의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025-11-03	접수번호	20250138401
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		베르토코리아유한책임회사		
제 품 명		세피언스산250밀리그램(세피압테린), 세피언스산1000밀리그램(세피압테린)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		세피압테린		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		산제 / 1포 1000밀리그램 중 세피압테린 250.0mg, 1포 4000밀리그램 중 세피압테린 1000.0mg		
최종 허가 사항	허가일자	2026.09.03		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		SEPHIENCE™ (유럽, 미국, 일본, 호주, 스위스, 캐나다)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	양민석 주무관, 전보명 사무관, 김남수 과장
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유)정아영 심사원, 정경아 주무관, 박지은 연구관, 전설희 연구관, 박재현 과장 (품질)조은이 심사원, 김신영 연구관, 박재현 과장 (위해성관리계획) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 강영아 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	(GMP) 이혜민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

소아 및 성인 페닐케톤뇨증 환자의 고페닐알라닌혈증의 치료

○ 용법·용량

이 약은 1일 1회 식사와 함께 경구투여한다.
페닐케톤뇨증에 대한 치료 경험이 있는 의사의 감독하에 치료를 시작하고 모니터링해야 한다.

이 약에 대한 반응을 먼저 확인한 후 사용해야 한다. 치료를 시작하기 전에 혈중 기저 페닐알라닌 농도를 측정한다.

투여 시작 2주 시점에 혈중 페닐알라닌 수치를 확인하여 이 약의 반응성 기준(15% 이상)으로 감소하지 않은 경우에는 의사의 판단에 따라 투약을 중단해야 한다. 임상시험에서 2주 동안 이 약을 투여받은 후 혈중 페닐알라닌 수치가 15% 이상 감소하지 않은 환자에 대한 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

이 약을 투여받는 모든 페닐케톤뇨증 환자는 혈중 페닐알라닌 농도에 따라 식이요법을 통해 단백질 및 페닐알라닌의 섭취를 철저히 관리해야 한다. 환자는 담당 의사로부터 단백질 및 페닐알라닌 섭취량을 포함한 식이 평가를 정기적으로 받아야 한다.

1. 용량
이 약은 체중 및 연령에 따라 권장 용량(mg/kg/일 기준)을 투여한다(표 1).
이 약의 최대 권장 용량은 60 mg/kg/일이다.
2세 이상의 환자에서 권장 용량은 60 mg/kg/일이다.
담당 의사의 판단에 따라 더 낮은 용량으로 조절할 수 있다.

표 1. 환자의 연령 및 체중에 따른 권장용량

연령	일일 권장 용량
0 ~ 6개월 미만	7.5 mg/kg/일
6 ~ 12개월 미만	15 mg/kg/일
12 개월 ~ 2세 미만	30 mg/kg/일
2세 이상	60 mg/kg/일

1) 투여 방법 (‘사용상의 주의사항 11) 적용상의 주의’ 참조).

이 약은 1포에 세피압테린으로서 250 mg 또는 1,000 mg을 포함한다. 계산된 용량을 물, 사과주스 또는 소량의 연식(사과 소스 및 잼 등)에 완전히 혼합한 후 즉시 복용해야 한다. 즉시 복용하지 않는 경우, 복용 전에 재현탁해야 한다.

① 체중이 16 kg 이하인 환자
이 약을 물 또는 사과주스(250 mg 포 1개당 9 mL, 1,000 mg 포 1개당 36 mL)에 혼합하여 덩어리가 없고 균일해질 때까지 최소 30초 이상 잘 섞은 후, 경구투여용 주사기에 넣어 경구투여한다. 이후 주사기에 남아 있는 혼합물을 물이나 주스(최소 15 mL)로 완전히 씻어 그 액을 즉시 경구투여한다.

② 체중이 16 kg 초과인 환자
이 약을 물 또는 사과주스(250 mg 포 1개당 9 mL, 1,000 mg 포 1개당 20 mL) 또는 연식(총 2 테이블스푼 분량)에 혼합한다. 물이나 사과주스에 섞는 경우에는 최소 30초 이상, 연식에 섞는 경우에는 최소 60초 이상 균일하고 덩어리가 없을 때까지 잘 섞는다. 이후 혼합에 사용한 용기에 남아 있는 혼합물을 물이나 주스(최소 15 mL)로 완전히 씻어 그 액을 즉시 경구투여한다.

2) 체중이 16 kg 이하인 환자
체중이 16 kg 이하인 환자의 연령별 일일 권장 용량(7.5, 15, 30 및 60mg/kg/일)은 다음 표 2 ~ 표 5와 같다.

표 2. 6개월 미만 소아 환자의 체중에 따른 이 약(포)의 권장 용량

권장 용량	7.5 mg/kg/일		
연령	0 ~ 6개월 미만		
체중(kg)	일일 용량(mg)	포 개수 (250 mg)	투여해야 할 양(mL) (25 mg/mL)
2	15	1	0.6
3	22.5	1	0.9
4	30	1	1.2
5	37.5	1	1.5
6	45	1	1.8
7	52.5	1	2.1
8	60	1	2.4
9	67.5	1	2.7
10	75	1	3
11	82.5	1	3.3
12	90	1	3.6
13	97.5	1	3.9
14	105	1	4.2
15	112.5	1	4.5
16	120	1	4.8

표 3. 6개월 이상 ~ 12개월 미만 소아 환자의 체중에 따른 이 약(포)의 권장 용량

권장 용량	15 mg/kg/일
연령	6 ~ 12개월 미만

체중(kg)	일일 용량(mg)	포 개수 (250 mg)	투여해야 할 양(mL) (25 mg/mL)
2	30	1	1.2
3	45	1	1.8
4	60	1	2.4
5	75	1	3
6	90	1	3.6
7	105	1	4.2
8	120	1	4.8
9	135	1	5.4
10	150	1	6
11	165	1	6.6
12	180	1	7.2
13	195	1	7.8
14	210	1	8.4
15	225	1	9
16	240	1	9.6

표 4. 12개월 이상 ~ 2세 미만 소아 환자의 체중에 따른 이 약(포)의 권장 용량

권장 용량	30 mg/kg/일		
연령	12 개월 ~ 2세 미만		
체중(kg)	일일 용량(mg)	포 개수 (250 mg)	투여해야 할 양(mL) (25 mg/mL)
2	60	1	2.4
3	90	1	3.6
4	120	1	4.8
5	150	1	6
6	180	1	7.2
7	210	1	8.4
8	240	1	9.6
9	270	2	10.8
10	300	2	12
11	330	2	13.2
12	360	2	14.4
13	390	2	15.6
14	420	2	16.8
15	450	2	18
16	480	2	19.2

표 5. 2세 이상 소아 환자의 체중에 따른 이 약(포)의 권장 용량

권장 용량	60 mg/kg/일		
연령	2세 이상		
체중(kg)	일일 용량(mg)	포 개수 (250 mg)	투여해야 할 양(mL) (25 mg/mL)
5	300	2	12

6	360	2	14.4
7	420	2	16.8
8	480	2	19.2
9	540	3	21.6
10	600	3	24
11	660	3	26.4
12	720	3	28.8
13	780	4*	31.2
14	840	4*	33.6
15	900	4*	36
16	960	4*	38.4

* 250 mg 포 4개 대신, 1,000 mg 포 1개를 물 또는 사과주스 36 mL에 혼합하여 사용할 수 있다. 이 혼합물은 표 5에 제시된 투여해야 할 양(mL)에 따라 주사기를 이용하여 투여한다.

3) 체중이 16 kg 초과인 2세 이상의 환자

체중이 16 kg 초과인 2세 이상 환자의 이 약 권장 용량은 60 mg/kg/일이다. 유지 용량이 1,000 mg 이상인 경우, 계산된 일일 용량은 250 mg 또는 1,000 mg의 가장 가까운 배수로 반올림 한다. 예를 들어, 계산된 용량이 1,251 ~ 1,374 mg인 경우에는 250 mg 1포와 1,000 mg 1포에 해당하는 1,250 mg으로 반올림 한다. 계산된 용량이 1,375 ~ 1,499 mg인 경우, 2×250 mg 포와 1×1,000 mg 포에 해당하는 1,500 mg으로 반올림 한다.)

2. 복용을 잊은 경우

이 약의 복용을 놓친 경우, 가능한 빨리 처방된 용량을 복용한다. 다음 날부터 원래의 복용 시간에 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

레보도파를 투여 중인 환자
경련 악화, 흥분 및 과민성 증가, 발작, 발작 악화와 같은 신경계 이상반응을 주의하여 모니터링 한다.

3. 이상반응

안전성 프로파일 요약
이 약의 이상반응은 두 건의 페닐케톤뇨증 환자 대상의 3상 임상시험(PTC923-MD-003-PKU 시험 및 PTC923-MD-004-PKU 시험)을 통합하여 평가하였다(‘14. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보’ 참조). 이 약

최대 60 mg/kg/일 용량에 노출된 환자 222명 중에서 2세 미만은 15명(6.8%), 2세 이상 ~ 6세 미만은 25명(11.3%), 6세 이상~12세 미만은 46명(20.7%), 12세 이상 ~ 18세 미만은 55명(24.8%), 18세 이상은 81명(36.5%)이었다. 이 약을 사용한 치료 기간의 중앙값은 34.286주였다.

이 약 투여군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 상기도 감염(19.8%), 두통(15.3%), 설사(14.9%), 복통(12.2%), 변색된 대변(4.5%), 저페닐알라닌혈증(2.7%)이었다. 모든 이상반응은 경증이었으며, 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

MedDRA 기관계 대분류(SOC)에 따라 분류한 임상시험에서 보고된 이상반응은 표 6과 같다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 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)

표 1. 이상반응

기관계 대분류	빈도	이상반응
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	상기도 감염
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통
각종 위장관 장애	매우 흔하게	설사 복통*
	흔하게	대변변색
대사 및 영양 장애	흔하게	저페닐알라닌혈증

* 복통은 MedDRA 우선 용어 기준으로 복통(Abdominal pain), 상복부 통증(Abdominal pain upper) 및 복부 불편감(Abdominal discomfort)을 포함한다.

4. 일반적 주의

1) 이 약을 복용하는 환자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하고 임상 평가(예: 혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치, 영양 섭취, 정신운동 발달 모니터링 등)를 정기적으로 받아야 한다.

2) 이 약의 투여로 혈중 페닐알라닌 수치가 정상 이하로 낮아질 수 있다. 영아기 중 혈중 페닐알라닌 수치가 지속적으로 낮게 유지될 경우, 발달 장애가 나타날 가능성이 있다. 이 약 투여 시 혈중 페닐알라닌 수치를 더 자주 모니터링해야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치를 적절하게 관리하고, 영양 균형을 맞추기 위해, 이 약 투여 중에는 음식으로 섭취하는 페닐알라닌 및 전체 단백질의 양을 적극적으로 관리해야 한다.

3) 이 약과 디하이드로폴산 환원효소(dihydrofolate reductase, DHFR) 억제제(예: 트리메토프림, 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 프랄라트렉세이트 및 트리메트렉세이트)를 병용 투여하는 경우에는 환자의 혈중 페닐알라닌 수치를 더 자주 모니터링해야 한다(‘5. 상호작용’ 참조).

4) 이 약 투여로 출혈 위험이 증가할 수 있으며, 표재성 혈종, 출혈 지속 시간 연장, 심한 월경 출혈 등이 보고되었다. 임상시험에서 비외상성 표재성 혈종과 출혈 지속 시간이 있었던 환자 1명에게 이 약을 낮은 용량에서 재투여했을 때 증상이 재발하여 치료를 중단하였다. 해당 환자에서 초기 투여 후 15일, 재투여 후 2일 후에 증상이 나타났으며, 출혈 당시 혈액 수치와 응고검사는 정상이었다. 이 약을 복용하는 환자에게 출혈 위험 증가에 대해 명확히 알리고, 출혈 증상이 증가할 경우에는 즉시 의료진에게 알리도록 해야 한다. 또한, 활동성 출혈이 있는 경우에는 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려한다.

5) 페닐케톤뇨증 환자에 대한 이 약의 장기 안전성 자료는 제한적이다(‘3. 이상반응’ 참조).

6) 이 약은 이소말트를 포함하고 있으므로, 드물게 발생하는 유전적 과당불내증이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다.

7) 발작 소인이 있는 환자에게 이 약을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다. 이런 환자에서 발작 발생과 발작 악화가 나타날 수 있다.

5. 상호작용

1) 세피압테린 환원효소(Sepiapterin reductase, SR) 억제제: 이 약은 경구투여 후 빠르게 흡수되며, SR 및 카르보닐 환원효소에 의해 신속하고 광범위하게 7,8-디하이드로비옵테린(BH_2)으로 전환된다. 이후 BH_2는 디하이드로폴산 환원효소(DHFR)에 의해 BH_4로 전환된다.
이 약과 세피압테린 환원효소 억제제(예; 설파살라진, 설파메톡사졸)를 병용투여 시, BH_4로의 대사가 감소할 수 있으므로 혈중 페닐알라닌 수치를 주의하여 모니터링해야 한다.

2) 디하이드로폴산 환원효소(DHFR) 억제제: DHFR은 BH_2를 BH_4로 전환시키며 DHFR이 억제되는 경우, BH_4 농도가 잠재적으로 감소할 수 있다. 이 약과 DHFR 억제제(트리메토프림, 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 프랄라트렉세이트 및 트리메트렉세이트)를 병용 투여하는 경우, 혈중 페닐알라닌 수치를 주의하여 모니터링해야 한다.

3) 혈관 확장 약물: 이 약은 일산화질소(NO) 대사 또는 작용에 영향을 주는 약물인 고전적 NO 공여체(예: 니트로글리세린, 이소소르비드이질산염, 니트로프루시드나트륨, 몰시도민 등), 포스포디에스터라제 5(PDE-5) 억제제(예: 실데나필, 바데나필 또는 타다라필 등) 및 미녹시딜 등과 병용투여할 경우, 주의해야 한다. 동물 연구에서 BH_4와 PDE-5 억제제를 함께 경구투여 시 혈압에는 영향을 미치지 않았다.

4) 레보도파: 이 약을 레보도파 치료를 받는 환자에게 투여할 경우, 경련 악화, 흥분 및 과민성 증가, 발작, 발작 악화와 같은 신경계 이상반응을 주의하여 모니터링해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 생식독성시험에서 유해한 영향은 나타나지 않았다('14. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보' 참조). 예방적 조치로서 임신 중에는 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직하다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사산물이 모유로 이행하는지에 대한 자료는 없다. 모유 수유 중인 유아에 대한 위해성을 배제할 수 없으므로, 의사의 감독하에 수유의 유익성과 치료의 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단하거나 이 약 투여를 중단한다.

3) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 관한 임상 자료는 없다. 동물 시험에서 이 약의 수태능에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다('14. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보' 참조).

7. 소아에 대한 투여

1) 이 약은 소아 환자에서 내약성이 양호했다. 모든 소아 연령대에서 보고된 이상반응의 빈도, 유형 및 중증도는 성인에서의 이상반응과 유사했다. 이 약의 장기 안전성에 대한 데이터는 제한적이다.

2) 3상 임상시험 중, 이 약을 투여받은 소아 환자에서 저페닐알라닌혈증이 보고되었다. 여러 차례 낮은 혈중 페닐알라닌 수치를 보인 환자도 있었다(‘3. 이상반응’ 참조).

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

11. 적용상의 주의

1) 체중이 16 kg 이하인 환자
이 약을 물 또는 사과주스에 덩어리가 없고 균일해질 때까지 최소 30초 이상 잘 섞은 다음 경구투여용 주사기에 넣는다. 혼합 후 즉시 투여해야 하며, 즉시 투여하지 않을 경우, 25 ° C 이하에서는 6시간 이내, 냉장보관(2~8 ° C)에서는 24시간 이내에 투여해야 한다.
투여 직전에 혼합물을 다시 최소 30초 이상 섞는다. 주사기에 남은 혼합물은 물이나 주스(최소 15 mL)를 이용하여 완전히 헹구고 그 액을 즉시 투여해야 한다.

2) 체중이 16 kg 초과인 환자
이 약을 물이나 사과주스에 섞는 경우 최소 30초 이상, 연식에 섞는 경우 최소 60초 이상 잘 섞어 덩어리가 없고 균일해지도록 한다. 혼합 후 즉시 투여해야 하며, 즉시 투여하지 않을 경우, 25 ° C 이하에서는 6시간 이내, 냉장보관(2~8 ° C)에서는 24시간 이내에 투여해야 한다.
투여 직전에 물/주스 혼합물은 최소 30초, 연식 혼합물은 최소 60초 이상 다시 섞는다. 혼합에 사용한 용기에 혼합물이 남아 있는 경우, 물이나 주스(최소 15 mL)를 이용하여 완전히 헹구고 그 액을 즉시 투여해야 한다.

3) 이 약은 실리콘(8 Fr, French size) 및 폴리우레탄 재질(6 Fr 또는 8Fr)의 경장영양튜브로 투여할 수 있다. 경장영양튜브를 통한 투여 시 다음의 사항을 따른다.
(1) 경장영양튜브가 막히지 않았는지 확인한다.
(2) 경장영양튜브를 물 10 mL로 세척한다.
(3) 필요한 용량만큼 이 약을 혼합 후 최대 30분 이내로 투여한다(‘용법・용량’ 참조).
(4) 경장영양튜브에 최소 15mL의 물로 세척하여 남아 있는 이 약을 투여한다.
(5) 경장영양튜브와의 적합성은 생체외시험으로 수행되었다(15mg에서 960mg 범위).

12. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대해 알려진 정보는 없다. 이 약의 과량투여에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량투여가 발

생한 경우, 환자의 징후 및 증상을 면밀하게 모니터링하고 필요시 적절한 치료를 시행한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 빛으로부터 보호하기 위해 원래의 포장 상태로 보관한다.

4) 혼합하고 남은 약은 폐기한다.

5) 이 약은 조제 직후 즉시 투여해야 한다. 조제한 용액은 25 ° C 이하에서는 6시간 이내, 냉장보관(2~8 ° C)에서는 24시간 이내에 투여하지 않으면 폐기해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리기전

이 약은 테트라하이드로비옵테린(BH_4)의 내인성 전구체로서, 세포 내로 흡수된 후 BH_4로 전환되어 페닐알라닌 수산화효소(PAH)의 보조인자로서 작용한다. 이 약과 BH_4는 각각 PAH 단백질에 결합하는 약리학적 샤페론으로서 작용하여 잘못 접힌 PAH 효소의 구조적 안전성을 높이고, PAH 효소 활성을 증가시켜 혈중 페닐알라닌 농도를 감소시킨다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약의 경구투여 시 최고 혈중 농도(C_{max})까지 도달하는 시간 중앙값(T_{max})는 투여 후 약 1~3시간이었고, 투여 후 12시간 이내에 정량한계(0.75ng/mL) 미만으로 감소하였다. 이 약과 고지방・고열량 음식을 7일간 함께 투여 시 이 약의 평균 C_{max}는 약 2.80ng/mL이었다.

이 약은 혈장에서 광범위하게 대사되어 약리학적 활성 대사체인 BH_4으로 전환된다. BH_4의 겉보기 말단 반감기($t_{1/2}$)는 약 5시간이다. 이 약 용량 증가에 따라 BH_4의 C_{max} 및 AUC_{0-24h}는 증가하였으나, 이 약 용량이 20mg/kg을 초과하는 경우에는 용량에 비례하지 않았다. 이 약을 60mg/kg까지 7일간 반복 투여 시, 이 약 및 BH_4의 축적은 관찰되지 않았다.

<u>음식의 영향</u>

이 약(20~60mg/k 용량 범위)을 건강한 성인에서 저지방・저열량 식이와 투여 시 BH_4 노출은 공복 상태에서 이 약을 투여했을 때 대비 C_{max}는 1.69~1.72배, AUC_{0-24h}는 1.62~1.73배 더 높았다. 고지방・고열량 음식과 투여 시에는 공복 상태 대비 BH_4의 Cmax는 2.21~2.26배, AUC_{0-24h}는 2.51~2.84배 더 높았다.

(2) 분포

이 약 및 BH_4의 혈장 단백 결합률은 낮으며, 대부분은 유리형으로 존재한다. 시험관 내(*in vitro*) 연구에서 이 약 0.1~10 μM 농도 범위 내(0.1% dithiothreitol 존재 조건)의 평균 혈장 단백 결합률은 15.4%였다. 0.5% β-mercaptoethanol 존재 시 BH_4의 평균 혈장 단백 결합률은 2 μM에서 41.3%, 5 μM에서 33.0%, 15 μM에서 24.1%였다. 건강한 대상자에게 이 약을 반복 경구투여 시, 뇌척수액 내 BH_4 농도 증가가 관찰되었다.

(3) 대사

이 약은 세피압테린 환원효소(SR)/카르보닐 환원효소(CR) 및 디하이드로폴산 환원효소(DHFR)에 의해 2단계 과정으로 BH_4로 대사된다. BH_4는 페닐알라닌 수산화효소(PAH), 티로신 수산화효소(TH), 트립토판 수산화효소(TPH), 알킬글리세롤 모노옥시게나제(AGMO) 및 일산화질소 합성효소(NOS) 등과 같은 방향족 아미노산 수산화효소의 보조인자로 작용하면서 산화된다. 4α-하이드록시-테트라하이드로비옵테린 및 퀴논형-디하이드로비옵테린과 같은 대사산물은 프테린-4α-카르비놀아민 탈수효소(PCD) 및 디하이드로프테리딘 환원효소(DHPR)를 매개로 BH_4를 재생하는데 재활용될 수 있다.

^{14}C-세피압테린을 건강한 대상자에게 단회 경구투여 시, 세피압테린은 광범위하게 대사되었다. 주요 대사 경로는 산화/탈수소화, 환원/산화, 산화적 탈아미노화, 탈수, 측쇄(곁사슬) 절단, 메틸화 등으로 단독 또는 복합적으로 작용하였다.

(4) 배설

건강한 대상자에게 경구투여 시, 이 약은 광범위하게 대사되어 주로 대변으로 배설되었다. 이 약의 혈장 농도는 C_{max}에 도달한 이후 빠르게 감소하여, 일반적으로 투여 후 12시간 이내에 정량한계 미만으로 감소하였다. BH_4의 말단 반감기는 약 5시간이었다.

건강한 성인 대상자에게 ^{14}C-세피압테린을 단회 경구투여 시, 투여 방사능의 평균 6.71%가 소변으로, 26.18%가 대변으로 배설되며 투여 후 240시간까지 총 회수율은 32.9%였다. 투여 방사능의 대부분(28.2%)은 투여 후 48시간 이내에 회수되었다. ^{14}C-세피압테린 유래 방사능의 총 신장 청소율은 1.54 L/h (25.6mL/분)이었다. 사람의 장내 미생물을 이용한 시험관 내 연구에서 이 약으로부터 위장관 내 휘발성 대사산물이 생성되는 것이 확인되었다.

(5) 특수집단

<u>연령 및 성별</u>

이 약의 약동학적 특성은 연령 및 성별에 따라 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

<u>인종 및 민족</u>

아시아인에서 BH_4의 노출이 더 높게 관찰되었다. 일본인 가교시험에서 이 약 20~60 mg/kg을 투여 시 일본인 대상자는 비일본인 대상자에 비해 BH_4의 $AUC_{0\text{-}last}$가 10%~24%, C_{max}가 14%~29% 더 높았다.

<u>신장애 환자 또는 간장애 환자</u>

신장애 환자 또는 간장애 환자에서 이 약의 약동학적 특성 및 안전성은 연구된 바 없다.

(6) 약물 상호작용

<u>*In vitro* 연구</u>

이 약은 시험관 내 연구에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4를 억제하지 않았고, CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도하지 않았다.

<u>*In vivo* 연구</u>

건강한 시험대상자에게 이 약(20mg/kg)과 유방암 저항성 단백질(BCRP) 억제제인 커큐민(2g)을 단회 경구투여 시, 이 약 단독투여군 대비 BH_4의 C_{max}와 $AUC_{0\text{-}last}$가 각각 24%, 20% 증가하였다.

이 약 60mg/kg(최고 용량) 단회 용량과 BCRP 기질인 로수바스타틴(10mg)을 병용투여 시, 로수바스타틴 단독투여군 대비 로수바스타틴의 C_{max}와 $AUC_{0\text{-}last}$가 각각 13%, 2% 증가하였다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 페닐케톤뇨증(PKU) 환자에서의 치료에 대해 2건의 임상시험에서 평가하였다.

시험 1 (PTC923-MD-003-PKU)은 고페닐알라닌혈증이 있는 페닐케톤뇨증(PKU)으로 진단된 소아 및 성인 환자 157명을 대상으로 두 파트로 구성된 다국가, 이중눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험이다.
파트 1(공개)에서 이 약에 대한 반응성을 평가하였고, 이 약을 14일간 투여한 후 최소 14일간 휴약하였다. 이 약 투여에 따른 혈중 페닐알라닌 수치가 15% 이상 감소한 시험대상자 비율은 73.1%(114/156명)였다. 이때, 만 2세 이상 환자에게는 이 약 60 mg/kg/일 용량으로 투여하였고, 기존 식이를 동일하게 유지하였다.
파트 2(위약 대조)에는 파트 1에서 혈중 페닐알라닌 수치가 15% 이상 감소한 만 2세 이상 환자(110명)를 반응군으로 분류하여 포함하였다. 파트 1의 휴약기간 이후, 환자를 이 약 20 mg/kg/일(1~2주차), 40 mg/kg/일(3~4주차), 60 mg/kg/일(5~6주차) 증량 투여군(56명) 또는 위약군(54명)으로 무작위 배정(1:1)하여 6주간 투여하였다. 파트 2 대상자의 인구통계학적 특성은 표 7과 같다. 임상시험 동의 시점의 연령 중앙값은 14세(범위: 2-54세)였으며, 주로 백인(91.8%)이었다. 출생 시 페닐케톤뇨증을 진단받은 대상자가 65.5%였고, 비고전적 페닐케톤뇨증(non-classical PKU)인 대상자는 82.7%였다.

표 2. 인구통계학적 특성

	파트 1에만 참여한 대상자 (n=47)	파트 2에서 무작위 배정되어 치료받은 대상자			치료받은 모든 대상자 (n=157)
		이 약 (n=56)	위약 (n=54)	합계 (n=110)	
연령(세)					
대상자 수 (n)	47	56	54	110	157
평균(SD)	18.4 (15.07)	16.5 (11.12)	18.4 (10.65)	17.4 (10.88)	17.7 (12.24)
중앙값(최소, 최대)	15.0 (1, 61)	13.0 (2, 47)	15.0 (4, 54)	14.0 (2, 54)	14.0 (1, 61)
연령 분류, n (%)					
≥ 1세-< 2세	3 (6.4)	0	0	0	3 (1.9)
≥ 2세-< 6세	5 (10.6)	7 (12.5)	3 (5.6)	10 (9.1)	15 (9.6)
≥ 6세-< 12세	11 (23.4)	17 (30.4)	12 (22.2)	29 (26.4)	40 (25.5)
≥ 12세-< 18세	10 (21.3)	14 (25.0)	19 (35.2)	33 (30.0)	43 (27.4)
≥ 18세	18 (38.3)	18 (32.1)	20 (37.0)	38 (34.5)	56 (35.7)

SD, standard deviation(표준편차)

파트 2에서 유효성은 파트1에서 혈중 페닐알라닌 수치가 30% 이상 감소한 환자를 대상으로 이 약 투여군과 위약군 간의 기저치 대비 5~6주차 혈중 페닐알라닌 수치의 평균 변화량을 비교 평가하였다(표 8).

이 약 투여군과 위약군 간 혈중 페닐알라닌 수치 평균 변화량 차이는 통계적으로 유의했다($p < 0.0001$).

표 3. 시험 1의 파트 2에서 기저치 대비 5주~6주차까지의 혈중 페닐알라닌 수치 평균 변화량 (파트 1에서 기저치 대비 혈중 페닐알라닌 수치가 30% 이상 감소한 대상자)

	이 약 (n=49)	위약 (n=49)	이 약 대 위약의 차	p 값
기저치*				
평균 (SD)	646.11 (253.007)	654.04 (261.542)		
5, 6주차**				
평균	236.04 (174.942)	637.85 (259.886)		

(SD)				
기저치 대비 변화량의 평균 (μmol/L)	-410.07 (204.442)	-16.19 (198.642)		
기저치 대비 변화율의 평균(%)	-62.8%	1.4%		
기저치 대비 평균 변화량의 최소제곱(LS)평균 추정치				
LS 평균 (SE)	-415.75 (24.066)	-19.88 (24.223)	-395.87 (33.848)	< 0.0001
95% CI	(-463.52, -367.97)	(-67.97, 28.21)	(-463.07, -328.66)	

CI, confidence interval(신뢰구간); LS, least squares(최소제곱); MMRM, mixed model for repeated measures(반복측정 혼합모델); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); SD, standard deviation(표준편차); SE, standard error(표준오차)

* 기저치는 파트2에서 -1일차와 1일차의 혈중 페닐알라닌 수치의 평균이다.

** 혈중 페닐알라닌 농도는 5주차와 6주차의 평균값을 근거하였다.

최소제곱평균, 표준오차, 신뢰구간, p 값은 MMRM(반복측정 혼합모델)을 통해 산출되었다. 반응변수는 기저치 대비 사후 기저치 시점의 혈중 페닐알라닌 변화량으로 하고, 고정효과는 투여군, 기저치 혈중 페닐알라닌, 기저치 페닐알라닌 층화, 방문시점, 치료-방문 상호작용을 포함하였다.

고전적 페닐케톤뇨증(cPKU) 환자 하위군에서도 유사한 결과가 나타났으며, 이 약 투여군(6명)은 6주차에 혈중 페닐알라닌 수치가 69% 감소한 반면, 위약군(9명)에서는 3% 증가하였다.

시험 2 (PTC923-MD-004-PKU)는 페닐케톤뇨증 환자에서 이 약을 장기 투여 시 안전성 및 식이 페닐알라닌 내성을 평가하는 제3상, 다기관, 공개 임상시험이다. 이 약을 총 169명의 환자에게 6개월 미만은 7.5 mg/kg/일, 6~12개월 미만은 15 mg/kg/일, 12개월~2세 미만은 30 mg/kg/일, 2세 이상은 60 mg/kg/일을 투여하였다. 이 약을 1일 1회 투여 시 평균 일일 페닐알라닌 섭취량은 약 2.3배 증가(기저치 27.6mg/kg/일, 26주차 62.5mg/kg/일)하였으며, 혈중 페닐알라닌 수치는 360 μmol/L 미만으로 유지되었다. 대부분의 대상자에서 혈중 페닐알라닌 수치가 최소 15% 이상(76.7%) 또는 30% 이상(67.4%) 감소하였다.

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

랫드 대상의 26주 반복투여독성시험에서 세피압테린과 관련하여 신우 집합세뇨관 내 결정체 침착으로 인한 신세뇨관의 퇴행・재생, 간질성 염증 및 섬유화가 관찰되었다. 이러한 이상소견은 4주간의 회복 기간 후 부분적으로 회복되었다. 임상적 BH_4 노출의 2배 노출 수준에서는 신장 독성이 관찰되지 않았다.

(2) 생식발생독성, 유전독성 및 발암성

이 약에 대한 비임상 생식발생독성시험, 유전독성시험 및 Tg-rasH 형질전환 마우스를 이용한 6개월 발암성 시험 결과, 음성으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 1-25℃ 보관, 사용(유효)기한 36개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	PTC Therapeutics, International Limited	아일랜드	Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, D02 NA07, Ireland
전공정위탁제조(제조자)	Allphamed PHARBIL	독일	Hildebrandstrasse 10, Goettingen,

	Arzneimittel GmbH		Lower Saxony, 37081
전공정위탁제조(제조자)	Allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH	독일	Hildebrandstrasse 12, Goettingen, Lower Saxony, 37081
수입(수입자)	베르토코리아유한책임회사	대한민국	서울특별시 강남구 테헤란로 142 5층, 146호 (역삼동) (위워크서울4호 유한회사)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조의2 제1항 제2호에 따른 희귀의약품

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성	기준및시험방법	제조및품질관리	위해성 관리계획

		관련 자료	관련 자료	기준 관련 자료	관련 자료
신청일자	2025.11.03.				
보완요청 일자	2026.01.30.	2026.01.29.	2026.01.29.	2025.12.30.	2026.01.26.
보완접수 일자	2026.08.01.				
최종처리 일자	2026.09.03.	2026.08.21.	2026.08.21.	2026.08.13.	2026.08.21.

[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(식품의약품안전처 고시)-제2조제5호 희귀의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4							5						6		7	8
		가								나								가			나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X1)	○	○	○	△2)	○	○	○	○	○	○	X3)	○	○
면제사유	1) 단회독성 시험(반복투여시험의 일부에서 확인) 2) 발암성 시험(Tg 마우스 6개월 제출, 랫드 2년 미제출) 3) 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

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 약은 세피압테린(Sepiapterin)을 250mg, 1000mg을 포함하고 있는 경구용 산제로서 페닐케톤뇨증(PKU)이 있는 성인 및 소아 환자에서 고페닐알라닌혈증(HPA) 치료를 위해 물, 사과주스 또는 연식에 혼합하여 1일 1회 투여하는 제제임.
- PKU는 페닐알라닌(Phe)을 티로신(Tyr)으로 대사하는 페닐알라닌 수산화효소(PAH)의 활성 저하로 인해, Phe가 Tyr로 대사되지 못하고 축적되는 상염색체 열성 선천성 대사이상증임. PKU 환자는 치료를 받지 않거나 치료가 충분하지 않은 경우, 발달 장애, 우울 상태, 신경증, 인지 능력 저하, 두통 등의 증상을 보일 수 있음. 특히, 발달 과정에 있는 소아 환자의 경우에는 빠른 진단과 치료가 필요함.
- PKU 환자는 평생에 걸쳐 식이를 통한 Phe 섭취량을 엄격히 제한하고 혈중 Phe 농도를 관리해야하나, 제한 식이를 통한 PKU 관리는 지속하기 어려운 경우가 있음. 또한, 기존 치료로 효과가 불충분한 환자가 존재하기 때문에, 더 넓은 환자층이 적용될 수 있는 새로운 PKU 치료제가 요구되었음.
- 세피압테린은 테트라하이드로비옵테린(BH_4)의 자연 발생 전구체의 화학 합성품임. 세포 내로 흡수된 후 BH4로 전환되어 페닐알라닌 수산화효소(PAH)의 활성을 높이고 혈중 페닐알라닌 농도를 감소시키는 것으로 보고됨.
- 세피언스산의 비임상 시험자료는 제안된 적응증을 뒷받침하는 약리학적 특성, 사람과 유사한 약동학 특성, 경구투여에 적합한 PK 특성, 그리고 성인 및 소아 PKU 환자의 HPA 치료를 위한 제안 임상 최고 권장용량(60mg/kg/일) 사용을 뒷받침하는 안전성 프로파일을 나타냄. 다만, 발암성 시험의 경우 Tg 마우스로 26주간 수행하였으며, 발암성은 관찰되지 않았으나, 랫드 2년 장기 발암성 시험이 필요하다고 판단됨. 본 시험은 진행 중으로 최종 보고서 제출 예정임.
- PKU 환자를 대상으로 한 제3상 시험인 PTC923-MD-003-PKU 시험 및 PTC923-MD-004-PKU 시험과 보조적인 제2상 PKU-002 시험의 데이터를 근거하여 이 약의 유효성 및 안전성이 검토되었음. 이 약의 전반적인 시험설계와 유효성 결과와 기존 유사 제제의 허가사항을 종합적으로 고려하여, 효능효과 및 용법용량(식이제한, 반응성)을 설정하였음.
- 이 약의 유효성에 대한 핵심 3상(PTC923-MD-003-PKU)에서 세피압테린 2주 투여 후 반응성을 나타낸 시험대상자 중 2세 이상 환자를 대상으로 위약 또는 세피압테린 투여군으로 무작위 배정하여, 6주 투여 후 혈중 페닐알라닌 수치가 기저치 대비 감소한 수준을 평가하였고, 세피압테린 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음. 이때 환자들은 시험약 투여와 함께 기존 식이 제한을 유지하였음.
- 이 약의 장기 공개 3상 임상시험(PTC923-MD-004-PKU; 2세 미만 포함)에서 기저치 대비 26주 시점의 식이 Phe 내성을 평가에서 세피압테린 투여 시, 식이 페닐알라닌섭취량이 증가하였음. 이 약의 제2상 시험(PKU-002; 7일 투여)에서 이 약 60mg/kg/day 투여군에서 사프롭테린 20mg/kg/day(허가사항 최대 투여용량) 대비 혈중 페닐알라닌 수준보다 통계적으로 유의하게 더 크게 감소시켰음.
- 이 약의 안전성 프로파일은 대부분은 경증~중등도였으며, 내약할 수 있는 수준으로 사료됨. 주요 이상반응은 상기도감염, 두통, 설사, 복통, 대변변색 및 저페닐알라닌혈증이었음. 이는 기존 사프롭테린 제제의 안전성 프로파일과 유사하며, 증상에 대한 치료로 관리 가능한 수준이었음. 전반적인 임상시험에서 관찰된 이상반응 및 그에 대한 주의사항이 사용상의 주의사항에 반영되었음.
- 이 약의 페닐케톤뇨증이 있는 고페닐알라닌혈증 환자에 대한 유효성 및 안전성 결과와 새로운 치료제에 대한 수요를 종합적으로 고려 시, 이 약의 유익성이 위해성을 상회하는 것으로 판단됨.

[약어 및 정의]

약어 및 용어	정의
BH_2	Dihydrobiopterin; 디하이드로비옵테린
BH_4	Tetrahydrobiopterin; 테트라하이드로비옵테린
cPKU	Classical PKU; 고전적 PKU
CSF	Cerebrospinal fluid; 뇌척수액
DHFR	Dihydrofolate reductase; 다이하이드로폴산 환원효소
ENT	Equilibrative nucleoside transporter; 평형 뉴클레오시드 수송체
HPA	Hyperphenylalaninemia; 고페닐알라닌혈증
HVA	Homovanillic acid; 호모바닐산
PAH	Phenylalanine hydroxylase; 페닐알라닌 수산화효소
PAL	Phenylalanine ammonia lyase; 페닐알라닌 암모니아 분해효소
PBD	Primary tetrahydrobiopterin deficiency; 원발성 BH_4 결핍증
Phe	Phenylalanine; 페닐알라닌
PKU	Phenylketonuria; 페닐케톤뇨증
SR	Sepiapterin reductase; Sepiapterin 환원효소
Tyr	Tyrosine; 티로신

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 세피언스산250밀리그램, 1000밀리그램 (세피압테린)
- 신청 효능효과 : 소아 및 성인 페닐케톤뇨증 환자의 고페닐알라닌혈증의 치료
- 약리작용 기전 : 경구용 합성 세피압테린(Sepiapterin)은 테트라하이드로비옵테린(BH_4)의 자연 발생 전구체이며, 세포 내로 흡수된 후 BH_4로 전환되어 페닐알라닌 수산화효소(PAH)의 활성을 높이고 혈중 페닐알라닌 농도를 감소시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 세피압테린 경구용 분말은 선천성 대사 질환인 페닐케톤뇨증의 치료를 위한 경구 투여 제제로 개발됨. Censa Pharmaceuticals Inc.는 2016년 Sepiapterin(구 명칭: PTC923) 개발을 시작하였고, PTC는 2020년 6월 Censa 및 개발 권리를 인수하였으며, 해당 품목을 허가신청함.
- 세피압테린은 생체 내에서 생성되는 내인성 세피압테린과 구조적으로 동일한 외인성 합성물질로서 BH_4의 자연 발생 전구물질임.
- 세피압테린의 작용기전을 밝히기 위해 PAH 단백질 변이 안정화 능력 및 PAH 활성 증가를 평가하는 시험과 PKU 마우스 모델에서 약리시험을 수행하였음. 또한, 안전성 약리시험, PK 및 독성시험을 통해 이 약의 약동학적 프로파일 및 독성을 평가하였음.
- 세피압테린을 건강인 또는 PKU 환자 대상으로 임상시험을 수행하여, 약동학적 특성을 평가하고, 유효성 및 안전성을 입증하였음.
- 주요 국외 현황

- 희귀의약품지정 : 미국(2021.3.4.), 유럽(2021.5.20.) 및 일본(2024.6.19.)
- 허가 현황 : 유럽(2025.06.19.), 미국(2025.7.28.) 및 일본(2025.12.22.)

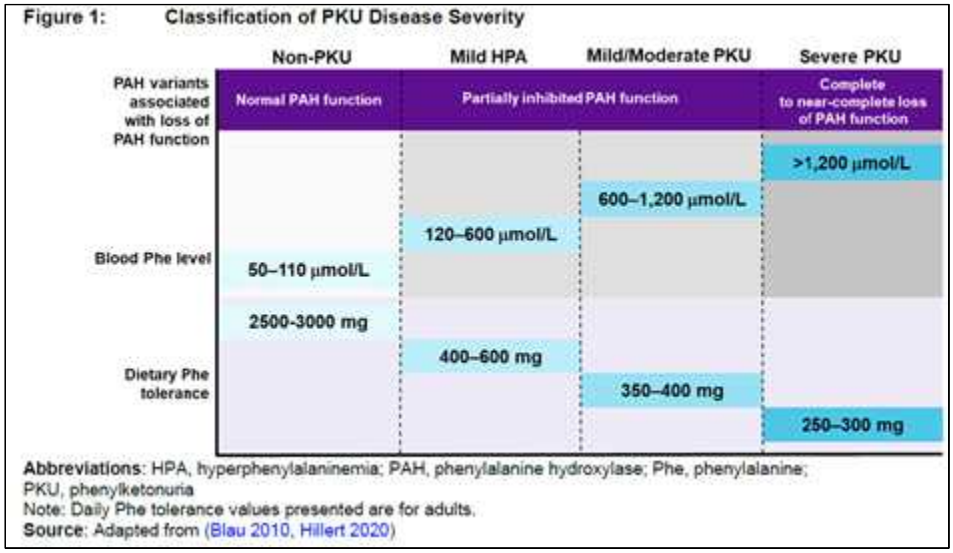
1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **고페닐알라닌혈증(Hyperphenylalaninemia; HPA) 및 페닐케톤뇨증(Phenylketonuria; PKU)**

1) 질병 정의

- 고페닐알라닌혈증은 혈액 페닐알라닌(Phenylalanine, Phe) 농도가 지속적으로 상승하는 것으로 정의되는 대사 상태임.
  · 원발성 HPA : 페닐알라닌 수산화효소(Phenylalanine hydroxylase, PAH) 활동의 결함으로 혈액 및 조직에 Phe가 축적되는 유전 질환임. 대부분 PAH 유전자의 돌연변이(상염색체 열성)로 인해 PAH 결핍 및 기능저하 발생함. 관련 표현형은 고전적 페닐케톤뇨증(cPKU)에서 경미한 HPA까지 중증도가 다양함
  · 속발성 HPA: 테트라하이드로비옵테린(BH_4) 결핍증으로 보조인자인 BH_4의 대사 차단으로 인해 발생함.
- PAH는 비대칭적인 이량체 구조를 가진 세 개의 도메인으로 구성된 단백질임. 복잡한 구조는 기질 활성화, 올리고머화 조절, 기질 및 보조인자에 대한 친화도 조절 등 정교한 조절을 가능하게 함. 그러나 이러한 구조적 유연성으로 인해 PAH는 단백질 오접힘에 취약할 수 있으며, 이는 PAH 기능에 악영향을 미침.
- PAH 결핍은 필수 아미노산인 페닐알라닌(Phe)의 식이 섭취에 대한 불내성과 관련되며, 혈중 페닐알라닌 농도의 상승을 초래하여 신경인지 장애를 포함한 다양한 증상을 유발할 수 있음.
- 가장 중증인 형태는 '고전적 PKU(cPKU)'로, 혈중 페닐알라닌 농도가 매우 높게(≥1200 μmol/L) 나타나며, 치

료받지 않을 경우 인지 기능 저하의 중요한 위험인자가 됨(Scriver and Kaufman 2001, Waisbren 2007). PKU의 중증도는 혈중 페닐알라닌 농도, 식이 페닐알라닌 허용치, PAH 기능에 따라 정의됨(그림 1).



2) 질병 원인

- PAH 효소는 BH4의 도움으로 페닐알라닌(Phe)를 티로신(Tyr)으로 전환시킴. PAH 또는 BH4의 결핍을 초래하는 유전자 돌연변이로 Phe이 Tyr로 변환되지 못하여 HPA 초래함.
- PAH 유전자 변이 종류는 3457개가 있으며, 각각은 질병 중증도 분류에 사용되는 고유한 표현형을 보임.

3) 임상적 특징

- 눈, 피부 및 머리카락 색이 비정상적으로 밝은 '색소 감소' 증상
- 소변이나 땀에 페닐아세트산이 포함되어 곰팡이 냄새가 나는 채취
- 치료하지 않을 경우에는 발작, 비정상적인 근육 운동, 긴장된 근육, 반사 증가, 비자발적 운동 또는 떨림을 포함한 심각한 지적 장애가 발생함. 반응 시간이 늦고, 주의력이 부족하며, 기억장애, 기타 심리적인 어려움이 나타남.

4) 진단 시기 및 방법

- 조기 발견이 정상적인 발달에 중요함. 대부분의 국가에서 신생아 선별 검사 프로그램의 일부로 출생 시 진단하며, 국내에서도 신생아 선별 검사로서 페닐케톤뇨증 검사를 수행하고 있음.

5) 병리생리학

- HPA는 신경 독성이 있음. 간에서 Tyr으로 전환되지 못해 증가한 Phe가 혈액 및 뇌(BBB 통과)로 이동하여 농도가 증가함. 이는 신경섬유와 myelination을 파괴하고, 신경전달물질의 합성 및 기능을 변화시키고 glutaminergic systems, 콜레스테롤 생합성 경로 및 glycosylation 작용을 방해하여 뇌에 손상을 입힘.
- 치료하지 않을 경우에는 HPA는 발달 지연과 지적 장애를 초래하며, 성장 부진, 색소 감소, 습진성 발진, 운동 결핍, 운동 실조 및 발작을 일으킬 수 있음.

6) 역학 (발생율, 유병율)

- 유럽에서 신생아 선별검사로 확인되는 HPA의 평균 발생률은 약 1:10,000으로 추정됨(van Wegberg 2017). 대부분의 경우(환자의 98%), HPA는 PAH 유전자에 변이가 있어 발생하며, 나머지 HPA 사례는 주로 BH4 결핍에 기인함. 유럽 내 HPA의 유병률은 0.09/10,000에서 2.55/10,000 사이이며, 지역 및 인구 집단에 따라 상이함(Hillert 2020, Elhawary 2022). PKU는 전체 HPA의 약 98%를 차지함(Ho and Christodoulou 2014). 전 세계적으로 cPKU 62%, 경증~중등도 PKU 22%, 경증 HPA 16%로 분포됨(Hillert 2020).

- PKU 유병률은 유럽과 중동지역에서 가장 높았고, 아시아 국가에서 가장 낮았음.
- 국내 페닐케톤뇨증이 있는 고페닐알라닌혈증 환자 수는 문헌 및 건강보험심사평가원 데이터를 근거하여 산출 시, 96 ~ 404명으로 추정되며, 평균 발생률은 1/47,558임. 국내에서 1991년~2007년까지 17년 간 총 97명의 신규 PKU 환자가 발생하였고(매년 평균 5.7명 발생), 이를 통해 국내 평균발생률 확인되었음(Lee 2008). 국내 데이터 및 유럽 유병률과 발생률을 근거하여 추정하였을 때, 2025년 2월 기준으로 국내 HPA 총 환자 수는 대략 96~2,700여명으로 추산됨.

7) 현재 치료방법

- 혈중 페닐알라닌 농도를 정기적으로 모니터링하면서 치료해야 함.
- (식이 페닐알라닌 제한)
  · 식이 페닐알라닌 제한을 생후 10일 이내에 시작하여 평생 유지함으로써 중증 및 비가역적 신경학적 손상을 예방해야 함. 단백질 섭취를 제한하고, 페닐알라닌 비함유 아미노산 보충제를 섭취함. 진단 및 치료 시작이 지연되어 혈중 페닐알라닌 농도가 높아지는 경우, 신경 손상이 출생 직후부터 시작될 수 있음.
  · 식이 제한은 순응도, 영양 결핍 및 신체적 및 심리사회적 측면에서 한계가 있음. 연령 증가에 따라, 특히 청소년 및 성인에서 식단 관리 순응도가 낮아짐(0 - 4세 88%, 5 - 12세 74%, 13 - 17세 50%, 18 - 29세 42%, 30세 이상 성인 33%; Jurecki 2017, 미국 PKU 병원 대상 설문). 또한, 환자 대부분은 식이 제한만으로 목표 페닐알라닌 농도에 도달하지 못함.

표 2: PKU 환자의 식단 관리에 있어 장기적 순응에 대한 장벽

식단 관리 유형	장기적 식이 순응의 장벽
저단백질 식이 페닐알라닌 비함유 약용 식품 및 제형 개조된 저단백 제품 글리코마크로펩타이드 고농도 LNAA	PKU 식단의 기호성 및 다양성 부족 고가의 약용 식품 영양실조 위험 장내 미생물 군집의 파괴로 인한 위장관 문제 증가 사회적 낙인 및 사회경제적 요인(예: 불안, 우울, 피로)

약어: LNAA, large neutral amino acid(저대 중성 아미노산); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); PKU, phenylketonuria(페닐케톤뇨증)
출처: (Macleod and Ney 2010, McWhorter 2022)

  · 유럽의 연령별 치료 가이드라인에서는 목표 혈중 페닐알라닌 농도 범위를 설정하고 있으며, 식이 제한과 약물치료가 병행되어야 함.

* PKU 환자의 혈중 페닐알라닌 농도에 대한 연령별 유럽 가이드라인 출처: (van Wegberg 2017)

환자군	목표 혈중 페닐알라닌 농도 범위
12세 이하 및 임신 전/임신 중인 여성	120 ~ 360 μmol/L
12세 초과	120 ~ 600 μmol/L

- (PKU 치료를 위한 약물요법)

: 국외에는 혈중 페닐알라닌 농도를 감소시키는 HPA 치료제로서 sapropterin, sepiapterin 및 pegvaliase 제제가 승인되어 있으나, 국내에는 사프롭테린 제제만 허가되어 있음.

① 사프롭테린 (sapropterin; 예: Kuvan®)

- PAH의 보조인자인 BH4의 합성 경구제제임. 적응증은 해당 치료에 반응성을 보이는 모든 연령대의 PKU 성인 및 소아 환자의 HPA임.
- 세포 내 BH_4 농도 증가시켜 잔여 PAH 활성을 증가시키고, 결과적으로 혈중 페닐알라닌 농도 감소시킴.
- 약리학적 샤페론으로 작용하여 PAH 단량체의 올바른 접힘을 촉진하고, PAH의 오접힘에 대한 기능을 회복 및 안정화하는데 도움을 줄 수 있음.

- 지방친화성이 없어 세포 내 침투가 제한됨. 혈장 및 장내에서 빠르게 산화되어 다이하이드로비옵테린(BH_2)으로 전환되며 신장을 통해 배설됨.
- 임상 문헌 데이터에 따르면 사프롭테린에 반응하는 환자는 약 20%(혈중 페닐알라닌 ≥30% 감소 기준)이며, 평균 혈중 페닐알라닌 감소율은 약 20%임(Burnett 2007, Levy 2007b).

② Pegvaliase

- 기존 치료제 사용에도 혈중 페닐알라닌 농도가 적절히 조절되지 않는(혈중 페닐알라닌 농도가 600 μmol/L를 초과) 16세 이상의 PKU 환자에서 2차 치료제로 사용될 수 있음.
- 매일 피하 주사로 투여하며, 수 개월의 용량 적정 과정이 필요함.
- Pegvaliase 투여 시, 대다수에서 과민반응(75%), 주사 부위 반응(93%), 관절통(86%)이 보고되었음. 잠재적인 중대한 이상반응의 가능성으로 인해 환자는 아드레날린 자가주사기를 휴대해야 하며, 치료 초기 6개월간은 단독 투약을 금하고 용량 적정 및 유도 기간 동안에는 H1 수용체 길항제, H2 수용체 길항제 및 해열제를 사전 투약해야 함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

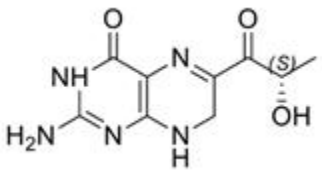
- 희귀의약품 지정 공고(2025.7.3.) : 연번 390
- 신속(우선)심사대상 지정(2025.6.2.) : GIFT 제49호

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 세피압테린(Sepiapterin)
- 일반명 세피압테린(Sepiapterin)
- 분자식 $C_9H_{11}N_5O_3$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타_IR, UV)

순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타_이성질체) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험_입도시험, 결정형, 미생물한도 ■ 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)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	LDPE bag	유의적 경향성이 관찰되지 않음
가속시험	25℃/60% RH	LDPE bag	유의적 경향성이 관찰되지 않음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PET/PE/aluminum foil sachet	일부 유연물질을 증가 경향은 있으나 기준 적합함
가속시험	40°C/75% RH	PET/PE/aluminum foil sachet	일부 유연물질을 증가 경향은 있으나 기준 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 1-25℃ 보관

- FDA(20250728, #NDA219666) : 20-25℃ 실온보관
  EMA(20250619, #EMA/160931/2025) : 기밀용기/차광, 특별한 온도 조건 없음

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 기재 사항이 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)	GLP 준수
반복투여 독성시험		랫드 (CD)	경구	14일	[최대내성용량] 0, 30, 60, 120, 240 (2/F/group) ↳ 내약성 좋음	X
		랫드 (SD)	경구	14일	0, 100, 300, 1,000 (18~21/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
				13주	0, 30, 100, 300 (18~21/sex/group) ↳ 300에서 신장의 세뇨관 변성, 위장관 변화	○
				26주	0, 30, 100, 200 (23~29/sex/group) ↳ ≥100에서 신장 이상 소견	○
		원숭이 (마모셋)	경구	14일	0, 100, 300, 1,000 (3~5/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
				13주	0, 30, 100, 300 (4~6/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
				9개월	0, 30, 100, 300 (6~8/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	*in vitro*	± S9 (48~72시간)	[5종] [TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102] 312.5~5,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	포유류 염색체 이상	인간 림프구		3, 20시간 (±S9)	(-S9):0.031, 0.063, 0.125, 0.25, 0.5, 1mM (+S9):0.031, 0.063, 0.125, 0.25, 0.5, 0.75, 1mM ↳ (-S9) 20시간에 양성	○
	체내 소핵 및 코멧 시험	랫드 (SD)	경구	3일	0, 100, 300, 1,000, 2,000 (5/M/group) ↳ 음성	○
발암성 시험		마우스 (CByB6F 1/J)	경구	5일 및 28일	A단계(5일): 0, 30, 100, 300, 1,000 (5/sex/group) B 단계(28일): 0, 300, 1,000, 4,000 (16~46/sex/group)	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
					↳ 발암성 없음, 수컷에 비해 암컷의 노출 높음.	
			경구	26주	(암컷) 0, 30, 100, 300 (수컷) 0, 100, 300, 1,000 (29~43/sex/group) ↳ 발암성 없음	○
생식· 발생 독성시험	수태능 및 배태자 발생시험	랫드 (SD)	경구	수컷: 교미전 28일부터~ 암컷:교미전 15일~GD7	0, 30, 100, 300 (22/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
	배태자 발달	랫드 (SD)	경구	GD7~GD17	[DRF] 0, 100, 300, 1,000 (9~12/F/group) ↳ 내약성 좋음	X
			경구		0, 100, 300, 1,000 (25~29/F/group) ↳ 내약성 좋음	○
		토끼 (뉴질랜드 흰)	경구	GD7~GD19	[DRF] 0, 100, 300, 1,000 (6/F/group) ↳ 내약성 좋음	X
			경구		0, 100, 300, 1,000 (20~21/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
	출생전·후 발달	랫드 (SD)	경구	GD6~출산 후 20일	0, 30, 100, 300 (22/F/group) ↳ 내약성 좋음	○
	발육기	랫드 (SD)	경구	PND4~PND9	0, 10, 30, 100 (10~80/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
		랫드 (SD)	경구	PND4~PND28	0, 5/30, 10/100, 30/300 (38~58/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
(기타) 불순물	QSAR 위해성:DS	-	-	-	- 총 42개 검출 - Class 1,2 없음 - Class 3는 2개(CC-02, CC-14)는 TTC 0.41ppm으로 관리	X X X
	QSAR 위해성:DP	-	-	-	- 총 5개 검출 - Class 4는 2개, Class 5는 3개	X
	세균 복귀 돌연변이: CC-02	*Salmonella typhimurium*	*in vitro*		[DRF]1.0~5,000μg/plate 최대 1,000μg/plate ↳ 양성	○
	세균 복귀 돌연변이: CC-14				[DRF]~ 5,000μg/plate 최대 1,000μg/plate ↳ 양성	○
	불순물 적격성 평가	랫드 (SD)	경구	28일	DS: 0, 100 DP: 0, 100, 300 (10/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
					DS: 0, 100 거울상 이성질체: 5.6 (10/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
(기타) 광독성	-	BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포	*in vitro*	-	1.78, 3.16, 5.62, 10, 17.8, 31.6, 56.2, 111μg/ml ↳ 광독성 없음	○

밑줄은 NOAEL임

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- (미수행)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 암컷 랫드에 세피압테린을 0, 30, 60, 120, 240mg/kg/일로 14일간 경구 투여한 결과, 우수한 내약성을 보임.
- 암수컷 랫드에 세피압테린을 0, 100, 300, 1,000mg/kg/일로 14일간 경구 투여한 결과, 최대 1,000mg/kg/일까지 내약성이 좋았으며, NOAEL은 1,000mg/kg/일임. BH_4의 경우 용량의존적으로 높아지는 경향이 있지만 용량 비례적이 아니며, T_{max}는 2~4시간임.
- 암수컷 랫드에 세피압테린을 0, 30, 100, 300mg/kg/일로 13주 동안 경구 투여한 결과, 대조군 및 300mg/kg/일에서 수컷 각 1마리가 사망하였으나 이는 약물 관련 없음. 300mg/kg/일에서 신장의 세뇨관 변성 및 위장관의 변화가 관찰되었기에 NOAEL은 100mg/kg/일이고, 세피압테린의 경우 제 91일에 전신 순환계에서 매우 낮은 농도로 검출되었기에 혈장 농도는 대사산물인 BH_4로 제한되었고, 이는 흡수 과정 시 포화로 인해 용량 비례 방식보다 적게 증가하였고, 일부 축적이 관찰되었음. T_{max}는 2~4시간임.
- 암수컷 랫드에 세피압테린을 0, 30, 100, 200mg/kg/일로 26주 동안 경구 투여한 결과, 사망례는 없으며, 100mg/kg/일에서 신장, 방광 및 간에서 이상 소견이 관찰되었으며, NOEL은 30mg/kg/일임. 세피압테린은 빠르게 BH_4로 전환되기 때문에 TK 분석은 BH_4로 제한됨. BH_4의 경우 C_{max} 및 AUC는 대략 용량의존적으로 증가하며, T_{max}는 2~4시간임.
- 암수컷 마모셋 원숭이에 세피압테린을 0, 100, 300, 1,000mg/kg/일로 14일 동안 경구투여한 결과, 100mg/kg/일에서 암컷 1마리가 7일차에 사망하였으나, 이는 약물 관련성 없으며, NOAEL은 1,000mg/kg/일임. TK에서 세피압테린은 혈장에서 빠르게 소실되고, C_{max} 및 AUC는 용량비례보다 적게 증가함. 대사산물인 BH_4의 경우 C_{max} 및 AUC는 대략 용량의존적으로 증가하며, T_{max}는 2시간임. 암수컷 차이 없음.
- 암수컷 마모셋 원숭이에 세피압테린을 0, 30, 100, 300mg/kg/일로 13주 동안 경구 투여한 결과, 사망례는 대조군에서 1마리가 (암컷)19일차 및 100mg/kg/일에서 암수컷 각각 1마리가 (수컷)30일차, (암컷) 85일 차에 사망한 채로 발견되었으며, 이는 마모셋에서 흔한 자연 병태인 영양실조에 의한 것이며, 약물 관련성은 없음. 내약성은 좋고, NOAEL은 최고 농도인 300mg/kg/일임. TK에서 세피압테린은 혈장에서 빠르게 소실되고, 세피압테린 및 대사산물인 BH_4의 경우, C_{max} 및 AUC는 용량 비례보다 작은 폭으로 증가하며, 암컷에서는 축적이 관찰되었으나, 수컷은 그렇지 않음. T_{max}는 2시간임.
- 암수컷 마모셋 원숭이에 세피압테린을 0, 30, 100, 300mg/kg/일로 9개월 동안 경구 투여한 결과, 사망례가 관찰되었지만, 이는 마모셋 원숭이에서 흔히 관찰되는 소모성 마모셋 증후군으로 약물 관련성은 없음. 세피압테린은 빠르게 흡수되어 신속하게 BH_4로 전환됨. TK는 대사산물인 BH_4의 경우, C_{max} 및 AUC는 용량 비례보다 작은 폭으로 증가하며, T_{max}는 1~4시간임. 암수컷 차이 없음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 세균을 이용한 복귀돌연변이시험으로 세피압테린을 최대 5,000μg/plate으로 Ames 실험한 결과, 모든 균주에서 침전이 관찰되지 않았으며, 5종의 S. typhimurium 균주에서 대사활성체의 유무에 상관없이 변이원성이 확인되지 않음.
- 인간 림프구 세포에 세피압테린을 S9 혼합물의 유무와 함께 3시간 및 20시간으로 처리한 결과, 세피압테린은

랫드 간 S9의 존재 시 배양된 인간 림프구에서 염색체 이상을 유도하지 않음. 대사 활성화가 없는 상태에서, 세피압테린은 20시간 연속 처리 후 구조적 염색체 이상을 유도했으나, 단기간(3시간) 처리 기간 후 결론은 모호함.

