의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-02-28</td><td>접수번호</td><td>20220018644</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)녹십자</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">리브말리액(마라릭시뱃염화물)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">마라릭시뱃염화물</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">100밀리리터 중 마라릭시뱃염화물 1,000밀리그램(마라릭시뱃(으)로서 950 밀리그램)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">만 1세 이상의 알라질증후군(Alagille syndrome, ALGS) 환자의 담즙 정체성 소양증 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 용법
권장되는 용법·용량은 1일 1회 380㎍/kg으로, 매일 첫 식사 30분 전에 복용한다. 시작 용량은 경구로 1일 1회 190㎍/kg를 복용하며, 1주일 후 내약성에 따라 1일 1회 380㎍/kg로 증량한다. 체중이 70kg 이상인 환자의 일일 최대 복용량은 3mL 또는 28.5mg이다. 체중에 따른 복용 지침은 표 1을 참고한다.

표 1: 환자 체중 별 개별 복용량
<table>
<tr><td rowspan="2">환자 체중(kg)</td><td colspan="2">1~7일
(1일 1회 190 μg/kg)</td><td colspan="2">8일 시작
(1일 1회 380 μg/kg)</td></tr>
<tr><td>1일 1회
복용량(mL)</td><td>투약계량기
크기(mL)</td><td>1일 1회
복용량(mL)</td><td>투약계량기
크기(mL)</td></tr>
<tr><td>5~6</td><td>0.1</td><td rowspan="8">0.5</td><td>0.2</td><td rowspan="3">0.5</td></tr>
<tr><td>7~9</td><td>0.15</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>10~12</td><td>0.2</td><td>0.45</td></tr>
<tr><td>13~15</td><td>0.3</td><td>0.6</td><td rowspan="4">1</td></tr>
<tr><td>16~19</td><td>0.35</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td>20~24</td><td>0.45</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>25~29</td><td>0.5</td><td>1</td></tr>
<tr><td>30~34</td><td>0.6</td><td rowspan="4">1</td><td>1.25</td><td rowspan="5">3</td></tr>
<tr><td>35~39</td><td>0.7</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>40~49</td><td>0.9</td><td>1.75</td></tr>
<tr><td>50~59</td><td>1</td><td>2.25</td></tr>
<tr><td>60~69</td><td>1.25</td><td rowspan="2">3</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>70이상</td><td>1.5</td><td>3</td></tr>
</table>

2. 투여일이 지났거나 놓친 경우
평소 복용하는 시간으로부터 12시간이 경과하지 않았다면, 해당 복용량을 가능한 한 빨리 복용하고 다음 복용 시간부터는 평소대로 복용한다. 평소 복용하는 시간으로부터 12시간 이상 경과했다면, 해당 복용량은 건너 뛰고 다음 복용 시간부터는 평소대로 복용한다.</td></tr>
</table>

		3. 투여 담즙산결합수지를 복용하는 환자의 경우, 담즙산결합수지를 복용하기 최소 4시간 전 또는 4시간 후에 이 약을 복용한다. 이 약은 처방된 복용량을 정확하게 측정하고 전달하기 위해 교정된 측정 장치(0.5mL, 1mL 또는 3mL 경구 투약계량기)가 포함되어 있다. 이 약은 실온보관(1~30℃) 한다. 병을 처음 개봉하고 45일이 지나면 남아있는 약은 폐기한다. 4. 이상반응 관리를 위한 복용량 변경 이 약의 복용을 시작하기 전에 간 검사 수치의 변동성에 대한 베이스라인을 설정하여 간 손상의 잠재적인 징후를 확인해야 한다. 이 약 투여 중에 간 검사(예: ALT[알라닌 아미노기전달효소], AST[아스파르테이트 아미노기전달효소], TB[총 빌리루빈], DB [직접 빌리루빈] 및 INR[국제표준화비율]) 수치를 모니터링 한다. 다른 원인이 없는 새로운 간 검사 이상이 발생하는 경우, 이 약 복용을 일시 중단한다. 간 검사 이상이 다시 베이스라인 수치로 돌아오거나 새로운 베이스라인 수치로 안정화되면, 190㎍/kg 용량에서 이 약 복용을 재 시작하여 내약성에 따라 380㎍/kg로 증량하는 것을 고려한다. 간 검사 이상이 재발하거나 임상 간염과 일치하는 증상이 관찰되는 경우, 이 약의 영구 중단을 고려한다. 이 약은 간 대상부전 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 환자가 간 대상부전 사례(예: 정맥류 출혈, 복수, 간성뇌증)를 겪는 경우, 이 약을 영구적으로 중단한다.
최종 허가 사항	허가일자	2023-02-27
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		붙임 참조

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장, 강석연 국장, 권오상 차장
심사부서	약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 신보람 주무관, 박소라 연구관, 김소희 과장, 박윤주 부장 (기시) 허민회 심사원, 강나루 연구관, 이경신 연구관 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민 심사원, 정명훈 사무관, 김춘래 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

만 1세 이상의 알라질증후군(Alagille syndrome, ALGS) 환자의 담즙 정체성 소양증 치료

○ 용법·용량

1. 용법

권장되는 용법·용량은 1일 1회 마라릭시뱃으로서 380㎍/kg으로, 매일 첫 식사 30분 전에 경구로 복용한다. 시작 용량은 경구로 1일 1회 190㎍/kg를 복용하며, 1주일 후 내약성에 따라 1일 1회 380㎍/kg로 증량한다. 체중이 70kg 이상인 환자의 일일 최대 복용량은 3mL 또는 28.5mg이다. 체중에 따른 복용 지침은 표 1을 참고한다.

표 1: 환자 체중 별 개별 복용량

환자 체중(kg)	1~7일 (1일 1회 190 µg/kg)		8일 시작 (1일 1회 380 µg/kg)	
	1일 1회 복용량(mL)	투약계량기 크기(mL)	1일 1회 복용량(mL)	투약계량기 크기(mL)
5~6	0.1	0.5	0.2	0.5
7~9	0.15		0.3	
10~12	0.2		0.45	
13~15	0.3		0.6	1
16~19	0.35		0.7	
20~24	0.45		0.9	
25~29	0.5		1	
30~34	0.6	1	1.25	3
35~39	0.7		1.5	
40~49	0.9		1.75	
50~59	1		2.25	
60~69	1.25	3	2.5	
70이상	1.5		3	

2. 투여일이 지났거나 놓친 경우

평소 복용하는 시간으로부터 12시간이 경과하지 않았다면, 해당 복용량을 가능한 한 빨리

복용하고 다음 복용 시간부터는 평소대로 복용한다. 평소 복용하는 시간으로부터 12시간 이상 경과했다면, 해당 복용량은 건너 뛰고 다음 복용 시간부터는 평소대로 복용한다.

3. 이상반응 관리를 위한 복용량 변경

베이스라인에서 간 기능 검사 수치를 확인하고 치료 중 모니터링을 실시한다.

다른 원인이 없는 새로운 간 기능 검사 이상이 발생하는 경우, 이 약 복용을 일시 중단한다. 간 기능 검사 이상이 베이스라인 수치로 회복되거나, 새로운 베이스라인 수치로 안정화되면, 190μg/kg 용량으로 투여를 재개하고, 내약성에 따라 380μg/kg으로 증량하는 것을 고려한다.

이 약은 간 보상 기전 상실 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 간 보상 기전 상실 사례(예: 정맥류 출혈, 복수, 간성뇌증)를 겪는 경우, 이 약을 영구적으로 중단한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

가장 흔한 이상반응(5% 이상)은 설사, 복통, 구토, 지용성 비타민 결핍, 간 검사 이상, 위장관 출혈 및 골절이다.

1) 임상시험

이 약의 안전성은 5편의 임상시험에서 총 86명의 알라질증후군 환자를 통합분석하여 평가되었으며, 이 약에 노출된 기간의 중앙값은 32.3개월이었으며, 최대 기간은 60.9개월이다. 이 약을 복용한 알라질증후군 환자에서 관찰된 가장 흔한 이상반응(5% 이상)들은 표 1에 제시하였으며, 5명(6%)에서 설사, 복통 또는 구토의 이상반응으로 치료 일시 중지 또는 복용량 감소가 발생했다.

표 1: 알라질증후군 임상시험에서 이 약 투여 후 5% 이상에서 발생한 이상반응

이 약 (n=86)		
이상반응	모든 등급 n(%)	100인-년당 사례의 수[1]
설사	48 (55.8%)	41.6
복통*	46 (53.5%)	38.6
구토	35 (40.7%)	19.8
오심	7 (8.1%)	2.9
지용성 비타민 결핍*	22 (25.6%)	11.1
아미노기전이효소 증가(ALT, AST)*	16 (18.6%)	6.9
위장관계 출혈*	9 (10.5%)	3.8
골절*	8 (9.3%)	3.3

*용어는 다음과 같이 정의하였다.

지용성 비타민 결핍: A, D, E 또는 K 결핍 또는 INR 증가

복통: 복부 불편감, 복부 팽만, 복부 통증, 하복부 통증, 상복부 통증

아미노기전이효소 증가: ALT 비정상, ALT 증가, AST 비정상, AST 증가

위장관계 출혈: 혈변, 토혈, 위장관 출혈, 흑변

골절: 경골 골절, 늑골 골절, 손 골절, 상완골 골절, 병적 골절, 양전완골 골절, 쇄골 골절

1 각 이상반응 유형에 대한 노출 보정 발생율은 환자 당 해당 이상반응의 첫 발생을 이용하여 계산되었다.

간 기능 검사 이상

아미노기전이효소(ALT)의 이상: 이 약을 투여한 알라질증후군 환자(N=86)의 통합 분석에서 ALT의 상승으로 7명(8.1%)은 투여 중단 및 3명(3.5%)은 용량을 감량하거나 일시 중지하였다. 아미노기전이효소의 상승은 증상이 없었고 빌리루빈의 상승 또는 기타 실험실 수치 이상과 관련이 없었다.

빌리루빈의 상승: 통합 분석에서 4명(4.6%)은 베이스라인 수치를 초과하는 빌리루빈의 상승을 경험하였고, 이들 중 베이스라인보다 상승된 빌리루빈 수치를 보였던 2명은 이후 이 약의 투여를 중단했다.

3. 일반적 주의

1) 간 기능 검사 이상

핵심임상시험 LUM001-304에 등록된 환자는 베이스라인에서 비정상 간 기능 검사 수치를 보였다.

이 시험에서 베이스라인 수치와 비교하여 치료 중 상승 또는 악화된 간 기능 검사 수치가 관찰되었다.

대부분의 이상에는 ALT, AST 또는 총/직접빌리루빈의 상승이 포함되었다.

이 시험에서 베이스라인에서 총 빌리루빈 상승이 있던 1명이 28주 후 베이스라인보다 총 빌리루빈이 상승하여 이 약을 중단하였다.

4명은 이 시험의 장기공개라벨 연장 연구기간에 이 약의 용량 변경(n=1), 용량 일시 중지(n=2) 또는 영구 중단(n=2)을 초래한 ALT의 상승을 보였다.

이 약의 투여를 시작하기 전, 간 기능 검사(예: ALT[알라닌 아미노기전달효소], AST[아스파르테이트 아미노기전달효소], TB[총 빌리루빈], DB [직접 빌리루빈] 및 INR[국제표준화비율])를 받고, 치료 중에 모니터링한다. 이상이 발생할 경우 용량 감소 또는 치료 중단을

고려할 수 있다. 지속적이거나 반복적인 간 기능 검사 이상의 경우, 이 약의 치료 중단을 고려한다.
이 약은 간경변이 있는 알라질증후군 환자에서 평가되지 않았다. 이 약으로 치료하는 동안 간 기능 검사 수치의 상승과 간 관련 이상반응 발생에 대해 모니터링한다.
지속성 또는 재발성 간 기능 검사 이상을 경험한 환자를 이 약으로 계속 치료하는 것에 대해 유익성 대비 잠재적 위해성을 평가한다.
환자가 문맥압항진증으로 진행되거나, 간 보상 기전 상실 사례를 경험하는 경우, 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
2) 위장관계 이상반응
이 약을 투여한 환자에서 가장 흔한 이상반응으로 설사, 복통 및 구토가 보고되었다.
설사, 복통 및/또는 구토가 발생하고, 다른 병인이 발견되지 않은 경우, 용량 감량 또는 치료 중단을 고려한다. 설사 또는 구토의 경우, 탈수에 대한 모니터링을 하고, 즉시 치료해야 한다.
환자가 지속적인 설사, 복통, 구토를 경험하거나 혈변, 구토, 치료가 필요한 탈수 또는 발열을 동반한 설사를 하는 경우, 이 약의 치료를 중단하는 것을 고려한다.
설사, 복통 및/또는 구토가 해결되면 이 약 190μg/kg/일로 투여를 재개하고, 내약성에 따라 복용량을 증량한다. 투여를 재개하였을 때, 재발하면 이 약의 치료 중단을 고려한다.
3) 지용성 비타민(Fat-Soluble Vitamin, FSV) 결핍
지용성 비타민은 비타민 A, D, E, K를 포함한다(INR 수치를 이용한 측정).
알라질증후군 환자는 지용성 비타민 결핍이 있을 수 있으며, 이 약은 지용성 비타민의 흡수에 영향을 미칠 수 있다.
핵심임상시험 LUM001-304에서 48주 동안의 치료 중 발생한 지용성 비타민 결핍이 3명(10%)에서 보고되었다.
이 약 치료 전 지용성 비타민에 대한 혈청 지용성 비타민 베이스라인 수준을 확인하고 치료하는 기간동안 모니터링한다. 지용성 비타민 부족이 관찰되면 지용성 비타민을 보충한다. 지용성 비타민 보충에도 불구하고, 결핍이 지속되거나 악화되면 이 약의 치료 중단을 고려한다.
4) 투약계량기
이 약은 처방된 복용량을 정확하게 측정하고 전달하기 위해 교정된 측정 장치(0.5mL, 1mL 또는 3mL 경구 투약계량기)가 포함되어 있다.

4. 상호작용

1) 마라릭시뱃은 생체외(in vitro)시험 기반으로, OATP2B1 억제제이다. 위장관에서의 OATP2B1 억제로 인한 OATP2B1 기질(예: 스타틴)의 경구 흡수 감소를 배제할 수 없다. 필요에 따라 OATP2B1 기질(예: 스타틴)의 약물 영향 모니터링을 고려한다.

5. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자, 간 장애 환자에 대한 투여

1) 임부 및 수유부에 대한 투여

① 임부에서 이 약 투여에 대한 자료는 없다. 이 약은 경구 투여 후 전신 흡수가 낮아 임부의 권장 임상 용량 사용 시 태아에서 측정 가능한 노출이 예상되지 않는다. 동물 생식 연구에서 발달에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

② 임신 중에는 FSV의 추가 보충이 필요할 수 있다

③ 이 약은 경구 투여 후 흡수가 적고, 권장 용량 사용 시 모유 수유를 통해 영아가 이 약에 노출될 것으로 예상되지 않는다. 모유에 이 약이 존재하거나 모유 수유 중인 영아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유가 영아의 발달 및 건강에 미치는 유익성은 수유부의 이 약에 대한 필요성과 이 약 또는 수유부의 기저질환이 모유 수유 영아에 미치는 모든 잠재적 유해성과 함께 종합적으로 고려해야 한다.

2) 소아

① 핵심임상시험에서 알라질증후군 소아 환자(만 1~15세)의 담즙 정체성 소양증 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었다. 추가적으로, 만 21세 이하 환자 55명을 대상한 임상시험에서 안전성 정보를 확보하였다.

② 만 1세 미만의 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

3) 고령자

만 65세 이상인 성인 알라질증후군 환자의 소양증 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

4) 간 장애 환자

이 약의 임상시험에는 베이스라인에서 간기능 장애가 있는 알라질증후군 환자가 포함되었다. 다만, 임상적으로 유의한 문맥압항진증이 있는 알라질증후군 환자와 비대상성 간경변증이 있는 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

6. 과량투여시의 처치

1) 임상시험에서 건강한 성인에게 마라릭시뱃을 권장 용량보다 약 18배 높은 500mg까지 단일 용량으로 투여하였고, 과량투여에 대해 낮은 용량 대비 유의미한 이상반응의 증

가 없이 내약성을 보였다.

2) 과량투여가 발생하는 경우, 이 약을 중단하고 환자의 징후와 증상을 모니터링하며 필요한 경우 일반적인 대증요법 등 조치를 취한다.

3) 이 약은 프로필렌글리콜(364.5mg/mL)을 첨가제로 함유하고 있다. 최대 50mg/kg/day (만 1개월에서 5세 미만)과 500mg/kg/day(만 5세 이상)까지의 프로필렌글리콜의 경구용 용량은 일반적으로 안전한 것으로 간주한다. 프로필렌글리콜의 과량투여로 고삼투압성과 중추신경계, 심혈관계 및/또는 호흡기계 영향이 나타날 수 있으며 프로필렌글리콜이 소실됨에 따라 증상이 진정될 수 있다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 병을 처음 개봉하고 100일이 지나면 남아있는 이 약을 폐기한다.

2) 항상 병의 뚜껑을 닫아 보관한다.

3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

8. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

마라릭시뱃은 회장 담즙산 수송체(IBAT)의 가역적 억제제로, 회장의 말단에서 담즙산(주로 염의 형태)의 재흡수를 감소시킨다.

마라릭시뱃이 약이 알라질증후군 환자의 소양증을 개선하는 완전한 기전은 알려져 있지 않지만, 혈청 담즙산의 감소가 관찰되는 바와 같이 담즙염의 재흡수 감소를 초래하는 IBAT의 억제와 관련이 있을 수 있다.

2) 약동학적 정보

마라릭시뱃의 낮은 전신 흡수로 인해 약동학적 매개변수는 권장 용량에서 명확히 계산할 수 없다. 소아 알라질증후군 환자에서 마라릭시뱃 농도는 대부분의 혈장 샘플에서 정량한계(0.25ng/mL) 미만이었다. 핵심임상시험에서 이 약 380㎍/kg을 1일 1회 투여한 소아 알라질증후군 환자에서 마라릭시뱃 최고 농도는 5.93ng/mL였다.

건강한 성인에게 1mg~500mg 범위의 용량으로 이 약을 단회 경구 투여시, 마라릭시뱃의 혈장 농도는 20mg 용량 미만에서 정량한계(0.25ng/mL) 미만이었고, 약동학 매개변수는 명확히 추정할 수 없었다.

공복 상태에서 30mg 단회 투여 후 Tmax 중앙값은 0.75시간이었고, 평균(SD) Cmax와

AUClast는 각각 1.65(1.10)ng/mL와 3.43(2.13)ng·h/mL였다.

① 흡수

마라릭시뱃은 최소로 흡수되며 혈장 농도는 권장 용량의 단회 또는 다회 투여 후 정량한계(0.25ng/mL) 미만인 경우가 많다. 공복 상태에서 마라릭시뱃 30, 45, 100mg 액상 제제의 단회 경구 투여 시, 30mg에서 100mg으로 용량을 3.3배 증량함에 따라 AUClast와 Cmax는 각각 4.6배와 2.4배의 용량 의존적인 증가를 보였다.

건강한 성인에게 1일 1회 최대 100mg의 마라릭시뱃을 반복적으로 경구 투여했을 때 축적은 관찰되지 않았다.

② 음식의 영향

마라릭시뱃을 고지방 식이와 함께 단회 경구 투여시, 마라릭시뱃의 흡수율과 흡수의 정도가 모두 감소했다. 식후 마라릭시뱃의 AUC 및 Cmax는 공복 상태에서의 30mg 경구 투여에 비해 64.8%~85.8% 낮았다. 마라릭시뱃에 대한 전신 노출 변화에서 음식의 영향은 임상적으로 유의하지 않다.

③ 분포

마라릭시뱃은 시험관 내에서 사람 혈장 단백질에 대한 높은 결합(91%)를 보인다.

④ 소실

건강한 성인에게 마라릭시뱃 30mg을 단회 경구 투여한 후의 평균 반감기(t1/2)는 1.6시간이었다.

⑤ 대사

마라릭시뱃의 대사산물은 혈장에서 검출되지 않았다. [14C]마라릭시뱃 경구 투여 후 대변에서 총 3% 미만의 마라릭시뱃 관련 방사능물질로 구성된 세 종류의 소량의 대사산물이 확인되었다.

⑥ 배설

주요 소실 경로는 대변이었다. 14C-마라릭시뱃 5mg의 단회 경구 투여 후 투여량의 73%가 대변으로 배설되고 0.066%는 소변으로 배설되었다. 대변 배설물의 94%는 미변화체 마라릭시뱃이었다.

⑦ 특정 인구

신장애 환자: 말기 신질환(end-stage renal disease, ESRD) 또는 혈액 투석 중인 환자를 포함하여 신기능 장애가 있는 환자에 대한 마라릭시뱃의 약동학은 평가되지 않았다.

⑧ 약물 상호작용 연구

마라릭시뱃에 대한 다른 약물의 영향: 마라릭시뱃은 약물 수송체인 MDR1 (P-gp), BCRP, OATP1B1, OATP1B3 또는 OATP2B2의 기질이 아니기 때문에 병용 의약품은 마라릭시뱃

의 기질에 영향을 미치지 않을 것으로 예상한다.

다른 약물에 대한 마라릭시뱃의 영향: 시험관 내에서 마라릭시뱃은 임상적으로 관련있는 농도에서 CYP 동형단백질 1A2, 2B6 또는 3A4를 유도하지 않을 뿐만 아니라 CYP 동형단백질 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 또는 2D6을 억제하지 않는다. 마라릭시뱃은 시험관 내에서 CYP3A4를 억제하지만, CYP3A4 기질의 약동학에 임상적으로 유의한 영향은 거의 없다. 시험관 내에서 마라릭시뱃은 임상적으로 관련있는 농도에서 수송체 MDR1 (P-gp), BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, PEPT1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, MRP2, MATE1 또는 MATE2-K를 억제하지 않는다.

마라릭시뱃은 시험관 내에서 약물 수송체 OATP2B1를 억제하여 위장관에서 OATP2B1 매개 흡수에 의존하는 약물의 흡수를 잠재적으로 줄일 수 있다. 마라릭시뱃 4.75mg(1일 1회 아침)과 저녁에 심바스타틴 또는 로바스타틴의 1일 용량을 투여한 임상시험에서 이러한 스타틴 계열의 약물과 그 대사물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향은 없었다. 마라릭시뱃 4.75mg의 병용 투여는 아토르바스타틴의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 그러나 고용량 OATP2B1 기질의 약동학에 대한 마라릭시뱃의 영향은 임상연구에서 평가되지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 18주의 공개 라벨 치료 기간과 4주의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 약물 중단 기간, 후속 26주의 공개 라벨 치료 기간, 그리고 장기 공개 라벨 연장 기간으로 구성된 핵심임상시험 LUM001-304에서 평가되었다.

담즙 정체 및 소양증이 있는 소아 알라질증후군 환자 31명이 등록하였고, 환자의 90.3%가 연구 시작 시 소양증 치료를 위해 하나 이상의 약물을 투여받았다. 모든 환자에서 JAGGED1 돌연변이가 있었다. 환자들은 공개 라벨 치료로 초기 5주의 용량 증량 기간 이후 이 약 380㎍/kg을 13주 동안 1일 1회 투여받았으며, 환자 2명이 처음 18주의 공개 라벨 치료 기간에 치료를 중단했다. 공개 치료 단계를 완료한 환자 29명은 19~22주차의 4주간 약물 중단 기간 동안 이 약 치료를 계속하거나 상응하는 위약을 받도록 무작위 배정되었다(위약(n=16), 이 약(n=13)). 29명의 환자 모두 무작위 눈가림 약물 중단 기간을 완료하였으며, 이후의 공개 라벨 치료에서 환자들은 26주 동안 추가적으로 이 약 380㎍/kg을 1일 1회 투여받았다.

무작위 배정된 환자의 연령 중앙값은 만 5세(범위: 만 1~15세)였고 66%가 남아였다. 간기능 검사 매개변수의 베이스라인 평균(표준편차[SD])은 혈청 담즙산 수치가 280(213)㎛ol/L, AST가 158(68)U/L, ALT가 179(112)U/L, 감마글루타밀전이효소(GGT)가 498(399)U/L, 그리고 TB가 5.6(5.4)mg/dL이었다.

환자의 연령이 낮은 것을 고려하여 단일항목-관찰자 보고결과를 사용하여 가려움 보고 결과 도구(Itch Reported Outcome Instrument, ItchRO[Obs])에 보호자가 관찰한 환자의 소양증 증상을 매일 2회(아침, 저녁 각 1회) 기록했다. 소양증 증상은 0점(관찰 또는 보고되지 않음)부터 4점(매우 심함)까지의 점수 범위인 5단계 반응 척도로 평가하였다. 베이스라인 이전 2주 동안 환자의 평균 소양증 점수가 2.0(중등도)을 초과하는 경우, 해당 환자를 본 핵심임상시험에 포함하였다.

일일 최악의 ItchRO(Obs) 소양증 점수 평균을 주 별로 계산했다. 무작위 배정된 환자의 경우, 베이스라인(치료 전)의 평균(SD)은 3.1(0.5)이었고 18주차(무작위 배정 전 중단 기간)의 평균(SD)은 1.4(0.9)였다. 평균적으로 22주 동안 이 약을 투여한 환자는 소양증의 완화 상태를 유지한 반면, 18주차 이후에 이 약을 중단한 위약군 환자의 경우 22주차에 베이스라인의 소양증 점수로 되돌아갔다. 위약 대조 기간의 결과는 표 2에 제시하였다. 공개 라벨 치료 단계에 재진입한 후 두 무작위 치료군 모두 28주차까지 평균 소양증 점수가 유사하였으며, 첫 주의 위약군 환자는 중단 후 이 약 전체 용량을 투여 받았다. 이러한 관찰자가 평가한 소양증 결과는 가려움의 중증도를 직접 보고할 수 있는 만 5세 이상의 환자가 자체 평가한 소양증 결과와 유사하였다.

표 2: 시험1에서 일일 최악의 ItchRO(Obs) 소양증 중증도 점수의 주간 평균

	이 약 (N=13)	위약 (N=16)	평균차
평균 22주차(95% 신뢰구간)	1.6 (1.1, 2.1)	3.0 (2.6, 3.5)	
18주차에서 22주차까지의 평균 변화 (95% 신뢰구간)	0.2 (-0.3, 0.7)	1.6 (1.2, 2.1)	-1.4 (-2.1, -0.8)

치료군과 18주차의 평균 최악의 일일 소양증 점수를 공변량으로 한 공분산 모델 분석을 기반으로 한 결과

4) 독성시험 정보

① 26주 동안 TgRasH2 마우스에 최대 25mg/kg/day(수컷) 또는 75mg/kg/day(암컷) 용량으로 마라릭시뱃염화물을 경구 투여한 후 약물 관련 종양은 관찰되지 않았다.

② 마라릭시뱃염화물은 시험관 내(세균을 이용한 복귀돌연변이 시험, 포유류 세포의 염색체 이상 시험) 및 생체 내(마우스 골수 소핵 시험) 시험에서 음성이었다.

③ 최대 2,000mg/kg/day를 경구 투여한 암컷 랫드 또는 최대 750mg/kg/day를 경구 투여한 수컷 랫드에서 생식능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

④ 기관 형성 기간 동안 최대 1000mg/kg/day(AUC[혈중농도-시간곡선하면적]에 따른 최대 권장 용량의 약 3,300~12,000배)를 경구 투여한 수태한 랫드 또는 최대 250mg/kg/day(AUC에 따른 최대 권장 용량의 약 1,200~4,700배)를 경구 투여한 수

태한 토끼에서 배태자 발달에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 기관 형성부터 수유 기간 동안 최대 750mg/kg/day를 경구 투여한 암컷 랫드의 출생 전/후 발달 연구에서 출생 후 발달에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 최대 용량의 이 약에 대한 모체의 전신 노출은 AUC를 바탕으로 최대 권장 용량의 약 2,500~9,400배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1～30 ℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 마라릭시뱃염화물 * DMF등록성분 아님

○ 제조소 명칭 : SK Biotek Ireland Limited

○ 소재지 : Watery Lane, Swords, Co. Dublin, K67 AY91, Ireland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

* 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조의2 제1항 제2호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022-02-28	2022-03-07	2022-03-03	2022-03-03	2022-03-03
1차보완 요청일자	2022-05-23	2022-04-27	2022-05-19	2022-05-13	2022-05-20
1차보완 접수일자	2022-12-22	2022-12-26	2022-12-26	2022-12-13	2022-12-26
2차보완 요청일자	-	-	-	2023-01-27	-
2차보완 접수일자	-	-	-	2023-02-06	-
최종처리 일자	2023-02-27	2023-02-03	2023-02-22	2023-02-15	2023-02-22

[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] 제1부. 1. 신약

| 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]

- 신청 품목(리브말리액)은 알라질증후군 환자의 담즙 정체성 소양증 치료제로 개발된 의약품으로, 동일 적응증으로 기존에 허가된 의약품은 없음
- 마라릭시뱃은 장관 표면의 나트륨 의존성 담즙산 수송체(ASBT)의 억제제로서 담즙산 재흡수를 차단하고 담즙산의 대변 배설을 증가시켜 혈청 담즙산 수치를 낮춰 약리효과를 나타내는 신물질 의약품임
- 마라릭시뱃(시럽제)은 국내 희귀의약품으로 지정되었음(식품의약품안전처 공고 제2021-633호, 2021.12.31.)

