의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.5.21.	접수번호	20210108571
신청구분		「 의약품의 품목허가・신고・심사 규정 」 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		제이더블유생명과학(주)		
제 품 명		프리브로펜주(이부프로펜)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		이부프로펜		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1바이알(104 mL) 중 이부프로펜 400 mg		
신청 사항	효능효과	중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법, 해열		
	용법용량	이 약은 각 환자의 치료 목표에 부합하는 최소 유효용량을 최단 기간 동안 투여한다. 최초 투여 이후 환자 상태에 따라 용량과 투여 횟수를 적절히 조절한다. 성인은 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 신장 이상 반응의 위험을 줄이기 위해 투여 전에 환자에게 충분한 수분을 공급해야 한다. (1) 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제(모르핀)의 보조요법 • 성인(17세 이상) : 400mg-800mg을 필요에 따라 매 6시간 간격으로 정맥투여한다. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 투여 시간은 30분 이상이어야 한다. (2) 해열 • 성인(17세 이상) : 400mg을 필요에 따라 매 4-6시간 간격으로 정맥투여한다. 환자상태에 따라 초회 400mg 투여 이후 매 4시간 간격으로 100-200mg을 투여할 수도 있다. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 투여 시간은 30분 이상이어야 한다. • 소아(6개월 이상 ~ 17세 미만)의 해열 : - 6개월 ~ 12세 미만: 1회 10mg/kg부터(최대 400mg)을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여하며, 투여 시간은 10분 이상이어야 한다.		

		1일 최대 40mg/kg 또는 2,400mg까지 투여할 수 있다(두 용량 중 더 낮은 용량). - 12세 이상 ~ 17세 미만: 1회 400mg을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여하며, 투여 시간은 10분 이상이어야 한다. 1일 최대 2,400mg까지 투여할 수 있다. 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사해야 한다. 만약 불투명한 입자, 기타오염물질 또는 변색이 관찰된 경우, 절대 사용해서는 안된다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.4.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황				
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 김지선 사무관, 이수정 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 배수영 주무관, 도원임 연구관, 김호정 과장 (기시) 허민회 주무관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	이예슬 주무관, 고용석 과장

* 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

중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법 해열

○ 용법·용량

이 약은 각 환자의 치료 목표에 부합하는 최소 유효용량을 최단 기간동안 투여한다. 최초 투여 이후 환자 상태에 따라 용량과 투여 횟수를 적절히 조절한다. 이 약은 프리믹스제제로서 희석하지 않고 그대로 투약해야 한다. 1회 1포장단위(이부프로펜 400mg)로 해당 투여용량을 대체할 수 있는 경우에만 사용하며, 소분하여 사용하지 않는다. 성인은 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 신장 이상 반응의 위험을 줄이기 위해 투여 전에 환자에게 충분한 수분을 공급해야 한다. (1) 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제(모르핀)의 보조요법 • 성인(17세 이상) : 400mg-800mg을 필요에 따라 매 6시간 간격으로 정맥투여한다. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 투여 시간은 30분 이상이어야 한다. (2) 해열 • 성인(17세 이상) : 400mg을 필요에 따라 매 4-6시간 간격으로 정맥투여한다. 환자상태에 따라 초회 400mg 투여 이후 매 4시간 간격으로 100-200mg을 투여할 수도 있다. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 투여 시간은 30분 이상이어야 한다. • 소아(6개월 이상 ~ 17세 미만)의 해열 : - 6개월 ~ 12세 미만: 1회 10mg/kg부터(최대 400mg)을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여하며, 투여 시간은 10분 이상이어야 한다. 1일 최대 40mg/kg 또는 2,400mg까지 투여할 수 있다(두 용량 중 더 낮은 용량). - 12세 이상 ~ 17세 미만: 1회 400mg을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여하며, 투여 시간은 10분 이상이어야 한다. 1일 최대 2,400mg까지 투여할 수 있다.

주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사해야 한다. 만약 불투명한 입자, 기타오염물질 또는 변색이 관찰된 경우, 절대 사용해서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 심혈관계 위험 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 복용 시 치명적일 수 있는 중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험이 증가한다. 심혈관계 질환 또는 심혈관계 질환의 위험 인자가 있는 환자이거나 이 약을 장기 복용한 환자일수록 심혈관계 이상반응 발생가능성은 증가한다. 이 약을 복용하는 동안 이상반응에 대해 신중히 모니터링을 해야 하며, 이상반응이 나타날 경우 취할 조치에 대하여 사전에 알고 있어야 한다.

조절되지 않는 고혈압, 울혈심부전증(NYHA Ⅱ-Ⅲ), 확립된 허혈성 심장질환, 말초동맥질환, 뇌혈관질환을 가진 환자들은 신중히 고려하여 이부프로펜을 사용하여야하며 고용량 이부프로펜(1 일 2400mg) 사용을 피해야 한다. 또한 심혈관계 위험 요소(예. 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연)를 가지고 있는 환자가 고용량 이부프로펜(1 일 2400mg)이 필요한 경우 장기간 치료를 시작하기 전에 신중히 고려해야한다.

임상연구 결과 고용량(1 일 2400mg) 이부프로펜 사용이 동맥 혈전 증상(심근경색증 또는 뇌졸중)에 대한 위험성을 다소 증가시킬 수 있다고 나타났다. 종합적으로 역학연구 결과 저용량 이부프로펜(예. 1 일 1200 mg 이하)과 동맥 혈전 증상의 위험성 증가간의 연관성은 증명되지 않았다.

