의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-12-05</td><td>접수번호</td><td>20240203372</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)메디팁</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">옥스루모주(루마시란나트륨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">루마시란나트륨 (희귀의약품으로 DMF등록대상 아님)</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">1 밀리리터 중 루마시란나트륨 200밀리그램(루마시란으로서 189 밀리그램)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025-11-13</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>이지영 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과
신속심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 정경아 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과장, 강주혜 부장
(기시) 조은이 심사원, 박송희 연구관, 박재현 과장
(RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김혜린 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 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

소아 및 성인에서의 제1형 원발성 고옥살산뇨증 (PH1) 치료

○ 용법·용량

이 약은 고옥살산뇨증 치료에 경험이 있는 의료전문가가 투여를 시작하고 감독해야 한다.

투여 용량
이 약은 피하주사로 투여한다. 이 약의 권장 용량은 표 1에 제시된 바와 같이 월 1회 부하 용량을 3회에 걸쳐 투여한 뒤, 마지막 부하 용량 투여 후 1개월부터 유지 용량을 시작한다. 용량은 체중을 기준으로 한다.

환자 용량(mg)과 부피(mL)는 다음과 같이 계산한다.
환자 체중(kg) × 용량(mg/kg) = 투여할 이 약의 총량(mg)
총량(mg) / (189 mg/mL) = 주사할 이 약의 총 부피(mL)

표 1: 체중 기반 용법용량 (루마시란으로서)

체중	부하 용량	유지 용량 (마지막 부하 용량 투여 후 1개월부터 시작)
10 kg 미만	월 1회 6 mg/kg, 3회 투여	마지막 부하 용량 투여 후 1개월부터 시작하여 월 1회 3 mg/kg
10 kg 이상 20 kg 미만	월 1회 6 mg/kg, 3회 투여	마지막 부하 용량 투여 후 1개월부터 시작하여 3개월마다(분기별) 1회 6 mg/kg
20 kg 이상	월 1회 3 mg/kg, 3회 투여	마지막 부하 용량 투여 후 1개월부터 시작하여 3개월마다(분기별) 1회 3 mg/kg

혈액 투석 환자
투석일에 투여하는 경우에는 혈액 투석 후에 이 약을 투여한다.

투여 누락
투여가 지연되거나 누락된 경우, 가능한 한 빨리 투여해야 한다. 처방된 후속 용량 투여는 가장 최근에 투여된 용량부터 재개하고, 재개된 날로부터 월별 또는 분기별 투여 일정을 따른다.

투여 방법
이 약 투여량이 0.5 mL (루마시란으로서 94.5 mg)를 초과하는 경우, 두 개 이상의 바이알이 필요하다.

한 번에 투여할 수 있는 최대 주사량은 1.5 mL이다. 1.5 mL를 초과하는 경우에는 주사량으로 인한 잠재적인 주사 부위 불편감을 최소화하기 위해 2회 이상으로 나누어 투여한다. 총 용량은 각 주사액이 대략적으로 동일한 용량을 포함하도록 하여 주사기 간에 균등하게 나눈다.

주사 바늘이 피부 아래에 들어가기 전에 바늘 끝부분에 약물이 나오지 않도록 한다.

투여 부위
이 약은 복부, 상완 또는 허벅지에 피하주사한다.

매 투여 시마다, 주사 부위를 바꾸는 것이 권장된다.

이 약은 흉터조직 또는 붉어지거나 염증이 있거나 종창이 있는 부위에는 주사하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 첨가제에 중증 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 중증 또는 말기 신질환 환자

이 약의 투여는 혈장 글리콜산염 농도를 증가시켜, 중증 또는 말기 신질환 환자에서 대사성 산증의 위험을 증가시키거나 기존 대사성 산증을 악화시킬 수 있다. 따라서 이러한 환자는 대사성 산증의 징후와 증상에 대해 모니터링해야 한다.

2) 중등도 또는 중증 간장애 환자

중등도 또는 중증 간장애 환자에서는 유효성이 감소할 가능성이 있다. 따라서 이러한 환자에서는 유효성을 모니터링해야 한다('10. 간장애 환자에 대한 투여'항 참조).

3. 이상반응

이 약의 안전성은 위약-대조 임상시험 1건 및 단일군 임상시험 2건에서 PH1 환자 98명로부터 평가되었다. 그중에서 소아는 71명이었고, 혈액 투석 환자는 15명이었다. 이 약에 대한 노출기간 중앙값은 약 19개월(2.8개월, 34.7개월)이었다. 이 약을 최소한 6개월 이상 투여받은 환자는 92명(93.9%), 12개월 이상 투여받은 환자는 78명(79.6%)이었고 24개월 이상 투여받은 환자는 29명(29.6%)이었다.
가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사 부위 반응(34.7%)이었다.

임상시험 및 자발적 보고에서 보고된 이상반응은 아래의 표 2에 기재하였다. 이상반응은 MedDRA 기관계 대분류(SOC)의 대표용어(PTs)에 따라 분류하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의하였다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 이고, <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 이고, <1/100); 드물게(≥1/10,000 이고, <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 알 수 없음(이용 가능한 자료에서 추정할 수 없음).

표 2. 이상반응

기관계대분류	이상반응	빈도
면역계 장애	과민증[a]	알 수 없음
위장관 장애	복통[b]	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 상태	주사 부위 반응[c]	매우 흔하게

a 국외 시판 후 보고된 약물이상반응

b 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감 및 복부 압통 포함

c 주사 부위 반응, 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 주사 부위 종창, 주사 부위 불편감, 주사 부위 변색, 주사 부위 종괴, 주사 부위 경화, 주사 부위 발진, 주사 부위 타박상, 주사 부위 혈종 및 주사 부위 박리 포함

주사 부위 반응

위약 대조 임상시험(ILLUMINATE-A)에서 이중눈가림 기간 동안 주사 부위 반응은 위약군 13명 중 0명(0%), 이 약 투여군 26명 중 10명(38%)에서 보고되었다. 위약 대조 및 공개 임상시험에서 주사 부위 반응은 98명 중 34명(34.7%)에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 증상은 홍반, 종창, 통증, 혈종, 소양증, 변색이었다. 대부분의 주사 부위 반응은 투여 당일에 시작되었으며, 주사 부위 반응의 2% 미만이 투여 후 5일 이후에 발생하였다. 주사 부위 반응은 일반적으로 경증이었고, 2일 이내에 회복되었으며, 치료의 일시중지나 중단을 초래하지 않았다.

복통

위약 대조 임상시험(ILLUMINATE-A)에서 이중눈가림 기간 동안 복통은 위약군 13명 중 1명(7.7%), 이 약 투여군 환자 26명 중 4명(15.4%)에서 보고되었다. 위약 대조 및 공개 임상시험에서 98명의 환자 중 16명(16.3%)이 상복부 또는 하복부 통증, 복부 불편감 또는 복부 압통을 포함한 복통을 보고하였다. 대부분의 이상반응은 경증이었고, 일시적이었으며, 치료없이 회복되었다. 치료 중단을 초래한 이상반응은 없었다.

면역원성

임상시험에서 이 약을 투여한 PH1 환자와 건강한 지원자에서 120명 중 7명(5.8%)이 항-약물 항체(ADA) 양성 반응을 보였다. ADA 역가는 낮았고 일반적으로 일시적이었으며, 이 약의 안전성, 약동학 또는 약력학적 프로파일에 영향을 미치지 않았다.

장기 안전성

임상시험 ILLUMINATE-A 및 ILLUMINATE-B의 공개 연장 기간(투여 기간 중앙값 각각 55.0개월 및 55.5개월)의 안전성 프로파일은 알려진 이 약의 안전성 프로파일과 일치했다.

4. 일반적 주의

이 약이 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할 만한 것으로 나타났다.

5. 상호작용
임상적 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.
임상시험에서 피리독신과의 병용투여는 이 약의 약력학 또는 약동학에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에게 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물시험에서 직접적 또는 간접적으로 생식독성과 관련된 유해한 영향은 없었다('14. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보'항 참조). 임부에 이 약 투여 시 여성에서 예상되는 건강상의 유익성과 태아에 대한 잠재적인 위해성을 고려해야 한다.

2) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 신생아/유아에 대한 이 약의 위해성을 배제할 수 없다. 유아에 대한 모유 수유의 유익성 및 여성에 대한 치료의 유익성을 고려하여 모유 수유 중단 또는 이 약 치료의 중단/금지 여부를 결정해야 한다.

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

7. 소아에 대한 투여
만 1세 미만 환자에 대한 자료는 제한적이므로 투여 시 주의한다('14. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보'항 참조).

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다('14. 전문가를 위한 정보 2) 약

동학적 정보’항 참조).

9. 신장애 환자에 대한 투여
말기 신질환(ESRD)을 포함한 신장애 환자 또는 혈액 투석 중인 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, ESRD 환자와 혈액 투석 중인 환자에 대한 자료는 제한적이므로 투여 시 주의한다. 복막투석 중인 환자에게 이 약을 투여한 자료는 없다 (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 및 ‘14. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보’항 참조).

10. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자를 대상으로 한 연구는 수행되지 않았다. 경증 간장애 환자(총 빌리루빈의 일시적 상승(총 빌리루빈 > 1.0 – 1.5 x 정상상한치(ULN))) 또는 중등도 간장애 환자(총 빌리루빈 > 1.5 – 3 x ULN)에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 중등도 간장애 환자에 대한 자료는 제한적이므로 투여 시 주의한다. 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여한 자료는 없다 (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 및 ‘14. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보’항 참조).

11. 과량투여시의 처치
이 약을 과량투여하는 경우 이상반응의 징후 또는 증상에 대하여 의학적으로 지시된 대로 환자를 모니터링하고 증상에 따른 적절한 치료를 실시하는 것이 권장된다.

12. 적용상의 주의
1) 이 약은 바로 사용이 가능하며 일회용이다.
2) 이 약을 투여하기 전 육안으로 관찰 시 용액이 변색되었거나 이물질이 있는 경우 사용해서는 안 된다.
3) 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안된다.
4) 이 약은 피하주사용으로만 사용한다.
5) 이 약은 다음과 같이 사용한다.
① 이 약의 포장에 포함되지 않은 멸균 주사기(0.3 mL, 1 mL 또는 3 mL), 18 게이지 주사바늘 및 투여용 25~31 게이지 주사바늘을 별도로 준비한다.
② 이 약의 투여량은 체중을 기반으로 한 권장 용량을 기준으로 계산한다(‘용법·용량’ 항 참조). 용량이 0.5 mL를 초과하는 경우, 두 개 이상의 바이알이 필요하다.

③ 이 약을 한 번에 투여할 수 있는 주사량은 1.5 mL 이다. 1.5 mL을 초과하는 경우, 2회 이상으로 나누어 각각의 투여량이 대략 동일하도록 피하 주사한다.

④ 이 약을 바이알에서 취하기 전에, 알코올 솜으로 바이알 마개를 소독한다. 18 게이지 주사바늘을 사용하여 바이알에서 이 약을 취한다. 바이알을 수직으로 세우거나 약간 기울여야 하며 바늘의 평평한 가장자리가 아래를 향하도록 한다.

⑤ 주사바늘과 주사기를 수직으로 위로 향하게 하고 주사기를 가볍게 두드려 공기방울을 위로 올린다. 공기방울이 상단에 모이면 밀대를 부드럽게 밀어 공기방울을 주사기 밖으로 내보낸다. 주사기에 정확한 투여량이 들어 있는지 확인한다.

⑥ 이 약의 피하 주사를 위하여 바늘 길이가 13 mm 또는 16 mm인 멸균된 투여용 25~31 게이지 주사바늘을 사용하여 투여한다. 부피가 0.3 mL 미만일 경우, 0.3 mL 멸균 주사기를 사용하도록 한다.

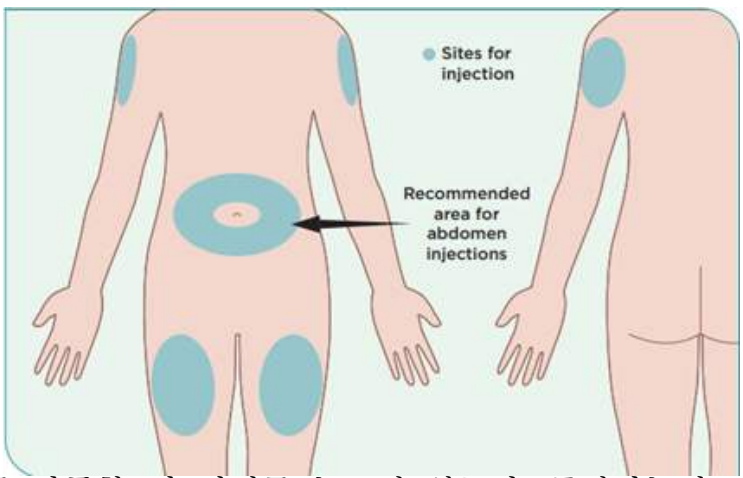
※ 25~31 게이지 주사바늘을 바이알에서 이 약을 취하는 용도로 사용해서는 안된다.

⑦ 이 약은 복부, 상완 또는 허벅지에 주사할 수 있다. 복부에 투여할 경우 배꼽을 중심으로 성인은 약 5 cm, 소아는 약 2 cm 떨어진 부위에 주사한다. 주사 부위는 매번 바꾸면서 투여한다. 흉터조직 또는 붉어지거나 염증이 있거나 종창이 있는 부위에는 주사하지 않는다.

⑧ 주사 부위를 알코올 솜으로 닦고, 그 부위가 완전히 마를 때까지 기다린다.

⑨ 이 약은 정맥이나 근육에 주사해서는 안 된다.

⑩ 피부 바로 아래 주사하기 위하여 주사 부위의 피부를 잡아 들어올린 뒤 주사바늘을 수직(90도)으로 삽입한다. 피하 조직이 적은 환자의 경우, 주사바늘을 45도 각도로 삽입해야 한다.



⑪ 피부를 관통할 때 밀대를 누르지 않는다. 주사바늘이 피부로 삽입되면, 꼬집은 피부를 풀고 천천히 지속적으로 용량을 투여한다. 이 약을 투여한 후 피부에서 주사

바늘을 빼기 전 5초 이상 기다린다. 주사바늘을 피부에서 빼낸 후, 필요에 따라 주사 부위를 거즈나 소독솜으로 가볍게 누른다.

※ 조직 손상, 혈종, 타박상 등을 예방하기 위해 주사바늘을 삽입한 후에는 밀대를 당기지 않는다.

⑫ 이 약의 1회 용량을 2회 이상 나누어 투여해야 하는 경우, 주사 부위는 최소 2 cm 이상 떨어져 있어야 한다.

⑬ 이 약은 일회용이며, 투여 후 바이알 내의 사용되지 않은 약은 즉시 폐기한다.

⑭ 주사기, 약물 채취용 주사바늘, 투여용 주사바늘은 1회만 사용한다. 사용한 주사기와 바늘은 즉시 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약을 흔들지 않는다.

2) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 2~30℃에서 보관하며, 빛으로부터 보호하기 위하여 원래의 포장 안에 바이알을 보관한다.

4) 사용되지 않은 약이나 폐기물은 규정에 따라 폐기한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 HAO1(Hydroxyacid Oxidase 1) 유전자를 표적으로 하는 이중가닥 소형 간섭 siRNA으로, 간세포로의 선택적 흡수를 촉진하는 트리안테나리 N-아세틸갈락토사민(triantennary GalNAc) 리간드와 공유결합되어 있다. 이 약은 RNA 간섭기전을 통해 간세포 내 HAO1 유전자의 mRNA를 분해함으로써 글리콜산 산화효소(GO, glycolate oxidase)의 농도를 감소시킨다. GO 효소 농도의 감소는 옥살산염 생산을 위한 기질인 글리옥실산을 감소시켜 뇨 및 혈장 옥살산염 농도가 감소한다. GO 효소는 제1형 원발성 고옥살산뇨증(PH1, Primary hyperoxaluria type 1)의 원인인 알라닌-글리옥실산 아미노전이효소(AGT) 결핍 보다 상위 대사 경로에 있기 때문에 이 약의 작용기전은 PH1과 관련된 AGXT 유전자 돌연변이와 무관하다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

피하투여 후 이 약의 최고 혈중농도 도달시간(Tmax)의 중앙값(범위)은 4.0 (0.5 - 12.0)시간이었다. 20 kg 이상인 소아 및 성인 PH1 환자에서 이 약의 권장 용량 3

mg/kg 투여 후 이 약의 최고 혈중농도(Cmax)는 529 (205 - 1130) ng/mL, 투여시간 0부터 투여 후 마지막 측정가능한 시간까지의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC0-last)은 7400 (2890 - 10700) ng·h/mL였다. 20 kg 미만의 소아에서 이 약의 권장 용량 6 mg/kg 투여 후 이 약의 Cmax 및 AUC0-last은 각각 912 (523 - 1760) ng/mL 및 7960 (5920 - 13300) ng·h/mL였다.

이 약은 0.3 - 6 mg/kg 범위의 단회 피하 투여와 월 1회 1 mg/kg 및 3 mg/kg 또는 3개월마다(분기별) 1회 3 mg/kg 반복 투여 시, 혈장에서 대략적인 선형성 및 시간독립적인 약동학을 나타냈다. 이 약은 반복 투여 시 혈장 내에 축적되지 않았다.

(2) 분포
이 약의 임상적으로 관련있는 농도에서 혈장 단백 결합률은 약 85%이다. 성인 PH1 환자에서 이 약의 겉보기 중심 분포용적(Vd/F)에 대한 집단 약동학 추정치는 4.9L이다. 이 약은 피하 투여 후 주로 간에 분포된다.

(3) 대사
이 약은 엔도뉴클레아제와 엑소뉴클레아제에 의해 더 짧은 길이의 올리고뉴클레오티드로 대사된다.

(4) 배설
이 약은 주로 간 흡수에 의해 혈장에서 제거되며, 건강한 성인 시험대상자와 > 6세 PH1 환자의 통합 자료에서 루마시란으로서 소변 회수율은 투여 용량의 7 - 26%였다. 이 약의 평균 최종 혈장 반감기(%CV)는 5.2 (47.0%)시간이다. 겉보기 혈장 청소율에 대한 집단 약동학 추정치는 일반적인 70 kg 성인에서 26.5 L/h였다. 소아 및 성인 환자에서 이 약의 평균 신장 청소율은 2.0 - 3.4 L/h였다.

(5) 약동학적/약력학적 상관관계
이 약의 혈장 농도는 약력학적 활성 정도나 지속 기간을 반영하지 않는다. 이 약은 간으로 신속하게 흡수되어 혈장 농도가 급격하게 감소한다. 이 약은 간에서 긴 반감기를 나타내며 월별 또는 분기별 투여 간격에 걸쳐 약력학적 효과를 유지시킨다.

(6) 상호작용

In vitro 시험 자료에서 이 약은 사이토크롬 P450(CYP) 효소의 기질이나 억제제가 아닌 것으로 나타났다. 이 약은 CYP 효소를 억제 또는 유도하거나 약물 수송체의 활동을 조절하지 않을 것으로 예상된다.

(7) 특수 집단

고령자

이 약은 65세 이상의 환자에게 투여된 경험은 없다. 연령은 이 약의 약동학에 유의한 공변량이 아니었다.

성별 및 인종

임상시험에서 성별이나 인종에 따른 이 약의 혈장 노출 또는 약력학적 차이가 없었다.

간장애 환자

이 약은 간장애 환자를 대상으로 한 시험이 수행되지 않았다. 총 빌리루빈이 경미하고 일시적으로 상승한 환자(총 빌리루빈 > 1.0 – 1.5×ULN)의 제한적인 약동학 자료에서, 정상 간 기능을 가진 환자와 동등한 루마시란 혈장 노출 및 유사한 약력학을 나타냈다.

신장애 환자

경증 신장애 환자는 정상 신기능을 가진 환자에서의 이 약 혈장 노출과 동등한 수준을 나타냈다. 중등도 신장애 환자의 경우, 정상 신기능을 가진 환자 대비 Cmax는 유사했으며, 제한적인 자료에서 AUC는 25% 더 높았다. 동일한 체중 범주 내에서 중증 신장애, ESRD 또는 투석 중인 환자의 Cmax 및 AUC0-last가 정상 신기능~중등도 신장애 환자의 약동학적 프로파일 대비 각각 1.8 - 3.6배 및 1.6 - 3.1배 일시적으로 더 높게 관찰되었다. ESRD를 포함하여 신장애 환자(eGFR < 90 mL/min/1.73 m2) 또는 투석 중인 환자의 약력학은 정상 신기능을 가진 환자와 유사했다.

소아

만 1세 미만 소아 PH1 환자에 대한 이 약의 데이터는 제한적이다. 20 kg 미만 소아에서 더 높은 투여용량 6 mg/kg과 더 빠른 흡수 속도로 인해 이 약의 Cmax는 20 kg 이상 소아에서의 노출보다 2배 더 높았다. 이 약은 주로 간으로 분포되므로 20 kg 미만 소아에서 일시적으로 혈장 농도가 더 높아도 이 약의 약력학은 소아와 성인에서 동등했다.

체중

권장 투여 용법으로 투여 시, 20 kg 미만 소아에서 Cmax가 최대 2배까지 높았고,

AUC는 시험대상자의 체중(6.2 - 110 kg) 전반에 걸쳐 유사했다.

3) 임상시험 정보

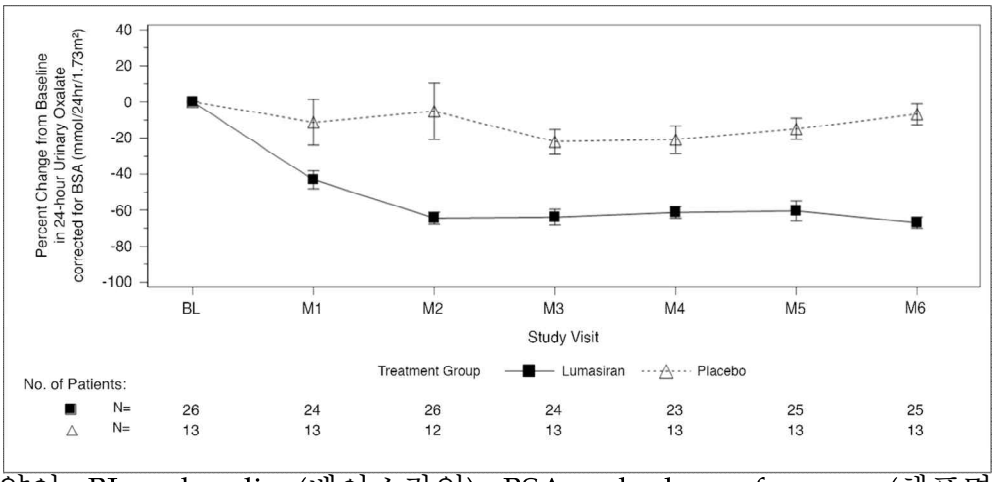
이 약의 유효성은 소아 및 성인의 PH1 환자 대상 임상시험 3건에서 평가되었다. 만 6세 이상의 PH1 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(ILLUMINATE-A), 만 6세 미만 PH1 환자를 대상으로 한 단일군 임상시험(ILLUMINATE-B) 및 혈액 투석 환자를 포함하여 진행성 신질환이 있는 소아 및 성인 PH1 환자를 대상으로 한 단일군 임상시험(ILLUMINATE-C)을 포함한다. 해당 임상시험에는 유전자 분석으로 PH1을 진단받은 환자가 등록되었다.

(1) ILLUMINATE-A 시험

만 6세 이상의 소아 및 성인 PH1 환자 대상 6개월 이중눈가림, 위약 대조 임상시험(ILLUMINATE-A)에서 총 39명이 등록되어 이 약 26명, 위약 13명으로 2:1 비율로 무작위 배정되었다. 부하 용량으로 이 약 3 mg/kg 또는 위약을 월 1회씩 3회 투여한 후, 유지 용량으로 이 약 3 mg/kg 또는 위약을 3개월마다 한 번씩 투여하였다.
6개월 이중눈가림 치료 기간 후, 위약군을 포함한 모든 환자들은 최대 54개월 동안 이 약을 투여하는 연장 기간을 진행했다. 전체 루마시란 노출은 165.7 환자-년(patient-years)이었다.
첫 번째 투여 시 환자 연령의 중앙값은 14.9세(범위 6.1~61.0세)이었고, 남성이 66.7%, 백인이 76.9%였다. 베이스라인에서 체표면적(BSA)으로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염 배설의 중앙값은 1.72 mmol/24h/1.73m2였고, 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 중앙값은 0.21 mmol/mmol이었으며, 혈장 옥살산염 농도의 중앙값은 13.1 μmol/L였다. 정상 신 기능(eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m2)은 33.3%, 경증 신장애(60 - <90 mL/min/1.73 m2)는 48.7%, 그리고 중등도의 신장애(eGFR 30 - <60 mL/min/1.73 m2)는 18%이었다. 또한, 등록된 환자 중 56.4%는 이전 치료로 피리독신을 투여받았다. 증상성 신결석 사건 병력이 있는 환자는 84.6%, 신장 석회증 병력이 있는 환자는 53.8%이었다.
일차 평가변수는 BSA로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염에 대한 베이스라인 대비 6개월 시점(3개월차~6개월차 평균)의 백분율 변화였다. 위약군은 베이스라인 대비 11.8% 감소한 반면, 이 약 투여군에서는 65.4% 감소하여 두 군간 차이가 53.5% (95% CI: 44.8, 62.3; p<0.0001)로 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 이 약을 투여받은 환자는 BSA로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염의 빠르고 지속적인 감소를 보였다

(그림 1).

그림 1. BSA로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염의 베이스라인 대비 백분율 변화 (ILLUMINATE A: 6개월 이중눈가림, 위약 대조 기간)



약어: BL = baseline(베이스라인); BSA = body surface area(체표면적); M = month (월); SEM = standard error of mean(평균의 표준 오차). 결과는 베이스라인 대비 백분율 변화의 평균(±SEM)으로 나타내었다.

6개월 시점에 BSA로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염이 정상 또는 거의 정상 수준(≤ 1.5×ULN)에 도달한 환자의 비율은 위약군 대비 이 약 투여군에서 더 높았다(표 3).

표 3. 이차 평가변수 결과(ILLUMINATE A: 6개월 이중눈가림, 위약 대조 기간)

평가변수	루마시란 (N=26)	위약 (N=13)	치료군간 차이 (95% CI)	p-값
24시간 뇨중 옥살산염 농도가 ULN 이하인 환자의 비율[∓]	0.52 (0.31, 0.72)[§]	0 (0, 0.25)[§]	0.52 (0.23, 0.70)[¶]	0.001[#]
24시간 뇨중 옥살산염 농도가 1.5×ULN 이하인 환자의 비율[∓]	0.84 (0.64, 0.95)[§]	0 (0, 0.25)[§]	0.84 (0.55, 0.94)[¶]	<0.0001[#]
베이스라인 대비 혈장 옥살산염의 백분율 변화[*P]	-39.8 (2.9)[†]	-0.3 (4.3)[†]	-39.5 (-50.1, -28.9)	<0.0001

약어: ULN = upper limit of normal(정상 상한); SEM = standard error of mean(평균의 표준 오차)

결과는 액체 크로마토그래피-탠덤 질량분석기(LC MS/MS) 분석법을 바탕으로 한다.

* 반복 측정 혼합 모형(MMRM)을 사용하여 3, 4, 5, 6개월 시점의 백분율 감소의 최소 제곱 평균(LS Mean)의 평균을 기준으로 한 추정치.

† LS Mean (SEM).

‡ BSA로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염에 대한 ULN = 0.514 mmol/24hr/1.73 m2.

§ Clopper Pearson Exact 신뢰구간을 기준으로 한 95% CI.

¶ Wilson Score를 기준으로 Newcombe 법을 사용하여 계산하였다.

p-값은 BSA(≤1.70 vs >1.70 mmol/24hr/1.73 m2)로 보정된 베이스라인 24시간 뇨중 옥살산염으로 층화된 Cochran‐Mantel‐Haenszel 검정을 기준으로 한다.

Þ 감소가 일어날 수 있는 베이스라인 농도를 가진 이 약 투여군 23명 및 위약군 10명에서 분석하였다.

위약군 대비 이 약 투여군에서의 BSA로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염 농도의 베이스라인으로부터 감소는 사전 명시된 하위군(연령, 성별, 인종, 신기능 장애, 베이스라인 피리독신(비타민 B6) 사용력, 증상성 신결석 병력을 포함)에서 유사하였다.

이중눈가림 기간 동안 관찰된 뇨 옥살산염 농도 감소는 연장 시험 기간 동안 최대 60개월까지 이 약의 지속적인 치료에 따라 유지되었다.

(2) ILLUMINATE-B 시험

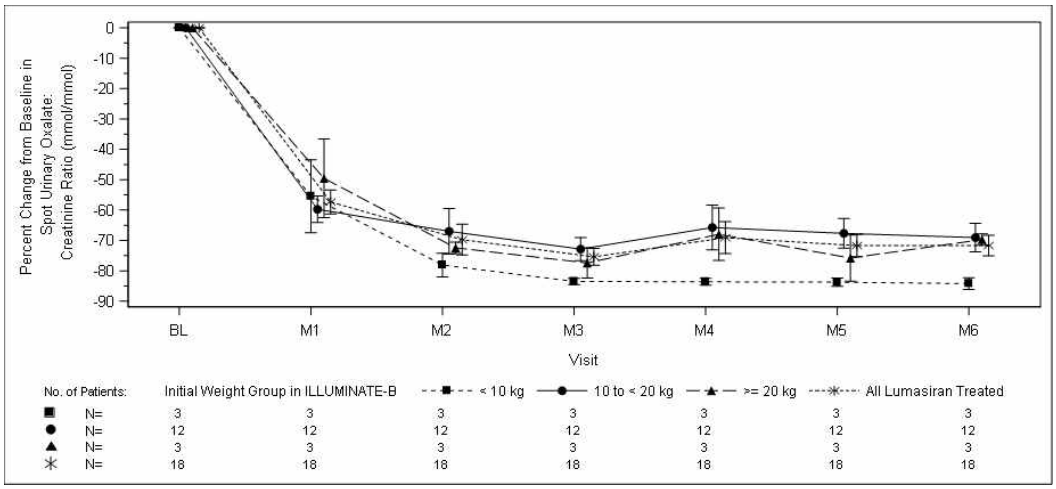
만 6세 미만의 소아 PH1 환자 대상 다기관, 단일군 임상시험(ILLUMINATE-B)에서 총 18명이 등록되어 이 약을 투여받았다. 6개월 기간에 대한 일차 분석에서, 첫 번째 투여 시 환자 연령 중앙값은 51.4개월(범위 4.0 - 74.0개월)이었고, 여성이 55.6%, 백인이 88.9%였다. 체중 분포는 10 kg 미만은 3명, 10 kg 이상~20 kg 미만 환자는 12명, 20 kg 이상 환자는 3명이었다. 생후 12개월 이상인 경우에는 eGFR > 45 mL/min/1.73 m2, 생후 12개월 미만의 환자는 정상 혈청 크레아티닌을 나타내는 환자였다. 베이스라인에서 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비(spot urinary oxalate:creatinine ratio)의 중앙값은 0.47 mmol/mmol이었다. 등록된 환자 중, 베이스라인에서 이전 치료로 피리독신을 투여한 환자는 11명(61.1%)였다.

6개월 일차 분석 기간 이후, 최대 60개월 동안 이 약을 투여하는 연장 기간을 진행했으며, 이 약의 총 노출기간 중앙값은 55.4개월(54.5, 56.1)이었다. 전체 루마시란 노출은 83.2 환자-년(patient-years)이었다.

일차 평가변수인 베이스라인 대비 6개월 시점에서의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비(3개월차~6개월차의 평균)의 백분율 변화는 이 약 투여 시 ‐72.0%였다(95% CI: -77.5, -66.4). 이 약 투여로 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 지속적으로 감소했으며(그림 2), 이는 모든 체중 계층에서 유사하게 나타났다. 이 시험의 연장기간에서 60

개월까지 뇨중 옥살산염 배설의 감소가 유지되었으며, 베이스라인 대비 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 평균 변화율(SEM)은 -74.5% (4.25)였다.

그림 2. 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 변화 (ILLUMINATE-B: 6개월 일차 분석 기간)



약어: BL=baseline; M=month; SEM=standard error of mean

결과는 베이스라인 대비 변화율의 평균(±SEM)으로 나타내었다.

6개월 시점에서 18명의 환자 중 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비가 정상화(≤ULN)에 도달한 환자 1명을 포함하여 9명이 거의 정상화(≤1.5×ULN)에 도달했다. 12개월 시점에는 18명의 환자 중 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비가 정상화(≤ULN)에 도달한 환자 2명을 포함하여 10명이 거의 정상화(≤1.5×ULN)에 도달했다.

또한, 베이스라인부터 6개월차(3개월차~6개월차의 평균)까지 평균 혈장 옥살산염 감소율은 31.7% (95% CI: 23.9, 39.5)로 나타났다. 일차 분석 기간에 관찰된 혈장 옥살산염 감소는 이 약의 지속적인 치료로 최대 60개월까지 유지되었다.

(3) ILLUMINATE-C 시험

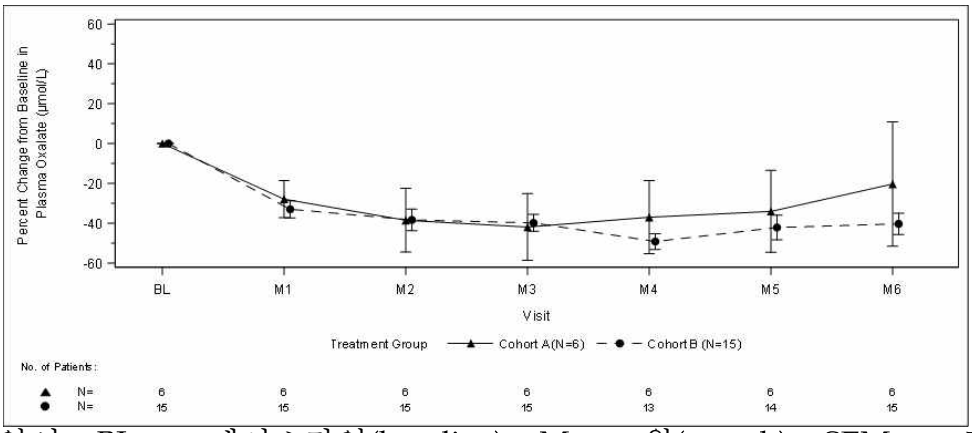
혈액 투석 환자를 포함하여 진행성 신질환이 있는 PH1 환자 대상 다기관, 단일군 임상시험(ILLUMINATE-C)에서 총 21명의 환자가 등록되었다. 진행성 신질환 환자는 생후 12개월 이상인 경우에는 eGFR이 45 mL/min/1.73 m^2 이하이고, 생후 12개월 미만인 경우에는 혈청 크레아티닌이 상승되어 있는 시험대상자였다. ILLUMINATE-C 시험은 2개의 코호트로 구성되었다. 코호트 A는 임상시험 등록 당시 투석이 필요하지 않은 PH1 환자 6명, 코호트 B는 안정적인 혈액 투석 요법을 받고 있는 PH1 환자 15명이 등록되었다. 복막 투석과 혈액 투석을 병행하는 환자 및

복막 투석만 하는 환자는 시험대상에서 제외되었다. 환자는 체중 기반 권장 용량으로 이 약을 투여받았다('용법·용량' 항 참조).

첫 번째 투여 시, 연령 중앙값은 8.9세(범위 0 - 59세)였고, 남성이 57.1%이고, 백인이 76.2%였다. 혈장 옥살산염 수치의 중앙값은 코호트 A에서 57.94 μmol/L였고, 코호트 B(투석 전)에서 103.65 μmol/L였다. 이전 치료로 피리독신을 투여한 환자는 11명(52.4%)이었다.

일차 평가변수는 베이스라인 대비 6개월(3개월차~6개월차의 평균)까지 혈장 옥살산염의 백분율 변화였다. 코호트 A (N=6)에서는 LS 평균 차이가 -33.3%(95% CI: -81.82, 15.16) 였고, 코호트 B (N=15)는 투석 전 혈장 옥살산염의 백분율 변화에서 LS 평균 차이가 -42.4% (95% CI: -50.71, -34.15)였다.

그림 3. 혈장 옥살산염(μmol/L)의 베이스라인 대비 백분율 변화(ILLUMINATE-C)



약어: BL = 베이스라인(baseline); M = 월(month); SEM = 평균의 표준 오차(standard error of mean).

결과는 베이스라인 대비 백분율 변화의 평균(±SEM)으로 나타내었다.

코호트 A의 베이스라인은 이 약의 첫 번째 투여 전에 채취된 모든 혈장 옥살산염 검체의 평균으로 정의된다; 코호트 B의 베이스라인은 이 약의 첫 번째 투여 전 최근에 수집된 4개의 투석 전 혈장 옥살산염 검체로 정의된다. 코호트 B에서는 투석 전 검체만 활용되었다.

4) 비임상 정보

(1) 반복투여독성

이 약을 투여한 랫드에서는 간의 현미경적 변화(예: 간세포 공포형성, 유사분열 및 핵 비대)가 관찰되었으며, 혈장 피브리노겐 농도의 감소 및 기타 실험실 변화가 동반되었다. 이러한 징후는 원숭이 대상 반복투여시험에서는 관찰되지 않았다. 설치류

특이성에 대한 명확한 이유는 밝혀지지 않았으며, 사람에 대한 영향은 명확하지 않다.

(2) 생식발생독성

이 약은 랫드에서 수컷과 암컷의 수태능, 출생전후 발생에 대해 유해한 영향은 나타내지 않았다. 랫드 및 토끼의 배태자 발생 시험에서 골격 이상이 관찰되었으나 사람의 치료적 노출에 비해 더 높은 노출 배수에서 관찰되었다. NOAEL은 약 20 - 70배 더 높았다(월 1회 노출 기준).

신생 랫드 대상의 용량 범위 설정 시험에서 사람의 치료적 노출(월 1회 노출 기준)보다 10.8배 높게 노출 시, 발달 중인 랫드의 독성학적 또는 약리학적 민감도는 증가하지 않은 것으로 나타났다.

(3) 유전독성

이 약은 복귀돌연변이 시험, 배양된 사람 말초혈액림프구에 대한 체외 염색체 이상 시험 및 랫드에 대한 체내 소핵 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(4) 발암성

이 약을 Tg-rasH2 마우스에 26주간 월 1회 150, 500 또는 1500mg/kg로 피하투여 시, 신생물 발생 빈도의 증가는 관찰되지 않았다.

또한, 2년 발암성 시험에서 Sprague Dawley 랫드에 4주마다 한 번씩 이 약을 20, 55 또는 110mg/kg 피하투여 시(혈장 노출 기준 AUC로 정규화된 사람최대권장용량의 유지 용량 대비 4배, 22배 또는 53배), 최고 용량까지 발암성은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 2~30℃보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자) [redacted]

전공정위탁제조(제조의뢰자) [redacted]

일부공정위탁제조(제조자) [redacted]

일부공정위탁제조(제조자) [redacted]

일부공정위탁제조(제조자) [redacted]

※ 업체 요청에 따라 비공개하였습니다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 루마시란나트륨

○ 등록번호 : DMF 등록대상 성분 아님

○ 제조소 명칭 : [redacted]

○ 소재지 : [redacted]

※ 업체 요청에 따라 비공개하였습니다.

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법	안전성·유효성	제조및품질관리기	위해성관리계획

		관련 자료	관련 자료	준 관련 자료	관련 자료
신청일자	2024-12-05	2024-12-05	2024-12-05	2024-12-05	2024-12-05
1차보완 요청일자	2025-02-19	2025-02-17	2025-02-17	2025-07-18	2025-02-18
1차보완 접수일자	2025-09-30	2025-10-02	2025-10-02	2025-09-16	2025-10-02
2차보완 요청일자	-	-	-	2025-10-28	-
2차보완 접수일자	-	-	-	2025-11-07	-
최종처리 일자	2025-11-13	2025-10-15	2025-10-15	2025-11-10	2025-10-15

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) [별표 1] I. 신약, 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2																		3				4							5						6		7	8	비고
		가								나								가		나																					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나						
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	×						주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×						
면제사유	제4조가목은 반복투여독성시험자료로 갈음 희귀의약품으로서 가교자료 제출 면제(동 규정 제7조제6호가목 [별표 6] [별첨 1]																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

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

[심사자 종합의견]

- 이 약 루마시란은 triantennary N-아세틸갈락토사민(GalNAc; N-acetylgalactosamine)과 공유 결합된, 화학적으로 합성된 이중가닥 짧은 간섭 리보핵산(siRNA; small interfering ribonucleic acid)임. 이 약의 GalNAc이 간세포의 아시알로당단백질수용체(asialoglycoprotein receptors (ASGPR))을 표적으로 하여 주로 간세포로 흡수됨.
- 이 약은 간세포의 HAO1 mRNA 억제를 통한 GO 효소의 농도를 감소시켜, 옥살산염 생산을 위한 기질인 글리옥실산의 가용량을 감소시킴. 이를 통해, 뇨 및 혈장 옥살산염 농도 감소함. GO 효소 단계 억제는 AGT 결핍의 상위 단계이므로, 이 약의 작용기전은 제1형 원발성 고옥살산뇨증(PH1) 발생에 관련된 AGXT 유전자 돌연변이와 직접적인 관계 없음.
- 이 약은 소아 및 성인 PH1 환자에서 체중-기반으로 계산된 루마시란 투여 용량(부하용량 및 유지용량)을 피하 주사하는 일회용 바이알 용액주사제임. 혈액 투석일에 이 약을 투여하는 경우, 투석 이후에 이 약을 투여해야 함.
- 이 약은 유전자 검사(AGXT)를 통해 PH1으로 확인된 환자 대상 총 3건의 임상시험을 통해 안전성 및 유효성을 입증하였음. 위약-대조 3상 임상시험(만 6세 이상 PH1)과 단일군 3상 임상시험(만 6세 미만의 PH1 환자/투석 환자를 포함한 진행성 신질환을 가진 PH1 환자)에서 이 약 투여 시, 베이스라인 대비 6개월 시점에서 뇨 옥살산염 또는 혈장 옥살산염 수준이 유의하게 감소하였음. 이때, 가장 흔하게 나타난 약물이상반응은 주사 부위 반응으로, 대부분 경증 및 중등증이었고 투여중단에 이르는 사례는 없었음. 전반적으로 이 약의 유익성이 위해성을 상회하는 건으로 간주됨.
- 이 약의 안전성 프로파일에 근거한 위해성관리계획 및 시판 후 조사계획을 제출하였음.
- 희귀 질환인 원발성 고옥살산뇨증에 대해 국외에는 두 가지의 RNAi 제제(루마시란, 네도시란)가 승인되어 사용하고 있으나, 국내에는 해당 질환을 적응증으로 허가된 의약품은 없음. 이에, 이 약은 국내 PH1 환자에 대한 새로운 치료 선택지 확장 측면에서 의의가 있음.

[약어 및 정의]

ADA	Anti-drug antibody
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event
AGXT	Alanine-glyoxylate aminotransferase gene
AGT	Alanine-glyoxylate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
ASGPR	Asialoglycoprotein receptor
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	Area under the plasma concentration-time curve
BIL	Bilirubin
BSA	Body surface area
Cmax	Maximum observed plasma concentration
CL	Clearance
CL/F	Apparent plasma clearance; calculated as dose/AUC0-inf
CLR	Renal clearance
CSR	Clinical study report
CYP	Cytochrome P450
DB	Double-blind
DDI	Drug-drug interaction
DMC	Data Monitoring Committee

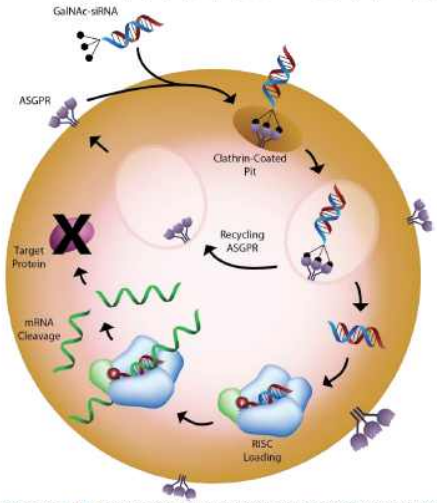
DP	Drug product
DS	Drug substance
EAP	Expanded Access Protocol
ECG	Electrocardiogram
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicines Agency
ESRD	End-stage renal disease
GalNAc	N-acetylgalactosamine
GO	Glycolate oxidase
GR	Glyoxylate reductase
HAO1	Hydroxyacid oxidase 1
hERG	Human ether-à-go-go-related gene
HLT	High Level Term
ICH	International Conference on Harmonisation
ISR	Injection site reaction
ISS	Integrated Summary of Safety
LDH	Lactate dehydrogenase
LFT	Liver function test
LLOQ	Lower limit of quantitation
MAD	Multiple-ascending dose
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRNA	Messenger RNA
OD	Orphan drug
OLE	Open-label extension
PD	Pharmacodynamic(s)
PH	Primary hyperoxaluria
PH1	Primary hyperoxaluria type 1
PIP	Pediatric Investigation Plan
PK	Pharmacokinetic(s)
PRIME	European Medicines Agency Priority Medicines
q3M	Once every 3 months
qM	Once monthly
QTc	Corrected QT interval
RISC	RNA-induced silencing complex
RNAi	RNA interference
SAD	Single-ascending dose
SAE	Serious adverse event
SC	Subcutaneous
siRNA	Small interfering RNAs
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SRC	Safety Review Committee
$t_{\frac{1}{2}}$	Elimination half-life; time required for a 50% decrease in the concentration of a drug
tmax	Time to maximum lumasiran plasma concentration
TQT	Thorough QT
ULN	Upper limit of normal

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [399] 따로 분류되지 않는 대사성 의약품
- 약리작용 기전 : 루마시란은 siRNA 제제이며, 간세포의 HAO1 mRNA 억제를 통한 GO 효소의 농도를 감소시켜 옥살산염 생산을 위한 기질인 글리옥실산의 가용량을 감소시킴. GO 효소 단계 억제는 AGT 결핍의 상위 스트림에 해당함

Figure 2: ASGPR 매개 간내 루마시란 흡수 및 RNA 간섭의 작용기전



Abbreviations: ASGPR=asialoglycoprotein receptor; GalNAc=N-acetyl galactosamine; mRNA=messenger ribonucleic acid; RISC=RNA-induced silencing complex; siRNA=small interfering ribonucleic acid.

1.2. 기원 및 개발경위

- 루마시란은 triantennary N-아세틸갈락토사민(GalNAc; N-acetylgalactosamine)과 공유결합된, 화학적으로 합성된 이중가닥 짧은 간섭 리보핵산(siRNA; small interfering ribonucleic acid)임
  - 루마시란의 antisense strand 서열은 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이 및 인간 HAO1의 mRNA을 표적하도록 설계되었으며, 화학적으로 변형된(2′-Fluoro-, 2′O-Methyl-) 핵산으로 구성되며 각 strand의 말단(antisense strand의 5′ 및 3′ 말단, sense strand의 5′ 말단)에 여러 포스포라티오에이트 연결이 존재하는 구조임. Sense strand와 antisense strand의 hybridization은 상보적 nucleotide 21개에서 발생하며, antisense strand의 2개 nucleotide는 오버행으로 남아 있음. 각 뉴클레오타이드는 나트륨 상대이온을 가지고 있음. 또한 sense strand의 3′ 말단은 triantennary N-Acetylgalactosamine (GalNAc)이 포스포디에스테르 링커(phosphodiester linker)를 통해 공유결합되어 있어 간세포의 아시알로당단백질수용체 (asialoglycoprotein receptors (ASGPR))을 표적으로 하여 간세포로의 흡수를 용이하게 설계하였음
  - 루마시란의 GalNAc 리간드와 간세포 ASGPR이 결합되면 리간드-수용체 복합체의 수용체 매개 세포내 이입(receptor-mediated endocytosis)을 거쳐 간 세포 안으로 운반되며, 루마시란은 엔도좀에서 세포질로 방출되고, ASGPR은 간 세표 표면으로 다시 되돌아가게 됨.
  - 간세포 내로 도입된 루마시란은 RISC(RNA-induced silencing complex)에 loading된 후, 이중가닥 중 sense strand(passenger)는 제거됨. RISC siRNA complex는 antisense strand의 서열에 상보적인 HAO1 mRNA를 특이적으로 절단함.

- 절단된 HAO1 mRNA는 분해되어 단백질 번역에 사용할 수 없으므로 HAO1 단백질 생성이 억제됨.
- 제1형 원발성 고옥살산뇨증(PH1)은 간 과산화소체(peroxisome) 효소인 알라닌-글리옥실산 아미노 전이효소(AGT; alanine-glyoxylate aminotransferase)의 결핍으로 인해 대사되지 못한 글리옥실산(glyoxylate)이 과도하게 축적됨. 이러한 glyoxylate는 젖산 탈수소 효소(LDH) 의해 옥살산염(oxylate)으로 전환되어 뇨로 배출되어 발생함. AGT의 upstream에 있는 GO(glycolate oxidase; HAO1 유전자에 의해 암호화된 효소)는 글리콜산(glycolate)을 산화시켜 AGT의 기질인 글리옥실산(glyoxylate)을 형성시킴.
- 따라서 루마시란 매개-HAO1 단백질(GO) 감소는 간 세포의 glyoxylate 생성을 감소시켜 옥살산염의 생성을 억제시킴으로써 혈장과 뇨 중의 옥살산염 수준을 감소시키게 됨.

- 국외 허가현황 : 유럽 허가(2020.11.19.), 미국 허가(2020.11.23.)

  미국 : 희귀의약품 지정 (2016.2.8.) - PH1의 치료

  Breakthrough Therapy Designation 지정 (2018.2.23.)

  Rare Pediatric Disease Designation 지정 (2019.12.20.)

  희귀의약품 지정으로 Pediatric Research Equity Act에 따른 요구사항 면제

  유럽 : 희귀의약품 지정 (2016.3.21.) - PH1의 치료

  PRIME 지정 (2018.3.22.)

  소아 임상 계획(PIP; Pediatric Investigational Plan) 합의 결정 (2017.12.1.)

  이후 변경서 결정 (2020.1.6.), partial PIP compliance check (2020.1.28.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 제1형 원발성 고옥살산뇨증
  - 제1형 원발성 고옥살산뇨(PH1)는 극히 드물고, 진행성이며, 중대하고 생명을 위협하는, 상염색체 열성 선천성 대사 장애로 PH1은 PH 환자의 약 80%를 차지하며 임상적으로 가장 중증 형태임
  - (병태생리학) PH1 환자는 AGXT 유전자의 돌연변이로 인해 AGT 활동이 감소하거나 없으며, 글리옥실산을 글리신으로 전환할 수 없어 과도한 글리옥실산이 축적되고 간에서 옥살산염이 병적으로 과잉 생산됨. 옥살산염 농도는 PH1 환자의 질병 병태생리와 중증도의 영향 요인임. 건강인에서 24시간 뇨중 옥살산염으로 측정한 간내 옥살산염 생산량이 일반적으로 <0.5 mmol/24hr/1.73m^2인 반면, PH1 환자에서는 일반적으로 몇 배 더 높음. 간 내 옥살산염 과다생성의 결과로, 과도한 뇨중 옥살산염은 칼슘과 결합하여 불용성 옥살산칼슘을 형성하고, 옥살산칼슘은 신장 실질과 요로에서 쉽게 결정을 형성함. 이는 옥살산염 배설의 주요 부위인 신장에서 재발성 요결석증과 신장 석회증을 초래함. 육안적 요결석증 외에도 옥살산칼슘은 신세뇨관 세포에 직접적인 손상을 입힘.

    질병 진행으로 인해 신 기능이 저하됨에 따라, 신장이 혈액에서 옥살산염을 제거하는 능력이 감소하여 혈장 내 옥살산염 농도가 포화 수준을 초과하게 되어 전신 옥살산증으로 진행함. 전신 옥살산증에서 관찰되는 혈장 옥살산염의 큰 상승은 연령에 관계없이 발생할 수 있지만, 특히 중요 장기가 발달하는 시기의 소아에게 유해함. 또한, 치료하지 않을 시, ESRD으로 인한 사망 및/또는 옥살살증의 합병증이 모든 연령대에서 발생함. 신부전 이전에 간이식을 받는 PH1 환자에서 뇨 및 혈장 옥살산염 농도의 정상화, 신 기능의 안정화, 신장 석회증을 포함한 질병 증상의 개선 확인되며, ESRD로 진행된 후 간/신장 이식ㅇ르 받은 환자의 경우 수년이 소요될 수 있으나 뇨 및 혈장 옥살산염의 감소, 증상의 개선 또는 회복을 보임.
  - (역학) PH1 발생률은 약 120,000명의 출생아 중 1명이며, 유병률은 북미와 유럽에서 1백만명당 1~3명임. 일반

적으로 소아 질환으로 발현되며 절반 이상의 환자에서 만 6세 이전에 증상이 처음 발현됨.

- (임상적 증상 등) AGXT 돌연변이 유전자 시퀀싱 또는 생검 간조직에서 AGT 효소 활성을 평가하며 확진함. PH1 환자에서 AGXT 유전자 돌연변이가 150개 이상 확인되었고 대부분은 AGT 단밸질 misfolding이나 비정상적인 cellular trafficking을 초래한 돌연변이임. 환자마다, 가족내에서도 질병 경과 및 치료반응이 다를 수 있으며, 질병 진행이 빠르고 예측 불가능함.
- (분류) PH1 집단에서 임상 양상에 따라 영아기 발병형, 청소년기 또는 초기 성인기 재발성 신결석, 성인에서 ESRD를 동반한 후기 발병형으로 분류될 수 있음.
  - · 영아기 발병형 : PH1 환자의 약 1/4이 중증 영아 발병형으로 나타나며, 높은 연령의 PH1 환자보다 사망 위험이 더 높음. 영아기에 증상 발현 시 가장 중증의 질병 경과를 보이며 신부전으로 빠르게 진행됨. ESRD 및 전신 옥살산증의 위험이 높으며, 발달하는 주요 장기에 옥살산염 축적의 영향이 나타나 심각함.
  - · 유년기 또는 초기 성인기 발병형 : PH1 환자의 약 1/3은 유년기 또는 초기 성인기에 재발성 신 결석을 경험하며, 비뇨기과적 시술과 입원이 요구됨. 지속적으로 높은 수준의 소변 옥살산염으로 인해 결석이 종종 재발하므로 여러 차례 결석 제거 시술을 받을 수 있으며, 이러한 침습적 시술로 인해 출혈과 감염 등에 노출될 수 있음. 환자는 폐쇄성 신결석 발생으로 급성 신 손상 및 영구적 신 기능 소실이 유발될 수 있음. 신장 조직에 옥살산칼슘 결정이 지속적으로 동시에 축적되고 염증 동반되어 신 기능의 점진적 소실이 나타나 ESRD 및 관련된 전신 옥살산증의 발병을 초래함.
  - · 후기 발병형 : PH1 환자의 약 20%는 성인기에 진단되며, 종종 재발성 신결석의 병력을 동반함. 일부 환자는 첫 증상으로 ESRD 를 나타낼 수 있음. ESRD 발병할 당시 PH1 환자는 집중 투석 요법으로 치료함.
  - · 전신 옥살산증 : ESRD 환자의 경우 신기능 악화로 혈장 옥살산염 농도가 증가하여 신장 외 조직에 옥살산염 축적 결과로 전신 옥살산증의 발병 위험을 높임. 전신 옥살산증 발생 시 광범위한 임상 증상을 보이며, 가장 흔한 관련 부위는 뼈(78%), 피부 및 혈관(40%), 심장(39%), 안과(33%), 신경계(22%) 였음. 뼈에 옥살산염 축적은 옥살산염 골병증과 그에 따른 통증, 에리트로포이에틴-저항성 빈혈, 자연골절을 초래할 수 있음. 심방비대 및 심장벽 두께 증가로 나타난 바와 같이, 심장 조직에 직접 옥살산염이 축적될 시 심장 전도 장애, 혈관 석회화, 심장 차단, 심실 비대가 발생하고, 잠재적으로 심부전 및 치명적인 부정맥이 발생할 수 있음. ESRD와 관련된 호르몬 및 대사 기능 장애는 폐 고혈압을 포함한 폐 혈관 이상을 초래할 수도 있음.
- (현재 치료방법) PH1 치료 목표는 뇨 및 혈장 옥살산염 농도를 낮추는 것임.

  현재 PH1 치료제로서 허가 승인된 제제는 없음. PH1 환자의 표준 치료로 사용되는 치료/관리방법은 효과가 제한적이며, 대부분의 환자에서 PH1의 질병 증상이 진행됨. 질병 병기 및 합병증에 따라 관리방법 상이함.
  - · 수분 과다 공급 : 신 기능이 보존된 환자의 경우, 질병 진행을 늦추고 신결석 발생률을 감소시키기 위해 수분 과다 공급 및 결정 형성 억제제가 사용됨. 다만, 수분 과다 공급으로 인해 다뇨 및 유뇨증이 유발될 수 있으며 이로 인해 삶의 질에서 부담이 있으며, 순응하지 못하는 경우 신 기능 저하와 신결석 형성될 수 있음.
  - · 피리독신 투여 : 고용량 피리독신은 일부 PH1 환자(유리한 대립유전자를 가진 소수의 환자)에서만 뇨중 옥살산염 배설량을 정상화시킴. 피리독신은 AGT의 생리적 보조인자, 보호자 역할을 통해 mistargeting을 보정함. AGXT 유전자에서 피리독신 반응성과 관련된 가장 흔한 돌연변이는 G170R 돌연변이로 G170R 돌연변이에 동형접합인 환자는 일반적으로 피리독신에 반응함. G170R 돌연변이에 이형 접합 환자이거나 다른 돌연변이 환자는 피리독신 반응이 가변적일 수 있음. 피리독신은 일반적으로 안전하고 저렴하므로 종종 특정 돌연변이와 관계없이 사용되기도 함.

· 투석 : 신장에서 과도한 옥살산염을 제거할 수 없는 진행성 질병 환자의 경우 전형적인 투석(주 3일)은 혈액에서의 옥살산염 제거에 효과적이지 않아 집중 혈액투석(주6일)으로 치료받고 필요 시 보충 복만 투석을 병행함. 투석은 환자에게 부담을 줄 수 있고, 옥살산염 축적과 전신 옥살산증 진행을 예방하기 어려움. 일부 연구에서 ESRD가 발생한 PH 소아청소년 대상으로 투석 시작 후 3년 생존율은 83%였고, 만 2세 미만 소아는 투석 중 3년 생존율이 74% 였음.

· 간 이식 : PH1는 간 효소 결핍에 기인하므로 유일한 대사적 완치법은 간 이식임. 간 이식은 뇨 및 혈정 옥살산염 농도를 정상화하고 질병 증상을 개선하며, ESRD로의 진행을 예방함. ESRD로 진행된 경우, 간의 옥살산염 정상화 및 신 기능 회복을 위해 간-신장 이식이 요구됨. 다만, 이식은 이환율과 사망률이 높으며, 간 이식 후 만성 면역 억제 치료로 인해 중대한 부작용 위험성이 있음.

- (신청 품목의 의의)

PH1 환자에 대한 기존 치료는 효과가 제한적이며, 환자의 신체적·사회적 부담이 있고, 치료를 받더라도 증상이 진행되는 한계점이 있음.

루마시란은 PH1의 원인인 간내 옥살산염의 상위 기질 생성을 억제하는 새로운 기전의 치료제로서 질병 증상을 낮출 수 있는 잠재력이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청 제제의 약리기전(간으로 주로 전달)으로 인한 잠재적인 간 장애 모니터링 필요함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정: 의약품정책과-396호 (2024.09.26.)
- 신속(우선)심사 지정 : 혁신제품심사팀-191호 (2024.09.03.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

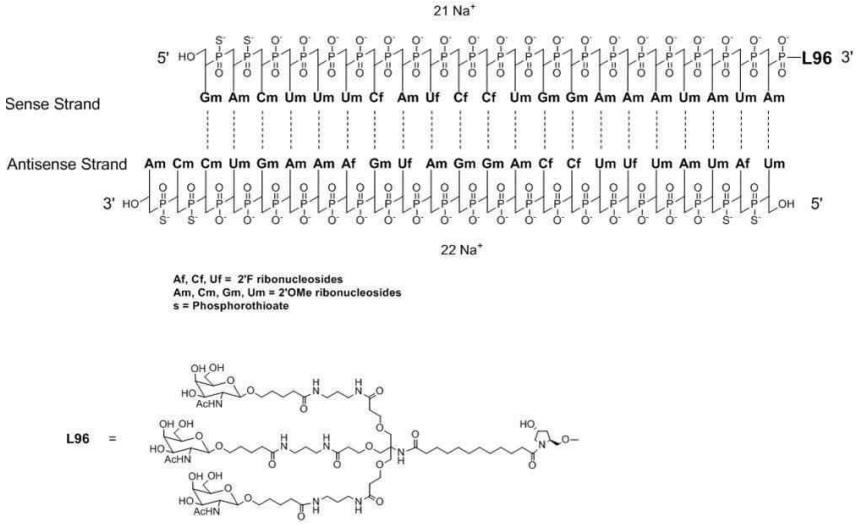
2.1.1. 일반정보

- 명칭 : lumasiran sodium (루마시란 나트륨)
- 일반명 : lumasiran (루마시란)
- 분자식

Table 1: Molecular Formula and Molecular Mass

	Drug Substance	Sense Strand (A-131522)	Antisense Strand (A-131532)
Molecular formula of the free acid	$C_{530}H_{712}F_{10}N_{173}O_{320}P_{43}S_6$	$C_{294}H_{414}F_4N_{87}O_{172}P_{21}S_2$	$C_{236}H_{298}F_6N_{86}O_{148}P_{22}S_4$
Molecular formula of the sodium salt	$C_{530}H_{669}F_{10}N_{173}O_{320}P_{43}S_6Na_{43}$	$C_{294}H_{393}F_4N_{87}O_{172}P_{21}S_2Na_{21}$	$C_{236}H_{276}F_6N_{86}O_{148}P_{22}S_4Na_{22}$
Molecular weight of the free acid	16340.54 Da	8709.49 Da	7631.05 Da
Molecular weight of the sodium salt	17285.76 Da	9171.10 Da	8114.65 Da

- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 주사용수, 수산화나트륨, 인산

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타_HPLC) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험(삼투압) ■ 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(실용량시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	Bottle/HDPE	적합
가속시험	25±2℃/60±5% RH	Bottle/HDPE	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃, 25±2℃/60±5%RH, 30±2℃/75±5%RH	Vial/glass	적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH	Vial/glass	적합
가혹시험	(1.2x106 lux·hr, UV 200W·hr/m2 ,2~8℃)	Vial/glass	적합(유의미한 변화 없음)
가혹시험	60±2℃	Vial/borosilicate glass	적합(유의미한 변화 없음)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 2~30℃ 보관
- 밀봉용기, 2~25℃ 보관 (FDA_NDA214103), 30℃이하 보관 (EMA/561348)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」(식품의약품안전처고시)에 근거하여 원료약품 및 그 분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법을 검토하였을 때 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적절하고 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 안정성에 관한 자료가 충분함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	결과	GLP 준수
반복 투여	SD 랫드 (n=5/group)	SC, 2주	주 1회 (총 3회)	0, 30, 100	- 사망 없음 - 30, 100 mg/kg 투여 그룹에서 창백한 간 관찰 - ≥ 30 mg/kg 투여 그룹에서 약간~경미한 간세포 공포화 및 경미한 쿠퍼세포 과형성/비대 관찰 - 100 mg/kg 투여 그룹에서 최소~경증 간세포 단일세포 괴사, 유사분열 및 신장 근위 세뇨관 상피 내 경미한 호염기성 과립 관찰	×

					- 신장대비 간에서 ALN-65585 농도가 10~18배 큼 - 30 및 100 mg/kg 투여 그룹의 간에서 HAO1 mRNA 수치를 약 95% 감소 시킴 - 30 및 100 mg/kg 투여 그룹의 혈청에서 글리콜산 농도를 약 9~15배 증가 시킴 - 30 및 100 mg/kg 투여 그룹에서 피브리노겐 암호화하는 mRNA 수준 감소 시킴 (최대 70%) - 100 mg/kg까지 내약성 우수	
	SD 랫드 (n=15/sex/group)	SC, 8주	주 1회(총 9회) 또는 월 1회(총 3회) +13주 회복기	0, 5, 15, 50	- 사망 없음 - 5, 15, 50 mg/kg 용량에서 용량 증가에 따른 혈장 글리콜산 증가 - 50 mg/kg 투여 암컷에서 등 부위에 가벼운 홍반, ≥ 5 mg/kg 용량 암/수 등 부위에 약간~경미한 부종, ≥ 5 mg/kg 투여군 동물 등부위에 피부 탈락 관찰 - 64일차, 주 1회 50 mg/kg 투여군 수컷에서 적혈구(6%), 헤모글로빈(7%), 헤마토크리트(7%) 감소, 망상 적혈구 수치(40%) 증가 - 월 1회 및 주 1회 투여 수컷에서 혈소판(19%, 13%)증가, 백혈구 수치(33%, 28%) 증가, 림프구 수치(37%, 31%) 증가. 유의미한 변화 아님 - 24일차 및 64일차, ≥ 5 mg/kg 용량 주 1회 투여 암/수에서 피브리노겐 농도 약간~중간 정도로 낮아짐(13%~63%). 50 mg/kg 용량 주 1회 투여된 암/수에서 프로트롬빈 시간(PT) 연장됨(8%~19%) - ≥ 15 mg/kg 주 1회 투여 수컷에서 64일차 ALP 최대 62% 증가, 50 mg/kg 주 1회 수컷에서 GGT 활성 약간 증가, AST 최대 73% 증가. 15 mg/kg 주 1회 투여군 64일차에 최대 96% 콜레스테롤 증가, 트리글리세라이드 최대 55% 증가, 주 1회 또는 월 1회 50 mg/kg 투여 암컷에서 64일차에 글로불린 농도 13% 증가, 알부민:글로불린 비율 13% 감소 - 주 1회 ≥ 15 mg/kg 또는 월 1회 50 mg/kg 투여한 암컷에서 평균 절대 및 상대 간 무게 증가 - 주 1회 50 mg/kg 투여한 암컷 간에서 중	○

					심소엽 비대 및 간세포 공포화 관찰 - 주 1회 50 mg/kg 투여 수컷에서 황갈색 간 관찰 또는 쿠퍼세포 세포질에서 호염기성 과립 관찰. 중심소엽 간세포 비대 관찰. 신장에서 호염기성 과립 관찰 - (TK) 혈장에서, Tmax 0.5~2시간. 주 1회 5, 15mg/kg 투여군에서 4시간까지, 주 1회 또는 월 1회 50mg/kg 투여군에서 8시간까지 정량화 가능. 성별에 따른 노출 차이 없으며, 용량 증가에 따라 증가 및 축적 관찰되지 않음. t1/2 0.72~1.5시간 - 간 및 신장에서, 용량 비례 이상으로 노출 증가. 신장대비 간에서의 노출이 더 큼 - NOAEL 50 mg/kg(주 1회 또는 월 1회 투여)	
	SD 랫드 (n=20/sex/group)	SC, 25주	월 1회(총 7회)	0, 20, 50, 200	- 약물 관련 사망례 없음. 다만, 200 mg/kg 투여 수컷 한 마리에서 심근병으로 죽은 채로 발견 - 200 mg/kg 투여 수컷에서 적혈구(4%), 헤모글로빈(5%), 헤마토크릿(5%) 감소. ≥ 50 mg/kg 투여 암컷에서 헤모글로빈(5%-6%), 헤마토크릿(4%), 평균적혈구용적(3%-4%), 평균적혈구색소(5%-6%), 평균적혈구혈색소농도(2%) 감소 및 망상적혈구수(20%-23%). 200 mg/kg 투여 암컷에서 백혈구(27%), 림프구(28%) 감소 - ≥20 mg/kg 투여 암/수에서 피브리노겐 감소(각각 24%~35%, 16%~44%), ≥ 50 mg/kg 투여 암컷에서 프로트롬빈 시간(PT) 6~10% 연장 및 수컷에서 트롬보플라스틴시간(aPTT) 6%~9% 감소, 200 mg/kg 암컷에서 10% 감소되었으나 응고 관련 임상적 증거 관찰되지 않음 - ≥50 mg/kg 투여 수컷과 암컷에서 콜레스테롤 증가(각각 41%~47%, 51%~62%) 및 암컷에서 글로불린 농도 13%~17% 증가. 알부민:글로불린 비율 17% 감소. 200 mg/kg 투여 수컷에서 ALP 활성 62% 증가 - 간에서, ≥ 20 mg/kg 투여 동물의 간에서 최소~두드러지게 간세포 공포화, 최소한의 색소 함유 쿠퍼 세포, 간세포 분열 증가 관찰. 최소~중간정도 간세포 핵비대증 관	○

					찰 - 신장에서, ≥ 20 mg/kg 투여 동물의 신장 세뇨관 세포질에 최소~약간의 호염기구성 과립 관찰. ≥50 mg/kg 투여 수컷에서 신장 세뇨관 세포의 최소한의 공포화 관찰 - (TK) 혈장에서, 성별 차이 없으며, 용량 비례 방식보다 더 큰 노출 관찰. t1/2는 1일차 1.4~2.6시간, 169일차 4.2~9.3시간 - 간 및 신장에서, 성별차이 없으며, 용량 증가에 따른 노출 증가 관찰. 평균 Cmax는 신장보다 간에서 높음 - (혈장 글리콜산) 대조군 대비 11.8~14.6배 높게 관찰. 성별 차이 없음 - NOAEL 200 mg/kg	
	사이노몰거스 원숭이 (n=5/sex/group, 회복기 n=2/sex/group)	SC, 8주	주 1회(총 9회) 또는 월 1회(총 3회) +13주 회복기	0, 10, 30, 100	- 사망 없음 - 1일차 및 57일차에 ≥10 mg/kg 주 1회 또는 100 mg/kg 월 1회 투여 동물에서 경미~두드러지는 홍반, 경미~중증 부종 및 표피 탈락 관찰 - 주 1회 또는 월 1회 100 mg/kg 투여 동물에서 ALP 증가, 회복기간에 회복 - 주 1회 ≥30 mg/kg 또는 월 1회 100 mg/kg 동물 간 쿠퍼세포에서 최소~약간의 호염기구성 과립 관찰 - 주 1회 ≥10 mg/kg 또는 월 1회 100 mg/kg 투여 동물 장간막 림프절에서 공포성 대식세포 침윤 관찰, 주 1회 100 mg/kg 투여 동물 하악 림프절에서 공포성 대식세포 침윤 관찰(최소 수준) - (TK) 혈장에서, Tmax 1.7~4.8시간. t1/2 1일차에 2.6~7.2시간, 57일차에 2.7~3.0시간. 약물 축적 거의 없음. 성별차이 없음 - 간 및 신장에서, 성별에따른 노출 차이 없음. 신장대비 간에서 노출 높았으며, 신장에서 더 빠른 제거 속도 관찰 - (혈장 글리콜산) 용량 증가에 따라 혈장 글리콜산 수치 증가 및 회복기간 종료시 높게 유지됨 - NOAEL 100mg/kg(주 1회 또는 월 1회 투여)	○
	사이노몰거스 원숭이 (n=4/sex/gr	SC, 36주	월 1회(총 10회)	0, 30, 100, 300	- 약물 관련 사망례 없음. 100 mg/kg 투여 수컷 한 마리가 팽창된 위장관과 천공원인으로 사망 - ≥30 mg/kg 수컷에서 254일차에 ALP 증	○

		oup)				가(94%). 암컷에서 관찰되지 않음 - 100 또는 300 mg/kg 투여 동물 간 쿠퍼 세포에서 최소한의 호염기구성 과립 관찰, ≥30 mg/kg 투여 동물의 림프절(하악, 장간막) 정맥동에서 공포성 대식세포 최소 또는 축적 관찰 - (TK) 혈장에서, 성별에 따른 노출 차이 없음. t1/2 1일차 3.4~5.5시간, 253일차 3.1~14시간. 노출은 용량 비례하여 증가. 약물 축적 없음 - 간 및 신장에서, 성별에 따른 노출 차이 없음. 대략 용량 비례적으로 증가 및 신장보다 간에서의 노출이 더 큼 - (혈장 글리콜산) 성별차이 없음. 1일차 평균 글리콜산 농도는 대조군과 유사. 29일차에는 대조군 대비 2.7배 이상 높았으나 용량 증가에 따른 증가 관찰되지 않음. 253일차에는 대조군 대비 3.5배 증가 - ADA 양성률 12.5% - NOAEL 300 mg/kg	
유전독성시험	복귀돌연변이	Salmonella typhimurium 및 E coli	in vitro		1.60, 5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000 µg/plate(±S9)	- 음성	○
	염색체이상시험	인간 말초혈액 림프구	in vitro		3.39, 4.84, 6.92, 9.89, 14.1, 20.2, 28.8, 41.2, 58.8, 84.0, 120, 172, 245, 350, 500 µg/mL(±S9)	- 음성	○
	체내소핵시험	SD랫드 (0, 500, 1000: n=3/sex/group, 2000: n=5/sex/group)	SC	단회	0, 500, 1000, 2000	- 음성	○
생식·발생독성시험	Segment I	SD랫드 (n=20/sex/group)	SC	수컷: 교배전29일~안락사전 주 1회(총8회)	0, 5, 15, 50	- (수컷) 모두 생존. 교배, 수태능, 정자 파라미터, 육안 부검, 생식기관 중량 또는 장기중량, 약물 관련 변화 없음 - (암컷) 모두 생존. 발정 주기, 교배, 수태	○

