의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.11.14.</td><td>접수번호</td><td>20220220797</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">에스케이케미칼(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">수벡스정</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">수마트립탄숙신산염(20230727-209-J-1525),
나프록센나트륨(20140318-143-I-360-09(3))</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(1107밀리그램) 중 수마트립탄 85밀리그램, 나프록센나트륨 500밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.8.1.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2008.4.15.) 캐나다(2020.2.26.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 정경아 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장
(기시) 유지희 심사원, 강나루 연구사, 이경신 연구관
(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>대전청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>이보라 주무관, 이광문 과장</td></tr>
</table>

* 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

18세 이상의 성인 환자에서 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료

○ 용법·용량

이 약은 쪼개거나 씹거나 또는 부수지 말고 물과 함께 그대로 삼켜서 복용한다. 이 약은 편두통 예방 목적으로는 복용하지 않는다. ○ 성인 이 약의 권장 복용량은 1일 1정(수마트립탄 85mg/나프록센나트륨500mg)이다. 24시간 동안 최대 권장 용량은 2정을 초과해서는 안된다. 이 때, 투여 간격은 최소 2시간 간격을 두고 복용해야 한다. 최초 1정 투여 후 재투여에 대한 효과는 체계적으로 평가되지 않았다. 초기 투여가 효과가 없는 경우 재투여에 대한 효과는 확립되지 않았다. 30일 동안 평균 5회 이상의 편두통에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 이 약은 수마트립탄숙신산염의 최소 유효용량보다 높은 용량을 포함하고 있으므로 환자별로 높은 용량의 수마트립탄에 대한 유익성과 더 높은 이상반응의 위험성을 고려하여 이 약의 사용하여야 한다. 개별 환자 치료목적에 맞게 최소 유효용량을 최단기간 동안 사용해야 한다 ○ 신 장애 환자 이 약은 신부전 환자와 중증의 신 장애(크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 환자에게 투여해서는 안된다. 이 약은 경증 ~ 중등증의 신 장애 환자에서의 투여는 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항_5. 일반적 주의 항 참조)

○ 간 장애 환자
이 약은 중등도 ~ 중증(ChildPugh B and C) 간 장애 환자에게 투여해서는 안된다.
이 약은 경증의 간장애 환자에서의 투여는 권장되지 않는다.(사용상의 주의사항_5. 일반적 주의 항 참조)

○ 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) 심혈관계 위험: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 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) 관상동맥 우회술(CABG)을 시술받는 경우 이 약의 투여를 금한다.

4) 위장관계 위험: 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 투여시 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 다른 대체 치료제를 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 수마트립탄, 나프록센 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 설폰아미드에 과민반응 병력이 있는 환자(수마트립탄 분자구조 내에 설폰아미드기가 있어서 심각한 교차반응이 있을 수 있다)

3) 아스피린이나 기타 비스테로이드성 소염진통제의 투여에 의하여 천식, 비염, 코의 용종, 두드러기, 알레르기 반응 또는 그 병력이 있는 환자 (이러한 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 치명적인 중증의 아나필락시양 반응이 드물게 보고되었다.)

4) 허혈성 관상동맥질환(협심증, 심근경색의 병력, 또는 무증상 허혈), 심판막질환, 부정맥(특히 빈맥)의 증상, 징후 또는 그 병력이 있는 환자 또는 프린즈메탈 협심증을 포함한 관상동맥연축 병력이 있는 환자

5) 잠재적인 심혈관 질환 환자(예: 죽상경화성질환, 선천심장병 환자)

6) 관상동맥 우회로술(CABG)을 받기 전후의 환자

7) Wolff-Parkinson-White 증후군 또는 기타 심장 부전도 경로 장애가 있는 환자

8) 조절되지 않는 고혈압 환자, 중등도 또는 중증 고혈압 환자

9) 심한 심기능부전 환자

10) 뇌혈관성 우발증상(CVA), 뇌졸중, 일시적인 허혈성 발작(TIA) 병력이 있는 환자

11) 편마비, 경련, 눈근육 경련 및 마비, 시각 장애를 동반한 편두통 또는 뇌저성 편두통 병력이 있는 환자

12) 말초혈관 질환 환자

13) 허혈성 장 질환, 염증성 장 질환 환자

14) 활동성 소화성 궤양, 활동성 장출혈 환자

15) 뇌혈관 출혈, 기타 출혈 질환 또는 심한 혈액이상 환자

16) 중등증 또는 중증 간장애 환자

17) 중증 신장애 환자

18) 고칼륨혈증 환자

19) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

20) 18세 미만의 소아 및 청소년

21) 에르고타민 및 그 유도체 함유제제(methysergide 포함) 또는 다른 트립탄, 5-HT1 수용체 효능제를 복용하는 환자

22) MAO 억제제를 투여 중이거나 투여 중단 후 2주 이내의 환자, 선택성 5-HT 재흡수 억제제, 클로미프라민 또는 리튬을 투여받고 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 가임기 여성

2) 고령자

3) 신장애 환자 또는 그의 병력이 있는 환자 및 신혈류량이 저하된 환자

4) 간장애 환자 또는 그의 병력이 있는 환자

5) 고혈압 환자

6) 관상동맥질환의 위험인자가 있는 환자

7) 간질모양 발작의 병력이 있는 환자 또는 간질모양 발작을 유발할 위험인자가 있는 환자(예, 뇌염 등의 뇌질환 환자, 경련의 역치를 저하시키는 약을 복용중인 환자 등)

8) 뇌혈관장애의 가능성이 있는 환자

9) 소화성 궤양의 병력이 있는 환자

10) 혈액이상 또는 그의 병력이 있는 환자

11) 출혈경향이 있는 환자(혈소판 기능저하가 나타날 수 있다)

12) 심기능 장애 환자

13) 과민증의 병력이 있는 환자

14) 기관지 천식 환자

15) 전신성홍반성루푸스(SLE) 환자 및 혼합결합조직질환(MCTD) 환자

4. 이상반응

1) 이 약으로 수행한 임상시험에서 보고된 이상반응

이 약의 투여군과 이 약의 주성분인 수마트립탄과 나프록센나트륨 각각의 안전성 자료를 비교한 결과, 새롭게 추가된 안전성 정보는 없었다.

이 약을 투여한 성인에서 가장 흔하게(2% 이상) 보고된 이상반응은 어지러움, 졸림, 지각이상, 구역, 구강 건조, 소화 불량, 가슴 불편감이었다.

(1) 성인 편두통 환자를 대상으로 이 약을 단회 투여한 2건의 임상시험 투여군에서 2% 이상의 빈도로 발생한 약물 이상반응은 다음과 같이 보고되었다.

이상반응 환자 수(%)	이 약 (수마트립탄85mg/ 나프록센나트륨500 mg)	수마트립탄 85mg	나프록센나트륨 500mg	위약
	(N=737)	(N=735)	(N=732)	(N=752)
전체 이상반응 수 [1]	197 (27.0)	194 (26.0)	100 (14.0)	84 (11.0)
신경계				
어지러움	28 (4.0)	16 (2.0)	11 (2.0)	16 (2.0)
졸림	24 (3.0)	17 (2.0)	12 (2.0)	15 (2.0)
지각이상	18 (2.0)	17 (2.0)	2 (<1.0)	3 (<1.0)
위장관계				
구역	24 (3.0)	21 (3.0)	5 (<1.0)	10 (1.0)

구강 건조	15 (2.0)	15 (2.0)	1 (<1.0)	8 (1.0)
소화불량	15 (2.0)	14 (2.0)	6 (1.0)	5 (1.0)
심장 장애				
흉부 불편감	13 (2.0)	10 (1.0)	3 (<1.0)	1 (<1.0)

[1] 이상반응이 최소 1건 이상 발생한 전체 대상자 수

(2) 국외 시판 후 경험에서 보고된 이상반응

국외 시판 후 사용 경험에서의 이상사례는 인과관계와 상관 없이 총 255건(중대한 이상사례 52건, 중대하지 않은 이상사례 203건)이 보고되었다. 주요 이상사례는 효과 없는 약물 (10.55%, 27건), 여러 물질에 대한 독성(4.69%, 12건), 구역(4.30%, 11건), 어지러움, 자살 완료(각 3.91%, 10건), 비정상적 느낌, 지각이상(각 2.73%, 7건), 두통, 호흡곤란(각 2.34%, 6건), 편두통(1.95%, 5건), 통증, 폐렴, 불안(각 1.56%, 4건), 안구 통증, 구토, 상복부통증, 권태, 근육긴장, 인후긴장, 가성포르피린증(각 1.17%, 3건)으로 조사되었다.

2) 수마트립탄의 임상시험 및 시판 후 조사에서 이상 반응은 다음과 같다.

(1) 국외 임상시험에서 보고된 이상반응

이상반응은 기관 및 빈도별로 정리하였다. 발현빈도에 따라 매우 자주(≥1/10), 자주(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)로 구분하여 아래와 같이 나타내었다. 임상시험으로부터의 자료는 추정치이며 대조약군에서 발생율은 고려되지 않았다. 시판 후 자료는 발생빈도보다는 보고율로서 기록되었다.

① 감각기계: 통증, 타진통감, 열감, 냉감, 중압감, 몸의 어느 부위가 죄이는 듯한 느낌 또는 압박감이 자주 보고되었다. 이들은 통상 일시적으로 나타나며, 간혹 심한 경우도 있고 흉부 또는 인후부, 목, 턱등을 포함하는 신체의 일부분에 영향을 미칠 수 있다. 또한 조홍, 어지러움, 무력감, 피로 등이 자주 보고되었으나 이들은 대부분 미약하고 일시적이다. 그 외 졸음, 경련, 감각이상 및 감각저하를 포함한 감각장애 등이 자주 보고된 바 있다.

② 정신신경계 : 자주 소리공포증, 눈부심, 때때로 착란, 우울, 집중력 저하, 후각장애, 조음장애, 이상황홀감, 얼굴통증, 열 감수성, 조화운동불능, 눈물흘림, 단일마비, 수면장애, 실신, 진전, 드물게 공격성, 무감동, 군집성 두통, 경련, 식욕감퇴, 약물중독, 긴장이상반응, 얼굴마비, 환각, 배고픔, 감각과민, 히스테리, 각성 증가, 기억 장애, 신경통, 마비, 성격 변화, 공포증, 신경근병, 경축, 자살, 단일수축, 초조, 불안, 우울장애, 애착상실, 운동장애, 신경증성장애, 미각장애, 두개내압 증가

③ 소화기계 : 구역, 구토가 자주 나타났으나 이 약과의 관련성은 명확하지 않다. 자주 설사, 위

장장애, 때때로 변비, 삼킴곤란, 위식도역류, 드물게 위장관 출혈, 토혈, 흑색변, 소화성궤양, 위장관 통증, 소화불량, 치통, 위장관 압박감, 위염, 과다침분비, 침분비저하증, 복부팽만, 복통, 구강자극 및 가려움, 침샘 종창

④ 심혈관계 : 약물 투여후 일시적인 혈압 상승과 홍조가 자주 보고되었다. 자주 두근거림, 실신, 혈압 하강, 때때로 부정맥, ECG 변화, 고혈압, 저혈압, 창백, 빈맥, 드물게 협심증, 죽상경화증, 서맥, 대뇌허혈, 뇌혈관손상, 심장차단, 말초청색증, 혈전증, 일시적 심근허혈, 혈관확장

⑤ 혈액계 : 드물게 빈혈

⑥ 호흡기계 : 자주 호흡곤란, 때때로 천식, 바이러스 감염, 드물게 딸꾹질, 호흡 장애, 기침, 기관지염

⑦ 검사 : 간기능 검사 시에 다소의 방해를 매우 드물게 일으킨 적이 있다.

⑧ 귀, 코, 인두 : 자주 부비동염, 이명, 알레르기비염, 상기도감염, 귀・코・인두의 출혈, 외부골염, 청각 상실, 코 염증, 소리에 민감함, 때때로 청각장애, 귀통증, 편도질환, 드물게 귀가 가득 찬 느낌

⑨ 내분비계 및 대사 : 때때로 갈증, 드물게 갑상선자극호르몬(TSH)수치 증가, 젖분비과다 , 고혈당, 저혈당, 갑상선저하증, 다음다갈증, 체중증가, 체중감소, 내분비낭종, 종괴, 체액 장애

⑩ 눈 : 드물게 공막 장애, 동공확대, 시력상실, 시력저하, 시각장애, 안구부종 및 종창, 안구자극 및 가려움, 조절 장애, 외부안근육장애, 안구출혈, 안구통증, 각막염, 결막염

⑪ 근골격계 : 자주 근육통, 때때로 근골격통증, 근육경련, 드물게 테타니, 근위축증, 근육 약화, 근육피로, 관절통, 관절류머티즘, 근골격변형, 근육경직, 근육경축, 근골격 염증

⑫ 피부 : 자주 발한, 때때로 홍반, 가려움, 발진, 피부 누름통증, 두드러기, 드물게 건조/인설 피부, 피부긴장, 피부주름, 습진, 지루피부염, 피부결절

⑬ 가슴 : 때때로 압통, 드물게 유두분비물, 유방종창, 유방낭종, 유방종괴, 원발성 악성유방신생물

⑭ 비뇨생식기계 : 때때로 월경통, 배뇨 증가, 월경사이출혈, 드물게 유산, 혈뇨, 빈뇨, 방광염증, 배뇨장애, 요도염, 요로감염, 월경증후군, 월경주기이상, 자궁관 염증, 월경주기증후군

⑮ 기타 : 자주 과민반응, 때때로 발열, 체액 저류, 드물게 부종, 혈종, 림프절병, 언어장애, 목소리 이상, 타박상

(2) 국외 시판 후 보고된 이상반응

① 눈: 이 약 투여 후 대개 일시적인 가물거림, 섬광, 복시 같은 시각장애가 보고되었으며, 안구진탕증, 암점, 시력감퇴가 매우 드물게 관찰된 바 있다. 매우 드물게 일시적인 시력 상실이 보고되었다. 그러나 이러한 모든 시각장애는 편두통 발작 자체로 인해 나타날 수 있는 것이다. 또한 시신경병증, 망막동맥막힘, 망막정맥혈전증이 보고되었다.

② 심장 : 저혈압, 서맥, 빈맥, 심계항진, 심부정맥, 일시적인 허혈성 ECG 변화, 관상동맥 혈관경련, 협심증, 심근경색, 심방세동, 심장근육병, 프린츠메탈 협심증, 폐색전증, 쇼크, 혈전정맥염과 같은 심각한 심장 상태가 매우 드물게 보고된 바 있다.

③ 혈액계 : 용혈빈혈, 범혈구감소증, 혈소판감소

④ 혈관 : 고혈압, 레이노드 현상(Raynaud's phenomenon), 말초혈관허혈

⑤ 중추신경계 : 이 약 투여 후 매우 드물게 간질성 발작이 보고된 바 있다. 이들 발작 중 일부는 간질 병력이 있는 환자 또는 간질 유발 소인이 있는 환자에서 나타났고, 소인이 없는 환자에서도 보고된 바 있다. 진전, 근육 긴장 이상이 매우 드물게 보고되었다. 중추신경계 혈관염, 뇌혈관사고, 삼킴곤란, 세로토닌 증후군, 거미막밑출혈, 매우 드물게 근이상증, 관련된 추체외로장애가 보고되었다.

⑥ 귀 : 난청

⑦ 과민반응/피부 : 일광화상의 악화, 광민감반응, 매우 드물게 피부 알레르기부터 드물게 쇼크, 아나필락시스 반응까지 등 과민반응

⑧ 비뇨생식기 : 급성신부전이 보고되었다.

⑨ 소화기계 : 직장 출혈을 수반한 허혈결장염, 구강건조증이 보고되었다.

⑩ 간: 간기능수치 상승이 보고되었다.

⑪ 기타: 혈관신경성부종, 청색증, 사망, 측두동맥염이 보고되었다.

⑫ 정신신경계 : 공황장애가 보고되었다.

⑬ 호흡기계 : 천식의 병력이 있는(또는 없는) 환자의 기관지경련이 보고되었다.

⑭ 근골격계 : 목 뻣뻣함이 보고되었다.

(3) 국내 시판후 조사결과(조사증례수 : 3,804명)

① 국내 시판후 조사결과 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련성 여부는 확실하지 않다. : 구역, 구토, 권태, 근육통, 지각이상, 소화불량, 혼미, 불안, 비염, 발한 증가, 변비, 위장관 질환, 구갈, 설사, 사지마비, 진전, 운동실조, 불면, 신경과민증, 우울증, 관절통, 피부건조, 안통

② 남성 환자군보다 여성 환자군에서, 투여전 중증도가 낮은 환자군보다 높은 환자군에서의 이상반응 발현 증례율이 각각 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

3) 나프록센나트륨의 임상시험 및 시판 후 조사에서 이상반응은 다음과 같다.

(1) 과민증 : 드물게 쇽증상(호흡곤란, 혈압강하, 서맥, 식은땀, 부종 등), PIE증후군(호산구증가를 수반하는 폐침윤 : 발열, 천명(숨을 쌕쌕거림), 기침, 가래를 동반함), 두드러기, 때때로 발진, 가려움 등의 과민증상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

(2) 소화기계 : 드물게 토혈(혈액구토), 위장출혈, 소화성궤양, 천공이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다. 때때로 위부불쾌감, 위통, 복통, 구역, 구토, 식욕부진, 소화불량, 가슴쓰림, 설사, 변비, 구내염, 드물게 복부팽만감, 흑변, 구갈 등의 증상이 나타날 수 있다.

(3) 혈액 : 드물게 무과립구증, 호산구증다, 백혈구감소, 혈소판감소, 재생불량성빈혈, 용혈성(적혈구파괴성)빈혈, 혈소판 기능저하(출혈시간의 연장) 등의 혈액장애가 나타날 수 있으므로 혈액검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 있는 경우에는 투여를 중지한다.

(4) 간장 : 드물게 GOT, GPT치의 상승, 황달, 간염이 나타날 수 있다.

(5) 신장(콩팥) : 드물게 신장애, 사구체 신염(신장염), 혈뇨, 고칼륨 혈증, 간질성 신염(신장염), 신증후군, 신장 유두괴사, 단백뇨, 신부전이 나타날 수 있다.

(6) 정신신경계 : 드물게 무균성 수막염이 보고되어 있으므로 심한 두통, 구역, 구토, 불면, 목이 뻣뻣함, 발열 또는 의식장애 등의 증상이 나타나면 즉시 투여를 중단하고 의사와 상의하며, 특히 자가면역질환(SLE, MCTD)환자에게는 신중히 투여한다. 또한 때때로 졸음, 인식기능장애 드물게 현기(어지러움), 두통, 수족저림, 정력감퇴, 피로, 우울, 비정상적인 꿈, 집중능력 상실, 지남력상실(방향감각장애), 불면, 근육통, 근쇠약이 나타날 수 있다.

(7) 피부 : 때때로 습진, 발한, 자반(자주색 반점) 드물게 광과민증, 탈모, 발적(충혈되어 붉어짐), 괴사성용해, 다형성홍반(여러 모양의 붉은 반점), 스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 두드러

기, 표피 수포증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

(8) 감각기계 : 이명(귀울림), 청각장애, 시각장애가 나타날 수 있다.

(9) 기타 : 때때로 부종, 호흡곤란, 드물게 심계항진(두근거림), 근무력증, 울혈성심부전, 호산구성 폐렴, 아나필락시양 반응, 월경장애, 오한과 발열, 맥관염(혈관염), 고혈당, 저혈당이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 편두통으로 확진된 경우에만 사용해야 하며, 정해진 용량을 초과하여 투여하지 않도록 한다.

2) 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.

3) 이 약은 편측마비 편두통, 뇌저성 편두통, 안근마비 편두통의 치료를 위해 사용하지 않는다.

4) 군집성 두통 : 이 약은 고령의 주로 남성 환자에 대한 군집성 두통 치료의 유효성과 안전성에 대해 충분한 정보가 없다. 장기투여 및 반복 투여를 하는 경우에는 군집성 두통의 치료에 적합하지 않다.

5) 이 약의 투여로 졸음이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계조작 등 숙련을 요하는 일에 종사하는 사람은 주의하도록 한다.

6) 이형성 증상을 보이는 환자 또는 수마트립탄 사용에 대한 적절한 진단을 받지 않은 경우에 대해서는 치료 전에 다른 잠재적인 중증의 신경학적 질환(ex.CVA, TIA)을 배제할 수 있도록 주의하여야 한다.

7) 수마트립탄은 약물투여 후 일시적으로 가슴통증, 압박감이 나타날 수 있는데, 만약 이러한 증상들이 허혈성 심장 질환을 의심케 한다면 이 약 투여를 중단하고 적절한 평가를 해야 한다.

8) 이 약을 심혈관 질환에 대한 사전 조사없이 확인되지 않은 심장 질환의 가능성이 있는 환자(폐경기 이후의 여성, 40세 이상의 남성 또는 관상동맥 질환의 위험 인자를 가진 환자)에 투여해선 안된다. 그러므로 이 약을 처방하기 전에 이미 보유하고 있는 심질환을 알기 위해서 병력조사를 주의깊게 해야 한다. 그럼에도 불구하고 이러한 조사들이 모든 심장질환 환자들을 확인할 수는 없으며,

아주 드문 경우에 잠재적인 심혈관 질환이 없는 환자에서도 심각한 심장 문제가 있음이 보고된 바 있다.

9) 이 약의 투여 초기와 투여기간 동안에 혈압을 면밀히 모니터링해야 한다. 수마트립탄은 소수의 환자에서 말초 저항과 혈압의 일시적인 상승이 관찰된 바 있으므로 잘 조절되는 고혈압 환자의 경우에도 주의해서 투여해야 한다. 또한, 나프록센을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압을 일으키거나, 기존의 고혈압을 악화시킬 수 있으며, 이로 인해 심혈관계 유해사례의 발생률이 증가될 수도 있다. 치아짓계 이뇨제 또는 루프형 이뇨제를 복용중인 환자가 비스테로이드성 소염진통제 복용시 이들 요법에 대한 반응이 감소될 수 있다. 나프록센을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압 환자에서 신중히 투여해야 한다.

10) 부정맥이 발생하는 경우 이 약의 투여를 중단한다. 수마트립탄은 관상동맥혈관 경련수축을 유발할 수 있다. 수마트립탄을 투여 후 몇시간 내에 급성 심근경색을 포함한 심각한 심장질환, 치명적인 심장리듬의 장애, 사망 등의 발생이 보고되었다. 그 중 일부는 심장질환의 병력이 없고 CAD가 아님을 확진받은 환자에게서 발생했다. 그러나 많은 경우에 이 약과 관상동맥질환의 관련성은 확실히 밝혀지지 않았다.

11) 비관상동맥연축 반응이 발생하는 경우 이 약의 투여를 중단한다. 수마트립탄은 관상동맥혈관 경련수축 외에 다른 혈관 경련수축을 유발할 수 있다. 말초혈관허혈, 복통과 혈성설사를 수반하는 대장허혈이 보고되었다. 매우 드물게 이 약을 투여 후 일시적 및 영구적 시각상실, 중요한 부분 시력 상실이 보고되었다. 시각 질환은 편두통의 한 증상일 수도 있다.

12) 이 약 투여에 대한 이익성이 심부전 악화 위험성을 상회하지 않는 한 중증 심부전 환자에게 이 약을 투여하는 것을 권고하지 않는다. 나프록센을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액저류 및 부종(말초적인 부종 포함)이 관찰되었다. 이 약은 체액 저류 또는 심기능 부전 환자에는 신중히 투여한다.

13) 이 약 초회 투여 시 효과가 없으면 재투여에 앞서 두통이 다른 병의 증상으로 나타난 것이 아닌지 다시 한번 확인해야 한다.

14) 경련, 간질, 발작의 병력이 있거나 발작 역치를 낮추는 위험 인자를 가진 환자는 수마트립탄을 투여 시 발작이 일어날 수 있으므로 주의해야 한다.

