의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.03.22		접수번호	20180061313
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품			
신 청 인 (회사명)	삼오제약(주)			
제 품 명	쿠발라용해정100밀리그램(사프롭테린이염산염)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	사프롭테린이염산염			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	용해정 이 약 1정(300밀리그램) 중 사프롭테린이염산염 100밀리그램			
신청 사항	효능효과	소아 및 성인의 아래의 질환으로 인한 고페닐알라닌혈증의 치료 1. 페닐케톤뇨증 2. 테트라하이드로비옵테린(BH4)결핍증		
	용법용량	이 약의 치료는 페닐케톤뇨증 및 테트라하이드로비옵테린 결핍증의 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치를 적절하게 조절하고 영양 균형을 맞추기 위해 이 약의 투여 중에는 음식내 페닐알라닌과 전체 단백질 섭취를 적극적으로 관리해야 한다. 페닐케톤뇨증이나 테트라하이드로비옵테린의 결핍으로 인한 고페닐알라닌혈증의 경우 만성적 상태이기 때문에 이 약의 반응이 확인된 후 장기간 사용해야 한다. 하지만 이 약의 장기간 사용에 대한 자료는 제한적이다. 1. 용량 쿠발라는 100 mg 정제로 제공된다. 체중에 따라 계산되는 일일 용량은 가장 가까운 100의 배수로 반올림된다. 예를 들어 계산된 용량이 401 - 450 mg라면 400 mg로 책정해야 하는데, 이는 4정에 해당한다. 계산된 용량이 451 - 499 mg라면 5정에 해당하는 500 mg로 책정한다. 1) PKU		

		성인 및 소아 PKU 환자에서 쿠발라의 시작 용량은 10 mg/kg (체중) 1일 1회 투여이다. 이 용량은 의사의 판단에 따른 적절한 혈중 페닐알라닌 수치를 달성 및 유지하기 위해 대개 5 - 20 mg/kg/day 범위에서 조정된다. 2) BH4 결핍 성인 및 소아 BH4 결핍 환자에서 쿠발라의 시작 용량은 2 - 5 mg/kg (체중) 1일 1회 투여이다. 용량은 20 mg/kg/day까지 조정될 수 있다. 치료 효과를 최적화하기 위해 총 일일 용량을 2-3회로 나누어 투여해야 할 수 있다. 3) 소아 소아용량은 성인과 동일하다. 4) 고령 환자 만 65세 이상의 환자에서 쿠발라의 안전성과 유효성은 확인되지 않았다. 고령 환자에게 처방할 때에는 주의를 기울여야 한다. 5) 신부전 또는 간부전 환자 신장 또는 간 기능 저하 환자에서 쿠발라의 안전성과 유효성은 확인되지 않았다. 이러한 환자에게 처방할 때에는 주의를 기울여야 한다. 2. 반응 결정 혈중 페닐알라닌이 지속적으로 높을 경우 발생하는 소아 환자의 신경 장애, 성인 환자의 인지 결함 및 정신장애 등 비가역적인 임상 증상 발생을 피하기 위해 가능한 빨리 이 약의 투여를 시작하는 것이 매우 중요하다. 이 약에 대한 반응은 실험실 검사만으로 사전에 정확하게 결정할 수 없고, 이 약의 투여 후 치료경과등을 통해서 평가할 수 있다. 이 약에 대한 반응은 혈중 페닐알라닌 수치 감소로 결정한다. 투약 반응여부는 30% 이상의 혈중 페닐알라닌 수치 감소 또는 개별 환자에 대해 치료 담당의사가 결정하는 치료적 혈중 페닐알라닌 목표 달성으로 정의할 수 있다. 이 약 투여 시작 전과 권장 시작 용량으로 이 약 투여 1주 후에 혈중 페

		닐알라닌 수치를 측정해야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치 감소가 만족스럽지 않다면 매주 혈중 페닐알라닌 수치를 지속적으로 모니터링하면서 이 약의 용량을 1일 최대 20 mg/kg까지 매주 증량할 수 있다. 이 약 투여 시작 전과 권장 시작 용량으로 이 약 투여 1주 후에 혈중 페닐알라닌 수치를 측정해야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치 감소가 만족스럽지 않다면 매주 혈중 페닐알라닌 수치를 지속적으로 모니터링하면서 이 약의 용량을 1일 최대 20 mg/kg까지 매주 증량할 수 있다. 1일 20mg/kg의 용량으로 1개월 투약한 후에도 혈중 페닐알라닌 수치가 30%이상 감소하지 않거나, 치료담당의사가 결정한 치료적 혈중 페닐알라닌 목표를 달성하지 못한 환자는 이 약에 반응하지 않는 환자로, 투약을 중단하고 더 이상 이약으로 치료를 지속해서는 안된다. 이 약에 대한 반응이 확인되면, 반응에 따라 용량을 5-20 mg/kg/day 범위에서 조절할 수 있다. 각 용량 조절 후 1주 또는 2주째에 혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치를 검사하고 자주 모니터링하도록 권고한다. 이 약을 투여하는 환자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하고 정기적으로 임상 평가(혈중 페닐알라닌, 티로신, 영양 섭취, 정신운동 발달 모니터링 등)를 받아야 한다. 3. 용량 조절 이 약의 투여는 혈중 페닐알라닌 수치를 원하는 치료학적 수준 이하로 낮추어 줄 수 있다. 혈중 페닐알라닌의 수치를 치료 범위 내로 유지하기 위해 쿠발라의 용량을 조절하거나, 식이 페닐알라닌 섭취 변경이 필요할 수 있다 특히 소아에서 각 용량 조절 후 1-2주째에 혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치를 검사하고 그 후에는 치료 담당의사의 지시 하에 자주 모니터링해야 한다. 이 약의 투여 기간 중 혈중 페닐알라닌 수치 조절이 적절하지 않다면, 이 약의 용량 조절을 고려하기 전에 처방 요법과 식이에 대한 환자 순응도를 검토해야 한다. 쿠발라 투여 중단은 의사의 감독하에 이루어져야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치가 높아질 수 있기 때문에 모니터링이 보다 자주 이루어져야 할 수있다. 혈중 페닐알라닌 수치를 바람직한 치료 범위 내로 유지하기 위해 식이 변경이 필요할 수 있다.

		4. 투약방법 쿠발라 정제는 흡수를 높이기 위해 식사와 함께 투여해야 한다. PKU 환자의 경우, 가능하면 오전 중 매일 같은 시간에 쿠발라 1일 용량을 한 번에 투여해야 한다. BH4 결핍환자의 경우는, 1일 총 용량을 1일 2-3회 분할투여한다. 환자가 약병 안에 들어있는 제습제 캡슐을 삼키지 않도록 주의를 주어야 한다. 처방된 갯수의 정제를 물컵에 넣어 녹을 때까지 저어야한다. 정제가 녹는 데는 수 분이 걸릴 수 있다. 정제를 빨리 녹이기 위해 정제를 으깰 수 있다. 용액 내에 작은 입자가 보일 수 있지만 이는 의약품의 효과에 영향을 미치지 않는다. 이 용액은 20분 내에 마셔야한다 1)체중 20 kg 초과 성인 및 소아 1일 용량은 체중에 따라 계산하여 100 mg 단위로 반올림해야 한다. 처방된 개수의 정제를 통째로 삼키거나 120-240 ml 물 또는 사과주스에 녹여 충분히 녹을 때까지 저은 후 복용할 수 있다. 용액 내에 작은 입자가 보일 수 있지만 이는 의약품의 효과에 영향을 미치지 않는다. 처음 물에 녹인 후 20분 이내에 용액을 마셔야 한다. 투여하고 남은 용액은 버린다. 체중 20 kg 이하 소아 처방된 1일 총 용량에 따라 알맞은 개수의 100 mg 정제를 표 1-4에 명시된 양의 물 에 녹여야 한다. 적합한 눈금이 있는 정확한 측정 기기(예: 약컵 또는 경구 투여 시린지)를 사용하여 정제를 용해할 물의 양을 정확히 측정해야 한다. 이 용액의 일부를 투여해야 하는 경우, 경구 투여 시린지를 사용하여 투여해야 하는 부피만큼 용액을 취한다. 용액은 의약품 투여에 사용할 다른 컵에 옮길 수 있다. 컵을 사용하지 못하는 유소아의 경우, 처방된 1일 용

		량에 해당하는 용액을 경구 투여 시린지를 사용해 직접 입으로 투여할 수 있다. 10 ml 경구 투여 시린지는 10 ml 이하의 용량을 투여할 때 사용하며 20 ml 경구 투여 시린지는 10 ml가 넘는 용량을 투여할 때 사용한다. 정제를 녹이기 시작한 후 20분 이내에 복용한다. 복용 후 남은 용액은 버린다.		
최종 허가 사항	허가일자	2018.07.31		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		· 미국: KUVAN Tablets, BIOMARIN PHARM, 2006.12.13 허가 KUVAN Powder, BIOMARIN PHARM, 2013.12.19 허가 · 유럽: KUVAN Tablets, 2008.12.02. 허가		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	박병길, 백대현, 오정원, 김나경
심사부서		소화계약품과	심사담당자	(안유) 변영준, 안미령, 최돈웅 (기시) 김정현, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	최규석, 이종필

* 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 성인의 아래의 질환으로 인한 고페닐알라닌혈증의 치료 1. 페닐케톤뇨증 2. 테트라하이드로비옵테린(BH4)결핍증

○ **용법·용량**

이 약의 치료는 페닐케톤뇨증 및 테트라하이드로비옵테린 결핍증의 치료경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치를 적절하게 조절하고 영양 균형을 맞추기 위해 이 약의 투여 중에는 음식내 페닐알라닌과 전체 단백질 섭취를 적극적으로 관리해야 한다. 페닐케톤뇨증이나 테트라하이드로비옵테린의 결핍으로 인한 고페닐알라닌혈증의 경우 만성적 상태이기 때문에 이 약의 반응이 확인된 후 장기간 사용해야 한다. 하지만 이 약의 장기간 사용에 대한 자료는 제한적이다. 1. 용량 쿠발라는 100 mg 정제로 제공된다. 체중에 따라 계산되는 일일 용량은 가장 가까운 100의 배수로 반올림된다. 예를 들어 계산된 용량이 401 - 450 mg라면 400 mg로 책정해야 하는데, 이는 4정에 해당한다. 계산된 용량이 451 - 499 mg라면 5정에 해당하는 500 mg로 책정한다. 1) 페닐케톤뇨증 성인 및 소아 페닐케톤뇨증 환자에서 쿠발라의 시작 용량은 10 mg/kg (체중) 1일 1회 투여이다. 이 용량은 의사의 판단에 따른 적절한 혈중 페닐알라닌 수치를 달성 및 유지하기 위해 대개 5 - 20 mg/kg/day 범위에서 조정된다. 2) 테트라하이드로비옵테린(BH4) 결핍 성인 및 소아 테트라하이드로비옵테린(BH4) 결핍 환자에서 쿠발라의 시작 용량은 2 - 5 mg/kg (체중) 1일 1회 투여이다. 용량은 20 mg/kg/day까지 조정될 수 있다. 치료 효과를 최적화하기 위해 총 일일 용량을 2-3회로 나누어 투여 할 수 있다. 3) 소아

소아용량은 성인과 동일하다.
2. 반응 결정
혈중 페닐알라닌이 지속적으로 높을 경우 발생하는 소아 환자의 신경 장애, 성인 환자의 인지 결함 및 정신장애 등 비가역적인 임상 증상 발생을 피하기 위해 가능한 빨리 이 약의 투여를 시작하는 것이 매우 중요하다.
이 약에 대한 반응은 실험실 검사만으로 사전에 정확하게 결정할 수 없고, 이 약의 투여 후 치료경과등을 통해서 평가할 수 있다. 이 약에 대한 반응은 혈중 페닐알라닌 수치 감소로 결정한다.
투약 반응여부는 30% 이상의 혈중 페닐알라닌 수치 감소 또는 개별 환자에 대해 치료 담당의사가 결정하는 치료적 혈중 페닐알라닌 목표 달성으로 정의할 수 있다.
이 약 투여 시작 전과 권장 시작 용량으로 이 약 투여 1주 후에 혈중 페닐알라닌 수치를 측정해야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치 감소가 만족스럽지 않다면 매주 혈중 페닐알라닌 수치를 지속적으로 모니터링하면서 이 약의 용량을 1일 최대 20 mg/kg까지 매주 증량할 수 있다.
1일 20mg/kg의 용량으로 1개월 투약한 후에도 혈중 페닐알라닌 수치가 30%이상 감소하지 않거나, 치료담당의사가 결정한 치료적 혈중 페닐알라닌 목표를 달성하지 못한 환자는 이 약에 반응하지 않는 환자로, 투약을 중단하고 더 이상 이 약으로 치료를 지속해서는 안된다.
이 약에 대한 반응이 확인되면, 반응에 따라 용량을 5-20 mg/kg/day 범위에서 조절할 수 있다.
각 용량 조절 후 1주 또는 2주째에 혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치를 검사하고 자주 모니터링하도록 권고한다. 이 약을 투여하는 환자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하고 정기적으로 임상 평가(혈중 페닐알라닌, 티로신, 영양 섭취, 정신운동 발달 모니터링 등)를 받아야 한다.
3. 용량 조절
이 약의 투여는 혈중 페닐알라닌 수치를 원하는 치료학적 수준 이하로 낮추어 줄 수 있다. 혈중 페닐알라닌의 수치를 치료 범위 내로 유지하기 위해 쿠발라의 용량을 조절하거나, 식이 페닐알라닌 섭취 변경이 필요할 수 있다
특히 소아에서 각 용량 조절 후 1-2주째에 혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치를 검사하고 그 후에는 치료 담당의사의 지시 하에 자주 모니터링해야 한다.
이 약의 투여 기간 중 혈중 페닐알라닌 수치 조절이 적절하지 않다면, 이 약의 용량 조절을 고려하기 전에 처방 요법과 식이에 대한 환자 순응도를 검토해야 한다.
쿠발라 투여 중단은 의사의 감독하에 이루어져야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치가 높아질 수 있기 때문에 모니터링이 보다 자주 이루어져야 할 수있다. 혈중 페닐알라닌 수치를 바람직한 치료 범위 내로 유지하기 위해 식이 변경이 필요할 수 있다.
4. 투약방법
이 정제는 흡수를 높이기 위해 음식과 함께 1일 1회 투여해야 하며 가능하면 오전 중 매일

