안 전 성 유 효 성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2011 년 12 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	홍정희	최기환

종류[1]: 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	한국아스트라제네카(주)	② 문서번호	20110036770(2011.04.01)
③ 제 품 명	비모보정500/20밀리그램 (나프록센/에스오메프라졸)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 114
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(745mg) 중 주성분 나프록센(USP) 500mg 에스오메프라졸마그네슘삼수화물(별규) 22.3mg		
⑥ 성 상	핵정과 외핵으로 이루어진 양면이 볼록한 타원형의 노란색 필름코팅 정제		
⑦ 신청효능·효과	비스테로이드성 소염진통제와 관련된 위궤양 또는 십이지장궤양의 위험이 있는 환자에서 위궤양 또는 십이지장궤양의 발생위험 감소 및 저용량의 나프록센 또는 비스테로이드성 소염진통제치료가 충분하지 않다고 판단되는 환자에서 골관절염, 류마티양관절염, 강직성척추염의 증상치료		
⑧ 신청용법·용량	정제를 쪼개거나 씹거나 부수지 말고 물과 함께 삼켜야 한다. 식사 전 최소 30분전에 복용하는 것을 권장한다. **성인:** 1회 1정(500mg/20mg)을 1일 2회 경구투여한다. 나프록센의 이상반응은 가능한 최저의 유효용량을 최단기간 투여함으로써 최소화할 수 있다(3. 일반적 주의 참조). 이전에 비스테로이드성 소염진통제를 치료받지 않은 환자에게는, 나프록센이나 다른 비스테로이드성 소염진통제의 1일 용량을 낮추어 투여하는 것을 고려해야 한다. 1일 총 1000mg의 나프록센 용량이 적절하지 않다고 판단되는 경우에는 다른 대체약 투여를 고려해야 한다. 개별적으로 치료 목적을 이룰 때까지 지속적으로 투여되어야 하며, 이를 규칙적으로 평가하여 치료적 이익이 없다면 투약을 중단해야 한다. 장용코팅 제형의 나프록센 서방형 제제이므로 이 약은 급성 통증상태(치통 또는 통풍 등)의 치료를 목적으로 하지 않는다. 그러나 골관절염, 류마티양관절염, 강직성 척추염의 악화에는 이 약을 투여할 수 있다. 신장애 환자		

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

	경증~중등도의 신장애 환자에게 이약은 신중하게 투여되어야 하고 신장기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 나프록센의 1일 총 투여용량 감소를 고려해야 한다. 1일 총 1000mg의 나프록센 용량이 적절하지 않다고 판단되는 경우에는 다른 대체약 투여를 고려해야 한다. 중증의 신장애나 신장투석 환자들에게서 나프록센 대사체가 축적되는 것이 관찰되었기 때문에, 크레아티닌 클리어런스가 30mL/분 미만인 중증의 신장애 환자에게는 이 약을 투여해서는 안된다. 간장애 환자 경증~중등도의 간장애 환자에게 이 약은 신중하게 투여되어야 하고 간장기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 나프록센의 1일 총 투여용량 감소를 고려하여야 한다. 1일 총 1000mg의 나프록센 용량이 적절하지 않다고 판단되는 경우에는 다른 대체약 투여를 고려해야 한다. 중증의 간장애 환자들에게는 이 약을 투여해서는 안 된다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 * 직접용기·포장의 재질: HDPE 병 또는 알루미늄 블리스터
⑩ 기원 및 개발경위	장용성 나프록센과 속방성 에스오메프라졸마그네슘삼수화물의 복합제
⑪ 약리작용기전	NSAIDs계 소염진통제 + H+,K+-ATPase Inhibitor
⑫ 국내외 사용현황	<국내> * 나프록센/에스오메프라졸 복합제 : 허가품목 없음 <국외> . 영국 : Vimovo 500mg/20mg modified-release tablet, AstraZeneca, 10.11.05 . 미국 : Vimovo 500/20, 375/20, Astrazeneca, 10.04.30 . 캐나다 : Vimovo 500/20, 375/20, Astrazeneca, 11.02.04. . 호주 : Vimovo 500mg/20mg, Astrazeneca, 11.10.18.
⑬ 관련조항	의약품등 품목허가·신고·심사규정 제5조제2항 별표1.Ⅱ.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제→복합제)
⑭ 검토결과	시정적합

붙임 1. 시정사항
2. 안전성유효성 검토요약서

<붙임 1> 시정사항

1. 저장방법에서 '실온보관'을 "실온(1~30℃)보관"으로 고치고,
2. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

- 다 음 -

□ 효능효과

비스테로이드성 소염진통제(나프록센 등)와 관련한 위궤양 및/또는 십이지장궤양의 발생 위험이 있으면서 저용량 나프록센 또는 다른 비스테로이드성 소염진통제에 의해 충분하지 않은 환자에서의 골관절염, 류마티스성 관절염, 강직성척추염의 증상 치료

□ 용법용량

성인: 1일 2회, 1회 1정(나프록센 500mg/에스오메프라졸 20mg)씩 경구투여한다.
이 약은 쪼개거나 씹거나 부수지 말고 물과 함께 그대로 삼켜서 복용한다. 식전 최소 30분 전에 복용하는 것을 권장한다.

