의약품 허가보고서

접수일자		2015.5.29.	접수번호	20150093018
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		알보젠코리아(주)		
제 품 명		디테린정100밀리그램(사프롭테린이염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		사프롭테린이염산염		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		이 약 1정 중 사프롭테린이염산염 100.00 밀리그램 - 사프롭테린으로서 76.8 밀리그램		
신청 사항	효능효과	테트라하이드로비옵테린(tetrahydrobiopterin, BH4)에 반응하는 비정형 페닐케톤뇨증의 치료		
	용법용량	이 약의 권장 시작용량은 1일 1회 10 mg/kg/day 이다. 1개월 동안 이 약 10 mg/kg/day 을 복용한 후 혈중 페닐알라닌의 변화로 치료에 대한 반응을 측정한다. 혈중 페닐알라닌 수치는 이 약 복용 1주일 후부터 1개월까지 주기적으로 확인되어야 한다. 10 mg/kg/day 에서 혈중 페닐알라닌이 베이스라인으로부터 감소되지 않는다면, 용량을 20 mg/kg/day 로 증가시킬 수 있다. 20 mg/kg/day를 1개월 동안 투여하여도 혈중 페닐알라닌이 감소하지 않는 비-반응 환자는 이 약의 투여를 중지한다. 이 약에 대하여 반응이 있으면 용량을 치료 반응도에 따라 5 ~ 20 mg/kg/day 범위에서 조절할 수 있다. 이 약은 매일 같은 시간에 음식물과 함께 섭취하고, 1일 2회 복용해서는 안된다. 해당시간에 투약을 놓친 경우 즉시 복용하고, 동일 날짜에 2회 이상 복용하지 않는다. 이 약은 그냥 정제상태로 삼키거나 물이나 사과 주스 120~240mL에 녹여 15분 이내로 복용한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.10.27.		
	효능·효과	붙임 참조		

	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	해당없음		
국외 허가현황		독일, 프랑스 및 스위스 의약품집 등 다수 의약품집 수재		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 고용석, 최영주, 이선희
심사부서		소화계약품과	심사담당자	김호순, 오우용, 박인숙
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항6호에 따른 면제

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

테트라하이드로비옵테린(tetrahydrobiopterin, BH4)에 반응하는 비정형 페닐케톤뇨증의 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장 시작용량은 1일 1회 10 mg/kg/day 이다. 1개월 동안 이 약 10 mg/kg/day 을 복용한 후 혈중 페닐알라닌의 변화로 치료에 대한 반응을 측정한다. 혈중 페닐알라닌 수치는 이 약 복용 1주일 후부터 1개월까지 주기적으로 확인되어야 한다. 10 mg/kg/day 에서 혈중 페닐알라닌이 베이스라인으로부터 감소되지 않는다면, 용량을 20 mg/kg/day 로 증가시킬 수 있다. 20 mg/kg/day를 1개월 동안 투여하여도 혈중 페닐알라닌이 감소하지 않는 비-반응 환자는 이 약의 투여를 중지한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약의 유효성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자 **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 4세 미만의 소아 및 65세 이상의 환자에 대한 안정성 유효성은 확립되어 있지 않다. 2) 임신 시 이 약 노출에 대한 임상자료는 없다. 3) 이 약과 레보도파의 병용 투여는 경련의 발생 또는 악화, 흥분성 및 과민성의 증가를 야기할 수 있으므로, 레보도파를 투여하고 있는 환자에 이 약을 처방하는 경우 주의를 기울여야 한다. 4) 신장애 및 간기능 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. **3. 이상반응** 임상시험에서 이 약(5～20mg/kg/day)을 투여받은 579명의 환자 중 약 35%가 이상

반응을 경험하였다. 보고된 가장 흔한 이상반응은 두통과 콧물이다. 이 약의 주요 임상시험에서, 다음의 이상 반응이 확인되었다.