같은 시간에 투여한다.
환자가 약병 안에 들어있는 제습제 캡슐을 삼키지 않도록 주의를 주어야 한다.
처방된 갯수의 정제를 물컵에 넣어 녹을 때까지 저어야 한다. 정제가 녹는 데는 수 분이 걸릴 수 있다. 정제를 빨리 녹이기 위해 정제를 으깰 수 있다. 용액 내에 작은 입자가 보일 수 있지만 이는 의약품의 효과에 영향을 미치지 않는다. 이 용액은 20분 내에 마셔야 한다.
1) 체중 20 kg 초과 성인 및 소아
1일 용량은 체중에 따라 계산하여 100 mg 단위로 반올림해야 한다.
처방된 개수의 정제를 통째로 삼키거나 120-240 ml 물 또는 사과주스에 녹여 충분히 녹을 때까지 저은 후 복용할 수 있다. 용액 내에 작은 입자가 보일 수 있지만 이는 의약품의 효과에 영향을 미치지 않는다. 정제를 녹인지 20분 이내에 복용한다.
2) 체중 20 kg 이하 소아
처방된 1일 총 용량에 따라 알맞은 개수의 100 mg 정제를 표 1-4에 명시된 양의 물 에 녹여야 한다. 적합한 눈금이 있는 정확한 측정 기기(예: 약컵 또는 경구 투여 시린지)를 사용하여 정제를 용해할 물의 양을 정확히 측정해야 한다.
이 용액의 일부를 투여해야 하는 경우, 경구 투여 시린지를 사용하여 투여해야 하는 부피만큼 용액을 취한다. 용액은 의약품 투여에 사용할 다른 컵에 옮길 수 있다. 컵을 사용하지 못하는 유소아의 경우, 처방된 1일 용량에 해당하는 용액을 경구 투여 시린지를 사용해 직접 입으로 투여할 수 있다. 10 ml 경구 투여 시린지는 10 ml 이하의 용량을 투여할 때 사용하며 20 ml 경구 투여 시린지는 10 ml가 넘는 용량을 투여할 때 사용한다. 정제를 녹인지 후 20분 이내에 복용한다. 복용 후 남은 용액은 버린다.
표 1: 체중 20 kg 이하 소아의 2 mg/kg/day 용량 표

체중(kg)	총 용량 (mg/day)	녹여야 할 붕해정 개수(개당 100 mg 기준)	용해 부피 (ml)	투여 용액 부피 (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30

20	40	1	80	32

* 1일 총 용량에 대한 부피를 반영

정제를 녹인 지 20분 이내에 사용하지 않은 용액은 버린다.

표 2: 체중 20 kg 이하 소아의 5 mg/kg/day 용량 표

체중(kg)	총 용량 (mg/day)	녹여야 할 붕해정 개수(개당 100 mg 기준)	용해 부피 (ml)	투여 용액 부피 (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

* 1일 총 용량에 대한 부피를 반영

정제를 녹인 지 20분 이내에 사용하지 않은 용액은 버린다.

표 3: 체중 20 kg 이하 소아의 10 mg/kg/day 용량 표

체중(kg)	총 용량 (mg/day)	녹여야 할 붕해정 개수(개당 100 mg 기준)	용해 부피 (ml)	투여 용액 부피 (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32

17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

* 1일 총 용량에 대한 부피를 반영

정제를 녹인 지 20분 이내에 사용하지 않은 용액은 버린다.

표 4: 체중 20 kg 이하 소아의 20 mg/kg/day 용량 표

체중(kg)	총 용량 (mg/day)	녹여야 할 붕해정 개수(개당 100 mg 기준)	용해 부피 (ml)	투여 용액 부피 (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

* 1일 총 용량에 대한 부피를 반영

정제를 녹인 지 20분 이내에 사용하지 않은 용액은 버린다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 65세 이상의 환자에 대한 안정성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

2) 임신 시 이 약 노출에 대한 임상자료는 없다.

3) 이 약과 레보도파의 병용투여는 경련의 발생 또는 악화, 흥분성 및 과민성의 증가를 야기할 수 있으므로, 레보도파를 투여하고있는 환자에 이 약을 처방하는 경우 주의를 기울여야 한다.

4) 신장애 및 간기능환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립 되어있지 않다.

3. 이상반응

1) 임상시험

임상시험에서 이 약(5-20 mg/kg/day)을 투여 받은 환자 579명 중 약 35%가 약물이상반응을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 두통과 콧물이다.

이후 수행된 소아임상시험에서 이 약(10-20 mg/kg/day)을 투여 받은 만 4세 미만 소아 27명 중 약 30%가 약물이상반응을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 아미노산 수치 감소(저페닐알라닌혈증), 구토, 비염이다. 이 약의 주요 임상시험에서 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다.

표 5: 주요 임상시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 신체기관계(SOC)	MedDRA 권장 용어(PT)	빈도※
신경계 장애	두통	매우 흔함
호흡기, 흉부 및 종격장	콧물	매우 흔함
	인후통, 비충혈, 기침	흔함
위장관 장애	설사, 구토, 복통	흔함
대사 및 영양 장애	저페닐알라닌혈증	흔함

※ 빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100, <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000, <1/100), 드묾(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드묾(<1/10,000)

2) 시판 후 조사

다음 이상반응이 시판 후 상황에서 관찰되었다.

- 과민 반응(중대한 알레르기 반응 및 발진 등)
- 소화불량
- 위염
- 메스꺼움
- 식도 통증
- 구강인두 통증
- 인후염

4. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하는 환자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하고 정기적으로 임상 평가(혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치, 영양 섭취, 정신운동 발달 모니터링 등)를 받아야한다.

2) 이 약의 투여는 혈중 페닐알라닌 수치를 정상 이하로 낮출 수 있다. 영아기 중 혈중 페닐알라닌 수치가 지속적으로 낮게 유지될 경우 발달 장애가 나타날 가능성이 있다. 투여 시 혈중 페닐알라닌 수치를 모니터링한다. 혈중 페닐알라닌 수치를 적절하게 관리하고, 영향 균형을 맞추기 위해, 이 약 투여 중에는 음식으로 섭취되는 페닐알라닌 및 전체 단백질 량을 적극적으로 관리해야 한다.
3) 발작 소인이 있는 환자에게 이 약을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다. 이런 환자에서 발작 발생과 발작 악화가 보고된 바 있다.
4) 위염은 중대한 이상반응으로 보고되었다. 위염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다.
5) 최대 250 mg/kg/day 용량(사람 치료 용량 범위의 12.5-50배)에서 실시한 마우스 경구 발암성 시험에서 종양유발 활성이 관찰되지 않았다.
사프롭테린은 세균 세포에서 약한 돌연변이원성을 갖는 것으로 확인되었으며, 중국 햄스터 폐 및 난소세포에서 염색체이상의 증가가 관찰되었다. 하지만, 사프롭테린은 사람 림프구 생체 외 시험과 생체 내 마우스 소핵 시험에서 유전 독성을 보이지 않았다.

5. 상호작용
1) 별도의 상호작용 시험은 실시되지 않았다.

2) 디히드로엽산환원효소 억제제(예: 메토트렉세이트[methotre×ate], 트리메토프림[trimethoprim]) 병용 투여는 시험된 바 없지만 이들 의약품은 테트라하이드로비옵테린(BH4) 대사를 저해할 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 이런 약물을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다.

3) 테트라하이드로비옵테린(BH4)은 산화질소합성효소의 보조인자이다. 전형적인 NO 공여체(예: 글리세릴 트리니트레이트(GTN), 이소소르비드질산염(ISDN), 니트로프루시드 나트륨(SNP), molsidomin), 포스포디에스테라제-5 (PDE-5) 억제제, 미녹시딜(mino×idil) 등 산화질소(NO) 대사나 작용에 영향을 미쳐 혈관확장을 야기하는 모든 약물과 이 약을 병용하는 동안에는 주의를 기울여야 한다.

4) 레보도파 치료를 받는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의를 기울여야 한다. 테트라하이드로비옵테린(BH4) 결핍 환자에게 레보도파와 이 약을 동시 투여하였을 때 발작, 발작 악화, 흥분 증가 및 과민이 관찰되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약의 임부사용에 대한 자료는 제한적이다. 동물 시험에서는 임신, 배태아 발생, 출산 또는 출생 후 발달에서의 직접 또는 간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다.

페닐케톤뇨증 여성의 임신 576건 및 정상 출산 414건에 대해 실시한 모체 페닐 케톤뇨증 협력 시험에서 얻은 질병 관련 모체 및/또는 배태아 위험 자료에 따르 면 600 μmol/l가 넘는 조절되지 않는 페닐알라닌 수치가 신경, 심장, 얼굴 이형 증, 성장 이상의 높은 발생과 관련되는 것으로 입증되었다.

따라서 임신 전 및 임신 동안에 모체 및 태아를 위한 모체의 혈중 페닐알라닌 수치가 엄격하게 조절되어야 한다. 임신 전과 임신 기간 동안 모체의 페닐알라닌 수치가 확실하게 조절되지 않는다면 모체와 태아에게 해로울 수 있다. 임신 전과 임신 기간 동안 의사의 감독하에 식이 페닐알라닌 섭취를 제한하는 것이 이런 환자군에서의 일차 치료법이다. 엄격한 식이요법 관리에도 혈중 페닐알라닌 수치가 적절히 감소되지 않는 경우에만 이 약의 사용을 고려해야한다. 임부에게 처방할 때에는 주의를 기울여야한다.

2) 수유부
사프롭테린 또는 대사체가 사람 모유로 배설되는지 알려져 있지 않다. 이 약을 수유부에게 투여할 때는 주의를 기울여야 한다.

3) 수태능
전임상 시험에서 이 약이 수컷 및 암컷의 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

7. 과량투여시의 처치
사프롭테린이염산염을 권장 최대 용량인 1일 20 mg/kg을 초과하여 투여한 뒤에 어지러움이 보고되었다. 과량투여에 대한 치료는 증상에 따라 이루어져야 한다. 치료 용량 이상의 단회 용량 100 mg/kg(최대 권장 용량의 5배) 투여에서 QT 간격 단축(-8.32 msec)이 관찰되었다. 기존에 QT 간격 단축이 있는 환자(예: 가족성 QT 단축 증후군이 있는 환자) 관리에서 이 점을 고려해야한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직 하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 환자가 약병 안에 들어있는 제습제 캡슐을 삼키지 않도록 주의를 주어야 한다. 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 현지 요건에 따라 폐기해야 한다.

9. 기타 [약리학 및 비임상/임상 자료]

1) 임상시험

쿠발라(사프롭테린이염산염)의 제3상 임상 개발 프로그램에는 페닐케톤뇨증 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 위약 대조 시험 2개가 포함되었다. 이들 시험 결과에서 혈중 페닐알라닌 수치를 낮추고 식이 페닐알라닌의 내성을 증가시킬 수 있는 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 유효성이 입증되었다.