				암컷: 교배전22일 및 DG6		능, 난소, 자궁 파라미터, 생식파라미터에서 약물 관련 변화 없음 - NOAEL 50mg/kg	
	Segment II	암컷 SD 랫드 (n=22/group)	SC	교배전 주 1회(총3회), DG1~17 1일1회	교배전: 0, 10, 30, 100 임신기간: 0, 10, 30	- 교배 지수, 수태능 지수, 발정 주기, 교배 파라미터, 태자 외부 또는 내장 기형 또는 변이 관찰되지 않음 -	○
		암컷 SD 랫드 (n=22/group)	SC	DG6~17 1일 1회	0, 3, 10, 30	- 모체 체중, 증체량, 자궁 중량, 난소, 자궁 파라미터에서 약물 관련 변화 없음 - 배태자 생존, 태자 체중, 태자 외부 또는 내장 이상(기형 또는 변형)에서 약물 관련 변화 없음. 다만, 30 mg/kg 용량에서만 태아의 골격 변형(흉골 이분화, 비정상적인 경추 아치) 관찰되었으나 다른 발달 독성 징후 없었으므로 약물 관련 유해한 것으로 간주되지 않음 - NOAEL 30 mg/kg	○
		암컷 뉴질랜드 화이트 토끼 (n=8/group)	SC	DG7~19 1일 1회	0, 3, 10, 30	- 사망례 없음 - 3 mg/kg 한배새끼 1마리에서 대동맥궁 확장과 3개 심실 심장 관찰. 같은 한배새끼의 다른 1마리는 심장 비대, 심실사이막 결손 및 간 비대 관찰. 다른 한배새끼 1마리는 식도 뒤 대동맥 아치 기형 관찰되었으나 약물 관련은 아니었음 - 10 mg/kg 용량에서 1마리가 비정상적 간소엽 관찰. 다른 한배새끼 1마리는 배꼽 탈출증, 대동맥궁 확장, 심실사이막 결손, 담낭 실종, 작은 비장증 관찰. 또 다른 한배새끼 2마리는 횡격막 탈장 기형 관찰되었으며, 체중이 더 낮았음 - 30 mg/kg 용량에서는 기형 없음 - 용량 반응 관계는 아니지만 약물 관련 배제할 수 없음 - (TK) 10 및 30 mg/kg 용량 투여군 태반에서 측정 가능한 수준으로 검출 되었으나 태자 간에서 불검출	○
		암컷 뉴질랜드 화이트 토끼 (n=25/group)	SC	DG7~19 1일 1회	0, 3, 10, 30	- 사망례 없음 - 육안 관찰, 제왕절개 파라미터, 임상병리학에서 약물 관련 변화 없음 - 임신율 92%~100% - 대조군에서 태자 내장 기형 및 변형 관찰, 저용량 및 대조군에서 골격 기형 관찰. 대조군태자 1마리 와 30 mg/kg 태자 3마리에서 융합 하악골 및 광골궁 기형 관찰	○

						- NOAEL 30 mg/kg	
	Segment III	SD 랫드 (n=22/group)	SC	DG7, 13, 19, LD 6, 12, 18 총 6회	0, 5, 15, 50	- 태어난 및 사산된 새끼 수, 생존력 지수, 수유 지수, 한배 새끼당 생존, 성별 비율, 이유기시 살아있는 한배새끼 크기 및 중량에 미치는 약물 관련 변화 없음 - F1세대에서 육안 검사, 고환 또는 부고환 중량, 난소 및 자궁 파라미터에 미치는 약물 관련 변화없음 - (TK) PND12 모든 새끼 혈장에서 루마시란 농도 정량 하한 보다 낮음 - NOAEL 50 mg/kg	○
		발육기 SD 랫드 (n=5/sex/group)	SC	PND4~32 주 1회	0, 10, 30, 100	- 사망 없음 - 100 mg/kg 투여군 근위 신세뇨관 상피세포에 최소한의 호염기성 과립 관찰. 10 또는 100 mg/kg 투여 수컷과 30 mg/kg 투여 암컷 주사부위에 대식세포공포 관찰 및 10 또는 30 mg/kg 투여 받은 일부 암컷 주사부위에 혼합 염증세포 발생률/중등도 증가 - 30 mg/kg 이상 투여받은 암컷에서 글루코스 농도 약간 증가(35%-52%). 관련 임상적 또는 현미경적 이상 소견 없음 - (TK) 성별 차이 없음. 용량 비례적 또는 비례적 수준 보다 더 크게 증가함. 최대간 농도는 투여 후 8~24시간, 신장에서 최고 농도는 2~4시간. 신장보다 간노출이 더 큼 - 모든 투여 용량에서 대조군 대비 13%~40%의 FIB 농도 감소	○
발암성		Tg-rasH 형질전환 마우스 (n=10/se/group)	SC	월 1회(총 3회)	0, 150, 500, 1500	- 약물 관련 현미경적 소견 경미했으며, 부작용 관찰되지 않음 - Tmax 수컷 1~4시간, 암컷 1~2시간, Cmax 및 AUClast 성별차이 없음. 용량 증가에 비례하여 증가함 - NOAEL 1500 mg/kg	×
		Tg-rasH 형질전환 마우스 (n=25/se/group)	SC, 26주	월 1회	0, 150, 500, 1500	- 신생물 증거 없음 - Tmax 암/수 0.5~2시간, 성별차이 없음. 용량 증가에 따른 노출 증가 - NOAEL 1500 mg/kg	○
		SD 랫드 (n=60/sex/group)	SC, 2년 (105주)	월 1회	0, 20, 55, 110	- 신생물 증거 없음 - Tmax 암/수 1일차 1시간, 365일차 1~2시간. Cmax 축적 없었으며, 용량 증가에 따라 노출 증가	○

국소내성	• 별도의 국소내성 시험 미수행되었으나, 25주 랫드 및 36주 사이노몰거스 원숭이 대상으로 피부 자극 평가 결과, 랫드에서 최고용량에서 경미한 홍반과 부종이 관찰되었으나 대조군에서도 관찰되었음. 사이노몰거스 원숭이에 최고용량에서 드물게 표피탈락, 경미한 홍반 및 부종 관찰되었으나 대조군에서도 관찰되어 유해한 것으로 간주되지 않음					
기타독성시험						
광독성	• 별도의 시험 미수행. ICH S10 가이드라인에 따라 올리고뉴클레오타이드에 적용되지 않음					
항원성	• 별도의 시험 미수행. 25주 랫드 반복 투여 독성시험에서, 랫드 혈청 검체에서 ADA 불검출					
면역독성	• 별도의 시험 미수행. 시험관내 인간 전혈 분석 평가시 사이토카인(IL-1β, IL-RA, IL-6, IL-8, G-CSF, IP-10, MIP-1α, TN F-α) 유도 평가에서, 사이토카인/케모카인 파라미터에 유의한 유도 없음					
	•					
의존성	• 별도의 시험 미수행. 루마시란은 대부분 간에 의해 흡수되고, 분자량은 16341 달톤으로 큰 분자량과 높은 극성의 특성으로 수동적인 혈액-뇌 장벽 투과를 방해할 것으로 예상됨. 반복 투여 독성시험에서 CNS 활성 관련 변화를 나타내는 행동 변화 없었음					
대사산물	• 별도의 시험 미수행. 인간에서 루마시란 SC 투여 후 주요 순환 대사산물은 검출되지 않음					
불순물 시험	SD 랫드 (n=10/sex/group)	SC, 13주	월 1회	0, 20, 50, 200	- 200 mg/kg 투여 수컷에서 17.9%의 증체량 감소 및 64~71일 동안 사료 섭취량 감소 관찰. 암컷 변화 없음 - 200 mg/kg 투여 수컷에서 ALT 활성 증가(26%), ≥50mg/kg 수컷에서 ALP 활성 증가(17%~22%) 및 암컷에서 콜레스테롤 증가(52%~58%). 200 mg/kg 투여 수컷에서 알부민:글로불린 비 증가(9.5%) 및 총 단백질 및 글로불린은 7.5%~14% 감소 관찰. ≥ 20mg/kg 투여 암/수 모두 FIB 농도 감소(13%~46%) - (현미경적 관찰) - (간) ≥20 mg 투여군에서 최소~중간 정도의 간세포 공포형성 및 50 또는 200 mg/kg 투여 동물에서 착색된 쿠퍼세포 관찰. ≥50mg/kg 투여 암컷에서 유사분열 최소 증가 및 최소 간세포 비대 관찰 - (신장) 50 또는 200 mg/kg 투여 동물의 근위 세뇨관 상피세포에서 최소~중간 정도의 호염기성 과립 관찰. 최소한의 세뇨관 상피세포 공포 관찰(200 mg/kg 수컷) 및 세뇨관 공포형성 관찰(≥ 20mg/kg 암컷) - (주사부위) ≥20mg/kg 투여 동물에서 최소~중간정도의 대식세포 및/또는 섬유아세포에서 공포형성. ≥50 mg/kg 투여 동물에서 최소~경미한 염증 관찰 - NOAEL 200 mg/kg	○
신장 절제된	수컷 SD 랫드	SC	단회	0, 1, 3	- (사망) 신장 절제군에서 수컷 1마리가 약물과 상관 없는 사망 관찰	×

랫드 대상 단회 투여 후 독성시험	(n=5/group)				- 약물 관련 임상 관찰, 체중, 장기 중량, 임상화학, 육안 또는 현미경적 변화 관찰되지 않음 - 신장 절제 그룹에서 혈액 요소 질 소 수치가 2일 및 14일에 각각 150%, 171% 증가, 크레아티닌 164%, 178% 증가, 콜레스테롤 57%, 62% 증가. 신장 절제된 랫드에서 간 중량이 16% 감소(14일차) - 루마시란 1 mg/kg 투여는 비수술 및 수술 동물에서 약 70%, 75% 감소함	

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 별도의 단회투여 독성시험 미수행되었으나, 적혈구 미소핵시험에서 랫드(n=5/sex/group)대상으로 최대 2000 mg/kg 용량까지 단회 SC 투여 후 최대 48시간동안 사망 또는 유해한 임상적 징후 없었음. 내약성이 우수함

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. 랫드 대상 용량범위 설정 독성시험

- SD 랫드(n=5/group)대상 루마시란(AD-655855) 0(0.9% NaCl), 30, 100 mg/kg 용량으로 주 1회 총 3회 SC 투여. 사망례 없음. 30 또는 100 mg/kg 투여 그룹에서 피브리노겐 수치가 각각 49%, 55% 감소함. 피브리노겐 수치 감소는 유해한 것으로 간주되지 않음. 간 및 신장 무게 변화 없음. 30 또는 100 mg/kg 투여 그룹에서 창백한 간이 관찰되었으며, 이는 최소내지 경미한 간세포 공포화와 관련 있음. ≥30 mg 투여 그룹에서 경미한 간세포 공포화 및 경미한 쿠퍼세포 과형성/비대 관찰됨. 100 mg/kg 투여 그룹에서 최소 내지 경증 간세포 단일세포(single-cell) 괴사, 간세포 유사분열상의 최소 증가 및 신장 근위 세뇨관 상피 내 경미한 호염기성 과립 소견 관찰. 간 및 신장에서 루마시란 농도가 용량 의존적 증가를 보였임. 간에서의 농도가 신장대비 약 10~18배 높았음. 간에서 30 및 100 mg/kg 투여 그룹에서 HAO1 mRNA 수치를 약 95% 감소시킴. 혈청에서 글리콜산 농도는 30 및 100 mg/kg 투여 그룹에서 각각 162, 99 μM 검출. 대조군(10.8 μM) 대비 약 9배~15배 증가. 간에서 피브리노겐을 암호화하는 α, β, ɣ mRNA 농도를 감소시킴. 간에서 Acyl-CoA Oxidase mRNA 농도는 증가하지 않음. 100mg/kg 용량까지 내약성 우수. 용량 제한 독성 없음

4.2.2.2. 랫드 대상 8주 반복투여 후 13주 회복기가 있는 독성 및 독성동태

- 암/수 SD 랫드(n=15/sex/group)대상 루마시란(AD-65585) 0(0.9% NaCl), 5, 15, 50 mg/kg 용량으로 주 1회 총 9회 도는 월 1회 총 3회 SC 투여 후 13주 회복기(n=5/sex/group) 후 92일에 부검 실시. 사망례 없음. 응고병증을 시사하는 임상적 증거나 미시적 소견은 발견되지 않음. 임상화학 파라미터의 경미한 소견(총 빌리루빈 농도 증가, 알칼리성 인산가수분해효소(ALP) 증가, 감마 글루타밀 전이효소(GGT) 증가, 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 활성 증가, 글로불린 농도 증가, 알부민:글로불린 비율 감소)은 주 1회 50 mg/kg 투여 받은 동물의 간의 개별 간세포 괴사, 간세포 분열 증가 및 중심소엽 간세포 비대와 관련있을 수 있음. 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 증가는 간세포 공포형성과 관련있을 수 있음. 임상 화학 결과는 회복단계에서 회복됨. 주 1회 50 mg/kg 투여한 수컷 한 마리에서 황갈색으로 변색된 간 관찰. 이는 간세포 공포화와 관련있음. 약물관련 유해한 변화 관찰되지 않음. 신장에

서 최소한의 호염기성 과립 관찰은 주 1회 50 mg/kg 투여 그룹의 암컷의 세뇨관 상피에서 관찰되었으며, 회복기간 종료시 심각도가 감소함. 약물관련 유해한 발견 없음. (TK) 주 1회 투여시 혈장 농도는 0.5~2시간에 최고치 달성. 반감기(t1/2)는 0.72~1.5시간. 암컷에서 AUClast 노출이 높으나 2배 미만. 주 1회 투여시 축적 관찰되지 않음. 용량에 비례하지 않는 방식으로 증가함. 월 1회 투여시 1~2시간에 혈장 농도 최고치 달성. 암컷의 노출도가 더 높으나 2배 미만. 반감기(t1/2)는 0.87~1.5시간. 축적 관찰되지 않음. 간 및 신장에서 루마시란 농도는 용량 비례 이상으로 증가함. 신장대비 간 노출이 더 높음. 모든 투여군에서 간 및 신장 노출 Cmax는 암컷에서 지속적으로 높음. NOAEL 50 mg/kg

4.2.2.3. 랫드 대상 25주 반복투여 후 독성 및 독성동태

- 암/수 SD 랫드(n=20/sex/group)대상 루마시란 0(0.9% NaCl), 20, 50, 200 mg/kg 용량으로 월 1회 총 7회(1, 29, 57, 85, 113, 141, 169일) SC 투여 후 170일에 부검 및 독성동태(n=3-9/sex/group) 평가 실시. 약물관련 사망례 없음. ≥50 mg/kg 투여된 암/수에서 콜레스테롤 농도 증가(각각 41%~47%, 51%~62%), 암컷에서 글로불린 농도 13~17% 증가. 알부민:글로불린 비율 17% 감소. 200 mg/kg 투여된 수컷에서 ALP 활성 62% 증가되었으며 이는 간세포 변화와 관련있을 수 있음.≥20 mg/kg 투여한 동물의 간에서 최소내지 두드러지게 간세포 공포화, 최소한의 색소 함유 쿠퍼 세포, 최소한의 간세포 분열 증가 및/또는 세관 세포 공포화 관찰. 최소내지 중간정도의 간세포 핵비대증 관찰. 신장에서 약물 관련 소견은 ≥ 20 mg/kg 투여한 동물의 신장 세뇨관 세포질에 최소내지 약간의 호염기구성 과립 관찰. (TK) 혈장에서 용량 비례보다 더 크게 Cmax 및 AUC 증가함. 성별 차이 없음. 1일차 t1/2 1.4~2.6시간, 169일차 4.2~9.3시간. 간 및 신장에서 마지막 투여 후 4, 12, 24시간에 루마시란 검출됨. 20mg/kg 투여한 수컷에서 평균 신장 Cmax가 암컷대비 약 2.7배 높았음. 용량에 비례하여 증가. 간에서 Cmax는 용량 비례적으로 증가 그 이후는 용량 비례보다 적게 증가함. 평균 Cmax는 신장대비 간에서 높음. 혈장 글리콜산 수치는 대조군 대비 11.8~13.4배 높게 관찰. 성별차이 없음. ADA 불검출. NOAEL 200 mg/kg

4.2.2.4. 사이노몰거스 원숭이 대상 8주 반복투여 후 13주 회복기가 있는 독성 및 독성동태

- 성적으로 미성숙한 사이노몰거스 원숭이(n=5/sex/group)대상 루마시란(AD-65585) 0(0.9% NaCl), 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 주 1회(총 9회) 또는 월 1회(총 3회) SC 투여 후 13주 회복기(n=2/sex/group) 후 부검 실시. 사망례 없음. 임상적 관찰사항, 임상병리학 파라미터, 부검시 약물관련 변화 없음. (TK) 혈장 농도는 1.7~4.8시간에 최고치 달성. t1/2는 2.6~7.2시간. 약물 축적 거의/전혀 없음. 성별차이 없음. 루마시란 농도는 신장대비 간에서 높았으며, 용량 비례하여 증가함. 성별 차이 없음. 혈장 글리콜산 농도는 용량 증가에 따라 증가. 회복기간 종료시 대조군대비 혈장 클리콜산 수치가 높게 유지됨. NOAEL 100 mg/kg

4.2.2.5. 사이노몰거스 원숭이 대상 36주 반복투여 후 독성 및 독성동태

- 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 루마시란(AD-65585, lot. 5004024) 0(0.9% NaCl), 30, 100, 300 mg/kg 용량으로 월 1회(총 10회) SC 투여 후 부검 실시. 약물관련 사망례 없음. 임상적 관찰, 임상화학, 부검시 약물관련 변화 없음. (TK) 1일차 반감기 3.4~5.5시간, 253일차 3.1~14시간으로 범위가 다양. 투여후 노출은 용량 비례적으로 증가. 약물 축적은 거의/전혀 관찰되지 않음. 성별 차이 없음. 간 및 신장에서 용량 비례적으로 루마시란 농도 증가. 신장보다 간에서 노출이 더 높음. 성별차이 없음. 혈장 클리콜산 농도는 1일차에 대조군과 유사, 29일차 및 253일차에 대조군 대비 높았으나 용량 증가에 따른 증가 관찰되지 않음. 성별차이 없음. ADA 양성률 12.5%. NOAEL 300 mg/kg

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이 시험

- Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 Escherichia coli WP2uvrA 균주에서 S9 부재 및 존재 시 루마시란 1.60, 5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000μg/plate 농도에서 모두 음성

4.2.3.2. 인간 말초혈액 림프구에서 염색체이상시험

- 인간 말초혈액 림프구에서 대사 활성 유/무에따라 루마시란 3.39, 4.84, 6.92, 9.89, 14.1, 20.2, 28.8, 41.2, 58.8, 84.0, 120, 172, 245, 350, 500μg/mL 농도에서 모두 음성

4.2.3.3. 생체내 포유류 적혈구 미소핵 시험

- SD 랫드(n=3/sex/group)대상 루마시란 2000 mg/kg SC 투여시 독성관찰되지 않음. 음성. 양성 대조물질로 사이클로포르파마이드 일수화물 60 mg/kg 단회 SC 투여

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

4.2.4.1.1. Segment I: 마우스대상 SC 투여

- 암/수 SD 랫드(n=20/sex/group)에 루마시란 0(0.9% NaCl), 5, 15, 50 mg/kg 용량으로 수컷은 교배 전 29일부터 안락사 전날까지 주 1회(총 8회) 투여, 암컷은 교배 전 22일 및 추정 임신 6일(DG 6)에 한 번 투여. (수컷) 사망례 없음. 약물관련 임상적 징후 없음. 교배와 수태능, 정자 파라미터, 육안 부검, 생식기관 중량 또는 장기 중량대 최종 체중에 미치는 약물 관련 영향 없음. (암컷) 사망례 없음. 부검, 발정주기, 교배, 수태능, 난소, 자궁 및 생식 파라미터에 약물 관련 영향 없음. 암/수 모두 NOAEL 50 mg/kg

4.2.4.2. 배・태자발생시험

4.2.4.2.1. 용량범위설정

- 암컷 SD 랫드(n=22/group, TK n=6/group)에 루마시란 0(0.9% NaCl), 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 교배 전(PM) 동안 주 1회와 임신(DG01~17)기간 동안 0, 10, 30 mg/kg 용량으로 1일 1회 SC 투여 후 DG 21에 부검 수행. 교배지수, 수태능 지수, 발정 주기의 평균 수 및 평균 주기 길이를 포함하여 교배 파라미터에 미치는 관찰된 루마시란 관련 영향은 없음. 어미 부검에서 육안 관찰사항은 없음. 태자 체중 및 제왕절개 파라미터에서 약물 관련 변화 없음. 태자 외부 또는 내장 기형 없음. 교배전 100 mg/kg, 임신 30 mg/kg 용량으로 투여받은 랫드에서 유해한 용량 제한적 수태능, 모체, 태자의 영향 관찰되지 않음
- 임신한 뉴질랜드 화이트 토끼(n=8/group)에 루마시란 0(0.9% NaCl), 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 DG7부터 DG 19까지 1일 1회 SC 투여 후 DG29일에 부검 수행. 사망례 없음. 임상적 관찰, 혈액학, 응고, 임상화학 파라미터에서 약물 관련 변화 없음. 3 mg/kg 용량에서 대동맥궁 확장, 3개의 심실 심장, 심장 비대, 심실사이막 결손, 간비대, 식도 뒤 대동맥 아치 기형 관찰. 10 mg/kg 용량에서 비정상적인 간 소엽, 배꼽 탈출증, 대동맥궁 확장, 심실사이막 결손, 담낭 실종, 작은 비장증 관찰, 횡격막 탈장 기형 관찰. 30 mg/kg 용량에서 기형 관찰되지 않음. 용량-반응 관계 없지만 약물과의 관계 배제할수 없음

4.2.4.2.2. Segment II

- 임신한 SD 랫드(n=22/group, TK n=6/group)에 루마시란(ALN-GO1, lot. 5004024) 0(0.9% NaCl), 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 DG6~17에 1일 1회 SC 투여 후 DG 21 및 DG 18에 안락사 수행. 사망례 없음. 모체 체중, 자궁 중량, 난소 및 자궁 파라미터에서 약물 관련 변화 없음. 배태자 생존, 태자 체중, 태자 외부 또는 내장 기형/변형에서 약물 관련 변화 없음. 다만, 30 mg/kg 용량에서만 태아 골격 변형 관찰(흉골의 이분화, 비정상적인 경추 아치)되었으나 체중이나 생존에 영향이 없었으며, 다른 발달 독성 징후가 관찰되지 않음. (TK) 임신 17일차에 Cmax 및 AUClast는 용량 비례 이상으로 증가함. NOAEL 30 mg/kg
- 임신한 뉴질랜드 화이트 토끼(n=25/group, TK n=3/group))에 루마시란(ALN-GO1, lot. 5004024) 0(0.9% NaCl), 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 DG7부터 DG19까지 1일 1회 SC 투여 후 DG29일에 부검 수행. 사망례 없음. 약물 관련 임상 파라미터 변화 없음. 모든 투여 그룹에서 임신률 92%~100%. 태자 내장 기형 및 변형이 대조군에서 관찰되었으며, 골격 기형은 저용량군에서만 관찰됨. 융합 하악골 및 관골궁의 기형도 대조군과 30 mg/kg 그룹에서 관찰되었으나 약물관련 모체, 생식 또는 외부, 내장 및 골격 태자 관찰사항 부족. NOAEL 30 mg/kg. (TK) Tmax 1~2시간. Cmax 및 AUClast는 용량 비례보다 더 크게 증가. 축적 관찰되지 않음. 모체 간에서의 노출은 신장대비 높았음. 10 및 30 mg/kg 용량의 태반 조직에서 낮은 수준으로 검출되었으나, 태자 간 또는 태자 조직에서 불검출. 모체 간에서 노출은 태반 대비 높은 수준으로 검출

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

4.2.4.2.2. Segment III

- 암컷 SD 랫드(n=22/group)에 루마시란(ALN-GO1, lot. 5004024) 0(0.9% NaCl), 5, 15, 50 mg/kg 용량으로 DG 7, 13, 19와 수유일(LD) 6, 12, 18일 총 6회 SC 투여. (F0세대) 50 mg/kg 용량에서 평균 모체 증체량은 대조군 대비 DG10~12 기간에 유의하게 감소되었으나(26% 감소, $p \leq 0.05$), 유해한것으로 간주되지 않음. 태어난 및 사산된 새끼의 수, 생존력 지수(출생부터 LD4까지), 수유 지수, 한배 새끼당 생존, 성별 비율, 이유기시 살아있는 한배새끼 크기 및 중량에 미치는 약물 관련 변화 없음. (F1세대) 사망 없음. 암/수 육안 검사에서 약물 관련 영향 없음. 고환 또는 부고환 중량 또는 난소 및 자궁 파라미터에 미치는 영향 없음. PND12에 모든 새끼 혈장에서 루마시란 농도는 정량 하한 보다 낮았음. 모체 및 생식, 새끼 생존력 및 성장에 대해 NOAEL 50 mg/kg

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

4.2.4.4.1. 발육기동물 대상 SC 투여 후 신생기 및 발육기 시험

- PND4부터 PND32까지 발육기 SD 랫드에(n=5/sex/group) 루마시란 0(0.9%), 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 PND 4, 11, 18, 25 및 32에 5주 동안 주 1회 SC 투여 후 PND 33에 부검 실시. 사망례 없음. 임상관찰, 임상병리학 파라미터에서 약물 관련 유해한 변화 관찰되지 않음. 혈장 글리콜산은 용량 증가시 증가함. 성별차이 없음. (TK) 용량 비례적 또는 용량 비례 수준보다 더 크게 증가함. 성별차이 없음. 간 노출은 용량 비례적 수준보다 더 적게 증가. 신장 노출은 용량 비례적 수준보다 더 높게 증가함. 간노출이 신장 노출보다 더 높음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

4.2.5.1. 용량범위설정(DRF)

- Tg-rasH 형질전환 마우스(n=10/sex/group, TK용 n=21/sex/group)대상 루마시란 0(0.9% NaCl), 150, 500, 1500 mg/kg 용량으로 월 1회 총 3회(1, 29, 57일) SC 투여시, 약물 관련 부작용 관찰되지 않음. NOAEL 1500 mg/mL

4.2.5.2. 26주 발암성

- Tg-rasH 형질전환 마우스(n=25/sex/group, TK n=21/sex/group)대상 루마시란 0(0.9% NaCl), 150, 500, 1500 mg/kg 용량으로 26주 동안 월 1회 SC 투여시 신생물 발생률 증가에 대한 증거 없음. NOAEL 1500 mg/kg

4.2.5.3. 2년 발암성

- SD 랫드(n=60/sex/group, TK n=9/sex/group)대상 루마시란 0(0.9% NaCl), 20, 55, 110 mg/kg 용량으로 최대 2년(105주) 동안 월 1회 SC 투여 후 ≥55 mg/kg 투여한 암컷에서 담관 과형성(담관 세포수 비정상적 증가) 관찰되었으나 간 세포 또는 담관 종양 증가는 발생되지 않음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1. 국소내성

- 별도 시험 미수행. 25주 랫드 및 36주 사이노몰거스 원숭이 대상 반복투여 시험에서, 모든 용량에서 주사부위 세포침윤 및/또는 염증 관찰

4.2.6.2. 항원성

- 별도 시험 미수행. 25주 랫드대상 반복투여 시험에서 ADA 0%, 36주 사이노몰거스 원숭이대상 반복투여 시험에서 ADA 12.5% 관찰

4.2.6.3. 면역독성

- 별도 시험 미수행. 반복투여 시험에서 감염 발생률 증가 없음. 백혈구 감소증/백혈구증, 과립 백혈구 감소증/과립 백혈구증 또는 림프구 감소증/림프구증과일치하는 혈액학 변화 없음. 면역계 장기 중량 및/또는 조직학적 변동 없음. 시험관내 인간 전혈 분석에서 사이토카인(IL-1β, IL-RA, IL-6, IL-8, G-CSF, IP-10, MIP-1α, TN F-α) 유도 평가에서, 사이토카인/케모카인 파라미터에 유의한 유도 없음. 면역자극 없는 것으로 간주

4.2.6.4. 의존성

- 별도 시험 미수행. 루마시란은 간에서 흡수됨. 루마시란 분자량은 16,341 달톤으로 큰 분자량과 높은 극성의 특성으로 수동적인 혈액-뇌 장벽 투과를 방해할 것으로 예상됨. 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 반복투여 시험에서 신경학적 평가시 약물관련 변화 관찰되지 않음

4.2.6.5. 대사산물시험

- 별도 시험 미수행. 인간에서 SC 투여 후 주요 순환 대사산물은 검출되지 않음

4.2.6.6. 불순물시험

- 암/수 SD 랫드(n=10/sex/group, TK n=9/sex/group)에 루마시란 0(0.9% NaCl), 20, 50, 200 mg/kg 용량으로 13주간 월 1회(총 4회) 투여. 사망례 없음. 임상관찰사항, 임상화학 파라미터에서 불순물 관련 유해한 변화 관찰되지 않음. (TK) Tmax는 암/수 모두 0.5~2시간. 혈장 노출에서 성별 차이 없으며, 용량 비례적 수준보다 더 증가하였음. 축적 관찰되지 않음. NOAEL 200 mg/kg

4.2.6.7. 기타시험

4.2.6.7.1. 신장이 절제된 랫드 대상 단회투여 후 독성시험

- 수컷 SD 랫드(n=5/group)에 비 신장 절제(sham surgery) 또는 신장 절제 수술을 받고 루마시란 0(PBS), 1 또는 3 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여 후 2일 또는 14일차에 부검 실시. 약물관련 사망례 없음. 임상 관찰, 체중, 장기 중량, 혈청화학, 육안 또는 현미경적 파라미터에서 약물 관련 변화 없음. 루마시란 1 mg/kg 단회 투여된 비수술 및 절제된 동물에서 간 HAO1 mRNA 수치가 약 70%, 75% 감소함. 이는 단회 투여가 실질적으로 HAO1 mRNA 감소에 영향을 미치지 않음. 루마시란 단회 투여는 신장 비절제 및 절제 동물의 간 및 신장에서 혈청화학, 체중, 장기 중량 또는 육안 및 현미경적 소견에 미치는 영향 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 루마시란을 사용한 별도의 단회 독성시험은 미수행하였으나, 랫드 대상 미소핵 시험에서 최대 2000 mg/kg 용량으로 단회 투여 후 48시간동안 모니터링시 사망 또는 유해한 임상적 징후 관찰되지 않음
- 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 대상으로 최대 25주 및 36주 기간 동안 SC 투여 후 확립된 NOAEL은 각각 200 및 300 mg/kg 용량으로 임상용량 2 mg/kg/month로 투여 후 AUClast대비 76.1배, 260배에 해당하는 높은 용량으로 해당됨. 전반적으로 반복투여시 약물관련 유해한 임상관찰사항 관찰되지 않았으며, 현미경적 소견에서 간세포 공포형성, 유사분열 및 핵 비대와 신장에서 근위 세뇨관 상피세포에서 호염기성 과립 및 공포가 관찰되었음. 또한, 임상병리 결과에서 ALP 증가, AST 증가, 콜레스테롤 증가, 트리글리세라이드 증가, 글로불린 증가, 알부민:글로불린 감소, 피브리노겐 감소, PT 연장 등과 같은 수치 변화가 관찰되었으나 독성학적 변화로 간주되지 않음
- 랫드와 뉴질랜드 화이트 토끼 대상으로 생식, 배태자 및 출생 후 발생 평가시 암/수 수태능 파라미터 및 새끼 성장 및 발달에 유해한 영향 관찰되지 않았으나, 랫드 대상 배태자 발생 시험에서 태자의 골격 변형(흉골 이분화, 비정상적인 경추 아치)이 관찰되었으며, 토끼 태자에서 융합 하악골 및 관골궁 기형이 관찰되었음. 해당 시험 결과를 기반으로 사용상 주의사항 4) 비임상 안정성 정보 (2) 생식발생독성항에 'NOAEL은 약 20-70배 더 높았다'내용이 반영되어있음
- 랫드 대상으로 최대 2년 동안 투여시 루마시란 투여로 인한 신생물 증거 없으며, 생체외 사이토카인 시험에서 사이토카인을 자극시키지 않음. 또한 루마시란 분해산물 포함된 뱃치로 투여시 별도의 독성반응 관찰되지 않음
- 결론적으로, 루마시란으로 반복투여시 주목할만한 유해한 독성반응 관찰되지 않았으며, 랫드 발육기 시험을 통해 F1 세대 발달에 대한 독성학적 반응 없음을 확인하였고, 신장이 절제된 랫드에서 비-절제 랫드와 비교했을 때 유의한 차이 관찰되지 않음. 따라서, 루마시란은 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 대상으로 NOAEL 수준에서 내약성이 우수한 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**
In vitro				

원숭이 일차 간세포에서 루마시란 활성 평가	원숭이 일차 간세포	in vitro	- 원숭이 간세포에서 IC50값 10pM수준으로 HAO1 mRNA 수치 감소시킴	×
In Vivo				
WT 마우스 대상 단회 투여	암컷 B6 마우스 (n=3-4/group)	단회, SC	- 0(PBS), 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg - HAO1 mRNA 용량 의존적 감소 및 50% 감소시키는 유효용량(ED50) 0.3 mg/kg - 혈청 글리콜산 수치 용량 의존적 증가	×
	암컷 B6 마우스 (n=3/group)	단회, SC	- 0(PBS), 3 mg/kg - 간에서 약 6주 동안 70% 이상 HAO1 mRNA 감소	×
PH1 유도 마우스 모델 대상 단회 투여	수컷 AGXT 결핍 마우스 (n=3/group)	단회, SC	- 0(PBS), 0.3, 1, 3 mg/kg - 뇨에서 용량 의존적 옥살산염 수치 감소 및 글리콜산 수치 증가 - 최대 옥살산염 저하는 3 mg/kg 용량에서 약 50% 감소로 3주 이상 지속 - 글리콜산 수치는 3 mg/kg 용량에서 약 5배 증가 관찰	×
WT 랫드 대상 단회 투여	수컷 SD 랫드 (n=3/group)	단회, SC	- 0(PBS), 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg - 용량 의존적 HAO1 mRNA 감소. ED50 0.3 mg/kg - 혈청 글리콜산 수치 용량 의존적 증가. 10 mg/kg 투여 후 베이스라인대비 약 8배 증가 - 10일차에 10 mg/kg 투여 그룹의 피브리노겐 농도가 약간(16%) 감소되었으나 PT, APTT는 영향 없음	×
PH1 유도 랫드 모델 대상 단회 투여	수컷 AGXT 결핍 랫드 (n=3/group)	단회, SC	- 0(PBS), 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg + 1% EG 포함 음용수 - 0.3 mg/kg 용량에서 HAO1 mRNA 87% 감소 도달 및 뇨에서 옥살산염 90% 감소	×
PH1 유도 랫드 모델 대상 반복 투여	수컷 AGXT 결핍 랫드 (n=2 또는 3/group)	반복, SC (주 1회, 총 4회)	- 0(PBS), 0.3, 1, 3 mg/kg 용량 + 1% EG 포함 음용수 - 28일차 모든 투여군은 ≥95% HAO1 mRNA 감소 및 >85% 뇨 옥살산염 감소 - HAO1 mRNA 감소 정도와 뇨 옥살산염 감소사이에 선형 관계 관찰	×
WT 원숭이 대상 반복 투여	수컷 사이노몰거스 원숭이 (n=3/group)	반복, SC	- 주 1회 총 8회: 0.25, 1.0 mg/kg - 월 1회 총 6회: 1.0, 2.0, 4.0 mg/kg - 주 1회 총 4회 + 월 1회 총 5회: 2.0 mg/kg + 1.0 mg/kg - 혈청 글리콜산 수치는 141일까지 8~22μM 수준으로 유지됨. 소변에서 글리콜산 수치는 투여전 대비 최대 3배까지 증가 - 간에서 HAO1 mRNA 용량 의존적 감소 관찰 - 뇨에서 옥살산 수치 변화 없음	×
(2) 2차 약력학				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**
루마시란 표적 영역의 다형성 분석	NCBI		- HAO1 유전자 내 AD-65585 표적 부위를 포함하는 영역에서 SNP 검색 - 3개 모두 인간에서 낮은 빈도를 가지고 있음	×
off-target	인간 간 암 세포주(Hep3B), COS 세포	in vitro	- 부르트 포스(brute-force) 알고리즘을 이용하여, 루마시란의 안티센스 가닥 A-131532의 핵심서열에 대한 특이성을 예측하여 총 17 mRNA 확인됨 - 미미한 발현 증거, 전사체에 대한 정보 부족 및 생물정보학 분석에 기반한 인간 간 세포에서 발현 불검출되는 전사물질 제외 - 총 11개 전사 물질 중, Hep3B 세포에서 최대 10 nM에서 DMGDH 잠재적인 유전자 발견	×

			- COS-7 세포에 HAO1 유전자와 DMDGH 유전자 형질 주입 후 루마시란에 대해 각각 IC50 0.086 nM, >100 nM 수준의 억제율 관찰됨 - 오프타겟 전사물질에 대한감소는 >1000배 차이 관찰	
(3) 안전성 약리학				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**
중추신경계	HEK 세포 (hERG assay)	in vitro	- 인간 배아 신장 세포(HEK-293)에서 ALN-AT3SC 1 μM 농도에서 hERG 전류를 1.5±0.3% 및 10 μM 농도에서 3.4±0.2% 억제함. 대조군은 1.6±0.8% 억제 및 양성대조군은 84.6±3.9% 억제함 - IC50 값 계산되지 않음 10 μM보다 큰 것으로 추정	×
	사이노몰거스 원숭이 (n=2/4/sex/group)	in vivo (SC)	- 사이노몰거스 대상 8주 및 36주 반복투여 독성시험으로 갈음 - 각각 투여된 최고용량 50 및 200 mg/kg 용량까지 약물관련 신경학적 소견 관찰되지 않음 - NOEL(최대무작용량) ≥200 mg/kg	○
심혈관계 호흡기계	사이노몰거스 원숭이 (n=3/group)	in vivo (SC)	- 계측기(telemetry)가 장착된 수컷 원숭이에서 약물 투여와 관련된 잠재적 CV 및 호흡기 영향 평가 - 사망 없음. 비정상적인 임상적 관찰 없음 - 정성적/정량적 ECG 소견, 혈류역학 파라미터, 호흡수, 체온에 영향 없음	○
(4) 약력학적 약물간 상호작용				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**
- 미수행				

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학

(In vitro)

- 원숭이 일차 간세포에서 루마루마시란 농도 최대 10 nM까지 처리 후 24시간 후 HAO1 mRNA 농도는 RT-qPCR로 측정시, IC50 10pM. 용량 의존적으로 HAO1 mRNA 수치 억제 관찰

(In vivo)

- 수컷 C57BL/6 WT 마우스(n=3-4/group)에 루마시란 0(PBS), 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg 용량으로 SC 단회 투여시 HAO1 mRNA 용량 의존적 감소(ED50 유효용량 0.3 mg/kg) 및 혈청 글리콜산 용량 의존적 증가(베이스라인대비 약 4배). 암컷 C57BL/6 WT 마우스(n=3/group)에 루마시란 0(PBS), 3 mg/kg 용량으로 SC 단회 투여 후 약 6주 동안 간에서 HAO1 mRNA 농도가 70% 이상 감소 이후 베이스라인 수준으로 회복
- 수컷 AGXT 결핍(AGXT-/-) 마우스(n=3/group)에 루마시란 0(PBS), 0.3, 1, 3 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여 후 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7주 동안 24시간에 걸쳐 뇨 채취 및 간 검체는 7주에 채취. 단회 투여 후 뇨에서 용량 의존적 옥살산염 수치 감소(3 mg/kg 용량에서 약 50% 감소) 및 글리콜산 수치 증가 관찰(3 mg/kg 용량에서 약 5배 증가)
- 수컷 SD 랫드(n=3/group)에 루마시란 0(PBS), 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여 후 3일차에 혈장 채취하여 IC/MS로 혈청 글리콜산 분석 및 10일차에 간 채취하여 HAO1 mRNA 수준 qPCR로 정량화 수행 및 응고 매개변수(프로트롬빈 시간(PT), 활성화 부분 트롬보플라스틴(APTT), 피브리노겐(FIB)) 평가. 용량 의존적 HAO1 mRNA 감소(ED50 0.3 mg/kg). 혈청 글리콜산 용량 의존적 증가(10mg/kg 투여 후 베이스라인대비 약 8배 높음).

10 mg/kg 투여 그룹에서 FIB 16% 감소, PT, APTT 파라미터 영향 없음

- PH1 유도 랫드 모델은 AF-011 LNP로 제형화된 루마시란 정맥투여하여 유전적 결핍 모방. 수컷 SD 랫드(n=3/group) 대상 루마시란 0(PBS), 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg 용량으로 SC 단회 투여 및 옥살산염 수치 증가 음용수에 1% v/v 에틸렌글리콜 투여 및 수컷 SD 랫드(n=3/group)에 루마시란 0(PBS), 0(PBS+1%EG), 3, 1, 0.3 mg/kg 용량으로 주 1회 총 4회(0, 7, 14, 21일) SC 반복투여. 0.3 mg/kg 용량으로 단회 투여시 HAO1 mRNA 87% 감소. 뇨 옥살산염 감소 90% 도달. 반복 투여시 지속적인 감소 관찰(≥95% HAO1 mRNA 감소, >85% 뇨 옥살산염 감소)
- 사이노몰거스 원숭이(n=3/group)대상 루마시란 0.25, 1.0 mg/kg 용량으로 매주 1회 총 8회(1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50일), 1.0, 2.0, 4.0 mg/kg 용량으로 월 1회 총 6회(1, 29, 57, 85, 113, 141일), 2.0 mg/kg 용량으로 주 1회 총 4회(1, 8, 15, 22일) + 1.0 mg/kg 용량으로 월 1회 총 5회(50, 78, 106, 134, 162일) 방식으로 SC 투여. 주 1회 또는 월 1회 투여 그룹은 최대 102μM까지 혈청 글리콜산 수치 증가. 소변에서 투여전 대비 최대 3배까지 글리콜산 수치 증가. 간에서 용량의존적 HAO1 mRNA 감소 관찰. 뇨에서 옥살산 수치 변화 관찰되지 않음. 임상화학(피브리노겐, PT, aPTT, Bicarb, Anion Gap) 수치 변화 없음

5.2.2. 2차 약력학

- NCBI dbSNP에서 HAO1 유전자(NCBI GeneID: 54363) 내의 AD-65585 표적 부위를 포함하는 3개의 SNP(단일염기다형성) 확인. 하나는 0.0002 추정 빈도로 위치 21에서 루마시란 표적 부위 내에 있으나, mRNA 인식 및 분열에 중요한 것으로 간주되지 않음. 나머지 2개의 SNP은 광범위한 인간 집단에서 신뢰할 수 있는 추정을 하기에 너무 낮은 빈도를 가지고 있음
- 부르트 포스(brute-force) 알고리즘을 이용하여 인간 전사체(인간 NCBI refseq)에 대한 포괄적 검색을 수행함으로써 루마시란의 안티센스 가닥 A-131532의 23-mer 핵심 서열에 대한 특이성 예측. 특이성 점수가 2.2~3.8 범위인 총 17개 예측 mRNA가 확인되었으나 3개(LOC102724738, LOC101927366, TTC6)는 미미한 발현증거 및 전사체에 대한 정보 부족으로 인해 제외하고 총 14개에 대해 인간 간암 세포주(Hep3B)에서 루마시란에 대한 반응 평가. 14개 전사물질 중, 3개 전사물질(PI15, LRRC66, TMEM132B)에 대해 Hep3B 세포에서 발현이 검출되지 않음. 이 외 11개 전사물질 중, 최대 10 nM 농도까지 루마시란 형질주입 후 10개 유전자에 대해 주목할 만한 억제가 관찰되지 않음. 최고 농도에서 약간의 억제를 보인 1개 잠재적인 유전자 DMGDH(디메틸글리신 탈수소효소, nr104002)는 COS-7 세포에서 HAO1 유전자를 형질 주입 후 루마시란이 IC50 0.086nM 수준으로 HAO1 유전자를 억제시키는 반면, DMGDH 유전자 억제는 최대 100nM까지 억제되지 않음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

<table>
<tr><th>core battery</th><th>시험</th><th>내용 및 결과</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td>중추신경계</td><td>in vitro
(hERG assay)</td><td>- 무시해도 될 정도의 심장으로의 분포(2.6.4 section 4참고)
Table 2: ALN-AT3SC Summary Statistics
Mean percent inhibition at each ALN-AT3SC concentration (Mean), standard deviation (SD), standard error of the mean (SEM) and number of cells (N).
<table>
<tr><th>Concentration (μM)</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>SEM</th><th>N</th></tr>
<tr><td>0</td><td>1.6%</td><td>1.4%</td><td>0.8%</td><td>3</td></tr>
<tr><td>1</td><td>1.5%</td><td>0.5%</td><td>0.3%</td><td>3</td></tr>
<tr><td>10</td><td>3.4%</td><td>0.4%</td><td>0.2%</td><td>3</td></tr>
</table>
- ALN-AT3SC 억제 효과에 대한 IC50 계산할 수 없지만 평가된 10 μM 보다 더 클것으로 추정
→(추가답변) 해당 시험에서 평가된 최고 농도인 10μM 값은 임상 혈장 최고</td><td>×</td></tr>
</table>

		농도(Cmax) 값 <0.1μM을 크게 초과했기 때문에 시험을 실시한 최고 농도로 선택됨. ALN-AT3SC 억제 효과는 미미했으며, 대조군과 통계적으로 차이가 없었음	
	in vivo	- 사이노몰거스 원숭이 대상으로 한 8주 및 36주 반복독성 시험에서 각각 평가된 최고용량 50 mg/kg 및 200 mg/kg까지 루마시란 투여 후 관찰된 신경학적 소견 없었음 - **NOEL(최대무작용량) ≥200 mg/kg**	○
심혈관계 호흡기계	in vivo	(목적) - 계측기가 장착된 수컷 원숭이에서 루마시란 SC 투여와 관련된 잠재적 CV 및 호흡기 영향 평가 (시험방법) - 수컷 사이노몰거스 원숭이(n=3/group)에 루마시란 0(0.9% NaCl) 또는 10, 100 mg/kg 용량으로 1, 8, 15, 22일에 SC 투여. CV 기능 평가는 혈류역학(동맥 파형에서 얻은 심박수; 수축기, 확장기, 평균 동맥압력; 동맥 맥압) 및 ECG 파라미터(PR, QT 및 심박수 보장 QT(QTc) 간격 및 QRS 지속기간), 호흡수 및 체온 평가 (결과) - 사망례 없음 - 비정상적인 임상적 관찰사항 없음 - 정성적/정량적 ECG 소견, 혈류역학 파라미터, 호흡수, 체온에 영향 없음 - 투여 후 6시간에 평균 루마시란 혈장 농도가 용량에 비례하여 증가 - 1일차에, 6시간에 평균 혈장 루마시란 농도는 10 및 100 mg/kg 투여군에서 각각 1371, 20642 ng/mL이었음. 이는 원숭이대상 8주 반복투여시험에서 100 mg/kg 투여 동물에서 관찰된 것과 유사함(Tmax=4.8시간, 57일차 Cmax=25600 ng/mL) - **NOEL ≥100 mg/kg**	○

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 암/수 SD 랫드(IV: n=4/sex/group, SC: n=18/sex/group))에 루마시란 5 mg/kg 단회 IV 투여 및 0.1, 1, 5, 10 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여. 반복 투여는 1 mg/kg 용량으로 주 1회 총 8회 및 4 mg/kg 용량으로 월 1회 총 3회 SC 투여. 단회 IV 투여 후 분포 용적(Vss) 값은 332 mL/kg. 1~10 mg/kg 용량 단회 SC 투여 후 루마시란 혈장 노출(Cmax 및 AUC)은 용량에 비례하게 증가. t1/2는 1시간. SC 반복 투여 후 주 1회 또는 월 1회 투여 시 축적 없었고, 평균 혈장 노출 및 t1/2 값은 단회 SC 투여와 유사함
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=3/sex/group)에 루마시란 10 mg/kg 용량으로 단회 IV 투여 및 0.1, 1, 5, 10 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여. 1 mg/kg 용량으로 주 1회 총 8회 투여 및 4 mg/kg 용량으로 월 1회 총 3회 SC 투여. 단회 IV 투여 후 t1/2는 0.6시간, Vss 163 mL/kg. 단회 SC 투여 후 혈장 Cmax 및 AUClast 값은 대략 용량 비례하게 증가. t1/2는 약 3.5시간. 다회 SC 투여 후 단회 및 다회 투여 후 혈장 PK 프로파일이 유사했음. 주 1회 투여시 수컷은 암컷에 비해 AUClast 및 t1/2 값이 약간 더 높았음(<2배). 월 1회 투여시 노출 및 반감기는 암/수 간에 동등했음. 다회 투여 후 혈장에서 약간의 축적 관찰
- Tg-rasH 형질전환 마우스(n=21/sex/group)에 루마시란 0(0.9% NaCl), 150, 500, 1500 mg/kg 용량으로 월 1회 총 3

회(1, 29, 57일) SC 투여. 57일차에 Tmax는 1~2시간. 24시간 동안 모든 용량 수준에서 정량화 가능하였음. Cmax 및 AUClast 노출은 대략 용량 비례하여 증가함

- 암/수 SD 랫드(n=9/sex/group)에 8주간 루마시란 5, 15, 50 mg/kg 용량으로 주 1회 또는 50 mg/kg 용량으로 월 1회 SC 투여. 1일차, 노출에서 성별 차이 없음(<1.24배). 57일차 주 1회 SC 투여 후 AUClast는 암컷과 비교해 수컷에서 일관되게 더 높았으며(≥1.39배), 용량 비례적 수준보다 더 크게 Cmax 및 AUClast 증가. Tmax 0.5~2.0시간. 축적 관찰되지 않음
- 암/수 SD 랫드(n=3, 9/sex/group)에 루마시란 0(PBS), 20, 50, 200 mg/kg 용량으로 25주간(169일까지) 월 1회 SC 투여. 1일차 및 169일차에 루마시란 노출(Cmax 및 AUC)는 용량 비례적 수준보다 더 크게 증가함. 축적은 거의 관찰되지 않음(2배 미만)
- 수컷 및 임신한 SD 랫드(n=3, 6/sex/group)에 루마시란 0(PBS), 5, 15, 50 mg/kg 용량으로 수컷은 동거 전 29일부터 안락사 전날까지 주 1회 최소 총 8회 투여, 암컷은 동거전 22일부터 주 1회 그리고 DG6에 1회 투여. 수컷 및 암컷에서 노출(Cmax 및 AUC)은 용량 증가에 따른 증가 관찰
- 임신한 SD 랫드(n=6/group)에 루마시란 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 GD0~17까지 매일 SC 투여. 노출(Cmax 및 AUC)은 용량 비례적 수준보다 더 크게 증가
- 출생 후(PND)4일~PND32일간(n=3/sex/group) 루마시란 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 주 1회 총 5회 SC 투여 후 4일차 및 32일차에 투여. 4일차대비 32일차 노출(Cmax 및 AUC)이 더 낮게 관찰됨
- 기관 형성기간 임신일(DG7~19)동안 뉴질랜드 화이트 토끼(n=3/group)에 루마시란 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 매일 SC 투여. 용량 증가에 따른 노출(Cmax 및 AUC) 증가. 1일 1회 투여 후 혈장 농도의 축적 거의내지 전혀 관찰되지 않음
- DG7~19동안 뉴질랜드 화이트 토끼(n=3/group)에 루마시란 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 매일 SC 투여. 뚜렷한 축적 관찰되지 않음. Cmax 및 AUC는 용량 비례적 수준보다 더 큰 증가 관찰
- 성적으로 미성숙한 원숭이 대상(n=5/sex/group)으로 루마시란(0.9% NaCl), 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 8주간 주 1회 또는 월 100 mg/kg 용량으로 1회 SC 투여. 1일차 및 57일차에 평균 Tmax는 1.7~4.8시간. AUClast 값은 용량 비례적 수준보다 더 컸고, Cmax 증가는 용량 비례적으로 증가함. 약물 축적은 거의 관찰되지 않음. TK는 주 1회 및 월 1회간 유사했음
- 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 루마시란 0(0.9% Nacl), 30, 100, 300 mg/kg 용량으로 월 1회 총 10회 SC 투여 후 1일차 투여. 1일차 Tmax는 2.5~3.6시간, 253일차는 4.0~5.8시간. Cmax 및 AUC는 용량 범위에 걸쳐 비례적으로 증가. 약물 축적 거의~전혀 관찰되지 않음(<2배)
- SD 랫드에 루마시란 500(n=9, M), 1000(n=9, M), 2000(n=9/sex)mg/kg 용량으로 단회 SC 투여. 500 및 1000 mg/kg 용량에서 투여 후 24시간까지 정량 가능. 2000 mg/kg 용량에서 적어도 48시간까지 정량화 가능. 노출은 용량에 비례하여 증가함
- SD 랫드(n=9/sex/group)에 루마시란 0(0.9% NaCl), 20, 55, 110 mg/kg 용량으로 월 1회 SC 투여. Tmax는 암/수 모두 1시간. 전신노출(AUC)은 암컷보다 수컷에서 일관되게 더 컸지만, 110 mg/kg 용량에서는 암/수 유사했음. Cmax 값은 365일간 축적이 없음을 시사했지만, AUClast 값은 특히 수컷에서 55 및 110 mg/kg 용량에서 주목할 만한 축적을 시사함. Cmax 및 AUClast 증가는 용량 비례적 내지 용량 비례적 수준보다 더 큰 증가 관찰

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 암/수 SD 랫드(n=18/sex/group)에 루마시란 0.1, 1, 5, 10 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여. 반복 투여는 1 mg/kg 용량(n=26/sex/group)으로 주 1회 총 8회 및 4 mg/kg 용량(n=26/sex/group)으로 월 1회 총 3회 SC 투여. 분포의

뚜렷한 성별차이 없음. 간 노출은 혈장 노출보다 1775~5666배 더 높음. 신장 노출은 혈장 노출 대비 약 350배 더 높음. 간에서 루마시란 소실은 104~191시간, 신장에서는 158~364시간으로 더 느린 소실 관찰. 평균 간/신장 Cmax 비는 총 8회 투여시 4배, 총 3회 투여시 13배 차이

- 수컷 SD 랫드 대상으로 루마시란의 안티센스 가닥의 5′말단에서 7번째 뉴클레오사이드 우리딘에 방사성표지된 [14C]-루마시란 10 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여. 조직에서 방사능 Cmax는 투여 후 0.5~168시간, 심장 혈액에서 방사능 Tmax는 0.5시간, BQL 농도는 투여 후 24시간까지였음. 주사 부위에 방사능이 장기간 유지됨. 56일(1344시간)까지 정량 가능한 농도가 검출된 조직은 투여부위, 신장 피질, 간, 위점막, 신장 수질, 담관 내용물, 하더리안선(Herderian gland), 췌장, 타액선 총 9개였음. AUClast 값을 이용하여 전체 조직 노출과 비교시 가장 큰 노출은 주사 부위, 간, 신장 피질, 신장 수질, 췌장 및 타액선에 관찰됨. 중추신경계 조직은 무시해도 될 정도의 노출 관찰. 간 방사능은 117 µg equiv/g으로 투여량의 56.1% 분포(투여 후 24시간), 신장 방사능은 11.4 µg equiv/g으로 투여량의 ≤1.19% 분포
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=3/sex/group)에 루마시란 0.1, 1, 5, 10 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여 및 1 mg/kg 용량으로 주 1회 총 8회 투여 및 4 mg/kg 용량으로 월 1회 총 3회 SC 투여. 간에서 AUC 및 Cmax는 용량에 비례하여 증가. 간 노출은 혈장 노출보다 13353~19816배로 유의하게 높았음
- 수컷 사이노몰거스 원숭이(n=8)에 안티센스 가닥의 5′말단에서 7번째 뉴클레오사이드 우리딘에 방사선 표지된[14C]-루마시란 10 mg/kg 단회 SC 투여 후 3마리는 배설 프로파일과 총 방사능 물질수지 평가. 투여 후 0.5시간(첫 번 투여 후 검채 채취 시점)에 혈액 및 혈장에서 관찰됨. 각 기질에서 Tmax는 2~4시간. 6시간 이후 혈액 및 혈장 검체에서 BQL 수준. 간 및 신장 농도는 혈장 농도 보다 훨씬 더 컸음. 신장 방사능은 투여량의 ≤0.33%를 차지함
- 루마시란 0.5~50µg/mL 범위의농도에서 각각 랫드 혈장에서 35.0%~95.9%, 원숭이 혈장에서 37.1%~85.5%, 인간 혈장에서 19.6%~85.0% 단백질 결합 관찰됨
- 암컷 SD 랫드(n=22/group, TK n=6/group)에 루마시란 (0.9% NaCl), 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 교배 전(PM) 동안 주 1회와 임신(DG01~17)기간 동안 0, 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 1일 1회 SC 투여. DG21에 모체 간 및 신장 조직에서 루마시란 정량이 가능하였으며, 용량에 비례하여 증가됨. 10 및 30 mg/kg 용량 투여군 태반에서 검출이 가능했지만 최저 용량군인 3 mg/kg에서 검출되지 않았으며, 태자 또는 태자 간에서 모두 루마시란 검출되지 않음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- B6 마우스, SD 랫드, 사이노몰거스 원숭이 및 인간의 혈청 및 간 S9 분획에서 루마시란 5µM 농도로 37℃에서 24시간 동안 배양 후 루마시란의 안정성은 종에 걸쳐 대체로 유사, 분해가 거의내지 전혀 없음. 간에 배양했을 때, 모든 종에서 24시간 안정적(<10% 손실). 센스 가닥은 24시간에 약 15~20% 손실로 덜 안정적이었음(모약물의 79~87%)
- 총 12가지 안티센스 가닥 대사산물 확인. 랫드 및 원숭이 혈장에서 AS(N-1)2′ 로 최소한으로 대사됨(<10%). 랫드 및 원숭이 간에서 AS(N-1)3′ 및 3′말단에 아데노신이 이노신으로 전환되는 탈아미노화 안티센스 가닥 대사산물(탈아미노화 루마시란) 관찰. AS(N-1)3′ 및 탈아미노화 루마시란은 모두 약리학적으로 활성이고 루마시란과 동일한 효력이 있음. 센스 가닥은 최소로 대사되었고, 하나의 GalNAc가 손실되었음
- 인간 간세포 모델(HepatoPac®)에서 10 µg/mL 루마시란과 함께 배양. 168시간배양 후 대사산물 AS(N-1)3′ 루마시란은 모체보다 적은 수준으로 존재, 탈아미노화 루마시란은 모체보다 더 높은 수준으로 존재함

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 온전한(Group1, 4, 5), 담관 카테터 삽관(BDC, Group 2) 및 경정맥 카테터 삽관(JVC, Group 3) 수컷 SD 랫드에 [14C]-루마시란 10 mg/kg 용량으로 단회 SC 투여. Group 1에서 대부분 대변으로 배설(33.9%), Group2에서 주로 담

즙으로 배설(28.3%). 두 그룹 전체 회수율은 <90%으로 불완전함. 주사부위, 간 및 신장에서 시간 내내 평가한 결과 주사 부위에 지속적으로 관찰. Group5의 간 및 신장에서 최고 농도가 관찰됨. Group 1의 배설물, Group 5의 간 및 신장 회수율, Group 4의 주사 부위 회수율 종합시 168시간에 82.8%

- 수컷 뉴질랜드 화이트 토끼(n=5/group)에 3 또는 30 mg/kg 용량으로 SC 단회 투여 후, 투여전, 8, 24, 72, 216시간에 정액 채취. 임신한 암컷 토끼에서 관찰된 혈장 TK 수준과 비교시 혈장 Cmax의 1%미만임
- 수컷 사이노몰거스 원숭이(n=8) [14C]-루마시란 10 mg/kg 용량으로 SC 단회 투여 후, 3마리 원숭이는 90일 동안 매일 소변 및 대변 수집하여 배설 프로파일과 총 방사능 Mass balance 평가. 투여 후 90일까지 원숭이 배설물에서 방사능량 평균 회수율은 54.6%(약 38% 소변, 8% 대변, 9% 케이지 잔류물에서 회수). 가장 많은 양(30%)은 처음 24시간 동안 회수(30%)되었으며, 2일차~45일차까지 약 20%, 45일차~90일차까지 4%가 회수됨. 90일차 신장에 방사능량은 최소(~0.04%)였으며, 간에 방사능량은 0.9~7.4% 범위였음

5.5. 약동학적 약물간 상호작용

- (CYP 억제) 인간 간 마이크로솜에서 루마시란 0.6 nM ~ 612 µM(0.01 µg/mL ~ 10 mg/mL) 범위 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5 직접적으로 억제하지 않음
- (CYP 기질) 루마시란 200 ng/mL(0.0122 µM) 및 10,000 ng/mL(0.612 µM) 농도에서 CYP1A2, rCYP2B6, rCYP2C8, rCYP2C9, rCYP2C19, rCYP2D6, rCYP3A4, rCYP3A5에 대해 기질이 아님

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

(효력시험)

- HAO1 mRNA가 발현된 원숭이 일차 간세포에서 루마시란은 IC50값 10pM 수준으로 억제함
- 마우스(WT), 랫드(WT, PH1 유도 모델), 원숭이 대상으로 루마시란 투여 후 간에서 HAO1 mRNA 농도 감소 및 혈청 글리콜산 수치를 공통적으로 평가하였으며, 랫드 PH1 모델과 야생형 원숭이는 뇨에서 옥살산 수치가 감소되는지 평가하였으며, 야생형 랫드와 야생형 원숭이에서 응고 파라미터인 피브리노겐, PT, aPTT 수치를 평가하였음
- 그 결과, 단회 투여 후 야생형 마우스 간에서 용량 증가에 따른 HAO1 mRNA 감소 및 혈청 글리콜산 수치가 증가되었으며, PH1 유도 마우스 모델(AGXT-/-; AGT 효소를 생성하는 유전자로, 글리옥실산에서 글리신으로 대사될 때 필요한 효소)에서 뇨에서 옥살산 수치 감소 및 뇨에서 글리콜산 수치가 증가되었음
- 랫드 대상 단회 투여 후 야생형 랫드의 간에서 용량 증가에 따른 HAO1 mRNA 감소 및 혈청 글리콜산 수치가 증가 및 응고파라미터(PT, aPTT, 피브리노겐)에 변화가 관찰되지 않음. PH1 유도 랫드 모델에서 단회 투여시 용량 증가에 따른 간에서 HAO1 mRNA 감소 및 뇨에서 옥살산 수치 감소 관찰되었으며, 반복 투여시 간에서 HAO1 mRNA 수치와 뇨에서 옥살산 수치가 더 감소되었음. 해당 결과를 바탕으로 HAO1 mRNA 감소 정도와 뇨에서 옥살산염 수치 감소와의 상관관계 분석 결과 상관관계가 있음이 확인되었음($R2 \geq 0.98$)
- 야생형 원숭이 대상으로 월 1회 또는 주 1회 반복 투여시 간에서 HAO1 mRNA 및 혈청과 소변에서 글리콜산 수치 및 소변에서 옥살산 수치 평가 결과, 간에서 HAO1 mRNA 수치 감소 및 뇨에서 글리콜산 수치가 증가되었으나 용량 의존적 또는 월 1회/주 1회에 따른 수치 변화의 경향성은 관찰되지 않았으며(HOA1 mRNA 수치는 주 1회 투여시 더 감소되었으나, 뇨 글리콜산 수치는 주 1회가 더 증가시키지 않음), 응고파라미터(피브리노겐, PT, aPTT)에도 약물관련 변화 관찰되지 않음. 다만, 독성시험에서 랫드 대상으로 반복시험, 생식발생독성시험, 불순물시험에서 감소됨을 확인하였으며, 랫드대상 in vivo 시험에서 피브리노겐 감소가 관찰되었으며, 랫드에서는 옥살산 수치가 감소되었음

(안전성약리)

- 사이노몰거스 원숭이 대상으로 8주 반복 독성시험에서 100 mg/kg 및 36주 반복 독성시험에서 300 mg/kg 용량까지 투여시 중추신경관련 독성 관찰되지 않았으며, 심전도 측정 장치가 장착된 사이노몰거스 원숭이에 100 mg/kg 용량으로 주 1회 총 4회 반복 투여시 비정상적인 임상적 관찰사항 관찰되지 않았으며, 심혈관계 및 호흡기 파라미터에 영향 없었음. 원숭이에 투여된 100 및 300 mg/kg NOAEL은 PH1 환자에서 2 mg/kg 투여시 관찰된 노출대비 약 78배, 260배 높은 농도에 해당하므로, 높은 안전역을 가짐

(흡수·분포·대사·배설)

- (흡수) 랫드에 루마시란 단회 SC 단회 또는 반복 투여 후 용량 증가에 따른 Cmax 및 AUC 증가 관찰되었으며, 반감기(t1/2)는 단회 투여시 1시간 반복 투여시 0.9~1.2시간으로 일정했음. 주 1회 또는 월 1회 반복 투여시 약물 축적은 관찰되지 않음. 사이노몰거스 원숭이에도 SC 단회 또는 반복 투여 후 용량 증가에 따른 Cmax 및 AUC 증가가 관찰되었으며, 반감기는 SC 단회 투여 후 3.0~7.5시간(1mg/kg 2마리 예외적으로 12시간 관찰), 반복 투여시 2.1~5.6시간으로 랫드대비 약간 느린 소실 관찰되었으며, 주 1회 투여시 수컷이 암컷대비 AUClast 및 t1/2값이 약간 더 높았으나 2배 미만이었음. 다회 투여 후 AUClast 기준으로 약간의 축적이 관찰되었으나 2배 미만이었음. 반복독성시험에서 독성동태 평가 결과, 전반적으로 용량 증가에 따른 노출(Cmax 및 AUC) 증가 및 성별차이 관찰되지 않았으며, 약물 축적은 관찰되지 않음
- (분포) 랫드에 단회 또는 다회 투여시 루마시란은 간에서의 노출이 혈장 또는 신장대비 높은 수준으로 노출되며, 랫드에 [14C]-루마시란 투여시 QWBA 분석 결과 AUClast 값 기준으로 주사부위, 간, 신장, 신장 피질, 신장 수질, 췌장, 타액선에서 가장 높게 노출되었음. 중추신경계에 분포는 관찰되지 않았고, 투여된 방사능량 대비 간에서 56.1%, 신장에서 ≤1.19% 방사능량이 확인됨. 원숭이에서도 [14C]-루마시란 단회 SC 투여 후 투여된 방사능량 대비 간에서 54.7%, 신장에서 ≤0.33%가 확인되어 루마시란의 주요 분포 조직은 간임을 알 수 있음. 또한, 랫드, 원숭이, 인간 혈장에서 각각 35.0~95.9%, 37.1~85.5%, 19.6~85.0% 범위로 혈장 단백질에 결합함. 생식발생독성시험에서 임신중인 랫드에 루마시란 투여시 태반에서 루마시란이 검출되었으나 수유된 태자 랫드에서는 루마시란이 불검출되었음. 해당 내용에 대해 사용상주의사항에 반영되어있지 않으나 1) 임부항에 잠재적인 위해성을 고려하여 임신 중에 이 약의 사용을 고려할 수 있다고 반영되어있음
- (대사) 루마시란은 마우스, 랫드, 원숭이 및 사람 혈청 및 간 S9 분획에서 배양시 모든 종에 걸쳐 안정성이 유사했음. 인간 간에서 안티센스는 7% 손실 센스 가닥은 16% 손실이 관찰되었으나 손실 가닥에대한 프로파일링 결과 있는지 문의함('25.1.23 유선). 제출된 자료에서 대사산물 프로파일링 결과 인간 혈장에서 AS(N-1)3′ 관찰, 인간 뇨에서 AS(N-1)3′, AS(N-9)3′ 관찰되었으며, 인간 간세포 모델에서 탈아미노화 루마시란이 관찰되었음. 탈아미노화 루마시란이 약리학적으로 활성이고 루마시란과 동일한 효력이 있다는 근거 제출하였음
- (배설) 정상 랫드에서 총 회수율이 63.4%였으며, 이 중 33.9%가 대변으로의 배설이었으며, 담관 카테터 삽입 랫드에서 총 회수율이 78.9%였으며, 28.3%가 담즙으로 배설되었음. 원숭이에 [14C]-루마시란 SC 단회 투여시 90일까지 원숭이 평균 회수율은 54.6%이며, 이중 약 38%가 소변, 8% 대변, 9%가 케이지 잔류물에서 회수되었음. 루마시란의 경우 소변으로 주로 배설됨을 확인함

(약동학적 약물 상호작용)

- 인간 간 마이크로솜에서 루마시란 10 mg/mL 농도까지 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5 효소를 직접적으로 억제하지 않았으며, 기질이 아님을 확인하였음. 다만, CYP 유도 및 수송체 억제, 유도, 기질 평가는 루마시란과 유사한 siRNA로 평가한 Ramsden 2019 논문(SCIE)으로 대체 하였음. 해당 논문에서 CYP와 인간 수송체에 대한 유도, 억제, 기질을 평가하였으며, 그 결과 루마시란과 유사한 siRNA 경우 모두 CYP와 수송체에대해 유도, 억제, 기질이 아님을 확인하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국외 허가 당시 제출 자료임을 입증할 수 있는 자료 제출함
- 국내 임상시험 승인 이력 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 5건의 임상시험 (1/2상 1건, 2상 장기 1건, 3상 3건)
  - 건강인 및 PH1 환자 대상 용량증량 시험 (Study001)
  - PH1 환자 대상 안전성·유효성 입증 시험 (Study003, Study004 및 Study 005)
  - 장기투여 안전성 시험 (Study 002)

임상시험	설계	루마시란 용량		대조군	대상자	치료기간	상태
1/2상							
ALN-GO-001 (Study 001)	Study 001A: SAD Study 001B: MAD 안전성·내약성 무작위배정,위약대조	SAD (24명)	0.3 ~ 6 mg/kg (각 6명)	위약 (8명)	건강인 32명 (만 18-64세)	단회투여	완료
		MAD (17명)	1mg/kg qM × 3 (n=7) 3mg/kg qM × 3 (n=7) **3 mg/kg q3M × 2 (n=3)**	위약 (3명) → 공개 루마시란 투여 1mg/kg qM × 3 (n=1) 3mg/kg qM × 3 (n=1) 3 mg/kg q3M × 1 (n=1)	PH1 환자 20명 **(만 6-64세)** • eGFR >45mL/min/1.73m^2 • 24hr UOx ≥0.70mmol/24hr/1.73m^2 • 신장 외 전신옥살산증 없음	반복투여 ~197일	완료 (시험종료 2019.1.23.)
2상							
ALN-GO-002 (Study 002)	OLE 장기투여 안전성 (최대 54개월)	최초 용량 • 1mg/kg qM (n=3); 3명 모두 6개월차에 3mg/kg q3M전환 • 3 mg/kg qM (n=7) • **3 mg/kg q3M (n=10)**			PH1 환자 20명 (Study 001B를 완료한 자 ; 내약성 확인)	최대 54개월	완료 - CSR1 중간분석 데이터마감 2019.12.12 - CSR2 시험 종료 2023.2.7.
3상							
ALN-GO1-003 (ILLUMINATE-A ; Study 003)	안전성·유효성 PK/PD 무작위배정(2:1), 위약대조, 다국가	**이중 맹검** (일차 분석)	(N=26명) • 부하용량 3 mg/kg qM, 연속 3개월 • 유지용량 3 mg/kg q3M	위약 (13명)	PH1 환자 39명 **(만 6세 이상 소아, 성인)** • eGFR >30mL/min/1.73m^2 • 24hr UOx ≥0.70mmol/24hr/1.73m^2 • 신장 외 전신옥살산증 없음	6개월	완료 - CSR1 중간분석 데이터마감 2019.11.6. - CSR2 시험종료 2024.1.12.
		연장	• 기존 위약군→루마시란 전환 3 mg/kg qM, 연속 3개월, 이후 3 mg/kg q3M • 기존 루마시란군 3 mg/kg q3M			최대 54개월	
ALN-GO1-004 (ILLUMINATE-B ; Study 004)	안전성·유효성 PK/PD 단일군, 다국가	일차 분석	(N=18명) • **<10 kg**: 6 mg/kg qM × 3; 이후 3 mg/kg qM (n=3) • **10 to < 20 kg**: 6 mg/kg qM × 3; 이후 6 mg/kg q3M (n=11) • **≥20 kg**: 3 mg/kg qM × 3; 이후 3 mg/kg q3M (n=2)		PH1 환자 **(37주~만 6세 미만 영유아 및 소아)** 18명 등록 18명 완료 • eGFR 연령 12개월 이상 : >45L/min/1.73m^2 연령 12개월 미만: 정상 혈청 크레아티닌 범위 • Spot UOx	6개월	완료 - CSR1 중간분석 데이터마감 2019.10.25. - CSR2 일차 분석 2020.6.30. - CSR3 시험종료 2024.7.26.
		연장				최대 60개월	

임상시험	설계	루마시란 용량		대조군	대상자	치료기간	상태
					연령 근거 크레아티닌>ULN • 신장 외 전신옥살산증 없음		
ALN-GO1-005 (ILLUMINATE-C ; Study 005)	안전성·유효성 PK/PD 단일군, 다국가	일차 분석	(N=21명) • <10 kg: 6 mg/kg qM × 3; 이후 3 mg/kg qM • **10 to < 20 kg**: 6 mg/kg qM × 3; 이후 6 mg/kg q3M (n=1) • ≥20 kg: 3 mg/kg qM × 3; 이후 3 mg/kg q3M		**혈액 투석여부와 관계없이 모든 연령대**의 PH1 환자* 21명 등록 코호트 A 6명 코호트 B 15명 * 주요기준 하단참조	6개월	완료 (1명 투여) – CSR1 중간분석 데이터마감 2021.5.20.
		연장				최대 54개월	진행 중

*** Study 5 주요 기준 (코호트 A: 투석 X, 코호트 B: 전신 옥살산증이 있거나 없는 안정적인 혈액 투석요법 O)**

Cohorts A and B:

- eGFR <45 mL/min/1.73m^2 (using MDRD formula if ≥18 years old or Schwartz Bedside Formula if ≥12 months old and <18 years old)
- Serum creatinine considered elevated for age at consent for patients <12 months old
- Mean POx ≥20 µmol/L at Screening

Cohort B only:

- 스크리닝 POx 평가 최소 4주 전에 안정적인 혈액투석 요법 받음
- 복막투석(peritoneal dialysis)만 받는 환자, 복막투석 또는 혈액투석을 받는 환자는 제외됨

- 임상 개발 프로그램의 평가변수 근거
  - 간 내 옥살산염 생성 감소는 뇨 및 혈장 옥살산염 농도를 감소시켜 PH1 환자의 질병 진행, 신 기능 저하 및 전신 옥살산증의 영향을 지연 또는 역전시킬 것으로 예상되어 다양한 시험집단의 뇨 및 혈장에서 '옥살산염'을 독성 대사산물 및 PH1의 유효성 표지자로 설정함.
  - 비교적 신 기능이 보존된 PH1 환자에서 뇨중 옥살산염을 신장병 진행 및 치료 효과에 대한 모니터링용으로 사용해왔고, 신 기능 장애가 악화 시 옥살산염의 뇨 청소율이 감소함에 따라 PH1 환자의 혈장 옥살산염 농도가 증가하므로 혈장 옥살산염 농도의 모니터링이 권고됨.