- 랫드에 세피압테린을 0, 100, 300, 1.000, 2,000mg/kg로 3회 경구 소핵 및 코멧(DNA 손상)시험으로 확인한 결과, 유의한 유전독성 증거는 관찰되지 않음.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드의 수태능 및 초기 배태자 발생 시험을 확인하기 위해 세피압테린을 30, 100, 300mg/kg/일로 경구 투여한 결과, 100 및 300mg/kg/일에서 각각 수컷 1마리가 사망하였으나 이는 약물 관련성은 없고, 생식능에 영향을 미치는 결과는 없었으며, NOAEL은 300mg/kg/일임.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드의 배태자 발생 독성 시험의 용량 설정하기 위해 세피압테린을 100, 300, 1,000mg/kg/일로 GD7~GD17까지 경구투여한 결과, 모든 용량에서 우수한 내약성을 보였고, 배태자 독성은 관찰되지 않았으며, BH_4의 노출은 용량비례보다 더 적은 폭으로 증가함.
- 랫드의 배태자 발생 독성을 확인하기 위해 세피압테린을 100, 300, 1,000mg/kg/일로 GD7~17까지 경구투여한 결과, 배태자 독성은 관찰되지 않았으며, BH_4의 노출은 용량비례보다 더 적은 폭으로 증가하였고, GD7일째보다 GD17일째 노출이 더 낮음.
- 토끼의 배태자 발생 독성 시험의 용량 설정하기 위해 세피압테린을 100, 300, 1,000mg/kg/일로 GD7~GD19까지 경구투여한 결과, 모든 용량에서 우수한 내약성을 보였고, 배태자 독성은 관찰되지 않았으며, BH_4의 노출은 용량비례보다 더 적은 폭으로 증가함.
- 토끼의 배태자 발생 독성을 확인하기 위해 세피압테린을 100, 300, 1,000mg/kg/일로 GD7~19까지 경구투여한 결과, 배태자 독성은 관찰되지 않았으며, NOAEL은 1,000mg/kg/일임. BH_4의 노출은 용량비례보다 더 적은 폭으로 증가하였고, GD7 보다 GD19의 노출이 더 낮음. 이는 랫드에서도 유사한 양상임.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드의 출생 전·후 발달 및 모체 기능 시험을 확인하기 위해 세피압테린을 30, 100, 300mg/kg/일로 출산 후까지 모체에 경구투여한 결과, 내약성은 좋았고, 독성 변화는 관찰되지 않았음. NOAEL은 최고 용량인 300mg/kg/일임.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 신생자 랫드에 대한 TK를 확인하기 위해 PND4~PND9일까지 10, 30, 100mg/kg/일로 6일 동안 경구투여한 결과, 사망 및 체중 변화 없음. 세피압테린은 빠르게 BH_4로 전환되었고, BH_4의 AUC 및 C_{max}는 대부분 용량비례적으로 증가하였고, T_{max}는 세피압테린의 경우 0.5시간, BH_4의 경우 4시간임. 암수컷 차이 없음.
- 발육기 랫드의 잠재적 독성을 확인하기 위해, 세피압테린을 0, 5/30, 10/100, 30/300/mg/kg/일로 PND4~PND70까지 경구 투여함. 이전 시험의 결과에서 300~1,000mg/kg/일의 약물 포화가 관찰되었기에 300mg/kg/일을 최대 농도로 설정하였고, 투여 초기에 약물 축적이 보였기에 PND4~PND28일까지는 5, 10,

30mg/kg/일로 투여하였고, 이후에는 30, 100, 300mg/kg/일로 투여함. 총 12마리가 사망하였으나, 이는 용량의 존적이 아니고 최고 용량에서 관찰되지 않았기에 약물 관련성이 없다고 간주되었고, 내약성은 좋음. 세피압테린의 TK는 빠르게 BH_4로 전환되는 것을 확인하였고, 암수컷 차이 없으며, 대체로 용량비례보다 적은 폭으로 증가함.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- Tg.RasH2 마우스로 발암성 시험을 하기 위한 독성 및 TK를 확인하기 위해 최대 4,000mg/kg/일로 28일까지 경구 투여한 결과, 내약성은 좋았으며, NOAEL은 4,000g/kg/일임. 세피압테린의 경우 수컷에 비해 암컷에서 높게 노출되었으며, 세피압테린보다 대사산물인 BH_4의 노출이 현저히 높고 암수컷 차이는 크게 없으며, T_{max}는 3시간임. 암컷에서 높은 노출에 따라, 핵심 시험에서 수컷의 농도 설정은 30~300mg/kg/일이며, 암컷의 농도 설정은 100~1,000mg/kg/일로 설정됨.
- 암수컷 Tg 마우스에 세피압테린을 수컷에서 30~300mg/kg/일 및 암컷에서 100~1,000mg/kg/일로 26주 동안 경구 투여한 결과, 내약성이 좋으며 발암성은 없음. NOAEL은 수컷 및 암컷에서 최고 용량인 300mg/kg/일 및 1,000mg/kg/일임.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 세피압테린의 원료 불순물은 총 42개가 검출되었고, 돌연변이 유발이 큰 불순물(Class 1,2)은 없고, 위험이 중간 정도인 Class 3은 2개(CC-02 및 CC-14)의 화합물(세균복귀돌연변이 결과, 양성)이 관찰되었고, 이는 규정된 기준 TTC 0.41ppm로 관리하기로 함.
- 세피압테리의 완제의약품은 총 5개가 검출되었고, Class 4는 2개, Class 5는 3개임.
- 원료의약품 불순물 CC-02(Class 3)를 최대 1,000μg/plate으로 Ames 실험한 결과, 대사 활성화 유무에 관계없이 Salmonella 균주 TA100, 및 대사 활성화 존재 상태에서 균주 TA1537에서 돌연변이 유발 활성에 대해 양성으로 나타남. 원료의약품 불순물 CC-14(Class 3)를 최대 1,000μg/plate으로 Ames 실험한 결과, 대사 활성화 유무에 관계없이 Salmonella 균주 TA1537에서 돌연변이 유발 활성에 대해 양성으로 나타남. 원료의약품 불순물 CC-02 및 CC-14가 Class 3으로 구분되었고, 이로 세균복귀돌연변이 시험을 실시한 결과 양성임. 이와 관련해서 TTC 한계를 0.41ppm 이하로 관리되고 있음.
- 세피압테린의 DS 및 DP의 독성을 확인하기 위해 랫드에 DP는 100, 300mg/kg/일, DS는 100mg/kg/일로 28일 동안 경구투여한 결과, 내약성은 좋았고, NOAEL은 DP의 경우 300mg/kg/일이고 DS의 경우 100mg/kg/일임.
- 세피압테린의 DS를 100mg/kg/일 및 거울상 이성질체를 5.6mg/kg/일로 28일 동안 경구투여한 결과, 모든군에서 내약성이 좋았으며, NOAEL은 DS에서 100mg/kg/일, 거울상 이성질체에서 5.6mg/kg/일임.
- 최고 시험 농도(111μg/mL)까지 DPBS 내 1% DMSO의 세피압테린은 중성 적색 흡수 광독성 분석에서 광독성 가능성을 나타내지 않음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드로 최대 26주(6개월) 및 마모셋으로 39주(9개월)의 반복 투여한 결과, 마모셋의 경우 세피압테린 관련 이상 소견 없고, 랫드(13주 및 26주)의 경우 신장의 집합 세뇨관 및 관에 결정이 침착된 신세뇨관 변성/재생이 ≥ 100mg/kg/일(26주) 및 300mg/kg/일(13주)에서 관찰됨. 랫드 13주에서 신장 변화는 300mg/kg/일에서 부분적으로 가역적이었고, 랫드 26주에서는 신장 변화가 부분적으로(100mg/kg/일) 또는 완전(200mg/kg/일) 가역적

임.

- 세피압테린은 세균 복귀 돌연변이 시험, 간 대사 시스템이 있는 포유류 세포에서 *In vitro* 염색체 분석, 및 *In vivo* 소핵(MN) 및 코멧 분석 결과 음성임. 간 대사 시스템이 없는 *In vitro* 연속 처리 후 인간 간세포에서 염색체 이상을 유도했으나, *In vivo* MN 및 코멧 분석의 음성 결과를 바탕으로 세피압테린은 유전독성이 없다고 간주됨.
- CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic 반접합 마우스에 30~1,000mg/kg/일으로 약 26주 경구투여한 결과, 발암성 없음. 확보된 모든 자료에서 증거 가중치(WOE) 평가는 세피압테린으로 인한 발암성 위험이 없는 것으로 사료됨.
- 세피압테린은 최대 300mg/kg/일에서 랫드의 수태능을 손상시키거나 초기 배자 발달을 변화시키지 않음. 또한 최대 1,000mg/kg/일에서 수태한 랫드와 토끼의 배태자 발달에 유해 효과는 없음. 최대 300mg/kg/일에서 랫드의 출생 전후 발달 시험에 유해 효과를 나타내지 않음.
- 최대 30/300mg/kg/일로 랫드 발육기 독성학 시험에서 유해 효과는 없음.
- 면역계에 대한 세피압테린 관련 효과가 관찰되지 않았기 때문에, 특정 면역독성 시험은 수행하지 않음.
- 세피압테린 원료의약품의 공정 관련 불순물 및 완제의약품에서 ICH 적격성 임계값을 초과한 분해산물이 독성학 시험에서 검증됨. 또한, 유전독성 불순물 평가도 수행함. 확보된 안전성 및 품질 자료는 상업적으로 사용되는 새로운 활성 물질 배치와 관련하여 인간에 대한 명백한 돌연변이 유발 위해성이 없음을 나타냄.
- 세피압테린은 *In vitro* 광독성 가능성이 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

(1) 1차 약력학				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로**	**시험성적**	**GLP 준수**
In vitro				
세포 배양에서 PAH 변이체의 활성 및 안정성에 대한 세피압테린의 영향	COS-7 세포	*In vitro*	- 세피압테린이 15가지 가장 일반적인 PKU 유전자형 중 10개를 비롯한 다양한 돌연변이 PAH의 효소 활성을 증가시킴	×
In vivo				
수컷 마우스에 L-세피압테린 또는 BH_4를 단회 경구 투여 후 BH_4 생성	C57BL/6 수컷 마우스: 혈액, 간, 신장, 소변	경구	- 조직(간, 신장) 내 BH_4 노출은 L-세피압테린을 투여한 후 유사한 용량의 BH_4를 투여한 후보다 더 높았으며, 이는 세피압테린이 조직으로 더 많이 흡수되는 것과 일치함	×
마우스에 세피압테린을 경구 투여 후 BH_4 생성	CD-1 수컷 마우스: 혈장, 간, 신장, 뇌	경구	- BH_4 농도는 혈장과 간에서 2시간 및 신장과 뇌에서는 4시간째에 관찰됨. BH_4 증가는 혈장, 신장 및 간에서 빠르게 소실됨. - BH_4는 간과 신장으로 잘 분포되었으며, 뇌에서 BH_4의 생체이용률은 훨씬 낮음.	×
PKU 마우스 모델에서 세피	C57BL/6 배경에서	경구	- 세피압테린은 페닐알라닌 투여(challenge)로 유도된	×

압테린의 활성	R261Q 돌연변이가 있는 Pah에 대한 동형접합체 마우스		혈중 페닐알라닌 수치 상승을 용량 의존적으로 감소시킴. - 세피압테린은 간 PAH 효소 활성을 용량 의존적으로 증가시킴.	
(2) 2차 약력학				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로**	**시험성적**	**GLP 준수**
약리학, 결합 및 효소 및 흡수 분석, 약물 남용 스크리닝	87개의 약리학 안전성 패널 분석 및 44개의 약물 남용 패널 분석	*In vitro*	- 시험된 수용체 중 어느 것에 대해서도 50%를 초과하는 억제 또는 자극이 관찰되지 않았으며, 이는 표적 외 상호작용 가능성이 거의 없음을 의미함.	×

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량	시험결과	GLP 여부
호흡계	*in vivo*	랫드	경구	[14일 반복] 0, 100, 300, 1,000	- 변화 없음	O
				[13주 반복] 0, 30, 100, 300		O
중추신경계	*in vivo*	랫드	경구	[14일 반복] 0, 100, 300, 1,000	- 변화 없음	O
				[13주 반복] 0, 30, 100, 300		O
심혈관계	*In vitro*	hERG 칼슘 채널	–	[세피압테린]	- 세피압테린 30μM에서 hERG Ik_r전류를 1.98 ± 5.99% 억제했으며 유의한 차이는 0-30μM임 - IC_{50}값은 30μM보다 큰 것으로 추정됨.	O
				[BH_4]	- 최대달성농도(866μM)의 BH_4는 hERG 꼬리 전류를 억제하지 않음	O
	in vivo	마모셋	경구	[14일 반복] 0, 100, 300, 1,000	- 변화 없음	O
				[13주 반복] 0, 30, 100, 300	- 변화 없음	O
				[9개월 반복] 0, 30, 100, 300	- 변화 없음	O

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 세피압테린 및 BH4를 20, 60, 180mg/kg으로 마우스에 단회 경구투여한 결과, BH_4 투여보다 세피압테린을 투여시 BH_4가 높게 나타났으며, 이는 세피압테린은 BH_4로 전환되어 혈장에서 BH_4의 농도가 높은 것으로 사료되며, 세피압테린 및 BH_4는 신장, 간 및 소변에서의 분포가 높게 나타남.
- 구연산 완충액에 현탁된 세피압테린 DP(완제의약품) 및 API(유효약제성분)를 180mg/kg으로 마우스에 단회 경구투여한 결과, 최고 혈장 세피압테린 농도는 두 제형 모두 수집한 첫 시점(1시간)에 관찰됨. 세피압테린 DP이 세피압테린 API에 비해 평균 C_{max} 가 더 높았음(각각 102.3 및 75.7nM).
- 세피압테린 100, 300mg/kg으로 마우스에 단회 경구투여후 BH_4는 광범위하게 전환되며, 용량비례보다 적게 증가함.
- 세피압테린 100mg/kg으로 1/2상 제형 및 API로 랫드에 경구투여한 결과, 세피압테린 및 BH_4에 대한 LLOQ는 모두 10ng/mL임. 세피압테린은 경구 투여 후 BH_4로 빠르게 전환되어, 세피압테린 1/2상 제형을 투여한 동물

(투여 후 8시간에 1마리에서 52.7ng/mL) 및 세피압테린 API를 투여한 1마리(투여 후 4시간 및 6시간에 각각 25.5 및 15.7ng/mL)에서만 혈장 농도 측정이 가능함. 투여 전 평균 내인성 BH_4 농도는 세피압테린 1/2상 제형과 세피압테린 API군에서 각각 26.0 및 26.3ng/mL임. 두 제형에 대해 유의한 노출 차이는 없음. BH_4 말단 반감기는 약 4시간이었고, T_{max}는 두 제형 모두에 대해 2~3시간임.

- 제형이 다른 세가지의 세피압테린(1/2상 제형, PTC-A, PTC-E) 30mg/kg을 비글견에 단회 경구 투여 후 두 원형 제형(PTC-A, PTC-E)은 1/2상 제형과 유사한 흡수 및 전환 특성을 보였으며, 세피압테린은 빠르게 BH_4로 전환되어 세 제형 간 생체이용률과 PK 프로필이 전반적으로 유사함.
- 제형이 다른 세가지의 세피압테린(1/2상 제형, PTC-A, PTC-E) 50mg/kg을 시노몰구스 원숭이에 단회 경구 투여 후 두 원형 제형(PTC-A, PTC-E)은 1/2상 제형 보다 BH_4 노출이 비슷하거나 다소 높아 전반적으로 유사한 생체이용률을 보임.
- 반복투여독성시험의 발암성 시험의 일부로 세피압테린을 28일 및 26주로 경구 투여하였으며, 28일로 세피압테린을 300~4,000mg/kg/일로, 26주로 30~1,000mg/kg/일로 경구 투여한 결과, 세피압테린의 노출은 대부분 수컷보다 암컷에서 높으며, 용량 비례보다 작은폭으로 증가함. 세피압테린보다 BH_4가 높으며, 암수컷 차이 없음.
- 반복 독성의 일부로 랫드에 세피압테린을 14일(10~1,000mg/kg/일), 13주(30~300mg/kg/일), 26주(30~200mg/kg/일) 경구 투여함. 세피압테린을 경구투여하면 흡수가 빠르고 BH_4로 신속하게 전환됨. ≥ 300mg/kg/일에서 약물 포화가 관찰되었으며, 혈장 BH_4의 경우 T_{max}는 2~4시간이고 24시간 이내에 대체로 소실되고 암수컷의 차이 없음. 30~100mg/kg/일에서는 거의 비례적으로 증가하고 100mg/kg/일을 초과한 용량에서는 용량비례보다 적게 증가함.
- 반복독성의 일부로 마모셋 원숭이에 세피압테린을 14일(100~1,000mg/kg/일), 13주(30~300mg/kg/일), 9개월(30~300mg/kg/일) 경구투여함. 세피압테린은 빠르게 흡수되어 대부분 BH_4로 전환되었고 세피압테린 자체 노출은 낮고 축적도 없었으며, BH_4는 전반적으로 용량 비례적으로 증가하고 고용량에서는 증가 폭이 줄고 13주 시험에서만 경미한 축적이 관찰된 점을 제외하면 제형·기간·성별 간 큰 차이 없이 유사한 약동학 특성을 보임.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 세피압테린 및 BH_4의 인간 혈장 단백질 결합은 대부분 낮은 수준으로 결합함. 세피압테린의 경우 결합 수준은 15.4%, BH_4의 경우 32.8%임.
- MDCKII-BCRP 및 Abcb1KO-MDCKII-MDR1 세포에 세피압테린 및 BH_4의 투과성을 확인한 결과, 세피압테린의 경우 투과성이 매우 낮고, BH_4의 경우 측정할 수 없음.
- C57BL/6 마우스에 단회 경구 투여시, 간, 신장 및 요의 분포는 세피압테린은 체내에서 빠르고 효율적으로 BH_4로 전환되므로, BH_4 직접 투여보다 BH_4 혈장 및 조직 노출이 더 높게 나타남. BH_4를 바로 투여하는 것보다 세피압테린을 투여하면 BH_4로 전환이 신속하게 되고 혈장 내 분포도 높게 나타남. 또한 BH_4는 불안정하기 때문에 BH_4보다는 세피압테린을 투여하는 것이 더 안정적임.
- CD-1 마우스에 세피압테린을 100, 300mg/kg으로 단회 경구 투여후 간, 신장 및 뇌의 분포를 확인한 결과, BH_4의 분포는 혈장 및 뇌보다 신장 및 간에서 높은 수준으로 관찰되었음. 다만 혈장, 신장 및 간에서는 BH_4가 빠르게 소실됨.
- [^{14}C]-세피압테린을 LE 랫드에 단회 경구 투여후 전신 분포를 확인한 결과, 맹장 점막, 대장벽, 소장벽, 간 및 방광벽에서 조직:혈장 비가 ≥10배에 해당함. 중추신경계는 상대적으로 낮은 분포를 보임. 이는 약물이 해당 조직에서 멜라닌과의 결합 가능성이 낮음을 의미함.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 장내 미생물이 세피압테린 일부를 휘발성 물질로 분해해 투여 후 체내에서 회수되는 양이 적게 보임.
- 온전한 및 BDC 수컷 SD 랫드에 100mg/kg(250μCi/kg) [^{14}C]-세피압테린을 단회 경구 투여한 결과, 세피압테린은 체내에서 광범위하게 대사되며, 혈장에서는 BH_4 관련 대사산물이, 담즙과 분변에서는 주로 M221/1(2'-데옥시세피압테린)이 가장 많이 검출됨. 세피압테린은 주로 간에서 대사되고, 그 대사산물은 담즙을 통해 장으로 이동해 분변으로 배설되며, BH_4 생성은 다른 조직에서도 일어남.
- 사이노몰구스 원숭이에 [^{14}C]-세피압테린 50mg/kg(200μCi/kg)을 단회 경구 투여한 결과, 세피압테린은 원숭이에서 광범위하게 대사되며, 혈장에서 M381/1, 소변에서 M282/1 및 M181/1, 분변에서 M222/1 및 M221/1(2'-데옥시세피압테린)이 주로 소량 검출됨.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 온전한 및 BDC 랫드에 [^{14}C]-세피압테린 100mg/kg을 단회 경구 투여한 결과, 온전한 및 BDC 랫드에서의 주요 배설 경로는 분변이며, 소변, 담즙 순으로 배설됨.
- 시노몰구스 원숭이에 [^{14}C]-세피압테린 50mg/kg을 단회 경구 투여한 결과, C_{max}는 24시간이며 이후 감소함. 주요 배설은 분변이며, 소변 및 케이지 헹굼액 순임.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

(효력시험)

- 세피압테린은 다양한 PAH 변이에서 효소 활성을 크게 늘려주며, 기존에 반응이 없다고 알려진 변이에서도 효과가 나타날 수 있다는 점이 확인됨. 즉, 특정 PAH 변이뿐 아니라 기존에 BH_4 비반응성으로 알려졌던 일부 PKU 유전자형에서도 PAH 효소 활성을 유의하게(≥2배) 증가시킴.
- PKU(페닐케톤뇨증) 마우스에 세피압테린을 0, 10, 30, 100mg/kg/일로 단회 경구 투여후 혈중 Phe의 농도는 농도의존적으로 감소하며, PAH 효소 활성의 농도의존적으로 증가함. 다만, PAH 단백질 수치는 변화 없음. 이는 PAH의 단백질 수치 증가 없이 효소의 활성화로 인해 Phe이 감소함. 즉, 약효가 있음.

(2차 약력학)

- 시험된 수용체 중 어느 것에 대해서도 50%를 초과하는 억제 또는 자극이 관찰되지 않았으며, 이는 세피압테린이 유의한 표적 외 상호작용을 할 가능성이 거의 없음.

(안전성 약리시험)

- 세피압테린은 호흡계, 중추 신경계, 심혈관계의 안전성 변화는 없음.

(흡수, 분포, 대사, 배설)

(흡수)

- 세피압테린을 경구투여시 마우스, 랫드(수태한 암컷 포함), 토끼, 개, 마모셋, 시노몰구스 원숭이에서 빠르게 흡수됨(T_{max}는 약 2시간). 혈장 세피압테린은 측정이 가능했지만 대체로 빠르게 감소되었으며, 흡수된 세피압테린은 모든 시험 종에서 빠르게 BH_4로 전환됨.

- 신생자 랫드에서, 내인성 BH_4는 성체와 비교하여 PND4일 및 PND9일에 더 높음. 성체와 유사하게, 세피압테린에서 BH_4로의 전환은 광범위했으며, BH_4 대 세피압테린 AUC_{0-24h} 비율은 약 23.7~63.7임. 6일간 반복 투여 후, 세피압테린 C_{max}는 10 및 100mg/kg에서 약 3배 증가되었으며 30mg/kg에서는 거의 동일함. 투여 전 BH_4 농도는 PND4~PND9일까지 증가되었으며, 이는 신생자에서 BH_4의 축적을 시사함. 그러나, 세피압테린의 반복 투여 후 BH_4에 대한 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-24h})의 뚜렷한 변화가 없는 것으로 입증된 바와 같이 증가된 BH_4 청소율이 관찰됨. 30 및 100mg/kg의 동일한 체중 조절 용량을 투여받은 성체와 비교하여, PND9일에 BH_4 C_{max} 및 AUC_{0-24h}는 91일 반복 투여 후 성체와 비교하여 각각 약 5배 및 9배임.

(분포)

- 세피압테린 및 BH_4의 인간 혈장 단백질 결합은 대부분 낮은 수준으로 결합함. 세피압테린의 경우 결합 수준은 15.4%, BH_4의 경우 32.8%임.
- 마우스에 세피압테린을 경구 투여한 후, 혈장, 간 신장 및 뇌의 BH_4 농도가 유의하게 증가되었으며, BH_4 수준은 유사한 용량의 BH_4를 투여한 후보다 세피압테린을 투여한 후 더 높음.
- [^{14}C]-세피압테린을 LE 랫드에 단회 경구 투여후 전신 분포를 확인한 결과, 맹장 점막, 대장벽, 소장벽, 간 및 방광벽에서 조직:혈장 비가 ≥10배에 해당함.

(대사)

- 마우스, 랫드, 마모셋 및 시노몰구스 원숭이에서 세피압테린은 빠르고 광범위하게 BH_4로 대사됨. 세피압테린의 대사는 세피압테린 환원요소(SR)에 의해 주고 매개되며, 프테린 회수 경로 내에서 BH_4를 형성하기 위해 단방향 2단계 환원시 카르보닐 환원효소(CR) 및 디하이드로엽산 환원요소(DHFR)의 도움을 받을 가능성이 높음. 세피압테린 및 BH_4의 대사는 CYP450 효소에 의해 매개되지 않음.
- 온전한 및 BDC 수컷 SD 랫드에 100mg/kg(250μCi/kg) [^{14}C]-세피압테린을 단회 경구 투여한 결과, 세피압테린은 체내에서 광범위하게 대사되며, 혈장에서는 BH_4 관련 대사산물이, 담즙과 분변에서는 주로 M221/1(2'-데옥시세피압테린)이 가장 많이 검출됨.
- 사이노몰구스 원숭이에 [^{14}C]-세피압테린 50mg/kg(200μCi/kg)을 단회 경구 투여한 결과, 세피압테린은 원숭이에서 광범위하게 대사되며, 혈장에서 M381/1, 소변에서 M282/1 및 M181/1, 분변에서 M222/1 및 M221/1이 가장 많이 검출되는 주요 대사 산물임.

(배설)

- [^{14}C]-세피압테린을 경구 투여한 후 소량의 총방사능이 요로 배설된(랫드 및 원숭이에서 각각 9.21% 및 7.1%) 반면 대부분의 용량은 투여 후 168시간까지 분변으로 배설됨(랫드 및 원숭이에서 각각 84.7% 및 31.1%). 담즙 배설을 통해 배설된 양은 BDC SD 랫드에서 제한적임(0.57%). [^{14}C]-세피압테린의 경구 투여 후 시노몰구스 원숭이 및 인간에서 낮은 질량 균형 회수율은 *In vitro* 인간 장내 미생물군에서 관찰된 바와 같이 휘발성 대사 산물 형성을 시사함.

(약물상호작용)

- 세피압테린은 CYP450 효소 매개 대사의 억제제 또는 유도제로 작용할 가능성은 낮으며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4를 억제하지 않았고, CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도

하지도 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 세피압테린의 임상 개발 프로그램은 건강한 성인 자원자 및 PKU, 원발성 BH4 결핍(PBD), 당뇨성 위마비증 환자를 대상으로 한 임상시험을 포함함.
- 신청 적응증 PKU 관련 : 총 9건 임상시험(제1상 6건, 제2상 1건, 제3상 2건)
  - 핵심 임상시험 (3상); PTC923-MD-003-PKU : 소아 및 성인 PKU 환자 대상; 파트 1(공개)에서 반응성 평가 후, 파트 2에서 세피압테린-반응자 대상 무작위, 위약 대조, 이중맹검, 6주 투여 수행
  - 공개 연장시험 (3상); PTC923-MD-004-PKU : 장기 안전성 등 평가
  - 제2상; PKU-002 : PKU 성인 환자 대상으로 세피압테린 및 사프롭테린 교차 투여 시험
  - 제1상; 건강인 대상 : 용량증량, 반복투여, PK/PD, 식이영향, 일본인(vs 비일본인), 제형 비교, ADME, QTc 평가
- 세피압테린 주요 임상결과 요약
  - PKU-001 : 건강한 성인 지원자 대상 FIH 시험, 용량 의존적으로 혈장 내 세피압테린 및 BH_4의 농도가 증가하였음. 동일한 용량의 사피롭테린 대비 세피압테린 투여 시, 더 높은 혈장 농도 증가가 관찰되었음
  - PKU-002 : PKU 환자 대상 최초 후속 임상시험, 제2상 직접 비교 시험, 다기관, 무작위 배정, 이중교차, 공개 라벨, 활성-대조 시험. 세피압테린의 2개 용량(20mg/kg/일, 60mg/kg/일)과 사프롭테린 최대 권장용량(20mg/kg/일)의 유효성 비교 시, 세피압테린 60mg/kg/일 경구투여가 사프롭테린 20mg/kg/일 경구투여에 비해 혈중 페닐알라닐 농도를 유의하게 더 많이 용량의존적으로 감소시킴. 사프롭테린의 유효성이 제한적이거나 전혀없는 cPKU 환자에서도 세피압테린 혈중 페닐알라닌 감소하였음.
  - PCT923-MD-003-PKU : 이 약 2주 투여 시 반응이 있었던 중증도가 다양한 2세 이상 소아 및 성인 PKU 환자군에서 6주간의 투여 시, 위약군 대비 임상적으로 유의하게 혈중 페닐알라닌이 감소함.
  - PCT923-MD-004-PKU : PKU 환자 대상 진행 중인 제3상 장기, 다기관, 공개 라벨 시험. 세피압테린의 페닐알라닌 내성 개선 효과, 혈중 페닐알라닌 감소의 지속성 및 장기적인 안전성을 확립하도록 설계됨. 중간 데이터(데이터마감 2024.9.2.)에서 최소 최대 33개월까지 혈중 Phe 수치를 유지하였음.

6.3. 생물약제학시험

- 세피압테린은 황색~주황색의 분말로 제공되며, 열 밀봉된 알루미늄 포(sachet)에 포장됨. 체중 기반 용량 조절을 위해 두 개의 용량(250 mg 및 1000 mg)이 시판 예정임. 세피압테린은 물, 사과 주스 또는 사과소스나 잼과 같은 연식과 혼합해서 섭취해야 함. 세피압테린 용해도는 물 1.4 mg/mL이며 에탄올은 1.5mg/mL 미만임.
- 생물학적 분석 및 시험방법
  - 세피압테린은 BH_4로 빠르게 전환되므로, 임상시험에서 세피압테린 경구투여 후 약동학 검체(혈장)에서 세피압테린과 BH_4를 액체크로마토그래피-탠덤질량시험방법(LC-MS/MS)를 통해 정량함.

- 세피압테린, BH4, 7,8-dihydrobiopterin(BH_2) 및 뇌척수액(CSF) 내 신경전달물질 대사산물의 측정을 뒷받침하기 위해 시험방법을 개발하고 밸리데이션함.
- PKU 환자의 Phe 및 Tyr 농도는 건조혈액샘플에서 대리분석물질(ie, 2,3 13C215N-페닐알라닌 및 13C 15N L-티로신)의 존재를 통해 밸리데이션된 GLP 체적흡수 미세채혈법(VAMS)으로, 혈장 Phe 농도는 밸리데이션된 고성능 LC-MS/MS로 측정하였음.

• 제3상 제형(시판용)은 경구용 분말로서 제1/2상 임상시험용 제형(경구용 분말)을 사용한 임상시험결과에 기반하여 공정성, 안정성, 기호성을 확보하기 위해 개발되었으며, 상대 생체이용률 평가되었음.

- 상대 생체이용률 평가 1/2상 및 3상 임상시험에서 사용된 두 제형은 *in vitro* 용출시험에서 유사한 용출 프로파일을 나타내었으며, *in vivo* 상대 생체이용률은 비글견, 원숭이 및 랫드에서 여러 제형이 평가되었음.
- 임상시험을 통한 상대 생체이용률 평가에서 두 제형 간 흡수 및 제거 속도에는 명백한 차이가 없었고, 시험대상자가 변동성 유사하였음.

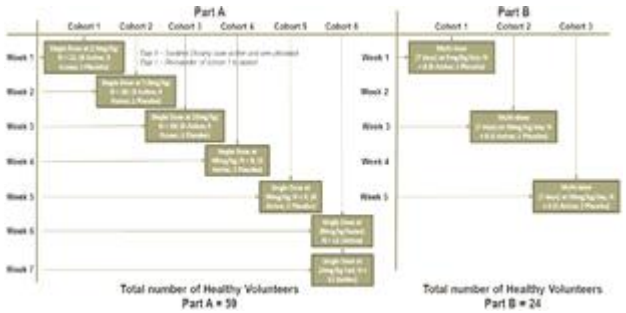
  건강인 대상 상대 생체이용률 평가 임상시험(제1상 PTC923-MD-005-HV)은 세피압테린 2가지 용량을 평가하는 상대 생체이용율 시험(파트 A)와 3상 제형의 식이영향 시험(파트 B)를 포함한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차 설계시험임. 세피압테린 제1/2상 제형과 제3상 제형은 20 mg/kg 용량에서 생물학적동등성 나타냄. 주요 순환활성성분 BH_4의 C_{max}, AUC_{0-24}및 AUC_{0-inf} 90% CI은 80% - 125% 범위 내였음. 60 mg/kg 용량에서는 하한값이 80%보다 약간 낮았음(73.49%~75.52%). 두 제형 간 흡수 및 제거 속도에는 명백한 차이 없었고, 시험대상자 간 변동성 유사하였음.

• 세피압테린 및 BH_4의 약동학에 대한 식이영향 평가 시, 고지방 식이와 함께 복용 시 노출도가 증가하였음.

- 신청 용법용량인 '식사와 함께 1일 1회 경구 투여'는 다음의 식이영향 평가에 근거함.
  · 제1/2상 제형 식이영향 (PKU-001) 건강인
  · 제3상 제형 식이영향 (PTC923-MD-005-HV) 건강인
  · 일본인 제3상 제형 식이영향 (PTC923-MD-007-HV) 건강인
- 건강한 지원자 대상 시험인 PKU-001 및 PTC923-MD-005-HV에서 세피압테린을 음식과 함께 복용할 경우, 세피압테린 및 BH_4의 노출이 증가하였음. 특히, 고지방 식사와 함께 복용하는 경우 더 현저하게 증가하였음.
  · 세피압테린(20~60 mg/kg)을 저지방 식이 하에 복용 시, BH_4의 C_{max}는 1.69~1.72배 증가, AUC_{0-24h}는 공복 상태에서 투여 시 보다 1.62~1.73배 증가함. 고지방, 고칼로리 식이 하에 복용 시, BH_4 C_{max}는 2.21~2.26배 증가, AUC_{0-24h}는 공복 상태에서 투여 시 보다 2.51~2.84배 증가함(시험 PTC923-MD-005-HV).
  · 식이는 세피압테린의 흡수속도를 감소시켰으며, 결과적으로 BH_4의 흡수/전환 속도도 감소시켰음. 저용량인 20 mg/kg에서 두드러졌으나 60 mg/kg에서는 흡수 속도에 대한 영향이 적었음. 세피압테린 60 mg/kg을 저지방 식이와 함께 투여 시, 세피압테린의 T_{max}는 1시간 지연되었으나 BH_4 T_{max}에는 영향이 없었음. 세피압테린을 저지방 식이와 함께 투여 시, 단식 또는 고지방 식이와 비교하여 BH_4 노출 및 Kel에서 개인 간 변동성은 유사하였음.
- 건강한 성인 일본인 대상 시험에서도 유사하게 저지방 식사와 함께 복용한 경우가 공복 대비 BH_4 노출이 증가했음. 세피압테린 40 mg/kg을 저지방 식이 하에 복용 시, 공복 상태 대비 BH_4 노출(Cmax 및 최종 정량적 측정 시점까지의 AUC)이 1.7배 증가했음.
- 최종 집단 약동학 모델에서 경구 세피압테린 투여의 흡수/생체변환 비율은 저지방 식사 대비 고지방 식사와 복용한 경우 1.47배 더 높고, 공복상태에서는 0.41배 더 낮았음.
- 세피압테린은 핵심 임상 3상 시험에서 식사와 함께 투여되었고, 진행 중인 장기, 공개라벨 시험에서의 모든

용량도 식사와 함께 복용해야 했음.

- 생물약제학 임상시험 요약 (코드명: PTC923 또는 CNSA-001)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
[PKU-001] 건강한 지원자를 대상으로 한 CNSA-001의 제1상, 탐색적, 위약 및 활성 대조, 이중맹검, 단회 및 반복 용량 증량, 약물동태학, 약리학, 식이 영향 평가 시험							
제1상 위약 및 활성 대조	PKU-001	건강한 성인 남녀 - 만 18세 이상 - 체중 55-100kg - CrCL > 90mL/min 무작위배정, 이중맹검 **파트 A : 단회 증량** 파트 B : 7일 다회 증량 **제1/2상 제형의 식이 영향 평가** - **파트 A 코호트 6** - 12명 등록 **(투여용량 및 투여방법)** - 이 약 10 mg/mg (세피압테린; 최초 제형 CNSA-001) - 최소 7일 간격으로 2회 투여받음. 단식상태에서 단회투여 후 최소 7일의 wash out 기간임. 이후, 교차 설계에 따라 고지방, 고열량 식이 식사 30분 이후 10mg/kg 투여함 - 물 ~ 240 mL - 코호트 6의 시험대상자는 -1일부터 3일, 그리고 7일부터 10일까지 CRU에 격리되었으며, wash-out 기간 동안 퇴원함. **(활성 대조약) Kuvan®** : 다른 코호트에서 사용	 파트 A 코호트 6: 20mg/kg 공복 단회(12명), 식이 상태 하(12명) **<파트 A>** **(일차목적):** 건강인에서 세피압테린 단회 증량 투여 시, 안전성 및 내약성 평가 **(이차목적):** 건강인에서 단회, 용량 증량 경구 투여 후 세피압테린 PK 평가, 단회투여 시 MTD 결정, 세피압테린과 Kuvan®* 단회경구 투여 시 PK 프로파일 비교 (코호트 1, 2 및 3) 세피압테린 10 mg/kg을 공복 및 식이상태에서 복용 시 PK 프로파일 비교 (코호트 6) **(분석군) 식이영향 평가 PK 집단(12명)**은 **코호트 6**의 모든 시험대상자로서 최소 1번의 시험약 투여 및 평가가능한 PK 데이터가 있는 자임. 평가 가능한 PK 데이터를 가진 시험대상자는 최소 1개의 정량가능한 투여 후 세피압테린 및 BH4 농도 결과 있는 자임. **(인구학적분포) 코호트 6 (12명)** · 연령 중앙값 29.3세(18, 65)), 남성(83.3%), 백인(83.3%) **(약동학)** 혈액 검체는 각 기간의 제1일 투여 직전과 투여 후 여러 시점에서 채취함(Day 1 및 8(투여 전 30분 이내), Day 1 및 8(각각 투여 후 0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h). 혈장 세피압테린과 BH4 농도는 밸리데이션된 LC-MS/MS 시험방법을 사용하여 측정하였음. 세피압테린 및 BH_4의 정량한계(LLOQ)는 각각 0.47 ng/mL, 0.5 ng/mL 임. - 혈장 세피압테린 농도는 투여 약 12시간 후에 LLOQ 미만으로 감소. **(식이영향 평가)** **PK 보고서 표 4-3. 4-10. 세피압테린 10 mg/kg 경구 투여(코호트 6) 후 평균(SD) 혈장 세피압테린 및 BH_4 약동학 매개변수(시험 PKU-001)**

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

Table 4-10. Plasma Sepiapterin Pharmacokinetic Parameters with Summary Statistics (CNSA-001 Administration – Cohort 6)

Treatment		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)
CNSA-001 10 mg/kg Fasted N=12	n	12	12	12
	Mean	1.306	1.38	3.04
	SD	0.5211	0.524	1.381
	Geo Mean	NC	1.30	2.69
	Geo CV%	NC	39	61.4
	Median	1.000	1.30	3.05
	Min, Max	0.67, 2.00	0.7, 2.4	0.9, 5.4
CNSA-001 10 mg/kg Fed N=12	n	12	12	12
	Mean	2.604	0.88	2.44
	SD	1.3032	0.299	1.210
	Geo Mean	NC	0.83	2.08
	Geo CV%	NC	36	75
	Median	2.125	0.85	2.25
	Min, Max	1.00, 4.00	0.5, 1.4	0.5, 4.2

Source: Table 14.3.7.5.1

N = Cohort size, n = number of subjects with reportable parameters, Mean = Arithmetic mean, SD = Standard deviation, Geo CV% = Geometric percent coefficient of variation, Min = Minimum, Max = Maximum, NC = Not calculated

Table 4-9. Comparison of Sepiapterin Pharmacokinetic Parameters in Fasted and Fed States

Analyte	Parameter	Fasting		Fed		Geometric Mean Ratio (Fasting/Fed)	90% CI for Geometric Mean Ratio
		n	Geometric Mean	n	Geometric Mean		
Sepiapterin	AUC_{last} (ng*h/mL)	12	2.69	12	2.08	1.293	0.888, 1.996
	C_{max} (ng/mL)	12	1.30	12	0.83	1.566	1.214, 2.017

Source: Table 14.3.7.6.1

Table 4-3. Plasma BH4 Pharmacokinetic Parameters with Summary Statistics (CNSA-001 Administration – Cohort 6)

Treatment		AUC_{0-24} (ng*h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	AUC_{inf} (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
CNSA-001 10 mg/kg Fasted N=12	n	12	12	12	12	11	11
	Mean	994.56	4.007	150.61	994.56	1034.49	4.58
	SD	318.050	0.0231	50.725	318.050	334.142	0.961
	Geo Mean	949.02	NC	143.89	949.02	985.80	4.49
	Geo CV%	32.9	NC	33.8	32.9	34.0	21
	Median	955.95	4.000	153.20	955.95	975.40	4.20
	Min, Max	600.7, 1615.2	4.00, 4.08	91.4, 272.1	600.7, 1615.2	625.4, 1628.9	3.2, 6.5
CNSA-001 10 mg/kg Fed N=12	n	12	12	12	12	11	11
	Mean	1737.03	4.3	266.98	1737.11	1799.41	3.47
	SD	370.866	1.15	67.702	370.896	381.806	0.882
	Geo Mean	1703.48	NC	259.68	1703.56	1764.86	3.45
	Geo CV%	20.6	NC	24.6	20.6	20.8	12
	Median	1703.40	4.0	243.80	1703.40	1700.30	3.60
	Min, Max	1253.7, 2596.8	4, 8	194.1, 378.0	1253.7, 2596.8	1272.6, 2607.8	2.6, 5.9

Table 4-1. Comparison of BH4 Pharmacokinetic Parameters in Fasted and Fed States

Analyte	Parameter	Fasting		Fed		Geometric Mean Ratio (Fasting/Fed)	90% CI for Geometric Mean Ratio
		n	Geometric Mean	n	Geometric Mean		
BH4	AUC_{inf} (ng*h/mL)	11	985.80	11	1704.86	0.578	0.471, 0.709
	AUC_{last} (ng*h/mL)	12	949.02	12	1703.56	0.557	0.461, 0.674
	C_{max} (ng/mL)	12	143.39	12	259.68	0.552	0.451, 0.676

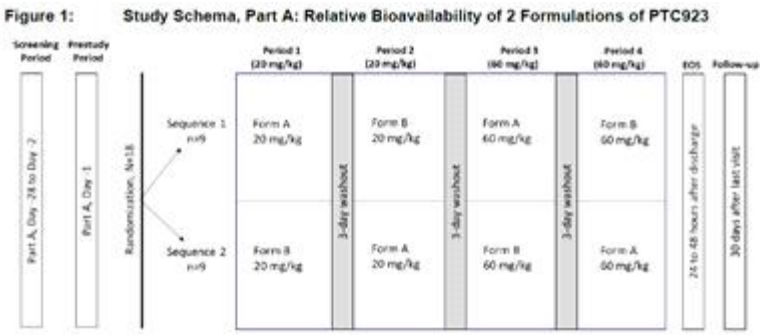
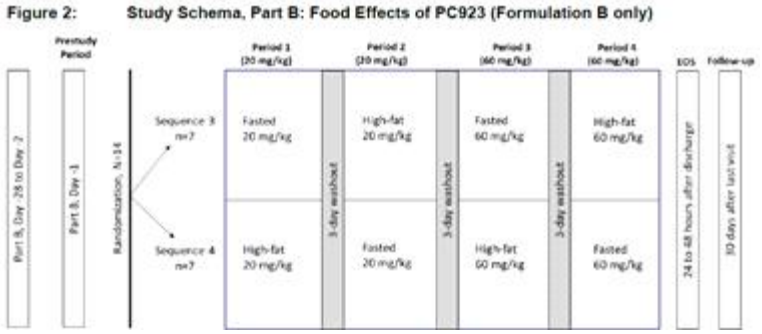
Source: Table 14.3.7.6.1

· **세피압테린**

- 세피압테린 10 mg/kg을 고지방, 고열량 식이상태에서 투여 시, 혈장 세피압테린 **Tmax** 중앙값은 단식 상태 1.0 h 에서 2.13 h로 약간 연장됨.
- 단식 상태 대비 식이 상태의 **세피압테린 기하평균 Cmax는 감소**하였음(각각 0.83 ng/mL vs 1.3 ng/mL). 기하평균비(**단식**/식이)는 1.566 (90% CI: 1.214~2.017)이었음. 세피압테린 Cmax 변동성은 단식과 식이 상태에서 유사하였음 (기한 % CV 각각 39, 36).

· **BH_4**

- 세피압테린을 식이와 함께 투여 시, BH_4 Cmax, AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}가 증가

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							하였음. - **BH_4의 기하평균 C_{max}는 단식 대비 식이상태에서 약 1.8배 증가함. AUC_{0-inf} 및 AUC_{0-last}는 각각 1.7배 및 1.8배 증가함.** - BH_4 C_{max}의 GMR(단식/식이)은 0.552 (90% CI: 0.451~0.676)였음. AUC_{0-inf}와 AUC_{0-last}의 GMR(단식/식이)은 각각 0.578 (90% CI: 0.471~0.709), 0.557 (90% CI: 0.461~0.674)이었음. - BH_4 C_{max}의 변동성은 식이 조건에서 단식 조건 대비 다소 감소하였음(기하%CV 각각 24.6% vs 33.4%). C_{max}와 마찬가지로 AUC 매개변수 추정치의 변동성도 식이 조건에서 소폭 감소하였음(%CV 20.6~20.8 vs 단식 %CV 32.9~34.0). - 세피압테린이 식이 또는 단식 상태에서 투여 시, BH_4 Tmax의 중앙값은 변하지 않았음(Tmax = 4.0h). 평균 T1/2는 식이 조건과 단식 조건에서 유사하였음 (각각 3.47 h, 4.58 h). **(노출도)** 2번 투여(공복 하 1번, 식이 하 1번) **(안전성)** 이 약 10mg/kg 투여 시, 공복 또는 식이 조건은 이 약 관련 TEAE 발생 빈도에 유의미한 영향을 미치지 않았음.
[PTC923-MD-005-HV] 건강한 시험대상자에게 단회투여 시 PTC923 **2가지 제형의 상대 경구 생체이용률** 및 **제3상 제형의 식이 영향**을 평가하기 위한 제1상, 무작위배정, 공개-라벨, 교차설계 시험							
1상	PTC923-MD-005-HV **파트 A** 제1/2상 및 제3상 제형 간 상대 생체이용률 **파트 B** 제3상 제형의 식이 영향	**(목적)** **<파트 A>** - 1차: 건강한 성안에게 2가지 제형, 2가지 용량의 세피압테린을 식이(저지방 식이)상태에서 투여 시, BH_4 및 세피압테린의 상대 생체이용율 평가 - 2차 – 2가지 제형의 2가지 용량에서 안전성 및 내약성 평가 – 제3상 제형의 관능(palatability) 평가 **<파트 B>** - 1차: 건강한 성인에서 제3상 제형의 2가지 용량 수준에서의 식이영향 평가 - 2차: 건강한 성인에서 제3상 제형의 2가지 용량 수준의 안전성 및 내약성 평가 **(대상자)** 건강한 성인 남녀 (18세-55세) **<파트 A>** 목표: 18명 무작위배정: 18명 시험완료: 18명	 - 모든 용량은 저지방 식이 하에 투여됨 - Wash-out 기간 : 최소 3일  - Wash-out 기간 : 최소 3일 **(평가항목)** - 약동학 매개변수 : AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, Cmax, and Tmax - 안전성: 신체검사, 활력징후, 12-ECGs, 정기적인 임상화학검사, AE 평가 - 취식성: 투여 약 5분 후, VAS(VAS scale) 사용하여 향, 맛 그리고 후미의 평가 매개변수 평가 **(분석군)**

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		(Sequence 2에 배정된 1명은 AE로 인해 시험 완료 못함 ; 제3상 제형 60m/kg) **<파트 B>** 목표: 14명 무작위배정: 14명 시험완료: 14명 (Sequence 4에 배정된 1명은 추적 실패로 인해 시험 완료 못함) **(투여기간)** 단회 투여 **(투여용법)** 경구, 단회투여 무작위배정 순서에 따라, 식사 섭취 후 30분 이내. **<파트 A> 저지방 식이** - 1, 4, 7, 및 10일째 제1/2상 제형 20 mg/kg 제1/2상 제형 60 mg/kg 제3상 제형 20 mg/kg 제3상 제형 60 mg/kg • 물 ~ 240mL 시험약 투여 후 4시간부터는 원하는 경우 스낵 취식 가능 **<파트 B>** - 1, 4, 7 및 10일째 제3상 제형만 사용 20 mg/kg (공복) 20 mg/kg (**고지방 식이**) 60 mg/kg (공복) 60 mg/kg (**고지방 식이**) * 표준 고지방 식이 • 물 ~ 240mL					- 안전성 분석군 : 최소 1회 복용자 - PK 분석군 : 안전성 분석군 중에서 PK 파라미터를 예측할 수 있을 만큼 충분한 생화학적 평가를 제공하는 군. - PP PK 분석군 : PK 분석군에서 PK 평가에 영향을 끼칠 수 있는 계획서 위반 또는 시험 관련 사건을 제외한 분석군 – 투여 후 8시간 이내에 구토한 참가자(즉, BH4의 중앙값 Tmax의 2배에 해당하는 시간)와 투여 전 BH4 농도가 Cmax 값의 5%를 초과한 참가자는 해당 기간의 PP 약동학 집구에서 제외 • 관능 분석 : 각 제형의 최소 1회 용량을 투여받고 관능 평가를 완료한 모든 참가자 포함 **(용량 설정 근거)** • 세피압테린(20, 40, 60 mg/kg 용량) 3상 시험(PTC923-MD-003-PKU)에서 유효성 조사되었음. 세피압테린 및 대사물질 BH_4의 비선형 약동학은 20 – 60 mg/kg 용량의 성인 건강한 지원자(PTC923-2023-042)에서 관찰되었음. 따라서, PKU 환자 치료를 위한 최고(60 mg/kg) 및 최저(20 mg/kg) 잠재적 임상 용량이 이 연구에서 상대적 생체 이용률 및 음식 효과를 조사하기 위해 선택되었음. **(인구학적분포)** • **파트 A** : 두 가지 투여순서(sequences) 간에 명백한 차이는 없었음. 각 투여 순서에 9명씩 배정되었음. 전체적(18명)에서 연령 중앙값 25.5세[18, 47], 백인 14명(77.8%), 아시아인 2명(11.1%; 각 순서별 1명), 여성 55.6% 였음 • **파트 B** : 두 가지 투여순서(sequences) 간에 명백한 차이는 없었음. 각 투여 순서에 7명씩 배정되었음. 전체적(14명)에서 연령 중앙값 26.5세[19, 35], 백인 11명(78.6%), 아시아인 2명(14.3%; 각 순서별 1명), 여성 57.1% 였음 **(생체이용율 결과) 20 mg/kg 용량에서 두 제형 간 생물학적동등성 나타냄** • **파트 A: 생체이용률** **세피압테린** – 두 제형 모두 세피압테린이 빠르게 흡수됨. Tmax는 약 3~5 h임. – 흡수된 세피압테린은 활성 대사산물인 BH_4로 빠르고 광범위하게 전환됨. 대부분에서 세피압테린 농도는 12시간 이내에서 정량한계 미만(0.75 ng/mL)으로 감소함. **BH_4** – BH_4의 Tmax는 세피압테린 투여 후 5h에 관찰되었으며, BH_4 농도는 Tmax 이후 전반적으로 단상 형태로 감소함. – 투여 후 BH_4 농도는 두 가지 용량 모두에서 제3상 제형이 제1/2상 제형 투여 후보다 다소 낮게 관찰됨. **BH_4**에 대한 1차 PK 매개변수(C_{max}, AUC_{0-24h}, AUC_{0-inf})의 90% CI는 20 mg/kg 세피압테린 투여 시 모두 80 ~ 125% 범위 내였음. 60 mg/kg 세피압테린 투여 시 90% CI 하한값이 80%보다 약간 낮았음 (73.49%~75.52%). – 투여 후 BH_4 (베이스라인 미보정)의 C_{max}, AUC_{0-24h}, AUC_{0-inf}에 대한 기하평균비(GMR, 백분율)은 두 용량에서 제3상 제형 대비 제 1/2상 제형이 80.45%~91.00% 범위였음. 베이스라인 보정 후에도 유사하게 나타남. – 투여 후 BH_4의 T_{max} 및 $T_{1/2}$는 두 제형 간에 두 용량 모두에서 유의한 차이

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

없었음. 두 제형 간 흡수속도 및 제거속도(kel)에는 명확한 차이가 관찰되지 않았으며, 두 제형 모두 1차 PK 매개변수에 대해 유사한 시험대상자 간 변동성이 확인되었음.

CSR 표 10 약동학 파라미터-파트 A (PK 집단)에 대한 기술 통계

약동학적 매개변수	통계	제형			
		제1/2상 20 mg/kg (N=18)	제3상 20 mg/kg (N=18)	제1/2상 60 mg/kg (N=18)	제3상 60 mg/kg (N=18)
세피압테린					
C_{max} (ng/mL)	N	18	17	17	17
	Mean(SD)	3.91 (2.33)	2.91 (1.89)	4.59 (2.34)	3.94 (2.61)
T_{max} (h)	N	18	17	17	17
	Median (min, max)	4.500 (0.50, 16.03)	3.017 (1.98, 24.02)	5.000 (0.37, 24.10)	3.017 (2.00, 16.05)
AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	N	18	17	17	17
	Mean(SD)	22.7 (14.0)	16.9 (14.8)	29.0 (16.4)	27.0 (16.1)
BH4 (베이스라인 미보정)					
C_{max} (ng/mL)	N	18	18	18	17
	Mean(SD)	358 (117)	317 (91.0)	631 (347)	519 (179)
T_{max}x (h)	N	18	18	18	17
	Median (min, max)	5.000 (3.00, 5.00)	5.000 (3.02, 5.03)	5.000 (0.80, 5.00)	5.000 (4.00, 5.12)
AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	N	18	18	18	17
	Mean(SD)	2230 (788)	2010 (637)	3740 (1750)	3140 (977)
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	N	17	17	16	16
	Mean(SD)	2340 (748)	2120 (560)	4020 (1670)	3340 (895)
$AUC_{\%extrap}$ (%)	N	18	18	16	17
	Mean(SD)	1.78 (0.724)	1.79 (0.876)	2.39 (1.01)	2.99 (1.62)
$T_{1/2}$ (h)	N	17	17	16	16
	Mean(SD)	3.90 (0.627)	3.95 (0.901)	4.63 (0.902)	4.98 (1.51)
Kel (/h)	N	17	17	16	16
	Mean(SD)	0.1825 (0.03149)	0.1835 (0.03831)	0.1550 (0.02983)	0.1508 (0.04130)

CSR 표 11. Sepiapterin 제1/2상 및 제3상 제형을 20 mg/kg 및 60 mg/kg으로 투여 후 Sepiapterin 및 BH4의 약동학 매개변수에 대한 통계적 평가

- Part A (PP PK 모집단) (시험 PTC923-MD-005-HV)

분석 물질	변수	기하평균			평균비에 대한 90% CI	%CV
		제1/2상 제형	제3상 제형	비율 (%)		
20 mg/kg 용량 비교						
세피압테린	C_{max} (ng/mL)	3.32	2.46	73.92	(55.34, 98.75)	51.59
	AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	17.40	11.65	66.98	(47.04, 95.38)	64.72
BH_4 (베이스라인 미보정)	C_{max} (ng/mL)	341.39	304.43	89.17	(81.14, 98.01)	16.34
	AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	2101.51	1897.55	90.29	(83.37, 97.80)	13.78
	AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	2250.10	2047.69	**91.00**	(83.70, 98.94)	13.95
60 mg/kg 용량 비교						
세피압테린	C_{max} (ng/mL)	3.97	3.36	84.78	(66.72, 107.74)	35.25
	AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	23.98	22.48	93.75	(67.16, 130.87)	50.87

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

분석 물질	변수	기하평균			평균비에 대한 90% CI	%CV
		제1/2상 제형	제3상 제형	비율 (%)		
BH_4 (베이스라인 미보정)	C_{max} (ng/mL)	615.99	501.92	81.48	(73.49, 90.35)	14.46
	AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	3722.65	3015.03	80.99	(75.52, 86.85)	9.73
	AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	3818.56	3071.97	**80.45**	(75.25, 86.00)	8.95

약어: ANOVA, analysis of variance(분산분석); AUC, area under the concentration-time curve(농도-시간 곡선하 면적); AUC0-24h, area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose(투여 후 0시간에서 24시간까지의 농도-시간 곡선하 면적); AUC0-inf, area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity(투여 후 0시간에서 무한대까지 외삽한 농도-시간 곡선하 면적); BH4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비옵테린); Cmax, maximum observed concentration(최대관찰농도); %CV, % coefficient of variation(% 변동계수); Form, formulation(제형); PK, pharmacokinetic(약동학); PP, per protocol(계획서 순응)
참고: AUC0-24h, AUC0-inf, Cmax에 대해 분산분석(ANOVA)을 수행하였음. AUC와 Cmax는 분석 전에 자연로그 변환하였음. ANOVA 모형에는 순서, 투여, 기간을 고정효과로, 순서에 내포된 시험대상자를 임의 효과로 포함하였음.
%CV=(sqrt (exp (MSE)-1))*100, 여기서 MSE는 로그 변환 자료를 이용한 ANOVA 모형에서 산출한 시험대상자 내 변동성의 평균제곱오차.
출처: PTC923-MD-005-HV 임상시험 결과보고서, 표 14.2.1.3.1

• 파트 B: 식이영향 평가 (단식 또는 고지방 식이)

제3상 제형을 20 mg/kg 및 60 mg/kg 용량으로 단식 또는 고지방, 고열량 식이 상태에서 경구 투여 시,

- 세피압테린 Tmax는 공복 시 약 2h, 식이상태 약 5h이었음.
- 흡수된 세피압테린은 빠르게 BH_4로 전환되었음. 세피압테린 농도는 투여 후 12시간까지 대부분의 시험대상자에서 BLQ로 감소함
- BH_4의 Tmax는 3.5~5.0h 범위였으며, Tmax 이후 BH_4 농도는 단상 소실 양상으로 감소함. BH_4의 Tmax 중앙값은 식이조건 시 20 mg/kg 용량에서 1.5h 지연되었으나, 60 mg/kg 용량에서는 단식과 식이상태 간 차이 없었음.
- 세피압테린을 **식사와 함께 투여 시, BH_4 농도가 더 높게** 관찰됨. 고지방 식이 조건에서 $T_{1/2}$가 약간 짧아졌고, Kel가 다소 증가함.

