안전성·유효성 심사결과(희귀의약품)

(■ 최초, □ 변경)

2012년 3월 26일

담당자	연구관	과 장

안전성·유효성심사(의약품품목허가)

① 신청자	(주)삼오제약	② 접수번호	20110096458(2011.08.24)
③ 제품명	카바글루확산정200밀리그램(카르글루민산)	④ 구분	399(따로분류되지않는대사성의약품), 전문, 수입, 희귀

⑤ 원료약품 분량 (주성분)

○ 원료약품 및 그 분량

전체단위	이 약 1정 500mg 중					
세부구성	배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	제조원
	주성분	카르글루민산	별규	200	밀리그램	Laboratoires SYNTH-INNOVE

⑥ 성 상	한쪽면에 세개의 분할선이 있는 백색 장방형의 확산정
⑦ 신청 효능·효과	NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍 또는 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증
⑧ 신청 용법·용량	카바글루는 대사이상에 대한 경험이 풍부한 진료의의 감독아래 처방되어야 한다. **1. 용량** **가. NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍** 생후 첫날부터 복용을 빨리 시작하는 것이 권장된다. 최초 일일 복용량은 100mg/kg이며, 필요시 250mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 개별적으로 조절 되어야 하며 암모니아 혈장 농도가 정상적으로 잘 유지되는지를 관찰해야 한다. 장기복용 시, 대사조절이 잘 이루어진다면 체중의 증가에 따라 카바글루의 증량은 필요하지 않으며, 보통 10mg/kg~ 100mg/kg을 복용한다. **나. 이소발레르산혈증, 메틸말론산혈증, 프로피온산혈증** 유기산 혈증 환자에서 고암모니아혈증이 나타날 때 치료를 시작한다. 최초 일일 복용량은 100mg/kg이며, 필요시 250mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 개별적으로 조절 되어야 하며 암모니아 혈장 농도가 정상적으로 잘 유지되는지를 관찰해야 한다. *Carglumic acid에 민감성 시험:* 장기복용 시작 전에 개별적인 민감성 시험이 추천된다. ① 혼수상태의 소아에서 100~250mg/kg/일의 용량으로 복용을 시작할 때 암모니아 혈중농도를 복용 전에 측정하여, 카바글루 복용 후 몇 시간 안에 정상농도범위가 되어야 한다. ② 완만한 고암모니아혈증 환자에서, 3일간 변함없는 단백식이와 함께 100~200mg/kg/일의 시험용량을 복용하여, 암모니아의 정상 농도를 유지하는 농도를 결정한다. **2. 용법**

	일일 용량을 식전 또는 식사 중 1일 2~4회 분복하는 것이 권장된다. 사용량 조절을 위한 정제를 절반으로 분할하는 것은 가능하며, 경우에 따라 처방에 따른 1/4정 분할도 가능하다. 정제는 최소 5~10ml의 물에 붕해되어야 하며, 즉시 섭취하거나 비강영양튜브를 통하여 빠르게 복용하여야 한다. 현탁액은 약한 산성미를 가진다.
⑨ 저장방법 및 사용기간	기밀용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃)30개월
⑩ 기원및개발의 경위	▪ N-acetyl glutamate synthease (NAGS) 결핍은 발견된 지 얼마 되지 않은 새로운 대사성 질환으로 Orphan Europe社에서는 이 효소와 카바글루가 구조적으로 비슷함을 이용하여 이 질환에 효과적임을 밝혀냄
⑪ 약리작용 기전	N-acetylglutamte를 대체하여, 요로회소계를 복구시켜 암모니아 농도를 낮춤
⑫ 국내외사용현황	1) 미국: Carbaglu, Orphan europe, 2010.03.18 2) EMA : Carbaglu, Orphan europe, 2003.01.24
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정 (제2010-71호, 2010.10.19.) 제2조제7호(신약) [별표1]1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품
⑭ 검토결과	시정적합

※ 참고사항

1. 희귀의약품
2. 재보완사항 및 제출자료
 1) 신청한 사용기간을 입증할 수 있는 동규정 제7조제3호에 적합한 안정성시험자료로 재제출하고,
  : 완제품의 가혹시험, 원료의 장기, 가혹시험자료 제출
 2) 신청한 효능효과, 용법용량을 입증할 수 있는 동규정 제7조제6호에 적합한 임상시험 성적에 관한 자료
  : 누락된 임상시험보고서 자료 및 추가 적응증에 관한 근거 논문자료 제출. 끝.