스크리닝 시 혈중 페닐알라닌 수치가 높고 PKU가 제대로 조절되지 않는 시험대상자 88명에서 사프롭테린 이염산염 10 mg/kg/day는 위약과 비교해 혈중 페닐알라닌 수치를 유의하게 낮추었다. 쿠발라 투여군과 위약군에서 베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치가 유사했는데, 평균 ± SD 베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치가 각각 843 ± 300 µmol/l 및 888 ± 323 µmol/l이었다. 베이스라인부터 6주 시험 기간 종료 시점까지 혈중 페닐알라닌 수치의 평균 ± SD 감소는 사프롭테린 투여군(n=41)에서 236 ± 257 µmol/l이었으며, 이에 비해 위약군(n=47)에서 2.9 ± 240 µmol/l이었다(p<0.001). 베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치가 ≥600 µmol/l인 환자의 경우, 사프롭테린을 투여 받은 환자의 41.9%(13/31), 위약 투여 환자의 13.2%(5/38)가 6-주 시험기간 종료 시 혈중 페닐알라닌 수치 < 600 µmol/l를 보였다(p=0.012).
별개의 10-주 위약 대조 시험에서 안정적인 페닐알라닌 제한 식이로 혈중 페닐알라닌 수치가 조절되는 PKU 환자 45명(등록 시 혈중 페닐알라닌 ≤480 µmol/l)이 사프롭테린 이염산염 20 mg/kg/day (n=33) 또는 위약(n=12) 투여에 3:1 비율로 무작위배정되었다. 사프롭테린 이염산염 20 mg/kg/day 투여 3주 후, 혈중 페닐알라닌 수치가 유의하게 감소했다. 이 군에서 베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치 대비 평균 ± SD 감소가 149 ±134 µmol/l이었다(p<0.001). 3주 후 사프롭테린 및 위약 투여군 시험대상자가 페닐알라닌 제한 식이를 지속하였고 혈중 페닐알라닌 수치를 <360 µmol/l로 유지하기 위해 표준 페닐알라닌 보충제를 사용해 식이 페닐알라닌 섭취를 증가 또는 감소시켰다. 사프롭테린 투여군과 위약군 간 식이 페닐알라닌 내성에 유의한 차이가 있었다. 식이 페닐알라닌 내성의 평균 ± SD 증가는 사프롭테린이염산염 20 mg/kg/day 투여군에서 17.5 ±13.3 mg/kg/day, 위약군에서 3.3 ± 5.3 mg/kg/day이었다(p=0.006). 사프롭테린 투여군에서 평균 ± SD 총 식이 페닐알라닌 내성은 투여 전 15.7 ± 7.2 mg/kg/day이었으며, 사프롭테린 이염산염 20 mg/kg/day 투여 중에는 38.4 ± 21.6 mg/kg/day이었다.
시험 1은 쿠발라 (사프롭테린이염산염)에 반응하는 페닐케톤뇨증 환자 88명에서 실시한 다기관, 이중눈가림, 위약 대조 시험이었다. 휴약기 이후, 환자들을 쿠발라(사프롭테린이염산염) 10 mg/kg/day투여군(N=41) 또는 위약군(N=47)에 동등하게 무작위배정하고 6주간 투여하였다.

유효성은 제6주에 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌(수치 평균 변화로 평가하였으며 이를 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 투여군과 위약군 간 비교하였다(표 6 참조). 그 결과에서, 베이스라인 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 투여군의 경우 843 (±300) µmol/L 위약군의 경우 888 (±323) µmol/L로 나타났다. 제6주 시점에서의 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 투여군에서 607 (±377) µmol/L, 위약군에서 891 (±348) µmol/L이었다. 제6주에 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 투여군과 위약군의 혈중페닐알라닌 수치 평균 변화는 각각 -239 및 6 µmol/L이었다(평균 백분율 변화는 각각 -29% (±32) 및 3% (±33)). 이 군간 차이는 통계적으로 유의했다($p < 0.001$).

표 6: 시험 1의 혈중 페닐알라닌 결과

	쿠발라(N=41)	**위약(N=47)**
베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치* (µmol/L)		
평균(±SD)	843 (±300)	888 (±323)
백분위수(25th, 75th)	620, 990	618, 1141
제6주 혈중 페닐알라닌 수치* (µmol/L)		
평균(±SD)	607 (±377)	891 (±348)
백분위수(25th, 75th)	307, 812	619, 1143
제6주에서의 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 평균 변화(µmol/L)		
보정 평균(±SE) †	-239 (±38)	6 (±36)
백분위수(25th, 75th)	-397, -92	-96, 93
제6주에서의 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 평균 백분율 변화(µmol/L)		
평균(±SD)	-29 (±32)	3 (±33)
백분위수(25th, 75th)	-61, -11	-13, 12

*이 표에 제시된 평균 베이스라인 수치는 투여 전 수치 3개(Wk −2, Wk −1, Wk 0)의 평균이다. 쿠발라 (사프롭테린이염산염)또는 위약 투여는 Wk 0에 시작했다.

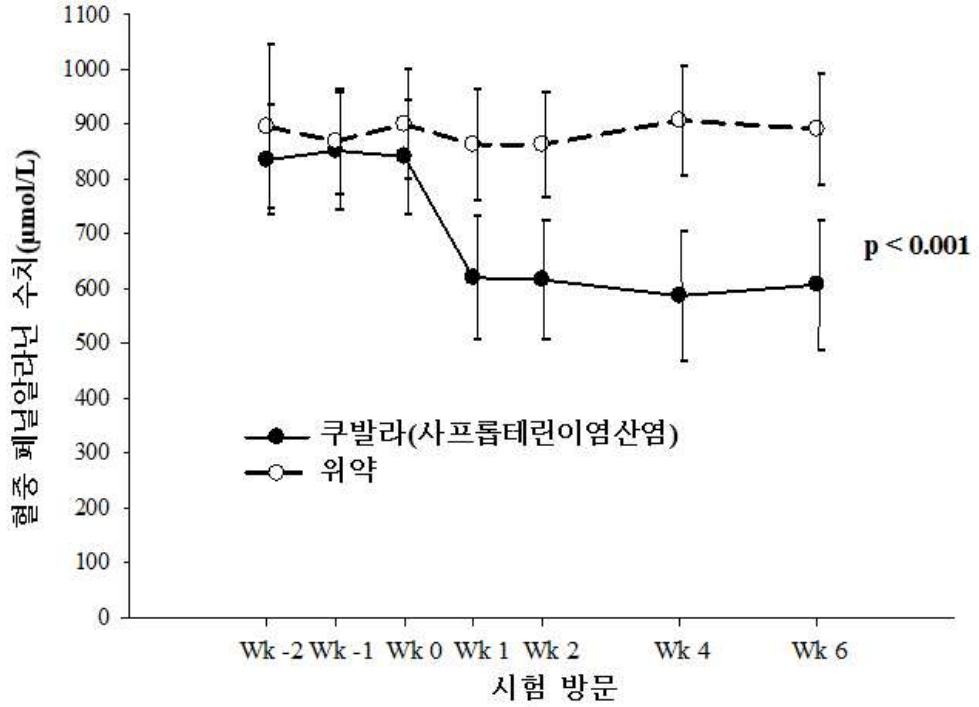
†p-값 < 0.001, 제6주에서 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 수치 변화를 응답 변수로 하고 두 투여군과 베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치를 공변량으로 하는 ANCOVA 모델에서 보정된 평균 및 표준 오차.

쿠발라(사프롭테린이염산염) 투여군에서 혈중 페닐알라닌 변화는 제1주부터 나타났으며 제6주까지 유지되었다(그림 1).

그림 1: 시험 1에서 시간 경과에 따른 평균 혈중 페닐알라닌 수치*

*오차막대는 95% 신뢰구간을 나타낸다.

시험 2는 10주 위약 대조 시험으로 안정적인 페닐알라닌 제한 식이로 혈중 페닐알라닌 수치가 조절되는 페닐케토뇨증환자(등록 시 혈중 페닐알라닌 ≤ 480 µmol/l)를 쿠발라(사프롭



테린이염산염) 20 mg/kg/day (n=33) 또는 위약(n=12)에 3:1의 비율로 무작위배정하였다. 쿠발라(사프롭테린이염산염) 20 mg/kg/day 투여 3주 후, 혈중 페닐알라닌 수치가 유의하게 감소되었다. 이 군에서 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 수치의 평균 ± SD 감소는 149 ±134 μmol/l이었다(p<0.001). 3주 후 쿠발라(사프롭테린이염산염) 및 위약 투여군 시험대상자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하였고 혈중 페닐알라닌 수치를 <360 μmol/l로 유지하려는 목표로 표준 페닐알라닌 보충제를 사용해 식이 페닐알라닌 섭취를 늘리거나 줄였다. 쿠발라(사프롭테린이염산염) 투여군과 위약군 간 식이 페닐알라닌 내성에 유의한 차이가 있었다. 식이 페닐알라닌 내성의 평균 ± SD 증가는 쿠발라(사프롭테린이염산염) 20 mg/kg/day 투여군에서 17.5 ±13.3 mg/kg/day, 위약군에서 3.3 ± 5.3 mg/kg/day이었다(p=0.006). 쿠발라(사프롭테린이염산염) 투여군에서 평균 ± SD 총 식이 페닐알라닌 내성은 투여 전 15.7 ± 7.2 mg/kg/day이었으며, 쿠발라(사프롭테린이염산염) 20 mg/kg/day투여 중에는 38.4 ± 21.6 mg/kg/day이었다.

용량 반응

용량-반응은 쿠발라(사프롭테린이염산염) 투여에 반응하고 시험 1을 완료한 환자 80명이 6주간 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 3가지 다른 용량으로 집중 용량 적정을 진행한 다기관, 공개, 연장 시험(시험 3)에서 평가하였다. 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 세 가지 용량(5, 20, 10 mg/kg/day)을 순서대로 연속 2주 과정으로 투여하였다. 각 용량 수준으로 2주간 투여한 후 혈중 페닐알라닌 수치를 모니터링하였다. 베이스라인에서 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌은 844 (±398) μmol/L이었다. 각 5, 10, 20 mg/kg/day 용량 투여 종료 시, 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 각각 744 (±384) μmol/L, 640 (±382) μmol/L, 581 (±399) μmol/L이었다(표 7).

표 7: 시험 3 집중 용량 적정 혈중 페닐알라닌 결과

쿠발라 용량 수준	환자 수	평균(±SD) 혈중 페	제0주 대비 혈중 페닐알라닌

(mg/kg/day)		닐알라닌 수치 (μmol/L)	수치 평균 변화 (±SD)(μmol/L)
베이스라인 (투여 전)	80	844 (±398)	—
5	80	744 (±384)	-100 (±295)
10	80	640 (±382)	-204 (±303)
20	80	581 (±399)	-263 (±318)

<u>소아</u>
페닐케톤뇨증 확진을 받은 만 4세 미만 소아에서 실시한 다기관, 공개, 무작위배정, 대조시험(시험 4) 에서 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 안전성, 유효성, 집단 약동학을 시험하였다. 만 4세 미만 소아 페닐케톤뇨증 환자 56명이 26주 시험기간 동안 10 mg/kg/day 쿠발라(사프롭테린이염산염)과 페닐알라닌 제한 식이를 병용하는 군(n=27) 또는 페닐알라닌 제한 식이만 실시하는 군(n=29)에 1:1로 무작위배정되었다.

26주 시험 기간 동안 식이 섭취를 모니터링하며 모든 환자가 혈중 페닐알라닌 수치를 120 - 360 μmol/L 범위(120 μmol/L 이상 360 μmol/L 미만으로 정의)로 유지하는 것을 목표로 하였다. 약 4주 후, 환자의 페닐알라닌 내성이 베이스라인 대비 20% 이상 증가하지 않았다면 쿠발라(사프롭테린이염산염) 을 20 mg/kg/day로 한 단계 증량하였다.

시험 4의 결과에 따르면 10 또는 20 mg/kg/day 용량의 쿠발라(사프롭테린이염산염)매일 투여와 페닐알라닌제한 식이를 병용하였을 때 식이 페닐알라닌 제한만 실시하였을 때보다 식이 페닐알라닌 내성이 통계적으로 유의하게 개선되었으며 혈중 페닐알라닌 수치가 목표 범위(120 - 360 μmol/L)로 유지되었다. 쿠발라(사프롭테린이염산염)염과 페닐알라닌제한군의 보정 평균 식이 페닐알라닌 내성은 80.6 mg/kg/day로 식이 페닐알라닌 요법만 사용한 군의 보정 평균 식이 페닐알라닌 내성(50.1 mg/kg/day) 보다 유의하게 높았다($p<0.001$).

동일한 활성 성분을 가진 다른 제형이나 허가되지 않은 테트라하이드로비옵테린(BH4) 제제를 사용하여 테트라하이드로비옵테린(BH4) 결핍이 있는 만4세 미만 환자에서 수행된 시험은 제한적이다.

2) 약동학
<u>흡수</u>
사프롭테린은 정제를 물에 녹인 상태로 의 경구 투여 후 흡수되며 공복 투여 후 3-4시간에 최대 혈중 농도(Cma×)에 도달되었다. 사프롭테린의 흡수율과 흡수 정도는 음식의 영향을 받는다. 사프롭테린의 흡수는 고지방, 고칼로리 식사 후의 경우가 공복 시보다 높아 평균적으로 투여 후 4-5시간에 40-85% 높은 최대 혈중 농도에 도달하였다.
경구 투여 후 절대 생체이용률 또는 사람의 생체이용률은 알려져 있지 않다.

<u>분포</u>
비임상시험에서 총 및 환원 비옵테린 농도 수준으로 평가했을 때 사프롭테린은 신장, 부신, 간에 주로 분포되었다. 랫트에서 정맥 방사선표지 사프롭테린 투여 후, 방사성물질이 태아에 분포한 것으로 나타났다.

대사
사프롭테린이염산염은 주로 간에서 디하이드로비옵테린과 비옵테린으로 대사된다. 사프롭테린이염산염은 자연적으로 발생하는 6R-테트라하이드로비옵테린(6R-BH4)의 합성형이기 때문에 6R-테트라하이드로비옵테린(6R-BH4) 재생을 포함해 동일한 대사과정이 이루어지는 것으로 합리적으로 예상할 수 있다.

배설
랫트에서 정맥 투여 후, 사프롭테린 이염산염은 주로 소변으로 제거된다. 경구 투여 후에는 주로 대변으로 제거되며 일부만 소변으로 제거된다.