□ 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) 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. 나프록센 단독투여에 비하여 이 약이 위궤양 발생을 유의하게 감소시켰으나, 궤양 및 그와 관련된 합병증은 여전히 발생된다. 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) 나프록센, 에스오메프라졸, 치환기인 벤즈이미다졸 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
 2) 아스피린이나 기타 비스테로이드성 소염진통제(COX-2 저해제 포함)의 투여에 의하여 천식, 비염, 코의 용종, 두드러기, 알레르기 반응 또는 그 병력이 있는 환자 (이러한 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 투여후 치명적인 중증의 아나필락시양 반응이 드물게 보고되었다.)
 3) 활동성 소화성 궤양 환자
 4) 위장관출혈, 뇌혈관출혈, 기타 출혈질환 환자, 심한 혈액이상 환자

5) 중증 간장애 환자(예. Childs-Pugh 등급 C)
6) 중증의 심부전 환자
7) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌클리어런스 30mL/min 미만)
8) 심한 고혈압환자
9) 관상동맥 우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료
10) 임신 말기 3개월 기간에 해당하는 임부
11) 아타자나비어, 넬피나비어 투여환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 소화성궤양의 병력이 있는 환자
2) 혈액이상 또는 그의 병력이 있는 환자
3) 출혈경향이 있는 환자 (혈소판 기능저하가 나타날 수 있다.)
4) 간장애 또는 그의 병력이 있는 환자
5) 신장애 또는 그의 병력이 있는 환자 및 신혈류량이 저하된 환자
6) 심기능 장애 환자
7) 고혈압 환자
8) 과민증의 병력이 있는 환자
9) 기관지천식 환자
10) 유도성 포르피린증환자, 전신성홍반성루푸스(SLE) 환자 및 혼합결합조질질환(MCTD) 환자
11) 고령자

4. 이상반응
1) 이 약 투여군(n=1157)과 이 약의 주성분인 나프록센과 에스오메프라졸 각각의 안전성 자료를 비교한 결과, 새롭게 추가된 안전성 정보는 없었다.
2) 임상시험에서 이 약 투여시 발현된 이상반응을 빈도와 발현기관(SOC; System Organ Class)에 따라 다음과 같이 분류하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다. 매우 흔하게(>1/10), 흔하게(>1/100, <1/10), 흔하지 않게(>1/1,000, <1/100), 드물게(>1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알려지지 않음(이용 가능한 자료에서 측정되지 않음)

	매우흔하게	흔하게	흔하지않게	드물게
감염			감염	게실염
혈액 및 림프계 장애				호산구증가, 백혈구감소증
면역계장애				과민반응
대사 및 영양 장애			식욕장애	체액저류 고칼륨혈증 고요산혈증
정신신경계 장애			불안, 우울, 불면	정신혼란, 비정상적인 꿈
신경계 장애		어지럼증, 두통, 미각장애	지각이상, 실신	졸림, 떨림
귀 및 미로장애			이명, 현훈	
심혈관계 장애			부정맥, 심계항진	심근경색, 빈맥
혈관 장애		고혈압		
호흡기계, ,흉부 및 종격동 장애			천식, 기관지경련, 호흡곤란	

위장관 장애	소화불량	복통, 변비, 설사, 식도염, 고창, 위/십이지장궤양*, 위염, 구역, 구토	구강건조, 트림, 위장관 출혈, 구내염	설염, 토혈, 직장 출혈
피부 및 피하조직 장애		피부발진	피부염, 다한증, 가려움증,두드러기	탈모, 반상출혈
근골격계 및 연결조직 장애		관절통	근육통	
신장 및 비뇨기계 장애				단백뇨, 신부전
생식계 및 유방 장애				월경장애
전신 및 투여부위 장애		부종	무기력, 피로, 발열	
실험실적 검사			비정상적 간기능 검사수치, 혈청크레아티닌 상승	

*계획된 일반 내시경에 의해 확인됨.

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

① 과민증 : 쇽증상(호흡곤란, 혈압강하, 서맥, 식은땀, 부종 등), PIE증후군(호산구증가를 수반하는 폐침윤 : 발열, 천명, 기침, 가래를 동반함), 아나필락시양 반응, 두드러기, 발진, 가려움 등,

② 소화기계 : 토혈, 위장출혈, 소화성궤양, 천공, 위부불쾌감, 위통, 복통, 구역, 구토, 식욕부진, 소화불량, 가슴쓰림, 설사, 변비, 구내염, 복부팽만감, 흑변, 구갈, 식도염, 위염, 설염, 트림, 고창, 흑토증, 췌장염, 대장염, 염증성 장질환(궤양성대장염, 크론병)의 악화, 직장출혈, 궤양성구내염

③ 혈액 : 무과립구증, 호산구증다, 과립구감소증, 범혈구감소증, 백혈구감소, 혈소판감소, 재생불량성빈혈, 용혈성빈혈, 혈소판 기능저하(출혈시간의 연장), 임파선염

④ 간장 : GOT, GPT치의 상승, 황달, 간염, 간부전, 담즙울체

⑤ 신장 : 신장애, 사구체 신염, 혈뇨, 간질성 신염, 신증후군, 신장 유두괴사, 단백뇨, 신부전, 핍뇨/다뇨

⑥ 정신신경계

- 졸음, 인식기능장애 드물게 현기, 두통, 수족저림, 정력감퇴, 피로, 우울, 비정상적인 꿈, 집중능력 상실, 지남력 상실, 불면, 근육통, 근쇠약. 동요, 불안, 정신혼란, 환각, 신경과민. 무기력, 근무력증
- 무균성 수막염(심한 두통, 구역, 구토, 불면, 목이 뻣뻣함, 발열 또는 의식장애 등의 증상이 나타나면 즉시 투여를 중단하고 의사와 상의한다.)

