의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.06.29		접수번호	20160165950
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품			
신 청 인 (회사명)	한국메나리니(주)			
제 품 명	스쿠덱사정			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	덱스케토프로펜트로메타몰[DMF등록번호:20130418-180-I-138-01] 트라마돌염산염[DMF등록번호:20130322-161-I-159-08]			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 1정(370.37mg) 중 덱스케토프로펜트로메타몰 36.9밀리그램(덱스케토프로펜으로서 25.0mg) 트라마돌염산 75.0밀리그램			
신청사항	효능효과	트라마돌과 덱스케토프로펜 복합제를 필요로 하는 성인 환자의 중등도 내지 중증의 급성 통증 증상의 단기 치료		
	용법용량	이 약은 충분한 물과 함께 섭취한다. 음식물과 동시에 섭취하면 이 약의 흡수율을 저하시킬 수 있으므로, 빠른 효과가 필요한 경우 최소 식사 30분 전에 투여한다. 이 약을 통째로 삼키기 어려운 경우 분할선을 이용하여 분할하여 투여한다. <u>성인</u> 1회 1정 8시간 간격 투여를 권장하며, 1일 3정을 초과하지 않도록 한다. 이 약은 단기간만 투여하여야 하며 증상이 있는 기간에만 사용하도록 제한하며, 최대 5일을 초과하여 복용하지 않도록 한다. 통증의 강도 및 환자의 반응에 따라 단일성분 진통제로의 변경이 고려되어야 한다. 증상 조절에 필요한 최소 용량을 최단기간 투여하여 이상반응을 최소화한다. <u>고령자</u> 초기 권장 용량은 1정으로 추가 용량은 최소 8시간 간격으로 투여하며, 1일 2정을 초과하지 않도록 한다. 이 약에 대한 우수한 내약성이 확인된 이후에만 용량을 성인의 권장용량인 1일 최대 3정으로 증량할 수 있다.		

		75세 이상의 고령자의 경우 사용 경험이 제한적이므로 주의하여 사용한다. 간장애 또는 신장애 환자 경도 내지 중등도의 간장애 환자의 경우 복용횟수를 줄여 1일 2정 투여하며, 면밀히 관찰하여야 한다. 중증의 간장애 환자에게는 투여하지 않는다. 경도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 60~89 mL/분)의 경우 초기에 1일 2정 투여하며, 중등도 내지 중증의 간장애 환자(크레아티닌 청소율 ≤59 mL/분)에게는 투여하지 않도록 한다. 소아 및 청소년 소아 및 청소년에 대한 이 약의 연구가 없어 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 이 약을 투여하지 않도록 한다.
최종 허가 사항	허가일자	2018.04.04.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		· 영국 : Skudexa 75mg/25mg Film-Coated Tablets, Menarini International Operations Luxembourg S.A.('16.2.2 허가)

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	김수지, 도희정, 오정원
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 김미조, 장정윤 (기시) 박은혜, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 서진주, 우선욱, 정명훈

* 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**

트라마돌과 덱스케토프로펜 복합제를 필요로 하는 성인의 중등도 내지 중증의 급성 통증 증상의 단기 치료

○ **용법·용량**

이 약은 충분한 물과 함께 섭취한다. 음식물과 동시에 섭취하면 이 약의 흡수율을 저하시킬 수 있으므로, 빠른 효과가 필요한 경우 최소 식사 30분 전에 투여한다. 성인 1회 1정 투여를 권장하며, 필요시 추가용량 투여간격은 최소 8시간 이상으로 하되, 1일 3정을 초과하지 않도록 한다. 이 약은 단기간만 투여하여야 하며 증상이 있는 기간에만 사용하도록 제한하며, 어떠한 경우에도 5일을 초과하여 복용하지 않도록 한다. 통증의 강도 및 환자의 반응에 따라 단일성분 진통제로의 변경이 고려되어야 한다. 증상 조절에 필요한 최소 용량을 최단기간 투여하여 이상반응을 최소화한다. 고령자 초기 권장 용량은 1정으로 추가 용량은 최소 8시간 간격으로 투여하며, 1일 2정을 초과하지 않도록 한다. 이 약에 대한 우수한 내약성이 확인된 이후에만 용량을 성인의 권장용량인 1일 최대 3정으로 증량할 수 있다. 75세 이상의 고령자의 경우 사용 경험이 제한적이므로 주의하여 사용한다. 간장애 환자 경도 내지 중등도의 간장애 환자의 경우 복용횟수를 줄여 1일 2정 초과하지 않도록 투여하며, 면밀히 관찰하여야 한다. 중증의 간장애 환자에게는 투여하지 않는다. 신장애 환자 경도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 60~89 mL/분)의 경우 초기투여시 1일 2정을 초과하지 않도록 하며, 중등도 내지 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≤59 mL/분)에게는 투여하지 않도록 한다.

○ 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 혈전반응, 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 처치에 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. 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.

4) 이 약은 알레르기 질환의 병력이 있는 환자에서 주의하여 투여하여야 한다. COX-2 선택적 저해제를 포함하는 다른 비스테로이드성 소염진통제와 덱스케토프로펜과의 병용투여는 피하도록 한다. 증상 조절에 필요한 짧은 기간 동안 최저용량을 투여함으로써 이상반응을 최소화할 수 있다.

5) 권장용량의 트라마돌을 투여한 환자에게서 경련이 보고되었다. 이러한 위험성은 1일 최대 권장 용량인 400mg을 초과하는 용량에서 증가할 수 있다. 추가로, 트라마돌은 발작역치(seizure threshold)를 낮추는 다른 약물을 복용하는 환자에게서 발작 위험을 증가시킬 수 있다. 간질이나 발작위험이 있는 환자는 반드시 필요할 때에만 투여해야 한다.

6) 트라마돌은 장기투여에 의한 내약성으로 인해 육체적, 정신적 중독을 유발할 수 있다. 약물 남용 또는 의존성이 있는 환자에게는 엄격한 감독 하에 단기간 투여한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분 및 아편(오피오이드), 다른 비스테로이드성 소염진통제에 대해 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자

2) 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제 투여 이후 천식 발작, 기관지 수축, 급성

비염, 비용종, 두드러기, 혈관신경성 부종을 경험한 환자
3) 케토프로펜 또는 피브레이트 치료 도중 광과민 또는 광독성 반응을 보인 환자
4) 소화성 궤양, 위장관 출혈이 있거나 위장관 출혈 궤양 또는 천공의 병력이 있는 환자
5) 이전의 비스테로이드성 소염진통제 치료로 인해, 위장관 출혈 또는 천공이 발생한 병력이 있는 환자
6) 만성 소화불량 환자
7) 출혈 또는 출혈성 질환 환자
8) 크론병 또는 궤양성 대장염 환자
9) 기관지 천식의 병력이 있는 환자
10) 중증 심부전 환자
11) 중등도 내지 중증의 신장애(크레아티닌 청소율 < 59 mL/분) 환자
12) 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자
13) 출혈소인, 혈액 응고 장애가 있는 환자, 혹은 항응고제 투여를 받고 있는 환자
14) 구토, 설사 또는 불충분한 수분 섭취로 인한 심한 탈수 환자
15) 알코올, 수면제, 진통제, 마약류 또는 향정신성 약물 등의 급성 중독 환자
16) MAO 저해제를 투여 받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경험이 있는 환자
17) 적절한 치료를 받지 않고 있는 간질 환자
18) 중증의 호흡억제 환자
19) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식혼탁의 위험이 있는 환자
20) 소아 및 청소년
21) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성, 수유부
22) 시프로플록사신염산염 또는 고용량(15 mg/주 이상)의 메토트렉세이트를 투여 받고 있는 환자
23) 관상동맥 우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료
24) 마약 금단 증상 치료 목적의 사용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 알레르기 병력이 있는 환자
2) 신장질환 또는 그 병력이 있는 환자
3) 간질환 또는 그 병력이 있는 환자
4) 심혈관(고혈압, 울혈성 심부전, 허혈성 심장 질환, 말초 동맥 질환) 및/또는 뇌혈관 질환 또는 그 병력이 있는 환자
5) 체액 저류 또는 그 병력이 있는 환자
6) 이뇨제를 투여 중인 환자
7) 심혈관계 질환의 위험 요인(고혈압, 당뇨, 고콜레스테롤, 흡연)이 있는 환자(심장 마비(심근경색) 또는 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있다.)
8) 고령자(특히, 치명적일 수 있는 위장관 출혈, 천공의 비스테로이드성 소염진통제의 이상반응이 증가될 수 있다.)

9) 난임 여성
10) 혈액 및 혈세포 생성 장애 또는 그 병력이 있는 환자
11) 전신홍반성루푸스(SLE) 또는 혼합결합조직병(MCTD) 환자(무균수막염이 발생할 위험이 증가할 수 있다.)
12) 만성 염증성 장질환(궤양성 대장염, 크론병) 병력이 있는 환자
13) 위장장애 또는 그 병력이 있는 환자
14) 수두 환자(비스테로이드성 소염진통제가 드물기는 하나 염증을 악화시킬 수 있다.)
15) 경구용 스테로이드, 일부 항우울제 약물(SSRI)과 같이 소화성 궤양 또는 출혈 위험을 증가시키는 약물, 아스피린 같은 혈액응고 억제제를 투여 중인 환자
16) 이 약과 주성분이 동일한 다른 제품을 투여 중인 환자(각 성분의 1일 최대 투여량을 초과하지 않도록 한다.)
17) 호흡이 곤란한 환자
18) 급성 간헐성 포르피린증과 같은 선천성 포르피린 대사 이상 환자
19) 큰수술 직후 환자
20) 모르핀 병용 또는 반복투여 환자(동물실험에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단 증상을 일으킬 수 있다.)
21) 담도질환 환자(동물 실험에서 대량투여하는 경우 오디괄약근을 수축했다.)
22) 음주 환자
23) 중추신경억제 약물(아편류, 마취제, 페노피아진계 약물, 신경안정제, 진정수면제)를 투여받고 있는 환자
24) 경련의 병력이 있는 환자(경련 발작을 일으킬 수 있으므로 이 약 투여중에는 관찰을 충분히 한다.)

4. 이상반응

이 약의 임상시험 동안 보고된 이상약물반응은 표와 같고, 발현빈도는 다음과 같다:
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.
임상시험 동안 가장 흔하게 보고된 이상약물반응은 구토(2.9%), 구역(2.7%) 및 어지럼증(1.1%)이었다.