- 대상질환: 알라질증후군 환자의 담즙정체 소양증

- 신청 품목에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 탐색 임상시험 1편이 제출되었으며, 해당 시험에서 만 1세 이상의 알라질증후군 환자의 담즙 정체성 소양증에 대하여 18주~22주 사이 일일 최악의 ItchRO(Obs) 소양증 중증도 점수의 주간 평균 차이는 위약 대비 개선됨을 보여 신청 질환의 소아에서 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨
- 안전성과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 복통, 설사, 구토, 변비 등이었으며, 가장 흔한 약물이상반응은 복통과 설사였고, 이는 ABST 억제제의 약리기전과 일치하고 대부분 일시적이었음
- 신청 품목은 희귀의약품으로 지정되었으며, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) [별표 6]의 1의 2에 따라 가교 면제 대상임
- 위해성 관리계획과 관련하여 위해성 완화 조치 계획으로, 첨부문서, 능동적 감시로 시판 후 조사를 계획하였음. 임상시험 및 이 약의 계열 특성을 고려하여 중요한 잠재적 위해성으로 간 독성을 설정하였음

[약어 및 정의]

AE	Adverse Event, 이상반응
AESI	Adverse Events of Special Interest, 특별 관심 이상반응
ALGS	Alagille syndrome, 알라질 증후군
ALT	Alanine Transaminase, 알라닌아미노전달효소(SGPT)
ASBT	Apical Sodium-Bile Acid Transporter, 표면 나트륨 의존성 담즙산 전달체
AST	Aspartate Transaminase, 아스파트산아미노기전달효소(SGOT)
BA	Biliary Atresia, 담도폐쇄증
CFR	Code of Federal Regulations, 미국연방규정집
CI	Confidence Interval, 신뢰구간
COA	Clinical Outcome Assessment, 임상결과평가
CRF	Case Report Form, 증례기록서
DDI	Drug-Drug Interaction, 약물간 상호작용
fBA	Fecal Bile Acid, 대변 담즙산
FDA	United States Food and Drug Administration, 미국식품의약청
FDSC	Fixed Drug Substance Concentrations, 고정 약물 농도
FDV	Fixed Dosing Volume, 고정 투여량
FSV	Fat-Soluble Vitamin, 지용성 비타민
GCP	Good Clinical Practice, 의약품임상시험관리기준
GGT	Gamma Glutamyl Transferase, 감마 글루타밀 전이효소
GI	gastrointestinal, 위장관
hERG	human ether-à-go-go-related gene, 인간 ether-à-go-go 관련 유전자
ICH	International Conference on Harmonisation, 국제협력조화회의
IND	Investigational New Drug, 임상시험용 신약
ItchRO(Obs)	Itch reported outcome (observer), 가려움증 보고 결과(관찰자)
ITT	Intent-to-treat, 치료 의향
LDL	low-density lipoprotein, 저밀도 지질단백질
LS	Least Squares, 최소 자승
LTE	Long-Term Extension, 장기 연장
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어
mITT	Modified Intent-to-Treat, 조정된 치료 의향
MRX-MRX-MRX	연구 LUM001-304 randomized withdrawal(무작위 중단) 기간 동안 마라릭시뱃에 무작위 배정된 피험자

MRX-PBO-MRX	연구 LUM001-304 randomized withdrawal(무작위 중단) 기간 동안 위약에 무작위 배정된 피험자
NDA	New Drug Application, 신약 신청
OL	Open-label, 공개 라벨
PBC	Primary Biliary Cholangitis, 원발 담즙성 담관염
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic, 생리학적 기반 약동학
PD	Pharmacodynamic, 약력학
PEBD	Partial External Biliary Diversion, 부분 외부 담관 전환
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory, 소아 삶의 질 검사
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis, 진행성 가족성 간내 담즙정체증
PK	Pharmacokinetic, 약동학
PSC	Primary Sclerosing Cholangitis, 원발 경화성 담관염
QoL	Quality of Life, 삶의 질
RWD	Randomized Withdrawal, 무작위 중단
SAE	Serious Adverse Event, 중증 이상반응
sBA	Serum Bile Acid, 혈청 담즙산
SBD	Surgical Biliary Diversion, 외과적 담관 전환
SD	Standard Deviation, 표준편차
SE	Standard Error, 표준오차
UDCA	ursodeoxycholic acid, 우르소데옥시콜산
ULN	Upper Limit of Normal, 정상상한치

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 리브말리액(마라릭시뱃염화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 391(간장질환용제)
- 약리작용 기전: 회장 담즙산 수송체(IBAT) 또는 표면 나트륨 의존성 담즙산 수송체(ASBT)* 억제제로, 회장 말단에서 담즙산(주로 염 형태)의 재흡수를 감소시키고, 담즙의 대변 배설을 증가시켜 혈청 담즙산 수치를 낮춰줌

  * 회장 말단의 막 투과성 단백질로, 회장 장세포의 내강 표면에 있는 말단 소장에 존재하며, 장세포의 쇄자연막을 통해 결합된 담즙산의 흡수를 매개함

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목은 장관 표면의 표면 나트륨 의존성 담즙산 수송체(ASBT) 억제를 통한 혈청 담즙산 농도를 감소시켜 알라질 증후군 환자에서의 담즙 정체성 소양증 치료를 위한 의약품으로 개발하고자 하였음
- 신청품목의 신청 효능효과는 “만 1세 이상의 알라질증후군(Alagille syndrome, ALGS) 환자의 담즙 정체성 소양증 치료”로, 임상약리시험 10편, 치료적탐색 임상시험 5편이 제출되었으며, 이 중 핵심임상시험자료는 치료적탐색임상시험 1편(LUM001-304)임.
- 국외 허가현황 : 미국(2021.9.29.), 유럽(2022.12.9.)에서 리브말리액 허가되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 만 1세 이상의 알라질증후군(Alagille syndrome, ALGS) 환자의 담즙 정체성 소양증 치료
- 질환 원인: Notch 신호전달 경로와 연관된 두 유전자 JAG1(ALGS 사례의 89%) 또는 NOTCH2(ALGS 사례의 소수) 중 하나의 유전자에 돌연변이가 발생하여 나타나는 질병임
- 진단 연령

- 일반적으로 어린 나이에 진단되며, 13건의 임상시험에서 질병 발현 연령 범위는 생후 16주 미만~10세였으며, 대다수의 환

자가 생후 1년 이내에 진단받았음(Kamath, Baker, et al., 2018). 그러나 임상적 특징이 부분적으로 발현하거나 무증상인 소수의 환자들은 진단 시점에 나이가 더 많을 수 있음(Ling, 2007).

- 중증의 간 또는 심장 침범이 있는 알라질증후군 환자들은 대개 영아기에 진단됨(Spinner, et al., Posted May 19, 2000. Last update: February 28, 2013).

• 임상적 특징

- 일반적으로 담즙정체증으로 발현되는 담도부족증이 빈번하게 포함되며, 흔히 지속적인 소양증이 동반됨(Kamath, Baker, et al., 2018).
- 기타 임상적 및 병리학적 특징으로는 말초 폐동맥협착증, 척추 분절 이상, 특징적인 얼굴 생김새, 후태생환/전안부 이상, 색소망막병증, 형성이상신장 등이 있음(Turnpenny and Ellard, 2012).
- 대다수의 환자는 간 이식을 받거나 사망하게 되며, 단지 24%~41% 환자들이 자신의 간으로 성인이 됨(Kamath et al. 2020; Vandriel et al. 2020).
- 소양증은 ALGS에서 해결되지 않은 유의한 임상 부담에 해당하는데, 환자의 59%~88%에서 나타나며 이 중 45%는 중증 소양증을 경험함(Kamath, Baker, et al., 2018). 간부전이 발생하지 않더라도 난치성 소양증으로 인해 간 이식을 필요로 하는 경우도 종종 있음(Mattei, et al., 2006)

• 진단

- 간 생검을 통해 확인하는 간내 담도부족증의 유무에 기반하며, 주요 임상적 특징(만성 담즙정체증, 심장 질환, 골격 이상, 안구 이상, 혈관 이상, 특징적인 얼굴 생김새) 중 최소 3가지를 동반함

• 해당 질환에 대한 치료

- 주로 간질환에 대한 지지요법으로 이루어지며, 담즙정체증을 개선하는 제제를 사용하여 중증 소양증 및 황색종 개선을 목표로 함(Diaz-Frias and Kondamudi, 2019).
- 현재 알라질증후군 또는 알라질증후군 관련 담즙정체성 소양증 치료로 승인된 치료제는 없으며, 대다수의 환자는 간 이식을 받거나 사망하게 되고, 단지 24%~41% 환자들이 자신의 간으로 성인이 됨(Kamath et al. 2020; Vandriel et al. 2020).
- 현재 선택할 수 있는 약물요법에는 허가사항 범위 외에서 사용되는 우르소데옥시콜산, 담즙산 수지, 리팜피신(간 손상을 유발할 수 있음), 날트렉손 등이 있으나 모두 효능은 제한적임(Shneider, et al., 2018).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 마라릭시뱃의 위약대조 제2상 임상시험(LUM001-304)에서 가장 흔하게 보고(≥10%) 되는 약물이상반응은 복통, 설사, 구토, 발열, 상기도감염, 비인두염, 낙상, 귀 감염, 위장염, 바이러스 감염, 기관지염, 두통, 기침, 구인두 통증 등 이었으며, 4주 RWD 기간 동안 발열, 상기도감염이 가장 흔하게 보고되었음. 위약보다 더 많이 보고된 약물이상반응은 다음과 같음.

- 오심, 상기도감염, 인플루엔자, 비염, 바이러스 감염, 탈수, 홍반

• 중요한 잠재적 위해성

- 간 기능 검사 이상

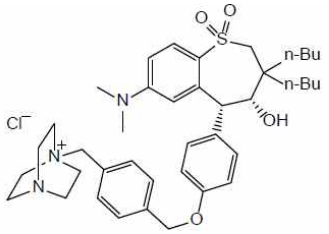
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• (2021.12.31.) 희귀의약품 지정(식품의약품안전처 공고 제2021-633호)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명 (INN)	분자식	구조식
마라릭시뱃염화물	Maralixibat Chloride	$C_{40}H_{56}ClN_3O_4S$ (MW 710.42)	

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 (결정형) ■ 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)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (보존제) ■ 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	25℃/60% RH	이중 LDPE bag + HDPE container	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

• 가혹시험(산화, 온도, 습도, 산, 염기, 광): 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병 (PET), 병 어댑터 (LDPE), 캡 (HDPE, LDPE, PP	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온(1~30°) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 신청품목은 희귀의약품으로, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조제1항에 따라 일부 비임상시험자료 면제 가능

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	[redacted]973/ R7222M-SH P625	CD IGS 랫드 (독성군 : F5, M5/군, TK군 : F6, M6/군)	단회, 2주 관찰	경구 위관 투여	0, 1000, 2000	Y	· NOAEL은 확립되지 않았음 · NOEL: 1000mg/kg/day <독성동태> · 성별에 따른 두드러진 차이 없었음 · C_{max}: 두 용량군 모두 유사 · AUC_{0-24}: 용량 증가보다 적게 증가 · BA: < 1%
	[redacted]896/ R7220M-SH P625	CD IGS 랫드 (F6, M6/군)	단회	2분간 정맥투여 (IV bolus)	0.06, 0.6, 6	Y	· 사망례: 6mg/kg 투여군에서 투여 후 5분 시점 수컷 1례 ⇒ 시험물질 영향으로 판단. 극도로 높은 혈장 수치 생성 · NOEL : (암수) 0.6mg/kg/day <독성동태> · 성별 차이 없음 · 0.06, 0.6mg/kg 투여군 항정상태 혈장농도 유사
	[redacted]29/ D7223M-SH	비글견 (F1,	단회	경구용 캡슐	0, 20, 30, 40	N	

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	P625	M1/군)					
	[redacted]850/ D7218M-SH P625	비글견 (F2, M2/군)	단회	경구용 캡슐	0, 60, 100, 200	N	
	[redacted]948/ D7221M-SH P625	비글견 (F2, M2/군)	단회	경구용 캡슐	0, 50, 200, 400, 600, 800, 1000	Y	· 사망례 없음 · ≥ 200mg/kg: 대변 변화, 물변 또는 점액변 간헐적 관찰 · ≥ 400mg/kg: 구토(중증), 불내성 · NOAEL: 50mg/kg/day <독성동태> · 뚜렷한 성별 차이는 관찰되지 않았음 · 400~1000mg/kg 용량에서AUC는 유사 · ≥400mg/kg : 마라릭시뱃에 대한 노출 포화가 흡수 포화로 인한 것인지, 구토를 통한 시험물질 소실에 의한 이차적 발생 여부 판별 불가능 · BA: < 1%
	[redacted]892/ D7219M-SH P625	비글견 (F2, M2/군)	단회	정맥 (2분에 걸쳐 IV)	0, 1, 2.5, 5	Y	· 5mg/kg: 투여 30~60분 후 약간의 졸음증, 진전 및 근육 경직 등 일시적 임상적 징후 관찰 · NOEL: 2.5mg/kg/day <독성동태> · 뚜렷한 성별 차이 관찰되지 않았음 · 용량보정 C_{max} 유사, 용량보정 AUC_{0-24h} 용량 증가에 따라 증가 · ≥ 1mg/kg: 마라릭시뱃 free form의 제거 포화 발생.
반복투여 독성시험	[redacted]994/ MSE-N 99098/ M7235M-SH P625	마우스/ CD-1 (F12, M10/군)	2주	경구, 식이 혼합	0, 300, 600, 1000	N	
	[redacted]867/ MSE-N 98080/ M7233M-SH P625	마우스/ CD-1 (F15, M15/군)	2주	경구 위관 및 식이 혼합	0, 3, 30, 300	N	
	[redacted]040/ MSE-N 00058/ M7237M-SH P625	마우스/ Tgras H2 마우스 CB6F1-TgN (RasH2) (7-10/ 성별/군)	3주	식이 혼합	0, 5000, 10000 (2.5 또는 5% wt/wt, 각각)	N	
	[redacted] 9FC.2G3R.B	마우스/ CByB6F1	5일(예비)	경구 위관	0, 125, 250,	Y	· 500mg/kg : (수컷) 탈진 및 힘든 호흡 · ≥1000mg/kg : (암수) 운동 활동 감소 및/또는

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
		(F5, M5/군)			500, 1000, 2000 (10mL/kg)		웅크린 자세, 헝클어진 털, (암컷) 설사
	TL/M7614M-SHP625	마우스/CByB6F1(F10, M10/군, TK : F38, M38/군)	28일(4주)	경구 위관	0, 250, 1000, 2000 (10mL/kg)	Y	· 사망: 거의 모든 용량군에서 관찰 ⇒ 사망 원인 결정하지 못함 · 최대 내약용량(MTD): <250mg/kg/day <독성동태> · 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-t}) 용량 비례 증가 · 뚜렷한 성차 보이지 않음 · 반복투여에 의한 축적 약간 보임
	[redacted] 9FC.2G3R_01.BTL/M8562M-SHP625	마우스/CByB6F1(F10, M10/군, TK : F38, M38/군)	28일(4주)	경구 위관	0, 25, 75, 150 (10mL/kg)	Y	· 최대 내약용량(MTD) : 25mg/kg/day <독성동태> · 암컷에서 수컷보다 노출이 더 높았음 · 용량 증가에 따라 증가하며, 선형성 나타냄 · 반복투여에 의한 축적 없음
	[redacted] 8254/M10806M-SHP625	마우스/001178-W [Wild type], CByB6F1-Tg[HRAS]2Jic (F10, M10/군, TK : F8, M8/군)	28일(4주)	경구 위관	0, 25, 75, 250 (5mL/kg)	Y	· 사망례 없음 · 최대 내약용량(MTD) : 250mg/kg/day <독성동태> · 뚜렷한 성별 차이 없었음 · 일반적으로 용량 비례적이었음 · 반복투여 후 축적 관찰되지 않았음
	[redacted] 954/MSE-N99047/M7242M-SHP625	마우스/Crl:CD-1®(ICR)BR (F15, M15/군, TK : F48, M48/군)	13주	경구 위관	0, 50, 150, 500, 1000 (10mL/kg)	Y	· NOAEL: 150mg/kg/day <독성동태> · 뚜렷한 성별 차이는 없었음. · BA <1% · 용량 증가에 따라 노출도 증가, 대략 선형성을 나타냄 · 반복투여 후 축적 관찰되지 않았음
	[redacted] 062/MSE-N00069/M7250M-SHP625	CB6F1-TgrasH2 (TgrasH2 마우스) (F19, M19/군)	4주	식이	0, 2000, 5000, 10000	Y	유전자 이식 마우스의 식단 고려 시 SD-5613 [마라릭시벳]의 4주 범위 결과 (6개월 발암성시험을 위한 용량 선택 목적) · 5000mg/kg/day : (수컷) 응고시간 증가(PT) · 10000mg/kg/day: (수컷) 응고시간 증가(PT, aPTT), (암컷) 응고시간 증가(PT) ⇒ 경증의 Vit K 결핍에 의함, 출혈은 확인되지 않았음. Vit K 결핍은 시험약물의 치료효과에 따른 담즙산 손실 증가로 인해 발생할 수 있음 · MTD: (암컷) 5500mg/kg/day(목표 농도의 5%(wt/wt) 식이섭취 (수컷) 4400mg/kg/day(목표 농도의 2.5%(wt/wt) 식이섭취
	[redacted] 021/MSE-N99089/M7251M-SHP625	CB6F1-TgrasH2 (TgrasH2 마우스)	4주 (F12, M12/군	식이혼합	0, 75, 50, 1000, 2000	Y	Tgras 마우스에 경구 투여한 4주 범위 결과 시험 (6개월 발암성시험을 위한 용량 선택 목적) · 사망례 : 1000mg/kg/day군 1례 · ≥1000mg/kg/day : (수컷) 응고시간 증가(PT,

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
							APTT)(105%, 116-117%) · NOAEL : 2000mg/kg/day
	[redacted]005/MSE-N0004/M7247M-SHP625	Crl:CD-1®(ICR)BR 마우스 (F15, M15/군, TK : F24, M24/군)	13주	식이혼합	0, 50, 250, 750 (10mL/kg)	Y	· NOAEL : (암수) 750mg/kg/day · BA <1% · 용량 증가보다 낮은 증가, 축적 관찰되지 않음
	[redacted]007/MSE-N0005/M7249M-SHP625	마우스/Crl:CD-1®(ICR)BR (F15, M15/군, TK : F36, M36/군)	13주	경구위관	0, 50, 250, 750 (10mL/kg)	Y	· NOAEL : 750mg/kg/day <독성동태> · 뚜렷한 성별 차이는 없었음. · BA <1% · 반복투여에 의한 축적 없음
	[redacted]801/R7231M-SHP625	랫드/ CD (F10, M10/군, TK : F6, M6/군)	2주	경구 위관, 1일 1회	0, 1, 5, 30, 150 (10mL/kg)	N	
	[redacted]865/R7238M-SHP625	랫드/ CD, IGS® (F10, M10/군, TK : F9, M9/군)	4주	경구위관, 1일 1회	0, 5, 30, 150 (10mL/kg)	Y	· ≥5mg/kg/day: (수컷) 용량-반응 양상 동반 통계적으로 유의한 PT 증가 · ≥30mg/kg/day: (수컷) aPTT 증가 ⇒ VitK 결핍 반영 혈액응고 시간 연장 (PT/aPTT) 관찰되었으나, 유해한 출혈 사례와 연관없어 독성학적으로 유의한 것으로 간주되지 않았음
	[redacted]947/R7241M-SHP625	랫드/ CD, IGS® (F10, M15~25/군, TK : F9, M9/군)	13주	경구위관, 1일1회	(수컷) 0, 5, 30, 75, 150 (암컷) 0, 5, 30, 150, 500	Y	· NOAEL : (수컷) 150mg/kg/day, (암컷) 500mg/kg/day · BA <1% · 성별 차이 없음. · 반복투여에 의한 축적 없음
	[redacted]-771192/R7834M-SHP625	랫드/Crl:CD(SD) (F10, M10/군, TK : F9, M9/군)	13주	경구위관, 1일1회	(수컷) 0, 5, 30, 75, 150 (암컷) 0, 5, 30, 150, 500	Y	· NOAEL : (수컷) 150mg/kg/day, (암컷) 500mg/kg/day · 용량 비례 미만의 노출 증가 · 최고 용량군 암컷을 제외, 축적 관찰되지 않았음
	[redacted]5019/MRX-NC-004	랫드/Crl:CD(SD) (F15, M15/군, TK : F6, M6/군)	13주, 4주 회복기	경구위관, 1일1회	0, 10, 300, 1000 (5ml/kg)	Y	· NOAEL : (암수) 1000mg/kg/day · 용량 비례 미만의 노출 증가 · 최고 용량군 암컷을 제외하고 축적 관찰되지 않았음
	MSE-N00003/SA5006	랫드/Crl:CD®(SD)I	13주	경구위관, 1일1회	0, 150, 500,	Y	· 사망 : 출혈 또는 장관 가스팽창 - (수컷) ≥500mg/kg, (암컷) 1500mg/kg

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
		GS BR (F/M 15~25/군, TK : F18, M18/군)		(현탁액)	1500		· PT/aPTT 증가 : (수컷) ≥150mg/kg (암컷) 1500mg/kg군 ⇒ 사망 초래한 출혈 사례와 관련 유해한 것으로 간주 · BA <1% · D1, D80 모두 C_{max}, AUC 용량 비례 미만 증가
	[redacted]995/MSE-N99097	랫드/Crl:CD(IGS)	2주	식이혼합	0, 150, 500, 1000, 2000	N	
	SA5004/MSE-N00002/R7246M-SHP625	랫드/Crl:CD®(SD)IGS BR (F/M 15~25/군, TK : F12, M12/군)	13주	식이혼합	0, 150, 750, 1500	Y	· NOAEL : (수컷) 150mg/kg/day, (암컷) 1500mg/kg/day · BA <1% · 성별 차이 없었음 · 반복 투여에 의한 노출도 증가
	SA4988/MSE-N99078/R7244M-SHP625	랫드/Crl:CD®(SD)IGS BR (F/M 15~25/군, TK : F12, M12/군)	26주, 4주 회복기	식이혼합	(수컷) 0, 30, 150, 750(300) (암컷) 0, 30, 500, 2000(1500)	Y	· 최고 용량에서 암수 사망 발생하여 목표 용량 감량 - 가장 빈번한 사망 원인: 출혈 · PT/aPTT 증가: (수컷) 모든 용량군 (암컷) 고용량군 · NOAEL: (수컷) 150mg/kg/day, (암컷) 500mg/kg/day · BA <1% · 용량 증가에 따라 증가
	[redacted]798	개/비글	2주	경구, 캡슐	0, 1, 4, 12, 30	N	
	[redacted]877/D7239M-SHP625	개/비글 (F/M 4~8/군, TK : F12, M12/군)	4주, 4주 회복기	경구, 캡슐, 1일 1회	5, 15, 50	Y	· 50mg/kg : (암수) 백색 미립자 포함 1~7회 구토 관찰(수컷 3수, 암컷 4수) · NOAEL : 50mg/kg/day · BA <1% · 뚜렷한 성별 관련 차이 없었음 · 반복투여 시 노출도 약간 증가
	[redacted]945/D7240M-SHP625	개/비글 (F/M 4/군, TK : F4, M4/군)	4주	경구, 캡슐, 1일 1회	100, 300, 600	Y	· ≥100mg/kg : 백색 미립자(시험물질 가능성 높음) 및 갈색 미립자(사료 추정)를 동반하거나 동반하지 않은 백색의 포말성 구토물, 구토 발생률 용량 비례 증가(각 5.6배, 31배) · NOAEL: 산출 불가 · BA <1% · 뚜렷한 성별 관련 차이 없었음 · 반복투여 노출도 증가

시험종류		Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
								· 개체간 변동성 컸음(구토로 인한 가능성 높음)
		SA4991/ D7245M-SHP625	개/비글 (F/M 4/군, TK : F4, M4/군)	13주	경구, 캡슐, 1일 1회	5, 20, 100	Y	· 100mg/kg : (암수) 구토 빈도 증가 · NOAEL : (암수) 20 mg/kg/day · BA <1% · 뚜렷한 성별 차이 없었음 · 반복투여 시 노출도 증가
		SA4987/ D7243M-SHP625	개/비글 (F/M 4/군, TK : F4, M4/군)	52주, 8주 회복기	경구, 캡슐, 1일 1회	1, 5, 20, 100	Y	· ≥20mg/kg : (암수) 체중 및 체중증가량 감소 · 100mg/kg : (암수) 구토 빈도 증가(대조군 대비 2배) · 표적기관: 위 · NOAEL: (암수) 5mg/kg/day · BA <1% · 뚜렷한 성별 차이 없었음 · C_{max} 및 AUC_{0-24hr}은 D1 대비 D176에 더 높은 경향 있으나, D176과 D358은 유사 · 전신노출은 용량 증가에 따라 증가
		[redacted]822/ 0662-26/ P7232M-SHP625	원숭이/레서스 (M 5/군)	2주	경구, 캡슐, 1일 1회	0, 5, 50	N	
유전독성	복귀돌연변이	[redacted] 815/R7256M-SHP625 (예비시험)	*S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535, TA102	-	*in vitro*	10~5000 μg/plate	N	
		[redacted] 883/R7252M-SHP625	*S. typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA1535, TA102	-	*in vitro*	5~5000 μg/plate	Y	· 음성
	염색체이상	[redacted] 807/N7255M-SHP625 (예비시험)	*CHO Cell*	-	*in vitro*	S9 유무에 따른 용량 상이 (최대 100 μg/mL)	N	
		[redacted] 884/20308-0-437OECD	*CHO Cell*	-	*in vitro*	S9 유무에 따른 용량 상이 (최대 150 μg/mL)	Y	· 음성

시험종류		Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	체내 소핵	[redacted] 893/20853-0-454OECD	랫드/Crl:CD(SD)IGS BR (F6, M6/군)	-	경구 위관	50, 1000, 2000 (20mL/kg)	Y	· 음성
발암성		8406699/[redacted]-NC-002	마우스/RasH2 (001178-T[반접합체], CByB6F1-Tg[HRAS]2Jic) (F25, M25/군, TK : F36, M36/군)	26주	경구 위관	F : 0, 7.5, 25, 75 M : 0, 2.5, 7.5, 25	Y	· 암컷 : 모든 용량에서 발암성 징후 관찰되지 않았음 · 수컷 : 25mg/kg/day 투여군에서 높은 세기관지-폐포 선종 및 암종 발생률 관찰되었으며, 통계적으로 유의하였음. 다만, 마라릭시뱃 치료와 관련 없을 가능성 높음. 폐 종양은 Tg.rasH2 마우스에서 보고된 가장 흔한 자연적 종양으로, 발생률(각각 24%, 4%)은 문헌*의 대조군 범위 내임. * Paranjpe et al., 2019
생식 발생 독성	Seg I	[redacted]060/WIL-111123/R7228M-SHP625	랫드/Crl:CD®(SD) IGS BR (F25, M25/군)	F : 교배 전 14일~교배기간, ~임신7일 M : 교배 전 28일~교배기간	식이 혼합	F : 0, 30, 500, 2000 M : 0, 30, 150, 750	Y	· 모든 투여군에서 수태능에 미치는 영향 없었음 · 일반 독성에 대한 NOAEL: (암컷) 500 mg/kg/일, (수컷) 150 mg/kg/일 · 생식 독성에 대한 NOEL: (암컷) 30 mg/kg/일, (수컷) 750 mg/kg/일 · 다음 세대 발생에 대한 NOAEL: 확인하지 않음
	Seg II	[redacted] 034/WIL-111117/R7225M-SHP625	랫드/CD, IGS® (F10/군)	임신6~17일	식이 혼합	0, 250, 750, 2000	Y	· NOEL: 모체 독성 750mg/kg/day 및 발달 독성 2000mg/kg/day
		[redacted] 043/WIL-111118/R7227M-SHP625	랫드/CD, IGS® (F25/군)	임신6~17일	식이 혼합	0, 50, 250, 1000	Y	· 모체 일반 독성 및 생식에 대한 NOAEL: 1000mg/kg/day · 다음 세대 발생에 대한 NOAEL: 1000mg/kg/day
		[redacted]033/WIL-111119/L7224M-SHP625	토끼/뉴질랜드 화이트 (F6/군)	임신7~18일	경구 위관	0, 50, 125, 250, 500	Y	· NOEL: 모체 독성 50mg/kg/day, 발달 독성 250mg/kg/day
		[redacted] 061/WIL-111120/L7229M-SHP625	토끼/뉴질랜드 화이트 (F25/군)	임신7~18일	경구 위관	0, 25, 100, 250	Y	· 모체 독성에 대한 NOEL: 확인하지 않음 · 다음 세대 발생에 대한 NOEL: 250 mg/kg/일
	Seg III	[redacted] 136/WIL-111133/R7226M-SHP625	랫드/Crl:CD®(SD) IGS BR (F10/군)	임신6일~수유21일	식이 혼합	0, 250, 1000	N	
		[redacted]-771155/R7114M-SHP625	랫드/Crl:CD®(SD) IGS BR (F25/군)	임신6일~수유21일	식이 혼합	0, 50, 250, 750	Y	· PND 4 새끼의 혈장에서 용량 증가에 따른 노출도 증가 확인. · F0 모체 전신 독성, F1 발생/신생자 독성, F1 부체 전신 독성, F1 생식 독성, F2 신생자 독성에 대한 NOAEL: 750mg/kg/일
발육기		[redacted]	랫드/	출생 후	경구 위관	F : 0,	N	