CSR 표 13 약동학 파라미터-파트 B (PK 집단)에 대한 기술 통계

약동학적 매개변수	통계	제3상 제형 용량 및 식이상태			
		단식 20 mg/kg (N=14)	고지방 20 mg/kg (N=14)	단식 60 mg/kg (N=14)	고지방 60 mg/kg (N=14)
세피압테린					
Cmax (ng/mL)	N	14	14	14	14
	Mean(SD)	2.03 (0.578)	1.95 (0.745)	2.24 (0.939)	2.50 (1.36)
Tmax (h)	N	14	14	14	14
	Median (min, max)	2.000 (1.00, 16.00)	**4.008** (1.00, 16.07)	2.000 (0.25, 12.00)	**4.500** (1.00, 24.05)
AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	N	14	14	14	14
	Mean(SD)	8.39 (5.28)	**13.4** (8.13)	13.2 (10.7)	**21.7** (17.7)
BH4(베이스라인 미보정)					
Cmax (ng/mL)	N	14	14	14	14
	Mean(SD)	199 (100)	**425** (136)	303 (116)	**677** (275)
Tmax (h)	N	14	14	14	14
	Median (min, max)	3.525 (3.00, 5.03)	**5.000** (3.00, 6.00)	**5.000** (3.00, 5.07)	**5.000** (4.02, 8.00)

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

약동학적 매개변수	통계	제3상 제형 용량 및 식이상태			
		단식 20 mg/kg (N=14)	고지방 20 mg/kg (N=14)	단식 60 mg/kg (N=14)	고지방 60 mg/kg (N=14)
AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	N	14	14	14	14
	Mean(SD)	1250 (462)	**3070** (1000)	1800 (535)	**5230** (2040)
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	N	13	13	14	14
	Mean(SD)	1310 (474)	**3190** (994)	1860 (551)	**5310** (2030)
$AUC_{\%extrap}$ (%)	N	14	14	14	14
	Mean(SD)	3.63 (1.90)	1.29 (0.345)	2.97 (2.31)	1.56 (1.25)
$T_{1/2}$ (h)	N	13	13	14	14
	Mean(SD)	4.97 (1.53)	**3.29** (0.266)	5.22 (1.92)	**3.27** (0.564)
Kel (/h)	N	13	13	14	14
	Mean(SD)	0.1520 (0.04560)	0.2122 (0.01776)	0.1503 (0.05437)	0.2169 (0.03180)

- 세피압테린 제3상 제형을 **식이(고지방, 고열량 식사)**와 함께 투여 시 **세피압테린의**
  · Cmax의 기하평균비[GMR, %]는 두 용량 모두에서 변화가 없었음. 20 mg/kg에서 94.10% [75.84~116.76%], 60 mg/kg에서 109.92% [87.43~138.21%].
  · AUC0-24h의 기하평균비[GMR, %]는 식이 조건에서 단식 대비 증가함. 20 mg/kg에서 163.23% (109.51~243.32%), 60 mg/kg에서 196.62% (124.18~311.33%)였음.

- 세피압테린을 **고지방 식이와 함께 투여 시** 단식 대비 **BH_4 노출량**은 **증가**하였음. **BH_4(베이스라인 미보정)의**
  · Cmax, AUC_{0-24h}, AUC_{0-inf}에 대한 GMR (%)은 20 mg/kg에서 각각 226.04% (192.83~264.97%), 250.94% (221.42~284.40%), 249.36% (218.87~284.09%)였고, 60 mg/kg에서 각각 221.34% (190.85~256.70%), 283.84% (251.29~320.62%), 279.73% (246.69~317.18%)였음.
  · 베이스라인 보정 BH4 분석에서도 유사한 결과였음 (PTC923-MD-005-HV CSR, 표 14.2.2.3.1).

- 고지방 식이는 세피압테린의 Tmax를 20 mg/kg과 60 mg/kg에서 각각 1.5시간 및 5.0시간 지연시키고, BH_4 Tmax를 각각 1.0시간 및 0.5시간 지연시켜 세피압테린 흡수 속도를 늦추었음.
- Kel이 다소 증가하여 T1/2는 고지방 식이 조건에서 약간 짧아졌음. 식이는 BH_4 1차 PK 매개변수의 시험대상자 간 변동성에 영향을 주지 않았음.

CSR 표 14. 단식 및 식이(고지방) 조건에서 Sepiapterin 제3상 제형을 20 mg/kg 및 60 mg/kg 용량으로 투여한 후 Sepiapterin 및 BH_4의 약동학 매개변수에 대한 통계적 평가 – Part B (PP PK 모집단)

분석 물질	변수	기하평균			평균비에 대한 90% CI	%CV
		단식	고지방	비율 (%)		
20 mg/kg 용량 비교						
세피압	Cmax	1.95	1.83	94.10	(75.84, 116.76)	32.86

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

테린	(ng/mL)						
	AUC0-24h (h•ng/mL)	7.01	11.45	163.23	(109.51, 243.32)	64.86	
BH_4 (베이스라인 미보정)	Cmax (ng/mL)	180.59	408.20	226.04	(192.83, 264.97)	23.92	
	AUC0-24h (h•ng/mL)	1173.11	2943.83	250.94	(221.42, 284.40)	18.74	
	AUC0-inf (h•ng/mL)	1240.56	3093.44	249.36	(218.87, 284.09)	18.62	
60 mg/kg 용량 비교							
세피압테린	Cmax (ng/mL)	2.05	2.25	109.92	(87.43, 138.21)	34.99	
	AUC0-24h (h•ng/mL)	8.59	16.89	196.62	(124.18, 311.33)	76.99	
BH_4 (베이스라인 미보정)	Cmax (ng/mL)	284.45	629.59	221.34	(190.85, 256.70)	22.27	
	AUC0-24h (h•ng/mL)	1728.50	4906.24	283.84	(251.29, 320.62)	18.23	
	AUC0-inf (h•ng/mL)	1781.85	4984.32	279.73	(246.69, 317.18)	18.82	

약어:ANOVA, analysis of variance(분산분석); AUC_{0-24h}, area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose(투여 후 0시간에서 24시간까지의 농도-시간 곡선하 면적); AUC_{0-inf}, area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity(투여 후 0시간에서 무한대까지 외삽한 농도-시간 곡선하 면적); BH_4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비옵테린); Cmax, maximum observed concentration(최대관찰농도); %CV, % coefficient of variation(% 변동계수); PK, pharmacokinetic(약동학); PP, per protocol(계획서 순응)
참고: %CV=(sqrt (exp (MSE)-1))*100, 여기서 MSE는 로그 변환된 데이터를 사용하여 ANOVA 모델에서 파생된 시험대상자 내 변동성에 대한 평균 제곱 오차.
출처: PTC923-MD-005-HV 임상시험 결과보고서, 표 14.2.2.3.1

• 단식 및 식이(저지방) 조건 비교

- (비교 방법) 세피압테린 **제3상 제형을** 20 mg/kg 및 60 mg/kg 용량으로 저지방 저열량 식이와 함께 투여 시, Part B에서 단식 상태로 이 약을 투여한 시험대상자와 Part A에서 저지방 식이 상태로 이 약을 투여한 시험대상자의 PK를 비교하여 평가하였음
- **저지방 식이와 함께 투여 시,** 단식 대비 **세피압테린 노출량이 증가**하였음.
  · 단식 대비 20 mg/kg에서 Cmax와 AUC_{0-24h}의 GMR (%)은 각각 127.46% (96.30~168.70%)와 169.93% (104.24~77.01%)였으며,
  60 mg/kg에서는 각각 163.12% (119.28~223.07%)와 257.06% (147.09~449.23%)였음.
  세피압테린 노출 증가 폭은 고지방 식이 후와 유사하였음.
- **저지방 식이와 함께 투여 시,** 단식 대비 **BH4 노출량도 증가**하였음.
  · BH_4 (베이스라인 보정 전)의 Cmax, AUC_{0-24h}, AUC_{0-inf}에 대한 GMR(%)은 20 mg/kg에서 각각 168.58% (135.03~210.45%), 161.75% (130.12~201.08%), 165.56% (136.60~200.65%)였고,
  60 mg/kg에서 각각 171.86% (137.43~214.93%), 172.54% (141.71~210.08%), 181.21% (151.77~216.37%)였음.
  BH_4 노출 증가 폭은 고지방 식이와 함께 투여 시보다 작았음.
  베이스라인 보정 BH_4 분석에서도 유사한 결과였음(PTC923-MD-005-HV CSR, 표 14.2.3.1.1).
- **20 mg/kg 투여 시 저지방 식이는** 세피압테린의 흡수(Tmax 2.0 h 지연) 및/또는 BH_4 전환(Tmax 1.0시간 지연)을 지연시켰음.
  60 mg/kg 투여 시에는 세피압테린 흡수속도만 지연되었으며(Tmax 1.0 h 지연), BH_4 Tmax에는 영향이 없었음. (표17)
- 저지방 식이와 함께 세피압테린을 투여 시, BH_4 노출량과 kel의 시험대상자

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

간 변동성은 단식 또는 고지방 식이 조건과 유사하였음.

CSR 표 16. 단식 및 식이(저지방) 조건에서 Sepiapterin 제3상 제형을 20 mg/kg 및 60 mg/kg 용량으로 투여한 후 Sepiapterin 및 BH_4의 약동학 매개변수에 대한 통계적 평가 – Part A 및 B (PP PK 모집단)

분석 물질	변수	기하평균			평균비에 대한 90% CI	%CV
		단식	저지방	비율 (%)		
20 mg/kg 용량 비교						
세피압테린	Cmax (ng/mL)	1.95	2.49	127.46	(96.30, 168.70)	48.21
	AUC0-24h (h•ng/mL)	7.01	11.92	169.93	(104.24, 277.01)	94.18
BH_4 (베이스라인 미보정)	**Cmax (ng/mL)**	180.59	304.43	**168.58**	(135.03, 210.45)	37.95
	AUC0-24h (h•ng/mL)	1173.11	1897.55	**161.75**	(130.12, 201.08)	37.18
	AUC0-inf (h•ng/mL)	1238.23	2049.98	165.56	(136.60, 200.65)	31.41
60 mg/kg 용량 비교						
세피압테린	Cmax (ng/mL)	2.05	3.34	163.12	(119.28, 223.07)	54.55
	AUC0-24h (h•ng/mL)	8.59	22.08	257.06	(147.09, 449.23)	113.59
BH_4 (베이스라인 미보정)	**Cmax (ng/mL)**	284.45	488.86	**171.86**	(137.43, 214.93)	37.71
	AUC0-24h (h•ng/mL)	1728.50	2982.38	**172.54**	(141.71, 210.08)	32.95
	AUC0-inf (h•ng/mL)	1781.85	3228.94	181.21	(151.77, 216.37)	29.07

약어:ANOVA, analysis of variance(분산분석); AUC_{0-24h}, area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose(투여 후 0시간에서 24시간까지의 농도-시간 곡선하 면적); AUC_{0-inf}, area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity(투여 후 0시간에서 무한대까지 외삽한 농도-시간 곡선하 면적); BH_4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비옵테린); Cmax, maximum observed concentration(최대관찰농도); %CV, % coefficient of variation(% 변동계수); PK, pharmacokinetic(약동학); PP, per protocol(계획서 순응)
참고: %CV=(sqrt (exp (MSE)-1))*100, 여기서 MSE는 로그 변환된 데이터를 사용하여 ANOVA 모델에서 파생된 시험대상자 내 변동성에 대한 평균 제곱 오차.
출처: PTC923-MD-005-HV 임상시험 결과보고서, 표 14.2.2.3.1

<결론>

- 세피압테린을 식이와 함께 투여 시, 세피압테린 및 BH4 노출량이 증가함. 지방 함량이 높을수록 세피압테린과 BH_4 모두에서 노출 증가 폭이 더 컸음. 식이는 세피압테린의 흡수 속도와 그에 따른 BH_4 흡수/전환 속도를 감소시켰으며, 특히 **20 mg/kg**에서 두드러졌음. 60 mg/kg에서는 흡수 속도에 대한 영향이 더 작았음.
- 세피압테린 20~60 mg/kg 용량을 **저지방 식사**와 함께 투여 시, BH_4 노출량은 단식 대비 Cmax에서 1.69 ~ 1.72배, AUC0-24h에서 1.62 ~ 1.73배 증가하였음. ☞ 007 일본인/비일본인 대상시험에서도 1.7배
- 세피압테린을 20~60 mg/kg 용량을 **고지방 식사**와 함께 투여 시, BH_4노출량은 단식 대비 Cmax에서 2.21 ~ 2.26배, AUC_{0-24h}에서 2.51 ~ 2.84배 증가하였음.

(안전성) 두 파트에서 사망, SAE, 투여 중단 초래 TEAE 없었으며, 모든 TEAE는 1등급~2등급(경증~중등증)으로 치료 없이 해소되었음. 제형 또는 용량과 제3상 제형 내에서의 공복/식이에 따른 TEAE 경향 차이는 없었음.

<파트 A>

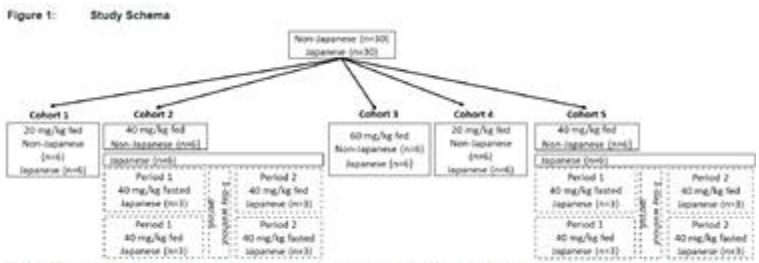
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디
자
인</th><th>대상
환자</th><th>투여
용량
및
방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목
결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>- TEAE는 14명(77.8%)에서 보고되었으며, 용량 또는 제형에 따른 명백한 차이는 없었음
- 1명 이상에서 보고된 TEAE는 두통, 카테터 부위 통증(3명), 설사, 어지러움, 타박상(contusion; 2명). 다른 TEAE는 모두 1명씩 보고됨.
- 모든 TEAE는 경증 또는 중등증이었음.
- 대부분은 시험자에 의해 이 약과 연관없는 것으로 간주됨. 시험약과 연관된 것으로 간주된 TEAE는 전체에서 5명(27.8%)으로 각 제형 및 용량군 당 1~2명이었음.
- SAE는 없었으며, 사망, 투여 중단을 초래한 TEAE는 없었음.
- 주기 3(period)에서 일시 중단(interruption)을 초래한 TEAE가 1건 있었으며, 이 시험대상자는 회복되었으며 주기 4를 처방받았음.
<파트 B>
- TEAE는 9명(61.3%)에서 보고되었으며, 용량 또는 금식/식이에 따른 명백한 차이는 없었음.
- 1명 이상에서 보고된 TEAE는 카테터 부위 통증(8명), 두통(3명), 기기 관련 합병증(2명)이었고, 나머지 TEAE는 1명씩에서 보고됨.
- 거의 모든 TEAE는 경증(1 등급)였음. 시험대상자 1명에서 2등급의 복통(1사례), 피부 변색(1사례) 및 월경통(1사례)이 각각 보고됨.
- 대부분의 TEAE는 시험자에 의해 이 약과 연관없는 것으로 간주됨. 시험약 관련 TEAE는 용량 또는 금식/식이 상태와 연관성은 나타나지 않았음.
- SAE는 없었으며, 투여 중단을 초래한 TEAE는 없었음.</td></tr>
<tr><td colspan="8">[PTC923-MD-007-HV] 건강한 일본인 및 비일본인 성인을 대상으로 한 PTC923의 단회투여 약동학, 내약성 및 식이 영향 평가</td></tr>
<tr><td>제
1상</td><td>PTC92
3-MD-
007-H
V</td><td>세피압테린 제3상 제형의 흡수에 대한 식이영향 평가

건강한 성인 남녀 60명
(일본인 30명, 비일본인 30명)
· 18세~55세

단회투여, 공개 시험
약동학, 내약성 및
식이영향 평가

5개 코호트
-각 코호트 구성
(일본인 6명 : 비일본인 6명)

- 코호트 1, 2(비일본인)
3, 4, 5(비일본인)에서 저지방 식이 상태에서 단회투여, 무작위배정 불필요
• 코호트 1, 4 : 20 mg/kg
• 코호트 2, 5 : 40 mg/kg
• 코호트 3 : 60 mg/kg

- 코호트 2, 5 의 일본인
시험대상자는 2개</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td> 

Note: In the "fed" state, sepiapterin was administered with up to 240 mL of water following an overnight fast of 10 hours and within 30 minutes after a standard low-fat (similar to FDA-defined) breakfast.
Source: Study protocol, Section 3.1

Table 3: Treatments Administered
<table><tr><th>Cohort</th><th>Ethnicity</th><th>Dosing</th></tr><tr><td>1, 4</td><td>Japanese and non-Japanese</td><td>Single dose of 20 mg/kg sepiapterin on Day 1 under fed conditions</td></tr><tr><td>2, 5</td><td>Non-Japanese</td><td>Single dose of 40 mg/kg sepiapterin on Day 1 under fed conditions</td></tr><tr><td></td><td>Japanese</td><td>Two doses of 40 mg/kg sepiapterin, 1 dose under fed and 1 dose under fasted conditions</td></tr><tr><td>3</td><td>Japanese and non-Japanese</td><td>Single dose of 60 mg/kg sepiapterin on Day 1 under fed conditions</td></tr></table>
(일차목적): 건강한 일본인 및 비일본인에게 세피압테린 투여 시의 결과로서 BH_4의 약동학 특성 조사
(이차목적): 안전성 및 내약성 평가, 식이영향 평가, 세피압테린의 PK 평가

(용량 설정 근거) 세피압테린은 단회 투여 80 mg/kg까지 내약성이 있었으며, 매일 60mg/kg까지 7일 반복투여 시 내약성이 있었음(이전 건강인 대상 PKU-001시험)</td></tr>
</table>

<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 colspan="5">투여기간(각 3명)에 참여함
(40 mg/kg)
-> 단식 또는 저지방식이 투여하는 2가지 투여 순서에 무작위 배정
첫번째 투여 후 3일 휴약

(투여시점)
Day 1 : 모든 코호트
Day 4 : 코호트 2, 5(일본인)

식이상태(모든 코호트)
: 최소 10시간 공복 이후 저지방 식이 아침식사 후 30분 이내.
공복상태(코호트 2, 5)
: 최소 10시간 공복 이후.

(투여기간) 단회투여

(투여약물)
세피압테린 250mg 포

(투여방법)
식사는 25분 이내
식사 후 30분 이내 투여
물 ~ 240 mL 사용

(선행 및 병용요법)
- 제외 기준 : 스크리닝 일주일 전에 antifolate drug, sapropterin dihydrochloride, 또는 melatonin 투여
- Xanthines/caffeine은 투여 전 24시간 이내 금지</td><td>(인구학적분포) 각 코호트에서 일본인과 비일본인은 성별 분포, 평균 연령, BMI가 유사하도록 매칭함
· 전체 평균 연령 35.2세(10.05), 남성(56.7%), 아시아인 50.0% 백인(43.3%)
· 민족간 PK 특성(총 36명) : 코호트 3, 4, 5의 일본인 18명과 비일본인 18명
<table><tr><td>20 mg/kg fed non-Japanese</td><td>Cohort 4: single oral dose of 20 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr><tr><td>20 mg/kg fed Japanese</td><td>Cohort 4: single oral dose of 20 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr><tr><td>40 mg/kg fed non-Japanese</td><td>Cohort 5: single oral dose of 40 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr><tr><td>40 mg/kg Japanese</td><td>Cohort 5: 2 single oral doses of 40 mg/kg sepiapterin: Dose 1 in the fed state and Dose 2 in the fasted state (3 subjects)
Dose 1 in the fasted state and Dose 2 in the fed state (3 subjects)</td><td>6 subjects</td></tr><tr><td>60 mg/kg fed non-Japanese</td><td>Cohort 3: single oral dose of 60 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr><tr><td>60 mg/kg fed Japanese</td><td>Cohort 3: single oral dose of 60 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr></table>
(약동학) 각 용량에서 혈액 검체는 투여 전(투여 1시간 이내) 및 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 32시간에 채혈. 혈장 내 세피압테린 및 BH4 농도는 밸리데이션된 LC-MS/MS 검출 방법으로 측정함
- 세피압테린은 빠르게 흡수되며, Tmax는 대략 1~5h 임. 빠르게 BH_4로 전환되며, 12시간 이내에 LLOQ 아래로 감소함. 세피압테린의 Cmax는 전반적으로 BH_4 Cmax의 1% 미만임.
- 투여 전 내인성 BH_4 는 대략 2~3.5 ng/mL (일본인/비일본인)으로 이는 세피압테린 투여에 따른 BH_4 Cmax의 1% 미만임.
- BH_4의 Tmax는 4h이었고, 이후 biphasically 감소함

(식이영향 평가)
• 일본인 시험대상자에서 세피압테린 40 mg/kg을 저지방 식이와 함께 투여 시, 단식 조건 대비 BH_4 노출량(Cmax, AUC0-last)이 약 1.7배 증가함.
<table><tr><th rowspan="2">매개
변수</th><th rowspan="2">투여군
(세피압테린)</th><th rowspan="2">n</th><th rowspan="2">GLSM</th><th colspan="3">단식 vs 식이</th></tr><tr><th>GLSM
비율(90%CI)(%)</th><th>시험대상자
CV(%)</th><th>시험대
상자 간
CV(%)</th></tr><tr><td rowspan="2">AUC_{0-t}
(h*ng/mL)</td><td>40 mg/kg
(단식)</td><td>4</td><td>1857.32</td><td>---</td><td>---</td><td>---</td></tr><tr><td>40 mg/kg
(식이)</td><td>4</td><td>3184.79</td><td>171.47
(123.65,
237.80)</td><td>13.8</td><td>15.3</td></tr><tr><td rowspan="2">Cmax
(ng/mL)</td><td>40 mg/kg
(단식)</td><td>4</td><td>316.54</td><td>---</td><td>---</td><td>---</td></tr><tr><td>40 mg/kg
(식이)</td><td>4</td><td>528.93</td><td>167.10
(109.29,
255.47)</td><td>24.8</td><td>0</td></tr></table>
(안전성) TEAE 발생율 낮음. 대부분의 TEAE는 위장관 장애로 경증~중등증이며, SAE 없음. 투여중단이나 사망을 초래한 TEAE 없음.</td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

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

총 9건의 임상시험에서 세피압테린에 대한 임상약리학 자료 확보(임상약리학 시험 6건)

단계	임상시험명	주요 평가
1상	PKU-001	건강한 성인을 대상으로 단회 및 반복투여, 초기 약동학 정보, 초기 식이영향 평가
1상	PTC923-MD-008-HV	방사성 표지된 sepiapterin을 투여한 후, 건강한 남성에서 흡수, 대사 및 배설을 평가한 단회투여 시험
1상	PTC923-TQT-102-HV	건강한 성인을 대상으로 단회 투여 후 약동학 및 Fridericia 보정공식을 이용한 QT 간격 변화(QTcF)를 평가
1상	PTC923-DDI-101-HV	건강한 성인을 대상으로 sepiapterin이 BCRP 기전을 매개로 하는 약물상호작용에서 영향 약물(victim) 및 유발 약물(perpetrator)로 작용할 가능성을 평가한 단회투여 시험
1상	PTC923-MD-007-HV	건강한 일본인 및 비일본인 성인을 대상으로 sepiapterin과 BH4의 약동학을 비교하고, 일본인 대상자에서 음식 영향을 평가한 단회투여 시험
1상	PTC923-MD-005-HV	제3상/시판 예정 제형과 제1/2상 제형 간 약동학을 비교하기 위한 상대생체이용률 시험, 제3상/시판 예정 제형에 대한 음식 영향도 함께 평가
3상	PTC923-MD-003-PKU	PKU 환자 대상 무작위배정, 이중맹검, 다기관 제3상 유효성 시험
3상	PTC923-MD-004-PKU	PKU 환자 대상 공개 라벨 시험
1/2상	PBD-001	원발성 BH4 결핍(PBD) 환자 대상 다기관, 무작위배정, 공개라벨, 용량 증량 시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
건강인 대상							
[PKU-001] 건강한 지원자를 대상으로 한 CNSA-001의 제1상, 탐색적, **위약 및 활성 대조, 이중맹검, 단회 및 반복 용량 증량, 약물동태학, 약리학, 식이 영향 평가 시험**							
제1상 위약 및 활성 대조	PKU-001	Sepiapterin의 단회(Part A) 및 반복(Part B) 용량 증량을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 시험 건강한 성인 남녀 (83명) - 만 18세 이상 - 체중 55-100kg - CrCL > 90mL/min 무작위배정, 이중맹검 파트 A : 단회 증량 59명 - 세피압테린 (42명) - 사프롭테린 (9명) - 위약 (8명) 파트 B : 7일 다회 증량 24명 - 세피압테린 (18명) - 위약 (6명) **(임상시험약)** - Medisca® Oral Mix에 현탁한 세피압테린 (제1/2상 제형) - Sapropterin(사프롭테린) dihydrochloride 100mg 정제 Kuvan®					표 3: 시험 PKU-001 시험 설계 코호트 / 투여군 / 코호트 / 투여군 1 / 단회 투여: Sepiapterin 2.5 mg/kg (n=6), Sapropterin dihydrochloride 2.5 mg/kg (n=3), 위약(n=2) / 1 / QD ×7 일: Sepiapterin 5 mg/kg (n=6), 위약(n=2) 2 / 단회 투여: Sepiapterin 7.5 mg/kg (n=6), Sapropterin dihydrochloride 7.5 mg/kg (n=3), 위약(n=1) / 2 / QD ×7 일: Sepiapterin 20 mg/kg (n=6), 위약(n=2) 3 / 단회 투여: Sepiapterin 20 mg/kg (n=6), Sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg (n=3), 위약(n=1) / 3 / QD ×7 일: Sepiapterin 60 mg/kg (n=6), 위약(n=2) 4 / 단회 투여: Sepiapterin 40 mg/kg (n=6), 위약(n=2) 5 / 단회 투여: Sepiapterin 80 mg/kg (n=6), 위약(n=2) 6 / Sepiapterin 10 mg/kg (각각 단식 및 식이 상태에서 단회 용량 2 회) (n=12) **(혈액검채채취)** 혈액 검체를 제1일(Part A 및 B) 및 제7일(Part B)에 sepiapterin 투여 직전과 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24시간 시점에 각각 채취. Part B에서는 제7일의 24시간 시점 검체를 다음 투여 전 시점에서 채취. **(인구통계학)** Part A에서 무작위배정된 59명과 Part B에서 무작위배정된 24명을 안전성 평가 대상으로 포함하였음. Part A에서는 남성과 여성 시험대상자의 비율이 각각 47.5%, 52.5%로 균형을 이루었으나, Part B에서는 남성 대상자가 여성 대상자보다 약간 적었음 (37.5% 대 62.5%) Part A 및 B의 대부분 시험대상자는 백인이었음(각각 71.2%, 87.5%). Part A 및 B의 개별 코호트에서 평균 연령은 24~34세, 평균 체질량지수(BMI)는 17.9

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							~ 24.6 kg/m^{2}범위였음. **(약동학)** 상단 참조 **(약력학)** 파트 B에서 sepiapterin 60 mg/kg의 최고 용량을 투여한 시험대상자의 CSF에서 탐색적 분석을 수행하였음. 제1일 투여 전과 제7일 BH_4 혈장 Tmax(4시간 ±30분) 시점에 분석물질 sepiapterin, BH_4, BH_2, HVA 및 5-HIAA를 측정하였음. 이들 분석물질의 평균값 및 베이스라인(제1일 투여전)의 변화를 표 9에 제시하였음. 위약을 투여한 시험대상자에서는 어떠한 대사산물에서도 주목할 만한 변화가 관찰되지 않았음. Sepiapterin을 투여한 시험대상자에서 CSF의 BH_4는 4.37 (0.728) ng/mL에서 8.47 (2.41) ng/mL로, 4.10 (2.95) ng/mL 증가하였으며, BH_2는 0.51 (0.0839) ng/mL에서 1.88 (0.352) ng/mL로, 1.37 (0.372) ng/mL 증가하였음. 세로토닌 대사체인 5-HIAA(14.6 [5.70] vs 13.4 [4.42] ng/mL) 또는 도파민 대사체인 HVA(32.3 [12.1] vs 33.7 [6.43] ng/mL)의 평균(SD) 농도(투여 전후 비교)에는 거의 영향을 미치지 않았음.
		(투여용량 및 투여방법) **파트 A** 세피압테린 2.5, 7.5, 20, 40 또는 80mg/kg의 단회 경구 투여량; sapropterin dihydrochloride 100mg 정제; 또는 위약 단식 및 금식 상태에서 sepiapterin 10 mg/kg단회 경구 투여 **파트 B** 세피압테린 5, 20, 60 mg/kg/일 또는 위약 PO QD ×7일					

표 5: 7 일 동안 Sepiapterin 을 다회 투여한 후 Sepiapterin 과 BH_4 의 평균(SD) 약동학 매개변수(시험 PKU-001)

약동학 매개변수		Sepiapterin 용량(mg/kg)					
		5 (N=6)		20 (N=6)		60 (N=6)	
		Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4
C_{max} (ng/mL)	제 1 일	0.6 (0.1)[a]	147 (34)	1.2 (0.8)[b]	496 (152)	2.7 (1.2)	597 (163)
	제 7 일	0.6 (0.1)[a]	152 (27)	1.3 (1.0)	516 (93)	2.8 (0.7)	678 (223)
T_{max} (h)	제 1 일	3.0 (1.4)[a]	4.0 (0)	2.6 (1.3)[b]	4.0 (0)	3.3 (1.0)	4.6 (1.6)
	제 7 일	3.0 (1.4)[a]	4.0 (0)	2.7 (1.0)	4.0 (0)	3.0 (1.1)	4.0 (0)
$T_{1/2}$ (h)	제 1 일	NC	3.9 (0.3)	6.1[c]	3.9 (0.6)	17.4[c]	3.8 (0.6)[b]
	제 7 일	NC	3.6 (0.3)	NC	3.1 (0.2)	3.9[c]	3.4 (0.4)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	제 1 일	1.0 (0.7)[a]	994 (122)	3.9 (5.5)[b]	3030 (778)	21.2 (6.1)	5092 (1705)
	제 7 일	0.5 (0.2)[a]	1070 (159)	4.3 (3.5)	3717 (507)	16.0 (5.1)	4865 (1903)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)	제 1 일	NC	1014 (127)	NC	3085 (774)	NC	4668 (1236)[b]
	제 7 일	NC	NC	NC	NC	NC	NC

표 4: 단식 상태의 건강한 성인을 대상으로 sepiapterin 단회 투여 후 Sepiapterin 과 BH_4 의 약동학 매개변수 요약(시험 PKU-001)

약동학 매개변수	Sepiapterin 용량(mg/kg)									
	2.5 (N=6)		7.5 (N=6)		20 (N=6)		40 (N=6)		80 (N=6)	
	Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4	Sepiapterin	BH_4
C_{max} (ng/mL)	0.58 (0.13)[a]	57 (15)	1.25 (0.68)	101 (61)	1.27 (0.26)	138 (33)	2.92 (1.58)	173 (80)	2.38 (1.06)	312 (134)
T_{max} (h)	1.40 (0.55)[a]	3.7 (0.8)	1.00 (0)	3.7 (0.8)	1.33 (1.33)	3.7 (0.8)	1.67 (0.52)	4.0 (0)	1.67 (0.52)	3.7 (0.8)
$T_{1/2}$ (h)	NC	5.42 (0.96)[a]	NC	4.65 (0.91)	NC	4.53 (1.15)[a]	NC	5.00 (1.58)[a]	NC	5.73 (0.61)
$AUC_{0\text{-24}}$ (h•ng/mL)	NC	397 (90)	NC	762 (485)	NC	943 (313)	NC	1204 (583)	NC	1980 (733)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h•ng/mL)	NC	430 (90)[a]	NC	784 (484)	NC	1064 (356)[b]	NC	1170 (632)[a]	NC	2080 (772)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h•ng/mL)	0.40 (0.25)[a]	397 (90)	2.17 (2.41)	762 (485)	2.70 (0.70)	943 (313)	13.77 (9.72)	1204 (584)	7.95 (4.99)	1980 (733)

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

표 9: 탐색적 뇌척수액 분석물질의 평균(SD) 농도 및 베이스라인 대비 변화(시험 PKU-001)

분석물질 (ng/mL)	Sepiapterin		BH_2		BH_4		HVA		5-HIAA	
투여군	Sepiapterin 60 mg/kg/d	위약	Sepiapterin 60 mg/kg/d	위약	Sepiapterin 60 mg/kg/d	위약	Sepiapterin 60 mg/kg/d	위약	Sepiapterin 60 mg/kg/d	위약
n	6	2	6	2	6	2	6	2	6	2
제 1 일	BLQ	BLQ	0.51 (0.0839)	0.49 (0.170)	4.37 (0.728)	3.22 (0.177)	32.3 (12.1)	25.1 (5.77)	14.6 (5.70)	11.9 (3.43)
제 7 일	BLQ	BLQ	1.88 (0.352)	0.47 (0.156)	8.47 (2.41)	3.21 (0.0778)	33.7 (6.43)	24.5 (1.48)	13.4 (4.42)	9.48 (1.58)
차이	NA	NA	1.37 (0.372)	-0.02 (0.0141)	4.10 (2.95)	-0.01 (0.255)	1.38 (12.0)	-0.65 (2.29)	-1.14 (4.58)	-2.44 (1.85)

약어: 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; BH_2, dihydrobiopterin(디하이드로비옵테린); BH_4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비옵테린); BLQ, below the limit of quantitation(정량한계 미만); HVA, homovanillic acid; NA, not applicable(해당 없음); SD, standard deviation(표준 편차)

[PTC923-MD-008-HV] 건강한 성인 남성을 대상으로 단회 경구 투여 후 14C-PTC923의 흡수, 대사 및 배설을 평가하기 위한 제1상 시험

제1상	PTC923-MD-008-HV	단일기관, 공개라벨, 비무작위배정 흡수, 대사 및 배설 시험 건강한 대상자 8명 **(시험약)** [14C]-세피압테린 함유 세피압테린, Medisca® Oral Mix에 현탁 **(투여용량/투여방법/투여기간)** ~100 µCi [14C]-세피압테린 함유한 4000 mg 세피압테린 단회 경구투여	건강한 성인 남성 대상자에서 [14C]-sepiapterin 및 그 대사산물의 흡수, 대사, 배설속도 및 PK 등을 평가하기 위한 제1상, 단일 기관, 공개라벨 시험임. 등록된 시험대상자(8명)는 모두 남성으로 주로 백인(75%)이며, 평균 연령은 40.9세였음. 표준 고지방 식이를 섭취한 후, 약 100 µCi의 [14C]-sepiapterin을 포함한 sepiapterin 4000 mg을 단회 경구투여하였음. 혈액, 혈장, 뇨, 대변 검체를 수집하여 sepiapterin 및 그 대사산물의 총`방사능과 약동학을 평가하였음. 전혈 및 혈장 내 총 방사능은 투여 후 약 5시간에 첫 번째 최고 농도에 도달하였고, 이후 약 16시간에서 최저점으로 감소한 뒤, Tmax 중앙값인 32시간에서 실제 Cmax에 도달하였으며, 첫 번째 최고 농도 이후보다 훨씬 느린 속도로 제거되었음. 전혈 및 혈장에서의 기하 평균 Cmax는 각각 2712 ng eq/mL 및 4246 ng eq/mL였으며, 혈액 및 혈장에서의 기하 평균 AUC_{0-last}는 각각 254400 h·ng eq/mL 및 376000 h·ng eq/mL였음. 전혈 및 혈장에서의 평균 총 방사능의 소실 반감기는 각각 190.56시간 및 135.09시간이었음. 평균 혈액-혈장AUC_{0-inf} 비는 0.8271로, 혈액 내 총 방사능이 적혈구보다 혈장 단백질과 더 많이 결합되어 있음을 나타냄. 전체적으로, 투여 방사능의 평균 32.88%(범위: 10.0%~73.9%)가 뇨 및 대변에서 회수되었음. 뇨에서 평균 6.705%(범위: 5.23%~8.78%), 대변으로 평균 26.18%(범위: 3.35%~68.7%)가 투여 후 240시간 이내에 회수되었음. 대부분의 방사능은 투여 후 48시간 이내에 회수되었음. 평균 신장청소율(CL_R)은 1.536 L/h였음. 혈액/혈장 노출 및 총 방사능 배설에서 개인 간 변동성은 넓었음. Sepiapterin은 사람에서 광범위하게 대사되었음. 주요 대사경로는 수소화/환원, 탈수소, 산화적 탈아민화, 탈수, 산화, 메틸화, C-C 결합 곁사슬 절단(단독 또는 복합 작용)을 포함하였음. 단회 경구투여 후, 0~24시간 동안 전체 혈장 내에서 확인된 모든 대사산물은 총 혈장 노출 AUC(추출 가능한 방사능 + 추출 불가능한 방사능)의 5% 미만으로 모두 미량이었음. Sepiapterin 미변화체는 뇨에서 소량 확인되었고, 대변에서는 주요 방사능 성분 중 하나였음. M282/1은 뇨에서 가장 풍부한 대사산물로, 전체 투여량의 2.38%였음. M224/1 및 M238/2는 공용출된 sepiapterin과 함께 대변에서 가장 우세하게 확인된 대사산물로, 전체 투여량의 10.5%였음. [14C]-sepiapterin 유래 방사능의 물질수지 회수가 사람에서 낮게 나타난 결과는

<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>경구투여 후 원숭이에서 관찰된 결과(시험 PTC923-2022-033)와 일치하였고, 이는 in vitro 사람 장내 미생물시험에서 확인된 바와 같이 휘발성 대사산물의 생성을 의미함. Sepiapterin은 내인성 물질로서 그 대사산물과 함께 다른 생물학적 분자의 생합성에 관여할 수 있음.</td></tr>
<tr><td colspan="8">[PTC923-TQT-102- HV] 건강한 성인을 대상으로 Sepiapterin의 안전성, 내약성, 약동학 및 농도-QTc 의 영향을 평가한 무작위배정 위약 대조 시험</td></tr>
<tr><td>제1상</td><td>PTC923-TQT-102-HV</td><td colspan="5">건강한 성인 대상 단일기관, 위약 및 양성 대조, 부분맹검 QTc 정밀평가 시험,
1차 분석으로 농도-QT 분석 사용

건강한 지원자 (32명)

(시험약)
-세피압테린(제3상 제형)
: 물에 현탁
-목시플록사신(400mg, 경구 정제)

(투여방법)
- 시험대상자는 고지방, 고열량 식사 섭취 후 12개의 치료 순서 중 하나에 무작위배정
- 각 순서는 4가지 단회 경구 투여로 구성
sepiapterin 60 mg/kg,
sepiapterin 120 mg/kg,
moxifloxacin 400 mg,
위약.</td><td>시험 PTC923-TQT-102-HV는 단일기관에서 수행한 위약 및 활성대조군을 포함한 부분 맹검 농도-심박수에 따라 보정된 QT 간격(QTc) 시험으로, 건강한 성인을 대상으로 고지방, 고열량 식이 후 sepiapterin(60 및 120 mg/kg)을 투여한 후의 BH_4 노출과 QTcF 간의 상관관계를 평가하였음.

QTc 분석 시, 베이스라인 보정 BH_4 혈장 농도의 전체 관찰 범위(최대 ~1088 ng/mL) 내에서 ΔΔQTcF >10 ms에 대한 영향을 배제할 수 있었음.

Sepiapterin
Sepiapterin 투여 전 혈장 내 sepiapterin 농도는 정량한계 미만(BLQ)이었음.
경구투여 후, 혈장 sepiapterin 농도는 일반적으로 투여 후 1시간 시점부터 측정 가능하였으며, 약 4시간 시점에 최대농도(Tmax)에 도달하였음(그림 8, 표 13).
Cmax 도달 후 sepiapterin 농도는 빠르게 감소하였고, 투여 후 12시간 이내에 일반적으로 BLQ 수준까지 감소하였음.

BH_4
투여 전 대부분의 시험대상자에서 내인성 BH_4는 측정가능하였음(약 2 ng/mL).

표 13: 혈장 내 sepiapterin 약동학 매개변수의 기하 평균(%CV) 요약(시험 PTC923-TQT-102-HV)
<table><tr><th>약동학 매개변수</th><th>60 mg kg Sepiapterin (N=31)</th><th>120 mg kg Sepiapterin (N=31)</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.74 (43.2)</td><td>1.98 (51.8)</td></tr><tr><td>T_{max} (h)</td><td>4.0 (0.0, 10.0)</td><td>5.0 (1.0, 10.13)</td></tr><tr><td>AUC_{0-last} (h*ng/mL)</td><td>7.78 (84.9)[a]</td><td>11.9 (77.3)</td></tr><tr><td>AUC_{0-24h} (h*ng/mL)</td><td>8.83 (73.1)</td><td>14.3 (80.1)</td></tr><tr><td>$T_{1/2}$ (h)</td><td>2.93 (-)[b]</td><td>8.72 (-)[b]</td></tr></table>약어: AUC_{0-24h}, area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose(투여 후 0 시간부터 24 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적); AUC_{0-last}, area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable measurement(투여 후 0 시간부터 마지막 정량가능한 시점까지의 농도-시간 곡선하 면적); C_{max}, maximum observed concentration(최대관찰농도); CV, coefficient of variation(변동계수); $T_{1/2}$, apparent elimination half-life(겉보기 소실 반감기); T_{max}, time to maximum observed concentration(최대 관찰 농도 도달 시간)
[a] n=30
[b] n=1
참고: T_{max} 값은 중앙값(최소값, 최대값)으로 표시하였음.
출처: PTC923-TQT-102-HV 임상시험 결과보고서, 표 14.2.2.3

표 15: 혈장 내 BH_4(베이스라인 미보정) 약동학 매개변수의 기하 평균(%CV) 요약(시험 PTC923-TQT-102-HV)
<table><tr><th>약동학 매개변수</th><th>60 mg kg Sepiapterin (N=31)</th><th>120 mg kg Sepiapterin (N=31)</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>640 (25.8)</td><td>738 (22.1)</td></tr><tr><td>T_{max} (h)</td><td>5.00 (4.0, 8.0)</td><td>5.00 (4.0, 10.13)</td></tr><tr><td>AUC_{0-last} (h*ng/mL)</td><td>5008 (26.7)</td><td>6388 (28.4)</td></tr><tr><td>AUC_{0-24h} (h*ng/mL)</td><td>4909 (26.9)</td><td>6246 (28.7)</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf} (h*ng/mL)</td><td>5070 (26.3)</td><td>6556 (27.5)[a]</td></tr><tr><td>$T_{1/2}$ (h)</td><td>4.31 (23.2)</td><td>4.17 (22.5)[a]</td></tr></table>약어: AUC_{0-24h}, area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose(투여 후 0 시간부터 24 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적); AUC_{0-inf}, area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity(투여 후 0 시간부터 무한대까지 외삽한 농도-시간 곡선하 면적); AUC_{0-last}, area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable measurement(투여 후 0 시간부터 마지막 정량가능한 시점까지의 농도-시간 곡선하 면적); BH_4,</td></tr>
<tr><td colspan="8">[PTC923-MD-007-HV] 건강한 일본인 및 비일본인 성인을 대상으로 한 PTC923의 단회투여 약동학, 내약성 및 식이영향 평가</td></tr>
<tr><td>제1상</td><td>PTC923-MD-007-H</td><td colspan="5">단회투여, 공개 시험
약동학, 내약성 및 식이영향 평가</td><td>(일차목적): 건강한 일본인 및 비일본인에게 세피압테린 투여 시의 결과로서 BH_4의 약동학 특성 조사
(이차목적): 안전성 및 내약성 평가, 식이영향 평가, 세피압테린의 PK 평가</td></tr>
</table>

<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>V</td><td colspan="5">건강한 성인 남녀 60명
(일본인 30명, 비일본인 30명)
·18세~55세
*PK 분석: 코호트 3, 4, 5의 일본인 18명, 비일본인 18명을 포함한 총 36명 대상

총 5개 코호트
- 각 코호트 구성
(일본인 6명 : 비일본인 6명)
- 코호트 1, 2(비일본인) 3, 4, 5(비일본인)에서 저지방 식이 상태에서 단회투여, 무작위배정 불필요
• 코호트 1, 4 : 20 mg/kg 일본인, 비일본인 모두 단회투여(식이)
• 코호트 2, 5
비일본인: 세피압테린 40mg/kg 단회 투여(식이)
일본인 : 세피압테린 40mg/kg 단회투여 2회(식이 1회, 단식 1회)
• 코호트 3 : 일본인 비일본인 모두 세피압테린 60 mg/kg 단회투여(식이)
- 코호트 2, 5 의 일본인 시험대상자는 2개 투여기간(각 3명)에 참여함 (40 mg/kg)
-> 단식 또는 저지방식이 투여하는 2가지 투여 순서에 무작위 배정
첫번째 투여 후 3일 휴약

(투여시점)
Day 1 : 모든 코호트
Day 4 : 코호트 2, 5(일본인)
식이상태(모든 코호트)
: 최소 10시간 공복 이후 저지방 식이 아침식사 후 30분 이내.
공복상태(코호트 2, 5)
: 최소 10시간 공복 이후.

(투여기간) 단회투여
(투여약물) 제3상 제형 세피압테린 250mg 포</td><td>
(용량 설정 근거) 세피압테린은 단회투여 80 mg/kg까지 내약성이 있었으며, 매일 60mg/kg까지 7일 반복투여 시 내약성이 있었음(PKU-001시험)
(인구학적분포) 각 코호트에서 일본인과 비일본인은 성별 분포, 평균 연령, BMI가 유사하도록 매칭함
· 전체 평균 연령 35.2세(10.05), 남성(56.7%), 아시아인 50.0% 백인(43.3%)
· 민족 간 PK 특성(총 36명) : 코호트 3, 4, 5의 일본인 18명과 비일본인 18명
<table>
<tr><td>20 mg/kg fed non-Japanese</td><td>Cohort 4: single oral dose of 20 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr>
<tr><td>20 mg/kg fed Japanese</td><td>Cohort 4: single oral dose of 20 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr>
<tr><td>40 mg/kg fed non-Japanese</td><td>Cohort 5: single oral dose of 40 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr>
<tr><td>40 mg/kg Japanese</td><td>Cohort 5: 2 single oral doses of 40 mg/kg sepiapterin: Dose 1 in the fed state and Dose 2 in the fasted state (3 subjects)
Dose 1 in the fasted state and Dose 2 in the fed state (3 subjects)</td><td>6 subjects</td></tr>
<tr><td>60 mg/kg fed non-Japanese</td><td>Cohort 3: single oral dose of 60 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr>
<tr><td>60 mg/kg fed Japanese</td><td>Cohort 3: single oral dose of 60 mg/kg sepiapterin in the fed state</td><td>6 subjects</td></tr>
</table>

(약동학) 각 용량에서 혈액 검체는 투여 전(투여 1시간 이내) 및 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 32시간에 채혈. 혈장 내 세피압테린 및 BH4 농도는 밸리데이션된 LC-MS/MS 검출 방법으로 측정함
- 세피압테린은 빠르게 흡수되며, Tmax는 대략 1~5h 임. 빠르게 BH_4로 전환되며, 12시간 이내에 LLOQ 아래로 감소함. 세피압테린의 Cmax는 전반적으로 BH_4 Cmax의 1% 미만임.
- 투여 전 내인성 BH_4는 대략 2~3.5 ng/mL (일본인/비일본인)으로 이는 세피압테린 투여에 따른 BH_4 Cmax의 1% 미만임.
- BH_4의 Tmax는 4h이었고, 이후 biphasically 감소함.

(식이영향 평가)
• 일본인 시험대상자에서 세피압테린 40 mg/kg을 저지방 식이와 함께 투여 시, 단식 조건 대비 BH_4 노출량(Cmax, AUC_{0-last})이 약 1.7배 증가함.
<table>
<tr><th rowspan="2">매개
변수</th><th rowspan="2">투여군
(세피압테린)</th><th rowspan="2">n</th><th rowspan="2">GLSM</th><th colspan="3">단식 vs 식이</th></tr>
<tr><th>GLSM 비율
(90%CI)(%)</th><th>시험대상자
CV(%)</th><th>시험대상
자 간
CV(%)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">AUC_{0-t}
(h*ng/
mL)</td><td>40 mg/kg
(단식)</td><td>4</td><td>1857.32</td><td>---</td><td>---</td><td>---</td></tr>
<tr><td>40 mg/kg
(식이)</td><td>4</td><td>3184.79</td><td>171.47
(123.65,
237.80)</td><td>13.8</td><td>15.3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cmax
(ng/mL)</td><td>40 mg/kg
(단식)</td><td>4</td><td>316.54</td><td>---</td><td>---</td><td>---</td></tr>
<tr><td>40 mg/kg
(식이)</td><td>4</td><td>528.93</td><td>167.10
(109.29,
255.47)</td><td>24.8</td><td>0</td></tr>
</table>

(안전성) TEAE 발생율 낮음. 대부분의 TEAE는 위장관 장애로 경증~중등증임. SAE 없음. 투여중단이나 사망을 초래한 TEAE 없음.
</td></tr>
</table>

<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">PKU 환자에서의 약동학</td></tr>
<tr><td colspan="8">[PTC923-MD-003- PKU] 제3상, 다국가, 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 다기관, 모든 연령의 PKU 환자에서 세피압테린과 위약군 간의 유효성 임상시험</td></tr>
<tr><td>제3상</td><td>PTC923-MD-003-PKU</td><td colspan="3">PKU 환자 대상 세피압테린과 위약을 비교한 제3상, 글로벌, 이중맹검, 무작위배정, 다기관 유효성 시험
PKU 환자
파트 1 (n=157)
파트 2 (n=110)
- 세피압테린 투여군 (n=56)
- 위약군(n=54)
(시험약)
- 세피압테린(제3상 제형)
- 물 또는 사과주스에 현탁
(투여방법 및 투여용량)
- 파트 1
세피압테린 14일 경구투여
생후 0~6개월 미만
: 7.5mg/kg,
생후 6~12개월 미만
: 15mg/kg,
생후 12개월~2세 미만
: 30mg/kg,
생후 2세 이상 : 60mg/kg
- 파트 2
세피압테린 또는 위약을 42일(6주)간 경구투여.
세피압테린:
제1~14일(제1주차 및 2주차) 동안 매일 20mg/kg씩 투여,
제15~28일(제3주차 및 4주차) 동안 매일 40mg/kg씩 투여,
제29~42일(제5주차 및 6주차) 동안 매일 60mg/kg씩 투여</td><td colspan="2"><Part 1> 제1일 투여 전 검체에서 내인성 sepiapterin은 정량한계 미만. 혈장 sepiapterin은 sepiapterin 투여 약 1.50시간 후에 Cmax (2.82 ng/mL)에 도달하였고, 이는 BH_4 Cmax (343 ng/mL)의 1% 미만이었음. PKU 환자에서도 sepiapterin에서 BH_4로의 전환은 광범위하게 일어났음.
PKU 환자의 내인성 BH_4 평균 농도는 투여 전 검체에서 10.6 ng/mL였음. 혈장 BH_4의 최고 농도(Cmax 343 ng/mL)는 sepiapterin 투여 약 4.0h 후에 관찰되었음. 세피압테린 동일 용량(60 mg/kg)을 음식과 함께 투여 시, PKU 환자의 BH_4 Cmax 및 AUC_{0-24h}는 건강한 성인에서의 노출보다 낮았음. 탐색적 분석에서, PKU 환자의 연령에 따른 BH_4 Cmax 및 AUC_{0-24h}의 변화의 명확한 경향은 나타나지 않았음.

<Part 2> 6주간 sepiapterin을 20~60 mg/kg/일 범위로 반복투여 시에도 sepiapterin 또는 BH_4의 명백한 축적은 나타나지 않았음.
표 26: Part 2 이중맹검기간에서 혈장 BH_4 평균(SD) 농도 (PK 분석대상군) (시험 PTC923-MD-003-PKU)
<table>
<tr><th rowspan="2">투여군</th><th rowspan="2">투여일</th><th rowspan="2">매개변수</th><th colspan="2">농도(ng/mL)</th></tr>
<tr><th colspan="2">베이스라인 미보정 BH_4</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>투여 전</th><th>4 hours</th></tr>
<tr><td rowspan="8">위약
(N=4)</td><td rowspan="2">1</td><td>N</td><td>2</td><td>3</td></tr>
<tr><td>평균(SD)</td><td>8.52 (4.36)</td><td>13.0 (1.67)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">14</td><td>N</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>평균(SD)</td><td>1.74</td><td>10.2 (9.07)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">28</td><td>N</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>평균(SD)</td><td>9.54 (4.61)</td><td>8.70 (2.97)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">42</td><td>N</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>평균(SD)</td><td>6.56 (3.78)</td><td>11.1 (0.636)</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Sepiapterin[a] (N=6)</td><td rowspan="2">1</td><td>N</td><td>4</td><td>3</td></tr>
<tr><td>평균(SD)</td><td>6.63 (3.60)</td><td>351 (184)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">14</td><td>N</td><td>4</td><td>2</td></tr>
<tr><td>평균(SD)</td><td>7.04 (3.13)</td><td>401 (184)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">28</td><td>N</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td>평균(SD)</td><td>11.8 (6.29)</td><td>406 (57.5)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">42</td><td>N</td><td>4</td><td>2</td></tr>
<tr><td>평균(SD)</td><td>10.0 (6.43)</td><td>442 (197)</td></tr>
</table>
약어: BH_4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비옵테린); PK, pharmacokinetics(약동학); SD, standard deviation(표준 편차)
참고: 데이터 제이터는 투여 후 4 시간 이내 구토하지 않은 전체 시험대상자(연령군 무할)에서 얻은 것임.
[a] sepiapterin 군에 무작위배정된 시험대상자는 1 ~ 2 주차에 sepiapterin 20 mg/kg, 3 ~ 4 주차에 40 mg/kg, 5 ~ 6 주차에 60 mg/kg 을 매일 투여하였음.
출처: PTC923-MD-003-PKU 임상시험 결과보고서, 표 14.2.3.4</td></tr>
<tr><td colspan="8">[PTC923-MD-004- PKU] PKU 환자에서 세피압테린의 장기 안전성 및 Phe 내성을 평가하기 위해 설계된 현재 진행 중인 3상, 다기관, 공개 시험</td></tr>
<tr><td>제3상</td><td>PTC923-MD-004-PKU</td><td colspan="3">PKU 환자 대상 세피압테린 제3상, 다기관, 무작위배정, 공개라벨 시험

PKU 환자 169명
(중간 데이터 마감일 2024.9.2. 기준)

(시험약)
- 세피압테린(제3상 제형)
- 물 또는 사과주스에 현탁</td><td colspan="2">Sepiapterin를 하루 1회씩 장기적으로 반복투여한 후에도 sepiapterin 또는 BH_4의 노출에서 뚜렷한 축적이나 감소 경향은 나타나지 않았음. (집중 PK 채혈에서의 PK 매개변수는 표 29 참고).
Sepiapterin 농도는 매우 제한된 시점에서만 측정 가능하였음에 따라 AUC 등 sepiapterin PK 매개변수는 장기간 측정 불가구간으로 인해 데이터가 왜곡될 수 있음.

각 연령군별(최소 6명) 유효 PK 매개변수를 확보하기 위해, 시험 PTC923-MD-003-PKU 및 PTC923-MD-004-PKU 데이터를 통합하여 사후 통계분석을 통해 각 연령군 또는 연령군 통합군과 성인군(≥18세)을 비교하였음.</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		(투여방법 및 투여용량) 경구 투여: 생후 0~6개월 미만 : 7.5mg/kg 생후 6~12개월 미만 : 15mg/kg, 생후 12개월~2세 미만 : 30mg/kg, 생후 2세 이상 : 60mg/kg					PKU 환자 중 2세 미만군에서 성인군 대비 BH_4 Cmax는 55.69% 수준으로 유의하게 낮았음. BH_4 AUC_{0-24h}의 GMR은 데이터 수가 제한되어 산출되지 않았음. 2세 이상~<6세 및 12세 이상~<18세군에서 BH4의 AUC_{0-24h}는 성인군의 66~77% 수준으로 약간 낮았고, 6세 이상~<12세군에서는 약간 높았으나, 제한적인 표본 수로 인해 통계적으로 유의하지 않았음(p>0.05). 전체 소아 하위군(2세 이상~<18세)의 BH_4 AUC_{0-24h}는 성인군보다 약간 낮았음 (86.1%, 90% CI: 68.8%, 108%).

표 29: 연령군별 sepiapterin 및 BH_4 PK 매개변수 기술통계(시험 PTC923-MD-004-PKU)

PK 매개변수	0 – <6 개월 (N=3)	≥6 – <12 개월 (N=1)	≥1 – <2 세 (N=6)	≥2 – <6 세 (N=18)	≥6 – <12 세 (N=32)	≥12 – <18 세 (N=40)	≥18 세 (N=60)	통합 연령 <2 세 (N=10)	통합 연령 ≥2 세 (N=150)
Sepiapterin									
C_{max} (ng/mL) [n]	1.21 [1]	- [0]	8.47 (7.26) [2]	1.55 (0.276) [3]	3.47 (3.39) [4]	3.21 (2.40) [6]	2.53 (1.15) [19]	6.05 (6.63) [3]	2.68 (1.76) [32]
T_{max} (h) [n]	3.92 (3.92, 3.92) [1]	- [0]	2.00 (2.00, 2.00) [2]	1.08 (0.500, 2.00) [3]	1.53 (1.00, 4.00) [4]	1.50 (0.500, 3.82) [6]	1.98 (0.500, 6.00) [19]	2.00 (2.00, 3.92) [3]	1.98 (0.500, 6.00) [32]
AUC_{0-24h} (h*ng/mL) [n]	- [0]	- [0]	- [0]	6.03 (4.55) [2]	21.8 (29.8) [4]	14.4 (8.49) [6]	16.7 (14.5) [17]	- [0]	16.2 (15.6) [29]
BH_4									
C_{max} (ng/mL) [n]	207 [1]	248 [1]	205 (69.2) [5]	309 (200) [5]	421 (159) [4]	372 (255) [6]	468 (182) [20]	211 (58.8) [7]	423 (197) [35]
T_{max} (h) [n]	3.92 (3.92, 3.92) [1]	6.17 (6.17, 6.17) [1]	4.02 (2.00, 6.00) [5]	3.97 (2.00, 4.00) [5]	4.00 (3.88, 4.00) [4]	3.00 (1.87, 4.02) [6]	4.00 (2.00, 6.00) [20]	4.02 (2.00, 6.17) [7]	4.00 (1.87, 6.00) [35]
AUC_{0-24h} (h*ng/mL) [n]	- [0]	2410 [1]	1780 (552) [4]	2880 (1620) [5]	3650 (1410) [4]	3030 (2180) [6]	3850 (1790) [20]	1900 (557) [5]	3550 (1770) [35]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL) [n]	- [0]	- [0]	2360 [1]	3400 (2100) [3]	4300 (1190) [3]	4060 (2270) [4]	3780 (1240) [13]	2360 [1]	3850 (1460) [23]
$T_{1/2}$ (h) [n]	- [0]	- [0]	3.36 [1]	4.35 (0.861) [3]	4.00 (0.759) [3]	5.10 (0.187) [4]	5.49 (1.04) [13]	3.36 [1]	5.08 (1.02) [23]

약어: AUC_{0-24h}, area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose(투여 후 0 시간부터 24 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적); AUC_{0-inf}, area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity(투여 후 0 시간부터 무한대까지 외삽한 농도-시간 곡선하 면적); BH_4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비옵테린); C0h, predose concentration(투여 전 농도); C4h, concentration at 4 hours postdose(투여 4 시간 후 농도); C_{max}, maximum observed concentration(최대관찰농도); max, maximum(최대값); min, minimum(최소값); PK, pharmacokinetic(s)(약동학); SD, standard deviation(표준 편차); $T_{1/2}$, apparent elimination half-life(겉보기 소실 반감기); T_{max}, time to maximum observed concentration(최대 관찰 농도 도달 시간)
참고: T_{max}를 제외한 모든 값은 산술 평균(SD)으로 표시되며, T_{max}는 중앙값(최소값, 최대값)으로 표시하였음. 대괄호는 n을 나타냄. 시험 PTC923-MD-004-PKU! 데이터 마감일 2024 년 6 월 30 일

PBD 환자에서의 약동학 시험

[PBD-001] 고페닐알라닌혈증을 동반한 원발성 테트라히드로비옵테린 결핍 환자에서 CNSA-001(Sepiapterin)의 안전성, 약동학 및 예비 유효성을 평가한 제1/2상, 다기관, 무작위배정, 공개라벨, 평행군, 동일 시험대상자 내 용량증량 시험

제1/2상	PBD-001	sepiapterin의 안전성, 약동학(PK) 및 유효성의 예비적 근거를 평가한 다기관, 무작위배정, 공개라벨, 동일 시험대상자 내 용량증량 시험 PBD 환자 8 명 (시험약) - 세피압테린(제1/2상 제형) Medisca® Oral Mix에 현탁 (투여방법 및 투여용량)		고페닐알라닌혈증을 동반한 원발성 테트라히드로비옵테린 결핍 환자에서의 각 용량 수준별 sepiapterin 및 대사산물 BH_4의 약동학 매개변수(표 32). 내인성 Sepiapterin 및 BH_4 모두 투여 전 시점의 시료에서 정량한계 미만이었음. 건강한 대상자(PKU-001시험)와 같이 고페닐알라닌혈증을 동반한 원발성 테트라히드로비옵테린 결핍 환자에서의 Sepiapterin은 BH_4로 빠르게 전환되었음. Sepiapterin의 Cmax와 AUC_{0-8h}은 BH_4의 Cmax 및 AUC_{0-8h}의 2% 이하였음. BH_4의 Tmax는 모든 용량에서 약 3~4시간 범위였으며, 용량 의존적 경향은 나타나지 않았음. BH_4의 Cmax와 AUC_{0-8h}는 Sepiapterin 용량 증가

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		코호트 1: 세피압테린 2.5mg/kg/일 PO BID × 7일, 이후 3(±1)일 간의 휴약기간, 이후 followed by a 3 (±1) 세피압테린 10 mg/kg/일 PO BID ×7일 **코호트 2:** 세피압테린 5mg/kg/일 PO BID × 7 일, 이후 3(±1)일 간의 휴약기간, 이후 sepiapterin 20 mg/kg/일 PO BID × 7일						에 따라 증가하였음. 표 32: Sepiapterin 첫 투여(BID 투여) 이후 혈장 Sepiapterin 및 BH_4 농도의 평균 약동학 분석(시험 PBD-001)

Sepiapterin 용량 (mg/kg/일)	Sepiapterin				BH_4			
	AUC_{0-8h} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-8h} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$T_{1/2}$ (h)
2.5 (N=4)	NC	NC	NC	NC	72.826	19.455	4.017	NC
5 (N=3)[b]	1.514[c]	0.800[c]	1.009[c]	NC	221.358	48.200	4.000	NC
10 (N=4)	2.532	1.110	1.000	NC	457.330	109.375	3.050	NC
20 (N=3)[b]	5.605	2.120	1.000	NC	1158.337	275.030	4.017	NC

약어: AUC_{0-8h}, area under the concentration-time curve from time zero to 8 hours postdose(투여 후 0 시간부터 8 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적); BH_4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비옵테린); C_{max}, maximum observed concentration(최대관찰농도); LLOQ, lower limit of quantitation(정량하한); NC, not calculated(계산되지 않음); $T_{1/2}$, apparent elimination half-life(겉보기 소실 반감기); T_{max}, time to maximum observed concentration(최대 관찰 농도 도달 시간)

[a] T_{max}: 중앙값

[b] 한 명의 시험대상자 혈장 결과는 배출 과정에서 응상되어 분석하지 않았음.