집단약동학
출생 후부터 만 49세까지의 환자를 포함하는 사프롭테린 집단 약동학 분석에서 체중이 제거율이나 분포 용적에 크게 영향을 미치는 유일한 공변량인 것으로 나타났다.

약물상호작용
생체 외 시험에 근거하면 사프롭테린이염산염은는 치료 용량에서 내장 내 p-당단백(P-gp) 및 유방암 저항성 단백질(BCRP)을 억제할 수 있다. 사프롭테린이염산염를 병용하는 경우 P-gp 또는 BCRP의 기질인 약물에 대한 전신 노출이 증가할 수 있다.

3) 전임상 안전성
안전성 약리학(CNS, 호흡계, 심혈관계, 비뇨생식계) 및 생식 독성에 대한 기존 시험에 기초하여 비임상 자료는 사람에 대한 특별한 유해성을 보이지 않았다.
마모셋 원숭이에게 체표면적을 기준으로 사람에서 관찰된 최대 용량의 약 2.6배인 최대 320 mg/kg의 경구 용량을 만성적으로 투여한 후 신장 변화는 관찰되지 않았다.
랫트와 토끼에서 체표면적을 기준으로 사람에서 권장되는 최고 용량의 약 3-10배 수준에서 기형유발 활성의 명확한 증거는 관찰되지 않았다.

정맥 투여 시 랫트에서 총 비옵테린이 모유 분비가 나타났다. 랫트에서 10 mg/kg 사프롭테린 이염산염 경구 투여 후 태아나 모유에서 총 비옵테린 농도 증가가 관찰되지 않았다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 2℃이상 25℃미만 보관, 제조일로부터 24개월.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」(법률) 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목에 따른 재심사대상의약품(4년)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제11호 및 「의

1. 희귀의약품

2. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상의약품임
   - 재심사기간 : 2018.07.31. ~ 2022.07.30.(4년)
   - 재심사신청기간: 2022.07.31. ~ 2022.10.30.(3개월)

3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시 제2017-95호, 2017.11.21)을 준수할 것

4. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-4735, 2018.07.31.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

약품의 품목허가・신고・심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조의2제1항제2호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.03.22.				해당없음
보완요청일자		2018.05.31.	2018.05.31.	2018.06.14.	

보완접수 일자		2018.07.02	2018.07.02	2018.07.16.	
최종처리 일자	2018.07.31.				

<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·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

Ⅱ. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 5. 새로운 용법·용량 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
2. 새로운 효능군 의약품	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○	
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																																			

○ 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

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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 제출된 임상시험성적자료(PKU003, PKU006, PKU015, EMR700773-003 SPARK study임상시험결과) 근거로 0세 이상 65세 미만 페닐케톤뇨증(PKU)환자에서 신청 품목의 '페닐케톤뇨증(PKU)에 따른 고페닐알라닌혈증 치료' 신청 효능·효과는 인정 가능함.
- 신청 페닐케톤뇨증(PKU) 유효용량범위(5-20mg/kg)는 제출된 임상시험성적자료 검토시 인정 가능함.
- 보완자료로서 제출된 PKU004 임상시험결과보고서 및 사프롭테린 PMS study 결과 검토시 테트라바이옵테린(BH4)결핍증에 대한 치료효과(혈중 페닐알라닌 수치의 감소 및 페닐알라닌 함유식이 내약섭취량 증가) 및 유효용량범위(2-20mg/kg) 인정 가능함.
- 사프롭테린에 반응하는 페닐케톤뇨증 환자 및 테트라바이옵테린(BH4)결핍증 환자에서 사프롭테린을 투여하였을 때, 혈중 페닐알라닌의 농도를 유의적으로 낮추었으며, 투여기간 동안 유지됨.
- 아울러, 페닐케톤뇨증 환자 및 테트라바이옵테린(BH4)결핍증 환자에 투여하였을 때, 내약할 수 있는 페닐알라닌 섭취량이 증가하였음.
- 두통, 상기도 감염, 구토, 설사, 복통 등이 여러 임상시험에서 공통적으로 흔하게 보고된 이상반응임.
- 유의한 약물이상반응은 저페닐알라닌혈증(hypophenylalaninemia)으로서 약물의 약효에 따른 현상으로 판단. 사용상의 주의사항에 해당 내용 반영.
- 임상시험결과 보고된 이상반응은 대부분 경증으로 발현율은 비교적 높지만 우려할 만한 중대한 약물이상반응은 거의 없음.
- 신청품목의 안전성 관련 임상시험성적자료 검토시 대체로 내약성이 좋다고 판단됨.
- 종합하여 판단시 임상시험에서 관찰된 이상반응은 내약할만한 수준이었으며, 치료에 따른 기대 이익이 위험성을 상회하는 것으로 판단됨.
- 일부 신청사항(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항)에 대한 시정의견 첨부.

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 쿠발라용해정100밀리그램(사프롭테린이염산염)

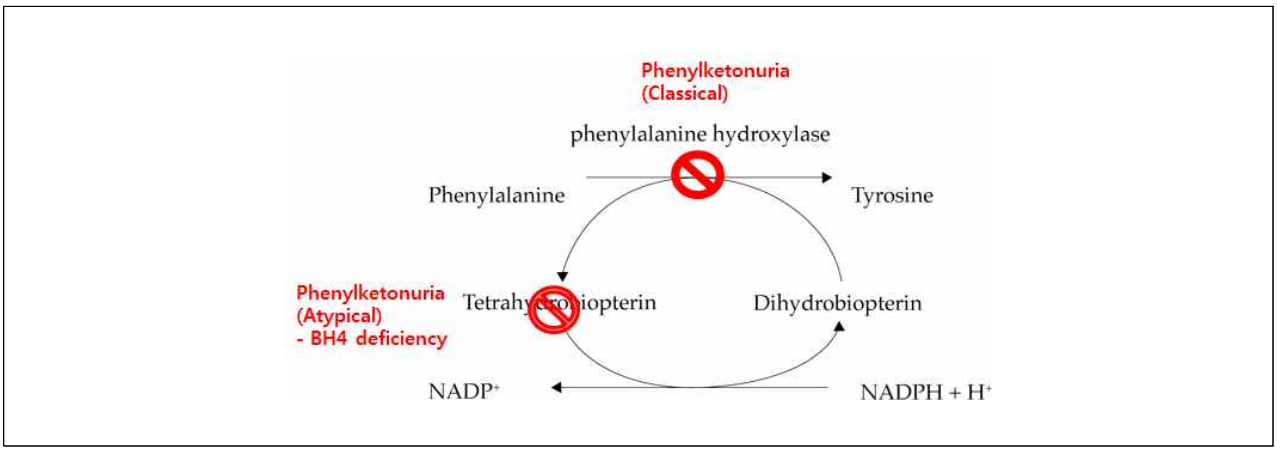
1.2. 기원 및 개발경위

- 희귀의약품 허가(희귀의약품(별표1 50번), 사프롭테린, 고페닐알라닌혈증

1.3. 약리작용기전

- 페닐알라닌의 대사에 관여하는 페닐알라닌수산화효소의 조효소인 BH4를 투여함으로서 페닐알라닌의 체내 축적 방지

■ 페닐알라닌수산화효소가 생성되지 않거나, 조효소인 테트라히드로비옵테린의 생성 사이클이 비정상적이거나, 선천적으로 테트라히드로비옵테린이 생성되지 않을 경우 체내에서 페닐알라닌이 티로신으로 전환되지 않아 혈중 농도가 상승.

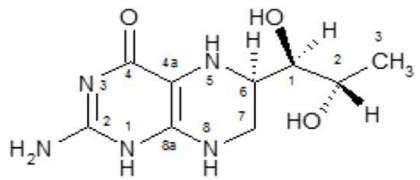


사프롭테린은 합성 테트라히드로비옵테린으로 테트라히드로비옵테린이 결핍된 경우 보충해주어 페닐알라닌의 농도를 떨어뜨리고, 페닐알라닌수산화효소가 결핍된 경우에는 사페론으로 작용, 부족한 페닐알라닌수산화효소의 접힘(folding)을 교정하고 안정성을 증가시켜 효소의 기능을 정상화.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-1H-pteridin-4-one; dihydrochloride
- 일반명: 사프롭테린이염산염 (sapropterin dihydrochloride)
- 분자식: $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$ (MW 314.17)
- 구조식:  • 2 HCl

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)

■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 ■ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 실온보관의약품의 보관조건에서 장기보존, 가속시험 수행

  - 장기보존시험 및 가속시험 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	병(HDPE), 뚜껑(PP)	3뱃치 모두 24개월간 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		6개월간 유의한 변화 있음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간: 기밀용기, 2℃이상 25℃ 미만 보관, 제조일로부터 24개월
- 국외 허가현황 : 유럽, 미국

- 미국: KUVAN Tablets, BIOMARIN PHARM, 2006.12.13 허가
  KUVAN Powder, BIOMARIN PHARM, 2013.12.19 허가
- 유럽: KUVAN Tablets, 2008.12.02. 허가

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 실온(1~30℃)보관의약품 보존조건(장기보존 : 25±2℃/60±5%RH, 가속 : 40±2℃/75±5%RH)에서 안정성시험 수행하여 신청 저장방법 '2℃ 이상 25℃ 미만 보관' 인정 가능
- 안정성시험 결과, 가속 6개월 동안 유연물질의 유의적인 변화가 있으나, 장기보존 24개월 동안 모든 시험항목이 기준 내 적합하여 신청 사용기간 '제조일로부터 24개월' 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

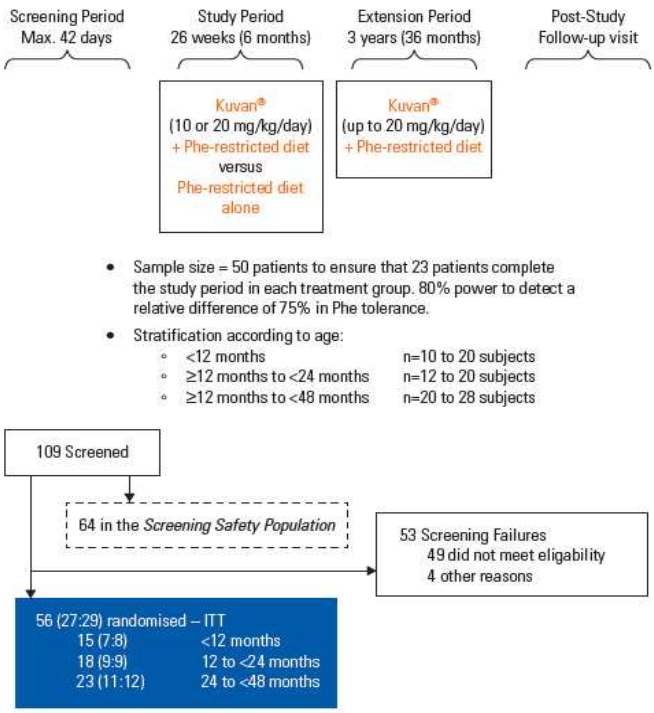
- 외국 임상자료: 총 8건 중 5건은 SCI 등재 문헌에 해당함. 1건은 2015년 유럽변경허가(4세 미만 소아 적응증 확대)시 제출된 것으로 확인된 9상시험보고서(CSR: SPARK Study EMR700773-003)에 해당함. BH4결핍 관련 임상자료는 임상시험결과보고서(PKU007) 1건과 시판후 임상시험보고서 1건 제출(허가 당시 제출된 공증 자료).

