

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2015 년 3 월 2 일

담당자	연구관	연구관	과 장
주정흔	강주혜	박재현	최기환

종류1): 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	대원제약(주)	② 문서번호	20140193939(2014.11.11)										
③ 제 품 명	펠루비서방정(펠루비프로펜)	④ 구분	<input checked="" type="checkbox"/> 의약품 <input type="checkbox"/> 의약외품 <input type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 제조판매 <input checked="" type="checkbox"/> 114(해열·진통·소염제)										
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(112.0mg) 중 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #e0f2f1;"> <th style="width: 15%;">배합 목적</th> <th style="width: 45%;">원료명</th> <th style="width: 10%;">규 격</th> <th style="width: 10%;">분 량</th> <th style="width: 10%;">단 위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>펠루비프로펜</td> <td>별규</td> <td>45.0</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table>			배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	주성분	펠루비프로펜	별규	45.0	밀리그램
배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위									
주성분	펠루비프로펜	별규	45.0	밀리그램									
⑥ 성 상	연한 황색의 원형 서방성 필름코팅정												
⑦ 신청효능·효과	1) 골관절염의 증상이나 징후의 완화 2) 류마티스관절염의 증상이나 징후의 완화 3) 요통(허리통증) 완화												
⑧ 신청용법·용량	성인 : 1회 1정(펠루비프로펜으로서 45mg), 1일 2회 경구 투여한다.												
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월												
⑩ 기원 및 개발 경위	복약순응도 증진을 위한 서방정 개발												
⑪ 약리작용기전	NSAID(비스테로이드성소염진통제)												
⑫ 국내외 사용현황	<국내> - 펠루비정(펠루비프로펜)(대원제약, '07.4.20 신약 허가)												
⑬ 관련조항	약사법 제31조 의약품등의 안전에 관한 규칙 제4조 의약품의품목허가·신고·심사규정 제3조 의약품의품목허가·신고·심사규정 제27조제1항, [별표 1] 자료제출의약품												
⑭ 검토결과	시정적합												

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토 요약

붙임 1. 시정사항

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

다음 질환의 증상이나 징후의 완화 : 골관절염, 류마티스관절염, 요통(허리통증)

□ 용법용량

이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용한다.

성인 : 1일 2회, 1회 1정(펠루비프로펜으로서 45mg) 식후 경구 투여한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

(1) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 위장출혈이 유발될 수 있다.

(2) 심혈관계위험: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근 경색증 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 투여 기간에 따라 이러한 위험이 증가될 수 있다. 심혈관계 질환 또는 심혈관계 질환의 위험 인자가 있는 환자에서는 더 위험할 수도 있다.

의사와 환자는 이러한 심혈관계 증상의 발현에 대하여 신중히 모니터링하여야 하며, 이는 심혈관계 질환의 병력이 없는 경우에도 마찬가지로 적용된다. 환자는 중대한 심혈관계 독성의 징후 및/또는 증상 및 이러한 증상이 발현되는 경우 취할 조치에 대하여 사전에 알고 있어야 한다.

(3) 위장관계위험: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 위 또는 장관의 출혈, 궤양 및 천공을 포함한 중대한 위장관계 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 이러한 이상반응은 투여 기간 동안에 경고 증상 없이 발생할 수 있다. 고령자는 중대한 위장관계 이상반응의 위험이 더 클 수 있다.

투여 기간이 길어질수록 중대한 위장관계 이상반응의 발생 가능성이 증가될 수 있으나 단기 투여 시 이러한 위험이 완전히 배제되는 것은 아니다.

이 약을 투여하는 동안 위장관계 궤양 또는 출혈의 증상 및 징후에 대하여 신중히 모니터링 하여야 하며, 중증의 위장관계 이상반응이 의심되는 경우 즉시 추가적인 평가 및 치료를 실시하여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제를 중증의 위장관계 이상반응이 완전히 배제될 때까지 투여 중단하는 것도 치료법이 될 수 있다. 고위험군의 환자에게는 비스테로이드성 소염진통제와 관련 없는 다

른 대체 치료제를 고려하여야 한다.

