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）

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	Durati-on day:h: min	CTCAE Grade/ SAE	Relation-ship to Study Drug	Action Taken With Study Treatment	Treat-ment Requi-red	Other Action Taken With Patient	Outcome
Part A, 0.035 mg/kg Givosiran												
[redacted] /3[redacted] /[redacted]	Abdominal Pain [腹痛] (胃腸障害)	Yes	[redacted] 20[redacted] / 176	[redacted] 20[redacted] / 177	<176 day	<2 days	Grade II/ Yes	Unlikely Related	Not Applicable	Yes	Required Concomitant Medication	Recovered / Resolved
Part A, 0.10 mg/kg Givosiran												
[redacted] /4[redacted] /[redacted]	Acute Abdominal Pain [腹痛] (胃腸障害)	Yes	[redacted] 20[redacted] / 31 [18:00]	[redacted] 20[redacted] / 33 [12:00]	30:05:18	1:18:00	Grade II/ Yes	Unlikely Related	Dose Not Changed	Yes	Required Concomitant Medication	Recovered / Resolved
Part B, 1.0 mg/kg Givosiran												
[redacted] /3[redacted] /[redacted]	Miscarriage [自然流産] (妊娠、産褥および周産期の状態)	Yes	[redacted] 20[redacted] / 153	[redacted] 20[redacted] / 156	<153 day	<4 days	Grade I/ Yes	Unlikely Related	Not Applicable	No	None	Recovered / Resolved
Part C, 5.0 mg/kg Quarterly Givosiran												
[redacted] /4[redacted] /[redacted]	Influenza A Infection [インフルエンザ] (感染症および寄生虫症)	Yes	[redacted] 20[redacted] / 105	[redacted] 20[redacted] / 108	<105 day	<4 days	Grade III/ Yes	Not Related	Dose Not Changed	Yes	Required Concomitant Medication	Recovered / Resolved

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）（続き）

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, 2.5 mg/kg Monthly Givosiran												
[redacted]/ [redacted]/4[redacted]/ [redacted]	Opiod Bowel Dysfunction [機能性胃腸障害] (胃腸障害)	Yes	[redacted] 20[redacted]/ 70	[redacted] 20[redacted]/ 81	<70 days	<12 days	Grade III/ Yes	Unlikely Related	Dose Not Changed	Yes	Required Concomitant Medication	Recovered / Resolved
Part C, 5.0 mg/kg Monthly Givosiran												
[redacted]?/ [redacted]/3[redacted]/ [redacted]	Bacteremia (Staphylococcus Epidermidis) [ブドウ球菌性菌血症] (感染症および寄生虫症)	Yes	[redacted] 20[redacted]/ 15 [21:16]	[redacted] 20[redacted]/ 32 [07:31]	14:07:46	16:10:15	Grade III/ Yes	Unlikely Related	Dose Not Changed	Yes	Required Concomitant Medication	Recovered / Resolved
	Hallucinations Audtory [幻聴] (精神障害)	Yes	[redacted] 20[redacted]/ 17 [21:16]	[redacted] 20[redacted]/ 32 [07:31]	16:07:46	14:10:15	Grade III/ Yes	Unlikely Related	Dose Not Changed	No	None	Recovered / Resolved

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）（続き）

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
[redacted]/ [redacted]/3[redacted]/ [redacted] （再掲）	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 16.2.7-1.1 J, Listing 16.2.7-1.2 J.

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]）

2.7.6.3.1 治験デザイン及び計画の概要

治験の標題

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（AIP）患者を対象に、ALN-AS1（以下、ギボシラン）を皮下投与したときの長期の安全性及び臨床効果を評価する多施設共同、オープンラベル継続投与（OLE）試験

治験実施医療機関

5 施設（米国 3 施設、英国 1 施設、スウェーデン 1 施設）

公表文献

なし

治験期間

治験開始日：2016 年 10 月 24 日

中間報告のカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ

第 I/II 相

目的

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

- ギボシランの薬力学（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。

探索的目的

- ギボシランの薬物動態（PK）プロファイル及び抗薬物抗体（ADA）陽性率を経時的に評価する。
- 健康関連の生活の質（QoL）の変化を評価する。
- ヘム生合成経路に関連して標的となる分析項目の特性を評価する。

治験方法

本治験は、先行試験を完了した AIP 患者を対象にギボシランの長期の安全性及び臨床効果を評価する多施設共同、第 I/II 相 OLE 試験である。

スクリーニング／ベースライン期間及びギボシラン初回投与前（Day 1）に被験者の適格性を確認した。先行試験完了時に実施した最終評価の一部を、本治験のスクリーニング／ベースラインとして用いた。しかし、最終評価からの経過日数が 60 日を超えていた場合、ギボシラン投与前に安全性評価（心電図［ECG］、臨床検査など）を再度実施することとした。

被験者はギボシランを投与され、最初の 3 ヵ月間は 1 ヵ月ごとに評価のために来院した。その後は投与レジメンによって評価の頻度が異なり、月に 1 回（QM）投与レジメンでは 1 ヵ月ごとに評価（電話又は来院）し、3 ヵ月に 1 回（Q3M）投与レジメンでは 3 ヵ月ごとに評価した。ギボシラン最終投与後に、投与後フォローアップ来院を実施することとした。Month 48 までの予定されたすべてのギボシラン投与を完了した被験者は、Month 49 に治験終了時来院を実施することとした。Month 48 よりも前に治験薬の投与を中止した被験者は、早期中止来院を実施して Month 49 と同じ評価を受け、さらに、ギボシランの最終投与 3 ヵ月（84＋7 日）後に安全性フォローアップ来院を実施することとした。安全性審査委員会は、被験者の安全性の確保を主な目的として、本治験中に収集した安全性及び忍容性のデータを評価した。

被験者数

計画：16 例

組入れ：16 例

解析対象：16 例

サンプルサイズの設定

中間解析のために計画したサンプルサイズは、AIP 患者 16 例であった。本治験では、統計的手法を用いたサンプルサイズの設定を行わなかった。

診断及び主な組入れ基準

先行試験を完了し、治験責任医師によって治験薬に対する忍容性があると判断され、スクリーニング時点でポルフィリン症発作に対するヘミン予防投与が計画されていない患者を組み入れた。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号

ギボシランは皮下投与用の製剤である。

ギボシランを 2.5 mg/kg QM、5.0 mg/kg QM 又は 5.0 mg/kg Q3M で投与した。本治験に移行した被験者のギボシランの開始用量は異なったが、最終的には 2.5 mg/kg QM 投与（第 III 相試験の投与レジメン）に切り替えた。

ロット番号：[redacted] 及び [redacted]

投与期間

推定投与期間は最長 48 ヵ月間である。被験者ごとの推定の合計治験期間は、スクリーニング／ベースライン期間を含めて最長 56 ヵ月間である。

評価基準

主要評価項目

- 有害事象の発現割合

副次評価項目

- 尿中アミノレブリン酸（ALA）値及びポルフォビリノーゲン（PBG）値の変化
- ポルフィリン症発作の発現回数及び状況
- ヘミンの投与回数の変化

探索的評価項目

- 循環肝 5'-アミノレブリン酸合成酵素 1（*ALAS1*）メッセンジャーRNA（mRNA）値
- ギボシランの血漿中濃度
- ADA の発現
- ポルフィリン症発作の重症度
- Euro Quality of Life-5 Dimension-5 Level Questionnaire（EQ-5D-5L）のスコア
- 患者日誌に記録された疼痛評価（簡易疼痛調査票短縮版［BPI］）

統計手法

正式な統計解析を実施せず、すべてを記述的に要約した。

解析対象集団

中間解析で用いる解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 安全性解析対象集団：投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者。
- PD 解析対象集団：投与量にかかわらず治験薬を投与され、かつ投与後に PD 解析用の血液検体が 1 検体以上採取されたすべての被験者。
- PK 解析対象集団：投与量にかかわらず治験薬を投与され、投与後に PK 解析用の血液検体が 1 検体以上採取され、かつ評価可能な PK データを有するすべての被験者。

群別の解析

すべての図表を以下の群別に示した。

- 先行試験で無作為化された投与群／本治験で投与された治験薬（すなわち、ギボシラン／ギボシラン群、プラセボ／ギボシラン群）
- 全体（先行試験で無作為化された投与群にかかわらず併合）

重要な有効性評価項目（PD、臨床効果など）については以下の群でも要約した。

- 申請予定用量群（すなわち、本治験でギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与）

重要な安全性評価項目（有害事象など）については本治験の開始用量に基づいた群でも要約した。

- 開始用量 2.5 mg/kg 群（QM）
- 開始用量 5.0 mg/kg 群（投与頻度を問わない）

有効性

薬力学

PD 解析対象集団を用いて尿中 ALA 値、尿中 PBG 値及び *ALAS1* mRNA 値を解析した。

尿中 ALA 値及び PBG 値では、同一時点で採取した尿中クレアチニン（CR）濃度で正規化した値を用いた（単位：mmol/mol CR）。血清及び尿のエキソソーム中の肝 *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。

ALA、PBG 及び *ALAS1* mRNA のベースライン値及びベースライン後の各規定来院時の測定値について、記述統計量（評価可能被験者数、平均値、標準偏差［SD］、標準誤差［SE］、中央値、四分位数、最小値、最大値）を算出した。各規定来院時の測定値並びにベースライン値からの変化量及び低下率も算出した。また、測定値及び変化率の群平均値（± SE）のプロット図を作成した。

臨床効果

安全性解析対象集団を用いて臨床効果（ポルフィリン症発作の発現回数、ヘミン投与回数）を解析した。

ポルフィリン症発作を以下に分類した。

- 複合発作：入院、緊急受診（外来受診、救急受診など）又は自宅でのヘミン静脈内（IV）投与を要した発作
- 入院を要した発作
- 緊急受診を要した発作
- 自宅でのヘミン IV 投与を要した発作
- 自宅でのヘミン IV 投与を要しなかった発作
- すべての発作：入院、緊急受診若しくは自宅でのヘミン IV 投与を要した発作、又は自宅でのヘミン IV 投与を要しなかった発作

ポルフィリン症発作の各分類に対して、合計発作回数、合計人年（合計日数／365.25）、並びに年換算発作発現回数（AAR）（合計発作回数／合計人年）の平均値及び SE を示した。重み付き平均値に対する SE を Cochran の式[2]を用いて算出した。各分類の発作の AAR を、先行試験の投与前観察期間と本治験の投与期間に分けて示し、さらに、先行試験の投与前観察期間から本治験の投与期間までの AAR の変化率（%）を投与群ごとに算出して（被験者内比較として算出していない）示した。探索的な解析として、ギボシラン投与開始後 6 ヵ月間の AAR とその後の期間の AAR を算出した。

本治験の投与期間中のヘミン投与回数を要約した。ヘミンの年換算投与回数を、ポルフィリン症発作と同じ方法（ヘミンの年換算投与回数の平均値及び SE、合計患者年、合計投与回数）で要約した。

<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。

ギボシランの血漿中濃度－時間データの記述統計量（評価可能例数、平均値、SD、中央値、四分位数、最小値、最大値、変動係数）を規定来院別及び採血時点（投与後 2 及び 6 時間）別に算出した。本治験では PK 解析用の検体をスパースサンプリングで採取したため、その他の PK パラメータを算出しなかった。

<u>抗薬物抗体</u>

ADA を評価するために血液検体を採取した。

<u>安全性</u>

すべての安全性解析で安全性解析対象集団を用いた。

有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 21.0 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。

本治験のギボシランの初回投与後に発現又は悪化した事象を有害事象として要約した（情報が得られている場合、発現日／時刻も要約に含めた）。ギボシランの初回投与日／時刻から最終投与後 28 日目までに発現又は重症度が悪化した有害事象を対象として解析した。ポルフィリン症発作は電子症例報告書の有害事象報告様式に記録されたが、有害事象ではなく、臨床効果の評価項目として取り扱われた。そのため、ポルフィリン症発作は「有害事象」から除外された。

有害事象の発現割合の概要、SOC 別及び PT 別の有害事象、重症度（各事象で最も高い重症度）別の有害事象、治験薬との因果関係のある有害事象、重症度別の治験薬との因果関係のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び死亡を要約した。

各有害事象の重症度を治験実施計画書に規定したガイドラインに基づき評価し、軽度、中等度又は重度のいずれかに分類した。有害事象と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」及び「関連なし」の各定義に従い、治験期間中に治験責任医師が判断した。

ALN-AS1-002 試験（以下、002 試験）の総括報告書（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て解析した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「注射部位反応」に該当する有害事象を要約した。MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害」、「アナフィラキシー反応」、「悪性または詳細不明の腫瘍」及び「急性腎不全」、並びに申請者が定義する SMQ「急性膵炎」（SMQ「急性膵炎」に加えて、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」を追加）に該当する有害事象を要約した。

臨床検査値のベースライン値から最悪値へのシフト表を示した。ECG データの異常を被験者ごとに一覧表に示した。また、ECG データの記述統計量を算出した。

2.7.6.3.2　被験者の内訳及び解析対象集団

先行試験で治験薬を投与された 16 例（先行試験でのギボシラン群が 12 例、プラセボ群が 4 例）が、引き続き本治験でギボシランを投与された。すべての被験者が本治験の Month 24 を完了した後のデータカットオフ日時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、1 例が治験薬の効果不足のため投与中止後に本治験を中止しており、1 例が重篤な有害事象のため本治験を中止していた。

16 例すべてが安全性解析対象集団、PD 解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.3.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団では、先行試験のスクリーニング時の年齢の中央値は 3[redacted] 歳（範囲：2[redacted]～6[redacted] 歳）であり、大部分が[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）及び北米からの参加（56.3%）であった。人口統計学的特性はプラセボ／ギボシラン群とギボシラン／ギボシラン群でおおむね類似していた（002 試験 CSR2、Table 10）。

大部分の被験者（93.8%）は先行試験への組入れ前 12 ヵ月間にポルフィリン症発作を発症していた。すべての被験者が発作中にヘミン投与を受けたことがあり、半数の被験者が先行試験への組み入

れ直前に定期的なヘミン投与（ヘミン予防投与）を受けていた。CR 値で正規化した尿中 ALA 及び PBG のベースラインの平均値は、基準範囲より顕著に高かった。ベースライン疾患特性は、プラセボ／ギボシラン群とギボシラン／ギボシラン群とでおおむね類似していた（002 試験 CSR2、Table 11）。

2.7.6.3.4 有効性の結果

ベースラインを、先行試験で得られたベースライン値と定義した。

有効性をギボシランの申請予定用量である 2.5 mg/kg QM を投与された被験者を対象として解析し、更に先行試験の投与群別でも解析した。

本治験でのギボシランの曝露量の大部分が 2.5 mg/kg QM であったため、本項ではギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者の結果を示す。

ヘミン投与による交絡が生じる可能性を避けるため、ポルフィリン症発作中の PD データを除外した結果を示す。

2.7.6.3.4.1 薬力学の結果

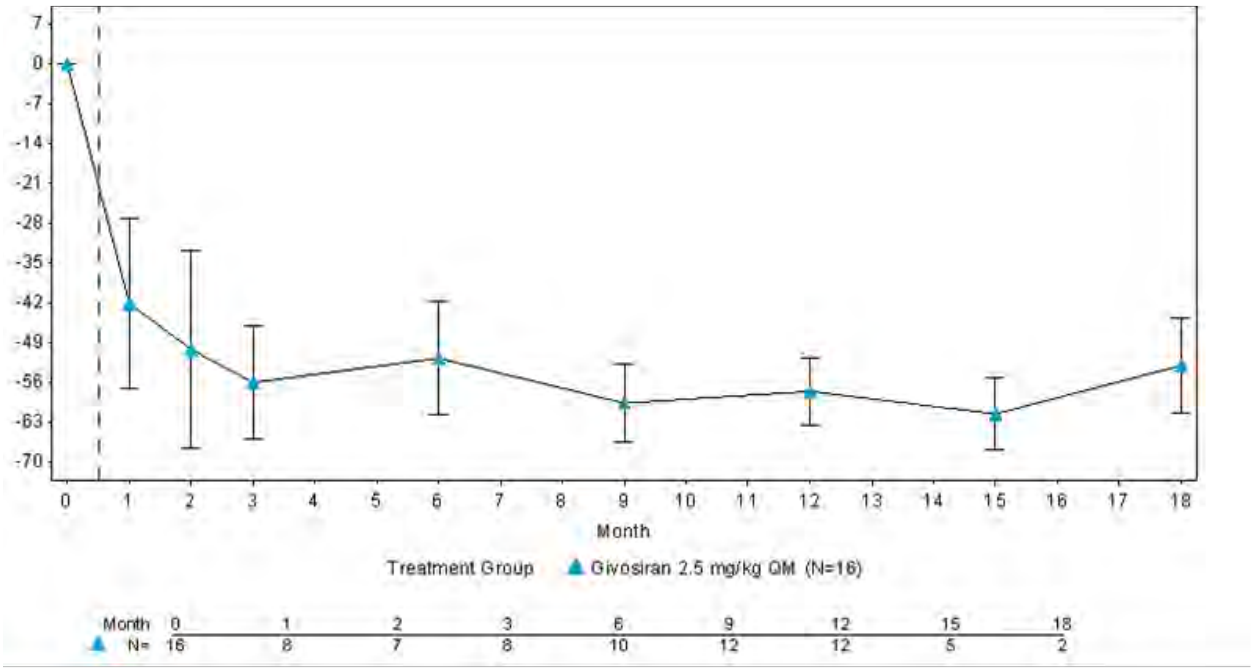
ギボシランの経時的な PD 効果を、循環肝 *ALAS1* mRNA 値（探索的評価項目）及び下流にある神経毒性を有する中間体である尿中 ALA 値及び PBG 値（副次評価項目）で評価した。

（1） 循環肝 *ALAS1* mRNA 値及びその低下率

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 値の平均低下率の推移（ポルフィリン症発作中のデータを除く）を図 2.7.6.3-1 に示す。ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者では、ベースライン時の尿中 *ALAS1* mRNA 値の平均値は 3.510 であり、健常人の値よりも高かった。尿中 *ALAS1* mRNA 値の平均値は、ギボシラン投与後にベースラインから低下し、その低下が Month 18 まで持続した。

Month 12 の尿中 *ALAS1* mRNA 値のベースラインからの平均低下率は 57.7%であった（002 試験 CSR2、Table 15）。

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）



Abbreviations:　ALAS1=5'-aminolevulinate synthase 1; mRNA= messenger RNA; PD=pharmacodynamics; QM=once monthly; SE=standard error.

注：ポルフィリン症発作中のデータを除外した。

注：Month 0 から次の時点（Day 14）までの期間は先行試験の投与前観察期間を示す。点線は、先行試験のベースライン時と本治験の初回来院時との間に時間の隔たりがあることを示す。

注：ベースライン後の各来院時に 2.5 mg/kg QM を投与中であった被験者のデータを要約した。

注：最後の被験者が Month 12 来院を完了した後、循環細胞外 RNA 検出法による *ALAS1* mRNA の定期的な測定を中止した。

Source:　Study 002 CSR2, Figure 4.

ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者では、ベースライン時の血清中 *ALAS1* mRNA 値の平均値は尿中 *ALAS1* mRNA 値の平均値と同程度であり、ベースライン後も尿中 *ALAS1* mRNA 値と同様に低下し、その低下が持続した（002 試験 CSR2、Table 14.2.1.4.2）。

（2）　尿中 ALA 値及びその低下率

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 値の平均低下率の推移（ポルフィリン症発作中のデータを除く）を図 2.7.6.3-2 に示す。

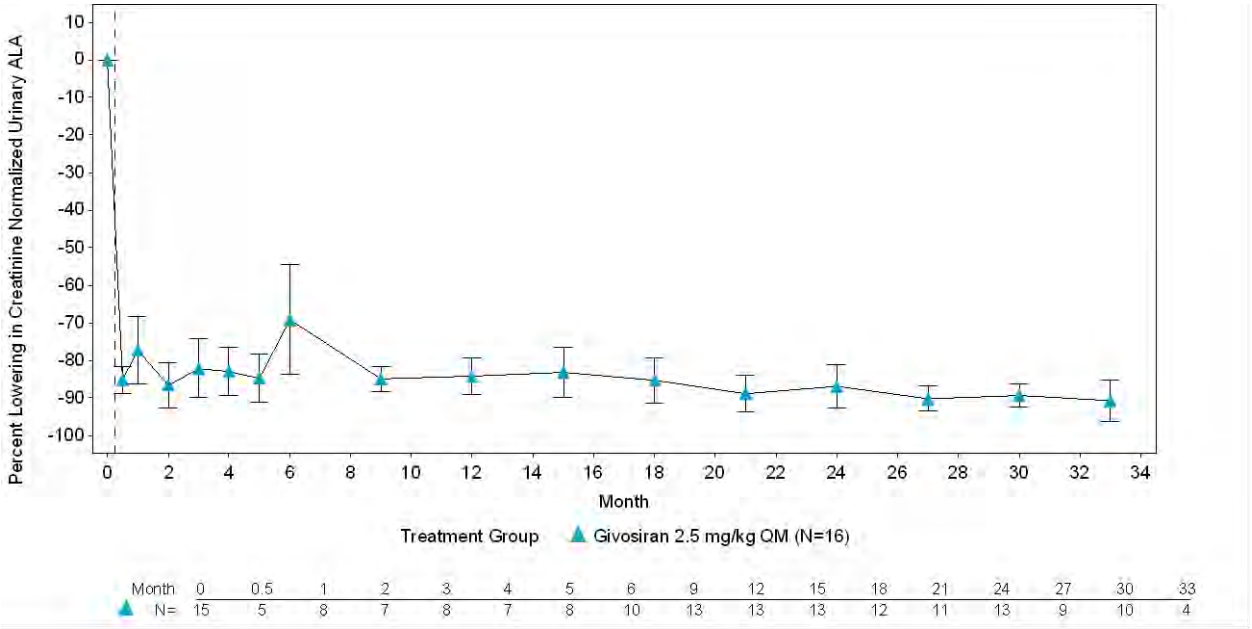
ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者では、ベースライン時の尿中 ALA 値の平均値は 18.8 mmol/mol CR であり（002 試験 CSR2、Table 11）、健常人の基準範囲上限（ULN：1.47 mmol/mol CR）の約 13 倍を示した。

尿中 ALA 値（002 試験 CSR2、Table 13）及びその低下率（図 2.7.6.3-2）から、ギボシラン投与後に尿中 ALA 値の平均値はベースラインから低下し、その低下が持続することが示された。Month 33 までの各時点での尿中 ALA 値の平均値はベースラインから大きく低下しており、Month 24 の尿中

ALA 値のベースラインからの平均低下率は 86.9%であった。Month 1 の尿中 ALA 値の中央値は ULN 未満であり、ギボシランの反復投与によって、Month 33 まで ULN 以下で持続した（002 試験 CSR2、Table 13）。

ポルフィリン症発作中のデータを含めたときの、尿中 ALA 値の平均値の低下及び尿中 ALA 値の平均低下率も、ポルフィリン症発作中のデータを除いた時と同様であることが示された（002 試験 CSR2、Table 14.2.1.2.1）。

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）



Abbreviations:　ALA=aminolevulinic acid; PD=pharmacodynamics; QM=once monthly; SE=standard error.

注：ポルフィリン症発作中のデータを除外した。

注：Month 0 から次の時点（Day 14）までの期間は先行試験の投与前観察期間を示す。点線は、先行試験のベースライン時と本治験の初回来院時との間に時間の隔たりがあることを示す。

注：ベースライン後の各来院時に 2.5 mg/kg QM を投与中であった被験者のデータを要約した。

Source:　Study 002 CSR2, Figure 2.

（3）　尿中 PBG 値及びその低下率

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 値の平均低下率の推移（ポルフィリン症発作中のデータを除く）を図 2.7.6.3-3 に示す。

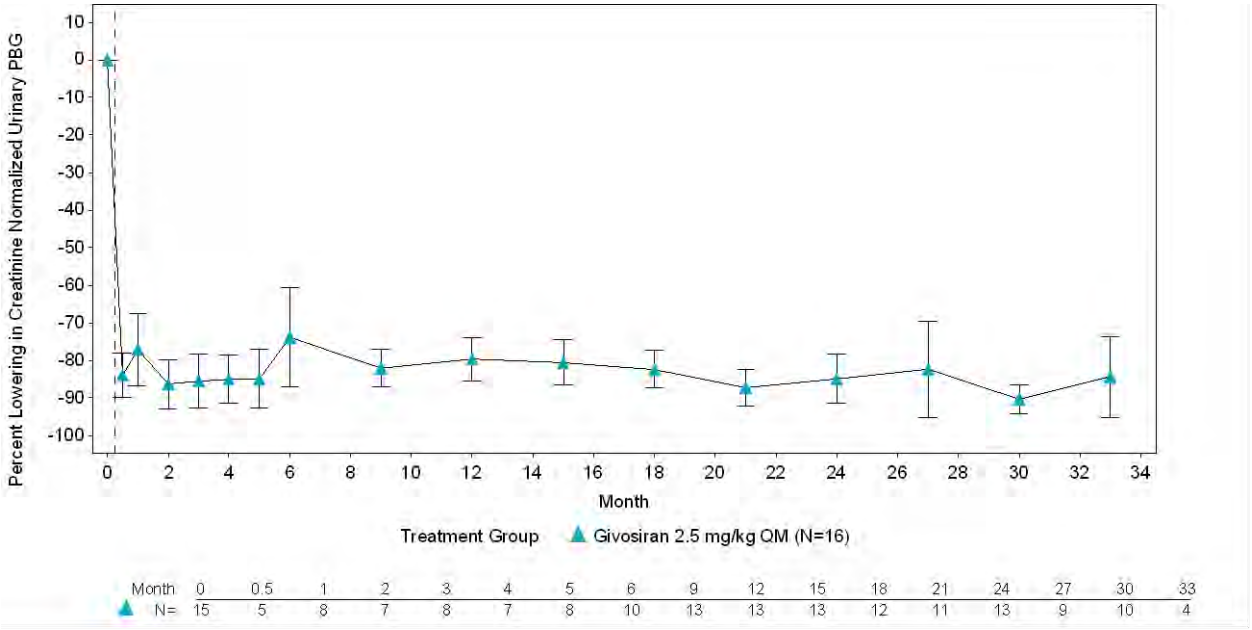
ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者では、ベースライン時の尿中 PBG 値の平均値は 48.4 mmol/mol CR であり（002 試験 CSR2、Table 11）、健常人の ULN（0.137 mmol/mol CR）の 300 倍を超える非常に高い値を示した。

尿中 PBG 値（002 試験 CSR2、Table 14）及びその低下率（図 2.7.6.3-3）から、ギボシラン投与後に尿中 PBG 値の平均値はベースラインから低下し、その低下が持続することが示された。Month 33

までの各時点で、尿中 PBG 値の平均値はベースラインから大きく低下しており、Month 24 の尿中 PBG 値のベースラインからの平均低下率は 84.9%であった。Day 14 以降の尿中 PBG 値の中央値は基準値周辺まで低下し、ギボシランの反復投与によってその低下が Month 33 まで持続した（002 試験 CSR2、Table 14）。

ポルフィリン症発作中のデータを含めたときの、尿中 PBG 値の平均値の低下及び尿中 PBG 値の平均低下率も、ポルフィリン症発作中のデータを除いたときと同様であることが示された（002 試験 CSR2、Table 14.2.1.2.1）。

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）



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

注：ポルフィリン症発作中のデータを除外した。

注：Month 0 から次の時点（Day 14）までの期間は先行試験の投与前観察期間を示す。点線は、先行試験のベースライン時と本治験の初回来院時の間に時間の隔たりがあることを示す。

注：ベースライン後の各来院時に 2.5 mg/kg QM を投与中であった被験者のデータを要約した。

Source:　Study 002 CSR2, Figure 3.

2.7.6.3.4.2　　臨床効果

（1）　ポルフィリン症発作

ポルフィリン症発作の AAR の変化

ギボシラン 2.5 mg/kg QM を長期投与（累積曝露期間 33.23 人年）することによって、複合発作の AAR の平均値は、先行試験の投与前観察期間から 97.3%減少した。複合発作を構成する各コンポーネントでも、AAR の平均値は先行試験の投与前観察期間から大きく減少し、入院を要した発作では 94.4%、緊急受診を要した発作では 97.5%、自宅でのヘミン IV 投与を要した発作では 99.4%減少した。

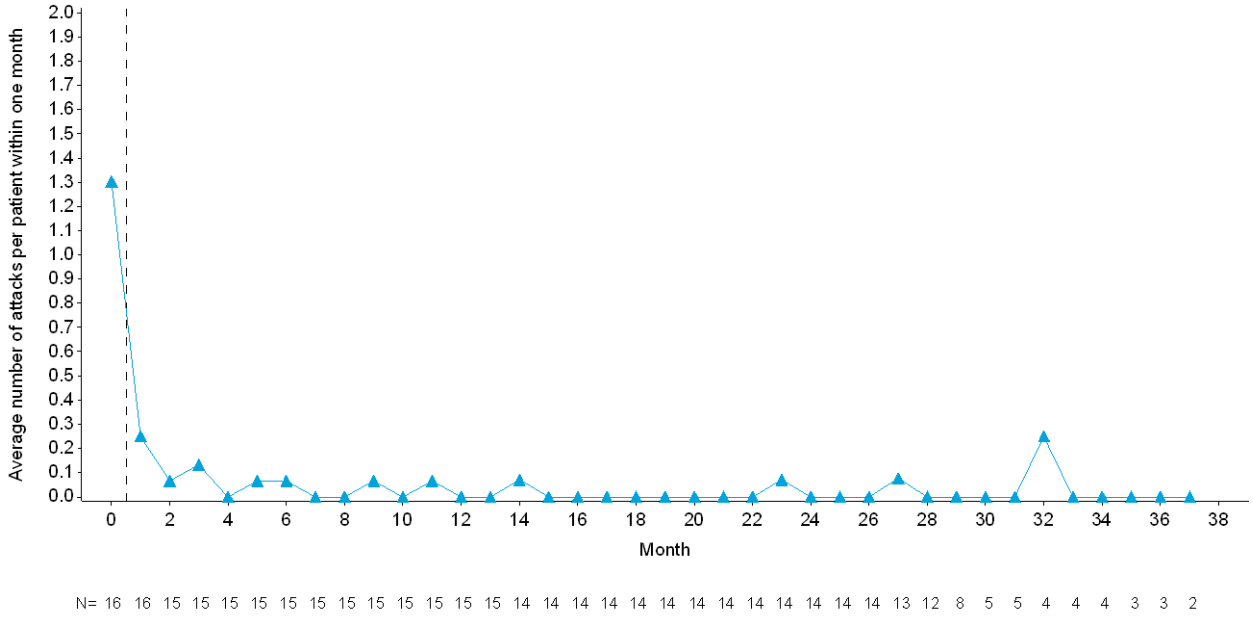
なお、本解析では、各発作に対して必要とした処置のうち最も強度の高い処置のみを収集しており、最も高い処置は入院、次いで緊急受診及び自宅でのヘミン IV 投与の順であった（002 試験 CSR2、Table 16）。ギボシラン投与期間中に複合発作の AAR が 0 回であった被験者は 7 例（43.8%）であった（002 試験 CSR2、Table 14.2.2.9）。

ギボシラン 2.5 mg/kg QM を長期投与することによって、非複合発作（自宅でのヘミン IV 投与を要しなかった発作）及びすべての発作（複合発作及び非複合発作）も、AAR の平均値は先行試験の投与前観察期間からそれぞれ 50.4%及び 92.1%減少した（002 試験 CSR2、Table 16）。

ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与期間の最初の 6 ヵ月間に、複合発作の AAR の平均値は先行試験の投与前観察期間から 93.0%減少した。その後の期間に、複合発作の AAR の平均値は先行試験の投与前観察期間から 98.6%減少した（002 試験 CSR2、Table 17）。

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を図 2.7.6.3-4 に示す。2.5 mg/kg QM 投与期間での 1 例当たりの 1 ヵ月平均複合発作発現回数は安定的に減少し、Month 37 までほとんど変動しなかった。

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）



Abbreviations: QM=once monthly.

注：Month 0 は先行試験の投与前観察期間の月平均値を示し、全発作回数を全期間（月）で除して推定値を算出した。Month 1 以降を、本治験でのギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与の初回投与時からの期間に基づいて分類し、全発作回数を該当月の評価対象被験者数で除して推定値を算出した。1 ヵ月を 28 日間として分類した。

注：点線は、先行試験のベースライン時と本治験の初回来院時との間に時間の隔たりがあることを示す。

Source: Study 002 CSR2, Figure 5.

ポルフィリン症発作の持続期間及び重症度

ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与期間中、8 例に 15 件の複合発作が発現した。複合発作の持続期間の中央値は 8 日間であった。治験実施計画書に規定した有害事象の重症度基準に基づき、治験責任医師が複合発作の重症度を評価した結果、2.5 mg/kg QM 投与期間中に発現した複合発作の大部分が軽度又は中等度であり、重度の複合発作は 1 件のみであった（002 試験 CSR2、Table 14.2.3.1.2）。

（2） ヘミン投与

ギボシラン 2.5 mg/kg QM を長期投与（累積曝露期間 33.23 人年）することによって、ヘミンの年換算投与回数の平均値は、先行試験の投与前観察期間から 96.5%減少した（002 試験 CSR2、Table 18）。

（3） 生活の質

EQ-5D-5L

ギボシラン（用量を問わない）を長期投与された被験者では、Month 24 での Euro Quality of Life Visual Analog Scale（EQ VAS）の平均スコアがベースラインと比較して 15.5 ポイント増加した（高スコアほど高い健康状態を示す）（002 試験 CSR2、Table 19）。がん、関節リウマチ、クローン病及び慢性閉塞性肺疾患などの他の慢性疾患に関する公表文献[3, 4, 5, 6]では、臨床的に意味のある最小変化量（MCID）を 3～8 ポイントとしており、本治験での EQ VAS スコアの変化量はこの MCID を超えた。

EQ-5D-5L の健康関連項目では、Month 24 の投与後の評価で普段の活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込みの各項目で問題を報告した被験者の割合はベースライン時よりも低かった（002 試験 CSR2、Table 14.2.6.1.1）。

疼痛評価

本治験では BPI を用いて疼痛の重症度を評価したが、ベースライン（先行試験の投与前観察期間）の疼痛の重症度評価には、異なる質問票（Porphyria Attack Symptom Inventory Form 及び Screening Porphyria Questionnaire）を用いた。そのため、本治験の疼痛の重症度の結果をベースラインと直接比較することはできなかったものの、疼痛の平均重症度スコアは、ベースラインで 3.19、本治験の投与期間で 2.10 であり、本治験の投与期間中に疼痛の平均重症度スコアが低下（改善）した（002 試験 CSR2、Table 14.2.5.2）。

2.7.6.3.5 薬物動態の結果

本治験では、PK 解析用の検体をスパースサンプリングで採取し、ギボシラン長期投与時の PK を評価した。

先行試験では、ギボシラン投与後約 2 時間で最高血漿中濃度の実測値（C_{max}）に達することが示された。そのため、本治験では、投与 2 時間後のギボシラン濃度を C_{max} とみなした。

ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者では、ギボシランの C_{max} の平均値は、Day 1 から Month 24 までの各来院時で同程度であったことから、反復投与によってギボシランが蓄積しないことが示された（002 試験 CSR2、Table 20）。

2.7.6.3.6　抗薬物抗体の結果

ギボシランを 1 回以上投与された 16 例のうち、本治験期間中に ADA 陽性となった被験者は認められず、治療下で ADA の発現は誘導されなかったことが示された。先行試験のベースライン時に ADA 陽性の被験者は 16 例中 1 例（6.3%）であり、本被験者での治験期間中の ADA 抗体価の上昇は 4 倍未満であったため、治療下でブーストされた ADA ではないと判断された。

ADA 陽性被験者の血漿中ギボシラン濃度及び ALA 値の低下率は、いずれも ADA 陰性被験者の値の範囲内であったことから、ADA の存在はギボシランの PK 及び PD に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.6.3.7　安全性の結果

2.7.6.3.7.1　曝露状況

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の治験薬の曝露状況の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

データカットオフ日時点で、ギボシラン（用量を問わない）の曝露期間の中央値は約 31 ヵ月、累積曝露期間は 37.25 人年、ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者の累積曝露期間は 33.49 人年であった。プラセボ／ギボシラン群及びギボシラン／ギボシラン群のいずれでも、大部分の被験者に対してギボシランを 30 ヵ月以上投与した。

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）

	Placebo/ Givosiran (N=4)	Givosiran/ Givosiran (N=12)	Total Givosiran (N=16)	2.5 mg/kg QM[a] (N=16)
Total duration of study drug exposure (months)[b]				
Median	30.37	30.63	30.63	25.67
Min, Max	28.3, 30.9	2.1, 35.5	2.1, 35.5	2.1, 33.2
Cumulative study drug exposure (person-years)[b]	9.99	27.26	37.25	33.49
Number (%) of patients on study drug for:				
≥1 day	4 (100)	12 (100)	16 (100)	16 (100)
≥6 months	4 (100)	11 (91.7)	15 (93.8)	15 (93.8)
≥12 months	4 (100)	11 (91.7)	15 (93.8)	15 (93.8)
≥18 months	4 (100)	10 (83.3)	14 (87.5)	14 (87.5)
≥24 months	4 (100)	9 (75.0)	13 (81.3)	13 (81.3)
≥30 months	2 (50.0)	7 (58.3)	9 (56.3)	4 (25.0)

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）（続き）

	Placebo/ Givosiran (N=4)	Givosiran/ Givosiran (N=12)	Total Givosiran (N=16)	2.5 mg/kg QM[a] (N=16)
Total number (%) of patients who received at least:				
4 doses	4 (100)	11 (91.7)	15 (93.8)	15 (93.8)
13 doses	4 (100)	10 (83.3)	14 (87.5)	14 (87.5)
19 doses	4 (100)	10 (83.3)	14 (87.5)	14 (87.5)
25 doses	4 (100)	10 (83.3)	14 (87.5)	13 (81.3)
28 doses	3 (75.0)	8 (66.7)	11 (68.8)	5 (31.3)
31 doses	2 (50.0)	4 (33.3)	6 (37.5)	4 (25.0)
34 doses	0	2 (16.7)	2 (12.5)	2 (12.5)
Number (%) of patients with no missing doses	3 (75)	9 (75)	12 (75)	12 (75)
Total number of doses received				
Median	30.0	29.0	29.0	26.5
Min, Max	27, 31	1, 34	1, 34	1, 34
Cumulative number of doses received	118	312	430	405
Total drug exposure (mg)				
Median	6789.83	4736.97	5299.11	4614.58
Min, Max	5289.2, 10293.9	175.0, 8161.4	175.0, 10293.9	175.0, 8161.4

Abbreviations:　Max=maximum; Min=minimum; QM=once monthly.