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
독성	71280/R9976M-SHP625	Crl:CD®(SD) IGS BR (F6, M6/군, TK : F36, M36/군)	7~21일		250, 500, 1000 M : 0, 50, 100, 200		
	2939-001/MRX-NC-001	랫드/ Crl:CD®(SD) IGS BR (F20, M20/군, TK : F60, M60/군)	출생 후 7~21일	경구 위관	0, 50, 100, 250	Y	· 발육기 암수 랫드에게 PND 7~21까지 경구 투여 시 ≤250mg/kg/day 내약성 양호
	[redacted]4397/R7267M-SHP625	랫드/ Crl:CD®(SD) IGS BR (F20, M20/군, TK : F60, M60/군)	1A: 출생 후 21일(단회) 1B: 출생 후 21~28일 2 : 출생 후 21~63일	경구 위관	· 1단계 F : 0, 125, 250, 500, 1000 M : 0, 25, 50, 100, 200 · 2단계 F : 0, 250, 500, 1000 M : 0, 50, 100, 200	Y	· 수컷에 대한 NOAEL: 200mg/kg/day · 암컷에 대한 NOAEL: 1000mg/kg/day
기타 -국소독성	[redacted]055/ 00602700/ G7262M-SHP625	기니픽/ 하틀리 (대조군 : M10, 시험군 M20)	단회	피내 주사 (어깨 부위 2회(내측, 후방 부위)) 및 국소 도포	국소주사 (제1일) : 멸균수 내 시험물질의 0.5% w/v 현탁액 국소도포 (제8일) : 광유 내 40% w/w 혼합물	Y	· 비 민감화
	[redacted]053/ 00602698/ L7260M-SHP625	토끼/ 뉴질랜드 화이트 (M6)	단회	국소(피부)	0.5g	-	

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	[redacted]054/ 00602699/ L7261M-SH P625	토끼/ 뉴질랜드 화이트 (F6)	단회	하안검	0.1mL (약19mg)	Y	· 눈의 증등증 자극
기타-급성	[redacted]979	랫드/ CD, IGS (F10)	7일	경구 위관	150	N	<금식군 대 비금식군의 결장 및 직장 내 술잔세포 점액감소 정도 평가> · 부검 전 절식하지 않은 랫드의 결장 및 직장의 점액 감소 또는 부종 없음 - 결장 및 직장의 술잔세포 점액 감소는 금식 동물과 결장 및 직장 내강 내 미결합 대변 담즙산 농도 증가와 연관이 있는 급성, 투여 관련 변화로 유해한 것으로 간주되지 않음
	[redacted]866	랫드/ CD, IGS (F10/시점)	2주	경구 위관	150	N	<마라릭시뱃 치료 후 결장의 변화(술잔세포의 다초점성 점액 감소 및 고유판 부종) 발생 시점 > · ≥3일: 분홍색 염색 케이지 페이퍼 · ≥5일: 결장 술잔세포 점액 감소(부종 유무 포함) · 부검 전 절식과 관련하여 결장에 부드러운 점액 같은 대변 존재 - 투여 관련 결장 담즙산 증가에 의한 이차적인 것으로 보이며, 개 또는 마우스에서는 관찰되지 않아, 랫드 고유한 것으로 판단

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드(경구 위관, IV bolus) 및 비글견(경구(캡슐), IV bolus)에서 단회투여독성시험 수행 결과, 마라릭시뱃의 약리작용에 의한 혈청 담즙산 감소, 대변 변화(무른 변 및 점액 변), 구토(개에서 관찰된 주된 독성) 등 위장관 관련 이상사례 관찰되었으나, 시험물질에 의한 영향으로 판단하였음. 개에서 최대 200mg/kg 마라릭시뱃의 급성 경구 용량 투여는 내약성이 양호했음
- 생체이용률은 1% 미만으로, 흡수가 낮았으며 뚜렷한 성별 관련 차이는 관찰되지 않았음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 마우스에서 최대 13주, 랫드에서 최대 26주, 개에서 최대 52주 반복투여독성시험이 수행한 결과, 설치류에서 관찰된 가장 유의한 독성학적 효과는 응고시간 연장이었음. 이는 담즙산의 흡수를 억제하여 담즙산 양을 감소시키는 마라릭시뱃의 약리기전에 의해 유발될 수 있는 비타민 K 흡수장애로 발생하는 비타민 K 결핍의 이차적인 효과일 것으로 판단하였음. 응고시간 연장은 주로 수컷 랫드에서 관찰되었으며 가역적이었음. 랫드 및 개에서 간 아미노전이효소 및 간 무게의 일부 가역적 변화가 관찰되었으며, 이는 마라릭시뱃의 약리적 활성과 관련이 있는 것으로 간주되었음. 구토는 개에서 관찰된 주된 독성이었으며 대개 용량 제한적이었음. 마우스, 랫드, 개에서 관찰된 장기 무게 증가(맹장, 결장)는 흡수 낮은 약물의 경구투여로 인한 증가로 간주되었음
- 마라릭시뱃은 성체 마우스, 랫드, 개에서 생체이용률이 낮은(<1%) 것으로 확인되었으며, 뚜렷한 성별 관련 차이는 없었음. 반복투여 시, 노출도는 약간 증가하였으며 반복투여에 의한 축적은 거의 보이지 않았음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 유전독성 표준 시험(복귀돌연변이, 체외 염색체 이상시험 및 랫드에서 생체 내 소핵시험)에 돌연변이 유발 또는 구조적 염색체 이상 활성을 나타내지 않았음.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 수태능 시험에서 500, 2000mg/kg/day군에서 평균 황체 수, 착상 부위, 어미당 생존 가능 태자에 있어 약간의 감소가 관찰되었음. 최대 750mg/kg/day 용량에서 수컷 수태능에 대한 투여 관련 영향은 관찰되지 않았음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 최기형성 관찰되지 않았음
- 랫드 및 토끼 배태자 발달 시험들에서 태자 성장 또는 발생에 대한 무독성량은 각각 최대 1,000 및 250mg/kg/day였음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 출생전후 발생시험에서 최대 1,000mg/kg/day까지 영향은 관찰되지 않았음
- 모유 이행 가능성 있음. 출생 후 4일째 F2 새끼의 혈장에서 용량증가에 따른 노출도 증가 확인됨

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 마라릭시뱃을 투여한 발육기 랫드에 대해 암수 모두 50, 100, 250mg/kg/day 용량에서 14일간(출생 후 날짜[Post Natal Day, PND] 7 ~21), 또는 수컷의 경우 50, 100, 200mg/kg/day 용량, 암컷의 경우 250, 500, 1,000mg/kg/day 용량에서 43일간(PND 21~PND 63) 명백한 이상반응은 관찰되지 않았음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 마우스 발암성시험에서, 최소 26주간 경구 위관을 통해 25mg/kg/day의 고용량을 투여받은 수컷 RasH2 (001178-T[hemizygous], CByB6F1-Tg[HRAS]2Jic) 마우스는 동시 대조군의 수컷과 비교하여 조기 사망의 통계적으로 유의한 증가 및 보다 높은 세기관지-폐포 선종 수를 보였음.
  동시 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 정도로 더 높았지만, 25mg/kg/day 투여군 수컷에서 보다 높은 세기관지-폐포 선종 및 암종의 발생률은 마라릭시뱃 치료와 관련이 없을 가능성이 큼. 폐 종양은 Tg.rasH2 마우스에서 보고된 가장 흔한 자연적 종양으로, 발생률(각각 24%, 4%)은 문헌*의 대조군 범위 내임

  * Paranjpe et al., 2019
- 랫드를 대상으로 한 104주 발암성시험은 2020년 4분기에 시작할 계획임

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소독성시험

- 피부감작(기니피그), 피부 자극(토끼), 눈 자극(토끼) 실시한 결과, 약간의 피부자극 및 중등증의 눈 자극이 있었음

- 랫드 대상으로 금식군 대 비금식군의 결장 및 직장 내 술잔세포 점액감소 정도 평가 결과, 결장 및 직장의 술잔세포 점액 감소는 금식 동물과 결장 및 직장 내강 내 미결합 대변 담즙산 농도 증가와 연관이 있는 급성, 투여 관련 변화로 유해한 것으로 간주되지 않았음. 또한, 마라릭시뱃 치료 후 결장의 변화(술잔세포의 다초점성 점액 감소 및 고유판 부종) 발생 시점 시험 결과, 투여 5일 후, 결장 술잔세포 점액 감소(부종 포함) 관찰되었으나, 투여 관련 결장 담즙산

증가에 의한 이차적인 것으로 보이며, 개 또는 마우스에서는 관찰되지 않아 랫드에 고유한 것으로 판단하였음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여 독성시험(마우스 최대 13주(4개월), 랫드 최대 26주(6개월), 개 최대 52주(1년), 최대 104주 설치류 발암성시험(경구위관 투여 26주(랫드) 및 식이혼합 104주(랫드) 완료, 경구위관 104주(랫드) 진행 중) 유전 독성시험, 생식발달 독성시험, 발육기 독성시험 등을 제출하였음
  - 마우스 및 랫드에서 비타민 K 결핍에 의한 혈액응고지연 및 출혈, 출혈로 인한 사망례가 관찰되었으나, 비글견에서는 관찰되지 않아 설치류 특이적인 것으로 판단하였음. 다만, 마라릭시뱃의 담즙산 흡수 억제에 대한 약리기전에 의해 담즙산 양이 감소되어 비타민 K 흡수장애가 발생할 수 있으며, 임상시험에서도 지용성비타민 결핍으로 인한 이상사례들이 관찰되었으므로, 해당 이상반응에 대한 관찰이 필요할 것으로 사료됨
  - 개 52주 반복투여독성시험에서 주요 표적장기는 위로 판단되며, 5mg/kg/day을 NOAEL로 판단하였음
  - 유전독성에서 돌연변이 활성이나 염색체 손상 가능성을 나타내지 않았음
  - 생식발생독성에서 수태능 초기배 발생시험은 랫드에서 수행되었고, 500mg/kg/day 이상 투여군에서 평균 황체 수, 착상부위, 어미당 생존 가능 태자에 있어 약간의 감소가 관찰되었으나, 수태능에 대한 투여 관련 영향은 관찰되지 않았음. 최대 750mg/kg/day 용량에서 수컷 수태능에 대한 투여 관련 영향은 관찰되지 않았음. 배태자발생시험에서 최기형성은 관찰되지 않았으며, 출생 후 4일째 F2 새끼의 혈장에서 용량 증가에 따른 노출도 증가가 확인되어 모유 이행 가능성은 있으나, 경구투여 후 흡수가 적고, 권장 용량 투여 시 모유 수유를 통해 노출될 가능성은 적을 것으로 사료됨
  - 발육기 독성시험결과, 모든 용량 수준에서 생존, 임상 소견, 체중, 사료 섭취량, 성적 성숙, 임상 병리학 또는 조직병리 검사에 대한 마라릭시뱃의 영향은 관찰되지 않았음
  - 국소독성시험에서 약간의 피부자극과 중등증의 눈 자극이 관찰되었으나, 리브말리액이 경구투여되는 점을 고려하였을 때, 미치는 영향은 없을 것으로 사료됨
  - 발암성시험(랫드, 경구위관 투여 최소 104주)이 진행 중이나, 신청품목은 국내 희귀의약품으로 지정된 품목으로, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조제1항에 따라 단회투여독성 및 1-3개월 반복투여독성시험자료로 각 독성시험자료의 갈음 가능함
  - 독성동태시험 결과, 생체이용률은 매우 낮은(< 1%) 것으로 확인되었으며, 경구 투여 후 노출도(Cmax 및 AUC)는 낮았으나, 시험된 최고용량에서 반복투여 후 증가하였고, 뚜렷한 성별 관련 차이는 관찰되지 않았음
  - 마라릭시뱃 투여 시 동물과 인간에서의 노출비를 평가한 결과, 안전성을 확보한 용량에 대해 평가되었음을 확인하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- (효력시험자료) ASBT 억제(in vitro), 대변 담즙산 배설, 식후 혈청 담즙산 억제 등(in vivo)
- (약리시험자료) 미제출
  - 신청품목은 국내 희귀의약품으로 지정된 품목으로, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조제1항에 따라 약리시험자료는 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음 가능함
- (흡수·분포·대사 및 배설시험자료) 마우스, 랫드, 개, 토끼 등 실시자료 제출
- (약물상호작용 등에 관한 자료) 마라릭시뱃과 프라바스타틴의 잠재적인 약물-약물 상호작용 평가

5.2. 효력시험

시험항목	동물종,	성별 및 집단별 수	용량/농도	결과	시험번호

	투여경로				
시험관 내 약력학					
ASBT 억제: 세포주 특성분석	인간 ASBT 발현 BHK 세포	-	0.0002-100 μM (SC-76435, 마라릭시뱃 폐쇄 구조 유사체)	H-14 세포주는 나트륨 의존성 활성, BA 특이성 및 BA 선택성	[redacted]99D1957
ASBT 억제: 효능 및 선택성	인간 ASBT 발현 BHK 세포	-	0.08-3.1nM	마라릭시뱃은 0.28nM IC_{50} 값으로 타우로콜산염 세포 흡수 억제 (알라닌 흡수의 경우 IC_{50}=35.7 μM) H-14 세포의 알라닌 수송체 대비 BA 전달체의 마라릭시뱃 선택성은 127,500:1	[redacted]98D1922
ASBT 억제: 약동학	인간 ASBT 발현 BHK 세포	-	0.0001~100 nM	마라릭시뱃은 강력하고 경쟁적이며 서서히 가역하는 ASBT 억제제인 동시에 빠르고, 시간-의존적인 억제 발현	[redacted]00D2060c
ASBT 억제: 용량 반응	인간 ASBT 발현 MDCK-II 세포	-	1~300nM	마라릭시뱃은 7.04nM IC_{50} 값으로 타우로콜산염 세포 흡수 억제 타우로콜산염에 대해 99.5%의 최대 억제가 100nM 마라릭시뱃에서 관찰	[redacted]45M-SHP625
생체 내 약력학					
대변 담즙산 배설	랫드/ 위스타, 경구 위관 영양	0.0006, 0.002, 0.003, 0.008, 0.016, 0.04, 0.08, 0.2, 0.4, 2 mg/kg/일 QD x 4일	M/4~20(마라릭시뱃) M46(대조)	0.027mg/kg 추정 ED_{50}인 랫드 창자에서 ASBT-매개 담즙산 운송 차단 효과 확인 fBA 배출 용량-의존성 증가(대조군1.2~3.6배)	[redacted]98D1920
대변 담즙산 배설 및 혈청 콜레스테롤	랫드/ 스프래그 다우리(CD), 경구 위관 영양	0, 1, 5, 30, 150mg/kg/일 QD x 2주	M/10, F/10	30, 150mg/kg/일 용량의 암컷에서 용량-의존적 fBA 배출 증가	[redacted]801
대변 담즙산 배설 및 혈청 콜레스테롤	랫드/ 스프래그 다우리(CD IGS), 경구 위관 영양	0, 5, 30, 150mg/kg/일 QD x 4주	M/15, F/15	모든 용량에서 통계적으로 유의한 fBA 배출 증가 모든 용량에서 용량-의존적 혈청 콜레스테롤 증가	[redacted]865
담즙정체증 랫드 pBDL 모델에서의 유효성 평가	랫드/ 스프래그 다우리, 경구 위관 영양	0, 0.3, 10 mg/kg/일 QD x 14일	M/3-8	랫드 pBDL 모델에서 마라릭시뱃 치료는 sBA 감소와 14일 내내 간손상과 관련된 다수의 주요 매개변수(ALP, AST, ALT, GGT, 총 빌리루빈) 개선에 대한 효능 입증	[redacted]2013RES01
랫드 pBDL 모델에서의 유효성 평가: UDCA와의 비교 및 조합	랫드/ 스프래그 다우리, 경구 위관 영양	0, 1mg/kg/일 UDCA: 1 mg/kg/일 QD x 14일	M/8-9	UDCA 병용 마라릭시뱃은 BAs, ALP, AST, ALT, GGT 및 총 빌리루빈의 수준에서 상당한 개선으로 이어졌으며, 대부분은	[redacted]11M-SHP625

				UDCA 또는 마라릭시뱃과 개별적으로 비교했을 때 통계적으로 유의하게 감소했다($p<0.05$).	
담즙정체증 랫드 pBDL 모델에서의 유효성 평가: OCA와의 비교	랫드/ 스프래그 다우리, 경구 위관 영양	0, 1,mg/kg/일 OCA: 10 및 30 mg/kg/일 QD x 14일	M/4-6	14일차에 마라릭시뱃 1mg/kg은 ALT를 제외하고 sBA ($p<0.05$)와 대부분의 간 효소 수준 ($p<0.05$)을 통계적으로 유의하게 감소시킨 반면, 부형제와 비교했을 때 OCA 치료(30 mg/kg/일)는 ($p<0.05$) AST 및 ALP 수준을 통계적으로 유의하게 감소시킴	[redacted]12M-SHP625
대변 담즙산 배설 및 혈청 콜레스테롤	개/ 비글, 경구 위관 영양 또는 경구용 캡슐	0, 1, 2, 4 mg/kg (경구 위관영양[IG]) 2mg/kg (경구용 캡슐) QD x 7일	M/6	2, 4 mg/kg 용량으로 경구 위관 영양 투여시, 부형제군과 비교했을 때, 마라릭시뱃은 fBA 배출 각각 69% 및 131%로 용량의존적 증가 2mg/kg 경구용 캡슐도 유사한 증가 관찰 부형제군 대비 혈청 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 또는 트리글리세이드 수준에 변화 없었음	[redacted]98D1919
대변 담즙산 배설 및 혈청 콜레스테롤	개/ 비글, 경구용 캡슐	1, 4mg/kg (캡슐 분말) 1 및 4mg/kg (캡슐 용액) QD x 14일	M/4-5	용액 또는 고체 제형으로 경구 투여 시, 혈청 총 콜레스테롤 감소 및 fBA 배설 증가 효과 투여 14일 후, 용량의존적 fBA 배설 증가 (투여전보다 약 3~7배) 마라릭시뱃 치료 후, 혈청 총 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 감소 각각 13-26%, 10-20% 관찰	[redacted]98D1921
대변 담즙산 배설 및 혈청 콜레스테롤	개/ 비글, 경구용 캡슐	1, 4mg/kg QD x 7일	M/5	1, 4 mg/kg 7일 투여 후, 마라릭시뱃 용량의존성은 각각 200% 및 303%까지 fBA 배설을 높였으며 ($p<0.05$), 혈청 총 콜레스테롤은 통계적으로 유의하게 감소($p<0.05$)	[redacted]99D1945
대변 담즙산 배설 및 혈청 콜레스테롤: 활성 개시 시간 및 작용 기간	개/ 비글, 경구용 캡슐	0, 2mg/kg QD x 7일	M/7-8	식전 30분 또는 식후 4시간에 투여시, BA 재흡수 차단, 혈청 콜레스테롤 수준 감소에 효과적(두 조건 모두 약 230% fBA 배출), 식전 4시간에 투여시, 효과 감소(fBA 배설 67%).	[redacted]99D1946
대변 담즙산 배설 및 혈청 콜레스테롤; 사료 급여 대비 복용 시기	개/ 비글, 경구용 캡슐	1mg/kg (투여 전 완전한 식사) 1mg/kg (투여 후 절반의 식사, ~8시간 후	M/6	식사시간 및 투여빈도와 관계없이 fBA 배설 증가와 혈청 총 콜레스테롤 감소 효과적	[redacted]99D1978

		나머지 절반 식사) 1mg/kg (투여 전 절반의 식사, 투여 후 나머지 절반 식사) QD x 4주 0.5mg/kg (각 용량 투여 후 절반의 식사) BID x 4주			
식후 sBA 증가 억제	개/ 비글, 경구용 캡슐	0, 0.02, 0.05, 0.2, 0.6, 2, 5 및 15 mg/kg (캡슐 용액) 0.05, 0.2 및 0.6 mg/kg (캡슐 분말) 단회 투여	M/3-9	두 제형 식후 sBA 증가 억제에 모두 효과적 -0.05, 0.2, 0.6 mg/kg 캡슐 용액 투여시 25.4%~65.0% 식후 sBA 증가 억제 -캡슐 분말 투여시 30.0%~79.2% 식후 sBA 증가 억제 -캡슐 용액 제형 ED_{50}은 0.2 mg/kg	[redacted]98D1927
혈청 담즙산 식후 증가 억제: 활성 개시 시간 및 작용 기간	개/ 비글, 경구용 캡슐	활성 개시 시간: 0, 0.01, 0.05, 0.2 및 1 mg/kg (식후 1시간) 작용 기간: 0.05 및 0.2mg/kg (완전 식사 후 1시간과 첫 식사 이후 4시간 후 절반의 식사); 0.05 (식사 1.5시간 전 투여); 0.05 및 0.2mg/kg (식사 2시간 전 투여) 단회 투여	M/6	식사 1시간 후 경구 투여한 마라릭시뱃 ED_{50} 용량(0.2mg/kg)은 투여 30분 이내에 sBA 수치를 통계적으로 유의하게 낮췄으며, 최소 6시간 동안 통계적으로 유의하게 낮은 상태 유지 sBA에 대한 마라릭시뱃의 약력학적 활성은 빠르게 작용을 시작한것처럼 보였으며 작용 기간은 식사 시간과 관련하여 투여된 용량 크기 및 시간에 비례적이었음	[redacted]99D1979
대변 담즙산 배설	원숭이/ 시노몰구스, 경구 위관 영양	1.0, 2.5, 5, 20mg/kg/일, QD x 7일	M/3-5	≥5mg/kg/일 투여군: 용량 의존적으로 fBA 배출 증가	[redacted]98D1923

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 수행하지 않았음

- 마라릭시뱃은 국내에서 2021년 11월 15일자로 희귀의약품으로 지정되었으며, 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조 1항에 따라 안전성 약리학시험 자료를 효력시험 자료 또는 임상시험 자료로 갈음하고자 함

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 흡수, 분포, 대사, 배설 및 약물상호작용에 대한 In vitro 와 In vivo 시험 수행

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.1.1. 단회투여

- 마우스, 단회투여(50, 150mg/kg) 경구위관 투여(M3198336)
- 전신노출도는 용량 증량에 따라 증가, 생체이용률: < 0.5%
- 랫드, 단회투여(M3098255, M3098259, M3098257, M2098133, M2000269, M2000112, SA4973)
- 생체이용률: < 1%
- 식이 영향 없음, 성별에 따른 노출도 차이 관찰되지 않았음
- 5mg/kg 경구 투여 후, 간문맥과 말초 전신 노출 사이의 유의한 차이는 없었으며, 랫드에서 관찰된 낮은 생체이용률은 초회통과효과로 인한 것은 아님을 시사
- 단회투여 독성동태시험에서 최대 2,000mg/kg까지 투여 시, 두 용량(1000, 2000mg/kg) 간 C_{max}는 유사했으며, $AUC_{0\text{-}24hr}$의 증가는 용량 비례보다 적었음
- 토끼, 단회투여(50, 150mg/kg) 경구위관 투여(M3098335)
- 생체이용률: 0.0281%
- 개, 단회투여(M3098256, M3098258, M3098260, M2098132, M2000114,M3098330, SA4948)
- 경구용 캡슐제 투여시, T_{max}는 경구 위관 투여보다 지연됨
- 생체이용률: < 0.5%
- 성별에 따른 노출도 차이 관찰되지 않았음
- IV 주입 및 IP 주입 후 연구한 결과, 초회통과효과의 범위는 79.2%로, 마라릭시뱃이 개에서 유의한 초회통과효과 및/또는 담즙 배설의 대상이 됨을 시사
- 단회투여 독성시험에서 50~1000mg/kg 용량까지 투여 시, C_{max} 및 AUC는 용량 증가에 따라 전반적으로 증가하였으나, 600~1000mg/kg 용량군에서 유사하게 유지되었음. 흡수 포화 달성되었음을 나타낼 수 있으나, 고용량군의 구토 증가를 고려하였을 때, 흡수의 겉보기 포화는 구토를 통한 시험물질의 손실로 인한 가능성 있음

5.4.1.2. 반복투여

- 마우스(M3098336, EX4867, EX4994, M8562M-SHP625, M7614M-SHP625, SA5021, SA5062, SA5005, SA5007, SA4954, MRX-NC-002)
- 전신 노출도는 경구 위관군과 비교하여 식이 혼합물군에서 더 낮았으며, 생체이용률은 모든 용량 및 투여 방법(경구 위관, 식이 혼합물) 전반에서 낮았음(< 0.5%)
- 전신노출도는 용량 증량에 따라 증가
- 성별에 따른 노출도 차이 관찰되지 않았음(26주 발암성시험 제외: 암컷에서 수컷 대비 2배 높은 노출도 관찰)
- 전반적으로 축적 관찰되지 않았음
- 랫드(M3098329, EX4801, EX4995, SA4865, M2000269, SA4947, R7834M-SHP625, MRX-NC-004, SA-5004, SA-5006, SA-4988)
- 최대 26주 반복투여시, 모든 용량군의 생체이용률 < 1%
- 전신 노출도는 전반적으로 용량 증량과 함께 증가하였으나, 용량 비례 미만 증가
- 성별에 따른 뚜렷한 노출도 차이 관찰되지 않았음
- 축적 관찰되지 않았음
- 발육기 랫드: 2주간 경구 위관 투여 시, 전신노출과 관련된 성별 차이는 관찰되지 않았으며, 매일 반복투여 후 감소(생체이용율 생후 7일에 17% 였으나, 생후 20일 < 1% 감소 / 성숙중인 위장관의 투과성 감소 가능성 높음)
- 배·태자 발생시험에서 용량 증량에 따라 노출도 증가, 임신한 동물에서 생체이용률 매우 낮게 유지(< 0.3%)
- 토끼(EX5033, SA5061, M309833)
- 배·태자 발생시험에서 생체이용률은 모든 용량에서 < 0.1%로, 임신한 토끼에서 매우 낮게 유지
- 임신 제7일 LOQ(1ng/mL) 미만 검출로 용량 비례성 평가 불가, 임신 제18일의 전신 노출도는 용량 비례 미만 증가

- 개(M3098330, EX4798, SA4877, M2000114, SA4945)

- 최대 52주간 경구투여 시, 모든 용량에서 생체이용률 < 0.5%
- 전반적으로 노출도는 용량 증량과 함께 증가(제1일: 용량 비례 미만 증가, 제176일, 제358일: 용량 비례 이상 증가)
- 뚜렷한 성별 차이는 없었음
- 52주간 경구투여 시, 제1일과 비교하여 제176일 축적 관찰되었으나, 제176일과 제358일은 유사하였음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.2.1. 조직분포

- 랫드

- SD 랫드, 위장관 조직(위, 십이지장, 공장, 회장, 결장)으로의 분포 연구: 5mg/kg 경구 위관 투여 후, 모든 조직에서 낮은 농도로 검출, 최고 농도는 암수 모두 회장에서 나타났음
- Long Evans 랫드: 5mg/kg 경구 위관 투여시, [^{14}C]-마라릭시뱃 농도가 가장 높은 조직은 위장관(소장, 위, 맹장, 결장)이었으며, 조직 혈장 비는 위>소장>맹장>결장에서 높았음. 마라릭시뱃 분포가 주로 위장관으로 국한되며, 그 외 조직으로는 소량 분포

- 개

- 경구 위관을 통해 [^{3}H]-마라릭시뱃 7.5mg/kg 투여 결과, [^{3}H]-마라릭시뱃의 농도는 위>회장>공장 순으로 높았으며, 십이지장과 결장의 농도는 검출한계 미만이었음

5.4.2.2. 적혈구에서의 단백질 결합 및 분포

- 단백질 결합(M3099225)

- 혈장 단백질 결합은 시험한 모든 종(마우스, 랫드, 기니피그, 토끼, 개, 시노몰구스 원숭이, 인간)에서 84.2~97.3% 내였으며, 농도 범위(0.250~25.0μg/mL) 전반에서 농도와 비의존적이었으며, 인간 혈청 알부민 및 알파 1-산 당단백질 내 단백질 결합 범위는 각각 97.8~98.5% 및 96.2~99.3%로, 이 또한 단백질 결합이 농도와 비의존적임을 시사

- 혈구 내 분포

- 시험관 내(M3099280): 랫드, 개, 인간의 혈장에서 0.0250~25.0μg/mL 농도 범위로 적혈구 분포를 확인하였으며, 0.0250 μg/mL에서 랫드 30.4%, 개 37.9%, 인간 41.4%의 평균 적혈구 분포가 확인되었으며, 포화로 인해 용량 증량에 따른 분포 감소가 관찰되었음
- 생체 내: 방사선 표지 마라릭시뱃의 분포는 단회 경구 투여 후 마우스에서(M3099009), 단회 IV bolus 투여 후 랫드에서(M3098328) 및 단회 IV bolus 투여 후 개에서(M3098330) 연구하였으며, 방사능 농도의 적혈구 혈장 비는 모든 시험의 모든 시점에 걸쳐 < 1이었음. 적혈구에서 방사선표지 마라릭시뱃을 측정한 기타 시험에서 RBC의 거의 모든 농도는 LOQ 미만이었음

- 분포용적 추정

- 마우스(M3198336) 및 개(M3098330)에서 겉보기 Vss는 총 체내 수분량 및 총 세포외 수분량보다 적었으며, 이는 마라릭시뱃이 조직 내로 광범위하게 침투하지 않음을 나타냄. 랫드(M3098329) 및 원숭이(M3098333)에서 겉보기 Vss 및 Vz는 총 세포외 수분용적보다 약간 더 높았으며, 이는 기니피그에서도 보고되었음(M3098331).