신체 기관계	이상약물반응	스쿠덱사정	덱스케토프로펜	트라마돌
혈액 및 림프계	혈소판 증가	흔하지 않게		
	호중구 감소증		매우 드물게	
	혈소판 감소증		매우 드물게	
면역계	과민반응 (호흡곤란, 기관지 경련, 천명, 혈관부종)		매우 드물게	드물게
	과민성 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응		매우 드물게	드물게
	후두 부종	흔하지 않게	드물게	
대사 및	식욕 장애			드물게

영양장애	식욕 감소		드물게	
	저혈당			알려지지 않음
	저칼륨혈증	흔하지 않게		
정신계	불안		흔하지 않게	드물게
	인지 장애			드물게
	혼란 상태			드물게
	의존성			드물게
	환각			드물게
	불면증		흔하지 않게	
	기분변화			드물게
	악몽			드물게
	정신병적 장애	흔하지 않게		
	수면 장애			드물게
신경계	조정 이상			드물게
	어지러움	흔하게	흔하지 않게	매우 흔하게
	간질			드물게
	두통	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게
	불수의근육수축			드물게
	지각 이상		드물게	드물게
	감각 이상			드물게
	졸림	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게
	언어 장애			알려지지 않음
	실신		드물게	드물게
	떨림			드물게
눈	시야흐림		매우 드물게	드물게
	동공확대			알려지지 않음
	동공수축			드물게
	눈 주위 부종	흔하지 않게		
귀 및 미로	이명		매우 드물게	
	현기증	흔하지 않게	흔하지 않게	
심장	서맥			드물게
	심계항진		흔하지 않게	흔하지 않게
	빈맥	흔하지 않게	매우 드물게	흔하지 않게
혈관	순환허탈			흔하지 않게
	홍조		흔하지 않게	
	고혈압 위기	흔하지 않게		
	저혈압	흔하지 않게	매우 드물게	
	기립성 저혈압			흔하지 않게
호흡기, 흉부, 종격동 장애	느린호흡		드물게	
	기관지 경련		매우 드물게	
	호흡곤란		매우 드물게	드물게
	호흡억제			흔하지 않게
위장관	복부불쾌감			흔하지 않게
	복부팽만	흔하지 않게		흔하지 않게
	복통		흔하게	
	변비	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게
	설사		흔하게	흔하지 않게
	구강건조		흔하지 않게	흔하게
	소화불량	흔하지 않게	흔하게	
	고창		흔하지 않게	
	위염		흔하지 않게	

	위장관자극		흔하지 않게	
	구역	흔하게	흔하게	매우 흔하게
	췌장염		매우 드물게	
	출혈성 소화궤양		드물게	
	천공성 소화궤양		드물게	
	소화궤양		드물게	
	구역질			흔하지 않게
	구토	흔하게	흔하게	흔하게
간담도	간염		드물게	
	간세포 손상		드물게	
	간효소 증가	흔하지 않게	드물게	매우 드물게
피부 및 피하조직	여드름		드물게	
	안면부종	흔하지 않게	매우 드물게	
	다한증	흔하지 않게	드물게	흔하게
	광과민반응		매우 드물게	
	소양증		매우 드물게	흔하지 않게
	발진		흔하지 않게	흔하지 않게
	스티븐스 존슨 증후군		매우 드물게	
	독성표피괴사용해 (라이엘증후군)		매우 드물게	
	두드러기	흔하지 않게	드물게	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직	요통		드물게	
	근무력			드물게
신장 및 비뇨기계	배뇨장애			드물게
	혈뇨	흔하지 않게		
	배뇨장애			드물게
	신장염		매우 드물게	
	신장증후군		매우 드물게	
	다뇨증		드물게	
	급성신부전		드물게	
	뇨저류			드물게
생식기계 및 유방	월경 장애		드물게	
	전립선 장애		드물게	
전신 및 투여부위 상태	무력증	흔하지 않게	흔하지 않게	
	오한	흔하지 않게	흔하지 않게	
	불편감	흔하지 않게		
	이상감	흔하지 않게		
	약물금단증후군 (드물게: 초조, 불안, 신경과민, 불면증, 운동과다증, 떨림 및 위장관 증상 / 매우 드물게: 공황 발작, 심각한 불안, 환각, 감각이상, 이명, 비정상적 중추신경계 증상(혼란, 망상, 이인증, 현실감 상실, 편집증 등))			드물게/ 매우 드물게
	피로		흔하지 않게	흔하게
	권태감		흔하지 않게	
	말초부종		드물게	
	통증		흔하지 않게	
실험실적 검사	혈압 상승	흔하지 않게	드물게	드물게
	혈중 알칼리인산분해효소(ALP) 증가	흔하지 않게		

	혈중 젖산탈수소효소(LDH) 증가	흔하지 않게		

이 약의 주성분에 대해 알려진 이상약물반응은 다음과 같다.

<u>덱스케토프로펜</u>

가장 흔하게 보고되는 이상약물반응은 위궤양, 천공 또는 위장관 출혈과 같은 위장관계 이상반응으로 때때로, 특히 노인에서 치명적일 수 있다. 투여 후 구역, 구토, 설사, 복부팽만감, 변비, 소화불량, 복부 통증, 흑변, 토혈, 궤양성 구내염, 대장염 및 크론병의 악화가 보고되었다. 덜 빈번하게 위염이 관찰되었고, 비스테로이드성 소염진통제와 관련하여 부종, 고혈압 및 심부전이 보고되었다.

다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로, 다음과 같은 바람직하지 않은 작용이 나타날 수 있다: 무균 수막염(전신홍반루푸스(SLE) 및 혼합결합조직병(MCTD) 환자에서 우세하게 나타날 수 있다.), 혈액학적 반응(자반병, 재생불량성-용혈성 빈혈, 그리고 드물게 무과립구증과 골수 형성부전증 등이 나타날 수 있다.) 매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피괴사용해와 같은 수포성 반응이 발생했다.

임상시험 및 역학 자료에 의하면 일부 비스테로이드성 소염진통제(특히 고용량 및 장기치료시)가 동맥 혈전 반응(심근경색 또는 뇌졸중)의 위험을 약간 증가시키는 것과 연관될 수 있다고 알려져 있다.

<u>트라마돌</u>

가장 흔하게 보고된 이상약물반응은 구역 및 어지럼증으로, 모두 10% 이상의 환자에서 발생했다. 권장 용량을 상당히 초과하거나 다른 중추작용 우울증 약물과 병용투여 시 호흡억제가 나타날 수 있다. 인과관계는 확립되지 않았지만 천식의 악화가 보고된 바 있다. 간질성 경련은 주로 고용량의 트라마돌을 투여한 후나 발작역치를 낮추거나 뇌경련을 유도하는 약물과 병용투여한 후에 발생했다. 마약중단 중 나타나는 것과 유사하게 금단증상(초조, 불안, 신경과민, 불면증, 운동과다증, 떨림, 위장관 증상)이 나타날 수 있다. 트라마돌 중단 시 매우 드물게 나타나는 증상은 공황 발작, 심한 불안, 환각, 지각 이상, 이명 및 비정상적 중추신경계 증상(혼란, 망상, 이인증, 현실감 상실, 편집증)이 있다.

5. 일반적 주의

1) 중추신경 억제 약물 또는 알코올과 트라마돌을 병용투여하면 중추신경계 효과를 강화시킬 수 있다. 이 약의 효과를 증가시킬 수 있으므로 이 약을 투여 중인 환자는 알코올을 섭취하지 않는다.
2) 운전 및 기계 조작에 미치는 영향 : 이 약은 어지러움, 피로, 시야혼탁, 졸음 등을 유발할 가능성이 있어 운전이나 기계 조작에 영향을 미칠 수 있는데, 특히 향정신성 약물 또는 알코올과 함께 복용할 때 적용된다. 이러한 효과를 인지하면 증상이 사라질 때까지 운전이나 기계 조작을 하지 않는다.
3) 위장관계 이상반응 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 궤양성 질환 또는 위장관 출혈의 병력이 있는 환자에게 처방시 극심한 주의를 기울여야 한다. 소화성 궤

양 질환 및/또는 위장관 출혈의 병력이 있는 환자의 경우 이러한 위험인자가 없는 환자에 비해 비스테로이드성 소염진통제 투여 시 위장관 출혈의 발생 위험이 10배 이상 증가하였다. 위장관계 출혈을 증가시키는 다른 위험인자로는 경구용 코르티코스테로이드 또는 항응고제 병용, 비스테로이드성 소염진통제의 장기 사용 알코올 섭취, 고령, 허약한 건강상태 등이 있다. 치명적인 위장관계 이상반응에 대한 자발적 보고의 대부분은 고령자 및 허약자에 대한 것이므로, 이러한 환자에게 이 약을 투여 시 특별히 주의하여야 한다.

4) 고혈압 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압을 일으키거나, 기존의 고혈압을 악화시킬 수 있으며, 이로 인해 심혈관계 유해사례의 발생률이 증가될 수도 있다. 티아지드계 이뇨제 또는 루프형 이뇨제를 복용중인 환자가 비스테로이드성 소염진통제 복용시 이들 요법에 대한 반응이 감소될 수 있다. 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압 환자에서 신중히 투여해야 한다. 이 약의 투여 초기와 투여기간 동안에 혈압을 면밀히 모니터링 해야 한다.
5) 울혈심부전 및 부종 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 저류 및 부종이 관찰되었다. 이 약은 체액저류 또는 심부전이 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다.
6) 신장 안전성: 신기능이 손상된 환자에서는 주의하여야 한다. 이러한 환자에서 비스테로이드성 소염진통제를 투여하면 신기능의 악화, 체액 저류 및 부종을 일으킬 수 있다. 이뇨제 치료를 받고 있는 환자나 저혈량증이 발생할 위험이 있는 환자에서도 신장독성이 증가할 위험이 있으므로 주의하여야 한다. 치료 중 탈수 및 신장 독성 증가를 예방하기 위하여 적절한 수분 섭취가 보장되어야 한다.

   모든 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 혈장 요소 질소 및 크레아티닌을 증가시킬 수 있다. 다른 프로스타글란딘 합성 저해제와 같이, 사구체 신염, 간질성 신염, 신장 유두 괴사, 신증 증후군 및 급성 신부전을 초래할 수 있는 신장 시스템 이상반응과 연관될 수 있다.

   비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용 시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 심부전 환자, 신장애 환자, 간장애 환자, 이뇨제나 ACE 억제제를 투여 중인 환자, 혈액량 감소의 위험이 있는 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 환자들에게 비스테로이드성 소염진통제를 투여 시 신장기능 저하와 체액 저류가 나타날 수 있다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.
8) 간 안전성: 간기능이 손상된 환자에서는 주의하여야 한다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로, 이 약은 일부 간 매개변수(AST, SGOT, ALT, SGPT)에 일시적으로 일부 증가를 일으켰다. 이러한 매개변수가 증가한 경우 치료는 중단되어야 한다.
9) 피부반응: 박탈 피부염, 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사용해를 포함한 일부 치명적인 심각한 피부반응들이 비스테로이드성 소염진통제 사용과 관련하여 매우 드물게 보고되었다. 환자는 치료 초기에 이러한 이상반응의 발생 위험이 가장 높은 것으로 보이며, 대부분의 경우 한 달 이내에 이상반응이 발생했다. 덱스케토프로펜은 피부 발

진, 점막 병변 또는 기타 과민반응의 징후가 처음 발생할 때 증단되어야 한다.