[붙임] 1. 시정사항
 2. 안전성·유효성 검토요약

<붙임 1> 시정사항 - 카바글루확산정200밀리그램

원료약품 및 그 분량, 포장용기, 용법용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용시한을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 원료약품 및 그 분량

○ 원료약품 및 그 분량

전체단위	이 약 1정 500mg 중					
세부구성	**배합 목적**	**원료명**	**규 격**	**분 량**	**단 위**	**제조원**
	주성분	카르글루민산	별규	200	밀리그램	Laboratoires SYNTH-INNOVE

□ 포장용기

- 병(PP), 마개(LDPE)

□ 용법·용량

카바글루는 대사이상에 대한 경험이 풍부한 진료의의 감독아래 처방되어야 한다.

1.용량

가. NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍

생후 첫날부터 복용을 빨리 시작하는 것이 권장된다. 최초 일일 복용량은 100mg/kg이며, 필요시 250mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 개별적으로 조절 되어야 하며 암모니아 혈장 농도가 정상적으로 잘 유지되는지를 관찰해야 한다.

장기복용 시, 대사조절이 잘 이루어진다면 체중의 증가에 따라 카바글루의 증량은 필요하지 않으며, 보통 10mg/kg~ 100mg/kg을 복용한다.

Carglumic acid에 민감성 시험: 장기복용 시작 전에 개별적인 민감성 시험이 추천된다.

①혼수상태의 소아에서 100~250mg/kg/일의 용량으로 복용을 시작할 때 암모니아 혈중농도를 복용 전에 측정하여, 카바글루 복용 후 몇 시간 안에 정상농도범위가 되어야 한다.

②중등도의 고암모니아혈증 환자에서, 3일간 변함없는 단백식이와 함께 100~200mg/kg/일 의 시험용량을 복용하고, (식사전 또는 식후 1시간에) 혈중 암모니아농도를 측정하여 암모니아의 정상 농도를 유지하는 약물농도를 조절한다.

나. 이소발레르산혈증, 메틸말론산혈증, 프로피온산혈증

유기산 혈증 환자에서 고암모니아혈증이 나타날 때 치료를 시작한다. 최초 일일 복용량은 100mg/kg이며, 필요시 250mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 암모니아의 정상 혈중농도를 유지하기위해 개별적으로 조절 되어야 한다.

2. 용법

일일 용량을 식전 또는 식사 중 1일 2~4회 분복하는 것이 권장된다. 사용량 조절을 위한 정제를 절반으로 분할하는 것은 가능하며, 경우에 따라 처방에 따른 1/4정 분할도 가능하다.

정제는 최소 5~10ml의 물에 붕해되어야 하며, 즉시 섭취하거나 비강영양튜브를 통하여 빠르게 복용하여야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이약 또는 이약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 수유부

2. 이상반응

보고된 이상반응은 아래와 같으며, 기관계 및 빈도별로 구분되어 있다.

빈도는 매우 흔함(>1/10)

흔함(>1/100, <1/10)

흔치않음 (>1/1000, <1/100)

매우 흔치 않음(<1/10,000)으로 정의된다.

각각의 빈도군 에서, 부작용은 심각성이 낮은 순으로 기재된다.

NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍에서의 이상반응

실험실적 검사	흔치않음: 아미노기 전이효소의 증가
피부와 피하조직 장애	흔함: 발한 증가

유기산 혈증에서의 이상반응	
심장 장애	흔치않음: 서맥
위장 장애	흔치않음: 설사, 구토
일반적 장애와 복용부위	흔치않음: 발열

3. 일반적 주의

1)치료 중 모니터링

암모니아와 아미노산의 혈장 농도는 정상범위에서 벗어나지 않아야 한다.