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.3.1. 대사(종간 비교)

- 시토크롬 P450 시험을 포함한 시험관 내 대사(M3099002)
  - 시험관외 간 소포체 배양 실험을 수행하여 [^{14}C]미세소체의 대사 프로파일을 랫드, 개, 시노몰구스 원숭이 및 사람의 간 소포체에서 확인하였음. 사람 간 소포체 및 원숭이는 유사한 대사 프로파일을 나타냈으며, 6가지 잠재적인 대사물질이 LC/MS/MS 및 LC-NMR로 검출 및 식별되었음
  - 대사물질에는 마라릭시뱃의 N-탈메틸화 대사물질(M1 및 M2)과 마라릭시뱃의 수산화 대사물질(M3 및 M6), N-탈메틸화 및 수산화 대사물질 M4 및 M5가 포함되었음

5.4.3.2. 전 전신적 대사(위장관/간 초회통과효과)

- 마우스, 단회 경구투여(M3099009)
  - 대변이 주요 제거 경로였으며, 투여 후 168시간까지 대변으로 배설된 평균 용량비율은 101%, 소변은 1.45%로 추정
  - 모체가 대변 방사능의 대부분을 차지하며, M1(N-탈메틸화 마라릭시뱃)이 소량 차지
  - 혈장에서 대사가 이루어지지 않았고, 뚜렷한 성별 관련 차이 관찰되지 않았음
- 랫드, 단회 경구투여(M3099089)
  - 소변, 대변, 케이지 세척 검체에서 모체 검출되었으며, 대사체는 검출되지 않았음
  - 경구투여 후, 대사 안정적임을 나타냄
- 토끼, 단회 경구투여(M3099010)
  - 대변이 주요 배설 경로였으며, 투여 후 168시간에 투여용량의 107% 배설
  - 혈장 및 소변 검체에서 LOQ 미만 검출
  - 대변에서 3가지 분해산물/대사물질 M1(2.44%), M2(0.672%), M3(1.12%) 소량 검출
- 개, 단회 경구투여(M3099090)
  - 대변에서 모체만 검출, 경구투여 후, 대사 안정적임을 나타냄

5.4.3.3. 전신 대사

- 랫드, 단회 정맥내 투여(M3098328)
  - 주로 대변으로 배설되었으며, 방사능 총 회수량은 암수 유사하였음(대변 105%, 소변 1.19%)
  - IV 투여 후 대사의 성별 관련 차이 확인(암컷: 2.07% 대사, 수컷: 55.0% 대사)
- 개, 단회 정맥내 경구투여(M3098330)
  - 투여용량의 대부분 모체(65.1%)로, 대사물질은 M3, M1의 형태로 대변에서 배설
  - 총 방사능의 1% 미만 소변 배설
  - 대사에서의 뚜렷한 성별 관련 차이 확인되지 않았음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.4.4.1. 단회투여

- 랫드
  - 경구 투여(M2000269, M2000112, M2098133, M2098359): 주로 대변을 통해 배설됨. 총 회수율(소변 및 대변)은 5~2000mg/kg 투여시, 수컷 75.2~95.2%, 암컷 74.5~96.5%였으며, 소변으로 배설은 수컷 0.1~9.6%, 암컷 0.1~11.3% 였음. 대부분 방사선표지 마라릭시뱃은 0~48시간내에 배설되었으며, 성별 차이는 없었음
  - 정맥 내 투여(M2000112, M3098328): 3mg/kg iv bolus 투여 후, 주로 대변으로 배설되었으며, 총 회수율(소변 및 대변)은

87~106% 였음. 소변으로 1.2~9.6% 배설되었으며, 뚜렷한 성별 차이는 없었음. 대부분 0~72시간내에 배설되었음

- 기니피그(M2000113)

- 수컷 Hartley 기니피그에게 [14C]마라릭시뱃 3mg/kg을 IV bolus 투여한 후, 배설 주요 경로는 대변이었으며, 0~72시간의 총 회수율(소변 및 대변)은 76.3%였고, 이 중 2.7%는 소변에서 회수되었음

- 토끼(M3099010)

- 7.5mg/kg 용량을 경구 위관으로 투여 시, 주로 대변을 통해 배설되었으며, 총 회수율(소변 및 대변)은 107%였고 이 중 0.2%가 소변으로 회수되었음. 투여 후 48시간내 투여용량의 대부분이 회수되었음

- 개

- 경구투여: 50mg/kg(M2000114) 및 7.5mg/kg(M2098132)을 경구 위관 투여한 후, 대부분 대변으로 배설되었음

- 정맥 내 투여(M200114, M3098330): 3mg/kg의 방사선표지 마라릭시뱃을 IV bolus 투여한 후, 주요 배설경로는 대변이었으며, 총 회수율(소변 및 대변) 범위는 수컷 55.1~82.3% 및 암컷 71.3~84.3%였으며, 이 중 소변의 회수율은 수컷과 암컷에서 각각 0.7~10.2% 및 0.7~2.0%였음. 성별 차이는 뚜렷하지 않았으며, 방사선표지 마라릭시뱃의 대부분은 0~24시간내 배설되었음

5.4.4.2. 반복투여

- 마우스(M3000146)

- BF1-TgN RasH2 마우스에서 28일간 250mg/kg/day 또는 2,000mg/kg/day으로 경구투여 후, [^{14}C]마라릭시뱃 250mg/kg 투여 시, 주로 대변으로 배설되었으며, 총 회수율은 수컷 89.7~90.5%, 암컷 83.0~94.9%으로, 뚜렷한 성별 차이 없음

- 랫드(M2000269)

- 28일간 150mg/kg/day 또는 750mg/kg/day으로 경구투여 후, [^{14}C]마라릭시뱃 250mg/kg 투여시 총 회수율은 수컷 92.1~95.5%, 암컷 95.2~95.3%였으며, 이 중 소변은 수컷 0.14~0.49%, 암컷 0.09~0.51%으로, 성별 차이는 없었음

- 개(M2000114)

- 27일간 20mg/kg/day 또는 100mg/kg/day으로 경구투여 후, [^{14}C]마라릭시뱃 50mg/kg 투여시 주요 배설경로는 대변이었음. 총 회수율은 수컷 41.8~67.7%, 암컷 71.3~77.1%였으며, 이 중 소변은 수컷 0.47~0.7%, 암컷 0.48~8.26%였음. 낮은 회수율은 높은 구토 발생률로 인한 가능성 있음

5.4.5. 상호작용 (신약만 해당)

5.4.5.1. 시험관내(MC14M-0006, MRX-NC-009, 3321/REP/01, MRX-NC-008, OPT-2012-134, OTP-2012-150)

- 마라릭시뱃에 의해 억제되는 약물 수송체 연구(OPT-2012-134, OTP-2012-150)

- 시험관 내 마라릭시뱃에 의해 억제되는 약물 수송체 중에서 OATP2B1만 위장관에서 발현되는 것으로 알려져 있음. IC_{50}은 1.02 μM로 측정되었으며(OPT-2012-150), 이는 위장관에서 마라릭시뱃이 의도하는 약리적 표적인 ASBT에 대한 IC_{50}(0.28 nM)보다 약 3600배 더 큰 값임. 다만, 경구투여 후 위장관에서 마라릭시뱃의 높은 국소 농도 및 미미한 흡수를 고려할 때, 위장관에서 OATP2B1 억제 가능함

- 인간 간세포에서 CYP 동종효소에 대한 발현 유도 잠재성 평가

- 0.01~10.0 μM 범위의 마라릭시뱃 농도에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4에 대해 유의한 유도는 관찰되지 않았음(MC14M-0006). CYP3A4와 관련하여 마라릭시뱃은 억제를 보였으며(IC_{50} 범위 3.00~10.9 μM), CYP3A4에 대한 시간 의존적 억제의 증거가 약간 있었음

- 위장관에서의 발현을 고려하여 CYP3A4 억제 잠재성은 SymCyp 및 ADAM 모델을 통해 구체적으로 연구되었으며

(3321/REP/01), 치료적 용량에서 마라릭시뱃에 의한 CYP3A4의 유의한 억제는 예상되지 않음

5.4.5.2. 생체내

- 개에서 마라릭시뱃과 프라바스타틴의 잠재적인 약물-약물 상호작용 평가(M3098263)

- 마라릭시뱃이나 프라바스타틴 약동학 매개변수 모두 마라릭시뱃 및 프라바스타틴을 병용하여 투여하였을 때, 개별 화합물 단독 투여시와 비교하여 뚜렷한 변화가 관찰되지 않았음

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- 마라릭시뱃은 인간 표면 나트륨 의존성 담즙산 수송체(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT) 활성의 강력하고 선택적인 억제를 보였고, 담즙산 수송체의 선택성은 알라닌 수송체와 비교하여 127,500:1이었음
- 담즙정체증 랫드의 pBDL 모델에서 혈청 담즙산을 감소시키고 간 손상과 관련된 주요 매개변수(ALP, AST, ALT, GGT, 총 빌리루빈)가 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 우르소데옥시콜산 병용 시, 마라릭시뱃 또는 우르소데옥시콜산 단독 투여보다 sBA 수치와 간손상 생체지표의 개선이 관찰되었음. 또한, 오베티콜산과 같은 간 담즙정체성 질환 치료를 위해 개발 중인 다른 약물 후보에 비해 더 효과적임을 확인하였음
- 비글견, 원숭이에서도 담즙산 배설이 증가하고, 혈청 담즙산의 상승을 억제함을 확인하였음
- 마라릭시뱃은 경구 투여 후 담즙산(BA)의 장간 순환을 방해하여 담즙산의 재흡수를 억제하여, 대변을 통한 담즙산 배출을 증가시키고 혈청 담즙산 수치를 낮추는 매우 특이적인 ASBT 억제제임을 입증하였음
- 랫드, 개, 토끼 등 시험한 모든 종에서 생체이용률은 1% 미만으로, 경구투여 후 최소로 흡수됨을 확인하였으며, 전신 노출은 용량이 증가함께 따라 전반적으로 증가하였음. 반복투여에 의한 축적비는 일부 시험에서 보고되었으나, 전체 축적은 낮게 나타났음. 식이영향은 없었으며, 뚜렷한 성별 차이도 관찰되지 않았음
- 안전성약리시험은 실시하지 않았으나, 신청 품목은 국내에서 신청 적응증으로 희귀의약품 지정되어 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」 제28조제1항에 따라 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으므로, 안전성약리시험자료의 추가 제출은 요구되지 않았음
- 대부분 위장관으로 국한되어 나타났으며, 이는 마라릭시뱃의 경구투여 후 흡수가 거의 되지 않음을 뒷받침함. 혈장 단백 결합은 높으며, 적혈구에 우선적으로 분포되지 않음
- 생체 내 시험에서 전반적으로 경구 및 정맥내 투여 이후 모두 대사 안정성이 관찰되었고, 대부분 적은 대사만 관찰되었음. 또한, 주요 순환 대사체는 확인되지 않았음
- 시험한 모든 종(마우스, 랫드, 기니피그, 토끼, 개)에서 투여경로와 무관하게 대변이 주요 배설경로였으며, 투여용량의 대부분이 대변으로 회수되었음
- 약물상호작용시험 결과, 위장관에서의 OATP2B1 억제로 OATP2B1 매개 흡수에 의존하는 약물의 흡수 감소 가능성과 관련하여 사용상의 주의사항에 반영하였으며, CYP3A4의 경우, 마라릭시뱃에 의해 억제가 관찰되었으나, 마라릭시뱃의 흡수율을 고려하였을 때, 치료적 용량에서 마라릭시뱃에 의한 CYP3A4의 유의한 억제는 예상되지 않음. 또한, 임상시험에서 로바스타틴, 심바스타틴 및 아토르바스타틴(OATP2B1 및 CYP3A4의 기질)은 마라릭시뱃의 전신 노출을 증가시키지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 공증본 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 23건(요약본 포함) 제출
  - 신청 적응증 관련 임상시험자료는 임상약리시험 10건, 치료적 탐색 시험 5건만 해당됨
  - 그 외 자료는 진행성 가족성 간내 담즙정체증(소아, 1건), 원발성 담즙성 담관염(1건), 원발성 경화성 담관염(1건), 고콜레스테롤혈증(4건), 원발성 고콜레스테롤혈증(1건)에 대한 안전성·유효성을 확인한 임상시험임
- 신청 적응증 '만 1세 이상의 알라질증후군 환자의 담즙 정체성 소양증 치료' 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 LUM001-304(2상)이며, 4편의 임상 2상이 해당 결과를 지지함

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 10건의 임상약리시험: 단회투여 1건, 반복투여 1건, ADME 1건, 식이영향 1건, DDI 4건, 대변 총 담즙산 배설 평가 1건(과체중 및 비만인 성인), 혈청 담즙산 평가 1건(청소년 고콜레스테롤혈증 환자)

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - SAD & MAD</td></tr>
<tr><td>NB4-02-06-002
건강한 성인 시험대상자 대상, SD-5613의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가 (1상)</td><td>무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 단회투여 용량 증가 임상시험 (SAD)</td><td>* 건강한 성인(마라릭시뱃 투여 60명, 위약 투여 22명을 대상으로 1 ~ 500 mg의마라릭시뱃을 각 군의 6명에게 단회 경구투여 했을 때 약동학 및 약력학을 검토하였다.

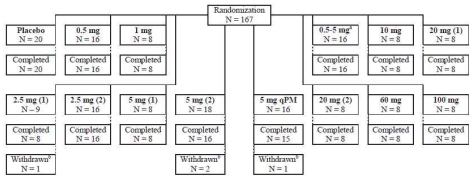
• 약동학 결과 : 마라릭시뱃의 전신 노출은 매우 낮으며, 최소한으로 흡수되는 약물임.
- 1, 2.5, 5, 10mg 투여군에서는 LLOQ 미만으로 혈중농도 측정되지 않았으며, 20mg 이상 투여군에서 일부 시험대상자에서 낮은 농도로 검출되었음.
- 20-500mg 투여시, C_{max}, AUC_{0-24} 수치는 투여용량 증가에 따라 증가하였으나, 용량 비례적이지는 않았음.
- 전혈에서는 검출되지 않았음.
- 소변 검체는 분석하지 않았음

표 10 혈장 마라릭시뱃의 약동학 매개변수 요약(단회 상승용량)
<table><tr><th rowspan="2">용량 (mg)</th><th rowspan="2">n</th><th colspan="5">평균 (SD) PK 매개변수 [1]</th></tr><tr><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC_{0-24} (ng•h/mL)</th><th>AUC_{0-96} (ng•h/mL)</th><th>AUC_{0-inf} (ng•h/mL)</th><th>T_{max} (h)</th><th>$t_{1/2}$ (h)</th></tr><tr><td>1</td><td>6</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>2.5</td><td>6</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>5</td><td>6</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>10</td><td>6</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>10F[3]</td><td>6</td><td>0.454 (0.1594)</td><td>0.946 (0.4307)</td><td>3.27 (4.2368)</td><td>NA</td><td>2.000 (1.500, 4.000)</td><td>NA</td></tr><tr><td>20</td><td>6</td><td>0.081 (0.1972)</td><td>0.161 (0.3944)</td><td>0.161 (0.3944)</td><td>NA</td><td>6.000 (6.000, 6.000)[5]</td><td>NA</td></tr><tr><td>50</td><td>6</td><td>0.310 (0.4133)</td><td>0.600 (0.8516)</td><td>0.600 (0.8516)</td><td>NA</td><td>2.000 (1.500, 4.000)[6]</td><td>NA</td></tr><tr><td>100</td><td>6</td><td>0.727 (0.3854)</td><td>1.668 (0.6418)</td><td>1.668 (0.6418)</td><td>NA</td><td>2.500 (1.000, 4.000)</td><td>NA</td></tr><tr><td>300</td><td>6</td><td>2.078 (0.3296)</td><td>7.51 (1.9811)</td><td>7.510 (1.9811)</td><td>7.798 (3.6340)[3]</td><td>3.000 (1.500, 3.000)</td><td>2.023 (0.4701)[3]</td></tr><tr><td>500</td><td>6</td><td>2.401 (0.3441)</td><td>14.191 (7.5991)</td><td>14.812 (9.0517)</td><td>16.827 (11.7902)[4]</td><td>2.500 (2.000, 4.000)</td><td>3.791 (3.3742)[4]</td></tr></table>약어: AUC = area under concentration-time curve, 농도-시간 곡선하면적; AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hours postdose, 시점 0 부터 투여 후 24 시간까지의 AUC; AUC_{0-96} = AUC from time 0 to 96 hours postdose, 시점 0 부터 투여 후 96 시간까지의 AUC; AUC_{0-inf} = AUC from time 0 to extrapolated infinity, 시점 0 부터 무한대까지 외삽한 AUC; C_{max} = maximum observed concentration, 최대 관찰 농도; N = number of observations, 관측 수; NA = not available, 이용 불가.; PK = pharmacokinetics, 약동학; SD = standard deviation, 표준편차; $t_{1/2}$ = elimination half-life, 제거 반감기; T_{max} = time of maximum observed concentration, 최대 관찰 농도 시간
[1] PK 매개변수는 평균 (SD)로 제시되며, T_{max}는 예외로 중앙값 (최소, 최대)로 제시된다.
[2] 용량은 금식 상태 하에 투여했다.
[3] n = 2
[4] n = 5
[5] n = 1
[6] n = 3
출처: NB4-02-06-002, 표 T27.1

• 약력학 결과 : 마라릭시뱃 단회 투여는 혈청 담즙산(sBA)의 정상 식후 증가를 억제하고 대변 담즙산(fBA) 배출을 증가시켜 장 담즙산 흡수의 억제를 시사함.
단회 투여 후 sBA 양상을 보았을 때, 마라릭시뱃은 신속하게(1시간 이내), 그리고 비교적 긴 지속기간(최소 24시간) 동안 작용
- 평균 sBA 농도 감소와 평균 fBA 배출 증가 일치
- 뚜렷한 용량-반응 관계는 관찰되지 않았음
• 안전성 결과 : SD-5613 투여군에서 위장관계 이상반응(복통, 설사, 오심)이 가장 빈번하였으며, 모든 이상반응은 경증으로, 대부분(85.7%) 시험약물과의 관련성 없었음. 중대한 이상반응은 발생하지 않았음</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>NB4-02-6-003
건강한 성인 시험대상자 대상,
SD-5613의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가
(1상)</td><td>무작위 배정, 위약대조, 이중 눈가림, 다회투여 용량 증가 임상시험 (MAD)</td><td>* 경미한 LDL 콜레스테롤 수치 상승(130~190mg/dL) 및 중성지방(≤300mg/dL)이 있는 건강한 성인 시험대상자 167명(마라릭시뱃 투여 147명, 위약 투여 20명)를 대상으로 마라릭시뱃 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20, 60, 100 mg을 1일 1회 28일간 경구투여 후 약동학 및 약력학 검토

Table 1. Subject Numbers by Dosing Panel
<table>
<tr><th>Subject Numbers</th><th>Number of SD-5613 Subjects</th><th>Dose and Regimen</th><th>Number of Placebo Subjects</th></tr>
<tr><td>0101-0110</td><td>8</td><td>10 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0201-0210</td><td>8</td><td>20 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0301-0310</td><td>8</td><td>60 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0401-0410</td><td>8</td><td>100 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0601-616</td><td>16</td><td>5 mg qPM</td><td>0</td></tr>
<tr><td>0901-0910</td><td>8</td><td>5 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0911-0920</td><td>8</td><td>2.5 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0921-0930</td><td>8</td><td>1 mg qAM</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0931-0940</td><td>8</td><td>20 mg qAM (2)</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0001-0016</td><td>16</td><td>0.5 mg qAM</td><td>0</td></tr>
<tr><td>0017-0032</td><td>16</td><td>0.5 mg qAM on Days 1-7
1 mg qAM on Days 8-14
2.5 mg qAM on Days 15-21
5 mg qAM on Days 22-28</td><td>0</td></tr>
<tr><td>0033-0050</td><td>16</td><td>2.5 mg qAM (2)</td><td>2</td></tr>
<tr><td>0051-0068</td><td>16</td><td>5 mg qAM (2)</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Total</td><td>147</td><td>All regimens</td><td>20</td></tr>
</table>
Note: Ten to 100 mg qAM dosing panels ran consecutively, with each panel beginning only after a decision was made based on safety data through Day 14 of the prior panel.

Figure 2. Disposition of Randomized Subjects


Source: Table T3; see Table Appendix 4.1 for termination reasons.
Note: (1) and (2) are the first and second groups at the indicated dosage. All groups dosed qAM unless otherwise noted.
[a] Dose titration group
[b] Withdrawn because of noncompliance.

• 약동학 결과 : 임상시험 결과, 비임상시험에서 관찰된 낮은 절대 생체이용률(<1%)과 최소한으로 흡수되는 약물임을 뒷받침함
- 투여 1일째와 14일째 투약 전 및 투약 후 24시간째 혈장 약동학 검체 채취
- ≤20mg에서는 드물게 측정되었으며, 60~100mg만 혈중 약동학 결과 산출됨
- 투여기간동안 마라릭시백의 흡수 증가 또는 전신 축적은 관찰되지 않았음
- 전혈에서는 검출되지 않았으며, 소변 검체는 분석하지 않았음

Table 11 Summary of Pharmacokinetic Parameters of Plasma Maralixibat (Multiple Ascending Doses)
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg)</th><th rowspan="2">n</th><th colspan="4">Mean (SD) PK Parameters[1]</th></tr>
<tr><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)</th><th>T_{max} (h)</th><th>$t_{1/2}$ (h)</th></tr>
<tr><td>0.5</td><td>16</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>1</td><td>8</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>2.5 (qAM)</td><td>8</td><td>0.000</td><td>0.000</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>5</td><td>8</td><td>0.032 (0.0910)</td><td>0.032 (0.0910)</td><td>3.000 (3.000, 3.000)[2]</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>10</td><td>8</td><td>0.129 (0.1852)</td><td>0.248 (0.4170)</td><td>2.000 (1.000, 4.000)[3]</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>20 (qAM)</td><td>8</td><td>0.376 (0.1902)</td><td>1.152 (0.7792)</td><td>3.000 (0.500, 4.000)[4]</td><td>1.275 (NA)[2]</td></tr>
<tr><td>20 (qAM Repeat)</td><td>8</td><td>0.310 (0.3421)</td><td>0.424 (0.4083)</td><td>1.000 (0.500, 3.000)[5]</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>60</td><td>8</td><td>0.781 (0.256)</td><td>5.000 (2.2034)</td><td>3.000 (0.500, 23.500)</td><td>4.367 (0.2818)[6]</td></tr>
<tr><td>100</td><td>8</td><td>1.146 (0.3267)</td><td>4.614 (1.7994)</td><td>2.500 (0.500, 4.000)</td><td>4.282 (1.1139)[6]</td></tr>
</table>
Abbreviations: AUC = area under concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}24}$ = AUC from time 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of subjects; NA = not available; PK = pharmacokinetics; qAM = every morning; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half- life; T_{max} = time of maximum observed concentration.
[1] PK parameters are presented as mean (SD), except for T_{max}, which is presented as median (minimum, maximum).
[2] n = 1
[3] n = 3
[4] n = 7
[5] n = 5
[6] n = 2
Source: NB4-02-06-003, Table T26.2

• 약력학 결과 : 마라릭시뱃 반복 투여는 혈청 담즙산(sBA)의 정상 식후 증가를 억제하고 대변 담즙산(fBA) 배출을 증가시켜 장 담즙산 흡수의 억제를 나타냈음
- 마라릭시뱃 0.5~100mg 투여 1일과 14일에 위약과 비교하여 식후 혈청 담즙산의 증가는 억제되었고, 투여용량이 증가할수록 억제도 컸음. 점심과 저녁 식사 후 고용량(10~100mg) 투여 시 투여 1일째와 비교하여 투여 14일째 약간 더 감소 효과를 나타냈음.
- 마라릭시뱃 투여로 총 대변 담즙산 배출은 증가하였으며, 대략적으로 용량 비례하여 증가하였음. 투여 9~14일에는 >5mg 투여군에서 위약 대비 유의한 증가를, 투여 23~28일에는 1~100mg 투여군에서 유의한 증가를 보였음.

