# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2019.5.31 | 접수번호 | 1) 20190036262<br>2) 20190077200<br>3) 20190077209 |
| 신청구분 | | 신약, 희귀의약품 | | |
| 신 청 인 (회사명) | | 한국쿄와기린㈜ | | |
| 제 품 명 | | 1) 크리스비타주사액10밀리그램(부로수맙,유전자재조합)<br>2) 크리스비타주사액20밀리그램(부로수맙,유전자재조합)<br>3) 크리스비타주사액30밀리그램(부로수맙,유전자재조합) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | | 부로수맙 | | |
| 제조/수입 품목 | | □ 제조 ■ 수입 | 전문/일반 | ■ 전문 □ 일반 |
| 제형/함량 | | 제형 : 용액주사<br>함량 : 1) 1바이알(1밀리리터) 중 부로수맙 10밀리그램<br>2) 1바이알(1밀리리터) 중 부로수맙 20밀리그램<br>3) 1바이알(1밀리리터) 중 부로수맙 30밀리그램 | | |
| 신청사항 | 효능효과 | FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 | | |
| | 용법용량 | 최종 허가사항 참조 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2020.09.17. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | 해당사항 없음 | | |
| 허가부서 | | 첨단제품허가담당관 | 허가담당자 | 김미애, 남주선, 정현철 |
| 심사부서 | | (안유, 기시) 유전자재조합의약품과<br>(위해성관리계획 일부) 바이오의약품품질관리과 | 심사담당자 | (안유) 송현, 권도연, 도희정, 정지원<br>(위해성관리계획 일부) 한송이, 승호선, 문은희<br>(기시) 박혜원, 김진아, 도희정, 정지원 |
| GMP*<br>평가부서 | | 바이오의약품품질관리과 | GMP<br>담당자 | 임나영, 지영혜, 문은희 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 |

○ 용법·용량

경구 인산 제제 또는 활성형 비타민 $D_3$ 제제를 투여하고 있는 경우, 이 약의 투여를 시작하기 1주일 전에는 이들 약물의 투여를 중단하고, 혈청 인 농도가 기준 하한값 이하로 떨어짐을 확인한 다음에 이 약의 투여를 시작해야 한다.

1. FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 (종양성골연화증 제외)
성인: 이 약 1 mg/kg을 4주에 한 번씩 피하 투여한다. 다만, 1회 투여량은 90 mg을 초과해서는 안 되고, 혈청 인 농도와 증상에 따라 필요 시 투여량을 줄일 수 있다.

소아: 이 약 0.8 mg/kg을 2주에 한 번씩 피하 투여한다. 혈청 인 농도와 증상에 따라 필요 시 투여량을 증감할 수 있으며, 1회 최대 용량은 2 mg/kg 이어야 하고, 1회 투여량은 90 mg을 초과해서는 안된다.

이 약의 투여 시작 용량과 용량 조정은 다음의 표를 참고하여 결정해야 한다. 이 약의 투여 용량은 체중에서 환산한 값을 10 mg 단위로 반올림하여 결정할 수 있다.

일반적으로 성인에서 환자의 체중에 따라 다음 표를 참고하여 투여를 시작한다. 이후 혈청 인 농도 및 증상에 따라 적절히 감량한다.

FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증(종양성골연화증 제외) 성인 환자의 시작 용량

| 체중 | 시작 투여 량 |
|---|---|
| 35 - 44 kg | 40 mg |
| 45 - 54 kg | 50 mg |
| 55 - 64 kg | 60 mg |
| 65 - 74 kg | 70 mg |
| 75 - 84 kg | 80 mg |
| ≥ 85 kg | 90 mg |

일반적으로 소아에서는 환자의 체중에 따라 다음 표를 참고하여 투여를 시작한다. 이후 혈청인 농도와 증상에 따라 적절히 증량 또는 감량한다. 예를 들어 혈청 인 농도가 기준 하한값 이하로 떨어질 때와 같이 증량이 필요한 경우, 단계적으로 용량을 증가시키되 최대 용량은 1회 2 mg/kg 또는 90 mg 중 적은 양이어야 한다. 단, 증량 시에는 4 주 이상의 간격을

두어야 한다.

FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증(종양성골연화증 제외) 소아 환자의 시작 용량

| 체중 | 시작 투여 량 |
|---|---|
| 7 - 18 kg | 10 mg |
| 19 - 31 kg | 20 mg |
| 32 - 43 kg | 30 mg |
| 44 - 56 kg | 40 mg |
| 57 - 68 kg | 50 mg |
| 69 - 81 kg | 60 mg |
| 82 - 93 kg | 70 mg |
| 94 - 106 kg | 80 mg |
| ≥ 107 kg | 90 mg |

이 약의 투여를 시작하고 용량 조절 시에 혈청 인 농도가 안정될 때까지 매 투여 시마다 2주 혹은 4주에 한 번씩 혈청 인 농도를 측정해야 한다.

혈청 인 농도가 기준 상한값 이상으로 증가하면 하한값 이하가 될 때까지 이 약 투여를 중단해야 한다. 투여 재개를 위해서는 투여 중단 전 용량의 약 절반으로 줄여서 투여를 재시작한다.

이 약을 FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 환자에게 투여할 때, 골 연령이 남성은 만 17세, 여성은 만 15세에 도달하면 환자의 상태에 따라서 성인과 동일한 투여 용량을 적용해야 한다.

2. 종양성골연화증

성인: 이 약 0.3 mg/kg을 4주에 한 번씩 피하 투여한다. 혈청 인 농도와 증상에 따라 필요 시 투여량을 증감할 수 있으며, 1회 최대 용량은 2 mg/kg 이어야 한다.

이 약의 투여 시작 용량과 용량 조정은 다음의 표를 참고하여 결정해야 한다. 이 약의 투여 용량은 체중에서 환산한 값을 10 mg 단위로 반올림하여 결정할 수 있다.

일반적으로 환자의 체중에 따라 다음 표를 참고하여 투여를 시작한다. 이후 혈청인 농도와 증상에 따라 적절히 증량 또는 감량한다. 예를 들어 혈청 인 농도가 기준 하한값 이하로 떨어질 때와 같이 증량이 필요한 경우, 단계적으로 용량을 증가시키되 최대 용량은 1회 2 mg/kg이어야 한다.

종양성골연화증 환자의 시작 용량

| 체중 | 시작 투여량 |
|---|---|
| 17 - 49 kg | 10 mg |
| 50 - 83 kg | 20 mg |
| 84 - 116 kg | 30 mg |

이 약의 투여를 시작하고 용량 조절 시에 혈청 인 농도가 안정될 때까지 매 투여 시마다 2주 혹은 4주에 한 번씩 혈청 인 농도를 측정해야 한다.

혈청 인 농도가 기준 상한값 이상으로 증가하면 하한값 이하가 될 때까지 이 약 투여를 중단해야 한다. 투여 재개를 위해서는 투여 중단 전 용량의 약 절반으로 줄여서 투여를 재시작한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.**

1) 인산(phosphorus) 제제 또는 활성 비타민 $D_3$ 제제를 경구 투여하는 환자 ( '5.상호작용' 참고)

2) 중증의 신장 손상 또는 말기 신부전증이 있는 환자. 고인산혈증 및 신장과 같은 기관에 석회화가 발생할 위험이 높다. 이 환자 집단에서는 임상시험이 수행되지 않았다.

3) 이전에 이 약의 성분에 대한 과민성이 있는 환자

4) 사카레이티드산화철(saccharated iron oxide)과 폴리말토오스철(polymaltose iron)의 투여와 관련된 FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자. 과도한 FGF23 의 생산을 유발할 수 있는 약물의 치료 중단을 고려해야 한다.

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.**

아래의 질병에 대한 이력이나 합병증이 있는 환자

1) 고칼슘혈증 환자 : 고칼슘혈증이 악화될 수 있다.

2) 중등증 또는 경증의 신부전증 환자 : 이 약의 투여 중에는 정기적으로 신장 기능을 확인하여, 투여의 적절성을 검토해야 한다. 또한 혈청인 농도의 변화를 주의하여 관찰해야 한다.

**3. 약물이상반응**

다음과 같은 약물이상반응이 발생할 수 있으므로 환자의 상태를 적절히 관찰하고 이상이 발견되면 투여를 중단하는 등 적절한 조치를 취해야 한다.

<약물이상반응>

| 기관 | ≥ 10% | ≥5, <10% | < 5% |
|---|---|---|---|
| 투여 부위 | 투여 부위 반응(예, 발진/가려움/통증) (29.5%) | | |
| 근골격계 | 근골격계통증 | 하지불편감 | 근육경련 |
| 피부 | | | 발진, 가려움, 두드러기 |
| 위장관 | | | 오심, 설사, 복통, 치아고름집, 치통 |
| 신장 | | | 신장결석, 신장석회화, 신장초음파이상 |
| 내분비/대사 | | | 혈중인증가, 비타민D이상, 비타민D결핍, PTH[1]증가, 혈중칼슘감소 |
| 기타 | | | 권태, 두통, 통증, 어지러움, ALP[2] 증가 |

1) PTH: Parathyroid hormone

2) ALP: Alkaline phosphatase

## 4. 일반적 주의

1) 고인산혈증이 발생할 수 있으므로, 이 약의 투여 중에 혈청 인 농도를 주기적으로 측정하고 혈청 인 농도의 변화에 주의를 기울여야 한다.

2) 이 약의 투여로 인하여 신장과 같은 기관에서 석회화가 발생할 수 있으므로, 고인산혈증이 지속되면 필요에 따라 초음파 촬영 및 PTH 측정을 수행해야 한다.

3) 이 약은 단백질 제제이므로 아나필락시스와 같은 중증의 알러지 반응을 일으킬 수 있다. 이상반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단하고, 적절한 조치를 취해야 한다.

4) 이 약의 투여는 의료기관에서 의사에 의해 또는 의사의 직접적인 감독하에 시작되어야 한다. 이 약의 자가 투여 시에는 아래의 주의 사항을 준수해야 한다.

- 의사는 신중히 자가 투여 적용의 타당성(즉각적인 용량 변경이 필요 없는 경우 등)을 검토하며, 환자 또는 보호자에게 필요한 교육 및 훈련을 제공해야 한다. 또한 자가 투여를 허용하기 전에 환자 또는 보호자가 의사의 관리 및 지침에 따라 확실히 약을 자가 투여할 수 있는지 확인해야 한다.
- 자가 투여 중에도 혈청 인 농도의 측정을 포함한 환자의 모니터링을 충분히 해야 한다.
- 또한 이 약의 투여 후 약물이상반응이 의심되거나 자가 투여를 지속하기 어려울 경우에는 즉시 중단하며, 의사의 관리 하에 모니터링과 같은 적절한 조치를 취해야 한다.
- 환자 또는 보호자는 약물이상반응과 그 대처 방법에 설명을 받아야 한다. 어떠한 약물이상 반응이 의심되는 경우에는 의료 기관에 연락하도록 안내받아야 한다.
- 환자 또는 보호자는 사용한 주사기를 재사용하지 않고, 안전하게 폐기하는 방법에 대해서 확실히 인지해야 한다.

## 5. 상호작용

이 약은 다음 약물과 함께 투여하지 않는다.

| 약물명 | 임상 증상 / 측정 | 작용 기전 / 위험인자 |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 인산이수소나트륨일수화물,<br>무수인산수소이나트륨,<br>알파칼시돌, 칼시트리올,<br>엘데칼시톨,<br>팔레칼시트리올,<br>막사칼시톨 | 고인산혈증 발생 가능 | 이 약물들은 혈청 인 농도를 높이는 작용을 하므로 혈청 인 농도를 높이는 작용이 강화될 수 있다.<br>이 약물들과 함께 투여 시의 안전성은 확립되지 않았다. |

**6. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여**

1) 임신 또는 임신이 의심되는 여성에게는 이 약의 치료 상의 이익이 예상되는 위험성보다 크다고 생각되는 경우에만 투여해야 한다. 원숭이를 이용한 생식 및 발달 독성 연구 결과, 임상 최대 노출 용량의 3.7 배에 해당하는 용량에서 조기 분만율의 증가, 임상 최대 노출 용량의 32배에 해당하는 용량에서 태반의 무게와 미네랄 축적의 증가, 유산율 및 배태아 사망률의 증가가 확인되었다.

2) 모유 수유의 지속 또는 중단은 이 약의 치료 상의 이익과 모유 수유의 이익을 고려하여 판단하여야 한다. 이 약이 모유로 이행되는지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다.

**7. 신생아, 영아에 대한 투여**

1세 미만의 신생아 및 영아에 대한 이 약의 유효성과 안전성 임상 연구는 수행되지 않았다.

**8. 적용상의 주의**

**1) 약품 준비 시 주의사항**

(1) 이 약은 사용 전에 냉장고에서 꺼내어 실온 상태로 만든다.

(2) 정확한 양의 약물 투여를 위해 적절한 규격의 작은 주사기를 선택한다.

(3) 주사 시 다른 약물과 섞지 않는다.

**2) 투여 시 주의사항**

(1) 적절한 투여 부위는 복부, 팔 상부, 대퇴부 또는 엉덩이이다. 같은 부위에 반복적인 주사를 피하고 투여할 때마다 주사 부위를 바꾼다.

(2) 주사 부위에 회당 최대 주사량은 1.5 mL이다.

(3) 이 약은 1회용이며, 남은 약액은 다시 사용하지 않는다.

**9. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 사용할 때까지 냉장 조건에 원포장을 유지하여 차광하여 보관해야 한다

2) 동결하거나 흔들지 않는다.

3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

4) 상자를 개봉한 이후에는 차광하여 보관한다.

5) 보관 시 혼동이 일어나지 않도록 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

## 10. 전문가를 위한 정보

### 10.1 약리작용 정보

1) 작용 메커니즘

FGF23은 신장에서 인의 재흡수를 억제하고 혈청 1,25 $(OH)_2D$ 농도의 감소로 인한 장에서의 인 흡수를 억제함으로써 혈청 인 농도를 감소시킨다. 이 약은 FGF23에 결합하여 과도한 작용을 중화시킴으로써 혈청 인 농도를 상승시킨다.

2) 작용 및 효능

(1) 혈청 인 농도 상승 작용
이 약은 정맥 내 또는 피하에 단회 투여할 경우, 그리고 토끼 또는 성숙한/어린 게잡이 원숭이 피하에 반복 투여 시 혈청 인 농도가 상승하였다.

(2) 혈청1,25$(OH)_2D$ 농도 상승 작용
이 약은 토끼 또는 성숙/어린 게잡이 원숭이의 정맥 내 또는 피하 단회 투여 시, 혈청 1,25$(OH)_2D$ 농도가 상승하였다.

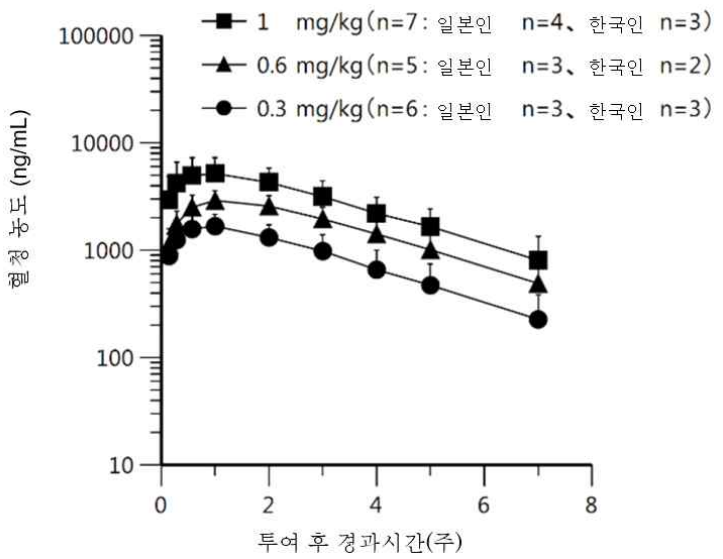
### 10.2 약동학적 정보

10.2.1 혈중 농도

1) 단회 투여

(1) X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자 (성인)
한국인과 일본인 중 X 염색체 우성 저인산성혈증성 구루병과 골연화증을 가진 성인 환자에서 0.3, 0.6, 1 mg/kg으로 이 약의 단회 피하 주사 후의 혈청 농도 변화 및 약동학적 파라미터는 다음과 같다. $C_{max}$ 와 $AUC_{0-\infty}$은 투여량에 비례하여 증가하였다.

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자(성인)에게 이 약을 단회 피하 투여 후의 혈청 농도 변화 (평균 + 표준편차)




X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자(성인)에게 이 약을 단회 피하 투여 후의 약동학적 파라미터

| 투여 량 (mg/kg) | 대상자 수 (한국인, 일본인) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.3 | 6 (3, 3) | 166 (46.5-168) | 1.71 ±0.51 | 1180[a] ±370[a] | 289[a] ±121[a] |
| 0.6 | 5 (2, 3) | 167 (165-334) | 2.95 ±0.67 | 2220 ±920 | 315 ±131 |
| 1.0 | 7 (3, 4) | 166 (93.5-168) | 5.19 ±2.12 | 3770 ±1670 | 336 ±85 |

평균 ± 표준편차; $t_{max}$는 중간 값을 나타냄 (최소 - 최대)

a) 5명의 대상자 (2명의 한국인과 3명의 일본인)

2) 반복 투여

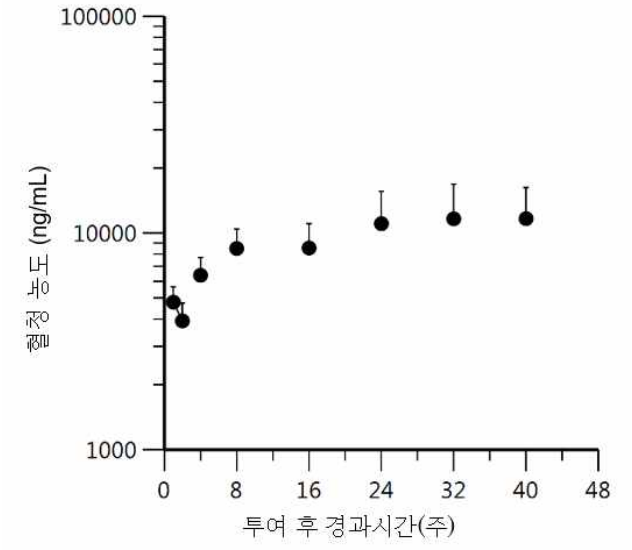
(1) X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자 (성인)

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 68명의 성인 환자 (한국인 4명, 일본인 6 명을 포함)에서 이 약 1.0 mg/kg을 4 주에 1 회 반복 피하 투여한 후 혈청 농도 (평균 ± 표준편차)는 3804 ± 1622 ng/mL, 6 회째 투여에서 5832 ± 3434 ng/mL이었다.

(2) X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병과 골연화증 환자 (소아)

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 1~12세의 일본인 소아 환자 15명에서 이 약 0.8 mg/kg을 2 주에 1 회 반복 피하 투여한 후(투여 시작 후 6주부터 최대 1.2 mg/kg까지 증가할 수 있음) 혈청 농도의 변화는 다음과 같이 나타났다.

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자(소아)에게 이 약을 반복 피하 투여 후의 혈청 농도 변화 (평균 + 표준편차)

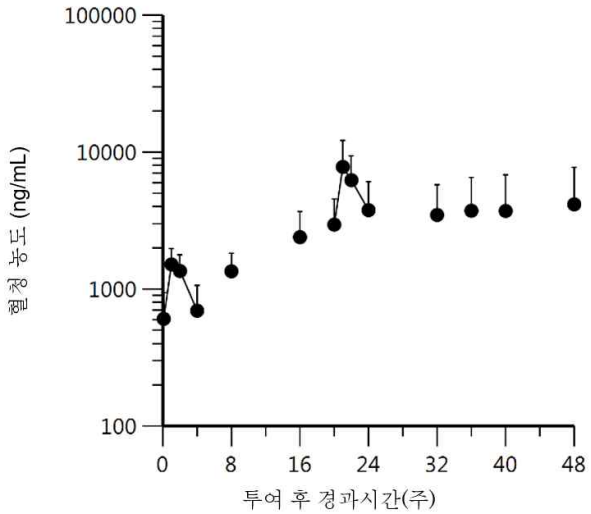



비고) 혈청 농도는 이 약의 투여 시작 전과 투여 시작 후 1 주 ($t_{max}$ 부근)에 측정되었다.

(3) 종양성골연화증(성인)

종양성골연화증이 있는 13명(한국인 4명, 일본인 9명)의 성인 환자에서 이 약을 4 주에 1 회 반복 피하 투여(원칙적으로 시작 용량은 0.3 mg/kg으로 시작하여, 4주차부터 0.1 mg/kg 에서 최대 2.0 mg/kg까지의 범위에서 용량을 조정하고, 20주부터는 16주와 동일한 용량을 유지함) 한 후의 혈청 농도 변화는 다음과 같다. 20 주에서 44 주까지의 평균 용량은 0.71~0.89 mg/kg이었다.

종양성골연화증 환자에게 이 약을 4주 1회 반복 피하 투여 후의 혈청 농도 변화 (평균 + 표준편차)




비고) 혈청 농도는 투여 시작 후 1일, 1주와 21주차(투여 후 1주 시점), 2주와 22주차(투여 후 2주 시점), 다른 시점으로서 이 약 투여 전에 측정되었다.

10.2.2 흡수 (생체이용률)

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 성인 환자에서 이 약 0.1 및 0.3

mg/kg을 피하 투여한 후의 생체 이용률(한국인 이외의 데이터)은 각각 90 % 및 128 %로 확인되었다.

10.2.3 분포

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증이 있는 한국인과 일본인 성인 환자에서 이 약 0.3~1.0 mg/kg으로 1 회 피하 투여한 후의 분포는 107~143 mL/kg이었고 혈관 외 분포는 제한적이었다.

10.2.4 대사

이 약은 인간 IgG1 단일클론항체로 펩타이드와 내인성 IgG와 같은 아미노산으로 분해되는 것으로 여겨진다.

## 10.3. 임상시험 정보

10.3.1 유효성 및 안전성 임상 연구

**<X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증>**

1) 3상 글로벌 임상 연구 (성인)

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 134 명의 성인 환자(한국인 7명, 일본인 11명 포함)를 대상으로 위약 대조의 이중 눈가림 연구에서 이 약 1 mg/kg (최대 90mg) 또는 위약을 24 주 동안 4 주에 1 회 (위약 대조 기간) 투여하였다. 그 후 이 약 1 mg/kg을 4 주에 1 회, 24 주간 (연속 투여 기간) 모든 환자에게 투여하였다. 일차 평가변수로 정한 위약 대조 기간에서 투여 24 주간의 평균 혈청 인 농도[주 1)]가 기준 하한치를 초과한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 94.1 % (68 명 중 64 명)이었고 위약군에서는 7.6 % (66 명 중 5 명)였다. 이 약 투여군에서 위약군보다 유의하게 높은 수치를 보였다 ($p<0.0001$).

24주간 투여에서의 BPI[주 2)]-Q3 (극심한 통증) 점수, WOMAC[주 3)] 경직 점수와 WOMAC 신체 기능 점수는 아래와 같다.

| | 이 약<br>(68 명) | 위약<br>(66 명) |
|---|---|---|
| BPI-Q3 (극심한 통증)점수 | | |
| 기준치[a)] | 6.81±1.31 | 6.54±1.43 |
| 투여 후 24주 후[a)] | 5.82±1.92 | 6.09±2.01 |
| 변화량[b)] | −0.79 (0.21) | −0.32 (0.22) |
| WOMAC 경직 점수 | | |
| 기준치[a)] | 64.71±20.25 | 61.36±20.77 |
| 투여 후 24주 후[a)] | 53.73±20.76 | 60.38±21.83 |
| 변화량[b)] | −7.85±3.03 | 0.46±3.14 |
| WOMAC 신체 기능 점수 | | |

| | | |
|---|---|---|
| 기준치[a)] | 50.79±19.66 | 43.89±19.94 |
| 투여 후 24주 후[a)] | 43.43±19.51 | 42.65±22.76 |
| 변화량[b)] | −3.11±2.55 | 1.79±2.72 |

a) 평균 ± 표준편차(SD)
b) 최소제곱평균값 ± 표준편차(SD)

2017년 6월 데이터 컷 오프 시점에서 이 약을 투여한 환자의 약물이상반응 빈도는 55.2 % (74/134명)였다. 주요 약물이상반응으로는 하지불안증후군 10.4 % (14/134 명), 주사부위반응 8.2 % (11/134 명), 주사부위홍반 6.0 % (8/134 명), 허리통증 4.5 % (6/134 명), 통증과 고인산혈증이 각각 3.7 % (5/134 명)였다 .

주 1) 투여 후 2, 6, 10, 14, 18, 22 주 째의 평균 혈청 인 농도
주 2) Brief Pain Inventory
주 3) Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

2) 3상 글로벌 연구 (소아)

1~12세의 X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 61 명의 소아 환자 (한국인 2명, 일본인 5 명 포함)를 대상으로 한 활성 대조 공개 라벨 연구에서 64 주간 이 약[주 1)] 또는 대조약[주 2)]을 투여했다. 일차평가변수로 정한 투여 40주에서의 RGI-C[주 3)] 전체 점수 (최소제곱평균±표준오차(SE))는 이 약 투여군에서 1.92 ± 0.11, 대조군에서 0.77 ± 0.11로 그룹 간 차이(이 약 투여군 - 대조군)는 95% 신뢰구간에서 1.14 (0.83-1.45) (p <0.0001)로 나타났다.

투여 이후 40주에서의 RSS[주4)]의 변화, 선 키/누운 키의 Z점수, 혈청 인 농도 및 혈청 ALP 농도의 변화는 다음과 같다.

| | 이 약<br>(29명) | 대조<br>(32명) |
|---|---|---|
| RSS 전체 점수 | | |
| 기준치[a)] | 3.16±0.99 | 3.19±1.14 |
| 투여 40주 후[a)] | 1.13±0.72 | 2.47±1.09 |
| 변화량[b)] | −2.04±0.15 | −0.71±0.14 |
| 선 키/누운 키의 Z 점수 | | |
| 기준치[a)] | −2.32±1.17 | −2.05±0.87 |
| 투여 40주 후[a)] | −2.12±1.22 | −2.02±0.85 |
| 변화량[b)] | 0.16±0.05 | 0.03±0.03 |
| 혈청 인 농도 | | |
| 기준치[a)] | 2.42±0.24 | 2.30±0.26 |
| 투여 40주 후[a), c)] | 3.38±0.37 | 2.55±0.29 |
| 변화량[b)] | 1.00±0.06 | 0.23±0.06 |
| 혈청ALP 농도 | | |
| 기준치[a)] | 510.76±124.90 | 523.44±154.42 |
| 투여 40주 후[a)] | 380.76±99.46 | 488.69±189.07 |
| 변화량[b)] | −130.72±12.37 | −34.78±18.13 |

a) 평균±표준편차(SD)
b) 최소제곱평균값 ± 표준오차(SE)
c) 투여 후 1, 4, 8, 16, 24, 32 , 40 주 에서의 평균값

이 약 투여군의 2018 년 7 월 데이터 컷 오프 시점에서의 약물이상반응 빈도는 58.6% (17/29명)였다. 주요 약물이상반응으로는 다음과 같다: 주사부위홍반 27.6% (8/29명), 주사부위반응, 팔다리통증 각 24.1% (7/29명), 관절통 20.7% (6/29명), 치아고름집 13.8% (4/29명), 주사부위가려움증, 주사부위발진, 주사부위부기 각 10.3% (3/29명), 주사부위두드러기, 충치 각 6.9% (2/29명)

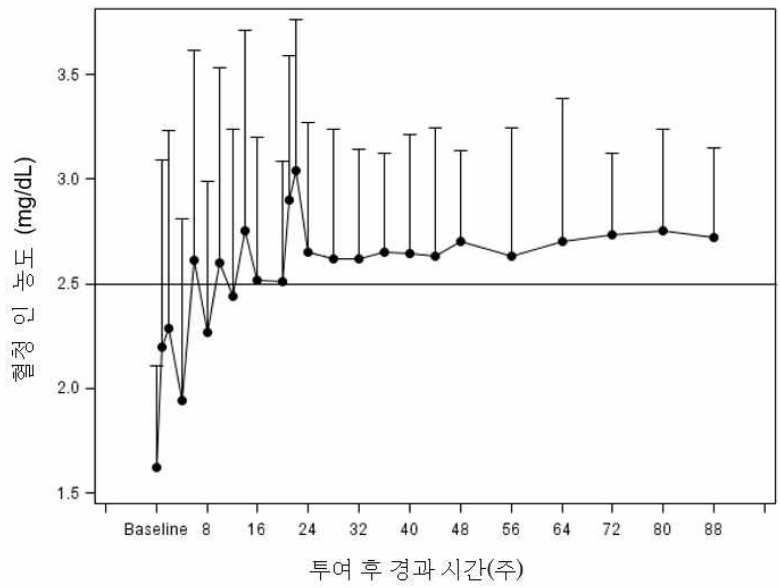
주 1) 0.8 mg/kg (1.2 mg/kg까지 증가 가능 [최대 1회 90 mg])로 2주에 1회
주 2) 경구 인 제형과 활성형 비타민 D 제제는 의사의 조정 하에 투여됨
주 3) Radiographic Global Impression of Change
주 4) Rickets Severity Scoring

**<종양성골연화증>**

1) 2상 글로벌 임상 연구 (성인)

종양성골연화증 환자 13 명 (한국인 4명, 일본인 9 명)을 대상으로 한 공개 라벨 연구에서 이 약을 4 주에 1 회, 88 주간 투여[시작 용량은 0.3 mg/kg, 4주 이후에는 필요에 따라 0.2 mg/kg씩 증량하여 0.1~2 mg/kg 범위로 조정(단, 용량이 처음에 0.3 mg/kg 증량한 경우에 한하여 다음 용량을 0.6 mg/kg로 함)] 한 후의 혈청 인 농도의 변화는 다음과 같다.

종양성골연화증 환자에게 이 약을 4주 1회 반복 피하 투여 후의 혈청 인 농도 변화량 (평균 + 표준편차)




2018 년 5 월 데이터 컷 오프 시점에서의 약물이상반응 빈도는 38.5% (5/13명) 였다. 관절통, 피로, 근육통, 발진, 복통, 백내장, 안구건조, 녹내장, 감각저하, 주사부위과민반응, 불면증, 치통 및 어지러움이 각각 7.7 % (1명)에서 나타났다.

**10.4 비임상 정보**

원숭이를 사용한 반복투여 독성 연구 결과, 비생리학적 혈청인 농도(>8 mg/dL)에서 심근섬유, 심근 혈관 및 대동맥 중간막에서의 이소성 미네랄 축적이 확인되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

| |
|---|
| 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2～8℃) 보관<br>사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 |

1.3 허가조건

| |
|---|
| 1. 「희귀질환관리법」 제19조제4호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제22조제3항에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것<br>- 재심사기간 : 2020.9.17. ~ 2031.9.16. (11년)<br>- 재심사신청기간 : 2031.9.17. ~ 2031.12.16.<br><br>2.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.<br><br>3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음. |

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.5 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성・유효성 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | ‘19.5.31 | ‘19.5.31 | ‘19.5.31 | ‘19.5.31 | 해당없음 |
| 보완요청일자 | | ‘19.10.22 | ‘19.10.22 | ‘20.1.30 | 해당없음 |
| 보완접수일자 | | ‘20.8.24 | ‘20.8.24 | ‘20.7.29 | 해당없음 |
| 최종처리일자 | ‘20.9.17 | ‘20.9.15 | ‘20.9.15 | ‘20.8.31 | 해당없음 |

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 1. 유전자재조합의약품

| 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 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | O | O | X | X | O | O | O | O | O | O | O | X | O | ○ |
| 면제사유 | ▪ 제4조 다목 및 라목은 ICH S6 가이드라인에 따라 면제함<br>▪ 제6호나목 가교자료는 희귀의약품으로 위해성 관리계획 자료로 갈음함 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- FGF23의 과도한 증가는 1,25(OH)2D(칼시트리올, 비타민 D의 호르몬 활성 형태)의 생합성 손상과 함께 저인산혈증을 유발하며, 손상된 골 무기질화로 인해 골격 이상을 갖는 XLH와 같은 유전성 저인산혈증 장애, 종양 세포에 의한 FGF23의 분비로 인한 종양-유발 골연화증 (TIO), 증가된 FGF23 수준과 연관된 여러 다른 저인산혈증성 증후군, 예컨대 표피 모반 증후군을 유발하게 됨. 소아 XLH 환자에서는 저인산혈증으로 인해 구루병이 발생하고, 결과적으로 성장 지연, 중증의 골 기형, 신체 기능 손상 및 통증을 경험하게 됨.
- 비임상시험에서 단회 및 반복투여독성시험 결과, 부로수맙 고용량 투여로 인한 조직 및 장기의 이소성 무기질 침착, 생식발생독성시험에서 원숭이에서의 높은 빈도의 태자 사망이 관찰되었음. 약리작용에 관한 자료로서 타겟에 대한 친화성, 부로수맙의 약리학적 기전을 확인하였음.
- 성인 XLH 환자, 소아 XLH 환자, 종양 유도성 골연화증 환자에서 평가한 부로수맙의 효과는 공통적으로 인산 소비 증후군, 혈청 인산 수치의 정상화를 통해 성인 골연화증 및 소아 구루병을 개선시켰음.
- 부로수맙은 인산 소모성 증후군의 정상화, 혈청 인수치의 정상화, 골 전환 표지자의 증가, 골연화증의 개선과 활성 골절 및 가성 골절을 개선시켜 골 건강을 대한 임상적으로 긍정적인 효과를 입증하였음.
- 부로수맙의 전체적인 안전성 프로파일은 양호하였음. 성인 XLH 환자 대상의 위약 대조 시험에서 이 약의 안전성 프로파일은 전반적으로는 위약과 유사하였음. 이 시험에서 위약 대조기 동안 가장 흔하게(10% 이상) 부로수맙군에서 보고된 약물이상반응은 등 통증, 비인두염, 두통, 치아 농양, 하지불안증후군, 오심, 어지러움이었음.
- 부로수맙 군이 위약군에 비해 2배 이상 발생한 투여 관련 약물이상반응은 하지불안증후군(11.8% vs. 6.1%), 혈중 인산 증가(4.4% vs. 0%). 위약군이 부로수맙군에 비해 2배 이상 발생한 약물이상반응은 관절통, 골 통증, 설사. 두통은 소아 환자에서도 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응이었음. 주사부위 반응은 성인 및 소아 모두에서 부로수맙 관련하여 발생한 빈번한 약물이상반응이었음.
- 약물 기전에 의해 예상 가능한 이소성 석회화(ectopic mineralizaion)의 위험성 증가는 관찰되지 않았으며, ADA 형성에 의한 유효성, 안전성에 대한 영향도 관찰되지 않았음.
- 종양유도성 골연화증(TIO) 환자의 경우, XLH 환자에서 저인산혈증의 개선이 골연화증을 해소함으로써 임상적 결과의 개선으로 이어진다는 점을 확인하였으므로 제한된 환자수에 대한 임상시험이기는 하나, 저인산혈증의 혈청 인 수치의 정상화를 통해 임상적 유익성을  입증하였다고 판단됨.
- TIO 환자 시험은 2상시험이지만, 3상 시험과 유사한 1차 평가변수(혈청 인 수치의 정상화, 골질 개선의 정상화 등)를 로 평가하고 있고 치료적 확증 시험을 실시하기에는 국내·외 환자수가 매우 제한적이나 의약품 품목허가·신고·심사 규정 제7조(심사자료의 요건) 제6호바목 '대체의약품 또는 치료법이 없거나 국내·외 임상시험 대상 환자수가 적어 치료적 확증 임상시험이 어렵다고 인정되는 적응증의 경우 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음할 수 있다.' 및 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제44조의 2(준용 규정)에 따라 2상 시험으로 TIO 환자에 대한 핵심자료로 인정가능하다고 판단함.

