

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.11.05.	접수번호	20210260065
신청구분	의약품 품목 변경허가(안유)		
신청인 (회사명)	대원제약(주)		
제품명	펠루비서방정(펠루비프로펜)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	펠루비프로펜		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	서방성 필름코팅정, 펠루비프로펜 45mg		
신청 사항	효능효과	다음 질환의 증상이나 징후의 완화 : 골관절염, 류마티스관절염, 요통 (허리통증), 급성 통증(예 : 외상 후 동통, 원발월경통)	
	용법용량	<p>이 약은 서방성 정제이므로 분쇄하거나 분할 또는 씹지 않고 전체를 복용한다.</p> <p>성인 : 1일 2회, 1회 1정(펠루비프로펜으로서 45mg) 식후 경구 투여한다.</p> <p>원발월경통의 경우, 초기 권장 투여량은 이 약 1정이며, 필요 시 투여 첫 날에 이 약 1정을 추가로 투여한다. 투여 둘째 날부터는 필요 시 권장량으로서 이 약 1회 1정, 1일 2회 투여한다</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2015.3.13.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	몽골, 조지아		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	정희정 심사원, 이근아 사무관, 이수정 담당관

심사부서	순환신경계약품과	심사담당자	(안유) 정경아 주무관, 도원임 연구관, 김호정 과장
GMP* 평가부서	해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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 질환의 증상이나 징후의 완화 : 골관절염, 류마티스관절염, 요통(허리통증), 급성 통증(예 : 외상 후 동통, 원발월경통)

○ 용법·용량

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

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

원발월경통의 경우, 초기 권장 투여량은 이 약 1정이며, 필요 시 투여 첫 날에 이 약 1정을 추가로 투여한다. 투여 둘째 날부터는 필요 시 권장량으로서 이 약 1회 1정, 1일 2회 투여한다.

○ 사용상의 주의사항 <붙임 2 참조>

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 펠루비프로펜 (711-1-ND)

1.4 허가조건

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상의약품임

- 재심사기간 : 2015.3.13. ~ 2019.3.12.

- 재심사신청기간: 2019.3.13. ~ 2019.6.12.

2. 효능효과 중 '외상 후 동통'에 대하여는 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한

규칙 제22조제1항제2호가목에 의한 재심사 대상 의약품임

- 재심사기간 : 2020.6.17. ~ 2024.6.16.(4년)

- 재심사신청기간 : 2024.6.17. ~ 2024.9.16.

3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것

4. 위해성관리계획(융복합혁신제품지원단(의약품)-9295, 2020.6.17.)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당 사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.11.05.		2021.11.05.		
보완요청 일자	2022.01.06.		2022.01.04.		

보완접수 일자	2022.05.02.		2022.05.02.		
최종처리 일자	2022.05.31.		2022.05.30.		

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분
 II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																				비고														
		2								3				4				5		6			7	8												
		가				나				가		나		가	나	다	라	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)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나					
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
제출여부	○							×									×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

(제27조제7항) 제25조제2항제7호에 해당하는 의약품중 효능·효과 등의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우는 해당 적응증 등에 대한 임상시험성적에 관한 자료를 제출하여야 하며, 그 외의 경우에는 그 내용에 따라 심사에 필요한 국내·외의 새로운 임상시험성적에 관한 자료 또는 안정성에 관한 자료나 기타 충분한 근거자료를 제출하여야 한다.