Table 12 Summary of Daily Total Fecal Bile Acids Excretion (Multiple Ascending Doses of Maralixibat)
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg) or Placebo</th><th rowspan="2">N</th><th colspan="2">Mean (SD) Daily Total Fecal Bile Acids Excretion (µmol)</th></tr>
<tr><th>Days 9 to 14</th><th>Days 23 to 28</th></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>16</td><td>154.58 (161.50)</td><td>163.39 (182.13)</td></tr>
<tr><td>0.5</td><td>16</td><td>266.84 (209.91)</td><td>294.94 (173.02)</td></tr>
<tr><td>1.0</td><td>8</td><td>642.70 (439.36)</td><td>780.29 (670.54)</td></tr>
<tr><td>2.5 (qAM)</td><td>8</td><td>477.95 (403.09)</td><td>590.71 (281.49)</td></tr>
<tr><td>5 (qAM)</td><td>8</td><td>1105.08 (863.17)</td><td>848.37 (683.95)</td></tr>
<tr><td>5 (qPM)</td><td>16</td><td>514.33 (340.23)</td><td>593.25 (437.66)</td></tr>
<tr><td>10</td><td>8</td><td>1236.96 (685.04)</td><td>1126.04 (434.47)</td></tr>
<tr><td>20 (qAM)</td><td>8</td><td>1140.28 (540.62)</td><td>1030.58 (370.71)</td></tr>
<tr><td>20 (qAM)</td><td>8</td><td>665.54 (468.30)</td><td>699.77 (511.10)</td></tr>
<tr><td>60</td><td>8</td><td>973.39 (759.29)</td><td>964.54 (683.51)</td></tr>
<tr><td>100</td><td>8</td><td>2405.71 (843.08)</td><td>1718.27 (889.20)</td></tr>
</table>
Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation; qAM = every morning; qPM = every evening.
Note: The total excretion over the 6-day period is divided by 6 for each subject prior to the calculation of summary statistics.
Note: Subjects who did not produce a sample within a 24-hour collection period have an assigned excretion value of zero and are included in the data.
Source: NB4-02-06-003, Table T11

• 지방 수치 변화 : 지질 저하 효과의 주요 지표인 혈청 LDL 콜레스테롤은 대략적으로 용량 비례감소
• 안전성 결과 : SD-5613 투여군에서 대부분의 이상반응은 두통, 복통, 설사였으며, >10mg 투여군보다 0.5~5mg 투여군에서의 위장관계 이상반응 발생이 적었음. 대부분 시험약물과의 관련성은 없었으며, 모든 이상반응은 경증 또는 중등증이었음. 시험기간 동안 이상반응으로 인한 사망이나 중단은 없었음</td></tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - ADME</td></tr>
<tr><td>NB4-02-06-004
건강한 남성 시험대상자</td><td>공개, 단회 투여</td><td>* 건강한 성인 남성 8명을 대상으로, [^{14}C] 표지된 마라릭시뱃(5mg, 대략 100 µCi)을 사과주스에 희석한 에탄올성 경구용 액제 투여 시, ADME 연구
• 총 방사능 회수율은 72.532%로, 대변에서 72.466%, 뇨에서 0.066% 회수
• 혈장과 전혈에서는 LLOQ 미만 검출, 혈장, 혈액, 뇨에서의 방사능 수준은 낮거나 검출되지 않았으며,</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>대상, [^{14}C]SD-5613 단회 경구투여 약동학 평가 (1상)</td><td></td><td>이 중 마라릭시뱃 대사 양상은 확인되지 않았음
• 대변에서 모체가 우세하게 나타났으며(>94%), 3개의 대사체(M1, M3, M4) 검출
- N-demethylated maralixibat (range, ≤ 1% to 2.26%), mono-hydroxylated maralixibat (hydroxylation occurring in the butyl side chain; range, 1.08% to 5.54%), no-demethylated, mono-hydroxylated maralixibat (range, ≤ 1% to 1.62%)
• 마라릭시뱃은 최소한으로 전신 흡수되고, 대부분 흡수되지 않은 모체가 대변으로 배설됨. 대사체가 검출되었으나 전신적인 대사로 보이지는 않음
- 최소한 흡수되며(혈장 또는 전혈에서 1% 미만 검출), 주요 배설 경로는 대변임(대략 72%). 대사는 최소한으로 됨(미변화체 94% 이상, 대사체 3% 미만 관찰)</td></tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - 식이영향</td></tr>
<tr><td>MRX-102 마라릭시뱃 시판 예정 제형의 약동학에 음식이 미치는 영향 및 용량에 따른 약동학 평가(1상, 식이영향 및 용량 선형성 평가)</td><td>단일 눈가림, 무작위배정, 단회 경구 투여, 코호트 3개</td><td>* 건강한 성인 36명(30, 45, 100mg 각 용량군별 12명)을 대상으로, 시판 예정인 액상 제형의 식이영향 및 용량에 따른 약동학 평가, 안전성 및 내약성 평가
Figure 9.1 MRX-102 Study Schema


ECG=electrocardiogram; MRX=maralixibat; PK=pharmacokinetic.

• 식이영향 : 공복 투여시보다 식후 투여시 상대적 생체이용률 낮음. 대변으로의 담즙산 배설을 최대화하기 위해 식사 30분 전에 투여하도록 함
- 식후 마라릭시뱃 30 및 45mg 액상 제제의 단회 경구 투여 후, 기하평균 혈장 AUC_{last}와 C_{max}는 공복 시 값의 22.9%~45.6%였으며, T_{max}는 공복보다 약 2~2.5시간 지연되었음.
마라릭시뱃의 검출 가능한 노출 기간(투여 후 4~5시간)은 유사하였음.
- AUC_{last}와 C_{max} 값의 통계학적 분석에 따라 식후 상태에서 마라릭시뱃 30 또는 45mg의 단회 경구 투여 후 마라릭시뱃의 상대적 생체이용률은 64.8%~85.8%로, 공복 상태 투여보다 낮았음
- 식후 대비 공복 상태의 마라릭시뱃 AUC_{last}과 C_{max}에 대한 기하최소제곱평균(geometric least squares mean, LSM)의 90% 신뢰구간(confidence interval, CI)은 80%~125%의 한계를 벗어났음. 따라서, 음식의 영향을 배제할 수 없음

Table 11.1 Summary of Maralixibat Pharmacokinetic Plasma Parameters (PK Evaluable Population)
<table>
<tr><th>Plasma PK Parameters[a]</th><th>Maralixibat 30 mg Fasted (N=12)</th><th>Maralixibat 30 mg Fed (N=8)</th><th>Maralixibat 45 mg Fasted (N=12)</th><th>Maralixibat 45 mg Fed (N=9)</th><th>Maralixibat 100 mg Fasted (N=12)</th></tr>
<tr><td>AUC_{∞} (h*ng/mL)</td><td>5.74 (30.1); 4</td><td>NC</td><td>5.73 (35.6); 4</td><td>NC</td><td>13.0 (73.2); 10</td></tr>
<tr><td>AUC_{∞}/Dose (h*ng/mL/mg)</td><td>0.191 (30.1); 4</td><td>NC</td><td>0.127 (35.6); 4</td><td>NC</td><td>0.130 (73.2); 10</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>2.24 (214.1); 12</td><td>0.514 (164.8); 8</td><td>3.07 (162.5); 12</td><td>1.40 (98.0); 9</td><td>10.2 (82.9); 12</td></tr>
<tr><td>AUC_{last}/Dose (h*ng/mL/mg)</td><td>0.0746 (214.1); 12</td><td>0.0171 (164.8); 8</td><td>0.0682 (162.5); 12</td><td>0.0310 (98.0); 9</td><td>0.102 (82.9); 12</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.27 (99.0); 12</td><td>0.437 (44.5); 8</td><td>1.50 (55.2); 12</td><td>0.564 (45.7); 9</td><td>3.05 (52.3); 12</td></tr>
<tr><td>C_{max}/Dose (ng/mL/mg)</td><td>0.0423 (99.0); 12</td><td>0.0146 (44.5); 8</td><td>0.0334 (55.2); 12</td><td>0.0125 (45.7); 9</td><td>0.0305 (52.3); 12</td></tr>
<tr><td>T_{max}[b] (h)</td><td>0.75 (0.50 – 2.00); 12</td><td>2.50 (0.50 – 6.00); 8</td><td>0.50 (0.50 - 2.58); 12</td><td>3.00 (0.50 – 4.00); 9</td><td>0.75 (0.50 – 3.00); 12</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>1.61 (76.3); 4</td><td>NC</td><td>1.44 (66); 4</td><td>NC</td><td>1.97 (56.4); 10</td></tr>
<tr><td>T_{last}[b] (h)</td><td>4.00 (1.50 - 6.03); 12</td><td>4.00 (0.50 – 6.00); 8</td><td>5.00 (1.00 – 8.00); 12</td><td>4.00 (3.00 – 24.00); 9</td><td>8.00 (3.00 – 12.00); 12</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>5230 (30.1); 4</td><td>NC</td><td>7860 (35.6); 4</td><td>NC</td><td>7710 (73.2); 10</td></tr>
<tr><td>V_z/F (L)</td><td>12100 (46.3); 4</td><td>NC</td><td>16300 (30); 4</td><td>NC</td><td>22000 (56.7); 10</td></tr>
</table>
AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{∞}=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}=AUC from time zero to last measured timepoint; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=maximum concentration; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; $t_{1/2}$=half-life; T_{last}=time of the last point with quantifiable concentration; T_{max}=time to the maximum concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during terminal phase.
[a]Geometric Mean (CV% GeoMean); n.
[b]Median (Min - Max); n.
Source: Table 14.2.1.2

Table 11.2 Statistical Analysis of Food Effect (PK FE Population)
<table>
<tr><th>Cohort</th><th>PK Parameter (Units)</th><th>No. of Participants (Fed and Fasted)</th><th>Test Geometric LSM</th><th>Reference Geometric LSM</th><th>Test/ Reference Ratio (%)</th><th>90% CI for Geometric LSM Test/ Reference Ratio</th><th>P-value</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Maralixibat 30 mg</td><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>8</td><td>0.51</td><td>3.60</td><td>14.2</td><td>5.80 - 34.69</td><td>0.0054</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>8</td><td>0.45</td><td>1.69</td><td>26.8</td><td>20.22 - 35.56</td><td>0.0001</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Maralixibat 45 mg</td><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>9</td><td>1.39</td><td>4.53</td><td>30.7</td><td>18.16 - 51.92</td><td>0.0038</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>9</td><td>0.57</td><td>1.62</td><td>35.2</td><td>27.80 - 44.64</td><td>0.0001</td></tr>
</table>
ANOVA=analysis of variance; AUC=area under the concentration-time curve; $AUC_{\%extrap}$=AUC extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC; AUC_{last}=AUC from time zero to last measured timepoint; C_{max}=maximum concentration; CI=confidence interval; FE=food effect; LSM=least squares means; PK=pharmacokinetic.
Notes: Only balanced observations were used. A mixed effect ANOVA model is used to compare the natural log-transformed C_{max} and AUC_{last} with period, sequence, and fasted condition as fixed effects and participants nested within-sequence as a random effect. Fasted condition was reference and fed condition was test. The PK parameter AUC_{inf} was not included in the statistical analysis because data was available only for the fasted condition with a reliable terminal phase characterization (i.e., $AUC_{\%extrap} \leq 20\%$).
Source: Table 14.2.1.3</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>• 30-100mg 용량 범위에서 AUC_{last} 및 C_{max}는 선형성을 나타냄
<table>
<tr><th colspan="8">Statistical Analysis of Dose Proportionality (PK Evaluable Population)</th></tr>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter (Units)</th><th rowspan="2">Condition</th><th colspan="3">No. of Participants</th><th rowspan="2">Slope Estimate</th><th rowspan="2">90% CI</th><th rowspan="2">Intercept Estimate</th><th rowspan="2">p-value</th></tr>
<tr><th>30 mg</th><th>45 mg</th><th>100 mg</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>Fasted</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>0.75</td><td>0.40 - 1.10</td><td>-2.36</td><td>0.001</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>Fasted</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>1.29</td><td>0.69 - 1.90</td><td>-3.67</td><td>0.001</td></tr>
<tr><td colspan="9">Note: Slope estimates and 90% CIs were obtained from a power model with ln-transformed PK parameter as the dependent. N=12 per cohort.</td></tr>
</table>
• 건강한 성인에게 30mg(공복, 식후), 45mg(공복, 식후), 100mg(공복) 단회 투여 시, 안전성 및 내약성이 확인됨</td></tr>
<tr><td>임상약리시험</td><td>- DDI</td><td></td></tr>
<tr><td>NB4-02-06-08
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 SD-5613/스타틴 병용요법과 스타틴 단독요법 비교
(1상)</td><td>무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 약물 상호작용 임상시험</td><td>* 건강한 성인 80명을 대상으로 마라릭시뱃과 로바스타틴 또는 심바스타틴을 병용 경구 투여했을 때, 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학에 대한 영향 평가
28일간 마라릭시뱃 캡슐 2.5 mg 또는 위약을 아침에 경구투여하고, 로바스타틴 정제(Mevacor®) 20mg 또는 심바스타틴 정제(Zocor®) 20mg을 저녁에 경구투여
대변 총 담즙산, 지질 측정, 지방 흡수 파라미터의 시험대상자 간 및 시험대상자 내의 변동성을 줄이기 위하여 대상자들은 시험기간 동안 체중에 기반하여 고정 칼로리량을 산출하고, 섭취 칼로리의 35% 지방, 15% 단백질, 50%, 탄수화물 35%를 식이에 포함되도록 하였음
<table>
<tr><td colspan="6">Number of Subjects (planned and analyzed) Planned: 80 subjects, Randomized and treated: 80 subjects, Completed: 73 subjects:</td></tr>
<tr><th>Population</th><th>Lovastatin + Placebo</th><th>Lovastatin + SD-5613</th><th>Simvastatin + Placebo</th><th>Simvastatin + SD-5613</th><th>Total</th></tr>
<tr><td>Randomized and treated</td><td>20</td><td>20</td><td>19</td><td>21</td><td>80</td></tr>
<tr><td>Completed</td><td>19</td><td>19</td><td>18</td><td>17</td><td>73</td></tr>
</table>
· SD-5613 2.5 mg qAM + lovastatin 20 mg qPM
· SD-5613 placebo qAM + lovastatin 20 mg qPM
· SD-5613 2.5 mg qAM + simvastatin 20 mg qPM
· SD-5613 placebo qAM + simvastatin 20mg qPM

• 지질 프로파일
- 4주간 로바스타틴 또는 심바스타틴과 마라릭시뱃 병용 투여 시, 스타틴 단독투여보다 기저치 대비 LDL-콜레스테롤 평균 변화율이 평균 8% 감소하였음.
<table>
<tr><td colspan="5">Lipid Parameters: Mean Percent (%) Change From Baseline to Day 29</td></tr>
<tr><th>Lipid Parameter</th><th>Lovastatin + Placebo (N=20)</th><th>Lovastatin + SD-5613 (N=19)</th><th>Simvastatin + Placebo (N=19)</th><th>Simvastatin + SD-5613 (N=20)</th></tr>
<tr><td>LDL-cholesterol (direct)</td><td>-41.42</td><td>-49.53*</td><td>-47.44</td><td>-55.55*</td></tr>
<tr><td>HDL-cholesterol</td><td>+5.24</td><td>+0.11</td><td>-1.12</td><td>+7.02*</td></tr>
<tr><td>Total triglycerides</td><td>-26.16</td><td>+1.04*</td><td>-23.89</td><td>-24.12</td></tr>
<tr><td colspan="5">* $p \leq 0.05$ for comparison of combination therapy vs single statin therapy</td></tr>
</table>
• 약력학 : 로바스타틴 단독투여와 비교하여 로바스타틴+마라릭시뱃 병용투여 시 대변 총 담즙산 배출은 투여 9~14일, 투여 23~28일에 상당히 컸음
<table>
<tr><td colspan="5">Table 8.e Summary Statistics for Daily Fecal Total Bile Acids Excretion by Treatment Group</td></tr>
<tr><th rowspan="2">Treatment Days</th><th colspan="2">Daily Fecal Total Bile Acids Excretion (µmol/24 hrs)</th><th colspan="2">Daily Fecal Total Bile Acids Excretion Adjusted by Body Weight (µmol/24 hrs/kgbw)</th></tr>
<tr><th>Lovastatin + Placebo</th><th>Lovastatin + SD-5613</th><th>Lovastatin + Placebo</th><th>Lovastatin + SD-5613</th></tr>
<tr><td>9 – 14 (n)</td><td>20</td><td>19</td><td>20</td><td>19</td></tr>
<tr><td>mean</td><td>205.34</td><td>1111.69</td><td>2.79</td><td>14.40</td></tr>
<tr><td>std dev</td><td>166.86</td><td>567.67</td><td>2.25</td><td>6.94</td></tr>
<tr><td>p-value [a]</td><td>-</td><td>0.0001</td><td>-</td><td>0.0001</td></tr>
<tr><td>23 – 28 (n)</td><td>19</td><td>19</td><td>19</td><td>19</td></tr>
<tr><td>mean</td><td>215.25</td><td>1055.65</td><td>2.91</td><td>13.67</td></tr>
<tr><td>std dev</td><td>152.34</td><td>603.67</td><td>2.01</td><td>7.30</td></tr>
<tr><td>p-value [a]</td><td>-</td><td>0.0001</td><td>-</td><td>0.0001</td></tr>
<tr><td colspan="5">KEY: kgbw = kg of body weight
[a] P-value tests combination therapy vs single lovastatin therapy.
Source: Tables T5 and T6</td></tr>
</table>
• 약동학 : 마라릭시뱃의 혈장 중 농도는 거의 모든 시점에서 정량한계 미만이었으며, 로바스타틴은 마라릭시뱃 병용에 의한 PK 파라미터에 영향을 받지 않았으나 심바스타틴은 마라릭시뱃 병용투여 시 평균 AUC_S (D1 : 39.0%, D14 : 44.8%) 및 C_{max}(D1 : 48.5%, D14 : 43.5%)가 유의하게 낮아졌음. 다만, 심바스타틴의 활성대사체는 병용에 의한 영향을 받지 않았음
<table>
<tr><td colspan="6">Table 8.h Ratios and 90% Confidence Intervals of Simvastatin PK Parameters for the Simvastatin Treatment Groups</td></tr>
<tr><th rowspan="3">DAY
PK Parameter</th><th colspan="5">Simvastatin PK Parameters</th></tr>
<tr><th colspan="2">Geometric LS Means [a]</th><th rowspan="2">Ratio of Means [b]</th><th rowspan="2">90% CI for Ratio of Means [c]</th><th rowspan="2">P-value [d]</th></tr>
<tr><th>Simvastatin + SD-5613 (N=21)</th><th>Simvastatin + Placebo (N=19)</th></tr>
<tr><td>DAY 1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-tlc)}$ (hr*ng/mL)</td><td>7.02 (21)</td><td>12.25 (19)</td><td>0.573</td><td>(0.415 - 0.792)</td><td>0.0062</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-inf)}$ (hr*ng/mL)</td><td>8.55 (18)</td><td>14.03 (19)</td><td>0.610</td><td>(0.444 - 0.837)</td><td>0.0124</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>3.25 (21)</td><td>6.32 (19)</td><td>0.515</td><td>(0.375 - 0.707)</td><td>0.0011</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.60 (21)</td><td>0.85 (19)</td><td></td><td></td><td>0.1255</td></tr>
<tr><td>DAY 14</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-24)}$ (hr*ng/mL)</td><td>8.52 (18)</td><td>15.42 (18)</td><td>0.552</td><td>(0.374 - 0.816)</td><td>0.0147</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>4.16 (18)</td><td>7.37 (18)</td><td>0.565</td><td>(0.369 - 0.867)</td><td>0.0308</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.61 (18)</td><td>0.80 (18)</td><td></td><td></td><td>0.0729</td></tr>
<tr><td colspan="6">[a] Geometric least squares (LS) means from an analysis of covariance (ANCOVA) with treatment as the factor and body weight as a covariate. AUCs and C_{max} were natural log-transformed prior to the ANCOVA.
[b] Ratio of means = statin + SD-5613 mean / statin + placebo mean.
[c] 90% CI (confidence interval) for ratio of mean was obtained by exponentiating the point estimate for the difference in LS means of natural logarithms of AUCs and C_{max} between the two treatments and the corresponding 90% CI for the difference.
[d] Obtained from the pairwise comparison for the LS means within the ANCOVA model.
Source: Table T11.3</td></tr>
</table>
• 안전성 및 내약성 : 병용투여 시 임상실험실 평가, 활력징후, 신체검사, ECG에서 임상적으로 유의한 결과는 확인되지 않았으나, 병용투여 시 내약성은 단독투여보다 낮았음. 병용투여 시 위장관계 이상반응 발생이 빈번하였음.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>NB4-01-06-019
건강한 시험대상자를 대상으로 한 다회 병용 용량의 경구투여 후 SD-5613, 심바스타틴, 로바스타틴간의 약물 상호작용 평가
(1상)</td><td>공개, 무작위, 다회 투여, 2군, 4기, 4회 치료, 추가 설계</td><td>* 건강한 성인 24명(남성 8명, 여성 16명)을 대상으로 5일간 심바스타틴 또는 로바스타틴을 마라릭시뱃과 병용 경구 투여했을 때, 항정상태에서의 심바스타틴, 로바스타틴의 약동학에 대한 영향 평가
- 마라릭시뱃 5mg 정제 또는 위약을 1일 1회 아침식사(저지방 식이) 전에 경구투여하고, 저녁식사(표준 식이) 후에 심바스타틴 20mg 정제 또는 로바스타틴 20mg 정제를 경구투여
<table><tr><th></th><th>Period I</th><th>Period II</th><th>Period III</th><th>Period IV</th></tr><tr><td>Sequence I</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr><tr><td>Sequence II</td><td>C</td><td>D</td><td>A</td><td>B</td></tr></table>a. Treatment A: simvastatin 20 mg (alone)
b. Treatment B: SD-5613 5 mg + simvastatin 20 mg
c. Treatment C: lovastatin 20 mg (alone)
d. Treatment D: SD-5613 5 mg + lovastatin 20 mg
· Period I, Treatment A or C: simvastatin 20 mg or lovastatin 20 mg once daily at evening meal time for five days.
· Period II, Treatment B or D: Coadministration of SD-5613 5 mg once daily (administered immediately prior to breakfast) and simvastatin 20 mg or lovastatin 20 mg once daily (administered at evening meal time) for five days.
· Washout: Seven (7) day drug-free washout period which included a five day outpatient segment.
· Period III, Treatment C or A: lovastatin 20 mg or simvastatin 20 mg once daily at evening meal time for five days.
· Period IV, Treatment D or B: Coadministration of SD-5613 5 mg once daily (administered immediately prior to breakfast) and lovastatin 20 mg or simvastatin 20 mg once daily (administered at evening meal time) for five days.
• 약동학 결과
- 마라릭시뱃은 심바스타틴 및 로바스타틴의 약동학 결과에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음. (약동학적 DDI는 없음)
· 심바스타틴(비활성 모체)의 생체이용률이 약간 감소(AUC_{0-24} 17%, C_{max} 10%)하였으나, 활성대사체(β-hydroxysimvastatin)는 영향을 받지 않았음
· 로바스타틴은 병용투여에 따른 영향을 받지 않았음. 활성대사체(β-hydroxylovastatin)에서 노출도 증가(AUC_{0-24} 11% 증가)를 보였으나, 통계학적, 임상적 유의성은 없었으며, C_{max}의 변화는 관찰되지 않았음
<table><tr><th rowspan="2">Parameters</th><th colspan="2">Simvastatin Parameters</th><th colspan="2">β-Hydroxysimvastatin Parameters</th></tr><tr><th>Simvastatin Alone</th><th>Simvastatin + SD-5613</th><th>Simvastatin Alone</th><th>Simvastatin + SD-5613</th></tr><tr><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>26.3 (13.3)</td><td>22.5 (13.8)</td><td>14.4 (7.7)</td><td>14.5 (9.6)</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>8.38 (4.12)</td><td>8.08 (5.64)</td><td>1.28 (0.67)</td><td>1.31 (0.91)</td></tr><tr><td>tmax (hr) [a]</td><td>2.0 (1.0, 3.0)</td><td>2.0 (1.0, 4.0)</td><td>4.0 (1.0, 8.0)</td><td>6.0 (1.0, 12.0)</td></tr><tr><td>t1/2,z (hr)</td><td>2.27 (0.58)</td><td>1.97 (0.60)</td><td>4.98 (2.22)</td><td>6.39 (2.60)</td></tr><tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>1092 (825)</td><td>1324 (887)</td><td>2234 (2356)</td><td>1920 (1002)</td></tr><tr><td colspan="5">[a] Median (range).</td></tr></table>
<table><tr><th rowspan="2">Analyte</th><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="4">LS Means [a]</th><th colspan="3">Comparison:</th></tr><tr><th colspan="2">Test [c]</th><th colspan="2">Reference [c]</th><th colspan="3">Test/Reference [b]</th></tr><tr><th></th><th></th><th>N</th><th>Mean</th><th>N</th><th>Mean</th><th>Ratio</th><th>90% CI</th><th>P-value</th></tr><tr><td>Simvastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>24</td><td>18.55</td><td>24</td><td>22.49</td><td>0.83</td><td>0.75, 0.91</td><td>0.002</td></tr><tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>24</td><td>6.55</td><td>24</td><td>7.28</td><td>0.90</td><td>0.77, 1.05</td><td>0.249</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>β-hydroxysimvastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>19</td><td>11.18</td><td>23</td><td>11.66</td><td>0.96</td><td>0.83, 1.11</td><td>0.629</td></tr><tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>24</td><td>1.08</td><td>24</td><td>1.14</td><td>0.95</td><td>0.85, 1.07</td><td>0.463</td></tr></table>[a] Least squares means are back transformed to original scale.
[b] Ratio of LS means and 90% CI for comparison of Test to Reference treatment, and the p-value for treatment effect from the ANOVA model.
[c] Test: SD-5613 5 mg once daily + Simvastatin 20 mg once daily; Reference: Simvastatin 20 mg once daily.
<table><tr><th rowspan="2">Parameters</th><th colspan="2">Lovastatin Parameters</th><th colspan="2">β-Hydroxylovastatin Parameters</th></tr><tr><th>Lovastatin Alone</th><th>Lovastatin + SD-5613</th><th>Lovastatin Alone</th><th>Lovastatin + SD-5613</th></tr><tr><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>25.5 (15.4)</td><td>25.4 (17.9)</td><td>28.8 (17.9)</td><td>31.2 (19.7)</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>5.53 (4.05)</td><td>5.45 (4.88)</td><td>3.65 (2.33)</td><td>3.49 (2.15)</td></tr><tr><td>tmax (hr) [a]</td><td>2.5 (1.0, 6.0)</td><td>3.0 (1.0, 6.0)</td><td>5.0 (2.0, 8.0)</td><td>6.0 (3.0, 8.0)</td></tr><tr><td>t1/2,z (hr)</td><td>4.92 (2.55)</td><td>5.06 (2.35)</td><td>4.46 (2.33)</td><td>4.94 (1.97)</td></tr><tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>1072 (590)</td><td>1117 (650)</td><td>1090 (865)</td><td>934 (609)</td></tr><tr><td colspan="5">[a] Median (range)</td></tr></table>
<table><tr><th rowspan="2">Analyte</th><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="4">LS Means [a]</th><th colspan="3">Comparison:</th></tr><tr><th colspan="2">Test [c]</th><th colspan="2">Reference [c]</th><th colspan="3">Test/Reference [b]</th></tr><tr><th></th><th></th><th>N</th><th>Mean</th><th>N</th><th>Mean</th><th>Ratio</th><th>90% CI</th><th>P-value</th></tr><tr><td>Lovastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>24</td><td>21.10</td><td>24</td><td>21.69</td><td>0.97</td><td>0.88, 1.08</td><td>0.653</td></tr><tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>24</td><td>4.20</td><td>24</td><td>4.54</td><td>0.93</td><td>0.78, 1.10</td><td>0.438</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>β-hydroxylovastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>24</td><td>25.85</td><td>24</td><td>23.40</td><td>1.11</td><td>0.97, 1.26</td><td>0.194</td></tr><tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>24</td><td>2.95</td><td>24</td><td>2.97</td><td>0.99</td><td>0.86, 1.15</td><td>0.941</td></tr></table>[a] Least squares means are back transformed to original scale.
[b] Ratio of LS means and 90% CI for comparison of Test to Reference treatment, and the p-value for treatment effect from the ANOVA model.
[c] Test: SD-5613 5 mg once daily + Lovastatin 20 mg once daily; Reference: Lovastatin 20 mg once daily.</td></tr>
<tr><td>NB4-02-06-020
건강한 시험대상자를 대상으로 한 다회 병용 용량의 경구투여 후 SD-5613, 아토르바스타틴(아침 또는 저녁 투여)간의 약물 상호작용 평가
(1상)</td><td>공개, 무작위, 다회 투여, 2군, 4기, 4회 치료, 추가설계</td><td>* 건강한 성인 24명(남성 14명, 여성 10명)을 대상으로 5일간 아토르스타틴과 마라릭시뱃과 병용 경구 투여했을 때, 아토르바스타틴 투여 시점(아침 또는 저녁식사 전)에 따른 항정상태에서의 마라릭시뱃과 아토르바스타틴의 약동학에 대한 영향 평가
- 마라릭시뱃 5mg 정제를 1일 1회 아침식사 전에 경구투여하고, 아토르바스타틴 20mg 정제를 아침식사 전 또는 저녁식사 전 경구투여
<table><tr><th></th><th>Period I</th><th>Period II</th><th>Period III</th><th>Period IV</th></tr><tr><td>Sequence I</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr><tr><td>Sequence II</td><td>C</td><td>D</td><td>A</td><td>B</td></tr></table>a. Treatment A: atovastatin 20 mg (alone), 5일간 매일 아침에 한번
b. Treatment B: SD-5613 5 mg, 5일간 매일 아침에 한번 + atovastatin 20 mg, 5일간 매일 아침에 한번
c. Treatment C: atovastatin 20 mg (alone), 5일간 매일 저녁에 한번
d. Treatment D: SD-5613 5 mg, 5일간 매일 아침에 한번 + atovastatin 20 mg, 5일간 매일 저녁에 한번
· Period I, Treatment A or C: 아토르바스타틴 20mg 아침 투여(아침식사 전) 또는 아토르바스타틴 20mg 저녁 투여(저녁식사 전), 1일 1회 5일간
· Period II, Treatment B or D: 마라릭시뱃 5mg 1일 1회(아침식사 전) 및 아토르바스타틴 20mg 아침 투여(아침식사 전) 또는 아토르바스타틴 20mg 저녁 투여(저녁식사 전), 1일 1회 5일간
· 휴약기 : 7일
· Period III, Treatment C or A: 아토르바스타틴 20mg 저녁 투여(저녁식사 전) 또는 아토르바스타틴 20mg 아침 투여(아침식사 전), 1일 1회 5일간
· Period IV, Treatment D or B: 마라릭시뱃 5mg 1일 1회(아침식사 전) 및 아토르바스타틴 20mg 저녁 투여(저녁식사 전) 또는 아토르바스타틴 20mg 아침 투여(아침식사 전), 1일 1회 5일간
• 약동학 결과
- 마라릭시뱃은 아토르바스타틴 투여시점과 상관없이 아토르바스타틴 또는 활성대사체의 노출도에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. (약동학적 DDI는 없음)
· 약동학 결과에 따라 고지혈증 치료 시, 아토르바스타틴 단독 투여와 병용 투여의 치료효과 및 안전성에 유의한 영향은 없을 것으로 보이며, 마라릭시뱃과 병용 투여 시 아토르바스타틴의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 생각됨</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Table 5. Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters for Atorvastatin, ortho-Hydroxyatorvastatin, and para-Hydroxyatorvastatin
<table>
<tr><th>Parameters</th><th>Atorvastatin 20 mg q AM</th><th>SD-5613 5 mg q AM + Atorvastatin 20 mg q AM</th><th>Atorvastatin 20 mg q PM</th><th>SD-5613 5 mg q AM + Atorvastatin 20 mg q PM</th></tr>
<tr><td colspan="5">Atorvastatin Parameters</td></tr>
<tr><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>57.8 (32.6)</td><td>45.4 (29.4)</td><td>52.3 (29.7)</td><td>52.4 (39.5)</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>10.87 (8.34)</td><td>9.58 (9.50)</td><td>9.67 (7.21)</td><td>8.75 (7.21)</td></tr>
<tr><td>tmax (hr) [a]</td><td>0.5 (0.5, 6.0)</td><td>0.5 (0.5, 2.0)</td><td>0.5 (0.5, 3.0)</td><td>0.5 (0.5, 6.0)</td></tr>
<tr><td>t1/2,z (hr)</td><td>7.19 (1.52)</td><td>7.69 (2.71)</td><td>9.19 (2.95)</td><td>10.09 (3.34)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>434 (205)</td><td>538 (275)</td><td>503 (258)</td><td>1280 (3510) [b]</td></tr>
<tr><td colspan="5">ortho-Hydroxyatorvastatin Parameters</td></tr>
<tr><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>52.2 (19.8)</td><td>44.2 (21.7)</td><td>40.5 (19.7)</td><td>44.6 (22.1)</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>4.98 (2.03)</td><td>4.09 (2.07)</td><td>3.35 (1.69)</td><td>3.64 (2.40)</td></tr>
<tr><td>tmax (hr) [a]</td><td>1.0 (0.5, 8.2)</td><td>1.0 (0.5, 8.0)</td><td>2.0 (0.5, 12.0)</td><td>2.5 (0.5, 8.0)</td></tr>
<tr><td>t1/2,z (hr)</td><td>8.42 (1.45)</td><td>9.02 (2.61)</td><td>12.77 (5.80)</td><td>17.71 (9.33)</td></tr>
<tr><td colspan="5">para-Hydroxyatorvastatin Parameters</td></tr>
<tr><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>5.86 (5.80)</td><td>4.29 (4.67)</td><td>4.67 (5.81)</td><td>6.35 (5.94)</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>0.43 (0.44)</td><td>0.31 (0.27)</td><td>0.41 (0.46)</td><td>0.46 (0.33)</td></tr>
<tr><td>tmax (hr) [a]</td><td>6.0 (0.5, 12.0)</td><td>4.0 (0.5, 12.0)</td><td>8.0 (0.5, 24.0)</td><td>0.76 (0.5, 24.0)</td></tr>
</table>
[a] Median (range).
[b] Mean value affected by outlier (Subject 012). Median value is 439 L/hr.
Source: Tables T7.1 to T7.3.