카르글루민산에 대한 안전성 정보가 많지 않기 때문에 간, 신장, 심장기능, 혈액학적 매개변수에 대한 계획적인 감시가 필요하다.

2)영양관리

저단백 내성의 경우 단백제한식과 아르기닌 보충식이를 해야 한다.

4. 다른 약제와의 상호작용

특별한 상호작용은 발견되지 않았다.

5. 임산부, 수유부에 대한 투여

1)임산부: 카르글루민산을 임산부에게 투여한 임상자료는 없으나 동물시험에서 극소의 발생독성이 발현되었기 때문에 임산부 처방 시 주의해야한다.

2)수유부: 인간 모유 중으로의 이행은 알려져 있지 않지만, 쥐에서 이행이 보이므로 수유부에서는 금기이다.

6. 과량투여 시 처치

750mg/kg/일 의 용량을 섭취한 1명의 환자에서 교감신경흥분작용의 성격을 띠는 중독증상이 관찰되었다.; 빈맥, 심한 발한, 기관지 분비물의 증가, 체온증가, 불안함. 이러한 증상은 1회 휴약 후 사라졌다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1)어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2)개봉 전에는 차광하여 냉장보관(2-8℃)하며, 개봉 후에는 1개월이내 실온(1-30℃)에 보관한다. 습기를 피한다.

3)본제를 다른 용기에 옮겨 담는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

□ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 30개월

[붙임] 안전성·유효성 검토요약 *- 카바글루, 삼오제약(주)*

<제출자료의 범위; 제2조제8호, Ⅰ. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품)>

자료번호	기원	구조결정, 물리화학적성질	안정성				독성								약리			임상		외국사용현황	국내사용현황
			원료		완제							기타									
			장기	가혹	장기	가혹	단회	반복	유전	생식	발암성	국소	의존성	항원성 면역	효력	안전성	ADME	임상	가교		
자료범위	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<심사자 종합적 검토의견> 적합

해당 품목은 희귀의약품으로 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한자료(품질에 관한자료), 3. 안전성에 관한 자료, 4. 독성에 관한 자료는 면제임.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

▪ 개발경위 : 이는 N-acetyl glutamate synthease (NAGS) 결핍은 발견된 지 얼마 되지 않은 새로운 대사성 질환으로 Orphan Europe社에서는 이 효소와 카바글루가 구조적으로 비슷함을 이용하여 이 질환에 효과적임을 밝혀냈다. 또한 유기산의 축적으로 인하여 N-acetyl glutamate synthease (NAGS)의 결핍이 생기므로 유기산혈증으로 인한 고암모니아혈증에서 또한 카바글루가 효과적임을 입증하였다.

1.2. 약리작용기전

▪ 작용기전 :

- ① NAGS(N-acetyl glutamate synthetase)의 결핍 및 ②프로피온산혈증, 메틸말로닐산혈증, 이소발레르산혈증에서 유기산이 축척으로 인해 CPS1(Carbamoyl phosphate synthetase1)의 조효소인 NAG(N-acetyl glutamate)가 생성되지 못할 때, 구조적 유사물인 카바글루믹산을 투여하여 NAG를 대체함. 이로 인해 요소회로계를 복구시켜 혈중 암모니아농도를 감소시킴.

▪ 국내·외 개발현황 :

- 국내: 적응증은 다르나, 고암모니아혈증에 쓰이는 제품들 있음
  1) 부페닐정, 글로벌데이몬파마, 전문, 희귀, 2005.06.20
  2) 암모뷸주, 글로번데이몬파마, 전문, 희귀, 2008.02.04
- 국외: 1) 미국: Carbaglu, Orphan europe, 2010.03.18
  2) EMA : Carbaglu, Orphan europe, 2003.01.24

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 희귀의약품으로 기준및시험방법 면제

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험

시험종류	측정시기 (month)
장기시험	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24, 36 개월
가속시험	0, 1, 2, 3, 6 개월(9, 12, 24, 36 not scheduled)-12개월은 일부실시
가혹시험	0, 1, 2, 4, 6 시간