- * 3, 4: 동일 품목의 효능 추가이므로, 면제 가능
- * 5_가, 나, 다: 동일 약리기전 내의 새로운 효능 추가이므로 면제 가능

○ 제출자료 목록 **(제출한 자료에 밑줄로 구분 표기바랍니다.)**

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

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

- 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
- 2) 의존성
- 3) 항원성 및 면역독성
- 4) 작용기전독성
- 5) 대사물
- 6) 불순물
- 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) 분석방법과 벨리데이션 보고서
- 2) 흡수
- 3) 분포
- 4) 대사
- 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서
- 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
- 3) 약동학(PK) 시험보고서
- 4) 약력학(PD) 시험 보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 펠루비서방정은 기허가 적응증 ‘외상 후 동통’에 ‘원발월경통’에 대한 안전성·유효성 입증자료를 제출하여 ‘급성 통증’으로 효능·효과, 용법·용량 및 사용상주의사항 변경을 신청한 품목임
- 「진통제 임상시험 가이드라인」에 따라 전반적인 급성 통증에 대한 입증을 위해 체성 통증(외상 후 동통) 및 내장성 통증(원발월경통)에 임상시험을 실시하여 안전성·유효성을 입증하고자 하였음.
- ‘외상 후 동통’에 대한 안전성·유효성에 대한 3상 임상시험자료는 기검토되어 허가사항 반영되었음.
- ‘원발월경통’에 대한 안전성·유효성 확인하기 위한 3상 임상시험자료를 제출함.
 - 동 임상은 국내 임상시험으로 임상시험관리기준에 따라 시험하였으며, 실태조사 면제됨[임상정책과 -6652호(2021.12.27.)]
 - 동 임상은 120명의 시험대상자가 참여하였으며, 중도탈락자 11명을 제외한 109명이 시험을 완료하였으며, 안전성 분석군에 위약군 112명, 시험약군 113명, mITT군에 위약군 111명, 시험약군 113명, PPS군에 위약군 104명, 시험약군 104명으로 분석됨. 복용 순응도 확인은 계획되지 않았음.
 - 유효성과 관련하여, 1차 유효성 평가변수 및 2차 평가변수(‘최대 통증 강도’ 제외)에서 펠루비서방정은 위약 대비 통계적으로 유의한 개선 효과가 관찰됨. 시험대상자가 복용한 병용약물 및 스크리닝 전에 투여된 진통제가 임상시험 결과에 유의한 영향은 끼치지 않았음. 다만, 원발월경통 질환 특성상 주기적인 통증으로 시간이 지남에 따라 통증이 소실되는 경향이 있으며, 성별 및 연령대 제한점을 고려하였을 때 급성 통증에서 적응증 예시로 기재하는 것이 적절한 것으로 사료됨
 - 해당 임상시험 투여 방법은 1일 2회이나, 통증 발생 Day 1에 초기 투여로 1정 투여 이후 추가적으로 통증 조절이 필요한 경우에 복용하도록 설정되었음. 통증 발생 첫날[Day 1(224명; mITT군)]에 비해 Day 2(65명, 29.01%), Day 3(21명, 9.38%)에 위약 또는 시험약을 복용하는 시험대상자 수가 현저히 감소하였음. Day 1에서 추가 투여한 시험대상자의 통증 완화도 및 통증 강도 차이 분석 시 통계적으로 유의한 개선이 나타나지 않았으나 위약군 대비 시험약군에서 조금 더 개선되는 경향을 나타냄. 전반적 평가 및 ‘우수’ 이상으로 평가된 비율은 Day 2에서 시험약군에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으나, Day 3에서는 시험대상자 수의 한계로 분석 결과를 얻지 못함. 안전성 측면에서 펠루비서방정을 추가 투여한(Day 1~3 각각 1정씩) 시험대상자에서 발생한 약물이상반응은 1건(소화불량, 경증)이었고, 이상반응에 대한 조치 없이 해소되었음. 따라서, 원발월경통에 대한 권장 용법·용량은 1일 2회, 1회 1정씩으로 통증 첫날 초회 용량으로 1정(45mg) 투여하고, 이후에도 환자가 통증 조절이 필요한 경우 1정씩 복용하도록(권장용량 범위 내) 하는 것이 적절할 것으로 사료됨.
 - 안전성 측면에서도 시험약 투여군에서 약물과 관련 있는 이상반응으로 ‘소화불량’ 1건이 보고되었으며, ‘소화불량’은 펠루비프로펜 서방정에서 기보고된 이상사례임.
- 신청 첨부문서(안)과 관련하여, 기 허가된 사항에서 ‘4. 이상반응’ 항과 ‘12. 전문가를 위한 정보’ 항에 동 임상에서의 정보를 추가하여 제출하였음.
- 급성통증에 대한 위해성 관리계획(RMP)으로 4년 720례(기존 ‘외상후동통’ 관련 600 례에 원발월경통 120례 추가)를 설정하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 해열, 진통, 소염제 (분류번호:114)
- 약리작용 기전 : NSAID (비스테로이드성 소염진통제)