## [약어 및 정의]

- 부로수맙 : KRN23
- XLH (X염색체 연관성 저인산혈증성 구루병·골연화증) : X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia
- FGF23(섬유아세포성장인자23) : fibroblast growth factor 23
- FECa(칼슘의 일부 배설) : fractional excretion of calcium
- 1,25(OH)2D : 칼시트리올, 비타민 D의 호르몬 활성 형태
- TmP/GFR(신근위세뇨관 인산 재흡수)
  : ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate. FGF23과 음의 관계.
  * 사구체여과액의 단위 부피당 신 세뇨관에서 최대로 흡수되는 인의 양을 측정하는 지표로, 사구체여과율과 장내에서 흡수되거나 뼈에서 용해되는 인의 양과 무관하게 신세뇨관에서 인의 재흡수율을 평가하는 지표.

- TRP(세뇨관 인 재흡수율) : Tubilar Reabsorpation of Phosphate
- TIO(종양성 골연화증) : Tumor Induced Osteomalacia
- ENS(표피모반증후군) : Epidermal nevus syndrome
- BALP(골 특이적 ALP) : bone-specific ALP
- CTx(C-텔로펩타이드) : 제1형 콜라겐의 C-말단 telopeptide
- NTx(N-텔로펩타이드) : 제1형 콜라겐의 N-말단 telopeptide
- P1NP(프로콜라겐 제1형 N-말단 프로펩타이드) : Procollagen Type 1 N-Terminal Propeptide
- Osteocalcin(오스테오칼신) : 뼈의 Gla 단백. 새로운 뼈구조중 콜라겐이 아닌 부분. 콜라겐 및 뼈형성의 속도 반영
- FEP(인의 구획 배설) : fractional excretion of phosphorus
- SHBG(성호르몬 결합 글로불린) : sex hormone binding globulin
- WOMAC : Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 골 질환 치료제
- 약리작용 기전 : 부로수맙은 FGF23에 결합하여 그 활성을 저해하는 인간 Ig1 단클론항체의약품. FGF23을 저해함으로써, 신장으로부터 인산염의 세뇨관 재흡수를 증가시키고, 1, 25 dihydroxy-Vitamin D 혈청 농도를 증가시킴. 혈중 FGF23의 과잉시 혈중 인의 농도가 저하되어 혈증성 구루병・골연화증 유발

  FGF23은 Klotho 및 FGF23 수용체와 결합을 통해 체내 인산의 항상성을 유지하는 역할을 하는 호르몬으로 신근위 세뇨관에서 인의 재흡수와 1,25-수산화비타민 D(1,23(OH)2D) 농도저하를 통한 장관에서의 인 흡수 억제를 하는 역할을 함.

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 부로수맙(개발명: KRN23)은 일본 쿄와하코기린 주식회사에서 개발된 FGF23에 결합하여 그 활성을 저해하는 유전자 재조합 인간 IgG1 단일클론항체임.
- 부로수맙은 FGF23 관련 저인산혈증성 구루병・골연화증 중에서도 비교적 환자 수가 많은 XLH 환자 및 TIO 환자 대상 임상시험이 실시되었음.
- 유럽에서는 2018.02.19., 미국에서는 2018.04.17.에 품목허가를 득하였음.
- 일본은 한국와 동일한 효능・효과로 품목허가를 신청하여 2019.9.20에 품목허가를 득했음.

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- FGF23 관련 저인산혈증성 구루병・골연화증

- 혈중 FGF23의 과잉으로 인해 혈청 인 농도가 저하되고, 구루병 또는 골연화증이 발병하는 질환임. FGF23은 Klotho 및 FGFR와의 결합을 통해 체내 인사의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당하는 호르몬임. FGF23의 주요 작용은 신근위 세뇨관에서의 인 재흡수 억제와 1,25-수산화비타민D(1,25(OH)2D)의 농도 저하를 통한 장관에서의 인 흡수 억제임.

  FGF23은 신장에서 인의 재흡수 억제에 의한 뇨 중 인 손실 및 장관에서의 인 흡수 억제를 통해 생체내 혈청 인 농도를 저하시키는 작용을 함.

- FG232 관련 저인산 혈증성 구루병· 골연화증은 혈중 FGF23 과잉의 원인에 의해 구분해 볼 수 있음.대표적인 질환으로 1) phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome(PHEX) 유전자 변이에 의한 X염색체 우성 저인산 혈증성 구루병·골연화증(XLH)와 2) 간엽계 종양이 원인이 되는 종양성 골연화증(TIO)를 들 수 있음.
- FGF23 관련 저인산혈증성 질환을 대표하는 XLH는 고농도 혈중 FGF23에 동반한 과잉 뇨중 인 배설 및 저인산혈증을 특징으로 하는데, 이는 아주 젊은 나이에 발병하고 평생 동안 환자의 일상 기능 및 삶의 질에 큰 영향을 미치는 골변형을 동반하는 희귀 질환임.

  FGF23을 통한 저인산혈증은 골석회화부전을 거쳐 구루병 및 골연화증의 원인이 되는데, 구루병은 소아 및 청소년기 XLH환자에서 골단선 폐쇄전 성장판의 석회화 및 골화부전을 특징으로 하는 질환인 반면, 골연화증은 골단선 폐쇄후 골석회화 부전을 특징으로 하는 질환임.
- FGF23관련 저인산 혈증성 구루병· 골연화증은 FGF23과잉과 그 원인은 다르지만, 임상적 특징은 비슷. 생화학적 소견으로는 두 질환 모두 혈청 FGF23 농도가 최고치이며 그 결과 신장의 인 재흡수기능의 지표가 되는 신근위 세뇨관 인 재흡수 역치(TmP/GFR)이 저하.

  또한, 혈청1,25(OH)2D 농도는 기준 범위보다 낮은 값을 나타내는 경우가 있음.

  따라서, 혈청 인 농도의 저하가 야기되는 반면, 혈청 칼슘 농도 및 혈청 부갑상선 호르몬 농도는 대체로 기준 범위 내임.

  혈청 인 농도의 저하에 따른 석회화 장애로 인해 소아기에 장골이 O형, X형으로 굽어지고 성장 장애를 일으킴. 또한, 이런 뼈 형성의 장해와 동반하여, 보행시작 시기의 지연 및 보행 장애가 발생하게 됨.

  한편, 성인기에는 골 통증, 골절 및 가성골절 등을 보임.

  또한, 옆척추선 힘줄 부착증 및 척추 인대 골연화증을 포함한 힘줄 부착부병증이 함께 나타나며, 척추 압박증상이나 통증으로 이어짐. 또한, 관절통 및 근력 저하 등의 임상소견도 나타남.

  이와 같이, 구루병·골연화증의 진행은 운동기능을 제한하고, 활동범위에 영향을 미치므로 환자의 삶의 질에 커다란 영향을 미치는 중대한 질환이라고 말할 수 있음.

• FGF23관련 저인산 혈증성 구루병·골연화증의 유병률
- 일본 내 조사 결과, 환자수는 2005년~2009년 5년간 311명이였으며, 2009년 1년간 새롭게 보고된 환자 수는 63명이었음. 또한, 그대부분은 XLH 또는 TIO였음.
- 일본 외 국외에서는 XLH의 연간 발병률이 20,000명 중 1명으로 보고되어있음.
- 국내에서는 XLH가 대부분 질병코드 E83.3(인 대사 및 인산 분해 효소 장애)으로 진단이 내려지고, 심평원 보건의료 빅데이터의 의료통계정보자료에 따르면 약500명(2018년 기준)으로 보고되었음

• 치료
- FGF23 관련 저인산 혈증성 구루병·골연화증의 치료는 종양이 FGF23을 과다하게 생산하는 TIO 환자에서는 종양의 외과적 제거가 우선됨.
- 한편, 외과적 수술을 적용하기 어려운 TIO 환자 및 유전자 변이에 의해 선천성 질환을 앓고 있는 환자를 대상으로 뇨 중 손실되는 인을 보충하기 위해 경구 인산 제제 및 활성형 비타민 D 제제를 이용한 대증 요법이 실시됨.
- FGF23 관련 저인산증성 구루병·골연화증의 치료 목표는 소아 환자의 경우 골변형과 성인 신장 개선이며, 성인 환자의 경우 뼈의 통증 완화, 골연화증 개선, 골절 치료 및 수술 후 회복임.

  하지만, 현행 치료로는 충분한 개선을 보이지 않고 있음. 또한, 현행 치료로는 혈청 인 농도 및 혈청 칼슘 농도

가 크게 변동하기 때문에 2차성 또는 3차성 부갑상선 기능 항진증 및 신장의 석회화 등의 부작용이 발현되는 것을 문제점으로 들 수 있음.

- 현행 고식적 치료법 (인산 제제를 매일 경구 보충하거나 인산 제제와 활성형 비타민 D제제 병용)에서는 XLH의 병태생리학적 원인을 표적으로 하고 있지 않기 때문에, 소아의 뼈 및 성장 이상에 대한 치료 효과가 충분하지 않음.

  또한, 성인에서도 고식적 치료법에 의한 통증 개선 등의 골연화증에 대한 유효성을 나타내는 근거는 제한적이며, 성인 치료에 관한 합의가 도출되어 있지 않음.

  또한, 고식적 치료법에서는 신석회화증, 고칼슘뇨증, 부갑상선기능항진증 등의 잠재적인 위해성을 회피하기 위한 신중한 모니터링이 필요. 이상에서, XLH에 대한 보다 유효하고 안전하며 간단한 치료법이 요구되고 있음.

- 부로수맙은 FGF23과 결합하여 FGF23/Klotho/FGFR복합체 형성에 의해 세포내 신호전달을 저해.

  이러한 작용을 기초로, FGF23 관련 저인산 혈증성 구루병・골연화증 환자에게 나타나는 과도한 FGF23의 작용을 중화함으로써 신장에서의 인산 재흡수를 정상화시킴.

  또한, 1α-수산화 효소활성을 회복시키므로 혈청1,25(PH)2D농도가 상승하며, 그 결과 장관에서의 인흡수의 개선을 기대할 수 있음. 이러한 작용에 의해 혈청 인농도를 기준 범위 내로 유지하고, 뼈의 석회화 장애, 운동장애, 운동기능, 삶의 질이 개선될 것으로 기대됨. 또한, 현행 치료의 과제인 2차성 및 3차성 부갑상선 기능 항진증과 신장의 석회화로 인한 부작용을 방지할 것으로 전망됨.

* ENS : 표피모반증후군

- 피부에 국소적으로 나타나는 피부 표피의 과증식 및 비후함을 특징으로 하는 양성 종양의 하나인 과오종성 질환. 출생시부터 유아기에 발생하나 소아기에도 나타나는 경우가 있으며, 성별간 차이는 없음. 병변은 피부색 또는 황갈색의 사마귀모양의 튀어나온 반점(구진)들이 합쳐져서 경계가 명확한 유두종 모양 반을 형성하며, 한 개 혹은 여러 개로 발생하고 국한성으로 일부에 한정되거나 전신성으로 넓게 여러 곳에 나타남.

- 소아 XLH 환자에 대한 현재의 표준치료(standard of care, SOC) 요법
  : 경구 인산염 1일 다회투여를 종종 활성 비타민 D 대사체 투여와 병용
- 성인 XLH 환자의 치료 : 합의가 존재하지 않음. 비록 유효성 증거가 제한적이긴 하지만, 증상성 환자들에서는 골연화증, 골 통증/관절통 및 가골절의 치료에 경구 인산염 및 비타민 D의 사용을 개시할 수 있음 이러한 치료 프로토콜에는 빈번하고 지속적인 환자 모니터링이 필요.

  독성과 신석회화증, 고칼슘뇨증, 부갑상선기능항진증 등의 이차 합병증을 평가하기 위해 혈청 및 소변 무기질 대사체 수치 및 영상 검사가 요구됨.

## 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 약리기전에 의한 인산제제 또는 활성 비타민 D3 제제 경구 투여하는 환자에서의 고인산혈증, 신장 등의 기관에서 석회화 발생 가능성 등

## 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상 승인 현황

| 승인일 | 의뢰자 | 임상시험제목 |
|---|---|---|
| ‘14.7.16 | 한국쿄와기린 | X염색체 유전성 저인혈증성 구루병・골연화증 환자를 대상으로 한 KRN23 임상 약리 시험 |

| | | |
|---|---|---|
| | 주식회사 | (KRN23-001) : 1상 9명/15명 |
| ‘15.10.27 | ㈜시믹코리아 | X염색체 유전성 저인산혈증(XLH)이 있는 성인 환자들에서 KRN23의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제 3상 임상시험(UX023-CL303) 3상 : 10명/120명 |
| ‘15.11.17 | ㈜시믹코리아 | X염색체 유전성 저인산혈증(XLH)성인 시험대상자들에서 골연화증에 대한 KRN23의 영향을 평가하기 위한 공개, 단일군, 제3상 임상시험(UX023-CL304) 3상 : 1명/14명 |
| ‘16.2.26 | 한국쿄와기린 주식회사 | 종양성 골연화증 또는 표피 모반 증후군 환자를 대상으로 KRN23 의 유효성 및 안전성을 평가하는 공개라벨 제 Ⅱ 상 임상시험(KRN23-002) 2상 4명: 13명 |
| ‘16.8.30 | 한국쿄와기린 주식회사 | X염색체 유전성 저인산혈증(XLH)이 있는 소아 시험대상자에서 경구 인산염 및 활성 비타민 D 치료 대비 KRN23의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 제 3상 임상시험(UX023-CL301) 3상 : 5명/60명 |
| ‘17.12.13 | 한국쿄와기린 주식회사 | X염색체 유전성 저인산혈증성 구루병-골연화증 환자를 대상으로 한 KRN23의 제3상 장기 지속 투여시험 임상시험 실시계획서(KRN23-004) |

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 부로수맙

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 불순물, 미생물한도시험)
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, D-소르비톨, 폴리소르베이트80, L-메티오닌, 염산(10%), 주사용수

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음>
□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인
□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 폴리소르베이트80, 메티오닌, 순도)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : [redacted] ℃ 보관, 제조일로부터 [redacted]개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태 /재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | [redacted]℃, [redacted]개월 | [redacted] | 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 5±3℃, [redacted]개월 | | |
| 가혹시험 | 25±2℃/60±5%RH, [redacted]개월 | | |
| 가혹시험 | 40±2℃/75±5%RH, [redacted]개월, 동결-해동 시험 | | |
| 광안정성시험 | ICH Q1B 조건 | | |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태 /재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 5±3℃, 36개월 | 바이알/유리 | 기준에 적합함 |
| 가속시험 | 25±2℃/60±5%RH, 6개월 | | |
| 가혹시험 | 40±2℃/75±5%RH, 4주, 동결-해동 | | |
| 광안정성 | Q1B 조건 | | |
| 사용 중 안정성시험 | 투여상황 시뮬레이션 | | |

### 3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 [redacted]개월, 완제의약품의 경우 36개월로 신청하였으며,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 토끼 및 사이노몰거스 원숭이를 이용한 독성시험에서, 부로수맙(=KRN23)을 통해 FGF23의 정상적인 기능이 장기간에 걸쳐 과도하게 저해된 결과, KRN23의 주요 독성 소견으로서 조직 및 장기의 미네랄 침착이 확인되었음. 이러한 소견은 정상 동물에서의 과도한 약리작용의 연장 선상의 소견인 것으로 생각되며, 이는 약 8 mg/dL을 넘는 혈청 인 농도로 확인되었음.
- 독성시험에서, 휴약기를 거친 후 혈청IP 및 1,25(OH)2D농도는 정상적인 베이스라인치까지 회복되는 것으로 나타났다. 신장, 심장, 뼈 등의 일부 장기를 제외하고 미네랄 침착의 발현 빈도 및 정도에 대해 가역성 확인.

- 비임상 독성시험 결과를 통해, 정상 범위를 초과하는 과도한 혈청 인 농도가 나타난 경우에 미네랄 침착이 확인되었으므로, 임상에서는 혈청 인 및 Ca농도를 장기적으로 정상 범위가 되도록 적절히 모니터링/유지함으로써 미네랄 침착 위해성을 관리할 수 있을 것으로 예상됨.

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP 준수 | study # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회투여 독성시험 | | 토끼 | 정맥 | 단회 | 0 (용매), 0.03, 0.3 및 3 mg/kg | Y | [redacted]-086 |
| 반복투여 독성시험 | | 토끼 | 정맥 | 14주 (1회/2주) 총 7회 | 0 (용매), 0.03, 0.3 및 3 mg/kg | N | [redacted]-076 |
| | | 사이노몰거스 원숭이 | 정맥 | 14주 (1회/2주) 6주회복 | 0 (용매), 0.03, 0.3, 3, 30 mg/kg | Y | [redacted]-185 |
| | | 사이노몰구스 원숭이 | 정맥 피하 | 40주 (1회/2주) 13 회복 | 0 (용매), 0.03, 0.3, 3, 30 mg/kg(정맥) 30 mg/kg(피하) | Y | [redacted]-044 |
| | | 발육기 사이노몰구스 원숭이 | 정맥 피하 | 40주 (1회/2주) 13 회복 | 0 (용매), 0.03, 0.3, 3, 30 mg/kg(정맥) 30 mg/kg(피하) | Y | [redacted]-020 |
| 유전독성 시험 | | 수행하지 않음 | | | | | |
| 생식·발생 독성시험 | Seg I, II | 사이노몰구스 원숭이 | | | 0 (용매), 0.03, 0.3, 3, 30 mg/kg(정맥) | Y | [redacted]-043 |
| 기타면역독성 | 조직교차 | 사람, 토끼, 사이노몰거스 원숭이 | | | in vitro (0.5 및 2.5 μg/mL) | Y | [redacted]00019 |
| | 12일 반복 | Hypa 및 WT마우스 | | | 0 (용매), 3, 10 및 30 mg/kg (피하투여) | N | [redacted]-084 |
| 발암성시험 | | 수행하지 않음 | | | | | |
| 의존성시험 | | 수행하지 않음 | | | | | |
| 국소독성시험 (국소내성시험) | | 반복독성시험 평가시 국소자극성 평가 실시함 | | | | | |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

KRN23의 독성평가로서 ICH 가이드라인 및 각종 가이던스에 따라 의약품의 제조판매승인에 필요한 시험을 실시하고 KRN23의 안전성을 평가하였다. KRN23은 사람, 토끼 및 사이노몰거스 원숭이의 FGF23에 결합하여 이들 동물종에서 약리작용을 나타내는 반면, 마우스 및 랫드의 FGF23에는 결합하지 않으므로, 독성시험의 동물종으로서 토끼 및 사이노몰거스 원숭이를 선택하였다. KRN23은 FGF23 관련 저인산혈증성 질환을 대상으로 한 장기투여를 통한 치료를 가정하고 있으므로, 성체 및 발육기 사이노몰거스 원숭이를 이용하여 최장 40주 반복투여 독성시험을 실시하였다. 투여경로는 정맥내투여 이외에도 40주 반복투여 독성시험에서는 임상투여경로인 피하투여도 설정하였다.

KRN23의 약리 및 독성프로파일을 밝히기 위해서는 정상 동물을 이용한 시험이 유용하지만, FGF23 관련 저인산혈

증성 구루병·골연화증 환자에서와 같은 과량의 혈청 FGF23이 정상 동물에는 존재하지 않으므로, KRN23의 약리작용이 과다 발현할 것으로 생각된다. 따라서, 정상 동물을 이용한 비임상시험에서 확인된 KRN23의 약리작용으로 생각할 수 있는 변화 (혈청 IP농도의 현저한 상승 및 그에 따른 이소성 미네랄 침착 등)에 대해 FGF23 관련 저인산혈증성 구루병·골연화증 환자에서 위해성을 평가하기 위해, 적용 질환의 하나인 XLH의 병태모델로 알려진 Hyp마우스를 이용하여 혈장중 IP농도 추이 및 이소성 미네랄 침착 평가를 실시하였다.

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

① KRN23을 토끼에 정맥내 단회투여하여 독성

(임상적 징후) 최고 용량인 3 mg/kg투여군에서 1례가 사망(투여 6일째), 다른 그룹에서의 사망례는 없었다.

(요분석) 최고 용량인 3 mg/kg투여군에서 단백질의 농도가 높았으며, Na와 Cl의 배설이 높았다. 사망한 1례에서는 혈중 Ca, Na, Cl의 농도가 낮았음. 0.03 mg/kg 및 0.3 mg/kg 투여군에서의 이상징후는 없었다.

(혈액학적 결과) 최고 용량인 3 mg/kg투여군에서의 투여 14일 후 호산구의 증가를 보임. 0.03 mg/kg 및 0.3 mg/kg 투여군에서의 이상징후는 없었다.

(혈액화학적 결과) 최고 용량인 3 mg/kg투여군에서 무기인산(IP)의 농도가 높았다. 또한 수컷에서 ALP, Cl, 알부민의 농도, A/G의 비율이 낮았으며, α2-글로불린 및 γ-글로불린이 암수 모두에서 증가하였다. 사망한 1례에서는 총콜레스테롤, TGA, 글루코스, BUN, 크레아틴, IP 및 면역글로불린의 증가 및 ALP, Cl, Ca, A/G의 비율의 현저한 감소를 보였다.

0.3 mg/kg 투여군에서도 IP가 현저히 증가했다. 0.03 mg/kg 투여군에서는 이상징후 없었다.

(병리조직소견) 부검시 육안소견으로서 심방 심내막에서의 백색물질, 폐후엽의 백색화, 폐 경화, 위체점막의 적색화 및 위체벽의 비후가 확인되었다. 병리조직학적 검사에서는 신장, 심장, 폐, 대동맥, 기관, 누선, 위, 십이지장, 결장, 흉선, 비장, 골격근, 혀 및 피부 등의 여러 조직에 미네랄 침착이 확인되었다. 심장에서는 심방내혈전 및 혈관주위부종이 확인되었다. 폐에서는 폐포부종 및 염증성세포침윤이 확인되었다. 기관 및 위의 점막하층에도 부종이 확인되었고, 기관, 위체 및 흉선에 울혈 및/또는 출혈이 확인되었다. 대퇴골에서 골흡수항진 및 파골세포의 증가, 골막의 골섬유증 및 골수의 괴사 및 울혈/출혈이 확인되었다.

(고찰)

사인은 신석회 침착에 의한 신부전으로 판단되었다. 또한, 3 mg/kg투여군에서는 여러 조직에서 이소성 미네랄 침착이 확인됨. KRN23의 약리작용으로 혈청IP 및 1,25(OH)2D농도가 과도하게 상승하였고, 3 mg/kg투여군에서는 평균 혈청IP농도가 약 8 mg/dL을 넘는 높은 수치가 나타난 결과, 사망 및 이소성 미네랄 침착이 발현한 것으로 생각됨. 또한, 토끼는 다른 포유류에 비해 혈청Ca농도가 비교적 높았고, 특유의 Ca대사 및 호르몬 조절을 갖는 것으로 알려져 있어, KRN23의 약리작용에 의한 혈청IP농도 상승에 대해 특히 감수성이 높을 가능성이 있는 것으로 생각되었다. 사망 및 이소성 미네랄 침착의 발현이 확인되지 않은 0.3 mg/kg을 무독성량 (NOAEL)으로 하였다.

또한, 토끼를 이용한 KRN23의 정맥내 단회투여 약리시험(LB07448)에서는 30 mg/kg 투여군의 3례가 신석회 침착으로 인한 것으로 생각되는 급성 신부전으로 사망 (또는 절박도살)하였다. 사망 (또는 절박도살)한 3례의 혈청IP농도는 약 24 ~ 39 mg/dL이고, 정상 범위 보다 매우 높았으므로, 정맥내 단회투여 독성시험과 마찬가지로 사망은 KRN23에 의한 과도한 약리작용에서 기인한 것으로 나타났다.

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

① KRN23을 토끼에 정맥내 반복 투여하여 독성

(임상적 징후) 3 mg/kg 투여군의 수컷 1마리 사망하였다.

임상검사 및 병리조직학적 검사 결과, 이 동물에서 신장의 현전한 기능부전 및 미네랄 침착이 확인되었고, 주된 사망 원인은 신석회침착에 의한 신부전으로 판단된다. 미네랄 침착은 심장, 대동맥, 폐, 소화관 (위, 회장, 결장, 십이지장, 직장), 비장 및 부신을 비롯한 기타 여러 장기에서도 확인되었다. 기타 변화로서 심장에서의 심근괴사·변성 및 염증세포침윤, 폐에서의 울혈/출혈을 동반한 폐포부종, 기관지 상피의 박리 및 염증세포침윤, 위에서의 염증세포침윤을 동반한 점막하층부종 및 대퇴골에서의 골막의 섬유화 및 파골세포의 증식이 확인되었다.

(혈액학적 결과) 호중구수의 증가 및 Hct 및 Hb의 저하를 보였다.

(혈액화학적 결과) 총 콜레스테롤과 글로불린의 상승하였고, Cl, 알부민 및 A/G비가 감소하였다.

(병리조직소견) 3 mg/kg 투여군에서는 수컷 1마리 및 암컷 전체에서, 신소체, 신세뇨관 또는 혈관에서 미네랄 침착이 확인되었고, 심저부 부근의 대동맥 중막에서도 미네랄 침착 및 염증세포침윤이 확인. 그 외, 암컷 2마리에서 신세뇨관의 재생 및 섬유화가 확인되었고, 암컷 1마리에서 심근 및 혈관의 미네랄 침착이 확인되었는데, 염증세포침윤은 적었음.

(고찰)

KRN23을 토끼에 14주 (1회/2주)에 간헐 정맥내투여했을 때 치사량은 3 mg/kg였고, 사망 원인은 신석회침착에 의한 신부전으로 판단된다. 또한, 3 mg/kg 투여군의 생존동물에서는 사료 섭취량 저하 및 이소성 미네랄 침착(주로 대동맥, 심장 및 신장)이 확인되었고, 평균혈청 IP농도의 최고치는 9.0 mg/dL 이상이었다. 0.03 mg/kg 이상 투여군에서 혈청 IP 또는 1,25(OH)2D농도 상승이 확인되었는데, KRN23의 약리작용에 관련된 것으로 생각되었고, 그 외 독성학적으로 유의한 변화는 확인되지 않았으므로, NOAEL은 0.3 mg/kg으로 판단된다.

② 사이노몰거스 원숭이 14주 정맥투여(1회/2주, 총 7회) 반복독성시험 (6주회복)

(임상징후) 사망과 빈사 없음. 30 mg/kg 투여군의 수컷 1마리에서 좌측 대퇴골(D43) 및 상완골 팽창이 확인되었고, 괄절에는 이상소견이 없었다.

(뇨검사) 30 mg/kg 투여군에서 뇨중 IP농도 및 배설량 상승이 확인되었고, 이는 혈청 IP농도 상승과 관련된 것으로 판단된다.

(혈액학적) 30 mg/kg 투여군의 수컷에서 Hb 및 Hct가 저하되었고, 암수 몇 마리에서 총 백혈구수 및 호중구수의 증가가 확인되었는데, 모두 경미한 변화였다.

(혈액화학적) 혈청 IP농도의 상승이 0.3 mg/kg 이상 투여군에서 확인되었고, 1,25(OH)2D 농도는 0.03 mg/kg 이상 투여군에서 상승했는데, BUN, 크레아티닌 및 intact PTH농도의 명확한 변화는 확인되지 않았다. KRN23의 약리작용에 의한 영향으로 생각된 혈청 IP 및 1,25(OH)2D농도는 투여기간 동안에 높은 수치로 추이하였고, 특히 3 mg/kg 이상 투여군의 혈청 IP농도는 현저히 상승했다.

투여기간에 골대사 마커의 변동은 골대사 항진을 시사하며, 이는 KRN23의 약리작용에 의한 혈청 IP 또는 1,25(OH)2D농도 상승과 관련이 있다고 판단된다.

(병리조직소견) 3 및 30 mg/kg 투여군 동물에서 여러 조직에 이소성 미네랄 침착이 용량 증가에 따라 확인되었다. 3 mg/kg 투여군에서는 일부 조직 (신장, 폐, 하수체, 결장, 수막 및 대동맥)에서 미네랄 침착이 확인되었는데, 30 mg/kg 투여군에서는 더 광범위한 조직에서 확인되어, 미네랄 침착은 신유두, 세기관지 및 대동맥 (폐동맥을 포함)에서 현저하였다. 3 mg/kg 투여군에서 신장 및 폐의 미네랄 침착은 경증이었는데, 30 mg/kg 투여군에서는 발현빈도 및 중증도가 높았다. 대동맥의 미네랄 침착은 심장의 기저부 근처에서만 확인되었고, 일부 동물에서는 미네랄 침착으로 인해 대동맥 중막의 현저한 확장이 확인되었는데, 이는 3 또는 30 mg/kg 투여군 대부분의 동물에서는 경증의 변화였다. 또한, 신장 및 뇨관 상피에서 다핵세포가 확인되었다.

(면역원성) 원숭이 항-사람항체 (MAHA)가 3 mg/kg 투여군의 수컷 2마리에서 Day 28 이후에 검출되었다. 이들 동물에서는 혈청중 KRN23은 소실되었고, 혈청 IP 및 1,25(OH)2D 농도의 상승도 감소되었다. MAHA 관련 독성은 확인되지 않았다.

(고찰)

30 mg/kg 용량까지 사망 동물은 확인되지 않았다. 0.03 mg/kg 이상의 용량에서 혈청 1,25(OH)2D농도 상승이 확인되었고, 0.3 mg/kg 이상의 용량에서는 혈청 IP농도의 상승이 확인되었다. 3 mg/kg 이상 용량에서는 여러 조직에서의 이소성 미네랄 침착이 확인되었는데, 이는 병리조직학적 검사를 통해 혈청 IP농도 상승에서 기인한다고 생각되었다. 따라서, 성체 사이노몰거스 원숭이의 NOAEL은 0.3 mg/kg으로 판단된다.

③ 사이노몰거스 원숭이 40주 정맥투여(1회/2주, 총20회) 반복독성시험 (13주회복)

(임상징후) 30 mg/kg 정맥내투여군의 수컷 1마리를 제외하고 사망 및 빈사 동물은 확인되지 않았다. 일반상태관찰에서는 주된 소견으로서 손발의 종창 및 보행이상이 확인되었다. 이소성 미네랄 침착은 30 mg/kg 정맥내 및 피하투여군의 다른 동물에 비해 보다 중증도가 높았고, 이소성 미네랄 침착이 원인으로 사지에 종창이 나타난 결과, 보행이상 및 측와상태를 보인 것으로 판단된다.

심전도 및 심장초음파검사에 대해, 30 mg/kg 정맥내 및 피하투여군에서 투여 13주째부터 심박수증가가 확인되었고, 30 mg/kg 정맥내투여군의 수컷 1마리에서는 투여 39주째에 ST강하가 확인되었다. 또한, 30 mg/kg 정맥내 및 피하투여군의 수컷에서 회복기간 동안에 낮은 좌심실 확장말기 및 수축말기용적, 낮은 일회 박출량 및 구출률 수치가 확인되었다.

(뇨검사) 30 mg/kg 정맥내투여군의 수컷 1마리에서 잠혈반응 양성, 뇨단백 및 글루코오스농도가 상승하였다. 또한, 30 mg/kg 피하투여군의 Na 배설량(수컷 1마리) 및 IP 배설량(암컷 1마리)이  증가하였다.

(혈액학적) 30 mg/kg 정맥내 및 피하투여군에서 적혈구수, Hct, Hb, 평균적혈구용적 (MCV), 평균 적혈구 헤모글로빈양 (MCH) 또는 림프구의 저하되었으며, 혈소판수 호중구수 또는 피브리노겐의 증가 및 프로트롬빈시간 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간의 연장이 확인되었다.

(혈액화학적) 30 mg/kg 정맥내 및 피하투여군에서 알부민, 총 단백질, A/G비, 크레아티닌 및 Cl이 저하되었으며, 및 ALP, BUN, β-글로불린이 상승하였다.

1,25(OH)2D농도는 0.03 mg/kg 이상 투여군에서 상승하였다. 1,25(OH)2D의 최대농도는 0.3 mg/kg 이상 투여군 에서는 비슷했는데, 고용량에서는 고농도가 보다 장기간 지속되었다. 30 mg/kg 정맥내 및 피하투여군 사이에 혈청 IP 또는 1,25(OH)2D농도에 관한 명확한 차이는 확인되지 않았다.

