード 2 のアミラーゼが認められた。プラセボ群の 1 例では、ベースライン値はグレード 0 であり、投与期間中にグレード 2 へ変動した。二重盲検期間中、いずれの投与群でもアミラーゼのグレード 3 以上への変動は認められなかった。

二重盲検期間に認められた、アミラーゼ及びリパーゼのベースライン後の最悪値を表 2.7.4.3-5 に示す。ULN 超かつ 1.5 倍以下の軽度のリパーゼ増加がギボシラン群で 10 例（20.8%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた。一方、ULN の 1.5 倍超のリパーゼ増加はギボシラン群で 3 例（6.3%）、プラセボ群で 9 例（19.6%）に認められた。プラセボ群の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]［いずれも AIP 患者］）に ULN の 3 倍超へのリパーゼ増加が認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.6 参照）。

二重盲検期間に、ギボシラン群で 5 例（10.4%）、プラセボ群で 8 例（17.4%）に ULN 超かつ 2 倍以下のアミラーゼ増加が認められた。二重盲検期間に ULN の 2 倍超のアミラーゼ増加は認められなかった（表 2.7.4.3-5）。

二重盲検期間に認められたすべてのリパーゼ増加及びアミラーゼ増加は、膵炎の臨床診断を伴うものではなかった。

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）

Parameter Criterion	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
Lipase		
≤ULN	35 (76.1)	35 (72.9)
>ULN & ≤1.5×ULN	2 (4.3)	10 (20.8)
>1.5×ULN & ≤2×ULN	4 (8.7)	1 (2.1)
>2×ULN & ≤3×ULN	3 (6.5)	2 (4.2)
>3×ULN & ≤5×ULN	1 (2.2)	0
>5×ULN	1 (2.2)	0
Missing	0	0
Amylase		
≤ULN	38 (82.6)	43 (89.6)
>ULN & ≤1.5×ULN	7 (15.2)	4 (8.3)
>1.5×ULN & ≤2×ULN	1 (2.2)	1 (2.1)
>2×ULN & ≤3×ULN	0	0
>3×ULN & ≤5×ULN	0	0
>5×ULN	0	0
Missing	0	0

Abbreviations: OLE=open-label extension; ULN=Upper limit of normal.

注：OLE 期間に移行した被験者については治験薬の初回投与後から OLE 期間の初回投与前まで、二重盲検期間中に治験薬投与を中止した被験者については治験薬の初回投与後から最終投与の 28 日後までに実施した検査を含む。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.5.12.1

被験者ごとの臨床的に重要と考えられるリパーゼ又はアミラーゼ異常

本項では、以下の NCI CTCAE（v4.03）の生化学的基準に合致する臨床検査値異常が認められた被験者について記載する。

- グレード 3（>2.0 × ULN～≦5.0 × ULN）又はグレード 4（>5.0 × ULN）のリパーゼ増加
- グレード 3（>2.0 × ULN～≦5.0 × ULN）又はグレード 4（>5.0 × ULN）のアミラーゼ増加

二重盲検期間に、グレード 3 以上のリパーゼ増加がギボシラン群で 2 例（4.2%）、プラセボ群で 5 例（10.9%）に認められた。いずれのリパーゼ増加も膵炎の臨床診断を伴うものではなく、一過性であり、治験薬投与を変更することなく消失した。二重盲検期間に、グレード 3 以上のアミラーゼ増加は報告されなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.5.1 参照）。これら被験者の詳細については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、12.3.6.3 項を参照のこと。

(2) 003 試験のギボシラン投与期間（二重盲検期間及び OLE 期間）

アミラーゼ及びリパーゼの推移

全ギボシラン群のリパーゼ及びアミラーゼの平均値及びベースラインからの平均変化率は安定しており、ギボシラン／ギボシラン群とプラセボ／ギボシラン群で同程度であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.1.2 参照）。

アミラーゼ及びリパーゼの変化の推移

全ギボシラン群の大部分の被験者にリパーゼ及びアミラーゼの変動は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.5.2 参照）。全ギボシラン群で認められた変動の大部分は 1 段階の変動であった。

全ギボシラン群の大部分の被験者のリパーゼ及びアミラーゼは基準範囲内であった（それぞれ 61.7%及び 77.7%）。全ギボシラン群に認められたリパーゼ増加及びアミラーゼ増加の大部分が、ULN の 2 倍未満であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.12.2 参照）。ULN の 2 倍超のリパーゼ増加は 12 例（12.8%）に認められ、このうち 1 例（被験者番号 [redacted]、ギボシラン 2.5 mg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群）に ULN の 5 倍超のリパーゼ増加が認められた（詳細は後述のとおり）。ULN の 2 倍超のアミラーゼ増加は 2 例（2.1%）に認められた。これらのリパーゼ増加及びアミラーゼ増加は、膵炎の臨床診断とならなかった。

1 例（被験者番号 [redacted]、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群）が、OLE 期間に重度かつ重篤な有害事象である閉塞性膵炎を発現し、その発現中に、施設内臨床検査によって ULN の 41.3 倍のリパーゼ増加（グレード 4）が認められた。本被験者の詳細を 2.7.4.2.1.5（6）項に示す。

被験者ごとの臨床的に重要と考えられるリパーゼ又はアミラーゼ異常

全ギボシラン群の 14 例（14.9%）にグレード 3 以上のリパーゼ増加又はアミラーゼ増加が認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.5.2 参照）。OLE 期間にグレード 3 以上のリパーゼ増加が認められたが、同時性のグレード 3 以上のアミラーゼ増加が認められなかった被験者は 11 例（12.8%）、グレード 3 以上のアミラーゼ増加が認められたが、同時性のグレード 3 以上のリパーゼ増加が認められなかった被験者は 2 例、グレード 3 以上のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加が認められた被験者は 1 例であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.6 参照）。リパーゼ増加又はアミラーゼ増加の大部分は一過性であり、治験薬の投与を変更することなく消失した。全ギボシラン

群ではグレード 4 のアミラーゼ増加は認められなかった。これら被験者の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.3.6.3 項を参照のこと。

OLE 期間に、グレード 4 のリパーゼ増加が 2 例に認められた。1 例（被験者番号[redacted]）に重度かつ重篤な有害事象である閉塞性膵炎が認められ、本事象の発現中にグレード 4 のリパーゼ増加（41.3 × ULN、施設内臨床検査施設）が認められた。本被験者の詳細を 2.7.4.2.1.5（6）項に示す。他の 1 例（被験者番号[redacted]）に、一過性のグレード 4 のリパーゼ異常（5.1 × ULN）が認められ、同時に一過性のグレード 3 のアミラーゼ異常（2.4 × ULN）も認められた。これら被験者の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.3.6.3 項を参照のこと。

定期的な臨床検査値モニタリングで確認されたすべてのリパーゼ増加及びアミラーゼ増加は、膵炎の臨床診断を伴うものではなかった。

リパーゼが ULN の 3 倍超を示し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。

003 試験の OLE 期間では、データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後、1 例（被験者番号[redacted]）に重篤な膵炎が認められ、リパーゼが 2378 U/L（基準範囲の報告なし）であった。本被験者の詳細を 2.7.4.2.1.5（6）項に示す。

2.7.4.3.4.2 001 試験 C 及び 002 試験

001 試験 C の 1 例に死亡に至った有害事象である出血性膵炎が発現した（2.7.4.2.1.2 項参照）。本事象の発現後、001 試験及び 002 試験にリパーゼのモニタリングを追加した。001 試験 C で、14 例（82%）に対して 1 回以上リパーゼの測定を実施した。ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 群の 2 例に、膵炎の症状を伴わない一過性の軽度（グレード 1）のリパーゼ増加が認められた。これらの被験者のリパーゼ最高値はそれぞれ ULN の 1.01 倍及び ULN の 1.4 倍であり、その後、治験薬投与は継続され、無治療で基準範囲内に回復した（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR 12.3.4 項参照）。

002 試験では、ベースライン時にリパーゼ増加がみられたプラセボ／ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）が、治験期間中に慢性的なリパーゼ増加（最高値が 2.7 × ULN）を示した。それ以外に、間欠性の軽度のリパーゼ増加（≦2 × ULN）が 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]［いずれも AIP 患者］）に認められた。これらの 5 例すべての被験者で、ギボシラン投与が継続された。データカットオフ日時点までに、定期的なモニタリングで ULN の 3 倍超のリパーゼ増加は認められなかった。詳細については各試験の CSR（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、12.3.4 項、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.3.6 項）を参照のこと。

2.7.4.3.5 腎機能検査値の評価

腎機能検査値の評価には中央検査施設の測定値を用いた。

2.7.4.3.5.1 003 試験の結果

治験実施計画書に従い、MDRD 式を用いて eGFR を算出した。eGFR が高値の被験者では Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式の方がより精度が高いと考えられるため、CKD-EPI 式を用いた図表も作成した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.13.1、Table 14.4.3.13.2、Figure 14.4.3.8.1 及び Figure 14.4.3.8.2 参照）。

2.7.4.1 項に示すように、AHP は腎機能障害と関連している。EXPLORE 観察試験では、AHP 患者に対して、腎機能測定を経時的に行った。EXPLORE 観察試験の患者集団のベースライン時の腎疾患有病率は 003 試験に比べて低かった。EXPLORE 観察試験の患者集団では、12 ヵ月間にわたって腎機能の悪化が認められ、CR のベースラインからの変化量（中央値）は+3.0 µmol/L（0.03 mg/dL）、eGFR のベースラインからの変化量（中央値）は−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）。

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

腎機能検査値の推移

003 試験では、ベースライン時の CR の平均値［標準偏差（SD）］は、ギボシラン群で 88.1（28.7）µmol/L、プラセボ群で 89.0（30.6）µmol/L であり、中央値はギボシラン群で 82.0（範囲 53～194）µmol/L、プラセボ群で 82.5（範囲 45～184）µmol/L であった。eGFR の平均値（SD）はギボシラン群で 71.5（23.0）mL/min/1.73 m^2、プラセボ群で 74.3（29.7）mL/min/1.73 m^2 であり、中央値はギボシラン群で 69.5（範囲 31～124）mL/min/1.73 m^2、プラセボ群で 66.5（範囲 26～151）mL/min/1.73 m^2 であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.1 参照）。

003 試験の二重盲検期間では、ギボシラン群で CR 増加とそれに伴う eGFR 減少の傾向が認められた（それぞれ[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Figure 14.4.3.2.1 及び Figure 14.4.3.1.1 参照）。これらの変化の程度は小さく（Month 2 の CR のベースラインからの変化の中央値は+6.0 µmol/L［0.07 mg/dL］、eGFR のベースラインからの変化の中央値は−5.0 mL/min/1.73 m^2］（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.1.1 参照）、投与開始から 2 ヵ月以内に発現し、以後悪化することなく Month 6 までにベースラインに近い値まで回復するパターンが認められた。Month 6 の CR の平均値（SD）は、ギボシラン群で 94.0（34.3）µmol/L、プラセボ群で 89.2（30.9）µmol/L であり、eGFR の平均値（SD）は、ギボシラン群で 66.6（21.5）mL/min/1.73 m^2、プラセボ群で 73.8（29.2）mL/min/1.73 m^2 であった。

ギボシラン群で投与開始後早期から認められた CR 及び eGFR の変化は、拡張期血圧の相対的低下が認められた時期との関連がみられた（2.7.4.4.1 項参照）。ギボシラン投与時に認められたこの 2 つの結果の因果関係は不明であるが、原疾患である AHP の経過がギボシラン投与により変化した場合、AHP に伴う血管の調節不全や高血圧も変化しうるということは注目すべきである。一過性の CR 増加及び eGFR 減少の現象は、カルシウムチャネル遮断薬やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬等の複数の降圧剤の投与と関連し、慢性腎臓病患者は尿細管糸球体フィードバックや筋原性反射の抑制などの要因のため、より大きな変化を受けやすいと考えられる[32]。

腎機能検査値の変化の推移

二重盲検期間での CR 及び eGFR の経時的な累積分布プロットを、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Figure 14.4.3.4.1、Figure 14.4.3.4.2、Figure 14.4.3.3.1 及び Figure 14.4.3.3.2 に示す。二重盲検期間での CR 及び eGFR のシフト分析を、[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.5.1 及び Table 14.4.3.8 に示す。二重盲検期間に、プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）でグレード 3 以上の CR の変動が認められた。詳細については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、12.3.7.2 項を参照のこと。

クレアチニン値の評価

臨床的に重要と考えられる CR の変化を評価するため、二重盲検期間での CR 増加（>ULN かつベースライン値の 30%以上増加、又は>ULN かつベースライン値の 50%以上増加）のシフト分析を実施した（表 2.7.4.3-6）。ベースライン後のいずれかの来院時に 30%以上の基準に合致する CR 増加（すなわち、>ULN かつベースライン値の 30%以上増加）が認められた被験者は、ギボシラン群で 7 例（14.6%）、プラセボ群で 4 例（8.7%）であった。ベースライン後の連続する 2 回の来院時で 30%以上の基準に合致する CR 増加が認められた被験者は、ギボシラン群で 2 例（4.2%）、プラセボ群で 1 例（2.2%）であり、ほとんどの CR 増加が一過性であることが示された。ベースライン後のいずれかの来院時に 50%以上の基準に合致する CR 増加（すなわち、>ULN かつベースライン値の 50%以上増加）が認められた被験者は、ギボシラン群で 2 例（4.2%）、プラセボ群で 1 例（2.2%）であった。ベースライン後の連続する 2 回の来院時に 50%以上の基準に合致する CR 増加は、プラセボ群の 1 例で認められ、ギボシラン群では認められなかった。これらの CR 増加によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

上記の CR 増加の基準を用いて Month 6 の追加の解析を実施した結果、二重盲検期間の終了時に 30%以上の基準に合致する CR 増加が持続的に認められた被験者は 1 例のみ（プラセボ群）であった（表 2.7.4.3-6）。また、Month 6 に 50%以上の基準に合致する CR 増加が認められた被験者はいなかった。以上のデータから、CR 増加が認められた被験者の割合はギボシラン群の方が高かったが、これらの増加の多くは一過性であり、ギボシラン投与を継続している間に閾値を下回った。

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）

Criterion/Visit	Placebo (N=46) n/N[a] (%)	Givosiran (N=48) n/N[a] (%)
Creatinine elevations ≥30% above baseline and >ULN		
Any postbaseline visit	4/46 (8.7)	7/ 48 (14.6)
Two consecutive postbaseline visits	1/46 (2.2)	2/48 (4.2)
Month 6	1/46 (2.2)	0
Creatinine elevations ≥50% above baseline and >ULN		
Any postbaseline visit	1/ 46 (2.2)	2/48 (4.2)
Two consecutive postbaseline visits	1/ 46 (2.2)	0
Month 6	0	0

Abbreviations: CR=creatinine; ULN=upper limit of normal.

a) ベースライン及びベースライン後の規定された来院時の測定値が得られた被験者数。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.4.3.7

eGFR の評価

MDRD 式を用いて算出した eGFR を、Kidney Disease/Improving Global Outcomes（KDIGO）の慢性腎臓病の重症度カテゴリーに従って評価した[33]。二重盲検期間に KDIGO の慢性腎臓病の重症度カテゴリーがベースラインから変動した被験者は、プラセボ群に比べてギボシラン群で多かった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.7.1 参照）。Month 6 の eGFR も同様に評価したところ、二重盲検期間中にカテゴリーが変動した被験者の 3 分の 1 以上が二重盲検期間の終了時までにベースラインのカテゴリーに復した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.5.1 参照）。15 mL/min/1.73 m^2 未満のカテゴリーへ変動した被験者はプラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）のみであり、この変動は一過性なものであった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 及び Listing 16.2.8.1 参照）。

臨床的に重要と考えられる eGFR の変化を評価するため、eGFR の持続的な減少のシフト分析を実施した。60 mL/min/1.73 m^2 未満かつベースライン値よりも 15 mL/min/1.73 m^2 以上の低値となる eGFR の減少が、ベースライン後の連続する 2 回以上の毎月の来院で認められた場合、eGFR の持続的な減少とみなした。二重盲検期間中に持続的な eGFR 減少が認められた被験者は、ギボシラン群で 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]［いずれも AIP 患者］）、プラセボ群で 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]［いずれも AIP 患者］）であり、eGFR 減少の大部分は一過性又は間欠的であることが示された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.9.5 参照）。これらの被験者のうち、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満を示した被験者はいなかった。

被験者ごとの臨床的に重要と考えられる腎機能検査値異常

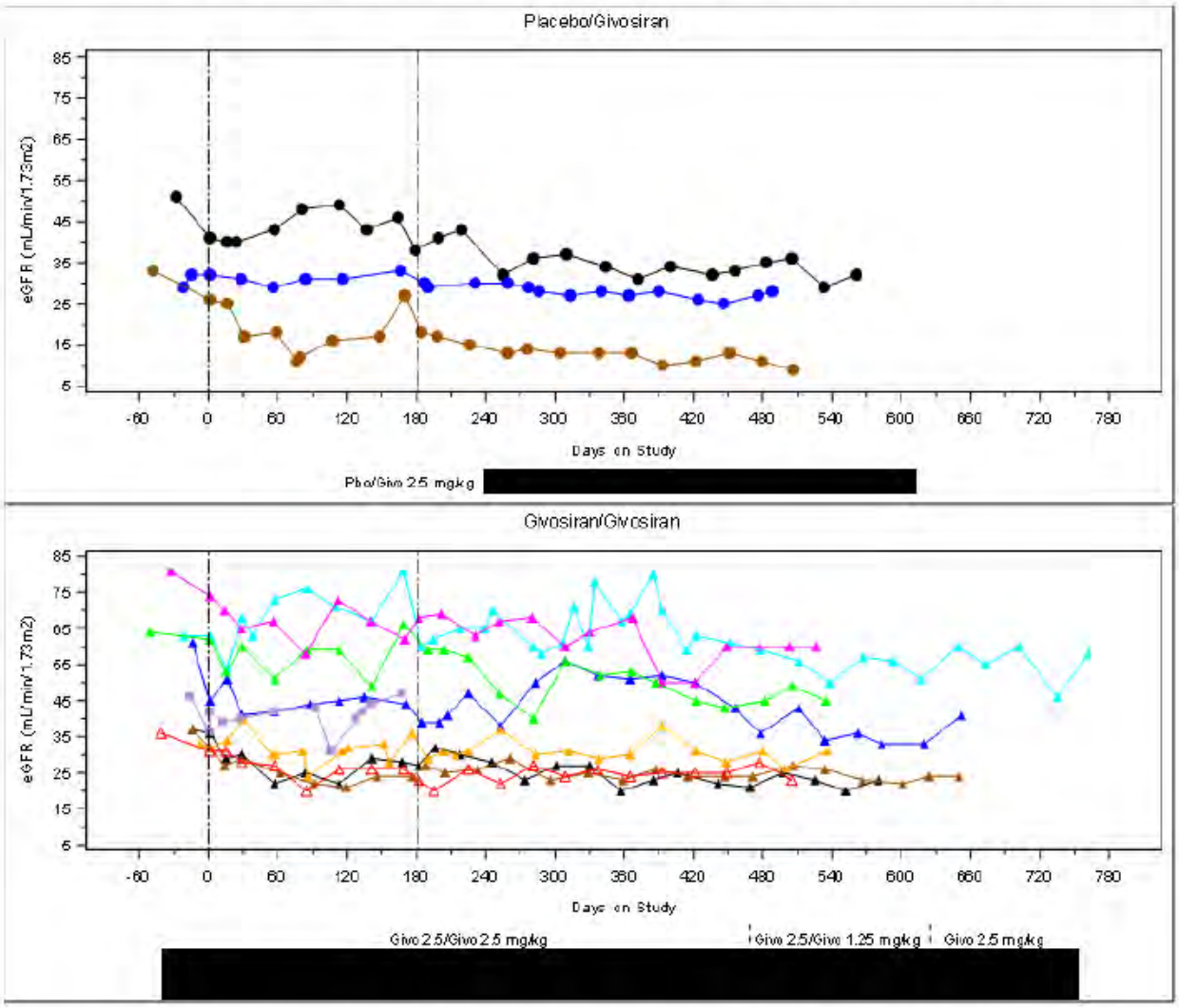
本項では、以下の NCI CTCAE（v4.03）の生化学的基準のいずれかに合致する臨床検査値異常が認められた被験者について記載する。

- グレード 3（CR が>3.0 × ベースライン値又は>3.0 × ULN～6.0 × ULN）又はグレード 4（CR が >6.0 × ULN）の CR 増加
- グレード 3 の急性腎障害（CR が>3.0 × ベースライン値又は>4.0 mg/dL）
- グレード 3（eGFR が 15～<30 mL/min/1.73 m^2）又はグレード 4（eGFR が<15 mL/min/1.73 m^2）の慢性腎臓病

003 試験の二重盲検期間で、上記基準に合致した被験者は 6 例（いずれも AIP 患者）であり、投与群別では、ギボシラン群で 4 例（8.3%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）であった。これらの 6 例のうちプラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）にグレード 4 の慢性腎臓病（eGFR が<15 mL/min/1.73 m^2）が認められたが、他の被験者はすべてグレード 3 であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.1 参照）。また、これらの 6 例はいずれも、腎疾患又は慢性腎臓病の既往歴を有しており、ベースライン時の eGFR が低値であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1.1 及び Listing 16.2.8.1 参照）。これら 6 例の詳細については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、12.3.7.3 項に示す。

二重盲検期間に前述の eGFR 減少に関連する生化学的基準に合致した又は腎関連有害事象を発現した被験者 12 例について、eGFR の経時的プロットを図 2.7.4.3-6 に示す。この図から eGFR の経時的な変動にばらつきがみられたものの、Month 2 以降におおむね安定化したことが示された。

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）



Abbreviations:　ALT=alanine aminotransferase; eGFR=estimated glomerular filtration rate; Givo=givosiran; Pbo=placebo; OLE=open label extension; SMQ=Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query; ULN=upper limit of normal.

注：二重盲検期間のいずれかの時点で、（1）SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象（血中ナトリウム減少及び低ナトリウム血症を除く）又は（2）eGFR のベースライン後の最悪値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者を含む。

注：プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群では eGFR 減少に関連する生化学的基準に合致した被験者はいなかった。

注：右側の縦点線は、Month 6（おおよそ OLE 期間の開始時期）を示す。

注：被験者番号 [redacted] は、ULN の 9.9 倍の ALT 増加が認められ、治験実施計画書の投与中止基準に従い、二重盲検期間中に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。

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.4.3.5

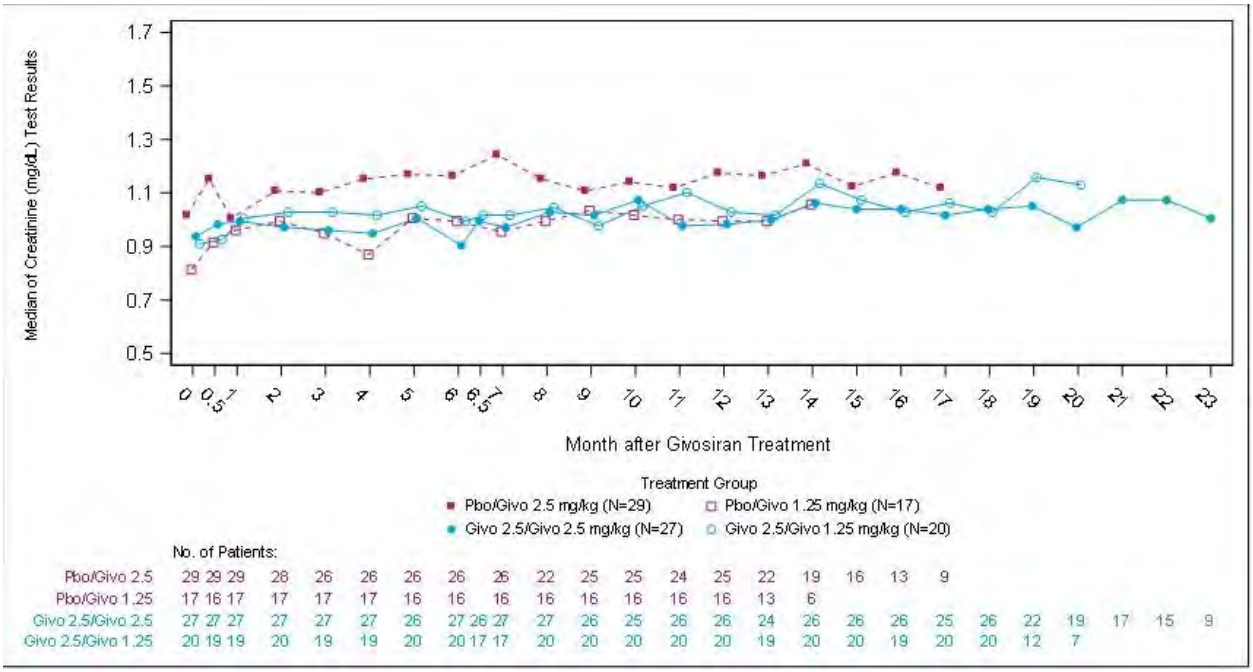
（2）　003 試験のギボシラン投与期間（二重盲検期間及び OLE 期間）

003 試験のギボシラン投与期間での全ギボシラン群の腎機能検査値の結果を投与群別に図で示す。腎機能検査値の投与群別の詳細な検討については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.3.7 項を参照のこと。

腎機能検査値の推移

全ギボシラン群のベースライン時の CR の中央値は 80.5 µmol/L（0.91 mg/dL）、eGFR の中央値は 70.5 mL/min/1.73 m^2 であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.1.2 参照）。全体的に、CR 増加とそれに伴う eGFR 減少のほとんどが投与開始後からみられ、投与期間中に安定する傾向であった（図 2.7.4.3-7、図 2.7.4.3-8、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.1.2 参照）。CR 増加及び eGFR 減少はおおむね投与開始後 2 ヵ月以内に認められ、投与 6 ヵ月後には安定化した。CR 増加及び eGFR 減少の程度は小さかった。全ギボシラン群の CR のベースラインからの変化量（中央値）は、Month 6 で+8.0 µmol/L（0.09 mg/dL）、Month 12 で+11.0 µmol/L（0.12 mg/dL）、Month 18 で+11.0 µmol/L（0.12 mg/dL）であった。eGFR のベースラインからの変化量（中央値）は、Month 6 で −8.0 mL/min/1.73m^2、Month 12 で−10.0 mL/min/1.73m^2、Month 18 で−9.0 mL/min/1.73m^2 であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.1.2 参照）。

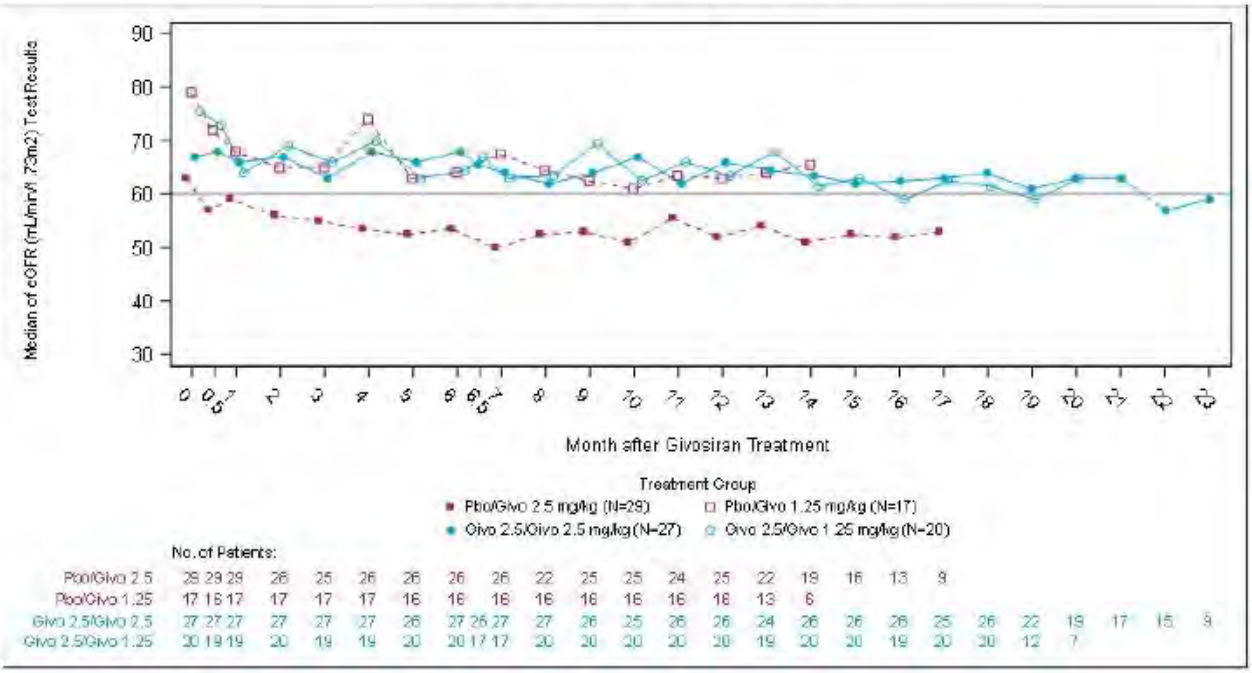
図 2.7.4.3-7　003 試験（ギボシラン投与期間）：CR の中央値の推移
（全ギボシラン投与解析対象集団）



Abbreviations: CR=creatinine; Givo=givosiran; Pbo=placebo

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.3.5.4.1.7

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）



Abbreviations:　eGFR=estimated glomerular filtration rate; Givo=givosiran; Pbo=placebo

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.3.5.5.1.3

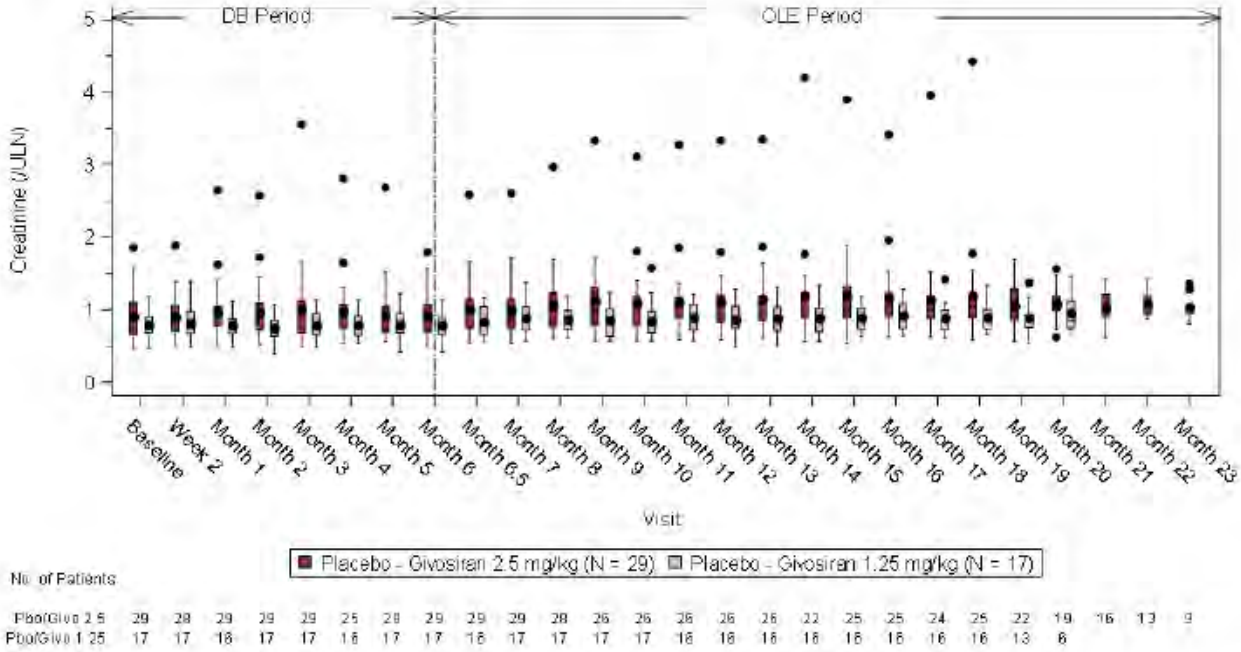
腎機能検査値の変化の推移

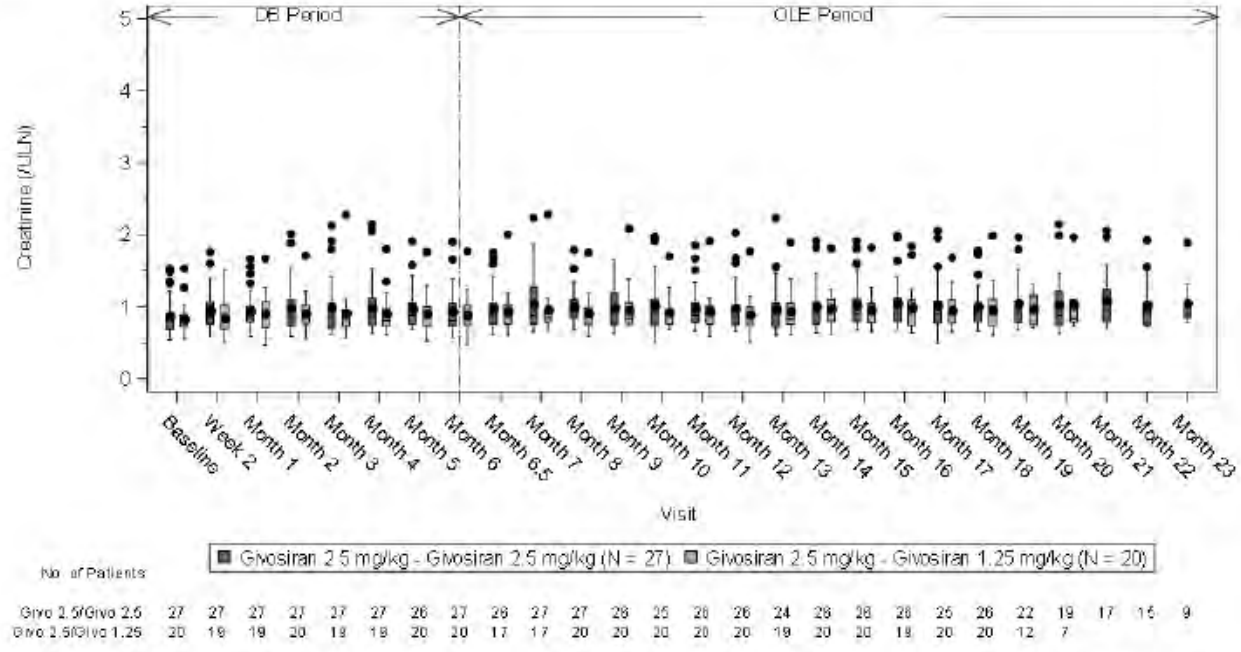
003 試験のギボシラン投与期間での全ギボシラン群の CR のシフト分析を[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.5.2 及び Table 14.4.3.8.1 に、eGFR のシフト分析を[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.7.2 及び Table 14.4.3.5.2 に示す。グレード 3 の CR 増加が 2 例（被験者番号 [redacted] ［プラセボ／ギボシラン群］、[redacted] ［ギボシラン／ギボシラン群］）に認められた。詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2 12.3.7.3 項を参照のこと。

