생물의약품 허가보고서

접수일자	2015.6.30.	접수번호	20150113820 20150113839
신청구분	신약(희귀의약품)_허가		
신 청 인 (회사명)	㈜한독		
제 품 명	스트렌식주40mg/ml(아스포타제알파), 스트렌식주100mg/ml(아스포타제알파)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아스포타제알파		
제조/수입 품목	수입		
제형/함량	0.30ml/바이알 : 아스포타제알파 12밀리그램 0.45ml/바이알 : 아스포타제알파 18밀리그램 0.70ml/바이알 : 아스포타제알파 28밀리그램 1.0ml/바이알 : 아스포타제알파 40밀리그램		

최종 허가 사항

허가일자: 2016.2.13

효능·효과: 아기에 발병한 저인산증 환자의 골 증상을 치료하기 위한 장기간의 효소 대체 요법

용법·용량:

이 약은 대사성 질환이나 골질환 환자의 치료에 숙련된 의사의 감독하에 시작 되어야 한다. 권장 용량은 아스포타제 알파 2 mg/kg으로 일주일에 3회 피하주사 하거나, 아스포타제 알파 1 mg/kg으로 일주일에 6회 피하주사 한다.

아래 표를 참고하여 투여 용량을 결정한다.

체중 (kg)	주 3회 투여 시			주 6회 투여 시		
	투여 용량	투여 용적	투여 바이알의 종류	투여 용량	투여 용적	투여 바이알의 종류
3	6 mg	0.15 ml	0.30 ml			
4	8 mg	0.20 ml	0.30 ml			
5	10 mg	0.25 ml	0.30 ml			
6	12 mg	0.30 ml	0.30 ml	6 mg	0.15 ml	0.30 ml
7	14 mg	0.35 ml	0.45 ml	7 mg	0.18 ml	0.30 ml
8	16 mg	0.40 ml	0.45 ml	8 mg	0.20 ml	0.30 ml
9	18 mg	0.45 ml	0.45 ml	9 mg	0.23 ml	0.30 ml
10	20 mg	0.50 ml	0.70 ml	10 mg	0.25 ml	0.30 ml
11	22 mg	0.55 ml	0.70 ml	11 mg	0.28 ml	0.30 ml
12	24 mg	0.60 ml	0.70 ml	12 mg	0.30 ml	0.30 ml
13	26 mg	0.65 ml	0.70 ml	13 mg	0.33 ml	0.45 ml
14	28 mg	0.70 ml	0.70 ml	14 mg	0.35 ml	0.45 ml
15	30 mg	0.75 ml	1.00 ml	15 mg	0.38 ml	0.45 ml
16	32 mg	0.80 ml	1.00 ml	16 mg	0.40 ml	0.45 ml
17	34 mg	0.85 ml	1.00 ml	17 mg	0.43 ml	0.45 ml
18	36 mg	0.90 ml	1.00 ml	18 mg	0.45 ml	0.45 ml

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>19</td><td>38 mg</td><td>0.95 ml</td><td>1.00 ml</td><td>19 mg</td><td>0.48 ml</td><td>0.70 ml</td></tr>
<tr><td>20</td><td>40 mg</td><td>1.00 ml</td><td>1.00 ml</td><td>20 mg</td><td>0.50 ml</td><td>0.70 ml</td></tr>
<tr><td>25</td><td>50 mg</td><td>0.50 ml</td><td>0.80 ml</td><td>25 mg</td><td>0.63 ml</td><td>0.70 ml</td></tr>
<tr><td>30</td><td>60 mg</td><td>0.60 ml</td><td>0.80 ml</td><td>30 mg</td><td>0.75 ml</td><td>1.00 ml</td></tr>
<tr><td>35</td><td>70 mg</td><td>0.70 ml</td><td>0.80 ml</td><td>35 mg</td><td>0.88 ml</td><td>1.00 ml</td></tr>
<tr><td>40</td><td>80 mg</td><td>0.80 ml</td><td>0.80 ml</td><td>40 mg</td><td>1.00 ml</td><td>1.00 ml</td></tr>
<tr><td>50</td><td colspan="3" rowspan="6"></td><td>50 mg</td><td>0.50 ml</td><td>0.80 ml</td></tr>
<tr><td>60</td><td>60 mg</td><td>0.60 ml</td><td>0.80 ml</td></tr>
<tr><td>70</td><td>70 mg</td><td>0.70 ml</td><td>0.80 ml</td></tr>
<tr><td>80</td><td>80 mg</td><td>0.80 ml</td><td>0.80 ml</td></tr>
<tr><td>90</td><td>90 mg</td><td>0.90 ml</td><td>0.80 ml (x2)</td></tr>
<tr><td>100</td><td>100 mg</td><td>1.00 ml</td><td>0.80 ml (x2)</td></tr>
</table>