(병리조직 소견) 이소성 미네랄 침착 및 해면상의 골 과형성  이소성 미네랄 침착 및 그와 관련된 변화가 3 mg/kg 투여군 (신장, 고환, 폐 및 기관) 및 30 mg/kg 정맥내 및 피하투여군 (대동맥, 안구, 심장, 신장, 간장, 폐, 좌골신경, 척수, 고환, 기관 및 방광)에서 확인되었다. 0.3 및 3 mg/kg 투여군의 수컷 각 1마리, 및 30 mg/kg 정맥내 및 피하투여군의 암수에서 유백색의 종괴가 존재한 부위에서는 피하조직, 근육 또는 관절포의 결합조직에도 미네랄 침착이 확인되었고, 장골이 비후한 부위에서는 피질골에서 골막하 영역/하버스관에 호염기성 변화, 하버스관의 확장 및 해면상의 과형성이 확인되었다.

(회복기간)

KRN23 관련 변화중, 피질골, 심기능, pQCT분석의 변화 및 골강도의 변화, 및 장골, 대동맥, 심장, 신장 등에서의 병리조직학적 소견에 명확한 회복성은 확인할 수 없었는데, 종창 및 축적물, 보행이상 및 연조직의 미네랄 침착은 13주의 휴약기간후에 회복되었다

(고찰)

KRN23을 성체 사이노몰거스 원숭이에 40주 (1회/2주×20회) 간헐 정맥내 투여했을 때, 30 mg/kg 투여군의 수컷 1마리에서 고농도의 혈청 IP 및 1,25(OH)2D농도에 의한 영향이 현저하게 확인되었고, 투여31주째에 해당 동물을 안락사시켰다. 혈청 IP 및 1,25(OH)2D농도의 상승이 0.03 mg/kg 이상 용량에서 확인되었고, 0.3 mg/kg 이상 투여군의 수컷 및 3 mg/kg 이상 투여군의 암컷의 여러 조직에서 이소성 미네랄 침착이 확인되었는데, 이는 IP농도의 상승에서 기인한 것으로 여겨졌다. 따라서, 이 시험에서 성체 사이노몰거스 원숭이의 NOAEL은 수컷에 대해 0.03 mg/kg, 암컷에 대해 0.3 mg/kg이라고 생각되었다. 정맥내투여군과 피하투여군에서 투여경로의 차이에 의한 독성의 차이는 확인되지 않음.

④ 발육기 사이노몰거스 원숭이 40주 정맥투여(1회/2주) 반복독성시험 (13주회복)

- 암수의 발육기 사이노몰거스 원숭이 (6 ~ 7개월령, 4마리/성별/군)

(임상징후) 사망이나 빈사동물은 없었다.

3 mg/kg 정맥내투여군의 수컷 1마리 및 암컷 1마리가 우발적인 고창증으로 인해 사망하였다.

3 mg/kg 정맥내 및 피하투여군의 수컷 각 1마리에 손가락 및 발의 종창이 확인되었고, X선 영상에도 미네랄 침착에서 기인하는 것으로 여겨지는 축적물이 확인되었다.

(뇨검사) 0.3 mg/kg 투여군의 수컷 1마리 및 3 mg/kg 정맥내투여군의 암수 각 1마리에서 높은 Ca/크레아티닌비 및 Ca 배설량 수치가 확인되었다. 3 mg/kg 정맥내투여군의 기타 수컷에서 높은 크레아티닌, Ca, Na, K 및 Cl배설량 수치가 확인되었다.

(혈액화학적) 0.3 mg/kg 이상의 정맥내투여군 및 3 mg/kg 정맥내 및 피하투여군에서 낮은 ALP 수치가 확인되었다. 0.3 및 3 mg/kg 정맥내 및 피하투여군에서 혈청 IP농도 및 1,25(OH)2D농도가 상승하였다.

(병리조직 소견) 3 mg/kg 정맥내 및 피하투여군에서의 다양한 연조직 (신장, 눈, 폐, 손, 골격근, 악하선)에서의 이소성 미네랄 침착이었다. 그 외, 3 mg/kg 정맥내 및 피하투여군의 수컷 1마리 및 암컷 1마리에서 대퇴골에서의 골흡수, 파골세포, 골아세포의 증가가 확인되었다.

(회복 및 기타)

투여기간에 확인된 KRN23 관련 변화는 신장 및 눈에서의 미네랄 침착을 제외하고 13주의 휴약으로 회복하였다.

체중, 사료 섭취량, 안과학적검사, 심전도검사, 혈압측정, 혈액검사, X선 촬영에 의한 대퇴골장 측정, 골수검사, 장기중량, 골강도에는 KRN23과 관련된 변화는 확인되지 않았다.

독성동태분석 결과, 용량 증가에 따른 AUC 상승이 확인되었다. 7회째 및 20회째 투여에서의 AUC치는 3 mg/kg 정맥내투여군과 피하투여군에서 비슷하였다. 반복투여후의 명확한 축적성 및 성별차는 확인되지 않았다  KRN23에 대한 원숭이 항-사람 항체는 모든 동물에서 확인되지 않았다.

### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 다른 단클론항체와 마찬가지로, KRN23은 DNA 또는 기타 염색체 물질에 직접 작용할 가능성이 매우 낮은 것으로 생각되므로, 유전독성시험은 실시하지 않았다.

### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

성체 사이노몰거스 원숭이를 이용한 40주 반복투여독성시험

- 암컷 생식장기 또는 배란주기에 대해 KRN23은 영향을 미치지 않았다. 수컷에서는 고환망/정세관에 미네랄 침착이 확인되었으나, 정자검사에서 정자 기능에 대한 이상은 확인되지 않았다.

### 4.2.4.2. 배・태자발생시험 ~ 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

② 수태/수유중인 모체동물, 배태자 발생 및 신생자의 성장에 미치는 영향을 검토하기 위해 사이노몰거스 원숭이에 대한 ePPND시험을 실시

(모체동물)

- 수태기간결과

| 용량 (mg/kg)<br>모체동물수 | 0<br>20 + 6 | 0.3<br>20 | 3<br>20 | 30<br>20 + 8 |
|---|---|---|---|---|
| 출산전 배태자 소실 (%) | | | | |
| 총기간 | 7/26 (26.9%) | 2/20 (10.0%) | 7/20 (35.0%) | 9/28 (32.1%) |
| GD 20 ~ 139 | 5/26 (19.2%) | 2/20 (10.0%) | 4/20 (20.0%) | 8/28 (28.6%) |
| 기관형성기 (GD 20 ~ 50) | 4/26 (15.4%) | 1/20 (5.0%) | 2/20 (10.0%) | 4/28 (14.3%) |
| 태자발생기 (GD 51 ~ 139) | 1/22 (4.5%) | 1/19 (5.3%) | 2/18 (11.1%) | 4/24 (16.7%) |
| 주산기 (GD 140 ~ 자연분만 및 사산) | 2/15 (13.3%) | 0/18 (0.0%) | 3/16 (18.8%) | 1/16 (6.3%) |
| 조산 (%) | 1/15 (6.7%) | 2/18 (11.1%) | 5/16 (31.3%) | 2/16 (12.5%) |
| 평균 수태기간 (일) | 161.7 | 158.3 | 155.0 | 155.3 |

- 혈액화학적 검사결과: 수태기간중 30 mg/kg 투여군에서 Hct, Hb, MCV 및 MCH의 저하를 보였다.
- 혈액학적 검사결과: 수태기간중 3 mg/kg 이상 투여군의 모체동물에 ALP의 저하었으며, 0.3 mg/kg 이상 투여군에서 혈청 IP 및 1,25(OH)2D농도가 상승하였다. 투여기간 종료 후 (수유기간 중)에도 혈청 IP 및 1,25(OH)2D농도가 높았다.
- 병리조직학적 소견: GD 133에 부검한 30 mg/kg 투여군의 모체동물에서 신장, 폐, 대동맥, 좌골신경 및 기관에서 이소성 미네랄 침착 또는 관련된 변화가 확인되었다. 이러한 이소성 미네랄 침착은 약 6개월간의 수유기간 종료시에 부검한 30 mg/kg 투여군의 모체동물에서도 확인되었다.

(태자 및 신생자)

- 30 mg/kg 투여군의 GD 133에 제왕절개로 적출된 태자에서 높은 태반 중량 수치가 확인되었고, 병리조직학적검사에서 태반의 미네랄 침착 및 폐의 폐포강에 미네랄이 확인되었는데, 태자에서는 이소성 미네랄 침착이 확인되지 않았다. 태자에 대한 혈액학적 검사에서는 낮은 적혈구수, Hct, Hb, MCV, 림프구수 및 림프구비 수치 및 높은 호중구수 및 호중구비 수치가 확인되었다. 태자의 발육, 심박수, 체중, 외표, 내장 및 골격검사, 신체측정, 혈액생화학적 검사 및 장기 중량에서 KRN23투여와 관련된 영향은 확인되지 않았다.
- 생존신생자수는 용매, 0.3, 3 및 30 mg/kg 투여군에서 각각 13, 18, 13 및 15마리였고, PND 7까지 생존한 신생자수는 KRN23투여군과 용매투여군에서 비슷하였다. KRN23과 관련된 외표, 내장 및 골격이상은 모든 신생자에서 확인되지 않았다. 신생자의 혈액학적 검사에서는 30 mg/kg 투여군의 PND 63에서 낮은 Hb 수치가 확인되었다. 일반상태관찰, 체중, 사료 섭취량, 신체측정, 기능적 및 행동학적 발달, 학습 및 기억 검사, 뇨검사, 혈액생화학적 검사, 면역학시험 (림프구 하위분석), 안과학적검사, 심전도검사, 골수검사, 부검, 장기중량 및 병리조직학적검사에서는 KRN23과 관련된 변화가 확인되지 않았다.
- KRN23을 투여한 수태 동물에서 확인된 이소성 미네랄 침착의 병리조직학적 소견 및 조산율의 증가를 토대로 하여, 모체동물에서의 일반독성에 대한 KRN23의 NOAEL은 0.3 mg/kg으로 하였다. 또한, 3 및 30 mg/kg 투여군에서는 용매투여군에 비해 수태 기간이 약간 짧았다. 태자의 혈청중에서 KRN23이 검출되어, KRN23이 태반을 통과하여 태자에게 이행되는 것으로 나타났으나, 최기형성은 확인되지 않았다. 또한, 태자 및 신생자에서 이소성 미네랄 침착은 확인되지 않았고, KRN23은 신생자의 생존능을 포함한 출생전후 발생에 영향을 미치지 않았다. 태자 발생기간 동안에 확인된 유산 및 배태자 사망 발생률의 상승을 토대로 하여, 출생전후 발생에 관한 NOAEL은 3 mg/kg으로 하였다.

(결론)

- KRN23의 PK 및 혈청IP농도의 상승은 수태동물과 비수태동물에서 동등한 정도였으므로, 고인산혈증 및 그에 따른 이소성 미네랄 침착의 위해성은 수태로 인해 증가하지 않는다고 생각되었다. 또한, FGF23 관련 저인산혈증성 구루병·골연화증을 보이는 임신 환자는 FGF23이 상승되어 있을 것으로 예측되며, 건강한 성인에 비해 고인산혈증의 위해성이 낮을 것으로 생각된다. 그러나, 고인산혈증에서 기인하는 태반의 중증 미네랄 침착 및 임신조기의 미네랄 침착에 대해서는 임신·출산의 경과에 유해한 작용을 미칠 위해성이 있으므로, 임신 동안의 KRN23 사용은 신중히 판단해야 하며, 고인산혈증을 피하기 위해 임부에게는 적절한 경과 관찰을 실시해야 한다. 또한, 사람의 모유에는 IgG가 함유되어 있는데, 유아의 소화관에서의 흡수는 제한적인 것으로 나타났으므로 수유중인 유아에 대한 KRN23의 잠재적 위해성은 낮을 것으로 예상된다.

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 미제출

  유전독성을 일으킬 가능성이 없으므로 발육기 동물시험 수행은 불필요하다고 판단된다.

### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- KRN23의 작용기전, 기존 in vitro 및 in vivo의 문헌 정보, ex vivo의 증식성 평가 및 KRN23의 반복투여 독성시험에서의 증식성 변화를 토대로, KRN23의 발암 위해성을 평가하였다. 사람 고인산혈증성 가족성 종양성 석회침착증 (HFTC) 환자, FGF23 유전자제거(knock-out) 마우스 및 ex vivo 분석을 통한 보고 및 반복투여 독성시험 (최대 40주 투여)에서 증식성에 대한 변화가 확인되지 않았고 유전독성 가능성도 없으므로, KRN23의 발암 위해성은 낮다고 판단하였다.

### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

#### 4.2.6.1 조직교차반응성시험

- 조직교차반응성시험에서는, 사람, 토끼 및 사이노몰거스 원숭이의 정상조직에 대한 교차반응성을 플루오레세인 이소치오시아네이트 표지-KRN23 (FITC-KRN23)을 이용한 면역조직화학염색을 통해 평가하였다. 사람, 토끼 및 사이노몰거스 원숭이 정상조직에서는 FITC-KRN23의 0.5 및 2.5 μg/mL 모두에서 특이적인 양성반응은 확인되지 않았다. 사람, 토끼 및 사이노몰거스 원숭이의 정상조직·기관에 KRN23이 직접 결합하여 신호전달을 통한 독성을 발현할 위해성은 낮은 것으로 생각되었다.

#### 4.2.6.1 XLH의 병태모델에서의 시험

(시험방법) 정상동물을 이용한 비임상시험에서 확인된 KRN23의 약리작용으로 생각되는 변화에 대해 FGF23 관련 저인산혈증성 구루병·골연화증 환자에서의 위해성을 평가하기 위해, XLH의 병태모델인 Hyp마우스를 이용한 시험을 실시하였다. 수컷 WT마우스 (C57BL/6J) 및 Hyp마우스 (B6.Cg-PhexHyp/J)에 대해 항-마우스 FGF23항체 (KRN23의 마우스 상동체)를 주2회, 2주간 피하투여하였다.

(결과)

- Hyp마우스의 혈장IP의 농도 상승 또는 상승 기간은 동일한 용량의 항-마우스 FGF23항체를 투여한 WT마우스에 비해 낮거나 짧았고, Hyp마우스의 신장, 폐, 심장, 대동맥궁 및 흉부 대동맥에서 확인된 이소성 미네랄 침착의 발현 빈도 및 정도는 동일 용량의 항-마우스 FGF23항체를 투여한 WT마우스에 비해 낮았다. 또한, Hyp마우스에서는 항-마우스 FGF23항체가 골형성을 촉진하고 뼈성장을 개선하는 것으로 확인되었다.

이상과 같이, 과도한 FGF23이 존재하는 병태모델동물에서는 정상동물에 비해 고인산혈증 및 이소성 미네랄 침착의 발현 빈도 및 정도가 낮았다

## 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회 및 반복독성시험 결과,
- KRN23 투여후 보이는 주요 독성 소견은 생리학적 범위를 초과한 혈중IP 및 1,25(OH)2D의 농도상승으로 인한 조직 및 장기의 이소성 미네랄의 침착이었으며 이로 인한 신부전으로 인한 사망을 보였음. 또한 성체 사이노몰구스 원숭이의 반복독성시험에서는 대퇴골의 이소성 미네랄의 침착으로 인한 안락사의 예가 있음. 약리작용 외의 중대한 독성을 보인 소견은 없었다.
- 각각의 시험에서는, 최저 용량에서부터 혈청 1,25(OH)2D 또는 IP농도 상승이 확인되었지만 이소성 미네랄 침착에는 이르지 않은 용량을 NOAEL(토끼, 원숭이)로 설정한 것은 KRN23의 약리기전으로 혈중 Ca농도가 함께 상승한 것으로 판단되므로 타당하다고 판단됨.
- KRN23의 휴약기간에 상승된 혈중IP, 1,25(OH)2D, CTx 및 오스테오칼신의 농도는 정상적으로 회복하였음, 신장, 신장, 뼈 및 안구를 제외한 대부분의 조직에서의 회복성을 확인하였다.
- 정맥내 투여군과 피하투여군간의 독성의 차이는 확인되지 않았다.
- 고용량의 사용시 혈중 칼슘농도의 증가로 미네랄침착, 석회화 등이 신장, 심장등에 나타날 경우 신부전, 심근경색 등이 나타날 위험이 있다.
- 발육기 독성시험 결과,
- 발육기의 동물에서의 특이적인 독성은 확인되지 않았고 성체 동물과 비교시 비슷한 IP농도의 상승을 보였으며, 이소성 미네랄의 침착의 정도는 낮았다.
- 생식독성시험결과,
- 40주 반복독성시험에서 암컷의 생식장기 및 배란주기에 대한 영향은 없었으며, 수컷의 고환망, 정세관에는 미네랄 침착이 확인되었으나 정자의 기능이상은 확인되지 않았다.
- 사이노몰구스 원숭이에서의 ePPND시험(확장형 출생전후 발생)에서 모체에 발생된 병리학적 소견 및 조산율을 바탕으로 모체의 NOAEL은 0.3mg/mL으로 판단하였으며, 태자발생기간 동안 확인된 유산 및 배태자 사망발생률 상승을 토대로 태자 및 신생자의 출생전후 발생에 대한 NOAEL은 3mg/mL로 설정하였다.
- 대조군(용매투여군) 대비 수태기간이 짧았으며, 태자의 혈청에서 KRN23이 검출되어 태반을 통과하야 이행하는 것으로 나타났으나, 태자에서의 최기형성은 확인되지 않았다. 또한 태자 및 신생자에서 이소성 미네랄침착은 확인되지 않았고, KRN23은 신생자의 출생전후에 영향을 미치지 않은 것으로 확인하였다.
- 다만, 원숭이에서의 높은 빈도의 태자의 사망이 확인되었으며, 상기의 조산, 유산 및 배태자 사망 증가 및 수태기간 단축은 용량의존성 및/또는 통계학적 유의차가 확인되지 않았으며, 생식발생에서의 이상이 KRN23의 영향일 가능성은 낮은 것으로 생각되어지지만, KRN23의 과도한 약리작용으로 인한 태반의 미네랄 침착이 상기 생식독성으로서 표면화했을 가능성을 완전히 부정할 수는 없는 것으로 생각된다.
- 본 제제의 경우 성인에서 4주 1회, 소아의 경우 2주 1회 투여하는 용법 용량으로 신청하였다.
- 반복독성시험 성체 원숭이 및 발육기 원숭이 총 투여 2주 간격 총 20회, 13주의 회복기간을 통하여 독성시험을 수행하였음. 2주 간격으로 투여함으로 체내 약물의 최대 농도를 반복노출시킴으로서 해당 약물의 독성시험 평가는 적절했다고 판단된다.
- 본 제제의 특성상 소아에서의 장기 투여가 될 수 있으므로 발육기 동물시험을 수행이 필요하며, 제출한 발육기 원숭이 6~7개월령의 반복독성시험을 수행한 결과, 사람의 어린이(2~11세)까지의 독성시험이 이루어졌다고 판단된

다. 24개월령 미만의 영유아에서의 독성평가는 생색발생독성시험에서 출생후 발달상태를 확인함으로서 이루어졌다고 판단함. 제제의 특성상 장기투여가 될수 있으므로 6개월의 독성시험결과를 확인하는 것이 권고되며 발육기 독성시험은 280일(약9개월)까지 수행되어 적절하다고 판단된다.

- 성체의 반복독성시험을 통해 생식기 독성 및 사이노몰거스 원숭이에 대한 ePPND시험을 통하여 생식 독성, 임신, 배태자 발생 등의 독성수행은 적절했다고 판단된다.

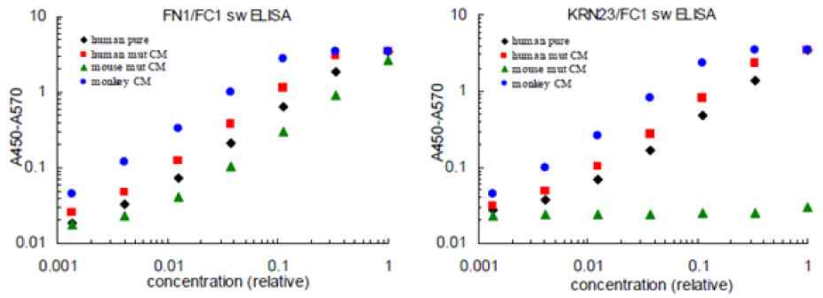
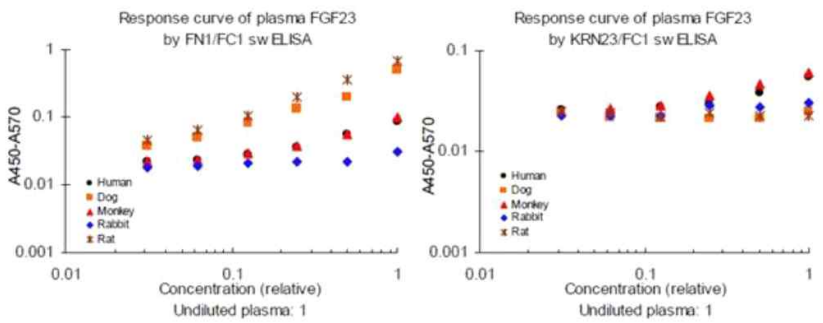
## 5. 약리작용에 관한 자료

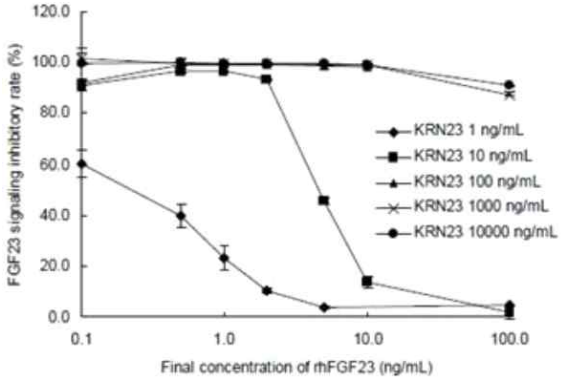
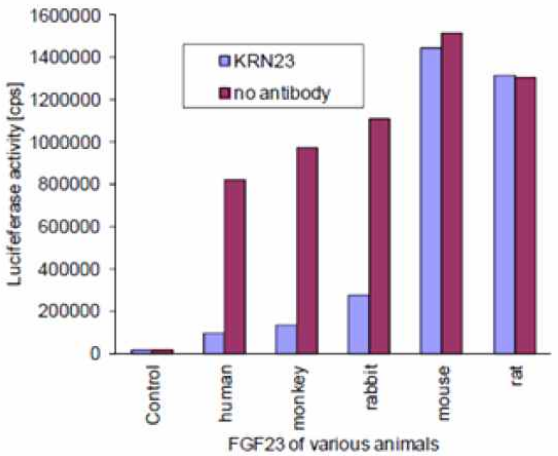
### 5.1. 약리작용시험 개요

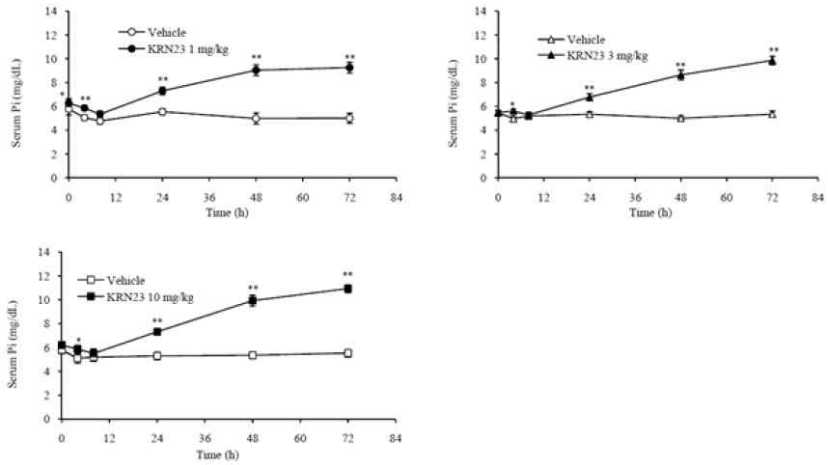
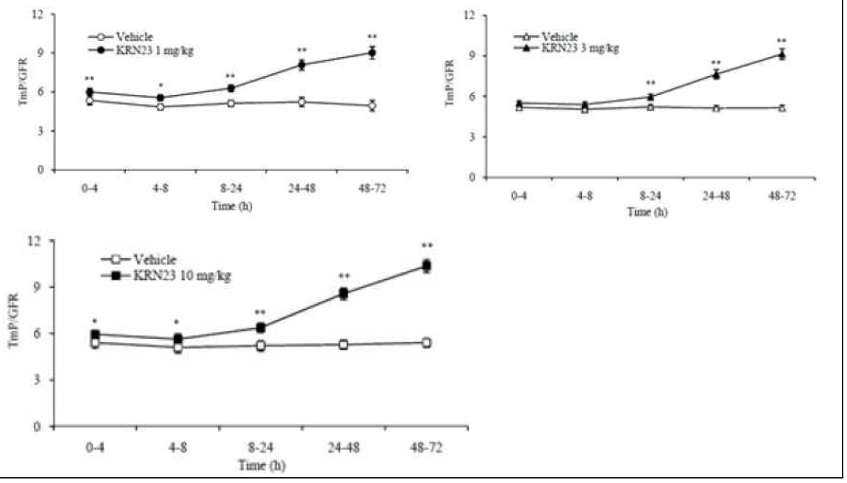
- in vitro 친화적 결합하는 종을 확인하며, 세포기반 분석에 의한 KRN23/FGF23 복합체의 FGF23 신호전달에 대한 저해활성을 확인하였으며, in vivo 시험을 통하여 KRN23에 의한 혈청 인산 및 1,25(OH)2D 농도를 상승시키고 뇨중 인산 배설을 저하시킨 결과를 확인하였다
- 독성동태학(단회 및 반복시험)자료 제출하였다

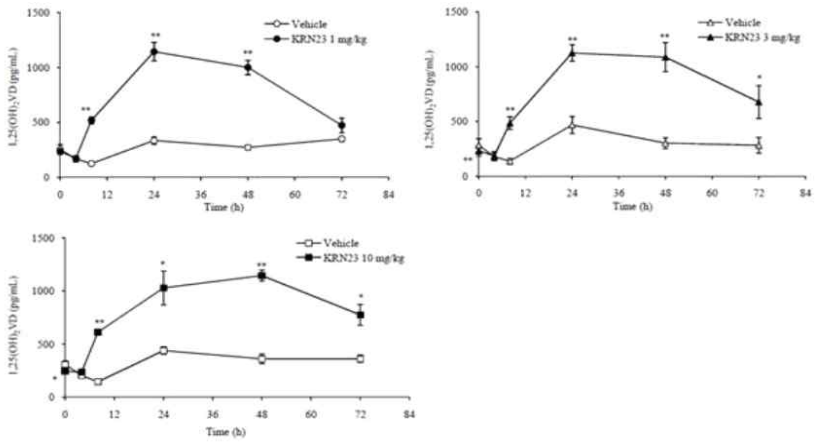
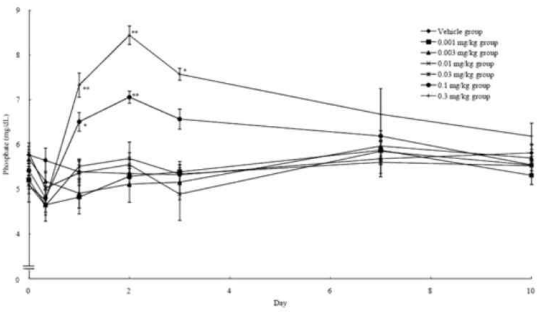
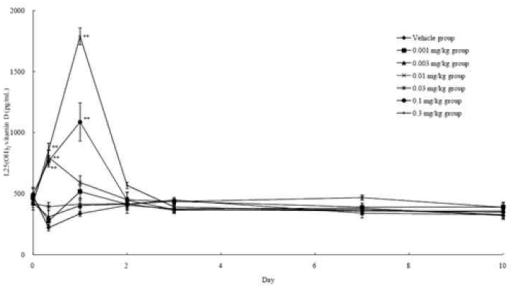
### 5.2. 효력시험

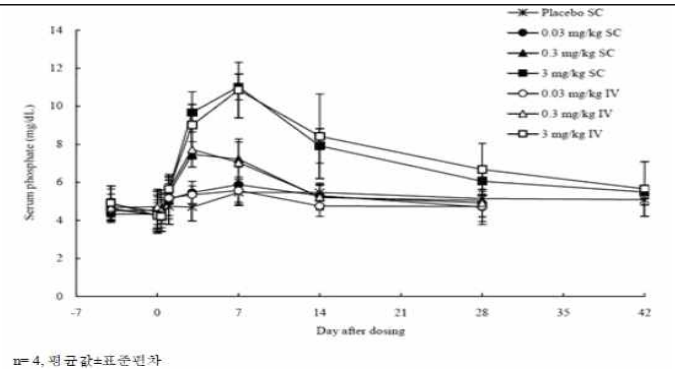
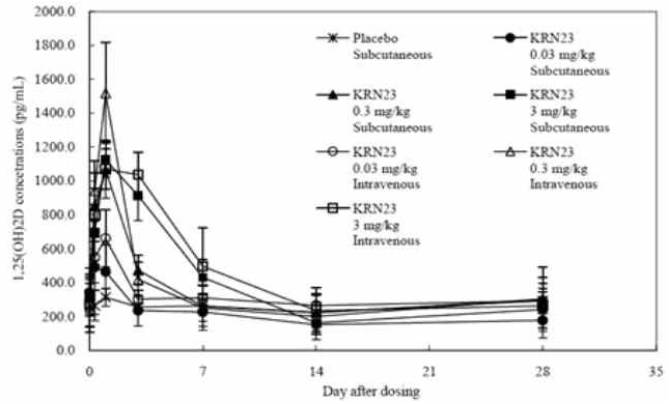
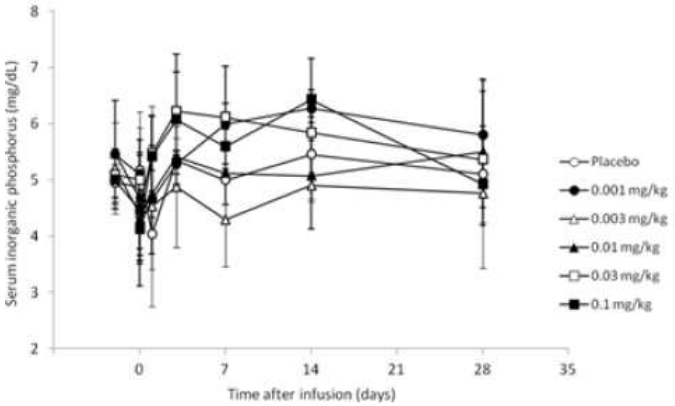
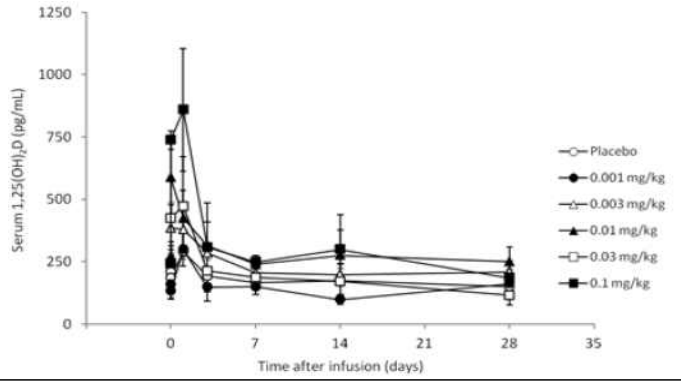
- 일차 약리학 시험

