의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-12-10	접수번호	20240204786
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)메디팁		
제 품 명		기브라리주(기보시란나트륨)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		기보시란나트륨 (희귀의약품으로 DMF등록대상 아님)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1밀리리터 중 기보시란나트륨 200밀리그램(기보시란(으)로서 189 밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2026-02-26		
	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		붙임 참조		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	이지영 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서		신속심사과 신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서지희 실무관, 채희지 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과장, 강주혜 부장 (기시) 김지예 주무관, 박송희 연구관, 박재현 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이현우 주무관, 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

성인에서의 급성 간성 포르피린증 (AHP) 치료

○ 용법・용량

이 약은 포르피린증에 대한 치료 경험이 있는 의료전문가의 감독 하에 치료를 시작해야 한다. 이 약은 의료전문가가 투여해야 한다. 투여 용량 이 약은 피하주사로 투여한다. 이 약의 권장 용량은 월 1회 2.5mg/kg(기보시란으로서)으로 용량은 실제 체중을 기준으로 한다. 투여 용량(mg) 및 부피(mL)는 다음과 같이 계산한다. 환자 체중(kg) × 용량(2.5mg/kg, 기보시란으로서) = 투여할 이 약의 총량(mg) 총량(mg)/바이알의 농도(189mg/mL, 기보시란으로서) = 주사할 이 약의 총 부피(mL) 투여 누락 투여가 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 누락된 용량 투여 후 한 달 간격으로 투여를 재개해야 한다. 약물이상반응 관리를 위한 용량 조절 이 약 투여로 아미노전이효소의 유의한 상승으로 인해 투여를 일시 중지한 후 아미노전이효소 수치가 호전된 환자의 경우 용량을 월 1회 1.25mg/kg으로 하여 투여 재개를 고려할 수 있다. 투여 방법 ・ 최대 허용 단회 주사량은 1.5mL이다. 투여량이 1mL보다 더 많다면 여러 개의 바이알이 필요하다. ・ 투여량이 1.5mL를 초과하는 경우 주사량으로 인한 주사 부위 불편감을 최소화하기 위해 2회 이상으로 나누어 투여한다. 총 용량은 각 주사액이 대략적으로 동일

한 용량을 포함하도록 하여 주사기 간에 균등하게 나눈다.
- 이 약은 복부에 피하주사하며, 대체 가능한 주사 부위로는 허벅지나 상완을 포함한다.
- 매 투여 시마다 주사 부위 변경을 권장한다.
- 이 약은 흉터 조직 또는 붉어지거나 염증이 있거나 부어오른 부위에 투여해서는 안 된다.

자세한 지침은 '12. 적용상의 주의' 항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 중증 과민증이 있는 환자(예: 아나필락시스)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성 간헐성 포르피린증(AIP) 이외의 AHP 아형 환자

AIP 이외의 AHP 아형(유전성 코프로포르피린증[HCP], 혼합 포르피린증[VP] 및 ALA 탈수효소 결핍 포르피린증[ADP]) 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성 자료는 제한적이다('14. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 항 참조).

2) 신장애 환자

이 약으로 치료하는 동안 혈청 크레아티닌 수치의 증가와 eGFR의 감소가 보고되었다('3. 약물이상반응' 항 참조). 위약 대조 시험에서 기저 대비 3개월째의 혈청 크레아티닌(중앙값)이 6.5μmol/L(0.07mg/dL) 증가하였다. 신장질환이 있는 일부 환자에서 신기능 장애 악화가 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 신기능 모니터링이 필요하다.

3) 간장애 환자

중등증 또는 중증 간장애 환자에서 이 약은 연구되지 않았다.

3. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 위약-대조 임상시험 1건 및 단일군 임상시험 1건에서 AHP 환자 111명을 대상으로 평가하였다. 이 약으로 치료한 환자에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 각종 주사 부위 반응(ISRs)(29.7%), 구역(18.9%) 및 피로(12.6%)이다. 치료중단으로 이어진 약물이상반응은 혈중 호모시스테인 증가(1.8%), 아미노전이효소 상승(0.9%), 췌장염(0.9%), 주사 부위 반응(ISR)(0.9%), 과민증(0.9%) 및 아나필락시스 반응(0.9%)이었다.

2) 약물이상반응

약물이상반응은 빈도에 따라 MedDRA 기관계 대분류(SOC)의 MedDRA 대표 용어(PTs)로 제시하였다. 약물이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의한다: 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게(≥1/100 - < 1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 - < 1/100)

표 1. 약물이상반응

기관계 대분류	약물이상반응	빈도
각종 면역계 장애	과민증	흔하게
	아나필락시스 반응	흔하지 않게
각종 위장관 장애	구역	매우 흔하게
	췌장염	흔하게
간담도 장애	아미노전이효소 상승	매우 흔하게
피부 및 피하 조직 장애	발진[a]	매우 흔하게
신장 및 요로 장애	사구체 여과율 감소[b]	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	각종 주사 부위 반응	매우 흔하게
	피로	매우 흔하게
임상 검사	혈중 호모시스테인 증가[c]	흔하게

[a] 소양증, 습진, 홍반, 발진, 소양성 발진, 두드러기 포함.
[b] 혈중 크레아티닌 증가, 사구체 여과율 감소, 만성 신장질환(eGFR 감소), 신기능 장애 포함.
[c] 혈중 호모시스테인 이상, 고호모시스테인혈증, 혈중 호모시스테인 증가 포함.

간기능검사

통합 임상 자료에서, 이 약 투여 환자 11명(9.9%)과 위약 투여 환자 1명(2.2%)에서 정상상한치(ULN)의 3배가 넘는 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가가 나타났다. 이 약 투여 환자 7명에서는 아미노전이효소 상승이 지속적인 투여에 따라 해소되었다. 임상시험계획서에 따라 ALT가 ULN의 8배를 초과하는 환자 1명(혼합 포르피린증)이 투여를 중단했고, ALT가 ULN의 5배를 초과하는 환자 1명은 투여를 일시 중지한 후 1.25mg/kg으로 투여를 재개하였고, ALT 수치가 ULN의 3배를 초과하는 환자 1명은 투여를 일시 중지하였다. 3명의 환자 모두에서 ALT 상승은 해소되었다.

각종 주사 부위 반응

통합 임상 자료에서, 환자의 41.4%에서 각종 주사 부위 반응이 보고되었다. 대개 경증 또는 중등증이었고 대부분 일시적이었으며 치료 없이 해소되었다. 가장 일반적으로 보고된 징후와 증상은 홍반, 통증 및 가려움, 주사 부위 발진, 주사 부위 부기, 주사 부위 변색을 포함한다. 주사 부위 반응은 주사의 5.1%에서 발생했고, 그 중 1명은 치료를 중단하였다. ADA 양성 환자에서 ADA 음성 환자 대비 주사 부위 반응 발생률이 더 높았다(전체 주사 중 주사 부위 반응이 발생한 주사 비율 26% vs

7.3%). 환자 3명(2.7%)은 후속 투여 시 이전 주사 부위에 홍반이라는 단일, 일시적 회상 반응을 경험하였고, 이 중 2명은 ADA 양성 환자였다.

면역원성
통합 임상 자료에서, 이 약을 투여하는 동안 AHP 환자 111명 중 3명(2.7%)에서 치료 관련 항약물 항체(ADA)가 발생하였다. ADA 역가는 낮았고 일시적이었으며 이 약의 약동학 또는 약력학 프로파일에 영향을 미친다는 증거는 없었다.

4. 일반적 주의
1) 아나필락시스 반응
임상시험 동안 알레르기성 천식 및 아토피의 기왕력이 있었던 환자 1명에서 아나필락시스가 발생하였다('3. 약물이상반응' 항 참조). 이 약 투여 시 아나필락시스의 징후 및 증상을 모니터링해야 한다. 아나필락시스가 발생한다면, 이 약의 투여를 즉각 중단해야 하고 적절한 의학적 치료를 시작해야 한다.

2) 아미노전이효소 상승
이 약으로 치료한 환자에서 아미노전이효소 상승이 나타났다. 아미노전이효소 상승은 치료를 시작한 이후 3개월 내지 5개월 사이에 주로 발생하였다('3. 약물이상반응' 항 참조). 치료를 시작하기 전에 간기능검사를 수행해야 한다. 첫 6개월 동안 월 1회, 그리고 그 후에 임상에서 권고하는 대로 검사를 반복해야 한다. 임상에서 유의한 아미노전이효소 상승의 경우에는 치료를 일시 중지하거나 치료 중단을 고려해야 한다. 아미노전이효소 수치가 호전된다면, 1.25mg/kg 용량으로 치료 재개를 고려할 수 있다(용법·용량 참조). 특히 이전에 아미노전이효소 상승을 경험하였던 환자에서 더 낮은 용량에 대한 유효성 및 안전성과 관련된 자료는 제한적이다. 아미노전이효소 상승으로 인해 투여를 일시 중지한 후 1.25mg/kg 용량에서 2.5mg/kg 용량으로의 순차 증량에 대한 자료는 없다('3. 약물이상반응' 항 참조).

3) 혈중 호모시스테인 증가와 혈전 색전증 위험
AHP, 비타민 결핍 또는 만성 신장 질환 환자에서 혈중 호모시스테인 수치가 증가할 수 있다. 이 약으로 치료하는 동안 치료 전 수치 대비 혈중 호모시스테인 수치의 증가가 나타났다('3. 약물이상반응' 항 참조). 이 약으로 치료하는 동안 혈중 호모시스테인 상승과 임상적 관련성은 알려져 있지 않다. 그러나, 호모시스테인 상승은 혈전 색전증 발생 위험의 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 공개연장연구 중 2명의 환자에서 시험자에 의해 약물 관련 사례로 평가된 고호모시스테인혈증과 함께 3건의 중대한 혈전 색전 사건(폐색전증, 혈전정맥염, 망막 정맥 폐색)이 보고되었다. 치료를 시작하기 전에 혈중 호모시스테인 수치를 측정하고 이 약으로 치료하는 동

안 변화를 모니터링하는 것이 권장된다. 호모시스테인 수치가 상승한 환자에서 호모시스테인 저하 치료(비타민 B6가 포함된 종합비타민 또는 비타민 B6 단독요법)를 고려할 수 있다.

4) 췌장염
이 약으로 치료한 환자 일부에서 중증에 이르는 급성 췌장염 사례가 보고되었다. 이 약 투여 후 급성 상복부 통증, 임상적으로 유의한 췌장 효소 상승, 영상 검사 소견 등 급성 췌장염을 시사하는 증상 및 징후가 나타나는 경우, 급성 췌장염 가능성을 고려하여 적절한 치료를 해야 한다. 중증 췌장염의 경우에는 치료를 일시 중지하거나 치료 중단을 고려해야 한다.

5) 첨가제
이 약은 1 mL중 1mmol(23mg) 미만의 나트륨이 들어 있어 이는 사실상 '나트륨 무함유'이다.

6) 운전 및 기계조작에 미치는 영향
이 약이 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할만한 것으로 나타났다.

5. 상호작용
약물 상호작용 임상시험에서 이 약은 간의 특정 CYP450 효소의 활성을 약간 내지 중간 정도로 감소시켜 아래 약물의 혈장 노출을 증가시켰다.

・CYP1A2: 카페인의 Cmax 1.3배 증가 및 AUC0-∞ 3.1배 증가
・CYP2D6: 덱스트로메토르판의 Cmax 2.0배 증가 및 AUC0-∞ 2.4배 증가
・CYP2C19: 오메프라졸의 Cmax 1.1배 증가 및 AUC0-∞ 1.6배 증가
・CYP3A4: 미다졸람의 Cmax 1.2배 증가 및 AUC0-∞ 1.5배 증가
・CYP2C9: 로사르탄의 노출에 영향을 미치지 않음

이 약 투여 중 CYP1A2 또는 CYP2D6의 기질 의약품과 병용 시 이들 의약품의 치료효과를 증가 또는 연장시키거나 이상반응 프로파일을 바꿀 수 있으므로 주의해야 한다. CYP1A2 또는 CYP2D6 기질 의약품의 투여량 감량을 고려한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에게 이 약을 투여한 자료는 없다. 비임상시험에서 모체 독성의 발생 하에 생식

독성이 나타났다(‘14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 안전성 정보’ 항 참조). 이 약을 임부에게 처방 시 임부에 대한 유익성과 위해성, 태아에 대한 잠재적 위해성을 고려해야 한다.

2) 수유부
이 약 및 대사체가 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다. 신생아/영아에 대한 이 약의 위해성을 배제할 수 없다. 비임상시험자료에서 유즙으로 이 약 및 대사체의 배설이 관찰되었다(‘14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 안전성 정보’ 항 참조). 자녀에 대한 모유 수유의 유익성과 수유부에 대한 치료 요법의 유익성을 고려하여 모유 수유 중단 또는 이 약 치료의 중단/금지 여부를 결정해야 한다.

3) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 시험에서 수컷 또는 암컷의 수태능에 미치는 영향은 확인되지 않았다(‘14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 안전성 정보’ 항 참조).

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세를 초과하는 고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다(‘14. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보’ 항 참조)

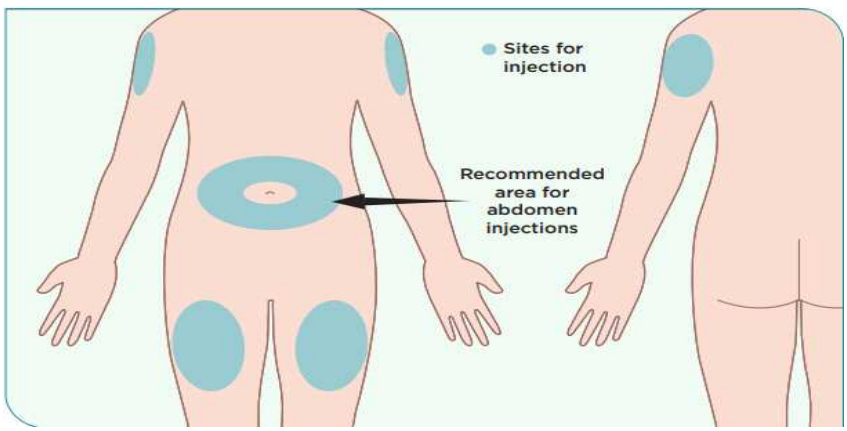
9. 신장애 환자에 대한 투여
말기 신장질환 환자나 투석 중인 환자에 대한 임상시험은 실시되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애(빌리루빈 ≤정상상한치(ULN)×1, AST >ULN×1 이거나 빌리루빈 > ULN×1~1.5) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 과량투여시의 처치
과량투여의 사례는 보고되지 않았다. 과량투여된 경우 모든 이상반응의 징후나 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절한 증상 치료를 실시한다.

12. 적용상의 주의
1) 이 약은 일회용이다. 바이알을 개봉한 후에는 즉시 사용해야 한다.

2) 이 약은 1회용 바이알에 바로 사용할 수 있는 용액으로 제공되어 재구성이나 희석이 불필요하다.
3) 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안 된다.
4) 이 약은 피하주사용으로만 사용한다.
5) 이 약은 다음과 같이 사용한다:
① 제품 포장에 포함되어 있지 않은 투여에 필요한 물품을 별도로 준비한다. 멸균 주사기(1mL 또는 3mL), 추출용 바늘(21G 또는 그 이하의 게이지(G)), 투여용 바늘(25G 또는 27G), 폐기물 전용 용기를 포함한다.
② 체중 기반의 권장 용량을 기준으로 이 약의 필요한 용량을 계산한다. 투여 용량이 1mL 이상인 경우에는 1개 이상의 바이알이 필요하고 1회 이상의 피하 주사가 필요할 수 있다. 투여할 수 있는 최대 단일 주사량은 1.5mL이다.
③ 약액을 취하기 위해 바이알을 수직으로 세우거나 약간 비스듬히 기울이고 바늘의 평평한 단면이 아래로 향하도록 한다.
④ 추출용 바늘로 계산된 약액을 취한다.
⑤ 1.5mL 이상의 용량이 필요한 경우, 각 주사기에 대략 동일한 용량의 주사액이 포함되게 한다.
⑥ 주사기의 바늘이 위를 향하도록 한 후 주사기를 가볍게 두드려 기포를 맨 위로 옮긴다. 기포가 위로 올라오면 플런저를 서서히 눌러 기포를 주사기 밖으로 내보낸다. 주사기에 정확한 투여량이 남아 있는지 확인한다.
⑦ 추출용 바늘을 투여용 바늘(25G 또는 27G)로 교체한다.
※ 주의: 약액이 투여용 바늘(25G 또는 27G) 안으로 들어가지 않도록 주의한다(플런저를 누르지 않는다).
⑧ 이 약은 복부(권장 부위)에 주사할 수 있다. 복부에 투여할 경우 배꼽을 중심으로 약 5.0cm 떨어진 부위에 주사한다. 필요한 경우, 주사 부위를 상완부 뒷면이나 옆면, 또는 허벅지로 바꿔가며 주사하는 것을 고려한다. 흉터 조직, 또는 붉어지거나 염증이 있거나 부어오른 부위에는 주사하지 않는다.



⑨ 주사 부위를 알코올 솜으로 닦고, 그 부위가 완전히 마를 때까지 기다린다.
⑩ 정맥이나 근육에 주사하지 않는다.
⑪ 선택한 주사 부위의 피부를 잡아 들어 올린다. 피부 바로 아래에 주사하기 위하여 바늘을 직각으로(90도로) 삽입한다. 피하조직이 거의 없는 환자이거나 바늘 길이가 2.5cm 이상인 경우, 바늘을 45도 각도로 삽입해야 한다.
⑫ 피부를 찌르는 동안 플런저를 누르지 않는다. 바늘이 피부로 삽입되면 잡은 피부를 풀고 천천히 지속적으로 용량을 투여한다. 이 약을 투여한 후 피부에서 바늘을 빼기 전에 적어도 5초 이상 기다린다. 필요에 따라 주사 부위를 거즈나 탈지면으로 가볍게 누른다. 바늘 뚜껑은 다시 덮지 않는다.
※ 주의: 조직 손상, 혈종 및 멍이 생기는 것을 방지하기 위해 바늘을 삽입한 후에는 플런저를 당기지 않는다.
⑬ 이 약의 1회 용량을 2회 이상 나누어 투여해야 하는 경우, 주사 부위는 최소 2cm 이상 떨어져 있어야 한다.
⑭ 이 약은 일회용이며, 투여 후 바이알 내의 사용하지 않은 약은 현지 규정에 따라 폐기한다.
⑮ 주사기, 추출용 바늘 및 투여용 바늘은 1회만 사용한다. 사용한 주사기와 바늘은 현지 규정에 따라 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 2° C-30° C에서 보관한다.
2) 빛으로부터 보호하기 위하여 바이알을 상자에 보관한다.
3) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 정보
(1) 작용기전
기보시란은 이중 가닥 소형 간섭 리보 핵산(siRNA)으로, RNA 간섭을 통해 간세포 내 아미노레불린산 합성효소 1(ALAS1) mRNA을 분해시켜 유도된 간 ALAS1 mRNA를 감소시킨다. 이는 AHP의 발작 및 다른 질환 소견과 관련된 핵심 원인 인자이자 신경독성 중간체인 아미노레불린산(ALA) 및 포르포빌리노겐(PBG)의 혈중 수치를 감소시킨다.

(2) 약력학적 효과
월 1회 기보시란 2.5mg/kg 투여를 받은 AHP 환자가 대상인 위약 대조 시험(ENVISION)에서 첫 번째 투여한 지 14일 후 소변 ALA 및 PBG의 베이스라인 대비 감소율(중앙값)은 각각 83.7% 및 75.1%였다. 3개월 차 ALA와 PBG의 베이스라인 대

비 감소율(중앙값)은 각각 93.8%와 94.5%로 최대 감소에 해당하며, 이는 월 1회 반복 투여로 지속되었다.
관찰된 자료 및 모델링에 따르면, 기보시란 2.5mg/kg의 월 1회 투여가 2.5mg/kg 미만의 용량 또는 3개월마다 한 번의 투여 대비 ALA 수치의 감소가 더 크고 ALA 수치의 변동이 적음을 입증하였다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
피하 투여 후 이 약은 빠르게 흡수되고, 최고 혈장 농도까지의 시간(Tmax)은 0.5 - 2시간이었다. 월 1회 2.5mg/kg 용량으로 항정상태에서 기보시란의 최고 혈장 농도(Cmax) 및 투여 후 24시간까지의 곡선하 면적(AUC0-24)은 각각 321±163ng/mL 및 4,130±1,780ng・h/mL였고, 활성 대사체의 경우 각각 123±79.0ng/mL 및 1,930±1,210ng・h/mL였다. 월 1회 반복 투여 후 혈장에 기보시란 또는 활성 대사산물 축적이 없었다.

(2) 분포
이 약은 월 1회 2.5mg/kg 용량으로 사람에서 관찰되는 농도 범위에서 90% 이상이 혈장 단백에 결합해 있다(in vitro 비임상 자료 기준). 이 약 및 활성 대사체의 항정상태에서 겉보기 분포용적(Vd/F)에 대한 집단 추정치는 10.4L였다. 이 약 및 활성 대사체는 피하 투여 후 주로 간에 분포한다.

(3) 대사
이 약은 핵산분해효소(nucleases)에 의해 길이가 더 짧은 올리고뉴클레오티드로 대사된다. 활성 대사체인 AS(N-1)3’ 기보시란(이의 효력은 기보시란과 동일함)은 월 1회 2.5mg/kg 용량일 때 기보시란 대비 노출(AUC0-24)이 45%로 혈장 내 주요 대사체였다. 시험관 내 시험은 기보시란이 CYP450 효소에 의한 대사를 거치지 않음을 시사한다.

(4) 배설
이 약 및 활성 대사체는 주로 대사를 통해 혈장에서 제거되며 말단 반감기는 약 6시간으로 추정된다. 겉보기 혈장 청소율에 대한 집단 추정치는 기보시란은 36.6L/h, AS(N-1)3’ 기보시란은 23.4L/h였다. 피하 투여 후 투여한 기보시란 용량의 최대 14% 및 13%가 24시간 동안 기보시란 및 활성 대사체로 각각 소변에서 회수되었다. 신장 클리어런스의 범위는 기보시란의 경우 1.22L/h - 9.19L/h였고, 활성 대사체는 1.40L/h - 12.34L/h였다.

(5) 선형성/비선형성
기보시란과 활성 대사체는 0.35 - 2.5mg/kg 용량 범위에 걸쳐 혈장에서 용량-비례적인 약동학을 보였다. 2.5mg/kg 이상의 용량에서 혈장 노출은 용량 비례보다 약간 더 크게 증가하였다.

(6) 약동학/약력학 관계
기보시란의 혈장 농도는 약력학적 활성의 범위나 지속기간을 반영하지 않는다. 기보시란은 간을 표적으로 하는 치료제이므로 간에 흡수되어 혈장 농도는 빠르게 감소한다. 간에서 기보시란은 긴 반감기를 보여 월 1회 투여 간격 동안 약력학적 효과를 유지한다.

(7) 특수 집단
· 고령자 및 체중
65세를 초과하는 환자에 대한 임상시험은 실시되지 않았다. 기보시란의 약동학에 있어 연령(19-65세)은 유의미한 공변량이 아니었고, 체중은 임상적으로 유의미한 공변량이었다.

· 성별 및 인종
임상시험에서 성별이나 인종에 따른 기보시란의 약동학 또는 약력학에 임상적으로 유의미한 차이는 없었다.

· 간장애 환자
성인 경증 간장애(ULN의 1배 이하인 빌리루빈과 ULN의 1배를 초과하는 AST 또는 ULN의 1 - 1.5배인 빌리루빈) 환자는 간기능이 정상인 환자와 기보시란 및 활성 대사체에 대한 혈장 노출이 비슷했으며 약력학(소변 ALA 및 PBG 감소율)이 유사하였다. 중등증 또는 중증 간장애 환자에 대한 임상시험은 실시되지 않았다('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

· 신장애 환자
성인 경증 신장애(eGFR 60 ≥ - < 90mL/min/1.73m^2) 또는 중등증 신장애(eGFR ≥ 30 - < 60mL/min/1.73m^2) 환자의 경우 신기능이 정상인(eGFR ≥ 90mL/min/1.73m^2) 환자와 기보시란 및 활성 대사체에 대한 혈장 노출이 유사했으며 약력학(소변 ALA 및 PBG 감소율)이 유사하였다. 말기 신장질환 환자나 투석을 받는 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성을 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다국가 시험(ENVISION)에서 평가하였다.
총 94명의 AHP 환자(급성 간헐성 포르피린증(AIP) 환자 89명, 혼합 포르피린증(VP) 환자 2명, 유전성 코프로포르피린증(HCP) 환자 1명, 포르피린증 관련 유전자에서 밝혀진 돌연변이가 없는 환자 2명)가 6개월의 이중 눈가림 기간 동안 1:1로 무작위 배정되어 이 약 2.5mg/kg 또는 위약을 월 1회 피하주사로 투여받았다. 이 약에 무작위 배정된 환자는 AIP 환자 46명, VP 환자 1명, 그리고 HCP 환자 1명을 포함한다. 이 시험의 선정 기준은 시험 참여 전 6개월 동안 입원, 긴급한 의료 방문이나 집에서의 정맥 내 헤민 투여가 필요한 최소 2회의 포르피린증 발작 이력을 포함한다. 시험 기간 동안 급성 포르피린증 발작의 치료로 헤민 사용이 허용되었다. ENVISION 시험의 환자의 연령 중앙값은 37.5세(범위: 19세 ~ 65세)였고 환자 중 89.4%는 여성이었으며 77.7%는 백인이었다. 투여군은 과거 연간 포르피린증 발작률(전체 베이스라인 중앙값 연간 8회), 이전 헤민 예방적 사용, 아편유사제 의약품의 사용, 그리고 발작 사이에 환자가 보고한 만성 증상 측정치에 대하여 균형을 이루었다.

이중 눈가림 6개월 기간 동안의 유효성 지표로 입원, 긴급한 의료 방문이나 집에서 헤민 정맥 투여가 필요한 포르피린 발작의 연간 발생률을 평가하였다.
이 약의 유효성 결과는 표 2에 제시하였다. 평균적으로 이 약을 투여받은 AHP 환자는 위약군에 비해 70%(95% CI: 60%, 80%) 더 적은 포르피린증 발작을 경험하였다.

표 2. ENVISION 시험의 6개월 이중 눈가림 기간 동안 AHP 환자에서의 연간 포르피린증 발작률[a] 및 헤민 사용 일수

	AHP 환자(94명)		AIP 환자(89명)	
	기보시란 (N=48)	위약 (N=46)	기보시란 (N=46)	위약 (N=43)
평균 연간 포르피린증 발작의 발생률 (95% CI)	3.4(2.4, 4.7)	12.3(9.2, 16.3)	3.2(2.3, 4.6)	12.5(9.4, 16.8)
발생률 비율[b] (95% CI) (기보시란/위약)	0.3[c] (0.2, 0.4)		0.3[c] (0.2, 0.4)	
평균 연간 헤민 사용 일수 (95% CI)	7.4(4.5, 12.0)	28.4(17.4, 46.2)	6.8(4.2, 10.9)	29.7(18.4, 47.9)
비율[b] (95% CI) (기보시란/위약)	0.3[d] (0.1, 0.5)		0.2[c] (0.1, 0.5)	

약어: CI= 신뢰구간, AHP= 급성 간성 포르피린증 (Acute Hepatic Porphyria)
[a] 입원, 긴급한 의료 방문이나 집에서 헤민 정맥 투여가 필요한 포르피린 발작.
[b] 과거 헤민 예방요법 유무 및 기존 발작률을 보정함. 비율이 1 미만인 경우 기보시란의 양호한 효과를 나타냄.
[c] $p < 0.0001$
[d] $p = 0.0002$

이 약은 또한 소변 ALA, 소변 PBG 수치를 감소시켰다.

4) 비임상 안전성 정보
랫드와 원숭이를 대상으로 실시한 반복투여독성시험에서, 랫드는 이 약 관련 영향에 가장 민감한 종이라고 밝혀졌으며 간은 랫드와 원숭이에서 독성의 주요 표적 장기로 확인되었다. 이 약을 랫드와 원숭이에게 장기간 주 1회 투여한 경우, 사람에서의 최대권장용량(MRHD)을 투여받은 환자에서 달성된 노출과 비교했을 때 랫드 및 원숭이에게 각각 3.6배 및 27.3배의 노출 배수를 달성한 용량과 관련하여 이상소견은 발견되지 않았다.

(1) 유전독성/발암성
이 약은 in vitro 및 in vivo에서 유전독성 가능성을 나타내지 않았다. Tg-rasH2 마우스를 대상으로 한 26주간의 발암성시험 결과, 최대 1,500mg/kg/월 용량 수준에서 발암성의 증거가 나타나지 않았다. 랫드를 대상으로 한 2년간의 발암성시험 결과, 100mg/kg/월(AUC에 근거한 사람에서의 MRHD에서 달성한 혈장 노출 수준의 42배) 투여한 수컷에서 간세포 선종 발생률 증가에 국한된 종양 효과가 나타났다. 또한, 50mg/kg/월(AUC에 근거한 MRHD에서 달성한 혈장 노출 수준의 15배) 투여한 암컷의 간에서 증식성 전암 병변이 관찰되었다. 이 소견이 목표 환자군에게 미치는 관련성은 알 수 없다.

(2) 생식독성
기관발생 중에 랫드 및 토끼에서 배・태자발생시험을 수행하였다. 이 약은 토끼에서의 현저한 모체 독성을 나타냈으며(평균 모체 체중 감소 포함), 조기 재흡수 증가와 골격 변이 발생에 따른 착상 후 소실 증가를 초래하였다. 이러한 소견은 모체 독성에 따른 이차적으로 간접적인 영향이라고 여겨진다. 정규화된 사람에서의 최대권장용량의 약 9배인 모체 독성 용량을 투여한 랫드에서, 유해한 것으로 간주된 모체의 임상병리 소견 변화와 상관관계가 있는 유해하지 않은 골격 변이가 30/5 mg/kg 투여군에서 관찰되었다.
랫드를 대상으로 한 출생 후 발생시험에서 새끼의 성장 및 발달에 미친 영향은 없었다.
이 약을 투여했을 때 수컷 및 암컷 랫드의 생식능력에서 이상반응은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 2 - 30℃ 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자) [redacted]
전공정위탁제조(제조의뢰자) [redacted]
일부공정위탁제조(제조자) [redacted]
일부공정위탁제조(제조자) [redacted]
일부공정위탁제조(제조자) [redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 기보시란나트륨

○ 등록번호 : 등록대상 성분 아님

○ 제조소 명칭 : [redacted]

○ 소재지 : [redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조의2제1항제2호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2024-12-10	2024-12-11	2024-12-11	2024-12-11	2024-12-11
1차보완 요청일자	2025-02-24	2025-02-19	2025-02-19	2025-12-22	2025-02-24
1차보완 접수일자	2025-10-17	2025-10-22	2025-10-22	2026-02-20	2025-10-20
2차보완 요청일자	2025-11-12	2025-10-28	2025-10-28	-	2025-11-11
2차보완 접수일자	2025-11-24	2025-11-24	2025-11-24	-	2025-11-24
최종처리 일자	2026-02-26	2025-12-05	2025-12-05	2026-02-24	2025-11-26

[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) [별표 1] I. 신약, 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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]

독성 및 약리에 대한 검토의견

- 비임상 독성시험에서 기보시란은 마우스, 랫드, 원숭이 대상 2~4주 non-GLP 용량 탐색 시험, 랫드 대상 26주, 원숭이 대상 39주 핵심 GLP 반복투여 시험을 수행하였고, 그 결과, NOAEL은 랫드 10mg/kg, 원숭이 30mg/kg 이었고. 일차 표적 기관은 간이었음이 확인됨. GLP 준수 유전독성시험 결과, 평가된 용량에서 유전 독성 또는 염색체 손상의 증거가 없었음. 마우스 대상 26주 발암성 시험에서 1500mg/kg/month 용량까지 발암성 증거는 없었고, 랫드 대상 2년 발암성 시험에서 100mg/kg/month(AUC에 기초해 MRHD에서 달성된 혈장 노출의 42배) 투여군의 수컷에서 양성 간세포 선종 발생률 증가가 관찰되었음. 랫드와 토끼 대상 생식 독성시험 결과, 기보시란은 새끼의 성장과 발달, 수컷 또는 암컷 수태능 평가 변수에 대한 영향은 없었지만, 토끼 배태자 발생 시험에서 현저한 모체 독성(평균 체중 감소 및 평균 체중 증가의 감소)에 따른 착상 전 소실 및 골격 변화가 관찰되었음. 기보시란은 면역자극 또는 면역 독성 가능성이 없는 것으로 간주되었음.
- 기보시란은 시험된 설치류, 원숭이, 인간에 걸쳐 보존된 *ALAS1* mRNA 영역을 표적으로 삼기 때문에 약리학적 활성을 보이나, 토끼에서는 약리학적 활성을 보이지 않음. 이러한 결과는 인간 간 종양 세포주(Hep3B, HepG2)에서의 시험관내 활성 평가, 야생형(WT) 및 급성 간헐성 포르피린증(AIP) 설치류 모델과 원숭이에서 생체내 활성 평가, WT 모델에서 간, 혈청, 소변 *ALAS1* mRNA 발현 측정, AIP 모델에서 유도된 혈청 또는 소변의 아미노레불린산(ALA) 및 포르포빌리노겐(PBG) 대사산물 평가를 통해 입증되었음. 또한 RT-qPCR과 Dual-Luciferase 분석을 통해 인실리코(in-silico)로 예측된 기보시란의 표적 외 활성 가능성은 낮은 것으로 예상되었음. 원숭이 대상 GLP 준수 심혈관 및 호흡기 안전성 약리학 시험과, 13주 및 39주 반복투여 GLP 독성시험에서의 신경학적 평가 결과, 기보시란 관련 안전성 약리 영향은 없음. 기보시란의 혈장 PK와 독성동태 평가 결과, 다회 SC 투여 후 시간 또는 용량 의존성이 없으며, 성별 관련 차이 및 혈장에서의 축적 증거는 없음. 기보시란의 혈장 단백질 결합은 용량 의존적으로 감소하였고(범위 10.1~93.1%), 우태혈청(FBS) 유무에 관계없이 기보시란에 의한 *ALAS1* mRNA의 knock-down이 관찰되었음. 기보시란은 랫드와 원숭이 모두에서 주로 간에 분포하였고, IV 투여보다 SC 투여 후 간에서의 노출이 더 높아 SC 투여가 효율적임을 확인하였고, 신장에서 두 번째로 높은 분포와. 이 외 조직에서 간 노출 대비 100~800배 정도 낮게 분포함이 확인되었음. 뇌와, 임신한 랫드와 토끼의 태반 및 태자 조직에는 분포하지 않았음. 랫드 대상 다회 투여 후 간에서는 축적되지 않았지만, 신장에서 축적이 일어났음. 기보시란의 시험관내 및 생체내 대사 안전성 및 대사 프로파일은 서로 유사하였고, 인간을 포함한 모든 시험 종에 걸쳐 유사하였음. 안티센스 가닥의 주요 활성 대사산물은 혈청과 혈장에서 AS(N-1)3’ 기보시란이었고, 센스가닥의 주요 대사산물은 3’ 말단에 GalNAc 부분이 1개, 2개, 3개의 소실된 대사산물이었음. AS(N-1)3’ 기보시란은 랫드, 원숭이, 인간의 혈장에서 순환하는 유일한 대사산물로, 기보시란 대비 AS(N-1)3’ 기보시란의 전신 노출비는 2.5mg/kg 월 1회 투여된 인간 혈장에서의 항정상태의 AUC 기준 45%, 랫드(10mg/kg) 21%, 원숭이(30mg/kg) 73%이었음. NADPH 유무에 관계없이 어떠한 변화도 관찰되지 않아 시토크롬 450(CYP) 동위효소가 기보시란의 대사에 관여하지 않을 것으로 예상되며, 기보시란은 시험관내에서 CYP 동위효소 및 약물 수송체를 포함한 DDI를 매개할 가능성이 낮고, 랫드에서의 생체 외 시험에서 CYP 활성 감소에 대한 변동성이 크지만(41~85%), 이전에 보고된 정상적인 수치 내에 포함되므로, 기보시란이 약리적 용량에서 CYP 활성을 유의하게 억제할 가능성이 낮음. 원숭이의 DDI 시험에서는 기보시란이 CYP 활성에 미치는 영향은 프로브 특이적이며, 미다졸람과 심바스타틴(CYP3A4의 프로브 기질)에 대한 PK에 대한 변화는 미미한 수준이었음. 기보시란 및 대사산물의 배설을 랫드와 원숭이에서 평가한 결과, 투여된 용량의 11.2%와 9.6%가 소변으로 배설되었고, 방사선 표지 [^{3}H]-기보시란의 경우, 투여된 용량의 10% 미만이 소변에서 온전한 기보시란 형태로 배설되었고,

또한 수컷 및 암컷 원숭이에서는 각각 투여된 용량의 19.1%와 12.8%가 소변에서 검출되었고, 랫드 및 원숭이의 대변에서는 검출되지 않았음. 기보시란 30mg/kg 투여 시, 4마리 암컷 랫드 중 1마리의 모유에서만 검출되었고, 20mg/kg 단회 SC 투여 후, 수컷 토끼 정액의 C_{max}는 68.9ng/ml로 8시간 시점에 발생하였음.

- 결론적으로, 기보시란의 비임상 독성시험과 약리/약동시험의 결과에서 그 특성이 잘 규명되어, AHP 환자 치료를 위한 2.5 mg/kg 월 1회의 MRHD의 임상적 사용을 뒷받침하는 충분한 결과를 제공한다고 사료됨

임상시험자료 및 신청사항에 대한 검토의견

- 임상시험 자료 총 4건(1상 2건, 1/2상 1건, 3상 1건)을 제출함. 신청 효능·효과를 입증하는 3상 임상시험은 총 1건임.
  - 기보시란 2.5mg/kg QM SC의 유효성은 Study003의 6개월간 이중맹검 위약대조 경험을 통해 입증됨. 6개월 내 2회 이상 포르피린증 복합 발작(입원, 긴급 의료기관 방문, 집에서 IV 헤민 투여를 요하는 발작)을 경험한 성인 급성 간성 포르피린증 환자가 등록되었으며, 등록 전 헤민 예방 요법 여부와 과거 연간 포르프린증 복합 발작 횟수(AAR)를 기준으로 위약군 또는 시험군(기보시란 2.5mg QM SC) 에 1:1 층화 무작위 배정됨. 일차 유효성 지표인 급성 간헐성 포르피린증(AIP) 환자의 평균 AAR(95% CI)은 시험군 3.22(2.25, 4.59), 위약군 12.52(9.35, 16.76), AAR 비 0.26($p<0.049$, [95% CI: 0.16, 0.41])으로 기보시란의 위약 대비 우월한 효과를 입증함. 이차 유효성 지표인 AIP 환자에서 뇨 중 ALA와 PBG 수치, 연간 헤민 사용 일수, AHP 환자에서 포르피린증 복합 발작 AAR 모두 위약군 대비 유의하게 감소함.
- 가장 흔한 AE는 구역, 피로, 주사 부위 반응임. 급성 간성 포르피린증 성인 환자에서 기보시란 치료 시 고려해야 할 위해성은 '사용상의 주의사항'에 기재됨.
- 신청 품목은 급성 간성 포르피린증 성인 환자 대상 임상시험에서 안전성·유효성을 입증함.

[약어 및 정의]

AAR	Annualized Attack Rate
ADA	Anti-Drug Antibodies
ADP	ALA Dehydratase-deficient Porphyria
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Events of Special Interest
AHP	Acute Hepatic Porphyria
AIP	Acute Intermittent Porphyria
ALA	Aminolevulinic acid
ALP	Alkaline Phosphatase
ALAS1	ALA Synthase 1
ALT	Alanine Aminotransferase
ASGPR	Asialoglycoprotein Receptor
AST	Aspartate Aminotransferase
BUN	Blood Urea Nitrogen
CHE	Chronic High Excreter(formerly known as asymptomatic high excreters)
CKD	Chronic Kidney Disease
CNS	Central Nervous System
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

CYP	Cytochrome P450
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (also referred to as “the Agency”)
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
HCP	Hereditary Coproporphyria
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
Ig	Immunoglobulin
ISR	Injection Site Reaction
ISE	Integrated Summary of Efficacy
IV	Intravenous
LFT	Liver Function Test
NCI ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
OLE	Open Label Extensioin
PBG	Porphobilinogen
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PCSA	Potentially Clinically Significant Abnormality
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PD	Pharmacodynamic(s)
PK	Pharmacokinetic(s)
RNAi	Ribonucleic Acid Interference
SAE	Serious Adverse Event
SC	Subcutaneous
siRNA	Small Interfering Ribonucleic Acid
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
ULN	Upper Limit of Normal
UTI	Urinary Tract Infection
VP	Variegate Porphyria

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

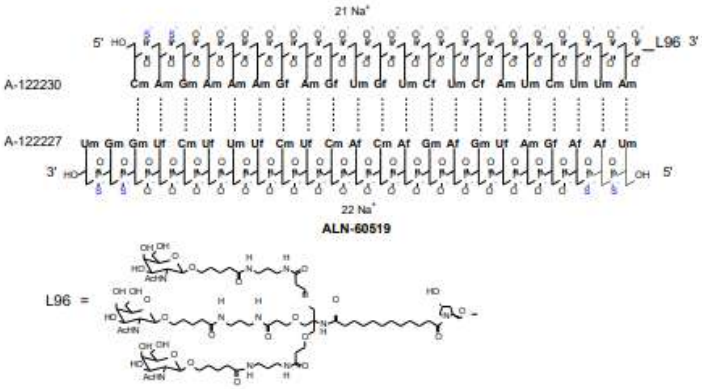
1.1. 제품정보

- 제품명: 기브라리주(기보시란 나트륨)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 따로 분류되지 않는 대사성 의약품(399)
- 신청 효능효과: 성인에서 급성 간성 포르피린증(AHP)의 치료
- 약리작용 기전: RNAi 경로를 사용하여 간세포에서 *ALAS1* mRNA를 특이적으로 표적화함으로써 ALAS1 단백질의 합성을 차단하고, 그에 따른 독성 중간체 ALA, PBG 축적을 감소시킴.
  - (간 흡수 기전) 기보시란은 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)에 의한 흡수를 통해 간에 선택적으로 전달되도록 설계됨. ASGPR은 주로 간세포의 표면에서 높은 복제 수(세포당 50만~100만 개)로 발현되며, 말단 갈락토오스 또는 GalNAc 잔기를 가진 당단백질과 특이적으로 결합함. 기보시란의 GalNAc 리간드와 ASGPR가 결합되면 리간드 수용체 복합체의 수용체 매개 세포내이입이 발생한 다음 siRNA가 간세포의 세포질 내로 방출됨. 이어서 ASGPR은 세포 표면에 재활용되며, 순환하는 GalNAc 접합 siRNA의 연속적 흡수에 이용됨.
  - (RNA 침묵 기전) 기보시란은 일단 간에 전달되면 자연적으로 발생하는 RNAi 경로를 사용해 간에서 ALAS1 mRNA를 특이적으로 표적으로 삼아 침묵시킴. 이 과정은 RNA 유도 침묵 복합체(RISC)로 알려진 세포 다중 단백질 효소 절단 복합체로 기보시란 siRNA가 혼입된 다음, siRNA의 두 가닥이 분리되고, 안티센스 가닥(가이드 가닥)이 ALAS1 mRNA에서 상보적 서열에 결합하는 방식으로 이루어짐. RISC/siRNA 내 안티센스 가닥과 ALAS1 mRNA가 쌍을 이루면 ALAS1 mRNA의 특이적이고 고도로 효율적인 절단이 발생해 상응하는 ALAS1 단백질의 합성을 막음.

1.2. 기원 및 개발경위

- 기보시란의 치료 가설은 유도된 간 ALAS1 mRNA 수치의 RNAi 매개 감소 시, 이로 인해 독성 헴 중간체 ALA 및 PBG의 축적이 지속적으로 감소되어 AHP 환자에서 중대한 신경내장 발작과 지속적 증상의 발생이 예방되거나 감소할 것이라는 것임.
- 기보시란 나트륨은 화학적으로 합성된 이중 가닥 RNA 분자임. 기보시란 DS 제조 공정은 총 8단계로 구성됨. 1단계부터 5단계까지는 기존의 고체상 합성(1단계), 절단 및 탈보호(2단계), 미정제 한외여과(UF, 3단계), 정제(4단계) 및 2차 UF(5단계)에 의한 센스 및 안티센스 가닥의 합성으로 구성됨. 센스가닥은 GalNAc 포함 부분이 로드된 폴리머 지지체에서 합성되며, 안티센스 가닥의 합성은 DMT로 보호된 2'-OMe U가 로드된 controlled pore glass(CPG) 지지체에서 수행됨. 센스가닥(A-122230) 및 안티센스가닥(A-122227)은 각각 21개 및 23개의 뉴클레오타이드를 포함함. 센스가닥의 3' -말단은 포스포다이에스터결합을 통해 트리안테너리(triantennary) N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 부분(L96이라고함)에 접합됨.

Figure 1: **기보시란 나트륨(원료의약품)의 구조식**



Abbreviations: Af=adenine 2'-F ribonucleoside; Am=adenine 2'-OMe ribonucleoside; Cf=cytosine 2'-F ribonucleoside; Cm=cytosine 2'-OMe ribonucleoside; Gf=guanine 2'F ribonucleoside; Gm=guanine 2'-OMe ribonucleoside; L96=triantennary GalNAc (N-acetylgalactosamine) with linker; Uf=uracil 2'-F ribonucleoside Um=uracil 2'-OMe ribonucleoside.
Note: The sequences of the 2 strands of ALN-60519 are shown. Within each strand, the 3' and 5' oxygen of sequential nucleosides are connected by phosphodiester linkages. Hybridization of the sense and antisense strands occurs across 21 nucleotide base pairs as indicated by the dashed lines. All phosphodiester groups are negatively charged with sodium as the counter ion.

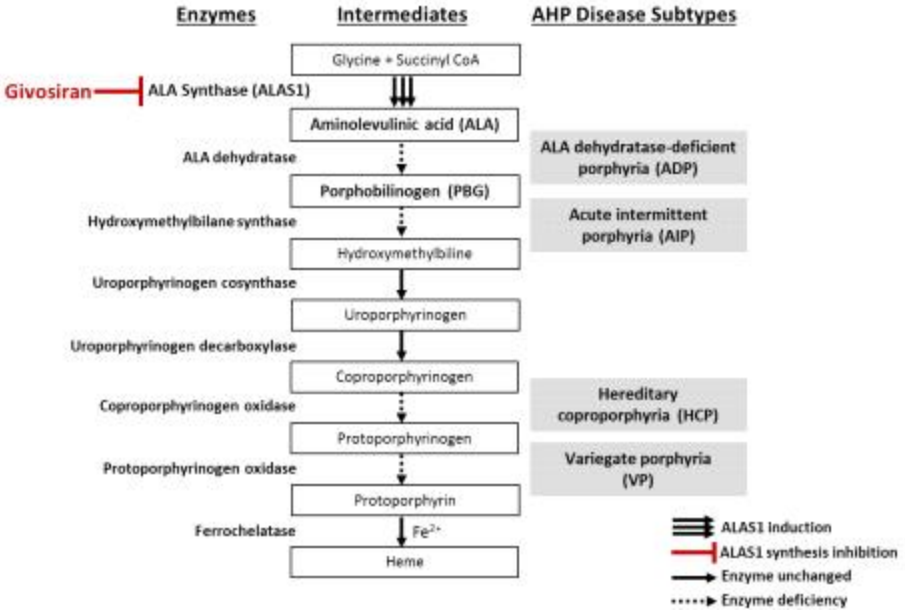
- 국내외 허가 현황: 미국(2019.11.20.), EU(2020..03.02.), 캐나다(2020.10.09.), 영국(2021.05.28.), 일본(2021.06.23.),

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 개요

- (원인) AHP는 간내 헴 합성 경로 효소의 기능 소실 돌연변이(loss-of-function mutation)로 인해 신경독성 헴 중간체가 과잉 생산되는 유전 질환임. 기능이 상실된 헴 경로 효소 종류에 따라 4개의 하위유형(AIP, ADP, HCP, VP)으로 구분됨. AIP는 가장 흔한 하위유형이며, 전체 AHP 사례의 80%를 차지함. 특정 약물, 월경 주기, 감염, 염증, 공복 또는 낮은 포도당 수치와 같은 환경적 또는 스트레스 요인이 *ALAS1* mRNA 전사를 유도하면, 후방(downstream) 헴 합성 효소에 결핍으로 인해 헴 중간체인 ALA 및 PBG가 축적됨. 모든 AHP 아형은 ALAS1 유도로 인해 ALA 및 PBG가 축적되어 신경계와 기타 기관을 주로 손상시켜 습성 신경내장 발작과 만성 증상 및 장애를 일으키는 공통된 병태생리학적 질병 기반을 공유함. ALA와 PBG 모두는 다양한 세포 유형 및 조직(신장, 간 및 신경계 포함)에서 산화 스트레스, 염증, 혈관 수축 및 세포사를 직접적으로 유도하는 것으로 생체 내 연구에서 밝혀짐. 그리고 ALA는 생체 내에서 γ-아미노부티르산(GABA) 수용체에 직접적으로 결합하는데, 이는 GABA 효능제로 작용해 포르피린증과 연관된 신경내장 증상에 직접적으로 기여함. 중증 재발성 포르피린증 발작으로 인해 간 이식을 받은 환자에서 ALA 및 PBG 수치는 수술한 지 며칠 내에 정상화되었고, 만성 포르프린증 관련 증상이 해결됨.

Figure 1: 급성 간성 포르피린증에서 기보시란이 간 헴 합성 경로에 미치는 영향



- (진단) 뇨 중 ALA, PBG(creatinine에 정규화된 수치)가 정상 상한 수치의 5배 이상 상승하는 경우, 유전자 검사(*HBMS, CPOX, PPOX, ALAD* 유전자)를 통해 AHP 아형을 분류 및 확정 진단함[Wang, 2023].
- (역학) AHP는 불완전 침투성 유전 질환으로, HMBS 유전자의 기능 상실 돌연변이 빈도가 1600~1700명당 약 1명(100,000명당 약 60명)이지만 헴 합성 경로의 돌연변이 외에도 *ALAS1* mRNA 유도가 필요해 증상성 질환의 임상적 침투성이 낮음. 질병 증상의 발병은 일반적으로 사춘기 이후에 시작되며 남성보다 여성이 더 흔히 영향을 받음. AHP 환자의 약 80%는 여성이고, 발작은 월경 주기와 관련이 있을 수 있으며 폐경 후에는 빈도가 낮아짐.
- (임상 특징) 급성 포르피린증 발작은 일반적으로 의료 환경에서 긴급한 의학적 치료를 필요로 함. 발작 동안 환자는 운동 쇠약, 정신 상태 변화, 자율 신경 불안정성(예: 중증 고혈압, 빈맥, 발한), 발작(급성 발작의 최대 20%에서 발생)을 포함하는 신경계 손상으로 인한 일련의 임상적 증상과 피로, 구역을 주로 동반하는 복부/등 허리/사지의 중증 불능 신경내장 통증을 경험함. AHP 환자의 최대 65%는 신체적 기능 손상과 발작 간 증상 지속을 경험하는데, 이 중 다수의 환자에서 정기적인 아편 유사제 투여를 필요로 하는 만성 통증이 가장 두드러짐. AHP의 장기 합병증 및 동반질환에는 만성 신장병(CKD), 우울증, 불안, 고혈압, 간혹 사지 마비로 이어지는 비가역 신경 병증 및 간 질환이 포함됨. AHP 환자의 50% 이상은 ALA 및 PBG에 의한 신장 혈관 조절 장애로 인한 것으로 추정되는 고혈압 및 CKD를 경험함. 간 질환은 종종 무증상이며, 아미노 전이 효소 상승, 섬유증, 간경화 또는 간세포 암종으로 나타날 수 있음. 만성 간 질환은 신경내장 발작을 치료하기 위해 사용한 헤민 주입으로 인한 철 과잉 또는 ALA 및 PBG 독성에 기인한 것일 수도 있음. HCP 및 VP 환자는 감광성 포르피린 전구체의 축적으로 인한 발작과 관계없이 피부 증상(예: 피부 작열감 및 수포 형성)을 경험할 수도 있음.

• 기존 치료법

- 급성 발작 시, 특정 약물 또는 공복과 같은 알려진 촉발 요인의 제거와 함께 포도당 정맥주사(IV), 전형적으로 높은 용량의 아편 유사제 진통제 투여, 항구토제 투여 등 보조 요법으로 치료받음. 인간 유래 헴 제제인 헤민 정맥주사는 급성 발작의 유일한 치료제로, *ALAS1* mRNA 발현의 피드백 억제를 통해 ALA 및 PBG 생성을 일시적으로 감소시킴.
- 헤민을 발작 예방 목적으로 사용하지만(off-label), 정맥 카테터로 인한 감염 위험과 철 과부하 위험이 따름. 그 외, 발작이 지속적인 일부 환자에서 호르몬 억제 요법(예: 생식샘 자극 호르몬-방출 호르몬 작용제)을 사용한 화학적 폐경 유발과 간이식이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약과 관련하여 사용상의 주의사항 참조.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 3상 임상시험 1건 승인 이력 있음
  - (Study 003) ENVISION: 급성 간성 포르피린증 환자에서 Givosiran의 유효성 및 안전성을 평가하는 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험 및 라벨 공개 연장 임상시험

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

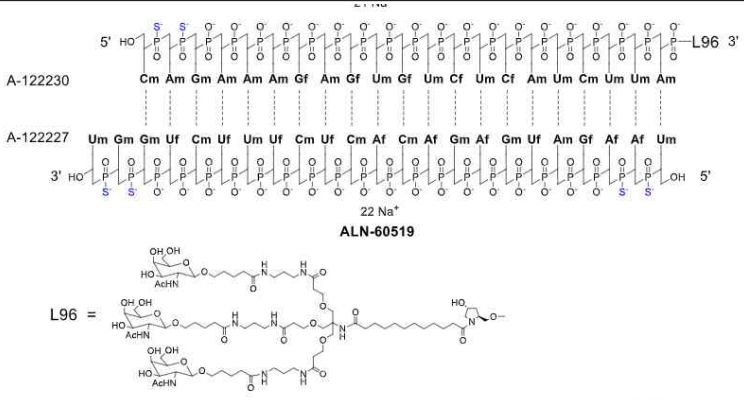
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 기보시란
- 분자식

구분		분자식	분자량
Drug Substance (DS)	free acid	$C_{524}H_{694}F_{16}N_{173}O_{316}P_{43}S_6$	16,300.34 Da
	sodium salt	$C_{524}H_{651}F_{16}N_{173}Na_{43}O_{316}P_{43}S_6$	17,245.56 Da
Sense Strand (A-122230)	free acid	$C_{294}H_{412}F_5N_{90}O_{170}P_{21}S_2$	8736.49 Da
	sodium salt	$C_{294}H_{391}F_5N_{90}Na_{21}O_{170}P_{21}S_2$	9198.11 Da
Antisense Strand (A-122227)	free acid	$C_{230}H_{282}F_{11}N_{83}O_{146}P_{22}S_4$	7563.83 Da
	sodium salt	$C_{230}H_{260}F_{11}N_{83}Na_{22}O_{146}P_{22}S_4$	8047.43 Da

- 구조식

일반	A-122230: 5' Cms-Ams-Gm-Am-Am-Am-Gf-Am-Gf-Um-Gf-Um- Cf -Um-Cf -Am-Um-Cm-Um-Um-Am-L96 3' A-122227: 3' Ums-Gms-Gm- Uf -Cm-Uf -Um- Uf - Cm-Uf -Cm-Af - Cm-Af- Gm- Af - Gm- Uf - Am Gf-Afs -Afs-Um 5' **ALN-60519**
확장	 Abbreviations: Af = adenine 2'-F ribonucleoside; Cf = cytosine 2'-F ribonucleoside; Uf = uracil 2'-F ribonucleoside; Am = adenine 2'-OMe ribonucleoside; Cm = Cytosine 2'-OMe ribonucleoside; Gf=guanine 2'F ribonucleoside; Gm = guanine 2'-OMe ribonucleoside; Um = uracil 2'-OMe ribonucleoside; L96 = 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)

- 주사용수, 인산, 수산화나트륨

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	HDPE병, PP screw 마개, 2차 foil overwrap	최대 72개월 동안 변화 없이 안정하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		최대 6개월 동안 변화 없이 안정하였음
가혹시험	염기성(2N NaOH solution, 4일) 산성 (2N HCl solution, 4일) 고온 (60±2℃, 14일) 산화 (3% hydrogen peroxice, 24시간) 광안정성 (1,200,000 lux)	-	강제 분해 산물이 명확히 육안으로 확인가능하였음. 설정한 분석방법이 stability indicating 방법임이 확인되었음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2 - 8℃	Type 1 glass vial, chlorobutyl stopper, Al overseal	최대 60개월 동안 기준을 충족하며 경시적 변화가 관찰되지 않았음
	25±2℃/60±5%RH		
	30±2℃/75±5%RH		최대 36개월 동안 기준을 충족하며 경시적 변화가 관찰되지 않았음
가속시험	40±2℃/75±5%RH		최대 6개월 동안 기준을 충족하며 경시적 변화가 관찰되지 않았음
가혹시험	고온 (60±2℃, 14일) 산화 (3% hydrogen peroxide, 24시간) 광안정성 (1,200,000 lux)	-	녹는 점 미만의 고온 조건에서 분해산물과 main duplex structure에 영향이 없었음 산화 조건에서 분해가 확인되었으며, 분해산물의 생성 메커니즘이 확인되었음 빛에 노출 시 허용 기준 이내임을 확인하였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항
  - 사용기간: 제조일로부터 36개월
  - 저장방법: 밀봉용기, 25℃ 이상에서 보관하지 말 것

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 시판용 제조방법으로 생산된 변경 전후의 PPQ 배치에 대하여 장기보존시험 36개월, 가속시험 6개월의 결과를 제출하였음. 0.400-asFLP 유연물질을 제외하고는 경시적 변화 없이 모두 허용 기준 이내에서 안정적이었음. 0.400-asFLP 유연물질의 경우 증가 경향이 관찰되었으나 시험을 실시한 36개월 이내에서는 허용 기준 이내로 모든 배치에서 적합하였으므로 36개월의 사용기한 설정은 타당한 것으로 사료됨. 보관온도는 2-30℃ 보관으로 재설정하였음

4. 독성에 관한 자료

- 기보시란을 사용한 확정적 GLP 독성시험은 국제의약품규제조화위원회(ICH) M3(R2)에 제시된 일반 원칙 즉, 의약품에 대한 인간 임상시험 수행 및 시판 허가를 위한 비임상 안전성 시험에 관한 지침(2009년 6월 11일자 단계 4 버전)에 따라 수행되었음
- 모든 GLP 준수 시험은 유럽 연합(EU), 미국(FDA), 일본(후생노동성[MHLW]), 경제 협력 개발 기구(OECD) 데이터 상호 인정 협정(Mutual Acceptance of Data Agreement)에 서명한 다른 국가의 규제 기관에서 수행한 OECD 시험 가이드라인 및 GLP 원칙에 따라 OECD 회원국에서 수행되었음
- 탐색적 및 용량 범위 설정 시험은 모두 엄격한 GLP 절차에 따라 수행된 것이 아니지만, 데이터 무결성을 보장하기 위해 적절한 계획서와 문서를 사용해 수행되었음
- 제출 전략을 포함한 기보시란에 대한 전체 비임상시험 프로그램은 유럽 의약품청(EMA) 및 미국 식품의약국(FDA)과 이전에 합의되었음(US NDA는 Section 1.6.3 참조, EU MAA는 Section 1.2 참조, 규제 자문의 상세한 이력은 Annex 5.14 참조).