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

- (1) 소화성 궤양 환자
- (2) 중증의 혈액이상 환자
- (3) 중증의 간장애 환자
- (4) 중증의 신장애 환자
- (5) 중증의 심기능부전 환자
- (6) 중증의 고혈압 환자
- (7) 이 약의 성분예 과민증이 있는 환자
- (8) 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제(COX-2 저해제 포함)에 대하여 천식, 두드러기, 알레르기 반응 및 그 병력이 있는 환자(이러한 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 투여후 치명적인 중증의 아나필락시양 반응이 드물게 보고되었다.)
- (9) 관상동맥우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료
- (10) 수유부
- (11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 드물게 일어나는 유전적인 갈락토오스 불내성, 락타아제 결핍증(Lapp deficiency) 또는 글루코오스-갈락토오스 흡수장애 환자에게 투여해서는 안된다.

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것

- (1) 소화성 궤양의 병력이 있는 환자
- (2) 혈액 이상 또는 그러한 병력이 있는 환자
- (3) 출혈경향이 있는 환자(혈소판 기능이상이 일어날 수 있다)
- (4) 간장애 또는 그러한 병력이 있는 환자
- (5) 신장애 또는 그러한 병력이 있는 환자
- (6) 심기능장애 환자
- (7) 고혈압 환자
- (8) 과민증의 병력이 있는 환자
- (9) 기관지천식 환자
- (10) 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자 및 혼합결합조직질환(MCTD) 환자
- (11) 궤양성 대장염 환자
- (12) 크론병 환자
- (13) 고령자 및 소아

4. 이상반응

4.1 펠루비프로펜 일반정의 이상반응

- (1) 골관절염, 요통, 류마티스관절염 환자를 대상으로 실시한 위약 또는 활성약 대조 임상시험에서 이 약 투여군은 총 846명 (30mg/일 59명, 60mg/일 59명, 90mg/일 339명, 120mg/일 312명)이었다. 이상

반응은 이 약 투여군 846명 중 210명(24.9%)에서 보고되었다. 발현기관별 이상반응은 소화기계(18.7%, 159명) 및 전신(8.1%, 69명)에서 발현빈도가 높았다. 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 부종(4.6%), 복통, 속쓰림, 소화불량, 구역/구토, 상기도감염이었다.

(2) 임상시험에서 보고된 이상반응을 아래 표1에 발현부위별 빈도에 따라 내림차순으로 기재하였다. 본 약물과의 인과관계는 고려되지 않았다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 때때로 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

[표 1] 임상시험 중 이 약 투여군(총 846명)에서 보고된 이상반응

발현부위	발현빈도	
	흔하게	때때로
정신신경계	두통, 어지러움	졸음, 혼미, 두중감, 불면증
감각기계		발적, 귀울림, 가려움증, 안구건조, 두드러기, 시야흐림, 습진, 감각이상, 유리체부유물, 피부건조, 탈모
소화기계	복통, 속쓰림, 구역/구토, 소화불량, 위부불쾌감, 설사	변비, 식욕감퇴, 복부팽만, 설염, 입마름, 구강불쾌감, 구내염, 식욕증진
순환기계		가슴통증, 가슴두근거림, 혈압저하, 심근경색, 심근허혈, 고혈압
호흡기계		호흡곤란, 기침, 비출혈, 후두건조
비뇨생식기계		빈뇨, 소변감소, 질염, 질출혈
근골격계		근육통, 요통, 등통증, 관절증, 골절
전신	부종, 얼굴부종	피로, 체중증가, 오한, 발열, 가슴불쾌, 창백, 체중감소, 통증,
감염	상기도감염	바이러스감염
실험실검사		혈액요소질소증가, 백혈구감소증, 고콜레스테롤혈증, 간효소수치 상승