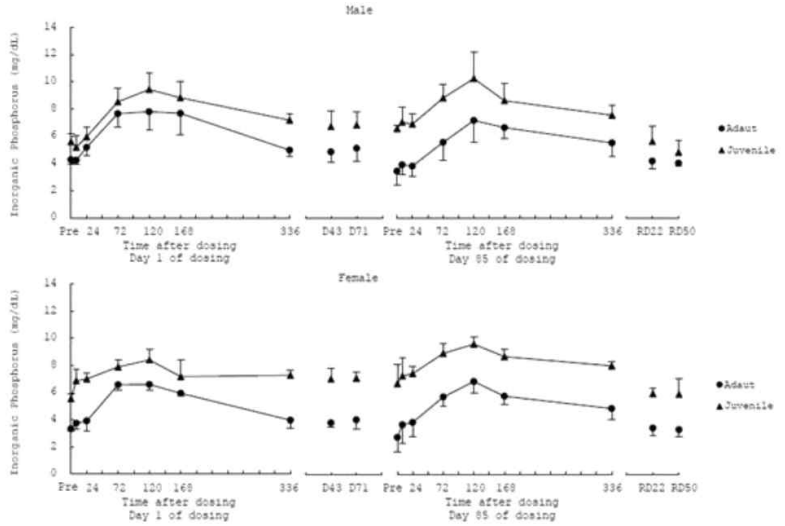
| 시험번호 | 시험제목 | 시험결과 |
|---|---|---|
| **시험관 내(In vitro) 약리시험** | | |
| r-[redacted]-0326 | Biacore에 의한 KRN23의 사람, 사이노몰거스 원숭이 및 토끼 FGF23에의 결합친화성 측정<br><br>샌드위치 ELISA에 의한 사람, 원숭이 및 마우스 FGF23 반응곡선 | KRN23의 결합친화성 및 종특이성을 평가하기 위해 in vitro 약리시험을 실시하였다. Biacore를 통한 상경적 결합시험 (4.2.1.1-1)에서는 KRN23이 사람, 사이노몰거스 원숭이 및 토끼 FGF23에 대해 비슷한 정도의 높은 결합친화성 (KD약 10-11 mol/L)을 보이는 것으로 나타났다.<br><br>사람, 원숭이 및 마우스 FGF23반응곡선<br> |
| r-[redacted]-0327 | 샌드위치 ELISA에 의한 각종 포유동물의 혈장중 FGF23 반응곡선 | KRN23은 혈장중 사람 및 원숭이 FGF23과는 교차반응을 나타냈지만 개 및 랫드 FGF23과는 교차반응을 나타내지 않는다는 점 확인<br> |
| d-[redacted]-816 | 세포기반 분석에 의한 KRN23의 FGF23 신호 | 루시페라아제 활성은 0.05 ~ 50 ng/mL (최종 농도) 범위에서 FGF23 농도의 증가에 따라 상승하였다. |

| | | |
|---|---|---|
| | 전달에 대한 저해활성 | KRN23은 농도가 증가함에 따라 FGF23의 신호전달을 저해하였다. 특히, FGF23 농도범위 0.1 ~ 100 ng/mL (최종 농도)에서의 FGF23 신호전달은 1000 ng/mL (최종 농도) 이상의 KRN23 존재하에서 거의 완전히 저해하였다.<br><br> |
| r-[redacted]-0021 | 세포기반 분석에 의한 KRN23의 각종 포유동물의 FGF23에 대한 중화 활성 | FGF23에서 루시페라아제 활성의 상승이 확인되었으므로, FGF23은 종에 관계없이 사람 Klotho 발현세포에서 Egr-1 신호전달을 유도하는 것으로 나타났다.<br><br><br>KRN23은 사람, 원숭이 및 토끼의 FGF23 활성을 저해했지만, 마우스 또는 랫드의 FGF23 활성은 저해하지 않았다. |
| r-[redacted]-0106 | Biacore 시스템을 이용한 KRN23/FGF23 복합체와 유전자재조합 사람 Klotho의 결합 분석 | KRN23/FGF23 복합체의 유전자재조합 사람 Klotho에 대한 결합성을 Biacore로 평가한 시험에서, KRN23/FGF23 복합체는 유전자재조합 사람 Klotho에 결합하는 것으로 확인되었고, KD값은 9.116 × 10-8 mol/L이었다. |
| r-[redacted]-0107 | 공초점 현미경을 이용하여 배양세포에서 발현한 KRN23/FGF23 복합체와 Klotho의 결합 분석 | 공초점 현미경을 통해 배양세포에서 발현한 KRN23/FGF23 복합체와 Klotho의 결합분석 결과는 KRN23/FGF23 복합체가 사람 Klotho 발현세포와 결합하는 것으로 확인되었다. |
| r-[redacted]-0342 | 세포기반 분석에 의한 KRN23/FGF23 복합체의 FGF23 신호전달에 대한 저해활성 | 마우스 FGF23 (10 및 100 ng/mL)에 의한 신호전달은 1000 ~ 10000 ng/mL의 KRN23/FGF23 복합체 존재하에서 복합체 농도에 따라서 감소하였다. KRN23/FGF23 복합체는 양성대조물질로 이용한 사람 FGF23 C-말단 펩티드와 동일한 저해 프로파일을 나타냈다 |
| **생체 내(In vivo) 약리시험** | | |
| [redacted] | 토끼에서 KRN23의 단회 정맥내투여시험 | KRN23을 3, 10 및 30 mg/kg 용량으로 정맥내 단회투여한 토끼에서, KRN23은 혈청 인 및 1,25(OH)2D 농도를 상승시켰고, 뇨중 인 및 Ca농도를 감소시켰다 (4.2.1.1-9). 30 mg/kg을 투여한 동물에서는 혈청 크레아티닌 및 혈중요소질소 (BUN) 농도 상승이 확인되었고, 그에 이어서 3례 (30 mg/kg |

| | | |
|---|---|---|
| | | 투여군)에서 사망 및 빈사상태의 동물이 확인되었으나, 이들은 신장의 미네랄 침착에서 기인한 것으로 생각할 수 있는 급성 신부전에 의한 것이었다. 이러한 소견은 혈청 인 농도가 정상 범위를 넘어 상승한 (범위 : 8 ~ 39 mg/dL) 동물에서 확인되었다. |
| [redacted] | 사이노몰거스 원숭이에서 KRN23의 뇨중 인산 배설량에 대한 영향 | 성체 사이노몰거스 원숭이에서는 KRN23을 1, 3 및 10 mg/kg 정맥내 단회 투여한 후 혈청 인 농도, 사구체여과량당 신장 근위세뇨관 인산 재흡수 역치 (TmP/GFR) 및 혈청 1,25(OH)2D 농도의 유의한 상승이 확인되었다.<br><br>**그림 2.2.2-1 KRN23 의 혈청 인산에 대한 영향**<br><br>n= 6, 평균값±표준오차<br>*: p<0.05, **: p<0.01 (vs. 용매투여군, Paired t-test)<br>**그림 2.2.2-2 KRN23 의 TmP/GFR 에 대한 영향**<br> |

| | | |
|---|---|---|
| | | 그림 2.2.2-3 KRN23 의 $1,25(OH)_2D$ 농도에 대한 영향<br><br><br>n= 6, 평균값±표준오차<br>*: p<0.05, **: p<0.01 (vs. 용매투여군, Patred t-test) |
| [redacted] | 사이노몰거스 원숭이에서 KRN23의 최소 유효량 확인시험 | 성체 사이노몰거스 원숭이에 대한 정맥내 단회투여 결과, 혈청 인 및 1,25(OH)2D농도 상승에 대한 KRN23의 최소유효용량은 각각 0.1 mg/kg 및 0.03 mg/kg으로 추정한다.<br>그림 2.2.3-1 성체사이노몰거스 원숭이에 대한 KRN23 정맥내투여의 혈청 인산농도에 대한 영향<br><br><br>n= 4, 평균값±표준오차<br>*: p<0.05, **: p<0.01 (vs. 용매투여군, Dunnett's test)<br>그림 2.2.3-2 성체사이노몰거스 원숭이에 대한 KRN23 정맥내투여의 $1,25(OH)_2D$ 농도에 대한 영향<br><br><br>n= 4, 평균값±표준오차<br>**: p<0.01 (vs. 용매투여군, Dunnett's test) |
| [redacted]-022 | 사이노몰거스 원숭이에서의 KRN23 단회 정맥내/피하투여 PK/PD시험 | KRN23을 0.03, 0.3 및 3 mg/kg 용량으로 성체 사이노몰거스 원숭이에게 단회 정맥내 또는 피하투여했을 때의 PK 및 PD를 평가한 결과, 혈청 인 농도 (0.3 mg/kg 이상) 및 1,25(OH)2D 농도 (0.03 mg/kg 이상)에서의 농도 상승의 정도 및 지속시간은 정맥내투여와 피하투여에서 비슷한 정도이다.<br><br>혈청인산 농도 변화 |

| | | |
|---|---|---|
| | | <br>n= 4, 평균값±표준편차<br>혈청 1,25(OH)$_2$D농도변화<br> |
| [redacted]-021 | 발육기 사이노몰거스 원숭이에서 KRN23 의 단회 정맥내투여 약리학시험 | 발육기 사이노몰거스 원숭이에 대해 KRN23 (0.001, 0.003, 0.01, 0.03 및 0.1 mg/kg)을 정맥내 단회 투여했을 때, KRN23은 0.003 mg/kg 이상의 투여량에서 1,25(OH)2D 농도를 상승시켰고, 0.03 mg/kg 이상의 투여량에서는 혈청 인 농도를 상승시켰다.<br>혈청인산 농도 변화<br><br>혈청 1,25(OH)$_2$D농도변화<br> |

| | | |
|---|---|---|
| [redacted]-116 | 성체 및 발육기 사이노몰거스 원숭이에서 KRN23의 13주 간헐 (1회/2주) 피하투여 PK/PD시험 및 8주 회복 시험 | 발육기 사이노몰거스 원숭이에서의 KRN23 초회투여후의 혈청 인 농도 상승작용은 성체 사이노몰거스 원숭이와 비교해 약간 컸으나 반복투여후에는 같은 정도다.<br><br>13주 간헐 피하투여 후 혈청 인산 농도의 변화<br> |

- 이차 약리학 시험

① 저인산혈증성 구루병/골연화증에서 항-FGF23 항체의 치료효과

- 유년기 Hyp 마우스에서 마우스 항-FGF23 항체의 저인산혈증성 구루병/골연화증에 대한 약리작용 평가

(시험방법)

- 단회투여시험에서는 수컷 Hyp 마우스 (6 ~ 8주령)에 마우스 항-FGF23 항체 (FN1과 FC1[ 1:1 ]의 혼합물, IgG1)를 4 mg/kg 및 16 mg/kg 투여량으로 피하투여

* 대조군: 수컷 WT 및 Hyp 마우스에 대조 IgG1 (대조항체)을 16 mg/kg 투여량으로 투여

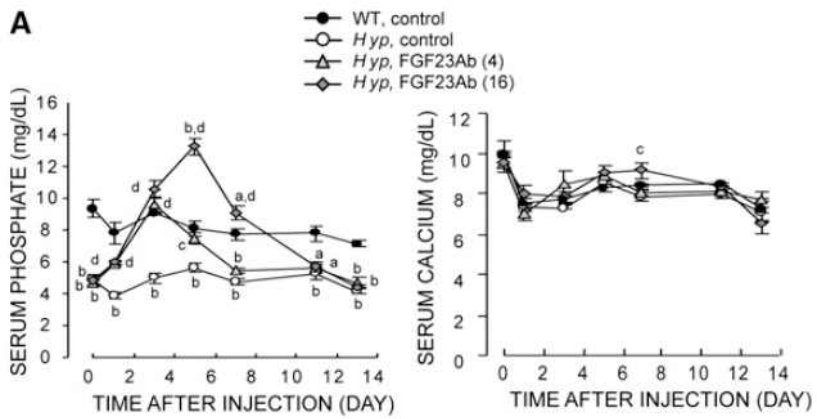
- 반복투여시험에서는 수컷 유년기 Hyp 마우스 (4주령)에 마우스 항-FGF23 항체 (4 mg/kg 및 16 mg/kg)를 매주 (Day 0, 7, 14, 21 및 28에 총 5회) 피하투여

(측정항목)

- 혈액, 경골 및 대퇴골, 및 신장을 채취 및 뼈의 조직학적 분석

(결과)

단회투여 혈중 인과 칼슘농도의 변화



성장기에 대한 마우스 항-FGF23 항체 투여를 통해, Hyp 마우스의 성장이 현저히 개선되었다. 마우스 항- FGF23 항체가 투여된 Hyp 마우스에서는 Hyp 마우스 대조군에 비해 가속적인 체중증가가 확인되었고, 시험종료시 최종적인 체중치는 WT 마우스의 체중에 근접하였다. Hyp 마우스의 전형적인 특징인 짧은 꼬리도 마우스 항-FGF23 항체 투여를 통해 개선된 한편, Hyp 마우스 대조군에서는 5주령에 꼬리의 신장이 멈췄다.

마우스 항-FGF23 항체 투여를 통해 대퇴골 및 경골의 신장(elongation)이 개선되었다 (대퇴골: WT마우스 14.7±0.1 mm, Hyp 마우스대조군 10.4±0.3 mm, Hyp 마우스 4 mg/kg군 12.1±0.2 mm [ vs Hyp 대조 $p<0.01$ ], Hyp 마우스 16 mg/kg군 12.4±0.1 mm [ vs Hyp 대조 $p<0.01$ ]). 더욱이, 마우스 항-FGF23 항체 투여로 Hyp 마우스의 뼈에서 일반적으로 확인되는 비대하고 변형된 골단 및 골간이 경감되었고, 골염량이 시정되었다.

② 항-FGF23 중화 항체에 의한 Hyp 마우스의 근력저하 및 자발운동감소의 개선

- 성체 Hyp 마우스에서 마우스 항-FGF23 항체에 의해 저인산혈증성 골연화증이 개선되고 근력 및 자발운동량에 영향을 미치는지를 평가

(시험방법)

- 단회투여시험에서는 수컷 Hyp 마우스 (16 ~ 18주령)에 마우스 항-FGF23 항체 (FN1과 FC1 [ 1:1 ] 의 혼합물, IgG1)를 4 mg/kg 및 16 mg/kg 투여량으로 피하투여

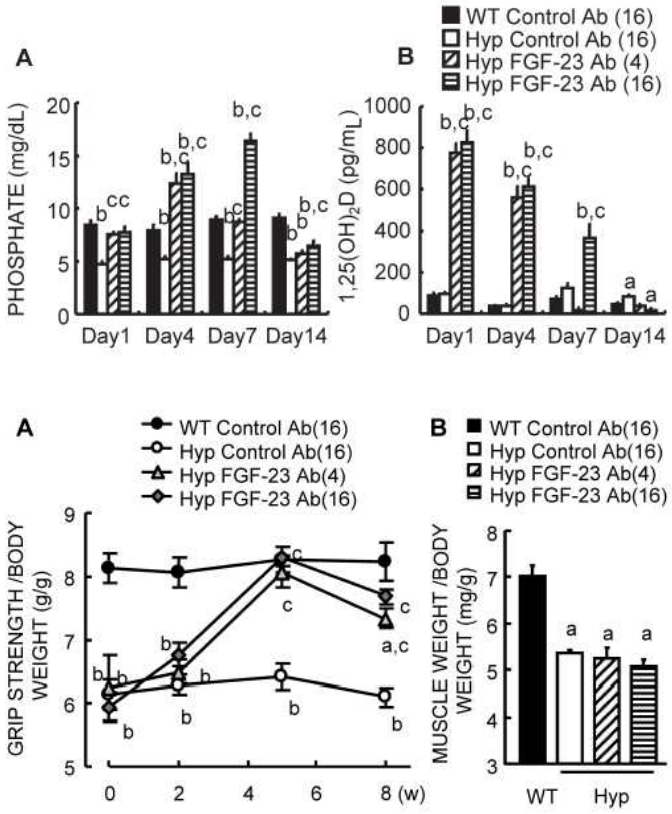
 * 대조군: 수컷 WT 및 Hyp 마우스에 대조 IgG1 (대조항체)을 16 mg/kg 투여량으로 투여

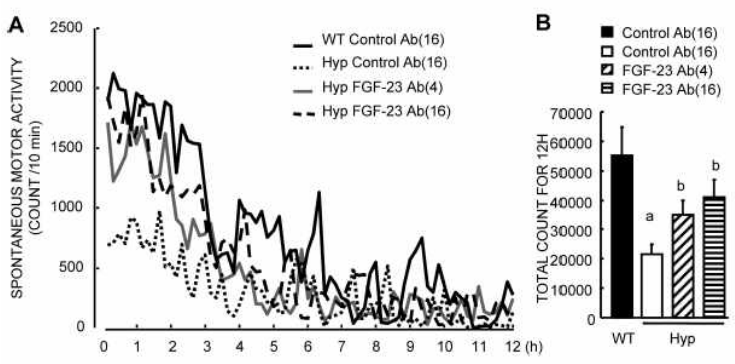
- 반복투여시험에서는 수컷 유년기 Hyp 마우스 (4주령)에 마우스 항-FGF23 항체 (4 mg/kg 및 16 mg/kg)를 매주 (Day 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42 및 49에 총 8회) 피하투여

(측정항목) 전후지 약력 및 자발적 운동량 측정

(결과)

혈중 인과 칼슘등 농도






Hyp 마우스 대조군에서, 악력은 WT마우스에 비해 확실히 저하하였다. 그러나, 마우스 항-FGF23 항체 투여를 통해, Hyp 마우스에서의 악력이 서서히 개선되었다. Day 35에 마우스 항-FGF23 항체를 투여한 Hyp 마우스의 악력은 WT 마우스의 악력과 다르지 않았다. Hyp 마우스에서 마우스 항-FGF23 항체에 의한 근중량의 증가는 확인되지 않았다. Hyp 마우스 대조군에서의 자발운동량은 WT마우스에 비해 유의하게 감소하였다. 그러나, 마우스 항-FGF23 항체의 8주 투여를 통해, 투여량 증가에 따라서 자발운동량이 증가하였다.

## 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

① 성체 사이노몰거스 원숭이를 이용한 14주 반복투여 독성시험에서는 암수 사이노몰거스 원숭이에 대해 KRN23을 0.03, 0.3, 3 및 30 mg/kg 용량으로 2주마다 1회, 14주간 정맥내 투여하였다. KRN23과 관련된 혈압 및 호흡수에 현저한 변화는 확인되지 않았다. 또한, 모든 투여량에서도 부정맥은 확인되지 않았고, KRN23로 인한 ECG소견 이상도 확인되지 않았다.

② 성체 사이노몰거스 원숭이를 이용한 40주 반복투여 독성시험에서 ECG 및 심기능 평가결과, 30 mg/kg 정맥내투여군 및 피하투여군의 수컷에서 제13주부터 높은 심박수 수치가 확인되었다. 30 mg/kg 정맥내투여군의 수컷 1례에서는 39주에 ST강하가 확인되었다. 30 mg/kg 정맥내투여군 또는 피하투여군의 수컷에서 회복기간 동안에 낮은 좌심실 확장말기용적 (EDV) 및 수축말기용적 (ESV) 수치, 낮은 일회 박출량 (SV) 수치 및 낮은 구출률 (EF) 수치가 확인되었다. 이러한 소견은 생리학적 농도를 초과하는 혈청 인 농도 (약 >8 mg/dL)에서 확인되었는데, 이는 대동맥 및 심장의 근섬유/혈관에서의 미네랄 침착과 관련된 변화일 가능성이 있는 것으로 생각되었다.

③ 발육기 사이노몰거스 원숭이를 이용한 40주 반복투여 독성시험 (4.2.3.2-5)에서는 암수 사이노몰거스 원숭이에 대해 KRN23을 0.03, 0.3 및 3 mg/kg 용량으로 2주마다 1회, 40주간 정맥내 투여하거나 3 mg/kg 용량으로 피하투여한 결과, KRN23과 관련된 ECG파라미터 및 혈압의 변화는 확인되지 않았다.

## 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

| | 시험명 | 시험번호 | GLP 여부 |
|---|---|---|---|
| 단회투여 약물동태 | A Single Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Male and Female Rabbits | [redacted]-086 | |
| | A Single Intravenous Dose Pharmacology Study of KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys | [redacted]-021 | |
| | A Single Intravenous/Subcutaneous Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of KRN23 in Cynomolgus Monkeys | [redacted]-022 | |
| 반복투여 약물동태 | A 14-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Rabbits | [redacted]-076 [redacted] | |
| | 14-Week Intermittent Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with | [redacted]-185 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | a 6-Week Recovery | | |
| | A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery | [redacted]-044 | |
| | A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery | [redacted]-020 | |
| | A 13-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Subcutaneous Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study with KRN23 in Adult and Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery | [redacted]-116 | |
| 반복투여 독성동태 | A study for effects of KRN23 on embryo-fetal and pre- and postnatal development when administered once every two weeks by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys (enhanced design) | [redacted]-043 | |

### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

**· 단회투여 약물동태학 시험**

- 암수 뉴질랜드 화이트 (NZW) 토끼에서 정맥내 단회 투여한 결과, $AUC_{0-\infty}$는 투여량에 따라 증가하였다.
- 수컷 발육기 사이노몰거스 원숭이에서 정맥내 단회 투여한 결과, $C_{max}$ 및 $AUC_{0-\infty}$는 0.01 ~ 0.1 mg/kg의 범위에서 투여량에 따라 증가하였고, $t_{1/2}$는 102 ~ 172시간이었다.
- 수컷 성체 사이노몰거스 원숭이에서 정맥내 또는 피하에 단회 투여한 결과, 모든 투여 경로에서 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-\infty}$는 0.03 ~ 3 mg/kg의 범위에서 투여량에 따라 증가하였다. 두 투여 경로의 $AUC_{0-\infty}$는 동일한 용량간에 비슷한 정도였다. 피하 투여시의 $t_{max}$는 60 ~ 96시간이었다. $t_{1/2}$는 172 ~ 310시간이었고, 모든 투여 경로에서 KRN23용량간에 현저한 차이는 없었다.

**· 반복투여 약물동태학 시험**

① NZW토끼에서 14주 정맥내 반복투여 독성시험결과, 초회투여후의 Cmax 및 $AUC_{0-\infty}$는 암수 모두 투여량에 따라 증가했는데, $AUC_{0-\infty}$의 증가는 용량 비례에서 약간 하회하였다. 7회째 투여후의 모든 약물동태 파라미터에서 암수간에 현저한 차이는 확인되지 않았다. 정맥내 반복 투여기간 동안에는 KRN23의 혈청 농도추이에 명확한 변화는 확인되지 않았고, 모든 약물동태 파라미터에 있어, 암수간에 명확한 차이는 확인되지 않았다. 이 시험에서 항-KRN23항체는 검출되지 않았다.

② 성체 사이노몰거스 원숭이를 이용한 14주 정맥내 반복투여 독성시험 결과, 초회투여후 KRN23의 약물동태는 0.03 ~ 30 mg/kg의 범위에서 선형인 것으로 나타났다. 초회 및 최종투여후의 AUC 및 $C_{max}$는 비슷한 정도였으므로 0.03 ~ 30 mg/kg의 범위에서는 현저한 축적이 확인되지 않은 것으로 나타났다. Vss는 원숭이의 혈청량과 거의 같았으므로, 정맥내 투여후에 KRN23은 주로 혈청에 분포하는 것으로 나타났다. 암수간 약물동태 파라미터에 대해서도 명확한 차이가 확인되지 않았다. 항-KRN23항체는 3 mg/kg 투여군 2마리에서 검출되었고, 이들 개체에서는 이 군의 다른 개체와 비교해 KRN23의 혈청 농도가 낮았다.

③ 성체 사이노몰거스 원숭이를 이용한 40주 반복투여 독성시험 결과, KRN23의 노출량은 투여량에 따라 증가하였고, 반복투여에 의한 명확한 축적은 확인되지 않았다. 약물동태 파라미터에 있어 명백한 성별차는 확인되지 않았다. 30 mg/kg 정맥내투여군의 수컷 1마리에서 항-KRN23항체가 검출되었다. 이 개체에서는 최종투여후 KRN23의 노출량이 이 군의 다른 개체에 비해 명백히 감소되어 있었다.

④ 발육기 사이노몰거스 원숭이에 대한 독성시험결과, 성별차는 확인되지 않았으며 성체 동물간의 차이도 확인되

지 않았다.

⑤ ePPND독성시험에서는 KRN23 정맥내 반복투여후의 모체동물, 태자 및 신생자에 대한 혈청 KRN23 약물동태를 평가한 결과, 모체동물에서의 KRN23 노출량은 투여량에 따라 증가하였다. 9회째 투여후의 $AUC_{0-t}$는 초회투여후의 $AUC_{0-\infty}$와 거의 같았으므로, 반복투여에 의한 약물동태 프로파일에 있어 명백한 차이는 확인되지 않았다. 모든 모체동물에서 수태 동안에 항-KRN23항체는 확인되지 않았는데, 수유 동안에는 2마리에서 항-KRN23항체가 검출되었다. GD133 태자의 KRN23 혈청 농도는 모체동물의 약 0.25배였다. 출생후 5일 (PND5)의 신생자에서, 혈청중 KRN23농도는 투여량에 따라 높은 수치를 나타냈고, 출생후에는 t1/2 15.2 ~ 21.3일로 소실되었다. 이 기간 동안에 신생자에서의 혈청중 KRN23 농도는 모체동물의 약 0.7 ~ 3.8배였다. 모든 태자 및 신생자에서 항-KRN23항체는 검출되지 않았다.

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- In vitro 약리학시험을 통해 사람, 사이노몰거스 원숭이 및 토끼 FGF23에 대해 비슷한 정도의 높은 친화성을 확인하였으며, 사람 Klotho 및 FGFR 발현세포에서 유전자재조합 사람, 원숭이 및 토끼 FGF23에 의존적인 세포내 신호전달을 저해하는 약리적 기전을 확인하였다.
- 토끼 및 사이노몰거스 원숭이에서 약력학시험을 실시한 결과, KRN23이 혈청 인산 및 1,25(OH)2D 농도를 상승시키고 뇨중 인산 배설을 저하시킨 결과를 확인함. 다만, 정상동물에서는 고농도 KRN23의 투여시 신장의 미네랄 침착에 의한 사망을 보여 약력학적 효과를 보이는데 한계가 있었다.
- 과도한 FGF23 존재하에서의 약력학적 작용을 평가하기 위해, 유년기 및 성체 Hyp 마우스를 대상으로 하여 마우스 항-FGF23 항체를 이용해 시험을 실시한 결과, 혈중의 인산 및 1,25(OH)2D 농도가 유의하게 상승하였고 장골의 길이도 정상마우스의 수준에는 도달하지 못하였지만 골의 성장을 확인할 수 있었으며, 성체 Hyp마우스의 약력 증가 및 활동량의 증가를 확인할 수 있었음. 발육기 저인산혈증 (Hyp) 마우스 (XLH의 병태모델)에서 항-마우스 FGF23항체가 성장 및 대퇴골・경골의 신장 (elongation)을 현저히 개선시켰다는킨 점에서, 과도한 FGF23작용을 억제하여 XLH에 특징적인 임상 증상을 개선시킬 수 있다는 가능성을 확인하였다.
- 약물동태시험 결과에서는, 토끼 및 사이노몰거스 원숭이에 대해 정맥내투여와 피하투여의 투여경로의 차이, 발육기 동물과 성체 동물간의 연령 차이, 혹은 성별 차이에 관계없이 KRN23의 PK파라미터는 동일하게 나타냈다.
- 30 mg/kg까지의 투여량에서 KRN23에서 기인하는 부정맥, ECG 소견 이상, 혈압 또는 호흡수의 현저한 변화는 확인되지 않았다. 한편, 40주 반복투여 독성시험의 KRN23 30 mg/kg 투여량으로 정맥내 및 피하 투여한 수컷에서는 심박수 증가, 심기능에의 영향 (낮은 EDV 및 ESV 수치), 낮은 SV 수치가 확인되었다. 또한, 30 mg/kg 투여량으로 정맥내 투여한 수컷에서는 ST 강하 및 낮은 EF 수치가 확인되었다. 이러한 변화는 생리학적 농도를 초과하는 8 mg/dL 초과의 혈청 인산 농도에서 확인되었으므로, 심근섬유/심근혈관 및 대동맥 중막의 미네랄 침착과의 관련이 시사되었고, 이는 정상동물의 KRN23에 대한 과도한 약리반응에서 기인한 것이라고 생각할 수 있다고 판단함.
- 제출한 약리학 자료는 KRN23의 약리 작용을 확인하기 적절하였으며, 약물동태시험결과 용량 기반하여 약리적 효과가 증가하는 것을 확인하였다.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 동일한 효능·효과로 일본에서 허가 2019.9.20 : 일본 허가 신청시 제출한 자료제출증명서 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 13건(1상 또는 1/2상 4건, 2상 3건, 3상 3건, 후향적 종단 연구 1건)
  - 성인 XLH 환자 대상 임상 약리학 시험 : 총 5건(1상 2건 또는 1/2상 2건, 또는 2상 시험 1건)
  - 유효성 및 안전성 시험 : 총 8건

: TIO/ENS 환자를 대상으로 한 2상 2건, 소아 XLH 환자를 대상으로 한 2상 2건, 3상 1건, 성인 XLH 환자를 대상으로 한 3상 2건, 소아 대상 후향적 종단 연구 1건)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은

- 소아 XLH 환자 대상 3상 UX023-CL301, 성인 XLH 환자 대상 3상 UX023-CL303,
성인 TIO 환자 대상 2상 KRN23-002, UX023T-CL201

## 6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

## 6.4. 임상약리시험

- 성인 XLH 환자 대상 임상 약리학 시험: 총 5건(1상 2건 또는 1/2상 2건, 또는 2상 시험 1건)
- 청소년에서의 약동학 시험은 수행하지 않았다.
- 성인 XLH환자에 대하여 0.1~1.0m/kg 단회 SC 투여했을 때 약물의 노출은 투여량과 비례하여 증가하였다.

| 단계 | 시험 번호 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 임상약리시험 | | | | | | | | |
| 1 | KRN23-US-02<br><br>(미국) | 안전성, 내약성, PK/PD | 이중 눈가림, 무작위화, 위약 대조, 단회투여, 용량 증량 | 성인 XLH 환자 (18세 이상) 38명 | 위약(n=9) :<br>IV (n=5), SC (n=4)<br><br>KRN23<br>IV (n=17)<br>0.003,0.01,0.03,0.1,0.3mg/kg<br><br>SC (n=12)<br>0.1,0.3,0.6,1.0 mg/kg | 단회투여 | AE, 혈청 인 수치, 1,25(OH)2D, 칼슘, BALP, P1NP, CTx, NTx 등 | 부로수맙 IV 0.3mg/kg까지, SC 1.0mg/kg까지 단회 투여 시, 용량의존적인 노출 보였음,<br>부로수맙은 성인 XLH 환자에서 단회 투여 후 혈청 인, TmP/GFR 및 혈청 1,25(OH)2D levels 증가에 효과적임을 보였으며, 혈청 인, TmP/GFR 및 혈청 1,25(OH)2D 에 대한 효과는 저용량보다는 고용량에서 IV 대비 SC 투여가 더 길었음. 부로수맙의 PK와 PD (혈청 인, TmP/GFR 및 혈청 1,25(OH)2D)간에 선형의 상관관계 보였음. 부로수맙은 IV, SC 단회 투여 시 XLH 환자에서 양호한 내약성을 보였음. |
| 1/2상 | KRN23-INT-001<br><br>(미국, 캐나다) | 공개라벨시험<br>- 안전성, 유효성, PK/PD<br><br>골 하위 시험<br>- 골밀도 및 골질량을 위약군과 비교 | 공개라벨시험<br>- 공개라벨, 용량 증량<br><br>골 하위시험<br>- 단일맹검, 무작위배정, 위약 대조, 용량 증량 | 공개라벨 시험<br>성인 XLH환자 (18세 이상)<br><br>골 하위시험<br>성인 XHL환자 (18세~35세)<br><br>총 32명 | SC<br><br>공개라벨 시험<br>KRN23(n=27)<br>0.05mg/kg Q4W~<br><br>개체내 단계적증량<br><br>0.05→0.1→0.3→ 0.6 mg/kg<br><br>골 하위시험<br>위약(n=1)<br><br>KRN23(n=1)<br>0.05mg/kg Q4W~<br>개체내 단계적증량 | 각 용량 1회, 총 4회투여<br><br>110일 | AE, 혈청 인 수치, 1,25(OH)2D, 칼슘, BALP, P1NP, CTx, NTx 등 | 부로수맙은 각 투여 시에 혈청 인, TmP/GFR, serum1,25(OH)2D levels에 대한 지속적인 효과를 보였음.<br>QoL 점수도 4회 투여 후 개선되었고, 혈청 부로수맙 농도과 혈청 인 수치의 증가간에 직접적인 PK-PD 상관관계를 보였음. 또한 성인 XLH 환자에서 양호한 내약성을 보였음. |

| 단계 | 시험 번호 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 0.05→0.1→0.3→ 0.6 mg/kg | | | |
| 1/2 상 | KRN23-INT -002 (미국, 캐나다) | 공개라벨시험 - 안전성, 유효성, PK/PD 골 하위 시험 - 골밀도 및 골질량을 위약군과 비교 | 공개라벨시험 - 공개라벨, 연속투여 골 하위시험 -단일맹검, 무작위배정, 위약 대조, 연속 투여 | 공개라벨 시험 INT-001 완료한 성인 XLH 환자(18세 이상) 골 하위시험 INT-001 완료한 성인 XHL환자 (18세~35세) 총 23명 | SC 공개라벨 시험 KRN23(n=21) 0.05,0.1,0.3,0.6,1.0 mg/kg Q4W 골 하위시험 위약(n=1) KRN23(n=1) 0.05,0.1,0.3,0.6,1.0 mg/kg Q4W 초기 투여량은 KRN23-INT-001 day84 투여량과 같이 함. 혈청 인 농도가 3.5mg/dL를 초과하는 경우 또는 최고 혈청 인 농도가 4.2mg/dL이상인 경우에는 1단계 감량으로 투여 | 최대 12회 약 11개월 | AE, 혈청 인 수치, 1,25(OH)2D, 칼슘, BALP, P1NP, CTx, NTx 등 | 부로수맙 투여는 추가 48주간의 투여 동안 양호한 내약성을 보였고, 혈청 인 농도, TmP/GFR, and serum 1,25(OH)2D level의 증가를 보였음. |
| 2b | UX023-CL203 | 안전성, 약력학, 유효성 | 공개라벨, 장기 지속 투여 | KRN23-INT-001, -002 완료한 성인 XLH 환자 | KRN23(n=20) 0.03, 0.6, 1.0mg/kg Q4W, SC 첫 투여량은 KRN23-INT-001, -002 최종 투여량과 동량으로 함 혈청 인 농도에 따라 증감량 가능 최대 투여 용량은 1.0mg/kg | 144주 | AE, 혈청 인 수치, TmP/GFR, TRP 등 | 이전에 부로수맙을 투여했다가 12개월 이상 투여를 중단한 성인 XLH 환자에서 추가적인 48주간의 투여는 혈청 인 수치, 신장 인 재흡수, 혈청 1,25(OH)2D, 골 전환(turnover) 마커의 증가를 관찰하였음. 부로수맙에 의한 유의한 안전성 결과 없었으며, 이전 성인 시험에서 관찰된 것과 유사한 안전성 프로파일 관찰. |
| 1 | KRN23-001 (일본, 한국) | 안전성, 내약성, PK/PD | 공개라벨, 비무작위배정 단회투여, 용량 증량 | 성인 XLH 환자 (18세 이상) 18명 | 단회 SC KRN23 (n=18) 0.3,0.6,1.0 mg/kg | 단회투여 | AE, 혈청 인 수치, TmP/GFR, TRP 등 | 한국인과 일본인 XLH 환자에서 1.0mg/kg까지 단회 SC 투여했을 때 부로수맙의 안전성과 내약성을 확인했음. 부로수맙의 약동학은 0.3~1.0mg/kg 범위에서 선형이었으며, 혈청 내 부로수맙의 노출이 증가함에 따라 혈청 인 농도, 혈청 1,25(OH)2D농도, TmP/GFR도 증가하였음. |

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

**(KRN23-US-02) XLH 환자에서 부로수맙의 1상, 이중 눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 단회 투여, 용량 증량 시험. (미국)**

**• 목적**

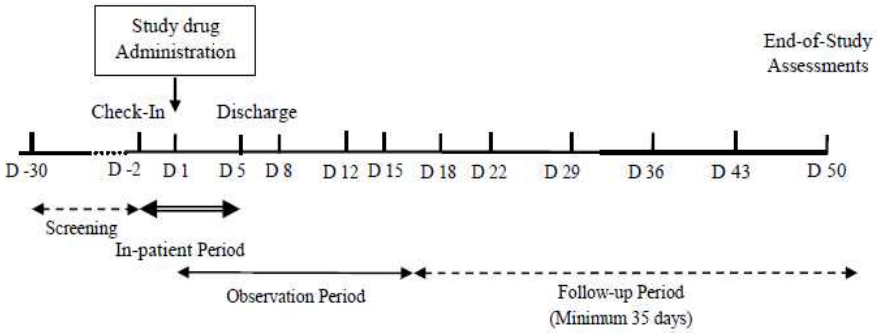
(1차) XLH 환자에서 부로수맙 SC 또는 IV 단회 투여 후 안전성 및 내약성 평가

(2차) 부로수맙 단회 IV 또는 SC 투여 후 PK 프로파일, PD 효과, 면역원성 평가

**• 대상 질환 및 시험대상자 수** : 성인 XLH 환자 38명 등록

(IV 군 : 22명(부로수맙 17명 + 위약 5명) (SC 군 : 16명(부로수맙 12명+ 위약 4명)

**• 설계**




- 1상, 이중 눈가림, 위약 대조, 단회투여, 용량 증량 시험, 시험기간 80일
- IV 또는 SC(복부) 투여
- IV 투여군의 수용가능한 안전성 프로파일 확인 후 SC 최초 용량 0.1 mg/kg 투여 시작
- IV 및 SC 코호트 모두에서 첫 번째, 두 번째, 세 번째 환자의 등록 간에 최소한 9일의 안전성 모니터링 필요
  SC 투여 시 동일한 IV 수준에서 수용가능한 안전성 프로파일 확인한 후 0.1mg/kg, 0.3mg/kg간 2일이상 간격을 두어 투여
- 금지약물 : 보조요법 및 약물 요법은 스크리닝 10일 이내, 시험종료 전 10일이내 금지.(인, 칼슘 및/또는 비타민 D, 약리학적 Vt. D 대사체나 유사체(예, calcitriol, doxercalciferol, paricalcitriol)를 포함한 보조제; calcimimetics, aluminum hydroxide antacids (예, Maalox® and Mylanta®)

**• 용법·용량**

- 코호트 당 부로수맙 : 위약 = 3:1
- (IV) 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg → (SC) 0.1, 0.3, 0.6, 1.0mg/kg
- 용량 증량
  : 투여 후 14일 이상 관찰한 이전 코호트 환자 모두에서 AE의 발생 빈도와 중증도, 혈청 인 수치를 고려하여 실시

**• 평가변수**

(1차) AE 경험한 환자 수(임상적으로 의미있는 안전성 파라미터; 실험실 수치, 신체 검사, 활력징후, ECG 포함), 중등도 정도

(2차) 단회 IV 또는 SC 부로수맙 투여 후 PK, PD, 면역원성

- 각 용량수준 및 투여 군에서 혈청 인 수기 ≥4.5 mg/dL인 환자 수
- 각 용량수준 및 투여 군에서 혈청 인 수기 2.5~4.5 mg/dL인 환자 수
- 단회 투여 후 약력학적 파라미터(혈청 인, 1,25(OH)2D], 25(OH)D, 총 칼슘, ionized calcium, calcitonin, iPTH, TmP/GFR, TRP, calcium/creatinine ratio, fractional excretion rate of calcium from 2-hour urine collection,

and urinary phosphorus and calcium from 24-hour urine) collection

- 단회 부로맙 투여 후 골 파라미터(serum BALP and PINP as bone formation parameters; serum CTx and NTx
- 부로수맙 IV 및 SC 투여 후 PK 파라미터
- ADA 발생 환자 수

**• 결과**

**(약력학)**

- 부로수맙은 혈청 인, TmP/GFR and serum 1,25(OH)2D levels에 유의한 영향을 끼쳤다.

