의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.12.26.	접수번호	20230215055
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜사이넥스		
제 품 명		암부트라프리필드시린지주(부트리시란나트륨)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		부트리시란나트륨		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드시린지 중 부트리시란나트륨 26.5밀리그램(부트리시란으로서 25밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024.11.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2022.6.13.), 유럽(2022.9.15.), 영국(2022.9.16.), 일본(2022.9.26.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 구강소화기기과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 조혜영 주무관, 주정흔 연구관, 김소희 과장 (기시) 이나영 심사원, 권오석 연구관, 고용석 과장 (의료기기 첨부물) 하민지 심사원, 류지혜 주무관, 박종호 연구관, 정승태 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김혜민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 (1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)

○ 용법·용량

이 약은 아밀로이드증 관리에 대해 잘 알고 있는 의사의 감독 하에 치료를 해야 한다. 장애의 축적을 방지하기 위해 질병 과정에서 가능한 한 조기에 치료를 시작해야 한다. 1) 용량 이 약의 권장 용량은 25밀리그램을 매 3개월에 1회 피하주사한다. 이 약으로 치료를 받는 환자에게 1일 권장섭취량의 비타민 A의 보충이 권장되나, 권장용량을 초과하지 않는다. (사용상의주의사항, 1.경고 참조) 3기 다발신경병증으로 진행된 환자의 치료를 계속할지에 대한 결정은 전반적인 유익성과 위해성 평가를 바탕으로 의사의 판단에 따라 이루어져야 한다. 투여를 놓친 경우 투여를 놓친 경우, 이 약을 가능한 빨리 투여해야 한다. 이후 가장 최근의 투여일로부터 매 3개월에 투여를 재개해야 한다. 고령자 65세 이상 환자에서는 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애 경증 간장애(총 빌리루빈 ≤ 1 x 정상 상한(ULN) 및 아스파테이트 아미노전이효소(AST) > 1 x ULN 또는 AST 값에 관계 없이 총 빌리루빈 > 1.0~1.5 x ULN)환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중등도 또는 중증의 간장애 환자, 간 이식 환자를 대상으로 연구된 적이 없다. 신장애 경증 또는 중등도의 신장애(추정 사구체여과율[eGFR] ≥ 30 ~ < 90 mL/min/1.73 m2) 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애 또는 말기 신장 질환 환자를 대상으로 연구된 적이 없다.

2) 투여 방법

이 약은 피하로만 투여되어야 한다.

피하 주사는 복부, 대퇴부, 상완 중 한 곳에 투여해야 한다. 이 약은 흉터 조직이나 붉어지거나 염증이 있거나 부어오른 부위에 주사해서는 안 된다.

복부에 주사하는 경우에는 배꼽 주변을 피해야 한다. (사용상의주의사항, 9. 적용상의 주의 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

비타민 A 결핍

이 약은 혈청 트랜스티레틴(TTR) 단백질을 감소시켜 혈청 비타민 A(레티놀) 수치를 감소시킨다. 비타민 A 결핍으로 인한 안구 증상이나 징후는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 평가되어야 한다.

이 약을 투여받는 환자는 비타민 A 결핍으로 인한 안구 증상의 잠재적 위험을 줄이기 위해 1일 권장섭취량의 비타민 A를 경구 복용해야 한다. 환자에게 야간 시력 감소 또는 야맹증, 지속적인 안구 건조, 안구 염증, 각막 염증 또는 궤양, 각막 비후 또는 각막 천공을 포함하여 비타민 A 결핍을 암시하는 안구 증상이 나타나는 경우 안과적 평가가 권장된다.

임신 첫 60일 동안 비타민 A 수치가 너무 높거나 너무 낮으면 태아 기형의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 이 약을 사용하기 전에 임신을 배제해야 하며, 가임기 여성은 효과적인 피임법을 실시해야 한다. 여성이 임신을 계획하는 경우, 이 약과 비타민 A 영양제를 중단해야 하며, 혈청 비타민 A 수치를 모니터링하여 임신을 시도하기 전에 정상으로 돌아오도록 해야 한다. 혈청 비타민 A 수치는 이 약을 마지막으로 투여한 후 12개월 이상 감소된 상태로 유지될 수 있다.

계획되지 않은 임신의 경우, 이 약을 중단해야 한다. 계획되지 않은 임신의 첫 번째 분기 동안 비타민 A 보충을 계속할지 또는 중단해야 하는지에 권장 사항은 제공될 수 없다. 비타민 A 보충을 계속하는 경우, 더 높은 용량을 뒷받침하는 데이터가 부족하므로 일일 복용량은 1일 권장섭취량을 초과해서는 안 된다. 그 후, 혈청 비타민 A 수치가 아직 정상으로 돌아오지 않은 경우, 임신 3분기에 비타민 A 결핍 위험이 증가하므로, 임신 2기와 3분기에 1일 권장섭취량의 비타민 A 복용을 재개해야 한다.

임부가 이 약을 계속 복용하는 경우 임신 중 비타민 A 섭취가 비타민 A 결핍을 예방하기에 충분한 지는 알려져 있지 않다. 그러나 임신 중에 비타민 A 보충을 1일 권장섭취량 이상으로 늘리면 이 약의 작용 기전으로 인해 혈장 레티놀 수치가 보정될 가능성이 낮으며 산모와 태아에게 해로울 수 있다.
(5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여, 11. 전문가를 위한 정보, 1) 약리작용 및 3) 임상시험 정보 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 유효 성분이나 첨가제에 심각한 과민증(예: 아나필락시스)이 있는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안된다.

3. 이상반응

1) 안전성 요약

HELIOS-A의 18개월 치료 기간 동안 이 약으로 치료받은 환자에게서 보고된 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응은 사지 통증(15%)과 관절통(11%)이었다.
약물이상반응은 국제의약용어(MedDRA) 기관계 대분류(SOC)에 따라 대표용어(PT)로 제시되며 빈도는 다음 범주에 따라 구분된다.
- 매우 흔하게(≥1/10)
- 흔하게(≥1/100 ~ <1/10)
- 흔하지 않게(≥1/1 000 ~ <1/100)

표1. HELIOS-A 연구에서 보고된 약물이상반응

기관계 대분류	약물이상반응	빈도
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란[a]	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	매우 흔하게
	사지 통증	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 반응[b]	흔하게
임상검사	혈중 알칼리인산분해효소 증가	흔하게

a. 호흡 곤란, 노작성 호흡곤란 및 발적성 야간 호흡 곤란을 포함한다.
b. 보고된 증상에는 멍, 홍반, 통증, 소양증 및 열감이 포함되었다. 주사 부위 반응은 경미하고 일시적이었으며 치료 중단으로 이어지지 않았다.

2) 면역원성
HELIOS-A의 18개월 치료 기간 동안 이 약으로 치료받은 환자 4명(3.3%)에서 항약물 항체(ADA)가 발생했다. ADA 역가는 낮고 일시적이었으며, 이 약의 임상적 유효성, 안전성, 약동학 또는 약력학 프로파일에 영향을 미친다는 증거는 없다.

4. 상호작용

임상적 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 상호작용을 일으키거나 CYP450 효소의 억제제 또는 유도제에 의해 영향을 받거나 수송체의 활성을 조절하는 것으로 예상되지 않는다. 따라서 이 약은 다른 의약품과 임상적으로 유의한 상호작용을 가질 것으로 예상되지 않는다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 가임여성
이 약으로 치료하면 혈청 비타민 A 수치가 감소한다. 비타민 A 수치가 너무 높거나 너무 낮으면 태아 기형의 위험이 증가할 수 있다. 따라서, 치료를 시작하기 전에 임신을 배제해야 하며, 가임기 여성은 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 여성이 임신을 계획하는 경우, 이 약과 비타민 A 보충제를 중단해야 하며, 혈청 비타민 A 수치를 모니터링하여 임신을 시도하기 전에 정상으로 돌아오도록 해야 한다(1. 경고 참조). 혈청 비타민 A 수치는 마지막 투여 후 12개월 이상 감소된 상태로 유지될 수 있다.

2) 임부
임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 생식 독성에 관한 동물 연구는 충분하지 않다(11. 전문가를 위한 정보, 4)독성시험 참조). 불균형한 비타민 A 수치로 인해 발생하는 잠재적인 기형 위험으로 인해 이 약은 임신 중에 사용해서는 안된다. 예방 조치로 임신 초기에 비타민 A와 갑상선 자극 호르몬 수치를 측정해야 한다(1. 경고 참조). 특히 임신 초기에는 태아에 대한 면밀한 모니터링이 이루어져야 한다.

3) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에서 이 약의 유즙으로 이행여부에 관한 정보는 충분하지 않다(11. 전문가를 위한 정보, 4)독성시험 참조).
아이를 위한 모유 수유의 이점과 여성을 위한 치료의 이점을 고려하여 모유 수유를 중단할지 또는 이 약을 중단/금지할지 여부를 결정해야 한다.

4) 수태능
이 약이 사람의 생식능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 시험에서 수컷이나 암컷의 생식능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다(11. 전문가를 위한 정보, 4)독성시험 참조).

6. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한

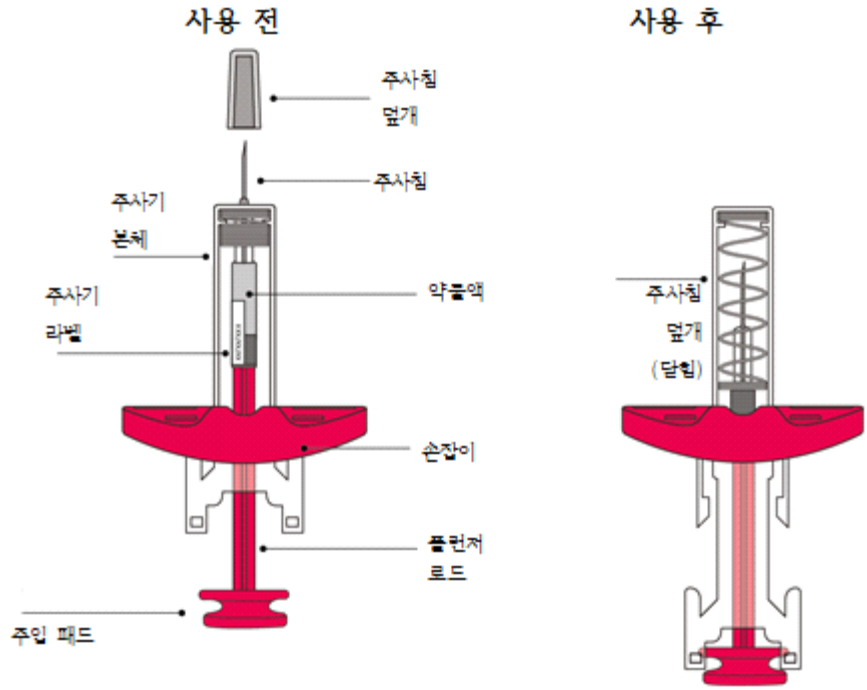
자료는 없다.

7. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다(11. 전문가를 위한 정보, 2)약동학적 정보 참조).

8. 과량투여시의 처치
과량투여의 경우, 이상반응의 징후 또는 증상이 있는지 의학적으로 지시된 대로 환자를 모니터링하고 적절한 대증요법을 실시하는 것이 고려된다.

9. 적용상의 주의
1) 이 약은 개봉 후 바로 사용하고, 일회용이다.
2) 투여 방법

주사기의 사용 전후 모습:



a) 주사기의 준비
찬 곳에 보관된 경우, 투여 전 프리필드시린지를 실온에 약 30분간 두어 따뜻하게(warm) 한다.

주사기 본체를 잡고 포장에서 꺼낸다 

주사기를 사용할 준비가 될 때까지 플런저 로드를 만지지 않는다.

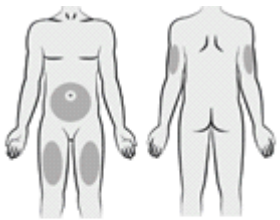
암부트라는 무균 처리된, 방부제가 없는 맑은 무색 내지 황색의 용액이다. 용액을 육안으로 검사하여, 미립자 물질이 포함되었거나 흐리거나 변색된 경우 사용하지 않는다.

확인할 사항:

- 주사기 파손 여부(균열이나 누출)
- 주사기에 주시침 덮개 부착 여부
- 주사기 라벨의 유효기간

주사기를 확인하는 동안 문제가 발견되면 주사기를 사용하지 않는다.

b) 주사 부위 선택



복부, 허벅지 또는 상완 부위 중에서 주사 부위를 선택한다.

다음 부위는 피한다.

- 배꼽 주변
- 흉터가 있는 조직이나 붉거나 염증이 있거나 부어있는 부위

선택한 주사 부위를 깨끗하게 닦는다.

c) 주사 준비



한 손으로 주사기 본체를 잡고 다른 손으로 주사침 덮개를 바로 뽑아낸 후 즉시 폐기한다. 주사침 끝에서 액체 한 방울이 보이는 것은 정상이다.

다음을 피한다:

- 주사침에 손을 대거나 어떤 표면에도 닿지 않도록 한다.
- 주사기를 주사침 덮개로 다시 덮지 않는다.
- 주사기를 떨어뜨리면 사용하지 않는다.



d) 주사 시행

깨끗이 닦은 피부에 주사침을 45~90° 각도로 완전히 삽입하여 약을 모두 주사한다.



약을 주입하고, 주사침 덮개를 활성화하기 위해 플런저 로드를 최대한 밀어 넣는다.



플런저 로드에서 손을 떼어 주사침 덮개가 주사침을 덮을 수 있도록 한다.

플런저 로드의 움직임을 막지 않도록 한다.

e) 주사기 폐기

사용한 주사기는 즉시 폐기통에 버린다.
10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 다른 의약품과 혼합하여 사용해서는 안 된다.
2) 이 약은 2° C~30° C로 보관하며, 얼리지 않는다. 30° C 이상에서 보관하면 안된다.
3) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 생활폐기물과 분리하여 폐기해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
작용 기전
이 약은 변이 및 야생형 트랜스티레틴(TTR) 메신저 RNA(mRNA)를 특이적으로 표적으로 하는 화학적으로 안정화된 이중 가닥 소형 간섭 리보핵산(siRNA)으로 3개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 잔기를 포함하는 리간드에 공유결합하여 간세포에 siRNA 전달이 가능하도록 한다.
RNA 간섭(RNAi)이라는 과정을 통해 이 약은 간에서 TTR mRNA의 촉매적 분해를 유발하여 변이 및 야생형 혈청 TTR 단백질 수준을 감소시킨다.

약력학적 효과
평균 혈청 TTR은 22일차부터 감소했으며, 6주차까지 거의 항정 상태에 가까운 평균 73%의 TTR 감소율을 보였다. 3개월마다 1회 25mg을 반복 투여한 경우 치료 9개월 및 18개월 후 혈청 TTR의 평균 감소는 각각 83%와 88%였다. 유전자형(V30M 또는 비-V30M), 이전 TTR 안정화제 사용, 체중, 성별, 연령 또는 인종에 관계없이 유사한 TTR 감소가 관찰되었다.
혈청 TTR은 혈액 내 비타민 A의 주요 운반체인 레티놀 결합 단백질 4의 운반체이다. 이 약의 비타민 A 수치 감소율은 평균 항정 상태 최고치와 최저치에서 각각 70%와 63%였다.(1. 경고 참조).

2) 약동학적 정보
이 약의 약동학적 특성은 이 약의 혈장 및 소변 농도를 측정하여 특성화되었다.

흡수
피하 투여 후, 이 약은 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(tmax)이 3.0(범위: 2.0~6.5)시간으로 빠르게 흡수된다. 3개월마다 1회 25mg의 권장 투여 요법에서 정상 상태 Cmax 및 AUC0-24의 평균(%CV)은 각각 0.12㎍/mL(64.3%), 0.80 ㎍·h/mL(35.0%)였다. 반복적으로 투여한 후에도 혈장에 이 약은 축적되지 않았다.

분포

이 약은 3개월에 1회 25mg을 피하 투여했을 때 사람에서 관찰된 농도 범위에 걸쳐 혈장 단백질에 80% 이상 결합했다. 이 약의 혈장 단백질 결합은 농도 의존적으로 감소했다(0.5 μg/mL에서 78%, 50 μg/mL에서 19%). 사람에서 이 약의 겉보기 중앙 구획 분포 용적(Vd/F)에 대한 모집단 추정치는 10.2L(%RSE=5.71%)였다. 이 약은 피하 투여 후 주로 간에 분포된다.

대사
이 약은 엔도뉴클레아제 및 엑소뉴클레아제에 의해 간 내에서 다양한 크기의 짧은 뉴클레오티드 단편으로 대사된다. 시험관 내 연구에 따르면 이 약은 CYP450 효소에 의해 대사되지 않는다.

배설
25mg을 단회 피하 투여한 후, 겉보기 혈장 청소율 중앙값은 21.4(범위: 19.8, 30.0)L/h였다. 이 약의 최종 제거 반감기 중앙값(t1/2)은 5.23(범위: 2.24, 6.36)시간이었다. 이 약 5~300mg을 단회 피하 투여한 후, 소변으로 배출되는 미변화체의 평균 비율은 15.4~25.4%였으며 평균 신장 청소율은 4.45~5.74L/h였다.

선형성 또는 비선형성
5~300mg 용량 범위에 걸쳐 단회 피하 투여한 후, 이 약의 Cmax는 용량 비례적이었으나 AUCinf와 AUClast는 용량 비례보다 약간 더 증가하였다.

특수 집단
(1) 성별과 인종
임상 연구에서 성별이나 인종에 따른 항정 상태 약동학 매개 변수 또는 TTR감소의 유의미한 차이가 확인되지 않았다.
(2) 고령자
HELIOS-A 연구에서 이 약으로 치료받은 환자 46명(38%)은 65세 이상이었고, 이 중 7명(5.7%)의 환자는 75세 이상이었다. 65세 미만 환자와 65세 이상 환자 사이에서 항정 상태 약동학 매개변수 또는 TTR 감소에 유미의한 차이는 없었다.
(3) 간장애
집단 약동학 및 약력학 분석에서 경증 간장애(총 빌리루빈 ≤ 1 x ULN 및 AST > 1 x ULN, 또는 AST 값에 관계 없이 총 빌리루빈 > 1.0~1.5 x ULN)환자가 정상 간기능을 가진 환자에 비해 이 약의 노출 또는 TTR 감소에 미치는 영향이 없는 것으로 나타났다. 이 약은 중등도 또는 중증의 간장애 환자, 간 이식 환자를 대상으로 연구된 바 없다.
(4) 신장애
집단 약동학 및 약력학 분석에서 경증 또는 중등도 신장애(eGFR ≥ 30 ~ < 90 mL/min/1.73m2)환자가 정상 신기능을 가진 환자에 비해 이 약의 노출 또는 TTR 감소에 미치

는 영향이 없는 것으로 나타났다. 이 약은 중증 신장애 또는 말기 신장 질환 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성 및 안전성은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 환자를 대상으로 한 글로벌 무작위 공개 임상 연구(HELIOS-A)에서 연구되었다. 환자들은 3:1로 무작위 배정되어 이 약 25mg(N=122)을 3개월에 한 번씩 피하 투여 받거나, 파티시란 0.3mg/kg(N=42)을 3주에 한 번씩 정맥 투여 받았다. 연구기간(18개월) 동안 9개월 및 18개월에 안전성・유효성 분석이 수행되었다. 이 약으로 치료받은 환자 중 97%는 배정된 치료(이 약 또는 파티시란)를 최소 18개월 동안 완료했다. 유효성 평가는 이 약 투여군과 유사한 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 환자 모집단으로 구성된 외부 위약군(APOLLO 3상 연구(파티시란: 위약 =2:1)의 위약군)을 비교한 결과를 바탕으로 이루어졌다.

이 약을 투여받은 환자 중 베이스라인 시점의 환자 연령 중앙값은 60세(범위 34~80세)였으며, 38%는 65세 이상, 환자의 65%는 남성이었다. 22개의 서로 다른 TTR 변이가 확인되었다. : V30M(44%), T60A(13%), E89Q(8%), A97S(6%), S50R(4%), V122I(3%), L58H(3%) 및 기타(18%). 환자의 20%는 V30M 유전자형을 갖고 있으며 증상이 조기에 발병했다(50세 미만). 베이스라인에서 환자의 69%는 1단계 질환(보행 장애 없음, 하지의 경미한 감각, 운동 및 자율 신경병증)을 갖고 있었고, 31%는 2단계 질환(보행 보조 필요; 하지, 상지 및 몸통의 중등도 손상)을 가지고 있었다. 3단계 질환 환자는 없었다. 환자의 61%는 이전에 TTR 사량체 안정화제로 치료를 받은 적이 있었다. NYHA(New York Heart Association)의 심부전 분류에 따르면 환자의 9%가 1등급, 35%가 2등급이었다. 환자의 33%가 심장 침범에 대해 미리 정의된 기준(고혈압이나 대동맥 판막 질환의 병력 없이 기준선 좌심실 벽 두께 ≥ 13mm)을 충족했다.

HELIOS-A 임상시험에서 환자들은 1일 권장섭취량(2500IU~3000IU)의 비타민 A를 복용토록 하였다(1. 경고 참조).

1차 유효성 평가변수는 베이스라인에서 18개월까지 수정된 신경병증 손상 점수 +7(mNIS+7)의 변화였다. 이 평가변수는 운동 강도, 반사 신경, 정량적 감각 테스트, 신경 전도 연구, 기립성 저혈압 평가를 포함하는 운동, 감각 및 자율 신경병증에 대한 복합 측정치이며 점수 범위는 0~304점으로 점수가 증가하면 손상이 악화됨을 나타낸다.

베이스라인에서 18개월까지 노퍽 삶의 질-당뇨병성 신경병증(Norfolk QoL-DN) 총점의 변화를 2차 평가변수로 평가했다. Norfolk QoL-DN 설문지(환자 보고)에는 소섬유, 거대 섬유 및 자율 신경 기능, 다발성 신경병증의 증상 및 일상 생활 활동과 관련된 영역이 포함되며 총점수 범위는 -4~136점으로, 점수가 높을 수록 삶의 질이 악화되고 있음을 나타낸다.

다른 2차 평가변수에는 보행 속도(10m 걷기 테스트), 영양 상태(mBMI), 환자가 보고한 일상생활 활동 및 사회적 참여 능력(Rasch-Built General Disability Scale [R-ODS])이 포함되었다.

HELIOS-A 연구에서 이 약을 사용한 치료는 APOLLO 연구의 외부 위약군과 비교하여 베이스라인부터 9개월 및 18개월까지 측정된 모든 평가변수(표 2 및 그림 1)에서 통계적으로 유의한 개선을 보여주었다(모두 $p < 0.0001$).

표 2. HELIOS-A 연구의 유효성 결과 요약

평가 변수[a]	베이스라인, 평균(SD)		베이스라인으로부터 차이, LS평균(SEM)		이 약-위약간 치료 차이, LS평균(95% CI)	p-value
	이 약 N=122	위약[b] N=77	이 약	위약[b]		
9개월						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-2.2 (1.4)	14.8 (2.0)	-17.0 (-21.8, -12.2)	p<0.0001
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-3.3 (1.7)	12.9 (2.2)	-16.2 (-21.7, -10.8)	p<0.0001
10M walk test(m/sec)[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	0 (0.02)	-0.13 (0.03)	0.13 (0.07, 0.19)	p<0.0001
18개월						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-0.5 (1.6)	28.1 (2.3)	-28.5 (-34.0, -23.1)	p<0.0001
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-1.2 (1.8)	19.8 (2.6)	-21.0 (-27.1, -14.9)	p<0.0001
10M walk test(m/sec)[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	-0.02 (0.03)	-0.26 (0.04)	0.24 (0.15, 0.33)	p<0.0001
mBMI[e]	1057.5 (233.8)	989.9 (214.2)	25.0 (9.5)	-115.7 (13.4)	140.7 (108.4, 172.9)	p<0.0001
R-ODS[f]	34.1 (11.0)	29.8 (10.8)	-1.5 (0.6)	-9.9 (0.8)	8.4 (6.5, 10.4)	p<0.0001

CI=confidence interval; LS mean=least squares mean; mBMI=modified body mass index; mNIS=modified Neuropathy Impairment Score; QoL-DN=Quality of Life - Diabetic Neuropathy; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean

a 모든 9개월차 평가변수는 다중 대체법(MI)을 이용한 공분산 분석(ANCOVA)을 사용하여 분석 및 모든 18개월차 평가변수는 반복 측정 혼합 효과 모델(MMRM)을 사용하여 분석

b APOLLO 무작위 대조 연구의 외부 위약군

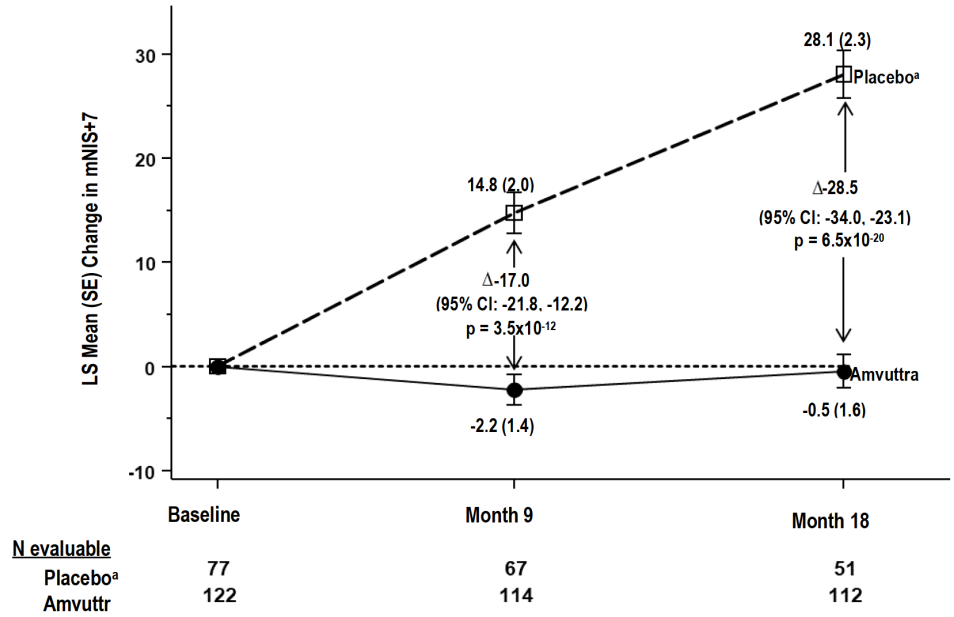
c 숫자가 낮을수록 손상이 적고 증상이 적음을 나타낸다.

d 숫자가 높을수록 장애가 적거나 손상이 적음을 나타낸다.

e mBMI: 체질량지수(BMI; kg/m2)에 혈청 알부민(g/L)을 곱한 것; 숫자가 높을수록 영양 상태가 더 좋다는 의미이다.

f 숫자가 높을수록 장애가 적거나 손상이 적음을 나타낸다.

그림 1. mNIS+7의 베이스라인으로부터의 변화



mNIS+7의 감소는 개선을 나타낸다.

△는 이 약-외부 위약에 대한 LS 평균 차이(95% CI)로 표시되는 그룹 간 치료 차이를 나타낸다.

모든 9개월차 평가변수는 다중 대체법(MI)을 이용한 공분산 분석(ANCOVA)을 사용하여 분석되었으며 모든 18개월차 평가변수는 반복 측정 혼합 효과 모델(MMRM)을 사용하여 분석되었다.

a APOLLO 무작위 대조 연구의 외부 위약군

이 약을 투여 받은 환자는 연령, 성별, 인종, 지역, NIS 점수, 유전자형(V30M 또는 비-V30M), 이전 TTR 안정화제 사용, 질병 단계, 사전 정의된 심장 질환이 있거나 없는 상태를 포함하여 모든 하위그룹에서 9개월 및 18개월의 mNIS+7 및 Norfolk-QoL-DN 총점에서 위약군 대비 유사한 개선을 경험했다.

4) 독성시험

생식독성

수컷 및 암컷 랫드에게 짝짓기 전과 짝짓기 동안 부트리시란(0, 15, 30, 70mg/kg/week)을 피하 투여 시(암컷의 경우 임신 6일차까지 투여) 수태능 및 생식능에 영향을 미치지 않았다.

임신한 랫드에게 기관 형성기 동안 부트리시란(0, 3, 10, 30mg/kg/day)을 피하 투여 시 고용량에서 배태자 사망이 발생했고, 중간 및 고용량에서 태자 체중이 감소했으며, 이는 모체독성과 관련이 있었다.

임신한 토끼에게 부트리시란(0, 3, 10, 30mg/kg/day)을 피하 투여 시 배태자 발달에 영향을 미치지 않았다.

임신한 랫드에게 임신 및 수유기 동안 6일마다 부트리시란(0, 5, 10, 20mg/kg)을 피하 투여 시 새끼의 발달에 영향을 미치지 않았다.

유전독성
부트리시란은 시험관 내 복귀돌연변이 시험, 시험관 내 염색체 이상시험 및 생체 내 소핵시험에서 음성이었다.

발암성
수컷 랫드에서 99주 동안(0, 4, 7.5, 15mg/kg/4weeks 또는 15mg/kg/12weeks), 암컷 랫드에서 86~87주 동안(0, 6, 12.5, 25mg/kg/4weeks 또는 25mg/kg/12weeks) 부트리시란을 피하 투여 시 종양의 증가가 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 2~30° C 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원 (※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)

[redacted]

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.12.26.	2023.12.26.	2023.12.26.	2023.12.26.	-
보완요청 일자	2024.3.25. 2024.09.19.	2024.3.25. 2024.09.19.	2024.3.25. 2024.09.19.	2024.7.17.	-
보완접수 일자	2024.7.8. 2024.11.04.	2024.7.8. 2024.11.04.	2024.7.8. 2024.11.04..	2024.9.11.	-
최종처리 일자	2024.11.				-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4							5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
면제사유																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품의 희귀의약품, 수입품목허가 신청건임
- 신청 품목은 다발신경병증을 동반한 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드증(hATTR-PN)의 치료제로 개발된 siRNA 주사제로, 3개월에 1회 피하 투여하는 프리필드시린지 형태임
- 동 품목은 '유전성 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증(hATTR 아밀로이드증)'으로 국내에서 희귀의약품 지정 공고(2023.11.03.)되었으며, 미국(2022.06.13.), 유럽(2022.09.15.), 영국(2022.09.16.), 일본(2022.09.22.)에서 허가되었음
- 다발신경병증을 동반한 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드증(hATTR-PN)은 간에서 생성되는 트랜스티레틴(TTR) 단백질의 유전자 돌연변이로 인해 불안정한 TTR 단백질이 생성, 말초신경계에 아밀로이드가 축적되어 다발신경병증을 일으키는 높은 사망률이 보고된 진행성(비가역적) 질환임
- 주성분인 부트리시란은 TTR mRNA를 표적으로 하는 화학적으로 안정된 이중가닥 siRNA로 3개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAC) 리간드에 공유결합으로 연결되어 있어 간세포에 siRNA 전달이 가능하며, RNA 간섭(RNAi) 과정을 통해 간에서 TTR mRNA의 촉매적 분해를 유발하여 변이 및 야생형 혈청 TTR 단백질 수준을 감소시켜 유전성 트렌스티레틴 매개 아밀로이드증(hATTR 아밀로이드증)의 증상 개선을 유도함
- 미국 및 유럽에서 hATTR-PN에 대한 siRNA 제제로 파티시란(제품명: ONPATTRO, 3주에 1번(q3W), 정맥주사)이 허가되어 있으며(2018), 신청품목은 파티시란에서 대사 안정성 강화 및 간 체류시간을 연장시켜 3개월에 1번(q3M), 피하로 주사하는 2세대 siRNA 제제로 개발되었음
- hATTR-PN 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(헬리오스-A)에서 파티시란의 핵심 임상시험인 아폴로 시험의 위약 대조군을 외부 대조군으로 사용하여 우월성을 입증하였음
- 주요 제출자료는 비임상시험 자료로서, 독성시험자료로 반복투여독성(랫드, 원숭이), 유전독성, 생식발생독성(Seg I, II, III), 발암성시험(랫드 2년), 기타(면역원성)자료와 효력시험자료로서 효력, 안전성 약리, ADME에 관한 자료가 제출되었고, 임상시험성적에 관한 자료로서 임상약리시험 1건(시험 001)과 치료적 확증 임상시험 1건(헬리오스-A) 및 시험 001과 헬리오스-A 데이터를 통합하여 Pop-PK 및 Pop-PK/PD 분석자료가 제출되어 검토됨
- 임상약리시험(시험 001)에서 건강한 성인에게 5~300mg 용량으로 단회 피하 투여 시 ≥25mg 용량에서 80% 이상 TTR 감소(참조 비교군인 파티시란의 핵심 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 mNIS+7에서 임상적으로 유의한 개선이 관찰된 TTR 감소율)를 보였으며 90일 동안 유지되어 25mg, q3M 투여요법의 적절성이 확인되었으며,
- 시험 001 및 헬리오스-A 데이터를 통합한 Pop-PK 및 Pop-PK/PD를 수행하여 PK(Cmax, AUC), PD(TTR 감소) 및 유효성(mNIS+7 변화)에 대한 다양한 내·외인성 요인의 영향을 평가한 결과 체중, 연령, 인종, 성별, TTR 유전자형(V30M 또는 비V30M), 이전 TTR 안정제 사용, PFS-S 투여, 경증~중등도의 신장애, 경증 신장애는 유의한 영향을 미치지 않아 투여 용량 조절은 필요 없음
- 1건의 치료적 확증 임상시험에서 1단계 및 2단계 hATTR-PN 환자를 대상으로 18개월 간 부트리시란을 25mg, q3M으로 피하 투여 시, 1차 유효성 평가변수인 수정된 신경병증 손상점수(mNIS+7) 및 2차 평가변수인 삶의 질(Norfolk QoL-DN)에서 위약 대비 개선되는 결과로 통계적, 임상적 유의성을 입증하였고, 연령, 성별, 인종, 지역, 베이스라인 NIS 점수, TTR 유전형, FAP 단계 등 하위 그룹 전반에서 9개월, 18개월 mNIS+7 및 Norfolk QoL-DN은 유사한 효과를 보였음.
- 안전성과 관련하여, 헬리오스-A 시험에서 총 122명이 부트리시란에 노출되었으며, 18개월 치료 기간 동안 보고된 AE는 대부분 hATTR-PN 환자의 기저질환 증상과 일치했으며, 대체로 아폴로 위약군 및 파티시란군과 유사했음. 전반적으로 부트리시란의 안전성과 내약성은 양호한 것으로 사료됨
- 이 약의 2차 약력학적 효과인 비타민 A 감소와 관련하여, '용법·용량' 및 '사용상의 주의사항, 1. 경고, 5. 임부, 수

유부 및 가임여성에 대한 투여'에 안전성 정보(비타민 A 보충 권장, 비타민 A 결핍에 따른 안독성 및 생식독성 위험)를 적절히 반영하고 있으며, 위해성 관리계획에서 안전성 중점검토항목(중요한 잠재적 위해성)으로 설정하여 안독성과 함께 추적 관찰 할 계획이고, 위해성 완화 조치방법으로 환자용 설명서 마련하여 동 위험성에 대한 모니터링 가능할 것으로 사료됨

- 허가사항은 유럽 허가사항을 바탕으로 신청하였음
- 효능·효과는 hATTR-PN 치료제로 국내 허가된 빈다켈캡슐20밀리그램(타파미디스메글루민염) 참고하여 시정함

- 효능·효과 :

(신청사항) 1기 또는 2기 다발 신경증이 있는 성인 환자의 유전성 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증(hATTR 아밀로이드증)의 치료

(시정사항) 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)

- 용법·용량, 사용상의 주의사항은 제출된 자료, 유럽 및 미국 허가사항을 참고하여 시정함

[약어 및 정의]

· 10-MWT	10-meter walk test
· ADA	Antidrug antibodies
· ASGPR	Asialoglycoprotein
· ATTR	Transthyretin-mediated Amyloidosis
· EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimensions 5 levels
· EQ-VAS	EuroQoL 5 visual analogue scale
· FAP	Familial Amyloid Polyneuropathy
· GalNAC	N-acetylgalactosamine
· hATTR	Hereditary ransthyretin-mediated Amyloidosis
· IRR	Infusion-related reaction
· ISR	Injection-site reaction
· KPS	Karnofsky Performance Status
· LFT	Liver function test
· mBMI	Modified body mass index
· mITT	Modified intent-to-treat
· mNIS+7	Modifided neuropathy impairment score+7
· NIS	neuropathy impairment score
· NIS-LL	neuropathy impairment score-Lower Limbs
· NIS-W	neuropathy impairment score-Weakness
· Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
· NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide
· NYHA	New York Heart Association
· OLT	Orthotopic liver transplantation
· PFS	Prefilled syringe
· PFS-S	Prefilled syringe equipped with a passive needle safety system
· PND	Polyneuropathy disability
· QST	Quantitative sensory testing
· RBP	Retinol binding protein
· RISC	RNA-induced silencing complex
· RNAi	RNA interference
· R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale
· siRNA	Small interfering ribonucleic acid
· T4	Thyroxine
· TTR	Transthyretin
· V30M	Valine to methionine mutation at position 30
· V122I	Isoleucine substitution for valine at position 122

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

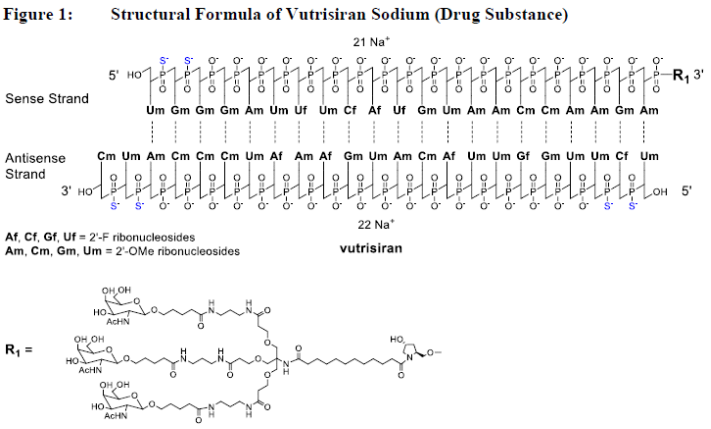
1.1. 제품정보

- 제품명: 암부트라프리필드시린지주(부트리시란나트륨)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 129(기타의 말초신경용약)
- 약리작용 기전: RNA 간섭 치료제 (RNAi)

1.2. 기원 및 개발경위

- 암부트라 : 부트리시란(siRNA)을 함유하고 피하(SC) 주사로 투여하는 프리필드시린지 주사제
- 부트리시란
  - 변이 및 wtTTR mRNA를 표적으로 삼는 화학적으로 변형된 이중가닥 siRNA로 간세포에 siRNA를 전달할수 있는 3개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAC) 리간드에 공유결합으로 연결되어 있어 간으로 표적화되어 작용함. 2세대 siRNA-GalNAc 접합체로 생리화학적 특징은 대사 안정성 강화와 간 체류시간 지연으로 간헐적인 투여가 가능함. (3개월에 한번 투여)

<부트리시란나트륨의 구조식>



· 부트리시란은 3개의 GalNAc 리간드에 센스 가닥의 3' 말단에서 공유결합으로 연결된 화학적으로 변형된 이중 가닥 올리고뉴클레오티드임

· 모든 뉴클레오티드는 2′-O-메틸 또는 변형 2′-플루오로이며 3′-5′ 포스포디에스테르 결합으로 연결되어 있어 올리고뉴클레오티드의 당인산의 근간을 구성함

· 구조식 : $C_{530}H_{672}F_9N_{171}Na_{43}O_{323}P_{43}S_6$

· Mw : 17,289.77 Da

- 작용기전

(간 흡수 기전)

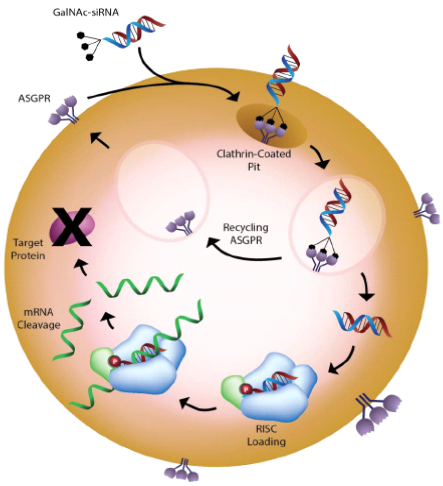
· 간세포 표면에 많이 발현(세포당 0.5-1백만개)되어 있는 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)*에 의한 흡수를 통해 간에 선택적으로 전달될수 있도록 설계됨.

*ASGPR : 말단 갈락토스(Gal) 또는 GalNAc 잔기가 있는 당단백질을 인식하고 결합하는 수용체의 C형 렉틴 패밀리의 구성

· 부트리시란의 GalNAC 리간드와 ASGPR간의 결합은 수용체 매개 세포내이입을 통해 간 세포내로 들어가고 그 후 siRNA가 간세포의 세포질로 방출됨. 이후 ASGPR는 세포 표면에서 재활용되어 순환 GalNAc 접합 siRNA의 성공적인 흡수가 가능해짐

<부트리시란의 ASGPR 매개 간 흡수 기전과 RAN 간섭>

Figure 2: Mechanism of ASGPR-mediated Liver Uptake of Vutrisiran and RNA Interference



(RNA 사일런싱 기전)

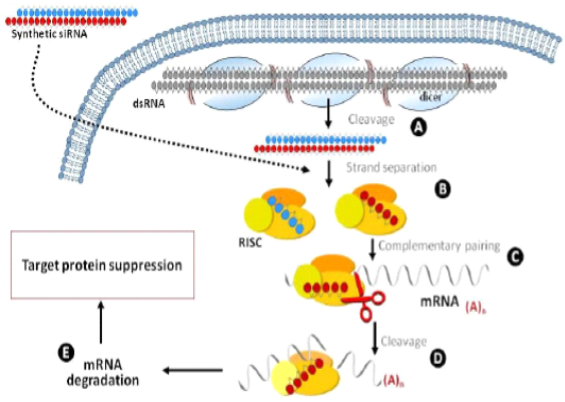
· 간에 전달되면 부트리시란은 RNA 간섭(RNAi)이라는 자연과정을 통해 간에서 TTR mRNA의 촉매적 분해를 유도하여 유전성 트렌스티레틴 매개 아밀로이드증(hATTR)을 유발하는 변이 및 wtTTR 단백질 생성을 감소시킴

· 간에서 부트리시란은 RNA 유도 사일런싱 복합체(RISC, RNA-induced silencing complex)로 알려진 세포 다중단백질 효소 절단 복합체에 loading 된 후 siRNA 이중 가닥이 분리되고 안티센스 가닥이 TTR mRNA의 상보적 서열에 결합함

· RISC/siRNA 복합체는 TTR mRNA의 안티센스 가닥에 결합하면 특이적이고 매우 효율적인 TTR mRNA 절단으로 이어져 해당 TTR 단백질의 합성을 방지할 수 있음

<siRNA에 의한 mRNA 간섭 기전>

Figure 3: Mechanism of mRNA Interference by siRNA



- 치료 가설

부트리시란의 치료 가설은 RNAi 기전을 통해 간 유래 순환 아밀로이드 생성 TTR 단백질(변이 및 wt 모두)을 감소시킴으로서 TTR 아밀로이드 침착을 감소시켜 질병의 진행을 중단시키고 트렌스티레틴 매개 아밀로이드증(ATTR)의 임상 증상에 잠재적인 개선을 유도함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1 유전성 트렌스티레틴 매개 아밀로이드증(hATTR 아밀로이드증)

유전성 트랜스티레틴 매개 아밀로이드증(hATTR 아밀로이드증)은 트랜스티레틴(TTR) 유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 희귀한 상염색체 우성 다기관 질환으로, 급속히 쇠약해지는 이환율과 높은 사망률을 초래함. hATTR 아밀로이드증의 주요 증상은 다발신경병증과 심근병증임

1) 병태생리학

- 트랜스티레틴(Transthyretin, TTR)은 주로 간세포에서 생산되는 동종사량체 단백질이며, 맥락막 신경총과 망막에서는 더 적은 양으로 생성됨(Liz, Mar et al. 2010, Sekijima 2015). 순환하는 TTR의 95% 이상이 간에서 유래하며, TTR의 주요 생리학적 역할은 레티놀 결합 단백질(RBP)-비타민 A 복합체에 TTR이 결합된 것을 포함하는 레티놀(비타민 A)의 운반체 역할을 함. TTR은 티록신(T4)의 경미한 운반체 역할도 함
- hATTR 아밀로이드증에서, TTR 유전자의 유전된 변이체는 사량체 단백질의 불안정화 및 TTR 서브유닛의 이량체 및 개별 변이체 및 야생형(wt) 단량체로의 해리를 야기하며, 이는 이후에 잘못 폴딩됨. 이렇게 잘못 폴딩된 TTR 단량체는 올리고머로 자가 조립되어 다양한 조직의 세포 외 공간에서 아밀로이드 피브릴(fibrils) 및 플라크(plaques)를 형성할 수 있음(Hou, Aguilar et al. 2007). 거의 모든 환자가 돌연변이된 TTR 대립유전자에 대해 이형접합이기 때문에 아밀로이드 원섬유는 일반적으로 변이체와 야생형 트랜스티레틴(wtTTR)으로 구성됨. 말초 신경계, 위장관, 신장, 눈 및 심장을 포함하는 여러 조직에서 간 유래 TTR 아밀로이드 원섬유의 지속적인 침착은 쇠약하게 하는 다발성 신경병증 및/또는 심근병증을 초래하며 궁극적으로 치명적임

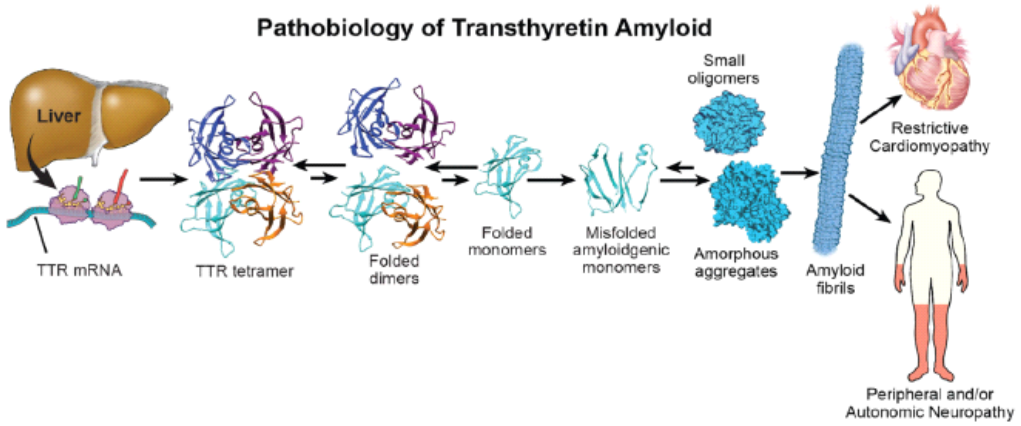


Figure 1. Pathobiology of ATTR:
The mechanism of TTR protein dissociation, misfolding and aggregation as amyloid fibrils is illustred with resultant end-organ dysfunction.

(J Am Coll Cardiol. 2019 June 11; 73(22): 2872–2891 발췌)

- 주로 신경병증, 주로 심장 또는 혼합 표현형으로부터 질병 발현의 이질성을 갖는 hATTR과 연관된 120개 이상의 보고된 TTR 유전자 변이가 있음(Connors, Lim et al. 2003, Ando, Coelho et al. 2013)

- 포르투갈, 스웨덴, 일본 및 브라질 가계에서 주로 유전되는 사람 TTR 유전자의 30번 자리에서 발린이 메티오닌으로 치환된 돌연변이(V30M)로 인해 유발되는 질병이 가장 많으며 주로 다발성신경병증과 관련이 있음(Ando, Coelho et al. 2013, Coelho, Maurer et al. 2013, Parman, Adams et al. 2016, Sekijima, Ueda et al. 2018)
- 또 다른 흔한 유전자형은 미국에서 TTR 유전자의 122번 자리에서 발린이 이소류신으로 치환된 돌연변이(V122I)로, 서아프리카인 및 아프리카계 미국인에서 약 4%의 유병률을 보임(Jacobson, Pastore et al. 1996, Yamashita,

Hamidi Asl et al. 2005, Zhen, Swiecicki et al. 2015). V122I는 주로 심장 증상과 관련이 있지만 동시에 다발신경병증과도 관련될 수 있음(Maurer, Hanna et al. 2016).

- 한국에서 우세한 돌연변이는 Asp58Ala(ASP38Ala라고도 함)(Jang M.A. et al., 2015)이며 표현형은 주로 혼합(신경 및 심장) 증상과 GI 개입, 말초 신경, 심장과 자율신경계를 포함하는 Asp38Ala의 초기 임상 증상으로 나타남 (Choi K. et al., 2018)

2) 유병률

- 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증의 전반적인 유병률은 EU에서 100,000명 중 약 1.02명(Dardiotis et al. 2009; Lobato et al. 2003; Munar-Ques et al. 2005; Parman et al. 2016; Plante-Bordeneuve et al. 2007; Rapezzi et al. 2013; Reilly et al. 1995), 미국에서 100,000명 중 2명(Coelho et al. 2017)으로 추정됨
- 2015년에 국내 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증의 유병률은 100,000명당 1.91명으로 추정됨(Seo S.R. et al., 2017). 또 다른 출처인 한국질병분류정보(KIOCD)에 따르면, 2018년 국내 아밀로이드증(코드 E.85) 환자는 1,121명으로 추산되며, 이 중 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 환자수는 이보다 낮을 것으로 가정하는 것이 합리적임.

3) 임상적 징후 및 질병 경과

- hATTR 아밀로이드증 환자에서 크고 작은 말초 신경 섬유에 대한 아밀로이드 매개 손상은 임상적으로 길이 의존적, 대칭성 다발신경병증으로 나타남(Benson and Kincaid 2007, Plante-Bordeneuve and Said 2011, Ando, Coelho et al. 2013).

- (다발신경병증) 손발의 통증성 이상감각, 이들 부위의 감각 상실로 인한 열화상, 그리고 하지의 관절 손상 등 감각신경 이상이 발현된다. 하지 및 상지의 근육 위축이 진행되고 운동신경이 허약해져 보행 장애가 발생하며 (수년에 걸쳐 보행을 위해 지팡이를 사용하다가, 휠체어, 그 다음에는 침상 생활을 하게 됨), 다른 일상 생활 활동을 수행할 수 없게 됨. 자율신경 기능장애로 인해 기립성 저혈압, 중증 위장관 증상, 그리고 방광 기능장애 및 재발성 요로 감염이 유발됨
- (심근병증) 아밀로이드가 심장에 침윤되면 심장벽 비후 및 심근병증이 유발되고 이완기 및 수축기 기능장애로 심부전, 심장 전도 장애 및 부정맥이 발생함(Carvalho, Alves et al. 1992; Connors, Yamashita et al. 2004; Soares, Coelho et al. 2005; Benson 및 Kincaid 2007; Ando, Coelho et al. 2013). 진단 당시 더 심각한 심장 질환이 있는 환자는 아밀로이드 심근병증이 급속하게 진행하고, 18개월 또는 이보다 더 짧은 기간에 심장초음파 및 심장 기능 생체표지자 척도, 보행 및 삶의 질이 실질적으로 악화됨 (Ruberg and Berk 2012).