Table 6. Results of a Statistical Comparison of Atorvastatin, ortho-Hydroxyatorvastatin and para-Hydroxyatorvastatin Pharmacokinetic Parameters Following Morning (AM) Administration of Atorvastatin Alone or in Combination with SD-5613
<table>
<tr><th rowspan="2">Analyte</th><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="4">Least Squares Means [a]</th><th colspan="3">Comparison: Test/Reference [b]</th></tr>
<tr><th colspan="2">Test [c]</th><th colspan="2">Reference [c]</th><th>Ratio</th><th>90% CI</th><th>P-value</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>N</th><th>Mean</th><th>N</th><th>Mean</th><th></th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Atorvastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>19</td><td>42.36</td><td>23</td><td>51.27</td><td>0.83</td><td>0.77, 0.89</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>19</td><td>8.44</td><td>23</td><td>8.88</td><td>0.95</td><td>0.81, 1.12</td><td>0.600</td></tr>
<tr><td>o-hydroxyatorvastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>19</td><td>43.17</td><td>23</td><td>48.25</td><td>0.90</td><td>0.81, 0.99</td><td>0.081</td></tr>
<tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>19</td><td>4.03</td><td>23</td><td>4.56</td><td>0.88</td><td>0.73, 1.07</td><td>0.271</td></tr>
<tr><td>p-hydroxyatorvastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>13</td><td>5.89</td><td>17</td><td>6.60</td><td>0.89</td><td>0.69, 1.16</td><td>0.449</td></tr>
<tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>13</td><td>0.45</td><td>17</td><td>0.51</td><td>0.88</td><td>0.76, 1.02</td><td>0.159</td></tr>
</table>
Results of ANOVA of natural log transformed pharmacokinetic parameters, using a model accounting for subject and treatment effects.
[a] Least squares means are back transformed to original scale.
[b] Ratio of least squares means and 90% confidence interval for comparison of Test to Reference treatment, and the p-value for treatment effect from the ANOVA model.
[c] Test: SD-5613 5 mg once daily (AM) + Atorvastatin 20 mg once daily (AM); Reference: Atorvastatin 20 mg once daily (AM).
Source: Tables T8.1 to T8.3.

Table 7. Results of a Statistical Comparison of Atorvastatin, ortho-Hydroxyatorvastatin and para-Hydroxyatorvastatin Pharmacokinetic Parameters Following Evening (PM) Administration of Atorvastatin Alone or in Combination with SD-5613
<table>
<tr><th rowspan="2">Analyte</th><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="4">Least Squares Means [a]</th><th colspan="3">Comparison: Test/Reference [b]</th></tr>
<tr><th colspan="2">Test [c]</th><th colspan="2">Reference [c]</th><th>Ratio</th><th>90% CI</th><th>P-value</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>N</th><th>Mean</th><th>N</th><th>Mean</th><th></th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>Atorvastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>20</td><td>39.20</td><td>21</td><td>45.42</td><td>0.86</td><td>0.66, 1.13</td><td>0.359</td></tr>
<tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>20</td><td>6.66</td><td>21</td><td>7.70</td><td>0.86</td><td>0.61, 1.23</td><td>0.478</td></tr>
<tr><td>o-hydroxyatorvastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>20</td><td>38.84</td><td>21</td><td>36.14</td><td>1.08</td><td>0.98, 1.19</td><td>0.218</td></tr>
<tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>20</td><td>3.03</td><td>21</td><td>2.98</td><td>1.02</td><td>0.82, 1.27</td><td>0.893</td></tr>
<tr><td>p-hydroxyatorvastatin</td><td>AUC0-24 (hr*ng/mL)</td><td>16</td><td>5.54</td><td>14</td><td>3.13</td><td>1.77</td><td>1.22, 2.57</td><td>0.018</td></tr>
<tr><td></td><td>Cmax (ng/mL)</td><td>16</td><td>0.52</td><td>14</td><td>0.46</td><td>1.13</td><td>0.90, 1.42</td><td>0.350</td></tr>
</table>
Results of ANOVA of natural log transformed pharmacokinetic parameters, using a model accounting for subject and treatment effects.
[a] Least squares means are back transformed to original scale.
[b] Ratio of least squares means and 90% confidence interval for comparison of Test to Reference treatment, and the p-value for treatment effect from the ANOVA model.
[c] Test: SD-5613 5 mg once daily (AM) + Atorvastatin 20 mg once daily (PM); Reference: Atorvastatin 20 mg once daily (PM).
Source: Tables T8.1 to T8.3.

• 마라릭시뱃(아침)+아토르바스타틴(아침) 병용 투여 시 : AUC_{0-24}는 아토르바스타틴 17%, 활성대사체 10% 감소, C_{max}는 활성대사체만 12% 감소

• 마라릭시뱃(아침)+아토르바스타틴(저녁) 병용 투여 시 : AUC_{0-24}는 아토르바스타틴 14%, 활성대사체 8% 감소, 아토르바스타틴 C_{max}만 14% 감소

- 마라릭시뱃은 아토르바스타틴 병용에 따른 전신 흡수된 양은 미미(1/24명)하거나 없었으며(21/24명), 결과적으로 대부분 혈장 중 LLOQ 미만으로 검출되었음. (약동학적 DDI는 없음)
</td></tr>
<tr><td>LUM001-201
원발성담즙성 담관염 환자 대상,
우르소데옥시콜산과 병용하는 표면나트륨의존성담즙산 수송체 억제제(ASBTi) LUM001 평가(2상)</td><td>무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조</td><td>
* 원발성 담즙성 담관염 환자 60명(마라릭시뱃 투여 40명, 위약 투여 20명)을 대상으로 우르소데옥시콜산 단독 또는 마라릭시뱃과 우르소데옥시콜산을 13주간 병용 경구 투여했을 때 원발성 담즙성 경화성과 관련 있는 소양증의 감소 효과, ALP 및 간 효소에 미치는 영향, 안전성 및 내약성 평가
- Cohort A: 10 mg maralixibat + UDCA, or placebo + UDCA
- Cohort B: 5 or 20 mg maralixibat + UDCA, or placebo + UDCA

• 약동학 결과 : 마라릭시뱃과 UDCA는 약동학적 DDI 없음
- PK 분석을 위한 혈장 검체는 기저치, 투여 4주, 13주 시점에 채취하였으며, 경구투여 시, 마라릭시뱃은 대부분 채혈시점에서 LLOQ 미만으로 최소한의 흡수를 나타냈음
- 마라릭시뱃과 UDCA 병용 투여에 따른 UDCA의 혈청 농도에 미치는 유의한 영향은 없었음
</td></tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - 약력학/대변 담즙산 배설 평가</td></tr>
<tr><td>SHP625-101
과체중 및 비만 성인 대상,
마라릭시뱃염화물(SHP625; LUM001) 및 볼릭시뱃칼슘(SHP626;LUM002)의 약력학 평가(1상)</td><td>무작위 배정, 눈가림, 위약 대조, 반복투여 임상시험</td><td>
* 과체중 및 비만 성인 시험대상자를 대상으로, maralixibat과 volixibat QD 또는 BID로 7일간 투여 시 약력학, 안전성 및 내약성 평가

Cohort 1 and repeated for Cohort 2:
• 5 subjects received a low dose of maralixibat (10 mg) QD, and 1 subject received matched placebo.
• 5 subjects received a high dose of maralixibat (20 mg) QD, and 1 subject received matched placebo.
• 5 subjects received a low dose of volixibat (10 mg) QD, and 1 subject received matched placebo.
• 5 subjects received a high dose of volixibat (20 mg) QD, and 1 subject received matched placebo.
Cohort 3: 10 subjects received a dose of 50 mg of maralixibat BID and 2 subjects received matched placebo.
Cohort 4: 10 subjects received a dose of 100 mg of maralixibat QD and 2 subjects received matched placebo.
Cohort 5: 10 subjects received a dose of 50 mg of maralixibat QD and 2 subjects received matched placebo.

• 기저치 대비 평균 fBA 배설 변화량은 마라릭시뱃 투여용량 증가에 따라 커졌음
- 평균 fBA 배설은 투여 6일과 7일에 기저치 대비 변화량은 동일 함량의 volixibat보다 mararixibat 투여 대상자에서 더 작게 나타났음
• 과체중 및 비만환자에서의 volixibat과 mararixibat의 약력학적 효과(담즙산, 혈청 C4, 배변 빈도, 대변 경도)는 담즙정체성 간질환(mararixibat)과 NASH(volixibat)를 치료하기 위한 환자에서 잠재적인 치료 가능성을 시사함
• 배변 빈도 증가, 대변 일관성의 변화 등 발생한 이상반응은 시험약물의 약리작용과 관련있는 것으로, volixibat과 mararixibat을 7일간 투여 시, 내약성이 좋았음

Fecal Bile Acid Excretion

Change From Baseline to After Dosing (Days 6 and 7) in Total Fecal Bile Acid Excreted (µmol) by Treatment Group (Pharmacodynamic Set)
<table>
<tr><th></th><th>Placebo (N=14)</th><th colspan="2">10 mg</th><th colspan="2">20 mg</th><th>50 mg QD</th><th>50 mg BID</th><th>100 mg</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>Maralixibat (N=10)</th><th>Volixibat (N=10)</th><th>Maralixibat (N=10)</th><th>Volixibat (N=10)</th><th>Maralixibat (N=10)</th><th>Maralixibat (N=10)</th><th>Maralixibat (N=10)</th></tr>
<tr><td>n</td><td>14</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>-12.09 (141.655)</td><td>515.11 (446.573)</td><td>743.67 (718.013)</td><td>532.40 (660.074)</td><td>873.52 (582.277)</td><td>830.54 (557.279)</td><td>1250.80 (995.347)</td><td>1144.48 (450.042)</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>-93.88, 69.70</td><td>195.66, 834.57</td><td>230.03, 1257.31</td><td>60.22, 1004.59</td><td>456.98, 1290.05</td><td>431.89, 1229.20</td><td>538.78, 1962.83</td><td>822.54, 1466.42</td></tr>
</table>
BID=twice daily; CI=confidence interval; QD=once daily; SD=standard deviation
Baseline total fecal bile acid is the average of fecal bile acid values from Day -2, Day -1, and predose on Day 1.

Serum Bile Acid

Change From Baseline to Day 7 in Total Serum Bile Acid Concentration (µmol/L) by Treatment Group (Pharmacodynamic Set)
<table>
<tr><th></th><th>Placebo (N=14)</th><th colspan="2">10 mg</th><th colspan="2">20 mg</th><th>50 mg QD</th><th>50 mg BID</th><th>100 mg</th></tr>
<tr><th>Time Point</th><th></th><th>Maralixibat (N=10)</th><th>Volixibat (N=10)</th><th>Maralixibat (N=10)</th><th>Volixibat (N=10)</th><th>Maralixibat (N=10)</th><th>Maralixibat (N=10)</th><th>Maralixibat (N=10)</th></tr>
<tr><td>n</td><td>14</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>2.571 (2.3099)</td><td>-0.257 (0.9658)</td><td>-0.841 (1.4149)</td><td>-1.369 (3.3816)</td><td>0.340 (0.8779)</td><td>-0.081 (2.6076)</td><td>1.368 (2.4013)</td><td>0.205 (2.3466)</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>1.238, 3.905</td><td>-0.948, 0.434</td><td>-1.853, 0.171</td><td>-3.788, 1.050</td><td>-0.288, 0.968</td><td>-1.946, 1.784</td><td>-0.350, 3.086</td><td>-1.474, 1.884</td></tr>
</table>
BID=twice daily; CI=confidence interval; QD=once daily; SD=standard deviation
Baseline was defined as the last observation before the first dose of investigational medicinal product. Day 7 values are for after dosing on Day 7.
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="3">임상약리시험 - 약력학/혈청 총 담즙산 농도 측정(담즙산 재흡수 억제 확인)</td></tr>
<tr><td>NB4-02-06-014
10-17세의 청소년 고콜레스테롤혈증 환자 대상, 마라릭시뱃 투여 시 다회 경구 용량증량에 따른 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가</td><td>무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복투여</td><td>* 10-17세의 청소년 고콜레스테롤혈증 환자 대상, 안전성 및 내약성, PK, PD, 유효성 및 sBA 와 LDL-콜레스테롤 관계 평가
- 0.1, 03, 1.0, 2.5, 5.0mg 또는 위약을 1일 1회 매일 아침식사 전(대략 8시) 14일간 투여
Number of Subjects (planned and analyzed): Planned: 50 subjects, Randomized and treated: 50 subjects, Completed: 49 subjects:
<table><tr><th>Population</th><th>Placebo</th><th>0.1 mg SD-5613</th><th>0.3 mg SD-5613</th><th>1.0 mg SD-5613</th><th>2.5 mg SD-5613</th><th>5.0 mg SD-5613</th><th>Total</th></tr><tr><td>Randomized and treated</td><td>10</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>50</td></tr><tr><td>Completed</td><td>10</td><td>8</td><td>7</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>49</td></tr></table>
• 약력학 : 위약과 비교하여 기저치 보정하지 않은 sBA AUC_{0-4}와 보정한 sBA의 유의한 감소 부재로 인해 투여 8일째 sBA의 식후 증가는 억제되지 않았음
- 청소년 집단에서 마라릭시뱃 활성에 대한 바이오마커로서 이 파라미터는 유용하지 않았음
<table>
<tr><th colspan="2">구분</th><th>placebo</th><th>0.1mg</th><th>0.3mg</th><th>1.0mg</th><th>2.5mg</th><th>5.0mg</th></tr>
<tr><td colspan="2">n</td><td>10</td><td>8</td><td>7</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">미보정</td><td>mean (μmol·hr/L)</td><td>32.69</td><td>27.16</td><td>26.44</td><td>32.89</td><td>34.80</td><td>34.99</td></tr>
<tr><td>p=</td><td>-</td><td>0.0506</td><td>0.0342</td><td>0.9429</td><td>0.4845</td><td>0.4059</td></tr>
<tr><td rowspan="2">보정</td><td>mean (μmol·hr/L)</td><td>2.12</td><td>-4.62</td><td>1.09</td><td>4.20</td><td>-1.72</td><td>5.10</td></tr>
<tr><td>p=</td><td>-</td><td>0.0325</td><td>0.7470</td><td>0.5137</td><td>0.2539</td><td>0.3327</td></tr>
</table>
• 약동학 : 투여 8일째 거의 모든 채혈시점의 혈중농도가 LLOQ 미만으로 검출되어 마라릭시뱃은 전신 노출도가 낮고, 최소한 흡수되는 약물임
• 지질 양상 평가 : 청소년 집단에서 마라릭시뱃 1.0mg 이상 매일 1일 1회 투여 시, LDL-콜레스테롤은 중등도의 감소를 보였음. HDL-콜레스테롤 및 중성지방은 마라릭시뱃 투여에 따른 임상적으로 유의한 변화가 없었음
• 안전성 및 내약성 : 0.1~5.0mg에서 안전성과 관련하여 임상적으로 유의한 변화가 관찰되지는 않았으나, 설사와 복통으로, 내약성은 최대 2.5mg 투여까지 우수하였음</td></tr>
</table>

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

- 흡수
  - 전반적으로, 만성 경구투여 후 마라릭시뱃 혈장 농도(모대사체 및 잠재적 대사체)는 최소한으로 흡수된다. ≤20m 용량의 마라릭시뱃 다회 투여 후 마라릭시뱃 모체는 거의 검출되지 않았으며(LLOQ 0.25 ng/mL), 이 같은 결과는 마라릭시뱃의 비임상시험에서 관찰된 낮은 절대 생체이용률(<1%)과 일치하고, 마라릭시뱃이 사람에 최소한 흡수되는 약물이라는 결론을 뒷받침한다.
  - 담즙정체성 간질환 시험대상를 대상으로 한 연구들에서 마라릭시뱃 농도는 LLOQ 이하이며, 검출 가능한 경우 LLOQ보다 약간 높은 농도로 존재하고 있어 치료 용량의 마라릭시뱃이 최소한도로 흡수된다는 사실을 확인하였다.
- 분포: 사람 혈장 단백질 결합은 90.2~91.2%이며, 특정 사람 단백질의 사람 혈청 알부민 및 알파-1산 당단백질-은 각각 97.8~98.5% 96.2~99.3% 범위로, 혈장 단백질 결합은 농도 의존적이 아니다.
- 대사: 건강한 시험대상자 8명에게 5 mg [^{14}C]마라릭시뱃 용액을 투여하였을 때, 세 개의 대사체(M1, M3, M4)가 대변에서 검출됐으나, 이는 전체 대변 방사성의 < 3%로, 마라릭시뱃이 GI관에서 매우 안정적이며 대사도 거의 겪지 않는다는 것을 나타냈다. 대변 방사성의 나머지(> 94%)는 미변화 마라릭시뱃이었다.
- 배설: 건강한 시험대상자 8명에게 5mg [14C]마라릭시뱃 용액을 투여하였을 때, 방사성 총 회수율은 73%였다. 대다수는 대변 배설로 회복됐으며, 전혈, 혈장 또는 소변 각각의 회수율은 < 1%을 차지했다. 대변 배설은 무시해도 될 정도의 대사를 가진 1차 제거 경로이다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 질병의 효과
  - 담즙정체성 간질환이 있는 성인(연구 LUM001-201, LUM001-401), 고콜레스테롤혈증이 있는 청소년(연구

NB4-02-06-014), 및 담즙정체 질병이 있는 아동(연구 LUM001-301, LUM001-302, LUM001-303, LUM001-304, LUM001-305, 및 LUM001-501)에서 고콜레스테롤혈증 및 담즙정체성 간질환이 있는 시험대상자의 마라릭시뱃 약동학을 건강한 시험대상자의 결과와 비교했다.

- 알라질증후군(ALGS) 및 진행성 가족성 간내 담즙정체성(PFIC) 시험대상자를 대상으로 한 연구의 혈중 약물 샘플링 데이터는 마라릭시뱃이 해당 모집단에서도 최소한으로 흡수된다는 것을 보여준다. 대부분 투여 2시간 후 검출 가능한 농도를 보였으며, 건강한 성인의 Tmax 2.5~3시간과 일치했다. 대부분 혈중 약물 수준은 LLOQ(0.25 ng/mL) 이하였다.

• 연령의 효과

- 연구 NB4-02-06-014에서 마라릭시뱃 농도와 노출 자료는 원발성 고콜레스테롤혈증이 있는 10~17세 청소년 및 아동으로부터 제공받았으며, 혈중 약물 농도 또한 연구 LUM001-301, LUM001-302, LUM001-303, LUM001-304, LUM001-305, LUM001-501의 1~17세 시험대상자로부터 제공받았다.
- 청소년 및 아동의 마라릭시뱃 노출 정도는 낮았다. 측정 가능한 경우 청소년 및 아동의 PK 매개변수는 성인 시험대상자에게서 관찰된 것과 유사했다. 마라릭시뱃 혈장 농도 대부분은 LLOQ(0.25ng/mL) 이하였다.

• 체중의 효과: 과체중 및 비만 시험대상자(체중 >63.5kg 및 평균 체중 91kg)의 경우, 마라릭시뱃 10~100mg 다회 투여 치료는 fBA 배출 기준선으로부터 증가를 나타내었고, 7일차 sBA 기준선에서 주목할 만한 변화가 없었다 (연구 SHP625-101). 두 가지 모두 이전 1상 및 2상 임상시험과 일치했다.

• 신장 및 간 손상 포함 특정 모집단

- 신장애가 있는 시험대상자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 마라릭시뱃의 매우 낮은 신제거율(소변 < 1%, 연구 NB4-02-06-004)는 신장애 피험자의 혈장 노출 증가 위해성이 매우 낮을 것으로 예측된다.
- 담즙정체 질병 진행 과정에서 혈중 약물 수준 영향에 대한 적응증이 없는 다양한 정도의 간장애 시험대상자를 대상으로 마라릭시뱃을 연구했다. 말기 단계 간부전 또는 경화증이 있는 환자 대상 연구는 수행되지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 식이영향

- 식사 후 30 또는 45mg 마라릭시뱃 단회 경구투여 후(연구 MRX-102), AUC_{last} 및 C_{max}는 각각 64.8%, 85.8%로, 완전 절식 상태에서 마라릭시뱃 투여 이후보다 낮았다. 따라서 식이 영향을 배제할 수 없다. 그러나 대변의 담즙산 배설을 극대화하기 위해 첫 식사 30분 전에 마라릭시뱃을 투여하도록 고안되었으며, 용법·용량에 반영됨

• 약물상호작용

- 마라릭시뱃의 흡수가 미미함을 고려할 때, 다른 약물과의 유해한 전신 상호작용의 잠재성은 가능성이 낮을 것으로 예상되며, 4건의 완료된 임상시험(DDI)에서 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. 이러한 시험들에서 마라릭시뱃과 여러 스타틴(로바스타틴, 심바스타틴 및 아토르바스타틴(OATP2B1 및 CYP3A4의 기질)의 병용투여는 스타틴의 혈장 PK에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 비임상시험에서 OATP2B1 및 CYP3A4에 대한 억제를 보였으나, 임상시험결과에 따라 치료용량의 마라릭시뱃은 OATP2B1 수송체 또는 CYP3A4 효소 수준에서 약물상호작용이 없을 것으로 예측됨.
  다만, 사용상의 주의사항 '4. 상호작용' 항에 '위장관에서의 OATP2B1 억제로 인한 OATP2B1 기질(예: 스타틴)의 경구 흡수 감소를 배제할 수 없으므로, 필요시 OATP2B1 기질의 약물 영향 모니터링을 고려한다' 반영되었음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

• 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 건강한 성인에 대한 약력학((NB4-02-06-002, NB4-02-06-003, SHP625-101)
  - 건강한 성인에서 sBA는 일반적으로 명확한 용량 의존성 없이 마라릭시뱃 치료에 의해 감소되었으며, fBA는 용량 의존 방식으로 증가했다.
- 알라질증후군 및 진행성 가족성 간내 담즙정체성 환자의 약력학(LUM001-301, LUM001-302, LUM001-303, LUM001-304, LUM001-305, LUM001-501)
  - 알라질증후군 및 진행성 가족성 간내 담즙정체성 환자를 대상으로 한 다수의 연구에서 마라릭시뱃은 유의하고 지속적인 방식으로 sBA 수치 감소를 명백한 패턴으로 입증했다.
- 다른 간질환 시험대상자의 약력학
  - 우르소데옥시콜산 치료를 진행 중인 원발성담즙성담관염(PBC) 성인 환자의 경우, 10, 20mg 마라릭시뱃 용량은 sBA를 소폭으로 감소시켰으며, 10mg 보다 20mg 마라릭시뱃 감소폭이 컸다. 반면 13/ET주에 두 코호트 연구 모두에서 위약을 투여받은 피험자의 sBA가 전반적으로 증가했다. (LUM001-201)
  - 원발경화성담관염(PSC) 성인 환자의 경우, 10mg/일의 안정적 용량의 마라릭시뱃 치료로 sBA가 기저치 대비 유의하게 감소했다. (LUM001-401)
- 농도-효과 상관관계
  - 약력학 지표로써 sBA, fBA를 사용한 마라릭시뱃 용량 반응 연구를 전반적으로 조사하였을 때, PD 지표로써 sBA를 사용한 연구에서는 명확한 용량 반응이 부재하고, 최소한도의 흡수 때문에 혈장에서 마라릭시뱃을 측정하는 것이 불가능하다는 것을 고려했을 때, fBA는 ASBT 억제의 직접적인 PD 측정이라고 할 수 있다. 용량 증가에 따른 fBA 배출 증가를 관찰할 수 있었다.
- 약력학 약물간 상호작용
  - 마라릭시뱃의 임상시험에서 시험대상자들은 항소양제와 담즙산 합성 억제제를 포함해 기존의 다른 치료제 요법을 지속할 수 있었다. 연구들에서 약물상호작용은 관찰되지 않았다.
  - 원발성 담즙성 담관염 시험대상자를 대상으로 한 연구 LUM001-201에서 UDCA와 잠재적 PK 또는 PD 상호작용을 조사하였을 때, 혈장 UDCA 농도에서 10 또는 20mg 용량의 마라릭시뱃에 대한 유의한 영향은 없었으며, PD 상호작용도 관찰되지 않았다.