신장애 및 간장애 환자
이 약의 신장애 및 간장애 환자에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 이러한 환자들을 위한 권장 용법용량은 설정되지 않았다.</td></tr>
<tr><td></td><td>사용상의 주의사항</td><td>붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td></td><td>저장방법 및 사용기간</td><td>저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 얼리지 말 것
사용기간 : 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td>붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">○ 국외 허가
미국 : 2015.10.23. 유럽 : 2015.08.28</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td></td><td>허가담당자</td><td>이정윤, 김세은, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td></td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이정윤, 김세은, 박윤주
(기시) 박혜원, 김세은, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td></td><td>GMP 담당자</td><td>주무관, 사무관(연구관), 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약에 포함된 성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 과민반응

이 약을 투여한 임상시험에서 과민반응, 아나필락시스 또는 아나필락시스양(anaphylactoid) 반응은 관찰되지 않았다. 두드러기, 호흡곤란 및 심혈관계 허탈을 포함하는 중증의 알러지성 과민반응이 발생할 수 있다. 만약 이러한 반응이 나타나면, 즉시 투여를 중단하고 적절한 의학적 조치를 취해야 한다. 응급 치료를 위한 최신의 표준 요법을 따라야 한다. 임상시험에서 이 약의 항-약물 항체와 관련된 이상사례는 관찰되지 않았다. -약물 항체 양성으로 확인된 환자에서 이 약의 투여로 인해 과민반응이나 과내성의 징후가 나타나지 않았다.

2) 주사 부위 반응

이 약의 투여는 국소 주사 부위 반응을 초래할 수 있다. 주사 부위에 홍반, 발진, 변색, 가려움증, 통증, 구진, 결절, 위축을 포함하며 이에 국한되지는 않는다. 본 이상사례는 주사 기간 동안 또는 투여 종료일까지 발생하는 약물이상반응으로 정의된다. 보통 주사 부위를 순환하는 것이 이 반응을 효과적으로 관리하는데 유용하다. 이러한반응은 일반적으로 중대하지 않고, 경증에서 중등도였으며 자기제한적이었다. 중증의 주사 부위 반응을 경험한 환자는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 의학적 조치를 취해야 한다.

3) 두개골 유합증

이 약의 임상시험에서 두개골 유합증 기저질환의 악화를 포함하는 두개골 유합증의 이상사례가 만 5세 미만의 저인산증 환자에서 보고되었으며, 여기에는 두개 내압 상승이 연관된다. 이 약에 대한 노출과 두개골 유합증 진행의 관계를 확립하기 위한 자료는 불충분하다. 문헌을 통해 두개골 유합증은 저인산증의 증상으로서 알려져 있으며, 치료받지 않은 영아기 발병 저인산증 환자를 대상으로 한 자연 병력 연구에서 출생 후 5세까지의 환자 중 61.3 %에서 두개골 유합증이 발생하였다.

4) 이소성 석회화

이 약의 저인산증 환자 대상 임상시험에서 안구(결막 및 각막) 석회화 및 신장석회증이 보고되었다. 이 약에 대한 노출과 이소성 석회화 사이의 관계를 확립하기 위한 자료는 불충분하다. 문헌을 통해 안구(결막 및 각막) 석회화 및 신장석회증은 저인산증의 증상으로서 알려

져 있다. 치료받지 않은 영아기 발병 저인산증 환자를 대상으로 한 자연 병력 연구에서 출생 후 5세까지의 환자 중 51.6 %에서 신장석회증이 발생했다. 저인산증 환자에 대한 주기적인 안과 검사 및 신장 초음파가 권장된다.