- hATTR 아밀로이드증 환자의 아밀로이드 침윤으로 인한 진행성 이환율은 심각한 장애, 위장관 흡수 장애, 영양실조 및 심장 악액질로 인한 소모를 초래함(Gertz 1992). 사망은 심부전(심실성 부정맥 또는 전기 기계적 해리로 인한 급사 포함) 또는 감염으로 인해 발생할 수 있음(Plante-Bordeneuve and Sai 2011). 평균 생존 기간은 진단 후 4.7년(Swiecicki, Zhen et al. 2015)이며 심근병증이 있는 환자의 경우 생존 기간(3.4년)이 감소함(Gertz 1992, Sattianayagam, Hahn et al. 2012, Castano, Drachman et al. 2015, Swiecicki, Zhen et al. 2015).

1.3.2. 다발신경병증이 있는 hATTR 아밀로이드증(hATTR-PN)의 치료

1) 간이식

- 순환 TTR의 감소는 ATTR 환자에서 결과를 개선시킨다는 여러 증거가 있음. 간은 WT 과 돌연변이 TTR의 일차적인 출처이기 대문에, 동소 간 이식은 1990년 이후 hATTR-PN(다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증)

치료에 이용되고 있으며, 이식에 적합한 환자(신경병증 증상이 최소이고 심장 침범이 없는 환자)에서의 현재의 표준치료임

2) 사합체 안정제

- 타파미디스(상품명 : 빈다켈캡슐, 한국화이자제약): TTR의 사합체 구조를 안정시키는 약물, 1일 1회, 경구 투여, 국내 허가(2015.04.28.)
- 디플루니살(off-label) : 현재 다발신경병증이 있는 hATTR 치료제로 승인된 국가 없음

3) RNA 간섭 치료제(국내 미허가)

- 파티시란(상품명 : ONPATTRO, Alnylam) : 신청품목의 원개발사(Alnylam)에서 hATTR-PN 치료제로 개발한 1세대 siRNA 주사제로 3주에 1번 IV로 투여. 국내에는 개발단계 희귀의약품으로 지정되어 있음. 신청품목의 핵심임상시험에서 참조 비교군(reference comparator)으로 사용, FDA 허가(2018.08.10.), EMA 허가(2018.10.30.)
  ⇒ 신청품목(부트리시란)은 3개월에 1번 SC 투여로 개발한 2세대 siRNA 주사제임
- 이노테센(상품명 : TEGSEDI, Ionis) : 안티센스올리고뉴클레오티드(ASO), 주 1회, SC 투여, EMA 허가(2018.08.06.), FDA 허가(2018.10.05.)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 비타민A 결핍
  - 부트리시란의 약리작용인 TTR 단백질 감소는 혈청 비타민 A 감소로 이어짐(혈청 TTR은 비타민 A 운반체 역할을 함)
    ⇒ 용법·용량, 사용상의주의사항 '경고', '임부 및 수유부'항에 '비타민A 결핍'에 대한 안전성 정보(비타민A 보충 권고, 안독성, 생식독성 등)를 반영. 또한, 위해성 관리계획의 안전성 중점 검토 항목의 잠재적 위해성으로 설정하여 관리, 안전 사용을 위한 환자용 설명서 마련

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 : 순환신경계약품과-1165호(2023.09.22.), 의약품정책과-877호(2023.10.27.)
- 임상시험계획서 승인이력 : 다국가, 3상(치료 연장기 포함) 임상시험계획 승인 2건
  - 임상시험승인번호 32107 (2019.03.13.) : 유전성 트랜스티레틴 아밀로이드증 (hATTR 아밀로이드증) 환자에서 ALN-TTRSC02의 유효성 및 안전성을 평가하는 제3상, 다국가, 무작위 배정, 라벨 공개 임상시험 [HELIOS-A, 시험대상자 수 160명(한국인 12명 포함)]
    ⇒ 신청품목 핵심임상시험. 18개월 치료 기간 완료 후 치료연장기간(RTE) 진행 중
  - 임상시험승인번호 32962 (2020.06.10.) : 심근병증을 동반한 트랜스티레틴 아밀로이드증(심근병증을 동반한 ATTR 아밀로이드증) 환자들에서 부트리시란의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조 다기관 임상시험[HELIOS-B, 시험대상자 수 600명(한국인 27명 포함)]

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 부트리시란나트륨

- 명칭: Vutrisiran sodium
- 화학명:

  센스 가닥(A-131354)

  2′-O-methyl-P-thiouridylyl-(3′-5′)-2′-O-methyl-P-thioguanylyl-(3′-5′)-2′-O-methylguanylyl-(3′-5′)-2′-O-methylguanylyl-(3′-5′)-2′-O-methyladenylyl-(3′-5′)-2′-O-methyluridylyl-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluorouridylyl-(3′-5′)-2′-O-methyluridylyl-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluorocytidylyl-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluoroadenylyl-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluorouridylyl-(3′-5′)-2′-O-methylguanylyl-(3′-5′)-2′-O-methyluridylyl-(3′-5′)-2′-O-methyladenylyl-(3′-5′)-2′-O-methyladenylyl-(3′-5′)-2′-Omethylcytidylyl-(3′-5′)-2′-O-methylcytidylyl-(3′-5′)-2′-O-methyladenylyl-(3′-5′)-2′-Omethyladenylyl-(3′-5′)-2′-O-methylguanylyl-(3′-5′)-2′-O-methyl-3′-adenylate-{(2S,4R)-1-{1-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]-16,16-bis-({3-[(3-{5-[(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)oxy]pentanamido}propyl)amino]-3-oxopropoxy}methyl)-5,11,18-trioxo-14-oxa-6,10,17-triazanonacosan-29-oyl}-4-hydroxypyrrolidin-2-yl}methyl hydrogen, 21 sodium salt

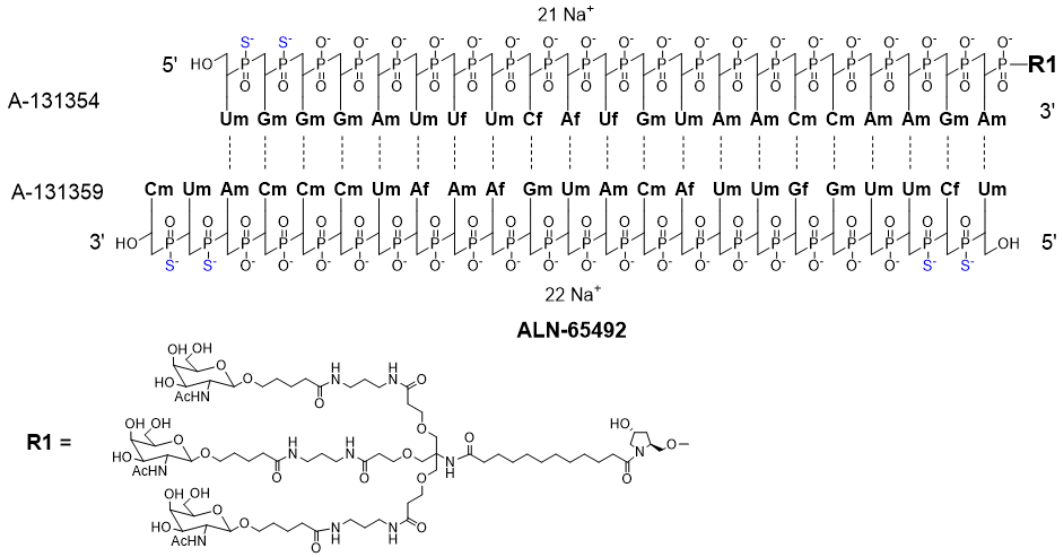
  안티센스 가닥(A-131359)

  2′-O-methyluridine-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluoro-P-thiocytidylyl-(3′-5′)-2′-O-methyl-P-thiouridylyl-(3′-5′)-2′-O-methyluridylyl-(3′-5′)-2′-O-methylguanylyl-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluoroguanylyl-(3′-5′)-2′-O-methyluridylyl-(3′-5′)-2′-O-methyluridylyl-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluoroadenylyl-(3′-5′)-2′-O-methylcytidylyl-(3′-5′)-2′-O-methyladenylyl-(3′-5′)-2′-O-methyluridylyl-(3′-5′)-2′-Omethylguanylyl-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluoroadenylyl-(3′-5′)-2′-O-methyladenylyl-(3′-5′)-2′-deoxy-2′-fluoroadenylyl-(3′-5′)-2′-O-methyluridylyl-(3′-5′)-2′-O-methylcytidylyl-(3′-5′)-2′-Omethylcytidylyl-(3′-5′)-2′-O-methylcytidylyl-(3′-5′)-2′-O-methyladenylyl-(3′-5′)-2′-O-methyl-Pthiouridylyl-(3′-5′)-2′-O-methyl-P-thiocytidylyl, 22 sodium salt

- 분자식:

	부트리시란 DS	센스 가닥	안티센스 가닥
유리산의 분자식	C_{530} H_{715} F_9 N_{171} O_{323} P_{43} S_6	C_{296} H_{415} F_4 N_{92} O_{171} P_{21} S_2	C_{234} H_{300} F_5 N_{79} O_{152} P_{22} S_4
나트륨염의 분자식	C_{530} H_{672} F_9 N_{171} Na_{43} O_{323} P_{43} S_6	C_{296} H_{394} F_4 N_{92} Na_{21} O_{171} P_{21} S_2	C_{234} H_{278} F_5 N_{79} Na_{22} O_{152} P_{22} S_4
유리산의 분자량	16,344.55 Da	8788.55 Da	7556.00 Da
나트륨염의 분자량	17,289.77 Da	9250.17 Da	8039.60 Da

- 구조식:



Abbreviations: Af=2′-fluoroadenosine; Am=2′-*O*-methyladenosine; Cf=2′-fluorocytidine; Cm=2′-*O*-methylcytidine; Gf=2′-fluoroguanosine; Gm=2′-*O*-methylguanosine; Uf=2′-fluorouridine; Um=uracil 2′-*O*-methyluridine; R1=triantennary GalNAc (*N*-acetylgalactosamine)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 인산이수소나트륨이수화물, 인산일수소나트륨이수화물, 염화나트륨, 인산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

(※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)

3.2. 완제의약품의 안정성

(※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 2~30℃ 보관
- 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 중간조건, 가속의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 반복투여, 유전독성, 생식발생, 발암성, 기타 독성시험(면역독성)을 수행함

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP	study #	결과
단회투여 독성시험	-						
반복투여 독성시험	SD 랫드 (DRF)	SC	13주	0, 40, 120 (qM)	×	TTRSC02-DSM15-028	·120mg/kg까지 내약성이 양호함 ·체중: 40, 120mg/kg에서 -5%, -13% 감소 ·≥40mg/kg에서 투여부위에 단핵 공포가 관찰됨
	SD랫드	SC	13주 +12주 회복	0, 12, 40, **120** (qM)	O	TTRSC02-GLP15-026	**(간)** 간세포 공포형성(수컷≥40mg/kg, 암컷 120mg/kg), 간세포 유사분열 수치 증가(암컷 12 및 120mg/kg), 간세포 괴사 증가(수컷 120mg/kg), 호염기성 간세포 변형 증가(암컷 120mg/kg)가 관찰됨. ·12주 회복기 후 간세포 공포는 부분적으로 역전되었지만, 수컷 ≥40mg/kg, 암컷 120mg/kg에서 여전히 존재함. 간세포 유사분열 수치 증가와 개별 간세포 괴사는 가역적임 **(신장)** ≥40mg/kg 에서 신장 근위관 상피세포의 세포질에서 호염기성 과립이 관찰됨. 12주 회복기 후 사라짐 **(주사부위)** 반복 SC 투여 시 피부자극 소견 없음 **(림프절)** 서혜부 림프절에 공포성 대식세포가 존재함 (암컷≥12mg/kg, 수컷≥40mg/kg)

								NOAEL: 120 mg/kg
		SD랫드	SC	6개월	0, 15, 50, **150** (qM)	O	TTRSC02-GLP15-040	**(간)** 간세포 공포형성(수컷≥15mg/kg, 암컷≥50mg/kg) 간세포 유사분열 증가(암컷 150mg/kg), 세포 변형의 호산구성 병터(150mg/kg) 관찰됨. ·13주 시험에 비해 6개월 시험에서 발생률 및 중증도 증가함. ·간세포 변형 부위는 랫드 특이적인 소견으로 다른 비임상 종에서는 관찰되지 않았음. **(신장)** ≥50mg/kg 에서 관세포 세포질에 호염기성 과립이 관찰되었으나, 장기 투여 후 사라짐 (주사부위) 모든 용량에서 공포성 대식세포 축적이 관찰됨 **NOAEL: 150 mg/kg**
		SD랫드	SC	6개월 +3개월 회복	0, 5, 50 (qM) 10, 50 (q3M)	×	TTRSC02-DSM17-011	**(간)** 세포변형의 양염성 및 호염기성 병터(50mg/kg qM 및 50mg/kg q3M), 세포분열 수치 증가(50mg/kg qM, ≥10mg/kg q3M)가 관찰됨
		시노몰구스 원숭이 (DRF)	SC	13주	0, 100, 300 (qM)	×	TTRSC02-DSM15-027	·300mg/kg까지 내약성이 양호함
		시노몰구스 원숭이	SC	13주 +12주 회복	0, 30, 100, **300** (qM)	O	TTRSC02-GLP15-025	**(간)** ≥100mg/kg 에서 쿠퍼세포에 호염기성 과립이 관찰됨. 12주 회복기에 부분 역전됨 **(림프절)** 모든 용량에서 공포성 대식세포 형성이 관찰됨 **(주사부위)** 피부자극 소견 없음 **NOAEL: 300 mg/kg**
		시노몰구스 원숭이	SC	9개월	0, 30, 100, **300** (qM)	O	TTRSC02-GLP15-039	**(간)** 암컷 ≥30mg/kg, 수컷 ≥100mg/kg 에서 쿠퍼세포 및 간세포에 호염기성 과립이 관찰됨 **(림프절)** 모든 용량에서 공포성 대식세포 축적이 관찰됨 **(주사부위)** 모든 용량에서 주사 부위에 미미한 공포성 대식세포 축적이 관찰됨 **NOAEL: 300 mg/kg**
유전독성시험	복귀돌연변이	S.typhimurium, E. coli	in vitro	52±4hr	5 ~ 5,000ug /plate	O	TTRSC02-GLP15-029	음성
	염색체 이상	사람말초혈 액림프구	in vitro	3hr(±S9), 24hr(-S9)	3.39~500ug /mL	O	TTRSC02-GLP15-030	음성
	소핵	SD랫드	SC	단회	0, 500, 1000, 2000	O	TTRSC02-GLP15-028	음성
생식발생독성시험	발달독성 및 TK (DRF)	SD랫드	SC	PM: 3회 GD 6~17 (AD-59206) PM: 3회 GD 6, 12, 17	PM:0, 15, 50, 150 (qw) GD:0, 3, 10, 30 (qd) (AD-59206) PM:30 (qw) GD:30 (qd)	O	TTRSC02-GLP16-013	·모체 간독성(PM 50mg/kg, GD 10mg/kg) 및 이차 태아 독성(PM150mg/kg, GD 30mg/kg)이 관찰되었으나, ·기형발생, 수태능, 교배에 대한 영향 없음. 모체의 전신노출에도 불구하고, 태아 노출은 없었음 ·(AD-59206) : ≥30mg/kg에서 모체 노출이 나타났으며, 순환 TTR, 티록신 및 비타민 A의 강력한 감소를 유도했지만, 수태능, 교배, 생식지표, 배태아 발달에 영향을 미치지 않았음
	독성 (DRF)	SD랫드	SC	12일 (비임신 우)	0, 3, 10, 30, 100 (qd)	×	TTRSC02-DSM18-011	·≥10mg/kg 에서 경증 간독성, ≥30mg/kg에서 중등도 간독성이 관찰됨. ·AST(모든 용량), ALT(≥10mg/kg), ALP 및 총 빌리루빈(≥30mg/kg)의 용량의존적 증가를 보였음.
	초기배아 발달독성 및 TK (DRF)	NZW 토끼	SC	GD 7~19	0, 3, 10, 30 (qd)	O	TTRSC02-GLP16-012	·≥30mg/kg 에서 체중 및 사료 섭취에 약간의 감소가 관찰됨. ·생식지표와 태아 형태는 영향을 받지 않았음. 모체의 전신노출에도 불구하고 태아 노출은 없었음
	Seg I	SD랫드	SC	짝짓기 전 및 짝짓기 기간 동안, GD 6 (♂ 7회, ♀ 4-5회)	0, 15, 30, **70** (qw)	O	TTRSC02-GLP18-005	생식독성 관찰되지 않음 **NOAEL : 70 mg/kg**
	Seg II	SD랫드	SC	GD 6~17	0, **3**, **10**, **30** (qd)	O	TTRSC02-GLP18-013	·≥10mg/kg 에서 음식 섭취 감소, 체중 감소가 관찰됨(30mg/kg에서 유해한 것으로 간주). ·≥10mg/kg 에서 유해한 태아 무게 감소가 관찰됨. ·30mg/kg에서 조숙 분만(4/22마리), 착상 후 소실 증가(28%), 생존 태아수 감소가 관찰됨. ·태아 외부, 내장 또는 골격 기형은 관찰되지 않음

								모체 NOAEL : 10 mg/kg **태아 NOAEL : 3 mg/kg**
		NZW 토끼	SC	GD 7~19	0, 3, 10, **30** (qd)	O	TTRSC02-GLP18-014	·생식발생독성 관찰되지 않음 **모체 및 태아 NOAEL : 30 mg/kg**
	Seg III	SD랫드	SC	F0: GD 7, 13, 19 LD 6, 12, 18	0, 5, 10, **20** (6일마다)	O	TTRSC02-GLP19-007	·모체 및 F1 세대에 부트리시란 영향 없음 ·F1 새끼 혈장의 모든 부트리시란 농도(출생 후 제 12일)는 정량하한(LLOQ)이었음 **모체 및 F1 NOAEL : 20 mg/kg**
발암성시험		Tg-rasH2 및 C57BL/6 마우스	SC	12주	0, 30, 100, 300 (qM)	×	TTRSC02-DSM16-032	·최대허용용량(MTD) 확립되지 않았음 ·두 마우스 계통 모두 ≥30mg/kg에서 간세포 공포형성, ALT 증가(≤2.5배)가 관찰됨
		Tg-rasH2 마우스	SC	8주	0, 500, 1000, 1500 (qM)	×	TTRSC02-DSM18-031	·간 소견 측면에서, Tg-rasH2 마우스에서 6개월 간 과잉 노출은 임상적으로 관련이 없는 이차 신생물을 생성할 수 있어 Tg-rasH2 마우스 대상 6개월 발암성 시험은 실시하지 않음 → 대신, CD-1 마우스 2년 발암성 시험을 수행 중
		CD-1 마우스	SC	13주	0, 10, 25, 50 (qM)	×	TTRSC02-DSM19-009	·간세포 글리코겐 증가(암컷), ≥10mg/kg에서 간세포 공포형성, 간세포 변성 괴사 및 주사부위에 공포성 포식세포 관찰됨. 이 소견들은 부작용으로 간주되지 않음. MTD : 50mg/kg
		SD 랫드	SC	2년	M:0,4,7.5,**15(qM)**, **15(q3M)** F:0,6,12.5,**25(qM)**, **25(q3M)**	O	TTRSC02-GLP19-003	최고 용량까지 발암성 증거를 보이지 않았음 ·수컷 : 15mg/kg qM 또는 15mg/kg q3M, ·암컷 : 25mg/kg qM 또는 25mg/kg q3M
		CD-1 마우스	SC	2년	-	O	NCS-2100440	진행 중
면역독성		사람 전혈	in vitro	20~24 hr	4 ug/mL	×	TTRSC02-DSM15-045	·측정된 사이토카인/케모카인 파라미터에서 유의미한 유도는 없었음. ·부트리시란에 대한 개별 및 평균 반응은 8개 모든 분석물질(IL-1β, IL-1RA, IL-6, IL-8, G-CSF, IP-10, MIP-1α, TNF-α)에 대해 대조군 대비 2배 이하였음
		시노몰구스 원숭이	SC	13주 (qM)	0, 100, 300	×	TTRSC02-DSM15-027	·제1일 또는 제 85일에 혈장 사이토카인에 대한 부트리시란 관련 변형은 없었음

1) 0 mg/kg: 0.9% NaCl
2) qd : 매일 1회, qw : 매주 1회, qM : 매월 1회, q3M : 3개월마다 1회
3) PM(premating) : 교배전, GD(gestation day) : 임신일, LD(lactation day) : 수유일
4) AD-59206 : pharmacologically active mouse/rat surrogate : 약리적 효과(TTR 및 비타민 A 감소)를 유도

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 반복투여독성시험의 용량설정(Dose Range Finding)시험 자료로 갈음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드에서 13주(0, 12, 40, 120mg/kg) 및 6개월(0, 15, 50, 150mg/kg) 동안 qM으로 반복투여 시 간세포 공포형성, 간세포의 유사분열 수치 증가, 호염기성 간세포 변형 병터가 관찰되었음. 간 소견은 일반적으로 13주 시험에 비해 6개월 시험에서 발생률 및 중증도가 증가하였으나, 두 연구 모두에서 이러한 소견은 미미하거나 중등도 수준이었음.
- 간세포 변형 병터는 랫드 특정 소견이었으며, 시험한 다른 비임상 종에서는 관찰되지 않았음
- 원숭이에서 13주 및 9개월 동안 qM(0, 30, 100, 300mg/kg)으로 반복투여 시 쿠퍼세포 및 간세포에서 미미하거나 약간의 호염기성 과립이 관찰되었음. 이러한 변화에 대한 임상병리학 상관관계는 없었으며 유해한것으로 간주하지 않았음. 쿠퍼세포 또는 간세포의 호염기성 과립은 시험 물질의 축적을 나타낼 가능성이 있음(Frazier 2015).
- 랫드와 원숭이의 반복투여독성시험에서 간 이외, 신장(랫드: 근위요세관 상피세포 또는 관세포 세포질에서 미미함~중등도의 호염기성 과립이 관찰됨), 림프절(랫드 및 원숭이에서 공포성 대식세포 축적이 관찰됨), 주사

부위(랫드 6개월 및 원숭이 9개월 시험에서 공포성 대식세포 축적이 관찰됨)에서 부트리시란 관련 영향이 관찰되었으나 현미경적 소견에서 임상병리학적 상관관계는 없었음.

- 간, 신장, 림프절, 주사부위에 대한 부트리시란의 영향은 간의 ASGPR 매개 흡수, 신장을 통한 전신성 청소율 또는 대식세포에 의한 식세포성 흡수와 일치했으며, 다른 조직의 흡수는 거의 없었음
- 부트리시란을 매월 1회, 랫드 6개월, 원숭이 9개월동안 반복투여 시 NOAEL은 최고 용량인 150mg/kg(랫드), 300mg/kg(원숭이)이었음
- (표적기관 독성) 랫드의 배태자 발생시험(용량설정시험 및 핵심 배태자 발생시험)에서 1일 1회 12일간 반복 투여 후 간독성이 관찰되었으나, 이 투여 빈도는 임상 투여빈도에 비해 매우 과장되었음

⇒ 랫드 6개월, 원숭이 9개월동안 qM, 반복투여독성시험에서 부트리시란의 표적기관(간) 독성은 확인되지 않았으며, 바람직하지 않은 이차적인 부트리시란 관련 소견은 간, 신장, 주사 부위, 림프절에서 관찰됨

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 시험관내 복귀돌연변이시험, 시험관 내 염색체이상 시험, 생체내 소핵 시험에서 음성이었음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드의 수태능 및 초기배 발생시험에서 부트리시란을 주 1회 투여 시 수컷 및 암컷 모두 최고용량인 70mg/kg까지 짝짓기, 수태능 또는 정자 매개변수에 영향이 없었음 (NOAEL 70mg/kg/week)

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드의 배태자 발생독성시험에서 임신한 랫드에 기관발생 기간(GD 6~17)동안 부트리시란을 1일 1회(0, 3, 10, 30mg/kg) 투여했을 때 ≥10mg/kg에서 모체에서 음식섭취 감소, 체중 감소가 관찰되었으며, 30mg/kg에서 유해한 것으로 간주되었음. 30mg/kg 용량군의 유해 생식 소견에는 조숙 분만 발생률 증가(모체 4/22마리), 착상 후 소실 증가(28%) 및 생존 태아 수 감소가 관찰되었음. ≥10mg/kg에서 태아 무게의 유해한 감소(10 및 30mg/kg에서 각각 10% 및 26% 감소)가 관찰되었으나, 태아 외부 또는 내장에 대한 영향, 골격 기형은 관찰되지 않았음. (NOAEL은 모체 10mg/kg/day, 태아 3mg/kg/day)
- 임신한 토끼를 대상으로 한 배태자 발생독성시험에서 최고 용량인 30mg/kg/day까지 체중, 먹이섭취, 제왕절개 매개변수, 태아 외·내부 및 골격에 영향을 미치지 않았음. (모체 및 태아의 NOAEL : 30mg/kg/day)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드의 출생전후발생 및 모체기능시험에서 매 6일마다 부트리시란을 투여했을 때 모체의 체중, 음식섭취, 임상관찰에 영향이 없었으며 새끼의 성장 및 발달에 영향을 미치지 않았음.(모체 및 태아의 NOAEL : 20mg/kg)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 2년 발암성 시험이 SD 랫드를 대상으로 완료되었음. 최고 용량(수컷 : 15mg/kg qM 및 q3M, 암컷 : 25mg/kg qM 및 q3M)까지 부트리시란 관련 신생물 또는 증식 소견은 관찰되지 않았음

- CD-1 마우스를 대상으로람 AUC에 대해 최소 25배 노출을 제공하는 용량 수준에서 2년 발암성 시험을 진행 중으로 완료 시 제출 예정

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1 국소내약성

- 국소 내약성 시험은 수행하지 않았음. 랫드 및 원숭이 반복 투여시험의 최고 농도(랫트 150mg/kg 및 원숭이 300mg/kg)까지 수정드레이즈 점수로 피부 자극을 평가했을 때. 최대 200mg/mL(검사한 최고 농도)까지 부트리시란 농도에서 유해한 피부 자극 소견은 없었으며, 이는 임상 용량으로 제안된 50mg/mL 농도를 초과함

4.2.6.2 면역독성

- 시험관내 전혈분석(TTRSC02-DSM15-045)에서 사이토카인 분비 증거는 없었음
- 랫드 6개월 반복투여독성시험에서 양성 ADA(항약물항체) 반응과 연관성이 없었음
- 원숭이 9개월 반복투여독성시험에서 30mg/kg에서 1마리(8마리 중), 100mg/kg에서 4마리(8마리 중)에서만 ADA가 관찰되었으나, 일관된 시간 반응은 없었으며, 모든 역가는 ≤100 이었음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성, 유전독성, 생식독성, 발암성에 대한 모든 중추적 독성 연구들에서 부트리시란에 대한 NOAEL이 확립되었음
- 반복투여독성시험에서 랫드와 원숭이의 NOAEL은 각각 최고 용량인 150mg/kg, 300mg/kg이었으며, 비임상 투여빈도(qM)를 임상 투여빈도(q3M)로 조정 후 임상 노출 안전역은 1000배(랫드) 및 3000배(원숭이) 이상의 안전역을 보였다고 회사는 제시했으나, 이는 단순 계산치로 실제 노출 안전역으로 확신할 수 없음
  - 다만, 투여 빈도를 조정하지 않고 저용량(15mg/kg-랫드, 30mg/kg-원숭이)에서 임상 노출 안전역 계산 시 10배(랫드 15mg/kg), 94배(원숭이 30mg/kg)로 임상 용량에서 안전성 우려는 없을 것으로 판단됨
- 랫드의 배태자 발생시험(용량설정시험 및 핵심 배태자 발생시험)에서 1일 1회 12일간 반복 투여 후 모체 간독성 및 태아 독성이 관찰되었으나(기형발생, 수태능 등에 영향은 없었음), 임상 투여 빈도는 q3M으로 동시험 빈도(qd)에 비해 훨씬 낮음을 고려할 때, 안전성 우려는 낮을것으로 사료됨
- 부트리시란의 유전독성은 음성이며, 랫드 2년 발암성 시험에서 종양 유발이 확인되지 않았음.
- 반복투여독성시험 및 발암성시험에서 투여 빈도를 qM 또는 q3M으로 설정하여 시험한 것은 임상 투여빈도(q3M)를 고려했을 때 적절한 것으로 판단됨
- 랫드 및 토끼 배태자 독성시험에서 최기형성은 관찰되지 않았으며, 랫드 수태능시험에서 암수 생식능에 영향을 미치지 않았음. 그러나, 부트리시란은 랫드와 토끼에서 약리학적 활성이 없으므로 사람에서 생식독성 연구의 예측성에 한계가 있음
  - 다만, 수태능 및 초기 배발생 용량설정시험(TTLSC02-GLP16-013)에서 약리적 활성 마우스/랫드 대리(AD-59206, pharmacologically active mouse/rat surrogate)를 3주 동안 매주 1회 30mg/kg으로 투여하여 순환 TTR 및 비타민 A의 감소를 유도했지만, 수태능, 교배, 생식지표, 배태아 발달에 영향을 미치지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험, 안전성약리시험 및 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 자료를 제출함.

5.2. 효력시험

- 요약표

(1) 생체 외 시험					
시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
ALN-65492 식별 [BIO16007]	Hep3B 세포, 일차 원숭이 간세포	in vitro			· IC_{50}=0.21nM (BIO16007)
ALN-65492의 오프 타겟 분석 [NCS-20-00163]	HepG2 세포, Hep3B 세포	in vitro			· IC_{50}을 초과하는 농도에서 잠재적 오프 타겟 유전자 5개의 실질적 오프타겟 감소를 유발하지 못했음. (TTR 전사에 대한 부트리시란의 특이성을 확인)
ALN-65492의 잠재적 오프 타겟 억제에 대한 RNA 염기서열 스크린 [NCS-20-00098]	Hep3B 세포	인실리코			· TTR 억제 95% 초과 농도에서 실질적 오프 타겟 교란을 생성할 가능성이 적음 (TTR에 대한 특이성 확인)
(2) 생체 내 시험					
시험항목	시험계	동물종 투여경로	투여기간	투여량, 농도 (mg/kg)	시험성적
마우스에 단회 SC 투여 후 PD 평가(혈청 TTR) [BIO16003]	사람 TTR V30M유전자 삽입 마우스	마우스 SC	단회	1, 2.5	· 1 및 2.5mg/kg용량에서 투여 전 대비 76% 및 97% TTR 단백질 감소를 보였음 · 투여 후 84일까지 베이스라인 혈청 TTR 단백질농도 대비 약 20%의 점진적 회복을 보였음 · ED_{95}=약 2.5mg/kg
마우스에 반복 SC 투여 후 PD 평가(혈청 TTR) [BIO16004]	사람 TTR V30M유전자 삽입 마우스	마우스 SC	반복 (qMx4)	0.3, 1, 3	· 0.3, 1, 3mg/kg 용량에서 반복 투여 후 각각 약 40%, 75%, 98%의 용량의존적 감소를 보였음 · ED_{95}=약 3mg/kg
원숭이에 대상 PK/PD 시험에서 SC 투여(다양한 투여 방법) 후 PD평가(혈청 TTR) [BIO16005]	시노몰구스 원숭이	원숭이 SC	단회, 반복	0.3, 1 (단회) 1, 3 (qMx4) 0.3, 0.6(qMx6), 1(qMx1) 이후 0.3(qMx5)	· 모든 용량 및 투여 요법에서 혈청 TTR 단백질의 감소(60%~95%)를 보였음 · ED_{95}=1mg/kg
수컷 랫드 대상 13주 반복독성시험에서 PD평가(혈청 TTR) [TTRSC02-DSM15-028(하위보고서 BIO15038)]	SD 랫드	랫드(♂) SC	13주 반복 (qMx4)	0, 40, 120	· 혈청 TTR 단백질 감소가 관찰되지 않았음
암컷 랫드 대상 생식발생독성 DRF 시험에서 PD평가(혈청 TTR) [TTRSC02-GLP16-013(하위보고서 BIO16032)]	SD 랫드	랫드(♀) SC	반복	PM(qwx3): 0, 15, 50, 150 GD6~17(qd): 0, 3, 10, 30 AD-59206: PM(qwx3) 및 GD6, 12, 17(qd): 30	· 암컷 랫드에서 혈청 TTR 단백질 감소가 관찰되지 않았음 · AD-59206에 투여 후 PM14일과 GD 21일에 〉 95% 혈청 TTR 단백질 감소가 관찰되었음
암컷 토끼 대상 생식발생독성 DRF 시험에서 PD평가(간 TTR) [TTRSC02-GLP16-012(하위보고서 BIO16021)]	NZW 토끼	토끼(♀) SC	GD 7~19 (qd)	0, 3, 10, 30	· 간 TTR mRNA에서 유의미한 감소가 관찰되지 않았음
원숭이를 대상으로 PK/PD시험에서 단회 IV, 단회 또는 반복 SC, 또는 단회	시노몰구스 원숭이	원숭이 SC,	단회, 반복	10(IV, 단회) 0.3, 1, 3, 30(SC,	· IV 단회 투여군에서 최대 약 85%, SC 단회 투여군에

IM 투여 후 PD평가 (혈장 TTR) [TTRSC02-DSM15-035(하위보고서 BIO16006)]		IV, IM		단회) 0.3, 1(SC, qMx4) 1(IM, 단회)	서 약 44~95%, SC 반복투여군에서 〉90% 감소가 관찰되었음
원숭이를 대상으로 13주 반복투여독성시험에서 PD 평가 (혈청 TTR) [TTRSC02-GLP15-025(하위보고서 3800240)]	시노몰구스 원숭이	원숭이 SC	반복 (qMx4)	0, 30, 100, 300	· 30mg/kg이상에서 38.7~99.0%의 감소가 관찰되었으며, 회복기의 제84일까지 지속되었음
원숭이를 대상으로 9개월 반복투여독성시험에서 PD 평가 (혈청 TTR) [TTRSC02-GLP15-039(하위보고서 3800274)]	시노몰구스 원숭이	원숭이 SC	반복 (qMx11)	0, 30, 100, 300	· 30mg/kg이상에서 41.6~98.6%의 감소가 관찰되었으며, 투여기 내내(281일까지) 지속되었음
1) ALN-65942 : 부트리시란 2) AD-59206 : 약리적 활성 마우스 /rat surrogate					

5.2.1. 시험관 내 약리학

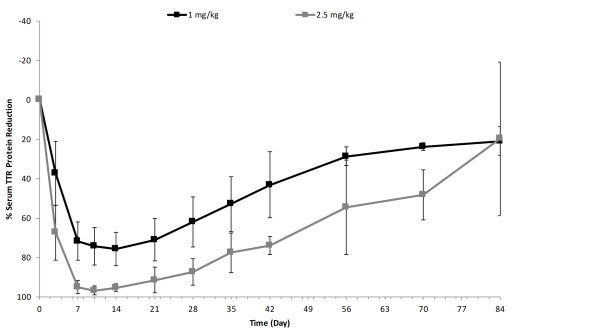
- Hep3B 세포 및 일차 원숭이 간세포에 transfection 후 시험관 내 활성에 대해 평가했을 때, TTRmRNA는 용량 의존적으로 억제되었으며, IC_{50}은 0.21nM이었음 (BIO16007)해리상수(KD)는 0.43±0.35nM이었음.

5.2.2. 생체 내 약리학

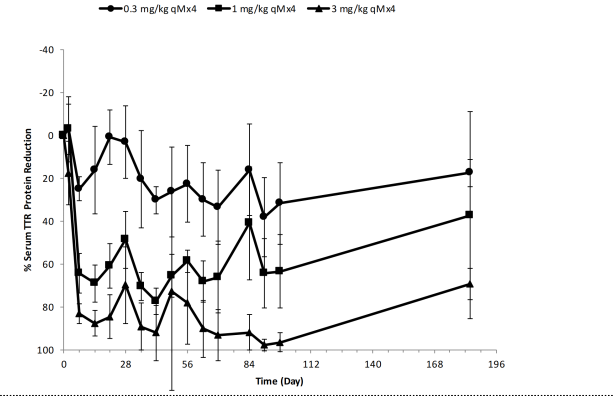
1) 사람 TTR V30M 유전자삽입 마우스에서 PD 평가 (혈청 TTR 평가)

- V30M 유전자 삽입 마우스에 부트리시란 1 또는 2.5mg/kg을 단회 SC 투여 시 혈청 TTR 단백질은 각각 76% 및 97%의 용량 의존적으로 감소했음. 단회 투여 후 TTR 단백질 감소는 오래 지속되고 가역적이었으며, 투여 후 84일까지 베이스라인 혈청 TTR 농도의 약 20%로 점진적으로 회복됨 (그림 1)
- V30M 유전자 삽입 마우스에 부트리시란 0.1, 1, 3mg/kg을 반복 SC 투여 시(매달 1회씩, 4회) 투여 했을 때 혈청 TTR 단백질은 각각 25~38%, 64~73%, 88~98%로 용량의존적으로 감소했으며, 매달 1회 투여 후 7일 또는 14일에 관찰되었으며, 각각의 후속용량 투여 전 비슷한 회복 역학을 보였음. 최종 투여 후 부분 회복은 모든 용량에서 관찰되었으며, 최종 투여 후 100일(185일째)까지 베이스라인 대비 15%(0.3mg/kg), 40%(1mg/kg), 70%(3mg/kg) 이내였음 (그림 2)

(그림 1) 단회 투여 후 혈청 TTR 단백질



(그림 2) 반복 투여 후 혈청 TTR 단백질



2) 원숭이를 대상으로 단회 및 반복 투여 시 PD 평가 (혈청 TTR 평가)

- 부트리시란 0.3 및 1mg/kg 단회 투여 : 투여 후 21~28일에 각각 약 60%와 95%의 혈청 TTR 단백질의 평균 최대 감소되었고, 투여 후 84~119일 사이에 베이스라인 대비 각각 10% 이내와 약 40%의 회복이 관찰됨 (그림 3)
- 4개월 동안 부트리시란 1 및 3mg/kg 반복 투여(매달 1회x4회) : 베이스라인 대비 최대 >95% TTR 단백질 감소가 관찰됨. 최초 투여 후 약 21일에 저점을 달성했으며, 후속 투여로 저점 수준의 감소를 유지했음. TTR 억제

는 가역적이었으며, 3mg/kg에 비해 1mg/kg 투여 시 베이스라인으로 빠르게 돌아왔음. (그림 3)

- 6개월 동안 부트리시란 0.3 및 0.6mg/kg 반복 투여(매달 1회x6회) 또는 1mg/kg으로 단회 투여 후 5개월 동안 0.3mg/kg으로 반복 투여(매달 1회 x5회) : 75%~90% 최대 혈청 TTR 감소는 1차 또는 2차 투여 이후 달성됐으며 6개월 투여 시기 내내 대체로 유지됐음 (그림 4)

그림 3: 원숭이를 대상으로 단회 투여 또는 네 번의 매달 1 회 투여로 부트리시란 피하 투여 후 혈청 TTR 수준 감소

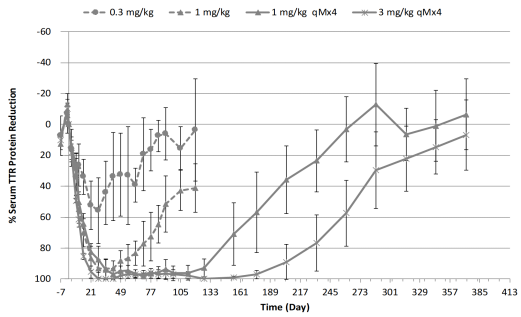
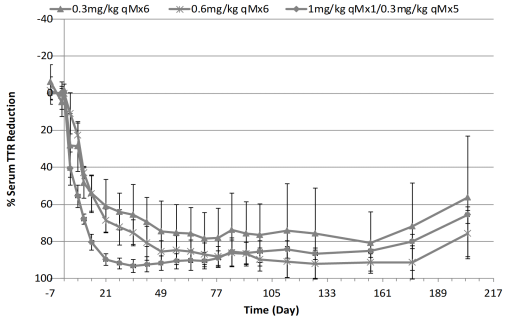


그림 4: 원숭이를 대상으로 6 개월 부트리시란 반복 피하 투여 후 혈청 TTR 단백질 감소



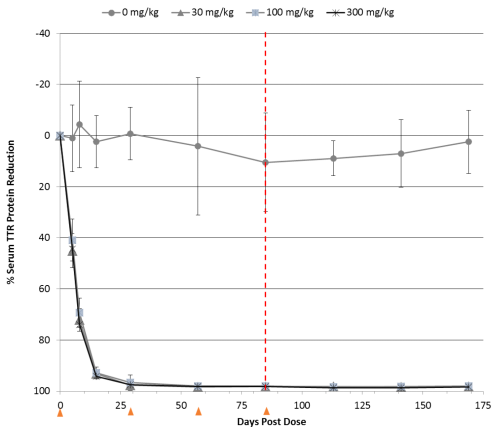
3) 원숭이를 대상으로 PK/PD시험에서 단회 IV, 단회 또는 반복 SC, 또는 단회 IM 투여 후 PD평가 (혈장 TTR)

- 부트리시란의 약리학적 활성은 단회 IV 투여군과 모든 단회 및 다회 SC 투여군에서 관찰됐으며, TTR 혈장 농도는 단회 및 최종 투여 후 각각 56일과 57일 관찰 기간까지 감소를 유지했음

4) 원숭이를 대상으로 13주 반복투여독성시험에서 PD 평가 (혈청 TTR)

- 원숭이를 대상으로 12주 회복기가 포함된 13주 반복투여독성시험에서 부트리시란을 0, 30, 100, 300mg/kg을 제1, 29, 57, 85일에 SC 투여했을 때 대조군 대비 ≥30mg/kg 용량에서 완건한 감소가 관찰됨. 베이스라인 대비 -38.7% ~ -98.0% 평균 변화 범위의 TTR 농도 감소는 제 1일 투여 후 명백했으며, 투여 및 회복기의 제84일까지 내내 지속되었음 (그림 5)

그림 5: 13 주 반복투여(qM×4) 원숭이 시험에서 부트리시란 피하 투여 후 혈청 TTR 수준 감소



5) 원숭이를 대상으로 9개월 반복투여독성시험에서 PD 평가 (혈청 TTR)

- 부트리시란 0, 30, 100, 300mg/kg을 제 1, 29, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281 일에 SC 투여했을 때 대조군 및 베이스라인 대비 혈청 TTR 농도의 현저한 감소는 투여 후 제5일에 ≥30mg/kg에서 관찰됐으며(베이스라인 대비 -41.6%~-98.6% 평균 변화 범위), 투여 시기(최대 제281일까지) 내내 지속됐음

5.2.3 이차 약력학

5.2.3.1 시험관 내 이차 약력학

1) 부트리시란의 시험관 내 오프 타겟 분석 (NCS-20-00163)

- 부트리시란에 의한 mRNA 감소에 대한 시험관 내 분석은 인실리코 분석으로 예측된 5개의 잠재적 오프타겟 전사에 대해 수행됐음. 5개의 오프 타겟 전사(off-target transcript)와 대조로서 TTR 전사(TTR transcript)를 평가했을 때, 강력한 TTR mRNA 온 타겟 감소는 Hep3B 및 HepG2 세포의 ALN-65492 transfection 후 관찰되었으나(IC50: 각각 0.112nM 및 0.108nM), 최고 농도인 10nM에서조차 오프 타겟 전사에 대한 mRNA 감소는 관찰되지 않았음. 시험관 내 평가는 인실리코 조사에서 확인된 안티센스 가닥과 mRNA 간의 불일치로 인해 부트리시란에 의한 간 발현 유전자의 오프 타겟 사일런싱의 가능성이 적다고 나타냈음

2) 부트리시란의 잠재적 오프 타겟 억제에 대한 시험관 내 RNA 염기서열 스크린 (NCS-20-00098)

- 부트리시란은 ≥95% TTR 억제를 유도하는 농도에서 오프 타겟 활성을 생성할 가능성이 적고 이에 따라 TTR에 대한 부트리시란의 특이성을 확인했음

5.2.3.1 생체 내 이차 약력학

- **순환 비타민 A 및 T4의 TTR 감소 효과**

- 원숭이 대상 13주 반복투여독성시험에서, 부트리시란 30, 100 또는 300 mg/kg 반복 투여 후, 순환 TTR(최대 98%), 비타민 A(최대 89%) 및 T4(최대 48%)에서 베이스라인 대비 예상됐던 감소가 지속됐으며, 이는 12주 회복기 내내 유지되었음(표 4)

Table 4: Serum Transthyretin, Vitamin A, and Thyroxine Changes (Expressed as Percent of Baseline) in a 13-Week (qM×4) Monkey Study

Dose (mg/kg)	Mean±SD Change in Circulating Biomarker (% Baseline)					
	Main Phase			Recovery Phase		
	TTR[a]	Vitamin A[b]	T4[c]	TTR[a]	Vitamin A[b]	T4[c]
0	-8.1±19	-0.3±28	9±20	1.3±20	-26±23	9±13
30	-98±0.6	-87±3	-30±18	-98±0.4	-82±0.2	-29±5
100	-98±0.6	-84±9	-25±19	-98±0.4	-67±6	-48±2
300	-98±0.5	-89±3	-28±17	-98±0.5	-81±2	-43±9

Abbreviations: qM=once monthly; SD=standard deviation; T4=thyroxine; TTR=transthyretin.

- 원숭이 대상 9개월 반복투여독성시험에서 부트리시란 30, 100 또는 300mg/kg 반복 투여 후, ≥30mg/kg 에서 순환 혈청 TTR(최대 98.6%), 비타민 A(최대 86%) 및 T4(최대 35%)의 베이스라인 대비 감소가 제 281일(TTR 및 비타민 A) 또는 제 282일(T4) 투여 전에 관찰되었음(표 5)

Table 5: Serum Transthyretin, Vitamin A, and Thyroxine Changes (Expressed as Percent of Baseline) in a 9-Month (qM×11) Monkey Study

Dose (mg/kg)	Mean±SD Change in Circulating Biomarker (% Baseline)		
	TTR[a]	Vitamin A[b]	T4[c]
0	-13±7.7	28±26	4±16
30	-98±0.4	-86±2	-22±18
100	-98±0.6	-84±4	-35±13
300	-98±0.3	-85±3	-24±18

Abbreviations: qM=once monthly; SD=standard deviation; T4=thyroxine; TTR=transthyretin.

- 두 시험 모두에서 TTR, 비타민 A 또는 T4의 감소와 관련된 뚜렷한 독성학적 소견은 없었으며, 갑상샘과 뇌하수체의 조직학 평가 및 안과 검사, 망막전위도 및 안구조직병리학은 정상이었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 부트리시란의 분자 크기가 크기 때문에(free acid : 약 16kDa), 시험관 내 hERG 분석은 수행되지 않았음.
  - 부트리시란의 분자 크기는 이온 통로와의 상호작용을 배제할 수 있으며,
  - 부트리시란의 N-GalNAc 리간드는 간세포 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)에 결합되어 간세포의 세포 흡수를 촉진함
  - 랫트를 대상으로 한 정량적 전신 자가방사선술 시험에서 총 방사능의 1% 미만이 심장에서 회수되었으며 이는 심장 조직으로 미미하게 흡수된다는 것을 시사함(TTRSC02-DSM17-009)
  - 이에 따라, 부트리시란은 심장으로 분포되지 않으며 hERG 채널의 내부 구멍에 접근하거나 상호작용하거나 차단할 수 없음

- 심혈관계 및 호흡계 안전성 약리학 시험은 원숭이에서 수행됨

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)	시험결과	GLP	study #
심혈관계 호흡기계	in vivo	시노몰구스 원숭이 (원격측정법 설치 각성 원숭이)	SC (단회)	0, 30, 300	·투여 후 84시간까지 ECG, 혈액역학, 호흡수, 체온에 영향을 미치지 않았음 ·NOEL : 300mg/kg	○	TTRSCO02-GLP-037

- 원격측정법 설치 수컷 원숭이 12마리를 3개 시험군(4마리/군)에 배정하여 0, 30, 300mg/kg을 SC 단회 투여하고 혈액역학(동맥압 파형에서 유도된 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균동맥혈압, 동맥맥박압 및 호흡수) 및 ECG 파라미터(PR, QT, QTc 간격, QRS 기간), 체온을 투여 전 2.5시간부터 투여 후 84시간까지 기록함
  · 모든 동물은 시험 종료까지 생존했으며, ECG, 혈액역학, 호흡수, 체온에 영향을 미치지 않았음
  · 따라서, 심혈관계 및 호흡기계 평가변수 측변에서 NOEL은 최고 농도인 300mg/kg이었음

* 중추신경계에 대한 별도 시험은 수행되지 않았으나, 원숭이 대상 13주 및 9개월 반복독성시험의 신경학적검사에서 부작용은 관찰되지 않았음 (랫드의 방사능 분포시험에서 부트리시란은 뇌와 중추신경계에 분포되지 않았음)

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 부트리시란의 혈장 PK 프로파일은 랫드를 대상으로 단회 IV 투여, 반복 SC 투여 후 평가됨

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

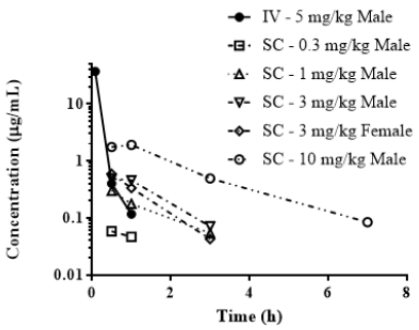
1) 랫드 대상 0.3~40mg/kg 용량 범위에서 단회 IV, 단회 또는 반복 SC 투여 후 약동학 (TTRSC02-DSM15-033)

(단회 투여) 단회 IV : 5mg/kg, 단회 SC : 03, 1, 3, 10mg/kg

- 부트리시란은 단회 IV 투여 후 전신순환에서 빠르게 제거됨
- 0.3~10mg/kg 용량 범위에서 단회 SC 투여 후 tmax는 0.5~1시간으로 빠르게 흡수되었고 랫드의 전신청소율(CL)은 376mL/h/kg)이었음. 3mg/kg까지 용량에 비례하여 증가하는 약동학을 보임

표 5: 랫트를 대상으로 5mg/kg 의 단회 정맥내 투여 또는 0.3, 1, 3, 10mg/kg 의 단회 피하 투여 후 부트리시란의 평균 혈장 약동학 매개변수

경로	IV	SC			
용량(mg/kg)	5	0.3	1	3	10
t_{max}(h)	0.083	0.5	0.5	0.5	1.0
C_0(μg/mL)	91.5	NR	NR	NR	NR
C_{max}(μg/mL)	37.2	0.0582	0.298	0.542	1.92
AUC_{last}(h*μg/mL)	13.3	0.0407	0.423	0.823	4.93
$t_{½}$(h)	NR	NR	NR	NR	NR
V_{ss}(mL/kg)[a]	55	NR	NR	NR	NR
CL(mL/h/kg)[a]	376	NR	NR	NR	NR

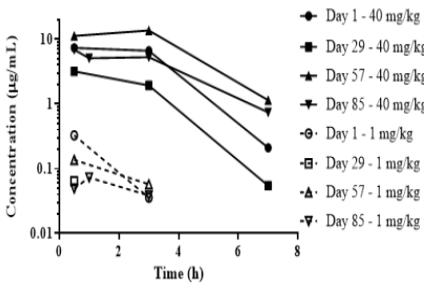


(반복 SC 투여) 1 또는 40mg/kg, qMx4

- 혈장 PK는 제1일, 제57일, 제85일에 평가됨 (SC 주사 1, 3, 4회 투여 후, *제29일은 부정확한 투여 용액을 사용하여 평가에서 제외함)
- 반복 투여 후 제1일, 제57일, 제85일에서 tmax는 0.5~3시간이었고, 1mg/kg 대비 40mg/kg에서 용량 비례 이상으로 크게 증가했음
- 4개월 동안 반복 투여 시 축적이나 시간 의존성 증거는 없었음

표 6: 랫트를 대상으로 1 또는 40mg/kg 용량의 다회 피하 투여 후 부트리시란의 평균 혈장 약동학 매개변수

매개변수	일	용량(mg/kg), qM×4	
		1	40
t_{max}(h)	1	0.5	0.5
	57	0.5	3.0
	85	1.0	0.5
C_{max}(μg/mL)	1	0.329	7.40
	57	0.138	13.8
	85	0.0735	6.92
AUC_{last}(h*μg/mL)	1	0.538	33.2
	57	0.293	64.2
	85	0.165	27.4
$t_{½}$(h)	1	NR	NR
	57	NR	NR
	85	NR	2.0



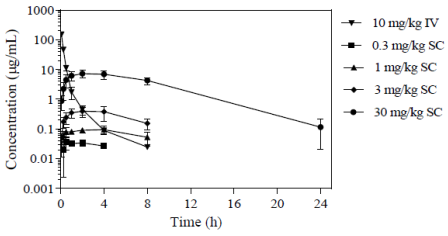
2) 원숭이 대상 0.3~30mg/kg 용량 범위에서 단회 IV, 단회 또는 반복 SC 투여 후 약동학 (TTRSC02-DSM15-035)

(단회 투여) 단회 IV: 10mg/kg, 단회 SC: 0.3, 1, 3, 30mg/kg

- 단회 IV 투여 후, 전신 순환 제거는 빠르게 진행됐으며, 추정 $t_{½}$는 0.45시간임. 평균 CL 및 Vss는 각각 130mL/h/kg 및 86.0mL/kg 임
- SC 투여 후, 부트리시란의 혈장 노출(Cmax 및 AUClast)은 0.3~3mg/kg에서 대략 용량 비례적으로 증가했음. 겉보기 혈장 $t_{½}$는 약 3.3~4.7시간임.