2) 위장관계 위험 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 복용 시 위장관의 출혈, 궤양 및 천공(뚫림) 등 치명적일 수 있는 중대한 위장관계 이상반응이 나타날 수 있다. 이러한 이상반응은 투여 기간 동안에 경고 증상 없이 발생할 수 있다. 고령자(노인)이거나 이 약을 장기복용한 환자일수록 위장관계 이상반응 발생가능성은 증가할 수 있다. 이 약을 복용하는 동안 이상반응에 대하여 신중히 모니터링을 해야 하며, 고위험군의 환자에게는 비스테로이드성 소염진통제와 관련 없는 다른 대체 치료제를 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 위장관 궤양, 위장관 출혈환자 또는 그 병력이 있는 환자
2) 심한 혈액이상 환자
3) 심한 간장애 환자
4) 심한 신장장애 환자
5) 심한 심장기능부전 환자
6) 심한 고혈압 환자
7) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
8) 기관지천식 또는 그 병력이 있는 환자

9) 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제(COX-2 저해제 포함)에 대하여 천식, 두드러기, 알레르기 반응과 같은 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
10) 관상동맥(심장동맥) 우회로술(CABG) 전후 통증발생환자
11) 임신 말기 3 개월 기간(임신 30 주 이상)에 해당하는 임부(비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 임신 말기에 이 약을 투여 시 태아의 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있다)
12) 항암요법으로 고용량 메토트렉세이트를 투여중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈액이상 또는 그 병력이 있는 환자
2) 출혈경향이 있는 환자(혈소판 기능이상이 일어날 수 있다)
3) 간경화, 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
4) 신장장애 또는 그 병력이 있는 환자
5) 심장기능부전 또는 심질환 환자
6) 고혈압 환자
7) 과민증의 병력이 있는 환자
8) 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자 및 혼합 결합조직질환(MCTD) 환자
9) 궤양성 대장염 환자
10) 크론병 환자
11) 고령자(노인)
12) 임부 (동물실험에서 태자독성이 보고되어 있고 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는 것이 바람직하다.)
13) 수유부
14) 심근경색이나 뇌졸중 예방목적으로 저용량 아스피린을 복용하는 사람 (이 약은 아스피린의 효과를 감소시키고, 중증의 위장관계 이상반응의 발생 위험을 증가시킬 수 있다.)
실험실적 자료에서 이부프로펜과 아스피린(아세틸살리실산) 병용투여시 이부프로펜이 저용량 아스피린의 혈소판 응집 효과를 경쟁적으로 억제할 수 있다고 나타났다. 몇몇 약물역동학 연구들은 이부프로펜 400mg(1 회 용량)이 아스피린 81mg 의 즉각 방출 8 시간 전 또는 30 분 후에 복용되었을 때 트롬복산 형성 또는 혈소판 응집에 대한 아스피린 효과 감소가 나타남을 보여줬다. 이 데이터 외삽법에 대해 임상적으로 불확실성이 존재하지만 일반적 또는 장기간 이부프로펜 사용시, 저용량 아스피린의 심장 보호 효과가 감소될 수 있는 가능성을 배제할 수 없다. 이부프로펜을 가끔 사용하는 경우 임상적 관련성이 보이지 않는다.

4. 이상반응

1) 다음과 같은 심각한 이상 반응이 나타날 수 있다.

(1) 쇽 : 쇽, 아나필락시양 반응(과민성유사 반응), 흉내고민(가슴쓰림), 오한, 호흡곤란, 혈압저하 등

(2) 혈액 : 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 빈혈, 재생불량성빈혈, 용혈성빈혈, 무과립구증, 과립구감소, 백혈구감소, 혈소판감소, 혈소판 기능 저하 (출혈시간 연장), 호산구증가 등의 혈액장애

(3) 소화기계 : 소화성궤양, 위장관궤양, 위장출혈, 천공(뚫림), 궤양성 대장염, 혈변, 위염, 췌장염, 토혈(혈액구토), 크론병, 식욕부진, 구역, 구토, 복통, 소화불량, 설사, 위부불쾌감, 상복부 통증, 구갈, 구내염, 복부팽만감, 구강궤양, 변비, 흑변

(4) 피부 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 중독성표피괴사증(리엘증후군), 광민감반응(빈도불명), 빈도불명의 호산구 증가 및 전신 증후군을 동반한 약물 발진(DRESS 증후군), 혈관신경성 부종, 수포성피부염, 다형 홍반, 반구진 발진, 피부 붉어짐, 수포(물집), 발진

(5) 간장 : 간염, 황달, GOT, GPT, 알칼라인 포스파타제(ALP)의 상승 등과 같은 간기능이상, 간장애

(6) 면역계 : 과민증 또는 아나필락시스 반응, 천식발작, 두드러기, 습진, 자반(자주색반점), 발진, 가려움증

(7) 호흡기계 : 천식, 기관지수축, 호흡곤란 또는 쌕쌕거림

(8) 감각기계 : 암점(시야불능부위) 등 시각장애, 난청(귀먹음), 이명(귀울림), 미각이상, 현기증

(9) 정신신경계 : 졸음, 어지러움, 우울, 두통, 뇌혈관 사고 또는 신경질, 무균성 수막염 또는 수막염(심한 두통, 구역, 구토, 불면, 목이 뻣뻣함, 발열 또는 의식장애 등의 증상)