10) 아나필락시스성 쇼크가 매우 드물게 관찰되었다. 덱스케토프로펜 투여 후 심각한 과민반응의 징후가 처음 발생하면 치료를 중단해야 한다. 증상에 따라 의학적으로 필요한 절차가 의료 전문가에 의해 시작되어야 한다.
아나필락시스양 반응은 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 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 아나필락시스양 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.

11) 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 주의 깊게 사용하여야 한다.

12) 예외적으로, 수두가 심각한 피부 및 연조직 감염 합병증의 원인이 될 수 있다. 현재까지 이러한 염증의 악화에서 비스테로이드성 소염진통제의 기여를 배제할 수 없으므로, 수두의 경우 덱스케토프로펜을 사용하지 않는 것이 바람직하다.

13) 호흡이 억제된 환자의 치료 또는 중추신경 억제약물을 병용투여하거나 권장용량을 크게 초과하여 투여한 경우 호흡 저하의 가능성을 배제할 수 없으므로 주의하여야 한다.

14) 트라마돌은 아편 효능약이지만 모르핀 금단 증상을 억제할 수 없으므로 마약 금단 증상 환자에 대한 적절한 대체약물은 아니다.

15) 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.

16) 이 약의 약리학적 특성상 발열 및 염증의 다른 증상과 징후를 나타나지 않게 하여 통증성 및 비감염성 조건하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다.

6. 상호작용

이 약의 약물상호작용에 관해서는 연구되지 않았으나, 이 약의 주성분인 덱스케토프로펜과 트라마돌 각각에 대해 보고된 상호작용은 다음과 같다.

덱스케토프로펜

다음의 상호작용은 비스테로이드성 소염진통제에서 공통적으로 적용된다.

1) 바람직하지 못한 병용투여:

- 고용량(≥3g/일)의 살리실산 등의 다른 비스테로이드성 소염진통제: 여러 종의 비스테로이드성 소염진통제를 동시 투여하는 것은 상승작용을 통해 위장관 궤양, 출혈의 위험을

증가시킬 수 있다.

- 항응고제: 비스테로이드성 소염진통제는 덱스케토프로펜의 높은 혈장 단백 결합, 혈소판 작용을 저해하고 위장관 점막에 상해를 줌으로써 와파린과 같은 항응고제의 효과를 증가시킨다.
- 헤파린: 혈소판 작용을 저해하고 위장관 점막에 상해를 줌으로써 출혈의 위험을 증가시킨다. 병용을 피할 수 없을 경우 신중히 모니터링 하여야 한다.
- 코르티코스테로이드: 위장관 궤양 또는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 리튬(여러 종의 비스테로이드성 소염진통제와 함께 처방된 경우): 비스테로이드성 소염진통제는 혈중 리튬 농도를 높여 독성을 나타낼 수 있다(신장을 통한 리튬 분비가 감소함). 따라서, 이 약의 투여를 개시, 적용, 투약 중단의 기간 동안 이 인자를 주의깊게 모니터링 해야 한다.
- 15 mg/주 이상 고용량의 메토트렉세이트: 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여로 신세뇨관에서 메토트렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 혈액학적 독성이 증가될 수 있다.
- 히단토인(페니토인 포함)과 설파아마이드: 이들을 함유하는 약물의 독성을 증가시킬 수 있다.
- 시프로플록사신염산염과 병용 투여 시 드물게 경련이 나타날 수 있다.
- 미소프로스톨 또는 프로톤 펌프 억제제 : 이러한 약물과 병용 투여 시 위장관 위험이 증가할 수 있다.

2) 주의를 요하는 병용투여:

- 이뇨제, ACE 억제제, 항균 아미노글리코사이드, 안지오텐신 II 수용체 길항제: 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여는 이뇨제와 항고혈압 약물의 작용을 감소시킬 수 있다. 신장 기능이 손상된 일부 환자에서(수분 부족 환자 또는 고령자), 이들 약물과의 병용 투여는 가역적인 신장 기능의 악화를 유발한다. 이 약과 이뇨제를 병용 투여 시 환자가 적절한 체내 수분함량을 유지하고 있는가를 확실히 확인하고 치료 개시 시 신장 기능을 모니터링 해야 한다. 특히 칼륨보존형 이뇨제와 병용 투여 시 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로, 혈중 칼륨 농도를 모니터하여야 한다.
- 15 mg/주 이하 저용량의 메토트렉세이트: 일반적으로 항염증제에 의해 신장 청소율이 감소하여, 메토트렉세이트의 혈액학적 독성이 증가된다. 병용투여 초기에 매주 혈액학적 수치들을 모니터하며 신중히 투여한다. 고령자의 경우에도 가벼운 신장 기능 저해의 여부를 계속 관찰한다.
- 펜톡시필린: 이 약과 병용 투여 시 출혈이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 임상적 수치를 계속 모니터링하고 출혈시간을 더욱 자주 점검한다.
- 지도부딘 : 망상적혈구에 대한 작용으로 인해 적혈구 라인의 독성 위험이 증가하고 비스테로이드성 소염진통제 투여 개시 1주일 후에 심각한 빈혈이 발생할 수 있다. 비스테로이드성 소염진통제 투여 1~2주 후에 CBC 및 망상적혈구 수를 점검한다.
- 설포닐우레아 : 비스테로이드성 소염진통제는 설포닐우레아의 혈당강하작용을 증가시킬 수 있다.

- 저분자량 헤파린 : 수술 후 혈전색전증 예방을 위해 저분자량 헤파린과 이 약을 동시에 투여할 경우, 출혈 위험의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나 실험실적 데이터가 존재하지 않으므로, 동시 투여될 경우 각별히 주의해야 한다.
- 시프로플록사신염산염수화물 외의 다른 퀴놀론계 항생제와 병용 투여 시에도 경련을 일으킬 위험성이 있으므로 신중히 투여한다.
- 알코올 : 특히 위장관이나 중추신경계와 관련된 이상반응의 발생 위험을 증가시킨다.

3) 고려해야 할 관련사항:
- 베타차단제: 비스테로이드성 소염진통제와 함께 사용될 경우 프로스타글란딘 합성 저해로 인해 항고혈압 효과가 감소될 수 있다.
- 시클로스포린과 타크로리무스: 신장의 프로스타글란딘을 매개로 한 작용으로 인해 신독성이 증가될 수 있다. 병용치료 기간 동안, 신장 기능을 점검해야 한다.
- 혈전 용해제: 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 프로베네시드와 설핀피라존: 이 약의 혈장 농도가 증가될 수 있다. 이 상호작용은 세뇨관 분비부위와 glucuronoconjugation 부위에서의 억제 기전 때문일 수 있으며, 이 약의 용량 조절이 필요하다.
- 강심배당체: 비스테로이드성 소염진통제는 혈중 강심배당체 농도를 상승시킬 수 있다.
- 미페프리스톤: 프로스타글란딘 합성효소 억제제가 미페프리스톤의 효능을 변화시킬 수 있으므로, 비스테로이드성 소염진통제는 미페프리스톤 투여 후 8～12일 동안 투여하지 않는다.
- 항혈소판제 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) : 이 약과 병용 시 위장관 출혈의 위험이 증가할 수 있다.
- 제산제 : 이 약과 병용 투여 시 비스테로이드성 항류머티즘 약물의 흡수를 지연시킨다.
- 퀴놀론계 항생제: 동물시험 결과 비스테로이드성 소염진통제와 고용량의 퀴놀론을 병용투여하면 발작 위험을 증가시킬 수 있다.
- 테노포비어: 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여하면 혈중 요소질소(BUN) 및 크레아티닌의 농도가 증가되므로, 신장 기능에의 잠재적인 시너지 영향을 조절하기 위하여 신장 기능을 모니터링 하여야 한다.
- 데페라시록스: 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여하면 위장관 독성이 증가될 수 있으므로 임상적 수치를 면밀히 모니터링 하여야 한다.
- 페메트렉시드: 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여하면 페메트렉시드의 배설이 감소하므로, 고용량의 비스테로이드성 소염진통제를 투여할 경우 주의가 필요하다. 경도 내지 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 청소율 45~79 mL/분)의 경우 페메트렉시드 투여 전후로 이틀간 비스테로이드성 소염진통제를 투여하지 않도록 한다.

<u>트라마돌</u>

1) 바람직하지 못한 병용투여:
- MAO 억제제: 마약류 페티딘을 투여하기 전 14일 동안에 MAO 억제제로 치료받은 환자에서 생명을 위협하는 중추신경계, 호흡 및 심혈관 기능에의 이상반응이 관찰되었다.

트라마돌과 MAO 억제제의 병용투여 시에도 동일한 이상반응을 배제할 수 없으므로 병용투여하지 않도록 한다.

- 쿠마린 유도체(와파린): 일부 환자에서 주요 출혈 및 반상출혈과 함께 INR 증가가 보고되어 병용투여 시 주의가 필요하다.
- 아편 유사 수용체의 혼합형 효능/길항제(부프레노르핀, 날부핀, 펜타조신): 순수 효능제의 진통 효과가 이론적으로 감소할 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.

2) 주의를 요하는 병용투여:

- 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs), 삼환계 항우울제, 항정신병약물, 발작역치 저하 약물(부프로피온, 미르타자핀, 테트라히드로칸나비올): 트라마돌을 경련(발작)을 유발할 수 있는 이 약물들과 병용투여 시 경련 유발 가능성을 높인다.
- 세로토닌성 약물(SSRI, SNRI, MAO 억제제, 삼환계 항우울제, 미르타자핀): 트라마돌과 병용투여 시 세로토닌 독성을 유발할 수 있다. 세로토닌 증후군은 자발적인 간헐성 경련, 동요나 발한을 동반한 유도된 또는 안구 간헐성 경련, 떨림과 과다반사, 과긴장, 체온 38℃ 이상 및 유도된 안구 간헐성 경련 중 하나가 관찰될 때 가능성이 높다. 세로토닌성 약물의 중단은 일반적으로 빠른 개선을 제공하며, 치료는 증상의 종류 및 정도에 따라 달라진다.
- 퀴니딘과 병용시 상호 이상반응이 증가될 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 디곡신과 병용시 디곡신 중독이 나타났다는 보고가 있으므로 신중히 투여한다.

3) 고려해야 할 관련사항:

- 중추 작용 항우울제 약물 또는 알코올과 병용투여 시 중추신경계 효과를 강화시킬 수 있다.
- 시메티딘(효소 저해제)와 병용투여하거나 이전에 투여한 경우 약물동력학 연구 결과 임상적으로 관련 있는 상호작용이 발생할 가능성이 적다.
- 카르바마제핀(효소 유도제)을 병용투여하거나 이전에 투여한 경우 트라마돌의 진통효과를 감소시키거나 작용시간을 단축시킬 수 있다.
- 온단세트론(항구토제)을 수술 전후에 투여한 제한된 연구에서, 수술 후 통증이 있는 환자에서 트라마돌의 투여량이 증가했다.
- CYP3A4 저해제(케토코나졸, 에리스로마이신)는 트라마돌과 그 활성 대사체의 대사를 저해할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부, 임신 가능성이 있는 여성 및 수유부에게 투여하지 않는다. 이 약의 임부, 수유부에 대한 연구는 없으나, 이 약의 주성분에 확인된 정보는 다음과 같다.