4.1. 독성시험자료 개요

- 기보시란의 비임상 독성시험 프로그램에는 마우스, 랫드, 원숭이 대상 단회 및 반복투여 탐색적 독성시험, 랫드 및 원숭이 대상 각각 최대 26주 및 39주간의 GLP 준수 반복투여 독성시험, GLP 준수 유전 독성시험, 랫드와 토끼 대상 생식・발생 시험이 포함되었음
- 기보시란 원료의약품에 대한 항약물 항체(ADA; IgG/IgM 동형)는 랫드와 원숭이 반복투여 독성시험에서 평가되었음.
- 기보시란은 모든 독성시험에서 SC 주사를 통해 주 1회 투여되었고, 이는 임상적 투여 경로와 일치함. 독성시험의 결과는 핵심 임상시험과 제안된 상업적 투여 빈도가 월 1회라는 점에 유의하여 살펴야 함.
- 잠재적인 사이토카인/케모카인 유도에 대한 기보시란 시험은 시험관내(인간 전혈) 및 생체내(마우스 및 원숭이) 모델에서 수행되었음.

시험 종류	종/계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	개체수 /성별/군	GLP 준수	시험결과
단회 투여	- 실시하지 않았음 (랫드 대상 13주 반복투여 독성시험(GLP)의 일부로 평가한 자료를 제출함)						
반복 투여 독성 시험 (비-중추 연구)	마우스, CD-1	SC	4주	0, 30, 100, 300 QW	주시험군 10M/10F TK군 36M	N	- ≥100 mg/kg: 최소에서 약간의 간세포 비대, 혼합 염증 세포가 몇 개가 때때로 포함됨
	랫드, 스프라그 다울리	SC	2주	0, 30, 100, 300 QW	시험군 5M 대조군 6M	N	- 300mg/kg: ↓CYP3A 활성(0.3× 대조군) - ≥100mg/kg: ↑ALP; 경미한↑신장 무게; 경미한↓피브리노겐; 신세관의 호염기구 색소 - ≥30mg/kg: 경미한 단핵세포 침윤 - ≤300mg/kg(테스트된 최고 용량)에서 기보시란은 용량 제한 독성이 확인되지 않았음.
	랫드, 스프라그 다울리	SC	4주	0, 10[b], 30, 100, 300 QW	시험군 5M/5F TK군 3M:대조 20M:투여	N	- 300mg/kg: 약간↓혈소판(F only); 경미한↓부신 무게, ↑신장 무게(M) - ≥100mg/kg: ↑총, 직접/간접 빌리루빈(F); 경미한↑신장 무게(F); 최소에서 경미한 쿠퍼 세포 색소침착(M/F); 최소 간세포 핵 형성(F); 최소에서 중간 정도의 담관 과형성(F); 최소에서 경미한 신장 세뇨관 공포화(M/F); 중간↓CYP2D(M; 생물학적으로 유의하다고 간주할 만큼 충분한 크기가 아님). - ≥30mg/kg: 경미한↑AST 및 ALP; ↑총, 직접 빌리루빈(M); 창백한 간; 경미한↓부신 무게(F); 최소~현저한 간세포 공포화; 용량에 따라 다름; 최소~경미한 단세포 괴사/증가된 유사 분열; 주사 부위에서 최소에서 경미한 대식세포 침윤; 최소~경미한 색소침착, 신장 세관 상피; 경미~중등도 ↓CYP1A, CYP2B 및 CYP3A 활성(M/F; 생물학적으로 유의하다고 간주할 만큼 충분한 크기가 아님); CYP2E 활성 변화 없음
	사이노몰구스 원숭이	SC	4주	0, 30, 100, 300 QW	3M	N	- 300mg/kg: RBC, 헤모글로빈 및 헤마토크릿에서 약간↓ - ≥100mg/kg: 경미한↑ALP; 간의 쿠퍼 세포 비대 및 색소침착; 림프절(하악, 장간막 및 기관지)에서 대식세포 공포화; 주사 부위에서 대식세포 공포화 및 단핵세포 침윤 - ≥30mg/kg: 간 및 혈청 ALAS1 mRNA에서 표적↓(~55%); 순환 엑소솜 ALAS1 mRNA에서 표적↓(~40%) 미세소체에서 CYP1A, 2B, 3A, 2D 및 2E 활성의 체외 평가: CYP1A, 2B, 2D, 2E 또는 3A 활성 감소 없음; 통계적으로 유의미한↑CYP2E 활동 ≥100mg/kg(대조군의 3배 이내이며 생물학적으로 유의미하지 않은 것으로 간

시험 종류	종/계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	개체수 /성별/군	GLP 준수	시험결과
							주함
반복 투여 독성 시험 (중추 연구)	랫드, 스프라그 다울리	SC	13주	0, 3, 10, 30 QW	주시험군: 10M/10F 회복군: 5M/5F TK군: 36M/36F	Y	- 랫드에 100mg/kg 기보시란을 단회투여하거나 3, 10, 30 mg/kg 기보시란을 주1회(총 14회 용량) 투여한 경우, 간에서 현미경적 변화가 발생하였음(간세포 공포 형성은 ≥3mg/kg 군에서 창백한 변색, ≥10mg/kg 군에서 간세포 유사 분열 및 단세포 괴사와 상관관계가 있었음). - ≥10mg/kg 군에서는 간세포 공포 형성의 더 낮은 발생률과 중증도가 유지되어, 이는 간 소견의 가역성을 시사함 - AST 및 ALP 증가의 임상 병리학적 변화가 30mg/kg 반복투여군에서 확인되었으나, 회복기 종료시까지 회복되었음 - NOAEL: 30mg/kg으로 설정됨. NOAEL에서늬 수컷은 C_{max} 5.55μg/mL, AUC_{0-t} 27.0h·μg/mL, 암컷은 C_{max} 7.08 μg/mL 및 AUC_{0-t} 23.4h·μg/mL이었음
			13주	0, 10, 50, 150 QM[c]	주시험군: 10M/10F TK군: 27M/27F		- 랫드에게 기보시란 10, 50, 150mg/kg을 월 1회 SC 투여한 결과, 내약성이 우수하였음 - NOAEL(암컷) 50mg/kg/month로 설정됨. ·85일차에 AUC_{last} 35.3h·μg/mL, 및 C_{max} 7.25μg/mL였음 (암컷에서의 임상병리학적 변화 상관관계가 있는 최소~현저한 간세포 공포 형성, 최소 단세포(간세포) 괴사의 발생률 및 중증도 증가에 기초하여 설정함) - NOAEL(수컷) 150mg/kg/month로 설정됨 ·85일차에 AUC_{last} 346h·μg/mL, C_{max} 30.5μg/mL였음 (간효소 혈청 농도의 변화 없이 최소~중등도 간세포 공포 형성 및 최소 단세포(간세포) 괴사의 낮은 발생률과 중증도에 근거하여 설정됨)
			26주	0, 3, 10, 30 QW	주시험군: 20M/20F 회복군: 10M/10F TK군: 24M/24F		- 랫드에게 기보시란 3, 10, 30mg/kg/week을 26주간 주1회 SC 투여 시, 내약성이 우수하였음 - 간에서 관찰된 간세포 단세포 괴사 및 공포 형성의 현미경적 변화는 30mg/kg 투여 시의 혈청 AST 및 ALP의 증가, 30mg/kg/week 투여 시의 췌장 랑게르한스섬의 혈관 확장과 상관관계가 있었음 - NOAEL: 10mg/kg/week으로 설정됨 ·1일차 및 183일차에 암수 통합 평균 C_{max}는 각각 1.58μg/mL 및 0.85μg/mL였고, AUC_{0-2}은 각각 1.93h·μg/mL 및 1.45h·μg/mL였음.
	사이노몰구스 원숭이	SC	13주	0, 15, 50, 150 QW	주시험군: 6M/6F TK군: 3M/3F	Y	- 기보시란을 최대 150mg/kg 용량까지 주 1회 투여 시, 내약성이 우수하였음 - NOAEL: 150mg/kg으로 설정됨 ·1일차 및 92일차에 암수 통합 평균 C_{max}은 각각 19.5 및 24.2μg/mL였고, 평균 AUC_{last}는 각각 204 및 292h·μg/mL였음.
			39주	0, 10, 30, 100 QW	주시험군: 3M/3F 회복군: 3M/3F		- 기보시란 10, 30, 100mg/kg/week을 발육기 원숭이에게 주 1회 총 40회 투여한 결과, 주사 부위 및 림프절에서 기보시란 관련 현미경적 변화(≥10mg/kg/week 투여 시 최소~중등도 단핵 침윤 및/또는 대식세포 공포 형성)가 관찰되었으나, 13주 회복기 종료 시점에서 주사부위 소견은 완전 회복된 반면, 림프절 소견은 회복되지 않았음 - ≥30mg/kg/week 투여 시, 쿠퍼 세포 및 간세포의 세포질에서 최소~중등도 호염기성 과립, 100mg/kg/week 투

시험 종류	종/계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	개체수 /성별/군	GLP 준수	시험결과
							여 시 최소 간세포 단세포 괴사로 구성된 기보시란 관련 현미경적 간 변화가 관찰되었음. 이러한 변화는 13주 회복기 종료까지 부분적으로 회복되었음 - NOAEL은 30mg/kg/week으로 설정되었음 ·단세포 괴사가 100mg/kg/week 투여 시 ALT, GGT, AST 및 콜레스테롤 증가와 관련이 있었다는 사실에 근거로 설정됨 ·1일째와 274일째에 암수 통합 전체 평균 Cmax 값은 각각 4.73μg/mL 및 5.98μg/mL, 평균 AUC_{0-8} 값은 각각 25.1h·μg/mL 및 26.7h·μg/mL, 평균 AUC_{0-24} 값은 각각 33.7h·μg/mL 및 34.3h·μg/mL였음
유전 독성 시험	**박테리아 복귀돌연변이 시험**						
	살모넬라 티피뮤리움, E.coli	In vitro	37°C, 66시간, 21분 배양	±S9 활성 1.58, 5.0, 15.8, 50, 158, 500, 1581, 5000 μg/plate	-	Y	- 살모넬라 티피뮤리움 (TA100, TA98, TA1535, TA1537), E.coli WP2 uvrA 균주 사용 - plate incorporation method 사용 - 세포 독성: 없음 - 유전 독성: 없음
	포유류 염색체 이상 시험						
	배양된 HPBL	In vitro	±S9 4시간 -S9: 21시간	±S9 활성 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 500μg/mL	분석된 세포수 100	Y	- 세포 독성: 없음 - 유전 독성: 없음
	소핵시험						
	랫드, 스프라그 다울리	SC	단회 투여	0, 500, 1000, 2000	TK군 6M, 동물당 분석된 세포수 200	Y	- 모든 용량군은 24시간 또는 2000mg/kg 군은 48시간 처리 후 수확 - 세포 독성: 없음 - 유전 독성: 없음
발암성 시험	마우스, BALB/cBy x C57BL/6 F1	SC	8주	0, 30, 100, 300e QW	주시험군: 5M/5F TK군: 6M(30QW) 12M(100QW)	N	- BALB/cBy×C57BL/6 F1 마우스에게 기보시란 30, 100, 300mg/kg/week을 8주간 주1회 총 8회 SC 투여한 결과, 내약성이 있었음. - 100 및 300mg/kg/week 투여 시, 수컷에서 50일까지 약 10%에 달하는 유의한 체중 감소, 36일차부터 상관관계가 있는 체중 증가의 유의한 감소가 50일차까지 지속되었음
	마우스, Tg-rasH2 wild-type	SC	8주	0, 500, 1000, 1500 QM	주시험군: 10M/10F TK군: 18M/18F ADA 분석군: 3M/3F	N	- WT Tg-rasH2 마우스에게 기보시란 500, 1000, 1500mg/kg/month을 8주간 월1회 총3회 SC 투여한 결과, 내약성이 우수하였음. - 기보시란 최고 용량 1500mg/kg/month를 투여받은 마우스에서 Tg-rasH2 마우스에 대한 확정적 발암성 시험에서의 투여를 제한하는 부작용은 관찰되지 않았음.
	마우스, Tg-rasH2	SC	26주	0, 150, 500, 1500 QM	주시험군: 25M/25F TK군: 20M/20F	Y	- 반접합성 Tg-rasH2 마우스에게 기보시란 1500mg/kg/month까지 26주간 매28일마다 1회씩 총 7회 SC 투여한 결과, 비발암성으로 나타났음. - 제169일차 1500mg/kg/month에서 암수 통합 C_{max}는 242 μg/mL, AUC_{0-t}는 1,420h·μg/mL였음.
	랫드, 스프라그 다울리	SC	최대 89주까지	0, 25, 50, 100 QM	주시험군: 70M/70F TK군: 6M/6F	Y	- 기보시란 0, 25, 50, 100mg/kg/month을 최대 85주(암컷) 또는 89주(수컷)간 랫드에게 SC 투여한 결과, 기보시란 관련 신생물성 효과는 100mg/kg 군의 수컷에서 양성 간세포 선종만 관찰되었음.

시험 종류	종/계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	개체수 /성별/군	GLP 준수	시험결과
							- 100mg/kg 투여 시, 365일차의 암수 통합 C_{max} 값은 15.7 μg/mL, AUC_{last} 값 160h·μg/mL였음
생식·발생 독성 시험	(비중추 연구)						
	랫드, 스프라그 다울리	SC	PG: 4회; DG: 12 회	PG: 0, 10, 30, 100 QW; DG: 0, 1.5, 5, 16.5 QD mg/kg	24/군	N	- 암컷 랫드에게 기보시란 0, 10, 30, 100mg/kg 용량을 교배전 4차례(주1회)(교배전 22, 15, 8, 1일) SC 투여하고, DG6~DG17까지 0, 1.5, 5, 16.5mg/kg/day을 매일 투여한 결과, 100/16.5mg/kg 기보시란 투여 시, 사망, 일과성 체중 감소, 사료 섭취 감소가 발생하였고, 임상화학검사 변화는 30/5 및 100/16.5 mg/kg에서 관찰되었음. - 이러한 결과에 기초하여 ≤30/5 mg/kg 용량이 확정적 수태능 및 배태자 발생 시험에서 권장되었음.
	토끼, 뉴질랜드 화이트	SC	DG7 - DG19	0, 3, 10, 30 QD	5/군	N	- 임신한 암컷 토끼에게 DG7~DG19까지 기보시란 3, 10, 30mg/kg/day을 SC 투여한 결과, 기보시란 관련 모체에 대한 영향으로는 모든 용량 수준에서 모체 체중 감소, 모체 체중 증가의 감소, 조기 흡수의 수 증가와 착상 후 소실의 증가가, ≥10mg/kg/day에서 사료 섭취 감소가 관찰되었음.
	(중추 연구) 수태능 및 초기 배 발생						
	랫드, 스프라그 다울리	SC	PG: 주1회 (4회) DG: 일1회 (12회)	PG: 0,3, 10, 30 mg/kg QW; DG: 0, 0.5, 1.5, 5[f] mg/kg QD	F0: 24F 평가된 F1: 17~20마리	Y	- 모체 NOAEL은 3/0.5mg/kg으로 설정됨 ·기보시란 관련 임상병리학적 변화에는 ≥10/1.5mg/kg 투여 시 AST, 중성 지방 및 칼륨 수치 증가, 30/5 mg/kg 투여 시 ALT, ALP, 인 수치 증가 및 알부민 수치 감소가 포함되어 이를 근거로 설정하였음 - 기보시란 투여는 발정 주기, 교배, 수태능에 영향 없었음 - 기보시란 투여는 배태자 생존, 태자 체중에 영향 없었음 - 기보시란 관련 태자 기형은 없었음 - 발생 NOAEL은 30/5mg/kg으로 설정됨 ·기보시란 관련 유일한 태자 골격 이상은, 30/5mg/kg 용량군에서 불완전하게 골화된 치골부가 관찰되어 이를 근거로 설정됨
	(중추 연구) 배·태자 발생 영향						
	토끼, 뉴질랜드 화이트	SC	DG7 - DG19 ; DG7	0, 0.5, 1.5, 5 QD; DG7에 20 (단회 투여)	주시험 : 20마리 평가된 litters: 17~19마리	Y	- 기보시란 관련 모체 효과에 대한 결과에 기초하여 모체 NOAEL은 결정할 수 없었음. ·모든 용량군에서 모체 체중 및 체중 증가의 감소, 사료 섭취 감소, ≥1.5mg/kg/day 투여 시, 간에서 육안적 병리 징후가 포함되었음 ·임상병리검사에서 기보시란 관련 5mg/kg/day 투여 시, ALT, AST, 섬유소원, 혈소판, 망상 적혈구의 증가, ≥0.5 mg/kg/day 투여 시, RBC, 헤모글로빈 및 적혈구 용적률의 감소가 포함되었음 - 기보시란 관련 발생 결과에 기초하여 발생 NOAEL은 0.5 mg/kg/day로 설정함. ·5 및 20mg/kg 군에서 각각 1건 및 2건의 유산이 있었음 ·≥1.5mg/kg/day 투여 시, 착상 후 소실 증가가 초래되어 조기 흡수의 수가 증가하였음 ·20mg/kg 투여 시, 골격 변화 발생률이 낮았음. 대조군 대비 높았음
	(중추 연구) 산전 및 산후 발달 영향						
	랫드, 스프라그 다울리	SC	F0: DG7, DG13	0, 3, 10, 30 QD (6회)	임신한 F0: 19~20마리 평가된	Y	- 암컷 랫드에게 기보시란 3, 10, 30mg/kg 용량으로 6일마다 1회씩(DG7, 13, 19, LD6, 12, 18) SC 투여한 결과, 기보시란에 대한 모체 및 생식 NOAEL은 가장 높은 시험

시험 종류	종/계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	개체수 /성별/군	GLP 준수	시험결과
			DG19 LD6, LD12, LD18		litters: 19~20마리 평가된 F1: 22M/22F		용량인 30mg/kg로 설정되었음. ·시험 물질 관련 사망, 임상 징후, 육안적 부검 관찰 소견을 유발하지 않았음 ·모체 체중, 모체 체중 증가, 모체 사료 섭취에 대한 효과가 없었음 ·시험된 모든 용량군에서도 임신, 출산, 젖분비 또는 모체 행동에 대한 효과가 없었음 - F1 세대의 생존력 및 성장에 대한 기보시란의 NOAEL은 30mg/kg으로 설정되었음. ·F1 세대에서 사망, 성장, 성 성숙, 행동, 교배, 수태능, 난소 및 자궁 매개변수에 대한 기보시란 관련 효과는 없었음
	발육기 동물 시험						
	- 실시하지 않음						
국소 내성	- 실시하지 않음						
기타 독성 시험 (면역 자극)	인간 전혈	In vitro	20~24 시간 배양	300 nM	-	N	- 300nM DOTAP을 사용하여 기보시란을 인간 전혈(4명의 개인 공여자)에 형질주입한 결과, 측정된 사이토카인/케모카인 매개변수의 유의한 유도가 없었음
	마우스, CD-1	SC	단회 투여	0, 30, 100	M	N	- 기보시란 ≤100mg/kg 단회 SC 투여는 수컷 CD-1 마우스에서 측정된 급성(투여 후 4시간) 사이토카인 매개변수에 유의한 영향을 미치지 않았음.

약어: Alnylam=Alnylam Pharmaceuticals, Inc.(Cambridge, MA); CRL-Horsham=Charles River Laboratories(호르샴, PA); CRL PCS-MTL=Charles River Laboratories 전임상 서비스-몬트리올(캐나다 퀘벡주 세네빌); CRL-Mattawan=Charles River Laboratories(마타완, MI); DG=추정 임신 후 일(day(s) after presumed gestation); F=암컷; F0=가족 0 세대(부모 세대); GLP=Good Laboratory Practice; HPBL=인간 말초혈액 림프구 (human peripheral blood lymphocyte); LD=수유일; M=수컷, NA=해당 없음; NOAEL=무독성량(no observed adverse effect level); PG=추정 임신 전 일(day(s) before presumed gestation); SC=피하(subcutaneous); QD=일 1회; QM=월 1회; QW=주 1회; TK=독성동태.

a. 달리 명시되지 않는 한, 밑줄 친 용량은 NOAEL을 나타냄
b. 이 용량 그룹은 TK 동물로만 구성되었음(주 연구 동물은 제외).
c. 이 연구에서 NOAEL은 암컷의 경우, 50mg/kg/월, 수컷의 경우, 150mg/kg/월로 간주되었음.
d. 동물들은 최대 85주(암컷) 또는 89주(수컷)동안 투여되었음.
e. 독성동태학 분석은 30mg/kg 및 100mg/kg 용량 수준에서만 수행되었음.
f. 독성동태학 분석은 DG 용량 수준인 5mg/kg에서만 수행되었음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 단회투여 독성시험의 상세 내용은 4.1항의 요약표 참고

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 반복투여 독성시험의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 유전독성시험의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고

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

- 생식・발생 독성시험의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 발암성시험의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고
- Tg-rasH2 마우스에 대한 26주 발암성시험에서는 1500mg/kg/month까지의 용량 수준에서 발암성의 증거가 보이지 않았음. 스프래그 돌리 랫드에 대한 2년 발암성시험(기보시란 0, 25, 50, 100mg/kg/month 월1회 총 23회 투여)에서 관찰된 신생물 효과는 100mg/kg/month 군의 수컷에서 양성 간세포 선종 발생률 증가가 확인됨(AUC 기준 MRHD에서 달성된 혈장 노출의 42배에 해당함)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 기타 독성시험의 상세 시험 내용은 4.1항의 요약표 참고

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 기보시란의 독성시험 프로그램에는 마우스, 랫드, 원숭이 대상 단회 및 반복투여 탐색적 독성시험, 랫드 및 원숭이 대상 각각 최대 26주 및 39주간 GLP 준수 반복투여 독성시험, GLP 준수 유전독성 시험, 랫드와 토끼 대상 발생 및 생식 시험이 포함되었음.
- 기보시란 원료의약품에 대한 항약물 항체(ADA; IgG/IgM 동형)는 랫드 및 원숭이 반복투여 독성시험에서 평가되었음.
- 기보시란에 대한 모든 독성시험은 SC를 통해 투여되어 임상적 투여 경로와 일치하나, 독성시험에서는 주1회 투여, 핵심 임상시험과 제안된 상업적 투여 빈도는 월 1회라는 점에 감안하여 독성시험의 결과를 해석해야 함
- 잠재적인 사이토카인/케모카인 유도에 대한 기보시란 시험은 시험관내(인간 전혈) 및 생체내(마우스 및 원숭이) 모델에서 수행되었음.
- 기보시란은 설치류와 원숭이에서 약리학적 활성을 보이지만, 토끼에서는 활성을 보이지 않음
- 마우스, 랫드, 원숭이 대상 기보시란 2~4주 탐색적 용량 설정 시험(non-GLP)을 통해 결정된 시험 용량 범위로 랫드 대상 26주, 원숭이 대상 39주 핵심 GLP 독성시험을 수행한 결과, NOAEL은 랫드 10mg/kg, 원숭이 30mg/kg이었음. 간은 일차 표적 기관으로 확인되었으며, 비이상 및 이차 소견은 부신, 신장, 췌장, 주사 부위 및 림프절에서 발견되었음.
- 기보시란의 유전독성에 대해 GLP 준수 시험관내 및 생체내 시험을 수행한 결과, 시험된 농도/용량에서 유전 독성 또는 염색체 손상의 증거가 없었음.
- Tg-rasH2 마우스 대상 26주 발암성시험에서는 1500mg/kg/month까지의 용량 수준에서 발암성의 증거가 보이지 않았으나, 스프래그돌리 랫드 대상 2년 발암성시험(25, 50, 100mg/kg/month 용량)에서 관찰된 신생물 효과는 100mg/kg/month 군의 수컷에서 양성 간세포 선종 발생률 증가였음(AUC 기준으로 MRHD에서 달성된 혈장 노출의 42배에 해당함)
- 생식, 배태자 및 출생 후 발달에 대한 기보시란의 독성 가능성을 랫드와 토끼에서 종합적으로 평가한 결과, 기보시란을 투여받은 새끼의 성장과 발달, 수컷 또는 암컷의 수태능 평가 변수에 대한 어떠한 영향도 보이지 않았음. 토끼 배태자 발생 시험에서 착상 전 소실 및 골격 변화가 관찰되었지만, 이는 모든 투여군에서 관찰된 현저한 모체 독성(모체의 평균 체중 감소 및 평균 체중 증가의 감소)과 관련된 이차 효과였던 것으로 간주됨.
- 기보시란은 반복투여 독성, 시험관내 및 생체내 면역 자극 시험에서 면역 자극 또는 면역 독성 관련 관찰 소견

이 없어 면역 자극 및 독성 가능성이 없는 것으로 간주되었음.

- 전체적으로 비임상 독성시험의 결과는 AHP(급성 간성 포르피린증; Acute Hepatic porphyria) 환자 치료를 위해 제안된 월 1회 2.5mg/kg의 기보시란 투여에 대한 긍정적인 안전성 프로파일을 제공할 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학				
시험항목	시험계/ 개체수/용량	시험 경로	시험성적	GLP 시험
시험물질 : 기보시란(Givosirana : AD-60519, ALN-60519, or ALN-AS1라고도 함)				
ALN-60519의 식별 (시험관내)	Hep3B 세포/ N/A	시험 관내	- ALN-60519(기보시란)은 시험관내 효능(IC50 값 26pM)과 보조 생체내 자료(시험번호BIO14037, BIO14008, BIO14009, BIO14027)를 통해 개발 후보 siRNA로 선택되었음.	N
ALN-60519 표적 영역에서 단일 뉴클레오타이드 다형성(Single Nucleotide Polymorphisms) 평가	In silico	In silico	- 지금까지 ALAS1 유전자의 배열 순서가 밝혀진 모든 인간에서 기보시란 표적 부위에 대한 100% 서열 보존이 입증되었음(출처: '14.06.06 기준 NCBI dbSNP; 1000 게놈 프로젝트 자료를 포함해 다양한 민족적 기원의 개인 수천 명으로부터 채취한 2억 6천만 개 이상의 SNP). - ALAS1 mRNA의 기보시란 표적 영역에서 SNP 또는 다른 유형의 다형성은 발견되지 않았음 - 기보시란은 다양한 지리적 및 민족적 배경의 모든 인간에게 동일하게 효과적일 것임을 시사함	N
잠재적 기보시란 안티센스 가닥 (A-122227) 말단 절단 대사체의 시험관내 활성	Hep3B 세포/ N/A	In vitro	- 랫드와 원숭이 간의 생체내 대사 프로파일링 결과에 따르면, 기보시란 대사산물의 존재는 AS(N-1)3'로 한정됨(제출자료 내 기보시란 대사 프로파일링에서 확인됨) - Hep3B 세포에서 형질주입에 의한 AS(N-1)3' 절단 대사산물 평가 시, 시험관내에서 약리학적 활성이 유지된다는 것이 입증되었음. - 기보시란은 대사산물이 존재하는 한, 생체내 약리학에 기여할 수 있다는 것을 시사함	N
AIP 마우스 모델에서 헤민(Hemin)과 비교한 ALN-AS1의 단회 투여 평가	T1/T2 AIP 마우스 (C57BL/6)/ 20	SC	- CYP 유도제인 페노바르비탈(phenobarbital, PB)와 디에틸디티오카르밤산(diethyldithiocarbamate, DDC)를 복강내로 매일 투여하면, ALA와 PBG가 지속적으로 증가함. - 이 개체에 헤민(Panhematin®, AIP 환자 치료를 위한 현재 표준 요법) 또는 기보시란으로 투여한 결과, ·기보시란 20mg/kg 단회 SC 주사 시, 헤민 4mg/kg 2QD보다 ALA 및 PBG 감소가 더 빨랐음. ·지질나노입자(LNP)를 사용해 전달되는 ALAS1 siRNA를 사용하는 마우스 AIP 모델에서도 유사한 결과가 확인됨	N
마우스 AIP 모델에서 다회 SC 주사 후, ALN-AS1 평가	T1/T2 AIP 마우스 (C57BL/6)/ 0.3, 1, 3 QWx4	SC	- 예방적 투여 방식, 주 1회로 4회 SC 투여 시(다회 투여) ·3mg/kg 군: PB 투여 시 관찰되는 혈청 ALA 및 PBG 증가가 거의 완전히 억제되었음 ·1mg/kg 군: ALA 및 PBG 수치에 중간 정도의 영향을 미쳤음 ·0.3mg/kg 군: 유의한 영향을 미치지 않았음	N
단회 SC 주사 후 WT 랫드에서 ALN-AS1 평가	랫드, 스프라그 다울리/ 1, 2.5, 5, 10	SC	- 기보시란의 단회 투여 시, ·간 ALAS1 mRNA의 용량 의존적 감소가 관찰되었음 ·10 mg/kg 투여 시, 약 60% 감소가 관찰되었음 ·5 및 2.5 mg/kg 투여 시, 각각 40% 이상 및 30% 이상 감소하였음	N
다회 SC 주사 후 WT 랫드에서 ALN-AS1 평가	랫드, 스프라그 다울리/	SC	- 기보시란 4주간 주1회 SC 반복 투여 시, ·ALAS1 표적 mRNA가 용량 의존적으로 감소하였음 ·4주간 주1회 SC 반복 투여는 단회투여보다 더 유의한 표적 mRNA의	N

	1.25, 2.5, 5 QWx4		감소로 이어졌음. ·5mg/kg 단회투여 시, ALAS1 mRNA가 약 40% 감소한 반면, 5mg/kg 주1회 총4회 투여 시에는 60% 이상의 감소를 보였음	
랫드에서 기보시란의 약동학, 생체이용률, 조직 분포, PD	랫드, 스프라그 다울리/ 2.5 QWx8 /5 Wk1 /1 QWx7	IV/ SC	- 랫드에게 2.5mg/kg 주1회 8회 용량을 투여하거나, 5mg/kg 부하 용량을 투여한 후, 1mg/kg 주1회 7회 용량을 투여하는 추가 시험에서는 각각 최대 80% 및 70% ALAS1 mRNA 억제가 관찰되었음	N
랫드 AIP 모델에서 단회 SC 주사 후 ALN-AS1 평가	간 PBGD가 감소된 랫드, 스프라그 다울리/ 2.5, 5, 10	SC	- PB 유도 단계의 제2일에 기보시란 단회 SC 투여 시, ·기보시란 5 또는 10mg/kg의 단회 SC 투여 시, 랫드의 간에서 ALAS1 mRNA의 증가가 예방됨. ·기보시란 10mg/kg SC 투여 시, ALA 및 PBG 생성의 자극이 거의 완전히 차단되었음	N
다회 SC 주사 후 랫드 AIP 모델에서 ALN-AS1 평가	간 PBGD가 감소된 랫드, 스프라그 다울리/ 0.3, 1, 3 QWx4	SC	- 3mg/kg 주 1회(QW)로 ALN-AS1을 4회 투여 시, ·간 ALAS1 mRNA에서 PB 증가가 예방되었음 ·소변 ALA 및 PBG의 과잉 생성이 예방되었음.	N
단회 및 다회 SC 주사 후 원숭이의 간, 혈청 및 소변에서 ALN-AS1 mRNA 감소에 대한 평가	사이노몰구스 원숭이/ 1, 10, 2.5 QW x8, 5 QWx8, 5 QDx3, 5 QWx7, 5 QDx3, 2.5 QWx7, 5 BIWx8	SC	- 원숭이에게 기보시란 1, 10mg/kg을 단회 SC 투여 시, ·투여 후 동일한 시점에서 혈청 및 소변 cERD ALAS1 mRNA 수치와 간 내 수치 간에 양호한 상관관계 및 일관성을 보여주었음 ·ALAS1 mRNA 수치는 10mg/kg SC 투여 후 4일째에 약 70% 감소하였음. ·혈청 ALAS1 mRNA 수치는 1 또는 10mg/kg 단회 SC 투여 후 각각 약 1주 또는 4주에 베이스라인으로 회복되었음. - 원숭이 대상 기보시란 8주간 반복투여 시험에서 한 군은 1주차에 1일 1회로 3회 투여(QD×3)받은 후 2~8주째에는 주1회(QW×7) 투여받거나, 다른 군은 1주~8주째 모두 QW 또는 BIW로 투여받음. ·모든 투여군은 기보시란 투여 5~8주 후에 ALAS1 mRNA가 최대 80% 감소하였음. ·ALAS1 mRNA 감소의 발생(onset)은 1주차에 1일 1회로 3회 용량을 투여(QD×3)받은 군이 1주차부터 주 1회 투여(QW×8)받은 군보다 더 빨랐음. ·모든 군은 마지막 투여 후, 약 30~40일 후에 베이스라인 ALAS1 수치로 돌아왔음. - (결론) 원숭이에게 기보시란 반복투여 시, ALAS1 mRNA는 강력하고 장기지속적인 용량 의존적 감소를 보였음.	N
사이노몰구스 원숭이의 간 및 혈청에서 AD-58632, AD-60519, AD-61193 및 AD-60819의 다회 SC 주사 평가	사이노몰구스 원숭이/ 2.5 or 5 QDx5 Wk1/QW Wks 2-4, 1.25 or 2.5 QDx5 Wk1 /BIW Wks 2-4	SC	- 원숭이에서 기보시란 4주간 반복투여 탐색 시험에서, ·1주차에 1일 1회로 총5회 투여(QD×5)받은 후, 이후 3주간 주1회(QW)(4주간 총 8회 투여) 또는 이후 3주간 주2회(BIW) 투여받음(4주간 총 11회 투여) - 1주차에 5mg/kg QD×5 SC 투여 후, 5mg/kg QW 투여 시, 최저 ALAS1 mRNA 수치가 약 75% 감소하였음. - 모든 군에서 ALAS1 mRNA 수치는 투여 4주차로부터 약 30일 후 베이스라인으로 회복됨.	N
(2) 2차 약력학				
ALN-60519의	HepG2	In	- ALAS1 mRNA의 강력한 표적 내 감소는 두 세포 모두에서 기보시란	N

오프타겟 분석 (In Vitro)	세포/ N/A		의 형질주입 후에 관찰되었음. - 이와 대조적으로, 18개의 표적 외 전사물 중, 17개에 대해 mRNA의 상당한 감소는 관찰되지 않았음. - 1개의 잠재적인 표적 외 유전자(RNF216)는 2가지 최고 시험 농도에서 미미한 억제가 관찰됨 - 4-매개변수 적합 모델(XLfit)을 사용해 농도-반응 자료를 분석하면, HepG2 세포에서 기보시란에 의한 RNF216 silencing에 대해 IC50이 9.537 nmol/L이었던 반면, Hep3B 세포에서는 IC50 값을 계산할 수 없었음.	
ALN-60519의 오프타겟 분석 (In Vitro)	HepG2, Hep3B, Cos7 세포 (Dual-Luc system)/ N/A	silico / in vitro	- Dual-Luc 분석을 사용해 표적 외 전사물 19개 세트를 평가한 결과, 잠정적인 표적 외 부위와 루시퍼라아제 리포터 유전자를 포함하고 있는 개별 벡터가 생성되었음 - 형질주입(최대 10nM) 후 리포터 발현을 침묵시키는 기보시란의 능력을 평가한 결과, 평가한 표적 외 유전자 19개 중 16개는 농도 의존적인 silencing이 관찰됨. - 3개의 유전자(BZW1, ABCC5 및 RNF216)는 기보시란의 높은 시험 농도에서 약간의 silencing을 보였으며, 최대 감소는 약 60%였음. - 모든 유전자의 경우, 표적 외 silencing에 대한 IC50 농도는 동일한 계통에서 ALAS1의 표적 내 silencing에 대한 IC50보다 훨씬 더 높았음(BZW1의 경우 73.8배; ABCC5의 경우 25.5배; RNF216의 경우 12.3배). - 이 데이터는 기보시란 투여 시 RNF216, BZW1 및 ABCC5의 표적 외 침묵 가능성이 낮다는 것을 시사함 - (결론) 시험관내 및 인실리코 평가에 따르면 ALAS에 대한 기보시란의 특이성 정도가 높고, 표적 외 침묵 가능성이 매우 낮으며, 이러한 침묵은 인간의 안전성 우려를 초래하지 않을 것으로 예상됨	N
(3) 안전성 약리학				
기보시란: 원격 측정법 (Telemetry[b])을 사용한 사이노몰구스 원숭이의 심혈관 및 호흡 안전 약리학 연구	사이노몰구스 원숭이/ 0 (0.9% sterile saline) or 150	SC	150mg/kg 단회 SC 투여 시, - 8일차에 채취한 혈장 검체에 대한 분석에서 기보시란의 노출이 확인되었음. - 기보시란의 농도 범위: 투여 후 6시간 시점에 6.2~19.1μg/mL였음. 이는 150mg/kg 단회투여 후 도출된 다른 독성동태 자료와 일치하였음 - 시험동안 사망 또는 임상적 소견이 관찰되지 않았음 - 수축기, 이완기, 맥박 및 평균 동맥 압력, 심박수, 심전도 간격 PR, QRS, QT, QTc, 체온, 호흡기 기능에서 기보시란 관련 영향 없었음 - 정성적 심전도 이상은 없었음 - 심혈관과 호흡기 기능 영향에 대한 기보시란의 NOEL: ≥150 mg/kg - 신경학적 평가: 원숭이 대상 13주 및 39주 반복투여 GLP 독성시험에서 평가된 기보시란 최대 용량(각각 150 및 100 mg/kg 주 1회 투여)에서 신경학적 소견이 관찰되지 않았음. - 신경학적 기능적 영향에 대한 NOEL: ≥150mg/kg	Y
(4) 약력학적 약물 상호작용: 해당 없음				
약어: AIP=급성 간헐성 포르피린증(acute intermittent porphyria); ALAS1=5′-아미노레불리네이트 합성효소(5′-aminolevulinate synthase 1); ALAS1 mRNA=ALAS1 메신저 리보핵산(ALAS1 messenger ribonucleic acid); CNS=중추신경계(central nervous system); CRL=찰스 리버 연구소(Charles River Laboratories); Dual-Luc=듀얼-루시퍼라제(dual- luciferase); PBGD=포르포빌리노겐 탈아미노효소(porphobilinogen deaminase); SC=피하 주사(subcutaneous) a. 기보시란(Givosiran)은 원래 비임상 출처 보고서에서 AD-60519, ALN-60519 또는 ALN-AS1이라고도 하며, 용액에서 활성 약물 물질의 이름입니다. b. 우수실험실관리기준(GLP) 준수 연구.				

5.2. 효력시험

- 효력시험의 상세 시험 내용은 5.1항의 요약표 참고

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리시험의 상세 시험 내용은 5.1항의 요약표 참고

5.4. 약력학적 약물상호작용에 관한 시험

- 약력학적 약물 상호작용을 평가하기 위한 연구는 수행되지 않았음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

흡수·분포·대사·배설 시험 개요			
시험항목	**시험계**	**투여 방법**	**시험결과**
흡수(Absorption)			
단회 및 반복 투여 PK/PD	Sprague Dawley 랫드	기보시란; - 단회 IV bolus (10mg/kg), - 단회 SC (0.1, 1, 5, 10mg/kg), - 반복 SC (1, 2.5, 5/1mg/kg) (매주×8주)	- 10 mg/kg 단회 IV 투여 후, 혈장 약동학 ·0에서의 농도(C0) 평균 값 148μg/mL, 평균 AUC_{last} 값 11.8 h·μg/mL, ·제거 속도가 빠름, $t_{½}$ 0.2시간, ·평균 총청소율(CL) 870mL/h/kg, 항정상태 시 분포 용적(Vss) 181mL/kg; 이는 기보시란이 혈관계를 넘어 분포함을 시사함. - 0.1~10mg/kg 단회 SC 투여 후, 혈장 약동학 ·0.1-mg/kg 군은 검출할 수 없었음. 다른 모든 군은 투여 최소 2시간 후에 측정 가능하였음. ·1~10mg/kg 투여군: C_{max}와 AUC_{0-2}는 용량 비례적으로 증가함 ·혈장 $t_{½}$은 SC 용량에 걸쳐 일관적이었음(범위: 2~3시간) ·평균 전신 생체이용률: 10mg/kg SC 투여 후 약 24%였음. - 반복 SC 8회 투여(1, 2.5mg/kg 주1회 8회 투여, 5mg/kg 부하 용량 투여 후 1mg/kg을 주1회 7회 투여) 후 혈장 약동학 ·C_{max} 값: 1~2.5 mg/kg에서 비례적으로 증가함. 1~5/1mg/kg에서 유사함 ·AUC 값: 2.5 및 5/1mg/kg 투여 간에 대략적으로 용량 비례적임 ·1mg/kg SC 군: 대부분 값이 정량 수준 미만(BLQ)이었고, 혈장 $t_{½}$ 을 추정할 수 없었음 ·반복 SC 투여 후, 혈장에 축적되는 증거 없었음
단회 투여 PK	Sprague Dawley 랫드	기보시란; 단회 SC (10mg/kg)	- 10mg/kg 단회 SC 투여 후, 주요 대사산물의 상대적 혈장 노출과 PK 프로파일 분석 ·주요 대사산물: AS(N-1)3′기보시란(안티센스 가닥 3′말단에서 뉴클레오티드 1개 손실) ·혈장에서 기보시란과 AS(N-1)3′기보시란의 C_{max}는 각각 1.06, 0.190μg/mL, AUC_{last}는 각각 3.00, 0.626h·μg/mL, $t_{½}$은 각각 3.0, 8.2시간으로 확인됨 ·AUC_{last}로 평가한 AS(N-1)3′기보시란 혈장 노출은 기보시란 노출의 약 21%였음. ·C_{max} 도달한 후 기보시란 및 AS(N-1)3′기보시란 농도는 감소하였음
반복 투여 PK	Sprague Dawley 랫드	기보시란; 반복 SC (30mg/kg)	- 30mg/kg 주1회 3회 SC 투여 후, 기보시란 및 대사산물 AS(N-1)3′기보시란의 PK 분석 ·15일차 기보시란 및 AS(N-1)3′기보시란의 평균 AUC_{last} 값: 각각 13.1 및 4.19 h·μg/mL
단회 투여 TK	Sprague Dawley 랫드	기보시란; 단회 SC(3, 10, 30, 100mg/kg) 주사	- 랫드 골수 소핵시험에서 기보시란 500~2000mg/kg을 단회 SC 투여한 후 평가한 결과, ·TK 매개변수는 다른 시험의 프로파일과 유사함; ·t_{max} 범위 0.5~1.5시간으로 흡수가 빠름. C_{max}는 거의 용량 비례적이었음. AUC는 1000mg/kg까지 용량비례 수준을 초과하였고, 1000~2000mg/kg까지 용량 비례적이었음. $t_{½}$ 범위 0.9~6.3시간으로 일관된 경향은 보이지 않음
단회	사이노	기보시란;	- 10mg/kg 단회 IV 투여 후, 혈장 PK

및 반복 투여 PK/PD	몰구스 원숭이	- 단회 IV (10mg/kg) - 단회 SC (0.1, 1, 5, 10mg/kg) - 반복 SC (1, 2.5, 5/1mg/kg) (매주×8회)	·평균 C_0 215μg/mL, 평균 AUC_{last} 값 30.5 h·μg/mL ·전신 순환계에서 빠르게 제거되었고, 추정된 $t_{½}$ 는 0.2시간이었음 ·평균 CL 및 Vss 값은 각각 340mL/h/kg 및 104mL/kg으로, 이는 기보시란이 혈관계를 넘어 분포한다는 것을 시사함. - 0.1~10mg/kg 단회 SC 투여 후, 혈장 PK ·0.1mg/kg 투여군에서 검출할 수 없음. ·1~10mg/kg 용량의 경우, 혈장 노출(C_{max} 및 AUC_{last})은 거의 용량 비례적으로 증가하였음. 혈장 $t_{½}$: 약 3.5시간으로 용량에 걸쳐 일관적이었음. ·평균 전신 생체이용률: 10mg/kg SC 투여군에서 약 37%였음. - 반복 SC 투여(1, 2.5 mg/kg을 주1회 총8회 투여 또는 5mg/kg 부하 용량 투여 후 1mg/kg을 주1회 총7회 용량 투여[5/1 mg/kg]) 후, 혈장 PK ·평균 혈장 C_{max}와 AUC_{last} 값: 단회투여 값과 유사하였음. 1mg/kg 용량군과 5/1mg/kg 용량군 및 2.5mg/kg 용량군 사이에서 용례 비례적이었음. ·반복투여 후, 혈장에서 축적의 증거가 없었음 - (결론) 전체적으로 단회 및 반복투여 요법에 대한 혈장 PK 프로파일은 원숭이에서 매우 유사하였는데, 이는 반복투여 후 시간 또는 용량 의존적 변화가 없다는 것을 시사함.
단회 투여 PK	사이노 몰구스 원숭이	기보시란; 단회 SC (30mg/kg)	- 30mg/kg 단회 SC 투여 후에 주요 대사산물인 AS(N-1)3′기보시란의 상대적 혈장 노출 및 PK 분석 ·기보시란 및 AS(N-1)3′기보시란의 혈장 C_{max}는 각각 2.42, 1.67 μg/mL, AUC_{last}는 각각 26.4, 19.4 h*μg/mL, $t_{½}$ 값은 각각 5.5, 5.1시간으로 확인됨 ·AUC_{last}로 평가한 AS(N-1)3′기보시란의 혈장 노출는 기보시란 노출의 약 74%임 ·C_{max}에 도달한 후, 기보시란 및 AS(N-1)3′기보시란 농도는 감소했음
분포 – 기관 분포(Organ Distribution)			
단회 및 반복 투여 PK/PD - 조직 분포	Sprague Dawley 랫드	- 단회 IV (10mg/kg) - 단회 SC (10mg/kg) - 반복 SC (1, 2.5, 5/1mg/kg) (매주×8회)	- 10mg/kg 단회 SC 투여 후 ·기보시란의 분포에는 성별 관련 차이가 없음. ·기보시란은 SC 투여(10mg/kg) 후 간에 주로 분포되었음. 단회 SC 투여 후 간 노출은 IV 투여 후보다 유의하게 더 높았음 ·간 및 신장에 대한 기보시란의 분포는 IV 투여(10mg/kg) 후에는 서로 유사하였던 반면, SC 투여 후에는 기보시란의 분포가 신장보다 간에서 상당히 더 높았음(약 4배) ·부신, 심장, 폐, 비장, 갑상선, 흉선, 췌장, 공장(jejunum), 고환에서 현저히 더 낮은 기보시란 농도가 관찰되었음(간에 비해 100~800배. 신장에 비해 10~70배 낮은 농도를 가짐) ·기보시란은 뇌에서 검출되지 않았음. - 1~2.5mg/kg 반복 SC 투여 후 ·간 및 신장에서 기보시란의 C_{max} 및 AUC_{last}는 거의 용량 비례적으로 증가, 1 또는 5/1-mg/kg 용량을 8회 투여한 후 값은 서로 유사하였음. ·1mg/kg 단회 SC 투여 노출 수치와 1mg/kg 반복 SC 투여 후의 간과 신장에서의 노출과 비교해 보면, 기보시란을 1mg/kg으로 주1회 반복 SC 투여한 후에 간에서 노출 수치는 서로 유사하며, 신장에서의 기보시란 노출은 3배~4배 더 높음
단회투여 TK – 조직분포	Sprague Dawley 랫드	단회 SC (3, 10, 30, 100mg/kg)	- 간 및 신장에서 기보시란의 노출은 용량 의존적으로 증가하였음
QWBA 에 의한 방사성 표지된 질량 균형 및	Sprague Dawley 랫드	[^{3}H]- 기보시란; 단회 SC (10mg/kg)	- [^{3}H]-기보시란의 SC 투여 후, 방사능은 시간이 지남에 따라 제한된 수의 조직에 분포됨 - 조직의 대부분은 투여 후 48시간까지 Cmax에 도달하고, 방사능은 일반적으로 제거 기능 기관에 우선적으로 분포되었음. - SC 투여 후, 총 방사능의 혈액 대 혈장 농도 비는 전반적으로 1 미만이었는데, 이는 적혈구에 대한 기보시란의 분포는 미미한 수준이었음을 시사함 - 방사능의 Cmax가 가장 높은 조직은 간, 림프절, 방광, 흉관, 신장이며, 그

조직분포			값은 각각 162, 38.2, 28.4, 17.7, 15.2μg 당량 [^{3}H]-기보시란/g이었음 - Cmax가 가장 낮은 조직: 전립선, 대장, 비장이며, 각각 0.691, 0.782 및 0.877μg 당량 [^{3}H]-기보시란/g이었음. - 총 방사능에 대한 AUC_{last}가 가장 높은 조직: 간, 림프절, 신장이며, 그 값은 각각 14200, 3690, 3340μg 당량 [^{3}H]-기보시란*h/g이었음. - 방사능은 간, 신장 및 투여 부위를 제외하고 투여 후 672시간까지 모든 조직에서 제거되었음. - AUC_{last}에 기초해 계산한 방사능의 가장 높은 조직 대 혈장 노출 비는 간, 림프절, 신장에서 관찰되었으며, 그 값은 각각 509배, 132배, 120배였음
반복 투여 PK - 조직분포	Sprague Dawley 랫드	반복 SC (30mg/kg) (매주×3회)	- 16일차에 RT-qPCR로 측정한 결과, ·기보시란은 ALAS1 mRNA 발현에 어떠한 영향도 미치지 않았음. ·ALN-AS1 및 AS(N-1)3′기보시란의 평균 농도는 신장에서 각각 52,146 및 24,717ng/g이었음 ·면역조직화학 분석에 따르면, 신장에서 ALN-AS1의 분포는 근위 세뇨관 상피로 한정되었으며, ALN-AS1과 관련된 형태학적 변화가 없었음.
단회 및 반복 투여 PK/PD - 조직분포	사이노몰구스 원숭이	- 단회 IV (10mg/kg) - 단회 SC (0.1, 1, 5, 10mg/kg) - 반복 SC (1, 2.5, 5/1mg/kg) (매주×8회)	- 간에서 기보시란은 단회 IV 투여(10mg/kg) 후 672시간까지, 단회 SC 투여(0.1, 1, 5, 10mg/kg) 후에 168~1,008시간까지 검출가능하였음 - 최대 간 농도는 투여 후 8~24시간에 관찰되었음. - 간에서 AUC_{last}는 10mg/kg을 단회 IV 투여할 때보다 단회 SC 투여 후에 약 7배 더 높았음; 이는 간 흡수가 IV 투여보다 SC 투여 후에 더 효율적이라는 것을 시사함. - 간 대 혈장 AUC 비는 약 2,500이었으며, 간에서 $t_{½}$은 146시간으로. 혈장보다 유의하게 더 길었음 - 평균 Cmax 및 AUClast 값은 단회 및 다회 SC 투여에 걸쳐 거의 용량 비례적으로 증가하였음 - $t_{½}$은 용량 및 요법에 걸쳐 일관적이었고, 이는 용량 또는 시간 의존적 PK가 없다는 것을 시사함. - 1mg/kg 단회 SC 투여와 비교해 1mg/kg을 주 1회 8회 투여 또는 5mg/kg 부하 용량을 투여 후 1mg/kg을 주 1회로 7회 투여 후에 간 노출의 명백하게 유의한 증가가 없었음. 이는 반복투여 시, 간에서의 축적이 미미한 수준이라는 것을 시사함.
분포 – 단백질 결합			
단백질 결합	마우스, 랫드, 원숭이, 인간 혈장	NA	- 혈장 단백질 결합의 범위는 마우스 혈장에서 91.3~10.1%, 랫드 혈장에서 93.1~27.5%, 원숭이 혈장에서 89.5~25.9%, 인간 혈장에서 91.8~21.1%였음. - 모든 시험 종에서 혈장 단백질 결합의 백분율은 농도가 증가함에 따라 농도 의존적으로 감소하였음 - (결론) 전반적으로 혈장 단백질 결합은 종에 걸쳐 유사함.
	Primary 원숭이 간세포	NA	- 배지에 존재하는 FBS 농도에 상관없이 ALAS1 mRNA가 (기보시란) 농도 의존적인 녹다운(knock-down) 관찰되었음.
대사 – 생체 내(In vivo)			
생체내 대사 프로파일링	랫드, 원숭이 혈장	단회 SC (10mg/kg) 투여	- 혈청(마우스, 랫드, 원숭이, 인간)과 혈장(랫드, 원숭이)에서 기보시란 안티센스 가닥은 대사되어 2가지 주요 대사산물 *AS(N-1)3′기보시란 및 *AS(N-1)5′ 기보시란을 형성함. - 스펙트럼 결과에 따르면 대사산물 AS(N-1)3′기보시란과 AS(N-1)5′기보시란의 질량은 정확히 동일하며, 안티센스 가닥의 3′또는 5′말단에서 우리딘1인산 뉴클레오티드가 손실되어 형성된 것으로 추정됨 - 마우스, 랫드, 원숭이, 인간의 간 S9 분획에서 수행된 대사 프로파일에서 기보시란 안티센스 가닥은 대사되어 ***AS(N-3)5′기보시란 및 AS(N-1)3′기보시란을 형성하였음. AS(N-3)5′기보시란이 가장 풍부하였음. - 대사 프로파일은 모든 시험 종 간에 일관적이었지만, 랫드 및 원숭이 PK 시험에서 채취한 간 검체에서 확인된 바에 따르면, 기보시란 안티센스 가닥은 대사되어 주요 대사산물 AS(N-1)3′기보시란을 형성함. 따라서 간
	원숭이 혈장, 간, 소변 인간 혈장, 소변	- 원숭이 단회 SC (0.1, 1.0, 5.0, 10 mg/kg), 반복 SC (2.5 or 1mg/kg, 주1회 8회	