계통 기관 분류	매우 흔함	흔함	빈도 불명
신경계	두통		
호흡기계	콧물	인후통, 비충혈, 기침	
소화기계		설사, 구토, 복통	
대사 및 영양계		저페닐알라닌혈증	
전신			아나필락시스

※ 빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔함(≥1/10) 및 흔함(≥1/100 ~ <1/10). 각 빈도 분류 내에서 바람직하지 않은 효과는 중증도가 높은 순부터 나타낸다.

4. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하는 환자는 페닐알라닌 제한 식이요법을 지속해야 하고, 정기적인 임상 평가(예. 혈중 페닐알라닌 및 티로신 농도, 영양소 섭취, 정신-운동 발달의 모니터링)를 받아야 한다.
2) 페닐알라닌-티로신-디하이드록시-L-페닐알라닌(DOPA) 대사경로에서의 지속성 또는 재발성 기능이상은 체단백질 및 신경전달물질 합성 결핍을 초래할 수 있다. 영아기 동안 낮은 혈중 페닐알라닌 및 티로신 농도의 장기적인 노출은 신경발달 손상 결과와 관련되었다. 혈중 페닐알라닌 및 티로신 농도와 영양 균형을 적절하게 조절하기 위해, 이 약을 복용하는 동안 페닐알라닌 및 단백질 식이에 대한 적극적인 관리가 필요하다.
3) 혈중 페닐알라닌 농도가 증가할 수 있으므로, 질환이 발생할 경우 의사와의 상담이 권장된다.
4) 이 약의 장기 사용에 대한 자료는 충분하지 않다.
5) 운전 및 기계사용에 대한 영향에 대해 실시된 시험은 없다.
6) 20mg/kg/day의 최대 권장량을 초과하는 이 약의 투여 후 두통과 어지러움이 보고되었다. 과량 투여시의 치료는 대증요법을 실시하여야 한다.
7) 이 약 복용 중단 시 복용 이전의 페닐알라닌 농도 수준보다 증가될 수 있다.

5. 상호작용

1) 별도의 상호작용 시험은 실시되지 않았다.
2) 이 약과 디히드로엽산 환원효소(dihydrofolate reductase) 저해제(예. methotrexate, trimethoprim)와의 병용투여는 시험되지 않았지만, BH4 대사를 방해할 수 있으므로, 병용 시 주의하여야 한다.
3) BH_4는 nitric oxide synthetase(산화질소 합성효소)의 보조인자이다. 널리 알려진

산화질소(NO) 공급원 예를들면 glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP), molsidomin), phosphodiesterase type 5 (PDE-5) 저해제 및 minoxidil을 포함하여 NO 대사 또는 작용에 영향을 미침으로써 혈관확장을 야기하는 모든 제제(국소 적용제제 포함)와 이 약을 병용 투여하는 동안 주의하여야 한다.

4) 이 약과 레보도파의 병용 투여는 경련의 발생 또는 악화, 흥분성 및 과민성의 증가를 야기할 수 있으므로, 레보도파를 투여하고 있는 환자에 이 약을 처방하는 경우 주의를 기울여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

6.1 임부

1) 이 약을 임부에 투여한 임상자료는 없다. 동물시험에서는 임신, 배/태자 발생, 분만 또는 출생 후 발생에 대한 직접 또는 간접적인 유해한 영향을 시사하지 않았다.
2) 임신 전 및 임신 동안에는 모체 및 태아를 위해 모체의 페닐알라닌 농도를 엄격하게 관리되어야 한다. 임신 전 및 임신 기간 동안의 최우선의 치료방법은 의사-감독하의 식이 페닐알라닌 섭취 제한이다. 엄격한 식이요법 관리에도 혈중 페닐알라닌 농도를 적절하게 감소시키지 못하는 경우에만 이 약의 사용이 고려되어야 한다. 임부에게 처방할 때는 주의를 기울여야 한다.

6.2 수유부

이 약 또는 대사체가 사람 모유로 배설되는지 알려져 있지 않다. 이 약을 수유부에 사용하는 것은 권장되지 않는다.

6.3 수태능

동물시험에서 이 약의 암·수 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

7. 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 4세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
2) 65세 이상의 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 고령의 환자에 처방할 때는 주의를 기울여야 한다.