    뇨중 옥살산염은 소변 생성이 가능한 환자에서만 측정할 수 있고, 투석받는 환자는 종종 무뇨증임. 뇨 및 혈장 옥살산염 농도 모두를 모니터링하면 질병 중증도 전체에 걸쳐 PH1 환자에 미치는 치료법의 영향을 평가할 수 있음. 뇨 및 혈장 옥살산염 농도의 감소는 모든 질병 병기에 있는 PH1 환자에서 임상적 유익성에 상응함
  - ESRD가 없는 PH1 환자에서 간내 옥살산염 생성의 백분율 감소의 임상적 유익성(즉, ESRD 사건 예방)을 예측하기 위해 Part 1에서는 ESRD가 없는 PH1 집단에서 간내 옥살산염 생성 감소가 뇨중 옥살산염 농도에 미치는 영향을 모델링하였음. Part 2에서는 뇨중 옥살산염 분포를 ESRD 결과와 연결하였음. 과도한 옥살산염으로 인한 위해성은 연속적인 것으로 나타났으나, 뇨중 옥살산염의 30% 이상 감소는 유의한 임상적 유익성을 제공할 것으로 예상됨.
  - 진행성 신 기능 장애가 있는 PH1 환자의 경우, 혈장 옥살산염 농도는 포화 수준을 초과하여 조직에 옥살산염의 축적을 유발하고 전신 옥살산증의 임상적 증상이 발생할 위험이 증가함. 위와 유사한 2-Part 분석을 수행하여 다음의 환자; 1)투석을 받지 않고 전신 옥살산증이 없는 신 장애 환자, 2) 전신 옥살산증의 근거 없이 투석을 받고 있는 환자, 3) 무뇨증이고, 투석을 받고 있으며, 전신 옥살산증이 있는 ESRD 환자에서의 모델링 결과에서 혈장 옥살산염의 30% 이상 감소는 임상적으로 의미 있는 효과를 나타낼 것으로 예측함.

- 주요 평가변수 선정

① 체표면적(BSA)으로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염

신 기능이 옥살산염을 배설하기 충분한 환자에서의 BSA에 대해 보정된 24시간 뇨중 옥살산염 측정은 가장 완건한 정량적 측정치로 간주됨. 옥살산염 배설의 정상범위가 BSA로 보정 시, 만 2세부터 성인까지 일정한 것으로 알려짐.

→ Study 003의 일차 평가변수

② 24시간 뇨중 옥살산염:크레아티닌 비

뇨중 옥살산염 배설을 평가하는 보완적인 방법임. 24시간 소변 검체를 채취할 수 없거나, 불완전한 소변 채취가 발생할 수 있는 경우, 배설된 옥살산염을 크레아티닌으로 normalize함

→ Study 003의 이차평가변수, Study 001B 및 002에서 주요 유효성 평가변수

③ 단회뇨 채취를 사용하여 평가한 뇨중 옥살산염:크레아티닌 비

배뇨를 조절하지 못하거나 채취 절차를 준수할 수 없는 소아의 경우 24시간 소변 검체 획득은 가능하지 않음. 따라서, 이러한 소아 환자에서는 단회뇨 뇨중 옥살산염:크레아티닌 비의 계산이 표준 측정 지표임.

→ Study 004 (만 6세 미만의 영유아 및 소아 대상)의 일차 평가변수

* 단회뇨 뇨중 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 변화는 단회뇨 검체와 24시간 검체의 값 사이의 상관관계를 평가하기 위해 Study 001B, 002 및 003에서 유효성 평가변수로 포함됨. Study 001B에서 PH1 환자의 단회뇨 검체와 24시간 검체 간 강력한 양의 상관관계가 관찰됨.

④ 혈장 옥살산염

옥살산염을 배출하기에 신 기능이 불충분할 수 있는 진행성 질환이 있는 경우.

→ Study 005 (모든 연령, 혈액 투석에 관계없음)의 일차 평가변수

* 비교적 신 기능이 보존된 환자도 혈장 옥살산염 농도가 상승될 수 있으므로 간내 옥살산염 생성 감소에 대한 입증을 강화하는 측면에서 이차 평가(Study 003 및 004) 또는 탐색적으로 평가(Study 001B, 002)됨

⑤ 기타 유효성 측정 (요결석증, 신장 석회증, eGFR 악화 및 ESRD 발생)

PH1은 임상적 경과가 다양한 극희귀질환으로 임상 프로그램에서 6개월 일차 분석기간 동안 이러한 변수에 대한 치료 효과를 입증하는 검정력을 갖추지 못함. 다만 최대 54개월까지의 연장 시험 동안 평가될 예정임

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험용 의약품 제조소와 시판용 의약품 제조소가 상이함. 이에, 포괄적인 위해성 비교 동등성 평가(ICH Q5E의 권고사항 근거) 수행하였음.

6.4. 임상약리시험

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

- 임상시험 5건(study 001, 002, 003, 004 및 005)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
[ALN-GO1-001] 건강한 성인 시험대상자 및 제1형 원발성 고옥살산뇨 환자를 대상으로 피하 투여한 ALN-GO1의 제1/2상, 단일 눈가림, 위약 대조, 단일 및 다중 용량상승, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 임상시험.							
1/2상	ALN-GO1-001 PartA PartB	**(목적)** - 1차: 건강한 성인 지원자와 PH1 환자에서 루마시란의 단회 용량 또는 반복 용량 투여하면서 안전성 및 내약성을 평가함 - 2차 – 루마시란의 PK를 조사함 – 루마시란의 PD를 평가함 - 탐색적 – PH1의 탐색적 바이오마커를 조사함 – 루마시란의 대사체의 PK를 조사함 **(대상자)** Part A: 총 32명 등록 건강한 성인 남녀 (18세-64세) 코호트당 8명 (루마시란:위약=3:1) 32명 단회투여 30명 시험완료 (루마시란 22명, 위약 8명) **Part B: 총 20명 등록** Part B **위약**대조: PH1 환자(유전자 분석 및 생물화학적 기준) (6세-64세) [eGFR] >45mL/min/1.73m^2 (루마시란:위약=3:1) Day1~Day85 (총 20명) 위약군 3명, 루마시란군 17명 85일째 위약군 → 루마시란 투여 전환(3명) Day1~Day 197 (총 20명) *전신옥살산증 환자 제외 *표준치료 안정적 유지함 (과다수분, 피리독신, 시트르산나트륨 또는 시트르산칼륨, 결정화 억제제) 20명 투여 및 시험완료 (루마시란 17명, 위약 3명) PartB 확장코호트 : PH1	**(평가항목)** 약동학, 약력학(건강인: HAO1mRNA, 혈장 및 뇨 글리콜산 농도/ PH1 환자: 뇨 및 혈장 옥살산염 수준), 안전성(AEs(CTCAE ver 5.0), 활력징후, 체중/키, 신체검사, 심전도, 심초음파, 임상실험실검사(anti-Ab 포함) 등) **(인구학적분포)** · **Part A**(안전성 분석군 32명): 전체적 연령 중앙값 29세[21, 42], 백인 25명(78.1%), 아시아인 2명(6.3%), 남성50%, 평균 체중 71.2kg[45, 97.5]. · **Part B**(안전성 분석군 20명): 전체적 연령 중앙값 12세[6, 43]; 80%가 18세 미만, 12세 미만 50%, 백인 15명(75.0%), 아시아인 4명(20.0%), 여성 65%, 평균 체중 49.9kg[21.3, 110.0]. 베이스라인 혈장 옥살산염: 위약군(15.6mmol/L), 루마시란전체(7.92mmol/L) BSA로 보정한 평균 24h 뇨 옥살산염(Overall): 1.71mmol/24h/1.73m^2 평균 24h 뇨 옥살산염:크레아티닌 비(Overall): 0.17 mg/mg 평균 eGFR: 78.5 mL/min/1.73m^2 **(병력) Part B** : 피리독신 복용(65%), 신장 결석(77.8%), 신장 석회증(55.6%) **(노출도)** 노출 최소기간(최종 투여일-최초 투여일)은 84일임. Part A / 0.3mg/kg (N=6) / 1.0mg/kg (N=6) / 3.0mg/kg (N=6) / 6.0mg/kg (N=6) / All treated (N=24) 안전성 분석군 평균 총 투여용량: 24.7 mg / 70.3 mg / 203.3.mg / 416.3 mg / 178.6 mg [22.08, 496.8] 평균 총 투여부피: 0.122 mL / 0.350 mL / 1.013 mL / 2.075 mL / 0.890 mL [0.11, 2.50] **Table 11: Exposure, Part B (PD and Safety Analysis Sets)** Placebo Comparison Analysis Set (Day 1 to Day 85) / Lumasiran-Treated Analysis Set (Day 1 to Day 197) Placebo (n=3) / 1.0 mg/kg qM Lumasiran (n=7) / 3.0 mg/kg qM Lumasiran (n=7) / 3.0 mg/kg q3M Lumasiran (n=3) / All Treated (n=17) / 1.0 mg/kg qM (n=8) / 3.0 mg/kg qM (n=8) / 3.0 mg/kg q3M (n=4) / All Treated (n=20) **Total Number of Doses Received** Mean (SD): 2.3 (1.15) / 3.0 (0.00) / 3.0 (0.00) / 2.0 (0.00) / 2.8 (0.39) / 3.0 (0.00) / 3.0 (0.00) / 1.8 (0.50) / 2.8 (0.55) Median (min, max): 3.0 (1, 3) / 3.0 (3, 3) / 3.0 (3, 3) / 2.0 (2, 2) / 3.0 (2, 3) / 3.0 (3, 3) / 3.0 (3, 3) / 2.0 (1, 2) / 3.0 (1, 3) **Duration of Drug Exposure (days)** Mean (SD): 84.7 (0.58) / 140.9 (2.27) / 140.1 (2.41) / 168.3 (0.58) / 145.4 (11.13) / 140.9 (2.10) / 140.0 (2.27) / 147.3 (42.17) / 141.8 (17.10) Median (min, max): 85.0 (84, 85) / 140.0 (140, 146) / 140.0 (137, 145) / 168.0 (168, 169) / 140.0 (137, 169) / 140.0 (140, 146) / 140.0 (137, 145) / 168.0 (84, 169) / 140.0 (84, 169) Cumulative (days): 254 / 986 / 981 / 505 / 2472 / 1127 / 1120 / 589 / 2836 Cumulative (person-years): 0.7 / 2.7 / 2.7 / 1.4 / 6.8 / 3.1 / 3.1 / 1.6 / 7.8 **Total Dosage (mg)** Mean (SD): 0 / 119.3 (43.44) / 506.5 (267.01) / 268.1 (194.67) / 305.0 (255.51) / 113.5 (43.43) / 506.7 (247.21) / 283.6 (161.93) / 304.8 (244.98) Median (min, max): 0 / 125.7 (63.9, 188.1) / 402.0 (204.1, 963.0) / 173.4 (138.9, 492.0) / 188.1 (63.9, 963.0) / 107.9 (63.9, 188.1) / 432.3 (204.1, 963.0) / 251.7 (138.9, 492.0) / 196.1 (63.9, 963.0) Abbreviations: qM=once monthly; q3M=once every 3 months **(결과)** **SAD (단회 상승 용량) 약동학** - 단회 피하투여 시, 루마시란의 혈장 농도가 신속하게 증가하여 투여 후 약 0.5시간이 지나서 plateau 상태에 도달함. 이러한 plateau는 투여 후 8시간까지 지속된 다음 8 – 24시간에 걸쳐 혈장 농도가 급속하게 감소하였음. 0.3mg/kg군의 검체 대부분은 PK 프로파일의 종료 단계에서 LLOQ 미만으로 반감기 예측되지 않았음. - 0.3~6.0mg/kg 투여 후 Cmax는 39.8ng/mL ~ 1180ng/mL까지였음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		환자 코호트당 4명 **(투여용법) 피하투여** Part A - SAD (단회 상승 용량) 투여기: 0.3mg 또는 위약 1.0mg 또는 위약 3.0mg 또는 위약 6.0mg 또는 위약 Part B - MD (반복 용량) 투여기: 매달 1.0mg/kg 또는 위약 매달 3.0mg/kg 또는 위약 매3달마다 3.0mg/kg 또는 위약 처음에 위약을 투여받고 제85일에 루마시란으로 전환한 환자 3명을 포함하여 환자들은 1 mg/kg qM, 3 mg/kg qM 또는 3 mg/kg q3M으로 루마시란을 최대 3회 투여 Part B 확장코호트 - 연장 투여기: 매달 1.0mg/kg 매달 3.0mg/kg **(투여약물)** 위약군 : 멸균식염수 루마시란군 : 루마시란나트륨 200mg/mL 루마시란 189mg/mL						tmax는 1.5 – 7h (0.3~6.0mg/kg), 평균 t1/2는 3.47 ~ 7.07h (1.0~6.0mg/kg) Cmax, AUC는 대략 용량의존적으로 증가함 (0.3~6.0mg/kg) 총 겉보기 혈장 청소율(CL/F)는 25~38 L/h(1.0~6.0mg/kg) - 루마시란 투여량의 17~26%는 미변화체로서 뇨로 배출됨. 신장 배설은 루마시란 제거의 minor pathway임. **Table 21: Mean (%CV) PK Parameters of Lumasiran after a Single Dose of Lumasiran, Part A (PK Analysis Set)** **Lumasiran** **PK Parameter** / **0.3 mg/kg (n=6)** / **1.0 mg/kg (n=6)** / **3.0 mg/kg (n=6)** / **6.0 mg/kg (n=6)** t_{max} (h)[a]: 5.02 (4.00, 8.02) / 1.50 (0.52, 8.00) / 3.00 (0.50, 8.00) / 7.00 (0.50, 8.07) C_{max} (ng/mL): 39.8 (21.6) / 204 (54.6) / 534 (30.0) / 1180 (17.0) $AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL): 294 (33.0) / 1900 (29.4) / 7210 (15.6) / 16800 (26.1) $t_{½}$ (h)[b]: NC / 7.07 (5.29) / 5.98 (25.5) / 3.47 (NC) V_Z/F (L)[b]: NC / 389 (28.3) / 219 (35.7) / 139 (NC) CL/F (L/h)[b]: NC / 37.9 (23.2) / 25.0 (10.6) / 27.8 (NC) $Fe_{0\text{-}24}$ (%): 17.4 (14.0) / 19.1 (20.4) / 21.1 (25.5) / 25.8 (12.6) CL_R (L/h): 8.78 (NC) / 5.49 (37.8) / 5.82 (22.6) / 6.34 (18.2) Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$=area under the plasma concentration versus time curve from 0 to the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance of the drug from plasma; CL_R=renal clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; $Fe_{0\text{-}24}$=fraction excreted in urine from time 0 to 24 hours; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; $t_{½}$=elimination half-life; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration; $t_{½}$=elimination half-life; V_Z/F=terminal phase extravascular volume of distribution. a. t_{max} is presented as median (min, max). b. Only estimated for healthy volunteers with a defined elimination phase. Source: Tables 14.2.2.5 and 14.2.2.7 **MD (반복 용량) 약동학** - 반복 피하투여 시, 단회투여 PK 양상과 유사하였으며, 축적 관찰되지 않음. tmax 중앙값은 투여 후 3 ~ 9h이었고, 평균 t1/2는 3 ~ 8h이었음. CL/F는 18~25L/h 였고, 빠른 제거로 24시간 시점에서 LLOQ 미만이었음. - Cmax, AUC는 1.0 및 3.0mg/kg에서 대략 용량의존적으로 증가하였음. - 루마시란 투여량의_7~14%는 뇨로 배출되었으며 이는 건강인보다 낮은 수준이나, 신장 배설의 미미한 차이는 루마시란 PK/PD 특성에 영향을 미치지 않을 것으로 간주됨. 1일차, 57일 또는 85일차 간에 루마시란 배설량은 유사함. **Table 22: Mean (CV%) PK Parameters of Lumasiran after Multiple Dosing, Part B (PK Analysis Set)** **PK Parameter** / **1.0 mg/kg qM** Day 1 (n=8) / **1.0 mg/kg qM** Day 57 (n=8) / **3.0 mg/kg qM** Day 1 (n=8) / **3.0 mg/kg qM** Day 57 (n=8) / **3.0 mg/kg q3M** Day 1 (n=4) / **3.0 mg/kg q3M** Day 85 (n=4) t_{max} (h)[a]: 3.99 (0.57, 5.97) / 3.04 (0.50, 6.00) / 4.99 (0.53, 12.00) / 2.98 (0.53, 12.00) / 9.00 (5.78, 12.02) / 5.98 (4.05, 7.95) C_{max} (ng/mL): 324 (151) / 148 (46.0) / 582 (45.8) / 701 (73.0) / 432 (56.7) / 412 (42.5) $AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL): 1430 (48.9) / 1610 (44.1) / 7400 (31.5) / 7960 (21.7) / 6340 (60.6) / 5140 (53.7) $t_{½}$ (h)[b]: 3.27 (46.8) / 7.81 (57.9) / 5.46 (64.0) / 5.84 (53.5) / 7.80 (NC) / 4.67 (NC) V_Z/F (L)[b]: 116 (76.6) / 195 (70.5) / 177 (93.9) / 187 (79.6) / 201 (NC) / 165 (NC) CL/F (L/h)[b]: 21.6 (45.3) / 18.1 (56.1) / 19.1 (41.0) / 18.9 (50.5) / 17.8 (NC) / 24.5 (NC) $Fe_{0\text{-}24}$ (%): 11.1 (33.7) / 9.47 (44.6) / 11.2 (54.3) / 12.5 (32.3) / 7.17 (33.1) / 13.7 (26.3) CL_R (L/h): 2.26 (52.0) / 1.96 (56.7) / 2.38 (47.5) / 2.52 (32.0) / 2.06 (58.6) / 3.37 (35.2) Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$=area under the plasma concentration versus time curve from 0 to the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance of the drug from plasma; CL_R=renal clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; $Fe_{0\text{-}24}$=fraction excreted in urine from time 0 to 24 hours; max=maximum; min=minimum; NC=not calculated; PK=pharmacokinetics; $t_{½}$=elimination half-life; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration; $t_{½}$=elimination half-life; V_Z/F=terminal phase extravascular volume of distribution. a. t_{max} is presented as median (min, max). b. Only estimated for patients with a defined elimination phase. Source: Tables 14.2.2.6 and 14.2.2.8 - 루마시란 단회투여 및 반복투여 코호트 전반적인 Cmax 및 $AUC_{0\text{-last}}$ 평가 시, 루마시란 노출도는 0.3~6.0mg/kg 범위에서 대략적으로 용량의존적인 증가 양상을 나타냄. - 루마시란 1.0~3.0mg/kg에서 노출도(Cmax, $AUC_{0\text{-last}}$)는 건강인과 PH1 성인

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							및 소아 환자 간에 유사하였음. Weight-normalized clearance는 체중 30kg 미만인 환자에서 더 높게 나타남. <u>SAD (단회 상승 용량) 약력학</u> - 혈장 글리콜산 농도는 루마시란 코호트(1.0, 3.0 및 6.0mg/kg)에서 15일째에 베이스라인 대비 용량의존적으로 증가함. 이러한 증가는 3.0 및 6.0mg/kg에서 85일째까지 지속됨. 위약 또는 0.3mg/kg는 의미있는 증가가 없었음. (건강인에서 혈장 및 뇨 옥살산염 상승 없음) - 57일째에 베이스라인 대비 혈장 글리콜산의 평균 백분율 증가는 용량 증가(0.3~6.0 mg/kg)에 따라 66.3%, 109.8%, 230.1% 및 730.4%로 증가함 - 글리콜산 회복시간(85일 투여기간 이후 혈장 글리콜산 농도가 정상범위(14nmol/mL) 범위 도달)은 용량의존적으로 증가하였음. 회복시간 중앙값은 3.0mg/kg군(n=6)은 134.5일(57, 225), 6.0mg/kg군(n=6)은 169.0일(113, 242)일이었음. - 뇨 글리콜산:크레아티닌 비는 0.3, 1, 3 또는 6 mg/kg의 루마시란 단회 피하 주사 용량을 투여받은 건강한 지원자에서 제8일까지 용량의존적으로 증가함. 베이스라인 대비 제29일까지 뚜렷하게 나타났으며, 32.5%(0.3 mg/kg 용량) ~ 210.5%(6 mg/kg 용량)까지의 증가함 <u>MD (반복 용량) 약력학</u> - PH1 환자에서 루마시란 투여(1.0mg/kg qM, 3.0mg/kg qM 및 3.0mg/kg q3M)는 지속적으로 뇨 옥살산염 수준을 감소시켰음. - 가장 큰 반응은 3.0mg/kg qM 용량에서 관찰되었음. - 루마시란 투여받고, 뇨 옥살산 수준 ≤ 1.5xULN(≤0.69mmol/24h/1.73m^2)인 환자에서 베이스라인으로부터 BSA로 보정한 24시간 뇨 옥살산염 배설의 평균 최대 감소는 75.1% (43.0, 92.1)였음(D1~D197). - 루마시란 3.0mg/kg qM 요법은 24시간 뇨 옥살산염을 더 빠르고 크게 감소시켰으며, 환자 간 변동성도 낮았음. - 루마시란 3.0mg/kg q3M 요법은 투여간격 동안 지속적인 24시간 뇨 옥살산염 감소를 나타냈음. - 위약군에서 루마시란으로 전환 후(D85) 뇨 옥살산염 수치는 현저히 감소함. 처음 루마시란을 투여받은 환자는 최종 투여후 최소 3개월 동안 뇨 옥살산염 감소를 유지함. - 모든 루마시란 투여군의 24h 뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 최대 감소율 평균은 72.6% 이었고, 3mg/kg qM 요법에서 80.9%로 관찰되었고, 이러한 감소는 197일까지 지속됨. 제197일에 1 mg/kg qM 및 3 mg/kg 분기별 투여군에서 일부 회복이 관찰됨. - 단회뇨 평가에서 뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 감소는 24시간 뇨 옥살산염 평가 결과와 일관적이었음. - Part B의 뇨 글리콜산:크레아티닌 비는 루마시란 투여 후 매우 미미하게 증가하는 경향은 있으나 용량 간 차이가 없음. 위약군 변화없음. - 루마시란 피하 투여 시, PK/PD 상관관계 없었음. - 모든 Part B 환자는 공개 라벨 연장 시험(ALN-GO1-002 시험)을 지속하는 것으로 선택되었음. **(면역원성)** Part A에서 ADA 양성 없음. Part B의 20명 중 2명은 일시적인 ADA 양성을 나타내었으며, 낮은 ADA 역가를 나타냄. **(안전성) PartA (D85, post 85) Part B(위약군 D85; 루마시란군 D1~D197; post D197)** Part A, B 모두 사망 없음. 중대한 이상반응(SAE)(D1~D85)는 Part A에서는 없었

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

고, Part B에서 총 3명이 보고됨. 이중 위약군 33.3%(1명/3명), 루마시란 3mg/kg qM 28.6%(2명/7명)으로 루마시란 전체군은 11.8%(2명/17명)이었음. Part B에서 D1~D197 동안 사망 없었고, SAE는 1.0mg/kg qM 12.5%(1명/8명), 3.0mg/kg qM 37.5%(3명/8명)으로 루마시란 전체군은 20.0%(4명/20명) 이었음.

SAD (단회 상승 용량)

- SAE, 사망에 이르는 AE, 투여중단, 중도탈락은 없었음. 이상반응 발생빈도는 위약군보다 루마시란 코호트(1.0mg/kg 제외)에서 높았음. 용량-관련 패턴은 관찰되지 않았음.
- 루마시란 6.0mg/kg 용량군 3명에서 두통, 4명에서 주사부위 통증이 보고됨.

Table 26: Adverse Events in ≥2 Healthy Volunteers in Any Cohort by Preferred Term, Part A (Placebo Comparison Analysis Set [Day 1 to Day 85])

		Lumasiran				
Preferred Term	Placebo (n=8) n (%)	0.3 mg/kg (n=6) n (%)	1.0 mg/kg (n=6) n (%)	3.0 mg/kg (n=6) n (%)	6.0 mg/kg (n=6) n (%)	All Lumasiran (N=24) n (%)
At least 1 AE	5 (62.5)	6 (100)	2 (33.3)	6 (100)	6 (100)	20 (83.3)
Nasopharyngitis	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	7 (29.2)
Headache	1 (12.5)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (20.8)
Injection site pain	0	0	0	0	4 (66.7)	4 (16.7)
Gastroenteritis	1 (12.5)	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
AST increased	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (8.3)
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (8.3)
Myalgia	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (8.3)
Presyncope	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (8.3)

Abbreviations: AE=adverse event; AST=aspartate aminotransferase increased
Note: All 20 patients were included in the Safety Analysis Set.
Source: Table 14.3.1.8.

MD (반복 용량)

- 용량-관련 패턴 관찰되지 않았음.
- 위약대조 기간(D1~D85)의 루마시란군(17명)에서 10% 이상 보고된 AE는 **복통,** 두통(각각 17.6%), 비염, 신결석증 및 기침(11.8%)이었음.
- 전체 루마시란 분석군(D1~D197) 20명에서 가장 흔한 AE는 **복통**(25.0%), 고열, 비염 및 두통(각각 20%)이었음.
- **약물이상반응:** 건강인 루마시란 고용량 6.0mg/kg 4명(16.7%)에서 투여기간 동안 경증의 일시적 주사부위 통증, 1명(4.2%)에서 경증 위장염이 보고됨. PH1 환자 위약대조 기간(D85)의 위약군은 0명, 루마시란군에서 2명(11.8%)이 약물 관련 주사부위 이상반응이 관찰되었고, 루마시란 1mg/kg qM 1명 (주사부위 타박상), 3.0mg/kg qM에서 1명(주사부위 홍반, 주사부위 소양증)에서 보고됨. PH1 환자군 전체 루마시란 분석군 15.0%(3명/20명)에서 약물 이상반응으로 주사부위 이상반응이 관찰되었으며, 1mg/kg qM 1명(주사부위 타박상), 3.0mg/kg qM에서 2명(주사부위의 변색, 부종, 소양증 및 종창) 보고됨.
- 추적기간 동안 보고된 이상반응은 없었음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 27: Adverse Events in ≥2 Patients in Any Cohort by Preferred Term, Part B (Placebo Comparison Analysis Set [Day 1 to Day 85])

		Lumasiran			
Preferred Term	Placebo (n=3) n (%)	1.0 mg/kg qM (n=7) n (%)	3.0 mg/kg qM (n=7) n (%)	3.0 mg/kg q3M (n=3) n (%)	All Lumasiran (N=17) n (%)
At least 1 AE	2 (66.7)	5 (71.4)	4 (57.1)	1 (33.3)	10 (58.8)
Abdominal pain	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	3 (17.6)
Headache	0	1 (14.3)	2 (28.6)	0	3 (17.6)
Rhinitis	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (11.8)
Nephrolithiasis	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	2 (11.8)
Cough	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (11.8)

Abbreviations: AE=adverse event; qM=once monthly; q3M=once every 3 months.
Note: All 20 patients were included in the Safety Analysis Set.
Source: Table 14.3.1.11

Table 29: Study Drug-Related Adverse Events by Preferred Term, Part A (Placebo Comparison Analysis Set [Day 1 to Day 85])

		Lumasiran				
Preferred Term	Placebo (n=8) n (%)	0.3 mg/kg (n=6) n (%)	1.0 mg/kg (n=6) n (%)	3.0 mg/kg (n=6) n (%)	6.0 mg/kg (n=6) n (%)	All Lumasiran (N=24) n (%)
At least 1 AE related to study drug	0	0	0	0	4 (66.7)	4 (16.7)
Injection site pain	0	0	0	0	4 (66.7)	4 (16.7)
Gastroenteritis	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)

Abbreviations: AE=adverse event
Notes: AEs are events with onset date/time after the first dose of study drug. All 20 patients were included in the Safety Analysis Set.
Source: Table 14.3.1.27.

Table 28: Adverse Events in ≥2 Patients in Any Cohort by Preferred Term, Part B (Lumasiran-Treated Analysis Set [Day 1 to Day 197])

	Lumasiran			
Preferred Term	1.0 mg/kg (n=8) n (%)	3.0 mg/kg (n=8) n (%)	3.0 mg/kg (n=4) n (%)	All Lumasiran (N=20) n (%)
At least 1 AE	8 (100)	7 (87.5)	4 (100)	19 (95.0)
Abdominal pain	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (25.0)	5 (25.0)
Pyrexia	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (25.0)	4 (20.0)
Rhinitis	1 (12.5)	3 (37.5)	0	4 (20.0)
Headache	2 (25.0)	2 (25.0)	0	4 (20.0)
Vomiting	0	2 (25.0)	1 (25.0)	3 (15.0)
Nephrolithiasis	0	3 (37.5)	0	3 (15.0)
Cough	1 (12.5)	2 (25.0)	0	3 (15.0)
Fatigue	0	2 (25.0)	0	2 (10.0)
Nasopharyngitis	0	0	2 (50.0)	2 (10.0)
Dysuria	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (10.0)

Abbreviations: AE=adverse event
Note: All 20 patients were included in the Safety Analysis Set.
Source: Table 14.3.1.12

Table 31: Study Drug-Related Adverse Events by Preferred Term, Part B (Lumasiran-Treated Analysis Set [Day 1 to Day 197])

	Lumasiran			
Preferred Term	1.0 mg/kg qM (n=8) n (%)	3.0 mg/kg qM (n=8) n (%)	3.0 mg/kg q3M (n=4) n (%)	All Lumasiran (N=20) n (%)
At least 1 AE related to study drug	1 (12.5)	2 (25.0)	0	3 (15.0)
Injection site bruising	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)
Injection site discolouration	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
Injection site erythema	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
Injection site pruritus	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
Injection site swelling	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)

Abbreviations: AE=adverse event; qM=once monthly; q3M=once every 3 months.
Notes: AEs are events with onset date/time after the first dose of study drug. All 20 patients were included in the Safety Analysis Set.
Source: Table 14.3.1.29

요약 : 루마시란 PK는 0.3mg~6mg/kg 범위 단회투여 시, 용량의존적으로 노출도가 증가함. 루마시란 1.0mg/kg qM 및 3.0mg/kg qM 또는 3qM 반복투여

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디
자
인</th><th>대상
환자</th><th>투여
용량
및
방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목
결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>시, 용량의존적으로 증가하였으며, 축적되지 않았음. 루마시란 단회투여 후 최대 6mg/kg 용량까지 용량 의존적으로 혈장 글리콜산을 증가시켰으며, 반복투여 시 루마시란 투여(1.0mg/kg qM, 3.0mg/kg qM 및 3.0mg/kg q3M)는 빠르고 지속적으로 뇨 옥살산염 수준을 감소시켰음. 그 중 3.0mg/kg qM과 3.0mg/kg q3M 뇨옥살산염 수준을 안정적으로 크게 감소시켰으나, 이상반응 발생율에서는 3.0mg/kg q3M에서의 빈도가 낮았음.</td></tr>
<tr><td colspan="8">[ALN-GO1-002] 제1형 원발성 고옥살산뇨 환자에서 ALN-GO1의 장기 투여를 평가하기 위한 제2상, 다기관, 공개형, 연장 임상시험</td></tr>
<tr><td>제
2상
공개
장기
연장
시험</td><td>ALN-
GO1-
002</td><td>ALN-GO1-001 PartB를
완료한 PH1 환자
20명 등록
6명 치료중단
(안전성, PK, PD: 각 20명)

ALN-GO1-001 PartB
동일요법 치료 (부하X)
1mg/kg qM
→ (6개월)3mg/kg q3M
3mg/kg qM
3mg/kg q3M

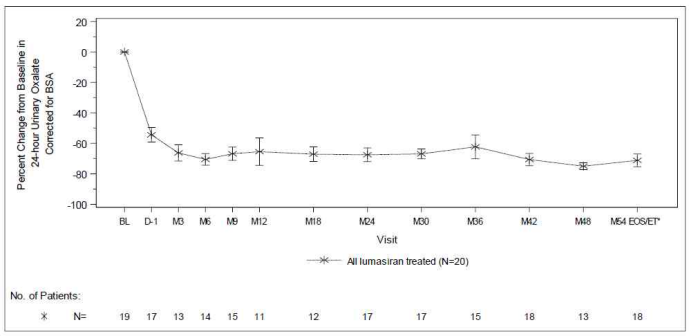
최대 54개월 동안 투여

<주요 선정기준>
· PH1 진단(AGXT 유전자 분석 및 생물화학적)
· 24h 뇨 옥살산 배설 > 0.7 mmol/1.73m^2/day
· eGFR > 45mL/min/1.73m^2
· 피리독신 안정적 투여
· 가임여성(임신검사 음성), 피임 동의

<주요 제외기준>
· 만성 투석 필요
· 스크리닝 LVEF < 55%</td><td colspan="4">- CSR1 (중간분석 데이터마감: 2019.9.12.), 최대 17개월 분석
- CSR2 (최종 시험완료 2023.2.7.)
(일차목적): PH1 환자에서 루마시란의 다회투여 시 장기 안전성 평가
(이차목적): 뇨 옥살산 배설에 대한 루마실란 약력학 평가, 신장 기능 마커에 루마시란의 영향 조사
(탐색적목적): 루마시란 PK, PD(뇨 글리콜산 배설, 혈장 옥살산 농도, 혈장 클리콜산 농도 등), 삶의 질, ADA 평가
(인구학적분포)
· 이전 Study 001B 등록 시(20명), 평균 연령 14.9세, 연령 중앙값 11.5세[6, 43], 80%가 18세 미만, 50%가 12세 미만; 여성(65.0%), 백인(75%)
· 연령별 인구학적 분포 : 6세~12세 미만 10명(50%), 12~18세 미만 6명(30%), 18~65세 미만 4명(20%), 65세 이상 0명
(병력) 이전 Study 001B 등록 시, 피리독신 사용 65.0%(13명).
정상 신기능 30.0%(6명), 경증 신장애(eGFR 60 to <90mL/min/1.73^2) 50%(10명) 중등증 신장애(eGFR 30 to <60mL/min/1.73^2) 20%(4명).
가장 빈번한 병력(25% 이상)은 신장 및 뇨 장애(45%), 감염(30.0%), 수술 및 약물치료(30.0%), 혈액 및 림프계 장애(25.0%).
(노출도) 전체적인 평균 노출기간 48.3개월(중앙값 49.5개월[44, 50]), 누적 노출도는 80.45 인-년임.
(약동학) 루마시란 1mg/kg qM 치료 시작한 환자 3명 모두 시험 제6개월까지 3mg/kg q3M으로 전환했기 때문에 처음에 루마시란 1mg/kg qM으로 투여받은 환자와 3mg/kg q3M으로 투여받은 환자의 자료를 통합함. 루마시란의 누적 투여량은 1mg/kg qM과 3mg/kg q3M 투여 요법에서 동일함.
- PK 검체: Day1(투여 후 2, 8, 24시간), 6개월 및 12개월(투여 후 2, 8시간)
- PK 분석군(20명)에서 평균 Cmax는 3mg/kg qM과 3mg/kg q3M 간 유사함. 이전 Study001과 같이 반복 피하투여 시, 평균 Cmax 및 평균 혈장농도 결과에서 축적 관찰되지 않음.

Table 8: Mean±SD (CV%) for C_{max}, AUC_{last}, and Fe_{0-24h} of Lumasiran by Study Visit and Dose Administered (PK Analysis Set)
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Study Visit</th><th colspan="6">Actual Dose of Lumasiran Administered</th></tr>
<tr><th colspan="2">1.0 mg/kg QM[a]</th><th colspan="2">3.0 mg/kg Q3M</th><th colspan="2">3.0 mg/kg QM</th></tr>
<tr><th>n</th><th>Mean±SD (%CV)</th><th>n</th><th>Mean±SD (%CV)</th><th>n</th><th>Mean±SD (%CV)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">C_{max} (µg/mL)</td><td>Day 1</td><td>3</td><td>230±154 (67.1)</td><td>10</td><td>436±234 (53.6)</td><td>7</td><td>451±115 (25.6)</td></tr>
<tr><td>Month 6</td><td>0</td><td>NA</td><td>13</td><td>492±262 (53.3)</td><td>7</td><td>627±289 (46.2)</td></tr>
<tr><td>Month 12</td><td>0</td><td>NA</td><td>15</td><td>530±270 (58.3)</td><td>5</td><td>536±142 (26.5)</td></tr>
<tr><td>Month 18</td><td>0</td><td>NA</td><td>10</td><td>553±406 (73.5)</td><td>1</td><td>292±NA (NA)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h*µg/mL)</td><td>Day 1</td><td>3</td><td>840±471 (56.1)</td><td>10</td><td>5590±1780 (31.9)</td><td>7</td><td>5730±1680 (29.4)</td></tr>
<tr><td>Fe_{0-24} (%)</td><td>Day 1</td><td>3</td><td>7.81±2.33 (29.8)</td><td>10</td><td>13±2.57 (19.9)</td><td>7</td><td>11.1±2.59 (23.4)</td></tr>
</table>
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed concentration occurring at t_{max}; Fe_{0-24}=fraction of drug excreted in urine from 0 to 24 hours; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; Q3M=once every 3 months; QM=once monthly; SD=standard deviation
[a] Data for 1.0 mg/kg QM are available only for Day 1 due to the transition of these patients to 3.0 mg/kg Q3M by Month 6 (Figure 1).
Source: Table 14.4.2.3; Table 14.4.2.4

- 3 mg/kg 용량의 혈장 AUC는 1mg/kg 혈장 AUC에 비해 약 6.6배로, 혈장</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							농도가 용량 비례적 이상으로 증가했음.(1mg/kg 시험자 수 제한) - 제1일 투여 후 루마시란 투여량의 8~13%이 24시간 동안 뇨로 배출되었으며, 이는 PH1 환자 대상 Study001B 수준과 유사함. **(유효성)** - **BSA로 보정한 24시간 뇨 옥살산염의 최대 평균 백분율 감소**는 73.6%(35.7, 84.8)였고, 54개월 시험종료에는 Study001B 베이스라인 대비 71.2% 감소하였음. **Figure 3: Mean (±SEM) Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for BSA by Visit (PD Analysis Set)**  Abbreviations: BL=baseline value in Study 001B; BSA=body surface area; D -1=predose value in Study 002; EOS=end of study; ET=early termination; M=Month; SEM=standard error of the mean Source: Figure 14.2.1.44 – 최소 12개월 동안 루마시란(1 mg/kg qM, 3 mg/kg q3M, 3 mg/kg qM 또는 1 mg/kg q3M)치료를 받은 환자에서 뇨 옥살산염 수치는 제3개월에 정상 또는 정상에 가까운 수치(≤1. 5×ULN) 수치에 도달했으며, 6~8개월의 시험 기간 동안 반복 투여를 통해 유지됨. BSA로 보정한 24시간 뇨 옥살삼염이 정상 또는 정상에 가까운 수치(≤1. 5×ULN) 수치에 도달한 환자 수는 3개월 69.2%(9/13명), 6개월 80.0%(12/15명), 54개월 시험종료시점에는 94.7%(18/19명)였음. - **24시간 뇨 옥살산염:크레아티닌 비**는 Study001B 베이스라인 대비 감소했고, Study002에서 루마시란 투여 후 이러한 감소는 안정화됨. 54개월 종료시점 베이스라인 대비 평균 백분율은 77.77% 감소하였음. - **단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비**의 베이스라인 대비 3개월 시점 평균 백분율 감소는 74.8% 이었고, 이후 9개월, 12개월 및 54개월까지 유지되었음. - **평균 eGFR**는 Study001B 베이스라인 수준이 Study002 투여 전, 투여 후 54개월 종료시점까지 안정적으로 유지되는 경향임. eGFR 감소환자 1명(003-001)에서 SAE(요관 결석증), AE(혈액 크레아티닌 상승) 보고됨. **(약력학)** - 뇨 옥살산염 배설 감소와 일관되게 혈장 옥살산염 수준이 감소함. 전체 환자의 최대 백분율 감소는 53.1%였고, 54개월 시점에 26.64% 감소함. 종료시점에서는 다시 회복되는 양상임. 3mg/kg의 qM 요법(60.1%)이 q3M 요법(44.3%)보다 더 크게 감소하였음. (PD 검체: BL, M6, M12 및 M18) - 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 감소는 24시간 뇨 평가의 결과와 일관적임. 3개월에 최대 감소율(74.8%)이었고, 54개월 종료시점까지 감소 양상 유지됨. - 혈장 글리콜산 수준은 Study001B 베이스라인 대비 50% 이상 증가하였음. - 24시간 뇨 글리콜산:크레아티닌 비는 Study001B 베이스라인 대비 Study 002에서 치료 재개 후 제3개월에 증가하였고(약 165%), 치료기간 동안 베이스라인 대비 100% 증가한 수준이 안정적으로 유지됨. 54개월 종료시점까지 점진적으로 베이스라인 수준으로 감소하였음.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디
자
인</th><th>대상
환자</th><th>투여
용량
및
방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목
결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>- 단회뇨 글리콜산:크레아티닌 비는 Study001B 베이스라인 대비 Study 002에서 치료 재개 후 증가하였고 치료기간 동안 안정적으로 유지됨.

(면역원성) 20명 환자에서 매 6개월마다 평가한 최종 분석 결과, 총 채취 검체의 75%인 166개의 ADA 검체 사용 가능하였음. 1명(5%)을 제외하고 모두 ADA 음성이었음.
· 004-001 환자 : Study 002에서 투여 전 ADA 음성, 투여 후 6개월 시점에 일시적이고 낮은 역가(1:50)의 ADA 양성, 이후 48개월 시점까지 음성; 옥살산염 수준, 루마시란 PK, AE에 영향 없었음.

<요약> Study001 코호트 B를 완료한 PH1 환자 PK 분석군(20명)에서 평균 Cmax는 3mg/kg qM과 3mg/kg q3M 간 유사하였고, 반복투여에도 축적 관찰되지 않음. 루마시란 투여로 혈장 및 뇨 옥살산염은 지속적으로 감소되었고, 혈장 글리콜산은 증가 후 종료시점에는 다시 베이스라인 수준으로 감소함.

(안전성) 루마시란은 PH1 환자에서 내약성이 있었음.
· 이전에 Study 001B에 등록된 20명의 환자가 study 002에서 투여를 지속하였으며, 평균 루마시란 노출 기간은 48.3개월(44개월~50개월)임.
· 모든 환자는 최소 1개의 AE를 보고하였으며, 가장 흔하게 보고된 AE는 COVID-19, 주사 부위 반응 및 구토였음.
· 최소 1개의 이 약과 관련된 AE를 나타낸 시험대상자는 11명(55.0%)이었음. SAE는 7명(35.0%)에서 관찰되었고, 모두 시험약과 관련없는 것으로 간주됨.
· 사망, 시험중단 또는 투약중단을 초래한 AE는 없었음.
· 경증의 일시적인 주사부위 반응(ISR)이 8명(40.0%)에서 나타났으며, 증상으로서 변색, 홍반 및 종창이었음.
· 활력징후, 신체검사 및 ECG 검사에서 임상적으로 유의한 증상은 없었음.

Table 12: Study Drug-Related Adverse Events by Preferred Term (Safety Analysis Set)
<table><tr><th>Preferred Term</th><th>All Lumasiran Treated (N=20)
n (%)[a]/No. of Events[b]</th></tr><tr><td>At least 1 study drug-related AE[c]</td><td>11 (55.0)/21</td></tr><tr><td>Injection site reaction</td><td>8 (40.0)/13</td></tr><tr><td>Blood bilirubin increased</td><td>3 (15.0)/3</td></tr><tr><td>Headache</td><td>1 (5.0)/2</td></tr><tr><td>Bilirubin conjugated increased</td><td>1 (5.0)/1</td></tr><tr><td>Electrocardiogram QRS complex prolonged</td><td>1 (5.0)/1</td></tr><tr><td>Glycolic acid increased</td><td>1 (5.0)/1</td></tr></table>Abbreviations: AE=adverse event
[a] Total number of patients experiencing an AE for a given SOC or PT. If a patient reported more than one AE for a given SOC or PT, then the patient was counted only once for that SOC or PT. Percentages were calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
[b] Total number of AEs for a given SOC or PT. If a patient had multiple events for a given SOC or PT, the patient was counted multiple times.
[c] Study drug-related AEs are AEs that are deemed to be either “definitely related” or “possibly related” to the study drug by the Investigator or AEs with a missing study drug relationship assessment.
Source: Table 14.3.1.7</td></tr>
<tr><td colspan="8">[ALN-GO1-003] 제1형 원발성 고옥살산뇨가 있는 소아 및 성인을 대상으로 루마시란의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 연장 투여 기간이 포함된 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 임상시험.</td></tr>
<tr><td>제3상

위약대조 및</td><td>ALN-GO1-003
(CSR2)</td><td>성인 및 6세 이상 소아 PH1 환자

6개월 위약대조기간
: 이중눈가림, 무작위배정
연장기간</td><td colspan="4">(인구통계학적 특성 및 노출도)
연령 중앙값 18.1세(6세-60세), 백인(76.9%), 남성(66.7%)
37명(94.9%)가 모든 용량 투여, 노출도 중앙값 55.03개월[2.8, 57.1]
(약동학)
· 약동학 분석군(총 39명): 위약군/루마시란군(13명), 루마시란/루마시란군(26명)</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
공개 연장		: 위약군 → 루마시란 투여군 24시간 뇨 옥살산염 수치를 스크리닝하여 계층화 (상세 유효성 요약 참고) 12개월 이후 PK 자료는 임상시험계획서에 따라 미수집					· 투여 4시간 후, 24시간 후의 혈장 루마시란 농도 범위는 Day1과 6개월 시점 간과 6개월과 12개월간에 비견할 만한 수준이었고, 반복투여에 따른 축적은 나타나지 않았음. 6개월, 12개월 방문의 투여 4시간 후, 24시간 후의 혈장 루마시란 농도 범위는 376-565 ng/mL, 72.7~111ng/mL 였음.

Table 12: Plasma Lumasiran Concentrations (ng/mL) (Pharmacokinetic Analysis Set)

Visit	Statistic	0 Hours	4 Hours	24 Hours
Placebo/Lumasiran				
Month 6	n	13	12	13
	Arithmetic Mean (CV%)	0 (-)	**376 (54.2)**	**111 (68.1)**
	SD	0	204	75.9
	Median	0	371	123
	Min, Max	0, 0	38.5, 812	0, 240
Month 9	n	13	13	0
	Arithmetic Mean (CV%)	0 (-)	454 (44.3)	
	SD	0	201	
	Median	0	394	
	Min, Max	0, 0	218, 976	
Month 12	n	12	10	9
	Arithmetic Mean (CV%)	0 (-)	403 (34.9)	94.3 (74.6)
	SD	0	141	70.3
	Median	0	432	81.4
	Min, Max	0, 0	117, 546	0, 223
Lumasiran/Lumasiran				
Day1	n	24	26	25
	Arithmetic Mean (CV%)	0 (-)	**565 (61.5)**	**72.7(81.2)**
	SD	0	347	59.1
	Median	0	490	66.0
	Min, Max	0, 0	0, 1500	0, 216
Month 3	n	25	23	0
	Arithmetic Mean (CV%)	0 (-)	534 (56.0)	
	SD	0	299	
	Median	0	491	
	Min, Max	0, 0	143, 1230	
Month 6	n	24	23	24
	Arithmetic Mean (CV%)	17.8 (489.9)	492 (44.9)	92.9 (69.0)
	SD	87.0	221	64.1
	Median	0	431	73.7
	Min, Max	0, 426	219, 1050	17.8, 295
Month 9	n	24	24	0
	Arithmetic Mean (CV%)	0 (-)	423 (43.8)	
	SD	0	185	
	Median	0	387	
	Min, Max	0, 0	167, 961	
Month 12	n	21	16	13
	Arithmetic Mean (CV%)	0 (-)	428 (31.7)	94.5 (52.3)
	SD	0	136	49.4
	Median	0	434	85.7
	Min, Max	0, 0	207, 647	25.8, 207

Max=maximum; CV%=coefficient of variation; Min=minimum; SD=standard deviation.
Actual sampling times that are outside the scheduled sampling times window are excluded from summary statistics. Concentration value of below lower limit of quantification (BLQ) is set to 0 for summary statistics calculation.
Lower bounds below zero are not presented. Source: Table 14.2.8.1

(약력학 결과) 옥살산염 및 글리콜산염

<DB 기간>

- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염은 베이스라인 대비 1개월에 평균 43.3% 감소하였고, 부하투여 기간이 끝날 시점부터 항정상태 유지됨.
- 24시간 뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 루마시란 투여로 베이스라인 대비 3개월에 66.2% 감소하였고, 6개월까지 유지됨. 이는 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 결과와 일치함.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							- 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 루마시란 투여 후 2주 후부터 치료 효과가 나타났으며, 부하투여 기간이 끝날 무렵 항정상태에 도달하였고, 6개월까지 유지됨(3개월 61.2%, 6개월 60.5% 유지). 항정상태 치료효과의 시작과 정도는 BSA 보정-24시간 뇨 옥살산염 및 24시간 뇨 옥살산염:크레아티닌 비와 일치하며, 이는 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비가 24시간 뇨 옥살산염 수치를 잘 반영함을 나타냄. - 혈장 옥살산염은 뇨 옥살산염 변화처럼 루마시란 투여 이후, 베이스라인 대비 3개월에 36.3% 감소하였고, 지속적으로 감소함. - **24시간 뇨 글리콜산:크레아티닌 비는 증가**하여 부하용량 투여 기간이 끝날 무렵 항정 상태 수준(베이스라인의 약 2배)에 도달했으며, 2~3개월 무렵 최대 표적 결합에 가까운 수준에 도달함. 관찰된 뇨 글리콜산 수치의 항정 상태 도달 시간은 뇨 및 혈장 옥살산염 수치 억제의 항정 상태 도달 시간과 일치함. - 무작위 **단회뇨 채취**에서 평가한 **뇨 글리콜산:크레아티닌 비**의 베이스라인 대비 변화는 24시간 뇨 글리콜산의 결과와 일치함. - **평균 혈장 글리콜산 수치**는 루마시란 투여 후 증가하다가 2~3개월 후 정점(plateau)에 도달함. 이는 간세포에서 항정 상태 표적 결합이 일어났음을 나타냄. 3개월에 루마시란군에서 베이스라인 대비 혈장 글리콜산이 약 2배 증가함. 혈장 글리콜산 증가는 소변에서 관찰된 것과 유사하여 간에서 생성된 글리콜산이 최종적으로 소변으로 배설됨을 나타냄. <시험 24개월까지> - 연장 기간 동안 루마시란 투여 지속 시(루마시란/루마시란), 24개월까지 뇨 및 혈장 옥살산염 감소하였음. 위약/루마시란군도 DB 기간의 루마시란 투여한 환자들과 유사한 시간경로와 감소 정도 관찰되고, 24개월까지 유지됨. - 연장기간 동안 혈장 및 뇨 글리콜산 수치 안정적으로 유지되었고, 24개월에 걸쳐 반복투여하여도(루마시란/루마시란) 추가적인 증가는 관찰되지 않았음. 위약/루마시란군에서 혈장 및 뇨 글리콜산 증가는 DB 기간의 루마시란 투여한 환자들과 유사한 시간경로와 증가 정도 관찰되고, 24개월까지 반복투여하여도 추가적인 증가는 관찰되지 않았음. **(면역원성)** 39명 중 38명(중단 환자 003-301 제외; 루마시란/루마시란군)의 투여 전, 투여 후 채취한 최소 1개 이상의 검체를 분석 시, 투여 전 베이스라인에서 39명 환자 중 ADA 양성은 없었음. 39명 중 **2명(5.3%)**이 All lumasiran set의 연장단계에서 투여 후 낮은 역가의 ADA 양성 나타냄. · 환자 024-307(1개 시점), 003-302(18개월차~36개월차 양성, 종료 시까지 음성)는 모두 낮은 역가를 가짐. 두 환자 모두 양성일 때에도 24시간 뇨 옥살산 감소 현상 유지됨. (유효성 및 안전성) 핵심 임상시험 항목 참조 요약 : 성인 및 6세 이상 소아 PH1 환자 PK 분석군(39명)에서 투여 4시간 후, 24시간 후의 혈장 루마시란 농도 범위는 Day1과 6개월 시점 간과 6개월과 12개월간 유의한 차이 없었고, 반복투여에 따른 축적은 나타나지 않았음. 루마시란 투여로 혈장 및 뇨 옥살산염 수준은 지속적 감소하여 부하용량 투여 종료시점 부터 항정상태를 유지하였고, 혈장 글리콜산 수준은 증가하여 부하용량 투여 종료시점부터 항정상태를 유지하였음. 이는 이전 1/2상 및 2상 시험에서 루마시란 투여로 인한 약력학적 효과와 유사함.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디
자
인</th><th>대상
환자</th><th>투여
용량
및
방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목
결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">[ALN-GO1-004] 제1형 원발성 고옥살산뇨가 있는 유소아를 대상으로 루마시란의 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 공개형 시험.</td></tr>
<tr><td>제3상 공개, 단일군</td><td>ALN-GO1-004</td><td colspan="5">PH1이 있는 6세 미만의 유소아를 대상

일차 분석기간(6개월)
장기 연장기간(54개월)

체중 기반 용량 투여

·CSR1 중간자료 마감일 (2019.10.25.); 16명, 최대 3개월
·CSR2 6개월 1차 PK분석 마감일(2020.6.30.); 18명, 최대 12개월
·CSR3 시험완료(2024.7.26.); 18명 60개월 노출
; 18명, 완료된 연장단계 PK 분석(12개월, 18개월 및 24개월)</td><td colspan="2">
<table>
<tr><th>Weight</th><th>Loading Dose
(Day 1, Month 1, Month 2)</th><th>Maintenance Dose
(Month 3 and beyond)</th></tr>
<tr><td><10 kg</td><td>6 mg/kg qM for 3 months</td><td>3 mg/kg qM</td></tr>
<tr><td>≥10 to <20 kg</td><td>6 mg/kg qM for 3 months</td><td>6 mg/kg q3M</td></tr>
<tr><td>≥20 kg</td><td>3 mg/kg qM for 3 months</td><td>3 mg/kg q3M</td></tr>
</table>
(최초 인구통계학적 특성)
연령 중앙값 45.5개월 (3-72개월):
0~1세 미만(2명), 1~2세미만(2명), 2~6세 미만(12명)
백인(97.5%), 여성(56.3%), 루마시란 첫 투여 시 체중 중앙값은 13.6kg(범위, 6.2~24.3kg)
(약동학) 최초 1회 용량을 모두 투여받은 환자 18명에서 루마시란 혈장 PK 분석 시,
<CSR2>
- 6세 미만 환자에서 체중군 전반적으로 빠르게 흡수되고(Tmax 중앙값 3.0h~4.2h), 전신 순환계에서 빠르게 제거됨(1.4h~8h).
- 10kg 미만의 소아(매달 3.0mg/kg 유지용량)와 10~20kg의 소아(매 3개월마다 6.0mg/kg 유지용량)환자의 약동학 특성에서, 10kg 미만을 제외한 6세 미만의 루마시란의 노출도는 유사함. 10kg 미만 환자는 부하용량(6mg/kg) 투여시점에 비해 유지용량 시점에서 낮은 혈장 농도를 나타냄.
6mg/kg의 루마시란 부하 용량을 투여받은 환자에서 Cmax는 체중 범주(10kg 미만 및 10~20kg 미만)에 걸쳐 일치했지만, 낮은 체중 환자에서 체중 정규화 청소율이 더 빠르기 때문에 AUC 중앙값은 10kg 미만 체중 범주에서 약간 더 낮았음.
- 루마시란 첫 투여부터 시험 12개월 시점(6개월의 일차 분석 기간과 6개월의 장기 연장 기간)까지(자료 마감일 2021년 2월 3일)의 PK 결과는 일차 분석 결과와 일치했고, 18개월까지 투여받은 환자(n=16, 6개월의 일차 분석 기간과 12개월의 장기 연장 기간)의 PK 변수 자료는 6개월의 일차 분석 기간 동안 보고된 자료와 일치했음.
- 약간의 차이는 있지만 루마시란 권장 요법을 사용하면 체중 범주에 걸쳐 일관된 전신 노출이 이루어질 것으로 예상됨.
<CSR3> 12개월, 18개월 및 24개월차 루마시란 혈장 약동학
최소 1번 루마시란의 전체 용량을 투여받고 최소 1번의 혈장 농도 측정이 있었던 환자 18명(4개월~73개월)에서 이용 가능한 혈장 PK 데이터 분석하였음(투여 후 2h, 4h, 8h, 12h 및 24h). 18개월~24개월 동안에 10kg 미만인 환자는 없었음.
· 6세 미만에서 루마시란 tmax는 전체 체중에 걸쳐 2.0~4.2h.
· 전신 순환으로부터 제거 반감기 t1/2는 3.44~5.56h.
· 체중으로 정규화한 평균 청소율은 0.414~0.659 L/h/kg.
· 각 체중 코호트 또는 용량군 내 PK는 각 방문시점 간 일관적임.
· 시험대상자 수가 제한적이나, 이용 가능한 데이터는 내인성 인자는 루마시란 PK에 영향을 미치지 않는 것을 의미함.
<table>
<tr><td></td><td>Cohort</td><td><10kg</td><td colspan="3">≥10kg to <20kg</td><td colspan="3">≥20kg</td></tr>
<tr><td></td><td>Visit</td><td>M12</td><td>M12</td><td>M18</td><td>M24</td><td>M12</td><td>M18</td><td>M24</td></tr>
<tr><td>PK parameter</td><td>Dose</td><td>3mg/kg</td><td>6mg/kg</td><td>6mg/kg</td><td>6mg/kg</td><td>3mg/kg</td><td>3mg/kg</td><td>3mg/kg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cmax (ng/mL)</td><td>n</td><td>1</td><td>14</td><td>11</td><td>11</td><td>2</td><td>7</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Mean (%CV)</td><td>588[a]</td><td>1680 (57.4)</td><td>1640 (50.3)</td><td>1400 (48.3)</td><td>440, 577[a]</td><td>438 (35.1)</td><td>350 (31.9)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">tmax (h)</td><td>n</td><td>1</td><td>14</td><td>11</td><td>11</td><td>2</td><td>7</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>2[a]</td><td>3.81</td><td>2.13</td><td>3.73</td><td>4.03,</td><td>4.17</td><td>3.07</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

	(%CV)		(1.75, 7.25)	(1.98, 7.95)	(1.67, 10.3)	4.27[a]	(2.03, 1.0)	(1.92, 7.83)
AUC_{0-last} (h·ng/mL)	n	1	14	11	11	2	7	6
	Mean (%CV)	2320[a]	11400 (28.8)	11700 (33.8)	11300 (21.2)	1480, 5940[a]	3060 (74.4)	3450 (38.8)
t1/2 (h)	n	0	7	7	6	1	2	2
	Mean (%CV)	NR	3.44 (38.6)	4.59 (67.0)	5.56 (58.2)	6.64[a]	3.31, 13.9[a]	4.3, 5.67[a]
CL/F/WT (L/h/kg)	n	0	7	7	6	1	2	2
	Mean (%CV)	NR	0.468 (19.3)	0.414 (17.2)	0.459 (17.4)	0.444[a]	0.504, 0.582[a]	0.618, 0.659[a]

Abbreviations: AUC=area under the concentration-time curve; AUC0-last=area under the concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; CL/F=apparent total body clearance after extravascular administration; Cmax= maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; n=number; NR=not reported; PK=pharmacokinetic(s); tmax=time to reach maximum concentration; $t_{\frac{1}{2}}$=half-life; %=percentage; WT=weight.
Notes: a Presented as min, max when n ≤3. Source: Table 14.4.2.2

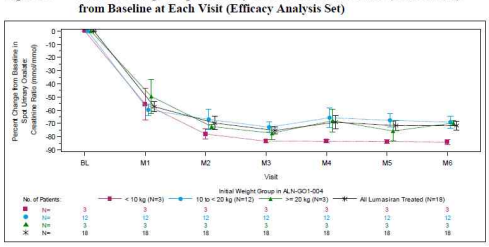
(약력학 결과) 옥살산염 및 글리콜산염

- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염은 6개월(18명)에서 베이스라인 대비 평균 백분율 감소는 71.9% 였음. 연장기간 60개월(4명)에서 해당 감소 현상은 유지됨.
- 베이스라인 평균 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 체중 10kg 미만, 10~20kg 미만, 20kg 이상 체중군에서 각각 1.362, 0.433, 0.521 mmol/mmol으로 연령이 높은 환자에 비해 1세 미만의 환자에서 더 높았음. 루마시란 투여 후 1개월에 감소되었으며, 전반적으로 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 평균 백분율 감소는 50%를 초과함.

  단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 백분율 감소 평균은 모든 체중군에 걸쳐 각 시점에 비슷했으며, 3개월에 <10kg, 10kg~<20kg, ≥20kg 초기 체중군의 백분율 감소 평균은 각각 83.8%(n=1), 72.3%(n=5), 87.2%(n=1)로 나타났음. 6개월에서는 베이스라인 대비 71.7% 감소하였으며, 체중별로 각각 84.2%(n=3), 69.1%(n=12), 69.7%(n=3)로 나타났음. 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 제4개월까지 지속적으로 감소했음. 연장기간 동안 투여 지속 시, 평균 백분율 감소는 유지되었음(60개월(18명) 74.5%).

M1~M6

Figure 3: Percent Change in Spot Urinary Oxalate:Creatinine Ratio (mmol/mmol) from Baseline at Each Visit (Efficacy Analysis Set)



Abbreviations: BL=baseline; M=month
Source: Figure 14.2.1.3

- 혈장 옥살산염은 <10kg, 10kg ~<20kg, ≥20kg 체중군의 베이스라인 혈장 옥살산염 수치 평균(SEM)은 각각 23.32(3.905), 10.08(0.955), 12.96(5.740) μmol/L였음. 제1개월부터 혈장 옥살산염 감소 관찰됨. **1개월**에 혈장 옥살산염의 평균 백분율 감소는 10kg 미만 용량군 환자에서 66.0%, 10kg ~<20kg 용량군 환자에서 31.2%, 20kg 이상 환자에서 37.9%였음(Study 004 CSR1, Table 14.2.1.3 참조).

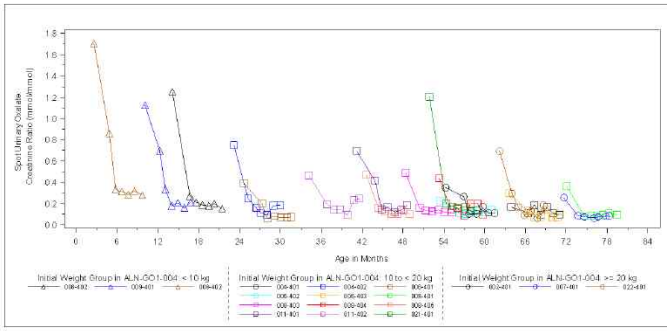
  6개월에 혈장 옥살산염의 평균 백분율 감소는 전체 환자군(18명)에서는 32.6%였고, 체중별로 10kg 미만에서 49.3%, 10kg ~<20kg에서 27.7%, 20kg 이상에서 32.36%였음 (Study 004 CSR2, Table 10).

  연장기간 동안 투여 지속 시, 혈장 옥살산염은 60개월까지 감소를 유지

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

하였으며, 60개월 평균 혈장 옥살산염 백분율 감소는 24.8% 였음.
더 높은 체중 범주의 환자는 베이스라인 혈장 옥살산염 수치가 상대적으로 낮았으며, 식이 혈장 옥살산염으로 인한 바닥 효과 때문에 루마시란 치료 후 백분율 감소가 더 낮았음.

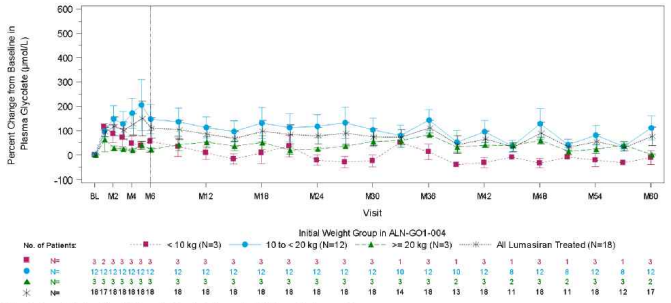
Figure 5: Actual Values in Spot Urinary Oxalate:Creatinine Ratio (mmol/mmol) by Age during the Primary Analysis Period (Efficacy Analysis Set)



Source: Figure 14.2.1.51

- 평균 혈장 글리콜산 및 평균 단회뇨 글리콜산:크레아티닌 비의 절대적인 변화(SEM)를 유효성 분석군에서 평가 시,
  - 평균 절대 평균 혈장 글리콜산 농도: 6개월에서 증가 시작하다가 plateau에 이른 후 서서히 감소하는 양상임.
    베이스라인 200.1 µmol/L(28.7), 6개월 296.6 µmol/L(28.8) 및 60개월 234.0 µmol/L(28.8)
  - 평균 단회뇨 글리콜산:크레아티닌 비: 베이스라인 대비 약간 증가하였으나, 전반적인 변화는 크지 않은 것으로 판단됨.