⑦ 호흡기계 : 호흡곤란, 천식, 기관지경련, 호산구성폐렴, 폐렴, 폐부종, 호흡저하

⑧ 피부 : 가려움증, 반상출혈, 발진, 습진, 발한, 자반, 광과민증, 탈모, 발적, 괴사성용해, 다형성홍반, 스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 두드러기, 표피 수포증, 결절성홍반, 고정약물발진, 편평태선, 만발성피부포르피린증, 탈락성피부염, 농포성반응

⑨ 감각기계 : 이명, 청각장애, 시각장애

⑩ 대사 및 영양 : 부종, 체액저류, 고혈당, 저혈당, 체중변화, 고칼륨 혈증, 고요산혈증

⑪ 감염 ; 게실염, 감염, 패혈증

⑫ 기타 : 혈관신경부종, 심계항진, 울혈성심부전, 불임, 월경장애, 오한, 발열, 맥관염, 혈청크레아티닌 수치 상승

4) 에스오메프라졸 장용코팅제제의 임상시험 및/또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응은 다음과 같

다. 용량 상관성은 없었다.

	흔하게	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
혈액 및 림프계 장애			백혈구 감소증, 저혈소판증	무과립구증, 범혈구 감소증
면역계 장애			발열, 혈관부종, 아나필락시스 반응, 쇼크와 같은 과민반응	
대사 및 영양 장애		말초 부종	저나트륨혈증	저마그네슘혈증
정신신경계 장애		불면	동요, 정신혼란, 우울	공격성, 환각
신경계 장애	두통	어지럼증(현기), 지각이상, 졸음	미각 장애	
시각 장애			시야 혼탁	
귀 및 미로장애		현훈		
호흡기계, 흉부 및 종격동 장애			기관지 경련	
위장관계 장애	복통, 설사, 고창, 구역/구토, 변비	구강건조	구내염, 위장관계 칸디다증	대장의 현미경적 염증
간담도계 장애		간 효소 증가	황달을 동반하거나 동반하지 않는 간염	간부전, 기존 간질환이 있는 환자에서 간성 뇌병증
피부/피하조직 장애		피부염, 소양증, 두드러기, 발진	탈모, 광감수성	다형성 홍반,스티븐스-존슨 증후군,독성표피 괴사용해(TEN, 일부 치명적임)
근골격계 및 연결조직 장애			관절통, 근육통	근육쇠약
신장/비뇨기계 장애				간질성 신염
생식계 장애				여성형유방
전신 및 투여부위 장애			무력증, 발한증가	

5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약은 각 환자의 치료 목적과 일치하도록 가능한 최단 기간동안 최소 유효용량으로 투여한다.
2) 소염진통제에 의한 치료는 원인요법이 아닌 대증요법임에 유의한다.
3) 이 약을 장기간(특히 1년 이상) 투여하는 환자의 경우 정기적으로 검사를 받아야 한다. 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.
4) 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상반응의 발현에 유의한다. 과도한 체온강하, 허탈, 사지냉각 등이 나타날 수 있으므로 특히 고령자 또는 소모성 질환 환자에게는 투여 후 환자의 상태에 충분히 주의한다. 허약자에게는 필요한 최소량으로 신중히 투여하고 이상반응의 발현에 특히 유의한다.
5) 이 약의 약리학적 특성상 염증의 다른 증상과 징후를 불현성화하여 통증성 및 비감염성 조건하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다.
6) 위장관계에 미치는 영향
① 나프록센을 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, 항응고제의 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. 미소프로스톨 또는 프로톤펌프저해제와의 병용투여는 이러한 환자에서 고려되어야 한다.
② 이 약 투여 중 위장관의 출혈이나 궤양 발생시 투여를 중단한다.
③ 위장관계 질환(궤양성 대장염, 크론병)의 병력이 있는 환자는 신체상태가 악화될 수 있으므로 비스테로이드성 소염진통제를 신중히 투여해야 한다.
④ 에스오메프라졸 마그네슘으로 인해 악성종양의 증상이 완화되거나 진단이 지연될 수 있으므로 악성 종양이 의심되는 경고 증상(의도하지 않은 현저한 체중 감소, 재발성 구토, 삼킴곤란, 토혈이나 흑토증 등)이 있으면서 위궤양이 있거나 의심되는 경우, 검사를 실시하여 악성종양 여부를 확인하여야 한다.
⑤ 프로톤펌프저해제의 투여는 살모넬라 및 캄필로박터와 같은 위장관 감염의 위험을 약간 증가시킬 수 있다.
⑥ 에스오메프라졸은 저위산증 또는 무위산증으로 인한 비타민 B12(시아노코발라민)의 흡수를 감소시킬 수 있으므로, 장기간 치료에서 비타민 B12 흡수를 감소시키는 위험 인자 또는 체내 저장이 감소된 환자는 충분한 주의가 요구된다.
7) 고혈압: 이 약을 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. 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압 환자에서 신중히 투여해야 한다. 이 약의 투여 초기와 투여기간 동안에 혈압을 면밀히 모니터링해야 한다.
8) 울혈성심부전 및 부종: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 저류 및 부종(말초적인 부종 포함)이 관찰되었다. 이 약은 체액저류 또는 심기능 부전 환자에는 신중히 투여한다.
9) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 심부전 환자, 신기능 부전 환자, 간기능 부전 환자, 이뇨제나 ACE 저해제를 투여 중인 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요하다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.
10) 진행된 신질환: 진행된 신질환 환자에서 이 약 사용에 대한 통제된 임상 시험은 실시된 바 없다. 따라서, 진행된 신질환 환자나 크레아티닌 클리어런스가 30mL/분 미만인 환자에 대해서는 이 약의