3.2. 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	측정시기 (month)
장기보존시험	5℃	0,3,6,9,12,18
		0,3,6,9,12,18,24,36
		0,3,6,9,12,18,24,36(보완시 제출)
가속시험	25℃/60% RH	0,3,6,9,12,18
		0,3,6,9,12
	30℃/60%RH	0,1,2,3,6,9,12
	40℃/75%RH	0,1,2,3,6
가혹시험	산성 (0.5M HCl), 실온	0, 1, 2, 4, 6 hr
	건조상태, 120°C 가열	
	산화(17.5% 과산화수소)	
	광선	
	습도 및 열(50°C)	
	placebo	

3.2.1 개봉 후 안정성시험

4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료

- 제28조제2항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 효능·효과:

  NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍 또는 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증

- 신청 용법·용량:

  카바글루는 대사이상에 대한 경험이 풍부한 진료의의 감독아래 처방되어야 한다.

  1. 용량

  가. NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍

  생후 첫날부터 복용을 빨리 시작하는 것이 권장된다. 최초 일일 복용량은 100mg/kg이며, 필요시 250mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 개별적으로 조절 되어야 하며 암모니아 혈장 농도가 정상적으로 잘 유지되는지를 관찰해야 한다.

  장기복용 시, 대사조절이 잘 이루어진다면 체중의 증가에 따라 카바글루의 증량은 필요하지 않으며, 보통 10mg/kg~ 100mg/kg을 복용한다.

  나. 이소발레르산혈증, 메틸말론산혈증, 프로피온산혈증

  유기산 혈증 환자에서 고암모니아혈증이 나타날 때 치료를 시작한다. 최초 일일 복용량은 100mg/kg이며, 필요시 250mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 개별적으로 조절 되어야 하며 암모니아 혈장 농도가 정상적으로 잘 유지되는지를 관찰해야 한다.

  Carglumic acid에 민감성 시험: 장기복용 시작 전에 개별적인 민감성 시험이 추천된다.

  ③ 혼수상태의 소아에서 100~250mg/kg/일의 용량으로 복용을 시작할 때 암모니아 혈중농도를 복용 전에 측정하여, 카바글루 복용 후 몇 시간 안에 정상농도범위가 되어야 한다.

  ④ 완만한 고암모니아혈증 환자에서, 3일간 변함없는 단백식이와 함께 100~200mg/kg/일의 시험용량을 복용하여, 암모니아의 정상 농도를 유지하는 농도를 결정한다.

  2. 용법

  일일 용량을 식전 또는 식사 중 1일 2~4회 분복하는 것이 권장된다. 사용량 조절을 위한 정제를 절반으로 분할하는 것은 가능하며, 경우에 따라 처방에 따른 1/4정 분할도 가능하다. 정제는 최소 5~10ml의 물에 붕해되어야 하며, 즉시 섭취하거나 비강영양튜브를 통하여 빠르게 복용하여야 한다. 현탁액은 약한 산성미를 가진다.

6.1 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP) 개요

- 자료제출증명서 : 제출(보완 후 제출)

6.2. 임상시험

- 요약표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1. 임상약리시험							
1상	PP99148/O	공개 무작위	건강한 성인 남성 12명	1) 시험군: 카르글루민산 붕해정	단회	-PK -내약성	-총 10건의 부작용 보고. 9건이 소화기계(묽은변, 소화불량)