(3) 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,381명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 2.28%(77명, 90건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 약물유해반응은 1.54%(52명, 62건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 소화불량이 0.71%(24명, 24건)로 가장 많았고 그 다음은 부종 0.35%(12명, 12건), 속쓰림 0.24%(8명, 8건), 복통 0.18%(6명, 6건), 구역 0.09%(3명, 3건), 식욕감퇴, 변비, 입마름, 혈변, 얼굴부종, 어지러움, 근육통, 빈뇨 및 피부발진이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이중 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응은 '혈변' 및 '피부발진'이 각각 0.03%(1명, 1건)로 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 근골격계 : 골격통

4.2 펠루비프로펜 서방정의 이상반응

(1) 요통 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조(펠루비프로펜 일반정), 평행군 임상시험(n=159)에서 이상반응은 총 28명에서 발생하였고, 이 중 이 약 투여군은 79명 중 14명(17.72%, 17건), 대조약 투여군은 80명 중 14명(17.50%, 20건)에서 발생하였다. 중대한 이상반응은 총 1건(상완골 골절)이 보고되었으나, 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었다. 이 약 투여군에서 주로 나타난 이상반응은 소화불량, 혈중 크레아티닌포스포키나제 증가, 부종 등이었다. 또한, 시험약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응 발현율을 분석한 결과, 이 약 투여군은 10명(12.66%, 12건)이고, 대조군은 11명(13.75%, 13건)이었다.

(2) 임상시험 중 이 약 투여군 및 대조군에서 보고된 이상반응을 아래 표2에 기재하였다.

[표2] 이상반응 종류별 발현 현황

	시험군(n=79)		대조군(n=80)	
	펠루비프로펜 서방정		펠루비프로펜 일반정	
	발현율 n (%)	발현건수 n	발현율 n (%)	발현건수 n
소화기계	6 (7.59)	6	8 (10.00)	9
소화불량	4 (5.06)	4	5 (6.25)	5
변비	1 (1.27)	1	2 (2.50)	2
구역	1 (1.27)	1	1 (1.25)	1
위궤양	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
실험실 검사	4 (5.06)	4	2 (2.50)	3
혈중 크레아티닌포스포키나제 증가	4 (5.06)	4	0 (0.00)	0
혈중 트리글리세라이드 증가	0 (0.00)	0	2 (2.50)	2
감마-글루타밀트랜스퍼레이즈(GGT) 증가	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
전신 및 투여부위 상태	3 (3.80)	3	2 (2.50)	2
전신 부종	3 (3.80)	3	1 (1.25)	1
얼굴 부종	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
감염	1 (1.27)	1	3 (3.75)	3
방광염	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
조감진균증	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
인후염	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1

요로감염증	1 (1.27)	1	0 (0.00)	0
피부 및 피하조직 장애	1 (1.27)	1	1 (1.25)	1
습진	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
가려움증	1 (1.27)	1	0 (0.00)	0
순환기계	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
가슴두근거림	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
손상, 중독, 절차상 합병증	1 (1.27)	1	0 (0.00)	0
상완골 골절	1 (1.27)	1	0 (0.00)	0
신장과 비뇨기계 장애	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
빈뇨증	0 (0.00)	0	1 (1.25)	1
호흡기, 흉부, 종격동 장애	1 (1.27)	1	0 (0.00)	0
기침	1 (1.27)	1	0 (0.00)	0

5. 일반적 주의

(1) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약은 각 환자의 치료 목적과 일치하도록 가능한 최단 기간동안 최소 유효용량으로 투여한다.

(2) 소염진통제에 의한 치료는 원인요법이 아니고 대증요법임을 유의한다.

(3) 만성 질환에 대해 이 약을 사용한 경우에는, 다음 사항을 고려한다.