クレアチニンの評価

全体的に、CR の変動の大部分は一過性であった。CR のわずかな増加のほとんどが投与開始後からみられ、投与期間中に安定する傾向であった（図 2.7.4.3-9）。全ギボシラン群で、ベースライン後のいずれかの来院時に CR がベースライン値の 30%以上増加した被験者は 41 例（43.6%）であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.4.3.7.1 参照）。ベースライン後の連続する 2 回の来院時にベースライン値の 30%以上の CR 増加がみられた被験者は 16 例（17.0%）であった。このことから、CR 増加の大部分は一過性であることが示された。ベースライン後のいずれかの来院時にベースライン値の 50%以上の CR 増加がみられた被験者は 13 例（13.8%）であった。これらの 13 例のうち 2 例（2.1%）でベースライン後の連続する 2 回の来院時にベースライン値の 50%以上の CR 増加がみられた。以上の結果から、臨床的に重要な CR 増加の多くは一過性であり、ギボシラン投与を継続中に消失することが示された。

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）





Abbreviations: CR=creatinine; DB=double-blind; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo; ULN=upper limit of normal

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.4.3.2.3

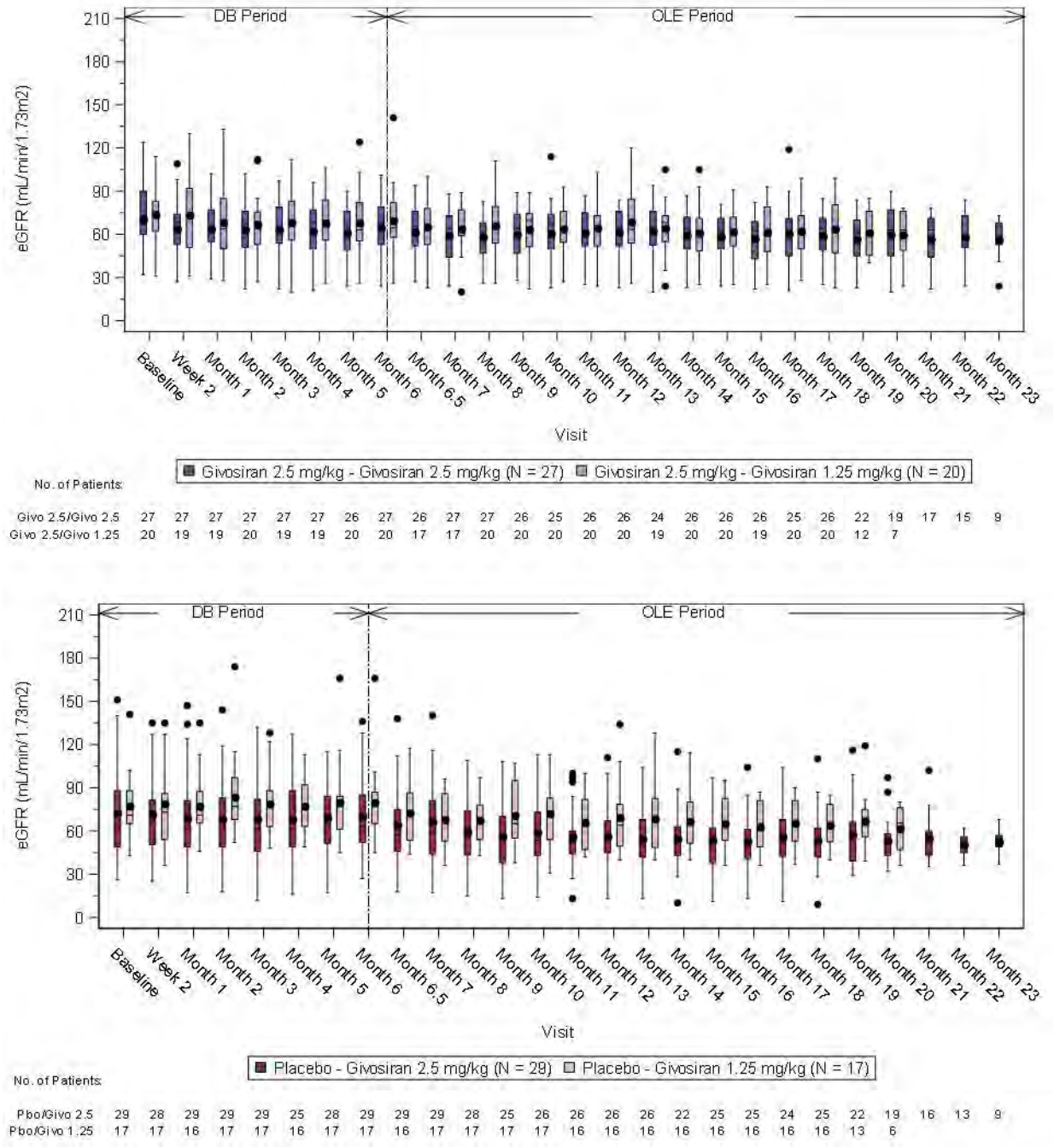
eGFR の評価

全ギボシラン群で、eGFR に関連する慢性腎臓病の重症度カテゴリーがベースラインから変動した被験者は 77 例（82.0%）であった。このうち 18 例（19.1%）に 2 段階以上のカテゴリーの変動が認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.7.2 参照）。3 段階以上のカテゴリーの変動が 1 例（被験者番号 [redacted] ［ギボシラン／ギボシラン群］）に認められた。本被験者の eGFR はベース

ライン時に 124 mL/min/1.73 m^2 であったが、Month 7 に 24 mL/min/1.73 m^2 となった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.1 参照）。本被験者の eGFR は、その後増加して Month 8 に 67 mL/min/1.73 m^2 となり、Month 26 まで安定化した。15 mL/min/1.73 m^2 未満の eGFR が 1 例（被験者番号 [redacted] [プラセボ／ギボシラン群]）に認められた（詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2 12.3.7.3 項を参照のこと）。

概して、eGFR の変動の大部分は一過性であった。全体的に、eGFR 減少のほとんどが投与開始後からみられ、投与期間中に安定する傾向であった（図 2.7.4.3-10）。

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）



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

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

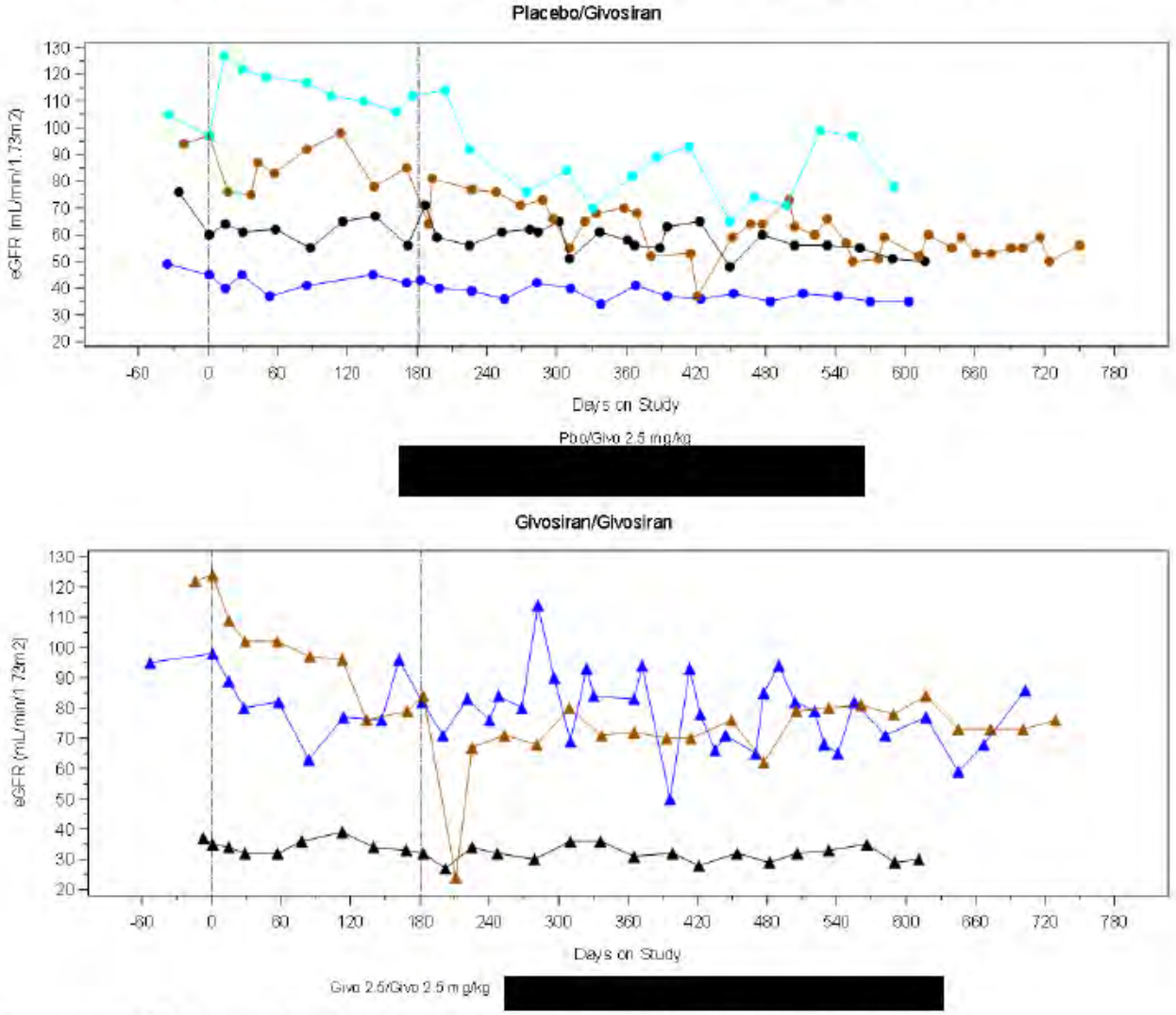
被験者ごとの臨床的に重要と考えられる腎機能検査値異常

全ギボシラン群で、CR 又は eGFR に関連するグレード 3 以上の生化学的基準（2.7.4.3.5.1（1）項）に合致した被験者は 10 例に認められた。これらの被験者の詳細については[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、12.3.7.3 項を参照のこと。これら 10 例のうち 9 例は慢性腎臓病の病歴を有しており、ギボシ

ラン投与開始前のベースライン時に eGFR 低値が認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.8.1 参照）。グレード 4 の慢性腎臓病（eGFR が<15 mL/min/1.73 m^2）は全ギボシラン群の 1 例（被験者番号 [redacted]、2.7.4.3.5.1（1）項）に認められた。CR に関連するグレード 4 の生化学的基準に合致した被験者は認められなかった。

OLE 期間で eGFR 減少に関連する生化学的基準（2.7.4.3.5.1（1）項）に初めて合致した又は腎関連有害事象を初めて発現した被験者の eGFR の経時的プロットを図 2.7.4.3-11 に示す。二重盲検期間で腎関連有害事象を初めて発現し、その有害事象が OLE 期間に持続した各投与群の被験者、及び二重盲検期間で腎関連有害事象を初めて発現し、OLE 期間に別の腎関連有害事象を発現した各投与群の被験者については図 2.7.4.3-6 に示した。

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）



Abbreviations:　eGFR=estimated glomerular filtration rate; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo; SMQ=Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) query.

注：OLE 期間中のいずれかの時点で、（1）SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象（血中ナトリウム減少及び低ナトリウム血症を除く）を初めて発現した、又は（2）eGFR のベースライン後の最悪値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満に初めて至った被験者のうち、二重盲検期間では（1）及び（2）のいずれにも該当しなかった被験者を含む。

注：プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群及びギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 1.25 mg/kg 群では、eGFR 減少に関連する基準に合致した被験者はいなかった。

注：右側の縦の点線は、Month 6（OLE 期間の開始時期）を示す。

Source:　[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Figure 14.4.3.5.1

2.7.4.3.5.2　001 試験 C 及び 002 試験の結果

001 試験 C 及び 002 試験で、CR 及び eGFR をベースライン時に評価し、さらに治験期間を通してモニタリングした。eGFR を KDIGO の慢性腎臓病の重症度カテゴリーに従って評価した[33]。両試験

で CR 及び eGFR の被験者内変動が経時的に認められた。001 試験 C では、グレード 3 以上の CR 増加又は 30 mL/min/1.73 m^2 未満の eGFR は認められなかった。

002 試験では、グレード 3 以上の CR 増加は認められなかった。治験期間中に 30 mL/min/1.73 m^2 未満の eGFR は 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）に認められた。これらの 2 例の詳細については[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.3.5.3 項を参照のこと。

腎機能検査値を評価した結果については各試験の CSR（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、12.3.5 項、002 試験 CSR2、12.3.5 項、Erratum 1）を参照のこと。

ベースラインの eGFR カテゴリーに基づく安全性の考察を 2.7.4.5.1.8 項に示す。

2.7.4.3.6 尿検査値の評価

2.7.4.3.6.1 003 試験

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

二重盲検期間では、ベースライン時にタンパク尿がギボシラン群の 10 例（20.9%）及びプラセボ群の 7 例（15.2%）に認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.8.1 参照）。タンパク尿の傾向は投与群間で類似していた。タンパク尿の変動の大部分は微量又は 0.3 mg/dL への変動であり、一過性であった。ベースライン後の最悪値が 1.0 mg/mL 及び 3.0 mg/mL へ変動した被験者は、ギボシラン群でいずれも 1 例（2.1%）に、プラセボ群でそれぞれ 3 例（6.5%）及び 2 例（4.3%）に認められた。ベースライン後の連続する 2 回以上の検査でタンパク尿が陽性（≧0.3 g/L）であった被験者の割合は、ギボシラン群で 12.5%（6 例）、プラセボ群で 8.7%（4 例）であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.8.3 参照）。

（2） 003 試験のギボシラン投与期間（二重盲検期間及び OLE 期間）

全ギボシラン群でみられたタンパク尿の大部分は微量又は 0.3 mg/dL への変動であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.8.2 参照）。ベースライン後の連続する 2 回以上の検査でタンパク尿が陽性であった被験者の割合は、二重盲検期間での結果と同程度であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.8.4 参照）。

2.7.4.3.6.2 001 試験 C 及び 002 試験

001 試験 C 及び 002 試験での尿検査値の評価結果は、プラセボ対照データでの結果と同様であった。001 試験 C では、3+のタンパク尿は認められなかった。002 試験では、20 g/L 以上のタンパク尿は認められなかった。尿検査値を評価した結果については各試験の CSR（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、12.3.5 項、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、Listing 16.2.8.4）を参照のこと。

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

本項では、003 試験、001 試験 C 及び 002 試験のバイタルサイン、ECG、免疫原性及び併用薬についての結果を示す。治験実施計画書の規定に従って、治験責任医師が臨床的に重要と判断した身体検査所見異常を有害事象として報告した。

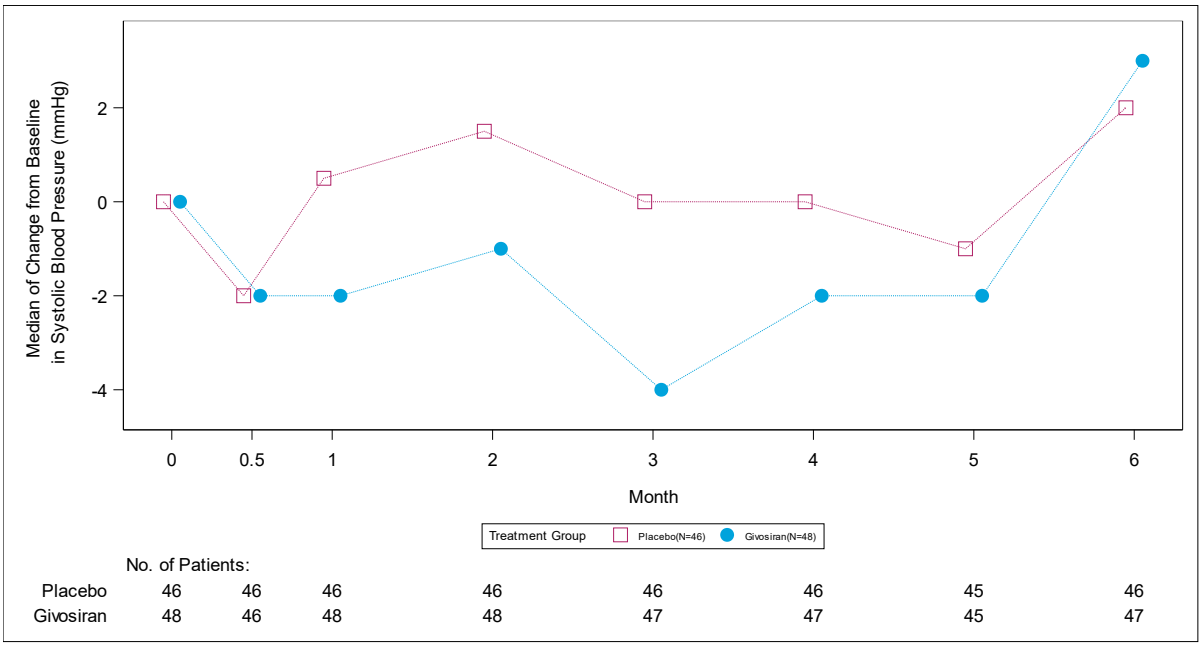
2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 003 試験の結果

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

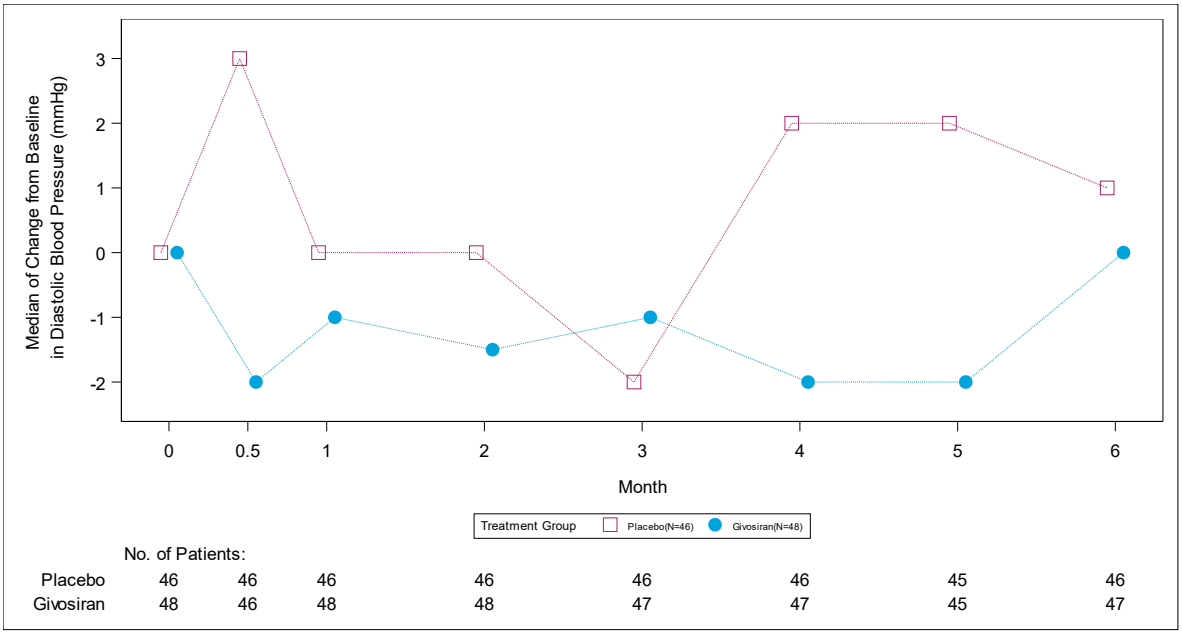
収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（中央値）をそれぞれ図 2.7.4.4-1 及び図 2.7.4.4-2 に示す。拡張期血圧及び収縮期血圧はプラセボ群と比較してギボシラン群で低い傾向がみられた。プラセボ群ではベースライン値からの上昇と低下の上下動がみられたが、ギボシラン群では Month 5 まで一貫してベースライン値からの低下がみられた。これらの変化はおおむね軽微で一過性であった。

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）



Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.3.7.1

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）



Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.3.7.2

003 試験の二重盲検期間で認められたベースライン後のバイタルサイン異常に関する解析結果を表 2.7.4.4-1 に示す。ポルフィリン症患者に予測されるように、両投与群ともに高血圧が認められ、収縮期血圧が 140 mmHg 超の被験者はギボシラン群で 16 例(33.3%)及びプラセボ群で 10 例(21.7%)であった。拡張期血圧がベースラインから 10 mmHg 超低下した被験者はギボシラン群で 23 例(47.9%)及びプラセボ群で 16 例（34.8%）であり、図 2.7.4.4-2 に示される結果と一貫していた。また、拡張期血圧がベースラインから 20 mmHg 超低下した被験者はギボシラン群で 7 例（14.6%）及びプラセボ群で 4 例（8.7%）であった。これらの血圧低下が認められた被験者はおおむね無症状であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。

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）

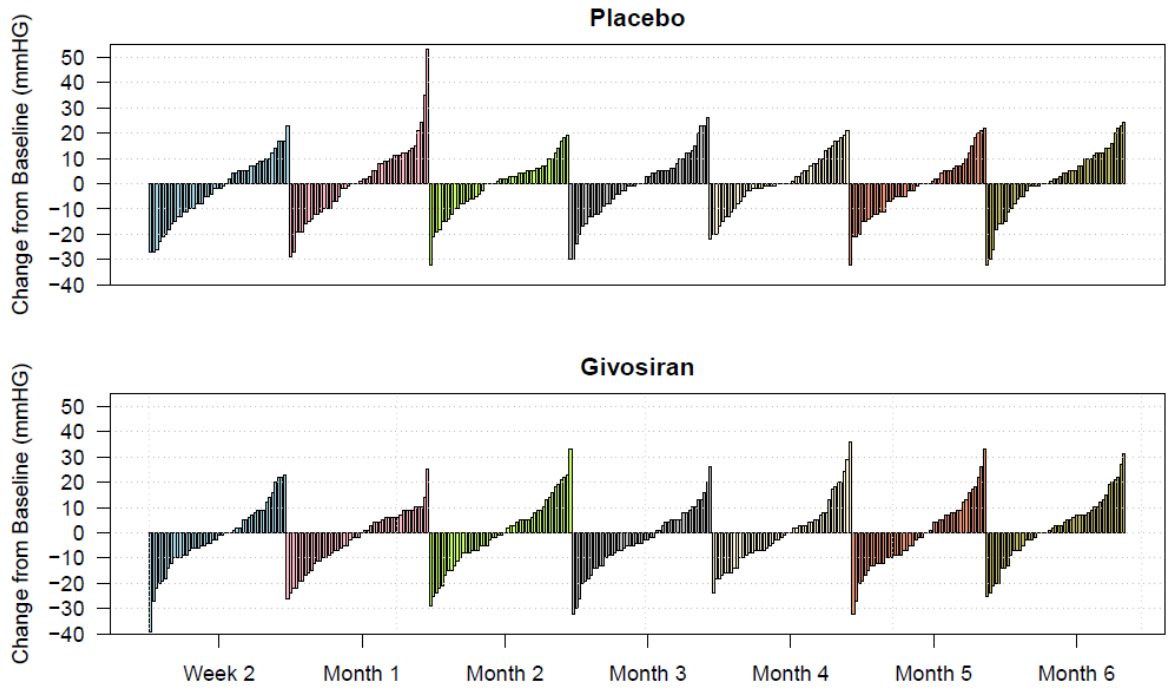
Parameter	Criterion	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
Heart rate	>100 bpm	9 (19.6)	8 (16.7)
	Increment >15 bpm	22 (47.8)	26 (54.2)
	Increment >30 bpm	6 (13.0)	5 (10.4)
	<60 bpm	15 (32.6)	16 (33.3)
	Decrement >15 bpm	7 (15.2)	10 (20.8)
	Decrement >30 bpm	2 (4.3)	3 (6.3)
Systolic BP	>140 mmHg	10 (21.7)	16 (33.3)
	>160 mmHg	5 (10.9)	5 (10.4)
	Increment >20 mmHg	12 (26.1)	10 (20.8)
	Increment >40 mmHg	3 (6.5)	0
	<90 mmHg	2 (4.3)	1 (2.1)
	Decrement >20 mmHg	11 (23.9)	11 (22.9)
	Decrement >40 mmHg	0	0
Diastolic BP	>90 mmHg	8 (17.4)	12 (25.0)
	>100 mmHg	3 (6.5)	3 (6.3)
	Increment >10 mmHg	17 (37.0)	15 (31.3)
	Increment >20 mmHg	6 (13.0)	2 (4.2)
	<50 mmHg	2 (4.3)	0
	Decrement >10 mmHg	16 (34.8)	23 (47.9)
	Decrement >20 mmHg	4 (8.7)	7 (14.6)

Abbreviations: BP=blood pressure; bpm=beats per minute.

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.5.14.1

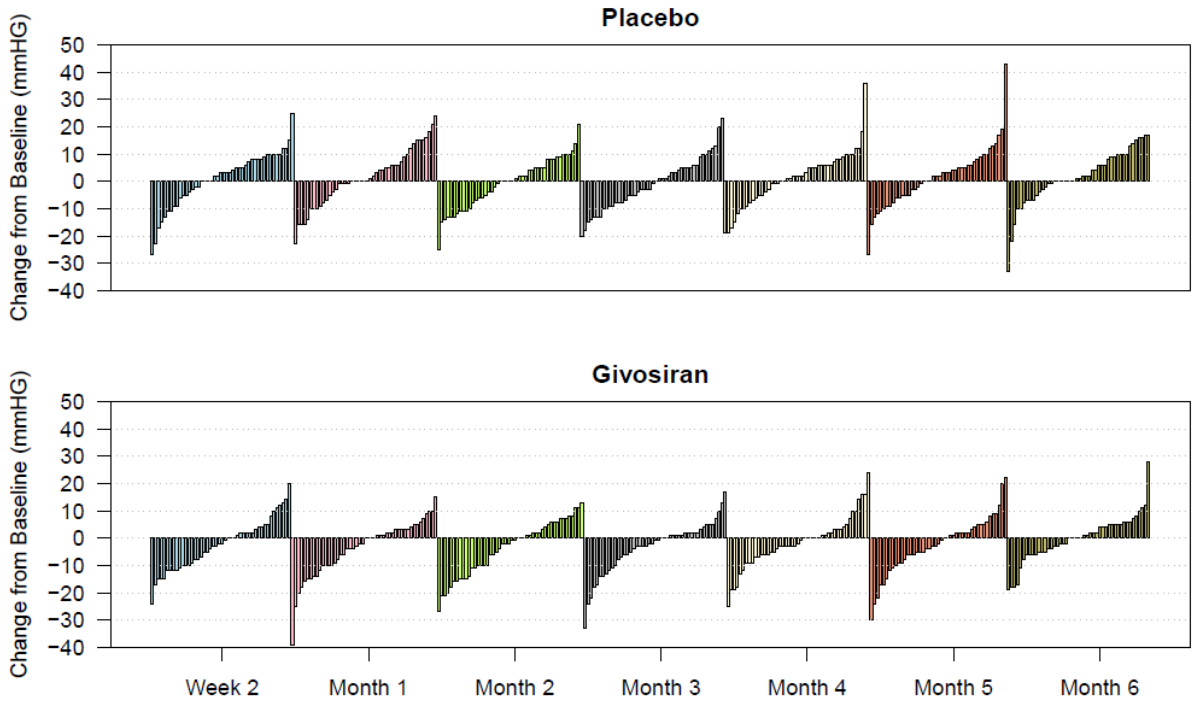
各被験者の血圧の変化を検討し、血圧低下の程度を評価するため、収縮期血圧（図 2.7.4.4-3）及び拡張期血圧（図 2.7.4.4-4）のベースラインからの変化を、ウォーターフォールプロットを用いて解析した。Week 2 から Month 5 までを通して、拡張期血圧低下（>10 mmHg の低下を含む）の有症率は、概してプラセボ群と比較してギボシラン群で高かった。

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）



Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.14.1

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）



Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.14.2

全体として、投与開始後 5 ヵ月間の拡張期血圧低下（>10 mmHg の大きな低下を含む）は、プラセボ群に比べてギボシラン群で多くみられたことが、上記の解析結果から示唆される。血圧低下が起こる機序は不明であるが、一つの仮説として、ギボシランが ALA 介在性の血管収縮／血管毒性を直接抑制することで、AHP 患者の全身血圧が低下する可能性が考えられる[17]。ただし、二重盲検期間中の血圧低下の発現頻度はプラセボ群と比較してギボシラン群でやや高かったが、変化量の範囲は両投与群で類似しており、eGFR 及び CR の改善過程（2.7.4.3.5 項参照）と同様に、投与群間の差は Month 6 までに消失した。拡張期血圧の 50 mmHg 未満への低下は稀（プラセボ群の 2 例）であったことは重要である（表 2.7.4.4-1）。

003 試験の二重盲検期間では、低血圧の治療が必要となった被験者はおらず、低血圧の有害事象も発現しなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1 参照）。治験薬との因果関係のある失神の発現はなかった。1 例（被験者番号[redacted]）は二重盲検期間（プラセボ投与）に転倒が 2 件認められた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.5.1 参照）。これらの転倒はいずれも非重篤、重症度は軽度であり、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。

（2） 003 試験のギボシラン投与期間（二重盲検期間及び OLE 期間）

全ギボシラン群のバイタルサイン及び体重は安定していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.13.2 参照）。全ギボシラン群のバイタルサイン異常の結果は、二重盲検期間での結果と同様であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.14.2 参照）。全ギボシラン群の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（中央値）に一貫した傾向はみられなかった。

ポルフィリン症患者に予測されるように、全ギボシラン群で高血圧が認められ、収縮期血圧が 140 mmHg 超の被験者は 35 例（37.2%）、拡張期血圧が 90 mmHg 超の被験者は 39 例（41.5%）であった。収縮期血圧が 140 mmHg 超の被験者及び拡張期血圧が 90 mmHg 超の被験者の割合はいずれも、プラセボ／ギボシラン群よりもギボシラン／ギボシラン群で高かった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.14.2 参照）。

全ギボシラン群の被験者の大部分（62.8%）に拡張期血圧の 10 mmHg 超の低下が認められた。拡張期血圧が 10 mmHg 超低下した被験者及び 20 mmHg 超低下した被験者の割合は、いずれもプラセボ／ギボシラン群よりもギボシラン／ギボシラン群で高かった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.3.5.14.2 参照）。

003 試験で低血圧の有害事象は認められず（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）、低血圧の治療を必要とした被験者もいなかった。全ギボシラン群で 5 例に転倒の有害事象が報告された。5 例の転倒の内訳は、1 例（被験者番号[redacted]）が二重盲検期間（プラセボ投与）に転倒を 2 件（2.7.4.4.1.1（1）項）、2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）が OLE 期間（ギボシラン 1.25 mg/kg 投与）に転倒を 1 件、1 例（被験者番号[redacted]）が OLE 期間（ギボシラン 2.5 mg/kg 投与）に転倒を 1 件、1 例（被験者番号[redacted]）が OLE 期間（ギボシラン 2.5 mg/kg 投与）に転倒を 3 件であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.5.1 参照）。これらの 8 件の転倒は、いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。転倒 8 件のうち 7 件は治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断され、1 件は治験薬と「おそらく関連なし」と判断された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

2.7.4.4.1.2 001 試験 C 及び 002 試験

001 試験 C 及び 002 試験のバイタルサインの結果はプラセボ対照データの結果と同様であり、臨床的に重要な傾向は認められなかった（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、12.4.1 項、[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.4.1 項参照）。001 試験 C では、血圧上昇及び脈拍数増加がプラセボ群と比較して全ギボシラン群で多く認められた（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR、Table 14.3.4.2-2.3 参照）。002 試験では、拡張期血圧上昇はギボシラン／ギボシラン群とプラセボ／ギボシラン群で類似しており、脈拍数異常も投与群間で類似していた。間欠性の血圧上昇及び脈拍数増加は AIP 患者にみられる典型的な症状であり[24]、有害事象とみなさなかった。全体として、バイタルサインのベースライン後の変化は臨床的に重要と判断されなかった。

001 試験 C 及び 002 試験で、有害事象として低血圧が 2 件報告された（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照）。001 試験 C の 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）は、001 試験 C でギボシラン 5.0 mg/kg QM 投与を受け（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 2.1 参照）、Day 1 に低血圧の有害事象を発現した。本事象は非重篤、重症度は軽度で、無治療で消失し、治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。なお、本事象は予想されたギボシランの PD 効果発現時期（[2.7.2.3.3]項参照）よりも前に発現し、本被験者はその後も 001 試験 C 及び 002 試験でギボシランを投与されているが、低血圧は再発しなかった。002 試験の 1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）は、002 試験でギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与を受け、Day 748（直近のギボシラン投与の 1 日後）に低血圧の有害事象を発現した。本事象は非重篤かつ軽度で、無治療で消失し、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。

001 試験 C 及び 002 試験では、失神及び転倒の有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照）。

2.7.4.4.2 心電図

全体として、ギボシランの臨床試験で得られた ECG データの解析結果から、AHP 患者でギボシランが QTc 間隔に注目すべき影響を及ぼさないことが示された。QTc の詳細については報告書[5.3.5.3-5]「Summary of Nonclinical and Clinical QT/QTc Analyses for Givosiran」及び[2.7.2.3.10]項を参照のこと。

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）

二重盲検期間中、AHP 患者の QTc 間隔を含む ECG パラメータの平均値はおおむね安定しており、ギボシラン群とプラセボ群で類似していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.15.1 参照）。

全体として、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）の変動は少なく、投与群間で類似していた。ベースライン後に QTcB 又は QTcF が 500 msec を超えた被験者はおらず、60 msec を超える QTcB 延長又は QTcF 延長が認められた被験者もいなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.5.17.1 参照）。

2.7.4.4.2.2 併合データ

いずれの試験でも、ベースラインから 60 msec を超える QTcF 延長又は QTcB 延長が認められた被験者はいなかった。ギボシランの臨床試験 4 試験のいずれでも、トルサード・ド・ポアントは認められず、不整脈の徴候も認められなかった（[2.7.2.3.10]項参照）。

2.7.4.4.3 免疫原性

各試験の治験期間中に ADA を評価した。分析法の開発については[2.7.1.1.4]項を、免疫原性の詳細な考察については[2.7.2.4]項を参照のこと。全体として、ギボシラン投与被験者のうち治療下で ADA を発現した被験者の割合は低かった。ADA の発現はギボシランの安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

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）

二重盲検期間では、ギボシラン群及びプラセボ群のいずれでも治療下で ADA は発現しなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、11.7 項参照）。

2.7.4.4.3.2 併合データ

003 試験の OLE 期間では、1 例（被験者番号 [redacted]）に ADA が治療下で発現した。本被験者は 5[redacted] 歳[redacted] AHP 患者であり、ポルフィリン症関連遺伝子に変異は認められなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.4.1 参照）。本被験者は二重盲検期間にプラセボを投与され、OLE 期間にギボシラン投与が開始された後、Month 7（Day 197）に治療下で ADA（治療下で誘導された ADA）が認められた。抗体価は低く、約 50 であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、11.4 項参照）。その後、Month 12（Day 337）及び Month 18（Day 505）では ADA 陰性であった。Day 505 に重篤な有害事象 2 件（無力症及び振戦）が発現したが、いずれも消失し、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。OLE 期間中にアナフィラキシー反応又は過敏症を示す所見は認められず、軽度かつ一過性の ISR が発現した（[5.3.5.3-1] ISS2、Listing 1.1 参照）。本被験者では ADA 陰性被験者と同程度の ALA 値の低下が認められた（[2.7.2.2.3.2（4）]項参照）。

併合データでギボシランを投与された上記以外の AHP 患者で、ギボシランの臨床開発中に ADA を発現した被験者はいなかった（表 2.7.4.4-2）。

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）

Visit Category	Studies 001C/002 (N=17)	Study 003 (N=94)	Total AHP (N=111)
Baseline, N	17	94	111
Confirmed positive, n (%)	2 (11.8)	3 (3.2)	5 (4.5)
Titer (min, max)	50, 50	50, 100	50, 100
Any postbaseline, N	17	94	111
Confirmed positive, n (%)	2 (11.8)	1 (1.1)	3 (2.7)
Titer (min, max)	50, 100	50, 50	50, 100
Both baseline and postbaseline[a], N	17	94	111
Treatment-emergent ADA, n (%)	0	1 (1.1)	1 (0.9)
Titer (min, max)	N/A	~50[b]	~50[b]

Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; max=maximum; min=minimum; N/A=not applicable.

