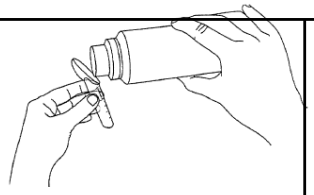
의약품 허가보고서

접수일자	2015.5.6.	**접수번호**	20150079654
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)	이수앱지스		
제 품 명	페부레인과립(페닐부틸산나트륨)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	페닐부틸산나트륨		
제조/수입 품목	수입품목		
제형/함량	이 약 1그램 중 페닐부틸산나트륨 483밀리그램		
신청 사항 **효능효과**	다음 효소결핍을 수반하는 요소회로이상증 환자의 치료를 위한 부가요법 또는 Carbamylphosphate synthetase (CPS), Ornithine transcarbamylase (OTC), argininosuccinate synthetase (AS) 신생아형 효소결핍(생후 28일 이내에 나타나는 완전효소결핍) 환자 또는 고암모니아성 뇌병증 경험이 있는 후발효소결핍(생후 1개월 이후 나타나는 부분 효소결핍)이 있는 환자		
용법용량	항상 이 약을 복용할 때는 의사의 처방에 따라야 한다. 만약 용법용량이 확실하지 않거든, 반드시 의사 또는 약사에게 확인하도록 한다. **<u>용량</u>** 페부레인은 체중을 기본으로 하여 단백질 허용량, 식이요법에 맞추어 복용한다. 또한 정확한 1일 투여량을 결정하기 위해 정기적인 혈액 검사를 해야 한다. 반드시 의사가 정해주는 과립의 양을 투여해야 한다. **<u>용법</u>** 페부레인은 경구투여 해야 한다. 또한 페부레인은 천천히 녹기 때문에 위루 형성술(gastrostomy, 배에서 위로 연결하는 구멍을 만드는 것) 또는 경비위관(nasogastric tube, 코를 통해 식도를 지나 위까지 튜브를 삽입 하는 것)을 통해 투여해서는 안 된다. 페부레인은 저단백 식이요법과 함께 적용되어야 한다. 페부레인은 식사 시에 함께 복용하며, 유아의 경우 하루에 4~6번 나누어		

복용할 수 있다.
페닐부틸산나트륨을 3g까지 측량할 수 있는 계량 스푼이 약과 함께 제공된다. 용량 측정 시에만 이 숟가락을 사용하도록 한다.

< 용량 측정 >

• 계량 스푼에 있는 선은 페닐부틸산나트륨의 'g'를 나타낸다. 정확한 투여 용량을 의사에게 처방 받는다.
• 과립을 *아래 그림*과 같이 직접 계량 스푼에 붓는다.



심사부서	소화계약품과	**심사담당자**	승호선, 송영미, 박인숙
	약효동등성과		이윷모, 김은희, 이윤숙
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

다음 효소결핍을 수반하는 요소회로이상증 환자의 치료를 위한 보조요법 : Carbamylphosphate synthetase(CPS), Ornithine transcarbamylase(OTC) 또는 arginosiccinic acid synthetase(AS) 신생아형 효소결핍(생후 28일 이내에 나타나는 완전효소결핍) 환자 또는 고암모니아성 뇌증의 병력이 있는 후발효소결핍(생후 1개월 이후 나타나는 부분 효소결핍)이 있는 환자

○ 용법·용량

용량 일일 용량은 환자의 단백질 내성((protein tolerance) 및 성장과 발달을 위해 필요한 일일 단백질 섭취량에 따라 개별적으로 조절해야 한다. 페닐부틸산나트륨의 하루 총 투여용량은 체중이 20kg미만인 소아의 경우 450-600mg/kg/day, 체중이 20kg이상인 소아 및 성인의 경우 9.9-13.0g/m2/day이다. 하루 20g이상을 초과하는 용량에 대해서는 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. **용법** 이 약은 경구투여 해야 한다. 이 약은 비위관이나 위루관(nasogastric or gastrostomy tube)으로 투여해서는 안된다. 이 약은 1일 투여용량을 식사횟수에 맞추어 동량씩 나누어 식사와 함께 복용한다(예: 소아의 경우 하루 4~6회). 이 약은 음료(물, 과일 주스, 무단백 영아용 조제분유 등) 또는 고체식(으깬 감자, 사과 스프 등)에 뿌려서 섭취할 수 있다. 만약 음식에 약을 혼합하였다면, 그 즉시 섭취하도록 한다. 이러한 경우 맛을 숨길 수 있도록 즉시 복용해야 한다.