• IV 투여

- 위약군에 비해 부로수맙 최고용량 2군(0.1,0.3 mg/kg)에서는 베이스라인 대비 유의한 평균 혈청 인 농도의 증가(각각 $p < 0.001$, $p = 0.009$). 최대 혈청 인 농도는 각각 Day4, 5에 관찰됨. 베이스라인 수치와 유사한 평균 혈청 인 농도는 Day29에 관찰

• SC 투여

- 위약군에 비해 부로수맙 최고용량 3군(0.3,0.6,1.0 mg/kg)에서는 베이스라인 대비 유의한 평균 혈청 인 농도의 증가(각각 $p < 0.001$). 최대 혈청 인 농도는 각각 Day8, ,12,15에 관찰됨. 베이스라인 수치와 유사한 평균 혈청 인 농도는 Day29에 관찰

• 부로수맙 0.1,0.3mg/kg IV, SC 투여 시 혈청 인 상승에 대한 부로수맙 효과는 IV, SC 투여 후 유사하였다. 그러나 최대 효과에 도달할 때까지의 시간은 IV에 비해 SC 투여가 느리지만 지속 기간은 길었다.

• SC 또는 IV 투여 후 TmP/GFR and 1,25(OH)2D의 증가가 관찰되었다.

• 부로수맙 최고 용량(SC 1.0mg/kg) 투여 시 혈청 CTx, 뇨 NTx 비(골 재흡수 파라미터)는 위약 대비 크게 증가하였다(각각 $p = 0.010$, $p = 0.004$).

• 부로수맙 SC 0.3mg/kg 투여시 평균 P1NP(골 형성 파라미터)도 위약 대비 크게 증가($p=0.016$). 혈청 BALP 수치(골형성 파라미터) 변화는 IV나 SC 투여 후 위약 대비 명확한 경향성이 없었다.

**(약동학)**

• IV 투여

- 부로수맙의 평균 말단 반감기는 0.1~0.3mg/kg군에서 11~12일로 용량과 관련되지 않았다.
- 부로수맙의 노출은 0.3mg/kg 까지 용량 의존적으로 증가

• SC 투여

- 부로수맙 Tmax는 단회 투여 후 8~11일. 반감기는 13~19일
- 생체이용률 : 0.1mg/kg, 0.3mg/kg에서 절대 BA 90%으로 높은 생체 이용률 가짐
- 부로수맙의 PK 노출은 1.0mg/kg까지 용량 의존적으로 증가.

**(PK-PD 관련성)**

- IV 투여 후 부로수맙 최대 농도는 모든 투여 후 1~2시간 내 도달. 평균 혈청 인 농도의 Cmax는 0.003 : 0.01 : 0.03 : 0.1 : 0.3 mg/kg = 12h: 48h: 48h: 72~96h:72h. 혈청 인 농도에 대한 IV 투여의 효과는 IV 투여시 지연되는 것처럼 보임.
- SC 투여후 혈청 인 농도와 혈청 부로수맙 Tmax은 거의 동시에 도달하였으므로 SC 투여후의 직접적인 효과 시사 (0.1, 0.3mg/kg에서 Day8~5, 0.6mg/kg에서 Day12)
- 부로수맙 투여 후 인, TmP/GFR 및 1,25(OH)2D의 전체적인 증가(AUClast)는 전체적인 부로수맙 PK 노출

(AUCinf) 와 선형적인 상관관계가 있었다.

- SC 투여 후 골 파라미터(혈청 CTx, BALP, P1NP 및 뇨 NTx ratio)는 부로수맙 AUCinf 가 증가함에 따라 증가하였음. 반면에 IV 투여는 뚜렷한 상관관계가 관찰되지 않았다.

**(안전성)**

- 부로수맙은 단회 IV, SC 투여 후 양호한 내약을 보였다.

**(KM23-INT-001) 성인 XLH 환자에서 부로수맙에 대한 1/2상, 공개라벨, 반복투여, 용량 증량 시험 (미국, 캐나다)**

**• 목적**

(1차) 성인 XLH 환자에서 부로수맙 SC 반복투여의 안전성 및 유효성 평가

(2차) 성인 XLH 환자에서 부로수맙 SC 반복투여 후 PD, PK, 면역원성, QoL

(골 하위연구) 성인 XLH 환자에서 부로수맙 SC 반복투여 후 골밀도(BMD) 및 골질(Bone Quality)

**• 대상 질환 및 시험대상자 수** : 18세 이상 XLH 환자 32명

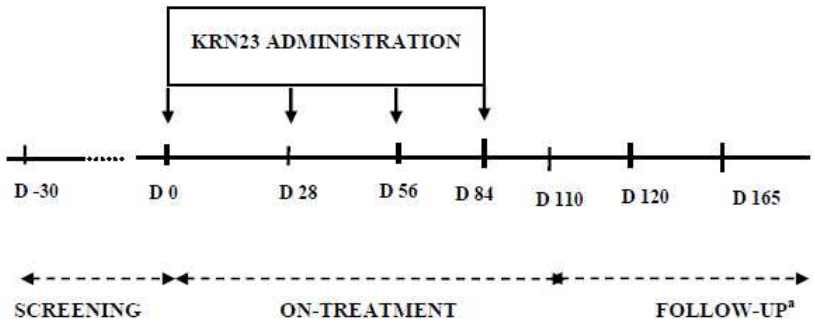
평가가능 환자 36명 + 탈락률 15% 고려, 총 42명 계획

골 하위 연구를 위해서는 약 15명 필요 + 탈락률 20% 고려 약 18명 계획

- 공개라벨 시험 30명+ 골하위 연구(KRN23 1명, 위약군 1명)

**• 설계** : 공개라벨, 반복투여, 용량 증량, 투여기간 총 110일

연장 시험 참여시 약 150일, 연장 시험 미참여시 195일




* 골하위 연구 : 위약투여(4회 모두) 포함

**• 용법·용량**

- 매28일마다 SC 복부 투여. 환자 내 증량 0.05 mg/kg → 0.1 mg/kg → 0.3 mg/kg →0.6 mg/kg
- 혈청 인 농도에 따른 증량 기준 적용

**• 평가변수**

(1차 유효성) 약물 투여 후 다음 혈청 인 수치 달성 환자의 수

≤ 2.5 mg/dL; > 2.5 mg/dL but ≤ 3.5 mg/dL, > 3.5 mg/dL but ≤ 4.5 mg/dL; and > 4.5 mg/dL.

(2차 PD)

다음 항목의 베이스라인 대비 변화

· 혈청 인 : 베이스라인으로부터의 AUC, > 2.5mg/dL인 time interval

· TmP/GFR and serum 1,25(OH)2D, Serum 25(OH)D, total calcium, ionized calcium, iPTH, TRP, calcium/creatinine ratio, FECa; and 24-hour urinary measures of phosphorus, calcium, creatinine,

and calcium/creatinine ratio.

· 성 호르몬 : estradiol, testosterone, free testosterone and SHBG.

· 골형성 생체표지자 : BALP, P1NP, osteocalcin, and bone resportion biomarkers (CTx) and osteocalcin and amino terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen (urinary NTx)

(2차 PK) 반복투여 후 부로수맙에 대한 PK 파라미터 특성화, 축적 투여에 따른 부로수맙 용량에 대한 집단 약동학 특성화

(QoL) 베이스라인 대비 PRO 변화(SF-36v2), WOMAC(Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index)

(안전성) AE, 실험실 검사, ECG, ADA 등

**• 결과**

**(인구학적정보)**

- 총 28명이 부로수맙 투여(공개라벨기27명, 골 하위연구 1명), 1명이 위약 투여(골하위연구)
- 베이스라인의 평균 인 농도와 TmP/GFR 수치는 정상 수치 하한 미만.
  베이스라인의 FGF23 수치 : 52.8~4620.0pg/ml

**(유효성)**

- 각 투여 간격 중 최대 혈청 인 농도는 day7에 달성.
  부로수맙 투여 환자의 각 투여에서 day 7의 혈청 인 수치> 2.5 to ≤ 3.5 mg/dL 달성 비율
  dosing interval 1 : 2 : 3 : 4 = 14.8%: 37.0% : 74.1% : 70.4%
- dosing interval 4의 day 26에는 12명(44.4%)이 > 2.5 to ≤ 3.5 mg/dL 인 수치 달성. 14명(51.9%)은 2.5mg/dL 미만. 혈청 인 수준은 어떤 시점, 어떤 환자에서도 4.5mg/dL를 초과하지 않았다.

**(약력학)**

- 부로수맙의 용량 증량은 성공적으로 이루어졌다(4번째 투여 용량 0.48±0.16mg/kg).
- 최대 혈청 인 수치는 각 투여 후 7일째 달성되었다가 감소하였으며, 다음 투여 이전에, 이전 투여 용량 수준으로 떨어지지는 않았음. 혈청 인의 증가는 임상적으로 의미있었다(특히 3번째, 4번째 투여).
- 혈청 인 수치의 AUCn, peak, trough(pre-dose)는 용량 증가에 따라 증가.
- TmP/GFR : 혈청 인에서 관찰된 것과 동일한 패턴을 보였다.
- Serum 1,25(OH)2D : 각 투여 후 day3~day7에 최대로 증가하고 다음 투여 전에는 거의 베이스라인 수준으로 돌아왔다. 관찰된 패턴은 혈청 인과 TmP/GFR와 동일.
- FGF23 베이스라인 수치와 혈청 인 간에 상관관계는 없었다. 유사하게 혈청 인의 증가는 베이스라인 FGF23 수치와 상관관계 없었다.
- 부로수맙 투여는 기타 다른 혈청 및 뇨 PD 파라미터의 베이스라인 대비 변화에 대해 의미있는 효과를 보이지 않았다. 다른 혈청, 뇨 PD 파라미터들의 평균 값는 베이스라인에 비해 변하지 않았다.
- 골형성 혈청 마커(BALP, P1NP, osteocalcin), 골 재흡수(CTx, NTx/creatinine)은 부로수맙 투여 후 증가하는 경향을 보였다.

**(약동학 및 PK/PD)**

- Cmax,n, Cmin,n, AUCn value의 PK 파라미터들은 용량의존적으로 증가. 4회의 투여간격에 걸쳐 Tmax는 유사하였다.
- 혈청 부로수맙 및 인 농도는 각 투여 후 거의 동시에 최대 수치에 도달(거의 day7)했고, 평행하게 증가했다가 감소하였다.

- 혈청 인 수치 증가에 대한 부로수맙의 최대 효과(Emax)는 1.788 mg/dL, 부로수맙의 EC50은 2742ng/ml.

**(안전성)**

- 부로수맙은 4회의 증량 SC 투여 후 양호한 내약성을 보였음. 사망이나 SAE는 없었음. 부로수맙군에서 가장 흔한 약물이상반응은 비인두염, 관절통, 설사, 등통증, 하지불안증후군.
- 약물 투여 후 ADA 양성 환자 없었음. 과민반응 경험 환자 없었다.
- 부로수맙 투여 후 혈청 칼슘 농도, 칼슘의 뇨 배설, 신석회화증, 관상동맥 칼슘 점수 증가 관찰되지 않았다.

**(KRN23-INT-002) 성인 XLH 환자에서 KRN23의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개라벨, 장기, 연장시험, 1/2상** (미국, 캐나다)

**• 목적**

(1차) 성인 XLH 환자에게 KRN23 반복투여시 안전성 및 유효성 평가

**• 대상 질환 및 시험대상자 수** : KRN23-INT-001 시험을 만족스럽게 완료한 성인 XLH 환자 23명

(공개라벨 부분 21명, 골 하위 연구 2명)/ (계획 약 35명)

**• 설계**

- 1/2상, 공개라벨, 반복투여, 다기관 장기연장시험
- 치료기 + 추적관찰기
- 약13.5개월(투여기 약 11개월, F/U 2.5개월)

**• 용법·용량**

- 0.05, 0.10, 0.30, 0.60, or 1.0 mg/kg, 복부 SC 투여, 28일 간격
- KRN23-INT-001 투여 용량(day84, visit 20)을 연장시험 최초 투여 용량(베이스라인 방문, Visit 1)
- KRN23-INT-001 의 Day 110(Visit 25)에 혈청 인 농도가 > 3.5 mg/dL, (1.13 mmol/L)이거나, the peak serum phosphorus levels was ≥ 4.2 mg/dL (1.35 mmol/L) at this visit 인 경우에는 KRN23-INT-002 시험의 최초 용량을 1단계 낮추어 투여
- SC Q4W(최대 12회)
- 투여기 동안(V1~V48) 환자 내 용량 증량은 환자의 각 28일 간격 시의 Day 25에 측정한 혈청 인 수준에 의해 용량 증량 알고리즘 적용
- 12회 이상 병원 방문 평가 필요. 남은 36회는 병원 방문 및/또는 가정 내에서 home health professional에 의한 평가.
- 투여기 완료 시 추적 관찰기에 들어가 방문 종료(V49) 및 가정이나 병원 방문(V50)

■ 골 하위 연구

- KRN23-INT-001 시험의 골하위 연구를 만족스럽게 완료한 환자가 이번 연장시험의 선정 기준을 만족하는 경우 참여 가능. KRN-INT-001에서의 투여 유지(부로수맙 또는 위약)
- KRN23-INT-001에서 환자 2명 무작위배정 된 후 느린 증가로 인해 스폰서에 의해 종료. 2명 모두 KRN23-INT-002 시험에 등록.

**• 평가변수**

(유효성)

약물 투여 후 혈청 인 수치가 ≤ 2.5 mg/dL; > 2.5 mg/dL but ≤ 3.5 mg/dL, > 3.5 mg/dL but ≤ 4.5 mg/dL; and > 4.5 mg/dL인 환자들의 수, 비율

(2차 PD)

다음 항목의 베이스라인 대비 변화

· 혈청 인 : 베이스라인으로부터의 AUC, > 2.5mg/dL인 time interval

· TmP/GFR and serum 1,25(OH)2D.

· Serum 25(OH)D, total calcium, ionized calcium, calcitonin, iPTH; 2-hour urinary measures of TRP, calcium/creatinine ratio, FECa; and 24-hour urinary measures of phosphorus, calcium, creatinine, and calcium/creatinine ratio.

· 성 호르몬 : estradiol, testosterone, free testosterone and SHBG.

· 골형성 생체표지자 : BALP, P1NP, and CTx) and urinary NTx

(2차 PK) 반복투여 후 부로수맙에 대한 PK 파라미터 특성화, 축적 투여에 따른 부로수맙 용량에 대한 집단 약동학 특성화

(QoL) 베이스라인 대비 PRO 변화(SF-36v2), WOMAC

(안전성) AE, 실험실 검사, ECG, ADA 등

**• 결과**

- 부로수맙 투여 환자 22명(공개라벨 21명, 골하위연구 1명)

**(유효성)**

- 베이스라인(KRN23-INT-001 시험 day 0)에서 모든 환자들은 혈청 인 수치 <2.5mg/dL.
- KRN23-INT-002 시험의 28일 투여 간격 동안 최대 혈청 인 수치는 부로수맙 투여 후 day7 또는 day 14에 도달.
- Dosing Interval 1에 부로수맙 첫 투여 day7 or 14에 환자 대부분이(7~8명, 77.3% ~ 81.8^%)(≤ 2.5 mg/dL) → (> 2.5 to ≤ 3.5 mg/dL)으로 증가하였다.
- Day7 또는 day 14에 최대 혈청 인 수치가 > 2.5 to ≤ 3.5 mg/dL에 도달한 환자는 48주간의 투여기 동안 모든 약물 투여 interval에서 부로수맙 투여 환자 22명 중 44.4%~81.8%
- Day7 또는 Day 14에 최대 혈청 인 수치가 > 3.5 to ≤ 4.5 mg/dL에 도달한 환자는 부로수맙 투여 환자 1명/3명(4.5% ~16.7%)
- 혈청 인 수치 >4.5mg/dL인 환자는 어떤 시점, 어느 환자에서도 보고되지 않았다.

**(약동학)**

- 각 12회 투여 동안에 부로수맙 투여 환자의 평균 혈청 인 농도는 Day7 또는 4에 임상적으로 의미있는 증가를 보였고 다음 투여 전에 약물 투여 전 수준으로 감소하였다.
- TmP/GFR은 혈청 인 농도에서 관찰된 결과와 동일한 패턴을 보였다. 평균 TmP/GFR은 베이스라인 대비 각 투여 간격 Day 14에 측정했을 때 증가했으며, 증가 경향은 임상적으로 의미 있었다.
- 12회 투여 동안 평균 혈청 1,25(OH)2D 수치 또한 각 투여시의 Day6에 최대로 증가했다가 다음 투여전에 베이스라인 수치와 유사한 수준으로 감소하였다. 전반적으로 48주의 투여기간 동안은 감소하는 경향이었다.

**(약력학)**

- 베이스라인의 총 intact FGF23 수치와 혈청 인의 베이스라인 대비 AUEClast2 변화간에는 약한 상관관계가 있었다.
- 부로수맙 투여 후 다른 혈청 또는 뇨 PD 파라미터들의 시간에 따른 평균치 변화들은 없었다.
- 골형성 혈청 마커(BALP, P1NP, osteocalcin), 골 재흡수 마커(CTx)는 부로수맙 투여 시작 후 증가하는 경향을 보였다. 뇨 중 NTx/creatinine ratio은 베이스라인 대비 시험 종료 시에 변화가 없었다.

**(약동학 및 PK/PD)**

- Dosing Interval 1 투여 후 Interval 2,3에 약물 투여량은 증가하였다. Dosing interval 4~12에 평균 약물 용량

은 0.81~0.88mg/kg으로 안정적이었다. 대부분의 환자(>85%)가 Dosing interval 4~12에 0.6~1.0mg/kg 투여

- Dosing Interval 4~12, osing Interval 3~9 각 투여 시의 day7, day14, day25 의 부로수맙 농도는 일관적이었다.
- 부로수맙 최대 농도는 각 투여시의 Day7에 도달했으며, F/U 방문 시(V50, 마지막 투여 81일 후) 부로수맙 농도는 4명 환자 모두에서 검출 가능한 수준이었다.
- 부로수맙의 베이스라인 대비 AUEClast2 증가와 부로수맙 PK 노출((AUClast2))간의 상관관계는 혈청 인 농도, TmP/GFR, 1,25(OH)2D의 단순한 Emax model로 잘 기술되었다.

**(안전성)**

- 부로수맙은 성인 XLH 환자에서 월 1회 16회 SC 투여(4개월 투여; KRN23-INT-001+ 12개월 투여; KRN23-INT-002) 후 양호한 내약성을 보였다. 사망이나 생명을 위협하는 약물이상반응은 보고되지 않았다.
- 부로수맙 투여 환자는 중대한 이상사례로서 유방암, 혈압 위기(hypertensive crisis), 경추 협착이 각각 1명에서 보고, 약물이상반응으로 인한 약물 중단은 부로수맙 투여 환자 중 2명이 신석증, 하지불안증 1명
- ADA 발생이나 과민반응 보인 환자 없었다.
- 4회의 증량 SC 투여 후 양호한 내약성을 보였다. 사망이나 중대한 이상사례는 없었음. 부로수맙군에서 가장 흔한 약물이상반응은 비인두염, 관절통, 설사, 등통증, 하지불안증후군.
- 부로수맙 투여 후 혈청 칼슘 농도, 칼슘의 뇨 배설, 신석회화증, 관상동맥 칼슘 점수 증가 관찰되지 않았다.

## (UX023-CL203) 성인 XLH 환자에 대한 부로수맙의 안전성, 약력학을 평가하기 위한 2b상, 공개라벨, 장기 연장 시험/

**• 목적**

·성인 XLH 환자에서 부로수맙 장기 투여 안전성 평가

·부로수맙 장기 투여 시 혈청 인 수치의 정상화((2.5-4.5 mg/dL [0.81-1.45 mmol/L]))를 달성한 환자 비율 평가

·부로수맙의 장기 약력학 평가(혈청 및 뇨 인 수치, 혈청 iPTH, TmP/GFR, TRP, 혈청 (1,25(OH)2D), 혈청 FGF23, 골 생체표지자(ALP, BALP, CTx, P1NP)

·장기 면역원성 등

**• 대상 질환 및 시험대상자 수** : KRN23-INT-001/002 시험을 완료한 성인 XLH환자

- 투여 관련 가능성이 있거나 가능할 것으로 분류되는 TEAE로 인해 KRN23-INT-001, KRN23-INT-002를 중단한 환자는 스폰서 동의하에 연구자의 임상적 판단에 따라 UX023-CL023 시험에 참여 가능
- 약 25명 예상. KRN23-INT-001에서 부로수맙 투여받은 28명 중 KRN23-INT-0012에서는 22명이 부로수맙 투여받았음. 두 시험 중 하나에 참여한 20명이 스크리닝 실시.
  총 20명이 등록하였고 20명 모두가W48 방문 완료 후 분석 실시

**• 설계**

- 2b, 공개라벨, 장기 연장시험/계획한 시험기간 144주(총 36회)

**• 용법·용량**

- 부로수맙: 0.3, 0.6, 1.0mg/kg Q4W SC (10mg/ml 또는 30mg/ml 부로수맙)/가정 또는 병원에서 투여
- (증량)투여간격의 종료 시점마다 환자의 혈청 인 농도가 정상치 하한(LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L])에 도달하지 않은 경우, 연구자 재량에 따라 증량 가능(0.3→0.6mg/kg, 0.6mg/kg→1.0mg/kg; Q4W up to week 12). 공복 최저 혈청 인 농도에 따라 최대 1.0mg/kg 까지 투여

(감량)혈청 인 수치가 ULN을 초과((ULN; 4.5 mg/dL [1.45 mmol/L]))하여 증가할 때1.0mg/kg→0.6mg/kg, 0.6mg/kg→0.3mg/kg

**• 평가변수**

(안전성) TEAE, 활력징후, 실험실 검사치, 신체 검사, ECG, ECHO, 신장 초음파, ADA

(약력학)

· 정상 혈청 인 수치(2.5 – 4.5 mg/dL [0.81 – 1.45 mmol/L])에 도달하거나 벗어난 환자 수 및 비율

· XLH와 연관된 혈청 생화학 파라미터의 변화(베이스라인 대비) : 혈청 인, iPTH, FGF23 (total and free), and 1,25(OH)2D

· 뇨 검사 파라미터의 베이스라인 대비 변화(TmP/GFR, TRP, calcium, creatinine, phosphorus, urinary phosphate, calcium, creatinine, urine calcium/creatinine ratio)

· 골 생체표지자의 베이스라인 대비 변화(total ALP and BALP, CTx, P1NP)

(유효성; 탐색적) 환자 보고 결과(PROs) 및 신체 기능 검사 평가

· WOMAC, BPI-SF, SF-36v2 점수의 변화로 측정한 통증, 강도, 신체적 및 정신적 기능, HRQoLs

· 표준 방사선적 평가로 검토한 이전에 존재했거나, 현재 존재하는 골절 또는 기타 질환 관련 골격계 비정상의 치유

· 6MWT로 평가한 걷기 평가(미터, 정상치 대비 퍼센트) 등

**• 결과**

**(유효성)**

• 인 항상성

- 부로수맙 각 투여시의 중간 시점(부로수맙 투여 2주후) 방문에서 측정한 혈청 인 수치는 정상 범위의 85~100%. 48주 투여기간 동안 모든 환자들은 1회 이상은 정상 범위 내로 혈청 인 농도가 증가.
  부로수맙 투여 후 성인 베이스라인 대비 평균 뇨 TmP/GFR은 성인 XLH 환자의 인 대사 정상화와 일관되게 증가하였다.

- 골 생체 표지자(골 형성, 골재흡수 표지자 농도)도 증가하였다.

- PRO 결과도 베이스라인 대비 W24, W48에 개선/ 운동성도 개선되었다.

**(안전성)**

- 이전 성인 XLH 환자 대상 시험에서 관찰되었던 안전성 프로파일과 유사하였다. 베이스라인 때 ADA 음성이었다가 부로수맙 투여 후 ADA 양성이 된 환자는 없었다.

## (KRN23-001) XLH 구루병/골연화증 환자에서 KRN23의 임상 약리학 시험(한국 참여)

**• 목적** : 일본 및 한국의 XLH 구루병/골연화증 환자에 부로수맙 단회 SC 투여 후 안전성 및 유효성 평가

**• 대상 질환 및 시험대상자 수** : 18세 이상 XLH 환자 18명/(계획 : 코호트 당 5명, 총 15명/분석 : 18명)

**• 주요 선정기준**

**• 설계** : 1상, 다기관, 용량 증량, 공개라벨, 단회투여/ 일본 및 한국/ 안전성, 내약성, PK/PD 평가

**• 용법·용량** : 0.3 mg/kg(n=6), 0.6mg/kg(n=5), 1.0mg/kg(n=7)

**• 평가변수**

(1차 평가변수) 안전성(AE, 실험실 검사 결과)

(2차) (PK- 혈청 부로수맙 농도, PK 평가변수),

1) 이 임상시험의 참가에 대해 자유 의사로 분석 동의한 만 18 세 이상의 환자(동의 취득시 환자 본인의 연령이 만 19 세 미만인 경우는 대리인으로부터도 서면 동의를 얻는 것으로 한다.)
2) XLH 환자(유전자 검사는 필수가 아니다)로 사전 검사시에 아래 기준을 만족하는 환자
   - intact FGF23≧30 pg/mL
   - TmP/GFR<2.0 mg/dL
   - eGFR≧60 mL/min/1.73 $m^2$
   - 보정 혈청 Ca<10.8 mg/dL

(PD- 혈액화학: 혈청인 1,25(OH)2D(칼시트리올), 25(OH)D, iPTH(intactPTH), corrected serum calcium, calcitonin 농도 뇨 검사 - TmP/GFR, 뇨 중 인 농도, 뇨 칼슘, 농도, 칼슘/크레아틴 비

**• 결과**

**(약동학)**

- 혈청 부로수맙 농도는 0.3~1.0mg/kg 범위 내에서 용량 의존적으로 증가하고 선형이었다.
- Tmax 중간값은 단회 SC 투여 후 166~167시간째(약 7일째) 발생. 평균 반감기는 약12~14일(289~336시간)

(약력학, PK-PD 관련성)

- 단회 SC 투여 후 모든 코호트에서 베이스라인 대비 혈청 인 농도 증가. 최대 혈청 인농도는 코호트간 유사하였고, day5 또는 day 15에 도달
- 혈청 인 농도는 day 50에 베이스라인 수준으로 다시 돌아갔다.
- 또한 단회 SC 투여 후 혈청 1,25(OH)2D 농도와 TmP/GFR 증가. 최대 혈청 FGF23 농도는 day15~36에 도달했음. 혈청 칼슘 농도, 혈청 25(OH) D 농도, 혈청 iPTH 농도를 포함한 다른 PD 변수들에서는 의미있는 변화가 없었다.
- 혈청 부로수맙의 AUC0-t가 증가함에 따라 혈청 인, 혈청 1,25(OH)2D, TmP/GFR의 베이스라인 대비 변화를 통한 AUC0-t 증가 관찰

**(안전성)**

- 14명/18명(78%)가 TEAE 경험, 5명/18명(28%)이 약물 관련 TEAE 경험(오심, 열감, 발열, 등 통증, 백혈구 수 비정상, 두통이 각각 1명씩 발생)이었고 경증 또는 중등도였다.
- 부로수맙 투여 후 베이스라인 대비 혈청 인 농도, 혈청 1,25(OH)2D 농도, TmP/GFR 증가하였으며, 이는 약력학적 효과와 관련 있는 것으로 간주. reference range를 벗어난 혈청 인농도를 가진 환자 없었음. Total a 및 unbound FGF23 FGF23 농도 또한 증가
- 코호트 1 1명이 부로수맙 투여전과 day50에 ADA 양성. ADA 양성 중 NAb 양성 환자 없었음. ADA 관련 TEAE 발생하지 않았다.

■ 한국인과 일본인 간 분석 결과 비교

- 일본인 XLH 환자만으로 시작했으나, 모집이 어려웠고, XLH 진단 기준 및 실제 치료 환경이 한국과 일본이 유사하여, 국가별 유사한 환자수를 참여시켰다.
- 코호트 당 적은 수로 인해 정확한 비교에 대한 제한이 있으나, 대체적으로 한국인과 일본인 환자들 간 유사한 결과 관찰됨.

### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

### 6.4.4. 집단 약동학시험

- (23-eth-01) 약동학과 약력학에 있어서 일본인 vs. 일본인 이외의 민족적 차이를 검토하기 위한 목적으로 수행된 보고서
- (23-PPK-01) XLH 또는 TIO 환자의 집단 약동학 분석
  - 성인 및 소아 XLH 환자에 대한 임상시험(KRN23-US-02, KRN23-INT-001, KRN23-INT-002, UX023-CL203, UX023-CL303, UX023-CL201, UX023-CL205, KRN23-001, KRN23-002, KRN23-003) 226명 분석
  - 일본과 다른 국가에서 수행된 XLH 및 TIO 환자들에 대한 SC 투여 후 부로수맙의 PK 특성화 결과, 1-구획으로 1차 흡수를 보였다. 약동학에 유의한 영향을 미치는 공변량은 없었음. 항정상태에서 측정한 노출에 대해 성인 XLH와 TIO 환자간에 뚜렷한 차이는 없었다.
- (ULTR-CSC-105) 집단 PK 및 PK/PD 모델링 보고서
  - KRN23-US-02, KRN23-INT-001, KRN23-INT-002, UX023-CL203, UX023-CL303, UX023-CL201, UX023-CL205의 XLH 환자 data 분석
    : 65명의 소아 환자(1~12세, 체중 중간값 26.4kg), 115명의 성인 환자(19~68세, 체중 중간값 70.2kg)
  - 집단 약동학 분석 결과, 이 약의 SC 투여는 1차 kinetic 흡수, 1-구획 분포, 혈청 구획에서 농도-비의존적이고 시간과 상관없는 제거를 보였다. 체중이 CL/F와 V/F에 영향을 미치므로, 체중에 따른 용량 보정 필요하다.
  - 성별, 민족, 인종, 임상시험 지력, PHEX 돌연변이 종류, ADA의 존재유부 등을 고려했을 때 CL/F와 V/F에 대한 체중 영향을 포함한 후에는 KRN23 의 배치에 있어 유의한 공변량은 없었다.
  - 시뮬레이션 결과, 소아 XLH 환자에서 0.8mg/kg Q2W, 1.0mg/kg Q4W 투여 후 4주째에 혈청 인 농도-시간 프로파일은 항정상태에 도달하였다. 0.8mg/kg Q2W가 1.0mg/kg Q4W에 비해 혈청 인 수치가 정상하한(3.2 mg/dL) 이상으로 도달할 가능성이 더 높았기 때문에 18세 미만의 소아 환자에서 0.8mg/kg Q2W 선택
    성인 체중 <90kg 초과 및 .90kg 이하 환자에 대해 Monte-Carlo PK 및 PD 시뮬레이션 결과, 혈청 인 수치의 항정상태 및 베이스라인 대비 변화는 90kg 초과 환자에서 0.5mg/kg Q2W 투여하는 것과 1.0 mg/kg Q4W 투여한 결과가 유사하며, 약력학적 예상 프로파일도 유사하였다.
    따라서 90kg 초과 성인 환자에서는 0.5mg/kg Q2W 투여를 시작용량으로 시작할 수 있었디.
  - 모델링 결과 부로수맙은 적은 제거, 작은 분포 용적과 같은 같은 분류의 IgG mAB와 같은 특성을 보였다. 제거 반감기는 체중에 약간 의존적이었고, 1~4세의 어린 소아 환자에서는 약 16일, 성인 환자에서는 약 19일이었으므로 Q2W, Q4W 가 투여 간격으로 적절하였다.
    12~17세 XLH 환자에 대한 부로수맙 투여와 관련한 시뮬레이션 실시한 결과, 다른 연령의 소아 환자와 유사한 regimen 적용 가능.
  - 1.0mg/kg Q4W, 0.8mg/kg Q2W 모두 효과적이고 안전한 시작용량이 될 것이며, 0.8mg/kg Q2W는 청소년 XLH 환자 집단에서 더 작은 증량이 필요한 경우에 도움이 될 것. 따라서 0.8mg/kg은 청소년 연령군을 포함한 모든 소아 환자에서 시작용량으로 권고되었다.
  - 성인 XLH 환자에서 과인산혈증의 발생에 대한 노출-반응 분석을 실시한 결과, 과인산혈증은 부로수맙 전신 노출과 상관관계가 없었음. 과인산 혈증은 부로수맙 투여에 대한 개별 민감도(예, EC50)의 차이로 인해 발생하는 것일 수도 있었다.
  - 0.8 mg/kg Q2W, 1.0mg/kg Q4W 2가지 용량에 대한 KRN23의 노출과 혈청 인에 대한 집단 PK/PD 모델링 실시(용법·용량 당 약 1000명의 청소년 XLH 환자 체중 고려)

- 소아와 성인간 혈청 인 수치에 대한 부로수맙 수치에 대한 효과는 유사하였다.