투여가 권장되지 않는다. 이 약의 투여를 개시해야 한다면, 환자의 신장 기능에 대해서 면밀히 관찰해야 한다.

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

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

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

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

15) 안구관련 : 시야장애 및 다른 변화가 일어날 경우 안과 검사가 권장된다.

16) 천식 환자 중 일부는 아스피린에 민감하게 반응할 수 있다. 아스피린 민감성 천식 환자에게 아스피린을 사용하는 경우 치명적일 수 있는 중증의 기관지경련과 관련될 수 있다. 이러한 아스피린 민감성 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.

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

18) 나프록센을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 여성 생식 장애(불임)를 일으킬 수 있으므로, 임신을 하고자 하는 여성에게는 권장되지 않는다. 임신이 어렵거나 불임 검사중인 여성에게는 투약 중단을 고려해야 한다.

19) 일부 해외 역학연구에서 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor) 치료가 고관절, 손목 및 척추 골절의 위험성 증가와 관련이 있을 가능성이 있다고 보고되었다. 골절의 위험은 권장용량을 상회하는 고용량을 투여한 환자와 1년 이상의 장기사용 환자에서 증가되었다.

20) 이 약은 반응 능력을 감소시킬 수 있는 졸음, 무력증, 피로 등을 유발할 수 있으므로 운전이나 기계조작시 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) 항레트로바이러스제제 :

① 아타자나비어 : 건강한 지원자에게 오메프라졸(20mg 1일 1회 투여)과 아타자나비어 300mg/리토나비어 100mg을 병용투여했을때 아타자나비어의 노출이 감소했다(AUC, C_{max}, C_{min}이 약 75% 감소). 아타자나비어 400mg 1일 4회 투여는 오메프라졸의 아타나자비어 노출에 대한 영향을 상쇄시킬 수 없다. 따라서 이 약과의 병용투여해서는 안된다.

② 넬피나비어 : 오메프라졸(1일 40mg)의 병용투여시 넬피나비어의 평균 AUC, Cmax, Cmin이 36~39%까지 감소했다. 활성대사체 M8(히드록시-*t*-부틸아미드)의 평균 AUC, Cmax 및 Cmin은 75-92%까지 감소했다. 따라서 이 약과의 병용투여해서는 안된다.

③ 사퀴나비르: 오메프라졸(1일 40mg)과 병용투여시 사퀴나비르의 혈중농도가 증가하여 이상반응 위험이 증가할 수 있으므로 환자의 개별 상태에 따라 감량하는 등 신중히 투여한다.

2) COX-2 선택적 억제제 포함한 다른 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs): 나프록센 유도체와 병용할 경우 위장관궤양 및 출혈과 같은 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 병용하지 않는다.

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

4) 프로프라놀롤 및 다른 β-차단제: 이 약과의 병용투여로 인해 항고혈압 효과가 감소될 수 있다.

5) ACE 저해제(캅토프릴 등)

① 비스테로이드성 소염진통제에 의해 ACE 저해제의 항고혈압효과가 감소될 수 있다는 보고가 있으므로 이 약과 ACE 저해제를 병용투여하는 경우 이러한 상호작용을 염두에 두어야 한다.

② ACE저해제(캅토프릴)와의 병용에 의해, 신장애를 일으킬 수 있으므로, 병용하는 경우에는 신중히 투여한다.

6) 루프계 이뇨제 및 치아짓계 이뇨제

① 임상시험 및 시판후 조사 결과 이 약의 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 치아짓계 이뇨제의 나트륨뇨배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 이들 약물과 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여하는 동안 신부전 징후를 면밀히 관찰해야 한다.

② 이 약은 루프계 이뇨제(푸로세미드, 피레타니드) 및 치아짓계 이뇨제의 작용을 감소시킬 수 있으므로 병용투여하는 경우에는 신중히 투여한다.