3. 약물이상반응

1) 가장 흔한 이상사례는 주사 부위 반응 및 주입관련 이상사례이다. 대부분은 중대하지 않은 경증 ~ 중등도의 반응이었다. 중대한 주입관련 이상사례는 2명의 환자에게서 보고되었고, 해당 이상사례로 인한 이 약의 치료 중단은 없었다. 1명의 영아기 발병 저인산증 환자에서는 열 및 오한이 보고되었고, 1명의 청소년기 발병 저인산증 환자에서는 구강 감각저하, 사지 통증, 오한 및 두통이 보고되었다.

2) 아래 표 1은 임상시험에서 71명의 환자(생후 1일 ~ 만 66세)에게 관찰된 이상사례를 나타낸다. 이 약의 이상사례는 MedDRA 기관 분류(SOC 및 Preferred Term Level) 및 빈도 별로 제시되어 있다. 빈도 분류는 다음과 같다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알려지지 않음(유효한 자료로부터 평가 불가능). 각각의 빈도 분류 내에서는 중대성이 낮아지는 순서로 이상사례를 나열하였다.

표 1. 생후 1일 ~ 66세 저인산증 환자의 임상시험에서 보고된 이상사례

MedDRA System 기관분류	빈도	이상사례
감염 및 침습	흔하게	주사 부위 연조직염
혈액 및 림프계 이상	흔하게	멍이 잘 드는 경향
신경계 이상	매우 흔하게	두통
혈관계 이상	흔하게	안면 홍조
위장관계 이상	흔하게	구강 감각저하 오심
피부 및 피하조직 이상	매우 흔하게	홍반
	흔하게	지방비후증 이완피부증 색소침착저하를 포함하는 피부 변색 피부 질환(피부 늘어짐)
근골격계 및 결합조직 이상	매우 흔하게	사지 통증
	흔하게	근육통
전신 이상 및 투여부위 상태	매우 흔하게	주사 부위 반응

		발열 과민성
	흔하게	오한
부상, 중독 및 시술 중 합병증	매우 흔하게	타박상
	흔하게	흉터

3) 주사 부위 반응

홍반, 변색, 통증, 가려움증, 반점, 부종, 멍, 비대, 경화, 반응, 위축, 결절, 발진, 구진, 혈종, 염증, 두드러기, 온감, 출혈, 연조직염 및 뭉침을 포함하는 주사 부위 반응은 임상시험에서 환자의 약 73 %에서 관찰된 가장 흔한 이상사례이다. 주사 부위 반응의 빈도는 청소년기 발병 저인산증 환자 및 일주일에 6회 투여 받은 환자(주 3회 투여 환자 대비)에서 더 높게 나타난다. 대부분의 주사 부위 반응은 경증이며 자기제한적이었고, 중대한 이상사례로 보고된 사례는 없다. 주사 부위 반응을 경험한 환자 중 2명이 해당 이상사례로 인해 이 약을 감량 하였다.

임상시험에서 71명의 환자 중 한 명의 환자가 중증의 주사 부위 변색을 경험하였고 이로 인해 치료를 중단하였다.

4) 면역원성

이 약은 면역원성을 유발할 수 있는 잠재적 가능성이 있다. 임상시험에 참여했고 베이스라인 이후 결과가 기록된 69명의 저인산증 환자 중, 56명(81.2 %)에서 이 약의 치료 이후 일부 시점에서 항-약물 항체 양성 반응을 보였다. 56명의 환자 중 25명(44.6 %)의 환자에서 중화 항체가 관찰되었다. 이러한 항체반응(중화항체의 유무와 관련 없이)은 자연상태에서 시간에 따라 변하였다. 항체의 생성은 임상적 유효성 및 안전성에 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다.