注：「先行試験の投与群／本治験で投与された治験薬」で示す。

a) 申請予定用量である 2.5 mg/kg QM の曝露のみを含めた。

b) 被験者ごとの曝露期間（日）を、「治験終了日、データカットオフ日又はギボシラン最終投与後 84 日目のうち最も早い日－ギボシラン初回投与日（投与期間全体の場合は用量を問わないギボシランの初回投与日、ギボシラン 2.5 mg/kg QC 投与期間の場合はギボシラン 2.5 mg/kg の初回投与日）＋1」の計算式で算出した。曝露期間（月）を、「曝露期間（日）/30.44」の計算式で算出した。累積曝露期間（人年）を、「各被験者の曝露期間（日）の総和/365.25」の計算式で算出した。

Source:　Study 002 CSR2, Table 12.

2.7.6.3.7.2　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て解析した結果を示す（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

有害事象の概要を先行試験の投与群別に表 2.7.6.3-2 に示す。16 例すべてに有害事象及び治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）が報告された。有害事象の多くは、重症度が軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 7 例（43.8%）に報告された。重篤な有害事象は 6 例（37.5%）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 5 例（31.3%）に報告された。治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）のうち、1 件の事象（アナフィラキシー反応）が治験薬の投与中止及び治験中止に至った。その他に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。本治験中に死亡した被験者はいなかった。

本治験のギボシラン開始用量が 5.0 mg/kg であった被験者と 2.5 mg/kg であった被験者との間に、有害事象の用量依存的な傾向はみられなかった。

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）

Category	Number of patients (%)		
	Placebo/ Givosiran (N=4)	Givosiran/ Givosiran (N=12)	Total Givosiran (N=16)
有害事象	4 (100)	12 (100)	16 (100)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	4 (100)	12 (100)	16 (100)
重度の有害事象	3 (75.0)	4 (33.3)	7 (43.8)
治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）[a]	3 (75.0)	4 (33.3)	7 (43.8)
重篤な有害事象	1 (25.0)	5 (41.7)	6 (37.5)
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）[a]	1 (25.0)	4 (33.3)	5 (31.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (8.3)	1 (6.3)
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 (8.3)	1 (6.3)
治験中止に至った有害事象	0	1 (8.3)	1 (6.3)
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	1 (8.3)	1 (6.3)
死亡	0	0	0

注：「先行試験の投与群／本治験で投与された治験薬」で示す。

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：ギボシランの初回投与日／時刻から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

注：重症度が重度であった又は重症度が評価されなかった有害事象を重度の有害事象とした。

a) 治験責任医師が治験薬と「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 002 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.1.1 R.

（2） 比較的よくみられる有害事象

SOC 及び PT 別のすべての有害事象を先行試験の投与群別に表 2.7.6.3-4 に示す。25%（4 例）以上の被験者に認められた有害事象は、腹痛及び上咽頭炎（各 8 例［50.0%］）、疲労、注射部位紅斑及び悪心（各 7 例［43.8%］）、頭痛及び筋肉痛（各 5 例［31.3%］）、並びに下痢、注射部位そう痒感及び国際標準比増加（各 4 例［25.0%］）であった。

本治験のギボシラン開始用量が 5.0 mg/kg であった被験者と 2.5 mg/kg であった被験者との間に、有害事象の発現傾向の違いは認められなかった。

（3） 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）を先行試験の投与群別に表 2.7.6.3-5 に示す。16 例すべてに治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）が報告された。4 例（25%）以上の被験者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）は、腹痛、悪心及び注射部位紅斑（各 7 例［43.8%］）、並びに下痢、注射部位そう痒感及び国際標準比増加（各 4 例［25.0%］）であった。

（4） 死亡

本治験で、死亡は報告されていない。

（5） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を先行試験の投与群別に表 2.7.6.3-3 に示す。6 例（37.5%）に重篤な有害事象が報告された。1 例に重度かつ重篤なアナフィラキシー反応が認められ、治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。本事象によって、被験者は治験薬の投与を中止し、治験を中止した。

ギボシラン開始用量が 5.0 mg/kg であった被験者が少なかったため、解釈に限界があるものの、本治験のギボシラン開始用量が 5.0 mg/kg であった被験者と 2.5 mg/kg であった被験者との間に、重篤な有害事象の用量依存的な傾向はみられなかった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-6 に示す。また、詳細な叙述については 002 試験 CSR2、14.3.3 項を参照のこと。

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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran (N=4)	Givosiran/Givosiran (N=12)	Total (N=16)
重篤な有害事象	1 (25.0)	5 (41.7)	6 (37.5)
胃腸障害	0	1 (8.3)	1 (6.3)
腹痛	0	1 (8.3)	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (8.3)	1 (6.3)
発熱	0	1 (8.3)	1 (6.3)
免疫系障害	0	1 (8.3)	1 (6.3)
アナフィラキシー反応	0	1 (8.3)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	0	3 (25.0)	3 (18.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (8.3)	1 (6.3)
気道感染	0	1 (8.3)	1 (6.3)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (8.3)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)	1 (6.3)
滑膜炎	0	1 (8.3)	1 (6.3)
精神障害	0	1 (8.3)	1 (6.3)
精神状態変化	0	1 (8.3)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)	1 (6.3)
呼吸困難	0	1 (8.3)	1 (6.3)
血管障害	1 (25.0)	0	1 (6.3)
深部静脈血栓症	1 (25.0)	0	1 (6.3)

注：「先行試験の投与群／本治験で投与された治験薬」で示す。

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。

Source:　Study 002 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.2.2 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

1 例が重度かつ重篤なアナフィラキシー反応を発現し、治験薬の投与を中止し、治験を中止した。治験責任医師によって本事象は治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。本事象以外に、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）　注射部位反応

注射部位反応（ISR）は 7 例（43.8%）に認められた。ギボシラン投与回数は合計 430 回であり、このうち 26 回（6.0%）で ISR が報告された。2 例以上に認められた ISR の徴候及び症状は、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位発疹及び注射部位腫脹であった。すべての ISR の重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止及び治験中止に至らなかった。1 例に治験薬の投与中断に至

った ISR が 2 回認められた。2 回目（Day 332）に発現した注射部位紅斑はリコール現象を伴うものであった（すなわち、前回の注射部位にみられた反応が、その後の治験薬投与時にも認められた）。本被験者には治験薬の明らかな効果が認められなかったため、治験薬の投与を中止し、その後治験を中止した。

3） アナフィラキシー反応

1 例に重度かつ重篤なアナフィラキシー反応が認められ、治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。本事象は、本治験でギボシラン 2.5 mg/kg の初回投与後約 2～3 分で発現した。先行試験では、本被験者はギボシラン 5.0 mg/kg Q3M を合計 2 回投与された。本事象によって、被験者は治験薬の投与を中止し、治験を中止した。エピネフリン、IV 輸液、ステロイド剤及び抗ヒスタミン剤を投与され、本事象は消失した。Day 1 の投与後約 1.5 時間の血清総トリプターゼは 12 µg/L（基準範囲：<11.7 µg/L）であった。Day 9 では、α ガラクトースに対する抗免疫グロブリン（Ig）E 抗体及びラテックスに対する抗 IgE 抗体はいずれも陰性であり、血清総トリプターゼは 2.3 µg/L と基準範囲内であった。また、ADA は陰性であった。

4） 肝障害

SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象は 6 例（37.5%）に認められ、すべて SOC「臨床検査」に該当する有害事象であった。いずれの事象も非重篤であった。抗凝固剤投与中の 1 例に重症度が重度の国際標準比増加が認められた。他の事象はすべて軽度であった。すべての事象は一過性の発現であり、ギボシランの投与を継続したまま消失した。

データカットオフ日後、1 例で、重篤な腹痛の発現中に非重篤な肝酵素上昇（ALT が 4.2 × ULN、AST が 4.3 × ULN）が認められた。重篤な腹痛は、重症度が中等度であり、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。肝酵素上昇は、重症度が中等度であり、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。本事象は最近被験者が摂取したハーブサプリメントとアルコール摂取量の増加に関連すると考えられた。

5） 膵炎

3 例（18.8%）に一過性のリパーゼ増加が認められ、いずれも SOC「臨床検査」に該当する有害事象であった。膵炎の徴候及び症状の報告はなかった。これらの事象はいずれも重症度が中等度であり、ギボシランの投与を継続したまま消失し、治験薬の投与中止には至らなかった。

6） 腎障害

SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は 5 例（31.3%）に認められた。いずれの事象も、非重篤かつ軽度又は中等度であり、治験薬の投与中断及び投与中止には至らなかった。

SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象のうち、腎機能障害が 2 例に認められた。2 例とも長期にわたる腎機能障害及び高血圧の病歴を有しており、組入れ時にグレード 3b の慢性腎臓病に相当する推算糸球体濾過量（eGFR）の異常低値（30～44 mL/min/1.73 m^2）が認められていた。

7） 悪性腫瘍

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。

2.7.6.3.7.3 臨床検査

（1） 肝機能検査値

9 例（56.3%）に ULN 超の ALT 又は AST の増加が認められた。1 例で、運動後に AST 上昇（3.1 × ULN）が認められた。これらの増加はギボシランの投与を継続したまま消失した。Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

（2） 腎機能検査値

ギボシラン投与中に CR 及び eGFR の変動が認められたが、これらの変動幅はおおむね小さかった。

（3） 血清リパーゼ

スクリーニング時にリパーゼ高値（1.2 × ULN）を示した 1 例で、本治験期間中に慢性的なリパーゼ増加（1.4～2.7 × ULN）が認められた。本被験者に膵炎の徴候及び症状の報告はなかった。

4 例に、間欠性の軽度のリパーゼ増加（≦2 × ULN）が認められたが、膵炎の徴候及び症状を伴わなかった。

（4） 凝固検査値

本治験期間中に国際標準比の増加が認められたが、治験薬の投与中止又は治験中止には至らなかった。

（5） その他の臨床検査値

被験者の大部分で血液学的検査値及び生化学的検査値に顕著な変動は認められなかった。

2.7.6.3.7.4 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認められなかった。

2.7.6.3.8 結論

AIP 患者を対象としたギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与で、良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。ギボシランの長期投与でその効果は長期にわたり継続し、ALA 値及び PBG 値が大きくかつ持続的に低下し、ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミン投与回数の減少など臨床効果に関する指標の改善がみられ、QoL に良好な影響が認められた。さらに、本治験ですべての被験者が 24 ヵ月以上ギボシランを投与された結果から、安全性プロファイルは許容可能であり一貫していることが示された。

2.7.6.3.9 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. Gatz D, Smith L. The Standard Error of a Weighted Mean Concentration - I. Bootstrapping vs Other Methods. Atmospheric Environment. 1995;29(11):1185-93.

3. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(9):1032-41.

4. Dritsaki M, Petrou S, Williams M, Lamb SE. An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):20.

5. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

6. Zanini A, Aiello M, Adamo D, Casale S, Cherubino F, Della Patrona S, et al. Estimation of minimal clinically important difference in EQ-5D visual analog scale score after pulmonary rehabilitation in subjects with COPD. Respir Care. 2015;60(1):88-95.

2.7.6.3.10 付録

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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
有害事象	4 (100.0)/[138]	12 (100.0)/[286]	16 (100.0)/[424]
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
好中球増加症	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
心臓障害	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
動悸	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
耳および迷路障害	0	3 (25.0)/[3]	3 (18.8)/[3]
耳垢栓塞	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
耳出血	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
耳鳴	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
眼障害	1 (25.0)/[6]	0	1 (6.3)/[6]
結膜出血	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
眼痛	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
眼そう痒症	1 (25.0)/[2]	0	1 (6.3)/[2]
眼瞼浮腫	1 (25.0)/[2]	0	1 (6.3)/[2]
胃腸障害	2 (50.0)/[11]	10 (83.3)/[59]	12 (75.0)/[70]
腹痛	1 (25.0)/[3]	7 (58.3)/[17]	8 (50.0)/[20]
下腹部痛	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
上腹部痛	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[3]
便秘	0	2 (16.7)/[3]	2 (12.5)/[3]
下痢	2 (50.0)/[2]	2 (16.7)/[5]	4 (25.0)/[7]
消化不良	0	1 (8.3)/[3]	1 (6.3)/[3]
悪心	1 (25.0)/[3]	6 (50.0)/[20]	7 (43.8)/[23]
口内炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
生歯	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
嘔吐	0	3 (25.0)/[8]	3 (18.8)/[8]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (100.0)/[31]	10 (83.3)/[56]	14 (87.5)/[87]
無力症	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
胸痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
悪寒	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
不快感	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
顔面痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
疲労	1 (25.0)/[2]	6 (50.0)/[9]	7 (43.8)/[11]
注射部位内出血	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
注射部位変色	1 (25.0)/[7]	0	1 (6.3)/[7]
注射部位紅斑	4 (100.0)/[9]	3 (25.0)/[20]	7 (43.8)/[29]
注射部位疼痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
注射部位そう痒感	2 (50.0)/[2]	2 (16.7)/[9]	4 (25.0)/[11]
注射部位発疹	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[4]	2 (12.5)/[5]
注射部位反応	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
注射部位腫脹	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[5]	2 (12.5)/[6]
注射部位蕁麻疹	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
倦怠感	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
末梢性浮腫	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
疼痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
末梢腫脹	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
発熱	1 (25.0)/[3]	1 (8.3)/[2]	2 (12.5)/[5]
免疫系障害	2 (50.0)/[7]	2 (16.7)/[2]	4 (25.0)/[9]
動物アレルギー	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
アナフィラキシー反応	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
薬物過敏症	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
食物アレルギー	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
過敏症	1 (25.0)/[3]	0	1 (6.3)/[3]
口腔アレルギー症候群	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
季節性アレルギー	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
感染症および寄生虫症	3 (75.0)/[13]	9 (75.0)/[30]	12 (75.0)/[43]
気管支炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
結膜炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
耳感染	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
毛包炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
真菌感染	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
胃腸炎	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[3]
ウイルス性胃腸炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
インフルエンザ	1 (25.0)/[2]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[4]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
上咽頭炎	2 (50.0)/[3]	6 (50.0)/[13]	8 (50.0)/[16]
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
気道感染	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
副鼻腔炎	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
細菌性副鼻腔炎	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
皮膚感染	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
上気道感染	1 (25.0)/[2]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[3]
尿路感染	0	1 (8.3)/[2]	1 (6.3)/[2]
水痘	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
ウイルス感染	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)/[2]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[4]
節足動物刺傷	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
上腕骨骨折	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
肋骨骨折	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
有毒性刺傷	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
臨床検査	3 (75.0)/[10]	7 (58.3)/[31]	10 (62.5)/[41]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (16.7)/[4]	2 (12.5)/[4]
尿中アルブミン陽性	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
抗凝固薬濃度治療量以下	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (16.7)/[5]	2 (12.5)/[5]
抱合ビリルビン増加	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
血中ビリルビン増加	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
血中クレアチニン増加	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
血中ナトリウム減少	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
二酸化炭素増加	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
尿中クレアチニン増加	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
糸球体濾過率減少	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[4]	3 (18.8)/[5]
国際標準比増加	3 (75.0)/[4]	1 (8.3)/[1]	4 (25.0)/[5]
リパーゼ増加	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[3]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
肝機能検査値上昇	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
プロトロンビン量増加	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
尿量減少	0	1 (8.3)/[3]	1 (6.3)/[3]
代謝および栄養障害	0	4 (33.3)/[15]	4 (25.0)/[15]
食欲減退	0	3 (25.0)/[14]	3 (18.8)/[14]
２型糖尿病	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
筋骨格系および結合組織障害	2 (50.0)/[6]	6 (50.0)/[22]	8 (50.0)/[28]
関節痛	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[3]
背部痛	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[6]	3 (18.8)/[7]
側腹部痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
筋痙縮	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
筋骨格系胸痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
筋肉痛	2 (50.0)/[2]	3 (25.0)/[4]	5 (31.3)/[6]
頚部痛	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
四肢痛	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[3]	3 (18.8)/[4]
顎痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
滑膜炎	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
腱炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
神経系障害	2 (50.0)/[5]	9 (75.0)/[29]	11 (68.8)/[34]
浮動性めまい	0	1 (8.3)/[2]	1 (6.3)/[2]
異常感覚	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
頭痛	0	5 (41.7)/[16]	5 (31.3)/[16]
感覚鈍麻	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
片頭痛	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[8]	3 (18.8)/[9]
錯感覚	1 (25.0)/[2]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[4]
振戦	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
精神障害	0	4 (33.3)/[5]	4 (25.0)/[5]
不安	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
不眠症	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
精神状態変化	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
パニック発作	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
腎および尿路障害	2 (50.0)/[3]	1 (8.3)/[1]	3 (18.8)/[4]
頻尿	2 (50.0)/[2]	0	2 (12.5)/[2]
腎機能障害	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
生殖系および乳房障害	2 (50.0)/[18]	2 (16.7)/[3]	4 (25.0)/[21]
月経困難症	2 (50.0)/[3]	1 (8.3)/[1]	3 (18.8)/[4]
月経過多	1 (25.0)/[14]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[15]
不正子宮出血	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
希発月経	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)/[12]	6 (50.0)/[11]	7 (43.8)/[23]
アレルギー性気管支炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
喘息	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
咳嗽	0	2 (16.7)/[3]	2 (12.5)/[3]
呼吸困難	0	3 (25.0)/[4]	3 (18.8)/[4]
鼻出血	1 (25.0)/[6]	0	1 (6.3)/[6]
口腔咽頭痛	1 (25.0)/[3]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[5]
咽頭紅斑	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
咽喉刺激感	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)/[10]	3 (25.0)/[12]	5 (31.3)/[22]
ざ瘡	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
脱毛症	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
血管浮腫	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
紅斑	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
手掌紅斑	0	1 (8.3)/[3]	1 (6.3)/[3]
そう痒症	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[2]	2 (12.5)/[3]
全身性そう痒症	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
発疹	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[3]	3 (18.8)/[4]
皮膚潰瘍	1 (25.0)/[2]	0	1 (6.3)/[2]
蕁麻疹	2 (50.0)/[3]	0	2 (12.5)/[3]
血管障害	1 (25.0)/[3]	3 (25.0)/[4]	4 (25.0)/[7]
深部静脈血栓症	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
高血圧	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[3]	3 (18.8)/[4]
低血圧	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
表在静脈隆起	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]

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）（続き）

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

a)「先行試験の投与群／本治験で投与された治験薬」で示す。

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 21.0 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：ギボシランの初回投与日／時刻から最終投与後 28 日目までに発現又は重症度が悪化した有害事象を示す。

Source: Study 002 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.2.1 J.

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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）	4 (100.0)/[83]	12 (100.0)/[186]	16 (100.0)/[269]
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
好中球増加症	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
耳および迷路障害	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
耳鳴	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
眼障害	1 (25.0)/[5]	0	1 (6.3)/[5]
結膜出血	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
眼痛	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
眼そう痒症	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
眼瞼浮腫	1 (25.0)/[2]	0	1 (6.3)/[2]
胃腸障害	2 (50.0)/[6]	10 (83.3)/[40]	12 (75.0)/[46]
腹痛	1 (25.0)/[1]	6 (50.0)/[10]	7 (43.8)/[11]
下腹部痛	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
便秘	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
下痢	2 (50.0)/[2]	2 (16.7)/[4]	4 (25.0)/[6]
消化不良	0	1 (8.3)/[2]	1 (6.3)/[2]
悪心	1 (25.0)/[2]	6 (50.0)/[17]	7 (43.8)/[19]
嘔吐	0	3 (25.0)/[5]	3 (18.8)/[5]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (100.0)/[26]	7 (58.3)/[45]	11 (68.8)/[71]
無力症	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
胸痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
不快感	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
疲労	0	2 (16.7)/[3]	2 (12.5)/[3]
注射部位変色	1 (25.0)/[7]	0	1 (6.3)/[7]
注射部位紅斑	4 (100.0)/[9]	3 (25.0)/[20]	7 (43.8)/[29]
注射部位疼痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
注射部位そう痒感	2 (50.0)/[2]	2 (16.7)/[9]	4 (25.0)/[11]
注射部位発疹	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[4]	2 (12.5)/[5]
注射部位反応	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
注射部位腫脹	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[5]	2 (12.5)/[6]
注射部位蕁麻疹	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
末梢腫脹	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
発熱	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[2]	2 (12.5)/[3]
免疫系障害	1 (25.0)/[3]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[4]
アナフィラキシー反応	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
過敏症	1 (25.0)/[3]	0	1 (6.3)/[3]
感染症および寄生虫症	3 (75.0)/[7]	3 (25.0)/[5]	6 (37.5)/[12]
気管支炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
結膜炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
毛包炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
胃腸炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
インフルエンザ	1 (25.0)/[2]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[3]
上咽頭炎	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
気道感染	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
皮膚感染	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
臨床検査	3 (75.0)/[9]	6 (50.0)/[27]	9 (56.3)/[36]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (16.7)/[4]	2 (12.5)/[4]
抗凝固薬濃度治療量以下	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (16.7)/[5]	2 (12.5)/[5]
抱合ビリルビン増加	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
血中ビリルビン増加	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
血中クレアチニン増加	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
血中ナトリウム減少	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
尿中クレアチニン増加	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
糸球体濾過率減少	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[4]	3 (18.8)/[5]
国際標準比増加	3 (75.0)/[4]	1 (8.3)/[1]	4 (25.0)/[5]
リパーゼ増加	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[2]	3 (18.8)/[3]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
肝機能検査値上昇	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
プロトロンビン量増加	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
代謝および栄養障害	0	3 (25.0)/[8]	3 (18.8)/[8]
食欲減退	0	3 (25.0)/[8]	3 (18.8)/[8]
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)/[1]	5 (41.7)/[8]	6 (37.5)/[9]
関節痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
側腹部痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
筋痙縮	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
筋肉痛	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
四肢痛	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
顎痛	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
腱炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
神経系障害	1 (25.0)/[1]	8 (66.7)/[25]	9 (56.3)/[26]
浮動性めまい	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
頭痛	0	3 (25.0)/[14]	3 (18.8)/[14]
片頭痛	1 (25.0)/[1]	2 (16.7)/[7]	3 (18.8)/[8]
錯感覚	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
振戦	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
精神障害	0	3 (25.0)/[3]	3 (18.8)/[3]
不安	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
精神状態変化	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
パニック発作	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
腎および尿路障害	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
腎機能障害	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
生殖系および乳房障害	2 (50.0)/[4]	1 (8.3)/[2]	3 (18.8)/[6]
月経困難症	2 (50.0)/[3]	0	2 (12.5)/[3]
月経過多	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
希発月経	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)/[10]	3 (25.0)/[7]	4 (25.0)/[17]
アレルギー性気管支炎	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
喘息	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
咳嗽	0	2 (16.7)/[2]	2 (12.5)/[2]
呼吸困難	0	2 (16.7)/[3]	2 (12.5)/[3]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran[a] (N=4)	Givosiran/Givosiran[a] (N=12)	Total (N=16)
鼻出血	1 (25.0)/[6]	0	1 (6.3)/[6]
口腔咽頭痛	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
咽頭紅斑	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
咽喉刺激感	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)/[8]	3 (25.0)/[11]	5 (31.3)/[19]
ざ瘡	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
脱毛症	0	1 (8.3)/[1]	1 (6.3)/[1]
血管浮腫	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
紅斑	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
手掌紅斑	0	1 (8.3)/[3]	1 (6.3)/[3]
そう痒症	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[2]	2 (12.5)/[3]
全身性そう痒症	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[1]	2 (12.5)/[2]
発疹	0	1 (8.3)/[2]	1 (6.3)/[2]
皮膚潰瘍	1 (25.0)/[2]	0	1 (6.3)/[2]
蕁麻疹	2 (50.0)/[2]	0	2 (12.5)/[2]
血管障害	1 (25.0)/[1]	1 (8.3)/[2]	2 (12.5)/[3]
深部静脈血栓症	1 (25.0)/[1]	0	1 (6.3)/[1]
高血圧	0	1 (8.3)/[2]	1 (6.3)/[2]

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

a)　「先行試験の投与群／本治験で投与された治験薬」で示す。

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：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。

注：有害事象を MedDRA version 21.0 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：ギボシランの初回投与日／時刻から最終投与後 28 日目までに発現又は重症度が悪化した有害事象を示す。

Source:　Study 002 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.6.1 RJ.

表 2.7.6.3-6　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

Patient/ Sex/Age/ Race	Adverse Event [Preferred Term] (System Organ Class)	Treatment Emergent (Yes/No)	Most Recent Givosiran Dose (mg/kg)	Start Date/ Study Day	Stop Date/ Study Day	Onset Time Postdose (Days)	Dura-tion (Days)	Severity/ SAE	Relationship to Study Drug	Action Taken With Study Treatment	Treat-ment Required	Led to Study Discon-ti-nuation	Outcome
Parent Study Treatment Group: Givosiran Current Study Initial Dose: Givosiran 2.5 mg/kg Monthly													
[redacted]/ [redacted]/2[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	ANAPHYLAXIS REACTION [アナフィラキシー反応] (免疫系障害)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 1	20[redacted]/ 28	1	28	SEVERE /Y	DEFINITELY RELATED	Drug Withdrawn	Yes	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]/ [redacted]/4[redacted] [redacted]	PYREXIA DUE TO POSSIBLE PORTACATH INFECTION AND CHLAMYDIA BRONCHITIS [発熱] (一般・全身障害および投与部位の状態)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 442	20[redacted]/ 448	1	7	SEVERE /Y	UNLIKELY RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved

表 2.7.6.3-6　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

Patient/ Sex/Age/ Race	Adverse Event [Preferred Term] (System Organ Class)	Treatment Emergent (Yes/No)	Most Recent Givosiran Dose (mg/kg)	Start Date/ Study Day	Stop Date/ Study Day	Onset Time Postdose (Days)	Dura-tion (Days)	Severity/ SAE	Relationship to Study Drug	Action Taken With Study Treatment	Treat-ment Required	Led to Study Discon-ti-nuation	Outcome
[redacted]/ [redacted]/4[redacted]/ [redacted] （再掲）	PYREXIA DUE TO SUSPECTED PORTACATH INFECTION [発熱] (一般・全身障害および投与部位の状態)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 472	201[redacted]/ 477	31	6	MODERATE /Y	UNLIKELY RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved
	DYSPNEA [呼吸困難] (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 539	20[redacted]/ 541	1	3	SEVERE /Y	UNLIKELY RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved
	C. DIFFICILE COLITIS [クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎] (感染症および寄生虫症)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 581	20[redacted]/ 584	11	4	MODERATE /Y	UNLIKELY RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved

表 2.7.6.3-6　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

Patient/ Sex/Age/ Race	Adverse Event [Preferred Term] (System Organ Class)	Treatment Emergent (Yes/No)	Most Recent Givosiran Dose (mg/kg)	Start Date/ Study Day	Stop Date/ Study Day	Onset Time Postdose (Days)	Dura-tion (Days)	Severity/ SAE	Relationship to Study Drug	Action Taken With Study Treatment	Treat-ment Required	Led to Study Discon-ti-nuation	Outcome
[redacted]/ [redacted]/4[redacted]/ [redacted]	ALTERED MENTAL STATUS POSSIBLY SECONDARY TO GLUCOCORTICOID TOXICITY (SX: VISUAL FLASHES, HALLUCINATION (SEEING BLACK SPOTS), BRAIN FOG, LOSS OF SENSORY FXN, DISORGANIZED SPEECH, TINGLING, LEG SHAKING [精神状態変化] (精神障害)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 222	20[redacted]/ 262	11	41	SEVERE /Y	UNLIKELY RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved

表 2.7.6.3-6　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

Patient/ Sex/Age/ Race	Adverse Event [Preferred Term] (System Organ Class)	Treatment Emergent (Yes/No)	Most Recent Givosiran Dose (mg/kg)	Start Date/ Study Day	Stop Date/ Study Day	Onset Time Postdose (Days)	Dura-tion (Days)	Severity/ SAE	Relationship to Study Drug	Action Taken With Study Treatment	Treat-ment Required	Led to Study Discon-ti-nuation	Outcome
[redacted]/ [redacted]/4[redacted]/ [redacted] （再掲）	ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS [細菌性副鼻腔炎] (感染症および寄生虫症)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 396	20[redacted]/ 428	10	33	SEVERE /Y	NOT RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved
Parent Study Treatment Group: Givosiran Current Study Initial Dose: Givosiran 5 mg/kg Monthly													
[redacted]/ [redacted]/2[redacted]/ [redacted] [redacted] [redacted]	ABDOMINAL PAIN OF UNKNOWN CAUSE [腹痛] (胃腸障害)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 673	20[redacted]/ 681	19	9	SEVERE /Y	UNLIKELY RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved
	RESPIRATORY INFECTION [気道感染] (感染症および寄生虫症)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]/ 822	20[redacted]/ 826	42	5	SEVERE /Y	UNLIKELY RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved

表 2.7.6.3-6　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

Patient/ Sex/Age/ Race	Adverse Event [Preferred Term] (System Organ Class)	Treatment Emergent (Yes/No)	Most Recent Givosiran Dose (mg/kg)	Start Date/ Study Day	Stop Date/ Study Day	Onset Time Postdose (Days)	Dura-tion (Days)	Severity/ SAE	Relationship to Study Drug	Action Taken With Study Treatment	Treat-ment Required	Led to Study Discont-inuation	Outcome
Parent Study Treatment Group: Givosiran Current Study Initial Dose: Givosiran 5 mg/kg Quarterly													
[redacted]/ [redacted]/3[redacted]/ [redacted]	PVNS PIGMENTED VILLONODULE SYNOVITIS [滑膜炎] (筋骨格系および結合組織障害)	Yes	Givosiran 2.5 mg/kg Monthly	20[redacted]	Ongoing	13	.	MODERATE /Y	NOT RELATED	Dose Not Changed		N	Not Recovered/ Not Resolved
Parent Study Treatment Group: Placebo Current Study Initial Dose: Givosiran 5 mg/kg Quarterly													
[redacted]/ [redacted]/4[redacted]/ [redacted]	DEEP VENOUS THROMBOSIS (DVT) [深部静脈血栓症] (血管障害)	Yes	Givosiran 5 mg/kg Quarterly	20[redacted]/ 116	20[redacted]/ 865	31	750	SEVERE /Y	UNLIKELY RELATED	Dose Not Changed	Yes	N	Recovered/ Resolved

Abbreviations:　MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.

注：有害事象を MedDRA version 21.0 を用いてコード化した。

注：「Treatment Emergent」を治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は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。

Source:　Study 002 TLFs for JNDA, Listing 16.2.7.1 J.

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]）

2.7.6.4.1　治験デザイン及び計画の概要

治験の標題

ENVISION：急性肝性ポルフィリン症（AHP）患者を対象に、ギボシランの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験及びオープンラベル継続投与（OLE）試験

治験実施医療機関

36 施設（米国 10 施設、スペイン 3 施設、オーストラリア 3 施設、日本 3 施設、台湾 3 施設、ドイツ 2 施設、スウェーデン 1 施設、デンマーク 1 施設、フィンランド 1 施設、オランダ 1 施設、英国 1 施設、フランス 1 施設、イタリア 1 施設、ブルガリア 1 施設、ポーランド 1 施設、カナダ 1 施設、メキシコ 1 施設、韓国 1 施設）

公表文献

Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020;382(24):2289-301.