		투여 또는 5mg/kg 1회 후, 1mg/kg 주1회, 7회; - 인간 투여: 5mg/kg SC 투여 환자(2명)의 혈장, 소변	S9 분획(시험관내)에서 발견된 것과 대조적으로, 랫드 및 원숭이 간(생체내)에서는 AS(N-3)5′기보시란이 관찰되지 않았음 - 혈청(마우스, 랫드, 원숭이, 인간)와 혈장(랫드, 원숭이)에서 기보시란 센스 가닥은 우선적으로 미미하게 대사되어 3′말단에 GalNAc 부분에 1개의 손실에 상응하는 대사산물을 주로 생성함 - 간 S9 분획(마우스, 랫드, 원숭이, 인간)과 간 검체(랫드, 원숭이)에서 3′말단에서 GalNAc 부분이 1개, 2개, 또는 3개 모두가 손실된 기보시란 센스 가닥의 주요 대사산물이 생성되었음. GalNAc의 손실은 가장 이른 시점인 2시간에 분명이 드러나며 간 검체에서 24시간 후에는 완전한 형태가 남아 있지 않았음 - 생체내에서 대사적 프로파일링은 원숭이의 소변에서는 센스가닥이 대사되어 GalNAc 부분이 1개, 2개 또는 3개 모두 손실되고 다른 링커를 가짐. 반면 인간 환자의 혈장 및 소변에서 센스가닥은 GalNAc 부분이 1개 또는 3개 모두 손실된 대사산물이 생성됨 * AS(N-1)3′ 기보시란(3′말단에서 뉴클레오티드 1개 손실) ** AS(N-1)5′ 기보시란(5′말단에서 뉴클레오티드 1개 손실) *** AS(N-3)5′ 기보시란(5′말단에서 뉴클레오티드 3개 손실)
생체내 대사 프로파일링	Sprague Dawley 랫드 (intact, BDC/ JVC)	[^{3}H]-기보시란; 단회 SC (10mg/kg)	- 혈장: 대다수 방사능이 대사되지 않은 기보시란이었음, 48시간까지 방사능 총 노출($AUC_{0\text{-}48}$)의 약 54%를 차지함. AS(N-1)3′기보시란(M15)은 총 방사능 노출의 13.0%를 차지하는 주요 순환 대사산물이었음. - 소변: 온전한 랫드와 담관 캐뉼라 삽입(BDC) 랫드에서 각각 용량의 38.7%와 18.8%를 차지함 - 회수된 소변: 대사되지 않은 기보시란은 온전한 랫드에서 용량의 3.38%, BDC 랫드에서 3.90%, AS(N-1)3′기보시란(M15)은 온전한 랫드에서 용량의 0.971%, BDC 랫드에서 1.96%를 차지하였음. - 담즙: 대사되지 않은 기보시란은 용량의 약 6%, AS(N-1)3′기보시란(M15)은 용량의 5%로 회수되었음. - 대변: 대사되지 않은 기보시란은 대변에서 회수되지 않았음. - AS(N-1)3′기보시란(M15) 외에 기보시란의 안티센스 가닥의 5가지 대사산물이 잠정적으로 식별되었음 • 랫드에서 [^{3}H]-기보시란의 제안된 생체내 변환 경로; 이러한 대사산물은 3′및 5′말단에서 1개 이상의 뉴클레오티드 절단 후에 생성되었음
대사 – 시험관내(In Vitro)			
시험관내 혈청 및 간 S9 분획 대사 안정성 및 프로파일링	마우스, 랫드, 원숭이, 인간 간 S9 분획	NA	- (혈청에서 기보시란의 안정성) ·종에 걸쳐 전반적으로 유사하였으며, 센스 가닥은 안티센스 가닥에 비해 더 안정적이었음 ·마우스, 랫드, 원숭이, 인간의 혈청에서 기보시란 5μM과 배양 24시간 후 안티센스 가닥 잔여 비율은 각각 약 75%, 59%, 63%, 89%였음. 센스 가닥 잔여 비율은 각각 약 95%, 95%, 100% 및 95%였음. - (간 S9 분획에서 기보시란의 안정성) ·마우스, 랫드, 원숭이, 인간의 간 S9 분획을 기보시란 5μM과 함께 배양한 결과, 다양한 안정성 프로파일이 있었음 ·가장 안정한 순서에서 가장 덜 안정한 순서로는 마우스>원숭이>인간>랫드로 나타났음. 마우스, 원숭이, 인간, 랫드에서 안티센스 가닥 잔여 비율은 각각 약 103%, 68%, 49%, 36%였으며, 센스 가닥 잔여 비율은 각각 약 102%, 88%, 65% 및 64%였음
시험관내 인간 간 S9 분획 대사 안정성 및 프로파일링	인간 간 S9 분획	NA	- 기보시란의 센스 및 안티센스 가닥 모두는 안정적이었음, NADPH가 있는 경우와 없는 경우에 어떠한 변화도 관찰되지 않았는데, 이는 CYP 동위효소가 기보시란의 대사에 관여하지 않는다는 것을 시사함. - 사용된 인간 간 S9 분획의 완전성을 확인하기 위해 베라파밀(5μM)을 양성 대조군으로 사용함

대사 – 약물-대사 효과의 유도/억제 (Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes)			
시험관내 CYP 억제 시험	인간 간 마이크로솜	NA	- 기보시란은 평가한 CYP 아형에 대한 직접 또는 시간 의존적 억제를 보이지 않았음 - AS(N-1)3′ 기보시란의 억제 가능성은 별도로 평가되지 않았지만, 유사한 물리 화학적 특성에 기초해 AS(N-1)3′ 기보시란은 CYP 동위효소를 억제하지 않을 것으로 보임. - 이 자료는 기보시란이 이러한 CYP 아형의 활성을 억제해 야기되는 DDI를 매개할 가능성이 낮다는 것을 시사함.
시험관내 CYP 유도 시험	배양된 인간 간세포	NA	- 기보시란으로 처리된 간세포는 시험 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 mRNA 수치 또는 효소 활성의 통계적으로 유의한 증가가 보이지 않았음 - 이 결과에 기초해 기보시란은 100μg/mL 이하의 농도(6.1μM)에서 CYP 유도제일 가능성이 낮은 것으로 보임. - AS(N-1)3′ 기보시란의 유도 가능성은 별도로 평가되지 않았지만, 유사한 물리 화학적 특성에 기초해 AS(N-1)3′ 기보시란은 CYP 동위효소를 유도하지 않을 것으로 보임. - mRNA 및 효소 활성의 현저한 증가는 양성 대조 화합물 사용 시 관찰된 반면, 음성 대조군 사용 시에는 예상한 대로 어떤 변화도 관찰되지 않았음.
반복 투여 PK – 체외 간 미세소체 CYP 활성[b]	Sprague Dawley 랫드	기보시란; - 단회 SC (2.5mg/kg) - 반복 SC (5mg/kg 1회투여 후, 1mg/kg 7주간 투여)	- 수컷 및 암컷 랫드에서 기보시란은 대조군 활성과 비해 통계적으로 유의한 변화를 야기하지 않았음. CYP 활성의 감소 크기는 대조군 값의 3배 이내로, 분석법의 오차 이내였음 - (결론) 랫드에서 생물학적으로 유의미하거나, 기보시란이 약리학적 용량에서 CYP 활성을 상당히 억제할 것으로 예측되지는 않음
배설			
단회 및 반복투여 PK/PD 신장 및 대변 배설	Sprague Dawley 랫드	기보시란; 단회 SC (10mg/kg)	- 수컷 및 암컷 랫드의 소변에서 첫 24시간 안에 평균 총 투여량의 약 10.2%와 8.7%가 기보시란 원형(parent)으로 각각 배설되었음. - 수컷 및 암컷 랫드에서 168시간 후 소변에서 회수된 기보시란의 평균 총량은 각각 투여량의 약 11.2% 및 9.6%였음 - 수컷 및 암컷 랫드에서 투여 168시간 후에 채취한 대변 검체는 총 투여량의 평균 약 0.1%를 차지하였음 - (결론) 랫드의 소변과 대변을 통해 수컷은 총 투여량의 평균 약 11.3%, 암컷은 통 투여량의 9.7%가 기보시란 원형(parent)으로 배설되었음. 따라서 랫드에서 기보시란의 SC 투여 후 신장 배설은 주요 제거 경로임.
QWBA에 의한 방사성 표지된 질량 균형 및 조직 분포	Sprague Dawley 랫드	[^{3}H]-기보시란; 단회 SC (10mg/kg)	- 온전한 랫드에서의 배설 ·[^{3}H]-기보시란 유래 방사능의 대부분은 주로 소변에서 336시간 이내에 (38.7%가) 배설되었음. ·소변과 대변에서 각각 투여된 방사능의 57.8% 및 14.3%가 투여 후 1344시간까지 배설되었음 - BDC/JVC 랫드에서의 배설 ·투여된 방사능은 소변에서 30.4%, 담즙에서 27.4%, 대변에서 1.42%가 투여 후 168시간까지 배설되었다. - (결론) ·피하 투여 후에 소변과 담즙에서 대량의 방사능이 제거되었는데, 이는 신장 및 담즙 배설이 [^{3}H]-기보시란 유래 방사능의 주요 제거 경로였다는 것을 시사함 ·온전한 랫드와 BDC/JVC 랫드에게 피하 투여 후 방사능의 평균 전체 회수율은 각각 84.1%와 86.6%였음
단회 투여 PK 정액	New Zealand White	기보시란; 단회 SC (2.5, 20	- 2.5 및 20mg/kg 단회 SC 투여 후 정액에서 평균 C_{max}는 각각 0.499 및 68.9 ng/mL였고, 투여 후 8시간 시점에서 발생하였음. 이는 C_{max}가 용량 비례적 수준을 초과해 증가하였음

배출	토끼	mg/kg) 투여	- 20mg/kg 단회 SC 투여 후 정액의 Cmax는 68.9ng/mL으로, 20mg/kg을 투여받은 임신한 암컷 토끼에서 관찰된 혈장 Cmax인 2,990ng/mL의 3% 미만임(-> 정확히 2.3%) - (결론): 남성에서 사정 시 생성되는 평균 정액량은 2~5 mL으로, 5mL 사정액 내 기보시란의 총량은 가장 보수적인 추정값에 기초해 0.4μg 미만(-> 정확히 0.345μg 정도)으로 추정되므로, 이 2~5mL의 정액량 내의 기보시란은 정액 전달을 통해 여성에게 위험을 초래하지 않을 것으로 예상됨.
단회 및 반복투여 PK/PD 신장 및 대변 배설	사이노몰구스 원숭이	기보시란; 단회 SC (10mg/kg) 투여	- 투여 168시간 후에 소변에서 회수된 평균 기보시란 총량: 수컷 원숭이는 투여된 용량의 19.1%, 암컷 원숭이는 투여된 용량의 12.8%였음. - 투여 후 24~168시간 동안 채취된 소변에서 기보시란이 미량만 검출되었으므로, 대다수의 배설은 투여 후 24시간 내에 발생하였음. - 채취한 혼합 대변 검체에서 기보시란은 검출 가능하지 않았음 - (결론) 원숭이에서 SC 투여 후 온전한 기보시란의 신장 배설이 주요 제거 경로임
배설 – 임신 또는 수유 중인 동물에서의 연구			
출생 전 및 후 발달 - 모유 및 혈장 내 분포	Sprague Dawley 랫드	기보시란; 반복 SC (3, 10, 30 mg/kg), DG7~LD18 매일 1회 총 6회 투여	- 모유 내 기보시란 농도는 3 및 10mg/kg 군에서는 측정가능하지 않았음 - 30mg/kg 군의 어미 4마리 중, 1마리에서만 모유에서 229ng/mL(LLOQ: 200ng/mL)의 농도를 측정할 수 있었음.
약물 간의 상호작용 (Drug-Drug Interactions)			
시험관내 수송체 기질/ 억제제	형질 전환 세포 및 막 소포	NA	- (기보시란의 억제 시험 결과) ·1 및 10μM의 기보시란 농도에서 각각 약 23% 및 69% P-gp 억제가 관찰되어, IC_{50}가 1과 10μM 용량 사이일 것임을 시사함. ·혈장 단백질에 대한 기보시란의 결합은 농도 의존적이며, 결합률은 약 55%일 것으로 추정됨 ·참고로, 인간에게 2.5mg/kg 투여 후, 항정상태의 기보시란의 평균 혈장 C_{max}는 19.7nM(0.321μg/mL)임에 근거하여, 인간의 Cmax 값의 약 50배가 1μM(정확히는 0.985μM으로 약 16μg/mL)에 해당하며, 이에 대한 비결합 혈장 C_{max}는 0.44μM(약 7.2μg/mL, 비결합 단백질을 45%로 계산함)로 추정할 수 있으며, 위의 결과에 따라 보수적으로 추정된 IC_{50}(또는 Ki) 값은 1μM 미만일 것으로 추정되므로, P-gp는 임상적 상호작용이 예상되지 않는다는 것을 시사함. - (결론) 기보시란은 실험 조건 하에서 평가된 다른 어떤 수송체도 억제하지 않았음 - (기보시란의 기질 시험 결과) ·기보시란은 형질주입된 MDCKII 세포주(P-gp 및 BCRP의 경우), 세포 소포(BSEP) 및 형질주입된 세포(OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2-K)를 사용해 위에 나열된 수송체의 기질로 평가한 결과, 기보시란은 어떠한 시험 수송체의 기질도 아니었음. - (AS(N-1)3′기보시란이 억제제 및/또는 기질로 작용할 가능성) · 유사한 물리 화학적 특성에 기초해 AS(N-1)3′기보시란은 수송체와 상호작용하지 않을 것으로 보임.
반복투여 PK - 생체내 DDI	사이노몰구스 원숭이	기보시란; 14~18일까지 반복 SC (5mg/kg) 1일1회×5일 투여 후, 세척 기간과 24일차에	- 기보시란 투여 후 CYP1A, CYP2D 또는 CYP2E에 대한 CYP 프로브 기질의 PK 프로파일에 대한 기보시란의 영향은 일관적이지 않았음 - CYP3A의 경우, 기보시란 투여 후 심바스타틴 노출이 부형제 치료보다 더 낮았음(평균 71~84% AUC 감소). 이 결과는 심바스타틴 대사가 기보시란 투여 후 CYP3A 활성의 증가로 인해 증가하였을 수 있다는 것을 시사함. - 이 활성 증가 가능성의 기전은 불명확하며, 기보시란의 예상되는 약리학적 효과와 일치하지 않는 것으로 보이며, 이론적으로, 간에서의 ALAS1 억제는 특히 간에서 신생 헴 생합성을 감소시킬 수 있을 것으로 예상됨.

		단일 SC (5mg/kg) 투여	- 참고로, 세포 헴의 대다수는 CYP를 포함한 광범위한 헴 단백질의 보철 부분(간 헴의 >50%이 CYP 합성에 의해 소비됨)으로 작용함[Correia 2011]. 따라서 유도와 반대로 CYP 효소 활성의 감소가 예상됨
반복투여 PK - CYP3A4 기질 미다졸람 심바스타틴의 PK 특성	사이노몰구스 원숭이	기보시란; 5~19일까지 반복 SC (5mg/kg) 1일1회×15일	- 전체적으로 CYP3A 활성에 기보시란이 미치는 영향은 프로브 특이적인 것으로 보임. 미다졸람과 심바스타틴 모두의 PK는 미미한 변화를 보였음 - 기보시란이 CYP3A4를 억제할 가능성은 배제할 수 없음 - 시험기관에서 유도된 ALAS1의 감소가 CYP 활성에 미치는 잠재적인 영향을 조사하기 위해 환자를 상대로 주요 CYP 아형을 평가하는 DDI 시험이 진행 중임(시험번호 ALN-AS1-004, NCT03505853 참조).

약어: BDC=담관삽입; CYP=시토크롬 P450; DDI=약물-약물 상호작용; DG=추정 임신일; GLP=우수 실험실 관리 기준; IV=정맥; JVC=경정맥삽입; LD=수유일; NA=해당 없음; NaCl=염화나트륨; PD=약력학;
PK=약동학; QWBA=정량적 전신 자가방사선촬영; SC=피하; TK=독성동태학.
a. 기보시란(Givosiran)은 원래 비임상 보고서에서 AD-60519, ALN-60519 또는 ALN-AS1이라고도 하며, 용액에서 활성 약물 물질의 이름임.
b. 반복 투여 독성 연구의 일환으로 랫드와 원숭이에서 체외 간 미세소체 CYP 활동도 평가되었음. 이러한 분석의 결과는 이러한 비중추 연구에 대한 독성학 표 요약에 제시됨(표 2.6.7.6, AS1-NCD14-001[랫드] 및 AS1-NCD14-002[원숭이] 참조).

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 흡수에 관한 상세 시험 내용은 5.4항의 요약표 참고

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 분포에 관한 상세 시험 내용은 5.4항의 요약표 참고

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 대사에 관한 상세 시험 내용은 5.4항의 요약표 참고

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 배설에 관한 상세 시험 내용은 5.4항의 요약표 참고

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- 약동학적 약물상호작용에 관한 상세 시험 내용은 5.4항의 요약표 참고

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 기보시란(givosiran)은 성인 및 청소년 환자의 급성 간성 포르피린증(AHP; Acute Hepatic porphyria)을 치료하기 위해 개발 중인 리보핵산 간섭(RNAi) 치료제로, 이중가닥 siRNA로 구성되어 있는데, 이는 간 5'-아미노레불린산 합성 효소 1(ALAS1; 5 '-aminolevulinate synthase1)의 mRNA를 분해하여, 유도된 간 ALAS1 단백질을 감소시켜, AHP 발작과 기타 질병 증상의 주요 유발 요인인 신경독성 포르피린 전구체인 아미노레불린산(ALA)과 신경독성 헴(heme) 중간체인 PBG(포르포빌리노겐)의 축적을 감소시킴
- 기보시란은 활성 원료의약품에 할당된 국제일반명(INN)이며, AD-60519, ALN-60519 또는 ALN-AS1라고도 함. 제안된 인간 최대 권장 용량(MRHD)은 피하(SC) 주사를 통한 2.5 mg/kg 월 1회 투여임
- 기보시란의 약리학, 안전성 약리학, 약동학(PK)은 시험관내 및 생체내 비임상시험에서 평가되었음. 모든 비임상

시험은 주사용수에 189mg/mL 기보시란(=200mg/mL 기보시란 나트륨에 상응) 또는 175mg/mL(184mg/mL 기보시란 나트륨에 상응)이 함유되어 있는 기보시란 완제의약품을 사용해 수행되었으며, 본 요약에 인용된 모든 용량과 농도는 용액 속 기보시란의 나트륨 염을 기준으로 표현되어 있음. 나트륨 염과 유리산 간의 차이는 본 문서에 제시된 독성동태(TK) 자료의 해석에 의미있는 영향을 미치지 않음.

- 기보시란은 보존된 siRNA 표적 염기서열에 대해 이러한 비임상 종에서 약리학적 활성을 보임; 여러 종에 대한 여러 건의 시험에서 기보시란은 SC 투여 시 강력한 용량 의존적 약리 활성을 보여, 간 ALAS1 mRNA을 80% 감소시켰음
- 기보시란은 설치류, 영장류(사이노몰구스 원숭이), 인간에서 약리학적 활성을 보이는데, 그 이유는 기보시란이 이러한 종들에 걸쳐 보존된 ALAS1 mRNA 영역을 표적으로 하기 때문임. 단, 기보시란은 토끼에서 약리학적 활성을 보이지 않음
- 기보시란의 비임상 탐색적 약리시험은, Hep3B(인간 간 암종 세포주-3B) 및 HepG2(인간 간 암종 세포주-G2) 세포주에서 시험관내 활성 및 특성 평가, WT 및 급성 간헐성 포르피린증(AIP) 설치류 모델을 포함한 다양한 종과 원숭이에서 생체내 활성 및 특성 평가를 실시함.
- 약력학 평가는, WT에서 간, 순환 혈청, 소변 ALAS1 mRNA 발현을 측정하는 적절한 생체시료 분석법을 사용해 수행되었으며, 추가적으로 설치류 AIP 모델에서 유도된 혈청 또는 소변 ALA 및 포르포빌리노겐(PBG) 대사산물에 대한 평가도 실시되었음.
- 기보시란의 인실리코(in-silico) 예측 표적외 활성 가능성은 정량화 역전사 중합 효소 연쇄 반응(RT-qPCR)을 사용해 인간 간 종양 세포주(Hep3B 또는 HepG2 세포)와 Dual-Luciferase 분석을 사용해 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(Cos7)에서 평가되었음
- 의약품 비임상시험관리기준(GLP) 준수 심혈관(CV) 및 호흡기 안전성 약리학 시험이 원숭이를 상대로 실시되었으며, 원숭이를 상대로 한 신경학적 평가변수는 13주 및 39주 반복투여 GLP 독성시험에서 평가되었음.
- 기보시란의 비임상 혈장 PK는 랫드와 원숭이에서 0.1 ~ 30mg/kg의 용량으로 단회 (IV 및 SC) 투여 및 반복 (SC) 투여 후에 평가하고, 수컷 및 암컷 랫드와 원숭이도 포함시켜 잠재적인 성별 차이도 평가하였음. 독성동태 평가는 GLP 독성시험의 일부로 포함되었음. 결론적으로, 기보시란의 PK 특성은 다회 SC 투여 후 시간 또는 용량 의존성이 없으며, 성별 관련 차이 및 혈장에서의 축적의 증거는 없었음
- 기보시란의 단백질 결합은 마우스, 랫드, 원숭이, 인간의 혈장에서 측정되었으며, 기보시란 활성에 대한 혈청 단백질 결합의 영향은 초대 원숭이 간세포에서 평가되었음. 결론적으로 단백질 결합 정도는 용량 의존적이었으며, 범위는 10.1~93.1%이었으며, 모든 종에 걸쳐 결합이 유사하였음. 초대 원숭이 간세포에서는 (FBS) 혈청 유무에 관계없이 기보시란에 의한 ALAS1 mRNA knock-down이 관찰되었음.
- 단회 및 다회 SC 투여 후 기보시란의 조직 분포는 마우스, 랫드, 원숭이에서 평가되었음. 물질 수지 및 정량 전신 자가방사영상분석(QWBA) 시험은 랫드에서 SC 투여 후 방사성표지 기보시란을 사용해 수행되었음. 결론적으로 랫드와 원숭이 두 종 모두에서 주로 간에 분포하였고, IV 투여 후 노출보다 SC 투여 후 간에서의 노출이 더 높아, 기보시란의 간 흡수가 SC 투여 후에 효율적임을 보여줌. 또한 SC 투여 후 기보시란의 농도는 간에서 가장 높고, 신장에서의 농도가 두 번째로 높으며, 기보시란의 간 대 신장의 노출 비는 10mg/ml SC 투여 후 4배였음. 간에 비해 부신, 심장 폐, 비장, 갑상선, 흉선, 췌장, 고환 등에서 100~800배 정도 상당히 낮게 관찰되었고, 뇌에서는 검출되지 않았음. 임신한 랫드와 토끼에서 태반 조직에서의 기보시란 축적은 무시할 수 있는 수준이었으며, 태자 조직에는 분포하지 않았음. 랫드에 기보시란을 매주 다회 투여한 후 간에서는 축적되지 않았으며, 신장에서의 노출은 간에 비해 3~4배 더 높고, 신장에서 더 긴 반감기를 가지므로, 신장에서 축적이 일어났음을 시사하며, 원숭이에서도 유사한 경향이 나타났음

- 기보시란의 대사 안정성 및 프로파일은 시험관내(마우스, 랫드, 원숭이, 인간의 혈장 및 간 S9 분획) 및 생체내(랫드, 원숭이의 혈장, 간 및 소변, 인간의 혈장 및 소변)에서 평가되었음. 결론적으로 시험관내와 생체내 대사 안전성 및 대사 프로파일은 서로 유사하였고, 전반적으로 인간을 포함한 모든 시험 종에 걸쳐 유사하였음. 센스가닥과 안티센스 가닥의 대사는 안정적이었고, 특히 안티센스 가닥보다 센스가닥이 더 안정적이었음. 인간 고유의 대사산물은 검출되지 않았음. 또한 NADPH 유무에 관계없이 어떠한 변화도 관찰되지 않아 시토크롬 450(CYP) 동위효소가 기보시란의 대사에 관여하지 않음을 시사함. 안티센스 가닥의 주요 활성 대사산물은 혈청과 혈장에서 AS(N-1)3' 기보시란이었음. 간 S9 분획에서는 주요 대사산물 외에도 AS(N-1)5' 기보시란이 형성되었음. 센스가닥의 주요 대사산물은 3' 말단에 GalNAc 부분 1개, 2개, 3개가 소실된 것임. AS(N-1)3' 기보시란은 혈장, 소변, 담즙에서의 주요 대사산물이었고, 이외 5가지의 대사산물은 소변과 담즙에서 검출되었음. AS(N-1)3' 기보시란은 랫드, 원숭이, 인간의 혈장에서 순환하는 유일한 대사산물이었으며, 2.5mg/kg 월 1회 투여 후 인간 혈장에서의 항정상태의 AUC 노출은 기보시란 대비 45%, 랫드(10mg/kg) 및 원숭이(30mg/kg)에서의 기보시란 대비 AS(N-1)3' 기보시란의 전신 노출은 각각 21%와 73%였음.
- 시토크롬 P450(CYP) 효소 및 수송체를 포함한 기보시란의 약물간 상호작용(DDI) 가능성은 시험관내에서 조사되었음, 기보시란은 CYP 아형(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5)의 직접 또는 시간 의존적 억제제가 아니었음. 또한 기보시란은 CYP 아형(CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4)의 유도제가 아니였음. 기보시란은 다양한 ABC(인간 ATP 결합 카세트), SLC(용질 결합 운반체 수송체), 즉 BCRP(유방암 저항성 단백질), BSEP(담즙산염 배출 펌프), OATP1B1 및 OATP1B3(유기 음이온 수송 펩타이드), OAT1 및 OAT3(유기 음이온 수송체), OCT1 및 OCT2(유기 양이온 수송체), MATE1 및 MATE2-K(다약제 및 독소 배출 단백질)의 기질/억제제가 아니었음. 다만, 기보시란은 1 및 10μM의 기보시란 농도에서 각각 P-gp(P-당단백질)가 23%, 69%가 억제되었음. 이는 IC_{50}가 1~10μM 사이일 가능성을 시사함. 이를 인간에서 2.5 mg/kg SC 투여 후 항정상태 시 기보시란의 평균 혈장 Cmax가 19.7nM이고, 50배의 Cmax가 0.985 μM(≒1 μM=약 16 μg/mL)으로, 혈장 단백질 결합은 약 55%일 것으로 추정되어 비결합 혈장 Cmax의 50배는 0.44 μM(약 7.2 μg/mL)이므로, 보수적으로 추정된 IC_{50}(또는 Ki) 값은 1 μM 미만일 것으로 추정되므로, 이는 P-gp를 포함한 임상적 상호작용 발생 가능성이 없다는 것을 시사함. AS(N-1)3′ 기보시란의 DDI 가능성은 별도로 평가되지 않았음. 하지만 유사한 물리 화학적 특성에 기초해 DDI 가능성은 기보시란과 유사할 것으로 보임. 결론적으로 기보시란은 시험관내에서 CYP 동위효소 및 약물 수송체를 포함한 DDI를 매개할 가능성이 낮음. 랫드에서의 생체 외 시험에서는 SC 반복투여 시, CYP 활성 감소에 대한 변동성이 크지만(41~85%), 이전에 보고된 정상적인 수치 내에 적절히 포함되므로, 기보시란이 약리적 용량에서 CYP 활성을 유의하게 억제할 가능성이 낮음. 원숭이에서의 DDI 시험에서는 기보시란 반복 SC 투여 후, CYP 활성에 기보시란이 미치는 영향은 프로브 특이적이며, 미다졸람과 심바스타틴(CYP3A4의 프로브 기질) 모두의 PK에 대한 변화는 미미한 수준이었음
- 기보시란 및 대사산물의 배설 속도와 배설량은 랫드와 원숭이에서 평가되었음. 기보시란의 신장 및 대변 배설의 특징은 랫드와 원숭이에서 10mg/kg 단회 SC 투여 후 16시간까지 평가한 결과, 수컷 및 암컷 랫드에서 투여된 용량의 11.2%와 9.6%가 소변으로 배설되었으며, 방사선 표지 [^{3}H]-기보시란의 경우, 투여된 용량의 10% 미만이 소변에서 온전한 기보시란 형태로 배설되었고, 대변에서는 회수되지 않았음. 또한 수컷 및 암컷 원숭이에서는 각각 투여된 용량의 19.1%와 12.8%가 소변에서 검출되었고, 원숭이의 대변에서는 검출되지 않았음. 기보시란을 가장 높은 용량인 30mg/kg으로 투여했을 때 시험된 4마리 암컷 랫드 중 1마리의 모유에서만 검출되었음. 기보시란은 216시간(9일)까지 검출가능하였고, 2.5 또는 20mg/kg 단회 SC 투여 후 8시간 시점에 수컷 토끼의 정액에서 C_{max}가 발생하였음.
- 결론적으로, 기보시란의 PK 및 ADME는 시험관내 및 생체내에서 그 특성이 규명되었음. 기보시란은 생체내에서

비임상시험 종과, 시험관내에서 PK 및 ADME 특성의 유사한 패턴을 보이며, 기보시란의 SC 투여는 의도한 표적 장기(간)에 대한 siRNA의 충분한 노출로 이어짐. 전체적으로, PK 및 ADME 시험은 독성시험을 해석하기 위한 증거를 제공하여, 인간에게 2.5mg/kg의 기보시란 투여는 급성 간성 포르피린증(AHP) 치료를 위한 기보시란의 임상적 사용을 뒷받침함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 희귀의약품으로 가교자료 면제 가능함.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP를 준수한 임상시험 결과 보고서를 제출함. EU 허가 시 제출 자료임을 증명하는 서류를 제출함.

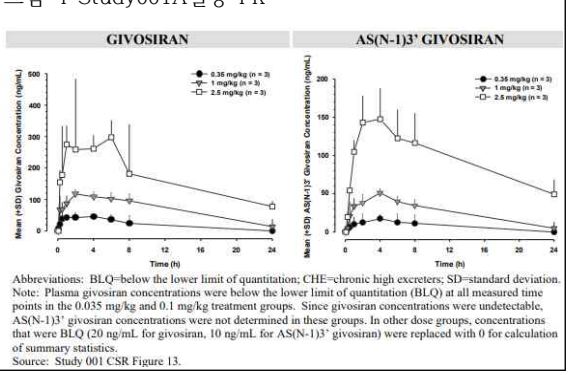
6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 4건의 임상시험 자료를 제출함. 만성 고배설자(CHE)를 대상으로 수행한 임상약리시험(1상 2건)과 AHP 환자를 대상으로 한 임상시험 2건(1/2상 1건, 3상 1건)을 제출함. 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 Study 003임.
  - CHE는 ALA 및 PBG 수치를 상승시키는 유전적 결손이 있지만 활동성 신경 내장 발작이 없는 환자임.

6.3. 생물약제학시험

- 혈장 및 소변 내 기보시란 및 주요 활성 대사산물 AS(N-1)3' 기보시란물(기보시란의 >10%), 혈장 및 소변 내 일차 표적 질환 관련 생체표지자(ALA, PBG) 및 항약물 항체(면역글로불린 [Ig]G/IgM 및 IgE)를 측정하기 위해 생체시료 분석법이 사용됨. 모든 생체시료 분석법은 분석법 개발 및 밸리데이션 시점에서 유효했던 규제 가이드라인과 산업 모범 관리 기준에 따라 개발됨.

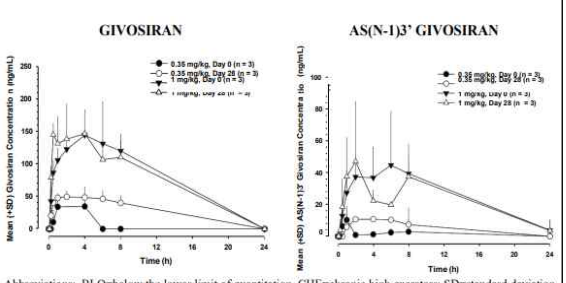
6.4. 임상약리시험

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[ALN-AS1-001(Study 001)] : 급성 간헐성 포르피린증 환자에게 기보시란을 피하 투여하는 제1상, 단회투여 증량, 다회투여 증량, 다회투여 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 시험							
1상 15.05.06 - 17.09.06	CHE와 재발성 발작을 겪는 AIP 환자에서 기보시란의	무작위배정, 단일맹검(파트A, 파트B) 및 이중맹검(파트C), 다기관	총40명(기보시란:위약군(3:1) 배정) (파트A,B) CHE인 AIP 환자 23명 -위약 6, 기보시란 20 -3명은 A,B 모두 참여, 2명은 파트A 두	(파트A) 0.035, 0.1, 0.35, 1 또는 2.5 mg/kg, SC, 단회 투여 (파트B) 0.35 또는 1mg/kg, SC, 총 2회 투여	군마다 상이	**<약동학>** (파트A,B)마지막 방문(A: 6주차, B: 10주차)까지 혈액, 소변 PK (파트C)마지막 방문(24주차)까지 혈액. 소변 PK **<약력학>** (파트A,B*)마지막 투여 후 6주차(A: 6주차, B:	**<약동학>** **<u>CHE인 AIP 환자에서 혈장 및 소변 PK(파트A,B)</u>** 그림 4 Study001A혈장 PK  Abbreviations: BLQ=below the lower limit of quantitation; CHE=chronic high excreters; SD=standard deviation. Note: Plasma givosiran concentrations were below the lower limit of quantitation (BLQ) at all measured time points in the 0.035 mg/kg and 0.1 mg/kg treatment groups. Since givosiran concentrations were undetectable, AS(N-1)3' givosiran concentrations were not determined in these groups. In other dose groups, concentrations that were BLQ (20 ng/mL for givosiran, 10 ng/mL for AS(N-1)3' givosiran) were replaced with 0 for calculation of summary statistics. Source: Study 001 CSR Figure 13.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>PK, PD 특성 규명</td><td></td><td>개 코흐트 참여

(파트C) 재발성 발작(6개월 내 2회 이상)을 겪는 AIP 환자 17명 -위약 4, 기보시란 13 -Fatal SAE로 기보시란 1명 중단</td><td>(파트C) 12주간 2.5 또는 5mg/kg을 월 1회 또는 3개월마다 1회 투여(총 2회 혹은 4회 투여)</td><td></td><td>10주차)까지 혈액, 소변 PBG, ALA
*마지막 방문 시점(A: 6주차, B: 10주차) 소변 ALA, PBG가 pre-dose 수치의 <80%일 경우, 소변 PBG, ALA, ALAS1 mRNA를 2주 간격으로 8주간, 그 이후 4주 간격으로 추적관찰(≥80% 도달 혹은 18개월 이상 유지 시 연구자 재량시점까지)

(파트C[£])24주차까지 혈액. 소변 PBG, ALA
[£]OLE 등록하지 않은 환자는 36주차까지 소변 PBG, ALA 추적관찰

[탐색적]
<면역원성, 약력학>
(파트A,B) 마지막 투여 후 6주차(A: 6주차, B: 10주차)까지 ADA, 바이오마커*(간세포 유래 단백질 발현, ALAS1 mRNA)
(파트C) 24주차까지 ADA, 바이오마커[£](간세포 유래 단백질 발현, ALAS1 mRNA)</td><td>그림 5 Study001B 혈장 PK


Abbreviations: BLQ=below the lower limit of quantitation, CHE=chronic high excreters; SD=standard deviation.
Note: Concentrations that were BLQ (20 ng/mL for givosiran, 10 ng/mL for AS(N-1)3' givosiran) were replaced with 0 for calculation of summary statistics.
Source: Study 001 CSR Figure 14.

기보시란의 평균(%CV) 혈장 및 소변 PK변수
<table><tr><th rowspan="3">PK Parameter</th><th colspan="3">Single Dose(Study001A)</th><th colspan="4">Multiple(Monthlyx2) Dose(Study001B)</th></tr><tr><th>0.35 mg/kg</th><th>1.0 mg/kg</th><th>2.5 mg/kg</th><th colspan="2">0.35 mg/kg</th><th colspan="2">1.0 mg/kg</th></tr><tr><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 28 (N=3)</th><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 28 (N=3)</th></tr><tr><td>t_{max} (h)[a]</td><td>1.00 (0.25 – 6.02)</td><td>4.00 (2.00 – 6.00)</td><td>2.07 (2.00 – 4.00)</td><td>4.00 (1.00 – 4.03)</td><td>1.00 (1.00 – 6.00)</td><td>4.00 (0.98 – 6.00)</td><td>1.98 (1.00 – 4.02)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>52.1 (20.5)</td><td>124 (4.6)</td><td>356 (16.6)</td><td>47.9 (13.6)</td><td>53.3 (11.4)</td><td>150 (31.7)</td><td>156 (25.7)</td></tr><tr><td>$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)</td><td>293 (32.5)</td><td>1180 (55.1)</td><td>4620 (15.6)</td><td>49.0 (69.2)</td><td>356 (12.4)</td><td>968 (21.1)</td><td>945 (27.5)</td></tr><tr><td>$AUC_{0\text{-24}}$ (ng·h/mL)</td><td>472 (453, 491)[c]</td><td>2070 (1930, 2220)[c]</td><td>4620 (15.5)</td><td>NR</td><td>749[b]</td><td>1980[b]</td><td>2230 (1810, 2650)[c]</td></tr><tr><td>t1/2 (h)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>10.4 (25.2)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>fe (%)</td><td>11.7 (23.4)</td><td>12.6 (15.6)</td><td>6.59 (60.9)</td><td>9.98 (10.8)</td><td>12.0 (15.2)</td><td>9.01 (54.3)</td><td>6.99 (52.7)</td></tr></table>
AS(N-1)3' 기보시란의 평균(%CV) 혈장 및 소변 PK변수
<table><tr><th rowspan="3">PK Parameter</th><th colspan="3">Single Dose</th><th colspan="4">Monthly Dose x 2</th></tr><tr><th>0.35 mg/kg</th><th>1.0 mg/kg</th><th>2.5 mg/kg</th><th colspan="2">0.35 mg/kg</th><th colspan="2">1.0 mg/kg</th></tr><tr><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 28 (N=3)</th><th>Day 0 (N=3)</th><th>Day 28 (N=3)</th></tr><tr><td>t_{max} (h)[a]</td><td>4.00 (3.97 – 8.00)</td><td>4.00 (4.00 – 4.00)</td><td>4.00 (2.00 – 4.00)</td><td>4.03 (4.00 – 8.22)</td><td>5.07 (2.03, 8.10)</td><td>8.00 (6.00 – 9.05)</td><td>1.98 (1.00 – 4.02)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>18.3 (31.8)</td><td>51.2 (10.0)</td><td>154 (20.0)</td><td>17.8 (2.8)</td><td>12.6 (10.6, 14.6)[c]</td><td>50.0 (58.1)</td><td>48.6 (73.7)</td></tr><tr><td>$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)</td><td>97.1 (76.8)</td><td>439 (45.4)</td><td>2270 (21.9)</td><td>105 (5.8)</td><td>54.0 (46.5, 61.6)[c]</td><td>384 (40.9)</td><td>386 (51.3)</td></tr><tr><td>$AUC_{0\text{-24}}$ (ng·h/mL)</td><td>NR</td><td>666[d]</td><td>2270 (21.9)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td><td>439[b]</td></tr><tr><td>t1/2 (h)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>9.18[d]</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>$e_{MR}C_{max}$</td><td>0.349 (26.0)</td><td>0.414 (7.5)</td><td>0.446 (32.0)</td><td>0.378 (17.1)</td><td>0.226 (0.179, 0.274)[c]</td><td>0.318 (26.8)</td><td>0.291 (48.3)</td></tr><tr><td>$e_{MR}AUC$</td><td>NR</td><td>0.346[d]</td><td>0.499 (26.6)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>fe (%)</td><td>5.54 (25.6)</td><td>6.95 (5.1)</td><td>4.89 (61.9)</td><td>4.52 (9.2)</td><td>5.41 (11.4)</td><td>5.43 (58.9)</td><td>4.64 (83.8</td></tr></table></td></tr>
</table>

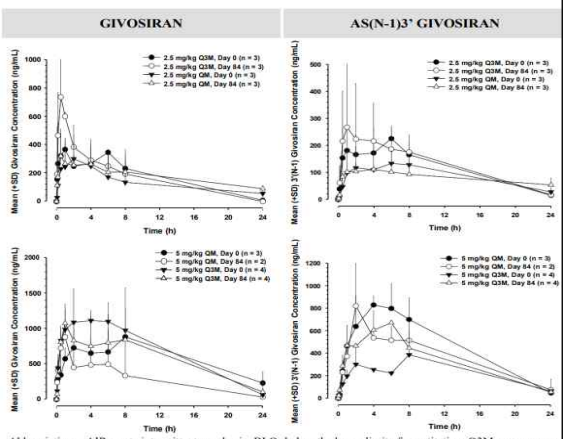
단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

							)

Abbreviations: AUC=area under the curve; AUC0-last=AUC from time of dosing to the last measurable time point; AUC0-24=AUC from time of dosing to 24 hour time point postdose; BLQ=below the lower limit of quantitation, CHE=chronic high excreters; Cmax=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; fe=fraction of administered drug excreted into urine; MRCmax=metabolite-to-parent ratio for Cmax; MRAUC=metabolite-to- parent ratio for AUC0-24; NR=not reported; PK=pharmacokinetic; t1/2= half-life; tmax=time of Cmax.
Note: Since givosiran concentrations were undetectable in the 0.035 mg/kg and 0.1 mg/kg dose groups, AS(N-1)3' givosiran concentrations were not determined in these groups. These dose groups are not shown.
[a] Median (minimum, maximum) is presented for tmax
[b] N=1; Individual value is presented
[c] N=2; Mean (individual values) are presented
[d] Individual value is presented because data from only 1 patient was available
[e] MRCmax=metabolite to parent ratio for Cmax; MRAUC=metabolite to parent ratio for AUC0-24
Source: Study 001 CSR Table 33 and Table 34.

재발성 발작을 겪는 AIP 환자에서 혈장 및 소변 PK(파트 C)

그림 6 Study001C 혈장 PK



Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; BLQ=below the lower limit of quantitation, Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; SD=standard deviation.
Note: Concentration values that were below the lower limit of quantitation (BLQ) were replaced with 0 for calculation of summary statistic.
Source: Study 001 CSR Figure 15 and Figure 16.

기보시란의 평균(%CV) 혈장 및 소변 PK변수

PK Parameter	2.5 mg/kg Q3M		5.0 mg/kg Q3M		2.5 mg/kg QM		5.0 mg/kg QM	
	DAY 0 (N=3)	DAY 84 (N=3)	DAY 0 (N=4)	DAY 84 (N=4)	DAY 0 (N=3)	DAY 84 (N=3)	DAY 0 (N=3)	DAY 84 (N=2)[a]
tmax (h)[b]	0.98 (0.17 – 3.97)	0.50 (0.50 – 0.53)	5.00 (2.00 – 7.98)	0.73 (0.08 – 8.00)	2.00 (1.00 - 2.00)	0.50 (0.17 – 2.00)	4.00 (0.50 – 8.00)	3.50 (1.00, 6.00)[c]
Cmax (ng/mL)	427 (30.8)	734 (40.9)	1280 (24.4)	7880 (174.5)	279 (14.0)	321 (50.8)	975 (61.8)	984 (979, 988)[c]
AUC 0-last (ng·h/mL)	2530 (46.0)	2560 (42.4)	12700 (38.3)	12400 (47.4)	3030 (66.3)	4130 (43.2)	7830 (6.7)	5870 (780, 11000)[c]
AUC 0-24 (ng·h/mL)	3890 (38.1)	4900 (25.5)	14500 (27.8)[e]	14400 (36.6)[e]	4120 (3380, 4850)[c]	4130 (43.2)	8280 (8020, 8540)[c]	10900
t1/2 (h)	4.62[d]	NR	5.77[d]	6.72 (54.7)[e]	9.32[d]	9.46[d]	9.29 (8.06, 10.5)[c]	NR
fe (%)	4.58 (32.4)	6.45 (26.3)	10.9 (20.7)	11.4 (34.4)	13.5 (27.3)	9.63 (24.6)	8.30 (21.9)	13.7[d]

AS(N-1)3' 기보시란의 평균(%CV) 혈장 및 소변 PK변수

PK Parameter	2.5 mg/kg Q3M		5.0 mg/kg Q3M		2.5 mg/kg QM		5.0 mg/kg QM	
	DAY 0	DAY 84	DAY 0	DAY 84	DAY 0	DAY 84	DAY 0	DAY 84

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

	(N=3)	(N=3)	(N=4)	(N=4)	(N=3)	(N=3)	(N=3)	(N=2)[a]
tmax (h)[b]	0.98 (0.50 – 5.95)	1.02 (0.97 – 4.00)	6.00 (5.98 – 6.00)	7.21 (0.50 – 8.00)	8.00 (2.00 – 8.00)	2.00 (1.00 – 6.00	4.00 (4.00 – 8.00)	3.50 (1.00, 6.00)[c]
Cmax (ng/mL)	215 (22.4)	298 (61.0)	797 (27.7)	2090 (151.9)	132 (24.3)	123 (64.1)	411 (66.3)	632 (595, 669)[c]
AUC 0-last (ng·h/mL)	1970 (24.1)	2150 (39.8)	7980 (39.7)	9180 (63.4)	1880 (13.4)	1930 (62.7)	3680 (9.5)	3690 (318, 7060)[c]
AUC 0-24 (ng·h/mL)	2930 (58.8)	2530 (49.8)	5040[d]	10500 (60.2)[e]	1880 (13.4)	1930 (62.7)	3590 (3460, 3720)[c]	7040[d]
t1/2 (h)	10.00[d]	7.46[d]	NR	4.73[d]	NR	NR	8.88 (8.13, 9.63)[c]	NR
MRCmax	0.513 (8.1)	0.380 (41.8)	0.628 (27.2)	0.437 (34.1)	0.490 (39.0)	0.404 (52.5)	0.414 (4.4)	0.642 (0.608, 0.677)[c]
MRAUC	0.713 (21.4)	0.496 (34.8)	0.492[d]	0.754 (0.599, 0.908)[c]	0.437 (0.397, 0.477)[c]	0.449 (36.7)	0.434 (0.405, 0.464)[c]	0.643[d]
fe (%)	4.19 (32.3)	4.66 (7.2)	10.8 (31.6)	9.46 (50.9)	7.20 (51.1)	5.80 (45.7)	4.57 (66.1)	13.2[d]

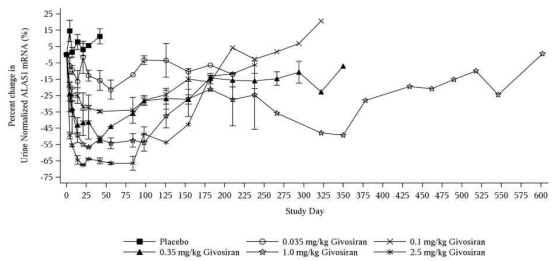
Abbreviations: AIP=acute intermittent porphyria; AUC=area under the curve; AUC0-last=AUC from time of dosing to the last measurable time point; AUC0-24=AUC from time of dosing to 24 hour time point postdose; Cmax=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; fe=fraction of administered drug excreted into urine; MRCmax=metabolite-to-parent ratio for Cmax; MRAUC=metabolite-to-parent ratio for AUC0-24; NR=not reported; PK=pharmacokinetic; Q3M=once quarterly; QM=once monthly; t1/2=half-life; tmax=time of Cmax.
Note: N=1, individual value is presented; N=2, mean (individual values) are presented.
[a] Only 2 patients completed treatment
[b] Median (minimum, maximum) is presented for tmax
[c] Mean (individual values) are presented because data from only 2 patients was available
[d] Individual value is presented because data from only 1 patient was available
[e] N=3
Source: Study 001 CSR Table 35, 36.

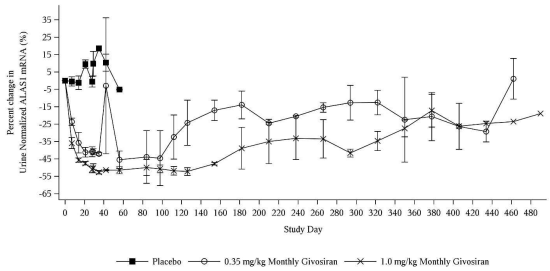
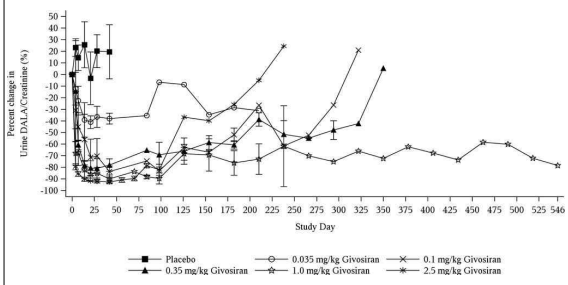
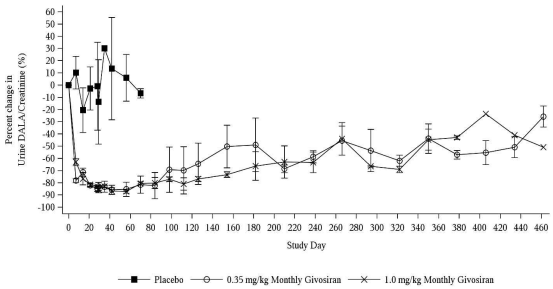
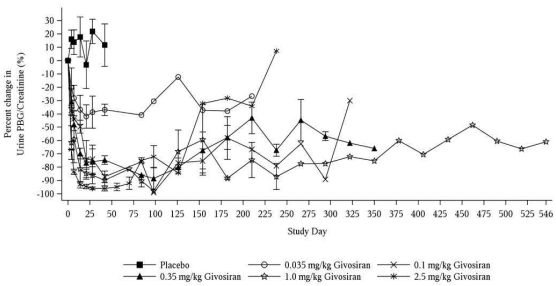
<약력학>

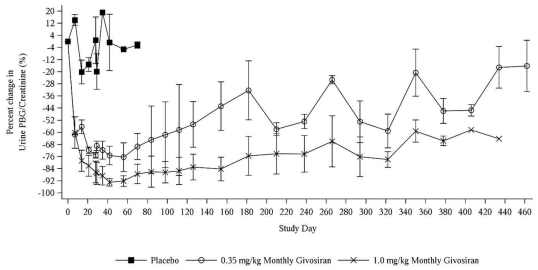
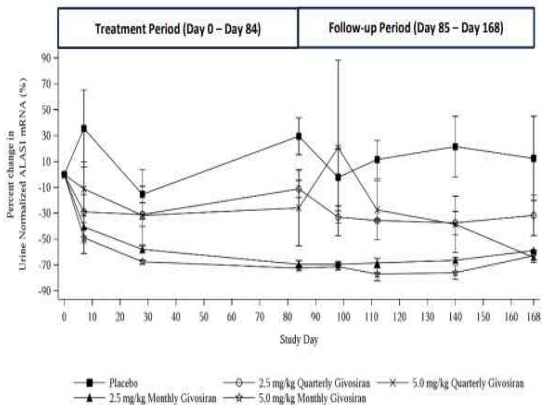
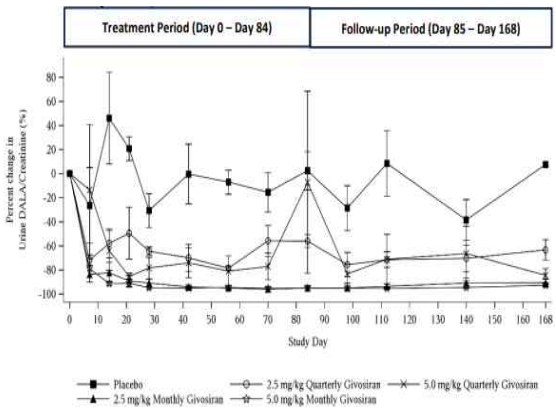
CHE인 AIP 환자에서 PD(파트A,B)

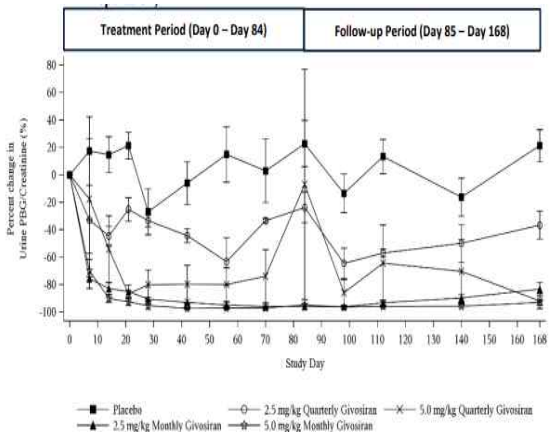
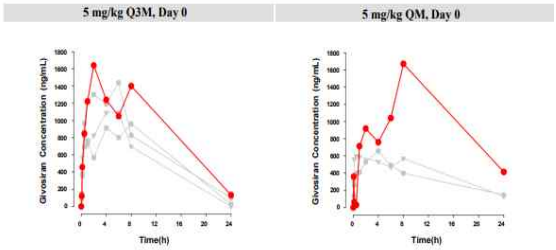
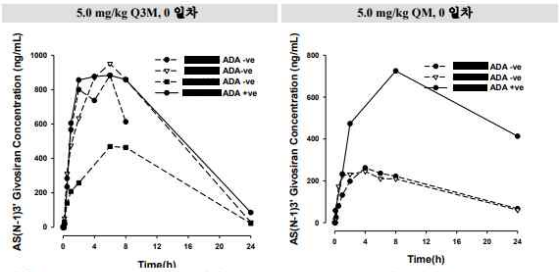
1) 소변 ALAS1 mRNA

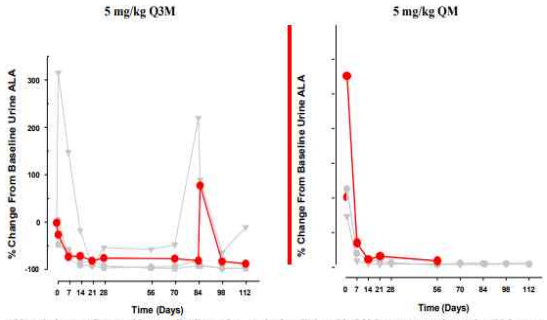
그림 7 정규화*된 뇨 ALAS1 mRNA의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001A)



단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							그림 8 정규화*된 뇨 ALAS1 mRNA의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001B)  *정상인 4명의 평균 뇨중 *ALAS1* mRNA 수치를 1로 두고 정규화한 수치 **2) 소변 ALA** 그림 9 뇨 ALA의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001A)  그림 10 뇨 ALA의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001B)  **3) 소변 PBG** 그림 11 뇨 PBG의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001A) 

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							그림 12 뇨 PBG의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001B)  <u>재발성 발작을 겪는 AIP 환자에서 혈장 및 소변 PK(파트 C)</u> **1) 소변 ALAS1 mRNA** 그림 13 정규화*된 뇨 ALAS1 mRNA의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001C)  **2) 소변 ALA** 그림 14 뇨 ALA의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001C)  **3) 소변 PBG**

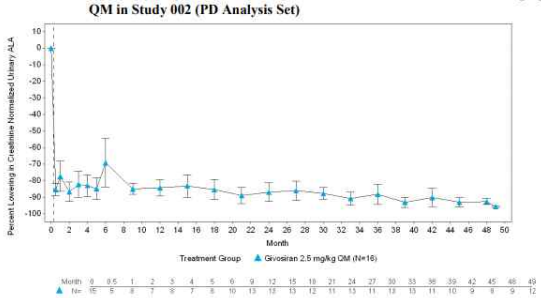
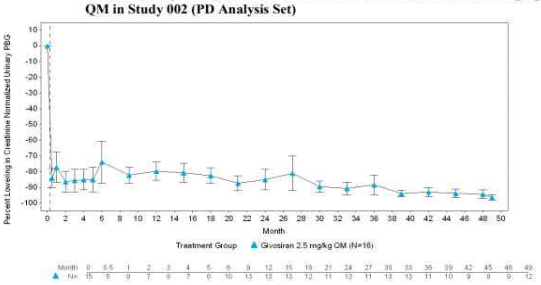
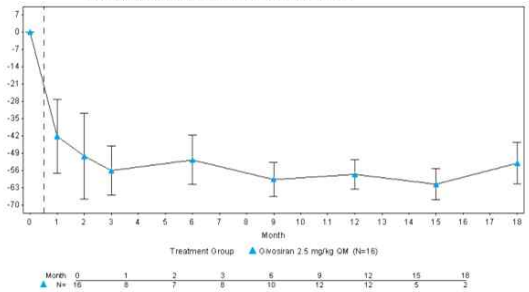
단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							그림 15 뇨 PBG의 평균(SEM) 백분율 변화(Study001C)  **<면역원성>** -총 40명 중 치료 후 발생(유도 혹은 증가)한 ADA는 없음. 3명(5mg/kg Q3M 1명, 5mg/kg QM 1명, 위약군 1명)은 기저시점 ADA 양성이었고 치료 중 증가하지 않음. ADA는 기보시란 PK 및 PD에 영향을 미치지 않음. **Figure 19: Study 001: ADA 양성 및 ADA 음성 환자에서 기보시란에 대한 혈장 농도-시간 프로파일**  Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly. Note: Red line=ADA-positive patients; grey line=ADA-negative patients. Concentration values that were below the lower limit of quantitation (BLQ) were replaced with 0 for calculation of summary statistics. Source: Study 001 CSR Figure 19. **Figure 3: Study 001: ADA 양성 및 ADA 음성 환자에서 AS(N-1)3' 기보시란에 대한 혈장 농도-시간 프로파일**  약어: -ve = negative; +ve=positive(양성); ADA=anti-drug antibodies(항약품 항체); Q3M=once every 3 months(3 개월마다 1 회); QM=once monthly(월 1 회). 참고: 각 선은 용량 그룹에 속한 개별 환자를 나타낸다. 정량 하한 미만(BLQ)인 농도 값은 0 으로 대체하였다. 출처: Study 001 CSR Figure 20.