注：001C/002 試験のベースライン値を、001 試験での治験薬の初回投与までに得られた最終測定値（非欠測値）と定義した。003 試験のベースライン値を、003 試験での治験薬の初回投与までに得られた最終測定値（非欠測値）と定義した。

注：ADA 発現率を算出する際、以下の基準のいずれかに合致した被験者を「治療下で発現した ADA 陽性」とみなした。

- 治療下で誘導された ADA：治験薬投与後に新たに発現した ADA（セロコンバージョン）。すなわち、ベースライン時に ADA 陰性であった被験者に、治験薬初回投与後のいずれかの評価時点で ADA が発現した場合。
- 治療下でブーストされた ADA:ベースライン時に ADA 陽性であり、治験薬投与後により高値にブーストされた ADA。すなわち、治験薬初回投与後のいずれかの評価時点で、抗体価（希釈倍率）がベースライン時の 4 倍以上であった場合。

a) ベースライン時及びベースライン後（ギボシラン投与中）1 時点以上の ADA 評価結果を有する被験者を対象とした。

b) 分析時点で検体が安定範囲を過ぎていたため、抗体価の概算値を報告する。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 3.1

ADA の詳細については[2.7.2.4]項を参照のこと。

2.7.4.4.4 併用薬

2.7.4.4.4.1 003 試験

プラセボを投与されたすべての被験者（100%）及びギボシランを投与された 46 例（95.8%）が、二重盲検期間中に併用薬を 1 種類以上使用した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.10.1 参照）。ギボシラン投与期間中の全ギボシラン群の併用薬の使用状況は、二重盲検期間中の使用状況と類似していた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.10.2 参照）。

ポルフィリン症及びポルフィリン症発作の管理のために、オピオイド及び非オピオイド鎮痛薬を使用することを可とした。オピオイドには合成及び非合成化合物（麻薬）が含まれ、非オピオイド鎮痛薬には非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノフェン、ニューロパチー治療薬（抗うつ薬、抗けいれ

ん薬など）が含まれる。スクリーニング時の全体的なオピオイド使用状況はギボシラン群とプラセボ群で類似していた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.4.1 参照）。

鎮痛薬及びヘミンを除き、anatomic therapeutic class 別の使用頻度が高かった（AHP 患者全体の 20%以上が使用）併用薬は、セロトニン（5HT3）受容体拮抗薬、中心静脈栄養輸液製剤、ベンゾジアゼピン誘導体、プロトンポンプ阻害薬、ビタミン D と類似体、電解質液、ヘパリン類、浸透圧性下剤、ベータ阻害薬、基質特異性拡張型ペニシリン、他の制吐薬及びペニシリン配合剤であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Table 14.1.10.2 参照）。

AHP 患者での併用薬及び併用薬が肝臓の安全性に及ぼす影響の解析については報告書[5.3.5.3-4]「Assessment of Hepatic Safety in the Givosiran Development Program」7.3.4.1 項を参照のこと。

2.7.4.4.4.2 001 試験 C 及び 002 試験

001 試験 C 及び 002 試験の併用薬の使用状況は、003 試験の使用状況と類似していた。詳細については各試験の CSR（[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR 12.4.4 項、及び[5.3.5.2-1-01] 002 試験 CSR2、12.4.4 項）を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、患者の管理に関連する内因性要因及び外因性要因別の解析結果を含む、特別な患者集団及び状況下でのギボシランの安全性情報を示す。なお、本項で提示する解析結果は併合データに基づくものである。プラセボ対照データのサブグループ解析結果については[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、12.2.3.8 項を参照のこと。

以下に示す要因別の有効性の解析結果については[2.7.3]項を参照のこと。

2.7.4.5.1 内因性要因

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を、人口統計学的特性（年齢、性別、人種、ベースラインの BMI 区分）及び疾患関連特性（過去の AAR）を含む内因性要因別に解析した。

2.7.4.5.1.1 年齢別

003 試験では 12 歳以上の青年期患者が組入れ可とされたが、青年期患者では症状の発現が極めて稀であるため、青年期患者は組み入れられなかった。したがって、小児患者及び 18 歳未満の患者を対象としたギボシランの検討は実施されていない。

併合データでは、スクリーニング時の被験者の年齢は 19～65 歳であった（表 2.7.4.1-9）。AHP 患者計 111 例中 110 例が 65 歳未満であり、全 AHP 患者の年齢の中央値は 38.0 歳であった。したがって、有害事象の年齢別解析を、38 歳未満と 38 歳以上のサブグループ別に行った。

（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、いずれのサブグループでも、有害事象又は重篤な有害事象の発現割合にギボシラン群とプラセボ群で明らかな差はなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.6、Table 14.3.1.3.5 参照）。

(2) 併合データ

有害事象の発現割合は 38 歳未満で 94.5%、38 歳以上で 98.2%であった。また、重篤な有害事象の発現割合は 38 歳未満で 27.3%、38 歳以上で 30.4%であった。38 歳以上の発現割合がやや高かったが、ポルフィリン症が慢性疾患であること、罹病期間が長くなるにつれて疾患関連の死亡率が上昇する可能性があることを考えれば、予期されない結果ではない。併合データの全体的な安全性プロファイルは、プラセボ対照データの結果と同様であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.13.7、Table 2.14.7 参照）。

2.7.4.5.1.2 性別

AHP 患者の約 80%が女性であり、ポルフィリン症発作と月経周期が関連している可能性がある。そのため、通常は、思春期以降にポルフィリン症の症状が現れ、閉経後に発現頻度が低下する[24, 27, 34, 35, 36]。

(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、男性被験者 10 例（ギボシラン群 5 例、プラセボ群 5 例）が治験薬を投与された（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.1.3.1 参照）。男性被験者数が少なかったため、性別がギボシランの安全性プロファイルに及ぼす影響について、意味のある結論は得られなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.6、Table 14.3.1.3.5 参照）。

(2) 併合データ

併合データでは、ギボシラン投与を受けた男性被験者は 12 例のみであった（表 2.7.4.1-9）。したがって、ギボシランの安全性に性別が及ぼす影響について、意味のある結論は得られなかった（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.13.2、Table 2.14.2 参照）。

2.7.4.5.1.3 人種別

(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、非白人被験者 21 例（ギボシラン群 9 例、プラセボ群 12 例）が治験薬を投与された（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.6、Table 14.3.1.3.5 参照）。非白人被験者数が少なかったため、人種がギボシランの安全性プロファイルに及ぼす影響について、意味のある結論は得られなかった。

(2) 併合データ

併合データでは、非白人被験者は 24 例（21.6%）であった（表 2.7.4.1-9）。併合データで非白人被験者数が少なかったため、人種がギボシランの安全性に及ぼす影響について、意味のある結論は得られなかった（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.13.1、Table 2.14.1 参照）。

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

003 試験で治験薬を投与された東アジア人被験者（日本、韓国又は台湾の治験実施医療機関で組み入れられた被験者）12 例のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の安全性データを本項に示す。001 試験 C 及び 002 試験に東アジア人被験者は組み入れられなかった。

(1) 治験薬の曝露状況、人口統計学的特性及びその他の特性

東アジア人の AHP 患者 12 例が 003 試験で無作為化され、治験薬を投与された。二重盲検期間に 7 例がプラセボを投与され、5 例がギボシランを投与された（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.1.1A 参照）。003 試験の東アジア人被験者 12 例のうち、11 例が AIP 患者、1 例が VP 患者であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.1.1.1）。12 例すべてが二重盲検期間を完了した。11 例が OLE 期間を継続中であり、1 例（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）は妊娠のため OLE 期間中に治験を中止した（2.7.4.5.4.2 項参照）。

東アジア人被験者の年齢の中央値は 3[redacted] 歳（範囲：2[redacted]～5[redacted] 歳）であり、全体集団と同程度であった。被験者の大部分（[redacted] 例［[redacted]%］）が女性であった。組み入れられた地域の内訳は、台湾が [redacted] 例（[redacted]%）、日本が 3 例（25.0%）及び韓国が [redacted] 例（[redacted]%）であった。予測されたとおり、体重の平均値 ± SD は全体集団（68.21 ± 16.67 kg）と比較して、東アジア人被験者（55.92 ± 8.68 kg）で低かった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.3.1A、表 2.7.4.1-9）。

東アジア人被験者の 4 例（33.3%）がヘミン予防投与歴を有した。オピオイド長期投与歴を有する被験者はいなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.4.1A 参照）。ベースライン時の ALT は、プラセボ群の 1 例で ULN 超かつ ULN の 3 倍以下であったが、その他の被験者では ULN 未満であった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.5.6.1A 参照）。プラセボ群で 4 例、ギボシラン群で 2 例の合計 6 例（50.0%）が HLT「肝機能検査」に該当する病歴を有し、すべてトランスアミナーゼ上昇（PT）に該当した。プラセボ群で 4 例、ギボシラン群で 3 例の合計 7 例（58.3%）が SOC「腎および尿路障害」に該当する病歴を有し、このうち慢性腎臓病及び腎機能障害の病歴を有する被験者は各群 2 例（16.7%）であった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.6.1A 参照）。

003 試験の二重盲検期間で、東アジア人被験者の治験薬の曝露期間（中央値）はプラセボ群及びギボシラン群ともに 5.52 ヵ月であり、累積曝露期間はプラセボ群で 3.19 人年、ギボシラン群で 2.29 人年であった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.7.1A 参照）。

003 試験のギボシラン投与期間で、全ギボシラン群の東アジア人被験者のギボシランの曝露期間（中央値）は 13.83 ヵ月（範囲：2.8～17.6 ヵ月）であり、累積曝露期間は 13.68 人年であった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.1.7.2A 参照）。プラセボ／ギボシラン群のギボシランの曝露期間（中央値）は 11.83 ヵ月（範囲：2.8～14.1 ヵ月）、ギボシラン／ギボシラン群の曝露期間（中央値）は 17.15 ヵ月（範囲：16.9～17.6 ヵ月）であった。東アジア人被験者にギボシラン投与の欠落はなかった。

(2) 有害事象の解析

003 試験の二重盲検期間に、東アジア人被験者で、有害事象がプラセボ群の 5 例（71.4%）及びギボシラン群の 2 例（40.0%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.1.1A 参照）。治験薬との因果関係のある有害事象がプラセボ群に 1 例に認められ、ギボシラン群では認められなかった。重篤な有害事象は各投与群で 1 例に認められた。二重盲検期間に、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。重度かつ重篤な有害事象

が 2 例に認められ（2.7.4.5.1.4（4）項に示す）、その他の東アジア人被験者に認められた有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1）。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群の東アジア人被験者で、有害事象が 11 例(91.7%)に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.1.2A ）。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。重篤な有害事象は 1 例に 3 件、重度の有害事象は 1 例に 3 件認められた。

（3） 死亡

003 試験では、東アジア人被験者に死亡は報告されなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1）。

（4） その他の重篤な有害事象

003 試験の二重盲検期間に、東アジア人被験者で、重篤な有害事象がプラセボ群の 1 例（14.3%）及びギボシラン群の 1 例(20.0%)に認められた([5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.1.1A 参照）。プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）では、重篤な有害事象として敗血症及び仙骨骨折が発現し、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。ギボシラン群の 1 例（被験者番号[redacted]）では、重篤な有害事象として喘息が発現し、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。これらの事象はすべて、治験薬の投与変更を必要としなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。これらの事象の詳細を 2.7.4.2.1.3 項に示した。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群の東アジア人被験者の 1 例(被験者番号[redacted])で重篤な有害事象（二重盲検期間に発現した喘息 1 件［前述］、OLE 期間に発現したインフルエンザ 2 件）が認められた。これらの重篤な有害事象は、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断され、治験薬の投与変更を必要としなかった([5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 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。

（5） その他の重要な有害事象

003 試験では、東アジア人被験者で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は認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.1.1A、Table 14.3.1.1.2A）。

（6） 器官別又は症候群別有害事象の解析

<u>アナフィラキシー反応及び過敏症</u>

003 試験で、東アジア人被験者に 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（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.23.1A、Table 14.3.1.23.2A 参照）。

003 試験の二重盲検期間に、東アジア人被験者で、SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象として重度かつ重篤な喘息がギボシラン群の 1 例（8.3%）（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.4.3.10.1A 参照）。本事象は治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者の詳細を 2.7.4.2.1.5（1）項に示す。

003 試験のギボシラン投与期間のデータカットオフ日時点までに、上記以外の東アジア人被験者で SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.4.3.10.2A 参照）。

注射部位反応（ISR）

003 試験の二重盲検期間に、東アジア人被験者で、ISR は認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.19.1A 参照）。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群の東アジア人被験者で、ISR が 1 例（8.3%）認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.19.2A 参照）。本被験者（被験者番号 [redacted] ［VP 患者］）は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、非重篤な注射部位紅斑 2 件及び非重篤な注射部位内出血 1 件を発現した。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬投与を変更することなく消失した。治験責任医師によって、注射部位紅斑 2 件は治験薬と「関連があるかもしれない」、注射部位内出血 1 件は治験薬と「関連なし」と判断された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

肝障害

003 試験の二重盲検期間に、東アジア人被験者で、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.20.1A 参照）。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群の東アジア人被験者で、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が 3 例（25.0%）に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.20.2A 参照）。2 例（被験者番号 [redacted] ［VP 患者］及び [redacted] ［AIP 患者］）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、1 例（被験者番号 [redacted]）にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、1 例（被験者番号 [redacted]）にγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められた。いずれの事象も一過性であり、治験薬の投与変更を必要としなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

腎障害

003 試験で、東アジア人被験者に SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.22.1A、Table 14.3.1.22.2A 参照）。

003 試験の二重盲検期間に、東アジア人被験者で、SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象がプラセボ群で 1 例（14.3%）に認められたが、ギボシラン群では認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.4.3.9.1A 参照）。本被験者（被験者番号 [redacted] ［AIP 患者］）は、重篤な敗血症及び非重篤な低ナトリウム血症の発現中に CR 増加及び eGFR 減少を発現し、非重篤な有害事象（腎症の増悪）として報告された。腎症の増悪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（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群の東アジア人被験者で、SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象が 1 例に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.4.3.9.2A 参照）。本被験者（被験者番号 [redacted] ［VP 患者］）は非重篤な骨軟化症を発現し、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、ギボシラン投与を変更することなく消失した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1）。

皮膚および皮下組織障害

003 試験の二重盲検期間に、東アジア人被験者で、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象がプラセボ群の 1 例に認められた。本被験者（被験者番号[redacted]［VP 患者］）は非重篤な皮膚臭異常を発現し、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」と判断された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群の東アジア人被験者で、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象が 2 例に認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。1 例（被験者番号[redacted]［VP 患者］）は二重盲検期間に非重篤な皮膚臭異常（前述）、OLE 期間に接触皮膚炎及び職業上の被爆に続発した蕁麻疹を発現した。OLE 期間に発現した事象はいずれも非重篤であり、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。他の 1 例（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）は OLE 期間に非重篤な多汗症を発現し、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。これらの事象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。

膵炎

003 試験の二重盲検期間に、東アジア人被験者で、申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.21.1A 参照）。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群の東アジア人被験者で、申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象が 1 例（8.3%）に認められた。本被験者（被験者番号[redacted]［AIP 患者］）にはリパーゼ増加（3.7 × ULN、グレード 3）及びアミラーゼ増加（1.8 × ULN、グレード 2）がみられた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.21.2A、[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。これらの増加は膵炎の臨床診断を伴う事象はなく、ギボシランの投与変更を必要とした事象もなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。これらの事象の詳細を 2.7.4.3.4 項に示した。

悪性腫瘍

003 試験で、東アジア人被験者に SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.1.18.1A、Table 14.3.1.18.2A 参照）。

(7) 臨床検査値の評価

全体として、003 試験の二重盲検期間及びギボシラン投与期間で、東アジア人被験者の血液学的検査、血清生化学的検査、LFT、血清中リパーゼ／アミラーゼ、腎機能検査及び尿検査を含む臨床検査値の結果は、全体集団の結果と同様であった。

003 試験の東アジア人被験者の臨床検査値の変動は少なかった。二重盲検期間に、グレード 3 以上への変動がプラセボ群の 2 例に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.5.5.1A 参照）。1 例（被験者番号[redacted]）がグレード 3 のナトリウム減少、グレード 3 のリパーゼ増加及びグレード 3 の CR 増加であり、他の 1 例（被験者番号[redacted]）がグレード 3 の好中球数減少であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.1、Listing 16.2.8.2、Listing 16.2.8.6 参照）。

003 試験のギボシラン投与期間に、全ギボシラン群の東アジア人被験者で、グレード 3 以上への変動が 2 例に認められた（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.5.5.2A 参照）。1 例（被験者

番号[redacted]）がグレード3のCR増加、グレード3のリンパ球数減少及びグレード3のカリウム増加であり、他の1例（被験者番号[redacted]）がグレード3のリパーゼ増加であった（[5.3.5.1-2-02] 003試験CSR2、Listing 16.2.8.1、Listing 16.2.8.2、Listing 16.2.8.6参照）。

003試験では、ALT若しくはASTがULNの3倍超又はビリルビンがULN超であった東アジア人被験者はいなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.5.9.1.2A、Table 14.3.5.9.2.2A参照）。また、Hy's Lawの基準に合致した東アジア人被験者もいなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.5.9.2.2A参照）。

003試験の二重盲検期間に、eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満となった東アジア人被験者はプラセボ群の1例（被験者番号[redacted]）及びギボシラン群の1例（被験者番号[redacted]）であった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.5.7.1A参照）。このうち1例（被験者番号[redacted]）は、OLE期間にもeGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満となった（[5.3.5.1-2-02] 003試験CSR2、Listing 16.2.8.1参照）。これらの被験者以外に003試験のギボシラン投与期間の全ギボシラン群でeGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満となった被験者はいなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.5.7.2A参照）。

(8) 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

003試験では、東アジア人被験者に、治療下でブーストされたADA及び治療下で発現したADAは認められなかった（[2.7.2.4.3.1]項参照）。

003試験でギボシラン投与中に東アジア人被験者の1例（被験者番号[redacted]）が妊娠した。詳細を2.7.4.5.4.2項に示す。

(9) 結論

全体として、東アジア人被験者でのギボシランの安全性は、全体集団での安全性と同様であった。

2.7.4.5.1.5 日本人被験者を対象とした安全性の解析

003試験で日本の治験実施医療機関で組み入れられ、治験薬を投与された被験者（以下、日本人被験者）3例のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の安全性データを本項に示す。001試験C及び002試験に日本人被験者は組み入れられなかった。

(1) 治験薬への曝露状況、人口統計学的特性及びその他の特性

003試験で日本の治験実施医療機関で日本人被験者3例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）が組み入れられ、治験薬を投与された（[5.3.5.1-2-02] 003試験CSR2、Listing 16.2.4.1）。このうち[redacted]例は日系日本人として、他の[redacted]例は[redacted]として集計された（表2.7.4.1-6）。3例すべての被験者が二重盲検期間にプラセボ群に割り付けられ、計画どおりにプラセボを6回投与された（[5.3.5.1-2-02] 003試験CSR2、Listing 16.2.1.5参照）。

OLE期間に、2例は1.25 mg/kg、1例は2.5 mg/kgの用量でギボシランを投与された。データカットオフ日までのOLE期間にギボシランを13～16回投与された。いずれの被験者でも治験薬投与の欠落はなかった（[5.3.5.1-2-02] 003試験CSR2、Listing 16.2.5.1参照）。

日本人被験者の年齢の範囲は2[redacted]～4[redacted]歳であり、[redacted]例が[redacted]、[redacted]例が[redacted]であった（[5.3.5.1-2-02] 003試験CSR2、Listing 16.2.4.1参照）。また、2例（被験者番号[redacted]、[redacted]）が[redacted]患者、1例（被験者番号[redacted]）が[redacted]患者であった。ヘミン予防投与歴又はオピオイド長期投与歴を有する

被験者はいなかった。病歴として、腎機能障害及びトランスアミナーゼ上昇が各 2 例、並びに肝機能障害が 1 例に報告された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.4.4 参照）。

(2) 有害事象の解析

日本人被験者 3 例すべてに有害事象が認められた。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。日本人被験者で認められた有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

(3) 死亡

日本人被験者に死亡は報告されなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

(4) その他の重篤な有害事象

日本人被験者に重篤な有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

(5) その他の重要な有害事象

日本人被験者に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は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

(6) 器官別又は症候群別有害事象の解析

アナフィラキシー反応及び過敏症

日本人被験者にアナフィラキシー反応に関連する有害事象及び SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

注射部位反応（ISR）

二重盲検期間で、日本人被験者に ISR は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

OLE 期間で、日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]［[redacted]患者］）に注射部位紅斑 2 件及び注射部位内出血 1 件が認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬の投与変更を必要とせず、消失した。治験責任医師によって、注射部位紅斑 2 件は治験薬と「関連があるかもしれない」、注射部位内出血は治験薬と「関連なし」と判断された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

肝障害

二重盲検期間で、日本人被験者に肝関連有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

OLE 期間で、日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]［[redacted]患者］）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認められた（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。本被験者に、10 回目のギボシラン 2.5 mg/kg 投与後の Day 309 に、一過性のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT が 1.4 × ULN）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST が 1.1 × ULN）がみられたが、次の来院日までに消失した。これらの事象によるギボシラン投与の変更はなく、本被験者は治験参加を継続した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.2 参照）。

腎障害

日本人被験者に急性腎不全に関連する有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1）。

OLE 期間で、日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]［[redacted]患者］）に非重篤な骨軟化症が認められた。治験責任医師によって本事象は治験薬と「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消失した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

皮膚および皮下組織障害

二重盲検期間で、日本人被験者 1 例に SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象が認められた。本被験者（被験者番号[redacted]）は非重篤な皮膚臭異常を発現した。本事象の重症度は軽度、治験責任医師によって「関連あるかもしれない」と判断された（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

OLE 期間で、日本人被験者 2 例に SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象が認められた。1 例（被験者番号[redacted]［[redacted]患者］）は接触皮膚炎及び蕁麻疹（いずれも非重篤）、他の 1 例（被験者番号[redacted]［[redacted]患者］）は非重篤な多汗症を発現した。これらの事象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（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。これらの事象の詳細を 2.7.4.5.1.4 項に示す。

膵炎

日本人被験者に急性膵炎に関連する有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

悪性腫瘍

日本人被験者に悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.7.1 参照）。

(7) 臨床検査値の評価

日本人被験者の臨床検査値（血液学的検査、生化学的検査、LFT、血清中リパーゼ／アミラーゼ、腎機能検査及び尿検査を含む）の結果は、全体集団及び東アジア人被験者での結果と同様であった。

日本人被験者でみられたグレード 3 への変動は 1 例（被験者番号[redacted]）に認められた一過性の好中球数減少（0.8×10^9/L）のみであった。本被験者の詳細を 2.7.4.3.1 項に示す。

ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超又はビリルビンが ULN の 2 倍超を示した日本人被験者はいなかった。Hy's Law の基準に合致した日本人被験者もいなかった（[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures、Table 14.3.5.9.1.2A 参照）。

eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満を示した日本人被験者はいなかった（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.8.1 参照）。

(8) 結論

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

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

(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、いずれの BMI サブグループ（25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上）でも、有害事象又は重篤な有害事象の発現割合にギボシラン群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.6 及び Table 14.3.1.3.5 参照）。

(2) 併合データ

併合データでは、ベースライン時の BMI は 16.4～49.7 kg/m^2 であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 1.1 参照）。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はプラセボ対照データの結果と同程度であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.13.4 及び Table 2.14.4 参照）。

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

過去の AAR 別に有害事象を解析する際、過去の AAR 高値を、スクリーニング時点でヘミン予防投与歴がある被験者に対しては過去 12 ヵ月間の AAR が 7 回以上、ヘミン予防投与歴がない被験者に対しては 12 回以上と定義した。これらの基準に合致しない AAR を、過去の AAR 低値と定義した。

(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、いずれの過去の AAR サブグループ（高値及び低値）でも、有害事象又は重篤な有害事象の発現割合に投与群間で明らかな差はみられなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.6 及び Table 14.3.1.3.5 参照）。

(2) 併合データ

併合データでは、すべての AHP 患者のベースライン時（無作為化前）の過去の AAR は 0～50 回であった（表 2.7.4.1-10）。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はプラセボ対照データの結果と同様であった（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.13.6 及び Table 2.14.6 参照）。

2.7.4.5.1.8 腎機能障害

ギボシラン開発プログラムでは腎機能障害を検討するための試験を実施していない。末期腎疾患を有する患者又は透析患者を対象としたギボシランの検討も実施されていない。

003 試験で、ベースラインの eGFR（>90 mL/min/1.73 m^2［正常腎機能］、60～89 mL/min/1.73 m^2［軽度腎機能障害］、≦59 mL/min/1.73 m^2［中等度～重度腎機能障害］）別に有害事象を解析した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.12）。

二重盲検期間では、正常腎機能被験者 11 例、軽度腎機能障害被験者 26 例及び中等度腎機能障害被験者 11 例にギボシランを投与し、また、正常腎機能被験者 10 例、軽度腎機能障害被験者 20 例及び中等度～重度腎機能障害被験者 16 例にプラセボを投与した（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.12）。なお、プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）がベースライン時に重度腎機能障害（30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有しており、重度機能障害被験者とされた（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Listing 16.2.8.1 参照）。

プラセボ対照データでは、いずれの eGFR サブグループでも、有害事象の全体的な種類及びパターンはギボシラン群とプラセボ群で同様であった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.4.3.12）。2.7.4.2.1.5（4）項及び 2.7.4.3.5 項に示したように、腎関連有害事象（慢性腎臓病の増悪、腎症、血中

クレアチニン上昇及び糸球体濾過率減少）は、慢性腎臓病及びeGFR減少を以前から有していた被験者で報告されることが多かった。腎関連有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（[5.3.5.1-2-02] 003試験CSR2、Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.5.1.9　肝機能障害

ギボシラン開発プログラムでは肝機能障害を検討するための試験を実施していない。米国国立癌研究所のOrgan Dysfunction Working Group（NCI ODWG）の定義に基づく中等度又は重度の肝機能障害患者を対象としたギボシランの検討も実施されていない[37]。

ベースラインのAST及び総ビリルビンを考慮に入れたNCI ODWGの基準で分類した場合、003試験の二重盲検期間のベースライン時に、ギボシラン群では正常肝機能被験者が42例、軽度肝機能障害被験者が6例（被験者番号[redacted]［VP患者］、[redacted]［AIP患者］、[redacted]［AIP患者］、[redacted]［AIP患者］、[redacted]［AIP患者］、[redacted]［AIP患者］）であった（[2.7.2.3.7.6]項参照）。プラセボ群では、正常肝機能被験者が42例、軽度肝機能障害被験者が2例（被験者番号[redacted]、[redacted]［いずれもAIP患者］）、中等度肝機能障害被験者が1例（被験者番号[redacted]［AIP患者］）、重度肝機能障害被験者が1例（被験者番号[redacted]［AIP患者］）であった。なお、3例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）はジルベール症候群を有することが後に判明した（[5.3.5.1-2-01] 003試験CSR1、Listing 16.2.4.1.1参照）。この3例について、ベースライン時に認められた高ビリルビン血症を、ジルベール症候群のグルクロン酸抱合障害による良性症状であるとみなして考慮に入れない場合、NCI ODWGの基準による分類は正常（被験者番号[redacted]、[redacted]）又は軽度（被験者番号[redacted]）となる。

肝機能障害被験者数が少なく、意味のある結論が得られないと考えられたため、正式な有害事象解析を実施しなかった。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象である肝機能検査異常（ALTが9.9 × ULNに増加）によって投与を中止した1例（被験者番号[redacted]）を除き（詳細については2.7.4.3.2項参照）、いずれの投与群でも肝機能の悪化に関連する有害事象の発現は認められなかった。他の2例に重篤な有害事象が認められたが（被験者番号[redacted]［大うつ病］、[redacted]［疼痛管理］）、いずれも治験薬と「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）。

2.7.4.5.2　外因性要因

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を、外因性要因である地域及び疾患関連特性（ヘミン予防投与歴）別に評価した。

2.7.4.5.2.1　地域別の有害事象の発現割合

ギボシランの臨床試験には国内外の36施設が参加した。医療提供体制及びAHPの標準治療の違いに基づき、北米（US及びカナダ）、その他（北米以外）、欧州、その他（欧州以外）の四つの地理的地域区分を設定した。

（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、いずれの地域区分でも、有害事象又は重篤な有害事象の発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった（[5.3.5.1-2-01] 003試験CSR1、Table 14.3.1.2.6及びTable 14.3.1.3.5参照）。

（2） 併合データ

併合データには、北米で組み入れられた 44 例（39.6%）、欧州で組み入れられた 49 例（44.1%）及びその他の地域で組み入れられた 18 例（16.2%）を含めた（表 2.7.4.1-9）。北米で組み入れられた 43 例（97.7%）及び欧州で組み入れられた 47 例（95.9%）に有害事象が認められた（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.13.3 参照）。各事象の発現割合に、北米と欧州との間で特筆すべき差は認められなかった。また、有害事象の発現割合は、北米（97.7%）と北米以外（95.5%）、欧州（95.9%）と欧州以外（96.8%）で同程度であった。

北米で組み入れられた 11 例（25.0%）及び欧州で組み入れられた 19 例（38.8%）に重篤な有害事象が認められた（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.14.3 参照）。いずれの地域区分でも、認められた重篤な有害事象の大部分は、それぞれ 1 例で報告された。北米で 2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。北米以外で 2 例以上に報告された重篤な有害事象は、医療機器破損、インフルエンザ及び慢性腎臓病（各 2 例［3.0%］）であった。欧州で 2 例以上に報告された重篤な有害事象は、慢性腎臓病及び医療機器破損（各 2 例［4.1%］）であった。欧州以外で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は尿路感染（2 例［3.2%］であった。

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

（1） プラセボ対照データ（003 試験の二重盲検期間）

プラセボ対照データでは、有害事象又は重篤な有害事象の発現割合に、ヘミン予防投与歴の有無によるいずれのサブグループでも、全体集団で投与群間に差が認められた事象以外に、投与群間で明らかな差は認められなかった（[5.3.5.1-2-01] 003 試験 CSR1、Table 14.3.1.2.6 及び Table 14.3.1.3.5 参照）。