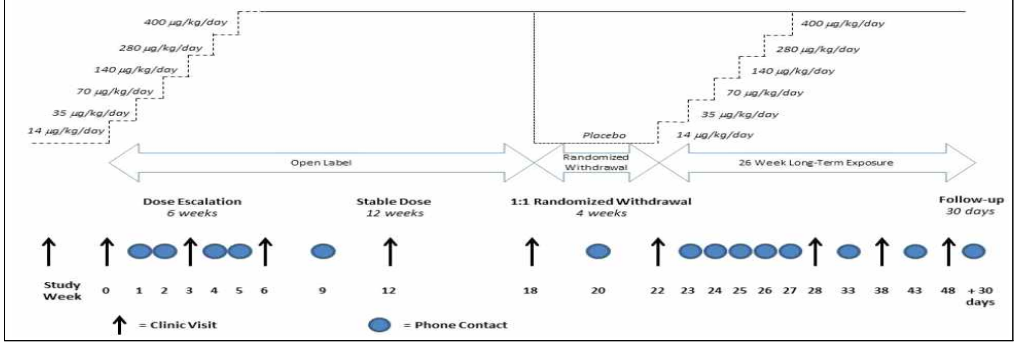
6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증(만 1세 이상의 알라질증후군 환자에서의 담즙 정체성 소양증 치료)에서 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험(2상 5건)을 진행하였음. 이 중 핵심임상시험은 LUM001-304(2상) 1건임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시험목적	디자인	결과
(2상) 유효성 및 안전성 확인		
lum001-304 (Pivotal) 소아 알라질 증후군 환자에서 장내 담즙산	제2b상, 다기관, 장기, 공개 라벨 시험	・ 시험대상자 : 12개월~18세의 알라질 증후군 환자 31명(남아 19명, 여아 12명) - 선정 : 담즙정체의 증거가 있고, 2주 연속 평균 일일 ItchRO(Obs) 점수 >2인 알라질증후군 환자 Evidence of cholestasis (one or more of the following): o Total sBA >3× upper limit of normal (ULN) for age. o Conjugated bilirubin >1 mg/dL. o Fat-soluble vitamin deficiency otherwise unexplainable. o Gamma-glutamyltransferase (GGT) >3× ULN for age.

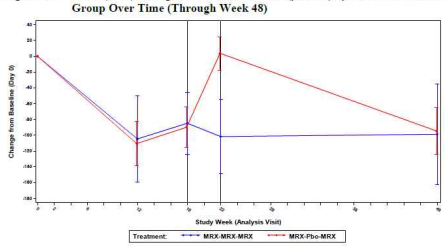
시험목적	디자인	결과
수송(iBAT) 억제제 LUM001를최대 6년간(264주) 공개라벨 연장 기간을 가진 임상시험 (ICONIC) - 호주, 벨기에, 프랑스, 스페인, 폴란드, 영국 - 자료분석 기준일 시점(19.12./제264주)에 14명 진행 중	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 약물 중단 시험 - 위약대조 치료기간 4주 시험기간 52주 (공개 라벨 치료 (Run-in) 18주, 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 4주, 공개 라벨, 장기 치료 26주, F/U 4주)	o Intractable pruritus explainable only by liver disease. · 투여군 및 시험대상자 수 **Table 4-1: Participant Disposition by Study Phase (Enrolled Participants)** · 시험디자인 **Figure 3-1: Study Design for Maralixibat-304 (Day 0 – Week 48)**  · 투여량 : 1일 1회, 최대 400 µg/kg/day **· 1차 유효성 평가변수** - 제18주부터 제22주까지의 일일 최악의 ItchRo(Obs) 소양증 중증도 점수의 주간 평균 변화 ADQS2 dataset을 이용한 분석 치료군과 18주차의 평균 최악의 일일 소양증 점수를 공변량으로 한 공분산 (ANCOVA) 모델 분석을 기반으로 한 결과 - 기저치로부터 제12주 또는 제18주까지 공복 혈청 담즙산의 ≥50% 감소가 있었던 시험대상자들 중 투여 제18주부터 제22주까지의 공복 혈청 담즙산의 평균 변화(참고) · 위약군과 마라릭뱃 투여군간 sBA는 통계적으로 유의한 차이를 보였음 · sBA 반응 시험대상자들의 하위그룹에서 RWD 기간 동안 위약 투여군은 18주부터 22주까지 sBA가 유의하게 증가하였으나, 마라릭시뱃 투여군은 감소 또는 개선이 되긴 하였으나 주목할만한 변화는 없었음. **Table 5-1: Primary Efficacy Endpoints: Summary of Serum Bile Acid (µmol/L) and Change from Week 18 to Week 22, MITT Population** **Figure 5-1: Mean (± SE) Change from Baseline in sBA (µmol/L) by Randomized Treatment Group Over Time (Through Week 48)** **· 2차 유효성 평가변수** - 소양증 척도(ItchRO(Obs)) : 위약군과 마라릭뱃 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음 · RWD 기간 동안 위약 투여군은 18주부터 22주까지 통계적으로 유의하게 증가하였으나, 마라릭시뱃 투여군은 관련있는 변화는 없었음. ⇒ 모든 시험대상자들이 마라릭시뱃을 투여받은 48주 시점에 ItchRO(Obs) 주간 평균 아침 중증도 점수는

	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Subject or category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)

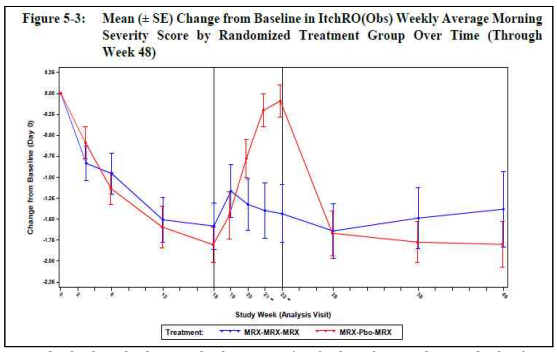
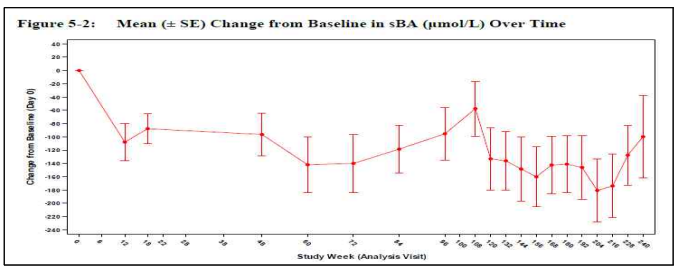
	마라릭시뱃 (N=13)	위약 (N=16)	평균 변화
평균 22주차 (95% 신뢰구간)	1.6 (1.1, 2.1)	3.0 (2.6, 3.5)	
18주에서 22주까지의 평균 변화 (95% 신뢰구간)	0.2 (-0.3, 0.7)	1.6 (1.2, 2.1)	-1.4 (-2.1, -0.8)

Analysis Visit	MRX-MRX-MRX		MRX-PBO-MRX	
	OBS	CFB18	OBS	CFB18
Statistic	n=5	n=5	n=10	n=10
Week 18				
LS Mean (SE)	100.22 (24.714)		132.13 (17.397)	
(95% CI for LS Mean)	(46.37, 154.07)		(94.23, 170.04)	
Week 22				
LS Mean (SE)	68.83 (49.589)	-21.73 (43.125)	232.50 (34.908)	95.55 (30.488)
(95% CI for LS Mean)	(-39.21, 176.88)	(-115.69, 72.23)	(156.45, 308.56)	(29.12, 161.97)
p-value (LS Mean = 0)		0.6234		0.0086
LS Mean Change from MRX-PBO-MRX (SE)		-117.28 (52.828)		
(95% CI for LS Mean Change from MRX-PBO-MRX)		(-232.38, -2.18)		
p-value (MRX LS Mean = MRX-PBO-MRX LS Mean)		0.0464		

Source: Appendix 8.1, Table 14.2.17.4
ANCOVA = analysis of covariance; CFB18 = change from Week 18; CI = confidence interval; LS = least squares; MITT = modified intent-to-treat; MRX = maralixibat; OBS = observed values; PBO = placebo; SE = standard error
Note: The MITT Population includes all participants who were enrolled, received study drug through Week 18, and had a reduction from baseline in sBA of ≥50% at the Week 12 or Week 18 measurement (sBA responder). Estimates are from a mixed model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate. Analysis uses a tabulation of fitted summary statistic from ANCOVA in the MITT Population.



Source: Appendix 8.1, Figure 14.2.17.1.1
ITT = intent-to-treat; MRX = maralixibat; Pbo = placebo; sBA = serum bile acid; SE = standard error
Note: Vertical reference lines indicate the randomized withdrawal period (Week 18 and Week 22), during which study participants received either placebo or maralixibat; during all other treatment periods all study participants were treated with maralixibat. An analysis of covariance was used to test for a statistically significant difference between the treatment groups; '**' next to the analysis visit indicates the p-value < 0.05 for this test. Analysis was performed on the ITT Population.

시험목적	디자인	결과
		Figure 5-3: Mean (± SE) Change from Baseline in ItchRO(Obs) Weekly Average Morning Severity Score by Randomized Treatment Group Over Time (Through Week 48)  기저치 대비 통계적으로 유의한 평균 감소(개선)을 보였음.
		* 장기연장 : 22~48주 29명, 48주 이상 23명 · 투여량 : 1일 1회, 400㎍g/kg/day → 임상시험 변경계획서4 후(제100주 후) 1일 1회(400㎍g/kg/day) 또는 2회 투여(800㎍g/kg/day) **· 유효성** - 총 ITT군에서 기저치 대비 sBA는 108주와 240주 이상을 제외하고 각 시점에서 통계적으로 유의하였음. · 마라릭시뱃 18주 투여기간에 sBA와 소양증이 감소하였고, 임상적, 통계학적으로 유의한 개선을 보였음. 4주 RWD(randomized withdrawal phase)기간에 마라릭시뱃 투여군은 개선에 대해 유지하였으며, 위약 투여군은 기저치 대비 sBA와 소양증이 유의하게 악화되었음. RWD 기간 이후(26주 ARW(after randomized withdrawal phase) 및 추가 LTE 기간(long-term extension phase))에 마라릭시뱃을 다시 투여받은 모든 시험대상자들은 sBA 수치 및 ItchRO 점수의 개선이 지속되었음. Figure 5-2: Mean (± SE) Change from Baseline in sBA (µmol/L) Over Time  - 소양증 개선은 다양한 측정(주간 평균, 주간 아침, 저녁 평가, 매주 4회 측정 및 임상의 스크래치 점수)에서 통계학적으로 유의하였음. 48주 시점에 기저치 대비 1.0포인트 이상 임상적으로 의미있는 변화가 측정된 ItchRo(Obs) responder rate가 70%를 초과하였음. · 안전성 - 안전성 및 내약성 우수하였음. 본 시험에서 사망은 없었음. - 14명의 시험대상자에서 33건의 중대한 이상반응이 있었으나, 연구자는 시험약물과의 관련성이 없는 것으로 간주하였음. - 이상반응 발현률 및 시험약물과의 관련성은 OL, ARW 기간에 유사하였으며, RWD 기간에 위약군에 비해 마라릭시뱃 투여군의 이상반응 발현률은 낮았음. - 시험약물과 관련된 대부분의 이상반응은 ALT, AST, 소양증의 증가로 인한 위장관 장애(복통, 설사, 구토)였으며, 중증도는 일반적으로 대부분 경증 또는 중등증이었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 2상 4건(장기 연장시험 포함)

시험목적	디자인	결과
(2상) 탐색적 유효성 및 안전성 확인		
lum001-301 장내 담즙산 수송(iBAT) 억제제 LUM001의 담즙 정체 간질환인 알라질	2a상, 다기관(미국 12site, 캐나다 1site), 무작위 배정, 이중	· 12개월~18세의 알라질 증후군 환자 37명(남아 21명, 여아 16명) - 선정 : 담즙정체의 증거가 있고, 2주 연속 평균 일일 ItchRO(Obs) 점수 ≥ 2인 알라질증후군 환자 Evidence of cholestasis (one or more of the following): a. Fasting total sBA >3 × upper limit of normal (ULN) for age b. Direct bilirubin >1 mg/dL c. Fat soluble vitamin deficiency otherwise unexplainable d. GGT >3 × ULN for age e. Intractable pruritus explainable only by liver disease - 제외 : 장간 순환의 외과적 중단, 간 이식, ALT 정상 상한치의 15배 초과, 대상성 간경변, 다른 동반 간 질환의 병력 또는 존재, 특정 정맥 수액 또는 영양 개입이 필요한 만성 설사가 있는 자

시험목적	디자인	결과
증후군에서의 소양증 감소 평가 (ITCH Study) - 미국, 캐나다	눈가림, 위약 대조, 평행군, 용량 결정 시험, 유효성, 안전성 및 내약성 평가 치료기간 13주	• 투여군 및 시험대상자 수

위약	70 μg/kg/day, QD	140 μg/kg/day, QD	280 μg/kg/day, QD*
12명	8명	11명	6명

* 임상시험 변경 계획 시, 추가되어 다른 치료군과 평행하게 등록되지 않아 약간 다른 기저치 특징 초래

- Maralixibat low dose: 70 μg/kg/day (maximum daily dose of 5 mg/day)
- Maralixibat mid dose: 140 μg/kg/day (maximum daily dose of 10 mg/day)
- Maralixibat high dose: 280 μg/kg/day (maximum daily dose of 20 mg/day)
- Placebo

• 투여방법 : 첫 식사 30분 전 투여(아침)

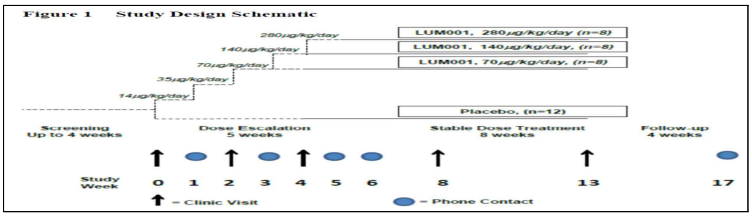
• 시험기간 : 5주간의 용량 적정 기간 및 8주간의 안정기 동안 유지용량 투여

Table 5 Dosing Escalation Regimens

Dose Escalation Period	Dose Level	Assigned Treatment Group: Placebo	Low Dose Maralixibat 70 μg/kg/day	Mid Dose Maralixibat 140 μg/kg/day	High Dose Maralixibat 280 μg/kg/day	Dosing Duration
Week 1	1	0	14	14	14	7 days
Week 2	2	0	35	35	35	7 days
Week 3	3	0	70[a]	70	70	7 days
Week 4	4	0	70	140[b]	140	7 days
Week 5	5	0	70	140	280[c]	7 days

[a] Subjects randomly assigned to maralixibat low dose (70 μg/kg/day) were dosed up to a maximum daily dose of 5 mg/day, or the highest tolerated dose below the Week 3 dose.
[b] Subjects randomly assigned to maralixibat mid dose (140 μg/kg/day) were dosed up to a maximum daily dose of 10 mg/day, or the highest tolerated dose below the Week 4 dose.
[c] Subjects randomly assigned to maralixibat high dose (280 μg/kg/day) were dosed up to a maximum daily dose of 20 mg/day, or the highest tolerated dose below the Week 5 dose.

Figure 1 Study Design Schematic



• 1차 유효성 평가변수: ItchRO(Obs)로 측정한 베이스라인으로부터 마지막 시점(제13주/ET) 까지 소양증 척도의 평균 변화

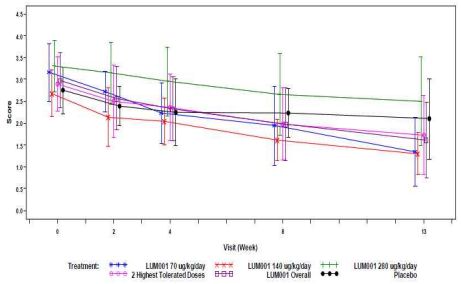
- 280 μg/kg/day군에서 통계적 유의성을 입증하지 못하였으나, 마라릭시뱃 투약군 전체는 위약 보정 ItchRO(Obs) 감소가 -0.612 (0.3071)로, 통계적 유의성에 근접하였음(p=0.055)

Table 18 Primary Analysis of Primary Efficacy Endpoint: ItchRo(Obs) - Change from Baseline to Endpoint (Week 13/ET) - Tabulation of Fitted Summary Statistics from ANCOVA (Modified Intent-to-Treat Population)

Variable / Statistic[a]	Maralixibat (μg/kg/day) 70 (N=8)	140 (N=11)	280 (N=6)	2 Highest tolerated[b] (N=17)	Overall (N=25)	Placebo (N=12)
ItchRo(Obs) Average Daily Score						
LS Mean (SE)	-1.470 (0.3034)	-1.486 (0.2597)	-0.620 (0.3575)	-1.053 (0.2138)	-1.192 (0.1766)	-0.580 (0.2453)
(95% CI for LS Mean)	(-2.088, -0.852)	(-2.015, -0.957)	(-1.348, 0.109)	(-1.488, -0.617)	(-1.551, -0.832)	(-1.080, -0.081)
p-value (LS Mean=0)	<0.0001	<0.0001	0.0927	<0.0001	<0.0001	0.0242
LS mean difference from placebo (SE)	-0.889 (0.3969)	-0.906 (0.3503)	-0.039 (0.4431)	-0.473 (0.3281)	-0.612 (0.3071)	
(95% CI for mean difference from placebo)	(-1.698, -0.081)	(-1.620, -0.192)	(-0.942, 0.863)	(-1.141, 0.196)	(-1.237, 0.014)	
p-value (Maralixibat LS Mean=Placebo LS Mean)	0.0321	0.0145	0.9298	0.1594	0.0550	

CI = confidence interval, LS = Least-squares; ItchRO(Obs) = Observer Itch Reported Outcome; N = number in population; SE = standard error.
[a] Estimates are from a mixed model with treatment group as a fixed effect and baseline values as a covariate. Maralixibat treatment groups (combined and individual) are tested against the placebo group. Subjects terminated during the dose-escalation period are not included.
[b] The 2 Highest Tolerated Doses active dose group (maralixibat-2HDC) combines the 2 highest active dose groups that met the tolerability criteria (ie, greater than or equal to 50% of the subjects in the dose group tolerate the treatment). These 2 treatments are: maralixibat 140 μg/kg/day and maralixibat 280 μg /kg/day. The first test performed for each outcome measure is the comparison between the maralixibat-2HDC dose group and placebo.
Note: Assigned/planned treatment groups are presented. ItchRO scores have a range from 0 to 4, with the higher score indicating increasing itch severity. ItchRO average daily scores are calculated as the sum of daily scores (ie, morning and evening scores) divided by the number of days ItchRO is completed over the defined study week, consisting of the 7 days prior to the scheduled visit. Endpoint (Week 13/ET) represents the last post-baseline value obtained within 7 days of the date of last dose.
Source: Section 14.1, Table 14.2.1.1

Figure 2 Mean Trend Over Time for ItchRO(Obs) Weekly Average Daily Score (Modified Intent-to-Treat Population)



Note: ItchRO average daily scores are based on the morning and evening scores; ItchRO weekly average scores are based on the average of morning and evening scores. Plotted error bars extend 1 standard deviation above and below the mean value. If the mean minus the standard deviation extends below zero then it is cutoff at zero.
Source: Section 14.2, Figure 14.2.1

• 2차 유효성 평가변수

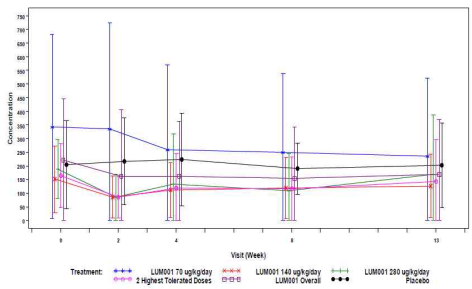
- 공복 sBA는 위약군에 비해 마라릭시뱃 치료군에서 기저치 대비 수치가 개선되었으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

Table 19 Primary Analysis of Secondary Endpoints: Total Serum Bile Acid Level - Change from Baseline to Endpoint (Week 13/ET) - Tabulation of Fitted Summary Statistics from ANCOVA (Modified Intent-to-Treat Population)

Variable / Statistic[a]	Maralixibat (μg/kg/day) 70 (N=8)	140 (N=11)	280 (N=6)	2 Highest Tolerated[b] (N=17)	Overall (N=25)	Placebo (N=12)
Serum Bile Acid (μmol/L)						
LS Mean (SE)	-117.401 (46.2353)	-40.358 (34.8650)	-27.437 (46.2823)	-33.898 (29.1984)	-61.732 (23.9476)	-10.442 (32.6776)
(95% CI for LS Mean)	(-211.699, -23.103)	(-111.466, 30.749)	(-121.831, 66.956)	(-93.448, 25.653)	(-110.574, -12.891)	(-77.089, 56.204)
p-value (LS Mean=0)	0.0163	0.2559	0.5576	0.2545	0.0149	0.7514
LS Mean Difference from Placebo (SE)	-106.959 (57.1714)	-29.916 (47.5096)	-16.995 (56.5432)	-23.455 (43.5991)	-51.290 (40.6120)	
(95% CI for Mean Difference from Placebo)	(-223.560, 9.643)	(-126.812, 66.980)	(-132.316, 98.326)	(-112.376, 65.466)	(-134.119, 31.539)	
p-value (Maralixibat LS Mean=Placebo LS Mean)	0.0708	0.5335	0.7658	0.5944	0.2160	

CI = confidence interval, LS = least-squares; N = number in population; SE = standard error
[a] Estimates are from a mixed model with treatment group as a fixed effect and baseline values as a covariate. Maralixibat treatment groups (combined and individual) are tested against the placebo group.
[b] The "2 Highest Tolerated Doses" active dose group (maralixibat-2HDC) combines the 2 highest active dose groups that meet the tolerability criteria (ie, greater than or equal to 50% of the subjects in the dose group tolerate the treatment). These 2 treatments are: maralixibat 140 μg/kg/day and maralixibat 280 μg/kg/day. The first test performed for each outcome measure is the comparison between the maralixibat-2HDC dose group and placebo.
Note: Assigned/planned treatment groups are presented. Endpoint (Week 13/ET) represents the last post-baseline value obtained within 7 days of the date of last dose.
Source: Section 14.1, Table 14.2.2

Figure 3 Trend Over Time by Subject: Serum Bile Acid (μmol/L) (Modified Intent-to-Treat Population)

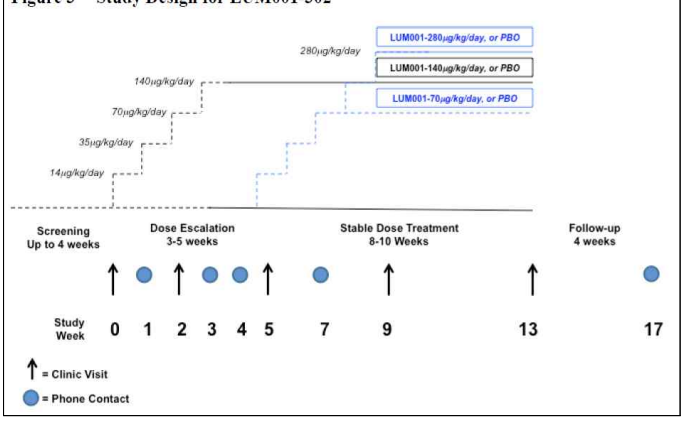


Note: The y-axis does not start at zero due to data ranges. If the mean minus the standard deviation extends below zero then it is cutoff at zero
Source: Section 14.2, Figure 14.2.2

- 전체 마라릭시뱃 치료군에서 기저치 대비 13주 시점에 주로 직접 빌리루빈 감소로 인해 총 빌리루빈은

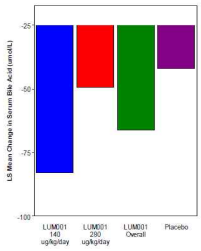
<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>유의한 감소를 보였음. 또한, 위약군과 비교하여 마라릭시뱃 치료군에서 ALT/AST가 약간 증가하는 경향을 보였음. 다만, 용량 비례하지 않았고, 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
· 안전성 및 내약성
- 중대한 이상반응 1건(구토 / 관련없음), 시험중단한 이상반응 1건(ALT 증가 / 관련없음)
- 일반적으로 이상반응은 경증 또는 중등증 이었고, 마라릭시뱃 군의 ALT와 INR 증가, 비인두염, 기침의 약간 더 높은 발생률을 제외하고, 마라릭시뱃과 위약군간의 이상반응은 유사하였음.
- 사망은 없었고, 새로운 안전성 시그널은 확인되지 않았음.
- 마라릭시뱃의 모든 용량군의 내약성은 우수하였음.</td></tr>
<tr><td>lum001-302

소아 알라질 증후군 환자에서 장내 담즙산 수송(iBAT) 억제제 LUM001의 담즙 정체 간질환 치료 - 영국</td><td>2a상, 다기관(영국 3site), 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 용량 결정 시험, 유효성, 안전성 및 내약성 평가

치료기간 13주</td><td>· 12개월~18세의 알라질 증후군 환자 20명(남아 10명, 여아 10명)
- 선정 : 담즙정체의 증거가 있고, 2주 연속 평균 일일 ItchRO(Obs) 점수 ≥ 2인 알라질증후군 환자
Evidence of cholestasis (one or more of the following):
a. Fasting total sBA ⩾3 × upper limit of normal (ULN) for age
b. Direct bilirubin ⩾1 mg/dL
c. Fat soluble vitamin deficiency otherwise unexplainable
d. GGT ⩾3 × ULN for age
e. Intractable pruritus explainable only by liver disease
- 제외 : 장간 순환의 외과적 중단, 간 이식, ALT 정상 상한치의 15배 초과, 대상성 간경변, 다른 동반 간질환의 병력 또는 존재, 특정 정맥 수액 또는 영양 개입이 필요한 만성 설사가 있는 자
· 투여군 및 시험대상자 수
<table><tr><td rowspan="2">위약</td><td>코호트 A</td><td>코호트 B</td></tr><tr><td>140 μg/kg/day, QD</td><td>70 또는 280 μg/kg/day, QD</td></tr><tr><td>6명(코호트 당 3명)</td><td>6명</td><td>8명</td></tr></table>* 코호트 A의 내약성 결과에 따라 코호트 B의 투여용량 결정
Table 3 Tolerability Assessment<table><tr><th>Tolerability Assessment (Based on 6 subjects from Cohort A)</th><th>Decision</th></tr><tr><td>If 4 or more subjects in Cohort A tolerated LUM001</td><td>Cohort B Dose = 280 µg/kg/day LUM001</td></tr><tr><td>If 4 or more subjects in Cohort A did not tolerate LUM001</td><td>Cohort B Dose = 70 µg/kg/day LUM001</td></tr><tr><td>If 3 subjects in Cohort A did not tolerate LUM001</td><td>Complete enrollment in Cohort A prior to assigning a dose for Cohort B using the same criteria outlined above. When all 9 subjects in Cohort A had completed the Week 5 visit, a blinded analysis of tolerability was conducted on safety data collected through Week 5.</td></tr></table>· 소아 환자에서의 1일 노출량 : 평균 성인 70kg 환자 대상 1일 10mg 복용량은 140 μg/kg/day
Table 6 Sample Daily Exposure (mg/day) in Pediatric Subjects<table><tr><th>Weight (kg)</th><th>Dose Level 1 (14 µg/kg/day)</th><th>Dose Level 2 (35 µg/kg/day)</th><th>Dose Level 3 (70 µg/kg/day)</th><th>Dose Level 4 (140 µg/kg/day)</th><th>Dose Level 5 (280µg/kg/day)</th></tr><tr><td>10</td><td>0.1</td><td>0.4</td><td>0.7</td><td>1.4</td><td>2.8</td></tr><tr><td>15</td><td>0.2</td><td>0.5</td><td>1.1</td><td>2.1</td><td>4.2</td></tr><tr><td>20</td><td>0.3</td><td>0.7</td><td>1.4</td><td>2.8</td><td>5.6</td></tr><tr><td>25</td><td>0.4</td><td>0.9</td><td>1.8</td><td>3.5</td><td>7.0</td></tr><tr><td>30</td><td>0.4</td><td>1.1</td><td>2.1</td><td>4.2</td><td>8.4</td></tr></table>· 투여방법 : 첫 식사 30분 전 투여(아침)
· 시험기간 : 5주간의 용량 적정 기간 및 8주간의 안정기 동안 유지용량 투여
Figure 3 Study Design for LUM001-302


· 1차 유효성 평가변수: 기저치 대비 마지막 시점(제13주/ET)의 평균 공복 혈청 담즙산(sBA)의 변화
- 위약군과 비교하여 마라릭시뱃 투여군의 공복 혈청 담즙산은 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- 위약군에 비해 마라릭시뱃 치료군에서 기저치 대비 수치가 개선되었으나, 마라릭시뱃 투여군은 기저치 대비 마지막 시점(제13주/ET)의 공복 혈청 담즙산 변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
- 다만, 280 μg/kg/day 투여군보다 140 μg/kg/day 투여군에서 더 큰 감소를 보였음.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Table 16 Primary Analysis of Primary Efficacy Endpoint: Change from Baseline to Week 13/ET Tabulation of Fitted Summary Statistics from ANCOVA (Modified Intent-to-treat Population)
<table>
<tr><th rowspan="2">Variable
Statistic[a]</th><th colspan="3">LUM001 (µg/kg/day)</th><th colspan="3">Placebo</th></tr>
<tr><th>140
(N=6)</th><th>280
(N=8)</th><th>Overall
(N=14)</th><th>Cohort A
(N=3)</th><th>Cohort B
(N=3)</th><th>Overall
(N=6)</th></tr>
<tr><td>Serum bile acid level (µmol/L)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>LS mean (SE)</td><td>-82.864 (50.1513)</td><td>-49.388 (43.4732)</td><td>-66.126 (33.1208)</td><td>-48.104 (71.7958)</td><td>-36.210 (72.2677)</td><td>-42.157 (50.0903)</td></tr>
<tr><td>(95% CI for LS mean)</td><td>(-189.759, 24.031)</td><td>(-142.049, 43.273)</td><td>(-136.721, 4.469)</td><td>(-201.133, 104.925)</td><td>(-190.245, 117.825)</td><td>(-148.922, 64.608)</td></tr>
<tr><td>P-value[b]</td><td>0.1193</td><td>0.2738</td><td>0.0644</td><td>0.5130</td><td>0.6236</td><td>0.4132</td></tr>
<tr><td>LS mean difference from placebo (SE)</td><td>-40.707 (70.8305)</td><td>-7.231 (66.3844)</td><td>-23.969 (60.0531)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>(95% CI for mean difference from placebo)</td><td>(-191.679, 110.265)</td><td>(-148.726, 134.264)</td><td>(-151.969, 104.031)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>P-value vs placebo</td><td>0.5740</td><td>0.9147</td><td>0.6954</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
CI = confidence interval; LS = least squares; n = number of subjects; SE = standard error; vs = versus.
a Estimates are from a fixed effects model with treatment group as a fixed effect and Baseline value as a covariate. Active treatment groups (combined and individual) were tested against the combined Placebo group.
b P-value for testing whether the mean change from baseline within each treatment group was zero.
Note: Assigned/planned treatment groups are presented.
Source: Section 14, Table 14.2.1.