1.2. 기원 및 개발경위

- 골관절염, 요통, 류마티스성 관절염과 같은 만성통증의 경우 장기간 진통제를 복용하는 환자의 편의성을 증진시키기 위해 1일 3회 복용하는 속방형 제제인 펠루비정(Pelubiprofen 30mg)을 서방화하였고 속방정 대비 45mg 서방정 1상 임상시험을 통하여 펠루비서방정 45mg을 1일 2회 복용 가능함을 확인하였다. 요통 환자 대상으로 진행된 펠루비정 대비 펠루비서방정 3상 임상시험에서 안전성 및 유효성을 입증하여 펠루비정의 적응증과 동일한 적응증(골관절염, 류마티스관절염, 요통)으로 2015년 국내 허가를 득하여 현재 시판중에 있다. 펠루비프로펜은 2007년 품목허가 이후, 만성통증에 대한 유효성과 안전성을 입증해 왔으며, 급성에 대한 효능도 급성 상기도감염 해열로 입증하였다. 또한, 펠루비프로펜의 급성 통증에 대한 적응증을 확장하여 NSAID 선택의 폭을 넓히고자 DW9801-302 임상시험을 통해 근골격계 급성 연조직 외상 환자를 대상으로 펠루비서방정의 위약대비 외상 후 동통(체성통증)에 대한 유효성 및 안전성을 입증하였으며, DW9801-303 임상시험을 통해 원발월경통(내장통증)에 대한 유효성 및 안전성을 평가하여 급성통증의 효능을 입증하고자 하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 통증은 삶의 질을 저하시키는 주요한 질병으로 국제 통증학회(ISAP, International Association for the study of pain)에 의하면 통증은 “실질적인 또는 잠재적인 조직 손상이나 이러한 손상에 관련하여 표현되는 감각적으로 정서적인 불유쾌한 경험”으로 정의된다. 이렇듯 질환에 있어 통증조절은 삶의 질을 좌우하는 주요 요인으로 인식되어 왔다. 통증은 신경생리적 기전에 따라 통각수용기성 통증(nociceptive pain)과 신경병증성 통증(neuropathic pain)으로 분류된다. 통각수용기성 통증은 무신경 조직(non-neural tissue)의 손상으로부터 야기되는 통증으로, 체성통증(somatic pain) 또는 내장통증(visceral pain)으로 분류된다. 이 중 내장통증은 말초, 척수, 수막 부위에서 여러가지 메커니즘에 의해 매개된다. 말초 및/또는 중추 경로의 민감화는 장내 자극에 대한 자극을 높이는 역할을 하며, 스트레스, 기분, 만성 염증을 포함한 여러가지 메커니즘에 의해 영향을 받을 수 있는 내장의 과민성을 유발한다.
- 외상통증 형성 과정은 열, 화학적 혹은 기계적 외부 자극이 A 델타 섬유(A delta fiber) 와 C 섬유(C type fiber)에 의해 척수로 전달되고, 척수후각(dorsal horn)에서는 연합뉴런을 통해 시상(thalamus)을 경유하여 감각 피질(sensory cortex)로 통증전달이 이루어진다. 한편, 조직의 외상과 같은 외부 자극에 의하여 신경 유래 면역 반응의 일환으로 혈관확장, 신경 흥분도 증가, 혈관 투과성이 증가하여 serotonin, substance P, histamine, bradykinin 및 cytokine 등이 방출되고 이는 주요 면역매개물질로서 작용하여 신경말단을 감작시켜 통각 수용체 활성화를 유도한다. 한편, 연조직 손상(soft tissue injury)의 경우 급성 근골격계 통증을 유발하고 대개 자연 치유 되지만, 통증으로 인한 불편감과 제한적인 움직임을 해소하기 위하여 진통제 투여가 요구된다. 그 중 비스테로이드성 소염제(Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug, NSAID)는 면역 매개물질의 생성을 억제시켜 항염증과 진통효과를 보이는 약물로서, 급성 통증조절을 위하여 처방되는 주요 약물 중 하나이다. 조직에 손상이 가해지면 Phospholipase A(PLA)가 활성화 되어 Phospholipid로부터 arachidonic acid이 생성되고, 그 후 Cyclooxygenase(COX)에 의해 prostaglandin, bradykinin 등이 생성된다. 이는 말초에서 부종과 면역반응을 유발하는 매개물질로서 NSAID의 항염 및 통증경감 효과의 주요 대상이 된다. NSAID는 COX-2를 선택적/비선택적으로 억제함으로써 통증완화 효과와 항염작용을 나타낸다.
- 월경통(dysmenorrhea)은 골반통증의 가장 흔한 원인 중 하나로 월경과 함께 발생하는 통증성 경련으로 정의되며, 모든 연령과 인종의 여성에게 일어나는 가장 흔한 부인과 질환이다. 월경통은 월경이 시작될 무렵에 보