① 이 약을 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 임상검사(노검사, 전혈구 검사(CBC) 및 이화학적 검사 등 혈액 검사, 간기능 검사 등)를 실시하고 이상이 인정된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 한다. 간질환 또는 신질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예: 호산구증가증, 발진)가 발생되거나 비정상적인 간기능 검사 또는 신기능 검사 결과가 지속되거나 악화되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

② 약물요법 이외의 요법도 고려한다.

(4) 급성 질환에 대해 이 약을 사용할 경우에는 다음의 사항을 고려한다.

① 급성 염증, 동통 및 발열의 정도를 고려하여 투여한다.

② 원칙적으로 동일 약제의 장기투여를 피한다.

③ 원인요법이 있는 경우 그것을 행한다.

(5) 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상반응의 발현에 유의한다. 과도한 체온하강, 허탈, 사지냉각 등의 증상이 나타날 수 있으므로 특히 고열을 수반하는 유아, 소아 및 고령자 또는 소모성 질환 환자에는 투여 후 환자의 상태에 충분히 주의를 기울인다.

(6) 이 약의 약리학적 특성상 염증의 다른 증상과 징후를 불현성화하여 통증성 및 비감염성 조건하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다. 이 약을 감염에 의한 염증에 대해서 사용한 경우에는 적절한 항균제를 병용하여, 관찰을 충분히 행하고 신중하게 투여한다.

(7) 위장관계이상반응 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 궤양성 질환 또는 위장관 출혈의 병력이 있는 환자에게 처방시 극심한 주의를 기울여야 한다. 소화성 궤양 질환 및/또는 위장관 출혈의 병력이 있는 환자의 경우 이러한 위험인자가 없는 환자에 비해 비스테로이드성 소염진

통제 투여시 위장관 출혈의 발생 위험이 10배 이상 증가하였다. 위장관계 출혈을 증가시키는 다른 위험인자로는 경구용 코르티코스테로이드 또는 항응고제 병용, 비스테로이드성 소염진통제의 장기 사용, 알콜 섭취, 고령, 허약한 건강상태 등이 있다. 치명적인 위장관계 이상반응에 대한 자발적 보고의 대부분은 고령자 및 허약자에 대한 것이므로, 이러한 환자에게 이 약을 투여시 특별히 주의하여야 한다.

(8) 고혈압: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압을 일으키거나, 기존의 고혈압을 악화시킬 수 있으며, 이로 인해 심혈관계 이상반응의 발생률이 증가될 수도 있다. 티아지드계 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.

(9) 울혈성심부전 및 부종: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 저류 및 부종이 관찰되었다. 이 약은 체액저류 또는 심부전이 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다.

(10) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 심부전 환자, 신기능 부전 환자, 간기능 부전 환자, 이노제나 ACE 저해제를 투여 중인 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요하다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.

(11) 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.

(12) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 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 주의깊게 간기능의 악화 여부를 관찰하고, 간질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예: 호산구증가증, 발진)가 발현되는 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.

(13) 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.

(14) 아나필락시양 반응 : 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 아나필락시양 반응은 약물에 노출된 경험이 없는 환자에서도 일어날 수 있다. 이러한 복합 증상은 아스피린이나 다른 비스

테로이드성 소염진통제 투여 후 비측 풀립을 동반하거나 동반하지 않거나 또는 잠재적으로 치명적인 중증의 기관지 경련을 나타내는 천식 환자에게 전형적으로 발생한다. 이러한 아나필락시양 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.

(15) 피부반응: 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.

(16) 천식 환자 중 일부는 아스피린에 민감하게 반응할 수 있다. 아스피린 민감성 천식 환자에게 아스피린을 사용하는 경우 치명적일 수 있는 중증의 기관지경련과 관련될 수 있다. 이러한 아스피린 민감성 환자에서 아스피린과 다른 비스테로이드성 소염진통제 간의 기관지경련을 포함하는 교차반응이 보고되었다. 그러므로 이 약은 이러한 아스피린 민감성 환자에게는 투여하지 않도록 하며, 천식 환자에게는 주의깊게 사용하여야 한다.