[c] n=1

[d] n=2

출처: PBD-001 PK 보고서, 표 4-2 및 PBD-001 PK 보고서, 표 4-3

- **약동학적 특성 요약**

  - 세피압테린은 경구 투여 후 빠르게 흡수되어 광범위하게 BH_4로 전환됨. 혈장 세피압테린 농도는 일반적으로 BH_4의 1% 또는 2% 미만이며, 투여 후 12시간 이내에 정량하한 이하로 감소함.
  - 세피압테린 투여 후 BH_4는 주요 약동학 특성은 다음과 같음.
    · 세피압테린 20 mg/kg 초과 용량에서 BH_4 노출의 비선형적인 증가를 나타냄.
    · 세피압테린 60 mg/kg까지 반복 일일 투여 시, BH_4 축적 없음.
    · 저지방 또는 고지방 식사와 함께 세피압테린 투여 시, BH_4 노출 증가함.

- **흡수, 분포, 대사, 배설**

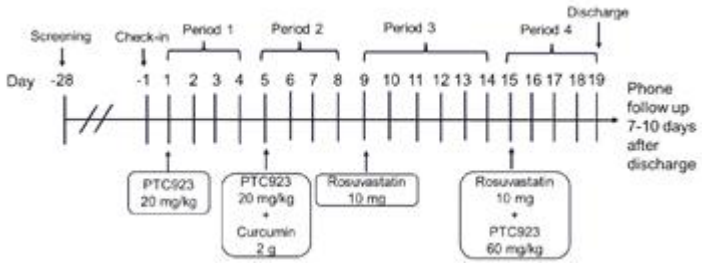
  - **(흡수)** 시험 PKU-001 및 PTC923-MD-005-HV 자료를 이용한 용량선형성 평가에서 Sepiapterin 5 ~ 20 mg/kg 범위에서는 BH_4의 Cmax와 $AUC_{0\text{-last}}$가 용량에 비례하여 증가하였으나, 20 ~ 60 mg/kg 범위에서 두 매개변수 모두 용량에 비례하지 않게 증가하였음. 또한, PKU-001, PTC923-MD-005-HV, PTC923-TQT-102-HV 자료를 통합하여 고지방, 고칼로리 식이조건 하에서 건강한 성인에게 sepiapterin을 단회 및 반복 경구투여한 후 BH_4 Cmax와 $AUC_{0\text{-}24h}$의 용량선형성을 분석한 결과에서도 유사한 경향이 관찰되었음.
  - **(분포)** 세피압테린과 BH_4의 사람 혈장 단백결합은 비교적 낮았음. Dithiothreitol 0.1%로 안정화된 상태에서 0.1, 1, 10 uM 농도에서 측정한 세피압테린의 혈장 단백결합률의 기하평균은 15.4%였으며, β-mercaptoethanol 0.5%로 안정화된 상태에서 측정한 BH_4의 평균 혈장 단백결합률은 각각 2, 5, 15 μM 농도에서 41.3%, 33%, 24.1%였음.
  - **(대사)** 혈장 내 세피압테린은 BH_4로 빠르게 대사되며, BH_4의 최대 농도는 식사 여부와 관계없이 세피압테린 경구투여 후 약 4시간 내에 도달함.
    · 세피압테린은 생체 내에서 세피압테린 환원효소(SR)/카르보닐 환원효소(CR)와 pterin 회수 경로의 디하이드로폴산 환원효소(DHFR)에 의해 매개되는 2단계 환원을 통해 생체 내에서 BH_4로 전환됨. 경구투여 후 혈장 내 세피압테린 농도는 미미하며(60mg/kg/일을 7일간 반복 투여한 후 사람에서 Cmax 약 3~5 ng/mL), 일반적으로 BH_4 Cmax의 1% 또는 2% 미만임.

주요 대사 경로로는 수소첨가/환원, 탈수소반응, 산화적 탈아민화, 탈수, 산화, 메틸화, 그리고 C-C 결합 측쇄 절단이 단독 혹은 복합적으로 포함되었음.

· BH_4는 방향족 아미노산 수산화반응 중 산화되며, pterin-4α-carbinolamine 탈수효소와 dihydropteridine 환원효소에 의해 환원됨. BH_4의 Cmax와 AUC (AUC_{0-24h} 및 AUC_{0-inf})는 모두 5~20mg/kg 범위에서 용량 비례하여 증가하고, 20~120mg/kg 범위에서는 용량 비례보다 적게 증가함.

- **(제거)** 건강한 성인 대상의 흡수, 대사, 배설시험에서 경구투여한 [14C]-세피압테린은 대사 후 대부분 대변(26.18%)을 통해 배설되었고, 소변(6.71%)으로 소량 배설됨. 방사능의 대부분은 투여 후 48시간 내에 배설되었으며, 총 회수된 방사능은 비교적 낮았으나, 대변과 소변에서 회수된 방사능을 합산한 결과 240시간 이내에 대부분의 회수 가능한 방사능이 배출되었음. 48시간 동안 혐기성으로 사람 장내 미생물군에서 [14C]-세피압테린을 100 μM로 배양한 후 시험계에 남은 방사능은 54.5%였으며, 이는 휘발성 대사산물의 생성을 나타냄. 사람 AME 시험에서 총 질량 회수율이 낮은 것은 장내에서 휘발성 대사산물이 형성되었기 때문일 수 있음. [14C]-세피압테린 유래총 방사능의 신장 청소율은 1.536 L/h(25.6 mL/분)이었음.
- **(상호작용)** 투여 후 sepiapterin은 SR 및 DHFR에 의해 일방향으로 신속히 BH_4로 전환됨.
  · CYP450 효소 또는 수송체 : 세피압테린과 BH4는 체내에서 CYP450 효소 또는 수송체에 의해 매개되는 약물 상호작용을 유발하거나 이의 기질일 가능성이 낮은 것으로 나타남.
  · DHFR 저해제: 해당 억제제 관련 특정시험은 수행되지 않았음. 세피압테린 경구투여 후, BH_4로 전환의 DHFR 저해제(예: 트리메토프림, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 프랄라트렉세이트, 트리메트렉세이트 등)에 의해 영향을 받을 수 있음. 세피압테린의 BH_4 전환 효소를 저해할 수 있으므로 혈중 페닐알라닌 농도를 더 자주 모니터링해야 함.
  · SR 저해제: 해당 저해제 존재 시의 약물상호작용 가능성에 대한 임상시험은 미수행. 설파살라진 또는 설파메토사졸과 같은 SR 저해제와 병용투여 시 주의해야 함.
  · *In vitro* 데이터에서, 세피압테린은 MDR1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT2, ENT1 등 유입 수송체의 기질이 아니었음. 세피압테린은 가장 높은 농도에서만 ENT2의 기질로 나타남.
  세피압테린은 MDR1, BSEP(담즙산 배출 펌프), 유입수송체(MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 및 OCT2)를 저해하지 않음. 세피압테린은 OATP1B1을 약하게 저해함.
  · *In vitro* 데이터에서, BH_4는 BCRP와 MDR1의 기질이자 저해제였음. BH_4는 가장 높은 시험 농도에서만 MATE2-K 유입 수송체의 기질로 나타남. MATE1, OAT1, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2의 기질일 가능성은 낮음. BH_4는 BSEP 또는 ENT1, ENT2, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 유입 수송체를 저해하지 않음. BH4는 OCT1 및 OCT2를 약하게 저해함.
  · *In vitro* 시험에서 세피압테린과 BH_4는 BCRP 수송체의 기질이자 저해제로 나타났음.
  · 세피압테린과 BH_4의 BCRP 매개 약물상호작용의 영향받는 약물 또는 유발 약물로서의 가능성은 건강한 성인 대상 임상시험(PTC923-DDI-101-HV)에서 평가되었음.
    ✓ 건강한 성인에게 BCRP 저해제인 커큐민(curcumin)과 세피압테린을 경구 병용투여 시, 단일 용량 투여 후 BH_4의 평균 AUC와 Cmax가 각각 약 20 및 24% 증가함. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않으며, 세피압테린의 용량 조정은 필요하지 않음.
    ✓ BCRP 기질인 로수바스타틴과 세피압테린을 경구 병용투여 시, 로수바스타틴의 노출에는 영향을 미치지 않았으며, 용량 조정은 필요하지 않음.

[PTC923-DDI-101-HV] 건강한 성인을 대상으로 PTC923의 BCRP에 대한 잠재적 영향 평가를 위한 제1상 시험

제1상	PTC923-DDI-101-HV	BCRP 억제제인 curcumin이 sepiapterin 및 대사산물 BH_4의 약동학에 미치는 영향과, sepiapterin이 BCRP 기질인 rosuvastatin의 약동학에 미치는 영향을 평가 공개라벨, 단회 투여, 고정 순서, 4기간 교차설계 건강한 지원자 (18세~55세) 등록 및 분석 29명 -남성 17명, 여성 12명 -평균 연령 37.8세(24-53) 시험완료, 투여완료, 주기별 투여완료 모두 29명(100%) • 시험약 세피압테린 20 mg/kg (제3상 제형) : 물에 현탁 Curcumin 2 g : 경구 정제 또는 캡슐 로수바스타틴 10mg : 경구 정제 • 투여기간 : 단회투여 • 투여용량 및 투여방법 전날 밤 금식 후 고지방, 고열량 식이 시작 30분 이내에 투여 기간1: 세피압테린 20 mg/kg 단회 경구투여. 4일 휴약 기간 2: 커큐민 2 g과 세피압테린 20 mg/kg 동시에 단회 경구투여. 4일 휴약 기간 3: 로수바스타틴 10 mg 단회 경구투여. 6일 휴약 기간 4: 로수바스타틴 10 mg과 세피압테린 60 mg/kg 동시에 단회 경구투여.	 **(시험설계)** 기간 1과 2: BCRP 억제제 curcumin이 sepiapterin 및 BH_4의 약동학에 미치는 영향을 민감하게 평가하기 위해 sepiapterin 저용량 20 mg/kg을 선정함. 기간 4: 성인 세피압테린 최대 권장용량인 60 mg/kg을 사용하여 세피압테린이 BCRP 기질 rosuvastatin의 약동학에 미치는 영향을 평가함. **(혈액 검체 채취)** 기간 1 (제1일~제4일): 혈액은 투여 전(0시간) 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 32, 36 시간에 시점에서 채취. 세피압테린 및 BH_4 분석 기간 2 (제5일~제8일): 혈액은 투여 전(0시간) 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 32, 36 시간 시점에서 채취. 세피압테린 및 BH_4 분석 기간 3 (제9일~제14일): 혈액은 투여 전(0시간) 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96시간 시점에서 채취. rosuvastatin 분석. 기간 4 (제15일~제19일): 제15일에 전날 밤 금식 후 고지방, 고열량 식이 시작 30분 이내에 rosuvastatin 10 mg과 sepiapterin 60 mg/kg을 병용하여 단회 경구투여함. 혈액은 투여 전(0시간) 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96시간 시점에서 채취. rosuvastatin 분석. **(상호작용 평가 결과)** - BCRP 억제제 curcumin과 세피압테린을 경구 병용투여 시, BH_4의 평균 AUC와 Cmax가 단회 투여 후 각각 20.5%, 23.9% 증가하였음. - 세피압테린을 BCRP 기질인 rosuvastatin과 경구 병용투여 시, rosuvastatin의 노출(PK)에 영향을 미치지 않았음. Table 9: Drug-Drug Interaction Effects of Curcumin on Pharmacokinetic Parameters of BH_4 (Baseline uncorrected), Overall, and by BCRP Genotype

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Geometric Mean				Statistical Comparison		
	Sepiapterin (Period 1)		Sepiapterin + Curcumin (Period 2)		(Period 2/Period 1)		
	n	GM	n	GM	GMR(%)	90% CI	Intra-Subject CV%
Cmax (ng/mL)							
Overall	26	398.523	26	494.132	123.99	115.32, 133.31	15.4
C421.CC	22	379.703	22	461.362	121.51	112.03, 131.78	15.7
C421.CA	4	520.001	4	720.694	138.59	113.99, 168.51	11.8
AUC0-t(h*ng/mL)							
Overall	26	2574.433	26	3101.869	120.49	113.08, 128.38	13.5
C421.CC	22	2438.776	22	2884.706	118.28	110.32, 126.83	13.5
C421.CA	4	3467.246	4	4623.747	133.36	108.72, 163.57	12.3
AUC0-inf(h*ng/mL)							
Overall	25	2677.08	25	3213.536	120.04	112.38, 128.22	13.7

C421.CC	21	2545.645	21	2995.348	117.67	109.41, 126.55	13.7
C421.CA	4	3486.937	4	4648.320	133.31	108.58, 163.66	12.4

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$, area under the concentration versus time curve from 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$, area under the concentration-time curve from 0 to the last measured concentration; BCRP, breast cancer resistance protein; BH_4, tetrahydrobiopterin; C_{max}, maximum observed plasma concentration; CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; GM, geometric mean; GMR, geometric mean ratio
Source: Table 14.2.3.3

Table 10: Drug–Drug Interaction Effects of Sepiapterin on Pharmacokinetic Parameters of Rosuvastatin, Overall, and by BCRP Genotype

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Geometric Mean				Statistical Comparison		
	Rosuvastatin (Period 3)		Rosuvastatin + Sepiapterin (Period 4)		(Period 4/Period 3)		
	n	GM	n	GM	GMR (%)	90% CI	Intra-Subject CV%
Cmax (ng/mL)							
Overall	26	2.939	26	3.320	112.97	99.58, 128.16	27.1
C421.CC	22	2.728	22	3.129	114.70	99.00, 132.87	28.9
C421.CA	4	4.424	4	4.598	103.92	81.02, 133.30	15.0
AUC0-t(h*ng/mL)							
Overall	26	36.624	26	37.524	102.46	93.26, 112.57	20.1
C421.CC	22	33.696	22	33.932	100.70	90.19, 112.44	21.5
C421.CA	4	57.916	4	65.261	112.68	99.54, 127.56	7.5
AUC0-inf(h*ng/mL)							
Overall	18	33.079	18	33.488	101.24	88.84, 115.36	22.8
C421.CC	16	31.104	16	30.855	99.20	85.80, 114.69	23.7
C421.CA	2	54.130	2	64.463	119.09	62.37, 227.40	10.3

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$, area under the concentration versus time curve from 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$, area under the concentration versus time curve from 0 to the last measured concentration; BCRP, breast cancer resistance protein; C_{max}, maximum observed plasma concentration; CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; GM, geometric mean; GMR, geometric mean ratio
Source: Table 14.2.3.4

Table 6: Summary of Pharmacokinetic Parameters of Sepiapterin by Treatment Period, Overall, and by BCRP Genotype

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Period 1 Sepiapterin (20 mg/kg)	Period 2 Sepiapterin (20 mg/kg) + Curcumin (2 g)
Cmax (ng/mL)		
Overall (n=29)	1.572±0.4752[a]	1.688±0.4887[d]
C421.CC (n=25)	1.648±0.4870[b]	1.694±0.4984[e]
C421.CA (n=4)	1.195±0.04203[c]	1.653±0.4989[c]
AUC0-t (h*ng/mL)		
Overall (n=29)	5.531±2.550[a]	6.681±2.693[d]
C421.CC (n=25)	5.804±2.692[b]	6.719±2.833[e]
C421.CA (n=4)	4.164±0.9860[c]	6.476±2.045[c]
Tmax (h)		
Overall (n=29)	4.00 (1.00, 5.99)[a]	4.05 (2.00, 8.05)[d]
C421.CC (n=25)	3.51 (1.00, 4.97)[b]	4.03 (2.00, 8.05)[e]
C421.CA (n=4)	5.00 (4.00, 5.99)[c]	4.53 (3.00, 6.01)[c]

Abbreviations: $\%AUC_{extrap}$, percentage of $AUC_{0\text{-}inf}$ obtained by extrapolation beyond last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$, area under the plasma concentration-time curve from 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$, area under the plasma concentration-time curve from 0 to last PK sampling timepoint; BCRP, breast cancer resistant protein; C_{max}, maximum observed plasma concentration; h, hours; max, maximum; min, minimum; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; $T_{1/2}$, terminal half-life; T_{max}, time to maximum concentration
[a] n=24 [b] n=20 [c] n=4 [d] n=26 [e] n=22
Note: Values are presented as arithmetic mean±SD except for T_{max}, which is shown as median (min, max). $AUC_{0\text{-}inf}$ was not reported for sepiapterin as $\%AUC_{extrap}$ was greater than 20% or $T_{1/2}$ could not be reliably estimated.
$T_{1/2}$ was not reported for sepiapterin as it could not be reliably estimated.
Source: Table 14.2.2.1

Table 7: Summary of Pharmacokinetic Parameters of BH_4(Baseline Uncorrected) by Treatment Period, Overall, and by BCRP Genotype

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Period 1 Sepiapterin (20 mg/kg)	Period 2 Sepiapterin (20 mg/kg) + Curcumin (2 g)

Cmax (ng/mL)		
Overall (n=29)	419.4±116.2	531.8±153.2
C421.CC (n=25)	400.8±102.2	500.6±136.2
C421.CA (n=4)	535.5±146.8	726.8±108.2
AUC0-t (h*ng/mL)		
Overall (n=29)	2683±696.0	3276±870.8
C421.CC (n=25)	2551±623.2	3059±716.7
C421.CA (n=4)	3507±604.5	4633±344.4
AUC0-inf (h*ng/mL)		
Overall (n=29)	2708±698.1	3362±820.5[a]
C421.CC (n=25)	2577±626.8	3146±658.5[b]
C421.CA (n=4)	3526±607.4	4658±347.6
Tmax (h)		
Overall (n=29)	4.95 (3.00, 5.98)	5.03 (3.00, 8.01)
C421.CC (n=25)	4.95 (3.02, 5.98)	5.03 (3.00, 8.01)
C421.CA (n=4)	4.96 (3.00, 4.97)	5.02 (4.07, 6.01)
T1/2 (h)		
Overall (n=29)	4.638±0.5111	4.415±0.4054[a]
C421.CC (n=25)	4.708±0.5170	4.468±0.4147[b]
C421.CA (n=4)	4.202±0.0795	4.098±0.0650

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$, area under the plasma concentration-time curve from 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$, area under the plasma concentration-time curve from 0 to last PK sampling timepoint; BCRP, breast cancer resistant protein; BH_4, tetrahydrobiopterin; C_{max}, maximum observed plasma concentration; h, hours; max, maximum; min, minimum; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; T_{max}, time to maximum concentration; $T_{1/2}$, terminal elimination half-life
[a] n=28 [b] n=24
Note: Values are presented as arithmetic mean±SD except for T_{max}, which is shown as median (min, max).
Source: Table 14.2.2.2

Table 8: Summary of Pharmacokinetic Parameters of Rosuvastatin by Treatment Period, Overall, and by BCRP Genotype

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Period 3 Rosuvastatin (10 mg)	Period 4 Rosuvastatin (10 mg) + Sepiapterin (60 mg/kg)
Cmax (ng/mL)		
Overall (n=29)	3.178±1.346	3.608±1.771
C421.CC (n=25)	2.935±1.128	3.438±1.824
C421.CA (n=4)	4.700±1.773	4.672±0.953
AUC0-t (h*ng/mL)		
Overall (n=29)	39.10±19.16	42.84±25.47
C421.CC (n=25)	35.83±17.91	39.12±25.20
C421.CA (n=4)	59.52±14.74	66.10±11.79
AUC0-inf (h*ng/mL)		
Overall (n=29)	38.26±22.35[a]	37.55±22.46[b]
C421.CC (n=25)	36.37±21.79[c]	34.82±21.03[d]
C421.CA (n=4)	NC[e]	NC[e]
Tmax (h)		
Overall (n=29)	4.00 (0.45, 8.05)	3.00 (1.00, 7.99)
C421.CC (n=25)	4.00 (2.00, 8.05)	3.00 (1.01, 7.99)
C421.CA (n=4)	3.05 (0.45, 5.99)	2.53 (1.00, 4.04)
T1/2 (h)		
Overall (n=29)	18.33±5.605a	17.40±4.091b
C421.CC (n=25)	18.78±5.584c	17.34±4.180d
C421.CA (n=4)	NC[e]	NC[e]

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$, area under the plasma concentration-time curve from 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$, area under the plasma concentration-time curve from 0 to last PK sampling timepoint; BCRP, breast cancer resistant protein; C_{max}, maximum observed plasma concentration; h, hours; max, maximum; min, minimum; NC, not calculatable; PK, pharmacokinetics; SD, standard deviation; T_{max}, time to maximum plasma concentration; $T_{1/2}$, terminal elimination half-life
[a] n=22 [b] n=23 [c] n=20 [d] n=21 [e] n=2
Note: Values are presented as arithmetic mean켎D except for T_{max}, which is shown as median (min, max).
Source: Table 14.2.2.3

(안전성) 세피압테린(20 mg/kg, 60 mg/kg), 커큐민 2g, 로수바스타틴 10mg의 단회 투여 또는 세피압테린+커큐민, 세피압테린+로수바스타틴 병용투여는 안전성과 내약성을 나타냄.

- SAE, 사망, 투여중단을 초래한 AE는 없었음. 특정 투여기간 동안 AE를 경험한 대상자는 20.7%였음. 모든 TEAE는 경증이었으며, 가장 빈번하게 보고된 AE는 투여 부위 상태 관련 혈관 천자부위 타박상, 혈관 천자부위 통증 및 카테터 부위 통증이었음. 그러나 이는 채혈 과정 및 테크닉과 연관된 것으로 시험약과 관련되지 않는 것으로 간주됨.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

1) 질환 : PKU 환자에 세피압테린 투여 시, 건강한 성인 대비 BH_4의 Cmax와 AUC가 더 낮았음. PKU 환자에게 60 mg/kg/일의 세피압테린을 반복투여한 경우, BH_4 축적은 없었음. 집단 약동학(PK) 모델에서 건강한 대상자의 흡수 지속 시간은 PKU 환자에 비해 약 15% 더 짧음.
2) 성별 : 성별은 BH_4의 정상상태 노출에 영향을 미치지 않음. 집단 약동학 모델에서 흡수 지속 시간은 여성이 남성 보다 1.15배 더 길었으나, 이는 Cmax 및 AUC에 영향을 미치지 않았음. 시뮬레이션 결과, 남성과 여성 간 변동성은 0.80~1.25 범위 내에 있었음.
3) 연령 : PKU 환자의 연령 증가에 따른 BH_4 Cmax 및 AUC 변화 경향은 나타나지 않았음.
   - PKU 환자 데이터와 업데이트된 집단 약동학 모델(PTC9232024-115)을 기반한 시뮬레이션 결과, BH_4 노출은 2세 이상 환자에 비해 2세 미만 환자에서 더 낮았음. BH_4의 최종 집단 약동학 모델에서는 연령의 효과가 유지되지 않았음.
   - 임상시험에서 65세 이상의 고령자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았음. 고령자에게 세피압테린 투여 시에는 주의하여야 함.
4) 체중 :
   - BH_4의 최종 집단 약동학 모델에서는 체중은 겉보기 전신 청소율(CL/F)과 겉보기 중심 분포 용적(Vc/F)의 공변량으로 확인되었음.
5) 인종 :
   - BH_4 노출, 대상자 간 변이성, 용량 비례성 측면에서 일본인과 비일본인 간에 유의한 차이는 없었음. 일본인 PKU 환자에게 용량 조정은 필요하지 않음.
   - 아시아인은 흡수/생체변환의 상대적 분율(Frel)에 미치는 영향은 통계적으로 유의했으며, BH_4의 최종 집단 PK 모델에서도 유지되었음. Frel은 아시아인에서 1.39배 더 높았음.
6) 신기능 장애 :

   임상시험에서 신장애 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았음.
7) 간기능 장애 :

   임상시험에서 신장애 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이영향 : (상단 생물학제제 파트 참조)

  - 임상시험에서 고지방 식이와 함께 세피압테린 투여 시, BH_4 노출도 증가함.
- 약물상호작용 : 임상시험 1건 수행(상단 상호작용 파트 참조) 및 문헌

  - 세피압테린과 주요 순환 활성대사체인 BH_4는 체내에서 CYP450 효소 또는 수송체에 의해 매개되는 약물상호작용을 유발하거나 이의 기질일 가능성이 낮은 것으로 나타났음.
  - 건강한 성인에게 BCRP 저해제인 curcumin과 이 약을 경구 병용투여 시, 단일 용량 투여 후 BH_4의 평균 AUC와 Cmax가 증가함. BCRP 기질인 rosuvastatin과 이 약을 경구 병용투여 시, rosuvastatin의 노출에는 영향을 미치지 않았음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 건강인 대상 임상시험 PKU-001 데이터를 기반으로 집단 약동학 모델 개발함. 이는 PBD 환자(1세~11세) 대상 임상시험 PBD-001 데이터를 이용하여 검증하였음. 이를 통해 제3상 시험 PTC923-MD-003-PKU에 등록될 PKU 소아 환자의 용량을 결정함. 시뮬레이션 결과에 기반하여, PTC923-MD-003-PKU 및 PTC923-MD-004-PKU 시험에서 PKU 환자의 연령에 따라 7.5, 15, 30, 60 mg/kg의 용량이 각각 생후 0~6개월 미만, 6~12개월 미만, 12개월~2세 미만, 2세 이상인 PKU 환자에게 각각 7.5mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg의 용량이 권장되었음.
  이후 건강한 성인 대상의 제1상 임상시험 4개(PKU-001, PTC923-MD-005-HV, PTC923-MD-007-HV 및 PTC923-TQT-102-HV) 데이터와 PKU 환자 대상 제3상 임상시험(PTC923-MD-003-PKU, PTC923-MD-004-PKU) 데이터를 추가하여 집단 약동학 모델을 개발하였음. 이를 통해 세피압테린 및 BH_4의 약동학적 특성을 설명하고 관련 공변량이 노출에 미치는 잠재적 영향을 평가하였음.
- 여러 약동학/약력학(PK/PD) 모델을 통해 주요 활성 대사산물인 BH_4의 노출과 혈중 페닐알라닌 농도 감소 간의 상관관계를 분석함. BH_4의 농도-시간 곡선하면적(AUC)과 페닐알라닌 감소율 간의 관계를 설명하는 최대 효과(Emax) 모델 개발함. 로지스틱 회귀 모델을 통해 BH_4 노출과 목표 혈중 페닐알라닌 농도 감소 평가변수(≥15% 및 ≥30% 페닐알라닌 감소 및 <360 및 <600 μmol/L의 항정 상태 페닐알라닌) 달성 가능성 간의 관계를 분석함.
  최신 집단약동학 모델과 PKU 환자의 혈중 페닐알라닌 데이터를 통합하여, 혈중 페닐알라닌 반응을 설명하는 반기전적 연동형 집단 PK/PD 모델을 구축함(시험 PTC923-MD-003-PKU 및 PTC923-MD-004-PKU 데이터 기준).
  건강한 성인 대상 시험(PTC923-TQT-102-HV, PTC923-MD-005-HV)과 PKU 환자과 건강한 성인 대상 시험(PTC923-MD-005-HV, PTC923-MD-007-HV, PTC923-DDI-101-HV, PTC923-MD-003-PKU)의 통합 데이터를 기반으로 QT 연장과 관련한 PK/PD 분석을 수행함.
- 경구 세피압테린의 흡수/생체전환 분획은 저지방 식이에 비해 고지방 식이에서 1.47배 더 높게, 공복 상태에서는 0.41배 더 낮게 나타났음. 용량이 증가할수록 흡수/생체전환 분획은 감소하였음. 아시아인에서 비아시아인에 비해 1.39배 더 높은 것으로 추정되었음.
- 흡수 지속 시간은 저지방 식이에 비해 고지방 식이에서 1.32배 더 길고, 공복상태에서는 24.6% 더 짧았음. 흡수 지속 시간은 여성에서 남성보다 1.15배 더 길었고, 건강한 사람에서 PKU 환자보다 15% 더 빨랐음.
- 체중이 용적(Vc/F)과 청소율(CL/F)에 미치는 영향은 최종 모델에서도 유지되었음.
- CL/F에 대한 연령의 개별 무작위 효과와 간 및 신장 기능 지표(ALT, AST, ALP, 빌리루빈, BUN, eGFR) 간에는 추세가 관찰되지 않았음.
- 성별과 혈청 알부민은 전체 모델에서 모두 유의한 공변량으로 포함되었지만, 이후 시뮬레이션의 토네이도 플롯은 변동성이 0.80~1.25 범위 내에 있었음.
- 제형(제1/2상 제형 vs 제3상 제형)은 유의한 공변량이 아니었고 최종 집단 약동학 모델에도 포함되지 않았음.
- 질병 상태(건강한 대상자 vs PKU 환자)를 제외하고, 최종 모델에 유지된 공변량 중 최소 관찰 농도(Cmin)에 영향을 미치는 것은 없었음.
- 시뮬레이션 결과에서 용법용량의 연령별, 체중 조정 용량에서 2세 미만 PKU 환자의 BH_4 노출이 더 낮은 것으로 나타났으며, 이는 PTC923-MD-004-PKU 시험의 중간 데이터 마감에서 관찰된 것과 유사한 수준이었음. 60mg/kg의 세피압테린 고정 용량에서는 젊은 PKU 환자의 BH_4 노출이 더 낮게 예측되었음. 이는 체중 제거에 대한 상대적 지수가 0.75였기 때문이며, 용량은 체중에 따라 1.0배 조정되었음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 약력학 바이오마커 : 페닐알라닌
  - 혈중 페닐알라닌 농도는 PKU 환자 대상의 핵심 임상시험(PTC923-MD-003-PKU) 및 제2상 임상시험(PKU-002)에서 1차 임상 유효성 평가변수의 대리표지자였음. 세피압테린 투여가 혈중 페닐알라닌 농도의 유의한 감소와 관련이 있음이 확인됨.
  - PBD 환자 대상 1/2상 시험(PBD-001)에서는 세피압테린을 7일간 투여 시, 혈중 페닐알라닌 농도가 통계적으로 유의하게 감소하였음.
    · PBD 환자에게 세피압테린 첫 투여 후 혈중 페닐알라닌 농도는 빠르게 감소함.
    · 투여 8시간 내에 혈중 페닐알라닌농도는 정상범위(< 120 μmol/L)로 감소하였고, 투여 7일까지 유지되었음.
    · 제7일차 평균 혈중 페닐알라닌 농도는 베이스라인 대비 66.9%(10 mg/kg)에서 96.0%(5 mg/kg)까지 감소하였으며, 실제 감소폭은 다양하였음.
  - 건강인 대상 1상 시험(PKU-001)에서 뇌 척수액(CSF) 내 BH_2 및 BH_4 농도가 증가했음.

- PKU 대상자의 혈중 티로신 농도
  - 티로신 대사 경로에서, BH_4는 PAH에 의해 페닐알라닌이 티로신으로 전환되는 데 필수적인 보조인자임.
  - 세피압테린은 BH_4 농도를 증가시키고 PAH 활성화하여 혈중 페닐알라닌 농도를 낮추므로, 핵심 임상시험 PTC923-MD-003-PKU에서 세피압테린의 유효성 탐색적 평가변수로서 혈중 티로신 농도 변화 및 페닐알라닌:티로신 비율이 사용되었음. 이때, 파트 1 및 파트 2의 티로신 농도 변화는 미미하였음. 세피압테린 투여 시 페닐알라닌:티로신 비율이 감소하였으며, 위약군에서는 비교적 변화는 없었음. 제6주 시점에서 베이스라인 대비 페닐알라닌:티로신 비율 평균 변화는 PAS에서 세피압테린군 －9.09, 위약군 －1.05였음. FAS에서는 세피압테린 －8.16, 위약군 －0.80이었음.

- 신경학적 바이오마커 : Sepiapterin, BH_4, BH_2, HVA, 5-HIAA
  - PKU-001 시험에서 건강한 대상자에게 세피압테린을 60 mg/kg/일 용량으로 7일간 반복투여한 후 뇌척수액 내 신경학적 바이오마커를 평가 시, 제1일 및 7일차 모두에서 뇌척수액 내 세피압테린은 검출되지 않았으나, BH_4 및 BH_2 농도는 유의하게 증가하였음. 베이스라인 대비 BH_4는 1.94배 증가하였고, BH_2는 3.68배 증가하였음.
    5-HIAA 및 HVA에 대한 평균 농도(투여 전후)에는 최소한의 영향만 관찰되었음.
    * 5-HIAA(5-hydroxyindoleactic acid) 및 HVA(Homovanillic acid): HVA는 도파민 분해 최종대사산물, 5-HIAA는 세로토닌의 주요 대사산물이며 PKU 환자에서 감소되어 있는 경향임.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 이 약의 안전성·유효성과 관련된 핵심 제3상 임상시험은 PTC923-MD-003-PKU으로, 추가적으로 제2상 활성대조시험(PKU-002) 및 제3상 장기 안전성 및 유효성 시험(PTC923-MD-004-PKU) 결과가 뒷받침함.
  - 세피압테린은 모든 연령대 및 PKU 중증도 환자군에서 혈중 페닐알라닌 농도를 유의하고 지속적으로 임상적으로 의미있는 수준으로 감소시키며, 식이 중 페닐알라닌 섭취 제한을 완화할 수 있음.
- 주요 유효성 평가변수
  - 혈중 페닐알라닌 농도 변화 : PKU 환자의 임상적 결과를 예측하는 대리변수

· 기존 페닐케톤뇨증 환자에 대한 치료제(Kuvan 및 Palyziq)의 승인 시 뒷받침 자료로 사용되었음.

· 해당 임상시험(PTC923-MD-003-PKU, PKU-002)에서는 연령에 따라 적절한 유럽 가이드라인 혈중 페닐알라닌 목표치에 도달한 PKU 대상자의 비율을 평가하기 위한 2차 유효성 평가변수로 활용됨. (12세 이하: 120~<360 µmol/L, 12세 초과: 120~600 µmol/L)

· 지속적인 혈중 페닐알라닌 농도 상승과 신경학적 증상 간의 연관성이 잘 알려져 있음.

- 식이 페닐알라닌 내성

· PKU 환자의 지속적인 페닐알라닌 제한 식이의 어려움을 고려한 치료 목표는 혈중 페닐알라닌 농도의 지속적인 감소를 유지하면서 식이 페닐알라닌 섭취 제한을 완화하는 것임.

· 식이 중 페닐알라닌 내성은 PKU 환자의 치료 유효성을 평가하는데 전 세계적으로 인정되는 지표임. 사프롭테린(sapropterin)을 사용하여 유효성, 안전성 및 약동학을 평가한 공개 라벨 SPARK 시험에서도 사용되었음.

· 이 약에 대한 PTC923-MD-004-PKU 시험에서 주요 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 26주차까지의 페닐알라닌 섭취량 평균 변화였음.

• 유효성 평가를 위한 주요 설계

- PKU 환자 시험대상자들은 이 약의 임상시험 기간 동안 시험 전에 섭취한 식이를 유지하도록 요구됨(단, 시험 PTC923-MD-004-PKU의 식이 페닐알라닌 내성 평가 참여자 제외). 3일간의 식이 기록으로 문서화되었고, 영양사의 모니터링을 통해 순응도를 확인하였음.

• **임상시험 비교표**

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
§ Efficacy & safety : 핵심								
[PTC923-MD-003-PKU] 제3상, 다국가, 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 다기관, 모든 연령의 PKU 환자에서 세피압테린과 위약군 간의 유효성 임상시험								
3상	PTC923-MD -003 -PKU	위약대조 이중맹검 무작위 다기관 파트 1: 14일 공개라벨 세피압테린 반응성 시험 파트 2: 6주간 세피압테린 또는 위약에 대한 무작위 배정(1:1)(	Phe 제한 식이를 하고 있는 환자 (식단일지) 고전적 PKU와 사프롭테린 비반응자가 포함 과거에 BH_4에 반응하지 않는 것으로 문서화된 환자 등이 포함 광범위한 연령과 질병 중증도(경증,	세피압테린 경구용 분말 파트 1 공개라벨 연령별 세피압테린 투여량 0~<6개월 7.5mg/kg 6~<12개월 15mg/kg 12개월~<2세 30mg/kg 2세 이상 60mg/kg	14일	BH_4 supplementation or pegvaliase-pqpz completed a washout period prior to Day 1 Concomitant use of BH_4 supplementation, pegvaliase-pqpz, or any drug known to	• 전반적인 치료 효과를 평가 전의 치료제에 대한 초기 반응성 시험대상자의 66% (103/156)가 혈액 Phe 기저치 수치에서 30% 이상 감소하여 세피압테린에 반응했으며, 혈액 Phe 수치는 평균 65% 감소함(기저치에서 462.2µmol/L 감소함). 세피압테린에 반응하는 시험대상자(혈액 Phe 기준선에서 30% 이상 감소)는 파트2 연구에 대한 1차 분석에 사용됨. 고전적 PKU, 사프롭테린 비반응자에서도 혈액 Phe 베이스라인 수치 대비 30% 이상 감소한 비율이 각각 46%, 43% 였음. 혈액 Phe 수치는 각각 평균 60%, 평균 55% 감소함.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
		베이스라인 혈액 Phe 및 혈액 Phe 감소에 다른 계층화)	중등도, 중증)에 걸쳐 PKU 대상자를 등록하도록 설계 파트 1: N = 157 (Part 1만 참여: N=47) 제1일부터 14일 동안 투여. 파트 2: N = 110 (세피압테린 군 56명, 위약군 54명) 전체 무작위배정: ≥1세 ~ <2세; n=0 ≥2세 ~ <6세; n=10 ≥6세 ~ <12세; n=29 ≥12세 ~ <18세; n=33 ≥18세; n=38			inhibit folate synthesis was not permitted.		임상시험 시작 시, 현재 사프롭테린을 투여 받고있는 것으로 기록된 대상자는 27명이었음. 이때 시험시작 시의 평균 혈액 Phe농도는 581.8µmol/L이었으며, 7일 휴약기(washout) 이후 691.2µmol/L로 증가함. 14일 동안 세피압테린 반응성 검사를 실시한 후, 평균 혈액 Phe는 304.6µmol/L로 감소하여 사프롭테린 요법에서 달성한 수치에서 추가로 48% 감소함.
				파트 2 위약-대조 : 파트 1 완료한 시험 대상자를 위약 및 시험약군으로 무작위 배정. : 층화배정 혈액 Phe 수준 감소 평균 백분율 (15%~<30%, 30%이상) 베이스라인 혈액 Phe 농도(<600umol/L, 600≥umol/L) <용량증량 2주 간격> 1주차, 2주차 - 20mg/kg 매일 3주차, 4주차 - 40mg/kg 매일 5주차, 6주차 - 60mg/kg 매일	6주		전체 분석 세트: 파트1에서 세피압테린에 반응하는 것으로 간주된 (평균 혈액 Phe에서 ≥15% 감소) 110명 (세피압테린 56명 및 위약 54명)가 포함되었고, 파트2로 계속 진행함 1차 분석 세트: 유효성 평가. 파트1에서 기저치에서 혈중 Phe 수치가 30% 이상 감소한 시험대상자(N=98) 안전성 분석 세트: 세피압테린을 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자 (N=157) <일차 유효성> 파트2 이중맹검 단계에서 기저치에서 5주차와 6주차까지의 혈액 Phe 수치의 평균 변화. - 1차 분석 집단에서 위약군과 비교하여 세피압테린군에서 혈중 Phe 수치가 통계적 유의하게(p<0.0001) 감소. - 6주차에 세피압테린군의 평균 혈중 Phe 수치가 현저히 감소(63% 감소, 410.1µmol/L감소). - 반면, 위약군의 혈중 Phe 수치는 비교적 변화가 없었음(+1.4% 변화, 16.2µmol/L 감소) <안전성> 중대한 TEAE, 3등급 이상 TEAE 및 사망 없었음.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
[PTC923-MD-004-PKU] PKU 환자에서 세피압테린의 장기 안전성 및 페닐알라닌 내성을 평가하기 위해 설계된 현재 진행 중인 3상, 다기관, 공개 시험 (진행 중, 데이터마감일 2024.9.2. 기준)								
3상	PTC923-MD-004-PKU	다기관 공개	PTC923-MD-003-PKU 시험(이하 '003 시험') 파트2 완료 대상자 (2세 이상) 003 시험 파트1 세피압테린 반응자 (2세 미만) 003 시험에 참여하지 않은 대상자	연령별 세피압테린 투여량 0~<6개월 : 7.5mg/kg 6~<12개월 : 15mg/kg 12개월~<2세 : 30mg/kg 2세 이상 : 60mg/kg	최소 12 개월	Subjects are excluded from the study if they are taking an antifolate drug, pegvaliase-pqpz, or BH_4 supplementation. Following the initial screening visit, subjects taking pegvaliase-pqpz or BH_4 supplementation must discontinue treatment and undergo washout.	식이 Phe 내성 분석 세트(1개월차부터 26주 평가)에는 169명의 대상자가 포함됨. 또한, 장기안전성 데이터는 33개월까지 제공됨. <유효성> 주요 유효성 평가변수는 기저치 대비 식이 Phe/단백질 섭취량의 변화임. - 현재까지 시험 003에서 시험 004로 진입한 시험대상자들의 Phe 수치 감소는 33개월의 치료 기간 동안 유지됨. - 식이 Phe 내성 평가 결과에 따르면, 세피압테린을 매일 복용하면 혈중 Phe 수치를 낮추면서도 식이 Phe 섭취량을 늘릴 수 있었음. : 세피압테린 매일 복용 시, 평균 일일 Phe 섭취량 증가함. (기저치 27.6mg/kg/일 대비 26주차 62.5mg/kg/일), 반면에, 혈중 Phe농도는 지속적으로 감소함. <안전성> 전반적인 평균 노출기간은 387.5일. 대부분의 시험대상자는 세피압테린 60 mg/kg을 투여받음. 치료 관련 SAE는 보고되지 않았음. 가장 빈번한 치료 관련 TEAE는 두통(8.3%)과 설사(7.7%)였음. 세피압테린 관련 새로운 안전성 신호는 관찰되지 않았음. 이러한 안전성 결과는 더 짧은 기간의 003 시험에서 관찰된 이 약 안전성 및 내약성 프로파일이 유지됨을 나타냄.
[PKU-002] 세피압테린과 사프롭테린 간의 두 번째 직접 비교를 제공하는 제2상, 무작위 배정, 이중 교차, 공개, 활성 대조, 직접 비교, 전체 시험대상자 시험								
2상		무작위 배정, 이중 교차, 공개, 활성	PKU 성인 환자 : 24명 6개 시퀀스	-세피압테린 20mg/kg/day 60mg/kg/day - 사프롭테린 20mg/kg/day	7일		유효성 평가 가능 집단 : 무작위 배정된 24명 모두 <유효성> 각 치료 후 7일간 혈중 Phe농도의 감소 - 세피압테린 60mg/kg/일 투여	

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
		대조		각 시퀀스 그룹은 세피압테린 60mg/kg/일, 세피압테린 20mg/kg/일, 사프롭테린(BH_4 또는 Kuvan) 20mg/kg/일을 무작위 순서로 7일간 투여받도록 무작위 배정 각 치료는 7일간 휴약기간				7일 후의 기저치 대비 LS 평균 변화는 206.37µmol/L (SE 41.77; p <0.0001) - 세피압테린(60mg/kg/일)군에서 사프롭테린(20mg/kg/일)군보다 혈중 Phe 수치가 더 크게 감소함(p =0.0098) - 혈중 페닐알라닌(Phe) 수치 감소 폭 : 세피압테린(60mg/kg/일)군에서 사프롭테린(20mg/kg/일)군보다 혈중 Phe 감소폭이 더 컸음 (각각 기저치 대비 73% 및 57% 감소). - cPKU(혈중 Phe 농도 >1200 µmol/L) 대상자에서 기저치로부터 주간 평균 혈액 Phe의 LS 평균 변화는 세피압테린 20mg/kg/일 투여군(71.5 µmol/L; p=0.2629) 및 세피압테린 60mg/kg/일 투여군(-150.8 µmol/L; p=0.0287)에서 사프롭테린 투여군(2.84 µmol/L; p=0.9640)보다 더 컸음. - 혈중 Phe 수치는 5일차부터 안정적으로 유지되었음. 세피압테린(60mg/kg/일)군은 사프롭테린(20mg/kg/일)군보다 혈중 Phe 수치 감소에 유의하게 더 효과적이었음 (각각 -206.4µmol/L 대 91.5µmol/L, p=0.0098). <안전성> - SAE, 시험약 중단을 초래한 TEAE, 또는 시험약 영구중단을 초래한 TEAE 및 사망 사례 보고된 바 없었음. - 세피압테린(60mg/kg/일) 관련 TEAE는 대상자 1명에서 두통과 무기력증, 그리고 두통과 불안(각각 1명)이었음. 이는 경미하고 일시적이었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[PTC923-MD-003-PKU] 제3상, 다국가, 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 다기관, 모든 연령의 PKU 환자에서 세피압테린과 위약군 간의 유효성 임상시험

- CSR(2024.2.14.), Sepiapterin 구 명칭(PTC923 또는 CNSA-001)

- 시험목적
  - (일차) 파트 2 이중맹검 단계에서 베이스라인 대비 5주차~6주차(2주 기간 동안의 평균)까지의 혈중 페닐알라닌(Phe) 수준의 평균 변화를 측정하여 PKU 환자에서 세피압테린의 혈중 페닐알라닌 수준을 감소시키는 효과를 평가함.
  - (이차)
    · 베이스라인에서 페닐알라닌 수준 ≥ 600μmol/L 인 환자에서 이중눈가림 치료 기간의 종료 시점에 < 600μmol/L 에 도달한 환자의 비율 평가
    · PKU 환자에서 혈중 페닐알라닌 감소에 대한 세피압테린의 용량 반응성 효과 평가
    · PKU 환자에서 세피압테린의 약동학(PK) 평가
    · PKU 환자에서 세피압테린의 안전성 평가
  - (탐색적)
    · 페닐알라닌:티로신 비(ratio)를 포함한 혈중 티로신(Tyr)의 전반적인 변화 평가

- 시험설계 : 2단계로 구성된 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험.
  - 파트 1은 세피압테린에 대한 반응성 평가, 파트 2는 세피압테린과 위약의 유효성 비교.
    세피압테린 + 표준 치료(Phe 제한 식이) vs 위약 + 표준 치료(Phe 제한 식이)

  - 파트 1(세피압테린에 대한 반응성 평가)
    · 세피압테린 7.5 mg/kg(0~6개월 미만), 15 mg/kg(6~12개월 미만), 30 mg/kg(12개월~2세 미만), 또는 60 mg/kg(2세 이상)을 1일 1회 경구 투여한 후, 최소 14일의 세피압테린 휴약기간(washout) 가짐.
    · 파트 1 투여 종료 시점에서, 모든 참가자의 14일 치료 기간 동안의 혈중 Phe 수준 평균 변화량이 투여 전 혈중 Phe 수준과 비교하여 평가되었음.
    · 혈중 Phe 수준이 15% 미만으로 감소한 참가자는 비반응자로 분류되었고, 시험 참여가 종료되었음.
      ✓ 2세 미만: 혈중 Phe 수준 15% 이상 감소 시, 공개 시험 PTC923 MD-004-PKU 참여 선택
      * 2세 미만 환자가 6주 이상 위약군에 잠재적으로 노출되는 것을 방지
      ✓ 2세 이상: 혈중 Phe 수준 15% 이상 감소 시, 파트 2로 진행하였음.

  - 파트 2 (세피압테린과 위약의 유효성 비교)
    · 파트 1을 성공적으로 완료한 모든 적격 참가자가 세피압테린 또는 위약 무작위배정받음.
    · 혈중 Phe 수준 평균 감소율(즉, Phe 수준 평균 감소율이 15% 이상 ~ 30% 미만과 30% 이상)을 기준으로 계층화하였고, 세피압테린군 또는 위약군에 균등하게 배정되었음.
    · 파트 2에서 베이스라인(투여 전 Day -1 및 Day 1 평균) 혈중 Phe 농도(600 μmol/L 미만, 600 μmol/L 이상)를 기준으로 계층화되었으며, 세피압테린 또는 위약군에 균등 분배되었음.
    · 세피압테린군은 2주 간격으로 강제 투여량 증량함.
    · 위약군은 세피압테린 투여군의 투여량 증량을 반영하여 동일한 양의 위약을 투여받았음. 6주 치료 후, 공개 장기 시험인 PTC923-MD-004-PKU에 참여 선택함.

• 시험대상자

- 주요 선정기준 (계획서 ver 5.0 기준)

- 모든 연령의 남성 및 여성
- 스크리닝 기간 동안 **현재 치료요법 하에**서 조절되지 않은 혈중 Phe 수준이 **360 µmol/L 이상**이며, **현재 치료요법 하**에 환자의 치료 이력에서 가장 최근 3회 혈중 Phe의 평균 값(스크리닝값 포함)이 **360 µmol/L 이상**인 경우
- **과거 치료 이력에서 최소 2회 이상 혈중 Phe 측정이 600 µmol/L 이상으로 확인되어 HPA(고페닐알라닌 혈증)가 있는 PKU로 임상 진단된 경우**
- 가임 여성의 경우, 스크리닝 시점에 임신 검사에서 음성이며, 피임 동의
- 가인 여성을 파트너로 둔 남자의 경우 피임 동의

- 주요 제외기준

- **시험약의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환**(예: 과민성 대장 증후군, 염증성 장질환, 만성 위염, 소화성 궤양 질환 등)이 있는 경우
- Roux-en-Y 위우회 수술, 근위부위절제술 및 미주신경절단술 또는 위절제술 등의 위 수술 병력이 있는 경우
- **경구 약물 복용이 불가능한 경우**
- **합성 BH_4 또는 세피압테린에 대한 알레르기 또는 이상반응 병력이 있는 경우**
- 스크리닝 30일 이내 다른 연구 약물 시험에 참여 중이거나 연구용 약물을 사용한 경우
- 임신 중이거나 모유 수유 중인 여성, 또는 임신을 고려 중인 경우
- 시험자의 판단에 따라 시험 참여에 방해가 되거나 참여 위험을 증가시킬 수 있는 **심각한 신경정신과적 질환(예: 주요 우울증)이 현재 치료되지 않은 경우**
- **신장 기능 저하 또는 관련 질환 병력**(예: **중등도/중증 신장 기능 저하[사구체 여과율(GFR) <60 mL/min**] 또는 신장 전문의의 관리 하에 있는 경우)
- 신장 질환의 증상 또는 소견을 나타내는 신체 검사 및/또는 실험실 이상 소견이 있는 경우, 계산된 GFR <60 mL/min/1.73m² 포함. 18세 이상 참가자의 경우, 신장 질환 식이 수정 공식(Modification of Diet in Renal Disease Equation)을 사용하여 GFR을 결정해야 하며, 18세 미만 참가자의 경우, 베드사이드 슈바르츠 공식(Bedside Schwartz Equation)을 사용하여 GFR을 결정해야 함
- **엽산 합성을 억제**하는 약물(예: 메토트렉세이트)과 병용 치료가 필요한 경우
- 6-pyruvoyltetrahydropterin synthas, recessive GTP cyclohydrolase I, sepiapterin reductase, quinoid dihydropteridine reductase, or pterin-4-alphacarbinolamine dehydratase **유전자에서의 양측성 병리학적 돌연변이로 확인된 1차 BH_4 결핍증 진단**
- 스크리닝 전 90일 이내의 주요 수술 병력
- **BH_4 보충제(예: sapropterin dihydrochloride(KUVAN)) 또는 pegvaliase-pqpz(PALYNZIQ)와 병용 치료 중인 경우**
- **BH_4 보충제(예: sapropterin dihydrochloride(KUVAN)) 또는 pegvaliase-pqpz(PALYNZIQ)의 wash out에 동의하지 않는 경우**

- 시험대상자 설정 사유 : 선정기준은 가능한 한 넓은 PKU(페닐케톤뇨증) 집단을 반영하기 위해 광범위하게 설정됨. 참여로 인해 위험이 발생할 수 있거나, 데이터 해석을 혼란시킬 수 있는 대상자(예: 낮은 사구체 여과율, BH_4 결핍 등)는 제외되었음.

  선정기준 중 페닐알라닌 수치 평균(스크리닝 수치 포함) 기준을 ≥360 µmol/L로 설정한 사유는 페닐알라닌 수치가 360 µmol/L 이상인 경우 조절되지 않은 것으로 간주되는 어린이도 포함하기 위해서임. 만약 페닐알라닌 수치를 ≥600 µmol/L로 설정했다면, 주로 성인 환자만 모집되었을 것으로 예상함. 두 번째 계층화는 기준 혈중 페닐알라닌 수치가 <600 µmol/L인 참가자와 ≥600 µmol/L인 참가자가 세피압테린 또는 위약을 동등하게 받을 수 있도록 보장함.

  생화학적으로 진단된 고전적 PKU(즉, 출생 시 혈중 페닐알라닌 수치 ≥1200 µmol/L 또는 과거 병력에서 페닐알라닌 농도 ≥1200 µmol/L인 경우) 대상자는 전체 시험대상자 수의 20%로 등록이 제한되었음.

• 시험약 투여용량, 투여방법 및 투여기간

- 파트 1 : 모든 시험대상자는 세피압테린 7.5 mg/kg(0~6개월 미만), 15 mg/kg(6~12개월 미만), 30 mg/kg(12개월~2세 미만), 또는 60 mg/kg(2세 이상)을 Day1~14 동안 투여받음(1일 1회 경구 투여)
- 파트 2 : 파트 1 이후 최소한 14일 동안의 휴약(washout) 이후, 반응자로 분류되어 무작위배정(1:1)된 후 세피압테린 또는 위약을 42일(6주)간 투여받음

· 세피압테린군 : Day 1~14(1주차 및 2주차) 동안 매일 세피압테린 20 mg/kg
Day 15~28(3주차 및 4주차) 동안 매일 세피압테린 40 mg/kg
Day 29~42(5주차 및 6주차) 동안 매일 세피압테린 60 mg/kg

· 위약군 : 세피압테린군에서의 투여량 증가와 일치하도록 위약을 투여받았음.

- 시험약 세피압테린 분말 250mg/1000mg sachets.
- (시험약 준비) 250mg 또는 1000mg을 한번에 전체를 복용 시, 10 mL 또는 20 mL의 물이나 사과 주스에 현탁하여 투여함. 이때 최소 30초 동안 흔들거나 저어서 체중에 해당하는 투여량을 즉시 투여함.

• 선행요법 및 병용요법

- 모든 치료(영양소 보충) 및 OTC(생약제제 포함)는 스크리닝 20일 이전부터 시험기간 동안 복용약물을 기록함.
- 스크리닝 시, BH_4 보충제 또는 pegvaliase-pqpz를 복용하고 있는 환자는 Day 1 이전에 휴약을 완료해야 함.
- BH_4 보충제, pegvaliase-pqpz 또는 엽산 합성을 억제하는 것으로 알려지 약물과의 병용투여는 허용되지 않음.

• 평가항목 및 평가방법

1) 유효성 평가

- Phe 및 Tyr 평가를 위해 Mitra® Volumetric Absorptive Microsampling (VAMS®)를 이용하여 건조 혈액 검체를 채취함. 검체는 공복 상태에서 또는 식사 후 최소 3시간 이후에 채취되었으며, 각 채취 시간대에 동일한 일자의 대략 같은 시간에 수집됨.
- 파트 1 및 파트 2의 Phe 건조 혈액 검체는 교차 검증된 LC-MS/MS 방법으로 분석됨. 또한, Tyr 건조 혈액 검체는 검증된 LC-MS/MS 방법으로 분석됨.

2) 안전성 평가

- AE, 인구통계학적 베이스라인 특성, 신체검사, 활력징후, ECGs, 임상실험실적 검사

• 분석군

· FAS : 파트 2에서 무작위 배정 후 최소 1회 이상 이중눈가림 시험약물을 투여받은 모든 시험대상자. 무작위배정군에 따라 분석되었고, 모든 유효성 분석은 FAS를 기반함.
Primary 분석군은 파트 1 동안 혈액 페닐알라닌(Phe) 수준의 평균 백분위 감소가 ≥30%인 집단으로 정의되었음.

· PP : FAS에 포함된 시험대상자 중 시험 참여 자격요건을 충족하고, 유효성 측정의 타당성에 영향을 줄 수 있는 주요 계획서 위반이 없는 모든 시험대상자. PP 분석 세트에 포함되기 위한 기준은 시험 공개 전에 확정되었음.
* (참고) 중대한 포함/제외기준 위반: 시험 치료의 유효성에 영향을 줄 수 있는 주요 계획서 위반(예: 식단 변경)

· Safety : 최소 1회 이상 시험약물(파트 1 포함)을 투여받은 모든 시험대상자(전체 안전성 세트) 포함
파트 1 안전성 : 파트 1에만 참여한 시험대상자로 구성됨. 2세 이상이며 비반응자(혈액 Phe 수준 감소가 15% 미만), 2세 미만(반응 관계없이), 파트 1 동안 조기 종료된 자, 무작위 배정되었으나 파트 2에서 시험 약물을 전혀 투여받지 않은 자는 제외됨.
파트 2 안전성 : 무작위 배정 후 파트 2에서 최소 1회 이상 이중눈가림 시험 약물을 투여받은 모든 시험대상

자. 안전성 분석에서 실제 투여받은 치료를 기준으로 분석했음. 실제 치료 정의에 따라, 파트 2 전체 기간 동안 무작위 배정된 치료와 다른 치료를 받은 경우, 실제 치료는 무작위 배정된 치료가 아닌 받은 치료로 간주되었음.

· 약동학 분석군 : 최소 1회 이상 세피압테린 또는 BH4의 투여 후 측정 가능한 혈장 농도를 가진 모든 시험대상자.

분석군	Participants Only Participated in Part 1	Randomized and Treated Participants in Part 2 Overall Treated Sepiapterin Placebo			Overall Treated Participants
		Sepiapterin	Placebo	Overall	
Part 1 Safety Analysis Set	47 (100%)	56 (100%)	54 (100%)	110 (100%)	157 (100%)
Part 2 Safety Analysis Set	NA	56 (100%)	54 (100%)	110 (100%)	110 (70.1%)
FAS	NA	56 (100%)	54 (100%)	110 (100%)	110 (70.1%)
Primary Analysis Population*	NA	49 (87.5%)	49 (90.7%)	98 (89.1%)	98 (89.1%)
Per-Protocol Analysis Set	NA	53 (94.6%)	49 (90.7%)	102 (92.7%)	102 (65.0%)
PK Analysis Set	7 (14.9%)	6 (10.7%)	4 (7.4%)	10 (9.1%)	17 (10.8%)

* Primary Analysis Population includes all participants who are randomized and responded with Phe reductions of ≥ 30% during Part 1.

- (유효성 평가변수 분석) :

일차 유효성 평가변수에 대해 Family-wise Error Rate를 통제하기 위해 게이트 키핑 절차를 적용하였음.

· 파트 1 동안 페닐알라닌 수준의 평균 백분위 감소가 ≥ 30%인 2세 이상 시험대상자 집단을 0.05(양측) 유의수준에서 검정했음. p<0.05인 경우, 이 집단에 대해 시험이 긍정적으로 선언됨.

· 파트 1 동안 페닐알라닌(Phe) 수준의 평균 백분위 감소가 ≥30%인 2세 이상 시험대상자 집단이 0.05 수준에서 통계적으로 유의한 경우에만, Part 1 동안 페닐알라닌(Phe) 수준의 평균 백분위 감소가 ≥ 15%인 2세 이상 모든 시험대상자를 포함한 전체 시험을 동일하게 0.05 유의수준에서 검정했음.