페닐부틸산나트륨을 3g까지 측량할 수 있는 250mg 눈금단위의 계량스푼이 약과 함께 제공된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

(1) 이 약은 페닐부틸산나트륨 1g당 124mg의 나트륨을 포함한다. 이는 일일 최대용량 페닐부틸산나트륨 20g 당 나트륨 2.5g 해당한다. 그러므로 울혈성 심부전 환자 또는 중증 신장애 환자, 나트륨 저류로 인한 부종이 나타날 수 있는 모든 환자에서 주의하여야 한다.

(2) 이 약은 신장과 간을 통해 대사되어지므로 신장애 또는 간장애 환자에게 이 약을 투여할 경우 주의하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

(1) 이 약은 응급상황인 급성 고암모니아혈증의 치료에 사용해서는 안 된다.

(2) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자

(3) 임부

(4) 수유부

(5) 이 약은 수크로스(자당)를 포함하고 있으므로 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토스(glucose-galactose) 흡수장애, 또는 수크로스 이소말타아제 결핍증 등의 유전적인 질환을 가진 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다.

3. 이상반응

임상시험에서 아래의 이상반응들이 관찰되었다. 아래에 기재된 이상반응은 빈도 및 기관계(SOC)에 따라 분류하였다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).

기관계	빈도	이상반응
혈액 및 림프계	흔하게	빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 백혈구증가증, 혈소판증가증
	흔하지 않게	재생불량성빈형, 반상출혈
대사 및 영양	흔하게	대사성 산증, 알칼리증, 식욕감퇴
정신계	흔하게	우울증, 과민증
신경계	흔하게	실신, 두통
심혈관계	흔하게	부종

	흔하지 않게	부정맥
위장관계	흔하게	복통, 구토, 구역, 변비, 미각이상
	흔하지 않게	췌장염, 소화성궤양, 직장출혈, 위염
피부계	흔하게	발진, 피부의 비정상적 냄새
신장 및 비뇨기계	흔하게	신세뇨관 신증
생식기계 및 유방	매우 흔하게	무월경, 불규칙한 월경
실험실적 수치	흔하게	혈중 칼륨, 알부민, 총단백질 및 인 수치의 감소, 혈중 알칼리성 인산분해효소, 아미노전이효소, 빌리루빈, 요산, 염소, 인 및 나트륨 수치의 증가, 체중증가

4. 일반적 주의

(1) 이 약의 복용 중 간혹 뇨검사, 혈액 화학 수치, 혈액학적 시험을 수행하여야 한다. 암모니아, 아르기닌, branch-chain 아미노산, 혈청단백의 혈장농도는 정상범위로 유지되어야 하고, 혈장의 글루타민은 1000μmol/L 이하로 유지되어야 한다.
페닐부틸산과 그 대사체인 페닐아세트산과 페닐아세틸글루타민은 정기적으로 모니터링해야 한다.

(2) 혈청 칼륨농도를 모니터링해야 한다. 페닐아세틸글루타민의 신장 배설로 인해 소변을 통한 칼륨 소실이 유발될 수 있으므로, 치료 중에 혈청 칼륨 농도를 모니터링해야 한다.

5. 상호작용

(1) 이 약의 복용 중 발프론산과 할로페리돌에 의해 고암모니아혈증이 유발된다는 보고가 있다.

(2) 프로베네시드는 이 약 및 그 대사체의 포합물의 신장배설에 영향을 미칠 수 있으므로 병용투여 시 주의하여야 한다.

(3) 코르티코스테로이드는 체내 단백질을 분해하여 혈중 암모니아치를 높일수 있으므로 주의하여야 한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

(1) 임부 : 임부를 대상으로 한 적절한 임상시험 결과는 없으므로 임부에서 사용해서는 안된다.

(2) 수유부 : 이 약은 사람 모유로 분비되는지 알려지지 않았으므로, 수유부에는 투여하지 않는다.

7. 과량투여시의 처치

5개월 영아에게 10g(1370mg/kg)을 단회 과량 투여한 사례가 1건 발생했다. 설사, 과

민증 및 저칼륨혈증을 동반한 대사성산증이 발생했다. 환자는 대증적 치료 후 48시간 내 회복되었다.