(17) 이 약은 코르티코이드 제제를 대체하거나 코르티코이드 결핍증을 치료하기 위한 약물로 사용될 수 없다. 코르티코스테로이드의 갑작스러운 투여 중단은 코르티코스테로이드 - 반응성 질환의 악화를 초래할 수 있다. 장기간 코르티코스테로이드를 복용해 온 환자에게 이 약을 투여하고자 할 경우에는 서서히 용량을 감소시켜야 한다.

(18) 졸음, 어지러움 또는 시각장애를 포함한 기타 중추신경장애를 경험한 환자들은 운전이나 기계를 다루는 일을 피한다.

6. 상호작용

(1) 다른 소염진통제와의 병용은 피한다.

(2) 다음 의약품의 작용을 증강시킬 수 있으므로 복용시에는 동 의약품을 감량하는 등 신중히 투여한다. : 설포닐요소계 혈당강하제(톨부타미드 등), 뉴퀴놀론계 항생제(에녹사신 등)

(3) ACE 저해제 : 비스테로이드성 소염진통제에 의해 ACE 저해제의 항고혈압효과가 감소될 수 있다는 보고가 있으므로 이 약과 ACE 저해제를 병용투여하는 경우 이러한 상호작용을 염두에 두어야 한다.

(4) 아스피린: 아스피린과의 병용이 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 있으므로 두 약물의 병용은 일반적으로 권장되지 않는다.

(5) 푸로세미드 및 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 등): 임상시험 결과 이 약의 신장에서 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 티아지드계 이뇨제의 나트륨배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 이들 약물과 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여하는 동안 신부전 징후를 면밀히 관찰해야 한다.

(6) 리튬 : 비스테로이드성 소염진통제는 신장에서 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 혈청 리튬의 농도를 증가시키고 리튬의 신클리어런스를 감소시킬 수 있다. 따라서 비스테로이드성 소염진통

제와 리튬의 병용 투여 시 리튬의 작용이 증강될 수 있으므로 리튬의 용량을 감량하고 독성 징후를 주의깊게 관찰하는 등 신중히 투여한다.

(7) 메토틀렉세이트 : 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여로 메토틀렉세이트의 독성이 증가될 수 있으므로 두 약물을 병용투여하는 경우 주의하도록 한다.

(8) 쿠마린계 항응혈제(와파린 등) : 위장관계 출혈에 대하여 와파린과 비스테로이드성 소염진통제는 상승작용을 나타낼 수 있으므로 두 약물을 함께 사용하는 환자는 단독으로 투여하는 경우에 비해 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다. 쿠마린계 항응혈제와 병용투여시 그 작용을 증강시킬 수 있으므로 감량하는 등 신중히 투여한다.

7. 임부에 대한 투여

(1) 동물실험에서 태자독성(고용량에서 배태자 사망률 증가)이 보고되어 있고 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는부인에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.

(2) 이 약을 임부에게 투여한 임상자료는 없다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 임신 말기에 이 약을 투여시 태아의 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있으므로 이 약은 특히 임신말기에는 투여를 피해야 한다.

(3) 다른 해열진통소염제에서 태아순환지속증(PEC)이 일어났다는 보고가 있다.

(4) 랫트에 대한 실험에서 이 약은 프로스타글란딘 합성을 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 난산의 발생 빈도를 증가시키고, 분만을 지연시키며 새끼의 생존율을 감소시켰다.

8. 수유부에 대한 투여

동물실험(랫트)에서 유즙이행이 보고되었으므로 수유 중에는 이 약을 복용하지 말아야 한다.

9. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되지 않았다

10. 고령자에 대한 투여

고령자에서는 이상반응이 나타나기 쉽기 때문에 소량부터 투여를 개시하고 필요한 최소량으로 투여하며, 투여간격에 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다

11. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

(2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

12. 기타

(1) 유전독성 : 이 약은 Ames assay 및 소핵시험을 실시한 결과 돌연변이원성을 나타내지 않았다.