1) 수태능 : 덱스케토프로펜은 여성의 임신능력을 저하시킬 수 있으므로 임신을 계획중인 여성은 복용하지 않는 것이 좋다. 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용하는 여성에서 일시적인 불임이 보고되었다. 임신이 어렵거나 불임치료를 하고 있는 여성은 이 약의 투여를 중지하는 것이 바람직하다.

2) 임부

(1) 덱스케토프로펜

① 동물실험을 통해 고용량에서 이 약의 프로스타글란딘 합성 저해작용으로 인해 태자에 대한 영향이 확인되었다.

② 모든 프로스타글란딘 합성 억제제는 태아에게 다음과 같은 영향을 미칠 수 있다.

- 신기능 장애(양수과소증을 수반하는 신부전이 나타날 수 있음)
- 임신 말기의 임부와 태아 : 매우 적은 용량에서도 항응고 효과가 나타날 수 있어 출혈 시간을 지연시킨다.
- 자궁 수축을 억제하여 출산을 지연시킬 수 있다.

③ 또한 비스테로이드성 소염진통제는 자궁내 수축 혹은 동맥관 폐쇄를 유도하여 신생아의 폐성 고혈압 및 호흡 불충분을 일으킬 수 있다. 비스테로이드성 소염진통제는 태아 혈소판 기능과 태아 신장 기능을 억제하여 신생아 무뇨증을 일으킬 수 있다. 이 약의 임부에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부에게 투여하지 않는다.

(2) 트라마돌

① 동물 실험 및 in vitro 실험에서 돌연변이성, 발암성, 생식독성이 나타났으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 말 것(동물실험에서 고용량의 트라마돌 투여는 장기의 발달, 골화, 신생아 사망에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 트라마돌은 태반을 통과한다. 임산부와 신생아에 대한 트라마돌의 안전성은 입증되지 않았다.)

② 출생전 또는 출생중 투여한 트라마돌은 자궁수축에 영향을 주지 않는다. 임신 말기 고용량을 단기간 투여할 경우 신생아의 호흡 억제가 나타날 수 있다. 임신 중 장기 투여는 신생아에게 금단증상을 야기할 수 있다.

3) 수유부

(1) 덱스케토프로펜: 모유를 통해 이행되는지 여부에 대해선 알려진 바가 없으므로 수유부는 이 약을 복용하지 않는다.

(2) 트라마돌: 수유부 복용량의 약 0.1%가 모유중으로 분비되므로 수유부에게 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 이 약을 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 비스테로이드성 소염진통제에 대한 이상반응, 특히 치명적일 수 있는 위장관 출혈 및 천공의 발생 빈도가 증가하므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

과량 투여한 경우 가까운 병원 응급실을 즉시 방문한다.

이 약의 과량투여는 보고된 바 없으므로, 각 주성분의 자료를 참고한다.

1) 증상

- 덱스케토프로펜: 구토, 식욕부진, 복통, 졸림, 어지러움, 방향감각상실, 두통
- 트라마돌: 동공수축, 구토, 심혈관 허탈, 의식소실에 따른 혼수, 경련, 호흡억제에 따른 호흡곤란

2) 처치

- 덱스케토프로펜: 과량 투여한 경우, 관찰되는 증상은 즉시 치료하고, 5mg/kg 이상을 복용했다면 한시간 이내에 활성탄을 투여한다. 이 약은 투석에 의하여 제거될 수 있다.
- 트라마돌: 기도를 확보하고, 증상에 따라 호흡과 심혈관 기능을 유지한다. 호흡곤란에 대한 해독제는 날록손이다. 동물실험에서 날록손은 경련에 효과가 없었다. 이러한 경우에는 디아제팜을 정맥 투여하여야 한다.

  경구 중독 시 두 시간 이내에 활성탄으로 위장관 세척이 권장된다. 이 약은 투석에 의하여 제거될 수 있으나, 혈액투석 또는 혈액 여과로는 혈청에서 최소한으로 제거된다(투석 4시간동안 트라마돌 7% 이하가 제거). 따라서 혈액투석 또는 혈액 여과 단독으로는 트라마돌 급성 중독의 치료에 적합하지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 직사일광을 피하기 위해 의약품을 원래의 용기에 보관하고, 사용(유효)기간이 경과한 뒤에는 사용하지 않도록 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

덱스케토프로펜은 비스테로이드성 항염증 약물로 작용기전은 COX 저해를 통한 프로스타글란딘 합성 감소와 관련되어 있다. 또한 프로스타글란딘의 합성 억제는 키닌 등 다른 염증조절 매개체에 영향을 주어 직접적인 작용에 추가되는 간접적인 작용을 발생시킬 수 있다. 덱스케토프로펜은 실험동물 및 인간에서 COX-1 및 COX-2 활성에 억제제인 것으로 입증되었다.

트라마돌염산염은 중추작용 합성 아편양 진통제이다. 트라마돌은 기타 아편양 진통제와 마찬가지로 시험관 내에서 노르에피네프린 및 세로토닌의 재흡수를 억제하는 것으로 확인되었는데, 이러한 작용기전은 트라마돌의 전반적인 진통 프로파일에 독립적으로 기여할 수 있다.

트라마돌은 진해작용을 하는데, 모르핀과 대조적으로 광범위한 조건에서 트라마돌의 진통용량은 호흡억제 효과가 없다. 또한 위장관 운동성도 보다 낮은 수준으로 영향을 받는다. 심혈관계에 미치는 영향은 약하며 역가는 모르핀의 1/10~1/6 수준인 것으로 보고되고 있다.

2) 약동학적 정보

덱스케토프로펜과 트라마돌의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 각 성분의 약물동태학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다.

3) 임상시험 정보

중등도 내지 중증의 통각수용성 통증(치통, 체성 통증 및 내장 통증 포함) 모델에 대한 임상시험에서 이 약의 진통 효과가 입증되었다.

복식 자궁적출술 후 중등도 내지 중증의 통증이 있는 평균 연령 47.6세(25~73세)의 환자 606명에 대한 다회투여, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군 시험에서, 단일성분 제제와 비교하여 복합제의 진통 효과는 시험약을 1차 투여한 후 8시간 동안 통증 강도 차이의 합(SPID8)으로 평가하였고, 통증 강도는 100mm 시각통증척도(VAS)로 평가하였다. SPID8 값이 보다 높을수록 통증 완화 정도가 큰 것을 나타낸다. 이 약으로 치료 시, 동일한 용량(덱스케토프로펜 25mg) 또는 보다 높은 용량(트라마돌 100mg)으로 투여한 단일성분 제제와 비교하여 유의하게 더 큰 진통 효과가 나타났고, 결과는 다음과 같다: 스쿠덱사정(241.8), 덱스케토프로펜 25mg(184.5), 트라마돌 100mg(157.3).

고관절 전치환성형술 후 중등도 내지 중증의 통증이 있는 평균 연령 61.9세(29~80세)의 환자 641명에 대한 다회투여, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군 시험에서, 단일성분 제제와 비교하여 복합제의 진통 효과는 시험약을 1차 투여한 후 8시간 동안 평가하였다(SPIDD8). 이 약으로 치료 시, 동일한 용량(덱스케토프로펜 25mg) 또는 보다 높은 용량(트라마돌 100mg)으로 투여한 단일성분 제제와 비교하여 유의하게 더 큰 진통 효과가 나타났다: 스쿠덱사정(246.9), 덱스케토프로펜 25mg(208.8), 트라마돌 100mg(204.6). 이 약을 투여한 후 처음 8시간 동안, 환자들은 유의하게 더 낮은 통증 강도를 보고하였고(평균 PI-VAS=26.3), 덱스케토프로펜 25mg(평균 PI-VAS=33.6) 및 트라마돌 100mg(평균 PI-VAS=33.7) 대비 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p< 0.0001$).

4) 독성시험 정보 등

병용요법에 대한 비임상 자료에서, 안전성 약리 및 반복투여 독성시험에 대한 기존 연구 결과에 근거하여 인간에 대한 특별한 위험 요소는 확인되지 않았다.

덱스케토프로펜과 트라마돌의 병용요법은 시험관 내 및 생체 내 시험을 통해 평가하였을 때 심혈관계에 대해 유의한 영향을 미치지 않았다. 트라마돌 단독요법과 비교하여 병용요법 시 소화기계 통과 지연작용이 덜하게 관찰되었다.

랫트에 대한 13주 만성 독성 시험에서, 단독요법 또는 병용요법으로 투여하였을 때 무해용량(NOAEL)은 덱스케토프로펜의 경우 6 mg/kg/일 이었고 트라마돌의 경우 36 mg/kg/일(최고 시험용량)이었다. (이는 각각 덱스케토프로펜 25mg 및 트라마돌 75mg의 단일 임상용량으로 덱스케토프로펜 및 트라마돌에 대한 인간 노출량의 25.10배와 1.38배에 해당되는 용량을 단회투여 한 후 무해용량(NOAEL)에서 AUC 기반 노출량에 해당됨).

덱스케토프로펜 또는 트라마돌에 대해 이전에 설명된 것이 아닌 새로운 독성은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 덱스케토프로펜트로메타몰

* 주성분 제조원 : Lusochimica S.p.A

- 주소 : Pisa Plant, Via Livornese, 897 56122 – La Vettola (Pisa), Italy
- DMF 등록번호 : 20130418-180-I-138-01

○ 트라마돌염산염

* 주성분 제조원 : Proto Chemicals AG

- 주소 : Tschachen 2, 8756 Mitlodi, Switzerland
- DMF 등록번호 : 20130322-161-I-159-08

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사, 재심사 기간(6년)

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임
   - 재심사기간 : 2018.04.04 ~ 2024.04.03.
   - 재심사신청기간: 2024.04.04 ~ 2024.07.03.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.06.29.				1. 2012.04.09. 2. 2012.04.27.
보완요청 일자		2016.08.30.	2016.08.30.	2016.09.20.	1. 2012.06.11. 2013.01.02. 2. 2012.08.07. 2012.11.16.
보완접수 일자		2017.05.16.	2017.05.16.	2018.01.31.	1. 2013.01.28. 2013.04.12. 2. 2012.12.18. 2013.03.06.
최종처리 일자	2018.04.04.				1. 2013.04.18. 2. 2013.03.25.