15) 뇌혈관 질환이 발생하는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

16) 이 약과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI계 약물), 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI계 약물), 삼환계 항우울제(TCAs), MAO 저해제와 병용투여 시 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다. 세로토닌 증후군은 정신 상태 변화(예: 초조, 환각, 혼수), 자율신경계 불안정(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 고열), 신경근 이상(예: 반사과다, 조화운동 불능) 또는 위장 증상(예: 오심, 구토, 설사)으로

나타날 수 있다. 세로토닌 증후군이 발생하는 경우 이 약의 투여를 중단한다. 수마트립탄과 SSRI/SNRI계 약물의 병용투여가 임상적으로 필요할 경우, 계속해서 환자를 적절하게 관찰해야 한다. 이 약과 다른 트립탄계 약물/5-HT1 수용체 효능제의 병용투여는 권장되지 않는다.

17) 트립탄 계열 약물 및 히페리시(Hypericum perforatum, 일명 St. Johns Wort)를 함유하는 식물성 제제와 병용투여했을 때 이상반응이 더 빈번하였다.

18) 급성 두통 약물의 과다 사용은 민감한 환자들에서의 두통의 악화(약물과용두통(MOH))와 관련되어 있다. 이러한 경우 치료의 중단이 필요할 수도 있다.

19) 과민반응 : 수마트립탄을 투여 후 과민반응(아나필락시스/아나필락시스모양)이 드물게 발생했다. 이 경우 치명적일 수 있다. 일반적으로 약에 대한 과민반응은 다양한 항원에 과민반응을 나타낸 병력이 있는 환자에게서 더 자주 발생한다.

20) 멜라닌 함유조직과의 결합 : 쥐를 이용한 실험에서 수마트립탄과/또는 대사물은 눈의 멜라닌과 결합될 수 있는 것으로 나타났다. 시간이 지남에 따라 멜라닌이 풍부한 조직에서 축적이 일어날 수 있기 때문에, 수마트립탄은 장기 투여 시 독성이 유발될 수 있다. 그러나 경구/피하주사 독성시험에서 이 약의 투여가 망막에 대해 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 임상시험에서 안과 검사에 대한 별다른 권고사항은 없었으나 수마트립탄을 처방할 때에는 장기간 투여 시 눈에 미치는 영향을 고려하여야 한다.

21) 각막혼탁 : 수마트립탄은 개에게서 각막혼탁을 유발하고 각막상피를 손상시킨다. 이것은 사람에게서도 발생할 가능성이 있다. 비록 임상시험에서 위의 현상에 대해 체계적으로 검사받지 않았지만, 수마트립탄의 투여 시 발생할 수 있는 가능성에 대해 인지해야 한다.

22) 소염진통제에 의한 치료는 원인요법이 아닌 대증요법임에 유의한다.

23) 나프록센나트륨을 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 임상검사(뇨검사, 전혈구 검사(CBC) 및 이화학적 검사 등 혈액 검사, 간기능 검사, 안과 검사 등)를 실시하고 이상이 있을 경우 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 한다. 간질환 또는 신질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예: 호산구증가증, 발진)가 발현되거나 비정상적인 간기능 검사 또는 신기능 검사 결과가 지속되거나 악화되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 약물요법 이외의 치료법도 고려한다.

급성질환에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다.
① 급성염증, 동통(통증) 및 발열의 정도를 고려하여 투여한다.
② 원칙적으로 동일한 약물의 장기투여는 피한다.
③ 원인요법이 있으면 그것을 실시한다.

24) 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상반응의 발현에 유의한다. 과도한 체온강하, 허탈, 사지냉각

등이 나타날 수 있으므로 특히 고열을 수반하는 소아 및 고령자 또는 소모성 질환 환자에게는 투여 후 환자의 상태에 충분히 주의한다. 허약자에게는 필요한 최소량으로 신중히 투여하고 이상반응의 발현에 특히 유의한다.

25) 비스테로이드성 소염진통제의 약리학적 특성상 염증의 다른 증상과 징후를 불현성화하여 통증성 및 비감염성 조건하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다.

26) 위장관계 이상반응 : 나프록센나트륨을 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 소염진통제 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.

27) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용시 신장 유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 신기능 부전 환자, 간기능 부전 환자, 심부전 환자, 이뇨제나 ACE 저해제를 투여 중인 환자, 고령자, 탈수 또는 저혈량 환자에서는 특별한 주의가 필요하며 신기능을 모니터링 해야 한다.

28) 진행된 신질환 환자에 대해서는 치료상의 유익성이 신기능 악화 위험성을 상회한다고 판단되지 않으면 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 진행된 신질환 환자에게 이 약이 투여를 개시해야 한다면, 환자의 신장 기능에 대해서 면밀히 관찰해야 한다.

29) 비스테로이드성 소염진통제의 투여로 간기능 수치의 상승이 나타날 수 있다. 이러한 비정상적인 검사수치는 치료가 지속됨에 따라 악화되거나 변화가 없거나 또는 일시적일 수 있다. 또한 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.

30) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 투여로 빈혈이 나타날 수 있으므로 이 약의 장기 투여에 의해 빈혈의 증상 또는 징후가 나타나는 경우에는 헤모글로빈치 또는 헤마토크리트(적혈구용적률)치 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.

31) 아나필락시양 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(코쪽) 폴립을 동반하거나 동반하지 않거나 또는 잠재적으로 치명적인 중증의 기관지 경련을 나타내는 천식 환자에게 전형적으로 발생한다. 이러한 아나필락시양 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.

32) 피부반응: 나프록센나트륨은 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 이 약의 투여를 중단해야 한다.

33) 호산구 증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 반응(DRESS)이 나타나면 이 약의 투여를 중단하고 임상적으로 평가해야 한다.

34) 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 환자에게서 아스피린과 다른 비스테로이드성 소염진통제 간의 기관지경련을 포함하는 교차반응이 보고되었다. 그러므로 이 약은 이러한 아스피린 민감성 환자에게는 투여하지 않도록 하며, 천식 환자에게는 주의깊게 사용하여야 한다.

35) 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.

36) 나프록센을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 여성 생식 장애(불임)를 일으킬 수 있으므로, 임신을 하고자 하는 여성에게는 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항_7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고)

37) 이 약은 비스테로이드성 소염진통제인 나프록센을 포함하고 있다. 다른 비스테로이드성 소염진통제 제제와 복용 시 증강효과를 입증하는 근거가 없으며, 부가적 부작용의 가능성이 있으므로 심혈관 예방을 위한 저용량 아스피린을 제외하고 다른 비스테로이드성 소염진통제와의 복용은 권장하지 않는다.

38) 이 약은 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자에게 투여해서는 안된다. 경증(CrCl =

60~89mL/min) 또는 중등도(CrCL = 30~59mL/min) 신장애 환자에서의 투여는 권장되지 않는다. 경증 및 중등도 환자에서 이 약이 필요한 경우, 24시간 동안의 용량을 감량하여야 하며 치료기간 동안 환자의 신장 기능을 모니터링해야 한다.

39) 이 약은 중등도 ~ 중증(Child Pugh B and C) 간 장애 환자에게 투여해서는 안된다. 이 약은 경증(Child Pugh A)의 간장애 환자에서의 투여는 권장되지 않는다. 경증의 간 장애 환자에서 이 약의 사용이 필요한 경우, 24시간 동안의 용량을 감량하여야 하며, 치료기간 동안 환자의 상태를 면밀히 모니터링해야 한다.

6. 상호작용

수마트립탄

1) 수마트립탄은 프로프라놀롤, 플루나리진, 피조티펜 또는 알코올과 약물 상호작용의 증거는 없다.

2) 수마트립탄은 MAO억제제와 상호작용이 나타날 수 있으므로 병용투여해서는 안된다.

3) 드물게 수마트립탄 시판 후 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI계 약물)와 병용투여 시 세로토닌 증후군(정신상태 변환, 자율신경 불안증, 신경근육이상 포함)이 보고되었다. 트립탄계 약물과 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI계 약물)의 병용투여 시 세로토닌 증후군이 보고되었다.

4) 수마트립탄과 에르고타민 또는 트립탄/5-HT1 수용체 효능제의 상호작용으로 지속적인 혈관경련성 반응이 보고된 적이 있다. 이와 같은 효과는 상가적으로 증가될 수 있으므로 에르고타민 제제 또는 트립탄/5-HT1 수용체 효능제 제제를 투여한 후 24시간이 경과해야 수마트립탄을 투여할 수 있고 반대로 에르고타민 함유 제제는 수마트립탄 투여 후 6시간, 트립탄/5-HT1 수용체 효능제 제제는 24시간이 경과한 다음에 투여해야 한다.

나프록센나트륨

1) 다른 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 및 나프록센 유도체와 병용할 경우 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 병용하지 않는다.

2) 히단토인계 항간질제, 설파제, 설포닐요소계 혈당강하제: 이러한 약물과 병용투여시 그 작용을 증강시킬 수 있으므로 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

3) 프로프라놀롤 및 다른 β-차단제: 나프록센나트륨과의 병용투여로 인해 항고혈압 효과가 감소될 수 있다.

4) ACE 저해제(억제제)(캅토프릴 등)
① 비스테로이드성 소염진통제에 의해 ACE 저해제(억제제)의 항고혈압효과가 감소될 수 있다는 보고가 있으므로 나프록센나트륨과 ACE 저해제(억제제)를 병용투여하는 경우 이러한 상호작용을 염두에 두어야 한다.
② ACE저해제(억제제)(캅토프릴)와의 병용에 의해, 신장애를 일으킬 수 있으므로, 병용하는 경우에는 신중히 투여한다.

5) 루프계 이뇨제 및 치아짓계 이뇨제
① 임상시험 및 시판후 조사 결과 비스테로이드성 소염진통제의 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 치아짓계 이뇨제의 나트륨 뇨배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 이들 약물과 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여하는 동안 신부전 징후를 면밀히 관찰해야 한다.
② 비스테로이드성 소염진통제는 루프계 이뇨제(푸로세미드, 피레타니드) 및 치아짓계 이뇨제의 작용을 감소시킬 수 있으므로 병용투여하는 경우에는 신중히 투여한다.

6) 프로베네시드: 병용 투여시 나프록센나트륨의 혈중농도가 상승하여 혈중 반감기가 연장되므로 감량하는 등 신중히 투여한다.

7) 아스피린 : 아스피린과의 병용이 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 혈전반응의 위험을 감소시킬 수 있다는 일관된 증거는 없다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 나프록센과 아스피린의 병용에 의해 중증의 위장관계 이상반응의 발생 위험이 증가될 수 있으므로 두 약물의 병용은 일반적으로 권장되지 않는다.
임상 약동학적 데이터에 따라, 이틀 이상 연속하여 병용할 경우 저용량의 아스피린이 혈소판 활동에 미치는 영향을 억제할 수 있고, 이러한 억제는 동 성분 치료 중단 이후 최대 며칠간 지속될 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

8) 리튬: 비스테로이드성 소염진통제는 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 혈청 리튬의 농도를 증가시키고 리튬의 신클리어런스를 감소시킬 수 있다. 비스테로이드성 소염진통제와 리튬의 병용 투여 시 리튬 중독을 일으킬 수 있으므로, 병용하는 경우 리튬의 독성징후를 주의깊게 관찰하고 감량하는 등 신중히 투여해야 한다.

9) 메토트렉세이트 : 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와의 병용투여로 신세뇨관(신장세뇨관)에서 메토트렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토트렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용하는 고용량의 메토트렉세이트와는 병용 투여하지 않으며, 저용량의 메토트렉세이트와 병용 투여시 신중히 투여되어야 한다.

10) 쿠마린계 항응혈제(와파린 등)
① 위장관계 출혈에 대하여 와파린과 비스테로이드성 소염진통제는 상승작용을 나타낼 수 있으므

로 두 약물을 함께 사용하는 환자는 단독으로 투여하는 경우에 비해 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다.
② 쿠마린계 항응혈제(혈액응고저지제)와 병용 투여시 그 작용을 증강시킬 수 있으므로 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

11) 지도부딘: 나프록센나트륨은 지도부딘의 대사를 억제하고 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로, 병용하는 경우에는 감량하는 등 신중히 투여한다.

12) 뉴퀴놀론계 항생물질(에녹사신 등): 나프록센나트륨과 병용에 의해 경련을 일으킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

13) 사이클로스포린 및 타크로리무스 : 비스테로이드성 소염진통제와 사이클로스포린 혹은 타크로리무스가 병용투여될 때 신독성의 위험이 있다.

14) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs): COX-2 선택적 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제와 SSRIs의 병용투여는 위장관 출혈의 위험을 증가시킨다.

15) 코르티코스테로이드: COX-2 선택적 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 코르티코스테로이드와 병용투여시 위장관 출혈의 위험이 증가한다.

16) 콜레스티라민 : 나프록센나트륨을 포함한 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여시 흡수를 지연시킬 수 있다.

17) 디곡신과 같은 강심배당체와의 병용 투여 시 비스테로이드성 소염진통제는 혈장 강심배당체의 농도를 증가시킬 수 있다.

18) 페메트렉시드: 비스테로이드성 소염진통제와 페메트렉시드를 병용하면 페메트렉시드 관련 골수억제, 신독성 및 위장관계 독성의 위험이 증가할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
① 수마트립탄
동물실험에서 수마트립탄은 주산기 및 수유기의 발달에 직접적인 기형발생 효과나 유해한 효과는 미치지 않은 것으로 평가되었으나, 토끼 배자의 생활력에는 영향을 준 것으로 보였다.
수마트립탄의 시판 후 조사에서 임신 초기 3개월 동안에 수마트립탄을 복용한 임부가 1,000례 이상 보고되었다. 이 조사 결과를 통해서 최종적인 결론을 이끌어내기는 불충분하지만 수마트립탄 투여시 선천성 이상의 위험성이 증가한다는 증거는 없었다. 임신 2기, 3기 중 수마트립탄 투여와 관련된

경험은 제한되어 있다. 임부에게 투여하지 않는다.

② 나프록센나트륨
나프록센나트륨과 같은 비스테로이드성 소염진통제는 여성 생식능력을 저해할 수 있다. 동물실험에서 나프록센과 같은 비스테로이드성 소염진통제는 배란을 억제할 수 있는 것으로 나타났다. 임신이 어려운 여성 및 불임에 대해 조사 중인 여성은 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 투여 중단을 고려해야 한다.

나프록센나트륨을 임부에게 투여한 임상자료가 없다. 동물실험에서 주산기(출산전후기)에 투여하여 분만지연, 난산의 발생 빈도 증가 및 새끼의 생존율 감소가 보고되어 있으므로 임신말기에는 이 약을 투여하지 않는다.
임신말기의 랫트에 투여한 실험에서 태자의 동맥관수축이 보고된 바 있다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 임신 말기에 이 약을 투여 시 태아의 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있으므로 임신을 계획하는 여성이나 임신 초기 및 중기의 임부에게 용량 및 사용기간을 최소한으로 신중히 투여하고, 임신 말기(마지막 3분기)의 임부에게는 투여하지 않는다.

임신 20주 이후 비스테로이드성 소염진통제의 사용은 태아의 신기능 이상을 유발하여 양수 과소증 및 경우에 따라 신생아 신부전을 일으킬 수 있다. 이 약의 투여가 필요한 임산부에게는 양수의 양에 대한 초음파 모니터링이 고려된다.

임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회(웃돎)한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 수유부
수마트립탄은 피하주사 후 모유로 이행되는 것이 보고되었으며, 나프록센나트륨은 모유로의 이행이 일어나 신생아에서 프로스타글란딘 합성을 억제하는 이상반응을 일으키므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

수마트립탄 단일제의 경우 65세 이상의 고령자에서의 임상 자료가 많지 않고, 약물동력학적 측면에서는 보통 성인과 별 차이가 없는 것으로 되어 있으나 보다 많은 임상 자료가 얻어질 때까지는 65세 이상의 환자에게 투여하는 것을 권장하지 않는다.

일반적으로 고령자는 소염진통제에 의한 소화관의 궤양, 출혈 등의 발현이 높으므로 필요한 최소량으로 투여하고 이상반응의 발현에 특히 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여하거나, 다른 대체약 투여를 고려해야 한다.

10. 임상검사치에 대한 영향

나프록센나트륨
1) 혈소판의 응집을 억제하고 출혈시간을 연장시킬 수 있으므로 출혈시간을 측정할 때는 주의한다.

2) 17-케토제닉 스테로이드의 측정에 영향을 주므로 측정 72시간 전에 이 약의 투여를 중지한다.

3) 나프록센은 5-히드록시 인돌아세트산(5HIAA)의 뇨 중 분석에 영향을 미칠 수 있다.

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 임상시험 자료는 없다. 수마트립탄과 나프록센의 약리학적 기전이 상이하여 이 약의 과량 투여 시 이상반응은 예측하기 어렵다.

1) 증상
① 수마트립탄 : 1일 경구로 400mg을 투여했을 때까지 특별한 이상반응은 발견되지 않았다.
② 나프록센나트륨을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 과량투여 시 졸음, 어지러움, 기면, 소화불량, 오심, 상복부통증, 복부 불편감, 일시적 간기능 변화, 저프로트롬빈, 신기능 장애, 대사성 산증, 무호흡증, 지남력 상실, 구토, 위장관계 출혈, 고혈압, 급성 신부전, 호흡저하, 혼수, 아나필락시스 반응이 나타날 수 있다.

2) 과량투여시 조치
수마트립탄과 나프록센나트륨에 대한 특이적인 해독제는 알려져 있지 않으며, 관찰되는 증상에 따라 처치하도록 해야한다.
수마트립탄의 과량 투여가 발생 시 최소한 10시간 이상 환자를 모니터링해야 하며, 필요시 보충적 처치를 행해야 한다. 혈액투석이나 복막투석이 이 약의 혈장 농도에 어떤 영향을 주는지는 알려져 있지 않다.
나프록센의 경우 과량투여 시 위세척을 하고 약용탄을 사용하여 혈장농도를 줄여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

수마트립탄은 세로토닌 수용체인 5-HT1B/1D 수용체에 높은 친화력으로 결합하여 두개 내 혈관을 수축시키고, 삼차신경계의 감각신경에 작용하여 신경펩티드 방출 억제 작용을 하는 것으로 알려져 있다.

나프록센은 말초에서 염증을 유발하는 것으로 알려진 프로스타글란딘 합성의 억제제이다.

2) 약동학적 정보

건강한 성인을 대상으로 공복 상태에서 이 약을 복용 시의 약동학 적 특성을 수마트립탄숙신산염 단일제(100mg 정제) 또는 나프록센나트륨 단일제(550mg 정제) 투여군 비교 분석하였다. 이 약의 수마트립탄 최고혈중농도(Cmax)는 수마트립탄숙신산염 정제 투여 시와 유사하였으며, 수마트립탄의 최고혈중농도 도달시간(Tmax)의 중앙값의 경우 이 약을 복용 시에는 1.0시간(0.67~2.0시간)으로 수마트립탄숙신산염 단일제 복용 시(1.5 시간) 대비 차이를 나타냈다. 이 약의 나프록센 최고혈중농도(Cmax)는 나프록센나트륨 정제 복용 시보다 약 36% 낮았으며, 최고혈중농도 도달시간(Tmax)의 중앙값은 6시간 (0.5~8.0시간)으로, 나프록센나트륨 정제(550mg)를 투여하였을 때(0.92시간)보다 5시간 정도 지연되었다. 이 약의 투여 시 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC)은 수마트립탄숙신산염 정제 또는 나프록센나트륨 550mg 정제 복용 시와 비교하였을 때 유사하였다.

건강한 성인 대상으로 이 약의 식이영향을 평가하였을 때, 수마트립탄과 나프록센의 생체이용률에 대한 음식물의 영향은 없었으나, 수마트립탄의 최고혈중농도 도달시간(Tmax)이 약 0.6시간 지연되었다.

편두통 환자를 대상으로 이 약을 투여한 교차 시험에서, 두 가지 주성분에 대한 약동학적 지표는 편두통 발작 시기와 편두통이 없는 시기 동안 유사하였다.

3) 임상시험 정보

전조 증상을 동반하거나 동반하지 않는 급성 편두통의 치료에 대한 이 약의 유효성은 이 약의 각 주성분(수마트립탄숙신산염 및 나프록센나트륨) 단일제 및 위약 대조로 성인 편두통 환자를 대상으로 2건의 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 평행군 임상시험에서 입증되었다[시험 1 (MT400-301), 시험 2 (MT400-302)].

2건의 임상시험에 등록된 환자는 여성(87%)과 백인(88%)이 주를 이루었고 평균 연령은 40세(범위:18~65세)였다. 중등도~중증의 편두통 증상에 대하여 각 투여군의 시험약을 단회 투여하였고, 이후 2시간 이내에 구제약물 복용은 허용되지 않았다. 시험약 투여 후 2시간 후의 편두통 통증 정도를 평가하였으며, 통증 완화는 중등도 또는 중증의 통증에서 경증 또는 통증 없음으로 완화된 경우로 정의하였다. 편두통 관련 증상으로 오심, 빛 공포증 및 소리 공포증에 대하여 평가되었으며, 무통증 상태의 지속은 중등증 또는 중증의 통증이 투약 2시간 후 경증, 중등증 또는 중증으로 통증이 재발되지 않으며 통증이 없는 상태로 투약 24시간 이내 구제약물을 복용하지 않은 경우로 정의하였다.

두 임상시험에서 투약 2시간 후 두통 완화에 도달한 대상자의 비율은 위약군에 비해 이 약 투여군에서 유의하게 높았다. 또한, 투약 후 24시간 동안 다른 구제약물을 투약하지 않고 무통 상태로 유지된 환자의 비율은 위약군, 수마트립탄 단일제, 나프록센 단일제 대비 이 약 투여군에서 유의하게 높은 비율로 확인되었다.

표 1. 투약 후 2시간동안 통증이 완화되고 통증이 지속되지 않는 성인 환자의 비율[a]

	이 약 85/500mg	수마트립탄 85mg	나프록센나트륨 500mg	위약군
2시간 통증 완화				
시험 1	57%[b] n=362	–	–	29% n=382
시험 2	65%[b] n=364	–	–	28% n=360
지속적인 무통 상태(2~24시간)				
시험 1	23% n=362	14%[c] n=362	10%[c] n=364	7%[c] n=382
시험 2	25% n=364	16%[d] n=361	10%[c] n=356	8%[c] n=360

[a] 시험대상자의 비율 (반응자/총 대상자 수(n))

[b] 위약군 대비 P<0.001

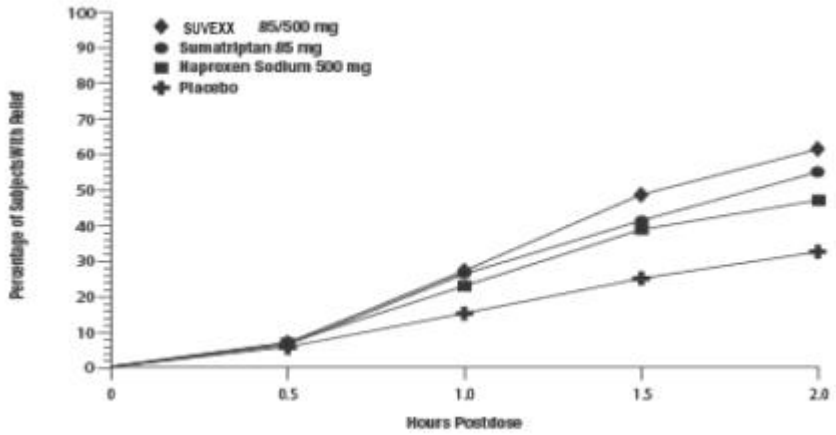
[c] 이 약 대비 P<0.001

[d] 이 약 대비 p=0.009

이 약 투약 2시간 이내에 초기 편두통 두통 완화에 도달한 환자 비율은 다음과 같다.
그림1. 투약 2시간 이내 통증이 완화된 성인 대상자의 비율

4) 독성시험 정보

유전독성



박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험과 마우스 소핵시험 결과 수마트립탄과 나프록센나트륨 각각의 단독 투여 및 병용 투여 시 돌연변이성은 음성으로 확인되었다. *In vitro* 마우스 림프종 tk 세포주 분석에서 수마트립탄과 나프록센나트륨의 병용 투여군은 대사 활성 유무에 상관없이 모두 음성이었다. 나프록센나트륨 단독 투여 및 수마트립탄과의 병용 투여는 대사 활성화 유무에 관계 없이 포유동물 세포주를 이용한 in vitro 염색체 구조이상 분석에서 양성 소견을 보였다. 나프록센나트륨과 수마트립탄 병용 투여군의 염색체 구조이상은 나프록센나트륨 단독 투여군 보다 큰 것으로 나타났다. 수마트립탄 단독 투여군은 염색체 구조이상 분석에서 음성으로 나타났다.
건강한 성인 대상의 임상시험에서 나프록센나트륨과 수마트립탄의 병용요법, 나프록센나트륨 단독 투여군을 위약군과 비교했을 때, 1일 2회 7일간 투여한 후 말초 혈액 림프구에서 염색체 이상이 유도되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터36개월

○ 제조원

소분제조(제조자), Halo Pharmaceutical Incorporated, 미국, 30 North Jefferson Road, Whippany, New Jersey 07981, USA
소분포장(소분제조자), 에스케이케미칼(주), 대한민국, 충청북도 청주시 흥덕구 산단로 149

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 나프록센나트륨, 20140318-143-I-360-09(3), Industrias Quimicas Falcon de Mexico, S.A.De C.V, Km. 4.5, Carretera Federal Cuernavaca-Cuautla Col. CIVAC C.P.62578 Mpio. Jiutepec, Morelos, Mexico

○ 수마트립탄숙신산염, 20230727-209-J-1525, Therapiva Private Limited, Plot No. 9/A, Phase-Ⅲ, Jeedimetla village, Quthbullapur Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Pincode 500055, Telangana State, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 나목에 의한 재심사 대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고 심사 규정' 제7조의2 제1항 제5호에 따른 위해성관리계획 제출 대상

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.