그러나, 포유류 배양세포를 이용하여 대사활성계 존재하 또는 비존재하에서 염색체 이상시험을 실시한 결과 양성반응을 나타내었으며, 20% 세포에 염색체 이상 양성반응을 나타낸 농도는 60~350 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

(2) 생식, 발생독성 : 동물을 이용한 생식독성 시험결과 토끼의 배태자 발생시험에서 100mg/kg/day 투여시 모동물의 소화기관 장애가 나타났으며, 300mg/kg/day 투여시 생존 태자수의 감소가 나타났다. 랫트의 출생전후발생 및 모체기능시험에서 3mg/kg/day 투여시 모동물의 사망이 증가하였으며, 출생자수가 유의적으로 감소하였다. 끝.

붙임2. 안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; 의약품의 품목허가·신고심사규정 [별표 1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품, 7. 새로운 제형(동일투여 경로)>

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
제출범위	○	품질	품질	×	○	×	×	×	×	×	×	△	×	△	-	○	×	○	○	주8
제출여부	○	품질	품질	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	○	

○ 검토 자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성·유효성 검토 요약>

- 펠루비서방정(펠루비프로펜 45mg)은 이미 허가받은 펠루비정(펠루비프로펜 30mg)과 유효성분은 동일하나 서방화 제제기술을 통해 제형, 함량 및 용법·용량이 달리 개발된 품목임
- 만성 요통 환자를 대상으로 28일간 실시한 다기관, 무작위배정, 활성대조, 이중눈가림 3상 임상시험에서 통증 완화효과 및 안전성을 평가한 결과, 펠루비서방정이 펠루비정에 비해 임상적으로 열등하지 않음이 입증됨

1. 기원 및 개발경위

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

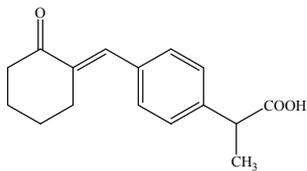
- 약리작용기전: NSAIDs

1.2. 기원 및 개발경위

- 만성적으로 진통제를 복용해야 하는 환자의 복용 편의성을 위해 1일 3회 복용하는 자사 속방형 제제인 펠루비정(펠루비프로펜 30mg)을 서방화하여 12시간 지속적으로 유효약물 농도를 유지할 수 있도록 1일 2회 복용하는 펠루비서방정(펠루비프로펜 45mg)을 개발함
- 기존 속방형 제제와 비교하여 이상반응을 증가시키지 않으면서 작용시간을 연장하여 환자의 복용 편의성을 높일 수 있을 것으로 기대

2. 구조결정·물리화학적 성질

- 펠루비프로펜(별첨규격)
- 구조식, 분자식: C₁₆H₁₈O₃(m.w. 258.31)



(±)-(E)-2-[4-(2-oxocyclohexylidene methyl)phenyl] propionic acid

3. 안정성시험자료

- 제출자료 : 장기보존(25℃/60%) 24개월 (3배치: PB01, PB02, PB03)
- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
*직접포장용기 재질 : 병포장(HDPE)
- 검토의견 : 적합

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리에 관한 자료

5.1 약리작용시험 개요

- 약리작용시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	study #	GLP 준수
약물동태 시험	1-4 years 수컷 비글견,	경구	2일	* 투여방법: 공복 시 펠루비프로펜 90mg/day 경구투여(30mg tid 4마리, 45mg bid 4마리)	04004-13001	

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	study #	GLP 준수
	8마리 (군당 4마리)			* 채혈시간 - 일반정 투여군: 0/ 10min/ 20min/ 30min/ 45min/ 1/ 1.5/ 2/ 4/ 6/ 6.25/ 6.5/ 6.75/ 7/ 7.5/ 8/ 10/ 12/ 12.25/ 12.5/ 12.75/ 13/ 13.5/ 14/ 16/ 24/ 48h - 서방정 투여군: 0/ 0.5/ 1/ 1.5/ 2/ 2.5/ 3/ 3.5/ 4/ 6/ 8/ 12/ 12.5/ 13/ 13.5/ 14/ 14.5/ 15/ 15.5/ 16/ 18/ 20/ 24/ 48h * PK 분석: Winnolin 5.2, LC-MS/MS		