(10) 순환기계 : 혈압저하, 혈압상승, 심계항진(두근거림), 심부전, 심근경색증 또는 협심증

(11) 신장(콩팥) : 급성신부전, 핍뇨(소변감소), 혈뇨, 요단백, BUN, 혈중크레아티닌의 상승, 고칼륨혈증,. 간질성 콩팥염, 콩팥염증후군, 콩팥유두괴사, 요량 감소, 전신부종 및 이에 수반하는 숨가쁨, 나른함

(12) 기타 : 안와주위부종(눈주변 부기), 안면부종(얼굴부기), 권태감, 발열, 비출혈(코피), 부종(부기), 말초부종

2) 성인에서의 이부프로펜 정맥주사제의 이상반응

(1) 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자는 통증환자 438 명, 발열환자 122 명으로 총 560 명이었다. 이 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역, 구토, 고창, 두통이었다. 투여중단을 일으킨 가장 흔한 이상반응은 두드러기(1%미만)였다.

(2) 통증자가조절법(patient-controlled analgesia, PCA)으로 모르핀을 투여한 수술후 통증환자를 대상으로 이부프로펜 정맥주사제를 투여한 위약대조 임상시험에서 보고된 이상반응을 아래 표에 기재하였다.

표 1. 통증자가조절법(patient-controlled analgesia, PCA)으로 모르핀을 투여한 수술후 통증환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 발생빈도가 3% 이상 보고된 이상반응

이상 반응	시험약 400 mg	시험약 800 mg	위약 (N=287)

	(N=134)	(N=304)	
모든 이상반응	118 (88%)	260 (86%)	258 (90%)
구역	77 (57%)	161 (53%)	179 (62%)
구토	30 (22%)	46 (15%)	50 (17%)
고창	10 (7%)	49 (16%)	44 (15%)
두통	12 (9%)	35 (12%)	31 (11%)
용혈	13 (10%)	13 (4%)	16 (6%)
졸음	8 (6%)	13 (4%)	5 (2%)
말초부종	1 (<1%)	9 (3%)	4 (1%)
배뇨장애	7 (5%)	10 (3%)	10 (3%)
빈혈	5 (4%)	7 (2%)	6 (2%)
헤모글로빈감소	4 (3%)	6 (2%)	3 (1%)
소화불량	6 (4%)	4 (1%)	2 (<1%)
상처용혈	4 (3%)	4 (1%)	4 (1%)
복부불쾌	4 (3%)	2 (<1%)	0
기침	4 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
저칼륨혈증	5 (4%)	3 (<1%)	8 (3%)

(3) 발열환자를 대상으로 이부프로펜 정맥주사제를 투여한 위약대조 임상시험에서 보고된 이상반응을 아래 표에 기재하였다.

표 2. 발열 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응

이상 반응	시험약 100 mg (N=30)	시험약 200 mg (N=30)	시험약 400 mg (N=31)	위약 (N=28)
모든 이상 반응	27 (87%)	25 (83%)	23 (74%)	25 (89%)
빈혈	5 (17%)	6 (20%)	11 (36%)	4 (14%)
호산구증가	7 (23%)	7 (23%)	8 (26%)	7 (25%)
저칼륨혈증	4 (13%)	4 (13%)	6 (19%)	5 (18%)
저단백혈증	3 (10%)	0	4 (13%)	2 (7%)
호중구감소	2 (7%)	2 (7%)	4 (13%)	2 (7%)
혈뇨증가	0	0	3 (10%)	0
고나트륨혈증	2 (7%)	0	3 (10%)	0
고혈압	0	0	3 (10%)	0
저알부민혈증	3 (10%)	1 (3%)	3 (10%)	1 (4%)
저혈압	0	2 (7%)	3 (10%)	1 (4%)
설사	3 (10%)	3 (10%)	2 (7%)	2 (7%)
세균성 폐렴	3 (10%)	1 (3%)	2 (7%)	0
혈중 LDH 증가	3 (10%)	2 (7%)	1 (3%)	1 (4%)
혈소판증가	3 (10%)	2 (7%)	1 (3%)	0
균혈증	4 (13%)	0	0	0

(4) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 640 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.50% (16/640 명, 총 16 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례는 0.16%(1/640 명, 1 건)로 보고되었으며, 약물이상반응이었다.

혈액: 때때로 백혈구수증가

3) 소아에서의 이부프로펜 정맥주사제의 이상반응

143 명의 생후 6 개월과 그 이상의 소아를 대상으로 임상시험을 진행한 결과, 가장 흔한 이상반응 (2% 또는 그 이상)으로는 주사부위통증, 구토, 구역, 메스꺼움, 빈혈, 두통이었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약 투여시 권장용량을 초과하여 투여해서는 안되고, 일반적으로 다른 비스테로이드성 소염진통제와 함께 투여하지 않는다.

2) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약은 각 환자의 치료 목표에 부합하고, 이상반응의 잠재적인 위험을 최소화 하기위해 가능한 최단 기간동안 최소 유효용량으로 투여한다.

3) 고혈압

이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압을 일으키거나, 기존의 고혈압을 악화시킬 수 있으며, 이로 인해 심혈관계 유해사례의 발생률이 증가될 수도 있다. ACE 저해제, 치아짓계 이뇨제 또는 루프형 이뇨제를 복용중인 환자가 비스테로이드성 소염진통제 복용시 이들 요법에 대한 반응이 감소될 수 있다. 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압 환자에서 신중히 투여해야 한다. 이 약의 투여 초기와 투여기간 동안에 혈압을 면밀히 모니터링해야 한다.