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 8건, 2상 1건, 3상 6건 (SCI 문헌- 5, Symposium/Clinical Study Report- 1), 4상 1건
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 : 3상 2건(PKU), 2상 1건(BH4결핍증)

6.5. 유효성 및 안전성

단계	임상시험 제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
4세미만 PKU 효능·효과 용법·용량 설정에 관한 근거자료								
4세이하의 페닐케톤뇨증환자를 대상으로 한 IIIb상 임상으로 4세이하의 소아 및 유아 환자의 안전성 및 유효성을 확립하기 위한 다기관, 공개, 위약대조 무작위 임상시험 - (SPARK study) Efficacy and Safety of Sapropterin Dihydrochloride in Patients with Phenylketonuria Aged <4 Years: Results from the SPARK Study, a Phase IIIb, Multicentre, Open-Label, Randomized, Controlled Study (Presented on Behalf of the SPARK Study Group) *AC Muntau et al* Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium; 2-5 September 2014; Innsbruck, Austria							
3b	EMR7007							

상	73-003	다기관, 공개, 위약대조 무작위 임상시험 - (SPARK study)	**[대상환자]** 페닐알라닌제한식이에 대한 순응도가 높고 BH4에 반응하는 4세미만의 PKU 소아환자 **[투여용량 및 기간]** 사프롭테린+페닐알라닌제한식이 vs 페닐알라닌제한식이 단독, 26주(치료기) → 사프롭테린+페닐알라닌제한식이, 36개월(장기 연장기) 시작용량: 10mg/kg 최대적정가능용량: 20mg/kg(single-step increase) **[시험디자인]** 4세미만 PKU 환자를 2군으로 나누어 아래와 같이 26주간 투약 후 혈중 페닐알라닌농도, 페닐알라닌내성 평가 (다기관, open label, 무작위 대조시험) 27명/25명(최종) : 사프롭테린이염산염+페닐알라닌식이제한 29명/26명(최종) : 페닐알라닌식이제한 단독  **Figure 1. Study design and patient disposition.** **[평가항목]** 1) 1차 평가변수 : 식이페닐알라닌내성 26주 투여 후 식이페닐알라닌내성 평가 (페닐알라닌내성은 phe tolerance - 120~360㎍mol/L의 페닐알라닌 혈중농도를 유지하기 위해 섭취가능한 페닐알라닌 섭취량으로 정의) 2) 2차 평가변수 - 혈중페닐알라닌수치 - 2주간격으로 평균혈중페닐알라닌 수치 - 특정 환자군에서 식이페닐알라닌내성 - 이상반응 - 신경발달 정도 : DDS(Denver Developmental Scale), Bayley III Scales of Infant and Toddler

Development
- 성장정도 : SDS(standard development scores)
- 저페닐알라닌혈증을 나타내는 환자수 (blood Phe levels <120 mcmol/L)
- 임상시험연장기간동안 페닐알라닌내성
- 혈압
- Phenylalanine Hydroxylase (PAH) Gene Mutations
- 약동학적 파라미터 : Apparent Clearance (CL/f), Apparent Volume of Distribution (V/f), AUC, Terminal Elimination Half-life (t1/2), Cmax, Tmax

[결과]

1) 26주 투여 후 식이 페닐알라닌내성의 비교(mg/kg/day) - ITT population
26주 투여 후 사프롭테린+제한식이 병용환자군에서 식이페닐알라닌내성이 (80.6 mg/kg/day) 제한식이군(50.1 mg/kg/day)에 비해 통계학적으로 유의있게 높은 것으로 나타났다.

Comparison of Dietary Phe Tolerance based on prescribed Phe (mg/kg/day) at week 26 – ITT population

• **Figure 2** presents the adjusted mean Phe tolerance over time.

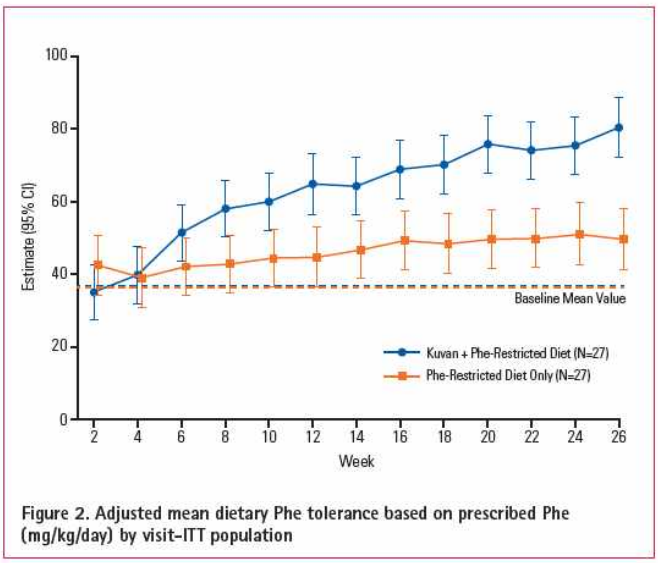


Figure 2. Adjusted mean dietary Phe tolerance based on prescribed Phe (mg/kg/day) by visit–ITT population

2) 페닐알라닌 내성(phenylalanine tolerance)
사프롭테린 투여군의 경우 26주 후 조정된 평균 페닐알라닌 내성(섭취량)은 약 80.6mg/kg/day로, 비투여군의 50.1mg/kg/day에 비해 유의하게 증가한 것으로 나타났다.

Table 2. Adjusted mean treatment difference at Week 26 in dietary Phe tolerance based on prescribed Phe (mg/kg/day) – ITT population		
	Adjusted mean (SE) 95% CI	
	Sapropterin + Phe restricted diet (N=27)	**Phe-restricted diet only (N=29)**
Pts included in the model	27	27
Week 26	80.6 (4.2) [72.3; 88.8]	50.1 (4.3) [41.6; 58.6]
Adjusted difference between groups (SE) 95% CI p-value	30.5 (6.0) [18.7; 42.3] <0.001	
CI = confidence interval; Pts = patients; SE = standard error of the estimate		

3) 혈중 페닐알라닌 농도

사프롭테린 병용투여군에서 제한식이를 한 환자보다 유의한 수준으로 혈중페닐알라닌이 감소하였다.

Table 3. Number and percentage of patients maintaining blood Phe level <360 µmol/L or ≥120 –<360 µmol – ITT population.		
Characteristic	**Sapropterin + Phe restricted diet (N=27)**	**Phe-restricted diet only (N=29)**
All blood Phe levels ≤360 µmol/L	10 (37.0)	3 (10.3)
All blood Phe levels ≥120 µmol/L and <360 µmol/L	9 (33.3)	3 (10.3)

4) 안전성과 내약성

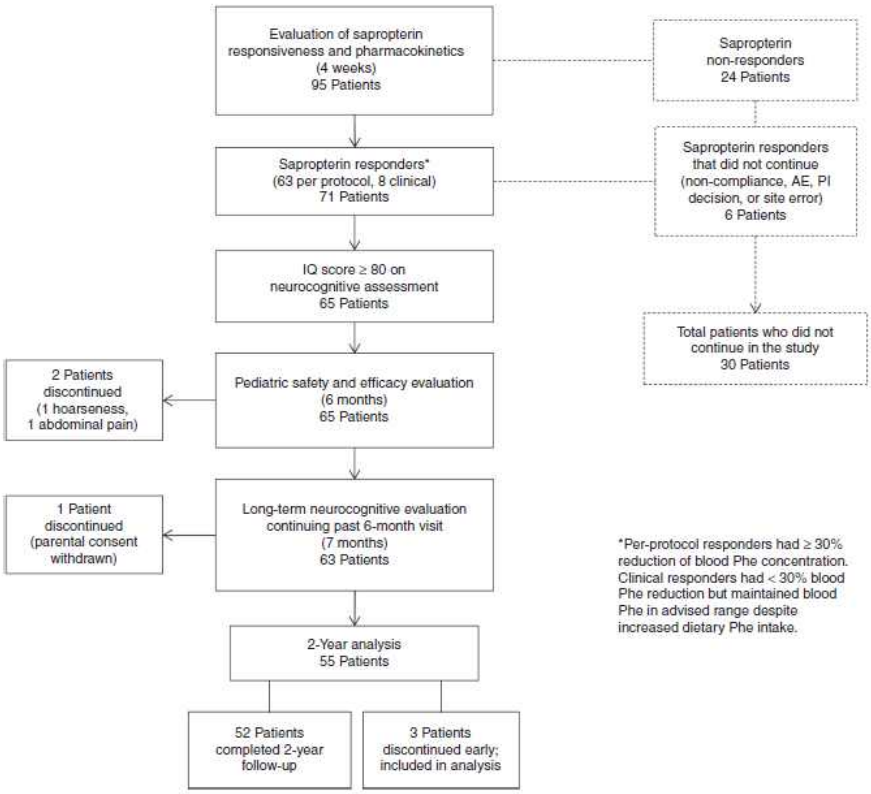
임상에 참여한 환자는 1건 이상의 이상반응을 나타냈으며, 사프롭테린과 관련있는 이상반응은 약 29% 로 나타났다. 심각한 이상반응을 호소한 환자군의 경우 사프롭테린 투여군에서 발현율이 더 높게 나타났지만, 사프롭테린과 연관성은 알려지지 않았다. 이상반응으로 인해 투여를 중단한 사례는 없었다.

Table 4. Proportions of patients reporting AEs and SAEs

	Sapropterin + Phe-restricted diet (N=27)		Phe-restricted diet alone (N=27)	
	Subjects N (%)	Events N	Subjects N (%)	Events N
Treatment emergent adverse events	27 (100)	282	27 (100)	278
Adverse events related to sapropterin	8 (29.6)	31	N/A	N/A
Infections and infestations	3 (11.1)	3 (9.7)	N/A	N/A
Gastrointestinal disorders	3 (11.1)	8 (25.8)	N/A	N/A
Investigations	6 (22.2)	20 (64.5)	N/A	N/A
Serious adverse events	3 (11.1)	5	1 (3.7)	2
Gastroenteritis	1 (3.7)	1	0 (0.0)	0
Rash	1 (3.7)	1	0 (0.0)	0
Overdose	1 (3.7)	2	0 (0.0)	0
Stomatitis	1 (3.7)	1	0 (0.0)	0
Bronchiolitis	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
Bronchopneumonia	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
Serious adverse events related to sapropterin	0 (0.0)	0	N/A	N/A
Adverse events leading to discontinuation	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

※ 검토의견
- 4세미만의 PKU환자에게 투여된 사프롭테린은 제한식이를 하는 환자에게 병용되었을 때 환자가 식이로부터 섭취하는 페닐알라닌의 양(페닐알라닌내성)을 증가
- 흔한 이상반응은 기침, 비인두염, 열감등 이전 임상에서 이미 보고된 것들임.
- 사망례는 없었고 시험약 중단을 필요할 만한 중대한 이상반응은 없었음.
- 대체로 시험약의 내약성은 좋음.

단계	임상시험 제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
6세 이하 PKU 효능·효과 용법·용량 설정에 관한 근거자료								
소아 PKU 환자를 대상으로 사프롭테린 투여시 신경인지능력 및 혈중 페닐알라닌의 수치에 미치는 영향 및 안전성, 약동학 평가 임상 - **PKU015** Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy *Nicola Longo et al.* **Genetics in medicine** advance online publication 18 September 2014								
3b상	**PKU015**	다기관, 공개, 안전성, 약동학 평가 임상시험	**[대상환자]** 사프롭테린 치료를 시작한 0~6세 PKU 환자 55명 (테트라하이드로비옵테린(BH4)결핍증 제외) 평균연령 3세 (4세이하 42명) **[투여용량 및 기간]** 사프롭테린(쿠반정, 바이오마린)+페닐알라닌제한식이 2년 시작용량: 20mg/kg 내약성에 따라 용량감량 가능 **[시험디자인]** PKU 소아에 있어 다기관임상, open lebal시험으로 사프롭테린 투여시 신경인지기능 및 혈액내 페닐알라닌수치,성장등을 평가					



[평가항목]

1) 사프롭테린 치료를 시작한 0~6세 PKU 환자의 인지기능보존효과 평가
2) 대상환자군에 대한 사프롭테린의 장기안전성평가
3) 대상환자군에 대한 사프롭테린의 성장평가변수에 미치는 효과 평가
4) 사프롭테린반응군 및 0~2세 환자에게 6개월 Bayley III 평가로 나타나는 인지능력 변화 평가
5) 사프롭테린 소아 투여시 약동학 평가

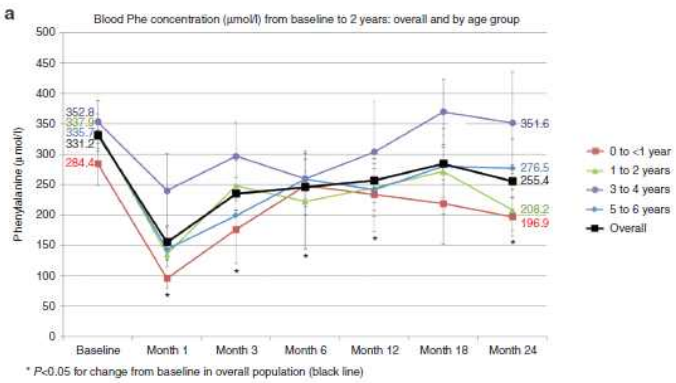
[결과]

1) 사프롭테린 반응정도

사프롭테린에 반응을 보이는 환자는 95명 중 75%인 71명이었다. 30% 이상 페닐알라닌 저하를 보인 환자 또는 30%이상 감소하지는 않았지만 식이를 증가시켜도 120~360 μmol/L를 유지하는 임상적으로 반응하는 환자가 이 75%에 속한다. 연령별로 보면 1세 미만의 환자 중 85%(11/13), 1~2세 환자 중 65%(24/37), 3~4세사이의 환자의 81%(22/27), 5~6세 사이의 환자의 78%(13/18)이다. 이중 55명의 환자의 경우 2년 follow up 임상에 참여하였다.

2) 페닐알라닌 조절

사프롭테린반응환자의 평균혈중페닐알라닌 농도는 4주만에 큰 감소를 보였다. 식이 페닐알라닌 섭취량은 전연령에서 증가하는 것으로 나타났다. 240 μmol 이하를 나타내는 환자는 베이스라인에서 33%(18/55)였고, 투여 1주 후에는 79%(42/53), 2개월 후에는 69%(33/48), 6개월 후에는 67%(35/52), 12개월 후에는 63%(33/52), 24개월후에는 64%(33/52)로 나타났다. 360 μmol이하를 나타내는 환자수는 베이스라인에서 65%(36/55)였고, 투여 1주 후에는 94%(50/53), 2개월 후에는 83%(40/48), 6개월 후에는 83%(43/52), 12개월 후에는 85%(44/52), 24개월후에는 84%(42/52)로 나타났다.