1. 덱스케토프로펜트로메타몰 20130418-180-I-138-01

2. 트라마돌염산염 20130322-161-I-159-08

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 및 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

제출자료 / 구분	자료번호																																				
	1	2															3				4									5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
제출범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	△	△*	x	x	x	△*	x	x	○*	※	※	○	x	○	○	주2
제출여부	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	○	○	x	○	x	○	x	x	x	x	○	○	x	○	○		

면제여부 : 주 2. 복합제제의약품의 경우 4 및 5의 자료는 신물질에 대한 자료로서 제출하여야 하며, ＊표의 경우에는 「의약품등의독성시험기준」중 복합제의 제제별 독성시험방법에 의한 독성에 관한 자료와 복합제의 약리작용에 관한 자료를 추가 첨부하여야 한다. 다만, 복합제의 배합에 대한 명확한 근거자료를 첨부하여 배합사유에 대한 타당성이 인정되는 경우 복합제의 약리작용에 관한 자료를 면제할 수 있다.

- 면제근거: '4-바(1)'은 경구투여제제이므로 면제

○ 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
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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

5. 약리작용에 관한 자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 다른 약리기전의 통증치료제인 덱스케토프로펜과 트라마돌의 복합제로 급성 통증의 치료에 사용하고자 허가신청함
- 비임상시험자료에서 13주 반복투여독성시험, 효력시험, 안전성약리(심혈관계 영향) 자료가 제출되어 복합제 투여시 단일제와의 안전성 프로파일이 유사하고, 효과에서는 개선됨이 확인됨
- 임상시험자료는 자료요건을 입증할 수 있는 자료가 미비하였으나, 3상 임상시험의 근거가 될 수 있는 DDI 시험 및 2상 용량 결정시험이 제출되었으며, 3상 임상시험에서 급성 통증을 확인할 수 있는 체성 및 내성 통증 모델에 대한 효과에서 단일제보다 우월함을 확인함. 또한, 안전성 프로파일에서도 단일제와 일치함을 확인함

- 개발국에서는 트라마돌이 마약으로 관리되고 있음에 대한 현황이 제출되었고, RMP를 실시하고는 있으나, 위해성 완화전략이 첨부문서 및 환자용 리플릿으로 실시하고 있어 크게 안전성 이슈가 있어 관리되고 있는 품목으로 판단되지는 아니함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스쿠덱사정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 해열, 진통, 소염제 (114)
- 약리작용 기전 :
  - 덱스케토프로펜트로메타몰 : MSAIDs
  - 트라마돌염산염 : 오피오이드 수용체 효능제
- 기타 약물의 간단한 설명
  - “스쿠덱사정”은 주성분 덱스케토프로펜 25mg과 트라마돌염산염 75mg을 함유한 복합제로 국내에는 최초로 도입되는 복합제임
- 당해 의약품의 간단한 특장점
  - 덱스케토프로펜과 트라마돌염산염의 진통 효능 및 지속시간을 증가시키면서 개별성분, 특히 트라마돌 성분의 필요량을 감소시키기 위하여 개발되었음

1.2. 기원 및 개발경위

- “스쿠덱사정”은 주성분 덱스케토프로펜 25mg과 트라마돌염산염 75mg을 함유한 복합제로 국내에는 최초로 도입되는 복합제임.
- 덱스케토프로펜과 트라마돌염산염의 진통 효능 및 지속시간을 증가시키면서 개별성분, 특히 트라마돌 성분의 필요량을 감소시키기 위하여 개발되었음.
- 두 성분은 약동학 및 약력학 프로파일이 서로 다르며 상호 보완적임.

- 두 성분 모두 수십년 동안 전 세계적으로 사용되어 안전성 및 내약성 프로파일이 확립된 바, 스쿠덱사정은 두 가지 성분의 장단점을 보완한 속방형 필름코팅정제로 중등도 내지 중증의 급성 통증의 치료제로 개발됨.
- 영국 메나리니사가 2016.02.02.에 허가를 득함.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 영국 CPP(2016.02.02)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- '트라마돌과 덱스케토프로펜 복합제를 필요로 하는 성인 환자의 중등도 내지 중증의 급성 통증 증상의 단기 치료'에 대한 적응증을 부여 받음
- 덱스케토프로펜은 비스테로이드성 소염진통제(NSAISD)로 빠른 흡수와 신속한 작용 발현을 특징으로 하는 반면, 트라마돌염산염은 중추 작용성 진통제로 장시간 진통효과를 유지함. 따라서, 덱스케토프로펜과 같은 NSAID와 트라마돌과 같은 아편유사 진통제의 병용 시 효과적인 진통효과를 제공하며 아편유사제의 사용량 및 이상반응을 감소시킬 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용이나 특성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

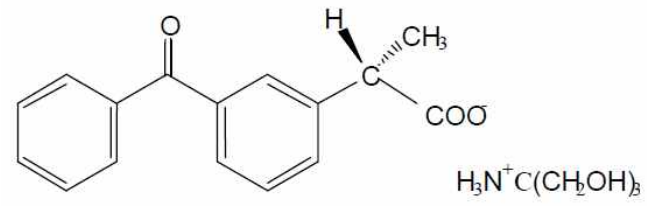
- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

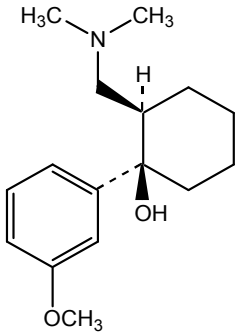
2.1.1. 일반정보

- 명칭 : S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionate of 1,1,1-tris(hydroxymethyl)methylammonium
- 일반명 : 덱스케토프로펜트로메타몰(Dexketoprofen Trometamol)
- 분자식 : C16H14O3· C4H11NO3 (MW 375.33)/ C16H14O3 (MW 254.28)
- 구조식 :



- 명칭 : (1R,2R)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxy-phenyl)cyclohexan-1-ol hydrochloride
- 일반명 : 트라마돌염산염

- 분자식 : C16H25NO2·HCl (MW 299.84)
- 구조식 :



· HCl

및 거울상이성질체

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 덱스케토프로펜트로메타몰

■ 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*

- 트라마돌염산염 : 'EP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	1) PVDC/PVC/Alu 2) Alu/Alu	기준에 적합함
중간조건시험	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP	Study #	결과
반복투여	랫드 310마리(암 155, 수 155)	경구	1일 1회 (13주)	T:D=1:1.5 또는 1:6 T/D 0/0, 3/4.5, 6/9, 3/18, 6/36, D 6, T 36 mg/kg	O	79040	NOAEL: 덱스케토프로펜 6 mg/kg/일, 트라마돌 36 mg/kg/일 (단독투여 또는 병용투여 시)
	랫드 80마리(암 40, 수 40)	경구	1일 1회 (4주)	T:D=1:1.5 또는 1:6 T/D 0/0, 3/4.5, 6/9, 9/13.5, 3/18, 6/36, 9/54 mg/kg	O	78720 EXT	13주 반복투여 독성시험의 최대 권장용량은 덱스케토프로펜 9 mg/kg/일, 트라마돌 56 mg/kg/일

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 4주 예비 독성시험
  - 덱스케토프로펜과 트라마돌의 병용 투여는 모든 시험 용량 수준에서, 랫드에 대해 낮은 수준의 독성 나타냄. 이 시험에서 관찰된 독성학적 소견, 즉, 약간의 빈혈, 상대적 신장 및 비장 무게 증가 및 위 병변의 산발적 발생은 비스테로이드성 소염제에 대해 예상되는 것들이며, 이는 단일 제제로 덱스케토프로펜을 사용하여 수행된 이전 설치류 독성시험에서 이미 설명됨. 단일 제제 비해 새로운 독성은 관찰되지 않음
- 13주 반복투여 독성시험
  - 모든 용량 수준과 비율에서 덱스케토프로펜과 트라마돌의 반복 경구 병용 투여는 랫드에 유의한 독성학적 효과를 나타내지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 효력시험

5.2.1.1. 마우스 급성 진통 모델에서 덱스케토프로펜 및 트라마돌의 병용 투여 효과

- 수컷 마우스 CF-1 을 대상으로 한 세 가지 다른 통증 모델 (즉, 아세트산 비틀림 시험(AAWT), 꼬리 회피 시험(TF) 및 포르말린 시험(FT))에서 덱스케토프로펜, 트라마돌 및 그 복합제의 진통 효과가 시험되었다(Miranda et al. 2009). 두 약물 모두 피하로 투여되었다. 각 시험에서, 개별적으로 또는 고정 비율로 (진통 효능에 근거하여, 1:1, 1:3 및 3:1) 병용 투여된 덱스케토프로펜 및 트라마돌에 대한 용량-반응 곡선을 평가하였다. 상호작용 지수 (interaction index, I.I.) 값을 이용하여, 두 약물 간 상호작용에 대한 분석이 수행되었고, 이 값은 단일 제제로 혹은 병용 투여된 각 약물의 용량-반응 곡선으로부터 얻은 IC25 또는 IC50 값을 사용하여 산출되었다. I.I. 값이 1 에 가까우면, 상호작용이 상가적이고, 1 이하의 값은 상승 작용을 그리고 1 보다 높은 값은 길항적 상호작용

을 의미한다. 모든 통증 계측 시험에서, 덱스케토프로펜 및 트라마돌은 개별적으로 투여되었을 때 용량-의존적 항통각작용을 유도하였다.

- 덱스케토프로펜 및 트라마돌의 병용 투여는 두 약물이 1:1 의 비율로 병용 투여되었을 때 모든 시험에서 상승작용을 나타냈다(I.I.값: 0.221 - 0.657). 길항작용이 관찰된(I.I. 값: 2.822 - 5.674) 포르말린 시험의 초기 단계를 제외하고, 1:3 및 3:1 의 비율에서도 모두 상승적 또는 상가적 상호작용(I.I. 값: 0.113 - 1.132)이 나타났다. 이 시험은 덱스케토프로펜 및 트라마돌의 병용 투여가 화학적(AAWT), 열(TF 시험) 또는 염증(FT) 통증 자극을 사용한 행동 기능 시험에서 전반적으로 상승적 진통 효과를 나타내며 1:1 비율로 각 항통각 용량이 투여된 두 약물의 병용이 가장 높은 상승작용을 유도함을 입증한다(Miranda et al. 2009).
- 또 다른 일련의 연구(Isiordia-Espinoza et al., 2014)는 트라마돌 및 덱스케토프로펜의 국소 병용 투여가 포르말린 시험의 두 번째 단계에서 상승적인 항통각 상호작용을 나타냈음을 보여주었다. l-NGnitroarginine methyl ester 및 1H-[1,2,4]-oxadiazolo-[4,3-a]-quinoxalin-1-one 을 포함하는 NO 길항제, 또는 ATP-민감성 K+ 채널 길항제 글리벤클라미드를 사용한 사전투여 결과, 병용의 상승적 항통각 효과가 가역되었는데, 이는 NO 및 ATP-민감성 K+ 채널이 관련되어 있음을 시사한다.