· 일차 유효성 분석집단의 혈액 Phe 수준 감소에 대한 일차 유효성 평가변수 분석은 사용가능한 혈액 내 페닐알라닌(Phe) 데이터를 기반으로 혼합 모델 반복 측정(MMRM)모델을 사용하였음.

· 모든 시험대상자의 혈액 Phe 수준 감소에 대한 일차 유효성 평가변수 분석에서 파트 1 동안 혈액 페닐알라닌(Phe) 수준의 평균 백분위 감소가 ≥30%인 집단에 대해 사용된 동일한 MMRM 모델을 적용했으며, 여기에 페닐알라닌(Phe) 감소 무작위배정 집단(≥15% 또는 ≥30%)을 고정 효과로 추가해 분석을 수행했음.

· 각 세피압테린 용량 수준(파트 2의 각 2주 기간)에서 베이스라인 대비 평균 혈액 페닐알라닌(Phe) 수준 변화에 대한 이차 유효성 평가변수 분석은 MMRM 모델을 사용하여 평가하였음.

- (시험대상자 수)

· 파트 1에서 혈액 페닐알라닌 평균 백분위 감소가 ≥30%인 시험대상자 집단(≥2세, 표본 크기 80명) 세피압테린과 위약 간의 혈액 페닐알라닌(Phe) 수준 감소 차이를 검정하기 위한 검정력은 95% 이상임. 이는 치료군 간 차이 250 µmol/L, 치료군 내 표준편차(SD) 250 µmol/L, 양측 α 0.05를 가정한 결과임.

· 파트 2의 모든 시험대상자에 대한 일차 유효성 평가변수(전체 표본 크기 106명) 세피압테린과 위약 간의 혈액 페닐알라닌(Phe) 수준 감소 차이를 검정하기 위한 검정력은 95% 이상임. 이는 치료군 간 차이 200 µmol/L, 치료군 내 표준편차(SD) 250 µmol/L, 전체 표본 크기 106명, 양측 α 0.05를 가정한 결과임. 이 표본 크기는 파트 1에 등록된 ≥2세 참가자 중 약 60%가 페닐알라닌(Phe) 수준에서 ≥15% 감소를 경험할 것으로 가정했음.

- (계획된 분석 변경) 이중눈가림 치료 기간 종료시점에서 베이스라인 페닐알라닌 수준이 ≥120 µmol/L인 시험대상자가 < 120 µmol/L를 달성한 비율에 대한 사후 분석이 추가됨.

• 인구통계학적 특성, 질환 관련 베이스라인 특성 및 노출도

- 파트 1에서 총 157명이 세피압테린 투여받았음. 이 중 114명(73.1%)이 세피압테린 반응성(베이스라인 대비 혈

중 Phe 농도≥15% 감소)을 나타내어 파트 2 무작위배정 대상임.

* 30% 이상 반응자는 103명, 15%이상~30% 미만 반응자는 11명이었음.

- 114명 중 5명은 파트 2에 무작위 배정되지 않았음(2세 미만 2명은 반응자로서 004 시험으로 전환, 3명은 중도 탈락(임신 1명, 개인 의사 2명)).
- 파트 2로 무작위 배정 대상자 중 1명은 혈중 Phe 농도의 감소가 15% 미만이었음(무작위배정 적격성은 투여 후 혈중 Phe 농도의 세 번 측정값 중 두 번의 결과에 근거하였고, 이후 세 번째 값은 < 15% 감소로 나타남. 시험책임자와 PTC 간 논의를 거쳐 해당 시험대상자는 시험에 잔류하였으며, 전체 분석대상군(FAS)에 포함되었음)
- 파트 1 결과를 기반으로 파트 2 유효성 분석을 위한 분석대상군 정의
  - 1차 분석대상군 : 파트 1에서 혈중 Phe 농도가 ≥ 30% 감소한 시험대상자 중 무작위 배정되어 파트 2에서 이중눈가림 시험약을 최소 1회 투여한 시험대상자
    총 98명(세피압테린군 49명, 위약군 49명)
  - 전체 분석대상군 : 파트 2에 무작위 배정되어 이중눈가림 시험약을 최소 1회 투여한 모든 시험대상자. 시험대상자는 무작위배정된 투여군에 따라 분석함
    총 110명(세피압테린군 56명, 위약군 54명)

1) 인구통계학 특성

: 파트 1만 참여한 대상자(n=47)와 파트 2 대상자의 기저치 인구통계학적 특성은 일반적으로 유사하였음. FAS군과 안전성 분석군 간에도 전반적으로 유사하였음(Table 14.1.5.2).

- (연령) 동의서 서명 시점의 연령 중앙값은 14세 (2~54세)였음.
  - 파트 1에만 참여한 시험대상자의 대다수(61.7%)는 18세 미만이었음. 연령 분포는 1세 이상~2세 미만 3명(6.4%), 6세 이상~12세 미만 23.4%, 12세 이상~18세 미만 21.3%였음.
  - 파트 2 시험대상자의 대다수(65.5%)도 18세 미만이었음. 2세 미만은 계획서에 따라 미등록, 2세 이상~6세 미만 10명(9.1%), 6세 이상~12세 미만 29명(26.4%), 12세 이상~18세 미만 33명(30.0%)이었음. 세피압테린군과 위약군은 모든 연령대에서 고르게 분포하였음.
- (인종) 시험대상자의 대부분은 백인(91.8%) 이었음.

CSR Table 5 발췌	Participants in Part 1 Only (N=47)	Randomized and Treated Participants in Part 2 (FAS)			Overall Treated Participants (N=157)
		Sepiapterin (N=56)	Placebo (N=54)	Overall (N=110)	
Age (years)					
n	47	56	54	110	157
Mean (SD)	18.4 (15.07)	16.5 (11.12)	18.4 (10.65)	17.4 (10.88)	17.7 (12.24)
Median (min, max)	15.0 (1, 61)	13.0 (2, 47)	15.0 (4, 54)	14.0 (2, 54)	14.0 (1, 61)
Age category, n (%)					
≥1-<2 years	3 (6.4)	0	0	0	3 (1.9)
≥2-<6 years	5 (10.6)	7 (12.5)	3 (5.6)	10 (9.1)	15 (9.6)
≥6-<12 years	11 (23.4)	17 (30.4)	12 (22.2)	29 (26.4)	40 (25.5)
≥12-<18 years	10 (21.3)	14 (25.0)	19 (35.2)	33 (30.0)	43 (27.4)
≥18 years	18 (38.3)	18 (32.1)	20 (37.0)	38 (34.5)	56 (35.7)
Gender, n (%)					
Male	28 (59.6)	30 (53.6)	27 (50.0)	57 (51.8)	85 (54.1)
Female	19 (40.4)	26 (45.4)	27 (50.0)	53 (48.2)	72 (45.9)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	3 (6.4)	3 (5.4)	2 (3.7)	5 (4.5)	8 (5.1)
White	41 (87.2)	52 (92.9)	49 (90.7)	101 (91.8)	142 (90.4)
Other	3 (6.4)	1 (1.8)	3 (5.6)	4 (3.6)	7 (4.5)

2) 베이스라인의 질환 특성

- 출생 시 PKU 진단을 받은 자는 110명 중 65.5%였으며, 대다수(82.7%)는 생화학적으로 정의된 비고전적 PKU 환자였음. 파트 2에서 세피압테린군과 위약군 간의 질환 특성은 유사하였음. 파트 1에만 수행한 시험대상자와 파트 2 시험대상자 간의 질환 특성은 비교 가능하였음.

CSR Table 6 발췌	Participants in Part 1 Only (N=47)	Randomized and Treated Participants in Part 2 (FAS)			Overall Treated Participants (N=157)
		Sepiapterin (N=56)	Placebo (N=54)	Overall (N=110)	
PKU first diagnosed at birth, n (%)					
YES	36 (76.6)	38 (67.9)	34 (63.0)	72 (65.5)	108 (68.8)
NO	11 (23.4)	18 (32.1)	20 (37.0)	38 (34.5)	49 (31.2)
Classical PKU participant, n (%)					
YES	17 (36.2)	8 (14.3)	11 (20.4)	19 (17.3)	36 (22.9)
NO	30 (63.8)	48 (85.7)	43 (79.6)	91 (82.7)	121 (77.1)
Classical PKU Phe (μmol/L)					
n	17	8	11	19	36
Mean(SD)	1495.8 (641.18)	1755.8 (1171.72)	1776.0 (511.15)	1767.5 (824.12)	1639.2 (745.75)
Median	1452.0	1251.0	1872.0	1580.0	1528.5
Min, Max	0, 2568	1100, 4600	705, 2526	705, 4600	0, 4600
Prescribed total daily dietary protein (g)					
n	44	54	52	106	150
Mean(SD)	50.44 (47.312)	41.79 (28.763)	50.05 (30.394)	45.84 (29.724)	47.19 (35.679)
Median	40.50	38.08	49.00	43.58	42.00
Min, Max	3.0, 255.0	0.0, 122.2	3.0, 114.0	0.0, 122.2	0.0, 255.0
Screening Phe level (μmol/L)[a]					
n	21	26	26	52	73
Mean(SD)	629.10 (183.582)	649.38 (219.687)	592.46 (185.039)	620.92 (203.145)	623.27 (196.487)
Median	559.00	594.65	583.35	584.50	582.30
Min, Max	405.5, 1088.5	409.0, 1333.6	310.3, 955.1	310.3, 1333.6	310.3, 1333.6
Genotype obtained, n (%)					
Previously	12 (25.5)	32 (57.1)	29 (53.7)	61 (55.5)	73 (46.5)
During the study	35 (74.5)	26 (46.4)	27 (50.0)	53 (48.2)	88 (56.1)
Missing	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.6)

Abbreviations: FAS, Full Analysis Set; max, maximum; min, minimum; Phe, phenylalanine; PKU, phenylketonuria; SD, standard deviation
[a] Average of the most recent Phe levels inclusive of the screening value.
Source: Table 14.1.6.1

4) 선행요법 및 병용요법

- BH_4 또는 Pegvaliase Supplementation 이력
  · 계획서에서 시험대상자가 BH_4 또는 Pegvaliase 같은 보충제를 투여받는 것은 허용되지 않았음. 스크리닝 시점에서 이러한 약을 복용한 사람은 파트 1에 참여하기 전에 이러한 치료요법으로부터 휴약이 요구됨.
  · 시험 등록 전에 대략 절반이 이전에 BH_4를 투여받았음(81명, 51.0%). 1명(0.6%)은 치료이력에 pegvaliase 보충제를 복용 경험이 확인됨. 스크리닝 시점에서 28명(17.8%)이 최근까지 BH_4 또는 pegvaliase를 투여받았음.
  · 157명 중 BH_4 비반응자는 56명(35.7%)이었고, 59명(37.6%)은 이전에 BH_4 치료 여부와 치료반응 여부가 알려져 있지 않았음.
  · 32명(20.4%)은 이전에 24시간~30일까지의 기간 동안 BH_4-반응성 평가를 완료하였음.

CSR Table 7 발췌	Participants in Part 1 Only (N=47)	Randomized and Treated Participants in Part 2 (FAS)			Overall Treated Participants (N=157)
		Sepiapterin (N=56)	Placebo (N=54)	Overall (N=110)	
Received pegvaliase-pqpz or BH_4 therapy before					
No	24 (51.1%)	23 (41.1%)	29 (53.7%)	52 (47.3%)	76 (48.4%)
Yes	23 (48.9%)	33 (58.9%)	25 (46.3%)	58 (52.7%)	81 (51.6%)
Pegvaliase-pqpz	0	0	1 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
BH_4	23 (48.9%)	33 (58.9%)	24 (44.4%)	57 (51.8%)	80 (51.0%)
Both	0	0	0	0	0
Currently on pegvaliase-pqpz or BH_4 therapy during screening					
No	43 (91.5%)	40 (71.4%)	46 (85.2%)	86 (78.2%)	129 (82.2%)
Yes	4 (8.5%)	16 (28.6%)	8 (14.8%)	24 (21.8%)	28 (17.8%)
Pegvaliase-pqpz	0	0	1 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)
BH_4	4 (8.5%)	16 (28.6%)	7 (13.0%)	23 (20.9%)	27 (17.2%)
Both	0	0	0	0	0
Responded to BH_4 challenge					
Unknown	18 (38.3%)	15 (26.8%)	26 (48.1%)	41 (37.3%)	59 (37.6%)
No	27 (57.4%)	16 (28.6%)	13 (24.1%)	29 (26.4%)	56 (35.7%)
Yes	1 (2.1%)	24 (42.9%)	13 (24.1%)	37 (33.6%)	38 (24.2%)
Missing	1 (2.1%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	3 (2.7%)	4 (2.5%)
BH_4 assessment of responsiveness performed					
No	0	0	0	0	0
Yes	1 (2.1%)	21 (37.5%)	10 (18.5%)	31 (28.2%)	32 (20.4%)
Missing	46 (97.9%)	35 (62.5%)	44 (81.5%)	79 (71.8%)	125 (79.6%)
Duration[a]					
24-72 hours	0	6 (28.6%)	6 (60.0%)	12 (38.7%)	12 (37.5%)
7 days	1 (100%)	7 (33.3%)	1 (10.0%)	8 (25.8%)	9 (28.1%)
30 days	0	5 (23.8%)	2 (20.0%)	7 (22.6%)	7 (21.9%)
Other	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	4 (12.9%)	4 (12.5%)

Abbreviations: BH_4, tetrahydrobiopterin; FAS, Full Analysis Set
a Assessment of responsiveness.
Source: Table 14.1.7.1

- **순응도 :** 전체 157명에서 96.7%(16.92), 파트 1에만 참여한 47명에서 91.0%(26.54)의 순응도를 나타냄. 파트 2에 배정된 시험대상자(110명)의 파트 2-순응도는 99.1%(9.63)였으며, 대부분은 순응도가 90% 이상이었음.
  파트 2의 세피압테린과 위약군 간의 순응도 비율은 유사하였음(98.6% vs 98.5%).

- **파트 1 (반응성 평가 결과)**

(CTD 2.7.3.) 표 6: 시험의 Sepiapterin 반응성 평가 단계(Part 1)

반응자 모집단 (베이스라인 혈중 Phe 농도 >30% 감소)	% 반응자 (n/N)	평균 베이스라인 Phe (µmol/L) (min, max)	평균 Phe 변화 (µmol/L)	평균 % 변화
모든 시험대상자	66% (103/156)	711.6 (268.0,1550.0)	- 462.2	65%
cPKU가 있는 시험대상자	46% (16/35)	974.6 (464.5, 1550)	- 582.5	60%
BH_4 비반응성으로 기록된 시험대상자	43% (24/56)	737.5 (268, 1220)	- 404.3	55%

약어: BH_4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비오프테린); cPKU, classical phenylketonuria(고전적 페닐케톤뇨증); CSR, clinical 시험 report(임상시험 결과보고서); max, maximum(최대값); min, minimum(최소값); Phe, phenylalanine(페닐알라닌)
출처: PTC923-MD-003-PKU CSR, 표 14.2.2.1, 표 14.2.2.1.1, 표 14.2.2.1.2, 표 14.2.2.1.3, 표 14.2.5.1, 표 14.2.5.3

PTC Therapeutics Inc. Clinical Study Report
PTC923-MD-003-PKU Page 1 of 1

Table 14.2.5.1
Mean Change and Percent Change in Blood Phe Levels (umol/L) from Baseline to Week 1 and 2 in Part 1
Safety Population - Overall Patients

	All Patients				Classical Patients			
Phe Reduction from Baseline	Patients#	Mean Baseline Phe (umol/L) (min,max)	Mean % Phe Change	Mean Phe Change (umol/L)	Patients#	Mean Baseline Phe (umol/L) (min,max)	Mean % Phe Change	Mean Phe Change (umol/L)
Total	156	699.50 (87.4, 1585.0)	-42.00	-310.42	35	926.71 (240.0, 1585.0)	-25.78	-284.49
>= 30%	103	711.62 (268.0, 1550.0)	-65.25	-462.17	16	974.56 (464.5, 1550.0)	-59.91	-582.48
>= 15% - < 30%	11	766.14 (154.0, 1450.0)	-21.37	-160.20	4	1028.63 (713.5, 1450.0)	-21.25	-210.63
< 15%	42	652.32 (87.4, 1585.0)	9.63	22.38	15	848.50 (240.0, 1585.0)	9.41	13.68

PTC923-MD-003-PKU Page 1 of 1

Table 14.2.5.3
Mean Change and Percent Change in Blood Phe Levels (umol/L) from Baseline to Week 1 and 2 in Part 1
Safety Population - BH4 Non-responders (CRF)

	All Patients				Classical Patients			
Phe Reduction from Baseline	Patients#	Mean Baseline Phe (umol/L) (min,max)	Mean % Phe Change	Mean Phe Change (umol/L)	Patients#	Mean Baseline Phe (umol/L) (min,max)	Mean % Phe Change	Mean Phe Change (umol/L)
Total	56	655.67 (87.4, 1405.0)	-19.67	-173.23	17	822.97 (248.0, 1405.0)	-11.61	-182.60
>= 30%	24	737.52 (268.0, 1220.0)	-55.40	-404.30	5	1033.90 (904.0, 1220.0)	-56.29	-576.30
>= 15% - < 30%	6	606.83 (154.0, 918.0)	-22.46	-135.89	2	742.25 (713.5, 771.0)	-22.94	-169.25
< 15%	26	591.38 (87.4, 1405.0)	13.95	31.46	10	733.65 (248.0, 1405.0)	13.00	11.58

- 전체 모집단에서 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 ≥ 30% 감소를 나타낸 비율은 66%였으며, 평균 462.2 µmol/L 감소함(베이스라인 대비 65% 감소). 또한 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 ≥ 15% 감소를 나타낸 비율은 73.1%(114/156명) 이었음.
- cPKU 환자(혈중 Phe >1200 µmol/L; N=35)에서, 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 ≥ 30% 감소를 나타낸 비율은 46% (16/35명)였으며, 평균 582.5 µmol/L 감소함(베이스라인 대비 60% 감소). 또한 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 ≥15% 감소를 나타낸 비율은 57.1% (20/35명)이었음.
- 기존에 BH_4 비반응성으로 기록된 시험대상자(N=56)에서, 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 ≥ 30% 감소를 나타낸 비율은 43% (24/56명)였고, 404.3 µmol/L 감소함(베이스라인 대비 55% 감소). 또한 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 ≥15% 감소를 나타낸 비율은 53.6% (30/56명)이었음.
- 시험 등록 시 사프롭테린을 투여하던 환자(N=27)에서, 혈중 Phe 농도는 581.8 µmol/L였으며, 7 일간의 중단 후 680.9 µmol/L로 증가하였음. 세피압테린 반응성 시험을 14일간 수행한 후, 혈중 Phe 농도는 304.6 µmol/L로 감소하였음.

- **파트 2 (위약 대조) - 일차 유효성 평가 결과**

- 일차 유효성 평가변수는 파트 2 이중눈가림 기간 동안의 베이스라인(Day -1 및 Day 1 투여 전의 평균) 대비 5주차~6주차(2주간 평균)까지의 평균 혈액 페닐알라닌(Phe) 수준 변화임.
  일차 분석은 파트 1 동안 혈액 Phe 수준이 30% 이상 감소한 반응자 계층에서 수행됨. SAP에서 지정한 대로 일차 분석결과가 통계적으로 유의한 경우, 동일한 평가변수를 FAS에 근거하여 분석하였음.
- **일차 분석군(98명)에서 세피압테린군(49명)은 위약군(49명) 대비 평균 혈중 페닐알라닌(Phe) 농도가 통계적으로 유의하게 감소함(p<0.0001)을 보였음.**
  · 세피압테린군(-410.07 µmol/L) vs 위약군(-16.2 µmol/L)

베이스라인 대비 평균 백분율 변화: 세피압테린군(－62.82%) vs 위약군(+1.39%)

베이스라인 대비 6주차 LS mean 변화(95% CI)는 세피압테린군에서 －415.75μmol/L(-463.52, 367.97)로 위약군－19.88μmol/L(-67.97, 28.21)보다 통계적으로 유의하게 더 감소하였음[－395.87μmol/L(-463.07, -32.8.66)(p<0.0001)].

- **FAS 분석군(110명)에서 세피압테린군(56명)은 위약군(54명) 대비 평균 혈중 페닐알라닌(Phe) 농도가 통계적으로 유의한 감소(p<0.0001)를 보였으며, 이는 일차 분석군에서의 결과와 일관적임.**

· 세피압테린군(-364.84 μmol/L) vs 위약군(-26.27 μmol/L)

베이스라인 대비 평균 백분율 변화: 세피압테린군(-56.58%) vs 위약군(-0.39%)

(CSR)Table 9: Mean Change in Blood Phe Levels (μmol/L) From Baseline to Week 5 and Week 6 in Part 2 (Full Analysis Set With Phe Reduction From Baseline ≥30% During Part 1)

	Sepiapterin (N=49)	Placebo (N=49)	Difference Sepiapterin vs Placebo	P Value
Baseline				
n	49	49		
Mean (SD)	646.11 (253.007)	654.04 (261.542)		
Weeks 5 and 6				
n	49	49		
Mean (SD)	236.04 (174.942)	637.85 (259.886)		
Mean change from baseline (SD)	-410.07 (204.442)	-16.19 (198.642)		
LS mean estimate for the mean change from baseline				
LS mean (SE)	-415.75 (24.066)	-19.88 (24.223)	-395.87 (33.848)	<0.0001
95% CI	(-463.52, -367.97)	(-67.97, 28.21)	(-463.07, -328.66)	

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares; MMRM, mixed model for repeated measures; Phe, phenylalanine; SD, standard deviation, SE, standard error
Note: Baseline is the average of Day -1 and Day 1 blood Phe levels in Part 2.
LS means, SEs, CIs, and p values are based on the MMRM model on change from baseline in blood Phe with treatment, baseline Phe stratum (<600 or ≥600 μmol/L), visit, and treatment-by-visit interaction; baseline blood Phe as fixed effects; and a random participant effect with an unstructured covariance matrix.
Source: Table 14.2.1.1.1

(CSR)Table 10: Mean Change in Blood Phe Levels (μmol/L) From Baseline to Week 5 and Week 6 in Part 2 (Full Analysis Set)

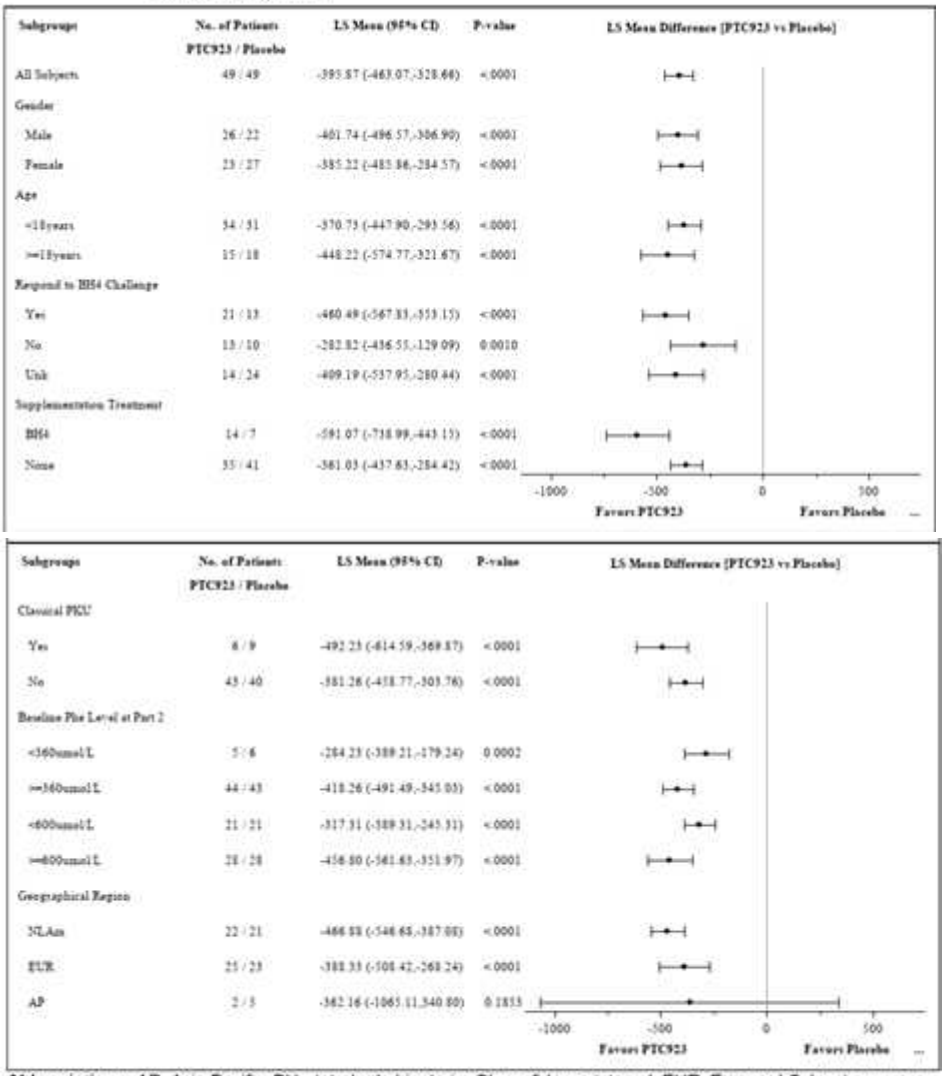
	Sepiapterin (N=56)	Placebo (N=56)	Difference Sepiapterin vs Placebo	P Value
Baseline				
n	56	56		
Mean (SD)	645.56 (246.085)	667.81 (264.574)		
Weeks 5 and 6				
n	56	54		
Mean (SD)	280.74 (236.964)	641.54 (270.157)		
Mean change from baseline (SD)	-364.84 (244.997)	-26.27 (199.384)		
LS mean estimate for the mean change from baseline				
LS mean (SE)	-289.59 (31.528)	65.31 (32.958)	-354.90 (36.435)	<0.0001
95% CI	(-352.00, -227.18)	(0.07, 130.54)	(-427.14, -282.66)	

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares; MMRM, mixed model for repeated measures; Phe, phenylalanine; SD, standard deviation, SE, standard error
LS means, SEs, CIs, and p values are based on the MMRM model on change from baseline in blood Phe with treatment, baseline Phe stratum (<600 or ≥600 μmol/L), Phe reduction (≥15% to <30% or ≥30%), visit, and treatmentby-visit interaction; baseline blood Phe as fixed effects; and a random participant effect with an unstructured covariance matrix.
Source: Table 14.2.1.1.2

- **민감도 분석** : 일차 유효성 평가변수에 대해 일차 분석군, FAS 분석군에서 평가한 바와 같이 PP 분석군에서도 세피압테린군이 위약군 대비 통계적으로 유의하게 혈중 페닐알라닌(Phe) 수준이 감소하였음.
  · 파트 1에서 혈중 Phe 수준이 ≥ 30% 감소한 반응자에서 통계적 유의하게 감소함(p<0.0001)
  LS mean 변화 : 세피압테린군(-415.70 µmol/L) vs 위약군(-13.26 µmol/L)
  · 파트 1에서 혈중 Phe 수준이 ≥ 15% 감소한 반응자에서 통계적 유의하게 감소함(p<0.0001)
  LS mean 변화 : 세피압테린군(-295.56 µmol/L) vs 위약군(+73.29 µmol/L)
  · 참고로 해당 시험에서는 시험대상자에게 평소 식단을 수정하지 않고 유지할 것을 요구하였음. 즉 일일 페닐알라닌 섭취량 변화를 허용하지 않았음. 식단 변화는 스크리닝 기간 대비 2주 연속 주간 동안 Phe 섭취량이 50% 이상 감소 또는 100% 이상 증가한 경우로 정의됨. 스크리닝 기간 동안 Phe 섭취량은 해당 기간 전체에 걸쳐 수집된 주간 3일 식단 기록의 평균으로 계산됨. 식단이 변한 시험대상자가 5% 미만이었음.

- **하위군 분석**
  · 일차 유효성 평가 변수에 대해 성별, 연령, BH4 반응성, 시험등록 시 보충체 치료를 받은 자, 생화학적으로 고전적 PKU 환자로 진단받은 자, 파트 2에서 베이스라인 Phe 수준, 파트 2에서 식이 변화, 지리적 지역에 따른 하위군 분석 시, 일차 분석군 및 FAS군에서 일관적인 결과를 나타내었음.
  · 고전적 PKU 집단과 관련하여, 일차 분석군(총 15명)에서 세피압테린군(6명)의 평균 혈중 Phe 농도는 - 523.46 µmol/L 감소하여 위약군(9명)의 - 42.13 µmol/L 감소보다 통계적 유의하게 더 큰 감소를 보였음(p<0.0001). 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 평균 % 변화는 세피압테린군은 베이스라인 대비 -69%였고, 위약군은 3.45%였음. 또한, FAS 분석군(총 19명)에서도 일관적으로 세피압테린군(8명)이 위약군(11명) 보다 평균 혈중 Phe 농도가 통계적으로 유의하게 감소하였음 (- 371.26 µmol/L vs - 73.42 µmol/L; p=0.038.)
  · BH_4 비반응자와 관련하여, 일차 분석군(총 23명)에서 세피압테린군(13명)의 평균 혈중 Phe 농도는 -353.64 µmol/L 감소하였고, 위약군(10명)의 -77.73 µmol/L 감소함. LS mean 값의 차이도 통계적으로 유의하게 더 큰 감소를 보였음(p=0.0010). 다만, 베이스라인에서 세피압테린군의 평균 Phe 수준이 위약군 대비 약간 낮았음.
  FAS 분석군(총 29명)에서도 세피압테린군(16명)에서 위약군(13명) 대비 평균 혈중 Phe 농도가 일관적으로 통계적 유의하게 감소함(p=0.0259.)
  · 시험등록 시 BH_4 치료를 받은 자와 관련하여, 일차 분석군(총 21명)에서 세피압테린군(14명)의 평균 혈중 Phe 농도는 -438.28 µmol/L 감소하였고, 위약군(7명)은 108.39 µmol/L 증가함. LS mean 값의 차이도 통계적 유의하게 더 큰 감소를 보였음(p<0.0001). 다만, 베이스라인에서 세피압테린군의 평균 Phe 수준이 위약군 대비 약간 낮았음.
  FAS 분석군(총 23명)에서도 세피압테린군(16명)에서 위약군(7명) 대비 평균 혈중 Phe 농도가 일관적으로 통계적 유의하게 감소함 (p<0.0001).
  · 베이스라인 Phe 수준과 관련하여, Phe 수준이 <360 µmol/L인 일차 분석군(총 11명)에서 세피압테린군(5명)의 평균 혈중 Phe 농도는 -103.11 µmol/L 감소하였고, 위약군(6명)은 86.28 µmol/L 증가함. LS mean 값의 차이도 통계적 유의하게 더 큰 감소를 보였음 (p=0.0002). Phe 수준이 ≥ 360 µmol/L인 일차 분석군(총 87명)에서 세피압테린군(44명)의 평균 혈중 Phe 농도는 -444.95 µmol/L 감소하였고, 위약군(43명)은 -30.49 µmol/L 감소함. LS mean 값의 차이도 통계적 유의하게 더 큰 감소를 보였음 (p<0.0001).
  FAS 분석군에서도 Phe 수준이 <360 µmol/L 또는 Phe 수준이 ≥ 360 µmol/L 하위군에서 세피압테린군이 위약군 대비 평균 혈중 Phe 농도가 일관적으로 통계적 유의하게 감소함 (p=0.0002 또는 p<0.0001).

Figure 5: **Forest Plot for LS Mean Difference in Blood Phe Levels From Baseline to Weeks 5 and 6 in Part 2 by Subgroup (Full Analysis Set With Phe Reduction From Baseline ≥30% During Part 1)**



Abbreviations: AP, Asia Pacific; BH_4, tetrahydrobiopterin; CI, confidence interval; EUR, Europe; LS, least squares; MMRM, mixed model of repeated measures; NLAm, North and Latin America; Phe, phenylalanine; PKU, phenylketonuria; PTC923, sepiapterin; Unk, unknown
Note: For a subgroup with nonevaluable result in the MMRM analysis due to very limited participants, it is not shown on the plot.
Source: Figure 14.2.2.15

Table 11: **Mean Change in Blood Phe Levels (µmol/L) From Baseline to Week 5 and Week 6 in Part 2 for Participants With Classical PKU (Full Analysis Set With Phe Reduction From Baseline ≥30% During Part 1)**

	Sepiapterin (N=49)	Placebo (N=49)	Difference Sepiapterin vs Placebo	P Value
Baseline				
n	6	9		
Mean (SD)	761.25 (323.811)	771.56 (283.742)		
Weeks 5 and 6				
n	6	9		
Mean (SD)	237.79 (139.348)	729.43 (157.757)		
Mean change from baseline (SD)	-523.46 (211.960)	-42.13 (203.715)		
LS mean estimate for the mean change from baseline				
LS mean (SE)	-488.19 (50.532)	4.03 (46.496)	-492.23 (55.588)	<0.0001
95% CI	(-597.29, -379.10)	(-95.67, 103.74)	(-614.59, -369.87)	

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares; MMRM, mixed model for repeated measures; Phe, phenylalanine; PKU, phenylketonuria; SD, standard deviation; SE, standard error
Note: Baseline is the average of Day -1 and Day 1 blood Phe levels in Part 2.
LS means, SEs, CIs, and p values are based on the MMRM model on change from baseline in blood Phe with treatment, baseline Phe stratum (<600 or ≥600 µmol/L), visit, and treatment-by-visit interaction; baseline blood Phe as fixed effects; and a random participant effect with an unstructured covariance matrix.
Source: Table 14.2.1.3.16.1

Table 12: Mean Change in Blood Phe Levels (µmol/L) From Baseline to Weeks 5 and 6 in Part 2 for Participants With Classical PKU (Full Analysis Set)

	Sepiapterin (N=56)	Placebo (N=54)	Difference Sepiapterin vs Placebo	P Value
Baseline				
n	8	11		
Mean (SD)	737.56 (277.279)	812.14 (295.239)		
Weeks 5 and 6				
n	8	11		
Mean (SD)	366.30 (265.530)	738.71 (274.512)		
Mean change from baseline (SD)	-371.26 (334.138)	-73.42 (225.779)		
LS mean estimate for the mean change from baseline				
LS mean (SE)	-273.86 (102.927)	75.98 (97.078)	-349.84 (103.328)	0.0038
95% CI	(-488.90, -58.82)	(-126.77, 278.74)	(-568.95, -130.73)	

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares; MMRM, mixed model for repeated measures; Phe, phenylalanine; PKU, phenylketonuria; SD, standard deviation; SE, standard error
Note: Baseline is the average of Day -1 and Day 1 blood Phe levels in Part 2.
LS means, SEs, CIs, and p values are based on MMRM model on change from baseline in blood Phe with treatment, baseline Phe stratum (<600 or ≥600 µmol/L), Phe reduction (≥15% to <30% or ≥30%), visit, and treatment-by-visit interaction; baseline blood Phe as fixed effects; and a random participant effect with an unstructured covariance matrix.
Source: Table 14.2.1.3.16.2

- 연령군(18세 미만, 2세 이상~6세 미만, 6세 이상~12세 미만, 12세 이상~18세 미만, 18세 이상)에서 세피압테린 투여는 위약 대비 혈중 Phe 농도의 베이스라인 대비 평균 변화를 통계적으로 유의하게 감소시켰음.

표 11: Part 2에서 연령군별 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 평균 변화(1차 분석대상군)

연령군	Sepiapterin (N=49)		위약(N=49)	
	평균(SD) 베이스라인 혈중 Phe 농도 (µmol/L)	베이스라인-5주 및 6주차까지의 베이스라인 혈중 Phe 농도의 평균(SD) 변화	평균(SD) 베이스라인 혈중 Phe 농도 (µmol/L)	베이스라인-5주 및 6주차까지의 베이스라인 혈중 Phe 농도의 평균(SD) 변화
≥2 세 ~ <6 세	568.93 (228.954)	-435.64 (243.989) (n=7)	830.83 (87.955)	-113.17 (134.835) (n=3)
≥6 세 ~ <12 세	649.5 (284.515)	-386.65 (239.548) (n=15)	694.0 (376.863)	2.5 (133.407) (n=11)
≥12 세 ~ <18 세	684.42 (307.828)	-428.07 (217.745) (n=12)	641.97 (212.249)	-85.12 (-154.471) (n=17)
<18 세	645.24 (277.958)	-411.35 (226.885) (n=34)	678.71 (273.95)	-56.74 (148.095) (n=31)
≥18 세	648.10 (193.264)	-407.16 (148.16) (n=15)	611.56 (240.169)	53.65 (254.056) (n=18)

약어: CSR, clinical 시험 report(임상시험 결과보고서); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); SD, standard deviation(표준 편차)
참고: 1차 분석 대상군은 Part 1에서 혈중 Phe ≥30% 감소를 경험한 후 무작위배정되어 Part 2에서 이중맹검 시험약을 최소 1회 투여한 전체 분석대상군의 시험대상자를 포함함. 베이스라인은 Part 2의 제-1일 및 -2일 혈중 Phe 농도의 평균값으로 정의하였음
출처: PTC923-MD-003-PKU CSR, 표 14.2.1.3.3.1

표 12: Part 2 이중맹검 단계에서 연령별 시험대상자의 베이스라인 대비 5주 및 6주차 시점 혈중 Phe 농도 LS 평균 변화(1차 분석대상군)

연령군	Sepiapterin	위약	차이(Sepiapterin vs placebo)	p value
	LS 평균(SE); (95% CI)	LS 평균(SE); (95% CI)	LS 평균(SE); (95% CI)	
≥2 세 ~ <6 세	-421.83 (62.978); (-564.20, -279.47)	90.58 (77.822); (-88.05, 269.20)	-512.41 (92.656); (-725.19, -299.62)	0.0005
≥6 세 ~ <12 세	-394.87 (48.386); (-495.05, -294.69)	16.25 (56.610); (-100.93, 133.43)	-411.12 (74.981); (-566.22, -256.01)	<0.0001
≥12 세 ~ <18 세	-415.01 (34.911); (-486.84, -343.17)	-93.79 (29.407); (-154.29, -33.28)	-321.22 (45.499); (-414.85, -227.59)	<0.0001
<18 세	-417.36 (26.673); (-470.67, -364.05)	-46.63 (28.097); (-102.78, 9.52)	-370.73 (38.608); (-447.9, -293.56)	<0.0001
≥18 세	-421.03 (46.814); (-516.76, -325.31)	27.19 (42.539); (-59.80, 114.18)	-448.22 (61.869); (-574.77, -321.67)	<0.0001

약어: CI, confidence interval(신뢰구간); CSR, clinical 시험 report(임상시험 결과보고서); LS, least squares(최소제곱); MMRM, mixed model repeated measures model(반복 측정 혼합 모델); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); SE, standard error(표준오차)
참고: 1 차 분석 대상군은 Part 1 에서 혈중 Phe ≥30% 감소를 경험한 후 무작위배정되어 Part 2 에서 이중맹검 시험약을 최소 1 회 투여한 전체 분석대상군의 시험대상자를 포함함. 베이스라인은 Part 2 의 제-1 일 및 1 일 혈중 Phe 농도의 평균값으로 정의하였음.
LS 평균, SE, CI, p 값은 투여군, 베이스라인 혈중 Phe 층(<600 또는 ≥600 µmol/L), 방문, 투여-방문 상호작용을 고정효과로 하고, 베이스라인 혈중 Phe 를 고정효과에 포함하며, 비구조적 공분산 행렬을 적용한 MMRM 모델 기반으로 산출하였음
출처: PTC923-MD-003-PKU CSR, 표 14.2.1.3.13.1

• 파트 2 (위약 대조) - 이차 유효성 평가 결과

- 베이스라인의 Phe 수준이 > 600 µmol/L이었으나, 파트 2에서 Phe 수준이 < 600 µmol/L 를 달성한 시험대상자의 비율
  · 일차 분석군(파트 1에서 베이스라인 대비 30% 이상 Phe 수준 감소)에서 세피압테린군(92.9% ;26/28)이 위약군(30.0%; 9/30)보다 현저히 더 높았음 (p<0.0001).
  · FAS 분석군(예, 파트 1에서 Phe 수준이 15% 이상 감소)에서 일관적으로 세피압테린군(81.3%; 26/32)이 위약군(30.3%; 10/33)보다 현저히 더 높았음 (p<0.0001).

- 베이스라인의 Phe 수준이 > 360 µmol/L이었으나, 파트 2 종료시점에서 Phe 수준이 < 360 µmol/L 를 달성한 시험대상자의 비율
  · 일차 분석군에서 세피압테린군(84.1%; 37/44)이 위약군(9.3%; 4/43)보다 현저히 더 높았음 (p<0.0001).
  · FAS 분석군에서 일관적으로 세피압테린군(78.0%; 39/50)이 위약군(10.4%; 5/48)보다 현저히 더 높았음 (p<0.0001).

(참고) 베이스라인의 Phe 수준이 > 120 µmol/L이었으나, 파트 2 종료시점에서 Phe 수준이 < 120 µmol/L 를 달성한 시험대상자의 비율 * 정상 혈중 Phe (35~120 µmol/L)
· 일차 분석군에서 세피압테린군(22.4%; 11/44)이 위약군(0; 0/43)보다 현저히 더 높았음 (p<0.0001).

Sepiapterin을 6주간 투여한 후, 대부분의 12세 이상 시험대상자(약 94.1%)와 12세 미만 시험대상자(약 89.5%)에서 연령별 권장 목표 혈중 Phe 농도에 도달할 수 있을 만큼 혈중 Phe가 충분히 감소하였음.

표 10: 연령별 유럽 권장 목표 혈중 Phe 농도에 도달한 시험대상자의 비율 (1차 분석 대상군)

	Sepiapterin	위약	오즈비 a [95% CI] Sepiapterin vs 위약	p value
베이스라인 [Phe] ≥600 µmol/L이고 혈중 [Phe] <600 µmol/L 달성한 시험대상자: ≥12세				
n	17	20		
달성, n (%) [95% CI]	16 (94.1) [71.31, 99.85]	6 (30.0) [11.89, 54.28]	37.33 [3.67, 1673.42]	<0.0001
미달성, n (%) [95% CI]	1 (5.9) [0.15, 28.69]	14 (70.0) [45.72, 88.11]		
베이스라인 [Phe] ≥360 µmol/L이고 혈중 [Phe] <360 µmol/L 달성한 시험대상자: <12세				
n	19	11		
달성, n (%) [95% CI]	17 (89.5) [66.86, 98.70]	0 (0) [0.00, 28.49]	Not evaluable	<0.0001
미달성, n (%) [95% CI]	2 (10.5) [1.30, 33.14]	11 (100) [71.51, 100.00]		

약어: CSR, clinical 시험 report(임상시험 결과보고서); Phe, phenylalanine(페닐알라닌)
참고: 1차 분석 대상군은 Part 1에서 혈중 Phe ≥30% 감소를 경험한 후 무작위배정되어 Part 2에서 이중맹검 시험약을 최소 1회 투여한 전체 분석대상군의 시험대상자를 포함함.
출처: PTC923-MD-003-PKU CSR, 표 14.2.2.3.5, 표 14.2.2.3.6

- 각 용량 수준에서 베이스라인 대비 혈액 Phe 수준의 평균 변화 및 백분율 변화
  · 일차 분석군에서 베이스라인 대비 파트 2에서의 1, 2, 3, 4, 5 및 6주차 시점에 세피압테린군은 위약군 대비 혈액 Phe 수준을 통계적으로 유의하게 감소시킴 (p<0.0001)
  베이스라인 대비 평균 변화에서 LS mean(SE) 차이는 시간이 지날수록, 현저히 커졌음. 1주차 및 2주차에 -289.89 (33.440) µmol/L, 3주차 및 4주차에 -375.47 (30.424) µmol/L, 5주차 및 6주차에 -395.87 (33.848) µmol/L 이었음.
  · FAS 분석군에서 전반적으로 파트 2에서 베이스라인 대비 혈중 Phe 변화는 통계적으로 유의하게 시간이 지날수록 더 커졌음 (P<0.0001). 일차 분석군과 일관적이었음.
  베이스라인 대비 평균 변화에서 LS mean(SE) 차이는 시간이 지날수록, 현저히 커졌음. 1주차 및 2주차에 -269.30 (32.564) µmol/L, 3주차 및 4주차에 -336.95 (32.112) µmol/L, 5주차 및 6주차에 -354.90 (36.435) µmol/L이었음.

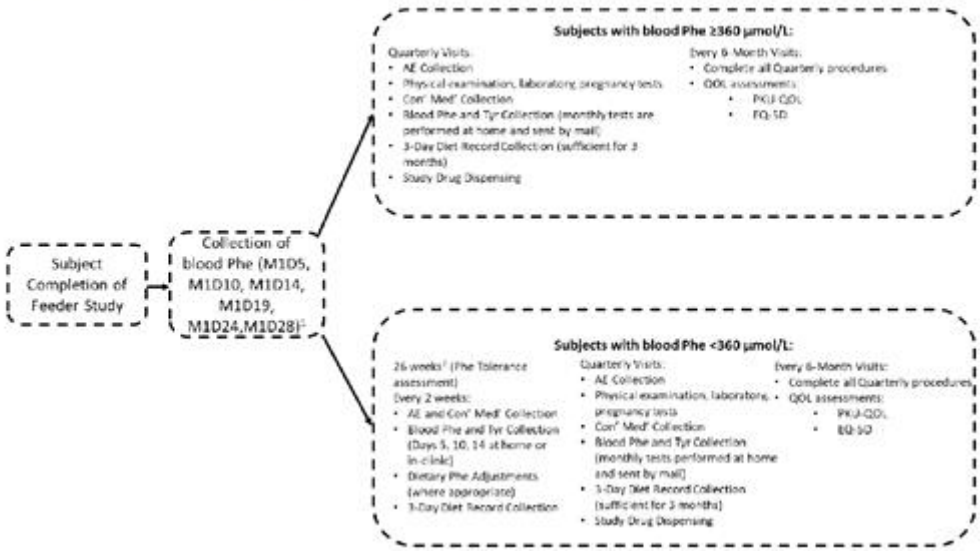
6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 장기 안전성 공개 제3상 임상 : PTC923-MD-004-PKU
- 활성 대조, 공개 제2상 임상 : PKU-002

[PTC923-MD-004-PKU] PKU 환자에서 세피압테린의 장기 안전성 및 페닐알라닌 내성을 평가하기 위해 설계된 현재 진행 중인 3상, 다기관, 공개 시험

- 중간분석 CSR (2024.11.25.)
  - 시험목적
    - 일차 : PKU 환자에서의 세피압테린의 장기 안전성 평가
      식이 페닐알라닌(Phe)/단백질 섭취에서 베이스라인 대비 변화량 평가
    - 이차 : 세피압테린이 QOL에 미치는 영향 평가 (여러 설문 평가 이용)
      세피압테린 투여 후 세피압테린 및 BH4 약동학적 특성 평가
      세피압테린의 맛, 기호성 및 수용성을 평가 (non-feeder, <18세)
  - 시험설계
    - 시험 적격 시험대상자
      · Feeder 시험대상자 : 제3상 PTC 의뢰 feeder 시험(PTC923-MD-003-PKU)을 완료한 자
      · Non-feeder, 비조절군 시험대상자 : feeder 시험을 완료하지 않았고 혈중 Phe 농도가 ≥ 360 µmol/L인 자
      · Non-feeder, 조절군 시험대상자 : feeder 시험을 완료하지 않았고 혈중 Phe 농도가 < 360 µmol/L인 자
    - 모든 잠재적 non-feeder 시험대상자는 스크리닝 단계를 거치며, 스크리닝에 성공한 시험대상자 중 조절된 혈중 Phe 농도(< 360 µmol/L)인 대상자는 단백질 부하(loading) 시험을 통해 세피압테린 투여 후와 투여 전 베이스라인을 비교하여 세피압테린 반응성을 평가함(반응성은 어떠한 시점(1, 8, 24h)에서든 혈중 Phe 농도가 >15% 감소함을 의미함).
      반응자로 분류된 자는 반응자 확인 후 즉시 또는 14일 이내에 시험에 계속 참여해야 함. 모든 시험대상자에서 치료 단계는 세피압테린을 경구로 1일 1회 오픈라벨 투여하며, 최소 12개월 동안 또는 유효성 부족, 이상사례(AE)로 인한 중단, 동의 철회 또는 세피압테린이 특정 국가에서 승인 및 시판될 때까지 지속됨.
      시험대상자에 따른 시험설계는 그림 1(feeder), 그림 2(Non-feeder, 비조절군) 및 그림 3(Non-feeder, 조절군)과 같음.

Figure 1: Study Schema for Feeder Study Subjects



[1] **26주 식이-Phe 내성 평가**에 참여하기 위한 반응성 기준 평가에 M1D5, M1D10, M1D14에서 수집된 **혈중 Phe 수치**를 사용함

[2] **26주 식이-Phe 내성 평가 이후** 시험대상자는 매달 혈액 검체 채취, 분기별 3-day 식이 기록 작성함. 식이 Phe 허용량 평가 자격 결정을 위해, M1D5, M1D10, M1D14에서 측정된 혈중 Phe 농도의 평균값이 분석되며(2개의 값만 있는 경우 이를 평균하고, 1개의 값만 있는 경우 이를 사용), 이 평균값은 M2D1 방문 전에 임상 사이트에 제공됨. M2D1 방문 시, M1D5, M1D10, M1D14에서 측정된 혈중 Phe 농도의 평균값이 검토됨. M2D1 시점에서 M1D5, M1D10, M1D14의 혈중 Phe 값이 없는 경우, M1에서 측정된 세피오테르린 치료 후 초기 혈중 Phe 값이 수신되는 즉시 식이 Phe 허용량 평가 참여 여부가 결정되며, 대상자는 사이트와 대상자에게 가장 편리한 시기에 가능한 한 빨리 식이 Phe 허용량 평가에 참여해야 함. 단, M3D1 이후에는 참여할 수 없음(이하 생략).

Figure 2: **Study Schema for Non-Feeder Study Subjects With Uncontrolled Blood Phe Concentrations (≥360 µmol/L) at Screening**

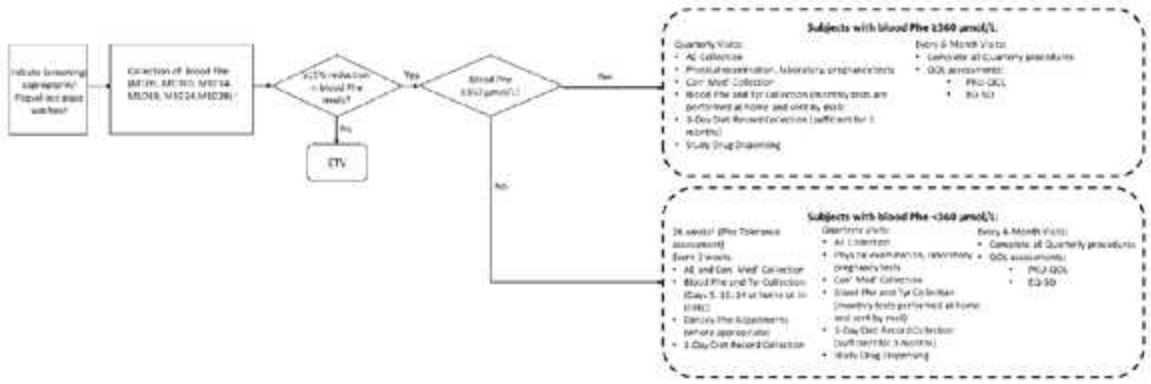
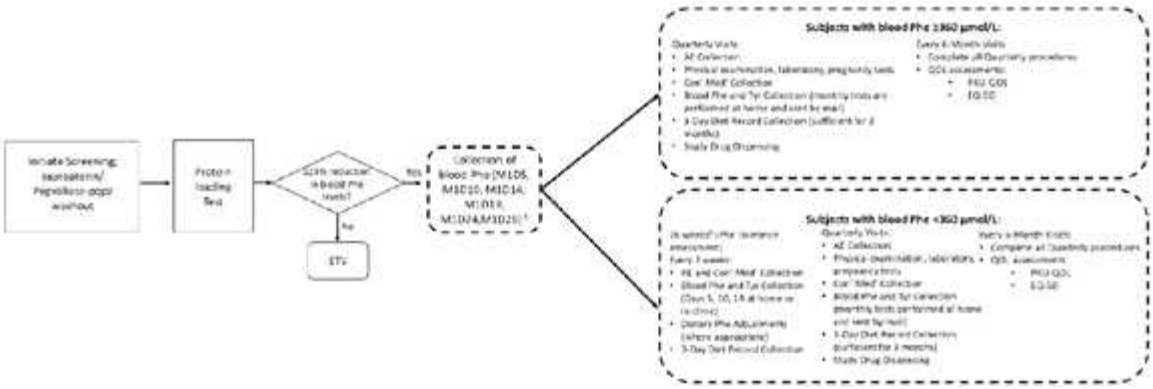


Figure 3: **Study Schema for Non-Feeder Study Subjects With Controlled Blood Phe Concentrations (<360 µmol/L) at Screening**



Mean Blood Phe Result	Action
Feeder Subjects	
Mean blood Phe ≥360 µmol/L	No concurrent Dietary Phe Tolerance Assessment; undergo all other study assessments
Mean blood Phe <360 µmol/L	Undergo 26-week Dietary Phe Tolerance Assessment concurrent with all other study assessments
Non-Feeder Uncontrolled Subjects	
≥15% reduction in mean blood Phe with mean blood Phe concentrations ≥360 µmol/L	No concurrent Dietary Phe Tolerance Assessment; undergo all other study assessments
≥15% reduction in blood Phe with mean blood Phe concentrations <360 µmol/L	Undergo 26-week Dietary Phe Tolerance Assessment concurrent with all other study assessments
<15% reduction in mean blood Phe	Nonresponsive; Early Termination Visit should be arranged to take place within 14 days of responsiveness determination
Non-Feeder Controlled Subjects	
Mean blood Phe ≥360 µmol/L after protein loading test	No concurrent Dietary Phe Tolerance Assessment; undergo all other study assessments
Mean blood Phe <360 µmol/L after protein loading test	Undergo 26-week Dietary Phe Tolerance Assessment concurrent with all other study assessments

• 주요 선정기준

- 모든 연령의 남녀
- 지난 병력에서 임상적으로 고페닐알라닐혈증(HPA)이 있는 PKU로 문서화된 환자로 최소 2회 이상 혈중 Phe 측정에서 ≥ 600 μmol/L인 자
- 가임여성으로 피임방법 사용에 동의한 자
- 가임여성을 파트너로 둔 남성으로 피임방법 사용에 동의한 자

• 주요 제외기준

- 경구용 의약품에 내약성이 없는 자
- 임신부, 수유부 또는 임신을 고려하는 여성
- 중대한 신경정신학적 질환 (예를 들어, 주요 우울증)와 같은 상태가 현재 의료적 통제를 받지 않고 있을 때, 시험자나 스폰서가 시험대상자가 이 시험에 참여할 가능성에 방해되거나 위험성이 증가하는 것으로 판단되는 경우
- 지난 병력에서 중등도~중증 신장애 (GFR<60mL/min)이고/이거나, 신장학과의 치료 하에 있는 경우
- 엽산 생성을 억제하는 약을 병용해야하는 경우(예, 메토트렉세이트)
- BH_4 보충제를 동시 투여하는 경우 (eg, sapropterin dihydrochloride(KUVAN) or pegvaliase-pqpz(PALYNZIQ))

<non-feeder 인 경우 추가적인 제외기준>

· 이 약의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장관계 질환 (irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, chronic gastritis, and peptic ulcer disease, etc)
· 위절제술(Roux-en-Y gastric bypass surgery 포함) 또는 antrectomy with vagotomy 또는 gastrectomy
· 합성 BH_4 또는 세피압테린에 알레르기 또는 이상반응 이력이 있는 자
· 스크리닝 30일 이내에 최근 다른 임상시험약에 대한 임상시험에 참여한 이력이 있는 자
· 원발성 BH_4 결핍 진단이 확인된 자
· 스크리닝 90일 이전에 중대한 수술을 받은 자
· BH_4 보충제를 휴약하는 것을 원하지 않는 자

• 투여약물 및 투여용량

- 제3상 제형으로 세피압테린 250 mg(1포) 및 1000 mg(1포)을 이용함.
- 물 또는 사과 주스 또는 연식(사과 소스, 딸기잼 등)에 섞어서 1일 1회 경구 투여함.
- 시험 시작 시, 시험대상자는 연령에 따른 용량 증량 기준에 따라 투여함.
  · 0~6개월 미만 : 최대 7.5 mg/kg/일
  · 6개월~12개월 미만 : 최대 15 mg/kg/일
  · 12개월~2세 미만 : 최대 30 mg/kg/일
  · 2세 이상 : 최대 60 mg/kg/일
- 용량조절 기준 : 체중 및 연령 기반/ 이상반응에 근거하여 감량함.
  · 체중에 기반하여 필요한 용량 및 포 갯수 결정함
  · 2세 미만 환자는 시험등록 시, 연령 기반 용량 증량됨. AE 발생에 따라 용량을 다시 감량할 수 있음. 최저 용량 7.5mg/kg/일, 최고 용량 30mg/kg/일
  · 2세 이상 환자는 시험등록 시, AE 발생에 따라 용량이 감량 될 수 있음. 최고 용량 60mg/kg/일
  · 식이 페닐알라닌 내약성 평가에 참여한 시험대상자도 안전성에 근거한 용량 조정 가능함.
- 용량 설정 근거
  · 건강인 대상 임상시험(PKU-001)에서 세피압테린 80mg/kg 단회투여, ~60mg/kg QD로 7일 투여의 범위에 대한 안전성 및 내약성 확인함.
  · PKU-001에서 세피압테린과 사프롭테린 투여 시의 BH_4 농도 증가를 확인하였음.
  · PKU-002에서 세피압테린 60mg/kg가 사프롭테린 20mg/kg보다 혈중 Phe 농도 감소에 더 효과적임(p=0.0098). 추가적으로 세피압테린 20mg/kg 투여 대비 세피압테린 60mg/kg 투여에서 평균 혈중 Phe 농도 변화가 대략 1.4배 더 컸음. 안전성 프로파일에는 두 성분간 현저한 차이가 없었음.

- 유효성, 약동학 및 안전성 평가변수
  - (유효성 평가) 중간 분석 CSR 결과의 데이터마감일 : 2024.9.2.
    · 일차 유효성 평가변수 : M2D1으로부터 식이 페닐알라닌 내성 평가
    · 이차 유효성 평가변수 :
      ① PKU-QOL Questionnaire : 성인, 소아(9-11세), 청소년(12-17세), 성인(18세 이상) 버전
      ② European Quality of Life – 5 Dimensions : 세 가지 버전
      EQ-5D-5L (≥16세), EQ-5D-Y(8-15 years), EQ-5D-Y Proxy Version 1 (3-7세); 보호자가 체크
      ③ Taste, Palatability, and Acceptability Assessment (Non-Feeders < 18세)
      5세 미만(보호자가 환자 표정 등 체크), 12세 미만(보호자 체크; 약 복용 거부 여부), 5세 이상~18세(얼굴 표정 : 1점(매우 좋지 않음)~5점(매우 좋음)
    · 탐색적 유효성 평가 : 혈중 Phe 및 Tyr 수준을 스크리닝 시점(non-feeder) 또는 M2D1(feeder)부터 매달 평가함.
  - (약동학 평가) 세피압테린 및 BH4 PK 특성 규명을 위한 혈액 검체 채취.
  - (안전성 평가) 이상사례, 인구통계학적 및 베이스라인 특성, 신체검사, 활력징후, ECGs, 임상실험실검사

- 분석군
  · 식이 페닐알라닌 내성 분석군 : M1D5, M1D10 및 M1D14에서의 평균 혈중 Phe이 <360μmol/L이며, 임상시험약을 식이 Phe 내성 평가 기간에 최소 1번 이상 복용한 시험대상자
  · 안전성 분석군 : 임상시험약을 최소 1번 이상을 복용한 시험대상자
  · 일차 유효성 평가변수는 식이 페닐알라닌 내성 분석군에 근거하여 분석하고, 다른 모든 평가변수는 안전성 분석군에 근거하여 분석함.

- 인구통계학적 특성 등 (중간분석 2024.9.2. 데이터 마감 기준)

1) 시험대상자 등록현황
  - 해당 시험에 169명이 등록 및 세피압테린 투여받았음. 이중 129명은 6개월 투여 완료하였고, 95명은 12개월 투여 완료함. 총 35명이 시험을 중단하였으며 AE, 순응도 저하, 시험대상자의 결정, 추적관찰실패, 동의 철회, 기타 포함됨.
  - 스크리닝 시점에서 혈중 Phe < 360 μmol/L으로 '조절된' 대상자로 간주됨. 일차 유효성 분석을 위한 식이 Phe 내성 평가에 참여함. 식이 Phe 내성 평가군 완료는 47.9%임.
  - 169명 중 15명은 일본인이며 나머지는 기타 지역임.