통 발병하며 증상은 일반적으로 3일 미만으로 지속된다. 통증은 보통 골반이나 아랫배에 발생하며, 다른 증상으로는 요통, 설사, 메스꺼움 등이 있다. 2006년 World Health Organization (WHO)에서 발표한 자료에 따르면 가입 여성 중 약 17%~81%가 월경통을 겪는다고 보고하였으며, Harlow (1995)는 17세에서 24세 사이의 여성에게서 약 67%~90%까지 발병함을 보고하였음. 월경통은 원발월경통(primary dysmenorrhea)과 속발월경통(secondary dysmenorrhea)으로 구분된다. 원발월경통은 급성 통증 및 통각수용기성 통증(nociceptive pain) 중 하나인 내장 통증의 모델로 인정되는 예로, 육안으로 확인할 수 있는 골반 병리가 없는 상태에서 월경 직전 및/또는 월경 중 하복부에서 발생하는 경련통으로 정의된다. 원발월경통은 배란 및 월경 시 발생한 과도한 프로스타글란딘(prostaglandin)의 분비로 인해 발생한다. 배란주기의 후반부에서 정상적인 황체 세포로 인해 프로스타글란딘이 회수되고 이는 인지질(phospholipids)인 오메가-6 지방산(omega-6 fatty acids)으로 방출되어 아라키돈산(arachidonic acid)으로 전환된 다음 다시 프로스타글란딘으로 전환된다. 프로스타글란딘 생산으로 인해 자궁 내압이 증가하고 자궁 수축이 비정상적으로 발생한다. 또한, 자궁 혈관의 수축은 혈류 감소, 자궁근의 허혈 및 통증 수용체의 증가된 민감성을 유발하며, 이들 모두는 월경통을 일으킨다. 프로스타글란딘은 프로스타글란딘 F2-alpha와 함께 류코트리엔(leukotrienes)으로 변환되어 메스꺼움, 구토, 두통, 어지러움을 유발하기도 한다. 약리학적 치료의 목표는 월경통을 일으키는 프로스타글란딘과 류코트리엔의 생산을 감소시키는 것이다. 따라서 1차 치료 요법은 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 및/또는 호르몬성 피임약을 이용한 프로스타글란딘과 류코트리엔의 감소를 목표로 한다. NSAIDs의 효과는 아라키돈산을 프로스타글란딘으로 전환하는 cyclooxygenase (COX)-1, COX-2 경로의 효소를 억제하는데 있다. NSAIDs는 환자의 선호도, 개인별 내약성 및 효과에 따라 달라질 수 있다. NSAIDs는 월경 시작 전 1~2일 전에 투여하여 이후 경련 및 월경출혈이 있는 2 ~ 3일 간 지속적인 투여가 선호된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- NSAID 계열의 위장관계(위장관 출혈, 궤양 및 천공 등 이상반응 위험 증가) 및 심혈관계(심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험 증가)의 위험성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 3상 임상시험승인

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • DW9801_302, 임상승인번호 11928, 임상시험일련번호 201800375
외상 후 동통 환자를 대상으로 펠루비프로펜 서방정의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행, 다기관, 제3상임상시험 • DW9801_303, 임상승인번호 11928, 임상시험일련번호 202000078
원발월경통 환자를 대상으로 DW9801의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 교차, 제 3상 임상시험 |
|--|