4) 울혈성 심부전 및 부종

이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 투여환자 일부에서 체액 저류 및 부종이 관찰되었다. 이 약은 체액저류 또는 심부전이 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다.

5) 신장

탈수 증상이 있는 환자에 이 약 투여시 주의해야 한다. 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용 시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 심부전 환자, 신기능 부전 환자, 간기능 부전 환자, 이뇨제나 ACE 저해제를 투여 중인 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요하다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.

6) 진행된 신질환 : 진행된 신질환 환자에서 이 약 사용에 대한 통제된 임상 시험은 실시된 바 없다. 따라서, 진행된 신질환 환자에 대해서는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약의 투여를 개시해야 한다면, 환자의 신장 기능에 대해서 면밀히 관찰해야 한다.

7) 간

진통제의 투여로 간기능 수치의 상승이 나타날 수 있다. 이러한 비정상적인 검사수치는 치료가 지속됨에 따라 악화되거나 변화가 없거나 또는 일시적일 수 있다. 또한 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 투여로, 황달, 치명적 전격성 간염, 간괴사, 간부전(일부는 치명적임)을 포함한 중증의 간 관련 이상반응이 드물게 보고되었다. 간기능 이상을 암시하는 증상 및/또는 징후가 있는 환자 또는 간기능 시험 결과 비정상인 환자에 있어서는 투여기간 동안 주의 깊게 간기능의 악화 여부를 관찰하고, 간질환과 관련된 임상증상이나 전신적인 징후(예: 호산구증가증, 발진)가 발현되는 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.

8) 혈액학적 반응

이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 투여로 빈혈이 나타날 수 있으므로 이 약의 장기 투여에 의해 빈혈의 증상 또는 징후가 나타나는 경우에는 헤모글로빈치 또는 헤마토크리트치 검사를 해야 한다. 비스테로이드성 소염진통제는 혈소판 응집을 억제하며, 일부 환자에서는 출혈 시간을 연장시키는 것이 확인되었다. 아스피린과 달리 이 약의 혈소판 기능에 대한 영향은 상대적으로 작고 지속기간이 짧으며 가역적이다. 응고 관련 질환이 있거나 항응고제를 투여하고 있는 경우와 같이 혈소판 기능 변경에 의해 부정적인 영향을 받을 수 있는 환자는 이 약 투여시 신중히 모니터링 하여야 한다.

9) 아나필락시스 반응

다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 아낙필락시양 반응은 약물에 노출된 경험이 없는 환자에서도 일어날 수 있다. 이러한 복합 증상은 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 비측 폴립을 동반하거나 동반하지 않거나 또는 잠재적으로 치명적인 중증의 기관지 경련을 나타내는 천식 환자에게 전형적으로 발생한다. 이러한 아나필락시양 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.

10) 피부 반응

이 약은 탈락성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피괴사 같은 중대한 피부 이상반응을 일으킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 이들 중대한 이상반응은 경고 증상 없이 발생할 수 있다. 대부분의 경우 이러한 이상반응은 투여 초기 1개월 이내에 발생한다. 환자는 중대한 피부 발현 증상 및 증후에 대해 알고 있어야 하며 피부 발진 또는 다른 과민반응의 최초 증상 및 징후가 나타날 때 약물 투여를 중단해야 한다.

11) 이 약 투여시 이부프로펜의 해열 및 항염증 효과로 인해 감염증이 합병된 경우 증상이 겉으로 나타나지 않을 수 있으므로 진단시 주의해야 한다.

12) 천식

아스피린 과민성 천식이 있을 수 있다. 이러한 환자에 대한 아스피린 사용은 심각한 기관지 수축을 유발하며, 치명적일 수 있다. 아스피린과 비스테로이드성 소염진통제 사이의 교차반응성이 이러한 아스피린 과민성 환자에서 보고되었으며, 이 약은 이러한 환자들에게 투여해서는 안되고, 천식이 있는 환자에 대해서는 신중히 사용해야 한다.

13) 안과 반응

시야흐림, 시야 감소, 암점(시야불능부위), 색각 변화 등의 증상이 나타날 경우 이 약의 사용을 중단하고 안과 검사를 실시한다.

14) 무균성 수막염

열과 혼수를 동반하는 무균성 수막염이 이부프로펜 경구 투여 환자에서 보고되었다. 이러한 증상이 나타나는 경우 이부프로펜 투여와 관련이 있는지 확인해야 한다.

15) 모니터링

위장관 출혈, 궤양, 천공 등 중대한 위장관계 이상반응은 투여기간동안 경고증상없이 발생할 수 있으므로, 의사는 이러한 증상을 신중히 모니터링해야 한다. 비스테로이드성 소염진통제를 장기투여 하는 경우 정기적인 임상검사(요검사, 혈액검사, 간기능검사 등)를 하고 검사수치에 이상이 있거나 간 또는 신장질환의 임상적인 증상이 나타날 경우 감량(줄임), 복용중지 등의 적절한 조치를 해야 한다.

6. 상호작용

1) 아스피린

아스피린과의 병용투여가 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 혈전반응의 위험을 감소시킬 수 있다는 일관된 증거는 없다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 이 약과 아스피린의 병용에 의해 중증의 위장관계 이상반응의 발생 위험이 증가될 수 있다.

2) 항응혈제

쿠마린계 항응혈제(와파린 등)와 비스테로이드성 소염진통제의 병용 투여시 그 작용을 증강시킬 수 있고, 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다.

3) ACE 억제제

비스테로이드성 소염진통제는 ACE 억제제의 항고혈압 효과를 감소시킬수 있다. 비스테로이드성 소염진통제와 ACE 억제제를 병용투여하는 환자에 있어서 고려해야 한다.