治験期間

治験開始日：2017 年 12 月 7 日

総括報告書（CSR）1 のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

CSR2 のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ

第 III 相

目的

主要目的

- 急性間欠性ポルフィリン症（AIP）患者を対象に、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン静脈内（IV）投与を要したポルフィリン症発作の発現率にギボシラン皮下投与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、尿中アミノレブリン酸（ALA）値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。
- AIP 患者を対象に、尿中ポルフォビリノーゲン（PBG）値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。
- AIP 患者を対象に、ヘミン投与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。
- AIP 患者を対象に、疼痛、疲労及び悪心の各症状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。
- AIP 患者を対象に、12-item Short-form Health Survey 第 2 版（SF-12）による身体的側面の生活の質（QoL）サマリースコア（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、ギボシランの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- 二重盲検期間で、AIP 患者及び全病型の AHP 患者を対象に、以下の項目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。
  - すべてのポルフィリン症発作（入院、緊急受診若しくは自宅でのヘミン IV 投与を要した発作、又はヘミン IV 投与以外に自宅での治療を要した発作）の発現率
  - 尿中 5'-アミノレブリン酸合成酵素 1（*ALAS1*）メッセンジャーRNA（mRNA）値
  - 鎮痛薬（オピオイド、非オピオイド）の使用
  - その他の QoL 尺度（仕事の欠勤日数／学校の欠席日数など）
  - 患者の経験に関する質問票及び健康状態の変化に対する患者の印象
- 二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられた AIP 患者及び全病型の AHP 患者を対象に、OLE 期間でのギボシランの治療効果を、検討用量ごとに評価する。
- AIP 患者及び全病型の AHP 患者を対象に、ギボシランの長期の治療効果を評価する。
- 全病型の AHP 患者を対象に、ギボシランの薬物動態（PK）及び抗薬物抗体（ADA）を評価する。

治験方法

本治験は、AHP の確定診断を有する成人及び青年期（12 歳以上）の患者を対象にギボシランの有効性及び安全性を評価する、進行中の多施設、国際共同第 III 相試験であり、二つのパートから構成される。AIP 及び AIP 以外の AHP（遺伝性コプロポルフィリン症［HCP］、異型［多様性］ポルフィリン症［VP］、ALA 脱水酵素欠損ポルフィリン症［ADP］）を対象にギボシランの有効性及び安全性を検討した。

組入れ前にヘミン予防投与を受けていた患者については、発作に関する選択基準を満たし、かつ治験期間を通してヘミン予防投与を中止する意思があれば、本治験への参加に適格とした。本治験期間を通して、急性発作に対するヘミン投与を可能としたが、ヘミン予防投与を不可とした。

治験への参加に同意し、組入れ基準をすべて満たした患者を、二重盲検期間でギボシラン 2.5 mg/kg 又はプラセボの月に 1 回（QM）皮下投与に 1：1 の比で無作為に割り付けた。OLE 期間では、ギボシラン投与を最長 29 ヵ月間継続できることとした。被験者及び治験責任医師は、二重盲検期間から Month 12 の中間解析のデータベース固定まで、被験者に割り付けられた治療について盲検下に置かれた。

二重盲検期間中、最初の 1 ヵ月は 2 週ごと、その後は 1 ヵ月ごとに有効性及び安全性を評価した。二重盲検期間の Month 6 の来院を完了した後、ギボシラン群及びプラセボ群の被験者は OLE 期間に移行し、最長 29 ヵ月間ギボシラン投与を受けることとした。

被験者の利益及び安全性保護の観点から、二重盲検期間を通して、更にすべての被験者（二重盲検期間にプラセボを投与された被験者を含む）が OLE 期間でギボシランを 6 ヵ月以上投与されるまでの期間を通して、独立データモニタリング委員会は蓄積された安全性データを評価した。

完了した二重盲検期間から得られた有効性及び安全性の主要な解析結果を CSR1 に示した。また、二重盲検期間及び進行中の OLE 期間（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、OLE 期間を継続しているすべての被験者が Month 18 の来院を完了した時点）にギボシランを 1.25 mg/kg QM 又は 2.5 mg/kg QM で投与されたすべての被験者の長期有効性及び安全性の中間解析結果を CSR2 に示した。

被験者数

計画：AHP 患者約 74 例（AIP 患者約 70 例を含む）

組入れ：AHP 患者 94 例（プラセボ群 46 例、ギボシラン群 48 例）

解析対象：AHP 患者 94 例（AIP 患者 89 例、非 AIP 患者［ADP 患者、VP 患者、HCP 患者又は遺伝子変異が同定されていない AHP 患者と定義］5 例）

サンプルサイズの設定

プラセボ群のポルフィリン症複合発作の年換算発作発現回数（AAR）の平均値を 8、標準偏差（SD）を 5（平均値が 4、SD が 2.9 のとき、3.8 の過分散が 6 ヵ月間維持される）、ギボシラン群のポルフィリン症複合発作の AAR の平均値を 4.4、SD を 3（平均値が 2.2、SD が 1.8 のとき、4.2 の過分散が 6 ヵ月間維持される）と仮定すると、被験者数を 70 例とした場合、負の二項回帰モデルを用いて両側 5%の有意水準でギボシラン群での AAR の 45%減少を検出する検出力は 90%以上になる。本治験デザインでは、同様の仮定のもとで脱落率を 15%とした場合でも検出力は 80%以上となる。

診断及び主な組入れ基準

AHP（AIP、HCP、VP 又は ADP を含む）の確定診断を有する成人（18 歳以上）及び青年期（12 歳以上 18 歳未満）の患者。診断の根拠を、臨床的特徴、スクリーニング前 1 年間又はスクリーニング期間中に尿中又は血漿中の ALA 値又は PBG 値が基準範囲上限（ULN）の 4 倍以上であった記録、及びポルフィリン症関連遺伝子の変異の記録を有することとした。ポルフィリン症関連遺伝子の変異が同定されていない場合、臨床的特徴が認められ、生化学的診断基準を満たしていれば本治験への参加に適格とした。また、スクリーニング前 6 ヵ月間に、入院、緊急受診又は自宅でのヘミン IV 投与を要したポルフィリン症発作が 2 回以上認められていることとした。肝機能障害又は腎機能障害を有する患者を除外した。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号

ギボシランは皮下投与用の製剤である。ギボシラン注射溶液は注射用水中に 189 mg/mL のギボシランを含有する。

二重盲検期間では、ギボシラン群に無作為割付けされた被験者にギボシラン 2.5 mg/kg を QM で皮下投与した。

OLE 期間では、ギボシラン 2.5 mg/kg QM と 1.25 mg/kg QM の二つの用量を評価した。肝トランスアミナーゼ上昇に対応するため、治験実施計画書改訂 2 版で投与再開の用量として 1.25 mg/kg を導入した。その後、治験実施計画書改訂 3 版では、1.25 mg/kg QM での安全性及び有効性データを収集するために、OLE 期間に移行したすべての被験者にギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与することとした。治験実施計画書改訂 3 版の実施後から改訂 5 版が実施されるまでの期間に、1.25 mg/kg QM を投与された被験者のうち疾患コントロールが不十分であった被験者には、治験実施計画書のガイダンスに従って Month 13 から 2.5 mg/kg QM に増量することを可能とした。Month 12 までのデータの評価に基づき、及び米国食品医薬品局によって承認されたギボシランの用法・用量に合わせて、治験実施計画書改訂 5 版の実施後（CSR2 のデータカットオフ日の後）、ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与されているすべての被験者の用量を、治験実施計画書のガイダンスに従ってギボシラン 2.5 mg/kg QM に増量することとした。

ロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号

プラセボ群に無作為割付けされた被験者にプラセボ（皮下投与用の 0.9 w/v%塩化ナトリウム溶液）を QM で皮下投与した。

ロット番号：[redacted]

投与期間

投与期間は最長 35 ヵ月間である。被験者ごとの推定の合計治験期間は、スクリーニング／ベースラインの期間を含めて最長 38 ヵ月間である。

評価基準

主要評価項目

- AIP 患者の、二重盲検期間中の入院、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 AAR（AIP 患者を対象としたポルフィリン症複合発作の AAR）

副次評価項目

- AIP 患者の、Month 3 の尿中 ALA 値
- AIP 患者の、Month 6 の尿中 ALA 値
- AIP 患者の、Month 6 の尿中 PBG 値
- AIP 患者での、二重盲検期間中のヘミンの年換算投与回数（ヘミンの年換算投与日数によって評価）
- 全病型の AHP 患者での、二重盲検期間中の入院、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 AAR（AHP 患者を対象としたポルフィリン症複合発作の AAR）
- AIP 患者での、簡易疼痛調査票短縮版（BPI）の数値的評価スケール（NRS）で評価した二重盲検期間中の毎日の最悪疼痛スコア

- AIP 患者での、簡易倦怠感尺度短縮版（BFI）の NRS で評価した二重盲検期間中の毎日の最悪疲労スコア
- AIP 患者での、NRS で評価した二重盲検期間中の毎日の最悪悪心スコア
- AIP 患者での、SF-12 による PCS の Month 6 のベースラインからの変化量

AIP 患者を対象に設定されたすべての副次評価項目を、AHP 患者を対象に同様の方法で評価した。

探索的評価項目

AIP 患者及び全病型の AHP 患者を対象に、二重盲検期間又は OLE 期間で、検討用量ごとに以下の探索的評価項目を評価した。

- 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（AIP 患者／AHP 患者を対象としたポルフィリン症複合発作の発現率）
- すべてのポルフィリン症発作の発現率
- ヘミンの投与率
- 尿中 ALA 値及び PBG 値
- 尿中 *ALAS1* mRNA 値
- 12 ヵ月間での毎日の最悪疼痛スコア、毎日の最悪悪心スコア及び毎日の最悪疲労スコア
- SF-12 による PCS
- Euro Quality of Life-5 Dimension-5 Level Questionnaire（EQ-5D-5L）のインデックススコア
- 変化に対する患者の全般的印象（PGIC）
- ポルフィリン症患者の経験に関する質問票（PPEQ）
- 鎮痛薬（オピオイド、非オピオイド）の使用
- ギボシランの PK プロファイル
- ADA の陽性率及び抗体価

さらに、ポルフィリン症発作による欠勤日数／欠席日数を評価した。

安全性評価項目

全病型の AHP 患者を対象に、二重盲検期間及び OLE 期間での有害事象の発現割合、重症度、重篤度及び治験薬との因果関係を評価した。ポルフィリン症発作はギボシランの有効性評価項目として記録され、有害事象及び重篤な有害事象として扱われなかった。

統計手法

解析対象集団

二重盲検期間及び OLE 期間の解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者を、割り付けられた薬剤に従って群別した。
- AIP 患者の最大の解析対象集団（FAS_{AIP}）：無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての AIP 患者（ヒドロキシメチルビラン合成酵素［*HMBS*］の遺伝子変異が同定された被験者）。被験者を、割り付けられた薬剤に従って群別した。
- Per protocol（PP）解析対象集団：無作為化され、二重盲検期間に治験薬を 4 回以上（60%超）投与された AIP 患者（*HMBS* の遺伝子変異が同定された被験者）のうち、発作データの収集が

6 ヵ月間（162 日以上）行われ、主要な有効性結果に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱（重要な組入れ基準を満たさないなど）がなかったすべての被験者。被験者を、割り付けられた薬剤に従って群別した。

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者を、実際に投与した薬剤に従って群別した。二重盲検期間中にギボシランを 1 回以上投与された被験者をギボシラン群に含めた。
- PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、PK パラメータ算出のための評価可能な PK データを有するすべての被験者。
- 薬力学（PD）解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン時及び治験薬投与後の 1 回以上の時点で尿中 ALA 値又は PBG 値測定用の尿検体を採取されたすべての被験者。
- 全ギボシラン投与解析対象集団：ギボシランを 1 回以上投与されたすべての被験者。二重盲検期間にギボシランを投与された被験者と、二重盲検期間にプラセボを投与され OLE 期間にギボシラン投与に切り替えた被験者を含めた。

有効性評価項目の解析に FAS 及び FAS_{AIP} を用いた。主要評価項目の解析には PP 解析対象集団も用いた。二重盲検期間での安全性の解析に安全性解析対象集団を用いた。PK 解析に PK 解析対象集団、PD 解析に PD 解析対象集団を用いた。ギボシラン投与期間（二重盲検期間又は OLE 期間でのギボシラン初回投与以降のギボシラン投与期間）中の長期有効性及び安全性の要約には、全ギボシラン投与解析対象集団を用いた。

二重盲検期間での有効性

有効性解析に関して、試験全体での第一種の過誤確率を両側 0.05 に制御するため、非盲検下での中間解析の有意水準を両側 0.001 に調整して実施するとともに、主要評価項目及び副次評価項目の解析の有意水準を両側 0.049 として固定順序検定を実施した。

主要評価項目の解析を、AIP 患者を対象に投与群及び層別因子（本治験参加前のヘミン予防投与［あり又はなし］、過去の AAR［多い又は少ない］）を固定効果とする負の二項回帰モデルを用いて実施した。複合発作を構成する各コンポーネントに対する治療効果の一貫性を評価するため、負の二項回帰モデルを用いてコンポーネント分析を実施した。主解析の頑健性を評価するために感度分析を実施した。

副次評価項目である尿中 ALA 値及び PBG 値を、mixed-effect model repeated measures（MMRM）を用いて解析した。AIP 患者でのヘミンの年換算投与回数及び AHP 患者での複合発作の AAR を、負の二項回帰モデルを用いて解析した。最悪の疼痛、疲労及び悪心スコアのベースラインからの変化量を、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。SF-12 による PCS の Month 6 でのベースラインからの変化量を、MMRM を用いて解析した。

AIP 患者及び AHP 患者を対象に、主要評価項目である二重盲検期間中の複合発作の AAR について、そのサブグループ解析を負の二項回帰モデルを用いて実施した。

ギボシラン投与期間での有効性

長期有効性を評価するために収集したデータを、記述的に要約した。

二重盲検期間でプラセボ投与を受け、OLE 期間でギボシラン投与を受けた被験者を対象に、ポルフィリン症発作の AAR、尿中 ALA 値及び PBG 値、並びにヘミンの年換算投与回数について被験者

内比較を行った。ポルフィリン症発作の AAR 及びヘミンの年換算投与回数の被験者内比較では、期間を固定効果、被験者を変量効果とする負の二項回帰モデルを用いた。尿中 ALA 値及び PBG 値の被験者内比較では、Wilcoxon 符号付き順位和検定を用いた。

薬力学

PD マーカーである ALA 及び PBG を、対応する副次評価項目及び探索的評価項目として解析した。さらに、規定来院ごとの ALA、PBG 及び *ALAS1* mRNA を記述的に要約した。

薬物動態

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濃度を、規定の採血時間ごとに要約した。

東アジアの治験実施医療機関に組み入れられた被験者では、経時的に PK 評価用検体を採取し、ノンコンパートメント法でギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの血漿中及び尿中 PK パラメータを算出した。PK パラメータとして、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（$t_{1/2}$）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）などを算出した。PK パラメータを記述的に要約した。

抗薬物抗体

ADA の有無を評価するために血液検体を採取した。バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法でスクリーニング分析及び確認分析を実施した。最初にスクリーニング分析で血清検体を評価し、ADA 陽性となった検体を対象に確認分析で更に評価した。確認分析で ADA 陽性であった検体を対象に、ADA 抗体価を測定した。抗体価は、陽性となった検体の最高希釈倍率の逆数とした。

安全性

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 21.0 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。

有害事象、重症度別の有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係のある有害事象及び重篤な有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象、並びに治験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。

各有害事象の重症度を治験責任医師が治験実施計画書に規定したガイドラインを用いて評価し、軽度、中等度又は重度のいずれかに分類した。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」及び「関連なし」の各定義に従い、治験期間中に治験責任医師が判断した。003 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て解析した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「注射部位反応」に該当する有害事象を PT 別に要約した。MedDRA 標準検索式（SMQ）「薬剤に関連する肝障害」、「急性腎不全」、「アナフィラキシー反応」及び「悪性ま

たは詳細不明の腫瘍」、並びに申請者が定義する SMQ「急性膵炎」（SMQ「急性膵炎」［狭域検索］に加えて、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」を追加）に該当する有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。また、上記以外の SMQ 又はグループ化した有害事象でも評価した。

臨床検査の連続データについて記述統計量を算出した。一部の臨床検査パラメータについて、ベースライン値からベースライン後の最悪値へのシフト表を示した。

2.7.6.4.2 被験者の内訳及び解析対象集団

二重盲検期間では、109 例がスクリーニングされ、94 例の AHP 患者が無作為化された（ギボシラン群 48 例、プラセボ群 46 例）。AHP 患者 94 例の内訳は、AIP 患者 89 例（94.7%）（ギボシラン群 46 例、プラセボ群 43 例）及び非 AIP 患者 5 例（5.3%）（ギボシラン群 2 例［HCP 患者 1 例、VP 患者 1 例］、プラセボ群 3 例［遺伝子変異が同定されていない AHP 患者 2 例、VP 患者 1 例］）であった。ADP 患者の組入れはなかった。

94 例（100%）すべてが Month 6 の来院（6 ヵ月間の二重盲検期間）を完了した。ギボシラン群 1 例（VP 患者）は、ALT が ULN の 8 倍超となったため（本事象はその後消失した）、治験実施計画書で規定された投与中止基準に基づき、3 回目の治験薬投与後に治験薬の投与を中止した。本被験者は Month 6 の来院を完了した後に治験を中止し、OLE 期間に移行しなかった。

93 例（98.9%）の AHP 患者が OLE 期間に移行した。AHP 患者 93 例の内訳は、AIP 患者 89 例及び非 AIP 患者 4 例であった。

OLE 期間では、CSR2 のデータカットオフ日までに 6 例が治験薬の投与を中止した。このうち 2 例はデータカットオフ日時点で治験継続中であった。この 2 例の投与中止理由は、1 例（プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群）が治験薬投与の不遵守、1 例（プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群）が有害事象（薬物過敏症）であった。他の 4 例は治験薬の投与中止とともに治験も中止した。4 例の中止理由は、1 例（プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群）が妊娠、3 例（プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群 2 例、ギボシラン 2.5 mg/kg／ギボシラン 2.5 mg/kg 群 1 例）が治験参加継続を希望しなかったためであった。データカットオフ日時点で AHP 患者 89 例が OLE 期間を継続中であった。

無作為化され、治験薬を投与された AHP 患者 94 例すべてが FAS、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団、PD 解析対象集団及び全ギボシラン投与解析対象集団に含まれた。無作為化され治験薬を投与された AIP 患者 89 例すべてが FAS_{AIP} に含まれた。FAS_{AIP} 89 例のうち 88 例が PP 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.4.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団

AHP 患者（94 例）の人口統計学的特性では、平均年齢は 38.8 歳（範囲：19～65 歳）であり、大部分が白人（77.7%）及び女性（89.4%）であった。AIP 患者（89 例）の人口統計学的特性では、平均年齢は 39.0 歳（範囲：19～65 歳）であり、大部分が白人（78.7%）及び女性（89.9%）であった。AIP 患者及び AHP 患者ともに、人口統計学的特性はギボシラン群とプラセボ群で類似していた（003 試験 CSR1、Table 7）。

AHP 患者のベースライン疾患特性では、AHP と診断されてからの平均経過年数がプラセボ群（8.25 年）よりもギボシラン群（11.09 年）で長かったが、その他ではギボシラン群とプラセボ群で類似していた。過去の複合発作の AAR の中央値はギボシラン群で 8.0 回及びプラセボ群で 7.0 回（以降同順）、ヘミン予防投与歴を有する被験者の割合は 41.7%及び 39.1%、発作を発症していない期間のオピオイド長期使用歴を有する被験者の割合は 29.2%及び 28.3%、発作を発症していない期間に日常的な慢性症状を呈した被験者の割合は 47.9%及び 56.5%であった。AIP 患者のベースライン疾患特性では、ギボシラン群とプラセボ群でおおむね類似しており、AHP 患者の結果と一致していた（003 試験 CSR1、Table 8）。

全ギボシラン投与解析対象集団

AHP 患者の人口統計学的特性では、平均年齢は 38.8 歳（範囲：19～65 歳）であり、大部分が白人（77.7%）及び女性（89.4%）であった。人口統計学的特性はギボシラン／ギボシラン群とプラセボ／ギボシラン群で類似していた（003 試験 CSR2、Table 7）。

AHP 患者のベースライン疾患特性では、AHP と診断されてからの経過年数の中央値は 6.55 年、過去の複合発作の AAR の中央値は 8.0 回、ヘミン予防投与歴を有する被験者の割合は 40.4%、発作を発症していない期間のオピオイド長期使用歴を有する被験者の割合は 28.7%、発作を発症していない期間に日常的な慢性症状を呈した被験者の割合は 52.1%であった。ベースライン疾患特性はギボシラン／ギボシラン群とプラセボ／ギボシラン群でおおむね類似していた（003 試験 CSR2、Table 8）。

2.7.6.4.4 有効性の結果

2.7.6.4.4.1 二重盲検期間での有効性の結果

（1） AIP 患者でのポルフィリン症複合発作（主要評価項目）

主要な解析

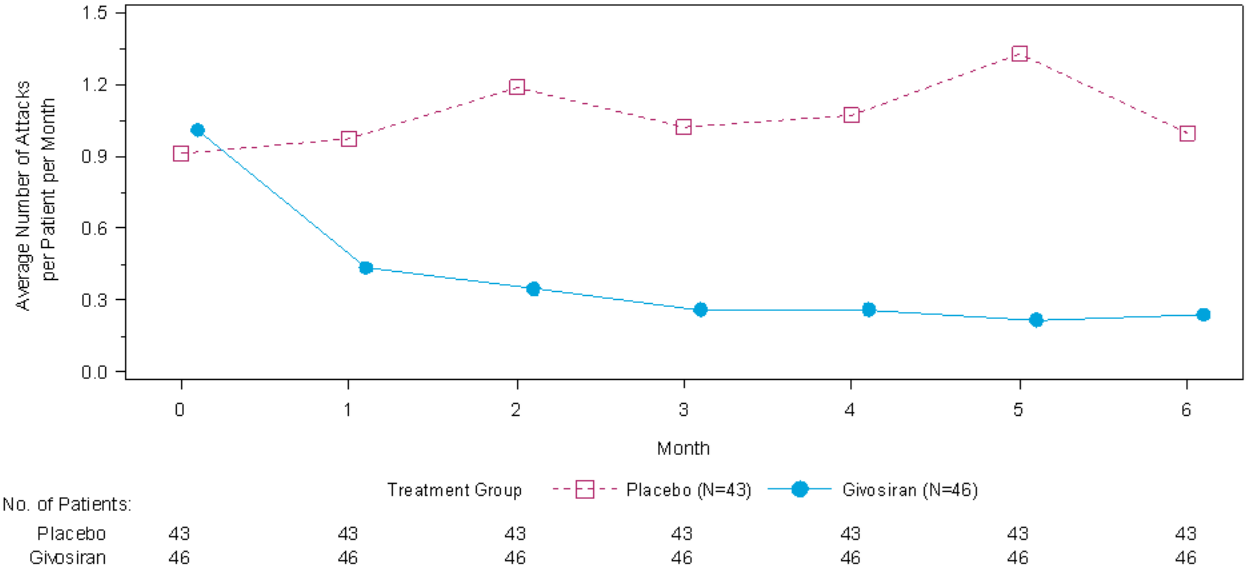
AIP 患者で、ギボシラン投与によって、ポルフィリン症複合発作の AAR の平均値がプラセボ投与と比較して統計学的有意に 74%減少した（AAR 比 0.26、p<0.0001）。ギボシラン群の AIP 患者の 50.0%及びプラセボ群の AIP 患者の 16.3%では、ポルフィリン症複合発作の発現回数が 0 回であった（003 試験 CSR1、Table 14）。

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の推移を図 2.7.6.4-1 に示す。二重盲検期間にギボシランを投与された AIP 患者では、プラセボを投与された AIP 患者と比較して、初回投与後にポルフィリン症複合発作の発現回数が速やか、かつ持続的に減少した。プラセボを投与された AIP 患者では、発作回数は一定の値で推移した。

二重盲検期間にポルフィリン症複合発作が 1 回以上認められた AIP 患者では、AAR の中央値は、プラセボ群（13.28 回）よりもギボシラン群（6.23 回）で小さかった（003 試験 CSR1、Table 15）。

AIP 患者では、ポルフィリン症複合発作を構成する三つのコンポーネントの各々に対して、プラセボ投与と比較してギボシラン投与の効果は一貫していた（003 試験 CSR1、Table 16）。

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}）



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

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

Source:　Study 003 CSR1, Figure 14.2.3.3.1.

サブグループ解析

すべてのサブグループ（年齢、人種、地域、ベースラインの body mass index、ヘミン予防投与歴、過去の発作回数、発作を発症していない期間のオピオイド長期使用歴、発作を発症していない期間の慢性症状の有無）で、プラセボ投与と比較したギボシラン投与の有効性は一貫していた（003 試験 CSR1、Figure 4）。性別のサブグループ（男性、女性）でも、プラセボ投与と比較したギボシラン投与の有効性は一貫していたが、ギボシラン群とプラセボ群のいずれも男性被験者が 10 例未満であったため、負の二項回帰モデルによる解析を実施しなかった（003 試験 CSR1、Table 14.2.3.1.1）。

（2）　AHP 患者でのポルフィリン症複合発作（副次評価項目）

AHP 患者で、ギボシラン投与によって、ポルフィリン症複合発作の AAR の平均値がプラセボ投与と比較して統計学的に有意に 73%減少した（AAR 比 0.27、p<0.0001）。ギボシラン群の AHP 患者の 50.0%及びプラセボ群の AHP 患者の 17.4%では、ポルフィリン症複合発作の発現回数が 0 回であった（003 試験 CSR1、Table 18）。

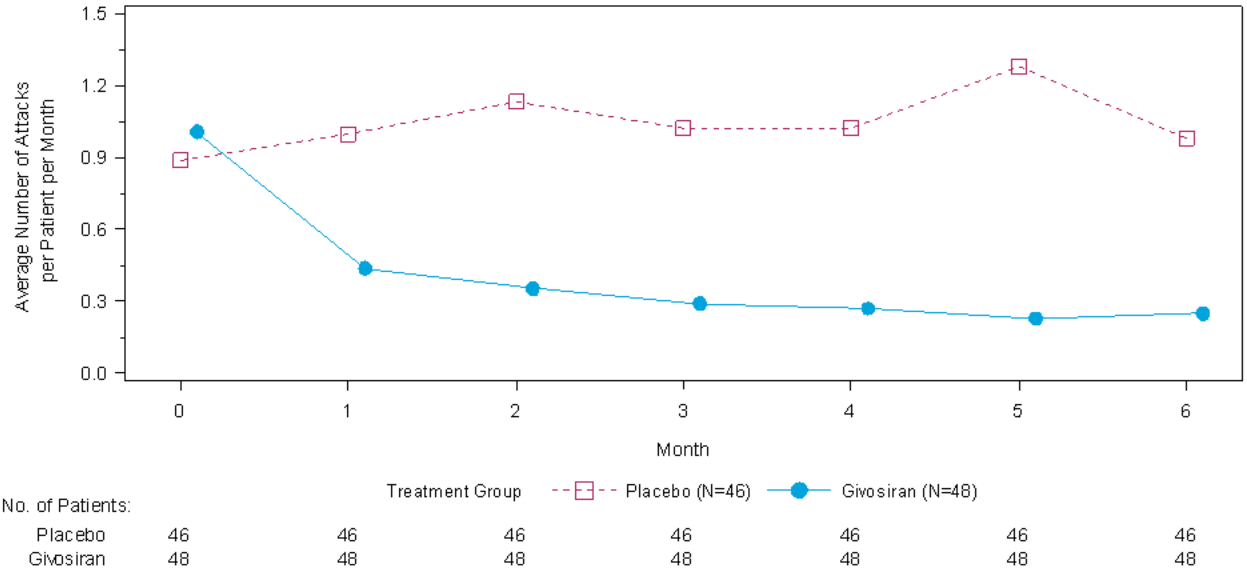
二重盲検期間での AHP 患者 1 例当たりの 1 ヵ月平均ポルフィリン症複合発作発現回数の推移を図 2.7.6.4-2 に示す。二重盲検期間にギボシランを投与された AHP 患者では、プラセボを投与された AHP 患者と比較して、初回投与後にポルフィリン症複合発作の発現回数が速やか、かつ持続的に減少した。

二重盲検期間にポルフィリン症複合発作が 1 回以上認められた AHP 患者では、AAR の中央値は、プラセボ群（13.28 回）よりもギボシラン群（6.35 回）で小さかった（003 試験 CSR1、Table 20）。

AHP 患者では、ポルフィリン症複合発作を構成する三つのコンポーネントの各々で、ギボシラン投与による AAR の減少が認められた（003 試験 CSR1、Table 19）。

AHP 患者での結果は AIP 患者での結果と一致していた。

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）



Abbreviations:　AHP=acute hepatic porphyria; FAS=Full Analysis Set.

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

Source:　Study 003 CSR1, Figure 14.2.3.3.2.

ギボシランを投与された非 AIP 患者 2 例での複合発作の AAR は、1 例（VP 患者）が 0 回、1 例（HCP 患者）が 15.2 回であり、これらの値はギボシランを投与された AIP 患者での複合発作の AAR の範囲内（0～23.8 回）であった（003 試験 CSR1、Listing 16.2.6.1.1、Table 14.2.4.1.1）。

サブグループ解析

AHP 患者では AIP 患者と同様に、すべてのサブグループでギボシラン投与の一貫した有効性が認められた（003 試験 CSR1、Figure 6、Table 14.2.3.1.2）。

（3）　尿中 ALA 値（副次評価項目）

AIP 患者での Month 3 及び Month 6 の尿中 ALA 値（主要な解析）

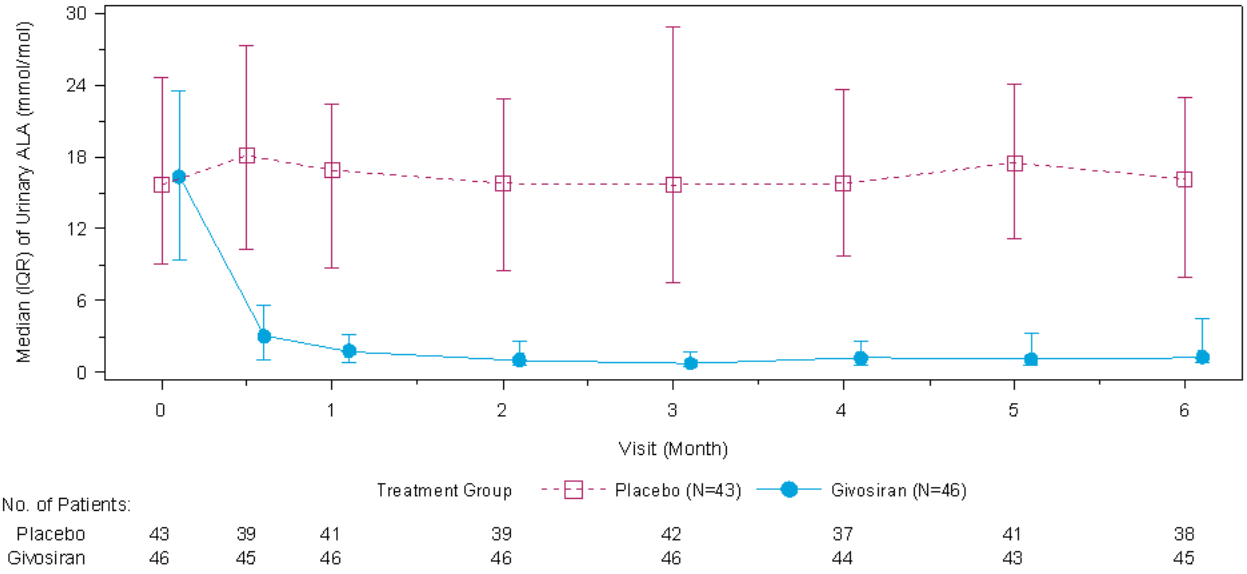
ベースラインの尿中 ALA 値の平均値は ULN（1.47 mmol/mol クレアチニン［CR］）の 13 倍を示し、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった（003 試験 CSR1、Table 14.1.4.1）。

AIP 患者を対象とした MMRM による解析では、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値の平均値にプラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下が認められ、最小二乗平均の差は Month 3 で−18.2 mmol/mol CR（p<0.0001）、Month 6 で−19.1 mmol/mol CR（p<0.0001）であった（003 試験 CSR1、Table 21）。

データが正規分布から有意に逸脱していたため（p<0.0001）、ノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定を実施した（003 試験 CSR1、Figure 14.4.2.3.1、Figure 14.4.2.3.2）。この解析でも、ギボシラン投与によって尿中 ALA 値の中央値にプラセボ投与と比較して統計学的に有意な低下が認められ、投与群間の差の中央値は Month 3 で−14.6 mmol/mol CR（p<0.0001）、Month 6 で−12.8 mmol/mol CR（p<0.0001）であった（003 試験 CSR1、Table 22）。

二重盲検期間での AIP 患者の尿中 ALA 値（中央値）の推移を図 2.7.6.4-3 に示す。ギボシラン投与によって、尿中 ALA 値の中央値が速やかに（2 週間以内）基準値周辺まで低下し、低下が持続した。一方、プラセボ投与では基準値を大きく超える値が持続した。

図 2.7.6.4-3　　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}）



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

Source:　Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.2.1.

AHP 患者での Month 3 及び Month 6 の尿中 ALA 値

AIP 患者と同様に、AHP 患者を対象に Wilcoxon 順位和検定を実施した。ギボシラン投与によって尿中 ALA 値の中央値にプラセボ投与と比較して低下が認められ、投与群間の差の中央値は Month 3 で−14.3 mmol/mol CR、Month 6 で−12.1 mmol/mol CR であった（003 試験 CSR1、Table 24）。ギボシラン投与によって、尿中 ALA 値の中央値が速やかに（2 週間以内）基準範囲内に低下し、低下が持続したが、プラセボ投与では基準値を大きく超える値が持続した（003 試験 CSR1、Figure 8）。

ギボシラン群の非 AIP 患者 2 例（VP 患者 1 例、HCP 患者 1 例）では、ALA 値のベースラインからの低下は、ギボシラン群の AIP 患者と同程度であった。

（4）　尿中 PBG 値（副次評価項目）

AIP 患者での Month 6 の尿中 PBG 値（主要な解析）

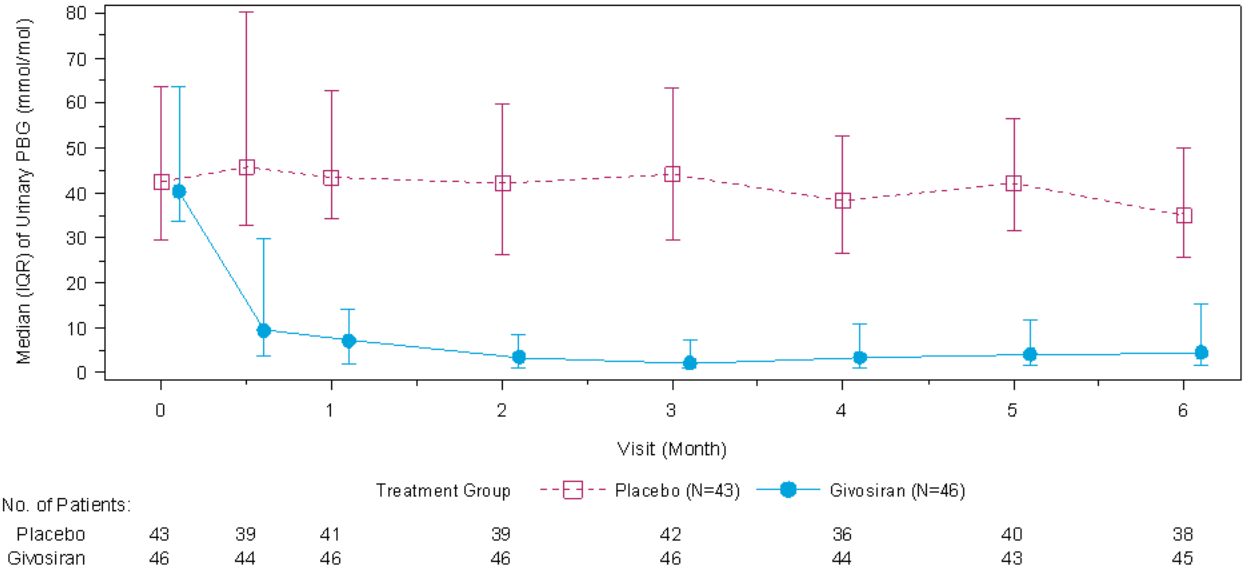
ベースラインの尿中 PBG 値の平均値は ULN（0.137 mmol/mol CR）の 355 倍を示し、ギボシラン群とプラセボ群で同程度であった（003 試験 CSR1、Table 14.1.4.1）。

AIP 患者を対象とした MMRM による解析では、ギボシラン投与によって尿中 PBG 値の平均値にプラセボ投与と比較して統計学的に有意な低下が認められ、最小二乗平均の差は Month 6 で −36.2 mmol/mol CR（p<0.0001）であった（003 試験 CSR1、Table 25）。

データが正規分布から有意に逸脱していたため（p<0.0001）、ノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定を実施した（003 試験 CSR1、Figure 14.4.2.9.2）。この解析でも、ギボシラン投与によって尿中 PBG 値の中央値にプラセボ投与と比較して統計学的に有意な低下が認められ、投与群間の差の中央値は Month 6 で−27.5 mmol/mol CR（p<0.0001）であった（003 試験 CSR1、Table 26）。

二重盲検期間での AIP 患者の尿中 PBG 値（中央値）の推移を図 2.7.6.4-4 に示す。ギボシラン投与によって、尿中 PBG 値の中央値が速やかに（2 週間以内）基準値周辺まで低下し、低下が持続した。一方、プラセボ投与では基準値を大きく超える値が持続した。

図 2.7.6.4-4　　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}）



No. of Patients:								
Placebo	43	39	41	39	42	36	40	38
Givosiran	46	44	46	46	46	44	43	45

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

注：欠測値の大部分は、3 日以内のヘミン投与によるものであった。

Source:　Study 003 CSR1, Figure 14.4.2.8.1.