표 7: **원숭이를 대상으로 10mg/kg 의 단회 정맥내 투여 또는 0.3, 1, 3, 30mg/kg 의 단회 피하 투여 후 부트리시란의 평균 혈장 약동학 매개변수**

경로	IV	SC			
용량(mg/kg)	**10**	**0.3**	**1**	**3**	**30**
C_0(μg/mL)	272	N/A	N/A	N/A	N/A
C_{max}(μg/mL)	152	0.0384	0.109	0.428	7.46
AUC_{last}(h*μg/mL)	82.1	0.105	0.632	2.44	55.0
t_{max}(h)	NR	1.9	2.6	2.5	2.8
CL(mL/h/kg)	130	N/A	N/A	N/A	N/A
V_{ss}(mL/kg)	86.0	N/A	N/A	N/A	N/A
$t_{½}$(h)	0.45	3.3	3.9	4.7	3.6



(반복 SC 투여) 0.3 또는 4mg/kg, qMx4

- 단회 투여 PK 프로파일과 일치함
- 단회 IV 또는 SC 투여 후 측정된 PK 매개변수에서 감지할 만한 성별 차이는 없었음

Table 3: Mean Male, Female, and Combined-Sex ALN-TTRSC02 Pharmacokinetic Parameters in Monkey Plasma After a Single or Repeat Once Monthly SC Injections of ALN-TTRSC02

Group	6			7		
Dose (mg/kg)	0.3 QM×4			1 QM×4		
Sex	M	F	Combined[a]	M	F	Combined[a]
Day 1						
t_{max} (h)	1.2	1.7	1.4	1.5	1.7	1.6
C_{max} (µg/mL)	0.0333	0.0291	0.0312	0.146	0.114	0.130
AUC_{last} (h*µg/mL)	0.0910	0.117	0.104	0.856	0.689	0.773
Day 29						
t_{max} (h)	1.7	4.0	2.8	4.0	4.0	4.0
C_{max} (µg/mL)	0.0332	0.0376	0.0354	0.115	0.113	0.114
AUC_{last} (h*µg/mL)	0.115	0.108	0.111	0.720	0.583	0.652
Day 57						
t_{max} (h)	1.7	4.0	2.8	2.8	1.7	2.3
C_{max} (µg/mL)	0.0358	0.0365	0.0362	0.113	0.107	0.110
AUC_{last} (h*µg/mL)	0.0363	0.104	0.0701	0.657	0.622	0.640
Day 85						
t_{max} (h)	1.3	1.0	1.2	2.0	0.83	1.4
C_{max} (µg/mL)	0.0492	0.0347	0.0420	0.158	0.239	0.199
AUC_{last} (h*µg/mL)	0.121	0.106	0.114	0.883	1.11	0.997

3) 부트리시란의 독성동태

마우스, 랫드, 토끼 및 원숭이를 대상으로 한 반복투여시험에서 부트리시란의 TK를 평가함

- 혈장노출(AUC 및 Cmax)는 용량 비례적으로 증가했거나, 일부 사례에서 용량 비례보다 크게증가했음
- 부트리시란은 마우스, 랫드, 원숭이에서 매달 1회(qM) 투여 후 혈장에 축적되지 않았으며, 혈장 TK에서 성별에 따른 차이는 없었음

① CD-1 마우스에서 반복 투여 독성동태 (TTRSC02-DSM19-009)

(투여방법) 반복 SC: 10, 25, 50mg/kg (qMx4)

- 10~50 mg/kg에서 혈장 노출은 마우스의 용량 수준이 증가할수록 늘어났으며, 성별에 따른 노출 차이는 없었음
- 반복 투여 시 축적은 관찰되지 않음

Table 1: Mean Plasma Toxicokinetic Parameters of ALN-TTRSC02 in CD1 Mice After Subcutaneous Administration of ALN-TTRSC02 at 10, 25, or 50 mg/kg on Days 1, 29, 57, and 85

Parameter	Day	ALN-TTRSC02 (mg/kg) (QM)								
		10			25			50		
		M	F	Combined Sexes	M	F	Combined Sexes	M	F	Combined Sexes
C_{max} (µg/mL)	1	2.92	2.19	2.49	8.37	7.16	7.70	25.0	23.7	21.0
	85	2.80	1.47	2.12	8.55	6.48	7.52	25.1	23.6	24.4
AUC_{last} (h*µg/mL)	1	4.69	4.35	4.52	17.8	13.1	15.8	40.4	36.3	39.3
	85	5.42	3.28	4.35	20.2	13.8	17.8	59.2	45.5	55.4
t_{max} (h)	1	0.5	1	0.5	0.5	1	1	0.5	1	1
	85	0.5	1	0.5	1	1	1	1	1	1

② 랫드 대상 6개월 반복투여독성시험에서 독성동태 (TTRSC02-GLP15-040)

(투여방법) 반복 SC, 15, 50, 150mg/kg (qMx8)

- 15~150mg/kg에서 용례 비례 이상으로 증가하였고, 성별 차이는 2배 이하였으며, 축적은 관찰되지 않았음

Summary of ALN-TTRSC02 TK Parameters in Rat Plasma

Day 1

Sex	Male			Female			Overall		
Dose (mg/kg)	15	50	150	15	50	150	15	50	150
C_{max} (µg/mL)	2.37	16.4	48.1	2.11	10.5	37.7	2.24	13.2	42.4
T_{max} (hr)	2.0	0.5	0.5	2.0	2.0	2.0	2.0	0.5	2.0
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	7.53	54.9	219	6.99	38.0	169	7.26	46.4	194
AUC_{0-8} (µg·hr/mL)	7.53	54.9	219	6.99	38.0	169	7.26	46.4	194
AUC_{0-24} (µg·hr/mL)	NC	55.6	237	NC	NC	NC	NC	47.0	NC
AUC_{0-inf} (µg·hr/mL)	NC	55.6	237	NC	NC	NC	NC	47.0	NC
$t_{1/2}$ (hr)	NC	1.2	2.1	NC	NC	NC	NC	1.1	NC

Day 197

Sex	Male			Female			Overall		
Dose (mg/kg)	15	50	150	15	50	150	15	50	150
C_{max} (µg/mL)	1.84	9.59	28.9	1.23	6.35	30.0	1.53	7.33	29.1
T_{max} (hr)	2.0	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	10.8	58.1	399	7.04	29.6	155	8.91	43.8	331
AUC_{0-8} (µg·hr/mL)	10.8	58.1	206	7.04	29.6	155	8.91	43.8	181
AUC_{0-24} (µg·hr/mL)	NC	NC	399	NC	NC	NC	NC	NC	331
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2.8

NC Not calculated

③ 원숭이 대상 9개월 반복투여독성시험에서 독성동태 (TTRSC02-GLP15-039)

(투여방법) 반복 SC, 30, 100, 300mg/kg (qMx11)

- 30~300mg/kg에서 대략 용량 비례적으로 증가하였고, 제253일 Cmax는 8.53~71.7ug/mL, AUClast는 86~1170h·ug/mL였음.
- 노출에 대한 성별 차이는 없었으며, 반복 투여 후 축적은 관찰되지 않았음

Summary of the Mean ALN-TTRSC02 C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-8}, AUC_{0-24}, and $t_{1/2}$ in Monkey Plasma

Day	Dose Group	Dose Level (mg/kg)	Sex	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (µg*hr/mL)	AUC_{0-8} (µg*hr/mL)	AUC_{0-24} (µg*hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1	2	30	M	14.4	1.4	71.1	65.6	86.3	2.0
			F	12.1	1.5	61.8	61.8	82.3	3.2
			MF	13.2	1.4	66.5	63.7	84.3	2.6
	3	100	M	36.4	2.5	427	226	427	4.1
			F	49.2	2.0	440	270	440	3.3
			MF	42.8	2.3	433	248	433	3.7
	4	300	M	97.6	1.3	1170	546	1170	15.6
			F	84.2	0.9	1100	501	1100	10.4
			MF	90.9	1.1	1140	523	1140	13.4
253	2	30	M	9.16	3.5	86.6	57.3	124	NA
			F	7.91	3.6	85.3	49.4	97.7	2.4
			MF	8.53	3.5	86.0	53.4	108	2.4
	3	100	M	24.7	4.0	396	165	361	7.1
			F	33.4	3.1	561	226	467	8.1
			MF	29.1	3.5	479	195	414	7.6
	4	300	M	71.4	5.0	1180	468	1180	NA
			F	72.1	5.3	1160	482	1160	15.1
			MF	71.7	5.1	1170	475	1170	15.1

NA Not applicable.

4) 원숭이에서 PK/PD 관계 (TTRSC02-GLP15-035)

원숭이에서 IV 및 SC 투여 후 최대 TTR 감소까지 부트리시란 용량과 간노출(Cmax 및 AUClast)의 PK/PD 관계를 평가함

- **(단회 IV 투여) 10mg/kg**

- 간 Cmax와 AUClast는 각각 10.5ug/mL, 7450h·ug/mL이었으며, 투여 후 약 30일의 혈장 TTR 단백질은 84% 감소했음 (표 28)

- **(단회 SC 투여) 0.3~30mg/kg**

- 부트리시란 노출(Cmax 및 AUClast) 대 혈장 TTR 단백질 농도의 PK/PD 관계는 용량 의존적이었음
- 0.3~30mg/kg에서 부트리시란 간노출(Cmax 및 AUClast)은 용량 비례적이었음
- 베이스라인 대비 용량 의존적 방식으로 혈장 TTR 단백질이 감소했으며, 최대 TTR 감소는 모든 시험군에서 투여 후 504~840시간(제21~35일)에 달성됐으며, 베이스라인 수준 대비 44%~95%였음

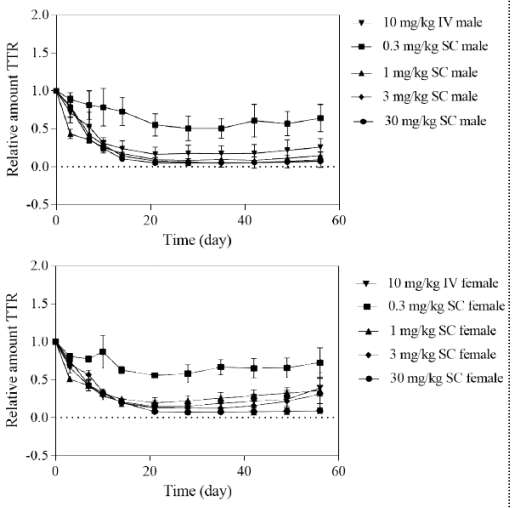
- **(반복 SC 투여) 1mg/kg, qMx4**

- 최종 투여 후 2주(최초 투여 후 99일)에 〉 90%의 최대 감소를 보였으며, 〉 75% 혈장 TTR 감소는 최초 투여 후 141일까지 유지되었음

표 28: **원숭이를 대상으로 10mg/kg 의 단회 정맥내 투여 또는 0.3, 1, 3 또는 30mg/kg 의 단회 피하 투여 후 평균 부트리시란 혈장 및 간 노출과 상대 최대 트란스타이레틴 감소**

용량(mg/kg) (경로)	성별	혈장		간		PD(혈장 TTR)	
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (h*μg/mL)	C_{max} (μg/g)	AUC_{last} (h*μg/g)	%최대 TTR 감소 [a]	AUEC (day*μg/mL)
10 (IV)	남성	145	77.6	8.07	7880	84	2963
	여성	158	86.6	16.1	7030	85	4022
	결합	152	82.1	10.5	7450	84	3493
0.3 (SC)	남성	0.0384	0.0894	6.82	2540	49	7513
	여성	0.0384	0.121	5.74	1820	44	8747
	결합	0.0384	0.105	6.28	2210	46	8130
1 (SC)	남성	0.116	0.596	17.0	7150	92	5734
	여성	0.101	0.669	20.2	4530	80	10340
	결합	0.109	0.632	18.6	6140	85	8037
3 (SC)	남성	0.552	3.26	49.1	21200	95	1888
	여성	0.303	1.62	44.0	11400	87	3165
	결합	0.428	2.44	46.4	16300	91	2527
30 (SC)	남성	7.80	56.6	304	154000	95	2316
	여성	7.11	53.4	428	129000	93	2865
	결합	7.46	55.0	330	142000	94	2591

그림 5: **원숭이를 대상으로 10mg/kg 의 단회 정맥내 투여 또는 0.3, 1, 3 또는 30mg/kg 의 단회 피하 투여 후 부트리시란의 평균 (± SD) 대비 혈장 트란스타이레틴 단백질 농도 대 시간 프로파일**



→ 부트리시란의 약리학적 활성은 단회 IV 투여군과, 단회 및 반복 SC 투여군에서 관찰되었으며, TTR 혈장 수준은 단회 및 최종 투여 후 각각 1344시간, 1368시간(56일과 57일)의 관찰기간 내내 감소를 유지하였음

→ 주목할 점은 1mg/kg SC 투여군은 10mg/kg IV 투여군 대비 비슷한 TTR 감소를 보였음. 게다가, 1mg/kg SC 투여 후 간 노출은 10mg/kg IV 투여군과 비슷했으며, 이는 SC 투여 후 부트리시란의 간 흡수가 보다 효율적이라는 것을 입증함

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

구조적으로 비슷한 GalNAc 접합 siRNA에 대한 데이터에서 전신 순환 약물이 주로 간에서 흡수되고(ASGPR 매개 간세포 흡수) 그 다음 신장에서 흡수되며 그 외 나머지 조직에 미미하게 분포되어 있다는 것을 나타냈기 때문에 간과 신장이 평가의 초점이었다.

1) 혈장 단백질 결합 (BA18007)

- 마우스, 랫드, 원숭이 및 사람 혈장에서 부트리시란의 혈장 단백질 결합은 0.5~50ug/mL 농도범위에서 용량의존적으로 감소함

- 모든종에서 부트리시란 농도가 증가하면 단백질 결합정도가 감소했음 : 마우스 11.7~75.6%, 랫드 26.0~87.0%, 원숭이 15.9~86.8%, 사람 19.0~82.0%

표 30: 부트리시란의 혈장 단백질 결합

농도(μg/mL)	혈장 단백질 결합(평균 % 결합, n=2)			
	마우스	랫트	원숭이	사람
0.5	75.0	84.3	86.8	77.9
1	75.6	87.0	86.3	82.0
5	61.7	81.6	75.4	70.3
10	36.6	71.9	62.1	53.8
25	20.5	43.2	39.5	27.3
50	11.7	26.0	15.9	19.0

- 사람을 대상으로 한 단회 상승 용량 시험에서 관찰된 평균 Cmax 값이 25mg 및 50mg 용량 수준의 모든 피험자에서 각각 0.0984μg/mL 및 0.191μg/mL이라는 사실을 감안할 때(시험 001, ALN-TTRSC02-001), 혈장 단백질 결합은 임상적으로 관련된 혈장 농도보다 약 80%에서 비교적 일정하게 유지될 것으로 예상됨

2) 혈액 세포 분할 (Blood cell partitioning) (TTRSC02-DSM17-009)

- 랫드 ADME 시험에서 [3H]부트리시란은 혈액 세포에 우선적으로 분포되지 않았음

3) 간 및 신장에서의 분포

- 마우스, 랫드, 토끼 및 원숭이 모두에서 혈장에 비해 간에서 높은 농도로 확인됨
- 랫드 및 원숭이 대상 반복투여시험에서 부트리시란의 간 농도는 혈장 농도보다 일관적으로 높았으며, 용량에 비례하여 증가하였음.
- 랫드에 1mg/kg으로 반복 투여 또는 원숭이에 0.3mg/kg 반복 투여 시 간에서 축적이 관찰되지 않았음
- 원숭이에 1mg/kg 매월 1회(qM) 반복 투여 시 원숭이 간의 AUClast를 근거로 2.6배 축적이 관찰됨.
  → 원숭이 간 PK 파라미터(CL 및 분포 용적)의 상대성장 척도(allometric scaling)를 근거로 하면 사람의 간 t1/2는 체중 70kg 환자의 경우 약 53일로 추정되며(집단 PK/PD 보고서), 임상 투여 일정(3개월마다 1회 [q3M])을 고려하면, 항정상태의 사람 간에서 축적은 예상되지 않음
- 랫드(TTRSC02-GLP16-013)와 토끼(TTRSC02-GLP16-012)의 용량설정 배태아 독성시험에서, 부트리시란은 모체의 간, 신장 및 태반에서 검출됐지만, 태아 및 태아 간에서는 검출되지 않았음

① 랫드에서의 분포

- 부트리시란의 단회 SC 및 반복 SC 투여 후 간 및 신장에서의 분포 (TTRSC02-DSM15-033)

- 랫드에 0.3, 1, 3mg/kg 단회 SC 투여 후 ,
  · 간에서 부트리시란 농도는 3.0 또는 7.0시간에 최고 농도에 도달했으며, t1/2은 84.5~151.5 시간으로 혈장보다 상당히 느린 속도로 감소됨
  · AUClast를 근거로 용량 범위 전반에서 간 노출은 혈장 노출의 4350~11425배 높았음 (0.3, 1, 3mg/kg에서 혈장 AUClast는 0.0407, 0.423, 0.823ug·h/mL임)
  · 부트리시란은 랫드 신장에서도 존재하지만, 간보다 훨씬 낮은 농도로 존재함. 3mg/kg에서 신장에서 부트리시란의 t1/2은 156.3시간이었음.
  · 간 부트리시란의 AUClast는 신장 부트리시란 AUClast의 10~104배 높았음

- 1mg/kg 용량으로 매월 1회 4개월(qMx4회) 반복 SC 투여 시 간에서 축적이 관찰되지 않았음

표 33: 0.3, 1 또는 3mg/kg 용량으로 단회 피하 투여 후 또는 1 또는 40mg/kg 용량으로 다회 피하 투여 후 랫트의 간과 신장에서 부트리시란의 약동학적 매개변수

	단회 투여			qM×4	
용량(mg/kg)	0.3	1	3	1	40
간					
t_{max}(h)	3.0	3.0	7.0	7.0	7.0
C_{max}(µg/g)	5.31	24.8	39.5	15.7	362
AUC_{last}(h*µg/g)	465	1840	3890	1460	31400
$t_{½}$(h)	151.5	114.1	84.5	NR	NR
신장					
t_{max}(h)	7.0	3.0	5.0	3.0	3.0
C_{max}(µg/g)	0.214	1.42	1.90	1.28	106
AUC_{last}(h*µg/g)	4.48	141	375	330	32800
$t_{½}$(h)	NR	NR	156.3	230.4	213.9

- **수컷 랫드에 [3H]-부트리시란 3mg/kg 단회 SC 투여 후 조직 분포** (TTRSC02-DSM17-009)

- 수컷 랫트에 [3H]-부트리시란 3mg/kg 단회 SC 투여 후 정량 전신 자가방사선영상(QWBA) 분석에서, [3H]-부트리시란은 빠르게 흡수됨.
  · 정량가능한 방사능이 있는 조직 대부분은 투여 후 168시간에 최대 농도에 도달했으며, 신장 피질, 림프절, 투여 부위를 제외하고 1344시간(56일)에 모든 조직에서 검출되지 않음
  · 최고 농도의 방사능을 나타낸 조직은 투여 부위, 간, 신장, 림프절 및 흉관이었음
  · 계산 가능한 경우, 혈장 농도비에 대한 대부분의 다른 조직들은 시험 과정 내내 대체로 <1이었음. 뇌와 중추신경계의 어느 부분에서도 방사능이 검출되지 않았기 때문에 부트리시란을 혈액뇌장벽을 넘는 것으로 보이지 않음

② 원숭이에서 분포 (TTRSC02-DSM15-035)

- 0.3, 1, 3, 30mg/kg 단회 SC 투여 후,
  - 부트리시란에 대한 간 노출은 혈장 노출보다 2600~21,000배 이상 높았으며, 간 t1/2 값은 17.9~30.8일이었음. 간 AUClast 및 Cmax는 용량 비례보다 적게 증가했음
- 0.3, 1mg/kg 반복 SC 투여 후,
  - 0.3mg/kg 반복 투여 시 축적은 관찰되지 않았으나, 1mg/kg 반복 투여 시 2.6배의 축적이 관찰됨
    → 원숭이 간 PK 파라미터(CL 및 분포 용적)의 상대성장 척도(allometric scaling)를 근거로 하면 사람의 간 t1/2는 체중 70kg 환자의 경우 약 53일로 추정되며(집단 PK/PD 보고서), 임상 투여 일정(3개월마다 1회 [q3M])을 고려하면, 항정상태의 사람 간에서 축적은 예상되지 않음

표 41: 10Mg/kg 단회 정맥내 투여 후, 0.3, 1, 3 또는 30mg/kg 용량으로 단회 피하 투여 후 또는 0.3 또는 1mg/kg 용량으로 다회 피하 투여 후 원숭이 간에서 부트리시란의 약동학적 매개변수

부트리시란	단회 투여					qM×4	
용량(mg/kg)	10 IV	0.3 SC	1 SC	3 SC	30 SC	0.3 SC	1 SC
t_{max}(h)	24	24	24	8	24	2064	2064
C_{max}(μg/g) (AR)	10.5	6.28	18.6	46.4	330	3.83 (0.61)	20.1 (1.1)
AUC_{last}(h*μg/g) (AR)	7450	2210	6140	16300	142000	3470 (1.6)	15,800 (2.6)
$t_{½}$(일)	27.3	30.8	30.1	20.8	17.9	28.6	34.8

약어: AR(accumulation ratio)=축적비, AUC_{last}(area under the concentration-time curve from the time of dosing

③ 토끼에서의 분포 : 모체 간, 신장, 태반 및 태아 조직에서 분포 (TTRSC02-GLP16-012)

- 토끼를 대상으로 용량설정 배태아 독성시험에서, 3, 10, 30mg/kg 부트리시란을 GD 7~19까지 매일 1회 임신한 토끼에 투여 시,
  - 모체의 간(287~2160ug/mL), 신장(20.6~339ug/mL), 태반(0.315~1.65ug/mL)에서 검출되었음
  - 모든 태아 조직(간 제외) 및 태아 간에서 정량한계이하로 검출되었음. 이는 부트리시란에 대한 모체 노출이 태아로 이행하지 않는다는 것을 나타냄

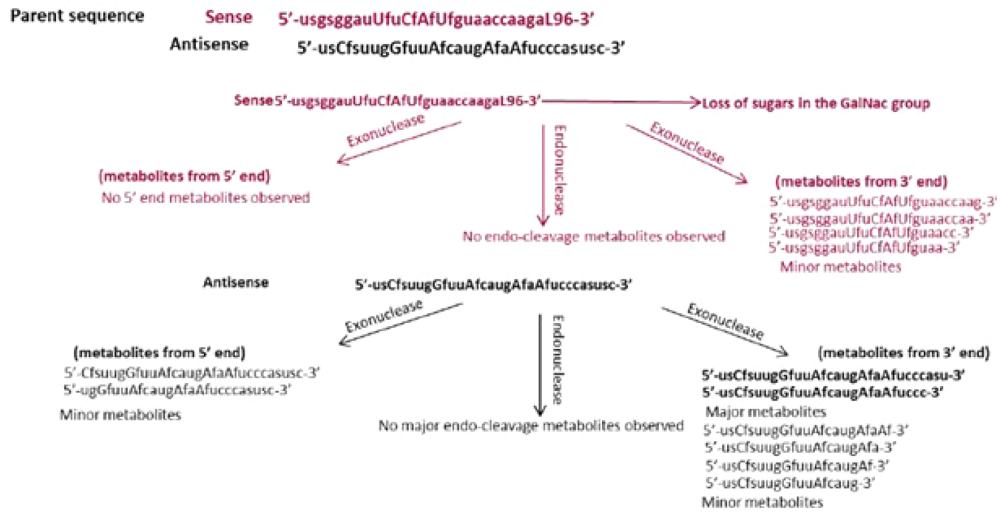
표 40: 임신 제 20 일 토끼에서 모체 간 및 신장, 태반, 태아 간 및 나머지 태아 부분의 평균(±SD) 부트리시란 농도

조직	평균 [a] 조직 농도(μg/g)±SD		
용량(mg/kg/day)	3	10	30
모체 간	287±97.7	1120±219	2160±395
모체 신장	20.6±7.85	59.0±24.1	339±116
태반	<LLOQ	0.315±0.0725	1.65±0.266
태아 조직(간 제외)	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
태아 간	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 부트리시란은 시토크롬 P450(CYP) 효소의 기질이 아님 (319N-1527)
- 부트리시란은 CYP 효소 유도제로서 시험관 내에서 검사되지 않았음. 부트리시란과 비슷한 물리화학적 특성을 공유하고 있는 GalNAc-siRNA 접합 분자에 대해 발표된 시험관 내 DDI 데이터는 시험관 내에서 평가됐으며 주요 CYP의 유도제가 아니었음 (Ramsden 2019)
- 부트리시란은 최대 612uM(10,000ug/mL) 농도에서 주요 CYP 아이소형(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A)을 억제하지 않았음(319N-1527)
- 부트리시란은 주로 엑소 및/또는 엔도뉴클레아제에 의한 뉴클레오시드 절단에 의해 대사되며, 비슷한 안정성이 시험관 내 마우스, 랫트, 원숭이 및 사람의 풀링된 혈청과 S9 분획에서 관찰되었음(BA16004)
  - 풀링된 혈청에서 최대 24시간동안 배양했을 때 부트리시란의 센스 또는 안티센스 가닥의 분해는 거의 없었음
  - 간 S9 분획에세 배양했을 때 부트리시란의 안티센스 가닥은 모든 종에서 최대 8시간까지 안정했고(10% 미만 손실), 24시간의 잔존율은 원숭이에서 70%, 인간에서 90%였음. 센스 가닥은 모든 종에서 최대 8시간까지 안정했고(10% 미만 손실), 24시간의 잔존율은 원숭이에서 59%, 랫드 및 인간에서 89%였음. 인간 대사산물은 생체 외에서 확인되지 않았음
- 랫트와 원숭이의 생체 내에서 부트리시란의 일차 대사체는 안티센스 3′ 말단의 N-1(뉴클레오티드 1개 손실) 및 N-3(뉴클레오티드 3개 손실) 절단임 (AS[N-1]3′ 부트리시란 및 AS[N-3]3′ 부트리시란) (BA16004; TTRSC02-DSM17-009)
- 사람 혈장 샘플에서 검출 가능한 부트리시란 순환 대사체는 없었음 (ALN-TTRSC02-001)
- 사람 소변에서 저농도의 AS(N-3)3′ 부트리시란이 관찰되었음 (BA16004)

그림 8: 부트리시란의 제안된 대사 경로



5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 전반적으로 부트리시란의 배설 프로파일은 랫드와 원숭이에서 비슷했음.
- 랫드 SC 투여 후, 다량의 방사능이 담관무손상 랫드의 소변(53%)과 대변(15.2%)으로 배설되었고 담관삽관 랫드에서 소변(25.8%), 담즙(24.0%), 대변(1.5%)으로 제거되었음. 이는 랫드에서 신장과 담즙 배설이 [3H] 부트리시란

제거의 주요 경로라는 것을 나타냄. 배설된 방사능은 주로 부트리시란의 절단 산물로 구성됐으며, 여전히 방사능표지가 포함되었음. (TTRSC02-DSM17-009)

- 랫드에 3mg/kg 단회 SC 투여 후 미변화 부트리시란의 신장 배설은 총 용량의 약 9%를 차지했으며, 대변 배설은 <1% 였음(TTRSC02-DSM15-033).
- 원숭이에서 1mg/kg 또는 30mg/kg 단회 SC 투여 후 총 용량의 11%(1mg/kg), 24%(30mg/kg)가 미변화 약물로 소변으로 배설되었으며, 30mg/kg에서만 대변 배설(<0.1%)이 확인되었음(TTRSC02-DSM15-035).
- 랫드와 원숭이 모두에서 대변 배설은 미미했음. 이 같은 데이터는 흡수된 약물 대부분이 간에 분포됐으며 배설 전 핵산분해효소 매개 절단을 통해 대사된다는 것을 시사함

5.4.5. 약동학적 약물상호작용 (In vitro)

- 부트리시란은 CYP 효소의 억제제가 아니며, CYP 기질도 아님. 이를 토대로 CYP 억제제에 의한 약물간 상호작용을 유발하거나 영향을 받을 가능성은 적음
- 다른 구조적으로 유사한 siRNA-GalNAc 접합체 분자의 시험관 내 DDI 데이터가 이 같은 등급의 분자와의 상호작용 가능성이 없다는 것을 시사하기 때문에 부트리시란을 사용해 CYP 유도 및 수송체 기질 억제 시험을 수행하지 않았음(Ramsdem 2019)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- (효력시험)

- 원숭이에 부트리시란 30, 100, 300mg/kg을 qM으로 9개월 동안 반복 피하 투여 시 ≥30Mg/kg 용량에서 혈청 TTR은 최대 98%까지 감소하였으며, 혈청 TTR 감소에 따라 비타민 A는 최대 89%, 티록신(T4)는 최대 48% 감소하였음. TTR, 비타민 A 및 티록신(T4) 감소와 관련하여 갑상선, 뇌하수체, 안과 검사, 망막전위도 및 안구조직병리학 평가에서 독성학적 소견은 없었음

  ⇒ 부트리시란의 2차 약력학 효과인 '비타민 A 감소'와 관련하여 '용법·용량' 및 '사용상의 주의사항, 경고, 임부 및 수유부' 항에 안전성 정보(비타민 A 보충 권고, 안독성, 생식독성 등) 반영하였고, 위해성 관리계획의 안전성 중점검토항목의 '잠재적 위해성'으로 설정하여 관리, 안전사용을 위한 환자용 사용설명서 설정

- 간(표적 흡수기관 및 약리학적 활성부위)은 부트리시란의 일차 분포 부위이며, 간노출은 혈장 노출의 2,600~21,000배, 간에서 반감기는 17.9~30.8일이었음

- (안전성 약리시험)

- 원숭이를 대상으로 한 안전성 약리시험에서 최대 300mg/kg까지 심혈관계나, 호흡기계에 영향을 미치지 않았으며, 원숭이 대상 13주 및 9개월 반복독성시험의 신경학적검사에서 부작용은 관찰되지 않았음

- (흡수, 분포, 대사, 배설)

- (흡수) 원숭이(0.3~30mg/kg) 및 랫드(0.3~40mg/kg)에서 단회 SC투여 후 부트리시란은 혈장으로 빠르게 흡수(tmax: 랫드 0.5~1시간, 원숭이 1.9~2.8시간), 혈장에서 축적은 관찰되지 않음. 혈장 노출은 용량 비례적으로 증가하거나, 일부 사례에서 용량 비례보다 크게 증가했음.
- (분포) 간(표적 흡수기관 및 약리학적 활성 부위)이 일차 분포 부위임
- (대사) 부트리시란은 엔도 및 엑소뉴클레아제에 의해 짧은 단편으로 대사되며, CYP450 효소에 의해 대사되지 않음
- (배설) 소변과 담즙배설을 통해 주로 제거됨

- 부트리시란은 투여 후 최대 99%까지 용량의존적 순환 TTR 단백질의 감소가 관찰되었으며, SC 투여 후 흡수, 분포 및 혈장 단백질 결합 능력, 대사, 배설 프로파일은 효과적인 간 표적화와 간에서의 긴 반감기(원숭이에서 17.9~30.8일), 핵산 분해에 대한 대사 안정성이 확인되며 지속적인 약리작용을 나타내는 치료제로서 긍정적인 약효가 기대됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가 당시 제출자료 증명서 제출함(GCP 준수).

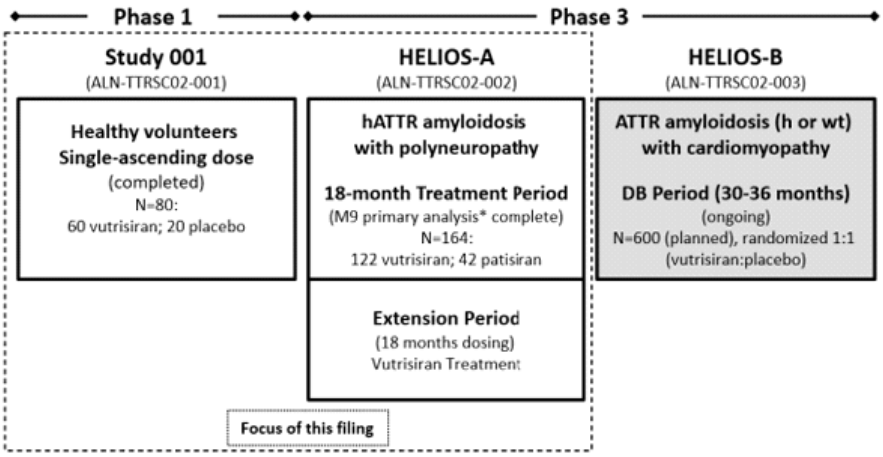
6.2. 임상시험자료집 개요

- **임상시험성적자료: 총 2건, 1상 1건, 3상 1건**

  - 임상약리시험 1건: 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가 (Study 001, ALN-TTRSC02-001)
  - 안전성·유효성 1건: 치료적 확증시험 1건 (HELIOS-A, ALN-TTRSC02-002)

○ 부트리시란 임상 개발 프로그램 요약

그림 4: 부트리시란 임상 개발 프로그램



* HELIOS-B(심근병증을 동반한 hATTR-아밀로이드증 환자 대상 3상 임상시험)는 동 품목허가 신청서에 포함되지 않음

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 부트리시란 완제의약품 제조 변경

1) 투여 함량 및 제형의 변화 (Change in dosage strength and formulation)

- 부트리시란의 임상 개발 과정에서 투여 함량 및 제형 변화가 있었음 (표 3)
  - 3상 용량 25mg을 수용하기 위해 원료의약품의 농도가 165mg/mL(1상)에서 50mg/mL로 감소
  - 중성 pH 유지를 위해 첨가제를 추가함 (1상 DP: 주사용수로 제조, 3상 DP: 완충액에 제조)
- 원료의약품의 용해, pH 조정, 멸균 여과 및 충전 등 제조 과정은 변화 없음

표 3: 임상 개발 동안 부트리시란 완제의약품 변화

시험	명목 투여 함량	첨가제	표시
시험 001	주사용 증류수로 제조된 165mg/mL 부트리시란 DS 유리산 형태의 수성액(175mg/mL 부트리시란 염화나트륨 형태에 해당함)	주사용 증류수	바이알
헬리오스-A	10mM 인산나트륨, 110mM 염화나트륨, pH7 로 제조된 50mg/mL 부트리시란 DS 유리산 형태의 수성액(53mg/mL 나트륨 형태에 해당함)	인산나트륨(일염기 및 이염기) 염화나트륨 주사용 증류수	바이알, PFS-S

약어: DS(drug substance)=원료의약품, PFS-S(prefilled syringe with passive needle safety system)=수동성 바늘 안전 시스템 포함 프리필드 시린지.

- **제형 변화가 부트리시란의 PK에 미치는 영향**

- 투여 함량과 제형의 변화는 완제의약품의 품질과 안정성에 영향을 미치지 않았음(3.2.P.2.2 및 3.2.P.2.4 참고)
- 부트리시란은 매우 극성이 높고 수용성(대기 조건에서 약 361mg/mL의 용해도)이며, 비슷한 N-GalNAc 접합 siRNA 분자를 사용한 비임상 시험을 토대로 SC 주사한 후 거의 완전한 100%의 생체이용률을 보일 것으로 예상됨
- 임상시험에서 제 1일에 부트리시란 25mg 투여 후 혈장 노출은 헬리오스-A 및 시험 001에서 비슷해 부트리시란 PK에 투여 함량과 제형의 변화가 영향을 미치지 않는다는 것을 확인했음(그림3, 표6)
- 따라서 생물학적 동등성시험 또는 생체이용률 시험이 필요하다고 간주하지 않았으며 수행하지 않았음.

그림 3: 시험 001 및 헬리오스-A 시험(시험 002): 건강한 피험자를 대상으로 25mg 단회 투여 후 및 hATTR 아밀로이드증 환자를 대상으로 최초 및 3 차 투여(25mg q3M) 후 부트리시란의 평균 혈장-농도 시간 프로파일

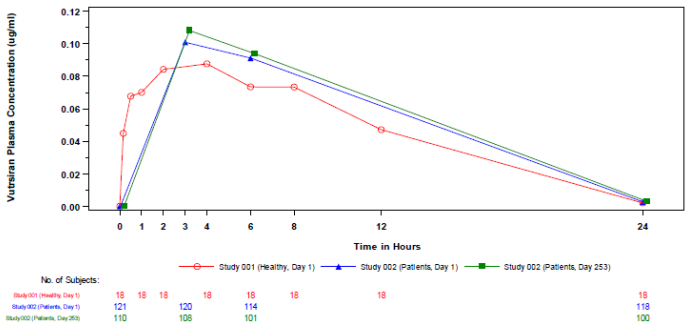


표 6: 시험 및 모집단별 부트리시란 평균(SD) 약동학 매개변수 추정값 요약

시험	모집단 SD/MD	용량 (mg)	N	t_{max} (h)[a]	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*μg/mL)[b]	$AUC_{0\text{-}24}$ (h*μg/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (h*μg/mL)	$t_{½}$ (h)
001	건강한 피험자, SD	25	18[c]	4.00 (0.17, 12.0)	0.0984 (0.0398)	0.916 (0.212)	1.03 (0.165)[d]	1.11 (0.190)[e]	4.76 (1.98)[e]
헬리오스-A	환자, MD 1 차 투여(제 1 일)	25, q3M	120	3.12 (2.0, 6.6)	0.11 (0.09)	ND	0.79 (0.31)[f]	ND	ND
	3 차 투여(제 253 일)	25, q3M	108[g]	3.00 (2.0, 6.6)	0.12 (0.07)	ND	0.80 (0.28)[h]	ND	ND

* AUC0-24 : 001 시험 (3명), 헬리오스-A : 1차 투여 (20명), 2차 투여 (19명)

2) 용기 마개 시스템의 변화 (Change in container closure system)

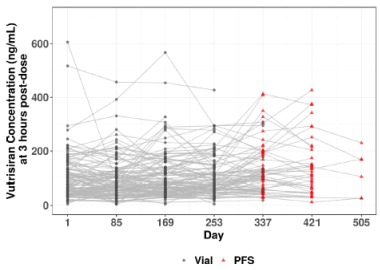
- 완제의약품(DP) 제형은 SC 투여 경로용으로 개발되었으며, 3상 임상 개발 동안 바이알과 프리필드시린지 2가지 일차 용기마개시스템으로 공급되었음(둘 다 0.5mL 부트리시란 DP 함유)
  - 바이알: 주사용 부트리시란 DP 용액 0.5mL이 들어있으며, 브로모부틸 불소중합체 소재의 스토퍼와 플립오프 씰이 포함된 일회용 I형 유리바이알. 시험 001 시험(1상)과 헬리오스-A 시험(3상)의 제 9개월 일차 유효성 기간에

사용됨

- 프리필드시린지 : 0.5mL 부트리시란 DP 용액을 전달할 수 있게 고안된, 1mL 길이의 수동성 바늘 안전 시스템 포함 일회용 I형 유리 프리필드시린지(PFS-S). 헬리오스-A 시험(3상)의 제 9개월 유효성 기간 종료 후 도입되어 사용중임 → 허가 신청 제형

- 시험 001에서는 시린지 포함 바이알이 부트리시란 투여에 사용됐고 헬리오스-A에서는 시린지 포함 바이알과 PFS-S 모두 투여에 사용됨
- 헬리오스-A의 제9월 일차 분석 시점에 hATTR 아밀로이드증 환자의 65/122명(53%)이 최소 1회 PFS-S 투여 후 PK 평가가 가능했음. 제337일에 대부분 환자는 PFS-S로 투여를 전환했고 제421일과 제505일에 모든 환자가 PFS-S로 투여함
- PFS-S 또는 시린지 포함 바이알 투여 후 시험 방문 전반에서 3시간 후 부트리시란 혈장 농도를 평가했을 때. 혈장 부트리시란 농도 범위는 비슷했지만, PFS-S 및 시린지 포함 바이알로 투여 후 명백한 차이는 나타나지 않았음. (그림 4)

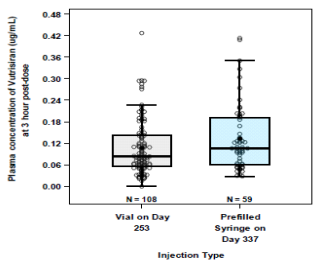
그림 4: 헬리오스-A: 시험 방문 전반에서 PFS-S 또는 시린지 포함 바이알 투여 후 3 시간 시점의 부트리시란 혈장 농도



- 헬리오스-A 시험에서 PFS-S 투여 후 3시간 시점에 부트리시란의 중앙값 혈장 농도(제 337일, 0.1060µg/mL)는 시린지 포함 바이알 투여 농도(제 253일, 0.0839 µg/mL)보다 약 26% 더 높았으며, 2개 표시(presentation)에 농도 중복 범위가 있음(그림 5). 따라서 시린지 포함 바이알부터 PFS-S까지 DP 표시 변화는 부트리시란 PK에 의미있는 영향을 미치지 않았다고 결론내렸음

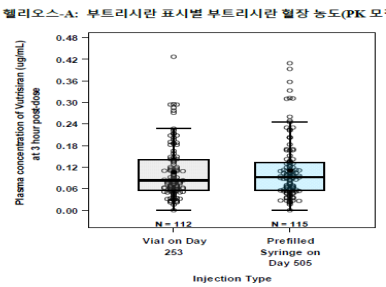
9개월 결과(337일): PFS-S 가 26% 더 높음

그림 5: 투여 후 3 시간 시점에 부트리시란 혈장 농도 비교: 제 253 일 시린지 포함 바이알 투여 대 제 337 일 PFS-S 투여



18개월 업데이트 결과(505일): PFS-S 가 11% 더 높음

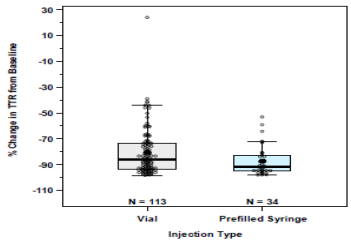
그림 18: 헬리오스-A: 부트리시란 표시별 부트리시란 혈장 농도(PK 모집단)



- 헬리오스-A 시험에서 시린지 포함 바이알(제 253일) 또는 PFS-S(제 337일)를 사용한 투여에서 베이스라인으로부터 유사한 TTR 감소가 관찰되었음(그림 6). 따라서 두 가지 DP 표시는 유사한 부트리시란 약력학을 보임

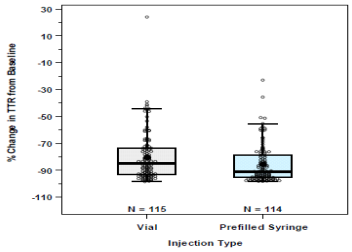
9개월 결과 (337일) : 85.9% vs 91.5%

그림 6: 시린지 포함 바이알 대 프리필드 시린지 사용 헬리오스-A 투여: 베이스라인 TTR 수준의 백분율 변화 비교



18개월 업데이트 결과 (505일) : 85.0% vs 91.0%

그림 19: 헬리오스-A: 부트리시란 표시별 제 18 월 베이스라인의 TTR 백분율 변화(mITT 모집단)



- 결론적으로 부트리시란의 PK 및 PD는 완제의약품의 제형(주사용수 제조 또는 완충액 제조)이나 표시(PFS-S 또는 시린지 포함 바이알)의 변화에 영향을 받지 않았음

(검토의견)

- 신청품목은 1상(시험 001)과 3상(헬리오스-A) 임상시험 수행 동안 제제의 변경(완제의약품의 농도 및 첨가제의 변경)이 있었으나, 25mg 투여 후 1일차 혈장 노출에서 시험 001과 헬리오스-A가 유사한 것으로 확인되며(1상 제제 대비 3상 제제의 Cmax는 110.5%, AUC는 76.7%). 약력학 시험에서 유사한 혈청 TTR 감소(시험 001 중앙값 81.8% vs 헬리오스-A 73.6%)를 보여 제제의 변경이 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않을 것으로 사료됨
- 시험약은 시린지가 포함된 바이알(이하 바이알)로 1상 및 3상시험의 약 9개월 일차 유효성 분석 시점까지 투여되었으며, 이후 프리필드시린지(이하 PFS-S)로 변경되어 투여되었고, 품목허가 신청 용기-마개 시스템은 프리필드시린지임. 회사는 바이알과 PFS-S 차이가 부트리시란의 PK 및 PD에 영향을 미치지 않음을 관찰된 혈장 농도 및 혈장 TTR 감소율, Pop-PK, Pop-PK/PD 공변량 분석을 근거로 제출하였음
  - 바이알과 PFS-S로 투여 후 3시간에서 관찰된 부트리시란 혈장농도는 연구 방문 전반에 걸쳐 유사하였으며, 중앙값 혈장농도는 PFS-S에서 26% 더 높았지만 바이알 범위 내였음(18개월 업데이트 결과는 바이알과 PFS-S간 차이가 11%로 더 줄어들었음)
  - Pop-PK 및 Pop-PK/PD 분석에서 PFS-S 투여는 유의한 공변량이 아닌 것으로 식별되었으며,
    * Pop-PK 분석에서 PFS-S의 Cmax는 9개월에 35%(18개월 17%) 더 높았으나, AUC는 유사한 것으로 예측되었으며, Pop-PK/PD 분석에서 PFS-S는 PD에 영향을 주는 공변량으로 식별되지 않았음 (Pop-PK 및 Pop-PK/PD 분석 참고)
  - 9개월 및 18개월에 바이알과 PFS-S는 베이스라인 대비 유사한 혈청 TTR 감소가 관찰되었음.
  - 바이알 투여와 PFS-S 투여 사이의 안전성 비교 시 대부분의 피험자가 PFS-S로 전환했을 때가 12개월째로, 9개월(바이알 투여)과 18개월(모두 PFS-S 투여)의 주사부위반응 AE를 비교 시 18개월 분석에서 증가하지 않았음. 바이알과 PFS-S 간 투여 차이는 부트리시란의 PK 및 PD, 유효성에는 영향을 미칠것으로 예상되지 않음.