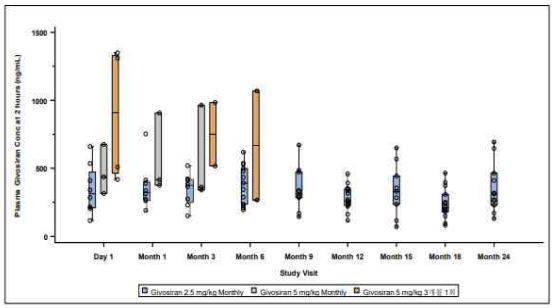
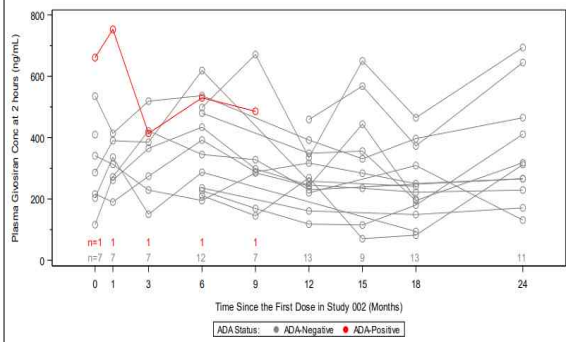
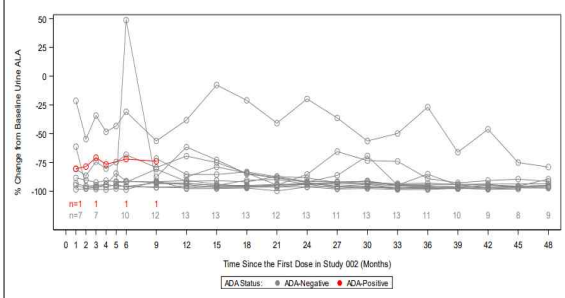
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
Figure 20: Study 001: ADA 양성 및 ADA 음성 환자에서 시간에 따른 소변 ALA의 베이스라인 대비 % 변화 비교


Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; ALA=aminolevulinic acid; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly.
Note: Red line=ADA-positive patients; grey line=ADA-negative patients.
Source: Study 001 CSR Figure 21.
</td></tr>
<tr><td colspan="8">[ALN-AS1-002(Study 002] 기보시란을 사용한 이전 임상시험을 완료한 AIP 환자에서 피하 투여된 기보시란의 장기 안전성 및 임상 활성을 평가하는 다기관, 공개 연장 시험</td></tr>
<tr><td>1/2상
16.10.24 - 21.11.04</td><td>시간 경과에 따른 기보시란의 PK 특성 및 ADA 발생률 규명,</td><td>공개, 단일군, 다기관, 연장연구</td><td>Study001C 완료한 AIP 환자 16명</td><td>2.5 mg/kg SC 월 1회

2 .5mg/kg 월 1회 또는 5mg/kg 월 1회 또는 5mg/kg 3개월마다 1회로 시작했으나 study001 분석(17.08)이후 2.5mg/kg 월1회로 모두 변경</td><td>최대 48개월</td><td><약력학>
49개월차(마지막 방문)까지 소변 PBG, ALA

[탐색적 지표]
<약동학, 약력학, 면역원성>
24개월차까지 혈액 PK, ADA
49개월차까지 혈액, 소변 중 ALAS1 mRNA (18개월차까지만 측정됨),
49개월차까지 ADA</td><td>
<약력학>
<u>소변 ALA, PBG</u>
- ALA와 PBG 모두 치료 2주 내 기저 대비 크게 감소하고(각각 85.2%, 83.9% 감소) 감소가 48개월까지 유지됨.
Urinary ALA Levels(mmol/mol Cr) at Baseline (Study 001C) and During Givosiran Treatment for Patients on 2.5 mg/kg QM
<table>
<tr><th rowspan="2">Statistic</th><th colspan="10">Intended Dose Group[a] (N=16)</th></tr>
<tr><th>BL</th><th>D14</th><th>M1</th><th>M3</th><th>M6</th><th>M9</th><th>M12</th><th>M24</th><th>M36</th><th>M48</th></tr>
<tr><td>n</td><td>15</td><td>5</td><td>8</td><td>8</td><td>10</td><td>13</td><td>14,13[b]</td><td>14,13[b]</td><td>12,11[b]</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Actual Value, Mean (±SEM)</td><td>18.791 (3.308)</td><td>1.915 (0.693)</td><td>2.400 (0.845)</td><td>1.497 (0.476)</td><td>3.689 (2.195)</td><td>2.317 (0.701)</td><td>2.624 (0.703)</td><td>1.841 (0.338)</td><td>1.486 (0.393)</td><td>1.289 (0.373)</td></tr>
<tr><td>Actual Value, Median (IQR)</td><td>15.774 (9.480, 25.885)</td><td>1.506 (1.480, 1.891)</td><td>1.249 (0.989, 3.437)</td><td>0.903 (0.728, 2.104)</td><td>0.857 (0.595, 3.366)</td><td>1.448 (0.824, 3.224)</td><td>1.235 (0.798, 4.029)</td><td>1.328 (0.944, 2.323)</td><td>0.779 (0.565, 2.601)</td><td>0.995 (0.490, 1.101)</td></tr>
<tr><td>Percent decrease from BL, Mean (±SEM)</td><td>NA</td><td>85.162 (3.633)</td><td>77.314 (8.996)</td><td>82.149 (7.805)</td><td>69.164 (14.674)</td><td>84.899 (3.321)</td><td>84.223 (4.866)</td><td>86.916 (5.656)</td><td>88.145 (6.244)</td><td>92.531 (1.879)</td></tr>
</table>
Urinary PBG Levels(mmol/mol Cr) at Baseline (Study 001C) and During Givosiran Treatment for Patients on 2.5 mg/kg QM
<table>
<tr><th rowspan="2">Statistic</th><th colspan="10">Intended Dose Group[a] (N=16)</th></tr>
<tr><th>BL</th><th>D14</th><th>M1</th><th>M3</th><th>M6</th><th>M9</th><th>M12</th><th>M24</th><th>M36</th><th>M48</th></tr>
<tr><td>n</td><td>15</td><td>5</td><td>8</td><td>8</td><td>10</td><td>13</td><td>14,13[b]</td><td>14,13[b]</td><td>12,11[b]</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Actual Value, Mean (±SEM)</td><td>48.423 (5.593)</td><td>7.602 (2.857)</td><td>8.313 (2.342)</td><td>4.675 (1.604)</td><td>10.626 (6.145)</td><td>7.689 (2.239)</td><td>10.750 (2.874)</td><td>7.660 (2.354)</td><td>4.983 (2.330)</td><td>3.643 (2.149)</td></tr>
<tr><td>Actual Value, Median (IQR)</td><td>48.019 (40.050, 57.863)</td><td>5.873 (5.043, 9.691)</td><td>6.276 (3.106, 15.598)</td><td>3.057 (1.848, 7.615)</td><td>2.577 (1.126, 10.784)</td><td>3.348 (2.497, 11.957)</td><td>4.264 (2.948, 19.712)</td><td>4.211 (2.416, 10.625)</td><td>1.915 (1.406, 3.558)</td><td>0.990 (0.149, 1.664)</td></tr>
<tr><td>Percent decrease from BL, Mean (±SEM)</td><td>NA</td><td>83.936 (5.900)</td><td>77.110 (9.684)</td><td>85.479 (7.138)</td><td>73.825 (13.255)</td><td>82.047 (5.030)</td><td>79.633 (5.758)</td><td>84.933 (6.535)</td><td>88.195 (6.288)</td><td>94.194 (2.617)</td></tr>
</table>
Note: BL is defined as the derived BL value in Study 001C. Excludes values during a porphyria attack.
</td></tr>
</table>

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							[a] Only the exposure to 2.5 mg/kg once monthly dose was included. Summaries at each post-baseline visit were based on patients in the Intended Dose Group who were on 2.5 mg/kg once monthly at that visit. [b] The first n for actual, and the second n for percent decrease from BL. One patient was not included in calculation of percent decrease from BL due to missing BL. Source: Table 14.2.1.4.1. **Figure 2: Mean (±SEM) of Percent Lowering of Urinary ALA (mmol/mol Cr) at Baseline (Study 001C) and at each Scheduled Visit for Patients on 2.5 mg/kg QM in Study 002 (PD Analysis Set)**  Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; PD=pharmacodynamics; QM=once monthly; SEM=standard error of the mean. Note: The dashed line indicates the gap in time that existed between the Study 001C baseline and the first visit in Study 002. Summaries at each post-baseline visit were based on patients who were on 2.5 mg/kg once monthly at that visit. **Figure 3: Mean (±SEM) of Percent Lowering of Urinary PBG (mmol/mol Cr) at Baseline (Study 001C) and at each Scheduled Visit for Patients on 2.5 mg/kg QM in Study 002 (PD Analysis Set)**  Abbreviations: Cr=creatinine; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamics; QM=once monthly; SEM=standard error of the mean. Note: The dashed line indicates the gap in time that existed between the Study 001C baseline and the first visit in Study 002. Summaries at each post-baseline visit were based on patients who were on 2.5 mg/kg once monthly at that visit. Source: Figure 14.2.1.2.4.2. <u>소변 *ALAS1* mRNA</u> **Figure 4: Mean (±SEM) of Percent Lowering of Normalized Urinary Hepatic ALAS1 mRNA at Baseline (Study 001C) and at each Scheduled Visit for Patients on 2.5 mg/kg QM in Study 002 (PD Analysis Set)**  Abbreviations: ALAS1=5'-aminolevulinate synthase 1; mRNA= messenger ribonucleic acid; PD=pharmacodynamics; QM=once monthly; SEM=standard error of the mean. Notes: Excludes values during a porphyria attack. The time period from Month 0 to the next data point at Day 14 represents the Run-In Period in Study 001C. The dashed line indicates the gap in time that exists between the Study 001C baseline and the first visit in Study 002. Summaries at each post-baseline visit were based on patients who were on 2.5 mg/kg once monthly at that visit. **<약동학>** -투여 후 1~4시간 사이에 Cmax 도달함. 따라서 이 시험에서 2시간 시점 기보시란 농도는 Cmax 대리지표로 간주함. 평균 Cmax 333 ± 130 ng/mL

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							Figure 22: 월 1회(2.5 mg/kg 또는 5.0 mg/kg) 또는 3개월 1회(5.0 mg/kg) 투여 후 시험 방문별 평균 혈장 기보시란 농도  Abbreviations: Q3M=once every 3 months; QM=once monthly. Note: Concentrations below the lower limit of quantification (20.0 ng/mL) were replaced with 0 for calculation of summary statistics. Day 1: N=8 for 2.5 mg/kg QM; N=3 for 5 mg/kg QM; N=4 for 5 mg/kg Q3M Months 1 and 3: N=8 for 2.5 mg/kg QM and N=3 for 5 mg/kg QM; Month 3: N=2 for 5 mg/kg Q3M Month 6: N=13 for 2.5 mg/kg QM and N=2 for 5 mg/kg Q3M Month 9: N=10; Month 12: N=14; Month 15: N=9; Month 18: N=14; Month 24: N=11 for 2.5 mg/kg QM Source: Study 002 CSR 2, Figure 6, Table 20. **<면역원성>** -총 16명 중 치료 관련(치료 유도 혹은 치료 후 증가)한 ADA는 없음. 1명(2.5mg/kg QM)은 기저 ADA 양성이었고 치료 중 증가하지 않음(<4배 증가). ADA는 기보시란 PK, PD에 영향을 미치지 않음. 그림 19 ADA 양성환자와 음성 환자 간 기보시란 PK 비교  그림 20 ADA 양성환자와 음성 환자 간 기보시란 PD 비교 
[ALN-AS1-003(Study 003] ENVISION: AHP 환자에서 기보시란의 유효성 및 안전성을 평가하는 공개 연장이 포함된 제3상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험							
3상	-AHP 환자에서 PK,	무작위배정(1:1), 이중맹검, 위약	AHP 환자 94명 -기보시란	2.5 mg/kg SC 월 1회	6개월	**(약력학)** 3개월/ 6개월차 AIP 환자에서 소변 ALA,	**<약력학>** <u>모든 AHP 환자</u> 1)소변 ALA 및 PBG

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td rowspan="2">17.12.07 - 21.05.31</td><td rowspan="2">ADA 평가</td><td>대조, 다기관</td><td>군 48명
-위약군 46명

*동아시아인 환자: 12명(일본 3, 한국 2, 대만 7)</td><td></td><td></td><td rowspan="2">6개월차 AIP 환자에서 소변 PBG,

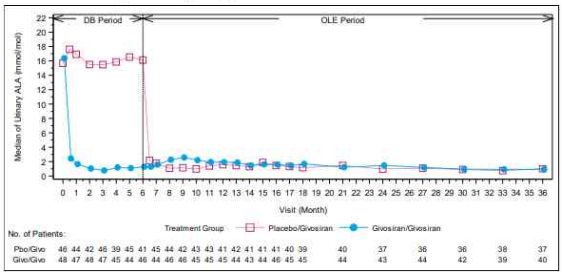
(약동학, 면역원성)
12개월 까지 PK특성, ADA 발생률 및 역가</td><td rowspan="2">Figure 5: Median Urinary ALA Levels by Visit During Givosiran Treatment Over Time (Full Analysis Set)


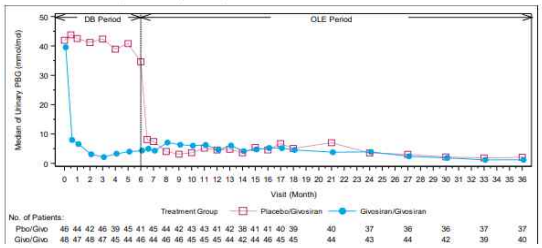
Figure 6: Median Urinary PBG Levels by Visit During Givosiran Treatment Over Time (Full Analysis Set)


Table 13: 2.5 mg/kg 기보시란 치료 동안 Study 003의 모든 AHP 환자: 기보시란 투여 후 ALA 및 PBG의 절대값과 베이스라인 대비 변화 중앙값(범위)
<table><tr><th></th><th colspan="8">Time After Start of Dosing</th></tr><tr><th></th><th>Baseline[b]</th><th>1 Month</th><th>3 Months</th><th>6 Months</th><th>12 Months</th><th>15 Months</th><th>18 Months</th><th>21 Months</th></tr><tr><td>ALA, N[a]</td><td>77</td><td>75</td><td>73</td><td>71</td><td>68</td><td>60</td><td>48</td><td>19</td></tr><tr><td>Absolute value, mmol/mol Cr</td><td>16.1 (1.75 – 88.8)</td><td>1.65 (0.23 – 26.6)</td><td>0.817 (0.19 – 27.5)</td><td>1.29 (0.15 – 52.4)</td><td>1.50 (0.12 – 39.8)</td><td>1.41 (0.24 – 40.7)</td><td>1.59 (0.30 – 17.7)</td><td>1.34 (0.38 – 9.90)</td></tr><tr><td>% lowering from baseline[c]</td><td>--</td><td>87.5 (6.29 – 98.0)</td><td>92.8 (1.46 – 98.8)</td><td>86.0 (-80.7 – 98.4)</td><td>86.9 (-37.1 – 97.9)</td><td>86.9 (-40.4 – 98.6)</td><td>87.7 (41.7 – 98.9)</td><td>91.5 (48.1 – 98.6)</td></tr><tr><td>PBG, N[a]</td><td>77</td><td>75</td><td>73</td><td>71</td><td>68</td><td>60</td><td>48</td><td>19</td></tr><tr><td>Absolute value, mmol/mol Cr</td><td>39.7 (0.44 – 150)</td><td>6.63 (0.03 – 84.7)</td><td>2.17 (0.07 – 82.4)</td><td>4.42 (0.03 – 108)</td><td>4.65 (0.04 – 118)</td><td>4.39 (0.04 – 130)</td><td>4.30 (0.05 – 46.4)</td><td>4.88 (0.17 – 58.7)</td></tr><tr><td>% lowering from baseline[c]</td><td>--</td><td>87.1 (-12.9 – 99.8)</td><td>94.4 (-15.8 – 99.2)</td><td>90.5 (-89.1 – 99.2)</td><td>91.2 (-57.5 – 99.3)</td><td>89.2 (-74.3 – 99.3)</td><td>88.6 (10.2 – 99.4)</td><td>91.4 (-10.2 – 99.4)</td></tr></table>
2)소변 ALAS1 mRNA
AHP 환자에서 기저 대비 6개월 차(DB기간) 변화 중앙값(범위)은 기보시란 군 -62.025% (-79.91%, -6.72%), 위약군 -0.357% (-39.71%, 124.30%) 임.

<u>모든 비 AIP 환자</u>
1) 소변 ALA</td></tr>
<tr><td>공개연장</td><td>AHP 환자 93명
-2.5mg/kg 월 1회군 56명
-1.25mg/kg 월 1회군 37명</td><td>1.25mg/kg 또는 2.5mg/kg SC 월 1회</td><td>최대 29개월</td></tr>
</table>

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

총 5명은 마지막 관찰 시점에 기저 대비 75.6-97.1% 감소를 보임. 36개월차까지 치료를 완료한 환자 3명은 기저 대비 79-92.6% 감소를 보임.

2) 소변 PBG

총 5명은 마지막 관찰 시점에 기저 대비 70.6-99.7% 감소를 보임. 36개월차까지 치료를 완료한 환자 3명은 기저 대비 94.8-98.8% 감소를 보임.

Table 13: Urinary ALA Levels (mmol/mol Cr) in Individual Non-AIP Patients During Givosiran Treatment

		Urinary ALA (% Change from Baseline)		Urinary PBG (% Change from Baseline)	
Patient (Dose Group)	AHP Subtype	Baseline at Start of Givosiran Treatment	Last Visit	Baseline at Start of Givosiran Treatment	Last Visit
Placebo/Givosiran					
622-3001 (Pbo/Givo 2.5 mg/kg)	VP	3.63[a]	Month 36: 0.76 (-79.0%)	3.60[a]	Month 36: 0.04 (-98.8%)
405-3003[b] (Pbo/Givo 2.5 mg/kg)	Non-AIP[c]	16.12[a]	Month 7: 3.93 (-75.6%)	38.92[a]	Month 7: 11.45 (-70.6%)
241-3005 (Pbo/Givo 1.25 mg/kg)	Non-AIP[c]	14.27[b]	Month 36: 1.06 (-92.6%)	34.76[a]	Month 36: 1.67 (-95.2%)
Givosiran/Givosiran					
602-3002 (Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg)	HCP	3.31[d]	Month 36: 0.59 (-82.3%)	0.44[d]	Month 36: 0.02 (-94.8%)
101-3001 (Givo 2.5/Not in OLE)	VP	21.25[d]	Month 6: 0.62 (-97.1%)[e]	35.26[d]	Month 6: 0.10 (-99.7)

동아시아인 AHP 환자

1) 소변 ALA 및 PBG

Table 15: Study 003 동아시아 AHP 환자: 기보시란 투여 후 소변 ALA의 절대값과 베이스라인 대비 변화 중앙값(범위)

		Time after Start of Dosing				
		Baseline	3 Months	6 Months	12 Months	18 Months
소변 ALA	**Givo 2.5 mg/kg[a]**					
	N	5	5	5	2	2
	Absolute value, mmol/mol Cr	13.4 (8.81 – 23.3)	1.13 (0.40 – 9.56)	1.66 (0.53 – 8.58)	6.95 (3.33, 10.5)	3.67 (2.57, 4.79)
	% lowering from baseline[a]	--	94.9 (-1.46 – 97.0)[b]	81.1 (8.89 – 96.0)[b]	36.7 (-12.2, 85.7)[b]	69.0 (49.1, 88.9)[b]
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg					
	N	5	4	4	4	-
	Absolute value, mmol/mol Cr	17.3 (2.19 – 42.6)	0.506 (0.19 – 2.59)	0.679 (0.18 – 6.69)	0.716 (0.12 – 4.06)	-
	% lowering from baseline[b]	--	93.5 (68.7 – 98.1)	85. 2 (72.6 – 96.9)	90.2 (68.2 – 98.0)	-
	Pbo/Givo 1.25 mg/kg					
	N	2	2	2	2	-
	Absolute value, mmol/mol Cr	14.0 (13.6, 14.4)	2.29 (0.80, 3.79)	1.83 (1.12, 2.54)	1.57 (1.48, 1.67)	-
	% lowering from baseline	--	83.9 (73.8, 94.1)	87.1 (82.4, 91.8)	88.8 (88.4, 89.1)	-
소변 PBG	**Givo 2.5 mg/kg[a]**					
	N	5	5	5	2	2
	Absolute value, mmol/mol Cr	38.2 (33.5 – 50.8)	5.09 (0.69 – 37.2)	9.89 (0.80 – 29.5)	26.4 (14.6, 38.3)	15.3 (12.3, 18.2)
	% lowering	--	89.9 (-10.8 –	74.2 (11.9 –	28.5 (-14.1,	60.6 (45.5,

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

	from baseline[a]		98.1)[b]	97.8)[b]	71.3)[b]	75.7)[b]
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg					
	N	5	4	4	4	-
	Absolute value, mmol/mol Cr	57.6 (1.51 – 72.5)	0.478 (0.07 – 16.3)	0.901 (0.03 – 34.1)	1.07 (0.05 – 18.9)	-
	% lowering from baseline[b]	--	97.1 (77.4 – 99.0)	97.7 (52.9 – 98.7)	96.6 (73.8 – 99.1)	-
	Pbo/Givo 1.25 mg/kg					
	N	2	2	2	2	-
	Absolute value, mmol/mol Cr	35.3 (29.3, 41.3)	10.9 (2.73, 19.1)	8.56 (6.74, 10.3)	8.07 (7.68, 8.46)	-
	% lowering from baseline	--	64.0 (34.7, 93.3)	74.1 (64.5, 83.7)	76.2 (71.1, 81.4)	-

Note: For N=2, average (individual values) is shown for absolute value and % lowering.

[a] For the 2.5 mg/kg dose, data from combined givosiran 2.5 mg/kg/ givosiran 2.5 mg/kg (N=2) and givosiran 2.5 mg/kg/ givosiran 1.25 mg/kg (N=3) are shown for the double blind period (up to 6 months), and data from givosiran 2.5 mg/kg/givosiran 2.5 mg/kg (N=2) group are shown for 12 months and 18 months after givosiran dosing.

[b] One patient in the givosiran 2.5/givosiran 2.5 mg/kg group suffered from several break-through attacks during both DB and OLE periods. Several urine samples were collected in close proximity of such attacks and consequently resulted in high ALA and PBG levels at certain timepoints. Nevertheless, ALA and PBG reductions of up to 83.5% and 77.0%, respectively, have been observed in this patient.

<약동학>

동아시아 AHP 환자

Table14: 동아시아 환자: 1.25 및 2.5mg/kg QM 투여 후 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란의 평균(CV%) PK 매개변수

PK Parameter	1.25 mg/kg Givosiran		2.5 mg/kg Givosiran	
	Day 1[b] (N=5)	Month 6[a,b] (N=5)	Day 1[b] (N=10)	Month 6[a,b] (N=6)
Givosiran				
Cmax (ng/mL)	359 (29.2)	257 (65.4)	518 (49.8)	587 (71.1)
tmax (h)[c]	2.07 (0.333, 3.85)	2.08 (1.9, 2.13)	0.725 (0.2, 8)	2.09 (0.933, 2.25)
AUC0-24 (ng·h/mL)	3280 (24.3)[d]	NR	7080 (41.7)[e]	6990 (25.1)[f]
t1/2 (h)	9.08 (51.6)[d]	NR	6.03 (24.6)[e]	5.56 (68.6)[f]
CLR (L/h)	1.8 (43.0)[d]	NR	2.16 (63.2)[e]	2.01 (74.9)[f]
CL/F (L/h)	19.4 (34.9)	NR	20.7 (40.2)	19.8 (46.8)[f]
fe (%)	7.33 (74.2)	NR	8.84 (35.0)	8.59 (24.5)[f]
AS(N-1)3' Givosiran				
Cmax (ng/mL)	149 (46.4)	138 (81.3)	348 (118.0)	484 (111.0)
tmax (h)	2.12 (0.967, 4.17)	2.08 (1.9, 2.13)	6.86 (2.05, 8)	2.18 (2.07, 5.88)
AUC0-24 (ng·h/mL)	1860 (20.7)[f]	NR	6280 (83.9)[d]	NR
t1/2 (h)	12.3 (100.0)[f]	NR	6.21 (52.7)[g]	NR
CLR (L/h)	2.4 (14.7)[d]	NR	2.75 (95.1)[d]	NR

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

fe (%)	4.66 (65.2)	NR	6.07 (51.5)	8.3 (28.2)[f]
MRCmax	0.404 (26.0)	0.507 (12.5)	0.561 (50.9)	0.655 (46.6)
MRAUC	0.558 (3.3)[f]	NR	0.700 (56.2)[d]	NR

Abbreviations: AUC0-24=area under the curve from time of dosing to 24 hours postdose; Cmax = maximum plasma concentration; CLR=renal clearance; CV=coefficient of variance; fe=fraction of administered drug excreted into urine; MRCmax=metabolite-to-parent ratio for Cmax; MRAUC=metabolite-to-parent ratio for AUC0-24; NR=not reported; PK=pharmacokinetic; t1/2=half-life; tmax=time of Cmax

a Median and range (minimum, maximum) is presented for tmax

b n=4

c Intensive PK sampling was only conducted at the Day 1 and Month 6 visits. Therefore, PK parameters were not determined at Month 6 after dosing (Month 12 visit) in the 1.25 mg/kg dose group and some subject in the 2.5 mg/kg dose group. Hence, only Cmax and tmax are reported.

d n=8

e n=2

f n=3

<u>동아시아 외 AHP 환자</u>

-2.5mg/kg QM군에서 기보시란 평균 Cmax는 D1-M12까지 유사함. 기보시란 **평균 Cmax는 316-371ng/mL**, AS(N-1)3' 기보시란 평균 **Cmax는 188-217ng/mL**임.

-1.25mg/kg QM군에서 D1와 M6 시점 기보시란 평균 Cmax는 유사함. **기보시란 평균 Cmax는 178-180ng/mL, AS(N-1)3' 기보시란 평균 Cmax는 75.5-85.6ng/mL**으로, 2.5mg/kg QM군 대비 대략 50% 낮음.

Figure 25: Study 003 동아시아 외 환자: 2.5 mg/kg 월 1회 투여 후 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란 혈장 농도의 분포

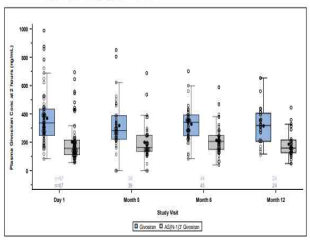
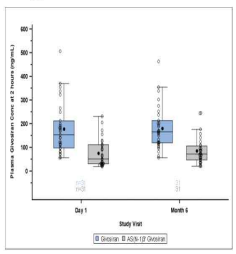


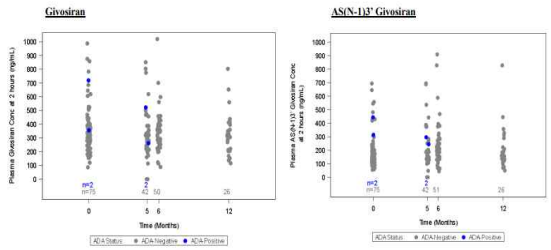
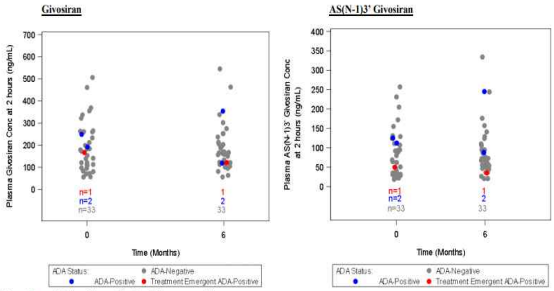
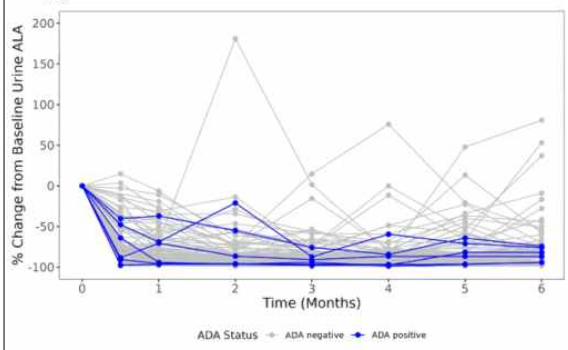
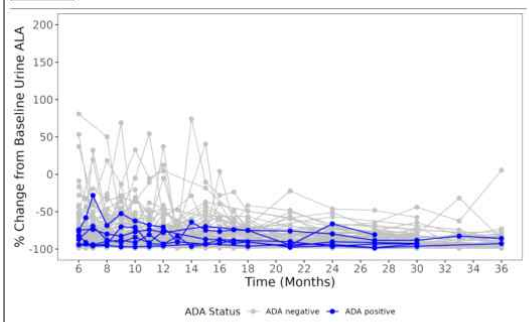
Figure 26: 1.25 mg/kg 월 1회 투여 후 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란 혈장 농도의 분포

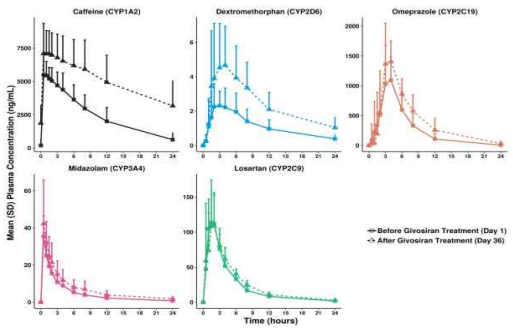


Note: 투약 2시간 후 농도임

<면역원성>

94명 중 3명이 OLE 기간에 치료 관련(치료 유도 혹은 치료 후 증가) ADA를 보고함. 모두 낮은 역가(1:50), 단일 시점 양성임.

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							그림 21 ADA의 PK에 대한 영향 **Figure 29: Study 003: 2.5 mg/kg QM 투여 후 ADA 상태별 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란 농도 비교**  Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; QM=once monthly. Note: Subjects 201-3004 and 341-3003 (blue circles) randomized to givosiran were ADA-positive at baseline and ADA-negative at subsequent study visits. Source: Study 003 CSR 2, Figure 14.2.5.4.1 and Figure 14.2.5.4.2. **Figure 30: Study 003: 1.25 mg/kg QM 투여 후 ADA 상태별 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란 농도 비교**  Abbreviations: ADA=antidrug antibodies; QM=once monthly. Source: Study 003 CSR 2, Figure 14.2.5.4.3 and Figure 14.2.5.4.4. 그림 22 ADA 양성환자와 음성 환자 간 PD 반응 비교(DB 기간) **DB 기간**  그림 23 ADA 양성환자와 음성 환자 간 PD 반응 비교(OLE 기간) **OLE 기간**  약어: ADA=anti-drug antibodies(항약물 항체); ALA=aminolevulinic acid(아미노레불린산); DB=double blind(이중 눈가림); OLE=open-label extension(라벨 공개 연장). 출처: Study 003 DB 잠금일: 2021 년 7 월 29 일.
[ALN-AS1-004(Study 004)] : CHE 시험대상자에서 미다졸람(midazolam), 카페인(caffeine), 로사르탄(losartan), 오메프라졸(omeprazole) 및 덱스트로메토르판(dextromethorphan)의 약동학에 기보시란이 미치는 영향을 조사하는							

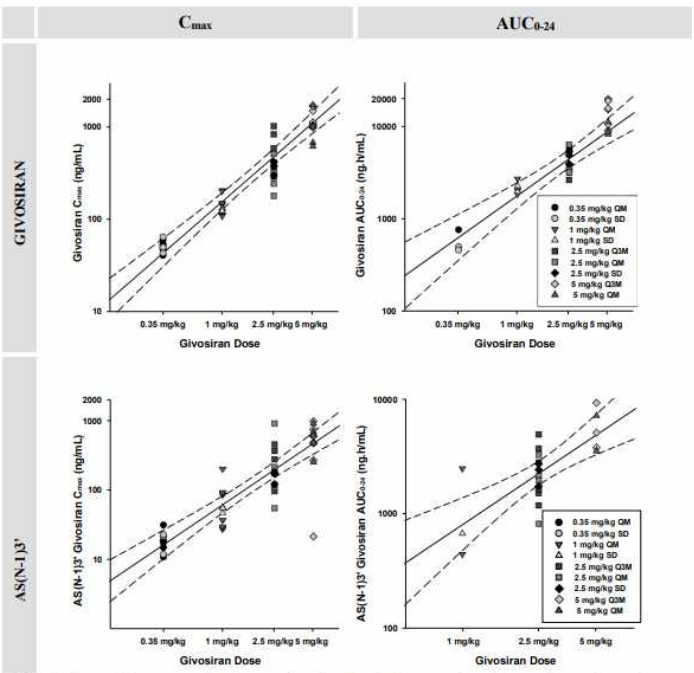
단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
약물간 상호작용 시험							
1상 18.04.26 - 19.01.10	-기보시란과 미다졸람(CYP3A4), 카페인(CYP1A2), 로사르탄(CYP2C9), 오메프라졸(CYP2C19), 덱스트로메토르판(CYP2D6)의 약물상호작용 평가 -CYP450 지표 칵테일 약물들의 대사체의 PK 특성 규명 -ADA 평가	단일기관, 공개연구	CHE 대상자 10명	기보시란 : 2.5mg/kg SC 단회투여 (D8) Inje 칵테일: 미다졸람 5mg, 카페인 200mg, 로사르탄 50mg, 오메프라졸 40mg, 덱스트로메토르판 (D1, D36)	단회	**(약동학)** CYO450 지표 칵테일 약물들의 PK 기보시란 및 대사체의 PK, ALAS1 mRNA, QT/QTc 간격, **(면역원성)** ADA	**<약동학>** -기보시란은 CYP1A2 및 CYP2D6의 활성을 중간 정도(Moderate)* 감소시켰고, CYP3A4 및 CYP2C19의 활성을 약하게(weak)* 감소시켰으며, CYP2C9의 활성에 어떠한 영향도 미치지 않았다는 것을 시사함. * Strong, moderate, and weak inhibitors are drugs that increase the AUC of sensitive index substrates of a given metabolic pathway ≥5-fold, ≥2-fold to <5-fold, and ≥1.25-fold to <2-fold, respectively(FDA). **Figure 34: Study 004: 기보시란 치료 전(1일째) 및 후(36일째) CYP 기질의 평균(+SD) 혈장 농도**  **Table 19: Study 004: 기보시란 치료 전(1일째) 및 후(36일째) CYP 기질에 대한 평균(%CV) PK 매개변수 및 GLSM 비율(90% CI)** Substrate, Dose (Enzyme) / N / Day / Mean (%CV): C_{max} (ng/mL), $AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL), $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL), $t_{1/2}$ (h) / GLSM Ratio (90% CI): C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ Caffeine, 200 mg (CYP1A2): 10 / 1 / 5980 (20.3) / 58700 (35.6) / 66100 (43.6)[a] / 6.28 (40.7) / 1.28 (1.09 – 1.51) / 3.07 (2.13 – 4.42) 9 / 36 / 7730 (25.2) / 120000 (38.0) / 218000 (61.0)[a] / 17.3 (47.4) Dextromethorphan, 30 mg (CYP2D6): 10 / 1 / 2.88 (55.9) / 26.7 (50.6) / 31.5 (53.8)[a] / 8.44 (18.0) / 2.00 (1.59 – 2.51) / 2.37 (1.96 -2.85) 9 / 36 / 5.38 (51.0) / 57.1 (48.8) / 71.1 (53.4) / 8.72 (18.0) Omeprazole, 40 mg (CYP2C19): 10 / 1 / 1420 (21.8) / 6380 (36.7) / 6410 (36.6) / 2.19 (22.8) / 1.13 (0.969 – 1.31) / 1.59 (1.39 – 1.81) 9 / 36 / 1590 (24.5) / 9650 (40.9) / 9870 (42.9) / 3.24 (33.3) Midazolam, 5 mg (CYP3A4): 10 / 1 / 35.6 (30.8) / 120 (27.2) / 128 (28.0) / 6.24 (29.6) / 1.20 (1.01 – 1.42) / 1.45 (1.20 – 1.75) 9 / 36 / 44.3 (48.1) / 177 (51.4) / 200 (56.9)[a] / 7.58 (31.8) Losartan, 50 mg (CYP2C9): 10 / 1 / 135 (32.3) / 562 (24.3) / 574 (24.3) / 4.67 (17.4) / 0.970 (0.765 – 1.23) / 1.10 (0.977 – 1.24) 9 / 36 / 138 (49.1) / 626 (32.7) / 644 (32.7) / 4.50 (18.5) Abbreviations: $AUC_{0\text{-}last}$=area under the plasma concentration time curve from time of dosing to infinite time; $AUC_{0\text{-}last}$=area under the plasma concentration time curve from time of dosing to the last measurable time point; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; CYP=cytochrome P450; GLSMR=geometric least square mean ratio; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life. Note: GLSM ratio was calculated as ratio of PK parameters on Day 36 (after givosiran treatment) relative to Day 1 (before givosiran treatment). [a] Because of limitations of the PK sampling schedule, AUC_{inf} was not excluded if percentage of the area that is extrapolated from the last time point to infinity exceeded 20% **<약력학>** -기보시란 투여 36일차 소변 *ALAS1* mRNA, ALA, PBG의 기저 대비 감소는 각 65.2%, 87.1%, 94.7%임. 이는 Study001에서 관찰된 바와 일치하고, 최대 표적 억제가 달성된 적절한 DDI 평가 시점임을 의미함. **Table 18: Study 004: 2.5 mg/kg 기보시란 단회투여 후 소변 PD 생체표지자 수치의 절대값 및 베이스라인 대비 변화 중앙값(범위)** Study Visit / *ALAS1* mRNA[a] / ALA (mmol/mol Cr) / PBG (mmol/mol Cr) Baseline[b], n[c]: 10 / 10 / 10 Actual value, mmol/mol Cr: 2.45 (0.96 – 2.69) / 6.64 (3.27 – 17.6) / 13.2 (6.79 – 33.8) Day 36, n[c]: 9 / 9 / 9 Actual value, mmol/mol Cr: 0.73 (0.34 – 1.14) / 0.610 (0.41 – 1.24) / 0.530 (0.23 – 2.60) Percent lowering from baseline: 65.2 (53.5 – 71.7) / 87.1 (82.1 – 96.1) / 94.7 (82.6 – 98.8) Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; ALAS=5'-aminolevulinate synthase 1; Cr=creatinine; mRNA=messenger ribonucleic acid; PBG=porphobilinogen; PD=pharmacodynamic. [a] Ratio relative to healthy adults is presented. [b] Baseline for *ALAS1* mRNA=last measurement prior to givosiran administration on Day 8. Baseline for ALA & PBG=last measurement prior to administration of probe cocktail on Day 1 [c] One subject discontinued treatment after Day 8 and did not contribute to Day 36 measurement. This subject was not included in calculation of summary statistics

단계	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							<면역원성> -치료 관련(치료 유도 혹은 치료 후 증가) ADA 없음.

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

- (전체 PK 특성) 기보시란은 SC 주사 부위로부터 빠르게 흡수됨(Tmax 1-4hr). 혈장 농도는 단일 지수 감소를 보였으며 제거 반감기가 4-10시간으로 짧음. 기보시란의 활성 대사산물인 AS(N-1)3' 기보시란은 혈장에서 주요 순환 대사산물이었으며, 기보시란 대비 약 45% 노출을 보임. 이 대사산물의 PK 특성은 기보시란과 유사함. 2.5 mg/kg 월 1회 또는 3개월 1회 반복 투여 후 혈장에서 기보시란 또는 AS(N-1)3' 기보시란 축적이 없었음. SC 투여 후 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란 SC 투여 농도-시간 곡선하 면적(AUC) 및 Cmax는 낮은~중간 정도의 변동성을 보임. 동아시아 환자에서 기보시란 PK는 전체 모집단과 유사함.
  - 동아시아 환자에서 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란의 혈장 노출은 용량 비례적이었다. 평균 반감기의 범위는 기보시란의 경우 5~9시간이었고, AS(N-1)3' 기보시란의 경우 6~12시간임. AS(N-1)3' 기보시란의 대사산물 대 모약물 AUC 비의 범위는 0.558~0.700임. 월 1회 반복투여 후 기보시란 또는 AS(N-1)3' 기보시란의 축적이 없었음.
- (용량 비례성) 기보시란과 AS(N-1)3' 기보시란의 평균 AUC 및 Cmax는 단회 또는 다회투여 후 0.35 mg/kg ~ 2.5 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 거의 용량 비례적으로 증가함. 2.5 mg/kg을 초과한 용량에서 기보시란은 용량 비례적 수준을 약간 초과해 증가함. 기보시란 또는 AS(N-1)3' 기보시란으로 소변에서 배설된 투여량의 분율은 용량에 걸쳐 일관됨.

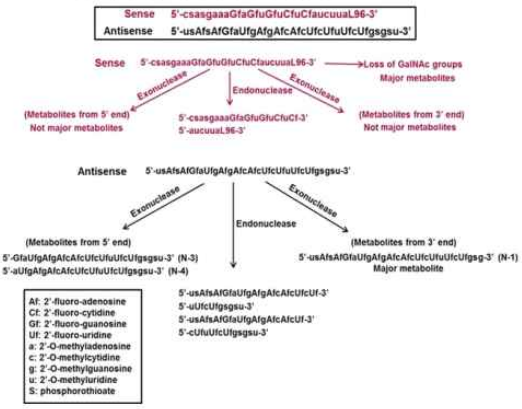
Figure 12: Study 001A/B/C: 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란의 PK 매개변수와 기보시란 용량 간 관계



Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max}=maximum observed plasma concentration; PK=pharmacokinetic; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; SD=single dose.
Note: Solid line=power model curve; dotted line=95% confidence interval.
Source: Study 001 CSR Figure 17, Figure 18.

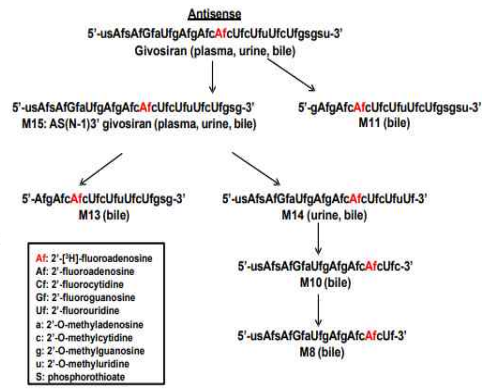
- (ADME) 방사성표지 ADME 시험은 간에서 방사성 표지 기보시란과 대사산물의 장기간 체류로 인한 잠재적 위해성 때문에 수행되지 않음. 인간에서 기보시란 및 활성 대사산물 농도는 투여 24시간 후에 혈장에서 검출할 수 없지만 기보시란의 PD 효과는 CHE 시험대상자에서 단회투여 후 10개월까지 지속되었는데, 이는 약물이 간에 오랜 기간 존재한다는 것을 시사함. 비임상 자료의 상대 성장 척도와 인간에 대한 PK/PD 모델링에 기초해 간에서 예측된 기보시란의 말기 반감기는 약 122일임. 인간에서 기보시란 ADME 특성은 Study001 – 004의 PK 자료에 근거하며, 랫드에 대한 방사성 표지 ADME 시험, 랫드 및 원숭이에 대한 비임상 PK시험 자료로 보충됨.
  - (흡수) SC 투여 후 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란의 Tmax 중간값 범위는 각 0.5-5시간, 1-8시간이고, 혈장 노출은 낮은~중간 정도 변동성을 보임. 랫드에서 주사 부위로부터 전신 순환계로의 84% 방사능 흡수에 근거해(보고서 AS1-DSM17-018) SC 투여 후 높은 생체이용률이 예상됨. 동아시아 환자에서 기보시란 흡수는 동아시아 외 환자와 유사함.
  - (분포) 인간에서 2.5 mg/kg 용량 투여 시 관찰된 Cmax(0.321μg/mL)와 가까운 농도 조건의 in vitro 시험에서 기보시란의 90% 이상은 인간 혈장 단백질에 결합함. 시험관 내 기보시란의 단백질 결합은 기보시란 농도 의존적으로 감소함(1μg/mL에서 91.8%, 50μg/mL에서 21.1%; 보고서 AS1-DSM18-008). 동아시아인과 비 동아시아인 환자에서 약물 분포는 유사할 것으로 예상됨. 집단 PK 모델에서 동아시아인과 동아시아 외 환자의 Vd/F는 동일하게 추정됨. 간에서 기보시란 투여량의 겉보기 분율(F_L)은 동아시아 환자에서 74.7%, 동아시아 외 환자에서 80.7%로 추정됨. 인간에서 기보시란의 분포는 비임상 종에서의 다음 관찰 결과와 유사할 것으로 예상됨: 1) 기보시란 SC 투여 후 랫드와 원숭이에서 간에 우선 분포하였으며, 간에서 24시간 내 최고 수치 달성함(간:혈장 AUC 비: 4500(랫드), 2500(원숭이)) 2) 림프절과 신장이 그 뒤를 이음. 10 ~ 100 mg/kg 용량 범위를 원숭이에게 투여 시, 신장에서 기보시란 농도는 낮았으며 수치가 간보다 34 ~ 1062배 더 낮음. 3) 뇌에 분포하지 않음. 부신, 심장, 폐, 비장, 흉선, 췌장 및 고환에서 기보시란 농도는 간보다 100 ~ 800배 낮음. 4) 단회 투여 후 수컷 랫드의 정액에서 미량의 기보시란이 검출됨. 랫드의 태반에 무시할 수 있는 수준으로 분포되었으며, 랫트 또는 토끼에서 태자에 전달되지 않음. 기보시란은 3~10 mg/kg 용량 범위 투여 시 모유에서 검출할 수 없었으며, 30 mg/kg 용량 투여 시 4마리 랫트 중 1마리의 모유에서만 측정 가능함.
  - (대사) 대사 정보는 인간 혈청 및 간 S9 분획을 사용한 시험관내 시험, 인간 임상 검체의 대사산물 프로파일링, 그리고 랫트 방사성표지 ADME 시험에서 얻어짐. 기보시란은 핵산 분해 효소에 의해 다양한 길이의 뉴클레오티드와 폴리뉴클레오티드로 대사됨. 기보시란은 시토크롬 P450 (CYP) 효소에 의해 대사되지 않음. 인간 혈청 및 간 S9 분획에서 기보시란 안티센스 가닥의 대사 속도는 센스 가닥보다 더 빠름(in vitro 시험). 시험관 내에서 기보시란 센스 가닥은 인간 간 S9 분획에서 최소 수준으로 대사되었으며, 일차 잠정적 대사산물은 3'-말단에서 GalNAc 부분이 손실되어 생성됨. 기보시란 안티센스 가닥의 3' 말단에서 1개의 뉴클레오티드 손실로 생성되고, 기보시란과 약리학적 활성이 동일한 AS(N-1)3' 기보시란이 인간의 혈장 및 소변에서 검출되는 유일한 대사산물임. 집단 PK 분석에 기초해 (AS(N-1)3' 기보시란으로의) 대사 청소율은 기보시란의 총 청소율의 36%를 차지할 것으로 예상됨(동아시아인 33% 추정).

Figure 36: 인간에서 기보시란의 제안된 대사 경로



Note: L96=triantennary GalNAc (*N*-acetylgalactosamine) with linker.

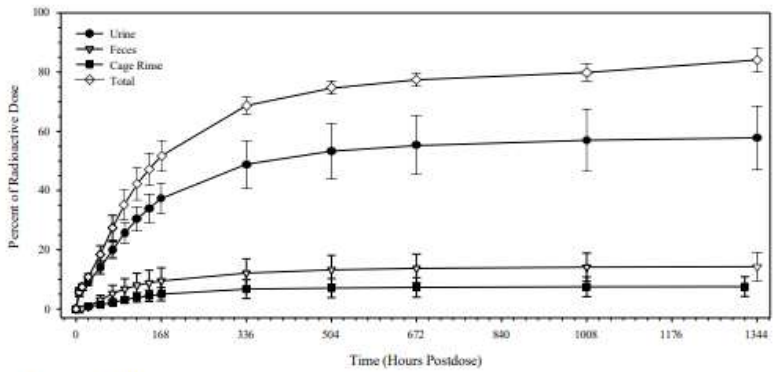
Figure 9: 랫트에서 [^{3}H]-기보시란의 제안된 생체내변환 경로



Abbreviations: [^{3}H]=tritiated.

- (배설) 기보시란의 겉보기 혈장 청소율(CL/F) 및 $t_{1/2,\beta}$의 집단 추정값은 각각 36.6 L/h, 5.37시간임. 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란은 주로 간 흡수 및 대사에 의해 신체에서 제거됨. 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란의 신장 청소율(CL_R)은 각 1.22~9.19 L/h, 1.4~12.34 L/h임. 집단 PK 모델에서는 기보시란에 대한 CL_R이 총 청소율의 12%라고 추정함. 인간에서 단회 및 다회투여 후 24시간에 걸쳐 변형되지 않은 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란 형태로 투여량의 5-14% 및 4-13%가 각각 소변에서 회수됨. CL_R 값은 사구체 여과율(GFR)에 접근하는데, 이는 인간에서 신장 제거가 기보시란 및 AS(N1)3' 기보시란에 대한 효율적인 제거 경로라는 것을 시사함. 랫드에 대한 방사성표지 시험에서 56일 동안 방사성 투여량의 약 57.8%, 14.3%가 각각 소변, 대변으로 배설됨. 투여량의 3.38% 및 0.971%만 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란 형태로 소변에서 회수됨(대변에서는 없음). 즉 배설된 방사능의 대다수는 기보시란의 작은 극성 불활성 절단 산물에 해당함. 간 담즙 배설 또한 유의한 제거 경로였는데, 이는 담관 캐뉼라 삽입 랫트에서 투여량의 27.4%가 회수된 것으로 입증됨(약 6%는 기보시란, 5%는 AS(N-1)3' 기보시란). 담즙으로의 배설에도 불과하고 대변에서 낮은 방사능 회수율은, siRNA의 절단 산물이 위장관을 통해 재흡수되어 결국 소변에서 배설된다는 것을 시사함. 동아시아 환자에서 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란의 CL_R은 2~3L/h 값으로 eGFR에 가까움. 단회 및 다회투여 후 24시간 동안 변형되지 않은 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란은 각각 투여량의 7% ~ 9% 및 5% ~ 8%가 회수됨.

Figure 10: 랫트에게 [^{3}H]-기보시란 단회 피하 투여 후 지정된 간격에서 소변, 대변 및 우리 행굼물 내 방사능 용량의 평균 누적 %



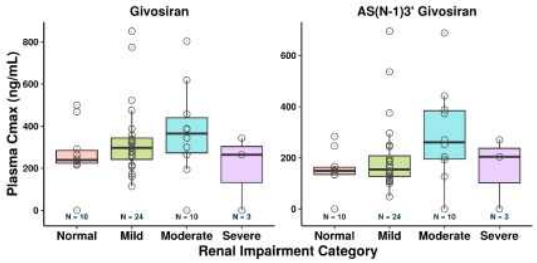
Abbreviations: [^{3}H]=tritiated.
Source: AS1-DSM17-018.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 성별, 인종, 연령, 경증 간장애(NCI ODWG 기준)에 따른 기보시란의 약동학 또는 약력학에 임상적으로 유의한 차이는 없음.

- 신기능 장애
  - 신기능 분류: 정상(eGFR≥90mL/min/1.73 m2), 경증 장애(eGFR≥60~<90mL/min/1.73 m2), 중등도 장애(eGFR≥30~<60mL/min/1.73 m2), 중증 장애(eGFR≥15~<30mL/min/1.73m2)
  - (PK) Study003에서 신 기능 장애의 중증도가 높아짐에 따라 Cmax가 높아지는 경향이 있음. Study002에서 항정상태 혈장 기보시란 Cmax는 신장 기능이 정상인 환자와 경증 ~ 중등도 신 기능 장애 환자에서 유사함.

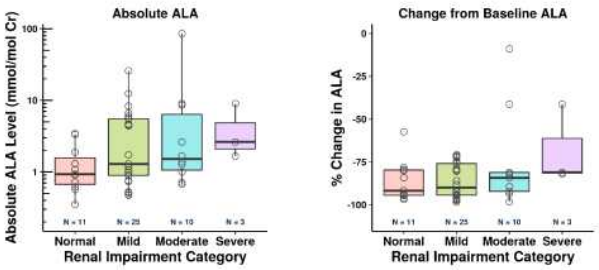
Figure 78: Studies 003: 신 기능 장애별 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란 C_{max} 비교



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; C_{max}=maximum observed plasma concentration;
Note: Concentration measured at 2 hours postdose was considered as C_{max}. Renal impairment categories defined per the FDA guidance for renal impairment studies based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) method: normal adults: eGFR ≥90 mL/min; mild renal impairment: eGFR ≥60 and <90 mL/min; moderate renal impairment: eGFR ≥30 and <60 mL/min; severe renal impairment: eGFR ≥15 and <30 mL/min.
In Study 003, 3 patients with moderate renal impairment at baseline were categorized as having severe renal impairment at Month 6 and are also shown under the severe renal impairment category.

- (PD) 절대 ALA 수치의 경향과 대조적으로 6개월째에 소변 ALA의 베이스라인 대비 % 변화는 신장 기능이 정상인 환자와 경증 또는 중등도 신 기능 장애 환자 간에 유사함. 신 기능 장애 환자에서 절대 ALA 수치가 더 높은 경향이 있었지만, 이는 신장 기능이 정상인 환자에 비해 더 높은 베이스라인 ALA 수치에 기인한 것일 수 있음. Study 003의 DB 기간 동안 AAR로 측정된 임상적 유효성은 정상 신장 기능, 경증 신기능 장애, 중등도 신기능 장애 환자에서 유사하였으며 AAR 중앙값(Q1-Q3)은 각각 0.0(0.0 - 9.02), 2.12(0.0 - 6.23) 및 0.0(0.0 -2.17)임(GBL v2 2.7.2, Table 1.8b 참조).

Figure 79: Studies 003: AHP 환자에서 6개월째 소변 ALA 수치의 절대값과 베이스라인 대비 % 변화에 대한 신 기능 장애별 비교



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine.
Note: Renal impairment categories defined per the FDA guidance for renal impairment studies based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) method: normal adults: eGFR ≥90 mL/min; mild renal impairment: eGFR ≥60 and <90 mL/min; moderate renal impairment: eGFR ≥30 and <60 mL/min; severe renal impairment: eGFR ≥15 and <30 mL/min.
In Study 003, 3 patients with moderate renal impairment at baseline were categorized as having severe renal impairment at Month 6 and are also shown under the severe renal impairment category.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI)
  - 헴은 간에서 CYP 효소의 보결 부분 역할을 함. 기보시란은 간에서 헴 생합성 경로의 첫번째 속도 제한 효소인 ALAS1을 억제해 작용하므로, 잠재적으로 간 헴 함량을 낮춰 CYP 효소의 활성을 감소시킬 수 있음. 임상적으로 사용되는 약물의 약 80%를 함께 대사되는 5가지 주요 CYP 효소(CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4)

의 상호작용을 평가하기 위한 칵테일 접근법이 사용됨(Study004). 기보시란 투여 시 CYP1A2 및 CYP2D6의 대사 활성이 중간 정도 감소하였고, CYP3A4 및 CYP2C19의 활성이 약간 감소하였고, CYP2C9의 활성에는 어떠한 영향도 미치지 않았다는 것을 시사함.

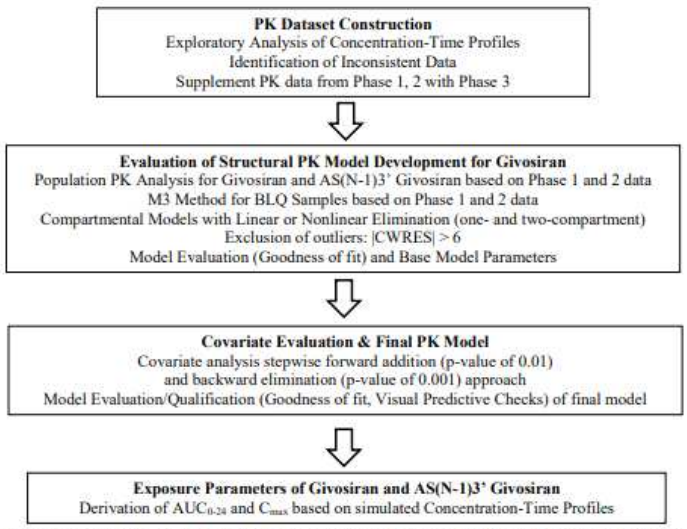
- 기보시란은 CYP 효소에 의해 대사되지 않으며 임상적으로 관련이 있는 농도에서 약물 수송체(P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1/3, OCT1/2, MATE1/2-K)에 대한 기질이 아님. 이는 두 분자의 유사한 물리화학적 특성에 기초해 AS(N-1)3' 기보시란에도 적용 가능함. 따라서 CYP 효소 또는 수송체를 억제하거나 유도하는 약물은 인간에서 기보시란 또는AS(N-1)3' 기보시란의 배치에 영향을 미치지 않을 것임.
- 헤민은 급성 발작 치료를 위해 투여되는 병용약물로 Studies 001C, 002 및 003에 허용됨. 헤민은 핵산 분해효소에 영향을 주지 않으므로 기보시란 pk에 영향이 없을 것으로 예상됨. 헤민은 *ALAS1* mRNA 발현의 피드백 억제를 통해 ALA 및 PBG의 생성을 일시적으로 감소시킴. 헤민의 반감기가 약 11시간이어서 작용 기간이 짧고, ALA 및 PBG 감소 효과는 4~5일 이상 지속되지 않음. 교란 PD 효과를 고려해 Study 003에서는 소변 ALA 및 PBG 검체를 헤민 투여 후 4일 내 채취하지 않았으므로 기보시란 PD에 대한 헤민의 영향은 평가할 수 없음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.4.1 Population Pharmacokinetic Analysis of Givosiran (ALN-AS1) in Patients with Acute Hepatic Porphyria(ALNY-PMX-GIVOSIRAN-1141)

- 목적: 시험 대상자 내 및 대상자간 변동성을 정량화하고, 대상자간 변동성을 설명하는 공변량을 확인하기 위한 기보시란 및 AS(N-1)3' 기보시란(대사체)의 혈장 농도에 관한 집단 PK 모델 개발
- 대상자수: 총 125명(CHE 14명, AHP 111명)
- 방법:

Figure 2 PK Model Development Tree



Abbreviations: AUC_{0-24}=area under the concentration-time curve from time of dosing up to 24 hours post dose; BLQ=blow the limit of quantitation; C_{max}=maximum concentration; CWRES=conditional weighted residual; PK=pharmacokinetic.