표 16: 시험대상자 등록 현황(안전성 분석대상군)

투여군	총합 (N=169)
투여	169
식이 Phe 내성 평가군 참여	102 (60.4%)
식이 Phe 내성 평가군 완료	81 (47.9%)
식이 Phe 내성 평가군 참여 중 중단	4 (2.4%)
6개월 완료[a]	129 (76.3%)
12개월 완료[b]	95 (56.2%)

2) 인구통계학 특성 : 전체 집단, 일본인/비일본인 및 feeder/non-feeder간 유사하였음.
  - 안전성 분석군 중 다수(61.5%)는 시험 003의 feeder였으며, 약 40%는 non-feeder였음.
  - 전체 모집단의 평균 연령은 17.1세(범위: 0.2~55.0세)였고, 대부분 18세 미만(64.4%)임. 남녀 비율은 유사하였음. 모집단의 대부분은 백인(84.0%)이었고, 히스패닉 또는 라틴계가 아닌 경우가 79.3%였음. 평균(SD) BMI는 22.12(6.092) kg/m^2였음.
  - 시험대상자의 약 3분의 1(32.5%)은 과거에 pegvaliase 또는 BH_4를 투여한 경험이 있음. 이 중 대다수는 BH_4를

투여한 경험이 있었음(54/55명; 98.2%). 스크리닝 시점에 BH_4를 투여중인 환자는 47명(27.8%) 였음. BH_4 challenge에 반응이 있는 자는 50명(29.6%)으로 이중 28명(56%; 28/50)은 BH_4 challenge 동안 베이스라인 대비 혈중 Phe> 30% 감소함.

Table 5: Demographics and Baseline Data Summary Statistics (Safety Analysis Set)

	Dietary Phe Tolerance Assessment (N=102)	No Dietary Phe Tolerance Assessment (N=49)	Non-Responsive Non-Feeder (N=18)	Japan (N=15)	ROW (N=147)	Total (N=169)
Enrollment group, n (%)						
Feeder subjects	73 (71.6)	31 (63.3)	0	0	104 (70.7)	104 (61.5)
Non-feeder uncontrolled subjects	22 (21.6)	17 (34.7)	11 (61.1)	15 (100)	35 (23.8)	50 (29.6)
Non-feeder controlled subjects	7 (6.9)	1 (2.0)	7 (38.9)	0	8 (5.4)	15 (8.9)
Age (years) at Month 1, Day 1						
N	102	49	18	15	147	169
Mean (SD)	15.217 (11.44)	22.694 (13.20)	12.301 (11.78)	21.355 (15.2253)	17.109 (12.2173)	17.074 (12.50)
Median	13.0	17.0	11.5	19.0	14.0	14.0
Min, Max	0.2, 54.0	5.0, 55.0	0.3, 44.0	0.3, 45.0	0.2, 55.0	0.2, 55.0
Age category at Month 1, Day 1, n (%)						
0 to <6 months	3 (2.9)	0	2 (11.1)	1 (6.7%)	3 (2.0)	5 (3.0)
≥6 to <12 months	0	0	0	0	0	0
1 to <2 years	6 (5.9)	0	3 (16.7)	0	7 (4.8)	9 (5.3)
≥2 to <6 years	14 (13.7)	3 (6.1)	2 (11.1)	2 (13.3)	16 (10.9)	19 (11.2)
≥6 to <12 years	22 (21.6)	8 (16.3)	2 (11.1)	2 (13.3)	30 (20.4)	32 (18.9)
≥12 to <18 years	25 (24.5)	14 (28.6)	5 (27.8)	1 (6.7)	40 (27.2)	44 (26.0)
≥18 years	32 (31.4)	24 (49.0)	4 (22.2)	9 (60.0)	51 (34.7)	60 (35.5)
Sex, n (%)						
Male	53 (52.0)	24 (49.0)	8 (44.4)	4 (26.7)	78 (53.1)	85 (50.3)
Female	49 (48.0)	25 (51.0)	10 (55.6)	11 (73.3)	69 (46.9)	84 (49.7)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	25 (24.5)	5 (10.2)	2 (11.1)	0	31 (21.1)	32 (18.9)
Not Hispanic or Latino	76 (74.5)	42 (85.7)	16 (88.9)	15 (100%)	113 (76.9)	134 (79.3)
Unknown	0	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	2 (1.2)
Not Reported	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.6%)
Race, n (%)						
American Indian or Alaska Native	4 (3.9)	1 (2.0)	0	0	5 (3.4)	5 (3.0)
Asian	6 (5.9)	5 (10.2)	4 (22.2)	15 (100%)	0	15 (8.9)
White	89 (87.3)	41 (83.7)	12 (66.7)	0	136 (92.5)	142 (84.0)
Other	3 (2.9)	2 (4.1)	2 (11.1)	0	6 (4.1)	7 (4.1)
Body mass index (kg/m^2) at Month 1, Day 1						
N	100	45	17	9	146	162
Mean (SD)	21.02 (5.046)	24.92 (7.227)	21.22 (6.468)	18.29 (3.489)	22.53 (6.106)	22.12 (6.092)
Median	19.80	23.90	18.60	17.30	21.35	21.10
Min, Max	13.2, 37.6	14.8, 53.2	13.9, 35.5	14.5, 23.9	13.2, 53.2	13.2, 53.2

기존 pegvaliase 또는 BH4 요법, n (%)				
N	38 (37.3%)	11 (22.4%)	0	49 (29.0%)
Y	35 (34.3%)	20 (40.8%)	0	55 (32.5%)
Pegvaliase	1 (1.0%)	0	0	1 (0.6%)
BH4	34 (33.3%)	20 (40.8%)	0	54 (32.0%)

약어: BH_4, tetrahydrobiopterin(테트라하이드로비오프테린); Max, maximum(최대값); min, minimum(최소값); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); SD, standard deviation(표준 편차)

참고: 안전성 분석대상군은 최소 1회 이상 시험약을 투여한 모든 시험대상자를 포함함.

데이터 마감일: 2024년 9월 2일.

출처: 시험 PTC923-MD-004-PKU CSR, 표 14.1.5.1,표 14.1.7

- 질환 특성의 베이스라인

- 전체 시험대상자에서 고전적 PKU가 10.7%이고, 비-고전적 PKU는 50.9%였음.

Table 14.1.6
Disease Characteristics
Safety Analysis Set

	Dietary Phe Tolerance Assessment (N = 102)	Not Dietary Phe Tolerance Assessment (N = 49)	Non-Responsive Non-Feeder (N = 18)	Total (N = 169)
Screening Phe level (umol/L) [a]				
n	102	49	18	169
Mean (SD)	433.30 (275.223)	639.36 (297.938)	644.77 (422.979)	515.56 (315.234)
Median	389.65	628.00	629.50	486.00
Min, Max	44.2, 1220.0	104.0, 1630.0	45.0, 1245.6	44.2, 1630.0
Classical PKU Subject				
Yes	8 (7.8%)	10 (20.4%)	0	18 (10.7%)
No	65 (63.7%)	21 (42.9%)	0	86 (50.9%)
Missing	29 (28.4%)	18 (36.7%)	18 (100%)	65 (38.5%)
Biochemically Diagnosed Classical PKU Phe (umol/L)				
n	8	10	0	18
Mean (SD)	1681.1 (451.94)	1815.9 (1089.81)		1756.0 (846.45)
Median	1689.5	1480.5		1579.5
Min, Max	1220, 2526	705, 4600		705, 4600
Prescribed total daily dietary protein (g)				
n	100	47	18	165
Mean (SD)	41.49 (27.894)	47.24 (35.946)	18.11 (30.447)	40.57 (31.573)
Median	33.20	50.00	7.00	30.00
Min, Max	6.0, 122.2	1.0, 118.4	3.0, 106.0	1.0, 122.2

- 노출도 (안전성 분석군)

- 데이터마감일 기준, 전반적 평균 노출기간은 387.5일, 최대 노출기간은 932일(대략 31개월)이었음.

- 대부분은 세피압테린 60 mg/kg를 투여했고, 투여용량 중 가장 길게 노출됨.

- 일본인에서도 대부분 60mg/kg을 투여받았고, 노출 기간은 149.6일로 다른 지역보다 짧음.

Table 14: Study Drug Exposure (Safety Analysis Set)

	Dietary Phe Tolerance Assessment (N=102)	Not Dietary Phe Tolerance Assessment (N=49)	Non-Responsive Non-Feeder (N=18)	Total (N=169)
Duration of exposure (days)[a]				
n	102	49	18	169
Mean (SD)	464.6 (204.48)	362.4 (230.14)	19.0 (15.62)	387.5 (242.15)
Median (min, max)	527.0 (26, 932)	300.0 (28, 805)	29.0 (1, 197)	510.0(1, 932)
Dose exposed[b] n, (%)				
7.5 mg/kg	2 (2.0)	0	2 (11.1)	4 (2.4)
15 mg/kg	2 (2.0)	0	0	2 (1.2)
30 mg/kg	8 (7.8)	0	3 (16.7)	11 (6.5)
60 mg/kg	97 (95.1)	49 (100.0)	13 (72.2)	159 (94.1)

- 분석대상군 (CSR table 14.1.3.)

분석대상	총 172명
동의한 자	172 (100%)
Safety Analysis set [a]	169 (98.3%)
Full Analysis set [b]	162 (94.2%)
Dietary Phe Tolerance Analysis Set [c]	102 (59.3%)
PK Analysis Set [d]	160 (93.0%)

[a] All subjects who receive at least one dose of study drug.
[b] All subjects who receive at least one dose of study drug and conduct at least one post baseline efficacy measurement, except for non-responsive non-feeder study subjects.

[c] Subjects whose mean blood Phe of M1D5, 10, and 14 is <360 umol/L and who receive at least one dose of study drug during the Dietary Phe Tolerance Assessment period.
[d] All subjects who have at least one measurable plasma concentration of sepiapterin or BH4 will be included in the Pharmacokinetic Analysis Set. Percentages are based on the total number of subjects in the study.

- 1차 유효성 평가 결과 (식이 Phe 내성 분석군)

  - 베이스라인 대비 26주차에서의 평균 식이 Phe 섭취 변화

  · 일차 유효성 평가는 식이 Phe 내성 분석군에서 수행됨. 해당 분석군은 M1D5, M1D10 및 M1D14 에서의 평균 혈액 Phe 농도가 < 360 µmol/L인 시험대상자 102명에서 분석됨.

  · 26주차에 평균 일일 Phe 섭취량이 베이스라인 27.6 mg/kg/일에서 62.5 mg/kg/일(95% CI: 30.902, 41.958)로 약 2.3배 증가하였음. 혈중 Phe 농도는 의미있는 증가를 보이지 않았음.

Table 6: Change in Daily Dietary Phe Consumption (mg/kg/day) From Baseline to Week 26 During Dietary Phe Tolerance Assessment (Dietary Phe Tolerance Analysis Set)

	Phe Consumption (mg/kg/day)			Change in Phe Consumption From Baseline (mg/kg/day)				
Dietary Phe Tolerance Assessment Period	**N**	**Mean (SD)**	**Median (Min, Max)**	**N**	**Mean (SD)**	**Median (Min, Max)**	**LS Mean (SE)**	**95% CI**
Baseline	102	27.564 (18.0096)	21.901 (5.33, 113.76)	-	-	-	-	-
Week 26	81	62.521 (41.5230)	58.047 (7.86, 182.18)	81	36.466 (36.8648)	20.814 (-7.22, 142.01)	36.430 (2.8173)	(30.902, 41.958)

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares; max, maximum; min, minimum; MMRM, mixed model repeated measures; Phe, phenylalanine; SD, standard deviation; SE, standard error
Note: Baseline is the average of Month 1 daily dietary Phe consumption (mg/kg/day). Assessment is performed in 2-week intervals. This table summarizes the data collected as part of the Dietary Phe Tolerance Assessment. LS means, SEs, and 95% CIs are based on an MMRM model for change from baseline in daily dietary Phe consumption, with baseline Phe consumption and week as fixed effects and subject as a random effect, with an unstructured covariance matrix.
Dietary Phe Tolerance Analysis Set includes all subjects whose mean blood Phe concentration at Month 1, Day 5, Month 1, Day 10, and Month 1, Day 14 was <360 µmol/L, and who received at least one dose of sepiapterin during the Dietary Phe Tolerance Assessment period.
Data cutoff date: 02 September 2024
Source: Table 14.2.1.1

· 일본인군(n=6)에서 베이스라인 대비 26주차 평균 일일 식이 Phe 섭취량이 1.8배 증가하였음 (35.7mg/kg/day vs 63.8mg/kg/day). 반면에 혈중 페닐알라닌 수치 감소 유지됨.
비일본인군(n=96)에서 베이스라인 대비 26주차 평균 일일 식이 Phe 섭취량이 2.3배 증가하였음(27.1mg/kg/day vs 62.4mg/kg/day). 반면에 혈중 페닐알라닌 수치 감소 유지됨.

· 일본인 시험대상자는 등록 당시 모두 혈중 페닐알라닌 수치가 > 60 µmol/L였으며, 2주차에 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 수치가 감소하였음 (CSR 표7).
대부분의 일본인군(n=8) 및 비일본인군(n=29)은 혈중 페닐알라닌 수치가 최소 15%(각각 73.3% 및 76.7%) 또는 30%(각각 53.3% 및 67.4%) 감소하였음 (CSR 표14.2.1.6.).

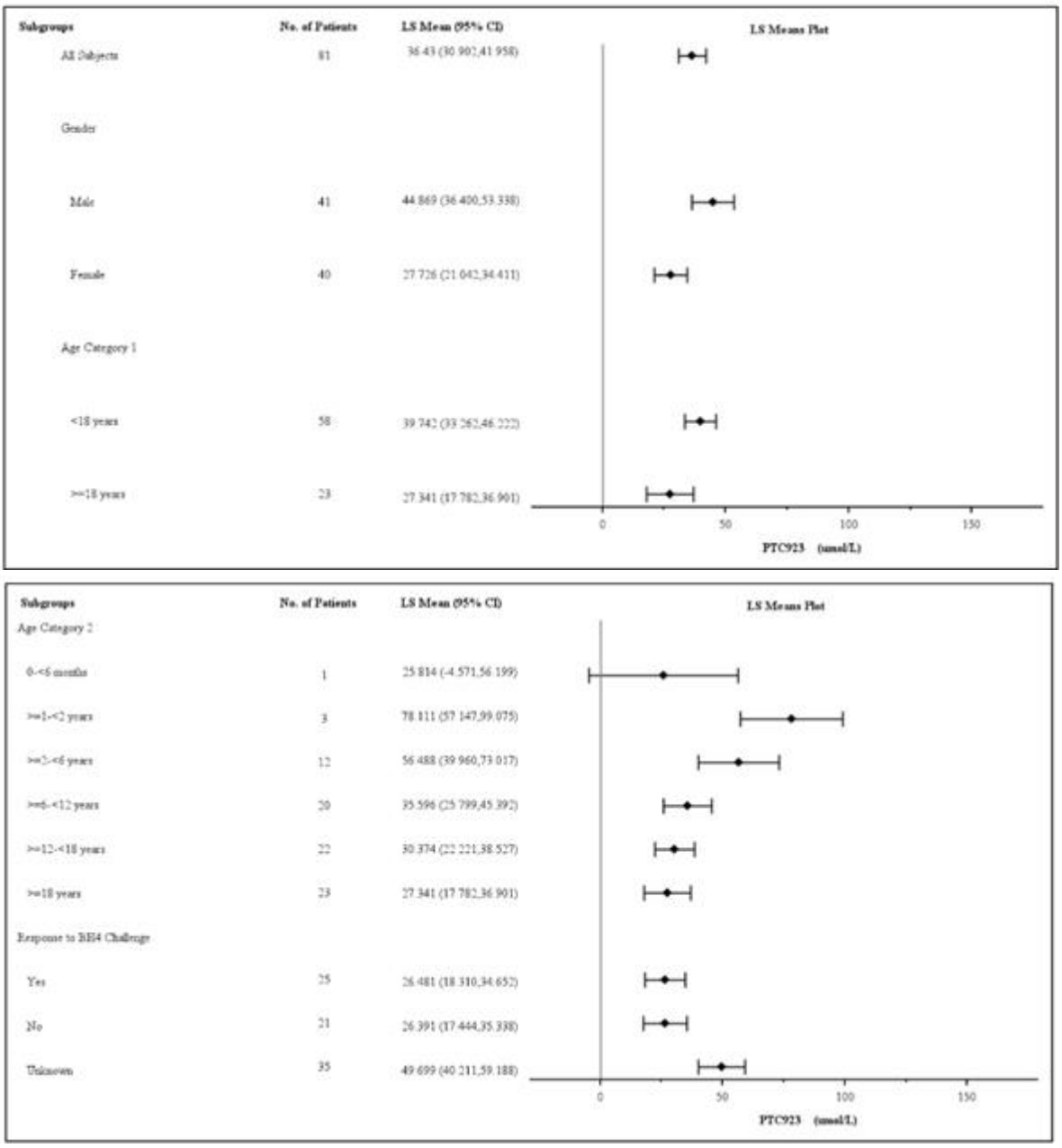
Table 7: Mean Change and Percent Change in Blood Phe Levels From Baseline For Subjects With ≥30% Reduction – Japanese versus Rest of World (Non-Feeders)

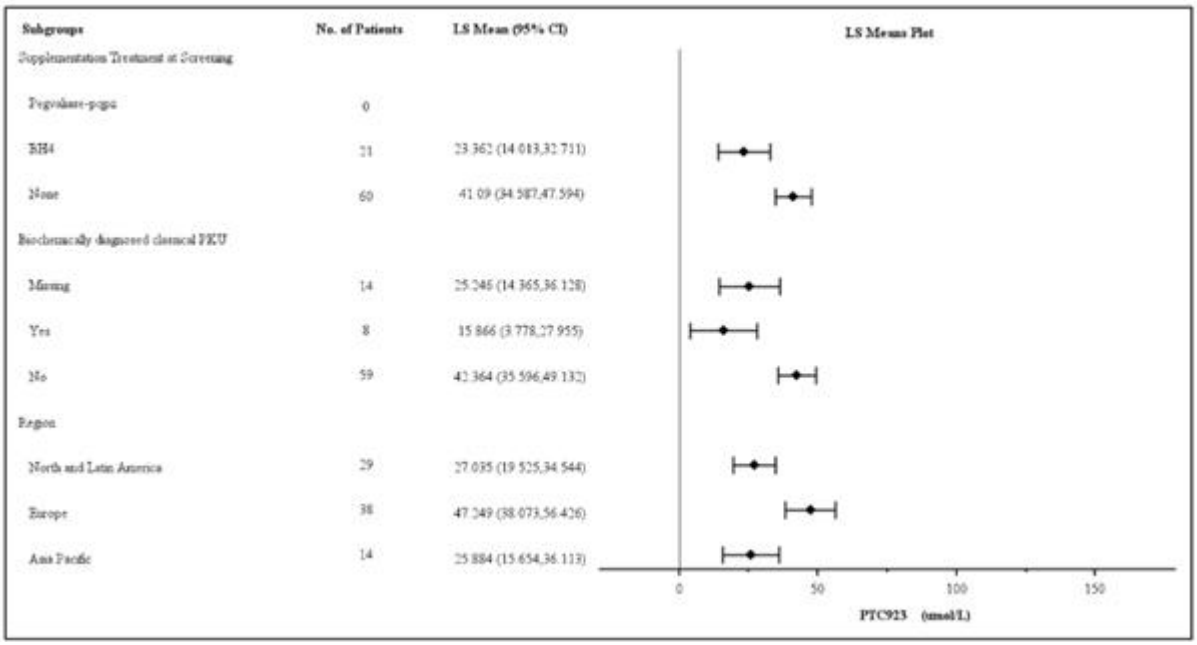
	Japan (N= 8)	ROW (N=29)
Baseline		
N	8	29
Mean (SD)	618.38 (372.922)	766.14 (305.570)
Month 1 Weeks 1 and 2		
N	8	29
Mean (SD)	262.34 (173.101)	281.12 (188.792)
Mean change from baseline (SD)	-356.04 (261.781)	-485.02 (212.827)
Mean percent change from baseline (SD)	-54.66 (17.973)	-63.45 (15.358)

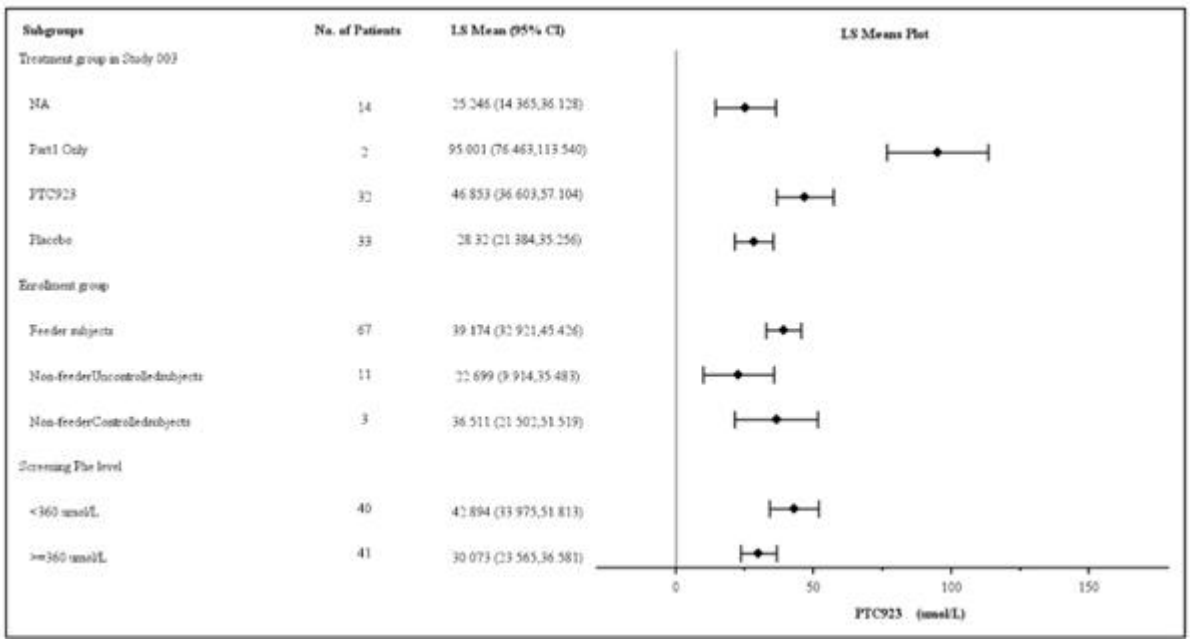
- 하위군 분석

· 일차 유효성 평가변수(식이 Phe 섭취)에 대한 하위군 분석 시, 전반적으로 일차 유효성 분석 결과와 일관적이었음. 하위군 항목은 성별, 연령, BH_4에 대한 반응성 challenge, 보충제 투여, 생화학적으로 진단된 고전 cPKU, 지리적 지역, PTC923-MD-003-PKU 시험에서의 투여군 및 스크리닝 시점의 Phe 수준이었음 (CSR 그림 7).

Figure 7: Forest Plot for Change in Daily Dietary Phe Consumption (mg/kg/day) From Baseline to Week 26 During Dietary Phe Tolerance - Assessment by Subgroups (Dietary Phe Tolerance Analysis Set)







- 약동학 데이터

· 매일 세피압테린을 반복 장기투여 시, 세피압테린 투여 전 및 투여 후 4시간 시점에서의 세피압테린 또는 BH_4 농도는 축적이 나타나지 않았고 감소하지 않았음.

해당 중간분석 PK 결과는 최소 1번이라도 세피압테린 또는 BH_4 혈장 농도를 측정한 환자 총 160명을 포함한 PK 분석군을 기반함(PK 데이터마감일(2024.6.30.)).

Table 8: Mean (SD) Plasma BH_4 Concentrations by Age Group (Pharmacokinetic Analysis Set)

	Nominal Sampling Timepoint (hours) Concentration (ng/mL)									
	M2D1		M5D1		M8D1		M11D1		EOS	
	Predose	4 Hours Postdose	Predose	4 Hours Postdose	Predose	4 Hours Postdose	Predose	4 Hours Postdose	Predose	4 Hours Postdose
Overall (N=160)										
n	101	95	112	104	93	93	93	85	-	-
Mean (SD)	24.8 (49.3)	325 (185)	42.8 (90.4)	352 (204)	27.6 (74.6)	270 (178)	37.8 (60.4)	308 (171)	-	-
0 to <6 months (N=3*)										
n	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean (SD)	9.11	137	-	-	-	-	-	-	-	-
≥6 to <12 months (N=1)										
n	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-
Mean (SD)	8.73	241	17.4	156	14.7	197	-	-	-	-
≥1 to <2 years (N=6)										
n	4	4	4	4	3	3	2	2	-	-
Mean (SD)	6.28 (2.12)	134 (63.2)	3.75 (1.60)	171 (101)	7.79 (7.16)	103 (39.5)	4.10 (1.53)	75.8 (5.59)	-	-
≥2 to <6 years (N=18)										
n	11	10	11	9	7	6	8	7	-	-
Mean (SD)	29.5 (37.6)	305 (149)	30.9 (55.6)	282 (55.2)	32.1 (50.8)	255 (174)	46.7 (77.8)	277 (112)	-	-
≥6 to <12 years (N=32)										
n	15	13	26	27	22	25	26	24	-	-
Mean (SD)	13.1 (10.9)	349 (169)	34.0 (51.4)	352 (195)	12.7 (11.9)	246 (145)	27.6 (54.1)	265 (156)	-	-
≥12 to <18 years (N=40)										
n	29	25	31	30	29	29	27	26	-	-
Mean (SD)	33.9 (78.1)	281 (162)	51.4 (119)	368 (254)	22.7 (33.0)	272 (178)	54.3 (70.9)	377 (212)	-	-
≥18 years (N=60)										
n	40	41	39	33	31	29	30	26	-	-
Mean (SD)	23.9 (35.9)	376 (206)	49.8 (98.3)	384 (186)	43.9 (122)	310 (208)	31.6 (50.9)	304(131)	-	-

Table 10: Descriptive Statistics for Sepiapterin and BH_4 PK Parameters by Age Group - (Pharmacokinetic Analysis Set)

PK Parameter	0 to <6 Months (N=3)	≥6 Months to <12 Months (N=1)	≥1 Year to <2 Years (N=6)	≥2 to <6 Years (N=18)	≥6 Years to <12 Years (N=32)	≥12 Years to <18 Years (N=40)	≥18 Years (N=60)	Combined Age <2 Years (N=10)	Combined Age ≥2 Years (N=150)
Sepiapterin									
C_{max} (ng/mL) [n]	1.21 [1]	- [0]	8.47 (7.26) [2]	1.55 (0.276) [3]	3.47 (3.39) [4]	3.21 (2.40) [6]	2.53 (1.15) [19]	6.05 (6.63) [3]	2.68 (1.76) [32]
T_{max} (h) [n]	3.92 [1]	- [0]	2.00 (2.00, 2.00) [2]	1.08 (0.500, 2.00) [3]	1.53 (1.00, 4.00) [4]	1.50 (0.500, 3.82) [6]	1.98 (0.500, 6.00) [19]	2.00 (2.00, 3.92) [3]	1.98 (0.500, 6.00) [32]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h•ng/mL) [n]	- [0]	- [0]	- [0]	6.03 (4.55) [2]	21.8 (29.8) [4]	14.4 (8.49) [6]	16.7 (14.5) [17]	- [0]	16.2 (15.6) [29]
BH_4									
C_{max} (ng/mL) [n]	207 [1]	248 [1]	205 (69.2) [5]	309 (200) [5]	421 (159) [4]	372 (255) [6]	468 (182) [20]	211 (58.8) [7]	423 (197) [35]
T_{max} (h) [n]	3.92 [1]	6.17 [1]	4.02 (2.00, 6.00) [5]	3.97 (2.00, 4.00) [5]	4.00 (3.88, 4.00) [4]	3.00 (1.87, 4.02) [6]	4.00 (2.00, 6.00) [20]	4.02 (2.00, 6.17) [7]	4.00 (1.87, 6.00) [35]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (h•ng/mL) [n]	- [0]	2410 [1]	1780 (552) [4]	2880 (1620) [5]	3650 (1410) [4]	3030 (2180) [6]	3850 (1790) [20]	1900 (557) [5]	3550 (1770) [35]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL) [n]	- [0]	- [0]	2360 [1]	3400 (2100) [3]	4300 (1190) [3]	4060 (2270) [4]	3780 (1240) [13]	2360 [1]	3850 (1460) [23]
$T_{1/2}$ (h) [n]	- [0]	- [0]	3.36 [1]	4.35 (0.861) [3]	4.00 (0.759) [3]	5.10 (0.187) [4]	5.49 (1.04) [13]	3.36 [1]	5.08 (1.02) [23]

Table 11: Statistical Analysis of Age Groups

Analyte	PK Parameter	Geometric Mean				Statistical Comparison		
		Test		Reference (Age ≥18 Years)		(Test/Reference)		
		n	GM	n	GM	GMR (%)	90% CI	p value
Age group <2 years of age								
Baseline uncorrected BH_4	C_{max} (ng/mL)	7	202.79	20	435.64	46.55	(35.13, 61.68)	<.0001
	$AUC_{0\text{-}24}$ (h•ng/mL)	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
Sepiapterin	C_{max} (ng/mL)	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
	$AUC_{0\text{-}24}$ (h•ng/mL)	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]
Age group ≥2 to <18 years of age								
Baseline uncorrected BH_4	C_{max} (ng/mL)	15	310.05	20	435.64	71.17	(53.62, 94.47)	0.0502
	$AUC_{0\text{-}24}$ (h•ng/mL)	15	2642.51	20	3521.50	75.04	(54.89, 102.58)	0.1296
Sepiapterin	C_{max} (ng/mL)	13	2.31	19	2.31	100.05	(72.02, 139.01)	0.9978
	$AUC_{0\text{-}24}$ (h•ng/mL)	12	10.10	17	12.90	78.29	(46.57, 131.61)	0.4292
Age group ≥12 to <18 years of age								
Baseline uncorrected BH_4	C_{max} (ng/mL)	6	297.63	20	435.64	68.32	(46.26, 100.89)	0.1075
	$AUC_{0\text{-}24}$ (h•ng/mL)	6	2264.07	20	3521.50	64.29	(40.99, 100.85)	0.1062
Sepiapterin	C_{max} (ng/mL)	6	2.64	19	2.31	114.28	(76.32, 171.13)	0.5764
	$AUC_{0\text{-}24}$ (h•ng/mL)	6	12.07	17	12.90	93.59	(52.54, 166.73)	0.8455

- 2세 미만 PKU 시험대상자에서의 세피압테린의 유효성

- 2세 미만 시험대상자에서 세피압테린의 최신 유효성과 안전성 데이터를 평가하기 위해 PTC923-MD-004-PKU의 최신 데이터를 수집함. 2세 미만 시험대상자 33명의 세피압테린 투여 데이터가 포함됨 (2025.2.13. 데이터 마감).

· 1세 미만 8명과 1세 이상~2세 미만 25명으로 구성됨.

· 2세 미만 대상자 중 8명(24.2%)이 식이 Phe 내성 평가 완료하였고, 7명은 평가 진행 중임.

· 2세 미만 대상자의 전체 평균 투여기간은 165.1일이었고, 식이 Phe 내성 평가에 참여한 시험대상자 평균 투여 기간은 284.1일 이었음.

· 2세 미만 및 2세 이상 연령군 간 세피압테린 치료반응은 유사함. 세피압테린 반응(혈중 Phe ≥15% 감소로 정의됨)이 모든 연령군에서 유사함을 보여줌. 연령과 관계없이 2주간의 투여 동안 세피압테린에 대한 일관된 반응률(62.5%~73.2%)이 관찰되었음. 마찬가지로, 투여 초기 2주 동안 모든 연령군에서 유사한 비율의 시험대상자가 혈중 Phe ≥30% 감소(범위: 52%~66%)를 달성하였고, 유럽 가이드라인에서 정의한 혈중 Phe 조절 기준치 <360 μmol/L에 도달하였음(범위: 72.0%~84.1%).

표 20: 연령군별 Sepiapterin 투여 반응률 (시험 PTC923-MD-003-PKU 및 시험 PTC923-MD-004-PKU 전체)

분류, n/N (%)	연령군			
	2세 이상 n (%)	2세 미만 n (%)	1세 ~ 2세	1세 미만
투여한 시험대상자	N=154	N=33	N=25	N=8
투여 초기 2주 동안 혈중 Phe ≥15% 감소를 달성한 시험대상자	112 (73.2)[a]	22 (66.7)	17 (68.0)	5 (62.5)
투여 초기 2주 동안 혈중 Phe ≥30% 감소를 달성한 시험대상자	101 (66.0)[a]	18 (54.5)	13 (52.0)	5 (62.5)
2주차에 혈중 Phe <360 μmol/L를 달성한 시험대상자 비율	N=44	N=23[b]	N=18[b]	N=5[b]
	37/44 (84.1)	17 (74.0)	13 (72.0)	4 (80.0)

약어: Phe, phenylalanine(페닐알라닌)
[a]1명의 시험대상자는 1주 및/또는 2주 값이 없어, 분모는 N=153임.
[b]식이 Phe 내성 평가 시험대상자의 값.
데이터 마감일: 2025년 2월 13일.
출처: 표s EMAD180_IR12.4, EMAD180_IR12.1, EMAD180_IR12.1.1, EMAD180_IR12.5, EMAD180_IR12.6

· 세피압테린은 2세 미만 및 2세 이상 시험대상자에서 베이스라인 대비 26주차까지 일일 Phe 섭취(Phe 내성) 증가를 유도함. 26주 식이 Phe 내성 평가를 완료한 8명의 시험대상자 전원이 10주차까지 RDA를 초과하였고, 이후 16주 동안 단백질 섭취를 지속적으로 증가시키면서 혈중 Phe를 유지함.

· 26주차 시점에서, 2세 미만의 경우 평균 일일 Phe 섭취량이 2.9배 증가하였고, 이는 2세 이상 시험대상자의 2.3배 증가와 유사하였음.

· 식이 Phe 내성 평가기간 동안 2세 미만에서 식이 Phe 섭취가 증가하였음에도 불구하고 혈중 Phe는 조절되었으며(<360 µmol/L), 26주 평가기간 동안 비교적 일정하게 유지됨. 2세 미만에서 26주차까지 2주 평균 혈중 Phe <360 µmol/L를 유지한 비율은 86.6%였음. 이는 2세 이상 시험대상자에서 75.1%가 2주 평균 혈중 페닐알라닌 농도가 360µmol/L 미만이었던 것과 일치하였음.

· 연령을 '1세 미만'과 '1세 이상~2세 미만'으로 계층화한 결과, 세피압테린은 두 연령군 모두에서 Phe 내성을 증가시키는 데 유사하게 효과적이었음. 1세 미만 또는 1세 이상~2세 미만 소아에서 세피압테린의 식이 Phe 내성에 대한 효과는 모두 평균 2배 이상의 일일 Phe 섭취 증가로 나타났음.

표 21: 연령별 식이 Phe 내성 평가 기간 동안 베이스라인 대비 26주차 일일 식이 Phe 섭취량(mg/kg/일) 변화(식이 Phe 내성 분석대상군, 2세 미만 및 2세 이상)

연령 하위군	식이 Phe 내성 평가 기간	식이 Phe 섭취량(mg/kg/일)					
		수치		베이스라인 대비 변화			
		n	평균(SD)	n	평균(SD)	LS 평균 (SE)	95% CI
2세 이상	베이스라인	102	26.337 (17.7988)	84	34.190 (35.8658)	34.153 (2.7379)	(28.781, 39.525)
	26주차	84	59.764 (39.5427)				
2세 미만	베이스라인	15	38.296 (11.2771)	8	69.258 (34.4394)	68.611 (6.6402)	(55.471, 81.752)
	26주차	8	105.943 (27.6952)				
1세 ~ 2세	베이스라인	11	37.268 (11.6851)	5	73.978 (33.0685)	72.984 (8.6265)	(55.844, 90.125)
	26주차	5	109.416 (28.8572)				
1세 미만	베이스라인	4	41.120 (11.1277)	3	61.392 (42.6107)	61.044 (9.2181)	(41.974, 80.113)
	26주차	3	100.155 (30.6381)				

약어: CI, confidence interval(신뢰구간); LS, least squares(최소제곱); MMRM, mixed model repeated measures(반복 측정 혼합 모델); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); SD, standard deviation(표준편차); SE, standard error(표준오차)
참고: 베이스라인은 1개월 일일 식이 Phe 섭취량(mg/kg/일)의 평균. 평가는 2주 간격으로 수행하였음.
LS 평균, SE, 95% CI는 베이스라인 Phe 섭취량과 주차를 고정효과로 하고, 시험대상자를 무작위효과로 하며, 베이스라인 대비 일일 식이 Phe 섭취 변화에 대하여 비구조적 공분산 행렬을 적용한 MMRM 모델 기반으로 산출하였음
데이터 마감일: 13 February 2025.
출처: 표 EMAD180_IR78.4, 표 EMAD180_IR78.4.2

· 세피압테린을 투여받은 2세 미만 시험대상자에서 혈중 Phe는 24개월 이상 동안 360 µmol/L 이하 또는 이에 근접한 수준으로 유지되었음.

[PKU-002] PKU 시험대상자를 대상으로 세피압테린과 사프롭테린을 비교한 제2상, 무작위배정, 이중 교차, 공개라벨, 활성 대조, 개념 증명 임상시험

- CSR(2019.11.18.); CNSA-001(세피압테린 구 명칭)

• 시험목적
  - (일차) 성인 PKU 환자에서 혈중 Phe 수준을 낮추는데 CNSA-001의 예비 유효성을 평가
    (이차) PKU 환자에서 CNSA-001의 두 가지 용량 수준에서의 안전성 및 내약성을 평가

• 평가변수
  - (일차) 베이스라인 대비 혈장 Phe 농도의 절대 평균 및 백분율 평균 변화
    (이차) 신체검사, ECGs, 활력징후, 임상실험실 결과 및 AEs를 평가하는 안전성 및 내약성

• 시험설계
  - 무작위 배정, 이중 교차, 공개-라벨, 활성 대조, 개념 증명 시험으로 6개 투여 순서군으로 구성됨(구성군당 4명). 외래 환자 대상으로 24명 환자를 4개 임상시험기관(호주 3개 기관, 유럽 1개 기관)에서 수행함.

- 각 순서군은 무작위 배정되어 세피압테린 60 mg/kg/day를 7일 투여함. 각 투여기 사이는 7일 휴약기간으로 분리함. 모든 방문은 외래방문이며 평가 스케쥴은 각 투여기의 Day 1, 3, 5 및 7일과 휴약기였음. 안전성과 Phe 평가를 위한 시험종료 시점은 세피압테린 또는 사프롭테린 마지막 투여 48시간 이내에 수행됨. 시험종료 방문 이후 환자는 임상시험 투여 이전의 치료로 복귀함.
- 예비 유효성은 Phe 농도의 감소를 평가함. 안전성 및 내약성도 AEs, 활력징후, ECGs, 신체검사 및 임상시험검사결과에 의한 예비적 평가함.
- 중간 분석은 18명의 환자가 해당 투여순서군에서 최소한의 첫 번째 투여기간을 완료한 후에 수행하였음. 베이스라인 대비 Phe 농도의 변화는 모든 투여기간에 대해 통계학자에 의해 추정됨. 만약 최초 18명 환자 중 15명 이상이 사프롭테린 또는 세피압테린에서 Phe 농도가 ≥10% 감소한다면(베이스라인 대비 7일차) 총 24명까지 등록을 지속할 수 있음. 만약 15명 미만의 환자(18명중)에서 Phe 농도가 <10%으로 감소한다면, 등록은 30명까지 증가할 수 있음. 10% 역치에 도달하지 못하더라도 모든 환자는 이 시험에 남아 있을 수 있음. 중간분석 후에 18명 중 15명의 환자가 ≥10% Phe 감소를 달성하였으며, 24명이 이 해당 시험에 등록되었음.

- 시험대상자 선정: 성인 PKU 환자. 모든 PAH mutation은 스크리닝 및 등록 가능하나, genotyping은 불필요함. 고전적 PKU 환자(Phe 농도≥1200 μmol/L이거나 병력에서 Phe농도≥1200 μmol/L이었던 증거가 있는 자)가 총 모집단의 20%을 차지하였으며 약 30명이 등록됨.

<주요 선정기준>

- 18세 이상~ 60세 이하의 남녀
- 스크리닝 동안 어떠한 시점에도 **혈중 Phe 수준 ≥ 450 μmol/L**이거나 환자의 병력 기록에서 가장 최근의 Phe 수준 평균이 ≥ 450 μmol/L인 경우
- 지난 과거 병력에서 최소 1번 이상 혈중 Phe 측정수치가 **≥ 360 μmol/L이었던 고페닐알라닌혈증이 문서로 확인된 PKU 환자**
- 피임 동의한 남녀
- 최근 식단을 해당 시험기간 동안 변경하지 않고 지속할 의사가 있는 자

<주요 제외기준>

- 이 약의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 위장관계 질환 (irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, chronic gastritis, and peptic ulcer disease, etc)
- 위절제술 (Roux-en-Y gastric bypass surgery 포함) 또는 antrectomy with vagotomy, 또는 gastrectomy
- 경구용 의약품에 내약성이 없는 환자
- BH_4 또는 관련 물질 또는 시험약 제제에서 어떠한 첨가제에 알레르기 또는 이상반응 이력이 있는 자
- 스크리닝 30일 이내에 최근 다른 임상시험약에 대한 임상시험에 참여한 이력이 있는 자
- 임부 또는 수유부 또는 임신을 고려 중인 여성
- **중대한 신경정신학적 질환** (예를 들어, 주요 우울증)와 같은 상태가 현재 의료적 통제를 받지 않고 있을 때, 시험자 나 스폰서가 시험대상자가 이 시험에 참여할 가능성에 방해되거나 위험성이 증가하는 것으로 판단되는 경우
- **엽산 생성을 억제하는 약을 병용해**야하는 경우(예, 메토트렉세이트)
- **임상적으로 원발성 BH_4 결핍을 진단받은 자**
- 스크리닝 90일 이전에 중대한 수술을 받은 자

- 임상시험의약품 투여방법
  - 투여약물 : 세피압테린(경구 현탁액용 분말, Medisca Oral MIx에 현탁), 사프롭테린 100mg 정제
  - 투여방법 : 각 순서군은 세피압테린 60mg/kg/일, 세피압테린 20mg/kg/일, 사프롭테린(BH_4 또는 Kuvan; 활성대조약) 20mg/kg/일을 각각 7일간 투여함. 사프롭테린의 허가사항에서 최대 권장용량이 20mg/kg/day이며, 임상시험에서의 8일 투여기간과 유사함. 각 투여기간은 7일-휴약기간을 통해 구분됨
  - 스크리닝 시점에 사프롭테린을 투여하고 있던 적격 시험대상자는 시험기간 전 기간(제-7일~제-1일까지) 시작 24시간 전에 투여를 중단하였음.
  - 혈중 Phe 농도는 제-7일, 제-5일, 제-3일, 제-1일에 측정하였음. 제-1일에 모든 적격한 시험대상자는 6개 투여순서 중 하나에 무작위배정되었음.

- 병용요법 : 엽산 생성을 억제하는 약물은 시험기간 동안 승인되지 않음. 또한, 다른 임상시험에 참여하거나 다른 임상시험약은 복용하면 안됨. 스크리닝 방문~마지막 방문까지 환자가 복용한 모든 처방약 및 OTC 기록됨.
- (제한요건)
  ① 선행 요법 : 다른 임상시험용 의약품 또는 기기 또는 연구목적으로 승인된 요법을 스크리닝 이전 30일이내 또는 5x반감기 이내에 사용하는 것은 금지됨. 이전에 BH_4 요법을 받고 있던 환자도 시험 전 기간에 도입 24시간 전까지 중단하여 wash out하며 이는 무작위 배정 이전에 마쳐야 함.
  ② 음식 섭취: 투여 주기의 최초 투여 시에는 시험기관의 식사와 함께 투여되었고, 나머지 일수는 집에서 식사하면서 투여됨. 기존 식이를 유지하였음(식이 Phe 섭취 변경 없음). 스크리닝 기간, 시험 전 기간, 각 투여기간 및 각 휴약기간 동안 3일간의 식이 기록을 유지하였음. 3일 식이기록은 각 기간 내에 연속 3일 이상 기재 완료함. 영양사는 환자의 식이를 Phe 섭취량으로 계산하며 모니터링하고, 정기적으로 환자와 대면함. 3일 동안의 총 식이 Phe 섭취량은 영양사에 의해 계산하여 eCRF에 기록됨.
- (평가시기) 일차 유효성으로 혈중 Phe 농도를 스크리닝~EOS까지 각 시점에서 측정함. 검체는 공복 또는 식후 3시간보다 빠르지 않은 시점에 매일 유사한 시간대에 채취됨. 각 투여기간 동안 혈중 Phe 농도는 Day 1의 투여 전과 Day 3, 5 및 7일의 투여 후에 측정됨.
- (분석군) ITT : 시험약 투여여부에 관계없이 무작위 배정된 모든 시험대상자
  안전성 분석군 : 시험약을 어떠한 용량이라도 투여받은 무작위 배정된 모든 시험대상자
  유효성 분석군 : 시험약을 어떠한 용량이라도 투여받은 무작위 배정된 모든 환자로서, 무작위 배정된 투여 순서군에서 최소 1번 투여기간을 완료하고, 투여기간 Day 1(투여 전), 3, 5 또는 7(투여 후)에서 Phe 농도가 최소 1개 있는 시험대상자
- (통계분석계획)
  · 중간분석은 18명이 배정된 투여순서군의 최초 투여기간을 완료한 후 베이스라인의 Phe로 부터의 변화에 근거하여 수행됨.
  · 유효성 분석은 유효성 분석군에 근거함. 민감도 분석은 Day 1에서 Phe 수치가 300 µmol/L아래인 환자는 제외하고 분석됨. 즉, Day 1에서 Phe 수치가 300 µmol/L 이상인 대상자에서 분석됨. 안전성 분석은 안전성 분석군에서 수행됨.
- (시험대상자 수) 통계적 고려를 근거하지 않음. 6개군 각각 최소 4명 최대 5명, 총 30명까지
  사프롭테린에서 평균 실제 감소량은 대략 99.1 µmol/L (SD 219.8 µmol/L)으로 예측됨.

- 환자 분포(ITT군) : 총 24명이 무작위배정되었고, 24명 모두 시험을 완료함.
- 인구통계학적 특성 (ITT)
  - 전체 시험대상자의 연령 중앙값은 26.5세(범위: 18~43세)였으며, 다수(66.7%)가 여성이었음. 모든 시험대상자는 백인이었고, 이전에 사프롭테린 치료 경험이 없었음.
  - 선행요법으로 83.3%(20명)이 최소 1가지 이상을 받았으며, 가장 흔한 선행요법은 일반적인 영양소(54.2%)였음.
  - 병용요법으로 91.7%(22명)이 최소 1가지 이상을 받았으며, 가장 흔한 병용요법은 일반적인 영양소(58.3%)였음.

- **1차 유효성 평가 결과 (유효성 분석군)**
  - 건조 혈액 샘플(DBS)로 측정한 주간 평균 Phe 농도의 1차 유효성 평가변수 분석에서, 세피압테린 20 mg/kg 및 60 mg/kg/일 투여는 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도를 통계적으로 유의하게 감소시켰음.
  - 혈중 Phe 농도의 베이스라인 대비 변화에 대한 최소제곱평균(LSM) 변화(SE)
    세피압테린 60mg/kg/일에서 - 206.4 (41.8) µmol/L($p<0.0001$), 세피압테린 20 mg/kg/일에서 -146.9 (41.8) µmol/L($p<0.0010$), 사프롭테린 20 mg/kg/일에서 -91.5 (41.7) µmol/L($p=0.0339$)이었음.
  - 모든 투여군에서 각 투여기간 시작 후 첫 측정시점(제3일)부터 혈중 Phe 농도의 감소가 관찰되었고, 이는 투여기간 종료시점까지 유지되었음.

- LSM 혈중 Phe 농도 감소에 대한 모든 투여군 간의 쌍대 비교 결과

· 세피압테린 60 mg/kg/일 투여 시험대상자에서 관찰된 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 감소는 사프롭테린 20 mg/kg/일 투여 시험대상자에서 관찰된 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 감소보다 유의하게 더 컸음 (p=0.0098).

· 세피압테린 60 mg/kg/일을 투여 시험대상자에서 관찰된 혈중 Phe 농도 감소는 세피압테린 20 mg/kg/일을 투여한 시험대상자에서 관찰된 혈중 Phe 농도 감소 대비 통계적으로 유의한 차이는 없었음 (p=0.1349).

· 세피압테린 20 mg/kg/일을 투여한 시험대상자에서 관찰된 혈중 Phe 농도 감소는 사프롭테린 20 mg/kg/일을 투여한 시험대상자에서 관찰된 혈중 Phe 농도 감소 대비 통계적으로 유의한 차이는 없었음 (p=0.2740).

표 22: 주간 평균 DBS 혈중 Phe 농도의 베이스라인 대비 변화 분석(유효성 모집단)

매개변수	Sepiapterin		Sapropterin
	60 mg/kg n=24	20 mg/kg n=24	20 mg/kg n=24
평균(SD) 혈중 Phe (µmol/L)			
베이스라인	727.8 (388.2)	694.2 (396.0)	710.4 (370.0)
투여 중	517.7 (411.7)	550.4 (433.7)	619.5 (475.3)
변화	-210.1 (235.8)	-143.7 (224.8)	-90.8 (226.9)
베이스라인 대비 변화율(SD)	-29.3 (37.69)	-17.4 (54.07)	-16.8 (39.09)
베이스라인 대비 변화(µmol/L)에 대한 LSM(SE)	-206.4 (41.8) (p<0.0001)	-146.9 (41.8) (p<0.0010)	-91.5 (41.7) (p=0.0339)

약어: CSR, clinical 시험 report(임상시험 결과보고서); DBS, dried blood sample(건조 혈액 샘플); LSM, least squares mean(최소 제곱 평균); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); SD, standard deviation(표준 편차); SE, standard error(표준오차)
참고: 각 투여 기간의 개별 베이스라인은 해당 기간에서 최초 시험약 투여 직전의 최종 가용 관측치(누락되지 않은 값)로 정의하였음.
모델에는 각 투여 기간의 베이스라인 결과, 투여군, 순서, 기간을 고정효과로 포함하였고, 각 순서 내의 시험대상자에 대한 무작위효과를 포함하였음. LSM 쌍대 비교의 p값은 F-검정에서, LSM=0 검정의 p값은 t-검정에서 도출하였음.
출처: PKU-002 CSR, 표 5, 표 6

Table 6: Analysis of Change from Baseline in Weekly Mean Dried Blood Sampling Phenylalanine Levels (Efficacy Population)

Model	LS Mean/Difference (SE)	p-value
Fixed Effects		
Baseline of Each Period in Weekly Mean DBS Phe Levels		0.2325
Treatment Group		0.0191
Sequence		0.0754
Period		0.0026
LS Means (SE)		
Treatment A	-146.88 (41.76)	0.0010
Treatment B	-206.37 (41.77)	<0.0001
Treatment C	-91.46 (41.74)	0.0339
Pairwise Comparisons (Differences)		
Treatment A versus C	-55.42 (38.95)	0.2740
Treatment B versus C	-114.91 (38.98)	0.0098
Treatment A versus B	59.49 (39.04)	0.1349

A = CNSA-001 20 mg/kg/day; B: CNSA-001 60 mg/kg/day; C: sapropterin 20 mg/kg/day; LS = least squares; SE = standard error.
A separate baseline is defined for each treatment period and is defined as the last available, non-missing observation prior to first study drug administration for each period
Model includes fixed effects for baseline results of each treatment period, treatment group, sequence, period, and a random subject effect within each sequence. P-values for LS Means pairwise comparisons from F-test, p-values for LS Means = 0 test from t-test.
Source: Table 14.2.3.1.7

• 2차 유효성 평가 결과 : 매주 평균 수치

- 제3일, 제5일 및 제7일의 건조 혈액 샘플 Phe 농도 (CSR 표 5)

DBS Phe 농도는 3일차에 모든 투여군에서 감소하고, 7일차 및 투여기간 종료까지 안정적으로 유지됨.
베이스라인 대비 3일차, 5일차 및 7일차의 평균 감소는 세피압테린 60mg/kg/day가 다른 투여군 대비 컸음.

- 베이스라인 질환 중증도(혈중 Phe 농도 <600 mol/L, 600-900 μmol/L, 900-1200 μmol/L)에 따른 혈중 Phe 수치
세피압테린 투여군은(용량에 관계없이) 베이스라인 질환 중증도가 증가함에 따라 혈중 Phe 농도 감소 절대 평균 변화가 증가하였음. 가장 중증 PKU로 진단된 시험대상자에서 가장 크게 감소함.

- 전반적인 혈중 Phe 농도 감소를 보인 시험대상자의 백분율 및 베이스라인 질환 중증도에 따라 혈중 Phe 수치가 10%, 20%, 30%까지 감소한 시험대상자의 백분율

· 전반적으로 세피압테린 60mg/kg/일을 투여한 시험대상자의 83.3%, 세피압테린 20mg/kg/일을 투여한 시험대상자의 79.2%가 베이스라인 대비 평균 혈중 Phe 농도가 감소했으며, 이는 사프롭테린 20mg/kg/일 투여 시험대상자(66.7%)보다 높았음.

· 투여군 내 또는 투여군 간에서 질환 중증도(베이스라인 Phe 농도 기준)에 따른 평균 Phe 농도 감소를 나타낸 시험대상자의 비율 간의 명확한 관계는 확인되지 않았음.

Table 9: Plasma Phenylalanine Concentrations and Change from Baseline by Disease Severity

				Measured Values (μmol/L)		Absolute Change from Baseline		Percent Change from Baseline	
Treatment	Disease severity (Phe concentrations)	Visit	n	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
A (N=24)	<600 umol/L	Baseline[a]	12	369.4	162.60	NA		NA	
		Day 7	12	280.8	156.25	-88.6	204.77	15.3	146.09
	600 to 900 umol/L	Baseline[a]	3	805.7	78.42	NA	NA	NA	
		Day 7	3	647.3	445.32	-158.3	412.61	-20.8	53.80
	900 to 1200 umol/L	Baseline[a]	6	1065.7	87.46	NA		NA	
		Day 7	6	897.8	324.98	-167.8	328.49	-15.4	33.33
	>1200 umol/L	Baseline[a]	3	1323.3	130.51	NA		NA	
		Day 7	3	1383.3	531.44	60.0	615.06	6.7	48.84
B (N=24)	<600 umol/L	Baseline[a]	9	388.4	182.53	NA		NA	
		Day 7	9	174.0	117.71	-214.3	188.97	-46.4	34.47
	600 to 900 umol/L	Baseline[a]	6	773.0	74.53	NA		NA	
		Day 7	6	558.8	340.65	-214.2	348.42	-27.1	44.26
	900 to 1200 umol/L	Baseline[a]	7	990.6	83.31	NA		NA	
		Day 7	7	735.5	434.36	-255.1	379.36	-27.5	40.36
	>1200 umol/L	Baseline[a]	2	1600.0	169.71	NA		NA	
		Day 7	2	1405.0	275.77	-195.0	106.07	-12.6	7.97
C (N=24)	<600 umol/L	Baseline[a]	8	377.8	123.83	NA		NA	
		Day 7	8	242.8	185.44	-134.9	178.23	-34.1	41.77
	600 to 900 umol/L	Baseline[a]	8	694.0	90.87	NA		NA	
		Day 7	8	471.9	325.53	-222.1	307.61	-32.7	42.72
	900 to 1200 umol/L	Baseline[a]	5	1031.6	59.66	NA		NA	

	Day 7	5	986.6	238.17	-45.0	212.32	-4.7	19.89
>1200 umol/L	Baseline[a]	3	1413.3	175.02	NA		NA	
	Day 7	3	1586.7	402.04	173.3	228.11	11.1	14.51

A = CNSA-001 20 mg/kg/day; B = CNSA-001 60 mg/kg/day; C = sapropterin 20 mg/kg/day; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; SD = standard deviation.
[a] A separate baseline is defined for each treatment period and is defined as the last available, non-missing observation prior to first study drug administration for each period
Source: Table 14.2.3.1.2

Table 10: Proportion of Patients with Reduction in Weekly Mean DBS Phenylalanine Levels by Disease Severity (Efficacy Population)

Treatment	Baseline Disease Severity (Phe Concentrations)	Reduction in Plasma Phenylalanine (%) Overall	At least 10%	At least 20%	At least 30%
A (N=24)	<600 umol/L	10 (41.7%)	9 (37.5%)	7 (29.2%)	6 (25.0%)
	600 to 900 umol/L	3 (12.5%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)
	900 to 1200 umol/L	4 (16.7%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)
	>1200 umol/L	2 (8.3%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0
B (N=24)	<600 umol/L	8 (33.3%)	6 (25.0%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)
	600 to 900 umol/L	7 (29.2%)	6 (25.0%)	5 (20.8%)	4 (16.7%)
	900 to 1200 umol/L	3 (12.5%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
	>1200 umol/L	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
	Total	20 (83.3%)	14 (58.3%)	12 (50.0%)	10 (41.7%)
C (N=24)	<600 umol/L	8 (33.3%)	7 (29.2%)	7 (29.2%)	6 (25.0%)
	600 to 900 umol/L	4 (16.7%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
	900 to 1200 umol/L	4 (16.7%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0
	>1200 umol/L	0	0	0	0
	Total	16 (66.7%)	13 (54.2%)	10 (41.7%)	8 (33.3%)

A = CNSA-001 20 mg/kg/day; B: CNSA-001 60 mg/kg/day; C: sapropterin 20 mg/kg/day; DBS = dried blood sampling; Phe = phenylalanine.
A separate baseline is defined for each treatment period and is defined as the last available, non-missing observation prior to first study drug administration for each period
Source: Table 14.2.3.1.9

- 혈중 Phe 수치가 수용할 수 있는 치료 범위 120~360 μmol/L인 환자 백분율 및 정상화된 혈중 Phe 농도(Phe <120 μmol/L)인 환자의 백분율

Table 11: Proportion of Patients with Normalized Weekly Mean DBS Phenylalanine Concentrations and Acceptable Treatment Range (Efficacy Population)

Treatment	Visit	Acceptable Treatment Range (120 to 360 μmol/L)	Normalized Phe Concentrations (<120 μmol/L)	Total
A (N=24)	Baseline[a]	6 (25.0%)	1 (4.2%)	7 (29.2%)
	Weekly Mean	8 (33.3%)	3 (12.5%)	11 (45.8%)
B (N=24)	Baseline[a]	2 (8.3%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)
	Weekly Mean	9 (37.5%)	3 (12.5%)	12 (50.0%)
C (N=24)	Baseline[a]	3 (12.5%)	0	3 (12.5%)
	Weekly Mean	9 (37.5%)	1 (4.2%)	10 (41.7%)

A = CNSA-001 20 mg/kg/day; B: CNSA-001 60 mg/kg/day; C: sapropterin 20 mg/kg/day; DBS = dried blood sampling; Phe = phenylalanine.
[a] A separate baseline is defined for each treatment period and is defined as the last available, non-missing observation prior to first study drug administration for each period
Source: Table 14.2.3.1.5.1

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음.

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

6.5.5.3. 유효성 통합 비교 분석

1) 유효성 데이터의 통합 또는 통합 분석은 수행하지 않았음. 아래의 시험에 대한 주요 유효성 결론 고찰 제출함.
- PTC923-MD-003-PKU: 위약 대조 3상
- PTC923-MD-004-PKU: 공개, 장기 임상시험
- PKU-002: 2상, 활성 대조 시험

2) 인구통계학 및 베이스라인 특성
- 유효성 초기 평가는 제2상 시험 PKU-002에서 성인(≥18세) PKU 환자를 대상으로 수행함. 모든 시험대상자는 사프롭테린 투여 경험이 없었음(naïve). 모든 중증도의 PKU 환자를 포함하는 집단이 PKU-002에 등록하였으며, 약 50%의 시험대상자가 cPKU였음. 전체적으로 다른 세피압테린 임상시험 보다 스크리닝 시점에서 평균 혈중 Phe 농도가 더 높았음.
- PKU가 일반적으로 출생 시 진단되므로, 핵심 제3상 시험 PTC923-MD-003-PKU는 모든 연령의 PKU 환자를 등록할 수 있도록 하였으며, 등록된 환자의 다수(101/157; 64.3%)가 18세 미만이었음. PKU-002와 달리, 생화학적으로 진단된 cPKU 환자도 등록 가능하였으나, 베이스라인 혈중 Phe 농도의 왜곡을 피하기 위하여 등록 비율을 전체 시험대상자의 20%로 제한했음.
- 장기 시험 PTC923-MD-004-PKU에서의 모집 환자군(Feeder, Non-feeder/조절군 시험대상자, Non-feeder/비조절군 시험대상자)은 전반적으로 핵심 임상시험의 인구통계학 및 베이스라인 특성과 유사하였음.