8. 과량투여시의 처치

권장 최대용량인 20mg/kg/일을 초과하여 이 약을 투약하였을 때, 두통 및 어지럼움이 보고되었다. 과량투여에 대한 처치는 대증요법을 실시한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 눈에 띄지 않고, 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 원래 포장 상태로 보관할 것

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

* 원료의약품 등록에 관한 규정 제2조에 따른 면제

1.4 허가조건

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 안전성·유효성에 관한 자료(독성, 약리, 임상시험 성적에 관한 자료) 검토 완료

- 접수번호 : 20140181396

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 1. 신약

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	-
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	-

면제여부 : 제7조제6호가목 및 [별표6]에 따라 가교자료 면제, 제28조제2항에 따라 독일 의약품집 등 외국 의약품집에 수재되어 있음을 근거로 독성에 관한 자료 및 약리작용에 관한 자료 제출을 면제, 국내 기허가 품목(현재 취하)의 이력을 고려하여 안정성 시험자료 일부 면제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 제품은 현재 희귀의약품으로 지정되어 있는 테트라히드로비옵테린(BH4)의 일반명(INN)인 사프롭테린염산염을 주성분으로 하는 제품으로 사프롭테린은 체내에 존재하는 BH4의 합성제제로서 희귀의약품에 해당

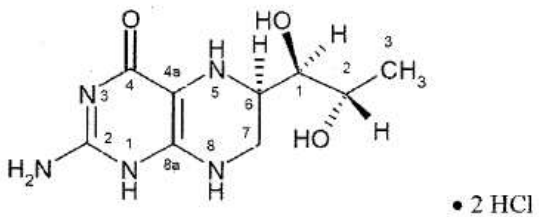
  ※ 근거 : 미국, 캐나다, 유럽 허가사항에 따르면, 사프롭테린은 체내 존재하는 tetrahydrobiopterin (BH4) 합성 형태로 설명하고 있음

- 기허가로 '테트라하이드로비옵테린정10, 50밀리그람((6R)-5,6,7,8-테트라하이드로-엘비옵테린·2HCl)'이 희귀 지정되어 있었으나, 2010년 취하됨
- 본 신청에 대한 근거자료로서 기허가 제품과의 동등성 자료가 아닌, 사프롭테린(제품명 쿠반정)으로 실시한 3편의 3상 임상자료(SCI 문헌)을 제출하였고, 비임상시험 자료는 개발국(독일) 이외 사용국(유럽, 미국, 캐나다 등)이 있는 것으로 면제 사유 제출
- 국외(유럽, 미국)의 허가사항을 근거로 시정함
- 별도로 사용기간 및 보관조건의 근거로 제출된 6개월 장기보존 및 가속시험자료를 검토한 결과 그 내용은 적합함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 디테린정100밀리그램(사프롭테린이염산염)
- 주성분인 사프롭테린(sapropterin)은 비정형 고페닐알라닌혈증(Atypical hyperphenylalaninemia) 치료제로 1998년 희귀의약품으로 지정된 테트라하이드로비옵테린(Tetrahydrobiopterin, BH4)의 국제일반명(INN, International Non-proprietary Name)임
- 주성분 : 사프롭테린이염산염 (Sapropterin dihydrochloride)
- 구조 및 분자식 : $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$ (314.17)



• 2 HCl

- 제형 : 속방정
- 용량 : 1정당 주성분 sapropterin dihydrochloride 100mg (sapropterin 으로써 76.8mg)
- 투여 경로 : 경구

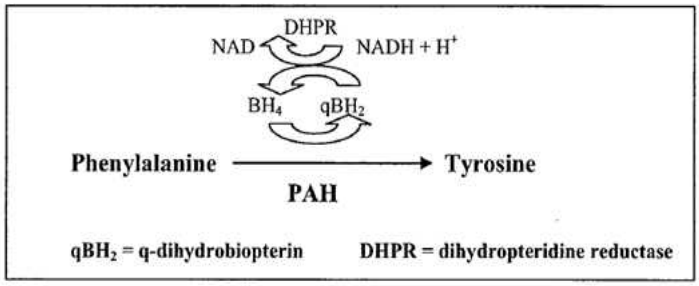
1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 쿠반정100mg(Kuvan)의 제네릭의약품으로 주성분 사프롭테린이염산염(Sapropterin dihydrochloride)은 내인성 물질인 테트라하이드로비옵테린(tetrahydrobiopterin, BH_4)의 합성형 물

질이다. BH_4는 페닐알라닌을 타이로신으로 수산화(hydroxylation) 시키는 페닐알라닌수산화효소(phenylalanine hydroxylase, PAH)의 필수 보조효소(cofactor)이다.