임상시험에서 항체 생성여부에 따른 이상사례의 경향성은 관찰되지 않았다. 항체에 대해 양성으로 확인된 환자에서 이 약의 피하투여에 따른 과민반응 및 과내성의 징후는 관찰되지 않았다.

5) 예상하지 못한 이상사례의 보고

허가 후 예상하지 못한 이상사례에 대한 보고는 중요하며, 이를 통해 의약품의 유익성/위해성을 계속해서 모니터링할 수 있다. 의료전문가들은 의심되는 약물이상반응을 '의약품등 안전성 정보관리 규정'에 따라 보고해야만 한다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 운전 및 기계조작 능력에 영향을 미치지 않거나 영향이 미미하다.

2) 혈청 부갑상선 호르몬 및 칼슘

이 약을 투여한 저인산증 환자에서 혈청 부갑상선 호르몬 농도가 증가할 수 있으며 대부분은 치료 초기 12주 동안 현저하게 발생한다. 이 약으로 치료 받는 환자에 대해서는 혈청 부갑상선 호르몬 및 칼슘을 관찰하는 것이 권장된다. 칼슘 및 경구용 비타민D의 보충이 필요할 수도 있다.

3) 불균형적 체중 증가

환자는 불균형적 체중 증가를 나타낼 수 있다. 식이 요법의 관리가 권고 된다.

5. 약물 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용에 관한 연구가 수행된 바 없다. 이 약의 구조 및 약물동력학적 특성에 근거하여 이 약은 시토크롬 P450 매개 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약은 조직 비특이적 알칼리성 인산분해효소의 촉매 도메인을 포함한다. 이 약의 투여는 정기적인 혈청 알칼리성 인산분해효소의 측정을 간섭할 수 있으며, 이로 인해 혈청 알칼리성 인산분해효소 활성이 리터당 수천 단위(units)로 측정될 수 있다. 효소 특성이 차이가 나기 때문에 이 약의 활성은 혈청 알칼리성 인산효소의 활성과 같은 기준으로 해석해서는 안 된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 경험은 없다.

임신한 쥐(mice)에게 이 약을 치료용량범위(0.5mg/kg 초과)로 피하주사로 반복투여 독성시험을 수행하였을 때, 실험한 모든 농도에서 이 약의 농도를 태아로부터 정량화하는 것이 가능했다. 이 결과로 보아 이 약은 태반을 통과하는 것으로 추정된다. 생식독성과 관련한 동물실험은 불충분하다. 이 약은 임신 중이거나 피임하지 않는 가임기 여성에게는 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지에 대한 정보는 불충분하다. 신생아 및 영아에 대한 위험성은 배제 될 수 없다.

이 약의 치료를 받는 동안 수유는 중단해야 한다.

3) 수태능

수태능에 대한 비임상시험 결과 수태능이나 배태자 발생에 대한 영향은 보이지 않았다.

7. 성인에 대한 투여

19세 이상의 성인 저인산증 환자에 대한 유효성 및 안전성 연구는 제한적이다.

8. 고령자에 대한 투여
임상시험에서 65세 이상의 환자에게 이 약을 투여한 경험이 없다.

9. 과량투여시의 처치
이 약의 과량 투여에 대해 보고된 바 없다.

10. 적용상의 주의사항
1) 이 약은 반드시 피하주사로 투여해야 한다. 정맥주사나 근육주사로 투여해서는 안 된다.
2) 이 약의 최대 투여량은 1 mL를 넘어서는 안 된다. 만약 1 mL보다 많은 양을 투여해야 하는 경우, 동시에 여러 번 주사한다.
3) 이 약은 1회용 멸균 주사기 및 주사바늘을 사용해 투여해야 한다. 주사기는 처방된 용량을 정확하게 바이알로부터 취할 수 있는 작은 용량의 주사기이어야 한다.
4) 주사부위는 순환되어야 하며 잠재적 반응의 징후를 주의 깊게 관찰해야 한다.
5) 환자가 투여방법에 대해 적절하게 교육받았을 경우에만 자가 투여 할 수 있다.
6) 각 바이알은 1회만 사용되어야 하며 사용되지 않고 바이알에 남은 약물은 폐기해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 냉장 보관(2 ~ 8℃)해야 하며 얼려서는 안 된다.
2) 차광을 위해 본래 포장상태로 보관한다.
3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(기타)** 관련조항 및 해당 사유(필요시)