AHP 患者での Month 6 の尿中 PBG 値

AIP 患者と同様に、AHP 患者を対象に Wilcoxon 順位和検定を実施した。ギボシラン投与によって尿中 PBG 値の中央値にプラセボ投与と比較して低下が認められ、投与群間の差の中央値は Month 6 で−27.6 mmol/mol CR であった（003 試験 CSR1、Table 28）。ギボシラン投与によって、尿中 PBG 値の中央値が速やかに（2 週間以内）基準値周辺まで低下し、低下が持続したが、プラセボ投与では基準値を大きく超える値が持続した（003 試験 CSR1、Figure 10）。

ギボシラン群の非 AIP 患者 2 例（VP 患者 1 例、HCP 患者 1 例）では、PBG 値のベースラインからの低下は、ギボシラン群の AIP 患者と同程度であった。

（5） ヘミン投与（副次評価項目）

二重盲検期間での AIP 患者のヘミンの年換算投与回数（主要な解析）

二重盲検期間での AIP 患者のヘミンの年換算投与回数を表 2.7.6.4-1 に示す。

AIP 患者で、ギボシラン投与によって、ヘミンの年換算投与回数がプラセボ投与と比較して統計学的に有意に 77%減少した（投与回数の比 0.23、p<0.0001）。ギボシラン群の AIP 患者の 54.3%及びプラセボ群の AIP 患者の 23.3%では、ヘミン投与回数は 0 回であった。

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}）

Statistic	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Total number of days of hemin use	583	195
Total follow-up time (years)	19.9	21.5
Number of patients with 0 days of hemin use, n (%)	10 (23.3)	25 (54.3)
Median annualized days of hemin use (Q1, Q3)	27.61 (2.14, 47.55)	0.00 (0.00, 10.81)
Mean annualized days of hemin use (95% CI)	29.71 (18.41, 47.94)	6.77 (4.20, 10.92)
Ratio of annualized days of hemin use (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.23 (0.11, 0.45)
p-value		2.356E-05

Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS_{AIP}=AIP patients in Full Analysis Set; Q=quartile.

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

Source: Study 003 CSR1, Table 29.

二重盲検期間での AHP 患者のヘミンの年換算投与回数

AIP 患者で統計学的に有意な減少が認められたのと同様に、AHP 患者でも、ギボシラン投与によってヘミンの年換算投与回数がプラセボ投与と比較して 74%減少した（投与回数の比 0.26）。ギボシラン群の AHP 患者の 54.2%及びプラセボ群の AHP 患者の 26.1%では、ヘミン投与回数は 0 回であった（003 試験 CSR1、Table 30）。

（6） 疼痛の数値的評価スケール（NRS）（副次評価項目）

二重盲検期間での AIP 患者の最悪疼痛スコア（主要な解析）

AIP 患者では、ベースラインの疼痛スコアの中央値は軽度から中等度の範囲であり、プラセボ群よりギボシラン群で小さかった。事前に規定した ANCOVA モデルによる解析では、AIP 患者を対象と

した毎日の最悪疼痛スコアの週平均値について、Month 6 でのベースラインからの変化量の曲線下面積（最小二乗平均）はプラセボ群で−0.196、ギボシラン群で−12.876 であった。最小二乗平均の差は−12.680（p=0.0530）であった（003 試験 CSR1、Table 14.2.1.6）。

ANCOVA モデルの仮定である正規性と残差分散の一定性を、正規 Q-Q プロットによって確認した。また、Shapiro-Wilk の正規性検定を実施した。正規性検定から得られた p 値は 0.0258 であり、正規分布からの有意な逸脱が示された（003 試験 CSR1、Figure 14.4.2.5.1）。したがって、データをより適切に示すため、ノンパラメトリックな層別化 Wilcoxson 検定を実施した。

データが正規分布に従っていないことを考慮して層別化 Wilcoxon 検定を実施したところ、ギボシラン投与によって、毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量の曲線下面積に、プラセボ投与と比較して統計学的に有意な減少（改善）が認められ（投与群間の差の中央値−10.1、p=0.0455）、週平均値のベースラインからの平均変化量にも減少が認められた（投与群間の差の中央値−0.449、p=0.0493）（003 試験 CSR1、Table 31）。

AIP 患者では、プラセボ投与と比較してギボシラン投与で、毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量（中央値）が、Week 1 から二重盲検期間を通して減少した（003 試験 CSR1、Figure 11）。

二重盲検期間での AHP 患者の最悪疼痛スコア

AHP 患者を対象に層別化 Wilcoxon 検定を実施したところ、AIP 患者での結果と同様に、ギボシラン投与によって毎日の最悪疼痛スコアの週平均値のベースラインからの変化量の曲線下面積に、プラセボ投与と比較して減少（改善）が認められた（003 試験 CSR1、Table 32）。

（7） 疲労の数値的評価スケール（NRS）（副次評価項目）

二重盲検期間での AIP 患者の最悪疲労スコア（主要な解析）

AIP 患者では、ベースラインの週平均疲労スコアは中等度の範囲であり、プラセボ群よりギボシラン群で小さかった。事前に規定した ANCOVA モデルによる解析では、週平均疲労スコアのベースラインからの変化量の曲線下面積及びベースラインからの平均変化量に、ギボシラン群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった（003 試験 CSR1、Table 33）。Shapiro-Wilk の正規性検定では、データが正規分布していることが示された（p=0.5789）（003 試験 CSR1、Figure 14.4.2.5.3）。

二重盲検期間での AHP 患者の最悪疲労スコア

AHP 患者での最悪疲労スコアの結果は、AIP 患者と同様であった（003 試験 CSR1、Table 34）。

（8） 悪心の数値的評価スケール（NRS）（副次評価項目）

二重盲検期間での AIP 患者の最悪悪心スコア（主要な解析）

AIP 患者では、ベースラインの週平均悪心スコアは軽度の範囲であり、プラセボ群よりもギボシラン群で小さかった。事前に規定した ANCOVA モデルによる解析では、週平均悪心スコアのベースラインからの変化量の曲線下面積及びベースラインからの平均変化量に、ギボシラン群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった（003 試験 CSR1、Table 35）。

Shapiro-Wilk の正規性検定では、データが正規分布していないことが示された（p=0.0020）（003 試験 CSR1、Figure 14.4.2.5.2）。そのため、ノンパラメトリックな層別化 Wilcoxson 検定を実施したところ、ANCOVA モデルによる解析結果と同様の結果が得られた（003 試験 CSR1、Table 14.4.2.5.2）。

二重盲検期間での AHP 患者の最悪悪心スコア

AHP 患者での最悪悪心スコアの結果は、AIP 患者と同様であった（003 試験 CSR1、Table 36）。

（9） SF-12 による PCS（副次評価項目）

AIP 患者での SF-12 による PCS のベースラインからの変化量（主要な解析）

AIP 患者では、ギボシラン投与によって、Month 6 で SF-12 による PCS のベースラインからの平均変化量に、プラセボ投与と比較して増加（改善）が認められた（最小二乗平均の差 3.939、名目上の p=0.0216）（003 試験 CSR1、Table 37）。他の慢性疾患で SF-12 による PCS の臨床的に意味のある最小変化量（MCID）として公表されている推定値は 2～5 ポイントの範囲であることから[1, 2, 3, 4]、上述の SF-12 による PCS の変化量は臨床的に意味のある差であることが示された。

AHP 患者での SF-12 による PCS のベースラインからの変化量

AIP 患者で名目上有意な増加が認められたのと同様に、AHP 患者では、ギボシラン投与によって、Month 6 でプラセボ投与と比較して SF-12 による PCS の増加が認められた（003 試験 CSR1、Table 38）。

（10） すべてのポルフィリン症発作（探索的評価項目）

ポルフィリン症複合発作の AAR の結果と同様に、AIP 患者及び AHP 患者のいずれも、ギボシラン投与によってすべての発作（複合発作及びヘミン IV 投与以外に自宅での治療を要した発作）の AAR がプラセボ投与と比較して減少した。AIP 患者での AAR の中央値はギボシラン投与で 2.14、プラセボ投与で 10.74 であり、ギボシラン投与のプラセボ投与に対する減少率は 68.3%であった。AHP 患者での AAR の中央値はギボシラン投与で 2.14、プラセボ投与で 11.74 であり、ギボシラン投与のプラセボ投与に対する減少率は 67.4%であった（003 試験 CSR1、Table 14.2.4.2.1）。

（11） 尿中 *ALAS1* mRNA 値（探索的評価項目）

AHP 患者では、二重盲検期間にギボシラン投与によって、正規化した尿中 *ALAS1* mRNA 値がプラセボ投与と比較して低下した。正規化した尿中 *ALAS1* mRNA 値について、二重盲検期間の Month 6 でのベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、ギボシラン群で−62.0%（−79.9%～−6.7%）、プラセボ群で−0.4%（−39.7%～124.3%）であった（003 試験 CSR2、Table 14.2.4.5.3）。

（12） 鎮痛薬の使用（探索的評価項目）

AIP 患者では、二重盲検期間中の鎮痛薬（オピオイド、非オピオイド）の使用日数の割合は、プラセボ群よりもギボシラン群で低かった。二重盲検期間中に鎮痛薬を 1 回以上使用した被験者の割合は、プラセボ群（43 例［100%］）よりもギボシラン群（41 例［89.1%］）で低かった（003 試験 CSR1、Table 39）。

AHP 患者でも同様の結果であった（003 試験 CSR1、Table 14.2.4.8.1、Table 14.2.4.8.2）。

（13） EQ-5D-5L（探索的評価項目）

AIP 患者では、ギボシラン投与によって、Month 6 での Euro Quality of Life Visual Analog Scale（EQ VAS）スコアのベースラインからの変化量に、プラセボ投与と比較して増加（改善）が認められた（最小二乗平均の差 5.8）（003 試験 CSR1、Table 14.2.1.11）。関節リウマチ、クローン病及び慢性閉塞性肺疾患で EQ VAS スコアの MCID として公表されている推定値は 3～8 ポイントであることから[2, 5, 6]、上述の EQ VAS スコアの変化量は臨床的に意味のある差であることが示された。ギボシラン投与

による EQ VAS スコアの改善は Month 3 からみられ、二重盲検期間を通してプラセボ投与よりも大きな改善が持続した（003 試験 CSR1、Figure 14）。

AIP 患者と同様に、AHP 患者ではギボシラン投与によって、Month 6 での EQ VAS スコアのベースラインからの変化量に、プラセボ投与と比較して改善が認められた（最小二乗平均の差 5.3）（003 試験 CSR1、Table 14.2.2.10）。

（14） PGIC（探索的評価項目）

健康状態の印象の変化を全般的に評価する尺度である PGIC による質問を Month 6 に実施した。全般的な健康状態について、治験開始時から「大幅に改善した」又は「非常に大幅に改善した」と評価した被験者の割合は、AIP 患者及び AHP 患者のいずれでも、プラセボ群よりもギボシラン群で高く、その割合は、AIP 患者ではギボシラン群で 61.1%、プラセボ群で 20.0%であり、AHP 患者ではギボシラン群で 59.5%、プラセボ群で 18.4%であった（003 試験 CSR1、Table 14.2.4.18.1）。

（15） PPEQ（探索的評価項目）

本治験では、独自に開発された質問票である PPEQ を用いて、機能状態、日常生活動作及び治療満足度といった他の質問票では評価されない項目について追加の質問を行った。

AIP 患者では、Month 6 で、さまざまな活動を行う能力が「はるかに良くなった」、治療満足度が「はるかに良くなった」、治験開始前よりも通常に近い生活を送る上で治験薬が「常に」役立っていると回答した被験者の割合は、プラセボ群よりもギボシラン群で高かった（003 試験 CSR1、Figure 15）。

AHP 患者でも同様の効果がみられた（003 試験 CSR1、Table 14.2.4.19.1、Figure 14.4.2.4.2）。

（16） 欠勤日数／欠席日数（探索的評価項目）

AIP 患者では、ギボシラン投与によって欠勤日数はベースラインから減少したが、プラセボ投与での欠勤日数はベースラインから増加した（003 試験 CSR1、Table 14.2.4.20.1）。ベースライン時の過去 4 週間に通学中であった被験者が少なかったため、学校を欠席した被験者の数について結果を解釈することはできなかった（003 試験 CSR1、Table 14.2.4.20.3）。

AHP 患者でも同様の結果であった（003 試験 CSR1、Table 14.2.4.20.1、Table 14.2.4.20.3）。

2.7.6.4.4.2 ギボシラン投与期間中での有効性の結果（探索的評価項目）

効果の持続を、ギボシラン／ギボシラン群の被験者（二重盲検期間でギボシラン投与に無作為化され、OLE 期間でギボシラン投与を継続した被験者、及び二重盲検期間でギボシラン投与を中止した被験者）を対象に評価した。また、効果の確認及び持続を、プラセボ／ギボシラン群の被験者（二重盲検期間でプラセボ投与に無作為化され、OLE 期間でギボシラン投与にクロスオーバーした被験者）を対象に評価した。ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与と 1.25 mg/kg QM 投与の効果の差を、二重盲検期間に対する OLE 期間での改善をプラセボ／ギボシラン群の二つの用量間で比較することによって評価した。

（1） ポルフィリン症発作

ギボシランの継続投与によって、ポルフィリン症複合発作の AAR 及び 1 例当たりの 1 ヵ月平均発作発現回数は持続的に更に減少した。ギボシラン／ギボシラン群でのポルフィリン症複合発作の

AAR の中央値は、二重盲検期間で 1.04 であったのに対して、Month 18 までの期間で 0.58 であった（003 試験 CSR2、Table 11、Figure 3）。

プラセボ／ギボシラン群では、ギボシラン／ギボシラン群と同様に、ポルフィリン症複合発作の AAR が減少した（003 試験 CSR2、Figure 3）。

プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群では、OLE 期間でのポルフィリン症複合発作の AAR（平均値）の減少の程度は、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群よりも大きかった（003 試験 CSR2、Table 12）。

ポルフィリン症複合発作と同様に、ギボシランの継続投与によってすべての発作（入院、緊急受診若しくは自宅でのヘミン IV 投与を要した発作、又はヘミン IV 投与以外に自宅での治療を要した発作）の AAR の減少が持続した（003 試験 CSR2、Table 13）。

（2） 尿中 ALA 値

ギボシラン／ギボシラン群では、18 ヵ月のギボシラン投与によって尿中 ALA 値が持続的に低下し、尿中 ALA 値のベースラインからの低下率の中央値は 82.0%～93.8%であった（003 試験 CSR2、Table 14.2.4.3.2、Figure 4）。

プラセボ／ギボシラン群では、二重盲検期間のギボシラン群と同様の推移で、ALA 値が速やかかつ持続的に低下した（003 試験 CSR2、Figure 4）。

プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群では、OLE 期間での尿中 ALA 値の低下の程度は、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群よりも大きかった（003 試験 CSR2、Table 15）。

（3） 尿中 PBG 値

ギボシラン／ギボシラン群では、18 ヵ月のギボシラン投与によって尿中 PBG 値が持続的に低下し、尿中 PBG 値のベースラインからの低下率の中央値は 75.6%～94.5%であった（003 試験 CSR2、Table 14.2.4.4.2、Figure 5）。

プラセボ／ギボシラン群では、二重盲検期間のギボシラン群と同様の推移で、PBG 値が速やかかつ持続的に低下した（003 試験 CSR2、Figure 5）。

プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群では、OLE 期間での尿中 PBG 値の低下の程度は、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群よりも大きかった（003 試験 CSR2、Table 17）。

（4） ヘミン投与

ギボシラン／ギボシラン群では、ギボシランの継続投与によってヘミンの年換算投与回数が持続的に減少した。ギボシラン投与期間でのヘミンの年換算投与回数の中央値は、二重盲検期間で 0.00、Month 18 までの期間で 0.27 であった（003 試験 CSR2、Table 19）。

プラセボ／ギボシラン群では、ギボシラン／ギボシラン群と同様に、ヘミンの年換算投与回数が減少した（003 試験 CSR2、Table 19、Table 20）。

プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg 群では、OLE 期間でのヘミンの年換算投与回数（平均値）の減少の程度は、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg 群よりも大きかった（003 試験 CSR2、Table 20）。

（5） 疼痛の数値的評価スケール（NRS）

ギボシラン／ギボシラン群では、疼痛が経時的に減少する傾向がみられた（003 試験 CSR2、Figure 6）。

プラセボ／ギボシラン群でも、ギボシラン投与期間に疼痛が経時的に減少する傾向がみられた（003 試験 CSR2、Figure 6）。

（6） 鎮痛薬の使用

ギボシラン投与によって、疼痛の減少が認められた。これは、オピオイド鎮痛薬の使用の減少と関係していた。

ギボシラン／ギボシラン群で、オピオイドを使用した被験者数は二重盲検期間と Month 12 までの OLE 期間で同じであったが、オピオイド使用日数の割合の中央値は、二重盲検期間で 3.01%であったのに対し、Month 12 までの OLE 期間で 1.53%に低下した（003 試験 CSR2、Table 22）。

プラセボ／ギボシラン群では、ギボシラン投与によってオピオイド鎮痛薬の使用が減少した（003 試験 CSR2、Table 22）。

（7） 疲労の数値的評価スケール（NRS）

ギボシラン／ギボシラン群では、18 ヵ月のギボシラン投与によって、ベースラインと比較して疲労が減少する傾向がみられた（003 試験 CSR2、Figure 7）。

プラセボ／ギボシラン群では、毎日の最悪疲労スコアの週平均値のベースラインからの変化量（中央値）に、二重盲検期間（プラセボ投与）及び OLE 期間（ギボシラン投与）のいずれでも変動がみられたものの、ギボシラン投与開始後の週平均値にベースラインからの意味のある変化は認められなかった（003 試験 CSR2、Figure 7）。

（8） 悪心の数値的評価スケール（NRS）

ギボシラン／ギボシラン群及びプラセボ／ギボシラン群では、OLE 期間の Month 12 まで週平均悪心スコアにベースラインからの意味のある変化は認められなかった（003 試験 CSR2、Figure 8）。

（9） SF-12 による PCS

ギボシラン／ギボシラン群では、18 ヵ月のギボシラン継続投与によって、PCS の平均値が持続的に改善した（003 試験 CSR2、Figure 9）。

プラセボ／ギボシラン群では、ギボシラン投与開始から 3 ヵ月以内に PCS の改善が認められ、その改善は Month 18 まで持続した。プラセボ／ギボシラン群で OLE 期間のギボシラン投与 3、6 及び 12 ヵ月後に認められた PCS の改善は、ギボシラン／ギボシラン群で二重盲検期間及び OLE 期間のギボシラン投与 3、6 及び 12 ヵ月後に認められた PCS の改善と同程度であった（003 試験 CSR2、Table 23、Figure 9）。

（10） EQ-5D-5L

ギボシラン／ギボシラン群では、18 ヵ月のギボシラン継続投与によって、EQ VAS スコアの平均値が持続的に改善した（003 試験 CSR2、Figure 10）。

プラセボ／ギボシラン群では、ギボシラン投与開始から 3 ヵ月以内に EQ VAS スコアの改善が認められ、その改善は Month 18 まで持続した（003 試験 CSR2、Figure 10）。

（11） PGIC

ギボシラン／ギボシラン群では、ギボシランを継続投与することによって、ギボシラン投与 12 ヵ月後の健康状態の変化が「わずかに改善した」、「大幅に改善した」又は「非常に大幅に改善した」と報告した被験者の割合が更に増加した（003 試験 CSR2、Figure 11）。

プラセボ／ギボシラン群が OLE 期間のギボシラン投与 6 ヵ月後に示した PGIC の改善は、ギボシラン／ギボシラン群が二重盲検期間のギボシラン投与 6 ヵ月後に示した PGIC の改善と同程度であった（003 試験 CSR2、Figure 11）。

（12） PPEQ

ギボシランを継続投与することによって、PPEQ のすべての質問項目で経時的に更なる改善が認められた。ギボシラン／ギボシラン群では、Month 6 から Month 18 まで PPEQ のすべての質問項目で更なる改善が認められた（003 試験 CSR2、Figure 12）。

プラセボ／ギボシラン群で OLE 期間のギボシラン投与 6 及び 12 ヵ月後に認められた改善は、ギボシラン／ギボシラン群で二重盲検期間のギボシラン投与 6 及び 12 ヵ月後に認められた改善と同程度であった（003 試験 CSR2、Figure 12）。

（13） 欠勤日数／欠席日数

ギボシラン／ギボシラン群では、ギボシランの継続投与によって、過去 4 週間に仕事を欠勤した日数が更に持続的に減少した（003 試験 CSR2、Table 14.2.4.20.2）。

プラセボ／ギボシラン群では、OLE 期間にギボシランを投与することによって、過去 4 週間に仕事を欠勤した日数が持続的に減少した（003 試験 CSR2、Table 14.2.4.20.2）。

ベースライン時の過去 4 週間に通学中であった被験者数が少なかったため、学校を欠席した被験者の数について結果を解釈することはできなかった（003 試験 CSR2、Table 14.2.4.20.4）。

2.7.6.4.5 薬物動態の結果

2.7.6.4.5.1 非東アジア人のギボシランの PK

二重盲検期間及び OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者はそれぞれ 48 例及び 57 例であり、このうちそれぞれ 43 例及び 50 例が東アジア以外の治験実施医療機関で組み入れられた。また、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与された被験者は 37 例であり、このうち 32 例が東アジア以外の治験実施医療機関で組み入れられた。これらの東アジア以外の治験実施医療機関では、被験者からギボシランの PK 評価用の検体を採取した。

ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者では、ギボシランの C_{max} の平均値は Day 1 から最長 Month 12 まで同程度であり、反復投与によってギボシランが蓄積しないことが示された（003 試験 CSR2、Figure 13）。C_{max} の平均値は、ギボシランが 316～371 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシランが 188～217 ng/mL であった（003 試験 CSR2、Table 14.2.5.3.1）。

ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与された被験者では、ギボシランの C_{max} の平均値は Day 1 及び Month 6 で同程度であった（003 試験 CSR2、Figure 14.2.5.2.2）。ギボシラン 1.25 mg/kg QM 投与の C_{max} の平均値は、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与と比較して約 50%低く、Day 1 及び Month 6 でのギ

ボシランの C_{max} の平均値はそれぞれ 178 及び 180 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシランの C_{max} の平均値はそれぞれ 75.5 及び 85.6 ng/mL であった（003 試験 CSR2、Table 14.2.5.3.1）。

2.7.6.4.5.2 東アジア人のギボシランの PK

二重盲検期間及び OLE 期間にギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与された被験者はそれぞれ 48 例及び 57 例であり、このうちそれぞれ 5 例及び 7 例が東アジアの治験実施医療機関で組み入れられた。また、OLE 期間にギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与された被験者は 37 例であり、このうち 5 例が東アジアの治験実施医療機関で組み入れられた。東アジアの治験実施医療機関では Day 1 及び Month 6 に PK 評価用検体を経時的に採取し、PK パラメータを算出した。

東アジア人被験者にギボシラン 1.25 mg/kg QM 及び 2.5 mg/kg QM を投与したときの、Day 1 及び Month 6 のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの PK パラメータを表 2.7.6.4-2 に、ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの平均血漿中濃度－時間推移をそれぞれ図 2.7.6.4-5 及び図 2.7.6.4-6 に示す。

ギボシランは投与後速やかに血漿中に吸収され、T_{max} の中央値は 1～2 時間であった。ギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度はいずれも一相性に低下し、$t_{1/2}$ は約 5～12 時間であった。ギボシランの QM 反復投与によってギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの蓄積は認められなかった。ギボシラン 2.5 mg/kg QM を投与したときの Month 6 の C_{max} の平均値は、ギボシランで 587 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシランで 484 ng/mL であった。ギボシラン 1.25 mg/kg QM を投与したときの Month 6 の C_{max} の平均値はギボシランで 257 ng/mL、AS(N-1)3′ギボシランで 138 ng/mL であった。ギボシランの AUC に対する AS(N-1)3′ギボシランの AUC の比は 0.558～0.700 であった。尿中排泄率はギボシランで 7.33%～8.84%、AS(N-1)3′ギボシランで 4.66%～8.30%であった。

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）

PK Parameter	1.25 mg/kg Givosiran		2.5 mg/kg Givosiran	
	Day 1 (N=5)	Month 6 (N=5)	Day 1 (N=10)	Month 6 (N=6)
Givosiran				
C_{max} (ng/mL)	359 (29.2)	257 (65.4)	518 (49.8)	587 (71.1)
T_{max} (h)[a]	2.07 (0.333, 3.85)	2.08 (1.9, 2.13)	0.725 (0.2, 8)	2.09 (0.933, 2.25)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3280 (24.3)[b]	NR[c]	7080 (41.7)[d]	6990 (25.1)[e]
$t_{1/2}$ (h)	9.08 (51.6)[b]	NR[c]	6.03 (24.6)[d]	5.56 (68.6)[e]
CL_R (L/h)	1.80 (43.0)[b]	NR[c]	2.16 (63.2)[d]	2.01 (74.9)[e]
f_e	7.33 (74.2)	NR[c]	8.84 (35.0)	8.59 (24.5)[e]
AS(N-1)3' Givosiran				
C_{max} (ng/mL)	149 (46.4)	138 (81.3)	348 (118.0)	484 (111.0)
T_{max} (h)[a]	2.12 (0.967, 4.17)	2.08 (1.9, 2.13)	6.86 (2.05, 8)	2.18 (2.07, 5.88)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1860 (20.7)[e]	NR[c]	6280 (83.9)[b]	NR[c]
$t_{1/2}$ (h)	12.3 (100.0)[e]	NR[c]	6.21 (52.7)[f]	NR[c]
CL_R (L/h)	2.40 (14.7)[b]	NR[c]	2.75 (95.1)[b]	NR[c]
f_e	4.66 (65.2)	NR[c]	6.07 (51.5)	8.30 (28.2)[e]
MR_{Cmax}	0.404 (26.0)	0.507 (12.5)	0.561 (50.9)	0.655 (46.6)
MR_{AUC}	0.558 (3.3)[e]	NR[c]	0.700 (56.2)[b]	NR[c]

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

a) T_{max} は中央値（最小値、最大値）を示す。

b) 4 例

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

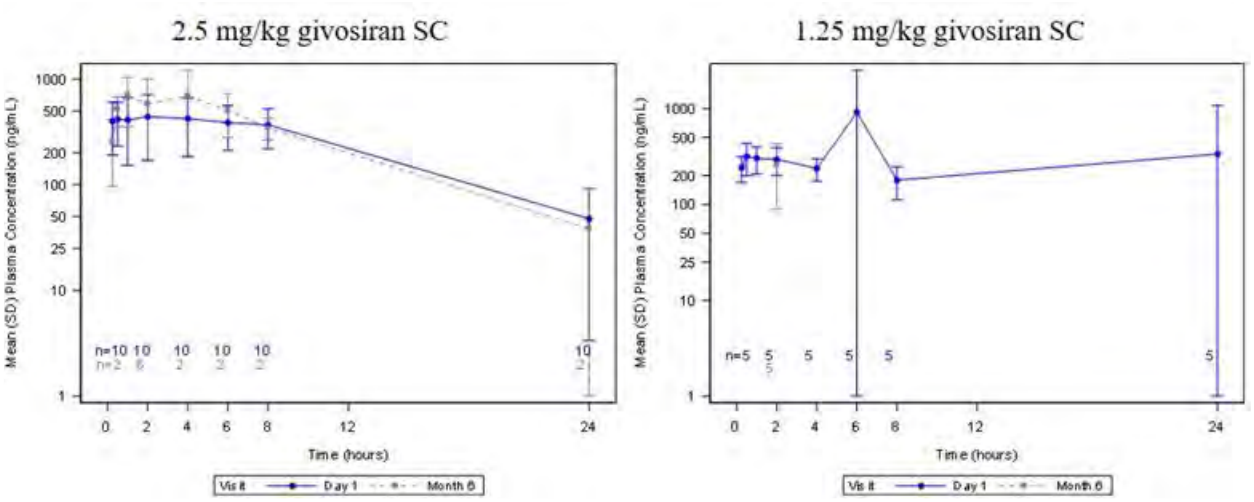
d) 8 例

e) 2 例

f) 3 例

Source:　Study 003 CSR2, Table 24.

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）

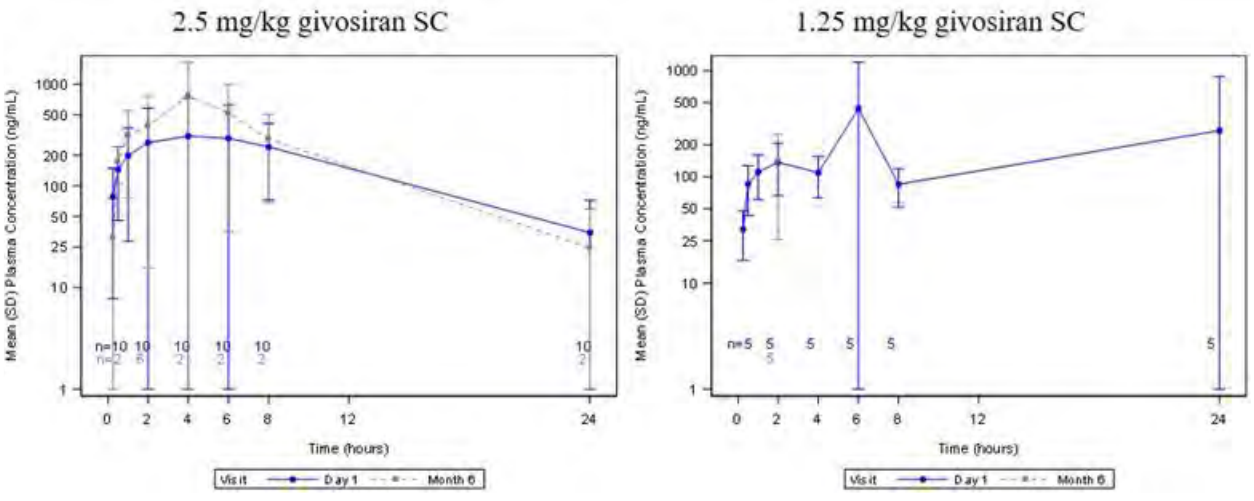


Abbreviations:　PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; QM=once monthly.

注：ギボシラン 1.25 mg/kg 群 1 例で、投与 6 及び 24 時間後に血漿中濃度が異常高値を示したため、投与 6 及び 24 時間後の平均血漿中濃度プロファイルの変動が大きかった。

Source:　Study 003 CSR2, Figure 14.

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）



Abbreviations:　PK=pharmacokinetic; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; QM=once monthly.

注：ギボシラン 1.25 mg/kg 群 1 例で、投与 6 及び 24 時間後に血漿中濃度が異常高値を示したため、投与 6 及び 24 時間後の平均血漿中濃度プロファイルの変動が大きかった。

Source:　Study 003 CSR2, Figure 15.

2.7.6.4.6 抗薬物抗体の結果

二重盲検期間では、94 例の AHP 患者全例から、治験薬投与前及び投与後 1 時点以上の ADA 評価用検体を採取した。ギボシラン群及びプラセボ群ともに、治療下で発現した ADA は認められなかった。ギボシラン群 2 例及びプラセボ群 1 例がベースライン時に ADA 陽性であり、これらの被験者での治験期間中の ADA 抗体価の上昇は 4 倍未満であった。したがって、これらの被験者の ADA は、治療下でブーストされた ADA ではないと判断された（003 試験 CSR1、Table 14.2.4.24.1）。ベースライン時に ADA 陽性であったギボシラン群 2 例のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度並びに ALA 低下率は、ADA 陰性被験者の値の範囲内であった。したがって、ADA の存在はギボシランの PK 及び PD に影響を及ぼさないと考えられた。

ギボシラン投与期間では、94 例の AHP 患者全例から治験薬投与前及び投与後 1 時点以上で ADA 評価用検体を採取した。ギボシラン投与被験者 1 例に治療下で発現した ADA が認められた（003 試験 CSR2、Table 14.2.4.24.2）。本被験者の ADA 抗体価は低く、ADA の発現は一過性であり、その後の来院では ADA 陰性であった。本被験者のギボシラン及び AS(N-1)3′ギボシランの血漿中濃度は ADA 陰性被験者と同程度であり、ALA 低下率は、ADA 陰性被験者の値の範囲内であった。したがって、ADA の存在はギボシランの PK 及び PD に影響を及ぼさないと考えられた。また、本被験者に認められた有害事象は全体集団と同様であり、アナフィラキシー反応及び重度の過敏症は認められなかった。したがって、ADA の存在はギボシランの安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

東アジア人被験者では、ADA 陽性の被験者はいなかった。

2.7.6.4.7 安全性の結果

本項では、AHP 患者を対象とした安全性の結果を示す。

2.7.6.4.7.1 曝露状況

二重盲検期間

治験実施計画書に従い、被験者は治験薬の QM 投与（1 ヵ月 = 28 日）を合計 6 回受けることとした。二重盲検期間に QM 投与を 6 回受けた被験者はギボシラン群で 43 例（89.6%）及びプラセボ群で 45 例（97.8%）であった。治験薬の曝露期間の中央値はギボシラン群及びプラセボ群ともに 5.52 ヵ月（1 ヵ月 = 30.44 日）であった（003 試験 CSR1、Table 10）。

OLE 期間

CSR2 のデータカットオフ日時点で、94 例がギボシランの投与を受けており、曝露期間の中央値は 16.84 ヵ月（範囲：1.8～25.1 ヵ月）であり、累積曝露期間は 125.18 人年であった（003 試験 CSR2、Table 10）。

ギボシラン／ギボシラン群でのギボシランの曝露期間の中央値は 18.77 ヵ月及び累積曝露期間は 75.45 人年であり、プラセボ／ギボシラン群でのギボシランの曝露期間の中央値は 13.52 ヵ月及び累積曝露期間は 49.74 人年であった（003 試験 CSR2、Table 10）。

2.7.6.4.7.2 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）。

CSR1 には、6 ヵ月間の二重盲検期間を対象としたデータベース（6 ヵ月データベース）に基づく二重盲検期間の有害事象の結果が記載されている。しかし、18 ヵ月の CSR2 のデータカットオフ時点で、6 ヵ月データベース固定後に新たに得られた情報を含めてデータベースを更新したため、本項では、更新されたデータベースに基づく二重盲検期間の有害事象の結果を示す（更新された有害事象の一覧については 003 試験 CSR2、Listing 16.2.9.7.1 を参照のこと）。なお、二重盲検期間の安全性に関する結論に、データベース更新による影響はなかった。

（1） 有害事象の概要

二重盲検期間

二重盲検期間の有害事象の概要を表 2.7.6.4-3 に示す。

ギボシラン群で 43 例（89.6%）、プラセボ群で 37 例（80.4%）に有害事象が報告された。重度の有害事象は、ギボシラン群で 9 例（18.8%）、プラセボ群で 5 例（10.9%）に報告された。重篤な有害事象は、ギボシラン群で 10 例（20.8%）、プラセボ群で 4 例（8.7%）に報告された。二重盲検期間で死亡は認められなかった。ギボシラン群の 1 例（2.1%）が有害事象によって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。

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）

Category	No. of Patients (%)	
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
有害事象	37 (80.4)	43 (89.6)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	21 (45.7)	32 (66.7)
重度の有害事象	5 (10.9)	9 (18.8)
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)	6 (12.5)
重篤な有害事象	4 (8.7)	10 (20.8)
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)	5 (10.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (2.1)
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)
Month 6 より前に治験中止に至った有害事象	0	0
Month 6 より前に治験中止に至った治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	0	0
Month 6 より後に治験中止に至った有害事象	0	1 (2.1)
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)
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 003 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.1.1 R; Study 003 CSR2, Listing 16.2.1.1.1.