	E312/PK/99-01	교차		100mg/kg 2) 대조군: 카르글루민산 산제 100mg/kg			-AUC, Cmax 동등, 생물학적 동등성 입증. 배설도 유사 -반감기 약 6h, Tmax 1.5-4.0h -신장으로 배설
1상	SPC 313-1	공개 단일군	건강한 성인 남성 3명	1) 시험군: ^{14}C-카르글루민산제 100mg/kg	단회	-PK -내약성	-방사성 소변으로 8-9%, 대변으로 72%정도 배출 -혈중 방사성 2개의 피크 생성. -내약성 양호
1상	Mol Genet Metab. (2009)	-	건강한 20-40세 성인 5명	1) 시험군: 카바글루 50mg/kg 붕해정 in 60mL 물에 녹여서 복용. 약물 복용후 60mL물복용 * $NaH^{13}CO_3$ 주입시작 90분 후 약물 투여	단회	- 혈액 중 [^{13}C]urea, $H^{13}CO_3^-$, 아미노산 농도 -호흡 $^{13}CO_2$	-CO2 농도로 확인한 결과, 카바글루는 중탄산염 회전율에 영향을 미치지 않았음 -혈중 ^{13}C]urea는 투약 후 보통 60분 후부터 0.021 ± 0.011 μmol/min/L의 평균비율로 증가함. 1명은 160분후, 1명은 영향 없음 -알라닌 감소, 이소류신 감소, 글루타민 및 알지닌, 글루코즈 변화 없음 -내약성 양호
2. 치료적 탐색 및 확증 임상시험							
-	Pediatric research (2008)	-	1) NAGS 결핍 여성 57세 2) 프로피론산혈증 6세 3) 건 강 한 20-40세성인 17명	1) 시험군: 카바글루 2.2g/m^2/일 2) 대조군: - * 0.33mmoL/kg [^{13}C]sodium acetate를 0시점에 복용	3일	-혈장 [^{13}C]urea 절대 [^{13}C]urea 농도 등	-환자1은 카바글루 투여전에 비해 혈징urea 농도 4배증가, 절대 urea 농도 8배 증가로 건강한 성인에 비해 2배 높았음, 암모니아수치는 거의 정상으로 떨어짐 -환자2는 투여전에 비해 혈징urea 농도 2배증가, 절대 urea농도 3배 증가로 건강한성인의 정상값에는 못미치는 농도였음. -프로피온산혈증환자는 NAGC환자보다 개선수치는 적었으나, 전반적으로 암모니아 수치를 개선하고 요소 생성능력을 향상시킴.
-	미국에서 카바글루 사용 경험 (2004-2008)	-	1)NAGS 결핍, 2)프로피온산혈증, 3)NAGS 이중접합체 가진 환자 총 7명	1) 시험군: 카바글루 ≥25kg: 2.2g/m2/일 <25kg: 100mg/kg/일 *$^{15}NH_4Cl$ 또는 [1-^{13}C] sodium을 복용한 후 약물 투여	3일	1차 -유효성: 혈중 암모니아, 요소, 아미노산 등 2차 -안정성	-연령은 18,51,58,6,11,8,5세 -NAGS결핍환자 암모니아 감소, 요소 증가에서 가장 큰 수치 변화를 보임 -프로피온산혈증환자들은 NAGS결핍환자들보다 그 변화량은 적었지만 요소, 글루타민의 유의적인 증가 등의 요소회로 기능 개선을 보였음. 암모니아는 2명에서만 유의적인 감소 -NAGS이중결합체 가진 환자는 유의적인 차이는 없었음. -1명 비염. 다른 환자들은 이상반응 없었음
-	Pediatrics (2011)	-	프로피온산혈증 환자 7명	1) 시험군: 카바글루 ≥25kg: 2.2g/m2/일 <25kg: 100mg/kg/일 * 0.33mmoL/kg [^{13}C]sodium acetate를 0시점에 복용	3일	-유효성: 혈액 중 [^{13}C]urea,암모니아, 아미노산 등	-연령은 15개월~13세 -혈중 CO_2 변화없음. -[^{13}C]urea는 투여 0~90분 사이에 빠르게 증가되어 180분 후 최고치 나타냄. 투여후 2.2→3.8μM로 70% 이상 증가함. 이 전 연구에서 확인된 건강한 성인에서 4.01μM과 유