5.2.1.2. 마우스 만성 진통 모델에서 덱스케토프로펜 및 트라마돌의 병용 투여 효과

- 인간의 만성 골관절 통증의 특성을 상당 부분 재현하는, 마우스 만성 근골격 통증 모델에서 DEX 와 TRA 간 상호작용 유형을 연구하기 위함이었다. 수컷 CF1 마우스에 대한 프로인트 완전 면역보강제(CFA)의 족저 주사를 통해 염증을 유도하였다. 열판 (hot plate), 자발적 통각회피 행동 및 아세톤 시험을 사용하여 통각 역치가 평가되었고, 에반스 블루를 사용하여 혈장 유출을 평가하였다.
- 대조군(염증 비유발), 급성(CFA 주사 1일 후), 및 만성 염증(CFA 주사 7일 후). 개별적으로 및 각각의 효능에 따라 1:1의 비율로 병용 투여된 DEX 및 TRA에 대한 용량-반응 곡선을 얻었고 50% 억제를 발생시킨 용량을 산출하였다. 등효과선 분석 결과, 모든 시험군(염증 비유발, 급성 및 만성 염증)에서, DEX:TRA의 병용이 통증 및 PE 억제에 대해 모두 상승 효과를 나타내었다. 이 결과는 DEX:TRA의 병용이 급성 및 만성 염증성 근골격 통증의 관리에 유용할 수 있으며 효과적인 진통 작용을 얻는데 각 약물에 대해 더 적은 용량이 필요할 수 있음을 시사한다.(Miranda et al., 2012)
- 일나트륨 요오드 아세트산의 고나절 내 주사를 통해 유도된 랫드의 무릎 골관절염 모델에서 개별적으로 투여된 동일 약물과 비교하여 덱스케토프로펜 트로메타몰 및 트라마돌염산염 경구 병용투여의 진통 효과를 투여 7일 후 시험하였다. 체중부하시험을 통해 측정된 골관절염 통증에 대하여 효과 감소를 보이는 저용량의 덱스케토프로펜 트로메타몰 및 트라마돌염산염을 선택하였으나 이들의 병용은 단일 약물 투여에 비해 통계적으로 유의한 진통 개선과 연장된 효과를 입증하였다.(Cialdai et al., 2013)

5.2.2. 2차 효력시험

5.2.2.1. 마우스에서 위장 통과에 대한 덱스케토프로펜 및 트라마돌 병용 투여 효과

- CF-1 마우스가 식염수와 비교하여 덱스케토프로펜트로메타몰 또는 트라마돌염산염을 개별적으로 혹은 병용하여 피하로 투여받았다. 30분 후 식물성 활성탄을 위 애로 투여 하였고 그 다음 20분 후 동물을 도태시켰다. 유문 괄약근부터 회장-맹장 접합부까지의 장길이와 활성탄이 이동한 거리를 측정 및 기록하였다. 위장 체류 시간에 대한 약물의 억제 효과(GIT) 에서 얻은 평균 체류 시간과 비교하여 약물-투여 동물에서의 체류 억제 백분율로 표시한다.

- 단일 제제 트라마돌은 용량 관련 GIT 억제를 유도하였고 ED50은 23.4mg/kg이었다. 덱스케토프로펜 자체는 동일한 방식으로 GIT에 영향을 미치지 않았다. 두 약물 간에 가능한 상호작용을 평가하기 위해, 트라마돌 단독의 용량 반응 곡선을 고정 용량 트라마돌(10mg/kg)-덱스케토프로펜 병용의 용량-반응 곡선과 비교하였다.
- 그 결과, 트라마돌로 인해 유도된 GIT 억제에 대해 덱스케토프로펜은 용량-의존적 방식으로 길항 작용을 나타냈다. 트라마돌 요법의 전형적인 이상반응은 변비이므로, 트라마돌로 인한 GIT 억제의 덱스케토프로펜 길항 작용이 임상적 이익으로 해석될 수 있으며, 이는 덱스케토프로펜과 병용 투여 시 트라마돌의 안전성과 내약성을 향상시킨다.(Miranda et al., 2009)

5.2.2.2. 트라마돌 남용 가능성

- NSAIDs와 달리, 아편 유사 진통제는 남용 가능성과 약물 중독 유발 가능성을 지니고 있다. 이런 관점에서 트라마돌은 다른 아편 유사 진통제 보다는 건강한 사람(아편에 중독되지 않은 사람, Epstein et al, 2006 또는 2014년 10월 16일자 트라마돌 50mg 캡슐 Actavis에 대한 UK SmPC 참조)에서 더 낮은 남용 가능성을 갖는 것으로 간주된다. 트라마돌의 남용 가능성에 대한 동물 시험이 Epstein and Collaborators(2006)에 의해 검토되었다. 트라마돌(39 또는 100mg/kg s.c. 5일간 1일 3회)의 반복 투여 후 날록손(1mg/kg I.p.)으로 변경 투여를 받은 마우스에서 금단 징후가 관찰되지 않았으나, 모르핀(1 또는 100mg/kg)을 투여 qked은 마우스에서는 금단 징후(예; 점프)가 기록되었다. 마찬가지로 트라마돌 160mg/kg/day으로 치료 받은 랫드에서는 신체적 의존성(예; 체중 감소)의 징후가 관찰되지 않았으나, 위관영양법으로 트라마돌(50mg/kg/day)을 투여 받은 다음 날록손으로 변경 투여를 받았을 때는 일부 금단 징후가 관찰되었다. 한편 동일한 종에서 트라마돌(10mg/kg I.p.)은 장소 선호도를 조건화하는 데 활성을 보여, 모르핀과 유사하고 날록손에 의해 완전히 길항되는 효과를 나타냈다. 원숭이에서는 다양한 결과가 보고되었다. 레페타민(아편 유사 효능제 활성을 지닌 암페타민)을 자가 투여하도록 훈련된 레서스 원숭이에서 트라마돌(내회 0.25mg/kg 투여)로 전환했을 때, 자가 투여 횟수가 식염수-투여 동물과 유사한 수준으로 감소하였다. 원숭이를 대상으로 한 또 다른 자가 투여 시험에서는 더 높은 용량의 트라마돌(매회 1mg/kg 투여)은 식염수보다 더 높은 효과를 나타냈으나, 동일한 용량(매회 1mg/kg 투여)을 사용한 세 번째 시험에서는 트라마돌의 효과가 모르핀에 비해 유의하게 낮았다. 59일 동안 트라마돌(32-96mg/kg/day s.c.)을 투여 받은 레서스 원숭이에서도 금단 징후가 기록되었으며, 이들 동물에서 날록손(1mg/kg s.c.)은 금단 증상을 유발하지 않았으나, 트라마돌 중단 5일 후 경미한 징후가 발생하였다.
- 결론적으로 트라마돌은 전형적인 아편유사제에 비해 분명히 훨씬 낮은 제한적인 남용 가능성을 갖는 비전형적인 아편유사 진통제로 간주된다. 또한 이는 최근에 랫드를 대상으로 한 2건의 자가 투여 설정 패러다임에서 확증되었으며, 트라마돌은 모르핀 및 레미펜타닐과 비교 시 더 적은 남용 가능성을 보이거나 남용 가능성을 보이지 않았다.(O'Comnor et al, 2010)
- 또한 신체적 의존 가능성에 관한 시험의 검토(Epstein et al., 2006)는 그와 같은 결론을 확증한다.: 마우스에서 트라마돌에 의해 유도된 금단 징후가 발견되지 않았고, 랫드에서는 금단 징후가 일관성있게 발견되지 않았으며, 레서스 원숭이에서는 있는 경우 경증 징후가 관찰되었다. 따라서 비임상 자료에 의하면, 트라마돌의 남용 가능성은 낮으며, 어쨌든 다른 아편유사 진통제에 비해 낮다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

5.3.1. 심혈관계

5.3.1.1. 덱스케토프로펜 및 트라마돌 병용의 hERG 전류에 대한 시험관 내(in vitro) 효과

- 안정적으로 형질 감염된 인간 배아 신장(HEK-293) 세포에서, 단일제제(모듈 4.2.1.3.1-2) 및 동일한 농도의 병용(모듈 4.2.1.3.3)으로 투여된 덱스케토프로펜 트로메타몰 (100μM) 및 트라마돌 염산염(10μM)의 hERG 를 코딩하는 지연성 정류 칼륨 전류(IKr)에 대한 영향이 6 pulses/min (0.1 Hz)의 자극 주파수로 시험되었다. 테르페나딘 (1 μM)이 기준 물질로 사용되었다. 덱스케토프로펜 및 트라마돌의 농도는 각각의 임상 사용 시 측정된 Cmax 의 약 10 배로 선정되었다. 측정 농도 100 μM의 덱스케토프로펜 트로메타몰은 부형제로 초관류(superfusion) 후 시간이 지남에 따라 관찰된 것과 유사한 정도로 hERG 코딩 IKr 진폭을 약간 감소시켰다(-10.3 ± 1.7%, $p < 0.01$). 이에 비해, 테르페나딘(1 μM)가 hERG 코딩 IKr 진폭을 현저히 감소시켰다(-81.7 ± 4.0%, $p < 0.001$).
- 측정 농도 10 μM 의 트라마돌 염산염은 부형제로 초관류 후 시간이 지남에 따라 관찰된 것과 유사한 정도로 hERG 코딩 IKr 진폭을 아주 약간 감소시켰다(-7.3 ± 2.8%, $p < 0.05$). 이에 비해, 테르페나딘 (1μM)은 hERG 코딩 IKr 진폭을 현저히 감소시켰다(-84.5 ± 3.4%, $p = 0.07$).
- 각각 측정 농도 100 μM 및 10 μM 의, 덱스케토프로펜 트로메타몰 및 트라마돌 염산염의 병용은 부형제로 초관류 후 시간이 지남에 따라 관찰된 것과 유사한 정도로 hERG 코딩 IKr 진폭을 아주 약간 감소시켰다(-9.0 ± 2.1%, $p < 0.05$). 이에 비해, 테르페나딘(1 μM)은 hERG 코딩 IKr 진폭을 현저히 감소시켰다(-84.2 ± 5.3%, $p < 0.01$).
- 결론적으로, 이러한 결과는 단일 제제 혹은 병용하여 사용되었을 때, 각각 농도 100 μM 및 10 μM 의 덱스케토프로펜 및 트라마돌은 hERG 전류에 대해 유의한 영향을 나타내지 않으며 QT 연장 가능성도 나타내지 않음을 의미한다.