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	(2021.9.30.) 2022.11.11.	-	-	-	(2021.09.30) 2022.07.20.
보완요청 일자	(2021.12.30.) (2022.9.16.) 2023.3.17	(2021.12.30.) (2022.9.16.) 2023.3.17	(2021.12.30.) (2022.9.16.)	(2021.12.16.) (2022.6.20.)	(2022.1.4.) (2022.6.2.) 2023.5.24.
보완접수 일자	(2022.7.29.) (2022.9.26.) 2023.7.27.	(2022.7.29.) (2022.9.26.) 2023.7.27.	(2022.7.29.) (2022.9.26.)	(2022.5.31.) (2022.6.30.)	(2022.4.29.) (2022.6.13.) 2023.7.24.
최종처리 일자	(2022.10.5.) 2023.8.1.	-	-	-	(2022.6.16.) 2023.7.27.

[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・심사 규정(식약처 고시) 제2조제8호 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 함량만의 증감(새로운 조성), 5. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																			
	1	2															3				4								5			6		7	8	비고
		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)						1)	2)	3)								
2. 새로운 효능군	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	△	△	○	△	△	○	x	○	○	
3. 새로운 조성	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	△	△*	x	x	x	△*	x	x	○*	※	※	○	x	○	○	주3,4
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	○	○	
면제사유																																				

○ 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

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 밸리데이션 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]

- 동 품목은 수마트립탄숙신산염(SS)(수마트립탄으로서 85mg), 나프록센나트륨(NAP)으로서 500mg이 포함된 이중층 정제로 통증 완화에 대한 서로 다른 기전의 두 주성분을 결합하여, 더 빠르고 보다 지속적인 편두통 완화를 목적으로 개발한 품목임. 동 품목의 부형제는 수마트립탄 성분의 더 효과적인 정제 붕해와 분산을 위해 선택되었고, 위 운동성에 덜 의존적임.
- 비임상시험자료로서 이 약(복합제)으로서 수행한 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험, 안전성약리시험자료가 제출되었음.
  - 수마트립탄/나프록센(SS/NAP) 병용요법으로 마우스와 랫드에서 반복투여독성시험, 토끼에서 발달독성시험, 그리고 생체 내 마우스 소핵 분석을 수행하였음. 병용투여 시 관찰된 독성은 나프록센에서 특징적으로 이미 알려진 독성이었음. 수마트립탄 성분은 나프록센에 비해 상대적으로 독성이 적었고, 해당 병용투여로 인해 나프록센으로 인한 독성이 변경되거나 유의하게 증가시키는 것으로 보이지 않았음. 일차 표적장기는 위장관이었고, 다음으로 신장이었음. SS/NAP, SS 및 NAP는 시험관내 Ames 분석에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 생체 내 마우스 소핵 분석에서 염색체이상을 유발하지 않았음. 배태자발생시험에서 나프록센나트륨은 단일요법 및 병용요법에서 태아 무게 감소, 한배 새끼 규모 감소, 심실 중격 결손 및 융합된 꼬리 척수 등의 변형 수 증가와 관련이 있었으며, 병용투여 조합군의 모든 투여군은 투여기간 동안 모체독성(체중 손실, 사료섭취 등 포함)이 나타남. 기존 선택적/비선택적 COX-1/-2 억제제는 경구투여 시 임신한 랫드와 토끼에 심실 중격 결손의 발생 증가를 유발한다고 보고되어 있음.
  - 효력 자료에서 캡사이신-유도-사이토카인 발현은 SS/NAP 병용투여로 거의 소실되었음. 안전성약리시험(심혈관계)에서 SS/NAP 병용투여는 수마트립탄 단독투여 시의 혈관수축 영향을 유의하게 변경시키지 않았으며, 부가적인 영향 없었음.
- 임상성적에 관한 자료: 총 22건의 임상시험을 수행하였고, 핵심임상시험 2건을 통해 조짐이 있거나 없는 편두통 환자에서의 유효성 및 안전성을 입증하였음.

<약동학적 측면>

- 이 약의 주성분은 국내 기허가 단일제 함량(수마트립탄 50mg 또는 나프록센나트륨 550mg)과 상이함. 다만, 1상 임상시험에서 동 복합제, 나프록센나트륨 500mg 및 아나프록스정(나프록센나트륨 550mg)간의 생물학적 동등성을 입증하였고, 또한 수마트립탄 측면에서 이 약과 수마트립탄숙신산염 100mg간의 생물학적 동등성 입증하였음.
- 동 품목은 수마트립탄의 빠른 흡수와 나프록센의 지연/확장된 전신 농도를 나타냄. 나프록센의 약동학 프로파일은 이 약의 성분으로 투여했던 4건의 약동학 연구 간에 일치하였음. 수마트립탄과 병용투여 시, 나프록센의 흡수율은 감소하고 최고 혈장농도 도달시간이 연장되었으나 흡수 정도는 영향을 받지 않았음. 수마트립탄의 약동학 프로파일은 나프록센나트륨을 수벡스정의 성분으로 동시 투여하거나 별도의 정제로 동시에 투여해도 본질적으로 변하지 않았음.
- 이 약을 음식과 함께 투여하는 것은 나프록센의 AUC, Cmax 또는 Tmax에 영향을 미치지 않았음. 수마트립탄의 경우 AUC, Cmax와 관련한 식이영향이 없었지만, 음식이 있는 경우 Tmax가 약 40분

지연되었음.

- 편두통이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험에서 관찰된 AUC, Cmax, Tmax 또는 반감기의 비교를 기반으로 편두통이 있는 상태 또는 없는 상태에서 이 약을 투여 시, 나프록센 또는 수마트립탄의 흡수율 또는 흡수 정도에 차이가 없는 것으로 나타남.
- 편두통이 있는 경우, 위 배출시간까지 걸리는 평균 시간, 분삭 완료까지 걸리는 완료 시간, 근위부 소장에서 첫 발견까지 걸리는 시간이 더 긴 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았음.

<안전성·유효성 측면>

- 핵심 3상 임상시험 2건을 통해 위약 또는 활성약 대비 전조증상이 있거나 없는 편두통의 치료에 대한 이 약의 안전성·유효성을 입증하였음. 투여 2시간 후 구역의 완화 발생률을 제외하고, 2시간 후의 통증 완화 및 광선 공포증, 소리 공포증 발생률과 관련하여 위약보다 통계적으로 우월한 개선을 입증하였음. 이 약의 투여군과 위약군 간 구역 발생 빈도의 차이는 투여 3시간과 4시간 후에 유의하게 더 컸음. 또한, 이 약의 투여군에서 지속적인 무통증을 나타낸 환자 비율은 각 활성대조약 투여군보다 통계적으로 유의하게 더 높았음.
- 핵심 임상시험 외의 이 약의 경미한 편두통, 다발성 편두통, 월경성 편두통 및 불응성 편두통 등에 대한 임상시험에서 위약 대비 유효성 측면에서 개선 경향을 나타냈음.
- 장기 임상시험에서 이 약 1정을 첫 투여로 편두통 증상이 치료된 군의 98%는 구제약이 필요하지 않았고, 재투여로 치료된 군의 93%는 구제약이 필요하지 않았음. 다만, 해당 임상시험은 시험대상자가 의무적으로 이 약을 1일 2정 투여하는 설정이 아니었고, 시험대상자의 대부분은 첫 투여로 편두통이 완화되었음. 또한, 이 약을 재투여할 때의 편두통 개선 효과가 첫 투여 시 결과보다 우월함에 대한 근거는 없으며, 첫 투여로 효과가 없을 때 재투여한 경우의 효과도 근거 부족함. (용법·용량 참조)
- 이상반응 측면에서 건강인 대상의 임상시험에서는 어지러움, 두통, 구역이 보고되었으며, 주로 이 약 또는 수마트립탄을 투여한 군에서 더 많이 보고 되는 경향이 있었음. 이상반응은 주로 경증이었으며, 중대한 이상반응은 없었음. 국외 시판 후 조사자료(2014.04 ~ 2021.04 까지)제출되었으며, 3상 임상시험과 다른 이상반응은 관찰되지 않았음.
- 위해성관리계획 및 시판 후 조사[redacted]계획이 제출되었으며, 기존 주성분의 안전성 정보 등을 고려하여 중요한 규명된 위해성 및 중요한 잠재적 위해성 항목, 중요한 부족정보 설정하였음. (업체에서 비공개 요청)

[약어 및 정의]

· SS	Sumatriptan succinate
· NAP	Naproxen sodium
· NSAIDs	Non-steroidal antiinflammatory drugs
· 5-HT	5-hydroxytryptamine
· IHS	International Headache Society

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 해열, 진통, 소염제(114)
- 약리작용 기전 :
  - 수마트립탄숙신산염 : 선택적 5-hydroxytryptamine 1 (5-HT1) 수용체 아형 작용제
  - 나프록센나트륨 : 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 미국에서 제품명 TREXIMET으로 2008년 4월 15일 허가 승인되었고, 이후 캐나다에서 제품명 SUVEXX로 2020년 2월 26일 허가 승인되었음. 편두통 복합 증상은 하나 이상의 기전에서 비롯될 가능성이 높기 때문에 수마트립탄숙신산염과 나프록센나트륨 병용투여를 위한 복합 조성으로 편두통 통증 관련 증상을 신속하고 지속적으로 완화시키기 위해 개발되었음. 그에 따라 두통 재발과 구제 약물 투여의 필요성에 대한 감소 효과도 기대함.

- 국내 허가현황
  이 약과 동일한 허가 품목은 없으며, 각 주성분의 단일제 기허가 품목 있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 편두통 발현율 : 국제두통학회(International Headache Society; IHS)에서 정의한 편두통은 전 세계적으로 가장 유병률이 높은 건강 문제 중 하나로 추정되는 만성 발작성 장애이며 미주, 유럽, 동남아시아 및 동남아시아, 서태평양에서 두통의 가장 빈번한 원인임. 전 세계적으로 일반적으로 성인 인구의 10%가 이 질병을 앓고 있으며, 편두통 유병률은 30대 및 40대에서 가장 높았으며, 여성에서 남성보다 높게 나타났음.
- 편두통 증상 : 편두통 발작은 강한 편측 박동성 편두통을 특징으로 하며 구역, 빛과 소리에 대한 과민성, 때로는 구토를 포함하여 하나 이상의 2차적 증상을 동반함. 약 10%의 증례에서 편두통은 시각, 감각, 언어 또는 운동 기능 장애를 특징으로 하는 '조짐'으로 알려진 신경학적 증상과 관련 있음. 개별 발작은 4 ~ 72시간 동안 지속됨. 임상 장애는 보통 유의하며 많은 수의 시험대상자에서 일정 기간의 침상 안정이 필요함.
- 편두통 완화/치료 기준 : 환자 대상 설문조사에 따르면 환자는 편두통 증상에 다음과 같은 목적의 급성 치료가 필요함. (a) 통증완화의 빠른 시작, (b) 통증의 자유, (c) 두통의 재발없음 및 (d) 이상반응 없음(Lipton et al, 1999). IHS는 투여 후 2시간 후의 무통반응이 통증이 없는 상태로 지속되는 동안 완화의 신속성과 통증으로부터의 급성 완화에 대한 최선의 측정을 제공하는 것이 표준 복합 측정이며, 통증이 없고 두통이 재발하지 않는지를 나타낸다고 제안했음.
- 편두통 치료약물 : 편두통 치료로 승인된 의약품에는 일반의약품(OTC) 진통제 단독투여 또는 병용투여, 5-HT1 작용제 및 맥각 알칼로이드가 포함됨. 또한, 5-HT1 작용제(트립탄계)는 편두통에 대한 주요 치료제로 사용되고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상주의사항 참고

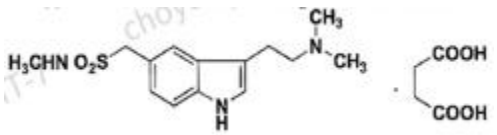
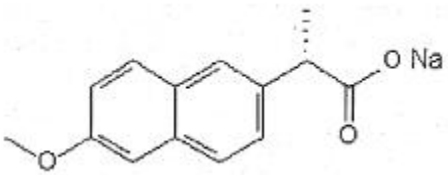
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 동 품목의 이전 품목허가 신청 민원에서 기준 및 시험방법, DMF 등의 보완사항에 대한 타당한 자료 미제출로 반려이력 1회 있었음.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	명칭	일반명	분자식	구조식
주성분	수마트립탄숙신산염	Sumatriptan Succinate	C18H27N3O6S 413.40	
	나프록센나트륨	Naproxen Sodium	$C_{14}H_{13}O_3Na$ 252.2	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 수마트립탄숙신산염

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

- 나프록센나트륨

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타(용액의 성상))
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(이성질체))
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(입자도) ■ 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)

- 해당없음

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

- 안정성배치로 사용기간 60개월에 타당한 안정성 시험자료를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성배치로 사용기간 36개월에 타당한 안정성 시험자료를 제출함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 수마트립탄숙신산염과 나프록센나트륨은 각각 기허가 단일제로 판매되고 있으며, 그 안전성과 유효성은 잘 알려져 있어 비임상시험은 두 활성성분을 병용투여하는 것이 약리학적/독성학적 특성을 변경시키는지 평가하는 것을 목적으로 수행됨

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	비고
반복투여	MT400-[redacted]	마우스,	경구	28일	<SS/NAP>	Yes	▸ TK study

시험 종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	비고
		(용량탐색)	CD-1 (25마리/성별/군; 10마리 주요시험, 15마리 독성동태)	위관		0/0, 160/75, 320/75, 500/75, 160/150, 320/150, 160,0, 0/75		▸ MTD - 수컷 SS/NAP : 500/75mg/kg/일 - 암컷 SS/NAP : 320/75 mg/kg/일 ▸ NOAEL : 암수 모두 미결정
		MT400-[redacted]	마우스, CD-1 (14개군)	경구 위관	90일	<SS/NAP> 수컷 : 0/0, 25/12, 105/50, 210/100, 320/150(100)b, 320/0, 0/150(100)b 암컷 : 0/0, 50/12, 110/50, 210/50, 320/75, 210/0, 0/50	Yes	▸ TK study ▸ NOAEL : SS/NAP - 수컷 : 105/50 mg/kg - 암컷 : 110/25 mg/kg *시험약의 제형 균질성, 농도 및 독성동태 결과 관련 문제 → 시험반복 [MT400-T19]
		MT400-[redacted]	마우스, CD-1 (M:F 10:10)	경구 위관	90일	<SS/NAP> 수컷 : 0/0, 30/10, 100/30, 320/100, 320/0, 0/100 암컷 : 0/0, 30/10, 100/30, 320(210)/50C, 320(210)/0C, 0/50	Yes	▸ TK study ▸ NOAEL : 100/30 mg/kg/일
		MT400-[redacted]	랫드, Wistar (M:F 10:10)	경구 위관	28일	<SS/NAP> 0/0, 300/20, 500/20, 750/20, 500/0, 0/20	Yes	▸ TK study ▸ MTD, NOAEL 미결정
		MT400-[redacted]	랫드, Wistar (M:F 10:10)	경구 위관	28일	0, 25, 30, 35 (NAP only)	Yes	▸ MTD, NOAEL 미결정
		MT400-[redacted]	미니피그, Gottingen (M:F 10:10)	경구 위관	28일	<SS/NAP> 0/0, 10/100, 50/100, 100/100 150/100, 100/0, 0/100, 0/125	Yes	▸ MTD, NOAEL 미결정
유전독성	복귀돌연변이	MT400-[redacted] (Ames)	S.typhimurium; E.coil	*In vitro*	단회	<SS/NAP> μg/plate 0/0, 0/313, 0/1250, 0/5000, 313/0, 1250/0, 5000/0, 156.5/156.5, 312.5/312.5, 625/625, 1250/1250, 2500/2500 (-S9 and +S9)	Yes	▸ 돌연변이 유발하지 않았음.
	염색체 이상	MT400-[redacted] (chromosome aberrations)	Chinese hamster ovary cells	In vitro	단회	0/0, 0/500, 0/1000, 0/2500, 0/5000, 500/0, 1000/0, 2500/0, 5000/0, 250/250, 500/500, 1250/1250, 2500/2500 μg/㎖(-S9) 0/0, 0/5, 0/50, 0/500, 0/2500, 5/0, 50/0, 500/0, 5000/0, 250/250, 500/500, 1250/1250, 2000/2000 μg/㎖(+S9)	Yes	▸Sumatriptan succinate는 대사 활성이 있거나, 없을 때 모두에서, 점수가 매겨진 모든 농도에서, 용매 대조군에 비해 이상이 있는 세포의 비율에서 통계적으로 유의한 증가 ($p \leq 0.05$)를 유도하지 않았음. ▸NAP와 NAP/SS 병용요법은 각각 검사된 최고 농도에서만 염색체 이상이 있는 세포 비율의 통계적으로 유의한 증가를 유도하였음. 현저한 세포 독성은 각각의 양성 반응을 동반하였음.
	염색체 이상	[redacted] (chromosome aberrations)	Chinese hamster ovary cells	In vitro	3시간	1710/1710, 1815/1815, 1850/1850, 1885/1885, 1920/1920 μg/㎖ (-S9); 1640/1640, 1710/1710, 1745/1745, 1780/1780 μg/㎖ (+S9);	Yes	Naproxen과 sumatriptan의 1:1 병용요법은 S9-혼합물이 있거나 없을 때 모두, 배양된 CHO 세포를 사용한 염색체 이상 분석에서 염색체 이상을 유발함 분석된 최대 농도는 독성(유사분열지수 감소로 측정됨)으로 인해 S9-혼합물이 있을 때 및 없을 때 3시간 처리에서 각각 1780/1780 및

시험 종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	비고
								1920/1920 μg/mL로 제한 naproxen과 sumatriptan의 1:1 병용요법에서 염색체 이상의 유도에 대한 세포독성과 관련이 있는 비간접(비유전독성) 기전일 가능성이 있다는 것을 시사함
	염색체 이상	MT400-[redacted] (chromosome aberrations)	Chinese hamster ovary cells	In vitro	단회	2500/2500 ㎍/㎖ (-S9)	No	▸이전 CHO 세포에서의 반응은 치료방법으로 인한 아차적인 효과 가능성을 배제할 수 없어 NAP 연속 추가 후 SS 직접 추가 ▸2500/2500μg/mL NAP/SS (염기) 병용요법은 대사 활성이 없을 때(+) 대사 활성이 있을 때 유의한 세포독성을 유발, 염색체에 대해 평가할 수 없었음.
	염색체 이상	[redacted] (Forward Mutation at TK+/- Locus)	Mouse Lymphoma Cells, L5178Y	In vitro	3시간 with/without s9-mix; 24시간 without s9-mix	3시간 처리 400/400-1500/1500, 0/400-0/1500, 400/0-1500/0 ㎍/㎖ (-S9) 24시간 처리 75/75-400/400, 0/75-0/300, 75/0, 150/0-600/0 ㎍/㎖ (-S9) 3시간 처리 400/400-1700/1700, 0/400-0/1700, 400/0-1700/0 ㎍/㎖ (+S9)	Yes	Naproxen, sumatriptan 또는 병용요법 모두 S9-혼합물이 있거나 없을 때, 마우스 림프종 L5178Y TK+/-분석에서 유전독성이 없었음.
	염색체 이상	[redacted] (Cell cycle analysis)	Chinese hamster overy cells	In vitro	단회	NSAIDs와 인돌 계열 Diclofenac, ibuprofen. indomethacin, piroxicam and sulindac are all marketed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and, tryptamine and serotonin are indoles.	Yes	6시간 및 24 시간 처리 후 결과는 개별적으로 시험한 모든 NSAID(6시간에서 piroxicam 제외)가 세포 주기 특성에 대해 유사한, 농도 의존적인 영향을 유도함
	염색체 이상	[redacted] (Cell cycle analysis)	Chinese hamster overy cells	In vitro	단회	24시간 처리 0/50-0/2000, 50/0, 100/0-2000/0, 516/0-3500/0 ㎍/㎖ combination 24시간 0/100-0/500, 500/0-3000/0, 100/500-500/3000 ㎍/㎖	Yes	CHO 세포에 NAP와 SS(24-시간)의 병용요법 처리는 S-기의 세포 %의 농도 의존적인 감소를 유도하였고, 각 성분 단독에 비해, 검사된 최대 농도에서 S-기 내 세포 수의 -28%의 추가 감소를 유도함
	염색체 이상	[redacted] (Cell cycle analysis)	Chinese hamster overy cells	In vitro	단회	3시간 처리 0/500-0/2000, 500/0-2000/0, 500/500-2000/2000 ㎍/㎖ 24시간 처리 50/50-2000/2000 ㎍/㎖	Yes	NAP1:1SS 병용요법 (+) NAP 단독 : (+)
	소핵	MT400-[redacted]	마우스, CD-1	경구	단회 투여 후 24, 48,	0/0, 300/500, 750/500, 1500/500, 0/500, 1500/0 mg/kg	Yes	▸ TK study ▸ 돌연변이 유발하지 않았음.

시험 종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	비고
					72시간 배양			
생식·발생독성	Seg Ⅰ	-	-	-	-	-	-	-
	Seg Ⅱ	MT400-[redacted] (Developmental Toxicity: 랫드범위찾기)	랫드, SD	경구 위관	Gestation Day 7-17	50/25, 250/25, 1000/25, 0/25 1000/0 mg/kg/day	Yes	▸ TK study SS의 용량을 증가시키며 투여한 NAP (25 mg/kg/일 고정 용량)는 모체 체중 증가의 용량 관련 감소와 생존 태아 무게의 감소와 연관이 있었음; 그러나, 시험물질 관련 모체 또는 태아 사망은 없었고, 제왕절개 또는 한배 새끼 매개변수의 다른 변화나 태아 육안적 외부 기형 또는 변형은 없었음
	Seg Ⅱ	MT400-[redacted] (Developmental Toxicity: 랫드범위찾기)	토끼, 뉴질랜드	경구 위관	Gestation Day 6-18	1/90, 5/90, 15/90, 50/90, 50/0, 0/90 mg/kg/day	Yes	DG 17-20 및 DG 22에서 부드럽고 액상 대변 포함 모체 체중 증가, 사료섭취 감소 생존 태아 무게 감소
	Seg Ⅱ	MT400-[redacted] (Developmental Toxicity; Definitive Study)	토끼, 뉴질랜드	경구 위관	Gestation Day 6-18	0/0, 5/9, 25/45, 50/90, 0/90, 50/0 mg/kg/day	Yes	▸ TK study 태아 체중은 9/5, 45/25, 및 0/50 mg/kg/일 용량군에서 유의하게 감소
	Seg Ⅲ	-	-	-	-	-	-	-

[redacted](업체에서 비공개 요청)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- SS/NAP 병용요법의 독성은 나프록센에서 기존 알려진 독성(위장관 및 신장)으로 이는 수마트립탄과의 병용투여로 독성이 변경되지 않았으며, 유의한 증가가 나타나지 않았음.
- 의약품 등의 독성시험 기준 제4조제2항에 따른 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여독성시험 자료를 포함한 독성시험 자료(독성동태 포함) 제출함.