（2） 併合データ

併合データでは、ヘミン予防投与歴を有する被験者が 46 例（41.4%）、ヘミン予防投与歴を有さない被験者が 65 例（58.6%）であった（表 2.7.4.1-10）。有害事象は、ヘミン予防投与歴を有する被験者で 42 例（91.3%）、ヘミン予防投与歴を有さない被験者で 65 例（100%）に認められた（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.13.5 参照）。ヘミン予防投与歴を有する被験者で SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合が高く（ヘミン予防投与歴有で 71.7%［33 例］、無で 56.9%［37 例］：以下同順）、主に疲労（34.8%［16 例］、21.5%［14 例］）の発現割合の差を反映していた。また、SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合もヘミン予防投与歴を有する被験者で高く（78.3%［36 例］、61.5%［40 例］）、主に上咽頭炎（32.6%［15 例］、23.1%［15 例］）の発現割合の差を反映していた。AHP の通常の臨床経過を考慮すると、ヘミン予防投与歴を有する被験者で疲労の発現割合が高かった原因は、ギボシランの作用ではなく、疾患活動性の亢進及び AHP の合併症によって説明することができる。

併合データでは、ヘミン予防投与歴を有する被験者の 10 例（21.7%）及びヘミン予防投与歴を有さない被験者の 22 例（33.8%）に重篤な有害事象が認められた（[5.3.5.3-1] ISS2、Table 2.14.5 参照）。いずれのサブグループでも、認められた重篤な有害事象の大部分が、それぞれ 1 例に報告された。2 例以上で報告された重篤な有害事象は、インフルエンザ（ヘミン予防投与有で 2 例［4.3%］、無で 0 例）、並びに尿路感染、腹痛、医療機器破損及び発熱（ヘミン予防投与歴有で各 0 例、無で各 2 例［3.1%］）であった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

004 試験（DDI 試験）で、ギボシラン投与によって CYP1A2 及び CYP2D6 の活性が中程度に抑制され（3.07 倍以下）、CYP3A4 及び CYP2C19 の活性が軽度に抑制され（1.59 倍以下）たが、CYP2C9 の活性にはギボシラン投与の影響がなかった（[2.7.2.2.4]項及び[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR Table 10 参照）。CYP1A2 又は CYP2D6 によって代謝される薬剤の一覧については[5.3.3.4-1-01] 004 試験治験実施計画書 11 項を参照のこと。

004 試験のすべての結果については[5.3.3.4-1-01] 004 試験 CSR を参照のこと。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 非臨床データ

ギボシランの生殖発生毒性試験で、受胎能、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に及ぼす影響を詳細に検討した（[2.6.6]項参照）。生殖器若しくは雄精液の特性、交尾行動、受胎能、胚・胎児発生、又は周産期若しくは出生後の発育に対するギボシランの直接的な有害作用は認められなかった。

In vitro 及び *in vivo* 試験で、ギボシランに遺伝毒性及び染色体異常誘発性は認められなかった。ヒトとの遺伝子配列の違いにより、ギボシランはウサギの ALAS1 を抑制しない。催奇形性を評価したウサギの胚・胎児発生毒性試験では、20 mg/kg の母体毒性用量で、ギボシランとの因果関係のある着床後胚損失／早期吸収及び胎児骨格変異の増加が認められた。0.5 mg/kg（ヒトでの最大推奨臨床用量［MRHD］の 1.8 倍）の母体毒性用量では発生への影響は認められなかったが、観察された所見は、母体に対する毒性として観察される母体の顕著な体重減少と一貫するものであった。したがって、これらの結果は母体毒性に伴う間接的な影響によると解釈された。

2.7.4.1.1.1 項に示したように、ギボシランに関連した作用に対して最も感受性が高い動物種はラットである。ラットを用いた試験では、母体毒性が認められた用量（MRHD の 9.1 倍）で胚・胎児発生に対する有害作用は認められなかった。ラットを用いた出生後の発育に関する試験では、出生児の発育及び発生に対する影響は認められなかった。いずれの胚・胎児発生に関する試験でも、ギボシランの胎児移行は検出されなかった。

2.7.4.5.4.2 臨床データ

一般集団で、臨床的に認められた妊娠での重大な先天異常及び自然流産の発生率はそれぞれ約 6%及び 10%～15%と推定されている[38]。AHP 患者での重大な先天異常及び自然流産の発生率は不明である。AHP 患者では、ポルフィリン症の診断に至っていない患者、又は活動性の急性ポルフィリン症を有する初産の患者で、妊娠転帰が悪化する可能性があることが複数の研究で示唆されている[39, 40, 41]。

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

20■年■月■日時点で、ギボシランの臨床開発プログラム中に 2 例の妊娠が報告されている。詳細を以下に示す。

- 001 試験 B で、ギボシラン 1.0 mg/kg QM 群の CHE 被験者 1 例（被験者番号 [redacted] [3[redacted] 歳[redacted]]）に、Day 153（受胎 7 週後、ギボシラン最終投与の 12 週後）に自然流産が認められ、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。本被験者は、高齢妊娠、I 型糖尿病、甲状腺機能低下症及び自然流産の家族歴などの、妊娠損失のリスク因子を以前から有していた。この妊娠の叙述については[5.3.5.1-1-01] 001 試験 CSR 14.3.3 項を参照のこと。
- 003 試験の OLE 期間で、1 例（被験者番号 [redacted] [3[redacted] 歳[redacted] AIP 患者]）はギボシラン投与中に妊娠した（[5.3.5.1-2-02] 003 試験 CSR2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.1.1.1 参照）。本被験者は治験実施医療機関に妊娠を自己申告し、治験を中止した。本被験者は、妊娠を報告するまでの間、ギボシラン 2.5 mg/kg QM を 3 回投与されていた。本被験者は個人的理由により中絶を選択し、中絶手術を受けた。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。

全体として、妊娠期間中のギボシラン投与に関するデータは限られており、ヒトでの妊娠及び授乳にギボシランが及ぼす影響は不明である。

2.7.4.5.5 過量投与

ギボシランの臨床開発プログラム中に過失又は故意による過量投与を受けた被験者は報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

ギボシランは主に肝臓に取り込まれ、高分子量であるため、血液脳関門を受動的に通過しないと考えられる。Sprague-Dawley ラットを用いた非臨床試験でギボシラン 10 mg/kg を単回投与したとき、血液脳関門の通過は認められなかった。神経細胞にギボシランを能動的に取り込むトランスポーター、受容体及びイオンチャネルは判明していない。これらの所見に基づき、神経伝達物質に関する試験を実施しなかった。ラットの反復投与毒性試験で、ギボシランに関連する中枢神経系の活動の変化は観察されなかった。また、反復投与 GLP 毒性試験で、ギボシランに関連する神経行動学的な変化は認められなかった。したがって、非臨床薬物弁別試験、薬物自己投与試験及び身体依存性を評価する追加の非臨床試験を実施しなかった。

臨床開発プログラムで、ギボシランを投与された被験者に、乱用の可能性の根拠となる所見は認められていない。ギボシランが評価された四つの臨床試験で、ギボシランの安全性プロファイルは標的とする作用機序と一貫しており、何らかの報酬効果などの乱用に関連した行動は認められていない。いずれのギボシランの臨床試験でも、企図的過量投与や薬物乱用は報告されていない。

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ギボシランの PD 効果の持続期間が長く、作用の発現及び回復が緩やかであることから、離脱症状及び反跳現象が現れることはないと考えられる。非臨床モデル及び臨床使用経験のいずれでも、ALAS1 発現、ALA 値及び PBG 値に、ギボシランの投与中止後の反跳現象は認められていない。

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

ギボシランの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を評価する試験は実施されていない。ギボシランの化学的、非臨床及び臨床データからは、自動車運転などの精神機能に影響するような、中枢神経系又は精神活性に対するギボシランの作用は認められていない。

2.7.4.5.9 ギボシランの薬物有害反応（ADR）

ギボシランとの因果関係があると考えられる根拠を有する有害事象が ADR である。第 III 相プラセボ対照二重盲検試験（003 試験）から得られた主要な臨床データを用いて、ギボシラン群とプラセボ群の有害事象を比較することで、ギボシランとの因果関係のある事象を、背景因子及び AHP 患者で予測される疾患関連事象と区別することが可能であった。有害事象の個々の用語を考慮するとともに、有害事象を医学的概念、発現割合、時間的関連性及び生物学的合理性によって分類して分析し、ADR を定義した。003 試験の二重盲検期間で、ギボシラン群の発現割合がプラセボ群よりも 5%以上高い事象を ADR と判断した。また、前述のとおり、ギボシランの臨床開発プログラムに含まれる全試験の有害事象を評価し、ギボシランの作用機序、個々の有害事象又は有害事象グループの医学的レビュー、臨床検査値の解析に基づき因果関係を確認した。

ギボシランの ADR と判断された有害事象を表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示し、これを裏付ける解析結果を 2.7.4.2.1.1（2）項及び 2.7.4.2.1.5（1）～2.7.4.2.1.5（5）項に示した。表 2.7.4.5-1 では、ADR と判断された有害事象を頻度カテゴリー（極めて高頻度［≧1/10］、高頻度［≧1/100～<1/10］、低頻度［≧1/1000～<1/100］）別に重大性の高い順に示す。表 2.7.4.5-2 では、003 試験の二重盲検期間でギボシラン群の発現割合がプラセボ群よりも 5%以上高かった ADR と判断された有害事象を示す。

ギボシランとの因果関係のある重度のアナフィラキシー反応が 1 件認められたことから、ギボシランに対して重度の過敏症（アナフィラキシーなど）の病歴を有する患者では、ギボシランは禁忌である。ギボシランに対するアナフィラキシー又は重度の過敏症反応が発現した場合は、ギボシランの投与を中止しなければならない。

プラセボ対照データでは、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 増加が認められ、ギボシラン群の 5 例では、投与継続中に消失した。治験実施計画書に従い、ALT が ULN の 8 倍超を示した 1 例が投与を中止し、ULN の 5 倍超を示した 1 例が投与を中断して 1.25 mg/kg の用量で再開した。ギボシランの臨床試験全体で、ギボシラン投与被験者の 7.2%に ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた。これらの事象はおおむね無症状で、投与開始後 3～5 ヵ月に発現し、投与継続中に消失した。

ギボシラン投与期間中に CR 増加及び eGFR 減少も認められた。プラセボ対照データではこれらの変化はおおむね軽微で（Month 3 の CR 増加量の中央値が 0.07 mg/dL）、ギボシランの投与を継続し、Month 6 までに消失又は安定した。

臨床開発プログラムで認められた悪心及び発疹は非重篤であり、投与の中断又は中止に至った事象は認められなかった。

ギボシランの ADR の PT を、各 SOC 内で重篤度が高い順に示す。

表 2.7.4.5-1 ギボシランの ADR

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

Abbreviations: ADR=adverse drug reaction; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; eGFR=estimated glomerular filtration rate.

a) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常（ALT 増加及び AST 増加を伴う）を含む。

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

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

Source: [5.3.5.3-1] ISS2, Table 2.2.2, Table 2.15, and Table 2.20

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）

Adverse Reaction	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
注射部位反応	0	12 (25.0)
悪心	5 (10.9)	13 (27.1)
発疹 [a]	2 (4.3)	8 (16.7)
血清クレアチニン増加 [b]	2 (4.3)	7 (14.6)
トランスアミナーゼ上昇 [c]	1 (2.2)	6 (12.5)
疲労	2 (4.3)	5 (10.4)

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

a) そう痒症、湿疹、紅斑、発疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹を含む。

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

c) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常（ALT 増加及び AST 増加を伴う）を含む。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Table 14.3.1.7, Table 14.3.1.19.1, Table 14.3.1.20.1, and Listing 16.2.7.1

注射部位反応（ISR）

併合データで、被験者の 38.7%に ISR が報告され、重症度はおおむね軽度又は中等度であり、大部分は一過性で、無治療で消失した。ISR の症状は、注射部位又はその周囲の紅斑、疼痛、そう痒症、発疹、腫脹などであるが、これらに限定されない。ISR は全注射回数の 6.5%に発現したが、投与の中止に至った事象は認められなかった。3 例で、以前の注射部位に発現した紅斑のリコール現象と考えられる一過性かつ単回の紅斑がその後の投与時に発現した。

2.7.4.6 補助的な安全性データ

US でのギボシランの拡大アクセスプログラム（ALN-AS1-005 試験）に 5 例の患者が参加し、すべての患者が市販のギボシランによる治療に移行した。ギボシランの拡大アクセスプログラムはカナダ、EU 及びオーストラリアでも実施中であり、20■年■月■日時点で 44 例の患者が参加している。

ギボシランの拡大アクセスプログラムでは、死亡、重篤な有害事象及び妊娠は認められていない。

2.7.4.7 市販後データ

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

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

2.7.4.8 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. 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;24:733-47.
4. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. J Intern Med. 2018;284(1):78-91.
5. Willandt B, Langendonk JG, Biermann K, Meersseman W, D'Heygere F, George C, et al. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. JIMD Rep. 2016;25:77-81.
6. Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, Balwani M, Chen B, Kadirvel S, et al. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria: Biochemical and Pathologic Studies of the Explanted Liver. Mol Med. 2015;21:487-95.
7. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. J Chin Pathol. 2012;65(11):976-80.
8. Corden MH, Frediani J, Xu F, Liu QY, Chen SE, Bissell DM, et al. An 18-Year-Old With Acute-on-Chronic Abdominal Pain. Pediatrics. 2018;141(5).
9. Neuhaus K, Kobza K, Gyr K, Gudat F. A Case of Acute Intermittent Porphyria, Relapsing Acute Pancreatitis, and Unconjugated Hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome). 1978:85-6.
10. Saruc M, Turkel N, Yuceyar H, Ayhan S, Demir MA, Can M. Acute intermittent porphyria with acute pancreatitis and liver dysfunction. Case Rep Clin Pract Rev. 2002;3(4):234-8.
11. Shen FC, Hsieh CH, Huang CR, Lui CC, Tai WC, Chuang YC. Acute intermittent porphyria presenting as acute pancreatitis and posterior reversible encephalopathy syndrome. Acta Neurol Taiwan. 2008;17(3):177-83.
12. Vogelin HP, Pampaluchi R, Munch R, Munch U. Acute intermittent porphyria with pancreatitis and pancreatic fistula. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1993;5(8):661-4.
13. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39(2):157-69, vii.

14. 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.

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

16. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, Francois A, Rabant M, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. Kidney International. 2015;88:386-95.

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

18. Floderus Y, Sardh E, Möller C, Andersson C, Rejkjaer L, Andersson DEH, 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. Clinical Chemistry. 2006;52(4):701-7.

19. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. Medicine (Baltimore). 1992;71(1):1-13.

20. 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.

21. 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.

22. Puy H, Deybach JC, Lamoril J, Robreau AM, Da Silva V, Gouya L, et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. Am J Hum Genet. 1997;60(6):1373-83.

23. Sardh E, Balwani M, Harper P, Stein P, Rees D, Bloomer J, et al. Phase 1/2 randomized, placebo-controlled and open label extension studies of givosiran, an investigational RNA interference therapeutic, in patients with acute intermittent porphyria. Journal of Hepatology. [[EASL abstract GS-016]]. 2018;68 (suppl 1):S66-7.

24. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(21):862-72.

25. Janas MM, Harbison CE, Perry VK, Carito B, Sutherland JE, Vaishnaw AK, et al. The Nonclinical Safety Profile of GalNAc-conjugated RNAi Therapeutics in Subacute Studies. Toxicol Pathol. 2018a;46(7):735-45.

26. Janas MM, Schlegel MK, Harbison CE, Yilmaz VO, Jiang Y, Parmar R, et al. Selection of GalNAc-conjugated siRNAs with limited off-target-driven rat hepatotoxicity. Nat Commun. 2018b;9(1):723.

27. Zlatev I, Castoreno A, Brown CR, Qin J, Waldron S, Schlegel MK, et al. Reversal of siRNA-mediated gene silencing in vivo. Nat Biotechnol. 2018;36(6):509-11.

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

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

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

31. Glencross PM, Ledingham DD, Alexander JA. Acute porphyria presenting with hyperamylasemia. Dig Dis Sci. 1991;36(3):370-2.

32. Bakris GL, Agarwal R. Creatinine Bump Following Antihypertensive Therapy. Hypertension. 2018;72(6):1274-6.

33. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, DeFrancisco AL, DeJong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.

34. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. Journal of Internal Medicine. 2003;254:176-83.

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

36. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inherit Metab Dis. 2013;36(5):849-57.

37. Mansfield AS, Rudek MA, Vulih D, Smith GL, Harris PJ, Ivy SP, et al. The Effect of Hepatic Impairment on Outcomes in Phase I Clinical Trials in Cancer Subjects. Clin Cancer Res. 2016;22(22):5472-9.

38. MarchofDimes. Miscarriage. 2019 [cited 2019 30 April 2019]; Available from: https://www.marchofdimes.org/miscarriage.aspx.

39. 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.

40. Marsden JT, Rees DC. A retrospective analysis of outcome of pregnancy in patients with acute porphyria. J Inherit Metab Dis. 2010;33(5):591-6.

41. Tollanes MC, Aarsand AK, Sandberg S. Excess risk of adverse pregnancy outcomes in women with porphyria: a population-based cohort study. J Inherit Metab Dis. 2011;34(1):217-23.

2.7.4.9 付録

2.7.4.9.1 003 試験の LFT データの掲載場所

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

Description	Dataset	Laboratory Data Used	Follow-up Period	Table/Figure Number
Summary of worst screening value for selected LFTs	6-month double-blind	Central only	N/A	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.4.3.6.1
Summary of worst screening value for selected LFTs and renal parameters	Safety analysis set	Central only	N/A	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.9.2.5
LFT summary and change from baseline by visit	6-month double-blind	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.3.1
LFT summary and change from baseline by visit	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.3.2
Mean ALT (ratio to ULN) by visit during the DB and OLE periods	Safety analysis set	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.2.1
Mean ALT (ratio to ULN) by visit during givosiran treatment	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.3.1
Mean ALT (ratio to ULN) by visit during givosiran treatment	All givosiran treated; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Figure 14.3.5.3.3.1 A
Boxplot of ALT relative to ULN by visit during the DB and OLE periods	Safety analysis set	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.4.3.6.1
Mean AST (ratio to ULN) by visit during the DB and OLE periods	Safety analysis set	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.2.2

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（続き）

Description	Dataset	Laboratory Data Used	Follow-up Period	Table/Figure Number
Mean AST (ratio to ULN) by visit during givosiran treatment	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.3.2
Mean AST (ratio to ULN) by visit during givosiran treatment	All givosiran treated; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Figure 14.3.5.3.3.2 A
Mean total bilirubin (ratio to ULN) by visit during the DB and OLE periods	Safety analysis set	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.2.3
Mean total bilirubin (ratio to ULN) by visit during givosiran treatment	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.3.3
Mean total bilirubin (ratio to ULN) by visit during givosiran treatment	All givosiran treated; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Figure 14.3.5.3.3.3 A
Mean ALP (ratio to ULN) by visit during the DB and OLE periods	Safety analysis set	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.2.4
Mean ALP (ratio to ULN) by visit during givosiran treatment	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.3.4
Shift from baseline to worst postbaseline for ALT	6-month double-blind	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.6.1
Shift from baseline to worst postbaseline for ALT	6-month double-blind; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Table 14.3.5.6.1A
Shift from baseline to worst postbaseline for ALT	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.6.2

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（続き）

Description	Dataset	Laboratory Data Used	Follow-up Period	Table/Figure Number
Shift from baseline to worst postbaseline for ALT	All givosiran treated; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Table 14.3.5.6.2A
Shift from baseline to worst postbaseline for ALT	6-month double-blind	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.6.7
Shift from baseline to worst postbaseline for ALT	All givosiran treated	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.6.8
Shift from baseline to worst postbaseline for AST	6-month double-blind	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.6.3
Shift from baseline to worst postbaseline for AST	6-month double-blind; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Table 14.3.5.6.3A
Shift from baseline to worst postbaseline for AST	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.6.4
Shift from baseline to worst postbaseline for AST	All givosiran treated; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Table 14.3.5.6.4A
Shift from baseline to worst postbaseline for AST	6-month double-blind	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.6.9
Shift from baseline to worst postbaseline for AST	All givosiran treated	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.6.10
Shift from baseline to worst postbaseline for total bilirubin	6-month double-blind	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.6.5
Shift from baseline to worst postbaseline for bilirubin	6-month double-blind; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Table 14.3.5.6.5A

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（続き）

Description	Dataset	Laboratory Data Used	Follow-up Period	Table/Figure Number
Shift from baseline to worst postbaseline for bilirubin	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.6.6
Shift from baseline to worst postbaseline for bilirubin	All givosiran treated; East Asian population	Central only	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Table 14.3.5.6.6A
Shift from baseline to worst postbaseline for total bilirubin	6-month double-blind	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.6.11
Shift from baseline to worst postbaseline for bilirubin	All givosiran treated	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.6.12
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	6-month double-blind	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.9.1.1
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	6-month double-blind	Central and local	28-day	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.9.1.2
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	6-month double-blind; East Asian population	Central and local	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Table 14.3.5.9.1.2A
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	6-month double-blind	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.9.1.3
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	6-month double-blind	Central and local	Extended	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.3.5.9.1.4
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	All givosiran treated	Central only	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.9.2.1
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	All givosiran treated	Central and local	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.9.2.2

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（続き）

Description	Dataset	Laboratory Data Used	Follow-up Period	Table/Figure Number
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	All givosiran treated; East Asian population	Central and local	28-day	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Table 14.3.5.9.2.2A
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	All givosiran treated	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.9.2.3
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	All givosiran treated	Central and local	Extended	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Table 14.3.5.9.2.4
Summary of abnormalities in worst postbaseline LFTs	6-month double-blind	Including central lab data only if central lab and local lab were on the same date	Extended	[5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Table 14.4.3.3
Postbaseline peak ALT versus peak total bilirubin	All givosiran treated	Central only	Extended	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.2.1
Postbaseline peak ALT versus peak total bilirubin	All givosiran treated	Central and local	Extended	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.2.2
Postbaseline peak ALT versus peak total bilirubin	All givosiran treated; East Asian population	Central and local	Extended	[5.3.5.3-8] JP 2.7.4 Tables and Figures Figure 14.3.5.2.2A
Patient-level plots for patients with worst ALT >3×ULN or total bilirubin >2×ULN	Safety analysis set	Central and local	28-day	[5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2 Figure 14.3.5.3.1
Worst postbaseline liver-related tests	Overall Pooled Experience	Central only	Extended	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.1.1.1
Worst postbaseline liver-related tests	Overall Pooled Experience	Central only	28-day	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.1.1
Worst postbaseline liver-related tests	Overall Pooled Experience	Central and local	Extended	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.1.2.1
Worst postbaseline liver-related tests	Overall Pooled Experience	Central and local	28-day	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.1.2

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（続き）

Description	Dataset	Laboratory Data Used	Follow-up Period	Table/Figure Number
Postbaseline peak ALT vs peak total bilirubin	Overall Pooled Experience	Central only	Extended	[5.3.5.3-1] ISS2 Figure 1.1
Postbaseline peak ALT vs peak total bilirubin	Overall Pooled Experience	Central and local	Extended	[5.3.5.3-1] ISS2 Figure 1.2
Shift from baseline to worst postbaseline for ALT	Overall Pooled Experience	Central only	28-day	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.2
Shift from baseline to worst postbaseline for AST	Overall Pooled Experience	Central only	28-day	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.3
Shift from baseline to worst postbaseline for total bilirubin	Overall Pooled Experience	Central only	28-day	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.4
Shift from baseline to maximum postbaseline CTCAE grade for ALP	Overall Pooled Experience	Central only	28-day	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.5
Shift from baseline to maximum postbaseline CTCAE grade for GGT	Overall Pooled Experience	Central only	28-day	[5.3.5.3-1] ISS2 Table 4.6

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; DB=double-blind; GGT=gamma glutamyl transferase; ISS=Integrated Summary of Safety; LFT=liver function test; N/A=not applicable; OLE=open-label extension; ULN=upper limit of normal.

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）

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）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Hepatic Medical History	Hepatic AE	First ALT Elevation (Study Day)	Max ALT Elevation[a] (Study Day)	Action Taken with Study Drug
Givosiran-treated patients					
[redacted] VP/3[redacted]	Medical history notable for porphyria-related liver disease and transaminase increased.	X	4.2 × ULN (Day 93)	9.9 × ULN (Day 118)	Study drug discontinued
[redacted] AIP/5[redacted]	Medical history notable for iron overload (active iron overload confirmed by liver MRI on Day 124).	X	3.6 × ULN (Day 110)	5.4 × ULN (Days 86 and 106)	Dose interrupted, resumed 3 months later at 1.25 mg/kg
[redacted] AIP/5[redacted]	Medical history notable for porphyria-related liver disease, NASH, and transaminases increased.	X	4.0 × ULN (Day 118)	4.0 × ULN (Day 118)	Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran during the double-blind period
[redacted] AIP/2[redacted]	Medical history notable for transaminases increased.	X	3.7 × ULN (Day 151)	3.7 × ULN (Day 151)	Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran
[redacted] AIP/5[redacted]	Medical history notable for iron overload.	X	3.2 × ULN (Day 119)	3.4 × ULN (Day 127)	Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran
[redacted] AIP/4[redacted]	Medical history notable for iron overload, drug-induced liver injury (amoxicillin/clavulanate acid), transaminases increased, and NASH.		3.2 × ULN (Day 108)	3.6 × ULN (Day 242)	Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran
[redacted] AIP/5[redacted]	Medical history notable for haemochromatosis, iron overload, hepatic cirrhosis, and liver transplant.	X	3.2 × ULN (Day 85)	3.2 × ULN (Day 85)	Continued dosing at 2.5 mg/kg givosiran

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Hepatic Medical History	Hepatic AE	First ALT Elevation (Study Day)	Max ALT Elevation[a] (Study Day)	Action Taken with Study Drug
Placebo-treated patients					
[redacted] AIP/3[redacted]	Medical history notable for Gilbert syndrome (baseline total bilirubin 3.3 × ULN), porphyria-related liver disease, transaminases increased, ALT increased, AST increased, and blood bilirubin increased.	X	3.0 × ULN (Day 60)	3.0 × ULN (Day 60)	Continued dosing with placebo

Abbreviations: AE=adverse event; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate transaminase; F=female; M=male; MRI=magnetic resonance imaging; NASH=non-alcoholic steatohepatitis; ULN=upper limit of normal; VP= variegate porphyria.

a) ALT の最大値は中央検査施設又は施設内臨床検査室での測定値。

Source: [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.1.1, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1, and Listing 16.2.8.3.2

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）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Hepatic Medical History	Hepatic AE	First ALT Elevation (Study Day)	Max ALT Elevation[a] (Study Day)	Action Taken With Study Drug
Study 001/002					
[redacted] AIP/3[redacted]	None		3.9×ULN (Day 56)	3.9×ULN (Day 56)	Not applicable; patient died of fatal hemorrhagic pancreatitis
Study 003 OLE Period					
[redacted] AIP/4[redacted]	Medical history notable for increased serum ferritin.	X	4.0×ULN (Day 280)	4.9×ULN (Days 281 and 282)	Dose interrupted
[redacted] AIP/3[redacted]	Medical history notable for iron overload.	X	1.4×ULN (Day 336)	5.2×ULN (Day 359)	Continued dosing with givosiran
[redacted] AIP/4[redacted]	Medical history notable for increased transaminases and iron overload.	X	1.5×ULN (Day 35)	3.2×ULN (Day 286)	Continued dosing with givosiran

Abbreviations: AE=adverse event; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALT=alanine aminotransferase; F=female; OLE=open-label extension; ULN=upper limit of normal.

a) ALT の最大値は中央検査施設又は施設内臨床検査室での測定値。

Source: [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Listing 16.2.4-5.2, Listing 16.2.7-1.2, and Listing 16.2.8-2.2, [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.1.1, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1, and Listing 16.2.8.3.2

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）

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）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)	Outcome	Relatedness	Description
Givosiran-treated patients							
[redacted] VP/3[redacted]	Renal impairment	慢性腎臓病	N	D106/167	Resolved	Possibly related	Increased creatinine noted on laboratory monitoring. No con meds required.
[redacted] AIP/3[redacted]	Chronic kidney disease Hypertension	慢性腎臓病	Y	D84/151	Resolved	Possibly related	SAE with diagnostic evaluation that included hospitalization on D84 for inpatient renal biopsy, interpreted as consistent with hypertension without evidence of acute drug effect.
[redacted] AIP/3[redacted]	Hypertension	慢性腎臓病	N	D84/112	Resolved	Not related	eGFR decreased from baseline (74 mL/min/1.73 m^2) to 58 mL/min/1.73 m^2 (D84) during event, then increased to 73 mL/min/1.73 m^2 (D112). Study drug continued without modification.
[redacted] AIP/6[redacted]	Chronic kidney disease Hypertension	慢性腎臓病	N	D29/-	Not resolved	Possibly related	Increased creatinine noted on laboratory monitoring. No con meds required.

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)	Outcome	Relatedness	Description
[redacted] AIP/5[redacted]	Chronic kidney disease Hypertension Renal cyst Secondary Fanconi Syndrome Nephrolithiasis	慢性腎臓病	Y	D70/-	Resolving	Unlikely related	SAE with diagnostic evaluation that included inpatient renal biopsy on Study Day 70, interpreted as consistent with hypertension and porphyria-related kidney disease without evidence of acute drug effect.
		血中クレアチニン増加	N	D119/-	Not resolved	Unlikely related	Creatinine (1.5×ULN at baseline) ranging from 1.4 to 2.5×ULN during AE without change to study drug.
		糸球体濾過率減少	N	D119/-	Not resolved	Unlikely related	eGFR (32 mL/min/1.73 m^2 at baseline) ranging from 21 to 29 mL/min/1.73 m^2 during AE without change to study drug.
		血中尿素増加	N	D119/-	Not resolved	Unlikely related	Blood urea nitrogen (2.3×ULN at baseline) ranging from 1.4 to 2.5×ULN during AE without change to study drug.

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)	Outcome	Relatedness	Description
[redacted] AIP/3[redacted]	None	血中クレアチニン増加	N	D16/29	Resolved	Unlikely related	Creatinine increased from baseline (0.9×ULN) to 1.0×ULN (D16) during event, then decreased to 0.8×ULN (D29) without change to study drug.
		糸球体濾過率減少	N	D16/29	Resolved	Unlikely related	eGFR decreased from baseline (63 mL/min/1.73 m^2) to 54 mL/min/1.73 m^2 (D16) during event, then increased to 68 mL/min/1.73 m^2 (D29) without change to study drug.
[redacted] AIP/5[redacted]	None	糸球体濾過率減少	N	D101/169	Resolved	Not related	eGFR decreased from baseline (62 mL/min/1.73 m^2) to as low as 49 mL/min/1.73 m^2 (D141) during event, then increased to 66 mL/min/1.73 m^2 (D169) without change to study drug.
Placebo-treated patients							
[redacted] AIP/4[redacted]	Chronic kidney disease Nephropathy Hypertension Congenital cystic kidney disease Renal cyst ruptured PRES	腎症	N	D70/-	Not resolved	Not related	Increased creatinine and decreased eGFR noted during SAE of sepsis and reported as worsening of nephropathy.

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)	Outcome	Relatedness	Description
[redacted] AIP/4[redacted]	Chronic kidney disease Hypertension Renal colic	血中クレアチニン増加	N	D57/81	Resolved	Possibly related	Peak creatinine on D16 and D24 (1.3×ULN), increase in creatinine (1.2×ULN) noted on D57, with return towards baseline (1.1×ULN) on D81.

Abbreviations: AE=adverse events; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; D=Day; eGFR=estimated glomerular filtration rate; F=female; GFR=glomerular filtration rate; M=male; N=no; PRES=posterior reversible encephalopathy syndrome; SAE=serious adverse event; ULN=upper limit of normal; VP=variegate porphyria; Y=yes.

注：腎関連有害事象の特定方法を 2.7.4.2.1.5（4）項に示す。

注：低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少を除く。

Source: [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1, Listing 16.2.4.1.1, Listing 16.2.7.1, and Listing 16.2.8.1

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）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)[a]	Outcome	Related-ness	Description
Study 001/002							
[redacted] AIP/6[redacted]	Hypertension	腎機能障害	N	Study 002 D89/-	Not resolved	Unlikely related	Creatinine increased from baseline (1.1×ULN) to 1.6×ULN on Day 89, with a simultaneous decrease in eGFR. Subsequent assessments were stable during continued givosiran dosing (last creatinine 1.4×ULN on Day 924).
		糸球体濾過率減少	N	Study 002 D61/-	Not resolved	Unlikely related	eGFR decreased from baseline (44.2 mL/min/1.73 m^2) to 33.7 mL/min/1.73 m^2on Day 61. Then remained stable during continued givosiran dosing (last eGFR 34 mL/min/1.73 m^2 on Day 924).

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)[a]	Outcome	Related-ness	Description
[redacted] AIP/3[redacted]	Renal impairment Hypertension	腎機能障害	N	Study 001 D111/139	Resolved	Possibly related	Creatinine (1.3×ULN) and eGFR (38.5 mL/min/1.73 m^2) were abnormal on Day 1. Peak creatinine (1.6 ×ULN) reported on D112 with eGFR 29.3 mL/min/1.73 m^2. Creatinine remained elevated (1.5×ULN) and eGFR remained decreased (33.3 mL/min/1.73 $m^{2)}$ through D168.
		腎機能障害	N	Study 002 D236/239	Resolved	Possibly related	Creatinine (1.3×ULN) and eGFR (38.5 mL/min/1.73 m^2) were abnormal at baseline, then ranged from 1.5 to 2.1×ULN and 23 to 32.9 mL/min/1.73 m^2, respectively, during givosiran treatment.
[redacted] AIP/3[redacted]	None	血中クレアチニン増加	N	Study 002 D257/265	Resolved	Unlikely related	Creatinine increased from baseline (0.7×ULN) to 1.1×ULN on Day 257. During givosiran dosing, creatinine was 1.0×ULN at the next assessment (D265).
		糸球体濾過率減少	N	Study 002 D257/303	Resolved	Unlikely related	eGFR intermittently decreased from baseline (81.2 mL/min/1.73 m^2) to 47 mL/min/1.73 m^2on Day 257 and 58 mL/min/1.73 m^2 on Day 358. .