7) 프로베네시드: 병용투여시 이 약의 혈중농도가 상승하여 혈중 반감기가 연장되므로 감량하는 등 신중히 투여한다.

8) 아스피린 : 아스피린과의 병용이 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 혈전반응의 위험을 감소시킬 수 있다는 일관된 증거는 없다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 이 약과 아스피린의 병용에 의해 중증의 위장관계 이상반응의 발생 위험이 증가될 수 있으므로 두 약물의 병용은 일반적으로 권장되지 않는다.

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

10) 메토트렉세이트 : 프로톤펌프 억제제와 함께 투여될 때, 몇몇 환자에서 메토트렉세이트의 수치 증가가 보고되었다. 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와의 병용투여로 신세뇨관에서 메토트렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토트렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용하는 고용량의 메토트렉세이트와는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토트렉세이트와 병용투여시 신중히 투여되어야 한다.

11) 쿠마린계 항응혈제(와파린 등)

① 위장관계 출혈에 대하여 와파린과 비스테로이드성 소염진통제는 상승작용을 나타낼 수 있으므로 두 약물을 함께 사용하는 환자는 단독으로 투여하는 경우에 비해 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다.

② 쿠마린계 항응혈제와 병용투여시 그 작용을 증강시킬 수 있으므로 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

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

13) 뉴퀴놀론계 항생물질(에녹사신 등): 이 약과 병용에 의해 경련을 일으킬 수 있으므로 신중히 투여한

다.

14) 사이클로스포린 및 타크로리무스: 비스테로이드성 소염진통제와 사이클로스포린 혹은 타크로리무스가 병용투여될 때 신독성의 위험이 있다.
15) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs): COX-2 선택적 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제와 SSRIs의 병용투여는 위장관 출혈의 위험을 증가시킨다.
16) 코르티코스테로이드: COX-2 선택적 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 코르티코스테로이드와 병용투여시 위장관 출혈의 위험이 증가한다.
17) 콜레스티라민 : 나프록센을 포함한 비스테로이드성소염진통제와 병용투여시 흡수를 지연시킬 수 있다.
18) 디곡신과 같은 강심배당체와의 병용 투여 시 비스테로이드성 소염진통제는 혈장 강심배당체의 농도를 증가시킬 수 있다. 또한 건강한 환자에서 디곡신과 오메프라졸(1일 20mg) 병용투여시 디곡신의 생체이용률이 10%까지(10명 중 2명에서 30%까지) 증가하였다.
19) 클로피도그렐: 오메프라졸과의 병용투여시 클로피도그렐 활성대사체의 노출이 감소하고, 평균 혈소판 응집억제효과도 감소하므로, 에스오메프라졸과의 병용투여는 권장되지 않는다.
20) 위 산도에 의해 흡수에 영향을 받는 약물: 이 약 투여 중 위내 산도 감소로 인해 위 산도에 의해 흡수 기전이 영향을 받는 약물의 흡수가 증가 또는 감소될 수 있다. 다른 산 분비 억제제나 제산제와 마찬가지로 이 약 투여 중에는 케토코나졸과 이트라코나졸의 흡수가 감소될 수 있다.
21) CYP2C19, CYP3A4 저해제/유도제 및 기질
에스오메프라졸은 CYP2C19과 CYP3A4에 의해 대사된다. 그리고 주대사 효소인 CYP2C19을 저해한다.
① 디아제팜, 시탈로프람, 이미프라민, 클로미프라민, 페니토인, 와파린 등과 같이 CYP2C19에 의해 대사되는 약물과 병용시 이들 약물의 혈장 농도가 증가될 수 있으므로 이들 약물의 감량이 필요할 수 있다. CYP2C19 기질인 디아제팜과 이 약 30mg의 병용투여로 디아제팜의 청소율이 45% 감소되었다.
② 간질환자에게 페니토인과 에스오메프라졸 40mg의 병용 투여로 페니토인의 혈장농도 최저치가 13% 가되었다. 이 약을 투여하기 시작하거나 중단할 때 페니토인의 혈장 농도를 모니터링하도록 한다.
③ 오메프라졸(1일 1회 400mg 투여)은 보리코나졸(CYP2C19 기질)의 C_{max}와 AUC_{τ}를 각각 15% 및 41% 증가시켰다.
④ 에스오메프라졸과 CYP3A4 저해제인 클래리스로마이신(500mg 1일 2회 투여)을 동시에 투여하면 에스오메프라졸의 AUC가 2배로 증가된다.
⑤ CYP2C19 및/또는 CYP3A4 유도제로 알려진 약물(예, 리팜피신, 세인트존스워트)은 에스오메프라졸 대사를 증가 시킴으로써 에스오메프라졸 혈중농도를 감소시킬 수 있다.
22) 실로스타졸 : 건강한 환자에게 오메프라졸 40mg을 투여한 교차시험에서, 실로스타졸 Cmax와 AUC는 각각 18%와 26% 증가했다. 활성 대사체들 중 3,4-디히드로실로스타졸은 Cmax와 AUC가 각각 29%와 69%까지 증가했다.