표 26: PKU 시험 전체의 인구통계학 및 베이스라인 특성(안전성 분석대상군)

	시험 PKU-002 (N=24)	시험 PTC923-MD-003-PKU Part 2 (FAS)			PTC923-MD-004-PKU (N=169)
		Sepiapterin (N=56)	위약 (N=54)	전체 (N=110)	
연령(세)[a]					
n	24	56	54	110	169
중앙값(min, max)	26.5 (18, 43)	13.0 (2, 47)	15.0 (4, 54)	14.0 (2, 54)	14.0 (0.2, 55.0)
연령 범위, n (%)					
0 ~ <6개월	0	0	0	0	5 (3.0%)
≥6 ~ <12개월	0	0	0	0	0
1 ~ <2세	0	0	0	0	9 (5.3%)
≥2 ~ <6세	0	7 (12.5)	3 (5.6)	10 (9.1)	19 (11.2%)
≥6 ~ <12세	0	17 (30.4)	12 (22.2)	29 (26.4)	32 (18.9%)
≥12 ~ <18세	0	14 (25.0)	19 (35.2)	33 (30.0)	44 (26.0%)
≥18세	24 (100)	18 (32.1)	20 (37.0)	38 (34.5)	60 (35.5%)
성별, n (%)					
남성	8 (33.3)	30 (53.6)	27 (50.0)	57 (51.8)	85 (50.3%)
여성	16 (66.7)	26 (45.4)	27 (50.0)	53 (48.2)	84 (49.7%)
민족, n (%)					
히스패닉 또는 라틴계	0	8 (14.3)	12 (22.2)	20 (18.2)	32 (18.9%)
비히스패닉계/라틴계	24 (100)	47 (83.9)	42 (77.8)	89 (80.9)	134 (79.3%)
보고되지 않음	0	0	0	0	1 (0.6%)
알 수 없음	0	1 (1.8)	0	1 (0.9)	2 (1.2%)
인종, n (%)					
미국 원주민 또는 알래스카 원주민	0	3 (5.4)	2 (3.7)	5 (4.5)	5 (3.0%)
백인	24 (100)	52 (92.9)	49 (90.7)	101 (91.8)	142 (84.0%)
기타	0	1 (1.8)	3 (5.6)	4 (3.6)	22 (13.0%)
고전적 PKU 시험대상자, n (%)					
Y	11 (45.8)	8 (14.3)	11 (20.4)	19 (17.3)	18 (10.7%)
N	13 (54.2)	48 (85.7)	43 (79.6)	91 (82.7)	86 (50.9%)
누락	-	-	-	-	65 (38.5%)

스크리닝 시점 Phe 농도(μmol/L)					
n	24	26	26	52	169
평균(SD)	727.8 (388.2)	649.38 (219.687)	592.46 (185.039)	620.92 (203.145)	515.56 (315.234)
기존 sapropterin 투여, n (%)					
N	24 (100)	23 (41.1%)	29 (53.7%)	52 (47.3%)	49 (29.0%)
Y	0	33 (58.9%)	25 (46.3%)	58 (52.7%)	54 (32.0%)

약어: CSR, clinical 시험 report(임상시험 결과보고서); FAS, Full Analysis Set(전체 분석대상군); Max, maximum(최대값); min, minimum(최소값); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); PKU, phenylketonuria(페닐케톤뇨증); SD, standard deviation(표준 편차)
[a] 실제 연령 범위는 1.6~54세임.
안전성 분석대상군에는 Part 1 동안 최소 1회 sepiapterin을 투여한 모든 시험대상자가 포함되었으며, Part 2에서는 무작위배정되어 이중맹검 시험약을 최소 1회 이상 투여한 모든 시험대상자가 포함되었음.
출처: PTC923-MD-003-PKU CSR, 표 5 and 표 6, PTC923-MD-004-PKU CSR 표 14.1.5.1, 표 14.1.6, and 표 14.1.7, PKU-002 CSR 표 11

- 시험대상자 참여 상태 : 완료된 시험 2건(-002시험, -003시험)에서는 대부분이 시험약 투여 기간과 전체 시험을 완료함. 세피압테린군과 위약군 간의 시험 완료율 및 완료 양상에 차이는 없었음. 진행 중인 공개 라벨 임상시험에서는 전체 시험대상자 169명 중 20.7%가 시험을 중단함.
- 세피압테린 노출 기간 : 완료된 PKU-002시험에서는 7일, PTC923-MD-003-PKU Part 2에서는 42일이었음. 진행 중인 장기시험 PTC923-MD-004-PKU에서 데이터마감일 기준('24.9.2.) 기준 전체 평균 노출기간은 387.5일이었으며, 최대 노출 기간은 932일(약 31개월)이었음.

표 27: PKU 시험에서의 Sepiapterin 노출(안전성 분석대상군)

	시험 PKU-002 ITT (N=24)	시험 PTC923-MD-003 Part 2 (FAS)			시험 PTC923-MD-004-PKU (N=169)
		Sepiapterin (N=56)	위약 (N=54)	전체 (N=110)	
노출 기간(일)[a]					
n	24	56	54	110	169
평균(SD)	7	55.8 (2.04)	56.1 (1.37)	56.0 (1.74)	387.5 (242.15)
중앙값	7	56.0	56.0	56.0	510.0
Min, max	7, 7	42, 59	54, 65	42, 65	1, 932

약어: FAS, Full Analysis Set(전체 분석대상군); ITT, intent-to-treat(치료 의향); max, maximum(최대값); min, minimum(최소값); PKU, phenylketonuria(페닐케톤뇨증); SD, standard deviation(표준 편차)
안전성 분석대상군에는 Part 1 동안 최소 1회 sepiapterin을 투여한 모든 시험대상자가 포함되었으며, Part 2에서는 무작위배정되어 이중맹검 시험약을 최소 1회 이상 투여한 모든 시험대상자가 포함되었음
[a] 노출 기간(일) = (최종 투여일 – 최초 투여일) +1, 각 시험 part에서 계산함.
출처: Module 2.7.4, Section 1.2.2; PTC923-MD-004-PKU, 표 14.3.5.1.1

3) 유효성 결과 비교

- PKU 대상의 3건의 임상시험 전반에서, 세피압테린 투여에 따라 7일~33개월에 이르는 투여기간 동안 혈중 Phe 농도가 빠르고 유의하게 감소하는 결과가 일관되게 확인되었음.
  - 시험 PKU-002에서 주간 평균 분석 결과, 세피압테린 7일 투여가 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도를 통계적으로 유의하게 감소시켰음($p<0.0001$). 베이스라인 대비 Phe 농도 감소는 첫 번째 측정 시점(제3일)부터 관찰되었음.
  - 핵심 임상시험 PTC923-MD-003-PKU에서, 세피압테린 6주 투여 후 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도 평균 변화가 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임($p < 0.0001$). 세피압테린투여군은 위약군과 비교하여 1 - 2주, 3 - 4주, 5 - 6주차 시점에서 모두 베이스라인 대비 혈중 Phe 농도의 통계적으로 유의한 감소를 나타냈음($p<0.0001$).
  - 진행 중인 장기 공개라벨 시험 PTC923-MD-004-PKU에서, 데이터 마감일(2024.9.2.) 기준, PTC923-MD-003-PKU 파트 2에서 세피압테린 투여군으로 무작위배정된 시험대상자들의 혈중 Phe 농도 유의적 감소는 PTC923-MD-004-PKU에서도 지속되었음. PTC923-MD-003-PKU 파트2에서 위약군 시험대상자는 이후 PTC923-MD-004-PKU에서 세피압테린 투여 후 혈중 Phe 농도가 30% 이상 감소하는 경향을 나타냄. 데이터 마감일(2024.9.2.) 기준, 이러한 혈중 Phe 농도의 감소는 PTC923-MD-004-PKU에서 지속되었음.
- 유효성 하위군 분석 : 전체 유효성 결과와 마찬가지로, 하위군 분석에서 세피압테린은 소아 및 cPKU 환자를 포함한 다양한 PKU 환자 집단에서 효과를 나타냄.
  - (연령) 세피압테린 투여 후 혈중 Phe 농도가 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 이러한 결과는 소아, 청소년 및 성인 PKU 시험대상자 전반에서 일관되게 확인되었음.

· PKU-002: 성인 PKU 환자에서 세피압테린의 혈중 Phe 농도 감소에 대한 초기 근거.
· PTC923-MD-003-PKU: 모든 연령대에서 세피압테린군이 위약군 대비 통계적으로 유의한 혈중 Phe 농도 감소를 나타냄.
· PTC923-MD-004-PKU: 2세 미만에서도 2세 이상의 시험대상자 결과와 유사하였음(데이터마감일 2025.2.13.). 2세 미만에서 세피압테린의 반응률은 약 67%였고, 약 87%의 시험대상자가 26주 동안 2주 평균 혈중 Phe 농도를 360μmol/L 미만으로 유지하였음.

- 고전적 PKU 환자
  - 핵심 제3상 PTC923-MD-003-PKU 시험에서 cPKU 환자에서 세피압테린 투여군은 위약군 대비 베이스라인부터 5주차 및 6주차까지 혈중 Phe 농도 평균 변화에서 통계적으로 유의한 차이를 보였음($p<0.0001$).

4) 용량 권고와 관련된 임상 정보

- 성인 및 소아 PKU 환자에서의 권장 용량은 PTC923-MD-003-PKU 및 PTC923-MD-004-PKU에서 평가하였음.
  - 권장 용량은 건강한 성인을 대상으로 한 시험 PKU-001의 임상 데이터를 활용한 집단약동학(population PK) 모델을 기반으로 하였으며, 원발성 테트라하이드로비오프테린 결핍(PBD) 환자를 대상으로 한 시험 PBD-001의 임상 데이터로 외부 밸리데이션을 수행하였음.
  - PTC923-MD-003-PKU 시험에서 혈중 Phe 농도 변화 분석 시, 세피압테린군은 위약군 대비 혈중 Phe 농도의 통계적으로 유의한 감소를 나타냈음. 또한, 시험 PTC923-MD-004-PKU에서 최대 20개월간 연장 투여 시에도 혈중 Phe 농도가 유의하게 지속적으로 감소하였음. PTC923-MD-003-PKU의 하위군 분석에서도 혈중 Phe 농도 감소 효과는 모든 사전 정의된 하위군에서 일관되게 확인되었으며, 전체 분석대상군에서의 1차 분석 결과와 일치하였음.
  - PKU-002 시험 결과는 PKU 환자에서의 세피압테린 유효성을 뒷받침함. 이는 세피압테린과 사프롭테린을 비교한 직접 대조시험으로 세피압테린 20 mg/kg/일 및 60 mg/kg/일을 7일간 투여 시 혈중 Phe 농도가 유의하게 감소하였음. 특히, 혈중 Phe 농도 감소폭은 20 mg/kg/일 대비 60 mg/kg/일에서 더 크게 나타남.
- 여러 약리학 모델링 연구를 통해 BH_4 노출과 투여반응 간의 관계를 평가하였음.

6.5.5.4. 안전성 통합분석

- 안전성 통합분석자료

① (통합분석) PTC923-MD-003-PKU(완료)와 PTC923-MD-004-PKU(진행 중, 데이터 마감일: 2024.9.2)의 데이터를 통합하여 안전성 통합분석 수행하였으며, 이는 허가사항의 이상반응과 연관됨.

* 제2상 시험 PKU-002의 데이터는 제한된 수의 시험대상자에서 14일간(두 가지 용량, 각 7일) 투여한 시험이므로 안전성 통합 분석에 포함하지 않았음.

② 추가 적응증 및 임상약리학 시험에서의 안전성 데이터는 다음과 같이 시험 단위로 제시

✓ PKU 외 적응증에서 완료된 2건의 시험
- 당뇨병성 위마비(GAS-001)
- 원발성 테트라하이드로비오프테린(BH_4) 결핍증(PBD-001)

✓ 건강한 시험대상자를 대상으로 완료된 5건의 임상약리학 및 약물상호작용(DDI) 시험
- 최초 인체 대상 단회 및 반복 상승용량, 약동학(PK)/약력학(PD) 및 식이 영향 시험(PKU-001)
- 생체이용률 및 식이 '영향 시험(PTC923-MD-005-HV)
- 일본인 대상 민족 가교(민족차 평가) 및 식이 영향 시험(PTC923-MD-007-HV)
- 흡수, 대사 및 배설 시험(PTC923-MD-008-HV)
- DDI 시험(PTC923-DDI-101-HV)

✓ 건강한 시험대상자를 대상으로 완료된 1건의 QT 정밀 평가(thorough QT) 시험(PTC923-TQT-102-HV)

- 전반적인 안전성 평가계획
  - 전반적으로, PTC Therapeutics (PTC) 주관 임상시험(안전성 데이터 마감일 2024.9.2)에서 총 529명(3건의 PKU 시험, 2건의 기타 적응증 시험, 5건의 건강한 지원자 시험 포함)이 세피압테린을 투여받았음.
  - PKU 환자에서 세피압테린의 안전성 프로파일을 평가하기 위해, 완료된 핵심 제3상 시험 PTC923-MD-003-PKU과 진행 중인 제3상 장기 연장시험 PTC923-MD-004-PKU의 이상사례 데이터를 통합 및 분석하였음. 두 시험 간 설계 및 방문 일정의 차이로 인해, 시험별 방문 요약(예: 임상검사실 수치, 활력징후, 심전도[ECG])에 대한 통합 분석은 수행하지 않았음. 통합 안전성 데이터베이스에서 ,세피압테린의 총 노출은 193.1 환자-년이었음.

표 1: PKU 환자에 대하여 안전성 정보를 제공한 통합 및 비통합 임상 시험

시험 ID (M5 Section)	시험기관 수 및 위치	시험 상태 시험 시작/종료일*	설계 및 대조군 유형	용량, 투여 경로 및 요법	시험 목적	시험에 등록한 시험대상자의 수	투여 기간	성별 M/F 연령 중앙값 (범위)
통합 시험								
PTC923-MD-003-PKU (5.3.5.1)	31 개 기관 13 개 국가	완료 2021 년 9 월 30 일– 2024 년 2 월 14 일	제 3 상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조	경구 Part 1 7.5/15/30/60 mg/kg/일* Part 2 20-40-60 mg/kg/일 또는 위약	유효성, PK, 안전성	Part 1* N=157 7.5 mg/kg/일 (N=0) 15 mg/kg/일 (N=0) 30 mg/kg/일 (N=3) 60 mg/kg/일 (N=154) Part 2 20-40-60 mg/kg/일 (56) 위약(54)	Part 1 2 주 Part 2 6 주	85/72 14.0 세 (1-61)
PTC923-MD-004-PKU (5.3.5.1)	39 개 기관 15 개 국가	진행 중* 2022 년 2 월 14 일– 2024 년 9 월 2 일 (중간 보고서)	제 3 상, 오픈라벨, 비대조	경구 7.5/15/30/60 mg/kg/일*	안전성, 유효성, QOL	N=169 (실제) N=~200 (계획)	모든 시험대상자에 대해 최소 12 주	85/84 14.0 세 (0.2-55)

1) 세피압테린의 안전성 통합분석 자료

(1) 전반적 노출도

① 안전성 데이터마감일(2024.9.2.) 기준, 총 529명의 시험대상자가 세피압테린을 최소 1회 투여하였고, 이는 총 197.6 환자-년에 해당하며, PKU 환자에서 194.8 환자-년이었음. PTC923-MD-003-PKU와 PTC923-MD-004-PKU의 통합 안전성 데이터베이스에서의 노출은 193.1 환자-년이었음.

② 통합 PKU 시험에서의 노출

- 통합 PKU 시험(PTC923-MD-003-PKU 및 시험 PTC923-MD-004-PKU)의 안전성데이터에는 세피압테린에 대한 총 191.6 환자-년과 위약에 대한 6.2 환자-년의 노출이 포함되었음.
- 세피압테린 노출의 대부분은 60 mg/kg/일 투여로 이루어졌으며(181.7 환자-년), 총 95명의 시험대상자가 최소 1년간 세피압테린을 투여하였음.

표 6: 시험 PTC923-MD-003-PKU 및 시험 PTC923-MD-004-PKU에서의 통합 투여 노출 요약(안전성 분석대상군)

매개변수 통계/범주	Sepiapterin							위약 (N=54)
	7.5 mg/kg (N=4)	15 mg/kg (N=2)	20 mg/kg (N=56)	30 mg/kg (N=12)	40 mg/kg (N=56)	60 mg/kg (N=211)	전체 (N=222)	
노출 기간(주)*								
n	4	2	56	12	56	211	222	54
평균(SD)	5.8 (5.7)	23.5 (8.0)	2.0 (0.1)	18.9 (19.4)	2.00 (0.0)	44.9 (39.2)	45.0 (39.9)	6.0 (0.2)
중앙값(min, max)	4.7 (0.1, 13.7)	23.5 (17.9, 29.1)	2.0 (1.6, 2.0)	13.6 (0.1, 66.7)	2.0 (2.0, 2.0)	34.9 (0.1, 135.1)	34.3 (0.1, 137.9)	6.0 (5.4, 7.3)
노출 기간 범위, n (%)								
≤1주	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)	0	9 (4.3)	11 (5.0)	0
>1 ~ ≤2주	0	0	56 (100.0)	1 (8.3)	56 (100.0)	45 (21.3)	45 (20.3)	0
>2 ~ ≤12주	2 (50.0)	0	0	4 (33.3)	0	22 (10.4)	24 (10.8)	54 (100.0)
>12 ~ ≤26주	1 (25.0)	1 (50.0)	0	3 (25.0)	0	11 (5.2)	14 (6.3)	0
>26 ~ ≤52주	0	1 (50.0)	0	2 (16.7)	0	30 (14.2)	33 (14.9)	0
>52주	0	0	0	1 (8.3)	0	94 (44.5)	95 (42.8)	0
노출 누적 기간 범위, n (%)								
≥1주	3 (75.0)	2 (100.0)	56 (100.0)	11 (91.7)	56 (100.0)	206 (97.6)	211 (95.0)	54 (100.0)
≥2주	3 (75.0)	2 (100.0)	55 (98.2)	11 (91.7)	56 (100.0)	206 (97.6)	211 (95.0)	54 (100.0)
≥12주	1 (25.0)	2 (100.0)	0	7 (58.3)	0	137 (64.9)	142 (64.0)	0
≥26주	0	1 (50.0)	0	4 (33.3)	0	124 (58.8)	128 (57.7)	0
≥52주	0	0	0	1 (8.3)	0	94 (44.5)	95 (42.8)	0
≥104주	0	0	0	0	0	10 (4.7)	10 (4.5)	0
노출 총 환자-년(계)*	**0.45**	**0.90**	**2.14**	**4.35**	**2.15**	**181.65**	**191.6**	**6.20**

약어: max, maximum(최대값); min, minimum(최소값); SD, standard deviation(표준 편차)
* 노출 기간(주) = (최종 시험약 투여일 - 최초 시험약 투여일 + 1) / 7. 한약 시험대상자가 시험 PTC923-MD-003-PKU와 시험 PTC923-MD-004-PKU에서 동일한 용량을 투여하였다면, 두 시험 간의 투여일을 제외하고 투여일수를 합산하였음.
* 총 환자-년 노출 = 시험약 투여일수 / 365.25.
참고: 백분율은 각 투여군에서 데이터가 누락이 없는 시험대상자 수를 기준으로 계산하였음.
참고: 노출 기간과 누적 노출 기간은 개별 시험대상자의 해당 용량 수준에서의 노출을 나타냄.
출처: ISS 표 11.3

- 연령군별 세피압테린 총 환자-년 노출은 다음과 같음.
  2세 미만 : 7.5 환자-년
  2세 이상 ~ 6세 미만 : 22.0 환자-년
  6세 이상 ~ 12세 미만 : 46.2 환자-년
  12세 이상 ~ 18세 미만 : 51.4 환자-년
  18세 이상 : 64.5 환자-년

③ 개별 PKU 임상시험에서의 노출
- PTC923-MD-003-PKU : 파트 1에서 세피압테린 14일간 투여를 받고, 파트 2에서 42일(6주차)간 무작위배정 투여(세피압테린 또는 위약)를 받았음. 시험대상자의 평균(SD) 시험약 투여 노출은 파트 1에서 13.9일(1.25), 파트 2에서 41.9일(1.75)이었으며, 파트 1과 파트 2 전체에서 평균(SD) 43.3일(19.59)이었음. 파트 1과 파트 2에 모두 포함된 시험대상자의 평균 시험약 투여일수는 56.0일이었으며, 전체 평균은 43.3일이었음다(파트에만 참여한 시험대상자 포함).
- PTC923-MD-004-PKU : 안전성 데이터 기준일(2024.9.2) 현재 총 169명의 시험대상자가 평균(SD) 387.5일(242.15)간 시험약을 투여하였음. 시험대상자 4명은 7.5mg/kg(평균[SD] 노출 기간 40.5[40.04]일)을 투여받았고, 2명은 15mg/kg (평균[SD] 노출 기간 164.5[55.86]일)을 투여하였으며, 11명은 30mg/kg (평균[SD] 노출 기간 140.5[132.83]일)을 투여하였고, 159명은 60mg/kg (평균[SD] 노출 기간 399.1[238.54]일)을 투여하였음.
- PKU-002에서는 모든 시험대상자가 무작위 배정된 투여 순서에 따라 세피압테린 20 mg/kg/일을 1주간, 세피압테린 60 mg/kg/일을 1주간, 사프롭테린 20 mg/kg/일을 1주간 투여하였음.

(2) 인구학적 특성 및 기타 특성

① 통합 PKU 시험에서의 노출 (ISS 표 1.1.2 (안전성 분석군) 발췌)

파라미터	시험 003 파트 1만 N=45	시험 003 파트 2에 무작위배정 및 투여받은 자 세피압테린 N=56	시험 003 파트 2에 무작위배정 및 투여받은 자 위약 N=54	시험 003 파트 1 및 시험004에서 투여받은 자 N=2	시험 004에서만 투여받은 자 N=65	투여받은 전체 수 N=222
Age (Years)						
n	45	56	54	2	65	222
Mean (SD)	19.100 (14.9650)	16.481 (11.1174)	18.352 (10.6490)	1.585 (0.2333)	16.940 (14.7445)	17.467 (12.9941)
Median	15.000	13.000	15.000	1.585	15.000	14.000
Min, Max	1.5, 61	2, 47	4, 54	1.42, 1.75	0.17, 55	0.17, 61
Age Category, n(%)						
<2 years	1 (2.2)	0	0	2 (100.0)	**12 (18.5)**	15 (6.8)
2-<6 years	5 (11.1)	7 (12.5)	3 (5.6)	0	10 (15.4)	25 (11.3)
6-<12 years	11 (24.4)	17 (30.4)	12 (22.2)	0	6 (9.2)	46 (20.7)
12-<18 years	10 (22.2)	14 (25.0)	19 (35.2)	0	12 (18.5)	55 (24.8)
≥ 18 years	18 (40.0)	18 (32.1)	20 (37.0)	0	25 (38.5)	81 (36.5)
Gender, n (%)						
Male	27 (60.0)	30 (53.6)	27 (50.0)	1 (50.0)	31 (47.7)	116 (52.3)
Female	18 (40.0)	26 (46.4)	27 (50.0)	1 (50.0)	34 (52.3)	106 (47.7)
Race, n (%) <발췌>						
White	40 (88.9)	52 (92.9)	49 (90.7)	1 (50.0)	47 (72.3)	189 (85.1)
Black or African American	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	**15 (23.1)**	**15 (6.8)**
American Indian or Alaska Native	2 (4.4)	3 (5.4)	2 (3.7)	1 (50.0)	0	8 (3.6)
Other	3 (6.7)	1 (1.8) 3	3 (5.6)	0	3 (4.6)	10 (4.5)
Ethnicity, n (%)<발췌>						
Hispanic or Latino	4 (8.9)	8 (14.3)	12 (22.2)	1 (50.0)	5 (7.7)	30 (13.5)

파라미터	시험 003 파트 1만 N=45	시험 003 파트 2에 무작위배정 및 투여받은 자 세피압테린 N=56	위약 N=54	시험 003 파트 1 및 시험004에서 투여받은 자 N=2	시험 004에서만 투여받은 자 N=65	투여받은 전체 수 N=222
Not Hispanic or Latino	39 (86.7)	47 (83.9)	42 (77.8)	1 (50.0)	58 (89.2)	187 (84.2)
BH4 Naïve, n (%)						
YES	23 (51.1)	23 (41.1)	30 (55.6)	1 (50.0)	42 (64.6)	**119 (53.6)**
NO	22 (48.9)	33 (58.9)	24 (44.4)	1 (50.0)	23 (35.4)	103 (46.4)
Pegvaliase-pqpz Naïve, n (%)						
YES	45 (100.0)	56 (100.0)	53 (98.1)	2 (100.0)	65 (100.0)	**221 (99.5)**
NO	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.5)
Country within Region, n (%)						
North and Latin America	18 (40.0)	24 (42.9)	22 (40.7)	1 (50.0)	15 (23.1)	80 (36.0)
Europe	21 (46.7)	28 (50.0)	27 (50.0)	1 (50.0)	21 (32.3)	98 (44.1)
Asian Pacific	6 (13.3)	4 (7.1)	5 (9.3)	0	29 (44.6)	**44 (19.8)**
Autralia	6 (13.3)	4 (7.1)	5 (9.3)	0	14 (21.5)	29 (13.1)
Japan	0	0	0	0	15 (23.1)	15 (6.8)
Enrollment Group in Study 004, n/N1 (%) [1]						
Feeder Subject	NA	52/52 (100.0)	50/50 (100.0)	2/2 (100.0)	NA	**104/169 (61.5)**
Non-Feeder Uncontrolled Subject	NA	NA	NA	NA	50/65 (76.9)	50/169 (29.6)
Non-Feeder Controlled Subject	NA	NA	NA	NA	15/65 (23.1)	15/169 (8.9)
Participation in Dietary Phe Tolerance Assessment in Study 004, n/N1 (%) [1]						
Yes	NA	35/52 (67.3)	36/50 (72.0)	2/2 (100.0)	29/65 (61.7)	**102/169 (67.5)**
No	NA	17/52 (32.7)	14/50 (28.0)	0/2	18/65 (38.3)	49/169 (32.5)
Missing	NA	0/52	0/50	0/2	18/65	18/169
Blood Phe Level at Baseline in Study 004, n/N1 (%) [2]						
<360 umol/L	NA	37/52 (71.2)	9/50 (18.0)	1/2 (50.0)	15/65 (23.1)	62/169 (36.7)
≥360 umol/L	NA	15/52 (28.8)	41/50 (82.0)	1/2 (50.0)	50/65 (76.9)	**107/169 (63.3)**

Source code: ...PTC_TherapeuticsNDA2023ISS-PTC923-PKUTLFPgmst_dm.sas (21NOV202414:19)
Data cut-off date of the ongoing study 004: 02Sep2024.
Note:
a Subjects who randomized to Study 003 part 2 but not treated are excluded.
b Subjects who received at least 1 dose of study drug in Study 003 or Study 004 are included.
Percentages are calculated based on the number of subjects with non-missing data within each treatment group.
[1] Only subjects who treated in Study 004 are included.
[2] For subjects treated in Study 003, baseline is defined as the last available value in Study 003. For others, baseline is defined as the last available value prior to or on the date of the first dose in Study 004. Only subjects who treated in Study 004 are included.
'NA' Not applicable

② 개별 PKU 시험의 인구학적 특성 및 기타 특성

- PTC923-MD-003-PKU : 세피압테린군과 위약군 간 인구학적 및 베이스라인 특성이 균형을 이루었음. 파트 2로 진행한 110명의 시험대상자 중 다수(65.5%)는 18세미만이었으며(중앙값 14세, 범위: 2~54세), 대부분은 백인(91.8%)이었음. 파트 2로 진행하지 않은 시험대상자(N=47)의 인구학적 및 베이스라인 특성은 파트 2 시험대상자와 대체로 유사하였음. 파트 2에서 PKU 질환 특성은 세피압테린군과 위약군 간에 유사함. 110명의 시험대상자 중 절반 이상(65.5%)은 출생 시 PKU 진단을 받았으며, 대부분(82.7%)은 생화학적으로 정의된 비고전적 PKU였음. 참고로, 고전적 PKU 환자의 등록 비율을 최대 20%로 제한하였음. 파트 1까지만 참여한 시험대상자의 질환 특성은 파트 2 시험대상자와 대체로 유사하였음. 다만, 파트 1까지만 참여한 시험대상자에서 고전적 PKU 비율

이 더 높았음(36.2% vs 17.3%)

시험 등록 전에, 절반 이상인 80명(51.0%)이 과거에 BH_4 투여 이력이 있었으며, 1명(0.6%)은 pegvaliase-pqpz 보충요법을 받은 이력이 있었음. 스크리닝 시점에는 28명(17.8%)이 BH_4 또는 pegvaliase-pqpz 보충요법을 받고 있었음. 157명의 시험대상자 중, 56명(35.7%)은 BH_4 비반응자로 확인되었음. 59명(37.6%)에서는 과거 BH_4 투여 여부가 알려지지 않았으며, 이들에서는 과거 BH4 치료에 대한 반응 여부도 불명확하였음.

- PTC923-MD-004-PKU : 안전성 데이터 마감일(2024.9.2) 시점에, 총 169명의 시험대상자가 안전성 분석대상군에 포함됨. 베이스라인에서 시험대상자의 연령 중앙값은 14.0세(범위: 0.2~55.0세)로 18세 미만(64.4%)이었음. 약 절반이 남성이었고(50.3%), 대부분은 백인(84.0%)으로 아시아인은 15명(8.9%)이었음. 인구학적 특성은 식이 Phe 내성 평가에 참여한 군(N=102)과 참여하지 않은 군(N=49) 간에 전반적으로 유사하였음.
- PKU-002 : 시험대상자 집단의 연령 중앙값은 26.5세(범위: 18~43세)였으며, 대부분은 여성(66.7%)이었음. 모두 백인이었고 히스패닉 또는 라틴계가 아니었으며, 모든 시험대상자는 사프롭테린 치료 경험이 없었음.

(3) 이상 사례

모든 세피압테린 시험에서 수집된 데이터는 최대 60 mg/kg/일, 연속 33개월 투여까지 포함하여 일관되고 양호한 안전성 프로파일을 보여주었음. 안전성 프로파일은 다양한 연령군과 질환 중증도 집단에서 일관되었음. 어떤 시험대상자도 투여 관련 중대한 이상사례(SAE)를 경험하지 않았으며, 사망도 보고되지 않았음. TEAE로 인한 시험 중단은 낮은 비율로 관찰되었음. 세피압테린의 지속적 투여 시에도 TEAE의 새로운 경향은 확인되지 않았음.

(3)-1 흔하게 보고된 이상사례

① 통합 PKU 시험에서의 이상사례 (만2세 미만은 시험 004의 안전성 평가로 별도 제시)

- 투여 후 발생한 이상사례(TEAE)를 최소 1건 이상 보고한 비율은 세피압테린군에서 164명(73.9%)이었고, 위약군에서 18명(33.3%)이었음. 투여 관련 TEAE를 최소 1건 이상 보고한 비율은 세피압테린군에서 74명(33.3%)이었고, 위약군에서 6명(11.1%)이었음.
- 시험약과 관련없는 중대한 TEAE는 세피압테린군에서 3명(1.4%)이었고, 위약군은 없었음.
  시험약 관련 중대한 TEAE는 세피아테린군 및 위약군 모두에서 보고된 바 없었음.
  CTCAE 3등급 이상 TEAE는 세피압테린군에서 8명(3.6%)였고, 위약군은 없었음.
- 시험 중단으로 이어진 TEAE는 세피압테린군에서 5명(2.3%)였고, 시험약 투여 동의 철회는 4명(1.8%) 였음.
  위약군에서는 모두 나타나지 않았음.
- 시험 004에서 식이 Phe 내성 평가 참여여부에 따른 투여 후 발생한 이상사례를 분석 시, 참여한 시험대상자와 참여하지 않은 시험대상자 간 TEAE 프로파일은 유사하였음.
- 시험 004에서의 베이스라인 Phe 농도가 <360 μmol/L인 시험대상자와 ≥360 μmol/L인 시험대상자 간 TEAE 프로파일은 유사하였음.

표 14: 시험 PTC923-MD-003-PKU 및 시험 PTC923-MD-004-PKU에서의 투여 후 발생한 이상사례 전체 통합 요약(안전성 분석대상군)

매개변수 통계·범위	Sepiapterin n (%) m							위약 (N=54)
	7.5 mg/kg (N=4)	15 mg/kg (N=2)	20 mg/kg (N=56)	30 mg/kg (N=12)	40 mg/kg (N=56)	60 mg/kg (N=211)	전체 (N=222)	
모든 TEAE	4 (100.0) 11	2 (100.0) 13	20 (35.7) 29	10 (83.3) 38	7 (12.5) 10	151 (71.6) 834	164 (73.9) 935	18 (33.3) 33
투여 관련 TEAE	1 (25.0) 1	1 (50.0) 1	5 (8.9) 7	3 (25.0) 3	1 (1.8) 3	68 (32.2) 588	74 (33.3) 183	6 (11.1) 9
중대한 TEAE	0	1 (50.0) 1	0	0	0	2 (0.9) 3	3 (1.4) 4	0
중대한 투여 관련 TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
CTCAE Grade 3 이상 TEAE	0	1 (50.0) 1	0	0	0	7 (3.3) 9	8 (3.6) 10	0
시험약 투여 동의 철회로 이어진 TEAE	0	0	0	0	0	4 (1.9) 5	4 (1.8) 5	0
시험 중단으로 이어진 TEAE	0	0	0	0	0	5 (2.4) 8	5 (2.3) 8	0
사망	0	0	0	0	0	0	0	0

약어: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events(공통 용어 기준); m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
참고: 배분율은 각 투여군에서 데이터가 누락되지 않은 시험대상자 수를 기준으로 계산하였음.
TEAE는 최초 시험약 투여일부터 최종 투여 후 30일 또는 다음 투여 기간 시작일 중 더 이른 시점까지 발생하거나 악화된 이상사례로 정의. 각 범주별로 2건 이상의 이상사례를 보고한 시험대상자는 1회만 계산함.
데이터 마감일: 2024년 9월 2일(시험 PTC923-MD-004-PKU)
출처: ISS 표 1.3.1.1

표 15: 시험 PTC923-MD-003-PKU 및 시험 PTC923-MD-004-PKU에서 식이 Phe 내성 평가 참여 여부에 따른 투여 후 발생한 이상사례 전체 통합 요약 (안전성 분석대상군)

매개변수 통계/범위	식이 Phe 내성 평가 참여(시험 PTC923-MD-004-PKU)			
	Y		N	
	n (%) m			
	Sepiapterin 전체 (N=102)	위약 (N=36)	Sepiapterin 전체 (N=49)	위약 (N=14)
모든 TEAE	90 (88.2) 687	14 (38.9) 25	39 (79.6) 171	2 (14.3) 4
투여 관련 TEAE	39 (38.2) 109	5 (13.9) 7	20 (40.8) 46	0
중대한 TEAE	3 (2.9) 4	0	0	0
중대한 투여 관련 TEAE	0	0	0	0
CTCAE Grade 3 이상 TEAE	6 (5.9) 8	0	2 (4.1) 2	0
시험약 투여 동의 철회로 이어진 TEAE	1 (1.0) 2	0	2 (4.1) 2	0
시험 중단으로 이어진 TEAE	1 (1.0) 1	0	2 (4.1) 5	0

약어: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events(공통 용어 기준); m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); Phe, phenylalanine(페닐알라닌); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
참고: 백분율은 각 투여군에서 데이터가 누락되지 않은 시험대상자 수를 기준으로 계산하였음.
TEAE는 최초 시험약 투여일부터 최종 투여 후 30일 또는 다음 투여 기간 시작일 중 더 이른 시점까지 발생하거나 악화된 이상사례로 정의. 각 범주별로 2건 이상의 이상사례를 보고한 시험대상자는 1회만 계산함.
참고: 데이터는 해당 시험약(즉, 위약 또는 sepiapterin) 투여 중 보고된 TEAE를 나타냄. 위약군은 시험 PTC923-MD-003-PKU에서 위약을 투여한 시험대상자의 데이터이며, sepiapterin군은 시험 PTC923-MD-003-PKU 또는 시험 PTC923-MD-004-PKU에서 sepiapterin을 투여한 시험대상자의 데이터임.
데이터 마감일: 2024년 9월 2일(시험 PTC923-MD-004-PKU).
출처: ISS 표 1.3.1.1.6

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는

· 세피압테린을 어떤 용량으로든 투여한 시험대상자에서 상기도 감염(44명 [19.8%]), 두통(34명 [15.3%]), 설사(33명 [14.9%]), 비인두염(29명 [13.1%])이었음.

· 위약군에서는 비인두염(4명 [7.4%]), 위장염, 구토, 오심(각각 3명 [5.6%])이었음.

표 17: 우선용어 기준, 발생 빈도 내림차순 통합 Sepiapterin 전체 투여군에서 ≥2% 시험대상자에게 보고된 투여 후 발생한 이상사례(안전성 분석대상군)

우선 용어	Sepiapterin n (%) m							위약 (N=54)
	7.5 mg/kg (N=4)	15 mg/kg (N=2)	20 mg/kg (N=56)	30 mg/kg (N=12)	40 mg/kg (N=56)	60 mg/kg (N=211)	전체 (N=222)	
가장 흔하게 발생한 TEAE	4(100.0) 7	2 (100.0) 8	15 (26.8) 18	8 (66.7) 24	6 (10.7) 6	137 (64.9) 541	149 (67.1) 604	14 (25.9) 22
상기도 감염	0	1 (50.0) 5	1 (1.8) 1	5 (41.7) 8	0	38 (18.0) 68	44 (19.8) 82	1 (1.9) 1
두통	0	0	2 (3.6) 2	0	1 (1.8) 1	33 (15.6) 60	34 (15.3) 63	1 (1.9) 1
설사	0	0	1 (1.8) 1	1 (8.3) 1	1 (1.8) 1	30 (14.2) 35	33 (14.9) 38	1 (1.9) 1
비인두염	1 (25.0) 1	0	0	0	0	28 (13.3) 48	29 (13.1) 49	4 (7.4) 4
발열	2 (50.0) 2	0	1 (1.8) 1	2 (16.7) 3	0	21 (10.0) 29	25 (11.3) 35	1 (1.9) 1
구토	1 (25.0) 2	0	0	5 (41.7) 7	1 (1.8) 1	17 (8.1) 22	24 (10.8) 32	3 (5.6) 3
인플루엔자	0	0	2 (3.6) 2	0	0	19 (9.0) 25	20 (9.0) 27	1 (1.9) 1
구인두 삼킴곤란증	0	0	1 (1.8) 1	0	0	19 (9.0) 20	19 (8.6) 21	1 (1.9) 1
기침	0	0	0	0	0	18 (8.5) 23	18 (8.1) 23	1 (1.9) 1
위장염	1 (25.0) 1	1 (50.0) 1	1 (1.8) 1	1 (8.3) 1	1 (1.8) 1	13 (6.2) 14	17 (7.7) 19	3 (5.6) 3
COVID-19	0	1 (50.0) 1	0	0	0	12 (5.7) 14	13 (5.9) 15	0
오심	0	0	0	0	0	12 (5.7) 14	12 (5.4) 14	3 (5.6) 3
상복부 통증	0	0	0	0	1 (1.8) 1	10 (4.7) 16	11 (5.0) 17	1 (1.9) 1
피로	0	0	0	0	0	10 (4.7) 11	10 (4.5) 11	0
대변 변색	1 (25.0) 1	0	2 (3.6) 2	0	0	9 (4.3) 12	10 (4.5) 15	0
현기증	0	0	1 (1.8) 1	0	0	9 (4.3) 12	10 (4.5) 13	0
복통	0	0	2 (3.6) 2	0	0	8 (3.8) 8	10 (4.5) 10	1 (1.9) 1
콧물	0	0	0	1 (8.3) 1	0	8 (3.8) 10	9 (4.1) 11	0
치통	0	0	1 (1.8) 1	0	0	8 (3.8) 9	8 (3.6) 10	0
변비	0	0	0	0	0	7 (3.3) 10	7 (3.2) 10	0
바이러스 감염	0	1 (50.0) 1	1 (1.8) 1	1 (8.3) 1	0	5 (2.4) 5	7 (3.2) 8	0
복부 불편감	0	0	0	0	0	6 (2.8) 6	6 (2.7) 6	0
불안	0	0	0	0	0	6 (2.8) 7	6 (2.7) 7	0
삼킴곤란	0	0	0	0	0	6 (2.8) 6	6 (2.7) 6	0
식욕 감퇴	0	0	0	1 (8.3) 1	0	5 (2.4) 5	6 (2.7) 6	0
요통	0	0	1 (1.8) 1	0	0	5 (2.4) 6	6 (2.7) 7	0
콧물통	0	0	1 (1.8) 1	0	0	5 (2.4) 5	5 (2.3) 6	0
복부 팽만감	0	0	0	0	0	5 (2.4) 6	5 (2.3) 6	0
주의력 장애	0	0	0	0	0	5 (2.4) 7	5 (2.3) 7	0
요로 감염	0	0	0	0	0	5 (2.4) 5	5 (2.3) 5	0

월경통	0	0	0	0	1 (1.8) 1	4 (1.9) 19	5 (2.3) 20	0
결막염	0	0	0	1 (8.3) 1	0	4 (1.9) 4	5 (2.3) 5	0

약어: m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
참고: 백분율은 각 투여군에서 데이터 누락이 없는 시험대상자 수를 기준으로 계산하였음.
TEAE는 최초 시험약 투여일부터 최종 투여 후 30 일 또는 다음 투여 기간 시작일 중 더 이른 시점까지 발생하거나 악화된 이상사례로 정의함. 각 범주별로 2 건 이상의 이상사례를 보고한 시험대상자는 1 회만 계산함.
발생 빈도 내림차순 정렬 순서: 전체, 60 mg/kg, 40 mg/kg, 30 mg/kg, 20 mg/kg, 15 mg/kg, 7.5 mg/kg, 위약
출처: ISS 표 1.3.1.6

- 노출 보정 투여 후 발생한 이상사례

  전반적으로 세피압테린을 어떤 용량으로든 투여한 시험대상자의 총 노출은 193.13 환자-년이었음. 위약 투여군의 총 노출은 6.20 환자-년이었음. 세피압테린을 어떤 용량으로든 투여 후 TEAE를 보고한 시험대상자의 전체 노출 보정 발생률(EAIR)은 환자-년당 0.86, 위약 투여 후 TEAE를 보고한 시험대상자의 EAIR은 2.90이었음.

- 투여 후 발생한 이상사례의 최초 발현

  세피압테린을 어떤 용량으로든 최초 12주간 투여하는 동안, 대부분의 시험대상자(147/222명; 66.2%)가 첫 번째 TEAE를 보고하였음(ISS 표 1.3.1.3.1). 세피압테린 투여기간에 따른 첫 번째 TEAE 보고한 비율은 12주 초과~26주 이하는 11/154명(7.1%)이었고, 26주 초과~52주 이하는 1/132명(0.8%)이었음. 52주 초과는 5명/97명(5.2%)이었음.

  세피압테린 투여 초기 12주 동안 최초로 발현한 흔하게 보고된 TEAE는 설사(12.6%), 상기도 감염(10.4%), 두통(9.93%), 비인두염(5.4%)이었음.

- 투여 후 발생한 이상사례의 중증도

  · 통합 안전성 데이터베이스에서 8명(3.6%)이 총 10건의 중증(CTCAE Grade 3) TEAE를 보고하였음(급성 췌장염, 불안, 천식 발작, 자궁내막증, 위장염, 출혈성 소인, 관절 손상, 간 타박상, 소화성 궤양 출혈, 제대 탈장).

  · Grade > 3 TEAE를 경험한 시험대상자는 없었음.

  · 천식 발작과 자궁내막증의 중증 TEAE는 동일한 시험대상자에게서 보고되었음. 보고된 중증 TEAE 중 1건(출혈성 소인)은 시험약과 관련이 있는 것으로 간주하였음.

  · 기타 모든 TEAE는 경증(세피압테린군: 101명 [45.5%], 위약군: 11명 [20.4%]) 또는 중등도(세피압테린군: 55명 [24.8%], 위약군: 7명 [13.0%])였음 (ISS 표 1.3.1.5).

  · 시험 PTC923-MD-003-PKU에서는 중증 TEAE가 보고되지 않았음.

- 투여 관련 투여 후 발생한 이상사례의 중증도

  · 통합 안전성 데이터베이스에서 총 935건의 TEAE 중 183건(19.6%)이 투여와 관련된 것으로 보고되었으며, 이는 세피압테린 투여군 74명(33.3%)에게서 확인되었음. 위약 투여군에서는 총 9건의 투여 관련 TEAE가 6명(11.1%)에게서 보고되었음(ISS 표 1.3.1.7 and ISS 표 1.3.1.1).

  · 세피압테린을 어떤 용량으로든 투여한 시험대상자에서 ≥5% 이상 발생한 기관계 대분류(SOC) 기준 흔하게 보고된 투여 관련 TEAE는 위장관 장애(24.3%)와 신경계 장애(8.6%)임. 우선용어(PT) 기준 가장 흔하게 보고된 투여 관련 TEAE는 설사(8.6%), 두통(6.3%), 대변 변색(4.5%), 구토(3.6%)였음. 위약군에서 ≥2명에게서 보고된 유일한 투여 관련 TEAE는 오심이었음.

- 출혈 관련 이상반응(표재성 혈종, 정맥 천자/모세혈관 채혈 시 지속적인 출혈, 과다월경 출혈, 타박상 등)이 발생한 환자에 대한 간략한 사례 및 분석 고찰을 보완자료로 제출하였음. 이 약과 출혈 이상반응과의 직접적인 인과관계는 정립되지 않았으나, 월경과다 일부 사례는 임상시험 종료 시점까지 이상반응이 지속되었음.

② 개별 PKU 시험에서의 이상사례

- 전반적으로, PKU 시험대상자를 대상으로 한 개별 시험들의 안전성 관련 데이터는 통합 데이터 결과와 일치하였음. 이 약을 장기(최대 20개월 연속) 투여하여도 TEAE의 발생률이나 양상은 증가하지 않았음.

• PTC923-MD-003-PKU 시험

- 투여 후 발생한 이상사례 요약

· 파트 1에서 최소 1건의 TEAE를 68명(43.3%)에서 보고되었고, 최소 1건의 투여 관련 TEAE를 28명(17.8%)이에서 보고됨. SAE, 중증 TEAE 또는 TEAE로 인한 사망 없었음. TEAE로 인한 시험 중단은 2명(1.3%)에서 보고되었고, 이 중 1명은 시험약 투여도 중단하였음.

· 파트 2에서 최소 1건의 TEAE가 세피압테린군 33명(58.9%)과 위약군 18명(33.3%)에서 보고됨. 최소 1건의 투여 관련 TEAE가 세피압테린군 6명(10.7%)과 위약군 6명(11.1%)에서 보고됨. 파트 2에서는 SAE, 중증 TEAE, TEAE로 인한 사망, TEAE로 인한 중단은 보고되지 않았음.

- 흔하게 보고된 투여 후 발생한 이상사례(TEAE)

· 파트 1에서 SOC 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 각종 위장관 장애(30명 [19.1%])이고, PT 기준 가장 흔하게 보고된 TEAE는 설사(8명 [5.1%])였으며, 두통과 상기도 감염(각각 7명 [4.5%])이었음.

· 파트 2에서 SOC 기준으로 세피압테린군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 기생충 감염(12명 [21.4%])이었고, 위약군에서는 각종 위장관 장애(10명 [18.5%])임.

세피압테린군에서 PT 기준 가장 흔하게 보고된 TEAE는 설사와 두통(각각 4명 [7.1%])이었고, 위장염과 상기도 감염(각각 3명 [5.4%])이었음. 설사, 두통, 상기도 감염은 위약군 대비 세피압테린 전체 투여군에서 더 자주 보고되었음[설사(7.1% vs 1.9%), 두통(7.1% vs 1.9%), 상기도 감염(5.4% vs 1.9%)]. 위장염 발생률은 두 군 간 유의한 차이가 없었음.

위약군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 비인두염(4명 [7.4%])과 위장염, 구토, 오심(각각 3명 [5.6%])이었음. 이중 비인두염과 오심은 세피압테린 전체 투여군에서 보고되지 않았으며, 구토는 위약군 대비 세피압테린군에서 낮은 발생률을 보였음.

표 22: 각 투여군에서 PT 및 기관계 대분류 기준 ≥2% 시험대상자에서 보고된 투여 후 발생한 이상사례 – Part 2 (시험 PTC923-MD-003-PKU, Part 2 안전성 분석대상군)

이상사례 분류	n (%), m				
	Sepiapterin				위약
기관계 대분류 / 우선용어	20 mg/kg (N=56)	40 mg/kg (N=56)	60 mg/kg (N=55)	전체 (N=56)	(N=54)
≥1 TEAE 를 경험한 시험대상자	20 (35.7) 39	7 (12.5) 10	15 (27.3) 21	33 (58.9) 60	18 (33.3) 33
감염 및 기생충 감염	6 (10.7) 6	2 (3.6) 2	7 (12.7) 7	12 (21.4) 15	8 (14.8) 10
위장염	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	2 (3.6%) 2	3 (5.4%) 4	3 (5.6%) 3
상기도 감염	1 (1.8%) 1	0	2 (3.6%) 2	3 (5.4%) 3	1 (1.9%) 1
인플루엔자	2 (3.6) 2	0	0	2 (3.6) 2	1 (1.9) 1
비인두염	0	0	0	0	4 (7.4%) 4
각종 위장관 장애	6 (10.7) 6	3 (5.4) 3	2 (3.6) 4	11 (19.6) 13	10 (18.5) 13
설사	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	2 (3.6%) 2	4 (7.1%) 4	1 (1.9%) 1
복통	2 (3.6) 2	0	0	2 (3.6) 2	1 (1.9) 1
대변 변색	2 (3.6) 2	0	0	2 (3.6) 2	0
구토	0	1 (1.8%) 1	0	1 (1.8%) 1	3 (5.6%) 3
오심	0	0	0	0	3 (5.6%) 3
각종 신경계 장애	4 (7.1) 4	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	7 (12.5) 7	1 (1.9) 1
두통	2 (3.6%) 2	1 (1.8%) 1	1 (1.8%) 1	4 (7.1%) 4	1 (1.9%) 1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	1 (1.8) 1	0	2 (3.6) 2	3 (5.4) 3	2 (3.7) 2
구인두 살림곤란증	1 (1.8) 1	0	1 (1.8) 1	2 (3.6) 2	1 (1.9) 1

약어: CSR, 임상시험 결과보고서(임상시험 결과보고서); m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment- emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
참고: 이상사례는 MedDRA Version 26.0 으로 코딩하였음.
시험대상자가 동일한 기관계 대분류 및 우선용어 내에서 2 건 이상의 이상사례를 보고한 경우, 각 기관계 대분류 및 우선용어 내에서 시험대상자 수는 1 회만 계산함.
출처: 시험 PTC923-MD-003-PKU CSR, 표 14.3.1.3.2

- 투여 후 발생한 이상사례 중증도

: 파트 1과 파트 2에서 모든 TEAE는 경증 또는 중등도(CTCAE Grade 1 또는 2)였으며, 중증(CTCAE Grade 3

이상) TEAE는 보고되지 않았음.

· 파트 1에서 TEAE 중증도는 경증(1등급) 51명(32.5%), 중등도(2등급) 17명(10.8%)이었음.
가장 흔하게 보고된 2등급 TEAE는 감염 및 기생충 감염(7명; 4.5%)이었음.

· 파트 2에서 TEAE 중증도는 세피압테린군은 경증(1등급) 27명(48.2%), 중등도(2등급) 6명(10.7%)이었고, 위약군은 경증(1등급) 11명(20.4%), 중등도(2등급) 7명(13.4%)이었음.
가장 흔하게 보고된 2등급 TEAE는 감염 및 기생충 감염으로 세피압테린군 2명(3.6%), 위약군 4명(7.4%)에서 보고됨.

- 투여 관련 투여 후 발생한 이상사례 중증도

· 파트 1과 파트 2에서 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높은 TEAE는 모두 경증 또는 중등도(1등급 또는 2등급)이었음. 중증(3등급) TEAE는 보고되지 않았음.
파트 1에서 투여 관련 TEAE 중 경증은 23명(14.6%)이고, 중등도는 5명(3.25%)이었음.
파트 2에서 투여 관련 TEAE는 세피압테린군에서 경증 5명(8.9%), 중등도 1명(1.8%)였고, 위약군에서 경증 4명(7.4%) 및 중등도 2명(3.7%)이었음.

· 파트 1에서 최소 1건의 시험약 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높은 TEAE는 28명(17.8%)에서 보고됨. 가장 흔하게 보고된 투여 관련 TEAE는 각종 위장관 장애(23명[14.6%])로 설사(6명, 3.9%), 대변 변색(4명, 2.6%), 구토, 상복부 통증, 오심(각각 3명, 1.9%)이었음.

· 파트 2에서 최소 1건의 시험약 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높은 TEAE는 세피압테린군 6명(10.7%)와 위약군 6명(11.1%)이었음. 가장 흔하게 보고된 투여 관련 TEAE는 위장관 장애(세피압테린군 4명[7.1%], 위약군 4명[7.4%])였음. 이때, 세피압테린군에서 보고된 위장관 장애 투여 관련 TEAE는 대변 변색(2명[3.6%])과 설사, 복통(각각 1명 [1.8%])이었음. 위약군에서는 이러한 TEAE가 보고되지 않았음.

- PTC923-MD-004-PKU 시험

- 투여 후 발생한 이상사례 요약

· 최소 1건의 TEAE가 총 130명(76.9%)에서 보고되었고, 최소 1건의 투여 관련 TEAE가 49명(29.0%)에서 보고됨. 투여 후 발생한 SAE는 3명이었고, Grade ≥3 TEAE는 8명에서 보고됨. TEAE로 인한 시험 중단은 3명이었음(데이터 마감일 2024.9.2. 기준).

표 23: 투여 후 발생한 이상사례 개요 (시험 PTC923-MD-004-PKU, 안전성 분석대상군)

이상사례 분류	Sepiapterin 용량 a [n (%) m]				전체 (N=169) [n (%) m]
	7.5 mg/kg (N=4)	15 mg/kg (N=2)	30 mg/kg (N=11)	60 mg/kg (N=159)	
모든 TEAE	4 (100) 11	2 (100) 13	9 (81.8) 37	119 (74.8) 681	130 (76.9) 742
투여 관련 TEAE	1 (25.0) 1	1 (50.0) 1	3 (27.3) 3	45 (28.3) 119	49 (29.0) 124
중대한 TEAE	0	1 (50.0) 1	0	2 (1.3) 3	3 (1.8) 4
CTCAE Grade 3 이상 TEAE	0	1 (50.0) 1	0	7 (4.4) 9	8 (4.7) 10
시험약 투여 동의 철회로 이어진 TEAE	0	0	0	3 (1.9) 4	3 (1.8) 4
시험 중단으로 이어진 TEAE	0	0	0	3 (1.9) 6	3 (1.8) 6
사망	0	0	0	0	0

약어: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events(공통 용어 기준); m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
a 투여 후 발생한 이상사례 발생 시점에 투여한 가장 최근의 시험약 용량.
참고: 시험대상자가 동일한 기관계 대분류 및 우선용어 내에서 1 건 이상의 이상사례를 보고한 경우, 해당 기관계 대분류 및 우선용어 내 시험대상자 수는 1 회만 계산함.
데이터 마감일: 2024 년 9 월 2 일
출처: 시험 PTC923-MD-004-PKU 표 14.3.1.1 and 표 14.3.3.3

- 흔하게 보고된 투여 후 발생한 이상사례

· SOC 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 기생충 감염(88명 [52.1%])이었고, PT 기준 가장 흔하게 보고된 TEAE는 상기도 감염, 비인두염, 두통, 설사였음.

표 24: ≥2% 시험대상자에서 보고된 투여 후 발생한 이상사례 (기관계 대분류 및 우선용어 기준, 시험 PTC923-MD-004-PKU, 안전성 분석대상군)

이상사례 분류 n (%) m	Sepiapterin 용량 a				전체 (N=169)
기관계 대분류 / 우선용어	7.5 mg/kg (N=4)	15 mg/kg (N=2)	30 mg/kg (N=11)	60 mg/kg (N=159)	
≥1 TEAE 를 경험한 시험대상자	4 (100) 11	2 (100) 13	9 (81.8) 37	119 (74.8) 681	130 (76.9) 742
감염 및 기생충 감염	3 (75.0) 3	2 (100) 10	5 (45.5) 12	81 (50.9) 226	88 (52.1) 251
상기도 감염	0	1 (50.0) 5	4 (36.4) 7	33 (20.8) 60	37 (21.9) 72
비인두염	1 (25.0) 1	0	0	27 (17.0) 45	28 (16.6) 46
인플루엔자	0	0	0	18 (11.3) 24	18 (10.7) 24
위장염	1 (25.0) 1	1 (50.0) 1	1 (9.1) 1	9 (5.7) 10	12 (7.1) 13
COVID-19	0	1 (50.0) 1	0	10 (6.3) 11	11 (6.5) 12
결막염	0	0	1 (9.1) 1	4 (2.5) 4	5 (3.0) 5
바이러스 감염	0	1 (50.0) 1	1 (9.1) 1	3 (1.9) 3	5 (3.0) 5
편도염	0	0	0	4 (2.5) 4	4 (2.4) 4
각종 위장관 장애	2 (50.0) 5	1 (50.0) 2	8 (72.7) 11	63 (39.6) 130	72 (42.6) 148
설사	0	0	1 (9.1) 1	22 (13.8) 26	23 (13.6) 27
구토	1 (25.0) 2	0	5 (45.5) 7	12 (7.5) 16	18 (10.7) 25
오심	0	0	0	9 (5.7) 11	9 (5.3) 11
치통	0	0	0	8 (5.0) 9	8 (4.7) 9
복통	0	0	0	7 (4.4) 7	7 (4.1) 7
대변 변색	1 (25.0) 1	0	0	6 (3.8) 8	7 (4.1) 9
상복부 통증	0	0	0	6 (3.8) 12	6 (3.6) 12
변비	0	0	0	6 (3.8) 9	6 (3.6) 9
복부 불편감	0	0	0	4 (2.5) 4	4 (2.4) 4
삼킴곤란	0	0	0	4 (2.5) 4	4 (2.4) 4
전신 장애 및 투여 부위 병태	2 (50.0) 2	0	2 (18.2) 3	30 (18.9) 47	34 (20.1) 52
발열	2 (50.0) 2	0	2 (18.2) 3	18 (11.3) 24	22 (13.0) 29
피로	0	0	0	7 (4.4) 8	7 (4.1) 8
각종 신경계 장애	0	0	0	33 (20.8) 74	33 (19.5) 74
두통	0	0	0	26 (16.4) 52	26 (15.4) 52
현기증	0	0	0	7 (4.4) 10	7 (4.1) 10
주의력 장애	0	0	0	4 (2.5) 6	4 (2.4) 6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	0	0	2 (18.2) 2	28 (17.6) 47	30 (17.8) 49
기침	0	0	0	14 (8.8) 17	14 (8.3) 17
구인두 삼킴곤란증	0	0	0	12 (7.5) 13	12 (7.1) 13
콧물	0	0	1 (9.1) 1	3 (1.9) 5	4 (2.4) 6
각종 정신 장애	0	0	0	14 (8.8) 22	14 (8.3) 22
불안	0	0	0	4 (2.5) 5	4 (2.4) 5
생식계 및 유방 장애	0	0	0	12 (7.5) 29	12 (7.1) 29
월경통	0	0	0	4 (2.5) 19	4 (2.4) 19
근골격 및 결합 조직 장애	0	0	0	11 (6.9) 13	11 (6.5) 13
관절통	0	0	0	5 (3.1) 5	5 (3.0) 5
요통	0	0	0	4 (2.5) 5	4 (2.4) 5
귀 및 미로 장애	0	0	1 (9.1) 1	6 (3.8) 9	7 (4.1) 10
귀 통증	0	0	1 (9.1) 1	3 (1.9) 4	4 (2.4) 5

약어: m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
a 투여 후 발생한 이상사례 발생 시점에 투여한 가장 최근의 시험약 용량.

- 투여 후 발생한 이상사례 중증도

모든 TEAE는 경증 또는 중등도(CTCAE Grade 1 또는 2)였으며, 중증(CTCAE Grade 3 이상) TEAE는 보고되지 않았음.

· 시험대상자 8명(4.7%)에서 중증 TEAE 10건(급성 췌장염, 불안, 천식 발작, 자궁내막증, 위장염, 출혈성 소인, 관절 손상, 간 좌상, 소화성 궤양 출혈, 제대 탈장)이 보고되었으나, Grade >3 TEAE는 없었음.

· 천식 발작과 자궁내막증은 동일한 시험대상자에서 보고되었음. 보고된 중증 TEAE 중 1건(출혈성 소인)은 시험약과 관련된 것으로 간주되었으며, 중대하지 않은 사건으로 데이터 마감일 시점에 회복되었음.

- 투여 관련 투여 후 발생한 이상사례 중증도
· 최소 1건의 세피압테린과 관련 있다고 시험자가 판단한 TEAE는 49명(29.0%)에서 보고됨.
· SOC 기준 가장 흔하게 보고된 투여 관련 TEAE는 각종 위장관 장애(34명[20.1%])였고, SOC 기준 위장관 장애에서 가장 흔하게 보고된 투여 관련 TEAE는 설사(13명 [7.7%])임. PT 기준 가장 흔하게 보고된 투여 관련 TEAE는 두통(14명 [8.3%])이었음.