4) 푸로세미드 및 치아짓계 이뇨제

임상시험 및 시판 후 조사 결과 이 약의 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 치아짓계 이뇨제의 나트륨 뇨배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여 기간에는 신장애의 징후를 잘 관찰하고, 이뇨 효과를 유지할 수 있도록 주의한다.

5) 리튬

비스테로이드성 소염진통제는 혈중 리튬 농도를 증가시키고 리튬의 클리어런스를 감소시킬 수 있다. 혈중 농도의 평균 최저치가 15% 상승하며, 리튬의 신 클리어런스가 20%까지 감소한다. 이는 비스테로이드성 소염진통제의 신장 프로스타글란딘 합성 저해에 기인한다. 그러므로, 비스테로이드성 소염진통제와 리튬의 병용투여시 리튬 독성의 징후를 주의깊게 관찰한다.

6) 메토트렉세이트

세뇨관에서 메토트렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토트렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로, 항암요법으로 사용하는 고용량의 메토트렉세이트와는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토트렉세이트와 병용투여 시 신중히 투여해야 한다

7) 선택적 세로토닌 재흡수억제제

이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여시 위장관 출혈 위험이 증가한다.

7. 임산부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부에 대한 적절한 임상 시험은 이루어지지 않았다. 임신 30주 이후에 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 투여할 경우 태아 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있으므로 투여하지 않는다. 임신 30주 이전에 이 약을 투여하는 것은 치료의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다. 랫트와 토끼에서 수행된 생식독성 시험에서 이상반응은 나타나지 않았다.

2) 출산

이 약의 수유부에 대한 영향은 알려진 바 없다. 랫트에 대한 시험에서, 모체의 비스테로이드성 소염진통제 및 다른 프로스타글란딘 저해제 복용은 분만시간 지연, 난산, 새끼의 생존율 감소를 나타낼 수 있다.

3) 수유부

모유로의 이행이 보고되고, 이로 인해 영아에서 심각한 이상반응 발생이 우려되므로 약물투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 약물투여를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

6개월 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 전반적으로 생리적 기능이 저하되어 있으므로 면밀히 모니터링 하면서 용량을 조절하여 투여해야 한다.

10. 과량투여

1) 증상

과량 복용 시 다음과 같은 이상반응이 나타날 수 있다.

(1) 귀와 미로(속귀) 이상: 어지러움

(2) 위장관계 이상: 복통, 구역, 구토

(3) 간•쓸개 이상: 간기능 이상

(4) 대사 및 영양학적 이상: 고칼륨혈증, 대사산증

(5) 신경계 이상: 어지러움, 졸음, 두통, 의식소실, 경련

(6) 신장(콩팥) 및 비뇨기계 이상: 신부전
(7) 호흡기, 가슴 및 세로칸 이상: 호흡곤란, 호흡 억제
(8) 혈관계 이상: 저혈압
2) 처치
이 약의 과량투여에 대한 특정한 치료법이나 해독제는 알려져있지 않다. 과량투여시 어떠한 명백한 증상이나 징후가 없더라도 투여를 중지하고, 신속하게 의학적 처치를 해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 이부프로펜, 20190423-209-J-340(A), Hubei Biocause Heilen Pharmaceutical Co., Ltd. (Hubei Granules-Biocause Pharmaceutical Co., Ltd. 합병됨), 122 Yangwan Road, Jingmen City, Hubei Province, 448000, PR China

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 해당사항 없음

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** 해당사항 없음

○ **(기타)** 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.5.21.	2021.5.21.	2021.5.21.	2021.5.21.	2021.5.21.
보완요청 일자	2021.7.20. 2022.4.11.	2021.7.20. 2022.4.11.	2021.7.20. 2022.4.11.	.	2021.7.20. 2022.4.11.
보완접수 일자	2022.2.17. 2022.4.12.	2022.2.17. 2022.4.12.	2022.2.17. 2022.4.12.	.	2022.2.17. 2022.4.12.
최종처리 일자	2022.4.	.	.	.	.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표 1] 제1부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제), 5. 새로운 용법・용량 의약품

제출자료 구분 \ 자료번호	1	2																3				4									5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다 주사 의2	라 주사 의2	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)									
Ⅱ.자료제출 의약품																																					
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	※	X	X	X	X	△	X	X	○	※	※	○	X	○	○	
5. 새로운 용법・용량	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	△	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	X	△	○	X	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제여부		면제사유: DMF 자료로 갈음 [2.의 가. 1), 2), 3), 5), 7), 8)]																			동 품목은 기 허가된 농축 주사제(칼도롤주사액)의 프리믹스 제제로서, 대조약을 희석하여 최종 투여되는 주사제로서 비교 시 동 규정 제25조제2항제12호, 제27조제3항제2호 및 제27조제9항에 따라 원료약품 및 분량이 이미 허가・신고된 품목과 동일한 주사제에 해당하므로, 이화학적동등성시험자료로 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있음. (‘4. 독성에 관한 자료’ 및 ‘5. 약리작용에 관한 자료’는 면제 가능함)												