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)[a]	Outcome	Related-ness	Description
[redacted] AIP/3[redacted] （再掲）		糸球体濾過率減少	N	Study 002 D358/378	Resolved	Unlikely related	eGFR was 58 mL/min/1.73 m^2 on Day 358. During continued givosiran dosing, last eGFR was 54 mL/min/1.73 m^2on Day 995
[redacted] AIP/2[redacted]	None	血中クレアチニン増加	N	Study 002 D57/92	Resolved	Unlikely related	Creatinine increased from baseline (0.7×ULN) to 1.02×ULN on Day 57. During givosiran dosing, creatinine was 0.8×ULN at the next assessment (D92).
		糸球体濾過率減少	N	Study 002 D57/92	Resolved	Unlikely related	eGFR decreased from baseline (84.8 mL/min/1.73 m^2) to 56 mL/min/1.73 m^2on Day 57 and 73 mL/min/1.73 m^2 on Day 235.
		糸球体濾過率減少	N	Study 002 D200/235	Resolved	Unlikely related	eGFR was 59 mL/min/1.73 m^2 on Day 200. During continued givosiran dosing, last eGFR was 66 mL/min/1.73 m^2 on Day 991.
Study 003							
[redacted] AIP/2[redacted]	None	糸球体濾過率減少	N	Study 003 OLE D596/-	Not resolved	Possibly related	eGFR was 60 mL/min/1.73 m^2 at baseline and was generally stable through the DB and OLE periods. eGFR was 51 mL/min/1.73 m^2 on Day 589 and 50 mL/min/1.73 m^2 on Day 617 (last visit before data cutoff)

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)[a]	Outcome	Related-ness	Description
[redacted] AIP/2[redacted]	None	糸球体濾過率減少	N	Study 003 OLE D175/-	Not resolved	Possibly related	eGFR 67 mL/min/1.73 m^2 at baseline and declined during the DB period. eGFR was generally between 50 and 60 mL/min/1.73 m^2 during the OLE. eGFR was 45 mL/min/1.73 m^2 on Day 540 (last visit before data cutoff)
[redacted] AIP/3[redacted]	Chronic kidney disease Hypertension	慢性腎臓病	N	Study 003 OLE D200/207	Resolved	Possibly related	Creatinine (1.2×ULN at baseline) was 1.4×ULN on D200, when patient was hypertensive (170/118). Study drug was interrupted, and a new antihypertensive regimen initiated. AE was assessed as resolved on D207, when blood pressure improved and creatinine 1.3×ULN.
		慢性腎臓病	N	Study 003 OLE D474/534	Resolved	Possibly related	On Day 456, eGFR was 43 mL/min/1.73 m^2 and creatinine was 1.3×ULN. Study drug was interrupted. The AE was assessed as resolved on Day 534, at which time creatinine was 1.5×ULN and eGFR was 34 mL/min/1.73 m^2.

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)[a]	Outcome	Related-ness	Description
[redacted] AIP/4[redacted]	Hypertension Chronic kidney disease	血中尿素増加	N	Study 003 OLE D443/-	Not resolved	Not related	Urea increased from baseline (12.50 mmol/L) to 21.06 mmol/L on Day 443.
		血中クレアチニン増加	N	Study 003 OLE D443/450	Resolved	Not related	Creatinine increased from baseline (0.9×ULN) to 1.7×ULN on Day 443.
		慢性腎臓病	N	Study 003 OLE D443/450	Resolved	Not related	Creatinine and BUN elevated (see above) on Day 443, at which time eGFR was 28 mL/min/1.73 m^2.
[redacted] AIP/3[redacted]	None	血中クレアチニン増加	N	Study 003 OLE D538/567	Resolved	Possibly related	Creatinine elevated from baseline (0.9×ULN) to 1.1×ULN on Day 538.
		糸球体濾過率減少	N	Study 003 OLE D538/702	Resolved	Possibly related	eGFR was 63 mL/min/1.73 m^2 at baseline and decreased to 50 mL/min/1.73 m^2 on Day 538.
		糸球体濾過率減少	N	Study 003 OLE D735/-	Resolving	Possibly related	On Day 735, eGFR was 46 mL/min/1.73 m^2. On continued givosiran dosing, eGFR remained low, with the last value before data cutoff of 58 mL/min/1.73 m^2 on Day 762.
		血中クレアチニン増加	N	Study 003 OLE D735/762	Resolved	Possibly related	Creatinine was 1.2×ULN on Day 735 and was 0.9 on Day 762, the last visit before data cutoff.

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)[a]	Outcome	Related-ness	Description
[redacted]/ AIP/4[redacted]	None	血中クレアチニン増加	N	Study 003 OLE D396/422	Resolved	Unlikely related	Baseline creatinine was 0.6×ULN and increased to 1.0 on Day 396. On continued givosiran treatment, the last value prior to data cutoff was 0.6×ULN on Day 703.
		糸球体濾過率減少	N	Study 003 OLE D396/422	Resolved	Unlikely related	Baseline eGFR was 98 mL/min/1.73 m^2 and decreased to 50 mL/min/1.73 m^2 on Day 396. On continued givosiran dosing, the last value prior to data cutoff was 86 mL/min/1.73 m^2 on Day 703.
[redacted]/ AIP/3[redacted]	None	血中クレアチニン増加	N	Study 003 OLE D421/451	Resolved	Unlikely related	Creatinine increased from baseline (0.6×ULN) to 1.4×ULN on Day 421.
		糸球体濾過率減少	N	Study 003 OLE D421/451	Resolved	Unlikely related	eGFR decreased from baseline (97 mL/min/1.73 m^2) to 37 mL/min/1.73 m^2 on Day 421
		血中クレアチニン増加	N	Study003 OLE D555/582	Resolved	Unlikely related	Creatinine 1.1×ULN on Day 555
		血中尿素増加	N	Study003 OLE D555/582	Resolved	Unlikely related	Increase in BUN from baseline (6.07 mmol/L) to 11.42 mmol/L on Day 555.

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)[a]	Outcome	Related-ness	Description
[redacted]/ AIP/3[redacted] （再掲）		糸球体濾過率減少	N	Study003 OLE D555/582	Resolved	Unlikely related	eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 on Day 555
		血中クレアチニン増加	N	Study 003 OLE D612/620	Resolved	Possibly related	Creatinine 1.1×ULN on Day 612.
		糸球体濾過率減少	N	Study 003 OLE D612/620	Resolved	Possibly related	eGFR 52 mL/min/1.73 m^2 on Day 612.
		血中尿素増加	N	Study 003 OLE D661/674	Resolved	Possibly related	BUN 9.64 mmol/L on Day 661
		血中クレアチニン増加	N	Study003 OLE D661/750	Resolved	Possibly related	Creatinine 1.0×ULN on Day 661.
		糸球体濾過率減少	N	Study003 OLE D661/757	Resolved	Possibly related	eGFR 53 mL/min/1.73 m^2 on Day 661.
		血中尿素増加	N	Study 003 OLE D701/724	Resolved	Possibly related	BUN 14.28 mmol/L on Day 701.
		血中尿素増加	N	Study 003 OLE D750/757	Resolved	Possibly related	BUN 12.14 mmol/L on Day 750 (last visit prior to data cutoff)

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）（続き）

Patient No. AHP Subtype/ Age/Sex	Renal Medical History	Renal AEs (Preferred Term)	Serious (Y/N)	Start/Stop Day (Study Day)[a]	Outcome	Related-ness	Description
[redacted] AIP/2[redacted]	Hypertension	血中クレアチニン増加	N	Study 003 OLE D369/-	Resolving	Possibly related	Creatinine increased from baseline (0.8×ULN) to 0.9×ULN on Day 369 and 1.1×ULN on Day 399. With continued givosiran dosing, creatinine normalized but increased to 1.1×ULN on Day 527 (last visit prior to data cutoff)

Abbreviations: AE=adverse event; AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; BUN=blood urea nitrogen; CSR=clinical study report; D=Day; DB=double-blind; eGFR=estimated glomerular filtration rate; F=female; GFR=glomerular filtration rate; M=male; N=no; OLE=open-label extension; ULN=upper limit of normal; Y=yes.

注：腎関連有害事象の特定方法を 2.7.4.2.1.5（4）項に示す。

注：血中ナトリウム減少、尿量減少及び骨軟化症を除く。

a) 001 試験でギボシランを投与され 002 試験に移行した被験者では、002 試験の初回投与日は 001 試験の投与期間最終投与日の翌日であり、Day 表示は 001 試験の初回投与日からの日数とした。

b) 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）では、003 試験の二重盲検期間にも特定の腎関連有害事象が認められた。

Source: [5.3.5.3-1] ISS2 Listing 1.1, [5.3.5.1-1-01] Study 001 CSR, Listing 16.2.7-1.2 and Listing 16.2.8-2.2, [5.3.5.2-1-01] Study 002 CSR2, Listing 16.2.4.3.1, Listing 16.2.8.1, and Listing 16.2.8.2, [5.3.5.2-1-03] Study 002 Erratum 1, Listing 16.2.8.2, [5.3.5.1-2-01] Study 003 CSR1 Listing 16.2.8.1.1, and [5.3.5.1-2-02] Study 003 CSR2, Listing 16.2.8.1.

2.7.4.9.4 ギボシランのオフターゲット効果

Alnylam Pharmaceuticals Inc. Page 1 of 1
ALN-AS1

Table 99.1
History of Hypogonadism by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term

System Organ Class High Level Term Preferred Term	001/002 AIP (N=17)	003 AIP (N=89)	003 Non-AIP (N=5)	003 Total AHP (N=94)	Total AIP (N=106)	Total AHP (N=111)
At least 1 Condition of Hypogonadism	1 (5.9)	7 (7.9)	0	7 (7.4)	8 (7.5)	8 (7.2)
Reproductive system and breast disorders	1 (5.9)	7 (7.9)	0	7 (7.4)	8 (7.5)	8 (7.2)
Menstruation and uterine bleeding NEC	0	3 (3.4)	0	3 (3.2)	3 (2.8)	3 (2.7)
Menstruation irregular	0	3 (3.4)	0	3 (3.2)	3 (2.8)	3 (2.7)
Menstruation with decreased bleeding	1 (5.9)	2 (2.2)	0	2 (2.1)	3 (2.8)	3 (2.7)
Amenorrhoea	0	2 (2.2)	0	2 (2.1)	2 (1.9)	2 (1.8)
Oligomenorrhoea	1 (5.9)	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Ovarian and fallopian tube cysts and neoplasms	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
Polycystic ovaries	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
Ovarian and fallopian tube disorders NEC	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
Ovarian failure	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (5.9)	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Hypertrichoses	1 (5.9)	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Hirsutism	1 (5.9)	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)

AIP=Acute intermittent porphyria; AHP=Acute hepatic porphyria; ( )=Percentage of patients
If a patient had more than 1 condition in a given system organ class, that patient is counted once for the system organ class. If a patient had more than 1 condition with a given high level term, that patient is counted only once for that high level term. If a patient had more than 1 condition with a given preferred term, that patient is counted only once for that preferred term. Medical history is coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 21.0.

[redacted]

Alnylam Pharmaceuticals Inc. Page 1 of 3

ALN-AS1

Listing 99.1

MedDRA Codes Consistent with the Phenotypes Associated with Potential Givosiran Off-Target Genes (Study 001C, 002 and 003)

Patient/ Age/ Sex	Phenotype (Source)/Gene	Study/ Part	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Most Recent Study Drug Dose/ Date	Start Date/Stop Date/ Day[1]/Day[2]	SAE	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
[redacted]	Hypogonadism (human, GH syndrome)/ RNF216	002	Reproductive system and breast disorders/ Oligomenorrhoea/ OLIGOMENORREA	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 116/19	N	MILD	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
	Impaired hearing (KO mouse)/ BZW1	002	Ear and labyrinth disorders/ Tinnitus/ NOTICED PULSE/HEARTBEAT IN RIGHT EAR.	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 358/21	N	MILD	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
[redacted]	Decreased blood glucose (KO mouse)/ ABCC5	003 DB	Metabolism and nutrition disorders/ Hypoglycaemia/ HYPOGLYCEMIA	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 81/18	N	MILD	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
[redacted]	Decreased blood glucose (KO mouse)/ ABCC5	003 DB	Metabolism and nutrition disorders/ Hypoglycaemia/ HYPOGLYCEMIA	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 87/29	Y	MODERATE	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
		003 OLE	Metabolism and nutrition disorders/ Hypoglycaemia/ HYPOGLYCEMIA RELATED TO GLUCOSE ADMINISTRATION	Givosiran 1.25 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 278/23	N	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
[redacted]	Hypogonadism (human, GH syndrome)/ RNF216	003 UBS	Reproductive system and breast disorders/ Amenorrhoea/ AMENORRHOEA	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 12/12	N	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

[1] Study day relative to the first dose of study drug in each study.

[2] Study day relative to the most recent study drug.

No event was consistent with the phenotypes associated with potential givosiran off-target genes in Study 001C.

[redacted]

Page Break

Section Break (Continuous)

Alnylam Pharmaceuticals Inc. Page 2 of 2
ALN-AS1

Listing 99.1

MedDRA Codes Consistent with the Phenotypes Associated with Potential Givosiran Off-Target Genes (Study 001C, 002 and 003)

Patient/ Age/ Sex	Phenotype (Source)/Gene	Study/ Part	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Most Recent Study Drug Dose/ Date	Start Date/Stop Date/ Day[1]/Day[2]	SAE	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
[redacted] 3[redacted] [redacted]	Hypogonadism (human, GH syndrome)/ RNF216	003 OLE	Reproductive system and breast disorders/ Menstruation irregular/ IRREGULAR MENSTRUATION. 2 MENSTRUATION WITHIN 16 DAYS	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 169/28	N	MILD	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
		003 OLE	Reproductive system and breast disorders/ Amenorrhoea/ LACK OF MENSTRUATION	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 232/10	N	MILD	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
		003 OLE	Reproductive system and breast disorders/ Menstruation irregular/ IRREGULAR MENSTRUATION. 2 MENSTRUATION WITHIN 19 DAYS	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 232/10	N	MILD	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
		003 OLE	Reproductive system and breast disorders/ Menstruation irregular/ IRREGULAR MENSTRUATION	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 361/12	N	MILD	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
		003 OLE	Reproductive system and breast disorders/ Menstruation irregular/ IRREGULAR MENSTRUATION	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted] 20[redacted] 811/9	N	MILD	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
		003 OLE	Reproductive system and breast disorders/ Amenorrhoea/ LACK OF MENSTRUATION	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted] ~/ 571/14	N	MILD	POSSIBLY RELATED	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

[1] Study day relative to the first dose of study drug in each study.
[2] Study day relative to the most recent study drug.
No event was consistent with the phenotypes associated with potential givosiran off-target genes in Study 001C.

[redacted]

Page Break

Section Break (Continuous)

Alnylam Pharmaceuticals Inc. Page 3 of [redacted]
ALN-AS1

Listing 99.1

MedDRA Codes Consistent with the Phenotypes Associated with Potential Givosiran Off-Target Genes (Study 001C, 002 and 003)

Patient/ Age/ Sex	Phenotype (Source)/Gene	Study/ Part	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Most Recent Study Drug Dose/ Date	Start Date/Stop Date/ Day[1]/Day[2]	SAE	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken	Outcome
[redacted]/ 2[redacted]/ [redacted]	Decreased blood glucose (KO mouse)/ ABCC8	003 OLE	Investigations/ Blood glucose decreased/ LOW GLUCOSE	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 582/18	N	MILD	UNLIKELY RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
[redacted]/ 4[redacted]/ [redacted]	Decreased blood glucose (KO mouse)/ ABCC8	003 OLE	Metabolism and nutrition disorders/ Hypoglycaemia/ HYPOGLYCEMIA	Givosiran 1.25 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 470/29	N	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
[redacted]/ 3[redacted]/ [redacted]	Hypogonadism (human, GH syndrome)/ RNF216	003 OLE	Reproductive system and breast disorders/ Hypomenorrhoea/ HYPOMENORRHEA	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ 20[redacted]/ 184/19	N	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
[redacted]/ S[redacted]/ [redacted]	Cataract (KO mouse)/ BZW1	003 DB	Eye disorders/ Cataract/ CATARACT	Givosiran 2.5 mg/kg/ 20[redacted]	20[redacted]/ -/ 82/26	N	MILD	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

[1] Study day relative to the first dose of study drug in each study.
[2] Study day relative to the most recent study drug.
No event was consistent with the phenotypes associated with potential givosiran off-target genes in Study 001C.

[redacted]

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

「2.7.1.4 参考文献」参照

(2) 2.7.2 で引用した文献

「2.7.2.5 参考文献」参照

(3) 2.7.3 で引用した文献

「2.7.3.6 参考文献」参照

(4) 2.7.4 で引用した文献

「2.7.4.8 参考文献」参照

(5) 2.7.6 で引用した文献

「2.7.6.2.9 参考文献」、「2.7.6.3.9 参考文献」及び「2.7.6.4.9 参考文献」参照

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....9
2.7.6.1 臨床試験一覧表.....9
2.7.6.2 ALN-AS1-001 試験：急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした第 I 相試験（評価資料、[5.3.5.1-1-01]）.....14
2.7.6.3 ALN-AS1-002 試験：先行試験（ALN-AS1-001 試験 Part C）を完了した急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした第 I/II 相試験（評価資料、[5.3.5.2-1-01]）.....71
2.7.6.4 ALN-AS1-003 試験：急性肝性ポルフィリン症患者を対象とした第 III 相試験（評価資料、[5.3.5.1-2-01]、[5.3.5.1-2-02]）.....105
2.7.6.5 ALN-AS1-004 試験：慢性高排出者を対象とした薬物相互作用試験（参考資料、[5.3.3.4-1-01]）.....201

表

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表.....9
表 2.7.6.2-1 ギボシランを単回投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3’ギボシランの PK パラメータ（平均値［%CV］）（Part A：PK 解析対象集団）.....29
表 2.7.6.2-2 ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）の Day 0 及び Day 84 のギボシランの PK パラメータ （平均値［%CV］）（Part C：PK 解析対象集団）.....33
表 2.7.6.2-3 ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）の Day 0 及び Day 84 の AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータ （平均値［%CV］）（Part C：PK 解析対象集団）.....35
表 2.7.6.2-4 有害事象の概要（Part A：安全性解析対象集団）.....39
表 2.7.6.2-5 有害事象の概要（Part B：安全性解析対象集団）.....40
表 2.7.6.2-6 有害事象の概要（Part C：安全性解析対象集団）.....41
表 2.7.6.2-7 重篤な有害事象（Part C：安全性解析対象集団）.....44
表 2.7.6.2-8 全有害事象（Part A：安全性解析対象集団）.....47
表 2.7.6.2-9 全有害事象（Part B：安全性解析対象集団）.....51
表 2.7.6.2-10 全有害事象（Part C：安全性解析対象集団）.....53
表 2.7.6.2-11 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part A：安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.6.2-12 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part B：安全性解析対象集団）.....61
表 2.7.6.2-13 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part C：安全性解析対象集団）.....63
表 2.7.6.2-14 死亡一覧（Part A、Part B、Part C：安全性解析対象集団）.....67
表 2.7.6.2-15 重篤な有害事象一覧（Part A、Part B、Part C：安全性解析対象集団）.....68

表 2.7.6.3-1　治験薬への曝露状況の概要（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）（安全性解析対象集団）……82
表 2.7.6.3-2　有害事象の概要（先行試験の投与群別）（安全性解析対象集団）……84
表 2.7.6.3-3　重篤な有害事象（先行試験の投与群別）（安全性解析対象集団）……86
表 2.7.6.3-4　全有害事象（先行試験の投与群別）（安全性解析対象集団）……90
表 2.7.6.3-5　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（先行試験の投与群別）（安全性解析対象集団）……96
表 2.7.6.3-6　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）……100
表 2.7.6.4-1　二重盲検期間での AIP 患者のヘミンの年換算投与回数－負の二項回帰（FAS_{AIP}）……118
表 2.7.6.4-2　ギボシラン 1.25 mg/kg QM 及び 2.5 mg/kg QM 投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータの平均値（%CV）（東アジア人、PK 解析対象集団）……126
表 2.7.6.4-3　二重盲検期間の有害事象の概要（安全性解析対象集団）……130
表 2.7.6.4-4　ギボシラン投与期間の有害事象の概要（全ギボシラン投与解析対象集団）……131
表 2.7.6.4-5　二重盲検期間に認められた重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（安全性解析対象集団)……133
表 2.7.6.4-6　ギボシラン投与期間に 2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT 別）（全ギボシラン投与解析対象集団)……134
表 2.7.6.4-7　二重盲検期間に認められた全有害事象（安全性解析対象集団）……141
表 2.7.6.4-8　ギボシラン投与期間に認められた全有害事象（全ギボシラン投与解析対象集団）……149
表 2.7.6.4-9　二重盲検期間に認められた治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（安全性解析対象集団）……170
表 2.7.6.4-10　ギボシラン投与期間に認められた治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（全ギボシラン投与解析対象集団）……175
表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧……188
表 2.7.6.5-1　Day 1（ギボシラン投与前）及び Day 36（ギボシラン投与後）に投与したときの CYP 基質の PK パラメータ（平均値［%CV］）（PK 解析対象集団）……209
表 2.7.6.5-2　Day 1（ギボシラン投与前）及び Day 36（ギボシラン投与後）に CYP 基質を投与したときの CYP 基質代謝物の PK パラメータ（平均値［%CV］）（PK 解析対象集団）……210
表 2.7.6.5-3　CYP 基質の PK パラメータ（Day 1 に対する Day 36 の幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI）（PK 解析対象集団）……213
表 2.7.6.5-4　CYP 基質代謝物の PK パラメータ（Day 1 に対する Day 36 の幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI）（PK 解析対象集団）……214
表 2.7.6.5-5　ギボシラン 2.5 mg/kg 単回投与後の尿中 *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値の ベースラインからの変化量（平均値［SE］）（PD 解析対象集団）……215

表 2.7.6.5-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....217

図

図 2.7.6.2-1 尿中 *ALAS1* mRNA 値の変化率（平均値＋SE）（Part A：PD 解析対象集団）.....21
図 2.7.6.2-2 尿中 *ALAS1* mRNA 値の変化量（平均値＋SE）（Part B：PD 解析対象集団）.....21
図 2.7.6.2-3 尿中 ALA 値の変化率（平均値＋SE）（Part A：PD 解析対象集団）.....22
図 2.7.6.2-4 尿中 ALA 値の変化率（平均値＋SE）（Part B：PD 解析対象集団）.....23
図 2.7.6.2-5 尿中 PBG 値の変化率（平均値＋SE）（Part A：PD 解析対象集団）.....24
図 2.7.6.2-6 尿中 PBG 値の変化率（平均値＋SE）（Part B：PD 解析対象集団）.....24
図 2.7.6.2-7 尿中 *ALAS1* mRNA 値の変化率（平均値＋SE）（Part C：PD 解析対象集団）.....25
図 2.7.6.2-8 尿中 ALA 値の変化率（平均値＋SE）（Part C：PD 解析対象集団）.....26
図 2.7.6.2-9 尿中 PBG 値の変化率（平均値＋SE）（Part C：PD 解析対象集団）.....27
図 2.7.6.2-10 ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）のギボシランの 血漿中濃度－時間曲線（平均値＋SD）（Part C：PK 解析対象集団）.....31
図 2.7.6.2-11 ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）の AS(N-1)3′ギボシランの 血漿中濃度－時間曲線（平均値＋SD）（Part C：PK 解析対象集団）.....32
図 2.7.6.3-1 本治験でギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者を対象とした 尿中 *ALAS1* mRNA 値の低下率（平均値＋SE）の推移（PD 解析対象集団）.....77
図 2.7.6.3-2 本治験でギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者を対象とした尿中 ALA 値の低下率（平均値＋SE）の推移（PD 解析対象集団）.....78
図 2.7.6.3-3 本治験でギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者を対象とした尿中 PBG 値の低下率（平均値＋SE）の推移（PD 解析対象集団）.....79
図 2.7.6.3-4 本治験でギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者を対象とした 1 例当たりの 1 ヵ月平均複合発作発現回数の推移（安全性解析対象集団）.....80
図 2.7.6.4-1 二重盲検期間での AIP 患者 1 例当たりの 1 ヵ月平均ポルフィリン症複合発作発現回数（FAS_{AIP}）.....114
図 2.7.6.4-2 二重盲検期間での AHP 患者 1 例当たりの 1 ヵ月平均ポルフィリン症複合発作発現回数（FAS）.....115
図 2.7.6.4-3 二重盲検期間での AIP 患者の尿中 ALA 値（中央値＋IQR）の推移（FAS_{AIP}）.....116
図 2.7.6.4-4 二重盲検期間での AIP 患者の尿中 PBG 値（中央値＋IQR）の推移（FAS_{AIP}）.....117
図 2.7.6.4-5 ギボシラン 1.25 mg/kg QM 及び 2.5 mg/kg QM 投与したときのギボシランの 血漿中濃度－時間推移（平均値＋SD）（東アジア人、PK 解析対象集団）.....127
図 2.7.6.4-6 ギボシラン 1.25 及び 2.5 mg/kg QM 投与したときの AS(N-1)3′ギボシランの 血漿中濃度－時間推移（平均値＋SD）（東アジア人、PK 解析対象集団）.....127
図 2.7.6.5-1 Day 1（ギボシラン投与前）及び Day 36（ギボシラン投与後）に投与したときの CYP 基質の血漿中濃度－時間曲線（平均値＋SD）（PK 解析対象集団）.....207

図 2.7.6.5-2 Day 1（ギボシラン投与前）及び Day 36（ギボシラン投与後）に CYP 基質を投与したときの CYP 基質代謝物の血漿中濃度－時間曲線（平均値 + SD）（PK 解析対象集団） 208

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
A_e	Cumulative amount of drug excreted in urine	累積尿中排泄量
AHP	Acute hepatic porphyria	急性肝性ポルフィリン症
AIP	Acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
ALA	Aminolevulinic acid	アミノレブリン酸
ALAS1	5′-aminolevulinate synthase 1	5'-アミノレブリン酸合成酵素 1
ALT	Alanine transaminase, Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ASHE	Asymptomatic high excreter	無症候性高排出者
AST	Aspartate transaminase, Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose	投与開始後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-t(last)}$	Area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point	投与開始後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時点（tlast）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BFI	Brief Fatigue Inventory-Short Form	簡易倦怠感尺度短縮版
BPI	Brief Pain Inventory-Short Form	簡易疼痛調査票短縮版
CHE	Chronic high excreter	慢性高排出者
CI	Confidence interval	信頼区間

略号、用語	定義	
	英語	日本語
CL/F	Apparent plasma clearance, Apparent total body clearance after extravascular administration	見かけの血漿クリアランス、血管外投与時の見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度の実測値
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	Creatinine	クレアチニン
CSR	Clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EOS	End-of-study	治験終了
EQ-5D-5L	Euro Quality of Life-5 Dimension-5 Level Questionnaire	-
EQ VAS	Euro Quality of Life Visual Analog Scale	-
ET	Early termination	早期終了
FAS	Full Analysis Set (all enrolled patients)	最大の解析対象集団
FAS_{AIP}	AIP patients in Full Analysis Set	AIP 患者の最大の解析対象集団
f_e	Fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
HCP	Hereditary coproporphyria	遺伝性コプロポルフィリン症
HLT	High level term	高位語
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	ヒドロキシメチルビラン合成酵素
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	Injection site reaction	注射部位反応

略号、用語	定義	
	英語	日本語
IV	Intravenous	静脈内
LFT	Liver function test	肝機能検査
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小変化量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effect model repeated measures	-
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NRS	Numeric rating scale	数値的評価スケール
OLE	Open-label extension	オープンラベル継続投与
PBG	Porphobilinogen	ポルフォビリノーゲン
PBGD	Porphobilinogen deaminase	PBG 脱アミノ酵素
PCS	Physical Component Summary	身体的側面の QoL サマリースコア
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PGIC	Patient Global Impression of Change	変化に対する患者の全般的印象
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	Per protocol	-
PPEQ	Porphyria Patient Experience Questionnaire	ポルフィリン症患者の経験に関する質問票
PT	Preferred term	基本語
q2w	Once every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3M	Once every 3 months	3 ヵ月に 1 回
q4w	Once every 4 weeks	4 週間に 1 回
QM	Once monthly	月に 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT	心拍数で補正した QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差

略号、用語	定義	
	英語	日本語
SF-12	12-item Short-Form Health Survey (version 2)	12-item Short-form Health Survey 第 2 版
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
$t_{1/2}$	Elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug	半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
T_{max}	Time of maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
US	United States	米国
VP	Variegate porphyria	異型（多様性）ポルフィリン症
V_z/F	Apparent volume of distribution, Apparent volume of distribution based on the terminal phase after extravascular administration	見かけの分布容積、血管外投与時の終末相の見かけの分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

治験実施計画書の識別コード 添付資料番号	試験の種類及び目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 健康被験者又は患者の診断名	治験薬投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
ALN-AS1-001 [5.3.5.1-1-01]	安全性、忍容性、PK 及び PD 主要目的： ・ ギボシランの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： ・ ギボシランの PK を評価する。 ・ 血漿中及び尿中の ALA 値及び PBG 値に及ぼすギボシランの PD 効果を評価する。	第 I 相 無作為化（3：1）、プラセボ対照試験 Part A 及び Part B：単盲検 Part C：プラセボ対照、二重盲検	プラセボ又はギボシラン Part A： 0.035～2.5 mg/kg の用量漸増単回皮下投与 Part B： 0.35 又は 1.0 mg/kg の用量漸増反復皮下投与（28 日間隔で 2 回） Part C：2.5 又は 5.0 mg/kg の反復皮下投与（QM 投与を 4 回又は Q3M 投与を 2 回）	成人被験者（18～65 歳） Part A： CHE 被験者[a]（ギボシラン群 15 例、プラセボ群 5 例） Part B： CHE 被験者[a]（ギボシラン群 6 例、プラセボ群 2 例） Part C：投与前観察期間にポルフィリン症発作を発症した AIP 患者（治験開始前にヘミン予防投与を受けていた AIP 患者を含む）（ギボシラン群 13 例、プラセボ群 4 例）	Part A： ギボシラン単回投与 Part B： 約 28 日間 Part C： 約 3 ヵ月間	完了 完全な報告書

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

治験実施計画書の識別コード 添付資料番号	試験の種類及び目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 健康被験者又は患者の診断名	治験薬投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
				全体で 40 例（重複なし）の被験者がギボシラン又はプラセボを投与された[b]。		
ALN-AS1-002 [5.3.5.2-1-01]	001 試験 C の OLE 試験 主要目的： ・ AIP 患者を対象に、ギボシランの長期の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： ・ ギボシランの PD 効果を経時的に評価する。 ・ ギボシランの臨床効果を経時的に評価する。	第 I/II 相 001 試験 C を完了した被験者を対象とした多施設共同、非盲検試験	治験開始時点でギボシラン 2.5 又は 5.0 mg/kg の QM 又は Q3M 皮下投与 現在はすべての被験者にギボシラン 2.5 mg/kg QM 皮下投与	成人被験者（18～65 歳）16 例(治験薬投与 16 例、治験中止 1 例) 001 試験 C を完了した AIP 患者	最長 48 ヵ月間	進行中 中間報告書（erratum あり）

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

治験実施計画書の識別コード 添付資料番号	試験の種類及び目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 健康被験者又は患者の診断名	治験薬投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
ALN-AS1-003 [5.3.5.1-2-01]、 [5.3.5.1-2-02]	有効性及び安全性 主要目的： ・ AIP 患者を対象に、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要したポルフィリン症発作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。 副次目的： ・ AIP 患者を対象に、尿中 ALA 値及び PBG 値、ヘミン投与、疼痛、疲労及び悪心の各症状並びに SF-12 による PCS 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。 ・ 全病型の AHP 患者を対象に、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要したポルフィリン症発作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。	第 III 相 6 ヵ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間（二重盲検期間）及び OLE 期間から構成される試験	二重盲検期間： プラセボ又はギボシラン 2.5 mg/kg QM 皮下投与 OLE 期間： ギボシラン 2.5 又は 1.25 mg/kg QM 皮下投与	成人及び青年期（12 歳以上）の被験者 94 例（AIP 患者 89 例） 二重盲検期間： 入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要したポルフィリン症発作が認められた AHP 患者 OLE 期間： 二重盲検期間を完了し、OLE 期間に移行した AHP 患者	最長 35 ヵ月間（6 ヵ月間の二重盲検期間及び最長 29 ヵ月間の OLE 期間）	進行中 中間報告書 2 報 CSR1：6 ヵ月間のプラセボ対照二重盲検期間で得られた主要解析結果及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの中間データ CSR2：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの OLE 期間で得られた中間データ

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

治験実施計画書の識別コード 添付資料番号	試験の種類及び目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 健康被験者又は患者の診断名	治験薬投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
	・ 全病型の AHP 患者を対象に、ギボシランの安全性及び忍容性を評価する。					
ALN-AS1-004 [5.3.3.4-1-01]	PK 主要目的： ・ 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 にギボシランの皮下投与が及ぼす影響を評価する。 副次目的： ・ ギボシラン投与前及び投与後の CYP プローブ基質カクテルの代謝物（1-hydroxymidazolam、paraxanthine、E-3174、5-hydroxyomeprazole、dextrorphan）の PK を評価する。 ・ 尿中 ALA 値にギボシランが及ぼす影響を評価する。	第 I 相 非盲検、薬物相互作用試験	ギボシラン 2.5 mg/kg 単回皮下投与	成人被験者（18～65 歳） 10 例 CHE 被験者 [a]	19 週間（7 週間のフォローアップ期間を含む）	完了 完全な報告書

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

治験実施計画書の識別コード 添付資料番号	試験の種類及び目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 健康被験者又は患者の診断名	治験薬投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
	・ 尿中 PBG 値にギボシランが及ぼす影響を評価する。 ・ CYP プローブ基質カクテルと併用投与したときのギボシランの安全性及び忍容性を評価する。					

Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; ALN-AS1=givosiran; ASHE=asymptomatic high excreter; CHE=chronic high excreter; CSR=clinical study report; CYP=cytochrome P450; IV=intravenous; OLE=open-label extension; PBG=porphobilinogen; PCS=Physical Component Summary; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; SF-12=12-item Short-Form Health Survey (version 2).