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

- 해당 사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 동일 약리기전 내의 새로운 효능 추가이므로 면제 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상, 임상시험관리기준에 따라 실시된 자료, 실태조사 면제됨(임상정책과-6652호)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료집: 총 2편 제출(3상 임상시험)
 - ‘급성 통증’으로 효능을 변경하기 위해 원발월경통 환자 대상(DW9801-303) 및 외상 후 동통 환자 대상(DW9801-302) 임상시험 결과 자료가 제출되었으며, 그에 따른 사용상주의사항(이상반응 및 전문가용 정보) 변경을 신청하였음.
 - ‘외상 후 동통’ 환자 대상 임상시험 결과 자료는 이전 변경 허가 민원 신청 건에서 기검토되어 효능 효과에 반영되었음[접수번호: 20200068496 (2020.03.30.)]

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당 사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당 사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당 사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

1) 원발월경통 환자 대상

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
[DW9801-303] 원발월경통 환자를 대상으로 DW9801의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 이중눈가림, 교차, 제3상 임상시험				
3상	중등증~중증 원발월경통 환자 120명(완료 109	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 교차, 위 약대조, 제3상 시험	• 유효성 최초 투여 후 8시간까	<인구학적 정보> - 평균 연령 : 20대~40대 - 월경통 횟수 : 최근 6번의 월경주기에서 1군, 2

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
	<p>명)</p> <p>* 중등증 : 일상생활 활동에 영향을 줄만한 불편감이 있는 정도로 진통제 복용 필요</p> <p>* 중증 : 직장 또는 학교를 결석할 정도로 일상 생활 활동이 불가능할 정도의 불편감이 있는 정도</p> <p>* 2020.10.28. ~2021.05.12.완료</p>	<p><시험군> -펠루비서방정</p> <p><대조군> - 위약</p> <p><투여방법> 일경 이후 처음으로 중등증 또는 중증 일경 발생시점을 통증 Day 1(1일)으로 설정하였고, 해당 시점에서 임상시험용 의약품 1회 1정 경구투여, 각 cycle 당 임상시험용 의약품은 1일 최대 2회(1회 1정), 최대 3일까지 투여 가능</p> <p>통증 Day 1 : 임상시험용 의약품은 최초 투여 후 8시간 시점 평가가 완료되기 전에는 추가 투여할 수 없음. 그 이후에는 시험대상자가 통증 조절이 만족스럽지 않다고 판단하는 경우 1정 추가 투여 가능</p> <p>통증 Day 2, Day 3: 시험대상자가 통증을 조절하고자 하는 경우 1일 최대 2회(1회 1정) 범위내에서 투여 가능하였으나, 시험대상자가 통증이 없었거나 추가 투여가 불필요하다고 판단하였다면 반드시 투여할 필요없었음</p>	<p>지의 전체 통증 완화도 총합 (TOTPAR-8)과 통증 강도 차이에 대한 총합 (SPID-8)</p> <p>• 안전성</p>	<p>군 모두 4회 이상(p=0.7981)</p> <p>- 월경통 정도 : 첫 번째(가장 최근), 두 번째 월경통 정도는 모두 중등증(80% 이상)이 중증(10% 내외)보다 많음</p> <p><유효성> - (1차) ·통증 Day1(1일) 최초 투여 후 8시간까지의 전체 통증 완화도 총합(TOTPAR-8)은 시험군 22.17±0.75, 위약군 15.50±0.76, 차이 6.67±0.94(p<0.0001), 95% 양측 신뢰구간[4.82, 8.53]은 0을 포함하지 않아 시험군은 위약군 대비 우월성 입증함</p> <p>·통증 Day1(1일) 최초 투여 후 8시간까지의 통증 강도 차이에 대한 총합(SPID-8)은 시험군 10.00±0.44, 위약군 6.17±0.45, 차이 3.82±0.56(p<0.0001), 95% 양측 신뢰구간[2.71, 4.94]은 0을 포함하지 않아 시험군은 위약군 대비 우월성 입증함</p> <p>- (2차) 최초 투여 후 12시간까지의 전체 통증 완화도 총합 및 통증 강도 차이에 대한 총합, 베이스라인 대비 각 시점별 VAS 변화량, 각 시점별 통증 완화도, 각 시점별 통증 강도 차이 등에서 시험군은 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선 효과 관찰</p> <p><안전성> - 임상시험용 의약품 투여 이후의 이상반응(TEAE) 발생률은 시험군 및 위약군에서 각각 7.96 %, 8.93%(9/113명, 10/112명 각각 10건, 11건)로 투여 구간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.7361). 이 중, 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응(ADR)은 시험군 및 위약군에서 각각 0.88 %, 0.89% (1/113명, 1/112명 각각 1건)이었다. 중대한 이상반응(SAE)은 위약군에서 '편도염'(1/112명, 1건)이 보고되었으나 입원 후 편도선 절제술을 받고 호전되어 퇴원함. 만성여표성편도선염으로 밝혀져 임상시험용 의약품과 관련 없는 것으로 판단되었으며, 시험약군에서는 보고되지 않았음. 중대한 약물이상반응(SADR) 발생하지 않음</p>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과