이들 증상은 400mg/kg/day 용량까지 정맥내 투여했을 때 용량-제한 신경독성이 나타난 페닐아세트산 축적과 일치한다. 신경독성 증상은 주로 졸림, 피로, 가벼운 두통이었다. 빈도가 낮은 증상으로 혼미, 두통, 미각이상, 청력저하, 방향감장애, 기억장애 및 기존 신경병증의 악화가 나타났다.

과량투여 시에는 약물을 중단하고 보조치료를 실시한다. 혈액투석 또는 복막투석이 유익할 수 있다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관 할 것.
(2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.
(3) 이 약은 첫 개봉 후 45일 안에 사용해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

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 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(함량 증감), 7. 새로운 제형(동일투여경로)

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	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	×	△	×	주9 △	×	○	○	-
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	-

면제여부 :

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]

- 신청품목은 과립으로 함량증감 및 새로운 제형으로 검토함
- 신청품목은 암모납스(유럽제품)를 대조약으로 임상약리시험을 수행하여 생물학적동등성을 입증함

- 신청품목이 쓴맛을 개선하여 '요소회로이상증' 희귀질환에 사용하는 국내 도입이 필요한 희귀의약품임을 감안함. 임상시험(1상)을 실시한 대조약인 암모납스과립은 부페닐산과 주성분 분량이 동일하고, 국내 허가시 임상시험성적에 관한 자료가 필요하지 않은 제형변경으로 검토될 품목으로 대조약의 타당성을 인정함

- **(시정사항)** 전반적으로 신청사항을 EMA 허가사항을 근거로 시정함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 페부레인과립
- 페닐부틸산나트륨은 beta-oxidation 에 의해 페닐아세트산으로 빠르게 대사됨. 페닐아세트산은 아세틸화를 통해 글루타민과 결합하는 phenylacetyl-CoA에 접합하여 인간이나 고등동물에서 페닐아세틸글루타민을 형성하여 간에서 배출됨(Raper 1928, Quick 1932, James 1972, Webster 1976). 분자적 관점으로 볼 때, 페닐아세틸글루타민은 요소와 비슷하고(각각 질소 2 몰을 포함) 그렇기 때문에 질소 폐기물 배출하는 대체 운송 수단으로 사용됨(Brusilow 1991). 요소회로이상증 환자에서 페닐아세틸글루타민 배설의 연구를 바탕으로 페닐부틸산나트륨 1 그램이 투여되었을 때, 대략 0.12 - 0.15 g 의 페닐아세틸글루타민 질소가 생성될 수 있음. 결과적으로, 페닐부틸산나트륨은 요소회로이상증 환자의 상승된 혈장 암모니아 및 글루타민 수준을 감소시킴.
- 약리작용기전 (Mechanism of Action)

- 요소회로 내 첫 4 가지 효소인 CPSI, OTC, ASS 와 아르기닌숙신한 분해효소(argininosuccinic acid lyase, ASL) 중 어느 하나가 결핍되거나 보조 인자를 생산하는 N-acetyl glutamate synthetase (NAGS)가 결핍이 되면 암모니아 및 기타 대사 전구체가 축적됨. 그림과 같이, 페닐부틸산나트륨은 질소 폐기물이 요소까지 운반될 수 있도록 대체 수단으로 제공되어 고암모니아혈증을 억제함.