Table 8 Population PK Model of Givosiran and AS(N-1)3' Givosiran: List Covariates Formally Tested

Covariates	PK Parameters
Age	CL_{23}, CL_H
Body Weight (additional effect)	CL_{23}, CL_H, K_a, Q, V_2, V_3 and V_4
Sex	CL_{23}, CL_H
Patient Type (AHP vs CHE)	CL_{23}, CL_H
Race (East Asian vs non-East Asian)	CL_{23}, CL_H
Hepatic impairment category (mild versus normal) (based on NCI-ODWG classification)	CL_{23}, CL_H

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; CHE=chronic high excreters; CL_{23}= parent to metabolite conversion clearance; CL_H =hepatic clearance; K_a=first order absorption rate constant; NCI-ODWG=National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PK=pharmacokinetic; Q=inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; V_2= volume of distribution for parent in central compartment, V_3= volume of distribution for metabolite in central compartment, V_4= volume of distribution of peripheral compartment

- 시뮬레이션

- Median, 5th and 95th percentiles of simulated $AUC_{0\text{-}24}$ and C_{max} of givosiran and AS(N-1)3' givosiran after first dose in AHP patients.
- Plasma givosiran and AS(N-1)3' givosiran C_{max} and $AUC_{0\text{-}24}$ in adolescents were determined and compared to predicted plasma exposures after 2.5 mg/kg in adult patients to support givosiran dosing in adolescents.
- Plasma givosiran and AS(N-1)3' givosiran C_{max} and $AUC_{0\text{-}24}$ in AHP patients of low (40 kg) and high (130 kg) body weight were determined and compared to predicted plasma exposures after 2.5 mg/kg in typical adult patients (66.2 kg).
- Plasma givosiran and AS(N-1)3' givosiran C_{max} and $AUC_{0\text{-}24}$ in mild, moderate and revere renal impaired AHP patients were compared to predicted plasma exposures after 2.5 mg/kg in adult patients with normal renal function.
- Plasma givosiran and AS(N-1)3' givosiran C_{max} and $AUC_{0\text{-}24}$ in East Asian AHP patients were determined and compared to predicted plasma exposures after 2.5 mg/kg in adult patients from non-East Asian origins.

- 결과:

- (인구통계학적 정보)

Baseline Characteristics	Count (%)			
	ALN-AS1-001 (N=27)	ALN-AS1-002 (N=16)	ALN-AS1-003 (N=94)	Overall[a] (N=125)
Sex				
Male	3 (11.1%)	2 (12.5%)	10 (10.6%)	15 (12.0%)
Female	24 (88.9%)	14 (87.5%)	84 (89.4%)	110 (88.0%)
Race				
White	23 (85.2%)	13 (81.2%)	73 (77.7%)	100 (80.0%)
Black or African American	2 (7.4%)	2 (12.5%)	1 (1.1%)	3 (2.4%)
Asian	2 (7.4%)	1 (6.2%)	15 (16.0%)	17 (13.6%)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Other	0 (0%)	0 (0%)	4 (4.3%)	4 (3.2%)
Race Group				
Non-East Asian	27 (100%)	16 (100%)	82 (87.2%)	113 (90.4%)
East Asian	0 (0%)	0 (0%)	12 (12.8%)	12 (9.6%)
Renal Function				
Normal	8 (29.6%)	4 (25.0%)	21 (22.3%)	30 (24.0%)
Mild RI	12 (44.4%)	7 (43.8%)	46 (48.9%)	59 (47.2%)
Moderate RI	7 (25.9%)	5 (31.2%)	26 (27.7%)	35 (28.0%)
Severe RI	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Hepatic Function				
Normal	24 (88.9%)	15 (93.8%)	84 (89.4%)	112 (89.6%)
Mild HI	3 (11.1%)	1 (6.2%)	8 (8.5%)	11 (8.8%)
Moderate HI	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Severe HI	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Patient Type				
AHP	13 (48.1%)	16 (100%)	94 (100%)	111 (88.8%)
CHE	14 (51.9%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (11.2%)
Antidrug antibodies				
Absence (Negative)	20 (74.1%)	15 (93.8%)	91 (96.8%)	115 (92.0%)
Presence (Positive)[b]	2 (7.4%)	1 (6.2%)	3 (3.2%)	5 (4.0%)

Not available	5 (18.5%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4.0%)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AST=aspartate aminotransferase; BIL=total bilirubin; CHE=chronic high excreters; eGFR=estimated glomerular filtration rate; HI=hepatic impairment; RI=renal impairment; ULN=upper limit of normal.
Note: Patient with Race, Multiple was included in the other category. Renal impairment status based on FDA guidance (Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function, US FDA Center for Drug Evaluation and Research [CDER] and Center for Biologics Evaluation and Research [Ehret 2016] Feb 2010), normal: eGFR≥90 mL/min/1.73 m2; mild: eGFR≥60 and <90 mL/min/1.73 m2; moderate: eGFR≥30 and <60 mL/min/1.73 m2; sever: eGFR≥15 and <30 mL/min/1.73 m2 Hepatic Function categorized using NCI-ODWG (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) liver dysfunction criteria [Mansfield 2016] Normal: BIL ≤ ULN and AST ≤ ULN; Mild: (BIL ≤ ULN and AST > ULN) or (ULN < BIL ≤ 1.5 x ULN)
[a] Subjects appearing in more than one study were only counted once in the overall column, keeping their first available value. Overall N of 125 includes 27 givosiran-treated patients from Study 001, 4 placebo-treated patients from Study 001 who received givosiran in Study 002, and 94 givosiran treated patients from Study 003.
[b] Subjects with at least one positive ADA measurement in the study. Source:Population PK Report, Table 5, 6.

Baseline Characteristics	ALN-AS1-001 (n=27)	ALN-AS1-002 (n=16)	ALN-AS1-003 (n=94)	Overall[a] (n=125)
Age (years)				
Mean (SD)	39.3 (11.2)	37.4 (12.0)	38.8 (11.4)	39.0 (11.3)
Median [min, max]	38.0 [21.0, 59.0]	39.5 [21.0, 60.0]	37.5 [19.0, 65.0]	38.0 [19.0, 65.0]
Weight (kg)				
Mean (SD)	73.3 (15.8)	75.8 (18.5)	66.8 (16.2)	69.0 (16.8)
Median [min, max]	70.9 [44.5, 118]	70.4 [44.5, 118]	65.0 [39.5, 131.3]	66.2 [39.5, 131.3]
eGFR[b] (mL/min/1.73 m^2)				
Mean (SD)	77.7 (25.5)	75.1 (27.5)	72.9 (26.4)	74.0 (26.4)
Median [min, max]	71.2 [38.5, 141]	74.4 [38.5, 126]	67.0 [26.0, 151]	69.3 [26.0, 151]

Abbreviations: eGFR=estimated glomerular filtration rate; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation.
[a] Subjects appearing in more than one study were only counted once in the overall column, keeping their first available value
[b] eGFR values were capped to 120 mL/min/1.73 m^2 for the covariate analysis. A total of 9 subjects had eGFR values > 120 mL/min/1.73 m^2

Source: Population PK Report, Table 4.

- (모델 개발 고려사항)

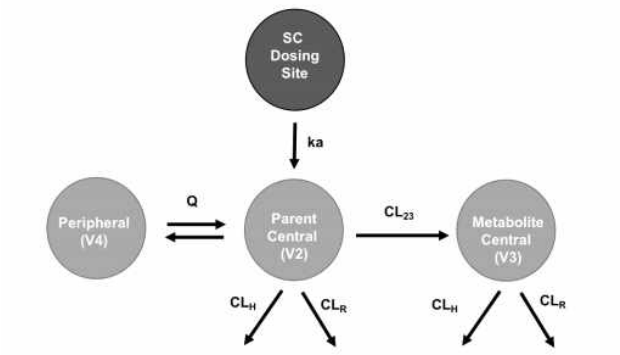
  1) 기보시란 노출은 2.5 mg/kg과 5.0 mg/kg 용량 사이에서 용량 비례적 수준을 초과해 증가함. 이는 ASGPR 포화와 관련이 있음 → 간으로의 포화성 흡수는 기보시란 및 대사체의 간 청소율로 PK 모델에 통합함.

  2) 기보시란의 혈장 농도 프로파일은 흡수속도가 제거속도보다 훨씬 느린 플립-플롭 동태를 보임.

  3) 기보시란은 극성이 높은 siRNA 분자로, CL_R은 eGFR과 거의 동일함(기보시란 및 대사체의 신장 청소율 각 1.22~ 9.19L/h 및 1.4~12.34 L/h) → 기보시란 및 대사체의 신장 배설은 개인의 베이스라인 eGFR에 고정되어 구조 모델에 통합됨.

- (기본 PK 모델) SC 투여 후 속도 상수 Ka를 갖는 1차 과정을 사용해 전신 순환계로 흡수되는 2-구획 분포모델을 따름. 기보시란과 대사체의 CL_H(ASGPR을 통한 흡수)은 동일할 것으로 예상됨. CL_R은 개별 환자의 eGFR로 고정됨. 체중이 PK 파라미터(Q, CL_{23}, CL_H, V_2, V_3, V_4)에 미치는 영향은 상대성장지수(CL 0.75, V 1)를 기반으로 반영됨.

Figure 39: 집단 PK 모델 개략도



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

- (최종 PK 모델) 통계적으로 유의한 공변량은 체중(K_a, CL_{23}: 상대 성장 지수로 반영된 것 외에 추가적인 영향), 인종(CL_{23}, CL_H)임. 기저 연령, 환자집단(CHE vs AHP), 성별, 간기능(정상 vs 경증 손상)은 통계적으로

유의하지 않은 공변량임. 두 공변량과 기본모델에 포함된 eGFR의 기보시란 및 대사체의 PK에 대한 영향은 시뮬레이션을 통해 평가됨. 기보시란의 AUC0-24에 체중과 인종(아시아인 vs 비아시아인)이 유의한 영향을 미침. AS(N-1)3' 기보시란의 AUC0-24에 eGFR는 유의한 영향을 미침. AS(N-1)3' 기보시란의 Cmax에 eGFR과 체중이 유의한 영향을 미침. 최종 모델은 관찰된 데이터를 설명하는데 적합함.

Table 9 Summary of Covariate Analysis

Model/Covariates	Description	OFV	ΔOFV
Base Model	Two compartment for givosiran and one compartment model for AS(N-1)3' givosiran; first-order absorption; first-order conversion from parent to metabolite; elimination described by sum of CL_H and CL_R; CL_R proportional individual's baseline eGFR; over-proportional exposure described by dose effect on CL_H	**-650.50077**	
Forward Inclusion [p-value of 0.01 (ΔOFV=6.63)]			
Step 1	+ Body weight on K_a	-678.64365	-28.14289
Step 2	+ Age on CL_{23}	-687.82725	-9.18359
Step 3	+ East Asian on CL_{23}	-699.24168	-11.41443
Step 4	+ Body weight on CL_{23}	-714.51688	-15.27521
Step 5	+ East Asian on CL_H	-725.72876	-11.21188
Backward Elimination [p-value of 0.001 (ΔOFV=10.82)]			
Step 1	- Body weight on K_a	-699.03311	26.69566 (S)
	- Age on CL_{23} (not retained in the final model)	-719.16863	6.56013 (NS)
	- East Asian on CL_{23}	-695.70106	30.02771 (S)
	- Body weight on CL_{23}	-709.01607	16.71270 (S)
	- East Asian on CL_H	-714.51689	11.21188 (S)

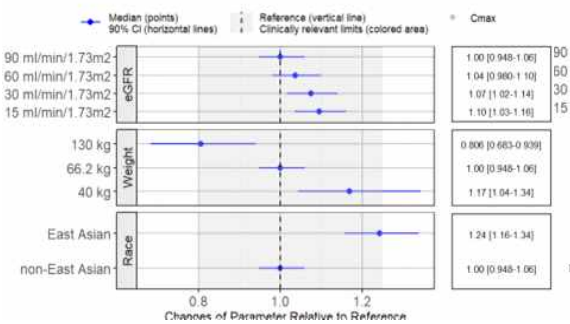
Abbreviations: CL_{23}= parent to metabolite conversion clearance; CL_H=hepatic clearance; CL_R=renal clearance; eGFR=estimated glomerular filtration rate; Ka=first-order rate constant of absorption; NS= not statistically significant; OFV=minimum objective function; S=statistically significant
Note: forward inclusion only shown for covariates that met the statistical significance criteria; backward elimination step shown for all retained covariates following forward inclusion step. See Appendix 1, Section 12.24 for a complete list of step-wise covariate evaluation output

Table 23: 최종 기보시란 집단 PK 모델에 대한 매개변수 추정값

PK Parameters	Population Estimates	IIV (%)	RSE* (%)	95% CI		Shrinkage (%)
				Lower	Upper	
K_a (h^{-1})	**0.135** × (Weight/66.2)$^{-0.972}$	40.4	3.6	0.117	0.156	16.3
CL_{23} (L/h)	**13.2** × (Weight/66.2)$^{0.190*}$	NA	1.3	12.4	14.1	NA
East Asian	× 0.674					
CL_H (L/h)	**18.9** × (Weight/66.2)$^{0.75}$	28.2	1.7	17.2	20.9	24.8
Dose	× (Dose/2.5)$^{-0.271}$					
East Asian	× 0.703					
Q (L/h)	**43.8** × (Weight/66.2)$^{0.75}$	NA	2.7	35.9	53.4	NA
V2 (L)	**10.4** × (Weight/66.2)	NA	2.3	9.33	11.6	NA
V3 (L)	**10.4** × (Weight/66.2)	NA	2.3	9.33	11.6	NA
V4 (L)	**69.4** × (Weight/66.2)	NA	4.1	49.4	97.6	NA
Residual Error (Parent)	**40.6%**	NA	2.2	39.1	42.1	NA
Residual Model (Metabolite)	**39.9%**	NA	3.4	37.5	42.5	NA
OFV	-719.169	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: CI=confidence interval; CL_{23}=parent to metabolite conversion clearance; CL_H=hepatic clearance; IIV=inter-individual variability; K_a=first-order absorption rate constant; NA=not applicable; OFV=objective function value; PK=pharmacokinetic; Q=apparent inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment; RSE=relative standard error; V_2=apparent volume of distribution for parent in central compartment, V_3=apparent volume of distribution for metabolite in central compartment, V_4=apparent volume of distribution of peripheral compartment
Note: IIV, RSE, 95% CI and shrinkage are presented for PK parameter estimates only. RSE and 95% CI for covariate effects are presented in Population PK Report Appendix 1, Section 12.25.
◦ PK parameters (K_a, CL_{23}, CL_H, Q, V_2, V_3, V_4 and residual errors) were estimated on log scale and raw RSE (%) are reported
* The exponent (0.190) for the effect of body weight on CL_{23} was assessed using a theoretical allometric model (0.75) and an additional exponent (-0.560) to account for potential deviation relative to theoretical model as follows: (Weight/66.2)$^{0.75}$ + (Weight/66.2)$^{-0.560}$

최종 집단 PK 모델에서 혈장 기보시란 C_{max}에 대한 공변량 영향의 포레스트 플롯



최종 집단 PK 모델에서 기보시란 AUC_{0-24}에 대한 공변량 영향의 포레스트 플롯

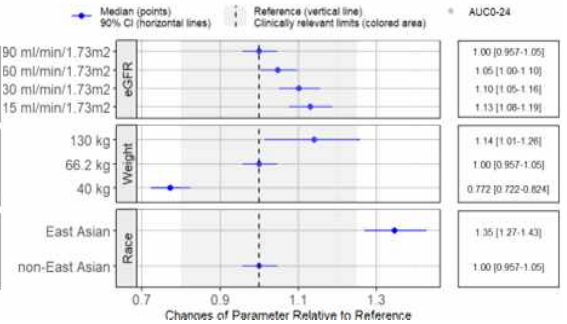


Figure 12 AS(N-1)3' Givosiran Forest Plot: Covariate Effects on C_{max}

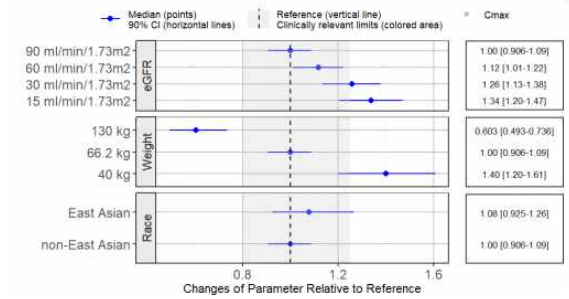
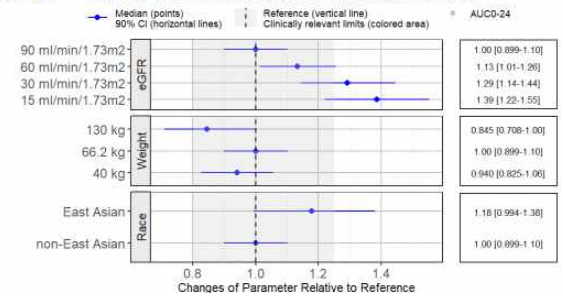
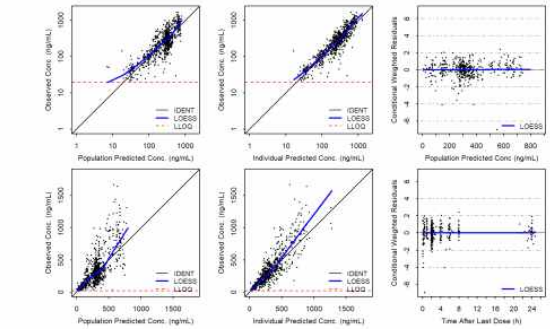


Figure 11 AS(N-1)3' Givosiran Forest Plot: Covariate Effects on AUC_{0-24}



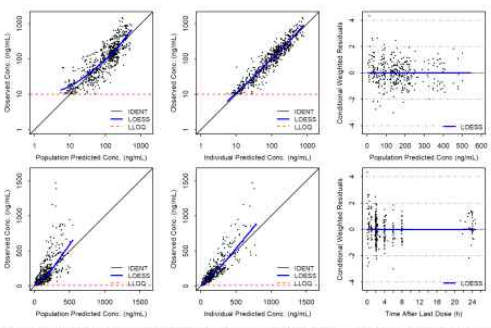
Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; CI=confidence interval; Cmax=maximum concentration at steady state; eGFR=estimated glomerular filtration rate; PK=pharmacokinetic.
Note: The circles and the horizontal segments represent model-derived median and the 90% CI of covariate effect relative to the median of the typical population (n=500). The shaded area represents effect size of 80%-125%. A typical patient was defined as a 66.2-kg non-East Asian patient with AHP, with and eGFR of 90 mL/min/1.73 m2 treated monthly with 2.5 mg/kg givosiran.

Figure 13 **Final PK Model - Goodness-of-Fit - Givosiran**



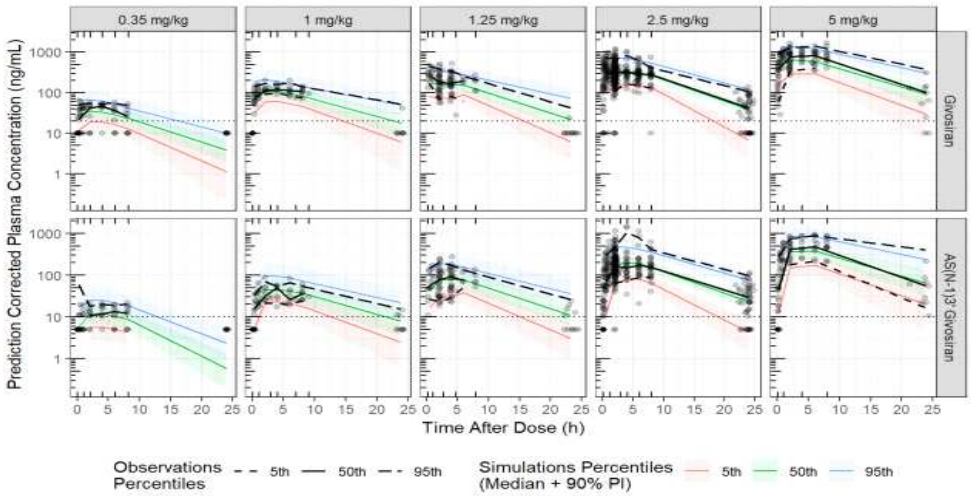
Abbreviations: Conc=concentration; IDENT=identity line; LOESS=locally weighted scatterplot smoothing; LLOQ=lower limit of quantitation; PK=pharmacokinetic

Figure 14 **Final PK Model - Goodness-of-Fit - AS(N-1)3' Givosiran**



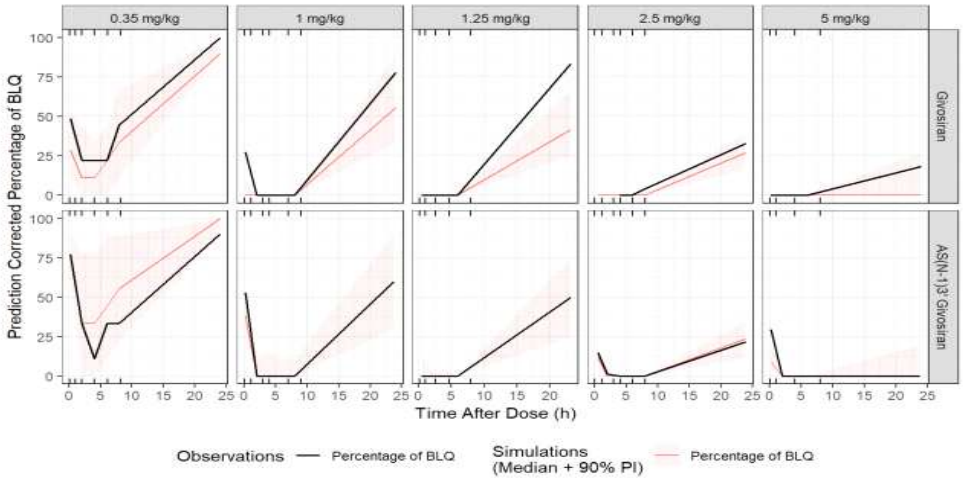
Abbreviations: Conc=concentration; IDENT=identity line; LOESS=locally weighted scatterplot smoothing; LLOQ=lower limit of quantitation; PK=pharmacokinetic

Figure 15 **Prediction-Corrected Visual Predictive Check - Model-Predicted and Observed Concentrations of Givosiran and AS(N-1)3' Givosiran – by Dose Levels**



Note: The grey circles represent PRED-corrected observed concentrations; black lines represent observed median, 5th and 95th percentiles, colored lines represent the median of predicted median, 5th and 95th percentiles. Shaded color areas indicate the 90% PI of the predicted median, 5th and 95th percentiles.

Figure 16 **Prediction-Corrected Visual Predictive Check - Model-Predicted Probability of BLQ for Givosiran and AS(N-1)3' Givosiran – by Dose Levels**



- (시뮬레이션 1) AHP 환자에서 2.5mg/kg 단회투여 후 PK 변수 확인(Study 003 77명)

Table 11 **Descriptive Statistics of Post Hoc PK Parameters of Givosiran and AS(N-1)3' Givosiran (2.5 mg/kg Monthly)**

Parameters	Givosiran (N=77)	AS(N-1)3' Givosiran (N=77)
CL/F (L/h)		
Mean (SD)	35.1 (6.36)	64.7 (21.3)
Geometric Mean (CV%)	34.5 (20.9%)	60.7 (39.6%)
Median [5th -95th Interval]	35.5 [23.0-43.4]	63.8 [33.7-99.4]
$T_{1/2}$ terminal (h)		
Mean (SD)	5.77 (1.96)	5.78 (1.97)
Geometric Mean (CV%)	5.47 (33.4%)	5.48 (33.7%)
Median [5th -95th Interval]	5.37 [3.26-8.99]	5.37 [3.22-9.02]

Abbreviations: CL/F=apparent clearance; CV=geometric coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $T_{1/2}$= half-life

Table 12 Descriptive Statistics of Post-hoc Exposure Parameters of Givosiran and AS(N-1)3' Givosiran (2.5 mg/kg Monthly)

Parameters	Givosiran (N=77)	AS(N-1)3' Givosiran (N=77)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)		
Mean (SD)	4360 (753)	2560 (981)
Geometric Mean (CV%)	4300 (16.6%)	2430 (31.8%)
Median [5th -95th Interval]	4200 [3420-5590]	2360 [1510-3530]
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	357 (108)	212 (107)
Geometric Mean (CV%)	343 (29.0%)	193 (44.4%)
Median [5th -95th Interval]	335 [225-533]	182 [100-386]

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$= area under the concentration-time curve from time of dosing up to 24 hours post dose; C_{max}=maximum concentration after the dose; CV=geometric coefficient of variation; SD=standard deviation

- (F_L) 최종 popPK 모델에서 사후 추정치로부터 계산된[$F_L = CL_H/CL_P + (CL_{23}/CL_P) \times (CL_H/CL_M)$] F_L 중앙값은 83%(90% PI: 69, 90)임.
- (시뮬레이션2) 미국 질병통제예방센터(CDC) 성장 차트에 기초한 12세 소년 및 소녀의 체중 중앙값인 40 kg 체중을 가정하여 PK 시뮬레이션을 수행함. 청소년 환자(40kg)는 성인 환자(66.2kg)에 비해 기보시란에 대한 흡수 속도가 더 빠르고 tmax가 더 짧아 Cmax가 18% 더 높을 것으로 예측됨. 성인 환자(66.2kg)에 비해 청소년 환자(40kg)에서 기보시란 농도의 피크가 더 높지만 제거 과정이 더 빨라 총 노출($AUC_{0\text{-}24}$)이 22% 더 낮을 것으로 예상됨. AS(N-1)3' 기보시란에 대해서도 유사한 패턴이 관찰됨.

Figure 17 Predicted Concentration-Time Profiles of Givosiran and AS(N-1)3' Givosiran in Typical Adult and Adolescent Patients

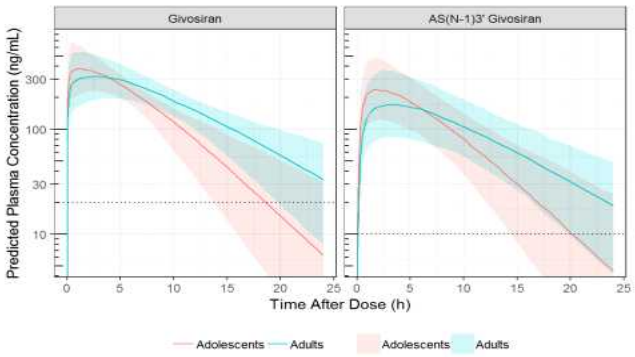


Table 13 Descriptive Statistics of Predicted Givosiran PK and Exposure in Typical Adolescent and Adult Patients (2.5 mg/kg Givosiran Monthly)

Parameters	Givosiran		
	Adolescent (40 kg)	Adult (66.2 kg)	Adult (130 kg)
CL/F (L/h)			
Mean (SD)	30.8 (3.77)	38.1 (5.51)	52.1 (9.23)
Geometric Mean (CV%)	30.6 (11.9%)	37.7 (14.0%)	51.3 (17.2%)
Median	30.3	37.4	51.0
[5th -95th Interval]	[25.6-37.2]	[30.5-47.6]	[39.5-68.0]
$T_{1/2}$ terminal (h)			
Mean (SD)	3.67 (1.32)	5.84 (2.32)	11.5 (4.85)
Geometric Mean (CV%)	3.48 (32.3%)	5.45 (37.2%)	10.7 (40.4%)
Median	3.38	5.39	10.6
[5th -95th Interval]	[2.26-6.18]	[3.15-10.2]	[5.55-20.5]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)			
Mean (SD)	3170 (383)	4060 (636)	4730 (1110)
Geometric Mean (CV%)	3150 (12.4%)	4010 (16.1%)	4600 (24.3%)	
Median	3180	4050	4630
[5th -95th Interval]	[2540-3820]	[3020-5160]	[3030-6800]
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	407 (139)	344 (111)	277 (90.8)
Geometric Mean (CV%)	385 (34.0%)	327 (32.5%)	263 (33.5%)
Median	379	323	259
[5th -95th Interval]	[231-673]	[198-548]	[156-442]

Table 14 Descriptive Statistics of PK and Exposure of AS(N-1)3' Givosiran in Typical Adolescent and Adult Patients (2.5 mg/kg Givosiran Monthly)

Parameters	AS(N-1)3' Givosiran		
	Typical Adolescent (40 kg)	Typical Adult (66.2 kg)	Typical Adult (130 kg)
CL/F (L/h)			
Mean (SD)	49.5 (16.8)	74.4 (28.8)	137 (61.3)
Geometric Mean (CV%)	47.1 (31.9%)	69.8 (36.3%)	126 (42.2%)
Median	46.3	68.8 [	125
[5th -95th Interval]	[29.1-78.4]	40.3-124]	[66.4-242]
$T_{1/2}$ terminal (h)			
Mean (SD)	3.65 (1.32)	5.85 (2.32)	11.6 (4.90)
Geometric Mean (CV%)	3.46 (32.6%)	5.46 (37.2%)	10.7 (40.4%)
Median	3.35	5.41	10.7
[5th -95th Interval]	[2.24-6.19]	[3.13-10.2]	[5.60-20.8]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)			
Mean (SD)	2150 (668)	2300 (829)	2020 (902)
Geometric Mean (CV%)	2050 (32.6%)	2160 (37.4%)	1840 (45.3%)
Median	2090	2200	1880
[5th -95th Interval]	[1210-3390]	[1200-3850]	[872-3740]
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	265 (111)	193 (87.0)	119 (59.8)
Geometric Mean (CV%)	244 (42.6%)	175 (45.7%)	107 (50.5%)
Median	241	173	106
[5th -95th Interval]	[126-495]	[84.3-374]	[47.5-244]

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from time of dosing up to 24 hours post dose; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration after the dose; CV= geometric coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $T_{1/2}$= half-life
Note: PK parameters were predicted from simulations (500 replicates by scenario)

- (시뮬레이션3) 신장 기능은 구조 모델의 일부였기 때문에 공변량 분석에서 평가되지 않아 신기능 장애의 영향은 eGFR 값의 범위에 걸쳐 시뮬레이션을 사용해 평가됨. 신기능 감소에 따라 최대 기보시란 $AUC_{0\text{-}24}$ 14% 증가, Cmax 9% 증가가 예측됨. AS(N-1)3' 기보시란의 경우 더 큰 영향을 받을 것으로 예측됨(최대 $AUC_{0\text{-}24}$ 43% 증가, Cmax 36% 증가). AS(N-1)3' 기보시란에 대한 약간 더 높은 영향은 2가지 요인에 기인함. a) 대사산물 총 청소율의 분율이 기보시란보다 더 큰 것은 CL_R 때문이다(19% vs 12%). b) 신 기능 장애로 인해 혈장 내 기보시란의 체류 시간이 더 길어지면 대사산물을 형성할 가능성이 높아져 AS(N-1)3' 기보시란 농도가 증가함. 투여량의 대다수(80.7%)는 간에 분포하고, 적은 분율(19.3%)이 신장에서 제거되므로 신 기능

장애는 간에 이용 가능한 총 겉보기 분율에 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨.

Table 15 Descriptive Statistics of PK and Exposure Parameters of Givosiran in Typical Patients with Normal Renal Function or Different Renal Impairments (2.5 mg/kg Givosiran Monthly)

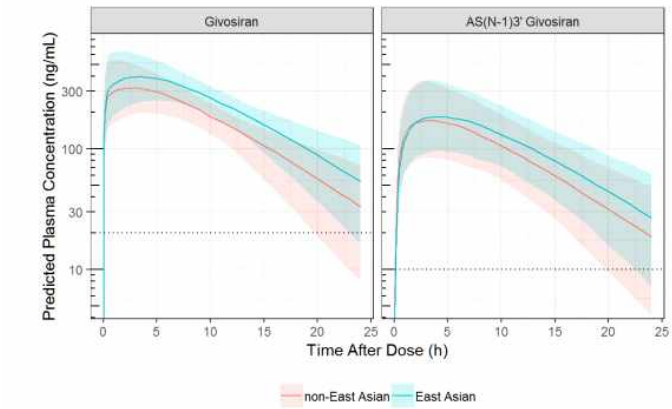
Parameters	Givosiran			
	Normal (eGFR: 90 mL/min/1.73m²)	Mild (eGFR: 60 mL/min/1.73m²)	Moderate (eGFR: 30 mL/min/1.73m²)	Severe (eGFR: 15 mL/min/1.73m²)
CL/F (L/h)				
Mean (SD)	38.1 (5.51)	36.3 (5.51)	34.5 (5.51)	33.6 (5.51)
Geometric Mean (CV%)	37.7 (14.0%)	35.9 (14.7%)	34.1 (15.5%)	33.2 (15.9%)
Median [5th -95th Interval]	37.4 [30.5-47.6]	35.6 [28.7-45.8]	33.8 [26.9-44.0]	32.9 [26.0-43.1]
$T_{1/2}$ terminal (h)				
Mean (SD)	5.84 (2.32)	5.87 (2.32)	5.91 (2.32)	5.93 (2.32)
Geometric Mean (CV%)	5.45 (37.2%)	5.49 (36.8%)	5.53 (36.5%)	5.56 (36.3%)
Median [5th -95th Interval]	5.39 [3.15-10.2]	5.42 [3.20-10.2]	5.44 [3.29-10.2]	5.46 [3.32-10.2]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)				
Mean (SD)	4060 (636)	4260 (694)	4490 (760)	4610 (797)
Geometric Mean (CV%)	4010 (16.1%)	4200 (16.7%)	4420 (17.4%)	4540 (17.7%)	
Median [5th -95th Interval]	4050 [3020-5160]	4260 [3140-5470]	4490 [3270-5810]	4610 [3330-6010]
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	344 (111)	355 (114)	368 (117)	375 (119)
Geometric Mean (CV%)	327 (32.5%)	338 (32.3%)	351 (32.1%)	357 (32.0%)
Median [5th -95th Interval]	323 [198-548]	334 [206-566]	346 [213-582]	353 [218-593]

Table 16 Descriptive Statistics of PK and Exposure Parameters of AS(N-1)3' Givosiran in Typical Patients with Normal Renal Function or Different Renal Impairments (2.5 mg/kg Givosiran Monthly)

Parameters	AS(N-1)3' Givosiran			
	Normal (eGFR: 90 mL/min/1.73m²)	Mild (eGFR: 60 mL/min/1.73m²)	Moderate (eGFR: 30 mL/min/1.73m²)	Severe (eGFR: 15 mL/min/1.73m²)
CL/F (L/h)				
Mean (SD)	74.4 (28.8)	66.0 (27.3)	58.2 (25.8)	54.4 (25.1)
Geometric Mean (CV%)	69.8 (36.3%)	61.4 (39.0%)	53.5 (42.1%)	49.7 (43.9%)
Median [5th -95th Interval]	68.8 [40.3-124]	60.6 [34.0-113]	52.9 [28.2-103]	49.3 [25.4-97.5]
$T_{1/2}$ terminal (h)				
Mean (SD)	5.85 (2.32)	5.88 (2.33)	5.92 (2.33)	5.95 (2.33)
Geometric Mean (CV%)	5.46 (37.2%)	5.50 (37.0%)	5.54 (36.6%)	5.57 (36.4%)
Median [5th -95th Interval]	5.41 [3.13-10.2]	5.43 [3.17-10.2]	5.46 [3.25-10.2]	5.48 [3.30-10.3]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)				
Mean (SD)	2300 (829)	2630 (1020)	3040 (1270)	3290 (1440)
Geometric Mean (CV%)	2160 (37.4%)	2450 (39.9%)	2800 (42.8%)	3010 (44.5%)
Median [5th -95th Interval]	2200 [1200-3850]	2500 [1310-4560]	2850 [1450-5510]	3060 [1520-6070]
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	193 (87.0)	216 (101)	246 (120)	263 (131)
Geometric Mean (CV%)	175 (45.7%)	196 (47.2%)	221 (49.1%)	235 (50.2%)
Median [5th -95th Interval]	173 [84.3-374]	195 [91.5-422]	220 [101-496]	235 [106-539]

- (시뮬레이션4) 인종은 CL_H, CL_{23}에 유의한 공변량임(각각 동아시아인에서 30%, 33% 감소가 예측됨). 동아시아 환자의 기보시란 노출은 동아시아 외 환자에 비해 높음(기보시란 $AUC_{0\text{-}24}$ 34%, C_{max} 22% 더 높음 /AS(N-1)3' 기보시란 $AUC_{0\text{-}24}$ 16%, C_{max} 6% 더 높음). 동아시아인에서 높은 AUC는 낮은 CL/F로 설명됨. 동아시아인에서 더 낮은 체중(중앙값(범위) 58.6(42.1, 66.4))과 적은 숫자(n=12) 때문일 수 있음. 또한 pop PK/PD에서 ALA와 AAR 감소에서 인종 간 차이는 없었음.

Figure 19 Predicted Concentration-Time Profiles of Givosiran and AS(N-1)3' Givosiran in Patients of East Asian and non-East Asian Origins



Note: Solid lines represent the median of the predicted concentrations; dotted lines indicate the LLOQ levels for givosiran (20 ng/mL) and AS(N-1)3' givosiran (10 ng/mL), respectively. Shaded area represents the 90% PI of the typical patients.

Table 17 Descriptive Statistics of Predicted Givosiran PK and Exposure in Patients of East Asian and non-East Origin (2.5 mg/kg Givosiran Monthly)

Parameters	Givosiran	
	non-East Asian	East Asian
CL/F (L/h)		
Mean (SD)	38.1 (5.51)	27.9 (3.88)
Geometric Mean (CV%)	37.7 (14.0%)	27.7 (13.5%)
Median [5th -95th Interval]	37.4 [30.5-47.6]	27.5 [22.6-34.6]
$T_{1/2}$ terminal (h)		
Mean (SD)	5.84 (2.32)	6.10 (2.32)
Geometric Mean (CV%)	5.45 (37.2%)	5.74 (35.0%)
Median [5th -95th Interval]	5.39 [3.15-10.2]	5.60 [3.53-10.4]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)		
Mean (SD)	4060 (636)	5450 (829)
Geometric Mean (CV%)	4010 (16.1%)	5390 (15.7%)
Median [5th -95th Interval]	4050 [3020-5160]	5440 [4090-6850]
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	344 (111)	421 (124)
Geometric Mean (CV%)	327 (32.5%)	403 (29.9%)
Median [5th -95th Interval]	323 [198-548]	399 [253-646]

Table 18 Descriptive Statistics of Predicted AS(N-1)3' Givosiran PK and Exposure in Patients of East Asian and non-East Origins (2.5 mg/kg Givosiran Monthly)

Parameters	AS(N-1)3' Givosiran	
	non-East Asian	East Asian
CL/F (L/h)		
Mean (SD)	74.4 (28.8)	61.9 (22.3)
Geometric Mean (CV%)	69.8 (36.3%)	58.5 (33.8%)
Median [5th -95th Interval]	68.8 [40.3-124]	57.7 [35.2-100]
$T_{1/2}$ terminal (h)		
Mean (SD)	5.85 (2.32)	6.13 (2.33)
Geometric Mean (CV%)	5.46 (37.2%)	5.77 (34.9%)
Median [5th -95th Interval]	5.41 [3.13-10.2]	5.61 [3.54-10.4]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*h/mL)		
Mean (SD)	2300 (829)	2670 (889)
Geometric Mean (CV%)	2160 (37.4%)	2530 (34.5%)
Median [5th -95th Interval]	2200 [1200-3850]	2570 [1430-4340]
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	193 (87.0)	204 (83.5)
Geometric Mean (CV%)	175 (45.7%)	189 (41.6%)
Median [5th -95th Interval]	173 [84.3-374]	187 [96.5-377]

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.4.5.1 Population PK/PD Analysis

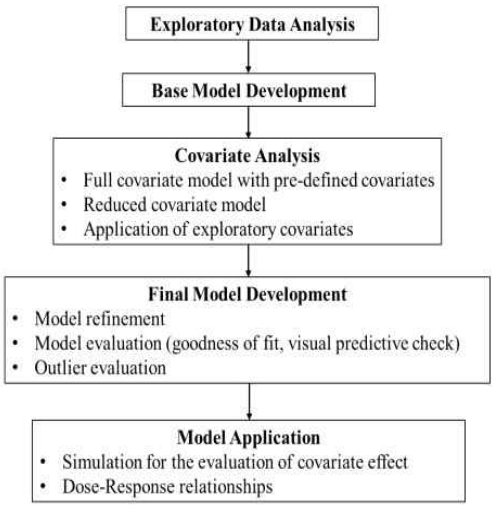
- 목적: 소변 ALA 수치와 포르피린증 발작 발생률로 측정되는 임상적 활성 사이 관계 평가
  - 비임상 자료에 기초해 인간에서 RISC에 로드된 siRNA 수치와 간에서 총 활성 siRNA(기보시란 + 활성 대사산

물)의 PK 예측

- 소변 ALA 반응의 시험대상자내 및 시험대상자간 변동성을 추정하고 PK/PD 관계에 영향을 줄 수 있는 공변량 확인
- AHP 환자에서 기보시란 용량 또는 간에서 예측된 총 활성 siRNA와 소변 ALA 반응 간 관계 평가
- AHP 환자에서 월 1회 및 3개월 1회 투여 시 소변 ALA 감소에 대한 용량 반응 관계 예측
- 혈장 PK 매개변수(간에서 기보시란 투여량의 분율)이 공변량으로서 소변 ALA 반응에 미치는 영향 평가

- 대상자수: 총 134명 (CHE 23명, AHP 111명)
- 방법:
  - pk/pd 모델링 전략: F_L과 PD 사이 관계과 최종 PKPD모델에서 공변량으로서 평가됨

Figure 6: Model Development Tree: Population PK/PD Analysis for Urinary ALA



Abbreviations: ALA=aminolevulinic acid; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics.

Table 3: List of Potential Covariates for the Population PK/PD Model of ALA

Covariate effect	Type	Purpose	Pre-defined or Exploratory
Baseline urinary ALA	Continuous	Impact on ALA lowering	Pre-defined
Patient type (CHE subjects vs. AHP patients)	Categorical	Impact on baseline ALA and ALA lowering	Pre-defined
Age	Continuous	Impact of age on baseline ALA and ALA lowering	Pre-defined
Body weight	Continuous	Impact of baseline body weight on baseline ALA and ALA lowering	Exploratory
Hepatic Impairment NCI-ODWG classification	Categorical	Baseline hepatic impairment on baseline ALA and ALA lowering	Pre-defined
Renal impairment category	Categorical	Renal impairment on baseline ALA and ALA lowering	Pre-defined
Sex	Categorical	Impact of sex on baseline ALA and ALA lowering	Exploratory
Race (East Asian versus non-East Asian)	Categorical	Impact of race on baseline ALA and ALA lowering	Exploratory

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreters; NCI-ODWG=National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic.

- 탐색적 분석: pop PK/PD 모델링 전에 그림과 같은 탐색적 분석 수행함.

  - Visual graphical inspection of dose-response relationship between administered dose of givosiran and urinary ALA levels
  - Visual graphical inspection of urinary ALA level-time and percent change from baseline in urinary ALA level-time profiles relative to actual dosing history (eg, median profile)
  - Visual graphical inspection of individual urinary ALA level-time profile to explore the effect of hemin administration
  - Review of demographic data and baseline characteristics for the study including descriptive statistics, distribution of covariates, and correlation of covariates

- 시나리오

  Specific summaries related to PK/PD simulations are given below:

  - Dose-response relationships for urinary ALA: to evaluate the relationship between givosiran dose and urinary ALA (absolute level or % change from baseline) for monthly and quarterly dosing regimens at steady state in AHP patients
  - Comparison of monthly and quarterly dosing regimens to predict urinary ALA (absolute level or % change from baseline) time profiles (median and 90% PI) following 2.5 and 5 mg/kg monthly and quarterly dosing up to 6 months of treatment

- 결과:
  - (인구통계학적 정보)

Baseline Characteristics	Study 001A/B[a] (CHE subjects)	Study 001C /Study 002[b] (AHP patients)	Study 003 (AHP patients)	Total
	N=23	N=17	N=94	N=134
Sex, n (%)				
Female	18 (78.3%)	15 (88.2%)	84 (89.4%)	117 (87.3%)
Male	5 (21.7%)	2 (11.8%)	10 (10.6%)	17 (12.7%)
Race, n (%)				
White	22 (95.7%)	14 (82.4%)	73 (77.7%)	109 (81.3%)
Black or African American	0 (0%)	2 (11.8%)	1 (1.1%)	3 (2.2%)
Asian	1 (4.3%)	1 (5.9%)	15 (16%)	17 (12.7%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)
Other	0 (0%)	0 (0%)	4 (4.3%)	4 (3%)
Patient Type, n (%)				
CHE	23 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (17.2%)
AHP	0 (0%)	17 (100%)	94 (100%)	111 (82.8%)
East Asian Flag, n (%)				
East Asian	0 (0%)	0 (0%)	12 (12.8%)	12 (9%)
Non-East Asian	23 (100%)	17 (100%)	82 (87.2%)	122 (91%)
Hepatic function, n (%)				
Normal	21 (91.3%)	16 (94.1%)	84 (89.4%)	121 (90.3%)
Mild	2 (8.7%)	1 (5.9%)	8 (8.5%)	11 (8.2%)
Moderate[c]	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)
Severe[c]	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)
Renal function, n (%)				
Normal	6 (26.1%)	4 (23.5%)	21 (22.3%)	31 (23.1%)
Mild	12 (52.2%)	8 (47.1%)	46 (48.9%)	66 (49.3%)
Moderate	5 (21.7%)	5 (29.4%)	26 (27.7%)	36 (26.9%)
Severe[d]	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)

Baseline Characteristics	Study 001A/B[a] (CHE subjects)	Study 001C /Study 002[b] (AHP patients)	Study 003 (AHP patients)	Total
	N=23	N=17	N=94	N=134
Age (years)				
Mean ±SD	44.4±9.7	37±11.8	38.8±11.4	39.5±11.3
Median (min, max)	47 (30, 64)	39 (21, 60)	37.5 (19, 65)	38 (19, 65)
Weight (kg)				
Mean ±SD	75.9±15.9	75.7±17.9	66.8±16.2	69.5±16.7
Median (min, max)	75 (57.3, 118)	73.1 (44.5, 118.4)	65 (39.5, 131.3)	66.2 (39.5, 131.3)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
Mean ±SD	79.1±21.4	74.4±26.7	72.9±26.4	74.1±25.6
Median (min, max)	76.2 (51.1, 141.2)	71.2 (38.5, 126.2)	67 (26, 151)	70.4 (26, 151)
Baseline ALA (mmol/mol Cr)				
Mean ±SD	10.2±7.2	17.8±13	18.5±14.1	17±13.3
Median (min, max)	6.8 (2.5, 23.6)	15.6 (1.5, 50.5)	15.8 (0.7, 88.9)	15.3 (0.7, 88.9)

[a] 3 CHE subjects were treated in both Parts A and B; 2 CHE subjects participated in Part A twice.
[b] Study 002 patients were from Study 001C; 4 out of 16 patients were treated with placebo in Study 001.
[c] 2 patients (1 with moderate and 1 with severe hepatic impairment) were pooled into the mild hepatic impairment category in covariate analysis.
[d] 1 patient with severe renal impairment was pooled into the moderate renal impairment category in covariate analysis.

- (탐색적 분석 결과)

  인구통계 및 기저 질환 특징 검토:

  a. 기저 소변 ALA 수치: AHP 환자가 CHE 환자 대비 2배 높음

  b. 경증 간손상 대상자는 정상 간기능 대상자 대비 약간 높은 기저 ALA 수치와 낮은 연령을 보임.

  c. 남성은 여성 대비 연령과 체중이 높음.

  d. CHE 대상자는 AHP 환자 대비 연령이 높음.

  e. 동아시아 환자는 동아시아 외 환자 대비 연령이 낮고, 가벼움.

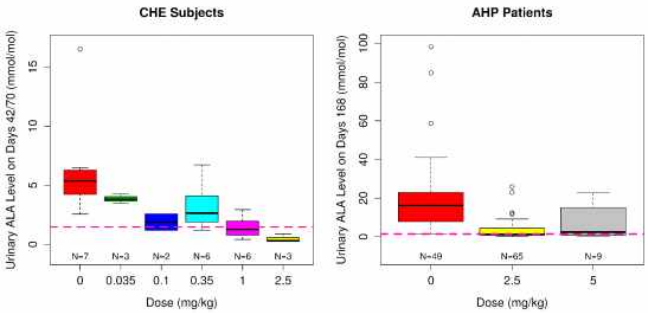
  f. 연령과 체중 사이 양의 관계가 관측됨.

  g. 고령의 환자는 더 낮은 eGFR을 보임.

  소변 ALA 감소에 대한 용량-반응 관계:

  a. CHE 대상자에서 소변 ALA는 0.035-2.5mg/kg 용량 범위에서 용량 의존적 감소를 보임. AHP 환자에서 2.5mg/kg 초과 용량은 추가적인 소변 ALA 감소를 보이지 않음.

Figure 9: Exploratory Dose-Response Relationship Between Givosiran Dose and Urinary ALA Levels in CHE Subjects and AHP Patients



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CHE=chronic high excreters.
Note: Left panel=CHE subjects; right panel=AHP patients; pink dashed lines are upper limit of normal (1.47 mmol/mol Cr).
Note: Urinary ALA levels represent nadir following a single dose or 2 doses in CHE subjects. Thus, urinary ALA levels on Day 42 after a single dose and on Day 70 after 2 doses were pooled. Steady state urinary ALA levels on Day 168 after monthly or quarterly dosing in all AHP patients were pooled.

- (모델 개발 고려사항)

  1) ALA와 PBG는 높은 상관관계를 보이므로, ALA 수치만 PD 측정 지표로 평가됨.

  2) 기보시란은 투여 후 24시간 내 혈장 농도가 정량한계 미만으로 감소하지만, PD 효과는 단회 SC 투여 후 수주-수개월 지속될 수 있음. Study003에서 기보시란 또는 AS(N-1)3' 기보시란의 혈장 농도와 소변 ALA 감소는 상관관계가 없었음. 비임상 자료를 함께 고려할 때 **PD 동인은 간 PK**임. 인간에서 간 pk 측정은 불가능하므로 상대성장척도를 사용해 비임상 종으로부터 예측됨.

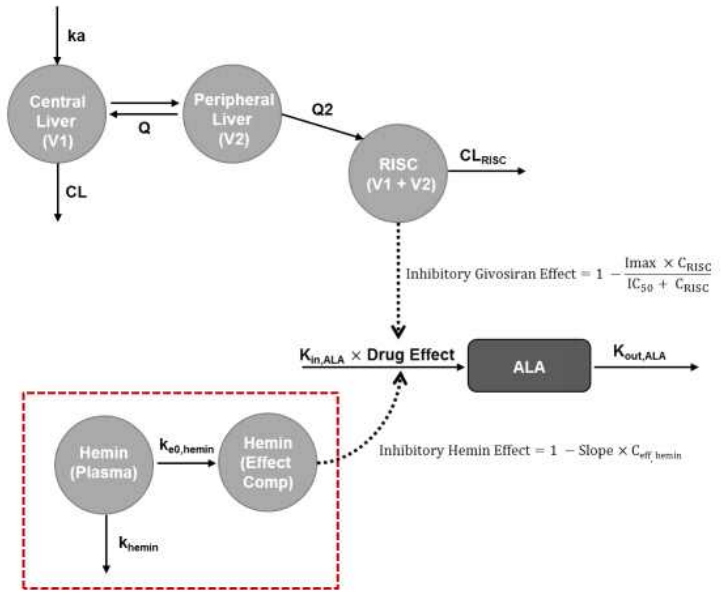
  3) RISC에 로드된 siRNA 수치는 간에서 PD 반응의 시간-경과를 유발하는 효과적인 노출에 해당하므로, PK/PD 모델에서 PK 측정지표로 포함되어야 함. 이를 위해 RISC에 로드된 활성 siRNA 수치와의 상관적 요소로서 기보시란의 PD 효과를 설명하는 PK/PD 모델이 랫드에서 개발됨. 임상 PK/PD 모델은 인간에 대한 간 및 RISC 매개변수의 상대 성장 척도를 사용하는 랫드와 동일한 구조 모델에 기반을 둠.

  4) 헤민 투여는 소면 ALA 수치를 정상 값에 가깝게 일시적으로 낮추고, 발작 증상을 완화해주며 그 효과는 2-5일 지속됨. 따라서 PK/PD 모델에 통합됨.

- (기본 PK/PD 모델) RISC 효과 중간 구역(compartment)을 통해 ALA의 합성률에 간 내 활성 siRNA(기보시란 + AS(N-1)3' 기보시란)의 allometrically scaled 농도(상대성장지수CL 0.75, V 1)를 연결하는 모델임. 총 RISC

에 로드된 siRNA 농도가 ALA의 합성률에 미치는 영향은 억제 효과 관계를 적용해 모델링됨. 헤민 및 기보시란의 효과는 간 ALA의 합성률에 대한 곱셈형 억제 효과로 모델에 포함됨. ka는 랫드(흡수 $t_{1/2}$: 0.24hr)와 유사할 것으로 추정됨. ALA의 제거율은 문헌에 따라 0.84 hr^{-1}로 고정됨. 베이스라인 ALA 수치는 CHE 시험대상자보다 AHP 환자에서 약 2배 더 높고, PD 효과 지속시간이 CHE 대상자에서 깊. 따라서 환자 유형(CHE 시험대상자 vs AHP 환자)이 기본 모델에 공변량으로 포함되었고, 기보시란에 대한 반수 최대 효과를 생성하기 위해 요구되는 농도($IC_{50,givo}$)와 ALA의 합성 속도 상수($K_{in,ALA}$)는 AHP 환자 및 CHE 시험대상자에 대해 별도로 추정됨. 헤민 혈장 PK는 수집되지 않아, 헤민 혈중 농도는 문헌 정보(ke 0.0642$hr^{-1,}$ $t_{1/2}$: 10.8hr)를 이용한 1-구역 모델을 통해 예측됨. 헤민의 효과 기간 반영을 위해 효과 구획 모델이 사용됨.

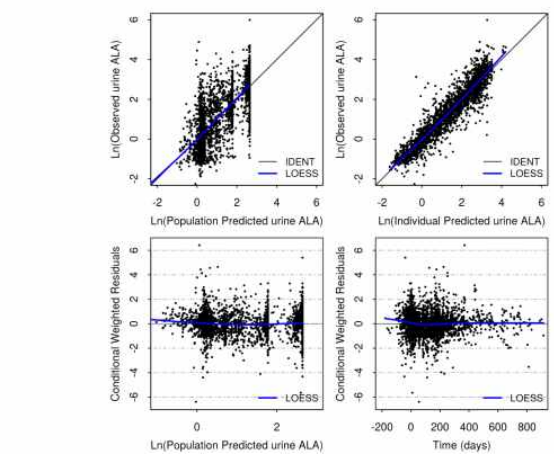
Figure 12: Schematic Representation of Population PK/PD Model for ALA in Human



Abbreviations: ALA=urinary aminolevulinic acid compartment; $C_{eff,hemin}$=hemin concentration of effect compartment; CL=clearance; CL_{RISC}-clearance from RNA-induced silencing complex (RISC) loaded drug; IC_{50}=concentration required to produce half-maximal effect of givosiran; I_{max}=maximum inhibitory effect of givosiran on $k_{in,ALA}$; ka=uptake rate constant to liver; $k_{e0,hemin}$=first-order rate constant of hemin from plasma to effect compartment; k_{hemin}=elimination rate constant for hemin; $k_{in,ALA}$=zero-order synthesis rate of ALA; $k_{out,ALA}$=first-order degradation rate constant for ALA; Q=intercompartmental clearance; Q2=turnover rate of givosiran from peripheral liver compartment into RISC; V1=volume of distribution of central liver compartment; V2=volume of distribution of peripheral liver compartment.

$$\frac{dALA}{dt} = K_{in,ALA} \times GivosiranEffect \times HeminEffect - K_{out,ALA} \times ALA$$

Figure 13: Goodness-of-fit Plots for the Base PK/PD Model



- (최종 PK/PD 모델) Full PK/PD 모델에서 사전 정의된 공변량 중 임상적 의미와 통계적 유의성(95% CI구간에

1 포함 여부)에 근거해 유의한 공변량이 선별됨: 기저 ALA, 연령($I_{max,givo}$ 영향), 경증 간손상($K_{in,ALA}$ 영향). 위 공변량만 포함한 Reduced PK/PD 모델에서 연령의 $I_{max,givo}$ 영향은 95% CI 구간이 1을 포함하고 해당 공변량 배제에 따른 △OFV=8.716(<10.8)이므로 최종 PK/PD 모델에서 삭제됨. 탐색적 공변량 중 체중은 $IC_{50,givo}$에 통계적으로 유의한 영향을 끼쳤지만(△OFV=-11.176) 민감도 분석 결과 outlier 환자 1명을 제외한 후 공변량 평가 결과 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보임(△OFV=-0.903). F_L의 I_{max}, IC_{50}에 대한 영향은 유의하지 않음(각각 △OFV=-0.065, -0.183).최종적으로 유의한 공변량은 환자 유형(CHE vs AHP; IC_{50}, $K_{in,ALA}$), 기저 ALA 수치(I_{max} 영향), 간기능(정상 vs 경증 손상; $K_{in,ALA}$ 영향)임.