							사함. -암모니아 수치 유의하게 감소(평균 59→43μMol/L)
-	임상보고서 보완후 제출	-	NAGS 결핍 환자 23명	1) 시험군: 카르글루민산 초기용량은 100-250mg/kg/일, 1일 2-5회 권장 반응에 따라 점차 양을 감소	1) 단기: 7일 2) 장기: 최대 16년	1차 -유효성: 혈중 암모니아, 글루타민, 시트룰린 2차 -유효성: 단백질섭취제한 필요, 성장, 신경적, 정신적 상태 등 -안전성	-치료시작 연령은 9명은 1개월 미만, 9명은 2~11개월, 5명은 5~13살 -18명 장기간 치료. 평균 8년(2.5~20.8년). 주로 2~4회 복용. -암모니아수치는 3일후 정상수치가 되었으며, 7일까지 유지됨. 장기치료시도 정상 범위 유지 -글루타민수치는 1일째부터 정상수치 유지, 7일 및 장기간 정상범위 유지 -시트룰린은 2일째까지 정상수치. 7일깨까지는 감소됨. 장기치료시에는 다시 정상수치 -성장발달, 신경계, 정신운동계 향상이 나타남. -23명 중 17명 이상반응 경험. 2명 사망하였으나 시험약과 관련 없음. 118건의 이상반응 중 1건만 시험약 관련
3상	OE-CGA001-OA2009 보완후 원문제출	-	유기산 혈증환자 57명 (프로피온산혈증16, 메틸말로닐산혈증21,이소발리렐산혈증4)	1) 시험군: 카바글루 초기용량은 100-250mg/kg/일, 1일 2-3회 권장 각 환자에 대한 복용량은 진료의의 판단에 따름	15일까지	1차 -유효성: 혈중 암모니아, 2차 -유효성: 아미노산,유기산,중탄산염,케톤체,신경계,정신계 -안전성	-15일 안에 95.8%가 호전됨. -카바글루의 치료기간은 평균 5.5일이었음. -유효군에서 평균 암모니아 농도는 IVA 52.5, MMA 67.7, PA 47.8μmol/L였음. 신생아 60.7, 비신생아 55.2μmol/L -유효군에서 종료시까지 평균은 2.4일, 중앙값 1.5일 -반응시간 평균 신생아에서 더 빠름 -장관계, 신경계 증상 감소, 케톤증과 과호흡 감소 보임 -25명(43.9%)에서 74건의 부작용 발생. 사망 7명있었으나 시험약과 관련없음. -설사 연관 있었음.
-	European Journal of pediatrics (2010)	-	NAGS결핍 남매환자 3명	1) 사망 2) 생후 3개월부터 250mg/kg/일, 1일 4회로 시작, 14개월 200mg/kg/일, 이후 4년동안 80mg/kg/일. 13년째 15mg/kg/일 3) 생후 2일째 210mg/kg/일, 점진적 감량하여 3년후 40mg/kg/일.	최대 13년	- 안정성, 유효성 확인	- 즉각적인 치료를 통하여 현재 정상상태 유지하고 있음.
-	International journal of general Medicine (2011)	-	-NAGS 결핍 -CPS1 결핍 - organic acidemias	- 80~100mg/kg/day - 60~100mg/kg/day		- 안정성, 유효성 확인	- NCG(n-carbamylblutamate)는 EU와 미국에서 NAGS deficiency에 따른 hyperammonemia의 치료를 위해 허가 받음(초기에 100 mg/kg에서 필요에 의해 250mg/kg 까지 투여 가능)

							- NCG는 요소생성을 증가시키고, 혈중 암모니아와 glutamine의 level을 낮춤.
-	The Journal of Pediatrics (2005)	-	- 고암모니아혈증 환자(생후 8시간~4개월)	- 투여 전 ammonia 농도 측정 후 NCGA (N- carbamoyl-L-glutamic acid) 투여		- 혈장 중 ammonia 측정	- 투여 후 암모니아 농도 monitoring 실시
-	Advances in experimental medicine and biology (1982)	-	-NAGS 결핍	1) 단백질 공급 제한 2) 벤조산투여 3) Carbamyl glutamate (CG) 투여		-혈장 및 뇨중의 아미노산 측정	- 벤조산 및 CG투여 후 결과치 감소 - CG를 750mg/kg까지 증량하였을 때 교감신경흥분작용의 중독증상(빈맥, 심한 발한, 기관지 분비물의 증가, 체온증가, 지속적인 울음)이 생김