2) 외상후 동통 환자 대상

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
[DW9801-302] 외상 후 동통 환자를 대상으로 펠루비프로펜서방정의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행, 다기관, 제 3상 임상시험				
3상	<p>외상 후 동통 환자 94명(완료 93명)</p> <p>스크리닝 방문 시점 48시간 이내의 외상 움직임 시, 통증 VAS ≥ 50 mm</p> <p>* 2019.02.25~ 2019.12.09 완료</p>	<p>다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 병행 설계, 위약대조, 제3상 시험</p> <p><시험군> - 펠루비서방정</p> <p><대조군> - 위약</p> <p><투여방법> 3일간 1회 1정, 1일 2회 식후 투여</p>	<p>• 유효성 3일간 통증 완화 총점</p> <p>• 안전성</p>	<p><유효성></p> <p>- (1차) 3일간 통증 VAS 차이에 대한 총합 (SPID-D3)은 시험군 51.59 ± 43.41, 위약군 28.33 ± 31.47, 차이 24.13 ± 6.89 ($p=0.0007$), 95% 양측 신뢰구간[10.45, 37.81]은 0을 포함하지 않아 시험군은 위약군 대비 우월성 입증</p> <p>- (2차) 3일간의 통증 완화도, 베이스라인 대비 각 시점별 VAS 변화량, 각 시점별 통증 완화도, 각 시점별 통증 소실 등에서 시험군은 위약군 대비 우수한 효과 관찰</p> <p><안전성></p> <p>- 임상시험용 의약품 투여 이후의 이상반응(TEAE) 발생률은, 시험군 및 위약군에서 각각 8.51%(4/47명, 각각 4건, 5건)로 투여 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=1.0000$). 이 중, 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응(ADR)은 시험군 및 위약군에서 각각 4.26% (2/47명, 각각 2건, 3건)로 투여 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=1.0000$). 중대한 이상반응(SAE)과 중대한 약물이상반응(SADR) 발생하지 않음</p>

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 위약 대조 확증 3상 임상시험을 제출하였으며, 동 임상시험에서 신청 용량에서 위약 대조 통계적 유의성이 확인됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 요통, 외상후 동통, 원발월경통 3건의 3상 임상시험의 통합 안전성 결과를 검토하였을 때, 기존 보고된 이상반응 대비 인과관계가 있는 새로운 이상반응은 보고되지 않았으며 신청 용량에 대하여 양호한 내약성을 보임

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 2건의 위약 대조 확증 3상 임상시험에서 신청 용량에서 위약 대조 통계적 유의성이 확인되었으며, 펠루비서방정은 일반적으로 양호한 내약성을 보였으며, 주요 이상반응은 소화불량으로 기존에 보고된 이상반응이었음. 효능·효과와 관련된 복용법을 준수할 경우 펠루비서방정의 잠재 위해성은 관리 가능한 수준으로 사료됨.
- 펠루비서방정의 급성통증에 대한 위해성 관리계획(RMP)으로 4년 720례(기존 '외상후동통' 관련 600 례에 원발월경통 120례 추가)를 설정하였음