- 작용 메카니즘

- 사프롭테린은 테트라하이드로비옵테린 치료에 반응하는 페닐케톤뇨증 환자에서 결손된 페닐알라닌 수산화효소의 활성을 증가시켜, 손상된 페닐알라닌 대사기능을 회복시킨다. 또한, 사프롭테린은 테트라하이드로비옵테린 결핍증 환자에서 부족한 테트라하이드로비옵테린을 보충하여, 저하된 페닐알라닌수산화효소의 활성을 정상화 시킨다.



*Copied from Review of Dr. Anne Pariser, Pg.2

그림. 페닐알라닌의 수산화(hydroxolation)

- 쿠반(Kuvan)

- 오리지널 의약품인 쿠반정100mg은 미국 BioMarin Pharmaceutical Inc.사가 개발한 BH_4 상용의약품으로 현재 독일 소재 다국적 제약사인 Merck KGaA사 에 의해 유럽 등지에서 시판 중이고, 국내에는 품목허가 없이 센터공급의약품으로 희귀의약품센터를 통해 공급되고 있다.

- 쿠반은 다수의 비임상 및 임상시험을 통해 제품의 효능 및 안전성이 확인된 제품으로 독일의약품집(ROTE LISTE)과 스위스의약품집(AKDS) 등 다수의 의약품집에 수재되어 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 페닐케톤뇨증 (Phenylketonuria, PKU)은 선천성 아미노산 대사이상으로 페닐알라닌(Phenylalanine)을 타이로신(Tyrosine)으로 전환시키는 페닐알라닌수산화효소(phenylalanine hydroxylase, 단백질 속에 약 2~5% 함유)가 결핍되어 페닐알라닌이 체내에 축적되어 경련 및 발달장애(지능 장애, 담갈색 모발, 피부 색소 결핍 등)를 일으키는 상염색체성 유전 대사 질환이다.
- 페닐케톤뇨증은 12번 염색체 장완에 위치하는 페닐알라닌수산화효소 유전자의 돌연변이에 의해 페닐알라닌수산화효소의 결손을 초래하는 전형적 페닐케톤뇨증 (Classical PKU)과 페닐알라닌수산화효소의 조효소인 BH4 (Tetrahydrobiopterin)의 생합성 장애 과정에 이상이 있는 경우 페닐알라닌이 상승하는 비정형성 페닐케톤뇨증(Atypical PKU)으로 분류할 수 있다.
- 이 중 비정형성 페닐케톤뇨증(Atypical phenylketonuria)을 치료하기 위해서 BH4 조효소를 투여하고, 필요 시 신경전달물질의 전구체 투여하기도 한다.

1.3.1 국내 허가현황

- 테트라하이드로비옵테린(tetrahydrobiopterin)은 1998년 국내에서 비정형성 페닐케톤뇨증 치료제로

서 희귀의약품으로 지정되었고, 1999년 3월 5일 한국스티펠사의 테트라하이드로비옵테린정 10, 50mg가 허가되었다. 이후 한국희귀의약품 센터(2004.6.24.)를 통해 수입되다가 2010년 11월 11일 해당 품목이 삭제되어, 현재 테트라하이드로비옵테린으로 허가되어 있는 품목은 없으나, 쿠반정 100mg이 미허가보험등재 의약품으로 희귀의약품센터를 통해 공급되고 있다.