  마우스(3건), 랫드(2건), 미니피그(1건)를 포함한 총 6건의 반복투여독성시험(28일 또는 90일) 결과,

  - SS/NAP 병용요법 독성은 NAP에서 이미 알려진 독성(위장관 및 신장 표적)으로 이러한 유형은 SS과의 병용투여로 변하지 않았음. 일반적으로 암컷은 NAP의 유사한 용량에서 수컷보다 더 민감하였으며, 유사한 용량의 NAP에서 노출(AUC0-inf)이 암컷에서 수컷보다 일반적으로 더 컸음(~1.5배). 사망은 단일요법으로 투여하였을 때와 SS와 병용투여하였을 때 수컷 마우스에서 '≥150mg/kg/일' 및 암컷 마우스에서'≥75mg/kg/일'의 NAP 용량에서 발생하였음(MT400-[redacted]). 랫트에서 최대 28일까지 투여한 최대 35 mg/kg/일 NAP의 경구 용량에서 사망은 발생하지 않았음(MT400-[redacted]). (업체에서 비공개 요청)
  - 28일 반복투여독성 시험(MT400-[redacted])과 90일 마우스 시험(MT400-[redacted])에서 발생한 일차 독성은 선위의 유문부위(더 적은 정도로 십이지장, 회장 및 공장)를 포함하였으며, 고용량 NAP 단일요법 및 SS와 병용하여 투여받은 동물에서 염증과 선 과다 증식을 동반한 미란과 궤양이 관찰되었음.(업체에서 비공개 요청)
  - NAP 투여와 직접적인 관련은 없었지만, NAP가 유발한 위장관 병리학에 이차적인 여러 소견이 NAP 단일요법 및 SS와 병용 투여받은 마우스에서 관찰되었음. 적혈구 수, 헤모글로빈과 헤마토크릿의 경미한 감소 그리고 평균 혈구 용적과 망상적혈구 증가(재생성 빈혈)가 위장관으로의 출혈로 인해 발생하였음. 복부 유착과 복막염이 NAP의 궤양 유발 용량에서 발생하였고, NAP-유도 위장관 염증은 흉골 및/또는 대퇴골 골수의 골수 증식과 연관이 있었음. 위장관에 발생한 손상과 염증에 대한 반응으로 하악 및/또는 장간막 림프절의 증식이

있었음. 위장관 병리 또한 순환 적혈구, 백혈구 및 중성구 증가, 혈청 알부민, 알부민/글로불린 비율 및 총 단백질 감소, 그리고 혈청 콜레스테롤 증가와 연관됨.

- 28일 마우스 시험에서 단일요법 및 SS과 병용투여하는 NAP 용량(≥75 mg/kg/일)에서 신세뇨관 확장 및 재생이 낮은 발생률로 발생하였고(MT400-[redacted]), 이는 혈청 인 및 칼륨의 증가를 동반하였음. 그러나, 90일 마우스 시험(MT400-[redacted])에서 유사하거나 약간 낮은 NAP 노출(AUC)에서 신장에서의 NAP 유도 영향은 거의 없었음. (업체에서 비공개 요청)
- 90일 마우스 경구 반복투여독성시험의 NOAEL은 100/30 mg/kg/일이었음(MT400-[redacted]). 위 독성은 암컷에서 수컷보다 더 두드러졌으며, NAP 단일요법 암컷 군에 비해 고용량 병용요법 암컷 군에서 더 흔하게 발생하였음. 위 병변은 매우 감지하기 어려웠으며(최소 중증도) 임상적으로 유의한 빈혈 또는 사망과 연관이 없었음. (업체에서 비공개 요청)

- SS/NAP, SS 및 NAP는 시험관 내 Ames 분석에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 생체 내 마우스 소핵 분석에서 염색체이상을 유발하지 않았음. SS/NAP 병용요법과 NAP 단일요법은 생체 내 염색체 이상 분석에서 염색체 이상을 유발하였으나, NAP-유도 염색체 이상 증가는 세포독성과 세포 주기, DNA 복구 합성 및 세포사멸 증가에 대한 후속 영향에 의한 이차적일 가능성이 있음.
- 임신한 토끼에서 단일요법 또는 SS와 병용하여 투여한 Naproxen sodium은, 태아 무게 및 한배 새끼 규모 감소와 심실 중격 결손(SS/NAP) 및 융합된 꼬리 척추(SS/NAP 및 NAP) 등의 변형 수 증가와 연관이 있었음. SS/NAP 병용요법군은 유사한 용량의 SS와 NAP를 단일요법으로 투여했을 때에 비해 SS 및 NAP 모두에 대해 더 노출이 컸으므로 이로 인해 병용요법군에서 심실 중격 결손이 증가했지만 NAP 단일요법군에서는 증가하지 않았을 가능성이 높을 수 있음.

  토끼에서 발달 독성 시험에서 투여된 시험물질의 모든 용량은 치료 기간 동안 체중 증가 감소 또는 체중 손실과 사료 섭취의 감소를 포함한 유의한 모체 독성을 일으켰음. 태아 무게(성장)는 9/5, 45/25, 및 0/50 mg/kg/일 naproxen sodium/sumatriptan 염기 용량군에서 유의하게 감소하였음다. 한배 새끼 당 총 재흡수 및 한배 새끼 당 초기 재흡수의 평균, 그리고 한배 새끼 당 재흡수된 수태물(사망)의 평균 수의 유의한 증가가 90/50 및 90/0 mg/kg/일 NAP/SS 용량군에서 발생하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

수마트립탄숙신산염과 나프록센나트륨 병용요법을 뒷받침하기 위한 2 건의 안전성 약리시험이 수행되었으며 [MT400-[redacted](용량설정 단계), MT400-[redacted]], 이는 관상동맥혈관에 수마트립탄의 잠재적인 혈관수축 효과가 나프록센나트륨 병용투여로 변하는지 측정하기 위해서 설계되어 진행되었음 (업체에서 비공개 요청)

5.2. 효력시험

- 수마트립탄숙신산염과 나프록센나트륨의 병용요법을 뒷받침하는 자료로 SD 랫드에서 SS, NAP, SS/NAP 투여군의 캡사이신으로 삼차 신경 뉴런 자극 반응에 대한 효과를 관찰한 문헌(Vause et al, 2012)를 제출하였음. SS/NAP가 편두통을 중단하기 위해 주로 신경절 수준에서 작용하며, SS와 NAP가 삼차신경절과 삼차신경핵에서 다른 단백질의 발현을 조절하는 경향을 고려 시 두 주성분은 편두통과 관련된 염증과 통증을 억제하기 위한 구별되는 세포표적에 작용하는 것으로 보임. 삼차 신경절에서, 캡사이신은 2시간에서 대다수의 사이토카인 발현의 > 3배 증가를 자극하였고, 이는 24시간 동안 지속되었음. SS/NAP 병용투여는 2시간과 24시간에서 캡사이신의 자극 영향을 거의 완전히 없애는 경향을 나타냄.

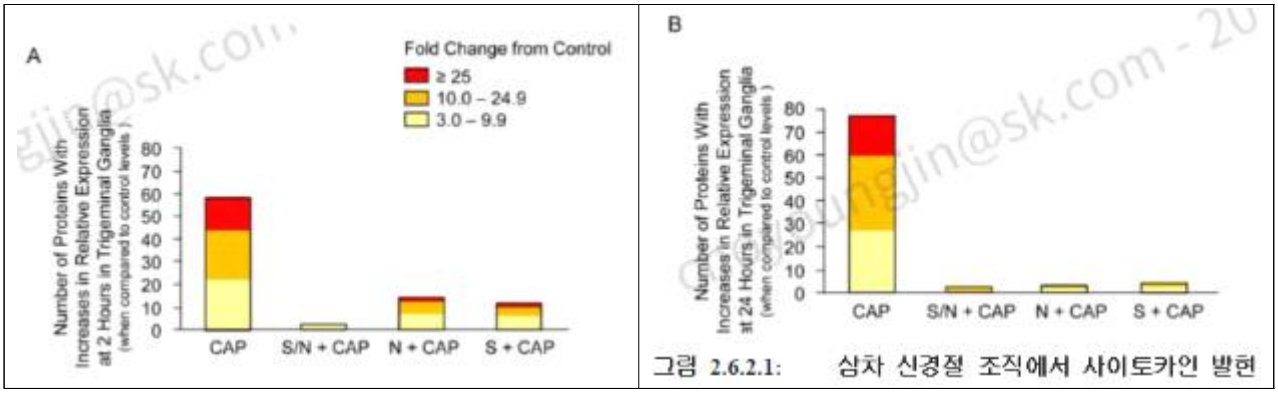


그림 2.6.2.1: 삼차 신경절 조직에서 사이토카인 발현

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 2건의 안전성 약리 시험 수행함(GLP) - 수마트립탄으로 인한 관상동맥 등의 혈류 저항

시험 항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
순환기계	in vivo 관상동맥 혈류와 저항을 측정	비글견 5수 암컷 1수 수컷 4마리	정맥 내,	1군 동물(동물 번호 1001 및 1101)은 약 30초에 걸쳐 정맥 내로, 각 투여 사이 약 15분의 간격을 두어, SS의 증량 용량, 실제 투여된 용량 수준은 약 0/7, 72, 712-717 및 1424-1434 μg/kg 2군 동물 No. 2001은 주입 간 약 15분의 간격을 두고, SS 0.1, 1, 10, 및 100 μg/kg 주입을 2분에 걸쳐 정맥 내로 투여받았음. 동물 No. 2001에서 최대 100 μg/kg의 용량에서 관상동맥에 대한 영향이 보이지 않았기에, 2군 동물 No. 2002와 2003 또한 0.1, 1, 10, 및 100 μg/kg SS와 1000 μg/kg 추가 용량을 받았음. SS의 용량 범위를 변경하는 것 외에도, SS 주입 전 2군 동물 No. 2001 및 2003에서 계측된 관상동맥에서 치명적인 협착증이 확립되었음. 2군 동물 No. 2002은 베타 차단제인 propranolol (1 mg/mL의 10 mL, IV)로, SS를 처음 투여 받기 15분 전 전처치함	0.1 (0/7) - 2000 (1424-1434) μg/kg의 용량 범위에서 SS의 정맥 내 투여는 마취된 비글견에서 좋은 내약성을 보였으며, 관상동맥 혈류와 계산된 관상동맥 혈관 저항에서 생물학적으로 의미있는 시험물질 관련 변화는 관찰되지 않았음	YES	[MT400-■■] (업체에서 비공개 요청)
	in vivo 관상동맥 및 경동맥 혈류, 저항과 직경 측정	비글견 암컷-6마리	1단계(정맥) D1: Veh+SS 1단계(정맥) D2: SS 80 ug/kg 1단계(정맥) D3: SS 80 ug/kg 2단계(정맥) D1: NAP+SS 20 mg/kg+80 2단계(정맥) D2: SS 80 ug/kg 2단계(정맥) D2: SS 80 ug/kg		NAP와 SS의 병용투여는 의식이 있는, 만성적으로 계측된 암컷 비글견의 관상동맥과 경동맥에 대해, SS 단독의 혈관수축 영향을 유의하게 변경시키지 않았음 이 시험에서 평가된 다른 심혈관 매개변수에서 SS에 대한 NAP의, 통계적으로 유의하고,	YES	[MT400-■■] (업체에서 비공개 요청)

						ug/kg						
			3단계 (1일 시험; 정맥)									
			(용량1) SS 200ug/kg 1시간 모니터링 (용량2) NAP+SS ; 20mg/kg+200ug/kg						생물학적으로 의미있는 부가적인 영향은 없었음			

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- SS/NAP 병용요법의 마우스 (MT400-[redacted] 시험, MT400-[redacted] 시험, 및 MT400-[redacted] 시험) 및 랫트(MT400-[redacted] 시험)에서 반복 투여 시험, 토끼에서의 발달 독성 시험(MT400-[redacted] 시험), 그리고 생체 내 마우스 소핵 분석(MT400-[redacted] 시험)의 약동학 자료를 근거하였음. (업체에서 비공개 요청)

- 마우스에 수마트립탄과 나프록센이 단일 용량으로 투여되었을 때, 수마트립탄의 평균 혈장 농도(전신노출도)는 나프록센의 병용 투여로 유의하게 변경되지 않았던 반면, 나프록센의 평균 혈장 농도는 수마트립탄의 병용 투여로 감소하였음. 대조적으로, 토끼에서의 시험은 수마트립탄 평균 혈장 농도가 단독투여 시에 비해 나프록센과 병용하여 투여했을 때 증가하였으나, 나프록센 평균 혈장 농도는 수마트립탄 병용으로 큰 영향받지 않았음. 랫드에서 수마트립탄의 노출도는 단독투여 대비 나프록센 병용투여 시 약간 낮은 경향이 나타났으나, 나프록센의 노출도는 수마트립탄 병용 용량이 증가함에 따라 증가하는 경향이 나타남.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 안전성 약리시험 결과, 수마트립탄으로 인한 혈관 수축에 대하여 나프록센 병용투여가 부가적인 영향을 끼치지 않는 것으로 사료됨. 또한, 동물 종에 따라 수마트립탄과 나프록센의 병용 투여 시 각각의 주성분의 노출도에 미치는 경향은 상이하나 노출도 수준에 영향을 끼치는 것으로 나타남.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 캐나다 허가당시 제출자료 증명서 제출 (2021.09.09. 공증)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 22건, 1상 6건, 2상 1건, 3상 14건 (4상 1건)

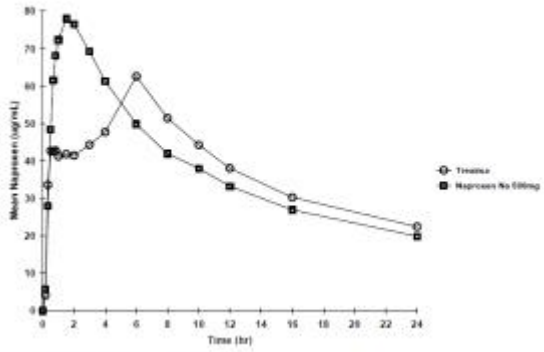
  - 1상 임상시험을 통해 제제 특성, 식이영향, 편두통환자에서의 약동학, 재투여 후 약동학, 기허가 편두통약과의 약동학 비교, 분산속도/상대적 흡수평가를 수행하였음.

  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 '중등도-중증 편두통 발작 급성치료'에 대한 study MT400-301,

MT400-302임. 개념증명연구(2상)에서 편두통 급성치료에 대한 병용투여 조합을 평가하였음. '성인에서 조짐이 없는 개연적 편두통의 급성 치료'에 대한 임상시험(TRX107563)이 수행되었고, 이러한 통제된 단일 발작 임상시험으로부터의 장기 안전성 임상시험 수행되었음. 추가적인 편두통 임상시험은 경증 통증 단계(다발성 편두통, 월경 편두통 포함)와 불내성 편두통에 관한 임상시험이 있음.

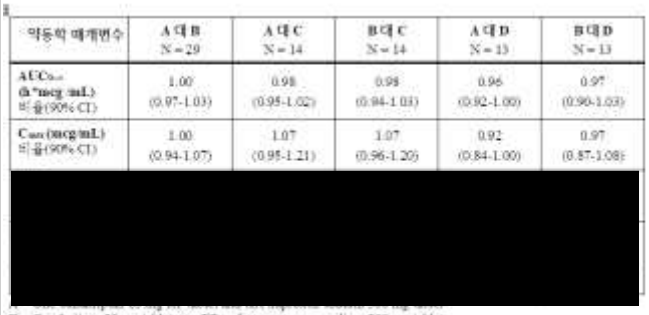
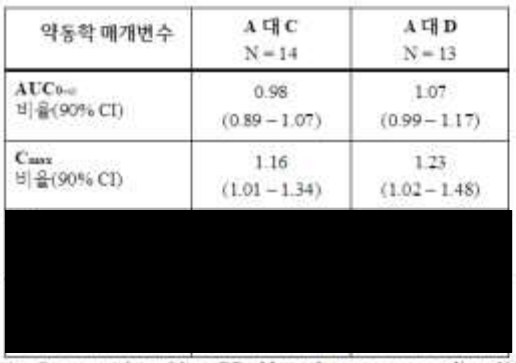
6.3. 생물약제학시험

- 이 약의 임상시험에 사용된 수마트립탄 대조약은 RT 기술을 사용하거나 사용하지 않고 제형으로 만들어졌으며 이러한 제형을 각각 수마트립탄 RT과 비RT라고 지칭함.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
1상	MT400-101	▸ 디자인 단일기관, 무작위, incomplete block, 3-way cross over, 공개, 단회투여 ▸ 대상환자 건강인 남녀(15명/25명) 평균나이 44.3세(25~55세) (등록/완료 40명/40명) ▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : 최소한 8일간격 두고 3회 단회투여 ▸투여군(용량) A. 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg) B. 수마트립탄 정제(85mg 비RT) C. Imitrex 정제(100mg 비RT) D. Anaprox DS Tablets(550mg) E. 나프록센나트륨(500mg 비RT) ▸혈액채취 시점 10, 20, 30, 40, 50, 60 및 90분 및 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 , 16, 24시간. SUVEXX, 나프록센나트륨 500mg 또는 아나프록스 550mg을 투여 받은 시험대상자의 경우 투여 후 48시간, 72시간 및 96시간에서 100시간 사이(96~100시간 사이에 어느 때나 허용됨)에 추가 혈액 샘플을 수집	○ 건강한 자원자를 대상으로 SUVEXX(수마트립탄 85mg 및 나프록센 나트륨 500mg), 수마트립탄 85mg 비RT 정제, 나프록센 나트륨 500mg, 이미트렉스 100mg(비RT), 아나프록스 550 mg의 생체이용률을 결정 시험대상자별 치료 횟수를 최소화하고 연구 기간을 줄이기 위해 불완비 블록 계획을 선택 수벡스정 투여군에서의 ① 나프록센 농도-시간 프로파일은 · 나프록센나트륨 500mg 단독투여과 상이함 (Tmax의 5시간 지연, Cmax 감소, 기하평균 AUC0-∞ 유사함) · 아나프록스 550mg보다 AUC 낮음(투여량 차이) · 기하평균 반감기값은 모든 투여군에서 일관적 ② 수마트립탄 농도-시간 프로파일은 단독투여군보다 Cmax 더 높고, Tmax더 조기에 발생. AUC0-∞ 다소 더 높음. 반감기는 일관적임 그림 2.7.1.1 MT400-101 SUVEXX과 나프록센 나트륨 500mg에 대한 평균 혈장 나프록센 농도  Source: MT400-101, Figure 1, Page 43

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			표 2.7.1.10 MT400-101 나프록센 약동학 매개변수의 치료군 비교 PK Parameter / SUVEXX vs. Naproxen Sodium 500 mg N=16 / Naproxen Sodium 500 mg vs. Anaprox 550 mg N=16 / SUVEXX vs. Anaprox 550 mg N=8 $AUC_{0-\infty}$ (hr*mcg/mL) Ratio (90% CI): 1.04 (1.01 – 1.08) / 0.94 (0.91 – 0.98) / 0.98 (0.94 – 1.03) [redacted] Source: MT400-101; Section 14.2.5 (업체에서 비공개 요청) [redacted] (업체에서 비공개 요청) 표 2.7.1.11 MT400-101 수마트립탄 약동학 매개변수의 치료군 비교 PK Parameter / SUVEXX vs. Sumatriptan 85 mg N = 16 / Sumatriptan 85 mg vs. Imitrex 100 mg N = 16 / SUVEXX vs. Imitrex 100 mg N = 8 $AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL) Ratio (90% CI): 1.10 (1.02 – 1.18) / 0.82 (0.76 – 0.88) / 0.90 (0.83 – 0.98) C_{max} (ng/mL) Ratio (90% CI): 1.30 (1.14 – 1.50) / 0.85 (0.74 – 0.98) / 1.11 (0.94 – 1.31) [redacted] Source: MT400-101; Section 14.2.6 (업체에서 비공개 요청) - 나프록센 약동학 프로파일의 이와 같은 차이는 SUVEXX에 수마트립탄 숙신산염이 함유되어 있어 보고된 바와 같이 수마트립탄이 위에서의 배출을 지연시키는 것이기 때문일 수 있음을 제시함. - SUVEXX의 수마트립탄에 대한 Cmax는 이미트렉스 100mg 투여 이후에 관찰된 것과 유사했고 수마트립탄 85mg 비RT 투여 후에 관찰된 것보다 높았음. 치료군 사이에는 통계적으로 유의한 Tmax의 차이 없었음.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			안전성 : 중대한 이상반응 없음. 이상반응 보고수 수벡스정(17%), 수마트립탄 단독(8%), 나프록센 단독(8%). 수벡스정에서 졸음(13%), 모든 이상반응은 경증. 이상반응으로 인한 중단 없음.
1상	MT400-103	▸ 디자인 단일기관, 무작위, incomplete block, 3-way cross over, 공개, 단회투여 ▸ 대상환자 건강인 남녀(15명/16명) 평균나이 39.2세(19-54세) (등록/완료 31명/27명) ▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : 최소한 8일간격 두고 3회 단회투여 ▸투여군(용량) 치료 A - 수마트립탄 85mg(RT 정제) 1정 및 나프록센 나트륨 500mg 1정 치료 B - 이미트렉스 50mg 1정(비RT) 및 나프록센 나트륨 500mg 1정 치료 C - SUVEXX 1정(수마트립탄 85mg RT 및 나프록센 나트륨 500mg) 치료 D - 수마트립탄 85mg(비RT정) 1정 및 나프록센 나트륨 500mg 1정 ▸혈액채취 시점 10, 20, 30, 45, 60 및 90분. 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16, 24, 48, 72시간	○ 건강인을 대상으로 개별 주성분 병용투여 및 수벡스정의 생체이용률 평가 통계적 분석은 A 대 B, A 대 C, B 대 C, A 대 D, 그리고 B 대 D로 시행 - 치료 A(수마트립탄 85mg RT 및 나프록센 나트륨 500mg 1정) 및 치료 B(이미트렉스 50mg 비RT 1정 및 나프록센 나트륨 500mg 1정)과 관련하여 유도된 평균 나프록센 및 수마트립탄 혈장 농도 시간 프로파일은 유사함 수마트립탄 85mg을 함유한 정제는 수마트립탄 50mg을 함유한 정제보다 더 높은 피크와 더 많은 노출을 생성했음. 수마트립탄 85 mg 정제 RT는 RT 기술을 사용하지 않은 정제와 비교하였을 때 지속적으로 더 높은(평균 23%) 피크 농도를 나타내어 수마트립탄 흡수를 강화하는 RT 기술의 효과를 뒷받침함. 그림 2.7.1.3 MT400-103 수마트립탄 85mg RT와 병용한 나프록센 나트륨 500mg과 이미트렉스 50mg 비RT와 병용한 나프록센 나트륨 500mg으로 인한 평균 혈장 나프록센 농도  (업체에서 비공개 요청) 그림 2.7.1.4 MT400-103 수마트립탄 85mg RT와 병용한 나프록센 나트륨 500mg과 이미트렉스 50mg 비RT와 병용한 나프록센 나트륨 500mg으로 인한 평균 혈장 수마트립탄 농도  (업체에서 비공개 요청)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			표 2.7.1.14 MT400-103 나프록센 약동학 매개변수의 치료군 비교  B = One Imitrex 50 mg tablet non-RT and one naproxen sodium 500 mg tablet C = One sumatriptan 85 mg RT / naproxen sodium 500 mg tablet (SUVEXX) D = One sumatriptan 85 mg non-RT tablet and one naproxen sodium 500 mg tablet Source: MT400-103, 섹션 14.2.5 (업체에서 비공개 요청) 표 2.7.1.15 MT400-103 수마트립탄 약동학 매개변수의 치료군 비교  A = One sumatriptan 85 mg RT tablet and one naproxen sodium 500 mg tablet C = One sumatriptan 85 mg RT / naproxen sodium 500 mg tablet (SUVEXX) D = One sumatriptan 85 mg non-RT tablet and one naproxen sodium 500 mg tablet Source: MT400-103, Section 14.2.6 (업체에서 비공개 요청) - 수마트립탄과의 병용 투여로 인해 나프록센의 약동학적 프로파일의 차이가 확인되었음. - 나프록센의 AUC0-∞, Cmax, Tmax 및 t½은 RT 기술의 유무 또는 병용 치료에서 수마트립탄의 용량에 의해 크게 영향을 받지 않음. - 수마트립탄의 AUC0-∞ 및 t½은 85mg 용량의 수마트립탄을 함유하는 어떠한 치료를 위한 제형에 의해 영향을 받지 않음. Tmax는 제형의 차이에 영향을 받지 않았음. - SUVEXX 및 수마트립탄 85 mg RT + 나프록센 나트륨 500 mg 정제의 수마트립탄에 대한 Cmax 값은 치료 B 및 D의 값보다 다소 컸었음. - SUVEXX의 안전성 프로파일은 다른 수마트립탄 및 나프록센 나트륨 조합의 안전성 프로파일과 유사함. 중대한 이상반응 또는 사망 없었음. 이상반응 보고율(C 29%, A 35%, B 28%, D 38%)
1상	MT400-102 (BE, 식이)	▸ 디자인 단일기관, 무작위, 3-way cross over, 공개, 단회투여	○건강한 자원자를 대상으로 SUVEXX(수마트립탄 85mg 및 나프록센 나트륨 500mg)의 단일 경구 투여 후 나프록센 및 수마트립탄의 생체이용률에 대한 고지방 식사의 영향을 확인