3) 발달 및 신경인지능력

FSIQ로 측정한 환자의 인지능력시험에서는 질환이 없는 군과 차이가 없는 것으로 나타났다. WPPSI-III 및 WISC-IV으로 인지능력이 측정가능한 환자 25명의 경우 FSIQ는 103±12(베이스라인)에서 104±10(2년후)로 변화, 큰 변화가 없는 것으로 나타났다. Bayley III cognitive composite index 수치의 경우 정상범위인 100±15로 유지되었고 시간이 지나도 유의한 변화는 없는 것으로 나타났다.

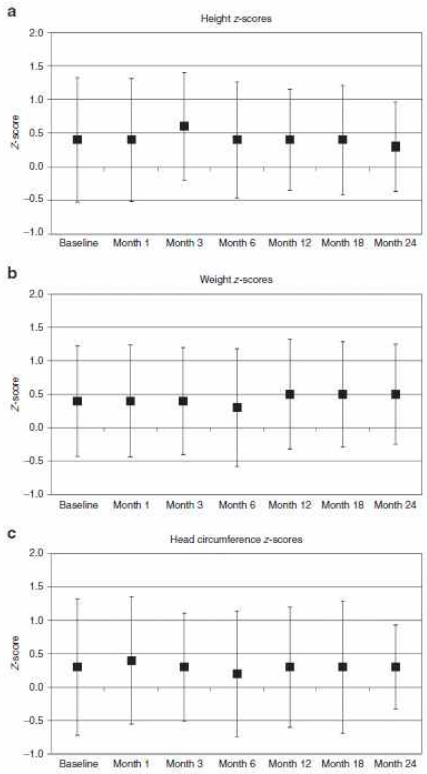
4) 이상반응

사프롭테린과 관련된 부작용중 심각한 이상반응은 없었으며, 대표적인 부작용은 복통, 설사, 구토, 중이 및 호흡기염, 코막힘, 두통등이었다. 6건의 심각한 이상반응이 보고되었으며 약물과 관련해서는 심각한 이상반응은 보고되지 않았다. 약물과 관련된 이상반응은 설사, 폐렴, 마취합병증, 간질등이 있으나 심각하지 않은 것으로 나타났다.

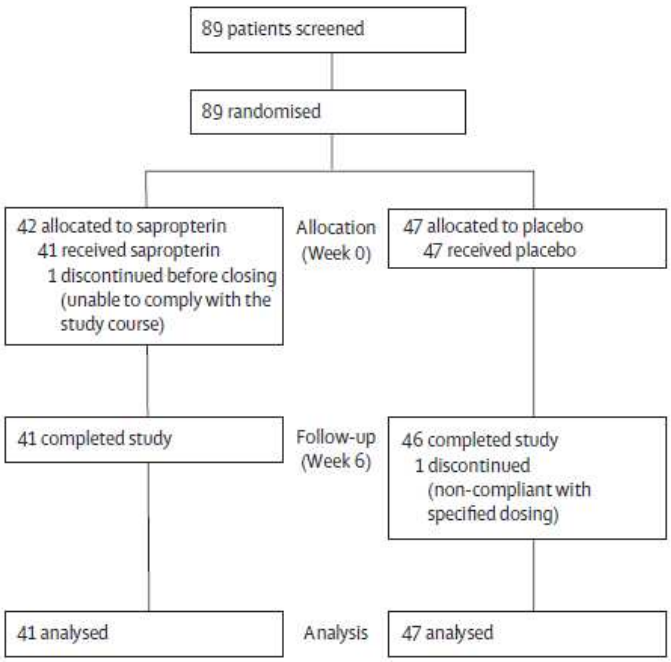
Table 2 Adverse events

Characteristic	Age groups: < 1 year (*n* = 10)	1–2 years (*n* = 19)	3–4 years (*n* = 13)	5–6 years (*n* = 13)	Overall (*N* = 55)
Drug-related adverse events occurring in >5% of patients, *n* (%)					
Vomiting	2 (20.0%)	3 (15.8%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	7 (12.7%)
Diarrhea	0	4 (21.1%)	2 (15.4%)	0	6 (10.9%)
Upper respiratory tract infection	1 (10.0%)	1 (5.3%)	1 (7.7%)	3 (23.1%)	6 (10.9%)
Abdominal pain	1 (10.0%)	2 (10.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	5 (9.1%)
Nasal congestion	1 (10.0%)	1 (5.3%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	5 (9.1%)
Upper abdominal pain	0	1 (5.3%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	4 (7.3%)
Ear infection	2 (20.0%)	1 (5.3%)	0	0	3 (5.5%)
Headache	0	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	3 (5.5%)
Serious adverse events (all deemed unrelated to study drug), *n* (%)					
Airway complication of anesthesia[a]	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.8%)
Constipation	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.8%)
Seizure	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.8%)
Croup (infectious)	0	0	1 (7.7%)	0	1 (1.8%)
Injury[a]	0	1 (5.3%)	0	0	1 (1.8%)
Pneumonia	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.8%)

Drug-related adverse events are listed in order of frequency. Serious adverse events are listed alphabetically.
[a]Airway complication of anesthesia and injury occurred in the same patient.

			5) 성장 키, 몸무게, 머리둘레등으로 성장발달정도를 살표보았을 때 정상준의 50%를 약간 상회하는 것으로 나타났으며, 2년간 큰 변화는 없는 것으로 나타났다.  ※ 검토의견 - 사프롭테린은 혈중페닐알라닌을 감소시키며, 식이로 섭취하는 페닐알라닌의 섭취량이 증가 - 사프롭테린은 PKU 진단받은 영유아에게 투약시 내약성이 우수한 것으로 보고되었으며, 심각하거나 예기치 않은 이상반응은 보고되지 않았음. - FSIQ로 측정된 발달인지기능평가에서 치료군 환자 모두 기능저하 없이 잘 유지되는 것으로 나타남. - Bayley III 인지평가에서도 발달장애나 저하가 오는 경우 없이 인지능력은 유지되는 것으로 평가. 성장관련, 환자들은 성장저하등 없이 정상범위를 유지하는 것으로 평가.

단계	임상시험 제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
소아 성인 PKU 효능·효과 용법·용량 설정에 관한 근거자료								
페닐케토뇨증환자의 혈중페닐알라닌 농도를 저하시키는데 있어 사프롭테린이염산염의 효과를 입증하기 위한 다기관, 무작위, 위약대조 이중맹검 임상시험 **PKU003** Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin,6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study *Harvey L Levy et al.* **Lancet** 2007; 370:								

504-10			
3상	PKU003	다기관, 무작위, 위약대조 이중맹검 임상시험	**[대상환자]** PKU-001(1상) 시험에서 8일간 10mg/kg/d 투약 하여 30% 이상의 혈중 페닐알라닌 감소를 나타낸 반응자 중 선정(PKU, 고페닐알라닌 환자 별도 구분 없이 모집). 반응자[1] 중 혈중 페닐알라닌 농도가 600 또는 450 μmol/L(계획변경 후) 이상, 8세이상 89명 **[투여용량 및 기간]** 사프롭테린 10mg/kg(QD) 42명 위약(QD) 47명 *120~240 mL 물 또는 사과/오렌지 쥬스에 녹여 복용 시작용량: 10mg/kg (고정용량) **[시험디자인]**  **[평가항목]** 1차 평가변수 : 기저시점대비 6주 시점의 혈중 페닐알라닌의 변화(ITT) 2차 평가변수 : 반응자비율, 각 시점에서의 혈중 페닐알라닌의 변화 **[결과]** 사프롭테린 복용 1주 후부터 혈중 페닐알라닌 수치가 저하되고, 투여기간 내내 유지되었다. 89명의 환자 중 88명이 최소 1회 이상 투약을 시작하였고, 87명의 환자가 6주 후 방문, 평가를 받았다. 사프롭테린을 투여받은 환자의 기저 페닐알라닌 농도는 843(300) μmol/L였고 위약을 투여받은 환자의 평균페닐알라닌농도는 888(323) μmol/L였다. 6주 후 사프롭테린 투여 환자의 경우

236(257)㎛ol/L까지 혈중 페닐알라닌농도가 감소한 반면, 위약투여환자의 경우 3(240)㎛ol/L 증가하였다. 6주 후 사프롭테린 투여환자의 44%, 위약투여 환자의 9%가 혈중 페닐알라닌 농도가 30% 이상 감소하였다. 사프롭테린 투여환자의 경우 투여 1주만에 200㎛ol/L 가까이 혈중 페닐알라닌농도가 감소하였다.

사프롭테린 투여환자의 23%, 위약투여환자의 20%에서 약물과 관련된 것으로 보이는 이상반응이 나타났으며, 상기도감염이 주를 이루었다.

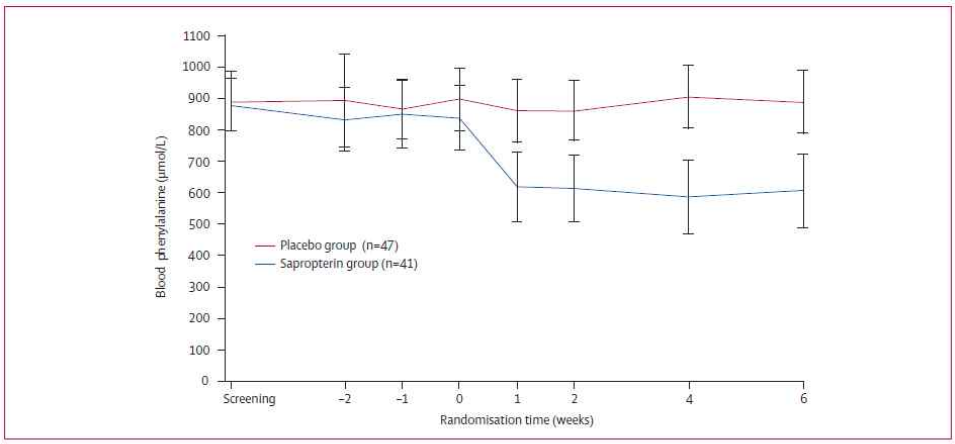


Figure 3: **Mean blood phenylalanine concentration over time**
Bars indicate 95% CI. Last observation carried forward method used to impute missing data. At week 2, n=40 for the sapropterin group.

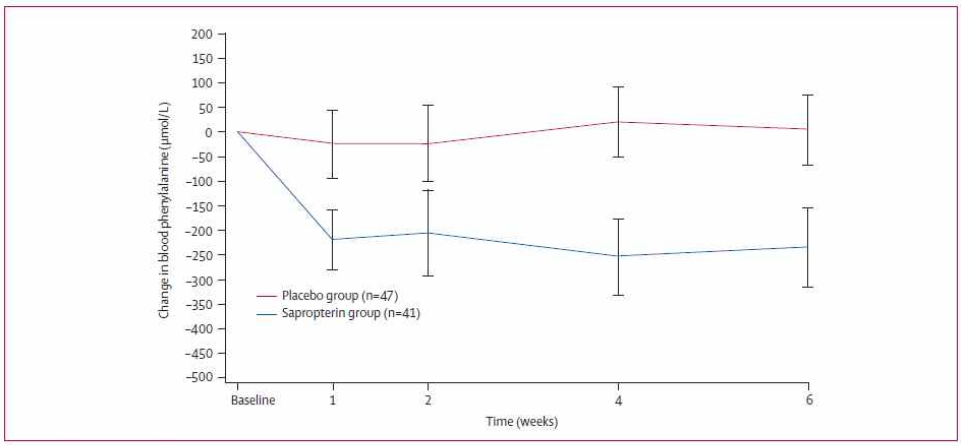


Figure 4: **Mean change in blood phenylalanine concentration over time**
Bars indicate 95% CI. Baseline data is average of duplicate measurements. At week 2, n=40 for the sapropterin group.

복용 1주 시험 이후부터 혈중 페닐알라닌이 낮아지고 6주간 유지됨

안전성 결과

	Placebo group (n=47)		Sapropterin group (n=41)		Total (n=88)	
	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events
Any adverse events on or after first dose	34 (72%)	95	21 (51%)	53	55 (63%)	148
Adverse events that occurred in 5% or more of patients						
Upper respiratory tract infection	13 (28%)	13	7 (17%)	7	20 (23%)	20
Headache	7 (15%)	10	4 (10%)	5	11 (13%)	15
Vomiting	4 (9%)	4	2 (5%)	2	6 (7%)	6
Abdominal pain	4 (9%)	4	1 (2%)	1	5 (6%)	5
Diarrhoea	3 (6%)	3	2 (5%)	2	5 (6%)	5
Pyrexia	2 (4%)	2	2 (5%)	2	4 (5%)	4
Back pain	3 (6%)	3	1 (2%)	1	4 (5%)	4

Only adverse events with onset on or after first dose are summarised here. *A patient was counted at most once for a given adverse event. †Several events were counted if patients had the same adverse events with different onset dates or times.

Table 3: Adverse effects

- 이상반응 발현율은 위약대비 유의한 차이 없음(23% vs 20%, p=0.80)
- 이상반응으로 인한 중도탈락은 없음
- 흔한 이상반응은 두통, 상기도 감염 그리고 구토, 설사, 복통과 같은 위장관 증상

※ 검토의견
- 사프롭테론은 위약대비 유의한 혈중 페닐알라닌 감소효과가 있음.
- 사프롭테론은 대체로 내약성이 좋고 보고된 이상반응은 대부분 경증.