성분명	5-하이드록시트립토판	테트라하이드로비옵테린(tetra hydrobiopterin)	사프롭테린 (sapropterin)
희귀의약품 지정일	1998년	1998년	테트라하이드로비옵테린과 동일 성분
적응증	BH4가 결핍된 비정형성 페닐케톤뇨증	Atypical hyper-phenylalaninemia	Atypical hyper-phenylalaninemia
허가품목	5-에이치티피캡슐100mg (2001.05.07.)	테트라하이드로비옵테린정 10mg/50mg (1999.03.05)	쿠반정100mg 현재 미허가보험등재 의약품으로 센터공급 의약품임.
수입판매원	한국희귀의약품센터	한국희귀의약품센터 (현재 품목 취소로 미공급)	한국희귀의약품센터
제조원	중국 China Chemical & Pharmaceutical Co., Ltd.	스위스 Schircks Laboratories Switzerland	독일 Merck KGaA
용법용량	1일 100~300mg 경구 투여	1-20mg/kg/day 경구 투여. 소량의 물이나 오렌지 주스, 이유식에 녹여 30분 내 복용.	1일 1회 2-20mg/kg/day 경구 투여. 120~240mL에 녹여 15~20분 내 복용.
저장방법	기밀용기, 15-30℃에서 (차광하여) 보관	냉동고(-20℃나 그 이하) : 24개월이나 그 이상 냉장고의 냉동실 : 18개월 냉동실 : 4개월 실온 : 2개월	기밀용기 (25℃ 이하)

1.3.2 외국 허가사항

- 오리지널 의약품인 쿠반정은 미국, 유럽 등지에서 희귀의약품으로 허가되어 시판되고 있고, 독일 의약품집(ROTE LISTE), 스위스 의약품집(Arzneimittel Kompendium der Schweiz, AKDS), 프랑스 의약품집(VIDAL) 등 다수의 의약품집에 수재되어 있다.

	US FDA	EU EMEA
주성분	Saproterin	Tetrahydrobiopterin (sapropterin dihydrochloride)
제품명	Kuvan	Kuvan
희귀지정일	2004.01.29	2004.06.08
질환	Treatement of hyperphenylalaninemia	Treatement of hyperphenylalaninemia
적응증	Indicated to reduce blood phenylalanine (Phe) levels in patients with **hyperphenylalaninemia** (HPA) due to tetrahydrobiopterin- (BH4-) responsive Phenylketonuria (PKU). Kuvan is to be	Kuvan is indicated for the treatment of **hyperphenylalaninaemia** (HPA) in adult and paediatric patients of 4 years of age and over with phenylketonuria (PKU) who have been shown to be responsive

	used in conjunction with a Phe-restricted diet.	to such treatment. Kuvan is also indicated for the treatment of hyperphenylalaninaemia (HPA) in adult and paediatric patients with tetrahydrobiopterin (BH4) deficiency who have been shown to be responsive to such treatment.
품목허가일	2007.12.13	2008.12.02
허가권자	Biomarin Pharmaceutical Inc.	Merck Serono Europe Limited

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

- 해당 없음
- 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항2호 나목에 따른 기준 및 시험방법 심사 면제

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가 품목 '테트라하이드로비옵테린정 10mg, 50mg'의 허가 이력을 고려, 원료의 안정성 시험에 관한 자료 면제

  - 신청품목과 쿠반정과의 원료 동일성 입증 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항

  - 밀폐용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월(개봉 후 45일)

- 국외 허가사항

  - 미국허가사항: 20~25℃, Keep container tightly closed
  - 영국허가사항: 25℃이하, Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture, 3 Years

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch		batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존	25℃/60% RH	HDPE	30T	14166H1 14167H1 14168H1	70,000 T	0, 3, 6	적합
			60T	14166H2 14167H2 14168H2			
			120T	14166H3 14167H3 14168H3			
가속	40℃/75% RH	HDPE	30T	14166H1	70,000 T	0, 1, 2, 3, 6	적합

				14167H1 14168H1			
			60T	14166H2 14167H2 14168H2			
			120T	14166H3 14167H3 14168H3			

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 및 가속시험 모두 6개월까지 실시, 신청한 유효기간 12개월 적합
- **(시정사항)** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 3건의 임상시험 모두 SCI 등재 문헌에 해당함
- 임상시험성적자료 : 총 3건, 3상 3건