Figure 9: Mean (±SEM) of Percent Change from Baseline in Plasma Glycolate (µmol/L) at Each Visit During the Primary Analysis and Extension Period (Efficacy Analysis Set)



Abbreviations: BL=baseline; EOS=end of study; M=month; SEM=standard error of mean.
Notes: BL represents the baseline value; mean of all assessments collected prior to the first dose of lumasiran.
Non-quarterly visits from the extension period are not displayed. For patients with optional non-quarterly data collections, refer to the corresponding table/listing for non-quarterly data.
End of the primary analysis period is represented by the vertical dashed line.
Source: Figure 14.2.2.6.

(면역원성) 전체 환자 18명 중 베이스라인 시점에서 ADA 양성인 환자는 없었음.
(CSR2) 루마시란을 최소 1회 투여한 환자 18명 중 3명(16.7%)에서 일시적이고 낮은 역가(titer)의 ADA 양성 나타남.

- 유효성 측면에서 낮은 수준의 ADA 양성은 루마시란 투여 시의 단회뇨 옥살산염;크레아티닌 비에 대한 감소 효과에 영향을 미치지 않았음. ADA 양성이 나타난 환자와 ADA 음성 환자의 단회뇨 옥살산염;크레아티닌 비의 프로파일은 유사하였음.
  · 환자 008-403(10~20kg) : ADA 양성(1개월), 이후 3, 6 및 9개월 시점은 ADA 음성; 1개월 시점의 평균 백분율 감소 67.0%
  · 환자 004-401(10~20kg) : ADA 양성(3개월), 이후 6, 9 및 12개월

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							시점은 ADA 음성; 3개월 시점의 평균 백분율 감소 44.2% · 환자 008-402(<10kg) : ADA 양성(6개월), 이후 9개월 시점은 ADA 음성; 3개월 시점의 평균 백분율 감소 87.8% (CSR3) 루마시란을 최소 1회 투여한 환자 18명 중 4명(22.2%)에서 일시적이고 낮은 역가(titer)의 ADA 양성 나타남. 낮은 수준의 ADA 양성은 루마시란 PK 및 AE에 영향을 미치지 않음. · 환자 008-403(10~20kg): ADA 양성(1개월)이후 3~60개월까지 음성 · 환자 004-401(10~20kg): ADA 양성(3개월)이후 6~60개월까지 음성 · 환자 008-402(<10kg): ADA 양성(6개월)이후 9개월(음성), 12개월 18개월(양성), 24개월~60개월(음성) · 환자 006-402(10~20kg): 60개월(양성), 처음~60개월 이전(음성) 요약: 6세 미만 소아 PH1 환자 PK 분석군에서 체중 전반에 따른 노출도는 유사하였으나 10kg 미만의 경우 조금 낮았음. 루마시란 투여로 단회 뇨옥살산염 수준 감소는 체중구간별로 유사한 수준이었음. 혈장 및 뇨 글리콜산은 절대적인 증가가 나타나다가 일정기간 수준을 유지한 후 감소하는 양상으로, 전체 기간을 고려 시 전반적으로 큰 변화는 아닌 것으로 판단됨. ADA 양성이 발현된 시험대상자 수는 일차 분석기간과 연장기간이 유사하였음. **(안전성)** 전체 18명에서 안전성 프로파일 분석 시 (CSR3), • 18명 모두 AE를 나타냈고, 시험약 관련 AE는 5명(27.8%)이었음. • 대부분의 AE는 경증 또는 중등도 였으며, 1명(5.6%)이 중증 AE, 2명(11.1%)이 SAE를 보고함. 사망, 시험약과 관련한 중증 AE 및 SAE, 투여중단 또는 중도탈락을 초래한 AE는 없었음. • 가장 흔한 시험약 관련 AE는 주사부위 반응임. 5% 이상 보고된 사례는 주사 부위 혈종(1명; 5.6%), 주사부위반응(3명; 16.7%), 주사 부위 두드러기(1명; 5.6%), 혈액 빌리루빈 증가(1명; 5.6%) 및 두통(1명; 5.6%) 이었음. • 대부분의 환자는 ALT 및 AST 수치가 정상 범위(≤ ULN) 내였음. Hy's law 기준에 해당하는 환자는 없었음.
[ALN-GO1-005] 진행성(Advanced) 신장 질환이 있는 PH1 환자에서 루마시란의 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 단일군 제3상 임상시험							
제3상	ALN-GO1-005 (진행중,CSR1)	진행성(Advanced) 신장 질환이 있는 PH1 환자 **코호트 A: 비투석** (6명) **코호트 B: 안정적 혈액투석** (15명) <10 kg: (N=6) 6 mg/kg qM, 3개월(부하) 3 mg/kg qM (유지) 10 to <20 kg: (N=4) 6 mg/kg qM, 3개월(부하) 6 mg/kg q3M (유지) ≥20 kg: (N=11) 3 mg/kg qM, 3개월(부하) 3 mg/kg q3M (유지)						<제6개월(일차 분석)의 약동학(PK) 및 약력학(PD) 자료 > **(인구통계학적 특성)** 전체 환자 21명 중 12명(57.1%)이 남성이었고 16명(76.2%)이 백인이었음. 동의 시 연령 중앙값은 8세(범위: 0~59세)였으며, 0~<2세 환자는 4명, 2~<6세 환자는 3명, 6~<18세 환자는 8명, ≥18세 환자는 6명이었음. 코호트 B 환자의 투석 시작 연령 중앙값은 6.2세임. **(약동학)** · 코호트 A: 첫 투여 후 6명의 환자(0.3~40세) 혈장 PK를 분석 시, 체중분포는 <10kg(1명), 10 to <20kg(1명), 20kg 이상(4명) 였음 6개월 시점에서 3개의 체중군에 걸쳐 루마시란의 Tmax 중앙값은 1.98~4.04h이고, 평균 반감기 2.42~10.8h 이었음. · 코호트 B: 혈액 투석**을** 받는 환자 15명(1~59세)의 혈장 PK 분석 시, 체중분포는 <10kg(5명), 10 to <20kg(3명), 20kg 이상(7명) 였음 6개월 시점에서 3개 체중군에 걸쳐 루마시란의 Tmax 중앙값은 4.00~7.08h이고, 평균 반감기 4.37~4.51h 이었음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

일차 분석 기간: 6개월
연장기간; ~54개월(진행중)

· 두 코호트간 1일차 ~ 6개월 PK 프로파일은 겹쳐지며, 체중 카테고리에 걸쳐 혈장 농도 변화 경향은 유사하나 데이터 제한적임. 두 코호트 모두 반복 투여에도 축적 관찰되지 않았음.

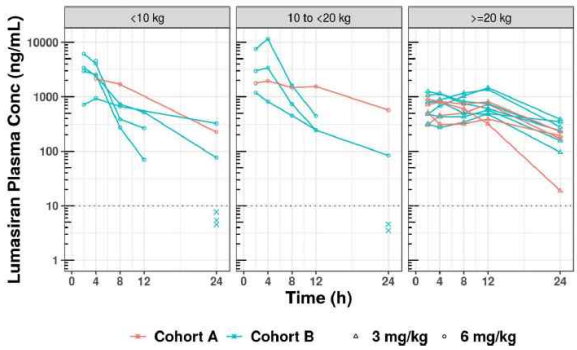
Table 15: Plasma PK Parameters following the First Lumasiran Dose (Day 1) and Maintenance Dose (Month 6 Weight-Based Dosing Group), Cohort A (Pharmacokinetic Analysis Set)

PK Parameter Statistic	<10 kg		10 to <20 kg		≥20 kg	
	Day 1	Month 6	Day 1	Month 6	Day 1	Month 6
	6.0 mg/kg	3.0 mg/kg	6.0 mg/kg	6.0 mg/kg	3.0 mg/kg	3.0 mg/kg
t_{max} (h), n	1	1	1	1	4	4
Median (min, max)	3.7500 (3.750)	3.8167 (3.817)	4.0000 (4.000)	1.9833 (1.983)	2.9333 (1.767, 11.533)	4.0417 (2.000, 7.617)
C_{max} (ng/mL), n	1	1	1	1	4	4
Mean (%CV)	2130.0 (NR)	786.0 (NR)	1940.0 (NR)	1570.0 (NR)	737.8 (22.4)	1051.3 (34.1)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL), n	1	1	1	1	4	4
Mean (%CV)	22571.5786 (NR)	9447.9108 (NR)	30155.2747 (NR)	14908.6517 (NR)	9703.8979 (32.6)	11027.9663 (32.8)
$t_{½}$ (h), n	0	1	1	1	2	1
Mean (%CV)	NR	8.1069 (NR)	10.5929 (NR)	2.4203 (NR)	6.1944 (64.6)	10.7964 (NR)
CL/F/WT (L/h/kg), n	0	1	1	1	3	2
Mean (%CV)	NR	0.2709 (NR)	0.1536 (NR)	0.2011 (NR)	0.2711 (37.4)	0.2193 (45.4)

Table 5: 루마시란 첫 투여(제1일) 및 유지 투여(제6개월 체중 기반 투여군) 후 투석 전 혈장 PK 변수, 코호트 B - 약동학 분석대상군

PK Parameter Statistic	<10 kg		10 to <20 kg		≥20 kg	
	Day 1	Month 6	Day 1	Month 6	Day 1	Month 6
	6.0 mg/kg	3.0 mg/kg	6.0 mg/kg	6.0 mg/kg	3.0 mg/kg	3.0 mg/kg
t_{max} (h), n	5	5	3	3	7	7
Median (min, max)	2.0667 (1.717, 4.117)	4.0000 (2.000, 4.083)	4.0000 (1.967, 4.050)	4.0000 (1.967, 4.200)	10.0000 (2.083, 12.000)	7.0833 (2.000, 12.000)
C_{max} (ng/mL), n	5	5	3	3	7	7
Mean (%CV)	3607.6 (53.7)	1940.4 (89.9)	5356.7 (101.4)	2975.0 (94.1)	1013.0 (38.2)	1248.3 (66.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL), n	5	5	3	3	7	7
Mean (%CV)	15543.6843 (39.3)	11155.6003 (101.2)	25560.3096 (89.7)	12394.9517 (48.5)	12264.9166 (34.6)	14145.6050 (64.6)
$t_{½}$ (h), n	3	0	2	2	3	2
Mean (%CV)	2.1560 (67.8)	NR	3.4677 (1.5)	4.3709 (96.5)	6.6903 (20.4)	4.5131 (38.7)
CL/F/WT (L/h/kg), n	3	1	2	2	3	2
Mean (%CV)	0.3337 (30.6)	0.7754 (NR)	0.5510 (65.4)	0.5153 (94.4)	0.2259 (34.8)	0.1621 (55.0)

Figure 2: Study 005: 제1일에 투여 체중군별 루마시란 PK 프로파일



Abbreviations: conc=concentration; PK=pharmacokinetic
Source: ALN-GO1_sNDA/Analysis/SCP/MeanPlot003004005/PK/Pooled_PK_08262021.R

(약력학 결과) 코호트 A, B에서의 옥살산염 및 글리콜산염

1) 코호트 A

- 혈장 옥살산염: 루마시란 투여 후 1개월에 빠른 감소, 부하투여기간 끝날 부렵 거의 최대 감소에 도달하였고 유지요법을 통해 6개월까지 지속됨. 환자 6명 중 4명에서 옥살산염 감소하나, 베이스라인 혈장 옥살산염 수치가 낮은 2명의 환자에서는 감소하지 않았음.
- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 배설의 베이스라인 대비 6개월 시

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

점의 평균 백분율 감소는 23.02% 였음. 혈장 옥살산염 수치가 낮은 환자들은 베이스라인 24시간 뇨 옥살산염 수치가 낮았음.

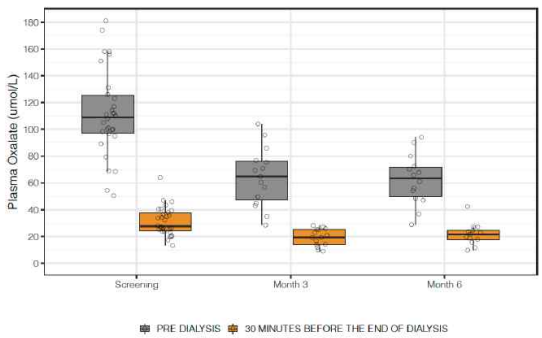
- 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비(6명)는 1개월에 치료 효과가 시작하여 3개월(41.9%)에 항정 상태에 도달하여 6개월(44.1%)까지 지속됨. 이전 임상시험의 결과와 일치하여 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비와 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 간의 강한 양의 상관관계 뒷받침.
- 혈장 글리콜산: 루마시란 투여 후 1개월에 증가하여 3개월에 정점에 도달(368.5%)하여 항정상태 나타내며 6개월(310.2%)까지 지속됨.
  옥살산염 수치가 감소하지 않은 환자 2명에서도 혈장 글리콜산 수치가 증가함. 이는 표적 결합을 의미함.
- 단회뇨 글리콜산:크레아티닌 비는 루마시란 투여 후 1개월에 증가하여 3개월에 항정상태 도달하였음.

* 코호트 A의 환자 2명(007-501 및 042-501)은 혈장 및 뇨 옥살산염이 감소하지 않았음. 다른 환자들에 비해 베이스라인 혈장 옥살산염, BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 및 eGFR 수치가 낮았음. 6개월의 일차 분석기간 동안 이 두 환자의 eGFR 수치는 지속적인 질병 진행으로 인해 베이스라인보다 감소했으며, 간 옥살산염 생성률이 안정적인 상태에서 잔여 신장 기능이 좋지 않아 혈장 옥살산염 수치가 증가한 것으로 고찰함.

2) 코호트 B

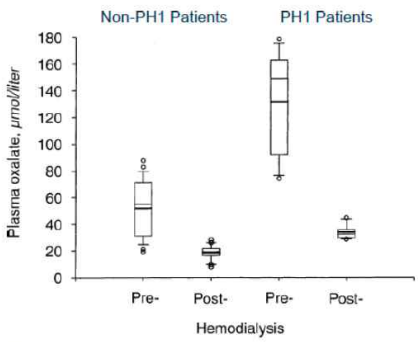
- 혈장 옥살산염: 코호트 A보다 약 2배 높은 기저치. 루마시란 투여 후 1개월에 빠른 감소, 부하투여 기간 끝날 무렵(3개월) 항정상태 도달(39.8%)하였으며, 6개월(40.3%)까지 지속됨.
  PH1 투석 환자에서 루마시란 치료 시 혈장 옥살산염 수치는 비-PH1 투석 환자에서 나타난 수준으로 감소했음.

Figure 11: 베이스라인, 제3개월 및 제6개월의 혈장 옥살산염 수치



Source: CDAP: ALN-GO1_sNDA/Analysis/SCP/POX_boxplot/GO1-005_pox_HD_boxplot_by_visit.R

Figure 12: 비-PH1 및 PH1 환자의 투석 전/후 혈장 옥살산염 수치



Abbreviation: PH1= primary hyperoxaluria type 1
Source: Hoppe 1999, Figure 1a [Hoppe 1999]

- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 배설의 베이스라인 대비 6개월 시

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

점의 평균 백분율 감소는 40.7% 였음.

- 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비(1명)은 1개월에 감소 관찰되었고 6개월까지 지속됨(74.7%). 이전 임상시험(003, 004)와 유사한 결과임.
- 혈장 글리콜산: 코호트 A보다 베이스라인 혈장 글리콜산 수치 높음. 치료 시작 후 1개월에 평균 혈장 글리콜산 수치 증가하여 3개월에 정점에 도달하였고(133.2%), 6개월에 유지됨(114.1%).

(노출도) 데이터마감일 기준(2021.5.20.)으로 전반적인 투여기간 중앙값은 8.77개월(5.6개월~13.9개월)이었고, 코호트 A는 5.78개월, 코호트 B는 9.69개월 이었음. 전체적으로 이 약 노출기간에 따라 분류 시, 6개월 이상은 17명, 9개월 이상은 10명, 12개월 이상은 3명이었음.

(안전성) 진행성 신질환이 있는 PH1 환자 (21명; 코호트A 6명, 코호트B 15명)

· 루마시란 투여 기간 동안 사망 사례는 없었음.

· 최소 1개의 AE를 보고한 환자는 18명(85.7%)이었음. 코호트 A에서 5명(83.3%), 코호트 B에서 13명(86.7%)에서 AE가 보고되었음

· 가장 흔하게 보고된 AE는 주사부위반응 (5명/21명; 23.8%)이었음. 모든 주사부위반응은 경증이고 일시적이었음. 증상으로 변색, 홍반, 혈종을 포함함.

· SAE는 9명(42.9%)으로 더 진행된 신질환 환자에서 더 높게 보고됨. 코호트 B에서 8명(53.3%), 코호트 A에서 1명(16.7%) 보고됨. 모든 SAE는 시험약과 관련없는 것으로 간주됨.
중증 AE는 6명(28.6%)로 모두 코호트 B군에서 나타났으며, 시험약과 관련없는 것으로 간주됨.

· 코호트 A에서 투여 또는 시험 중단을 초래한 AE는 없었음. 일차 분석 기간 이후 코호트 B에서 신장 및 간 이식의 SAE로 인한 투여 중단 사례가 있음.

· 혈액학 및 혈액화학적 파라미터의 비정상적인 수치는 시험대상자의 기저 질환과 관련되며, 루마시란 투여로 인한 임상적으로 유의한 변화는 없었음.

· 활력징후, 신체검사 및 ECG 검사에서 임상적으로 유의한 증상은 없었음.

Table 18: Adverse Events in ≥10% of Patients in Either Cohort by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Cohort A (N=6, PY=3.3)	Cohort B (N=15, PY=12.7)	Overall (N=21, PY=16.0)
	No. of patients (%)[a]/No. of events[b]		
At least 1 AE	5 (83.3)/21	13 (86.7)/83	18 (85.7)/104
Pyrexia	1 (16.7)/1	7 (46.7)/11	8 (38.1)/12
Injection site reaction	1 (16.7)/1	4 (26.7)/4	5 (23.8)/5
Diarrhoea	1 (16.7)/1	3 (20.0)/5	4 (19.0)/6

Abbreviations: AE=adverse event; PT=Preferred Term; PY=patient years.
[a] Total number of patients experiencing an AE in a given PT. If a patient experienced more than 1 AE in a given PT, then the patient was counted only once for that category.
[b] Total number of AEs in a given PT. If a patient had multiple events in a given category, the patient was counted multiple times.
Source: Table 14.3.1.10

Table 19: Study Drug-Related Adverse Events by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Cohort A (N=6, PY=3.3)	Cohort B (N=15, PY=12.7)	Overall (N=21, PY=16.0)
	No. of patients (%)[a]/No. of events[b]		
At least 1 AE related to study drug	1 (16.7)/1	5 (33.3)/10	6 (28.6)/11
Diarrhoea	0	1 (6.7)/2	1 (4.8)/2
Injection site reaction	1 (16.7)/1	4 (26.7)/4	5 (23.8)/5
Cholelithiasis	0	1 (6.7)/1	1 (4.8)/1
Alanine aminotransferase increased	0	1 (6.7)/1	1 (4.8)/1
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (6.7)/1	1 (4.8)/1
International normalised ratio increased	0	1 (6.7)/1	1 (4.8)/1

Abbreviations: AE=adverse event; PT=Preferred Term; PY=patient years.
[a] Total number of patients experiencing an AE in a given PT. If a patient experienced more than 1 AE in a given PT, the patient was counted only once for that category.
[b] Total number of AEs in a given PT. If a patient had multiple events in a given category, the patient was counted multiple times.
Source: Table 14.3.1.3

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							(면역원성) 등록 환자 21명에서 베이스라인 시점 검체는 모든 환자에서 제공되었고, 약물 투여 후 ADA 검사용 검체는 20명에서 채취되었음. 데이터 마감일 기준으로 베이스라인 또는 약물 투여 후 ADA 양성이 나타난 환자는 없었음. 요약 : 진행성 신질환을 가진 PH1 환자에서 루마시란 피하 투여 시, Tmax는 대략 4시간 범위였음. 루마시란 투여 후 혈장 옥살산염 수준이 감소하였고 6개월까지 유지됨. 다만, 진행 중인 임상시험으로 체중에 따른 이 약의 PK는 환자 수의 제한점이 있음.

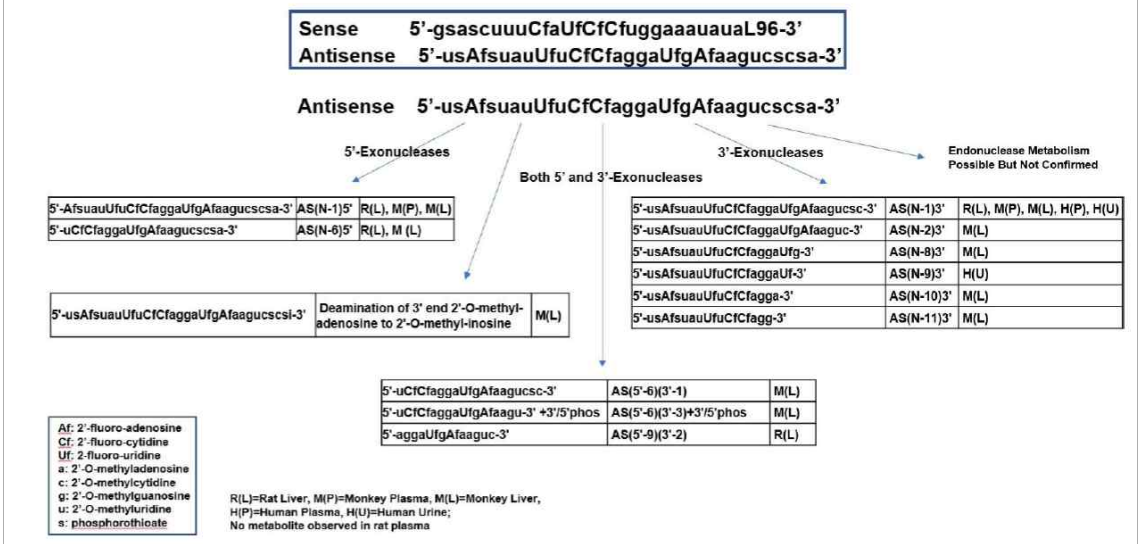
- **흡수, 분포, 대사, 배설**
  - Study 001, 002, 003 및 004의 PK 자료와 랫드, 원숭이에서의 방사성 표지 ADME 시험, 랫드, 원숭이에서의 비임상 PK 자료를 근거하여 인체 내 루마시란의 ADME 특성 평가함.
    - 비임상시험에서 랫드, 원숭이의 루마시란 대사는 사람과 유사함 (Study 001 통합 혈장 및 소변검체를 통한 대사체 프로파일).
    - 랫드 방사성 표지 ADME 시험에서 단회용량 투여 후 56일까지 간을 포함한 41개 조직 중 9개 조직에서 방사능이 검출됨. 최고 방사능은 간에서 투여 후 24시간 시점에 관찰되었으며 투여량의 56.1%가 검출되었고, 간 t½는 208시간(약 9일)이었음. 원숭이 간에서 방사능 반감기는 랫드보다 길었음(간 반감기 585시간(약 24일)).
  - **(흡수)**
    - Study 001, 003 및 004 용량 수준에서 루마시란 피하주사 투여 시, 혈장으로 흡수되며 Tmax 중앙값 범위는 4시간(0.5-12.0h)이었음. 3mg/kg 또는 6mg/kg 투여 후 평균 Cmax는 513~1050 ng/mL 이었음.
    - 진행성 신 기능 장애 환자 대상 Study 005와 신장 기능이 보존된 환자(경증 ~ 중등도) 대상 Study 001B, 003, 004의 자료 비교 시, 신 기능이 정상, 경증 및 중등도 신장애가 있는 환자에 비해 Study 005의 중증 신 장애가 있는 환자/투석 환자의 루마시란의 혈장 농도가 약간 높았음. Study 005 환자(N=21)의 루마시란 Cmax 및 AUC0-last를 같은 체중 범주에 속하는 다른 시험의 환자 자료(Cmax: n=62, AUC: n=26)와 비교 시, Cmax는 1.8~3.6배, AUC0-last는 1.6~3.1배 더 높았음.
    - 이 약 0.3 - 6 mg/kg 범위의 단회 피하 투여와 월 1회 1 mg/kg 및 3 mg/kg 또는 3개월마다(분기별) 1회 3 mg/kg 반복 투여 시, 혈장에서 대략적인 선형성을 나타냈으며, 반복 투여 시 혈장 내에 축적되지 않았음.
  - **(분포)** 루마시란의 혈장 단백질 결합은 농도의존적으로 감소함(사람 혈장 0.5ug/mL에서 85.0% ~ 50ug/mL에서 19.6%). 루마시란은 ASGPR 매개 간 흡수를 통해 간으로 우선적으로 분포되게 설계되어 간에 주로 분포할 것으로 예상됨. 비임상 랫드 및 원숭이에서 SC 투여 후 간: 혈장 AUC 비가 높았음. 루마시란의 혈장 농도는 대부분 24시간 내에 정량 하한 미만으로 감소하고, 반감기(t1/2)는 3~8시간으로 짧았음. PK/PD 모델링에서 사람 간에서의 최종 반감기는 66.9일로 예상됨.
  - 비임상시험에서 루마시란 방사성 노출은 주사 부위 및 간에서 가장 높았고, 다음으로 신장(피질 및 수질), 췌장 및 침샘이었음(뇌: 정량 한계 미만). 수컷 토끼의 정액에서 단회 피하투여 후 미량의 루마시란이 검출되었고, 랫드 모체와 토끼 태반에서(3, 10, 30mg/kg/day) 무시할 수 있는 수준으로 관찰되었고, 태아 조직에서는 미검출됨.
  - **(대사)** 루마시란은 주로 엔도뉴클라아제 또는 엑소뉴클라아제에 의한 뉴클레오시드 절단으로 인해 간에서 대사됨. 사람 및 여러 종의 혈장 및 간 S9 분획을 통한 시험관 내 대사산물 프로파일링, 랫드 및 원숭이 혈장 및 간 검체를 통한 생체 내 대사산물 프로파일링 및 사람 혈장 및 소변에서의 대사

산물 프로파일링 분석 시, 안티센스 가닥(antisense strand)이 주로 대사되어 AS(N-1)3' 루마시란을 형성함. 반면, 센스 가닥(sense strand)은 GalNAc 부위의 순차적 제거 및 3' 뉴클레오타이드의 제거에 의해 대사됨.

루마시란 단회 6mg/kg SC 투여 후 인간 혈장 및 소변 검체의 생체 내 대사물질 프로파일링에서 센스 가닥은 투여 후 24시간까지 GalNAc기 하나가 손실되는 미미한 대사임. 생체 내 대사체 프로파일링은 시험관 내 및 생체 내에서 종에 걸쳐 유사했음.

AS(N-1)3' 루마시란 대사산물 및 탈아민(deaminated) 대사산물은 모두 루마시란과 약리학적으로 동등한 효력을 나타내나, 인간을 포함한 어떤 종에서도 주요한 순환 혈장 성분은 아니었음(루마시란 노출의 <10%).

Figure 53: 랫드, 원숭이 및 인간에서 루마시란 안티센스 가닥에 대해 제안된 생체내 변환 경로



Source: 2.6.4, Figure 16

- **(상호작용)** 시험관 내 시험에서 루마시란은 시토크롬 P450(CYP) 효소에 의해 대사되지 않으며, 혼합한 인간 간 마이크로좀 시험에서 루마시란이 CYP 효소를 억제하지 않음. 따라서, 루마시란은 임상적 용량에서 주요 CYP 동형단백질의 억제에 의해 매개되는 DDI를 유발할 가능성이 낮은 것으로 사료됨. 또한, CYP 효소를 억제하거나 유도하는 다른 약물은 루마시란 노출에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨. 참고로 루마시란과 유사한 물리화학적 특성을 갖는 다른 GalNAc-siRNA 접합체를 사용한 시험관 내 DDI 시험에서, CYP 유도 또는 수송체 기질/억제를 보이지 않았음.
- **(제거)** 루마시란은 혈장에서 빠르게 제거됨. 체중군 전반에 걸쳐 모형 추정 겉보기 청소율(CL/F)은 4.6~32.4L/h, 제거 반감기(t1/2)는 3.7~8.8시간임.

  임상시험 Study1B 및 004에서 관찰된 CL/F는 5.63~24.5L/h 및 1.42~7.81L/h 이었음. 단회 및 반복투여 후 24시간 동안 투여량의 7.17~25.8%가 소변에서 회수됨. 관찰된 신장 청소율은 eGFR 수치(성인 평균 5.4L/h)와 유사하며, 신장 배설이 루마시란의 제거 경로임을 나타냄. 그러나 신장 제거는 총 청소율의 작은 부분이며, 주로 혈장으로부터 ASGPR 매개 간 흡수와 이후 간 대사에 의해 제거됨. 집단 PK 모델링에서 루마시란의 관찰된 신장 청소율 값이 개별 시험대상자의 eGFR 값과 동일함.

  비임상 랫드 방사성 표지 ADME 시험에서 투여된 방사능의 19.5%(루마시란 및 대사체)가 소변으로 배설되었고, 수컷 랫드에서 방사능이 제거되는 주요 경로는 분변으로 투여량의 33.9% 였음. 원숭이 ADME 시험에서 방사능 선량의 54.6%이 배설물에서 회수되었으며, 이중 투여 후 90일까지 소변 약 38%, 대변 8%으로 제거됨. 간-담도 배설은 랫드에서 중요한 제거 경로로 투여후 7일까지 담즙에서 방사능 약 28.3% 회수되었음. 순환으로부터 청소는 대부분 간 흡수로 인함.
- **(질환 유무)** 건강한 사람과 PH1 환자에게 루마시란 피하 투여 시, Cmax 범위 유사하였음.

- **전체 임상시험의 루마시란 약동학 비교**
  - 루마시란의 혈장 PK 평가는 집중적 PK 검체 채취(Study 001, 002 및 004)와 간헐적 채취(Study 003)를 기반하여 평가됨.
  - 시험 간 PK 비교 시, Study 002 환자는 Study 001B으로부터 도입되었으므로 중복 방지하기 위해 제외됨. 권장 용량수준으로 투여 후 1일(D1) PK 자료가 사용됨. (Study 001 및 003에서 3 mg/kg, Study 004에서 3 mg/kg 또는 6 mg/kg)
  - 루마시란의 Tmax와 반감기는 전체 시험에서 상당히 유사하였음.
  - Study 001, 003 및 004에서 혈장 Cmax와 AUC0-last의 범위가 유사하였음.
    - 건강인(Study 001A)과 PH1 환자(Study 001B 및 003)의 Cmax 범위가 유사했음.
    - Study 004에서 6세 미만 소아에서 흡수가 더 빠르고 평균 Cmax가 더 높았음.
    - 루마시란의 AUC는 Study 001A, 001B 및 004에서 일관적이고 유사했음. 이는 권장 루마시란 요법이 광범위한 체중과 연령에 걸쳐 비슷한 전신 노출에 도달함을 나타냄.
  - 진행성 신질환을 가진 PH1 환자(Study 005; N=21)의 루마시란 Cmax 및 AUC0-last를 같은 체중 범주에 속하는 다른 시험의 환자 자료(Cmax: n=62, AUC: n=26)와 비교 시, Cmax는 1.8~3.6배, AUC0-last는 1.6~3.1배 더 높은 것으로 나타났음. 이러한 루마시란 혈장 농도 상승은 일시적이었음.

CTD2.7.2.

Table 12: 전체 시험의 루마시란 PK 변수 요약

PK Parameters	Study 001A (Age ≥18 Years)	Study 001B (Age ≥6 Years)	Overall (Age ≥6Years)	Study 004 (Age <6 years)	Overall (Age 4 months to 60 years)
Clearance (L/h) Mean (%CV) Median (min-max)	30.7 (26.3%) 27.8 (23.1-44.1) (n=5)	20.9 (36.6%) 18.0 (10.9-34.1) (n=9)	24.4 (36.6%) 25.5 (10.9-44.1) (n=14)	8.35 (19.9%) 9.08 (5.63-10.2) (n=11)	17.3 (60.7%) 12.1 (5.63-44.1) (n=25)
Weight Normalized Clearance (L/h/kg) Mean (%CV) Median (min-max)	0.444 (16.2%) 0.431 (0.353-0.523) (n=5)	0.579 (49.3%) 0.482 (0.270-1.15) (n=9)	0.531 (44.6%) 0.472 (0.270-1.15) (n=14)	0.597 (25.9%) 0.575 (0.407-0.908) (n=11)	0.560 (36.4%) 0.523 (0.270-1.15) (n=25)
Half-life (h) Mean (%CV) Median (min-max)	5.91 (28.2%) 6.80 (3.47-7.33) (n=5)	5.16 (55.5%) 4.34 (2.08-10.9) (n=9)	5.43 (45.3%) 4.85 (2.08-10.9) (n=14)	4.89 (51.1%) 4.51 (1.42-10.3) (n=11)	5.19 (47.0%) 4.79 (1.42-10.9) (n=25)
t_{max} (h) Median (min-max)	4.01 (0.500-8.07) (n=24)	4.02 (0.533-12.0) (n=17)	4.02 (0.500-12.0) (n=41)	3.74 (1.93-8.10) (n=16)	4.00 (0.500-12.0) (n=57)

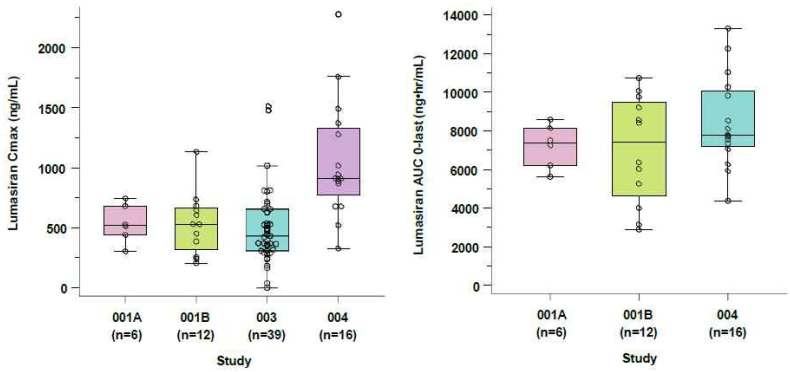
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; tmax=time to maximum lumasiran plasma concentrations; PK=pharmacokinetics
Notes: All values were based on Day 1 of lumasiran.
Source: 2.7.2 PKPD Tables, GO1_NCA_Cross_Study.docx (Table 2)

Table 13: 3 mg/kg 또는 6 mg/kg의 권장 용량 투여 후 전체 시험의 루마시란 C_{max} 및 AUC 요약

PK Parameters	Study 001A (Age ≥18 Years)	Study 001B (Age ≥6 Years)	Study 003 (Age ≥6 Years)	Overall (Age ≥6 Years)	Study 004 (Age <6 Years)
C_{max} (ng/mL) Mean (%CV) Median (min-max)	533 (30.0%) 518 (302-743) (n=6)	525 (54.3%) 488 (205-1130) (n=10)	513 (60.4%) 438 (38.5-1500) (n=38)	518 (55.8%) 462 (38.5-1500) (n=54)	1050 (46.3%) 912 (329-2280) (n=16)
AUC_{0-24} (ng·h/mL) Mean (%CV) Median (min-max)	7200 (15.6%) 7350 (5620-8560) (n=6)	6590 (45.1%) 6210 (2890-10700) (n=9)	NA	6840 (34.6%) 7240 (2890-10700) (n=15)	8820 (29.5%) 8310 (4370-13300) (n=12)
AUC_{0-last} (ng·h/mL) Mean (%CV) Median (min-max)	7210 (15.6%) 7370 (5620-8570) (n=6)	6560 (42.8%) 6210 (2890-10700) (n=10)	NA	6800 (33.7%) 6810 (2890-10700) (n=16)	8440 (27.9%) 7770 (4370-13300) (n=16)

Abbreviations: AUC=area under the concentration-time curve; AUC0-24=area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; Cmax=maximum plasma concentration; %CV=percent coefficient of variation; tmax=time to maximum lumasiran plasma concentrations; PK=pharmacokinetics
Note: All values were based on Day 1 of lumasiran. Study003 was included for C_{max} summary only and concentrations at 4 hours were used as C_{max}.
Source: 2.7.2 PKPD Tables, GO1_NCA_Cross_Study.docx (Table 3)

Figure 54: PH1 환자를 대상으로 3 mg/kg 또는 6 mg/kg 투여 후 전체 임상시험의 루마시란 C_{max} 및 AUC 비교(약동학 분석대상군)



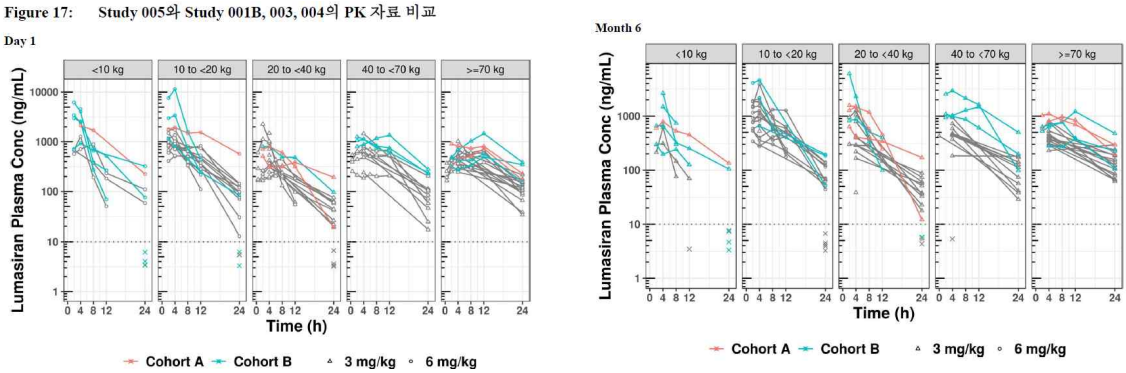
Abbreviations: AUC=area under the plasma concentration versus time curve; C_{max}=maximum observed plasma concentration; PH1=primary hyperoxaluria Type 1
Assessment values were from Baseline/Day 1 visit.
Source: 2.7.2 PKPD Figures, Figure 26 and Figure 27

Table 8: 체중군별 Study 001B, 003, 004와 비교한 Study 005의 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-last}}$(제1일의 중앙값 및 범위, 3 mg/kg 및 6 mg/kg)

Weight Categories	Dose (mg/kg)	PK Parameters	Study 005 Median (Min-Max)	Study 001B,003,004 Median (Min-Max)	Median Ratio
<10 kg	6	C_{max} (ng/mL)	3190 (938-6150) (n=6)	890 (678-1280) (n=3)	3.6
		$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	16200 (9430-24300) (n=6)	6270 (5920-8510) (n=3)	2.6
10 to <20 kg	6	C_{max} (ng/mL)	2670 (1180-11500) (n=4)	912 (523-1760) (n=11)	2.9
		$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	24800 (6290-50900) (n=4)	8110 (7050-13300) (n=11)	3.1
≥ 20 kg	3	C_{max} (ng/mL)	811 (494-1470) (n=11)	446 (38.5-2280) (n=48)	1.8
		$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	10100 (6850-17500) (n=11)	6210 (2890-10700) (n=12)	1.6

- 진행성 신장질환이 있는 PH1 환자(Study 05)와 비교적 신 기능이 보존된 PH1 환자(Study 001B, 003 및 004)의 PK 비교 시, 루마시란의 혈장 농도는 정상 신기능인 환자 및 경증~중등도 신 장애 환자에 비해 중증 신기능 장애가 있는 환자와 투석 환자에서 약간 더 높았음. 체중이 20kg 미만인 환자는 20kg 이상인 환자에 비해 Cmax가 더 높았음.

Figure 17: Study 005와 Study 001B, 003, 004의 PK 자료 비교



6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

: 루마시란 임상시험 Study 001A, 001B, 003, 004의 통합 자료 근거

1) 성별 : 총 42명의 남성과 31명의 여성이 3 mg/kg 또는 6 mg/kg의 루마시란을 투여받음

- 루마시란의 혈장 PK는 남성과 여성 PH1 환자 간에 유사함.
  - 혈장 AUC0-last 중앙값은 남성 7620 h-ng/mL, 여성 7900 h-ng/mL
  - Cmax 중앙값 남성 508ng/mL, 여성 643ng/mL
- 루마시란의 PD 효과는 남성과 여성 PH1 환자 간에 유사함.
  - BSA로 보정된 베이스라인 24시간 뇨 옥살산염 중앙값과 베이스라인 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 여성과 남성에서 유사하였음.
  - 3개월에 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 베이스라인 대비 백분율 감소 중앙값은 남성과 여성 환자 간에 유사하였음.
  - 3개월에 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 감소 중앙값은 남성 환자가 여성 환자에 비해 약간 높았지만, 개별 값의 범위가 유사함.

2) 인종 : 환자 다수는 백인(n=56)이었고 아시아인(n=9), 기타(n=7), 흑인(n=1)

- 인종은 루마시란의 혈장 Cmax와 AUC0-last 에 영향을 미치지 않음.
  - Cmax 중앙값, AUC0-last 중앙값은 모든 인종에서 유사함.
  - ASGPR 매개 간 흡수가 루마시란 PK의 주요 동인임을 고려 시, 해당 결과는 루마시란의 PK 특성과 일치하며, 인종이나 민족에 따라 ASGPR의 발현 및 활성에 차이가 있다고 보고된 바 없음.
- 루마시란의 PD는 인종 간 유사하였음.
  - 베이스라인에 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 중앙값과 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 모든 인종에서 유사함. 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 범위는 “기타”로 분류된 인종에서 더 높았음.
  - 3개월에 루마시란 치료 후 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 베이스라인 대비 백분율 감소 중앙값은 백인과 아시아 환자 간에 유사하고, 기타 인종에서 약간 더 컸음. 베이스라인 대비 백분율 감소 범위는 모든 인종에서 유사하였음.
  - 3개월에 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 감소 중앙값은 백인, 아시아인 및 기타 인종군에서 유사했고, 기타 인종군은 넓은 범위를 보였음.
- 모델링 결과, 집단 PK 또는 PK/PD분석에서 인종은 유의한 공변량으로 확인되지 않았으며 이는 루마시란의 PK 및 PD가 백인과 비백인 PH1 환자 간에 유사할 것으로 예상됨.

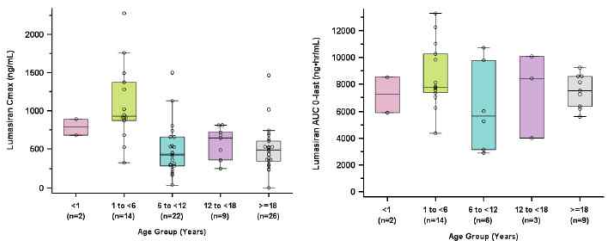
3) 연령 : 사전 정의된 범주(<1세, 1~<6세, 6~<12세, 12~<18세, ≥18세)

- 모든 연령군의 환자에서 Cmax 및 AUC0-last 수치가 유사함. 연령이 이 약의 혈장 노출에 유의미한 영향을 미치지 않음.
  - 연령 범주 (6~<12세, 12~<18세, ≥18세)에서 루마시란의 혈장 Cmax 중앙값은 유사함.
    1세 미만 및 1~<6세 연령군에서는 Cmax 중앙값이 약간 더 높았고, 관찰된 값의 범위가 6세 이상 연령군의 범위와 겹침. Study 004에서 20kg 미만 아동은 더 높은 용량의 루마시란(6 mg/kg)을 투여받았고, 이는 20kg 미만 환자의 더 높은 Cmax에 기여함.
  - 또한, AUC0-last 중앙값은 모든 연령군에서 비슷했으며, 범위가 많이 겹침.
    Study 004에서 체중이 10~<20kg인 환자와 10kg 미만인 환자가 6mg/kg을 투여받았음에도 AUC0-last 수치가 유사한 점은 어린 연령의 환자군에 대해 루마시란 고용량 투여가 필요하다는 것을 의미함.
- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 베이스라인 대비 백분율 변화와 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 연령 영향을 받지 않았음. 체중에 기반한 루마시란 권장 투여 요법이 모든 연령대에서 일관되

게 옥살산염을 억제함. 3개월에 상당한 수준의 뇨 옥살산염 감소를 달성했으며, 모든 연령 범주에서 베이스라인 대비 비슷한 백분율 감소를 나타냄.

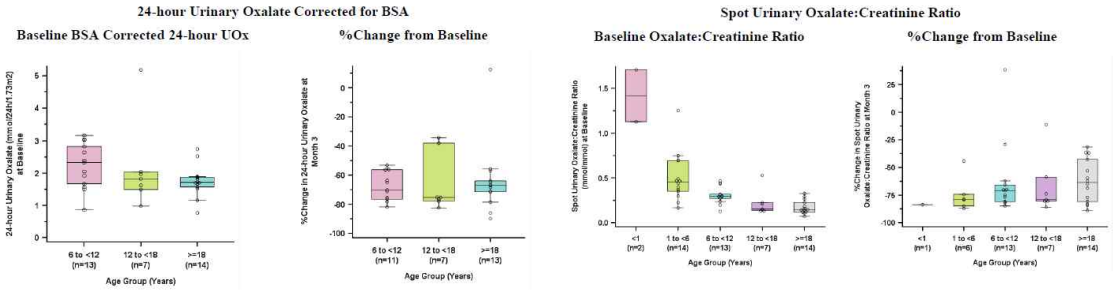
- BSA로 보정된 베이스라인 24시간 뇨 옥살산염 중앙값은 12~<18세와 ≥18세 연령군에서 비슷했고 6~<12세에서 약간 높았음.
- 3개월에 루마시란 치료 후 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 베이스라인 대비 백분율 감소 중앙값은 6~<12세, 12~<18세, ≥18세 연령군에서 유사했으며, 범위가 많이 중복됨.
- 베이스라인 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비 중앙값은 6~<12세, 12~<18세, ≥18세 연령군에서 비슷했지만, 6세 미만 환자에서 더 높았으며, 1세 미만 환자에서 가장 높은 수치가 관찰되었음. 베이스라인 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비가 높은 것은 아동은 청소년과 성인에 비해 근육량이 적고 신장 기능이 약해서 소아의 뇨 크레아티닌 수치가 낮기 때문임(1세 미만 2명).
- 3개월에 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 감소 중앙값은 모든 연령군에서 대체로 유사했음. 1세 미만 연령군에서 가장 높은 백분율 감소 중앙값을 보인 것은 이 연령군의 베이스라인 값이 높아서 베이스라인 값이 낮은 연령군에 비해 치료 후 백분율 감소율이 더 높았기 때문임.

Figure 84: 제3상 루마시란 요법으로 치료받은 PH1 시험대상자의 연령별 전체 시험의 루마시란 C_{max} 및 AUC 비교(약동학 분석대상군)



Abbreviations: AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum observed plasma concentration; PH1=primary hyperoxaluria Type 1
Note: Assessment values were from Baseline/Day 1 visit. C_{max} values in Study 003 were lumasiran plasma concentrations at 4 hours postdose (Baseline/Day 1).
Source: 2.7.2 PKPD Figures, Figure 1 and Figure 9

Figure 85: 제3상 루마시란 요법으로 치료받은 PH1 환자의 연령군별 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 및 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 비교 및 베이스라인 대비 백분율 변화 비교(약력학 분석대상군)



- 체중 차이를 고려한 후 루마시란의 PK 또는 PD에 대한 연령의 영향은 유의하지 않은 것으로 나타났으며, 유아, 아동 및 성인 PH1 환자에서 루마시란의 PK, PD 및 유효성이 유사할 것으로 예측됨.

4) 체중 : 5개의 체중군 (<10kg, 10~<20kg, 20~<40kg, 40~<70kg, ≥70kg)
각각 총 3명, 13명, 18명, 17명, 22명의 환자
루마시란 부하 및 유지 용량과 빈도는 체중 범주(<10kg, 10~<20kg, ≥20kg)에 기반

- 체중 20kg 미만 환자의 루마시란 혈장 Cmax 중앙값은 체중 20kg 이상 환자보다 높은 경향임.
  - 10kg 미만 체중군의 Cmax 중앙값은 890ng/mL, 10~<20kg 체중군의 Cmax 중앙값은 912ng/mL로, 20kg 이상 체중군의 Cmax 중앙값 범위인 396~532ng/mL에 비해 높았음.
  - 성인(체중 ≥70kg)과 비교했을 때, AUC0-last 중앙값은 약간 낮은 AUC가 관찰된 20~<40kg 체중군

의 아동을 제외하고 모든 체중군에서 유사함. 모든 체중군에서 AUC 값의 범위가 많이 겹치는 것으로 나타남. 이는 루마시란의 권장 투여요법에서 체중 범위에 걸쳐 비슷한 전신 노출이 이루어짐.

- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염과 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 감소는 전체 체중군에서 유사함.

Figure 86: 제3상 루마시란 요법으로 치료받은 PH1 시험대상자의 체중군별 전체 시험의 루마시란 C_{max} 및 AUC 비교(약동학 분석대상군)

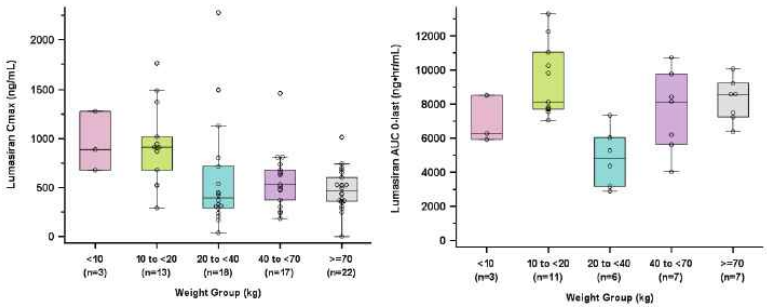
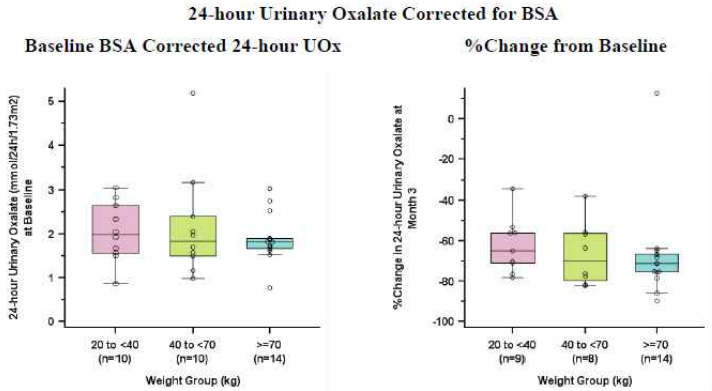


Figure 87: 제3상 루마시란 요법으로 치료받은 PH1 환자의 체중군별 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 및 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 비교 및 베이스라인 대비 백분율 변화 비교(약력학 분석대상군)



- 체중 정규화 CL은 20kg 이상에 비해 20kg 미만 환자에서 더 높았으며, 이는 상대성장 원리에 따라 체중이 20kg 미만인 환자가 20kg 이상 환자와 유사한 노출량을 달성하려면 더 높은 mg/kg 용량이 필요함을 나타냄.

  집단 PK 모델의 시뮬레이션 결과, 제안된 투여 용법에서 루마시란의 예상 혈장 PK 중앙값은 체중 범위에 걸쳐 비슷한 것으로 나타남. PK/PD 모델의 시뮬레이션에 따르면 제안된 루마시란 투여용법에서 전체 체중군(<10, 10~20, ≥20kg)의 PH1 환자가 정상 또는 정상에 가까운 수준으로의 뇨 옥살산염 감소를 달성할 것으로 나타남.

5) 체표면적(BSA) : 5개 BSA (<0.49 m^2, 0.49~<0.79 m^2, 0.79~<1.3 m^2, 1.3~<1.73 m^2, ≥1.73 m^2)
각각 3명, 13명, 18명, 13명, 26명의 환자

루마시란 부하 및 유지 용량과 빈도는 체중 범주(<10kg, 10~<20kg, ≥20kg)에 기반

- 루마시란의 혈장 PK는 5개 BSA 군(<0.49 m^2, 0.49~<0.79 m^2, 0.79~<1.3 m^2, 1.3~<1.73 m^2, ≥1.73 m^2) 환자에서 유사함.
- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염과 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 감소는 아래에 자세히 설명한 대로 전체 BSA 군에서 유사함.
- 체중을 고려한 후(상대성장 원리에 따라 체중은 이미 모델에 포함됨) BSA의 공변량 효과는 PK 및 PK/PD 모델에서 유의하지 않았음. 이는 체중과 BSA가 모두 신체 크기를 대표하고 상관성이 높기 때문으로 사료됨.

6) 신 장애 : 경증(eGFR 60~<90 mL/min) 또는 중등도(eGFR 30~<60 mL/min) 신 장애가 있는 환자, 신장 기능이 정상인(eGFR ≥90 mL/min) 환자

통합 집단에서 루마시란으로 치료받은 PH1 시험대상자 중 베이스라인에 정상 신장 기능, 경증 신 장애, 중등도 신 장애가 있는 환자는 각각 30명, 30명, 11명이었음.

(검체 제한점) 루마시란 Cmax는 중등도 신 장애가 있는 11명의 시험대상자 모두에서 입수되었지만, AUC 값은 중등도 신 장애가 있는 환자 2명에서만 입수되었음. 이는 11명의 시험대상자 중 9명이 간헐적 PK 시료만 채취된 Study 003에 등록되어 AUC 값을 계산할 수 없었음. Study 003의 환자 9명 중 5명은 처음에 위약으로 무작위배정되었기 때문에 이 환자들에 대한 PD 자료가 없었음. 따라서 중등도 신 장애가 있는 11명의 시험대상자 중 처음에 루마시란으로 무작위배정된 Study 003의 환자 4명과 Study 001의 환자 1명이 PD 비교를 위한 자료를 제공했음 (N=5). 중증 신장애 환자 포함 분석 없음.

- Cmax는 경향이 없었지만, 루마시란 AUC0-last 값은 중등도 신 장애가 있는 환자에서 더 높은 경향(25%)이나 분석의 표본 크기가 제한(n=2)으로 중등도 신 장애가 루마시란 AUC0-last에 미치는 영향에 대해 확실한 결론을 내릴 수는 없음.
- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염과 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 감소는 3개 신장 기능군 환자에서 비슷했음.
- 시뮬레이션 결과, 신 장애는 루마시란의 예상 AUC 및 Cmax에 미치는 영향이 미미한(≤20%) 것으로 나타났음.

7) 간 장애 : 간 기능이 정상인 환자(BIL≤ULN 및 AST >ULN; 또는 ULN<BIL≤1.5 x ULN), 경증 간 장애가 있는 환자(BIL ≤ ULN 및 AST ≤ ULN)

루마시란을 권장용량으로 치료받은 PH1 환자의 통합 집단에서 70명의 환자는 간 기능이 정상이었고, Study 003의 위약군 환자 2명은 경증 간 장애가 있었음. 자료 마감일에 Study 003의 환자 2명은 루마시란으로 전환한 후 3개월에 도달하지 않았으므로 PD 분석에서 제외되었음. Study 001의 환자 중 중등도 간 장애가 있는 환자는 1명이었음. Study 001에서는 월 1회 1mg/kg의 저용량군에서 경증 간 장애가 있는 환자가 2명으로 보조적 데이터로 사용됨. 중증 간장애 환자 정보 없음

- 이용 가능한 PK 정보가 제한적이나, 루마시란의 항정상태 혈장 Cmax와 AUC0-last 중앙값은 간 기능군 간에 유사했음. Study 003의 간헐적 검체 채취로 인해 **경증** 간 장애가 있는 환자 2명에 대한 AUC 자료는 제공되지 않았음.
- 경증 간 장애가 있는 2명의 환자는 Study 003에서 처음에 위약 무작위배정되었고 6개월에 루마시란으로 전환했음. 자료 마감일에 두 환자 모두 루마시란으로 전환한 후, 3개월에 도달하지 않았으므로 PD 분석에서 제외되었음.

  간 기능이 정상인 환자들과 중등도 간 장애가 있는 환자 간의 비교 시,
  - 중등도 간 장애가 있는 환자의 BSA로 보정된 베이스라인 24시간 뇨 옥살산염과 베이스라인 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비는 간 기능이 정상인 환자의 중앙값과 유사함.
  - 3개월에 중등도 간 장애가 있는 환자의 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 베이스라인 대비 백분율 감소(71.2%)는 간 기능이 정상인 환자에서 관찰된 범위 내였음.
  - 3개월에 중등도 간 장애가 있는 환자의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 감소(62.1%)는 간 기능이 정상인 환자에서 관찰된 범위 내였음.

  Study 001에서 1mg/kg qM 루마시란으로 치료받은 경증 간 장애가 있는 환자 2명은 동일 코호트의 간 기능이 정상인 환자와 비교하여 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염과 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 수치와 3개월의 백분율 감소가 비슷했음.
- 경증 간 장애는 루마시란의 혈장 PK 및 뇨 옥살산염 감소에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로

나타남. 간 장애가 있는 환자에서의 루마시란 PK, PD 및 유효성의 동등성과 전반적인 안전성 프로파일에 근거하여 경증 간 장애가 있는 환자에 대한 루마시란 용량 조절은 필요하지 않음. 중등도 간 장애가 있는 환자의 자료는 제한적이며, 중증 간 장애가 있는 환자에 대해서는 루마시란 시험이 실시되지 않았음.

8) AGXT 유전자형 : M/M 또는 M/N, N/N 및 PR/* (M=missense, N=넌센스, PR=피리독신, *=모든 대립유전자)

PR/* AGXT 유전자형을 가진 환자는 잔류 AGXT 활성이 있을 것으로 예상됨. 따라서 이러한 환자는 M/M 또는 M/N, N/N AGXT 유전자형을 가진 환자에 비해 베이스라인 뇨 옥살산염 수치가 낮을 수 있음.

- BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 및 단회뇨 옥살산염:크레이티닌 비의 절대값 중앙값과 베이스라인 대비 백분율 감소는 유전자형에 걸쳐 비슷했으며, 상당 부분 겹쳤음. BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 변동성은 PR/* 환자에서 더 높았는데, 이는 PR/* 환자의 베이스라인 뇨 옥살산염이 더 낮은 경향 때문일 수 있음.
- 집단 PK/PD 분석에서 AGXT 유전자형이 루마시란의 PD 변수에 미치는 영향을 평가 시, 루마시란의 PD 효과 및 임상 유효성은 AGXT 유전자형의 영향을 받지 않았음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-음식상호작용시험 미수행 (피하 투여 경로)
- 대사효소 등에 대한 약물상호작용시험은 수행하지 않음.

(루마시란 → 다른 약물)

- 루마시란은 *in vitro* 시험에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5를 직접적으로 억제하지 않았음. CYP 효소의 유도제로서 시험관 내에서 루마시란이 시험되지는 않았지만, 루마시란과 유사한 물리화학적 특성을 공유하는 GalNAc-siRNA 접합체 분자에 대해 발표된 시험관 내 DDI 자료가 평가되었으며 이들은 주요 CYP의 유도제가 아닌 것으로 나타남. 따라서 루마시란은 간 CYP 효소를 유도하지 않을 것으로 예상됨.

(다른 약물 → 루마시란)

- 피리독신과의 병용요법은 루마시란 PK에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨. **피리독신은** 주로 간에서 대사되며, 주요 대사산물은 비활성 상태로 소변으로 배설되는 4-피리독신산임. 피리독신을 병용한 환자와 병용하지 않은 환자에서 루마시란의 PK를 비교한 결과, 차이가 나타나지 않았음. 루마시란의 $AUC_{0\text{-last}}$ 중앙값은 비타민 B6를 병용하지 않은 환자(7140 h · ng/mL)가 비타민 B6를 병용한 환자(8270 h · ng/mL)보다 약간 낮았음.

- **루마시란 용량의 근거**
  - 분기별 투여로 항정 상태 효과에 도달하기 위해 요구된 시간을 감안할 때(12개월), 옥살산염 농도를 빠르게 감소시키고 목표 항정 상태 옥살산염 농도에 더 빨리 도달하기 위해(즉, 2~3개월) 월1회 부하 투여 요법이 제안됨. 이러한 단축된 기간은 ESRD를 초래하고 전신 옥살산염 침착을 초래할 수 있는 급성 신 기능 저하의 위험을 고려할 때, PH1 환자에게 특히 중요함.
  - 용량 및 투여 빈도 설정은 건강한 성인 지원자를 대상으로 한 제1/2상 SAD 시험(Study 001 Part A) 및 만 6세 ~ 64세의 PH1 소아 및 성인 환자를 대상으로 한 MAD 시험(Study 001 Part B)을 근거함. 이후 루마시란의 용량-반응 특성 규명을 위해 모델링 접근법을 사용하였음. 최종 모형으로 시뮬레이션을 수행하고 소아 및 성인 환자 대상의 제3상 시험에 걸친 최적 투여 요법을 결정하였음.
  - 선정된 체중 기반 요법의 적절성은 만 6세 이상(체중 ≥20 kg에 해당) PH1 환자 대상의 제3상 Study 003과 만 6세 미만(<20 kg) 소아 대상의 Study 004에서 확인됨.

Table 2: 권장 루마시란 투여 요법

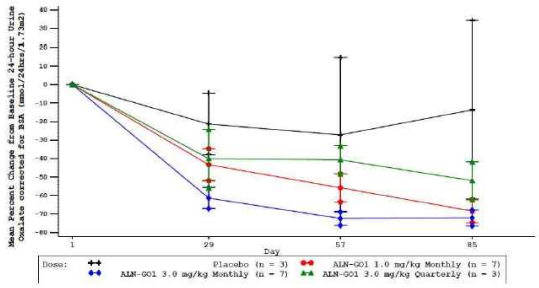
Body Weight	Regimen	
	Loading Dose (Day 1, Month 1, Month 2)	Maintenance Dose (Month 3 and beyond)
<10 kg	6 mg/kg qM for 3 months	3 mg/kg qM
≥10 to <20 kg	6 mg/kg qM for 3 months	6 mg/kg q3M
≥20 kg	3 mg/kg qM for 3 months	3 mg/kg q3M

Abbreviations: q3M=once every 3 months; qM=once monthly.

- 종합하면, Study 001, 002, 003 및 004의 결과 및 통합 집단 PK, 집단 PK/PD 모델링 및 시뮬레이션의 자료는 모든 하위집단에 걸친 PH1 환자에서 루마시란의 권장 투여용법을 뒷받침함. 신장은 약물 제거에서 미미한 역할을 하므로, 신 기능 장애가 있는 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않음. 또한, 간 장애 환자에서 루마시란의 PK, PD 및 유효성의 비교동등성과 전반적인 안전성 프로파일을 바탕으로, 경증 간 장애 환자에서 루마시란의 용량 조절은 권장되지 않음. 루마시란은 중등도 또는 중증 간 장애가 있는 환자에서 연구되지 않았음.
- 투석을 받는 환자를 포함한 진행성 신장질환 환자 대상의 Study 005에서의 용량 선택과 관련하여, PK/PD 모델링 결과에서 무뇨증 환자는 루마시란의 간 흡수가 거의 완전히 이루어질 것으로 예측되어 신 기능이 정상인 환자보다 농도가 약 20% 더 높을 것으로 예상됨. 이러한 소폭의 간 내 약물 흡수율 차이는 PK 변동성의 범위에 속하므로 루마시란의 PK/PD 특성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨.

체중 20kg 이상 부하요법

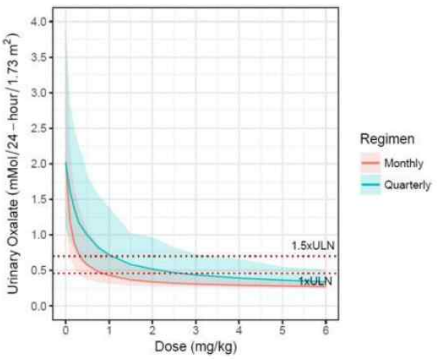
Figure 97: Study 001: 위약 또는 월 1회 1 mg/kg, 월 1회 3 mg/kg 또는 분기별 3 mg/kg 루마시란 치료 후 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 백분율 감소



Abbreviations: BSA=body surface area; PH1=primary hyperoxaluria Type 1
Source: Study 001 CSR addendum, Figure 14.2.1.34

체중 20kg 이상 유지요법

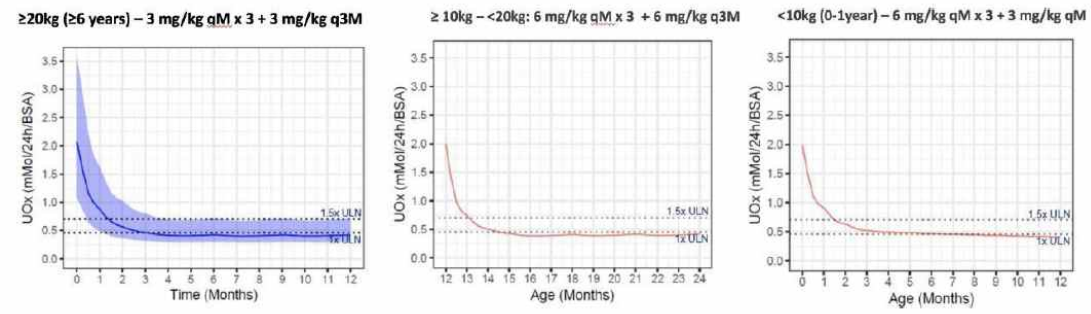
Figure 98: 월 1회(qM) 및 3개월에 1회(분기별, q3M) 투여 후 항정 상태 24시간 뇨 옥살산염 수치에 대한 루마시란 용량 반응



Abbreviations: qM=once monthly; q3M=every 3 months; ULN=upper limit of normal
Source: Lumasiran PKPD Modeling Report August 2018, Figure 14

체중 20kg 미만 용량 선택

Figure 99: 체중 10kg 미만 및 10~<20kg 아동에 대해 제안된 용량 요법에서 체중 20kg 이상 환자의 요법과 유사한 옥살산염 감소 효과 달성



Source: Lumasiran PKPD Modeling Report August 2018, Figure 22 and Figure 23

Figure 102: 루마시란 6 mg/kg(체중 <20kg) 및 3 mg/kg(체중 >20kg) 투여 후 PH1 환자의 체중 범위에 따른 루마시란 혈장 농도 프로파일

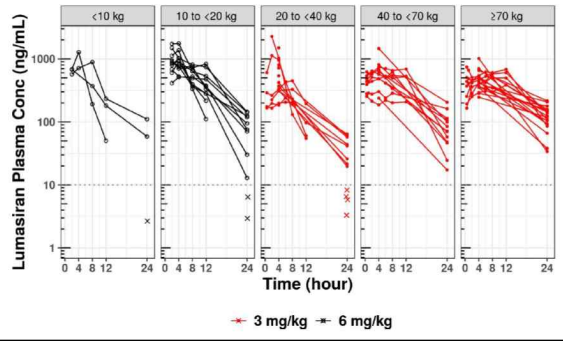
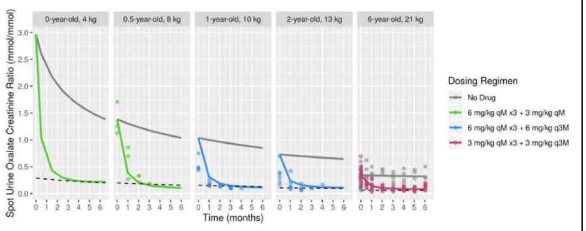


Figure 104: 6세 이하 PH1 환자의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비에 대한 모델 예측 수치 및 관찰된 수치



6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 건강한 사람에서의 PK
  - 건강한 대상자(Study 001A)에 루마시란 단회투여 후에 수집된 혈장 분석 시, 투여량 0.3~6.0mg/kg 범위에서 Cmax는 39.8 ng/mL~1180 ng/mL이었고, AUC0-last는 294~16800h・ng/mL이었음. 또한, tmax는 1.5~7h이고, 평균 t1/2는 3.47~7.07h (1.0~6.0mg/kg)으로 총 겉보기 청소율(CL/F)는 25~38 L/h(1.0~6.0mg/kg임. 루마시란 투여량의 17~26%는 미변화체로서 뇨 배출됨.

- 건강한 지원자와 PH1 환자에서 단회/다회 피하 투여 후의 루마시란 PK(Study 001, 002, 003 및 004)의 통합 혈장 PK 자료를 근거하여 모델링 분석하였음. 총 혈장 청소율(CLP)은 CLH와 CLR의 합계이며, 루마시란의 신장 청소율은 개별 환자의 베이스라인 신장 기능(eGFR*BSA/1.73)으로 고정되었음.
  - PK 집단 데이터 세트: 99명 중 건강인 24명(24.2%), PH1 환자 75명(75.8%)
  - 인구통계 자료
    ・베이스라인 연령 중앙값: 15세 [4개월(최연소 환자의 첫투여시 연령) ~ 60.0세]
    동의 시 연령: 18세 이상 45명(45.5%), 12세 이상~18세 미만 12명 (12.1%), 6세 이상~12세 미만 26명 (26.3%), 1년~6세 미만 14명(14.1%), 1년 미만 2명(2.0%)
    ・체중 중앙값: 55.0kg [6.2~110kg]
    ・베이스라인 eGFR 중앙값: 87.0 (31.7~174) mL/min/1.73m^2
    ・신 기능: 정상 44명(44.4%), 신 장애 경증 44명(44.4%), 중등도 11명(11.1%)
    ・간 기능(NCI-ODWG): 정상 94명(94.9%), 간 장애 경증 4명(4.0%), 중등도 1명(1.0%)
    ・치료 후 ADA (PK집단 99명 중 89명 자료): 5명 ADA 양성으로 일시적임
    ・백인 77명(77.8%), 아시아인 11명(11.1%) 등/ 남성 53명(53.5%), 여성 46명(46.5%)
  - 공변량 연령, 성별, 간 장애 범주, ADA 상태, 질병 상태(건강인 vs PH1), 인종(백인 vs 비백인)의 PK에 대한 효과 평가
    : 연령, 성별, 인종(백인/비-백인), 질병 상태(건강한 성인 지원자/PH1 환자), ADA의 존재, 경증 간 장애는 통계적으로 유의미한 공변량이 아니었음. 이러한 공변량은 루마시란 PK에 영향을 미치지 않았음.
  - 신 장애가 루마시란 혈장 PK에 미치는 영향
    ・간 흡수를 통한 제거는 혈장 루마시란 제거의 주요 경로로, 정상 신 기능을 가진 환자의 총 혈장 청소율의 약 80%를 차지함.
    ・신장은 루마시란의 부차적 제거 경로로, 신 기능이 정상인 경우 모델에서는 신장 제거가 총 혈장 청소율의 20%를 차지하고 투여된 루마시란의 80%가 간 흡수에 이용되는 것으로 추정됨. 신 장애가 있는 경우 루마시란의 뇨 배설이 감소(<20%)하여 순환 혈장 농도가 일시적으로 높아지고 결과적으로 간 흡수가 가능한 비율이 더 높아질 것으로 예측됨(>80%).
    ・신 장애는 혈장 PK 또는 간에서 이용 가능한 부분에 미치는 영향이 미미할 것으로 예상되므로 별도

의 용량 조절이 필요하지 않음.