Figure 50: 최종 집단 PK/PD 모델에서 I_{max}, IC_{50} 및 $K_{in,ALA}$에 대한 공변량 영향의 포레스트 플롯

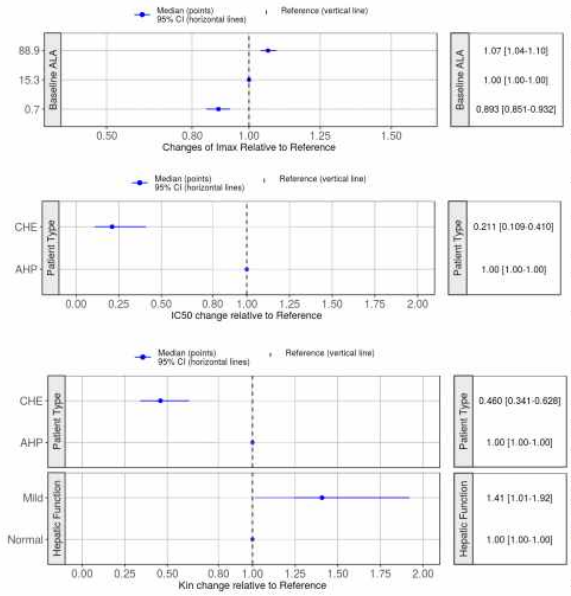


Table 30: 최종 집단 PK/PD 모델에 대한 매개변수 추정값

PKPD Parameters	Population Estimates		RSE	IIV (RSE)	Lower 95% CI	Upper 95% CI
	Transformed	Untransformed				
ka (h^{-1})	NA	2.85 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
CL (g/h)	NA	13.347 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
Q (g/h)	NA	1.348 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
V1 (g)	NA	6356 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
V2 (g)	NA	5208 fixed[a]	NA	NA	NA	NA
Q2 (g/h)	NA	0.0122 fixed[b]	NA	NA	NA	NA
CL_{RISC} (g/h)	NA	20.2	17.4%	NA	13.3	27.1
k_{hemin} (h^{-1})	NA	0.00761	14.8%	NA	0.0054	0.00982
Slope (mL/μg)	NA	0.034	19.9%	58.0% (24.3%)	0.0207	0.0473
$I_{max,givo}$	-0.0448	0.956	12.3%	NA	0.946	0.967
$IC_{50,givo}$ [AHP] (ng/g)	-7.65	0.476[c]	2.43%	144% (9.58%)	0.329[c]	0.683[c]
$IC_{50,givo}$ [CHE] (ng/g)	-9.21	0.100[c]	3.40%		0.054[c]	0.185[c]
$k_{in,ALA}$ [AHP] (mmol/mol*hr)	2.44	11.47	3.14%	68.7% (8.22%)	9.91	13.40
$k_{in,ALA}$ [CHE] (mmol/mol*hr)	1.67	5.312	8.41%		4.027	6.98
$k_{out,ALA}$ (hr^{-1})	-0.174 fixed	0.84 fixed[d]	NA	NA	NA	NA
Change in log($I_{max,givo}$) per log(Baseline ALA)	NA	0.0368	20.5%	NA	0.022	0.516
Fraction change in $k_{in,ALA}$ for mild hepatic impairment	0.342	1.41	45.8%	NA	1.036	1.915
Residual Error	NA	52.4%	3.60%	NA	48.7%	56.1%
OFV	-28.827					

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; CHE=subjects who are chronic high excreters; CI=confidence interval; CL=clearance; CL_{RISC}=clearance of RISC loaded drug; $IC_{50,givo}$=givosiran concentration in RISC required to reach 50% of maximum inhibition; IIV=inter-individual variability; $I_{max,givo}$=maximum inhibitory effect of givosiran on $k_{in,ALA}$; ka=uptake rate constant to liver; k_{hemin}=elimination rate constant of hemin; $k_{in,ALA}$=zero-order synthesis rate constant for ALA; $k_{out,ALA}$=first-order degradation rate constant for ALA; OFV=objective function value; Q=intercompartmental clearance; Q2= turnover rate of givosiran from peripheral liver compartment into RISC; RSE=relative standard error; V1=volume of distribution of central liver compartment; V2=volume of distribution of peripheral liver compartment.
[a] Liver PK parameters were fixed to allometrically scaled values from the rat liver PK model
[b] The slope for hemin effect on $k_{in,ALA}$ was fixed to the estimated slope from the previous PK/PD model (run5)
[c] Values were converted from μg/g to ng/g
[d] The $k_{out,ALA}$ value for ALA was fixed to 0.84 hr^{-1} from literature [Floderus 2006]
Source: Population PK/PD Report, Table 10.

Figure 14: Goodness-of-fit Plots for the Final Population PK/PD Model

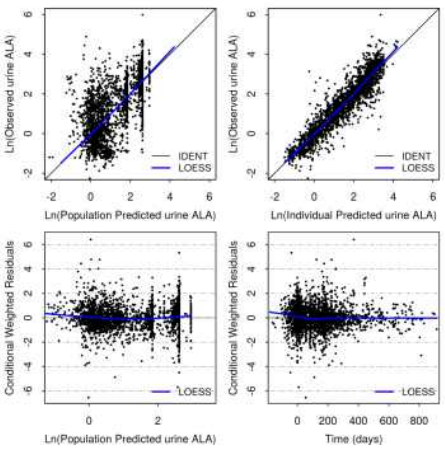
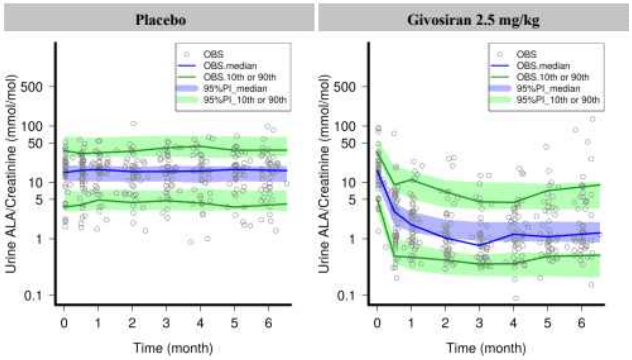


Figure 15: Visual Predictive Check in AHP Patients Receiving Placebo or Givosiran 2.5 mg/kg Once Monthly Doses in Study 003 (Double-blind Period Only)



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; OBS=observed data; PI=prediction interval.
Note: Gray open circles denote observed data; blue lines denote the observed median; green lines denote 10th or 90th percentile of observed data; blue shaded regions represent the 95% PIs of predicted median; green shaded regions represent 95% PIs of 10th and 90th predicted percentiles.

- (공변량의 PD 영향)

<u>기저 ALA 수치</u>:

a. 특정 하한 임계값에 도달한 후 ALA 수치가 추가로 감소될 수 없는 바닥 효과로 인해 Imax에 영향을 미

치는 것으로 설명됨. 베이스라인 ALA에 상관없이 대부분의 환자에서 소변 ALA를 정상 수치로 낮출 것으로 예측됨.

Table 12: Model-predicted Absolute and Percent Reduction from Baseline ALA at Steady State in AHP Patients Across a Range of Baseline ALA Values Following 2.5 mg/kg Once Monthly Dose of Givosiran

Baseline ALA (mmol/mol Cr)	Urinary ALA (mmol/mol Cr)		Percent Reduction from Baseline in Urinary ALA (%)	
	Median	90% PI	Median	90% PI
4xULN (5.88)[a]	0.69	0.59, 0.79	88.3	86.6, 90.0
10x ULN (15.3)[b]	1.18	0.95, 1.43	92.3	90.7, 93.8
25xULN (36.75)	2.03	1.52, 2.58	94.5	93.0, 95.9
60xULN (88.9)[c]	2.16	0.63, 4.15	97.6	95.3, 99.3

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; PI=prediction interval; ULN=upper limit of normal.
[a] Protocol defined inclusion criteria
[b] Median of the population
[c] Highest baseline ALA observed in the population

간장애:

a. 경증 간 장애 환자는 간 기능이 정상인 환자보다 베이스라인 ALA 수치가 40% 더 높음. 이는 경증 간장애 환자에서 더 높은 ALA 유도가 있음을 의미할 수 있음. 시뮬레이션 결과 소변 ALA 수치와 % 감소에 미치는 영향은 두 환자군 간 유사함.

Table 13: Model-predicted Absolute and Percent Reduction from Baseline ALA at SteadyState in AHP Patients with Normal Hepatic Function and Mild Hepatic Impairment after 2.5 mg/kg Once Monthly Dose of Givosiran

Hepatic Function	Urinary ALA (mmol/mol Cr)		Percent Reduction from Baseline in Urinary ALA (%)	
	Median	90% PI	Median	90% PI
Normal	1.18	0.95, 1.43	92.3	90.7, 93.8
Mild hepatic impairment	1.44	1.05, 1.96	93.3	90.9, 95.1

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; PI=prediction interval.

체중:

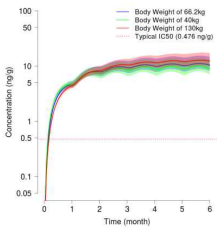
a. 체중은 상대성장지수의 형태로 PK/PD 모델에 포함됨. 공변량 평가에서 PD 매개변수(I_{max}, IC_{50})에 대해 통계적으로 유의하지 않음. 기보시란 용량은 체중 기반이므로, 체중이 낮은 환자는 더 낮은 절대 용량에 노출됨. 시뮬레이션에 따르면 항정상태 시 ALA 수치 및 ALA의 % 감소는 40~130kg에서 유사함. 40~130kg AHP 환자에서 2.5 mg/kg 월 1회 투여 후 예측된 RISC에 로드된 siRNA 농도 중앙값(9.1ng/g-12.4ng/g)이 0.476ng/g의 추정된 IC_{50}보다 >10배 더 높은 것으로 예상되었는데, 이는 환자가 노출-반응 곡선의 점근선에 있고, 서로 다른 체중으로 인한 PK 노출 변동성이 기보시란의 PD 효과 변화로 이어질 가능성이 낮다는 것을 시사함.

Table 14: Model-predicted Absolute and Percent Reduction from Baseline ALA at Steady State in AHP Patients Weighing 40, 66.2, and 130 kg after 2.5 mg/kg Once Monthly Dose of Givosiran

Body Weight (kg)	Urinary ALA (mmol/mol Cr)		Percent Reduction from Baseline in Urinary ALA (%)	
	Median	90% PI	Median	90% PI
40	1.25	1.01, 1.54	91.8	90.0, 93.4
66.2	1.18	0.95, 1.43	92.3	90.7, 93.8
130	1.09	0.89, 1.31	92.9	91.4, 94.2

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; PI=prediction interval.

Figure 20: Model-predicted RISC-loaded active siRNA Concentrations in AHP Patients Weighing 40, 66.2, and 130 kg after 2.5 mg/kg Once Monthly Dose of Givosiran



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; RISC=RNA-induced silencing complex.
Source: Restricted_ALN-AS1_Submission_PKPD/Analysis/Final/SIM/sim4/Plot/sim4_RISC_IC50.png

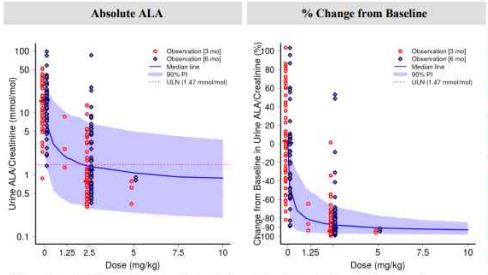
- (시뮬레이션 1)AHP 환자에서 항정상태 ALA 감소에 대한 용량-반응 관계

월1회 요법 평가:

a. 소변 ALA 수치가 용량 의존적으로 감소하고, ALA의 절대 및 % 감소의 평탄역이 약 2.5 mg/kg 용량에서 달성될 것으로 예측됨.

b. 2.5 mg/kg보다 낮은 용량은 2.5 mg/kg 용량보다 소변 ALA 수치의 감소의 정도가 더 낮고, 더 높은 최고대 최저 변동이 투여 간격 내에 있을 것으로 예측됨2.5 mg/kg보다 더 높은 용량은 소변 ALA 수치의 증분 감소가 최소 수준일 것으로 예측됨.

Figure 21: Steady State Dose-Response Relationship for Urinary ALA After Once Monthly Doses of Givosiran in AHP Patients



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; PI=prediction interval; ULN=upper limit of normal.
Note: Red circles=observed data at Month 3; blue diamonds=observed data at Month 6.

Table 15: Steady State Dose-response Relationship of Givosiran Monthly Doses in AHP Patients

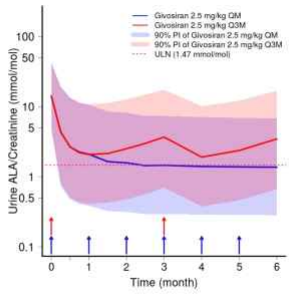
Dose (mg/kg)	Urinary ALA (mmol/mol Cr)		Percent Reduction from Baseline in Urinary ALA (%)	
	Median	90% PI	Median	90% PI
0	14.0	4.68, 41.4	0.0	0, 0
0.1	6.98	1.33, 26.0	45.1	8.28, 85.8
0.5	3.12	0.55, 15.6	77.4	30.3, 93.8
1	2.15	0.41, 11.3	85.2	47.1, 95.3
1.25	1.87	0.37, 10.0	86.9	51.7, 95.7
2.5	1.37	0.28, 6.79	90.5	67.1, 96.6
5	1.08	0.24, 5.02	92.5	77.3, 97.3
7.5	0.92	0.22, 4.21	93.4	82.1, 97.6
10	0.88	0.2, 3.69	93.8	84.4, 97.7

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; Cr=creatinine; PI=prediction interval.

<u>월1회 vs 3개월 1회 요법 비교:</u>

a. 3개월 1회 투여 시 소변 ALA의 감소 크기는 월 1회 투여 후 감소 크기보다 더 낮고, 소변 ALA 수치에 상당한 변동이 있으며, 투여 간격 종료 시점에서 수치가 베이스라인으로 복귀하는 경향이 있을 것으로 예측됨(월 1회 요법이 최적 용법).

Figure 55: AHP 환자에서 2.5 mg/kg 기보시란 월 1회 또는 3개월 1회 후 모델 예측된 소변 ALA - 시간 프로파일



Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; PI=prediction interval; QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; ULN=upper limit of normal.
Note: Blue arrows represent once monthly givosiran doses; red arrows represent once quarterly givosiran doses.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[ALN-AS1-001(Study 001)] : 급성 간헐성 포르피린증 환자에게 기보시란을 피하 투여하는 제1상, 단회투여 증량, 다회투여 증량, 다회투여 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 시험							
1상 15.05.06 - 17.09.06	(일차) CHE와 재발성 발작을 겪는 AIP 환자에서 기보시란의 안전성,	무작위 배정, 단일 맹검(파트A, 파트B) 및 이중맹검(파트C) 6개	총40명(기보시란 :위약군(3:1) 배정) (파트A,B) CHE인 AIP 환자 23명 -위약 6, 기보시란	(파트A) 0.035, 0.1, 0.35, 1 또는 2.5 mg/kg, SC, 단회	군마다 상이	**[일차 지표]** **<안전성>** 마지막 방문까지 PE, 체중, 신장, 활력징후, ECG, 실험실 검사, AE*, £ **[탐색적 지표]** **<유효성>** (파트C)탐색적 임상 활성 평가(포르피린증 발작 기간 및 중증도£, 진통제 투여 환자 수, 포르피린증	**<안전성>** **<u>CHE인 AIP 환자(파트A,B)</u>** 사망/치료 중단을 유발한 AE없음. 복통(2명, 각각 0.035mg/kg, 0.1mg/kg 투여), 자연 유산(1명, 1mg/kg 투여, 기보시란 마지막 투여 12주 후(임신 7개월))의 시험약과 관련이 낮은 것으로 간주된 SAE 발생함. 2명 이상 환자에서 보고된 AE는 복통, 설사, 감각 저하, 비인두염, 등허리통증임. 기보시란 관련 AE는 설사, 소화불량, SCr 증가, eGFR 감소, 혈변 배설, 감각저하, 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증(파트A), 홍반, 소양증, 반상 발진, 소양성 발진(파트B)임. 이 중 2.5mg/kg 단회투여 받은 환자에서 발생한 약물 관련 AE는 1등급 SCr 증가와 eGFR 감소임(5일 내 자연 복귀). 중증

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여 용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>내약성 평가

(이차) CHE와 재발성 발작을 겪는 AIP 환자에서 기보시란의 PK, PD 특성 규명

(탐색적) CHE와 재발성 발작을 겪는 AIP 환자에서 추가 분석 대상 평가, 재발성 발작을 겪는 환자에서 기보시란의 임상적 활성 평가(파트C만)</td><td>기관(미국, 영국, 스웨덴)</td><td>20 -3명은 A,B 모두 참여, 2명은 파트A 두 개 코흐트 참여

(파트C) 재발성 발작(6개월 내 2회 이상)을 겪는 AIP 환자 17명 -위약 4, 기보시란 13 -Fatal SAE로 기보시란 1명 중단</td><td>투여

(파트B) 0.35 또는 1mg/kg, SC, 총 2회 투여

(파트C) 12주간 2.5 또는 5mg/kg을 월 1회 또는 3개월마다 1회 투여(총 2회 혹은 4회 투여)</td><td></td><td>발작으로 인한 입원 환자 수 및 기간[E], 포르피린증 발작[E] 및 발작 외 시간동안(12주차까지) 통증 NRS, 24주차까지 EQ-5d-5D)</td><td>주관절 윤활낭염(1.0mg/kg 투여 1년 후)이 발생함. ISR(파트A 2명, 파트B 0명)은 4시간 내 해결됨. 1등급 ALT 또는 LFT 지표 상승이 관찰됨. 일과성 2등급 아미노 전이 효소 상승(0.35mg/kg 투여, 양성 운동 관련 근병증에 기안한 것으로 간주함)는 약물과 관련성이 낮은 것으로 평가됨. 헤모글로빈, 백혈구, 중성구, 혈소판의 D Minor 변화(대부분 CTCAE 1등급 감소)가 발생했으나 임상적으로 유의하지 않음.
<u>재발성 발작을 겪는 AIP 환자(파트C)</u>
약물 관련 없는 사망 1건(출혈성 췌장염) 발생함. 이외 약물 일시중단/영구중단 사례 없음. SAE 5건이 3명에서 발생함(기능성 위장 장애, 환청, 임플루엔자, 출혈성 췌장염, 포도상구균 균혈증). 중증 AE는 기보시란군 23.1%(3명), 위약군 50%(2명)에서 발생함. 가장 흔한 약물 관련 AE는 경증-중등증 ISR임. 간장애(SMQ) 2명(일시적 혈청 아미노전이효소 혹은 뇨 빌리루빈 상승), 급성 췌장염(SMQ) 1명, 약물 관련 일시적 신손상(SCr 상승) 1명에서 발생함.
<유효성>
<u>재발성 발작을 겪는 AIP 환자(파트C)</u>
1) AAR
Table 29: Summary of Porphyria Composite Attack Endpoints During the 6-month Combined Treatment Period and Follow-up Period – Part C (Safety Population)
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="5">Givosiran</th><th></th></tr>
<tr><th></th><th>Placebo (N=4)</th><th>2.5 mg/kg Q3M (N=3)</th><th>5.0 mg/kg Q3M (N=4)</th><th>2.5 mg/kg QM (N=3)</th><th>5.0 mg/kg QM (N=3)</th><th>All Givosiran (N=13)</th><th>Overall (N=17)</th></tr>
<tr><td>Total Attacks</td><td>32</td><td>14</td><td>19</td><td>4</td><td>5</td><td>42</td><td>74</td></tr>
<tr><td>Total Person-Years</td><td>1.92</td><td>1.38</td><td>1.88</td><td>1.39</td><td>1.22</td><td>5.87</td><td>7.79</td></tr>
<tr><td>Annualized Attack Rate, Mean (SEM)</td><td>16.7 (4.97)</td><td>10.1 (4.02)</td><td>10.1 (2.95)</td><td>2.9 (1.91)</td><td>4.1 (1.12)</td><td>7.2 (1.57)</td><td>9.5 (1.90)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-in Period (%)</td><td>-17.6</td><td>-74.7</td><td>-15.0</td><td>-71.9</td><td>-52.0</td><td>-55.8</td><td>-43.9</td></tr>
<tr><td>Percent difference from placebo (%)</td><td></td><td>-39.5</td><td>-39.5</td><td>-82.6</td><td>-75.4</td><td>-56.9</td><td>-43.1</td></tr>
<tr><td>Longest Time Interval Without Attacks in Days, Mean (SD)[a]</td><td>42.0 (37.1)</td><td>89.0 (64.9)</td><td>80.5 (43.0)</td><td>102.0 (31.1)</td><td>65.3 (10.1)</td><td>82.4 (39.2)</td><td>72.3 (41.6)</td></tr>
<tr><td>Proportion of Attack-Free Days (%)</td><td>74.0</td><td>86.3</td><td>80.9</td><td>96.7</td><td>84.9</td><td>85.9</td><td>82.8</td></tr>
</table>
Abbreviations: QM=once monthly; Q3M=once every 3 months; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.
2) 연간 헤민 사용 일수
Table 31: Mean (±SEM) Annualized Hemin Doses (days) by Treatment Group - Part C (Safety Population)
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="5">Givosiran</th></tr>
<tr><th></th><th>Placebo (N=4)</th><th>2.5 mg/kg Q3M (N=3)</th><th>5.0 mg/kg Q3M (N=4)</th><th>2.5 mg/kg QM (N=3)</th><th>5.0 mg/kg QM (N=3)</th><th>All Givosiran (N=13)</th></tr>
<tr><td>Run-in Period</td><td>35.7 (5.5)</td><td>82.8 (17.6)</td><td>26.7 (5.6)</td><td>16.7 (6.8)</td><td>19.5 (15.4)</td><td>33.7 (8.3)</td></tr>
<tr><td>6-month Combined Treatment/ Follow-up Periods</td><td>23.4 (9.9)</td><td>20.3 (9.2)</td><td>17.0 (6.3)</td><td>2.9 (1.4)</td><td>5.7 (2.6)</td><td>12.1 (3.4)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-in to 6-month Combined Treatment/Follow-up (%)</td><td>-34.3</td><td>-75.5</td><td>-36.3</td><td>-82.7</td><td>-70.6</td><td>-64.1</td></tr>
<tr><td>Percent difference from placebo (%)</td><td></td><td>-13.2</td><td>-27.4</td><td>-87.6</td><td>-75.6</td><td>-48.3</td></tr>
</table>
Abbreviations: SEM=standard error of the mean.
Notes: Aggregated annualized attack rates (Mean rate) is calculated assuming Poisson distribution for the number of attacks. Hemin administration is given as 1 dose per day.
Source: Table 14.2.2-1.6.1.</td></tr>
<tr><td colspan="8">[ALN-AS1-002(Study 002] 기보시란을 사용한 이전 임상시험을 완료한 AIP 환자에서 피하 투여된 기보시란의 장기 안전성 및 임상 활성을 평가하는 다기관, 공개 연장 시험</td></tr>
<tr><td>1/2상

16.10.24</td><td>(일차) AIP환자에서 기보시란의</td><td>공개, 단일군, 연장연구</td><td>Study001C 완료한 AIP 환자</td><td>2.5 mg/kg SC 월 1회</td><td>최대 48개월</td><td>[이차 지표]
<유효성>
49개월차까지 포르피린증 발작 빈도, 특징, 헤민 사용량 변화(환자 혹은</td><td><안전성>
-모든 환자(16명)은 1개 이상 AE를 보고하였고 87.5%(14명)은 약물 관련 AE를 보고함. 2명에서보고된 약물 관련 AE는 ALT 증가, AST 증가, 홍본, GGT 증가, GFR 감소, INR 증가, 소양증임. 중증 AE는 43.8%(7명)에서 보고되었으며 이</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>-21.11.04</td><td>장기 안전성 및 내약성 평가

(이차) 시간경과에 따른 기보시란의 PD효과, 임상적 활성 평가

(탐색적) 시간경과에 따른 기보시란의 PK 특성 및 ADA 발생률 규명, 건강과련 QoL 평가, 헴 합성 경로 관련 분석물 규명</td><td>5개 기관(미국, 영국, 스웨덴)</td><td>16명</td><td>2.5mg/kg 월 1회 또는 5mg/kg 월 1회 또는 5mg/kg 3개월마다 1회로 시작했으나 study 001 분석(17.08)이후 2.5mg/kg 월1회로 모두 변경</td><td></td><td>보호자 기록)

[탐색적 지표]
<유효성>
49개월차까지 포르피린증 발작 중증도, EQ-5D-5L, BPI-SF

[일차 지표]
<안전성>
49개월차차까지 AE, PE, 체중, 신장, 활력징후, ECG, 실험실 검사</td><td>중 12.5%(2명)은 약물 관련 중증 AE(아나필락시스반응, INR 증가)를 보고함. SAE는 43.8%(7명)에서 보고되었으며, 아나필락시스 반응은 유일한 약물 관련 SAE이자 약물 중단으로 이어진 이상사례임. >30% 보고 AE는 복통, 비인두염, 구역, 피로, 주사부위 홍반, 등허리통증, 두통, 근육통임.

<유효성>
1)AAR
Table 10: Attack Rates by Attack Type During Treatment with 2.5 mg/kg QM in Study 002 (Safety Analysis Set)
<table>
<tr><th>Statistic</th><th>Run-In Period in Study 001C (N=16)</th><th>2.5 mg/kg QM in Study 002[a] (N=16)</th></tr>
<tr><td>All attacks[b]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Total events</td><td>81</td><td>54</td></tr>
<tr><td>Total person-years[c]</td><td>4.24</td><td>49.84</td></tr>
<tr><td>Mean rate (±SEM)[d]</td><td>19.1 (3.3)</td><td>1.1 (0.4)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-In Period of Study 001C (%)</td><td>NA</td><td>-94.3</td></tr>
<tr><td>Composite attacks[e]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Total events</td><td>72</td><td>18</td></tr>
<tr><td>Total person-years[c]</td><td>4.24</td><td>49.84</td></tr>
<tr><td>Mean rate (±SEM)[d]</td><td>17.0 (3.5)</td><td>0.4 (0.1)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-In Period of Study 001C (%)</td><td>NA</td><td>-97.9</td></tr>
<tr><td>Attacks requiring hospitalization</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Total events</td><td>16</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Mean rate (±SEM)[d]</td><td>3.8 (2.2)</td><td>0.2 (0.1)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-In Period of Study 001C (%)</td><td>NA</td><td>-95.2</td></tr>
<tr><td>Attacks requiring urgent health care visit</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Total events</td><td>35</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Mean rate (±SEM)[d]</td><td>8.3 (2.5)</td><td>0.2 (0.1)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-In Period of Study 001C (%)</td><td>NA</td><td>-98.1</td></tr>
<tr><td>Attacks treated at home with IV hemin administration</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Total events</td><td>21</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Mean rate (±SEM)[d]</td><td>5.0 (3.2)</td><td>0.0 (0.0)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-In Period of Study 001C (%)</td><td>NA</td><td>-99.6</td></tr>
<tr><td>Attacks treated at home not requiring IV hemin administration</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Total events</td><td>9</td><td>36</td></tr>
<tr><td>Mean rate (±SEM)[d]</td><td>2.1 (1.2)</td><td>0.7 (0.3)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-In Period of Study 001C (%)</td><td>NA</td><td>-66.0</td></tr>
</table>
Abbreviations: IV=intravenous; NA=not applicable; QM=once monthly; SEM=standard error of the mean.
[a] Included events that occurred during the Intended Dose Period between the first dose of 2.5 mg/kg QM and the earliest date of the end of study or 28 days after the last dose of 2.5 mg/kg QM.
[b] All attacks included attacks requiring hospitalization, urgent healthcare visit, intravenous hemin treatment at home, and attacks treated at home without hemin.
[c] Person-years were calculated as (min(date patient went off study, 28 days after the last dose) - date of first dose +1)/365.25.
[d] Annualized attack rate was calculated as number of porphyria attacks/total person-years. Used Cochran's estimate of SEM for mean rate.
[e] Composite attacks included attacks requiring hospitalization, urgent healthcare visit, or intravenous hemin at home.
2) 연간 헤민 사용 일수
Table 12: Annualized Days of Hemin Use During Treatment with 2.5 mg/kg QM in Study 002 (Safety Analysis Set)
<table>
<tr><th rowspan="2">Statistic</th><th colspan="2">2.5 mg/kg QM in Study 002 (N=16)</th></tr>
<tr><th>Run-In Period in Study 001C</th><th>Treatment Period in Study 002[a]</th></tr>
<tr><td>Total number of doses</td><td>140</td><td>45</td></tr>
<tr><td>Total person-years</td><td>4.24</td><td>49.84</td></tr>
<tr><td>Mean rate (±SEM)</td><td>33.1 (7.0)</td><td>0.9 (0.6)</td></tr>
<tr><td>Percent change from Run-In Period of Study 001C(%)</td><td>NA</td><td>-97.3</td></tr>
</table>
Abbreviations: NA=not applicable; QM=once monthly; SEM=standard error of the mean.
Note: Hemin includes haem arginate, hemin, and hematin.
[a] Included events that occurred during the Intended Dose Period between the first dose of 2.5 mg/kg once monthly and the earliest date of the end of study or 28 days after the last dose of 2.5 mg/kg once monthly.</td></tr>
<tr><td colspan="8">[ALN-AS1-003(Study 003] ENVISION: AHP 환자에서 기보시란의 유효성 및 안전성을 평가하는 공개 연장이 포함된 제3상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>(일차) AIP</td><td>무작위 배정(1:</td><td>AHP 환자</td><td>2.5 mg/k</td><td>6개월</td><td>(유효성)
-DB기간 동안 AIP</td><td><유효성>
1)AAR</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여 용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td rowspan="2">17.12.07 - 21.05.31</td><td rowspan="2">환자에서 포르피린증 복합 발작에 대한 위약 대비 기보시란 효과

(이차) AIP 환자에서 위약 대비 기보시란의 소변 ALA, PBG, 헤민 사용, 통증/구역/피로, SF-12 PCS에 대한 영향 평가
-AHP 환자에서 위약 대비 포르피린증 복합 발작에 대한 영향 평가
-AHP 환자에서 기보시</td><td>1), 이중맹검, 위약대조

36개 기관(북미, 유럽, 아시아, 호주, 멕시코)</td><td>94명
-기보시란군 48명
-위약군 46명

*동아시아인 환자: 12명(일본 3, 한국 2, 대만 7)</td><td>g SC 월 1회</td><td></td><td rowspan="2">환자에서 포르피린증 복합 발작 연간발생률

-3개월/ 6개월차 AIP 환자에서 소변 ALA, 6개월차 AIP 환자에서 소변 PBG, DB 기간 AIP 환자에서 헤민 연간 투여량, DB기간 동안 AHP 환자에서 포르피린증 복합 발작 연간발생률, AIP환자에서 DB기간 중 일일 최악 통증, 피로, 구역 점수(BPI-SF NRS), 6개월차 AIP 환자에서 기저 대비 SF-12 PCS 변화

(안전성)
AE, PE, 체중, 신장, 활력징후, ECG, 실험실 검사</td><td rowspan="2">-복합 발작
Table 9: Summary of Rate of Attacks of the Porphyria Attack Composite Endpoint During Givosiran Treatment (All Givosiran Treated Set)
<table><tr><th>Parameter</th><th>Placebo/ Givosiran (N=46)</th><th>Givosiran/ Givosiran (N=48)</th><th>All Givosiran (N=94)</th></tr><tr><td>Historical AAR</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Median AAR (Q1, Q3)[a]</td><td>7.0 (4.0, 14.0)</td><td>8.0 (4.0, 18.0)</td><td>8.0 (4.0, 16.0)</td></tr><tr><td>Mean AAR (SD)[a]</td><td>10.7 (9.2)</td><td>12.1 (9.0)</td><td>11.4 (9.1)</td></tr><tr><td>During DB Period[b]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Median AAR (Q1, Q3)[a]</td><td>10.65 (2.24, 25.93)</td><td>1.04 (0.00, 6.35)</td><td>NA</td></tr><tr><td>Mean AAR (95% CI)[c]</td><td>12.26 (9.22, 16.29)</td><td>3.35 (2.37, 4.74)</td><td>NA</td></tr><tr><td>During Givosiran Treatment</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>45[d]</td><td>48</td><td>93[d]</td></tr><tr><td>Mean total number of attacks (SEM)</td><td>3.7 (0.8)</td><td>5.1 (1.3)</td><td>4.4 (0.8)</td></tr><tr><td>Total follow-up time (person-years)</td><td>93.8</td><td>126.6</td><td>220.5</td></tr><tr><td>Median AAR (Q1, Q3)[a]</td><td>0.87 (0.00, 1.79)</td><td>0.36 (0.00, 1.99)</td><td>0.43 (0.00, 1.81)</td></tr><tr><td>Mean AAR (SEM)[c]</td><td>1.78 (0.38)</td><td>1.93 (0.50)</td><td>1.86 (0.33)</td></tr></table>
Abbreviations: AAR=annualized attack rate; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; DB=double-blind; NA=not applicable; OLE=open-label extension; (Q1, Q3)=interquartile range; SD=standard deviation; SEM=standard error of mean
Notes: Placebo/givosiran includes patients who received placebo in the DB period and givosiran in the OLE period, including data only post givosiran treatment. Givosiran/givosiran includes patients who received givosiran in the DB and OLE periods. All Givosiran 2.5 mg/kg includes patients who received givosiran 2.5 mg/kg once monthly in either the DB or OLE periods (as the first dose).
[a] Calculated from the individual patient's AAR.
[b] Data during the DB period (refer to Study 003 CSR 1, Section 11.1.2.and Table 18).
[c] Derived using the negative binomial regression model with treatment group and stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates) as fixed effects, and the logarithm of the follow-up time as an offset variable.
[d] One patient (Patient 405-3003) whose follow-up duration after taking givosiran <85 days was excluded from the analysis.
[e] Duration-weighted mean AAR is presented. Standard error of the mean is calculated using Cochran's formula (1977).
-모든 발작
Table 11: Component Analysis of Annualized Rate of Porphyria Attacks During Givosiran Treatment (All Givosiran Treated Set)
<table><tr><th></th><th>Placebo/ Givosiran (N=46)</th><th>Givosiran/ Givosiran (N=48)</th><th>All Givosiran (N=94)</th></tr><tr><td>During DB Period[a]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>All Attacks[b]
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
317
14.94 (1.93)</td><td>
109
4.87 (0.87)</td><td>

NA</td></tr><tr><td>Attacks requiring hospitalization
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
69
3.25 (0.78)</td><td>
50
2.24 (0.66)</td><td>

NA</td></tr><tr><td>Attacks requiring urgent healthcare visit
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
196
9.24 (1.79)</td><td>
37
1.65 (0.58)</td><td>

NA</td></tr><tr><td>Attacks requiring IV hemin administration at home
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
32
1.51 (0.95)</td><td>
3
0.13 (0.13)</td><td>

NA</td></tr><tr><td>Attacks Treated at Home Without IV Hemin
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
20
0.94 (0.34)</td><td>
19
0.85 (0.30)</td><td>

NA</td></tr><tr><td>During Givosiran Treatment</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>45[c]</td><td>48</td><td>93[c]</td></tr><tr><td>All Attacks[b]
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
208
2.21 (0.41)</td><td>
312
2.46 (0.53)</td><td>
520
2.35 (0.35)</td></tr><tr><td>Attacks requiring hospitalization
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
55
0.59 (0.17)</td><td>
136
1.07 (0.40)</td><td>
191
0.87 (0.24)</td></tr><tr><td>Attacks requiring urgent healthcare visit
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
106
1.12 (0.32)</td><td>
105
0.83 (0.33)</td><td>
211
0.95 (0.23)</td></tr><tr><td>Attacks requiring IV hemin administration at home
Total number of attacks
Mean AAR (SEM)</td><td>
7
0.07 (0.05)</td><td>
3
0.02 (0.02)</td><td>
10
0.05 (0.03)</td></tr><tr><td></td><td>40
0.43 (0.11)</td><td>68
0.54 (0.15)</td><td>108
0.49 (0.10)</td></tr></table>

2)헤민사용일수
-전체
Table 15: Summary of Days of Hemin Use During Givosiran Treatment (All Givosiran Treated Set)
<table><tr><th>Parameter</th><th>Placebo/ Givosiran (N=46)</th><th>Givosiran/ Givosiran (N=48)</th><th>All Givosiran (N=94)</th></tr><tr><td>During DB Period[a]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Median annualized days of hemin use (Q1, Q3)</td><td>14.98 (0.00, 45.39)</td><td>0.00 (0.00, 11.77)</td><td>NA</td></tr><tr><td>Mean annualized days of hemin use (95% CI)</td><td>28.37 (17.43, 46.18)</td><td>7.37 (4.53, 12.02)</td><td>NA</td></tr><tr><td>During Givosiran Treatment</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>45[b]</td><td>48</td><td>93[b]</td></tr><tr><td>Mean total number of days of hemin use mean (SEM)</td><td>7.6 (2.0)</td><td>11.8 (4.0)</td><td>9.8 (2.3)</td></tr><tr><td>Total follow-up time (years)</td><td>93.8</td><td>126.6</td><td>220.5</td></tr><tr><td>Median annualized days of hemin use (Q1, Q3)</td><td>0.43 (0.00, 3.08)</td><td>0.18 (0.00, 4.66)</td><td>0.36 (0.00, 3.08)</td></tr><tr><td>Mean duration-weighted annualized days of hemin use (SEM)[c]</td><td>3.64 (0.97)</td><td>4.48 (1.53)</td><td>4.12 (0.97)</td></tr></table>
Abbreviations: CI=confidence interval; CSR=clinical study report; DB=double-blind; NA=not applicable; OLE=open-label extension; (Q1, Q3)=interquartile range; SEM=standard error of mean
Notes: Placebo/givosiran includes patients who received placebo in the DB period and givosiran in the OLE period, including data only post-givosiran treatment. Givosiran/givosiran includes patients who received givosiran in the DB and OLE periods.
[a] Data during DB period are from Table 30 in Section 11.2.3 of Study 003 CSR 1.
[b] One patient (405-3003) whose follow-up duration after taking givosiran <85 days was excluded from the analysis.
[c] Duration-weighted mean annualized days of hemin use is presented. Standard error of the mean is calculated using Cochran's formula (1977).

<안전성>
-96.8%(91명)에서 AE[약물 관련 AE 73.4%(69명)]가 보고됨: 사망 1명(대동맥 박리;약물 관련 없음; 대동맥 경화증, 동맥 고혈압, 흡연력 있는 환자), SAE 39.4%(37명)[약물 관련 SAE 7.4%(7명)], 중증AE 37.2%(35명)[약물 관련 중증 AE 17%(16명)], AE로 인한 치료 중단 6.4%(6명)[약물 관련 AE로 인한 치료 중단 4.3%(4명)].</td></tr>
<tr><td>공개연장</td><td>AHP 환자 93명
-2.5mg/kg 월 1회군 56명
-1.25 mg/kg 월 1회군 37명</td><td>1.25 mg/kg 또는 2.5mg/kg SC 월 1회</td><td>최대 29개월</td></tr>
</table>

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	란의 안전성, 내약성 평가						-≥15%에서 보고된 AE: 구역, ISR, 피로, 비인두염, 두통, UTI, URI, 구토, 복통, 설사 -약물 관련 SAE: 망막 정맥 폐쇄, 췌장염, ISR, 호모시스테인 증가*, LFT 이상, 아미노 전이 효소 증가, CKD, 폐 색전증, 혈전 정맥염 *2명, 나머지 1명 -치료 중단으로 이어진 약물 관련 AE: LFT 이상(SAE), 췌장염(SAE) 및 혈액 호모시스테인 증가, ISR(SAE) 및 혈액 호모시스테인 증가, 약물 과민성 -약물 관련 중증 AE: 무력증(3명), 이상 감각, 독성 뇌병증, 통증, 편두통, 오심(3명), 구토(2명), 설사, 탈수, 두통, 철 과잉, 폐색전증, 췌장염, 혈전 정맥염, 리파아제 증가, 망막 정맥 폐쇄, 주사부위반응, 혈액 호모시스테인 증가(2명) -간장애: 약물 관련 간 장애(SMQ)는 19.1%(18명)에서 보고됨. -신장애: CKD(SMQ) AE는 22.3%(21명)에서 보고됨.
[ALN-AS1-004(Study 004)] : CHE 시험대상자에서 미다졸람(midazolam), 카페인(caffeine), 로사르탄(losartan), 오메프라졸(omeprazole) 및 덱스트로메토르판(dextromethorphan)의 약동학에 기보시란이 미치는 영향을 조사하는 약물간 상호작용 시험							
1상 18.04.26 - 19.01.10	-CYP450 지표 칵테일 약물과 병용 시 기보시란의 내약성 및 안전성 평가	공개연구 1개 기관(스웨덴)	CHE 대상자 10명	기보시란: 2.5mg/kg SC 단회 투여 (D8) Inje 칵테일	단회	**(안전성)** AE, PE, 체중, 신장, 활력징후, ECG, 실험실 검사	**<안전성>** -사망, SAE, 시험 중단으로 이어진 AE는 없음. 2명 이상 환자에서 보고된 AE는 관절통, 두통, 발열임. Inje probe 칵테일 관련 AE는 포르피린증 발작, 오심, AST 증가, 혈압 증가, 상복부 통증임. 기보시란 관련 AE는 사지 통증, ISR(홍반), 발열, 두통, 전조 증상을 동반한 편두통임.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[Study 003] 공개 연장을 포함한 AHP 환자에 대한 제3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험

1) 개요

- 시험기간: 2017.12.07. - 2021.05.31
- 시험목적
  - (일차) AIP 환자에서 포르피린증 복합 발작에 대한 위약 대비 기보시란 효과 평가
  - (이차) AIP 환자에서 위약 대비 기보시란의 소변 ALA, PBG, 헤민 사용, 통증/구역/피로, SF-12 PCS에 대한 영향 평가/AHP 환자에서 위약 대비 포르피린증 복합 발작에 대한 영향 평가/AHP 환자에서 기보시란의 안전성, 내약성 평가
  - (탐색적) DB기간동안 AIP, AHP 환자에서 위약 대비 기보시란의 모든 포르피린증 발작, 소변 ALAS1 m RNA, 진통제 사용. QoL, 건강 상태에 대한 환자의 인식에 미치는 영향 평가/OLE기간 동안 AIP, AHP환자에서 주어진 용량의 기보시란의 치료 효과 평가/AIP, AHP환자에서 기보시란의 장기간 치료 효과 평가/AHP 환자에

서 PK, ADA 평가

2) 적합 기준

- 6개월 내 2회 이상 발작(입원, 긴급 의료기관 방문, 집에서 IV 헤민 투여를 요하는 발작)을 경험한 12세 이상 AHP 환자

선정 기준	제외 기준
Each patient had to meet all the following inclusion criteria to be eligible for enrollment in the study: 1. Age ≥12 years 2. Documented diagnosis of AIP, HCP, VP, or ADP based on clinical features (eg, acute attacks of abdominal, back, chest, extremities, and/or limb pain), at least 1 documented urinary or plasma PBG or ALA value ≥4×upper limit of normal (ULN) within the past year prior to or during Screening, AND one of the following: • Documented genetic evidence of mutation in a porphyria-related gene, defined as ANY of the following: – AIP: mutation in the HMBS gene (also referred to as the PBGD gene) – HCP: mutation in the CPOX gene – VP: mutation in the PPOX gene – ADP: mutation in the ALAD homozygous or compound heterozygous genes • OR, if the results of a patient's genetic testing did not identify a mutation in a porphyria-related gene (<5% of cases), a patient may have been eligible for the study if they had both clinical features and diagnostic biochemical criteria consistent with AHP (Table 11 of the protocol [refer to Appendix 16.1.1]) 3. Had active disease, with at least 2 porphyria attacks requiring hospitalization, urgent healthcare visit or treatment with IV hemin at home within the 6 months prior to Screening 4. Willing to discontinue and/or not initiate use of prophylactic hemin at the time of Screening and for the duration of the study 5. Had adequate venous access for study sample collection as judged by the Investigator 6. Was willing to comply with the contraceptive requirements during the study period(Section 6.4 of the protocol [refer to Appendix 16.1.1]) 7. Was willing and able to comply with the study requirements and to provide written informed consent per local and national requirements. In the case of patients under the age of legal consent, legal guardian(s) provided written informed consent and the patient provided assent per local and national requirements and institutional standards	Each patient must not have met any of the following exclusion criteria to be eligible for enrollment in the study: 1. Any of the following laboratory parameter assessments at Screening: • Alanine aminotransferase (ALT) >2×ULN • Total bilirubin (TBL) >1.5×ULN; patients with elevated TBL that was secondary to documented Gilbert's syndrome were eligible if the TBL was <2×ULN • International normalized ratio (INR) >1.5 (patients on an anti-coagulant [eg, warfarin] with an INR <3.5 were allowed) 2. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 mL/min/1.73 m2 using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula 3. On an active liver transplantation waiting list or anticipated to undergo liver transplantation during the blinded study treatment period 4. History of multiple drug allergies or history of allergic reaction to an oligonucleotide or to GalNAc 5. History of intolerance to SC injection(s) 6. Known active human immunodeficiency virus (HIV) infection or evidence of current or chronic hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV) infection 7. Currently enrolled in another investigational device or drug study, or less than 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) since ending another investigational device or drug study(s), or receiving other investigational agent(s) 8. Females who were pregnant, breast-feeding, or planning to become pregnant during the study 9. Any condition (eg, medical concern or alcohol or substance abuse), which in the opinion of the Investigator, would make the patient unsuitable for dosing or which could interfere with the study compliance, the patient's safety, and/or the patient's participation in the 6-month treatment period of the study. This includes significant active and poorly controlled (unstable) cardiovascular, neurologic, gastrointestinal, endocrine, renal, or psychiatric disorders unrelated to porphyria identified by key laboratory abnormalities or medical history 10. History of recurrent pancreatitis, or acute pancreatitis with disease activity within the past 12 months prior to Screening 11. Had a major surgery planned during the first 6 months of the study 12. History of serious infection within 1 month prior to

	Screening 13. Had a malignancy within 5 years prior to Screening, except for basal or squamous cell carcinoma of the skin, cervical in situ carcinoma, or breast ductal carcinoma, that had been successfully treated

3) 투여방법

- 치료군 배정: DB 기간 동안 2.5mg/kg qM 기보시란 투여군 또는 위약군으로 1:1 층화 무작위 배정함. OLE 기간 동안 2.5mg/kg qM(프로토콜 개정≤2) 또는 1.25mg/kg qM 투여(프로토콜 개정≥3)
  - 층화 기준:

    AIP (with genetic evidence of mutation in the HMBS gene):

    a. Patients on a hemin prophylaxis regimen prior to study entry stratified by historical composite porphyria attack AAR in the past 12 months through randomization:
       - <7 attacks; versus
       - ≥7 attacks

    b. Patients not on a hemin prophylaxis regimen prior to study entry stratified by their historical AAR in the past 12 months through randomization:
       - <12 attacks; versus
       - ≥12 attacks

    Non-AIP(HCP, VP, ADP, or any other AHP without an identified mutation in a porphyria-related gene)
- 투여 경로: SC 투여
- 투여 부위: 복부, 상완, 허벅지에 투여. 투여 후 최소 20분간 관찰
- 투여 용량:
  - (DB기간) 위약 또는 기보시란 2.5mg/kg QM
  - (OLE기간) 기보시란 1.25 또는 2.5mg/kg QM
- 용량 조정 지침

  -영구 중단: 중대한 프로토콜 위반, 불내성의 AE 또는 약물 관련 SAE 경험, 임신 또는 regimen 비순응

  -일시 중단/감량/재개

  LFT 기반 모니터링 및 투여 지침

ALT Transaminase Level	Patients with Normal Baseline ALT	Patients with Elevated Baseline ALT[a]
>3× to 5× ULN or Baseline	• Discontinue dosing when ALT is >3×ULN and patient is symptomatic[b], or has TBL ≥2×ULN or INR >1.5 (for patients not on warfarin), and there is no alternative cause • Otherwise, dosing may continue with monitoring every 2 weeks (±7 days)[c] that includes LFTs per Table 7 and INR • If the ALT elevation persists for ≥2 months, discussion with the medical monitor is required before continuing dosing.	• Discontinue dosing when ALT is >3× baseline or >300 U/L (whichever is lower) and patient is symptomatic[b], or has TBL >2×ULN or INR >1.5 (for patients not on warfarin), and there is no alternative cause • Otherwise, dosing may continue with monitoring every 2 weeks (±7 days)[d] that includes LFTs per Table 7 and INR. • If the ALT elevation persists for ≥2 months, discussion with the medical monitor is required before continuing

		dosing.
>5× to 8× ULN or Baseline	• Discontinue dosing when ALT >5× to 8× ULN and patient is symptomatic[b], or has TBL ≥2×ULN or INR >1.5 (for patients not on warfarin) and there is no alternative cause • For patients who are asymptomatic and do not have INR >1.5 or TBL ≥ 2x ULN: – Hold dosing if ALT >5×ULN, until ALT recovers to ≤2×ULN – Dosing can be resumed when ALT recovers to ≤2 x ULN according to Section 6.2.3.1.1, and following discussion with the medical monitor • Perform weekly (±3 days) monitoring of LFTs per Table 7 and INR until ALT declines to ≤3×ULN; then monitor every 2 weeks (±7 days) until ALT level reaches 2×ULNc • If the ALT elevation persists for ≥2 months, discussion with the medical monitor is required before continuing dosing.	• Discontinue dosing when ALT >5× to 8× baseline or >300 U/L (whichever is lower) and patient is symptomatic[b], or has TBL ≥2×ULN or INR >1.5 (for patients not on warfarin) and there is no alternative cause • For patients who are asymptomatic and do not have INR >1.5 or TBL ≥ 2x ULN: – Hold dosing if ALT >5×baseline or >300 U/L (whichever is lower), until ALT recovers to ≤2×baseline – Dosing can be resumed when ALT recovers to ≤2 x baseline according to Section 6.2.3.1.1, and following discussion with the medical monitor • Perform weekly (±3 days) monitoring of LFTs per Table 7 and INR until ALT declines to ≤3×baseline; then monitor every 2 weeks (±7 days) until ALT level reaches 2× baseline[d] • If the ALT elevation persists for ≥2 months, discussion with the medical monitor is required before continuing dosing.
>8× ULN or Baseline	Discontinue dosing after confirmation if ALT >8×ULN	Discontinue dosing after confirmation if ALT >8×baseline or >500 U/L (whichever is lower)

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; INR=international normalized ratio; LFT=liver function test(s); TBL=total bilirubin; U/L=units per liter; ULN=upper limit of normal

Note: In addition to these criteria, other assessments or evaluations may be performed per Investigator discretion, as appropriate.

[a] If multiple baseline ALT measurements are available, baseline ALT will be defined as the average of the 2 most recent ALT measurements prior to the first dose administered.

[b] Symptoms may include nausea, right upper quadrant pain, jaundice, with no known alternative causes identified but possibly associated with (but not limited to) such causes as hepatobiliary tract disease, viral hepatitis, alcoholic hepatitis, or non-alcoholic steatohepatitis (NASH). A clinical picture consistent with drug-induced autoimmune hepatitis, including but not limited to the presence of rash, fever, lymphadenopathy and eosinophilia in addition to elevated transaminases may also be a cause for considering dosing discontinuation.

[c] The frequency of laboratory monitoring should be decreased from every 2 weeks (±7 days) to monthly (±7 days or during scheduled study visits) once ALT has decreased to ≤2× ULN.

[d] The frequency of laboratory monitoring should be decreased from every 2 weeks (±7 days) to monthly (±7 days or during scheduled study visits) once ALT has decreased to ≤2× baseline.

LFTs per Table7: AST, ALT, GGT,ALP, Bilirubin(total and direct)

a. ALT 상승으로 인한 기보시란 중단의 경우, ALT ≤2*ULN 또는 2*기저 수치(기저 ALT 상승이 있는 환자)일 때 재개 고려 가능함. 연구자 판단 하에 1.25 또는 2.5mg/kg QM으로 재개함[1]. 1.25mg/kg QM으로 재개 중 지침에 따른 중단이 필요할 경우 영구 중단함. 2.5mg/kg QM으로 재개 중 지침에 따른 중단이 필요한 경우, 중단함. 이후 ALT ≤2*ULN 일 때 1.25mg/kg QM으로 재개 고려 가능함.

[1] 1.25mg/kg QM 재개(프로토콜 2차 개정, 18.07.26), 1.25 또는 2.5mg/kg QM 재개(프로토콜 5차 개정, 20.02.12)

Lipase와 amylase 기반 모니터링 및 투여 지침

Hold Further Dosing	• If a lipase or amylase elevation >3×ULN (or 3× baseline in patients with elevated baseline value) occurs, with or without clinical symptoms, until confirmation from the central laboratory (within 2 to 3 days, but no greater than 7 days).

	• If the elevated lipase/amylase is accompanied by clinical symptoms consistent with pancreatitis (eg, epigastric pain, vomiting), dosing should be held until any additional work-up is complete. • If the elevation of either lipase or amylase is confirmed, an imaging evaluation should be obtained (eg, right upper quadrant ultrasound and/or other testing, based on Investigator judgment). • Monitor lipase/amylase every 2 weeks (±7 days) until the elevated lipase and/or amylase value declines to <3×ULN.
Dosing May Resume	• After consultation with the medical monitor and Investigator if the patient is asymptomatic and imaging studies do not reveal hepatobiliary or pancreatic abnormalities. • If an alternate etiology was identified for the elevations and the condition has resolved. • Monitor lipase/amylase every 2 weeks (±7 days) until the value declines to <3×ULN.
Permanently Discontinue Dosing	• If the patient is diagnosed with acute pancreatitis with no known alternate etiology (eg, acute gallstones) • If the patient experiences persistent lipase and amylase elevations >3×ULN for >2 months without periods of recovery to <3×ULN

잠재적 아나필락시스 반응 환자에서 모니터링 및 투여 지침

아나필락시스 반응이 의심될 경우 즉시 약물을 중단하고, 약물 관련 반응으로 평가될 경우 영구중단함(프로토콜 1차 개정, 18.05.04).

OLE 기간 1.25→2.5mg/kg QM 증량

a. 1.25mg/kg QM 투여 시 LFT 상승으로 인한 투여 중단 이력이 없고, 뇨 중 ALA 수치가 정상 상한 이하로 유지되지 않거나 유도되며, 연구자 판단 하 임상 반응이 불충분한 경우 2.5mg/kg QM으로 증량함(프로토콜 3차 개정. 18.09.21)

b. 1.25mg/kg QM 투여 시 임상적으로 관련 있는 transaminase 상승이 없을 경우 모두 2.5mg/kg QM으로 증량함(프로토콜 5차 개정. 20.02.12)

4) 평가 변수

- 포르피린증 발작
  - (정의) 다음 세 가지를 모두 만족함: ①복부, 등허리, 흉부, 말단 및/또는 사지의 신경내장 독성의 급성 에피소드 ② IV 덱스트로오스 또는 헤민, 탄수화물 또는 진통제(아편 유사제[합성 및 비합성 물질] 또는 비아편 유사제), 또는 기타 약물(항구토제 등)을 환자의 일상적인 일일 포르피린증 관리를 초과하는 용량 또는 빈도로 사용해 치료해야 함 ③ 포르피린증 외에 의학적으로 확인된 다른 원인 없음
  - (분류)

    복합 발작: 입원(최소 24시간 체류하게 되는 응급실 방문 또는 병동 입원으로 정의됨), 긴급 의료기간 방문(입원에 대한 기준을 충족하지 않는 긴급한, 예정되지 않은 진료실/진료소, 주입 센터 또는 응급실 방문), 또는 집(입원 또는 긴급 의료기간 방문에 대한 기준을 충족하지 않는 위치)에서 IV 헤민 투여를 필요로 하는 발작임. AHP의 가장 중요하고 중대한 임상 증상이며 발작의 대다수를 차지함.

    모든 발작: 복합 발작 + 집에서 IV 헤민 투여를 필요로 하지 않는 발작
  - 전자 일지(eDiary), 환자 또는 간병인 보고(예: 전화, 이메일), 외부 의사의 알림을 통해 잠재적인 발작을 보고받고 수집된 전체 자료를 활용해 시험자가 발작은 판정함.