a) 治験実施計画書及び他の臨床関連文書では対象被験者を「無症候性高排出者（ASHE）」と表記しているが、本申請資料中では「CHE 被験者」と表記する。

b) 治験実施計画書で許容されていたため、5 例の被験者が複数の治験薬投与を受けた。内訳は、Part A の異なる二つのコホートに参加した被験者が 2 例（1 例は二つのコホートでギボシランを投与され、1 例は一つのコホートでプラセボ、別のコホートでギボシランを投与された）、Part A 及び Part B の両方に参加した被験者が 3 例（1 例は Part A でプラセボ、Part B でギボシラン、1 例は Part A でギボシラン、Part B でプラセボを投与され、1 例は Part A と Part B の両方でプラセボを投与された）であった。

2.7.6.2 ALN-AS1-001 試験:急性間欠性ポルフィリン症患者を対象とした第 I 相試験(評価資料、[5.3.5.1-1-01])

2.7.6.2.1 治験デザイン及び計画の概要

治験の標題

急性間欠性ポルフィリン症（AIP）患者に ALN-AS1（以下、ギボシラン）を皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討する第 I 相、用量漸増単回投与、用量漸増反復投与及び反復投与試験

治験実施医療機関

6 施設（米国［US］4 施設、英国 1 施設、スウェーデン 1 施設）

公表文献

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

治験期間

治験開始日：2015 年 5 月 6 日

治験完了日：2017 年 9 月 6 日

開発のフェーズ

第 I 相

目的

主要目的

- 慢性高排出者（CHE）及び反復性発作を呈する AIP 患者を対象にギボシランの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- CHE 及び反復性発作を呈する AIP 患者を対象にギボシランの PK を評価する。
- CHE 及び反復性発作を呈する AIP 患者を対象に、血漿中及び尿中のアミノレブリン酸（ALA）値及びポルフォビリノーゲン（PBG）値に及ぼすギボシランの PD 効果を評価する。

探索的目的

- CHE 及び反復性発作を呈する AIP 患者を対象に追加的な検体の評価を行う。
- 反復性発作を呈する AIP 患者を対象にギボシランの臨床効果を評価する（Part C のみ）。

治験方法

本治験は、CHE（Part A 及び Part B）及び反復性発作を呈する AIP 患者（Part C）を対象にギボシランの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第 I 相試験であった。反復性発作を呈する AIP 患者を対象として、ギボシランの臨床効果も探索的に評価した。

注 : 本 ALN-AS1-001 試験（以下、001 試験）の治験実施計画書及び総括報告書（CSR）では Part A 及び Part B の対象被験者を「AIP 患者」と記載しているが、これらの被験者はポルフィリン症発作を発症していないことから、本申請資料中では「CHE 被験者」と記載する。

三つのパートそれぞれで、同意が得られ、適格性が確認された被験者をギボシラン又はプラセボの皮下投与に 3：1 の比で無作為に割り付けた。Part A は無作為化、単盲検、プラセボ対照の用量漸増単回投与パート、Part B は無作為化、単盲検、プラセボ対照の用量漸増反復投与パート、Part C は無作為化、二重盲検、プラセボ対照の反復投与パートであった。

選択可能な投与レジメンの探索を可能とするとともに、新たに得られる安全性及び忍容性データ並びに利用可能な PD データに合致した用量及び投与レジメンの調整を可能とするため、用量制限毒性（DLT）の発現によって用量漸増及びパートの移行を規制した。安全性、忍容性及び PD データに基づき、安全性審査委員会で Part A の開始用量以降の用量漸増及び投与レジメンを決定した。

Part A 及び Part B

Part A ではギボシラン（0.035、0.10、0.35、1.0 又は 2.5 mg/kg）又はプラセボを単回投与した。Part B では 28 日間にギボシラン（0.35 又は 1.0 mg/kg）又はプラセボを 2 回投与した。Part A 及び Part B では、ギボシラン又はプラセボの最終投与後 6 週間、安全性、忍容性、PK 及び PD の評価を継続した。早期終了（ET）来院時（Part A では Day 42/ET 来院、Part B では Day 70/ET 来院）までに尿中 ALA 値又は PBG 値が Day 0 の投与前値の 80%以上に復していない場合、Day 0 の投与前値の 80%以上に達するまで、8 週間は 2 週間 ± 4 日に 1 回（q2w）、その後は 4 週間 ± 7 日に 1 回（q4w）の頻度で尿中濃度を測定した。これらの被験者は、尿中 ALA 値又は PBG 値が Day 0 の投与前値の 80%以上に復した後に治験終了（EOS）来院を完了することとした。ただし、観察期間がギボシラン最終投与後 18 ヵ月を超えた被験者は、治験責任医師の判断に基づき、EOS 来院を完了した。Part A に 2 回参加した被験者並びに Part A 及び Part B の両方に参加した被験者に対しては、初回試験参加時の EOS 評価から 2 回目の参加の適格性を確認した。

Part C

Part C には 168 日間の投与前観察期間（治験薬を投与しない期間）に 1 回以上ポルフィリン症発作の発症歴がある患者を組み入れた。投与前観察期間の終了後に無作為化し、3 ヵ月の投与期間にギボシラン（2.5 又は 5.0 mg/kg）又はプラセボを、月に 1 回（QM）又は 3 ヵ月に 1 回（Q3M）投与した。被験者が定期的にヘミンの予防投与を受けていた場合、ヘミン投与を中止し、投与前観察期間及び投与期間を通じてヘミンを投与しないこととした。ただし、治験責任医師の判断によって、急性ポルフィリン症発作に対してヘミンを投与できることとした。投与期間終了後 3 ヵ月間、安全性、忍容性、PK、PD 及び臨床効果の評価を継続した。Part C を完了した被験者は、オープンラベル継続投与（OLE）試験（ALN-AS1-002 試験）に移行した。

被験者数

計画：最大 64 例

組入れ：40 例（重複なし）（Part A 及び Part B：CHE 被験者 23 例［重複なし］、Part C：反復性発作を呈する AIP 患者 17 例）

解析対象：40 例

注:3 例が Part A と Part B の両方で治験薬を投与された。1 例は Part A でギボシラン 0.035 mg/kg、Part B でプラセボを、1 例は Part A でプラセボ、Part B でギボシラン 0.35 mg/kg（QM）、1 例は Part A と Part B のいずれでもプラセボを投与された。また、2 例が Part A の異なる二つのコホートで治験薬を投与された。1 例はプラセボとギボシラン 2.5 mg/kg、1 例はギボシラン 0.35 mg/kg 及びギボシラン 2.5 mg/kg を投与された。

サンプルサイズの設定

本治験では、検出力の算出に基づくサンプルサイズの設定を行わなず、最大 64 例を組み入れる計画とした。複数のコホートからなる Part A 及び Part B には最大 16 例（ただし、Part B［用量漸増反復投与パート］には最大 8 例）を組み入れる計画とした。また、Part C（反復投与パート）には、約 24 例が投与期間を完了するように、脱落を考慮して最大 32 例を組み入れる計画とした。

診断及び組入れ基準

Part A 及び Part B

PBG 脱アミノ酵素（*PBGD*、ヒドロキシメチルビラン合成酵素［*HMBS*］とも称される）の遺伝子変異の記録に基づき AIP と診断され、スクリーニング期間中の尿中 PBG 値が 4 mmol/mol クレアチニン（CR）を超えており、無症候性（治験薬投与前 6 ヵ月以内に急性ポルフィリン症発作の発症歴がない）であり、病歴、身体検査、12 誘導心電図（ECG）及び治験責任医師の判断に基づき、臨床的に重要な健康上の懸念がない 18～65 歳の男女を組み入れた。

Part C

PBGD/HMBS 遺伝子変異の記録に基づき AIP と診断され、反復性ポルフィリン症発作の発症歴がある（以下のいずれかに該当する）18～65 歳の男女を組み入れた。

- 投与前観察期間前 6 ヵ月間に 2 回以上の発作を発症し、投与前観察期間の開始時点で発作を予防するための定期的なヘミン投与（ヘミン予防投与）を受けていなかった患者。
- 投与前観察期間の開始時点でヘミン予防投与を受けていたが、投与前観察期間及び投与期間を通じてヘミン予防投与を中止する意思があった患者。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号

ギボシラン（ALN-AS1）は、注射用水中に 168 mg/mL ギボシラン（175 mg/mL ギボシランナトリウム）が含まれる皮下投与用の注射用製剤として提供された。

Part A ではギボシラン 0.035、0.10、0.35、1.0 又は 2.5 mg/kg を単回投与した。Part B では約 28 日間にギボシラン 0.35 又は 1.0 mg/kg を 2 回投与した。Part C では、ギボシランを 2.5 mg/kg Q3M、5.0 mg/kg Q3M、2.5 mg/kg QM 又は 5.0 mg/kg QM のレジメンで反復投与した。

ロット番号：[redacted]

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号

プラセボは皮下投与用の滅菌生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム水溶液）であり、治験実施医療機関で調製され、提供された。

ギボシラン溶液とプラセボは色で視覚的に区別できる可能性があったため、調製した治験薬を充填したシリンジは、薬剤部でマスクされ、診療部へ提供された。

投与期間

Part A：ギボシラン又はプラセボを単回投与した。

Part B：約 28 日間にギボシラン又はプラセボを最大 2 回投与した。

Part C：約 3 ヵ月間にギボシラン又はプラセボを 2 回（Q3M 投与の場合）又は 4 回（QM 投与の場合）投与した。

評価基準

主要評価項目

- CHE 及び反復性発作を呈する AIP 患者を対象としたギボシランの安全性及び忍容性

副次評価項目

- CHE 及び反復性発作を呈する AIP 患者を対象としたギボシランの PK
- CHE 及び反復性発作を呈する AIP 患者を対象とした血漿中及び尿中の ALA 値及び PBG 値にギボシランが及ぼす PD 効果

探索的評価項目

- 血清中又は尿中の 5'-アミノレブリン酸合成酵素 1（*ALAS1*）メッセンジャーRNA（mRNA）にギボシランが及ぼす PD 効果
- ギボシランの臨床効果（Part C のみで主な評価項目としてポルフィリン症発作回数、副次的な評価項目としてヘミン投与回数を評価）

統計手法

解析対象集団

以下の解析対象集団を用いてパートごとに解析した。

- PD 解析対象集団 : 治験薬を 1 回以上投与され、かつ治験薬投与後に ALA 値及び PBG 値測定用の尿検体を 1 回以上採取された被験者、又は治験薬を投与され、かつ *ALAS1* mRNA 測定用の血液検体若しくは尿検体を 1 回以上採取されたすべての被験者。
- PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、かつ治験薬投与後に PK 測定用の血液検体を 1 回以上採取され、PK データを評価可能なすべての被験者。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。

有効性

ギボシランの有効性を、PD（探索的評価項目である *ALAS1* mRNA 値、副次評価項目である ALA 値及び PBG 値）及び探索的評価項目であるギボシランの臨床効果（主な評価項目であるポルフィリン症発作回数、副次的な評価項目であるヘミン投与回数）から評価した。

- 薬力学

PD 解析対象集団を用いて、血清中及び尿中の循環肝 *ALAS1* mRNA 値並びに血漿中及び尿中の ALA 値及び PBG 値を解析した。エクソソーム中の *ALAS1* mRNA 値を循環細胞外 RNA 検出法によって測定し、Chan らの方法[1]を用いて健常人の値で正規化した。すべての尿中 ALA 値及び PBG 値の解析で、同一検体の尿中 CR 値で正規化した値を用いた（単位：mmol/mol CR）。

PD パラメータについて、Part A 及び Part B では、治験薬初回投与前 60 日以内のすべての測定値の平均値をベースライン値とした。Part C では、治験薬初回投与前の無症候状態であった時点（すなわち、発作を発症していた時点以外）での測定値（「ヒストリカル」とされた測定値を除く）の平均値をベースライン値とした。

ALAS1 mRNA 値、ALA 値及び PBG 値、並びにそれらのベースラインからの相対変化量を各評価時点で記述的に要約した。また、各評価時点での *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値を経時的にプロットした。これらの解析を投与群別及びパート別に実施した。

Part C では、ポルフィリン症の年換算発作発現回数（AAR）と PD バイオマーカーの ALA 値及び PBG 値の低下との相関を検討した。

- 臨床効果の探索的解析（Part C のみ）

安全性解析対象集団を用いて臨床効果を探索的に解析し、投与前観察期間、投与期間（3 ヵ月間）並びに投与期間 + フォローアップ期間（合計 6 ヵ月間）でそれぞれ要約した。AAR 及びヘミンの年換算投与回数を投与群別に要約した。

以下の定義に従ってポルフィリン症発作を解析した。

- 全発作 : 入院、緊急受診、自宅でのヘミン投与を要した発作又は自宅でのヘミン以外の治療を要した発作
- 複合発作 : 入院、緊急受診又は自宅でのヘミン投与を要した発作

<u>薬物動態</u>

すべての PK 解析で PK 解析対象集団を用いた。Phoenix WinNonlin version 7.0 を用いたノンコンパートメント解析によって、ギボシラン及びその主要代謝物である AS(N-1)3’ギボシランの血漿中及び尿中の PK パラメータを算出した。

血漿中 PK パラメータとして、算出可能な場合に、最高血漿中濃度の実測値（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、半減期（$t_{1/2}$）、投与開始後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時点（tlast）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t(last)}$）、投与開始後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、見かけの分布容積（V_z/F）及び見かけの血漿クリアランス（CL/F）を算出した。尿中 PK パラメータとして、算出可能な場合に、累積尿中排泄量（A_e）及び尿中排泄率（f_e）を算出した。

ギボシラン及び AS(N-1)3’ギボシランの血漿中及び尿中の PK パラメータ及び濃度データの記述統計量（n、平均値、標準偏差［SD］、標準誤差［SE］、最小値、最大値、中央値及び変動係数［%CV］）を各評価時点で用量別に算出した。規定の時間に対する血漿中濃度（各被験者の測定値及び用量別の平均値）を、用量別に線形スケール又は片対数スケールでプロットした。

安全性

安全性解析対象集団を用いて安全性を解析し、投与群別及び全体の結果を示した。安全性評価のための推計統計学的解析は計画されなかった。

すべての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 17.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約し、表及び一覧表で示した。

Part C では、ポルフィリン症発作の報告も有害事象の報告様式を用いて収集したが、有害事象としてではなく、臨床効果の評価項目として報告した。したがって、Part C では解析対象となる「有害事象」からポルフィリン症発作が除外されている。

治療下で発現した有害事象（TEAE）を対象として解析し、パート別及び投与群別に要約した。SOC 及び PT 別の TEAE、重症度（各事象で最も高い重症度）別の TEAE、治験薬との因果関係別の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬の投与中断に至った TEAE について、発現割合（被験者数及び割合）を要約した。

各有害事象の重症度を治験責任医師が有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 を用いて評価した。有害事象の治験薬との因果関係を、治験実施計画書に規定されている「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」の各定義に従い、治験実施中に治験責任医師が判断した。

001 試験の CSR では、「治験薬との因果関係のある有害事象」を、治験責任医師が治験薬と「明らかに関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断した有害事象と定義した解析結果が示されている（治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象も「治験薬との因果関係のある有害事象」に含めた）。しかし、本申請資料では、治験責任医師が治験薬と「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連なし」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）」と定義した解析結果を示す（治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象も「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」に含めた）。

MedDRA の高位語（HLT）「注射部位反応」に該当する有害事象を注射部位反応（ISR）として解析した。MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害」（広域検索）、「急性膵炎」（狭域検索）及び PT「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」、「膵酵素増加」に該当する有害事象も要約した。

臨床検査値及びバイタルサインの記述統計量を算出した。ECG 及び身体所見の結果を被験者ごとに一覧表で示した。

2.7.6.2.2 被験者の内訳及び解析対象集団

49 例がスクリーニングされ、40 例が無作為化された。

Part A 及び Part B では、CHE 被験者 23 例（重複なし）が無作為化された（全ギボシラン群 20 例、プラセボ群 6 例）。このうち、Part A と Part B の両方に参加した被験者が 3 例、Part A の異なる二つのコホートに参加した被験者が 2 例であった。23 例すべて（100%）が治験薬投与を完了し、治験を完了した。また、無作為化され治験薬を投与された 23 例すべてが安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれた。

Part C では、17 例の反復性発作を呈する AIP 患者が無作為化された（全ギボシラン群 13 例、プラセボ群 4 例）。無作為化された 17 例すべて（100%）が治験薬（ギボシラン又はプラセボ）を投与された。このうち 16 例（94.1%：全ギボシラン群では 92.3%、プラセボ群では 100%）がすべての計画された治験薬投与を完了し、治験を完了した。Part C のギボシラン 5.0 mg/kg QM 群の 1 例（5.9%）が、死亡に至った重篤な有害事象が発現したため、治験を完了しなかった。本被験者は、計画された 4 回の投与のうち 3 回の投与を受けた。無作為化され治験薬を投与された 17 例すべてが安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

Part A 及び Part B の併合安全性解析対象集団

平均年齢は 44 歳（範囲：3[redacted]～6[redacted] 歳）であり、[redacted]（[redacted]%）、女性（78.3%）、スウェーデンからの参加（91.3%）の割合が高かった。人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった（001 試験 CSR、Table 14）。

Part A 及び Part B には、AIP と診断され、生化学的活性（ALA 値及び PBG 値の軽度な上昇）を示すが、組入れ時点までに急性ポルフィリン症発作を発症しておらず、ヘミン投与を受けていない CHE 被験者が組み入れられた。

Part C の安全性解析対象集団

平均年齢は 37 歳（範囲：2[redacted]～6[redacted] 歳）であり、[redacted]（[redacted]%）及び女性（88.2%）の割合が高かった。多くの被験者が US（58.8%）又はスウェーデン（35.3%）からの参加であった。人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった（001 試験 CSR、Table 15）。

ベースラインのポルフィリン症の疾患特性に、全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。過去 12 ヵ月間の発作回数の中央値は全ギボシラン群で 9.0 回、プラセボ群で 10.0 回であった。定期的にヘミン投与（ヘミン予防投与）を受けていた被験者の割合は、全ギボシラン群で 46.2%、プラセボ群で 50.0%であった（001 試験 CSR、Table 16）。

2.7.6.2.4　有効性の結果

2.7.6.2.4.1　Part A 及び Part B：CHE 被験者

（1）　薬力学

ギボシランの直接的なターゲットである *ALAS1* mRNA、並びに神経毒性を有する中間体である ALA 及び PBG を PD 評価項目とした。

1）　*ALAS1* mRNA

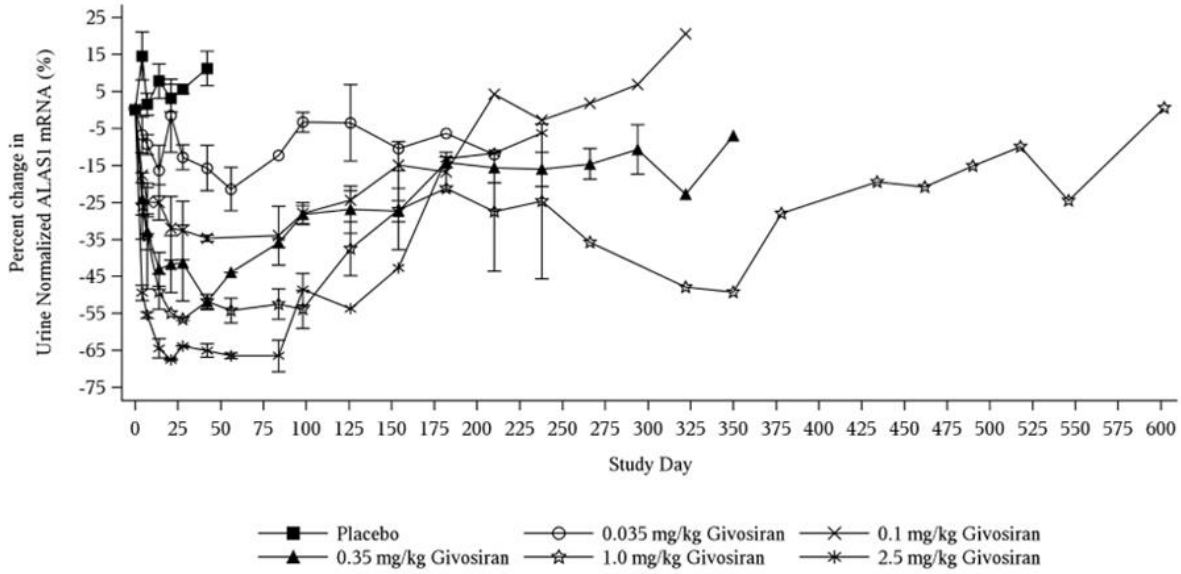
投与群別及び評価時点別の尿中 *ALAS1* mRNA 値の変化率を図 2.7.6.2-1（Part A）及び図 2.7.6.2-2（Part B）に示す。

Part A 及び Part B のいずれでも、ベースラインの平均 *ALAS1* mRNA 値は、通常健常人の平均 *ALAS1* mRNA 値（約 1）の 2 倍超であった。

Part A では、ギボシラン単回投与による *ALAS1* mRNA 値の用量依存的な低下が認められた。ギボシラン 2.5 mg/kg（Part A での最高用量）を単回投与された被験者で、Day 14 の *ALAS1* mRNA 値のベースラインからの平均低下率は 64.4%であり、Day 70 まで低下が持続した（001 試験 CSR、Table 19）。

Part B では、ギボシラン 0.35 mg/kg QM 群と比較して 1.0 mg/kg QM 群で *ALAS1* mRNA 値の平均低下率が大きく、ギボシランの 2 回目投与後に *ALAS1* mRNA 値の更なる低下は認められなかった。

図 2.7.6.2-1　　尿中 *ALAS1* mRNA 値の変化率（平均値 ± SE）（Part A：PD 解析対象集団）

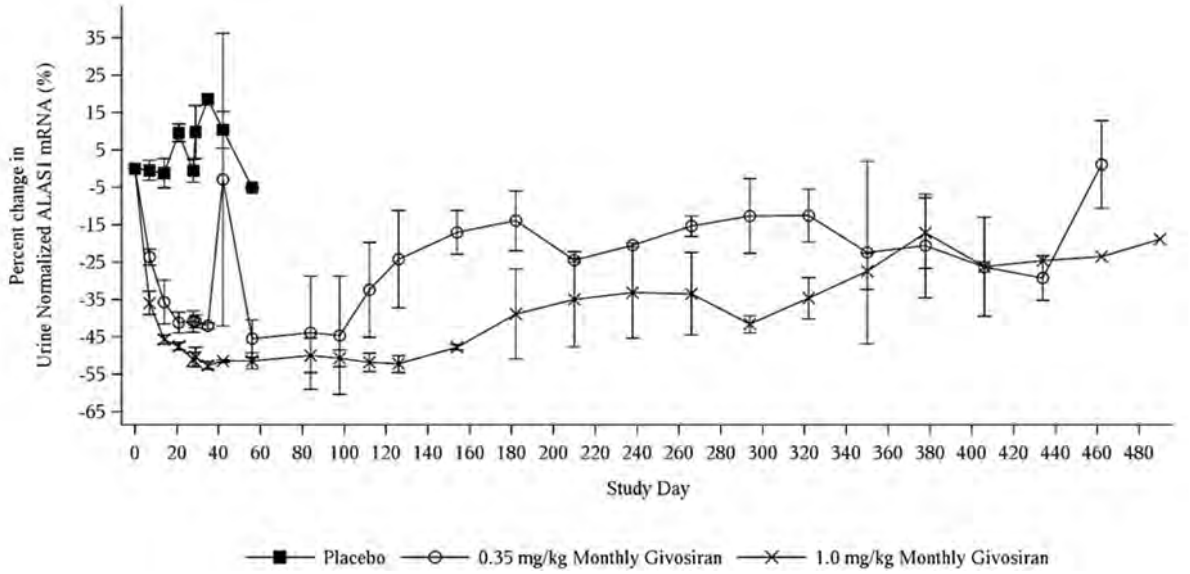


Abbreviations:　ALAS1=5'-aminolevulinate acid synthase 1; mRNA=messenger ribonucleic acid; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source:　Study 001 CSR, Figure 4.

図 2.7.6.2-2　　尿中 *ALAS1* mRNA 値の変化量（平均値 ± SE）（Part B：PD 解析対象集団）



Abbreviations:　ALAS1=5'-aminolevulinate acid synthase 1; mRNA=messenger ribonucleic acid; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source:　Study 001 CSR, Figure 7.

2）　ALA

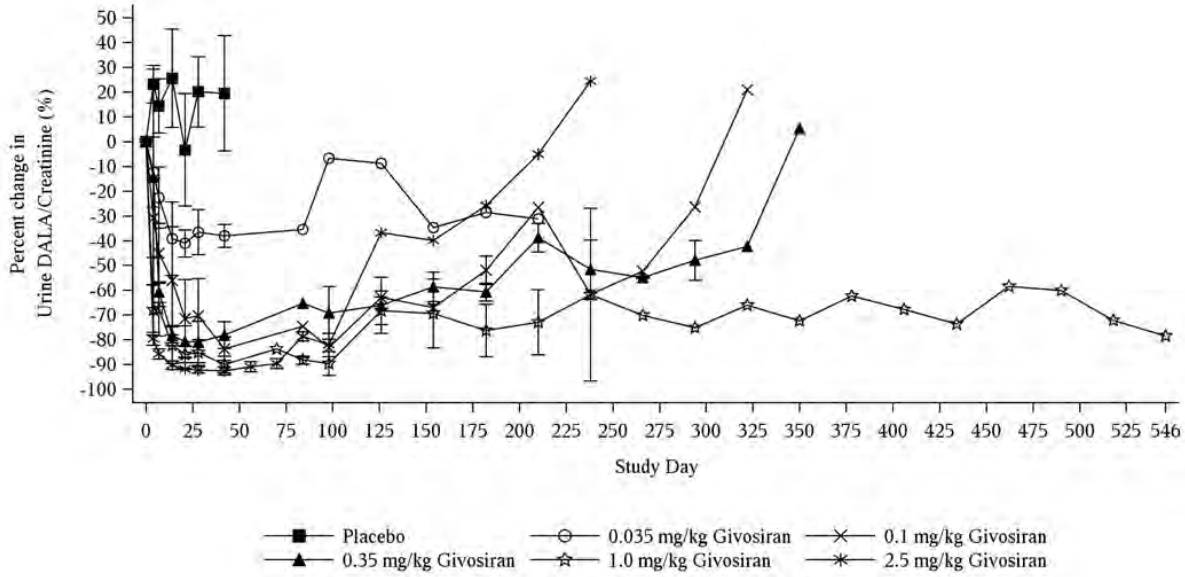
投与群別及び評価時点別の尿中 ALA 値の変化率を図 2.7.6.2-3（Part A）及び図 2.7.6.2-4（Part B）に示す。

Part A では、ベースラインの平均 ALA 値は、基準範囲上限（ULN：2.8 mmol/mol CR）の 3.4 倍（9.443 mmol/mol CR）であった（001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.1）。Part B では、ベースラインの平均 ALA 値は、プラセボ群で ULN の 1.6 倍（4.524 mmol/mol CR）、全ギボシラン群で ULN の 5.1 倍（14.250 mmol/mol CR）であった（001 試験 CSR、Table 23）。

Part A では、すべての評価時点で、ギボシラン投与による ALA 値の用量依存的な低下が認められた。ギボシラン 2.5 mg/kg を単回投与された被験者で、Day 28 の ALA 値の低下率は 92.2%であり、Day 70 まで低下が持続した。プラセボ群では、治験期間を通じて ALA 値はベースライン付近又はベースラインを超える値を示した。Part A では、Day 42 に 0.35 mg/kg 以上のギボシランを投与されたすべての被験者の ALA 値が ULN の 1.5 倍未満であった。一方、プラセボ群で Day 42 に ALA 値が ULN の 1.5 倍未満であった被験者は 1 例（20%）であった（001 試験 CSR、Table 20）。

Part B では、ギボシラン 0.35 mg/kg QM 群と 1.0 mg/kg QM 群のいずれでも、Day 7 から Day 70（EOS）まで ALA 値の顕著かつ持続的な低下が認められ、Day 70 の低下率は 80%超であった。ギボシラン 0.35 及び 1.0 mg/kg の反復投与で認められた ALA 値の低下の推移は、単回投与時と同様であった。

図 2.7.6.2-3　　尿中 ALA 値の変化率（平均値 ± SE）（Part A：PD 解析対象集団）

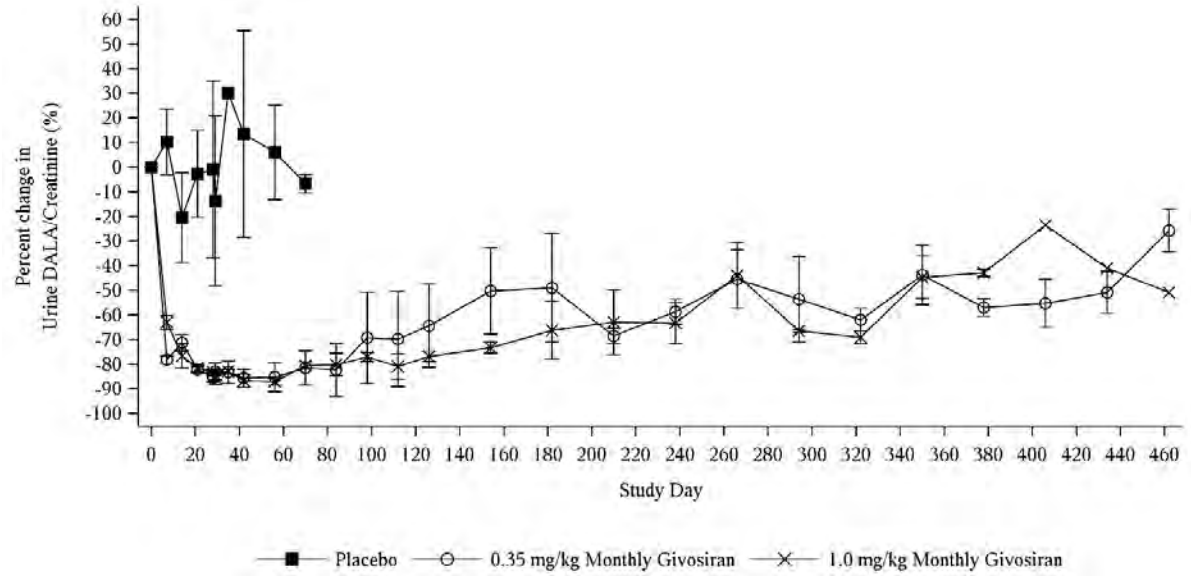


Abbreviations:　ALA and DALA=aminolevulinic acid; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source:　Study 001 CSR, Figure 5.

図 2.7.6.2-4　　尿中 ALA 値の変化率（平均値 ± SE）（Part B：PD 解析対象集団）



Abbreviations:　ALA and DALA=aminolevulinic acid; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source:　Study 001 CSR, Figure 8.