○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

× : 자료가 면제되는 것

※ : 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 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(이화학적동등성시험, pH 설정 사유 및 근거, pH 차이가 안전성·유효성에 미치는 영향 고찰 포함)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기 허가된 농축 주사제(칼도롤주사액, 이부프로펜 400mg/4mL 바이알) 사용 시 정맥주입용액의 조제를 위해 정주용 수액으로 희석하는 과정 없이 바로 사용할 수 있도록 개발한 프리믹스(premix) 제제(Ready-to-use(RTU), 이부프로펜 400mg/104mL 백(1 포장단위, 1 플라스틱 용기 바이알))에 해당하며, 동 규정 제2조제8호 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제 → 단일제), 5. 새로운 용법·용량 의약품으로 검토함.
- 동 품목은 기 허가품목(칼도롤주사액)의 용법·용량 <정맥주입용액 조제>방법에 따라 대조약을 0.9% 생리식염주사액으로 희석한 최종 투여 형태의 주사제[대조약 이부프로펜 400 mg/4mL vial + 0.9% 생리식염주사액 100 mL로 희석해 400 mg/104 mL, 3.8462mg/mL]와 동일한 처방의 프리믹스 제제로 개발하여, 임상시험성적에 관한 자료로서 기 허가 대조약(칼도롤주사액)과의 이화학적동등성시험자료(결과: 동등)를 제출함.
- 희석하여 최종 투여되는 주사제[대조약 4mL vial + 0.9% 생리식염주사액 100 mL로 희석해 총 104 mL (400 mg) vs 시험약 104 mL bag(400 mg)]로서 비교할 때 동 규정 제25조제2항제12호, 제27조제3항제2호 및 제27조제9항에 따라 원료약품 및 분량이 이미 허가·신고된 사항과 동일한 제제로서, 대조약과 시험약 간의 이화학적 동등성시험자료로 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있음.
- 다만, 신청 시 제출한 이화학적동등성시험자료는 대조약 선정의 타당성이 입증되지 않았고, 삼투압시험을 미설정하였으며, pH 측정 시 대조약(기 허가 농축주사제)을 희석하지 않고 비교하는 등 시험방법이 미비하여 보완 요청함.
- 신청사는 적합한 시험방법으로 재시험한 이화학적동등성시험자료(pH를 제외한 결과 적합), 희석하여 최종 투여되는 대조약(희석 전 pH 7.5~7.7, 희석 후 pH 6.1)과 신청품목(pH 7.5)의 pH를 다르게 설정한 사유 및 근거[주성분 용해도 특성, 대조약의 희석 전/후 제제와 신청품목의 물리화학적 성질(pH, 삼투압, 비중/밀도 등) 비교시험자료 포함], 희석하여 최종 투여되는 대조약과 신청품목의 pH 차이가 안전성·유효성에 미치는 영향에 대한 고찰자료 및 관련 참고문헌을 보완 제출하였음.
- 희석하여 최종 투여되는 대조약과 신청품목 간의 물리화학적 특성 비교 시 pH 외의 다른 특성은 유사함을 확인하였음. 주성분의 용해도 특성 및 안정성 유지를 위해 완제 pH를 약 7.5로 설정한 사유 및 근거자료를 제출하였고, 이는 해외에서 시판하고 있는 칼도롤주사액 프리믹스 제제(800 mg/200 mL)의 pH 7.4와 유사함을 확인함. 또한, 희석하여 최종 투여되는 대조약과의 pH 차이가 생리학적으로 안전한 범위에 해당하고, 안전성·유효성에 영향을 미치지 않음을 설명하는 고찰자료를 제출하였으며, 신청품목의 안전성·유효성을 입증할 수 있는 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있는 자료로 인정가능할 것으로 사료됨.
- 신청 시 제출한 용법·용량에서 기 허가된 칼도롤주사액의 허가사항 중 "<정맥주입용액 조제>"만 삭제한 것을 제외하고 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항은 기 허가 품목의 허가사항을 준용하여 제출하였음.
  - 다만, 용법·용량은 국내 기 허가 유사품목 및 해외 허가사항 등을 고려하여 희석하지 않고 그대로 투약하고, 1회 1백(1포장단위, 이부프로펜 400 mg)으로 해당 투여용량을 대체할 수 있는 경우에만 사용하며 소분하여 사용하지 않도록 프리믹스 제제의 특성을 명확하게 추가 기재하여 사용 시 혼선이 없도록 시정함.
  - 또한, 신청 시 기 허가품목의 사용상 주의사항을 동일하게 제출하였으나, 프리믹스 제제이므로 '5. 일반적 주의'의 8)항에서 "이 약은 반드시 희석해야 한다. 그렇지 않은 경우 용혈을 유발할 수 있다."를 삭제한 정정본을 보완 제출하였으며, 적합함.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 제품정보

- 제품명 : 프리브로펜주(이부프로펜)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 해열, 진통, 소염제(114)
- 약효분류: 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs)
- 성상 : 투명한 무색 내지 미황색의 액을 폴리프로필렌, 다층필름플라스틱 용기에 충전한 주사제