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
		▸ 대상환자 건강인 남녀(12명/12명) 평균나이 46.5세(21~55세) (등록/완료 24명/21명) ▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : 최소한 8일 간격두고 3회 단회투여 ▸투여군(용량) - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg)(공복) - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg)(식후) - 수마트립탄 정제(85mg RT)(공복) ▸혈액채취 시점 10, 20, 30, 40, 50, 60 및 90분 및 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 그리고 72시간.	○추가목표는 SUVEXX(공복 상태)에서 수마트립탄의 생체이용률을 단일 물질인 수마트립탄 85 mg RT(공복 상태)와 비교 (식이) - SUVEXX 정제와 함께 음식을 투여하는 것은 나프록센의 AUC, Cmax 또는 Tmax에 영향을 미치지 않았음. - SUVEXX에 함유된 수마트립탄의 경우 AUC 또는 Cmax 값과 관련된 식이 영향은 없었지만, 음식이 있는 경우 Tmax가 약 40분 지연되었음. (성별) - 사후 분석에서 남성의 나프록센 및 수마트립탄 AUC 값은 공복 상태 및 식후 상태 모두에서 여성의 AUC보다 각각 15% 및 30% 낮았음. 남성의 수마트립탄 Cmax 값은 여성과 비교할 때 식후 및 공복 상태에서 일관되게 낮았음. 그림 2.7.1.5 MT400-102 공복 상태 및 식후 조건에서 SUVEXX에 대한 평균 혈장 나프록센 농도 (업체에서 비공개 요청) 그림 2.7.1.6 MT400-102 공복 상태 및 식후 조건에서 SUVEXX에 대한 평균 혈장 수마트립탄 농도 (업체에서 비공개 요청)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			표 2.7.1.16 MT400-102 SUVEXX 투여 이후 나프록센의 약동학 매개변수 요약 PK Parameter / SUVEXX (Fasted) N = 22 / SUVEXX (Fed) N = 23 $AUC_{0-\infty}$ (hr * mcg/mL) Geo Mean (95% CI): 1180 (1082 – 1288) / 1152 (1067 – 1244) C_{max} (mcg/mL) Geo Mean (95% CI): 53.4 (49.3 – 57.7) / 54.0 (50.3 – 57.9) [redacted] (업체에서 비공개 요청) 표 2.7.1.17 MT400-102 SUVEXX 및 수마트립탄 85mg RT 투여 후 수마트립탄의 약동학 매개변수 요약 PK Parameter / SUVEXX (Fasted) N=22 / SUVEXX (Fed) N=23 / Sumatriptan 85 mg RT (Fasted) N=23 $AUC_{0-\infty}$ (hr * ng/mL) Geo Mean (95% CI): 215 (184 – 250) / 219 (189 – 253) / 200 (172 – 231) C_{max} (ng/mL) Geo Mean (95% CI): 54.3 (45.5 – 64.9) / 54.4 (46.3 – 63.5) / 47.9 (40.4 – 56.7) [redacted] (업체에서 비공개 요청) 표 2.7.1.18 MT400-102 나프록센 약동학 매개변수의 치료군 비교 PK Parameters / SUVEXX Fasted vs. Fed N=22 $AUC_{0-\infty}$ Ratio (90% CI): 0.98 (0.95 – 1.01) C_{max} Ratio (90% CI): 1.02 (0.96 – 1.08) [redacted] (업체에서 비공개 요청) 표 2.7.1.19 MT400-102 수마트립탄 약동학 매개변수의 치료군 비교 [redacted] (업체에서 비공개 요청)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			표 2.7.1.20 MT400-102 SUVEXX 투여 시 나프록센 약동학 매개변수의 성별 비교 [redacted] (업체에서 비공개 요청) 표 2.7.1.21 MT400-102 SUVEXX 투여 시 수마트립탄 약동학 매개변수의 성별 비교 [redacted] (업체에서 비공개 요청)
1상	TRX106396	▸ 디자인 단일기관, 무작위, 2-period crossover, 공개, 단회투여, PK시험 ▸ 대상환자 건강인 남녀(6명/26명) 평균나이 44.3세(25~55세) (등록/완료 32명/32명) ▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : 휴약기 7일 ▸투여군(용량) - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg)(공복) - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg)(식후) - 이미트렉스 정제(100mg RT)(공복)	○ 건강인 대상 SUVEXX 1정 투여 후 나프록센의 약동학을 평가하고, SUVEXX 1정 및 이미트렉스 100mg 1정의 안전성 및 내약성을 평가 1차 목적 : SUVEXX 1정 및 이미트렉스 100mg 1정(RT) 투여 후 처음 2시간 동안 수마트립탄 노출(AUC(0-2) 및 Cmax로 측정)을 평가 2차 목적 : 투여 후 15분, 20분, 25분 및 30분의 수마트립탄 AUC(0-∞), AUC(0-t), Tmax 및 %Cmax를 평가하여 SUVEXX 정제 및 이미트렉스 100 mg 1정 투여 후 농도 5, 10 및 20 ng/mL에 도달하는 데 필요한 시간을 평가 - 수마트립탄의 조기 노출과 피크 농도(각각 AUC[0-2] 및 Cmax)는 다음의 이미트렉스 투여 대비 SUVEXX 투여에서 유사하였음. - SUVEXX의 90% 신뢰구간: 수마트립탄의 AUC(0-2), Cmax, AUC(0-t), AUC(0-∞)에 대한 이미트렉스는 등가구간 80~125% 내에 포함되었음. - 차이의 중앙값은 수마트립탄 Tmax가 이미트렉스에 비해 SUVEXX에서 53분 일찍 발생했음. - 이상반응 : 발생률이 가장 높은 이상반응은 신경계 이상(현기증, 두통, 졸음)이었고, 그 다음으로 위장 장애(구역, 구토, 구강건조, 소화불량)였음. 대부분의 신경계 이상반응과 위장관 관련 이상반응은 약물과 관련된 것으로 간주되었으나 중증이거나 치료 중단과 관련된 것으로 간주되지는 않았음. - 이상반응의 발생률은 두 치료군에서 모두 동일했음. 보고된 이상반응의 유형과 특성은 개별 성분에 대해 예상된 것과 다르지 않았으며, 이전 SUVEXX 및 이미트렉스 연구에서 언급된 것과 유사했음. - 활력 징후, ECG 또는 임상 실험실 검사 결과에서는 임상과 관련된 변화는 관찰되지 않았음. - 임상시험 모집단에서 혈압, 심박수 또는 부정맥과 관련하여 임상적으로 유의한 심혈관 질환 소견은 관찰되지 않았으며, 이미트렉스와 SUVEXX 간에 임상적으로 유의한 심혈관 차이도 관찰되지 않았음. - 평균적으로 혈압은 이미트렉스에 비해 SUVEXX를 투여하는 동안 더

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			낮은 경향이 있었음. <수마트립탄> 표 2.7.1.22 기하평균(CVb%) 수마트립탄 약동학 매개변수 Treatment / N / AUC (0-t) (ng.hr/mL) / AUC (0-t) (ug.hr/mL) / AUC (0-∞) (ug.hr/mL) / Cmax (ng/mL) SUVEXX / 32 / 52.8 (36.6) / 190 (29.6) / 192 (31.2)[1] / 44.3 (27.9) Imitrex / 32 / 54.8 (39.5) / 222 (33.7) / 230 (33.2) / 49.4 (36.2) Source : Table 8 of TRX106396 Study Report [1] N= 28 표 2.7.1.23 중앙값(범위) 수마트립탄 농도 매개변수까지 걸리는 시간 Treatment / N / Tmax (hr) / T5 (hr) / T10 (hr) / T20 (hr) SUVEXX / 32 / 0.830 (0.33-4.00) / 0.20 (0.1 – 0.4) / 0.30 (0.2- 0.5) / 0.40 (0.2 – 1.9) Imitrex / 32 / 1.50 (0.42- 6.00 / 0.20 (0.1 – 0.3) / 0.30 (0.1- 0.5) / 0.40 (0.2 -1.0) Source : Table 9 of TRX106396 Study Report 표 2.7.1.24 중앙값(범위) 수마트립탄 % Cmax 매개변수 Treatment / N / C15 (%) / C20 (%) / C25 (%) / C30 (%) SUVEXX / 32 / 18.0 (2.54 -7.04) / 42.6 (10.1 – 100) / 57.2 (19.7 – 98.9)[2] / 77.3 (27.2 – 100) Imitrex / 32 / 13.8 (2.03 – 68.0)[1] / 30.6 (8.23 – 76.0) / 42.0 (11.6 - 100) / 53.0 (26.5 – 100)[2] Source : Table 10 of TRX106396 Study Report [1] N = 29 [2] N = 31 표 2.7.1.26 수마트립탄 약동학 매개변수의 통계적 분석 결과 요약 Parameter / Comparison / Point Estimate / 90 % CI / CVw (%) AUC (0-t) / SUVEXX : Imitrex / 0.96 / (0.86, 1.08) / 27.11% Cmax / SUVEXX : Imitrex / 0.90 / (0.804, 1.00) / 25.76% AUC (0-t) / SUVEXX : Imitrex / 0.86 / (0.81, 0.91) / 13.23% AUC (0-∞) / SUVEXX : Imitrex / 0.85 / (0.803, 0.89) / 11.58% Tmax (hr)[1] / SUVEXX - Imitrex / -0.88 / (-0.88, -0.21) / Source: Table 12 of TRX106396 Study Report [1] Represents estimated median difference between regimens <나프록센> 표 2.7.1.25 기하평균(CVb%) 나프록센 약동학 매개변수 Treatment / N / AUC (0-t) (ng.hr/mL) / AUC (0-∞) (ug.hr/mL) / Cmax (ng/mL) / Tmax (hr)[1] SUVEXX / 32 / 765 (35.3) / 900 (32.1)[2] / 51.8 (35.9) / 6.00 (0.17-10.02) Source : Table 11 of TRX106396 Study Report [1] Median (range) [2] N = 29

- 3건의 1상 임상시험에서의 통합 데이터

표 2.7.1.27 생체이용률 연구에 대한 SUVEXX 약동학 매개변수 요약

Study Number	Treatment (Dosage Form, Dose) (Product ID)	Sumatriptan				Naproxen			
		C_{max} (ng/mL) Geo. Mean (95% CI)	T_{max} (hr) Median (Range)	$AUC_{0-\infty}$ (hr • ng/mL) Geo. Mean (95% CI)	$t_{1/2}$ (hr) Geo. Mean (95% CI)	C_{max} (mcg/mL) Geo. Mean (95% CI)	T_{max} (hr) Median (Range)	$AUC_{0-\infty}$ (hr • mcg/mL) Geo. Mean (95% CI)	$t_{1/2}$ (hr) Geo. Mean (95% CI)
MT400-101 (N = 24)	SUVEXX (sumatriptan 85 mg and naproxen sodium 500 mg) (031000304)	72.0 (62.1 - 83.4)	1.0 (0.5 - 2.0)	274 (247 - 304)	2.1 (1.9 - 2.5)	68.0 (62.4 - 74.1)	6.0 (0.5 - 8.0)	1481 (1397 - 1569)	19.1 (18.1 - 20.2)
MT400-103 (N = 14)	SUVEXX (sumatriptan 85 mg and naproxen sodium 500 mg) (031000304)	52.8 (42.8 - 65.0)	1.8 (0.5 - 4.0)	252 (203 - 313)	2.6 (2.3 - 3.0)	56.9 (50.8 - 63.7)	6.0 (0.5 - 6.0)	1234 (1085 - 1405)	17.9 (16.3 - 19.6)
MT400-102 (N = 22 fasted; N = 23 fed)	1) SUVEXX (Fasted) (sumatriptan 85 mg RT and naproxen sodium 500 mg) (B916681)	54.3 (45.5 - 64.9)	0.9 (0.5 - 3.0)	215 (184 - 250)	2.6 (2.4 - 2.8)	53.4 (49.5 - 57.7)	4.0 (0.3 – 12.0)	1180 (1082 - 1288)	18.1 (17.1 - 19.1)
	2) SUVEXX tablet (Fed) (sumatriptan 85 mg RT and naproxen sodium 500 mg) (#B916681)	54.4 (46.5 - 63.5)	1.5 (0.8 – 4.0)	219 (189 - 253)	2.6 (2.4 - 2.8)	54.0 (50.3 - 57.9)	4.0 (1.5 – 6.0)	1152 (1067 - 1244)	17.6 (16.5 - 18.7)
3 studies (MT400-101, MT400-103, And MT400-102) pooled (N=60)	SUVEXX (sumatriptan 85mg and naproxen sodium 500 mg) (031000304 and B916681)	60.4 (54.6 – 66.8)	1.0 (0.5 – 4.0)	246 (226 – 267)	2.4 (2.2 – 2.6)	59.7 (56.4 – 63.1)	4.0 (0.3 – 12)	1306 (1239 – 1376)	18.5 (17.8 – 19.1)
	Range (Observed values)	22.1 – 131.0	0.5 – 4.0	104 – 497	1.4 – 4.4	38.9 – 137.0	0.3 – 12	792 – 1880	12.1 – 27.6
TRX106396 (N=32)	SUVEXX (sumatriptan 85 mg and naproxen sodium 500 mg) (B916681)	44.30 (40.14, 48.90)	0.830 (0.35 – 4.00)	192.44 (171.01, 216.55)	-	51.78 (45.67, 58.70)	6.00 (0.17 – 10.02)	900.39 (799.37-1014.17)	-

그림 2.7.1.7 다중 임상시험의 나프록센 약동학 매개변수

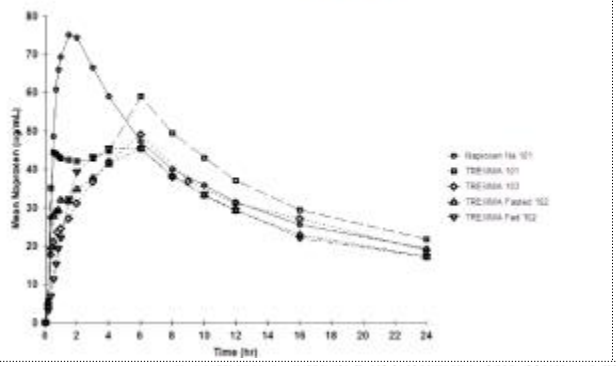


그림 2.7.1.8 다중 임상시험의 수마트립탄 약동학 매개변수

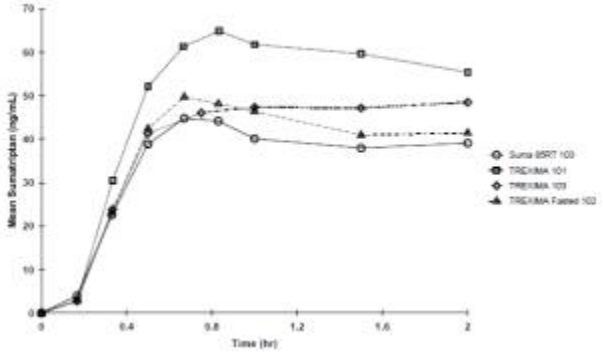
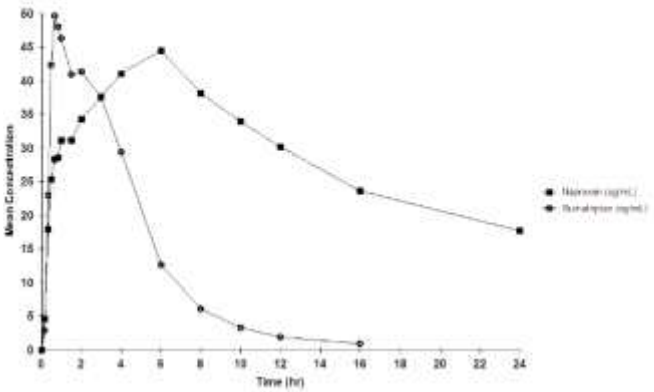


그림 2.7.1.9 임상시험 MT400-102 SUVEXX로서 투여 이후 나프록센 및 수마트립탄의 평균 농도-시간 프로파일



- 4건의 1상 생체이용율시험에서의 통합 데이터

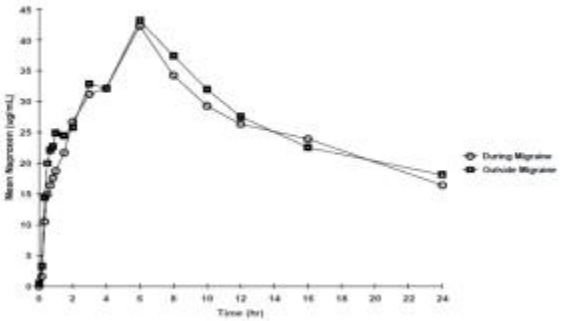
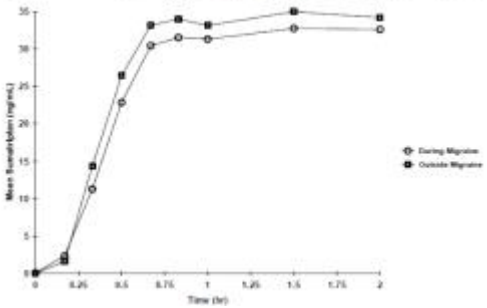
6.4. 임상약리시험

표 2.7.1.28 생체이용률 연구에 대한 약동학 매개변수 요약

Study	Treatment	Sumatriptan	Naproxen
[redacted]			

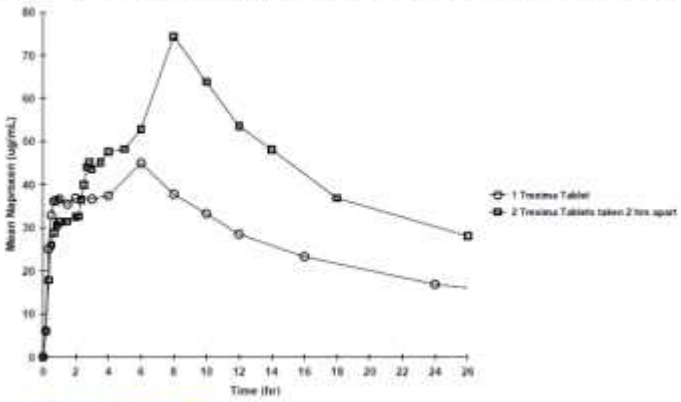
(업체에서 비공개 요청)

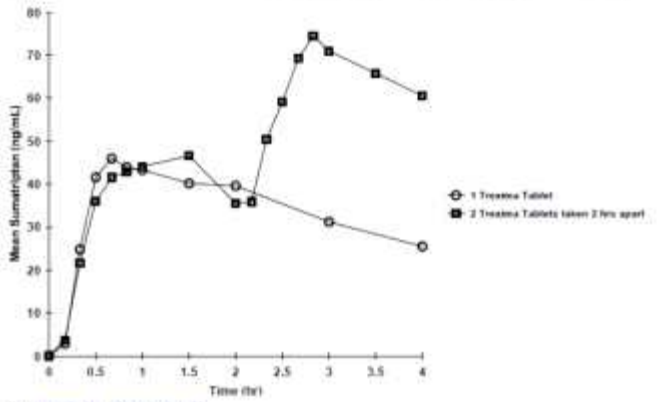
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
1상	MT400-104 편 두 통 환자, 약동학	▸ 디자인 Single dose, non-randomized, one-sequence cross-over, study Open-label, 미국 ▸ 대상환자 편두통 환자 (남 5명/여 13명) (등록/완료 18명/18명) ▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : A single dose in each of two three-day periods	○ 편두통 발작이 있을 때와 없을 때 SUVEXX 단회투여 시, 수마트립탄 및 나프록센의 약동학을 결정 <약동학> - 편두통이 있는 시험대상자를 대상으로 한 이 임상시험에서 관찰된 AUC, Cmax, Tmax 값 또는 반감기의 비교를 기반으로 편두통이 있는 상태 또는 없는 상태에서의 SUVEXX를 투여하였을 때 나프록센 또는 수마트립탄의 흡수율 또는 흡수 정도에 차이가 없는 것으로 나타남.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
		separated by 8-21 days ▸투여군 - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg) ▸혈액채취 시점 10, 20, 30, 40, 50, 60 및 90분 및 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 그리고 72시간.	그림 2.7.2.1 MT400-104 편두통이 있을 때와 없을 때 평균 혈장 나프록센 농도  그림 2.7.2.2 MT400-104 편두통이 있을 때와 없을 때 평균 혈장 수마트립탄 농도  표 2.7.2.2 MT400-104 나프록센의 약동학 매개변수 요약 Source: MT400-104, Section 14.2.3 표 2.7.2.3 MT400-104 수마트립탄의 약동학 매개변수 요약 Source: MT400-104, Section 14.2.4

PK Parameter	Treatment A One SUVEXX Tablet During Migraine (N=16)	Treatment B One SUVEXX Tablet Outside of Migraine (N=16)
C_{max} (mcg/mL) Geometric Mean (95% CI)	49.4 (44.8 – 54.5)	48.4 (43.9 – 53.4)
T_{max} (hr) Median (min, max)	6.0 (3.0 – 16.0)	6.0 (0.7 – 8.0)
$AUC_{0-\infty}$ (hr*mcg/mL) Geometric Mean (95% CI)	1162 (1070 – 1261)	1208 (1118 – 1307)
$t_{½}$ (hr) Geometric Mean (95% CI)	19.7 (18.5– 21.1)	19.6 (18.3 – 21.0)

PK Parameter	Treatment A One SUVEXX Tablet During Migraine (N=17)	Treatment B One SUVEXX Tablet Outside of Migraine (N=17)
C_{max} (ng/mL) Geometric Mean (95% CI)	39.8 (35.8 – 44.2)	42.0 (37.0 – 47.5)
T_{max} (hr) Median (min, max)	1.5 (0.5 – 4.1)	2.0 (0.5 – 4.1)
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL) Geometric Mean (95% CI)	193 (167 – 223)	211 (189 – 237)
AUC_{0-t} (hr*ng/mL) Geometric Mean (95% CI)	49 (42 – 57)	52 (44 – 62)
$t_{½}$ (hr) Geometric Mean (95% CI)	2.1 (1.9 – 2.3)	2.1 (1.9 – 2.3)