1. 진행 중인 임상시험(ENB-008-10, ENB-009-10, AA-HPP-208) 완료 후 최종 결과보고서를 2017년 9월 30일까지 제출할 것
2. 만일 정당한 사유 없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있음.

1.4 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2015.06.30.	2015.06.30.	2015.06.30.			
보완요청 일자		2015.09.16	2015.09.16			
보완접수 일자		2016.02.05	2016.02.05			
최종처리 일자		2016.02.12	2016.02.12			

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

<붙임 1> 안전성・유효성 심사결과

【안전성・유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																					
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)																
제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	x	x	○	x	○	○	○	x	○	x	○	○
면제사유	• 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정 제24조 제2항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음 • 의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표6]에 따라 가교자료 면제																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품이나, 희귀의약품으로 가교자료 등을 면제하여 수입품목 허가 신청함. 제출된 임상시험은 치료적 확증 임상시험으로 인정 가능함
- 성인 대상 추가 시험(AA-HPP-208)을 진행하고 있는 점과 현재 진행 중인 임상시험(ENB-008-10, ENB-009-10)이 완료되지 않은 점을 고려하여 2017년 9월 30일까지 3건의 해당 임상시험의 결과보고서를 제출하는 허가 조건을 부여함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 효소제제, TNSALP coding gene의 lose of function 돌연변이로 인해 유발되는 저인산증(HPP)의 치료
- 스트렌식주40mg/ml(아스포타제알파)

1.2. 기원 및 개발경위

- 증상의 완화를 위한 대증요법 및 supportive therapy 치료가 전부인 저인산증의 치료를 위해 개발됨. 근육대사 및 뼈 형성에 필수적인 효소인 비특이적 알칼리성 인산분해효소(Tissue non-specific alkaline phosphatase, TNSALP)를 코딩하는 유전자 변이에 의해 유발되는 저인산증의 대표 질환인 구루병 및 골연화증, 뼈의 기형 및 파괴, 통증 및 현저한 근육 약화, 호흡 부전, 발작, 신기능 장애, 운동 장애, 치아 이상을 비롯한 다른 중증의 임상적 후유증을 동반하는 중요 기관의 점진적 손상을 치료하는 것을 목적으로 함.

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

- 희귀의약품으로 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 12개월의 사용기간을 인정함.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존, 가속 및 가혹과 광안정성시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 24개월의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	5~6주간 주1회 (용량 증량 설계)	5, 15, 45, 90, 180
반복투여 독성시험	SD 랫드	정맥	4주 (주 1회)	10, 30, 90, 180
	SD 랫드	정맥	4주 (주 1회)	0, 2.6, 26, 77
	원숭이 (Cynomolgus)	정맥	4주 (주 1회) (회복기 4주)	0, 5, 15, 45
	SD 랫드	정맥	26주 (매일)	0, 1, 3, 13

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
				(회복기 4주)	
		원숭이 (Cynomolgus)	피하	6개월 (매일) (회복기 4주)	0, 0.43, 2.14, 10
생식· 발생 독성시험	Seg I	SD 랫드	정맥	수컷: 교배 전 28일간~ 교배기간 암컷: 교배 전 14일간~ 교미 후 7일까지	0, 10, 25, 50
	Seg II	SD 랫드	정맥	임신 제6-19일	0, 13, 25, 50
	Seg II	뉴질랜드 토끼	정맥	임신 제7-19일	0, 10, 25, 50
	Seg III	SD 랫드	정맥	임신 제6일 ~산후21일	0, 10, 25, 50
국소내성시험		SD 랫드	피하	4주(매일)	0, 0.84, 8.4, 25.2