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間の有害事象の概要を表 2.7.6.4-4 に示す。

CSR2 のデータカットオフ日までに、90 例（95.7%）に有害事象が報告された。重度の有害事象は 24 例（25.5%）に報告された。重篤な有害事象は 24 例（25.5%）に報告された。ギボシラン投与期間では死亡は認められなかった。2 例（2.1%）は有害事象によって治験薬の投与を中止した。1 例は二重盲検期間に有害事象によって治験薬の投与を中止し、二重盲検期間完了後に治験を中止した。残りの 1 例は OLE 期間に有害事象によって治験薬の投与を中止した。

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）

	Number (%) of Patients			
	Placebo/ Givosiran (N=46, PY=49.7)	Givosiran/ Givosiran (N=48, PY=75.4)	All Givosiran 2.5 mg/kg (N=77, PY=107.6)	All Givosiran (N=94, PY=125.2)
有害事象	43 (93.5)	47 (97.9)	73 (94.8)	90 (95.7)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	32 (69.6)	36 (75.0)	57 (74.0)	68 (72.3)
重篤な有害事象	9 (19.6)	15 (31.3)	19 (24.7)	24 (25.5)
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)	9 (18.8)	11 (14.3)	11 (11.7)
重度の有害事象	12 (26.1)	12 (25.0)	17 (22.1)	24 (25.5)
治験薬との因果関係のある重度の有害事象（国内定義）[a]	6 (13.0)	9 (18.8)	13 (16.9))	15 (16.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (1.3)	2 (2.1)
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]	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (1.3)	2 (2.1)
治験中止に至った有害事象	0	1 (2.1)	1 (1.3)	1 (1.1)
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 (1.3)	1 (1.1)
死亡	0	0	0	0

Abbreviations:　OLE=open-label extension; PY=patient-years; QM=once monthly.

注：プラセボ／ギボシラン群には、二重盲検期間にプラセボを投与され、かつ OLE 期間にギボシランを投与された被験者のギボシラン投与後のみのデータが含まれる。ギボシラン／ギボシラン群には、二重盲検期間及び OLE 期間にギボシランを投与された被験者が含まれる。全ギボシラン 2.5 mg/kg 群には、二重盲検期間又は OLE 期間のいずれかの期間で（初回投与として）ギボシラン 2.5 mg/kg QM を受けた被験者が含まれる。被験者番号 [redacted]（二重盲検期間に投与を中止）については、ギボシラン／ギボシラン群、全ギボシラン 2.5 mg/kg 群及び全ギボシラン群にカウントした。

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 003 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.1.2 R.

(2)　比較的よくみられる有害事象

二重盲検期間

二重盲検期間に認められた SOC 及び PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.4-7 に示す。

ギボシラン群で 10%以上に認められた有害事象は、悪心（14 例［29.2%］）、注射部位反応（8 例［16.7%］）、頭痛（6 例［12.5%］）、並びに慢性腎臓病及び疲労（各 5 例［10.4%］）であった。

プラセボ群で 10%以上に認められた有害事象は、頭痛（7 例［15.2%］）、尿路感染及び発熱（各 6 例［13.0%］）、並びに悪心及び嘔吐（各 5 例［10.9%］）であった。ギボシラン群での発現割合がプラセボ群よりも 10%以上高かった有害事象は、注射部位反応、悪心及び慢性腎臓病であった。一方、プラセボ群での発現割合がギボシラン群よりも 10%以上高かった有害事象は発熱であった。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間に認められた SOC 及び PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.4-8 に示す。

15%以上の被験者に認められた有害事象は、悪心（28 例［29.8%］）、注射部位反応（26 例［27.7%］）、疲労（22 例［23.4%］）、上咽頭炎（20 例［21.3%］）、頭痛（18 例［19.1%］）、上気道感染（16 例［17.0%］）及び尿路感染（15 例［16.0%］）であった。

（3） 治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）

二重盲検期間

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）を表 2.7.6.4-9 に示す。

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）はギボシラン群で 32 例（66.7%）、プラセボ群で 21 例（45.7%）に認められた。ギボシラン群で 10%以上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）は、悪心（11 例［22.9%］）、注射部位反応（8 例［16.7%］）及び頭痛（5 例［10.4%］）であった。

ギボシラン投与期間

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）を表 2.7.6.4-10 に示す。

治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）は 68 例（72.3%）に認められた。10%以上の被験者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）は、注射部位反応（26 例［27.7%］）、悪心（22 例［23.4%］）、疲労（14 例［14.9%］）及び頭痛（12 例［12.8%］）であった。

（4） 死亡

本治験では、死亡は報告されていない。

（5） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4-11 に示す。また、詳細な叙述を 003 試験 CSR2、14.3.3 項に示す。

二重盲検期間

二重盲検期間に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.4-5 に示す。重篤な有害事象はギボシラン群で 10 例（20.8%）、プラセボ群で 4 例（8.7%）に認められた。重篤な有害事象の発現割合に群間差が認められたが、特定の SOC 及び PT での群間差によるものではなかった。ギボシラン群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は慢性腎臓病（2 例）であった。プラセボ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、医療機器関連感染及び敗血症／敗血症性ショック（各 2 例）であった。中心静脈カテーテルの感染症に関連する可能性のある重篤な有害事象がギボシラン群の 1 例（医療機器関連感染）及びプラセボ群の 3 例（医療機器関連感染及び敗血症性ショックが 1 例、医療機器関連感染が 1 例、敗血症が 1 例）に認められた。

治験薬との因果関係のある重篤な有害事象（国内定義）はギボシラン群で 5 例（10.4%）、プラセボ群で 2 例（4.3%）に認められた。これらの事象は、ギボシラン群では慢性腎臓病（2 例）、並びに

発熱、胃腸炎及び肝機能検査異常（各 1 例）、プラセボ群では発熱及び大腸菌性尿路感染（各 1 例）であった（003 試験、Table 14.3.1.12.3 RJ）。

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)

System Organ Class Preferred Term	No. of Patients (%)	
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
重篤な有害事象	4 (8.7)	10 (20.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	1 (2.1)
発熱	1 (2.2)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	3 (6.5)	2 (4.2)
医療機器関連感染	2 (4.3)	1 (2.1)
大腸菌性尿路感染	1 (2.2)	0
胃腸炎	0	1 (2.1)
敗血症	1 (2.2)	0
敗血症性ショック	1 (2.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	0
仙骨骨折	1 (2.2)	0
臨床検査	0	1 (2.1)
肝機能検査異常	0	1 (2.1)
代謝および栄養障害	0	1 (2.1)
低血糖	0	1 (2.1)
精神障害	0	1 (2.1)
大うつ病	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	0	2 (4.2)
慢性腎臓病	0	2 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.1)
喘息	0	1 (2.1)
外科および内科処置	0	1 (2.1)
疼痛管理	0	1 (2.1)

Abbreviations: PT=preferred term; SOC=system organ class.

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

Source: Study 003 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.3.1 J.

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間に 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.4-6 に示す。重篤な有害事象は 24 例（25.5%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、慢性腎臓病、医療機器破損及び尿路感染（各 2 例）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 11 例（11.7%）に認められた。これらの事象は、慢性腎臓病（2 例）、並びに十二指腸潰瘍、裂孔ヘルニア、発熱、胃腸炎、下気道感染、尿路感染、ウイルス感染、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、浸潤性乳管癌、頭痛、前兆を伴う片頭痛及び肺塞栓症（各 1 例）であった（003 試験、Table 14.3.1.12.4 RJ）。

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）

Preferred Term	Number (%) of Patients			
	Placebo/Givosiran (N=46, PY=49.7)	Givosiran/Givosiran (N=48, PY=75.4)	All Givosiran 2.5 mg/kg (N=77, PY=107.6)	All Givosiran (N=94, PY=125.2)
重篤な有害事象	9 (19.6)	15 (31.3)	19 (24.7)	24 (25.5)
慢性腎臓病	0	2 (4.2)	2 (2.6)	2 (2.1)
医療機器破損	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (2.6)	2 (2.1)
尿路感染	1 (2.2)	1 (2.1)	2 (2.6)	2 (2.1)

Abbreviations:　PT=preferred term; OLE=open-label extension; PY=patient-years; QM=once monthly.

注：プラセボ／ギボシラン群には、二重盲検期間にプラセボを投与され、かつ OLE 期間にギボシランを投与された被験者のギボシラン投与後のみのデータが含まれる。ギボシラン／ギボシラン群には、二重盲検期間及び OLE 期間にギボシランを投与された被験者が含まれる。全ギボシラン 2.5 mg/kg 群には、二重盲検期間又は OLE 期間のいずれかの期間で（初回投与として）ギボシラン 2.5 mg/kg QM を受けた被験者が含まれる。被験者番号 [redacted]（二重盲検期間に投与を中止）については、ギボシラン／ギボシラン群、全ギボシラン 2.5 mg/kg 群及び全ギボシラン群にカウントした。

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 例としてカウントされた。

Source:　Study 003 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.3.2 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

二重盲検期間

二重盲検期間では、ギボシラン群の 1 例は重篤な肝機能検査異常を発現し、ALT が ULN の 8 倍超となり、治験実施計画書で規定された投与中止基準に合致したため、治験薬の投与を中止した。治験実施計画書の投与中止基準に合致したことにより、OLE 期間でのギボシラン投与再開が不可となったため、本被験者は二重盲検期間を完了後に治験を中止した。本事象は治験責任医師によって治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。本事象以外に治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象はなかった。

二重盲検期間では、治験薬の投与中断に至った有害事象はギボシラン群の 2 例（4.2%）に認められた。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（2.1%）に認められた。このうち 1 例は二重盲検期間に認められた事象であった（前述）。他の 1 例は OLE 期間に非重篤の薬物過敏症（アナフィラキシーではない）を発現し、治験薬の投与を中止した。本事象は治験責任医師によって治験薬と「明らかに関連あり」と判断された。これらの事象以外に治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象はなかった。

ギボシラン投与期間では、治験薬の投与中断に至った有害事象は 8 例（8.5%）に認められた。

2） アナフィラキシー反応及び過敏症

二重盲検期間

二重盲検期間では、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した被験者はいなかった。SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象として、喘息の病歴を有するギボシラン群 1 例に重度かつ重篤な喘息が認められた。本事象は消失し、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。SMQ「過敏症」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 14 例（29.2%）、プラセボ群で 6 例（13.0%）に認められた。この発現割合の群間差は主に SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現割合の差によるものであった。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した被験者はいなかった。SMQ「過敏症」に該当する重度の有害事象として、二重盲検期間で 1 例に重度かつ重篤な喘息が認められた（前述）。SMQ「過敏症」に該当する有害事象は 30 例（31.9%）に認められ、22 例（23.4%）は SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象であった。

3） 注射部位反応（ISR）

二重盲検期間

二重盲検期間では、ISR はギボシラン群で 12 例（25.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。ギボシラン投与回数は合計 279 回であり、このうち 20 回（7.2%）で ISR が報告された。ギボシラン群で 2 例以上に認められた ISR の徴候及び症状は、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感であった。いずれの ISR も重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止又は治験中止に至った ISR はなかった。

ギボシラン群の 1 例では、以前の注射部位の対側腹部に ISR として紅斑が認められ、リコール現象の可能性が示唆された。本被験者は OLE 期間に移行してギボシラン投与を継続したが、その後、ISR 及びそのリコール現象は認められなかった。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、ISR は 34 例（36.2%）に認められた。ギボシラン投与回数は合計 1650 回であり、このうち 103 回（6.2%）で ISR が報告された。5%以上の被験者に認められた ISR の徴候及び症状は、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位疼痛及び注射部位腫脹であ

った。いずれの ISR も重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中断、投与中止又は治験中止に至った ISR はなかった。

リコール現象と考えられる ISR は 2 例に認められた。ISR の経時的な増加は認められなかった。

4） 肝障害

二重盲検期間

二重盲検期間では、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 6 例（12.5%）、プラセボ群で 1 例（2.2%）に認められた。これら事象はすべて SOC「臨床検査」に該当する有害事象でもあった。ギボシラン群の 1 例に重篤な肝機能検査異常（ALT が 9.9 × ULN）が認められたため、治験実施計画書で規定された投与中止基準に従い、治験薬の投与が中止された。本被験者は二重盲検期間完了後に治験を中止した。ギボシラン群の別の 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.4 × ULN）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.6 × ULN）の非重篤な有害事象が認められ、治験実施計画書で規定された投与規則に基づき、治験薬の投与が中断された。SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する上記以外の有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験薬の投与を中断することなく消失した。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象は 16 例（17.0%）に認められ、このうち 15 例（16.0%）の有害事象は SOC「臨床検査」に該当した。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。大部分の事象は消失又は軽快し、脂肪肝及び血中アルカリホスファターゼ増加は未消失であった。治験薬の投与を中止した 1 例（重篤な肝機能検査異常のため）及び治験薬の投与を中断した 2 例を除き、大部分の被験者は用量を変更せずに治験薬の投与を継続した。

5） 腎障害

二重盲検期間

SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 3 例（6.3%）、プラセボ群で 1 例（2.2%）に認められた。これらの事象はすべて SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象でもあった。

SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 7 例（14.6%）、プラセボ群で 3 例（6.5%）に認められた。これらの事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与を中断することなく消失した。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。ギボシラン群の 2 例（4.2%）に慢性腎臓病が認められ、精査目的で入院したため、重篤な有害事象として報告された。いずれの被験者も腎生検を受けた。腎生検の結果、併存疾患（高血圧、続発性ファンコニー症候群、ポルフィリン症関連腎疾患など）の影響と一致する所見が示され、薬剤の有害作用を示す所見は確認されなかった。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象は 9 例（9.6%）に認められた。これらの事象はすべて SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象でもあった。

SMQ「慢性腎臓病」に該当する有害事象は 16 例（17.0%）に認められ、このうち 10 例（10.6%）の事象は SOC「臨床検査」に該当した。これらの事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であり、

治験薬の投与を中断することなく消失した。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な慢性腎臓病が 2 例に認められたが、いずれも二重盲検期間に発現した事象であった（前述）。

6） 膵炎

二重盲検期間

二重盲検期間では、申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象は、ギボシラン群で 1 例（2.1%）、プラセボ群で 3 例（6.5%）に認められた。これらの事象はすべて SOC「臨床検査」に該当し、PT 名は、ギボシラン群ではリパーゼ増加、プラセボ群ではリパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった。膵炎の臨床診断又は超音波画像の異常所見を伴うリパーゼ増加及びアミラーゼの増加は認められなかった。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、申請者が定義する SMQ「急性膵炎」に該当する有害事象は 10 例（10.6%）に認められた。これらの事象はすべて SOC「臨床検査」に該当し、PT 名はリパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった。定期的な臨床検査モニタリングで確認されたリパーゼ増加及びアミラーゼ増加の有害事象はいずれも、膵炎の臨床診断を伴うものではなかった。

さらに、1 例に重篤な閉塞性膵炎が認められた。本被験者には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。

7） 悪性腫瘍

二重盲検期間

二重盲検期間では、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。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、良性右乳房嚢胞の病歴を有する被験者 1 例（1.1%）に浸潤性乳管癌が認められた。本事象は治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。

2.7.6.4.7.3 臨床検査

（1） 肝機能検査値

二重盲検期間

二重盲検期間では、ULN の 3 倍超の ALT 増加が全体で 8 例に認められ、ギボシラン群の 7 例（14.6%）及びプラセボ群の 1 例（2.2%）での発現であった。ギボシラン群 7 例のうち 1 例は、ALT が ULN の 8 倍超となったため、治験実施計画書で規定された投与中止基準に従い、治験薬の投与が中止された（本被験者は二重盲検期間完了後に治験を中止した）。また、ギボシラン群の別の 1 例は、ALT が ULN の 5 倍超となったため、治験実施計画書で規定された投与中断基準に従い、治験薬の投与が中断された（本被験者は、OLE 期間に低用量［1.25 mg/kg］でギボシランの投与を再開した）。他の被験者での ULN の 3 倍超の ALT 増加はすべて、治験薬の投与を中断することなく消失した。ULN の 3 倍超の ALT 増加が認められた 8 例のうち、治験を中止した上記の 1 例を除く 7 例は、OLE 期間に移行してギボシラン投与を継続した。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、ULN の 3 倍超の ALT 増加が 10 例（10.6%）に認められた。ALT 増加は主に 3～5 ヵ月の投与後に発現し、一過性であった。10 例に認められた ULN の 3 倍超の ALT 増加のうち、治験薬の投与中止に至った 1 例及び投与中断に至った 2 例を除く 7 例の ALT 増加は治験薬の投与を変更することなく消失した。

（2） 腎機能検査値

二重盲検期間

二重盲検期間では、ギボシランの投与初期にプラセボ群と比較してギボシラン群でわずかな CR 増加及び推算糸球体濾過量（eGFR）減少が認められた。これらの変動の大部分が一過性であり、二重盲検期間完了時までに消失した。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、認められた CR 及び eGFR の変動の大部分が一過性かつ可逆的であった。これらの変動はギボシラン投与初期に発現し、経時的に安定する傾向がみられた。

（3） 血清リパーゼ及びアミラーゼ

二重盲検期間

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

ギボシラン投与期間

OLE 期間で 1 例に重度かつ重篤な閉塞性膵炎が発現し、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。ギボシラン投与期間に認められた上記以外のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加はいずれも、膵炎の臨床診断を伴うものではなかった。

（4） 尿検査値

二重盲検期間

二重盲検期間では、蛋白尿の傾向はギボシラン群とプラセボ群で類似していた。蛋白尿の変動の大部分は微量から 3.0 mg/dL の範囲への変動であり、一過性であった。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、蛋白尿の変動の大部分は微量から 3.0 mg/dL の範囲への変動であり、一過性であった。

（5） その他の臨床検査値

二重盲検期間

二重盲検期間では、被験者の大部分で血液学的検査値及び血清生化学的検査値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傾向は、ギボシラン群とプラセボ群で類似していた。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、被験者の大部分で血液学的検査値及び血清生化学的検査値の変動は認められなかった。

2.7.6.4.7.4　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

二重盲検期間

二重盲検期間では、全体的に身体検査及び心電図（ECG）に臨床的に重要な所見は認められなかった。バイタルサインでは、拡張期血圧及び収縮期血圧がプラセボ群よりもギボシラン群で低い傾向がみられた。

ギボシラン投与期間

ギボシラン投与期間では、全体的に身体検査及び ECG に臨床的に重要な所見は認められなかった。バイタルサインでは、拡張期血圧及び収縮期血圧の中央値に一貫した傾向はみられなかった。

2.7.6.4.8　結論

6 ヵ月間のプラセボ対照二重盲検期間（完了）の有効性及び安全性

本治験は、AHP 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照ピボタル試験である。AIP 患者及び AHP 患者にギボシラン 2.5 mg/kg QM を皮下投与することによって、主要評価項目であるポルフィリン症複合発作の AAR に、プラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が認められた。副次評価項目の結果でも、疾患の原因となる神経毒性因子である ALA 及び PBG の低下、ヘミン IV 投与回数の減少並びに毎日の最悪疼痛スコアの減少などの一貫した効果が認められ、主要評価項目の結果が裏付けられている。さらに、鎮痛薬（オピオイド、非オピオイド）の使用、身体機能、全般的な健康状態、日常生活動作及び治療満足度の改善も認められた。プラセボ群と比較してギボシラン群で発現割合が高かった有害事象は、注射部位反応、悪心、慢性腎臓病及び eGFR 減少、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、並びに疲労であり、AHP 患者の安全性プロファイルは許容可能であった。本治験の結果から、ギボシランは良好なベネフィット・リスクを有し、重度の衰弱をもたらす稀で重篤な疾患である AHP に対して新たな治療手段になりうることを示している。

二重盲検期間及び OLE 期間のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにギボシランを投与されたすべての被験者の長期安全性及び有効性

二重盲検期間及び OLE 期間のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、OLE 期間を継続しているすべての被験者が Month 18 の来院を完了した時点）までのデータでは、ギボシラン 2.5 mg/kg QM 投与によって ALA 及び PBG の持続的な低下が認められた。さらに、ポルフィリン症発作回数の減少及び慢性症状（ヘミン投与回数、毎日の疼痛、鎮痛薬の使用、身体機能、QoL など）の改善が認められ、広範囲な AHP 症状に対するベネフィットが示された。プラセボ／ギボシラン 2.5 mg/kg QM 群では、プラセボ／ギボシラン 1.25 mg/kg QM 群と比較して、ポルフィリン症複合発作の AAR、尿中 ALA 値及び PBG 値、並びにヘミン投与回数の大きな低下又は減少が認められた。また、2.5 mg/kg QM 投与及び 1.25 mg/kg QM 投与のいずれも、安全性のプロファイルは許容可能であった。これらのベネフィットは、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを伴っており、成人及び青年期の AHP 患者の治療に対するギボシランの良好なベネフィット・リスクを裏付けている。

2.7.6.4.9 参考文献

1. Clement ND, MacDonald D, Simpson AH. The minimal clinically important difference in the Oxford knee score and Short Form 12 score after total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014;22(8):1933-9.
2. Dritsaki M, Petrou S, Williams M, Lamb SE. An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):20.
3. Parker SL, Mendenhall SK, Shau DN, Adogwa O, Anderson WN, Devin CJ, et al. Minimum clinically important difference in pain, disability, and quality of life after neural decompression and fusion for same-level recurrent lumbar stenosis: understanding clinical versus statistical significance. J Neurosurg Spine. 2012;16(5):471-8.
4. Turner D, Schünemann HJ, Griffith LE, Beaton DE, Griffiths AM, Critch JN, et al. The minimal detectable change cannot reliably replace the minimal important difference. J Clin Epidemiol. 2010;63(1):28-36.
5. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(9):1032-41.
6. Zanini A, Aiello M, Adamo D, Casale S, Cherubino F, Della Patrona S, et al. Estimation of minimal clinically important difference in EQ-5D visual analog scale score after pulmonary rehabilitation in subjects with COPD. Respir Care. 2015;60(1):88-95.

2.7.6.4.10 付録

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）

System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo** **(N=46, PY=21.1)**	**Givosiran** **(N=48, PY=22.0)**
有害事象	37 (80.4) [207/981.5]	43 (89.6) [239/1085.2]
血液およびリンパ系障害	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [2/9.1]
貧血	1 (2.2) [1/4.7]	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (2.1) [1/4.5]
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.1) [1/4.5]
心臓障害	0	1 (2.1) [1/4.5]
動悸	0	1 (2.1) [1/4.5]
耳および迷路障害	0	3 (6.3) [4/18.2]
耳不快感	0	1 (2.1) [1/4.5]
乗物酔い	0	1 (2.1) [2/9.1]
回転性めまい	0	1 (2.1) [1/4.5]
眼障害	1 (2.2) [1/4.7]	5 (10.4) [5/22.7]
白内障	0	1 (2.1) [1/4.5]
眼乾燥	0	1 (2.1) [1/4.5]
眼そう痒症	0	1 (2.1) [1/4.5]
羞明	0	1 (2.1) [1/4.5]
霧視	0	1 (2.1) [1/4.5]
視力低下	1 (2.2) [1/4.7]	0
胃腸障害	19 (41.3) [38/180.2]	21 (43.8) [42/190.7]
腹部不快感	1 (2.2) [1/4.7]	0
腹部膨満	1 (2.2) [1/4.7]	0
腹痛	2 (4.3) [4/19.0]	4 (8.3) [4/18.2]
上腹部痛	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
後天性巨舌症	0	1 (2.1) [1/4.5]
便秘	2 (4.3) [3/14.2]	3 (6.3) [3/13.6]
便意切迫	0	1 (2.1) [1/4.5]
齲歯	1 (2.2) [1/4.7]	0
下痢	2 (4.3) [3/14.2]	3 (6.3) [3/13.6]
口内乾燥	0	2 (4.2) [2/9.1]
消化不良	4 (8.7) [6/28.4]	1 (2.1) [1/4.5]
嚥下障害	1 (2.2) [1/4.7]	0
食中毒	1 (2.2) [1/4.7]	0

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46, PY=21.1)	Givosiran (N=48, PY=22.0)
胃食道逆流性疾患	0	2 (4.2) [2/9.1]
イレウス	2 (4.3) [2/9.5]	0
口腔内潰瘍形成	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
悪心	5 (10.9) [6/28.4]	14 (29.2) [16/72.7]
唾液腺結石	1 (2.2) [1/4.7]	0
流涎過多	0	1 (2.1) [1/4.5]
歯痛	1 (2.2) [1/4.7]	0
嘔吐	5 (10.9) [5/23.7]	3 (6.3) [6/27.2]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (28.3) [20/94.8]	21 (43.8) [43/195.2]
無力症	4 (8.7) [7/33.2]	3 (6.3) [7/31.8]
胸部不快感	1 (2.2) [1/4.7]	0
薬物不耐性	0	2 (4.2) [2/9.1]
疲労	1 (2.2) [1/4.7]	5 (10.4) [6/27.2]
異常感	1 (2.2) [1/4.7]	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.2) [1/4.7]	0
注射部位皮膚炎	0	1 (2.1) [1/4.5]
注射部位不快感	0	1 (2.1) [2/9.1]
注射部位疼痛	0	2 (4.2) [2/9.1]
注射部位反応	0	8 (16.7) [15/68.1]
倦怠感	0	1 (2.1) [1/4.5]
医療機器使用部位紅斑	0	1 (2.1) [1/4.5]
医療機器使用部位刺激感	0	1 (2.1) [1/4.5]
医療機器使用部位反応	1 (2.2) [1/4.7]	0
疼痛	0	1 (2.1) [2/9.1]
発熱	6 (13.0) [8/37.9]	1 (2.1) [3/13.6]
免疫系障害	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [2/9.1]
薬物過敏症	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
ゴム過敏症	0	1 (2.1) [1/4.5]
感染症および寄生虫症	21 (45.7) [39/184.9]	21 (43.8) [29/131.7]
気管支炎	1 (2.2) [1/4.7]	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (2.1) [1/4.5]
結膜炎	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [2/9.1]
細菌性結膜炎	1 (2.2) [1/4.7]	0
膀胱炎	2 (4.3) [2/9.5]	0

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46, PY=21.1)	Givosiran (N=48, PY=22.0)
医療機器関連感染	3 (6.5) [3/14.2]	3 (6.3) [3/13.6]
耳感染	0	1 (2.1) [1/4.5]
大腸菌性尿路感染	1 (2.2) [1/4.7]	0
胃腸炎	0	1 (2.1) [1/4.5]
大腸菌性胃腸炎	1 (2.2) [1/4.7]	0
ウイルス性胃腸炎	2 (4.3) [2/9.5]	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (2.1) [1/4.5]
インフルエンザ	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [3/13.6]
下気道感染	1 (2.2) [1/4.7]	0
上咽頭炎	3 (6.5) [3/14.2]	4 (8.3) [4/18.2]
口腔カンジダ症	1 (2.2) [1/4.7]	0
口腔ヘルペス	1 (2.2) [1/4.7]	0
歯周炎	2 (4.3) [2/9.5]	0
咽頭炎	0	1 (2.1) [1/4.5]
気道感染	0	1 (2.1) [1/4.5]
敗血症	1 (2.2) [1/4.7]	0
敗血症性ショック	1 (2.2) [1/4.7]	0
副鼻腔炎	2 (4.3) [2/9.5]	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (2.2) [1/4.7]	0
歯感染	1 (2.2) [1/4.7]	3 (6.3) [3/13.6]
上気道感染	3 (6.5) [4/19.0]	4 (8.3) [4/18.2]
尿路感染	6 (13.0) [6/28.4]	3 (6.3) [4/18.2]
腟感染	1 (2.2) [1/4.7]	0
外陰部腟カンジダ症	1 (2.2) [1/4.7]	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (15.2) [11/52.2]	4 (8.3) [4/18.2]
動物咬傷	0	1 (2.1) [1/4.5]
節足動物咬傷	1 (2.2) [1/4.7]	0
節足動物刺傷	1 (2.2) [1/4.7]	0
第１度熱傷	1 (2.2) [1/4.7]	0
第２度熱傷	1 (2.2) [1/4.7]	0
脳振盪	1 (2.2) [1/4.7]	0
挫傷	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
転倒	1 (2.2) [2/9.5]	0
仙骨骨折	1 (2.2) [1/4.7]	0

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46, PY=21.1)	Givosiran (N=48, PY=22.0)
裂傷	0	1 (2.1) [1/4.5]
靭帯捻挫	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
皮膚擦過傷	1 (2.2) [1/4.7]	0
臨床検査	8 (17.4) [14/66.4]	8 (16.7) [23/104.4]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (2.1) [1/4.5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2) [1/4.7]	4 (8.3) [6/27.2]
アミラーゼ増加	1 (2.2) [1/4.7]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2) [1/4.7]	3 (6.3) [4/18.2]
血中ビリルビン増加	1 (2.2) [3/14.2]	0
血中クレアチニン増加	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [2/9.1]
血中ナトリウム減少	1 (2.2) [1/4.7]	0
血中尿素増加	0	1 (2.1) [1/4.5]
血中尿酸増加	0	1 (2.1) [1/4.5]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.1) [1/4.5]
糸球体濾過率減少	0	3 (6.3) [3/13.6]
心拍数増加	1 (2.2) [1/4.7]	0
肝酵素上昇	0	1 (2.1) [1/4.5]
リパーゼ増加	3 (6.5) [3/14.2]	1 (2.1) [1/4.5]
肝機能検査異常	0	1 (2.1) [1/4.5]
血清フェリチン増加	1 (2.2) [1/4.7]	0
トランスフェリン飽和度上昇	1 (2.2) [1/4.7]	0
体重増加	0	1 (2.1) [1/4.5]
代謝および栄養障害	3 (6.5) [4/19.0]	6 (12.5) [7/31.8]
食欲減退	2 (4.3) [2/9.5]	1 (2.1) [1/4.5]
脱水	0	1 (2.1) [1/4.5]
体液貯留	0	1 (2.1) [1/4.5]
低血糖	0	2 (4.2) [2/9.1]
低ナトリウム血症	1 (2.2) [2/9.5]	0
鉄過剰	0	1 (2.1) [1/4.5]
ビタミンＢ群欠乏	0	1 (2.1) [1/4.5]
筋骨格系および結合組織障害	10 (21.7) [15/71.1]	11 (22.9) [12/54.5]
関節痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
背部痛	4 (8.7) [4/19.0]	1 (2.1) [1/4.5]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46, PY=21.1)	Givosiran (N=48, PY=22.0)
尾骨痛	1 (2.2) [1/4.7]	0
椎間板突出	1 (2.2) [1/4.7]	0
四肢不快感	1 (2.2) [1/4.7]	0
筋痙縮	0	2 (4.2) [2/9.1]
筋緊張	0	1 (2.1) [1/4.5]
筋骨格系胸痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
筋骨格不快感	1 (2.2) [1/4.7]	0
筋骨格痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
筋肉痛	3 (6.5) [3/14.2]	1 (2.1) [1/4.5]
頚部痛	0	2 (4.2) [2/9.1]
変形性関節症	1 (2.2) [1/4.7]	0
四肢痛	1 (2.2) [3/14.2]	1 (2.1) [2/9.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (6.5) [3/14.2]	0
乳房の良性新生物	1 (2.2) [1/4.7]	0
乳腺線維腺腫	1 (2.2) [1/4.7]	0
脂肪腫	1 (2.2) [1/4.7]	0
神経系障害	16 (34.8) [24/113.8]	14 (29.2) [22/99.9]
浮動性めまい	3 (6.5) [3/14.2]	2 (4.2) [2/9.1]
構語障害	0	1 (2.1) [1/4.5]
味覚異常	0	2 (4.2) [2/9.1]
頭痛	7 (15.2) [9/42.7]	6 (12.5) [9/40.9]
感覚鈍麻	4 (8.7) [5/23.7]	0
片頭痛	0	1 (2.1) [2/9.1]
神経圧迫	1 (2.2) [1/4.7]	0
神経痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
末梢性ニューロパチー	2 (4.3) [2/9.5]	0
部分発作	0	1 (2.1) [1/4.5]
失神寸前の状態	1 (2.2) [3/14.2]	1 (2.1) [2/9.1]
傾眠	0	1 (2.1) [1/4.5]
振戦	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
製品の問題	2 (4.3) [2/9.5]	3 (6.3) [3/13.6]
医療機器沈着物の問題	1 (2.2) [1/4.7]	0
医療機器閉塞	1 (2.2) [1/4.7]	3 (6.3) [3/13.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46, PY=21.1)	Givosiran (N=48, PY=22.0)
精神障害	4 (8.7) [7/33.2]	7 (14.6) [8/36.3]
不安	3 (6.5) [3/14.2]	1 (2.1) [1/4.5]
うつ病	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [2/9.1]
不眠症	0	1 (2.1) [1/4.5]
大うつ病	0	1 (2.1) [1/4.5]
気分変化	0	1 (2.1) [2/9.1]
音恐怖症	0	1 (2.1) [1/4.5]
睡眠障害	1 (2.2) [2/9.5]	0
ストレス	1 (2.2) [1/4.7]	0
腎および尿路障害	2 (4.3) [3/14.2]	8 (16.7) [8/36.3]
慢性腎臓病	0	5 (10.4) [5/22.7]
間質性膀胱炎	0	1 (2.1) [1/4.5]
腎結石症	1 (2.2) [1/4.7]	0
腎症	1 (2.2) [1/4.7]	0
夜間頻尿	0	1 (2.1) [1/4.5]
頻尿	0	1 (2.1) [1/4.5]
尿路不快感	1 (2.2) [1/4.7]	0
生殖系および乳房障害	5 (10.9) [6/28.4]	3 (6.3) [4/18.2]
無月経	0	1 (2.1) [1/4.5]
月経困難症	0	1 (2.1) [1/4.5]
線維嚢胞性乳腺疾患	2 (4.3) [2/9.5]	0
月経過多	2 (4.3) [2/9.5]	1 (2.1) [1/4.5]
不正子宮出血	1 (2.2) [1/4.7]	0
子宮脱	1 (2.2) [1/4.7]	0
外陰腟乾燥	0	1 (2.1) [1/4.5]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (13.0) [7/33.2]	5 (10.4) [5/22.7]
喘息	0	1 (2.1) [1/4.5]
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (2.1) [1/4.5]
咳嗽	1 (2.2) [2/9.5]	0
呼吸困難	2 (4.3) [2/9.5]	0
副鼻腔不快感	0	1 (2.1) [1/4.5]
咽頭感覚鈍麻	0	1 (2.1) [1/4.5]
呼吸抑制	1 (2.2) [1/4.7]	0
上気道の炎症	2 (4.3) [2/9.5]	0

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46, PY=21.1)	Givosiran (N=48, PY=22.0)
あくび	0	1 (2.1) [1/4.5]
皮膚および皮下組織障害	9 (19.6) [11/52.2]	10 (20.8) [11/49.9]
嚢胞性ざ瘡	0	1 (2.1) [1/4.5]
脱毛症	1 (2.2) [1/4.7]	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.2) [1/4.7]	0
接触皮膚炎	0	1 (2.1) [1/4.5]
斑状出血	1 (2.2) [1/4.7]	0
湿疹	0	2 (4.2) [2/9.1]
紅斑	0	1 (2.1) [1/4.5]
汗腺炎	1 (2.2) [1/4.7]	0
多汗症	1 (2.2) [1/4.7]	0
丘疹	1 (2.2) [1/4.7]	0
そう痒症	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [2/9.1]
発疹	0	3 (6.3) [3/13.6]
そう痒性皮疹	0	1 (2.1) [1/4.5]
皮膚色素脱失	1 (2.2) [1/4.7]	0
皮膚剥脱	1 (2.2) [1/4.7]	0
皮膚臭異常	1 (2.2) [1/4.7]	0
蕁麻疹	1 (2.2) [1/4.7]	0
社会環境	0	1 (2.1) [1/4.5]
閉経後	0	1 (2.1) [1/4.5]
外科および内科処置	0	1 (2.1) [1/4.5]
疼痛管理	0	1 (2.1) [1/4.5]
血管障害	0	2 (4.2) [2/9.1]
ほてり	0	1 (2.1) [1/4.5]
高血圧	0	1 (2.1) [1/4.5]

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）（続き）

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE=open-label extension; PT=preferred term; SOC=system organ class; PY=patient years.