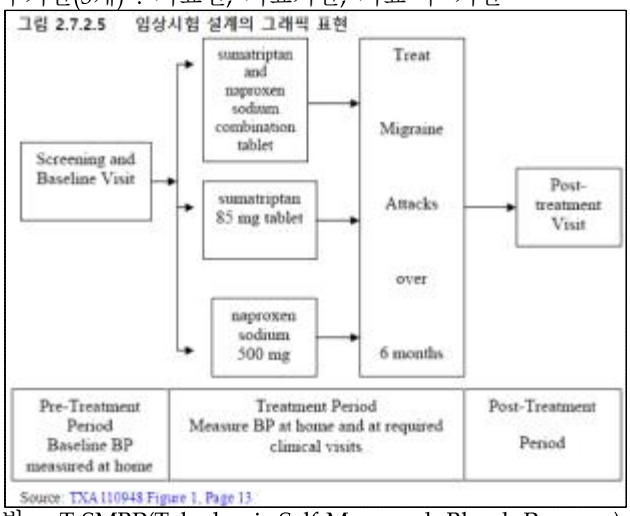
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			표 2.7.2.4 MT400-104 편두통이 있을 때와 없을 때의 약동학 매개변수 비율 PK Parameter | Naproxen | Sumatriptan [redacted] (업체에서 비공개 요청)
1상	MT400-105 재투여후 약동학	▸ 디자인 randomized, 2-way crossover, single center study Open-label ▸ 대상환자 건강인(남 12명, 여 12명) (등록/완료 24명/24명) ▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : 단회 또는 2회 투여 A single dose in one treatment period and two single doses taken two hours apart in other treatment period; periods were at least 8 days apart ▸투여군 - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg) ▸혈액채취 시점 10, 20, 30, 40, 50, 60 및 90분 그리고 2시간 후에 첫 투여(두 번째 투여 이전)는 10, 20, 30, 40, 50, 60 그리고 90분. 두 번째 투여 후에는 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 그리고 72 시간.	○ 2시간 간격으로 분리된 2개의 SUVEXX 정제와 비교하여 단일 SUVEXX 정제 투여 후 수마트립탄 및 나프록센의 약동학을 결정 다음 치료 sequence 중 하나를 받을 수 있도록 무작위배정. AB - SUVEXX 1정(치료 A) 투여 후 SUVEXX 2정(2시간 간격)(치료 B) BA - SUVEXX 2정(2시간 간격)(치료 B) 투여 후 SUVEXX 1정(치료 A) <약동학> - 2시간 후에 반복 투여한 나프록센의 평균 Cmax 및 AUC0-∞ 값이 약 1.5배 증가. - 나프록센 Tmax의 중앙값 및 기하 평균 말단 반감기 값은 2시간 후에 반복 투여해도 변동되지 않았음. - AUC 수마트립탄 값에서 용량 비례 증가가 있었고, 평균 수마트립탄 Cmax 값은 2시간 후에 반복 투여로 1.6배 증가했음. - 수마트립탄의 기하 평균 말기 반감기 값은 2시간 후에 반복 투여해도 변하지 않았음. - 두 치료 모두에서 나프록센 또는 수마트립탄의 흡수율에 대한 Tmax 중앙값에는 지연 시간이 없었음. 그림 2.7.2.3 MT400-105 SUVEXX 요법의 단일 용량 및 반복 용량의 평균 혈장 나프록센 농도  Source: MT400-105; Figure 1, Page 46

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
그림 2.7.2.4 MT400-105 SUVEXX 요법의 단일 용량 및 반복 용량의 평균 혈장 수마트립탄 농도


Source: MT400-105, Figure 2, Page 47
표 2.7.2.5 MT400-105 나프록센의 약동학 매개변수 요약
<table>
<tr><th>PK Parameter</th><th>Single SUVEXX Dose (Treatment A)
N=24</th><th>Repeat SUVEXX Dose 2 Hours Apart (Treatment B)
N=23</th></tr>
<tr><td>C_{max} (mcg/mL)[1]
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>53.1
(48.2 – 58.4)</td><td>80.5
(74.9 – 86.4)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)[1]
Median
(min, max)</td><td>5.0
(0.5 – 10)</td><td>8.0[2]
(2.5 – 10.0)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (hr*mcg/mL)
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>1173
(1091 – 1261)</td><td>1864
(1749 – 1987)</td></tr>
<tr><td>$t_{½}$ (hr)
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>18.5
(17.5 – 19.6)</td><td>17.5
(16.5 – 18.6)</td></tr>
</table>
[1] Time after the first dose
[2] 6 hours after the second dose
Source: MT400-105, Section 14.2.3
표 2.7.2.6 MT400-105 수마트립탄의 약동학 매개변수 요약
<table>
<tr><th>PK Parameter</th><th>Single SUVEXX Dose (Treatment A)
N=24</th><th>Repeat SUVEXX Dose 2 Hours Apart (Treatment B)
N=23</th></tr>
<tr><td>C_{max1} (ng/mL)[1]
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>54.2
(47.0 – 62.5)</td><td>51.0
(44.9 – 57.9)</td></tr>
<tr><td>T_{max1} (hr)[1]
Median
(min, max)</td><td>0.9
(0.3 – 2.0)</td><td>1.0
(0.5 – 1.5)</td></tr>
<tr><td>C_{max2} (ng/mL)
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>Not Calculated</td><td>79.8
(73.1 – 87.1)</td></tr>
<tr><td>T_{max2} (hr)[1]
Median
(min, max)</td><td>Not Calculated</td><td>2.8[2]
(2.7 – 5.0)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-2} (hr*ng/mL)
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>68
(60 – 77)</td><td>69
(61 – 78)</td></tr>
<tr><td>AUC_{2-4} (hr*ng/mL)
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>62
(55 – 69)</td><td>120
(112 – 129)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>212
(193 – 233)</td><td>456
(431 – 484)</td></tr>
<tr><td>$t_{½}$ (hr)
Geometric Mean
(95% CI)</td><td>2.03
(1.91 – 2.13)</td><td>2.03
(1.87 – 2.19)</td></tr>
</table>
[1] Time after the first dose
[2] 0.83 hours after the second dose Source: MT400-105,
</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>TRX[redacted]</td><td>▸ 디자인
Open-label, parallel study, single center</td><td>○ 편두통 환자에게 SUVEXX를 투여한 후 수마트립탄과 나프록센의 분산 속도, 위 통과 시간 및 상대적 흡수 시작을 평가(파일럿 연구)</td></tr>
</table>

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
	(업체에서 비공개 요청)	▸ 대상환자 편두통 환자 (남 1명, 여 19명) (등록/완료 20명/20명) ▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : 단회투여, 휴약기 최소 7일 ▸투여군 - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg) : In-111 방사성 표지 Relpax(eletriptan) 40mg : Tc-99m DTPA 방사성 표지 ▸혈액채취 시점 수벡스정 투여 후 72시간 동안 Relpax 투여 후 12시간 동안	10명의 시험대상자는 편두통이 없는 상태에서 단일 용량의 SUVEXX(수마트립탄 85mg/나프록센 나트륨 500mg)를 투여받을 계획이었으며, 편두통 발작을 경험하면서 진료소에 올 수 있었던 10명 중 처음 5명에게도 발작 중 SUVEXX가 투여되었음. 추가로 10명의 시험대상자는 편두통이 없는 상태에서 단일 용량의 Relpax(500mg)를 투여받을 계획이었으며 편두통 발작을 경험하면서 진료소에 올 수 있었던 10명 중 처음 5명에게도 발작 중 SUVEXX가 투여되었음. '편두통 없음' 투여 세션에 대해 1회 반복 투여가 허용되었고, 필요에 따라 각 시험대상자에 대해 '편두통 존재' 투여 세션에 대해 1회 반복 투여가 허용되어 시험대상자당 최대 4회 투여가 가능 <결과> - 1차 목표 : 편두통 환자에서 SUVEXX에서 전달될 때 수마트립탄과 나프록센의 분산 속도, 위 통과 시간 및 상대적인 흡수 시작을 평가 표 2.7.2.7 기하평균(CVb%) 수마트립탄 약동학 매개변수  표 2.7.2.8 기하평균(CVb%) 나프록센 약동학 매개변수  표 2.7.2.9 기하평균(CVb%) 엘레트립탄 약동학 매개변수  - 2차 목표 : 수마트립탄(및 엘레트립탄)의 약동학에 대한 위 정체의 연관성에 대한 결정. 특히 초기 흡수 단계 및 활성(중등도에서

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			중증) 편두통이 있거나 없는 환자에게 Relpax®(eletriptan hydrobromide) 40mg를 제공할 때 엘레트립탄의 분산, 통과 시간 및 흡수 속도를 평가 위 배출시간까지 걸리는 시간 평가변수 - 수마트립탄, 나프록센 및 엘레트립탄의 10%, 50% 및 90% 위 배출까지의 평균 시간은 편두통이 없는 경우에 비해 편두통이 있는 경우 일반적으로 더 길었음. 세 가지 성분 모두의 위 배출 시작까지의 평균 시간은 편두통이 없을 때 약간 더 길었음. - 10명의 시험대상자가 편두통이 없는 상태에서 치료를 받았을 때, 동일한 시험대상자 중 5명이 편두통을 경험했을 때 관찰된 위 배출 시간에 유의한 차이가 없었으나 본 연구는 시험대상자의 수가 적어 통계적 결론을 내리지 못했음. 분산 완료까지 걸리는 시간 - 정제의 분산 시작 시간은 편두통이 없을 때보다 편두통이 있을 때 더 길었음. 정제의 분산을 완료하는 데 걸리는 시간은 편두통이 없을 때 다소 더 길었음. 그러나 시험군은 매우 유사했고 데이터는 가변적이었음. - 10명의 시험대상자가 편두통이 없는 상태에서 치료를 받았을 때, 동일한 시험대상자 중 5명이 편두통을 경험했을 때 관찰된 완전한 분산까지의 시간에는 유의한 차이가 없었음. 근위부 소장에서 첫 발견까지 걸리는 시간 - 정제의 50%가 맹장에 도달하는 데 걸리는 시간은 수마트립탄과 나프록센의 경우 편두통이 있는 경우 더 길었지만 엘레트립탄의 경우 편두통이 없는 경우에는 더 길었습니다. 그러나 이러한 평균 차이는 작았고 데이터는 가변적이었음 10명의 시험대상자가 편두통이 없는 상태에서 치료를 받았을 때, 동일한 시험대상자 중 5명이 10명의 시험대상자가 편두통이 없는 상태에서 치료를 받았을 때, 동일한 시험대상자 중 5명이 통과시간 및 잔류시간 - 소장을 통한 정제의 50%까지의 시간은 수마트립탄 및 엘레트립탄의 경우 편두통이 없을 때 더 길었지만 나프록센의 경우 편두통이 있는 경우 더 길었음. 그러나 이러한 평균 차이는 작았고 데이터는 가변적이었음. - 10명의 시험대상자가 편두통이 없는 상태에서 치료를 받았을 때, 동일한 시험대상자 중 5명이 편두통을 경험했을 때 관찰된 소장 통과 및 체류에 유의한 차이가 없었음. 위 신티그라피 결론 - 위 배출, 정제 분산, 맹장에 도달하는 시간 및 소장을 통과하는 시간의 일부 차이는 편두통이 있는 상태와 없는 상태의 시험대상자 사이에서 관찰되었으나 그 차이는 작았으며 시험대상자마다 다양하게 나타났음. 평균 농도-시간 곡선은 급성 편두통의 유무가 수마트립탄, 나프록센 또는 엘레트립탄 흡수에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타내나, 시험대상자의 수가 적기 때문에 이 연구는 통계적 결론을 내릴 수 없었음.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
4상	TXA110948	▸ 디자인 multicenter, randomized, double-blind, active control, parallel group study ▸ 대상환자 편두통 환자(남 67명, 여 307명) (등록/완료 407명/177명) ▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : 단회투여 Over the period of 6 months ▸투여군 - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg) 수마트립탄정 85mg 나프록센나트륨정 500mg	○성인에서 조짐이 있거나 없는 편두통 발작의 급성 치료를 위해 6개월에 걸쳐 간헐적으로 투여된 SUVEXX 치료의 혈압에 대한 효과를 평가 연구기간(3개) : 치료전, 치료기간, 치료 후 기간  방법 : T-SMBP(Telephonic-Self-Measured Blood Pressure) 기술을 사용하여 가정에서 측정 일차 평가변수 : SUVEXX에 대한 6개월 시점의 수축기 및 이완기 혈압의 베이스라인으로부터의 평균 변화 이차 평가변수 등 <결과> - 1차 분석 : 가정에서의 수축기 혈압이 베이스라인으로부터 6개월 후에 감소한 것이 SUVEXX 투여군에서 관찰되었으며 평균(LSMean) 변화의 최소 제곱 추정치는 -2.1mmHg이고 95% CI는 (-3.4, -0.8)mmHg였음. 가정에서 이완기 혈압이 베이스라인부터 6개월 후에 감소한 것도 SUVEXX 투여군의 경우 LSMean 변화가 -1.5mmHg이고 95% CI가 (-2.6, -0.3)mmHg인 것으로 관찰되었음. 2차 분석 : 추후 검토 안전성 : 심장 부작용 또는 심혈관 병인 가능성이 있는 사건의 발생률은 낮았고 치료군 내 모든 사건에 대해 2% 이하 - 결론 : 최대 6개월 동안 SUVEXX를 사용한 간헐적 편두통 치료는 혈압을 상승시키지 않았음. 본 연구에서 관찰된 약간의 혈압 강하는 임상적 관련성을 가지는 것으로 간주되지 않았음
1상	MT400-[redacted] (업체에서 비공개 요청)	▸ 디자인 placebo-controlled, parallel group, single-center study Open label ▸ 대상환자 건강인 (남 22명, 여 20명) (등록/완료 42명/42명)	○ 위약 대비 SUVEXX 또는 나프록센 나트륨 투여 후 염색체 이상 생성에 미치는 영향 평가 잠재적 시험대상자는 이온화 방사선에 대한 노출 또는 세포 독성 화학 물질을 사용한 작업에 대해 평가. 비정상적인 세포 주기 증식, 안정적인 염색체 재배열 및/또는 비정상적으로 높은 배경 염색체 이상 빈도가 있는 시험대상자도 제외 염색체 이상 평가는 2007년 11월 20일 미국 FDA와의 연구 후 합의에 따라 24시간 후의 샘플에 대해서만 수행 눈가림 안됨(시험자, 시험대상자), 염색체 분석단계만 눈가림.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
		▸투여경로 : 경구 ▸투여기간 : 단회투여 2 tablets/doses separated by 2 hours 7 day treatment period ▸투여군 - 수벡스정(수마트립탄 85mg RT/나프록센나트륨 500mg) 나프록센나트륨정 550mg 위약	<1차 평가변수> 각 치료군 대 위약군 시험대상자의 말초 혈액 림프구에서 관찰된 염색체 이상 빈도의 수(백분율) 치료 7일 후 위약과 비교하였을 때 SUVEXX 또는 나프록센 나트륨 투여 시 염색체 이상을 포함한 시험군의 평균 세포 수에서 통계적으로 유의한 증가가 없음 ⇒ 인간 말초 혈액 림프구에서 염색체 이상을 유발하지 않았음 <안전성> 신체 검사, 활력 징후, 임상 실험실 검사 및 부작용 전체 이상반응 빈도는 SUVEXX 치료군에서 가장 높았고, 나프록센나트륨 치료군, 그 다음이 위약 치료군이었음. 보고된 이상반응은 각각의 제품 라벨에 보고된 바와 같이 단독 투여 시 수마트립탄 및 나프록센 나트륨의 이상반응 프로파일과 일치했음 7일, 1일 2회 치료 요법에서 SUVEXX 투여군의 2가지 이상 반응(중등도 메스꺼움 및 구토)을 제외한 모든 부작용은 중증도가 경증으로 간주

표 2.7.2.10 임상약리학 연구에서 약동학 매개변수 요약

Study Number	Treatment (Dosage Form, Dose) (Product ID)	Sumatriptan				Naproxen			
		C_{max} (ng/mL) Geo. Mean (95% CI)	T_{max} (hr) Median (Range)	$AUC_{0-\infty}$ (hr • ng/mL) Geo. Mean (95% CI)	$t_{1/2}$ (hr) Geo. Mean (95% CI)	C_{max} (mcg/mL) Geo. Mean (95% CI)	T_{max} (hr) Median (Range)	$AUC_{0-\infty}$ (hr • mcg/mL) Geo. Mean (95% CI)	$t_{1/2}$ (hr) Geo. Mean (95% CI)
MT400-104	SUVEXX (sumatriptan 85 mg and naproxen sodium 500 mg) during a migraine (B916681)	39.8 (35.8-44.2)	1.5 (0.5 – 4.1)	193 (167-223)	2.1 (1.9-2.3)	49.4 (44.8-54.5)	6.0 (3.0 – 16.0)	1162 (1070-1261)	19.8 (18.5-21.1)
	SUVEXX (sumatriptan 85 mg and naproxen sodium 500 mg) outside of a migraine (B916681)	42.0 (37.0-47.5)	2.0 (0.5 – 4.1)	211 (189-237)	2.1 (1.9-2.3)	48.4 (43.9-53.4)	6.0 (0.7 – 8.0)	1208 (1118-1307)	19.6 (18.3-21.0)
MT400-105	SUVEXX (sumatriptan 85 mg and naproxen sodium 500 mg) (B916681)	54.2 (47.0-62.5)	0.9 (0.3 – 2.0)	212 (193-233)	2.0 (1.9-2.1)	53.1 (48.2-58.4)	5.0 (0.5 – 10.0)	1173 (1091-1261)	18.5 (17.5-19.6)
	SUVEXX (sumatriptan 85 mg and naproxen sodium 500 mg) with a second tablet 2 hours apart (B916681)	51.0[1] (44.9-57.9) 79.8[2] (73.1-87.1)	1.0[1] (0.5 – 1.5) 2.8[3] (2.7 – 5.0)	456 (431-484)	2.0 (1.9-2.2)	80.5 (74.9-86.4)	8.0[4] (2.5 – 10.0)	1864 (1749-1987)	17.5 (16.5-18.6)

[1]After the first dose
[2]After the second dose
[3]0.83 hours after the second dose
[4]6 hours after the second dose
Source: MT400-104, Sections 14.2.3 and 14.2.4; MT400-105, Sections 14.2.3 and 14.2.4

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td colspan="4">§ Proof of Concept : Efficacy & Safety</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>MT400-204

(2000-2001)</td><td>‣ 디자인
다기관(미국), 무작위, 이중맹검, 평행군, 활성대조, 단회투여

‣ 대상환자 (외래환자)
18~75세 남녀(92명/880명)
평균 연령 : 42세
편두통 환자(중등도~중증)
(등록/완료 1138명/969명)

‣투여경로 : 경구
‣투여기간 : 단회
‣투여군(용량) - (1:1:1:1 배정)
- NAP 500mg + 이미트렉스 50mg*
- 이미트렉스 50mg
- NAP 500mg
- 위약

‣치료 수/평가 수
- NAP/SS (251/250)
- SS (229/229)
- NAP (250/249)
- 위약 (242/241)

‣기본요법
필요한 경우 시험약을 복용 후 2시간 이내에 구제 의약품을 복용하는 것이 허용</td><td>○ 개념증명연구, 나프록센나트륨과 이미트렉스 병용투여의 단독투여 및 위약 대비 ‘편두통 발작에 대한 급성 치료’에서의 효능 및 내약성 평가
- 유효성 평가 : 가정 내 치료, 통증 및 증상 평가 외에도 시험대상자는 통증 완화(완화 없음, 약간의 경감, 중등도 경감, 많은 경감, 또는 완전한 완화) 및 구역 강도(없음, 경증, 중등도 또는 중증)를 일지 카드에 표시; 평가는 MT400-301 및 MT400-302보다 처음 4시간 동안 더 자주 수행; 시험약을 복용하기 직전, 2시간 동안 15분마다, 4시간까지 30분마다, 그 다음 20시간 동안 깨어 있는 동안 1시간마다 수행
- 안전성 평가 및 일지 검색을 위한 추적관찰 방문(임상시험 완료)
- ITT set : 969명 / Satety set : 972명

‣ 1차 평가변수 : 지속적인 통증 반응(Sustained Pain Response)
; 지속적인 통증 반응, 투여 후 2시간에 통증 점수가 0(통증 없음) 또는 1(경증의 통증)이고 2시간 후에 중등도 또는 중증 통증으로 회복되지 않고 투여 후 첫 24시간 동안 구제 의약품을 사용하지 않는 것으로 정의
‣ 그 외 : 2시간 후의 통증 완화/광선 공포증, 소리 공포증 및 구역의 발생률/ 지속된 무통증의 평가변수
<table>
<tr><th rowspan="2">평가변수</th><th colspan="4">n (%)</th><th rowspan="2">p-Value</th></tr>
<tr><th>NAP/SS</th><th>SS</th><th>NAP</th><th>위약</th></tr>
<tr><td colspan="6">1) 병용 vs 위약 (투여 후 2 시간째)</td></tr>
<tr><td>통증완화</td><td>162(65)</td><td></td><td></td><td>66(27)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>광선</td><td>147(59)</td><td></td><td></td><td>72(30)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>소리</td><td>166(66)</td><td></td><td></td><td>89(37)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>구역</td><td>173(69)</td><td></td><td></td><td>128(53)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td colspan="6">2) 병용 vs 수마트립탄 vs 나프록센나트륨</td></tr>
<tr><td>지속되는 무통증</td><td>63(25)</td><td>25(11)</td><td>29(12)</td><td>12(5)</td><td>병용 vs NAP
< 0.001</td></tr>
<tr><td colspan="6">3) 병용 vs 수마트립탄 vs 나프록센나트륨 vs 위약</td></tr>
<tr><td>지속되는 무통증</td><td>115(46)</td><td>66(29)</td><td>61(25)</td><td>41(17)</td><td>병용 vs NAP vs 위약
< 0.001</td></tr>
</table>
‣ 결과요약
- 병용투여군은 위약 또는 두 성분의 단독 투여에 비해 2시간 후 통증 완화율이 유의하게 더 높았고, 2시간 후 광선 공포증, 소리 공포증 및 구역 발생률이 낮았음. 수마트립탄 또는 나프록센 나트륨 치료군보다 지속적인 통증 반응 비율(일차 평가변수)이 더 높고 지속적인 통증이 없었음.
- 제3상 결과를 뒷받침함.</td></tr>
<tr><td colspan="4">§ Pivotal Efficacy & Safety : 중등도 - 중증 편두통 발작 급성치료 (핵심 1, 2상 1차 평가변수 동일)</td></tr>
<tr><td>3상
핵심</td><td>MT400-301
(2004.04-2005.03)</td><td>‣ 디자인
다기관(미국), 무작위, 이중맹검, 평행군, 위약 및 활성대조, 단일용량</td><td>○ SUVEXX의 개별 단일제 투여군, 위약군 대비 ‘편두통 발작에 대한 급성 치료’에서의 효능 및 내약성 평가
- 다음 편두통 발작이 발생했을 때, 지속적으로 치료에 적격이었던 시험대상자는 통증 강도(없음, 경증, 중등도 또는 중증), 임상 장애 및 관련 증상(광 공포증, 음성 공포증, 구역) 평가를 완료;</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>‣ 대상환자 (외래환자)
18~65세 남녀(178명/1317명)
평균 연령 : 41세
편두통 환자(중등도~중증)
(등록/완료 1736명/1449명)

‣투여경로 : 경구
‣투여기간 : 단회
‣투여군(용량) - (1:1:1:1 배정)
- SUVEXX 85/500
- Sumatriptan 85mg
- NAP 500mg
- 위약
‣치료 수/평가 수
- SUVEXX (433/326)
- SS (434/362)
- NAP (434/364)
- 위약 (435/382)