6.6. 가교자료

- 해당 사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

<효능·효과>

- 「진통제 임상시험 가이드라인」에 따라 전반적인 급성 통증을 대상으로 할 경우, 체성과 내장성 통각수용기성 통증 모델 각각에 대한 임상시험을 모두 실시하여 유효성을 입증하여야 함. 신청 품목은 기허가 적응증 '외상 후 동통'(체성 통증)을 포함하고 있으며, '원발 월경통'(내장 통증)에 대한 유효성을 입증하였음. 다만, 원발 월경통은 시간의 흐름에 따라 통증이 소실되는 경향이 있으며, 통증으로 인한 생활불편함을 기준으로 중등도~중증 환자를 모집하였으나, 중증 환자 수(n=6)의 한계가 있었음. 또한, 진통제 임상시험 가이드라인의 급성 통증 모델 중 내성 통증에서 원발성 월경통은 경증~중등도의 모델에 해당하며, 중등도~중증에 해당하는 내성 통증으로 그 효과를 외삽하는 것은 적합하지 않은 것으로 사료됨. 따라서, 임상시험 대상 적응증을 예시로 포함함으로써 다양한 급성 통증 질환에 펠루비서방정을 사용하게 될 경우, 통증 중등도 척도로 가능할 수 있도록 하고자 함.
- '외상 후 동통' 및 '원발월경통'에 대한 안전성 및 유효성 확인하기 위한 3상 임상시험자료가 제출됨.
 - '외상 후 동통'은 이전 적응증 추가 당시 기검토됨. (유효성과 관련하여 1차 유효성 평가변수 및 2차 평가변수에서 펠루비서방정은 위약 대비 우수한 효과가 관찰됨. 안전성 측면에서도 시험약 투여군에서 약물과 관련 있는 이상반응으로 '소화불량' 2건이 보고되었으며, '소화불량'은 펠루비프로펜에서 기 보고된 이상사례로써, 동 임상에서는 새로운 이상사례가 보고되지 않음.)
 - '원발월경통' 과 관련하여 1차 유효성 평가변수 및 2차 평가변수에서 펠루비서방정은 위약 대비 유의한 개선 효과가 관찰됨. 안전성 측면에서도 시험약과 관련된 이상반응은 '소화불량'으로 1건이 보고되었으며, '소화불량'은 펠루비프로펜에서 기 보고된 이상사례로써, 동 임상에서는 약물 관련 새로운 이상사례가 보고되지 않음. 임상통계검토에서 일차 및 이차 유효성 평가변수 분석결과에 대한 재분석

결과가 결과보고서의 내용과 일치함을 확인함.

보완사항과 관련하여 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 선행 약물요법/비약물요법 및 병용 약물요법/비약물요법에 해당하는 환자를 제외한 분석군 및 원발월경통 중등도별 하위 분석에서 중등증 환자군에서도 일차 유효성 평가변수 분석 시 통증 완화 나타냄.