Table 17: 신장 기능이 루마시란의 신장 제거 및 간 흡수에 미치는 영향

Renal Function	Predicted % Lumasiran Renally Eliminated	Predicted % Lumasiran Available for Liver Uptake
Normal	20%	80%
Mild Impairment	15%	85%
Moderate Impairment	8%	92%
End-Stage Renal Disease	4%	96%

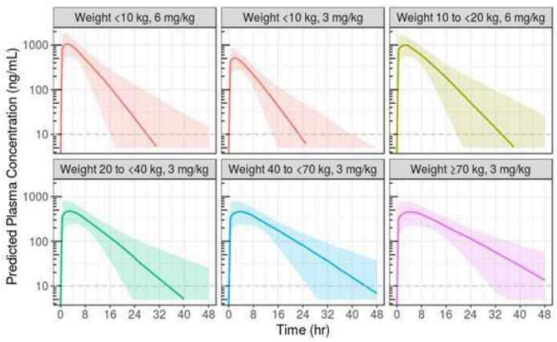
Note: Results presented for adult PH1 patient of 70 kg. Normal renal function is represented by an eGFR of 90 mL/min/1.73m^2. Mild, moderate, and end-stage renal disease are represented by 60, 30, and 15 mL/min/1.73m^2 respectively. Results for pediatric patients show a similar trend and can be found in Population PK Report Section 9.34.
Source: Population PK Report, Table 12

- 체중이 루마시란 혈장 PK에 미치는 영향
  - 전체 체중 범위(<10kg~≥70kg)에서 혈장 청소율과 말기 반감기 수치는 모두 체중에 따라 증가할 것으로 예측됨.
  - 모델 시뮬레이션 결과, 권장 투여요법에서 루마시란의 예상 혈장 PK 중앙값은 소아에서 성인에 이르기까지 광범위한 체중에 걸쳐 비슷한 것으로 나타남.
    체중이 감소함에 따라 Cmax가 높아지고 말기 단계 농도가 빠르게 감소하는 경향임.
    이는 체중이 더 낮은 환자에서 상대적으로 흡수가 더 빠르고 말기 반감기가 더 짧은 점과 단회 투여용량이 더 높기 때문일 것으로 예상됨(10kg 미만: 6mg/kg).

Table 18: 모델에서 예측된 체중 범위에 따른 PH1 환자의 루마시란 PK 변수(청소율 및 반감기)

Plasma PK Parameter	Body Weight Category / Proposed Loading or Maintenance Dose					
	<10 kg / 3 mg/kg	<10 kg / 6 mg/kg	10 to <20 kg / 6 mg/kg	20 to <40 kg / 3 mg/kg	40 to <70 kg / 3 mg/kg	≥70 kg / 3 mg/kg
CL (L/h)						
Mean (SD)	5.10 (1.40)	4.57 (1.28)	7.98 (2.14)	14.4 (3.75)	23.5 (5.16)	32.4 (8.28)
Median [5th-95th]	5.02 [2.94-7.47]	4.43 [2.72-6.69]	7.84 [4.94-11.9]	14.0 [9.09-21.8]	22.8 [16.2-32.8]	31.1 [20.9-47.2]
Weight Normalized CL (L/h/kg)						
Mean (SD)	0.724 (0.162)	0.650 (0.156)	0.560 (0.126)	0.509 (0.116)	0.419 (0.0859)	0.365 (0.0830)
Median [5th-95th]	0.703 [0.496-1.02]	0.627 [0.425-0.943]	0.547 [0.376-0.787]	0.495 [0.334-0.695]	0.410 [0.297-0.575]	0.358 [0.247-0.512]
$t_{1/2}$ terminal (h)						
Mean (SD)	3.67 (1.86)	3.95 (2.26)	4.76 (2.33)	5.86 (3.12)	7.28 (3.51)	8.81 (4.57)
Median [5th-95th]	3.20 [1.61-7.13]	3.48 [1.58-8.05]	4.25 [1.98-8.95]	5.16 [2.46-11.8]	6.46 [2.98-13.7]	7.63 [3.65-17.0]

Figure 57: 모델에서 예측된 체중에 따른 PH1 환자의 권장 용량별 루마시란 농도-시간 프로파일



Abbreviations: LLOQ=lower limit of quantitation; NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey; PH1=primary hyperoxaluria type 1; PI=prediction interval
Note: Solid lines represent the median of the predicted concentrations; dashed lines indicate the LLOQ level. Shaded area represents the 90% PI of the typical patients. Simulations utilize covariates sampled from the NHANES dataset (refer to Population PK Report Section 5.3.4.3).
Source: Population PK Report, Figure 15

- 체중 (≥20 kg)
  체중 20 kg 이상인 환자에서 루마시란의 CLP는 체중과 선형 상관관계를 보여(하단 Figure 58 왼쪽 그래프), 높은 체중의 환자는 예상 CLP가 높고, 낮은 체중의 환자는 예상 총 혈장 청소율이 낮음. 따라서 체중 범위에 걸쳐 유사한 혈장 AUC0-24를 달성하기 위해 루마시란의 용량을 개인의 체중에 맞게 조정함(mg/kg 기준 투여량). 체중이 증가함에 따라 총 루마시란 용량(mg)은 증가하지만, 더 빠른 청소율로 인해 체중 범위에 걸쳐 예상 AUC0-24 는 대체로 유사함.
- 체중 (<20 kg)
  20kg 미만의 PH1 환자에서도 체중 증가에 따라 CLP 값이 증가함. 체중 정규화 CLP 대 체중을 평가했을 때 체중이 20kg 미만으로 감소함에 따라 체중 정규화 CLP는 유의하게 증가함. 이는 유사한 혈장 AUC0-24를 달성하려면 체중이 낮은(20kg 미만) 환자에서 더 높은 mg/kg 용량이 필요함을 의미함. 실제 20kg 미만(6세 미만 해당) 환자에 대한 루마시란 권장량은 상대 성장 스케일링와 성인

에 비해 상대 간 크기가 더 큰 것을 기반하여, 20kg 미만 환자에게 6 mg/kg의 높은 용량 제안됨.

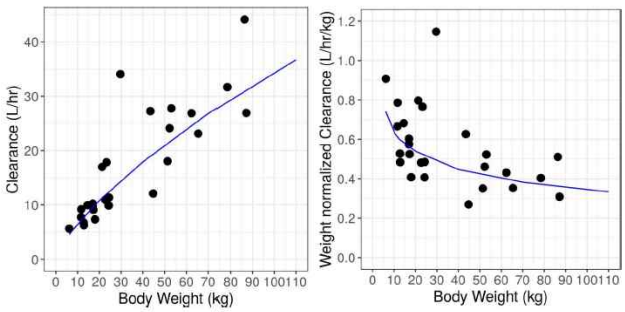
권장 투여요법에서 모의된 AUC0-24 노출은 체중 범주에 걸쳐 범위가 겹침. 예를 들어, AUC의 90% CI는 6 mg/kg의 체중 10kg 미만 환자의 경우 6170~13600 h*ng/mL, 3 mg/kg의 성인 환자의 경우 4240~10100 h*ng/mL였음(Table 19). 모델 예측 AUC0-24 값은 관찰된 NCA 유래 노출과 일치함.
6 mg/kg의 체중 10kg 미만 환자의 경우 AUC0-24 중앙값은 7220 h*ng/mL로, 3 mg/kg의 체중 70kg 이상 환자의 AUC0-24 중앙값인 8560 h*ng/mL과 유사함.

Table 19: 체중 범주 및 PH1 환자의 권장 용량 별 루마시란의 NCA 혈장 PK 변수에 대한 모의 수치 및 관찰 수치 요약

	$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)			C_{max} (ng/mL)		
	Simulation	Observed		Simulation	Observed	
Body Weight Category	Median (5th-95th PI)	N	Median (min, max)	Median (5th-95th PI)	N	Median (min, max)
<10 kg 6 mg/kg	9170 (6170-13600)	2	7220 (5920, 8510)	1080 (555-1860)	3	890 (678, 1280)
<10 kg 3 mg/kg	4160 (2870-5940)	NA	NA*	518 (278-856)	NA	NA*
10 to <20 kg 6 mg/kg	10300 (7140-15200)	9	9820 (7050, 13300)	1020 (562-1700)	11	912 (523, 1760)
20 to <40 kg 3 mg/kg	5470 (3760-8130)	5	4370 (2890, 6210)	487 (247-856)	18	396 (38.5, 2280)
40 to <70 kg 3 mg/kg	6350 (4190-9260)	6	7170 (4000, 10700)	467 (239-811)	16	570 (184, 1460)
≥70 kg 3 mg/kg	6980 (4240-10100)	5	8560 (7240, 10100)	462 (228-806)	20	466 (246, 1020)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from the time of dosing until 24 hours postdose; C_{max}=maximum plasma concentration; %CV=coefficient of variation; N=number of patients; NCA=non-compartmental analysis; NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey; PH1=primary hyperoxaluria type 1; PI=prediction interval; PK=pharmacokinetic.
Note: Observed values represent NCA results from first dose on Day 1. Study 003 PK had sparse sampling and thus observed $AUC_{0\text{-}24}$ could not be calculated using NCA. Simulations utilize covariates sampled from the NHANES dataset (refer to Population PK Report Section 5.3.4.3).
*Data not available in Study 004 for Month 6 Visit following 3 mg/kg qM maintenance regimen
Source: Population PK Report, Table 14

Figure 58: 총 혈장 청소율과 체중(왼쪽 패널) 및 체중 정규화 청소율과 체중(오른쪽 패널)의 관계

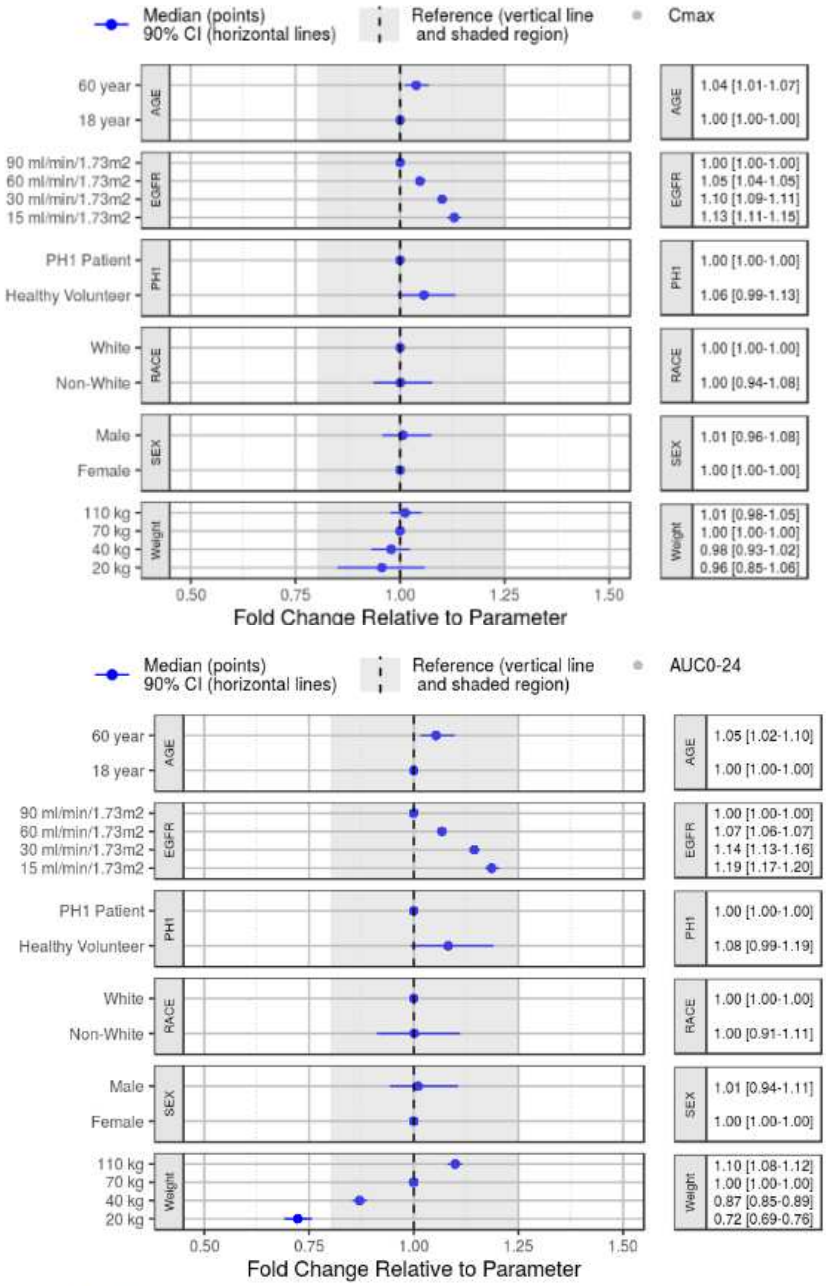


Abbreviation: NCA=non-compartmental analysis
Note: Black dots are NCA-derived clearance values from patients in Studies 001 and 004. The blue line is model predicted plasma clearance.
Source: Population PK Report, Figure 16

체중이 감소할수록 체중 정규화 혈장 청소율이 증가함: 10kg 및 20kg 환자의 체중 정규화 혈장 청소율은 각각 0.637 및 0.538 L/h/kg으로 추정되었으며, 이는 70kg 환자(0.378 L/h/kg)보다 1.68 및 1.42 배 높은 수치로 체중이 낮은 환자에서 비슷한 혈장 PK 노출을 얻기 위해서는 더 높은 체중 기반 용량이 필요함을 뒷받침함.
신 기능 정상인 70kg PH1 환자 - 모델 추정 CLP는 26.47L/h, CLH는 21.07L/h(IIV: 21.1%), CLR은 5.40L/h, Ka는 0.1011 h-1(IIV: 38.7%, IOV: 31.0%), 말기 혈장반감기 중앙값 6.9h.
신 기능 정상 20kg PH1 환자 - 모델 추정 CLP는 10.76L/h, CLH는 8.23L/h, CLR은 2.53L/h, Ka는 0.1495 h-1, 말기 혈장 반감기 중앙값 4.6h.
신 기능 정상 10kg PH1 환자 - 모델 추정 CLP는 6.37L/h, CLH는 4.90L/h, CLR은 1.47L/h, Ka는 0.1855 h-1, 말기 혈장 반감기 중앙값 3.7h.

체중을 고려 시, 연령은 루마시란 PK에 유의한 공변량이 아닌 것으로 나타남. 이에 혈장 PK 특성은 고령 PH1 환자(> 65세) 포함하여 유아~성인까지 유사할 것으로 예상됨.

9.28. Forest Plot of Covariate Effects on Lumasiran C_{max} (top) and AUC_{0-24} (bottom) in the Full Population PK Model



Source: CDAP (ALN-GO1_Submission_popPK/Analysis/NONMEM/popPK/R_scripts/Forest/Forest_plot_full_model.R

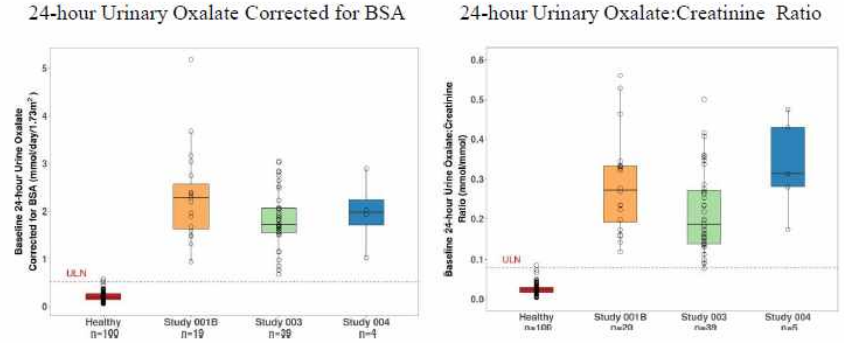
- **혈장 노출-반응 관계**
  - 권장 용량요법에서 혈장 PK와 PD 평가변수 간에 노출-반응 관계가 없음
  - Study 003에 참여한 환자들의 루마시란 혈장 Cmax 관찰치와 사후 AUC 추정치의 3분위수에 걸쳐 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염이 비슷한 비율로 감소함
  - 제안된 용량 요법에서 사후 AUC 추정치의 3분위수에 걸쳐 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비도 비슷한 비율로 감소함

- **전체 임상시험 약력학 비교**

(PH1 환자의 베이스라인 뇨 및 혈장 옥살산염)

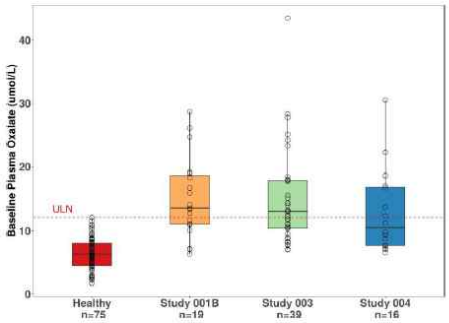
- Study 001, 003, 004의 베이스라인 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 평균은 생체 시료 저장소에서 획득한 건강한 시험대상자 자료(N=100)를 사용하여 측정한 ULN (0.514 mmol/24h/1.73m^2)보다 3~5배 높았음. 또한, 베이스라인 혈장 옥살산염 수치 평균 (13.0~15.7 μmol/L)은 건강한 사람의 ULN (12.1 μmol/L)과 비슷하거나 더 높았음.

Figure 61: 건강한 시험대상자(생체시료 저장소 검체 자료)와 루마시란 임상시험에 참여한 PH1 환자 간 베이스라인 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 및 옥살산염:크레아티닌 비 비교



Abbreviations: BSA=body surface area; PH1=primary hyperoxaluria Type 1
Source: 2.7.2 PKPD Figures, Baseline BSA Normalized 24hr Urine Oxalate and Baseline 24hr Oxalate-Creatinine Ratio

Figure 62: 건강한 시험대상자(생체시료 저장소 검체 자료)와 루마시란 임상시험에 참여한 PH1 환자 간 베이스라인 혈장 옥살산염 비교



Abbreviations: PH1=primary hyperoxaluria Type 1
Source: 2.7.2 PKPD Figures, Baseline Plasma Oxalate

(PH1 환자의 베이스라인 뇨 및 혈장 글리콜산)

- Study 001B, 003, 004에 등록된 환자의 24시간 뇨 글리콜산:크레아티닌 비 평균은 건강한 시험대상자의 24시간 뇨 글리콜산:크레아티닌 비 평균보다 5배 높았음. PH1 환자의 베이스라인 혈장 글리콜산 수치는 건강한 시험대상자에 비해 4~9배 더 높았음

(루마시란이 뇨 및 혈장 옥살산염에 미치는 영향)

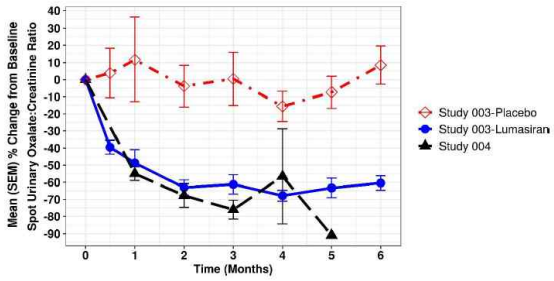
- 전반적으로 뇨 및 혈장 옥살산염 수치를 사용하여 측정한 옥살산염 감소 프로파일과 루마시란에 의한 옥살산염 감소 정도는 여러 시험에서 유사했음
  - 3 mg/kg qM x 3 부하투여 시, 뇨 옥살산염 수치가 빠르게 감소하여 부하 투여 기간이 끝날 무렵 항정 상태에 도달했음.
  - 뇨 옥살산염 감소의 시간 경로, 정도 및 지속성은 평가방법에 관계없이 유사했으며, 24시간 뇨와 단회뇨 옥살산염 변수가 높은 상관관계가 있음을 나타냄. 24시간 소변 검체를 채취하는 것이 뇨 옥살산염 배설량을 정량하는 가장 좋은 방법이지만, 배뇨 훈련이 되어 있지 않거나 채취 절차를

준수할 수 없는 유소아의 경우 24시간 검체를 채취하는 것이 현실적으로 어려우므로 옥살산염 배설량을 정량하기 위해 단회뇨 검체를 채취했음.

- Study 003에서 24시간 뇨 옥살산염 및 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 제3개월 감소는 3 mg/kg q3M 투여로 분기별 투여 기간 내내 유지되어 제6개월에도 비슷한 정도의 감소가 나타났음.
- 제3개월에 Study 001B, 003, 004에서 뇨 옥살산염 감소 중앙값이 비슷한 수준으로 나타나 유아부터 성인 PH1 환자에 이르기까지 효과가 유사함.
- 여러 시험(Study 001B, 003, 004)에서 혈장 옥살산염 감소의 시간 경로와 정도가 유사했으며, 제3개월에 37.8%~44.9%의 백분율 감소 중앙값을 보여 권장 루마시란 요법이 유아부터 성인까지 모든 연령 범주에서 비슷한 치료 효과를 나타냄.
- 여러 시험(Study 001B, 003, 004)에서 혈장 옥살산염 감소의 시간 경로와 정도가 유사했으며, 제3개월에 37.8%~44.9%의 백분율 감소 중앙값을 보여 권장 루마시란 요법이 유아부터 성인까지 모든 연령 범주에서 비슷한 치료 효과를 나타냄.
- 전체 체중에서 Study 005 루마시란 치료 후 혈장 옥살산염 감소의 시간 경로, 감소 정도 및 지속성은 시험 간에 비슷했으며, 이는 치료 효과가 유사함.

→ 신 장애 정도, 연령 및 체중이 상이한 환자를 대상으로 수행된 여러 임상시험에서 일관적으로 혈장 옥살산염 수준 감소함

Figure 64: Study 003 및 004에서 시간에 따른 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 백분율 감소(전체 분석대상군[Study 003] 및 중간 유효성 분석대상군[Study 004])

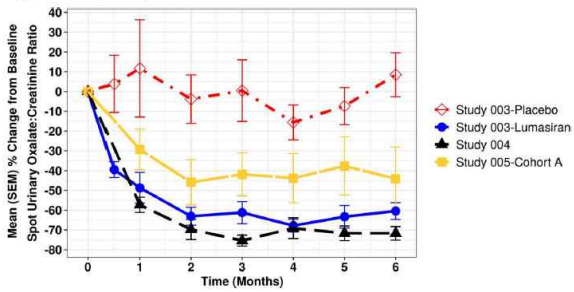


Number of patients in analysis at each timepoint

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Study 003-Placebo	13	13	13	12	13	13	13
Study 003-Lumasiran	25	25	25	26	25	25	25
Study 004	16	16	13	7	3	1	0

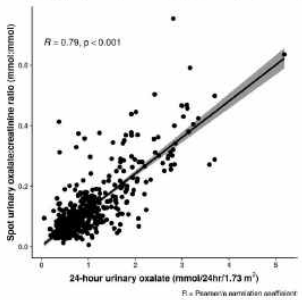
Abbreviations: SEM=standard error of the mean
Source: 2.7.2 PKPD Figures, Figure Mean PCHG Spot-UOXCR

Figure 19: 전체 시험의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비 비교



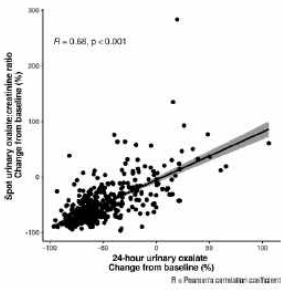
Abbreviation: SEM=standard error of the mean
Source: ALN-GO1_sNDA/Analysis/SCP/MeanPlot003004005/PD/ PooledPD_MeanPlots003004005.R

Figure 65: Study 001, 002, 003, 004의 통합 자료를 사용하여 검토한 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염과 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비 사이의 상관관계



Abbreviations: BSA=body surface area
Source: 2.7.2 PKPD Figures, Figure 16 (qP_correlation)

Figure 66: Study 001, 002, 003의 통합 자료를 사용하여 검토한 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염과 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 변화 사이의 상관관계



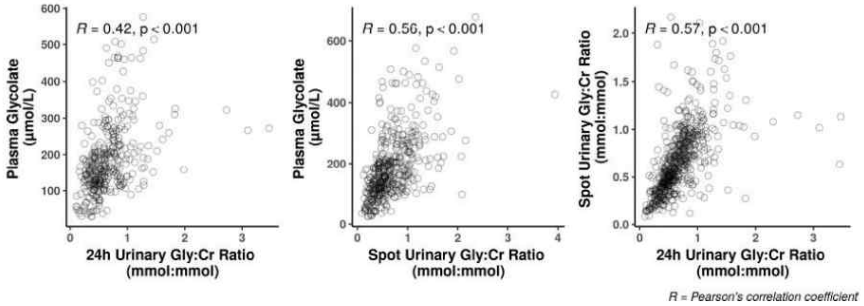
Abbreviations: BSA=body surface area
Source: 2.7.2 PKPD Figures, Figure 17 (qP_correlation)

(루마시란이 뇨 및 혈장 글리콜산에 미치는 영향)

- 루마시란 임상시험 Study 001, 002, 003의 통합 자료와 시간 대조 기록에 따르면 뇨 글리콜산(24시간 뇨 및 단회뇨)와 혈장 글리콜산 변수는 중간 정도의 상관관계가 있음. 이 상관관계는 혈장 글리콜산 수치의 증가가 뇨 글리콜산 수치에 반영되어 루마시란 치료 후 증가된 간 글리콜산이 결국 소변으로 배설됨을 나타냄.
- Study 005에서 혈장 글리콜산 수치는 베이스라인 대비 약 2배 상승했으며, Study 003과 004에서 관찰

된 상승과 마찬가지로 제3개월에 항정 상태에 도달하여 이후 반복 투여에도 추가 상승 없이 유지됨. Study 005의 코호트 B의 경우, 신 기능 저하로 인해 혈장 글리콜산 증가가 다른 시험보다 높았음.

Figure 67: 24시간 뇨 글리콜산:크레아티닌 비, 단회뇨 글리콜산:크레아티닌 비, 혈장 글리콜산의 상관관계

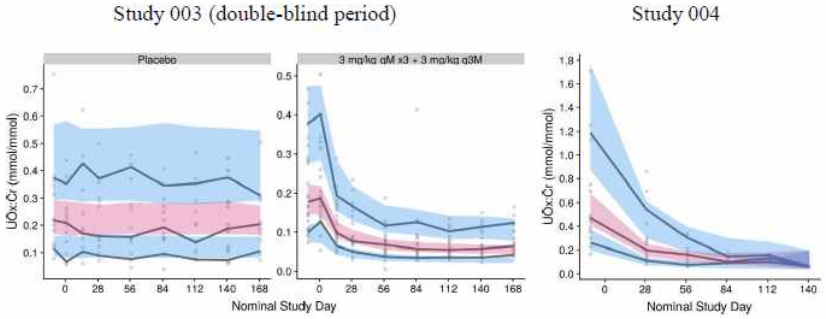


Abbreviations: cr=creatinine; Gly=glycolate
Note: Some very high values of spot urinary glycolate:creatinine ratio >4 and 10 and 24-hour urinary glycolate:creatinine ratio >4 were excluded from the plots
Source: 2.7.2 PKPD Figures, Figure 8 (qP_correlation)

- **집단 PK/PD 모델링**
  - PH1 환자에게 위약 및 루마시란 투여 후 통합 자료에서 뇨중 옥살산염 (BSA에 대해 보정된 24시간 뇨중 옥살산염 및 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비) 농도의 시간 경과를 설명하고 개인간 변동성을 추정하기 위한 두 가지 별도의 PK/PD 모형 개발.
  - 루마시란의 작용기전 및 간세포에서의 표적화된 RNAi 효과를 바탕으로, 혈장 PK는 PD 활성의 예측 인자가 아님. 반면, 간 PK는 약리학적 효과와 상관관계가 있음. 간 검체는 인체에서 쉽게 얻을 수 없기 때문에, 비임상 종의 상대성장 스케일링(allometrically scaled)을 적용한 간 PK 변수(RISC에서의 노출 포함)와 인체에서 관찰된 PD 반응을 바탕으로 PK/PD 관계를 정량화함.
  - Study 001B, 002, 003 및 004의 PH1 환자에서 위약 및 루마시란 치료 후 종단적 뇨중 옥살산염 농도, 루마시란 투여 요법 및 베이스라인/시간 가변(time-varying) 공변량에 대한 정보를 통합함. 통합된 데이터에는 총 75명의 시험대상자가 포함.
    이중 여성 35명(46.7%), 첫 투여 시 시험대상자의 연령 중앙값(범위) 10.0세(4개월~60세), 체중 중앙값(범위) 38.8(6.20~110)kg, 백인(59명, 78.7%), 아시아인 10명(13.3%), 베이스라인 시점에 정상 신 기능 환자 32명(42.7%), 경증 신 장애 환자 32명(42.7%), 중등도 신 장애 환자 11명(14.7%)이었음. 공변량 분석에서 eGFR 수치는 120 mL/min/1.73m^{2}로 상한선 정해졌음. 또한 NCI-ODWG 기준에 따라 베이스라인에 간 기능이 정상인 환자는 71명(94.7%), 경증 간 장애가 있는 환자는 3명(4.0%), 중등도 간 장애가 있는 환자는 1명(1.3%)이었음.
  - 두 모형 모두 영유아부터 성인에 이르기까지 PH1 환자의 전체 연령대에서 루마시란 치료 후 관찰된 옥살산염 감소의 시간 경과 및 규모를 적절하게 설명하였음. 루마시란은 사람 간에서 알파 및 베타 t½가 각각 1.15일 및 66.9일로, 2구획 분포를 보일 것으로 예측됨. 노출-반응 관계는 두 모형 간에 유사했음. 루마시란으로 인한 옥살산염의 최대 감소율(Imax)은 70.8%와 72.9%였으며, Imax의 절반을 산출하는 데 필요한 RISC 내 루마시란 농도(IC50)는 각각 0.277 및 0.289 ng/g이었음.
  - 제안된 투여용법에서, 두 모형 모두 PH1 환자의 전체 체중 범위에 걸쳐 RISC에서 유사한 항정 상태 루마시란 농도(IC50보다 >10배 높음)를 예측하여, ULN에 근접한 수준으로 거의 최대 뇨중 옥살산염 농도 감소를 나타냄. 모형의 시뮬레이션은 월1회 부하 용량 이후 유지 용량의 사용을 뒷받침함. 부하 용량은 항정상태 도달 시간을 12개월에서 3개월로 단축시켜, 환자가 옥살산염 농도를 더 빠르게 거의 정상 수준으로 낮출 수 있도록 함. 두 모형 모두 PH1 환자의 전체 연령대(즉, 영유아부터 성인까지)에서 제안된 체중 기반 투여 용법의 적절성을 확인했음.

- 공변량 분석은 신 기능, 연령, 체중, 베이스라인 뇨중 옥살산염 농도, 경증 간 장애 및 AGXT 유전자형의 범위에 걸쳐 루마시란의 유사한 옥살산염 감소를 나타냈음. 체중 기반 요법 이외의 이러한 공변량에 대한 추가적인 용량 조절은 불필요함.

Figure 74: **Study 003 및 004의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비에 대한 시각적 예측 점검**



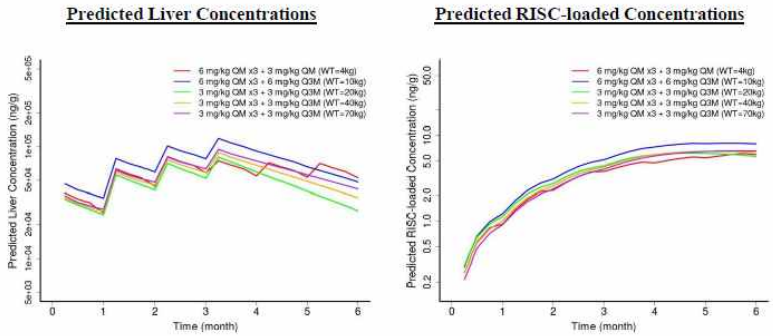
Abbreviations: PI=prediction interval; q3M=every 3 months; qM=once monthly; UOx:Cr=spot urinary oxalate:creatinine ratio
Note: Gray open circles denote observed data; grey lines denote median, 10th, and 90th percentiles of observed data; red shaded regions represent the 95% PIs of predicted median; blue shaded regions represent 95% PIs of 10th and 90th predicted percentiles.
Source: Population PK/PD Report, Figure 23

Table 27: **제안된 투여 요법에서 체중에 따른 간 및 RISC 내 루마시란의 항정 상태 PK 노출 변수 예측치**

Compartment	PK Parameters	Body Weight				
		4 kg	10 kg	20 kg	40 kg	70 kg
Liver	$C_{max,ss}$ (µg/g)	70.7	65.9	39.7	48.7	55.7
	$C_{trough,ss}$ (µg/g)	52.6	48.1	26.6	34.9	41.7
	AUC_{ss} (µg/g*hr)	41618	38117	22067	27829	32525
RISC	$C_{max,ss}$ (ng/g)	6.15	8.13	6.16	6.52	6.61
	$C_{trough,ss}$ (ng/g)	5.98	7.99	5.68	6.35	6.58
	AUC_{ss} (µg/g*hr)	3.96	5.44	4.02	4.35	4.42

Abbreviations: AUC_{ss}=area under the concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=minimum concentration at steady state; PK=pharmacokinetic; RISC=RNA-induced silencing complex
Source: Population PK/PD Report, Table 17

Figure 75: **제안된 투여 요법에서 PH1 환자의 간 및 RISC 내 루마시란의 예측 농도-시간 프로파일**



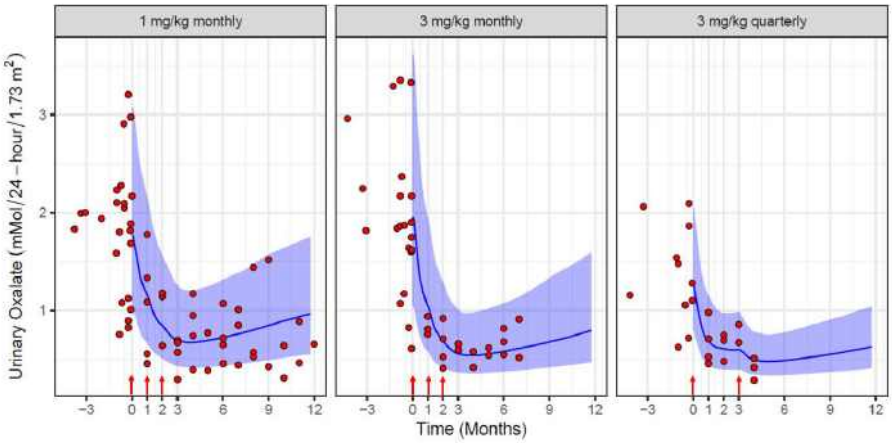
Abbreviations: qM=once monthly, q3M=every 3 months; RISC= RNA-induced silencing complex; WT=body weight
Source: Population PK/PD Report, Figure 25

- 모델링과 시뮬레이션은 6세 미만 영유아 및 소아에서 체중 변화율과 상대 간 크기를 고려하였음. 소아는 태어난 후 생애 첫 해까지 체중이 약 3배 정도 증가하며 이후 연 체중 증가 비율은 감소하여 6세 시점에는 약 20%에 도달함. 소아는 성인에 비해 체중 대비 간 크기가 비례적으로 더 큰 것으로

알려짐. 0~1세, 1세~6세 및 6세의 평균 간 무게의 체중 대비 백분율은 각각 3.5%, 2.9% 및 2.0% 로 어린 소아일수록 주어진 약물 용량에서 더 낮은 간 세포 약물 농도가 예상됨을 나타냄. 상대적인 성장 원리에서 소아는 더 빠른 약물 청소율을 가지며, 체중이 증가할 수록 약물 청소율은 감소함.
빠른 성장률, 더 큰 상대적인 간 크기, 더 빠른 약물 청소율을 고려 시, 소아에서 유사한 약물 노출과 목표하는 억제효과를 나타내기 위해서는 더 높은 용량 mg/kg 투여가 필요함을 의미함.

- 관찰된 옥살산염 데이터(부하용량 투여 및 3mg/kg 분기별 투여 2회)는 PK/PD 모델링에서 예측된 수치의 범위에 속함

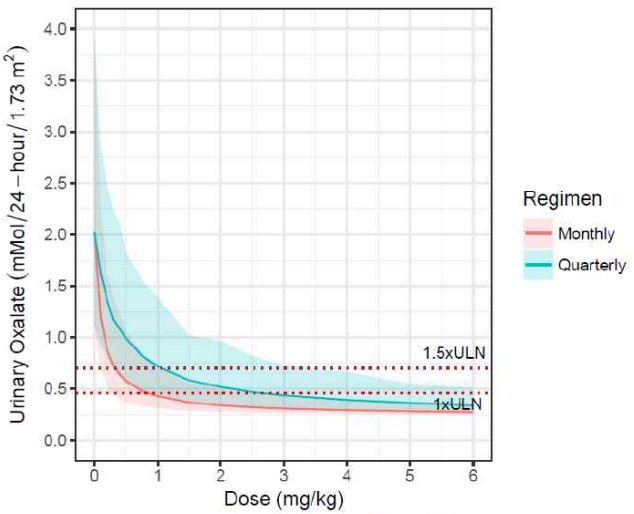
Figure 13: Overlay of Observed and Simulated Time Profile of Urinary Oxalate after Monthly Dosing of Lumasiran



Symbols=Observations, Solid line=Median predicted Oxalate, Shaded area=90% PI for oxalate; ULN=Upper limit of normal (0.46 mMol/24-hour/1.73m2); Red arrows = Dosing event
Note1: Simulations performed with a median baseline of 1.6 mMol/24-hour/1.73m2 for urinary oxalate Model Application
Note2: Negative time values represents time prior to initiation of active lumasiran dose regimen

- PK/PD 모델링에서 1.0 ~ 6.0mg/kg 용량으로 지속적으로 qM 및 q3M 요법 투여 시 항정상태의 뇨 옥살산염 프로파일을 시뮬레이션한 결과, 전반적인 용량에서 용량의존적인 감소를 나타냈음. 3.0mg/kg 3qM 투여 시, 뇨 옥살산염이 거의 정상 수준에 가까울 것으로 예측되었으며, 항정상태에서의 예측된 뇨 옥살산염 중앙값 수치는 0.44 (90% PI: 0.32- 0.73) mMol/24-hour/1.73m^2 였음.

Figure 14: Steady State 24-hour Urinary Oxalate Levels Following qM and q3M Lumasrian Doses



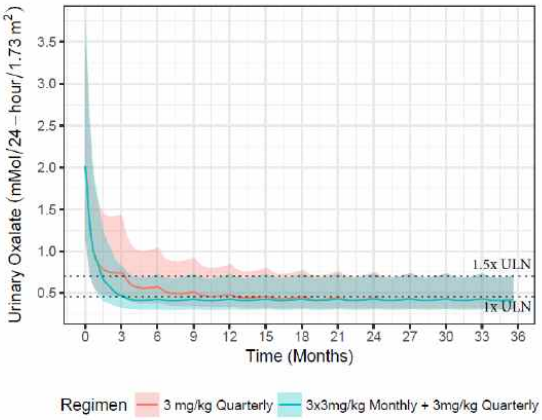
Horizontal dashed lines (ULN, and 1.5x ULN), median estimates (red and blue lines) and 90% prediction intervals (light blue and light red regions) for urinary oxalate

Table 6: Steady State 24-hour Urinary Oxalate Levels (mMol/24-hour/1.73m^2) Following qM and q3M Lumasiran Doses

Regimen	Monthly			Quarterly		
Dose	5th Percentile	Median	95th Percentile	5th Percentile	Median	95th Percentile
1.0 mg/kg	0.31	0.43	0.74	0.45	0.72	1.39
2.0 mg/kg	0.28	0.34	0.52	0.34	0.52	0.96
3.0 mg/kg	0.26	0.31	0.42	0.32	0.44	0.73
6 mg/kg	0.25	0.27	0.34	0.28	0.34	0.51

- PK/PD 모델링 시뮤레이션에서 매월 1회씩 3회 부하용량 투여는 뇨옥살산염 수준이 빠르게 항정상태에 도달하도록 함 (3개월 단축)

Figure 15: Loading Dose Effect on Predicted Urinary Oxalate Profiles with 3 mg/kg Every 3 months Regimen



Horizontal dashed lines (ULN, and 1.5x ULN), median estimates (red and blue lines) and 90% prediction intervals (light blue and light red regions) for urinary oxalate

- 루마시란 단회 피하투여 시의 소아 환자에서 체중 구간 3.5 to <10 kg, 10 to ≤ 20 kg, 20 to ≤ 40 kg 및 > 40 kg 에서 루마시란 혈장 농도를 예측하는 시뮬레이션 결과, 6mg/kg 투여한 20kg 미만 소아에서의 예측된 Cmax는 동일 용량을 투여한 성인에서 관찰된 평균 Cmax 1180 ng/mL을 초과하지 않음. 예측된 AUC도 6mg/kg를 투여받은 성인에서 관찰된 AUC 18700h*ng/mL을 초과하지 않음.

Table 16. Predicted Median (5th and 95th percentile) AUC and Cmax for Pediatrics and Adults

Dose (mg/kg)	Approximate Age Range	Body Weight (kg)	AUC (h*ng/mL)	Cmax (ng/mL)
3 mg/kg	0 - <1	<10	3724 (2227 – 6274)	382 (149 – 854)
	1 – <6	10 to ≤20	4768 (2844 – 7801)	402 (168 – 943)
	6 - <12	20 to ≤40 kg	5711 (3539 -9367)	429 (184 – 1029)
	12 - <18	>40 kg	7047 (4358 – 11575)	455 (191 – 1078)
	Adult	75 kg	7537 (4730 – 12708)	484 (207 – 1077)
6 mg/kg	0 - <1	<10	7515 (4480 – 12597)	736 (323 – 1783)
	1 – <6	10 to ≤20	9428 (5631 – 15695)	792 (317 – 1963)
	6 - <12	20 to ≤40 kg	11323 (7030 – 18805)	843 (362 – 2058)
	12 - <18	>40 kg	14079 (8583 – 22691)	904 (373 – 2160)
	Adult	75 kg	14410 (8910 – 22992)	916 (418 – 2090)

Note: The observed Cmax and AUC mean values derived from NCA after 6.0 mg/kg in adults were 1180 ng/mL and 18700 h*ng/mL, respectively.

- 이러한 결과를 근거로, 전반적으로 부하용량은 빠르게 옥살산염을 감소시키고 유지용량은 옥살산염 감소를 유지하는 요법으로 설정함.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- **QT 간격에 미치는 영향** : 루마시란에 대한 전용 TQT 시험 미수행.
  - 비임상시험과 임상시험 Study 001 Part A 및 B의 자료에서 루마시란이 QTc 연장 특성과 관련된 증거 없었음. 현재까지 진행 중이거나 완료된 임상시험에서 SMQ 분석 시, 루마시란 투여 후 염전성 심실 빈맥 또는 각종 심부정맥이 발생한 사례는 없었음.
  - 루마시란은 주로 간세포 표면에 위치한 ASGPR에 의해 간으로 선택적으로 전달되도록 설계되어 심장 조직으로의 분포 수준은 낮음.
  - 루마시란의 물리화학적 특성상 심장 이온 채널과 상호작용할 가능성 매우 낮음.
    : GalNAc-siRNA 화합물은 방향족 또는 소수성 기에 인접한 염기 질소 중심과 같이 hERG 채널 차단과 관련된 약물의 전형적인 구조적 특성이 없으며, 중성 hERG 차단에 대한 약리학적 모델에서 기술된 화학적 특성(즉, 아민 모티프가 없는 화합물)도 나타내지 않음. 또한, 루마시란은 큰 크기(분자량 16,341 Da), 분자 구조 및 ASGPR을 통한 간에서의 매우 특이적인 흡수로 인해 채널 내공으로 들어가서 hERG 채널 차단에 필요한 아미노산에 결합할 가능성 거의 없음.

- **통합 면역원성**
  - 루마시란은 화학 합성된 이중 가닥 siRNA가 3개의 GalNAc 잔기가 포함된 리간드에 공유 결합되어 있는 의약품으로 분자량은 16,341 Da으로 일반적인 저분자 약물보다 크지만 단백질 치료제보다는 훨씬 작음. 루마시란을 구성하는 모든 개별 뉴클레오티드는 2'-F 또는 2'-OMe 변형체이며, 화학적으로 변형된 리보뉴클레오티드는 면역 자극을 효과적으로 무력화할 수 있는 것으로 알려져있음.
  - 갈락토오스의 아미노당 유도체인 GalNAc는 세포외 기질 및 점막 분비물에서 글리코사미노글리칸 등 인체 내에 편재하는 N- 및 O-결합 글리칸 구조체의 성분임.
  - 전반적으로 루마시란의 분자 크기와 SC 투여 후 혈장 내 단기 순환 시간(24~48시간)을 고려할 때 루마시란의 면역원성 위험은 낮은 것으로 간주되나, 모든 임상시험(Study 001A, 001B, 002, 003, 004 및 005)에서 루마시란 원료의약품에 대한 ADA를 측정하여 루마시란의 면역 반응 유발 가능성을 평가함.
  - 루마시란을 투여받은 건강인 또는 PH1 환자에서 면역원성 발생률이 매우 낮고(낮은 한 자릿수) 대체로 일시적이며 역가가 낮았음. 치료로 증가된(역가 4배) ADA는 없었음. 또한 모든 임상 프로그램에 걸쳐 ADA 양성 시험대상자에서 PK 및/또는 PD, 안전성에 미친 영향은 관찰되지 않았음.
    · Study 001, 002, 003, 004, 005에서 루마시란 투여 후 ADA 검체가 있는 120명 중 총 7명(5.8%)이 치료 후 발생한 ADA 양성이었음.
    · 모든 ADA 양성 결과는 **낮은 역가**(50 또는 100, 50은 분석의 최소 요구 희석)였음.
    · ADA 양성 반응은 각 시험에서 루마시란 첫 투여 후 1~6개월 사이에 나타났음. ADA 양성으로 판정된 7명의 환자 중 5명은 이후 시점에 음성으로 나타나 **ADA 양성이 일시적**이었음.
    · 각 시험에서 추적관찰 기간은 루마시란 첫 투여 후 280~1009일, 환자가 ADA 양성 판정 후 0~1217일 범위였음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 안전성·유효성과 관련 주요 임상시험은 3상 2건(ANL-GO1-003 및 ANL-GO1-004)이며, ANL-GO1-005은 진행성 신질환 환자를 대상으로 함. 이외에 ANL-GO1-002 (2상 장기연장시험) 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 미국, 유럽 허가 시 안전성·유효성을 평가한 3상 임상시험 2건(ANL-GO1-003 및 ANL-GO1-004)

- ANL-GO1-003 : 다국가, PH1이 있는 만 6세 이상 소아 및 성인 대상자 (39명)
- ANL-GO1-004 : 다국가, PH1이 있는 만 6세 미만 영유아 및 소아 대상자 (16명)

- 미국 유럽 허가신청 시 평가 자료 이외

- ANL-GO1-005 : 다국가, 진행성 신장질환을 가진 PH1 소아~성인 대상자 (21명)

[ANL-GO1-003] 제1형 원발성 고옥살산뇨증(PH1)이 있는 성인 및 소아 환자에서 루마시란의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 연장 투여기간을 포함한 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조 시험

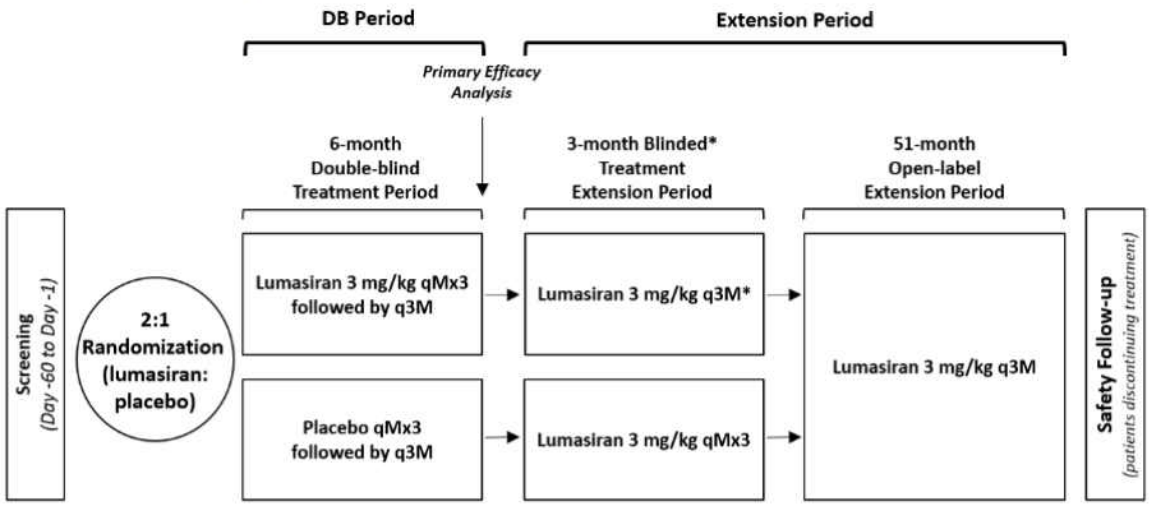
- CSR 1 (일차 분석 2020.3.10.)(2018.12.13.~2019.11.27.)
- CSR 2 (최종 분석 2024.6.28.)(2018.12.13.~2024.01.12.시험종료)(8개 국가, 16개 기관)
- ILLUMINATE-A

• 시험목적

- (일차) 루마시란의 뇨 옥살산 배출의 비율 감소에 미치는 영향을 평가

• 시험설계

Figure 3: Study Design



* The 3-month blinded treatment extension period enables the transition of patients previously receiving blinded placebo to initiate treatment with lumasiran while investigators and patients remain blinded to the earlier DB Periodtreatment assignment. For this reason, during the 3-month blinded treatment extension period, patients who had been randomized to lumasiran also receive 2 monthly doses of placebo, so that all patients receive blinded monthly treatment during this period (administered attheMonth 6, 7, and 8 visits). At the Month 9 visit, all patients receive their first open-label maintenance dose of lumasiran, marking the beginning of the OLE period. Lumasiran is administeredq3M thereafter.

- 만 6세 이상 PH1 환자에서 6개월의 위약-대조, 이중맹검 투여기간(이하 DB기간)과 3개월 맹검 투여 연장기간 및 최대 51개월까지의 공개-라벨 연장 기간으로 수행됨.
- 스크리닝 기간 동안 최소 2번 소변 채취하여(Day1 시험약 투여 전), 베이스라인 평균 뇨 옥살산 배설 수치로 이 시험 수행해 적합한지($\geq$0.70 mmoL/24hr/1.73m^2) 판단함.
- 모든 기준을 만족하는 환자가 루마시란군:위약군 (2:1)로 무작위배정(Day 1)되며, 루마시란군은 베이

스라인 평균 옥살산 배설 수치에 의해 층화 배정됨.

* 층화 기준 >1.70 vs ≤1.70 mmol/24hr/1.73m^2

- 시험대상자는 무작위 배정에 따른 임상시험용의약품*을 체중 기반 용량으로 피하투여함. 선호되는 피하투여 부위는 복부이며, 추가적인 선택 부위는 상완, 허벅지임.
- 기존 PH1 표준요법(hyperhydration, vitamin B6 및 crystallization inhibitors)을 Month 12까지 지속함.

***** 모든 임상시험용의약품은 2~8℃ 보관, 차광

	시험용 약	**위약**
제품명	루마시란	멸균 식염수 (0.9% NaCl)
제형	주사용 용액	주사용 용액
농도	멸균 용액에 189mg/mL 루마시란 포함 (200mg/mL (루마시란나트륨))	N/A
투여경로	SC	SC
물리적 특성	투명, 무색~연한 노란색 용액으로 입자가 없음	투명, 무색 용액으로 입자가 없음

· **DB 기간** 동안 부하용량으로 루마시란 3mg/kg 또는 위약을 매월 1회씩(qM) 연속 3회 투여(Day 1, Month 1 및 Month 2)하고, 첫 유지 용량(3개월마다 1회; qM3)으로 루마시란 3mg/kg 또는 위약을 3개월차에 피하투여함. (이전 ALN-GO1-001 결과 및 집단 PK/PD 근거)
이중맹검 기간 동안 유효성 및 안전성에 대한 평가는 임상 기관 방문기간 동안 2 주차와 매 월 마다 (6개월차 까지) 수행함.

· **연장기간(Month 6~Month 60)**: 이전 DB기간의 두 투여군 환자는 루마시란을 투여받음.

① 3개월 맹검투여

- 위약군 : 루마시란 부하용량 3.0mg/kg qM, 3회 투여 (Month 6, 7 및 8)
- 루마시란군 : 루마시란 유지용량 3.0mg/kg qM3, 1회 투여 (Month 6),
  눈가림용 위약 qM, 2회 투여(Month 7, 8)

② 51개월까지 공개라벨연장(OLE)

- 모든 환자군은 루마시란을 공개 라벨, 유지 용량으로 Month 9부터 매 3개월마다 피하 투여

- (투여 용량 조절) 투여 용량 조절은 허가되지 않음. 임상시험약과 관련된 AE가 발생하는 경우 시험자가 이후의 투여가 잠재적으로 위험성이 있을 것으로 판단하는 경우 임상시험자의 재량에 따라 이 임상시험약의 투여를 중단하고 Medical Monitor와 논의 필요함.
- (투여 보류) 이 약은 간에 대한 직접적인 치료제이므로 중앙 실험실에서 트랜스아미나제 상승(ALT 또는 AST 상승 > 3×ULN)이 보고되는지 모니터링하고, 만약 상승할 경우 시험약 투여를 보류함.
- (선행요법 및 병용요법)
  · 비스테로이드성 항염증약(NSAID) 사용 시 부작용(위장애 등) 없이 내약성 있어야 함.
  · 표준 비타민 및 국소 치료제는 사용 가능함. 다만 이 약의 투여부위 근처에는 국소 스테로이드는 사용해서는 안됨. 표준 비타민은 안정적인 요법으로 투여되어야 하며(선정기준 참고), 피리독신 중단 시 피리독신 수준 평가해야 함. 고용량 비타민 C 제제는 옥살산염 평가 이전 4일 이내에는 피해야 함.
  · 병용 가능한 제제 중 피하주사 제제는 임상시험약 투여 부위와 동일한 부위에는 7일 간은 피해야 함.
- (평가 시기) 6개월 이중맹검 기간의 일차 분석 전에는 중간 분석을 수행하지 않음. 이중맹검 기간 수행 이후에 중간분석 수행될 수 있음. 3개월 맹검투여 연장기간의 유효성·안전성은 Month 9까지 임상기간 방문 시에 평가됨. OLE 파트에 참여하는 환자는 Month 9에 공개 라벨 용량을 처음 투여받고, Month 57에 마지막 투여를 받음. 이 기간의 유효성·안전성은 Month 24까지는 매 3개월 마다 평가되고, 이후 Month 60의 종료방문까지는 매 6개월 마다 평가됨.

- (분석군 등) 일차 유효성 평가변수는 FAS군 데이터로 분석됨(M3, M4, M5, M6)
  · CSR1은 6개월 DB 기간의 안전성·유효성 분석결과와 진행 중인 연장기간의 이용가능한 안전성·유효성 결과를 포함함(데이터 마감일 2019.11.06).
- (유효성, 안전성 및 약력학(PD) 평가)
  · 유효성: 주요 PD 파라미터를 평가함으로써 측정 (24-hour urinary oxalate corrected for BSA, 24-hour urinary oxalate:creatinine ratio, and plasma oxalate levels).
  추가적인 유효성 평가변수는 spot urinary oxalate:creatinine ratio, renal function (eGFR), renal stone events임.
  · 약력학 마커: plasma and urinary glycolate levels
  PD assays: liquid chromatography-tandem mass spectrometry platform (validated at QPS Holdings LLC (QPS), a SponsorCRO partner)
  Long-term storage stability 확립 및 분석(bioanalytical reports)
  : 모든 혈장 샘플(혈장 옥살산 7개, 혈장 글리콜산 54개 제외) 분석
  뇨 글리콜산 샘플의 대부분(538개) 분석
  · 뇨 및 혈장 글리콜산 수준 : 혈액 샘플 및 뇨 샘플 사용
  · eGFR은 스크리닝 시 연령에 따라 18세 이상은 MDRD formula, 18세 미만은 Schwartz Bedside Formula를 사용하여 계산함
  · 신장 결석 사례(renal stone event): 최소한 다음의 조건이 하나 포함된 사례로 정의.
    - 신장 결석으로 인해 치료 전문가에게 방문(외래 진료, 응급실 등)
    - 신장 산통(renal colic)으로 인한 치료
    - Stone passage
    - 신장 결석으로 인한 육안 혈뇨(Macroscopic hematuria)
  · 신장 초음파(Renal Ultrasound): 신장 석회증(nephrocalcinosis) 단계(0-3; 클수록 심각)를 판단하기 위해 사용됨. (스크리닝 ~ Month 6)
  : 데이터 잠금 이후, 각 베이스라인 이후 방문에서의 신장 석회증의 단계 변화를 2개의 신장 모두에 대해 전반적인 변화를 4개의 카테고리로 분류함(변화없음, 개선, 악화, 불확실).
- (약동학 PK 평가) Day 1, Month 6 투여 후 4시간 24시간에 PK 검체를 채취하는 Sparse PK 샘플링. Month 3 PK 검체는 투여 후 4시간째에 채취함. (ALN-GO1-001 Cmax 대략 투여 후 3-9시간)
- (ADA 평가) 채취한 혈액 검체를 밸리데이션된 Enzyme-linked immunoassay를 통해 ADA 분석함.
- (환자 및 보호자-보고 결과 평가)
  ① 삶의 질(Quality of life; QOL): 스크리닝, Month 6 및 연장기간에 평가
  · 연령에 따라 QOL 설문지 평가. 높은 점수는 더 나은 자가보고 QOL을 나타냄.
  Kidney disease QOL (KDQOL-36) : 스크리닝 시점에서 18세 이상
  Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), including the generic and ESRD modules(parent and/or self-report versions) : 스크리닝 시점에서 18세 미만
  · Euro Quality of Life Health State Profile Questionnaire (EQ-5D): 5가지 측면에서 질문과 visual analog scale(VAS)로 이루어진 표준 도구. 질문에 대한 동의를 기반으로 높은 점수일수록 더 나은 건강상태를 의미함
  EQ-5D-5L : 스크리닝 시점에서 18세 이상
  EQ-5D-Y : 스크리닝 시점에서 18세 미만
  ② 경험 설문(Experience Surveys)
  ③ 영향 질문 (Impact Questionnaire)
  ④ 의료기관 사용 자가보고

- (안전성 평가)
  · AE, SAE : 신장 결석은 유효성 평가변수로 기록되며 이상사례, 중대한 이상사례로 취급되지 않음
  · 병용약물 기록
  · 활력징후, 체중, 키, 신체검사, ECG, 임상실험실 검사
  · 임상적 관심 이상사례
    - ALT 또는 AST > 3 × ULN
    - 중증 또는 중대한 투여 부위 반응(ISRs)
    : 투여 부위 반응은 투여 부위 및 또는 근처에서의 국소반응을 의미함. 반응의 발현 및 해소가 투여 후 4시간 이내에 나타나고 즉각적인 치료가 요구되지 않는다면 ISR로 판단되지 않음.
- (시험대상자 수) 베이스라인 대비 Month 6에서 BSA로 보정된 평균 24시간 뇨 옥살산 백분율 감소는 위약군 17%으로 양쪽 군에서 표준편차(SD)는 25%, 90% power로 양측 검정 5% 유의수준으로 투여군 간 차이를 37%를 측정을 계산 시(루시마란군 54% 감소) 24명이 계산되며, 잠재적 중도탈락을 고려 시 30명이 등록됨.

• 주요 선정기준

- **만 6세 이상**
- 무작위 배정 이전에 **유전자 분석**으로 **PH1을 진단 또는 확인된 환자**
- **첫 2번의 24시간 소변 검체로부터 평균 24시간 뇨 옥살산 배설이 0.70 mmol/24hr/1.73m^2**
- **피리독신(Vitamin B6)**를 PH1 치료제로 복용해왔던 경우, 무작위배정 전 최소 90일은 안정적인 용량으로 처방받아야 하고 또한 해당 임상시험용약 첫 투여로부터 12개월간은 안정적인 용량을 유지해야 함

• 주요 제외기준

- 시험자의 판단으로 **신장외 전신 옥살산증**의 임상적 증거를 포함한 병력이 있는 자.
- 스크리닝 시점에서 다음의 실험실적 파라미터 중 어느 하나라도 해당하는 자
  · 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) > 2 x ULN (정상상한치)
  · 총 빌리루빈 > 1.5 x ULN. Gilbert's syndrome로 인해 이차적으로 총 빌리루빈이 상승한 환자의 경우 총 빌리루빈 수치가 < 2 x ULN 인 경우 임상시험 참여 가능함
  · 국제 표준화 비율(International normalized ratio; INR) > 1.5 (경구용 항응고제(예; 와파린) 복용 환자는 INR < 3.5인 경우 허용 가능함)
- 활성 HIV 에 감염된 자; 또는 최근 또는 만성 HCV 또는 HBV 감염의 증거가 있는 자
- 스크리닝 시점에서 **eGFR < 30 mL/min/1.73m^2** (Modificatication of Diet in Renal Disease(MDRM) 공식으로 만 18세 이상 환자에 대해 계산. 만 18세 미만의 환자는 Schwartz Bedside 공식으로 계산함)
- 임상시험용 의약품 첫 투여 이전에 연구 중인 제제를 최소 30일 이내 또는 반감기 5배 이상의 기간 이내에 복용한 자. 또는 무작위배정 이전에 다른 임상시험의 추적기간에 속한 자.
- **신장 또는 간 이식 이력이 있는 자.**
- 시험자에 의해 해당 임상시험의 복약 순응도 도는 데이터 해석을 방해할 수 있는 기타 병력 또는 동반질환(comorbidity)을 가진 환자
- **다제 약물 알레르기 이력이 있거나 oligonucleotide 또는 GalNAc에 알레르기 반응 이력이 있는 환자**
- 피하주사에 불내성(intolerance) 이력이 있는 환자
- 해당 시험 기간 동안 임상시험계획서에 기재된 피임방법에 동의하지 않은 자
- 임부, 임신을 계획 중인 여성 또는 수유부
- 임상시험 기간동안 알코올 섭취 제한에 동의하지 않거나 불가능한 환자
- 스크리닝 이전 최소 12개월 이내에 알코올 남용 이력이 있는 환자

• 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성 (데이터마감 2019.11.6.)

1) DB 기간 환자 분포, 인구학적 특성 및 노출도
- 8개 국가 15개 기관에서 스크리닝 52명, 무작위배정 39명, 루마시란군 26명, 위약군 13명

- 무작위배정된 환자의 38명(97.4%)는 DB 기간을 완료하였으며, 이중에서 중단한 2명(5.1%)은 모두 루마시란 투여 환자였음. 환자 1명은 Month 3 이후 AE(피로, 집중 장애)로 중단하였으나 Month 6 방문까지의 평가는 완료하였으며, 이 환자는 동의 철회함(환자 023-301).
- 전반적인 동의 시 평균 연령은 18.1세(6-60세)로 이중 22명(56.4%)은 18세 미만이었음. 대부분의 환자는 백인(30명; 76.9%)이고, 남성(26명; 66.7%) 이었음.
- (베이스라인의 질환 특성) 평균 진단 연령은 9.0(11.53)세이며, BSA로 보정된 평균 24시간 뇨 옥살산 배설은 1.82(0.62)mmol/24hr/1.73m^{2}이었음. 평균 24시간 뇨 옥살산 수준이 1.70 mmol/24hr/1.73m^{2}을 초과한 환자 비율은 루마시란군(57.7%) 및 위약군(46.2%).

  정상 신기능 환자는 33.3%, 경증 신장애 48.7%, 중등증 신장애 18%(7.7%는 eGFR 45~ <60 mL/min/1.73m^2, 10.3%는 eGFR 30 ~ <45 mL/min/1.73m^2)였음. 전체 등록 환자에서 84.6%가 증상성 신장 결석 병력이 있었고, 53.8%가 신장 석회증 병력이 있었음. 피리독신 사용은 등록 환자의 56.4%에 해당함.

  PH1 관련 질환은 대부분은 SOC 측면에서 신장과 뇨 장애(30.8%) 및 감염(23.1%)에 해당.

  * 정상 신기능(eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2), 경증 신장애(eGFR of 60 to <90 mL/min/1.73m^2)
- (노출도) DB 기간 동안 임상시험용약의 노출 기간 중앙값은 위약군과 루마시란군 모두 5.55 개월임. DB 기간 동안 총 4회 투여받은 환자 비율은 위약군은 13명/13명(100%), 루마시란군은 24명/26명(92.3%)이었음. 루마시란군 2명 중 1명은 3회, 1명은 1회 투여됨.

Table 8: Demographic Characteristics for the DB Period (Safety Analysis Set) 발췌

Demographic	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	Overall (N=39)
Age category (years), n (%)			
6 to <12	7 (53.8)	9 (34.6)	16 (41.0)
12 to <18	1 (7.7)	5 (19.2)	6 (15.4)
18 to <65	5 (38.5)	12 (46.2)	17 (43.6)
Sex, n (%)			
Male	8 (61.5)	18 (69.2)	26 (66.7)
Female	5 (38.5)	8 (30.8)	13 (33.3)
Race, n (%)			
Asian	3 (23.1)	3 (11.5)	6 (15.4)
Japanese ancestry	0	0	0
White	9 (69.2)	21 (80.8)	30 (76.9)
Other	0	2 (7.7)	2 (5.1)
More than one race	1 (7.7)	0	0

Table 8: Baseline Disease Characteristics for the DB Period (Safety Analysis Set) 발췌

Demographic	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	Overall (N=39)
Age at diagnosis (years)			
Mean (SD)	7.9 (15.84)	9.6 (8.99)	9.0 (11.53)
Median	−1[a], 59	0, 36	−1[a], 59
24-hour urinary oxalate excretion corrected for BSA (mmol/24hr/1.73m^2)			
Mean (SD)	1.794 (0.6836)	1.836 (0.5966)	1.822 (0.6182)
Median	1.683	1.768	1.723
Min, Max	0.68, 2.84	0.76, 3.05	0.68, 3.05
≤1.70, n (%)	7 (53.8)	11 (42.3)	18 (46.2)
>1.70, n (%)	6 (46.2)	15 (57.7)	21 (53.8)
24-hour urinary oxalate:creatinine ratio(mmol/mmol)			
Mean (SD)	0.2369 (0.11029)	0.2089 (0.10117)	0.2182 (0.10370)
Median	0.2338	0.1706	0.1855
Min, Max	0.090, 0.416	0.077, 0.500	0.077, 0.500
Plasma oxalate (μmol/L)			
Mean (SD)	15.49 (7.341)	14.77 (7.628)	15.01 (7.444)

Median	13.10	13.05	13.10
Min, Max	7.8, 28.4	7.0, 43.5	7.0, 43.5
eGFR CKD stage (mL/min/1.73m2), n (%)			
≥ 90	4 (30.8)	9 (34.6)	13 (33.3)
60 to <90	6 (46.2)	13 (50.0)	19 (48.7)
45 to <60	1 (7.7)	2 (7.7)	3 (7.7)
30 to <45	2 (15.4)	2 (7.7)	4 (10.3)
Patient-reported history of the following, n (%)			
Symptomatic renal stone events	10 (76.9)	23 (88.5)	33 (84.6)
Lithotripsy(쇄석술)/stone removal procedures in the past 12 months prior to consent	3 (23.1)	4 (15.4)	7 (17.9)
Pyridoxine use at baseline	9 (69.2)	13 (50.0)	22 (56.4)
Pyelonephritis (급성신우염)	5 (38.5)	5 (19.2)	10 (25.6)
Urinary tract infections	5 (38.5)	11 (42.3)	16 (41.0)
Nephrocalcinosis	9 (69.2)	12 (46.2)	21 (53.8)
Presenting symptoms[b], n (%)			
Asymptomatic (familial screening)	3 (23.1)	2 (7.7)	5 (12.8)
Renal stone	7 (53.8)	21 (80.8)	28 (71.8)
Nephrocalcinosis	7 (53.8)	10 (38.5)	17 (43.6)
Other	3 (23.1)	4 (15.4)	7 (17.9)
a Minimum reflects 1 patient with a pre-birth diagnosis. b Includes all symptoms that a patient had experienced prior to diagnosis. A patient may check more than 1 category; therefore, percentages may exceed 100%.			

2) DB 기간 + 연장기간(All Lumasiran Treated Set)의 환자 분포 및 노출도

- 처음에 위약군으로 배정된 환자군은 Month 6에서 루마시란 투여 시 Day1으로 표기.
- DB 기간을 완료한 환자 38명 중 37명(94.9%)가 3개월 맹검투여 연장 기간을 지속함.
  이때, DB 기간에 위약을 투여받은 13명이 루마시란 투여로 전환됨(위약/루마시란). 기존 루마시란 투여군(24명)은 루마시란을 투여함(루마시란/루마시란).

Table 11: Disposition during the DB Period + Extension Period (All Lumasiran Treated Set)

Disposition	Placebo/ Lumasiran (N=13)	Lumasiran/ Lumasiran (N=26)	All Lumasiran (N=39)
Total number of patients (%)			
Treated	13 (100.0)	26 (100.0)	39 (100.0)
Entered 3-month blinded treatment extension period	13 (100.0)	24 (92.3)	37 (94.9)
Entered open-label extension period	1 (7.7)	1 (3.8)	2 (5.1)
Discontinued study drug	0	2 (7.7)	2 (5.1)
Withdrew from study	0	1 (3.8)	1 (2.6)
Remained in the study at the time of data cut	13 (100.0)	25 (96.2)	38 (97.4)

* DB 기간을 완료한 환자 1명은 3개월 맹검 연장 투여에 참여하지 않음(환자 023-301)

- (루마시란 노출도)

(CSR1) 루마시란 총 노출 기간의 중앙값은 위약/루마시란 군은 0.39개월, 루마시란/루마시란 군은 6.06. 개월이며, 누적 루마시란 노출도는 각각 0.9명-년, 13.6명-년이었음. 루마시란에 1일 이상 투여된 환자의 비율은 각 투여군당 100% 였고, 3개월 이상은 위약/루마시란군이 1명(7.7%), 루마시란/루마시란군이 25명(96.2%)이었고, 6개월 이상은 루마시란/루마시란군에서 16명(61.5%), 9개월 이상은 루마시란/루마시란군에서 1명(3.8%) 이었음. 총 투여 횟수(중앙값)은 위약/루마시란군 1.0이고 루마시란/루마시란군은 5.0 임.

- 분석대상군

분석대상	위약 (N=13)	루마시란(N=26)	총 (N=39)
FAS	13 (100.0)	26 (100.0)	39 (100.0)
SS	13 (100.0)	26 (100.0)	39 (100.0)
All Lumasiran Treated Set	13 (100.0)	26 (100.0)	39 (100.0)
PK Analysis Set	13 (100.0)	26 (100.0)	39 (100.0)
Plasma Oxalate Analysis Set[a]	10 (76.9)	23 (88.5)	33 (84.6)

a The Plasma Oxalate Analysis Set, as described in the SAP (Appendix 16.1.9) and in Section 9.7.1, was defined as all patients who received any amount of study drug and had a baseline plasma oxalate level ≥1.5×LLOQ. The LLOQ is 5.55 µmol/L.