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
§ Efficacy : 페닐케톤뇨								
3상	PKU-003 *Lancet* 2007;370:504-10	다기관 무작위 위약대조 이중맹검 평행군	반응자[1] 중 혈중 페닐알라닌 농도가 600 또는 450 μmol/L(계획 변경 후) 이상, 8세이상 89명	사프롭테린 10mg/kg(QD) 42명 위약(QD) 47명 *120~240 mL 물 또는 사과/오렌지 쥬스에 녹여 복용	6주	별도의 식이패턴 변화 없이 기존 식이 유지	1_{st}: 기저시점 대비 6주 시점의 혈중 페닐알라닌 변화(ITT) 2_{nd}: 반응자 비율, 각 시점 페닐알라닌 변화	복용 1주 시험 이후부터 혈중 페닐알라닌이 낮아지고 6주간 유지됨

3상	PKU-006 *J Pediatr* 2009;154:700-7	무작위 위약대조 이중맹검 평행군	반응자[2] 중 페닐알라닌 내약용량이 1,000mg/d 이하 이고, 혈중 페닐알라닌 농도가 480 µmol/L 이하, 4~12세 소아 46명	사프롭테린 20mg/kg(QD) 33명 위약(QD) 12명 *120~240 mL 물 또는 사과/오렌지 쥬스에 녹여 복용	10주	3주 시점부터, 페닐알라닌 함유 식이량을 혈중 페닐알라닌 농도 기반으로 2주 간격으로 가감	1_{st}: 기저시점 대비 10주째 내약할 수 있는[3] 페닐알라닌 용량 변화 2_{nd}: 기저시점에서 3주 까지혈중 페닐알라닌 농도 변화	시험군이 혈중 Phe 농도를 잘 유지하면서, Phe 함유된 음식 섭취량을 증가시킬 수 있었음
3상	PKU-008 *Mol Genet Metab 2011*;103:315-322	다기관, 공개연장, 장기안전성	이전 3상[4] 험에서 4~50세의 111명의 사프롭테린 반응한 환자	5~20mg/kg/day(평균 용량: 16.2±4.7mg/kg/day) - 연구자가 혈중 Phe 농도에 따라 가감 *시작시점 3개월 까지: 120~240 mL 물 또는 사과/오렌지 쥬스에 녹여 복용 3개월 이후: 식전 정제형태로도 복용가능[6]	3년[5]	별도의 식이 제한은 없었음	AEs, SAEs, 임상실험실적 검사, 신체검진, 활력징후, 혈중 Phe 농도	

[1]PKU-001(1상) 시험에서 8일간 10mg/kg/d 투약 하여 30% 이상의 혈중 페닐알라닌 감소를 나타낸 반응자 중 선정
[2]part 1 시험에서 8일간 20mg/kg/d 투약 하여 30% 이상의 혈중 페닐알라닌 감소 및 8일 째 혈중 페닐알라닌 농도가 300 µmol/L 이하를 나타낸 반응자 중 선정
[3]360 µmol/L 미만의 페닐알라닌 농도
[4]PKU-004(PKU-001 및 PKU-003의 연장 시험에 해당), PKU-006
[5]평균 659±221일 노출(56~953 d)
[6]정제 그대로 복용하는 경우 20%의 BA 증가하였으나, 안전성 프로파일은 내약할만 하였음

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- **PKU-003**

- 사프롭테린 10mg/kg/d 복용 시 혈중 페닐알라닌 농도 변화

PKU-003		위약(n=47)	시험약(n=41)	
	기저치 농도(µmol/L)	888.3±323.1	842.7±299.6	
	6주 후 농도(µmol/L)	미제시	606.9±377.0	
	6주간 기저치 대비 변화량(µmol/L)	2.9±239.5	-235.9±257.0	P=0.0002

- 감소율이 30%이상인 반응자 비율: 시험약 44%, 위약 9%

- 기능 수행 능력, 인지 능력은 페닐알라닌의 혈중농도가 600 μmol/L 초과 시 악화되는 경향 보이고 그 이하로 유지 시 개선되는 양상 보임