<용법·용량>

- 펠루비서방정의 효능·효과 변경(급성 통증 관련)에 대한 용법·용량은 기허가 사항(1일 2회 투여)을 유지 하되, 원발월경통 특성 및 해당 임상시험 디자인을 고려할 필요가 있는 것으로 사료됨.
- 원발월경통 임상시험에서 통증이 발생한 Day 1에서 최초 1정 투여 후, 8시간 시점 평가가 완료되기 전에는 추가 투여할 수 없었으며, 통증 Day 2, Day 3에는 시험대상자가 통증을 조절하고자 하는 경우 1일 최대 2회(1회 1정) 범위 내에서 투여 가능하였으나, 시험대상자가 통증이 없었거나 추가 투여가 불필요하다고 판단하였다면 반드시 투여할 필요는 없었음.
 - Day 1 관련 일차 유효성 평가변수(투여 후 8시간 시점)에서 유의한 변화가 관찰되었음
 - 기존 용법·용량 유지(월발월경통; 추가 투여)에 대한 타당성 관련 보완사항에 대하여 투여 횟수에 따른 유효성을 고찰하여 제시하였음. 원발월경통 첫 날에는 펠루비서방정 1회 투여가 위약 대비 유효성이 있는 것으로 보이나, 이후 Day2, Day3 시간이 지날수록 전체적인 추가 투여 환자 수도 감소하고, 위약 및 시험약을 투여하는 전체 비율의 차이가 감소하였음. 통증 Day 1에서 시험약 추가 투여한 시험대상자에서 위약군과 시험약군 사이의 일차 평가변수 ‘통증 완화도’ 및 ‘통증 강도의 차이’ 모두 4시간 지점까지는 증가하였고, 그 이후부터 감소하는 경향을 보이다가 시험약 추가 투여가 고려되는 시점부터 다시 증가가 시작되려하는 경향이 나타남. 다만, 8~9 시간 시점 이후, 통증 완화도 분석과 달리 통증 강도의 차이 분석에서 위약 및 시험약의 차이는 거의 없었음. 통증 Day 2, Day 3에서 추가 투여한 시험대상자에서 전반적 평가 및 ‘우수’ 이상으로 평가된 비율은 모두 시험군에서 ‘우수’ 이상으로 평가된 비율이 높았음. 안전성 평가 시, 시험약 추가 투여 이후 이상반응 및 약물이상반응 발생률은 위약 대비 유의한 차이를 나타내지 않았음
 - 따라서, 변경신청 효능·효과(급성 통증 관련)에 대한 권장 용법·용량으로 1회 1정, 1일 2회는 적절하며, 원발월경통에 대하여 ‘통증 첫째 날은 1일 2회(초기 권장량 1정, 필요 시 추가 투여), 둘째 날부터는 필요 시 권장용량 범위 내에서 복용하는 방향으로 설정한 것은 적절함

<사용상주의사항>

- ‘4. 이상반응_(2)펠루비서방정’ 항에서 요통(4주, 1일 2회, n=79명), 외상 후 동통(3일, 1일 2회, n=47명), 원발월경통 환자(3일, 최초 1정 투여, 이후 필요 시(1일 2회 범위 내); n=113명)를 대상으로 실시한 위약 또는 활성 대조 임상시험에서의 펠루비 서방정을 투여받은 환자에서의 이상반응 발현 빈도, 발현 기관별 이상반응에 대한 근거자료(통합 안전성 데이터) 제출되지 않음에 대한 1차 보완사항에 대하여 이상반응 통합에 대한 자료 및 수정사항을 제출함. 기존 이상반응과 비교 시, 원발월경통 임상시험에서 시 약물과 인과관계가 있는 새로운 이상반응은 보고되지 않았음. 또한, 이상반응 통합 시, 원발월경통 임상시험 데이터 통합으로 인한 환자 수 추가로 인해 기존 이상반응의 빈도 변경 있었음(흔하게→흔하지 않게; 가려움증, 변비, 구역, 기침, 호흡곤란, 상완골 골절, 요로감염증, 비인두염),
- ‘12. 전문가를 위한 정보_(2)임상시험 정보’ 항에서 원발월경통 환자를 대상 위약 대조 임상시험의 일차 평가변수 결과 포함함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출함

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 씨레브렉스캡슐 200mg, 한국화이자제약(주) (2006.09.11. 허가)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	대원제약(주)	허가일	2022.05.31.
제품명	펠루비서방정(펠루비프로펜)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP_V2.3(2022.06.15.)
주성분 및 함량	펠루비프로펜 45mg		
효능·효과	다음 질환의 증상이나 징후의 완화 : 골관절염, 류마티스관절염, 요통(허리통증), 급성 통증(예: 외상 후 동통, 원발 월경통)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 소화불량, 오심, 복통 - 부종, 얼굴부종, 전신 부종, 말초부종	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(펠루비서방정) • 외상 후 동통 • 급성 통증	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 혈관부종 - 심혈관계 위험(중대한 심혈관계 혈전반응, 심근경색증, 뇌졸중) - 위장관 출혈	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(펠루비서방정) • 외상 후 동통 • 급성 통증	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 간장애 - 신장애	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(펠루비서방정) • 외상 후 동통 • 급성 통증	첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)