### 6.4.5. 약력학시험(PD)

- 환자에서의 PD 및 PK/PD 시험 수행. 상기 기술된 시험들과 일치함.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 총 8건

: TIO 및 ENS 환자를 대상으로 한 2상 2건, 소아 XLH 환자를 대상으로 한 2상 2건, 3상 1건, 성인 XLH 환자를 대상으로 한 3상 2건, 소아 대상 후향적 종단 연구 1건)

| 단계 | 시험 번호 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **소아 XLH 및 성인 XLH 환자에 대한 핵심 임상시험** | | | | | | | | |
| 3 | UX023-CL301 (핵심) | 유효성, 안전성, PK | 공개라벨<br><br>**현행치료 대조**<br>무작위배정<br>개체 내 용량 조정<br>다기관 | 소아 XLH 환자<br>(1~12세)<br><br>**61명** | SC<br><br>KRN23(n=29)<br>0.8mg/kg, Q2W<br><br>혈청인농도에 따라 최대 1.2mg/kg까지 증량 가능<br><br>대조약(n=32)<br>: 경구 인산제제 및 활성형 비타민 D제제<br>하루 여러알, 여러 날 경구 투여 | 일본, 한국 : 64주<br><br>미국, 캐나다, 영국, 스웨덴, 오스트레일리아 140주 | RGI-C 의 global score 로 평가한 구루병의 변화, RSS total score, 혈청 인 수치 등 | 1차 유효성 평가변수인 RGI-C global score 면에서 부로수군은 활성 대조군에 비해 W40에 통계적으로 유의하게 큰 치유 효과를 입증.<br>부로수맙은 구루병의 치료 및 인산 항상성의 회복에 대하여 보편적인 치료를 넘어서는 우월성을 입증하였고, 성장 및 신체 기능에 대한 유의미한 개선을 보였음. 또한 안전성 프로파일도 수용할 만함. |
| 3 | UX023-CL303<br><br>(미국, 유럽, 일본, 한국)<br><br>핵심 시험 | 유효성, 안전성, PK | 이중 눈가림, 무작위배정, 위약대조, 다기관 | 성인 XLH 환자<br>(18세~65세)<br><br>**134명** | SC<br><br>위약(n=66)<br>(24주에 KRN23으로 전환)<br><br>KRN23(n=68)<br>1mg/kg, Q4W<br><br>혈청 인 농도가 한 번 이라도 5.0mg/dL를 초과한 경우, 투여량을 반으로 감량.<br><br>혈청 인 농도가 4.5mg/d 이상, 5.0mg/dL이하일 경우, 2회째 혈청 인 농도가 4.5mg/d를 초과한 경우에만 투여량을 반으로 감량. | 미국 외는 최대 96주,<br><br>미국은 최대 약 149주 | 혈청 인 수치<br>BPI Q3(최악의 통증), WOMAC 강직도 점수의 베이스라인으로부터 제24주까지의 변화, WOMAC 신체 기능 점수 | 성인 XLH 환자에게 부로수맙 1mg/kg Q4W SC를 24주간 투여한 결과, 신장 인산 재흡수을 개선시키고 혈청 인의 항상성을 회복함으로써 혈청 인의 지속적인 증가를 보였음. 환자의 강직, 신체 기능과 손목 통증에 대한 긍정적인 경향성을 보였음.<br>골 형성과 재흡수에 대한 마커에 대해 부로수맙은 임상적으로 유의미한 효과를 보였으며, 활성 골절 및 가성 골절을 개선시켜, 골 건강에 대한 임상적으로 긍정적인 효과를 입증하였음. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 최고 투여량은 90mg | | | |
| **성인 TIO 및 ENS 환자 2상 시험** | | | | | | | | |
| TIO=종양성 골연화증, ENS=표피모반증후군, XLH=X염색체 관련 저인혈산혈증성 구루병/골연화증 | | | | | | | | |
| 2 | KRN23-002<br><br>(일본, 한국) 핵심 시험 | 유효성, 안전성, PK | 공개라벨 개체 내 용량 조정 다기관 | 수술을 적용할 수 없는 **TIO 및 ENS** 환자 (18세 이상)<br><br>13명 | KRN23 0.3mg/kg으로 시작 Q4W, SC<br><br>혈청 인농도 관찰 2.0mg/kg까지 증량 가능 | 144주 | 각 평가 시점에서의 혈청 인 농도, 조직형태학적 변화 | 혈청 인 농도, 1,25(OH)2D, TmP/GFR 증가가 관찰되었음. 골생검 결과, 골연화증 개선. 활성 골절 및 가성 골절 또한 개선되는 경향 보였음. |
| 2 | UX023T-CL201<br><br>미국 핵심 시험 | 유효성, PK/PD, 안전성 | 공개라벨, 개체내 용량 조정 다기관 | 수술을 적용할 수 없는 **TIO 및 ENS** 환자 (18세 이상)<br><br>17명<br><br>TIO 14명<br>ENS : 1명<br>XLH : 2명 | KRN23 0.3mg/kg으로 시작 Q4W, SC<br><br>혈청 인농도 관찰 2.0mg/kg까지 증량 가능 | 투여기 : 48주<br>연장투여기 : 168주 | 공동 1차 평가변수<br>① 투여 중간 시점에 (투여 2주 후) 평균 >2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)을 달성한 환자 비율<br>② W48 이후에 실시한 장골능 뼈생검 분석에 기반한 과다 osteoid의 변화 | 인산 소모성 증후군의 정상화, 혈청 인수치의 정상화, 골 전환 표지자의 증가, 골연화증의 개선을 관찰하였음. |
| **성인 XLH 환자에 대한 uncontrolled study** | | | | | | | | |
| 3 | UX023-CL304<br><br>(미국, 프랑스, 일본) | 유효성, PK, 안전성 | 공개라벨, 단일군, 고정용량, 다기관 | 성인 XLH 환자 (18~65세)<br>14명 | KRN23 1mg/kg Q4W SC<br><br>혈청 인 농도가 한번도 5.0mg/dL를 초과한 적이 없는 경우, 투여량을 반으로 줄인다.<br><br>혈청 인 농도가 4.5mg/dL 초과, 5.0mg/dL이하인 경우, 2회째 혈청 인 농도가 4.5mg/dL를 초과하는 경우에만 투여량을 반으로 줄임.<br><br>최고 투여량은 90mg | 공개라벨 기간 48주<br><br>연장투여기 I : 48주<br><br>연장투여기 II : 45주(미국만 해당) | 장골능 생검 분석 결과에 근거한 베이스라인 대비 W48의 OV/BV의 퍼센트 변화 등 | 부로수맙 1mg/kg Q4W은 유골 축적(osteoid accumulation)의 감소, 골 석회화(mineralization)의 증가를 보였으며, 이를 통해 성인 골연화증 환자에서 크고 지속적인 개선을 입증하였음. |
| **소아 XLH 환자에 대한 uncontrolled study** | | | | | | | | |
| 2 | UX023-CL201<br><br>미국 | 약력학, 안전성 | 공개라벨, 용량 탐색, | 소아 XLH 환자 (5~12세)<br><br>52명 | KRN23<br>0.1mg/kg Q2W 또는 0.2mg/kg Q4W<br><br>0.2mg/kg Q2W 또는 0.4mg/kg Q4W<br><br>0.3mg/kg Q2W 또는 0.6mg/kg Q4W | 48주 투여기+ 연장 96주<br><br>혈청 인산농 도 3.5~5.0mg/dL되게 보정 약물 투여 2주 후 혈청 인산 수준에 따라 | 혈청 인 농도, 청 1,25(OH)2D, 뇨 중 인, 인산 재흡수 (TmP/GFR, TRP), 골 생체 표지자 (P1NP, CTx, BALP, ALP), 구루병 중증도, 성장 등 | 이전의 경구 인산제제 및 활성 비타민 D 의 장기 투여에도 불구하고 부로수맙을 52명의 XLH 환자에게 64주간 투여했을 때, 베이스라인에서는 남아 있던 XLH 증상이 상당히 개선되었음<br>소아 XLH 환자에서 부로수맙 Q2W 요법은 Q4W 요법에 비해 좀더 안정적이고 지속적인 혈 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 증량<br>0.3mg/kg<br>Q4W | | 청 인 수치의 증가를 보였고, 구루병, 성장, 기타 유효성 평가변수에 대해 더 초기에, 더 큰 영향을 보였음.<br>평균 부로수맙 용량 약 1mg/kg Q2W은 인 항상성을 개선시키기에 충분하며, 고인산혈증과 관련한 측면에서 넓은 안전역 제공 가능.<br>UX02-CL002 코호트의 결과와 비교 |
| 2 | UX023-CL205 | 안전성, 유효성, PK | 공개라벨, 단일군 | 소아 XLH 환자<br>1~4세 13명 | 부로수맙 0.8mg/kg Q2W<br>증량 기준 만족시 1mg/kg Q2W까지 증량 가능 | 64주 | 혈청 인 수치, RGI-G, RSS 총 점수 등 | 1차 평가변수인 베이스라인 대비 시간에 따른 혈청 인 수치의 변화에 대한 분석 결과, 부로수맙은 모든 베이스라인 이후 시점에서 정상하한치를 넘어서는 빠르고 상당히 큰 혈청 인수치의 증가를 보였음. |
| - | UX023-CL002 | 소아 환자 history data 수집 | 후향적 관찰 연구<br><br>(비개입시험) | 소아 XLH 환자<br>(5~14세) | - | - | 구루병 중증도 및 골격계, 기타 결과(예, 하지 변형, 성장)에 대한 보편적인 치료법(경구 인산 + 활성 비타민 D)의 효과 | 보편적인 치료는 만성적인 저인산혈증과 지속된 성장판 손상으로 인해 하지 변형을 완전히 교정하지 못했음. 좀더 효과적인 미충족 수요가 존재 |
| 3 | KRN23-003<br><br>(일본) | 안전성, 유효성, PK | 공개라벨, 개체내 용량 조절, 다기관 | 소아 XLH 환자<br>(1~12세)<br><br>15명 | KRN23<br>0.8mg/kg 으로 시작, Q2W, SC<br><br>혈청 인산 농도에 따라 최대 1.2 mg/kg까지 증량 가능 | 투여기:40주<br><br>연장투여 48주 | | 2018.6.25. data cutoff<br>일본인 환자만을 대상<br><br>내약성 양호,<br>혈청 인산 수치, 1,25(OH)2D, ALP 변화, 뇨 중 인산, TRP, TmP/GFR의 개선을 보였음. RGI-C, RSS total 점수의 개선 보였음 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

**(UX023-CL301) 소아 XLH 환자에서 부로수맙 vs. 경구 인산제제 및 활성 비타민 D 치료의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개라벨, 3상 시험**

**• 목적**

(1차) **소아 XLH 환자에서 활성 대조군(경구 인산제제/활성 비타민 D)에 비해 부로수맙의 구루병 개선 효과 평가**

(2차) 다음 항목에 대한 활성 대조군 대비 부로수맙의 효과 평가

- 성장속도 및 하지 기형
- 인 항상성 상태를 반영하는 약력학 마커(혈청 1,25(OH)2D, 혈청 및 뇨 인, TmP/GFR, 인산염의 세뇨관 재흡수(TRP)
- 구루병 중증도를 반영하는 골 전환 마커(ALP 포함)
- 걷기 능력, 환자/보호자 보고 통증, 피로, 신체 기능/운동성

(약동학)

· 각 투여 주기 동안의 부로수맙 PK

(안전성)

· 1~12세 소아 XLH 환자에서 부로수맙 투여 후 안전성 및 내약성 프로파일(신장 석회화와 같은 AE), 면역원성 프로파일

(연장 투여기) 부로수맙 장기 안전성 및 유효성

**• 대상 질환 및 시험대상자 수**

- **1~12세 소아 XLH 환자 61명(부로수맙 29명, 활성대조 32명)**

  ***한국 및 일본 환자 7명(부로수맙 2명, 활성대조 5명)**

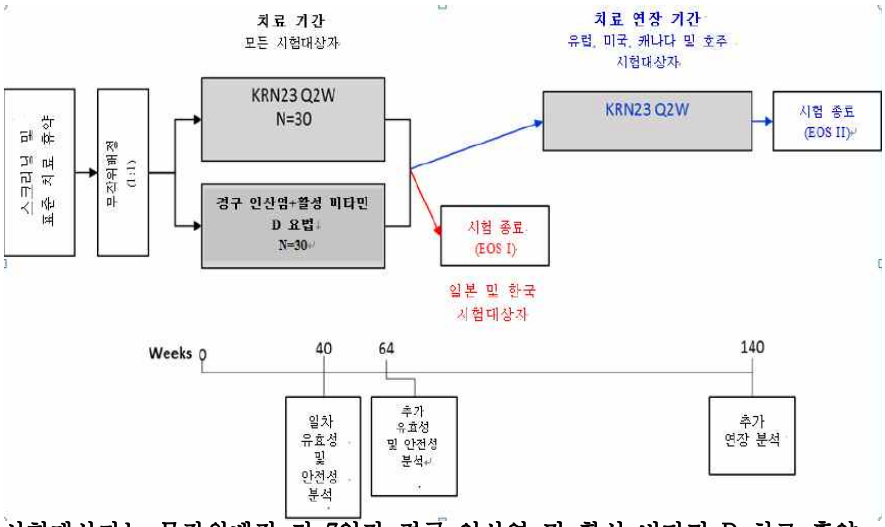
  (계획 약 60명; 연령별 적절한 분포를 위해, 1~5세 미만은 50명 이상(군당 약 10명), 1~3세 미만은 10명 이하; 성별 간 적절한 분포를 위해 여성은 70% 이하)

- 입증된 저인산혈증, **구루병의 방사선학적 증거(RSS total score 2.0 점 이상) 및 PHEX 돌연변이 또는 유의성이 알려지지 않은 변이를 포함한 XLH 와 일치하는 임상적 근거가 있는 소아(만 1 세 이상 만 12 세 이하)**에서 KRN23 의 유효성 및 안전성을 활성 대조(경구 인산 염/활성 비타민 D 치료)와 비교

  * 활성 치료 : 3세 이상은 연속 12개월 이상 활성 치료, 3세 미만은 연속 6개월 이상, 열린 골단(open epiphyses)

**• 설계**

- 다기관, 무작위배정, 공개라벨, 3상 시험, 최대 140주(한국과 일본에서는 W64가 최종방문)
- <u>**부로수맙 vs. 경구 인산제제 및 활성 비타민 D**</u>




**모든 시험대상자는 무작위배정 전 7일간 경구 인산염 및 활성 비타민 D 치료 휴약**

**① 치료기간(W0~W64)**

- 부로수맙 : 시험 기간 전반에 걸쳐 [경구 인산염+활성 비타민 D] 재개하지 않는다.
- 경구 인산염+활성 비타민 D

  : 일일 다회 용량/용량 및 투여 빈도는 변동적이므로 시험자 재량에 따라 각 환자에 대한 치료는 달라진다. 미국 및 유럽의 전문가 권고사항에 기반하여 제공되며, 시험자가 지침 내에서 결정한다.

- 한국과 일본 환자의 경우, 치료기간종료 시 W64 방문이 시험종료 방문,

**② 치료 연장 기간(W66~W140) - <u>유럽, 미국, 캐나다 및 호주 시험대상자</u>**

- 이전의 용량 및 용법으로 부로수맙 투여 지속.
- 이전 활성대조군 배정 환자들은 부로수맙군의 시작용량 및 용법으로 <u>교차 투여</u>한다.

  (시작 용량 0.8mg/kg, 용량은 1.2mg/kg Q2W로 증량할 수 있음)

-이전 활성 대조군이었던 시험대상자는 제 66 주 KRN23 의 첫 번째 투여 전 경구 인산염 및 활성 비타민 D 치료의 약효세척을 가능하게 하기 위해 제 64 주 방문 다음 날 활성 대조약 투여를 중단한다. 이들 시험대상자는 시험을 지속하고 치료 연장 기간에 KRN23 을 투여받기 위해서는 혈청 인 < 3.2 mg/dL(< 1.03 mmol/L)(즉, 정상

하한 미만)여야 한다.

**• 용법 • 용량**

- 부로수맙 0.8mg/kg Q2W SC

* 환자들이 용량 증량 기준(공복 혈청 인 농도에 따라)에 해당하는 경우 1.2mg/kg Q2W까지 증량)
* 투여 당 부로수맙의 최대 허용용량은 90mg
* 혈청 인이 해당 연령의 정상 상한치(ULN)를 초과하여 증가한 경우 : 시험 기간 중 언제라도 후속 투여를 보류. 시험기관은 용량 재개 전 의학 모니터에게 연락.
  혈청 인 증가의 다른 원인이 배제되면 KRN23 치료를 마지막으로 투여된 용량의 절반(즉, 0.8 mg/kg 또는 1.2 mg/kg 의 절반, 투여 당 최대 용량: 40 mg)으로 재개

**• 평가변수**

**(일차 유효성 평가변수) 제 40 주에서 RGI-C 의 global score 로 평가한 구루병의 변화**

**(이차 유효성 평가변수:)**

다음 이차 평가변수를 KRN23 군과 활성 대조군에서 비교할 것이다.

- 제40주 및 제64주 시점에 평균 RGI-C global score가 +2.0 점(상당한 수준의 치유) 이상인 시험대상자의 비율,RSS total score 의 베이스라인 대비 변화,RGI-C long leg score 로 평가한 하지 골격 이상의 변화(내반슬 (genu varum) 및 외반슬 (genu valgus) 포함)
- 제24주, 제40주 및 제64주 시점의 베이스라인으로부터의 기립 신장(또는 만 2 세 미만의 소아인 경우 횡와위 신장)의 변화 (cm), 연령에 따른 신장 z-점수 변화
- 제40주 및 제64주 시점의 치료 전과 치료 후 성장 속도 변화(cm/yr)
- 기타 포함하는 약력학적 평가
- 통증, 피로 및 신체 기능: 제 24 주, 제 40 주 및 제 64 주 시점의 PROMIS(환자 보고 결과 측정 정보 시스템, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)의 소아 통증 간섭 (Pediatric Pain Interference), 신체 기능력(Physical Function Mobility) 및 피로 영역 점수(Fatigue domain score)의 베이스라인 대비 변화(스크리닝 방문 시 만 5 세 이상인 시험대상자의 경우)
- 통증 강도: 제24주, 제40주 및 제64주 시점의 안면 통증 척도 - 개정(FPS-R)의 베이스라인 대비 변화(스크리닝 방문 시 만 5 세 이상인 시험대상자의 경우)
- 보행 능력: 제24주, 제40주 및 제64주 시점의 6MWT 총 거리의 베이스라인 대비 변화 및 정상으로 예측되는 비율 (스크리닝 방문 시 만 5 세 이상인 시험대상자의 경우)

(약동학) 혈청 KRN23 농도

(안전성 평가) AEs 및 SAEs의 발생률, 빈도 및 중증도로 평가하고 활성 대조와 비교

**• 결과**

**(인구학적 정보) 61명**

- 1~12세 소아 XLH 환자 61명(부로수맙 29명, 활성대조 32명)
  *한국 및 일본 환자 7명(부로수맙 2명, 활성대조 5명)(한국인은 활성대조군만 2명)
- 약물 노출

■ 투여기(W0~W64)

① 활성대조군 : 평균 용량은 권고 범위 내였음
경구 인산치료 20~60mg/kg/day을 일일 3~5회 분할 투여, 활성 비타민 D (알파칼시돌) 40~60ng/kg/day 또는 (칼시트리올) 20~30ng/kg/day를 일일 2~3회 분할 투여

② 부로수맙 : 대부분(21/29, 72%)의 환자들은 data cutoff까지 0.8mg/kg 투여, 8명(28%)은 1.2mg/kg까지 증량했고 이들 8명 모두 W64까지 1.2mg/kg 유지.

■ 연장기(W66~ data cutoff)

① 활성대조군 → 부로수맙

22명이 활성 대조군→부로수맙으로 교차 투여(W66~)했으며, data cutoff 동안 모두 계획 용량 투여.

② 부로수맙 → 부로수맙

29명이 모두 W64 완료하고, 25/29명이 연장 투여 지속.

**(약동학)**

- 평균 부로수맙 혈청 최저 농도(trough)는 부로수맙 투여군에서 안정적으로 증가하였다.
- Trough 혈청 농도는 W8에 거의 plateu에 도달하고, 이는 model-based estimate와 일치 약 2개월째에 항정상태 plateu exposure의 90%에 도달.

**(약력학)**

**① 혈청 인**

- 부로수맙 첫 투여 후 평균 공복 혈청 인 농도는 빠르게 증가하여 정상치 하한((LLN: 3.2 mg/dL [1.03 mmol/L]) 내로 들어가서 W64까지 이 범위 내 값을 유지(1시점만 제외)

**② 인산 재흡수(TmP/GFR, TRP, 뇨 인산/크레아티닌 비율)**

■ TmP/GFR

- 부로수맙 첫 투여 후 평균 TmP/GFR이 빠르게 **증가**하여 정상 범위**(2.6-4.4 mg/dL)** 이내로 들어와서 W64까지 유지됨. 활성대조군은 TmP/GFR이 천천히 **감소**함
- 베이스라인 대비 W40의 TmP/GFR은 부로수맙군은 +55%↑, 활성군 -7%↓, W64는 이 경향이 유지되어 부로수맙군은 +54%↑, 활성군 -4%↓

■ TRP 및 뇨 인산/크레아티닌 비율

- 부로수맙군에서 약간 증가, 뇨 인산/크레아티닌 비율 약간 감소
  활성 대조군은 감소, 뇨 인산/크레아티닌 비율 약간 증가
- 경구 인산제제/활성 비타민 D 치료가 신장 인산 소비를 개선시키지 않음
  (혈청 인의 최소 증가, 인 배설의 유의한 증가)

③ 1,25(OH)2D

- 부로수맙군 및 활성대조군 모두에서 혈청 1,25(OH)2D는 투여 시작 후 증가하고 시험 기간 동안 베이스라인 수치를 넘어선 수준을 유지

**(유효성)**

**Table 2.3: Overview of Burosumab Efficacy in Study UX023-CL301**

| Endpoint | Week | Change from Baseline [n] Active Control (N = 32) | Change from Baseline [n] Burosumab (N = 29) | p value |
|---|---|---|---|---|
| **RGI-C Global Score** (primary endpoint) LS mean (SE) (positive values indicate improvement) | 40 | +0.77 (0.107) [32] | +1.92 (0.110) [29] | < 0.0001[a] |
| | 64 | +1.03 (0.136) [32] | +2.06 (0.072) [29] | < 0.0001[e] |
| **Substantial Healing by RGI-C** % RGI-C global score ≥ +2.0 | 40 | 6% [32] | 72% [29] | < 0.0001[b] |
| | 64 | 19% [32] | 86% [29] | 0.0002[e] |
| **RSS Total Score** % mean change from Baseline (decreases indicate improvement) | 40 | -23% [32] | -64% [29] | < 0.0001[a,c] |
| | 64 | -32% [32] | -70% [29] | < 0.0001[a,c] |
| **Lower Limb Deformity Score by RGI-C** LS mean (SE) (positive values indicate improvement) | 40 | +0.22 (0.080) [32] | +0.62 (0.153) [29] | 0.0162[a,d] |
| | 64 | +0.29 (0.119) [32] | +1.25 (0.170) [29] | < 0.0001[e] |
| **Serum ALP** % mean change from Baseline (decreases indicate improvement), U/L | 40 | -7% [32] | -24% [29] | < 0.0001[c,e] |
| | 64 | -5% [32] | -33% [29] | < 0.0001[c,e] |
| **Serum Phosphorus** LS mean (SE) change from Baseline, mg/dL | 40 | +0.20 (0.061) [32] | +0.92 (0.080) [29] | < 0.0001[e] |
| | 64 | +0.21 (0.062) [32] | +0.91 (0.078) [29] | < 0.0001[e] |
| **Standing Height/Recumbent Length Z Score** (primary analysis for growth | 40 | +0.03 (0.031) [32] | +0.16 (0.052) [29] | 0.0408[d,e] |
| **Growth Velocity Z Score** (primary analysis for growth is Week 64) LS mean (SE) change from Baseline | 40 | +0.73 (0.339) [22] | +1.76 (0.337) [22] | 0.0386[d,e] |
| | 64 | +0.41 (0.265) [22] | +1.53 (0.264) [22] | 0.0047[e] |
| **6MWT Distance Walked** LS mean (SE) change from Baseline (m) | 40 | +4 (14) [20] | +47 (16) [13] | 0.0514[e] |
| | 64 | +29 (17) [20] | +75 (13) [13] | 0.0399[e] |
| **6MWT % Predicted Distance** LS mean (SE) change from Baseline | 40 | -1.1 (2.2) [20] | +5.6 (2.6) [13] | 0.0633[e] |
| | 64 | +1.9 (2.8) [20] | +9.2 (2.1) [13] | 0.0496[e] |
| **PROMIS Pain Interference Domain Score** LS mean (SE) change from Baseline (decreases indicate less pain) | 40 | -0.29 (1.539) [20] | -5.31 (1.705) [15] | 0.0212[e] |
| | 64 | -1.29 (1.267) [20] | -3.55 (1.873) [15] | 0.3091[e] |
| **PROMIS Physical Function Mobility Domain Score** LS mean (SE) change from Baseline (increases indicate greater mobility) | 40 | +0.10 (0.966) [20] | +2.78 (1.336) [15] | 0.1009[e] |
| | 64 | +0.92 (0.962) [20] | +2.82 (1.648) [15] | 0.3145[e] |
| **PROMIS Fatigue Domain Score** LS mean (SE) change from Baseline (decreases indicate less fatigue) | 40 | -1.05 (1.754) [20] | -4.29 (1.709) [15] | 0.1676[e] |
| | 64 | -2.57 (1.547) [20] | -3.65 (2.119) [15] | 0.6810[e] |

① 구루병

- 40주 투여 후 부로수맙은 활성대조군에 비해 더 많이 구루병을 치유하고 중증도 감소시켰다.
- W64까지 두 투여군의 구루병 중증도 개선 효과는 지속되었으며, 부로수맙군이 활성 대조군에 비해 유의하게 큰 개선 정도를 유지하였다.

→ 보편적인 치료 대비 부로수맙의 구루병 치유에 대한 우월한 효과에 대하여 입증

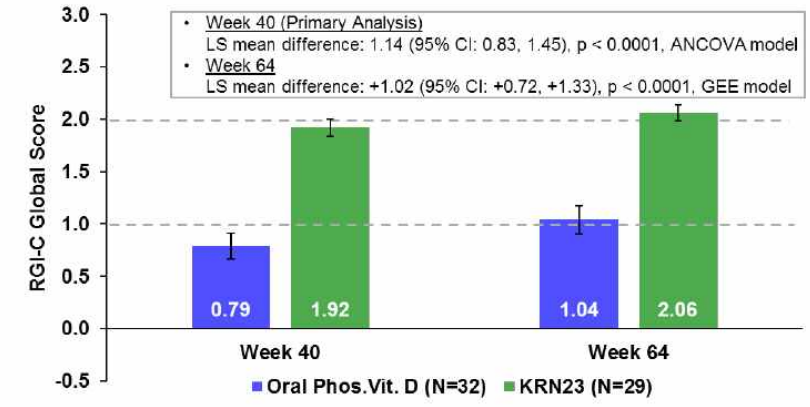
■ **1차 유효성 평가변수인 RGI-C global score 면에서 부로수군은 활성 대조군에 비해 W40에 통계적으로 유의하게 큰 치유 효과를 입증**

| W40 | 부로수맙 | 활성대조군 |
|---|---|---|
| LS mean (SE) RGI-C global scores | +1.92 (0.110) | +0.77 (0.107) |
| 차이 | +1.14 (95% CI: +0.83, +1.45, p < 0.0001) | |
| **W64** | **부로수맙** | **활성대조군** |
| LS mean (SE) RGI-C global scores | +2.06 (0.072) | +1.03 (0.136) |
| 차이 | +1.02 (95% CI: +0.72, +1.33, p < 0.0001 | |

* RGI-C method : +3: complete healing, +2 : substantial healing

RSS method : 숫자가 작아질수록 구루병 중증도가 덜한 것임

**Figure 2.2: RGI-C Global Score (Mean ± SE) – Primary Efficacy Endpoint (Full Analysis Set)**




■ **RGI-C 팔목 및 무릎 방사선 사진 분석) 결과 또한 부로수맙 군이 더 큰 치유 효과 입증**

구루병의 상당한 치유(RGI-C global score ≥+2.0) 달성 환자가 W40에 부로수맙 군이 72%, 활성대조군이 6%이었다(오즈비 [95% CI]: 39 [7, 212], p < 0.0001, logistic regression model)

■ **RSS 총 점수는 베이스라인 대비 W40에 부로수맙군이 64% 감소, 위약군에서 23% 감소**

- **(평균 ALP 농도)** 베이스라인에서 ULN을 초과하여 있었고, 부로수맙군에서 빠르게 감소.(W16 -18%)
- **(성장)** 선 키/누운키 Z score, 성장속도는 부로수맙군 및 활성 대조군 모두 베이스라인 대비 증가하였으나, 부로수맙군과 활성대조군간 통계적으로 유의한 차이를 보였디.
- **(보행능력)** 5세 이상의 환자에서만 6MWT를 평가(베이스라인 vs. W40 방문)

: 6MWT에서 총 보행 거리, 정상치 대비 퍼센트를 평가한 결과, 부로수맙 투여군만 보행능력 개선을 보였디. 그러나 투여군간 통계적이 유의성은 보이지 못했다.

**(안전성)**

- W0~W64 투여기 동안 새로운 안전성 우려는 없었다. 약물이상반응이나 기타 다른 이유로 인한 투여 중단은 없었으며, 사망도 없었다.
- 부로수맙의 안전성 프로파일은 소아 XLH 환자에서 평가된 부로수맙의 이전 시험에서 관찰된 결과와 유사했다. 전반적인 약물이상반응의 발생 빈도, 특성, 중등도는 수용할만한 수준의 안전성 프로파일이었다.
  투여군 간의 약물이상반응 발생빈도의 차이는 대부분 투여 경로의 차이에 의한 것(경구 vs. 피하주사)이었다.
- 부로수맙과 관련되어 가장 빈번하게 보고된 AE는 주사부위 반응이었고, 경증 또는 중등도였다.
- 부로수맙과 관련된 높은 치과적 약물이상반응의 발생
- W40 :부로수맙군 52%, 활성대조군 31% / W64까지의 모든 방문 전체: 부로수맙 41%(12/29), 활성대조군 16%(5/32)

  : 부로수맙의 저인산혈증 역전 효과가 XLH 환자 치과적 부작용에 기여를 하는 많은 구성요소들을 완전히 해결하지 못함을 시사한다.

  투여 연장기(W66~data cutoff) 동안 부로수맙→부로수맙 지속 투여군에서 치아 우식증, 치통을 각각 1명이 경험, 활성대조군→부로수맙 투여군은 2명이 치아 농양 경험.
- 부로수맙 투여군에서 부갑상선기능항진증과, 과민반응, 심장 또는 신장에 대한 이소성 석회화의 위험성 증가는 관찰되지 않았다.

  혈청 또는 뇨 중 칼슘이나 혈청 iPTH 수치의 증가는 관찰되지 않았으며, 이는 부로수맙이 정상 신장 생리를 회복시키는 작용기전을 통해 칼슘-인산 조절 시스템을 정상화시킴을 시사한다.

  임상적으로 유의미한 신장석회화의 변화는 관찰되지 않았다.

**(면역원성)**

- 부로수맙 투여군

: 26/29명(89.7%)이 베이스라인 및 이후 방문 시 음성

: ADA 양성

1명은 베이스라인에서 양성, 이후 모든 방문에서 음성, 2명은 베이스라인에서 양성, 이후 1회 이상 양성. 베이스라인 및 이후에 낮은 역가 가진 ADA 양성 환자는 중화항체도 양성이었디. 이들 3명은 모두 혈청 인 증가했고, RGI-C, RSS의 개선을 보였으며, 과민반응 없었음. 중화항체 양성 1명도 PD, 유효성, 안전성 결과에 영향이 없었다.