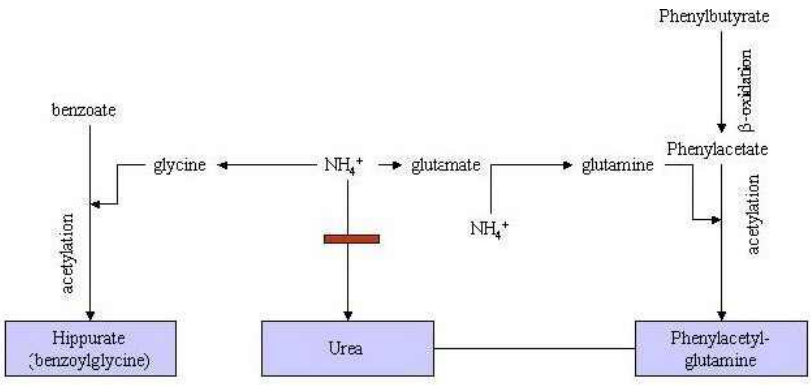
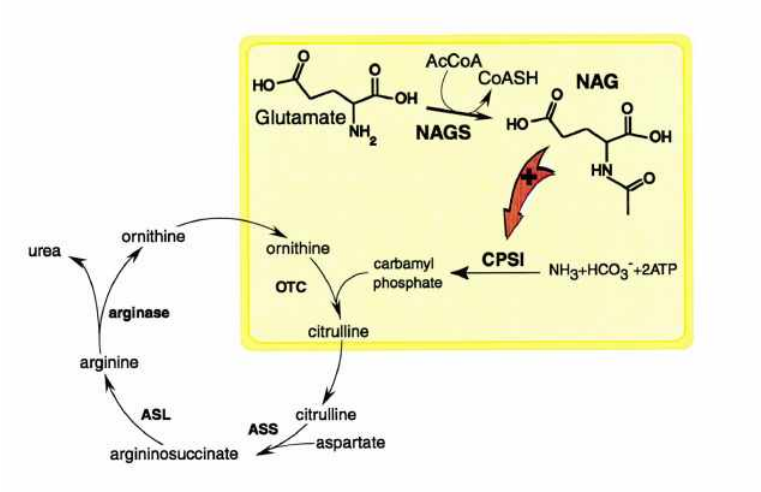


그림 1: 요소회로 이상증 개요



※ 참고 : 요소생성(ureagenesis)

N-아세틸글루탐산 합성효소 (NAGS), 카르바밀기 인산염 합성효소 (CPS-I)
오르니틴 카르바밀 전달 효소 (OTC), 아르기노숙신산 합성효소 (ASS)
아르기노숙신산 분해효소 (ASL)

1.2. 기원 및 개발경위

- 페닐부틸산나트륨은 카르바미룰린산 합성(carbamylphosphate synthetase), 오르니틴트랜스카르바밀라제(ornithine transcarbamylase) 또는 아르기니노숙신산생성효소(argininosuccinate synthetase)의 결핍을 야기하는 요소회로이상증(urea cycle disorders)을가진 환자에게 투여되는 의약품임
- 현재 유럽에서 기허가된 페닐부틸산나트륨의 제형인 암모납스*는 과립/산제와 정제 두 가지 제형으로 매우 쓴 맛을 가지고 있음. 페부레인 과립은 페닐부틸산나트륨을 코팅한 펠렛에 필름 코팅제(taste masking agent)를 추가적으로 코팅하여 쓴 맛을 느낄 수 없도록 무미 형태로 개발된 제품임
  - EU에서 제네릭으로 허가 신청함 (희귀의약품으로 지정)
  - 암모납스(SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM INTERNATIONAL AB) 제품을 대조약으로 생물학적 동등성을 입증함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 요소회로(urea cycle)는 단백질 대사과정의 부산물인 질소를 혈액으로부터 제거하여 효소로 전환시키기 위한 연쇄적인 생화학 반응이다. 그러나 요소회로에서 효소중의 하나가 결핍으로 인해 발생하는 유전 질환인 요소회로이상증의 경우, 질소가 암모니아의 형태로 체내 축적되며, 암모니아는 뇌 기능에 매우 독성이 강한 물질로서 체내에서 제거되지 않는다. 이것은 신생아 때발병한 증상(완전한 효소결핍, 생후 28일이내 증상보임)을 갖는 모든 환자들에게 나타난다. 또한 고안혈 뇌손상(Hyperammonaemic encephalopathy)의 병력을 갖는 늦게 발병한 환자들(일부 효소 결핍, 생후 1개월 이후 증상보임)에서도 나타남

표 2a 신생아 발병 UCD*CPS-I 또는 OTC 환자의 추천 관리법

식단	g/kg/d	g/m²/d
필수 아미노산	0.7*	
단백질 (OTCD 이형의, 여성 포함, 늦게 질환이 발병된 환자는 초기에 나이에 따라 결정되는 최소 일일 천연 단백질 필요량을 포함한 식단을 받는다. 이는 내성에 따라 증가될 수 있다. 필수 아미노산은 거의 필요치 않다.)	0.7*	
단백질 부재 식이 분말의 열량 보충물		
약물		
페닐부틸산나트륨 ‡	0.45–0.60	9.9–13.0
시트룰린§	0.17	3.8

표 2b 신생아 발병 UCD*ASS 환자의 권장 관리법

식단		
단백질 Mead Johnson 단백질 부재 식이 분말의 열량 보충물 (g당 4.9 칼로리)	1.25–2.00	
약물		
페닐부틸산나트륨 ‡	0.45–0.60	9.9–13.0
아르기닌(free base)	0.40–0.70	8.8–15.4

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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항
  - 기밀용기, 25℃이하 보관, 제조일로부터 36개월(개봉 후 45일)

- EMA SPC

- Shelf life : 3 years. After opening, to be used within 45 days.

- SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE : Do not store above 25℃

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE	4602503V3 4602504V4 4602505V5	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	2배치 36개월, 1배치 24개월 안정
장기보존시험	30℃/65% RH	HDPE	4602503V3 4602504V4 4602505V5	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	2배치 36개월, 1배치 24개월 안정
가속시험	40℃/75% RH	HDPE	4602503V3 4602504V4 4602505V5	0, 1, 3, 6	가속조건하에서 6개월간 안정
in-use 안정성	상온	HDPE	4602504V4 4602505V5	45일 (매일 4회, 1분 동안 개봉, 페부레인 과립1 g 을 1일 2회 덜어냄)	유의한 변화 없음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속시험에서 6개월까지, 장기 안정성 25°C와 30°C에서 두 배치는 36개월까지 한 배치는 24개월까지 유의한 변화가 없음을 확인함
- **(시정사항)** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

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)

- 외국(프랑스) 허가당시 제출자료증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 1상 1건(BE시험)

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>평가항
목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">§ pharmacology</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>[LUC1001]
AN OPEN-LABEL, TWO-PERIOD CROSSOVER STUDY TO DETERMINE THE BIOEQUIVALENCE OF TWO FORMULATIONS OF A SINGLE DOSE OF 5 GRAMS OF SODIUM PHENYLBUTYRATE GRANULES AND TO COMPARE THE TASTE OF THESE TWO FORMULATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS</td><td></td><td>건강한 성인
14명 (완료
13명)</td><td colspan="4"><투여용량 및 투여기간>
<table><tr><td>시험약</td><td>Sodium phenylbutyrate
(coated granules of sodium phenylbutyrate)</td></tr><tr><td>대조약</td><td>Ammonaps®
(uncoated granules of sodium phenylbutyrate)
Marketing Authorisation Holder: Swedish Orphan International AB, Sweden</td></tr></table>
1. 투여량 : 페닐부틸산나트륨 5 g
2. 투여방법 : 공복상태(10시간 이상)에서 물 240mL과 함께 시험약 또는 대조약 복용
3. 휴약기간 : 7일

<평가항목>
1차 평가변수: AUCt, Cmax
2차 평가변수: AUC0-inf, Tmax 등

※ 약효동등성과 검토의견 : 타당함
- 건강한 성인자원자에서 대조약 5 g과 시험약 5 g의 생물학적동등성을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 단회투여, 2X2 교차설계 생동시험을 진행한 결과 AUC 및 Cmax 모두 약동학적 동등성 기준을 만족하였으며, 안전성 및 내약성 또한 유의한 차이를 보이지 않았음.</td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 코팅 자사 품목(페부레인)을 유럽내 시판 대조약(암모납스)과 생물학적동등성을 비교하기 위한 1상 임상시험을 실시하여 생물학적동등성을 입증함

- 건강한 성인자원자에서 페닐부틸산나트륨 5 g을 투여하여 대조약과 시험약의 생물학적동등성을 평가한 결과, AUC 및 Cmax 모두 약동학적 동등성 기준을 만족하였으며, 안전성 및 내약성 또한 유의한 차이를 보이지 않았음

- 신청 품목이 쓴맛을 개선한 요소회로이상증에 사용하는 국내 도입이 필요한 희귀의약품임. 임상시험(1상)을 실시한 대조약인 암모납스과립은 부페닐산과 주성분 분량이 동일하고, 국내 허가시 임상시험성적에 관한 자료가 필요하지 않은 제형변경으로 검토될 품목임으로 대조약의 타당성을 인정함

* 부페닐산과 암모납스과립은 주성분의 분량이 동일하며, 첨가제도 동일함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽, 미국 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출(부페닐산, ㈜글로벌데이몬파마, '05.06.20. 희귀 허가)