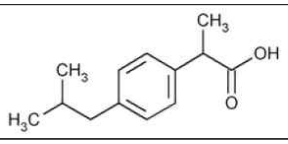
1.2 기원 및 개발경위

- 기 허가된 농축 주사제[칼도롤주사액, 이부프로펜 400mg/4mL 바이알]는 사용 전 정맥주입용액의 조제를 위해 정주용 수액으로 희석하는 과정이 있으나, 신청품목은 기 허가된 칼도롤주사액(이부프로펜)을 0.9% 생리식염주사액으로 미리 희석한 백(bag) 형태의 제제학적으로 안정된 제품으로, 희석 없이 바로 환자에게 투여할 수 있도록 개발한 프리믹스(premix) 제제[Ready-to-use(RTU), 이부프로펜 400mg/104mL 백(1 포장단위, 1 플라스틱 용기 바이알)]임.
- 기 허가된 칼도롤주사액(이부프로펜)을 0.9% 생리식염주사액 100 mL로 희석한 후 최종 투여되는 주사제의 원료약품 및 분량과 동일한 처방으로 제조함.
- 국내 허가현황: 동일 성분 국내 프리믹스 제제 1품목(신청품목 허가 신청 이후 허가)
  - 이브포프리믹스주(이부프로펜), 주식회사제뉴원사이언스, 2022.4.7. 허가[1바이알(100 mL) 중 이부프로펜 400 mg]
- 국외 허가현황: 동일 품목의 해외 허가는 없으며, 칼도롤주사액의 원개발사가 미국에서 시판 중인 프리믹스 제제는 800mg/200mL 제제임.
  - 미국: “CALDOLOR (ibuprofen) injection, for intravenous use”, Cumberland Pharmaceuticals Inc.
    - 100mg/mL(2009.6.11. 허가): 400mg/4mL(single dose vial, 판매 중단), 800mg/8mL (single dose vial, 시판 중)
    - 4mg/mL(2019.7.22. 허가): **800mg/200mL** (single dose, **Ready-to-use,** polypropylene flexible bag, 시판 중)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

구분	명칭	일반명	분자식	구조식
주성분	이부프로펜	Ibuprofen	$C_{13}H_{18}O_2$ (MW 206.3)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 이부프로펜

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 아르기닌, 염화나트륨, 염산, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40% RH	바이알/PP	기준 내 적합
가속시험	40℃/25% RH	마개/고무	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 밀봉용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- '의약품 등의 안정성시험기준'에 따른 장기보존시험 12개월 및 가속시험 6개월 동안 유의한 변화없이 안정하여 장기보존 시험기간에 12개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위 내에서 장기보존 시험기간의 2배 기간까지 신청 가능함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 동 품목은 기 허가품목(칼도롤주사액)의 프리믹스 제제로서, 희석하여 최종 투여되는 대조약과 비교 시 원료약품 및 분량이 이미 허가·신고된 품목과 동일한 주사제에 해당하므로, 해당 자료는 면제 가능함.