Figure 4 Primary Analysis of Primary Efficacy Endpoint: Change from Baseline to Week 13/ET Bar Chart of LS Means from ANCOVA (Modified Intent-to-treat Population)


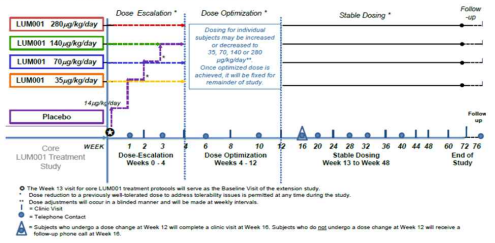
LS = least squares.
Note: Assigned/planned treatment groups are presented. LS mean estimates are from a fixed effects model with treatment group as a fixed effect and baseline values as a covariate. Vertical bars represent the LS mean change from Baseline.
Source: Section 14, Figure 14.2.1

• 2차 유효성 평가변수
- 간 효소(ALT, AST, ALP)의 변화에 대하여 위약군과 비교하였을 때, 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 기저치 대비 13주 시점 평균 변화는 개선되지 않았음.
- 연구 방문에 따른 ItchRO(Obs)의 평균 일일점수의 기저치로부터의 변화는 마라릭시뱃 투여군과 위약군 간에 일관성 있는 통계적 유의성을 보이지 않았음.
- 마라릭시뱃 투여군과 위약군간 직접 빌리루빈의 기저치 대비 변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
• 안전성 및 내약성
- 마라릭시뱃은 일반적으로 알라질증후군 소아 환자에서 안전하고, 내약성이 우수하였음.
- 중대한 이상반응 또는 사망은 없었고, 위약군에서 이상반응으로 인한 시험중단이 1건(투여 18일~33일째 비정상적인 행동, 중등증으로, 시험약물과 관련 없음) 있었음.
- 마라릭시뱃 투여군과 위약군간의 이상반응 발현률은 유사하였음(140㎍/kg/day 투여군 : 6/6명 (100.0%), 240㎍/kg/day 투여군 : 7/8명(87.5%), 위약군 : 4/6명(66.7%)).
- 중증도는 모두 경증~중등증이었음(경증 : 마라릭시뱃 투여군 64.3%, 위약군 33.3%, 중등증 : 마라릭시뱃 투여군 28.6%, 위약군 33.3%). 중증, 사망 위협, 치명적인 강도의 이상반응은 없었음.
- 보고된 이상반응은 위장장애 및 간 악화와 관련된 상태를 포함하여 예상되는 특별 관심 이상반응과 일반적으로 일치하였음
</td></tr>
<tr><td colspan="3">(2상) 유효성 및 안전성 확인</td></tr>
<tr><td>lum001-303 :lum001-302 시험의 장기 연장시험 (IMAGINE)

소아 알라질 증후군 환자들에서 13주간 LUM001를 투여한 후 6년간 공개 연장 시험</td><td>제2상, 다기관, 공개 라벨, 투여 용량 눈가림

<u>124주 (19.12.1. 데이터 컷 기준)</u>

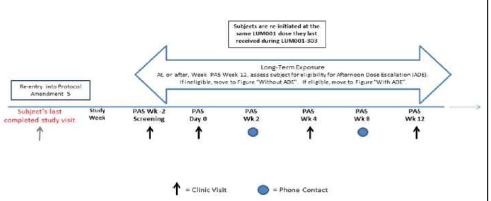
<u>최종 220주</u> (마지막 방문 2020.6.17.)</td><td>
• LUM001-302 시험의 장기 연장시험
• 시험대상자 : LUM001-302시험의 참여를 완료한 12개월 이상의 알라질 증후군 소아 환자 19명(남아 10명, 여아 9명) / LUM001-302시험의 마라릭시뱃 투여군 14명, 위약 투여군 5명 참여
• 투여용량 : 35, 70, 140, 280㎍/kg/day(QD), 280㎍/kg BID
• 투여방법 : QD - 첫 식사 30분 전(아침) / BID - 식사 30분 전(아침, 저녁)
• 투여군 및 시험대상자 수
- 280㎍/kg , 1일 1회 19명, 280㎍/kg 1일 2회로 증량 5명 ⇒ 72주 투여 후 1일 1회 또는 2회 투여

Figure 3-1: Study Design for LUM001-303 (Up to and Including Week 72)
Applied to participants who experienced an interruption in maralixibat dosing ≥7 days between Protocol Amendment 3 and Protocol Amendment 4.


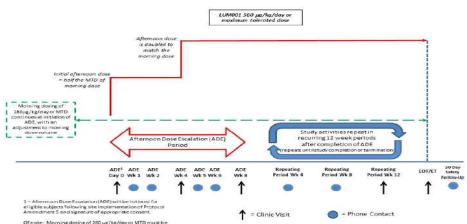
DE=dose escalation

• 52주 추적관찰 치료기간

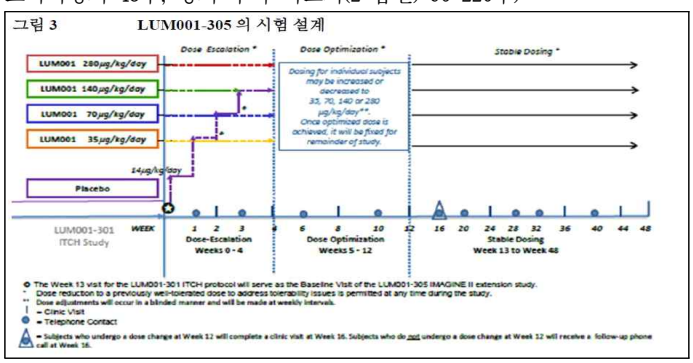
• Long-term Follow-up Treatment Period (Protocol Amendment 5)
- 124주 투여 완료 또는 조기 종료 방문한 시험대상자, 주요 안전성 문제가 없이 계획된 기간을 완료 한 대상자 등
- 최대 560㎍/kg/day(280㎍/kg BID)

Figure 3-2: Re-entry into Long-term Follow-up Treatment Under Protocol Amendment 5
Applied to participants who either completed 124 weeks of treatment and/or were considered eligible for Protocol Amendment 5.


ADE=afternoon dose escalation; LUM001=maralixibat; PA5=Protocol Amendment 5; Wk=week

Figure 3-3: Long-term Follow-up Treatment Under Protocol Amendment 5, With Afternoon Dose Escalation
Applied to participants whose sBA levels had not normalized and/or whose ItchRO(Obs) score was ≥1.5 and therefore qualified for introduction of afternoon dosing.


ADE=afternoon dose escalation; MTD=maximum tolerated dose; Wk=Week
</td></tr>
</table>

시험목적	디자인	결과
		• 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 제48주까지의 공복 sBA 수치 평균 변화 - 기저치 대비 48주 시점에 sBA 농도 변화는 마라릭시뱃 투여한 전체 집단에서 통계적 유의한 감소를 나타냈음. - 마라릭시뱃-마라릭시뱃 투여군은 통계적으로 유의한 감소(개선)을 보인 반면, 위약-마라릭시뱃 투여군(n=5) 유의하지 않았음. - 투여 4~60주, 132~156주, 192~252주에 전체 집단에서 기저치 대비 sBA의 평균 변화 감소(개선)은 통계적으로 유의(P≤0.05)하였음. 324주까지 주요 시점에서 통계적으로 유의했음. • 이차평가변수 : 베이스라인부터 제48주까지 담즙정체 및 간질환의 생화학 표지자, 소양증, 황색종의 변화 - 소양증 척도 ItchRO(Obs) : ItchRO(Obs) 주간 평균 아침 중증도 점수가 전체 집단에서 기저치 대비 48주 시점에 통계적으로 유의하게 평균 감소(개선)되었음(p<0.0001). 마라릭시뱃-마라릭시뱃 투여군과 위약-마라릭시뱃 투여군 모두 통계적으로 유의한 감소를 보였음. 전체 시험 기간 동안, 전체 모집단에서 ItchRO(Obs) 주간 평균 아침 중증도 점수의 마라릭시뱃 베이스라인 대비 평균 변화는 제48주까지, 그리고 추적관찰 방문(제158주 및 제230주)에서 통계적으로 유의했음(p≤0.05). 278주까지 주요 시점에서 통계적으로 유의했음. • 안전성 - 전체 집단의 평균 치료기간은 883.1일임. 전체 집단 중 18명(94.7%)이 적어도 1번 이상의 이상반응을 경험하였고, 15명(78.9%)이 시험약물과 관련된 이상반응이었음. - 중대한 이상반응은 6명(31.6%)이 적어도 1번 이상 겪었고, 이 중 1명(5.3%)이 시험약물과 관련 있었음. - 이상반응으로 인한 시험중단 1명(5.3% / 280㎍/kg/day 투여, 중등증의 ALT 증가 발생 / data cut-off 시점에서 회복되지 않음) 있었고, 사망은 없었음. - 가장 흔하게 발생(전체 시험대상자의 >50%) 한 이상반응은 복통(57.9%), 설사(57.9%), 상기도 감염(57.9%), 기침(52.6%) 였으며, 중증도는 대부분 경증(36.8%) 또는 중등증(36.8%) 이었음. - 중증의 이상반응:4명(21.1%)에서 빈혈, 복통, 비정상적인 대변, 골 통증, 저산소증, 시술 후 출혈, 저혈압 - 용량 감량 이상반응 : 2명(10.5%), 복통, 배변 잦음, 복부 불편감 - 시험약 관련 이상반응 : 가장 흔한 이상반응(>10% 시험대상자 발생)은 복통(47.4%), 설사(42.1%), 응집 및 출혈 분석에서 국제표준화비율증가(10.5%), 비타민 D 부족(10.5%) - 특별 관심 이상반응 : 설사, 위장염, 지용성 비타민 부족
lum001-305 :lum001-301 시험의 장기 연장시험 (IMAGINE II) 소아 알라질 증후군 환자들에서 13주간 LUM001를 투여한 후 약 4년간 공개 연장 시험	제2상, 다기관, 공개 라벨, 투여 용량 눈가림 216주 (19.12.1. 데이터 컷 기준) * 220주 예정 (마지막 방문 2020.6.1.)	• LUM001-301 시험의 장기 연장시험 • 시험대상자 : LUM001-301시험을 완료한 12개월 이상의 알라질 증후군 소아 환자 34명 / LUM001-301시험의 마라릭시뱃 투여군 23명, 위약 투여군 11명 참여 - 치료 완료 : 20명, 치료 중단 : 14명 • 투여용량 : 14, 35, 70, 140, 280㎍/kg/day(QD) - 시험기간에 따라 투여용량 선정 • 시험기간 : 본 시험은 6 파트로 구분됨(용량 증량기 4주, 용량 최적화기 8주, 용량 안정기 36주, 안전성 모니터링기 48주, 장기 추적 치료기(2 옵션) 96~220주) 그림 3 LUM001-305 의 시험 설계  - 용량 증량기(4주, 이중 눈가림) : LUM001-301 시험의 위약 투여 시험대상자들은 140㎍/kg/day의 목표 용량까지 주간 용량 증량하며, 마라릭시뱃 투여 시험대상자들은 LUM001-301에서 13주차에 복용하던 용량을 계속 투여받음. 용량 증량 간격은 최소 7일로 하였음. - 용량 최적화기(8주, 이중 눈가림) : 연구자는 시험대상자가 1일 최대 용량 280㎍/kg 또는 총 용량 20mg까지 내약성이 있는 용량 수준에서 최적의 소양증 조절을 달성하기 위한 마라릭시뱃 용량을 조정할 수 있는 옵션을 가졌으며, 이중 눈가림 방식으로 용량 증량 또는 감량되었음(마라릭시뱃 35, 70, 140, 280㎍/kg/day). 용량 증량 간격은 최소 7일로 하였음. - 용량 안정기(36주) 및 안전성 모니터링 기간(최대 48주) : 12주차 용량 또는 12주차 용량 미만의 최고 내약성 용량을 투여받았음. 위장관 증상으로 인해 과민증을 경험하는 경우 연구자는 소아간질환연구 네트워크(ChiLDReN)와 협의하여 남은 연구기간 동안 이전에 허용된 용량으로 용량을 낮출 수 있음. - 장기 추적 치료기간(96주~220주) : 96주 치료 후 마라릭시뱃 치료를 계속하기로 선택한 적합한 시험대상자를 위한 기간으로, 각 시험대상자들에 대한 시험약물은 눈가림 상태가 유지되었으며, 계획서에 지정된 용량 증량 요법에 따라 눈가림되지 않은 중앙 약사가 준비했음. 장기추적치료기간에 대한 참여는 다음 중

시험목적	디자인	결과
		첫 번째가 발생할 때까지 계속되었음. 1) 시험대상자가 120주의 추가 치료(96주차 안전성 모니터링 기간 이후)를 완료했거나, 2) 다른 마라릭시뱃 연구에 참여할 자격이 있는 경우 • 투여방법 : 첫 식사 30분 전(아침) • 1차 유효성 평가변수 : 기저치 대비 제48주까지의 공복 sBA 수치 평균 변화 - 기저치 대비 48주 시점에 sBA 농도 변화는 마라릭시뱃 투여한 전체 집단에서 감소하였음. 마라릭시뱃-마라릭시뱃 투여군(61주 투여)과 위약-마라릭시뱃 투여군(48주 투여) 모두 감소하였음. - 투여 216주까지 감소하였으며, 투여 2~36주, 60~120주, 156~192주에 전체 집단에서 기저치 대비 sBA의 평균 변화 감소(개선)은 통계적으로 유의(P≤0.05)하였음. • 이차평가변수 : 베이스라인부터 제216주(EOT) 및 220주(EOS)까지 공복 sBA 수치, 담즙정체 및 간질환의 생화학 표지자, 소양증(ItchRO(Obs) 척도), 황색종의 변화 - 소양증 척도 ItchRO(Obs) : ItchRO(Obs) 주간 평균 아침 중증도 점수가 -0.976(2주)에서 -2.257(218주)로, 전체 집단에서 기저치 대비 감소(개선)을 보였으며, 전체 시험 기간 동안, 전체 모집단에서 ItchRO(Obs) 주간 평균 아침 중증도 점수의 마라릭시뱃 베이스라인 대비 평균 변화는 모든 시점에서 통계적으로 유의했음(p≤0.05). - 그 외 담즙정체 및 간질환의 생화학 표지자, 황색종의 변화가 통계학적으로 유의하게 개선되었음. • 안전성 - 전체 집단의 평균 치료기간은 1048.8일로 가장 높은 투여용량(280 μg/kg/day)을 대부분 투여하였음. • Maralixibat 14 μg/kg/day: 7.1일, 35 μg/kg/day: 8.6일, 7 μg/kg/day: 22.5일, 140 μg/kg/day: 305.8일, 280 μg/kg/day: 1050.5일 - 전체 집단 중 34명(100.0%)이 적어도 1번 이상의 이상반응을 경험하였고, 22명(64.7%)이 시험약과 관련된 이상반응이었음. - 중대한 이상반응은 6명(17.6%)이 적어도 1번 이상 겪었고, 이 중 2명(5.9%)이 시험약물과 관련 있었음. - 이상반응으로 인해 시험중단은 6명(17.6%) 있었고, 용량 감량은 1명(중등증의 소양증, 경증의 피부 비대), 있었음. 사망은 없었음. - 가장 흔하게 발생(전체 시험대상자의 >10%)한 시험약물과 관련 있는 이상반응은 ALT 증가, AST 증가, 설사, 구토, 상복부 통증, INR 증가였음. - 특별 관심 이상반응 : 지용성 비타민 결핍, 설사, 트랜스아미나제 상승(ALT, AST), 빌리루빈 상승 • 약동학 - 305개 검체 중 196개가 정량한계 미만으로, 정량한계 이상 검출된 검체의 평균 농도는 0.963ng/mL 이었으며, 최대 검출량은 5.780ng/mL 이었음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 기타 담즙정체성 질환에 대한 시험(2건)

- 시험 LUM001-201 : 원발성 담즙성 담관염(PBC)가 있는 성인을 대상으로 한 다기관 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제2상시험으로, 13주간 매일 투여 후 위약과 비교하여 우르소데옥시콜산(UDCA)과 마라릭시뱃 병용이 소양증, ALP 및 간 효소, PBC와 연관이 있는 기타 생화학 표지자에 미치는 영향 연구에서 치료군 전체에서 보고된 가장 큰 비율의 TEAE는 위장관 장애(설사>오심>상복부통증>복통)였으며, 시험 약물과의 관련성 있었다. 중증의 TEAE도 위장관 장애(상복부통증, 설사, 복통, 위장관 출혈)가 가장 많았으며, 2명(복통, 설사)은 시험 중단을 초래하였음. 또한 마라릭시뱃군의 SAE 중 복통은 시험약과의 관련성이 있었다.
- 시험 LUM001-401 : 원발성 경화성 담관염(PSC)가 있는 성인을 대상으로 14주간 매일 마라릭시뱃 투여에 대한 영향 평가(공개, 단일코호트, 다기관, 안전성 및 내약성 시험)에서 중등증의 복부 불편감 및 피로로 투여 중단 초래, 전체 치료기간동안 중증의 흑변, 상부 위장관 출혈, 담관염, 충수염, 관절 전위 사례를 포함함 중대한 이상반응 경험하였으며, 전체 시험기간 동안 투여 관련 이상반응은 위장관 관련 사례(설사, 복통, 오심, 복부팽만)가 가장 빈번했다.
  특별관심대상 이상사례는 상부 및 하부 위장관 출혈, 복수, 소화불량, 변비, 치핵 등 위장관 관련이었으며, 담관염, 간비대, 황달 경험했음. 대사 및 영양장애 SOC(식욕감퇴), 피부 및 피하조직 장애 SOC(소양증)도 보고되었다.

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

- 안전성 결과 통합 분석(공개 장기 연장 연구 : LUM001-303/304/305)

- 노출정도: 총 84명의 시험대상자가 노출되었으며, 전체 마라릭시뱃 집단에서 투여 지속기간 중앙값은 913.0일이었다.

- 투여 후 흔하게 발생한 이상사례는 위장관 장애 SOC로, 전체 발생률은 60/84명(71.4%)이었으며, 가장 흔한 GI TEAE는 설사였다(전체 발생률 48.8%).
- 약물치료 관련 가장 흔한 이상사례는 위장관 장애 SOC(44.0%), 임상검사(26.2%) SOC였고, 가장 흔한 투여 관련 GI AE는 복통(26.2%), 설사(25.0%), 임상검사 AE는 ALT 상승(16.7%), AST 상승(10.7%), INR 증가(7.1%)였다.
- 특별 관심대상 TEAE: 설사, 아미노전이효소 상승, 지용성비타민 결핍, 빌리루빈 상승

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

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 임상시험(LUM001-304)에서 만 1세 이상의 알라질증후군 환자를 대상으로, 마라릭시뱃 투여 시, 담즙 정체로 인한 소양증의 치료에 대한 유효성을 입증하였음
- ITT 집단에서 제18주에서 22주까지의 일일 최악의 ItchRO(Obs) 소양증 중증도 점수의 주간 평균 변화는 마리릭시뱃군 0.22(95% CI: -0.2631, 0.7063), 위약군 1.6369(95% CI: 1.2004, 2.0732)로, 두 군간 평균 변화 차이는 -1.415(95% CI: -2.070, -0.760)였음
- 또한, mITT와 ITT 집단 모두 마라릭시뱃군과 위약군간 제18주에서 22주까지의 공복 혈청 담즙산(sBA)의 평균 변화는 통계적으로 유의한 차이를 보였음(mITT군: -117.28 [52.828]μmol/L, p=0.0464, ITT군: -113.95[48.032]μmol/L, p=0.0254)

* mITT군: 기저치 대비 제12주 또는 18주 투여 시점의 sBA 수치가 ≥50% 감소한 시험대상자(sBA 반응자)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(LUM001-304)에서 48주 시험기간 동안 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 복통(58%), 설사(55%, 이 중 22%가 중증), 구토(52%), 변비(10%)였으며, 마라릭시뱃은 담즙산 배출에 따른 설사를 유발할 수 있음. 4주 위약대조 시험기간 동안 위약 대비 발생률이 높은 이상반응은 오심, 바이러스 감염(각 1건)이었음. 그 외 이상반응(상기도감염, 복통, 설사, 비인두염, 구토) 발생률은 같았고, 소양증, 발열, 위장염은 위약군에서만 발생하였음.
- 마라릭시뱃의 작용기전에 근거한 특별 관심 이상반응은 간 효소 상승(ALT, AST, TB, GGT, ALP), 지용성비타민 결핍(비타민 A, D, E, K)이며, 비타민 K 결핍으로 인해 응고병증, 혈종, 출혈 등에 대한 높은 위험성이 있으며, LUM001-304 시험에서 경막하 출혈(n=1) 및 경막외 혈종(n=1)이 이상반응으로 관찰되었으나, 발생시점 등을 고려하였을 때, 시험약물과의 관련성이 낮다고 판단하였음.
- 임상실험실 검사/활력징후/신체적 소견 및 안전성 관련 기타 항목에서 안전성 우려 사항이 없었음
- 핵심임상시험을 지지하는 임상시험에서도 주요 TEAE는 유사하게 관찰되었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
- 마라릭시뱃 치료의 유익성은 담즙정체 및 소양증을 앓고 있는 ALGS 환자에서 1일 1회 400μg/kg의 용량으로 소양증 및 담즙정체성 질병 부담을 감소시킨다는 것을 증명했으며, 치료 효과는 치료 5년 이상 유지됐다. 이 같은 결과는 연구의 다른 소양증 측정변수(황색종 감소 등)에서도 확인되었으며, 삶의 질과 피로를 개선하였고, 성장 장애가 개선되었다.
- 위해성
- 마라릭시뱃 임상시험 전반의 안전성 데이터 분석으로 가장 많이 보고된 AE는 중증도 1~2등급이었으며, 마라릭시뱃 중단으로 이어진 SAE 또는 AE 발현 시험대상자는 거의 없었다. 가장 일반적인 약물 이상 반응은 설사와 복통으로

ASBT 억제제의 약리적 작용 메커니즘과도 일치했으며, 대부분 일시적이었으며 중증도는 경증~중등증이었고, 조치 없이 회복되었다.

- 임상실험실 데이터 검토에 따르면, 마라릭시뱃 투여 중 일부 알라질증후군 대상자의 혈청 ALT가 증가했으며, 대부분 수치는 중대하지 않은 것으로 판단되었다. 중대한 이상사례로, 자가면역성간염(1명) 및 만성간부전(1명)이 보고되었으나 기저질환으로 인한 것임을 배제할 수는 없었고, 장기연장시험 동안 6명(7.1%)의 대상자가 임상시험용의약품과의 관련성이 있거나 관련성이 있을수 있다고 판단된 ALT 증가로 인하여 임상시험을 중단하였다. 그러나 이러한 대상자들은 기저질환의 중증도의 큰 편차와 기존에 가지고 있던 또는 새로 발생한 진행성 간질환으로 인해 평가하기가 어려운 인구집단이다. 알라질증후군 대상자의 임상연구에서 전체 표본크기가 작기 때문에 추가 평가가 필요하다. 혈액학 및 지용성비타민 검토를 포함해 임상적으로 유의한 다른 실험실 이상은 관찰되지 않았다.

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 5건(장기연장시험 포함)의 2상 임상시험에서 5년 이상 사용 시, 유효성을 입증하였으며, 안전성을 확인할 수 있었다. 현재 담즙정체로 인한 소양증 치료를 위해 허가 외 사용 중인 우르소데옥시콜산, 리팜피신 등 항소양증 약물은 부분 또는 일시적 효과만 있으며, 이 약물들과 비교할 때, 안전성 우려사항이 높지 않다는 점을 감안하여 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료된다.
- 또한 동 품목은 위해성 관리 계획(RMP)을 수행함에 따라 위해성을 완화할 계획이다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

• 희귀의약품으로서 제출 면제

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

• 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

• 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

• 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 제출된 1건의 2상 임상시험 자료(LUM001-304)에서 신청된 적응증(만 1세 이상의 알라질증후군 환자의 담즙정체성 소양증 치료)에 대한 효과를 입증하였으며, 4건(장기연장시험 포함)의 2상 임상시험이 해당 결과(소양증 감소 및 삶의 질 개선)에 대해 지지함

• 만 1세 이상의 알라질증후군 환자에서 혈청 담즙산(sBA) 수치의 증가가 소양증을 유발할 수 있으나, sBA 수치와 소양증 간의 상관관계가 모호하여 담즙정체성 소양증 치료 효과에 대한 1차 유효성 평가변수를 단일항목-관찰자 보고결과를 사용한 가려움 보고 결과 도구(Itch Reported Outcome Instrument, ItchRO[Obs])를 사용하여 보호자가 관찰한 환자의 소양증 증상 기록(아침, 저녁 각 1회)을 통한 '투여 제18주부터 제22주까지의 일일 최악의 ItchRO(Obs) 소양증 중증도 점수의 주간 평균'

으로 평가하였음

- 투여 제18주부터 제22주까지의 위약군과 마라릭뱃 투여군간 일일 최악의 ItchRO(Obs) 소양증 중증도 점수의 주간 평균 차이는 - 1.4(95% CI: -2.070, 0.760)로, 위약군과 비교하였을 때, 소양증이 개선되었음
- 또한, 기저치로부터 제12주 또는 제18주까지 공복 혈청 담즙산의 ≥50% 감소가 있었던 시험대상자들 중 투여 제18주부터 제22주까지의 공복 혈청 담즙산의 평균 변화의 경우에도 위약군과 마라릭시뱃군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음
- 핵심임상시험(LUM001-304) 및 이를 지지하는 임상시험에서 마라릭시뱃은 알라질증후군 환자에서 간 내 정체된 담즙산의 배출을 통한 소양증 개선 효과를 확인하였음

- 용법용량 설정과 관련하여 신청 용법용량(2단계, 200→400 μg/kg/day, 1주 간격)과 핵심임상시험의 용량적정단계(6단계, 14→35→70→140→280→400 μg/kg/day, 1주 간격)와 상이하나, 건강한 성인에게 초회 용량으로 최대 100mg/day(성인 평균 체중 70kg 기준, 약 1429 μg/kg/day)투여하였을 때, 내약성이 확인되었고, Expanded Access Program을 통한 제안 용량의 적절성을 확인하였음. 용량적정단계 차이에 따른 안전성에 미치는 영향(위장관계 장애 관련 이상반응 발현률, 중증도 등)은 없는 것으로 확인되어 용법·용량의 타당성은 인정 가능함

  * 개발단계 용량적정 설정 사유: 위장관계 이상반응의 완화

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2021.9.29.), 이스라엘(2022.10.06.), 유럽(2022.12.09.), 그레이트 브리튼(2023.02.10.) 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)녹십자	허가일	2023.02.27.
제품명	리브말리액(마라릭시뱃염화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver.1.2, 2023.2.9.
주성분 및 함량	30mL 중 마라릭시뱃염화물 300mg(마라릭시뱃으로서, 285mg)		
효능·효과	만 1세 이상의 알라질증후군(Alagille syndrome, ALGS) 환자의 담즙 정체성 소양증 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 해당사항 없음	· 해당사항 없음	· 해당사항 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 간 독성	1. 일반적인 의약품 감시활동 2. 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 발암 가능성	1. 일반적인 의약품 감시활동 2. 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서

* 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)