5. 임부에 대한 투여
1) 이 약을 임부에게 투여한 잘 조절된 임상자료는 없다. 나프록센의 동물실험에서 주산기에 투여하여 분만지연, 난산의 발생 빈도 증가 및 새끼의 생존율 감소가 보고되어 있으므로 임신말기에는 이 약을 투여하지 않는다.
2) 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 이 약은 임부에게 투여를 피해야 한다.
3) 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

6. 수유부에 대한 투여
이 약 중의 나프록센은 모유로의 이행이 일어나 신생아에서 프로스타글란딘 합성을 억제하는 이상반응을 일으키므로 수유부에는 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여
18세 이하의 소아 에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여를 권장하지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여
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.

9. 임상검사치에 대한 영향
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 인돌초산(5HIAA)의 뇨 중 분석에 영향을 미칠 수 있다.

10. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 대한 임상시험 자료는 없다. 이 약의 과량투여로 인한 영향은 일차적으로 나프록센의 과량투여에 의한 영향을 반영할 것으로 예상된다.
1) 증상
① 나프록센 과량투여시 기면, 어지러움(현기), 졸림, 상복부통증, 복부불편감, 가슴쓰림, 소화불량, 구역, 일시적인 간기능의 악화, 저프로트롬빈혈증, 신기능 이상, 대사성 산증, 무호흡, 방향감각 상실, 구토, 위장관계 출혈, 고혈압, 급성신부전, 호흡저하, 혼수, 아나필락시양 반응(아나필락시스 유사반응)이 나타날 수 있다.
② 에스오메프라졸 계획된 과량투여(에스오메프라졸 1일 240mg을 초과하는 제한적 경험)와 연관되어 나타난 증상은 일시적이었다. 이 약 280mg 복용시 위장관계 증상과 허약증이 나타났다. 이 약 80mg을 1회 투여한 경우 별다른 문제가 없었다.
2) 과량투여시의 조치
나프록센과 에스오메프라졸에 대한 특이적인 해독제는 알려져 있지 않다. 두 성분 모두 투석되지 않는다. 따라서 위세척, 활성탄을 사용하여 혈장농도를 줄이는 등 대증요법 및 일반유지요법을 사용해야 한다.

11. 적용상의 중의사항
1) 이 약은 위에서 녹는 에스오메프라졸속방층과 소장에서 녹는 나프록센장용층으로 이루어져 있으므로, 투여시 쪼개거나, 씹거나, 부수지 말고 물과 함께 그대로 삼켜서 복용한다.
2) 이 약은 식후 복용시 에스오메프라졸의 체내흡수율이 감소되므로, 식전 30분 이전에 복용한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에 서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; [별표1]Ⅱ.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제→복합제)>

자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황
			장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성							
3	○	○	○	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○
제출여부2)	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

* 동규정 제28조 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호 자료 면제 해당 - 미국(개발국), 영국, 캐나다 등 허가

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

(1) 나프록센과 에스오메프라졸의 단일용량 복합제

① 내부의 500mg의 나프록센을 함유한 장용코팅층(위 내성)과 외부의 20mg 에스오메프라졸(에스오메프라졸마그네슘 삼수화물로써 22.3mg)의 속방 필름 코팅층으로 설계 (나프록센코어+6개 코팅층)

② IR 에스오메프라졸은 위에서 유리되고, EC나프록센 핵정은 소장에서 유리됨

③ 나프록센의 COX-1매개 프로스타글란딘 저해에 의해 손상되기 쉬운 상태로 된 위점막을 에스오메프라졸이 위산 분비를 감소시켜 위 점막의 산 노출시간을 최소화

④ 장점 : 복약순응도 향상, NSAIDs 장기 사용시 발생하는 GI관련 위험성감소

(2) NSAIDs 와 위장관계 위험

① NSAIDs의 COX-1저해작용으로 인한 소화불량, 궤양 등의 위장관 부작용 발생. 특히 장기 NSAIDs 치료에 의한 출혈, 천공, 궤양 발생 위험

② 전통적인 NSAIDs 사용으로 인한 위십이지장 궤양 누적발생률은 3개월째에 25~30%, 6개월째에 45%로 높은 것으로 보고된 반면, 상응하는 위약에서의 발생률은 3~7%이다(Bias 등 2004, Laine 등 1999, Hawkey 등 2000, Hawkey 등 2003, Simon 등 1999).

③ H2-수용체 길항제와 PPIs는 NSAIDs를 매일 투여한 환자에서 유의하게 UGI 궤양의 발생을 감소시키고, 치유를 촉진시키는 것으로 보고되었으며, 나프록센 또는 다른 NSAIDs를 장기간 투여하는 환자에 대해, PPI와의 병용투여가 몇몇 치료가이드라인에서 권장됨 (ACCF/ACG/AHA 2008, ACR 2008, NICE 2008, Wilcox 등 2006, Zhang 등 2005).