注 : n ( )＝有害事象を発現した被験者数及びその割合、[ ]＝有害事象の発現件数／治験薬曝露 100 人年当たりの有害事象の発現件数。

注：有害事象を MedDRA version 21.0 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：OLE 期間に移行した被験者では治験薬の初回投与から OLE 期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象、二重盲検期間に投与を中止した被験者では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

注：SOC 及び SOC 内の PT をアルファベット順に示す。

Source: Study 003 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.2.1 J.

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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
有害事象	26 (89.7) [284/883.0]	17 (100.0) [180/1024.2]	43 (93.5) [464/932.9]	27 (100.0) [419/932.3]	19 (95.0) [208/687.0]	47 (97.9) [631/836.3]	73 (94.8) [915/850.3]	90 (95.7) [1095/874.7]
血液およびリンパ系障害	1 (3.4) [1/3.1]	2 (11.8) [2/11.4]	3 (6.5) [3/6.0]	3 (11.1) [3/6.7]	4 (20.0) [4/13.2]	7 (14.6) [7/9.3]	8 (10.4) [8/7.4]	10 (10.6) [10/8.0]
貧血	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
リンパ節症	0	2 (11.8) [2/11.4]	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	3 (3.2) [3/2.4]
脾臓病変	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
心臓障害	2 (6.9) [2/6.2]	4 (23.5) [6/34.1]	6 (13.0) [8/16.1]	0	2 (10.0) [2/6.6]	2 (4.2) [2/2.7]	4 (5.2) [4/3.7]	8 (8.5) [10/8.0]
期外収縮	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
動悸	0	3 (17.6) [5/28.5]	3 (6.5) [5/10.1]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	4 (4.3) [6/4.8]
頻脈	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
心室性期外収縮	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
耳および迷路障害	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	4 (14.8) [5/11.1]	1 (5.0) [1/3.3]	5 (10.4) [6/8.0]	7 (9.1) [8/7.4]	7 (7.4) [8/6.4]
耳不快感	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
耳痛	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
乗物酔い	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
回転性めまい	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
内分泌障害	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
眼障害	1 (3.4) [1/3.1]	2 (11.8) [2/11.4]	3 (6.5) [3/6.0]	6 (22.2) [6/13.3]	2 (10.0) [3/9.9]	8 (16.7) [9/11.9]	9 (11.7) [10/9.3]	11 (11.7) [12/9.6]
白内障	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
結膜出血	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
複視	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
眼乾燥	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
眼そう痒症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
眼部腫脹	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
羞明	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
霧視	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
視力障害	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
胃腸障害	19 (65.5) [45/139.9]	9 (52.9) [30/170.7]	28 (60.9) [75/150.8]	19 (70.4) [67/149.1]	11 (55.0) [26/85.9]	30 (62.5) [93/123.3]	49 (63.6) [138/128.2]	58 (61.7) [168/134.2]
腹部不快感	0	0	0	0	2 (10.0) [2/6.6]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
腹部膨満	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
腹痛	6 (20.7) [7/21.8]	0	6 (13.0) [7/14.1]	5 (18.5) [5/11.1]	2 (10.0) [4/13.2]	7 (14.6) [9/11.9]	13 (16.9) [16/14.9]	13 (13.8) [16/12.8]
上腹部痛	1 (3.4) [1/3.1]	2 (11.8) [3/17.1]	3 (6.5) [4/8.0]	1 (3.7) [1/2.2]	2 (10.0) [2/6.6]	3 (6.3) [3/4.0]	4 (5.2) [4/3.7]	6 (6.4) [7/5.6]
後天性巨舌症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
肛門失禁	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
アフタ性潰瘍	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
慢性胃炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
便秘	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	4 (14.8) [5/11.1]	2 (10.0) [2/6.6]	6 (12.5) [7/9.3]	7 (9.1) [8/7.4]	8 (8.5) [9/7.2]
便意切迫	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
齲歯	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
歯組織の壊死	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
下痢	5 (17.2) [5/15.5]	1 (5.9) [1/5.7]	6 (13.0) [6/12.1]	3 (11.1) [3/6.7]	2 (10.0) [2/6.6]	5 (10.4) [5/6.6]	10 (13.0) [10/9.3]	11 (11.7) [11/8.8]
腸憩室	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
口内乾燥	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
消化不良	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
鼓腸	1 (3.4) [3/9.3]	0	1 (2.2) [3/6.0]	0	0	0	1 (1.3) [3/2.8]	1 (1.1) [3/2.4]
胃ポリープ	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
胃炎	0	2 (11.8) [3/17.1]	2 (4.3) [3/6.0]	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	3 (3.2) [5/4.0]
胃食道逆流性疾患	1 (3.4) [1/3.1]	2 (11.8) [2/11.4]	3 (6.5) [3/6.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	5 (5.3) [5/4.0]
歯肉痛	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
痔核	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
裂孔ヘルニア	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
悪心	6 (20.7) [9/28.0]	3 (17.6) [8/45.5]	9 (19.6) [17/34.2]	14 (51.9) [24/53.4]	5 (25.0) [6/19.8]	19 (39.6) [30/39.8]	25 (32.5) [39/36.2]	28 (29.8) [47/37.5]
閉塞性膵炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
食道炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
レッチング	0	1 (5.9) [4/22.8]	1 (2.2) [4/8.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [4/3.2]
唾液腺腫大	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
流涎過多	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
口内炎	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
歯痛	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
嘔吐	5 (17.2) [5/15.5]	2 (11.8) [7/39.8]	7 (15.2) [12/24.1]	5 (18.5) [13/28.9]	2 (10.0) [2/6.6]	7 (14.6) [15/19.9]	12 (15.6) [20/18.6]	14 (14.9) [27/21.6]
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (55.2) [57/177.2]	11 (64.7) [48/273.1]	27 (58.7) [105/211.1]	17 (63.0) [69/153.5]	10 (50.0) [37/122.2]	28 (58.3) [107/141.8]	44 (57.1) [164/152.4]	55 (58.5) [212/169.4]
投与部位漏出	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
医薬品副作用	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
適用部位疼痛	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
無力症	4 (13.8) [10/31.1]	1 (5.9) [1/5.7]	5 (10.9) [11/22.1]	4 (14.8) [11/24.5]	0	4 (8.3) [11/14.6]	8 (10.4) [21/19.5]	9 (9.6) [22/17.6]
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
薬物不耐性	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
薬剤離脱症候群	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
疲労	5 (17.2) [5/15.5]	5 (29.4) [6/34.1]	10 (21.7) [11/22.1]	8 (29.6) [14/31.1]	3 (15.0) [4/13.2]	12 (25.0) [19/25.2]	17 (22.1) [24/22.3]	22 (23.4) [30/24.0]
冷感	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
熱感	0	1 (5.9) [2/11.4]	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [2/1.6]
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
インフルエンザ様疾患	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	3 (11.1) [5/11.1]	1 (5.0) [1/3.3]	4 (8.3) [6/8.0]	4 (5.2) [6/5.6]	5 (5.3) [7/5.6]
注射部位内出血	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	0	0	0	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
注射部位不快感	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
注射部位紅斑	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
注射部位出血	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
注射部位疼痛	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [3/4.0]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
注射部位反応	8 (27.6) [24/74.6]	5 (29.4) [28/159.3]	13 (28.3) [52/104.6]	9 (33.3) [24/53.4]	4 (20.0) [16/52.8]	13 (27.1) [40/53.0]	21 (27.3) [64/59.5]	26 (27.7) [92/73.5]
倦怠感	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
医療機器による疼痛	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
医療機器使用部位紅斑	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
医療機器使用部位刺激感	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
浮腫	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
末梢性浮腫	2 (6.9) [3/9.3]	0	2 (4.3) [3/6.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	4 (5.2) [5/4.6]	4 (4.3) [5/4.0]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
疼痛	2 (6.9) [4/12.4]	1 (5.9) [4/22.8]	3 (6.5) [8/16.1]	0	2 (10.0) [3/9.9]	2 (4.2) [3/4.0]	4 (5.2) [7/6.5]	5 (5.3) [11/8.8]
末梢腫脹	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [2/6.6]	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	2 (2.1) [3/2.4]
穿刺部位疼痛	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
発熱	3 (10.3) [3/9.3]	1 (5.9) [1/5.7]	4 (8.7) [4/8.0]	2 (7.4) [4/8.9]	2 (10.0) [2/6.6]	4 (8.3) [6/8.0]	7 (9.1) [9/8.4]	8 (8.5) [10/8.0]
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血管穿刺部位反応	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (10.0) [2/6.6]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
胆石症	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
脂肪肝	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
免疫系障害	1 (3.4) [2/6.2]	3 (17.6) [4/22.8]	4 (8.7) [6/12.1]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [4/3.7]	6 (6.4) [8/6.4]
化学物質アレルギー	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
薬物過敏症	0	3 (17.6) [4/22.8]	3 (6.5) [4/8.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	4 (4.3) [5/4.0]
ゴム過敏症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
感染症および寄生虫症	21 (72.4) [54/167.9]	13 (76.5) [30/170.7]	34 (73.9) [84/168.9]	17 (63.0) [70/155.7]	11 (55.0) [39/128.8]	28 (58.3) [109/144.5]	49 (63.6) [163/151.5]	62 (66.0) [193/154.2]
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
気管支炎	3 (10.3) [4/12.4]	2 (11.8) [2/11.4]	5 (10.9) [6/12.1]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	4 (5.2) [5/4.6]	6 (6.4) [7/5.6]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
結膜炎	0	0	0	1 (3.7) [5/11.1]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [6/8.0]	2 (2.6) [6/5.6]	2 (2.1) [6/4.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
膀胱炎	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	2 (7.4) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [4/5.3]	5 (6.5) [6/5.6]	5 (5.3) [6/4.8]
涙小管炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
医療機器関連感染	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	2 (7.4) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [4/5.3]	4 (5.2) [5/4.6]	5 (5.3) [6/4.8]
耳感染	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	4 (5.2) [4/3.7]	4 (4.3) [4/3.2]
眼感染	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
皮膚真菌感染	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
胃腸炎	3 (10.3) [3/9.3]	2 (11.8) [4/22.8]	5 (10.9) [7/14.1]	3 (11.1) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	4 (8.3) [4/5.3]	7 (9.1) [7/6.5]	9 (9.6) [11/8.8]
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
ウイルス性胃腸炎	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	3 (3.2) [3/2.4]
消化管感染	0	0	0	0	2 (10.0) [2/6.6]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
歯肉炎	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
帯状疱疹	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
インフルエンザ	2 (6.9) [2/6.2]	2 (11.8) [2/11.4]	4 (8.7) [4/8.0]	4 (14.8) [6/13.3]	1 (5.0) [1/3.3]	5 (10.4) [7/9.3]	7 (9.1) [9/8.4]	9 (9.6) [11/8.8]
腎感染	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
下気道感染	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	3 (3.9) [4/3.7]	3 (3.2) [4/3.2]
鼻ヘルペス	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
上咽頭炎	7 (24.1) [10/31.1]	3 (17.6) [3/17.1]	10 (21.7) [13/26.1]	5 (18.5) [12/26.7]	5 (25.0) [7/23.1]	10 (20.8) [19/25.2]	17 (22.1) [29/26.9]	20 (21.3) [32/25.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
口腔ヘルペス	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
歯周炎	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
咽頭炎	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [3/4.0]	4 (5.2) [4/3.7]	4 (4.3) [4/3.2]
肺炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
気道感染	0	0	0	1 (3.7) [3/6.7]	0	1 (2.1) [3/4.0]	1 (1.3) [3/2.8]	1 (1.1) [3/2.4]
鼻炎	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
敗血症性ショック	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
副鼻腔炎	2 (6.9) [5/15.5]	0	2 (4.3) [5/10.1]	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	4 (5.2) [7/6.5]	4 (4.3) [7/5.6]
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
扁桃炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [3/4.0]	2 (2.6) [3/2.8]	3 (3.2) [4/3.2]
歯感染	0	0	0	4 (14.8) [5/11.1]	0	4 (8.3) [5/6.6]	4 (5.2) [5/4.6]	4 (4.3) [5/4.0]
気管気管支炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
上気道感染	6 (20.7) [7/21.8]	4 (23.5) [4/22.8]	10 (21.7) [11/22.1]	3 (11.1) [6/13.3]	3 (15.0) [6/19.8]	6 (12.5) [12/15.9]	12 (15.6) [19/17.7]	16 (17.0) [23/18.4]
尿路感染	5 (17.2) [7/21.8]	2 (11.8) [2/11.4]	7 (15.2) [9/18.1]	2 (7.4) [5/11.1]	6 (30.0) [9/29.7]	8 (16.7) [14/18.6]	13 (16.9) [21/19.5]	15 (16.0) [23/18.4]
腟感染	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
ウイルス感染	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	3 (3.2) [3/2.4]
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
外陰部腟カンジダ症	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
外陰腟真菌感染	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
傷害、中毒および処置合併症	6 (20.7) [13/40.4]	6 (35.3) [8/45.5]	12 (26.1) [21/42.2]	6 (22.2) [15/33.4]	5 (25.0) [6/19.8]	11 (22.9) [21/27.8]	17 (22.1) [34/31.6]	23 (24.5) [42/33.6]
動物咬傷	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
節足動物咬傷	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
第２度熱傷	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
第３度熱傷	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
挫傷	3 (10.3) [3/9.3]	2 (11.8) [2/11.4]	5 (10.9) [5/10.1]	1 (3.7) [3/6.7]	0	1 (2.1) [3/4.0]	4 (5.2) [6/5.6]	6 (6.4) [8/6.4]
角膜擦過傷	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
転倒	1 (3.4) [3/9.3]	2 (11.8) [2/11.4]	3 (6.5) [5/10.1]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [4/3.7]	4 (4.3) [6/4.8]
足骨折	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
尾骨骨折	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
熱疲労	0	0	0	0	2 (10.0) [2/6.6]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
関節損傷	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
裂傷	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
靱帯損傷	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
靱帯捻挫	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	2 (10.0) [2/6.6]	3 (6.3) [3/4.0]	4 (5.2) [5/4.6]	4 (4.3) [5/4.0]
四肢損傷	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
肉離れ	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
放射線損傷	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
皮膚擦過傷	2 (6.9) [3/9.3]	0	2 (4.3) [3/6.0]	0	0	0	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
脊柱損傷	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
歯牙破折	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
臨床検査	10 (34.5) [34/105.7]	3 (17.6) [8/45.5]	13 (28.3) [42/84.4]	9 (33.3) [42/93.4]	6 (30.0) [19/62.8]	16 (33.3) [62/82.2]	26 (33.8) [96/89.2]	29 (30.9) [104/83.1]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (10.3) [3/9.3]	1 (5.9) [1/5.7]	4 (8.7) [4/8.0]	2 (7.4) [4/8.9]	2 (10.0) [3/9.9]	4 (8.3) [7/9.3]	7 (9.1) [10/9.3]	8 (8.5) [11/8.8]
尿中アルブミン陽性	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
アミラーゼ増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	2 (10.0) [3/9.9]	3 (6.3) [4/5.3]	4 (5.2) [5/4.6]	4 (4.3) [5/4.0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	2 (7.4) [2/4.4]	2 (10.0) [3/9.9]	4 (8.3) [5/6.6]	6 (7.8) [7/6.5]	6 (6.4) [7/5.6]
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
血中クレアチニン増加	1 (3.4) [4/12.4]	0	1 (2.2) [4/8.0]	3 (11.1) [5/11.1]	2 (10.0) [2/6.6]	5 (10.4) [7/9.3]	6 (7.8) [11/10.2]	6 (6.4) [11/8.8]
血中ブドウ糖減少	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
血中鉄増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血中カリウム増加	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
血圧上昇	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
血中プロラクチン増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血中ナトリウム減少	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血中尿素増加	1 (3.4) [4/12.4]	0	1 (2.2) [4/8.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [6/5.6]	3 (3.2) [6/4.8]
血中尿酸増加	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
尿中血陽性	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [3/4.0]	4 (5.2) [4/3.7]	4 (4.3) [4/3.2]
糸球体濾過率減少	2 (6.9) [5/15.5]	0	2 (4.3) [5/10.1]	4 (14.8) [7/15.6]	1 (5.0) [1/3.3]	5 (10.4) [8/10.6]	7 (9.1) [13/12.1]	7 (7.4) [13/10.4]
肝酵素上昇	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
リパーゼ増加	3 (10.3) [3/9.3]	2 (11.8) [4/22.8]	5 (10.9) [7/14.1]	3 (11.1) [4/8.9]	2 (10.0) [3/9.9]	5 (10.4) [7/9.3]	8 (10.4) [10/9.3]	10 (10.6) [14/11.2]
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
尿中蛋白陽性	0	0	0	2 (7.4) [4/8.9]	0	2 (4.2) [4/5.3]	2 (2.6) [4/3.7]	2 (2.1) [4/3.2]
血清フェリチン増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9) [3/9.3]	0	2 (4.3) [3/6.0]	0	0	0	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
体重減少	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
体重増加	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	2 (10.0) [2/6.6]	3 (6.3) [3/4.0]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
代謝および栄養障害	2 (6.9) [4/12.4]	4 (23.5) [5/28.5]	6 (13.0) [9/18.1]	9 (33.3) [9/20.0]	4 (20.0) [9/29.7]	13 (27.1) [18/23.9]	15 (19.5) [22/20.4]	19 (20.2) [27/21.6]
異常体重減少	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
食欲減退	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
脱水	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
電解質失調	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
体液貯留	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
葉酸欠乏	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
食物嫌悪	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
高リン酸塩血症	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
低アルブミン血症	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
低血糖	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [2/6.6]	2 (4.2) [3/4.0]	2 (2.6) [3/2.8]	3 (3.2) [4/3.2]
低カリウム血症	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
食欲亢進	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
鉄過剰	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [3/4.0]	3 (3.9) [3/2.8]	4 (4.3) [4/3.2]
マグネシウム欠乏	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
ビタミンＢ群欠乏	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
ビタミンＢ６欠乏	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
ビタミンＤ欠乏	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
筋骨格系および結合組織障害	8 (27.6) [12/37.3]	5 (29.4) [10/56.9]	13 (28.3) [22/44.2]	13 (48.1) [20/44.5]	7 (35.0) [11/36.3]	21 (43.8) [32/42.4]	29 (37.7) [44/40.9]	34 (36.2) [54/43.1]
関節痛	1 (3.4) [1/3.1]	2 (11.8) [2/11.4]	3 (6.5) [3/6.0]	3 (11.1) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	4 (8.3) [4/5.3]	5 (6.5) [5/4.6]	7 (7.4) [7/5.6]
関節炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
背部痛	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	4 (14.8) [5/11.1]	1 (5.0) [1/3.3]	5 (10.4) [6/8.0]	6 (7.8) [7/6.5]	7 (7.4) [8/6.4]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
筋膜炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
側腹部痛	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
関節硬直	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
関節腫脹	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
筋痙縮	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [2/11.4]	2 (4.3) [3/6.0]	2 (7.4) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [4/5.3]	4 (5.2) [5/4.6]	5 (5.3) [7/5.6]
筋緊張	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
筋骨格不快感	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
筋骨格痛	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
筋肉痛	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	4 (4.3) [4/3.2]
頚部痛	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	3 (11.1) [3/6.7]	2 (10.0) [2/6.6]	5 (10.4) [5/6.6]	6 (7.8) [6/5.6]	6 (6.4) [6/4.8]
変形性関節症	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
骨軟化症	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
四肢痛	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	2 (7.4) [3/6.7]	2 (10.0) [2/6.6]	4 (8.3) [5/6.6]	5 (6.5) [6/5.6]	6 (6.4) [7/5.6]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
乳腺線維腺腫	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
浸潤性乳管癌	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
骨髄異形成症候群	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
神経系障害	12 (41.4) [17/52.9]	4 (23.5) [7/39.8]	16 (34.8) [24/48.3]	16 (59.3) [44/97.9]	8 (40.0) [16/52.8]	24 (50.0) [60/79.5]	36 (46.8) [77/71.6]	40 (42.6) [84/67.1]
アカシジア	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
灼熱感	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
協調運動異常	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
浮動性めまい	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
異常感覚	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
構語障害	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
味覚異常	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
頭痛	3 (10.3) [4/12.4]	3 (17.6) [5/28.5]	6 (13.0) [9/18.1]	9 (33.3) [19/42.3]	3 (15.0) [7/23.1]	12 (25.0) [26/34.5]	15 (19.5) [30/27.9]	18 (19.1) [35/28.0]
過眠症	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
感覚鈍麻	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
頭蓋内静脈洞血栓症	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
不規則睡眠覚醒リズム障害	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
嗜眠	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
精神的機能障害	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
片頭痛	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	3 (11.1) [7/15.6]	0	3 (6.3) [7/9.3]	4 (5.2) [8/7.4]	4 (4.3) [8/6.4]
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
神経痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
錯感覚	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
部分発作	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
外傷後てんかん	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
失神寸前の状態	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
坐骨神経痛	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
傾眠	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
緊張性頭痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
中毒性脳症	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
振戦	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	2 (10.0) [2/6.6]	3 (6.3) [3/4.0]	4 (5.2) [4/3.7]	5 (5.3) [5/4.0]
三叉神経痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
製品の問題	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	4 (14.8) [6/13.3]	1 (5.0) [1/3.3]	5 (10.4) [7/9.3]	6 (7.8) [8/7.4]	6 (6.4) [8/6.4]
医療機器破損	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
医療機器閉塞	0	0	0	4 (14.8) [5/11.1]	1 (5.0) [1/3.3]	5 (10.4) [6/8.0]	5 (6.5) [6/5.6]	5 (5.3) [6/4.8]
精神障害	5 (17.2) [8/24.9]	2 (11.8) [6/34.1]	7 (15.2) [14/28.1]	5 (18.5) [9/20.0]	3 (15.0) [5/16.5]	8 (16.7) [14/18.6]	13 (16.9) [22/20.4]	15 (16.0) [28/22.4]
不安	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
抑うつ気分	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
うつ病	2 (6.9) [2/6.2]	1 (5.9) [1/5.7]	3 (6.5) [3/6.0]	3 (11.1) [4/8.9]	0	3 (6.3) [4/5.3]	5 (6.5) [6/5.6]	6 (6.4) [7/5.6]
薬物依存	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
不眠症	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	3 (3.2) [3/2.4]
易刺激性	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
大うつ病	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
精神状態変化	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
気分変化	0	0	0	0	1 (5.0) [2/6.6]	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
気分動揺	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
悪夢	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
パニック発作	0	1 (5.9) [2/11.4]	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [2/1.6]
音恐怖症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
睡眠障害	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
自殺念慮	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
腎および尿路障害	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	5 (18.5) [9/20.0]	4 (20.0) [5/16.5]	10 (20.8) [15/19.9]	12 (15.6) [17/15.8]	12 (12.8) [17/13.6]
着色尿	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
慢性腎臓病	0	0	0	4 (14.8) [6/13.3]	1 (5.0) [1/3.3]	6 (12.5) [8/10.6]	6 (7.8) [8/7.4]	6 (6.4) [8/6.4]
間質性膀胱炎	0	0	0	0	1 (5.0) [2/6.6]	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
排尿困難	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
夜間頻尿	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
頻尿	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
腎嚢胞	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
生殖系および乳房障害	4 (13.8) [10/31.1]	1 (5.9) [1/5.7]	5 (10.9) [11/22.1]	5 (18.5) [7/15.6]	2 (10.0) [2/6.6]	7 (14.6) [9/11.9]	11 (14.3) [19/17.7]	12 (12.8) [20/16.0]
無月経	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
月経困難症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
過少月経	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
乳汁分泌障害	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
月経過多	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	3 (3.2) [3/2.4]
不規則月経	1 (3.4) [4/12.4]	0	1 (2.2) [4/8.0]	0	0	0	1 (1.3) [4/3.7]	1 (1.1) [4/3.2]
不正子宮出血	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
排卵痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
子宮線維症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
子宮ポリープ	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
腟嚢胞	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
外陰腟乾燥	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.3) [3/9.3]	4 (23.5) [4/22.8]	7 (15.2) [7/14.1]	7 (25.9) [14/31.1]	6 (30.0) [7/23.1]	13 (27.1) [21/27.8]	16 (20.8) [24/22.3]	20 (21.3) [28/22.4]
喘息	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
咳嗽	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
発声障害	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
鼻出血	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
鼻閉	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
口腔咽頭痛	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	2 (10.0) [2/6.6]	3 (6.3) [3/4.0]	4 (5.2) [4/3.7]	4 (4.3) [4/3.2]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
副鼻腔不快感	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
咽頭感覚鈍麻	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
湿性咳嗽	0	0	0	1 (3.7) [5/11.1]	0	1 (2.1) [5/6.6]	1 (1.3) [5/4.6]	1 (1.1) [5/4.0]
肺塞栓症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
アレルギー性鼻炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
鼻漏	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
副鼻腔うっ血	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
扁桃肥大	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
上気道の炎症	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
あくび	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
皮膚および皮下組織障害	8 (27.6) [11/34.2]	4 (23.5) [5/28.5]	12 (26.1) [16/32.2]	10 (37.0) [15/33.4]	6 (30.0) [9/29.7]	16 (33.3) [24/31.8]	24 (31.2) [35/32.5]	28 (29.8) [40/32.0]
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
脱毛症	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
水疱	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
接触皮膚炎	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [2/6.6]	2 (4.2) [3/4.0]	3 (3.9) [4/3.7]	3 (3.2) [4/3.2]
薬疹	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
皮膚乾燥	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
斑状出血	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
湿疹	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
紅斑	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
多汗症	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
寝汗	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
爪甲剥離症	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	0	0	0	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
光線過敏性反応	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
そう痒症	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	4 (4.3) [4/3.2]
全身性そう痒症	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
発疹	0	0	0	3 (11.1) [3/6.7]	0	3 (6.3) [3/4.0]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
丘疹性皮疹	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
瘢痕痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
皮膚硬結	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
蕁麻疹	2 (6.9) [3/9.3]	0	2 (4.3) [3/6.0]	0	0	0	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
社会環境	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
閉経後	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
外科および内科処置	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
疼痛管理	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血管障害	3 (10.3) [3/9.3]	3 (17.6) [4/22.8]	6 (13.0) [7/14.1]	4 (14.8) [4/8.9]	3 (15.0) [3/9.9]	7 (14.6) [7/9.3]	10 (13.0) [10/9.3]	13 (13.8) [14/11.2]
深部静脈血栓症	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血腫	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
ほてり	0	2 (11.8) [3/17.1]	2 (4.3) [3/6.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	3 (3.2) [4/3.2]
高血圧	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [3/4.0]	4 (5.2) [4/3.7]	5 (5.3) [5/4.0]
静脈炎	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
鎖骨下静脈閉塞	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

Abbreviations:　Givo=givosiran; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE=open-label extension; Pbo=placebo; PT=preferred term; SOC=system organ class; PY=patient years; QM=once monthly.

注：n ( )＝有害事象を発現した被験者数及びその割合、[ ]＝有害事象の発現件数／治験薬曝露 100 人年当たりの有害事象の発現件数

注：プラセボ／ギボシラン群には、二重盲検期間にプラセボを投与され、かつ OLE 期間にギボシランを投与された被験者のギボシラン投与後のみのデータが含まれる。ギボシラン／ギボシラン群には、二重盲検期間及び OLE 期間にギボシランを投与された被験者が含まれる（注：被験者番号 [redacted] ［二重盲検期間に投与を中止］については、全ギボシラン／ギボシラン群のみにカウントした）。全ギボシラン 2.5 mg/kg 群には、二重盲検期間又は OLE 期間のいずれかの期間で（初回投与として）ギボシラン 2.5 mg/kg QM を受けた被験者が含まれる。

注：有害事象を MedDRA version 21.0 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：ギボシランの初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

注：SOC 及び SOC 内の PT をアルファベット順に示す。

Source:　Study 003 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.2.2 J.

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）

System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo** **(N=46, PY=21.1)**	**Givosiran** **(N=48, PY=22.0)**
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）	21 (45.7) [61/289.2]	32 (66.7) [153/694.7]
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.1) [1/4.5]
内出血発生の増加傾向	0	1 (2.1) [1/4.5]
心臓障害	0	1 (2.1) [1/4.5]
動悸	0	1 (2.1) [1/4.5]
耳および迷路障害	0	2 (4.2) [3/13.6]
耳不快感	0	1 (2.1) [1/4.5]
乗物酔い	0	1 (2.1) [2/9.1]
眼障害	0	1 (2.1) [1/4.5]
霧視	0	1 (2.1) [1/4.5]
胃腸障害	5 (10.9) [6/28.4]	14 (29.2) [30/136.2]
腹痛	1 (2.2) [1/4.7]	3 (6.3) [3/13.6]
便秘	0	2 (4.2) [2/9.1]
便意切迫	0	1 (2.1) [1/4.5]
下痢	2 (4.3) [2/9.5]	2 (4.2) [2/9.1]
消化不良	0	1 (2.1) [1/4.5]
嚥下障害	1 (2.2) [1/4.7]	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (4.2) [2/9.1]
悪心	2 (4.3) [2/9.5]	11 (22.9) [12/54.5]
流涎過多	0	1 (2.1) [1/4.5]
嘔吐	0	3 (6.3) [6/27.2]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (15.2) [10/47.4]	18 (37.5) [34/154.4]
無力症	2 (4.3) [4/19.0]	3 (6.3) [5/22.7]
胸部不快感	1 (2.2) [1/4.7]	0
薬物不耐性	0	1 (2.1) [1/4.5]
疲労	1 (2.2) [1/4.7]	4 (8.3) [5/22.7]
異常感	1 (2.2) [1/4.7]	0
注射部位皮膚炎	0	1 (2.1) [1/4.5]
注射部位不快感	0	1 (2.1) [2/9.1]
注射部位疼痛	0	2 (4.2) [2/9.1]
注射部位反応	0	8 (16.7) [15/68.1]
医療機器使用部位反応	1 (2.2) [1/4.7]	0
発熱	2 (4.3) [2/9.5]	1 (2.1) [3/13.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46,　PY=21.1)	Givosiran (N=48,　PY=22.0)
感染症および寄生虫症	8 (17.4) [13/61.6]	9 (18.8) [12/54.5]
膀胱炎	1 (2.2) [1/4.7]	0
大腸菌性尿路感染	1 (2.2) [1/4.7]	0
胃腸炎	0	1 (2.1) [1/4.5]
ウイルス性胃腸炎	2 (4.3) [2/9.5]	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (2.1) [1/4.5]
インフルエンザ	0	2 (4.2) [3/13.6]
上咽頭炎	0	2 (4.2) [2/9.1]
口腔カンジダ症	1 (2.2) [1/4.7]	0
口腔ヘルペス	1 (2.2) [1/4.7]	0
気道感染	0	1 (2.1) [1/4.5]
副鼻腔炎	1 (2.2) [1/4.7]	0
歯感染	1 (2.2) [1/4.7]	0
上気道感染	1 (2.2) [2/9.5]	1 (2.1) [1/4.5]
尿路感染	2 (4.3) [2/9.5]	2 (4.2) [3/13.6]
外陰部腟カンジダ症	1 (2.2) [1/4.7]	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.1) [1/4.5]
挫傷	0	1 (2.1) [1/4.5]
臨床検査	6 (13.0) [9/42.7]	8 (16.7) [22/99.9]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (2.1) [1/4.5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2) [1/4.7]	4 (8.3) [6/27.2]
アミラーゼ増加	1 (2.2) [1/4.7]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2) [1/4.7]	3 (6.3) [4/18.2]
血中ビリルビン増加	1 (2.2) [1/4.7]	0
血中クレアチニン増加	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [2/9.1]
血中尿素増加	0	1 (2.1) [1/4.5]
血中尿酸増加	0	1 (2.1) [1/4.5]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.1) [1/4.5]
糸球体濾過率減少	0	2 (4.2) [2/9.1]
肝酵素上昇	0	1 (2.1) [1/4.5]
リパーゼ増加	3 (6.5) [3/14.2]	1 (2.1) [1/4.5]
肝機能検査異常	0	1 (2.1) [1/4.5]
トランスフェリン飽和度上昇	1 (2.2) [1/4.7]	0

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46,　PY=21.1)	Givosiran (N=48,　PY=22.0)
体重増加	0	1 (2.1) [1/4.5]
代謝および栄養障害	0	4 (8.3) [4/18.2]
食欲減退	0	1 (2.1) [1/4.5]
脱水	0	1 (2.1) [1/4.5]
低血糖	0	1 (2.1) [1/4.5]
鉄過剰	0	1 (2.1) [1/4.5]
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2) [1/4.7]	6 (12.5) [6/27.2]
背部痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
四肢不快感	1 (2.2) [1/4.7]	0
筋緊張	0	1 (2.1) [1/4.5]
筋骨格系胸痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
筋骨格痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
筋肉痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
頚部痛	0	1 (2.1) [1/4.5]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.2) [1/4.7]	0
乳房の良性新生物	1 (2.2) [1/4.7]	0
神経系障害	5 (10.9) [8/37.9]	10 (20.8) [18/81.7]
浮動性めまい	1 (2.2) [1/4.7]	2 (4.2) [2/9.1]
構語障害	0	1 (2.1) [1/4.5]
味覚異常	0	2 (4.2) [2/9.1]
頭痛	2 (4.3) [4/19.0]	5 (10.4) [8/36.3]
感覚鈍麻	1 (2.2) [1/4.7]	0
片頭痛	0	1 (2.1) [2/9.1]
神経圧迫	1 (2.2) [1/4.7]	0
失神寸前の状態	0	1 (2.1) [2/9.1]
振戦	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
精神障害	0	3 (6.3) [4/18.2]
不安	0	1 (2.1) [1/4.5]
不眠症	0	1 (2.1) [1/4.5]
気分変化	0	1 (2.1) [2/9.1]
腎および尿路障害	1 (2.2) [2/9.5]	6 (12.5) [6/27.2]
慢性腎臓病	0	4 (8.3) [4/18.2]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=46, PY=21.1)	Givosiran (N=48, PY=22.0)
間質性膀胱炎	0	1 (2.1) [1/4.5]
腎結石症	1 (2.2) [1/4.7]	0
夜間頻尿	0	1 (2.1) [1/4.5]
尿路不快感	1 (2.2) [1/4.7]	0
生殖系および乳房障害	3 (6.5) [4/19.0]	0
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (2.2) [1/4.7]	0
月経過多	1 (2.2) [1/4.7]	0
不正子宮出血	1 (2.2) [1/4.7]	0
子宮脱	1 (2.2) [1/4.7]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
呼吸困難	1 (2.2) [1/4.7]	0
咽頭感覚鈍麻	0	1 (2.1) [1/4.5]
皮膚および皮下組織障害	6 (13.0) [6/28.4]	7 (14.6) [8/36.3]
嚢胞性ざ瘡	0	1 (2.1) [1/4.5]
脱毛症	1 (2.2) [1/4.7]	0
湿疹	0	2 (4.2) [2/9.1]
紅斑	0	1 (2.1) [1/4.5]
汗腺炎	1 (2.2) [1/4.7]	0
多汗症	1 (2.2) [1/4.7]	0
そう痒症	1 (2.2) [1/4.7]	1 (2.1) [1/4.5]
発疹	0	2 (4.2) [2/9.1]
そう痒性皮疹	0	1 (2.1) [1/4.5]
皮膚臭異常	1 (2.2) [1/4.7]	0
蕁麻疹	1 (2.2) [1/4.7]	0
血管障害	0	1 (2.1) [1/4.5]
ほてり	0	1 (2.1) [1/4.5]

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）（続き）

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE=open-label extension; PT=preferred term; SOC=system organ class; PY=patient years.