6.3. 검토의견: 적합

- 가교자료 : 면제

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- 1) 미국: Carbaglu, Orphan europe, 2010.03.18
  2) EMA : Carbaglu, Orphan europe, 2003.01.24

	한국	FDA	EMC(거의 동일)
용법 용량	NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍 또는 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증	1.1 Acute hyperammonemia in patients with NAGS deficiency 1.2 Maintenance therapy for chronic hyperammonemia in patients with NAGS deficiency	carbaglu is indicated in treatment of - hyperammonaemina due to N-acetylglutamate synthase primary deficiency - hyperammonaemina due to isovaleric acidaemia - hyperammonaemina due to methymalonic acidaemia - hyperammonaemina due to propionic acidaemia
효능 효과	**1.용량** **가. NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍** 생후 첫날부터 복용을 빨리 시작하는 것이 권장된다. 최초 일일 복용량은 100mg/kg이며, 필요시 250mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 개별적으로 조절되어야 하며 암모니아 혈장 농도가 정상적으로 잘 유지되는지를 관찰해야 한다. 장기복용 시, 대사조절이 잘 이루어진다면 체중의 증가에 따라 카바글루의 증량은 필요하지 않으며, 보통 10mg/kg~ 100mg/kg을 복용한다.	Carbaglu treatment should be initiated by a physician experienced in metabolic disorders. **2.1 Adult Dosage and Administration** The recommended initial dose for acute hyperammonemia is 100 mg/kg/day to 250 mg/kg/day. Concomitant administration of other ammonia lowering therapies is recommended. Dosing should be titrated based on individual patient plasma ammonia levels and clinical symptoms. The recommended maintenance dose should be titrated to target normal plasma ammonia level for	Carbaglu treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of metabolic disorders. Posology: • For N-acetylglutamate synthase deficiency: Based on clinical experience, the treatment may be started as early as the first day of life. The initial daily dose should be 100 mg/kg, up to 250 mg/kg if necessary. It should then be adjusted individually in order to maintain normal ammonia plasma levels (see section 4.4). In the long term, it may not be necessary to increase the dose