단계	임상시험 제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
소아 성인 PKU 효능·효과 용법·용량 설정에 관한 근거자료								
페닐케토뇨증환자 치료에 있어 사프롭테린이염산염의 22주 투여시 유효성과 안전성 확인 **PKU004** Safety and Efficacy of 22 Weeks of Treatment With Sapropterin Dihydrochloride in Patients With Phenylketonuria *Phillip Lee et al.* American Journal of Medical Genetics Part A 146A:2851-2859 (2008)								
3상	**PKU004**	PKU003 임상시험의 OPEN LABEL 연장시험	**[대상환자]** PKU003 시험을 완료한 환자 중 임신을 하고 있지 않은 8세 이상 환자를 대상으로 22주간 추가 투여 80명의 페닐케토뇨증 환자 **[투여용량 및 기간]** 사프롭테린 5, 10, 20 MG/KG 투여 시작용량: 5mg/kg(→20mg/kg →10mg/kg)(forced titration phase) 고정용량: 5mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg(fixed dose phase) **[시험디자인]** 환자를 3군으로 나누어 6주, 4주, 12주 스케줄로 사프롭테린을 투약하되, 6주는 2주간격으로 투약량을 감소시키고, 4주동안은 10MG/KG으로 투약, 12주 동안은 아래와 같은 용량으로 투약 한			

후 혈중페닐알라닌의 감소정도를 관찰한다.

TABLE I. Dosage Regimen of Study Drug Over the 22-Week Study Period

Dose period	Dose received	
Forced dose-titration period (6 weeks)	All patients received 5, 20, and 10 mg/kg/day consecutively for 2 weeks each	
Dose-analysis period (4 weeks)	All patients received 10 mg/kg/day	
Fixed-dose period (12 weeks)	Blood Phe concentration during forced dose-titration period	Dose during fixed-dose period
	<600 μmol/L (10.1 mg/dl) at week 2 and <240 μmol/L (4.0 mg/dl) at week 6	5 mg/kg/day
	≥600 μmol/L at week 2 and ≥240 μmol/L at week 6 OR ≥240 μmol/L and <600 μmol/L at week 6	10 mg/kg/day
	≥600 μmol/L at week 6	20 mg/kg/day

Phe, phenylalanine.

[평가항목]

혈중 페닐알라닌 수치변화
이상반응

[결과]
용량을 감량하는 동안(forced dose titiration phase) 투여한 사프롭테린의 농도에 따라 혈중 페닐알라닌의 농도가 감소하는 양상을 보였다. 10주째, 평균페닐알라닌의 농도는 844.0(398.0)㎛mol/L에서 10주째 645.2(393.4)㎛mol/L로 감소했다. 22주째 652.2(382.5)㎛mol/L를 유지하였다. 85%의 환자(68명)는 최소한 1가지 이상의 이상반응을 보였으나, 그 정도는 경증~중등도였다. 사프롭테린과 관련된 심각한 이상반응은 나타나지 않았으며, 약물의 투여를 중단할 만한 부작용도 나타나지 않았다.

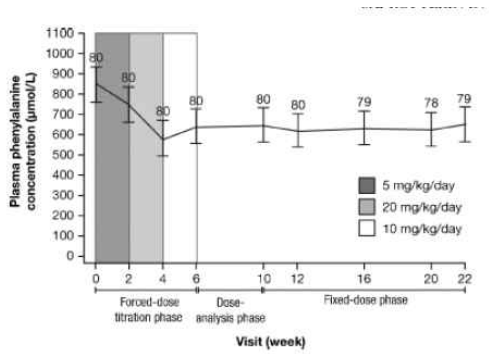


FIG. 1. Mean plasma phenylalanine concentrations over time. Error bars indicate 95% confidence intervals; numbers attached to the bars indicate the number of patients included in the summaries.

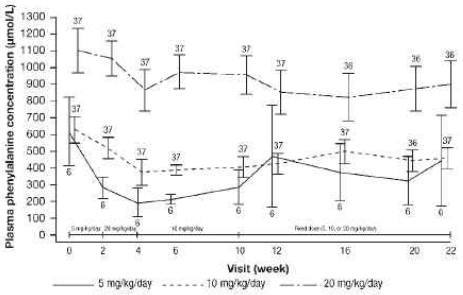
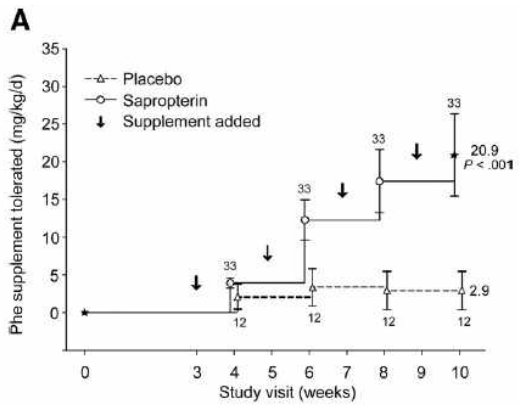
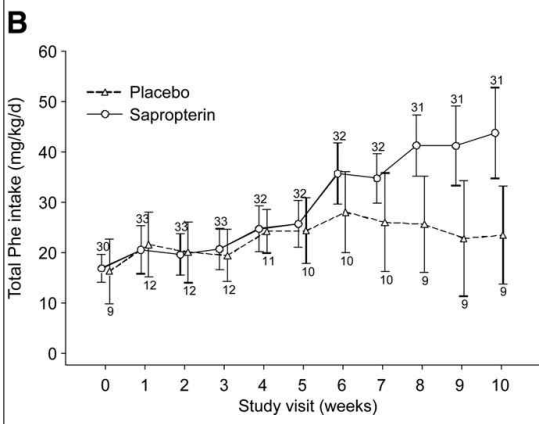


FIG. 2. Mean plasma phenylalanine concentrations over time for all patients and for patients receiving 5, 10, or 20 mg/kg/day sapropterin dihydrochloride during the fixed-dose period, identifying three cohorts (a cohort of 6 patients who received the fixed dose of 5 mg/kg/day, 37 patients who received the dose of 10 mg/kg/day and 37 patients who received the fixed dose of 20 mg/kg/day). Error bars indicate 95% confidence intervals; numbers attached to the bars indicate the number of patients included in the summaries.

※ 검토의견

- BH4(사프롭테린)에 반응하는 일부 페닐케톤뇨증 환자에게 22주간 5~20mg/kg/day의 사프롭테린 투여시, 내약성은 우수하였고 약물투여용량에 비례하여 혈중페닐알라닌의 농도가 감소하는 것으로 나타났다

단계	임상시험 제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
소아 성인 PKU 효능·효과 용법·용량 설정에 관한 근거자료								
페닐케톤뇨증 소아환자에게 사프롭테린이염산염 투여시 페닐알라닌 내성을 증가시키는 효과 관찰을 위한 3상, 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상 **PKU006** Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride in Increasing Phenylalanine Tolerance in Children with Phenylketonuria: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study *FRIEDRICH K. TREFZ et al.* J Pediatr 2009;154:700-7								
3상	**PKU006**	무작위 위약대조 이중맹검 평행군	**[대상환자]** 반응자[2] 중페닐알라닌 내약용량이 1,000mg/d 이하 이고, 혈중페닐알라닌 농도가 480 μmol/L 이하, 4~12세소아 46명 part 1 시험에서 8일간 20mg/kg/d 투약 하여 30% 이상의 혈중 페닐알라닌 감소 및 8일 째 혈중 페닐알라닌 농도가 300 μmol/L 이하를 나타낸 반응자 중 선정 **[투여용량 및 기간]** 10주 투여 사프롭테린 20mg/kg(QD) 33명 위약(QD) 12명 *120~240 mL 물 또는 사과/오렌지 쥬스에 녹여 복용 시작용량: 20mg/kg (고정용량) **[평가항목]** 3주 시점부터 페닐알라닌 섭취량을 혈중 페닐알라닌 농도를 모니터링하면서 측정 1차 평가변수 : 기저시점 대비 10주째 페닐알라닌 섭취량 변화(phe tolerance) 2차 평가변수 : 기저시점에서 3주까지의 혈중 페닐알라닌의 수치 변화 **[결과]** 사프롭테린 투여그룹은 내약할 수 있는 페닐알라닌 함유식이의 정도가 저치전 0mg/kg/day에서 사프롭테린 투여 후 20.9(±15.4)mg/kg/day로 유의성 있게 증가한 것으로 나타났으며, 동시에 혈중 페닐알라닌 농도는 적절히 유지되는 것으로 나타났다.(<360 μmol/L). 반면 위약투여군에서 증가된 페닐알라닌 함유식이 정도는 2.9(±4.0)mg/kg/day로 나타났다. 약물과 관련된 이상반응은 관찰되지 않았다.  								

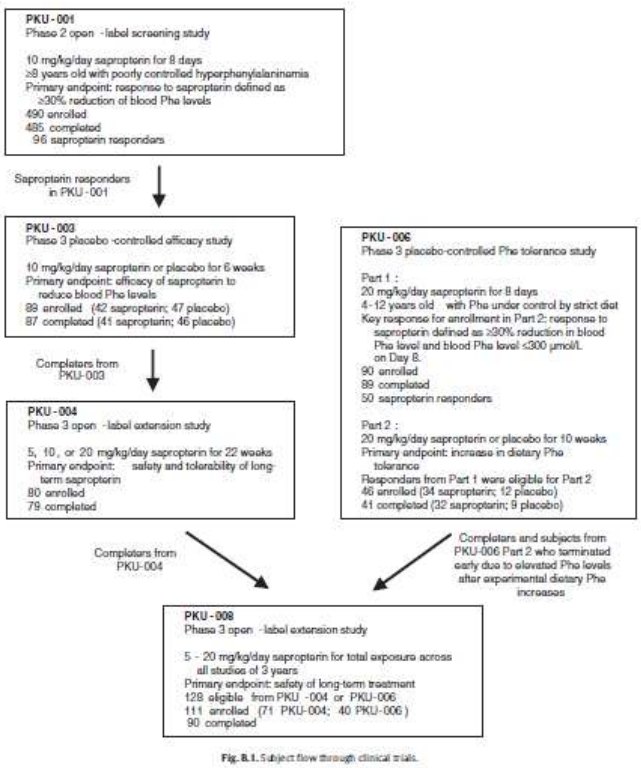


이상반응 : 90명의 환자 중28명에게서 52건의 이상반응이 보고되었으나, 모두 경미한 수준으로 나타났다 복통과 두통이 가장 흔한 이상반응으로 보고되었으며, 나머지 이상반응은 경미한 수준으로 보고되었다

Adverse event	Sapropterin, n (%) (n = 33)	Placebo, n (% (n = 12)
Rhinorrhea	7 (21)	0 (0)
Headache	7 (21)	1 (8)
Cough	5 (15)	0 (0)
Pharyngolaryngeal pain	4 (12)	1 (8)
Diarrhea	4 (12)	0 (0)
Vomiting	4 (12)	0 (0)
Abdominal pain	3 (9)	1 (8)
Contusion	3 (9)	1 (8)
Nasal congestion	3 (9)	0 (0)
Pyrexia	3 (9)	2 (17)
Decreased appetite	2 (6)	0 (0)
Erythema	2 (6)	0 (0)
Excoriation	2 (6)	0 (0)
Lymphadenopathy	2 (6)	0 (0)
Streptococcal infection	2 (6)	2 (17)
Toothache	2 (6)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	2 (6)	1 (8)

- 기존에 보고된 사프롭테린의 이상반응 외 새롭게 발견되는 시그날은 없었음
- 대부분의 이상반응은 경증에서 중등도 수준이었고, 중증의 이상반응은 총 6명이 보고되었고, 이 중 약물과 관련있다고 판단된 1명에서 집중 장애 및 기분 동요가 관찰되었음
  - 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상반응은 1건 보고되었으며, 역류성 위식도염이 보고되었음

※ 검토의견
- 사프롭테린 치료는 BH4(사프롭테린)에 반응하는 페닐케톤뇨증소아환자에게서 시험군은 혈중 페닐알라닌 농도를 정상범위로 유지하면서, 페닐알라닌섭취량(함유식이)를 증가시킬 수 있는 것으로 나타났다.