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 저인산증 치료가 가장 필요한 유소아 환자를 임상 표적 집단으로 하였으므로, 독성시험은 전반적으로 유년기 동물을 사용하여 GLP를 준수하여 수행됨. 반복투여독성시험의 NOAEL은 10~45mg/kg였으며, 독성과 관련한 특이사항 없었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 아스포타제알파는 유전자 결함으로 인해 TNSALP 효소활성이 결손되어 유발되는 저인산증(HPP)의 치료제임.
- TNSALP 유전자를 불활성화시켜 만든 인간 HPP에 대한 마우스 유전자 제거 모형(Akp2-/-)에서 피하투여로 약리시험을 수행함. TNSALP 기질인 PPi와 PLP, 골무기질화 장애, 부착부위 무기질화 결손, 성장 및 생존을 지표로 하고, 다음 두 가지의 패러다임을 이용하여 평가함.

  - 출생시 시작되는 저인산증의 예방적 치료
  - 골 무기질화 장애가 존재하는 산후 12일 또는 15일에 시작되는 치료적 치료

5.2. 효력시험

- 아스포타제알파를 이용한 Akp2-/- 마우스의 예방적 치료는 용량 의존적으로 마우스 뒷발의 골 무기질화 장애를 예방하였고, 마우스의 체중증가와 연관되었으며, 생존기간이 유의하게 연장됨.
- 아스포타제알파를 이용한 Akp2-/- 마우스의 치료적 치료 시 생존기간이 유의하게 연장됨.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- SD 랫드에서 CNS 및 호흡 기능에 미치는 독립적 안전성 약리학 시험 실시하였고, 심혈관계 안전성 약리학시험은 6개월 반복투여 영장류 독성시험의 일부로 실시함
- 30 및 88mg/kg 용량에서 아스포타제알파 단회 정맥주사는 SD랫드의 일반 행동에 일시적이고 가역적 효과를 일으켰으며, 호흡기능에 용량 의존적 억제 효과를 나타냈으나, 10mg/kg 용량에서 유년기 사이노몰거스 원숭이에 6개월간 피하 투여시 ECG 기록에 생물학적으로 유의한 효과를 미치지 않음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에 단회 정맥 투여 후 겉보기 최종 반감기 범위는 14-40시간이며 Vss값은 체내 총 수분 용적보다 더 크거나 세포내액 용적과 거의 같으므로, 이는 시험물질이 말초조직으로 분포함을 의미함.
- 단회 피하 투여 후 Akp2-/- 및 WT 마우스 사이에 PK 차이는 없다고 보였으며, 임신한 마우스에 반복 피하 투여 후

조사된 모든 용량에서 태자에서 정량 가능하였으므로, 이는 아스포타제알파의 태반 이동을 시사함. 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에서 tmax 범위는 4-32 시간으로 피하투여 주사부위로부터의 느린 흡수를 의미하며, 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에서 피하 투여경로에 대한 추정 생체이용률 범위는 25% ~ 56%임.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- Akp2-/- 마우스 모형에서 아스포타제알파의 비임상 유효성이 예방적 및 치료적 측면에서 증명됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건(완료 3건, 진행 4건, 장기 연장시험 2건 포함)

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	ENB-001-08	성인 저인산증 환자에서 안전성, 내약성 및 약동학	다기관, 다국가, 공개라벨, 용량증량	HPP 성인환자 6명 (3명씩 2개 코호트)	3 mg/kg 정맥투여 첫 1회 투여 후 다음 2~3주간은 1 또는 2mg/kg 주1회 피하투여	단회 정맥 투여 및 3주간 주1회 피하 투여 (총 4주)	안전성 내약성 약동학 생체이용률	<안전성 및 내약성> ·모든 환자에서 내약성 우수 <약동학> ·피하 투여 후 Tmax 중앙값은 24-48hr ·평균 Cmax 및 AUC0-168h은 용량에 비례하여 증가함 ·평균 반감기는 111 – 166hr