• **1차 유효성 평가 결과 (FAS)**

- BSA로 보정된 베이스라인 대비 **6개월 시점**까지의 24시간 뇨 옥살산 배설 백분율 변화
  : 루마시란군이 위약군 대비 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의한 변화를 나타냄
  (LS mean difference -53.5%: p=1.685E-14)

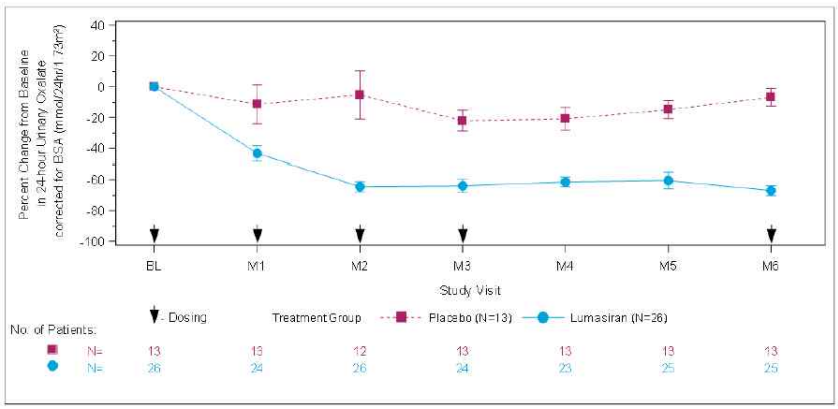
Table 14: Primary Endpoint: Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for BSA (mmol/24hr/1.73m^2) During the DB Period, MMRM (FAS)

방문	통계[a]	위약군 (N=13)	루마시란군 (N=26)
베이스라인[b]	Mean (SEM)	1.794 (0.1896)	1.836 (0.1170)
베이스라인에서 6개월까지의 백분율 변화 (3~6개월의 평균)	LS Mean (SEM)	-11.838 (3.8132)	-65.385 (2.9383)
	95% CI	(-19.531, -4.146)	(-71.317, -59.452)
	Difference in LS Mean (SEM) (루마시란 - 위약)		-53.546 (4.3224)
	95% CI		(-62.314, -44.778)
	p-value		1.685E-14

a The LS means, treatment difference in LS mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran versus placebo are erived using a **MMRM model** with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

b Baseline is the median of all valid 24-hour urine assessments collected prior to the first dose of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the DB Period.

Figure 5: Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for BSA (mmol/24hr/1.73m^2) During the DB Period, Based on Observed Values (FAS)



• **2차 유효성 평가 결과 (FAS)**

- 베이스라인 대비 6개월 시점까지의 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산 배설의 절대적 변화(absolute change)는 위약군 대비 루마시란군에서 통계적으로 유의하게 낮았음
(LS mean difference of -0.98 mmol/24hr/1.73m^2; p=1.225E-11)

Table 17: Absolute Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for BSA (mmol/24hr/1.73m^2) During the DB Period, MMRM (FAS)

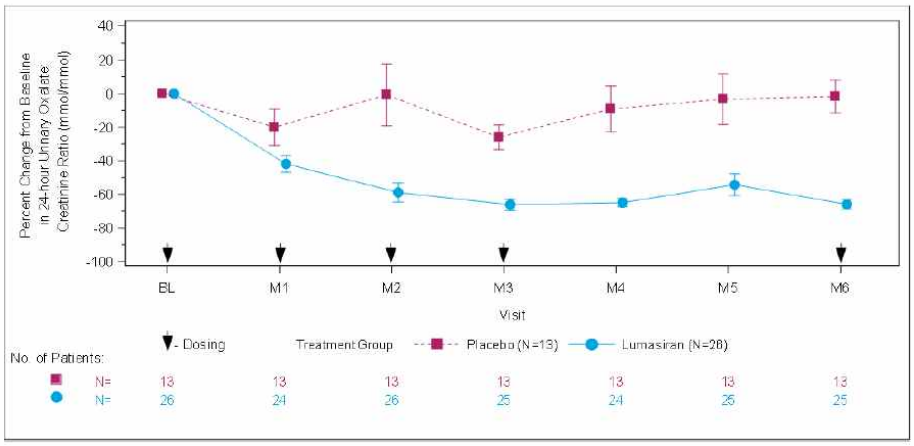
방문	통계[a]	위약군 (N=13)	루마시란군 (N=26)
베이스라인[b]	Mean (SEM)	1.794 (0.1896)	1.836 (0.1170)
베이스라인에서 6개월까지의 절대적 변화 (3~6개월의 평균)	LS Mean (SEM)	-0.267(0.0831)	-1.242(0.0610)
	95% CI	(-0.436, -0.099)	(-1.365, -1.118)
	Drifference in LS Mean (SEM) (루마시란 - 위약)		-0.975 (0.0998)
	95% CI		(-1.177, -0.772)
	p-value		1.225E-11

- 베이스라인 대비 6개월 시점까지의 24시간 뇨 옥살산 : 크레아티닌 비(백분율 변화)는 위약군 대비 루시마란군에서 통계적으로 유의하게 감소함. 위약군에 비해 루마시란군에서 1개월차에 빠른 감소가 나타났고 부하용량의 마지막까지 항정상태를 유지하였음.
(LS mean difference of -51.8%; p=5.032E-10)

Table 18: Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate:Creatinine Ratio (mmol/mmol) During the DB Period, MMRM (FAS)

방문	통계[a]	위약군 (N=13)	루마시란군 (N=26)
베이스라인[b]	Mean (SEM)	0.2369 (0.03059)	0.2089 (0.01984)
베이스라인에서 6개월까지의 백분율 변화 (3~6개월의 평균)	LS Mean (SEM)	-10.7751 (5.35366)	-62.5469 (4.04475)
	95% CI	(-21.5778, 0.0277)	(-70.7071, -54.3868)
	Drifference in LS Mean (SEM) (루마시란 - 위약)		-51.7718 (6.16118)
	95% CI		(-64.2653, -39.2784)
	p-value		5.032E-10

Figure 9: Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate:Creatinine Ratio (mmol/mmol) During the DB Period, Based on Observed Values (FAS)



- 베이스라인 대비 6개월 시점까지의 **혈장 옥살산(백분율 변화)**는 위약 대비 루시마란군에서 통계적으로 유의하게 감소함 (LS mean difference of -39.5%; p=2.862E-08).

: 동 임상시험의 제외기준 1번에 따라 환자 혈장 옥살산 수준은 정상 범위였으며 ULN을 크게 초과하

지 않았음(ULN=12.11 μmol/L). 이에 혈장 옥살산의 감소 수준은 제한점이 있으며, LLOQ (5.55 μmol/L) 이하에서는 혈장 옥살산 수준을 정량화할 수 없음.
따라서 혈장 옥살산 평가변화는 이 약을 투여받고, 베이스라인 혈장 옥살산 수준이 ≥ 1.5 x LLOQ인 환자에서 분석되었음.

Table 19: Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (μmol/L) During the DB Period, MMRM (Plasma Oxalate Analysis Set)

방문	통계[a]	위약군 (N=13)	루마시란군 (N=26)
베이스라인[b]	Mean (SEM)	17.76 (2.167)	15.73 (1.585)
베이스라인에서 6개월까지의 백분율 변화 (3~6개월의 평균)	LS Mean (SEM)	-0.32 (4.293)	-39.80 (2.938)
	95% CI	(-9.12, 8.48)	(-45.81, -33.80)
	Drifference in LS Mean (SEM) (루마시란 - 위약)		-39.48 (5.181)
	95% CI		(-50.10, -28.87)
	p-value		2.862E-08

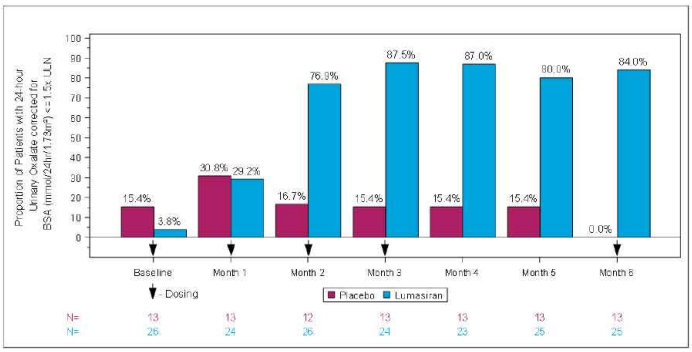
- 베이스라인 대비 6개월 시점의 **24시간 뇨 옥살산 ≤ 1.5 × ULN**인 환자의 비율은 위약군 대비 루마시란군(21명/25명; 84.0%)이 통계적으로 유의하게 더 높은 비율로 나타남(p=8.341E-07). 루마시란군 내에서 베이스라인 뇨 옥살산 수준이 낮은 하위군에서 100%, 높은 하위군에서 71.4%가 정상화에 가까워짐.

Table 20: Proportion of Patients with 24-Hour Urinary Oxalate Corrected for BSA ≤1.5×ULN at Month 6 of the DB Period (FAS)

Threshold/Statistic	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
≤1.5×ULN at Month 6, n (%)		
Overall	0	21/25 (84.0)
By baseline 24-hour urinary oxalate corrected for BSA (mmol/24hr/1.73m^2)		
≤ 1.70	0	11/11 (100.0)
> 1.70	0	10/14 (71.4)
Proportion of patients with ≤1.5×ULN at Month 6 (95% CI)[a]	0.00 (0.00, 0.25)	0.84 (0.64, 0.95)
Difference in proportions (95% CI)[b] p-value[c]		0.84 (0.55, 0.94) 8.341E-07

Percentages are based upon the number of patients in each treatment group for the FAS for whom data are available.
ULN=0.514 mmol/24hr/1.73m^2 for 24-hour urinary oxalate corrected for BSA (refer to Section 6 of ULN of Urinary and Plasma Oxalate and Glycolate Levels in Healthy Subjects).
a Clopper Pearson Exact confidence interval.
b Calculated using the Newcombe Method based on the Wilson Score.
c P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline 24-hour urinary oxalate corrected for BSA (≤1.70 versus >1.70 mmol/24hr/1.73m^2).
Source: Table 14.2.1.6.

Figure 11: Proportion of Patients with 24-hour Urinary Oxalate Corrected for BSA ≤1.5×ULN at Each Visit During the DB Period (FAS)



- 베이스라인 대비 6개월 시점의 **24시간 뇨 옥살산 ≤ ULN**인 환자의 비율은 위약군 대비 루마시란군(13명/25명; 52.0%)이 통계적으로 유의하게 더 높은 비율로 나타남(p=0.0010). 루마시란군 내에서 베이스라인 뇨 옥살산 수준이 낮은 하위군에서 72.7%, 높은 하위군에서 35.7%가 정상화에 가까워짐.

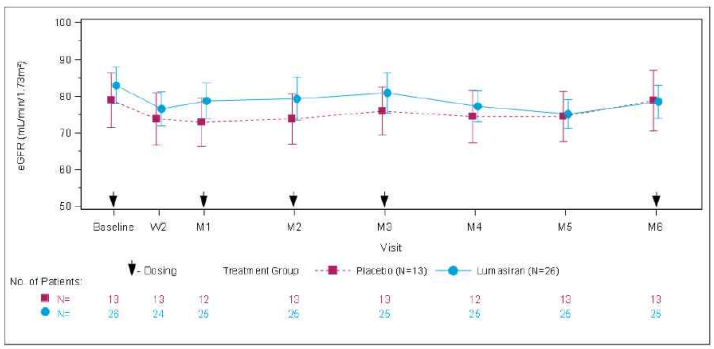
Table 21: Proportion of Patients with 24-Hour Urinary Oxalate Corrected for BSA ≤ULN At Month 6 of the DB Period (FAS)

Threshold/Statistic	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
≤ ULN at Month 6, n (%)		
Overall	0	13/25 (52.0)
By baseline 24-hour urinary oxalate corrected for BSA (mmol/24hr/1.73m^2)		
≤ 1.70	0	8/11 (72.7)
> 1.70	0	5/14 (35.7)
Proportion of patients with ULN at Month 6 (95% CI)[a]	0.00 (0.00, 0.25)	0.52 (0.31, 0.72)
Difference in proportions (95% CI)[b] p-value[c]		0.52 (0.23, 0.70) 0.0010

Percentages are based upon the number of patients in each treatment group for the FAS for whom data are available.
ULN=0.514 mmol/24hr/1.73m^2 for 24-hour urinary oxalate corrected for BSA (refer to Section 6 of ULN of Urinary and Plasma Oxalate and Glycolate Levels in Healthy Subjects).
a Clopper Pearson Exact confidence interval.
b Calculated using the Newcombe Method based on the Wilson Score.
c P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline 24-hour urinary oxalate corrected for BSA (≤1.70 versus >1.70 mmol/24hr/1.73m^2).
Source: Table 14.2.1.7.

- 베이스라인 대비 6개월 시점까지의 **혈장 옥살산의 절대적 변화**는 위약 대비 루시마란군에서 통계적으로 유의하게 감소함 (LS mean difference of -8.7 µmol/L; p= 3.893E-07). DB 기간의 Plasma Oxalate Analysis Set 분석 시, 안정적인 위약군 대비 루시마란군에서 빠르고 지속적인 혈장 옥살산의 절대적 수치 감소가 관찰되었음(1개월차 감소, 부하용량 투여기간 마지막에 항정상태 획득)
- DB 기간 동안의 두 투여군 모두 eGFR가 안정적으로 유지되었고, 투여군 간 유의한 차이 없음.

Figure 14: Actual Values in eGFR (mL/min/1.73m^2) at Each Visit during the DB Period (FAS)



• 탐색적 평가 결과

- 베이스라인 대비 무작위 시점(Random Spot) 뇨 옥살산 : 크레아티닌 비의 변화는 빠르고 지속적인 감소가 관찰되었고, 부하 용량 기간의 종료 시에 항정상태 나타났음. 무작위 시점(Random Spot) 뇨 옥살산 : 크레아티닌 비의 변화의 시점과 크기는 일차 평가변수에 관찰된 것과 일관적이었음.
- 신장 결석 사례의 빈도는 DB 기간의 하위군(지난 12개월 내에 이전 신장 결석 사례의 유무) 분석 시, 이전 신장 결석 사례가 없는 비율은 루마시란군 및 위약군이 각각 57.5%, 69.2% 였음. 해당 기간 동안 전반적으로 명백한 경향은 관찰되지 않았음.
- 신장 석회증은 베이스라인에서 루시마란군은 Grade 0, 위약군은 Grade 3가 더 흔하게 나타났고, 6개월 시점에 모든 투여군에서 대부분 베이스라인 대비 상대적인 변화는 없었음(위약군 91.7%, 루마시란군

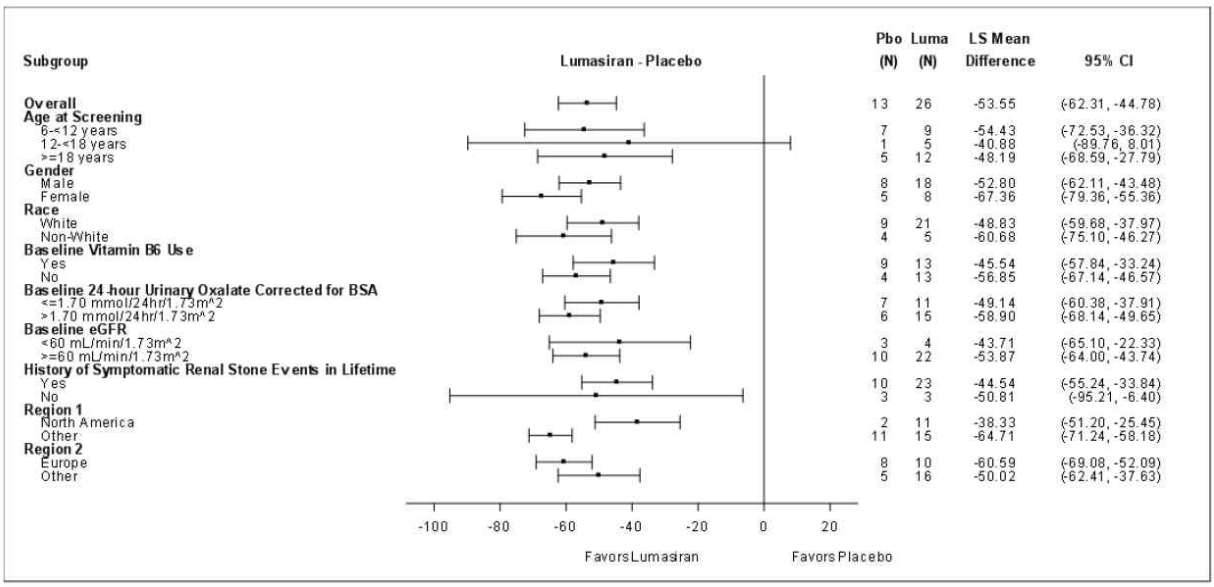
86.4%). 루마시란군 3명(26명 중 13.6%)이 개선 보고하였고, 위약군 1명(13명중 8.3%)에서 악화가 보고되었음. 루마시란 투여군에서 악화된 환자는 없으며, 위약군에서 개선된 환자는 없었음.

- 루마시란군에서 혈장 글리콜산 수준 및 24시간 뇨 글리콜산:크레아티닌 비가 증가하여 plateau에 도달하였음.
- DB 기간 동안 KDQOL, PedsQL, EQ-5D VAS, Patient Resource Use와 환자 및 보호자의 경험 설문과 영향 질문 결과, 두 투여군간 임상적 유의한 차이가 나타나지 않았음.

• 하위군 분석 : 24시간 뇨 옥살산 (백분율 변화)

: 모든 하위군에서 루마시란의 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산에 대한 치료 효과는 일관적으로 관찰되었음. 베이스라인의 BSA로 보정된 뇨 옥살산 수준(≤1.70 versus >1.70 mmol/24hr/1.73m^2), 피리독신 복용 유무 및 신기능에 따른 하위분석 결과 유사하였음.

Figure 7: Subgroup Analysis: Forest Plot of Treatment Difference in Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for BSA (mmol/24hr/1.73m^2) During the DB Period, MMRM (FAS)



• 연장 기간_유효성 평가 (최종 이차 평가변수)

- (CSR 1) 연장 기간 참여 37명. DB 기간_루마시란군 환자는 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산 감소가 연장기간에도 유지되었음. DB 기간_위약군에서 6개월차에 루마시란 투여로 전환된 환자에서 24시간 뇨 옥살산 변화 나타남.

<CSR2> 노출도 및 유효성 평가 결과

- 루시마란 총 노출 중앙값은 위약/루마시란 49.44개월, 루마시란/루마시란은 55.49개월임. 누적 루마시란 노출도는 각각 53.8명-년, 111.9명-년이었고, 전체 누적 루마시란 노출도는 165.7 명-년이었음.

Table 3: Overall Exposure to Lumasiran (All Lumasiran Treated Set)

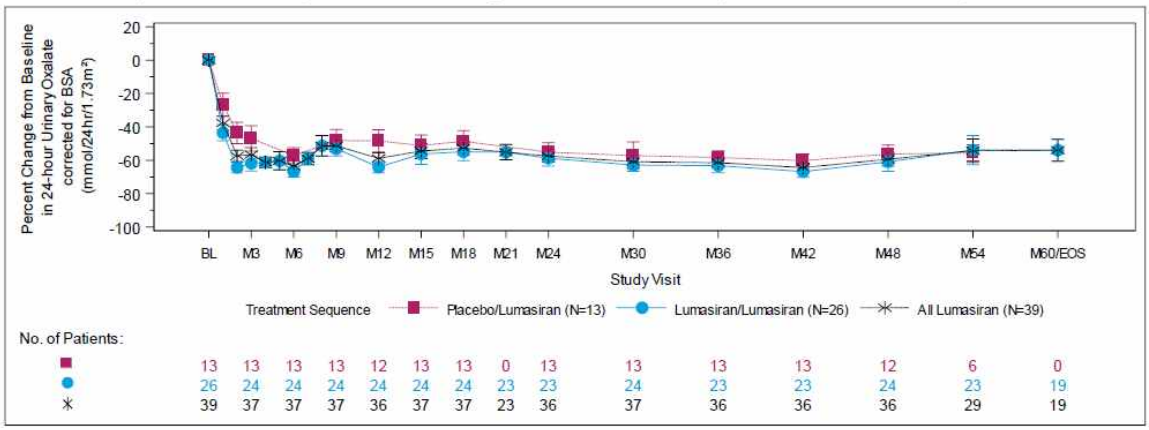
Parameter	Placebo/ Lumasiran (N=13)	Lumasiran/ Lumasiran (N=26)	All Lumasiran (N=39)
Total duration of lumasiran exposure (months)[a]			
Mean (SD)	49.62 (0.504)	51.64 (14.015)	50.97 (11.413)
Median	49.44	55.49	55.03
Min, Max	48.9, 50.5	2.8, 57.1	2.8, 57.1
Cumulative lumasiran exposure (person-years)	53.8	111.9	165.7

No. of patients (%) on lumasiran for:			
≥1 day	13 (100.0)	26 (100.0)	39 (100.0)
≥3 month	13 (100.0)	25 (96.2)	38 (97.4)
≥6 months	13 (100.0)	24 (92.3)	37 (94.9)
≥48 months	13 (100.0)	24 (92.3)	37 (94.9)
≥51 months	0	24 (92.3)	24 (61.5)
≥54 months	0	24 (92.3)	24 (61.5)
≥57 months	0	1 (3.8)	1 (2.6)
≥60 months	0	0	0

- (일차 평가변수 관련)

  24시간 뇨 옥살산(백분율 변화): 전체군 결과에서 루마시란/루마시란 군의 지속적인 유효성 관찰됨. 베이스라인 대비 54개월까지의 평균 백분율 변화(±SEM)는 위약/루마시란군은 -55.57%(4.859)였고, 60개월/시험종료 시점에서 루마시란/루마시란 군에서는 -53.98%(6.533) 이었음.

Figure 3: Mean (± SEM) of Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m²) at Each Visit during Lumasiran Treatment (All Lumasiran Treated Set)



- (이차 평가변수 관련)

  · BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산(절대적 변화), 24시간 뇨 옥살산:크레아티닌 비(백분율 변화), 혈장 옥살산(백분율 변화, 절대적 변화)는 연장기간에 루마시란/루마시란 군에서 지속적인 효과가 나타났으며, 위약/루마시란군에서는 빠르고 지속적인 감소가 나타났고, 대체로 루시마란/루시마란군의 DB 기간 동안의 효과와 유사하였음. 두 투여군의 대부분의 환자(50% 이상)은 24시간 뇨 옥살산 수준이 (≤1.5 × ULN)을 달성함.

  · eGFR은 두 투여군에서 모두 상대적으로 안정적으로 유지되는 경향을 나타냄.

- (탐색적 평가변수 관련)

  · Random Spot 뇨 옥살산:크레아티닌 비는 빠르고 지속적으로 감소하였음

  · 신장 결석 사례(RSE)의 사람-년 비율에서 동의 전 12개월은 위약/루마시란 0.54, 루마시란/루마시란 3.19 였음. 루마시란 투여하는 동안 신장 결석이 없었던 환자의 비율은 53.8% 였으며, 최소 1번의 신장 결석 사례를 경험한 환자의 비율은 17.9% 였음.

  · 신장 석회증(신장 초음파 발견) 60개월까지 관측함. 임상적, 통계적 유의미성를 판단하기 어려움
  해당 시험은 탐색적 평가변수에서 통계적으로 유의한 변화를 감지할 수 있는 검정력을 갖추지 못함. 유의미한 차이를 입증하기 위해서는 장기간에 걸쳐 많은 수의 환자를 평가해야 함. 현재 진행 중인 study 005의 데이터를 시험 종료 데이터와 함께 평가할 예정임.

[ANL-GO1-004] 제1형 원발성 고옥살산뇨증(PH1)이 있는 영아 및 소아 환자에서 루마시란의 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 공개-라벨 임상시험, 제3상

- CSR 1 (2019.04.22.시작~2019.10.25. 중간 데이터마감; 등록 인원 수 (N=16))
- CSR 2 (2019.04.22.시작~2020.06.30. 일차 분석 데이터마감; 등록 인원 수 (N=18)) 9개 기관

(배경)

PH1 질환 진행에 따라 신 기능이 감소하여 옥살산을 혈액으로부터 제거하는 신장의 능력이 감소함. 이는 신장외 옥살산 축적을 유도하며 전신 옥살산증을 야기함. 전신 옥살산증의 급작스런 혈장 옥살산 증가는 연령과 관계없이 발생할 수 있으나, **필수 장기 발달 단계의 소아 환자**에 특히 악영향을 미침. 치료하지 않을 경우 옥살산증의 합병증 및 ESRD 부터 사망까지 전 연령에서 나타남.

증상성 PH1 소아 환자 중 영아기-발현(1세 미만)은 가장 심각한 진행이 나타나 높은 옥살산 부하 및 감소한 GFR로 인해 신부전까지 급속도로 진행됨. 모든 PH1 사례의 4분의 1이 중증 영아기 형태로 나타나며, 연령이 높은 PH1 환자에 비해 사망 위험이 5배 높음.

PH1 환자의 3분의 1은 소아 및 초기 성인기에 재발성 신장 결석 나타나, 침습적인 urologic 시술 및 입원 필요함. 폐쇄적 신장 결석은 영구적인 신 기능 소실로 이어질수 있으며, 신장 조직에 옥살산 칼슘의 지속적인 축적은 염증반응과 관련되어 신장 기능 소실을 악화시킬 수 있음. PH1 환자 집단에서 ESRD 발생 비율은 20대에서 24%, 40대에서 57%, 60대에서 88%에 해당함.

• 시험목적

- 6세 미만 PH1 환자에서 루마시란의 뇨 옥살산 배설에 미치는 효과를 평가하기 위함.

• 시험설계

- 2개 기간 : 6개월 일차분석 기간 + 장기 연장기간
  6개월 일차분석 기간에는 매 2주마다 안전성·유효성 항목을 평가하며, 장기 연장기간(최대 54개월까지)에는 투여를 지속하며 최소한 매 3개월마다 기관을 방문함.
- 6세 미만 PH1 환자는 스크리닝(Day -60 ~ Day -1) 이후 **단일군**으로 Day 1에 루마시란을 투여 전 7일 이내에 측정한 체중 기반 용량으로 피하투여함.

• 투여약물 및 투여용량

- 루마시란 189 mg/mL(루마시란나트륨 200 mg/mL)
- 부하용량을 매월 1회씩 3회 피하투여하고, 3개월 이후부터의 유지용량은 '체중 < 10kg' 환자는 매월 1회씩, '체중 ≥ 10kg' 환자는 매 3개월마다 1회씩 피하투여함. 투여기간은 최대 60개월까지임
- 체중 기반 투여요법 : 20 kg 미만은 투여 전 7일 이내에 측정한 체중을 근거함.

Table 1: Weight-based Dosing Regimen

Weight	Loading Dose (Day 1, Month 1, Month 2)	Maintenance Dose (Month 3 and beyond)
<10 kg	6.0 mg/kg monthly for 3 months	3.0 mg/kg once monthly
≥10 to <20 kg	6.0 mg/kg monthly for 3 months	6.0 mg/kg once every 3 months
≥20 kg	3.0 mg/kg monthly for 3 months	3.0 mg/kg once every 3 months

Source: Appendix 16.1.1.

- 용량조절 : 투여 이전 7일 이내의 간 기능 검사(LFT) 결과에 따라 조절함. 신청 허가사항에서 이 약의 투여를 위한 간 기능 검사 결과에 따른 환자의 모니터링 및 용량 조절(투여 중단 등)이 미반영된

사유를 제출하였음

- 용량설정 근거 :
  · ANL-GO-001 임상 데이터(3.0mg/kg; 건강인, 6세 이상 PH1 환자에서 뇨 옥살산 수준의 빠르고 지속적인 감소), PK/PD 모델링 시뮬레이션 결과(1.0-6.0mg/kg, 매달 1번씩 투여가 매 3개월마다 1번 투여보다 24시간 옥살산뇨가 더 빠르게 감소하고 효과가 지속됨) 근거하여 부하용량(매달 1회 투여) 및 유지용량(매3개월마다 1회투여)을 설정함.
  · 이를 근거한 ANL-GO-003의 부하용량 3mg/kg qM x 3, 유지용량 3mg/kg q3M 으로 설정 시, 항정상태에서 목표 단백질, *HAO* mRNA을 대략 90%로 억제하며 뇨 옥살산의 중앙값이 거의 또는 정상 상한치 아래로 감소하였음.
  · 6세 미만 집단에서의 용량 설정 목표는 6세 이상 소아 및 성인에서의 효과와 유사하게 획득하는 것임.
  · 6세 미만의 영아 및 소아에 대한 모델링과 시뮬레이션에서 해당 집단의 체중 변화율과 상대적 간 크기를 고려함.

  소아 체중은 출생 후 첫 1년 동안 거의 3배 가까이 증가함. 출생 시 체중 중앙값 3.5kg에서 1세 연령에서 약 10kg (Centers for Disease Control and Prevention[CDC] Growth Chart). 체중 증가의 연간 비율은 대략 6세까지 1년에 20%씩 감소함. 미국건강통계국가센터(NCHS)의 데이터와 자료에서 소아의 체중에 대한 상대적 간 크기가 성인에 비해 비례적으로 크다고 알려짐. 0~1세, 1~6세, 6세 연령 범위에서 평균 간 중량은 체중에 대한 백분율로서 각각 3.5%, 2.9%, 2.0%로 나이가 어린 소아일수록 간세포 약물 농도가 더 낮을 것으로 예상됨. 또한, 소아는 약물 제거 속도가 더 빠르며, 체중이 증가함에 따라 약물 제거 속도가 감소함.

  따라서, 높은 상대적 간 크기 및 빠른 약물 clearance를 고려 시, 유사한 수준의 간세포 용량과 목표 억제 효과를 위해서는 소아는 더 높은 mg/kg 용량이 요구됨. 다만, mg/kg 용량은 소아의 낮은 체중으로 인해 절대적 투여용량은 더 적어질 수 있음을 주지해야함.

- (유효성 및 약력학 평가)

  뇨 및 혈장 옥살산, eGFR 평가 기반 Interim Efficacy Analysis set, 신장 초음파, 신장 결석

  뇨 및 혈장 글리콜산 평가 기반 약력학 평가

  Single-void urine 채취를 통한 Spot urinary oxalate : creatinine ratio (mmol/mmol)

  urinary glycolate : creatinine ratio (mmol/mmol),

  plasma oxalate (umol/L), plasma glycolate (umol/L)

  eGFR (mL/min/1.73 m^2) 는 신 기능 평가 시 12개월 이상 환자에서 계산(Schwartz Bedside Formula)

- (안전성 평가) 안전성 분석군, 최초 투여군과 전체로 분석 결과 제시

  이상사례(AEs), 임상실험실적 평가(CTCAE; SAP 부록 16.1.9.), 활력징후(modified Z-score; 키, 체중 및 BMI 기반; Z-score 분포 비율), 신체검사, 12-ECG, 선행 또는 병용약물

  관심이상사례(ALT 또는 AST >3×ULN, Severe 또는 serious injection site reactions (ISRs))

- (약동학 평가) 약동학 분석군, Non-compartmental analysis, Phoenix WinNonlin version 7.0.

  Cmax, Tmax, t1/2, AUC, CL/F

- (면역원성 평가) 베이스라인 및 베이스라인 이후 방문시점에서 ADA 양성 요약, ADA 양성인 환자에서의 AEs 제공

- (시험대상자 수)
  · 최초 계획서(2018.11.8.)에서 목표 등록환자 수 8명.
  · 계획서 개정1(209.8.9.)에서 낮은 스크리닝 실패율로 인해 시험대상자 수 증가하였음.

목표 등록환자 수는 20명으로 개정되었고, 동의 시점에 최소한 12개월 미만(체중 10kg 미만)인 환자가 최소한 1명을 포함해야 함.

- SAP 정의

① 분석 기간

(일차 분석 기간) : 루마시란 최초 투약 ~ 6개월째 투여시점(투여중단자는 6개월차 방문)

(연장 기간) : 루마시란 6개월차 투여 이후 ~ 시험 종료 (장기 유효성)

(시험 기간 (전체)) : 루마시락 최초 투여 ~ 시험 종료 (장기 유효성 및 안전성)

② 분석군

(유효성) 루마시란을 투여받은 모든 환자이며, 베이스라인에서 최소 1개의 valid spot urinary urinary oxalate:creatinine ratio 데이터가 있고, 3개월~6개월 평가에서 최소 1개의 valid spot urinary urinary oxalate:creatinine ratio 데이터가 있는 자

(PK) 루마시란 총 용량을 한 번 투여받은(one full dose) 모든 환자이며, 최소 1개의 투여 후 혈장 검체가 있는 자

(안전성) 시험기간 동안 루마시란을 어떠한 용량이라도 투여받은 모든 환자

• 주요 선정기준

- 동의 시점에서 **추정되는 재태 연령(gestational age)이 최소 37주 이상(만삭아; full-term infant)이나, 6세 미만**
- 최초 투여 전 **유전자 분석으로 PH1**으로 진단된 자
- 스크리닝 기간 동안의 single-void 검체 중 최소한 3분의 2에서 **뇨 옥살산 : 크레아티닌 비가 연령별 정상 상한보다 높은 자**
- **피리독신을 복용 시**에는 스크리닝 이전 최소 90일 정도 안정적인 요법을 유지해야하고, 최소한 방문 6개월차 까지는 안정적으로 요법을 유지해야 함. **중간의 체중 증가에 따른 용량 조정은 수용 가능함.**

• 주요 제외기준

- 실험실적 평가항목 중 어느 하나라도 해당하는 자
  a. 스크리닝 동안, ALT 또는 AST > 2 X ULN for age
  b. 스크리닝 동안, 총 빌리루빈 > 1.5 X ULN. Gilbert's syndrome로 인해 이차적으로 총 빌리루빈이 상승한 환자의 경우 총 빌리루빈 수치가 < 2 x ULN 인 경우 임상시험 참여 가능함
- 활성 HIV 에 감염된 자; 또는 최근 또는 만성 HCV 또는 HBV 감염의 증거가 있는 자
- 스크리닝 시점에서 **12개월 이상**은 **eGFR ≤ 45 mL/min/1.73m^2** (Schwartz Bedside 공식 계산 결과), **12개월 미만은 중앙 실험실 결과에서 혈청 크레아티닌 수준이 ULN 초과**하는 자.
- 다른 임상시험용 의약품 연구에 참여한 자로서, 최종 투여가 최소 30일 이내 또는 반감기 5배 이상의 기간 이내이거나 다른 임상연구의 추적기간에 속한 자.
- 신장 외 전신 옥살산 증의 임상적 징후가 포함된 병력
- **신장 또는 간 이식을 했거나 루마시란 첫 투여 이후 6개월 이내에 간 이식이 예정된 자.**
- 시험자에 의해 해당 임상시험의 복약 순응도 도는 데이터 해석을 방해할 수 있다고 판단되는 기타 병력 또는 동반 질환(comorbidity)을 가진 환자
- **oligonucleotide 또는 GalNAc에 알레르기 반응 이력이 있는 환자**
- 피하주사에 불내성(intolerance) 이력이 있는 환자
- 해당 시험 기간 동안 월경을 하는 여성 중 필요로 하는 피임방법에 동의하지 않은 여성

• 인구통계학적 특성 (2020.6.30. 데이터마감 기준 CSR2 table 3)

- 18명 등록, 6개월 뇨중 옥살산염 평가 완료(18명), 9개월차 방문 완료(16명), 12개월차 방문 완료(6명)

- 대상자는 여성 55.6%(10명), 백인 88.9%(16명), 비-히스패닉 또는 라틴계 88.9%(16명)였고, 아시아인은 없었음. 지역은 유럽 44.4%, 기타 44.4%%, 북아메리카가 11.1% 였음.
- 동의 시점의 환자 연령 중앙값은 50.1개월(3 개월 ~ 72 개월)였음.
  연령별 분포는 1세 미만 2명(11.1%), 1세 이상~2세 미만 2명(11.1%), 2세 이상~6세 미만 14명(77.8%)이었음. 최초 투여 시의 환자 연령 중앙값은 51.4개월(4개월 ~ 74개월)이었음.
- 최초 투약 시의 체중 중앙값은 14.45 kg (6.2 ~ 24.3 kg)이었음.
  체중별 분포는 10kg 미만 3명, 10kg 이상 ~ 20kg 미만 12명, 20kg 이상 3명이었음.

Table 14.1.2.1
Demographics
Safety Analysis Set

		Initial Weight Group in ALN-GO1-004			
Demographic	Statistic	< 10 kg (N=3)	10 to < 20 kg (N=12)	>= 20 kg (N=3)	All Lumasiran Treated (N=18)
Body Weight (kg)	n	3	12	3	18
	Mean (SD)	8.10 (1.706)	14.75 (2.457)	22.53 (2.040)	14.94 (4.816)
	SEM	0.985	0.709	1.178	1.135
	Median	8.60	14.45	23.00	14.45
	Q1, Q3	6.20, 9.50	12.60, 17.15	20.30, 24.30	11.70, 17.40
	Min, Max	6.2, 9.5	11.6, 18.0	20.3, 24.3	6.2, 24.3
BMI (kg/m²) [1]	n	3	12	3	18
	Mean (SD)	16.34 (2.061)	14.58 (1.495)	16.68 (2.240)	15.22 (1.850)
	SEM	1.190	0.432	1.293	0.436
	Median	16.70	14.55	17.24	14.73
	Q1, Q3	14.12, 18.20	13.48, 15.06	14.22, 18.59	13.92, 16.70
	Min, Max	14.1, 18.2	12.6, 18.1	14.2, 18.6	12.6, 18.6
Modified Z-Score for Weight (kg)	n	3	12	3	18
	Mean (SD)	-1.14 (1.122)	-0.91 (1.117)	1.02 (1.076)	-0.63 (1.294)
	SEM	0.648	0.322	0.621	0.305
	Median	-0.67	-0.95	1.53	-0.57
	Q1, Q3	-2.42, -0.32	-1.72, -0.12	-0.21, 1.75	-1.54, 0.06
	Min, Max	-2.4, -0.3	-2.9, 1.1	-0.2, 1.8	-2.9, 1.8

• 질환 특성의 베이스라인
- 질환 특성의 베이스라인은 환자의 체중과 연령에 따라 다양함.
- 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비(spot urinary oxalate:creatinine ratio), 혈장 옥살산염 및 혈장 글리코실산염의 베이스라인 수준은 체중 10kg 미만 환자에서 가장 높았음.
- 베이스라인에서 피리독신을 투여하는 환자는 61.1%(11명)이었음.
- PH1과 연관된 병력에서 가장 빈번한(>20%) 것은 요로감염(33.3%)과 감염 (27.8%)이었음.
- 기존 병력으로 신장결석은 16.7%(3명), 신장 석회증은 66.7%(12명)이었음.

Table 4: Disease Characteristics Assessed at Baseline (Safety Analysis Set) CSR2 일부 발췌

Disease Characteristic Statistic	Lumasiran			
	<10 kg (N=3)	10 to <20 kg (N=12)	≥20 kg (N=3)	All Treated (N=18)
Spot urinary oxalate:creatinine ratio (mmol/mmol), n	3	12	3	18
Mean (SD)	1.3624 (0.30576)	0.4972 (0.27949)	0.4325 (0.23030)	0.6306 (0.42636)
Median	1.2532	0.4528	0.3501	0.4690
Min, max	1.126, 1.708	0.166, 1.205	0.255, 0.693	0.166, 1.708
Plasma oxalate (µmol/L), n	3	12	3	18
Mean (SD)	23.32 (6.763)	10.90 (4.132)	12.54(5.786)	13.24 (6.500)
Median	22.25	9.58	11.70	11.48
Min, max	17.2, 30.6	6.6, 19.9	7.2, 18.7	6.6, 30.6
Plasma glycolate (µmol/L), n	3	12	3	18
Mean (SD)	308.2(110.54)	173.6(109.74)	198.3(160.85)	200.1(121.78)
Median	334.0	177.5	108.4	186.3
Min, max	187, 404	39, 385	103, 384	39, 404

Spot urinary glycolate:creatinine	3	12	3	18
Mean (SD)	1.803(0.4374)	1.171(0.4011)	1.647(1.1782)	1.355(0.6036)
Median	2.026	1.108	1.582	1.273
Min, max	1.30, 2.08	0.55, 2.18	0.50, 2.86	0.50, 2.86
eGFR (mL/min/1.73m2), n	1*	12	3	16
Mean (SD)	134.515 (NR)	115.055 (26.2820)	96.556 (35.5415)	112.802 (27.6270)
Median	134.515	110.653	90.123	110.653
Min, max	134.51,134.51	75.82,174.06	64.67,134.87	64.67,174.06

NR=not reportable; SD=standard deviation

* eGFR was not calculated for 2 patients since their age at baseline was <12 months.

Table 5: Disease Characteristics Reported at Baseline (Safety Analysis Set), Table 14.1.3.1

Disease Characteristic Statistic	Lumasiran			
	<10 kg (N=3)	10 to <20 kg (N=12)	≥20 kg (N=3)	All Treated (N=18)
Time from Diagnosis to First Dose Date (months)				
Mean (SD)	10.2 (5.78)	29.4 (16.57)	40.1 (16.52)	28.0 (17.24)
Median	11.6	28.6	46.4	23.5
Min, max	4, 15	8, 56	21, 53	4, 56
Age at Diagnosis (months)				
Mean (SD)	0.7 (0.35)	20.2 (13.40)	24.4 (19.25)	17.7 (14.95)
Median	0.8	22.7	27.0	16.3
Min, max	0, 1	1, 44	4, 42	0, 44
History of renal stone events in past 12 months (신장 결석)				
YES	0	2 (16.7)	1 (33.3)	3 (16.7)
NO	3 (100)	10 (83.3)	2 (66.7)	15 (83.3)
Pyridoxine use prior to study				
YES	2 (66.7)	7 (58.3)	2 (66.7)	11 (61.1)
NO	1 (33.3)	5 (41.7)	1 (33.3)	7 (38.9)
History of lithotripsy events in past 12 months (결석 파쇄)				
YES	0	2 (16.7)	0	2 (11.1)
NO	3 (100)	10 (83.3)	3 (100)	16 (88.9)
History of Urinary tract infection				
YES	0	3 (25.0)	1 (33.3)	4 (22.2)
NO	3 (100)	9 (75.0)	2 (66.7)	14 (77.8)
History of nephrocalcinosis				
YES	3 (100)	6 (50.0)	3 (100)	12 (66.7)
NO	0	6 (50.0)	0	6 (33.3)
Symptoms at presentation				
Asymptomatic (familial screening)	2 (66.7)	2 (16.7)	1 (33.3)	5 (27.8)
Renal stone	0	4 (33.3)	1 (33.3)	5 (27.8)
Nephrocalcinosis	1 (33.3)	5 (41.7)	2 (66.7)	8 (44.4)
Other[a]	0	5 (41.7)	0	5 (27.8)

a. Other included metabolic acidosis, weight loss, whewellite crystals in urine, acute renal injury, and urinary tract infection

• 노출도

- 일차 분석기간 동안의 노출기간 중앙값은 5.55개월, 전체 기간의 노출기간 중앙값은 10.5개월(5.6개

월~13.4개월)이었음. 이 약에 대한 노출기간은 체중 범위 간 유사하였음. 누적 노출도는 15.3 명-년이었음. 18명 모두 루마시란을 5개월 이상 투여받았고, 6개월 이상 94.4%(17명), 9개월 이상 88.9%(16명), 12개월 이상 2명(11.1%)이었음. 평균 투여 횟수는 6.8회(5~12회)였음. 전체 투여부피의 평균은 2.74 mL이었고, 체중 10kg이상~20kg 미만군에서 평균 투여부피가 가장 컸음(3.02 mL)

- 분석대상군 (CSR2 table 14.1.1.2.)

분석대상	최초 체중			All Lumasiran Treated (N=18)
	< 10kg (N=3)	10kg to <20kg (N=12)	≥2 0kg (N=3)	
Safety Analysis set	3 (100.0)	12 (100.0)	3 (100.0)	18 (100.0)
Efficacy Analysis set	3 (100.0)	12 (100.0)	3 (100.0)	18 (100.0)
PK Analysis Set	3 (100.0)	12 (100.0)	3 (100.0)	18 (100.0)

• 1차 유효성 평가 결과 (FAS)

- 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비(spot urinary oxalate:creatinine ratio)의 베이스라인 대비 투여 6개월 시점의 백분율 변화(3개월~6개월 평균)

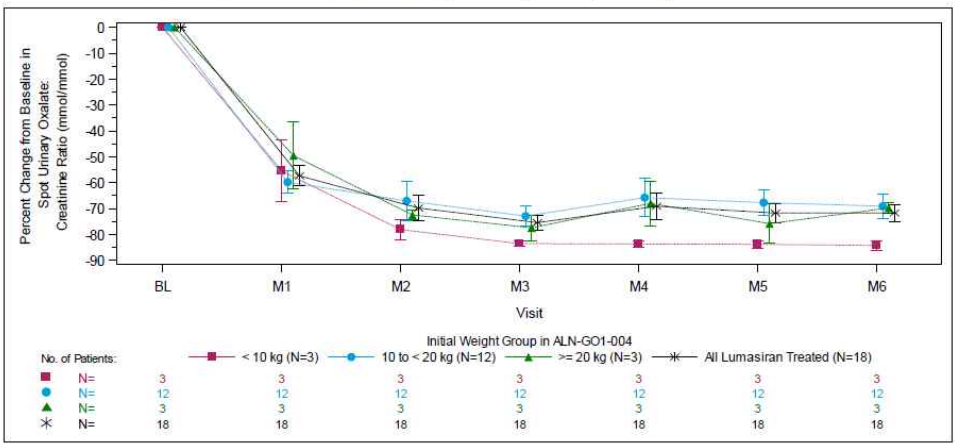
  : 루마시란 투여 전체군에서 LS mean은 대략 72% 감소(95% CI: 77.5, 66.4)하였고, 통계적으로 유의하였음(p=4.256E-21).

Table 7: Primary Endpoint: Percent Change in Urinary Oxalate:Creatinine Ratio (mmol/mmol) from Baseline to Month 3 through Month 6, MMRM (Efficacy Analysis Set)

방문	통계	루마시란 전체(All) (N=18)
베이스라인	Mean (SD)	0.6306 (0.42636)
베이스라인에서 6개월까지의 백분율 변화 (3~6개월의 평균)	LS Mean (SEM)	-71.97 (2.706)
	95% CI	-77.52, -66.42
	p-value[a]	4.256E-21

a. Restricted maximum likelihood (REML) based on Mixed-effect Model Repeated Measures (MMRM) was used to test against the null hypothesis of mean percent change from baseline output being equal to 0.

Figure 3: Percent Change in Spot Urinary Oxalate:Creatinine Ratio (mmol/mmol) from Baseline at Each Visit (Efficacy Analysis Set)



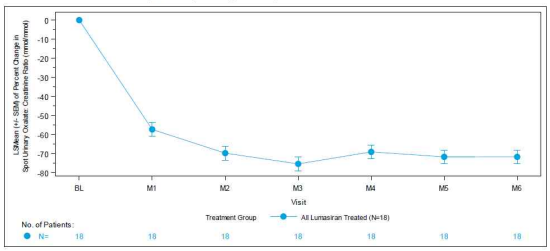
- 베이스라인 대비 6개월 시점의 관찰된 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 평균 백분율 감소는 71.7% 였음. 체중별로 10kg 미만(84.2%), 10kg 이상~20kg 미만(69.1%), 20kg 이상(69.7%) 이었음.
- 민감도 분석
  · 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 ULN(연령 의존적 ULN)까지 LS mean 감소(3개월부터 6개월까지 평균)는 70.2%(95%CI 75.6, 64.8)으로 감소 크기는 일차 분석결과와 유사하였음. 연령에 따른 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 자연적인 감소 영향은 루마시란 투여 영향에 비해 미미함.
- 방문시점별 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 백분율 변화(LS mean)는 1개월차에 57.66% 감소하였고, 이후 6개월 시점(71.69% 감소)까지 지속적으로 감소 상태를 유지하였음.

Table 8: Percent Change in Spot Urinary Oxalate:Creatinine Ratio by Visit during the Primary Analysis Period, MMRM (Efficacy Analysis Set)

Time Point	Statistic	All Lumasiran Treated (N=18)
Baseline	Mean (SD)	0.6306 (0.42636)
Month 1	LS Mean (SEM)	-57.33 (3.616)
	95% CI	-64.56, -50.10
Month 2	LS Mean (SEM)	-69.75 (3.616)
	95% CI	-76.98, -62.51
Month 3	LS Mean (SEM)	-75.39 (3.616)
	95% CI	-82.63, -68.16
Month 4	LS Mean (SEM)	-69.09 (3.616)
	95% CI	-76.33, -61.86
Month 5	LS Mean (SEM)	-71.70 (3.616)
	95% CI	-78.93, -64.46
Month 6	LS Mean (SEM)	-71.69 (3.616)
	95% CI	-78.92, -64.46

Abbreviations: CI=confidence interval; LS mean=least square mean MMRM= mixed model for repeated measures; SD=standard deviation; SEM=standard error of mean
Source: Table 14.2.1.2

Figure 4: LSMean (±SEM) of Percent Change in Spot Urinary Oxalate:Creatinine Ratio (mmol/mmol) at Each Visit during the Primary Analysis Period, MMRM (Efficacy Analysis Set)



Abbreviations: BL=baseline; LS=least square; M=month; MMRM=mixed-effect model repeated measures; SEM=standard error of the mean
Source: Figure 14.2.1.5

- **하위 분석**

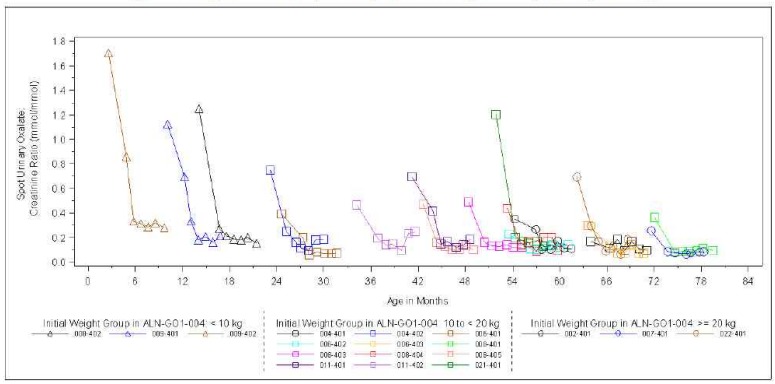
(연령) 베이스라인 대비 6개월 시점의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 백분율 감소는 1세 미만 환자에서 82.4%(2명; 81.3~83.5), 1세 이상 환자에서 82.4%(16명; 37.3~89.1) 였음.

(체중) 베이스라인 대비 6개월 시점의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 백분율 감소는 체중 용량군 전반에서 관찰됨.

• 2차 유효성 평가 결과 (Efficacy analysis set)

- 베이스라인부터 6개월 시점까지의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 절대적 변화(absolute change)는 LS mean 감소는 0.49 mmol/mmol(95% CI: 0.52, 0.46)이었음.

Figure 5: Actual Values in Spot Urinary Oxalate:Creatinine Ratio (mmol/mmol) by Age during the Primary Analysis Period (Efficacy Analysis Set)



- 6개월 시점에서 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비 수준이 거의 정상 수준(≤ 1.5 × ULN)에 도달한 환자는 18명 중 9명(50%)이었고, 정상 수준(≤ ULN) 도달 1명 포함함.
  12개월 시점의 사용 가능한 데이터가 있는 환자 6명 중 4명이 거의 정상 수준에 도달함.
- 베이스라인부터 6개월 시점까지의 혈장 옥살산염의 백분율 변화는 LS mean – 31.7% (95%CI: -39.53, -23.94)였고, 절대 변화량은 LS mean -5.23 µmol/L (95%CI: -6.23, -4.23)였음.
  혈장 옥살산염 감소는 1개월 방문 시점에서 관찰되었으며, 6개월 시점에서 절대 변화량은 평균 감소량은 5.03 µmol/L였으며, 평균 백분율 감소는 32.1%였음. 혈장 옥살산염 평균 감소도 10kg 미만 환자군에서 가장 지속적으로 높았음.
  일차 분석기간에 관찰된 혈장 옥살산염의 감소 수준은 9개월, 12개월 시점에도 유지됨.
- 전체 시험기간 동안 최초 체중 용량군(initial weight dose group) 각각에서 eGFR에서 임상적으로 유의미한 변화는 나타나지 않았음.
  · 일차 분석기간 동안 10kg 미만 환자(1명)에서 나타난 eGFR 변동은 정상 범위 내였음.
  · 12개월 시점까지 데이터 사용이 가능한 체중군별 환자들의 eGFR은 이 약의 지속적인 투여에도 일정한 수준으로 유지되었음.

• 탐색적 평가 결과
- 신장 결석은 시험 동의 이전 12개월 내에 3명에서 총 4건이 보고되었음. 6개월 일차 분석기간 동안 2명의 환자 각각에서 베이스라인 이후 경증 신장 결석 사례가 1건씩 발생하였고, 연장 기간 동안에는 신장 결석 사례가 없었음.
- 수질 신장 석회증은 베이스라인에서 18명 중 14명에서 관찰됨. 베이스라인 대비 6개월 시점에서 8명이 개선되었고(양측 개선 3명; 단측 개선 5명), 10명은 변화 없었음. 12개월 시점(일차 분석 데이터마감)에서 신장 초음파 데이터가 있는 4명은 베이스라인에서 석회증이 관찰되었던 환자로, 양측 개선 나타냄.
- 베이스라인부터 시간에 따른 성장 파라미터(Z-score)는 12개월 시점까지 유의미한 변화는 관찰되지 않았음.

[ANL-GO1-005] 진행성(Advanced) 신장 질환이 있는 PH1 환자에서 루마시란의 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 단일군 임상시험, 제3상 (연장 : 진행 중)
- CSR 1 (2020.1.21.시작~2021.5.20. 중간(interim)데이터마감; 등록 인원 수 (N=21)
- ILLUMINATE-C

(배경)
진행성 신장 질환(eGFR ≤45 mL/min/1.73m^2)이 있는 PH1 환자는 투석요법에 관계없이 간 옥살산염 생성 감소 시, 의미있는 유익성을 기대할 수 있음. PH1 환자의 26%는 중증 유아기 질환을 가지고 있으며 초기에 4개월~6개월 연령에서 ESRD가 나타날 수 있음. 그러므로 유아기~성인에서의 진행성 신장 질환이 있는 PH1 환자군에서 루마시란의 효과를 규명 필요함.

• 시험목적
- 코호트 A: 투석요법을 받지 않는 PH1 환자에서 루마시란의 혈장 옥살산염에 미치는 효과
- 코호트 B: **투석요법을 받는** PH1 환자에서 루마시란의 혈장 옥살산염에 미치는 효과

• 시험설계

- 다기관, 다국가, 단일군 제3상 임상시험
- 2개의 코호트군 총 21명 등록

  코호트 A : 등록 시점에 투석 요법이 필요하지 않는 PH1 환자 (6명)

  코호트 B : 등록 시점에 **혈액 투석을 받고 있는 중**인 PH1 환자 (15명)

  단, 복막 투석+혈액 투석 또는 복막 투석을 받는 환자는 제외됨

  코호트 A 환자가 신 장애가 악화되어 투석요법이 요구되기 시작하는 경우 코호트 B로 전환될 수 있음. 일차 분석 데이터마감(2021.5.20.) 시점에서 코호트 A에서 B로 전환된 경우는 없었음.
- 스크리닝(Day -120 ~ Day -1), 6개월 일차 분석기간(Day 1 ~ 6개월), 장기 연장기간(~ 54개월)

• 투여약물 및 투여용량
- 루마시란 189 mg/mL(루마시란나트륨 200 mg/mL), 멸균 용액
- 부하용량을 매월 1회씩 3회 피하투여하고(Day1, 1개월 및 3개월), 3개월 이후부터의 유지용량은 '체중 < 10kg' 환자는 매월 1회씩, '체중 ≥ 10kg' 환자는 매 3개월마다 1회씩 피하투여함. 투여간격은 최소 21일임.

Table 1: Weight-based Dosing Regimen

Weight	Loading Dose (Day 1, Month 1, Month 2)	Maintenance Dose (Month 3 and Beyond)
<10 kg	6.0 mg/kg monthly for 3 months	3.0 mg/kg monthly
≥10 to <20 kg	6.0 mg/kg monthly for 3 months	6.0 mg/kg every 3 months
≥20 kg	3.0 mg/kg monthly for 3 months	3.0 mg/kg every 3 months

- 1개월 시점 투여 이전에 2주차에 시행한 **간 기능 검사(LFTs) 결과**에 따라 보류, 모니터링, 투여 중단을 결정함. 투여 이전 7일 이내에 얻은 LFT 결과에 따라 투여 결정(COVID로 인해 투여 4주~6주 전 얻은 LFT 결과 사용)
- 투석 치료를 받는 환자는 투석 종료 후에 가능한 빠르게(예, 투석 이후 120분은 넘기지 않음) 임상시험용약을 투여함.
- 용량설정 근거 :

· 신장 배설이 루마시란의 총 혈장 제거에 미치는 기여는 낮음(25% 미만). 비임상, 임상 데이터에서 신장을 통한 루마시란 제거는 미미함. 그에 따라 신 기능 정도와 관계없이 체중 기반 용량 처방을 운용하며, 신 기능이 간 흡수량에 유의미한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음.

· 간의 루마시란 농도는 약력학 특성에 영향을 주는 유일한 인자이며, 영아 및 6세 미만의 소아에서 체중 변화 및 간 크기 변화는 용량 선택 시 중요하게 고려됨.

· 동 임상시험의 용량 설정은 유사 siRNA 제제의 비임상 데이터, PK/PD 모델링 결과와 체중, 간 성장, 대사율을 고려한 시뮬레이션을 기반함. 선택된 용량을 6세 초과 및 6세 미만 PH1 환자(ALN-GO1-003 및-004)에 투여 시, 혈장 및 뇨 옥살산염을 유의미하게 감소함. 연령이 어린 환자에서 더 높은 농도(mg/kg)이나, 적은 체중으로 인해 절대 투여량(mg)은 작음.

- (선행요법 및 병용요법)

· NSAIDs 복용 시, 내약성이 있어야하며, 이전 부작용이 없어야 함

· 표준 비타민, 외용제제는 허용되나, 외용 스테로이드는 투여부위 근처에 적용해서는 안됨

· PH1 치료를 위해 피리독신(Vit B6)을 복용 시, 동 임상시험의 스크리닝 이전 90일 동안 안정적인 용량 투여되고, 스크리닝부터 6개월 시점까지 안정적으로 복용해야 함.
· 고용량 Vit C는 옥살산염 평가 이전 4일 이내에는 복용을 피해야 함
· PH1 치료를 위한 혈액 투석을 포함한 표준치료는 6개월까지 안정적으로 유지해야 하고, 6개월 이후 조절할 수 있음.
· 허용된 제제 중 SC 경로인 경우, 이 약의 피하투여 최소 7일 이후에 다른 부위에 투여함.

- (유효성 및 약력학 평가)
· 코호트 A, B 모두 혈장 옥살산염 수준의 변화를 측정(코호트B만 혈장 옥살산염 프로파일을 평가하여 투석 기간 사이의 AUC 계산)
· 코호트 A는 투여 전 혈액, 뇨 검체를 가능한 모두 채취
코호트 B는 투여 일자에 투석 과정이 있는 경우, 혈장 옥살산염 프로파일 평가를 위해 투석하기 전에 검체를 채취하고, 추가적으로 투석 중, 투석 이후에도 검체를 채취
· 무뇨증 환자가 아닌 경우(소변 배설≥100mL/일), 24시간-뇨 옥살산염 배설을 평가
· 전신 옥살산증 평가; 전신 옥살산증으로 인한 심장(ECGs), 피부, 골격계 증상에 루마시란이 미치는 영향 평가, 안구 옥살산염 침착 영향에 따른 눈 검사, 최상의 교정시력(BCVA) 검사
· 신장 평가 : 신장 석회증, 신장 결석, 뇨 옥살산염:크레아티닌 비, eGFR
· 뇨, 혈장 글리콜산염
- (안전성 평가) 안전성 분석군
이상사례(AEs), 임상실험실적 평가, 활력징후, 키, 체중, 신체검사, 12-ECG, 투석 파라미터, ALT 또는 AST >3×ULN, Severe 또는 serious injection site reactions (ISRs))
- (약동학 평가) 루마시란 혈장 농도 프로파일; Cmax, Tmax, t1/2, AUC, V/F
- (면역원성 평가) 혈청 검체에서의 ADA 양성 여부, ADA 양성과 AE 관계
- (발달 평가) Vineland Adaptive Behavior Scale; 소통, 일상 생활 능력, 사회화, 운동 능력 평가
- (환자 및 보호자 보고 평가)
· Quality of Life(삶의 질): Euro Quality of Life Health State Profile Questionnaire (EQ-5D)
연령에 따라 EQ-5D(18세 이상) 또는 EQ-5D-Y(2세 이상~18세 미만)를 사용.
· The Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36): 18세 이상 환자 대상으로 신장 질환에 특이적인 삶의 질에 대한 질문 평가(점수 0~100)로 점수가 높을수록 호의적임.
· The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales and ESRD Module for patients (or caregivers, as appropriate) : 2세 이상~18세 미만 환자 대상, 일반적인 소아 삶의 질에 대한 질문과 신장 질환 관련한 특이적인 질문(0~100점)으로 점수가 높을수록 호의적임.
- (환자 및 보호자 경험 설문, 영향 설문) 13세 이상 환자 본인, 13세 미만은 보호자 작성
- (시험대상자 수)
· 계획서에서 목표 등록환자 수 20명.
· 20명 등록 시, 6세 미만은 4명, 6세 이상~18세 미만은 2명을 목표함
- (통계 관련)
① 분석 기간
(일차 분석 기간) : 루마시란 최초 투약 ~ 6개월째 투여시점(투여중단자는 6개월차 방문)
(연장 기간) : 루마시란 6개월차 투여 이후 ~ 시험 종료 (장기 유효성); 향후 자료제출 필요
② 분석군

(유효성 분석) 루마시란을 투여받은 모든 환자이며, 베이스라인에서 최소 1개의 측정 가능한 혈장 옥살산염 수치(코호트 B는 투석 전)가 있고, 3개월~6개월에서 최소 1개의 측정 가능한 혈장 옥살산염 수치가 있는 자 ; FAS

* 유효성 하위 분석
  - 연령: <2 세, 2세 to <6 세, 6세 to <18 세, ≥18 세 (4단계)
  - 체중 기반 투여 분류: <10 kg, 10 to <20 kg, ≥20 kg (3단계)

(PK 분석군) 루마시란을 어떠한 용량이라도 투여받은 모든 환자이며, 최소 1개의 투여 후 혈장 샘플이 있고, 평가 가능한 PK 데이터가 있는 자

(안전성 분석군) 시험기간 동안 루마시란을 어떠한 용량이라도 투여받은 모든 환자

• 주요 선정기준

<코호트 A, B>
- 동의 시점에서 **추정되는 재태 연령(gestational age)이 최소 37주 이상(만삭아; full-term infant)**
- 최초 투여 전 **유전자 분석으로 PH1**으로 진단된 자
- eGFR ≤ 45mL/min/1.73m^{2}인 자
- Day1 이전에 가장 최근 스크리닝 시의 혈장 옥살산염 검체의 3개의 평균이 **≥ 20 μmol/L.**
  코호트 B는 계획서에서 투석 이전의 최초 혈장 옥살산염 검체를 포함함.
- **피리독신(Vit B6)을 복용 시**에는 스크리닝 이전 최소 90일 정도 안정적인 요법을 유지해야하고, 최소한 방문 6개월차 까지는 안정적으로 요법을 유지해야 함. **중간의 체중 증가에 따른 용량조정은 수용 가능함.**

<코호트 B>
- 스크리닝 혈장 옥살산염 평가에 이전에 **최소 4주 동안 안정적인 혈액 투석 처방**을 받은 자; 이러한 혈액 투석 처방은 방문 6개월차 까지는 유지해야함. 의학적으로 지시가 있는 경우에만 투석 처방 변경 허용됨.

• 주요 제외기준

<코호트 A, B>
- 실험실적 평가항목 중 어느 하나라도 해당하는 자
  a. 스크리닝 동안, ALT 또는 AST > 2 X ULN for age
  b. 스크리닝 동안, 총 빌리루빈 > 1.5 X ULN. Gilbert's syndrome로 인해 이차적으로 총 빌리루빈이 상승한 환자의 경우 총 빌리루빈 수치가 < 2 x ULN 인 경우 임상시험 참여 가능함
  c. 항 응고제를 복용하지 않는 환자에서 INR > 1.5 인 자. 경구용 항응고제(와파린)를 투여받는 환자에서 INR < 3.5 인 인자는 허용됨.
  d. 헤모글로빈 < 8.0 g/dL
- 활성 HIV 에 감염된 자; 또는 최근 또는 만성 HCV 또는 HBV 감염의 증거가 있는 자
- 다른 임상시험용 의약품 연구에 참여한 자로서, 최종 투여가 최소 30일 이내 또는 반감기 5배 이상의 기간 이내이거나 다른 임상연구의 추적기간에 속한 자.
- **oligonucleotide 또는 GalNAc에 알레르기 반응 이력이 있는 환자**
- **PH1 이외에 신기능 장애에 기여하는 증상을 진단받은 자(사구체 신염, 신장 증후군, 루푸스 신장염)**
- 시험자에 의해 해당 임상시험의 복약 순응도, 데이터 해석, 환자의 안전성 또는 환자의 시험 참여를 방해할 수 있다고 판단되는 기타 병력 또는 동반질환(comorbidity)을 가진 환자 (명백한 활성형 또는 조절 불능(불안정한) 심혈관계, 신경계, 위장관계, 내분비계, 신장 또는 정신신경계 질환으로 PH1과 연관되지 않을 것)
- 알코올 섭취 제한이 불가능하거나 의지가 없는 자
- 스크리닝 이전 12개월 이내에 알코올 중독 이력이 있는 자
- **이전에 간 이식을 했거나 루마시란 첫 투여 이후 6개월 이내에 간 이식이 예정된 자**
- **이전에 신장 이식을 받았고 최근까지 면역억제제를 복용한 자**
- 복막 투석을 받고 있는 환자

- **시험자에 의해 다음 6개월 이내에 투석 대체 요법을 시작이 계획된 자**
- 해당 시험 기간 동안 요구되는 피임 방법에 동의하지 않은 자
- 임부, 수유부, 임신을 계획 중인 여성

• 인구통계학적 특성

- 10개국 13개 기관에서 21명 등록, 데이터 마감일(2021.5.20.) 기준 6개월 일차 분석 기간은 모든 환자가 완료(21명), 연장 진행 중임(19명). 연장기간 중 코호트B군의 환자 2명이 각각 신장 또는 간 이식 AE로 인해 투여 중단하였음. 이중 1명은 중도탈락, 1명은 안전성 추적 조사 기간에 들어감.
- 혈장 옥살산염 평가 시점별 대상자 수 (코호트 A, B)
  : 6개월(6명, 15명), 9개월(1명, 13명), 12개월(0명, 5명), 15개월(0명 3명)
- 대상자는 남성 57.1%(12명), 백인 76.2%(16명), 비-히스패닉 또는 라틴계 95.2%(20명)였고, 아시아인은 19.0%(4명: 코호트 B 3명)이었음. 기타 지역 47.4%(10명), 유럽 38.1%(8명), 북아메리카 14.3%(3명)였음.
- 동의 시점의 환자 연령 중앙값은 8.0세(0, 59세)였음. 최초 투여시점의 환자 연령 중앙값은 8.9세(0, 59세)였음. 코호트 B에서 투석 시작 연령 중앙값은 6.2세(1세, 58세)였음.

연령 (최초 투여시점)	환자 수 (명)
0 ~ 2세 미만	4
2세 이상 ~ 6세 미만	3
6세 이상 ~ 18세 미만	8
18세 이상	6

- 베이스라인 체중 중앙값은 23.9kg(5.2, 121.0kg)이었음.

체중	환자 수 (명)
< 10kg	6
10kg 이상 ~ 20kg 미만	4
≥ 20kg	11

• 질환 특성의 베이스라인

- 신 기능에 따라 예측된 바와 같이, 코호트 B의 베이스라인 혈장 옥살산염의 중앙값은 (103.65[56.3, 167.0]μmol/L) 코호트 A의 57.94 [22.7 to 134.0] μmol/L 보다 높았음.
  코호트 B에서만 측정된 베이스라인 평균 혈장 옥살산염 AUC_{0-24}는 1831.7 (949~2555 μmol/L/24h) 이었음.
- 질환 진단은 코호트 B군이 더 늦은 시점이었고, 최초 증상부터 진단까지 기간이 길었음. 전체군의 진단연령은 11.5(17.4)세였고, 최초 증상에서 진단까지의 평균 시간은 63.7(149.4) 개월이었음.
- 등록 전에 피리독신을 투여해온 환자는 전체군 52.4%(11명)이었음. 코호트 A군에서 4명, 코호트 B군에서 7명에 해당함. 코호트 B군의 투석 빈도 중앙값은 6회/week 이었음.
- 베이스라인의 PH1 연관 병력은 신장 석회증(71.4%), 신우신염(28.6%), 요로감염(38.1%)이 있었고, 과거 12개월 이내에 신장 결석 사례는 전체 3명(14.3.)였음.
- 전체적으로 가장 빈번하게 보고된(≥50%) 일반적인 병력은 신장 및 뇨 장애(71.4%), 대사 및 영양 장애(61.9%), 혈액 및 림프계 장애, 위장관 장애 및 혈관 장애(각각 52.4%)였음.
  코호트 B군에서 무뇨증(anuria)은 13명(86.7%)임. 전신 옥살산증의 발견이 최소 1개 관찰된 환자는 4명(26.7%)으로 모두 골격계 영상에서 비정상이 관찰되었고, 이중 3명은 혈액학적 비정상, 1명은 ECG 비정상이었음. 코호트 A에서 전신 옥살산증에 기여하는 병력은 없었음.

Table 5: Disease Characteristics Assessed at Baseline (Safety Analysis Set) 발췌

Disease Characteristic Statistic	Cohort A (N=6)	Cohort B (N=15)	Overall (N=21)
Plasma oxalate[a] (µmol/L), n	**6**	**15**	**21**
Mean (SD)	64.73 (41.30)	108.35 (29.53)	95.89 (38.01)
Median	57.94	103.65	100.93
Min, max	22.7, 134.0	56.3, 167.0	22.7, 167.0
Plasma oxalate AUC_{0-24h}[b] (µmol/L/24h), n	**NA**	**15**	**15**
Mean (SD)	NA	1831.7 (530.6)	1831.7 (530.6)
Median	NA	1826.1	1826.1
Min, max	NA	949, 2555	949, 2555
eGFR (mL/min/1.73m2), n	**5**	**NA**	**5**
Mean (SD)	19.848 (9.636)	NA	19.848 (9.636)
Median	16.541	NA	16.541
Min, max	8.61, 34.09	NA	8.61, 34.09
Spot urinary glycolate:creatinine[c]	**6**	**2**	**8**
Mean (SD)	0.4373 (0.4811)	0.5348 (0.1183)	0.4617 (0.4115)
Median	0.3323	0.5348	0.3906
Min, max	0.075, 1.380	0.451, 0.618	0.075, 1.380
24-hour urinary oxalate excretion corrected for BSA[d] (mmol/24h/1.73m2), n	**5**	**1**	**6**
Mean (SD)	1.614 (0.912)	1.277 (NA)	1.558 (0.827)
Median	2.011	1.277	1.644
Min, max	0.56, 2.47	1.28, 1.28	0.56, 2.47
Plasma glycolate[c] (µmol/L), n	**6**	**15**	**21**
Mean (SD)	226.1 (155.6)	310.1 (171.0)	286.1 (167.4)
Median	239.0	273.5	273.5
Min, max	48, 457 74, 655	48, 655	48, 655
Echocardiogram			
LVEF%, n	**6**	**15**	**21**
Mean (SD)	62.4 (6.4)	59.4 (8.3)	60.2 (7.8)
Median	62.3	60.2	60.7
Min, max	52, 70	41, 76	41, 76

LVEF=left ventricular ejection fraction

a For Cohort A, the baseline was defined as the mean of all plasma oxalate samples collected prior to the first dose of lumasiran; for Cohort B the baseline was defined as the mean of the last 4 pre-dialysis plasma oxalate samples collected prior to the first dose of lumasiran. In Cohort B, only pre-dialysis samples were utilized.

b Baseline was defined as the mean value of all valid AUC profiles being computed prior to the first dose of lumasiran.

c Baseline was defined as the mean of all assessments prior to the first dose date/time of study drug in the study.

d Baseline was defined as the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug without any non-protocol-related sample issues in the Primary Analysis Period.