5.3.1.2. 경구 투여 후 의식 있는 개의 심혈관 기능에 대한 영향(원격측정 시험)

- 의식 있는 수컷 비글견의 심혈관 기능에 대한 두 가지 다른 비율(1:1.5 및 1:6)의 트라마돌과 병용된 덱스케토프로펜의 영향을 시험하였다(모듈 4.2.1.3.4). 덱스케토프로펜 트로메타몰은 두 가지 비율 모두에서 0.7 및 3.5 mg/kg 의 용량으로 경구 투여되었고, 트라마돌 염산염은 1:1.5 의 비율에서는 1.05 및 5.25 mg/kg 의 용량으로 그리고 1:6 의 비율에서는 4.2 및 21 mg/jg 의 용량으로 경구 투여되었다. 원격 측정 송신기를 삽입한, 5마리의 수컷 비글견을 시험에 사용하였다. 동물들은 아래 제시된 대로 교차 설계를 사용하여, 일주일 간격으로 부형제와 덱스케토프로펜 및 트라마돌을 투여 받았다.
- 매 투여 1시간 전부터 투여 후 24시간까지 연속적으로 심혈관 파라미터를 모니터링하였다. 약물 노출을 평가하기 위해 치료 1시간 후 모든 동물로부터 혈액 검체를 수집하였다. 투여 1시간 전부터 투여 후 24시간 전까지 수축기, 이완기 및 평균 동맥 혈압, 심박수 및 유도 III ECG를 연속적으로 모니터링하였다. 투여전과 투여 후 0.5, 1, 2, 4 및 8시간에 혈역학적 자료 및 심전도 자료를 보고하였다. 심박수와 혈압에서는 독성학적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 심전도 분석은 PR-, QT-, QTc, RR- 간격 및 QRS파 기간에 대해 독성학적으로 유의한 이상반응을 나타내지 않았다. 파형과 율동에 대해 이상이 관찰되지 않았다. 덱스케토프로펜, 트라마돌 및 그 대사물인 o-탈메틸트라마돌은 치료 1시간 후 혈장에서 발견할 수 있었다. 트라마돌, 그 o-탈메틸 대사물 및 덱스케토프로펜의 평균 혈장 농도 값은 두 약물의 해당 용량에 비례하였다.
- 결론적으로 위에 언급된 용량 수준 및 비율의 덱스케토프로펜 및 트라마돌의 단회 경구 투여는 의식 있는 개의 심혈관계에 유의한 영향을 미치지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.3.1.1. 개에 대한 매주 반복 경구 투여 후 노출 증거

- 노출 증거를 얻기 위해 5마리의 수컷 비글견을 대상으로 트라마돌 및 덱스케토프로펜 병용 경구 투여 후, 트라마돌 및 그 대사물인 o-탈메틸트라마돌 및 덱스케토프로펜의 혈장 농도를 측정하였다. 덱스케토프로펜은 1:1.5와 1:1.6의 비율 모두에서 0.7 및 3.5mg/kg의 용량으로 경구 투여되었으나, 트라마돌염산염은 교차 설계를 사용하여 1:1.5비율에서는 1.05 및 5.25mg/kg의 용량으로 그리고, 1:6의 비율에서는 4.2 및 21mg/kg의 용량으로 경구투여 되었다. 투여 1시간 후 모든 동물로부터 혈액 검체를 수집하였다.
- 덱스케토프로펜:트라마돌 비율 1:1.5 : 덱스케토프로펜의 평균 혈장 농도는 0.7 및 3.5mg/kg의 용량에서 각각 2909 및 16778ng/mL 였다. 트라마돌의 평균 혈장 농도는 1.05 및 5.25mg/kg의 용량에서 각각 2.53 및 47.13ng/mL 였다. 대사물인 o-탈메틸트라마돌(M1)의 평균 혈장 농도는 각각 0.0 및 2.56ng/mL였다.
- 덱스케토프로펜:트라마돌 비율 1:6 : 덱스케토프로펜의 평균 혈장 농도는 0.7 및 3.5mg/kg의 용량에서 각각 2738 및 17158ng/mL 였다. 트라마돌의 평균 혈장 농도는 4.2 및 21mg/kg의 용량에서 각각 28.91 및 925.33ng/mL였다. 대사물인 o-탈메틸트라마돌(M1)의 평균 혈장 농도는 각각 1.89 및 13.38ng/mL 였다.
- 결론적으로 덱스케토프로펜, 트라마돌 및 그 대사물인 o-탈메틸트라마돌은 투여 1시간 후 개의 혈장에서 검출 가능하였다. 트라마돌, 그 대사물인 o-탈메틸트라마돌 및 덱스케토프로펜의 평균 혈장 농도 값은 두 약물의 해당 용량에 비례하였다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 복합제 개발 시 필수적으로 요구되는 비임상시험자료인 반복투여독성시험자료가 제출되었으며, 단일제 보다 복합제에서 높아지는 이상반응은 관찰되지 않음
- 복합제 투여로 인한 병용투여에서의 급만성 통증의 단독투여 보다 우월하게 개선되었음을 효력시험으로 입증하였고, 유효 용량 수준에서 효과 이외의 GIT, 의존성 측면에서 복합제가 증가되지 않음을 2차 효력시험에서 확인됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 공증된 국외 허가(영국)당시 자료제출 증명 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 1건(약동학적 상호작용 및 내약성), 2상 1건(용량반응), 3상 2건(수술 후 급성 통증 2건)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 2건(수술 후 급성 통증 2건)임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 상호작용 및 내약성				
[DEX-TRA-PK] 건강한 시험대상자에서 에스케토프로펜트로메타몰 및 트라마돌염산염의 약동학적 상호작용 및 내약성을 평가하기 의한 단회 경구 투여 시험				
1상	- 건강한 자원자 30명 * 백인, 남성 17명, 여성 13명 * 연령 18-54세	상호작용, 내약성조사, 공개, 무작위배정, 3x3, 교차 -시험군: Enantyum™ 1정 + Contramal™ 2캡슐 -대조군 ·Enantyum™(정제), 덱스케토프로펜트로메타몰, 25mg (1정) ·Contramal™(캡슐제), 트라마돌염산염, 50mg (2캡슐) * 단회투여, 휴약기 7일 * 등록전 내약성 검사 실시(T 50mg + D 12.5mg 투여 4시간 후 이상반응)	-약동학 -안전성	<약동학> - 덱스케토프로펜트로메타몰과 트라마돌염산염 병용투여 시 단일제제로 투여 후 거울상 이성질체들의 C_{max} 및 T_{max}와 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 각 성분의 노출속도 및 정도에 영향이 없었다. <안전성> - 덱스케토프로펜트로메타몰과 트라마돌염산염 병용투여는 중증 또는 중대한 이상반응(AE) 없이 우수한 내약성을 보임. - 총 32건의 투여 후 발생한 이상반응은 경증 내지 중등도로 모두 예측 가능한 것이었다. 또한, 모든 실험실 검사 및 신체/심혈관 검사에서도 임상적으로 유의한 이상소견이 없었음. - 가장 흔한 이상반응은 경증에서 중등증의 구토, 경증에서 중등증의 오심
	<트라마돌 약동학 결과>			

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Analyte	Parameters	Geometric LSM		Ratio (T/R) of Geom. LSM (%)	90% CI (Lower, Upper) (%)	*p* value Treatment
		Treatment Test (N=30)	Treatment Reference (N=30)			
(+)-tramadol	C_{max} (ng/mL)	196.9	183.4	107.40	(96.67, 119.33)	0.2593
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	1501.8	1498.0	100.25	(96.79, 103.85)	0.9032
	t_{max} (h)	1 (0.5-3.0)	1 (0.5-3.5)	n/a	n/a	0.0833
(–)-tramadol	C_{max} (ng/mL)	177.7	164. 6	107.99	(96.96, 120.28)	0.2361
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	1213.6	1215.5	99.84	(96.62, 103.17)	0.9354
	t_{max} (h)	1 (0.5-3)	1 (0.5-3.5)	n/a	n/a	0.0875
(+)-M1	C_{max} (ng/mL)	22.0	19.6	112.01	(104.22, 120.39)	***0.0126***
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	250.5	236.6	105.88	(101.05, 110.94)	***0.0471***
	t_{max} (h)	2 (0.8-6)	3 (0.5-12)	n/a	n/a	0.2848

n/a = not applicable
Median and range for tmax
Source: Clinical Study Report DEX-TRA-PK

<덱스케토프로펜 약동학 결과>

Analyte	Parameters	Geometric LSM		Ratio (T/R) of Geom. LSM (%)	90% CI (Lower, Upper) (%)	*p* value Treatment
		Treatment Test (N=30)	Treatment Reference (N=30)			
DKP	C_{max} (ng/mL)	2816.5	2854.9	98.66	(88.15, 110.41)	0.8398
	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/mL)	3935.7	3875.8	101.55	(98.16, 105.05)	0.4490
	t_{max} (h)	0.5 (0.3-4)	0.5 (0.3-1.5)	n/a	n/a	0.4142

n/a = not applicable
Median and range for tmax
Source: Clinical Study Report DEX-TRA-PK

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

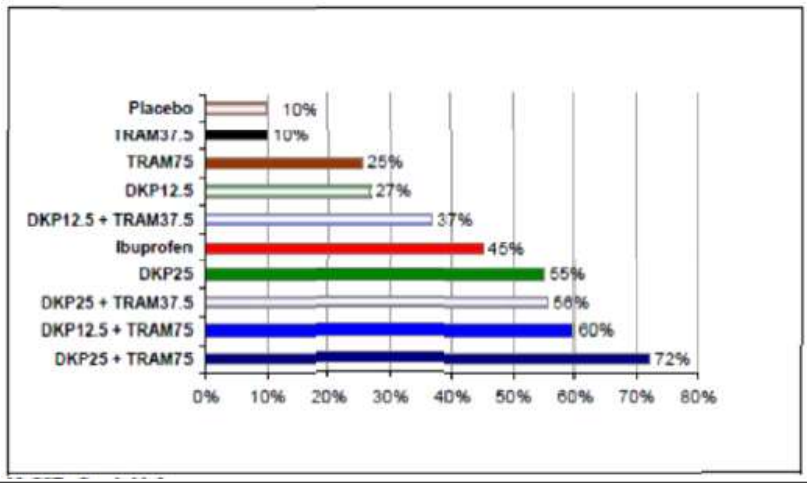
<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">§ 상호작용 및 내약성</td></tr>
<tr><td colspan="5">[DEX-TRA-02] 매복된 하악 제 3 대구치 발치 후 중등도 내지 3 중증의 급성 통증에 대하여, 단일 제제와 비교하여 TRAM.HCl과 DKP.TRIS의 4가지 병용 용량에 대한 단회 경구 투여의 진통 효과를 평가하기 위한 이중 눈가림, 무작위배정, 위약 및 활성 대조, 평행군 시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>- 최소한 하나의 매복된 제3 대구치 발치 후 중등증에서 중증 통증이 있는 환자 611명(남성 247명, 여성 364명)

* 평균 연령 26.9세 (18-64세)(</td><td>무작위배정, 평행, 위약 및 활성대조, 이중눈가림, 이중위약, 단회투여, 다기관, 용량탐색 2상 임상

- DKP12.5/TRAM37.5
- DKP25/TRAM37.5
- DKP12.5/TRAM75
- DKP25/TRAM75
- DKP12.5
- DKP25
- TRAM37.5
- TRAM75
- 이부프로펜(400mg)
- 위약