## (UX023-CL303) 성인 XLH 환자에서 부로수맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 및 공개라벨 연장시험

**• 목적**

**(1차) 성인 XLH 환자에서 혈청 인 수치 증가에 대한 위약 대비 부로수맙의 효과 평가**

(핵심 2차) 골격계 통증, 강직, 신체 기능에 대한 위약 대비 부로수맙의 효과 평가

(기타 2차) 다음 항목에 대한 위약 대비 부로수맙의 효과 평가

- 인산염-칼슘 항상성 및 신기능 상태를 반영하는 추가 PD 표지자
- 골 재형성 골 생체지표에 의해 평가하는 골 재형성
- 피로

(탐색적 유효성 목적) XLH가 있는 성인에서 다음에 대한 KRN23 치료 효과를 평가

- 가성 골절의 회복과 부착부병증
- 환자가 개선 정도에 대한 인상(impression) 평가
- 지속적인 보행 운동 기능
- 근력, 민첩성, 역동적 균형을 통합하는 보행 활동을 수행할 수 있는 능력

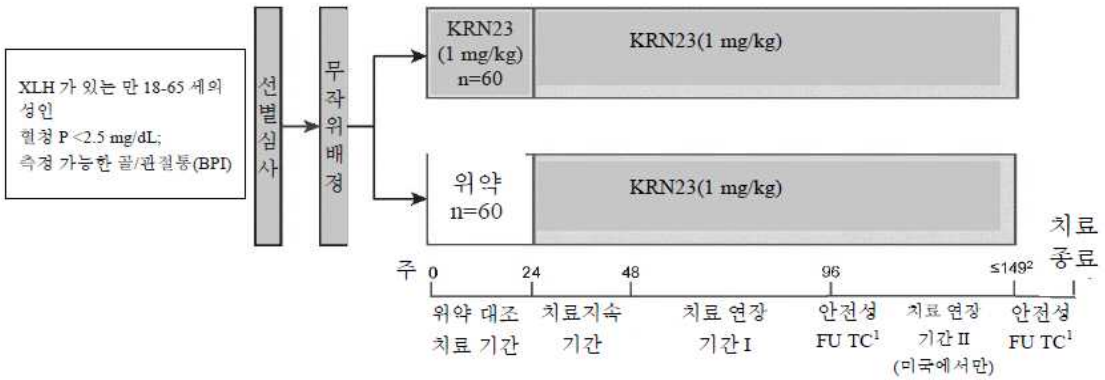
(약동학) 첫 투여 후 및 항정상태에서 각 투여 수기 동안의 부로수맙 PK 평가

(안전성) XLH가 있는 성인의 치료에서 이상반응(AE), 이소성 무기질화 위험, 심혈관 영향, 면역원성 프로파일 등, KRN23의 안전성 및 내약성 프로파일을 확립

**• 대상 질환 및 시험대상자 수**

- **성인 XLH 환자(만 18세~65세)** 약 120명 계획 → **134명 등록(부록수맙 68명, 위약 66명)**

**• 설계**




1 안전성 추적관찰(FU) 전화 통화(TC)는 다른 기전을 통해 KRN23 을 계속하여 투여받지 않는 경우 치료 완료 또는 조기 중단 후 실시할 것이다.
2 치료 연장 기간 II(미국에서만)는 시험대상자마다 다를 것이고, 최대 기간은 53 주일 것이다.

- 3상, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 미국외는 최대 96주, 미국은 최대 약 149주
- 여성 시험대상자 70% 이하로 등록
- 무작위배정 층화

: 베이스라인 방문 전 7일간 평균 BPI-Q3(최악의 통증) 환자 일지 점수(> 6.0 또는 ≤ 6.0)에 근거한 통증 강도 별

- 위약대조치료기간(24주 ) : 이중 눈가림 상태로 위약 또는 부로수맙 투여
치료지속 기간 (추가 24주; 제48주까지) : 이전 위약군은 부로수맙, 공개 투여
치료연장기간 I (W96까지)
: 부로수맙 투여 계속. 미국 외 임상시험기관에서 참여 시험대상자는 W96이 종료 유효성방문
치료연장기간 II : 미국시험기관의 시험대상자들이 2018.9말까지 추가 최대 53주 투여 계속,
- 위약 대조 치료 기간과 치료 지속 기간 동안(제48주는 제외될 수 있음) 훈련된 인력이 시험기관에서 또는 가정간호 방문 동안 SC 주사로 시험약을 투여

**• 용법 • 용량**

- **부로수맙 1 mg/kg(10mg에 가까운 수로 반올림) 또는 위약을 피하 투여 Q4W**

1회 1.0 mg/kg의 SC 주사(Q4W, 28일)로 치료를 시작하며 10 mg에 가까운 수로 반올림
투여되는 약물의 양은 최대 용량 90 mg까지 베이스라인 체중 및 1.0 mg/kg KRN23 용량수준(가장 가까운 10 mg으로 반올림한다)을 근거로 계산

**• 평가변수**

(일차 유효성 평가변수)

**베이스라인과 제24주** 사이의 투여 주기 전체에서 평균을 낸 바에 따라, 투여 간격의 중간 시점(즉, 제2, 6, 10, 14, 18, 22주)에서 **정상 하한치(LLN; 2.5 mg/dL[0.81 mmol/L])를 초과하는 평균 혈청인 수치에 도달하는 시험대상자의 비율**

(주요 이차 유효성 평가변수)

- 1주 동안 기록한 일일 일지 점수와 시험 방문 점수로부터 평균을 낸 BPI Q3(최악의 통증) 점수의 베이스라인으로부터 제24주까지의 변화
- 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 대학 골관절염 지수(WOMAC) 강직도 점수의 베이스라인으로부터 제24주까지의 변화
- WOMAC 신체 기능 점수의 베이스라인으로부터 제24주까지의 변화

(추가 이차 유효성 평가변수) 기타 PD 및 골격 건강의 생화학적 표지자 및 PRO가 포함

- 베이스라인과 제24주 사이의 혈청인 수치를 평가하기 위한 추가 측정에는 다음이 포함된다:
  - 투여 주기 전체에서 평균을 낸 바에 따라, 투여 주기 종료 시(투여 후 4주 시점) LLN(2.5 mg/dL[0.81 mmol/L])을 초과하는 평균 혈청인 수치를 달성한 시험대상자 비율
  - 투여 주기 전체에서 평균을 낸 각 투여 주기 중간 시점에 베이스라인 대비 평균 변화 및 베이스라인 대비 퍼센트 변화
  - 투여 주기 전체에서 평균을 낸 각 투여 주기 종료 시 베이스라인 대비 평균 변화 및 베이스라인 대비 퍼센트 변화
  - 시간 보정 곡선하 면적(AUC)
- 혈청인, 혈청 1,25(OH)2D, 소변 인, 최대 신세뇨관 인산염재흡수율 대 사구체여과율의 비(TmP/GFR) 및 세뇨관 인산염재흡수(TRP)의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화 및 퍼센트 변화
- 프로콜라겐 제1형 N-프로펩티드(P1NP), 제1형 콜라겐의 C-말단 교차결합 텔로펩티드(CTx), 골 특이적 알칼리성 인산분해효소(BALP) 등의 골 재형성 생화학 표지자의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화 및 퍼센트 변화
- 1주간 기록된 일일 일지 점수들과 시험 방문 점수로부터 평균을 낸 BPI-Q3(최악의 통증) 점수의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화
- 1주간 기록된 일일 일지 점수들과 시험 방문 점수로부터 평균을 낸 BPI 통증 중증도 점수의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화
- 시험 방문에서 기록된 BPI 통증 중재 점수의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화
- 1주간 기록된 일일 일지 점수들과 시험 방문 점수로부터 평균을 낸 간이 피로도 조사지(BFI) Q3 – 최악의 피로 점수의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화
- 시험 방문에서 기록된 BFI의 9개 모든 문항들의 평균으로 계산한 BFI 전반적 피로 점수의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화

- WOMAC 강직도 점수의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화
- WOMAC 신체 기능 점수의 베이스라인으로부터 베이스라인 후 방문까지의 변화
- 약동학, 안전성 평가

**• 결과**

**- 1차 분석은 제24주 방문 완료 후 실시**

**(인구학적 특성)**

- 134명 등록(부로수맙 68명, 위약 66명) / 한국인 총 7명(5.2%)(위약군 3명, 부로수맙 4명)
- 층화

: BPI Worst Pain (ie, Question 3) (> 6.0 or ≤ 6.0) 대신 IWRS 에러로 BPI Average Pain (ie, Question 5) (> 6.0 or ≤ 6.0) 로 층화되었으나, 분석 결과 이로 인한 영향은 minimal.

환자의 72% 이상이 BPI Worst Pain >6.0으로 중증.

**(약동학)**

- 위약 대조기 동안 Q4W 부로수맙 투여시 부로수맙의 농도는 증가했음.

**(유효성)**

**① 혈청 인**

**- 1차 유효성 평가변수 분석 결과, 부로수맙은 위약 대비 통계적으로 유의한 혈청 인 농도의 증가를 보였다.**

**W24까지 각 투여 주기 중간에 평가한 LLN(정상하한치) 초과 달성 환자 비율**

**: 부로수맙군 94.1% : 위약군 7.6% (p<0.001)**

- 2차 평가변수인 각 투여 주기 마지막 시점(time of trough PD effects)에서 LLN 초과 달성 환자 비율은부모로수맙 68%,: 위약군 6%이다.
- 부로수맙 투여군에서는 평균 인 농도가 W1~W24까지 각 투여주기의 중간 시점과 마지막를 포함하여 각 방문 시 혈청 인이 정상 범위 내에 포함되었다. 그러나 위약군은 베이스라인 대비 뚜렷한 평균 인 농도의 증가가 없이 LLN 미만으로 존재. 각 투여 간격 및 24주째까지 부로수맙의 효과가 유지하였다.
- W24에 위약군→ 부로수맙으로 교차 투여한 환자들에서 첫 번째 부로수맙 투여 후 첫 번째 방문 시 LLN을 넘었고, 이후 부로수맙 투여 동안 그 효과를 유지하였다.

위약군→부로수맙 교차 투여 환자의 89.4%가 W24~W48 사이 투여 간격 중간 시점에 혈청 인 LLN 초과

=> 48주의 투여기간 동안 인산 항상성에 대한 부로수맙의 효과는 빠른 개시과 지속성을 보여주었다. 또한 위약군→부로수맙 교차 투여(W24~W48) 는 부로수맙군의 W0~W24에서 관찰된 효과를 다시 보여주었다.

**② 환자 보고 강직(WOMAC)**

- 24주간의 부로수맙 투여는 위약에 비해 유의한 환자 보고 강직(WOMAC stifness score로 평가)의 감소를 입증. 또한 최악 통증의 변화도 부로수맙에 유리한 결과(BPI Worst Pai), 신체 기능의 개선(WOMAC Physical Function scores)을 보였다. 위약군은 3가지 핵심 2차 평가변수에 대해 약간의 변화만 있었다.

: 투여 지속기 동안 부로수맙 지속투여한 환자는 BPI Worst Pain, WOMAC Stiffness, and WOMAC Physical Function scores에서 추가적인 개선을 보였음. 3가지 핵심 2차 평가변수 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

위약→부로수맙으로 교차투여한 경우, 위약군 대비 통계적으로 유의미한 차이를 보였다.

**③ 기타 약력학적 평가변수 측정 결과**

**ⓐ 혈청 1,25(OH)2D, 인산 재흡수(TmP/GFR), TRP**

- 부로수맙은 위약 대비 뚜렷하게 혈청 1,25(OH)2D의 농도를 증가시켰다.

위약군→부로수맙군으로 교차투여한 환자에서도 인 항성성에 대한 부로수맙의 효과 입증하였다.

투여 지속기의 종료 시점의 결과들은 위약 대조기 종료 시점의 부로수맙의 결과와 유사하였다.

**ⓑ 골 전환 마커**

- 골형성 마커인 P1NP, 골 재흡수 마커인 CTx는 위약 대조기 동안 위약 대비 부로수맙 투여군이 통계적으로

유의하게 증가하여 골 형성과 골 재흡수가 개선됨을 시사(p≤0.0002). P1NP는 CTx보다 더 크게 증가했는데, 이는 골 혈성에 대한 전체 증가가 positive remodeling balance임을 시사한다.

- 위약군→부로수맙 교차 투여한 환자들 또한 P1NP와 CTx의 증가를 보였고, 부로수맙 투여를 계속한 환자들은 시간이 지남에 따라 중등도의 감소를 보였으나, 평균치는 W48까지 여전히 베이스라인을 넘어섰다.
  BALP 또한 부로수맙 투여군에서 증가하였으나, W24에 위약과 부로수맙군간의 차이는 통계적으로 유의하지는 않았음(p=0.0795). 위약군→부로수맙 교차 투여(W24~W48)한 환자들에서 부로수맙 군의 W0-W24 결과를 다시 보였다.

**(안전성)**

- 위약 대조기 동안 가장 흔하게(10% 이상) 부로수맙군에서 보고된 약물이상반응은 등 통증, 비인두염, 두통, 치아 농양, 하지불안증후군, 오심, 어지러움이었음. 위약군에서 10% 이상 보고된 약물이상반응은 관절통, 사지 통증, 구강인두 통증.
- 부로수맙 군이 위약군에 비해 2배 이상 발생한 투여 관련 TEAE는 하지불안증후군(11.8% vs. 6.1%), 혈중 인산 증가(4.4% vs. 0%). 위약군이 부로수맙군에 비해 2배 이상 발생한 TEAE는 관절통(1.5% vs. 6.1%), 골 통증(0% vs. 4.5%), 설사(0% vs. 4.5%)
- 2회 연속 높은 인산 수치(> 5.0 mg/dL [1.61 mmol/L] or > 4.5 mg/dL [1.45 mmol/L] 일 경우 용량을 조정할 수 있었는데, 위약 대조기 동안에 위약군은 해당 환자 없었고, 부로수맙군은 9명(13.2%)가 1회 이상 높은 인산 수치를 보였다. 이 중 5명/9명은 사전 계획한대로 용량 감량을 실시
  공개 라벨기에서 위약군→부로수맙 교차 투여를 시작한 환자에서 8명(12.1%)이 높은 혈청 인산 수치를 보였음. 이러한 높은 혈청 인산 수치는 시험 기간 동안 자발적으로 정상화되거나, 용량 감량을 통해 성공적으로 조절되었다.
- 주사부위반응과 과민반응은 위약 대조기 동안 두 투여군간 유사하였다.
- 면역원성

| ADA 양성 | 베이스라인 | W24 |
|---|---|---|
| 위약군 | 7.6% | 6.1% |
| 부로수맙 | 11.8% | 1.5% |
| 중화항체 양성 환자는 없었음. | | |

■ **한국인에 대한 안전성 분석 결과**

Table 14.3.1.1.1.3
Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events - Double-blind Period - South Korea
Safety Analysis Set
Week 48 Analysis

| | Placebo (N = 3) n (%) | KRN23 (N = 4) n (%) |
|---|---|---|
| Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) | 2 (66.7) | 4 (100.0) |
| Related TEAE | 0 | 0 |
| Serious TEAE | 0 | 0 |
| Related Serious TEAE | 0 | 0 |
| Grade 3 or 4 TEAE | 0 | 0 |
| TEAE Leading to Study Discontinuation | 0 | 0 |
| TEAE Leading to Treatment Discontinuation | 0 | 0 |
| TEAE Leading to Death | 0 | 0 |
| Treatment Emergent Events to Monitor | | |
| Injection Site Reactions | 0 | 1 (25.0) |
| Immunogenicity | 1 (33.3) | 0 |
| Hyperphosphataemia | 0 | 0 |
| Ectopic mineralization | 0 | 0 |
| Restless legs syndrome | 0 | 0 |

**(KRN23-002) 종양 유도 골연화증(TIO) 또는 표피모반증후군(ENS) 환자의 부로수맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 공개라벨 시험 (88주 중간보고서, 2018.5.3. data cutoff)./ (한국, 일본)**

**• 목적**

- TIO 또는 표피 모반증인 한국인과 일본인 환자에서 부로수맙 Q4W 144주간 투여 후 유효성 및 안전성 평가

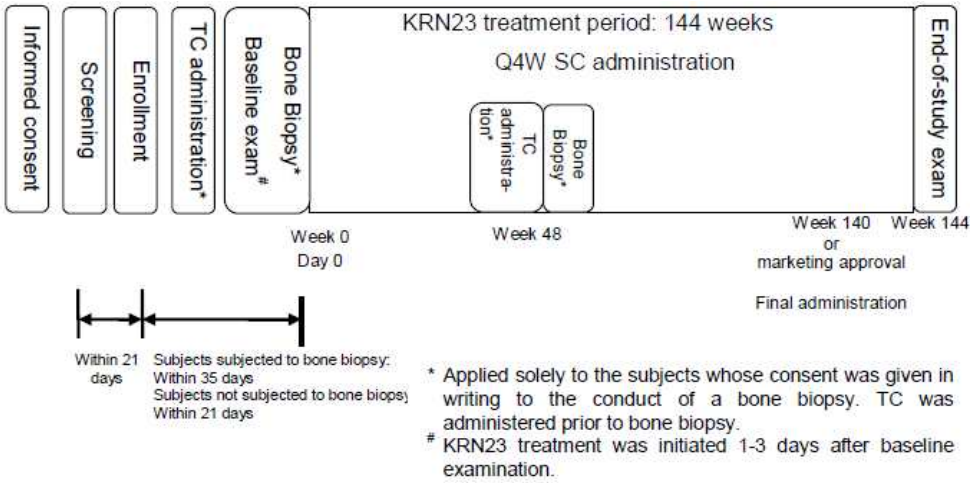
**• 대상 질환 및 시험대상자 수**

- **FGF23 수치 과잉이고 문제가 되는 종양/병변을 수술적으로 제거할 수 없는 18세 이상 TIO 또는 표피 모반증 환자**

: 계획 6명이상(한국인, 일본인 각각 2명 이상 등록)/ 유효성, 안전성, PK 분석 세트 : **13명**

**• 설계**

- 다기관, 공개라벨, 환자 내 용량조정(30mg/ml 바이알 사용). 140주
- 부로수맙 투여 시작: 골 생검을 실시한 환자는 등록 35일 이내, 골 생검 미실시한 환자는 등록 후 21일 이내 투여 시작(베이스라인 검사 후 1~3일 이내)
- 골생검 : 베이스라인, W48 평가




**• 용법・용량**

- 부로수맙 0.3mg/kg SC Q4W로 투여 시작, 2주전에 실시한 혈청 인 수치에 따라 용량 조정 투여(W4,8,12,16)/ W20 및 그 이후에는 W16의 투여용량과 동일한 용량으로 투여
  다만, 안전성 고려사항이나, sub-optimal efficacy에 대한 concern이 있는 경우, 연구자 판단에 따라 조정 가능
- (증량) 0.1mg/kg~ 최대투여량 2.0.mg/kg
- W92 및 그 이후에는 투여전 측정한 최근 체중에 기반하여 계산된 용량을 투여(10단위에 가깝게 반올림)

**• 평가변수**

- **1차 유효성 평가변수 : 각 평가 시점에서 혈청 인 농도**
- 2차 평가변수
  ・다음 혈청 인 농도 평가
  ・W48에 평가한 조직형태학적(histomorphological) 파라미터
  : Osteoid(유골) Thickness (O.Th), Osteoid surface/Bone surface (OS/BS), Osteoid volume/Bone volume (OV/BV), Mineralization lag time (MLt)

・베이스라인 대비 시간에 따른 FGF23, ALP, 1,25(OH)2D; urine phosphorus, TRP, TmP/GFR 변화, 혈청 골 생체표지자의 변화(CTx, P1NP, BALP, and OC), 운동 기능(HHD(Hand held dynamometer), STS(Sit-to-stand (test)), WAL(Weighted arm lift (test)), and 6MWT) 변화 및 환자 보고 결과(PROs)((BPI(Brief pain inventory), BFI(Brief fatigue inventory, and SF-36

• **결과**

**(유효성)**

- W24까지 각 투여 시점의 중간점(투여 2주후) 평가한 혈청 인 농도가 정상하한을 초과하는 환자는 69.2%(9명/13명) W48까지 각 투여 주시의 종료시(투여 4주후)까지 혈청 인 농도가 정상하한 초과하는 환자는 46.2%(6/13명)
- 조직형태학 검사 결과, 3명은 베이스라인에 중증의 골연화증. 이 중 2명이 W48에 경증의 골연화증이 되었다.
- 약력학적 파라미터 1,25(OH)2D, TmP/GFR, TRP, total FGF23 농도는 부로수맙 투여 이후 베이스라인 대비 증가했음. 베이스라인 대비 W12에 ALP 증가했다가 W48 및 그 이후로는 베이스라인 수치 밑으로 감소. 뇨 중 인 농도는 부로수맙 투여 시작 후 감소하는 경향
- 모든 골 생체표지자(CTx, P1NP, BALP, OC(osteocalcin))은 부로수맙 투여 후 증가했고, W16 또는 W24에 최대치가 되었다가 점점 감소하였다.
- 운동 기능 분석 결과, 부로수맙 투여 후 증가했고, 환자 보고 결과도 개선되는 경향을 보였다.
- 활성 골절 및 가성골절을 99mTC bone scan and radiography로 평가한 결과, 부로수맙 투여 후 healing 되는 경향을 보였다. 골밀도 측정(DXA) 시에는 뚜렷한 변화가 관찰되지 않았다.
- W48 및 그 이후의 자가 투여 후의 유효성 파라미터는 이전 자가 투여 결과와 유사하였다.

**(안전성)**

- cut off date까지 약물 관련 약물이상반응은 5명(38.5%)에서 보고되었으며, 사망을 유도한 사례는 보고되지 않았다. 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 비인두염, 피로, 타박상이었다. TEAE 경험한 환자들의 대부분이 W0~11에 증상이 개시되었다.
- 혈청 iPTH는 베이스라인에서 정상치보다 약간 높았고, W88에는 정상 범위내로 들어왔다. Serum 25(OH)D and creatinine levels in 24-hour는 시험기간 내내 정상 범위였다.
- 7명에 대한 종양 이미징 검사에서 임상적으로 유의미한 변화는 보고되지 않았다.
- 면역원성: 베이스라인에 ADA 양성 1명이었으나, 중화항체 음성. 부로수맙 투여 시작 후 ADA 양성은 없었다.

**(약동학)**

- 부로수맙 투여후 혈청 약물 농도는 증가했고, 최대 농도는 투여 1주 후에 도달했다가 4주후까지 감소. W24까지의 최저 농도(trough concentration)는 증가하였으며, W48까지 거의 일정하였다.
- 혈청 부로수맙 농도와 QTcF 변화는 유의한 상관관계가 없었다.

**(UX023T- CL201) TIO 또는 ENS 관련 골다공증 환자에서 부로수맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한, 2상, 공개라벨 시험/**ongoing/미국/환자 17명의 W75까지의 보고서(datat cutoff 2018.1.10.)

• **목적**

(1차)

- 성인 TIO 또는 ENS 관련 골연화증 환자에서 혈청 인 수치 증가에 대한 부로수맙 투여의 효과 평가
- 다음의 조직계측학적 index 들에 의해 결정되는 TIO/ENS 관련 골연화증의 게서
  (Osteoid thickness (O.Th), Osteoid surface/bone surface (OS/BS), Osteoid volume/bone volume (OV/BV), Mineralization lag time (MLt))

(2차) 베이스라인 대비 혈청 인, 혈청 FGF23, ALP, 1,25[OH]2D, TRP, TmP/GFR의 변화에 의한 PD 프로파일, BALP, CTx, P1NP, osteocalcin 등, PRO, PK 프로파일

• **대상 질환 및 시험대상자 수**

- 성인 TIO 또는 ENS 관련 골연화증 환자 17명(계획 15명)

• **설계**

- (ongoing), 공개라벨, 2상, 224주 계획(투여기 48주 + 연장기 168주 + F/U 8주)

• **용법・용량**

- 0.3mg/kg Q4W으로 시작, 혈청 인 수치에 기반하여 증량(최대 용량 2.0mg/kg Q4W)

**• 평가변수**

- (공동 1차 평가변수)

**① 투여 중간 시점에 (투여 2주 후) 평균 >2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)을 달성한 환자 비율**(베이스라인 대비 W24의 투여 주기 평균; 예 W2,6,10,14,22의 혈청 인 수치)

**② W48 이후에 실시한 장골능 뼈(iliac crest bone) 생검 분석에 기반한 과다 osteoid의 변화** 베이스라인 대비 변화 (조직계측학적 index로 평가 : O.Th, OS/BS, OV/BV, MLt)

- (2차 평가변수)

・혈청 인 수치의 변화 : 투여 주기 마지막 시점(각 투여 4주 후)에 혈청 인 >2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)을 달성한 환자 비율(베이스라인 ~W24 중의 평균), 각 투여 후 2주째의 베이스라인 대비 혈청 인 변화(베이스라인 ~W24의 평균), 투여 주기 마지막 시점(각 투여 4주 후)에 혈청 인 베이스라인 ~W24 동안 각 투여 주기의 베이스라인 대비 평균 변화, 퍼센트 변화, 축적 노출 : 베이스라인 ~ W24의 time-adjusted AUC

・시간에 따른 혈청 FGF23, ALP, 1,25(OH)2D의 베이스라인 대비 변화; 뇨 중 인, TRP, TmP/GFR, FEP

・BALP, CTx, P1NP, osteocalcin를 포함한 혈청 생화학 마커의 변화, 퍼센트 변화

・hand-held dynamometry, sit-tostand (STS) test, weighted arm lift test, and 6-minute walk test (6MWT)d으로 평가한 근강도 변화

・시간에 따른 Brief Pain Inventory, Brief Fatigue Inventory, and the 36-item Short Form Health Survey, version 2 (SF-36v2)의 변화

- (안전성) 약물이상반응, 중대한 이상사례, ADA 등

**• 결과**

- 17명 등록, 16명이 48주 투여 완료, 15명은 72주 투여 완료. cutoff date 2018.1.10.까지 14명이 진행중이었다.
- 시험 등록 당시 2명은 TIO 로 생각되었으나, XLH 환자로 밝혀졌다(*PHEX* 검사 결과 돌연변이 양성, 새로이 XLH로 진단 받았다).

**(유효성)**

- 베이스라인~ W24, W48의 평균 혈청 인 수치는 유의하게 증가하였다.

① 투여 중간 시점에 (투여 2주 후) 혈청 인 평균 >2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)을 달성한 환자 비율

- FAS(n=17)의 52.9%, PPS의 50.0%, TIO/ENS analysis set의 53.3%
- W22에 혈청 인 최대 수치가 >2.5 mg/dL (0.81 mmol/L)인 환자 비율 82.4%(평균 용량 0.81(SD 0.39)mg/kg

② 베이스라인~ W48 골 생검 변화(TmP/GFR, TRP의 변화도, 혈청 1,25(OH)2D, BMD, BMC)는 전반적으로 개선되었다

**(안전성)**

- data cuoff date(2018.1.10.)까지 부로수맙 투여 후 유의한 안전성 결과는 확인되지 않았다. 모든 환자가 약물이상반응을 경험하였고, 가장 흔한 것은 사지 통증, 상기도 감염, 관절통, 기침이었다.
- 심각한 약물이상반응(심정지로 인한 사망 1명 포함)이 6명(35.3%) 보고되었고, 가장 흔한 것은 신생물 진행(시험 등로 전에 신행물 진행 이력이 있는 환자는 1명만 있었음). 그러나 연구자에 의해 부로수맙과 관련성이 있다고 간주된 심각한 약물이상반응은 없었다.
- 유효성 및 PD 평가변수를 제외한 다른 임상 화학적 검사, 혈액학, 뇨 검사 결과상으로 임상적으로 유의한 변화는 없었다. 칼슘-인 항상성에 대한 실험실 검사 결과도 임상적으로 유의한 안전성 결과 없었다. 활력징후, ECG 파라미터, 신장석회화 점수, 이소성의 무기질환(ectopic mineralization)에서도 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

**(UX023-CL201) 소아 XLH 환자에서 부로수맙의 약력학, 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개라벨, 용량 탐색, 2상 시험/**(진행중; Data cutoff 2016.12.01./모든 환자 64주 이상 투

여)/미국, 영국, 프랑스, 네덜란드

**• 목적**

- 소아 XLH 환자들에서 안전성, PD 효과에 근거한 용법・용량 확인
- 비정상 부위 석회화 위험, 심혈관계 효과, 면역원성 프로파일을 포함한 부로수맙의 안전성 프로파일 확립
- 소아 XLH 환자에서 Q4W, Q2W 요법의 PK/PD 특성화
- 소아 XLH 환자의 골 건강 마커에 대한 부로수맙의 효과
- 골 건강, 기형, 근 강도, 운동 기능에 대한 부로수맙의 임상적 효과의 예비 평가
- 소아 XLH 환자에서 환자 보고 결과(통증, 장애, 삶의 질 포함)에 대한 부로수맙 효과의 예비 평가
- 부로수맙의 장기 안전성 및 유효성 평가

**• 대상 질환 및 시험대상자 수**

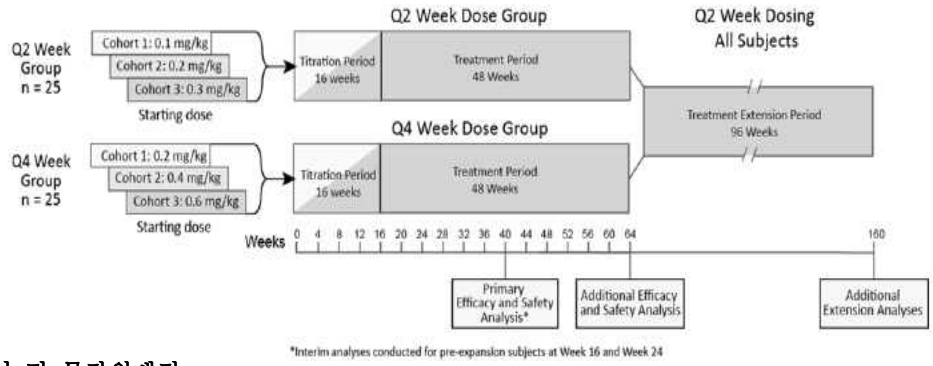
- **소아 XLH 환자(5~12세)**(골 질환의 방사선학적 증거가 있는 환자 포함(pre-expansion subjects))
- expansion subject들은 무릎에 1.5 점 이상의 구루병 중증도 보여야 함

→총 50명 계획 → **52명 등록**

**• 설계(용법・용량 포함)**

- 무작위배정, 다기관, 공개라벨, 용량 탐색 2상 시험
- 16주 적정기 + 48주 투여기 + 96주 연장 투여기

**Figure 8.1.1 Schema for Study UX023-CL201**




**・스크리닝 및 무작위배정** :

무작위배정전, 시험기간 동안 인 대사에 영향 미치는 치료 중단(경구 인 제제, 비타민 D 대사제)

① 코호트 1 : 시작용량 0.1 mg/kg Q2W 또는 0.2mg/kg Q4W (1:1)

② 코호트 2 : 시작용량 0.2 mg/kg Q2W 또는 0.4mg/kg Q4W (1:1)

③ 코호트 1 : 시작용량 0.3 mg/kg Q2W 또는 0.6mg/kg Q4W (1:1)

**・적정기(16주)** : 목표 범위의 혈청 인 수치를 유지하는 개별 부로수맙 용량 확인

: 목표 최대 PD 효과(목표 overnight(최소 4시간) 공복 혈청 인 농도 3.5~ 5.0 mg/dL [1.13 to 1.62 mmol/L]) 부로수맙 용량 조정.

**・투여기(W18~W64)**

: 적정기 종료시점까지 혈청 인 수치가 증가하기는 하지만, 사전 정의된 목표 범위에 도달하지 못한 경우에는, 투여기 동안에도 목표 범위에 도달할 때까지 적정을 지속할 수 있다. 이 환자들은 투여 후 2주에 혈청 최대 인 수치 측정이 필요할 수 있다.

**・연장투여기(W66~160)**

: 모든 환자가 부로수맙 Q2W 투여. 투여기 중 Q2W 투여 환자는 연장기에도 W64에 투여받던 용량을 지속한다.

**• 평가변수**

(약력학) 혈청 인, 혈청 1,25(OH)2D, 뇨 중 인, 인산 재흡수(TmP/GFR, TRP), 골 생체 표지자(P1NP, CTx, BALP, ALP)

(유효성)

- 골 건강(Bone Health)
  - 성장 : 신장, 앉은 키, 팔 및 다리 길이
  - 구루병의 중증도 및 성장판 이상 : RSS를 이용한 bilateral posteroanterior (PA; 양측 후전; 신체의 뒤쪽에서 앞쪽으로 향하는)) hand/wrist and anteroposterior (AP; 전후; 신체의 앞쪽에서 뒤쪽으로 향하는) knee 방사선영상, 식이제한으로 인한 구루병의 발생 정도(scale), 질환 특이적인 정성적 RGI-G 점수체계
  - 하지 기형, BMD 또는 BMC
- 임상 결과(Clinical Outcome) : 걷기 능력(6MW), 대동작 기능, 근 강도, 기능 장애 및 통증, 건강 관련 삶의 질

(약동학) 혈청 부로수맙 농도

(안전성) AE, SAE, 활력징후, 신체 검사, GFR, 면역원성, 병용약물, 신장 초음파, ECHO, 혈청 칼슘, 인, iPTH, 뇨중 칼슘 및 크레아티닌 등

**• 결과**

- 총 52명의 소아가 등록되어, Q2W 26명, Q4W 26명에 무작위배정되었으며 모든 환자가 64 주 이상 완료.
- 평균 연령 8.5세(5~12세)
- 베이스라인에서 평균 혈청 인 농도와 TmP/GFR은 예상대로 해당 연령의 참고치 미만의 수치. 베이스라인의 방사선 사진에서는 환자 대부분이 구루병(score>0)임을 보였다(손목 65.4%, 무릎 92.3%, 전체 94.2%).
- 거의 모든 환자(50/52, 96.2%)가 다리 휨. 96.3%가 경구용 인산제제 및 활성 비타민 D 유사체를 시험에 들어오기 전에 투여받고 있었다. 대부분의 환자가 PHEX 유전자 병인성 돌연변이 양성(45/52, 86.5%)
- 골 질환 중증도는 높은 RSS 하위군(RSS total score at Baseline ≥ 1.5; N = 34), 낮은 RSS 하위군(RSS total score at Baseline < 1.5; N = 18)으로 차이를 보였다.