단계	임상시험 제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
소아 성인 PKU 효능·효과 용법·용량 설정에 관한 근거자료								
페닐케톤뇨증환자를 대상으로한 사프롭테린이염산염 투여 시 장기안전성 관찰 3b상 임상 시험 **PKU008** Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study *Barbara K. Burton et al.* Molecular Genetics and Metabolism 103 (2011) 315–322								
3b상	**PKU008**	다기관, 공개연장, 장기안전성을 확보하기 위한 3상 임상	**[대상환자]** 이전 3상PKU-004(PKU-001 및 PKU-003의 연장 시험에 해당)[1] 험에서 4~50세의 111명의 사프롭테린 반응한 환자 **[투여용량 및 기간]** 3년 투여 5~20mg/kg/day(평균 용량: 16.2±4.7mg/kg/day) - 연구자가 혈중 Phe 농도에 따라 가감 *시작시점 3개월 까지 : 120~240 mL 물 또는 사과/오렌지 쥬스에 녹여 복용 3개월 이후: 식전 정제형태로도 복용가능[6] 시작용량: 이전 복용 중인 용량으로 시작(시작용량: 10mg/kg, 20mg/kg(이전 참여 임상용량에 따라) 적정가능용량범위: 5~20mg/kg/day(5mg increment) **[시험디자인]**  Fig. B.1. Subject flow through clinical trials. **[평가항목]** 이상반응, 심각한 이상반응, 실험실적검사, 신체검진, 활력징후, 혈중페닐알라닌농도 **[결과]** PKU008 임상에서 사프롭테린을 투여한 평균기간은 658.7±221.3일아었고, 평균 임상참여기간은		

799.0±237.5일이었다. 사프롭테린의 평균투여용량은 16.2±4.7mg/kg/day였다. 가장 빈번하게 발생하는 이상반응은 약물의 투여와 관련이 없는 경증~중등도의 이상반응으로 나타났고, 사프롭테린 투여 이전에도 환자가 나타낸 이상반응으로 밝혀졌다. 이상반응은 연령과 무관한 것으로 나타났다. 3명의 환자는 이미 가지고 있던 이상반응(집중력저하, 혈소판감소, 설사)등으로 약물투여를 중단하였다. 사망사례는 보고되지 않았다. 약물치료를 요하는 실험실적 또는 신체검진상 이상반응은 보고되지 않았다.

대부분의 환자는 사프롭테린의 연장투여기간동안 치료범위 내로 혈중 페닐알라닌이 잘 유지되는 것으로 나타났다.

Table A.2
Treatment-emergent adverse events and drug-related treatment-emergent adverse events occurring in >5% of subjects.

System organ class / Preferred term	No. of subjects (%), no. of events									
	All TEAEs[a]					Drug-related TEAEs[b]				
	4–7 years (N=20)	8–11 years (N=24)	12–17 years (N=28)	≥18 years (N=39)	Total (N=111)	4–7 years (N=20)	8–11 years (N=24)	12–17 years (N=28)	≥18 years (N=39)	Total (N=111)
Infection and infestations	20 (100), 58	17 (70.8), 42	14 (50.0), 32	23 (59.0), 66	74 (66.7), 198	3 (15.0), 8	2 (8.3), 4	3 (10.7), 1	3 (7.7), 5	11 (9.9), 27
Upper respiratory tract infection	6 (30.0), 10	7 (29.2), 7	6 (21.4), 7	3 (7.7), 4	22 (19.8), 28	0	0	2 (7.1), 2	0	2 (1.8), 2
Nasopharyngitis	2 (10.0), 4	1 (4.2), 1	5 (17.9), 8	12 (30.8), 17	20 (18.0), 30	0	0	2 (7.1), 5	1 (2.6), 1	3 (2.7), 6
Influenza	3 (15.0), 5	1 (4.2), 1	1 (3.6), 1	4 (10.3), 8	9 (8.1), 15	0	0	0	1 (2.6), 2	1 (0.9), 2
Viral infection	5 (25.0), 8	1 (4.2), 2	1 (3.6), 1	1 (2.6), 1	8 (7.2), 12	1 (5.0), 1	0	0	0	1 (0.9), 1
Gastroenteritis viral	2 (10.0), 2	3 (12.5), 4	2 (7.1), 2	1 (2.6), 1	8 (7.2), 9	2 (10.0), 2	1 (4.2), 2	2 (7.1), 2	0	5 (4.5), 6
Pharyngitis	1 (5.0), 1	4 (16.7), 10	0	2 (5.1), 2	7 (6.3), 13	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	2 (10.0), 2	1 (4.2), 1	2 (7.1), 2	2 (5.1), 2	7 (6.3), 7	0	0	0	0	0
Bronchitis	2 (10.0), 2	1 (4.2), 1	0	3 (7.7), 4	6 (5.4), 7	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	11 (55.0), 16	9 (37.5), 16	8 (28.6), 12	15 (38.5), 29	43 (38.7), 73	4 (20.0), 5	0	4 (14.3), 5	6 (15.4), 8	14 (12.6), 18
Vomiting	6 (30.0), 6	5 (20.8), 6	4 (14.3), 5	5 (12.8), 7	20 (18.0), 24	3 (15.0), 3	0	0	2 (5.1), 3	5 (4.5), 6
Diarrhea	1 (5.0), 1	3 (12.5), 6	1 (3.6), 1	5 (12.8), 8	10 (9.0), 16	0	0	1 (3.6), 1	2 (5.1), 2	3 (2.7), 3
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	7 (35.0), 18	9 (37.5), 26	8 (28.6), 17	12 (30.8), 16	36 (32.4), 77	1 (5.0), 2	2 (8.3), 6	0	1 (2.6), 1	4 (3.6), 9
Cough	4 (20.0), 8	6 (25.0), 8	4 (14.3), 5	7 (17.9), 7	21 (18.9), 28	1 (5.0), 2	1 (4.2), 2	0	1 (2.6), 1	3 (2.7), 5
Pharyngolaryngeal pain	0	6 (25.0), 11	2 (7.1), 2	2 (5.1), 2	10 (9.0), 15	0	1 (4.2), 4	0	0	1 (0.9), 4
Nasal congestion	2 (10.0), 2	2 (8.3), 4	3 (10.7), 5	2 (5.1), 2	9 (8.1), 13	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	3 (15.0), 4	1 (4.2), 2	2 (7.1), 2	0	6 (5.4), 8	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	8 (40.0), 9	6 (25.0), 12	5 (17.9), 6	6 (15.4), 6	25 (22.5), 33	2 (10.0), 2	2 (8.3), 3	0	0	4 (3.6), 5
Pyrexia	8 (40.0), 9	5 (20.8), 3	3 (10.7), 4	2 (5.1), 2	18 (16.2), 25	2 (10.0), 2	2 (8.3), 3	0	0	4 (3.6), 5
Nervous system disorders	2 (10.0), 3	4 (16.7), 7	4 (14.3), 8	6 (15.4), 35	16 (14.4), 53	1 (5.0), 1	0	0	5 (12.8), 24	6 (5.4), 25
Headache	2 (10.0), 3	3 (12.5), 6	3 (10.7), 7	5 (12.8), 32	13 (11.7), 48	1 (5.0), 1	0	0	4 (10.3), 22	5 (4.5), 23

TEAE: treatment-emergent adverse event.
The three values in each column represent the number of subjects (%) who reported an event and the frequency of the AE.
[a] The total number of TEAEs may be greater than the total number subjects because subjects may have experienced more than one adverse event.
[b] Related adverse events include adverse events that were considered possibly or probably related to study drug.

※ 검토의견

- 5~20mg/kg/day 범위내에서 659일동안 투여된 사프롭테린은 페닐케톤뇨증환자에게 있어 안전하고 내약성이 우수한 치료법으로 보고되었다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목은 8세이상의 소아 및 성인 페닐케톤뇨증(PKU)환자에서 위약대비 유의한 혈중 페닐알라닌 수치의 감소효과 있음.(PKU003 임상시험결과 참조)
- 신청품목은 4-12세 소아 페닐케톤뇨증(PKU)환자에서 위약대비 유의한 페닐알라닌 함유식이 내약섭취량 증가효과 있음. (PKU006 임상시험결과 참조)
- 신청품목은 0-3세 소아 페닐케톤뇨증(PKU)환자에서 페닐알라닌 제한식이 병용시 페닐알라닌 제한식이 단독 대비 유의한 페닐알라닌 함유식이 내약섭취량 증가효과 있음. (EMR700773-003 SPARK study 임상시험결과 참조)
- 신청품목은 0-6세 소아 페닐케톤뇨증(PKU)환자에서 6개월 투여 후 기저치 대비 유의한 혈중 페닐

알라닌 수치의 감소 및 유의한 페닐알라닌 함유식이 내약섭취량 증가효과 있음. (PKU015 임상시험 결과 참조)

- 상기 임상시험성적자료 근거로 0세 이상 65세 미만 페닐케톤뇨증(PKU)환자에서 신청 품목의 '페닐케톤뇨증(PKU)에 따른 고페닐알라닌혈증 치료' 신청 효능·효과는 인정 가능함.
- 신청 페닐케톤뇨증(PKU) 유효용량범위(5-20mg/kg)는 제출된 임상시험성적자료 검토시 인정 가능함.
  - 20mg/kg 용량 유효성 근거: PKU006, PKU015, EMR700773-003 SPARK study 임상시험결과.
  - 10mg/kg 용량 유효성 근거: PKU003 임상시험결과.
  - 5mg/kg 용량 유효성 근거: PKU004 임상시험결과.
- PKU007 임상시험결과보고서 및 사프롭테린 PMS study 결과 검토시 테트라바이옵테린(BH4)결핍증에 대한 치료효과(혈중 페닐알라닌 수치의 감소 및 페닐알라닌 함유식이 내약섭취량 증가) 인정 가능함.
- 신청 테트라바이옵테린(BH4)결핍증 유효용량범위(2-20mg/kg)는 제출된 임상시험성적자료 검토시 인정 가능함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목의 안전성 관련 임상시험성적자료 검토시 대체로 내약성이 좋다고 판단됨.
- 임상시험결과 보고된 이상반응은 대부분 경증으로 발현율은 비교적 높지만 우려할 만한 중대한 약물이상반응은 거의 없음.
- 두통, 상기도 감염, 구토, 설사, 복통 등이 여러 임상시험에서 공통적으로 흔하게 보고된 이상반응임.
- 유의한 약물이상반응은 저페닐알라닌혈증(hypophenylalaninemia)으로서 약물의 약효에 따른 현상으로 판단. 사용상의 주의사항에 해당 내용 반영.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 사프롭테린에 반응하는 페닐케톤뇨증 환자에서 사프롭테린을 투여하였을 때, 혈중 페닐알라닌의 농도를 유의적으로 낮추었으며, 투여기간 동안 유지됨이 관찰되었음.
- 아울러, 페닐케톤뇨증 환자에 투여하였을 때, 내약할 수 있는 페닐알라닌 섭취량이 증가하였음.
- 테트라바이옵테린(BH4)결핍증 환자에 투여하였을 때 혈중 페닐알라닌 수치의 감소 및 페닐알라닌 함유식이 내약섭취량 증가 확인.
- 임상시험에서 관찰된 이상반응은 내약할만한 수준이었으며, 치료에 따른 기대 이익이 위험성을 상회하는 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국, 싱가포르를 포함한 38개 나라에서 허가(2016.8월 기준).
- EMA (2008.12.02), 미국허가 (2007.12.13. powder 2013.12)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 디테린정100밀리그램(사프롭테린이염산염) 과의 비교 자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)삼오제약	**허가일**	2018.07.31
제품명	쿠발라용해정100밀리그램 (사프롭테린이염산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	위 해 성 관 리 계 획 (ver. 1.0)
주성분 및 함량	용해정 이 약 1정(300밀리그램) 중 사프롭테린이염산염 100밀리그램		
효능·효과	소아 및 성인의 아래의 질환으로 인한 고페닐알라닌혈증의 치료 1. 페닐케톤뇨증 2. 테트라하이드로비옵테린(BH4)결핍증		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
■ 과 민 반 응 (Hypersensitivity)	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	첨부문서, 환자용 사용설명서
■ 저 페 닐 알 라 닌 혈 증 (Hypophenylalaninemia)	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	첨부문서, 환자용 사용설명서
■NO 대사와 관련있는 vasodilator, Inhibitors of dihydrofolate reductase(DHFR), Levodopa와의 약물상호작용	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	첨부문서, 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
■ 행동변화(Behavioral changes)	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	첨부문서, 환자용 사용설명서 -전문의약품으로 환자가 임의로 구입, 사용할 수 없음 -사프롭테린(쿠발라확산정)은 PKU 및 BH4 결핍증 치료의 경험이 있는
■ 경련의 악화 및 경련	-일반적인 약물감시활동 수행	

발생	-시판 후 조사	의사에 의해 치료가 시작되고 감독
■ 상복부궤양 (Epigastric ulcer)	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	
■ 위식도역류질환 (GERD)	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	
■ 신독성 (Nephrotoxicity)	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	
■ 신결석 (Nephrolithiasis)	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	
■ 불안증후군 발생 (New onset anxiety disorders)	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	
■ 정신장애의 악화	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	
3. 중요한 부족정보		
■ 장기사용	-일반적인 약물감시활동 수행 -시판 후 조사	-전문의약품으로 환자가 임의로 구입, 사용할 수 없음 -사프롭테린(쿠발라확산정)은 PKU 및 BH4 결핍증 치료의 경험이 있는 의사에 의해 치료가 시작되고 감독
■ 일부 서브그룹관련 안전성 : 수유부, 노인, 간장애 환자, 신장애 환자,		첨부문서, 환자용 사용설명서 -전문의약품으로 환자가 임의로 구입, 사용할 수 없음 -사프롭테린(쿠발라확산정)은 PKU 및 BH4 결핍증 치료의 경험이 있는 의사에 의해 치료가 시작되고 감독
일부 서브그룹관련 안전성 : 중등~중증의 신경인지장애환자		첨부문서, 환자용 사용설명서 -전문의약품으로 환자가 임의로 구입, 사용할 수 없음 -사프롭테린(쿠발라확산정)은 PKU 및 BH4 결핍증 치료의 경험이 있는 의사에 의해 치료가 시작되고 감독

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**