• 순응도 및 노출도

- 일차 분석 기간동안 모든 환자가 계획된 용량을 투여받음.
- 전체 노출 중앙값은 8.77개월(5.6, 13.9개월)이었고, 코호트 A군은 5.78개월, 코호트 B군은 9.69개월 이었음 (데이터 마감일 기준).
- 루마시란 투여기간에 따른 환자 수 : 6개월 이상 17명, 9개월 이상 10명, 12개월 이상 3명
- 투여횟수 중앙값 : 전체 6.0회(A: 5.0, B: 7.0)로 총 누적 횟수는 148회(A: 34, B: 114).
- 누적 노출도 : 전체 16.0 명-년(A: 3.3, B: 12.7)

Table 6: Disease Characteristics Assessed at Baseline (Safety Analysis Set) 발췌

Disease Characteristic Statistic	Cohort A (N=6)	Cohort B (N=15)	Overall (N=21)
Age at diagnosis (years)			
Mean (SD)	8.1 (13.6)	12.8 (19.0)	11.5 (17.4)
Median	2.9	6.3	4.8
Min, max	0, 35	0, 58	0, 58
Time from first symptom to diagnosis (months)			
Mean (SD)	35.4 (59.2)	75.0 (173.6)	63.7 (149.4)
Median	0.0	15.2	7.3
Min, max	-1, 140	0, 664	-1, 664
Time from first symptom to first dose date of study drug (months)			
Mean (SD)	141.9 (120.4)	129.2 (203.7)	132.8 (180.9)
Median	106.5	38.8	50.8
Min, max	3, 350	9, 681	3, 681
Frequency of hemodialysis (Cohort B, per week)			
Mean (SD)	NA	5.0 (1.4)	NA
Median	NA	6.0	NA
Min, max	NA	3, 7	NA
Use of pyridoxine (Vitamin B6) prior to study entry, n(%)			
YES	4 (66.7)	7 (46.7)	11 (52.4)
NO	2 (33.3)	8 (53.3)	10 (47.6)
Patient reported history of renal stone events meeting protocol definition in past 12 months, n (%)			
YES	2 (33.3)	1 (6.7)	3 (14.3)
NO	4 (66.7)	9 (60.0)	13 (61.9)
Not Known	0	5 (33.3)	5 (23.8)
Patient reported history of pyelonephritis, n (%)			
YES	1 (16.7)	5 (33.3)	6 (28.6)
NO	5 (83.3)	10 (66.7)	15 (71.4)
Patient reported history of urinary tract infections, n (%)			
YES	3 (50.0)	5 (33.3)	8 (38.1)
NO	3 (50.0)	10 (66.7)	13 (61.9)
Patient reported history of nephrocalcinosis, n (%)			
YES	4 (66.7)	11 (73.3)	15 (71.4)
NO	2 (33.3)	4 (26.7)	6 (28.6)

Table 7: Overall Exposure to Study Drug during the Primary Analysis Period (Safety Analysis Set) 발췌

Disease Characteristic Statistic	Cohort A (N=6)	Cohort B (N=15)	Overall (N=21)
Cumulative study drug exposure (person-years)[b]	3.3	12.7	16.0
Duration of study drug exposure, n (%)			
≥3 months	6 (100)	15 (100)	21 (100)
≥5 months	6 (100)	15 (100)	21 (100)
≥6 months	2 (33.3)	15 (100)	17 (81.0)
≥9 months	1 (16.7)	9 (60.0)	10 (47.6)
≥12 months	0	3 (20.0)	3 (14.3)

• **1차 유효성 평가 결과 (FAS)**

: 6개월 이상의 유효성 평가를 위한 데이터는 제한적임(데이터 마감일 2021.5.20.)

- 코호트 A : 베이스라인부터 6개월 시점까지의 혈장 옥살산염의 백분율 변화(3개월~6개월까지 평균)는 LS mean 차이가 -33.3% (95%CI: -81.82, 15.16)이었음. 코호트 A의 제한적인 환자 수와 옥살산염 감소를 보이지 않은 환자(2명)에서 부분적인 피리독신 반응성 또는 시험 기간 내 eGFR 악화로 인해 루마시란의 반응이 가려질 가능성이 통계적 유의성에 영향을 미칠 수 있을 것 고찰함
- 코호트 B : 베이스라인부터 6개월 시점까지의 **투석 전** 혈장 옥살산염의 백분율 변화(3개월~6개월까지 평균)는 LS mean 차이가 -42.4% (95%CI: -50.71, -34.15)(p-value = 1.733E-09)이었음.
- 루마시란 투여로 혈장 옥살산염 수준은 일관적으로 감소하였고, 빠른 시점(1개월)에 감소 나타남. 베이스라인에서 두 코호트군 모두 평균 혈장 옥살산염 수준이 상승했고, 코호트 B군의 수준이 코호트 A군보다 높았음.

Table 8: Primary Endpoint: Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (µmol/L) at Each Visit during Primary Analysis Period, MMRM

Visit	Statistic	Cohort A (N=6)	Cohort B (N=15)
Baseline[a]	Mean(SD)	64.73 (41.30)	108.35 (29.53)
	SEM	16.86	7.62
Month 1	Mean percent change (SEM)	-27.93 (9.32)	-32.99 (4.31)
	LS Mean percent change (SEM)	-27.93 (18.82)	-33.08 (4.54)
	95% CI	(-75.59, 19.73)	(-42.36, -23.81)
Month 2	Mean percent change (SEM)	-38.53 (15.98)	-38.34 (5.42)
	LS Mean percent change (SEM)	-38.53 (18.82)	-38.44 (4.54)
	95% CI	(-86.19, 9.12)	(-47.71, -29.16)
Month 3	Mean percent change (SEM)	-41.93 (16.75)	-39.84 (4.23)
	LS Mean percent change (SEM)	-41.93 (18.82)	-39.94 (4.54)
	95% CI	(-89.59, 5.73)	(-49.21, -30.66)
Month 4[b]	Mean percent change (SEM)	-37.00 (18.34)	-49.19 (3.96)
	LS Mean percent change (SEM)	-37.00 (18.82)	-47.06 (4.63)
	95% CI	(-84.66, 10.66)	(-56.48, -37.63)
Month 5[c]	Mean percent change (SEM)	-34.07 (20.59)	-42.16 (6.23)
	LS Mean percent change (SEM)	-34.07 (18.82)	-42.32 (4.58)
	95% CI	(-81.73, 13.59)	(-51.67, -32.97)
Month 6	Mean percent change (SEM)	-20.32 (31.17)	-40.30 (5.33)
	LS Mean percent change (SEM)	-20.32 (18.82)	-40.40 (4.54)
	95% CI	(-67.98, 27.34)	(-49.67, -31.12)
Primary Endpoint: Average of Month 3 to Month 6	LS Mean percent change (SEM)	-33.33 (17.63)	**-42.43 (3.95)**
	95% CI	(-81.82, 15.16)	(-50.71, -34.15)
	p-value	0.1299	1.733E-09

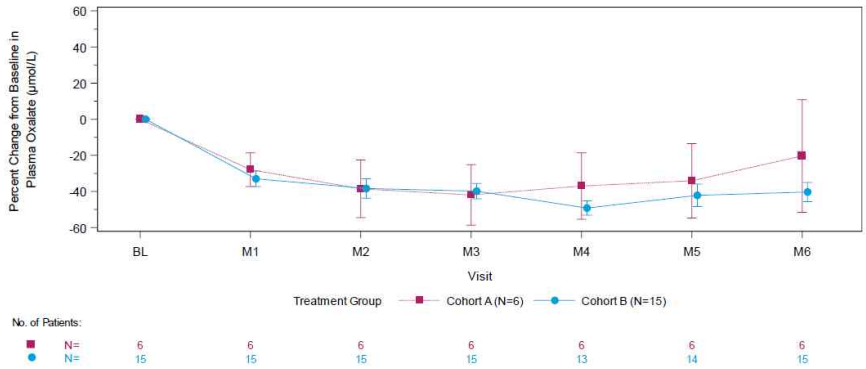
MMRM=Mixed-effect Model Repeated

a For Cohort A, the baseline was defined as the mean of all plasma oxalate level values collected prior to the first dose of lumasiran; for Cohort B, the baseline was defined as the mean of the last 4 pre-dialysis plasma oxalate level values collected prior to the first dose of lumasiran. In Cohort B patients, the plasma oxalate baseline was similarly defined except that the values obtained from the plasma oxalate profile assessment visits only included the pre-dialysis sample collected per visit.

b At Month 4 (Cohort B, n=13), blood samples were not collected from 2 patients for the assessment of plasma oxalate as discussed in Section 10.5.

c At Month 5 (Cohort B, n=14), 1 patient was unevaluable (dialysis regimen was modified within 4 weeks of plasma oxalate assessment) (Listing 16.2.4.8 and Listing 16.2.6.1).

Figure 2: **Mean (±SEM) of Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (µmol/L) during the Primary Analysis Period (Full Analysis Set)**



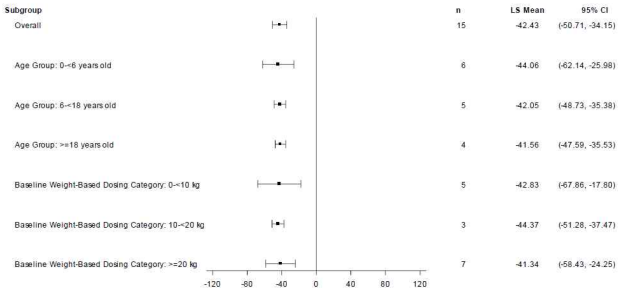
- (연장기간) 코호트 A에서 9개월 시점 혈장 옥살산염 데이터는 1명으로 제한적임.
  코호트 B에서 15개월까지 베이스라인 대비 혈장 옥살산염의 감소 경향임.
  9개월: -44.9%(n=13), 12개월: -48.2%(n=5), 15개월: -51.2%(n=3)
- 민감도 분석
  · 안전성 분석군에서 베이스라인으로부터 6개월까지의 혈장 옥살산염의 백분율 변화를 평가하였음.
  안전성 분석군과 FAS군은 동일한 환자 집단으로 구성됨.

Table 14.2.2.1
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (µmol/L) during the Primary Analysis Period, MMRM
Safety Analysis Set

Visit	Cohort A (N=6)	Cohort B (N=15)
Baseline [1]		
n	6	15
Mean (SD)	64.73 (41.30)	108.35 (29.53)
SEM	16.86	7.62
Median	57.94	103.65
Q1, Q3	34.98, 80.88	93.13, 122.50
Min, Max	22.7, 134.0	56.3, 167.0
Month 6		
LS Mean (SEM)	-20.32 (18.82)	-40.40 (4.54)
95% CI	(-67.98, 27.34)	(-49.67, -31.12)
Average of Month 3 through Month 6		
LS Mean (SEM)	-33.33 (17.63)	-42.43 (3.95)
95% CI	(-81.82, 15.16)	(-50.71, -34.15)
p-value	0.1299	1.733E-09

- **하위 분석 (코호트 B only) : 모든 하위군에서 치료 효과를 나타냄**

Figure 3: **Forest Plot of Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (µmol/L) during Primary Analysis Period, Subgroup Analysis, MMRM (Full Analysis Set), Cohort B**



• **2차 유효성 평가 결과 (Efficacy analysis set)**

① (코호트 B) 루마시란이 투석기간 사이의 혈장 옥살산염에 미치는 영향을 평가

일차 분석기간 동안 베이스라인부터 6개월까지(3개월부터 6개월까지의 평균) 투석기간 사이의 혈장 옥살산염 AUC_{0-24h}의 백분율 변화의 LS mean 차이는 -41.4% [95%CI : -51.0, -31.8] 이었음.
데이터 마감일 기준 12개월까지 도달한 코호트 B 환자(4명)의 베이스라인으로부터 평균 백분율 변화는 유지되었음 (-45.4%).

Table 10: Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate AUC0-24h Between Dialysis Sessions during Primary Analysis Period, MMRM (Full Analysis Set)

Visit	Statistic	Cohort B (N=15)
Baseline[a]	Mean(SD), µmol/L/24h	1831.7 (530.6)
	SEM	137.0
Month 3	LS Mean (SEM)	-42.2 (4.5)
	95% CI	(-51.9, -32.5)
Month 6	LS Mean (SEM)	-40.6 (4.6)
	95% CI	(-50.4, -30.9)
Primary Endpoint: Average of Month 3 to Month 6	LS Mean (SEM)	**-41.4 (4.4)**
	95% CI	(-51.0, -31.8)
	p-value	4.244E-07

[a] Baseline was defined as the mean value of all valid AUC (µmol/L/24h) profiles being computed prior to the first dose of lumasiran.

② 베이스라인부터 6개월까지의 혈장 옥살산염 절대 변화량 (3개월부터 6개월까지의 평균)

· 코호트 A : LS mean 차이는 -35.28 µmol/L [95%CI : -56.32, -14.24]
코호트 B : LS mean 차이는 -48.33 µmol/L [95%CI : -55.85, -40.80]
코호트 A 환자 6명 중 2명(007-501, 042-501)은 6개월 시점에 혈장 옥살산염은 감소하지 않았음. 해당 환자는 베이스라인 자체가 다른 코호트 A 환자에 비해 낮았고, 상대적으로 뇨 옥살산 배설과 eGFR이 낮았음. 코호트 B 환자 중 1명(029-502)은 혈장 옥살산염 감소가 일관적이게 나타나지 않았으며, 다른 코호트 B 환자에 비해 상대적으로 혈장 옥살산염 농도가 낮았음.

③ (코호트 A) BSA로 보정한 24시간 뇨 옥살산염 배설

· 베이스라인부터 6개월까지(3개월부터 6개월까지의 평균) BSA로 보정한 24시간 뇨 옥살산염 배설의 LS mean 절대적 차이는 -0.53 mmol/24h/1.73m2 [95%CI : -0.89, -0.18]였음.
· 코호트 A의 베이스라인부터 6개월까지(3개월부터 6개월까지의 평균) BSA로 보정한 24시간 뇨 옥살산염 배설 백분율 변화에서 LS mean 차이는 -10.56% [95%CI : -31.99, 10.87](n=5) 이었음.
· 참고로, 두 코호트군 **모두 무뇨증 환자가 없어** 검체 채취는 모두 완료함.

④ (코호트 A) 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비

· 베이스라인부터 6개월까지(3개월부터 6개월까지의 평균) 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 LS mean 절대 차이는 -0.19 mmol/mmol [95%CI : -0.23, -0.15] 였음. 6개월까지의 매달 측정한 LS mean 값은 일정하였음. 참고로, 코호트 A 환자 모두(6명)에서 단회뇨 데이터 사용 가능했음.
· 베이스라인부터 6개월까지(3개월부터 6개월까지의 평균) 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비의 백분율 감소 LS mean 차이는 -39.5% [95%CI : -64.13, -14.90](p=6.575E-05) 이었음.

⑤ **삶의 질 점수 변화**

· PedsQL, KDQOL-36 의 점수 결과는 있으나 적은 시험대상자 수로 인해 해석이 어려움.
남은 연구 기간 동안의 삶의 질 결과는 최종 CSR에 보고될 것임.

• 탐색적 평가 결과

① 신장 결석 사례 비율

- 코호트 A의 시험 동의 이전 12개월 내에 보고된 인-년당 신장 결석 사례의 비율은 3.2였고, 6개월 시점은 1.48, 데이터 마감일 기준 전체기간 동안은 1.52였음.
코호트 B의 경우 시험 동의 이전 12개월 내는 0.07이었고, 6개월 시점 및 전체기간 동안은 0.0이었음.

② 수질 신장 석회증

- 코호트 A의 베이스라인과 6개월 시점에 사용 가능한 신장 초음파 데이터가 있는 환자 6명 중에서 단측 개선 2명, 양측 개선 1명, 양측 악화 1명, 변화없음 2명이었음.
- 코호트 B의 베이스라인과 6개월 시점에 사용 가능한 신장 초음파 데이터가 있는 환자 11명 중에서 단측 개선 1명, 양측 개선 1명, 변화없음 9명이었음.
- 시험 등록 환자에서 높은 비율(71.4%)로 신장 석회증 이력이 있었으나, 루마시란 투여로 인한 명백한 신장 석회증 개선은 관찰되지 않았음.

③ (코호트 B) 투석의 빈도 및 양상은 6개월 시점까지 안정적이었음

④ (코호트 A) 평균 신 기능(eGFR)(SD)는 베이스라인에서 19.85 (9.6) mL/min/1.73m^{2}였고, 6개월 시점에 16.43 (9.8) mL/min/1.73m^{2}로 평균 절대 변화량(SD)은 -3.416 (0.884) mL/min/1.73m^2 (range: -4.52 to -2.47) 이었음. 코호트 B에서는 혈액 투석을 하는 동안에는 eGFR을 안정적으로 평가할 수 없었음.

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

• 2상 장기 안전성 시험 (ALN-GO1-002) : 임상시험 요약표 기술 참조

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• 해당 없음

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

6.5.5.1. Pop-PD Modeling and Simulation Report

- 6.4.4. 집단 약동학시험 기술 참조

6.5.5.2. Integrated Summary of Immunogenicity

- 6.4.5. 약력학시험(PD) 기술 참조

6.5.5.4. 유효성 통합 비교 분석

1) 근거 자료: 3상 3건, 1/2상 Part B, 2상 OLE

- Study 003: PH1이 있는 성인 및 만6세 이상 소아를 대상, 무작위배정, DB, 위약대조
- Study 004: 만6세 미만 PH1 여유아 및 소아 환자 대상, 무작위배정, 위약대조, MAD
- Study 005: ESRD 환자 및 투석 요법을 받고 있는 환자를 포함하여 만삭아부터 진행성 신장병이 있는 성인(eGFR ≤45 mL/min/1.73m^2)에 이르는 PH1 환자
- Study 001B: 성인 및 소아 PH1 환자 대상, 제1/2상
- Study 002: Study 001B을 완료한 PH1 환자에서 효과의 지속성 확인을 위한 2상 OLE

2) 유효성 평가변수

	Study 3	Study 4	Study 001B	Study 002	Study 005
대상 환자	Patients ≥6 years old with PH1	Infants and children <6 years old with PH1	Patients 6 to 64 years old with PH1	Patients who completed Study 001B	patients with PH1 who had advanced renal disease
유효성 평가변수	**Primary endpoint** Percent change in 24h UOx corrected for BSA from baseline to M6 **Secondary efficacy endpoints** • Absolute change in 24h UOx corrected for BSA from baseline to M6 • Percent change in 24h UOx:creatinine ratio from baseline to M6 • Percent change in POx from baseline to M6 • Proportion of patients with 24h UOx level ≤1.5×ULN at M6 • Proportion of patients with 24h UOx level ≤ULN at M6 • Absolute change in POx from baseline to M6 • Change in eGFR from baseline to M6 **Extension Period secondary endpoint** • Change from	**Primary endpoint** Percent change in UOx (spot UOx:creatinine ratio) from baseline to M6 **Secondary efficacy endpoints (baseline to M6; M6 to EOS)** • Absolute change in UOx (spot UOx:creatinine) from baseline • Change (percent and absolute) in POx from baseline • Proportion of patients with UOx ≤ULN and ≤1.5×ULN • Change from baseline in eGFR **Extension Period secondary endpoints (M6**	**Main efficacy endpoints** • Change in 24h UOx corrected for BSA • Change in 24h UOx:creatinine ratio • Percent change in plasma oxalate	**Main efficacy endpoints** Change from baseline in Study 001B in: • 24h UOx corrected for BSA • 24h UOx:creatinine ratio • Plasma oxalate • eGFR	**Primary Endpoint** Cohort A: the percent change in plasma oxalate from baseline to Month 6. Cohort B: the percent change in pre-dialysis plasma oxalate from baseline to Month6. **Secondary Endpoints** Primary Analysis Period (baseline to 6 months) • Percent change in plasma oxalate AUC between dialysis sessions(Cohort B) • Absolute change in plasma oxalate • Change in the following parameters: – Urinary oxalate, which is measured by percent and absolute change in 24-hour urinary oxalate excretion corrected for body surface area (BSA) and spot urinary oxalate:creatinine ratio, when available – QOL assessed by the PedsQL Total Score for patients ≥2 to <18 years of age at consent, and as assessed by KDQOL Burden of Kidney Disease and Effect of Kidney Disease on Daily Life subscales, and Short Form-12 (SF-12) Physical Component Summary and Mental Component Summary, in patients ≥18 years at consent • Plasma PK parameters of lumasiran Long-term Extension Period (6 months to end of study;

	baseline (% and absolute) in 24h UOx corrected for BSA, 24h UOx:creatinine ratio, and eGFR; and percentage of time that 24h UOx corrected for BSA was ≤1.5×ULN	**through EOS)** • Percent change in UOx (spot UOx:creatinine ratio) from baseline • Percentage of time that spot UOx:creatinine ratio is ≤1.5×ULN			to be reported in a future study report) • Percent change in plasma oxalate AUC between dialysis sessions (Cohort B) • Percent and absolute change in plasma oxalate • Change in the following parameters: – Nephrocalcinosis as assessed by renal ultrasound – Frequency and mode of dialysis (Cohort B) – Frequency of renal stone events – Urinary oxalate, measured by 24-hour urinary oxalate excretion corrected for BSA and spot urinary oxalate:creatinine ratio – Renal function as assessed by eGFR (Cohort A) – Measures of systemic oxalosis in the following systems: o Cardiac o Dermatologic o Skeletal o Ocular – QOL assessed by the PedsQL Total Score for patients ≥2 to <18 years of age at consent, and as assessed by KDQOL Burden of Kidney Disease and Effect of Kidney Disease on Daily Life subscales, and SF-12 Physical Component Summary and Mental Component Summary, in patients ≥18 years at consent **Exploratory Endpoints** • Change from baseline in cardiac systemic oxalosis at Month 6 • Growth parameters in patients who are <6 years of age at consent • Change in developmental milestones over time in patients <6 years of age at consent • Change in QOL as assessed by EQ-5D-Y and PedsQL (individual subscales of the generic and ESRD modules, and ESRD module total score) for patients ≥2 to 18 years of age at consent,

					and as assessed by EQ-5D-five level (EQ-5D-5L) in patients ≥18 years of age at consent • Change in QOL as assessed by KDQOL Symptoms and Problems of Kidney Disease subscale in patients ≥18 years of age at consent • Change in patient and caregiver resource use (eg, work/school attendance, visits to doctor/hospital) • Change in patient and caregiver experiences as evaluated by a patient experience questionnaire and a caregiver experience questionnaire • Frequency of ADA • Change in urinary and plasma glycolate, where urinary glycolate is measured by urinary glycolate:creatinine ratio

Table 3: Study 003, 004 및 005에 걸친 주요 유효성 평가

Efficacy Assessment	Study 005		Study 003	Study 004
	Cohort A	Cohort B		
Plasma oxalate	x (primary)		x	x
24h urinary oxalate corrected for BSA[a]	x	NA[b]	x (primary)	x
Spot urinary oxalate:creatinine ratio[a]	x		x	x (primary)
eGFR[c]	x		x	x
Renal stone events	x		x	x
Nephrocalcinosis	x	x	x	x

① Study 003, 004, 001B 및 002 통합분석 (75명)

- 시험 전반에 걸친 인구통계학적 특성과 베이스라인 질병 특성은 질병의 역학과 일치함.

Demographic/Baseline Disease Characteristic, Statistic	Study 003			Study 004[a]	Study 001B/002[b]
	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	Overall (N=39)	Lumasiran (N=16)	Lumasiran (N=20)
Age at Consent/Screening (years)					
Mean (SD)	17.0 (15.19)	18.7 (11.52)	18.1 (12.68)	3.5 (1.77)	14.9 (10.18)
Median	11.0	16.5	14.0	3.8	11.5
Min, Max	6, 60	6, 47	6, 60	0, 6	6, 43

24h UOx corrected for BSA (mmol/24hr/1.73m^2)					
Mean (SD)	1.794 (0.6836)	1.836 (0.5966)	1.822 (0.6182)	1.968 (0.7630)	1.688 (0.6183)
Spot UOx:creatinine ratio (mmol/mmol)					
Mean (SD)	0.2363 (0.13974)	0.2250 (0.10999)	0.2287 (0.11897)	0.6182 (0.41762)	0.2633 (0.14103)
Pyridoxine use at baseline, n (%)					
Yes	9 (69.2)	13 (50.0)	22 (56.4)	10 (62.5)	13 (65.0)

② Study 005

Table 3: **Study 005: 인구통계학적 특성 및 베이스라인 질병 특성(안전성 분석대상군)**

Demographic	**Cohort A (N=6)**	**Cohort B (N=15)**	**Overall (N=21)**
Age at consent (years)			
Median	9.0	6.0	8.0
Min, Max	0, 40	1, 59	0, 59
Age at start of current dialysis (years)			
Median	NA	6.2	6.2
Min, Max	NA	1, 58	1, 58
Age category at first dose of study drug, n (%)			
0 to <2 years	1 (16.7)	3 (20.0)	4 (19.0)
2 to <6 years	0	3 (20.0)	3 (14.3)
6 to <18 years	3 (50.0)	5 (33.3)	8 (38.1)
≥18 years	2 (33.3)	4 (26.7)	6 (28.6)
Weight category (kg), n (%)			
0 to <10	1 (16.7)	5 (33.3)	6 (28.6)
10 to <20	1 (16.7)	3 (20.0)	4 (19.0)
≥20	4 (66.7)	7 (46.7)	11 (52.4)
Plasma oxalate[a] (µmol/L)			
Mean (SD)	64.73 (41.30)	108.35 (29.53)	95.89 (38.01)
Median	57.94	103.65	100.93
Min, Max	22.7, 134.0	56.3, 167.0	22.7, 167.0

3) 유효성 결과 비교

- Study 003 및 004를 포함한 2건의 제3상 임상시험에서 뇨 및 혈장 옥살산염 농도 모두를 감소시키는 루마시란 유효성 입증됨. 보완적 3상 Study 004 및 보조적 제1/2상 Study 001B에서도 유사한 규모의 치료 효과가 관찰됨.
- Study 003에서 일차 평가변수는 베이스라인부터 6개월까지 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 배설량의 백분율 변화였음. 일차 비교는 베이스라인 대비 제3~6개월의 평균 백분율 변화의 LS 평균 치료 효과 차이였음.

  24시간 뇨 옥살산염의 베이스라인 평균(SEM) 수치는 루마시란군과 위약군 간에 유사했으며, 두 치료군 모두 ULN(0.514 mmol/24hr/1.73m2)에 비해 높았음(건강한 시험대상자의 뇨 및 혈장 옥살산염 및 글리콜산 수치의 ULN).

  루마시란 치료에서는 위약에 비해 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 백분율 변화가 나타났음 (LS 평균차 -53.5%; p=1.685E-14).

  루마시란 치료는 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 수치의 빠르고 지속적인 감소를 보여, 제1개월에 감소가 나타나고 부하 투여 단계가 끝날 무렵 항정 상태에 도달했음. 반면에 위약 치료군에서는 뇨 옥살산염 수치가 DB 기간 동안 안정적이었음.

- Study 001B에서도 루마시란 투여는 전체 및 3개 용량 코호트 각각에서 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 빠르고 지속적인 감소를 보였음. 전체적으로 베이스라인 대비 평균 감소율은 제3~6개월에 60% 이상이었으며, 3 mg/kg qM 용량 요법에서는 더 빠르고 더 크게 감소했음.
- Study 003과 001B에서 루마시란 투여에서 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염의 감소 시기와 정도는 일치하였음.
  - Study 003 : 60.4% ~ 66.9% 감소
  - Study 001B : 62.5% ~ 65.0% 감소

  24시간 뇨 옥살산염:크레아티닌의 감소 시기와 정도는 Study 003과 001B에서 일치하였고 (54.3%~65.3%), 6개월에 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염이 거의 정상화(≤1.5×ULN) 및 정상화(≤ULN)에 도달함.
- Study 003, 004, 001B에서 루마시란 투여는 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비를 60% 이상 임상적으로 의미있게 감소시켰으며, 투여 후 첫 번째 평가 방문에서도 빠른 감소가 관찰됨. 또한, 임상적으로 의미있는 혈장 옥살산염의 36% 이상 감소를 보여, 투여 후 첫 번째 평가 방문에서 감소가 관찰되었음.
  또한, 임상적으로 의미 있는 혈장 옥살산염의 36% 이상 감소를 보여, 투여 후 첫 번째 평가 방문에서 감소가 관찰되었음..
- Study 004에서 루마시란 투여 시, 뇨 옥살산염의 감소 속도와 감소 정도는 Study 003및 Study 001B와 일치하였음. 따라서 Study 004의 자료는 루마시란이 유아를 포함한 6세 미만 소아에서도 6세 이상 환자에서 나타난 것과 유사한 유효성이 있음을 의미함. 또한, 시험 결과를 통해 소아에 대한 체중 기반 투여 요법이 벨리데이션 되었음.

Table 22: Study 003, 004, 001B: 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비(mmol/mmol)의 베이스라인 대비 백분율 변화

Time Point / Statistic	Study 003		Study 004	Study 001B
	Placebo	Lumasiran	Lumasiran	Lumasiran
	(N=13)	(N=26)	(N=16)	(N=20)
Baseline, n	13	26	16	20
Mean (SEM)	0.2363 (0.03876)	0.2250 (0.02157)	0.6182 (0.10441)	0.2633 (0.03154)
Percent Change from Baseline				
Week 2, n	13	25	--	20
Mean (SEM)	3.81 (14.424)	-39.49 (4.056)	--	-30.1924 (6.22091)
Month 1, n	13	25	16	18
Mean (SEM)	11.66 (24.569)	-48.69 (7.744)	-55.01 (3.979)	-49.9036 (5.71829)
Month 2, n	13	25	13	19
Mean (SEM)	-3.83 (12.259)	-63.11 (4.504)	-67.73 (6.939)	-61.1429 (4.38892)
Month 3, n	12	26	7	20
Mean (SEM)	0.44 (15.577)	-61.24 (5.606)	-76.02 (5.557)	-63.2234 (3.97271)
Month 4, n	13	25	--	20
Mean (SEM)	-15.61 (8.830)	-67.82 (3.195)	--	-62.0741 (3.71078)
Month 5, n	13	25	--	19
Mean (SEM)	-7.38 (9.431)	-63.34 (5.709)	--	-60.0149 (4.86253)
Month 6, n	13	25	--	20
Mean (SEM)	8.48 (11.135)	-60.45 (4.222)	--	-64.4832 (3.75401)

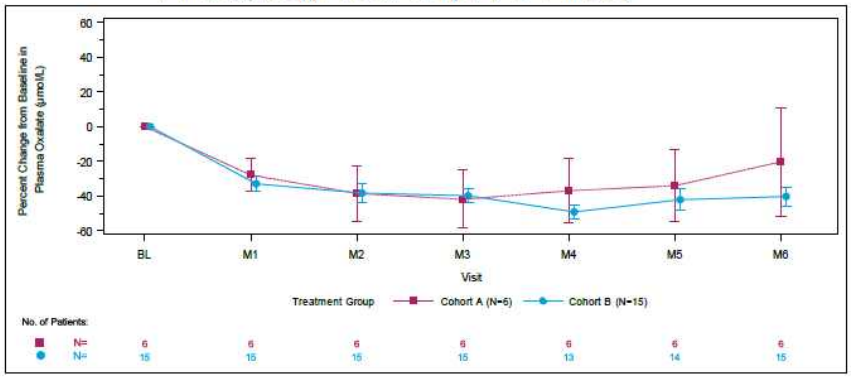
Table 24: **Study 003, 004, 001B: 혈장 옥살산염(μmol/L)의 베이스라인 대비 백분율 변화**

Time Point / Statistic	Study 003		Study 004	Study 001B
	Placebo	Lumasiran	Lumasiran	Lumasiran
	(N=13)	(N=26)	(N=16)	(N=20)
Baseline, n	10	23	16	19
Mean (SEM)	17.76 (2.167)	15.73 (1.585)	12.92 (1.672)	15.28 (1.445)
Percent Change from Baseline				
Month 1, n	8	17	15	16
Mean (SEM)	9.22 (8.861)	-30.25 (3.122)	-36.70 (7.725)	-38.96 (3.917)
Month 2, n	9	19	13	15
Mean (SEM)	-6.48 (6.775)	-36.54 (4.689)	-47.51 (6.025)	-48.40 (5.051)
Month 3, n	10	21	7	18
Mean (SEM)	-0.12 (5.822)	-36.29 (4.380)	-46.42 (9.987)	-44.01 (5.343)
Month 4, n	10	21	--	3[a]
Mean (SEM)	-13.25(6.692)	-46.61 (2.806)	--	-40.80 (14.904)
Month 5, n	10	21	--	NC[a]
Mean (SEM)	0.19 (5.994)	-38.32 (5.121)	--	NC[a]
Month 6, n	10	22	--	NC[a]
Mean (SEM)	12.48 (6.933)	-36.91 (4.857)	--	NC[a]

Abbreviations: NC=not collected; SEM=standard error of mean.
Analysis set used were Plasma Oxalate Analysis Set for Study 003, Interim Efficacy Analysis Set for Study 004, and the Lumasiran-Treated Analysis Set for Study 001B.
Note that results are available through Month 3 for Study 004.
[a]For Study 001B, per the protocol, plasma oxalate was not assessed after Month 3 in the qM dose groups and was not assessed after Month 4 in the 3 mg/kg q3M dose group.
Source: Study 003 CSR1 Table 14.2.1.17, Study 004 CSR1 Table 14.2.1.3, and Study 001 CSR

- Study 005에서 환자의 연령(0 ~ <6세, 6 ~ <18세, ≥18세)과 체중(0 ~ <10 kg, 10 kg ~ <20 kg, ≥20 kg)에 따라 일차 분석 기간 동안 혈장 옥살산염의 베이스라인 대비 백분율 변화를 추가로 분석시(CSR1), 치료 효과는 모든 하위군에서 일관되게 나타났음. 코호트 A의 경우 표본 크기가 작아서 분석을 위해 계획된 연령 범주를 통합했음. 코호트 B의 경우 6개월(3개월~6개월 평균)에 연령(범위: -41.6% ~ -44.1%) 및 체중 범주(범위: -41.3% ~ -44.4%) 하위군 간에 LS 백분율 평균차는 유사하였음.

Figure 2: **Study 005: 일차 분석 기간 동안 혈장 옥살산염(μmol/L)의 베이스라인 대비 평균(±SEM) 백분율 변화(전체 분석대상군)**



Abbreviations: BL=baseline; M=month; SEM=standard error of the mean.
Note: In Cohort B, at Month 4 (n=13), blood samples were not collected from 2 patients for the assessment of plasma oxalate as discussed in Study 005 CSR1, Section 10.5, and at Month 5 (n=14), 1 patient was unevaluable (dialysis regimen was modified within 4 weeks of plasma oxalate assessment) (Study 005 CSR1 Listing 16.2.4.8 and Listing 16.2.6.1).
Source: Study 005 CSR1 Figure 14.2.1.5

Table 4: **Study 005: 일차 분석 기간 동안 각 방문 시 혈장 옥살산염(µmol/L)의 베이스라인 대비 백분율 변화, MMRM(전체 분석대상군)**

Visit	Statistic	Cohort A (N=6)	Cohort B (N=15)
Baseline[a]	Mean (SD)	64.73 (41.30)	108.35 (29.53)
	SEM	16.86	7.62
Month 1	Mean percent change (SEM)	-27.93 (9.32)	-32.99 (4.31)
	LS mean percent change (SEM)	-27.93 (18.82)	-33.08 (4.54)
	95% CI	(-75.59, 19.73)	(-42.36, -23.81)
Month 2	Mean percent change (SEM)	-38.53 (15.98)	-38.34 (5.42)
	LS mean percent change (SEM)	-38.53 (18.82)	-38.44 (4.54)
	95% CI	(-86.19, 9.12)	(-47.71, -29.16)
Month 3	Mean percent change (SEM)	-41.93 (16.75)	-39.84 (4.23)
	LS mean percent change (SEM)	-41.93 (18.82)	-39.94 (4.54)
	95% CI	(-89.59, 5.73)	(-49.21, -30.66)
Month 4	Mean percent change (SEM)	-37.00 (18.34)	-49.19 (3.96)
	LS mean percent change (SEM)	-37.00 (18.82)	-47.06 (4.63)
	95% CI	(-84.66, 10.66)	(-56.48, -37.63)
Month 5	Mean percent change (SEM)	-34.07 (20.59)	-42.16 (6.23)
	LS mean percent change (SEM)	-34.07 (18.82)	-42.32 (4.58)
	95% CI	(-81.73, 13.59)	(-51.67, -32, 97)
Month 6	Mean percent change (SEM)	-20.32 (31.17)	-40.30 (5.33)
	LS mean percent change (SEM)	-20.32 (18.82)	-40.40 (4.54)
	95% CI	(-67.98, 27.34)	(-49.67, -31.12)
Primary Endpoint: Average of Month 3 to Month 6	LS mean percent change (SEM)	-33.33 (17.63)	-42.43 (3.95)
	95% CI	(-81.82, 15.16)	(-50.71, -34.15)
	p-value	0.1299	1.733E-09

• 유효성 하위집단 분석

- 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림 시험인 Study 003의 사전 지정된 하위군 분석 결과, 루마시란은 위약에 비해 베이스라인 뇨 옥살산염 수치(BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염 ≤1.70 대 >1.70 mmol/24hr/1.73m2)를 포함한 모든 하위군에서 BSA로 보정된 24시간 뇨 옥살산염에 대해 일관된 치료 효과를 보였음. 또한 피리독신(비타민 B6) 투여 환자 대 피리독신 미투여 환자의 결과와 베이스라인 신장 기능 범주 전체의 결과도 유사하게 나타남.
- Study 001B 및 004의 하위군 분석은 표본 크기가 작아 수행되지 않았음.

• 유효성 결과 요약

- 3건의 다국가 시험에 참여한 환자들의 연령은 3개월~60세, 체중은 6.2~112.5kg의 범위로 다양했음. 베이스라인에서 모든 환자가 뇨 옥살산염 배설량이 높았으며, 시험 모집단에는 피리독신 투여 중인 환자와 미투여 환자가 포함되었고, 자료 수집 기간 동안(즉, Study 003의 경우 12개월, Study 004의 경우 6개월, Study 001B의 경우 전체 기간 동안) 피리독신 사용을 포함하여 표준 치료를 계속 받았으며, 이는 일부 환자에서 간 옥살산염 생성에 영향을 미칠 수 있음. 인구통계학적 특성과 베이스라인 질환 특성의 시험 간 주요 차이는 Study 004의 어린 환자 집단과 Study 003 및 001B의 소아 및 성인 환자 집단의 차이를 반영하였음.
- 3건의 시험(003, 004 및 001B)에서 뇨 및 혈장 옥살산염의 임상적으로 의미 있는 감소가 일관적이게 나타났음. Study 003의 하위군 분석 전체와 6세 이상 환자(Study 003 및 001B) 및 6세 미만 환자

(Study 004)에 대한 모든 뇨 및 혈장 옥살산염 평가 결과는 일관적이었음. Study 003의 추가적인 3개월의 눈가림 치료 기간과 51개월의 공개형 연장 기간의 결과에서(2020년 3월 10일자 CSR1)에 초기 6개월의 이중 눈가림 기간 완료 후 관찰된 임상 유효성과 일치함. 60개월까지의 장기 임상 유효성 결과도 이전 결과와 일관적임.

- 전반적으로 3건의 시험에서 뇨 및 혈장 옥살산염이 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 감소했으며, 모든 연령대의 환자와 조사한 모든 하위군에서 일관된 결과가 나타남.
- 장기 OLE 임상시험인 Study 002(상위 시험은 Study 001B)에서 루마시란 장기 치료 시, 시간이 지나도 치료 효과 상실이 관찰되지 않고 유효성이 지속됨.
- 진행성 신장병이 있는 PH1 환자 대상 루마시란 Study 005의 6개월 일차 분석에서 코호트 A(투석 불필요)에서는 통계적으로 유의하지 않았으며, 코호트 B(혈액 투석자)에서는 통계적으로 유의미한 일차 평가변수인 혈장 옥살산염의 변화를 나타냄.

6.5.5.3. 안전성 통합분석

- 안전성 통합분석자료

① Study 002, 003(DB 및 연장기간) 및 004의 **PH1 환자** (위약 환자 제외)

② Study 002, 003 및 004의 PH1 환자와 Study 005의 진행성 PH1 환자 (혈액투석 유무)

<table>
<tr><th>Study 001A</th><th>Study 001B</th><th>Study 002</th><th>Study 003</th><th>Study 004</th><th>Study 005</th></tr>
<tr><td>건강한 성인
(만18세~64세)</td><td>PH1 환자
(만6세~64세)</td><td>Study004B
완료한 자</td><td>PH1 환자
(만 6세 이상
소아, 성인)</td><td>PH1 환자
(만 6세 미만
영유아 및 소아)</td><td>PH1 환자
(진행성 신질환)</td></tr>
<tr><td colspan="2">1/2상</td><td>2상 OLE</td><td>3상</td><td>3상</td><td>3상</td></tr>
<tr><td>SAD</td><td>MAD
(197일)</td><td>최대 54개월</td><td>6개월(DB)
최대 54개월</td><td>6개월(DB)
최대 54개월</td><td>6개월(DB)
최대 54개월</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1mg/kg qM
3mg/kg 3qM
3mg/kg qM</td><td>[부하용량]
3mg/kg qM,3회
[유지용량]
3mg/kg 3qM</td><td>· 체중 <10 kg
6mg/kg qM, 3회
+ 3mg/kg qM
· 10 ~ <20kg
6mg/kg qM, 3회
+ 6mg/kg 3qM
· ≥20 kg
3mg/kg qM,3회
+ 3mg/kg 3qM</td><td>· 체중 <10 kg
6mg/kg qM, 3회
+ 3mg/kg qM
· 10 ~ <20kg
6mg/kg qM, 3회
+ 6mg/kg 3qM
· ≥20 kg
3mg/kg qM,3회
+ 3mg/kg 3qM</td></tr>
<tr><td>비통합</td><td>비통합</td><td colspan="2">Study 002 및 003 통합(만6세이상)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">Study 002, 003 및 004 [전체 안전성 통합 분석]</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">Study 002, 003, 004 및 005 [전체 안전성 통합 분석]</td></tr>
<tr><td colspan="6">AE, 임상실험실 평가(혈액학, 간기능 검사, 혈청 화학 및 요분석), ECG, 활력징후, 신체검사, ADA</td></tr>
<tr><td colspan="3">신결석 사건(AE로 수집)</td><td colspan="3">신결석 사건(탐색적 유효성 평가 수집, AE로 미포함)</td></tr>
</table>

1) 비통합 임상시험의 안전성 결과

(1) Study 001 안전성

① Study 001A (건강인)

• 대상자 : 건강한 성인 32명, 0.3 ~6mg/kg 단회 투여, 위약(8명) 또는 루마시란(24명)

• 사망, 중대한 AE(SAE) 또는 철회로 이어진 AE는 없었음.

- 건강인 1명 : 0.3mg/kg 용량 투여자이며, AST 증가(3.8xULN) 및 ALT 증가(2.0xULN)와 일시적, 무증상성, 중대하지 않은 중증 AE로서 혈액 크레아틴인산분해효소(CPK) 증가(67.3xULN) 보고됨.

이는 사건 전 알코올 과다섭취의 부차적인 근육 기원성으로 결정되어 루마시란과 관련없는 것으로 간주됨.

- 주사부위 반응(ISR)은 루마시란 투여자 4명(16.7%)에서 보고되었고, 경미한 일시적 통증이었음. 위약군에서는 보고되지 않았음.
- 약물 관련 간 장애 표준 검색어 목록(SMQ) 대응하는 이상사례: 루마시란 2명(8.3%)에서 보고되었고, 모두 중대하지 않고 해소되었으며 시험약과 관련 없는 것으로 간주됨.
  · 0.3mg/kg : ALT, AST 및 CPK 증가 (상단 참조)
  · 3mg/kg : AST 및 CPK 증가

• 혈액학, 혈액 화학(간기능 검사 포함), 신 기능 파라미터, 활력징후, 신체검사 및 ECG에서 임상적으로 유의한 변화 없었음.
• ADA 양성자 없었음.

② Study 001B (PH1 환자)

• 대상자 : eGFR > 45 mL/min/1.73m^{2}의 PH1 환자로 루마시란 투여자(20명)
  - 위약 및 루마시란(3개 요법): 1 mg/kg qM, 3 mg/kg qM 또는 3 mg/kg q3M
  - D85일에 위약군에서 루마시란 투여로 전환됨(3명)
  - 2개의 추가적 확장 코호트(공개) 추가: 1 mg/kg qM, 3 mg/kg qM
  - 치료 기간 중앙값은 140일(범위: 84 ~ 169일), 누적 루마시란 노출 7.8 인-년(person-years)
• 사망, 시험약 중단 또는 시험 철회로 이어진 AE는 없었음.
  - 시험약 투여중단 : 위약군 1명(구토, 발열)
  - 중대한 이상사례(SAE) : 시험약과 관련된 SAE는 없었음.
    D85일 이전 3mg/kg qM 위약군 1명(33.3%)과 루마시란군 2명(11.8%)에서 SAE 보고됨.
    · 위약군 1명: 신결석증 2회(쇄석술 치료), 신우염 1회(항생체 치료)
    · 루마시란군 2명: 상부 요로결석으로 인한 구토 1명(수화 치료), 신결석증 1명(과수화, 쇄석술 치료)
    D85일 이후 2명의 환자에서 보고됨. 1명은 위장염, 다른 1명은 복통, 구토 및 발열 보고됨.
  - 주사부위 반응(ISR) : 루마시란 투여자 3명(15.0%)에서 4건 보고됨. 대부분 경증이었고 중등도 1건 보고됨. 일시적이었고 시험기간 동안 해소되었음. ISR 증상은 주사부위의 타박상, 변색, 홍반, 소양증 및 종창이 포함되었음. 3mg/kg qM 1명에서 늦은 시점에 ISR(마지막 및 이전 주사 부위 부근 홍반 및 소양증)이 발생함.
  - 약물 관련 간 장애 표준 검색어 목록(SMQ) 대응하는 이상사례 : 보고 없음
• 혈액학, 혈액 화학(간기능 검사 포함), 신 기능 파라미터, 활력징후, 신체검사 및 ECG에서 임상적으로 유의한 변화 없었음.
• 베이스라인에서 모두 음성이었으나, ADA 양성자 2명 발생함(낮은 수준의 역가; 일시적). 루마시란의 안전성 프로파일에는 영향 없었음.

2) PH1 환자에서 안전성 통합분석 자료

(1) 인구통계분석 및 노출도

① 위약대조 기간 (Study 003)

• 대상자: eGFR > 30 mL/min/1.73m^{2}의 PH1 환자, 위약군 13명 및 루마시란군 26명
  - 순응도는 6개월 DB 완료 38명(97.4%)으로 높았음
  - 루마시란 : 부하용량 3 mg/kg qM, 3회 및 유지용량 3 mg/kg q3M

- 시험약 노출 기간 중앙값은 위약군과 루마시란군 모두 5.55개월로 유사함.
  누적 노출도는 위약군 6.1인-년, 루마시란군 11.9인-년이었음.
- 총 4회 투여자: 위약군 13명(100%), 루마시란군 24명(92.3%)
  1명은 피로 및 주의력 장애 AE로 3개월 후 시험약 중단; 6개월 평가완료
  1명은 1회 용량 투여받은 후 시험약 중단, 3개월 후 시험 철회

• 인구통계학적 특성: 위약군과 루마시란군 간 유의미한 차이 없었음.
- 전체 평균 연령은 18.1세(6~60세), 18세 미만 환자 22명, 남성 66.7%, 백인 76.9%
- 베이스라인 질병 특성도 치료군간 유사하였음.
  · 진단 평균 연령은 위약군 7.9년, 루마시란군 9.6년 이었음.
  · 평균 eGFR은 위약군 78.947 mL/min/1.73m^2, 루마시란군 84.666 mL/min/1.73m^2 이었으며, eGFR 카테고리 분류에 따른 분포도 유사하였음.
  · 증상성 신장 결석 사건은 위약군 및 루마시란군에서 유사한 범위였고, 신장 석회증, 요로감염, 피리독신 사용 범위도 두 군간 균형적이었음.
  · PH1 관련 일반 병력은 치료 군간 유사하였으며, 환자 전체의 20% 이상에서 보고된 것은 신장 및 요로장애(30.8%)와 감염 및 기생충 감염(23.1%) 였음.

② 전체 통합 경험 (Study 002, 003 및 004)

• 대상자: 소아 PH1 환자(<18세) 54명과 성인 PH1 환자(≥18세) 12명 포함됨. 적어도 1회 용량의 루마시란을 투여받은 모든 환자; 총 75명

• 안전성 평가 항목
- 노출도, 인구통계학적 특성
- 이상사례 (AEs), 중대한 이상사례 (SAEs), 사망
- 시험약에 조치가 취해진 AEs (투여 중지, 시험 중단, 투여 지연)
- 관심 이상사례
- 내인성 인자에 따른 이상사례
- 외인성 인자에 따른 이상사례
- 간 기능 검사
- eGFR 평가

• 관심대상의 잠재적 안전성 영역 : ISR, 간장애, 신장 장애 및 악성 종양

• 특수 집단 및 상황에서의 안전성 분석 : 내인성(연령, 성별, 인종, eGFR), 외인성(지리학)

• 투여기간
- 높은 순응도 : Study 003 위약 대조 기간 2명을 제외하고 투여 누락된 환자 없었음.
- 루마시란 노출기간 : 평균 5.87개월(0.1~17.1개월), 36.7인-년, Study 002 환자는 001B에서 루마시란을 투여받았고 추가 누적노출이 7.8인-년임.
- 환자당 평균 용량 수는 4.6회(1~16회), 누적 총 용량수 346회임.
- Study 004 (데이터마감일 2019.10.25.): 만 6세 미만 환자 16명으로 체중 <10 kg 3명, ≥10 ~ <20 kg 11명 및 >20 kg 2명이 포함됨. 16명 모두 1개월 이상 투여받았고, 4명은 3개월 이상 투여받음. 루마시란 노출기간은 평균 2.63개월(1.28~5.19개월)이었음. 환자당 평균 용량 수는 3.3회(2~4회), 누적 총 용량 수는 52회였음.

• 인구통계학적 특성:
- Study 002의 베이스라인 수치는 Study 001B의 베이스라인 수치로 사용되었고, Study 004의 인구

통계학적 특성은 연령과 관련된 특성(체중, 키, BMI)를 제외하고 루마시란 치료 전체 집단의 인구통계학적 특성과 유사했음. 다만, Study 004(만 6세 미만)에서 아시아인 미포함.

- 전체 평균 연령은 14.1세(0.3~60세), 남성 53.3%, 백인 78.7%이고, 지리적 출신은 유럽(52.0%), 중동(29.3%) 및 북아메리카(18.7%) 였음.
- 베이스라인 질병 특성은 위약대조 경험에서의 특성과 유사했음. 대부분의 환자가 신결석(74.7%), 결석 제거(52.0%), 신장 석회증(58.7%) 병력과 90일 이내 피리독신 사용 이력(60.0%)을 보고함. Study 004에서 만 6세 미만 환자에서도 신장 석회증 및 신결석 병력 높았음.
- 전체 통합 경험에서 평균 eGFR은 87.0 mL/min/1.73m^{2}였고 환자의 약 절반이 베이스라인에서 경증(37.3%) 또는 중등도(17.3%) 신 기능 장애를 가지고 있었으며, 이는 기저질환 병태생리학과 일치하였음. Study 004의 어린 소아 집단 eGFR 평균값 및 중앙값은 Study 002 및 Study 003보다 이 시험에서 더 높았고, 중증 단계(eGFR< 30.0 mL/min/1.73m^2)는 없었음.

ISS	Pooled Lumasiran Experience					
Parameter	Age ≥6 years				Age <6 years	Total (All Patients) (N=75)
	Study 2		Study 3	Total (Age≥6 years) (N=59)	Study 4	
	1mg/kg qM 또는 3mg/kg q3M (N=13)	3mg/kg qM (N=7)	Lumasiran (N=39)		Lumasiran (N=16)	
Total number of doses received per patient						
Mean (SD)	5.5 (1.85)	11.1 (2.73)	3.7 (1.82)	5.0 (3.07)	3.3 (0.77)	4.6 (2.83)
Median(min, max)	5.0 (3, 9)	11.0 (8, 16)	5.0 (1, 6)	5.0 (1, 16)	3.0 (2, 4)	5.0 (1, 16)
Cumulative number of doses received (sum)	72	78	144	294	52	346
Total duration of drug exposure (months)[a]						
Mean (SD)	12.09 (3.13)	9.55 (2.68)	4.48 (2.82)	6.75 (4.33)	2.63 (1.06)	5.87 (4.22)
Median(min, max)	12.94 (6.8, 17.1)	9.36 (6.6, 14.8)	5.81 (0.1, 9.3)	6.31 (0.1, 17.1)	2.69 (1.3, 5.2)	5.85 (0.1, 17.1)
Cumulative drug exposure (person-years,sum)	13.1	5.6	14.5	33.2	3.5	36.7
Number of patients on study drug for, n (%)						
≥1 day	13 (100.0)	7 (100.0)	39 (100.0)	59 (100.0)	16 (100.0)	75 (100.0)
≥3 month	13 (100.0)	7 (100.0)	26 (66.7)	46 (78.0)	4 (25.0)	50 (66.7)
≥6 month	13 (100.0)	7 (100.0)	16 (41.0)	36 (61.0)	0	36 (48.0)
≥9 month	10 (76.9)	5 (71.4)	1 (2.6)	16 (27.1)	0	16 (21.3)
≥12 month	8 (61.5)	1 (14.3)	0	9 (15.3)	0	9 (12.0)
≥15 month	**2 (15.4)**	0	0	2 (3.4)	0	2 (2.7)
Patients with missing doses, n (%)						
1 missed dose	0	0	1 (2.6)	1 (1.7)	0	1 (1.3)
≥2 missed dose	0	0	0	0	0	0
Age at informed consent (years)[a]						
Mean (SD)	16.1 (12.31)	12.6 (3.95)	18.1 (12.68)	17.0 (11.91)	3.5 (1.77)	14.1 (11.96
Median (min, max)	13.0 (6, 43)	11.0 (8, 19)	14.0 (6, 60)	13.0 (6, 60)	3.8 (0, 6)[b]	10.0 (0, 60)
Age categories at informed consent (years), n (%)[a]						
<6	0	0	0	0	16 (100)	16 (21.3)
6 to 12	6 (46.2)	4 (57.1)	16 (41.0)	26 (44.1)	0	26 (34.7)
12 to <18	4 (30.8)	2 (28.6)	6 (15.4)	12 (20.3)	0	12 (16.0)
Total <18	10 (76.9)	6 (85.7)	22 (56.4)	38 (64.4)	16 (100)	54 (72.0)
18 to 65	3 (23.1)	1 (14.3)	17 (43.6)	21 (35.6)	0	21 (28.0)
Baseline weight (kg)						
Mean (SD)	50.41 (31.686)	49.27 (19.959)	58.86 (27.490)	55.86 (27.605)	14.45 (4.870)	47.03 (29.896)
Median (min, max)	41.90 (21.3, 112.5)	44.80 (22.7, 87.2)	59.60 (18.2, 107.0)	53.30 (18.2, 112.5)	13.60 (6.2, 24.3)	40.70 (6.2, 112.5)
Race						
Asian	2 (15.4)	2 (28.6)	6 (15.4)	10 (16.9)	0	10 (13.3)

ISS	Pooled Lumasiran Experience					
Parameter	Age ≥6 years				Age <6 years	Total (All Patients) (N=75)
	Study 2		Study 3	Total (Age≥6 years) (N=59)	Study 4	
	1mg/kg qM 또는 3mg/kg q3M (N=13)	3mg/kg qM (N=7)	Lumasiran (N=39)		Lumasiran (N=16)	
White	10 (76.9)	5 (71.4)	30 (76.9)	45 (76.3)	14 (87.5)	59 (78.7)
Other	1 (7.7)	0	2 (5.1)	3 (5.1)	2 (12.5)	5 (6.7)
More than one race	0	0	1 (2.6)	1 (1.7)	0	1 (1.3)
Time from diagnosis to first dose (years)[a], mean (SD)	12.56 (10.223)	9.04 (5.643)	9.36 (8.987)	10.03 (8.927)	2.11 (1.361)	8.34 (8.573)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m2)b						
n	13	7	39	59	14	73
Mean (SD)	80.991 (24.5652)	70.561 (16.0883)	81.589 (26.7820)	80.149 (25.1836)	115.987 (28.1648)	87.022 (29.2569)
Median (min, max)	81.671 (42.46, 130.72)	65.534 (51.68, 97.80)	80.731 (31.70, 131.35)	80.168 (31.70, 131.35)	116.762 (64.67, 174.06)	85.940 (31.70, 174.06)
Baseline eGFR categorization (mL/min/1.73m2), n (%)[b]						
≥90	5 (38.5)	1 (14.3)	14 (35.9)	20 (33.9)	12 (75.0)	32 (42.7)
60 to <90	5 (38.5)	5 (71.4)	16 (41.0)	26 (44.1)	2 (12.5)	28 (37.3)
30 to <60	3 (23.1)	1 (14.3)	9 (23.1)	13 (22.0)	0	13 (17.3)
Missing[b]	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (2.7)
Patient-reported history of the following, n (%)						
Renal stones	12 (92.3)	4 (57.1)	33 (84.6)	49 (83.1)	7 (43.8)	56 (74.7)
Lithotripsy/stone removal	8 (61.5)	3 (42.9)	25 (64.1)	36 (61.0)	3 (18.8)	39 (52.0)
Pyelonephritis	6 (46.2)	2 (28.6)	10 (25.6)	18 (30.5)	2 (12.5)	20 (26.7)
Urinary tract infection	5 (38.5)	4 (57.1)	16 (41.0)	25 (42.4)	3 (18.8)	28 (37.3)
Nephrocalcinosis	8 (61.5)	5 (71.4)	21 (53.8)	34 (57.6)	10 (62.5)	44 (58.7)
Baseline Vitamin B6 use[c]						
Yes	7 (53.8)	6 (85.7)	22 (56.4)	35 (59.3)	10 (62.5)	45 (60.0)
No	6 (46.2)	1 (14.3)	17 (43.6)	24 (40.7)	6 (37.5)	30 (40.0)

③ 진행성 신장병이 있는 PH1 환자를 포함한 전체 통합 분석(Study 002, 003, 004 및 005)

: 4건의 진행 중인 시험과 완료된 Study ALN-GO1-001 Part B(Study 001B)에 걸쳐 PH1 환자에서 누적 약물 노출은 SCS 제출 후 44.5 인-년(person-year)에서 159 인-년으로 증가함.

진행 중인 Study 005에 속한 21명의 환자는 모두 6개월 일차 분석을 완료(2021년 5월 20일 데이터 마감일). 또한, 연장 기간 동안의 장기 투여에 대한 자료는 Study 002(24개월), 003(24개월) 및 004(12개월)에 속한 환자에서 이용 가능함.

• 전체 노출도 :

- Study 005에서 루마시란 노출 기간 중앙값은 비-투석 환자에 대해 5.78개월(범위: 5.6 ~ 9.2개월)이었고 투석 환자에 대해 9.69개월(범위: 7.5~13.9개월)이었음.

  환자당 투여된 용량 수 중앙값은 비-투석 환자에 대해 5회(범위: 5~8회)였고 투석 환자에 대해 7회(범위: 5~16회)였으며, 투여된 누적 용량 수는 각각 34 및 114회였음.

- 전체 통합 분석에서, 83명의 비-투석 환자와 15명의 투석 환자를 포함하여 총 98명의 PH1 환자가 최대 34.7개월 기간 동안 루마시란에 노출되었고, 159.0인-년의 노출 나타냄.

• 치료 순응도 : 1회용량 누락 4명, 2회용량 누락 2명, 3회 용량 누락 1명, 3회 초과 0명

• 인구통계학적 특성: Study 005에 eGFR ≤45 mL/min/1.73m^{2}의 환자가 등록되었고, 투석받지 않는 Cohort A에 속한 6명과 투석을 받는 Cohort B에 속한 15명이 포함됨. Study 005에서 비-투석 환자

의 평균(SD) 베이스라인 eGFR은 19.8 (9.6)mL/min/1.73m^{2}였음. 동의서 작성 당시에 연령 중앙값(범위)은 8.0세(0세, 59세)였음. 전체적으로, 환자의 57.1%가 남성이었고 76.2%는 백인이었음. Study 005에서 환자의 총 14.3%가 신결석 병력이 있었고, 71.4%는 신장 석회증 병력이 있었음. 52.4%는 지난 12개월 이내에 피리독신 사용 이력이 있거나 시험 가입 전에 피리독신을 복용하고 있었음. Cohort B에서 첫 투석부터 첫 투여일까지의 시간 중앙값(범위)은 22.3개월(4개월, 73개월)이었음.

- 전체 통합 분석(005 포함)에서, 동의서 제공 당시에 모든 PH1 환자의 연령 중앙값은 10.0세(0~60세)였음. 전체적으로, 환자의 54.1%가 남성이었고 78.6%는 백인이었다. 환자는 유럽(48.0%), 중동 및 오스트레일리아(33.7%) 및 북아메리카(18.4%) 출신이었음.

  비-투석 환자의 평균 베이스라인 eGFR은 82.91 mL/min/1.73m^{2}였음. 전체적으로 환자의 28.6%는 베이스라인에서 경증 신장애 (eGFR 60 ~ <90 mL/min/1.73m^2)가 있었고, 14.3%는 중등도 신장애 (eGFR 30 ~ <60 mL/min/1.73m^2)가 있었으며, 4.1%는 중증 신 장애(eGFR <30 mL/min/1.73m^2)가 포함됨. 대부분의 환자는 신결석(67.3%), 신장 석회증(62.2%) 병력과 동의 90일 이내 피리독신(비타민 B6) 사용(58.2%) 이력이 있었음.

• 병력:

- Study 005에서, 두 코호트 모두에서 가장 빈번하게 보고된(≥50%) 일반 병력 병태는 신장 및 요로 장애(71.4%), 대사 및 영양 장애(61.9%), 혈액 및 림프계 장애, 각종 위장관 장애 및 각종 혈관 장애(각 52.4%) 기관계 대분류(SOC)에 속함. Cohort B에서 13명(86.7%)의 환자는 무뇨증 병력이 있었음.
- 전체 통합 경험에서, 가장 흔하게 보고된(모든 환자의 ≥25%) 병력 병태는 신장 및 요로장애(42.9%)와 감염 및 기생충 감염(26.5%) SOC에 해당하여, Study 005를 제외한 분석과도 일관적임. 가장 흔하게 보고된 우선용어(PT) (모든 환자의 ≥10%)는 이 환자 집단에서 예상되는 바와 같이 고혈압(14.3%), 무뇨증(13.3%), 신결석증(13.3%) 및 만성 신장병(11.2%)이었음.

Table 3: 전체 통합 경험 동안 시험약에 대한 노출 (ISS 안전성 분석대상군)

Parameter	Pooled Lumasiran Experience						
	Non-Dialysis					Dialysis	
	Study 002 [a] (N=20)	Study 003 (N=39)	Study 004 (N=18)	Study 005 (Cohort A) (N=6)	Total Non-Dialysis (N=83)	Study 005 (Cohort B) (N=15)	Total (Pooled) (N=98)
Total number of doses received per patient							
Mean (SD)	14.7 (4.6)	10.0 (2.2)	9.6 (2.6)	5.7 (1.2)	10.7 (3.8)	7.6 (2.9)	10.2 (3.9)
Median (min, max)	12.0 (9, 26)	11.0 (1, 12)	9.0 (7, 19)	5.0 (5, 8)	11.0 (1, 26)	7.0 (5, 16)	10.0 (1, 26)
Cumulative number of doses received (sum)	293	389	173	34	889	114	1003
Total duration of drug exposure (months) [b]							
Mean (SD)	28.78 (3.14)	21.21 (4.92)	17.43 (1.88)	6.53 (1.46)	21.15 (6.87)	10.16 (2.11)	19.47 (7.51)
Median (min, max)	28.02 (24.2, 34.7)	23.46 (2.8, 26.9)	17.81 (12.7, 20.5)	5.78 (5.6, 9.2)	23.39 (2.8, 34.7)	9.69 (7.5, 13.9)	18.99 (2.8, 34.7)
Cumulative drug exposure (person-years, sum)	48.0	68.9	26.1	3.3	146.3	12.7	159.0

Number of patients on study drug for, n (%)							
≥6 months	20 (100.0)	37 (94.9)	18 (100.0)	2 (33.3)	77 (92.8)	15 (100.0)	92 (93.9)
≥9 months	20 (100.0)	37 (94.9)	18 (100.0)	1 (16.7)	76 (91.6)	9 (60.0)	85 (86.7)
≥12 months	20 (100.0)	37 (94.9)	18 (100.0)	0	75 (90.4)	3 (20.0)	78 (79.6)
≥15 months	20 (100.0)	37 (94.9)	16 (88.9)	0	73 (88.0)	0	73 (74.5)
≥18 months	20 (100.0)	32 (82.1)	9 (50.0)	0	61 (73.5)	0	61 (62.2)
≥21 months	20 (100.0)	25 (64.1)	0	0	45 (54.2)	0	45 (45.9)
≥24 months	20 (100.0)	9 (23.1)	0	0	29 (34.9)	0	29 (29.6)
≥27 months	13 (65.0)	0	0	0	13 (15.7)	0	13 (13.3)
≥30 months	7 (35.0)	0	0	0	7 (8.4)	0	7 (7.1)
≥33 months	1 (5.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.0)
Number of patients with missing doses, n (%)							
1 missing dose	0	2 (5.1)	0	0	2 (2.4)	2 (13.3)	4 (4.1)
2 missing doses	0	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (2.0)
3 missing doses	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.0)
≥4 missing doses	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ISS=Integrated Summary of Safety; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation.
[a] Exposure for patients in Study 002 does not include exposure during Study 001B.
[b] Duration of drug exposure is defined as the minimum of exposure time (date of last exposure - date of first dose + 1 day)/30.44, where date of last exposure is the earliest of date of last dose administered + 84 days, analysis cut-off date, or end of study date. Study visits and drug administration were scheduled based on 28-day intervals (eg, Month 3 visit corresponds to 85 days or 2.8 months).
Source: ISS Addendum 1 Table 14.1.5.1.

(2) 이상사례(AEs)

① 위약대조 기간 (Study 003)

- 적어도 1건의 이상사례(AE)가 보고된 환자의 비율은 루마시란군 84.6%(22명/26명)이 위약군 69.2%(9명/13명)보다 약간 높았음.
- 모든 투여군에서 사망, SAE 또는 중증 AE는 없었음.
- 시험약 일시중지로 이어진 AE는 루마시란군 2명(7.7%)에서 보고되었고, 이중 1명은 그 후 AE로 인해 투여 중단하였음.
- 흔하게 보고된 이상사례(환자의 ≥ 10%)는 루마시란군에서 주사 부위 반응(ISR), 주사 부위 홍반, 주사부위 통증 및 두통이 포함되었고, 위약군에서 두통, 비염 및 상기도 감염이 포함되었음.
- 위약군 보다 루마시란군에서 더 높은 빈도(10% 포인트 차이)로 보고된 PT별 이상사례는 주사 부위 반응, 주사 부위 홍반 및 주사 부위 통증이 포함됨. 두통은 위약군에서 더 높은 빈도로 보고됨.
- 6개월 이중맹검 기간 동안 위약군 보다 적어도 5% 더 빈번하게 발생한 루마시란군의 10% 이상 보고된 이상사례는 주사 부위 반응(ISR)과 복통이었음. 모두 경증이었고 시험약 중단 또는 시험 철회로 이어지지 않았음. 복통은 시험약과 관련 없고, 주사 부위 반응은 시험약과 관련 있는 것으로 간주되었음. 시간 경과 또는 연령 분포에 따른 양상은 없었음.
- 시간 경과에 따른 이상사례(3개월 간격) 분석 시(특히 주사 부위 반응), AE의 빈도는 두 치료군에서 유사하였음.
- 시험약 관련 AE 비율도 루마시란군 42.3%(11명/26명)이 위약군 7.7%(1명/13명)보다 높았음.
  주사 부위 반응(주사 부위 반응, 주사 부위 홍반 및 주사 부위 통증 PT 포함)은 시험자에 의해 시험약과 관련 있는 것으로 간주된, 환자의 ≥10%에서 보고된 유일한 사례임.
  루마시란군에서 1명의 환자는 시험약 중단으로 이어진 피로 및 주의력 장애 AE를 경험하였고, 1명의 환자는 시험약 일시중지로 이어진 바늘 공포증(PT 주사에 대한 공포) AE를 경험하였음.
- 주사부위반응: 루마시란군에서 환자의 34.6%가 적어도 1건의 ISR을 보고하였고 위약군에서는 이를 보고한 환자가 없었음(Table 13). 주사 부위 반응은 총 100회 용량의 투여된 루마시란 중 18회(18.0%) 용

량과 함께 보고되었음. 2명 이상의 환자에서 보고된 ISR의 징후 및 증상에는 홍반, 통증, 소양증 및 불편감이 포함되었음. 모든 ISR은 강도가 경증이었고 일시적이었음.

시간 경과에 따른 ISR의 빈도 또는 중증도에서 양상은 관찰되지 않았음. ISR은 위약대조 기간 내내 발생하였음. 중대한 또는 중증 ISR은 없었고 ISR 중 어느 것도 시험약 중단 또는 시험 철회로 이어지지 않았음. 회상 반응과 관련된 ISR은 없었음.

Table 11: 우선용어별 위약대조 경험 동안 어느 치료군에서든 환자의 ≥10%에서 보고된 이상사례 (Study 003 안전성 분석대상군)

Preferred Term	Placebo (N=13) n (%)/No. events	Lumasiran (N=26) n (%)/No. events
Injection site reaction	0	6 (23.1)/10
Headache	3 (23.1)/3	3 (11.5)/3
Injection site erythema	0	3 (11.5)/3
Injection site pain	0	3 (11.5)/9
Rhinitis	2 (15.4)/2	2 (7.7)/2
Upper respiratory tract infection	2 (15.4)/2	2 (7.7)/2

Preferred terms are sorted by decreasing frequency in the lumasiran column.
Source: Study 003 CSR1 Table 32

Table 12: Study 003에서 6개월 이중눈가림 기간 동안 위약으로 치료받은 환자보다 적어도 5% 더 빈번하게 발생한 루마시란으로 치료받은 환자의 ≥10%에서 보고된 이상사례 (Study 003 안전성 분석대상군)

	Placebo (N=13) n (%)/No. events	Lumasiran (N=26) n (%)/No. events	Percentage (%) Difference Between Groups
Injection site reactions	0	9 (34.6)/25	34.6
Abdominal pain[a]	1 (7.7)/1	4 (15.4)/6	7.7

Source: ISS Table 14.3.1.26
[a] Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, and abdominal discomfort.