6.3. 유효성 및 안전성

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
2상	ENB-002-08/ ENB-003-08**(pivotal 1)**	<ENB-002-08> 영아기 HPP의 골격증상을 치료하는데 있어 아스포타제알파의 유효성, 정맥내 단회 투여 및 피하 반복 투여된 아스포타제알파의 안전성 및 내약성 <ENB-003-08> 아스포타제알파의 피하투여 장기내약성, HPP가 있는 영유아에서 구루병 치료에 대한 아스포타제알파의 장기 유효성	다기관, 다국가, 공개라벨, 단일군	0.5~35개월 환자 11/10명	<ENB-002-08> 2 mg/kg 정맥투여 첫 1회 투여 후, 1mg/kg 주3회 피하투여, 한달 후 용량 조절 2mg/kg 주3회로 가능, 3개월 후 용량 조절 3mg/kg 주3회로 가능 <ENB-003-08> ENB-002-08에서 최종 투여한 용량으로 주3회 피하투여, 최대 40mg까지 가능	ENB-002-08 : 최대 24주 ENB-003-08 : ENB-002-08 시험 초기 6개월 포함하여 60개월까지 연장시험 (현재 진행중)	<유효성> RGI-C로 측정된 골격 방사선 사진을 토대로 베이스라인에서 24주까지 HPP 골격 증상 변화 측정 ENB-003-08은 신체기능 및 발달 평가, 치아 평가, 영양평가, 물리치료 평가를 위해 연령에 적절히 피바디 운동 발달 척도 2판 포함 <약동·약력학> 혈 중 PPi 및 PLP, 야간 수집 소변 PPi 및 소변 칼슘·크레아	<유효성> 일차 유효성 결과변수 만족 (베이스라인 대비 24주 구루병 중증도 변화) 이차 결과변수인 RGI-C 점수는 제12주 정도에 구루병 중증도 개선 확인 구루병, 호흡기능, 성장 및 임상적으로 중요한 발달 개선 <약동·약력학> 치료과정에 걸쳐 TNSALP 기질(PPi 및 PLP) 수준을 정상수준으로 현저히 감소시킴. 최대효과는 치료 초기에 PPi에서 관찰됨 <안전성> 11명의 환자에서 대체로 내약성이 우수함 항 아스포타제알파 항체 검사 등에서 아스포타제알파 치료