9개월 주사 부위 반응 AE 발생율 : 4.1%(5명)

표 10: 선호 용어별 HLT 주사 부위 반응에 매핑된 이상사례(안전성 모집단)

범주 선호 용어	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)	
	n(%)	e/ER
최소 1 건의 ISR 이 발생한 환자 수 [a]	5 (4.1)	5/3.8
총 투여 수	629	--
ISR 이 발생한 총 투여 수(%)[b]	5 (0.8)	--
ISR 징후 및 증상 [c]	5 (4.1)	5/3.8
주사 부위 타박상	1 (0.8)	1/0.8
주사 부위 홍반	1 (0.8)	1/0.8
주사 부위 통증	1 (0.8)	1/0.8
주사 부위 소양증	1 (0.8)	1/0.8
주사 부위 온감각	1 (0.8)	1/0.8

18개월 주사부위 반응 AE 발생율 : 4.1%(5명)

표 8: 18 개월 치료 기간 동안 선호 용어별 HLT 주사 부위 반응에 매핑된 이상사례(안전성 모집단)

범주 선호 용어	헬리오스-A 부트리시란 (N=122; PY=191.3)	
	n(%)	e/ER
최소 1 건의 ISR 이 발생한 환자 수 [a]	5 (4.1)	5/2.6
총 투여 수	836	--
ISR 이 발생한 총 투여 수(%)[b]	5 (0.6)	--
ISR 징후 및 증상 [c]	5 (4.1)	5/3.8
주사 부위 타박상	1 (0.8)	1/0.5
주사 부위 홍반	1 (0.8)	1/0.5
주사 부위 통증	1 (0.8)	1/0.5
주사 부위 소양증	1 (0.8)	1/0.5
주사 부위 온감각	1 (0.8)	1/0.5

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 1상 1건, 3상 1건에서 PK, pop-PK 및 PK/PD 분석 수행함.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험 : Study 001 (ALN-TTRSC-001), UK							
1상, ALN-TTRSC02-001 (Data cutoff: 2018년2월 13일)	건강한 성인을 대상으로 부트리시란의 안전성, 내약성, 약력학(PD) 및 약동학(PK)을 평가하기 위한 1상, 무작위 배정, 단일 눈가림, 위약 대조, 단회 상승 용량 임상시험	무작위배정 단일눈가림 단회투여	**건강한 성인 80명** (일본계 피험자 16명 포함) -부트리시란 60명 -위약 20명 18-65세	·단회상승용량: -5개 코호트 (25, 50, 100, 200, 300mg) -3개 코호트 (5, 25, 50mg) -2개 코호트 (25, 50mg): 일본인 피험자로 구성 ·8명/코호트 (부트리시란 6명: 위약 2명) ·SC 투여 -선호 부위 : 복부 -선택적 추가 부위 : 상완, 허벅지 ·시험약(주사용수로 제조): 2mL 바이알에서 0.5mL을 시린지로 투여 ·위약(0.9% NaCl)	단회	**<약동학>** ·혈장 및 소변에서 부트리시란 농도 및 PK 파라미터 **<약력학>** ·혈청 TTR 및 비타민 A 평가 **<안전성>** ·이상반응, 활력징후, ECG, 실험실 검사, 신체검사	80명 등록: 위약 20명, 시험약 48명 완료(동의 철회 7명, 추적관찰 실패 5명) **<약동학>** ·5~300mg에서 혈중 농도는 용량에 비례하여 증가함 ·tmax 3~5h, t1/2 4~7.5h ·Cmax 도달 후 24~48h이내 빠르게 감소함 ·24h동안 소변으로 제거된 미변화체 분획(Fe0-24) 15.4~25.4% **<약력학>** ·혈청 TTR 단백질 및 비타민 A는 5~300mg에서 용량 의존적으로 감소했음 ·25~300mg 용량에서 기준선 대비 평균 최대 TTR 감소는 82.9~97.1%였으며, ≥ 25mg에서 90일간 ≥75.0% TTR 감소를 유지했음 **<안전성>** ·300mg 용량까지 내약성이 우수했음 (평균 추적관찰기간) - 부트리시란 투여군: 277일 - 위약군 96일 (AE) - 부트리시란 투여군: 76.7% - 위약군: 50.0% (≥ 10% AE) -부트리시란 투여군: 비인두염 51.7%(31/60명), 두통 16.7%(10/60명) -위약군: 비인두염 30.6%(6/20명) (ADR) 부트리시란 투여군 10%(6/60명)) -주사부위 6.7%(4/60명, 5건) : 통증 3건, 홍반 1건, 타박상 1건 -기타 ADR: 기침, 피로, 구역, 소양증 ·대부분 AE는 경증이었음
임상약리시험 : 헬리오스-A (ALN-TTRSC02-002)							
3상, ALN-TTRSC02-002 진행중, (18개월 일차 분석 완료, Data	다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증이 있는 성인 환자를 대상으로 부트리시란의 유효성, 안전성, PK 및 PD를 평가하기 위해	무작위배정 공개라벨	다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 환자 164명 -부트리시	·부트리시란(완충액에 제조): 25mg, SC 투여, q3M -2mL 바이알에서 0.5mL을 시린지로 투여 -PFS-S로 0.5mL 투여	최대 78개월	**<탐색적 PK 및 PD>** ·부트리시란 및 파티시란 혈장 농도 ·혈청 TTR 및 비타민 A 농도	164명 등록 : 164명 분석 <PK> -투여 후 1일 평균 Cmax: 0.11ug/mL, 평균 AUC0-24: 0.79ug·h/mL tmax: 2~6.6시간 반복 투여 후 축적은 없었음

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
cutoff: 2021년8월 26일)	설계된 다국가 3상, 무작위 배정, 공개라벨 임상시험		란 122명 -파티시란 42명 18-65세	·파트리시란(비교 대조군): 0.3mg/kg, IV 투여, q3W			**<PD>** -18개월까지 중앙값 항정상태 저점 TTR 백분율 감소는 부트리시란 86.2%, 파티시란 78.2%였음 -18개월에 부트리시란군의 비타민 A 감소율 중앙값은 베이스라인 대비 69.3%였음 **<안전성>** -부트리시란 투여군에서 흔하게 보고되었으며(AE 〉5%) 위약군 대비 〉3% AE : 사지통증(14.8%), 관절통(10.7%), 호흡곤란(6.6%), 비타민 A 감소 (6.6%), 혈중 ALP 증가(9.0%) -부트리시란군에서 ≥2% ADR : 비타민A감소(6.6%), 주사부위 통증(4.1%), 안구 건조(2.5%)

• **PK, PD 및 ADA 샘플링 전략**

부트리시란 PK 및 PD는 부트리시란 혈장 농도 및 PD 생체표지자(혈청 TTR 및 혈청 비타민 A)를 측정하여 평가

- 시험 001(1상) : 부트리시란의 혈장 PK 및 소변 배설 프로파일을 특징지음.
- 헬리오스-A : 반복 투여에 대한 PK 및 항정 상태 PK 노출 파라미터를 평가하기 위해 희소 샘플링을 사용. 시험 001 데이타에서 tmax가 3~5시간으로 확인되어 헬리오스-A의 혈장 Cmax를 확보하기 위해 투여 후 3시간 및 6시간 샘플을 수집했음

Table 3: Vutrisiran PK, PD, and ADA Sampling Strategy

Study	Population	Vutrisiran PK Sampling Schedule	TTR Sampling Schedule	Vitamin A Sampling Schedule	ADA Sampling Schedule[a]
Study 001	Healthy adult subjects, N=80 (60 vutrisiran; 20 placebo)	**Plasma**: Predose and 10 minutes, 30 minutes, and 1,2,4,6,8, 12, 24 and 48 h postdose **Urine**: Predose and 6, 12, and 24 h postdose, and Days 3, 8, 15, 22, 29, 43, 57, and 90; pooled urine: 0-6, 6-12, and 12-24 h	Baseline and Days 1, 3, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 90, 118, 146, 174, 202, 230, 258, 286 and 314	Screening, Baseline, and Days 1,3,8,15,22, 29, 43, 57, 90, 118, 146, 174, 202, 230, 258, 286 and 314	Days -1, 29, and 90
HELIOS-A	hATTR amyloidosis patients with polyneuropathy, N=164 (122 vutrisiran; 42 patisiran)	**Plasma**: Days 1 and 253: Predose and 3, 6, and 24 h postdose Days 85, 169, 337, 421, and 505: predose and 3 hours postdose	Baseline, Weeks 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, Month 9, Weeks 48, 54, 60, 66, 72, 78, and Month 18[b]	Baseline, Weeks 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, Month 9, Weeks 48, 54, 60, 66, 72, 78, and Month 18[b]	Day 1, Weeks 3, 12, 24, 36, 48, 72, and Month 18

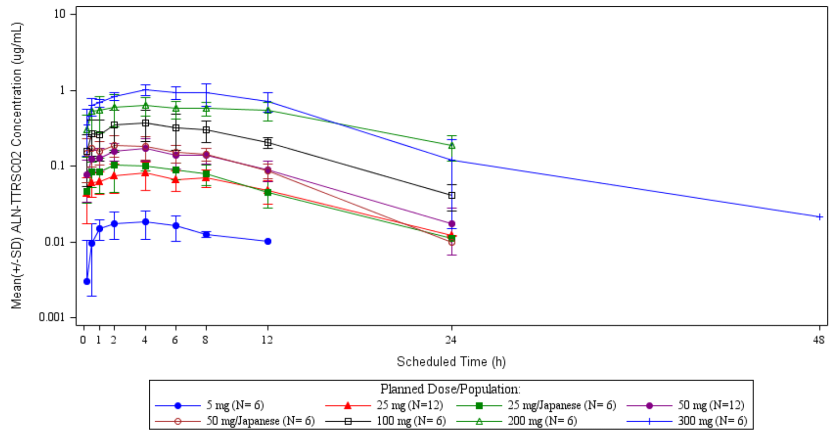
6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

부트리시란의 PK는 60명의 건강한 피험자를 대상으로 한 시험 001과 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 환자 122명을 대상으로 한 헬리오스-A 시험에서 평가됨

• (시험 001)

- 건강한 피험자에 5~300mg 부트리시란 단회 SC 투여 후, tmax의 중앙값은 3~5시간, 평균 t1/2는 4~7.5시간이었음. Cmax에 도달한 후, 부트리시란 농도는 24~48시간 이내에 LLOQ로 빠르게 감소했음(그림 5). 25mg 부트리시란(N=18)을 투여받은 모든 환자의 겉보기 분포 용적(Vz/F) 중앙값(범위)은 181L(70.9~190L), $t_{½}$는 5.23시간(2.24~6.36시간), CL/F는 21.4L/h(19.8~30.0L/h)이었음

그림 5: 시험 001: 반대수 척도에 대한 용량별 평균(±SD) 혈장 부트리시란 농도-시간 프로파일(PK 분석군)



(시험 001에서 혈장 PK)

Table 7 Summary of Plasma PK Parameters for ALN-TTRSC02 by Dose Level – PK Analysis Set

PK Parameter (Unit)	Statistic	5 mg	25 mg	25 mg*	25 mg All	50 mg	50 mg*	50 mg All	100 mg	200 mg	300 mg
C_{max} (µg/mL)	n	6	12	6	18	12	6	18	6	6	6
	Mean (SD)	0.0196 (0.00713)	0.0875 (0.0312)	0.120 (0.0488)	0.0984 (0.0398)	0.178 (0.0517)	0.218 (0.0690)	0.191 (0.0591)	0.396 (0.188)	0.727 (0.190)	1.09 (0.218)
T_{max} (h)	n	6	12	6	18	12	6	18	6	6	6
	Median (min, max)	4.00 (2.00, 8.00)	4.01 (0.17, 12.0)	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (0.17, 12.0)	4.00 (0.50, 12.0)	3.00 (0.50, 4.02)	4.00 (0.50, 12.0)	5.00 (2.00, 12.0)	4.03 (2.00, 12.0)	5.00 (2.00, 8.17)
T_{last} (h)	n	6	12	6	18	12	6	18	6	6	6
	Median (min, max)	8.03 (8.00, 12.0)	12.0 (12.0, 24.0)	12.0 (12.0, 24.0)	12.0 (12.0, 24.0)	12.0 (12.0, 24.0)	12.0 (12.0, 24.0)	12.0 (12.0, 24.0)	24.0 (12.0, 24.1)	24.0 (24.0, 24.1)	24.0 (24.0, 48.0)
λz (1/h)	n	NC	2	2	4	5	1	6	2	2	4
	Mean (SD)	NC (NC)	0.14 (NC)	0.21 (NC)	0.17 (0.09)	0.18 (0.06)	0.15 (NC)	0.17 (0.05)	0.12 (NC)	0.09 (NC)	0.14 (0.04)
	Median (min, max)	NC (NC, NC)	NC (0.11, 0.17)	NC (0.11, 0.31)	0.14 (0.11, 0.31)	0.16 (0.13, 0.28)	NC (0.15, 0.15)	0.16 (0.13, 0.28)	NC (0.10, 0.13)	NC (0.08, 0.10)	0.14 (0.09, 0.18)
$t_{1/2}$ (h)	n	NC	2	2	4	5	1	6	2	2	4
	Mean (SD)	NC (NC)	5.23 (NC)	4.30 (NC)	4.76 (1.98)	4.15 (1.05)	4.61 (NC)	4.23 (0.96)	6.04 (NC)	7.53 (NC)	5.53 (1.77)
	Median (min, max)	NC (NC, NC)	NC (4.15, 6.32)	NC (2.24, 6.36)	5.23 (2.24, 6.36)	4.32 (2.50, 5.36)	NC (4.61, 4.61)	4.43 (2.50, 5.36)	NC (5.16, 6.93)	NC (6.66, 8.40)	5.40 (3.94, 7.38)
AUC_{0-24} (h·µg/mL)	n	NC	2	1	3	4	1	5	4	6	6
	Mean (SD)	NC (NC)	0.971 (NC)	1.16 (NC)	1.03 (0.165)	1.94 (0.235)	1.55 (NC)	1.86 (0.268)	4.13 (0.988)	11.3 (2.38)	15.2 (2.50)
AUC_{0-last} (h·µg/mL)	n	6	12	6	18	12	6	18	6	6	6
	Mean (SD)	0.131 (0.0379)	0.854 (0.217)	1.04 (0.148)	0.916 (0.212)	1.85 (0.296)	1.86 (0.247)	1.85 (0.273)	4.48 (0.937)	11.3 (2.38)	15.9 (2.87)
AUC_{0-inf} (h·µg/mL)	n	NC	2	2	4	5	1	6	2	2	4
	Mean (SD)	NC (NC)	1.02 (NC)	1.20 (NC)	1.11 (0.190)	2.18 (0.385)	1.61 (NC)	2.09 (0.414)	5.20 (NC)	12.7 (NC)	15.5 (2.48)
CL/F (L/h)	n	NC	2	2	4	5	1	6	2	2	4
	Mean (SD)	NC (NC)	25.4 (NC)	20.9 (NC)	23.2 (4.64)	23.5 (3.93)	31.0 (NC)	24.8 (4.67)	19.3 (NC)	17.8 (NC)	19.8 (2.86)
	Median (min, max)	NC (NC, NC)	NC (20.8, 30.0)	NC (19.8, 22.0)	21.4 (19.8, 30.0)	23.2 (18.1, 28.6)	NC (31.0, 31.0)	24.4 (18.1, 31.0)	NC (18.0, 20.7)	NC (11.8, 23.8)	20.6 (15.8, 22.2)
Vz/F (L)	n	NC	2	2	4	5	1	6	2	2	4
	Mean (SD)	NC (NC)	185 (NC)	126 (NC)	155 (56.6)	144 (54.4)	207 (NC)	154 (55.1)	170 (NC)	186 (NC)	155 (45.9)
	Median (min, max)	NC (NC, NC)	NC (179, 190)	NC (70.9, 182)	181 (70.9, 190)	152 (79.9, 221)	NC (207, 207)	156 (79.9, 221)	NC (134, 207)	NC (144, 228)	145 (116, 215)

* Denoted cohorts with subjects of Japanese descent. When n was smaller than 3, only n, mean, minimum, maximum statistics were presented. CV = coefficient of variation;

- 5~300mg 용량 범위에서 24시간 동안 소변으로 제거된 미변화체 약물의 평균 비율(Fe0-24)은 15.4~25.4%였으며 부트리시란의 평균 CLR 범위는 4.45~5.74L/h 였음(표 5). 이러한 데이터는 신장 청소율이 부트리시란 제거의 주요 경로가 아니라는 것을 나타냄. 따라서, 신장 기능의 변화는 부트리시란의 PK 또는 PD에 의미있는 영향을 미칠 것으로 기대되지 않음

(시험 001에서 소변 PK)

Table 11 Summary of Urine Pharmacokinetic Parameters by Dose Level – PK Analysis Set

PK Parameter (Unit)	Statistic	5 mg	25 mg	25 mg*	25 mg All	50 mg	50 mg*	50 mg All	100 mg	200 mg	300 mg
$fe_{(0\text{-}24h)}$ (%)	n	6	12	6	18	12	6	18	6	6	6
	Mean (SD)	15.4 (3.34)	19.4 (6.15)	20.3 (6.23)	19.7 (6.01)	20.1 (4.83)	22.4 (11.1)	20.9 (7.24)	23.2 (4.30)	25.0 (9.92)	25.4 (5.43)
	Median (min, max)	16.9 (10.4, 18.6)	18.3 (10.4, 30.1)	22.3 (8.58, 25.6)	19.9 (8.58, 30.1)	20.7 (12.2, 26.7)	19.1 (13.2, 43.5)	20.7 (12.2, 43.5)	23.8 (17.2, 27.6)	28.1 (7.97, 35.3)	25.5 (18.5, 31.7)
CL_R (L/h)	n	NC	2	1	3	4	1	5	4	6	6
	Mean (SD)	NC (NC)	5.34 (NC)	4.51 (NC)	5.06 (0.62)	5.24 (1.81)	5.41 (NC)	5.27 (1.57)	5.74 (1.13)	4.45 (1.78)	5.01 (0.62)
	Median (min, max)	NC (NC, NC)	NC (4.96, 5.73)	NC (4.51, 4.51)	4.96 (4.51, 5.73)	5.34 (2.93, 7.33)	NC (5.41, 5.41)	5.41 (2.93, 7.33)	6.03 (4.12, 6.75)	4.63 (2.11, 6.42)	4.88 (4.27, 5.75)

- 용량 비례성 : 5~300mg 용량 범위에서 부트리시란 Cmax는 용량에 비례적으로 증가하고, AUCinf 및 AUClast는 용량 비례 증가보다 약간 높았음

Table 8 Power Model Analysis of Dose Proportionality – PK Analysis Set

PK Parameter (Unit)	Dose Proportionality		
	n	Slope Estimate (SE)	90% CI
C_{max} (µg/mL)	60	0.99 (0.039)	(0.92, 1.05)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h·µg/mL)	60	1.18 (0.025)	(1.14, 1.22)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·µg/mL)	18	1.10 (0.054)	(1.01, 1.20)

The power model for dose proportionality was fitted by regressing the ln-transformed PK parameter on ln-transformed dose with ln-transformed dose as a covariate. CI = confidence interval; SE = standard error.
Source: Post-text Table 14.2.4.1

*용량 비례성은 ln(PK)= $\alpha + \beta$*ln(dose) 검정 모델로 설명됨. 용량 비례서은 비례성 상수(β)의 90% CI에 1이 포함되었는 여부를 근거로 함

- Cmax, AUClast 및 AUCinf에 대한 추정 β와 관련 90% CI는 각각 0.99(0.92, 1.05), 1.18(1.14, 1.22), 1.10(1.01, 1.20)으로 Cmax는 용량에 비례해서 증가, AUClast 및 AUCinf는 용량 비례 증가보다 약간 더 높음

• (헬리오스-A)

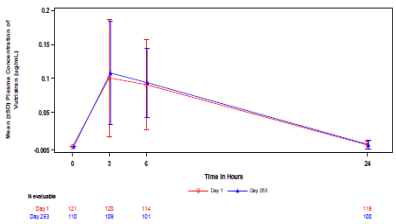
- SC 투여 후, 부트리시란은 개별 tmax의 범위는 2~6.6시간으로 빠르게 흡수되었음(표 7). 부트리시란의 혈장 PK 프로파일, Cmax, AUC0-24는 1일차와 항정 상태(253일)에서 유사했는데, 이는 25mg q3M 투여 후 혈장의 부트리시란 축적이 없다는 것을 나타냄

표 7: 헬리오스-A: 제 1 일 및 제 253 일의 부트리시란에 대한 혈장 약동학 매개변수 요약(PK 모집단)

매개변수	통계	제 1 일 (최초 투여 25mg)	제 253 일 (25mg q3M 투여 후)
C_{max}(µg/mL)	N	120	108
	평균(SD)	0.11 (0.09)	0.12 (0.07)
	중앙값(min, max)	0.09 (0.0, 0.6)	0.09 (0.0, 0.4)
	CV(%)	82.2	64.3
t_{max} (h)	N	120	108
	중앙값(min, max)	3.12 (2.0, 6.6)	3.00 (2.0, 6.5)
$AUC_{0\text{-}24}$(h·µg/mL)	N	20	19
	평균(SD)	0.79 (0.31)	0.80 (0.28)
	중앙값(min, max)	0.73 (0.4, 1.4)	0.78 (0.4, 1.5)
	CV(%)	38.9	35.0
C_{max} R_{AC}[a]	평균(SD)	-	1.15 (0.52)
	CV(%)	-	45.3
$AUC_{0\text{-}24}$ R_{AC}[b]	평균(SD)	-	0.99 (0.21)
	CV(%)	-	21.7

(시간 경과에 따른 부트리시란 혈장 농도)

그림 11: 헬리오스-A: 시간 경과에 따른 부트리시란 혈장 농도(PK 모집단)



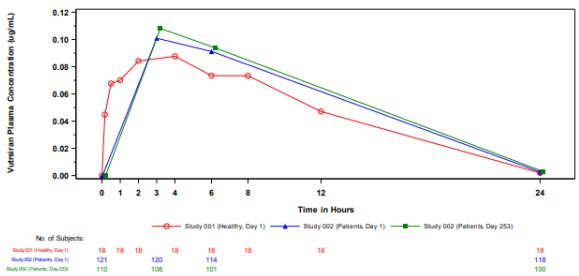
<제 1일, 제 253일, 제 505일 부트리시란 투여 후 3시간에 혈장 농도(ug/mL)>

- 각 시점의 농도는 유사했으며 축적의 증거가 없다는 것을 나타냄 (18개월 업데이트 결과)

표 2: 헬리오스-A: 제 1 일, 제 253 일, 제 505 일 부트리시란 투여 3 시간 후 혈장 농도(µg/mL)(PK 모집단)

통계	제 1 일 (1 차 투여 후)	제 253 일 (제 9 월)	제 505 일 (제 18 월)
n	121	112	115
평균(SD)	0.1010 (0.0860)	0.1068 (0.0752)	0.1113 (0.0817)
중앙값(min, max)	0.0762 (0.000, 0.606)	0.0833 (0.000, 0.427)	0.0923 (0.000, 0.409)
CV(%)	85.2	70.4	73.5

• **사람에서 부트리시란의 약동학(PK) 특성**

흡수	건강한 피험자(시험 001)와 hATTR 아밀로이드증 환자에서 부트리시란 PK 프로파일과 노출은 비슷했음(그림 15). 헬리오스-A 시험에서 25mg, q3M으로 SC 투여 후, 제 253일에 부트리시란은 tmax 3.0(2~6.5)시간으로 빠르게 흡수되며, Cmax 및 AUC0-24의 평균(%CV)는 각각 0.12ug/mL(64.3%), 0.80 h·ug/mL(35.0%)였음. 25mg q3M 투여 후 혈장의 부트리시란 축적은 없었다. **그림 15: 시험 001 및 헬리오스-A: 건강한 피험자를 대상으로 부트리시란(25mg) 단회 투여 후 및 hATTR 아밀로이드증 환자를 대상으로 1 차 및 3 차 투여(25mg q3M) 후 부트리시란의 평균 혈장-농도 시간 프로파일** 
용량 비례성	시험 001에서 5~300mg 용량범위에서 단회 피하 투여 후 부트리시란 Cmax는 용량 비례적이었으나, AUCinf 및 AUClast는 5~300mg 용량 범위에서 용량 비례보다 약간 높았다.
분포	부트리시란은 25mg, q3M으로 SC 투여했을 때 사람에서 관찰된 농도(Cmax 약 0.1ug/mL) 범위에 걸쳐 혈장 단백질에 80% 이상 결합되어 있다. 혈장 단백질 결합은 농도 의존적이며 부트리시란 농도 증가와 함께 감소했다(0.5ug/mL에서 77.9%, 50ug/mL에서 19.0%) 랫트 방사능 라벨 ADME 시험에서, 최고 농도의 방사능은 SC 투여 부위, 간, 림프절 및 신장에서 회수됐다. 랫트를 대상으로 단회 SC 투여 후 확보한 분포 데이터에 따르면 간(약리학 표적 기관)은 일차 분포 부위이며 신장이 그 다음이었고 비슷한 약리학 용량(0.3mg/kg)에서 신장보다 간 노출이 100배 더 높았다. 헬리오스-A시험에서 사람의 부트리시란 겉보기 중앙 구획 분포 용적(Vd/F)에 대한 모집단 추정값은 10.18L(RSE=5.71%)였다.
대사	사람에서 주요한 순환 대사체가 없었다. 간세포 내에서, 부트리시란은 주로 엑소- 및 엔도뉴클레아제에 의해 간에서 다양한 크기의 짧은 뉴클레오티드 조각으로 대사된다. 시험관 내 시험에 따르면 부트리시란은 CYP 효소의 기질이 아니다.
배설	시험 001에서 25mg 단회 피하 투여 시 t1/2와 CL/F의 중앙값(범위)는 각각 5.23 시간(2.24~6.36 시간)과 21.4L(19.8~30.0L)였다. 5~300mg 용량 범위에서 소변으로 배출되는 미변화체의 평균 비율(Fe0-24)은 15.4%~25.4% 범위였으며 평균 신장 청소율 (CLR)은 4.45~5.74L/h 였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- **목적** : 건강한 피험자 및 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 환자를 대상으로 단회 및 반복 SC 투여 후 혈장 농도-시간 프로파일을 설명하기 위해 Pop-PK를 수행

- **데이터세트** : 시험 001(ALN-TTRSC02-001, 60명) 및 헬리오스-A(ALN-TTRSC02-002, 122명)의 피험자 182명의 PK 데이터를 사용하여 Pop-PK 모델을 개발하였음

<PK 데이터세트에 포함된 182명 피험자의 베이스라인 인구학적 정보>

공변량	시험 001 (N=60)	헬리오스-A (N=122)	전체 (N=182)
연속형, 중앙값 (최소, 최대)			
연령 (년)	28.0 (19.0, 43.0)	60 (26.0, 85.0)	48.0 (19.0, 85.0)
체중 (kg)	69.2 (44.6, 102)	69.0 (37.6, 130)	69.0 (37.6, 130)
BSA (m2)	1.80 (1.39, 2.35)	1.79 (1.24, 2.43)	1.79 (1.24, 2.43)
eGFR (mL/min/1.73m2)	93.0 (66.4, 149)	98.0 (34.0, 241)	96.1 (34.0, 241)
범주형			
성별, n(%) 여성 남성	 33 (55.0) 27 (45.0)	 43 (35.2) 79 (64.8)	 76 (41.8) 106 (58.2)
인종, n(%) 백인 흑인 또는 아프리카계 미국인 아시아인 다중/기타	 30 (50.0) 8 (13.3) 19 (31.7) 3 (5.0)	 86 (70.5) 4 (3.3) 21 (17.2) 11 (9.0)	 116 (63.7) 12 (6.6) 40 (22.0) 14 (7.7)
민족, n(%) 히스패닉계 또는 라틴계 히스패닉계 또는 라틴계 아님	 0 60 (100)	 12 (9.8) 110 (90.2)	 12 (6.6) 170 (93.4)
신기능, n(%) 정상 경증 손상 중등도 손상	 35 (58.3) 25 (41.7) 0	 78 (63.9) 34 (27.9) 10 (8.2)	 113 (62.1) 59 (32.4) 10 (5.5)
간기능, n(%) 정상 경증 손상	 60 (100) 0	 114 (93.4) 8 (6.6)	 174 (95.6) 8 (4.4)
연령 범주, n(%) 〈 65 세 ≥ 65 세	 60 (100) 0	 76 (62.3) 46 (37.7)	 136 (74.7) 46 (25.3)
체중 범주, n(%) 〈 70kg ≥ 70kg	 33 (55.0) 27 (45.0)	 65 (53.3) 57 (46.7)	 98 (53.8) 84 (46.2)
ADAa, n(%) 결여(음성) 존재(양성)b	 58 (96.7) 2 (3.33)	 118 (96.7) 4 (3.3)	 176 (96.7) 6 (3.3)
a ADA는 베이스라인 특징이 아니지만 모델에서 공변량으로써 평가됐다. b 시험에서 1번 이상 양성 ADA 측정을 받은 피험자.			

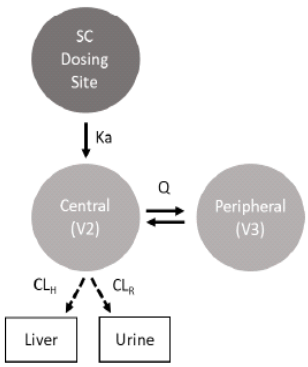
- **방법** : NONMEN 버전 7.4.1을 사용하여 비선형 혼합 효과 PK 모델링을 수행했음. 기본 구조 모델은 부트리시란 PK 프로필을 설명하기 위해 처음 개발되었음. 공변량 모델링은 전체 공변량 모델 접근방식을 사용하여 수행되었음. 연속 공변량은 검정력 관계로 모델에 포함되었으며, 범주형 공변량은 참조 그룹에 대한 차이로 구현되었음. 최종 모델은 적합도 플롯(goodness-of fit plots, GOF), 개별 예측 PK 프로필(individual-predicted PK profiles), 부트스트랩(bootstrap), 시각적 예측 검사(visual predictived checks, VPC)를 사용하여 평가되었음

- **결과** :

- 부트리시란의 PK는 1차 흡수가 있는 2구획 모델로 설명되었음. 혈장 청소율은 간 청소율과 신장 청소율의 합계였으며, 여기서 신장 청소율은 개별 환자의 신장 기능(eGFR*BSA/1.73)값으로 고정되었음(그림 7.). 알로메트릭 지수(allometric exponents)를 사용하여 청소율 및 분포 용적(중앙 및 말초)에 체중을 추가하였음. 낮은 체중과 PFS-S(프리필드시린지 투여)는 SC 구획에서 더 빠른 흡수속도와 관련이 있었음.

(부트리시란에 대한 PK 모델)

Figure 7: Schematic Representation of Final Plasma PK Model



Abbreviations: CL_H=hepatic uptake clearance; CL_R=renal clearance; Ka=first-order absorption rate constant; PK=pharmacokinetic; Q=inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; SC=subcutaneous; V_2=volume of distribution in central compartment; V_3=volume of distribution in peripheral compartment.

(최종 부트리시란 Pop-PK 모델의 파라미터 추정값)

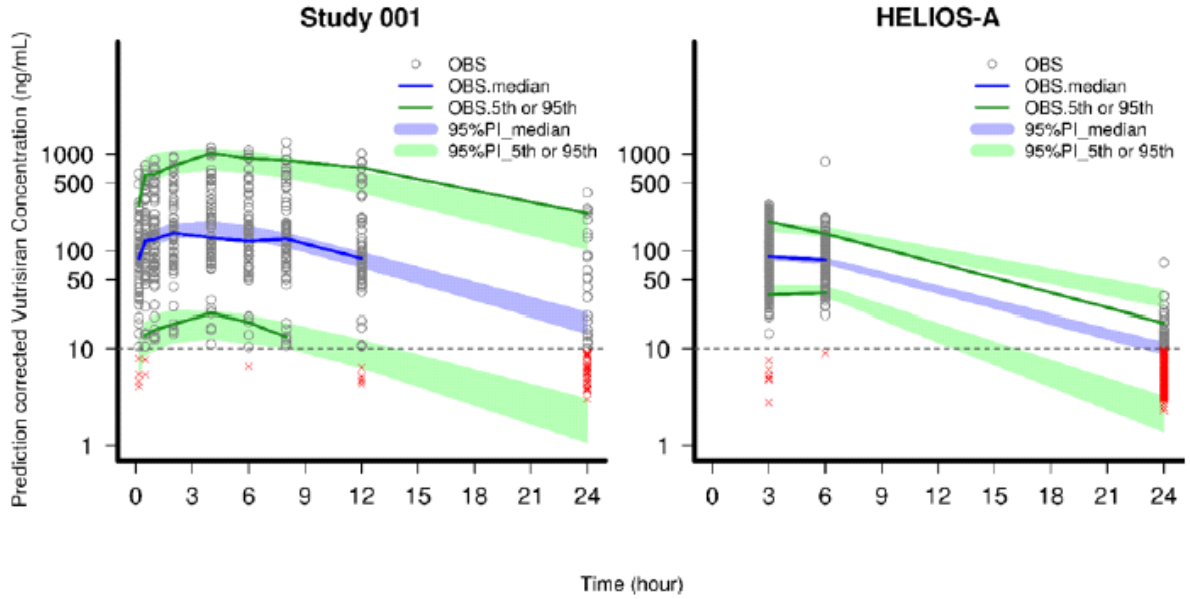
Table 10: Parameter Estimates for the Final Vutrisiran Population PK Model (run44)

PK Parameters	Population Estimates	IIV (%)	RSE (%)	95% CI		Shrinkage (%)
				Lower	Upper	
Ka_{vial} (h^{-1})	$0.1423*(weight/70)^{-1.46}$	39.7	4.37	0.120	0.168	13.9
Ka_{PFS} (h^{-1})	$0.2346*(weight/70)^{-1.46}$		8.24	0.185	0.296	
CL_H (L/h)	$14.59*(weight/70)^{0.75}$	33.5	1.44	13.5	15.8	26.4
CL_R (L/h)	eGFR*BSA/1.73	NA	NA	NA	NA	NA
Q (L/h)	$41.26*(weight/70)^{0.75}$	NA	4.49	29.7	57.0	NA
V_2 (L)	10.07*(weight/70)	NA	5.76	7.74	13.0	NA
V_3 (L)	52.46*(weight/70)	NA	3.67	39.3	69.5	NA
Residual error for healthy subjects (%)	23.8	NA	8.53	19.8	27.8	NA
Residual error for hATTR amyloidosis patients (%)	33.7	NA	6.48	29.4	38.0	NA

- **최종 모델 평가** : 부트리시란에 대한 최종 모델은 적합도(GOF) 및 시각적 예측 검사(VPC)를 포함한 진단 플롯으로 평가되었으며, 전반적으로 PK 모델은 부트리시란의 PK를 적절하게 설명함(그림 10)

(최종 모델 평가 : pc-VPC) 시험별 예측 및 관찰 농도

Figure 10: Prediction-corrected VPC for Final PK Model (run 44) Stratified by Study



Abbreviations: BLQ=below the lower limit of quantitation; LLOQ=lower limit of quantitation; PI=prediction interval; PK=pharmacokinetic; VPC=visual predictive check; OBS=observations.
Notes: Open circles represent the prediction-corrected observed data. Solid green lines are 5th and 95th percentiles of observed data. The solid blue line is the observed median. The shaded areas are 95% PIs of predicted data. Dotted line represents LLOQ of vutrisiran (10 ng/mL). Red crosses indicate postdose samples reported as BLQ.
Source: CDAP ALN-TTRSC02_submission_poppk/Analysis/poppk/r/vpc/pcvpc_blq_study.R

- Pop-PK 분석 결과 (공변량 분석 결과)

· 연령, 건강 상태(건강한 피험자 대 hATTR 아밀로이드증 환자), 성별, 인종, ADA 존재, 히스패닉계 또는 일본계 민족 및 경증 간 손상 등의 공변량 효과는 부트리시란의 PK에 영향을 미치지 않았음

· 중요한 공변량의 영향은 포레스트 플롯을 사용하여 Cmax 및 AUC0 24에 대해 평가되었음.
(그림11, 그림12)

체중

체중이 64kg 미만인 환자는 64~75kg 미만의 환자에 비해 AUC가 25%, Cmax가 51% 더 높은 것으로 예측되었으며, 75kg 이상인 환자는 AUC가 22%, Cmax가 44% 더 낮았음.

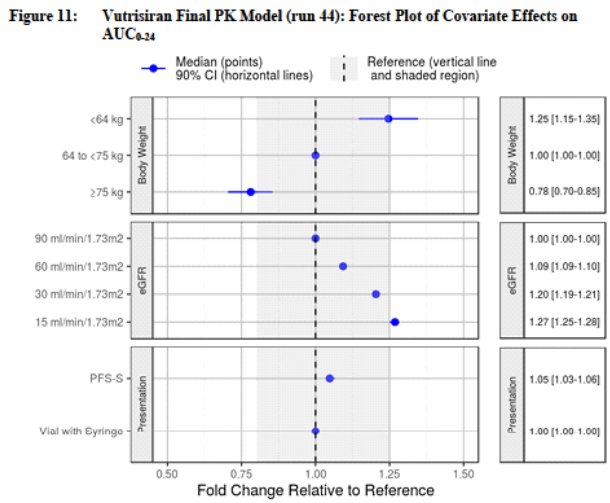
부트리시란 표시 (PFS-S vs 주사기가 포함된 바이알)

부트리시란 표시(PFS S 대 주사기가 포함된 바이알) 측면에서, PFS S 투여는 시린지 포함 바이알 투여에 비해 Cmax가 35% 더 높았지만, AUC0 24에 대한 영향은 없었음.

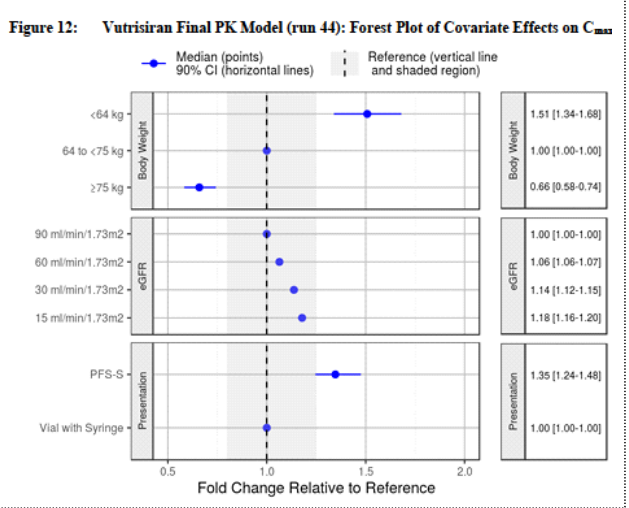
신기능

AUC가 27% 더 높은 것으로 추정되는 중증 신장애 환자를 제외하고 정상, 경증, 중등도 신장애 환자에서 Cmax 및 AUC는 25% 미만으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 시험 001 또는 헬리오스-A에 중증 신장애 환자가 없었기 때문에 이는 중증 신장애에 대한 모델 예측임을 유의해야 함

(AUC에 대한 공변량 효과)



(Cmax에 대한 공변량 효과)



· 체중과 부트리시란 표시(PFS-S vs 시린지 포함 바이알)는 Ka에 대한 유의미한 공변량이었음. 낮은 체중과 PFS-S 투여는 더 빠른 흡수 및 더 높은 Cmax와 관련이 있었음. 그러나 부트리시란 표시가 어느 쪽이든 체중 전반에서 개별 Cmax값의 범위는 중복되었으며, 개별 Cmax 값의 뚜렷한 차이는 없었음. PK 차이는 부트리시란의 PD에 영향을 미치지 않았음 (체중 및 부트리시란의 표시는 hATTR 아밀로이드증 환자의 TTR 감소 또는 임상 유효성에 영향을 미치지 않았음. 'PK/PD 관계'참고)

· 평가된 공변량 중 어느 것도 임상적으로 연관성이 있다고 간주되지 않았음. 따라서 인구학적 정보나 부트리시란 표시(PFS-S vs 시린지 포함 바이알)를 근거로 용량 조정은 권장하지 않음.

· 집단 약동학 분석은 hATTR 아밀로이드증이 있는 환자의 모든 하위군에 25mg q3M의 제안된 투여 방법의 적절성을 뒷받침함

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

1) 혈청 TTR

(시험 001)

- Study 001에서 건강한 피험자를 대상으로 부트리시란 5~300mg 용량에서 단회 SC 투여 시,

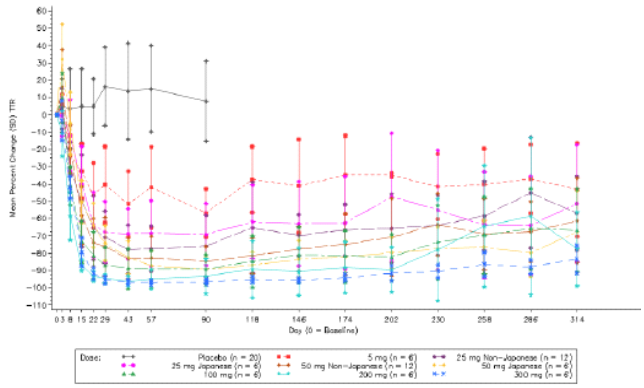
- TTR 감소 크기는 5~100mg에서 용량 의존적으로 증가했으며 200mg 및 300mg의 2개의 최고 용량에서는 정체되었음(그림 7). 최대 감소율 중앙값은 25mg과 50mg(각각 85.3%와 87.8%, 표 6)에서 유사했으며, 100mg(95.3%)에서 더 큰 감소가 관찰되었음. TTR 감소는 2개의 최고 용량인 200mg 및 300mg(각각 97.8 및 97.6%)에서 정체되는 것으로 나타남.

- TTR 감소 기간도 용량 의존적이었음. 모든 부트리시란 용량군에서, TTR 수준의 최저치는 6주에 달성됐으며 약 90일간 유지됨(그림 7). 제90일 후, TTR 수준은 모든 용량군에서 회복되기 시작했음

표 6: 시험 001: TTR 베이스라인 대비 백분율 변화 - 최대 및 제 90 일, 용량 코호트별(PD 분석군)

시점 통계	위약 (N=20)	부트리시란 비일본인 피험자 5mg (N=6)	25mg (N=12)	50mg (N=12)	100mg (N=6)	200mg (N=6)	300mg (N=6)	일본계 피험자 25mg (N=6)	50mg (N=6)	모든 부트리시란 (N=60)
최대 백분율 변화										
평균(SD)	-15.54 (15.23)	-57.09 (13.91)	-82.91 (9.02)	-81.42 (17.77)	-90.74 (8.59)	-96.61 (2.90)	-97.14 (1.24)	-74.93 (15.37)	-89.85 (7.28)	-83.50 (15.73)
중앙값(min, max)	-14.68 (-41.9, 18.7)	-54.49 (-74.7, -39.4)	-85.33 (-93.7, -68.8)	-87.82 (-94.6, -31.5)	-95.33 (-97.6, -78.8)	-97.79 (-98.3, -90.8)	-97.64 (-98.4, -95.0)	-74.92 (-93.0, -52.9)	-92.89 (-94.9, -76.0)	-90.16 (-98.4, -31.5)
베이스라인부터 제 90 일까지 백분율 변화										
평균(SD)	7.75 (23.15)	-56.71 (13.78)	-75.83 (17.75)	-84.69 (8.56)	-89.11 (8.71)	-93.37 (9.92)	-96.69 (1.34)	-69.09 (17.86)	-89.35 (7.51)	-81.48 (16.59)
중앙값(min, max)	8.71 (-37.3, 43.9)	-54.0 (-74.7, -39.4)	-81.75 (-91.8, -40.6)	-84.65 (-94.6, -69.6)	-92.17 (-97.1, -76.7)	-97.34 (-97.8, -73.1)	-97.08 (-98.2, -94.9)	-71.44 (-93.0, -38.8)	-92.09 (-94.7, -75.1)	-87.75 (-98.2, -38.8)

그림 7: 시험 001: 시점 및 용량 코호트별 TTR 베이스라인 대비 평균(±SD) 백분율 변화(약역학 분석군)



(헬리오스-A)

혈청 TTR 감소, 9개월 결과

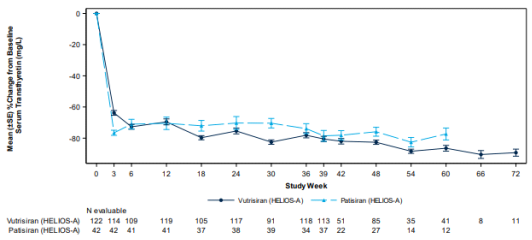
25mg 부트리시란의 PD 효과는 시험 001과 헬리오스-A 에서 비슷했으며 투여 후 90일간 TTR 감소는 베이스라인 대비 비슷한 크기였음(시험 001 중앙값 81.8% vs 헬리오스-A 73.6%). 헬리오스-A에서 반복 q3M 투여 시, 추가 TTR 감소를 달성했으며 항정 상태 피크 및 저점 TTR 감소의 중앙값은 각각 86.5 및 84.8%였으며 시간 평균(제 6월~제 9월) TTR 감소는 83.6%였음

(헬리오스-A : 9개월)

표 8: 헬리오스-A: 부트리시란 25mg q3M 또는 파티시란 0.3mg/kg q3w 사용 시 베이스라인 대비 항정 상태 저점, 피크 및 시간 평균 TTR 백분율 감소에 대한 요약(mITT 모집단)

매개변수	통계	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)	파티시란 (N=42)
저점 TTR % 감소 [a]	n	118	34
	평균(SD)	78.13 (18.20)	73.90 (18.65)
	중앙값(min, max)	84.75 (-17.7, 98.0)	79.67 (19.0, 94.4)
피크 TTR % 감소 [b]	n	91	37
	평균(SD)	82.53 (13.52)	78.51 (21.06)
	중앙값(min, max)	86.47 (25.5, 98.1)	86.47 (12.0, 95.5)
시간 평균 TTR % 감소 [c]	n	120	40
	평균(SD)	78.69 (17.18)	73.08 (19.04)
	중앙값(min, max)	83.55 (-16.2, 98.1)	80.14 (21.3, 92.7)

그림 12: 헬리오스-A: 시험 기간 동안 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 평균(±SE) TTR 백분율 변화(mITT 모집단)



혈청 TTR 감소, 18개월 결과

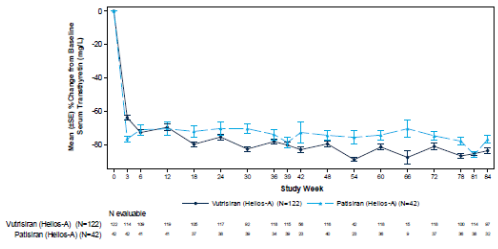
베이스라인에서 부트리시란군과 파티시란군의 중앙값 TTR 수준은 203mg/L에서 유사했음. 부트리시란은 효과가 빠르게 시작됐으며(그림 1), 베이스라인에서 중앙값 64.2% TTR 감소가 제3주에, 74.2%가 제6주에 관찰되었음. 추가 TTR 저하는 반복적인 q3M 투여로 관찰됐으며, 중앙값 항정 상태 피크, 저점 및 평균 백분율 TTR 감소가 각각 91.6%, 86.2%, 86.9%로 이어졌음. 이 값들은 파티시란군의 중앙값 항정 상태 피크, 저점 및 평균 백분율 TTR 감소 값인 88.3%, 78.2%, 81.5%와 비슷했음(표 3). TTR 감소가 부트리시란과 파티시란 간에 비슷하지만, 중앙값 피크 대 저점 변동은 부트리시란군(Δ=5.4%)이 파티시란군(Δ=10.1%)보다 더 낮았음

(헬리오스-A : 18개월 업데이트 결과)

표 3: **헬리오스-A: 부트리시란 25mg q3M 또는 파티시란 0.3mg/kg q3w 사용 시 베이스라인에서 안정 상태 저점, 피크 및 시간 평균 TTR 백분율 감소에 대한 요약(mITT 모집단)**

매개변수	통계	헬리오스-A	
		부트리시란 (N=122)	파티시란 (N=42)
저점 TTR % 감소 [a]	n	118	37
	평균(SD)	81.02 (21.03)	74.70 (14.65)
	중앙값(min, max)	86.19 (-55.1, 98.3)	78.24 (26.7, 94.9)
피크 TTR % 감소 [b]	n	15	38
	평균(SD)	87.61 (15.75)	85.96 (10.00)
	중앙값(min, max)	91.57 (34.7, 97.9)	88.29 (46.7, 98.6)
안정 상태의 평균 TTR 감소 [c]	n	119	38
	평균(SD)	81.37 (18.84)	79.68 (11.71)
	중앙값(min, max)	86.88 (-29.0, 98.1)	81.51 (37.2, 94.2)

그림 1: **헬리오스-A: 18 개월 치료 기간 동안 시간 경과에 따른 베이스라인에서 평균(±SE) TTR 백분율 변화(mITT 모집단)**



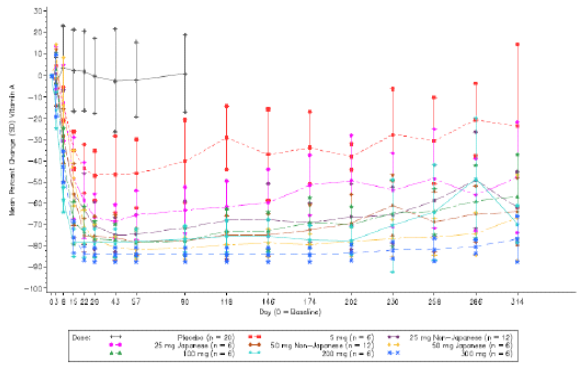
2) 혈청 비타민 A

(시험 001)

TTR은 비타민 A의 운반체 역할을 하며, 이는 부트리시란에 의한 TTR 감소의 2차 효과를 평가하기 위해 측정되었음. 혈청 비타민 A 프로파일은 혈청 TTR 감소 프로파일과 유사하게 용량 의존적으로 감소하였음(그림 8). TTR과 비타민 A 감소 간에 유의미한 상관관계가 관찰되었음 (상관관계 계수=0.9338, p〈0.0001) (그림 9)

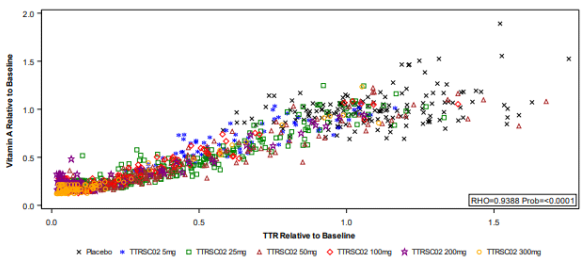
(비타민 A 감소율 변화)

그림 8: **시험 001: 시점 및 용량 코호트별 비타민 A 베이스라인 대비 평균(±SD) 백분율 변화(PD 분석군)**



(TTR 변화와 비타민A 변화간의 상관관계)

그림 9: **시험 001: TTR 변화와 비타민 A 변화 간의 상관관계(mITT 모집단)**



약어: mITT(modified intent-to-treat)=조정된 치료 의향, Rho(correlation coefficient)=상관관계 계수,

(헬리오스-A)

혈청 비타민 A 수준 프로파일은 혈청 TTR 감소 프로파일을 반영함. 투여 후 9개월 및 18개월에 비타민 A 감소율 중앙값은 베이스라인 대비 각각 66.5%, 69.3% 였음

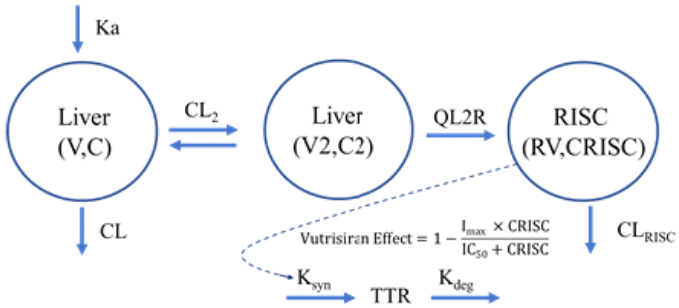
3) PK/PD 관계

- 건강한 피험자와 hATTR 아밀로이드증 환자(n=202)를 대상으로 한 모집단 PK/PD 분석은 예측된 부트리시란 간 농도와 혈청 TTR 감소의 관계를 입증했음

- **(데이터세트)** 시험 001 80명(부트리시란군 60명, 위약 20명), 헬리오스-A 122명(hATTR 아밀로이드증 환자)으로 총 202명이 포함됨

- **(혈청 TTR에 대한 PK/PD 모델)** 혈청 TTR에 대한 간 내 부트리시란의 상대적으로 크기가 조정된(allometrically scaled) 농도 효과는 중간 RICS(RAN-induced silencing complex, RNA 유도 사일런싱 복합체) 효과 구획을 통해 억제 기능으로써 모델링됨

Figure 21: Schematic of Population PK/PD Models for TTR



Abbreviations: C=vutrisiran concentration in central liver compartment; C2=vutrisiran concentration in peripheral liver compartment; CL=clearance from central liver compartment; CL2=intercompartmental clearance between central and peripheral liver compartments; CL_{RISC}=clearance from RISC compartment; C_{RISC}=vutrisiran concentration in RISC compartment; IC_{50}=concentration producing 50% of the maximal inhibitory effect; I_{max}=maximum inhibitory response (Ksyn); ka=uptake rate constant to liver; Kdeg=degradation rate of TTR protein; Ksyn=synthesis rate of TTR protein; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; QL2R=rate of uptake into RISC compartment; RISC=RNA-induced silencing complex; RV=volume of RISC compartment; V=volume of central liver compartment; V2=volume of peripheral liver compartment; TTR=transthyretin
Source: ALN-TTRSC02 Population PK/PD Report Figure 9

- **(결과)**

· 최종 PK/PD 모델은 낮은 조건수로 수렴되었으며, 파라미터는 합리적인 정밀도 및 허용 가능한 임의 효과 수축(<32%)으로 추정됨. 베이스라인 TTR은 시험 001 및 헬리오스-A에 대해 각각 316.3μg/mL 및 172.0μg/mL로 추정됨(IIV: 15.7%). RISC-loaded 부트리시란의 최대억제효과의 50%를 생성하는 모델추정 농도는 0.22ng/g이었음.