注：n ( )＝有害事象を発現した被験者数及びその割合、[ ]＝有害事象の発現件数／治験薬曝露 100 人年当たりの有害事象の発現件数

注：有害事象を MedDRA version 21.0 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：OLE 期間に移行した被験者では治験薬の初回投与から OLE 期間の初回投与前までに発現又は悪化した有害事象、二重盲検期間に投与を中止した被験者では治験薬の初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

注：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。

注：SOC 及び SOC 内の PT をアルファベット順に示す。

Source: Study 003 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.12.1 RJ.

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）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）	21 (72.4) [149/463.3]	11 (64.7) [109/620.2]	32 (69.6) [258/518.7]	20 (74.1) [239/531.8]	15 (75.0) [97/320.4]	36 (75.0) [340/450.6]	57 (74.0) [489/454.4]	68 (72.3) [598/477.7]
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
リンパ節症	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
心臓障害	1 (3.4) [1/3.1]	2 (11.8) [4/22.8]	3 (6.5) [5/10.1]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	4 (4.3) [6/4.8]
動悸	0	1 (5.9) [3/17.1]	1 (2.2) [3/6.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [4/3.2]
頻脈	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
心室性期外収縮	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
耳および迷路障害	0	0	0	2 (7.4) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [4/5.3]	3 (3.9) [4/3.7]	3 (3.2) [4/3.2]
耳不快感	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
耳痛	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
乗物酔い	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
内分泌障害	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
眼障害	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [2/6.6]	3 (6.3) [4/5.3]	3 (3.9) [4/3.7]	4 (4.3) [5/4.0]
結膜出血	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
霧視	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
視力障害	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
胃腸障害	11 (37.9) [22/68.4]	4 (23.5) [20/113.8]	15 (32.6) [42/84.4]	12 (44.4) [43/95.7]	6 (30.0) [12/39.6]	18 (37.5) [55/72.9]	29 (37.7) [77/71.6]	33 (35.1) [97/77.5]
腹痛	3 (10.3) [4/12.4]	0	3 (6.5) [4/8.0]	3 (11.1) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	4 (8.3) [4/5.3]	7 (9.1) [8/7.4]	7 (7.4) [8/6.4]
便秘	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	3 (11.1) [3/6.7]	2 (10.0) [2/6.6]	5 (10.4) [5/6.6]	5 (6.5) [5/4.6]	6 (6.4) [6/4.8]
便意切迫	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
下痢	3 (10.3) [3/9.3]	1 (5.9) [1/5.7]	4 (8.7) [4/8.0]	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [3/4.0]	6 (7.8) [6/5.6]	7 (7.4) [7/5.6]
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
消化不良	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
鼓腸	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
胃炎	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
胃食道逆流性疾患	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	3 (3.2) [3/2.4]
裂孔ヘルニア	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
悪心	6 (20.7) [9/28.0]	2 (11.8) [7/39.8]	8 (17.4) [16/32.2]	10 (37.0) [16/35.6]	4 (20.0) [5/16.5]	14 (29.2) [21/27.8]	20 (26.0) [30/27.9]	22 (23.4) [37/29.6]
食道炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
レッチング	0	1 (5.9) [4/22.8]	1 (2.2) [4/8.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [4/3.2]
流涎過多	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
嘔吐	3 (10.3) [3/9.3]	1 (5.9) [6/34.1]	4 (8.7) [9/18.1]	4 (14.8) [12/26.7]	1 (5.0) [1/3.3]	5 (10.4) [13/17.2]	8 (10.4) [16/14.9]	9 (9.6) [22/17.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (48.3) [42/130.6]	8 (47.1) [43/244.7]	22 (47.8) [85/170.9]	15 (55.6) [59/131.3]	8 (40.0) [23/76.0]	24 (50.0) [83/110.0]	38 (49.4) [125/116.2]	46 (48.9) [168/134.2]
医薬品副作用	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
無力症	4 (13.8) [8/24.9]	0	4 (8.7) [8/16.1]	4 (14.8) [9/20.0]	0	4 (8.3) [9/11.9]	8 (10.4) [17/15.8]	8 (8.5) [17/13.6]
薬物不耐性	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
疲労	3 (10.3) [3/9.3]	4 (23.5) [4/22.8]	7 (15.2) [7/14.1]	5 (18.5) [11/24.5]	1 (5.0) [1/3.3]	7 (14.6) [13/17.2]	10 (13.0) [16/14.9]	14 (14.9) [20/16.0]
冷感	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
熱感	0	1 (5.9) [2/11.4]	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [2/1.6]
インフルエンザ様疾患	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	3 (11.1) [5/11.1]	0	3 (6.3) [5/6.6]	3 (3.9) [5/4.6]	4 (4.3) [6/4.8]
注射部位内出血	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
注射部位不快感	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
注射部位紅斑	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
注射部位出血	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
注射部位疼痛	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [3/4.0]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
注射部位反応	8 (27.6) [24/74.6]	5 (29.4) [28/159.3]	13 (28.3) [52/104.6]	9 (33.3) [24/53.4]	4 (20.0) [16/52.8]	13 (27.1) [40/53.0]	21 (27.3) [64/59.5]	26 (27.7) [92/73.5]
倦怠感	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
医療機器による疼痛	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
末梢性浮腫	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
疼痛	0	1 (5.9) [4/22.8]	1 (2.2) [4/8.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [4/3.2]
末梢腫脹	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [2/6.6]	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	2 (2.1) [3/2.4]
発熱	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [4/5.3]	3 (3.9) [5/4.6]	4 (4.3) [6/4.8]
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
脂肪肝	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
免疫系障害	0	2 (11.8) [3/17.1]	2 (4.3) [3/6.0]	0	0	0	0	2 (2.1) [3/2.4]
薬物過敏症	0	2 (11.8) [3/17.1]	2 (4.3) [3/6.0]	0	0	0	0	2 (2.1) [3/2.4]
感染症および寄生虫症	6 (20.7) [17/52.9]	4 (23.5) [9/51.2]	10 (21.7) [26/52.3]	6 (22.2) [20/44.5]	7 (35.0) [10/33.0]	13 (27.1) [30/39.8]	19 (24.7) [47/43.7]	23 (24.5) [56/44.7]
気管支炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
涙小管炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
耳感染	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
眼感染	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
胃腸炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
ウイルス性胃腸炎	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
インフルエンザ	0	2 (11.8) [2/11.4]	2 (4.3) [2/4.0]	2 (7.4) [3/6.7]	0	2 (4.2) [3/4.0]	2 (2.6) [3/2.8]	4 (4.3) [5/4.0]
下気道感染	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
鼻ヘルペス	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
上咽頭炎	2 (6.9) [2/6.2]	1 (5.9) [1/5.7]	3 (6.5) [3/6.0]	1 (3.7) [2/4.4]	3 (15.0) [3/9.9]	4 (8.3) [5/6.6]	6 (7.8) [7/6.5]	7 (7.4) [8/6.4]
口腔ヘルペス	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
歯周炎	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
気道感染	0	0	0	1 (3.7) [3/6.7]	0	1 (2.1) [3/4.0]	1 (1.3) [3/2.8]	1 (1.1) [3/2.4]
鼻炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
副鼻腔炎	2 (6.9) [4/12.4]	0	2 (4.3) [4/8.0]	0	0	0	2 (2.6) [4/3.7]	2 (2.1) [4/3.2]
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
歯感染	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
上気道感染	3 (10.3) [3/9.3]	1 (5.9) [1/5.7]	4 (8.7) [4/8.0]	2 (7.4) [3/6.7]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [4/5.3]	6 (7.8) [7/6.5]	7 (7.4) [8/6.4]
尿路感染	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	3 (15.0) [5/16.5]	3 (6.3) [5/6.6]	4 (5.2) [7/6.5]	4 (4.3) [7/5.6]
ウイルス感染	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4) [2/6.2]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [3/6.0]	2 (7.4) [4/8.9]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [5/6.6]	4 (5.2) [7/6.5]	5 (5.3) [8/6.4]
節足動物咬傷	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
挫傷	0	0	0	1 (3.7) [3/6.7]	0	1 (2.1) [3/4.0]	1 (1.3) [3/2.8]	1 (1.1) [3/2.4]
転倒	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
皮膚擦過傷	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
臨床検査	9 (31.0) [30/93.3]	1 (5.9) [4/22.8]	10 (21.7) [34/68.4]	7 (25.9) [36/80.1]	4 (20.0) [16/52.8]	12 (25.0) [53/70.2]	21 (27.3) [83/77.1]	22 (23.4) [87/69.5]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	2 (7.4) [4/8.9]	2 (10.0) [3/9.9]	4 (8.3) [7/9.3]	6 (7.8) [9/8.4]	6 (6.4) [9/7.2]
尿中アルブミン陽性	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
アミラーゼ増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	2 (10.0) [3/9.9]	2 (4.2) [3/4.0]	3 (3.9) [4/3.7]	3 (3.2) [4/3.2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	2 (7.4) [2/4.4]	2 (10.0) [3/9.9]	4 (8.3) [5/6.6]	5 (6.5) [6/5.6]	5 (5.3) [6/4.8]
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
血中クレアチニン増加	1 (3.4) [4/12.4]	0	1 (2.2) [4/8.0]	3 (11.1) [5/11.1]	1 (5.0) [1/3.3]	4 (8.3) [6/8.0]	5 (6.5) [10/9.3]	5 (5.3) [10/8.0]
血中ブドウ糖減少	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
血圧上昇	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血中プロラクチン増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血中ナトリウム減少	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
血中尿素増加	1 (3.4) [4/12.4]	0	1 (2.2) [4/8.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [5/4.6]	2 (2.1) [5/4.0]
血中尿酸増加	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
尿中血陽性	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
糸球体濾過率減少	2 (6.9) [5/15.5]	0	2 (4.3) [5/10.1]	3 (11.1) [5/11.1]	1 (5.0) [1/3.3]	4 (8.3) [6/8.0]	6 (7.8) [11/10.2]	6 (6.4) [11/8.8]
肝酵素上昇	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
リパーゼ増加	3 (10.3) [3/9.3]	1 (5.9) [2/11.4]	4 (8.7) [5/10.1]	2 (7.4) [3/6.7]	2 (10.0) [3/9.9]	4 (8.3) [6/8.0]	7 (9.1) [9/8.4]	8 (8.5) [11/8.8]
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
尿中蛋白陽性	0	0	0	2 (7.4) [4/8.9]	0	2 (4.2) [4/5.3]	2 (2.6) [4/3.7]	2 (2.1) [4/3.2]
トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9) [3/9.3]	0	2 (4.3) [3/6.0]	0	0	0	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
体重減少	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
体重増加	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
代謝および栄養障害	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	7 (25.9) [7/15.6]	2 (10.0) [2/6.6]	9 (18.8) [9/11.9]	10 (13.0) [10/9.3]	10 (10.6) [10/8.0]
異常体重減少	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
食欲減退	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
脱水	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
食物嫌悪	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
低血糖	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
食欲亢進	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
鉄過剰	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (13.8) [5/15.5]	3 (17.6) [8/45.5]	7 (15.2) [13/26.1]	5 (18.5) [5/11.1]	5 (25.0) [5/16.5]	11 (22.9) [11/14.6]	15 (19.5) [16/14.9]	18 (19.1) [24/19.2]
関節痛	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	3 (3.2) [3/2.4]
関節炎	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
背部痛	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
筋膜炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
側腹部痛	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
関節腫脹	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
筋痙縮	0	1 (5.9) [2/11.4]	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [2/1.6]
筋緊張	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
筋骨格痛	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [3/2.8]	2 (2.1) [3/2.4]
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
頚部痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	1 (5.0) [1/3.3]	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
変形性関節症	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
骨軟化症	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
四肢痛	1 (3.4) [1/3.1]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
浸潤性乳管癌	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
神経系障害	7 (24.1) [8/24.9]	2 (11.8) [5/28.5]	9 (19.6) [13/26.1]	11 (40.7) [34/75.6]	4 (20.0) [8/26.4]	15 (31.3) [42/55.7]	22 (28.6) [50/46.5]	24 (25.5) [55/43.9]
アカシジア	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
灼熱感	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
協調運動異常	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
浮動性めまい	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
異常感覚	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
構語障害	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
味覚異常	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
頭痛	1 (3.4) [1/3.1]	2 (11.8) [4/22.8]	3 (6.5) [5/10.1]	7 (25.9) [16/35.6]	2 (10.0) [2/6.6]	9 (18.8) [18/23.9]	10 (13.0) [19/17.7]	12 (12.8) [23/18.4]
過眠症	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
感覚鈍麻	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
不規則睡眠覚醒リズム障害	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
片頭痛	0	0	0	3 (11.1) [7/15.6]	0	3 (6.3) [7/9.3]	3 (3.9) [7/6.5]	3 (3.2) [7/5.6]
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
錯感覚	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
部分発作	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
失神寸前の状態	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
緊張性頭痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
中毒性脳症	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
振戦	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
三叉神経痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
製品の問題	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
医療機器閉塞	0	0	0	1 (3.7) [2/4.4]	0	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
精神障害	2 (6.9) [4/12.4]	2 (11.8) [6/34.1]	4 (8.7) [10/20.1]	1 (3.7) [2/4.4]	2 (10.0) [3/9.9]	3 (6.3) [5/6.6]	5 (6.5) [9/8.4]	7 (7.4) [15/12.0]
不安	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
抑うつ気分	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
うつ病	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
不眠症	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
易刺激性	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
精神状態変化	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
気分変化	0	0	0	0	1 (5.0) [2/6.6]	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
悪夢	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
パニック発作	0	1 (5.9) [2/11.4]	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
自殺念慮	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
腎および尿路障害	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	3 (11.1) [7/15.6]	2 (10.0) [3/9.9]	6 (12.5) [11/14.6]	7 (9.1) [12/11.2]	7 (7.4) [12/9.6]
着色尿	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
慢性腎臓病	0	0	0	3 (11.1) [5/11.1]	0	4 (8.3) [6/8.0]	4 (5.2) [6/5.6]	4 (4.3) [6/4.8]
間質性膀胱炎	0	0	0	0	1 (5.0) [2/6.6]	1 (2.1) [2/2.7]	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
排尿困難	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
生殖系および乳房障害	1 (3.4) [6/18.7]	1 (5.9) [1/5.7]	2 (4.3) [7/14.1]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [7/6.5]	3 (3.2) [8/6.4]
無月経	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]
月経過多	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [2/1.6]
不規則月経	1 (3.4) [4/12.4]	0	1 (2.2) [4/8.0]	0	0	0	1 (1.3) [4/3.7]	1 (1.1) [4/3.2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	4 (14.8) [4/8.9]	1 (5.0) [1/3.3]	5 (10.4) [5/6.6]	5 (6.5) [5/4.6]	5 (5.3) [5/4.0]
鼻出血	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
鼻閉	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
咽頭感覚鈍麻	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
肺塞栓症	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
皮膚および皮下組織障害	7 (24.1) [9/28.0]	1 (5.9) [1/5.7]	8 (17.4) [10/20.1]	6 (22.2) [8/17.8]	4 (20.0) [5/16.5]	10 (20.8) [13/17.2]	17 (22.1) [22/20.4]	18 (19.1) [23/18.4]
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
脱毛症	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
水疱	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
湿疹	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	3 (3.9) [3/2.8]	3 (3.2) [3/2.4]
紅斑	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
多汗症	0	1 (5.9) [1/5.7]	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	0	1 (1.1) [1/0.8]
爪甲剥離症	2 (6.9) [2/6.2]	0	2 (4.3) [2/4.0]	0	0	0	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
そう痒症	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
全身性そう痒症	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
発疹	0	0	0	2 (7.4) [2/4.4]	0	2 (4.2) [2/2.7]	2 (2.6) [2/1.9]	2 (2.1) [2/1.6]
丘疹性皮疹	1 (3.4) [1/3.1]	0	1 (2.2) [1/2.0]	0	0	0	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
皮膚硬結	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
蕁麻疹	1 (3.4) [2/6.2]	0	1 (2.2) [2/4.0]	0	0	0	1 (1.3) [2/1.9]	1 (1.1) [2/1.6]

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）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo	All Givosiran
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29 PY=32.2)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17 PY=17.6)	All (N=46 PY=49.7)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27 PY=44.9)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20 PY=30.3)	All (N=48 PY=75.4)	2.5 mg/kg (N=77 PY=107.6)	(N=94 PY=125.2)
血管障害	0	1 (5.9) [2/11.4]	1 (2.2) [2/4.0]	2 (7.4) [2/4.4]	1 (5.0) [1/3.3]	3 (6.3) [3/4.0]	3 (3.9) [3/2.8]	4 (4.3) [5/4.0]
血腫	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]
ほてり	0	1 (5.9) [2/11.4]	1 (2.2) [2/4.0]	0	1 (5.0) [1/3.3]	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	2 (2.1) [3/2.4]
高血圧	0	0	0	1 (3.7) [1/2.2]	0	1 (2.1) [1/1.3]	1 (1.3) [1/0.9]	1 (1.1) [1/0.8]

Abbreviations:　Givo=givosiran; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE=open-label extension; Pbo=placebo; PT=preferred term; SOC=system organ class; PY=patient years; QM=once monthly.

注：n ( )＝有害事象を発現した被験者数及びその割合、[ ]＝有害事象の発現件数／治験薬曝露 100 人年当たりの有害事象の発現件数

注：プラセボ／ギボシラン群には、二重盲検期間にプラセボを投与され、かつ OLE 期間にギボシランを投与された被験者のギボシラン投与後のデータのみが含まれる。ギボシラン／ギボシラン群には、二重盲検期間及び OLE 期間にギボシランを投与された被験者が含まれる（注：被験者番号 [redacted] ［二重盲検期間に投与を中止］については、全ギボシラン／ギボシラン群のみにカウントした）。全ギボシラン 2.5 mg/kg 群には、二重盲検期間又は OLE 期間のいずれか期間で（初回投与として）ギボシラン 2.5 mg/kg QM を受けた被験者が含まれる。

注：有害事象を MedDRA version 21.0 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：ギボシランの初回投与から最終投与後 28 日目までに発現又は悪化した有害事象を示す。

注：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。

注：SOC 及び SOC 内の PT をアルファベット順に示す。

Source:　Study 003 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.12.2 RJ.

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
Pbo/Givo 2.5, [redacted] Patients									
[redacted]/3[redacted]/ [redacted]/AIP	一般・全身障害および投与部位の状態 発熱 PYREXIA	DB	20[redacted]/ -/35/ -135	20[redacted]/ -/40/ -130	3/N	SEVERE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
[redacted]/4[redacted]/ [redacted]/AIP	臨床検査 トランスアミナーゼ上昇 ELEVATED LIVER TRANSAMINASES	OLE	20[redacted]/ 08:31/280/ 117	20[redacted]/ 12:53/298/ 135	3/N	MILD	POSSIBLY RELATED	3	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/5[redacted]/ [redacted]/AIP	一般・全身障害および投与部位の状態 薬剤離脱症候群 SUSPICION OF OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME	OLE	20[redacted]/ -/254/ 86	20[redacted]/ -/493/ 325	3/N	MILD	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 気管支炎 ACUTE BRONCHITIS	OLE	20[redacted]/ -/410/ 242	20[redacted]/ -/481/ 313	3/N	MILD	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/5[redacted]/ [redacted]/AIP （再掲）	一般・全身障害および投与部位の状態 浮腫 OEDEMA	OLE	20[redacted]/ -/555/ 387		3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	血管障害 静脈炎 PHLEBITIS	OLE	20[redacted]/ -/555/ 387		3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/5[redacted]/ [redacted]/AIP	製品の問題 医療機器破損 RUPTURE OF THE CENTRAL VENOUS CATHETER	OLE	20[redacted]/ -/604/ 434	20[redacted]/ -/606/ 436	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/5[redacted]/ [redacted]/AIP	胃腸障害 裂孔ヘルニア WORSENING OF HIATAL HERNIA	OLE	20[redacted]/ -/216/ 48	20[redacted]/ -/297/ 129	3/N	SEVERE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 尿路感染 WORSENING UTI	OLE	20[redacted]/ -/360/ 192	20[redacted]/ -/400/ 232	3/N	SEVERE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/5[redacted]/ [redacted]/AIP （再掲）	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） 浸潤性乳管癌 RIGHT INVASIVE DUCTAL BREAST CANCER	OLE	20[redacted]/ -/576/ 408		3 6/N	MODERATE	UNLIKELY RELATED	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/2[redacted]/ [redacted]/AIP	感染症および寄生虫症 医療機器関連感染 BACTEREMIA SECONDARY TO INFECTED PORT		20[redacted]/ -/-19/ -190	20[redacted]/ 13:29/3/ -169	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 大腸菌性尿路感染 E.COLI UTI	DB	20[redacted]/ -/43/ -129	20[redacted]/ -/55/ -117	3/N	MODERATE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 医療機器関連感染 BACTEREMIA SECONDARY TO PORT INFECTION	DB	20[redacted]/ -/127/ -45	20[redacted]/ -/134/ -38	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
Pbo/Givo 2.5, [redacted] Patients									
[redacted]/4[redacted]/ [redacted]/AIP	感染症および寄生虫症 敗血症 BLOOD STREAM INFECTION	DB	20[redacted]/ 15:00/69/ -101	20[redacted]/ -/77/ -93	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	傷害、中毒および処置合併症 仙骨骨折 SACRAL BONE FRACTURE	DB	20[redacted]/ -/162/ -8	20[redacted]/ -/175/ 6	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
Pbo/Givo1.25, [redacted] Patients									
[redacted]/5[redacted]/ [redacted]/Other	一般・全身障害および投与部位の状態 無力症 ASTHENIA	OLE	20[redacted]/ -/505/ 344	20[redacted]/ 07:00/521/ 360	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	神経系障害 振戦 RIGHT ARM TREMOR	OLE	20[redacted]/ -/505/ 344	20[redacted]/ 07:00/521/ 360	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/3[redacted]/ [redacted]/AIP	胃腸障害 胃炎 GASTRITIS	OLE	20[redacted]/ -/351/ 169	20[redacted]/ -/372/ 190	3/N	MILD	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/3[redacted]/ [redacted]/AIP	感染症および寄生虫症 敗血症性ショック SEPTIC SHOCK DUE TO BACETRIAEMIA STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS.	DB	20[redacted]/ 17:00/20/ -144	20[redacted]/ 12:56/37/ -127	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 医療機器関連感染 STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS INFECTION OF VENOUS PORT.	DB	20[redacted]/ 14:00/83/ -81	20[redacted]/ 15:53/101/ -63	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 敗血症性ショック SEPTIC SHOCK DUE TO BACTERIEMIA-E.COLI	OLE	20[redacted]/ 11:35/203/ 40	20[redacted]/ -/215/ 52	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	一般・全身障害および投与部位の状態 投与部位漏出 EXTRAVASATION OF DRUGS TO ADIPOSE TISSUE OF ABDOMEN ADMINISTERED BY INTRAVENOUS INFUSION	OLE	20[redacted]/ -/303/ 140	20[redacted]/ -/319/ 156	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/2[redacted]/ [redacted]/AIP	感染症および寄生虫症 腎感染 KIDNEY INFECTION	OLE	20[redacted]/ -/556/ 395	20[redacted]/ -/561/ 400	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/2[redacted]/ [redacted]/AIP	胃腸障害 閉塞性膵炎 GALLSTONE-INDUCED PANCREATITIS	OLE	20[redacted]/ 23:32/317/ 144	20[redacted]/ 13:47/334/ 161	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
Givo 2.5/2.5, [redacted]Patients									
[redacted]/4[redacted]/ [redacted]/AIP	神経系障害 頭痛 HEADACHE WORSENING OF MEDICAL HISTORY	OLE	20[redacted]/ 13:00/183/ 22	20[redacted]/ 08:30/184/ 23	3/N	MILD	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	胃腸障害 腹痛 ABDOMINAL PAIN	OLE	20[redacted]/ -/405/ 244	20[redacted]/ -/408/ 247	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	胃腸障害 十二指腸潰瘍 DUODENAL ULCER	OLE	20[redacted]/ -/562/ 401	20[redacted]/ -/675/ 514	3/N	SEVERE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/6[redacted]/ [redacted]/AIP	一般・全身障害および投与部位の状態 発熱 FEVER	DB	20[redacted]/ 14:20/84/ -84	20[redacted]/ -/85/ -83	3/N	MODERATE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/2[redacted]/ [redacted]/AIP	感染症および寄生虫症 ウイルス感染 VIRAL INFECTION WITH DIARRHOEA	OLE	20[redacted]/ -/205/ 37	20[redacted]/ -/210/ 42	3/N	MILD	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 下気道感染 CHEST INFECTION	OLE	20[redacted]/ -/498/ 330	20[redacted]/ -/509/ 341	3/N	MODERATE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	製品の問題 医療機器破損 PORTACATH FRACTURE	OLE	20[redacted]/ -/579/ 411	20[redacted]/ -/604/ 436	6/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/4[redacted]/ [redacted]/AIP	感染症および寄生虫症 医療機器関連感染 INFECTION OF THE CATHETER (PICCLINE)	DB	20[redacted]/ -/56/ -120	20[redacted]/ -/101/ -75	3 6/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/4[redacted]/ [redacted]/AIP （再掲）	感染症および寄生虫症 医療機器関連感染 CATHETER RELATED STAPHYLOCOCCUS AUREUS BACTEREMIA	OLE	20[redacted]/ -/431/ 256	20[redacted]/ -/442/ 267	6/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	精神障害 薬物依存 OPIOID ADDICTION	OLE	20[redacted]/ -/442/ 267	20[redacted]/ -/485/ 310	3/N	MILD	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/3[redacted]/ [redacted]/AIP	腎および尿路障害 慢性腎臓病 WORSENING OF CHRONIC RENAL FAILURE	DB	20[redacted]/ 15:00/84/ -87	20[redacted]/ -/151/ -20	3/N	MODERATE	POSSIBLY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/5[redacted]/ [redacted]/AIP	腎および尿路障害 慢性腎臓病 WORSENING CHRONIC KIDNEY DISEASE	DB	20[redacted]/ 12:30/70/ -106		3/N	SEVERE	UNLIKELY RELATED	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/3[redacted]/ [redacted]/AIP	神経系障害 前兆を伴う片頭痛 MIGRAINE WITH AURA	OLE	20[redacted]/ 19:00/188/ 20	20[redacted]/ -/190/ 22	3/N	SEVERE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/2[redacted]/ [redacted]/AIP	呼吸器、胸郭および縦隔障害 肺塞栓症 PULMONARY EMBOLISM	OLE	20[redacted]/ 13:00/188/ 20	20[redacted]/ 11:22/281/ 113	3/N	SEVERE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/2[redacted]/ [redacted]/AIP	外科および内科処置 疼痛管理 PAIN MANAGEMENT CROSS TITRATION	DB	20[redacted]/ 15:19/132/ -33	20[redacted]/ -/139/ -26	3/N	MILD	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
Givo 2.5/2.5, [redacted] Patients									
[redacted]/2[redacted]/ [redacted]/AIP	呼吸器、胸郭および縦隔障害 喘息 ASTHMATIC BRONCHITIS	DB	20[redacted]/ -/110/ -59	20[redacted]/ -/116/ -53	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 インフルエンザ INFLUENZA TYPE A&B	OLE	20[redacted]/ 08:17/192/ 24	20[redacted]/ -/217/ 49	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 インフルエンザ INFLUENZA TYPE A	OLE	20[redacted]/ 18:34/513/ 345		3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
Givo 2.5/1.25, [redacted] Patients									
[redacted]/4[redacted]/ [redacted]/AIP	代謝および栄養障害 低血糖 HYPOGLYCEMIA	DB	20[redacted]/ 16:00/87/ -90	20[redacted]/ -/92/ -85	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 ヘリコバクター性胃炎 HELICOBACTER POSITIVE GASTRITIS	OLE	20[redacted]/ -/184/ 8	20[redacted]/ -/195/ 19	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	血液およびリンパ系障害 リンパ節炎 LYMPHADENITIS	OLE	20[redacted]/ -/340/ 164	20[redacted]/ -/350/ 174	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	神経系障害 頭蓋内静脈洞血栓症 CEREBRAL SINUS VENOUS THROMBOSIS	OLE	20[redacted]/ -/386/ 210	20[redacted]/ -/407/ 231	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	感染症および寄生虫症 腎盂腎炎 PYELONEPHRITIS	OLE	20[redacted]/ -/399/ 223	20[redacted]/ -/403/ 227	3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/4[redacted]/ [redacted]/AIP （再掲）	血管障害 鎖骨下静脈閉塞 CHRONIC OCCLUSION OF THE CENTRAL SUBCLAVIAN VEIN ON THE RIGHT	OLE	20[redacted]/ -/474/ 298		3/N	SEVERE	NOT RELATED	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/4[redacted]/ [redacted]/AIP	肝胆道系障害 胆石症 CHOLELITHIASIS	OLE	20[redacted]/ 16:00/508/ 340	20[redacted]/ 09:40/510/ 342	3/N	MILD	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	代謝および栄養障害 電解質失調 ELECTROLYTIC DISTURBANCE (HYPOMAGNESAEMIA, HYPOCALCEMIA, HYPOKALEMIA)	OLE	20[redacted]/ 10:16/550/ 382		3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/3[redacted]/ [redacted]/AIP	精神障害 大うつ病 PSYCHIATRIC HOLD FOR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER	DB	20[redacted]/ -/127/ -35	20[redacted]/ -/142/ -20	3/N	MODERATE	NOT RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Patient/Age/ Gender/ AHP Type	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	Period	Start Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Stop Date/ Time/Day[a]/ Day[b]	Serious Criteria[c]/ Study Withdrawal?	Severity	Relationship to Study Drug	Action Taken[d]	Outcome
[redacted]/2[redacted]/ [redacted]/HCP	感染症および寄生虫症 胃腸炎 ACUTE GASTROENTERITIS	DB	20[redacted]/ -/91/ -77	20[redacted]/ -/92/ -76	3/N	MODERATE	UNLIKELY RELATED	1	RECOVERED/ RESOLVED
	感染症および寄生虫症 尿路感染 URINARY TRACT INFECTION	OLE	20[redacted]/ -/194/ 27	20[redacted]/ -/197/ 30	3/N	MILD	NOT RELATED	3	RECOVERED/ RESOLVED
Givo 2.5/Not in OLE, [redacted] Patients									
[redacted]/3[redacted]/ [redacted]/VP	臨床検査 肝機能検査異常 WORSENING OF LFT	DB	20[redacted]/ 09:20/93/ -	20[redacted]/ 10:42/167/ -	3 6/Y	MODERATE	POSSIBLY RELATED	4	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.6.4-11　重篤な有害事象一覧（続き）

Abbreviations:　DB=double-blind; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; OLE=open-label extension.

注：AHP＝急性肝性ポルフィリン症、AIP＝急性間欠性ポルフィリン症、HCP＝遺伝性コプロポルフィリン症、VP＝異型（多様性）ポルフィリン症、Other＝遺伝子変異が特定されていない急性肝性ポルフィリン症

注：有害事象を MedDRA version 21.0 を用いてコード化した。

注：二重盲検期間又は OLE 期間に治験薬投与を中止した被験者については、治験薬の最終投与後 28 日目までに発現した有害事象を示す。

a) 二重盲検期間の治験薬の初回投与からの日数。

b) OLE 期間の治験薬の初回投与からの日数。

c) 1＝死亡、2＝生命を脅かす事象、3＝入院又は入院期間の延長、4＝永続的又は重要な障害、5＝先天異常又は先天性欠損、6＝重要な医学的事象

d) 1＝治験薬の投与を変更せず、2＝治験薬を減量、3＝治験薬の投与を中断、4＝治験薬の投与を中止、5＝該当せず

Source:　Study 003 TLFs for JNDA, Listing 16.2.7.1 J; Study 003 CSR2, Listing 16.2.4.1.