3）　PBG

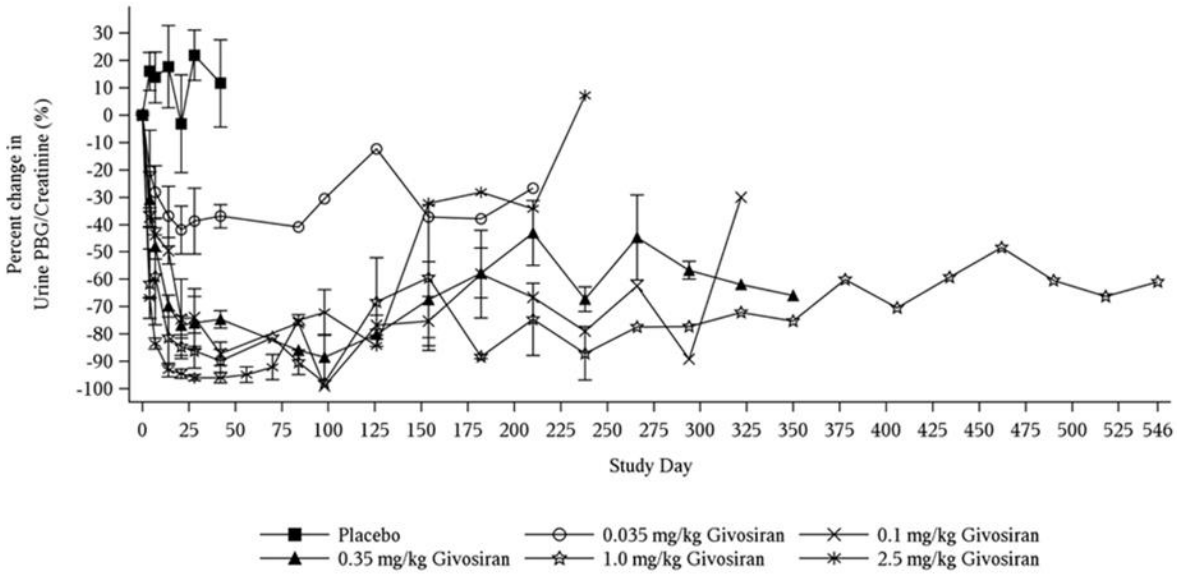
投与群別及び評価時点別の尿中 PBG 値の変化率を図 2.7.6.2-5（Part A）及び図 2.7.6.2-6（Part B）に示す。

Part A では、ベースラインの平均 PBG 値は、ULN（0.8 mmol/mol CR）の 29.4 倍（23.532 mmol/mol CR）であった（001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.1）。Part B では、ベースラインの平均 PBG 値は、ULN の 32.9 倍（26.338 mmol/mol CR）であった（001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.2）。

Part A では、ギボシラン投与による PBG 値の用量依存的な低下が認められ、ALA 値と同様の推移を示した。ギボシラン 2.5 mg/kg を単回投与された被験者で、Day 28 の PBG 値の低下率は 96.0%であり、Day 70 まで低下が持続した。Part A では、Day 42 までに PBG 値が ULN の 1.5 倍未満であった被験者は、ギボシラン 2.5 mg/kg 群で 3 例中 2 例であったのに対して、プラセボ群では認められなかった（001 試験 CSR、Table 21）。

Part B では、ギボシラン 0.35 mg/kg QM 群及び 1.0 mg/kg QM 群のいずれでも、Day 4 から Day 70（EOS）まで PBG 値の顕著かつ持続的低下が認められた。ギボシラン 0.35 mg/kg QM 群と比較して 1.0 mg/kg QM 群で低下率が大きく、Day 70 での低下率は 0.35 mg/kg QM 群で 69.4%、1.0 mg/kg QM 群で 87.6%であった（001 試験 CSR、Table 24）。ギボシラン 0.35 及び 1.0 mg/kg の反復投与で認められた PBG 値の低下の推移は、単回投与時と同様であった。

図 2.7.6.2-5 尿中 PBG 値の変化率（平均値 ± SE）（Part A：PD 解析対象集団）

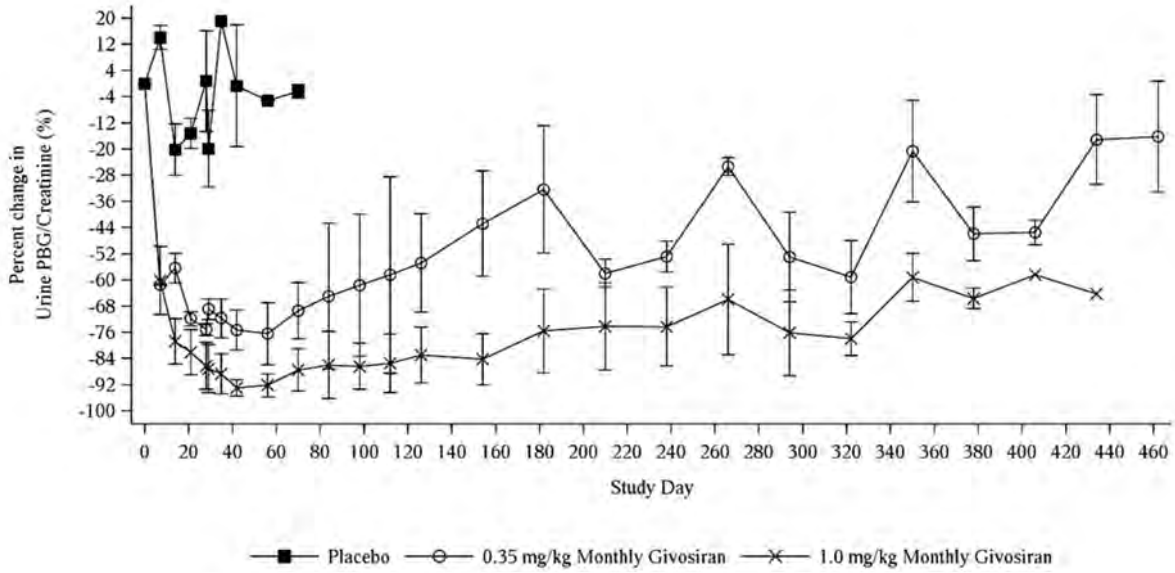


Abbreviations: PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source: Study 001 CSR, Figure 6.

図 2.7.6.2-6 尿中 PBG 値の変化率（平均値 ± SE）（Part B：PD 解析対象集団）



Abbreviations: PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source: Study 001 CSR, Figure 9.

2.7.6.2.4.2　　Part C：反復性発作を呈する AIP 患者

（1）　薬力学

発作の発症期間及び非発症期間にかかわらず、規定来院日ごとに平均 ALA 値、平均 PBG 値及び平均 *ALAS1* mRNA 値を算出した。

1）　*ALAS1* mRNA

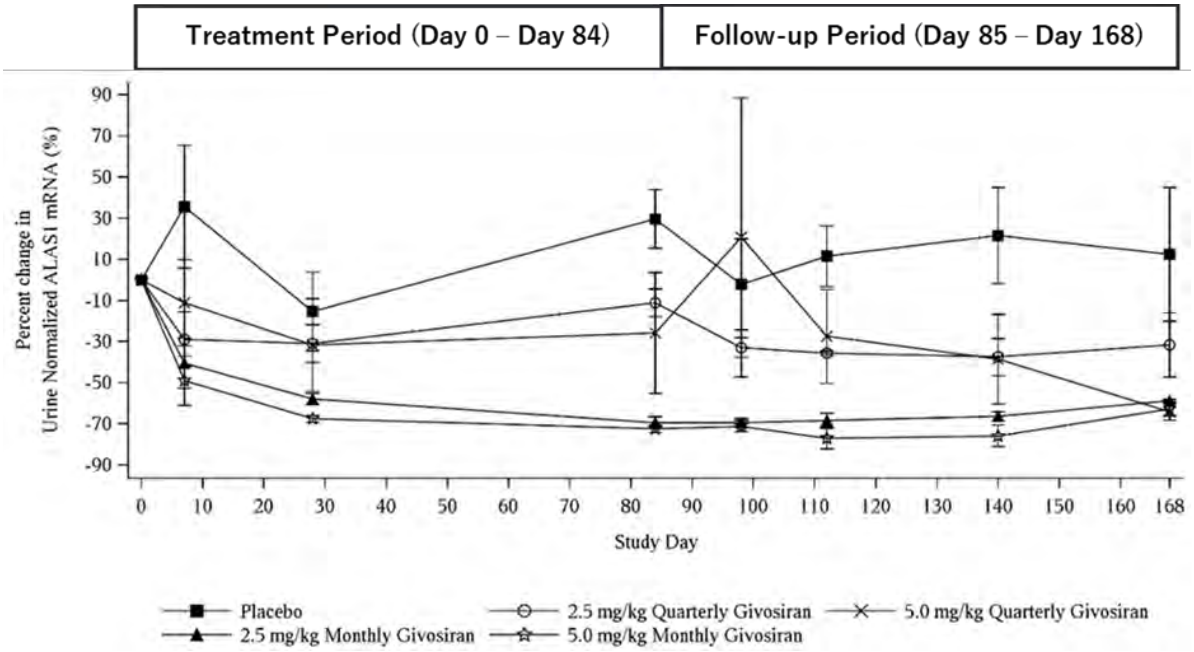
Part C の投与群別及び評価時点別の尿中 *ALAS1* mRNA 値の変化率を図 2.7.6.2-7 に示す。

ベースラインの平均 *ALAS1* mRNA 値は、通常健常人の平均 *ALAS1* mRNA 値の約 4 倍、CHE 被験者の約 2 倍であった。

ベースラインから Day 168（ET）まで、ギボシラン投与による、おおむね用量依存的な *ALAS1* mRNA 値の低下が認められた。ギボシラン 2.5 又は 5.0 mg/kg を投与したとき、Day 84 の *ALAS1* mRNA 値のベースラインからの低下率は、Q3M 群（2.5 mg/kg Q3M 群で 11.2%、5.0 mg/kg Q3M 群で 25.9%）と比較して、QM 群（2.5 mg/kg QM 群で 69.4%、5.0 mg/kg QM 群で 72.5%）で大きかった（001 試験 CSR、Table 25）。

いずれの用量のギボシラン投与群でも、ギボシラン投与後の平均 *ALAS1* mRNA 値は、すべての評価時点で通常健常人の平均値を上回っていた。

図 2.7.6.2-7　　尿中 *ALAS1* mRNA 値の変化率（平均値 ± SE）（Part C：PD 解析対象集団）



Abbreviations:　ALAS1=5'-aminolevulinate acid synthase 1; mRNA=messenger ribonucleic acid; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source:　Study 001 CSR, Figure 10.

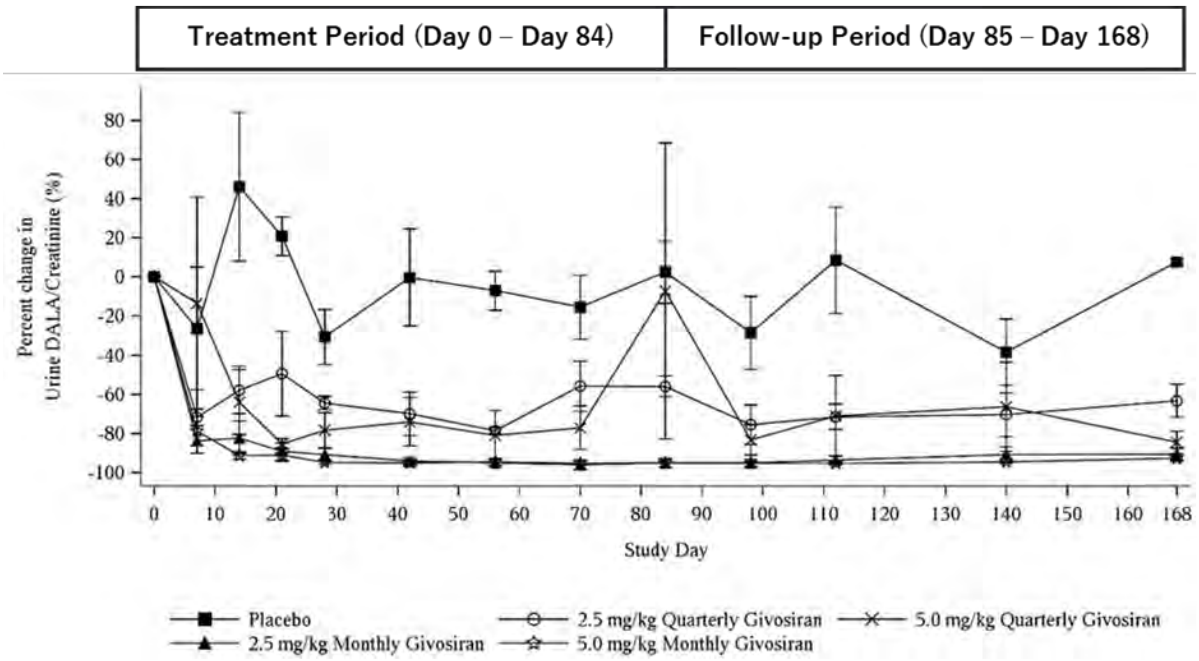
2）　ALA

Part C の投与群別及び評価時点別の尿中 ALA 値の変化率を図 2.7.6.2-8 に示す。

ベースラインの平均 ALA 値は、ULN（2.8 mmol/mol CR）の約 6.4 倍（17.831 mmol/mol CR）であった（001 試験 CSR、Table 14.2.2-1.1.3）。

ベースラインから Day 168（ET）まで、ギボシラン投与による、おおむね用量依存的な ALA 値の低下が認められた。Day 28 から Day 168 まで、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群及び 5.0 mg/kg QM 群で、Q3M 群よりも大幅かつ持続的な ALA 値の低下が認められた。なお、投与間に ALA 値の明らかなピークートラフ変動又はベースライン値への復帰は認められなかった。Day 84 での ALA 値の低下率は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群と 5.0 mg/kg QM 群で同程度（ベースラインからそれぞれ 90%超の低下）であった。Day 84 にギボシラン 2.5 mg/kg QM 群のすべての被験者で ALA 値が ULN の 1.5 倍未満であった（001 試験 CSR、Table 26）。

図 2.7.6.2-8　　尿中 ALA 値の変化率（平均値 ± SE）（Part C：PD 解析対象集団）



Abbreviations:　ALA and DALA=aminolevulinic acid; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source:　Study 001 CSR, Figure 11.

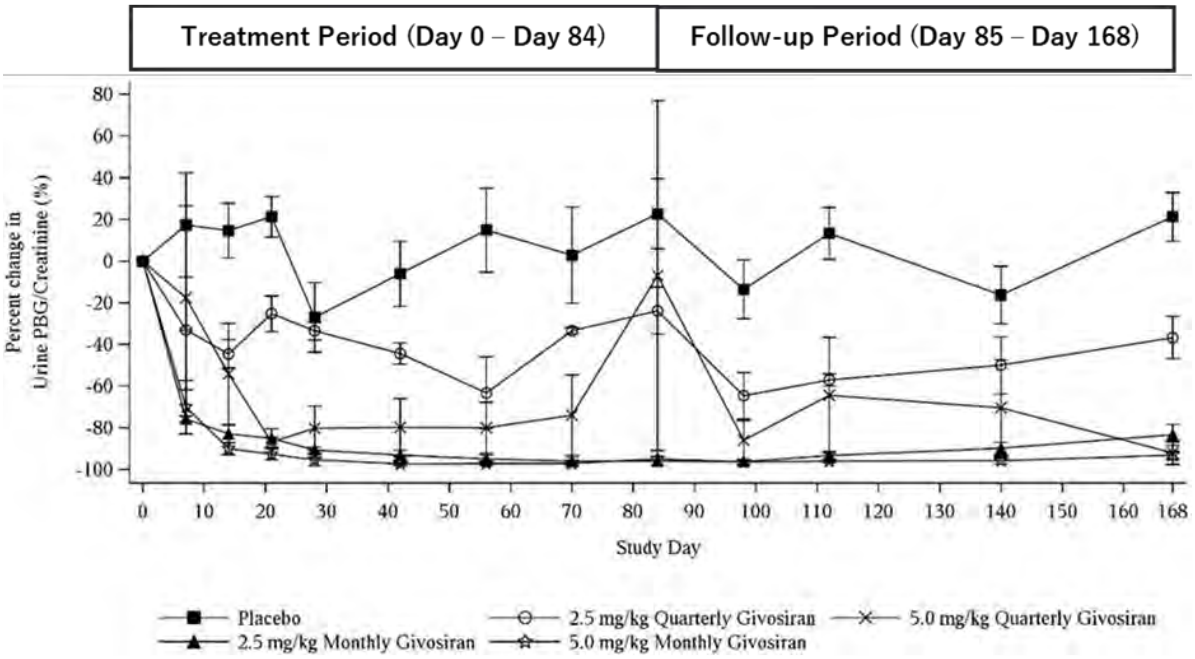
3）　PBG

Part C の投与群別及び評価時点別の尿中 PBG 値の変化率を図 2.7.6.2-9 に示す。

ベースラインの平均 PBG 値は、ULN（0.8 mmol/mol CR）の 58.8 倍（47.036 mmol/mol CR）であった。

ベースラインから Day 168（ET）まで、ギボシラン投与による PBG 値の用量依存的な低下が認められ、ALA 値と同様の推移を示した。Day 84 に、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群の 33%の被験者で、PBG 値が ULN の 1.5 倍未満であった（001 試験 CSR、Table 27）。

図 2.7.6.2-9　尿中 PBG 値の変化率（平均値 ± SE）（Part C：PD 解析対象集団）



Abbreviations:　PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

注：評価対象が 1 例のみであった評価時点ではエラーバーを示していない。

Source:　Study 001 CSR, Figure 12.

（2）　臨床効果（探索的評価項目）

1）　年換算発作発現回数（AAR）

投与前観察期間、並びに投与期間 + フォローアップ期間（6 ヵ月間）に Part C の被験者に発現した全発作の大部分（投与前観察期間で 89.4%、投与期間 + フォローアップ期間で 85.1%）が複合発作の定義に該当した。したがって、本項には複合発作の結果のみを示すが、全発作の結果も同様であった。

全ギボシラン群の複合発作の AAR（7.2 回）は、プラセボ群（16.7 回）よりも 56.9%少なかった。投与期間 + フォローアップ期間の複合発作の 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。Q3M 群と比較して QM 群で臨床効果が大きく、複合発作の AAR の減少率は、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 群及び 5.0 mg/kg Q3M 群のいずれも 39.5%であったのに対して、2.5 mg/kg QM 群で 82.6%、5.0 mg/kg QM 群で 75.4%であった（001 試験 CSR、Table 29）。

ALA 値の低下と複合発作の AAR との間に相関が認められ、ALA 値のベースラインからの低下率が 75%を超えたとき複合発作の平均 AAR（4.62 回）が最も少なかった（001 試験 CSR、Table 30）。

2）　ヘミンの年換算投与回数

投与期間 + フォローアップ期間（6 ヵ月間）のヘミンの年換算投与回数は、全ギボシラン群で 12.1 回であり、プラセボ群の 23.4 回と比較して 48.3%少なかった。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%減少したが、プラセボ群では平均 34.3%の減少であった。

Q3M 群と比較して QM 群で臨床効果が大きく、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群のヘミンの年換算投与回数はプラセボ群と比較して 87.6%少なかった（001 試験 CSR、Table 31）。

2.7.6.2.5 薬物動態の結果

2.7.6.2.5.1 Part A 及び Part B：CHE 被験者

Part A では、ギボシランを単回投与したとき、血漿中ギボシラン濃度は 0.35～2.5 mg/kg の範囲で線形性を示し、一相性の消失を示した。血漿中ギボシラン濃度は投与後 1～4 時間以内に最高濃度に達し、投与後 24 時間以内に定量下限（LLOQ）付近まで急速に濃度が低下した。

AS(N-1)3'ギボシランはギボシランの主要な代謝物であり、その曝露量はギボシランの 35%～50%であった。AS(N-1)3'ギボシランの PK はギボシランの PK と類似していた（表 2.7.6.2-1）。

ギボシランを 0.35～2.5 mg/kg の範囲で単回投与したとき、ギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、おおむね用量依存的に増加した。

単回投与後 24 時間で、ギボシラン投与量の約 7%～13%がギボシランとして、約 5%～7%が AS(N-1)3'ギボシランとして尿中に排泄された。

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

表 2.7.6.2-1　ギボシランを単回投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの PK パラメータ（平均値［%CV］）（Part A：PK 解析対象集団）

PK Parameter	0.035 mg/kg[a] Givosiran (N=3)	0.10 mg/kg[a] Givosiran (N=3)	0.35 mg/kg Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Givosiran (N=3)	2.5 mg/kg Givosiran (N=3)
Givosiran					
T_{max} (h)[b]	NR	NR	1.00 (0.25 – 6.02)	4.00 (2.00 – 6.00)	2.07 (2.00 – 4.00)
C_{max} (ng/mL)	NR	NR	52.1 (20.5)	124 (4.6)	356 (16.6)
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·h/mL)	NR	NR	293 (32.5)	1180 (55.1)	4620 (15.6)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	NR	NR	472 (453, 491)[c]	2070 (1930, 2220)[c]	4620 (15.5)
$t_{1/2}$ (h)	NR	NR	NR	NR	10.4 (25.2)
f_e (%)	9.37 (29.9)	7.16 (30.5)	11.7 (23.4)	12.6 (15.6)	6.59 (60.9)
AS(N-1)3' Givosiran					
T_{max} (h)[c]	NR	NR	4.00 (3.97 – 8.00)	4.00 (4.00 – 4.00)	4.00 (2.00 – 4.00)
C_{max} (ng/mL)	NR	NR	18.3 (31.8)	51.2 (10.0)	154 (20.0)
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·h/mL)	NR	NR	97.1 (76.8)	439 (45.4)	2270 (21.9)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	NR	NR	NR	666[d]	2270 (21.9)
$t_{1/2}$ (h)	NR	NR	NR	NR	9.18[d]
MR_{Cmax}	NR	NR	0.349 (26.0)	0.414 (7.5)	0.446 (32.0)
MR_{AUC}	NR	NR	NR	0.346[d]	0.499 (26.6)
f_e (%)	NR	NR	5.54 (25.6)	6.95 (5.1)	4.89 (61.9)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to 24 hours postdose; $AUC_{0\text{-}t(last)}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; f_e=fraction of dose excreted in urine; LLOQ=lower limit of quantification; MR_{AUC}=metabolite-to-parent ratio for $AUC_{0\text{-}24}$; MR_{Cmax}=metabolite-to-parent ratio for C_{max}; NR=not reported; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; T_{max}=time of maximum concentration.

a) ギボシラン 0.035 及び 0.1 mg/kg 群では、すべての評価時点で血漿中濃度が LLOQ を下回っていた。これら二つの投与群では PK パラメータは報告されなかったため、NR と示した。

b) T_{max} については、中央値（最小値、最大値）を示す。

c) データが得られた被験者が 2 例のみであったため、平均値（被験者ごとの値）を示した。

d) データが得られた被験者が 1 例のみであったため、該当被験者の値を示した。

Source: Study 001 CSR, Table 33.

2.7.6.2.5.2 Part C：反復性発作を呈する AIP 患者でのギボシラン QM 又は Q3M 投与後の薬物動態

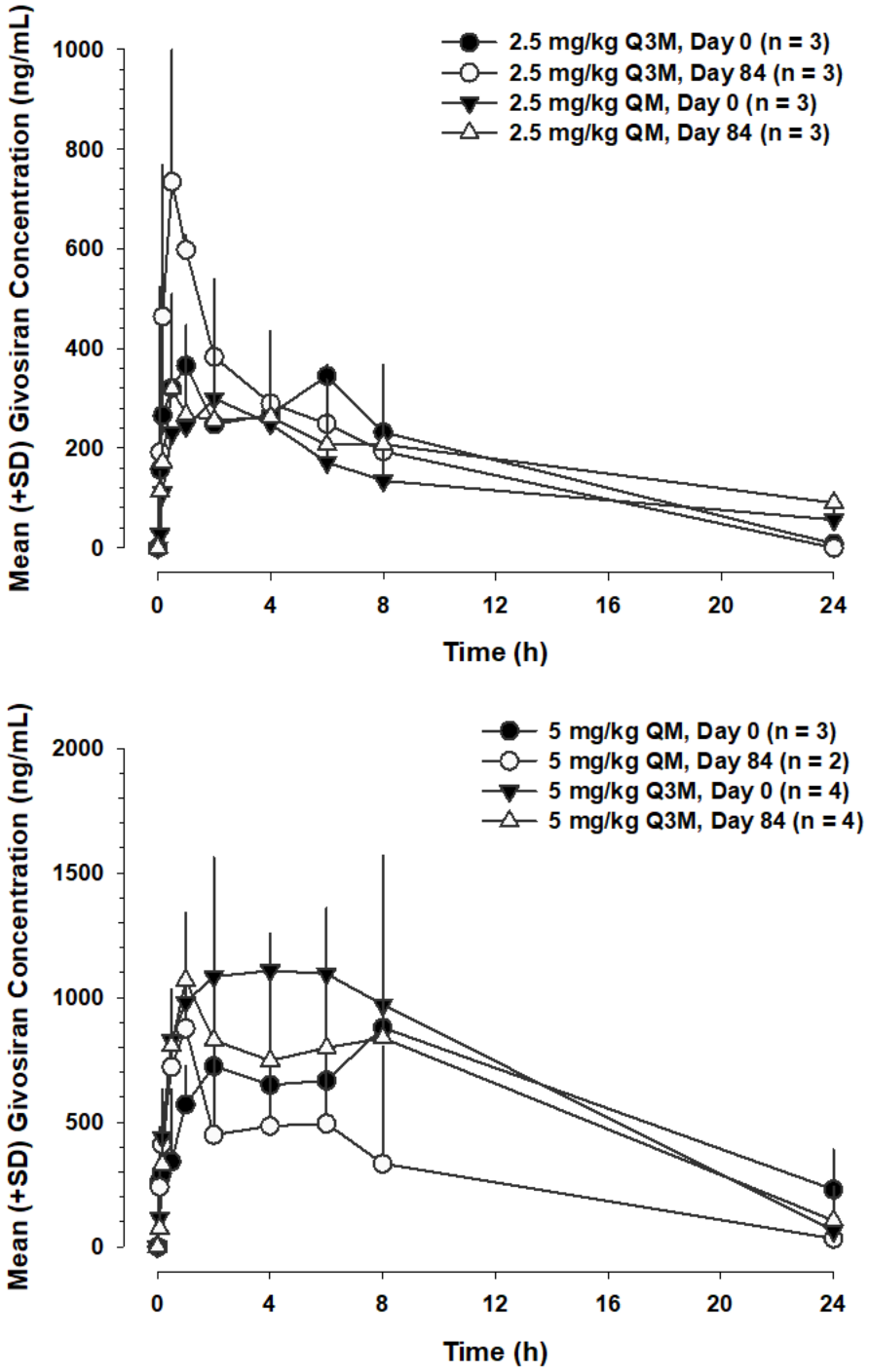
ギボシランを反復投与したときのギボシラン及び AS(N-1)3’ギボシランの平均血漿中濃度－時間曲線をそれぞれ図 2.7.6.2-10 及び図 2.7.6.2-11 に、血漿中 PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示す。

反復性発作を呈する AIP 患者にギボシランを QM 及び Q3M で投与したときのギボシランの PK は、CHE 被験者（Part A 及び Part B）の PK と類似していた。ギボシラン及び AS(N-1)3’ギボシランのいずれも、T_{max}（中央値）の範囲は 0.5～5 時間、$t_{1/2}$ の範囲は 4～10 時間であった。

C_{max} 及び AUC_{0-24} のギボシランに対する代謝物の比は同程度であり、それぞれの範囲は 38%～64%及び 43%～75%であった。QM 及び Q3M で反復投与したとき血漿中への蓄積はみられなかった。ギボシラン及び AS(N-1)3’ギボシランの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、おおむね用量依存的に増加した。

尿中排泄についても CHE 被験者の結果と類似しており、投与後 24 時間で 5%～14%がギボシランとして、4%～13%が AS(N-1)3’ギボシランとして尿中に排泄された。

図 2.7.6.2-10　　ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）のギボシランの血漿中濃度－時間曲線（平均値＋SD）（Part C：PK 解析対象集団）

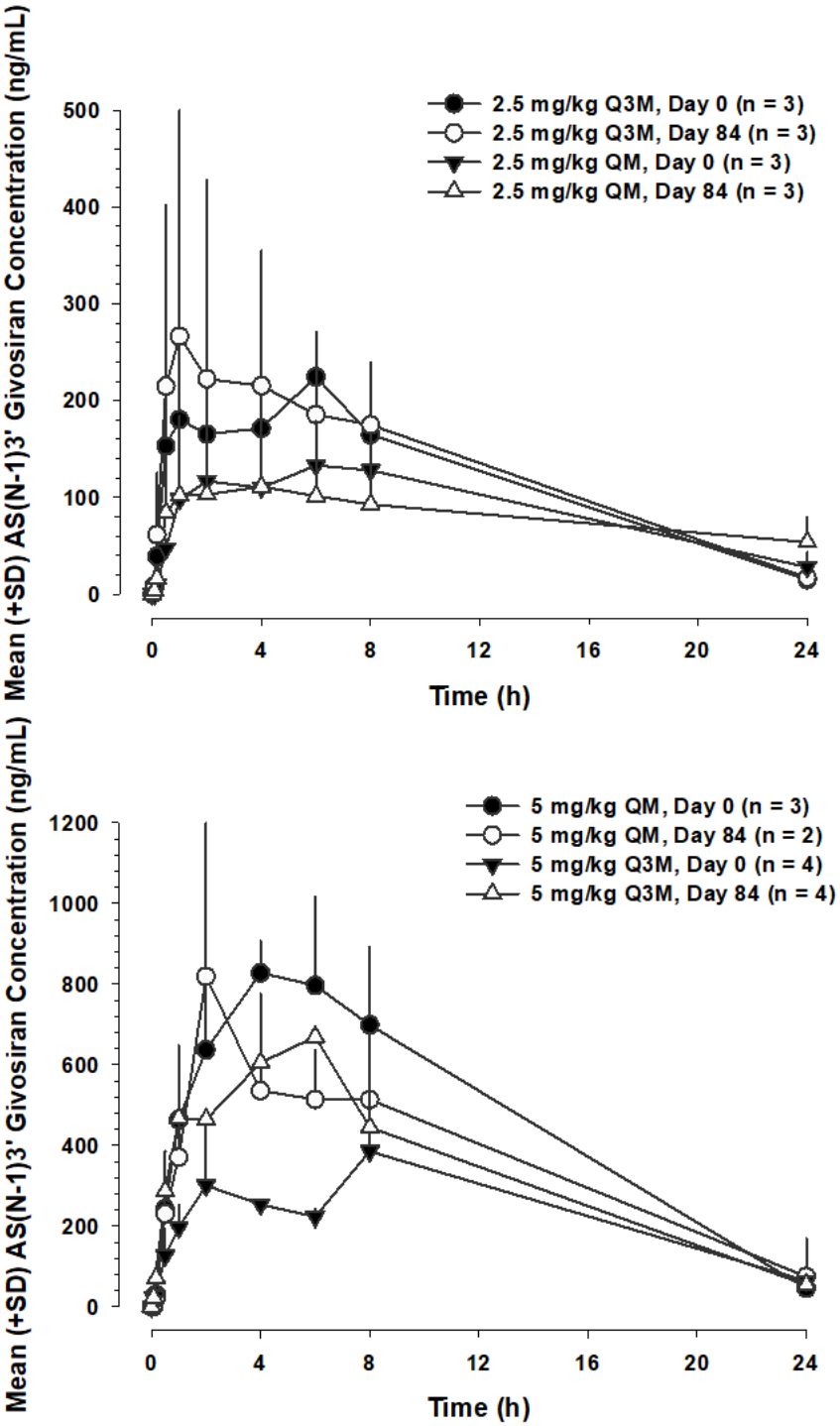


Abbreviations:　BLQ=below the limits of quantification; PK=pharmacokinetics; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; SD=standard deviation.

注：BLQ の濃度を 0 として記述統計量を算出した。

Source:　Study 001 CSR, Figure 15.

図 2.7.6.2-11 ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）の AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度－時間曲線（平均値＋SD）（Part C：PK 解析対象集団）



Abbreviations: BLQ=below the limits of quantification; PK=pharmacokinetics; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; SD=standard deviation.

注：BLQ の濃度を 0 として記述統計量を算出した。

Source: Study 001 CSR, Figure 16.

表 2.7.6.2-2　ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）の Day 0 及び Day 84 のギボシランの PK パラメータ（平均値［%CV］）（Part C：PK 解析対象集団）

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

表 2.7.6.2-2　ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）の Day 0 及び Day 84 のギボシランの PK パラメータ（平均値［%CV］）（Part C：PK 解析対象集団）（続き）

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

a) 2 例のみが投与を完了した。

b) T_{max} については、中央値（最小値、最大値）を示す。

c) データが得られた被験者が 1 例のみであったため、該当被験者の値を示した。

d) データが得られた被験者が 2 例のみであったため、平均値（被験者ごとの値）を示した。

e) N=3

Source:　Study 001 CSR, Table 35.

表 2.7.6.2-3　ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）の Day 0 及び Day 84 の AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータ（平均値［%CV］）（Part C：PK 解析対象集団）

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

表 2.7.6.2-3　ギボシランを反復投与したとき（QM 及び Q3M）の Day 0 及び Day 84 の AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータ（平均値［%CV］）（Part C：PK 解析対象集団）（続き）

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

a) 2 例のみが投与を完了した。

b) T_{max} については、中央値（最小値、最大値）を示す。

c) データが得られた被験者が 1 例のみであったため、該当被験者の値を示した。

d) データが得られた被験者が 2 例のみであったため、平均値（被験者ごとの値）を示した。

e) N=3

Source: Study 001 CSR, Table 36.

2.7.6.2.6 抗薬物抗体の結果

ギボシラン又はプラセボを 1 回以上投与され、かつ治験薬投与前及び投与後 1 時点以上で抗薬物抗体（ADA）評価用検体が採取された 40 例を ADA 解析対象とした。

ギボシランを 1 回以上投与された 33 例で治験期間中に ADA の発現は認められず、治験薬投与による ADA の発現がなかったことが示された。プラセボのみを投与された 7 例でも治験期間中に ADA の発現は認められなかった。

40 例中 3 例（7.5%）（1 回以上ギボシランを投与された被験者 33 例中 2 例［6%］、プラセボのみを投与された被験者 7 例中 1 例［14.3%］）が、ベースライン時に ADA 陽性であった。これらの被験者で、ギボシラン投与による ADA の発現は認められなかった。

全体として、ギボシラン又は AS(N-1)3'ギボシランの PK 又は PD 効果に対する ADA の影響は認められなかった。

2.7.6.2.7 安全性の結果

2.7.6.2.7.1 曝露状況

Part A 及び Part B では、合計 23 例（重複なし）の CHE 被験者が 1 回以上の治験薬投与を受けた（1 回以上ギボシランを投与された被験者 20 例、プラセボのみを投与された被験者 3 例）。ギボシランの投与量の範囲は 0.035～2.5 mg/kg であった。

Part A では、すべての被験者が治験薬を 1 回投与された。全ギボシラン群の平均総曝露量は 63.63 mg であった。

Part B では、すべての被験者が治験薬を 2 回投与された。全ギボシラン群の平均総曝露量は 100.78 mg であった。平均投与期間はプラセボ群で 1.04 ヵ月、全ギボシラン群で 1.06 ヵ月であった（001 試験 CSR、Table 17）。

Part C では、17 例の反復性発作を呈する AIP 患者がプラセボ又はギボシラン 2.5 若しくは 5.0 mg/kg を QM 又は Q3M で投与された。平均投与回数はプラセボ群で 3.0 回、全ギボシラン群で 2.8 回であった。平均総曝露量はプラセボ群で 0.0 mg、全ギボシラン群で 776.92 mg であった。平均投与期間はプラセボ群で 3.29 ヵ月、全ギボシラン群で 3.13 ヵ月であった（001 試験 CSR、Table 18）。17 例のうち 16 例が規定されたすべての投与を完了した。1 例（全ギボシラン群）は、死亡に至った重篤な有害事象の発現前に、規定の 4 回のギボシラン 5.0 mg/kg 投与のうち 3 回の投与を受けた。

2.7.6.2.7.2 有害事象

本項では、「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」を、治験責任医師が治験薬と「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連なし」と判断した有害事象と定義した解析結果を示す（治験薬との因果関係が評価されなかった有害事象も「治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）」に含めた）。

（1） 有害事象の概要

Part A 及び Part B：CHE 被験者

Part A の有害事象の概要を表 2.7.6.2-4 に示す。全ギボシラン群で 11 例（78.6%）、プラセボ群で 5 例（100%）に有害事象が報告された。重度の有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係の

ある有害事象（国内定義）は、全ギボシラン群で 10 例（71.4%）、プラセボ群で 1 例（20.0%）に報告された。重篤な有害事象は、全ギボシラン群で 2 例（14.3%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった（0%）。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 B の有害事象の概要を表 2.7.6.2-5 に示す。全ギボシラン群で 6 例（100%）、プラセボ群で 1 例（50.0%）に有害事象が報告された。重度の有害事象が全ギボシラン群で 1 例（16.7%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった（0%）。治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、全ギボシラン群で 5 例（83.3%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった（0%）。重篤な有害事象は、全ギボシラン群で 1 例（16.7%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった（0%）。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 C：反復性発作を呈する AIP 患者

Part C の有害事象の概要を表 2.7.6.2-6 に示す。全ギボシラン群で 13 例（100%）、プラセボ群で 4 例（100%）に有害事象が報告された。重度の有害事象は、全ギボシラン群で 3 例（23.1%）、プラセボ群で 2 例（50.0%）に報告された。治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、全ギボシラン群で 13 例（100%）、プラセボ群で 3 例（75.0%）に報告された。重篤な有害事象は、全ギボシラン群で 3 例（23.1%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった（0%）。複数の病歴を有する 1 例の被験者が出血性膵炎によって死亡した。本死亡例以外に、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。

表 2.7.6.2-4　有害事象の概要（Part A：安全性解析対象集団）

Category	Number of patients (%)						
	Placebo (N=5)	0.035 mg/kg Givosiran (N=3)	0.10 mg/kg Givosiran (N=3)	0.35 mg/kg Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Givosiran (N=3)	2.5 mg/kg Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=14)
有害事象	5 (100)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	11 (78.6)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	1 (20.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)	10 (71.4)
重篤な有害事象	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	2 (14.3)
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）[a]	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	2 (14.3)
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係のある治験中止に至った有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0

注：1 件以上の有害事象が発現した被験者数。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：2 例が Part A の異なる二つのコホートで治験薬を投与された。1 例はプラセボとギボシラン 2.5 mg/kg、1 例はギボシラン 0.35 mg/kg 及びギボシラン 2.5 mg/kg を投与された。

a) 治験責任医師が「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」若しくは「おそらく関連なし」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（国内定義）」とした。

Source:　Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-1.1 R.