(최종 부트리시란 Pop-PK/PD 모델의 파라미터 추정값)

Table 15: Parameter Estimates of Final PK/PD Model for TTR

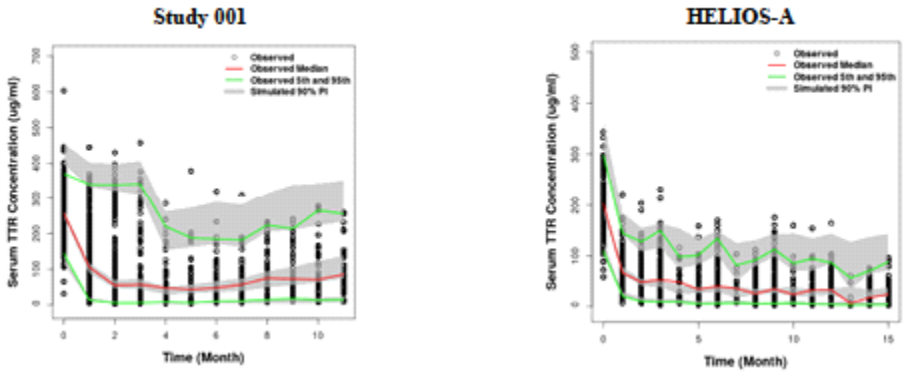
PK/PD Parameters	Estimate	RSE	IIV (RSE)	Lower 95% CI	Upper 95% CI
ka (h^{-1})	0.15 (fixed)	NA			
CL (g/h)	4.9 (fixed)				
CL2 (g/h)	6.1 (fixed)				
V (g)	2980 (fixed)				
V2 (g)	3871 (fixed)				
QL2R (g/h)	0.01 (fixed)				
I_{max}	1 (fixed)				
CL_{RISC} (g/h)	9.8	11.4%	95.8% (8.2%)	7.7	12.0
IC_{50} (ng/g)	0.22	14.9%	87.8% (7.3%)	0.16	0.29

PK/PD Parameters	Estimate	RSE	IIV (RSE)	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Baseline TTR-Study 001 (μg/mL)	316.3	3.1%	15.7% (11.2%)	296.9	335.6
Baseline TTR-HELIOS-A (μg/mL)	172.0	3.5%		160.2	183.7
Turnover (h)	81.0	7.0%	NA	69.8	92.1
Hill coefficient	0.80	2.8%		0.76	0.84
Residual error-Study 001	21.2%	2.4%		20.2%	22.2%
Residual error-HELIOS-A	26.1%	2.3%		24.9%	27.3%
Covariate effects- Baseline TTR					
Female (Study 001)	-0.22	14.9%	NA	-0.29	-0.16
V30M genotype (HELIOS-A)	0.31	21.3%	NA	0.18	0.44
Covariate effects- IC_{50}					
White race	0.84	34.3%	NA	0.28	1.40
Covariate effects- CL_{RISC}					
Female	-0.54	13.8%	NA	-0.69	-0.40
OFV	-3201.969				

· **최종 모델 평가** : 최종 모델은 시각적 예측 검사(VPC) 플롯에서 볼 수 있듯이, 건강한 피험자와 hATTR 아밀로이드증 환자 모두에서 혈청 TTR time course와 개인간 변동성을 적절하게 설명함(그림 22)

(최종 모델 평가 : pc-VPC) 시험별 예측 및 관찰 농도

Figure 22: Visual Predictive Check Plots for TTR Concentrations



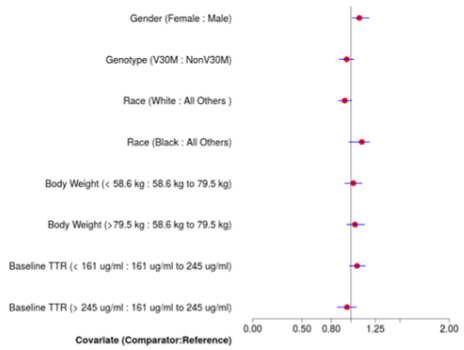
· TTR 감소에 대한 공변량의 영향 평가

PK/PD 모델에서 3가지 유의미한 공변량(성별, 백인, TTR 유전형)을 확인했으나(그림 14, 표14), 모델 시뮬레이션에 따르면 3가지 공변량 모두 베이스라인 대비 TTR 감소율에 유의미한 영향을 미치지 않았음 (그림 15).

· 시뮬레이션 결과는 여성이 남성보다(89% vs 81%), 백인 외 다른 모든 인종이 백인보다(88% vs 82%) TTR 감소율의 중앙값이 조금 더 높았으며, 비 V30M 유전형 환자가 V30M 유전형 환자 보다(85% vs 84%) TTR 감소율의 중앙값이 미미하게 더 높은 것으로 나타났으며 통계적으로 유의미하지만(표 14), TTR 감소의 5번째 백분위수부터 95번째 백분위수 범위가 크게 중복되며 하위군 간에 뚜렷한 구분이 없기 때문에(그림 15) 이 공변량의 TTR 감소율에서 모델 예측 차이는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않음

(제 9개월 TTR 감소(저점)에서 공변량의 영향)

Figure 14: Forest Plot for Covariate Effects on TTR Lowering in Patients With hATTR Amyloidosis at Month 9 (Trough)



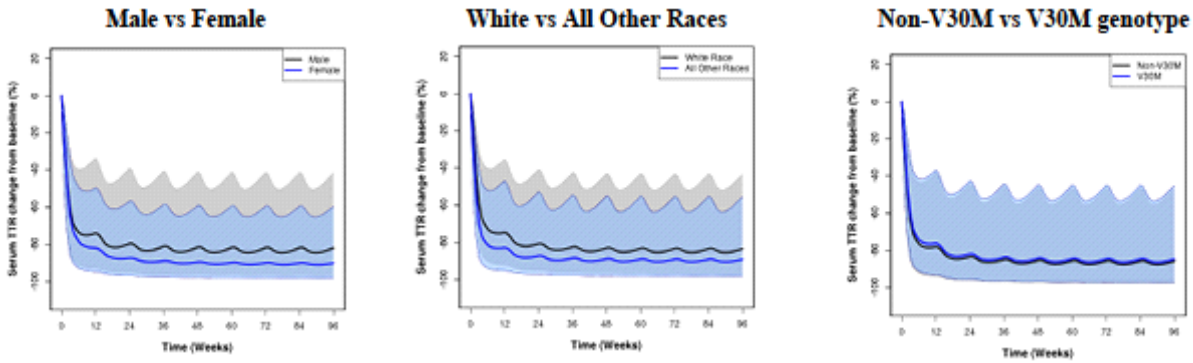
(제 9개월 TTR 혈청 TTR 감소율의 추정)

Table 14: Model-Predicted Effect of Significant Covariates on Percentage of Serum TTR Reduction at Month 9

Covariate		Serum TTR% Change from Baseline		
		Peak	Trough	Average
Sex	Male	-83.4 (-95.9, -48.9)	-81.0 (-95.8, -40.4)	-82.1 (-95.7, -45.4)
	Female	-89.4 (-97.2, -63.9)	-88.9 (-97.3, -58.6)	-88.8 (-97.1, -61.5)
Race	White	-84.1 (-95.8, -50.4)	-82.4 (-95.9, -42.2)	-83.0 (-95.6, -47.0)
	All other races	-89.6 (-97.5, -62.4)	-88.4 (-97.5, -54.5)	-88.8 (-97.3, -59.1)
V30M genotype	Non-V30M	-86.5 (-96.8, -53.9)	-84.9 (-96.8, -45.5)	-85.5 (-96.6, -50.4)
	V30M	-85.1 (-96.3, -52.0)	-83.6 (-96.3, -44.1)	-84.1 (-96.1, -48.8)

(hATTR 아밀로이드증 환자의 예측 모델 : 유의미한 공변량의 영향)

Figure 15: Model-predicted TTR Lowering in Patients With hATTR Amyloidosis - Impact of Significant Covariates



- (Pop-PK/PD 분석 결론)

공변량 분석에서 경증에서 중등도 신손상 또는 경증 간손상 환자, 성별, 인종, 사전 TTR 안정제 사용, TTR 유전형, ADA 상태, COVID-19 팬데믹으로 인한 투여 지연, 부트리시란 표시(시린지 포함 바이알 vs PFS-S), 광범위한 연령 및 체중 범위의 환자에서 비슷한 TTR 감소를 나타냈음

· 제9월 모델 예측 항정 상태 피크, 저점 및 평균 TTR 감소율의 중앙값은 각각 85.9%, 84.3%, 84.9%로, 3개월 투여 간격 전반에서 미미한 피크 대 저점 변동성을 확인했음. (표 17)

· 제18월 모델 예측 항정상태 피크, 저점 및 평균 TTR 감소율의 중앙값은 각각 87.8%, 86.4%, 87.1%였음 (표 5, 18개월 업데이트 결과 참고)

(9개월 결과) PK/PD 모델로 예측된 항정상태 피크, 저점 및 시간 평균 TTR 감소율 중앙값

Table 17: Comparative Summary of Percent TTR Change Following Vutrisiran 25 mg q3M or Patisiran 0.3 mg/kg q3w

Serum TTR% Change from Baseline	Vutrisiran (Model-predicted)		HELIOS-A Vutrisiran (Observed)	APOLLO Patisiran (Observed)	
	Month 9[a]	Month 18[b]	Month 9	Month 9	Month 18
Peak	-85.9 (-96.6, -53.0)	-87.0 (-97.3, -53.9)	-86.5 (-96.6, -53.6)	-87.9 (-95.2, -50.7)	-88.5 (-95.4, -56.8)
Trough	-84.3 (-96.6, -44.9)	-85.1 (-97.2, -45.6)	-84.7 (-96.5, -49.6)	-81.0 (-93.3, -49.8)	-81.2 (-94.2, -50.0)
Average	-84.9 (-96.4, -49.7)	-86.2 (-97.2, -50.8)	-83.5 (-96.7, -47.0)	-83.4 (-93.2, -44.3)	-83.1 (-93.7, -50.5)

(18개월 업데이트 결과)

Table 5: Comparative Summary of Percent TTR Change at Month 18 Following Vutrisiran 25 mg q3M or Patisiran 0.3 mg/kg q3w

Serum TTR% Change from Baseline	Vutrisiran (Model-predicted)[a]	HELIOS-A Vutrisiran (Observed)	APOLLO Patisiran (Observed)[e]
Peak	-87.8 (-97.8, -51.7)	91.6[b] (-97.7, -64.4)	-88.5 (-95.4, -56.8)
Trough	-86.4 (-97.7, -43.7)	-86.2[c] (-97.3, -41.8)	-81.2 (-94.2, -50.0)
Average	-87.1 (-97.7, -48.6)	-86.9[d] (-97.5, -42.1)	-83.1 (-93.7, -50.5)

· 집단 PK/PD 모델 결과는 고정 용량의 부트리시란 투여 요법(25mg, q3M)이 ATTR 아밀로이드증 환자의 모든 하위군에서 유사하고 적절한 TTR 저하로 이어졌음을 시사함

· 집단 PK/PD 모델은 모든 ATTR 아밀로이드증 환자에게 q3M으로 투여된 25mg 부트리시란 사용을 뒷받침함

4). PD-유효성 관계

- hATTR 아밀로이드증 환자의 혈청 TTR 수준의 함수로서 시간 경과에 따른 mNIS+7을 정량적으로 설명하기 위해 질병 진행 모델을 개발했음

- mNIS+7 진행의 time course는 위약 효과에 대한 시간 선형 관계와 mNIS+7의 제곱근변환 후 약물효과에 대한 혈청 TTR의 시간 및 백분율 변화 선형관계로 가장 잘 설명됨

- 9개월에 걸쳐 위약 치료 환자에서는 mNIS+7의 중앙값 +12.9 변화가 예측되었으며, 부트리시란 치료 환자에서는 mNIS+7의 중앙값 -0.654의 변화가 예측되었음(중앙값 TTR 감소 85.4%)

- 18개월에 걸쳐 위약 치료 환자에서는 mNIS+7의 중앙값 +27.4 변화가 예측되었고, 부트리시란 치료 환자에서는 mNIS+7의 중앙값 -2.15의 변화가 예측되었음(중앙값 TTR 감소 85.4%)

  · 예측값은 아폴로 위약군의 제9월과 제18월에 관찰된 mNIS+7의 중앙값 변화와 일치했고, 헬리오스-A의 부트리시란 25mg, q3M 치료군에서 제9월에 관찰된 mNIS+7의 중앙값 변화와 일치했음

- 부트리시란은 성별, 인종, TTR 유전형, 사전 TTR 안정제 사용, 50세 이하의 증상 시작 연령, 치료군(부트리시란 대 파티시란), COVID-19 팬데믹으로 인한 투여 지연, 연령, 체중, 베이스라인 혈청 TTR 및 베이스라인 mNIS+7을 포함하여 모델에서 평가된 모든 하위군에서 질병 진행을 유의미하게 감소시켰음.

(9개월 결과)

표 18: 치료별 제 9 월 및 제 18 월 mNIS+7 에서 관찰된 중앙값 변화와 예측된 중앙값 변화

치료	제 9 월		제 18 월	
	관찰된 변화 mNIS+7	예측된 변화 mNIS+7	관찰된 변화 mNIS+7	예측된 변화 mNIS+7
위약	13.0 (-10.5, 40.0)	12.9 (-10.1, 45.5)	26.5 (-0.5, 71.4)	27.4 (-1.69, 78.4)
부트리시란	-0.438 (-27.6, 21.7)	-0.654 (-23.9, 21.5)	NA	-2.15 (-29.9, 21.8)

(18개월 업데이트 결과)

표 10: 치료별 제 9 월 및 제 18 월 베이스라인 mNIS+7 에서 관찰된 중앙값 변화와 예측된 중앙값 변화

치료	제 9 월		제 18 월	
	관찰된 ΔmNIS+7	예측된 ΔmNIS+7	관찰된 ΔmNIS+7	예측된 ΔmNIS+7
위약	13.0 (-10.5, 40.0)	13.1 (-11.6, 45.7)	26.5 (-0.5, 71.4)	27.2 (-2.29, 76.6)
부트리시란	-0.438 (-27.5, 21.6)	0 (-23.3, 23.7)	-0.375 (-22.2, 23.6)	-0.57 (-27.0, 24.0)

- 질병 진행 모델은 모든 ATTR 아밀로이드증 환자에게 q3M으로 투여된 25mg 부트리시란 사용을 뒷받침함

5) 내인성 인자에 대한 PK, PD, 유효성

- 부트리시란의 PK 및 PD에 대한 내인성 인자에 대한 영향은 시험 001(건강한 피험자 25mg 코호트) 및/또는 헬리오스-A(hATTR 아밀로이드증 환자)의 PK 및 PD를 비교하여 평가함
  - · 부트리시란 제 1일 혈장 Cmax 및 AUC 중앙값 PK 비교
  - · 베이스라인 대비 18개월 TTR 감소율 중앙값 PD 비교
  - · 베이스라인 대비 mNIS+7 변화 중앙값 유효성 비교

- 관찰된 데이터 비교는 시험 001 및 헬리오스-A의 통합 데이터의 Pop-PK 및 Pop-PK/PD의 공변량 분석 결과로 보완함. 집단 PK 및 PK/PD에서 공변량으로서 평가된 요인은 성별, 연령, 인종, 민족, 체중, TTR 유전형, 신장애, 간장애, 부트리시란 표시(시린지 포함 바이알 투여 vs FPS-S 투여)였으며, 이 중 체중, 부트리시란 표시가 유의미한 공변량으로 식별되었음

<u>성별, 연령, 인종, 체중 및 유전형</u>

시험 001 및 헬리오스-A 시험에서 연령, 인종, 체중 및 유전형(V30M 또는 비V30M)을 포함한 내인성 요인은 부트리시란의 PK 및 PD 또는 유효성에 임상적으로 의미있는 영향은 없었음.

- 혈장 부트리시란 노출(제1일 Cmax 및 AUC0-24)는 유사했으며, 관찰된 값 범위에서 상당히 중복되었음
- hATTR 아밀로이드증 환자의 하위군에서 TTR(PD)과 mNIS+7(유효성)은 베이스라인 대비 18개월에 유사하고 일관적인 변화가 관찰되었음

(성별) 여성의 AUC값이 남성보다 약간 더 높았지만, 소수의 참여자를 고려했을 때 신뢰할 수 있는 비교를 할 수 없었음. Cmax는 유사, TTR 감소율 변화는 여성에서 약간 더 높았으나 값의 범위가 중복되었고, mNIS+7은 유사했음. Pop-PK, PK/PD 모델링에서 성별은 PK, PD, 유효성에 영향을 미치는 공변량으로 식별되지 않았음

그림 27: 시험 001(25mg 코호트) 및 헬리오스-A: 성별별 부트리시란 Cmax 및 AUC0-24(PK 모집단)

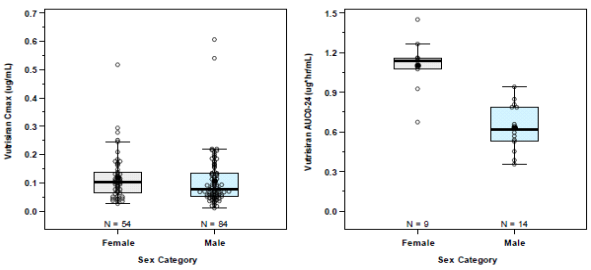
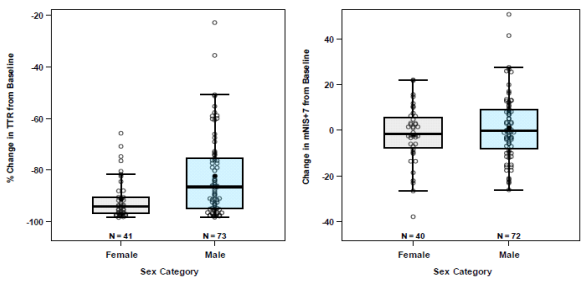


그림 9: 헬리오스-A: 성별별 TTR 의 부트리시란 제 18 월 백분율 변화와 mNIS+7 의 베이스라인 변화(mITT 모집단)



(인종) 관찰된 부트리시란의 혈장 PK, PD, 유효성은 인종 간에 유사했음. Pop-PK, PK/PD 모델링에서 인종은 PK, PD, 유효성에 영향을 미치는 공변량으로 식별되지 않았음

그림 29: 시험 001(25mg 코호트) 및 헬리오스-A: 인종별 부트리시란 Cmax 및 AUC0-24(PK 모집단)

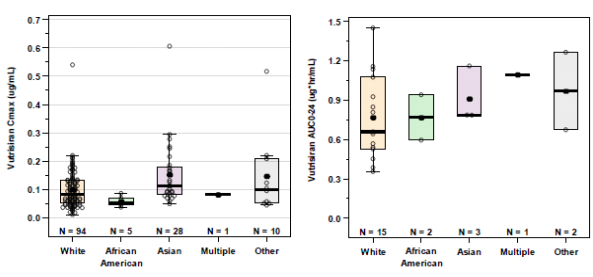
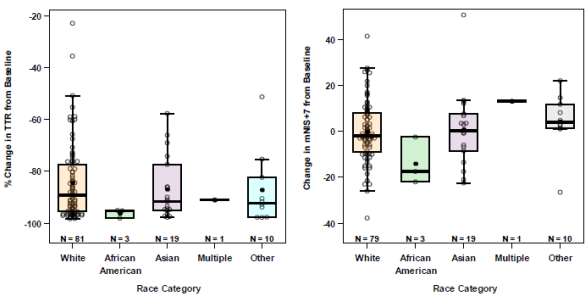


그림 10: 헬리오스-A: 인종별 TTR 의 부트리시란 제 18 월 백분율 변화와 mNIS+7 의 베이스라인 변화 (mITT 모집단)



(연령) 관찰된 부트리시란의 혈장 PK, PD, 유효성은 연령 전반에서 유사했음. (75세 이상에서 AUC가 약간 높았지만, 참여한 단 2명에서만 관찰된 농도이며, 다른 연령군에서 관찰된 값 범위에서 중복되었음)

Pop-PK, PK/PD 모델링에서 연령은 PK, PD, 유효성에 영향을 미치는 공변량으로 식별되지 않았음

그림 33: 시험 001(25mg 코호트) 및 헬리오스-A: 연령별 부트리시란 C_{max} 및 AUC_{0-24}(PK 모집단)

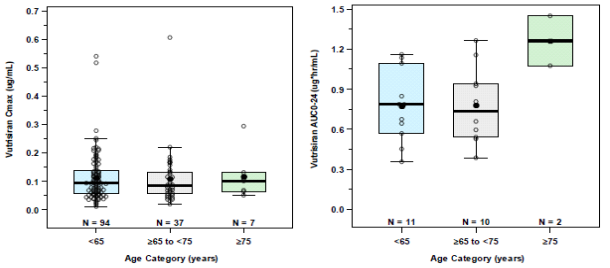
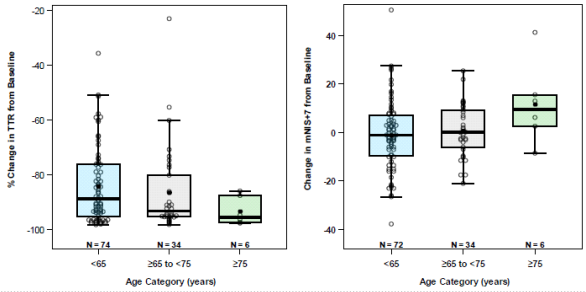


그림 12: 헬리오스-A: 연령별 TTR 의 부트리시란 제 18 월 백분율 변화와 mNIS+7 의 베이스라인 변화(mITT 모집단)



(체중) 관찰된 부트리시란의 Cmax 및 AUC는 체중이 적을수록 증가했음. 체중은 Pop-PK에서 유의미한 공변량으로 식별되었으며, 낮은 체중은 빠른 흡수, 높은 Cmax와 관련이 있었음. 그러나, 이는 hATTR 아밀로이드증 환자의 PD(TTR 감소는 유사함) 또는 임상적 유효성(mNIS+7은 유사함)에 영향을 미치지 않았으며,

Pop-PK/PD 및 질병 진행 모델링에서 PD 및 유효성에 영향을 미치는 공변량으로 식별되지 않았음

그림 35: 시험 001(25mg 코호트) 및 헬리오스-A: 체중별 부트리시란 C_{max} 및 AUC_{0-24}(PK 모집단)

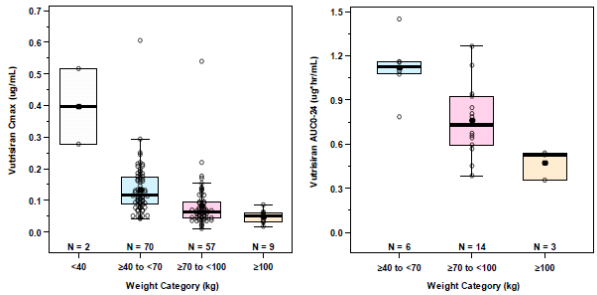
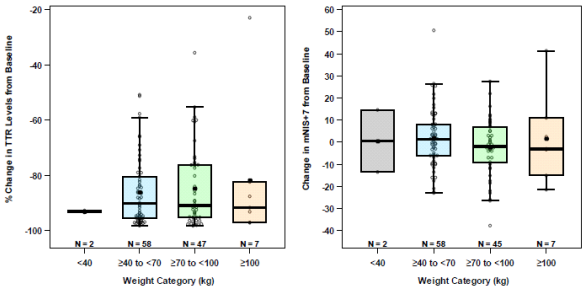


그림 13: 헬리오스-A: 체중별 TTR 의 부트리시란 제 18 월 백분율 변화와 mNIS+7 의 베이스라인 변화(mITT 모집단)



(TTR 유전형) 관찰된 부트리시란의 혈장 PK, PD, 유효성은 V30M 유전형 환자와 비V30M 유전형 환자간에 유사했음.

Pop-PK, PK/PD 모델링에서 TTR 유전형은 PK, PD, 유효성에 영향을 미치는 공변량으로 식별되지 않았음

그림 37: 헬리오스-A: TTR 유전형별 부트리시란 C_{max} 및 AUC_{0-24}(PK 모집단)

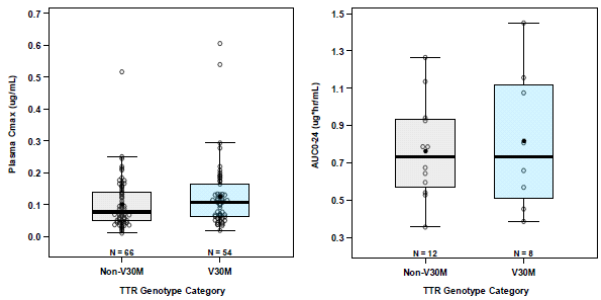
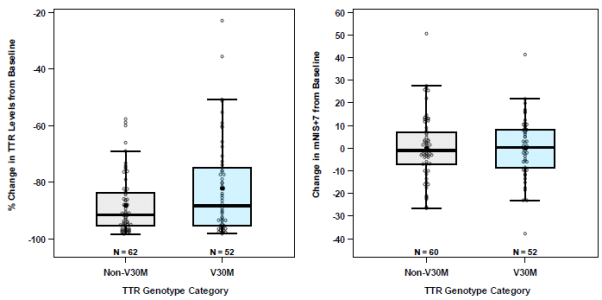


그림 14: 헬리오스-A: TTR 유전형별 TTR 의 부트리시란 제 18 월 백분율 변화와 mNIS+7 의 베이스라인 변화(mITT 모집단)



신장애

· 시험 001 및 헬리오스-A 시험에서 경증 및 중등도 신장애 환자의 부트리시란 PK(노출), PD(TTR 감소) 및 유효성(mNIS+7 변화)은 정상 신기능 환자와 비슷했음.

· Pop-PK, PK/PD 모델링에서 경증 및 중등도 신장애는 PK, PD 및 유효성에 영향을 미치지 않았음.

· 중증 신장애 및 ESRD 환자에서는 연구되지 않았음 → 용법·용량, 사용상의주의사항에 반영됨

그림 39: 시험 001(25mg 코호트) 및 헬리오스-A: 신기능별 부트리시란 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}24}$(PK 모집단)

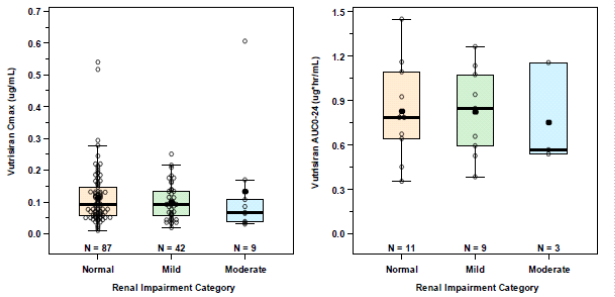
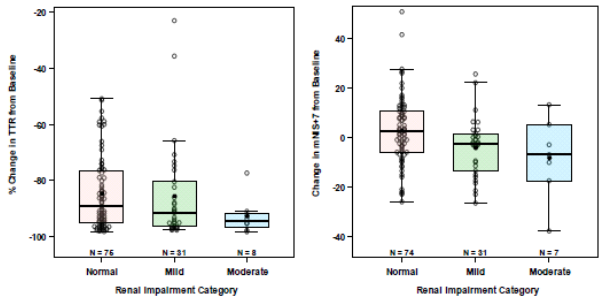


그림 15: 헬리오스-A: 신장 기능별 TTR 의 부트리시란 제 18 월 백분율 변화와 mNIS+7 의 베이스라인 변화(mITT 모집단)



간장애

· 시험 001 및 헬리오스-A 시험에서 경증 간장애 환자의 부트리시란 PK(노출), PD(TTR 감소) 및 유효성(mNIS+7 변화)은 정상 간기능 환자와 비슷했음.

· Pop-PK, PK/PD 모델링에서 경증 간장애는 PK, PD 및 유효성에 영향을 미치지 않았음.

· 중등도 또는 중증 간장애 환자, 동소 간이식 환자를 대상으로 연구되지 않았음 → 용법·용량, 사용상의주의사항에 반영됨

그림 41: 시험 001(25mg 코호트) 및 헬리오스-A: 간기능별 부트리시란 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}24}$(PK 모집단)

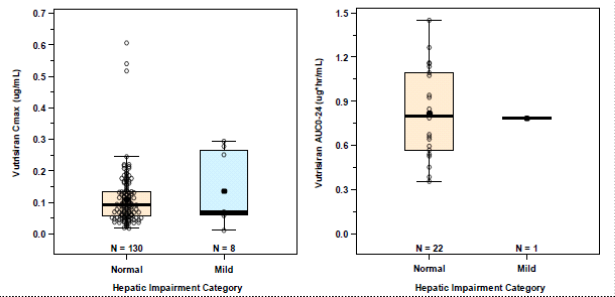
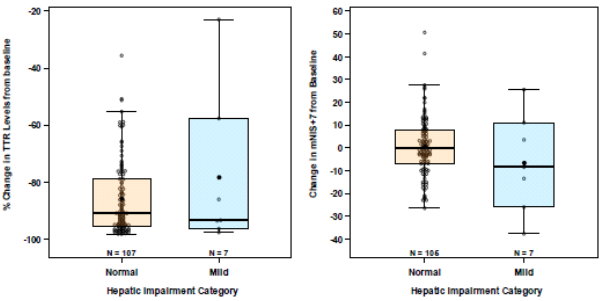


그림 16: 헬리오스-A: 간 기능별 TTR 의 부트리시란 제 18 월 백분율 변화와 mNIS+7 의 베이스라인 변화(mITT 모집단)



6) 외인성 인자에 대한 PK, PD, 유효성

약물-약물 상호작용(DDI)

• 다른 약물에 대한 부트리시란의 효과

부트리시란을 사용한 DDI 시험은 수행하지 않았음. 사람 간 S9의 시험관 내 시험 결과에 따르면 부트리시란은 CYP 효소의 기질 또는 억제제가 아니며 이에 따라 생체 내에서 CYP 관련 DDI를 유발할 가능성이 없음

• 부트리시란에 대한 다른 약물의 효과

부트리시란은 주로 엔도 및 엑소뉴크레아제에 의해 간에서 다양한 크기의 짧은 뉴클레오티드 조각으로 대사됨. 부트리시란은 CYP 효소 또는 주요 약물 운송체의 기질이 아님. 따라서 이러한 효소 또는 운송체를 조절하는 약물은 부트리시란 노출에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음

따라서, 부트리시란의 PK, PD 또는 안전성이 병용투여 약물의 영향을 받을 가능성은 없음. 다른 약물과 병용 치료를 받는 환자는 부트리시란의 용량을 조절할 필요가 없음

이전 TTR 안정제 사용

· 헬리오스-A 시험에서 이전의 사합체 안정제 사용은 부트리시란의 PK, PD 또는 유효성에 영향을 미치지 않았음

· Pop-PK, PK/PD 모델링에서 이전 TTR 안정제 사용은 PK, PD 및 유효성에 영향을 미치는 공변량으로 식별되지 않았음

그림 43: 헬리오스-A: 이전의 삼하체 안정제 사용별 부트리시란 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}24}$(PK 모집단)

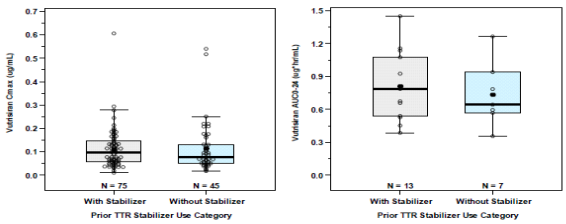
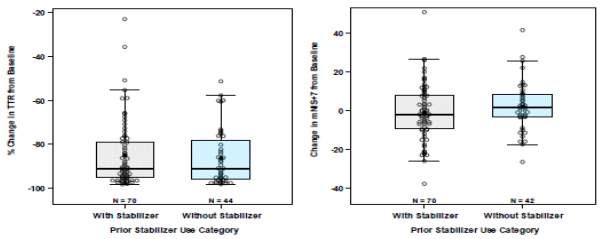


그림 17: 헬리오스-A: 이전의 사합체 안정제 사용별 TTR의 부트리시란 제 18 월 백분율 변화와 mNIS+7 의 베이스라인 변화(mITT 모집단)



부트리시란 표시 [시린지 포함 바이알 투여 vs 프리필드시린지(FPS-S) 투여]

· PFS-S로 투여 후 3시간에 관찰된 혈장 농도 중앙값은 시린지 포함 바이알 투여에 비해 약간 더 높았으나(26%), 2가지 부트리시란 표시의 개별 농도는 상당히 중복되었으며. 뚜렷한 구분은 없었음(그림 18).

· 헬리오스-A에서 베이스라인 대비 비슷한 TTR 감소율 중앙값이 관찰되었으며 시린지 포함 바이알과 PFS-S는 각각 85.0%와 91.0%였음 (9개월 이후 PFS-S 투여 변화가 발생했기 때문에, mNIS+7에 대해서는 비교할 수 없었음)

· Pop-PK 모델링에서, PFS-S 투여는 공변량으로 식별되었지만(Cmax는 9개월 모델링에서 35%, 18개월 업데이트 결과에서 17% 더 높은 것으로 예측됨, AUC는 유사함. Pop-PK 결과 참고), Pop-PK/PD 모델링을 토대로 유의미한 공변량이 아닌 것으로 밝혀졌음

· 관찰된 데이터 및 Pop-PK/PD 모델링을 토대로 부트리시란의 표시(시린지 포함 바이알 투여 vs FPS-S 투여)가 비슷한 PD로 이어졌다고 결론내렸음

그림 18: 헬리오스-A: 부트리시란 표시별 부트리시란 혈장 농도(PK 모집단)

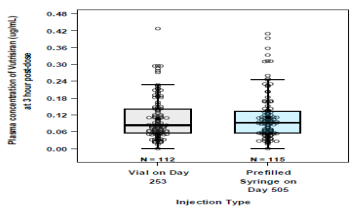
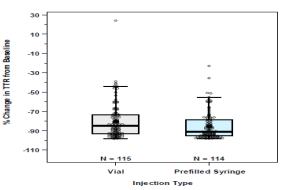


그림 19: 헬리오스-A: 부트리시란 표시별 제 18 월 베이스라인의 TTR 백분율 변화(mITT 모집단)



7) 항약물 항체(ADA)

- 분자 크기와 SC 투여 후 혈장에서의 짧고 일시적인 순환 시간(24~48시간)을 고려했을 때, 전반적으로 부트리시란의 면역원성은 낮은 것으로 간주된다. 그럼에도, 면역반응을 유도하는 부트리시란의 가능성은 모든 임상시험에서 부트리시란 원료의약품에 대한 ADA를 측정하여 평가됐다.
- (기준) 투여 후 발생한 ADA를 정의하기 위해 사용된 기준

  (1) 투여 유도 ADA : 기존(베이스라인) ADA가 없이 확인된 투여 후 ADA 양성으로써 정의

  (2) 투여 강화 ADA : 투여 후 >4x 베이스라인으로 증가된 기존(베이스라인) ADA 역가로써 정의

- (결과)

<u>시험 001 및 헬리오스-A 통합 결과 : 9개월</u>

시험에서 참여자 182명이 1회 이상 부트리시란을 투여받았음. 참여자 182 명 중 179 명의 베이스라인 및 투여 후 발생 ADA 데이터를 사용할 수 있었음(표 21).

- 부트리시란 치료 참여자 4/179 명(2.2%)은 시험 도중 새로운 ADA가 발생했음. 이들은 부트리시란으로 인해 치료 유도 ADA 를 가지고 있다고 간주되었으며, ADA 역가는 낮았음(50)
- 부트리시란 치료 참여자 2/181명(1.1%)은 베이스라인에서 기존 ADA에 양성 결과가 나왔으며 두 참여자 모두의 ADA 역가는 시험 도중 안정적이거나 ≤2 배 증가했음. 따라서 부트리시란 치료 후 치료 강화 ADA는 없었음.

그러므로 부트리시란 임상시험 전반에서 총 4명(2.2%)의 부트리시란 치료 참여자는 투여 후 유도 ADA가 발생했으며 역가는 낮았음(50). ADA 양성은 일시적이었으며 참여자들 모두 후속 샘플링 시점에 음성 검사 결과가 나왔음. 제 29일과 제 260일에 발생했던 ADA에서 어떠한 시간 패턴도 관찰되지 않았음

표 21: 시험별 부트리시란 ADA 결과 요약(mITT 모집단)

검사 샘플 / 통계	시험 001				헬리오스-A	총	
	비일본인 피험자		일본인 피험자				
	부트리시란 N=48	위약 N=16	부트리시란 N=12	위약 N=4	부트리시란 N=122	부트리시란 N=182	위약 N=20
베이스라인 검사가 있는 환자 수 [a], n	48	16	12	4	121	181	20
확인된 ADA 양성, n(%)	1 (2.1)	1 (6.3)	0	0	1 (0.8)	2 (1.1)	1 (5.0)
역가(min, max)	100, 100	100, 100	-	-	50, 50	50, 100	100, 100
베이스라인 검사와 포스트베이스라인 검사 1 건 이상 모두 있는 환자의 수 [c], n	47	16	12	4	120	179	20
투여 후 발생 ADA[d], n (%)	1 (2.1)	0	0	0	3 (2.5)	4 (2.2)	0
역가(min, max)	50, 50	-	-	-	50, 50	50, 50	-

<u>시험 001 및 헬리오스-A 통합 결과 : 18개월</u>

시험 001 및 헬리오스-A에서 부트리시란으로 인한 투여 후 발생한 ADA 발생률은 2.8%(5/180)이었다. 투여 후 발생한 ADA는 역가가 낮았고(50) 일시적이었으며 참여자는 투여 후 샘플에서 ADA 양성 결과가 나왔으며 이후 후속 시점에서는 음성 결과가 나왔다. ADA 존재는 부트리시란의 PK, PD, 유효성 또는 안전성에 영향을 미치지 않았다.

PK, PD, 유효성에 대한 ADA의 영향 : 헬리오스-A (투여 후 18개월)

- (ADA 결과) 환자 1명(0.8%)은 베이스라인에서 ADA 양성으로 확인됐다(표 4). 부트리시란군의 투여 후 발생한 ADA 발생률은 3.3%(4/121)이었다. 역가는 낮고(50) 일시적이었으며, 환자는 후속 방문에서 음성 검사 결과였다.

표 4: 헬리오스-A: 18 개월 치료 기간 동안 AEA 결과가 있는 환자 요약(안전성 모집단)

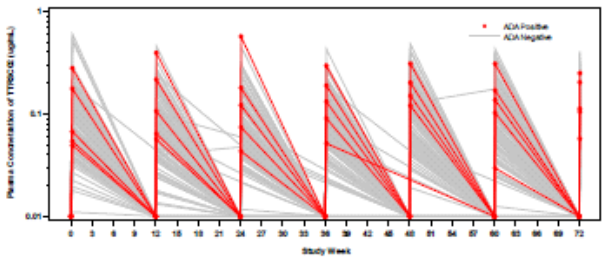
매개변수 특징	부트리시란 (N=122)
베이스라인에서 검사한 환자 수 [a]	122
확인된 ADA 양성, n(%)	1 (0.8)
역가(min-max)	50, 50
베이스라인 및 포스트베이스라인 ADA 1 건 이상 검사한 환자 수 [b]	121
투여 후 발생 ADA[c], n(%)	4 (3.3)
역가(min-max)	50, 50

약어: ADA(anti-drug antibodies)=항약물 항체, max(maximum)=최대, min(minimum)=최소

- (PK에 대한 ADA의 영향 : 투여 후 18개월) Pop-PK 분석

ADA 양성 환자의 부트리시란 PK 프로파일 및 PK 매개변수는 ADA 음성 환자와 비슷했으며 이는 PK에 대한 ADA 영향이 없다는 것을 나타냈다.

그림 2: 헬리오스-A: 개인 부트리시란 혈장 농도-18 개월 동안 ADA 양성 및 ADA 음성 환자의 시간 프로파일(PK 모집단)

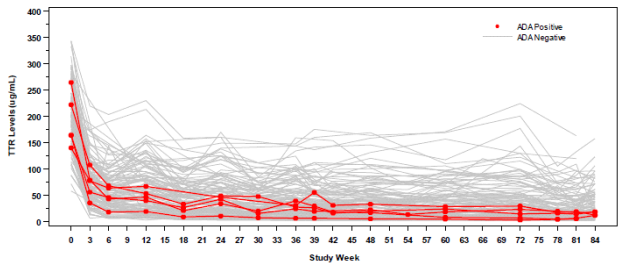


참고: ADA 양성군에는 투여 후 발생한 ADA 환자 4명과 베이스라인에서 양성이었으며 1개 이상 포스트베이스라인 샘플이 있는 환자 1명이 포함됐다

- (PD에 대한 ADA의 영향 : 투여 후 18개월) Pop-PK/PD 분석

ADA 양성 검사 결과인 부트리시란 환자의 개별 혈청 TTR 감소 프로파일은 ADA 음성 결과인 환자의 것과 비슷했으며, 이는 ADA가 PD에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다.

그림 3: 헬리오스-A: 18 개월 치료 기간 동안 ADA 양성 및 ADA 음성 부트리시란 치료 환자의 개별 TTR 농도-시간 프로파일(mITT 모집단)



참고: ADA 양성군에는 투여 후 발생한 ADA 환자 4명과 베이스라인에서 양성이었으며 1개 이상 포스트베이스라인 샘플이 있는 환자 1명이 포함됐다

표 5: 헬리오스-A: 부트리시란 치료 환자를 대상으로 베이스라인부터 제 18 월까지 ADA 상태별 TTR 백분율 감소 요약(mITT 모집단)

통계	ADA 양성	ADA 음성
N	5	116
평균(±SD) [min-max]	83.92 (8.90) [70.1, 93.4]	77.75 (16.03) [-1.4, 97.4]

- (유효성에 대한 ADA의 영향)

제18월 조정된 신경병증 손상 점수 +7(mNIS+7)의 베이스라인부터의 변화가 부트리시란 치료 ADA 양성 및 ADA 음성 환자와 비슷했으며(표 6), 이는 유효성에 대한 ADA의 영향이 없다는 것을 나타냈다.

표 6: 헬리오스-A: 부트리시란 치료 환자를 대상으로 베이스라인부터 제 18 월까지 ADA 상태별 mNIS+7 변화 요약(mITT 모집단)

통계	ADA 양성	ADA 음성
N	4	108
평균(±SD) [min-max]	3.63 (16.22) [-13.5, 25.5]	0.08 (13.84) [-37.8, 50.6]

참고: ADA 양성군에는 투여 후 발생한 ADA 환자 4명과 베이스라인에서 양성이었으며 1개 이상 포스트베이스라인 샘플이 있는 환자 1명이 포함됐다. 데이터는 베이스라인과 제18월 mNIS+7 점수가 있는 환자에 대해 제공됐다(ADA 양성 환자 1명과 ADA 음성 환자 9명은 제18월에 mNIS+7 점수가 없었다).

- (안전성에 대한 ADA의 영향)

ADA 양성 부트리시란 환자에서 보고된 이상사례는 전반적인 치료군에서 관찰된 것과 일치했다. ADA 및 아나필락시스 반응 또는 중증 과민증의 연관성에 대한 증거는 없었음

(통합 ADA 결론)

- 전반적으로, 부트리시란 치료 환자에서 투여 후 발생한 ADA의 발생률은 낮았으며(9개월 2.2%, 4/179명, 18개월 2.8%, 5/180명) 투여 강화 ADA는 없었음. 투여 후 발생한 ADA 역가는 낮았으며(50) 일시적이었음
- 시험 001 및 헬리오스-A 두 시험 전반에서, ADA 존재는 부트리시란의 PK, PD 또는 안전성 프로파일에 영향을 미치지 않았으며 헬리오스-A에서는 유효성에 ADA의 영향이 없었음.
- 면역원성이 PK, PD, 안전성 또는 유효성에 미치는 영향에 대한 증거가 부족하다는 것을 근거로, 부트리시란이 hATTR 아밀로이드증 환자에게 투여 후 유효성 또는 안전성에 영향을 미칠 면역원성 반응을 유도할 가능성이 적다고 간주하였음. 따라서 시판 후 모니터링이나 면역원성 감시 등 위험성 평가 및 완화 전략이 필요하다고 간주하지 않음

※ 비임상 및 임상시험에서 면역원성 정보의 요약

시험계	시험 보고서	분석(방법)	결과
생체 내 랫드	반복투여독성 시험 (TTRSC02-GLP 15-040)	부트리시란에 대한 ADA(IgG+IgM)	제197일 주요 시험 동물의 혈청에서 ADA는 검출되지 않았음.
생체 내 원숭이	반복투여독성 시험 (TTRSC02-GLP 15-039)	부트리시란에 대한 ADA(IgG+IgM)	양성 ADA 반응은 원숭이 32마리 중 3마리에서 투여 후 단계에서 관찰됨. 이 원숭이들(100mg/kg) 중 단 한 마리만 제29일에 후속 양성 반응을 보였으며, 제253일에는 ADA는 검출되지 않았음. 양성 반응이 있는 동물의 발생률은 30mg/kg 및 100mg/kg 용량에서 시간과 함께 증가했음. 대부분의 양성 반응은 제253일에만 관찰되었음. 양성 ADA 반응은 30mg/kg의 동물 8마리 중 2 마리, 100mg/kg 의 동물 8 마리 중 5 마리, 300mg/kg 의 동물 8마리 중 0마리에서 관찰되었음. 모든 역가는 ≤100이었고 부트리시란의 TK, PD 또는 독성에 영향을 미치지 없었음.

생체 내 원숭이	용량설정시험 (TTRSC02-DSM15-027)	혈장 사이토카인	측정된 사이토카인/케모카인 파라미터(IL-1β, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12/23 [p40], IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, G-CSF, GM-CSF, IFNɣ, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, CD40 리간드, TGF-α, VEGF, TNF-α)에서 유의미한 유도는 없었음
시 험 관 내 사람	(TTRSC02-DSM15-045)	혈장 사이토카인	측정된 사이토카인/케모카인 파라미터(IL-1β, IL-RA, IL-6, IL-8, G-CSF, IP-10, MIP-1α, and TNF-α)에서 유의미한 유도는 없었음
생체 내 사람	시험 001 (1상) (ALN-TTRSC02-001)	부트리시란에 대한 ADA(IgG+IgM)	일과성이며 낮은 역가 ADA 반응이 부트리시란군 피험자 60명 중 1명(1.7%)에서 관찰되었음. ADA는 피험자의 PD 반응 또는 PK 프로파일에 영향을 미치지 않았음.
생체 내 사람	헬리오스-A (3상) (ALN-TTRSC02-002)	부트리시란에 대한 ADA(IgG+IgM)	일과성이며 낮은 역가 ADA 반응이 부트리시란군 환자 121명 중 4명(3.3%)에서 관찰됐으며 포스트베이스라인 샘플이 있었음. ADA는 피험자의 PD 반응 또는 PK 프로파일에 영향을 미치지 않았음.

8) QT 평가

- 부트리시란에는 QT 연장을 직·간접적으로 유도할 것으로 예상되는 생물학적으로 타당성 있는 기전은 존재하지 않는다. 원숭이를 대상으로 한 비임상 안전성 약리학 시험에 따르면 300mg/kg의 치료 용량을 투여한 후 부트리시란의 심혈관 효과는 없었다.
- TQT 시험 대신에, 시험 001에서 수집된 ECG를 사용해 항부정맥 약물의 QT/QTc 간격 연장 및 부정맥유발 가능성에 대한 부트리시란 QT 연장 가능성을 특징지었다.
- 시험 001에서, 부트리시란의 임상 용량 25mg 보다 약 12배 높은 용량에서 QTc 간격 연장이 관찰되지 않았다. 시간 일치 샘플에서 혈장 농도와 TQcF 간의 관계가 관찰되지 않았으며, 이는 QTc에 대한 부트리시란의 효과가 부족하다는 것을 나타냈다. (그림 51)
- QTcF 값이 혈장 농도가 검출 가능한 48시간 동안 일정하게 유지되고 있는 것처럼 QTcF는 부트리시란에 대한 혈장 노출에 영향을 받지 않았다. (그림 52)
- 임상적으로 유의미한 ECG 이상은 시험 001에서 관찰되지 않았으며, 헬리오스-A의 hATTR 아밀로이드증 환자에서 심부정맥 위험 증가에 대한 실마리정보는 없었다.
- 이러한 결과는 기타 승인된 GalNAc-siRNA 접합체의 데이터와 일치했으며 Qtc 연장과 어떠한 연관성도 보이지 않았다(GIVLAARI® 처방 정보, 2019년 11월, OXLUMO® 처방 정보,2020년 11월).

그림 51: QTcF 대 혈장 부트리시란 농도의 베이스라인 대비 변화(PK 분석군)

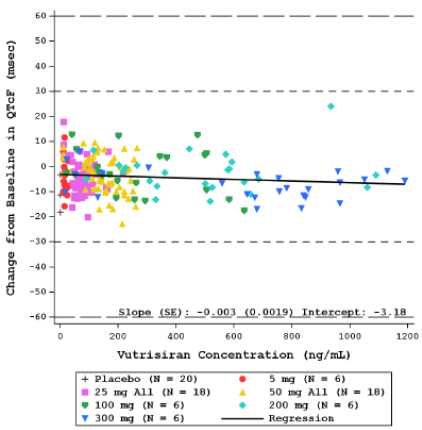
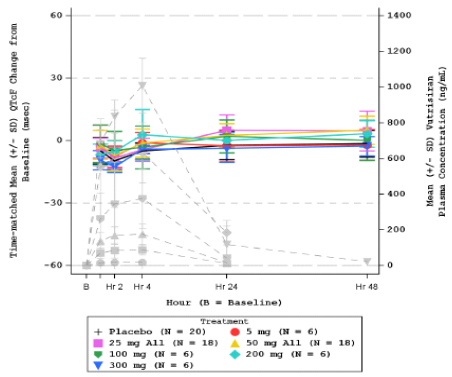


그림 52: 부트리시란 혈장 농도 프로파일에 중복된 QTcF 의 베이스라인 대비 평균(±SD) 변화(PK 분석군)



약어: QTcF(Fridericia-corrected QT)=프리데리시아 보정 QT, SD(standard deviation)=표준편차.
참고: 단색 선은 QTcF 값의 베이스라인 대비 변화를 나타내며 회색 점선은 시간 경과에 따른 혈장 부트리시란 농도를 나타낸다.