‣기본요법
필요한 경우 시험약을 복용 후 2시간 이내에 구제 의약품을 복용하는 것이 허용</td><td>시험약을 복용하기 직전에 그리고 처음 2시간 동안은 30분마다, 2~4시간 동안에는 매시간, 그 다음에는 깨어 있는 동안 다음 20시간 동안 매시간 일지 카드를 작성;
- 안전성 평가와 일지를 수집하기 위한 추적관찰을 시행함.
- ITT set : 1470명, Safety set : 1495명

‣ 1차 평가변수
1) SUVEXX vs 위약
투여 후 2시간째에 4개의 공동 일차 평가변수
- 통증 완화(무통증 또는 경증의 통증)
- 광선 공포증 발생률
- 소리 공포증 발생률
- 구역 발생률 ; 베이스라인에서의 구역 불균형 -> 분석 조정
2) SUVEXX vs 수마트립탄 vs 나프록센나트륨
지속되는 무통증(Sustained Pain Free)
; 투여 24시간 후에 통증이 지속되지 않았고, 이는 2시간 후에 무통증이며 통증의 재발이 없으며(경증, 중등도 또는 중증), 투여 후 24시간 후 지속된 무통증
<table>
<tr><td rowspan="2">1차
평가변수</td><td colspan="4">n (%)</td><td rowspan="2">p-Value</td></tr>
<tr><td>SUVEXX</td><td>SS</td><td>NAP</td><td>위약</td></tr>
<tr><td colspan="6">1) SUVEXX vs 위약 (투여 후 2 시간째)</td></tr>
<tr><td>통증완화</td><td>207(57)</td><td></td><td></td><td>109(29)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>광선</td><td>180(50)</td><td></td><td></td><td>122(32)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>소리</td><td>204(56)</td><td></td><td></td><td>128(34)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>구역</td><td>237(65)</td><td></td><td></td><td>244(64)</td><td>0.711</td></tr>
<tr><td colspan="6">2) SUVEXX vs 수마트립탄 vs 나프록센나트륨</td></tr>
<tr><td>지속되는
무통증</td><td>83(23)</td><td>51(14)</td><td>37(10)</td><td>25(7)</td><td>SUV vs SS vs NAP
< 0.001</td></tr>
</table>
‣결과 요약
- 투여 2시간 후 구역의 완화 발생률을 제외하고, 2시간 후의 통증 완화 및 광선 공포증, 소리 공포증 발생률과 관련하여 위약보다 통계적으로 우월함. SUVEXX 치료군과 위약군 사이의 구역 발생 빈도의 차이는 투여 3시간과 4시간 후에 유의하게 더 컸음.</td></tr>
<tr><td>3상
핵심</td><td>MT400-302
(2004.08-2005.04)</td><td>‣ 디자인
다기관(미국), 무작위, 이중맹검, 평행군, 위약 및 활성대조, 단일용량

‣ 대상환자 (외래환자)
18~65세 남녀(207명/1254명)
평균 연령 : 41세
편두통 환자(중등도~중증)
(등록/완료 1677명/1393명)

‣투여경로 : 경구
‣투여기간 : 단회
‣투여군(용량) - (1:1:1:1 배정)
- SUVEXX 85/500
- Sumatriptan 85mg</td><td>○ SUVEXX의 개별 단일제 투여군, 위약군 대비 ‘편두통 발작에 대한 급성 치료’에서의 효능 및 내약성 평가
- 다음 편두통 발작이 발생했을 때, 지속적으로 치료에 적격이었던 시험대상자는 통증 강도(없음, 경증, 중등도 또는 중증), 임상 장애 및 관련 증상(광선 공포증, 소리 공포증, 구역) 평가를 완료; 시험약을 복용하기 직전에 그리고 처음 2시간 동안은 30분마다, 2~4시간 동안에는 매시간, 그 다음에는 깨어 있는 동안 다음 20시간 동안 매시간 일지 카드를 작성;
- 안전성 평가와 일지를 수집하기 위한 추적관찰을 시행함.
- ITT set : 1470명, Safety set : 1495명

‣ 1차 평가변수
1) SUVEXX vs 위약
투여 후 2시간째에 4개의 공동 일차 평가변수
- 통증 완화(무통증 또는 경증의 통증)
- 광선 공포증 발생률</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>- NAP 500mg
- 위약
‣치료 수/평가 수
- SUVEXX (422/364)
- SS (415/361)
- NAP (419/356)
- 위약 (421/360)

‣기본요법
필요한 경우 시험약을 복용 후 2시간 이내에 구제 의약품을 복용하는 것이 허용</td><td>- 소리 공포증 발생률
- 구역 발생률 ; 베이스라인에서의 구역 불균형 -> 분석 조정

2) SUVEXX vs 수마트립탄 vs 나프록센 나트륨
지속되는 무통증(Sustained Pain Free)
; 투여 24시간 후에 통증이 지속되지 않았고, 이는 2시간 후에 무통증이며 통증의 재발이 없으며(경증, 중등도 또는 중증), 투여 후 24시간 후 지속된 무통증
<table>
<tr><td rowspan="2">1차
평가변수</td><td colspan="4">n (%)</td><td rowspan="2">p-Value</td></tr>
<tr><td>SUVEXX</td><td>SS</td><td>NAP</td><td>위약</td></tr>
<tr><td colspan="6">1) SUVEXX vs 위약 (투여 후 2 시간째)</td></tr>
<tr><td>통증완화</td><td>237(65)</td><td></td><td></td><td>102(28)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>광선</td><td>211(58)</td><td></td><td></td><td>131(36)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>소리</td><td>223(61)</td><td></td><td></td><td>138(38)</td><td>< 0.001</td></tr>
<tr><td>구역</td><td>260(71)</td><td></td><td></td><td>233(65)</td><td>0.007</td></tr>
<tr><td colspan="6">2) SUVEXX vs 수마트립탄 vs 나프록센나트륨</td></tr>
<tr><td>지속되는
무통증</td><td>90(25)</td><td>59(16)</td><td>37(10)</td><td></td><td>SUVvsSS
< 0.01
& vs
NAP :
<0.001</td></tr>
</table>

‣결과 요약
- 투여 2시간 후 구역의 완화 발생률을 제외하고, 2시간 후의 통증 완화 및 광선 공포증, 소리 공포증 발생률과 관련하여 위약보다 통계적으로 우월함. SUVEXX 치료군과 위약군 사이의 구역 발생 빈도의 차이는 투여 3시간과 4시간 후에 유의하게 더 컸음.</td></tr>
<tr><td colspan="4">§ Efficacy & (Tolerability or Safety) : 기타 연구
- 조짐없는 편두통, 편두통 경증, 다발성 편두통 경증, 월경 편두통 경미
- 속효성 트립탄에 반응이 좋지 않거나, 불내성 편두통 환자</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>TRX107563
(2006.09.~2008.02)</td><td>‣ 디자인
다기관(미국), 무작위, 이중맹검, 평행군, 위약대조, 단일용량

‣ 대상환자 (외래환자)
18~65세 남녀(129명/371명)
평균 연령 : 36세
조짐없는 편두통 환자
(중등도~중증)
(등록/완료 679명/488명)

‣투여경로 : 경구
‣투여기간 : 단회
‣투여군(용량)
- SUVEXX 85/500
- 위약
‣치료 수/평가 수
- SUVEXX (222/222)
- 위약 (221/221)

‣기본요법
필요한 경우 시험약을 복용 후</td><td>○ SUVEXX의 위약군 대비 ‘조짐없는 편두통에 대한 급성 치료’에서의 효능 및 내약성 평가
- mITT set : 427명, ITT set : 443명, Safety set : 500명

‣ 1차 평가변수
1) 2시간 후에 무통증 반응을 보이는 시험대상자의 백분율
: 무통증 반응은 베이스라인에서 중등도/중증 두통의 중증도 등급(등급 2 또는 3)이 치료 후 2시간에 무통증(등급 0)으로 감소하는 것으로 정의
2) 2~24시간의 지속된 무통증 반응을 보이는 시험대상자의 백분율
: 지속적인 통증 없는 반응은 구제 의약품을 사용하지 않고 치료 후 2시간에서 치료 후 24시간까지 지속되는 통증 없는 반응(2 또는 3에서 0으로 등급)으로 정의

‣ 2차 평가변수
1) 무작위 배정된 치료(투여 후) 2시간 및 4시간 후에 관련 증상(구역, 빛 공포증 및 소리 공포증)의 발생률.
2) 투여 0.5시간, 1시간 및 4시간 후 통증이 없었던 시험대상자의 백분율.
3) 투여 0.5, 0.5시간, 1시간, 2시간 및 4시간 후 통증 완화를 달성한 시험대상자의 백분율.
4) 2~24시간 후 지속된 통증 완화를 달성한 시험대상자의 백분율.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>2시간 이내에 공개 구제 의약품(수마트립탄/나프록센나트륨)을 추가로 1정 복용</td><td>5) 투여 2~4시간 후 개연적 편두통과 관련된 목 통증 및 부비동 통증이 있는 시험대상자의 백분율.
6) 투여 후 24시간 이내에 다른 두통약을 복용한 시험대상자의 백분율.
7) 다른 두통약 복용에 걸리는 시간이 투여 후 24시간 이내.
8) 두통 완화에 걸리는 시간이 투여 후 4시간 이내.
9) 일지에 의한 편두통의 정의를 충족하는 두통 발작의 하위군에서 2~24시간 지속된 통증 없는 반응을 달성한 시험대상자의 백분율.
10) 1~2시간과 2~4시간의 지속된 두통 반응(완화 및 통증 없음)의 중간 비교.
‣ 그외 평가변수
1) 이상반응의 발생률과 중증도.
2) 두통이 재발한 시험대상자의 백분율.
3) 치료에 만족한 시험대상자 평가.
4) 업무 및 비업무 활동의 손실 시간에 대한 평가("생산성").
5) 임상적 장애 평가(“기능”)
<table><tr><td rowspan="2">1차
평가변수</td><td colspan="4">n (%)</td><td rowspan="2">p-Value</td></tr><tr><td>SUVEXX</td><td>-</td><td>-</td><td>위약</td></tr><tr><td>무통증
(2h)</td><td>64(29)</td><td></td><td></td><td>25(11)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>지속된 무통증
(2h-24h)</td><td>54(24)</td><td></td><td></td><td>20(9)</td><td>< 0.001</td></tr></table>
‣결과 요약
- SUVEXX(수마트립탄/나프록센나트륨)는 위약과 비교하였을 때 초기, 중기 및 지속적인 무통증과 관련 증상에 대해 4시간 후에만 우수한 효능을 입증</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>TRX101998</td><td>‣ 디자인
다기관(미국), 무작위, 이중맹검, 평행군, 위약대조, 단일용량

‣ 대상환자 (외래환자)
편두통 환자(경증)
during the mild pain phase of a migraine attack and within 1 hour of onset of head pain
(등록/완료 658명/579명)

‣투여경로 : 경구
‣투여기간 : 단회
‣투여군(용량)
- SUVEXX 85/500
- 위약
‣치료 수/평가 수
‣기본요법</td><td>○ SUVEXX의 위약군 대비 ‘편두통 발작의 경증 통증 단계’에서의 효능 및 내약성 평가
<유효성>
‣ 1차 평가변수
• To determine the pain free efficacy of TREXIMA tablets, sumatriptan 85 mg (as 119 mg sumatriptan succinate)/ naproxen sodium 500 mg, versus placebo when dosed during the mild pain phase of a migraine attack and within 1 hour of onset of head pain.
Pain Free at 2 Hours Post-dose – ITT Population (data from Table 13.1)
<table><tr><th></th><th>Placebo</th><th>TREXIMA</th><th>Difference in Percentages</th><th>95% CI for Difference</th><th>p-Value</th></tr><tr><td></td><td>N = 296</td><td>N = 280</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Subjects with data</td><td>296</td><td>279</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>n (%)</td><td>n (%)</td><td>(%)</td><td>(%)</td><td></td></tr><tr><td>Pain free</td><td>50 (17)</td><td>146 (52)</td><td>35</td><td>28, 43</td><td><0.001</td></tr></table>
‣ 2차 평가변수

<안전성> 중대한 이상반응, 사망 없었음</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
Secondary Efficacy Endpoints – ITT Population (data from Tables 13.1, 13.5, 13.8, 13.13, 13.17, 13.21, 13.22, 13.26, 13.30, 13.31, 13.33 and 13.35)
<table>
<tr><th></th><th>Placebo
N = 296[1]</th><th>TREXIMA
N = 280[1]</th><th>p-Value</th></tr>
<tr><td>2 hours post-dose, %</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Nausea</td><td>24</td><td>17</td><td>0.018</td></tr>
<tr><td>Photophobia</td><td>57</td><td>31</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Phonophobia</td><td>54</td><td>26</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Migraine Free</td><td>15</td><td>45</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Neck Pain/Discomfort</td><td>44</td><td>35</td><td>0.001</td></tr>
<tr><td>Sinus Pain/Pressure</td><td>33</td><td>19</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Normal Functioning</td><td>23</td><td>47</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>4 hours post-dose, %</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pain Free</td><td>25</td><td>70</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Nausea</td><td>24</td><td>11</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Photophobia</td><td>51</td><td>20</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Phonophobia</td><td>45</td><td>14</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Migraine Free</td><td>24</td><td>63</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Neck Pain/Discomfort</td><td>38</td><td>19</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Sinus Pain/Pressure</td><td>30</td><td>10</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Normal Functioning</td><td>36</td><td>73</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Sustained Pain Free 2-24 Hours, %</td><td>12</td><td>45</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Rescued Within 24 Hours, %</td><td>47</td><td>20</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Pain Free at 1 Hour, %</td><td>7</td><td>20</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Pain Free at 30 Minutes, %</td><td>2</td><td>5</td><td>0.016</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>TRX101999(3상A)</td><td>‣ 디자인
다기관(미국), 무작위, 이중맹검, 평행군, 위약대조, 단일용량

‣ 대상환자 (외래환자)
편두통 환자(경증)
during the mild pain phase of a migraine attack and within 1 hour of onset of head pain
(등록/완료 647명/539명)

‣투여경로 : 경구
‣투여기간 : 단회
‣투여군(용량)
- SUVEXX 85/500
- 위약
‣치료 수/평가 수
‣기본요법</td><td>○ To determine the pain free efficacy of SUVEXX tablets, Sumatriptan 85 mg (as 119 sumatriptan succinate)/naproxen sodium 500 mg, versus placebo when dosed during a migraine attack and within 1 hour of onset of head pain

<유효성>
‣ 1차 평가변수
• To determine the pain free efficacy of TREXIMA tablets, sumatriptan 85 mg (as 119 mg sumatriptan succinate)/ naproxen sodium 500 mg, versus placebo when dosed during the mild pain phase of a migraine attack and within 1 hour of onset of head pain.
Efficacy Results: The proportion of subjects who were pain free at 2 hours after dosing with study drug was greater with TREXIMA than placebo. The treatment difference of 36% was statistically significant.
Pain Free at 2 Hours Post-dose – ITT Population (data from Table 13.1)
<table>
<tr><th></th><th>Placebo
N = 259</th><th>TREXIMA
N = 278</th><th>Difference in Percentages</th><th>95% CI for Difference</th><th>p-Value</th></tr>
<tr><td></td><td>n (%)</td><td>n (%)</td><td>(%)</td><td>(%)</td><td></td></tr>
<tr><td>Pain free</td><td>40 (15)</td><td>141 (51)</td><td>36</td><td>28, 43</td><td><0.001</td></tr>
</table>
‣ 2차 평가변수

<안전성> 중대한 이상반응, 사망 없었음</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>

Secondary Efficacy Endpoints – ITT Population (data from Tables 13.1, 13.5, 13.8, 13.13, 13.17, 13.21, 13.22, 13.26, 13.30, 13.31, 13.33 and 13.35)

	Placebo N = 259[1]	TREXIMA N = 276[1]	p-Value
2 hours post-dose, %			
Nausea	31	19	<0.001
Photophobia	55	22	<0.001
Phonophobia	46	20	<0.001
Migraine Free	14	46	<0.001
Neck Pain/Discomfort	54	28	<0.001
Sinus Pain/Pressure	38	23	<0.001
Normal Functioning	20	49	<0.001
4 hours post-dose, %			
Pain Free	25	67	<0.001
Nausea	29	10	<0.001
Photophobia	45	12	<0.001
Phonophobia	44	13	<0.001
Migraine Free	25	64	<0.001
Neck Pain/Discomfort	46	19	<0.001
Sinus Pain/Pressure	32	15	<0.001
Normal Functioning	36	71	<0.001
Sustained Pain Free 2-24 Hours, %	14	40	<0.001
Rescued Within 24 Hours, %	45	16	<0.001
Pain Free at 1 Hour, %	7	24	<0.001
Pain Free at 30 Minutes, %	2	6	0.021

1. The number of evaluable subjects varies from 255 to 259 for placebo and from 272 to 276 for TREXIMA.
</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>TRX103632
- 편두통 환자
(등록/완료 646/527명)
- 수벡스정
- 위약</td><td>Double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 4-period multiattack study

Single dose, up to 4 migraine attacks</td><td>

다발성 편두통 경증

○ Determine the consistency of response for SUVEXX administered during the mild pain phase of multiple migraine attacks

	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4
Group 1	P	T	T	T
Group 2	T	P	T	T
Group 3	T	T	P	T
Group 4	T	T	T	P
Group 5	T	T	T	T

T=TREXIMA (sumatriptan / naproxen sodium) 85/500 mg Tablets; P=matching placebo tablets

<유효성>

- 1차 평가변수

The primary objectives of this study were:

- To evaluate the consistency of 2 hour pain-free results across up to four migraine attacks after treatment with TREXIMA when dosed during the mild pain phase and within one hour of onset of headache pain.
- To evaluate the consistency of sustained pain-free results across up to four migraine attacks 2 to 24 hours after treatment with TREXIMA when dosed during the mild pain phase and within one hour of onset of head pain.

Efficacy: Results of the primary repeated measures analysis are shown below. Statistically and clinically relevant differences were detected between treatment groups for both endpoints.

Analysis of Overall Pain-free at 2 Hours Post-Dose and Sustained Pain-free from 2 to 24 Hours Using Repeated Measures Modeling – Intent-to-Treat Population

	Placebo		TREXIMA		Difference in Percentages	95% CI[2]	Unadjusted	Adjusted Step-down
Endpoint	N	n[1] (%)	N	n[1] (%)	(%)	(%)	p-value	p-value
Pain-free at 2 Hours	422	105 (25)	1665	864 (52)	28	21, 36	<0.001	<0.002
Sustained Pain-free	422	72 (17)	1665	609 (37)	20	15, 27	<0.001	<0.002

1. Number of migraines treated with data for this endpoint
2. 95% confidence interval (CI) for difference in percentages between treatments

p-value and 95% CI based on repeated measures estimating equations

<안전성> 중대한 이상반응, 사망 없었음
</td></tr>
<tr><td></td><td>TRX103635(3상A)</td><td>Double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, 4-period multiattack study</td><td>

다발성 편두통 경증

○ Determine the consistency of response for SUVEXX administered during the mild pain phase of multiple migraine attacks
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>- 편두통 환자
(등록/완료 620/528명)
- 수벡스정
- 위약

Single dose, up to 4 migraine attacks</td><td><유효성>
- 1차 평가변수
Primary objectives:
• To evaluate the consistency of 2 hour pain-free results across up to four migraine attacks after treatment with TREXIMA™ (sumatriptan/naproxen) 85/500 mg tablets when dosed during the mild pain phase and within one hour of onset of head pain.
• To evaluate the consistency of sustained pain-free results across up to four migraine attacks 2 to 24 hours after treatment with TREXIMA when dosed during the mild pain phase and within one hour of onset of head pain.
Analysis of Overall Pain-free at 2 Hours Post-Dose and Sustained Pain-free from 2 to 24 Hours Using Repeated Measures Modeling – Intent-to-Treat Population
<table>
<tr><th rowspan="2">Endpoint</th><th colspan="2">Placebo</th><th colspan="2">TREXIMA</th><th rowspan="2">Difference in Percentages (%)</th><th rowspan="2">95% CI [2] (%)</th><th rowspan="2">Unadjusted p-value</th><th rowspan="2">Adjusted Step-down p-value</th></tr>
<tr><th>N</th><th>n [1] (%)</th><th>N</th><th>n [1] (%)</th></tr>
<tr><td>Pain-free at 2 Hours</td><td>416</td><td>83 (20)</td><td>1655</td><td>833 (50)</td><td>30</td><td>24, 36</td><td><0.001</td><td><0.002</td></tr>
<tr><td>Sustained Pain-free</td><td>416</td><td>51 (12)</td><td>1656</td><td>563 (34)</td><td>22</td><td>18, 27</td><td><0.001</td><td><0.002</td></tr>
</table>
1. Number of migraines treated with data for this endpoint
2. 95% confidence interval (CI) for difference in percentages between treatments
p-value and 95% CI based on repeated measures estimating equations (GEE)

<안전성> 중대한 이상반응, 사망 없었음</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>TRX105850</td><td>Double-blind, parallel-group, single-dose, multicenter study.

- 편두통 환자
(등록/완료 312/310명)
- 수벡스정
- 위약</td><td>월경 편두통
○ Placebo controlled safety and efficacy of SUVEXX when administered for menstrual migraine

<유효성>
- 1차 평가변수
Objectives: The primary objective was to determine the percentage of women headache pain free at 2 hours following treatment at the mild pain phase of a single menstrual migraine attack and within one hour of onset of pain with TREXIMA compared with placebo.
Primary efficacy results: A greater percentage of subjects treated with TREXIMA were pain free at 2 hours post-dose than subjects treated with placebo. The treatment difference was statistically significant in favor of TREXIMA compared to placebo for the ITT and MM populations.
Pain Free at 2 Hours Post-dose (ITT and MM Populations)
<table>
<tr><th></th><th>Placebo</th><th>TREXIMA</th><th>Difference in Percentages</th><th>95% CI[a]</th><th>Unadjusted p-value</th></tr>
<tr><td></td><td>n (%)</td><td>n (%)</td><td>(%)</td><td>(%)</td><td></td></tr>
<tr><td>ITT Population</td><td>N=160</td><td>N=151</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pain free</td><td>37 (23)</td><td>63 (42)</td><td>19</td><td>8, 29</td><td><0.001*</td></tr>
<tr><td>MM Population[b]</td><td>N=138</td><td>N=124</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pain free</td><td>31 (22)</td><td>48 (39)</td><td>16</td><td>5, 27</td><td>0.004</td></tr>
</table>
a. 95% confidence interval (CI) for difference in percentages between treatments
b. MM population was not controlled for multiplicity.
* Statistically significant following the multiplicity testing rules.
Note: p-value and 95% CI based on Cochran-Mantel-Haenszel methods

<안전성> 중대한 이상반응, 사망 없었음</td></tr>
<tr><td></td><td>TRX105852(3상B)</td><td>Double-blind, parallel-group, single-dose, multicenter study

- 편두통 환자
(등록/완료 311/310명)
- 수벡스정
- 위약</td><td>월경 편두통
○ Placebo controlled safety and efficacy of SUVEXX when administered for menstrual migraine

<유효성>
- 1차 평가변수
Objectives: The primary objective was to determine the percentage of women headache pain free at 2 hours following treatment at the mild pain phase of a single menstrual migraine attack and within one hour of onset of pain with TREXIMA compared with placebo.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
Primary efficacy results:

A greater percentage of subjects treated with TREXIMA were pain free at 2 hours post-dose than subjects treated with placebo. The treatment difference was statistically significant in favor of TREXIMA compared to placebo for the ITT and MM populations.