- 2세 미만 시험대상자 안전성 요약 (데이터 마감일 2025.2.13. 기준)
· 2세 미만 환자에 이 약의 안전성 프로파일(데이터마감일 2025.2.13.)은 이전의 데이터마감일(2024.9.2.)에서의 안전성과 차이가 없었음.
· 최신 데이터마감일 기준 2세 미만 시험대상자에서 사망이나 중단이 보고되지 않았음.
2세 미만 시험대상자 1명이 Grade 3 SAE(제대 탈장으로 인한 입원)를 보고하였으나, 이는 세피압테린 투여와 관련이 없었음. 그 외 모든 TEAE는 일반적으로 급성/자가 제한성 질환이었으며 경증 또는 중등도였음.
· PT 기준 가장 흔하게 보고된 TEAE는 대변 변색(8/33명; 24.2%), 상기도 감염(8/33명; 24.2%), 구토(7/33명; 21.2%)였음(표 EMAD180_IR12.9 참조).

표 25: 용량별 투여 후 발생한 이상사례 요약: 2세 미만 시험대상자

분류	전체 (N=33) n (%)
TEAE 가 발생한 시험대상자	21 (63.6)
중대한 TEAE 가 발생한 시험대상자	1 (3.0)
Grade 3 이상의 TEAE 가 발생한 시험대상자	1 (3.0%)
투여 관련 TEAE 가 발생한 시험대상자	11 (33.3)
투여 관련 중대한 TEAE 가 발생한 시험대상자	0
시험약 중단으로 이어진 TEAE 가 발생한 시험대상자	0
시험 중단으로 이어진 TEAE 가 발생한 시험대상자	0
사망으로 이어진 TEAE 가 발생한 시험대상자	0

약어: n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
참고: 동일 시험대상자가 복수의 사건을 보고한 경우, 보고된 최고 중증도 등급으로 1 회만 계산함.
투여 관련 TEAE 는 시험약과의 관련성이 "관련이 있을 가능성이 있음" 또는 "상당히 관련성 있음"으로 기록된 모든 TEAE 로 정의함.
백분율은 각 투여군 내 전체 시험대상자 수(N)를 기준으로 계산함.
TEAE 는 최초 시험약 투여일부터 최종 투여 후 30 일 또는 다음 투여 기간 시작일 중 더 이른 시점까지 발생하거나 악화된 이상사례로 정의함. 각 범주에서 동일 시험대상자가 2 건 이상의 이상사례를 보고한 경우, 1 회만 계산함.
시험 PTC923-MD-004-PKU 의 데이터 마감일: 계 120 일=2024 년 9 월 2 일, 계 180 일=2025 년 2 월 13 일.
출처: 표 1.3.1.1.1 (ISS-PTC923-PKU) and 표 EMAD180_IR12.8

- PKU-002 시험
- 투여 후 발생한 이상사례 요약
· 최소 1건의 TEAE를 세피압테린 용량군 20mg/kg/day 및 60mg/kg/day에서 각각 6명(25.0%) 및 7명(29.2%), 사프롭테린 20mg/kg/day에서 5명(20.8%)이 보고됨. 해당 시험에서 세피압테린 용량과 TEAE 발생 비율 간에는 연관성이 나타나지 않았음. SAE, 시험약 중단으로 이어진 이상사례, 시험약 영구중단으로 이어진 이상사례, 생명을 위협하는 TEAE, 사망에 이른 TEAE는 보고되지 않았음.
- 흔하게 보고된 투여 후 발생한 이상사례
· SOC 기준으로 가장 흔하게 보고된 TEAE는 각종 신경계 장애 및 각종 위장관 장애였음. 신경계 이상사례는 세피압테린 60 mg/kg/일 투여군에서 세피압테린 20 mg/kg/일 또는 사프롭테린 20 mg/kg/일 투여군보다 더 자주 보고되었음.
· PT 기준 가장 흔하게 보고된 TEAE는 두통이었으며, 이는 세피압테린 60 mg/kg/일 투여군에서 세피압테린

20 mg/kg/일 또는 사프롭테린 20 mg/kg/일 투여군보다 더 자주 보고됨. 그 외 TEAE는 전체적으로 또는 각 투여군 내에서 최대 1명에서만 보고됨.

표 27: 기관계 대분류 및 우선용어 기준 투여 후 발생한 이상사례 (시험 PKU-002, 안전성 집단)

기관계 대분류 / 우선용어	n (%), m			
	Sepiapterin (20 mg/kg/일) (N=24)	Sepiapterin (60 mg/kg/일) (N=24)	Sapropterin (20 mg/kg/일) (N=24)	전체 (N=24)
≥1 TEAE를 경험한 시험대상자	6 (25.0) 6	7 (29.2) 9	5 (20.8) 7	12 (50.0) 22
각종 신경계 장애	**1 (4.2) 1**	**4 (16.7) 6**	**1 (4.2) 1**	**6 (25.0) 8**
두통	1 (4.2) 1	4 (16.7) 4	1 (4.2) 1	6 (25.0) 6
현기증	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
무기력증	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
각종 위장관 장애	**1 (4.2) 1**	**0**	**3 (12.5) 4**	**4 (16.7) 5**
설사	0	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
위식도 역류 질환	1 (4.2) 1	0	0	1 (4.2) 1
과민성 대장 증후군	0	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
오심	0	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
구토	0	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
감염 및 기생충 감염	**1 (4.2) 1**	**0**	**1 (4.2) 1**	**2 (8.3) 2**
봉와직염	0	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
결막염	1 (4.2) 1	0	0	1 (4.2) 1
혈액 및 림프계 장애	**0**	**0**	**1 (4.2) 1**	**1 (4.2) 1**
림프절 비대	0	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
각종 면역계 장애	**0**	**1 (4.2) 1**	**0**	**1 (4.2) 1**
계절성 알레르기	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
손상, 중독 및 시술 합병증	**0**	**1 (4.2) 1**	**0**	**1 (4.2) 1**
근육 염좌	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
각종 정신 장애	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
불안	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
생식계 및 유방 장애	**1 (4.2) 1**	**0**	**0**	**1 (4.2) 1**
월경통	1 (4.2) 1	0	0	1 (4.2) 1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	**1 (4.2) 1**	**0**	**0**	**1 (4.2) 1**
구인두 삼킴곤란증	1 (4.2) 1	0	0	1 (4.2) 1
피부 및 피하조직 장애	**1 (4.2) 1**	**0**	**0**	**1 (4.2) 1**
발진	1 (4.2) 1	0	0	1 (4.2) 1

약어: CSR, 임상시험 결과보고서(임상시험 결과보고서); m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment- emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
참고: 이상사례는 MedDRA Version 21.0 으로 코딩하였음.
시험대상자가 동일한 기관계 대분류 및 우선용어 내에서 2건 이상의 이상사례를 보고한 경우, 각 기관계 대분류 및 우선용어 내에서 시험대상자 수는 1 회만 계산함.
출처: 시험 PKU-002 CSR, 표 14.3.1.2

- 투여 후 발생한 이상사례 중증도
  · 대부분의 TEAE는 경증이었음(86.4%). 총 3명이 모두 세피압테린 20 mg/kg/일을 투여하였을 때 중등도 또는 중증 TEAE를 보고함. 2명(8.3%)이 총 2건의 중등도 TEAE(결막염 및 월경통)를 보고하였고, 1명(4.2%)이 1건의 중증 TEAE(위식도 역류 질환)를 보고함.
- 투여 관련 투여 후 발생한 이상사례 중증도
  · 총 3명의 시험대상자가 모두 세피압테린 60 mg/kg/일을 투여 시에 시험자가 시험약과 관련이 있다고 판단한 TEAE 총 4건(두통 2건, 무기력증 및 불안 각 1건)을 보고함.
  · 모든 투여 관련 TEAE는 경증이었음.

- 그 외 적응증에 대한 임상시험에서의 이상사례
  - 당뇨병성 위마비(GAS-001 시험) : 세피압테린군 TEAE 4명(40%), 중증 TEAE 1명(위배출 장애), 최소 1건의 SAE는 2명이 보고됨. 시험약 중단, 조기 동의 철회 또는 사망을 초래한 TEAE 없었음. 대부분의 TEAE는 경증 및 중등도였음. 시험약 관련 TEAE 없었음.

- PBD (PBD-001 시험) : TEAE는 7명(87.5%)에서 보고됨. 시험약과 관련 있음으로 간주된 TEAE는 코호트 1, 기간 2의 시험대상자 1명에서 10건이 보고됨.
  · SOC 기준 가장 흔하게 보고된 TEAE는 위장관 장애였으며 투여 용량과 관련 없었음.
  PT 기준 가장 흔하게 보고된 TEAE는 구토, 피로, 식욕 감퇴(각각 3명 [37.5%])와 정신운동 과잉행동(2명 [25.0%])이었음. 이러한 사건의 빈도는 투여 용량과 관련이 없었음.
  · 대부분의 시험대상자(6명 [75.0%])는 경증 TEAE를 보고함. 최소 1건의 중등도 TEAE는 1명에서 보고됨. 중증 TEAE는 보고되지 않았음.
  · 시험약과 관련이 있다고 판단된 TEAE는 코호트 1, 기간 2에서 세피압테린 10 mg/kg을 투여받은 시험대상자 1명이 총 10건이 보고됨(시험 PBD-001 CSR, 표 14.3.1.4). 대변 변색, 구토, 피로, 갈증, 식욕 감퇴, 야뇨증, 불면증, 정신운동 과잉행동, 두통, 창백 등이 포함됨. 그 외 시험대상자에게서는 시험약과 관련이 있다고 판단된 TEAE는 보고되지 않았음.

• 건강한 시험대상자에서 수행된 임상시험에서의 이상사례
세피압테린을 사용한 5건의 건강인 대상 임상약리학 시험에서 안전성을 평가하였음. 해당 시험의 데이터는 주요 안전성 분석에 통합되지 않았음.

- PKU-001 시험:
  · 세피압테린 투여한 Part A에서 18명(42.9%)에서 TEAE가 보고되었으며, 11명(26.2%)에서 투여 관련 TEAE가 보고되었음. Part B에서는 세피압테린을 투여한 시험대상자 중 10명(55.6%)에서 TEAE가 보고되었으며, 4명(22.2%)에서 투여 관련 TEAE가 보고되었음.
  · Part A 또는 Part B 모두에서 TEAE의 빈도는 용량 증가에 따라 증가하는 경향을 보이지 않았음. TEAE 중 중증, SAE, 투여 중단, 사망으로 이어진 사례는 없었음.
  · Part A에서는 두통과 현기증을 제외하면 모든 TEAE가 단 1명의 시험대상자에서만 보고되었음. 두통은 세피압테린 투여군에서 7명, 사프롭테린 투여군에서 2명, 위약군에서 1명에서 보고됨. 현기증은 세피압테린 투여군 4명, 사프롭테린 투여군 1명, 위약군 1명에서 각각 보고되었음. Part B에서는 피로, 시술 관련 통증, 두통, 졸림을 제외하고 모든 TEAE가 각 1명의 시험대상자에서만 보고되었음.
  · Part A 또는 Part B 모두에서 중증 TEAE는 보고되지 않았음.
  · Part A에서, 투여 관련 TEAE로 두통은 세피압테린 투여군 5명(11.9%), 사프롭테린 투여군 2명(22.2%), 위약군 1명(12.5%)에서 보고됨. 또한, 현기증은 세피압테린 투여군 3명(7.1%), 사프롭테린 투여군 1명(11.1%), 위약군 1명(12.5%)에서 보고됨. 그 외 투여 관련 TEAE는 모든 투여군에서 최대 1명에서만 보고되었음.
  Part B에서, 투여 관련 TEAE로 세피압테린 투여군에서 피로(2명), 두통(1명), 변비(1명)가 투여 관련 TEAE로 보고되었음.
- 건강한 지원자 대상 세피압테린 단회투여 시험 간략 요약
  · 시험 PTC923-MD-005-HV, PTC923-MD-007-HV, and PTC923-MD-008-HV
  · 세피압테린은 건강한 지원자에서 잘 내약되었으며, 안전성 프로파일은 PKU 시험대상자에서의 결과와 일관되었음. 세 시험 모두에서 사망, SAE, 시험약 중단으로 이어진 TEAE는 보고되지 않았음. 대부분의 TEAE는 경증이었고, 중증 TEAE는 보고되지 않았음. 시험자는 시험약 투여와 무관하다고 판단하였음.
  · 세 가지 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 두통이었음.

표 35: 시험 PTC923-MD-005-HV, PTC923-MD-007-HV, PTC923-MD-008-HV에서의 투여 후 발생한 이상사례 개요

매개변수	n (%) m			
	PTC923-MD-005-HV		PTC923-MD-007-HV (N=60)	PTC923-MD-008-HV (N=8)
	Part A (N=18)	Part B (N=14)		
모든 TEAE	14 (77.8) 31	9 (64.3) 35	18 (30.0) 33	4 (50.0) 5
투여 관련 TEAE	5 (27.8) 6	3 (21.4) 4	14 (23.3) 21	0
중대한 TEAE	0	0	0	0
CTCAE Grade 3 이상 TEAE	0	0	0	0
시험약 투여 중의 절회로 이어진 TEAE	0	0	0	0
시험 중단으로 이어진 TEAE	0	0	0	0
사망	0	0	0	0

약어: CSR, 임상시험 결과보고서(임상시험 결과보고서); CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events(공통 용어 기준); m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
TEAE는 최초 시험약 투여 후 시작되거나 악화된 이상사례로 정의함.
출처: 시험 PTC923-MD-005-HV CSR, 표 14.3.1.1.1 and 표 14.3.1.1.2; 시험 PTC923-MD-007-HV CSR, 표 14.3.1.1; and 시험 PTC923-MD-008-HV CSR, 표 14.3.1.1

표 36: 시험 PTC923-MD-005-HV, PTC923-MD-007-HV, PTC923-MD-008-HV에서 기관계 대분류 및 우선용어 기준 개별 시험에서 ≥2% 시험대상자에서 발생한 투여 후 발생한 이상사례

이상사례 분류	n (%) m			
	PTC923-MD-005-HV		PTC923-MD-007-HV (N=60)	PTC923-MD-008-HV (N=8)
기관계 대분류 / 우선용어	Part A (N=18)	Part B (N=14)		
All TEAEs	14 (77.8) 31	9 (64.3) 35	18 (30.0)	4 (50.0) 5
각종 위장관 장애	5 (27.8) 6	3 (21.4) 4	10 (16.7)	4 (50.0) 5
복통	1 (5.6) 1	0	1 (1.7)	1 (13) 1
변비	1 (5.6) 1	0	0	3 (38) 3
설사	2 (11.1) 2	0	3 (5.0)	1 (13) 1
비정상적인 위장관계 소리	0	0	2 (3.3)	0
오심	0	1 (7.1) 1	2 (3.3)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태	4 (22.2) 7	8 (57.1) 17	2 (3.3)	0
카테터 삽입 부위 통증	3 (16.7) 4	8 (57.1) 12	0	0
기기 관련 합병증	0	2 (14.3) 2	0	0
손상, 중독 및 시술 합병증	3 (16.7) 4	0	0	0
혼동	2 (11.1) 3	0	0	0
각종 신경계 장애	5 (27.8) 8	3 (21.4) 7	7 (11.7)	0
현기증	2 (11.1) 2	1 (7.1) 1	0	0
두통	3 (16.7) 3	3 (21.4) 6	7 (11.7)	0

· 투여 관련 TEAE와 관련하여, 세 가지 임상시험에서의 양상은 각각 다음과 같음.
시험 PTC923-MD-005-HV에서 Part A의 5명(27.8%)과 Part B의 3명(21.4%)에서 투여 관련 TEAE가 보고되었음. 모든 투여 관련 TEAE는 Part A와 Part B 모두에서 각 1명의 시험대상자에서만 보고되었으며, 용량이나 단식/식이 상태와 관련된 명확한 양상은 없었음.
시험 PTC923-MD-007-HV에서 14명(23.3%)이 시험약 투여와 관련이 있다고 판단된 TEAE를 보고함. 적어도 1건 이상의 투여 관련 TEAE를 경험한 일본인 시험대상자(9명 [30.0%])가 비일본인 시험대상자(5명 [16.7%])보다 더 많았음. 일본인 및 비일본인 모두에서 가장 흔하게 보고된 투여 관련 TEAE는 두통이었음(일본인 4명 [13.3%], 비일본인 2명 [6.7%]).
시험 PTC923-MD-008-HV에서는 투여 관련 TEAE가 보고되지 않았음.

- 시험 PTC923-DDI-101-HV (상호작용 시험)
· TEAE는 12명의 시험대상자에서 보고되었음. 투여군 3(로수바스타틴 10mg)에서 TEAE가 가장 많이 발생함.
· 모든 TEAE는 경증이었음. SAE, 사망, 투여 중단으로 이어진 TEAE는 없었음.
· 투여 관련 TEAE는 2건이었음. 시험약과 관련이 있을 가능성이 있거나 또는 관련 있다고 간주된 TEAE는 투여군 3(로수바스타틴 10mg)에서 변비(1명, 1건) 및 오심(1명, 1건)이었음. 세피압테린 투여와 관련 있음으로 간주된 TEAE는 없었음.
· 모든 투여 기간에서 SOC 기준 가장 흔하게 보고된 TEAE는 전신 장애 및 투여 부위 병태(혈관 천자 부위 멍 포함)로, 총 10건 중 4건이 2명의 시험대상자에서 보고됨.
모든 투여 기간 동안 1명 초과에서 보고된 사건은 카테터 삽입 부위 통증, 혈관 천자 부위 통증, 월경통으로, 각각 2명의 시험대상자에서 총 2건이 보고되었음.

- 시험 PTC923-TQT-102-HV (QTc 시험)

· PTC923-TQT-102-HV에서 세피압테린을 투여받은 6명에서 6건의 TEAE가 보고됨. 이 중 단 1명에서 시험약과 관련이 있다고 간주된 복부 불편감(Grade 1 [경증])이 보고되었음. 보고된 모든 TEAE는 Grade 1(경증)이었으며, SAE, 사망, 투여 중단으로 이어진 TEAE는 없었음.

(4) 사망 : 모든 세피압테린 시험에서 사망은 발생하지 않았음.

(5) 기타 중대한 이상사례

- 세피압테린의 PKU 대상 임상시험에서, 시험 PTC923-MD-003-PKU 및 시험 PKU-002에서는 중대한 TEAE가 보고되지 않았음. 진행 중인 시험 PTC923-MD-004-PKU에서는 다음의 시험대상자 3명(성인 1명, 소아 2명)에서 총 4건의 중대한 TEAE가 보고되었음.

- 21세의 백인 여성으로, 페닐케톤뇨증/ 데이터마감일(2024.6.30.)시점에도 투여 진행중

(천식 위기) 시험 등록 이전에, 시험대상자는 2022년 3월 26일 입원에 이른 천식 지속 상태 사건을 경험하였음. 과거에도 입원에 이른 여러 차례의 천식 악화가 기록되어 있었으며, 최신 에피소드는 2022년 9월 14일에 보고되었음. 시험자는 천식 위기 사건을 시험약과 관련이 없음으로 평가하였음. 이전부터 지속된 중증 천식의 의무기록(과거 천식 악화로 인한 입원 포함)에 기인한 것으로 보았음.

(특발성 급성 췌장염) 2024년 4월 3일, 시험의 공개라벨 연장 단계에서 시험약 투여 시작 후 제406일에, 시험대상자는 급성 췌장염 CTCAE Grade 3 SAE로 입원하였음. 검사 및 치료 후 급성 췌장염의 AE가 해결되었다고 판단 후 췌장염과 관련된 추가 징후가 증상없이 시험약 투여를 재개함. 약물을 중단했을 때 반응(dechallenge)과 재투여 했을 때 반응(rechallenge)은 음성이었음. 시험자는 급성 췌장염 사건을 시험약과 관련이 있을 가능성이 낮음으로 평가하였음.

- 5개월 된 백인 남아로, 페닐케톤뇨증/ 데이터마감일(2024.6.30.)시점에도 투여 진행중

시험대상자의 과거 병력에는 상기도 감염이 포함되어 있었음. 2024년 6월 27일, 시험약 투여 시작 후 제93일에 시험대상자는 제대 탈장 CTCAE Grade 3 SAE(축약어: 제대 탈장으로 인한 입원)를 경험함. 이에 대한 치료로 제대 탈장을 도수 정복(manual reduction)하였고, 정복 후 복부는 팽창 없이 부드러웠음. 이 기간 동안 시험약에 대해서는 아무 조치도 취하지 않았음. 2024년 6월 28일, 사건이 해결되었다고 판단하였고, 시험대상자는 경구 섭취 후 내약성이 있어 퇴원하였음. 시험자는 본 사건을 시험약과 관련이 없음으로 평가하였으며, 기저 제대 탈장에 기인한 것으로 간주함.

- 14세 백인 남아로, 페닐케톤뇨증 / 데이터마감일(2024.6.30.)시점에도 투여 진행중

2024년 6월 28일, 시험약 투여 시작 후 515일째에 시험대상자는 소화성 궤양으로 인한 출혈 CTCAE Grade 3 SAE(축약어: 상부 위장관 출혈, 소화성 궤양)이 나타났고 입원함. 같은 날 SAE로 인해 시험약 투여를 중단함. 2024년 6월 30일 데이터 마감일 이후 이용가능한 자료에 따르면, 2024년 7월 2일 시행한 내시경에서 식도는 정상이었으나 위체부 점막 부종, 체부-전정부 경계의 발적, 전정부 결절성과 발적, 구부(십이지장 구부)의 궤양, 구부-십이지장 전이부 점막 부종, 변형에 따른 협착이 관찰되었음. 검사실 결과는 보고되지 않았음. 시험대상자는 2024년 7월 11일까지 경구 clarithromycin 500 mg BID 및 경구 amoxicillin 500 mg BID 투여를 받았음. 2024년 7월 3일, 시험약 투여를 재개함. 2024년 7월 4일, 소화성 궤양으로 인한 출혈 사건이 해결되었다고 판단하였고, 같은 날 시험대상자는 퇴원하였으며 혈역학적으로 안정되었음. 시험자는 소화성 궤양으로 인한 출혈 사건을 시험약과 관련이 있을 가능성이 낮음으로 평가하였음.

- 시험 PBD-001이나 건강인을 대상으로 한 6건의 제1상 임상약리시험에서는 중대한 TEAE가 보고되지 않았음.
- 시험 GAS-001(당뇨병성 위마비)에서는 2건의 중대한 TEAE가 보고되었음.

- BMI 16.84 kg/m2, 제1형 당뇨병(시험 등록 약 10년 전 진단), 위식도 역류질환(GERD), 고혈압 위기, 불안, 우울증의 병력을 가진 시험대상자가 시험 제14일에 중증의 위 배출 장애를 경험하였음. 본 사건은 시험약과 관

련이 없음으로 간주되었음. 사건은 시험 제16일에 해소되었음.

- BMI 22.33 kg/m2, 제1형 당뇨병(시험 등록 약 22년 전 진단), 관절염, GERD, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 철결핍성 빈혈의 병력을 가진 시험대상자가 시험약 마지막 투여 후 제16일인 시험 제30일에 중등도 위 배출 장애를 경험하였음. 본 사건은 시험약과 관련없음으로 간주됨. 사건은 시험 제31일에 해소되었음.

(6) 기타 주요 이상사례 (투여중단 및/또는 시험중단)

- 세피압테린 투여 PKU 환자 대상 임상시험에서

- 시험 PKU-002에서는 TEAE로 인한 투여 중단 사례 없었음.
- 시험 PTC923-MD-003-PKU 파트t 1에서는 치료와 관련된 것으로 평가된 경증의 중대하지 않은 TEAE로 인해 2명의 시험대상자가 시험을 중단하였음. 1명은 경증의 불안을 보고하여 시험중단되었으나 다음날 해소되었고, 중대하지 않았으며, 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가됨. 다른 1명에서는 경증의 구토를 복용하고 시험약 투여를 중단하고 종료하였음. 구토는 같은 날 해소되었고, 중대하지 않았으며 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가됨. 파트t 2에서는 TEAE로 인해 시험을 중단한 시험대상자가 없었음.

  또한, 파트 1에서 1명의 시험대상자가 임신으로 인해 시험을 중단하였음. 임신은 이상사례로 보고되지 않았으며, 해당 시험대상자는 기타 사유로 시험을 중단한 것으로 간주됨.
- 시험 PTC923-MD-004-PKU에서는 세피압테린 투여와 관련된 것으로 평가된 TEAE로 인해 3명(각각)의 시험대상자가 시험을 중단하였음.

  60 mg/kg 투여군의 1명이 중등도의 변비와 오심으로 인해 시험약 투여를 중단하였음. 두 사건 모두 중대하지 않았고, 시험약과의 관련 가능성이 높은 것으로 평가되었으며, 데이터 마감일까지 회복/해결되었음.

  60 mg/kg 투여군의 또 다른 1명이 중증 출혈성 체질로 인해 시험약 투여를 중단하였음. 본 사건은 중대하지 않았고, 시험약과의 관련 가능성이 높은 것으로 평가되었으며, 데이터 마감일까지 회복/해결되었음. 이 시험대상자는 본 사건으로 인해 시험을 중단하였음.

  60 mg/kg 투여군의 또 다른 1명이 중등도의 두통 TEAE로 인해 시험을 중단하였음. 본 TEAE는 중대하지 않았고, 시험약과의 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었으며, 데이터 마감일 기준으로 진행 중이었음.

- 시험 PBD-001, 시험 GAS-001 또는 건강한 지원자를 대상으로 한 5건의 완료된 제1상 임상약리학 시험에서는 TEAE로 인해 시험약 투여를 중단한 사례가 없었음.

(6) 세피압테린의 약물이상반응 및 위해성

- 세피압테린 임상시험의 안전성 데이터 전반, 특히 시험 PTC923-MD-003-PKU에서 위약 대비 세피압테린 투여군에서 유의하게 높은 빈도로 보고된 TEAE를 중심으로 성인 및 소아 PKU 환자의 고페닐알라닌혈증(HPA) 치료에 대한 세피압테린의 약물이상반응(ADR)을 분석하였음. 유사 제제에서의 안전성 프로파일을 고려하여 세피압테린 분석에서 흔하게 보고된 저페닐알라닌혈증도 이상반응 항목에 반영하였음.

표 39: 성인 및 소아 PKU 환자의 HPA 치료를 위한 Sepiapterin의 약물이상반응 (임상시험 통합분석)

MedDRA SOC	ADR (PT)	노출된 시험대상자의 수 (N=222)	
		빈도 n [보통 전체 빈도] (%)	빈도 n 범주
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	19.8	매우 흔함
각종 위장관 장애	설사	14.9	매우 흔함
각종 신경계 장애	두통	13.3	매우 흔함
각종 위장관 장애	복통	12.2	매우 흔함
각종 위장관 장애	대변 변색	4.5	흔함

약어: ADR, CIOMS, Council for International Organizations for Medical Sciences(국제의과학기구협의회); HPA, hyperphenylalaninemia(고페닐알라닌혈증); N, number of patients(환자의 수); PKU, phenylketonuria(페닐케톤뇨증); PT, 우선 용어(우선 용어); SOC, 기관계 대분류(기관계 대분류)

* ADR 발생 빈도는 중추적 시험 PTC923-MD-003-PKU와 시험 PTC923-MD-004-PKU(데이터 마감일: 2024년 9월 2일)에서 산출하였음. 해당 시험에는 최대 60 mg/kg/일 sepiapterin을 투여한 코호 시험대상자 N=222명이 포함되었음.

* 발생 빈도 구분은 CIOMS 기준에 따라 정의하였다: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 – <1/10), 흔하지 않음(≥1/1000 – <1/100), 드물(≥1/10000 – <1/1000), 매우 드물(<1/10000), 알 수 없음(현재 이용 가능한 자료로는 추정 불가)

* 동 이상의 MedDRA 우선용어를 묶은 것임.

데이터 마감일: 2024년 9월 2일

출처: ISS 표 1.3.1.2

• 위장관계 영향이 PKU 임상시험 근거 위해성 규명된 근거

- 시험 PTC923-MD-003-PKU 및 시험 PTC923-MD-004-PKU의 통합 안전성 데이터에서, 96명(43.2%)의 시험대상자가 각종 위장관 장애 SOC 내 202건의 TEAE를 보고함(ISS 표 1.3.1.2). 또한, 각종 위장관 장애 SOC 내 투여와 관련된 TEAE는 54명(24.3%)에서 보고됨(ISS 표 1.3.1.7). 우선용어 기준으로 4명 이상의 시험대상자에서 발생한 가장 흔한 투여와 관련된 TEAE는 설사(8.6%), 대변 변색(4.5%), 구토(3.6%), 오심(2.7%), 상복부 통증(2.7%)이었으며, 이들 사건의 대부분은 경증이었음.

  전반적으로, 통합 안전성 데이터베이스에서 60 mg/kg 세피압테린을 투여한 3명의 시험대상자가 4건의 위장관 TEAE로 인해 투여를 중단하였음. 시험 PTC923-MD-003-PKU Part 1의 한 시험대상자는 경증의 구토 TEAE를 경험하여 같은 날 해결되었고, 중대하지 않았으며 시험약과의 관련 가능성이 있는 것으로 평가되어 시험을 중단하였음. 두 번째 시험대상자는 시험 PTC923-MD-004-PKU에서 제8일에 경증의 변비와 복부 팽만, 중등도의 주의력 장애와 두통을 이유로 시험을 중단하였음. 세 번째 시험대상자는 시험 PTC923-MD-004-PKU에서 제86일에 중등도의 변비 TEAE로 인해 시험을 중단하였음. 이들 TEAE 8건은 모두 중대하지 않았으며, 시험약과 관련된 것으로 평가되었음.
- 세피압테린의 위장관 영향은 모든 TEAE가 중대하지 않았고, 대부분 경미하며 회복되었고 치료를 통해 관리할 수 있으므로 중요한 위해성으로 고려되지 않음.

• 투여와 관련하여 고려되는 잠재적 위해성.

디하이드로폴산 환원효소(DHFR) 억제제와의 약물 상호작용

- DHFR 억제제와의 약물 상호작용은 알려진 약리작용에 근거한 잠재적 위해성임. 이는 세피압테린의 유익성-위해성 균형에 영향을 주지 않으므로 중요한 위해성으로 간주되지 않음. 세피압테린의 진행 중인 시험의 시험계획서에는 엽산 합성을 억제하는 것으로 알려진 약물과의 병용투여를 제외하는 기준이 포함되어 있으며, 시험계획서의 병용약물 항목 또한 methotrexate, pemetrexed, trimetrexate 등 엽산 합성을 억제하는 약물의 병용을 허용하지 않았음.
- 신청 사용상주의사항의 이 잠재적 상호작용을 설명하고 있으며, 일반적 주의에서 세피압테린과 DHFR 억제제 및 기타 의약품의 병용 시 환자를 모니터링할 것을 권고함.

(7) 임상실험실 평가

• 임상검사실 평가 데이터는 통합하지 않았음. 세피압테린 임상시험 전반에서 일부 시험대상자에게서 산발적으로 기준 범위를 벗어난 임상화학 또는 혈액학 값이 보고되었으나, 세피압테린 투여 후 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았음. 전체적으로 세피압테린 용량 수준별로 뚜렷한 경향은 나타나지 않았음.

(8) 활력징후, 신체검사 소견 및 안전성과 관련된 기타 관찰

• 활력징후, 신체검사 및 안전성과 관련된 기타 관찰은 통합하지 않았으며, 임상시험 전반에서 활력징후 또는 신체검사 평가와 관련하여 어떠한 경향이나 안전성 검토항목도 제기되지 않았음.

• 심전도 측정

- PKU 시험에서 간헐적으로 ECG 이상이 관찰되었으나, 임상적으로 유의하게 간주된 사례는 없었고, ECG 소견 또는 기타 심장 장애와 관련된 TEAE도 최소 수준이었음.
- 시험 PTC923-MD-003-PKU

· ECG의 전반적으로 베이스라인 및 이후 모든 시점에서 대부분(>70%)의 시험대상자에게서 정상이었음.

모든 ECG 이상은 임상적으로 유의하지 않은(NCS) 것으로 판정됨. NCS 비율은 세피압테린 투여군과 위약군에서 베이스라인(21.4% vs 20.4%) 및 파트 2 제42일(각 25.6%)에서 유사하였음. 파트 1에 머문 시험대상자에서는 파트 2 시험대상자들(20.9%)보다 베이스라인에서 NCS 비율이 낮았음(10.6%).

· 최대 Fridericia 보정 QT(QTcF) 값이 480 msec을 초과한 시험대상자는 없었음. 베이스라인 대비 QTcF가 30

msec 초과 증가한 시험대상자 비율은 투여군 간 유사하였으며, 파트 1의 1명과 파트 2의 위약군 1명, 세피압테린군 1명이 QTcF가 30~60 msec 증가하였음. 60 msec를 초과한 시험대상자는 없었음.

- 시험 PTC923-MD-004-PKU
  · 시험 전반에서 ECG 매개변수 변화는 전반적으로 작았으며, 투여군 간 유사하였음.
- 시험 PTC923-TQT-102-HV
  · 시험 PTC923-TQT-102-HV는 위약 및 양성 대조군을 포함한 건강한 대상자에서 세피압테린(60 및 120 mg/kg) 투여 후 고지방·고열량 식사 조건에서 세피압테린 노출과 BH_4 및 HR 보정 QT(QTcF)의 관계를 평가하기 위해 설계됨. 안전성과 내약성 평가하였으며, 양성 대조군으로는 moxifloxacin 400 mg 단일 경구투여가 사용되었음.
  · 세피압테린은 최대 120 mg/kg/일의 투여 용량보다 더 많은 용량(supratherapeutic dose)까지 HR 또는 QTc 간격의 단축 또는 연장에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 간헐적으로 ECG 이상이 관찰되었으나, 임상적으로 유의하지 않았음. 세피압테린 60 또는 120 mg/kg 투여 후 모두 히스테리시스가 나타나지 않았음.
  · ECG 소견이나 기타 심장 장애와 관련된 TEAE는 보고되지 않았음.

- 농도-QT 분석
  - PTC923-TQT-102-HV 시험 결과에 대한 추가 근거는 두 건의 C-QTc 분석 결과를 기반함. 이 분석은 선형 혼합효과모형을 사용하여 수행하였음.
    · 시험 PTC923-MD-005-HV(시험 PTC923-2023-043)의 데이터를 활용한 분석
    · 시험 PTC923-MD-005-HV, PTC923-MD-007-HV, PTC923-DDI-101-HV, 및 PTC923-MD-003-PKU의 성인 건강한 지원자 및 소아, 성인 PKU 환자 자료를 통합한 분석(시험 PTC923-2023-062)
  - 두 분석 모두, 치료용량(60 mg/kg 경구)에서의 Cmax 시점에서 예측된 베이스라인 대비 QTcF 변화(ΔQTcF)에 대한 90% CI의 상한이 관련 내인성 및 외인성 요인의 유무와 관계없이 10 msec 미만으로 나타났음.

(9) 특수 집단 및 상황에서의 안전성 (PKU 통합 데이터에서의 내인성 및 외인성 요인)

<내인성>

- 연령 : 연령군 간, 그리고 세피압테린 투여군과 위약군 간 TEAE 양상 또는 Grade 3 이상 TEAE 발생률에는 본질적인 차이가 없었음. 어떠한 연령군에서도 투여 관련 중대한 TEAE는 없었음.

표 40: 연령군별 투여 후 발생한 이상사례 개요 (통합 분석) (안전성 분석대상군)

분류	Sepiapterin 전체 (n [%] m)					위약 (n [%] m)				
연령군(세)	<2	2 ~ <6	6 ~ <12	12 ~ <18	≥18	<2	2 ~ <6	6 ~ <12	12 ~ <18	≥18
N	15	25	46	55	81	0	3	12	19	20
모든 TEAE	14 (93.3) 66	19 (76.0) 141	33 (71.7) 176	40 (72.7) 200	58 (71.6) 352	0	0	7 (58.3) 16	5 (26.3) 6	6 (30.0) 11
투여 관련 TEAE	4 (26.7) 4	8 (32.0) 18	13 (28.3) 24	13 (23.6) 38	36 (44.4) 99	0	0	2 (16.7) 4	1 (5.3) 1	3 (15.0) 4
중대한 TEAE	1 (6.7) 1	0	0	1 (1.8) 1	1 (1.2) 2	0	0	0	0	0
투여 관련 중대한 TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CTCAE Grade 3 이상의 TEAE	1 (6.7) 1	0	1 (2.2) 1	2 (3.6) 2	4 (4.9) 6	0	0	0	0	0
시험약 투여 중지로 이어진 TEAE	0	1 (4.0) 1	0	0	3 (3.7) 4	0	0	0	0	0
시험 중단으로 이어진 TEAE	0	1 (4.0) 1	0	0	4 (4.9) 7	0	0	0	0	0
사망으로 이어진 TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

약어: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events(공통 용어 기준); m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)
참고: 백분율은 각 투여군에서 누락되지 않은 데이터를 가진 시험대상자 수를 기준으로 산출하였음. TEAE는 시험약 최초 투여일부터 마지막 투여일 30일 후 또는 다음 투여기간 시작 전 중 더 이른 시점까지 발생하거나 악화된 이상사례로 정의함. 각 행 범주에서 2건 이상의 AE가 발생한 시험대상자는 1 회만 계산하였음.
데이터 마감일: 2024 년 9 월 2 일
출처: ISS 표 1.3.1.1.1

표 41: 연령군별 하향식 발생 빈도로 제시한 Sepiapterin 전체 투여군에서 ≥2% 시험대상자에게서 보고된 투여 후 발생한 이상사례 (통합 분석) (안전성 분석대상군)

분류	Sepiapterin 전체(n [%] m)						위약(n [%] m)					
연령군 (세)	<2	2 - <6	6 - <12	12 - <18	≥18	전체	<2	2 - <6	6 - <12	12 - <18	≥18	전체
N	15	25	46	55	81	222	0	3	12	19	20	54
모든 TEAE	14 (93.3) 66	19 (76.0) 141	33 (71.7) 176	40 (72.7) 200	58 (71.6) 352	164 (73.9) 935	0	0	7 (58.3) 16	5 (26.3) 6	6 (30.0) 11	14 (25.9) 22
상기도 감염	6 (40.0) 14	7 (28.0) 17	12 (26.1) 20	13 (23.6) 23	6 (7.4) 8	44 (19.8) 82	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
두통	0	1 (4.0) 3	5 (10.9) 5	12 (21.8) 22	16 (19.8) 33	34 (15.3) 63	0	0	0	0	1 (5.0) 1	1 (1.9) 1
설사	2 (13.3) 2	5 (20.0) 7	5 (10.9) 5	7 (12.7) 9	14 (17.3) 15	33 (14.9) 38	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
비인두염	1 (6.7) 1	7 (28.0) 12	2 (4.3) 4	7 (12.7) 13	12 (14.8) 19	29 (13.1) 49	0	0	1 (8.3) 1	2 (10.5) 2	1 (5.0) 1	4 (7.4) 4
발열	4 (26.7) 5	8 (32.0) 12	9 (19.6) 12	2 (3.6) 4	2 (2.5) 2	25 (11.3) 35	0	0	0	1 (5.3) 1	0	1 (1.9) 1
구토	6 (40.0) 9	5 (20.0) 7	3 (6.5) 3	3 (5.5) 3	7 (8.6) 10	24 (10.8) 32	0	0	1 (8.3) 1	1 (5.3) 1	1 (5.0) 1	3 (5.6) 3
인공투석자	0	3 (12.0) 6	3 (6.5) 3	7 (12.7) 11	7 (8.6) 7	20 (9.0) 27	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
구인두 상입곤란증	0	2 (8.0) 2	7 (35.2) 8	5 (9.1) 6	5 (6.2) 5	19 (8.6) 21	0	0	0	0	1 (5.0) 1	1 (1.9) 1
기침	0	5 (20.0) 7	5 (10.9) 8	4 (7.3) 4	4 (4.9) 4	18 (8.1) 23	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
위장염	3 (20.0) 3	2 (8.0) 3	6 (13.0) 7	2 (3.6) 2	4 (4.9) 4	17 (7.7) 19	0	0	2 (16.7) 2	0	1 (5.0) 1	3 (5.6) 3
COVID-19	1 (6.7) 1	3 (12.0) 3	2 (4.3) 2	0	7 (8.6) 9	13 (5.9) 15	0	0	0	0	0	0
오심	0	1 (4.0) 1	2 (4.3) 2	4 (7.3) 4	5 (6.2) 7	12 (5.4) 14	0	0	0	0	2 (10.0) 2	3 (5.6) 3
상복부 통증	0	0	2 (4.3) 2	5 (9.1) 11	4 (4.9) 4	11 (5.0) 17	0	0	0	0	0	1 (1.9) 1

분류	Sepiapterin 전체(n [%] m)						위약(n [%] m)					
연령군 (세)	<2	2 - <6	6 - <12	12 - <18	≥18	전체	<2	2 - <6	6 - <12	12 - <18	≥18	전체
피로	0	1 (4.0) 1	1 (2.2) 1	3 (5.5) 3	5 (6.2) 6	10 (4.5) 11	0	0	0	0	0	0
대변 변색	1 (6.7) 1	4 (16.0) 5	2 (4.3) 3	0	3 (3.7) 6	10 (4.5) 15	0	0	0	0	0	0
현기증	0	0	3 (6.5) 6	4 (7.3) 4	3 (3.7) 3	10 (4.5) 13	0	0	0	0	0	0
복통	0	0	4 (8.7) 4	2 (3.6) 2	4 (4.9) 4	10 (4.5) 10	0	0	1 (8.3) 1	0	0	1 (1.9) 1
콧물	1 (6.7) 1	3 (12.0) 5	1 (2.2) 1	2 (3.6) 2	2 (2.5) 2	9 (4.1) 11	0	0	0	0	0	0
식욕	0	0	2 (4.3) 3	2 (3.6) 2	4 (4.9) 5	8 (3.6) 10	0	0	0	0	0	0
변비	0	0	2 (4.3) 3	0	5 (6.2) 7	7 (3.2) 10	0	0	0	0	0	0
바이러스 감염	2 (13.3) 2	1 (4.0) 1	1 (2.2) 1	2 (3.6) 2	1 (1.2) 1	7 (3.2) 8	0	0	0	0	0	0
복부 불편감	0	1 (4.0) 1	1 (2.2) 1	1 (1.8) 1	3 (3.7) 3	6 (2.7) 6	0	0	0	0	0	0
불안	0	0	1 (2.2) 1	0	5 (6.2) 6	6 (2.7) 7	0	0	0	0	0	0
상입곤란	0	1 (4.0) 1	1 (2.2) 1	3 (5.5) 3	1 (1.2) 1	6 (2.7) 6	0	0	0	0	0	0
식욕 감퇴	1 (6.7) 1	3 (12.0) 3	0	1 (1.8) 1	1 (1.2) 1	6 (2.7) 6	0	0	0	0	0	0
소양	0	0	1 (2.2) 1	1 (1.8) 1	4 (4.9) 5	6 (2.7) 7	0	0	0	0	0	0
습진	0	1 (4.0) 1	0	1 (1.8) 1	3 (3.7) 4	5 (2.3) 6	0	0	0	0	0	0
복부 팽만감	0	0	0	0	5 (6.2) 6	5 (2.3) 6	0	0	0	0	0	0
주치력 장애	0	0	1 (2.2) 1	0	4 (4.9) 6	5 (2.3) 7	0	0	0	0	0	0
요로 감염	0	1 (4.0) 1	1 (2.2) 1	0	3 (3.7) 3	5 (2.3) 5	0	0	0	0	0	0
입술염	0	0	0	2 (3.6) 3	3 (3.7) 17	5 (2.3) 20	0	0	0	0	0	0
결막염	1 (6.7) 1	2 (8.0) 2	0	1 (1.8) 1	1 (1.2) 1	5 (2.3) 5	0	0	0	0	0	0

약어: m, number of events(사건의 수); n, number of subjects with events(사건이 발생한 시험대상자의 수); TEAE, treatment-emergent adverse event(투여 후 발생한 이상사례)

참고: 빈도들은 각 투여군에서 누락되지 않은 데이터를 가진 시험대상자 수를 기준으로 산출하였음. TEAE는 시험약 최초 투여일부터 마지막 투여일 30일 후 또는 다음 투여기간 시작 전 중 더 이른 시점까지 발생하거나 악화된 이상사례로 정의함. 각 행 별주에서 2건 이상의 AE가 발생한 시험대상자는 1회만 계산하였음.
TEAE는 sepiapterin 전체 집의 하향식 발생 빈도로 제시하였음.
데이터 마감일: 2024 년 9 월 2 일
출처: ISS 표 1.3.1.4.1, ISS 표 1.3.1.6

- 성별 : 성별 간, 그리고 세피압테린 투여군과 위약군 간 TEAE 또는 투여 관련 TEAE의 발생률이나 중증도에는 본질적인 차이가 없었음. 성별 간 TEAE 보고에는 뚜렷한 차이 없었음.

- 인종 및 민족

- 인종 간(백인 vs 기타), 그리고 세피압테린 투여군과 위약군 간 TEAE 또는 투여 관련 TEAE의 발생률이나 중증도에는 본질적인 차이가 없었음. 인종 간 TEAE 보고에는 뚜렷한 차이 없었음.
- 민족성 간, 그리고 세피압테린 투여군과 위약군 간 TEAE 또는 투여 관련 TEAE의 발생률이나 중증도에는 본질적인 차이가 없었음. 민족성 간 TEAE 보고에는 뚜렷한 차이 없었음.

• 간 장애 및 신 장애
- 별도의 간 장애 및 신 장애 환자 대상 임상시험은 수행되지 않았음.
- 완료된 임상시험 전반에서 간 또는 신장 기능 장애를 시사하는 TEAE 또는 임상적으로 유의한 검사 이상은 보고되지 않았음. 그러나, 신장애 또는 간장애 환자에서 세피압테린의 안전성은 확립되지 않았음.

<외인성>
• 식이 영향 : 공복 상태와 음식 섭취 상태에서 세피압테린 투여 시 안전성 프로파일에는 차이가 없었음. 제3상 제형의 세피압테린을 음식과 함께 투여 시 세피압테린 및 그 대사산물 BH_4의 노출이 증가하였고, 지방 함량이 높을수록 노출이 더 크게 증가함. 일본인 대상자에서 제3상 제형의 세피압테린을 저지방 식사와 함께 투여했을 때도 BH_4 노출이 증가함. PKU 환자 치료 시 세피압테린은 음식과 함께 투여할 것을 권장함.

• 약물 상호작용 :
- 건강한 대상자에서 수행된 DDI 연구에서, 세피압테린 및 BH_4가 BCRP 매개 약물상호작용의 영향 약물(victim) 및 유발 약물(perpetrator)로 작용할 가능성을 평가 시, 세피압테린은 rosuvastatin 또는 curcumin과 병용 투여 시 양호한 내약성 나타냄.
- CYP 매개 대사에서 세피압테린이 DDI의 유발 약물이 될 가능성은 낮음. 또한, 세피압테린 또는 대사산물 BH_4가 CYP 매개 효소 억제나 유도로 인한 DDI의 영향 약물이 될 가능성은 낮음.
- 세피압테린 경구 투여 후 BH_4의 전환 및 형성은 methotrexate와 같은 DHFR 억제제의 저해를 받을 수 있음. 이와 관련된 특정 연구는 수행되지 않았으며, 이러한 약물을 세피압테린과 함께 사용하는 경우 주의가 필요함.
- 세피압테린 환원효소의 존재하에서의 약물상호작용 가능성은 임상적으로 평가되지 않았음. DHFR 억제제로 알려진 trimethoprim, methotrexate, pemetrexed, pralatrexate, trimetrexate 등의 병용투여는 세피압테린 및 BH_4 대사에 영향을 미칠 수 있음. 이러한 약물을 세피압테린과 함께 사용하는 경우 주의가 필요함.

• 임부 및 수유부 : 가임기 여성과 남성은 임상시험에서 투여 기간과 마지막 투여 후 90일까지 효과적인 피임을 시행하도록 요구되었음. 동물시험에서는 임신, 초기배 발달, 배태자 발달, 출생 전후 발달과 관련된 직접적 또는 간접적 위해성이 나타나지 않았으나, 임부 대상의 임상시험 결과는 없음. 따라서 임신 중 이 약 사용은 피할 것을 권장함. 참고로 PTC923-MD-003-PKU 시험 파트 1에서 임신으로 인해 1명의 시험대상자가 중도 탈락하였으며, 해당 임신은 정상적으로 종료되었음.

• 과량투여 : 급성 과량투여의 효과는 평가되지 않았음. 권장 최대 일일 투여량(60 mg/kg/일)보다 높은 용량은 임상시험에서 평가된 바 있으며, PKU-001 시험에서 80 mg/kg/일까지 투여하였음.

• 약물 의존성 :
- 세피압테린과 사프롭테린은 동일 계열(BH_4 조절제, BH_4를 증가시켜 Phe를 감소시키는 기전)에 속하며, 남용 가능성과 연관되지 않음.
- 전반적으로 오랜 기간 사용하고 있는 기존 사프롭테린에서 남용 관련 소견이 없었던 점, 세피압테린의 치료 농도에서 도파민, 세로토닌 분비 및 대사에 대한 영향이 없었던 점, 비임상 및 임상시험에서 세피압테린의 치료 Cmax 범위에서 중추신경계 관련 소견이 없었던 점을 전반적으로 고려 시, 세피압테린 의존성 발생 가능성

은 낮은 것으로 보임.

- PTC923-MD-003-PKU 및 PTC923-MD-004-PKU에서 혈중 Phe 및 티로신을 측정 시, 시간 경과에 따른 티로신 농도는 일정하게 유지되었고, 뚜렷한 증가는 관찰되지 않았음. 또한, 대부분의 시험대상자는 티로신을 함유한 Phe-free 단백질 보충제를 복용하였기 때문에 안정적인 농도를 유지하였음.

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

- 해당 없음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 소아 및 성인 대상의 핵심 3상 임상시험을 통해 위약 대비 세피압테린의 혈중 페닐알라닌 수치 감소 효과를 입증하였음. 장기 3상 임상시험에서 세피압테린 일일 투여 시의 혈중 페닐알라닌 수치 감소 효과의 지속성과 식이 페닐알라닌 섭취량 증가 가능성을 확인하였음. 따라서, 이 약을 PKU 환자에게 최초 투여 시 혈중 페닐알란닌 수치의 반응성과 식이 페닐알라닌 섭취량을 면밀히 모니터링해야 함.

- 핵심 3상 PTC923-MD-003-PKU 시험은 파트 1에서 세피압테린 14일 투여에 반응한 PKU 환자를 파트 2에서 위약군과 세피압테린군으로 무작위배정 후 시험약 투여 시, 베이스라인 대비 5주~6주차 혈중 페닐알라닌 수준은 세피압테린군이 위약군 대비 통계적으로 유의하게 더 크게 감소하였음. 해당 시험은 기존 식이제한을 유지하였음.

- 장기 PTC923-MD-004-PKU 시험(진행 중)에서 PKU 환자에서의 세피압테린의 일일 투여가 26주차에 평균 일일 페닐알라닌 섭취량을 2.3배 증가시켰음. PTC923-MD-003-PKU 파트 2에서 세피압테린군이었던 시험대상자에게 세피압테린을 투여 시 혈중 페니알라닌 수치 감소는 지속 유지되었고, 파트 2에서 위약군이었던 시험대상자에서도 세피압테린 투여를 시작한 이후 베이스라인 대비 유의한 혈중 페닐알라닌 수치가 감소하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 세피압테린은 PKU 임상시험에 참여한 전 연령, 성별, 인종 및 민족의 대상자에서 치료기간 동안 내약성은 양호하였음.

- 세피압테린의 모든 임상시험에서 투여 관련 사망 사례는 보고되지 않았으며, 중대한 이상반응 및 이상반응으로 인한 조기 중단은 소수였음.

  주요 이상반응은 상기도감염, 설사, 두통, 복통, 대변변색 및 저페닐알라닌혈증으로 매우 흔하게 또는 흔하게 보고되었음. 대부분은 경증~중등도였으며, 증상에 대한 치료로 관리 가능하였음. 이러한 이상반응은 기존 사프롭테린 제제에서 알려진 안전성 프로파일(두통, 콧물, 인후통, 비충혈, 기침, 설사, 구토, 복통 및 저페닐알라닌혈증 등)과 유사하였음. 다만, 세피압테린 임상시험에서 월경 과다 출혈, 표재성 출혈 등의 일부 사례를 고려하여 일반적 주의에 반영하였음.

- 임상실험실평가, 활력징후, 신체검사 소견 및 심전도 측정에서 유의미한 유해성은 관찰되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

1) 치료적 맥락

- PKU는 환자의 건강과 삶의 질(QOL)에 중대한 영향을 미치는 만성적이고 파괴적인 질환. 특히 소아 및 청소년에서 조절되지 않은 HPA는 인지 기능 및 정보 처리 능력 손상, 행동 문제, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 운동 기능 장애, 기타 정신 및 정서적 증상을 포함하는 중증 및 비가역적인 신경 기능 장애를 유발함. 식이 요법을

제한하지 않은 PKU 환자의 혈중 페닐알라닌 농도와 중증 지적 장애 발현 간의 직접적인 연관성이 있는 것으로 알려짐(Waisbren 2007).

- 다양한 PKU 환자의 HPA에 안전하고 효과적인 신약에 대한 충족되지 않은 의학적 수요가 여전히 존재함.

2) 유익성

- 임상 개발 프로그램 전반에 걸쳐 일관적인 유효성 및 안전성 데이터는 세피압테린은 PKU 환자의 고페닐알라닌혈증(HPA) 치료에 긍정적인 유익성-위해성 평가를 뒷받침함.
  세피압테린은 cPKU 환자, 소아, 사프롭테린-비반응 환자 포함한 다양한 PKU 환자에서 임상적으로 의미있는 수준의 혈중 페닐알라닌농도 감소를 유도하였고 이 효과는 지속적임. 또한, 세피압테린은 혈중 페닐알라닌 농도의 감소를 유지하면서 식이 내성을 개선을 나타내어, PKU 환자에게 요구되는 엄격한 식이 제한의 완화 가능성을 나타냄. 세피압테린은 소아 및 성인에서 양호한 내약성과 일관된 안전성 프로파일을 보임.
- 세피압테린은 cPKU 환자 및 이전에 BH_4에 반응하지 않았거나, 사프롭테린으로 효과적인 조절이 이루어지지 않은 환자 하위군에서도 혈중 페닐알라닌 수준을 감소시키는 데 효과를 나타내었음. 이는 기존 치료제에 반응하지 않는 환자군에 대한 치료제로서의 고려할 수 있는 이점이 있음.
- 세피압테린은 환자가 식이 조절을 완화하면서도 혈중 페닐알라닌 농도의 지속적인 감소를 유지할 수 있도록 함. 페닐알라닌 제한 식이에 대한 순응도는 환자의 삶의 질에 부정적인 영향을 미치며, 영양실조와 정신 건강 문제를 야기할 수 있고 치료 순응도에도 영향을 미칠 수 있음. 식이 페닐알라닌 내성 평가 결과에서 세피압테린을 매일 투여한 대상자는 혈중 페닐알라닌 농도의 임상적으로 유의미한 감소를 유지하면서도 식이 페닐알라닌 섭취량이 증가하였음.

3) 위해성

- PKU 환자 대상 임상시험에서 세피압테린 관련 중요한 안전성 문제는 나타나지 않았음. 임상시험에서 보고된 이상반응은 설사, 변색된 변, 복통 등으로 관리 가능한 위장관계 이상반응으로 사용상의 주의사항에 반영됨.
- DHFR 억제제(예: 트리메토프림, 메토트렉세이트, 페메트렉세드, 프랄라트렉세이트, 트리메트렉세이트)와의 약물 상호작용이 발생할 수 있으므로 모니터링이 필요하며 이는 사용상의 주의사항에 병용 시 주의사항 반영됨.
- 현재까지 알려진 세피압테린의 안전성 프로파일은 소아를 포함한 모든 PKU 하위군에 적용되며, 임상시험에서 환자의 하위군 간 안전성 차이가 관찰되지 않았음.

4) 유익성-위해성 평가에 대한 결론

- 현재까지 확보된 근거는 성인 및 모든 연령대, 모든 중증도의 소아 PKU 환자에서 HPA 치료제로서 세피압테린의 유익성-위해성 평가가 긍정적임을 뒷받침함.
- 혈중 페닐알라닌 농도의 지속적인 감소와 더불어 식이 내 페닐알라닌 내성 증가를 동반함으로써, 성인 및 소아 PKU 환자 모두에게 임상적으로 의미 있고 유의한 치료 효과를 나타내고, 양호하고 일관된 내약성 및 안전성 프로파일을 나타냄.

6.6. 가교자료

- 의약품 등의 품목허가심사규정 제7조제6호가목[별표 6]<별첨 1>에 따라 희귀의약품은 가교자료 제출 면제에 해당함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약의 유효성에 대한 임상시험은 핵심 3상에서 세피압테린 2주 투여 후 반응성을 나타낸 시험대상자 중 2세 이상 시험대상자를 대상으로 위약 또는 세피압테린 투여군으로 무작위 배정하여, 6주 투여 이후 혈중 페닐알라닌 수치를 베이스라인 대비 감소한 수준을 평가하였으며, 세피압테린투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 감소시킴을 입증함. 또한, 연령, 기존 치료제 노출 경험, 혈중 Phe 수준에 따른 하위군에서도 일관적인 경향을 나타냄.
- 이 약의 장기 공개 임상시험에서 26주 시점에서의 식이 Phe 내성을 평가하였을 때, 베이스라인 대비 식이 Phe 섭취량이 증가하였음. 이 약의 초기 2상 시험(7일 투여, 순서군)에서 사프롭테린 20mg/kg/day(허가사항 최대 투여용량) 투여군 대비 이 약 60mg/kg/day가 혈중 페닐알라닌 수준을 보다 유의하게 더 크게 감소시켰음. 이러한 결과는 핵심 임상시험에서의 세피압테린의 결과를 뒷받침함.
- 이 약의 안전성 프로파일은 대부분 경증~중등도로 내약할 수 있는 수준으로 사료됨. 또한, 기존 사프롭테린 제제와 안전성 프로파일이 유사함.
- 종합적으로 이 약의 페닐케톤뇨증이 있는 고페닐알라닌혈증 환자에 대한 유효성 및 안전성 결과를 고려 시, 유익성이 위해성을 상회하는 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 SEPHIENCE 250mg, 1000mg oral powder, PTC Therapeutics International Limited, 2025.6.19. 허가
- 미국 SEPHIENCE 250mg, 1000mg oral powder, PTC Therapeutics, Inc., 2025.7.28. 허가
- 일본 SEPHIENCE 250mg, 1000mg granules, PTC Therapeutics Japan K.K., 2025.12.22. 허가
- 호주 SEPHIENCE 250mg, 1000mg oral powder, PTC Therapeutics Australia Pty Limited, 2025.7.14. 허가
- 스위스 SEPHIENCE 250mg, 1000mg powder 랙 oral use, PTC Therapeutics Switzerland GmbH, 2025.8.5. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 디테린정100밀리그램(사프롭테린이염산염), 알보젠코리아(주), 2015.10.27.허가
- 쿠발라용해정100밀리그램(사프롭테린이염산염), (주)삼오제약, 2018.7.31. 허가

	기허가 품목	기허가 품목	신청 품목
제 품 명	디테린정100밀리그램 (사프롭테린이염산염)	쿠발라용해정100밀리그램 (사프롭테린이염산염)	세피언스산250밀리그램 세피언스산1000밀리그램 (세피압테린)
효 능 효과	테트라하이드로비옵테린(tetrahydrobiopterin, BH_4)에 반응하는 페닐케톤뇨증 환자의 혈중 페닐알라닌 농도 감소	소아 및 성인의 아래의 질환으로 인한 고페닐알라닌혈증의 치료 1. 페닐케톤뇨증 2. 테트라하이드로비옵테린(BH_4) 결핍증	소아 및 성인 페닐케톤뇨증 환자의 고페닐알라닌혈증의 치료

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	베르토코리아유한책임회사	**허가일**	
제품명	세피언스산250밀리그램(세피압테린), 세피언스산1000밀리그램(세피압테린)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	위해성관리계획개요 (ver 1.0 2026.8.12.)
주성분 및 함량	세피압테린 250밀리그램, 1000밀리그램		
효능·효과	소아 및 성인 페닐케톤뇨증 환자의 고페닐알라닌혈증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 ・국내 능동적 감시 ・국외 임상시험	- 일반적인 위해성 완화조치 : 첨부문서 - 추가적인 위해성 완화조치 : 환자용 사용설명서
임부 및 수유부에 대한 투여	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 ・국내 능동적 감시	- 일반적인 위해성 완화조치 : 첨부문서 - 추가적인 위해성 완화조치 : 환자용 사용설명서