- ALA 및 PBG
  - 뇨 중 참고치(ULN): 1.47mmol/mol Cr(ALA), 0.137mmol/mol Cr(PBG)
  - 문헌에 따르면 ALA, PBG 수치가 높을수록 질병 활성이 증가함.
- 헤민 사용
  - 급성 AHP 발작을 치료하기 위해 현재 승인되어 있으며, 불명확한 유효성, 짧은 작용 기간, 급/만성 부작용에도 예방 목적으로 사용하기도 함(off-label). 급성 헤민 투여는 중증 두통, 구역, 피로 및 혈전 정맥염과 같은 부작용과 관련이 있었으며, 만성 투여는 정맥 폐쇄 및 철 과잉으로 이어질 수 있음. 만성 헤민 요법을 위한 중심 정맥 카테터 사용은 감염 및 혈전증 같은 합병증과 관련이 있음.
  - 총 헤민 사용의 기록은 병용 약물 양식을 사용해 수집되고, 연간 투여 일수가 계산됨.
- 환자 보고 결과
  -(통증, 피로, 구역) 첫 12개월 동안 매일 '지난 24시간 동안 경험한 각 통증(BPI-SF), 피로(BFI-SF), 구역 증상의 최악의 중증도'를 0~10(최악) 척도로 eDiary에 기록함.
  -(SF-12)기능적 건강과 웰빙(8가지 영역), 신체적 및 정신적 건강 요약 측정의 8-척도 프로파일을 생성하는 널리 사용되는 12-항목 건강 설문조사임. 질병의 특성상 환자는 기존 활동 장애가 있어 기보시란이 DB 기간 내에 정신적 건강보다 신체적 건강에 측정 가능한 더 큰 영향을 미칠 것으로 예상되므로 PCS(신체적 요소 요약)가 선택됨. PCS에 대한 낮은 점수는 신체적 문제, 높은 체통(bodily pain) 및 나쁜 전반적 건강으로 인해 신체적 기능과 역할 참여에 한계가 있다는 것을 나타냄.
  -(EQ-5D-5L) 건강 결과를 5가지 차원과 5가지 중증도 수준으로 측정하는 표준 설문지임:0(최악의 장애)~1(장애 없음) 척도에 기초한 전반적 자기 보고 지수 점수, 그리고 0(상상할 수 있는 최악의 건강)~100(상상할 수 있는 최상의 건강) 범위의 척도로 환자에게 자신의 건강을 평가하도록 요청한 시각적 상사 척도(VAS). EQ-5D-5L 점수는 건강 모집단에 비해 AHP 환자에서 감소하는 것으로 밝혀짐(자연사 연구: ALN-AS1-NT-001).
- 진통제 사용
  - 전체기간에서 진통제 사용은 유효성 평가 변수인 통증의 평가를 교란할 가능성을 주로 평가하기 위해 탐색적 평가변수로 평가됨. 감소된 경우 유효성 측정지표로 독립적으로 평가됨. eDiary, 병용 약물 eCRF에 기록됨.
- 환자 경험
  - (PGIC) 시험 시작 이후, 환자가 인식하는 전반적 건강 상태 변화를 7점 척도로 평가하는 단일 항목 질문(6개월, 12개월 차 평가)
  - (PPEQ) 치료 경험, 일상 생활 활동 및 기능 상태를 5점 척도로 평가하는 8가지 질문. PPEQ는 의뢰자가 개발하였으며, 질문은 정성적 연구 결과, 문헌, 증상의 임상 보고서 검토 및 영향에 기초해 선택됨. PPEQ는 24개월째까지 6개월마다 평가함.
- 안전성 평가 변수
  - AE, SAE, 신체검사, 활력징후, 실험실 검사, ECG

- 면역원성, PK 변수

5) 통계 분석 방법

(1) 표본 크기 계산

- 총 74명(AIP 환자 70명) 등록 계획
  - 위약군 평균(SD) AAR 8(5)(3.8의 과분산을 보존하기 위한 6개월간 평균(SD) AAR 4(2.9)), 기보시란 투여군 평균(SD) AAR 4.4(3)(4.2의 과분산을 보존하기 위한 6개월간 평균(SD) AAR 2.2(1.8))을 추정했을 때, 70명은 p-value 5% 수준에서 90%의 검정력으로 45% 감소를 탐지할 수 있을 것으로 예상됨(탈락률이 15%일 시 검정력은 80%로 감소함)

(2) 분석 대상

- 유효성 지표 평가에 FAS, FAS_{AIP} 모두 사용됨. 일차 지표의 경우 PPS 분석도 포함됨. 모든 기보시란 치료군은 장기 유효성 및 안전성 자료를 위해 분석됨.

-(FAS)최소 1회 용량의 시험약을 투여받은 모든 무작위배정 환자(AHP). 환자는 무작위로 배정된 치료군에 따라 (즉, 무작위 배정된 대로) 그룹화됨.

-(FAS_{AIP})최소 1회 용량의 시험약을 투여받은 모든 무작위배정 AIP 환자(HMBS 유전자 돌연변이가 확인됨). 환자는 무작위로 배정된 치료군에 따라 그룹화됨.

- (PPS)DB기간동안 최소 4회 이상 시험약을 투여받고, 발작 데이터가 추적되고, 일차 유효성 지표에 영향을 주는 중대한 프로토콜 일탈이 없는 모든 무작위 배정된 AIP 환자(HMBS 유전자 돌연변이가 확인됨). 무작위 배정된대로 그룹화됨.
- (SAS) 1회 이상 시험약을 투여받은 모든 환자. 실제로 받은 치료에 따라 그룹화됨.
- (PK 분석군) 최소 1회 용량의 시험약을 투여받고 최소 1개의 측정 가능한 PK 데이터가 있는 모든 환자
- (PD 분석군) 최소 1회 용량의 시험약을 투여받고 ALA 또는 PBG 측정을 위한 최소 1개의 투여후 소변 검체가 있었던 모든 환자
- (모든 기보시란 치료군) DB 기간 동안 기보시란을 투여받은 환자, DB 기간 동안 위약을 투여받고 OLE 기간 동안 기보시란으로 전환된 환자를 포함해 최소 1회 용량의 기보시란을 투여받은 모든 환자.

(3) 다중성

- 눈가림 해제 중간 분석(40명의 AIP 환자가 M3 방문 완료 시, 3개월 차 ALA 수치 비교)에 대한 양측 0.001의 알파 보정과 최종 분석 시 양측 유의 수준 0.049에서 수행함. 모든 일차 및 이차 평가 변수는 고정 순서 검정(p-value 0.049)을 통해 양측 0.05의 전체 1종 오류율을 통제함. 계층적 검정 순서는 아래와 같음
  - (일차)DB기간동안 AIP환자(FAS_{AIP})에서 포르피린증 복합 발작 AAR

$$\text{Annualized attack rate (AAR)} = \frac{\text{total number of porphyria attacks}}{\text{total number of days in the treatment period}} \times 365.25$$

Let λ_G represent the mean AAR for givosiran arm and λ_O represent the mean AAR for the placebo arm. The hypotheses of the primary analysis are:

$$H_0: \frac{\lambda_G}{\lambda_O} = 1 \qquad H_A: \frac{\lambda_G}{\lambda_O} \neq 1$$

  - (이차)3개월 차 AIP 환자에서 뇨 중 ALA 수치
  - (이차)6개월 차 AIP 환자에서 뇨 중 ALA 수치
  - (이차)6개월 차 AIP 환자에서 뇨 중 PBG 수치
  - (이차)DB기간동안 AIP 환자에서 연간 헤민 사용 일수
  - (이차)DB기간동안 AHP환자에서 포르피린증 복합 발작 AAR
  - (이차)DB기간동안 AIP 환자에서 BPI-SF NRS로 측정된 일일 최악 통증 점수
  - (이차)DB기간동안 AIP 환자에서 BFI-SF NRS로 측정된 일일 최악 피로 점수
  - (이차)DB기간동안 AIP 환자에서 NRS로 측정된 일일 최악 오심 점수

- (이차)6개월 차 AIP 환자에서 SF-12 PCS 영역의 기저 대비 변화

- 탐색적 평가 변수에 대해 다중성 보정을 하지 않음.
  - AIP 또는 AHP 환자에서 DB기간 또는 OLE기간 동안 다음 변수들이 탐색적으로 측정됨: 포르피린증 복합 발작, 모든 포르피린증 발작, 헤민 연간 투여 일수, 소변 *ALAS1* mRNA/ALA/PBG 수치, 12개월 간 일일 최악 통증/피로/오심, SF-12 PCS, EQ-5D-5L 점수, PGIC, PPEQ, 진통제 사용. 혈장 PK 파라미터, ADA

- 민감도 분석

Additional Sensitivity Analysis	Description
Negative Binomial Regression, FAS_{AIP}	
Counting All Discrete Attacks	To evaluate the impact of potential under-counting of attacks due to the 1-day window for the primary analysis, for attacks meeting the primary endpoint definition, all discrete attacks even if they overlap during a day were counted and analyzed using a similar method as the primary analysis.
Counting Attacks Using a 2-Day Window	To evaluate the impact of potential over-counting of attacks due to the 1-day window for the primary analysis, for attacks meeting the primary endpoint definition, extend the attack counting window from 1-day to a 2-day window, i.e. attacks that occurs on the same calendar day, or are separated by one calendar day were counted as one attack. Composite attacks based on 2-day window were analyzed using a similar method as the primary analysis.
All Investigator-Confirmed Attacks	AAR for all Investigator-confirmed attacks was analyzed using the primary analysis method: all attacks meeting the protocol defined criteria, including attacks requiring hospitalization, urgent healthcare visit, IV hemin administration at home, or treated at home not requiring hemin use.
All Porphyria Attacks, Counting Potential Attacks	AAR for potential attacks was analyzed using the primary analysis method: in addition to the Investigator-confirmed attacks, attacks not confirmed by Investigator but deemed as potential attacks were also included. Attacks reported due to entry errors were excluded.
Andersen-Gill Model, FAS_{AIP}	
Treating Primary Endpoint Attacks as Recurrent Events	An Andersen-Gill model using the same fixed effects as the primary model was performed treating the composite porphyria attacks as recurrent events.

For these analyses, attacks with duplicated or overlapping dates were counted as one attack.

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여 상태

- 환자 참여상태
  - (DB 기간)

Table 11: Disposition During Givosiran Treatment in the 6-month DB+OLE Periods

Disposition	AHP Patients			AIP Patients		
	Placebo/ Givosiran (N=46)	Givosiran/ Givosiran (N=48)	All Givosiran (N=94)	Placebo/ Givosiran (N=43)	Givosiran/ Givosiran (N=46)	All Givosiran (N=89)
All Givosiran Treated Set, n (%)	46 (100.0)	48 (100.0)	94 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)	89 (100.0)
Withdrew from the study before the 6-month Visit, n (%)	0	0	0	0	0	0
Withdrew from the study after the 6-month Visit, but prior to OLE period, n (%)	0	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	0
Reason: Adverse event	0	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	0

  - (DB+OLE 기간)

Table 14.1.1.2
Disposition during Givosiran Treatment
Study Population: All Givosiran Treated Set

Disposition	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran				
	Pbo/Givo 2.5 mg/kg (N=29)	Pbo/Givo 1.25 mg/kg (N=17)	All (N=46)	Givo 2.5/Givo 2.5 mg/kg (N=27)	Givo 2.5/Givo 1.25 mg/kg (N=20)	All (N=48)	All Givo 2.5 mg/kg (N=77)	All Givosiran (N=94)
Total number (%) of patients								
Treated	29 (100.0)	17 (100.0)	46 (100.0)	27 (100.0)	20 (100.0)	48 (100.0)	77 (100.0)	94 (100.0)
Entered Open Label Extension Period	29 (100.0)	17 (100.0)	46 (100.0)	27 (100.0)	20 (100.0)	47 (97.9)	76 (98.7)	93 (98.9)
Completed treatment [1]	24 (82.8)	14 (82.4)	38 (82.6)	24 (88.9)	17 (85.0)	41 (85.4)	65 (84.4)	79 (84.0)
Discontinued treatment [1]	5 (17.2)	3 (17.6)	8 (17.4)	3 (11.1)	3 (15.0)	7 (14.6)	12 (15.6)	15 (16.0)
Discontinued treatment due to COVID-19 [1][3]	0	0	0	0	0	0	0	0
Completed study [2]	24 (82.8)	14 (82.4)	38 (82.6)	24 (88.9)	17 (85.0)	41 (85.4)	65 (84.4)	79 (84.0)
Withdrew from study [2]	5 (17.2)	3 (17.6)	8 (17.4)	3 (11.1)	3 (15.0)	7 (14.6)	12 (15.6)	15 (16.0)
Withdrawal from study due to COVID-19 [2][3]	0	0	0	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation of treatment, n(%)								
Adverse event	0	3 (17.6)	3 (6.5)	0	0	1 (2.1)	1 (1.3)	4 (4.3)
Death	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.1)	1 (1.3)	1 (1.1)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0
Physician decision	1 (3.4)	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.1)
Pregnancy	1 (3.4)	0	1 (2.2)	0	1 (5.0)	1 (2.1)	2 (2.6)	2 (2.1)
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0	0	0
Study terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	1 (3.4)	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.1)
Other	2 (6.9)	0	2 (4.3)	2 (7.4)	2 (10.0)	4 (8.3)	6 (7.8)	6 (6.4)
Primary reason for withdrawal from study, n(%)								
Adverse event	0	2 (11.8)	2 (4.3)	0	0	1 (2.1)	1 (1.3)	3 (3.2)
Death	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (2.1)	1 (1.3)	1 (1.1)
Lost to follow-up	1 (3.4)	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.1)
Physician decision	1 (3.4)	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.1)
Pregnancy	1 (3.4)	0	1 (2.2)	0	1 (5.0)	1 (2.1)	2 (2.6)	2 (2.1)
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0	0	0
Study terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0	0
Subject stopped participation in the study	2 (6.9)	1 (5.9)	3 (6.5)	2 (7.4)	1 (5.0)	3 (6.3)	5 (6.5)	6 (6.4)
Parent/guardian stopped subject's participation in the study	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (2.1)	1 (1.3)	1 (1.1)

Pbo/Givo includes patients receiving placebo in 6m-DB and givosiran in OLE, including data only post givosiran treatment. Givo/Givo includes patients receiving givosiran in 6m-DB and OLE (Note: patient 101-3001 who discontinued in DB was counted in all Givo/Givo only). All Givo 2.5 includes patients receiving givosiran 2.5 mg/kg in either DB or OLE (as the first dose).
Percentages for populations, discontinuation, withdrawal, and reasons are based on the number treated.
[1] As reported in the End of Treatment CRF.
[2] As reported in the End of Study CRF.
[3] Due to COVID-19 refers to the impact of suspected or confirmed diagnosis of COVID-19 or the impact of the global pandemic.

- 노출도

  - (DB 기간)

Parameter	AHP Patients		AIP Patients	
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Total duration of study drug exposure (months)[a]				
N	46	48	43	46
Mean (SD)	5.50 (0.15)	5.51 (0.45)	5.51 (0.15)	5.57 (0.20)
Median	5.52	5.52	5.52	5.52
Min, Max	5.3, 6.0	2.7, 6.4	5.3, 6.0	5.3, 6.4
Cumulative study drug exposure (person-years)[b]	21.09	22.02	19.75	21.34
Number of patients on study drug for, n (%)				
≥1day, n (%)	46 (100.0)	48 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)
≥1 month, n (%)	46 (100.0)	48 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)
≥2 months, n (%)	46 (100.0)	48 (100.0)	43 (100.0)	46 (100.0)
≥3 months, n (%)	46 (100.0)	47 (97.9)	43 (100.0)	46 (100.0)
≥4 months, n (%)	46 (100.0)	47 (97.9)	43 (100.0)	46 (100.0)
≥5 months, n (%)	46 (100.0)	47 (97.9)	43 (100.0)	46 (100.0)
Total number of doses received				
N	46	48	43	46
Mean (SD)	6.0 (0.2)	5.8 (0.6)	6.0 (0.2)	5.9 (0.4)
Cumulative number of doses received	275	279	257	270
Number of patients with, n (%)				
No missing dose, n (%)	45 (97.8)	43 (89.6)	42 (97.7)	41 (89.1)
1 missing dose, n (%)	1 (2.2)	4 (8.3)	1 (2.3)	4 (8.7)
2 missing doses, n (%)	0	1 (2.1)	0	1 (2.2)
3 missing doses, n (%)	0	0	0	0
≥4 missing doses, n (%)	0	0	0	0

Total drug exposure (mg)				
N	46	48	43	46
Mean (SD)	1024.76 (249.94)	953.91 (239.23)	1033.99 (246.77)	960.27 (231.76)

[a] Individual duration of exposure (in days) was calculated as the earliest date of the end of study, 31 January 2019 data cutoff date, or 28 days after the last dose of study drug minus the date of the first dose of study drug plus 1. Divided by 30.44 was the duration of exposure in months.
[b] Sum of duration and divided by 365.25 was the cumulative exposure in years.

- (DB+OLE 기간)

	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			All Givo (N=94)
	Pbo/ Givo 2.5 (N=29)	Pbo/ Givo 1.25 (N=29)	All Pbo/Givo (N=46)	Givo 2.5/ Givo 2.5 (N=27)	Givo 2.5/ Givo 1.25 (N=20)	All Givo/Givo (N=48)	
Median (Min, Max) Duration on Treatment (months)[a]	27.66 (1.8, 28.2)	27.73 (5.7, 28.3)	27.69 (1.8, 28.3)	33.11 (8.0,34.1)	33.20 (25.8,33.6)	33.13 (2.7, 34.1)	28.07 (1.8,34.1)
Cumulative exposure (person-years)[b]	58.00	35.65	93.65	71.47	54.26	125.96	219.61
Patients Treated ≥6 months, n (%)	26 (89.7)	16 (94.1)	42 (91.3)	27 (100.0)	20 (100.0)	47 (97.9)	89 (94.7)
Patients Treated ≥12 months, n (%)	25 (86.2)	16 (94.1)	41 (89.1)	26 (96.3)	20 (100.0)	46 (95.8)	87 (92.6)
Patients Treated ≥24 months, n (%)	24 (82.8)	14 (82.4)	38 (82.6)	26 (96.3)	20 (100.0)	46 (95.8)	84 (89.4)
Patients Treated ≥30 months, n (%)	0	0	0	23 (85.2)	18 (90.0)	41 (85.4)	41 (43.6)
Median (Min, Max) Total number of doses received	30.0 (2, 30)	30.0 (6, 30)	30.0 (2, 30)	36.0 (9, 36)	36.0 (25, 36)	36.0 (3, 36)	30.0 (2, 36)
Cumulative number of doses received	744	463	1207	916	694	1613	2820
Number (%) of patients with							
≤1 missing dose	26 (89.7)	17 (100.0)	43 (93.5)	23 (85.2)	17 (85.0)	41 (85.4)	84 (89.4)
No missing dose	22 (75.9)	16 (94.1)	38 (82.6)	18 (66.7)	16 (80.0)	35 (72.9)	73 (77.7)
1 missing dose	4 (13.8)	1 (5.9)	5 (10.9)	5 (18.5)	1 (5.0)	6 (12.5)	11 (11.7)
2 missing doses	3 (10.3)	0	3 (6.5)	3 (11.1)	0	3 (6.3)	6 (6.4)
3 missing doses	0	0	0	1 (3.7)	2 (10.0)	3 (6.3)	3 (3.2)
≥4 missing doses	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (2.1)	1 (1.1)

[a] Individual duration of exposure (in days) was calculated as the earliest date of the end of study, or 28 days after the last dose of study drug, minus the date of the first dose of givosiran plus 1. Divided by 30.44 days, to determine the duration of exposure in months.
[b] Sum of duration and divided by 365.25 days to determine the cumulative exposure in person years.

- 프로토콜 일탈
  - 6명에게서 19건의 중대한 프로토콜 일탈 발생함(눈가림 해제 17건, 선정 기준 미충족 2건). 스크리닝 전 6개월 간 2건 이상 복합 발작이 발생하지 않은 1명의 환자만 PPS에서 제외됨.

(2) 인구통계학적 및 기저 특성

- 인구통계학적 특성
  - DB기간

Parameter	AHP Patients			AIP Patients		
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Overall (N=94)	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Overall (N=89)
Age at Screening (years)						
Mean (SD)	37.4 (10.5)	40.1 (12.1)	38.8 (11.4)	37.3 (10.5)	40.7 (12.0)	39.0 (11.4)
Min, Max	20, 60	19, 65	19, 65	20, 60	19, 65	19, 65
Age category in years, n (%)						
12 to <18	0	0	0	0	0	0

18 to 64	46 (100.0)	47 (97.9)	93 (98.9)	43 (100.0)	45 (97.8)	88 (98.9)
≥65	0	1 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Gender, n (%)						
Male	5 (10.9)	5 (10.4)	10 (10.6)	4 (9.3)	5 (10.9)	9 (10.1)
Female	41 (89.1)	43 (89.6)	84 (89.4)	39 (90.7)	41 (89.1)	80 (89.9)
Body Weight (kg)						
Mean (SD)	67.88 (16.82)	65.85 (15.63)	66.84 (16.17)	68.50 (16.69)	65.71 (15.91)	67.06 (16.26)
Min, Max	41.5, 115.7	39.5, 131.3	39.5, 131.3	41.5, 115.7	39.5, 131.3	39.5, 131.3
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	25.49 (6.38)	24.31 (5.15)	24.89 (5.78)	25.66 (6.34)	24.27 (5.24)	24.94 (5.80)
Min, Max	16.6, 49.7	16.4, 44.9	16.4, 49.7	17.8, 49.7	16.4, 44.9	16.4, 49.7
Race, n (%)						
White	34 (73.9)	39 (81.3)	73 (77.7)	33 (76.7)	37 (80.4)	70 (78.7)
Black or African American	1 (2.2)	0	1 (1.1)	0	0	0
Asian	7 (15.2)	8 (16.7)	15 (16.0)	6 (14.0)	8 (17.4)	14 (15.7)
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic or Latino	42 (91.3)	42 (87.5)	84 (89.4)	40 (93.0)	40 (87.0)	80 (89.9)
Not reported	1 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	0	1 (1.1)
Region, n (%)						
North America[a]	18 (39.1)	16 (33.3)	34 (36.2)	17 (39.5)	16 (34.8)	33 (37.1)
Europe	19 (41.3)	23 (47.9)	42 (44.7)	18 (41.9)	22 (47.8)	40 (44.9)
Other (Asia, Australia, Mexico)	9 (19.6)	9 (18.8)	18 (19.1)	8 (18.6)	8 (17.4)	16 (18.0)

- 전체 기간

Demographic [a]	**Placebo/Givosiran (N=46)**	**Givosiran/Givosiran (N=48)**	**All Givosiran (N=94)**
Age at Screening (years)			
Mean (SD)	37.4 (10.5)	40.1 (12.1)	38.8 (11.4)
Min, Max	20, 60	19, 65	19, 65
Age category in years, n (%)			
12 to <18	0	0	0
18 to 64	46 (100.0)	47 (97.9)	93 (98.9)
≥65	0	1 (2.1)	1 (1.1)
Gender, n (%)			
Male	5 (10.9)	5 (10.4)	10 (10.6)
Female	41 (89.1)	43 (89.6)	84 (89.4)
Body Weight (kg)			
Mean (SD)	68.89 (16.80)	65.85 (15.63)	67.34 (16.20)
Min, Max	43.4, 117.3	39.5, 131.3	39.5, 131.3
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	25.94 (6.52)	24.31 (5.15)	25.11 (5.88)
Min, Max	15.0, 49.8	16.4, 44.9	15.0, 49.8
Race, n (%)			
White	34 (73.9)	39 (81.3)	73 (77.7)
Black or African American	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Asian	7 (15.2)	8 (16.7)	15 (16.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	42 (91.3)	42 (87.5)	84 (89.4)
Not reported	1 (2.2)	0	1 (1.1)
Region, n (%)			
North America [b]	18 (39.1)	16 (33.3)	34 (36.2)
Europe	19 (41.3)	23 (47.9)	42 (44.7)
Other (Asia, Australia, Mexico)	9 (19.6)	9 (18.8)	18 (19.1)

Abbreviations: BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Notes: Placebo/givosiran includes all placebo-crossover patients who received placebo in DB period and givosiran in OLE period. Givosiran/givosiran includes all patients who received givosiran in the DB period and all patients continuing on givosiran in the OLE period. All givosiran includes all patients who received

givosiran in either the DB and/or OLE periods.
[a] Demographics are summarized based on baseline for the DB period, except body weight and BMI, for which are summarized based on the most recent value prior to the first dose of givosiran.
[b] North America: United States, Canada

• 기저 질환 특성

- DB기간

Parameter	AHP Patients			AIP Patients		
	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)	Overall (N=94)	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)	Overall (N=89)
Years since diagnosis						
Mean (SD)	8.25 (8.47)	11.09 (11.18)	9.70 (10.00)	8.44 (8.69)	11.47 (11.27)	10.00 (10.16)
Min, Max	0.1, 38.5	0.2, 43.3	0.1, 43.3	0.1, 38.5	0.2, 43.3	0.1, 43.3
Age at diagnosis in years						
Mean (SD)	30.17 (8.73)	30.08 (11.77)	30.13 (10.34)	29.90 (8.35)	30.26 (11.99)	30.09 (10.33)
Min, Max	16.9, 51.4	5.0, 58.1	5.0, 58.1	16.9, 47.2	5.0, 58.1	5.0, 58.1
Prior hemin prophylaxis regimen, n (%)						
Yes	18 (39.1)	20 (41.7)	38 (40.4)	17 (39.5)	20 (43.5)	37 (41.6)
No	28 (60.9)	28 (58.3)	56 (59.6)	26 (60.5)	26 (56.5)	52 (58.4)
Number of attacks requiring hospitalization, urgent health care visit or hemin use at home during the 6 months prior to screening						
Median	3.0	4.0	3.0	3.0	4.0	3.0
Min, Max	0, 25	2, 24	0[b], 25	0[b], 25	2, 24	0[b], 25
Prior chronic symptoms when not having attacks[c], n (%)						
Yes	26 (56.5)	23 (47.9)	49 (52.1)	24 (55.8)	22 (47.8)	46 (51.7)
No	20 (43.5)	25 (52.1)	45 (47.9)	19 (44.2)	24 (52.2)	43 (48.3)
Prior chronic opioid use when not having attacks, n (%)						
Yes	13 (28.3)	14 (29.2)	27 (28.7)	12 (27.9)	14 (30.4)	26 (29.2)
No	33 (71.7)	34 (70.8)	67 (71.3)	31 (72.1)	32 (69.6)	63 (70.8)
Historical AAR						
High, n (%)	21 (45.7)	24 (50.0)	45 (47.9)	20 (46.5)	23 (50.0)	43 (48.3)
Low, n (%)	25 (54.3)	24 (50.0)	49 (52.1)	23 (53.5)	23 (50.0)	46 (51.7)
Median	7.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, Max	0, 46	4, 34	0, 46	0, 46	4, 34	0, 46
Baeline creatinine normalized urinary ALA (mmol/mol), mean (SD)	17.27 (10.79)	19.65 (16.61)	18.49 (14.05)	17.52 (10.89)	19.97 (16.80)	18.79 (14.23)
Baselilne creatinine normalized urinary PBG (mmol/mol), mean (SD)	45.39 (24.52)	49.00 (34.41)	47.24 (29.88)	46.80 (24.32)	50.36 (34.33)	48.64 (29.80)

- 전체 기간

	Placebo/Givosiran			Givosiran/Givosiran			
	Pbo/ Givo 2.5 (N=29)	Pbo/ Givo 1.25 (N=17)	All Pbo/Giv o (N=46)	Givo 2.5 / Givo 2.5 (N=27)	Givo 2.5/ Givo 1.25 (N=20)	All Givo/Giv o (N=48)	All Givosira n (N=94)
Baseline Disease Characteristics							
Years Since Diagnosis, Median (Min, Max)	8.31 (0.2, 30.3)	2.39 (0.1, 38.5)	**6.46 (0.1, 38.5)**	9.10 (0.4, 43.3)	5.30 (0.2, 31.3)	**6.98 (0.2, 43.3)**	**6.55 (0.1, 43.3)**
Prior Hemin Prophylaxis Regimen, n (%)	14 (48.3)	4 (23.5)	**18 (39.1)**	13 (48.1)	7 (35.0)	**20 (41.7)**	**38 (40.4)**
Historical AAR, [a] Median (Min, Max)	8.0 (0, 46)	6.0 (2, 38)	**7.0 (0, 46)**	10.0 (4, 34)	8.0 (4, 34)	**8.0 (4, 34)**	**8.0 (0, 46)**

Prior Chronic Symptoms, n (%)	14 (48.3)	12 (70.6)	**26 (56.5)**	12 (44.4)	11 (55.0)	**23 (47.9)**	**49 (52.1)**
Prior Chronic Opioid Use When Not Having Attacks, n (%)	7 (24.1)	6 (35.3)	**13 (28.3)**	8 (29.6)	6 (30.0)	**14 (29.2)**	**27 (28.7)**
Comorbidities							
Transaminases increased, n (%)	11 (37.9)	7 (41.2)	**18 (39.1)**	11 (40.7)	5 (25.0)	**17 (35.4)**	**35 (37.2)**
Renal Failure and Impairment HLT, [b] n (%)	11 (37.9)	3 (17.6)	**14 (30.4)**	6 (22.2)	3 (15.0)	**10 (20.8)**	**24 (25.5)**
Chronic Kidney Disease, n (%)	8 (27.6)	1 (5.9)	**9 (19.6)**	5 (18.5)	3 (15.0)	**8 (16.7)**	**17 (18.1)**
Hypertension, n (%)	7 (24.1)	4 (23.5)	**11 (23.9)**	9 (33.3)	5 (25.0)	**14 (29.2)**	**25 (26.6)**
Diagnosed with Neuropathy, n (%)	9 (31.0)	8 (47.1)	**17 (37.0)**	12 (44.4)	8 (40.0)	**20 (41.7)**	**37 (39.4)**
Diagnosed with Iron Overload, n (%)	10 (34.5)	5 (29.4)	**15 (32.6)**	10 (37.0)	6 (30.0)	**16 (33.3)**	**31 (33.0)**
Central Venous Catheterization, n (%)	21 (72.4)	11 (64.7)	**32 (69.6)**	17 (63.0)	17 (85.0)	**35 (72.9)**	**67 (71.3)**
Complications Related to Central Venous Access, n (%)	12 (41.4)	5 (29.4)	**17 (37.0)**	10 (37.0)	5 (25.0)	**15 (31.3)**	**32 (34.0)**

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; DB=double-blind; Givo=givosiran; HLT=high level term; Max=maximum value; Min=minimum value; OLE=open-label extension; Pbo=placebo
Notes: Pbo/Givo includes patients receiving placebo in DB period and givosiran in OLE, including data only post-givosiran treatment. Givo/Givo includes patients receiving givosiran in DB and OLE periods. (Note: Patient XXX-XXXX, who discontinued in DB period, was counted in the All Givo/Givo and All Givo groups only). Patients in the Pbo/Givo 1.25 mg/kg or Givo 2.5/Givo 1.25 treatment groups who dose escalated because of inadequate disease control during the OLE at or after the Month 13 visit are counted in the treatment group according to the dose assigned at the beginning of the OLE period.
[a] Historical AAR was calculated by annualizing the number of attacks requiring hospitalization, healthcare facility visit, or hemin use at home during the 6 months prior to randomization.
[b] Includes acute kidney injury, chronic kidney disease, renal failure, renal impairment, and renal injury.

- 병력 특성(DB 기간)

System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo (N=46)**	**Givosiran (N=48)**	**Overall (N=94)**
Surgical and medical procedures, n (%)	40 (87.0)	42 (87.5)	82 (87.2)
Central venous catheterization, n (%)	32 (69.6)	35 (72.9)	67 (71.3)
Nervous system disorders, n (%)	24 (52.2)	32 (66.7)	56 (59.6)
Neuropathy peripheral, n (%)	16 (34.8)	20 (41.7)	36 (38.3)
Metabolism and nutrition disorders, n (%)	27 (58.7)	25 (52.1)	52 (55.3)
Iron overload, n (%)	15 (32.6)	16 (33.3)	31 (33.0)
Investigations, n (%)	25 (54.3)	22 (45.8)	47 (50.0)
Transaminases increased, n (%)	18 (39.1)	17 (35.4)	35 (37.2)
Gastrointestinal disorders, n (%)	22 (47.8)	23 (47.9)	45 (47.9)
Constipation, n (%)	8 (17.4)	12 (25.0)	20 (21.3)
Gastrooesophageal reflux disease, n (%)	6 (13.0)	11 (22.9)	17 (18.1)
Nausea, n (%)	10 (21.7)	7 (14.6)	17 (18.1)
Psychiatric disorders, n (%)	18 (39.1)	26 (54.2)	44 (46.8)
Depression, n (%)	8 (17.4)	17 (35.4)	25 (26.6)
Anxiety, n (%)	9 (19.6)	13 (27.1)	22 (23.4)
Insomnia, n (%)	8 (17.4)	9 (18.8)	17 (18.1)
Renal and urinary disorders, n (%)	17 (37.0)	13 (27.1)	30 (31.9)
Chronic kidney disease, n (%)	9 (19.6)	8 (16.7)	17 (18.1)
Vascular disorders, n (%)	15 (32.6)	14 (29.2)	29 (30.9)
Hypertension, n (%)	11 (23.9)	13 (27.1)	24 (25.5)
Blood and lymphatic system disorders, n (%)	17 (37.0)	12 (25.0)	29 (30.9)
Anaemia, n (%)	13 (28.3)	6 (12.5)	19 (20.2)
Transaminases increased, n (%)	18 (39.1)	17 (35.4)	35 (37.2)
Gastrointestinal disorders, n (%)	22 (47.8)	23 (47.9)	45 (47.9)

Constipation, n (%)	8 (17.4)	12 (25.0)	20 (21.3)
Gastrooesophageal reflux disease, n (%)	6 (13.0)	11 (22.9)	17 (18.1)
Nausea, n (%)	10 (21.7)	7 (14.6)	17 (18.1)
Psychiatric disorders, n (%)	18 (39.1)	26 (54.2)	44 (46.8)
Depression, n (%)	8 (17.4)	17 (35.4)	25 (26.6)
Anxiety, n (%)	9 (19.6)	13 (27.1)	22 (23.4)
Insomnia, n (%)	8 (17.4)	9 (18.8)	17 (18.1)
Renal and urinary disorders, n (%)	17 (37.0)	13 (27.1)	30 (31.9)
Chronic kidney disease, n (%)	9 (19.6)	8 (16.7)	17 (18.1)
Vascular disorders, n (%)	15 (32.6)	14 (29.2)	29 (30.9)
Hypertension, n (%)	11 (23.9)	13 (27.1)	24 (25.5)
Blood and lymphatic system disorders, n (%)	17 (37.0)	12 (25.0)	29 (30.9)
Anaemia, n (%)	13 (28.3)	6 (12.5)	19 (20.2)

(3) 유효성

- 포르피린증 발작 AAR

Table 2: Study 003: 6개월 DB 기간 동안 AIP 및 AHP 환자에서 복합 발작의 연간 발작률(FAS)

	AIP Patients		AHP Patients	
	Placebo (N=43)	**Givosiran (N=46)**	**Placebo (N=46)**	**Givosiran (N=48)**
Total number of attacks	284	83	297	90
Mean AAR (per patient-year) (95% CI)	12.52 (9.35, 16.76)	3.22 (2.25, 4.59)	12.26 (9.22, 16.29)	3.35 (2.37, 4.74)
Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)	0.26 (0.16, 0.41)		0.27 (0.17, 0.43)	
p-value	6.040×10^{-9}		1.356×10^{-8}	
Median AAR (per patient-year) (Q1,Q3)	10.68 (2.24, 26.09)	1.04 (0.00, 6.23)	10.65 (2.24, 25.93)	1.04 (0.00, 6.35)
Number (%) of patients with 0 attacks	7 (16.3%)	23 (50.0%)	8 (17.4%)	24 (50.0%)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=Acute Hepatic Porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; IV=intravenous; Q1=first quartile; Q3= third quartile; SC=subcutaneous; vs=versus

Composite attacks comprise attacks requiring hospitalization, urgent health care visits, or IV hemin treatment.

Note: Median AAR was calculated from the individual patient's AAR. The mean AAR, rate ratio, the corresponding 95% CI and p-value for comparing 2.5 mg/kg givosiran versus placebo are derived using the negative binomial regression model with treatment group, stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates; for AIP patients only) as fixed effects, and the logarithm of the follow-up time as an offset variable. A rate ratio <1 represents a favorable outcome for 2.5 mg/kg givosiran.

Table 3: Study 003: AIP 및 AHP 환자에서 6개월 이중 눈가림 기간 동안 연간 복합 발작률에 대한 요소 분석(FAS)

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

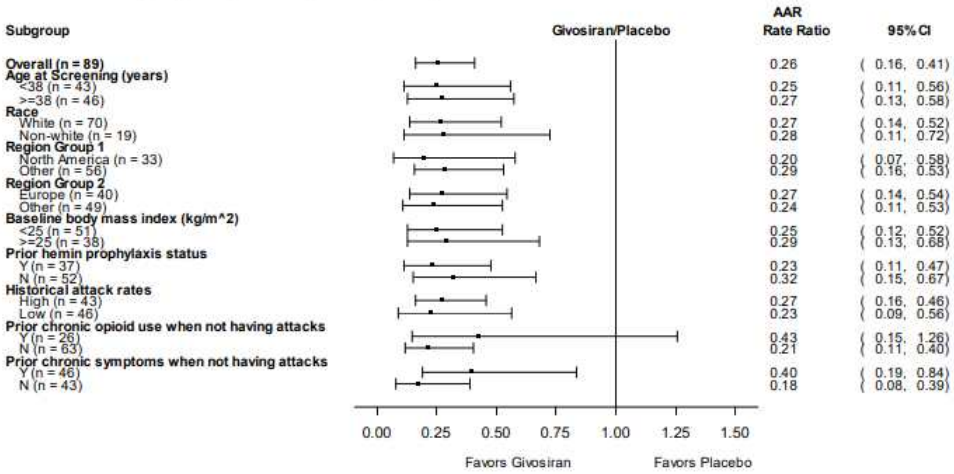
Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AIP=acute intermittent porphyria; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; IV=intravenous; N=Number of patients in treatment group.

[a]Negative binomial regression analysis was not performed for this component because <10 patients had this type of attack.

Note: Composite attacks were attacks that required hospitalization, urgent healthcare visit, or IV hemin administration at home. The mean AAR, rate ratio, and the corresponding 95% CI for comparing 2.5 mg/kg givosiran versus placebo were calculated if ≥10 patients had an attack using the negative binomial regression model with treatment group and stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates) as fixed effects and the logarithm of the follow-up time as an offset variable. A rate ratio <1 represents a favorable outcome for 2.5 mg/kg givosiran.

- (일차 지표) DB 기간 동안 AIP환자(FAS_{AIP})에서 위약군 대비 기보시란 투여군의 포르피린증 복합 발작 AAR 비는 0.26임. 민감도 분석 결과는 일차 분석 결과와 같음. 하위 분석 결과 일관적인 유효성을 보임.

Figure 4: Forest Plot of Annualized Rate of Porphyria Attack Composite Endpoint During the 6-month DB Period; Subgroup Analysis; AIP patients (FAS_{AIP})



Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AIP=Acute intermittent porphyria; CI=Confidence interval; DB=double-blind; FAS_{AIP}=AIP Patients in Full Analysis Set; N=No; Y=Yes.
Rate ratio and corresponding CIs are derived using negative binomial regression model with the logarithm of the follow-up time as an offset variable.
Note: Sex was not included as a subgroup because <10 patients were male.

Table 17: Sensitivity Analysis of Porphyria Attacks During the 6-month DB Period

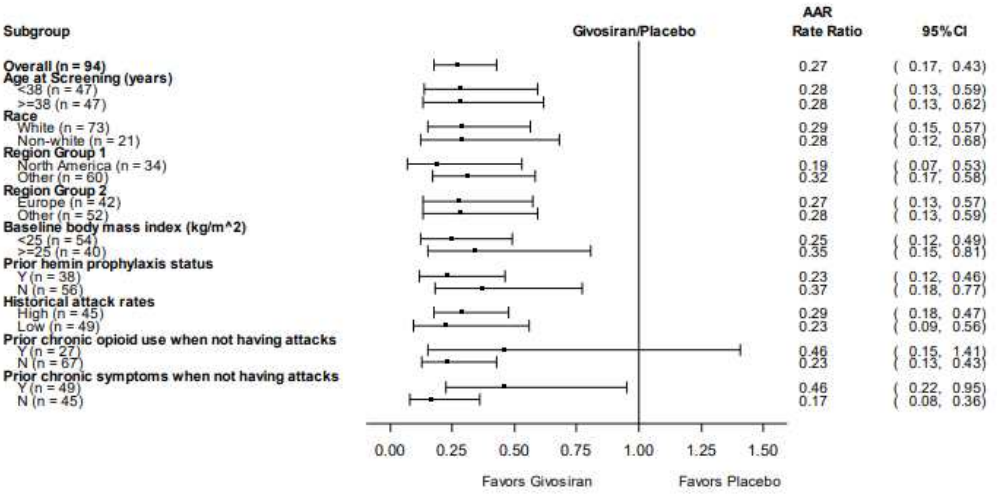
Analysis	Statistic	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Negative Binomial Regression, FAS_{AIP}			
Counting all discrete attacks	Total number of attacks/Number of patients with at least 1 attack, n (%)	284/36 (83.7)	83/23 (50.0)
	Mean AAR (95% CI)	12.52 (9.35, 16.76)	3.22 (2.25, 4.59)
	Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.26 (0.16, 0.41)
	p-value		6.040E-09
Counting attacks using a 2-day window	Total number of attacks/Number of patients with at least 1 attack, n (%)	280/36 (83.7)	82/23 (50.0)
	Mean AAR (95% CI)	12.36 (9.25, 16.51)	3.19 (2.24, 4.54)
	Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.26 (0.16, 0.41)
	p-value		5.527E-09
All Investigator-confirmed attacks	Total number of attacks/Number of patients with at least 1 attack, n (%)	298/38 (88.4)	102/29 (63.0)
	Mean AAR (95% CI)	13.48 (10.55, 17.23)	4.21 (3.12, 5.66)
	Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.31 (0.21, 0.46)
	p-value		2.633E-09
All porphyria attacks, counting potential attacks	Total number of attacks/Number of patients with at least 1 attack, n (%)	300/39 (90.7)	128/32 (69.6)
	Mean AAR (95% CI)	13.78 (10.42, 18.22)	5.95 (4.38, 8.07)
	Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.43 (0.29, 0.65)
	p-value		6.853E-05
Andersen-Gill Model, FAS_{AIP}			
Treating primary endpoint attacks as recurrent events	Hazard ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.250 (0.196, 0.320)
	p-value		1.564E-28
Negative Binominal Regression, Per Protocol Set			
Per protocol analysis	N	42	46
	Total number of attacks/Number of patients with at least 1 attack, n (%)	284/36 (85.7)	83/23 (50.0)

	Mean AAR (95% CI)	12.76 (9.55, 17.04)	3.23 (2.27, 4.58)
	Rate ratio (95% CI) (givosiran vs placebo)		0.25 (0.16, 0.40)
	p-value		2.644E-09

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; CI=confidence interval; DB=double-blind; FAS_{AIP}=AIP Patients in Full Analysis Set.
Counting all discrete attacks: For Investigator-confirmed attacks requiring hospitalization, urgent healthcare Visit, or IV hemin administration at home, all discrete attacks were counted even if they overlap during a day.
Counting Attacks Using a 2-Day Window: For Investigator-confirmed attacks requiring hospitalization, urgent healthcare visit, or IV hemin administration at home, extend the attack counting window from 1-day to a 2-day window, ie, attacks that occurred on the same calendar day, or were separated by 1 calendar day, were counted as 1 attack.
All Investigator-confirmed attacks: all Investigator-confirmed attacks meeting the protocol-defined criteria, including attacks requiring hospitalization, urgent healthcare visit, or IV hemin administration at home, or treated at home not requiring hemin use.
All porphyria attacks, counting potential attacks: both Investigator-confirmed attacks and attacks not confirmed by Investigator but were deemed as potential attacks were included. Duplicates and attacks due to entry errors were excluded.
Treating attacks as recurrent events, Andersen-Gill model: The primary porphyria attack composite endpoint was analyzed using an Andersen-Gill model with treatment group and stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates) as factors. A hazard ratio <1 represents a favorable outcome for 2.5 mg/kg givosiran.
Per Protocol Analysis: The primary porphyria attack composite endpoint was analyzed based on the per protocol analysis set.

- (이차 지표) DB 기간 동안 AHP 환자(FAS)에서 위약군 대비 기보시란 투여군의 포르피린증 복합 발작 AAR 비는 0.27임. AIP 환자와 유사한 경향의 하위분석 결과를 보임.

Figure 6: Forest Plot of Annualized Rate of Porphyria Attack Composite Endpoint During the 6-month DB Period; Subgroup Analysis; AHP patients (FAS)



Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=Acute hepatic porphyria; CI=Confidence interval; DB=double-blind; FAS=Full Analysis Set; N=No; Y=Yes.
Rate ratio and corresponding CIs are derived using negative binomial regression model with the logarithm of the follow-up time as an offset variable.
Note: Sex was not included as a subgroup because <10 patients were male.

- 그 외 모든 이차 지표

		Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Urinary ALA Levels (mmol/mol Cr); Secondary Endpoint			
At 3 Months	Median (Q1, Q3)	15.65 (7.51, 28.86)	0.78 (0.48, 1.70)
	Treatment difference[a] (95% CI)[b]	-14.65 (-17.97, -9.63)	
	p-value[c]	1.574×10^{-13}	
At 6 Months	Median (Q1, Q3)	16.15 (7.97, 22.97)	1.29 (0.89, 4.56)
	Treatment difference[a] (95% CI)[b]	-12.80 (-16.10, -7.81)	
	p-value[c]	3.94×10^{-10}	
Urinary PBG Levels (mmol/mol Cr); Secondary Endpoint			
At 6 Months	Median (Q1, Q3)	35.10 (25.57, 50.00)	4.42 (1.55, 15.27)
	Treatment difference[a] (95% CI)[b]	-27.48 (-34.04, -20.99)	
	p-value[c]	5.92×10^{-10}	
Hemin Use[d]; Secondary Endpoint			
Mean annualized days of hemin use (95% CI)		29.7 (18.4, 47.94)	6.77 (4.20, 10.92)
Ratio of annualized days of hemin use[e] (95% CI)		0.23 (0.11, 0.45)	
p-value		2.36×10^{-05}	
Daily Worst Pain; Secondary Endpoint			

AUC of change from baseline	Median (Q1, Q3)	5.29 (-23.05, 11.15)	-11.51 (-29.18, 3.04)
	Treatment difference[a] (95% CI)[b]	-10.07 (-22.83, 0.94)	
	p-value[f]	0.046	
Daily Worst Fatigue[g]; Secondary Endpoint			
AUC of change from baseline	LS Mean (95% CI)	-4.21 (-13.53, 5.12)	-11.15 (-20.10, -2.20)
	Difference in LS mean[e] (95% CI)	-6.94 (-19.84, 5.96)	
	p-value	0.288[g]	
Daily Worst Nausea[g]; Secondary Endpoint			
AUC of change from baseline	LS Mean (95% CI)	-4.01 (-10.88, 2.86)	1.48 (-5.10, 8.06)
	Difference in LS mean[e] (95% CI)	5.49 (-4.00, 14.98)	
	p-value	0.253[h]	
Change from Baseline in PCS of SF-12[i]; Secondary Endpoint			
At 6 months	LS Mean (95% CI)	1.43 (-1.00, 3.86)	5.37 (3.05, 7.69)
	Difference in LS mean[e] (95% CI)	3.94 (0.59, 7.29)	
	p-value	0.022[h]	

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; AIP=acute intermittent porphyria; ALA=aminolevulinic acid; ANCOVA=analysis of covariance; AUC=area under the curve; CI=confidence interval; DB=double-blind; MMRM=mixed-effect model with repeated measurements; PBG=porphobilinogen; PCS of SF-12=physical component summary of the 12-item Short-Form Health Survey.

[a] Median treatment difference of givosiran compared to placebo

[b] Estimated using Hodges-Lehmann method.

[c] Based on Wilcoxon rank sum test.

[d] The mean annualized days, rate ratio, the corresponding 95% CI and p-value for comparing 2.5 mg/kg givosiran versus placebo were derived using the negative binomial regression model with treatment group and stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates) as fixed effects and the logarithm of the follow-up time as an offset variable. A rate ratio <1 represents a favorable outcome for 2.5 mg/kg givosiran.

[e] for givosiran compared to placebo

[f] Estimated from stratified Wilcoxon test with stratification factors, prior hemin prophylaxis status and historical attack rates.

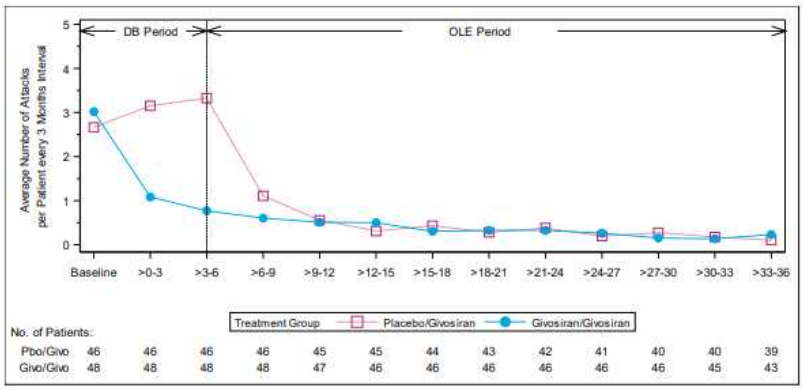
[g] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing 2.5 mg/kg givosiran versus placebo were derived using the ANCOVA model with treatment and stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates) as fixed effects, and the corresponding weekly mean score at baseline as a covariate. A difference < 0 represents lower cumulative symptoms for 2.5 mg/kg givosiran compared to placebo. The 6-month AUC was calculated based on change from baseline in weekly mean scores.

[h] Nominal p-value.

[i] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing 2.5 mg/kg givosiran versus placebo are derived using the MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates; for AIP patients only), visit, treatment, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, and patient as a random effect. A difference <0 represents a favorable outcome for 2.5 mg/kg givosiran.

- 탐색적 지표
  - (모든 치료기간 동안 포르피린증 복합 발작)

Figure 3: Average Number of Attacks per Patient in 3-Month Intervals During Givosiran Treatment; Porphyria Attack Composite Endpoint (Full Analysis Set)



Abbreviations: DB=double-blind; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo

Notes: Baseline represents 6 months prior to randomization, and the estimate was calculated as total number of attacks/(total duration in months/2). The estimate for each 3 months interval was calculated as total number of attacks/total number of patients who reached that 3 months. Three months = 28*3 days was used in categorization. A few attacks that occurred after the first dose of the OLE period were counted into Month 6 if patients entered the OLE period earlier than study day 168. A few attacks that occurred before the first dose of the OLE period were counted into Month 7 if patients entered the OLE period later than study day 168.

Table 9: Summary of Rate of Attacks of the Porphyria Attack Composite Endpoint During Givosiran Treatment (All Givosiran Treated Set)

Parameter	Placebo/ Givosiran (N=46)	Givosiran/ Givosiran (N=48)	All Givosiran (N=94)
Historical AAR			
Median AAR (Q1, Q3) [a]	7.0 (4.0, 14.0)	8.0 (4.0, 18.0)	8.0 (4.0, 16.0)
Mean AAR (SD) [a]	10.7 (9.2)	12.1 (9.0)	11.4 (9.1)
During DB Period [b]			
Median AAR (Q1, Q3) [a]	10.65 (2.24, 25.93)	1.04 (0.00, 6.35)	NA
Mean AAR (95% CI) [c]	12.26 (9.22, 16.29)	3.35 (2.37, 4.74)	NA
During Givosiran Treatment			
n	45 [d]	48	93 [d]
Mean total number of attacks (SEM)	3.7 (0.8)	5.1 (1.3)	4.4 (0.8)
Total follow-up time (person-years)	93.8	126.6	220.5
Median AAR (Q1, Q3) [a]	0.87 (0.00, 1.79)	0.36 (0.00, 1.99)	0.43 (0.00, 1.81)
Mean AAR (SEM) [e]	1.78 (0.38)	1.93 (0.50)	1.86 (0.33)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; DB=double-blind; NA=not applicable; OLE=open-label extension; (Q1, Q3)=interquartile range; SD=standard deviation; SEM=standard error of mean

Notes: Placebo/givosiran includes patients who received placebo in the DB period and givosiran in the OLE period, including data only post givosiran treatment. Givosiran/givosiran includes patients who received givosiran in the DB and OLE periods. All Givosiran 2.5 mg/kg includes patients who received givosiran 2.5 mg/kg once monthly in either the DB or OLE periods (as the first dose).

[a] Calculated from the individual patient's AAR.

[b] Data during the DB period (refer to Study 003 CSR 1, Section 11.1.2 and Table 18).

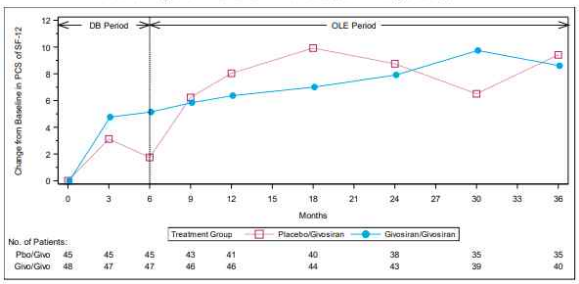
[c] Derived using the negative binomial regression model with treatment group and stratification factors (prior hemin prophylaxis status and historical attack rates) as fixed effects, and the logarithm of the follow-up time as an offset variable.

[d] One patient (Patient 405-3003) whose follow-up duration after taking givosiran <85 days was excluded from the analysis.

[e] Duration-weighted mean AAR is presented. Standard error of the mean is calculated using Cochran's formula (1977).

- (뇨 중 ALA 및 PBG) 뇨 중 ALA, PBG 수치는 기저 대비 M36에 각각 92% 이상, 95.9% 감소(중앙값)를 보임. DB 이후 위약에서 기보시란으로 변경한 치료군에서 최대 감소는 투여 2주 내 발견되었으며(DB 기간 결과와 유사함), ALA, PBG 각각 감소율(중앙값) 90.9%, 95.2%를 보임.
- (헤민 투여) 모든 기보시란 투여군에서 연간 헤민 사용 일수 중앙값은 0.36임(DB기간 위약군과 기보시란 군에서 각각 14.98, 0).
- (환자 보고 결과)

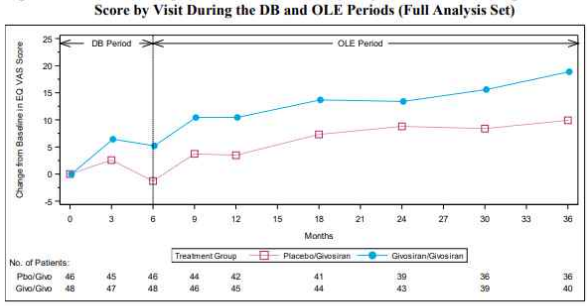
Figure 8: Mean Change from Baseline in Physical Component Summary of SF-12 by Visit During the DB and OLE Periods (Full Analysis Set)



Abbreviations: DB=double-blind; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo; PCS=physical component summary; SF-12=12-item Short Form Health Survey

Note: Increase indicates improvement.

Figure 9: Mean Change from Baseline in Euro Quality of Life Visual Analog Scale Score by Visit During the DB and OLE Periods (Full Analysis Set)



Abbreviations: DB=double-blind; EQ VAS=Euro Quality of Life Visual Analog Scale; Givo=givosiran; OLE=open-label extension; Pbo=placebo

Note: Increase indicates improvement.

- 동아시아인 하위 분석(데이터 컷오프일 19.10.16)
  - 12명의 AHP 환자가 일본(3), 대만(7), 대한민국(2)에 소재한 시험기관에서 무작위 배정됨(위약군 7명, 기보시란 군 5명). 1명은 비 AIP(VP) 환자이고 나머지 11명은 AIP 환자임. 1명만 시험을 중단함(OLE 기간). DB 기간 시험약 노출 중앙값은 5.52개월, OLE 기간 중앙값은 11.79개월임. 평균 연령 34.6세(범위: 20-54세), 대부분

여성(83.3%)으로 글로벌 모집단과 유사함. 무작위 배정 전 6개월 간 포르피린증 복합 발작 AAR 중앙값 13.0(글로벌 AHP 환자 8.0), 환자의 33%는 이전에 헤민 예방 요법을 받음(글로벌 AHP 환자 40%).

- (유효성 결과) 동아시아 환자의 유효성 결과는 전체 글로벌 모집단의 유효성과 일치함.