○ 부트리시란 투여 근거 (투여 용량 및 요법의 타당성)

부트리시란 용량 및 투여 빈도 선택은 아폴로의 TTR 감소 및 유효성 데이터, 건강한 피험자를 대상으로 한 1상 시험 001에서 관찰된 TTR 감소 데이터, TTR 감소와 유효성을 연결한 PK/PD 모델링으로 뒷받침됨

<u>시험 001에서 부트리시란 단회 투여 후 관찰된 TTR 감소</u>

- 시험 001에서, 5~300mg 용량에서 혈청 TTR 수준은 부트리시란 단회 SC 투여 후 용량 의존적 방식으로 감소했음(그림 10). 베이스라인 대비 중앙값 최대 혈청 TTR 감소는 5, 25, 50, 100, 200, 300mg 용량에서 각각 54%, 85%, 88%, 95%, 98%, 98%였음. 25mg 이상의 용량에서 아폴로의 파티시란으로 관찰된 TTR 감소 대비 비슷하거나 그 보다 높은 TTR 감소를 보였음

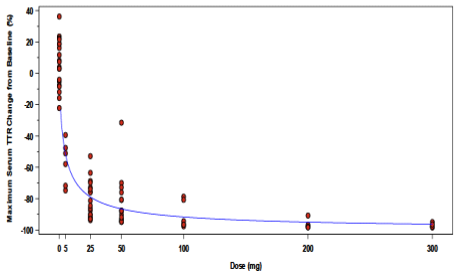
  ⇒ ≥25mg 용량에서 85% 이상의 TTR 감소율을 보임

- 25mg 단회 SC 투여 후, 부트리시란은 83%의 중앙값 피크 TTR 감소를 달성했으며, 이는 투여 후 90일동안 유지되었으며 이후 느리게 회복되었음(그림 47). ⇒ q3M 요법의 적절성 확인됨

- 관찰된 데이터를 토대로, q3M 투여 일정은 3상 평가에 적절하다고 간주됨

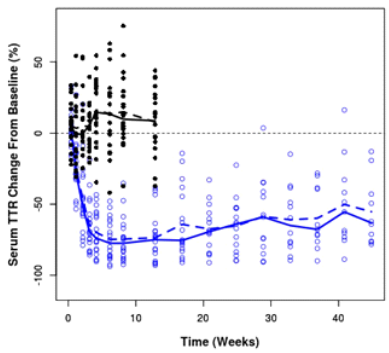
(용량-반응 관계)

그림 10: 시험 001: 위약 또는 5mg 에서 300mg 부트리시란 단회 SC 투여 후 부트리시란 용량과 최대 TTR 간의 관계(mITT 모집단)



(25mg SC 단회 투여 후 혈청 TTR 감소)

그림 47: 시험 001 의 위약 또는 25mg 부트리시란 단회 SC 투여 후 개별 평균 및 중앙값 혈청 TTR 감소



⇒ 시험 001에서 5~300mg 용량 투여 시 용량-반응 관계(25mg 이상에서 85% 이상의 TTR 감소) 및 25mg 단회 투여 후 혈청 TTR 감소가 90일 동안 유지되는 결과를 토대로 25mg. q3M 투여 일정으로 용법·용량 설정은 타당함

헬리오스-A에서 반복 투여(25mg q3M) 후 지속적인 TTR 감소 확인

- 헬리오스-A에서 부트리시란 25mg q3M은 투여 간격에 걸쳐 지속적 TTR 감소를 달성했으며 중앙값 제9월 저점 감소는 84.8%로 헬리오스-A의 파티시란 참고 대조군 및 아폴로의 파티시란군과 비슷했음. (표8, 그림 50)
- 투여 간격 내의 지속적 TTR 감소는 파티시란군 대비 부트리시란군의 피크에서 저점 변동 저하로 이어졌음. 이러한 부트리시란 매개 TTR 감소는 mNIS+7 및 노펙 QoL-DN의 통계적으로 유의미한 개선과 연관이 있었으며, 제9월의 베이스라인의 평균 변화는 각각 -2.24과 -3.3으로, 제9월에 각각 14.76과 12.9로 증가한 아폴로의 위약군과 대비됨.
- 이 같은 결과는 권장 요법 25mg q3M으로 부트리시란 매개 TTR 감소가 신경병증 및 삶의 질을 개선한다는 것을 입증하였음

(헬리오스-A : 9개월)

표 8: 헬리오스-A: 부트리시란 25mg q3M 또는 파티시란 0.3mg/kg q3w 사용 시 베이스라인 대비 항정 상태 저점, 피크 및 시간 평균 TTR 백분율 감소에 대한 요약(mITT 모집단)

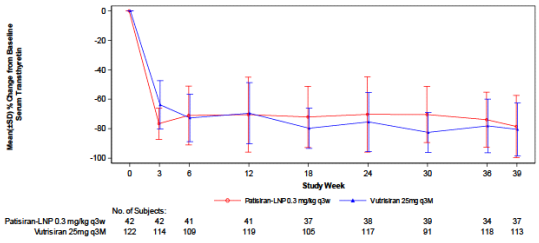
매개변수	통계	헬리오스-A	
		부트리시란 (N=122)	파티시란 (N=42)
저점 TTR % 감소 [a]	n	118	34
	평균(SD)	78.13 (18.20)	73.90 (18.65)
	중앙값(min, max)	84.75 (-17.7, 98.0)	79.67 (19.0, 94.4)
피크 TTR % 감소 [b]	n	91	37
	평균(SD)	82.53 (13.52)	78.51 (21.06)
	중앙값(min, max)	86.47 (25.5, 98.1)	86.47 (12.0, 95.5)
시간 평균 TTR % 감소 [c]	n	120	40
	평균(SD)	78.69 (17.18)	73.08 (19.04)
	중앙값(min, max)	83.55 (-16.2, 98.1)	80.14 (21.3, 92.7)

a 부트리시란 및 파티시란의 경우 제253일 샘플

b 부트리시란의 경우 제211일 샘플, 파티시란의 경우 제9월(비 저점) 샘플

c 제6월과 제9월 사이 평가의 평균을 나타냄

그림 50: 헬리오스-A: 환자에 부트리시란 25mg q3M 또는 파티시란 0.3mg/kg q3w 투여 후 9 개월간 베이스라인 대비 평균 (SD) TTR 백분율 변화(mITT 모집단)



약어: TTR(transthyretin)=트란스타이레틴, mITT(modified intent-to-treat)=조정된 치료 의향, q3M(every 3 months)=3 개월마다 1 회, q3w(every 3 weeks)=3 주마다 1 회, SD(standard deviation)=표준편차

25mg 3qM 부트리시란 고정요법의 타당성

시험 001 및 헬리오스-A 시험을 포함하여 Pop-PK, Pop-PK/PD 분석에서 체중, 연령, 인종, 유전형, 성별, 경증에서 중등도 신손상 및 경증 간손상 같은 내인성 요인이 부트리시란의 PK 또는 PD에 의미있게 영향을 미치지 않았으며, 이는 25mg q3M의 권장 고정 투여 방법이 hATTR 아밀로이드증 환자의 모든 하위군에 적절하다는 것을 나타냄

용량 근거 결론

- 부트리시란 권장 25mg q3M 요법은 허용 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있으며(2.7.4 참고), 파티시란과 비슷하거나 그보다 약간 더 큰 TTR 감소를 달성했음. 이 TTR 감소 크기는 다발신경병증 동반 hATTR 아밀로이드증 환자에 대한 임상시험 전반(아폴로 시험을 포함한 파티시란 임상 프로그램 및 헬리오스-A의 부트리시란 임상 프로그램)에서 유리한 임상 결과를 보여주었음.
- 종합적으로, 시험 001과 헬리오스-A의 결과, 통합 Pop-PK, Pop-PK/PD 및 질병 진행 모델링은 모든 하위군에서 q3M으로 투여된 25mg의 권장 부트리시란 투여 방법을 뒷받침하며, 하위모집단에서 용량 조절은 필요하지 않음.

(검토의견)

- 제안된 부트리시란 투여요법은 1상 단회상승용량 연구(SAD, 시험 001)의 TTR 감소를 기반으로 선택된 25mg 용량, q3M 요법으로 3상 임상시험(헬리오스-A)에서 사용된 용법·용량과 동일함.
- 회사는 시험 001 및 헬리오스-A 시험과 함께 Pop-PK 및 Pop-PK/PD를 수행하여 PK(Cmax, AUC), PD(TTR 감소) 및 유효성(mNIS+7 변화)에 대한 다양한 내인성 및 외인성 요인의 영향을 평가하였으며, 분석 결과에 따르면 체중, 연령, 인종, 성별, TTR 유전자형(V30M 또는 비V30M), 이전 TTR 안정제 사용, PFS-S 투여, 경증~중등도의 신장애, 경증 신장애는 유의한 영향을 미치지 않아 용량조절은 필요하지 않음

  ⇒ 신장애 및 간장애 환자를 대상으로 임상시험은 수행되지 않았으나, Pop-PK 및 Pop-PK/PD, 헬리오스-A 유효성 하위 분석에 따르면, 경증~중등도 신장애 및 경증 간장애 환자는 정상 환자와 유사한 PK 및 PD, 유효성을 보이므로 용량 조절은 필요하지 않은 것으로 사료됨. 또한, 중증 신장애 및 중등도/중증 간장애, 간이식 환자에 대한 영향은 평가되지 않았으므로 이에 대한 내용을 용법·용량, 사용상의주의사항에 반영하였음.
- 제출한 자료(시험 001, 헬리오스-A, Pop-PK, Pop-PK/PD 자료)에 근거하여 다발성신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 환자에서 25mg, q3M 고정 용량·용법의 적절성이 확인됨

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 치료적확증임상시험으로 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 환자 대상 유효성·안전성 시험 1건(헬리오스-A, ALN-TTRSC02-002) 제출함
  - 헬리오스-A : 외부 위약 대조(아폴로시험:파티시란 3상 시험의 위약군을 사용), 공개 시험

- 제안된 적응증을 뒷받침하는 시험 설명

	부트리시란 시험		외부 대조/참고 모집단
	Study 001	HELIOS-A	APOLLO
시험 상태	완료됨(2018년 1월 12일)	진행 중 (18개월 치료기 완료, 9개월: 2020년 11월 10일, 18개월: 2021년 8월 26일)	완료됨 (2017년 8월 17일)
환자 모집단	건강한 성인 자원자 18~65세	다발신경병증 동반 hATTR 아밀로이드증이 있는 성인 환자	다발신경병증 동반 hATTR 아밀로이드증이 있는 성인 환자
시험 설계	1상, 무작위배정, 단일 눈가림, 위약 대조, 단회 상승 용량 시험	3상, 무작위배정(3:1), 참고 대조 파티시란군이 있는 공개라벨 시험으로 두 부분으로 구성: • 18개월 치료 기간(부트리시란 또는 파티시란), 유효성에 대해 9개월에 일차 분석, 18개월에 추가 분석 • 치료 연장 기간(최소 18개월), 모든 환자가 부트리시란 투여	3상, 무작위배정(2:1), 이중눈가림, 위약 대조시험 18개월의 일차 분석
국가	UK	22개국 (한국인 12명 포함)	19개국 (한국인 10명 포함)
환자수	·피험자 80명: 부트리시란 60명과 위약 20명	·환자 164명: 부트리시란 122명과 파티시란 42명	·환자 225명: 파티시란 148명과 위약 환자 77명
투여방법	부트리시란 SC 단회 투여: 5, 25, 50, 100, 200 또는 300mg	·부트리시란 25mg q3M(SC) 또는 ·파티시란 0.3mg/kg q3w(IV), 그 외 주입 60분 전 코르티코스테로이드, 항히스타민 및 파라세타몰로 예비투약	파티시란 0.3mg/kg q3w IV 투여(파티시란군) 또는 위약(위약군). 모든 환자가 주입 60분 전 코르티코스테로이드, 항히스타민 및 파라세타몰로 예비투약
주요 특정 질병 적격성 기준	해당하지 않음	• 기록된 TTR 변이 포함 hATTR 아밀로이드증 진단 • NIS 5-130, 포함 • PND 점수 ≤3b • NYHA HF 분류 ≤II • KPS ≥60%	• 기록된 TTR 변이포함 hATTR 아밀로이드증 진단 a • NIS 5-130, 포함 • PND 점수 ≤3b • NYHA HF 분류 ≤II • KPS ≥60%
일차 목적	안전성 및 내약성	mNIS+7의 부트리시란 유효성 (신경병증 손상)	mNIS+7의 파티시란 유효성 (신경병증 손상)

a 아폴로 시험의 경우, 진단은 가족성 아밀로이드 다발 신경병증에 대한것으로 이는 다발신경병증 동반 hATTR 아밀로이드증과 동의어로 간주했다. 또한 아폴로 시험의 경우에만 환자들은 ≥2점의 비복 SNAP, 경골 CMAP, 척골 SNAP, 척골 CMAP 및 비골 CMAP의 신경전도시험 총합을 필요로 했다.

b 아폴로 시험에서 NYHA 분류는 I부터 IV등급까지이며 "심부전 없음"은 옵션이 아니었다. 따라서 이 시험에서 NYHA I등급으로 분류된 환자는 심부전이 없는 환자와 보통의 신체활동 도중 어떠한 증상도 없었던 심부전 환자 모두에 포함됐다.

- **헬리오스-A 시험설계 근거**

부트리시란에 대해 제안된 개발 계획은 TTR을 표적으로 하는 최초 siRNA인 파티시란을 사용한 임상 경험을 토대로 구축되었음. 파티시란 아폴로 시험의 결과를 근거로, 헬리오스-A 시험은 아폴로 시험의 위약군을 외부 대조로써 활용하여 일차 분석의 9개월 평가변수를 통합하고 희귀 질환 모집단에서 효율적인 임상시험 설계를 가능하게 했음

1) 일차 분석의 9개월 시점 선택 근거

- 아폴로 시험에서 일차 유효성 평가변수인 신경병증의 개선(mNIS+7)이 파티시란군에서 베이스라인 대비 9개월에 관찰됐으며(-2.04점), 추가 개선은 18개월에서 관찰된(-6.03점) 반면, 위약군은 빠른 질병 진행과 함께 9개월에서 신경병증이 상당히 악화됐으며(+13.95점), 18개월에는 더 악화되었음(+27.96점)
- 이차 평가변수인 삶의 질 개선(노픽 QoL-DN)도 파티시란군에서 9개월(-7.5점)과 18개월(-6.7점)에 관찰된 반면, 위약군에서는 삶의 질이 9개월(+7.5점) 및 18개월(+14.4점)에 더 악화되었음.(Adams 2018)
- 9개월에 파티시란의 유익성이 확인됐으며 18개월에도 지속적으로 개선된 것으로 관찰된 아폴로 시험의 결과를 고려했을 때 헬리오스-A 시험에서 부트리시란 유효성 평가는 9개월 시점이 적절하다고 간주했음.

2) 외부 대조 사용 근거

- 무작위 배정, 위약 대조 또는 활성약 대조 시험을 대신하여 부트리시란 데이터와 아폴로 시험의 위약 데이터를 비교하는 임상시험은 임상시험 대조군에 대한 ICH E10 지침과 21st Century Cure Act 3012 section, 소규모 모집단의 임상시험에 대한 EMA 지침(CHMP/EWP/83561/2005)으로 뒷받침됨.

· 21st Century Cure Act 3012 section,(희귀질환을 위한 표적 약물) : 희귀질환의 약물 개발을 간소화할 수 있게 동일하거나 비슷한 표적 기술을 사용하여 약물에 대해 이전에 승인된 신청에서 제출했던 시험의 데이터를 참조할 수 있음.
· 소규모 모집단 임상시험(희귀약물 임상시험의 효율적인 설계를 논의)에 대한 EMA 지침 : 외부 대조 사용에 대한 규정을 만들어 새로운 치료의 유효성과 안전성을 입증함
· EMA 지침: 질병 과정의 자연 경과를 제대로 이해하면 외부 대조를 허용할 수 있음

- ICH E10 지침에 따라, 비가역적 이환을 막는 것으로 알려진 효과적 요법이 존재할 때 위약 대조 시험을 수행하는 것은 윤리적이지 않음. 이 지침을 근거로, 3상 헬리오스-A 시험은 외부 대조군으로써 hATTR 아밀로이드증이 있는 비슷한 환자 모집단에서 3상 아폴로 시험의 부트리시란 데이터와 위약 데이터 비교를 포함시켰음
- 아폴로 시험의 위약 치료 hATTR 아밀로이드증 환자의 임상 과정은 다른 대규모 무작위 시험뿐만 아니라 자연 경과 시험과 일치했으며, 이러한 시험들이 각기 다른 시점에 여러 지역 전반에서 여러 베이스라인 질병 특징이 있는 환자에서 수행되었음에도 불구하고 mNIS+7, NIS+7 및 노픽 QOL-DN의 측정 결과는 질병 진행의 비슷한 속도를 입증했음(Berk 2013; Adams 2014; Adams 2018 ; Benson 2018)

표 3: mNIS+7/NIS+7 및 노픽 QoL-DN 을 근거로 한 위약 치료 또는 미치료 hATTR 아밀로이드증 환자의 질병 진행

	베이스라인에서 mNIS+7/NIS+7 변화, 평균(SEM)	베이스라인에서 노픽 QoL-DN 변화, 평균(SEM)	시험 기간
제 9 월의 아폴로 3 상 mNIS+7[a]	14.0 (2.1)	7.5 (2.15)	2013-2016
제 8 월(제 35 주)의 이노터센 3 상 mNIS+7[Benson 2018] [a]	11.20 (1.96)	6.95 (2.29)	2013-2017
1 년의 디플루니살 3 상 NIS+7[Berk 2013]	12.5 (2.0)	NA	2006-2012
자연 경과 시험[Adams 2014]: 1 년에 mNIS+7 예측됨 [b]	17.8	NA	1997-2013

- 또한, 아폴로 위약군은 개별 환자 데이터, 베이스라인 상태, 병용 요법 및 시간 경과에 따른 질병 과정 등 자세한 시험 정보가 기록된 환자 집단으로,
- 부트리시란 데이터와 아폴로의 위약 데이터로 완건하게 교차시험 비교를 하기 위해, 헬리오스-A 시험은 다음을 포함하여 두 시험의 교차시험 차이를 최소화할 수 있게 설계되었음.
  · 비슷한 선정/제외 기준
  · 시험 기관 및 global footprint 중복
  · 동일한 평가변수, 정의 및 평가 시점
  · 주요 베이스라인 특징을 가지고 있는 환자를 비슷한 비율로 등록, (모집단 전반에서 비슷한 질병 중증도를 확실히 하기 위해)
  · mNIS+7 평가자를 위한 동일한 교육

3) 참조 비교군(Reference Comparator Group) 포함 근거

- 특히, 헬리오스-A의 두 치료군 간에 부트리시란과 파티시란의 비슷한 TTR 감소를 확립하고 임상 유효성 평가변수의 설명적 비교를 가능하게 하기 위해 파티시란 참조 비교군을 포함시켰음. TTR 감소 측면에서 파티시란 대비 부트리시란의 비열등성은 18개월차에 공식적으로 평가됨.

(검토의견)

- 신청품목의 대상 질환인 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 질환의 중증도(평균 생존기간 진단 후 4.7년, 말초신경병증은 비가역적인 질환임) 및 허가된 치료제의 이용 가능성 등을 고려할 때, 위약 대조 시험은 바람직하지 않은 것으로 사료되며,
- 동일 질환에서 유사한 환자군(동일한 선정/제외 기준)을 대상으로 동일한 평가변수, 평가 시점으로 평가된 아폴로 시험의 외부 위약 대조군 사용은 인정 가능한 것으로 사료됨

• 안전성·유효성 임상시험 일람표

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
유효성・안전성 : 헬리오스-A (ALN-TTRSC02-002)							
3상, ALN-TTRSC02-002 진행중, (18개월 일차 분석 완료, Data cutoff: 2021년8월 26일)	다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증이 있는 성인 환자를 대상으로 부트리시란의 유효성, 안전성, PK 및 PD를 평가하기 위해 설계된 다국가 3상, 무작위 배정, 공개라벨 임상시험	무작위배정 공개라벨	다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 환자 164명 -부트리시란 122명 - 파티시란 42명 18-65세	・부트리시란(완충액에 제조): 25mg, SC 투여, q3M -2mL 바이알에서 0.5mL을 시린지로 투여 -PFS-S로 0.5mL 투여 ・파트리시란(참조비교군) : 0.3mg/kg, IV 투여, q3W	최대 78 개월	**<유효성>** ・1차 평가변수: - mNIS+7 ・2차 평가변수: - Nor-QoL-DN - 10-MWT - mBMI - R-ODS - 혈청 TTR 감소율 **<안전성>** ・AE, 활력징후, ECG, 실험실 검사, 신체검사, ADA	164명 등록 : 164명 분석 **<유효성>** ・부트리시란 투여군은 기준선 대비 9개월, 18개월 시점에 수정된 신경병증 손상 점수(mNIS+7), 삶의 질(Norfolk QoL-DN), 보행속도(10 MWT), 영양상태(mBMI) 및 전반적인 장애(R-ODS)에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였음 **<안전성>** ・전반적으로 부트리시란의 안전성과 내약성은 양호했으며, 대부분의 AE는 경증 또는 중

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							등도였음 -부트리시란 투여군에서 흔하게 보고되었으며(AE 〉5%) 위약군 대비 〉3% AE : 사지통증(14.8%), 관절통(10.7%), 호흡곤란(6.6%), 비타민 A 감소 (6.6%), 혈중 ALP 증가(9.0%) -부트리시란군에서 ≥2% ADR 비타민A감소(6.6%), 주사부위 통증(4.1%), 안구 건조(2.5%)

6.5.2. 핵심 임상시험(Pivotal studies)

[헬리오스-A, ALN-TTRSC02-002]

다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증이 있는 성인 환자를 대상으로 부트리시란의 유효성, 안전성, PK 및 PD를 평가하기 위해 설계된 다국가 3상, 무작위 배정, 공개라벨 임상시험

- **시험 설계**

- (스크리닝 기간) 투여 전 42일 이내 적합성 스크리닝: NIS 5~130(포함), PND≤3b, KPS≥60%

- (무작위 배정)

· 환자는 부트리시란 25mg(q3M, SC투여) 또는 파티시란(참조 비교군, q3w, IV투여) 0.3mg/kg에 3:1로 무작위 배정됨

· 무작위 배정은 TTR 유전형(V30M vs 비-V30M) 및 베이스라닝 NIS 점수(<50 vs ≥50)에 따라 층화됨

- (시험 디자인) 18개월 치료기 + 18개월 치료 연장기 2부분으로 수행됨

· 18개월 치료 기간(이하 "치료 기간"), 9개월에 일차 유효성 분석과 18개월의 추가 유효성 분석을 포함함

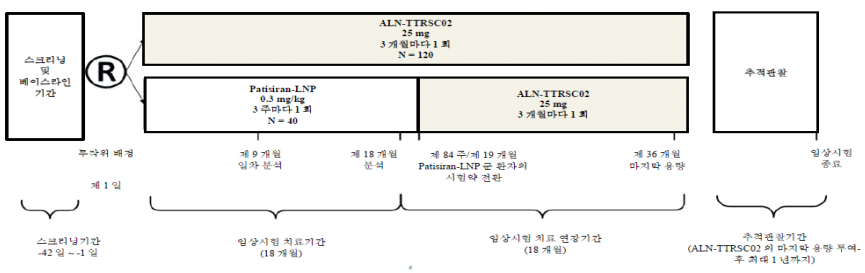
: 현재 9개월차(데이터 마감일, 2020.11.10) 및 18개월차(데이터 마감일, 2021.08.26.) 일차 유효성 분석이 완료되었으며, 164명 환자(부트리시란 122명, 파티시란 42명)의 데이터를 사용할 수 있음.

· 18개월 치료 연장 기간: 모든 환자가 부트리시란을 투여받는 18개월의 치료 연장 기간 (진행 중)

- (추적관찰 기간) 최소 3개월 이상 : 부트리시란군의 모든 환자가 혈청 TTR 수준이 베이스라인의 ≥80%으로 돌아오거나 또는 마지막 투여 후 최대 1년 동안 안전성 평가 진행

<헬리오스-A 연구 설계>

그림 1: 임상시험 설계



● **시험 대상자 수** : 164명, 부트리시란 122명, 파티시란 42명 (22개국 57개 기관, 한국인 12명 포함)

● **투여 용량 및 투여방법**

(부트리시란) 간-발현 TTR mRAN를 표적으로 하는 siRNA와 N-GalNAc의 피하(SC) 투여용 접합체

- 3개월마다(q3M[치료 기간 12주±3일, 치료연장 기간 12주±7일]) 25mg을 SC 주사 (시린지 포함 바이알로 투여 및 PFS-S로 투여)
- 투여 부위 : 우선 선택부위 복부, 추가 선택 가능 부위 위팔 및 허벅지
- 환자에게 임상시험 동안 비타민 A의 권장 일일 섭취량(RDA)를 복용하도록 교육

(파티시란) 간-발현 TTR mRAN를 표적으로 하는 siRNA와 지질 첨가제가 들어 있는 인산염 완충 등장성 식염수로 제제화된 정맥내(IV) 투여용 제제

- 3주마다 1회(q3W, ±3일) 0.3mg/kg을 IV 주입으로 투여
- 주사 부위 반응 위험성을 줄이기 위해 파티시란 투여 전에 코르티코스테로이드(덱사메타손 또는 동등약물), 파라세타몰, H1 길항제(디펜히드라민 또는 동등약물) 및 H2 길항제(라니티딘 또는 동등약물)로 예비투약을 받음
- 81주차까지 파티시란으로 투여 후 84주차에 파티시란 투여군 환자는 부트리시란 투여로 전환(q3M, 12주±7일)

● **유효성 평가**

- 일정: 대부분의 일차 및 이차 유효성 평가는 치료 기간의 베이스라인, 9개월, 18개월에 수집됨
- 하위군 분석 : · 연령(≥65세, 〈65세), 성별, 인종(백인, 나머지 모든 인종), 지역(북미, 서유럽, 전 세계 나머지 지역), NIS(〈50, ≥50), 이전 사합체 안정제 사용(예, 아니오), 유전형(V30M, 비V30M), FAP 단계(I, II&III), 심장 하위모집단(예, 아니오)
  · 9개월차에 mNIS+7 및 노퍽 QoL-DN 평가

● **시험 목적 및 평가변수**

목적	평가변수
일차	
• 신경학적 손상에 대한 효과를 평가하여 hATTR 아밀로이드증 환자에서 부트리시란의 유효성을 확인	• 9개월차 아폴로 시험의 위약군 대비 조정된 mNIS+7의 베이스라인 대비 변화*
이차	
• 삶의 질, 걸음 속도, 신경학적 손상, 영양 상태 및 장애에 대한 부트리시란의 유효성을 평가 • 혈청 TTR 수준 측면에서 파티시란 대비 부트리시란의 비열등성을 입증	• 아폴로 시험의 위약군 대비 다음의 매개변수의 베이스라인에서 변화: - 9개월차의 노퍽 삶의 질-당뇨병성 신경병증(노퍽 QoL-DN) 총점 - 9개월차의 정기 10미터 보행 평가(10-MWT) - 18개월차의 mNIS+7 - 18개월차의 노퍽 QoL-DN 총점 - 18개월차의 10-MWT - 18개월차의 수정 체질량지수(mBMI) - 18개월차의 래쉬 설정 전체장애척도(R-ODS) • 18개월까지 시험 내 파티시란군 대비 부트리시란군 혈청 TTR 수준의 백분율 감소

탐색적	
• 다음에 대한 부트리시란의 효과를 확인: - 장애 및 영양 상태 - 심장 아밀로이드 개입의 발현 - 신경학적 손상에 대한 다른 평가 - 삶의 질에 대한 다른 평가 - 질병 단계 - 일상 활동 수행 • 혈청 TTR과 비타민 A 수준에 부트리시란과 파티시란의 약역학적(PD) 효과를 특징짓기 위해 • 부트리시란과 파티시란의 혈장 약동학(PK)를 특징짓기 위해 • 부트리시란과 파티시란에 대한 항약물항체(ADA)의 존재를 평가하기 위해	• 9개월차 아폴로 시험의 위약군 대비 다음의 매개변수의 베이스라인에서 변화: - R-ODS - mBMI • 시간 경과에 따라 베이스라인에서 변화: - N-말단 프로호르몬 B형 나트륨 이뇨펩티드(NT-proBNP) 수준, 심장초음파 매개변수, 트로포닌 I 및 T 수준, 뉴욕심장학회(NYHA) 등급 - 신경병증 손상 점수(NIS) - EuroQoL-5 영역-5 수준(EQ-5D-5L) 설문 및 EuroQoL-시각 아날로그 척도(EQ-VAS) - 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP) 단계 및 다발신경병증 장애(PND) 점수 - 카노프스키 활동도(KPS) • 18개월차의 테크네튬 섬광조영술 심장 매개변수의 베이스라인 대비 변화 • 시간 경과에 따른 혈청 TTR과 비타민 A 수준의 백분율 감소 • 부트리시란 및 파티시란의 PK 프로파일 • 부트리시란과 파티시란에 대한 ADA 발생률 및 역가
안전성	
• hATTR 아밀로이드증 환자를 대상으로 부트리시란의 안전성 및 내약성을 확인	• 이상사례(AE) 빈도

* 1차 평가변수 시점과 관련하여 미국 및 유럽 허가사항에 다르게 명시됨 (미국 : 9개월, 유럽 : 18개월)

- 미국/일본/브라질의 통계분석계획의 1차 평가변수의 평가시점은 베이스라인 대비 9개월차 변화임
- 유럽/기타 지역의 통계분석계획의 1차 평가변수의 평가시점은 베이스라인 대비 18개월차 변화임

⇒ 국내 허가신청을 위한 제출자료에는 9개월, 18개월 자료 모두 제출하였고, 유럽과 동일하게 1차 평가변수 평가시점을 18개월로 반영함

- **유효성 평가변수 정의**

평가변수		**해석**
일차 평가변수		
mNIS+7	운동, 감각 및 자율 신경 손상을 평가하는 종합적 복합 신경병증 손상 점수	· 점수 범위: 0(손상 없음)~304점(최대 손상) · 높은 점수: 더 심각한 질병 중증도 · 베이스라인 대비 감소: 신경병증 개선 · 베이스라인 대비 증가: 질병 악화
이차 평가변수		
노퍽 QoL-DN	환자별 다발신경병증 효과에 대한 인식을 측정하기 위해 고안된 표준화된 QoL(삶의 질) 설문조사, 환자보고 결과 척도	· 점수 범위: -4(best possible QoL)~136(worst QoL) · 낮은 점수: 높은 QoL(삶의 질), 손상 및 증상이 덜함 · 베이스라인 대비 감소: QoL 개선 · 베이스라인 대비 증가: QoL 악화

10-MWT	10미터 걷기 테스트, 보행속도	· 미터/초 단위로 보고된 걸음 속도 · 빠른 속도: 빠른 걸음 속도/보행, 장애 및 손상이 덜함 · 베이스라인 대비 증가: 걸음 속도/보행 개선 · 베이스라인 대비 감소: 걸음 속도/보행 악화
mBMI	영양상태 측정	· BMI(kg/m2) x 알부민(g/L)으로 보고 · 높은 mBMI: 영양 상태가 더 좋음 · 베이스라인 대비 증가: 영양 상태 개선 · 베이스라인 대비 감소: 영양 상태 악화
R-ODS	전반적 장애척도, 환자가 보고한 일상 생활 활동 및 사회적 참여 능력	· 점수 범위: 0(최대 장애)~48점(장애 없음) · 높은 점수: 장애 및 손상이 덜함 · 베이스라인 대비 증가: 장애 개선 · 베이스라인 대비 감소: 장애 악화
탐색적 평가변수		
NT-proBNP	심장 스트레스 및 심부전 정도를 평가하는 데 사용되는 심장 생체 표지자	· 상승된 수준은 심장 스트레스 증가와 관련이 있음
NIS	운동 강도와 운동 쇠약, 감각 및 반사를 평가하는 복합 신경학적 손상 점수, 신체검사 결과를 토대로 점수를 매김	· 점수 범위: 0~244점 · 높은 점수: 더 심각한 질병 중증도 · 베이스라인 대비 감소: 신경병증 개선 · 베이스라인 대비 증가: 질병 악화
EQ-5D 및 EQ-VAS	일반 환자 보고 QoL 설문	· EQ-5D: 점수 범위 0~1 · EQ-VAS: 점수 범위 0~100 · 높은 점수: 개선된 삶의 질 · 베이스라인 대비 증가: 삶의 질 개선 · 베이스라인 대비 감소: 삶의 질 악화
FAP 단계 및 PND 점수	다발신경병증 중증도 측정: 대체로 보행 보조기 필요성을 포함한 보행 능력을 근거로 함	· FAP 단계: 0(증상 없음)~III(휠체어 또는 와상) · PND 단계: 0(증상 없음)~IV(휠체어 또는 와상으로 한정됨) · 낮은 점수: 우수한 보행 기능
KPS	기능 상태를 평가하는 방법	· 100%(정상, 질병 증거 없음)~0%(사망) 범위의 백분율 값과 관련된 11포인트 척도 · 백분율이 높을수록 보행 기능이 뛰어남
TTR 수준	부트리시란의 약역학적 활성을 측정	· 낮은 간 TTR 생성: 낮은 순환 혈청 TTR 수준

- **샘플 크기 가정**

- 부트리시란 또는 파티시란에 대한 무작위배정 비율은 3:1로 약 160명의 환자가 연구에 등록하도록 계획되었음
- mNIS+7(1차 평가변수)과 노퍽 QoL-DN 총점(2차 평가변수)의 경우, 3상 시험의 부트리시란군을 아폴로 시험의 위약군과 비교하였음
  · 9개월차 mNIS+7 베이스라인 대비 변화의 관찰된 평균(±표준편차[SD])은 아폴로 시험 위약군에서 15±17점이었고, 부트리시란군의 경우 평균 변화를 0으로 가정할 때, 유의 수준 0.05인 양측 t검정을 사용하여 위약 대비 우월성 입증에 >90% 검정력이 있었음
  · 9개월차의 노퍽 QoL-DN 베이스라인 대비 총점 변화의 경우, 관찰된 평균(±SD)은 아폴로 시험 위약군에서 11.5±19.2점이었고, 부트리시란군의 경우 평균 변화를 -4으로 가정할 때, 유의 수준 0.05인 양측 t검정을 사용하여 위약 대비 우월성을 입증하는 데 >90% 검정력이 있었음

- **주요 선정기준 및 제외기준**

- 선정기준

- 18세~85세
- 문서화된 TTR 돌연변이가 있는 hATTR 아밀로이드증 진단
- 신경병증 손상 점수(NIS)가 5~130(포함)
- 다발성 신경병증 장애(PND) 점수 ≤3b
- Karnofsky 수행 상태(KPS) ≥60%

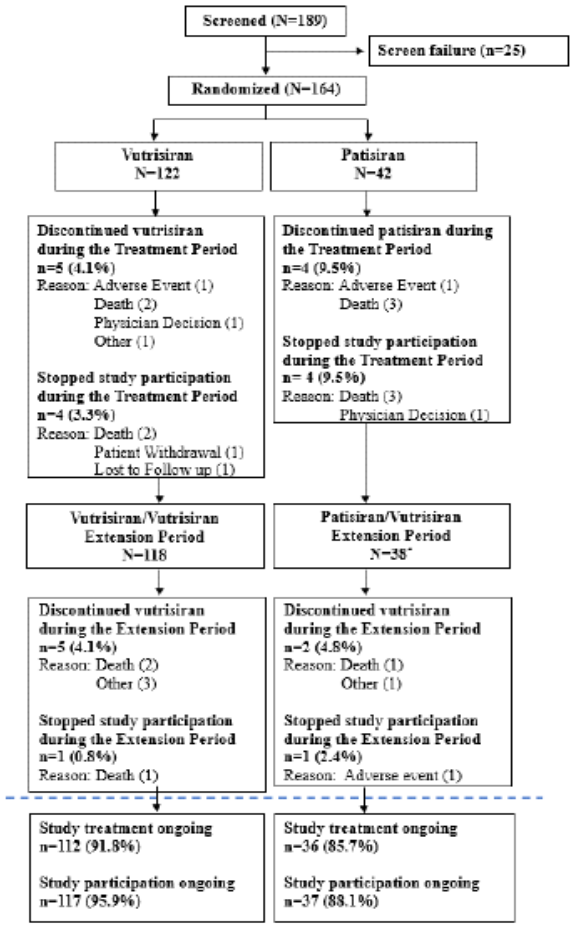
- 주요 제외기준

- 간이식을 받았거나 연구자의 소견에 시험 18개월 치료 기간 동안 간이식을 진행할 가능성이 있음
- 알려진 기타(비 hATTR) 아밀로이드증 형태 또는 연수막 아밀로이드증 임상 증거가 있음
- NYHA 심부전 분류 >II
- 이전 TTR 저하 치료를 받았거나 hATTR 아밀로이드증에 대한 유전자 요법 시험에 참여 경험이 있음
- 현재 타파미디스, 독시사이클린, 타우로우르소데옥시콜산을 복용 중임, 이전에 이러한 제제를 복용한 경우 투여 전(제1일) 14일의 휴약을 완료해야 함
- 현재 디플루니살을 복용 중임, 이전에 이러한 제제를 복용한 경우 투여 전(제1일) 최소 3일의 휴약을 완료해야 함
- 다음과 같은 실험실 매개변수 평가를 받았음:
  - 알라닌아미노전이효소 및/또는 아스파라진산 아미노전이효소 >1.5× ULN
  - 총빌리루빈 >ULN (질베르 증후군인 환자의 경우 >1.5 ULN)
  - 국제표준화비율 >1.2 (국제표준화비율이 ≤3.5이며 항응고제 요법을 사용 중인 환자 허용 예정)
- 추정 사구체 여과율 ≤30mL/min/1.73m2 (신질환 처방의 식단 사용 중)
- 이전 TTR 저하 치료를 받았거나 hATTR 아밀로이드증에 대한 유전자 요법 시험에 참여 경험이 있음
- 임신 중이거나 또는 모유 수유중인 여성 환자

- **시험 결과 요약**

1) 환자 분포 : 데이터 마감일 (2021.08.26.)

Figure 4. Disposition of Patients



• 시험대상자 수 : 164명
– 부트리시란 122명, 파트리시란 42명

(연구 약물 중단)
– 부트리시란 군 (n=122)
· 치료 기간: 4.1%(5/122명)
· 치료 연장 기간: 3.3%(4/118명)

– 파트리시란 군 (n=42)
· 치료 기간: 9.5%(4/42명)
· 치료 연장 기간: 4.8%(2/42명)

(시험 중단)
– 부트리시란 군: 4.1%(5/122명)
– 파트리시란 군: 11.9%(5/42명)

(데이터 cutoff 날짜 기준 연구 참여)
– 부트리시란 군: 95.9%(117/122명)
– 파트리시란 군: 88.1%(37/42명)

- 부트리시란군에서 시험 중단

· 치료 기간 : 5명(4.1%), 관련없는 AE 1명, 시험약과 관련없는 사망 2명, 추적관찰 실패 1명, 동의 철회 1명

- 관련없는 AE 1명: 088-2005 (66세, 관상동맥 스텐트 삽입 등 심장병력 있었으며, 투여 후 467일 급성 심부전의 SAE, 478일 해결됨. 연구자는 시험약물과 관련 없는 AE로 간주, 시험 약물 중단 및 연구 중단)
- 시험약과 관련없는 사망 2명 : 064-2001 (85세, 심장 아밀로이드증. 심장 질환 등 병력, COVID-19 폐렴으로 사망), 170-2005(68세, 심방세동, 심장 아밀로이드증 등 심장 병력, 장골동맥 폐색으로 사망)

· 치료 연장 기간 : 5명(4.1%), 시험약과 관련없는 사망 2명, 동의 철회 3명

- 시험약과 관련없는 사망 2명 :
140-2010 (60세, 심장 아밀로이드증 및 울혈성 심부전 병력. 심장 돌연사로 사망),
140-2009 (81세, 심장 아밀로이드증 및 울혈성 심부전, 방실 심장 차단 등 심장 병력, 심장 돌연사로 사망)

- 파티시란군에서 시험 중단

· 치료 기간 : 4명(9.5%), 관련없는 AE로 인한 사망 1명, 파티시란 투여와 관련없는 사망 3명

· 치료 연장 기간 : 2명(4.8%), 시험약과 관련없는 사망 1명, 기타 1명

⇒ 사망 6명 : CV 3명(심부전 1명, 치명적 뇌졸중 2명), 비 CV 2명, 평가 데이터 불충분 1명

2) 인구학적 특징

- 부트리시란 투여군 : 평균 연령 57.8세(범위:26~85세), 남성 64.8%, 백인 70.5%
- 아폴로 위약군 : 평균 연령62.2세(범위: 34~80세), 남성 75.3%, 백인 64.9%
- 파티시란군 : 평균 연령 58.0세(범위 31~81세), 남성 64.3%, 백인 69.0%

Table 4: Demographic Characteristics (Safety Population)

Demographic	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Age at informed consent (years)				
Mean (SD)	62.2 (10.8)	57.8 (13.2)	58.0 (10.5)	57.9 (12.5)
Median (min, max)	63.0 (34, 80)	60.0 (26, 85)	60.0 (31, 81)	60.0 (26, 85)
Age group (years), n (%)				
18 to 64	44 (57.1)	76 (62.3)	31 (73.8)	107 (65.2)
65 to 74	24 (31.2)	39 (32.0)	9 (21.4)	48 (29.3)
≥75	9 (11.7)	7 (5.7)	2 (4.8)	9 (5.5)
Sex, n (%)				
Male	58 (75.3)	79 (64.8)	27 (64.3)	106 (64.6)
Female	19 (24.7)	43 (35.2)	15 (35.7)	58 (35.4)
Race, n (%)				
White	50 (64.9)	86 (70.5)	29 (69.0)	115 (70.1)
Asian	25 (32.5)	21 (17.2)	8 (19.0)	29 (17.7)
Black or African American	1 (1.3)	4 (3.3)	4 (9.5)	8 (4.9)
Other	0	10 (8.2)	1 (2.4)	11 (6.7)
More than one race	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Unknown	1 (1.3)	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	65 (84.4)	109 (89.3)	38 (90.5)	147 (89.6)
Hispanic or Latino	11 (14.3)	12 (9.8)	4 (9.5)	16 (9.8)
Unknown	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.6)
Region, n (%)				
North America	10 (13.0)	27 (22.1)	8 (19.0)	35 (21.3)
Western Europe	36 (46.8)	43 (35.2)	20 (47.6)	63 (38.4)
Rest of the World	31 (40.3)	52 (42.6)	14 (33.3)	66 (40.2)

3) 베이스라인 질병 특징

- 부트리시란 치료 환자는 광범위한 신경병증 중증도(경증에서 중증, 베이스라인 NIS 범위 5~127), TTR 변이(22개의 다른 변이 55.7% 대 44.3% V30M) 및 질병 발현(심장 관련 사전 지정된 증거를 가진 환자 28.7%)이 있었음(표 9)

<베이스라인 질병 특징>

Table 5: Baseline Disease Characteristics (Safety Population)

Demographic	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Time since hATTR diagnosis (years)				
Mean (SD)	2.60 (3.24)	3.35 (3.69)	3.59 (3.16)	3.41 (3.55)
Median (min, max)	1.41 (0.0, 16.5)	1.94 (0.0, 15.3)	2.39 (0.1, 12.5)	2.22 (0.0, 15.3)
Age (years) at hATTR symptom onset, n (%)				
<50	20 (26.0)	48 (39.3)	12 (28.6)	60 (36.6)
≥50	57 (74.0)	74 (60.7)	30 (71.4)	104 (63.4)
Neuropathy Impairment Score[a,b], n (%)				
<50	35 (45.5)	78 (63.9)	27 (64.3)	105 (64.0)
≥50 to <100	33 (42.9)	39 (32.0)	13 (31.0)	52 (31.7)
≥100	9 (11.7)	5 (4.1)	2 (4.8)	7 (4.3)
Genotype[a], n (%)				
V30M	40 (51.9)	54 (44.3)	20 (47.6)	74 (45.1)
Non-V30M	37 (48.1)	68 (55.7)	22 (52.4)	90 (54.9)
Early onset V30M (<50 years of age at onset), n (%)				
Yes	10 (13.0)	25 (20.5)	8 (19.0)	33 (20.1)
No	67 (87.0)	97 (79.5)	34 (81.0)	131 (79.9)
Previous tetramer stabilizer use[a], n (%)				
No	36 (46.8)	47 (38.5)	9 (21.4)	56 (34.1)
Yes	41 (53.2)	75 (61.5)	33 (78.6)	108 (65.9)
Time since discontinuation of previous tetramer stabilizer use (days)				
Mean (SD)	31.39 (29.32)	58.08 (179.59)	28.48 (30.56)	49.04 (150.90)
Median (min, max)	22.00 (6.0, 148.0)	18.00 (4.0, 1210.0)	19.00 (4.0, 122.0)	18.00 (4.0, 1210.0)
Previous tetramer stabilizer, n (%)				
Tafamidis	27 (35.1)	53 (43.4)	25 (59.5)	78 (47.6)
Diflunisal	14 (18.2)	22 (18.0)	8 (19.0)	30 (18.3)
Karnofsky Performance Status (KPS), n (%)				
60	22 (28.6)	17 (13.9)	5 (11.9)	22 (13.4)
70-80	45 (58.4)	73 (59.8)	27 (64.3)	100 (61.0)
90-100	10 (13.0)	32 (26.2)	10 (23.8)	42 (25.6)
New York Heart Association (NYHA) classification, n (%)				
No heart failure[c]	-	68 (55.7)	21 (50.0)	89 (54.3)
I	40 (51.9)	11 (9.0)	5 (11.9)	16 (9.8)
II	36 (46.8)	43 (35.2)	16 (38.1)	59 (36.0)
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0
Missing	1 (1.3)	0	0	0
NT-proBNP, n (%)				
≤3000 ng/L	66 (85.7)	112 (91.8)	37 (88.1)	149 (90.9)
>3000 ng/L	9 (11.7)	10 (8.2)	5 (11.9)	15 (9.1)
Missing	2 (2.6)	0	0	0
Cardiac Subpopulation, n (%)[d]				
Yes	36 (46.8)	40 (32.8)	14 (33.3)	54 (32.9)
No	41 (53.2)	82 (67.2)	28 (66.7)	110 (67.1)

<베이스라인 평가변수 특징>

Table 6: Baseline Values for Study Endpoint Parameters (mITT Population)

Demographic	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)				
Mean (SD)	74.61 (37.04)	60.55 (35.99)	57.69 (33.71)	59.82 (35.34)
Median (min, max)	71.50 (11.0, 153.5)	63.50 (2.5, 158.0)	53.44 (7.0, 137.6)	59.94 (2.5, 158.0)
Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) total score				
Mean (SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)	47.3 (29.9)	47.2 (27.2)
Median (min, max)	53.5 (8, 111)	44.0 (-1, 105)	41.0 (1, 125)	42.0 (-1, 125)
10-meter Walk Test (10-MWT, m/s)				
Mean (SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)	1.011 (0.400)	1.007 (0.393)
Median (min, max)	0.800 (0.00, 1.53)	1.049 (0.08, 1.87)	1.000 (0.11, 1.93)	1.025 (0.08, 1.93)
Modified Body Mass Index (mBMI, kg/m^2)				
Mean (SD)	989.9 (214.2)	1057.5 (234.0)	1060.3 (226.6)	1058.2 (231.4)
Median (min, max)	959.7 (569, 1508)	1047.2 (589, 1723)	1029.1 (646, 1636)	1038.1 (589, 1723)
Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)				
Mean (SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)	34.0 (10.4)	34.1 (10.8)
Median (min, max)	30.5 (3, 48)	35.0 (5, 48)	35.0 (9, 47)	35.0 (5, 48)
Polyneuropathy Disability (PND) Score				
I	20 (26.0)	44 (36.1)	15 (35.7)	59 (36.0)
II	23 (29.9)	50 (41.0)	17 (40.5)	67 (40.9)
IIIA	22 (28.6)	16 (13.1)	7 (16.7)	23 (14.0)
IIIB	11 (14.3)	12 (9.8)	3 (7.1)	15 (9.1)
IV	1 (1.3)	0	0	0
Neuropathy Impairment Score (NIS)				
Mean (SD)	57.02 (32.04)	43.02 (28.63)	43.11 (28.23)	43.04 (28.44)
Median (min, max)	53.88 (7.0, 125.5)	36.00 (5.0, 127.0)	38.00 (5.5, 115.6)	36.50 (5.0, 127.0)
Serum TTR (mg/L)				
Mean (SD)	198.84 (58.08)	206.11 (61.03)	206.47 (65.28)	206.20 (61.94)
Median (min, max)	196.43 (58.5, 320.1)	203.25 (58.4, 343.2)	203.90 (71.0, 353.2)	203.25 (58.4, 353.2)

• 유효성 평가 : Analysis Populations

Table 9: Analysis Populations

Analysis Population	APOLLO	HELIOS-A		
	Placebo (N=77)	Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)	Total (N=164)
Number of patients				
mITT Population	77	122	42	164
TTR PP Population	0	120	40	160
Month 18 Efficacy PP Population	58	96	-	96
Cardiac Subpopulation[a]	36	40	14	54
Safety Population	77	122	42	164
PK Population	-	122	42	164
All Vutrisiran-treated Population	-	122	33	155

4) 유효성 결과

(일차 유효성 평가변수) mNIS+7, 9개월차 베이스라인 대비 변화

- mNIS+7은 신경학적 손상에 대한 복합 척도로 점수가 높을수록 질병의 중증도가 심하다는 것을 나타냄. mNIS+7은 베이스라인, 9개월, 18개월에 평가되었음.
- 9개월차에 부트리시란군(헬리오스-A)은 베이스라인 대비 개선을 보인 반면(베이스라인 대비 LS 평균 변화: -2.24점), 위약군(아폴로)은 신경병증 악화를 보였음(베이스라인 대비 LS 평균 변화: +14.76점) . 이는 위약군과 비교하여 부트리시란군 환자에서 9개월째 신경병증이 통계적으로 유의하게 개선되었음을 나타냄 (그룹간 LS 평균차: -17.00점, P=3.542×10-12) (표 11, 그림 2)

- 18개월차 mNIS+7 (이차 평가변수)

- 18개월차에, 부트리시란군(헬리오스-A)과 위약군(아폴로) 간에 LS 평균 차이는 - 28.55점이었으며(P=6.50×10-20) (표 4), 위약군 대비 부트리시란군 환자의 신경병증에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음 (표4, 그림 2)

(9개월 mNIS+7 변화)

표 11: mNIS+7, ANCOVA/다중 대체 모델, 베이스라인부터 제 9 월까지 변화 (mITT 모집단)

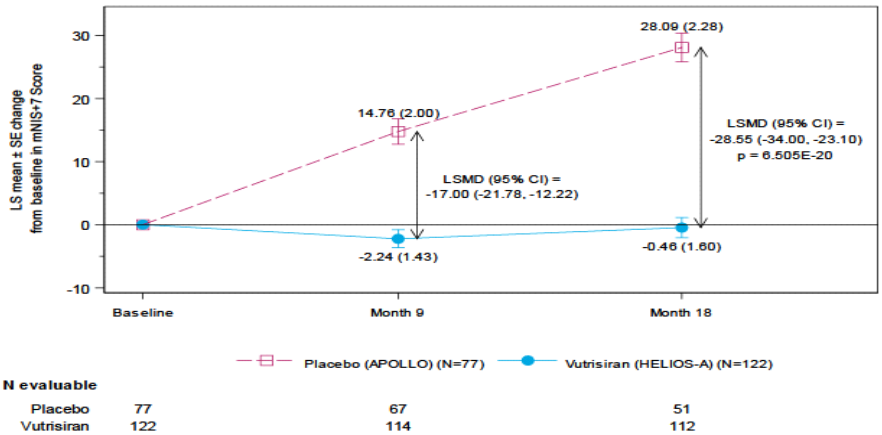
방문	실제/변화	통계	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란(N=122)
베이스라인	실제	N	77	122
		평균(SD)	74.61 (37.04)	60.55 (35.99)
		중앙값	71.50	63.50
		Min, Max	11.0, 153.5	2.5, 158.0
제 9 월	실제	N	67	114
		평균(SD)	90.99 (41.31)	57.50 (37.98)
		SE	5.05	3.56
		중앙값	91.50	57.00
		Min, Max	19.0, 167.5	1.0, 160.1
	베이스라인에서 변화 *	제 9 월 LS 평균(SE)	14.76 (2.00)	-2.24 (1.43)
		95% CI	(10.84, 18.68)	(-5.04, 0.57)
		LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	-17.00 (2.44)
		95% CI	-	(-21.78, -12.22)
		p 값	-	3.542E-12

(18개월 mNIS+7 변화)

표 4: mNIS+7, 베이스라인에서 제 18 월까지의 변화, MMRM 모델 (mITT 모집단)

방문	실제/변화	통계	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란(N=122)
베이스라인	실제	N	77	122
		평균(SD)	74.61 (37.04)	60.57 (35.99)
		중앙값	71.50	63.50
		Min, Max	11.0, 153.5	2.5, 158.0
제 18 월	실제	N	51	112
		평균(SD)	101.09 (45.35)	60.24 (40.37)
		SE	6.35	3.81
		중앙값	93.88	59.00
		Min, Max	21.5, 190.1	1.0, 164.8
	베이스라인에서 변화 a	제 18 월 LS 평균(SE)	28.09 (2.28)	-0.46 (1.60)
		95% CI	(23.58, 32.59)	(-3.61, 2.69)
		LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	-28.55 (2.76)
		95% CI	-	(-34.00, -23.10)
		p 값	-	6.505E-20

그림 2: mNIS+7, 시간 경과에 따른 베이스라인에서 변화(mITT 모집단)



N evaluable

Placebo	77	67	51
Vutrisiran	122	114	112

참고: 9개월의 LS 평균 추정값은 ANCOVA/MI를 사용하여 완료된 9개월차 일차 분석에서 계산된 반면 18개월의 LS 평균 추정값은 MMRM을 근거로 했다.