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 품목은 기 허가품목(칼도롤주사액)의 프리믹스 제제로서, 희석하여 최종 투여되는 대조약과 비교 시 원료약품 및 분량이 이미 허가·신고된 품목과 동일한 주사제에 해당하므로, 해당 자료는 면제 가능함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 동 품목은 기 허가품목(칼도롤주사액)의 용법·용량 <정맥주입용액 조제>방법에 따라 대조약을 0.9% 생리식염주사액으로 희석한 최종 투여 형태의 주사제[대조약 이부프로펜 400 mg/4mL vial + 0.9% 생리식염주사액 100 mL로 희석해 400 mg/104 mL, 3.8462mg/mL]와 동일한 처방의 프리믹스 제제로 개발하여, 임상시험성적에 관한 자료로서 기 허가 대조약(칼도롤주사액)과의 이화학적동등성시험자료를 제출함.
- 희석하여 최종 투여되는 주사제[대조약 4mL vial + 0.9% 생리식염주사액 100 mL로 희석해 총 104 mL (400 mg) vs 시험약 104 mL bag(400 mg)]로서 비교할 때 동 규정 제25조제2항제12호, 제27조제3항제2호 및 제27조제9항에 따라 원료약품 및 분량이 이미 허가·신고된 사항과 동일한 제제로서, 대조약과 시험약 간의 이화학적 동등성시험자료로 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있음.
- 다만, 신청 시 제출한 이화학적동등성시험자료는 대조약 선정의 타당성이 입증되지 않았고, 삼투압시험을 미설정하였으며, pH 측정 시 대조약(기 허가 농축주사제)을 희석하지 않고 비교하는 등 시험방법이 미비하여 보완 요청함.
- 신청사는 적합한 시험방법으로 재시험한 이화학적동등성시험자료(pH를 제외한 결과 적합), 희석하여 최종 투여되는 대조약(희석 전 pH 7.5~7.7, 희석 후 pH 6.1)과 신청품목(pH 7.5)의 pH를 다르게 설정한 사유 및 근거[주성분 용해도 특성, 대조약의 희석 전/후 제제와 신청품목의 물리화학적 성질(pH, 삼투압, 비중/밀도 등) 비교시험자료 포함], 희석하여 최종 투여되는 대조약과 신청품목의 pH 차이가 안전성·유효성에 미치는 영향에 대한 고찰자료 및 관련 참고문헌을 보완 제출하였음.
- 희석하여 최종 투여되는 대조약과 신청품목 간의 물리화학적 특성 비교 시 pH 외의 다른 특성은 유사함을 확인하였음. 주성분의 용해도 특성 및 안정성 유지를 위해 완제 pH를 약 7.5로 설정한 사유 및 근거자료를 제출하였고, 이는 해외에서 시판하고 있는 칼도롤주사액 프리믹스 제제(800 mg/200 mL)의 pH 7.4와 유사함을 확인함. 또한, 희석하여 최종 투여되는 대조약과의 pH 차이가 생리학적으로 안전한 범위에 해당하고, 안전성·유효성에 영향을 미치지 않음을 설명하는 고찰자료를 제출하였으며, 신청품목의 안전성·유효성을 입증할 수 있는 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있는 자료로 인정가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- **미국**: “CALDOLOR (ibuprofen) injection, for intravenous use”, Cumberland Pharmaceuticals Inc.
  - 100mg/mL(2009.6.11. 허가): 400mg/4mL(single dose vial, 판매 중단), 800mg/8mL (single dose vial, 시판 중)
  - 4mg/mL(2019.7.22. 허가): **800mg/200mL** (single dose, **Ready-to-use,** polypropylene flexible bag, 시판 중)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기 허가품목	신청품목
제품	칼도롤주사액(이부프로펜)	프리브로펜주(이부프로펜)
업체	(주)한국디비팜	제이더블유생명과학(주)
성상	무색투명한 유리바이알에 들어있는 무색 또는 엷은 황색의 투명한 주사액	투명한 무색 내지 미황색의 액을 폴리프로필렌, 다층필름플라스틱 용기에 충전한 주사제
성분 및 함량	1mL 중 이부프로펜 100mg → 희석 후 농도: 1mL 중 이부프로펜 3.8462mg	이 약 1바이알(104mL) 중 이부프로펜 400mg → 1mL 중 이부프로펜 3.8462mg
포장 단위	4mL/바이알 X 10, 8mL/바이알 X 10	104밀리리터/바이알
효능 효과	중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법 해열	중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제의 보조요법 해열
용법 용량	이 약은 각 환자의 치료 목표에 부합하는 최소 유효용량을 최단 기간동안 투여한다. 최초 투여 이후 환자 상태에 따라 용량과 투여 횟수를 적절히 조절한다. 성인은 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 신장 이상 반응의 위험을 줄이기 위해 투여 전에 환자에게 충분한 수분을 공급해야 한다. (1) 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제(모르핀)의 보조요법 • 성인(17세 이상) : 400mg-800mg을 필요에 따라 매 6시간 간격으로 정맥투여한다. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 투여 시간은 30분 이상이어야 한다. (2) 해열 • 성인(17세 이상) : 400mg을 필요에 따라 매 4-6시간 간격으로 정맥투여한다. 환자상태에 따라 초회 400mg 투여 이후 매 4시간 간격으로 100-200mg을 투여할 수도 있다. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 투여 시간은 30분 이상이어야 한다. • 소아(6개월 이상 ~ 17세 미만)의 해열 : - 6개월 ~ 12세 미만: 1회 10mg/kg부터(최대 400mg)을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여하며, 투여 시간은 10분 이상이어야	이 약은 각 환자의 치료 목표에 부합하는 최소 유효용량을 최단 기간동안 투여한다. 최초 투여 이후 환자 상태에 따라 용량과 투여 횟수를 적절히 조절한다. 이 약은 프리믹스제제로서 희석하지 않고 그대로 투약해야 한다. 1회 1포장단위(이부프로펜 400mg)로 해당 투여용량을 대체할 수 있는 경우에만 사용하며, 소분하여 사용하지 않는다. 성인은 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 신장 이상 반응의 위험을 줄이기 위해 투여 전에 환자에게 충분한 수분을 공급해야 한다. (1) 중등도 및 중증 통증 조절을 위한 마약성 진통제(모르핀)의 보조요법 • 성인(17세 이상) : 400mg-800mg을 필요에 따라 매 6시간 간격으로 정맥투여한다. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 투여 시간은 30분 이상이어야 한다. (2) 해열 • 성인(17세 이상) : 400mg을 필요에 따라 매 4-6시간 간격으로 정맥투여한다. 환자상태에 따라 초회 400mg 투여 이후 매 4시간 간격으로 100-200mg을 투여할 수도 있다. 1일 최대 3200mg까지 투여할 수 있다. 투여 시간은 30분 이상이어야 한다. • 소아(6개월 이상 ~ 17세 미만)의 해열 : - 6개월 ~ 12세 미만: 1회 10mg/kg부터(최대 400mg)을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여하며, 투여 시간은 10분 이상이어야

	한다. 1일 최대 40mg/kg 또는 2,400mg까지 투여할 수 있다(두 용량 중 더 낮은 용량). - 12세 이상 ~ 17세 미만: 1회 400mg을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여하며, 투여 시간은 10분 이상이어야 한다. 1일 최대 2,400mg까지 투여할 수 있다. <정맥주입용액 조제> 정맥 주입 전에 최종 농도가 4mg/mL 이하가 되도록 정주용 수액으로 희석한다. 사용 가능한 정주용 수액은 다음과 같다 ; 0.9% 생리식염주사액, 5% 포도당주사액 또는 유당첨가링겔액. · 400mg 용액 : 이 약 4mL를 정주용 수액 100mL 이상으로 희석한다. · 800mg 용액 : 이 약 8mL를 정주용 수액 200mL 이상으로 희석한다. 희석된 정맥주입용액은 20-25℃, 실내조명조건에서 24시간 동안 안정하다. 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사해야 한다. 만약 불투명한 입자, 기타오염물질 또는 변색이 관찰된 경우, 절대 사용해서는 안된다.	한다. 1일 최대 40mg/kg 또는 2,400mg까지 투여할 수 있다(두 용량 중 더 낮은 용량). - 12세 이상 ~ 17세 미만: 1회 400mg을 필요에 따라 매 4~6시간 간격으로 정맥투여하며, 투여 시간은 10분 이상이어야 한다. 1일 최대 2,400mg까지 투여할 수 있다. 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사해야 한다. 만약 불투명한 입자, 기타오염물질 또는 변색이 관찰된 경우, 절대 사용해서는 안된다.
저장 방법	밀봉용기, 실온보관	밀봉용기, 실온보관(1~30℃)