	Placebo/Givosiran (N=7)	Givosiran/Givosiran (N=5)
Median (Q1, Q3) AAR of Composite Attacks		
6-month DB period	6.76 (4.27, 13.44)	0.00 (0.00, 0.00)
During givosiran treatment	1.70 (0.00, 2.94)	0.00 (0.00, 0.70)
Median (Q1, Q3) Urinary ALA Levels (mmol/mol Cr)		
Baseline	14.476 (6.033, 26.722)	13.445 (9.418, 15.715)
Month 6	20.971 (8.627, 28.131)	1.664 (0.902, 6.638)
Month 12	0.941 (0.598, 2.539)	1.928 (0.903, 3.335)
Month 18	1.108 (0.696, 1.666)	2.569 (0.899, 2.641)
Median (Q1, Q3) Urinary PBG Levels (mmol/mol Cr)		
Baseline	41.332 (29.338, 63.777)	38.259 (37.114, 38.356)
Month 6	41.432 (31.487, 50.000)	9.892 (1.682, 22.340)
Month 12	4.053 (0.432, 10.390)	8.055 (1.910, 14.604)
Month 18	4.766 (0.297, 8.462)	11.480 (2.042, 12.365)
Median (Q1, Q3) Annualized Days of Hemin Use		
6-month DB period	9.02 (0.00, 45.39)	0.00 (0.00, 0.00)
During givosiran treatment	0.00 (0.00, 3.54)	0.00 (0.00, 0.00)
Median (Q1, Q3) Average Weekly Pain Score		
Baseline	1.86 (0.43, 4.29)	1.43 (0.00, 2.86)
6-month DB period	1.67 (0.70, 3.96)	1.35 (1.24, 1.41)
OLE period	1.03 (0.01, 4.03)	0.49 (0.27, 1.37)
Median (Q1, Q3) Average Weekly Fatigue Score		
Baseline	3.14 (1.14, 4.43)	2.57 (0.43, 4.14)
6-month DB period	4.03 (1.61, 4.54)	3.12 (2.67, 4.16)
OLE period	3.07 (1.03, 4.79)	2.30 (1.36, 6.38)
Median (Q1, Q3) Average Weekly Nausea Score		
Baseline	0.14 (0.00, 0.71)	0.71 (0.00, 1.00)
6-month DB period	0.26 (0.24, 0.62)	0.67 (0.42, 1.58)
OLE period	0.36 (0.02, 0.99)	0.34 (0.33, 0.59)
Median (Q1, Q3) Change From Baseline in PCS of SF-12		
Baseline	48.340 (36.360, 49.870)	46.590 (45.400, 48.180)
Month 6	1.430 (-6.060, 5.940)	7.220 (2.060, 12.920)
Month 12	4.430 (-1.270, 7.250)	6.770 (-1.560, 9.520)
Month 18	5.515 (2.640, 7.660)	9.280 (2.750, 9.440)

Abbreviations: AAR=annualized attack rate; AHP=acute hepatic porphyria; ALA=aminolevulinic acid; CI=confidence interval; DB=double-blind; MMRM=mixed-effect model with repeated measurements; PBG=porphobilinogen; PCS of SF-12=physical component summary of the 12-item Short-Form Health Survey. Note: Results for both doses of givosiran combined are presented.

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

6.5.5.1. Clinical Overview Addendum1

1) 개요

- (목적) Study003에서 혈액 호모시스테인 증가의 SAE 2건 보고에 따른 호모시스테인 분석 제공
- (안전성 개요) AHP환자에서 호모시스테인 상승이 보고된 바 있음. 혈액 호모시스테인 상승은 기보시란 임상 프로그램에서 이전에 보고된 적 없는 사례로, Study 003에서 채취 후 보관한 혈액 검체에 대해 탐색적 분석한 결과, 기저 대비 치료 동안 호모시스테인 수치는 증가함. 추가적으로 호모시스테인 수치 변화와 메티오닌 수치 변화 간 상관관계가 관찰됨. 이는 호모시스테인 대사에 관여하는 황전환 경로에서 헴 및 비타민 B6 의존 효소인 시스타티오닌-β-합성 효소(CBS) 활성이 상대적으로 감소한다는 가설을 뒷받침함. 임상 진료에서 CBS 결핍으로 인한 고호모시스테인 혈증 환자는 비타민 B군 보충에 종종 반응함. 따라서 기보시란 치료동안 호모

시스테인 상승이 있는 AHP 환자에서 의사는 비타민 B6 보충을 고려해야 함.

2) 배경

- (호모시스테인) 호모시스테인은 아미노산, 메티오닌, 시스테인 생합성에서 중간체로 생성되는 비필수 아미노산임. 호모시스테인 상승은 연령이 높아짐에 따라 증가하며, 대사 보조 인자 결핍, 대사 관여 효소 및 인자 유전자 돌연변이, 약물(피브레이트, 니코틴산, 콜레스티라민, 니코틴산, 카페인, 페니토인, 카바마제핀 등), 음주, 흡연, 말기 신장병, 췌장염, 갑상선 저하증, 염증성 질환에 의해 발생할 수 있음. 호모시스테인의 만성 상승은 관상 동맥 질환, 뇌졸중 및 혈전 색전증 위험 요인으로 보고됨. 하지만 호모시스테인이 직접 요인인지 혈관 기능 부작용을 야기하는 기타 대사 변화의 생체표지자인지 상충됨.

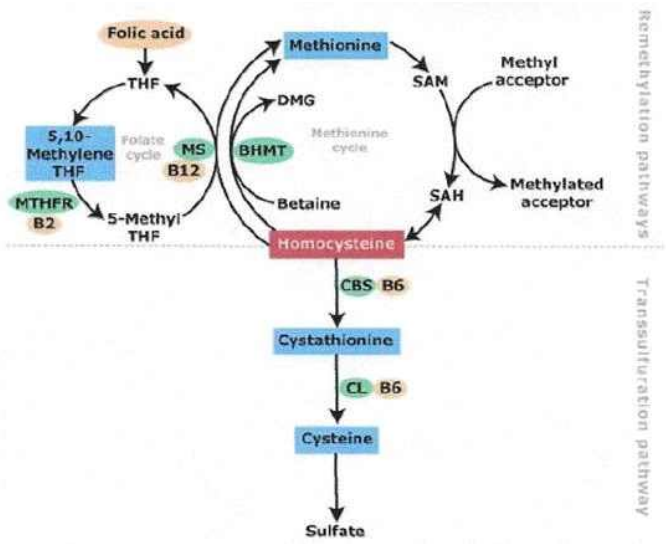


그림 49 호모시스테인 대사 경로

- (AHP환자에서 호모시스테인) AHP환자에서 혈액 호모시스테인 상승이 보고된 바 있고, 질환 활성(ALA/PBG 만성 고배설 및/또는 진행 중인 포르피린증 발작)은 호모시스테인 상승의 독립적 예측 요인(OR =25 [95% CI: 4, 84.2], p=0.001)으로 밝혀진 연구도 있음. 또한 활성 질환. 진행 중인 발작이 있는 환자에서 무증상 환자 대비 호모시스테인 대사에 관여하는 비타민 결핍 유병률이 더 높았다는 결과도 있음. 호모시스테인 상승에 관한 장기 결과는 없음.

3) 기보시란 치료 환자에서 호모시스테인

- (임상시험 AE 평가) Study003 2명에서 SAE 혈액 호모시스테인 증가가 발견됨. 2020년 11월 19일 기준으로 111명 중 8명(7.2%)에서 호모시스테인 증가가 발견되었으며, 2건을 제외하고 대부분 경증으로 치료 변경으로 이어지지 않음.
- (탐색적 분석) STUDY003 참여자 94명 중 탐색적 생체 표지자 평가에 동의하고 기보시란 투여 전 후 최소 2개의 검체가 있던 88명으로부터 탐색적 분석을 수행함.

  -베이스라인(기보시란 투여 전) 호모시스테인 수치 중앙값은 17 μmol/L(범위 6~158 μmol/L[정상 범위 6~15 μmol/L])였으며, 6개월째에는 85 μmol/L(범위 7~400 μmol/L)임. 또한, 베이스라인 CKD(eGFR <60 mL/min/1.73 m2) 환자는 베이스라인에서뿐만 아니라 기보시란 치료 동안에도 호모시스테인 수치가 더 높은 경향을 보임.

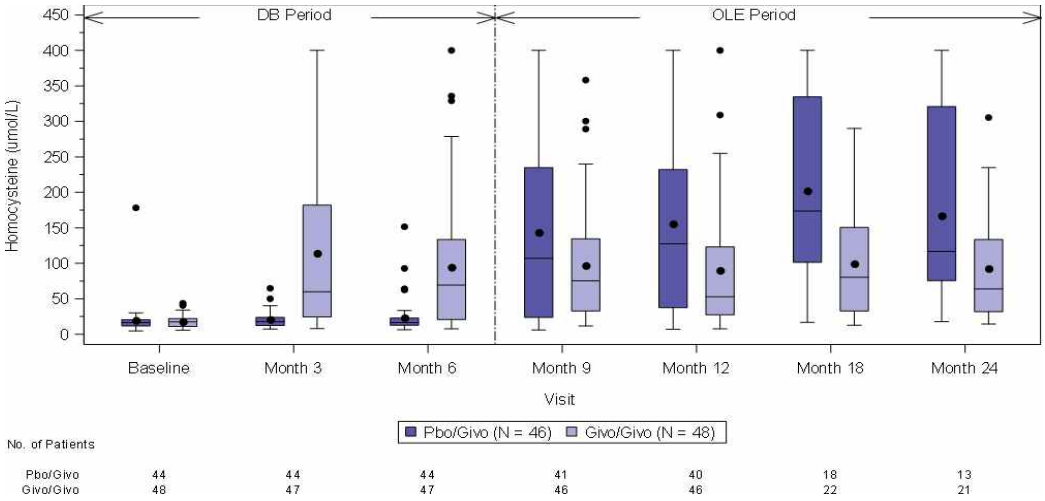


그림 50 이중 눈가림 및 공개 연장 기간 동안 Study003 환자의 호모시스테인 수치

-치료기간동안 관찰된 발작률 감소, ALA 및 PBG와 호모시스테인 수치 사이 상관관계가 없었음. 잠재적인 유의한 수치(예: >2×ULN 또는 베이스라인, >3×ULN 또는 베이스라인, 또는 >100 μmol/L) 평가를 위해 다양한 기준을 사용한 AE 및 호모시스테인 수치 분석에 따르면 유의한 상승이 없는 환자와 비교해 유의한 호모시스테인 상승이 있는 환자에서 기타 AE에 대한 경향 또는 연관성이 확인되지 않음. 그리고 호모시스테인 수치와 색전성 또는 혈전성 사건 또는 췌장염 간에는 어떠한 경향이나 연관성도 관찰되지 않음.

- (기타 탐색 분석) 엽산 상태, MTHFR 유전형, 혈장 아미노산과 호모시스테인 수치 사이 연관성 평가 결과, 호모시스테인 수치와 메티오닌 수치 사이 강력한 양의 상관관계가 관찰됨. 이는 호모시스테인 수치 증가가 CBS 활성 변화에 기인할 가능성이 가장 높다는 가설을 뒷받침함.
- (비타민 b6 보충) 기보시란 시험에 참여한 2명의 시험자는 호모시스테인 수치가 증가한 총 17명 환자에서 비타민b 보충(비타민 b6 또는 비타민 b6가 포함된 멀티비타민)을 통해 호모시스테인이 거의 정상 또는 베이스라인 수치로 감소한다는 것을 보임.

6.5.5.2. Summary of Clinical Safety & Addendum1 (CTD 2.7.4)

1) 개요

- Summary of Clinical Safety는 최대 41개월 동안 기보시란에 노출된 111명의 고유한 AHP 환자를 대상으로 함(총 노출 168.05인년). 안전성 데이터베이스는 기보시란과 관련된 1/56인년 노출 빈도에서 매우 흔한(≥10%) 및 흔한(≥1%~<10%) ADR을 확인하기에 충분함.

  -Study003(AHP 환자 대상, 자료 마감일 20.01.10), Study001C(AIP 환자 대상), Study002(AIP 환자 대상, 자료 마감일 19.10.16)

- Addendum1은 Study 003의 36개월 차 방문, Study002 49개월 차 방문까지 축적 데이터 분석 결과 요약을 위해 작성됨.

  -Study003(LPLV 21.05.31), Study002(LPLV 21.11.04)

2) 연구 결과 - 노출 및 인구통계정보

- 노출

  - (위약 대조 경험) Study003에서 94명의 AHP 환자가 DB기간동안 시험약을 QM(1개월 = 28일)으로 6회 투여받음. 노출 기간 중앙값 5.52개월, 투여 누락은 기보시란군 5명(1명은 2회 누락), 위약군 1명에서 일어남.

- (전체 통합 경험) 노출기간 중앙값 17.28개월(범위: 1.8 – 41개월), 누적 노출은 168.05인년임. 투여 횟수 중앙값은 19회(범위: 2-39회)임.
- (Addendum) Study003 노출기간 중앙값 28.07개월(범위: 1.8 – 34.1개월), 누적 노출은 219.61인년임. Study002 노출기간 중앙값 47.96개월(범위: 2.1-49개월), 누적 노출은 5386인년임(2.5mg/kg QM 복용한 환자들의 노출기간 중앙값 40.24개월, 누적 노출 50.09인년).

• 치료 순응도
- (위약 대조 경험) DB 기간 동안 기보시란 치료를 받은 43명, 위약군 45명이 예정된 모든 용량을 투여받음.
- (전체 통합 경험) 20.01.10 기준으로 Study003의 86.2% 환자는 이중 눈가림 및 OLE 기간 동안 예정된 모든 용량을 투여받음. 5명은 최소 2회 용량(범위: 2-3회)이 누락됨.

• 인구통계정보
- (위약 대조 경험) 연령 중앙값 37.5세(범위: 19-65세), 여성 89.4%, 백인 77.7%임. 40.4% 환자가 시험 참여 시점에 예방적 헤민 요법을 받았고 52.1%는 정기적인 만성 증상을 보고함. 치료군 간 병력 차이에는 위약군에 비해 기보시란군에서 더 높은(>10 퍼센트포인트 차이) 약물 과민성 빈도(20.8% 기보시란 및 8.7% 위약)와 우울증 빈도(35.4% 기보시란 및 17.4% 위약)가 포함되었다. 기보시란군에 비해 위약군에서 더 높은(>10 퍼센트포인트) 빈혈(28.3% 위약 및 12.5% 기보시란) 및 난소 낭종(15.2% 위약 및 4.2% 기보시란)이 관찰됨. 기보시란군에 속한 6명(12.5%)의 환자와 위약군에 속한 2명(4.3%)의 환자는 ALT가 >ULN임. . 1명(2.2%)의 AIP 환자는 베이스라인에서 총 빌리루빈이 >3×ULN ~ ≤5×ULN임. eGFR <60 mL/min/1.73 m2인 AHP 환자의 수는 기보시란군(11명)보다 위약군(16명)에서 더 많음.
- (전체 통합 경험) 연령 중앙값 38.0세(범위 19-65세), 89.2% 여성, 78.4% 백인임. 41.4% 환자가 이전에 헤민 예방요법을 받음. OLE 기간 동안 1.25 mg/kg QM군에 배정된 환자와 비교해 2.5 mg/kg QM군에 배정된 환자의 비율이 더 높은 것은 신 기능 장애, 과거 연간 발작의 더 높은 비율, 진단 이후 더 긴 경과 년수를 포함해 베이스라인에서 더 심각한 질환을 시사하는 특징임. 기저 시점 AHP 환자의 32.4%는 ALT 증가, AST 증가, 혈액 빌리루빈 증가 및 아미노 전이 효소 증가의 기본 용어(PT)를 포함해 간 기능 분석의 HLT 내 병력 사례를 보고하고, 29.7%는 CKD(15.3%) 및 신 기능 장애(3.6%)를 포함해 신장 및 요로 장애의 신체기관계(SOC) 내 병력 사례를 보고함.

표 31 전체 통합 경험: 인구통계(통합 안전성 분석군) 및 질병 특성

	Studies 001C/002 (N=17)	**Study 003 (N=94)**	**Total AHP (N=111)**
Age at Screening (years)			
n	17	94	111
Mean (SD)	37.0 (11.8)	38.8 (11.4)	38.5 (11.4)
Median (min, max)	39.0 (21, 60)	37.5 (19, 65)	38.0 (19, 65)
Age Category (years), n (%)			
12 to <18	0	0	0
18 to <65	17 (100.0)	93 (98.9)	110 (99.1)
≥65	0	1 (1.1)	1 (0.9)
Sex, n (%)			
Male	2 (11.8)	10 (10.6)	12 (10.8)
Female	15 (88.2)	84 (89.4)	99 (89.2)
Race, n (%)			
Asian	1 (5.9)	15 (16.0)	16 (14.4)[a]
Japanese ancestry	0	2 (2.1)	2 (1.8)[b]
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Black or African American	2 (11.8)	1 (1.1)	3 (2.7)

Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (1.1)	1 (0.9)
White	14 (82.4)	73 (77.7)	87 (78.4)
Other	0	3 (3.2)	3 (2.7)
More Than One Race	0	1 (1.1)	1 (0.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino (%)	0	8 (8.5)	8 (7.2)
Not Hispanic or Latino	16 (94.1)	84 (89.4)	100 (90.1)
Not reported	1 (5.9)	1 (1.1)	2 (1.8)
Unknown	0	1 (1.1)	1 (0.9)
Region, n (%)			
North America	10 (58.8)	34 (36.2)	44 (39.6)
Europe	7 (41.2)	42 (44.7)	49 (44.1)
Rest of the World	0	18 (19.1)	18 (16.2)
Body Weight (kg)			
n	17	94	111
Mean (SD)	75.74 (17.88)	66.84 (16.17)	68.21 (16.67)
Median (min, max)	73.10 (44.5, 118.4)	64.95 (39.5, 131.3)	65.80 (39.5, 131.3)
Height (cm)			
n	17	94	111
Mean (SD)	164.06 (8.50)	163.83 (8.35)	163.86 (8.34)
Median (min, max)	164.00 (150.0, 178.0)	163.50 (142.0, 190.0)	164.00 (142.0, 190.0)
BMI (kg/m^2)			
n	17	94	111
Mean (SD)	28.03 (5.66)	24.89 (5.78)	25.37 (5.85)
Median (min, max)	27.51 (19.5, 37.4)	24.45 (16.4, 49.7)	24.70 (16.4, 49.7)
Prior hemin prophylaxis regimen; n (%)			
Yes	8 (47.1)	38 (40.4)	46 (41.4)
No	9 (52.9)	56 (59.6)	65 (58.6)
Historical AAR prior to randomization[c]			
n	17	94	111
Mean (SD)	12.71 (12.75)	11.38 (9.07)	11.59 (9.67)
Median (min, max)	10.00 (0.0, 50.0)	8.00 (0.0, 46.0)	8.00 (0.0, 50.0)
Prior chronic opioid use; n (%)			
Yes	9 (52.9)	27 (28.7)	36 (32.4)
No	8 (47.1)	67 (71.3)	75 (67.6)
Baseline urinary ALA, creatinine normalized (mmol/mol)			
n	16	94	110
Mean (SD)	17.83 (12.96)	18.49 (14.05)	18.39 (13.84)
Median (min, max)	15.61 (1.5, 50.5)	15.84 (0.7, 88.9)	15.74 (0.7, 88.9)
Baseline urinary PBG, creatinine normalized (mmol/mol)			
n	16	94	110
Mean (SD)	47.04 (21.65)	47.33 (29.83)	47.29 (28.70)
Median (min, max)	47.95 (3.2, 95.3)	40.31(0.4, 150.0)	42.38 (0.4, 150.0)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; BMI=body mass index; CSR=clinical study report; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.
Source: GBL v2 Table 1.1 and Study 003 CSR 2 Listing 16.2.4.1

[a] Includes 12 East Asian patients enrolled at study centers in Japan, South Korea, and Taiwan who comprise the East Asian subgroup.
[b] A third Japanese patient was classified as "Asian/Black/African American" and is included in the Japanese subgroup.
[c] Historical AAR includes all attacks prior to study entry.

3) 연구 결과 - 이상사례

- 이상사례 요약
  - (위약 대조 경험) 사망은 보고된 바 없음. SAE는 기보시란군의 20.8%, 위약군 8.7%에서 보고됨. 기보시란 군에서 3명(6.3%)은 시험약과 관련 가능성이 있거나 명백한 SAE를 경험하였으며 이 중 1건은 이후 가능성이 낮은 것으로 업데이트됨. 기보시란 군에서 1명은 계획서에 지정된 시험약 중단으로 이어지고 DB기간 완료

후 시험 중단으로 이어진 SAE를 경험함.

Category	Placebo (N=46) n (%)/No. Events	Givosiran (N=48) n (%)/No. Events
At least 1 AE	37 (80.4)/202	43 (89.6)/228
At least 1 drug-related AE	12 (26.1)/23	22 (45.8)/75
At least 1 severe AE	5 (10.9)/6	8 (16.7)/14
At least 1 severe AE related to study drug	1 (2.2)/1	3 (6.3)/3
At least 1 SAE	4 (8.7)/7	10 (20.8)/10
At least 1 SAE related to study drug	0	3 (6.3)/3[a]
At least 1 AE leading to treatment discontinuation	0	1 (2.1)/1
At least 1 study drug-related AE leading to treatment discontinuation	0	1 (2.1)/1
At least 1 AE leading to study withdrawal before Month 6 visit	0	0
At least 1 study drug related AE leading to study withdrawal before Month 6 visit	0	0
At least 1 AE leading to study withdrawal after Month 6 visit	0	1 (2.1)/1
At least 1 study drug related AE leading to study withdrawal after Month 6 visit[b]	0	1 (2.1)/1
Death	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; AHP=acute hepatic porphyria; CSR=clinical study report; LFT=liver function test; OLE=open-label extension; SAE=serious adverse event.
Notes: If a patient experienced more than 1 event in a given category, that patient was counted only once in that category. A patient can contribute to multiple events in the number of events. Related AEs are AEs with a missing relationship or those considered "definitely related" or "possibly related" to study drug by the investigators. Severe AEs include both severe events and events with missing severity.
Source: Study 003 CSR 1, Table 14.3.1.1.1 and Listing 16.2.1.1.1
[a] The SAE of pyrexia in Patient XXX-XXXX during the placebo-controlled experience was considered possibly related to study drug by the Investigator in Study 003 CSR 1; the causality assessment was updated by the Investigator to unlikely related to study drug after the database lock for the placebo-controlled experience (Study 003 CSR 2, Listing 16.2.9.7.1).
[b] This patient discontinued study treatment during the double-blind period due to prespecified protocol stopping rules for LFT elevations. As she was not eligible to receive givosiran during the subsequent OLE period, she withdrew from the study after completing the Month 6 visit. This patient is described in detail in Section 3.2.

- (전체 통합 경험) 1명(Study001C)의 AIP 환자가 약물과 관련이 낮은 것으로 간주된 출혈성 췌장염으로 사망함. 76명(68.5%)이 약물과 관련 가능성이 있거나 명백한 AE를 경험함. 29.7%가 중증 AE를 경험함(10.8%는 약물과 관련). SAE는 28.8% 환자에서 보고되었고 3.6%는 약물 중단으로 이어진 AE를 경험함.

Category	Studies001C/002 (N=17) n (%)/No. Events	Study 003 (N=94) n (%)/No. Events	Total AHP (N=111) n (%)/No. Events
At least 1 AE	17 (100.0)/557	90 (95.7)/1099	107 (96.4)/1656
At least 1 study drug related AE	14 (82.4)/125	62 (66.0)/338	76 (68.5)/463
At least 1 SAE	8 (47.1)/16	24 (25.5)/46	32 (28.8)/62
At least 1 study drug related SAE	1 (5.9)/1	3 (3.2)/3	4 (3.6)/4
At least 1 severe AE	9 (52.9)/18	24 (25.5)/51	33 (29.7)/69
At least 1 study drug related severe AE	2 (11.8)/2	10 (10.6)/17	12 (10.8)/19
At least 1 AE leading to treatment interruption	2 (11.8)/8	8 (8.5)/15	10 (9.0)/23
At least 1 study drug related AE leading to treatment interruption	2 (11.8)/8	7 (7.4)/14	9 (8.1)/22
At least 1 AE leading to treatment discontinuation	2 (11.8)/2	2 (2.1)/2	4 (3.6)/4
At least 1 study drug related AE leading to treatment discontinuation	1 (5.9)/1	2 (2.1)/2	3 (2.7)/3
At least 1 AE leading to study withdrawal	2 (11.8)/2	1 (1.1)/1	3 (2.7)/3
At least 1 study drug related AE leading to study withdrawal	1 (5.9)/1	1 (1.1)/1	2 (1.8)/2
Death	1 (5.9)/1	0	1 (0.9)/1

Abbreviations: AE=adverse event; AHP=acute hepatic porphyria; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE=serious adverse event.
Notes: Includes AEs occurring or worsening on or after the first dose of givosiran and through 28 days after the last dose of givosiran or any study drug related AEs. MedDRA version 21.0 is used to code AEs. If a patient experienced more than 1 event in a given category, that patient is counted only once in that category. Related AEs are AEs with missing relation or those that considered "definitely related" or "possibly related" to study drug by the investigators. Severe AEs include both severe events and events with missing severity. For 001 study, severe events are AEs with NCI CTCAE Grade 3 and above.
Four AEs with partial dates in 4 placebo patients were considered treatment emergent for the all givosiran group and were included in the GBL v2 2.7.4 table, while they were considered treatment emergent for the double-blind period and not included in the during givosiran treatment tables in the outputs for Study 003 CSR 1 and Study 003 CSR 2. These 4 AEs were nonserious and were considered by the Investigator to be unlikely drug-related (mild uterine prolapse occurring in 2018 in Patient XXX-XXXX), not drug-related (moderate osteoarthritis occurring in October 2018 in Patient XXX-XXXX and mild dyspepsia occurring in December 2018 in Patient XXX-XXXX), and definitely drug-related (mild pruritus occurring in January 2019 in Patient XXX-XXXX).
Source: GBL v2 2.7.4 Table 2.1

- (Addendum1) 1명(Study003 OLE)의 65세 환자가 약물과 관련 없는 것으로 여겨지는 치명적 SAE 대동맥 박리로 사망함. Study003에서 96.8% 환자가 AE를 보고함. 중대한 이상사례(SAE)는 39.4% 환자에서 보고됨. 중증 AE는 37.2% 환자에서 보고됨. 약물 관련 AE는 73.4% 환자에서 보고됨. Study002에서 모든 환자(16명)는 1가지 이상 AE를 경험함. SAE는 43.8% 환자에서 보고됨. 약물 관련 AE는 87.5% 환자에서 보고되었으며 가장 흔한 사례는 ISR임(대부분 경증). 중증 AE는 43.8% 환자에서 보고됨.

• 흔한 이상사례

- (위약 대조 경험)

표 34 6개월 DB기간 동안 어떤 군에서든 AHP 환자의 ≥10%에서 발생한 이상사례(Study 003 안전성 분석군)

Preferred Term	**Placebo (N=46)** **n (%)**	**Givosiran (N=48)** **n (%)**
At least 1 AE	37 (80.4)	43 (89.6)
Nausea	5 (10.9)	13 (27.1)
Injection site reaction	0	8 (16.7)
Headache	7 (15.2)	6 (12.5)
Chronic kidney disease	0	5 (10.4)
Fatigue	2 (4.3)	5 (10.4)
Urinary tract infection	6 (13.0)	3 (6.3)
Vomiting	5 (10.9)	2 (4.2)
Pyrexia	6 (13.0)	1 (2.1)

- (전체 통합 경험) 기보시란 투여군의 ≥10%에서 보고된 이상사례는 구역(33.3%), 피로, 비인두염, 주사 부위 반응(각 27.0%), 복통, 두통(각 20.7%), 상기도 감염(17.1%), 구토(16.2%), 설사, UTI(각 14.4%), 인플루엔자(12.6%), 등허리통증, 리파아제 증가(각 11.7%), 위장염, 발열(각 10.8%임).
- (Addendum1) Study003의 ≥20%에서 보고된 이상사례는 구역, ISR, 피로, 비인두염, 두통, UTI, 상기도감염임. Study002의 >30%(5명)에서 보고된 이상사례는 복통, 비인두염, 피로, 주사 부위 홍반, 등허리통증, 두통, 근육통임.

• 중증 이상사례

- (위약 대조 경험) 기보시란 군에서 9명(CSR 2에서 1명 추가), 위약군에서 5명이 중증 AE 경험함. 대다수의 AHP 환자는 관련 합병증(감염, 혈전증)과 함께 헤민 투여를 위해 만성 유치 정맥 카테터를 삽입함. 이와 관련된 감염은 시험약과 관련 없는 것으로 간주됨. 기보시란 관련 중증 AE는 무력증, 철과잉, 두통, 구역 및 구토임. 위약 관련 중증 AE는 리파아제 상승임.
- (전체 통합 경험) 기보시란 투여 환자 33명(29.7%)에서 중증 AE가 보고되었고, 12명(10.8%)은 약물 관련 중증 AE를 겪은 것으로 간주됨. >1명에서 보고된 중증 AE는 기기 관련 감염, 오심, 구토, 무력증, 인플루엔자, 철과잉 및 기기 파손임.
- (Addendum1) Study003에서 중증 AE는 37.2% 환자에서 보고되었으며, >2명 환자에서 보고된 중증 AE는 오심, 구토, 무력증, 기기 관련 감염, 폐색전증임. 약물 관련 중증 AE(16명, 17%) 중 ≥2명 이상에서 보고된 사례는 무력증, 오심, 구토, 호모시스테인 증가임. Study002에서 중증 AE는 43.8% 환자에서 보고되었으며, >1명에서 보고된 중증 AE는 없음. 약물 관련 중증 AE는 아나필락시스 반응과 INR 증가임(각 1건). *S*

• 약물 관련 이상사례(시험자에 의한 평가)

- (위약 대조 경험)약물 관련성을 배제할 수 없는 AE는 기보시란 군에서 22명(45.8%), 위약군 12명(26.1%)에서 발생함. 기보시란 군의 ≥10%에서 보고된 약물 관련 AE는 구역(16.7%), 주사부위반응(14.6%)임(위약군의 ≥10%에서 보고된 약물 관련 AE 없음). 약물 관련 SAE가 발생한 환자 수는 기보시란 군에서만 2명(LFT 이상, CKD)임.

- (전체 통합 경험)76명의 기보시란 투여 환자(68.5%)가 약물 관련성을 배제할 수 없는 AE를 경험함. ≥5%에서 보고된 기보시란 관련 AE는 주사부위반응(27%), 구역(18%), 피로(10.8%), 주사 부위 홍반(7.2%), 구토, ALT 증가, AST 증가, 두통, 무력증(각 6.3%)임. 약물 관련 SAE가 발생한 환자수는 4명(아나필락시스, LFT 이상, CKD, 아미노 전이 효소 증가)임.
- (Addendum1) Study003에서 약물 관련 AE는 73.4% 환자에서 보고되었으며, 10% 이상 환자에서 보고된 사례는 ISR, 오심, 피로임. Study002에서 약물 관련 AE는 87.5% 환자에서 보고되었으며 가장 흔한 사례는 홍반, 소양증, 변색, 발진, 종창 증상이 특징적인 ISR임(대부분 경증, 치료 중단으로 이어진 사례 없음). *Study003 5% 이상 환자에서 보고된 약물 관련 AE는 ISR(31.9%), 오심(21.3%), 피로(13.8%), 고호모시스테인 혈증(8.5%), 무력감, 두통, 구토(각 7.4%), 리파아제 증가(6.4%), ALT 증가, AST 증가, 호모시스테인 증가(각 5.3%); Study002 2명 이상 환자에서 보고된 약물 관련 AE: ISR, ALT 증가, AST 증가, GGT 증가, GFR 감소, INR 증가, 홍반, 소양감*

- 중대한 이상사례
  - (위약 대조 경험) 기보시란 군의 20.8%, 위약군의 8.7%에서 발생함. 2건 이상 발생한 SAE는 기보시란 군에서 CKD, 위약군에서 기기 관련 감염과 패혈증/패혈성 쇼크임. 기보시란 관련 SAE는 2명(LFT 이상, CKD 악화)에서 발생함.
  - (전체 통합 경험) 기보시란을 투여받은 32명(28.8%)가 SAE를 경험함. 2명 이상 환자에서 보고된 SAE는 발열, UTI, CKD, 복통, 인플루엔자 및 기기 파손임(각 2명). 기보시란 관련 SAE는 4명에서 발생함(LFT 이상, CKD 악화, 아미노 전이 효소 증가, 아나필락시스 반응). 이 중 아나필락시스 반응은 치료 중단과 시험 중단으로 이어짐(101-2005).
  - (Addendum1) Study003에서 37명(39.4%)이 SAE를 겪음. >1명에서 보고된 SAE는 폐색전증(4명), 호모시스테인 증가, COVID-19 관련 폐렴, CKD, 기기 파손, UTI(각 2명). 2명의 환자가 간효소 증가로인한 SAE를 겪음. 약물 관련 SAE는 7명(7.4%) 환자에서 발생함(2명 이상 환자에서 발생한 사례: 호모시스테인 증가, 간효승 증가 관련 SAE). 3명이 SAE로 약물 및 시험을 중단함(간효소 이상, ISR과 호모시스테인 증가, 췌장염과 호모시스테인 증가). Study002에서 7명(43.8%)이 SAE를 겪음. >1명에서 보고된 SAE는 복통임. 1명만 약물 관련 SAE로 간주됨(아나필락시스). *Study003 약물 관련 SAE: 망막 정맥 폐쇄, 췌장염, ISR, 호모시스테인 증가, LFT 이상, 아미노 전이 효소 증가, CKD, 폐 색전증, 혈전 정맥염*

- 시험약 중단/일시 중지 또는 시험 중단으로 이어진 이상사례
  - (위약 대조 경험)기보시란 군에서 1명은 시험 93일째 LFT 이상의 SAE를 경험하였으며 ALT 상승 9.9×ULN 이후 사전 정의된 규칙에 따라 시험약을 영구 중단하고(약물 관련 SAE 간주), OLE 기간에 치료 재개 자격이 없어 시험을 중단함. 시험약 일시 중지는 기보시란 군 2명(4.2%)에서 보고됨: 4회 투여 후 ALT 증가 및 AST 증가 각 2건, 2회 투여 후 CKD.
  - (전체 통합 경험) 총 4명(3.6%)의 환자가 기보시란 중단으로 이어진 AE를 보고함: ALT 상승, 치명적 출혈성 췌장염, 아나필락시스 반응, 과민성. 이중 2명은 시험을 중단함. 1명은 임신으로 중단함. 총 10명(9%)에서 AE로 인한 일시 중지를 보고함: UTI, 아미노 전이 효소 증가 2건, 기관지염, ISR(이후 반응 부재로 치료 중단함), CKD 악화, 피로 및 구역 악화(425일 째 AE가 해결되지 않아 시험 중단함), 독성 뇌병증, 전신 소양증(이후 시험약 미준수로 투여 중단함).
  - (Addendum1) STUDY003에서 총 6명(3.6%)의 환자가 기보시란 중단으로 이어진 AE를 보고하고 이 중 4건이 CSR2 데이터컷오프일-최종관찰일 사이에 일어남: 약물 미관련 SAE 개구장애, 약물 미관련 SAE 대동맥 박리(사망), 약물 관련 SAE 호모시스테인 증가 및 ISR, 약물 관련 SAE 호모시스테인 증가 및 췌장염. 시험중

단은 총 4명에서 일어났으며 이 중 3건은 OLE 기간에 발생함: 대동맥 박리, 호모시스테인 증가 및 ISR, 호모시스테인 증가 및 췌장염. 시험약 일시 중지로 이어진 AE는 총 12명에서 일어났으며 이 중 9명은 약물 관련으로 간주됨. STUDY002에서 총 1명의 환자가 약물 중단 및 시험 중단을 경험함(아나필락시스 반응).

- 관심 대상 이상사례(아나필락시스 반응 및 과민성)
  - (위약 대조 경험) 아나필락시스 반응 보고 없음. 과민성 AE가 기보시란 군 14명(29.2%), 위약군 6명(13%)에서 보고됨. 대부분 피부 사례이며, 중증 과민성은 1명(천식)에서 보고됨.
  - (전체 통합 경험)기보시란 관련 아나필락시스는 1명에서 발생함(중증 SAE, 여러 과민성 병력 존재). 기보시란 관련 경증-중등증 과민성 반응은 3명에서 발생함. 이 중 1명에서만 시험약 중단이 일어났고 해당 환자는 과민반응 병력과 유전성 고트립신 분해 효소 혈증으로 여겨지는 기저 병태를 지녔음.
  - (Addendum1) 아나필락시스 보고 없음. Study003에서 과민성 SMQ 매핑된 AE 보고 환자는 35명(37.2%)임. 추가적인 중증 혹은 SAE 보고 사례는 없음.
- 관심 대상 이상사례(주사 부위 반응)
  - (위약 대조 경험)기보시란 군에서 12명(25%)이, 총 279회 주사 용량 중 20회 용량(7.2%)에서 ISR이 보고됨(위약군 0). 2명 이상 환자에서 보고된 ISR 징후 및 증상은 주사 부위 홍반, 통증, 소양증임. 1건을 제외하고 모두 경증임. 면역 회상 가능성을 시사하는 반응은 1명에서 나타났으며, 후속 ISR 또는 면역회상반응은 없었음.
  - (전체 통합 경험)전체 환자 중 43명(38.7%)에서, 총 2138회 주사 용량 중 139회(6.5%)에서 ISR이 보고됨. 가장 흔한 ISR 징후/증상(≥5%)은 주사 부위 홍반, 소양증, 통증, 발진, 종창임. 모두 경증-중등증임. 3명이 면역 회상과 연관된 ISR을 경험함. 3건의 잠재적인 면역 회상 현상 반응 증례는 지속적인 주사 동안 재발하지 않음. 다만 1명은 현저한 반응 부재로 이후 치료 중단함.
  - (Addendum1) Study003에서 37명(39.4%)에서, 총 2820 주사 용량 중 142회(5%)에서 ISR 이 보고됨. ISR 중증도가 높아지는 반복성 ISR을 보인 환자 1명은 중증 ISR로 시험약을 중단함. 이외 대체로 경증-중등증으로 약물 일시 중지나 중단 없이 치료가 가능했음. Study002에서 총 7명(43.8%) 환자에서, 총 1246 용량 중 28회(2.2%)에서 ISR이 발생함. 모두 경증-중등증으로 약물 중단으로 이어진 사례 없음.
- 관심 대상 이상사례(간 장애)
  - 간 질환은 AHP 환자에서 흔한 동반질환이며, 아미노 전이 효소 상승, 섬유증, 철 과잉, 및/또는 간세포 암종 위험 증가로 나타날 수 있음. 기보시란은 간 표적이고 비임상시험에서 혈청 아미노전이효소, 간 조직병리 변화를 보여 간 사건이 평가됨.
  - (위약 대조 경험) 간 AE(아미노 전이 효소 상승을 특징으로 함)의 빈도는 위약군(1명, 2.2%)보다 기보시란군(6명, 12.5%)에서 더 높음. 모든 AE는 경증-중등증 실험실 검사 이상임. 모든 이상은 회복되었으며, 위약군과 기보시란군 1명에서 발생한 AE를 제외하고 모두 약물과 관련성이 있음. 간 AE는 대부분 3개월-5개월 사이 관찰되었으며 시간에 따른 증가는 없음.
  - (전체 통합 경험) 22명(19.8%)와 환자가 간 장애 AE를 경험함. 대부분 실험실 검사 이상임(간지방증, 저알부민혈증 제외). 대부분 경증이나 1명이 약물 관련으로 간주된 INR 증가의 중증 AE를 경험함. 16명의 환자가 기보시란 관련 AE를 경험하였으며 이 중 2명은 일시 중지로 이어짐. >3×ULN의 ALT 상승을 경험한 다른 환자들은 지속적인 기보시란 치료 동안 상승이 해결되었는데, 이는 간에 의한 적응을 시사함. ALT 상승 >3×ULN이 관찰된 발생 시점은 최근에 발표된 비임상 모델에서 확인된 바와 같이 부분 상보적 mRNA의 억제와 같은 RNA 유도 침묵 복합체 의존 기전의 가능성과 일치함.
  - (Addendum1) Study003에서 18명(19.1%)이 간 장애 SMQ 매핑된 AE를 경험함(17명이 실험실 검사 이상). 모두

경증-중등증으로 대부분 약물 일시중단, 중단 없이 해결됨. Study002에서 7명(43.8%)이 간장애 AE를 경험함. 대부분 경증-중등증으로 SAE 없음.

- 관심 대상 이상사례(신 장애)
  - 만성 신장병(eGFR ≤60 mL/min/1.73 m2으로 정의됨)과 고혈압은 증상성 AIP 환자의 >50%에서 발생하는 것으로 보고됨. 인간 신장 세포에 대한 시험관내 시험에서 입증된 바에 따르면 ALA와 PBG는 상피 세포 손상과 세포 사망을 직접적으로 촉진할 수 있음. 여러 증거에 따르면 AHP는 조절 부전 혈관 수축 효과(신장 포함)를 통해 신장 손상을 촉진하는데, 이는 ALA 수치 상승과 관련 가능성이 있음.
  - (위약 대조 경험) 베이스라인에서 신장 및 요로 장애 SOC 내 용어의 병력이 있는 AHP 환자의 수는 기보시란군에서 13명(27.1%), 위약군에서 17명(37.0%)이었으며, 신부전 및 장애 HLT 내 용어의 병력이 있는 환자의 수는 기보시란군에서 10명(20.8%), 위약군에서 13명(28.3%)임. 신장애 AE(Renal and Urinary Disorder SOC)의 빈도는 위약군(2명, 4.3%)보다 기보시란군(7명, 14.6%)에서 높으며 모두 크레아티닌 증가 및/또는 eGFR 감소를 특징으로 함. CKD의 AE를 경험한 기보시란군 5명에서 관찰된 eGFR 감소는 치료 첫 2개월 내 시작됨(2개월째에 베이스라인 대비 변화 중앙값: 크레아티닌 +6.0 μmol/L[0.07 mg/dL], eGFR -5.0 mL/min/1.73 m2). 6개월 차 위약군 및 기보시란군에서 SCr(μmol/L)의 기저 대비 평균 변화(중앙값)는 각각 0.3, 6.8임. Acute renal failure(SMQ)와 Chronic kidney disease(SMQ)에 대한 추가 분석 결과, 급성 신부전 SMQ로 매핑된 AE는 모두 만성 신장병 SMQ에도 포함된 포함됨. 급성 신부전 SMQ로 매핑된 AE를 경험한 환자는 기보시란 군 3명(6.3%), 위약군 1명(2.2%)로 SCr 증가 및 GFR 감소로 코드화된 실험실 검사 이상임. 만성 신장병 SMQ 내 매핑된 AE를 경험한 환자 수는 기보시란 군 7명(14.6%), 위약군 3명(6.5%)임. CKD 악화(기보시란군 2명, 4.2%)의 AE는 발생 시점 무증상이었으며, 평가를 위한 입원으로 인해 SAE로 보고됨. 생검 결과 고혈압, 이차성 판코니 증후군 및 포르피린증 관련 신장병을 포함한 환자의 기저 동반질환 효과와 일치하는 것으로 해석됨. SCr증가, eGFR 감소, 혈액 요소 증가, CKD 악화의 중증 사례를 경험한 1명의 환자를 제외하고 모든 사례는 경증-중등증임.
  - (전체 통합 경험) 만성 신장병 SMQ에 매핑된 신장 AE는 21명(18.9%)에서 보고되었으며, 15명(13.5%)는 임상검사 AE를 경험함. 가장 빈번한(환자의 ≥5%) AE에는 eGFR 감소(10명[9.0%]), 혈액 크레아티닌 증가(8명[7.2%]) 및 CKD(6명[5.4%])임. 8명의 환자는 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련성이 명백한 것으로 간주된 AE를 겪음. Study 003에서 2명의 환자(환자 101-3004 및 환자 231-3002)는 치료 일시 중지로 이어진 신장 AE를 경험함. 모든 환자에서 기보시란 치료 후 6개월째, 12개월째 및 18개월째 시점에서 크레아티닌의 베이스라인 대비 중앙값은 각각 +8.0 μmol/L(0.09 mg/dL), +11.0 μmol/L(0.12 mg/dL) 및 +11.0 μmol/L(0.12 mg/dL)였고, eGFR의 베이스라인 대비 중앙값은 각각 -8.0 mL/min/1.73 m2, -10.0 mL/min/1.73 m2 및 -9.0 mL/min/1.73 m2임. EXPLORE 모집단에서 12개월 동안 관찰되었으며 베이스라인 대비 중앙값은 크레아티닌의 경우 +3.0 μmol/L(0.03 mg/dL), 그리고 eGFR의 경우 -3.0 mL/min/1.73 m2임.
  - (Addendum1) Study003에서 만성 신장병 SMQ에 매핑된 신장 AE는 21명(22.3%)에서 보고되었으며 12명(12.8%)는 임상검사 AE를 경험함. 약물 영구 중단으로 이어진 AE는 없음. Study002에서 5명(31.3%) 환자가 급성 신부전 SMQ에 매핑된 AE를 경험함.
- 관심 대상 이상사례(피부 사례)
  - (위약 대조 경험)피부 및 피하 조직 장애 SOC 내 AE를 경험한 환자의 수는 기보시란군에서 10명(20.8%), 위약군에서 8명(17.4%)임. 발진의 피부 사례(발진의 의학적 개념하에서 유사한 PT와 그룹화)를 보고한 환자의 수는 기보시란군에서 8명(16.7%), 위약군에서 2명(4.3%)임. 이러한 모든 AE는 중대하지 않았고, 중증도가 경증이었으며 해결됨. 기보시란군 2명에서 보고된 2건의 발진 AE는 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 간

주됨. 발진, 습진, 소양증은 위약군에서는 보고되지 않음.

- (전체 통합 경험) 34명(30.6%)의 AHP 환자는 피부 및 피하 조직 장애 SOC로 매핑된 AE를 최소 1건 경험함. 3명 이상의 환자에서 보고된 피부 AE에는 소양증(7명[6.3%]), 발진(6명[5.4%]), 홍반, 전신 소양증 및 두드러기(각 4명[3.6%]), 습진과 접촉 피부염(각 3명[2.7%])임. 의학적 그룹화를 사용해 정의한 발진의 피부 AE는 19명(17.1%)에서 보고됨. Study 002 동안 1명은 시험약과 관련 가능성이 낮은 것으로 간주된 두드러기의 중증 AE를 경험함. 치료 중단 또는 시험 중단으로 이어진 AE는 없음.

- 관심 대상 이상사례(췌장염)
  - 포르피린증 발작과 연관된 아밀라아제/리파아제 상승 또는 급성 췌장염을 경험한 AHP 환자에 대한 증례 보고가 있음. 초기 개발동안 치명적 출혈성 췌장염의 SAE가 Study001C에서 보고됨. 급성 췌장염에 대한 맞춤형 SMQ로 매핑된 AE(리파아제 증가, 리파아제 이상, 아밀라아제 증가, 아밀라아제 이상, 고리파아제 혈증, 고아밀라아제 혈증, 췌장 효소 이상, 비정상적인 췌장 효소 및 췌장 효소 증가의 PT를 추가하기 위해 맞춤화됨)에 대한 분석이 수행됨.
  - (위약 대조 경험) 맞춤형 급성 췌장염 SMQ로 매핑된 AE를 경험한 환자의 수는 기보시란군에서 1명(2.1%, 리파아제 상승), 위약군에서 3명(6.5%, 리파아제 및/또는 아밀라아제 증가)임. 모든 사례는 중대하지 않았으며 치료 일시 중지 없이 해결됨.
  - (전체 통합 경험)14명(12.6%)의 환자는 맞춤형 급성 췌장염 SMQ로 매핑된 AE를 경험함. Study 001C에서 1명은 치명적 출혈성 췌장염의 SAE를 경험함. 복합 병력, 담즙 찌꺼기 등을 고려해 시험약 관련성이 낮은 것으로 간주됨. Study003 OLE 동안 한 명에서 약물 관련 없는 것으로 간주된 폐쇄성 췌장염 SAE가 보고됨(약물 일시 중지, 사례 재발, 아밀라아제/리파아제 상승 없이 시험 진행함). 2020.01.10. 자료 마감일 이후 Study003 OLE 동안 1명의 환자에서 시험약과 관련성이 명백한 췌장염 SAE가 보고됨.
  - (Addendum1) Study003에서 급성 췌장염 SMQ에 매핑된 AE는 15명(16%)에서 보고됨. 췌장염은 42명에서 발생함. Study002에서 관련 AE는 4명(25%)에서 보고되었으며 췌장염은 발생하지 않음.
- 관심 대상 이상사례(악성 종양)
  - AHP 환자는 간세포 암종 위험이 높음. 비임상시험 자료와 작용 기전에 기초해 인간에서 발암성 위험이 낮은 것으로 간주되나, 신분자물질로, 악성 종양 하의 악성 또는 상세 불명의 종양 하위 SMQ로 매핑된 AE에 대한 검색이 실시됨.
  - 약물 관련 이상사례로 평가된 악성 종양 사례 없음.
- 관심 대상 이상사례(혈액 호모시스테인 증가)
  - (Addendum1) Study003에서 기보시란 치료 전 대비 혈액 호모시스테인이 증가한다는 관찰에 기반해 혈액 호모시스테인 측정을 포함하는 프로토콜 7차 개정(21.03.29)을 수행함. 총 15명이 혈액 호모시스테인 증가 또는 고호모시스테인혈증의 AE를 보임. 2명의 환자가 OLE 기간에 시험 및 시험약 중단으로 이어진 SAE 혈액 호모시스테인 증가를 보임. 이외 대부분 경증이고 기보시란과 관련 가능성이 있으며 치료 변화를 유발하진 않음. Study002에서 프로토콜 8차 개정(21.03.29)을 통해 탐색적 바이오마커 평가로서 혈액 호모시스테인 측정이 포함됨. 1명은 D1262부터 EOS까지 경증 혈액 호모시스테인 증가를 보임. 약물과 관련 가능성이 있으며 용량 변경 없이 치료 유지함.

5) 연구 결과 – 활력징후, 신체검사 및 기타 안전성 평가

- 임상적으로 유의한 활력징후, 심전도 변화 없음.
- 면역원성

- 111명의 AHP 환자 중 한 번 이상 ADA 양성 판정을 받은 환자는 총 10명임. 이중 치료 관련(치료 유도 혹은 치료 후 증가) ADA가 발생한 환자는 총 3명임.
- ADA 양성 환자에서 주사 부위 반응 발생률이 ADA 음성 환자에 비해 더 높음.

주사 부위 반응 요약 - 안전성 세트

	ADA 양성 (N=8)	ADA 음성 (N=103)
최소 1건 이상의 ISR을 경험한 환자 수	5	41
총 주사 횟수	127	2011
ISR이 발생한 총 주사 횟수 (Total number of injections complicated by ISRs)	33	147
ISR이 발생한 주사 횟수 비율(%) (% of injections complicated by ISRs)	26.0%	7.3%

6) 연구 결과 -특수 시험 대상자군 및 특수 상황에서 안전성

- 내인성 인자(신기능 장애)
  - 신장 사례와 관련된 AE(즉, CKD 악화, 신장 병증, 혈액 크레아티닌 증가 및 GFR 감소)는 일반적으로 기존 CKD 및 eGFR 감소가 있는 개인에서 보고됨.
- 내인성 인자(간 장애)
  - 기보시란 개발 프로그램에서 특정 간 장애 시험은 수행되지 않음. NCI ODWG에서 정의한 중증도 또는 중증간 장애가 있는 환자를 상대로 한 기보시란 시험은 수행되지 않음.
- 약물이상반응
  - 약물이상반응은 핵심 Study 003의 이중 눈가림 기간에서 위약 치료 환자에 대비한 기보시란 치료 환자의 5% 퍼센트포인트 더 높은 빈도 기준을 사용해 확인됨. 모든 시험에 걸친 AE는 기보시란의 작용 기전, 개별 또는 통합 AE에 대한 의학적 검토 및 실험실 자료 분석에 기초해 인과성 증거에 대해 평가됨. ADR로 간주된 이상사례는 빈도 범주(매우 흔한[≥1/10], 흔한[≥1/100 ~ <1/10] 또는 흔치 않은[≥1/1000 ~ <1/100])별로, 그리고 중대성이 감소하는 순서로 표에 제시됨. Study003과 Study002 종료 후 업데이트됨.

Table 35: 기본용어별 6개월 이중 눈가림 기간 동안 기보시란으로 치료받은 환자에서 빈도가 더 높은(치료군 간 ≥5 퍼센트포인트 차이) 이상사례; AHP 환자(Study 003 안전성 분석군)

Adverse Reaction	Placebo (N=46) n (%)	Givosiran (N=48) n (%)
Injection site reaction	0	12 (25.0)
Nausea	5 (10.9)	13 (27.1)
Rash[a]	2 (4.3)	8 (16.7)
Serum creatinine elevations[b]	2 (4.3)	7 (14.6)
Transaminase elevations[c]	1 (2.2)	6 (12.5)
Fatigue	2 (4.3)	5 (10.4)

Abbreviations: AHP=acute hepatic porphyria; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CSR=clinical study report; LFT=liver function test.
Source: Study 003 CSR 1, Table 14.3.1.7, Study 003 CSR 1 Table 14.3.1.19.1, Study 003 CSR 1 Table 14.3.1.20.1, and Study 003 CSR 1 Listing 16.2.7.1
[a] Grouped term includes pruritus, eczema, erythema, rash, rash pruritic, and urticaria.
[b] Grouped term includes blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, chronic kidney disease, and renal impairment.
[c] Grouped term includes ALT increased, AST increased, hepatic enzyme increased, and LFT abnormal (involved increased ALT and AST).

Table 3: Adverse Reactions for Givosiran

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	Uncommon
	Hypersensitivity	Common
Gastrointestinal disorders	Nausea	Very common
	Pancreatitis[a]	Common
Hepatobiliary disorders	Transaminase elevations	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash[b]	Very common
Renal and urinary disorders	Glomerular filtration rate decreased[c]	Very common
General disorders and administration-site conditions	Injection-site reactions	Very common
	Fatigue	Very common
Investigations	Blood homocysteine increased[d]	Common

Abbreviations: eGFR=estimated glomerular filtration rate; EMA=European Medicines Agency; EU=European Union; PRAC=Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; SmPC=Summary of Product Characteristics.
[a] Pancreatitis was added as an adverse reaction to the EU SmPC only following a request by the EMA PRAC.
[b] Includes pruritus, eczema, erythema, rash, rash pruritic, urticaria.
[c] Includes blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, chronic kidney disease (decreased eGFR), renal impairment.
[d] Includes blood homocysteine abnormal, hyperhomocysteinemia, blood homocysteine increased.
Source: EU SmPC

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

- 최신 PBRER을 제출함. 시판 후 경험을 바탕으로 추가 규명된 위해성은 없음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인 급성 간성 포르피린증 환자를 대상으로 한 유효성 입증자료를 제출함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기보시란을 1회 이상 투여한 111명의 급성 간성 포르피린증 성인 환자에 대한 안전성 통합 분석 결과를 제출함. 주요 안전성 정보는 사용상의 주의사항, 위해성 관리 계획에 반영되었으며, 이를 통해 관리될 수 있을 것으로 사료됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 전반적인 유익성-위해성 평가 결과, 기보시란을 성인 급성 간성 포르피린증 환자에 사용하는 것은 적합한 것으로 사료됨.

6.6. 가교자료

- 미제출

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 품목은 성인 급성 간성 포르피린증 환자에 대한 유효성과 안전성을 입증함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	FDA GIVLAARI- givosiran sodium injection, solution	EMA Givlaari 189 mg/mL solution for injection
허가일	2019.11.20	2020.03.02
효능 효과	GIVLAARI is indicated for the treatment of adults with acute hepatic porphyria (AHP).	Givlaari is indicated for the treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults and adolescents aged 12 years and older.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	성분명	허가년도	효능효과
놀모상주(헤민)	헤민	2011	급성포르피린증 발작의 회복

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)메디팁	허가일	2026-02-26
제품명	기브라리주(기보시란나트륨)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver. 1.0, 25.11.24.
주성분 및 함량	1mL 중 기보시란나트륨 200mg(기보시란으로서 189mg)		
효능·효과	성인에서의 급성 간성 포르피린증(AHP) 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	해당 없음	해당 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간에 대한 영향(간 신생물 포함)	일반적인 의약품 감시활동 · 간 질환 추적관찰 질문지 포함 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사) · ALN AS1 006(국외)	첨부문서(안) 환자용 사용설명서
- 신장에 대한 영향	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사) · ALN AS1 006(국외)	
- 췌장염	일반적인 의약품 감시활동 · 췌장염 질환 추적관찰 질문지 포함 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사) · ALN AS1 006(국외)	첨부문서(안)
- 혈전색전 사건에서 특히 발생하는 혈중 호모시스테인 수치 증가의 임상적 결과	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사) · ALN AS1 006(국외)	
3. 중요한 부족정보		

- 장기 사용 안전성(>3년) - 중등증 또는 중증 간장애 환자에 대한 투여 - 말기 신장 질환 또는 투석 중인 환자에 대한 투여	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 ・시판 후 조사(사용성적조사) ・ALN AS1 006(국외)	첨부문서(안)
- 임부 또는 수유부에 대한 투여 및 임신 결과에 미치는 영향		첨부문서(안) 환자용 사용설명서

*** 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)**