**(노출)** 대부분의 환자들이 W16까지 목표 혈청 인 수치를 달성하기 못했고, 특히 초기에 매우 저용량으로 시작한 환자들의 경우, 목표 인 수치를 달성하기 위한 개별 최적 용량을 달성하기 위해 원래의 적정기인 16주 이후에도 적정이 지속되었다. 용량 조정은 W40까지 대부분의 환자들(44/52, 84%)에서 지손외었음. 8명은 W60까지 용량 조정을 지속하였다.

- Q2W, Q4W군의 부로수맙 용량은 시간이 지남에 따라 점점 증가. 다만 W64 Q4W 1.01mg/kg로의 용량 감소는 연장기를 시작할 때 Q4W→Q2W로 regimen의 변화가 있었기 때문이다.

  Q2W군 : 투여 당 부로수맙 평균 용량이 베이스라인에서 0.24mg/kg(0.1~0.3mg/kg)
  → (W16) 0.73mg/kg(0.3~1.5mg/kg) →(W40) 0.98mg/kg(0.4~2.0mg/kg) → (W64) 1.05mg/kg(0.4~2.0mg/kg)

  Q4W군 : 투여 당 부로수맙 평균 용량이 베이스라인에서 0.48mg/kg(0.2~0.6mg/kg)
  → (W16) 1.15mg/kg(0.2~2.0mg/kg) →(W40) 1.50mg/kg(0.6~2.0mg/kg) → (W64) 1.01mg/kg(0.4~1.7mg/kg)

**(약동학)**

- 평균 부로수맙의 최저 농도는 두 투여군 모두에서 시간이 지남에 따라 꾸준히 증가하였다.
  (W64) Q2W : 15,847 (SD : 9385) ng/mL, Q4W :8526 (3969) ng/mL
- 부로수맙의 흡수 반감기는 0.72일이며, 이는 피하 투여한 부위로부터 약3.6일 후에는 거의 대부분이 흡수된다는 것을 의미한다.
- 30.5kg인 환자(이 시험의 체중 중간값)에서 겉보기 제거(CL/F)과 겉보기 중양 분포용적(Vc/F)는 각각 0.155 L/day (28.5% between-subject variability [BSV]), 7.29 L (66.3% BSV). 이에 기반한 말단기 제거 반감기는 32.6일. 2번의 투여간격 동안 AUC$\tau$는 281 $\mu$g×day/mL (54% CV, range: 70.7~840 $\mu$g×day/mL). Cmax와 Cmin은 각각 22,364 ng/mL (54% CV, range 6255 ~65,107 ng/mL), 17,136 ng/mL (55% CV, range: 3315 ~53,192 ng/mL).

**(약력학)**

- 혈청 인 수치는 Q2W, Q4W 군 모두에서 각 방문 시점마가 유의하게 증가($p \leq 0.001$)하여 정상 범위의 하한까지 증가. Q2W, Q4W 에서 평균 인 수치는 시간이 지남에 따라 안정적으로 증가
- 모든 환자들이 임상적으로 유의미한 혈청 인 수치의 증가를 달성했음. **환자의 94%가 정상 범위 내의 혈청 인**

**수치 달성**.

소아에서 치료 목표가 혈청 인 수치의 완전한 정상화가 아니고, 순환 혈청 인의 낮은 인 수치로 인한 골 결함을 교정하기 위한 충분한 인산 및 활성 비타민 D 증가이다. 따라서 목표 혈청 인 수치는 정상치 하한으로 결정되었다.

- 인산 재흡수(TmP/GFR) : Q2W, Q4W 모두에서 부로수맙은 각 방문 시점에 유의한 수준으로($p<0.005$) TmP/GFRP의 증가를 보였다.
- 1,25 Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) : 부로수맙은 또한 Q2W, Q4W 모두에서 각 방문 시점마다 유의한 ($p<0.05$) 1,25(OH)2D 의 증가를 보였다.
- 골 전환 생체 표지자 : 골혈성 표지자인 P1NP, 골 재흡수 마커인 CTx 모두 시험기간 동안 증가.

**(유효성)**

• **구루병**: 구루병 평가법인 RSS(1차 평가변수) 및 RGI-C(팔목 및 무릎의 방사선 사진의 상호보완적 분석)로 측정한 결과, 구루병의 중증도가 상당히 감소하였다.

- RSS 방법에서는 베이스라인 대비 음수를 보여 구루병 중증도의 감소(개선)보였다.
  RGI-C 방법에서는 양의 숫자를 보여 구루병의 치유(개선)보였다.
- **(1차 유효성 평가변수)** : **베이스라인 대비 W40, W64에 평균 RSS 총 점수는 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 베이스라인에서 RSS 총 점수>0인 환자 중 14.3%(7명/49명)이 완전한 RSS 반응(RR 총 점수 0) 달성). 구루병의 치유도 W40, W64에 통계적으로 유의하게 개선되었다.**
- 성장 속도 : 전체 환자 집단에서 부로수맙 64주간 투여 후 성장 속도가 시험 참여 2년전에는 5.35cm/yr → 5.91 cm/yr(+10%, p=0.0376)
- 보행 능력 : 6MWT로 평가하였을 때 부로수맙 투여는 보행 능력의 개선을 보였으며, 보행 거리는 베이스라인 대비 W64에 Q2W: +52.7 m, $p < 0.0001$; Q4W: +40.6 m, $p < 0.0001$로 증가하였다.
- 기능성 장애 및 통증: POSNA-PODCI Sports/Physical Functioning and Pain/Comfort scales로 평가한 결과, 부로수맙은 환자의 기능성을 개선시키고, 통증을 줄였다.

**(안전성)**

- 모든 환자가 1건 이상의 약물이상반응 경험, 사망, 약물 투여중단, DLT는 없었다.
- 연구자가 의해 투여 관련 TEAE로 판단된 환자는 69.2%였고 모두 경증. 주사부위반응은 예상된 바였으며, Q2W가 Q4W에 비해 투여 빈도가 높았기 때문에 ISR 발생빈도도 더 높았다(73.1% vs. 57.7%).
- 정상치(3.2 to 6.1 mg/dL [1.03 to 1.97 mmol/L]를 상회하는 혈청 인 수치를 경험한 환자 없었다.
- 그 외 임상 실험실 검사, ECGs, ECHO, 활력 징후 상에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다. 신장 초음파 점수로 평가한 신장 석회화 점수도 대부분의 환자에서 변화 없었다.
- 면역원성 : 베이스라인 이후 ADA 양성 없었다.

**(UX023-CL205) 1~4세의 소아 XLH 환자에서 부로수맙의 안전성, 약력학, 유효성을 평가하기 위한 공개라벨, 2상 시험**/미국/진행중/마지막 환자의 W40 평가 data cutoff 2017.4.20.

**• 목적**

-(1차) 1~4세 소아 XLH 환자에 대한 부로수맙의 안전성 프로파일 확립, 약력학 효과 평가

**• 대상 질환 및 시험대상자 수**

- 치료를 받은 경험이 없거나, 이전에 경구 인산제제 및 활성 비타민 D로 보편적인 치료를 받은 적이 있는 **1~4세 소아 XLH 환자 13명**(계획 : 10명)

**• 설계**

- 다기관, 공개라벨, 단일군, 2상 시험
- 부로수맙 SC Q2W, 64주

**• 용법 · 용량**

**- 부로수맙 0.8mg/kg Q2W로 시작 ~ 용량증량 기준 만족 시 1.2mg/kg Q2W로 증량 가능**

1) 연속 혈청 인 수치 검사 결과 정상치 미만, 2) 혈청 인 수치가 베이스라인 대비 <0.5mg/dL로 증가했을 때, 3) 혈청 인 수치 감소와 관련된 약물 missing이 없는 환자인 경우

**• 평가변수**

**(1차 유효성 평가변수) 베이스라인 대비 혈청 인 수치의 변화**

(2차 유효성 평가변수)

- W40, W64에 RGI-C로 평가한 구루병 변화
- 베이스라인 대비 W40, W64에 RSS 총 점수 변화
- W40, W64에 RGI-C long leg score로 결정되는 genu varum(내반슬, O자 다리), genu valgus(외반슬, X자 다리)를 포함한 하지 골격 이상의 변화
- 가로로 누운 키(recumbent length)/standing height(신장)에 대한 베이스라인 대비 변화(cm, height-for-age z-scores, percentiles(연령 및 성별 기반)
- 베이스라인 대비 시간에 따른 혈청 ALP의 변화, 퍼센트 변화

**• 결과**

**(인구학적 특성)**

- 베이스라인의 평균 혈청 인 농도
  : 2.51 (0.284) mg/dL (0.81 [0.092] mmol/L)(소아 정상치 하한 3.2 mg/dL [1.03 mmol/L] 미만)
- 대부분의 환자(11/13(841.6%)가 *PHEX* gene 돌연변이 양성. 1명(7.7%)은 병리학적으로 관련성이 있는 것으로 간주. 1명(7.7%)은 VUS(variant of uncertain(or unknown) signficance, 불확실성 변이형; 유전자 검사를 통해 확인은 되지만 유기체의 기능 또는 건강에 미치는 의미를 알 수 없는 대립형질 또는 변형된 형태의 유전자)
- 모든 환자가 시험 참여 전에 경구 인산제제와 활성 비타민 D 아날로그의 보편적 치료를 받았다. 보편적 치료와 일찍부터 의학적 치료를 받았음에도 불구하고 해결되지 않은 구루병 증상이 있었다.
- 모든 환자가 0.8mg/kg Q2W를 W20까지 투여받았고, 10명은 W40 이상 data cutoff까지 0.8mg/kg Q2W 투여받았음. 3명이 1.2mg/kg Q2W로 증량(2명은 W22, 1명은 W34에 증량)

**(약력학/유효성)**

**⇨ 다른 소아나 성인 XLH 환자에서 실시한 부로수맙의 효과와 유사한 약력학적 결과를 관찰하였다.**

- 1차 평가변수인 베이스라인 대비 시간에 따른 혈청 인 수치의 변화에 대한 분석 결과, 부로수맙은 모든 베이스라인 이후 시점에서 정상하한치를 넘어서는 빠르고 상당히 큰 혈청 인수치의 증가를 보였다. 베이스라인 대비 혈청 인 수치의 변화는 각 방문시마다 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.0001$).
- 모든 환자들이 시험 중 일정 시점에서 혈청 인 수치가 정상치 범위 내((3.2~6.1 mg/dL [1.03 to 1.97 mmol/L])에 도달하였다.
- 이 시험에 참여한 환자들의 혈 인 증가는 5~12세 XLH 환자가 참여한 UX023-CL201 시험과 유사하였다.
- 1,25(OH)2D levels 결과,
  : W40까지 각 방문 시마다 통계적으로 유의한 증가를 보였다($p<0.01$).

**(구루병)**

- 부로수맙을 40주간 투여했을 때 RSS로 평가되는 구루병 중증도가 상당히 감소(W40에 RSS 총 점수 59% 감소 ($p<0.0001$; LS mean(SE) change -1.73 (0.132))
  **평균(SD) RSS 총 점수** : (베이스라인) 2.92 (1.367) → (W40)1.19 (0.522)으로 유의하게 감소
- 베이스라인 대비 W40에 브로수맙의 **RGI-C에 의해 평가된 구루병 치유 효과**도 유사한 결과를 보였다.
- (혈청 ALP): 구루병이 있을 때 혈청 ALP 수치는 증가하지만, 베이스라인에서 정상 하한치를 넘었었던 환자들이 부로수맙 투여 후 감소하였다.
- (성장)

Z score(평균으로부터의 상대적인 거리를 점수로 표현)은 감소는 되었으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다(LS mean [SE]: -0.20 [0.134], p = 0.1396).

누운 키와 일어선 키에 비해 연령과 성별 대비 백분위율(percentile), Z score는 감소하는 경향성을 보였다.

**(안전성)**

- 이전 시험 결과에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였으며, 새로운 안전성 신호는 없었다. 13명의 모든 환자들이 40주 이상의 투여를 받았고(최대 46주), DLT 경험한 환자 없었으며, 시험 중단 환자도 없었다. 모든 약물이상반응은 경증 또는 중등도(시험약과 관련 없는 것으로 간주된 3등급 음식 알레르기 1명 제외)였다.
- 혈청 칼슘이나, 혈청 iPTH와 같은 임상화학검사, 혈액학, 뇨분석 결과에서 임상적으로 유의미한 변화는 없었다. 고인산혈증이나 이소성의 석회화를 경험한 환자는 없었다.

**(UX023-CL304) 성인 XLH 환자의 골연화증에 대한 부로수맙의 유효성을 평가하기 위한 공개라벨, 단일군, 3상 시험/** 미국, 일본, 프랑스/(진행중) Data cutoff date 2017.8.30. 마지막 환자 W48 골생검

**• 목적**

(1차) **osteoid volume(유골 용적)(osteoid volume/bone volume, OV/BV)로 결정되는 XLH 관련 골연화증의 개선에 대한 부로수맙의 효과 평가**

* osteoid : 골모세포가 처음 형성하는 미성숙 조직

(핵심 2차) 성인 XLH 환자에서 혈청 인 수치 증가에 대한 부로수맙의 효과 평가

**• 대상 질환 및 시험대상자 수**

- **지난 2년간 경구 인산제제 및 비타민 D 치료를 받은 적이 없는** 성인 XLH 환자
  (그 이전 기간에는 대부분이 경구 인산제제와 활성 비타민 D 대사체나 아날로그 투여 경험 있음)
- 14명 계획, 14명 등록하여 공개라벨기 완료. 11명이 생검 평가(베이스라인 대비 W48 평가 완료)

**• 설계**

- **골 질(bone quality)** 및 XLH 연관 골연화증에 대한 부로수맙의 효과를 평가하기 위한 3상, 공개라벨, 단일군, 다기관 시험. 최대 96주
- 장골능(iliac crest bone) 생검으로 평가한 조직학적, 골형태조직계측학평가를 통한 골 질 평가
  혈청 인 수치의 변화, 골 전환 생화학적 마커의 변화, FGF23 매개 과정과 관련된 추가 PD 마커의 변화 평가

**• 용법・용량**

- 1.0mg/kg Q4W(10단위 반올림), 최대 90mg까지 투여
- 투여 용량은 체중 기반으로 계산되며 다음의 경우에 해당하는 경우 시험기간 동안 고정
  (어느 시점이든 혈청 인 수치가 5.0 mg/dL (1.61 mmol/L) 초과하지 않음 또는 2회 4.5 mg/dL (1.45 mmol/L)를 초과하지 않음. 체중이 베이스라인 대비 >20% 변경되지 않음). 체중이 >20%로 변하는 경우 용량 재계산.
  (감량) 혈청 인 수치가 어느 시점이든 > 5.0 mg/dL (1.61 mmol/L)로 증가하는 경우, 절반 감량
  혈청 인 수치가 ULN (4.5 mg/dL [1.45 mmol/L]) 초과하고 5.0 mg/dL (1.61 mmol/L)인 경우, 두 번째 측정 혈청 인 수치가 ULN 초과하지 않을 경우에만 절반으로 감량
  (감량 이후 증량) 연구자가 스폰서 측의 의학 모니터와 함께 언제, 어떻게 증량할지 결정
- 48주간 Q4W SC ; 공개라벨기 종료 후 추가 연장 투여기 48주

**• 평가변수**

(1차 유효성 평가변수)

: **장골능 생검 분석 결과에 근거한 베이스라인 대비 W48의 OV/BV의 퍼센트 변화**

(핵심 2차 유효성 평가변수)

: 베이스라인 ~ W24 동안 각 투여 주기 평균으로 계산한 투여 중간 시점(W2,6,14,22)정상하한치(LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) 초과 달성 환자의 비율

(기타유효성 평가변수)

・베이스라인 대비 추가적인 조직계측학적 파라미터(osteoid thickness (O.Th), osteoid surface/bone surface (OS/BS), and mineralization lag time (MLt) 포함) 등

(약동학) 부로수맙 농도

(안전성) AE, 임상적으로 유의한 변화(활력징후, 체중, 신체 검사 등), 신장 초음파, ECHO, ECG

**• 결과**

**(약동학)**

- 부로수맙은 Q4W 투여 동안에 최대 농도 W1,W2,W21, W22에 최저 농도는 W4, W24, W48에 도달

**(유효성)**

**・조직계측학적 분석 결과(1차 및 2차 평가변수)**

- W48에 평균 OV/BV는 11.9%로 줄어들었으며, 이는 베이스라인 수치의 -54.2% (20.21%) (95% CI: -68.64, -39.72; p < 0.0001). 모든 환자에서 48주 동안 OV/BV의 감소는 31.2%~83.6%까지 감소
- O.Th 는 베이스라인 대비 평균 32.2% 감소, OS/BS는 베이스라인 대비 26.0%감소로 개선되었다.

**・골 리모델링 마커(2차 평가변수) 및 골절/가성골절 치유(탐색적 평가변수)**

- 골형성 마커 P1NP, 골 재흡수 마커 CTx의 농도는 W48까지 베이스라인을 초과하여 증가했고 계속 유지(두 평가변수 모두 p<0.0001). P1NP는 CTx보다 더 큰 증가를 보였다. 혈청 BALP 농도 또한 베이스라인를 초과하여 증가했고, W12에 최대치 달성
- 환자 중 42.9%가 이전에 발생했으나, 치유된(non-active) 골절을 가지고 있었고, 35.7%는 이전에 발생하고 치유한 가성골절이 있었음. 부로수맙 48주 투여 후 베이스라인의 모든 활성 가성골절이 완전히 치유(3/3, 100%)

**・혈청 인 농도 및 추가적인 약력학 평가변수**

- 핵심 2차 평가변수인 24w 동안 각 투여 주기 중간 시점에 정상하한 초과하여 혈청 인 농도를 달성한 환자의 비율은 92.9%(13명/14명)(95% CI: 68.5, 98.7; p-value < 0.0001)
- 이전 부로수맙 투여에서 관찰된 약력학적 결과와 일관되었다.

**(안전성)**

- datat cutoff 시점까지 14명 모두에서 약물이상반응이 발생했고 경증에서 중등도의 중증도 보였으며, 시험 중단 환자는 없었음. 투여 관련 중대한 이상사례, 사망, 생명을 위협하는 4등급의 약물이상반응은 보고되지 않았다.
- 가장 빈번하게 보고된 약물과 관련된 약물이상반응은 피하 투여와 관련되어 있었던 것들로 주사부위 두드러기, 주사부위 통증, 주사부위반응, 주사부위 소양증이었다.
- 어떤 시점에서도 높은 혈청 인 농도(> 4.5 mg/dL)을 보인 환자는 없었으며, 과인산혈증으로 인한 용량 보정도 없었음.

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

**(UX023-CL002) 소아 XLH 환자의 골격계 결과에 대한 후향적 종단 연구(중간 보고서)**

* 종단 연구 : 단기 또는 장기간에 걸쳐 동일한 변수를 반복적으로 관찰하는 연구 설계

- 2015.11.4.~2016.8.9
- 5세~14세 소아 환자에서 구루병 중증도 및 골격계, 기타 결과(에, 하지 변형, 성장)에 대한 보편적인 치료법(경구 인산 + 활성 비타민 D)의 효과를 후향적으로 평가
- 손목, 무릎, 장골(long leg)의 종단 방사선 결과 가진 5~14세 소아 XLH 환자의 방사선 사진 및 차트 리뷰 (100명까지 수집)
- 결과

  방사선 분석 세트(35명)를 이용한 1차 분석 결과 약 8년간의 장기간의 보편적 치료를 받은 경우 부분적인 구

루병 치유를 보였고, 성장판에 남아 있는 손상이 여전히 존재하였다. 보편적인 치료는 만성적인 저인산혈증과 지속된 성장판 손상으로 인해 하지 변형을 완전히 교정하지 못했다. 성장은 치료동안에 개선되지 않았다. 또한 공복 혈청 인 수치는 정상범위하한까지 증가하지 않았으며, 모든 환자들에서 비정상적으로 낮았고, 같은 수준에 머물러 있었다.

따라서 XLH 환자에 대한 좀 더 효과적인 치료법에 대한 미충족 수요가 존재함을 의미

**(KRN23-003) 일본인 소아 XLH 환자에서 KRN23의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개라벨, 3상 시험**

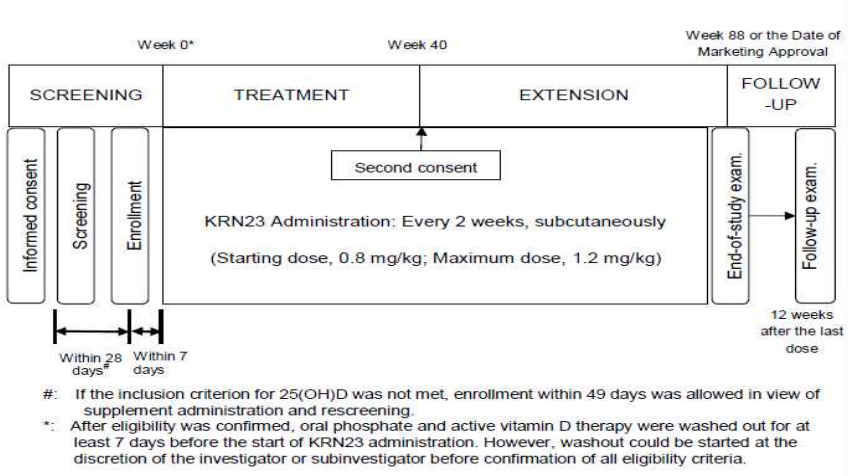
**• 목적**

- (1차) 일본인 소아 XLH 환자에서 Q2W KRN23 SC 반복 투여시 **안전성** 평가

(2차) 일본인 소아 XLH 환자에서 Q2W KRN23 SC 반복 투여시 생화학마커, 구루병, 운동 기능, 성장에 대한 효과 평가, 가족에 의한 자가 투여 주사 가능성 평가

**• 시험설계**

- 단일군, 공개라벨, 다기관 시험
- 스크리닝+ 40주 투여기+ 연장 투여기+ 추적관찰




**• 대상 질환 및 환자수**

- 1세 이상 12세 이하의 일본인 소아 XLH 환자 15명

**• 용법・용량**

- **20mg/ml, 30mg/ml 바이알 제형 사용**
- 0.8mg/kg부터 시작하여 1.2mg/kg Q2W 증량 가능

0.8mg/kg부터 시작하여 2주간격으로 최대 88주간 SC 투여(W0~W86)

**• 평가변수**

- (1차 평가변수) TEAEs, 실험실 데이터, 활력징후, 12-lead ECG, 신장 초음파, 심장초음파

(2차 평가변수)

유효성

: 베이스라인 대비 혈청 인산, 1,25(OH)2D, ALP 변화, 뇨 중 인산, TRP, TmP/GFR, RGI-C global score에 의한 구루병 개선, Thacher Rickets Severity Score (RSS) total score 변화, 운동 기능(6MWT)의 변화, 신장의 z-score 변화(LMS 방법)

(기타 평가변수)

약동학(혈청 KRN23 농도), 면역원성(ADA)

**• 결과**

- data cutoff 시점에 모든 환자가 W40 방문 완료(2018.6.25.)

**(안전성)** 내약성 양호

- TEAE는 14/15명(93.3%)이 경험(인플루엔자, 상기도 감염이 가장 흔했음, 각 3명(20.0%)).
- ADA 발생 1명(6.7%, 약물 투여 전)있었으나, 약물 투여전에 관찰된 것이었고, 나머지 환자들은 투여 시작후
- ADA 발생하지 않았음. 중화항체 검출된 환자는 없었다.

**(유효성)**

- KRN23은 혈청 인산 수치, 1,25(OH)2D, ALP 변화, 뇨 중 인산, TRP, TmP/GFR의 개선을 보였음. RGI-C, RSS total 점수의 개선도 보였다. z-score에 대한 효과는 없었으나, 다른 평가변수들에 대한 효과는 입증.
- 시험대상자 간 뇨 중의 인산 수치의 차이는 뚜렷한 차이가 없었으며, 시간에 따른 특정 경향성 보이지 않았다.
- RGI-C global score는 W40에 1.51 ± 0.80로 개선 경향을 보였고, 흰 다리 점수는 W40에 0.73 ± 0.85
  RSS total score는 베이스라인에 1.29 ± 1.17이었고, KRN23 투여 후 감소하여 W40에 0.62 ± 0.58.
  RSS wrist and knee score는 KRN23 투여 후 감소
  6MWT 는 베이스라인에서대비 투여 후 W24, W40에 증가
  신장 z-score는 뚜렷한 변화 없었음.

**(약동학)** W0 투여 후 W1 혈청 KRN23 농도는 4797 ± 841 ng/mL로 W24까지 점진적으로 증가했으며, 이후 거의 일정하게 수치 유지되었다. W40의 약물 농도는 11650 ± 4610 ng/mL

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1~4세 XLH 환자 13명(UX023-CL205), 5~12세 환자 52명(UX023-CL201) 및 1~12세 환자 61명(UX023-CL301) 환자, 성인 XLH 환자(UX023-CL303) 134명을 대상으로 부로수맙의 효과 평가가 이루어졌다.
  주로 1차 약력학 평가변수인 혈청 인 수치를 1차 평가변수로 사용하였으며, 소아 및 성인 XLH 환자들에서 부로수맙은 전체 임상시험에 걸쳐 혈청 인 수치를 증가시킴을 입증하였다.
  소아 XLH 환자에서는 0.8mg/kg Q2W으로 시작하여, 혈청 인 수치에 따라 정상 혈청 인수치에 도달하기 위해 2.0mg/kg (최대 90 mg)까지 증량하였고, 성인 XLH 환자에서는 1.0mg/kg Q4W로 하여 최대 90mg까지 증량 가능하였다.
- 성인 환자에 대한 핵심시험과는 달리 소아 환자에 대한 임상시험은 직접적인 위약 대조 없이 과거 대조군(UX023-CL002)의 결과에서 관찰된 보편적 치료와 부로수맙 소아 임상시험(UX023-CL205, UX023-CL201)을 비교하였고, UX023-CL301 시험에서는 현재 이용가능한 보편적인 치료과 비교하였다.
- 13-17세 환자들은 이 시기에 대부분 성장판이 열려있기 때문에 일반적으로 더 어린 연령의 소아 환자들과 유사하게 치료를 받고, 부로수맙의 용법・용량도 혈청 인 수치에 따라 더 어린 연령 소아들과 유사하게 투여받아야 한다. 직접 임상시험을 실시하지 않은 13세~ 18세 미만에 대한 용법・용량은 집단 약동학 및 PK/PD 분석 결과를 통해 적용 가능하다.
- 종양 유도성 골연화증(TIO)은 대부분 신세뇨관 인 재흡수의 저해로 인해 발생하는 저인산혈증 유도의 구루병/골연화증으로 종양에서 과도하게 생성되는 FGF23 에 의해 신장에서의 인 소실 및 1,25(OH)2D 농도 저하로 인해 장관에서의 인 흡수가 억제되는 후천성 질환이다.
  표피모반증후군(ENS)은 지선모반증후군으로도 알려져 있으며, 신장의 인산염 소비 유도, FGF23의 과잉 생산을 특징으로 하는 질환이다.
  FGF23 생산 source가 불확실하지만, FGF23은 피부 병소 기원과, 골 기원 2가지 이론이 있다. FGF23 생산의 원인은 TIO와 ENS 간에 다르기는 하지만, ENS의 생화학적 프로파일과 임상적 증상은 TIO와 유사하다.
  한국인과 일본인 성인 환자가 참여한 2상 시험(KRN23-002, 13명, 모두 TIO), 미국 성인 환자가 참여한 2상 시험(UX023T-CL201, TIO 14명, ENS 1명)에서 혈청 인 수치 증가 및 장골능 뼈 생검을 통해 TIO/ENS와 관련된 골연화증의 개선에 대한 부로수맙의 효과를 평가한 결과, XLH 환자들에 대한 시험 결과과 마찬가지로 혈청 인 수치

의 정상화 및 골연화증의 개선을 관찰하였다. XLH 환자와 TIO환자들에서 부로수맙의 약동학은 뚜렷한 차이가 없었다. 부로수맙은 XLH 환자뿐만 아니라, 저인산혈증으로 인한 골연화증이라는 증상을 공통적으로 가지고 있는 TIO 환자에서 혈청 인 수치의 증가를 통한 직접적인 약물 효과를 유사하게 보일 것으로 판단된다. 다만, ENS 환자는 희귀한 질환임을 고려하더라도 환자수가 1명밖에 없어 유효성에 대한 결론을 내릴 수 없다.

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 부로수맙의 전체적인 안전성 프로파일은 양호하였다. 성인 XLH 환자 대상의 위약 대조 시험에서 이 약의 안전성 프로파일은 전반적으로는 위약과 유사하였다. 이 시험에서 위약 대조기 동안 가장 흔하게(10% 이상) 부로수맙군에서 보고된 약물이상반응은 등 통증, 비인두염, 두통, 치아 농양, 하지불안증후군, 오심, 어지러움이었다.
- 부로수맙 군이 위약군에 비해 2배 이상 발생한 투여 관련 약물이상반응은 하지불안증후군(11.8% vs. 6.1%), 혈중 인산 증가(4.4% vs. 0%). 위약군이 부로수맙군에 비해 2배 이상 발생한 약물이상반응은 관절통, 골 통증, 설사. 두통은 소아 환자에서도 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응이었다. 주사부위 반응은 성인 및 소아 모두에서 부로수맙 관련하여 발생한 빈번한 약물이상반응이었다.
- 약물 기전에 의해 예상 가능한 이소성 석회화(ectopic mineralizaion)의 위험성 증가는 관찰되지 않았으며, ADA 형성에 의한 유효성, 안전성에 대한 영향도 관찰되지 않았다.

#### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 성인 XLH 환자, 소아 XLH 환자, 종양 유도성 골연화증 환자에서 평가한 부로수맙의 효과는 공통적으로 인산 소비 증후군, 혈청 인산 수치의 정상화를 통해 성인 골연화증 및 소아 구루병을 개선시켰다.
- 특히 종양유도성 골연화증(TIO) 환자의 경우, XLH 환자에서  저인산혈증의 개선이 골연화증을 해소함으로써 임상적 결과의 개선으로 이어진다는 점을 확인하였으므로 제한된 환자수에 대한 임상시험이기는 하나, 저인산혈증의 혈청인 수치의 정상화를 통해 임상적 유익성을 입증하였다고 판단된다.

### 6.6. 가교자료

- 희귀의약품(신약)으로 가교자료는 위해성 관리계획 자료로 갈음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 성인 XLH 환자, 소아 XLH 환자, 종양 유도성 골연화증 환자에서 평가한 부로수맙의 효과는 공통적으로 인산 소비 증후군, 혈청 인산 수치의 정상화를 통해 성인 골연화증 및 소아 구루병을 개선시킴
- 특히 종양유도성 골연화증(TIO) 환자의 경우, XLH 환자에서  저인산혈증의 개선이 골연화증을 해소함으로써 임상적 결과의 개선으로 이어진다는 점을 확인하였으므로 제한된 환자수에 대한 임상시험이기는 하나, 저인산혈증의 혈청인 수치의 정상화를 통해 임상적 유익성을 입증하였다고 판단됨

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 2018.02.19. 허가, 미국 2018.04.17. 허가, 일본 2019.09.20. 허가

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 저인산혈증, 구루병·골연화증 등을 효능·효과로 가지고 있는 포스텐주(인산이수소칼륨), 로칼트롤연질캡슐0.25마이크로그람(칼시트리올), 원알파정(알파칼시돌)과의 비교표 제출

## <붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| 회사명 | 한국쿄와기린㈜ | 허가일 | 2020.09.17. |
|---|---|---|---|
| 제품명 | 1) 크리스비타주사액10밀리그램 (부로수맙, 유전자재조합)<br>2) 크리스비타주사액20밀리그램 (부로수맙, 유전자재조합)<br>3) 크리스비타주사액30밀리그램 (부로수맙, 유전자재조합) | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | v 1.0(2019.11.26.) |
| 주성분 및 함량 | 1) 1바이알(1밀리리터) 중 부로수맙 10밀리그램<br>2) 1바이알(1밀리리터) 중 부로수맙 20밀리그램<br>3) 1바이알(1밀리리터) 중 부로수맙 30밀리그램 | | |
| 효능·효과 | FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법 |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| - 해당사항 없음 | | |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| 고인산혈증 | • 일반적인 의약품 감시 활동<br>• 글로벌 PBER/PSUR 와 함께 허가승인 후 첫 2년동안은 6개월마다, 그 이후는 2년마다 제출<br>• 시판후 조사 중 사용성적조사 | • 사용상의 주의사항 중 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3. 약물 이상반응, 4. 일반적 주의, 5. 상호작용 항에 관련 내용 기술<br>• 허가 승인 이후 2년간 6개월 간격으로, 이후에는 1년 간격으로 평가 |
| 이소성 무기질 침착 | • 일반적인 의약품 감시 활동 | • 사용상의 주의사항 중 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 3. 약물 이상반응, 4. 일반적 주의 항에 관련 내용 기술<br>• 허가 승인 이후 2년간 6개월 간격으로, 이후에는 1년 간격으로 평가 |
| 중증 과민반응 | • 일반적인 의약품 감시 활동 | • 사용상의 주의사항 중 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3. 약물 이상반응, 4. 일반적 주의 항에 기술<br>• 허가 승인 이후 2년간 6개월 간격으로, 이후에는 1년 간격으로 평가 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| 65세 이상 고령자에서의 사용 | • 없음 | • 없음.<br>• 허가 승인 이후 2년간 6개월 간격으로, 이후에는 1년 간격으로 평가 |
| 경증에서 중등증의 신장애 환자에서의 사용 | • 없음 | • 사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것, 3, 약물이상반응 항에 기술<br>• 허가 승인 이후 2년간 6개월 간격으로, 이후에는 1년 간격으로 평가 |
| 장기간 사용 | • 없음 | • 없음.<br>• 허가 승인 이후 2년간 6개월 간격으로, 이후에는 1년 간격으로 평가 |