- 간 관련 AE: 위약대조 기간 동안 어느 치료군에서도 약물 관련 간 장애 SMQ 관련 AE는 보고되지 않았음. 실험실 분석에서 루마시란 투여와 관련된 간 기능 검사 파라미터에서도 유의한 변화는 없었으며 위약군과 비슷한 수준임.
- 신장 관련 AE: 위약대조 기간 동안 루마시란군에서 2명(7.7%)가 신장 및 요로 장애 SOC 관련 AE로 다뇨 및 신장 통증(악화)가 보고되었고, 시험약과 관련없는 것으로 간주되었으며 시험약의 투여 변화로 연결되지 않았음. 위약군에서는 보고된 바 없었음.
- 악성 종양: 위약대조 기간 동안에서 보고되지 않았음.

② 전체 통합 경험 (Study 002, 003 및 004)

- 전체 통합 경험에서 적어도 1건의 이상사례(AE)가 보고된 환자 비율은 77.3%(58명/75명)였음. 연령 분류에 따른 만 6세 이상 통합분석(Study 002 및 003)의 76.3%(45명/59명) 및 만 6세 미만(Study 004)에서의 비율(81.3%(13명/16명))도 유사하였음.
- 전체 통합 경험에서 사망 또는 중증 AE는 없었음. 전체적으로 1명(1.3%)에서 2건의 SAE가 보고됨. Study 002 루마시란 3mg/kg q3M의 7세 남성 Patient 004-005는 교통사고 인한 두개 뇌손상과 골(늑골) 타박상으로 응급실 치료를 받았고 시험자는 이를 경증, 루마시란 투여와 관련 없음으로 판단함.
- 시험약 일시중지로 이어진 AE는 3명(4.0%)였고, AE로 루마시란 투여를 중단한 환자는 Study 003(DB 기간)의 1명(1.3%)이었음. AE로 시험철회한 환자는 없었음.
- 전체적으로 루마시란 투여 환자의 ≥ 5% 에서 보고된 이상사례는 주사 부위 반응(18.7%), 두통(8.0%), 구인두 통증, 발열, 비인두염과 주사 부위 홍반(각각 6.7%) 및 위장염, 비염, 주사 부위 통증 및 구토(각각 5.3%)가 포함됨. 흔하게 보고된 이상사례는 위약대조 경험에서 관찰된 바와 유사했음. (ISS Table 14.3.1.2 및 ISS Table 14.3.1.3).
- 전체 통합 경험 환자에서 ISR은 25.3%, 복통은 10.7%에서 보고되었음. 이중맹검 기간의 양상과 유사하게 모두 경증이었고 시험약 중단 또는 시험 철회로 이어지지 않았음. 복통은 시험약과 관련 없고, 주사 부위 반응은 시험약과 관련 있는 것으로 간주되었음.
- 시간 경과에 따른 이상사례(3개월 간격) 빈도는 위약대조 기간에 관찰된 것과 유사했음.
- 시험약 관련 AE 비율은 전체 통합 경험에서 29.3%(22명/75명), 만 6세 이상 통합분석에서 33.9%(20명/59명)으로 유사하였고, 만 6세 미만에서는 12.5%(2명/16명)이었음. 전체 통합 경험 동안 시험약 관련 이상사례는 위약대조 기간의 양상과 유사했음(ISS Table 14.3.1.7). 전체 통합 경험에서 PT별로 가장 빈번하게 관찰된(환자의 ≥10%) 관련 사례는 주사 부위 반응(18.7%)이었음.

- 주사부위반응: 전체 통합 분석에서 ISR은 모든 루마시란으로 치료받은 환자의 25.3%에서 보고되었고 총 346회 용량의 투여된 루마시란 중 36회(10.4%) 용량과 함께 보고되었음.
  2명 이상의 환자에서 보고된 ISR의 징후 및 증상은 홍반, 통증, 소양증, 종창 및 불편감이었음. 중대한 또는 중증 ISR은 없었고 경증이고 일시적이었음. ISR 중 어느 것도 루마시란 중단 또는 시험 철회로 이어지지 않았으며, 회상 반응과 관련된 ISR은 없었음. 전체 통합 경험 동안 시간 경과에 따른 ISR의 빈도 또는 중증도에서 양상은 관찰된 바 없었음.
- 간 관련 AE: 3명(4.0%)의 루마시란 투여 환자에서 약물 관련 간 장애 SMQ에 대응하는 AE를 경험하였음. Study 003의 연장기간에 간비대증 1명 및 AST 증가 1명이 보고되었고, Study 002에서 혈액 빌리루빈 증가 1명이 보고됨. 모두 경증이고 용량변화나 시험 철회를 초래하지 않았으며 루마시란을 지속적으로 투여받음. Study 004에서는 간 AE가 보고되지 않았음. 간 AE 중 2건(간 비대증 및 혈액 빌리루빈 증가)는 루마시란과 관련있는 것으로 간주됨. 간기능 검사는 위약대조 기간의 결과와 일관적이었고 ALT 또는 AST 상승이 정상상한의 3배를 초과하는 환자는 없었음.
- 신장 관련 AE: 전체 통합 분석 시, 루마시란군에서 2명(2.7%)이 신장 및 요로 장애 SOC 관련 AE를 경험하였으며 이는 위약대조 기간의 사례임. 임상시험에서 관찰된 모든 신장 관련 AE는 경증~중등도였으며 시험자에 의해 시험약과 관련없는 것으로 간주됨. 중대한, 중증 또는 시험약 투여의 변화로 이어진 사례는 없었음. 루마시란 관련 신장 실험실 파라미터에서 임상적으로 유의한 변화는 없었음.
- 악성 종양: 전체 통합 분석에서 보고되지 않았음.

ISS	Pooled Lumasiran Experience					
Category	Age ≥6 years				Age <6 years	Total (All Patients) (N=75)
	Study 2		Study 3	Total (Age≥6 years) (N=59)	Study 4	
	1mg/kg qM 또는 3mg/kg q3M (N=13)	3mg/kg qM (N=7)	Lumasiran (N=39)		Lumasiran (N=16)	
At least 1 AE	12 (92.3)/28	7 (100.0)/25	26 (66.7)/127	45 (76.3)/180	13 (81.3)/35	58 (77.3)/215
At least 1 study drug related AE	3 (23.1)/4	3 (42.9)/5	14 (35.9)/44	20 (33.9)/53	2 (12.5)/3	22 (29.3)/56
At least 1 SAE	1 (7.7)/2	0	0	1 (7.7)/2	0	1 (1.3)/2
At least 1 study drug related SAE	0	0	0	0	0	0
At least 1 severe AE	0	0	0	0	0	0
At least 1 AE leading to treatment interruption	0	0	3 (7.7)/5	3 (5.1)/5	0	3 (4.0)/5
At least 1 study drug related AE leading to treatment interruption	0	0	2 (5.1)/4	2 (3.4)/4	0	2 (2.7)/4
At least 1 AE leading to treatment discontinuation	0	0	1 (2.6)/2	1 (1.7)/2	0	1 (1.3)/2
At least 1 study drug related AE leading to treatment discontinuation	0	0	1 (2.6)/2	1 (1.7)/2	0	1 (1.3)/2
At least 1 AE leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
주사부위 반응						
Number of patients with at least 1 ISR, n[a] (%)	2 (15.4)	2 (28.6)	13 (33.3)	17 (28.8)	2 (12.5)	**19 (25.3)**

ISS	Pooled Lumasiran Experience					
Category	Age ≥6 years				Age <6 years	Total (All Patients) (N=75)
	Study 2		Study 3	Total (Age≥6 years) (N=59)	Study 4	
	1mg/kg qM 또는 3mg/kg q3M (N=13)	3mg/kg qM (N=7)	Lumasiran (N=39)		Lumasiran (N=16)	
Total number of doses	72	78	144	294	52	346
Total number of doses with ISRs[b]	3 (4.2)	4 (5.1)	27 (18.8)	34 (11.6)	2 (3.8)	36 (10.4)
ISR Signs and Symptoms, n (%)/No. events[c]						
Injection site erythema	0	0	8 (20.5)/12	8 (13.6)/12	2 (12.5)/2	10 (13.3)/14
Injection site pain	0	0	4 (10.3)/12	4 (6.8)/12	0	4 (5.3)/12
Injection site pruritus	0	0	3 (7.7)/5	3 (5.1)/5	0	3 (4.0)/5
Injection site swelling	0	0	3 (7.7)/3	3 (5.1)/3	0	3 (4.0)/3
Swelling	1 (7.7)/1	2 (28.6)/3	0	3 (5.1)/4	0	3 (4.0)/4
Erythema	1 (7.7)/2	1 (14.3)/1	0	2 (3.4)/3	0	2 (2.7)/3
Injection site discomfort	0	0	2 (5.1)/7	2 (3.4)/7	0	2 (2.7)/7
Injection site discolouration	0	1 (14.3)/3	0	1 (1.7)/3	0	1 (1.3)/3
Injection site mass	0	0	1 (2.6)/1	1 (1.7)/1	0	1 (1.3)/1
Injection site reaction	0	0	1 (2.6)/1	1 (1.7)/1	0	1 (1.3)/1
Pruritus	1 (7.7)/2	0	0	1 (1.7)/2	0	1 (1.3)/2

③ 진행성 신장병이 있는 PH1 환자를 포함한 전체 통합 분석(Study 002, 003, 004 및 005)

• 진행성 질환이 있는 PH1 환자에서 루마시란의 안전성 프로파일은 PH1 전체 환자에서의 안전성 프로파일과 유사하고, 005를 제외한 전체 통합 분석 프로파일과도 유사함.

- Study 005에서, 5명(83.3%)의 비-투석 환자와 13명(86.7%)의 투석 환자를 포함하여 18명(85.7%)의 환자가 AE가 나타남. 1명 (16.7%)의 비-투석 환자와 8명(53.3%)의 투석 환자는 중대한 이상사례(SAE)가 나타남. 중증 AE, 치료 중단으로 이어진 AE 및 시험 중단으로 이어진 AE는 투석 환자에서만 관찰되었음.(각 6명[40.0%], 2명[13.3%] 및 1명[6.7%]); 이들 사건 중 어느 사건도 시험약과 관련 있는 것으로 평가되지 않았음.)
- 전체 통합 분석(005 포함)에서 AE는 환자의 92.9%에서 보고되었고, 사망은 보고되지 않았음. 중대한 AE는 16명(16.3%)의 환자에서 보고되었고 이 중에 어느 것도 시험약과 관련 있는 것으로 간주되지 않았음. 대부분의 AE는 중증도가 경증 또는 중등도였음; 8명(8.2%)은 중증 AE를 경험하였고, 3명(3.1%)의 환자는 AE 때문에 루마시란 치료를 중단하였음. 3명(3.1%)의 환자는 치료 일시중지로 이어진 AE를 경험하였고, 이들은 모두 이전 통합 분석에 포함되었음.

Table 4: 전체 통합 경험에서 이상사례의 요약 (ISS 안전성 분석대상군)

Category	Pooled Lumasiran Experience						
	Non-Dialysis					Dialysis	
	Study 002 (N=20) n (%)/No. events	Study 003 (N=39) n (%)/No. events	Study 004 (N=18) n (%)/No. events	Study 005 (Cohort A) (N=6) n (%)/No. events	Total Non-Dialysis (N=83) n (%)/No. events	Study 005 (Cohort B) (N=15) n (%)/No. events	Total (Pooled) (N=98) n (%)/No. events
At least 1 AE	20 (100.0)/126	35 (89.7)/298	18 (100.0)/104	5 (83.3)/21	78 (94.0)/549	13 (86.7)/83	91 (92.9)/632
At least 1 study drug related AE	10 (50.0)/18	19 (48.7)/76	4 (22.2)/5	1 (16.7)/1	34 (41.0)/100	5 (33.3)/10	39 (39.8)/110

At least 1 SAE	3 (15.0)/4	3 (7.7)/4	1 (5.6)/1	1 (16.7)/2	8 (9.6)/11	8 (53.3)/20	16 (16.3)/31
At least 1 study drug related SAE	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 severe AE	0	2 (5.1)/2	0	0	2 (2.4)/2	6 (40.0)/9	8 (8.2)/11
At least 1 study drug related severe AE	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 AE leading to treatment interruption	0	3 (7.7)/5	0	0	3 (3.6)/5	0	3 (3.1)/5
At least 1 study drug related AE leading to treatment interruption	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 AE leading to treatment discontinuation	0	1 (2.6)/2	0	0	1 (1.2)/2	2 (13.3)/2	3 (3.1)/4
At least 1 study drug related AE leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
At least 1 AE leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	1 (6.7)/1	1 (1.0)/1
At least 1 study drug related AE leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; ISS=Integrated Summary of Safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.
Source: ISS Addendum 1 Table 14.3.1.1

• 흔한 이상사례

- Study 005에서 ≥10%에서 보고된 우선용어별 AE는 발열, 주사 부위 반응 및 설사였음.
- 전체 통합 분석에서 루마시란으로 치료받은 환자의 ≥10%에서 보고된 우선용어별 AE는 SCS에 기술된 것과 일치하였음.

Table 5: 우선용어별 전체 통합 경험에서 모든 환자의 ≥10%에서 보고된 이상사례 (ISS 안전성 분석대상군)

	Pooled Lumasiran Experience						
	Non-Dialysis					Dialysis	
Preferred Term	Study 002 (N=20) n (%)/No. events	Study 003 (N=39) n (%)/No. events	Study 004 (N=18) n (%)/No. events	Study 005 (Cohort A) (N=6) n (%)/No. events	Total Non-Dialysis (N=83) n (%)/No. events	Study 005 (Cohort B) (N=15) n (%)/No. events	Total (Pooled) (N=98) n (%)/No. events
Injection site reaction	8 (40.0)/13	14 (35.9)/31	3 (16.7)/4/	1 (16.7)/1	26 (31.3)/49	4 (26.7)/4	30 (30.6)/53
Pyrexia	2 (10.0)/5	4 (10.3)/7	8 (44.4)/12	1 (16.7)/1	15 (18.1)/25	7 (46.7)/11	22 (22.4)/36
Vomiting	4 (20.0)/7	4 (10.3)/4	5 (27.8)/11	1 (16.7)/1	14 (16.9)/23	1 (6.7)/1	15 (15.3)/24
Headache	3 (15.0)/5	7 (17.9)/11	2 (11.1)/2	0	12 (14.5)/18	0	12 (12.2)/18
Upper respiratory tract infection	2 (10.0)/3	4 (10.3)/4	4 (22.2)/6	1 (16.7)/2	11 (13.3)/15	1 (6.7)/1	12 (12.2)/16
Abdominal pain	1 (5.0)/1	7 (17.9)/18	1 (5.6)/1	0	9 (10.8)/20	1 (6.7)/1	10 (10.2)/21

Abbreviations: ISS=Integrated Summary of Safety; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Notes: Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.
Source: ISS Addendum 1 Table 14.3.1.3.

- 전체 통합 분석에서 3개월 간격에 따른 AEs 빈도는 모든 치료군에서 안정적이었음.
- 이상사례 중증도 평가 시, 대부분은 경증 또는 중등증이었음. 중증 AE는 시험약과 관련없는 것으로 평가되었고 모두 해소되었음.
  · Study 005에는, 중증 AE를 경험한 6명(28.6%)의 환자가 있었으며, 여기에는 신장 및 간 이식을 받은 2명(9.5%)과 자연 발생 혈종, 기기 관련 혈전증, 동정맥루 혈전증, 발작, 동정맥루 수술, 투석 기기 삽입 또는 신장 이식 사건을 경험한 각 1명(4.8%)이 포함됨. 중증 AE는 모두 SAE로도 보고되었음.
  · 전체 통합 분석에서, 중증 AE는 8명(8.2%)의 환자에서 보고되었음. Study 005의 중증 AE 외에도, 이전 SCS에 보고되지 않은 Study 003에서 중증 AE를 경험한 2명의 환자가 있었으며 요로성 패

혈증과 시술 후 합병증이 포함됨.

- 이상사례와 시험약의 인과관계
  · Study 005에서 6명(28.6%)의 환자가 시험자에 의해 시험약과 관련 있는 것으로 간주된 적어도 1건의 AE를 나타냄. 1명 초과 환자가 경험한 유일한 시험약 관련 AE는 5명(23.8%)에서 관찰된 주사 부위 반응이었음. 이러한 시험약 관련 주사부위 반응은 모두 경증이었음. 기타 시험약 관련 이상반응은 중증도가 경증 또는 중등도로 평가되었고, 시험약 일시중지 또는 중단으로 이어지지 않았으며, 해결된 것으로 보고되었음.
  · 전체 통합 분석(005 포함)에서 39명(39.8%)의 루마시란으로 치료받은 환자가 시험자에 의해 시험약과 관련 있는 것으로 간주된 적어도 1건의 AE를 경험하였음. 환자의 ≥5%에서 관찰된 유일한 시험약 관련 AE는 시험에 걸쳐 30명(30.6%)의 환자에서 관찰된 주사 부위 반응이었음.
- 사망
  · 자료 마감일(2021.8.24) 기준, 루마시란 임상 개발 프로그램에서 치료 후 발생한 사망 보고 없었음.
  · Study 005에서 환자 1명은 스크리닝 기간 동안에 치명적인 중대한 치료 전 사건인 심정지를 경험하였음.
- 시험약 중단으로 이어진 이상사례
  · Study 005에서 투석을 받는 총 2명(13.3%)의 환자가 시험약 중단으로 이어진 신장 및 간 이식 AE를 경험하였는데, 이는 간 이식으로 PH1을 유발하는 유전적 결함이 제거된 이후로 시험약이 더 이상 필요하지 않았기 때문임
  · 전체 통합 분석에서 3명(3.1%)의 환자가 AE로 치료 중단하였으며, 모두 시험약과 관련없었음. 상단의 Study 005의 AE 외에도, Study 003에서 1명의 환자는 시험약 중단으로 이어진 피로 및 주의력 장애 AE를 경험하였음.
- 시험약 일시중지로 이어진 이상사례
  · 전체 통합 분석에서 3명(3.1%)의 환자가 시험약 일시중지로 이어진 AE 보고되었음. 모두 Study 003에 있었고(이전 통합분석 기술), 시험약 일시중지로 이어진 새로운 AE는 없었음.
- 시험 철회로 이어진 이상사례
  · 전체 통합 경험에서 1명(1.0%)의 환자는 시험 철회되었음. 신장 및 간 이식 사건은 Study 005에서 투석 환자 1명에서 발생하였음. 이 사건은 시험자에 의해 시험약과 관련 없는 것으로 평가되었음.

• 주사 부위 반응
- 루마시란 시험에서 관찰된 모든 ISR은 중증도가 경증이었고 일시적이었음. 시간 경과에 따른 ISR의 빈도 또는 중증도에서 관찰된 양상은 없었음. ISR은 중대하지 않았으며, 이중 어떠한 사례도 치료 일시중지, 중단 또는 임상시험 철회로 이어지지 않았음.
  · Study 005에서, ISR은 5명(23.8%)의 환자에서 보고되었고, 징후 및 증상에는 주사 부위 변색, 주사 부위 홍반 및 주사 부위 혈종이 포함되었음.
  · 전체 통합 분석에서, ISR은 모든 루마시란으로 치료받은 환자 중 34명(34.7%)에서 보고되었고 투여된 루마시란의 총 1003회 용량 중 83회(8.3%)에 대해 보고되었음.
  2명 초과 환자에서 보고된 징후 및 증상에는 홍반, 통증, 종창, 소양증, 변색 및 혈종이 포함되었음. 중대하거나 중증인 ISR은 없었고 ISR 중 어느 것도 루마시란 중단 또는 시험철회로 이어지지 않았음. 회상 반응과 관련된 ISR은 없었음. 통합 안전성 집단에서 시간 경과에 따른 ISR의 빈도 또는 중증도에서 관찰된 양상은 없었음.

Table 6: 주사 부위 반응 (ISS 안전성 분석대상군)

	Pooled Lumasiran Experience						
	Non-Dialysis					Dialysis	
	Study 002 (N=20) n (%)/No. events	Study 003 (N=39) n (%)/No. events	Study 004 (N=18) n (%)/No. events	Study 005 (Cohort A) (N=6) n (%)/No. events	Total Non-Dialysis (N=83) n (%)/No. events	Study 005 (Cohort B) (N=15) n (%)/No. events	Total (Pooled) (N=98) n (%)/No. events
Number of patients with at least 1 ISR, n[a] (%)/No. events	8 (40.0)/13	18 (46.2)/61	3 (16.7)/4	1 (16.7)/1	30 (36.1)/79	4 (26.7)/4	34 (34.7)/83
Total number of doses	293	389	173	34	889	114	1003
Total number of doses with ISRs[b]	13 (4.4)	61 (15.7)	4 (2.3)	1 (2.9)	79 (8.9)	4 (3.5)	83 (8.3)
ISR Signs and Symptoms, n (%)/No. events[c]							
Injection site erythema	4 (20.0)/6	14 (35.9)/23	2 (11.1)/2	0	20 (24.1)/31	1 (6.7)/1	21 (21.4)/32
Injection site pain	1 (5.0)/1	5 (12.8)/30	1 (5.6)/1	0	7 (8.4)/32	0	7 (7.1)/32
Injection site swelling	4 (20.0)/5	6 (15.4)/9	0	0	10 (12.0)/14	0	10 (10.2)/14
Injection site pruritus	1 (5.0)/3	4 (10.3)/8	0	0	5 (6.0)/11	0	5 (5.1)/11
Injection site discolouration	2 (10.0)/4	1 (2.6)/2	1 (5.6)/1	1 (16.7)/1	5 (6.0)/8	0	5 (5.1)/8
Injection site discomfort	0	2 (5.1)/7	0	0	2 (2.4)/7	0	2 (2.0)/7
Injection site haematoma	1 (5.0)/1	2 (5.1)/2	0	0	3 (3.6)/3	3 (20.0)/3	6 (6.1)/6
Injection site rash	0	2 (5.1)/3	0	0	2 (2.4)/3	0	2 (2.0)/3
Injection site exfoliation	0	1 (2.6)/1	0	0	1 (1.2)/1	0	1 (1.0)/1
Injection site induration	1 (5.0)/1	0	0	0	1 (1.2)/1	0	1 (1.0)/1
Injection site mass	0	1 (2.6)/1	0	0	1 (1.2)/1	0	1 (1.0)/1
Injection site reaction	0	1 (2.6)/1	0	0	1 (1.2)/1	0	1 (1.0)/1

Abbreviations: AE=adverse event; HLT=high-level term; ISR=injection site reaction; ISS=Integrated Summary of Safety.
Notes: ISRs are defined as AEs that were mapped to the HLT Injection Site Reactions or events reported by the sites as ISRs. Doses that are administered with multiple injections are only counted as one dose.
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.
[a] Multiple ISRs recorded between doses were collapsed into a single ISR event.
[b] Percentage is based upon the number of doses.
[c] An ISR may consist of one or more signs/symptoms. Thus, sum of ISR signs and symptoms in this section may be larger than the number of ISRs.
Source: ISS Addendum 1 Table 14.3.1.25

• 신장 사례

- 루마시란 임상 개발 프로그램 동안에 신장 사건은 드물었음. 전체 통합 경험에서 대부분의 신장 사건은 중증도가 경증 또는 중등도이었고 시험약 투여의 변화로 이어지지 않았음. 루마시란 치료와 관련된 신장 실험실 파라미터의 유의한 변화는 없었음.

· Study 005에서, 2명(9.5%)의 환자가 신장 및 요로장애 SOC 내 사건을 경험하였으며, 단백뇨 1건과 신 장애 1건이었음. 두 사건 모두 경증으로 시험약과 관련이 없었으며, 자료마감일 시점에 해소됨.

· 전체 통합 분석에서 11명(11.2%)의 환자가 신장 및 요로장애 SOC 내 사건을 보고하였음. 1명 초과 환자에서 대응되는 AE는 배뇨곤란(4명[4.1%]), 신장 통증(3명[3.1%]) 및 신 장애(2명[2.0%])였음. 모든 신장 사건은 중증도가 경증 또는 중등도였고, 시험약의 변화 또는 시험 철회로 이어지지 않았음. 대부분은 시험약과 관련 없었음.

• 간 사례

- 루마시란 임상 개발 프로그램 동안에 간 사건은 드물었음. 실험실 분석에서 루마시란 치료와 관련된 LFT 파라미터의 유의한 변화는 없었음. 치료 일시중지 또는 중단으로 이어진 LFT 값의 상승은 없었음.

· Study 005에서 코호트 B(15명)에서 4명(26.7%)의 투석 환자(전체 21명 중 19.0%)가 약물 관련 간 장애 표준 검색어 목록(SMQ)에 대응하는 AE를 경험하였음. 이러한 사건에는 신장 및 간 이식을 경험한 2명의 환자와 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가, 국제 표준화 비율(INR) 증가 및 간 기능 검사(LFT) 증가를 경험한 각 1명이 포함되었음.

AST 증가, ALT 증가 및 INR 증가 사건은 시험약과 관련 있는 것으로 간주되었고, 나머지 사건은 관련 없는 것으로 간주되었음. AST 증가 및 ALT 증가 사건은 실험실 값(> 3 × ULN)을 수반하였음. 신장 및 간 이식 사건(2명)은 중증으로 범주화되었고, 반면에 다른 사건들은 경증 또는 중등도였음. 신장 및 간 이식 사건은 모두 SAE로 간주되었음. 시험약은 두 신장 및 간 이식 사건 모두에 대해 중단되었음. Study 005에서 이들 사건은 모두 해소되었음.

· 전체 통합 분석에서 7명(7.1%)의 환자가 약물 관련 간 장애 SMQ에 대응하는 AE를 경험하였으며, 위에 기술된 Study 005의 사건 외 3명에서 4건의 다른 AE가 있었음. 이러한 사건에는 시험약과 관련 있고, 중등도인 Study 002의 1명에 대해 보고된 직접 빌리루빈 증가 및 총 빌리루빈 증가 사건 각 1건과 둘 다 중증도가 경증이었고 시험약과 관련 없는 것으로 간주된 Study 003의 간 비대증 및 AST 증가 사건 각 1건이 포함되었음. AST 증가 사건은 해소되었고, 반면에 직접 빌리루빈 증가, 총 빌리루빈 증가 및 간 비대증 사건은 자료마감일 기준으로 해소되지 않았음. 전체 통합 분석에서 간 AE 중 어느 것도 시험약 중단으로 이어지지 않았음.

전체 통합 분석에서 ALT, AST 및 빌리루빈을 포함하여 간 기능 검사 시, 시험 전반에 걸쳐 효소 상승의 전반적인 양상은 없었음. 전체적으로 2명(2.0%)의 환자가 ALT(> 3 x ULN) 상승이 나타났으며, 자료마감일 시점에 해소되었거나 정상치로 회복되는 경향을 보였고 치료 중단을 초래하지 않았음. Hy의 법칙 증례는 없었음.

• 악성종양 : Study 005 또는 전체 통합 분석에서 악성 종양은 보고된 바 없었음. 악성 종양은 루마시란의 안전성 우려로 간주되지 않음.

(3) 임상실험실 평가

- 간 기능 검사(LFT), eGFR이 통합 분석됨. 전반적으로 루마시란 관련하여 유의미한 혈액학적 파라미터 변화는 없었음. 중앙 또는 현지 실험실에서 수행된 간 기능 검사(LFT)에서 루마시란과 관련된 유의한 변화는 없었으며, 대다수 환자는 정상 범위 내의 ALT 및 AST 값이 나타남. 위약 대비 불균형 양상 없었음. ALT 또는 AST 상승(> 3 × ULN)을 경험한 환자는 없었고, Hy의 법칙의 생화학적 기준을 충족한 환자는 없었음.

(3-1) 간 기능 검사 및 혈액학적 파라미터

① 위약대조 기간 (Study 003)

• 혈액학 파라미터 평균값은 위약대조 기간과 연장기간 동안 안정적이었고 루마시란군과 위약군에 걸쳐 유사하였음. 3등급 이상 변화가 나타난 환자는 없었음.

• ALT, AST, 알칼리 인산분해효소(ALP) 그리고 총 및 직접 빌리루빈을 포함하여 LFT 파라미터의 평균값은 안정적이었고 루마시란군과 위약군에 걸쳐 유사함. ALT, AST 또는 ALP의 CTCAE 2등급 이상 이동를 경험한 환자는 없었음. 루마시란군에서 총 빌리루빈의 2등급 이상 이동을 경험한 환자는 없었음.

위약군에서는 1명의 환자가 총 빌리루빈의 2등급 이동을 보고함. LFT 값의 이상은 드물었고 치료군 간에 유사했음. 두 군 모두에서 환자의 대다수는 정상 범위 내(≤ULN)ALT 및 AST 값을 나타냄. 위약대조 경험 동안에 ALT 또는 AST >3×ULN 또는 총 빌리루빈 > 2 × ULN의 상승된 환자는 없었음. 어느 치료군에서든 Hy의 법칙의 생화학적 기준(ALT 또는 AST > 3 × ULN 그리고 총 빌리루빈 > 2 × ULN)을 충족한 환자는 없었음.

② 전체 통합 경험 (Study 002, 003 및 004)

- Study 002 및 004에서 혈액학 파라미터 평균값은 위약대조 기간의 양상과 유사하였음. 시간에 경과에 따라 혈액학 파라미터는 안정적이었고 3등급 이상 변화가 나타난 환자는 없었음.
- ALT, AST, ALP와 총 및 직접 빌리루빈을 포함하여 평가된 LFT 파라미터의 평균값 및 베이스라인 대비 변화는 전체 통합 경험 동안에 안정적임. 환자의 대다수는 ALT 및 AST 값이 정상 범위 이내(≤ ULN)였음. LFT 값의 이상은 드물었고 위약대조 경험 동안에 관찰된 것과 유사했음. 최악 베이스라인 후 ALT 또는 AST 상승 >3×ULN을 경험한 루마시란으로 치료받은 환자는 없었음.

  루마시란 임상 개발 프로그램에서 Hy의 법칙의 생화학적 기준을 충족한 환자는 없었음. 만6세 미만 소아를 대상으로 한 Study 004에서, ALT 또는 AST 값 >ULN을 경험한 환자는 없었고 Hy의 법칙의 생화학적 기준을 충족한 환자는 없었음.

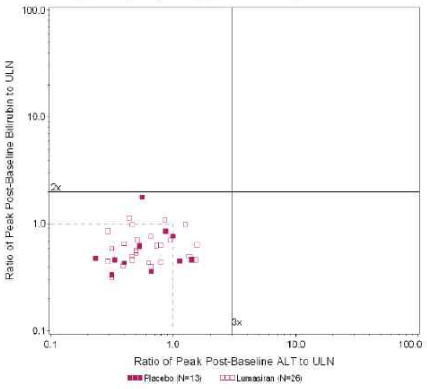
Table 16: 최악 베이스라인 후 간 기능 검사 파라미터의 이상에 대한 요약 (ISS 안전성 분석대상군)

Parameter	Criterion	Pooled Lumasiran Experience					
		Age ≥6 years				Age <6 years	
		Study 002		Study 003		Study 004	
		1 mg/kg qM or 3 mg/kg q3M (N=13) n (%)	3 mg/kg qM (N=7) n (%)	Lumasiran (N=39) n (%)	Total (Age ≥6 years) (N=59) n (%)	Lumasiran (N=16) n (%)	Total (All Patients) (N=75) n (%)
ALT	≤ULN	13 (100)	5 (71.4)	23 (59.0)	41 (69.5)	16 (100)	57 (76.0)
	>ULN and ≤3×ULN	0	2 (28.6)	6 (15.4)	8 (13.6)	0	8 (10.7)
	>3×ULN	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	10 (25.6)	10 (16.9)	0	10 (13.3)
AST	≤ULN	12 (92.3)	6 (85.7)	28 (71.8)	46 (78.0)	16 (100)	62 (82.7)
	>ULN and ≤3×ULN	1 (7.7)	1 (14.3)	1 (2.6)	3 (5.1)	0	3 (4.0)
	>3×ULN	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	10 (25.6)	10 (16.9)	0	10 (13.3)
ALT or AST	≤ULN	12 (92.3)	5 (71.4)	23 (59.0)	40 (67.8)	16 (100)	56 (74.7)
	>ULN and ≤3×ULN	1 (7.7)	2 (28.6)	6 (15.4)	9 (15.3)	0	9 (12.0)
	>3×ULN	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	10 (25.6)	10 (16.9)	0	10 (13.3)
TBili	≤ULN	11 (84.6)	5 (71.4)	27 (69.2)	43 (72.9)	15 (93.8)	58 (77.3)
	>ULN and ≤1.5×ULN	2 (15.4)	1 (14.3)	2 (5.1)	5 (8.5)	1 (6.3)	6 (8.0)
	>1.5×ULN and ≤2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2×ULN and ≤3×ULN	0	1 (14.3)	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)
	>3×ULN	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	10 (25.6)	10 (16.9)	0	10 (13.3)
ALP	≤ULN	13 (100)	7 (100)	27 (69.2)	47 (79.7)	15 (93.8)	62 (82.7)
	>ULN and 1.5×ULN	0	0	2 (5.1)	2 (3.4)	1 (6.3)	3 (4.0)
	>1.5×ULN	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	10 (25.6)	10 (16.9)	0	10 (13.3)

ALT or AST and concurrent TBili	ALT or AST >3×ULN and TBili >2×ULN	0	0	0	0	0	0

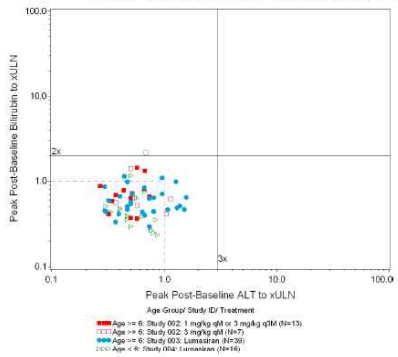
Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; max=maximum; min=minimum; q3M=once every 3 months; qM=monthly TBili=total bilirubin; ULN=upper limit of normal.
Note: Percentages were calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
Missing includes patients who have been dosed with lumasiran who have not yet reached the first post-lumasiran visit or who do not have a postbaseline sample available.
Source: ISS Table 14.3.5.2

Figure 3: 위약대조 경험 동안 베이스라인 후 최고 알라닌 아미노전이효소 대 최고 총 빌리루빈 (Study 003 안전성 분석대상군)



Abbreviations: ALT= alanine aminotransferase; ULN=upper limit of normal.
ALT and total bilirubin may not be simultaneous.
Source: Study 003 CSR1 Figure 18

Figure 4: 중앙 및 현지 실험실 자료를 이용한 베이스라인 후 최고 알라닌 아미노전이효소 대 총 빌리루빈의 eDISH 플롯 (ISS 안전성 분석대상군)



Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; ULN=upper limit of normal.
Includes values taken after the first dose of lumasiran. ALT and total bilirubin may not be simultaneous.
Source: ISS Figure 14.3.5.1

③ 진행성 신장병이 있는 PH1 환자를 포함한 전체 통합 분석(Study 002, 003, 004 및 005)

(혈액학)

- 전반적으로, Study 005 시험 동안 잠재적으로 임상적으로 유의한 혈액학 이상을 나타낸 환자는 거의 없었음. 헤모글로빈 감소(<100g/L)가 11명(52.4%)으로 기저치 자체가 낮았었고, 중성구 감소(<1.5 X 10^9/L)가 6명(28.6%)이었음. 다른 잠재적으로 임상적으로 유의한 혈액학 값은 일반적으로 드물었고, 각각 1 또는 2명에서 발생하였음. 시험에서 3등급 이상의 베이스라인 후 혈액학 이상을 경험한 환자는 2명이 있었음.
- Study 002 및 Study 003의 적혈구, 백혈구 및 혈소판 수를 포함하여 헤모글로빈 평균값은 시간에 따라 안정적이었고, 3 등급 이상의 베이스라인 후 혈액학 수치는 관찰되지 않았음.
- Study 004에서 헤모글로빈 파라미터는 시간 경과에 따라 안정적이었음. 1명의 환자는 중성구 감소의 최악 베이스라인 후 3등급 이동이 관찰됨.

(간 기능)

- Study 005에서 루마시란 투여 동안에 ALT, AST, 총 빌리루빈 및 알칼리 인산분해요소 (ALP)의 베이스라인 값 대비 평균 절대값 및 평균 백분율 변화는 시간 경과에 따라 일반적으로 안정적이었음. ALP 값 상승은 진행성 신장병이 있는 환자에서 흔함. 전체적으로, 6명(28.6%)의 환자가 ALP 이상 > ULN ~ ≤ 1.5×ULN을 경험하였고 3명(14.3%)은 ALP 이상 > 1.5× ULN (1등급)을 경험하였음. ALP 이상 중에 어느 것도 CTCAE 1등급보다 더 높지는 않았음. 1명의 환자는 ALT의 CTCAE 2등급 이동(> 3 × ULN 그리고 ≤ 5 × ULN)을 경험하였고, 1명은 ALT와 AST 둘 다의 CTCAE 2등급 이동(> 3 × ULN 그리고 ≤ 5 × ULN)을 경험하였음. 이 두 사건 중 어느 것도 총 빌리루빈 증가와 관련이 없었음. 사건은 해결되었거나 자료마감일 시점에 정상치로 회복되는 경향이 있었고 루마시란 투여 변화는 없었음.
- Study 002, 003 및 004에서 간 기능 검사 파라미터는 안정적이고, 모든 파라미터는 ≤ 3.0 × ULN 이었음.

(3-2) 혈청 화학 파라미터 평가

- 대부분의 환자는 어느 시험에서든 혈청 화학 파라미터의 어떤 유의미한 이동도 보이지 않았음

① 위약대조 기간 (Study 003)

• 나트륨, 칼륨, 염화물, 중탄산염, 칼슘, 포도당, 인산염, 단백질, 요산염 및 알부민을 포함하여 화학 파라미터의 평균값은 Study 003의 DB 기간 동안 안정적이었고 루마시란군과 위약군에 걸쳐 유사했음. 이러한 파라미터의 평균값은 연장 기간 동안 안정적으로 유지되었음. 시험 동안 어떤 시점에서도 혈청 화학 파라미터의 3등급 이상 이동을 경험한 환자는 없었음.

② 전체 통합 경험 (Study 002, 003 및 004)

• Study 002 및 004에서 혈청 화학 파라미터의 평가에 대한 결과는 위약대조 경험과 유사했고, 평균값 및 베이스라인 대비 백분율 변화는 시험의 경과 동안 안정적이었음.

③ 진행성 신장병이 있는 PH1 환자를 포함한 전체 통합 분석(Study 002, 003, 004 및 005)

- 전체적으로, 루마시란과 관련된 혈청 화학 파라미터의 주목할 만한 변화는 없었음.

· 루마시란 치료 시작 후 글리콜산 증가에 상응하는 혈청 중탄산염 감소는 없었는데, 이는 루마시란이 대사 산증의 위험을 증가시키지 않는다는 것을 시사함. 환자 1명은 Study Day 89에 시작된 대사 산증의 경증 AE를 경험하였음. 대사 산증의 발생과 혈장 글리콜산 상승 간에 연관성은 없었음. 또한, 음이온 차는 안정적이었음. 이 사건은 시험자에 의해 루마시란 치료와 관련 없는 것으로 간주되었고, AE의 결과로서 루마시란 투여의 변화는 없었음.

(3-3) 신 기능 파라미터 평가

- 대부분의 환자는 어느 시험에서든 혈청 화학 파라미터의 어떤 유의미한 이동도 보이지 않았음.

① 위약대조 기간 (Study 003)

• eGFR, 혈액 요소 질소(BUN) 및 크레아티닌의 평균값은 Study 003의 DB 기간 동안에 안정적으로 유지되었고 두 치료군에서 유사했음. 환자의 대다수는 혈청 크레아티닌, BUN 또는 eGFR의 베이스라인 대비 이동을 보였으며, 루마시란군과 위약군 간에 유사한 양상이 관찰되었음.

위약대조 기간에서 어느 치료군에서든 잠재적으로 임상적으로 유의한 크레아티닌 값이 나타난 환자는 없었음. 루마시란군 1명의 환자는 동반 크레아티닌 3등급 증가(>3.0 ~ 6.0 × ULN)와 함께 최악 베이스라인 후 eGFR <30 mL/min/1.73m^2 (만성 신장병[CKD]의 NCI CTCAE 3등급)이 일시적으로 나타났으며, 이후 eGFR ≥30 mL/min/1.73m^{2}이었고 시험자에 의해 AE로 간주되지 않았으며, 시험약 투여 변화없이 지속 투여함.

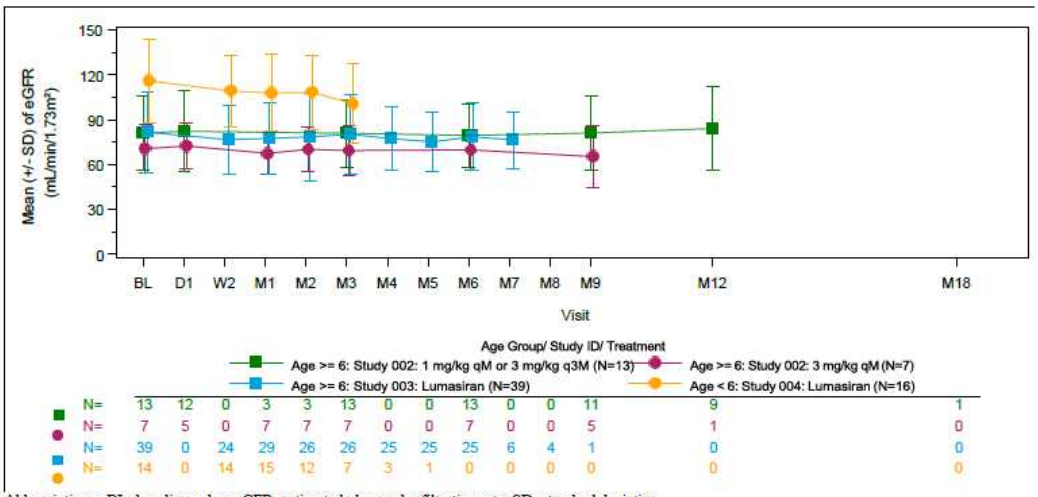
위약 대조 기간에서 어느 치료군에서든 eGFR <30 mL/min/1.73m^2 또는 3등급 이상의 크레아티닌 값이 나타난 다른 환자는 없었음.

② 전체 통합 경험 (Study 002, 003 및 004)

• 전체적으로 eGFR 평균값은 3건의 모든 시험에서 시간 경과에 따라 안정적이었음.

• 전체 통합 분석에서 환자의 대다수는 베이스라인 후 eGFR 값의 임상적으로 관련 있는 변화가 없었음. 변화의 대부분은 단일 범주별로 발생하였고, eGFR 값의 스파게티 플롯으로 입증된 바와 같이 일시적이었음. Study 003에서 3등급 CKD 병력이 있는 1명의 환자는 위에 기술된 바와 같이, 일시적인 최악 베이스라인 후 eGFR 값 <30 mL/min/1.73m2로 나타났으며, 전체 통합 분석에서 eGFR 값이 <30 mL/min/1.73m^{2}인 다른 환자는 없었음.

Figure 5: 전체 통합 경험에서 방문별 평균(±SD) 추정 사구체 여과율(mL/min/1.73m²) (ISS 안전성 분석대상군)



Abbreviations: BL=baseline value; eGFR=estimated glomerular filtration rate; SD=standard deviation.
Note: For Study 002, baseline will be defined as the derived baseline value in Study 001; for Studies 003 and 004, baseline is defined as the last measurement prior to the first dose of lumasiran in the respective study.
The mean is not shown in the plot if the number of patients is <5 at that visit.
Source: ISS Figure 14.2.3.1

③ 진행성 신장병이 있는 PH1 환자를 포함한 전체 통합 분석 (Study 002, 003, 004 및 005)

- Study 005에서 2명의 비-투석 환자(33.3%)가 시험 동안에 크레아티닌 > 3 × 베이스라인 또는 > 4 mg/dL를 나타냈음. 5명의 비-투석 환자는 시험 동안에 CTCAE ≥3등급 최대 베이스라인 후 크레아티닌을 나타냈음. Cohort A에서 총 5명의 환자가 3등급 이상의 eGFR 이상을 경험하였음.
- Study 002, 003 및 004에서 eGFR 및 크레아티닌 값은 시간 경과에 따라 안정적이었음. 3등급으로 이동을 경험한 사례도 일부 있음.
- 임상 개발 프로그램에 걸쳐 평균 eGFR 및 크레아티닌은 일반적으로 시간 경과에 따라 안정적이었음. 신장 파라미터의 이상은 드물었고, 루마시란 투여 시작 시 발견된 치료 후 발생한 급성 신 기능 변화는 없었고, eGFR과 혈청 크레아티닌은 모두 약 2년의 추적조사 기간 중앙값 동안 임상적으로 유의한 변화 없이 일반적으로 안정적임.

(3-4) 요 분석 파라미터 평가

- Study 003 동안에 요분석 파라미터의 산발적 이상이 관찰되었지만, 루마시란군 또는 위약군에서 관찰된 이상에 대해 어떤 양상도 없는 것으로 나타남.
- 요분석 파라미터의 산발적 이상은 Study 002 및 Study 004 에서도 관찰되었음.
- 전반적으로 Study 002, 003, 004 및 005 동안 요 분석 파라미터는 유의미한 변화는 없었음.

(3-5) 응고 파라미터 평가

- Study 002에서, 응고 파라미터는 Study 001B에서 베이스라인에서만 수집되었고 평가되지 않음.
- Study 003의 DB 기간 동안에 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간, 프로트롬빈 시간 및 국제 표준화 비율을 포함하여 응고 파라미터의 평균값은 안정적이었고, 루마시란군과 위약군에 걸쳐 유사했으며 연장 기간 동안 안정적으로 유지되었음. 환자의 대다수는 응고 파라미터의 이동을 보이지 않았음. 발생한 이동에 대하여, DB 기간 동안 루마시란군과 위약군 간에 유의미한 차이는 없었음. 연장 기간 동안에 관찰된 이동은 DB 기간 동안에 관찰된 이동과 유사했음. Study 003 동안 어느 치료군에서든 응고 파

라미터의 3등급 이상 이동을 경험한 환자는 없었음.
- 응고 파라미터의 평균값은 Study 004 동안에 시간 경과에 따라 안정적이었음.
- Study 005에서, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(APTT), 프로트롬빈 시간 및 INR을 포함하여 응고 파라미터의 평균값은 일반적으로 안정적이었음. 4명의 환자는 베이스라인 후 이상(APTT의 CTCAE 3등급)을 나타냄.

(4) 활력징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성 관련

(4-1) 활력징후
- 활력징후(심박수, 수축기 및 확장기 혈압, 호흡수 및 체온) 및 체중의 평균값은 Study 003의 DB 기간 동안에 안정적이었고 루마시란군과 위약군에 걸쳐 유사했음. 연장 기간 동안, 평균 활력징후 값과 체중은 안정적이있고 DB 기간 동안에 관찰된 것과 유사했음. 활력징후의 이상은 DB 기간 동안 두 치료군 모두에서 적은 수의 환자에서 관찰되었고, 연장기간의 활력징후 이상은 위약대조 기간과 유사했음.
- 소아 환자(<18세)에서 체중, 키 및 BMI의 Z-점수의 베이스라인 대비 변화는 시험 동안 치료군 간에 유사함
- 활력징후의 평균 절대값 및 베이스라인 값 대비 평균 백분율 변화는 Study 002 및 Study 004에서 시간 경과에 따라 안정적이었음. 심박수, 수축기 혈압 및 확장기 혈압의 증가 및/또는 감소가 있는 환자의 비율은 소아 환자와 성인 환자 모두에서 일반적으로 낮았음.

(4-2) 심전도
- Study 003 동안, QTc 간격을 포함하여 평균 ECG 파라미터는 DB 기간 동안 안정적으로 보였고 루마시란군과 위약군 간에 유사했으며 연장 기간 동안 안정적으로 유지되었음.
- Study 002 및 004에서 ECG 파라미터의 베이스라인 대비 변화는 드물었고 위약대조 경험에서 관찰된 것과 일치했음.
- 루마시란 임상 개발 프로그램(Study 005 포함)에서 루마시란 유도 심실 부정맥 증례 또는 염전성 심실빈맥(Torsades de Pointes) 사건은 없었음. 루마시란의 어떤 임상시험에서도 Fridericia 공식을 이용해 보정한 QT (QTcF) 값 >450 msec 또는 베이스라인 대비 QTcF >60 msec 증가는 없었음.

(4-3) 면역원성
- Study 003 동안, 베이스라인에서 투여군 모두 ADA 음성이었음. 전체 루마시란 투여 환자 29명(3%) 중 1명에서 일시적이고 낮은 역가의 ADA 양성이 검출되었음. 이 환자에서는 AE가 보고되지 않았으므로 ADA 존재는 안전성에 영향을 미치지 않았음.
- 전체 통합 분석(002~004)에서, Study 003에서 1명, Study 001B 동안에도 일시적으로 ADA 양성인 Study 002에 속한 1명 및 Study 004에서 2명을 포함하여, 총 4명의 환자에서 일시적인 낮은 수준의 ADA가 발생하였음. ADA의 백분율은 루마시란의 안전성에 영향을 미치지 않았고 모든 환자는 진행 중인 시험에서 계속 루마시란을 투여받았음.

  PH1 환자 및 건강인 대상의 임상시험 4건에서 투여 후 ADA 검체가 있는 89명(5.6%)의 루마시란으로 치료받은 대상자 중 총 5명이 루마시란 투여 후 ADA 발생하였음. 이들 5명의 환자 중에서 3명은 가용한 후속 시점에 결과가 있었는데 모두 ADA에 음성이었음. ADA의 존재는 루마시란의 안전성 프로파일에 영향을 미치지 않았음.
- Study 005에서 투여 후 항약물항체(ADA) 양성 증례는 없었음. Study 005까지 포함하여 전반적으로 ADA는 베이스라인 및 적어도 1개의 투여 후 ADA 측정치가 있는 120명의 루마시란으로 치료받은 개

인 중 7명(5.8%)에서 관찰되었음. 전반적으로 ADA의 발생률은 낮았고 일시적이었으며, 루마시란의 안전성에 영향을 미치지 않았음.

(4-4) 병용약물(피리독신, 결석 용제 및 아닐리드 사용)

- Study 003 DB 기간 동안 루마시란군에서 25명(96.2%)의 환자와 위약군에서 13명(100%)의 환자가 1가지 이상의 병용약물을 투여받았음. 피리독신의 동시 사용은 DB 기간 동안 위약군에서 환자의 69.2%와 루마시란군에서 환자의 50.0%에서 보고되었음. 피리독신 외에도, 해부학적 치료학적 분류(ATC)별 가장 흔한(전체 환자의 ≥10%) 약물은 비뇨기 결석 용제(59.0%), 아닐리드(25.6%), 비타민 D와 유사체(12.8%), 기타 비뇨기계 약물(12.8%), 안지오텐신 전환효소 억제제(10.3%), 칼슘(10.3%) 및 프로피온산 유도체(10.3%)였음.
- Study 003의 DB 및/또는 연장 기간에서 루마시란을 투여받은 39명의 환자에서, 36명(92.3%)이 1가지 이상의 병용약물을 투여받았음. 연장 기간 동안에 병용약물 사용은 DB 기간 동안의 병용약물 사용과 유사했음.
- Study 002 및 Study 004에서 대부분의 환자는 적어도 1가지 병용약물을 투여받았음. ATC별 가장 흔한(환자 전체의 ≥20%) 약물은 위약대조 경험에서 관찰된 것과 유사했으며, 피리독신 사용도 위약대조 경험에서와 유사한 빈도로 보고됨.
- Study 005의 가장 흔한 약물(환자 전체의 ≥20%)은 아마이드, 아미노산과 유도체, 아닐리드, 탄산수소나트륨 함유 제산제, 칼슘, 페니실린 병용(베타-락탐분해효소 억제제 포함), 디하이드로피리딘 유도체, 고칼륨혈증과 고인산혈증 치료제, 글루코코르티코이드, 헤파린 그룹, 인플루엔자 백신, 철분(비경구용 제제), 천연 아편 알칼로이드, 삼투 작용 완하제, 기타 항빈혈 제제, 기타 전신 마취제, 기타 바이러스 백신, 양성자 펌프 억제제, 3세대 세팔로스포린계, 비뇨기 결석 용제 및 비타민 D와 유사체였음. 대부분의 환자(52.4%)는 비타민 B6를 사용하였음.

(4-5) 심초음파 검사

- 전신 옥살산증 환경에서 심장 조직에 직접 옥살산염 침착으로 인해 PH1 환자의 최대 15%에서 심장 증상이 관찰되었기 때문에, Study 001, 002 및 005에서 심초음파상을 수집 시, 베이스라인 대비 전반적인 수축 기능이 유의하게 악화된 환자는 없었음.

(5) 내인성 인자

- AE를 경험한 환자 비율을 연령, 성별, 인종, eGFR 및 간 장애를 포함하여 내인성 인자별로 분석 시, 전반적으로 루마시란의 안전성 프로파일에 미치는 내인성 인자의 영향은 없없음.
  - 연 령 : 위약대조 기간 동안 어떠한 연령 하위군에서도 치료군간 AE 보고 환자 비율의 명확한 차이는 없었음. 전체 통합 분석에서도 연령별 AE 발생율은 위약대조 기간에 관찰된 것과 유사하였음. Study 004에서 만 6세 미만과 만 6세 이상 환자에서 관찰된 AE 유형의 명확한 차이는 없었음.
  - 신 장애 : 별도 시험 미수행. Study 003에는 eGFR ≥30 mL/min/1.73m^{2}의 환자가 등록되었고, 베이스라인에서 13명(4명: 위약으로 치료, 9명: 루마시란으로 치료)의 환자가 정상 신기능을 가지고 있었고, 19명(6명: 위약으로 치료, 13명: 루마시란으로 치료)은 경증 신장애가 있었으며, 7명(3: 위약으로 치료, 4명: 루마시란으로 치료)은 중등도 신 장애가 있었음. 전반적으로 베이스라인 신 기능에 기반하여 치료군 간에 AE 발생률의 어떠한 차이도 없는 것으로 나타남.

Study 002 및 004에는 eGFR > 45 mL/min/1.73m^{2}의 환자가 등록되었음. 베이스라인에서 전체 통합 경험에서 32명의 환자가 정상 신 기능을 가지고 있었고, 28명은 경증 신 장애가 있었으며, 13명은 중등도 신 장애가 있었음. Study 004에서 2명의 만12개월 미만 소아 환자는 계산된 베이스라인 eGFR이 없었음. 전반적으로 베이스라인 eGFR 범주에 기반한 AE 발생률은 위약대조 경험에서 관찰된 것과 유사했음.

•간 장애 : 루마시란에 대한 별도의 간 장애 시험을 수행되지 않았음. NCI ODWG이 정의한 바에 따라, 중등도 또는 중증 간 장애가 있는 환자에서 시험되지 않았음.

베이스라인에 4명의 경증 간 장애 및 1명의 중등도 간 장애 환자가 포함됨. 모델 기반 집단 PK/PD 분석에서 간 기능이 유의한 공변량이 아닌 것으로 나타났고 이에 근거하여 경증 간 장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않은 것으로 설정됨. 다만, 베이스라인에서 간 장애가 있는 환자의 수가 제한적이기 때문에, 공식적인 AE 분석은 실시되지 않았음. 보고된 경증 및 중등도의 간 장애로 인한 시험약 투약의 변화없었으며, 안전성 우려 나타나지 않았음.

(6) 외인성 인자

- AE 및 SAE를 경험한 환자 비율을 지리학적 지역의 외인성 인자별로 평가 시, 전반적으로 루마시란의 안전성 프로파일에 미치는 지리학적 지역의 영향은 없는 것으로 나타남.

(7) 약물상호작용

- 공식적인 임상 약물상호작용(DDI) 시험은 미수행.
- 물리화학적 특성과 시험관내 DDI 시험 결과에 근거하여, 약물상호작용은 루마시란의 PK에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음. 루마시란은 시토크롬 P450(CYP) 효소에 의해 대사되지 않으며, 그 PK는 다른 약물에 의해 영향을 받거나 CYP 효소의 조절을 통해 DDI를 유발할 것으로 예상되지 않음.
- 루마시란의 안전성은 피리독신 동시 사용에 의해 영향을 받지 않음.

(8) 임부 및 수유부 사용

- 비임상 생식독성시험에서 루마시란의 암수 랫드 수태능에 미치는 영향이 관찰되지 않았음.
  · 임신한 랫드 대상 배태자 발생시험에서 기관형성동안 루마시란 3, 10 및 30mg/kg/day 용량으로 피하투여 시, 배태자 생존 또는 태자 체중에 영향을 미치지 않았음.
  · 루마시란 관련 태자 골격 변화(복장뼈분절의 이분 골화 및 보기 흉한 자궁경부 아치)는 historical 대조 범위를 초과한 발생률로 관찰되었지만, 유해한 것으로 간주되지 않았고 루마시란 관련 태자 기형이 관찰되지 않았음.
  · 암컷 토끼 대상의 배태자 발생시험에서 루마시란은 기관형성(GD 7~19)동안 3~30 mg/kg/day 용량으로 SC 투여되었음. ≥3 mg/kg/day에서 모체 먹이 섭취량 및 모체 절대 체중의 최소 감소가 있었음.
  · 출생 후 발생시험에서 루마시란을 최대 50 mg/kg까지의 용량으로 GD 7, 13, 19와 LD(수유일) 6, 12, 18 및 이유기까지 임신한 암컷 랫드에게 SC 투여 시, 새끼의 성장 및 발달에 미치는 영향은 없었음.
- 임부 및 수유부에 대한 루마시란 시험은 별도로 수행되지 않았음. 진행된 루마시란 투여 임상시험 모두에서 임부 및 수유부는 제외되었고, 가임 여성은 시험 기간 내내 피임해야 했음.
- 질환 측면에서 PH1 여성 환자에서 임신 결과 및 합병증에 관한 정보는 현재 제한적임.

(9) 과량투여

- 루마시란 임상 개발 프로그램 동안 보고된 우발적 또는 의도적 과량 투여의 사례는 없음.

(10) 약물 남용, 금단 증상/반동 현상 및 운전 또는 기계조작 능력 또는 정신 능력 장애

- 루마시란이 중추신경계에 영향을 미치는 증거는 없으며, 남용 가능성이 있는 다른 약물과 화학적 또는 약리학적으로 유사하지 않음.
- 비임상 및 임상시험에서 관찰된 알려진 물리화학적 특성, 조성, 제안된 작용기전, 안전성 프로파일 및 남용/의존성 특성의 부족에 근거하여, 루마시란은 남용 가능성이 있는 약물로 간주되지 않음.
- 비임상시험 결과를 근거하여 자가투여 또는 신체의존성 시험은 실시되지 않았음.
- 임상시험 프로그램 내에서 루마시란 투여로 인한 남용 사례는 없었고, 남용 가능성 AE로 철회한 시험대상자는 없었음. 또한, 루마시란은 자가투여되지 않으므로 의도적 과량 투여의 기회가 적음.
- PD 특성의 발생이 수일 이내에 일어나고 PD 표지의 회복이 수개월에 걸쳐 발생하기 때문에 루마시란은 금단증상 또는 반동 효과가 있을 것으로 예상되지 않음.
- 운전 또는 기계 조작 능력 또는 정신 능력 장애에 미치는 루마시란의 잠재적 영향을 평가하기 위한 시험은 실시되지 않았음. 화학, 비임상 및 임상 자료에 근거하여, 루마시란이 CNS에 영향을 미치거나 운전 또는 다른 정신 능력에 영향을 미칠 수 있는 정신 활성 효과를 일으킨다는 증거는 없음.

(11) 루마시란 약물이상반응(ADR) (002~004 통합 분석)

- Study 003에서 위약대조 DB 기간 동안, 적어도 10%의 빈도로 발생한 및 위약군과 비교했을 때 루마시란군에서 적어도 5% 더 높은 발생률로 발생한 AE는 ISR 및 복통이었음.
- 위의 기준에 기반하여 루마시란의 ADR로 간주된 AE는 MedDRA SOC별로 아래 표에 제시됨. 주사부위 반응은 SC 투여 경로로 투여된 경우에 예상됨. 복통의 기전적 원인은 확립되지 않았고, 빈도의 불균형에 근거하여 ADR로 분류됨.

Table 17: 루마시란의 이상반응

System Organ Class	Adverse Reaction
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain[a]
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions

Source: ISS Table 14.3.1.26

[a] Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, and abdominal discomfort.

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

- 루마시란은 유럽연합과 미국을 포함하여 여러 지역에서 소아 및 성인 환자의 PH1 치료에 대해 허가되었음.
- PBRER 5건을 (2020~2023) 제출하였음. 최근 PBRER 자료(2022.11.19.~2023.11.18.)에서 새로운 안전성 신호로 '과민성', '유효성 부족' 2가지가 보고되었음. 이중 과민성은 허가사항(이상반응)에 반영되었고, 유효성 부족은 향후 추가적인 평가가 필요함. 참고로 이와 관련한 국외 허가사항 또는 RMP 변경 사항은 없었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 루마시란은 triantennary N-아세틸갈락토사민(GalNAc; N-acetylgalactosamine)과 공유 결합된, 화학적으로 합성된 이중가닥 짧은 간섭 리보핵산(siRNA; small interfering ribonucleic acid)임

- 제1형 원발성 고옥살산뇨증(PH1) 환자로 뇨 및 혈장 옥살산염의 감소가 필요한 경우, 루마시란의 유효성을 3건의 치료적 확증 임상시험을 통해 확인하고자 하였음.
  - ALN-GO-003(Study 003; ILLUMINATE-A) 만 6세 이상 PH1 환자에서 위약 대비 루마시란의 베이스라인 대비 6개월 시점의 체표면적(BSA)으로 보정된 24시간 뇨중 옥살산염 배설 백분율 감소(%)에서 위약 대비 통계적 유의성는 감소를 나타냄
  - ALN-GO-004(Study 004; ILLUMINATE-B) 만 6세 미만 영유아 및 소아 PH1 환자에서 루마시란 투여 시 베이스라인 대비 6개월 시점의 단회뇨 옥살산염:크레아티닌 비(3개월차~6개월차의 평균)의 백분율 감소(%)에서 통계적 유의성는 감소를 나타냄
  - ALN-GO-005(Study 005; ILLUMINATE-C) 진행성 신질환을 가진 PH1 환자에서 베이스라인부터 6개월차(3개월차~6개월차의 평균)까지 혈장 옥살산염의 백분율 변화를 검토 시, 혈액투석이 필요하지 않은 코호트 A에서는 통계적 유의성을 입증하지 못하였고, 혈액 투석 중인 코호트 B에서는 통계적으로 유의한 감소를 나타냄.
- 3상 투여 용량은 체중 기반 피하주사로, 체중 범위에 따라 부하용량 및 유지용량, 투여간격이 설정됨. 이는 1/2상 ALN-GO-001 데이터, PK/PD 시뮬레이션 및 안전성 데이터를 근거하여 선정하였음.
- Study 003 및 Study 004의 연장 자료는 루마시란 장기 치료 시 유효성이 지속됨을 입증하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2상 임상시험 1건 및 3상 임상시험 3건에서 임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 총 시험대상자에 대한 안전성 분석이 수행되었음.
  - 이상사례, 중대한 이상사례, 중증 이상사례 발생률은 위약대조 기간과 단일군 연장시험 결과 간 유사하였으며, 전반적으로 환자의 내인성 및 외인성 요인에 큰 영향을 받지 않았음. 주요 이상사례로로서 주사 부위 반응 및 복부 통증이 보고되었음. 약물이상반응은 주사 부위 관련 이상이 유일한 약물이상반응으로 보고되었음.
  - 루마시란 투여로 인해 ADA는 낮은 역가 수준으로 일시적으로 발생하였음. 이는 PK, PD 또는 안전성에 영향을 미치지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
  - 현재 고옥살산뇨증에 대한 표준치료는 과다 수분 보충, 피리독신 등으로 국내에서 직접적으로 적응증을 허가받은 품목은 없음. 이에 새로운 치료제로서 선택지 확대 측면이 있음.
  - 루마시란 투여 후 1개월 시점부터 약 30% 정도 뇨 옥살산염이 바르게 감소하며, 정상 범위 가까이로 회복되는 환자 수가 증가함. 반복 투여에 따라 시간 경과가 되더라도 감소 효과가 지속적으로 유지됨.
  - 기존 치료요법(피리독신) 투여 유무와 관계없이 뇨 옥살산염 수준을 감소시켰으며, 제한적인 환자 수이지만 진행성 신질환이 있거나 혈액 투석을 받는 PH1 환자에서도 혈장 옥살산염 수준을 감소시킴.
  - 전반적인 안전성 측면에서 가장 흔한 약물 이상반응은 주사 부위 반응으로 대부분 경미하고 일시적이었으며, 투여중단 사례는 없었음. 공개연장 등 장기간 투여 시에도 유사한 안전성 프로파일 관찰됨.
  - 루마시란은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되지 않으며 일반적인 약물 전달체의 기질도 아니므로 다른 약물과 상호작용 할 가능성은 낮음.

- 루마시란나트륨은 일회용 바이알로 제공되며, 체중 기반 용량을 계산하고 의료 전문가 감독 하에 피하주사하여 투약 오류 가능성은 낮음. 부하용량을 월 1회 3회 투여하고, 이후 유지용량은 일부 체중군에서 3개월마다 투여받으므로 환자들의 순응도를 향상시킬 것으로 예상됨.

- 위해성
  - 희귀 질환 대상 품목임에 따라 연령 및 체중, 기저질환에 따른 분석군 당 시험대상자 수가 제한적임. 2세 미만 또는 10kg 미만의 소아 환자와 진행성 신질환(투석 환자 포함)을 가진 PH1 시험대상자 수가 제한적임. 이에 위해성관리계획의 부족정보로 설정함.
  - 확인된 유일한 루마시란 관련 약물이상반응은 주사 부위 반응이며, 국외 시판 후 경험에서는 과민증 사례(빈도 알수 없음)가 보고됨. 참고로 ADA는 낮은 역가로 일시적으로 나타나 면역원성 우려는 없었음.
  - 루마시란은 주로 간으로 분포하므로, 투여 시 간 기능 검사가 수행되었고 일부 투석환자에서는 간 효소 수치가 일시적으로 증가하기도 하였음. 루마시란의 장기 안전성 입증되지 않았음. 이에 위해성관리계획의 중요한 잠재적 위해성 또는 부족정보로 설정함.
  - 루마시란은 간으로 흡수하는 기전을 가진 siRNA 제제와의 상호작용은 평가된 바 없음.

- 유익성-위해성에 대한 고찰
  - PH1 질환은 희귀 질환으로 PH1 질환이 진행 시 전신옥살산증, 신장결석, 신장 석회증 등의 발생으로 전반적인 장기 기능에 영향을 미치며, 특히 소아의 경우 성장지연을 초래함. 국내 PH1 환자에 대한 기존 보존적 치료요법, 투석 및 간 이식 이외에 해당 적응증으로 허가된 치료제는 없음.
  - 이 약은 연령, 성별, 기존 병력 및 치료 등에 관계없이 뇨 및 혈장 옥살산염 수준을 감소시키고, 반복투여 시 지속적으로 효과가 유지되었음. 또한, 주요 이상반응은 PH1 악화 시의 발생 증상보다 경미한 수준이며, 적절한 위해성관리계획을 설정함.
  - 이 약의 위해성 및 유익성을 전반적으로 고려 시, 유익성이 위해성을 상회하는 것으로 판단됨.

6.6. 가교자료

- 미제출 : 의약품 등의 품목허가심사규정 제7조제6호가목[별표 6]<별첨 1>에 따라 희귀의약품은 가교자료 제출 면제에 해당함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 유전자 검사(AGXT)를 통해 PH1으로 확인된 대상자에 대한 총 3건의 임상시험을 통해 안전성 및 유효성을 입증하였음. 위약-대조 3상 임상시험(만 6세 이상 PH1 환자)과 단일군 3상 임상시험(만 6세 미만의 PH1 환자/투석 환자를 포함한 진행성 신질환을 가진 PH1 환자)에서 이 약 투여 시, 베이스라인 대비 6개월 시점에서 뇨 옥살산염 또는 혈장 옥살산염 수준이 유의하게 감소하였음.

  임상시험에서 가장 흔하게 나타난 약물이상반응은 주사 부위 반응으로 대부분 경증 및 중등증이며 투여 중단에 이르는 사례는 없었음.

- 최신 국외 시판 후 사용경험 자료에서 새로운 정보로 체중 증가, 과민증 및 이 약의 유효성 부족이 보고되었음. 인과관계가 있는 것으로 판단된 '과민증'은 이상반응 항에 설정되었으며, '유효성 부족'에 대한 안전성 실마리 정보(ESRD 또는 투석환자 관련)는 인과 관계를 판단하는 근거자료가 불충분함에 따라 진행 중인 study005의

결과 업데이트와 추가적인 시판 후 정보 수집하고 분석하여 제출 예정임. 간장애 환자에서의 유효성 부족 가능성은 약리기전을 근거하고 중등증 및 중증 간장애 환자의 데이터가 부족함에 따라 설정한 사항임. 신장애 관련 유효성 부족정보는 시판 후 수집을 근거함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : OXLUMO (lumasiran) injection, for subcutaneous use, 허가일자 2020.11.23.(성인), 2022.10.06.(소아)
- 유럽 : Oxlumo 94.5 mg/0.5 mL solution for injection, 허가일자 2020.11.19.(모든 연령)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 고옥살산뇨증 관련 적응증에 대한 기허가 품목 없음.
  - 국내 피리독신염산염 경구용 정제 및 주사제 허가되어 있음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)메디팁	**허가일**	2025.11.13.
제품명	옥스루모주(루마시란나트륨)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.0 2025.9.25.
주성분 및 함량	1 mL 중 루마시란나트륨 200mg		
효능·효과	소아 및 성인 환자에서의 제1형 원발성 고옥살산뇨증 (PH1) 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간에 대한 영향	- 일반적인 의약품감시활동 · 간 관련 사례 특이적인 추적 관찰 설문지 - 추가적인 의약품감시활동 · 시판 후 조사 · 진행 중인 임상시험자료를 포함한 평가	- 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
- 장기 사용 안전성	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 · 진행 중인 임상시험자료를 포함한 평가	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료
- 간 장애 환자에 대한 투여	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 · 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료

	· 진행 중인 임상시험자료를 포함한 평가	
- 중증 신장애 및 투석 중인 환자를 포함한 ESRD 환자에서의 사용	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 · 시판 후 조사 · 진행 중인 임상시험자료를 포함한 평가	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료
- 임부 또는 수유부에 대한 투여 및 임신 결과에 대한 영향	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 · 시판 후 조사 · 진행 중인 임상시험자료를 포함한 평가	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
- 2세 미만 환자에 대한 투여	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 · 시판 후 조사 · 진행 중인 임상시험자료를 포함한 평가	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료
- 면역원성	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 · 시판 후 조사 · 진행 중인 임상시험자료를 포함한 평가	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료

*** 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)**