- **PKU-006**

- Phe 총 내약 섭취량

		위약(n=12)	시험약(n=33)
PKU-006	기저치 Phe 섭취량(mg/kg/d)	16.3±8.4	16.8±7.6
	10주 후 Phe 총 내약 섭취량(mg/kg/d)	23.5±12.9	43.8±24.6

- 3주 시점에서 혈중 Phe 농도 변화량: 시험약 -148.5±134.2 μmol/L, 위약 -96.6±243.6 μmol/L

- 용법용량의 근거

- 제출되지는 않았으나, PKU-003을 완료한 80명의 환자에 대해 22주간의 공개 연장 시험(PKU-004)을 실시하였으며 2가지 파트로 나뉨(*Am J Med Genet Part A* 2008:146A;2851–2859, SCI O)

Part 1: 3군으로 나누어 각 2주간의 강제 용량(각 5, 20, 10mg/kg/day)으로 순차 투여한 뒤 4주간 10mg/kg/d를 일괄 투여받음

그 결과, 평균 혈중 Phe 농도가 베이스라인 시점 844±398 μmol/L에서 2주 째 744±384 μmol/L, 4주 째 581±399, 6주 째 640±382 μmol/L로 변화하였음

Part 2: 강제 용량의 6주 동안의 혈중 Phe 농도를 기반으로 하여 개별 용량으로 12주간 투약함

- 5mg/kg/d 투약군: 2주 시점에서 < 600μmol/L 및 6주 시점에서 < 240μmol/L
- 10mg/kg/d 투약군: 2주 시점에서 ≥ 600μmol/L 및 6주 시점에서 ≥ 240μmol/L 또는 6주 시점에서 ≥ 240μmol/L 및 < 600μmol/L
- 20mg/kg/d 투약군: 6주 시점에서 ≥ 600μmol/L

6.5.2. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- **PKU-006**
- Part 1에서는 90명 중 28례에서 52건의 이상반응 보고. 5% 이상의 환자에서 보고된 이상반응은 복통, 두통은 4%
- Part 2에서는 45명 중 34례(76%)에서 128건의 이상반응 보고

- 중대한 이상반응은 2례에서 충수염(위약군), 연쇄상 구균감염(시험약군)이 발생하였으나, 인관관계가 없는 것으로 판단함

- PKU-008에서 111명 중 21명(18.9%) 중도탈락 하였고, 3명은 이상약물반응에 인한 것으로 각각 집중장애, 혈소판의 감소, 간헐적 설사였음

- 기존에 보고된 사프롭테린의 이상반응 외 새롭게 발견되는 시그날은 없었음
- 111명 중 83례에 서 93건의 이상반응 보고되었고 이 중 약물가 관련있다고 판단된 약물이상반응은 37건 이었음
- 대부분의 이상반응은 경증에서 중등도 수준이었고, 중증의 이상반응은 총 6명이 보고되었고, 이 중 약물과 관련있다고 판단된 1명에서 집중 장애 및 기분 동요가 관찰되었음
- 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상반응은 1건 보고되었으며, 역류성 위식도염이 보고되었음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 사프롭테린에 반응하는 비정형 페닐케톤뇨증 환자에서 사프롭테린을 투여하였을 때, 혈중 페닐알라닌의 농도를 유의적으로 낮추었으며, 투여기간 동안 유지됨이 관찰되었음(PKU-003)
- 아울러, 비정형 페닐케톤뇨증 환자에 20mg/kg/d를 투여하였을 때, 내약할 수 있는 페닐알라닌 섭취량이 증가하였음(PKU-006)

  * 해당 2편의 임상자료는 미국의 허가사항(쿠반정)에 반영된 내용과 동일함

- 2편의 임상시험 및 그 이후 연장 시험(PKU-008)에서 관찰된 이상반응은 내약할만한 수준이었으며, 치료에 따른 기대 이익이 위험성을 상회하는 것으로 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽, 프랑스, 스위스 의약품집

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출(테트라하이드로비옵테린정 10mg, 50mg, 한국희귀의약품센터, '04.06.24. 희귀 허가, '10.11.11. 취하)