(3) 에스오메프라졸

① 오메프라졸의 이성질체로 개발된 최초 프로톤펌프저해제(PPI)

② 기전 : 프로톤-수송 효소인 위의 H^+/K^+-ATPase의 불가역적인 결합 및 차단에 의해 위산 분산 분비 억제

2) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

③ 국내허가현황

<품목>

- 에스오메프라졸마그네슘
  . 넥시움정20, 40밀리그람, 넥시움과립, 한국아스트라제네카(주)
  . 오엠피에스캡슐40밀리그램, (주)종근당
- 에스오메프라졸나트륨 : 넥시움주
- 에스오메프라졸스트론튬 : 에소메졸캡슐20,40밀리그램, 한미약품(주) 등
- 에스오메프라졸 : 에소프라졸캡슐, 경동제약(주) 등 8품목

2. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 3. 안정성에 관한 자료

3.1. 제품의 안정성시험

(1) 신청 사용기간 : 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월

(2) 제출자료 : 장기보존 24개월, 가속 6개월, 중간조건 12개월(3배치)

(3) 시험항목 : 기준및시험방법 동일항목

(4) 결과

	시험조건		결과
	보존조건	기간	
장기보존시험	25℃, 60%RH	0,3,6,9,12, 15,18,24개월	시험기간내 모든 시험항목 기준 적합
가속시험	40℃, 75%RH	0.3.6개월	시험기간내 모든 시험항목 기준 적합
중간조건시험	30℃, 65%RH	0.6.9.12개월	시험기간내 모든 시험항목 기준 적합
광안정성	1.2 million Lux, UV 200 W/m^3	-	성상, 유연물질 모두 기준내 적합

4. 4. 독성에 관한 자료

5. 5. 약리작용에 관한 자료

* 동규정 제28조 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년이내에 발간된 제4조4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목으로 면제
  - 미국, 영국 허가사항 확인

6. 6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

(1) 신청효능효과, 용법용량

효능효과	용법용량
비스테로이드성 소염진통제와 관련된 위궤양 또는 십이지장궤양의 위험이 있는 환자에서 위궤양 또는 십이지장궤양의 발생위험 감소 및 저용량의 나프록센 또는 비스테로이드성 소염진통제치료가 충분하지 않다고 판단되는 환자에서 골관절염, 류마티양관절염, 강직성척추염의 증상치료	정제를 쪼개거나 씹거나 부수지 말고 물과 함께 삼켜야 한다. 식사 전 최소 30분전에 복용하는 것을 권장한다. **성인:** 1회 1정(500mg/20mg)을 1일 2회 경구투여한다. 나프록센의 이상반응은 가능한 최저의 유효용량을 최단기간 투여함으로써 최소화할 수 있다(3. 일반적 주의 참조). 이전에 비스테로이드성 소염진통제를 치료받지 않은 환자에게는, 나프록센이나 다른 비스테로이드성 소염진통제의 1일 용량을 낮추어 투여하는 것을 고려해야 한다. 1일 총 1000mg의 나프록센 용량이 적절하지 않다고 판단되는 경우에는 다른 대체약 투여를 고려해야 한다. 개별적으로 치료 목적을 이룰 때까지 지속적으로 투여되어야 하며, 이를 규칙적으로 평가하여 치료적 이익이 없다면 투약을 중단해야 한다. 장용코팅 제형의 나프록센 서방형 제제이므로 이 약은 급성 통증상태(치통 또는 통풍 등)의 치료를 목적으로 하지 않는다. 그러나 골관절염, 류마티양관절염, 강직성 척추염의 악화에는 이 약을 투여할 수 있다. 신장애 환자 경증~중등도의 신장애 환자에게 이약은 신중하게 투여되어야 하고 신장기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 나프록센의 1일 총 투여용량 감소를 고려해야 한다. 1일 총 1000mg의 나프록센 용량이 적절하지 않다고 판단되는 경우에는 다른 대체약 투여를 고려해야 한다. 중증의 신장애나 신장투석 환자들에게서 나프록센 대사체가 축적되는 것이 관찰되었기 때문에, 크레아티닌 클리어런스가 30mL/분 미만인 중증의 신장애 환자에게는 이 약을 투여해서는 안된다. 간장애 환자 경증~중등도의 간장애 환자에게 이 약은 신중하게 투여되어야 하고 간장기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 나프록센의 1일 총 투여용량 감소를 고려하여야 한다. 1일 총 1000mg의 나프록센 용량이 적절하지 않다고 판단되는 경우에는 다른 대체약 투여를 고려해야 한다. 중증의 간장애 환자들에게는 이 약을 투여해서는 안 된다.

(2) 제출자료 : 1상 11편, 3상 6편 (총 16편, 허가당시 제출자료 증명서 제출)

[3상임상자료 요약]

단계	시험번호	시험목적	디자인	선정기준	투여방법	투여기간	평가항목	결과
3	*301* (미국) 07.09. ~08.09	NSAID-관련 궤양이 발생할 위험이 있는 피험자에서 PN400 또는 나프록센의 투여 후 위궤양의 발생률을 평가	이중맹검, 무작위배정, 평행군, 활성대조, 다기관	50세 이상 또는 궤양의 병력으로 인해 NSAID-관련 GUs의 위험이 있는 NSAID 복용자 - 무작위배정 438명	- PN400 1일 2회 - naproxen 500mg 1일 2회 - 아침, 저녁 식전 30~60분 복용	6개월	-6개월간 위궤양발생 피험자 비율	- PN400은 대조군 대비 통계적으로 유의하게 위궤양의 발생률이 감소함($p<0.001$)