- mNIS+7 데이터의 완건성

부트리시란(헬리오스-A)에 무작위 배정된 환자 122명 중 118명(96.7%)과 아폴로 시험에 포함된 위약 환자 77명 중 67명(87.0%)은 mNIS+7에 대한 베이스라인 평가와 1회 이상 포스트 베이스라인 추적관찰 평가(9개월, 18개월 또는 둘 모두)를 받았으며 mNIS+7의 베이스라인 대비 변화를 근거로 반복 측정(MMRM) 모델에 대한 혼합 효과 모델에 포함되었음

표 3: mNIS+7, 일차 제 18 월 분석에서 사용 가능한 데이터 요약(mITT 모집단)

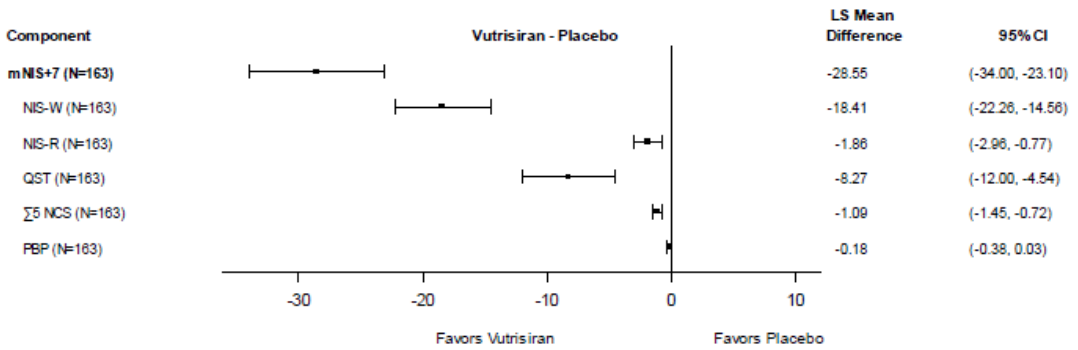
매개변수 범주	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
일차 제 18 월 분석에 포함	67 (87.0)	118 (96.7)
제 9 월 및 제 18 월 비결측 모두 [a]	51 (66.2)	110 (90.2)
제 9 월 비결측 및 제 18 월 결측	10 (13.0)	4 (3.3)
제 9 월 비결측 및 제 18 월 중도절단	6 (7.8)	2 (1.6)
제 9 월 결측 및 제 18 월 비결측	0	2 (1.6)
일차 제 18 월 분석에서 제외	10 (13.0)	4 (3.3)
결측 베이스라인	0	0
제 9 월 및 제 18 월 결측 모두	9 (11.7)	3 (2.5)
제 9 월 및 제 18 월 중도절단 모두	1 (1.3)	1 (0.8)
제 9 월 결측 및 제 18 월 중도절단	0	0

- mNIS+7, 구성요소 분석

· mNIS+7 구성요소인 운동 강도(NIS-W), 반사(NIS-R), 감각(QST), 신경 전도(Σ5 NCS) 및 교감신경 자율 기능(체위성 혈압)에 대해 평가. 각각의 구성요소에서 최고 점수는 질병의 중증도가 크다는 것을 나타냄

· 18개월차 mNIS+7 전체 구성요소에서 부트리시란 투여군에서 위약 대비 일관된 개선이 관찰되었음

그림 3: mNIS+7, 베이스라인부터 제 18 월까지 구성요소 변화, MMRM 모델(mITT 모집단)



(이차 유효성 평가변수) 노퍽 QoL-DN, 9개월차 베이스라인 대비 변화

- 노퍽 QoL-DN은 다발신경병증의 영향에 대한 환자의 인식을 측정하기 위해 고안된 표준화된 삶의질 설문지로, 점수가 낮을수록 삶의 질이 높다는 것을 의미함. 노퍽 QoL-DN은 베이스라인, 9개월 및 18개월에 평가되었음
- 9개월차에 부트리시란군은 베이스라인 대비 삶의 질에서 개선을 보인 반면(베이스라인 대비LS 평균 변화: -3.3점), 위약군은 삶의 질 악화를 보였다음(베이스라인 대비 LS 평균 변화: +12.9포인트) (표 14 및 그림 5). 이는 위약군에 비해 부트리시란군 환자의 9개월 후 삶의 질이 통계적으로 유의하게 개선되었음을 나타냄 (그룹간 LS 평균차: -16.2점, P=5.426×10-9) (표14, 그림 6)

- 18개월차 노퍽 QoL-DN

18개월차에, 위약군 대비 부트리시란군 환자의 삶의 질에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음 (그룹간 LS 평균차: -21.0점, P=1.844×10-10) (표7, 그림 6)

(9개월 노퍽 QoL-DN 변화)

표 14: 노퍽 QoL-DN, ANCOVA/다중 대체 모델, 베이스라인부터 제 9 월까지 변화(mITT 모집단)

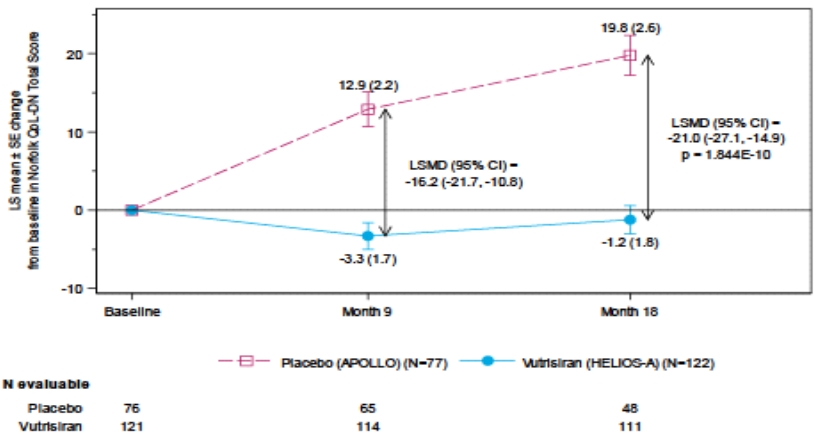
방문	실제/변화	통계	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
베이스라인	실제	N	76	121
		평균(SD)	55.5 (24.3)	47.1 (26.3)
		중앙값	53.5	44.0
		Min, Max	8, 111	-1, 105
제 9 월	실제	N	66	115
		평균(SD)	66.2 (27.6)	41.8 (26.6)
		SE	3.4	2.5
		중앙값	68.0	40.0
		Min, Max	5, 109	-4, 102
	베이스라인 대비 변화 [a]	LS 평균(SE)	12.9 (2.2)	-3.3 (1.7)
		95% CI	(8.5, 17.3)	(-6.6, -0.1)
		LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**-16.2 (2.8)**
		95% CI	-	**(-21.7, -10.8)**
		p 값	-	**5.426E-09**

(18개월 노퍽 QoL-DN 변화)

표 7: 노퍽 QoL-DN, 베이스라인에서 제 18 월까지의 변화, MMRM 모델(mITT 모집단)

통계 [a]	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
제 18 월 LS 평균(SE)	19.8 (2.6)	-1.2 (1.8)
95% CI	(14.7, 24.9)	(-4.8, 2.4)
LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**-21.0 (3.1)**
95% CI	-	**(-27.1, -14.9)**
p 값	-	**1.844E-10**

그림 6: 노퍽 QoL-DN, 시간 경과에 따른 베이스라인에서 변화(mITT 모집단)



참고: 9개월의 LS 평균 추정값은 ANCOVA/MI를 사용하여 완료된 9개월차 일차 분석에서 계산된 반면 18개월의 LS 평균 추정값은 MMRM을 근거로 했다.

- 노퍽 QoL-DN 데이터의 완건성

부트리시란(헬리오스-A)에 무작위 배정된 환자 122명 중 117명(95.9%)과 아폴로 시험에 포함된 위약 환자 77명 중 65명(84.4%)은 노퍽 QoL-DN에 대한 베이스라인 평가와 1회 이상 포스트 베이스라인 추적관찰 평가(9개월, 18개월 또는 둘 모두)를 받았으며 노퍽 QoL-DN 점수의 베이스라인 대비 변화를 근거로 반복 측정(MMRM) 모델에 대한 혼합 효과 모델에 포함되었음

표 9: 노퍽 QoL-DN, 일차 제 18 월 분석에서 사용 가능한 데이터 요약(mITT 모집단)

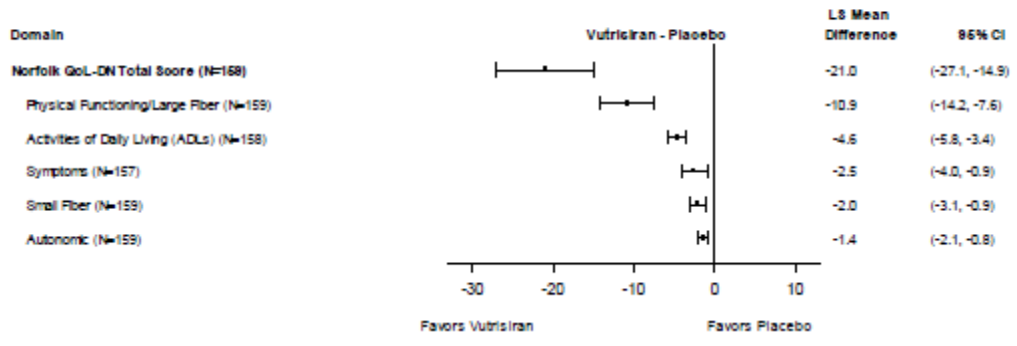
매개변수 범주	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
일차 제 18 월 분석에 포함	65 (84.4)	117 (95.9)
제 9 월 및 제 18 월 비결측 모두[a]	48 (62.3)	109 (89.3)
제 9 월 비결측 및 제 18 월 결측	12 (15.6)	4 (3.3)
제 9 월 비결측 및 제 18 월 중도절단	5 (6.5)	2 (1.6)
제 9 월 결측 및 제 18 월 비결측	0	2 (1.6)
일차 제 18 월 분석에서 제외	12 (15.6)	5 (4.1)
결측 베이스라인	1 (1.3)	1 (0.8)
제 9 월 및 제 18 월 결측 모두	9 (11.7)	4 (3.3)
제 9 월 및 제 18 월 중도절단 모두	1 (1.3)	0
제 9 월 결측 및 제 18 월 중도절단	1 (1.3)	0

- 노퍽 QoL-DN 영역 분석

· 노퍽 QoL-DN를 구성하는 5가지 영역 (신체 기능/대섬유, 일상생활의 활동, 증상, 소섬유, 자율신경)에 대해 평가. 각각의 영역에서 점수가 낮다는 것은 삶의 질의 개선을 나타냄

· 18개월 노퍽 QoL-DN 영역 전반에서 부트리시란 투여군에서 위약(아폴로) 대비 일관된 개선이 관찰되었음

그림 8: 노퍽 QoL-DN, 베이스라인에서 제 18 월까지의 변화, MMRM 모델 영역 분석 포레스트 플롯(mITT 모집단)



(이차 유효성 평가변수) 10-MWT, 9개월차 베이스라인 대비 변화

- 10-MWT은 보행 능력과 걸음 속도의 측정으로, 베이스라인에서 걸음 속도 증가는 개선을, 걸음 속도 감소는 악화를 나타냄. 10-MWT은 베이스라인, 9개월, 18개월에서 평가되었음
- 9개월차에 부트리시란군은 베이스라인 대비 안정적인 보행 기능을 보인(베이스라인 대비 LS 평균 변화: -0.001 m/s) 반면, 위약군은 10-MWT가 악화된것으로 나타났음(베이스라인 대비 LS 평균 변화: -0.133 m/s). 이는 9개월에 위약군과 비교하여 부트리시란군 환자의 보행 속도가 통계적으로 유의하게 개선되었음을 나타냄(그룹간 LS 평균차: 0.131 m/s, P=3.103× 10-5) (표 17, 그림 10)

- 18개월차 10-MWT

18개월차에, 위약군 대비 부트리시란군 환자의 보행 속도에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음 (그룹간 LS 평균차: 0.239m/s, P=1.207×10-7) (표13, 그림 10)

(9개월 10-MWT 변화)

표 17: 10-MWT(m/s), ANCOVA/다중 대체 모델, 베이스라인에서 제 9 월까지 변화(mITT 모집단)

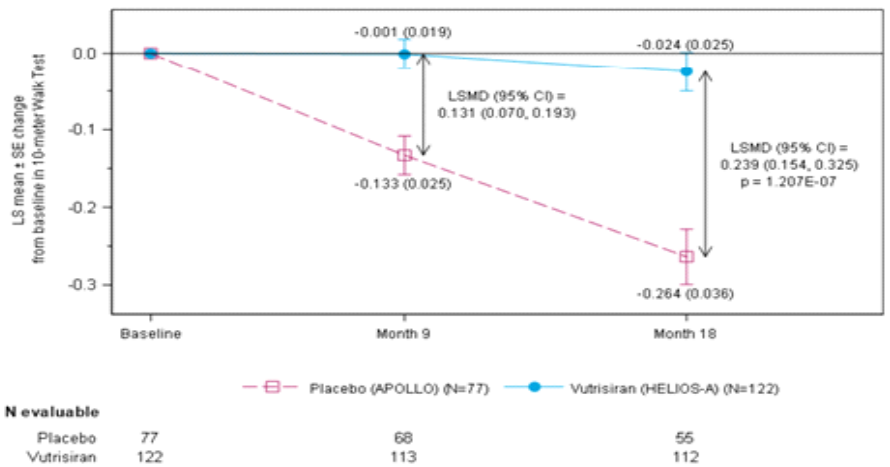
방문	실제/변화	통계	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
베이스라인	실제	N	77	122
		평균(SD)	0.790 (0.319)	1.006 (0.393)
		중앙값	0.800	1.049
		Min, Max	0.00, 1.53	0.08, 1.87
제 9 월	실제	N	68	113
		평균(SD)	0.662 (0.366)	1.022 (0.445)
		SE	0.044	0.042
		중앙값	0.667	1.053
		Min, Max	0.00, 1.47	0.09, 2.32
	베이스라인에서 변화 a	LS 평균(SE)	-0.133 (0.025)	-0.001 (0.019)
		95% CI	(-0.182, -0.083)	(-0.038, 0.036)
		LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**0.131 (0.031)**
		95% CI	-	**(0.070, 0.193)**
		p 값	-	**3.103E-05**

(18개월 10-MWT 변화)

표 13: 10-MWT, 베이스라인에서 제 18 개월까지의 변화, MMRM 모델 (mITT 모집단)

통계 a	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
제 18 월 LS 평균(SE)	-0.264 (0.036)	-0.024 (0.025)
95% CI	(-0.334, -0.194)	(-0.075, 0.026)
LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**0.239 (0.043)**
95% CI	-	**(0.154, 0.325)**
p 값	-	**1.207E-07**

그림 10: 10-MWT, 시간 경과에 따른 베이스라인에서 변화(mITT 모집단)



N evaluable

Placebo	77	68	55
Vutrisiran	122	113	112

참고: 9개월의 LS 평균 추정값은 ANCOVA/MI를 사용하여 완료된 9개월차 일차 분석에서 계산된 반면 18개월의 LS 평균 추정값은 MMRM을 근거로 했다.

(기타 이차 유효성 평가변수) mBMI

- 9개월차 mBMI는 영양 상태에 대한 탐색적 평가로써, 18개월차에 이차 평가변수로써 포함됨. mBMI는 BMI에 혈청 알부민 농도를 곱한 값으로 계산됨. mBMI는 베이스라인, 제85일, 제169일 및 9개월(탐색적 평가변수), 18개월(이차 평가변수)에 평가되었음
- 18개월차에 부트리시란군는 베이스라인 대비 mBMI 개선을 보였으며(베이스라인 대비 LS 평균 변화: +25.0kg/m2 × 알부민 g/L), 위약군은 영양 상태의 악화를 보였음(베이스라인 대비 LS 평균 변화: -115.7kg/m2 × 알부민 g/L). 이는 18개월에 위약군에 비해 부트리시란군 환자의 mBMI에서 통계적으로 유의한 개선이 있었음을 나타냄 (그룹간 LS 평균차: 140.7kg/m2 × 알부민 g/L, P=4.159 × 10-15)

(9개월 mBMI 변화) 탐색적 유효성 평가변수

표 19: mBMI(kg/m² × g/L), 베이스라인에서 제 9 월까지 변화, ANCOVA/다중 대체 모델

탐색적 평가변수	통계 *	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
mBMI[b] 높은 mBMI=개선된 영양 상태 베이스라인에서 증가/감소=영양 상태 개선/악화	베이스라인, 평균(SD)	989.9 (214.2)	1057.5 (234.0)
	제 9 월, LS 평균 변화(SE)	-60.2 (10.1)	7.6 (7.9)
	95% CI	(-80.1, -40.4)	(-7.9, 23.0)
	LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	67.8 (12.6)
	95% CI	-	(43.0, 92.6)
	p 값	-	8.457E-08

(18개월 mBMI 변화) 이차 평가변수

표 9: mBMI, 베이스라인부터 제 18 개월까지 변화, MMRM 모델(mITT 모집단)

방문	실제/ 변화	통계	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
베이스라인	실제	n	77	122
		평균(SD)	989.9 (214.2)	1057.4 (233.8)
		SE	24.4	21.2
		중앙값	959.7	1047.2
		Min, Max	569, 1508	589, 1723
제 18 월	실제	n	52	113
		평균(SD)	892.7 (221.1)	1078.1 (237.9)
		SE	30.7	22.4
		중앙값	869.8	1051.1
		Min, Max	493, 1382	572, 2120
	베이스라인에서 변화 *	제 18 월 LS 평균(SE)	-115.7 (13.4)	25.0 (9.5)
		95% CI	(-142.2, -89.1)	(6.3, 43.8)
		LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**140.7 (16.4)**
		95% CI	-	**(108.4, 172.9)**
		p 값	-	**4.159E-15**

(기타 이차 유효성 평가변수) R-ODS

- Rasch가 만든 종합 장애척도(R-ODS)는 환자가 보고한 장애 수준 척도로 0점(최악)~48점(장애 없음)으로 구성됨. 점수는 일상생활 활동과 사회적참여를 기반으로 하며 점수가 높을수록 장애나 손상이 덜함을 의미함, R-ODS는 베이스라인, 9개월(탐색적), 18개월(이차 평가변수)에 평가되었음
- 9개월 및 18개월에 위약군 대비 부트리시란군 환자의 장애에서 통계적으로 유의한 개선이 있었음을 나타냄 (그룹간 LS 평균차: [9개월] 4.3점, P=3.25×10-7 / [18개월] 8.4점, P=3.541×10-15)

(9개월 R-ODS 변화) 탐색적 평가변수

표 21: 탐색적 평가변수 결과 요약: R-ODS, NIS, EQ-5D-5L 및 EQ-VAS(mITT 모집단)

탐색적 평가변수	통계 *	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
R-ODS[b] 점수 범위: 0~48 점 베이스라인에서 증가/감소=장애 개선/악화	베이스라인, 평균(SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)
	제 9 월, LS 평균 변화(SE)	-4.9 (0.7)	-0.6 (0.5)
	95% CI	(-6.3, -3.6)	(-1.6, 0.4)
	LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**4.3 (0.8)**
	95% CI	-	**(2.7, 6.0)**
	p 값	-	**3.258E-07**

(18개월 R-ODS 변화) 이차 평가변수

표 10: R-ODS, 베이스라인에서 제 18 월까지의 변화, MMRM 모델(mITT 모집단)

방문	실제/ 변화	통계	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
베이스라인	실제	n	76	122
		평균(SD)	29.8 (10.8)	34.1 (11.0)
		SE	1.2	1.0
		중앙값	30.5	35.0
		Min, Max	3, 48	5, 48
제 18 월	실제	n	54	113
		평균(SD)	21.0 (13.4)	33.4 (12.2)
		SE	1.8	1.1
		중앙값	19.5	36.0
		Min, Max	2, 48	3, 48
	베이스라인에서 변화 *	제 18 월 LS 평균(SE)	-9.9 (0.8)	-1.5 (0.6)
		95% CI	(-11.5, -8.3)	(-2.6, -0.3)
		LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**8.4 (1.0)**
		95% CI	-	**(6.5, 10.4)**
		p 값	-	**3.541E-15**

- **시험 결과 요약**

- (헬리오스-A 시험의 1차 및 주요 2차 유효성 평가변수 결과 요약) 아폴로 위약군 vs 부트리시란군

Table 2: Summary of clinical efficacy results from the HELIOS-A study

Endpoint[a]	Baseline, Mean (SD)		Change from Baseline, LS Mean (SEM)		Amvuttra -Placebo[b] Treatment Difference, LS Mean (95% CI)	*p*-value
	Amvuttra N=122	Placebo[b] N=77	Amvuttra	Placebo[b]		
Month 9						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-2.2 (1.4)	14.8 (2.0)	-17.0 (-21.8, -12.2)	$p<0.0001$
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-3.3 (1.7)	12.9 (2.2)	-16.2 (-21.7, -10.8)	$p<0.0001$
10-meter walk test (m/sec)[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	0 (0.02)	-0.13 (0.03)	0.13 (0.07, 0.19)	$p<0.0001$
Month 18						
mNIS+7[c]	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-0.5 (1.6)	28.1 (2.3)	-28.5 (-34.0, -23.1)	$p<0.0001$
Norfolk QoL-DN[c]	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-1.2 (1.8)	19.8 (2.6)	-21.0 (-27.1, -14.9)	$p<0.0001$
10-meter walk test (m/sec)[d]	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	-0.02 (0.03)	-0.26 (0.04)	0.24 (0.15, 0.33)	$p<0.0001$
mBMI[e]	1057.5 (233.8)	989.9 (214.2)	25.0 (9.5)	-115.7 (13.4)	140.7 (108.4, 172.9)	$p<0.0001$
R-ODS[f]	34.1 (11.0)	29.8 (10.8)	-1.5 (0.6)	-9.9 (0.8)	8.4 (6.5, 10.4)	$p<0.0001$

Abbreviations: CI=confidence interval; LS mean=least squares mean; mBMI=modified body mass index; mNIS=modified Neuropathy Impairment Score; QoL-DN=Quality of Life - Diabetic Neuropathy; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean

[a] All Month 9 endpoints analyzed using the analysis of covariance (ANCOVA) with multiple imputation (MI) method and all Month 18 analyzed using the mixed-effects model for repeated measures (MMRM)

[b] External placebo group from APOLLO randomised controlled study

[c] A lower number indicates less impairment/fewer symptoms

[d] A higher number indicates less disability/less impairment

[e] mBMI: body mass index (BMI; kg/m^2) multiplied by serum albumin (g/L); a higher number indicates better nutritional status.

[f] A higher number indicates less disability/less impairment.

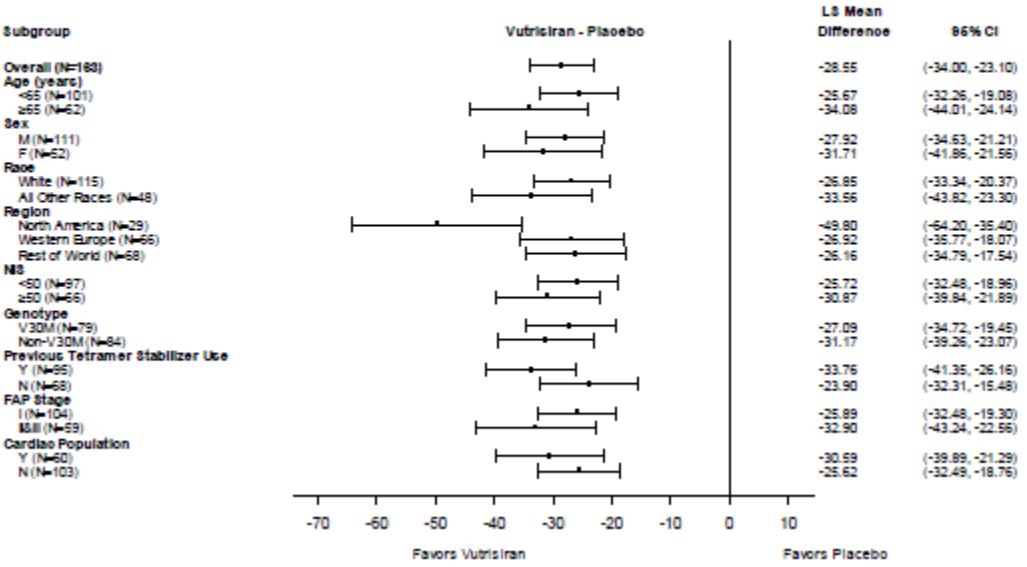
(하위군 분석) mNIS+7 및 노퍽 QoL-DN

베이스라인 인구학적 정보 및 질병 특징

부트리시란을 투여한 환자의 연령, 성별, 인종, 지역, 베이스라인 NIS 점수, 유전형, 이전의 사합체 안정제 사용, 질병 단계 및 심장 하위모집단을 포함해 모든 하위 그룹 분석에서 9개월, 18개월 mNIS +7(일차 평가변수) 및 노퍽 QoL-DN(이차 평가변수)은 위약 대비 유사한 개선을 보였음

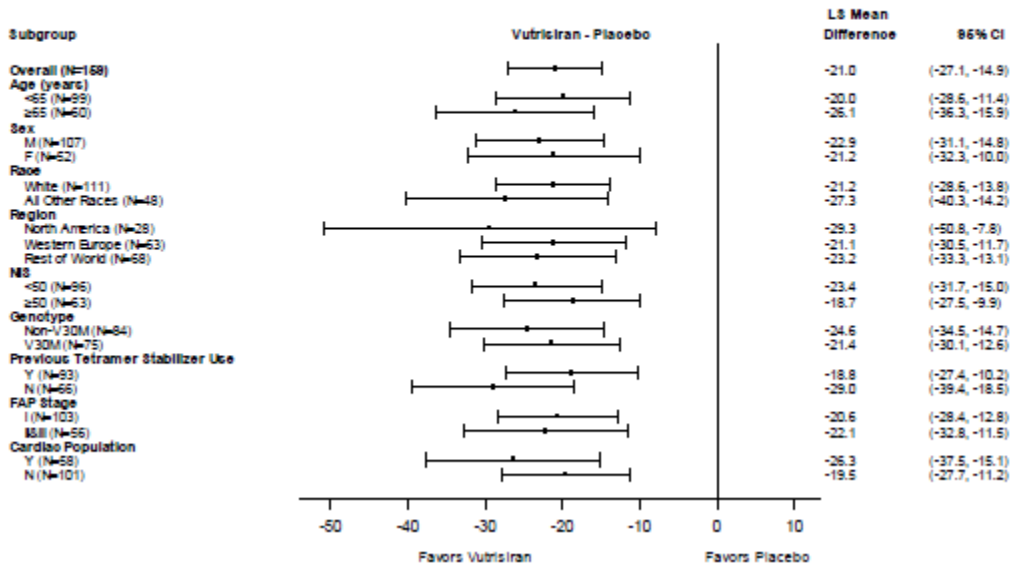
(하위군 분석: 18개월 mNIS+7)

그림 4: mNIS+7, 베이스라인부터 제 18 월까지 변화, MMRM 모델 하위군 포레스트 플롯(mITT 모집단)



(하위군 분석: 18개월 노퍽-QoL-DN)

그림 9: 노퍽 QoL-DN, 베이스라인에서 제 18 월까지의 변화, MMRM 모델 하위군 분석 포레스트 플롯(mITT 모집단)



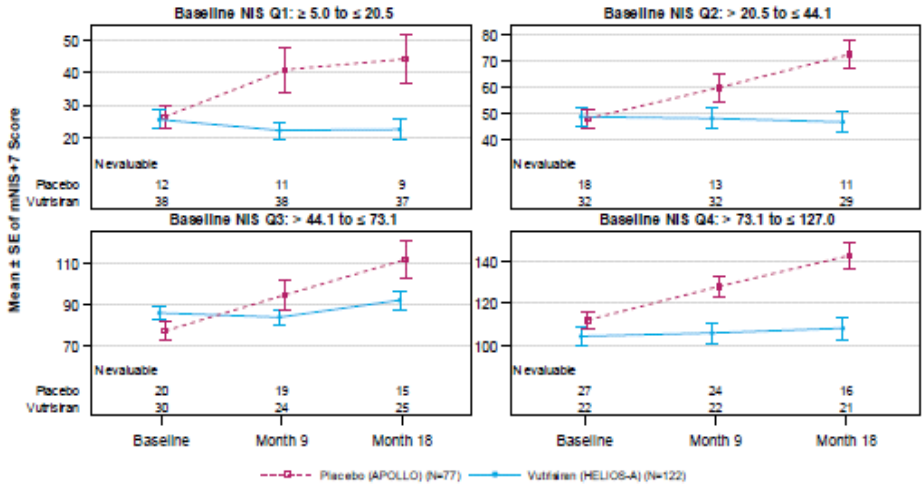
베이스라인 신경병증 중증도(NIS)

· 베이스라인 신경병증 중증도의 사분위수 전반에서 부트리시란의 효과를 평가

· 각 사분위수 내에서, 위약 환자는 제18월에 신경병증이 상당히 악화된 반면 부트리시란 환자는 위약에 비해 개선을 보였음. 이를 통해 베이스라인 질병 중증도에 관계없이 부트리시란이 신경병증에 유리하게 영향을 미치며 환자는 질병 과정 초기에 부트리시란으로 치료를 시작하면 유익성을 얻을 수 있다는 것을 입증하였음

(NIS 중증도에 따른 하위 분석: 18개월 mNIS+7)

그림 5: mNIS+7, 시간 경과에 따른 베이스라인 NIS 사분위수별 평균 점수(mITT 모집단)



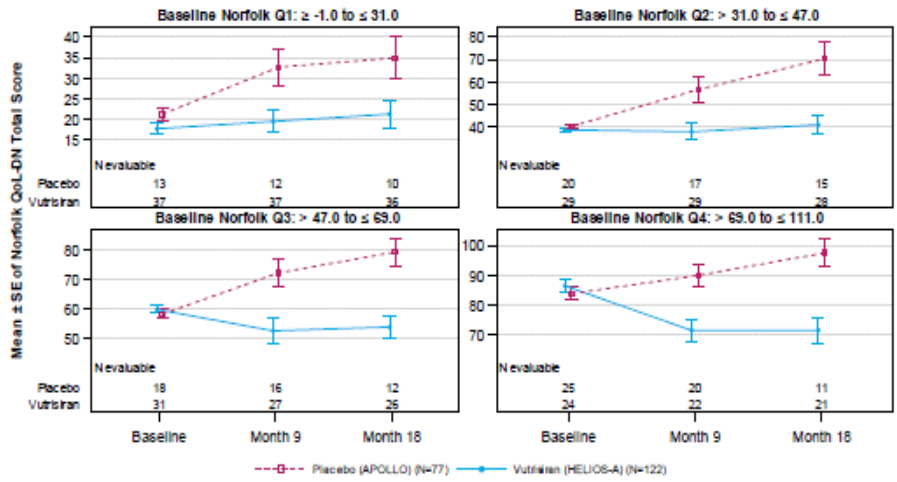
베이스라인 삶의 질 중증도(노퍽 QoL-DN)

· 베이스라인 삶의 질 중증도의 사분위수 전반에서 부트리시란의 효과를 평가

· 각 사분위수 내에서, 위약 환자는 제18월에 삶의 질이 상당히 악화된 반면 부트리시란 환자는 위약에 비해 개선을 보였음.

(노퍽 QoL-DN 중증도에 따른 하위 분석: 18개월 노퍽-QoL-DN)

그림 10: 노퍽 QoL-DN, 시간 경과에 따른 베이스라인 노퍽 사분위수별 평균 점수(mITT 모집단)

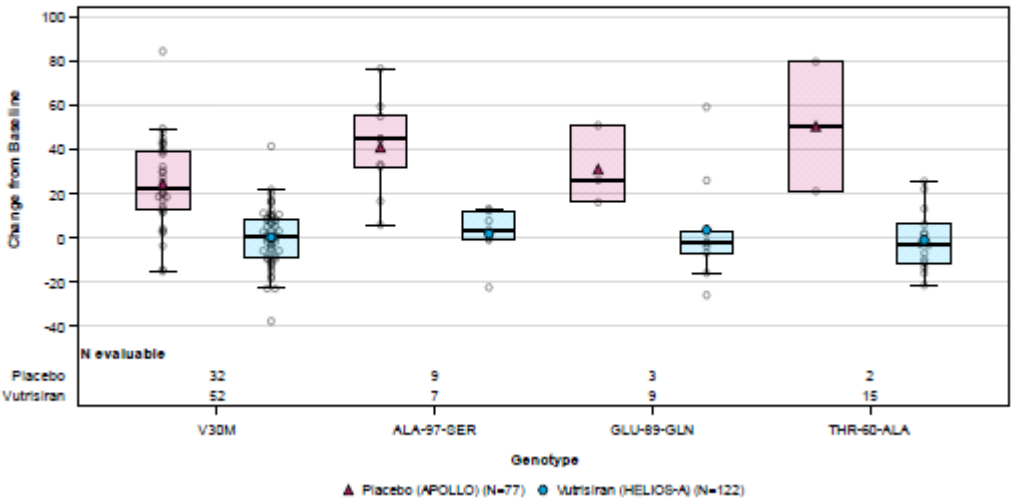


TTR 유전형

· TTR 유전형 전반에서 부트리시란의 유효성(mNIS+7 및 노퍽 QoL-DN)를 평가했을 때, 개별 변이에 관계없이 18 개월에 mNIS+7 및 노퍽 QoL-DN에서 개선을 보였음

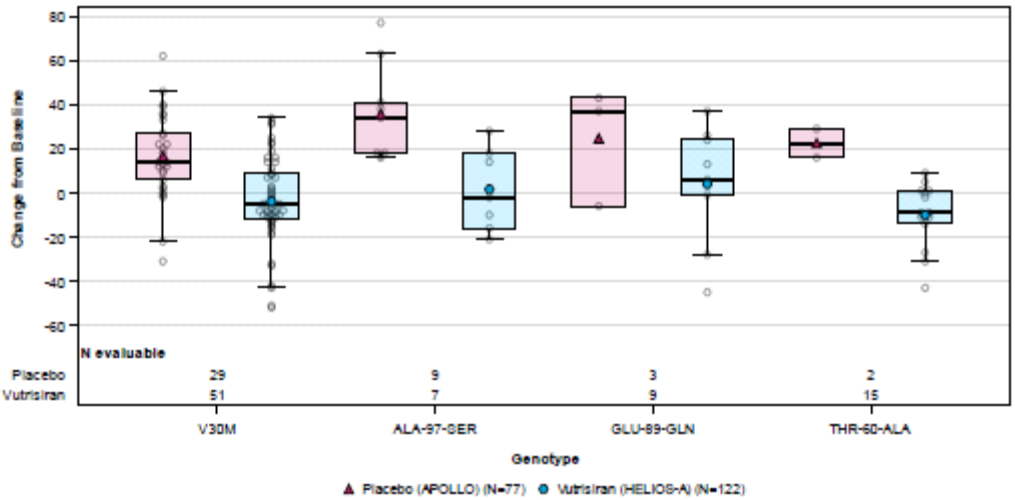
(유전형에 따른 하위 분석 : 18개월 mNIS+7)

그림 6: mNIS+7, 제 18 월 박스플롯에서 환자 10 명 이상에서 보고된 일반 유전형별 베이스라인에서 변화(mITT 모집단)



(유전형에 따른 하위 분석 : 18개월 노퍽 QoL-DN)

그림 11: 노퍽 QoL-DN, 제 18 월 박스플롯에서 환자 10 명 이상에서 보고된 일반 유전형별 베이스라인 대비 변화(mITT 모집단)



(탐색적 평가변수) 심장 생체 표지자에 미치는 효과 : NT-proBNP

- 심장 아밀로이드증은 이환 및 사망의 중요한 원인으로 울혈성 심부전, 운동 능력 감소의 징후 및 증상이 나타나고 결국 심부전이나 부정맥으로 인한 사망에 이름. NT-proBNP, 트로포닌 T, 트로포니 I를 포함한 심장 바이오마커의 혈청 수준을 측정하여 심장 스트레스와 심부전 중증도를 평가했음. NT-proBNP는 스크리닝, 베이스라인, 85일, 169일, 9월, 337일, 421일, 505일 및 18개월에 평가되었음
- 18개월에, 부트리시란 환자에서 기하평균 NT-proBNP 수준은 안정적인 상태를 유지했지만(0.939배 변화), 위약군(아폴로) 환자의 NT-proBNP는 악화되어 1.956배 증가했음. 조정 기하평균 증가 변화비(부트리시란/위약)은 0.480(P=9.606 × 10-10)이었음
- 18개월에 심장 하위모집단의 NT-proBNP에서 부트리시란 치료 효과는 mITT 모집단의 효과와 일치했음. 심장 하위모집단의 부트리시란 환자에서 기하평균 NT-proBNP 수준은 안정적인 상태를 유지했지만(0.946배 변화), 위약군(아폴로) 환자의 NT 악화되어 1.927배 증가했음.조정 기하평균증가 변화비(부트리시란/위약)은 0.491(P=0.0004)이었음

표 21: NT-proBNP (ng/L), 베이스라인에서 제 18 월까지 변화, MMRM 모델

mITT 모집단		
	아폴로	헬리오스-A
통계	위약 N=77	부트리시란 N=122
베이스라인, 기하평균(SE)	531.291 (86.661)	273.006 (42.240)
제 18 월의 조정 기하 증가 변화	1.956	0.939
95% CI	(1.628, 2.351)	(0.826, 1.066)
조정 기하 증가 변화비(부트리시란/위약)		0.480
95% CI		(0.383, 0.600)
p 값		9.606E-10
심장 하위모집단		
	아폴로	헬리오스-A
통계 *	위약 N=36	부트리시란 N=40
베이스라인, 기하평균(SE)	711.100 (151.079)	748.070 (163.184)
제 18 월의 조정 기하 증가 변화	1.927	0.946
95% CI	(1.443, 2.573)	(0.742, 1.206)
조정 기하 증가 변화비(부트리시란/위약)		0.491
95% CI		(0.337, 0.716)
p 값		0.0004

(탐색적 평가변수) 심장초음파 매개변수

- 사전 지정된 심장초음파 매개변수의 경우, 베이스라인에서 18월까지 변화에서 부트리시란(헬리오스-A)과 위약(아폴로) 치료 간의 차이는 mITT 모집단을 대상으로 MMRM 방법을 사용해 분석되었음. 분석된 심장초음파 매개변수에는 심장 구조(평균 좌심실 벽두께 및 좌심실 질량) 및 수축 기능(전체적인 종방향 변형, 심박출량) 측정값, 확장 기능(좌심실 말기 확장기용적)측정값이 포함됨. 좌심실벽 두께, 좌심실 질량 및 전체적인 종방향 변형이 감소하고 말기 확장기 용적과 심박출량이 증가하면 개선을 나타냄
- 18개월차에 위약 대비 부트리시란군에서 전반적인 개선이 관찰되었음

표 22: 심장초음파상 매개변수, 베이스라인에서 제 18 월까지의 변화, MMRM 모델(mITT 모집단)

매개변수	통계 *	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
평균 좌심실 벽 두께(cm)	베이스라인 평균(SD)	1.568 (0.297)	1.367 (0.385)
	제 18 월 LS 평균(SE)	0.012 (0.023)	-0.006 (0.016)
	95% CI	(-0.033, 0.057)	(-0.038, 0.026)
	LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**-0.018 (0.028)**
	95% CI	-	**(-0.074, 0.038)**
좌심실 질량(g)	베이스라인 평균(SD)	248.256 (78.480)	209.907 (91.749)
	제 18 월 LS 평균(SE)	6.258 (6.270)	0.353 (4.436)
	95% CI	(-6.119, 18.635)	(-8.407, 9.114)
	LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**-5.905 (7.723)**
	95% CI	-	**(-21.151, 9.342)**
전체적 종방향 긴장(%)	베이스라인 평균(SD)	-16.308 (3.722)	-15.788 (4.024)
	제 18 월 LS 평균(SE)	0.969 (0.325)	0.575 (0.222)
	95% CI	(0.327, 1.611)	(0.137, 1.014)
	LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**-0.394 (0.394)**
	95% CI	-	**(-1.172, 0.383)**
좌심실 확장기말용적(mL)	베이스라인 평균(SD)	90.396 (25.691)	83.644 (22.857)
	제 18 월 LS 평균(SE)	-10.529 (2.027)	-0.040 (1.416)
	95% CI	(-14.531, -6.528)	(-2.837, 2.757)
	LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**10.489 (2.485)**
	95% CI	-	**(5.582, 15.396)**
심박출량(L/min)	베이스라인 평균(SD)	4.171 (1.345)	3.861 (1.052)
	제 18 월 LS 평균(SE)	-0.628 (0.106)	-0.041 (0.073)
	95% CI	(-0.838, -0.419)	(-0.186, 0.104)
	LS 평균차(SE) (부트리시란 – 위약)	-	**0.587 (0.130)**
	95% CI	-	**(0.331, 0.843)**

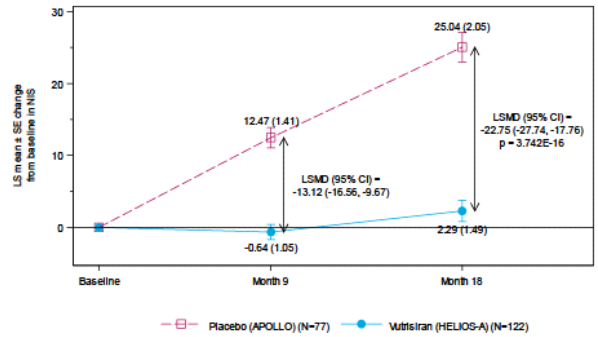
(기타 탐색적 유효성 평가변수) NIS, EQ-5D-5L, EQ-VAS

18개월에 위약군 대비 부트리시란군에서 NIS(신경병증 손상), EQ-5D-5L(삶의 질), EQ-VAS(삶의 질)의 유의한 개선을 보였음

(18개월 NIS)

LS 평균차: -22.75, P=3.742x10-16

그림 15: NIS, 시간 경과에 따른 베이스라인에서 변화(mITT 모집단)

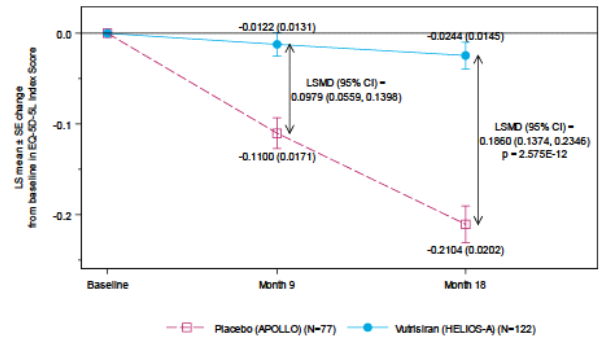


N evaluable			
Placebo	77	68	58
Vutrisiran	122	117	115

(18개월 EQ-5D-5L)

LS 평균차: 0.1860, P=2.575x10-12

그림 16: EQ-5D-5L 인덱스 점수, 시간 경과에 따른 베이스라인에서 변화(mITT 모집단)

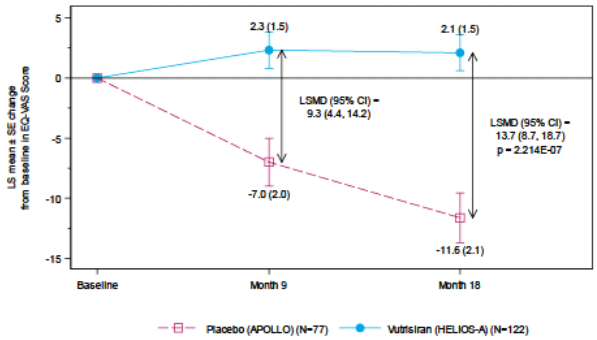


N evaluable			
Placebo	76	67	55
Vutrisiran	122	116	114

(18개월 EQ-VAS)

LS 평균차: 13.7, P=2.214x10-07

그림 17: EQ-VAS, 시간 경과에 따른 베이스라인에서 변화(mITT 모집단)



N evaluable			
Placebo	76	66	55
Vutrisiran	120	114	112

(기타 탐색적 유효성 평가변수) 질병 진행 단계 및 보행기능 : FAP, PND, KPS

- 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP) 단계, 다발신경병증 장애(PND) 점수, 카노프스키 활동도(KPS) 점수의 탐색적 평가변수 전반에 걸쳐 부트리시란 치료의 이점이 나타났음. FAP 단계와 PND 점수는 hATTR 아밀로이드증 환자의 다발신경병증의 중증도를 분류하는데 자주사용되며 주로 보행능력에 기초함, KPS는 기능 상태에 대한 평가임

- 18개월에 사용할 수 있는 FAP(가족성 아밀로이드 다발신경병증) 단계 데이터를 가진 환자 중 부트리시란군 101명(82.8%)과 위약군 34명(44.2%)은 베이스라인에 비해 안정적인 FAP 단계였음. 부트리시란군 5명(4.1%)이 베이스라인 대비 개선을 보였으며(위약군은 없음), 부트리시란군 9명(7.4%)이 베이스라인 대비 악화된 반면, 위약군에서는 21명(27.3%)이 악화되었음. 부트리시란군에서 관찰된 결과는 파티시란군과 유사했음

표 25: FAP 단계, 베이스라인부터 제 18 월까지의 변화(mITT 모집단)

방문	실제/ 비교	범주	아폴로	헬리오스-A	
			위약(N=77) (n %)	부트리시란(N=122) (n %)	파티시란(N= 42) (n %)
베이스라인		n	0	0	0
		I	37 (48.1)	84 (68.9)	31 (73.8)
		II	39 (50.6)	38 (31.1)	11 (26.2)
		III	1 (1.3)	0	0
제 18 월	베이스라인 대비 변화 비교	개선됨	0	5 (4.1)	1 (2.4)
		변화 없음	34 (44.2)	101 (82.8)	36 (85.7)
		악화됨	21 (27.3)	9 (7.4)	1 (2.4)
		부족 정보	22 (28.6)	7 (5.7)	4 (9.5)

참고: 점수가 낮을수록 보행기능이 뛰어나다는 것을 나타냄

- 18개월에 사용할 수 있는 PND(다발신경병증 장애) 점수 데이터를 가진 환자 중 부트리시란군 82명(67.2%)과 위약군 23명(29.9%)은 베이스라인에 비해 안정적인 PND 점수를 보였음. 부트리시란군 13명(10.7%)이 베이스라인 대비 개선을 보였으며(위약군은 없음), 부트리시란군 환자 20명(16.4%)이 베이스라인 대비 악화된 반면, 위약군에서는 32명(41.6%)이 악화되었음.

  부트리시란군에서 관찰된 결과는 파티시란군과 유사했음

표 26: PND 점수, 베이스라인부터 제 18 월까지의 변화(mITT 모집단)

방문	실제/ 비교	범주	아폴로	헬리오스-A	
			위약(N=77) (n %)	부트리시란(N=122) (n %)	파티시란(N= 42) (n %)
베이스라인	실제	I	20 (26.0)	44 (36.1)	15 (35.7)
		II	23 (29.9)	50 (41.0)	17 (40.5)
		IIIA	22 (28.6)	16 (13.1)	7 (16.7)
		IIIB	11 (14.3)	12 (9.8)	3 (7.1)
		IV	1 (1.3)	0	0
제 18 월	베이스라인 대비 변화	개선됨	0	13 (10.7)	1 (2.4)
		변화 없음	23 (29.9)	82 (67.2)	30 (71.4)
		악화됨	32 (41.6)	20 (16.4)	7 (16.7)
		결측	22 (28.6)	7 (5.7)	4 (9.5)

참고: 점수가 낮을수록 보행기능이 뛰어나다는 것을 나타냄

- 18개월에 부트리시란군 71명(58.2%)은 베이스라인 대비 안정적인 KPS(카노프스키 활동도) 점수를 보였으며, 부트리시란군 16명(13.1%)은 KPS 점수가 개선되었음. 아폴로 시험에서는 베이스라인 이후 KPS가 수집되지 않았기 때문에 아폴로 위약군은 이 분석에 포함되지 않았음

(약력학 평가) 혈청 TTR

• 18개월까지 파티시란 대비 부트리시란의 비열등성 평가 (이차 평가변수)

- 18월까지 시간 평균 저점 TTR 백분율 감소는 부트리시란 84.7%, 파티시란 80.6%였음(표 27). TTR 백분율 감소에서 중앙값 치료 차이(부트리시란-파티시란)의 95% CI가 1.17, 9.25였고 하한은 -10%을 초과했기 때문에 부트리시란군이 헬로오스-A 시험 내 파티시란군과 비교하여 비열등성성을 입증했다고 결론지음

표 27: 혈청 TTR(mg/L): 베이스라인부터 제 18 월 호지-레흐만 분석(Hodges-Lehmann Analysis)까지 백분율 감소(TTR PP 모집단)

방문	실제/변화	통계	헬리오스-A	
			부트리시란 (N=120)	파티시란 (N=40)
베이스라인	실제	n	120	40
		평균(SD)	206.77 (61.23)	209.49 (65.43)
		SE	5.59	10.35
		중앙값	203.49	207.53
		Min, Max	58.4, 343.2	71.0, 353.2
제 6~18 월	실제	n	120	40
		평균(SD)	39.37 (41.84)	43.40 (28.42)
		SE	3.82	4.49
		중앙값	23.62	36.63
		Min, Max	3.0, 224.5	5.2, 132.7
	% 베이스라인 대비 변화	n	120	40
		평균(SD)	-80.99 (20.96)	-78.56 (13.63)
		SE	1.91	2.16
		중앙값	-86.19	-81.39
		Min, Max	-98.3, 55.1	-97.2, -27.6
	백분율 감소 모델 추정값	**위중앙값 (부트리시란 – 파티시란)[a]**	**84.67**	**80.60**
		중앙값 차이 [b]	**5.28**	-
		95% CI	**(1.17, 9.25)**	-
		비열등성(95% CI 하한 >-10%)	**예**	-

• 시간 경과에 따른 혈청 TTR 백분율 감소 (탐색적 평가)

· 18개월 치료 기간 동안 부트리시란과 파티시란군의 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 평균 TTR 백분율 변화는 그림 18에 제시됨.

· 전반적으로 부트리시란은 완전하고 지속적인 혈청 감소를 달성했으며, 6개월에 거의 안정적인 항정상태 감소를 달성했음.