5.2. 약리에 대한 심사자의견

- 30mg 일반정 tid와 45mg 서방정 bid를 투여하여 생체이용률을 비교하였을 때, Cmax는 속방정이 서방정보다 높게 나타났으나 총 노출인 AUC는 유사하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 개요

- 임상시험성적자료: 총 2건, 1상 1건, 3상 1건

6.2 임상시험

- 요약표
- 1상 1편

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
생물약제학 시험							
1상	DW33 OSR-1002	펠루비프로펜 일반형 vs 서방형 제제의 반복투여 시 PK 비교(part1) 및 단회투여 시 식이영향(part2) 평가	공개 단일기관 무작위 단회용량 교차	건강한 남성 ·part1 24명 (군당12명) ·part2 24명 (군당 12명)	·part1: - 대조약: 펠루비정 30mg tid - 시험약: 펠루비서방정 45mg bid ·part2: 펠루비서방정 45mg 단회. 공복 vs 고지방식이	반복 투여: 대조약 10회, 시험약 7회 식이 영향: 단회	<약동학> ·part1: C _{max, ss} , dose normalized AUC _{T,ss} ·part2: C _{max} , AUC _{last} <안전성> 이상반응 등

- 3상 1편

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
안전성·유효성시험							
3상	DW33	펠루비서방정 vs 이중눈가림	이중눈가림	▶12주 이상	- 시험약: 1일 2회 1회 1정	28일	<유효성>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
	OSR2-301	펠루비정 유효성 및 안전성 비교	다기관 무작위 활성대조 평행군	요통환자 대상 ▶ 무작위 배정시 통증 VAS $\geq 40\text{mm}$ ▶ 계획: 156명(군당 78명)	- 대조군 : 1일 3회 1회 1정 - 구제약: 타이레놀(아세트아미노펜 650mg) <피험자수> 무작위배정: 166명 - 안전성: 159명 - FA: 156명(시험군76, 대조군80)		- 1차: 28일째 VAS 변화량 - 2차: ODI <안전성> 이상반응, 활력징후, 심전도, 실험실검사

6.3 검토의견

- 펠루비프로펜 제제의 속방형과 서방형 제제 모두 내약성이 좋았음
- 두 제제가 용량뿐 아니라 제형(속방형 vs 서방형)이 다른 점을 감안하더라도 $AUC_{\tau,1st\ dose}/D$ 의 경우 동등범위인 0.8 - 1.25 안에 신뢰구간이 들어온 점, $AUC_{\tau,ss}/D$ 의 신뢰구간도 1을 포함하는 점이 확인 되었음. 따라서 용량에 따라 투여 용법을 달리하더라도 두 제형사이에 AUC_{τ}/D 를 기준으로 하는 약물 노출양상은 유사할 것으로 기대됨
- 모체 펠루비프로펜의 경우 추적효과가 관찰되지 않는 것을 확인할 수 있고, 대사체인 trans-OH의 경우, 펠루비서방정에서 추적효과가 일부 관찰되나 그 폭은 크지 않은 것을 관찰함.
- 요통 환자에게 통증 완화효과를 목적으로 펠루비서방정(펠루비프로펜 45mg)을 1일 2회 투여하였을 때, 펠루비정(펠루비프로펜 30mg)을 1일 3회 투여하였을 때와 비교하여 비열등한 것이 입증되었으며, 안전성에서도 특이사항은 발견되지 않았음

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 제출

8. 국내 유사제품과의 비교자료

- 펠루비정 vs 펠루비서방정(개발품목)