	Carglumic acid에 민감성 시험: 장기복용 시작 전에 개별적인 민감성 시험이 추천된다. ①혼수상태의 소아에서 100~2 50mg/kg/일의 용량으로 복용을 시작할 때 암모니아 혈중농도를 복용 전에 측정하여, 카바글루 복용 후 몇 시간 안에 정상농도범위가 되어야 한다. ②중등도의 고암모니아혈증 환자에서, 3일간 변함없는 단백식이와 함께 100~200mg/kg/일 의 시험용량을 복용하고, (식사전 또는 식후 1시간에) 혈중 암모니아농도를 측정하여 암모니아의 정상 농도를 유지하는 약물농도를 조절한다. **나. 이소발레르산혈증, 메틸말론산혈증, 프로피온산혈증** 유기산 혈증 환자에서 고암모니아혈증이 나타날 때 치료를 시작한다. 최초 일일 복용량은 100mg/kg이며, 필요시 250mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 암모니아의 정상 혈중농도를 유지하기 위해 개별적으로 조절 되어야 한다. **2. 용법** 일일 용량을 식전 또는 식사 중 1일 2~4회 분복하는 것이 권장된다. 사용량 조절을 위한 정제를 절반으로 분할하는 것은 가능하며, 경우에 따라 처방에 따른 1/4정 분할도 가능하다. 정제는 최소 5~10ml의 물에 붕해되어야 하며, 즉시 섭취하거나 비강영양튜브를 통하여 빠르게 복용하여야 한다.	age. Based on limited data in 22 patients receiving maintenance treatment with Carbaglu in a retrospective case series, maintenance doses were usually less than 100 mg/kg/day. The total daily dose should be divided into 2 to 4 doses and rounded to the nearest 100 mg. (i.e. half a Carbaglu Tablet) **2.2 Preparation for Oral Administration in Adults** Carbaglu tablets should not be swallowed whole or crushed. Disperse Carbaglu tablets in water immediately before use. Each 200 mg tablet should be dispersed in a minimum of 2.5 ml of water and taken immediately. Carbaglu tablets do not dissolve completely in water and undissolved particles of the tablet may remain in the mixing container. To ensure complete delivery of the dose, the mixing container should be rinsed with additional volumes of water and the contents swallowed immediately. USE IN OTHER FOODS AND LIQUIDS HAS NOT BEEN STUDIED CLINICALLY AND IS THEREFORE NOT RECOMMENDED. **2.3 Preparation for Nasogastric Tube Administration in Adults** For patients who have a nasogastric tube in place, Carbaglu should be administered as follows: Mix each 200 mg tablet in a minimum of 2.5 ml of water. Shake gently to allow for quick dispersal. Administer the dispersion immediately through the nasogastric tube Flush with additional water to clear the nasogastric tube. **2.4 Pediatric Dosage and Administration** The recommended initial dose for acute hyperammonemia is 100 mg/kg/day to 250 mg/kg/day. Concomitant administration of other ammonia lowering therapies is recommended. Dosing should be titrated based on individual patient plasma ammonia levels and clinical symptoms. The recommended maintenance dose should be titrated to target normal plasma ammonia level for age. Based on limited data in 22 patients receiving maintenance	according to body weight as long as adequate metabolic control is achieved; daily doses range from 10 mg/kg to 100 mg/kg. Carglumic acid responsiveness test It is recommended to test individual responsiveness to carglumic acid before initiating any long term treatment. As examples - In a comatose child, start with a dose of 100 to 250 mg/kg/day and measure ammonia plasma concentration at least before each administration; it should normalise within a few hours after starting Carbaglu. - In a patient with moderate hyperammonaemia, administer a test dose of 100 to 200 mg/kg/day for 3 days with a constant protein intake and perform repeated determinations of ammonia plasma concentration (before and 1 hour after a meal); adjust the dose in order to maintain normal ammonia plasma levels. • For isovaleric acidaemia, methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: The treatment should start upon hyperammonaemia in organic acidaemia patients. The initial daily dose should be 100 mg/kg, up to 250 mg/kg if necessary. It should then be individually adjusted in order to maintain normal ammonia plasma levels (see section 4.4). Method of administration: Based on pharmacokinetic data and clinical experience, it is recommended to divide the total daily dose into two to four doses to be given before meals or feedings. The breaking of the tablets in halves allows most of the required posology adjustments. Occasionally, the use of quarter tablets may also be useful to adjust the posology prescribed by the physician. The tablets must be dispersed in a minimum of 5-10 ml of water and ingested immediately or administered by fast push through a syringe via a nasogastric tube. The suspension has a slightly acidic

		treatment with Carbaglu in a retrospective case series, maintenance doses were usually less than 100 mg/kg/day. The total daily dose should be divided into 2 to 4 doses. **2.5 Preparation for Oral Administration Using an Oral Syringe in Pediatrics** For administration via oral syringe, Carbaglu should be administered as follows: Mix each 200 mg tablet in 2.5 ml of water to yield a concentration of 80 mg/mL in a mixing container. Shake gently to allow for quick dispersal. Draw up the appropriate volume of dispersion in an oral syringe and administer immediately. Discard the unused portion. Refill the oral syringe with a minimum volume of water (1-2 mL) and administer immediately. **2.6 Preparation for Nasogastric Tube Administration in Pediatrics** For patients who have a nasogastric tube in place, Carbaglu should be administered as follows: Mix each 200 mg tablet in 2.5 ml of water to yield a concentration of 80 mg/mL in a mixing container. Shake gently to allow for quick dispersal. Draw up the appropriate volume of dispersion and administer immediately through a nasogastric tube. Discard the unused portion. Flush with additional water to clear the nasogastric tube.	taste.

8. 국내유사제품과의 비교 :

- 적응증은 다르나, 고암모니아혈증에 쓰이는 제품들 있음 : 부페닐정, 암노뉼주