단계	시험번호	시험목적	디자인	선정기준	투여방법	투여기간	평가항목	결과
3	*302 (미국 07.09 ~08. 09*	NSAID-관련 궤양이 발생할 위험이 있는 피험자에서 PN400 또는 나프록센의 투여 후 위궤양의 발생률을 평가	이중맹검, 무작위배정, 평행군, 활성대조, 다기관	50세 이상 또는 궤양의 병력으로 인해 NSAID-관련 GUs의 위험이 있는 NSAID 복용자 - 무작위배정 423명	- PN400 1일 2회 - naproxen 500mg 1일 2회 - 아침, 저녁 식전 30~60분 복용	6개월	-6개월간 위궤양발생 피험자 비율	- PN400은 대조군 대비 통계적으로 유의하게 위궤양의 발생률이 감소함(p<0.001)
3	*307 (미국) 08.04 ~08. 12*	무릎 골관절염 환자에서 PN400 1일 2회 및 Celecoxib 200mg 1일 1회의 유효성을 평가	이중맹검, 무작위배정, 평행군, 위약대조	6개월의 무릎 OA 병력이 있는 50세 이상의 환자, - 무작위배정 619명	- PN400 1일 2회 -celecoxib 200mg 1일 1회	12주	<1차 유효성> - 12주 WOMAC 통증변화율 - 12주 WOMAC 기능변화율 - 12주 PGA-VAS 변화율	<1차 유효성> - 시험군, 대조군 모두 WOMAC 통증변화율, 기능변화율, PGA-VAS변화율에서 위약군 대비 유의한 차이 보임 - 시험약의 WOMAC 통증변화율, 기능변화율, PGA-VAS변화율 모두 대조군 대비 비열등함을 입증
3	*304 (미국) 07.10 ~09. 03*	NSAID-관련 궤양이 발생할 위험이 있는 피험자에서 PN400의 장기간 안전성을 평가	공개, 다기관, 안전성	- OA, RA, SA환자 - 50세 미만 경우 5년이내 GU 또는 DU의 병력 총239명	- 시험약 1일 2회	12개월	<안전성>	- 이상반응 발현 : 73%(GI 36%) - 치료관련 이상반응 : 28% - SAE : 15건, 13명 (토혈 1건, 약물관련) - 흔한 이상반응(5% 이상) :소화불량, 변비, 구역, 상부호흡기계 감염 - 저함량 아스피린복용으로 인한 이상반응 증가 없음 - 혈액학적 이상: 7명(적혈구, 헤모글로빈 감소 5명, 백혈구 감소 2명) - 임상화학적 이상:12명(BUN, 크레아티닌수치상승 6명, 고혈당 3명, 간수치상승 2명, 칼륨상승 1명)

7. 외국허가현황

. 영국 : Vimovo 500mg/20mg modified-release tablet, AstraZeneca, 10.11.05 허가

. 미국 : Vimovo 500/20, 375/50, Astrazeneca, 10.04.30 허가

. 캐나다 : Vimovo 500/20, 375/20, Astrazeneca, 11.02.04. 허가

. 호주 : Vimovo 500mg/20mg, AstraZeneca, 11.10.16 허가

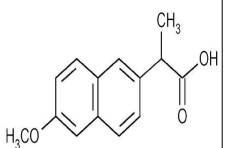
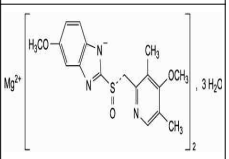
7. 8. 국내허가사항 비교

8.

<별지2>

의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

<table>
<tr><td>회 사</td><td>한국아스트라제네카(주)</td><td>제품명</td><td>비모보정 500/20밀리그램</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>나프록센
에스오메프라졸마그네슘삼수화물</td><td>제 형</td><td>정제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>■ 수입 □ 제조</td><td>분류번호</td><td>114</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품*
□ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타
*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="3">구분 \ 제출자료</td><td colspan="15">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="14">2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">가</td><td colspan="7">나</td></tr>
<tr><td></td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr>
<tr><td>신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>자료범위</td><td>○</td><td>※</td><td>※</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>비고</td><td colspan="15"></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="3">주성분에 대한 정보</td><td>명칭</td><td>일반명</td><td>분자식</td><td>구조식</td></tr>
<tr><td>2-Naphthaleneacetic acid, 6-methoxy-a-methyl-, (S)-.

(+)-(S)-6-Methoxy-a-methyl-2-naphthaleneacetic acid.</td><td>Naproxen</td><td>$C_{14}H_{14}O_3$</td><td></td></tr>
<tr><td>Magnesium bis[5-methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulphinyl]-1H-benzimidazol-1-ide] trihydrate</td><td>Esomeprazole magnesium trihydrate</td><td>$C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2,\ 3H_2O$</td><td></td></tr>
<tr><td>주성분
시험항목</td><td colspan="3">Naproxen (USP)
에스오메프라졸마그네슘삼수화물(별규)
■ 성상 ■ 확인시험
시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">제제
시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험</td></tr>
</table>

	□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
종합 검토의견	*적합*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등