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]）

2.7.6.5.1 治験デザイン及び計画の概要

治験の標題

無症候性高排出者（ASHE）である急性間欠性ポルフィリン症（AIP）患者を対象に、ミダゾラム、カフェイン、ロサルタン、オメプラゾール及びデキストロメトルファンの薬物動態（PK）にギボシランが及ぼす影響を検討する薬物相互作用（DDI）試験

治験実施医療機関

2 施設（スウェーデン 2 施設）（すべての被験者が 1 施設で組み入れられた）

公表文献

なし

治験期間

治験開始日：2018 年 4 月 26 日

治験完了日：2019 年 1 月 10 日

開発のフェーズ

第 I 相

目的

主要目的

- シトクロム P450（CYP）プローブ基質カクテルに含まれるミダゾラム（CYP3A4 の基質）、カフェイン（CYP1A2 の基質）、ロサルタン（CYP2C9 の基質）、オメプラゾール（CYP2C19 の基質）及びデキストロメトルファン（CYP2D6 の基質）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。
- 尿中アミノレブリン酸（ALA）値にギボシランが及ぼす影響を評価する。
- 尿中ポルフォビリノーゲン（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（ミダゾラム、カフェイン、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン）と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。

探索的目的

- ギボシラン及びその代謝物の PK を評価する。
- 尿中 5’-アミノレブリン酸合成酵素 1（*ALAS1*）メッセンジャーRNA（mRNA）値にギボシランが及ぼす影響を評価する。

- QT／心拍数で補正した QT（QTc）間隔にギボシランが及ぼす影響を評価する。
- 抗薬物抗体（ADA）を評価する。

治験方法

本治験は、慢性高排出者（CHE）を対象に、CYP プローブ基質カクテル（ミダゾラム［CYP3A4 の基質］、カフェイン［CYP1A2 の基質］、ロサルタン［CYP2C9 の基質］、オメプラゾール［CYP2C19 の基質］、デキストロメトルファン［CYP2D6 の基質］を含む）及びその代謝物（1-hydroxymidazolam［ミダゾラムの代謝物］、paraxanthine［カフェインの代謝物］、E-3174［ロサルタンの代謝物］、5-hydroxyomeprazole［オメプラゾールの代謝物］、dextrorphan［デキストロメトルファンの代謝物］）の PK にギボシランが及ぼす影響を評価する非盲検、第 I 相 DDI 試験であった。

注：本 ALN-AS1-004 試験（以下、004 試験）の治験実施計画書では対象被験者を「ASHE である 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、004 試験の総括報告書（CSR）及び本申請資料中では「CHE 被験者」と記載する。

Day −45 から Day −1 にスクリーニングを実施した。被験者は、Day 1 及び Day 36 に、一晩（10 時間以上）絶食した後、CYP プローブ基質カクテル（ミダゾラム［5 mg 経口シロップ］、カフェイン［100 mg 錠 2 錠］、ロサルタン［50 mg 錠］、オメプラゾール［40 mg 遅延放出カプセル］、デキストロメトルファン［30 mg カプセル］を含有）を約 5 分の間に単回経口投与され、Day 8 にギボシラン 2.5 mg/kg を単回皮下投与された。

Day 37 に治療終了時来院、Day 43 に最終の臨床評価フォローアップ来院を実施した。Day 92 に電話による安全性フォローアップを実施し、治験終了とした。

被験者数

計画：10 例

組入れ：10 例

解析対象：10 例

サンプルサイズの設定

正式な統計的手法によるサンプルサイズの設定ではなく、CYP プローブ基質の PK パラメータについて、Day 1 と Day 36 の幾何平均値の真の比を 1.0 及びその変動係数を 30%と仮定したとき、90%超の確率で幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）が 0.67～1.5 の範囲内となるには 7 例の被験者が必要であり、データが欠測する場合を考慮し、10 例の組入れを計画した。

診断及び主な組入れ基準

本治験には、PBG 脱アミノ酵素（ヒドロキシメチルビラン合成酵素とも称される）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 値が基準範囲上限（ULN）の 2 倍以上であり、CYP プローブ基質カクテル初回投与前 12 ヵ月以内に急性ポルフィリン症発作の発症歴がなく、他の臨床的に重要な健康上の懸念がない 18 歳以上 65 歳以下の男女を組み入れた。CYP2C9*1、CYP2C19*1、CYP2D6*1 又は CYP2D6*2 の変異遺伝子保有者も組入れ可とした。

被験薬、対照薬、投与量及び投与方法、ロット番号

ギボシラン

ギボシランを注射用水に溶解し、ギボシラン注射液（皮下投与製剤）とした。

Day 8 に、訓練された医療従事者が治験実施医療機関でギボシラン 2.5 mg/kg を被験者の腹部、上腕部又は太腿部に単回皮下投与した。

ロット番号：[redacted]

CYP プローブ基質カクテル

CYP プローブ基質カクテルには、ミダゾラム（5 mg 経口シロップ）、カフェイン（100 mg 錠 2 錠）、ロサルタン（50 mg 錠）、オメプラゾール（40 mg 遅延放出カプセル）及びデキストロメトルファン（30 mg カプセル）が含まれた。

Day 1 及び Day 36 に被験者に経口投与した。

CYP プローブ基質カクテルに含まれる 5 種類の成分はすべて市販されており、治験責任医師が市販品を調達して用いた。

投与期間

被験者ごとの治験期間は、45 日間のスクリーニング期間及び最終の臨床評価来院（Day 43）後最長 7 週間のフォローアップ期間を含む、約 19 週間であった。被験者は Day 1 及び Day 36 に CYP プローブ基質カクテルを経口投与され、Day 8 にギボシランを単回皮下投与された。

評価基準

主要評価項目

- ミダゾラム（CYP3A4 の基質）、カフェイン（CYP1A2 の基質）、ロサルタン（CYP2C9 の基質）、オメプラゾール（CYP2C19 の基質）及びデキストロメトルファン（CYP2D6 の基質）の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度の実測値（C_{max}）（Day 1 及び Day 36）

副次評価項目

- CYP 基質代謝物（1-hydroxymidazolam、paraxanthine、E-3174、5-hydroxyomeprazole、dextrorphan）の AUC 及び C_{max}（Day 1 及び Day 36）
- 各 CYP 基質及びその代謝物の半減期（$t_{1/2}$）、血管外投与時の見かけの全身クリアランス（CL/F）及び血管外投与時の終末相の見かけの分布容積（V_z/F）（Day 1 及び Day 36）
- 尿中 ALA 値（Day 1、Day 8、Day 36）
- 尿中 PBG 値（Day 1、Day 8、Day 36）
- 有害事象の発現割合及び重症度

探索的評価項目

- ギボシラン及びその代謝物である AS(N-1)3'ギボシランの C_{max} 及び AUC（Day 8）
- 尿中 *ALAS1* mRNA 値（Day 1、Day 8、Day 36）
- ベースライン時と同一時刻に測定した QT／QTc 間隔のベースラインからの変化量
- ADA 陽性の被験者の割合（Day 36）

PK 評価のため、Day 1 及び Day 36 に一連の血液検体を採取し、CYP プローブ基質カクテルに含まれる基質及びそれらの代謝物の血漿中濃度を測定した。また、Day 8 に一連の血液検体を採取し、ギ

ボシラン及びその代謝物である AS(N-1)3’ギボシランの血漿中濃度を測定した。PK 評価結果と対応する 3 回連続測定の心電図（ECG）評価結果から、血漿中濃度と QT の関係を評価した。

薬力学（PD）評価のため、Day 1 及び Day 36 の CYP プローブ基質カクテル投与前並びに Day 8 のギボシラン投与前にスポット尿検体を採取し、*ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値を測定した。

ADA 評価のため、Day 8 のギボシラン投与前及び Day 36 の CYP プローブ基質カクテル投与前に血液検体を採取し、ギボシランに対する ADA を測定した。

安全性に関しては、有害事象（重篤な有害事象を含む）を調査及び記録し、またバイタルサイン、ECG、臨床検査及び身体検査結果の変化を評価した。

統計手法

解析対象集団

以下の集団を解析対象とした。

- 最大の解析対象集団（FAS）：組み入れられたすべての被験者。
- 安全性解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者。
- PK 解析対象集団：治験薬を投与され、かつ治験薬投与後に血液検体を 1 回以上採取され、ギボシラン又は CYP プローブ基質カクテルに含まれる基質の PK データを評価可能なすべての被験者。
- PD 解析対象集団：治験薬を投与され、治験薬投与後に尿中 ALA 値、PBG 値又は *ALAS1* mRNA 値測定用の尿検体を 1 回以上採取されたすべての被験者。

薬物動態

すべての PK 解析で PK 解析対象集団を用いた。

ノンコンパートメント解析で、算出可能な場合に、C_{max}、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、$t_{1/2}$、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（$AUC_{0\text{-}t(last)}$）及び無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）などの PK パラメータを算出した。

対数変換した各 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t(last)}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）に線形混合モデルを当てはめ、CYP プローブ基質カクテルに含まれる基質の PK パラメータにギボシランが及ぼす影響を推定した。各基質の PK パラメータについて、Day 1（ギボシラン投与前）と Day 36（ギボシラン投与後）の幾何平均値の比の 90% CI（対数変換値の差の 90% CI を逆対数変換して得られる）が 0.67～1.5 の範囲内であった場合、その基質の PK パラメータに対するギボシランの影響はないと結論付けることとした。なお、多重比較による調整を行わなかった。

濃度の測定値又は投与情報が得られなかった（PK 用検体の採取又は投与情報の収集ができなかった、PK 用検体を紛失又は破損した、治験薬投与又は治験を早期終了したなどの理由）場合、PK データに関してデータセット内で「欠測」とし、補完しなかった。

薬力学

すべての PD 解析で PD 解析対象集団を用いた。

尿中 ALA 値、PBG 値及び *ALAS1* mRNA 値の変化量を評価した。治験薬投与後の各評価時点の PD パラメータについて、測定値及びベースラインからの変化率の記述統計量（平均値及び標準誤差など）を算出した。

各評価時点の被験者ごとの尿中 ALA 値及び PBG 値を、クレアチニン（CR）値で正規化した（単位：mmol/mol CR）。各評価時点での尿中 ALA 値、PBG 値及び *ALAS1* mRNA 値のベースラインからの低下率を被験者ごとに算出した。

安全性

安全性解析対象集団の安全性の結果を記述的に要約した。

Day 1 の初回の CYP プローブ基質カクテル投与から Day 8 のギボシラン単回投与までの 8 日間を Period 1、Day 8 のギボシラン投与からその 28 日後まで又は Day 8 のギボシラン投与から 2 回目の CYP プローブ基質カクテル投与の 28 日後までを Period 2 とし、Period 別に安全性データを要約した。Period 2 の期間は、2 回目の CYP プローブ基質カクテル投与の有無によって異なった。

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 20.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。全有害事象（治験薬投与後から治験薬最終投与の 28 日後までのうち、各 Period に発現又は重症度が悪化した事象）、重症度（各事象で最も高い重症度）別及び治験責任医師が判断した治験薬との因果関係別の有害事象、重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を示した。有害事象を複数回発現した被験者は、各 SOC 及び PT で 1 回のみカウントされた。

治験薬との因果関係別の有害事象及び重篤な有害事象については、ギボシランとの因果関係別及び CYP プローブ基質カクテルとの因果関係別に要約した。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。004 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）。

以下の臨床検査データ及び有害事象を臨床的に注目すべき有害事象とみなした。

- ALT が ULN の 3 倍（ベースライン値が ULN を超えていた場合はベースライン値の 3 倍）超に増加
- リパーゼ又はアミラーゼが ULN の 3 倍（ベースライン値が ULN を超えていた場合はベースライン値の 3 倍）超に増加
- 重度若しくは重篤な注射部位反応（ISR）又は治験薬の一時的な投与中断若しくは永続的な投与中止に至った ISR

臨床検査値及びバイタルサインの記述統計量を示し、特定の臨床検査値についてベースライン値からベースライン後の最悪値へのシフト表を示した。治験薬初回投与時又はそれ以前の最終測定値をベースライン値とした。

ECG の記述統計量を算出するとともに異常値の詳細を示し、ギボシラン及び AS(N-1)3'ギボシランの血漿中濃度と Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量（ベースライン時と同一時刻に測定）との関係を、線形混合モデルを用いて定量化した。

2.7.6.5.2　被験者の内訳及び解析対象集団

10 例が組み入れられ、すべての被験者（100%）がギボシランを単回投与された。10 例すべて（100%）が治験を完了した。

1 例（10.0%）が Day 8 のギボシラン投与後の CYP プローブ基質カクテルの投与を中止した。本被験者は治験への参加継続を希望したが、絶食が必要であることから 2 回目の CYP プローブ基質カクテル投与を希望しなかった。したがって本被験者は Day 36 の CYP プローブ基質カクテル投与を受けなかったが、本治験のフォローアップ評価まで完了した。

組み入れられたすべての被験者（100%）が FAS、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。

2.7.6.5.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

組入れ時（同意取得時）の年齢の中央値は 4[redacted] 歳（範囲：3[redacted]～5[redacted] 歳）であった。組み入れられた被験者はすべて白人であり、大部分が[redacted]（[redacted]%）であった。ベースラインの body mass index の中央値は [redacted]kg/m^2（範囲：[redacted]～[redacted]kg/m^2）であった（004 試験 CSR、Table 6）。

2.7.6.5.4　薬物動態の結果

組み入れられた 10 例すべての被験者が PK 評価用検体を採取され、PK 解析対象集団に含まれた。1 例が Day 36 の CYP プローブ基質カクテル投与を受けなかったため、Day 36 の PK 評価を実施しなかった。PK 解析には、本被験者で Day 8 までに得られたすべてのデータを含めた。本被験者は Day 36 に CYP プローブ基質カクテルを投与されなかったため、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（CYP プローブ基質カクテルに含まれる基質）の PK を Day 1 と Day 36 で比較する解析では対象から除外された。

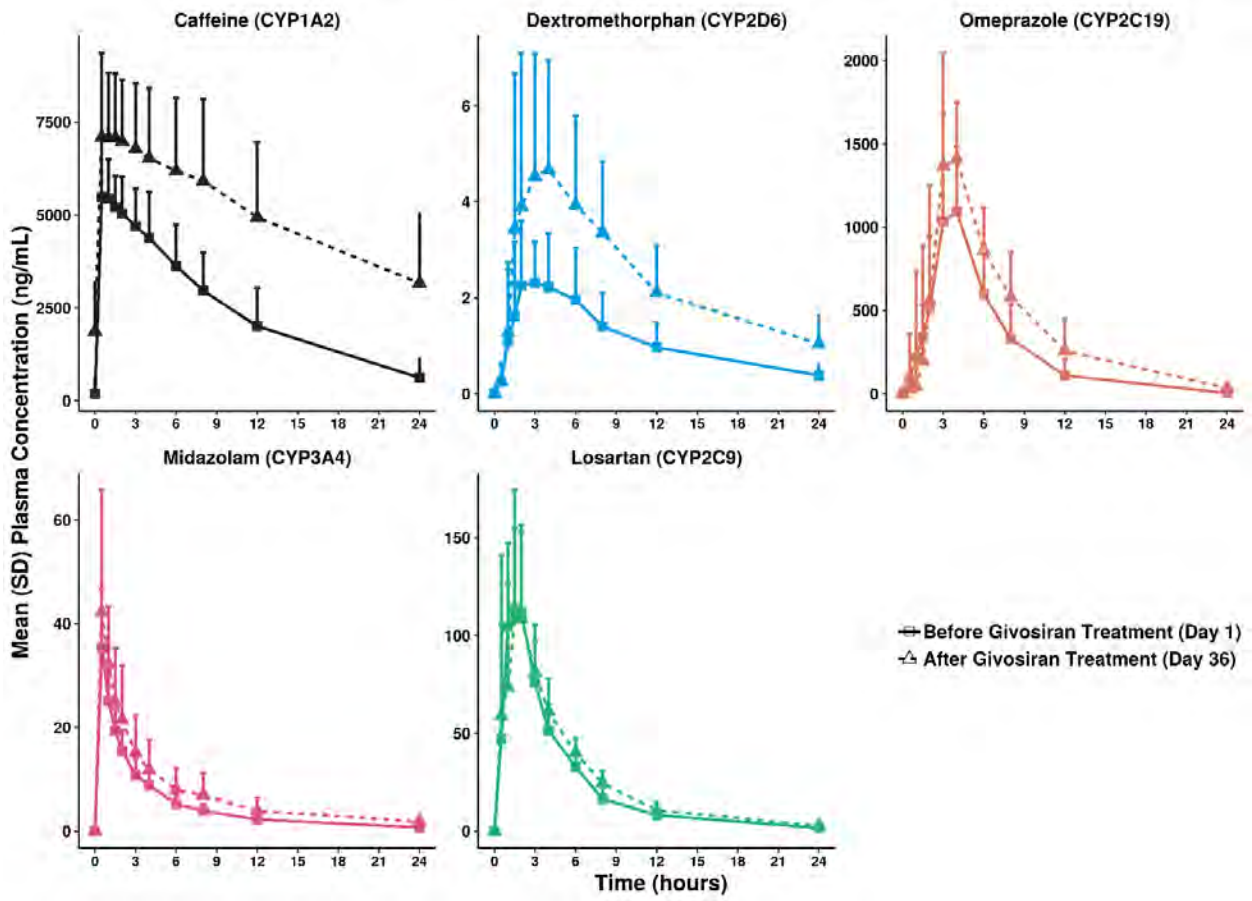
2.7.6.5.4.1　ギボシランの薬物動態

ギボシラン単回投与後、ギボシランの C_{max} 及び投与開始後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）の平均値は 429 ng/mL 及び 5880 ng·h/mL、AS(N-1)3'ギボシランの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は 219 ng/mL 及び 3130 ng·h/mL であった（004 試験 CSR、Table 7）。

2.7.6.5.4.2　CYP 基質の薬物動態

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 基質の平均血漿中濃度－時間曲線を図 2.7.6.5-1 に、CYP 基質代謝物の平均血漿中濃度－時間曲線を図 2.7.6.5-2 に示す。また、CYP 基質の PK パラメータを表 2.7.6.5-1 に、CYP 基質代謝物の PK パラメータを表 2.7.6.5-2 に示す。

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）

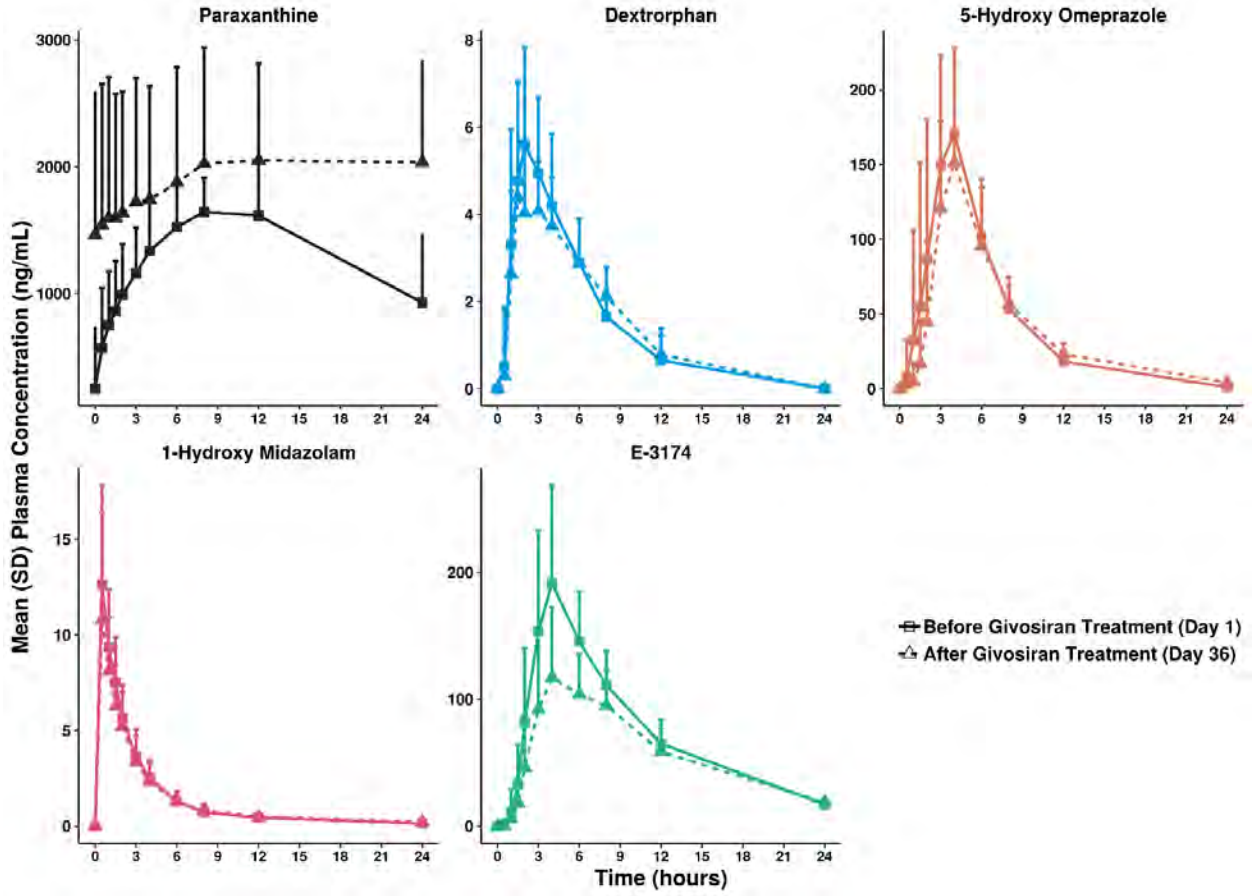


Abbreviations:　CYP=cytochrome P450; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.

注：定量限界未満の濃度を 0 として記述統計量を算出した。

Source:　Study 004 CSR, Figure 3.

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）



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

注：定量限界未満の濃度を 0 として記述統計量を算出した。

Source:　Study 004 CSR, Figure 4.

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）

CYP Substrate	Day	N	PK Parameter				
			T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Caffeine	1	10	0.78 (0.50, 2.07)	5980 (20.3)	58700 (35.6)	66100 (43.6)[b]	6.28 (40.7)
	36	9	0.50 (0.48, 1.98)	7730 (25.2)	120000 (38.0)	218000 (61.0)[b]	17.31 (47.4)
Dextromethorphan	1	10	3.01 (1.57, 6.13)	2.88 (55.9)	26.7 (50.6)	31.5 (53.8)[b]	8.44 (18.0)
	36	9	3.97 (1.48, 5.97)	5.38 (51.0)	57.1 (48.8)	71.1 (53.4)	8.72 (18.0)
Omeprazole	1	10	3.03 (1.08, 4.25)	1420 (21.8)	6380 (36.7)	6410 (36.6)	2.19 (22.8)
	36	9	3.05 (2.97, 4.00)	1590 (24.5)	9650 (40.9)	9870 (42.9)	3.24 (33.3)
Midazolam	1	10	0.51 (0.48, 1.00)	35.6 (30.8)	120 (27.2)	128 (28.0)	6.24 (29.6)
	36	9	0.50 (0.47, 1.02)	44.3 (48.1)	177 (51.4)	200 (56.9)[b]	7.58 (31.83)
Losartan	1	10	1.52 (0.50, 2.10)	135 (32.3)	562 (24.3)	574 (24.3)	4.67 (17.4)
	36	9	1.52 (0.50, 2.98)	138 (49.1)	626 (32.7)	644 (32.7)	4.50 (18.5)

Abbreviations:　$AUC_{0-t(last)}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; $AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome P450; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; T_{max}=time of maximum concentration.

a) T_{max} については、中央値（最小値、最大値）を示す。

b) PK 用検体の採取時点範囲が限られていたため、定量可能な濃度が検出された最終時点から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積が $AUC_{0-\infty}$の 20%を超えた場合も除外しなかった。

Source:　Study 004 CSR, Table 8.

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）

CYP Substrate Metabolite	Day	N	PK Parameter					
			T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MR_{AUC}[b]
Paraxanthine	1	10	8.15 (4.05, 12.15)	1760 (17.5)	30900 (27.2)	49900 (73.9)[c]	12.48 (69.9)[c, f]	0.829 (18.7)[c]
	36	9	12.02 (1.03, 24.2)	2270 (39.1)	45900 (42.6)	403000[d]	71.89[d, f]	1.75[d]
Dextrorphan	1	10	2.08 (1.08, 3.00)	6.16 (41.1)	30.8 (37.7)	37.3 (30.8)	3.64 (24.2)[f]	1.42 (46.0)
	36	9	2.93 (1.48, 5.87)	5.12 (39.0)	29.1 (38.0)	36.8 (28.8)[e]	4.33 (18.7)[e, f]	0.675 (56.9)[e]
5-Hydroxy omeprazole	1	10	3.03 (1.08, 4.25)	209 (27.4)	980 (16.9)	1010 (16.2)	2.70 (27.6)	0.178 (41.9)
	36	9	3.92 (2.47, 4.00)	158 (45.7)	934 (26.7)	980 (24.1)	4.27 (50.9)	0.120 (54.9)
1-Hydroxy midazolam	1	10	0.52 (0.48, 1.03)	12.9 (37.5)	35.3 (35.8)	37.5 (34.5)	6.89 (24.4)	0.294 (27.1)
	36	9	0.50 (0.47, 1.02)	11.3 (43.0)	33.4 (36.0)	36.0 (34.8)	7.46 (32.1)	0.220 (56.4)
E-3174	1	10	4.08 (4.00, 4.25)	192 (40.3)	1750 (28.2)	1890 (26.9)	5.78 (8.8)	3.35 (20.5)
	36	9	5.87 (2.98, 7.97)	124 (40.2)	1370 (32.5)	1580 (33.4)[g]	7.11 (18.5)[g]	2.40 (29.6)[g]

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）（続き）

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}t(last)}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; $AUC_{0\text{-}\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome P450; MR_{AUC}=metabolite-to-parent ratio for $AUC_{0\text{-}\infty}$; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; T_{max}=time of maximum concentration.

a) T_{max} については、中央値（最小値、最大値）を示す。

b) 未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty}$に対する代謝物の $AUC_{0\text{-}\infty}$の比。

c) N=3

d) N=1

e) N=8

f) PK 用検体の採取時点範囲が限られていたため、定量可能な濃度が検出された最終時点から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積が $AUC_{0\text{-}\infty}$の 20%を超えた場合も除外しなかった。

g) N=7

Source: Study 004 CSR, Table 9.

2.7.6.5.4.3 ギボシランの薬物相互作用の解析

Day 1（ギボシラン投与前）に対する Day 36（ギボシラン投与後）の PK パラメータの比を、CYP 基質について表 2.7.6.5-3 に、CYP 基質代謝物について表 2.7.6.5-4 に示す。

CYP 基質の PK パラメータの比から、以下の薬物相互作用が示された。

- Day 36 のカフェイン及びデキストロメトルファンの $AUC_{0-\infty}$が、それぞれ Day 1 の約 3 倍及び約 2 倍であったことから、ギボシラン投与によって CYP1A2 活性及び CYP2D6 活性が中程度低下したことが示された。
- Day 36 のオメプラゾール及びミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$が、Day 1 の 2 倍未満であったことから、ギボシラン投与によって CYP2C19 活性及び CYP3A4 活性がわずかに低下したことが示された。
- ロサルタンへの曝露は Day 1 と Day 36 で同程度であり、ギボシラン投与が CYP2C9 活性に影響を及ぼさないことが示された。

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）

PK Parameter	N	GLSM Ratio (Day 36/Day 1)	90% CI (Lower, Upper)	Statistically Significant[a]
Caffeine (substrate of CYP1A2)				
C_{max}	9	1.28	1.09, 1.51	Yes
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	2.07	1.65, 2.60	Yes
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9	3.07	2.13, 4.42	Yes
Dextromethorphan (substrate of CYP2D6)				
C_{max}	9	2.00	1.59, 2.51	Yes
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	2.27	1.88, 2.74	Yes
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9	2.37	1.96, 2.85	Yes
Omeprazole (substrate of CYP2C19)				
C_{max}	9	1.13	0.969, 1.31	No
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	1.57	1.39, 1.78	Yes
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9	1.59	1.39, 1.81	Yes
Midazolam (substrate of CYP3A4)				
C_{max}	9	1.20	1.01, 1.42	No
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	1.39	1.17, 1.64	Yes
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9	1.45	1.20, 1.75	Yes
Losartan (substrate of CYP2C9)				
C_{max}	9	0.970	0.765, 1.23	No
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	1.09	0.964, 1.24	No
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9	1.10	0.977, 1.24	No

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}t(last)}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; $AUC_{0\text{-}\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CYP=cytochrome P450; GLSM=geometric least square mean; PK=pharmacokinetics.

注：Day 1 はギボシラン投与前、Day 36 はギボシラン投与後。

a) 90% CI が 0.67～1.5 の範囲内（ギボシラン投与による影響がないと結論付ける基準）に含まれなかった場合に有意差があると判定した。

Source: Study 004 CSR, Table 10.

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）

PK Parameter	N	GLSM Ratio (Day 36/Day 1)	90% CI (Lower, Upper)	Statistically Significant[a]
Paraxanthine (metabolite of caffeine [substrate of CYP1A2])				
C_{max}	9	1.23	0.984, 1.54	Yes
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	1.43	1.11, 1.83	Yes
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9	NC[b]	NC[b]	NA
Dextrorphan (metabolite of dextromethorphan [substrate of CYP2D6])				
C_{max}	9	0.852	0.648, 1.12	Yes
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	0.994	0.868, 1.14	No
$AUC_{0\text{-}\infty}$	8	1.06	0.933, 1.21	No
5-Hydroxyomeprazole (metabolite of omeprazole [substrate of CYP2C19])				
C_{max}	9	0.696	0.617, 0.786	Yes
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	0.939	0.856, 1.03	No
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9	0.955	0.900, 1.01	No
1-Hydroxymidazolam (metabolite of midazolam [substrate of CYP3A4])				
C_{max}	9	0.899	0.792, 1.02	No
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	1.00	0.949, 1.05	No
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9	1.01	0.971, 1.05	No
E-3174 (metabolite of losartan [substrate of CYP2C9])				
C_{max}	9	0.642	0.543, 0.758	Yes
$AUC_{0\text{-}t(last)}$	9	0.771	0.682, 0.872	No
$AUC_{0\text{-}\infty}$	7	0.799	0.700, 0.911	No

Abbreviations:　$AUC_{0\text{-}t(last)}$=area under the plasma concentration-time curve from the start of the infusion (time zero) to the last measurable time point; $AUC_{0\text{-}\infty}$=area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CYP=cytochrome P450; GLSM=geometric least square mean; NA=not applicable; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics.

注：Day 1 はギボシラン投与前、Day 36 はギボシラン投与後。

a) 90% CI が 0.67～1.5 の範囲内（ギボシラン投与による影響がないと結論付ける基準）に含まれなかった場合に有意差があると判定した。

b) PK 用検体の採取時点範囲が限られていたため、paraxanthine の Day 36 の $AUC_{0\text{-}\infty}$を算出可能であった被験者が 1 例のみであったことから、解析されなかった。

Source:　Study 004 CSR, Table 11.

2.7.6.5.5　薬力学の結果

Day 1、Day 8 及び Day 36 の尿中 *ALAS1* mRNA 値、ALA 値及び PBG 値を評価した。

Day 36 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を表 2.7.6.5-5 に示す。

CHE 被験者では、ベースラインの平均 *ALAS1* mRNA 値が健康成人の約 2 倍、平均 ALA 値が ULN（1.47 mmol/mol CR）の 5 倍、平均 PBG 値が ULN（0.137 mmol/mol CR）の 107 倍であった。

ギボシラン投与によって、Day 36 の平均 *ALAS1* mRNA 値、平均 ALA 値及び平均 PBG 値は低下し、ベースラインからの低下率はそれぞれ 64.3%、88.8%及び 92.7%であった。

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）

Study Visit	*ALAS1* mRNA[a]	ALA (mmol/mol CR)	PBG (mmol/mol CR)
Baseline[b]			
n[c]	9	9	9
Mean (SE)	2.13 (0.191)	7.14 (1.53)	14.6 (2.91)
Day 36			
n[c]	9	9	9
Mean (SE)	0.752 (0.0728)	0.654 (0.0825)	1.08 (0.3156)
Lowering from Baseline, % (SE)	64.3 (1.96)	88.8 (1.53)	92.7 (1.69)

Abbreviations:　ALA=aminolevulinic acid; ALAS1=5'-aminolevulinate synthase 1; CR=creatinine; CYP=cytochrome P450; mRNA=messenger RNA; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; SE=standard error.

a) *ALAS1* mRNA 値については、健康成人の値に対する比を示す。

b) *ALAS1* mRNA 値については、Day 8 のギボシラン投与前の最終測定値をベースライン値とした。ALA 値及び PBG 値については、Day 1 の CYP プローブ基質カクテル投与前の最終測定値をベースライン値とした。

c) Day 8 のギボシラン投与後に治験薬投与を中止し、Day 36 の測定値が得られなかった 1 例が、記述統計量の算出対象から除外された。

Source:　Study 004 CSR, Table 12.

2.7.6.5.6　抗薬物抗体の結果

いずれの評価時点でも ADA 陽性と判定された被験者はみられず、治療下での ADA の発現は認められなかった。

2.7.6.5.7　安全性の結果

2.7.6.5.7.1　曝露状況

10 例すべて（100%）が Day 8 にギボシラン 2.5 mg/kg を単回皮下投与された。投与量の中央値（最小値、最大値）は 171.19（147.8、230.5）mg であった。

Period 1 の Day 1 に 10 例すべてが CYP プローブ基質カクテル（ミダゾラム 5 mg、カフェイン 200 mg、ロサルタン 50 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルファン 30 mg）を投与された。Period 2

の Day 36 に 9 例（90%）が CYP プローブ基質カクテルを投与された。Day 8 のギボシラン投与後に、1 例が 2 回目の CYP プローブ基質カクテル投与を拒否し、Day 36 の CYP プローブ基質カクテル投与を受けなかった（004 試験 CSR、Table 14.1.4.1）。

2.7.6.5.7.2 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.5-6 に示す。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）。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。Period 1（CYP プローブ基質カクテル投与）で 5 例（50.0%）、Period 2（ギボシラン及び CYP プローブ基質カクテル投与）で 8 例（80.0%）に有害事象が報告された。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、重度の有害事象は報告されなかった。Period 1 で 2 例以上に報告された有害事象はなく、Period 2 で 2 例以上に報告された有害事象は、関節痛、頭痛及び発熱（各 2 例）であった（004 試験 CSR、Table 14）。

Period 1 では、CYP プローブ基質カクテルとの因果関係のある有害事象（国内定義）が 4 例（40.0%）に 5 件報告された（ポルフィリン症、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、振動覚低下）。Period 2 では、ギボシランとの因果関係のある有害事象（国内定義）が 6 例（60.0%）に 18 件報告された（四肢痛及び頭痛が各 2 件、注射部位紅斑、発熱、前兆を伴う片頭痛、回転性めまい、悪心、疲労、末梢腫脹、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血清フェリチン減少、鉄欠乏、関節痛、背部痛、白日夢及び不眠症が各 1 件）。また、CYP プローブ基質カクテルとの因果関係のある有害事象（国内定義）が 6 例（60.0%）で 15 件報告された（悪心が 2 件、上腹部痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、回転性めまい、疲労、末梢腫脹、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血清フェリチン減少、鉄欠乏、関節痛、背部痛、頭痛、白日夢及び不眠症が各 1 件）（[5.3.3.4-1-02] 004 試験 TLFs for JNDA、Table 14.3.1.5.1 R、Table 14.3.1.6.1 R）。

表 2.7.6.5-6　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category	Period 1 Inje Probe Cocktail (N=10) n (%)	Period 2 Givosiran/Inje Probe Cocktail (N=10) n (%)
有害事象	5 (50.0)	8 (80.0)
治験薬との因果関係のある有害事象（国内定義）[a]	4 (40.0)	7 (70.0)
ギボシランとの因果関係のある有害事象	-	6 (60.0)
CYP プローブ基質カクテルとの因果関係のある有害事象	4 (40.0)	6 (60.0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)
重度の有害事象	0 (0)	0 (0)

Abbreviations:　CYP=cytochrome P450.

注：Period 1 には CYP プローブ基質カクテルの初回投与時以降かつギボシラン投与前、Period 2 にはギボシラン投与時以降かつ治験薬（ギボシラン又は CYP プローブ基質カクテル）最終投与 28 日後までに発現若しくは重症度が悪化した有害事象、又は治験薬との因果関係があると判断された有害事象を含めた。1 例が Period 2 の CYP プローブ基質カクテル投与を受けなかった。

a) 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」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 004 TLFs for JNDA, Table 14.3.1.1 R.

注射部位反応

MedDRA 高位語「注射部位反応」に該当する有害事象を ISR として解析した。1 例（10.0%）に 1 件の ISR（軽度の注射部位紅斑）が発現し、治験責任医師によってギボシランと「明らかに関連あり」と判断された。本事象は無治療で発現日に消失した。重度又は重篤な ISR は報告されなかった。

肝障害

Period 1 で 1 例に中等度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。本被験者では AST の一過性の増加が認められたが ULN の 3 倍以下であり、CYP プローブ基質カクテルと「関連があるかもしれない」と判断された。

Period 2 で 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し、これらの有害事象は運動量の増加に関連すると考えられた。3 件すべてがギボシランと「関連なし」と判断され、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は CYP プローブ基質カクテルと「明らかに関連あり」と判断された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の重症度は中等度、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の重症度は軽度であった。AST 及び ALT（治験実施医療機関での測定のみ）の増加は一過性であり、ULN の 3 倍以下であった。

2.7.6.5.7.3 臨床検査

肝機能検査値

Period 1 と Period 2 のいずれの期間でも、ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超、又はビリルビンが ULN の 2 倍超を示した被験者はいなかった。肝機能検査結果に臨床的に意味のある変化は認められなかった。Period 1 で 1 例、Period 2 で 1 例の合計 2 例で AST が ULN 超かつ ULN の 3 倍以下に増加した。

血清リパーゼ及びアミラーゼ

膵酵素に臨床的に意味のある変化は認められなかった。Period 2 で、血清アミラーゼの正常値から高値への変動が 1 例、血清リパーゼの正常値から高値への変動が 2 例に認められた。

その他の臨床検査値

その他の血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値及び凝固検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.5.7.4 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

バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。1 件の中等度の血圧低下（88/60 mmHg）が有害事象として報告され、本事象は Day 1 の CYP プローブ基質カクテル投与 2 時間後に発現した。本事象は CYP プローブ基質カクテル及び治験実施計画書で規定された絶食と「明らかに関連あり」と判断され、無治療で発現日に消失した。

ECG に臨床的に重要な変化は認められなかった。QT 延長は認められず、ギボシラン及び AS(N-1)3’ギボシランの血漿中濃度と QTc のベースライン値からの変化量に相関は認められなかった。

2.7.6.5.8 結論

ギボシラン投与による CYP1A2 活性及び CYP2D6 活性の中程度の低下、並びに CYP2C19 活性及び CYP3A4 活性のわずかな低下が認められた。CYP2C9 活性への影響は認められなかった。

Day 36 の DDI 評価時点でギボシランの PD 効果が最大となり、尿中の平均 *ALAS1* mRNA 値、平均 ALA 値及び平均 PBG 値のベースラインからの低下率はそれぞれ 64.3%、88.8%及び 92.7%であった。

本治験で得られたギボシランの安全性プロファイルは許容可能であった。