· 베이스라인에서 부트리시란군과 파티시란군의 중앙값 TTR 수준은 203mg/L에서 유사했음. 부트리시란은 효과가 빠르게 시작됐으며(그림 18), 베이스라인에서 제 3주에 중앙값 TTR 감소가 64.2% 였으며, 제6주에 항정상태 중앙값 74.2%가 관찰되었음. 추가 TTR 저하는 반복적인 q3M 투여로 관찰됐으며, 항정 상태에서, 제 60~72주 투여 간격 동안 중앙값 피크(제 66주), 저점(제 72주) 및 평균 백분율 TTR 감소(제 60~72주)는 베이스라인 대비 각각 91.6%, 86.2%, 86.9%였음(표 28). 이 값들은 파티시란군의 중앙값 항정 상태 피크, 저점 및 평균 백분율 TTR 감소 값인 88.3%, 78.2%, 81.5%와 비슷했음(표 28). TTR 감소가 부트리시란과 파티시란 간에 비슷하지만, 중앙값 피크 대 저점 변동은 부트리시란군(Δ=5.4%)이 파티시란군(Δ=10.1%)보다 더 낮았음

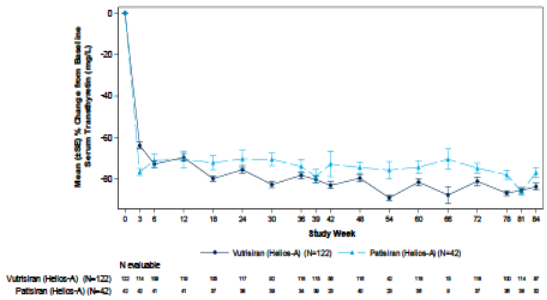
(표 28)

표 28: 부트리시란 25mg q3M 또는 파티시란 0.3mg/kg q3w 사용 시 베이스라인에서 안정 상태 저점, 피크 및 시간 평균 TTR 백분율 감소에 대한 요약(mITT 모집단)

매개변수	통계	헬리오스-A	
		부트리시란 (N=122)	파티시란 (N=42)
저점 TTR % 감소 [a]	n	118	37
	평균(SD)	81.02 (21.03)	74.70 (14.65)
	중앙값(min, max)	86.19 (-55.1, 98.3)	78.24 (26.7, 94.9)
피크 TTR % 감소 [b]	n	15	38
	평균(SD)	87.61 (15.75)	85.96 (10.00)
	중앙값(min, max)	91.57 (34.7, 97.9)	88.29 (46.7, 98.6)
안정 상태의 평균 TTR 감소 [c]	n	119	38
	평균(SD)	81.37 (18.84)	79.68 (11.71)
	중앙값(min, max)	86.88 (-29.0, 98.1)	81.51 (37.2, 94.2)

(그림 18)

그림 18: 18 개월 치료 기간 동안 시간 경과에 따른 베이스라인에서 평균(±SE) TTR 백분율 변화(mITT 모집단)



(ADA 발생률)

- 18개월 치료 기간 동안 부트리시란 투여 후 발생한 ADA 발생률은 3.3%(4/121명)였으며, 역가는 낮고(50), 일과성이었으며 환자는 후속방문에서 음성 결과가 나왔음 (환자 160-2001, 193-2002, 190-2002, 163-2005). 치료 연장 기간 동안 부트리시란을 계속 투여한 환자 1명에서 치료 연장기간에 ADA 양성 결과가 나왔으며, 이는 치료 연장기간 동안 투여 후 발생한 ADA로 간주했음. 역가는 낮았으며(50) 다음 방문에 음성 결과가 나왔음 (140-2002)
- 18개월 치료 기간 동안 파티시란군 투여 후 ADA 발생률은 4.8%(2/42명)였으며, 역가는 낮고(40), 일과성이었음(환자 053-2001, 053-2003)
- ADA 양성 및 음성 환자 간 PK, PD, 유효성에 대한 영향은 없었음 (상세 내용은 임상약리학 시험 참고)

표 30: 18 개월 치료 기간 동안 ADA 결과가 있는 환자 요약(안전성 모집단)

매개변수 특징	부트리시란 (N=122)	파티시란 (N=42)
베이스라인에서 검사한 환자 수 [a]	122	42
확인된 ADA 양성, n(%)	1 (0.8)	1 (2.4)
역가(min-max)	50, 50	40, 40
베이스라인 및 포스트베이스라인 ADA 1 건 이상 검사한 환자 수 [b]	121	42
투여 후 발생 ADA[c], n(%)	4 (3.3)	2 (4.8)
역가(min-max)	50, 50	40, 40

4) 안전성 결과 (18개월 자료 분석 기준일 : 2021.08.26.)

(안전성 집단) 총 164명 : 부트리시란군 122명, 파티시란군 42명

- 부트리시란 투여군 : 평균 연령 57.8세(범위:26~85세), 남성 64.8%, 백인 70.5%
- 아폴로 위약군 : 평균 연령62.2세(범위: 34~80세), 남성 75.3%, 백인 64.9%

(노출)

- 부트리시란군 노출

· 데이터 마감일(2021.08.26.) 기준 : 18.82개월 (범위; 1.7~19.4 개월), 118명이 ≥18개월 동안 투여 받음

· 누적 노출 : 191.3 환자/년

표 1: 18 개월 치료 기간 동안 시험 약물 전체 노출(안전성 모집단)

매개변수	아폴로 위약 (N=77)	헬리오스-A 부트리시란 (N=122)
치료 기간(월)[a]		
평균(SD)	15.0 (5.46)	18.82 (2.44)
중앙값(Min, Max)	18.6 (1.3, 18.8)	19.29 (1.7, 19.4)
누적 치료 노출, 환자-년[b]	96.1	191.3
치료 기간군(누적, 월), n(%)		
≥3 개월	74 (96.1)	120 (98.4)
≥6 개월	67 (87.0)	120 (98.4)
≥9 개월	63 (81.8)	119 (97.5)
≥12 개월	55 (71.4)	119 (97.5)
≥15 개월	51 (66.2)	119 (97.5)
≥18 개월	--	118 (96.7)

(병력)

헬리오스-A의 부트리시란군에서 가장 빈번하게 보고된(환자의 ≥50%) 병력 증상은 신경계질환(86.9%), GI 질환(71.3%), 심장질환(68.0%) 및 안구질환(51.6%)의 기관계 분류(SOC)였음

(병용약물)

- 부트리시란군의 모든 환자는 ≥1개 병용약물을 투여받았음.
- 해부학적 치료 분류별 가장 빈번하게 사용된 약(부트리시란 치료 환자 중 ≥20%)은 두 가지 조합을 포함하여 비타민 A와 D(71.3%)였으며 바이러스 백신(49.2%, 대부분 COVID-19 백신), 항간질제(44.3%), 기타 진통제 및 해열제(41.8%), 소화성 궤약 및 위식도역류병 약(38.5%), 항혈전제(32.8%), 항우울증제(32.0%), 종합비타민 병용(31.1%), 단순 지질조절제(31.1%), 고효능 이뇨제(30.3%), 항염증 및 항류마티스약(비스테로이드)(27.0%), 아편유사제(24.6%), 베타락탐 항균제, 페니실린(22.1%), 불특정 한약(21.3%) 등이 있었음

(이상사례) 18개월 치료 기간 동안 부트리시란 투여군에서 보고된 이상사례

- AE ≥ 1건 : 97.5%

- AE ≥ 10% : 낙상, 사지 통증, 설사, 말초 부종, 관절통, 어지러움

* 대부분 AE의 중증도는 경증 또는 중등도였으며, 대부분 hATTR 아밀로이드증 환자에서 관찰된 것과 일치했음
* 중증 AE : 15.6%(19/122명), 패혈증, 심방세동, 저칼륨혈증, 실신은 최소 2명(1.6%)에서 보고됨

- ADR : 23.8% (3명 이상 보고된 ADR: 비타민 A 감소 6.6%, 주사 부위 반응 4.1%, 안구 건조증 2.5%)

- SAE : 26.2% (32/122명, 관찰된 SAE의 유형과 특징은 hATTR-PN 환자 모집단에서 예상된 것과 일치했으며, 주로 심장 장애와 감염이었음)

* 2명 이상 보고된 SAE: 폐렴, 급성 신장 손상 각각 2.5%(3/122명), 심실성 빈맥, COVID-19 폐렴, 폐혈증, 신우신염, 낙상, 저칼륨혈증, 실신 각 1.6%(2/122명)

- SADR : 이상지질혈증, 대장균 요로감염 각 1명, 1건 (2건 모두 회복되었고, 시험약 중단없이 계속 투여)

- 사망: 부트리시란 투여군 1.6%(2/122명), 아폴로 위약군 7.8%(6/77명)

* 부트리시란 투여군에서 18개월 치료 기간 동안 2명(COVID-19 폐렴 1명, 심장 관련 병력(장골동맥 폐색 1명)의 환자가 각각 폐렴과 심부전으로 입원 중 사망함. 조사자에 의해 약물과 관련이 없는 사망으로 간주됨

- 환자 064-2001(COVID-19 폐렴)은 85세 남성으로 심장 아밀로이드증, 심장질환 및 방실차단 병력이 있으며 제49일에 COVID-19 감염으로 인한 다엽성 폐렴으로 입원했다. 환자는 중증 호흡부전이 발생해 제53일에 사망했다. 환자의 시험 약물 최종 투여는 제1일이었다.
- 환자 170-2005(장골동맥 폐색)은 68세 남성으로 심방세동, 심장 아밀로이드증, 심부전, 뇌혈관사고 및 일과성 허혈 발작의 병력이 있으며, 제18일에 심부전과 폐렴 SAE로 입원했다. 입원 기간 동안, 환자는 일반 내부 및 외부 장골동맥 폐색 합병증이 발생했으며 제61일 사망했다. 환자의 시험 약물 최종 투여는 제 1일이었다.

* 치료 연장 기간 동안 3명이 추가 사망[심장 돌연사 2명(140-2010. 140-2009), 급사 1명(140-2014)]했으나, 모두 심장 아밀로이드증 및 심장 관련 병력이 있었으며, 조사자에 의해 연구 약물과 관련이 없는 것으로 평가되었음
* 아폴로 위약군 사망 6명 : CV 3명(심부전 1명, 치명적 뇌졸중 2명), 비 CV 2명, 평가 데이터 불충분 1명

- 시험 약물 중단으로 이어진 AE : 2.5%(3/122명, COVID-19 폐렴, 장골동맥 폐색, 급성 심부전 각 1명)

* COVID-19 폐렴, 장골동맥 폐색은 SAE(사망)였으며, 급성 심부전은 심장 질환 및 심장 아밀로이드증 병력이 있는 환자에서 발생했음
* 연구자는 3건 모두 연구 약물과 관련이 없는 것으로 간주했음

- 시험 참여 중단으로 이어진 AE : 2.5%(3/122명, COVID-19 폐렴, 장골동맥 폐색, 급성 심부전 각 1명)

- 시험 약물 중지로 이어진 AE : 0.8%(1/122명, COVID-19 폐렴)

<18개월 치료 기간 동안 안전성 요약>

Table 4: Overview of Adverse Events During the 18-month Treatment Period (Safety Population)

Category	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
	n (%)	e/ER	n (%)	e/ER
At least 1 AE	75 (97.4)	1231/1280.5	119 (97.5)	1057/552.6
At least 1 AE related to study drug	30 (39.0)	190/197.6	29 (23.8)	64/33.5
At least 1 SAE	31 (40.3)	99/103.0	32 (26.2)	63/32.9
At least 1 SAE related to study drug	0	--	2 (1.6)	2/1.0
At least 1 severe AE	28 (36.4)	88/91.5	19 (15.6)	40/20.9
At least 1 severe AE related to study drug	2 (2.6)	2/2.1	3 (2.5)	9/4.7
At least 1 AE leading to treatment discontinuation	11 (14.3)	15/15.6	3 (2.5)	3/1.6
At least 1 AE leading to treatment discontinuation related to study drug	0	--	0	--
At least 1 AE leading to stopping study participation	9 (11.7)	11/11.4	3 (2.5)	3/1.6
At least 1 AE leading to stopping study participation related to study drug	0	--	0	--
Death[a]	6 (7.8)	--	2 (1.6)	--

<≥5% 보고된 이상사례>

Table 5: Adverse Events in ≥5% of Vutrisiran-treated Patients During the 18-month Treatment Period by Preferred Term (Safety Population)

Preferred Term	APOLLO Placebo (N=77; PY=96.1)		HELIOS-A Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	
	n (%)	e/ER	n (%)	e/ER
At least 1 AE	**75 (97.4)**	**1231/1280.5**	**119 (97.5)**	**1057/552.6**
Fall	22 (28.6)	43/44.7	22 (18.0)	39/20.4
Pain in extremity	8 (10.4)	12/12.5	18 (14.8)	23/12.0
Diarrhoea	29 (37.7)	95/98.8	17 (13.9)	31/16.2
Oedema peripheral	17 (22.1)	35/36.4	16 (13.1)	18/9.4
Urinary tract infection	14 (18.2)	23/23.9	16 (13.1)	25/13.1
Arthralgia	0	--	13 (10.7)	16/8.4
Dizziness	11 (14.3)	37/38.5	13 (10.7)	13/6.8
Nausea	16 (20.8)	22/22.9	12 (9.8)	18/9.4
Syncope	8 (10.4)	9/9.4	12 (9.8)	13/6.8
Abdominal pain	1 (1.3)	1/1.0	11 (9.0)	13/6.8
Headache	9 (11.7)	10/10.4	11 (9.0)	15/7.8
Cough	9 (11.7)	11/11.4	9 (7.4)	9/4.7
Nasopharyngitis	6 (7.8)	11/11.4	9 (7.4)	11/5.8
Upper respiratory tract infection	5 (6.5)	6/6.2	9 (7.4)	10/5.2
Vomiting	8 (10.4)	30/31.2	9 (7.4)	14/7.3
Atrial fibrillation	5 (6.5)	7/7.3	8 (6.6)	12/6.3
Thermal burn	4 (5.2)	4/4.2	8 (6.6)	11/5.8
Vitamin A decreased[a]	0	--	8 (6.6)	8/4.2
Gait disturbance	3 (3.9)	4/4.2	7 (5.7)	7/3.7
Neuralgia	5 (6.5)	13/13.5	7 (5.7)	8/4.2
Orthostatic hypotension	7 (9.1)	8/8.3	7 (5.7)	7/3.7
Rash	3 (3.9)	5/5.2	7 (5.7)	8/4.2

a 아폴로 시험에서 비타민 A 수준이 눈가림 됐기 때문에 AE "비타민 A 감소"는 보고되지 않았다.

<≥ 1% 이상 보고된 약물 이상 반응>

Table 42: Adverse Events Related to Study Drug in ≥1% of Vutrisiran-treated Patients by Preferred Term (Safety Population)

Preferred Term	No. of Patients (%)/No. of Events	
	Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	Patisiran (N=42; PY=63.3)
At least 1 study drug related AE	29 (23.8)/64	15 (35.7)/74
Vitamin A decreased	8 (6.6)/8	2 (4.8)/2
Injection site reaction	4 (3.3)/4	0
Dry eye	3 (2.5)/3	0
Scleral discolouration	2 (1.6)/3	0
Dyspepsia	2 (1.6)/2	0
Fatigue	2 (1.6)/3	0
Oedema peripheral	2 (1.6)/3	0

<≥ 1% 이상 보고된 중대한 이상 사례 >

Table 43: Serious Adverse Events in ≥1% Vutrisiran-treated Patients by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	No. of Patients (%)/No. of Events	
	Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	Patisiran (N=42; PY=63.3)
At least 1 SAE	**32 (26.2)/63**	**18 (42.9)/42**
Cardiac disorders		
Ventricular tachycardia	2 (1.6)/2	0
Infections and infestations		
COVID-19 pneumonia	2 (1.6)/2	1 (2.4)/1
Pneumonia	3 (2.5)/4	0
Sepsis	2 (1.6)/2	0
Pyelonephritis	2 (1.6)/2	0
Injury, poisoning and procedural complications		
Fall	2 (1.6)/2	0
Metabolism and nutrition disorders		
Hypokalaemia	2 (1.6)/3	0
Nervous system disorders		
Syncope	2 (1.6)/2	0
Renal and urinary disorders		
Acute kidney injury	3 (2.5)/3	0

(관심 대상 이상사례)

주사 부위 반응, 간 사례, 심장 사례, 신장 사례, 악성 종양, 안구 사례, 우울증 및 자살경향성, COVID-19

주사 부위 반응 (ISR, Injection site reaction)

· AE 4.1%(5/122명, 5건), 모두 ADR임

· 보고된 ISR 징후 및 증상에는 주사 부위 타박상, 홍방, 통증, 소양증, 온감각 각 1명(0.8%)이었으며, 모두 경증이었으며 중대하지 않고 일과성이었음

표 8: 18 개월 치료 기간 동안 선호 용어별 HLT 주사 부위 반응에 매핑된 이상사례(안전성 모집단)

범주 선호 용어	헬리오스-A 부트리시란 (N=122; PY=191.3)	
	n(%)	e/ER
최소 1 건의 ISR 이 발생한 환자 수 [a]	5 (4.1)	5/2.6
총 투여 수	836	--
ISR 이 발생한 총 투여 수(%)[b]	5 (0.6)	--
ISR 징후 및 증상 [c]	5 (4.1)	5/3.8
주사 부위 타박상	1 (0.8)	1/0.5
주사 부위 홍반	1 (0.8)	1/0.5
주사 부위 통증	1 (0.8)	1/0.5
주사 부위 소양증	1 (0.8)	1/0.5
주사 부위 온감각	1 (0.8)	1/0.5

간 사례

· AE 4.9% (6/122명), ADR 2.5%(3/122명, ALP 증가 및 GGT 증가 1명, ALT 증가 1명, AST 증가 1명)

· 모든 간 AE는 경증~중등도였으며, 대부분 실험실 검사 증가로 보고된 AE로 임상적으로 유의한 사례로 평가되지 않았음

· 실험실 검사에서 ALT, AST, 빌리루빈, 알칼리 인산분해효소 등 간기능 검사의 평균값은 시험과정 내내 안정적인 상태를 유지했음

표 9: 18 개월 치료 기간 동안 ≥1 명 부트리시란 치료 환자에서 발생한 약물 관련 간 장애(SMQ)(안전성 모집단)

기관계 분류 선호 용어	아폴로 위약 (N=77; PY=96.1)		헬리오스-A 부트리시란 (N=122; PY=191.3)	
	n(%)	e/ER	n(%)	e/ER
최소 1 건 이상의 약물 관련 간 장애(SMQ) AE	6 (7.8)	7/7.3	6 (4.9)	9/4.7
간담즙 장애	1 (1.3)	1/1.0	2 (1.6)	3/1.6
간 낭종	0	--	1 (0.8)	1/0.5
간기능 이상	0	--	1 (0.8)	2/1.0
조사	2 (2.6)	2/2.1	4 (3.3)	6/3.1
알라닌아미노전이효소 증가	0	--	1 (0.8)	1/0.5
아스파라진산 아미노전이효소 증가	0	--	1 (0.8)	1/0.5
혈액 알칼리성 인산분해효소 증가	1 (1.3)	1/1.0	1 (0.8)	1/0.5
감마-글루타밀전이효소 증가	0	--	1 (0.8)	1/0.5
간기능검사 증가	0	--	1 (0.8)	1/0.5
아미노전이효소 증가	0	--	1 (0.8)	1/0.5

심장 사례

· AE 30.3%(37/122명), SAE 9.0%(11/122명)

· 부트리시란군의 베이스라인에서 환자 중 68.0%가 심장 질환 SOC 내의 최소 1개 용어의 병력이 있었으며, ≥5%에서 보고된 심장질환 SOC 내 용어는 심장 아밀로이드증(51.6%), 심부전(17.2%), 울혈성 심부전(11.5%), 좌각차단(5.7%), 관상동맥질환(5.7%)이었음

· ≥2% 보고된 AE는 심방세동(6.6%), 좌각차단(4.1%), 1도방실차단(3.3%) 및 심부전, 심실주기외수축, 심실성빈맥, 심계항진, 빈맥(각 2.5%)였음

· 심장 SAE(9.0%, 11명) : 심실성 빈맥 2명, 급성심근경색증, 심방세동, 방실차단, 완전방실차단, 2도방실차단, 심부전(장골동맥폐색으로 사망), 급성심부전(시험약물중단 및 시험 중단), 심근허혈, 심장막염 각 1명

· 보고된 심장 사례 AE(30.3%) 및 SAE(9.0%) 중 시험 약물과 관련된 것으로 간주된 것은 없었음

표 10: 18 개월 치료 기간 동안의 심장 안전성 요약(안전성 모집단)

범주	아폴로 위약 (N=77; PY=96.1)		헬리오스-A 부트리시란 (N=122; PY=191.3)	
	n(%)	e/ER	n(%)	e/ER
심장질환 SOC 의 AE	28 (36.4)	45/46.8	37 (30.3)	65/34.0
심장질환 SOC 의 SAE	10 (13.0)	15/15.6	11 (9.0)	17/8.9
심장부정맥 HLGT AE	22 (28.6)	29/30.2	30 (24.6)	47/24.6
심실위부정맥 HLT	13 (16.9)	16/16.6	10 (8.2)	15/7.8
속도 및 조율 장애 NEC HLT	0	--	8 (6.6)	8/4.2
심장 전도 장애 HLT	7 (9.1)	7/7.3	10 (8.2)	18/9.4
심실부정맥 및 심정지 HLT	6 (7.8)	6/6.2	6 (4.9)	6/3.1
심장박동 이상 SMQ AE	14 (18.2)	15/15.6	14 (11.5)	16/8.4
심부전 SMQ (협의) AE	8 (10.4)	12/12.5	7 (5.7)	9/4.7

· QTc 간격을 포함한 평균 ECG 매개변수는 시험 과정 동안 안정적이었으며 시험 약물과 관련된 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았음

· 또한, 심장 아밀로이드 개입의 사전 지정 증거가 있는 환자(즉, 심장 하위모집단)를 대상으로 심장 안전성을 평가했을 때, 심장 안전성 우려는 관찰되지 않았음.

· 요약하면, 부트리시란 치료 환자의 심장 AE 빈도 및 유형은 아폴로 위약군의 hATTR 아밀로이드증 환자에서 보고된 것과 일치했음. 이 같은 결과를 토대로, 부트리시란 치료와 관련된 심장 안전성 우려는 없음

신장 장애

· AE 4.1%(5/122명), SAE 2.5%(3/122명, 신부전 및 급성 신장 손상 1명, 급성 신장 손상 2명 보고됨)

· 신장 관련 SAE는 시험약물에 대해 어떠한 조치도 취하지 않았으며, 환자는 회복되어 시험을 계속했음

· 보고된 신장 장애 AE(4.1%) 및 SAE (2.5%) 모두 시험 약물과 관련이 없는것으로 간주되었음

· 전반적으로 부트리시란군의 신장 장애 AE의 빈도는 아폴로 위약군의 hATTR 아밀로이드증 환자에서 보고된 것과 일치했음. 이 같은 결과를 토대로, 신장 안전성 우려는 없음

표 11: 18 개월 치료 기간 동안 ≥1 명 부트리시란 치료 환자에서 발생한 급성신부전 SMQ 이상사례(안전성 모집단)

기관계 분류 선호 용어	아폴로 위약 (N=77; PY=96.1)		헬리오스-A 부트리시란 (N=122; PY=191.3)	
	n(%)	e/ER	n(%)	e/ER
급성신부전 SMQ 에서 최소 1 건 이상의 AE	9 (11.7)	13/13.5	5 (4.1)	7/3.7
조사	0	--	1 (0.8)	1/0.5
사구체 여과율 감소	0	--	1 (0.8)	1/0.5
신장 및 비뇨기장애	9 (11.7)	13/13.5	4 (3.3)	6/3.1
급성 신장 손상	4 (5.2)	5/5.2	3 (2.5)	4/2.1
알부민뇨	0	--	1 (0.8)	1/0.5
신부전	1 (1.3)	3/3.1	1 (0.8)	1/0.5

악성 종양

· AE 4.1%(5/122명), SAE 1.6%(2/122명, 자궁내막 종양, 자궁경부 샘암종 각 1명)

· 보고된 악성 종양 AE(4.1%) 및 SAE (1.6%) 모두 시험 약물과 관련이 없는것으로 간주되었음

· 부트리시란군의 악성 종양 발생률(4.1%)는 아폴로 위약군에서 관찰된 것(5.2%, 4/77명)과 유사했음

· 요약하면, 18개월 치료 기간 동안 관찰된 악성종양은 패턴을 보이지 않았으며, 아폴로 위약군에서 보고된 악성종양 특징 및 유형과 일치했음

안구 사례

· AE 28.7%(35/122명), ADR 5.8%[7/122명, 안구건조 3명, 공막 변색 2명, 흐린 시력, 야맹증(각 1명)]

· 부트리시란군 베이스라인에서, 환자 중 51.6%는 안구 질환(SOC에 따라) 병력이 있었으며,

· 부트리시란군의 안구 장애 SOC 내 AE 발생률(28.7%)은 아폴로 위약군에서 관찰된 빈도(26.0%, 20/77명)와 비슷했음(가장 빈번하게 보고된 안구 장애 사례(환자 중 ≥2%)는 시야흐림(4.1%), 안구 건조(4.1%), 결막출혈(4.1%), 시력 손상(2.5%), 및 안구 통증(2.5%)이었으며, 대부분 경증 또는 중등도였음

· 요약하면, 보고된 안구 AE의 유형은 다발신경병증 동반 hATTR 아밀로이드증 환자에서 보고된 것과 이 연구의 환자 연령 및 아폴로 위약군(26%, 20/77명)와도 일치했음. 주목할만한 경향 또는 변화는 관찰되지 않았음

Table 48: Adverse Events in the Eye Disorders SOC in ≥1% of Vutrisiran-treated Patients (Safety Population)

Preferred Term	No. of Patients (%)/No. of Events	
	Vutrisiran (N=122; PY=191.3)	Patisiran (N=42; PY=63.3)
At least 1 Eye Disorders AE	**35 (28.7)/54**	**10 (23.8)/14**
Cataract	2 (1.6)/3	1 (2.4)/1
Cataract nuclear	2 (1.6)/2	1 (2.4)/1
Conjunctival haemorrhage	5 (4.1)/5	0
Dry eye	5 (4.1)/5	2 (4.8)/2
Eye pain	3 (2.5)/3	0
Ocular hyperaemia	2 (1.6)/2	2 (4.8)/2
Scleral discolouration	2 (1.6)/3	0
Vision blurred	5 (4.1)/5	1 (2.4)/1
Visual impairment	3 (2.5)/3	0
Vitreous floaters	2 (1.6)/2	1 (2.4)/1

· 부트리시란 또는 파티시란으로 치료를 받은 환자의 TTR 저하는 비타민 A의 순환 혈청 수준 감소와 연관이 있음.

· 비임상 시험에서 부트리시란 만성 투여 후 혈청 비타민 A 감소는 안구의 망막전위도, 안과 검사 및 조직병리학에 어떠한 영향도 미치지 않았음. 또한, 아폴로 시험에서 TTR 저하 파티시란 치료의 비타민 A 효과와 관련된 안구 안전성 우려는 관찰되지 않았음. 따라서 TTR 저하 요법과 관련된 비타민 A 수준 감소는 임상 안구 결과로 이어질 가능성이 없음

⇒ 위해성관리계획의 중요한 잠재적 위해성에 '비타민 A 결핍'이 설정되어 있으며, 이에 대한 의약품감시활동으로 '비타민A 결핍/안독성'에 대한 구체적인 표적 추적관찰을 계획하고 있음. 추가로, 동 위해성에 대한 위해성 최소화를 위해 추가적인 위해성 완화조치방법으로 환자용 사용설명서 설정함

우울증 및 자살경향성

· 자살/자해 SMQ 내의 AE 6.6%(8/122명) : 우울증 4명(우울 기분, 주요우울증, 기억손상, 말기우울증을 동반한 적응장애 각 1명),

· 부트리시란 관련 우울증 또는 자살 위험 증가는 없었음

· 보고된 우울증 및 자살경향성 AE 유형은 빠르게 쇠약해지는 이환을 초래하는 질병인 다발신경병증 동반 hATTR 아밀로이드증 환자에서 보고된 것과 대체로 일치했으며, 이 SMQ 내의 AE 발생률은 아폴로 위약군에서 관찰된 것과 유사했음(10.4%, 8/77명)

(임상 실험실 평가)

18개월 치료 기간 동안 부트리시란군에서는 전반적으로 혈액 화학, 응고 매개변수, 간기능이상 및 요검사를 포함하여 대부분의 임상 실험실 평가에 임상적으로 유의미한 결과는 없었음

<u>간기능검사(LFT) 매개변수</u>

▸ 시간 경과에 따른 간기능검사 매개변수

- ALT, AST, 빌리루빈 및 알칼리성 인산분해효소 등 LFT 매개변수의 평균 절대값과 베이스라인 대비 평균 변화는 18개월 치료 기간 동안의 부트리시란군에서 대체로 안정적으로 유지되었음

▸ 간기능검사(LFT) 매개변수의 개인별 변화

- 최악의 포스트베이스라인 간기능검사(LFT)에서 부트리시란군 대부분의 환자는 정상범위 내 ALT 및 AST에 있었음

· 161-2001(67세) : AST 5.4×ULN 및 ALT 3.9×ULN로 보고됨. 지방증 및 음주 이력이 있었으며, 시험 치료와 연관성이 있는 것으로 간주되지 않았음(가능한 원인은 간독성인 야생초 섭취였음)

· 102-2003(72세) : AST 5.5×ULN 및 ALT 1.9×ULN로 보고됨, 급성 신장 감염 SAE로 인한 입원기간 동안 AST 및 ALT 상승을 보고했으며, 18개월 치료 기간동안 해결되었음. 연구자는 AE로 간주하지 않았음

- 부트리시란 투여군에서 18개월 치료 기간 동안 생화학적 Hy 법칙 기준(ALT 또는 AST >3×ULN 및 총 빌리루빈 >2×ULN)을 충족하는 환자는 없었음 (표 52, 그림 24)

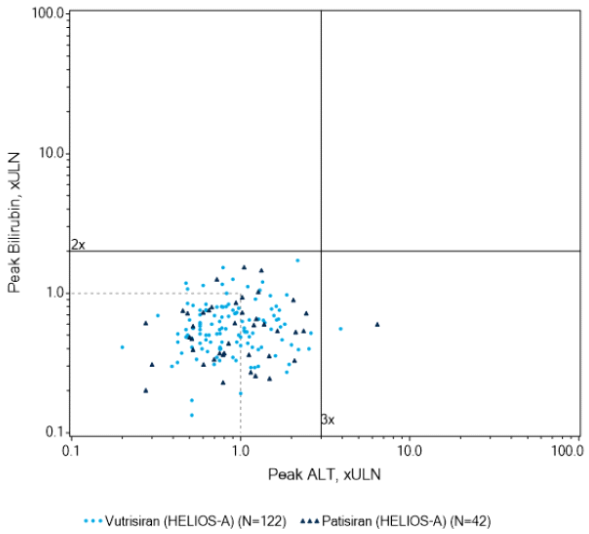
<18개월 치료기간동안 최악의 포스트베이스라인 LFT 결과>

Table 52: Summary of Worst Postbaseline LFT Results (Safety Population)

Parameter	Criterion	n (%)	
		Vutrisiran (N=122)	Patisiran (N=42)
ALT	≤ULN	78 (63.9)	22 (52.4)
	>ULN and ≤3×ULN	42 (34.4)	19 (45.2)
	>3×ULN and ≤5×ULN	1 (0.8)	0
	>5×ULN and ≤10×ULN	0	1 (2.4)
	>10×ULN	0	0
AST	≤ULN	91 (74.6)	29 (69.0)
	>ULN and ≤3×ULN	29 (23.8)	12 (28.6)
	>3×ULN and ≤5×ULN	0	0
	>5×ULN and ≤10×ULN	1 (0.8)	1 (2.4)
	>10×ULN	0	0
ALT or AST	≤ULN	71 (58.2)	20 (47.6)
	>ULN and ≤3×ULN	49 (40.2)	21 (50.0)
	>3×ULN and ≤5×ULN	0	0
	>5×ULN and ≤10×ULN	1 (0.8)	1 (2.4)
	>10×ULN	0	0
Total bilirubin	≤ULN	111 (91.0)	38 (90.5)
	>ULN and ≤1.5×ULN	8 (6.6)	3 (7.1)
	>1.5×ULN and ≤2×ULN	2 (1.6)	1 (2.4)
	>2×ULN	0	0
ALP	>1.5×ULN	11 (9.0)	1 (2.4)
ALT or AST and concurrent total bilirubin	ALT or AST >3×ULN and total bilirubin >2×ULN	0	0

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; LFT=liver function test; ULN=upper limit of normal.
Note: One vutrisiran-treated patient (170-2005) has missing data for this table (ie, no postbaseline values), which is due to that patient's hospitalization and death early in the study.
Note: This table includes central laboratory plus local laboratory results (eg, local laboratory tests performed for routine safety monitoring for the HELIOS-A study in lieu of routine central laboratory testing due to the COVID-19 pandemic).
Source: Table 14.3.5.3.3.

Figure 24: Postbaseline Peak ALT or AST Versus Peak Total Bilirubin (Safety Population)



⇒ 베이스라인 이후 개인별 간기능검사에서 ALT 및 AST, 총 빌리루빈의 값은 부트리시란군과 파티시란군이 대체로 유사하였음. ALP의 경우만 부티시란군에서 3배 이상 높은 ALP >1.5×ULN 증가를 보였음. ALP 1.5배 증가로 임상적 유의성은 없어 보이지만, 파티시란군 대비 3배 이상 높은 발생률[11명(9.0%) vs 1명(2.4%)]을 보여 회사는 약물이상반응으로 식별하여 이상반응항에 반영하였음

(활력징후)

부트리시란군의 활력징후(확장기 및 수축기 혈압, 맥박수, 호흡률, 체중, 체온 등) 평균 값은 18개월 치료 기간 동안 일반적으로 안정적이었음

(심전도)

QTc 간격 및 기타 모든 ECG 매개변수를 사용하여 교정된 QT 간격을 포함한 평균 ECG 매개변수는 부트리시란군에서 안전성 모집단 및 심장 하위모집단 시험 내내 안정적으로 유지되었음

(면역원성)

투여 후 발생 ADA는 부트리시란군 환자 4명(3.3%)에서 18개월 치료 기간 동안 보고되었으며, 역가는 낮고(50) 일과성이었으며 대부분의 환자는 후속 방문에서 음성 검사 결과가 나왔다. 부트라시란의 안전성 프로파일에 ADA 영향의 증거는 없었음

(내인성 요인)

부트리시란 치료 환자에서 안전성 프로파일은 연령(<65세 대 ≥65세), 성별(남성 대 여성), 인종(백인 대 기타 모든 인종), 체중(<65kg 대 ≥65kg, 유전형(V30M 대 비 V30M), 및 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP) 단계(I 대 II/III) 전반에서 대체로 일치했음

(외인성 요인)

헬리오스-A는 북미, 남미, 유럽, 아시아 및 호주의 22개국 57개 시험 센터에서 수행되었음. 부트리시란의 안전성 프로파일은 지리학적 지역(북미, 서유럽, 전 세계 나머지 지역) 전반에서 대체로 일치하였음

(임신 및 수유부)

임신부 또는 수유부는 부트리시란 임상시험 참여에서 제외됐으며 가임 여성은 시험 내내 허용
가능한 피임법을 사용해야 했음. 헬리오스-A 자료 분석기준일(2021년 8월 26일) 기준, 부트리시란 임상 개발 프로그램에서 보고된 임신은 없었음

• 부트리시란 약물이상반응 (자료 분석일 : 2021.08.26. 기준)

- 헬리오스-A 시험의 부트리시란 치료 환자에서 가장 빈번하게 보고된 AE로, 외부 기준 아폴로 위약군의 데이터를 사용하여 배경 질병 모집단에서 주로 보고된 AE를 설명
- 추가 고려사항에는 일시적 관계 및 생물학적 타당성이 포함되며, 빈도 기준에는 헬리오스-A의 부트리시란 치료 환자 >5%에서 보고된 AE가 포함됐으며 아폴로 위약군 대비 >3% 더 높은 빈도가 포함됨

- 관절통은 부트리시란 치료 환자 중 10.7%(9개월 자료 분석 기준일에서 9.0%)에서 보고된 반면 아폴로 위약군 환자에서는 보고되지 않았다.
  - 관절통 AE의 중증도는 대부분 경증 또는 중등도였으며, 환자 1명이 중증 AE를 앓았고 중대한 사례는 발생하지 않았다. 치료 중단으로 이어진 관절통 AE는 없었다. 관절통 AE는 시간 경과에 따라 증가하지 않았다(시험 002 CSR2 표 14.3.1.2.3).
- PT 호흡곤란, 운동성 호흡곤란 및 발작야간 호흡곤란을 포함한 호흡곤란의 의학적 개념은 부트리시란 치료 환자 중 6.6%에서 보고된 반면 아폴로 위약군 환자에서는 보고되지 않았다.
  - 호흡 곤란 의학적 개념 내의 AE의 중증도는 경증 또는 중등도였다. 이 사례 중 중증이나 중대한 것은 없었다. 치료 중단으로 이어진 AE는 없었다. 호흡곤란 AE는 시간 경과에 따라 증가하지 않았다(시험 002 CSR2 표 14.3.1.2.3).
- 사지 통증은 부트리시란 치료 환자 중 14.8%에서 보고된 반면 아폴로 위약군 환자의 10.4%에서 보고됐다.
  - 사지 통증 의학적 개념 내의 AE의 중증도는 경증 또는 중등도였다. 이 사례 중 중증이나 중대한 것은 없었다. 치료 중단으로 이어진 AE는 없었다. 사지 통증 AE는 시간 경과에 따라 증가하지 않았다(시험 002 CSR2 표 14.3.1.2.3).
- ISR(주사 부위 통증)은 ADR이며 부트리시란 치료 환자의 4.1%에서 보고됐다.
  - ISR는 모두 경증이고 중대하지 않으며 일시적이었으며 치료 중단으로 이어지지 않았다. 1건 이상 ISR이 발생한 환자는 없었다. 따라서 시간 경과에 따른 증가는 없었다. 증상에는 타박상, 홍반, 통증, 소양증 및 온감각이 포함됐다.
- 비타민 A 감소는 TTR 저하 요법의 예상 PD 효과이기 때문에 ADR로써 제외됐다.
  - 헬리오스-A에서 비타민 A 결과는 눈가림되지 않았으며, 일부 연구자는 이 알려진 PD 효과를 AE로써 보고했고 연구자별로 다양하게 보고됐다. 즉, 총 10명의 환자가 등록된 시험 기관 4곳(부트리시란군 8명, 파티시란군 4명)에서는 비타민 A 감소의 AE가 두 치료군 환자에서 보고됐다(시험 002CSR2 목록 16.2.7.1). 부트리시란 치료 모집단의 6.6%에서 비타민 A 감소가 보고됐지만, 이 보고는 모든 환자 전반에서 관찰된 비타민 A 수준의 참변화를 적절하게 표시한 것으로 간주되지 않았다(시험 002 CSR2 그림 14.2.5.1). 아폴로 시험에서 연구자는 비타민 A에 대한 PD 검사 결과에 눈가림 상태였으며 이에 따라 비타민 A 감소가 AE로 보고되지 않았다는 것을 유의해야 한다.

⇒ '사용상의 주의사항, 3) 이상반응'에 반영된 약물이상반응

- 약물이상반응

- 부트리시란 투여군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 사지 통증 (15%)와 관절통(11%)이었음

기관계 대분류	약물이상반응	빈도
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란a	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	매우 흔하게
	사지 통증	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 반응b	흔하게
임상검사	혈중 알칼리인산분해효소 증가	흔하게
a. 호흡 곤란, 노작성 호흡곤란 및 발적성 야간 호흡 곤란을 포함한다. b. 보고된 증상에는 멍, 홍반, 통증, 가려움증 및 열감이 포함되었다. 주사 부위 반응은 경미하고 일시적이었으며 치료 중단으로 이어지지 않았다.		

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.4. 기타 임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 건강한 성인 대상 부트리시란 단회 용량 상승 시험(시험 001, 1상)과 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증 환자 대상 3상 임상시험(헬리오스-A)의 데이터를 통합하여 Pop-PK, Pop-PK/PD를 분석한 자료 제출함 (임상약리시험 참고)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 부트리시란은 2022년 6월 13일 미국에서 hATTR 아밀로이드증 환자의 다발신경병증 치료를 위한 사용이 승인됐다. 2022년 6월 30일 기준, 보고된 시판 후 안전성 데이터는 없음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 다발신경병증을 동반한 hATTR- 아밀로이드증 환자(이하 hATTR-PN 환자)를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(헬리오스-A) 결과, 부트리시란 투여군은 아폴로 연구의 외부 위약군과 비교하여 모든 유효성 평가변수에서 통계적으로 유의한 다발신경병증의 개선을 입증함
  - 1차 유효성 평가변수인 9개월차 mNIS+7(신경병증 손상 점수)의 위약군 대비 베이스라인 대비 변화는 통계적으로 유의한 개선을 입증하였으며(LS 평균 차이는 -17.00점, P<0.0001), 18개월에도 두 군간 LS 평균 차이는 -28.55점(P<0.0001)로 개선되었음
  - 2차 유효성 평가변수인 9개월, 18개월 차 노퍽 QoL-DN(삶의 질) 점수도 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 입증하였으며, 10-MWT(보행 속도), mBMI(영양상태), R-ODS(전반적인 장애)에서도 통계적으로 유의한 개선을 보였음(P<0.0001)
- 연령, 성별, 인종, 지역, 베이스라인 NIS 점수, TTR 유전형, FAP 단계 등 하위 그룹 전반에서 9개월, 18개월 mNIS+7 및 노퍽 QoL-DN은 유사한 효과를 보여 질병의 중증도(1기 및 2기 다발신경병증 환자) 및 고령자, 다양한 유전자형의 TTR 변이를 가진 환자에서의 사용을 뒷받침함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 헬리오스-A 시험에서 총 122명이 부트리시란에 노출되었으며, 이 중 118명이 평균 18.8개월 동안 투여받았음
- 부트리시란 투여군의 97.5%에서 1건 이상의 AE가 보고되었으며, 10% 이상 보고된 AE는 낙상(18%), 사지 통증(14.8%), 설사(13.9%), 말초 부종(13.1%), 요로 감염(13.1%), 관절통(10.7%), 어지러움(10.7%) 순이었음.
- 회사는 부트리시란 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 AE 및 >5% 보고되고, 아폴로 위약군 대비 >3% 더 높은 발생률 빈도 기준을 사용하여 사지통증(14.8% vs 10.4%), 관절통(10.7% vs 0%), PT 호흡곤란(6.6% vs 0%), 주사부위 반응(4.1% vs 0%)을 약물이상반응으로 식별하였고 허가사항에 약물이상반응으로 반영하였으며, 추가로 베이스라인 후 개인별 간기능 검사 분석에서 파티시란군 대비 3배 이상 높은 발생율을 보인 ALP 증가(〉 1.5xULN)(9.0% vs 2.4%)를 약물이상반응으로 식별하고 허가사항에 반영하였음

- 데이타 마감일 기준(2021.08.26.) 부트리시란군에서 5명의 사망이 발생하였으며, 이중 2명은 18개월 치료기간동안, 3명은 치료 연장기간에 발생하였음. COVID-19 폐렴 1명(064-2001), 장골독맥 폐색 1명(170-2005), 돌연사 2명(140-2010, 140-2009), 급사 1명(140-2014)으로 모든 환자는 심장 아밀로이드증을 포함한 심장 관련 병력이 있었으며, 조사자는 시험약물과 관련이 없는 것으로 평가하였음
- 중대한 이상사례 발생률은 부트리시란군 26.2%(32/122명), 파티시란군 42.9%(18/42명), 아폴로 위약군 40%(31/77명)로 위약 및 참조 비교군 대비 높지 않았으며, hATTR-PN 환자에서 예상되는 심장 장애 및 감염이었음
- 관심이상사례는 주사부위반응, 간사례, 심장사례, 신장 장애, 악성 종양, 안구 사례, 우울증 및 자살경향성으로, 주사부위반응을 제외하고 아폴로 위약군의 발생률과 유사하거나 낮았음
  - 주사부위반응은 부트리시란군에서 4.1% 발생하였고, 약물이상반응으로 식별되었으며, 경증이었고 일시적이었음.
- 부트리시란의 작용기전에서 기인한 혈청 비타민 A 감소가 관찰되었으나(6.6%), 비타민 A 감소는 혈청 TTR 감소로 인한 2차 약력학 효과로 ADR(AE)에서 제외하였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유전성 ATTR 아밀로이드증은 조직, 특히 신경과 심장에 침전되는 간의 변이 및 wtTTP 생성으로 초래되는, 이환률이 높고 결과적으로 치명적인 질병이다. hATTR 아밀로이드증 환자의 아밀로이드 침윤으로 인한 진행 이환은 중증 장애, 위장관 흡수장애로 인한 쇠약, 영양실조, 심인성 악액질을 유발한다.
- 부트리시란은 간 표적화 siRNA로 특히 간의 질병 유발 변이 및 wtTTR의 생성을 예방할 수 있게 고안됐다.
- 헬리오스-A에서 부트리시란은 질병 진행을 중지 또는 감소시켰을 뿐만 아니라 질병의 심장 발현인 신경병증 개선을 보였으며 전반적인 삶의 질과 보행 능력에서 그로 인한 유익성이 있었다. 영양 상태, 장애 및 심장 생체표지자에 대한 유익한 효과의 탐색적 증거 또한 관찰됐다.
- 부트리시란의 유익성은 연구 중인 모든 TTR 변이와 광범위한 질병 중증도 전반의 환자에게 확대됐다. 초기 단계 질병 환자를 대상으로 부트리시란 치료를 하여 위약군(아폴로)의 치료되지 않은 환자에서 보였던 질병 진행을 예방했다.
- SC 경로 투여 및 간헐적인 q3M 투여 방법을 사용하는 부트리시란은 대단히 파괴적인 질병에서 중요한 발전을 나타내며, 사용 가능한 비경구적 요법에 비해 안전성 모니터링과 의료 서비스에 대한 요구 저하 측면에서 의료 부담을 줄일 수 있는 가능성을 제공한다.
- 부트리시란은 허용 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있다. 부트리시란 사용 관련 ADR에는 호흡곤란, 관절통 및 ISR이 포함된다. 이 ADR은 제품 라벨링의 설명으로 쉽게 관리될 수 있으며 추가적인 위험성 완화 조치는 필요한 것으로 간주되지 않았다.
- 부트리시란 치료는 혈청 TTR 단백질을 감소시켜 혈청 비타민 A 수준 저하로 이어진다. 따라서 권장 일일 허용량의 비타민 A 보충을 권장한다.
- 요약하자면, 광범위한 질병 발현에 대한 상당하고 광범위한 유익성과 허용 가능한 안전성 프로파일의 증거를 토대로, 25mg q3M으로 SC 주사 투여된 부트리시란은 성인 hATTR 아밀로이드증의 다발신경병증 치료에 긍정적인 유익성-위험성 프로파일을 가지고 있다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상약리시험(시험 001)에서 건강한 성인에게 5~300mg 용량으로 단회 피하 투여 시 ≥25mg 용량에서 80% 이상 TTR 감소(참조 비교군인 파티시란의 핵심 임상시험에서 1차 유효성 평가변수인 mNIS+7에서 임상적으로 유의한 개선이 관찰된 TTR 감소율)를 보였으며 90일 동안 유지되어 25mg, q3M 투여요법의 적절성이 확인됨
- 시험 001 및 헬리오스-A 데이터를 통합한 Pop-PK 및 Pop-PK/PD를 수행하여 PK(Cmax, AUC), PD(TTR 감소) 및 유효성(mNIS+7 변화)에 대한 다양한 내·외인성 요인의 영향을 평가하였으며, 분석 결과에 따르면 체중, 연령, 인종, 성별, TTR 유전자형(V30M 또는 비V30M), 이전 TTR 안정제 사용, PFS-S 투여, 경증~중등도의 신장애, 경증 신장애는 유의한 영향은 없었음. 고령자, 경증~중등도 신장애 환자, 경증 간장애 환자에서 이 약의 사용을 뒷받침하며, 이들 집단에서 투여 용량 조절은 필요하지 않음
- 1건의 치료적 확증 임상시험에서 1기 및 2기 hATTR-PN 환자를 대상으로 18개월 간 부트리시란을 25mg, q3M으로 피하 투여 시, 1차 유효성 평가변수 수정된 신경병증 손상점수(mNIS+7) 및 2차 평가변수 삶의 질(Norfolk QoL-DN)에서 위약 대비 개선되는 결과로 통계적, 임상적 유의성을 입증하였음
- 연령, 성별, 인종, 지역, 베이스라인 NIS 점수, TTR 유전형, FAP 단계 등 하위 그룹 전반에서 9개월, 18개월 mNIS+7 및 Norfolk QoL-DN은 유사한 효과를 보여 질병의 중증도(1단계 또는 2단계 다발신경병증 환자) 및 고령자, 다양한 유전자형의 TTR 변이를 가진 환자에서의 사용을 뒷받침함.
- 헬리오스-A 연구에서 18개월 치료기간 동안 보고된 AE는 대부분 다발신경병증을 동반한 hATTR 아밀로이드증의 일반적인 증상과 일치했으며, 대체로 아폴로 위약군 및 파티시란군과 유사했음. 전반적으로 부트리시란의 안전성과 내약성은 양호한 것으로 판단됨.
- 이 약의 2차 약력학적 효과인 비타민 A 감소는 ADR(AE)로 반영하지 않았으나, 동 임상시험에서 비타민 A로 인한 명확한 약물이상반응(안독성 등) 확인되지 않은점 등을 고려하면 ADR(AE)로 반영하지 않는 것 인정됨. 또한, 비타민 A 감소와 관련하여 '용량' 및 '사용상의 주의사항, 1. 경고, 5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여'에 안전정 정보(비타민 A 보충 권장, 비타민 A 결핍에 따른 안독성 및 생식독성 위험)를 적절히 반영하고 있으며, 위해성 관리계획에서 안전성 중점검토항목(중요한 잠재적 위해성)으로 설정하여 안독성과 함께 추적 관찰할 계획이고, 위해성 완화 조치방법으로 환자용 설명서 마련하여 동 위험성에 대한 모니터링 가능할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (미국)2022.6.13./(유럽)2022.9.15./(영국)2022.9.16./(일본)2022.9.26.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 외국의 사용현황 및 국내 유사제품과의 비교 참조.

[붙임 2] 위해성 관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	사이넥스(주)	**허가일**	
제품명	암부트라프리필드시린지주 (부트리시란나트륨)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 1.0 2024.11.04.
주성분 및 함량	부트리시란나트륨 26.5mg (부트리시란으로서 25mg)		
효능·효과	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(1단계 또는 2단계 다발신경병증이 있는 성인 환자)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 비타민 A 결핍(지연성 증상 포함)	일반적인 의약품 감시활동 - 비타민 A 결핍/안 독성에 대한 구체적인 표적 추적 관찰 추가적인 의약품 감시활동 - 헬리오스-A: 무작위 배정 치료 연장시험 - 시판 후 관찰연구(국내) - ALN-TTRSCO-005 연구의 데이터 평가(국내 미실시)	- 첨부문서 - 환자용 설명서
· 과민반응	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 - 헬리오스-A: 무작위 배정 치료 연장시험 - 시판 후 관찰연구(국내) - ALN-TTRSCO-005 연구의 데이터 평가(국내 미실시)	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 장기간 안정성 (〉 2년)	일반적인 의약품 감시활동	

- 중등증 또는 중증 간장애 환자의 사용	추가적인 의약품 감시활동 - ALN-TTRSCO-005 연구의 데이터 평가(국내 미실시)	- 첨부문서
- 임부에서의 사용 및 임신 결과의 영향	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 - ALN-TTRSCO-005 연구의 데이터 평가(국내 미실시)	- 첨부문서 - 환자용 설명서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**