Pain Free at 2 Hours Post-dose (ITT and MM Populations)
<table>
<tr><th></th><th>Placebo
n (%)</th><th>TREXIMA
n (%)</th><th>Difference in Percentages
(%)</th><th>95% CI[a]
(%)</th><th>Unadjusted p-value</th></tr>
<tr><td>ITT Population</td><td>N=159</td><td>N=151</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pain free</td><td>35 (22)</td><td>78 (52)</td><td>30</td><td>19, 40</td><td><0.001*</td></tr>
<tr><td>MM Population[b]</td><td>N=128</td><td>N=124</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pain free</td><td>31 (24)</td><td>67 (54)</td><td>30</td><td>18, 41</td><td><0.001</td></tr>
</table>
a. 95% CI (CI) for difference in percentages between treatments.
b. MM population was not controlled for multiplicity.
*Statistically significant following the multiplicity testing rules.
Note: p-value and 95% CI based on Cochran-Mantel-Haenszel methods

<안전성> 중대한 이상반응, 사망 없었음
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3상</td><td>TRX106571</td><td>Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, 2-attack, outpatient study

- 편두통 환자
(등록/완료 173/131명)
- 수벡스정
- 위약
- 단회투여</td><td>
속효성 트립탄에 반응이 좋지않거나 불내성 편두통 환자
○ Assess efficacy as measured by sustained pain-free from migraine pain with SUVEXX compared with placebo in migraine subjects who had previously discontinued treatment with a short-acting triptan due to poor response or intolerance.

<유효성>
- 1차 평가변수

Primary:
To assess efficacy as measured by sustained pain-free (SPF) from migraine pain with sumatriptan/naproxen sodium (SumaRT/Nap) compared with placebo in migraine subjects (poor responders) who had previously discontinued treatment with a short-acting triptan due to poor response or intolerance.

Efficacy: The efficacy results are presented in the order in which the endpoints were tested to control for type 1 error. Results are presented for the ITT Population; however, the mITT and PP Population results support the ITT findings.

Primary Efficacy Endpoint: Significantly more subjects achieved SPF from migraine pain from 2 to 24 hours post-dose with SumaRT/Nap (26%) compared with placebo (8%) (odds ratio [OR] = 4.50, p<0.001).

Key Secondary Efficacy Endpoint: Significantly more subjects were pain-free at 2 hours post-dose with SumaRT/Nap (40%) compared with placebo (17%) (OR = 3.19, p<0.001).

<안전성> 중대한 이상반응, 사망 없었음
</td></tr>
<tr><td>TRX106573(3상)</td><td>Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, 2-attack, outpatient study

- 편두통 환자
(등록/완료 169/131명)
- 수벡스정
- 위약
- 단회투여</td><td>
○Assess efficacy as measured by sustained pain-free from migraine pain from 2 through 24 hours post-dosing with SUVEXX, as compared with placebo, in migraine subjects who had previously discontinued treatment with a short-acting triptan due to poor response or intolerance.

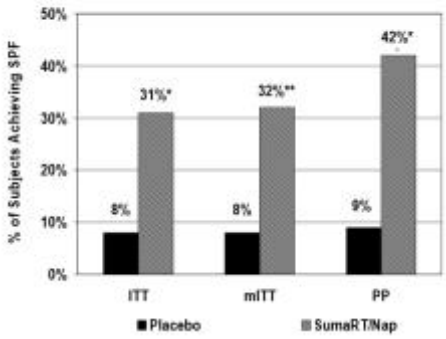
<유효성>
- 1차 평가변수

The primary objective of this study was to assess efficacy as measured by sustained pain-free (SPF) from migraine pain from 2 through 24 hours post-dosing with SumaRT/Nap, as compared with placebo, in migraine subjects who had previously discontinued treatment with a short-acting triptan due to poor response or intolerance.
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인, 투여용량, 투여기간 등</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
Table 4 Previous Triptan Use (ITT Population)
<table>
<tr><th></th><th colspan="7">Previous Triptan Used[1]</th></tr>
<tr><th></th><th>Suma N=118</th><th>Nara N=33</th><th>Zolmi N=72</th><th>Riza N=81</th><th>Almo N=37</th><th>Ele N=117</th><th>Frova N=35</th></tr>
<tr><td>Satisfied with way it worked, n (%)</td><td>45 (38)</td><td>6 (18)</td><td>18 (25)</td><td>18 (22)</td><td>8 (22)</td><td>6 (5)</td><td>8 (23)</td></tr>
<tr><td>When/how long ago did subject discontinue triptan?, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td><6 months</td><td>39 (33)</td><td>7 (21)</td><td>15 (21)</td><td>20 (25)</td><td>9 (24)</td><td>72 (62)</td><td>6 (17)</td></tr>
<tr><td>≥6 months to <1 year</td><td>12 (10)</td><td>5 (15)</td><td>14 (19)</td><td>17 (21)</td><td>6 (16)</td><td>30 (26)</td><td>8 (23)</td></tr>
<tr><td>≥1 year to <2 years</td><td>13 (11)</td><td>5 (15)</td><td>12 (17)</td><td>10 (12)</td><td>7 (19)</td><td>5 (4)</td><td>3 (9)</td></tr>
<tr><td>≥2 years to <5 years</td><td>15 (13)</td><td>9 (27)</td><td>15 (21)</td><td>17 (21)</td><td>7 (19)</td><td>5 (4)</td><td>14 (40)</td></tr>
<tr><td>≥5 years</td><td>14 (12)</td><td>5 (15)</td><td>6 (8)</td><td>9 (11)</td><td>3 (8)</td><td>0</td><td>1 (3)</td></tr>
<tr><td>Missing</td><td>25 (21)</td><td>2 (6)</td><td>10 (14)</td><td>8 (10)</td><td>5 (14)</td><td>5 (4)</td><td>3 (9)</td></tr>
<tr><td>Why did subject discontinue triptan?, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Lack of efficacy</td><td>36 (31)</td><td>18 (55)</td><td>34 (47)</td><td>42 (52)</td><td>23 (62)</td><td>67 (57)</td><td>21 (60)</td></tr>
<tr><td>Slow onset of efficacy</td><td>4 (3)</td><td>5 (15)</td><td>1 (1)</td><td>1 (1)</td><td>—</td><td>6 (5)</td><td>3 (9)</td></tr>
<tr><td>Inconsistent efficacy</td><td>14 (12)</td><td>2 (6)</td><td>4 (6)</td><td>7 (9)</td><td>3 (8)</td><td>10 (9)</td><td>3 (9)</td></tr>
<tr><td>Low sustained efficacy</td><td>6 (5)</td><td>4 (12)</td><td>7 (10)</td><td>4 (5)</td><td>3 (8)</td><td>9 (8)</td><td>2 (6)</td></tr>
<tr><td>Intolerance to AEs</td><td>13 (11)</td><td>2 (6)</td><td>9 (13)</td><td>5 (6)</td><td>2 (5)</td><td>17 (15)</td><td>2 (6)</td></tr>
<tr><td>Other[2]</td><td>45 (38)</td><td>2 (6)</td><td>17 (24)</td><td>22 (27)</td><td>6 (16)</td><td>8 (7)</td><td>4 (11)</td></tr>
</table>
Data Source: Table 6.26

Table 5 Overview of Efficacy Results (ITT Population)
<table>
<tr><th></th><th>Placebo N=133</th><th>SumaRT/Nap N=134</th></tr>
<tr><td>Primary endpoint: SPF (2-24h)[1], n/N (%)</td><td>10/132 (8)</td><td>41134 (31)</td></tr>
<tr><td>Odds Ratio (95% CI)</td><td colspan="2">5.63 (2.76, 11.49)</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td colspan="2"><0.001</td></tr>
<tr><td>Key secondary endpoint: Pain-free at 2 hours, n/N (%)</td><td>19/132 (14)</td><td>59/134 (44)</td></tr>
<tr><td>Odds Ratio (95% CI)</td><td colspan="2">4.69 (2.57, 8.55)</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td colspan="2"><0.001</td></tr>
<tr><td>Other Secondary endpoints:</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Rescue medication use (0-24 hours), n/N (%)</td><td>72/132 (55)</td><td>29/134 (22)</td></tr>
<tr><td>Odds Ratio (95% CI)</td><td colspan="2">0.22 (0.14, 0.37)</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td colspan="2"><0.001</td></tr>
</table>

Figure 2 Proportion of Subjects Achieving Sustained Pain-Free Response (ITT, mITT and PP Populations)



<안전성> 중대한 이상반응, 사망 없었음
</td></tr>
<tr><td colspan="4">§ Safety : 장기 안전성 (청소년 장기안전성 시험은 신청 허가사항에 포함되지 않아 제외)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>MT400-303</td><td>multi-center, repeat dose safety study, Open-label
- 편두통 환자
(등록/완료 600/406명)
- SUVEXX tablets, Oral
- Single tablet with the option of a second dose at least 2 hours following the first dose, if needed,
- 수벡스정</td><td>성인 - 장기 안전성
○ To assess the safety of SUVEXX for the treatment of moderate to severe migraines for 12 months

<유효성>
OTHER RESULTS: Headache pain response data were available for a total of 24,485 treated attacks and pain relief at 2 hours was reported for 81% of these attacks while 2 hour pain-free response was noted for 60% of attacks. Headache pain response data for the 6 and 12 -month completer population were nearly identical, suggesting no attenuation of therapeutic effect over time.

<안전성></td></tr>
</table>

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인, 투여용량, 투여기간 등	평가항목 및 결과
			SUMMARY – RESULTS The final analysis population included 565 subjects who treated a migraine attack with at least one dose of Trexima (overall safety population). Four hundred and fourteen subjects were included in the 6-month completer population (defined as subjects who were in the study for at least 180 days and who took at least 12 doses of study medication during the first 180 days) and 362 subjects were included in the 12-month completer population (defined as subjects who were in the study for at least 360 days and who took at least 24 doses of study medication during the 360 day ± 14 day period). A total of 24,485 attacks were treated with 70% of those attacks being treated with a single Trexima tablet. In the 12-month completer population, the mean number of tablets administered per subject was 77 with each subject treating an average of 5 migraine attacks per month for a total of 21,478 attacks treated. The overall safety population had a mean age of 42 years, with females accounting for 86% of the population. Caucasians comprised 92% of the population and the demographics of the 6 and 12-month completer populations were similar to that of the overall safety population. **SAFETY RESULTS:** Fourteen subjects had serious adverse events with no specific pattern identified. No deaths occurred. Three hundred and seventy-four subjects (66%) experienced at least one adverse event during the study, including 137 (24%) with drug related events occurring within 24 hours of exposure to Trexima. Most adverse events were mild or moderate. The most frequent drug-related adverse event was nausea, occurring in 34 subjects (6%) in the overall safety population. Forty one subjects (7%) were discontinued due to adverse events and two subjects were discontinued due to pregnancy. Review of serial clinical laboratory tests did not reveal any patterns of concern regardless of the number of doses of Trexima administered during the study. There were isolated instances of clinical laboratory test abnormalities involving a few subjects.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 상단 요약표 참고 (MT400-301, MT400-302)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약의 1정 투여 시, 각 주성분은 국내 기허가 단일제 함량(수마트립탄 50mg 또는 나프록센나트륨 550mg)과 상이한 바가 있음. 다만, 임상 1상을 통해 신청품목, 나프록센나트륨 500mg 및 아나프록스정(나프록센나트륨 550mg)간의 생물학적동등성을 입증하였으며, 또한 수마트립탄 측면에서도 이 약과 수마트립탄숙신산염 100mg의 생물학적 동등성을 입증하였음.
- 신청 품목은 수마트립탄 성분의 빠른 흡수와 나프록센의 지연 및 확장된 전신 농도를 나타냄. 나프록센의 약동학 프로파일은 수벡스정의 성분으로 투여되었을 때 4건의 약동학 연구 간 일치했음. 수마트립탄의 병용 투여 시, 나프록센의 흡수율이 감소하고 최고 혈장 농도까지의 시간이 연장되었으나 흡수 정도는 영향을 받지 않았음. 수마트립탄의 약동학은 나프록센나트륨을 수벡스정의 성분으로 동시 투여하거나 별도의 정제로 동시에 투여해도 본질적으로 변하지 않았음.
- SUVEXX 정제와 함께 음식을 투여하는 것은 나프록센의 AUC, Cmax 또는 Tmax에 영향을 미치지 않았음. 수마트립탄의 경우 AUC 또는 Cmax 값과 관련된 음식의 영향은 없었지만, 음식이 있는 경우 Tmax가 약 40분 지연되었음. 사후 분석에서 남성의 나프록센 및 수마트립탄 AUC 값은 공복 상태 및 식후 상태 모두에서 여성의 AUC보다 각각 15% 및 30% 낮았음. 남성의 수마트립탄 Cmax 값은 여성과 비교할 때 섭식 및 금식 상태에서 일관되게 낮았음.
- 편두통이 있는 시험대상자를 대상으로 한 이 임상시험에서 관찰된 AUC, Cmax, Tmax 값 또는 반감기의 비교를 기반으로 편두통이 있는 상태 또는 없는 상태에서의 SUVEXX를 투여하였을 때 나프록센 또는 수마트립탄의 흡수율 또는 흡수 정도에 차이가 없는 것으로 나타남.
- 2시간 후에 반복 투여한 나프록센의 평균 Cmax 및 AUC0-∞ 값이 약 1.5배 증가하였고, Tmax의 중앙값 및 기하 평균 말단 반감기 값은 변동되지 않았음. 수마트립탄은 AUC값에서 용량 비례 증가가 있었고, 평균 수마트립탄 Cmax 값은 2시간 후에 반복 투여로 1.6배 증가하였고, 기하 평균 말기 반감기 값은 2시간 후에 반복 투여해도

변하지 않았음.

- 파일럿 연구에서 위 배출시간까지 걸리는 평균 시간, 분삭완료까지 걸리는 완료시간, 근위부 소장에서 첫발견까지 걸리는 시간은 편두통이 있는 경우 더 긴 경향이 있었으나, 데이터가 가변적으로 통계적 유의성은 없음.
- 이 약은 핵심 3상 임상시험 2건을 통해 위약 또는 활성약 대비 전조증상이 있거나 없는 편두통의 치료에 대한 안전성·유효성을 입증하였음. 투여 2시간 후 구역의 완화 발생률을 제외하고, 2시간 후의 통증 완화 및 광선공포증, 소리 공포증 발생률과 관련하여 위약보다 통계적으로 우월함. SUVEXX 투여군과 위약군 사이의 구역 발생 빈도의 차이는 투여 3시간과 4시간 후에 유의하게 더 컸음. 이 약의 투여군의 지속되는 무통증은 각 대조군 활성대조약 보다 통계적으로 유의하게 더 컸음. 통합된 MT400-301 및 MT400-302의 구제약품으로 가장 빈번한 약물 종류(모든 치료군에서 시험대상자의 1% 초과 투여)로서 수벡스정을 투여받은 시험대상자에서는 다른 치료군(수마트립탄 35%, 나프록센나트륨 39% 및 위약 56%)보다 구제약품 사용(23%)이 적은 것으로 보고되었음. 그 외 경미한 편두통, 다발성 편두통, 월경성 편두통 및 불응성 편두통 등 임상시험은 위약대조로 수행되었으며, 해당 임상시험들의 안전성·유효성 결과가 활성 대조약 대비 안전성·유효성은 평가된 바 없음. 해당 신청 적응증에 대한 참고자료로서 검토됨
- 재투여 관련하여 장기 임상시험 결과에서 1정 첫 투여로 치료된 군의 98%는 구제약이 필요하지 않았고, 재투여로 치료된 군의 93%는 구제약이 필요하지 않았음. 해당 장기 임상시험이 복합제를 의무적으로 1일 2정 투여하는 설정이 아니었고, 대부분 첫 투여로 편두통이 완화되었음. 재투여 시의 효과가 첫 투여 대비 우월하다는 근거는 없으며, 첫 투여로 효과가 없을 때 재투여한 경우의 효능도 근거 부족함 (용법·용량 참조)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 건강한 시험대상자가 보고한 일반적인 이상반응은 어지럼증, 어지러움 및 두통이었음(표 2.7.4.8). SUVEXX 또는 수마트립탄을 복용할 때 이러한 반응을 더 많이 보고된 경향이 있었음. 전반적으로, 이상반응은 일반적으로 경미하고, 대부분의 반응은 시험약과 관련된 것으로 기록되었음.

- 편두통이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

MT400-301 및 MT400-302에서 발생한 치료 관련 이상반응에서 SUVEXX로 치료받은 시험대상자(27%)에서 보고된 이상 반응의 발생률은 수마트립탄으로 치료한 시험대상자(26%)와 유사함. 이 두 치료군 모두 나프록센나트륨(14%) 또는 위약(11%)으로 치료한 그룹보다 더 높은 비율을 보고했음. 병용투여로 인한 이상반응 발생율이 유의하게 증가하지 않았으며, SUVEXX로 치료한 후 관찰된 반응 유형은 각 주성분에서 이미 알려진 이상반응 범위 내였음.

장기 안정성 연구[MT400-303]에서 장기간 투여로 인해 연구 MT400-303에서 SUVEXX를 복용하는 시험대상자에 의해 보고된 이상 반응의 전체 발생률은 잘 통제된 단일 용량 연구의 SUVEXX 그룹에서 보고된 것보다 높았음.





(업체에서 비공개 요청)

표 2.7.4.10 일차 안전성 모집단(MT400-301 및 MT400-302)에서 가장 일반적인 투여 후 발생한 이상반응(시험대상자의 2% 이상)

	Treatment Group			
	SUVEXX (sumatriptan 85 mg (RT) / naproxen sodium 500 mg)	Sumatriptan 85 mg (RT)	Naproxen Sodium 500 mg	Placebo
n (%)	N = 737	N = 735	N = 732	N = 752
Any Adverse Event[1]	197 (27)	194 (26)	100 (14)	84 (11)
Nervous System				
Any Event	89 (12)	63 (9)	37 (5)	35 (5)
Dizziness	28 (4)	16 (2)	11 (2)	16 (2)
Somnolence	24 (3)	17 (2)	12 (2)	15 (2)
Paresthesia	18 (2)	17 (2)	2 (<1)	3 (<1)
Gastrointestinal				
Any Event	69 (9)	71 (10)	32 (4)	33 (4)
Nausea	24 (3)	21 (3)	5 (<1)	10 (1)
Dry mouth	15 (2)	15 (2)	1 (<1)	8 (1)
Dyspepsia	15 (2)	14 (2)	6 (1)	5 (1)
Cardiac				
Any Event	23 (3)	26 (4)	7 (1)	6 (1)
Chest discomfort	13 (2)	10 (1)	3 (<1)	1 (<1)

[1] Total number of subjects with at least one adverse event

Source: Appendix 1, Table 2.7.4.7.2.2

표 2.7.4.11 일차 안전성 모집단(MT400-301 및 Mt400-302)에서의 약물 관련 반응(시험대상자의 2% 이상)

	Treatment Group			
	SUVEXX (sumatriptan 85 mg (RT) / naproxen sodium 500 mg)	Sumatriptan 85 mg (RT)	Naproxen Sodium 500 mg	Placebo
n (%)	N = 737	N = 735	N = 732	N = 752
Any Adverse Event[1]	156 (21.2)	162 (22.0)	65 (8.9)	65 (8.6)
Nervous System				
Any Event	74 (10.0)	53 (7.2)	29 (4.0)	32 (4.3)
Dizziness	24 (3.3)	15 (2.0)	9 (1.2)	13 (1.7)
Somnolence	20 (2.7)	14 (1.9)	10 (1.4)	15 (2.0)
Paresthesia	18 (2.4)	14 (1.9)	1 (<1)	3 (<1)
Gastrointestinal				
Any Event	55 (7.5)	61 (8.3)	22 (3.0)	27 (3.6)
Nausea	21 (2.8)	19 (2.6)	2 (<1)	10 (1.3)

[1] Total number of subjects with at least one adverse event

Source: Appendix 1, Table 2.7.4.7.7.1

표 2.7.4.13 시험대상자의 2% 이상에서 발생하는 약물 관련 이상반응(MT400-303)

Type of Event	All Subjects N = 565
	n (%)
At Least One Adverse Event	152 (27)
Gastrointestinal Disorders	
Any Event	71 (13)
Nausea	34 (6)
Dyspepsia	14 (3)
Nervous System Disorders	
Any Event	54 (10)
Dizziness	18 (3)
Paraesthesia	12 (2)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	
Any Event	35 (6)
Muscle tightness	19 (3)

Source: MT400-303, Section 14.2.7.1

6.6. 가교자료

- 해당 사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	18세 이상의 성인 환자에서 전조증상이 있거나 없는 편두통의 급성 치료	18세 이상의 성인 환자에서 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료	국내 기허가 근거
용법용량	성인의 경우 권장되는 복용량은 1일 1정이다. 24시간 동안 권장되는 최대 용량은 2정이며 이 때, 최소 2시간 간격을 두고 복용해야 한다. 최초 1정 투여 후 재투여에 대한 효능은 임상시험에서 체계적으로 평가되지 않았다. 초기 투여가 효과가 없는 경우 재투여에 대한 효과는 확립되지 않았다.	이 약은 쪼개거나 씹거나 또는 부수지 말고 물과 함께 그대로 삼켜서 복용한다. 이 약은 편두통 예방 목적으로는 복용하지 않는다. ○ 성인 이 약의 권장 복용량은 1일 1정(수마트립탄 85mg/나프록센나트륨500mg)이다. 24시간 동안 최대 권장 용량은 2정을 초과해서는 안된다. 이 때, 투여 간격은 최소 2시간 간격을 두고 복용해야 한다. 최초 1정 투여 후 재투여에 대한 효과는 체계적으로 평	임상시험결과 및 국내 기허가 근거

		가되지 않았다. 초기 투여가 효과가 없는 경우 재투여에 대한 효과는 확립되지 않았다. 30일 동안 평균 5회 이상의 편두통에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 이 약은 수마트립탄숙신산염의 최소 유효용량보다 높은 용량을 포함하고 있으므로 환자별로 높은 용량의 수마트립탄에 대한 유익성과 더 높은 이상반응의 위험성을 고려하여 이 약의 사용하여야 한다. 개별 환자 치료목적에 맞게 최소 유효용량을 최단기간 동안 사용해야 한다 ○ 신 장애 환자 이 약은 신부전 환자와 중증의 신 장애(크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 환자에게 투여해서는 안된다. 이 약은 경증 ~ 중등증의 신 장애 환자에서의 투여는 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항_5. 일반적 주의 항 참조) ○ 간 장애 환자 이 약은 중등도 ~ 중증(ChildPugh B and C) 간 장애 환자에게 투여해서는 안된다. 이 약은 경증의 간장애 환자에서의 투여는 권장되지 않는다.(사용상의 주의사항_5. 일반적 주의 항 참조)	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가 (2008.04.15. 승인) TREMIMET tablets ; Sumatriptan/Naproxen sodium (85mg/500mg, 10mg/60mg), CURRAX Pharmaceuticals LLC

- 캐나다허가 (2020.02.26. 승인) SUVEXX™ tablets ; Sumatriptan/Naproxen sodium (85mg/500mg), Aralez Pharmaceuticals Canada Inc.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 편두통 관련 주성분 :

  [단일제]

  (전문) 졸미트립탄, 프로바트립탄숙신산염일수화물, 수마트립탄, 나라트립탄, 알모트립탄말산염, 플루나리진염산염, 나도롤, 디발프로엑스나트륨, 토피라메이트

  (일반) 나프록센, 나프록센나트륨, 이부프로펜

  [복합제]

  (전문) 에르고타민타르타르산염, 카페인무수물(예, 크레밍정)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에스케이케미칼(주)	허가일	2023.8.1.
제품명	수벡스정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 1.1
주성분 및 함량	1정(1107밀리그램) 중 수마트립탄 85밀리그램, 나프록센나트륨 500밀리그램		
효능·효과	18세 이상의 성인 환자에서 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
– 어지러움 – 두통 – 오심 – 지각이상 – 근육긴장 – 인후긴장 – 상복부 통증	– 일반적인 의약품 감시활동 – 시판 후 조사	– 첨부문서 – 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
– 심혈관 장애 – 신장 장애 – 간 장애 – 혈액학적 장애 – 중증 과민반응(eg. 아나필락시스, 스티븐스존슨 증후군, DRESS, TEN, 탈락피부염, 다형홍반)	– 일반적인 의약품 감시활동 – 시판 후 조사	– 첨부문서 – 환자용 사용설명서

3. 중요한 부족정보		
– 고령 집단에서의 사용	– 일반적인 의약품 감시활동	– 첨부문서
– 임부 및 수유부 집단에서의 노출	– 일반적인 의약품 감시활동	– 첨부문서 – 환자용 사용설명서

* **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)**