表 2.7.6.2-5 有害事象の概要（Part B：安全性解析対象集団）

Category	Number of patients (%)			
	Placebo (N=2)	0.35 mg/kg QM Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg QM Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=6)
有害事象	1 (50.0)	3 (100)	3 (100)	6 (100)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	0	2 (66.7)	3 (100)	5 (83.3)
重篤な有害事象	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）[a]	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)
重度の有害事象	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)
治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係のある治験中止に至った有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

Abbreviations: QM=once monthly.

注：1 件以上の有害事象が発現した被験者数。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。

a) 治験責任医師が「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」若しくは「おそらく関連なし」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（国内定義）」とした。

Source: Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-1.2 R.

表 2.7.6.2-6　有害事象の概要（Part C：安全性解析対象集団）

Category	Number of patients (%)					
	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Q3M Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Q3M Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg QM Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg QM Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
有害事象	4 (100)	3 (100)	4 (100)	3 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	3 (75.0)	3 (100)	4 (100)	3 (100)	3 (100)	13 (100)
重篤な有害事象	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (23.1)
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (15.4)
重度の有害事象	2 (50.0)	0	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (23.1)
治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）[a]	1 (25.0)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (15.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
治験薬との因果関係のある投与中止に至った有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
治験薬との因果関係のある治験中止に至った有害事象（国内定義）[a]	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
死亡	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)

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

注：1 件以上の有害事象が発現した被験者数。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。

a) 治験責任医師が「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」若しくは「おそらく関連なし」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（国内定義）」とした。

Source:　Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-1.3 R.

(2)　比較的よくみられる有害事象

Part A 及び Part B：CHE 被験者

SOC 及び PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.2-8（Part A）及び表 2.7.6.2-9（Part B）に示す。Part A 及び Part B で 3 例以上に報告された有害事象はみられなかった。Part A 及び Part B で、全体として、ギボシラン投与又はギボシランの用量と関連づけられる有害事象は特定されなかった。

Part C：反復性発作を呈する AIP 患者

SOC 及び PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.2-10 に示す。全ギボシラン群で 3 例以上に報告された有害事象は、腹痛（6 例）、悪心（5 例）、鼻咽頭炎（5 例）、注射部位反応（3 例）、背部痛（3 例）及び嘔吐（3 例）であった。全体として、ギボシラン投与又はギボシランの用量と関連づけられる有害事象は特定されなかった。

反復性発作を呈する AIP 患者集団で報告された腹痛、悪心、嘔吐及び背部痛などの有害事象は、AIP の一般的な症状である。

(3)　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

Part A 及び Part B：CHE 被験者

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）を表 2.7.6.2-11（Part A）及び表 2.7.6.2-12（Part B）に示す。治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、ギボシランの単回投与を受けた被験者（Part A）で 10 例（71.4%）、反復投与を受けた被験者（Part B）で 5 例（83.3%）に報告された。プラセボ群では 1 例（Part A）に、治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）が 3 件報告された。治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）の重症度は、治験責任医師によって、すべて軽度又は中等度と判断された。Part A 及び Part B のいずれの投与群でも、3 例以上に報告された治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）はみられなかった。

Part C：反復性発作を呈する AIP 患者

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）を表 2.7.6.2-13 に示す。治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、全ギボシラン群で 13 例（100%）、プラセボ群で 3 例（75.0%）に報告された。全ギボシラン群で 3 例以上に報告された治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は、悪心（5 例）、腹痛（3 例）及び注射部位反応（3 例）であった。治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）の重症度は、治験責任医師によって、全ギボシラン群の 4 件及びプラセボ群の 1 件が重度と判断された（001 試験 CSR、Listing 16.2.7-1.7）。

(4)　死亡

治験期間中の死亡一覧を表 2.7.6.2-14 に示す。

Part C のギボシラン 5.0 mg/kg QM 群の 1 例（3[redacted]歳[redacted]）で、死亡に至った重篤な有害事象である肺塞栓症を合併する出血性膵炎が発現し、治験期間中に死亡した。この重篤な有害事象は、被験者が複数の病歴を有していたこと、発現時に胆泥が認められたことから、治験薬と「おそらく関連なし」と治験責任医師によって判断された。本被験者は、療養施設での介護を要する四肢不全麻痺を伴う慢性的衰弱を以前から有しており、治療及び入院が遷延し、右心不全に至る急性血栓塞栓症（膵炎、肥満、四肢不全麻痺による運動障害、感染した中心静脈カテーテル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。本被験者に関する詳細な叙述を 001 試験 CSR、14.3.3 項に示す。

（5） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2-15 に示す。また、詳細な叙述を 001 試験 CSR、14.3.3 項に示す。

Part A 及び Part B：CHE 被験者

全ギボシラン群の 3 例に 3 件の重篤な有害事象が報告された（001 試験 CSR、Table 14.3.1-2.2、Table 14.3.1-2.4）。Part A の 1 例（ギボシラン 0.035 mg/kg 群）に中等度の腹痛が発現し（Day 176）、加療後 1 日で回復した。Part A の別の 1 例（ギボシラン 0.10 mg/kg 群）に中等度の腹痛が発現し（Day 31）、加療後 2 日で回復した。また、Part B の 1 例（ギボシラン 1.0 mg/kg QM 群）に自然流産が発現した（Day 153、受胎 7 週後、ギボシラン最終投与の 12 週後）。

3 件中 2 件の重篤な有害事象が治験薬投与期間中に発現し、投与を中断することなく消失した。他の 1 件（自然流産）は治験薬投与完了後に発現した。すべての重篤な有害事象が、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 C：反復性発作を呈する AIP 患者

Part C で認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.2-7 に示す。全ギボシラン群の 3 例に 5 件の重篤な有害事象が報告された（001 試験 CSR、Table 14.3.1-2.6）。1 例（ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 群）にインフルエンザ（インフルエンザ A）が発現し（Day 105）、加療後 3 日で回復した。別の 1 例（ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群）に機能性胃腸障害（オピオイド性腸管機能不全）が発現し（Day 70）、加療後 11 日で回復した。他の 3 件の重篤な有害事象は 1 例（ギボシラン 5.0 mg/kg QM 群）の同一被験者に発現し、Day 15 に発現したブドウ球菌性菌血症（表皮ブドウ球菌）（抗生物質の静脈内投与及び中心静脈カテーテルの除去によって 17 日で回復）、Day 17 に発現した幻聴（無治療で 15 日で回復）及び Day 63 に発現した出血性膵炎（死亡に至った有害事象；Day 66 に死亡）であった。

出血性膵炎による死亡例を除く被験者に発現した重篤な有害事象はすべて治験薬投与を中断することなく消失した。5 件中 1 件の重篤な有害事象（インフルエンザ）が、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 4 件が「おそらく関連なし」と判断された。

表 2.7.6.2-7 重篤な有害事象（Part C：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number of patients (%)					
	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Q3M Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Q3M Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg QM Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg QM Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
重篤な有害事象	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (23.1)
機能性胃腸障害	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
出血性膵炎	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
インフルエンザ	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (7.7)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)
幻聴	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)

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

Source: Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-2.6 J.

（6） その他の重要な有害事象

1） 治験薬の投与中止、治験薬の投与中断又は治験中止に至った有害事象

Part A 及び Part B では、治験薬の投与中断、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。Part C では、1 例に出血性膵炎（死亡に至った有害事象）が発現し、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。本事象以外に治験薬の投与中断、治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 用量制限毒性

治験実施計画書で定義した DLT は認められなかった。

3） 注射部位反応（ISR）

Part A では、全ギボシラン群の 2 例（14.3%）に ISR が報告され、プラセボ群では報告されなかった（0%）。ISR が発現した被験者のうち、1 例はギボシラン 1.0 mg/kg 群、他の 1 例は 2.5 mg/kg 群であった（001 試験 CSR、Table 14.3.1-10.1）。いずれの ISR も短時間の発現であり、4 時間以内に完全に消失した。Part B では ISR は報告されなかった。

Part C では、全ギボシラン群の 4 例（30.8%）に ISR が報告され、プラセボ群では報告されなかった（0%）。すべての ISR が、治験責任医師によって、軽度又は中等度と判断された。ISR が発現した 4 例のうち、2 例はギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 群、他の 2 例はギボシラン 2.5 mg/kg QM 群であった（001 試験 CSR、Table 14.3.1-10.3）。ギボシラン 5.0 mg/kg Q3M 群の 1 例に発現した注射部位変色を除き、すべての ISR が完全に消失した。

4） 肝障害

Part A では、1 例に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が報告され、すべて SOC「臨床検査」に該当する事象であった（001 試験 CSR、Table 14.3.1-12.1）。Part B では SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象はなかった。

Part C では、2 例に SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象が報告され、すべて SOC「臨床検査」に該当する事象であった（001 試験 CSR、Table 14.3.1-12.3）。報告された事象は血清トランスアミナーゼ及び尿中ビリルビンの一時的な増加であり、無治療で消失した（2.7.6.2.7.3（1）項参照）。

5） 膵炎

Part A 及び Part B では、SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象は報告されなかった。

Part C で認められた SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象は出血性膵炎（死亡に至った有害事象）のみであった（2.7.6.2.7.2（4）項参照）（001 試験 CSR、Table 14.3.1-11.3）。

6） 悪性腫瘍

本治験で悪性腫瘍は認められなかった。

7） 腎障害

Part A では、ギボシラン 2.5 mg/kg 群の 1 例に一時的なグレード 1 の血中クレアチニン増加及び糸球体濾過率減少が認められた。Part B では、腎臓の病態生理に関連する可能性のある有害事象は認められなかった。

Part C では、ギボシラン 2.5 mg/kg Q3M 群の 1 例に一時的なグレード 2 の腎機能障害が認められた。

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。

2.7.6.2.7.3 臨床検査

（1） 肝機能検査値

すべてのパートでグレード 1 の ALT 及びその他の肝機能検査（LFT）値の上昇が認められた。Part A では、1 例（0.35 mg/kg 群）にトランスアミナーゼ上昇（ALT が 3.1 × ULN、AST が 10.9 × ULN）が認められた。上昇が認められる前週に本被験者が激しい運動プログラムを開始していたことと、臨床検査値（ALT よりも AST 優位であり、CPK 及びミオグロビンも増加）から、治験責任医師は良性の運動誘発性ミオパチーに一致する所見と判断した。Part C では、1 例（ギボシラン 5.0 mg/kg QM 群）に、出血性膵炎（死亡に至った有害事象）の発現下でグレード 2 の ALT 増加が認められた。これらのトランスアミナーゼ上昇はいずれも Hy's Law の基準（>2 × ULN の高ビリルビン血症を伴う >3 × ULN のトランスアミナーゼ上昇）には合致しなかった。

（2） 腎機能検査値

治験期間中、すべてのパートで、血清クレアチニン及び推算糸球体濾過量（eGFR）の被験者内変動がみられたが、他の臨床的に重要な変化は認められなかった。治験期間中にグレード 3（CTCAE の慢性腎臓病のグレード 3 に相当）のクレアチニン増加又は 30 mL/min/1.73 m^2 未満の eGFR 値は報告されなかった。また、蛋白尿 3+も報告されなかった。

（3） その他の臨床検査値

治験期間中、ギボシランに関連した臨床的に重要な変化はみられなかった。出血性膵炎の発現後に開始されたリパーゼの測定で、ULN の 3 倍超の増加は認められなかった。

2.7.6.2.7.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、身体所見及び ECG に臨床的に重要な所見はみられなかった。

2.7.6.2.8 結論

本治験では、CHE 被験者及び反復性発作を呈する AIP 患者を対象に、ギボシラン 0.035～5.0 mg/kg 投与の評価を行った。反復性発作を呈する AIP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与したとき、*ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値は頑健かつ持続的に低下し、ピーク－トラフ変動は認められなかった。疾患の徴候の原因と考えられている神経毒性を有する中間体である ALA 及び PBG の持続的な減少は疾患活動性の改善を伴うものであり、投与期間 + フォローアップ期間（6 ヵ月間）に、プラセボ群と比較して、ポルフィリン症発作の複合発作の AAR が 82.6%少なく、ヘミンの年換算投与回数が 87.6%少なかったことと一貫していた。本治験で検討したすべての用量で、ギボシランの安全性プロファイルは許容可能であった。

2.7.6.2.9 参考文献

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

2.7.6.2.10 付録

表 2.7.6.2-8 全有害事象（Part A：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=5)	0.035 mg/kg Givosiran (N=3)	0.10 mg/kg Givosiran (N=3)	0.35 mg/kg Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Givosiran (N=3)	2.5 mg/kg Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=14)
有害事象	5 (100%) [10]	2 (66.7%) [4]	3 (100%) [8]	2 (66.7%) [4]	3 (100%) [9]	2 (66.7%) [15]	11 (78.6%) [40]
胃腸障害	1 (20.0%) [2]	2 (66.7%) [3]	1 (33.3%) [1]	0	2 (66.7%) [3]	1 (33.3%) [1]	6 (42.9%) [8]
腹痛	0	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	0	0	2 (14.3%) [2]
下痢	0	0	0	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (14.3%) [2]
消化不良	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	0	1 (7.1%) [1]
血便排泄	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
歯痛	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
臍ヘルニア	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	0	1 (7.1%) [1]
悪心	1 (20.0%) [1]	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (20.0%) [1]	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [2]	3 (21.4%) [5]
疲労	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
空腹	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.1%) [1]
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
胸痛	1 (20.0%) [1]	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.2-8　全有害事象（Part A：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=5)	0.035 mg/kg Givosiran (N=3)	0.10 mg/kg Givosiran (N=3)	0.35 mg/kg Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Givosiran (N=3)	2.5 mg/kg Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=14)
感染症および寄生虫症	1 (20.0%) [1]	0	2 (66.7%) [3]	2 (66.7%) [2]	0	1 (33.3%) [2]	4 (28.6%) [7]
鼻咽頭炎	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	0	2 (14.3%) [2]
口腔ヘルペス	0	0	1 (33.3%) [2]	0	0	0	1 (7.1%) [2]
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
尿路感染	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (7.1%) [1]
胃腸炎	1 (20.0%) [1]	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0%) [2]	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
節足動物咬傷	1 (20.0%) [2]	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	1 (33.3%) [2]	0	1 (33.3%) [2]	2 (14.3%) [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (7.1%) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (7.1%) [1]
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]

表 2.7.6.2-8 全有害事象（Part A：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=5)	0.035 mg/kg Givosiran (N=3)	0.10 mg/kg Givosiran (N=3)	0.35 mg/kg Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Givosiran (N=3)	2.5 mg/kg Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=14)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0%) [2]	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [2]	0	0	1 (33.3%) [1]	3 (21.4%) [4]
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
筋骨格痛	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.1%) [1]
筋肉痛	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.1%) [1]
四肢痛	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	0	1 (7.1%) [1]
背部痛	2 (40.0%) [2]	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (20.0%) [2]	0	0	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (14.3%) [2]
感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (14.3%) [2]
頭痛	1 (20.0%) [2]	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [3]	1 (7.1%) [3]
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [3]	1 (7.1%) [3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [2]	1 (7.1%) [2]
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	3 (21.4%) [3]
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
発疹	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.1%) [1]
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]

表 2.7.6.2-8　全有害事象（Part A：安全性解析対象集団）（続き）

Abbreviations:　CSR=clinical study report; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=system organ class.

注：N=対象被験者数、( )=有害事象を発現した被験者の割合、[ ]=有害事象の発現件数

注：有害事象を MedDRA version 17.1 を用いてコード化した。

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：2 例が異なる二つのコホートで治験薬を投与された。

注：1 例（被験者番号 [redacted]）が Part A でギボシラン 0.35 mg/kg 及びギボシラン 2.5 mg/kg の両方を投与された。001 試験 CSR、Table 14.3.1-2.1 では全ギボシラン群の SOC「感染症および寄生虫症」発現被験者として本被験者が 2 回カウントされているが、本表では 1 回のみカウントしている。

Source:　Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-2.1 J.

表 2.7.6.2-9　全有害事象（Part B：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=2)	0.35 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=6)
有害事象	1 (50.0%) [4]	3 (100%) [9]	3 (100%) [17]	6 (100%) [26]
眼障害	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
眼瞼痙攣	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
胃腸障害	1 (50.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
悪心	1 (50.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	2 (33.3%) [2]
胸部不快感	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
インフルエンザ様疾患	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (16.7%) [1]
感染症および寄生虫症	1 (50.0%) [2]	1 (33.3%) [3]	1 (33.3%) [1]	2 (33.3%) [4]
鼻咽頭炎	1 (50.0%) [2]	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [1]	2 (33.3%) [3]
胃腸炎	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (16.7%) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
創傷	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (50.0%) [1]	0	2 (66.7%) [2]	2 (33.3%) [2]
滑液包炎	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
筋骨格系胸痛	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
筋痙縮	1 (50.0%) [1]	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
頭痛	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
自然流産	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]

表 2.7.6.2-9　全有害事象（Part B：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=2)	0.35 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (33.3%) [2]
口腔咽頭痛	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (16.7%) [1]
くしゃみ	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (16.7%) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	2 (66.7%) [3]	3 (100%) [8]	5 (83.3%) [11]
発疹	0	0	2 (66.7%) [4]	2 (33.3%) [4]
そう痒症	0	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [1]	2 (33.3%) [3]
多汗症	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
寝汗	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (16.7%) [1]
斑状皮疹	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
そう痒性皮疹	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

注：N=対象被験者数、( )=有害事象を発現した被験者の割合、[ ]=有害事象の発現件数

注：有害事象を MedDRA version 17.1 を用いてコード化した。

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

Source:　Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-2.3 J.

表 2.7.6.2-10 全有害事象（Part C：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Quarterly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Quarterly Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
有害事象	4 (100%) [14]	3 (100%) [33]	4 (100%) [27]	3 (100%) [48]	3 (100%) [25]	13 (100%) [133]
耳および迷路障害	0	0	0	1 (33.3%) [2]	0	1 (7.7%) [2]
耳痛	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
回転性めまい	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
眼障害	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
眼出血	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
胃腸障害	3 (75.0%) [6]	1 (33.3%) [8]	2 (50.0%) [4]	3 (100%) [11]	2 (66.7%) [12]	8 (61.5%) [35]
悪心	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [2]	1 (25.0%) [2]	2 (66.7%) [2]	1 (33.3%) [4]	5 (38.5%) [10]
腹痛	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	2 (50.0%) [2]	2 (66.7%) [2]	1 (33.3%) [4]	6 (46.2%) [9]
機能性胃腸障害	0	0	0	1 (33.3%) [4]	0	1 (7.7%) [4]
嘔吐	2 (50.0%) [2]	1 (33.3%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	3 (23.1%) [3]
下痢	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [2]	0	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [3]
腹部膨満	0	0	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (15.4%) [2]
便秘	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
上腹部痛	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
血便排泄	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
出血性膵炎	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (66.7%) [3]	3 (75.0%) [9]	2 (66.7%) [7]	1 (33.3%) [1]	8 (61.5%) [20]
注射部位反応	0	0	1 (25.0%) [2]	2 (66.7%) [5]	0	3 (23.1%) [7]

表 2.7.6.2-10　全有害事象（Part C：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Quarterly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Quarterly Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
疲労	0	1 (33.3%) [2]	1 (25.0%) [1]	0	0	2 (15.4%) [3]
注射部位疼痛	0	0	1 (25.0%) [2]	0	0	1 (7.7%) [2]
末梢腫脹	0	0	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	2 (15.4%) [2]
発熱	0	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [2]
注射部位内出血	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
注射部位変色	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
注射部位乾燥	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
圧痛	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
免疫系障害	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
季節性アレルギー	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
過敏症	1 (25.0%) [1]	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (50.0%) [2]	2 (66.7%) [4]	3 (75.0%) [4]	2 (66.7%) [3]	1 (33.3%) [1]	8 (61.5%) [12]
鼻咽頭炎	1 (25.0%) [1]	2 (66.7%) [2]	2 (50.0%) [2]	1 (33.3%) [2]	0	5 (38.5%) [6]
インフルエンザ	0	1 (33.3%) [1]	1 (25.0%) [1]	0	0	2 (15.4%) [2]
結膜炎	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
注入部位感染	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
上気道感染	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
ウイルス性胃腸炎	1 (25.0%) [1]	0	0	0	0	0

表 2.7.6.2-10 全有害事象（Part C：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Quarterly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Quarterly Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%) [1]	0	0	0	0	0
創傷	1 (25.0%) [1]	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (33.3%) [2]	1 (25.0%) [1]	2 (66.7%) [3]	2 (66.7%) [2]	6 (46.2%) [8]
血中ナトリウム減少	0	0	0	1 (33.3%) [2]	0	1 (7.7%) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
血中鉄減少	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
心電図異常	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
心拍数増加	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
尿中ビリルビン増加	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
脱水	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (50.0%) [4]	2 (66.7%) [11]	1 (33.3%) [2]	5 (38.5%) [17]
背部痛	0	0	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [3]	1 (33.3%) [2]	3 (23.1%) [6]
関節痛	0	0	0	1 (33.3%) [4]	0	1 (7.7%) [4]
筋肉痛	0	0	0	1 (33.3%) [3]	0	1 (7.7%) [3]
四肢痛	0	0	1 (25.0%) [2]	0	0	1 (7.7%) [2]
側腹部痛	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]

表 2.7.6.2-10 全有害事象（Part C：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Quarterly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Quarterly Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
筋痙縮	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
神経系障害	1 (25.0%) [1]	2 (66.7%) [10]	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [2]	5 (38.5%) [15]
頭痛	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [8]	0	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [9]
浮動性めまい	0	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [2]
片頭痛	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	0	2 (15.4%) [2]
錯感覚	0	0	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	2 (15.4%) [2]
精神障害	0	0	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [1]	3 (23.1%) [4]
不安	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
うつ病	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
幻覚	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
幻聴	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
腎および尿路障害	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	0	2 (15.4%) [2]
排尿困難	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
腎機能障害	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (33.3%) [2]	0	1 (7.7%) [2]
月経困難症	0	0	0	1 (33.3%) [2]	0	1 (7.7%) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%) [1]	2 (66.7%) [4]	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [2]	5 (38.5%) [8]
咳嗽	0	2 (66.7%) [2]	0	0	0	2 (15.4%) [2]
口腔咽頭痛	0	2 (66.7%) [2]	0	0	0	2 (15.4%) [2]
気道うっ血	0	0	1 (25.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [2]

表 2.7.6.2-10　全有害事象（Part C：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Quarterly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Quarterly Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Monthly Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
鼻閉	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
副鼻腔不快感	1 (25.0%) [1]	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) [2]	0	2 (50.0%) [2]	1 (33.3%) [2]	0	3 (23.1%) [4]
紅斑	0	0	0	1 (33.3%) [2]	0	1 (7.7%) [2]
多汗症	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
痒疹	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
そう痒症	1 (25.0%) [2]	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
低血圧	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

注：N=対象被験者数、( )=有害事象を発現した被験者の割合、[ ]=有害事象の発現件数

注：有害事象を MedDRA version 17.1 を用いてコード化した。

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

Source:　Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-2.5 J.

表 2.7.6.2-11　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part A：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=5)	0.035 mg/kg Givosiran (N=3)	0.10 mg/kg Givosiran (N=3)	0.35 mg/kg Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Givosiran (N=3)	2.5 mg/kg Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=14)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）	1 (20.0%) [3]	2 (66.7%) [4]	2 (66.7%) [5]	1 (33.3%) [2]	3 (100%) [8]	2 (66.7%) [13]	10 (71.4%) [32]
胃腸障害	0	2 (66.7%) [3]	1 (33.3%) [1]	0	2 (66.7%) [3]	0	5 (35.7%) [7]
腹痛	0	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	0	0	2 (14.3%) [2]
下痢	0	0	0	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (14.3%) [2]
消化不良	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	0	1 (7.1%) [1]
血便排泄	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
臍ヘルニア	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	0	1 (7.1%) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [2]	3 (21.4%) [5]
疲労	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
空腹	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.1%) [1]
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
胸痛	1 (20.0%) [1]	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (33.3%) [2]	0	0	1 (33.3%) [2]	2 (14.3%) [4]
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
口腔ヘルペス	0	0	1 (33.3%) [2]	0	0	0	1 (7.1%) [2]
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]

表 2.7.6.2-11　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part A：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=5)	0.035 mg/kg Givosiran (N=3)	0.10 mg/kg Givosiran (N=3)	0.35 mg/kg Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Givosiran (N=3)	2.5 mg/kg Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=14)
臨床検査	0	0	0	1 (33.3%) [2]	0	1 (33.3%) [2]	2 (14.3%) [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (7.1%) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (7.1%) [1]
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (33.3%) [1]	3 (21.4%) [3]
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
筋肉痛	0	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.1%) [1]
四肢痛	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	0	1 (7.1%) [1]
神経系障害	1 (20.0%) [2]	0	0	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (14.3%) [2]
感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (14.3%) [2]
頭痛	1 (20.0%) [2]	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [3]	1 (7.1%) [3]
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [3]	1 (7.1%) [3]

表 2.7.6.2-11　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part A：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=5)	0.035 mg/kg Givosiran (N=3)	0.10 mg/kg Givosiran (N=3)	0.35 mg/kg Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg Givosiran (N=3)	2.5 mg/kg Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [2]	1 (7.1%) [2]
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.1%) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.1%) [1]

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

注：N=対象被験者数、( )=有害事象を発現した被験者の割合、[ ]=有害事象の発現件数

注：有害事象を MedDRA version 17.1 を用いてコード化した。

注：2 例が異なる二つのコホートで治験薬を投与された。

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：治験責任医師が「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」若しくは「おそらく関連なし」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（国内定義）」とした。

Source:　Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-5.1 RJ.

表 2.7.6.2-12　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part B：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=2)	0.35 mg/kg QM Givosiran (N=3)	1.0 mg/kg QM Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=6)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）	0	2 (66.7%) [5]	3 (100%) [11]	5 (83.3%) [16]
眼障害	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
眼瞼痙攣	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
感染症および寄生虫症	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
鼻咽頭炎	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
創傷	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
自然流産	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (66.7%) [2]	0	2 (33.3%) [2]
口腔咽頭痛	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (16.7%) [1]
くしゃみ	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (16.7%) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	2 (66.7%) [3]	2 (66.7%) [7]	4 (66.7%) [10]
そう痒症	0	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [1]	2 (33.3%) [3]
発疹	0	0	2 (66.7%) [4]	2 (33.3%) [4]
寝汗	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (16.7%) [1]
斑状皮疹	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]
そう痒性皮疹	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (16.7%) [1]

表 2.7.6.2-12　　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part B：安全性解析対象集団）（続き）

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; QM=once monthly.

注：N=対象被験者数、( )=有害事象を発現した被験者の割合、[ ]=有害事象の発現件数

注：有害事象を MedDRA version 17.1 を用いてコード化した。

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：治験責任医師が「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」若しくは「おそらく関連なし」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（国内定義）」とした。

Source:　Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-5.3 RJ.

表 2.7.6.2-13　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part C：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Q3M Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Q3M Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg QM Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg QM Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）	3 (75.0%) [8]	3 (100%) [24]	4 (100%) [15]	3 (100%) [20]	3 (100%) [15]	13 (100%) [74]
胃腸障害	2 (50.0%) [4]	1 (33.3%) [5]	1 (25.0%) [2]	2 (66.7%) [4]	2 (66.7%) [6]	6 (46.2%) [17]
悪心	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [2]	1 (25.0%) [1]	2 (66.7%) [2]	1 (33.3%) [2]	5 (38.5%) [7]
腹痛	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	1 (25.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	3 (23.1%) [3]
下痢	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [2]
嘔吐	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	0	2 (15.4%) [2]
上腹部痛	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
機能性胃腸障害	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
出血性膵炎	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (66.7%) [3]	3 (75.0%) [7]	2 (66.7%) [7]	0	7 (53.8%) [17]
注射部位反応	0	0	1 (25.0%) [2]	2 (66.7%) [5]	0	3 (23.1%) [7]
末梢腫脹	0	0	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	2 (15.4%) [2]
疲労	0	1 (33.3%) [2]	0	0	0	1 (7.7%) [2]
注射部位内出血	0	0	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (7.7%) [1]
注射部位変色	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
注射部位乾燥	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
注射部位疼痛	0	0	1 (25.0%) [2]	0	0	1 (7.7%) [2]
発熱	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]

表 2.7.6.2-13　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part C：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Q3M Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Q3M Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg QM Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg QM Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
免疫系障害	1 (25.0%) [1]	0	0	0	0	0
過敏症	1 (25.0%) [1]	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (25.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [2]
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
上気道感染	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
臨床検査	0	1 (33.3%) [2]	0	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
血中鉄減少	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
脱水	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (66.7%) [7]	1 (33.3%) [1]	3 (23.1%) [8]
背部痛	0	0	0	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [3]
関節痛	0	0	0	1 (33.3%) [2]	0	1 (7.7%) [2]
筋肉痛	0	0	0	1 (33.3%) [3]	0	1 (7.7%) [3]
神経系障害	0	1 (33.3%) [9]	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [2]	1 (33.3%) [1]	4 (30.8%) [13]
片頭痛	0	1 (33.3%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	0	2 (15.4%) [2]
錯感覚	0	0	1 (25.0%) [1]	1 (33.3%) [1]	0	2 (15.4%) [2]

表 2.7.6.2-13　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part C：安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=4)	2.5 mg/kg Q3M Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg Q3M Givosiran (N=4)	2.5 mg/kg QM Givosiran (N=3)	5.0 mg/kg QM Givosiran (N=3)	All Givosiran (N=13)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
頭痛	0	1 (33.3%) [8]	0	0	0	1 (7.7%) [8]
精神障害	0	0	1 (25.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [2]
幻覚	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
幻聴	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
腎および尿路障害	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
腎機能障害	0	1 (33.3%) [1]	0	0	0	1 (7.7%) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0%) [1]	2 (66.7%) [4]	1 (25.0%) [1]	0	1 (33.3%) [2]	4 (30.8%) [7]
咳嗽	0	2 (66.7%) [2]	0	0	0	2 (15.4%) [2]
口腔咽頭痛	0	2 (66.7%) [2]	0	0	0	2 (15.4%) [2]
気道うっ血	0	0	1 (25.0%) [1]	0	1 (33.3%) [1]	2 (15.4%) [2]
呼吸困難	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
副鼻腔不快感	1 (25.0%) [1]	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%) [2]	0	2 (50.0%) [2]	0	0	2 (15.4%) [2]
多汗症	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
痒疹	0	0	1 (25.0%) [1]	0	0	1 (7.7%) [1]
そう痒症	1 (25.0%) [2]	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]
低血圧	0	0	0	0	1 (33.3%) [1]	1 (7.7%) [1]

表 2.7.6.2-13　治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）（Part C：安全性解析対象集団）（続き）

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly.

注：N=対象被験者数、( )=有害事象を発現した被験者の割合、[ ]=有害事象の発現件数

注：有害事象を MedDRA version 17.1 を用いてコード化した。

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：治験責任医師が「明らかに関連あり」、「関連があるかもしれない」若しくは「おそらく関連なし」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（国内定義）」とした。

Source:　Study 001 TLFs for JNDA, Table 14.3.1-5.5 RJ.

表 2.7.6.2-14　死亡一覧（Part A、Part B、Part C：安全性解析対象集団）

Patient/ Sex/Age/ Race	Adverse Event/ Location[a] [Preferred Term] (System Organ Class)	Treatment-emergent (Yes/No)	Start Date/ Study Day [Start Time]	Stop Date/ Study Day [Stop Time]	Onset Time Postdose day:h:min	Duration day:h:min	CTCAE Grade/ SAE	Relationship to Study Drug	Action Taken With Study Treatment	Treatment Required	Other Action Taken With Patient	Outcome
Part C, 5.0 mg/kg Monthly Givosiran												
[redacted]/ [redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Hemorrhagic Pancreatitis [出血性膵炎] (胃腸障害)	Yes	[redacted] 20[redacted] /63 [23:00]	[redacted] 20[redacted] /66 [09:33]	62:09:30	2:10:33	Grade V/ Yes	Unlikely Related	Drug Withdrawn	Yes	Required Concomitant Medication	Fatal

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent AE.

注：有害事象を MedDRA version 17.1 を用いてコード化した。

注：TEAE を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）と定義した。

a) 皮膚に有害事象を発現した場合

b) 治験を中止した被験者

Source: Study 001 TLFs for JNDA, Listing 16.2.7-1.2 J.