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							티닌 비율, 혈청 부갑상선호르몬 <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실 평가, 항 약물 항체 등	에 기인한 임상적으로 유의한 추가적 문제는 없었음
2상	ENB-006-09/ ENB-008-10(pivotal)	<ENB-006-09> 1. HPP 관련 구루병 치료에 있어 CGI-C로 과거 대조와 비교해 유효성 평가 2. 안전성 및 내약성 평가 <ENB-008-10> 1. 장기 내약성 2. RGI-C 이용하여 베이스라인 대비 ENB-008-10의 시험 종료 방문에 구루병 중증도의 방사선상 변화를 보인 환자의 비율을 평가	다기관, 다국가, 공개라벨, 용량비교, 평행군, 과거 대조	5-12세 환자 13/12명	<ENB-006-09> 주3회 2 또는 3mg/kg 피하투여 <ENB-008-10> 주6회 1mg/kg 또는 주3회 2mg/kg로 피하투여	ENB-006-09 : 24주 ENB-008-10 : ENB-006-09의 24주 치료기간을 포함하여 42개월 또는 약물 허가시까지	<유효성> 구루병 중증도 (RGI-C 및 RSS 점수로 측정), DEXA 및 골생검으로 평가된 골 무기질화, 성장 측정치, 보행 능력 등 <약동·약력학> PK 평가, 혈장 PPi, PLP PTH <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실 평가, 항 약물 항체 등	<유효성> 5-12세 환자에서 아스포타제 알파 치료가 구루병의 방사선상 형상을 개선함을 입증 7점 RGI-C 및 10점 RSS 척도 모두 24주간 치료 후 손목과 무릎에서 치유를 보여주고 과거 대조와 비교해 시간에 따른 지속적 개선이 나타남 <약동·약력학> 혈장 PPi 및 PLP 수준의 현저한 감소가 입증됨 <안전성> TEAE는, 대부분 주입관련 반응임 4명에서 이소성 석회화가 관찰되었고(결막 침착), 이는 경증이며 임상적으로 유의하지 않은 것으로 평가됨
2상	ENB-009-10	청소년 및 성인 HPP 환자에서 유효성(혈장 PPi 및 PLP 감소), 일일 피하 주사의 내약성	무작위배정, 다기관, 다국가, 공개라벨, 용량범위 설정, 동시 대조	13-66세 환자 19명	3개군 중 하나에 무작위배정 (0.3mg/kg/day, 0.5mg/kg/day, 비치료군, 피하투여)되어 일차 치료 24주 후 약 24주 동안 0.5mg/kg/day로 투여, 그 이후 억제된 PPi 수준을 보이지 않는 한 추가 48주 동안 또는 약물 허가시까지 1mg/kg 주6회 투여	96주 또는 약물 허가시까지	<유효성> 혈장 PPi 및 PLP 수준의 변화, 골 생검 결과, 6MWT 결과, DEXA 결과, 성장 측정치 (청소년만 해당, Tanner 척도 포함), 운동 기능 힘 장애 및 통증에 대한 추가적 평가 등 <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실 평가, 항 약물 항체 등	<유효성> 제24주까지 혈장 PPi 및 PLP 변화를 비치료 대조군과 비교 시 PLP 수준을 유의하게 감소시켰음 PPi감소는 대조에 비해 약 PPi 및 PLP 감소가 48주 및 96주 노출 후에 유지됨 <안전성> 19명 치료 환자 모두에서 시험 과정 내내 대체로 내약성이 우수함 모든 환자가 최소 1건의 TEAE를 경험하였고 대다수 경도였음 항 아스포타제항체 검사 등에서 유의한 추가적 안전성 문제는 없었음
2상	ENB-010-10(pivotal 3)	영아 및 5세 이하 소아 HPP 환자에서 안전성, 유효성 및 약동학	다기관, 다국가, 공개라벨	0~72개월 환자 28명	1mg/kg/day 주6회 또는 2mg/kg/day 주3회 (최대 용량 40mg)	최대 171주	<유효성> 구루병 중증도 (RGI-C 및 RSS 점수로 측정), 호흡 상태, 전체 생존, 성장 측정치, 치아 평가, 시간에 따른 운	<유효성> 제24주에 RGI-C 점수 중앙값이 통계적으로 유의한 개선을 보임 <약동·약력학> 혈장 PPi 및 PLP 수준의 현저한 감소가 입증됨

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							동 및 인지 기능(BSID-III, PDMS-2, 및/또는 BOT-2로 측정)의 변화 <약동·약력학> PK 평가, 혈장 PPi, PLP PTH <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실 평가, 항 약물 항체 등	<안전성> 모든 환자가 최소 1건의 TEAE를 경험하였고, 거의 경도 또는 중증도였음 22명이 한번 이상 항약물 항체(ADA) 양성을 보였고, 13명이 중화 항체 양성을 보임 ADA 존재와 AE 사이 뚜렷한 관계 없었음

6.4. 가교자료

- 해당없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 아스포타제알파 투여를 통하여 PPi의 정상화 및 이로 인한 골 무기질화의의 개선, 구루병 치유 및 중증도의 유의한 감소, 신체 기능 개선 등의 효과를 보임으로 저인산증에 대한 유효성이 입증됨.
- 모든 사망 환자가 1세 미만 연령에 등록됐던 영아기 HPP 하위군에 속하였으며, 아스포타제알파와 무관한 것으로 평가됨. 이상반응은 대부분 시험약과 관련 가능성이 거의 없거나 무관하였으며, 주사 부위의 주입 관련 반응 위주로 나타났음. 임상 실험실 파라미터, 항 아스포타제알파 항체 검사를 포함한 안전성 평가에서 아스포타제알파 치료로 인한 임상적으로 유의한 문제는 거의 발견되지 않았으므로 내약성이 대체로 우수한 것으로 판단됨.