* 단회 투여</td><td><유효성>
- 1차: 투여 후 6시간 동안 반응(50% 이상 총 통증 완화 달성)을 보이는 환자 비율

<안전성></td><td><유효성>
- 모든 병용 및 덱스케토프로펜 단독요법에서 4, 6, 8, 12시간에 위약 유의하게 우월
- 8, 12시간의 덱스케토프로펜 12.5에 대해 DKP25/TRAM75가 추정 평균의 가장 좋은 결과를 보임
- 단독요법의 트라마돌 두 용량 모두 위약과 비교하여 통계적 우월성 도달하지 못함

<안전성>
- 40명이 총 63건 이상반응 보고, 가장 빈번한 이상반응 구토, 오심, 현기증, 졸음, 강도는 경증 또는 중등증
- 단일제 대비 복합제에서 발생빈도는 높으나, 이상반응 프로파일에서 달라진 것은 없음</td></tr>
<tr><td colspan="4"><유효성 결과> 6시간 동안 반응자 비율

</td></tr>
<tr><td colspan="5">[DEX-TRA-04] 복식 자궁적출술 후 중등도에서 중증의 급성 통증에 대해 덱스케토프로펜트로메타몰 및 트라마돌염산염 경구 고정 복합제의 진통 효과 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 대조, 평행군 시험(내장통증)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>- 양성 상태로 이해</td><td>무작위배정, 이중맹검, 평행,</td><td><유효성></td><td><유효성></td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	배꼽 밑 3cm 이상의 개복술(세로 또는 가로)과 수술 후 최소한 3일의 입원이 요구되는 총 또는 부분 복식 자궁절제술(난관난소절제술 동반 및 비동반)을 받은 예정인 18-75세 여성 환자 606명 * 평균 연령 47.6세 (25-73세)	위약대조, 단회 및 다회 투여, 다기관 연구 <단회투여> - DKP+TRAM - DKP - TRAM - 위약 <다회투여> - DKP+TRAM - DKP - TRAM * 8시간 간격 투여, 3일 안에 총 7회 연속 투여(1회 단회 투여, 그 이후 6회 투여)	-(1차) 휴식시 평균 SPIDs* (통증 강도 차이의 합계) <안전성> * SPIDs : PI-VAS의 기저치 부터의 차이값(PID)의 총합	- 단회 및 다회투여에서 복합제는 단일제 대비 우월성 확인됨 <안전성> - 76명에서 총 100건의 이상반응 보고, 51건이 경증, 42건 중등증, 7건 중증 - 빈번한 이상반응은 오심, 구토, 복부 팽만, 혈소판수 증가, 혈액 젖산 탈수소효소 증가 - 복합제 투여군에서 단일제 투여군보다 이상반응 발생률이 낮으며 안전성 프로파일은 일치함

<단회투여 유효성 결과>

Population		Point Estimate (SE) (Treat. A)	Point Estimate (SE) (Treat. B)	Estimated Treatment Difference (SE) (Treat. A – B)	95% CI	p-value
Treat. A	Treat. B					
ITT Population						
DKP25/TRAM75	DKP25	237.8 (11.20)	180.3 (11.24)	57.5 (15.76)	26.5 to 88.4	<0.001
DKP25/TRAM75	TRAM100	237.8 (11.20)	152.9 (11.28)	84.8 (15.79)	53.8 to 115.8	<0.001
DKP25	PBO	180.3 (11.24)	112.2 (11.22)	68.1 (15.76)	37.2 to 99.1	<0.001
TRAM100	PBO	152.9 (11.28)	112.2 (11.22)	40.7 (15.79)	9.7 to 71.7	0.010
PP Population						
DKP25/TRAM75	DKP25	240.9 (12.02)	184.2 (11.92)	56.7 (16.85)	23.6 to 89.8	<0.001
DKP25/TRAM75	TRAM100	240.9 (12.02)	159.6 (12.17)	81.3 (17.01)	47.8 to 114.7	<0.001
DKP25	PBO	184.2 (11.92)	122.9 (12.14)	61.3 (16.92)	28.1 to 94.5	<0.001
TRAM100	PBO	159.6 (12.17)	122.9 (12.14)	36.8 (17.08)	3.2 to 70.3	0.032

Source: DEX-TRA-04 CSR, Tables 14.2.1.1.1, 14.2.1.1.2 and 14.2.1.1.3;
Abbreviations: ANCOVA: Analysis of Covariance; CI: Confidence Interval; DKP: Dexketoprofen Trometamol; ITT: Intention to Treat; PBO: Placebo; PP: Per Protocol; SE: Standard Error; $SPID_8$:Weighted Sum of the PID Values Over 8 Hours After the First Dose; TRAM: Tramadol Hydrochloride; Treat: Treatment.

<다회투여 유효성 결과>(휴식 시 2, 4, 6, 24, 48시간, 동작 시 24, 48시간)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Time points		Point Estimate (SE) (Treat. A)	Point Estimate (SE) (Treat. B)	Estimated Treatment Difference (SE)	95% CI	p-value
Treat. A	Treat. B					
$SPID_2$ at rest						
DKP25/TRAM75	DKP25	51.3 (2.91)	40.8 (2.92)	10.5 (4.09)	2.5 to 18.5	0.011
DKP25/TRAM75	TRAM100	51.3 (2.91)	31.7 (2.93)	19.6 (4.10)	11.5 to 27.6	<0.001
DKP25	PBO	40.8 (2.92)	27.9 (2.91)	12.9 (4.09)	4.8 to 20.9	0.002
TRAM100	PBO	31.7 (2.93)	27.9 (2.91)	3.8 (4.10)	-4.2 to 11.9	0.352
$SPID_4$ at rest						
DKP25/TRAM75	DKP25	124.9 (5.94)	99.5 (5.96)	25.4 (8.35)	9.0 to 41.8	0.002
DKP25/TRAM75	TRAM100	124.9 (5.94)	75.3 (5.98)	49.6 (8.37)	33.2 to 66.1	<0.001
DKP25	PBO	99.5 (5.96)	59.5 (5.95)	40.1 (8.35)	23.7 to 56.5	<0.001
TRAM100	PBO	75.3 (5.98)	59.5 (5.95)	15.8 (8.37)	-0.6 to 32.2	0.059
$SPID_6$ at rest						
DKP25/TRAM75	DKP25	189.5 (8.73)	147.5 (8.76)	42.0 (12.28)	17.8 to 66.1	<0.001
DKP25/TRAM75	TRAM100	189.5 (8.73)	119.0 (8.79)	70.5 (12.30)	46.3 to 94.6	<0.001
DKP25	PBO	147.5 (8.76)	86.4 (8.74)	61.1 (12.28)	37.0 to 85.2	<0.001
TRAM100	PBO	119.0 (8.79)	86.4 (8.74)	32.6 (12.30)	8.5 to 56.8	0.008
$SPID_{24}$ at rest						
DKP25/TRAM75	DKP25	983.2 (31.60)	808.0 (31.69)	175.3 (44.32)	88.2 to 262.3	<0.001
DKP25/TRAM75	TRAM100	983.2 (31.60)	835.0 (31.85)	148.2 (44.43)	61.0 to 235.5	<0.001
$SPID_{48}$ at rest						
DKP25/TRAM75	DKP25	2197.1 (59.62)	1887.2 (59.80)	309. 9 (83.63)	145.6 to 474.1	<0.001
DKP25/TRAM75	TRAM100	2197.1 (59.62)	1954.8 (60.10)	242.2 (83.84)	77.6 to 406.9	0.004
$SPID_{24}$ on movement						
DKP25/TRAM75	DKP25	997.9 (36.84)	823.7 (36.44)	174.2 (51.31)	73.5 to 275.0	<0.001
DKP25/TRAM75	TRAM100	997.9 (36.84)	899.2 (36.75)	98.7 (51.57)	-2.6 to 200.0	0.056
$SPID_{48}$ on movement						
DKP25/TRAM75	DKP25	2329.2 (71.67)	1995.5 (70.89)	333.7 (99.83)	137.7 to 529.8	<0.001
DKP25/TRAM75	TRAM100	2329.2 (71.67)	2158.7 (71.51)	170.5 (100.33)	-26.5 to 367.6	0.090

Source: DEX-TRA-04 CSR, Tables 14.2.4.1, 14.2.4.2, 14.2.4.3, 14.2.4.5, 14.2.4.6, 14.2.4.8 and 14.2.4.9
Abbreviations: ANCOVA: Analysis of Covariance; CI: Confidence Interval; DKP: Dexketoprofen Trometamol; ITT: Intention to Treat; PBO: Placebo; SE: Standard Error; SPID: Weighted Sum of the Pain Intensity Difference Values; TRAM: Tramadol Hydrochloride; Treat: Treatment.

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">[DEX-TRA-05] 선택적 단측 고관절 전치환술 후 중등도 내지 중증의 급성 통증에 대해 덱스케토프로펜트로메타몰 및 트라마돌염산염 경구 고정 복합제의 진통 효과 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 대조, 평행군 시험(체성통증)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>- 골관절염으로 인해 표준 일차 단측 고관절 전치환술을 받을 예정이고 수술 후 최소한 5일 동안 입원해야 하는 18-80세의 남녀 환자 641명(남성 295명, 여성 346명)

* 평균연령 61.9세</td><td>무작위배정, 이중맹검, 평행, 위약 및 활성대조, 단회 및 반복투여, 다기관 연구

<단회투여>
- DKP+TRAM
- DKP
- TRAM
- 위약

<다회투여>
- DKP+TRAM
- DKP
- TRAM

- 단회투여 단계(최초 투여 후 최초 8시간) 후 5일 이내 8시간 간격 총 12회 연속 투여</td><td><유효성>
-(1차) 휴식시 평균 SPIDs(통증 강도 차이의 합계)

<안전성></td><td><유효성>
- 단회 투여 및 다회 투여 시 단일제 대비 우월성 입증, 유일하게 다회 투여 시 2시간 후 트라마돌 단독 요법 대비 우월성은 입증하지 못함

<안전성>
- 27명이 총 39건의 이상반응 보고, 16건이 경증, 18건이 중등증, 5건이 중증
- 빈번한 이상반응은 오심, 구토
- 복합제 투여군에서 단일제 투여군보다 이상반응 발생률이 낮으며 안전성 프로파일은 일치함</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4"><단회투여 유효성 결과>
<table>
<tr><th colspan="2">Population</th><th rowspan="2">Point Estimate (SE) (Treat. A)</th><th rowspan="2">Point Estimate (SE) (Treat. B)</th><th rowspan="2">Estimated Treatment Difference (SE) (Treat. A – B)</th><th rowspan="2">95% CI</th><th rowspan="2">p-value</th></tr>
<tr><th>Treat. A</th><th>Treat. B</th></tr>
<tr><td>ITT Population</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>DKP25/TRAM75</td><td>DKP25</td><td>247.5 (11.92)</td><td>208.1 (11.88)</td><td>39.4 (16.83)</td><td>6.4 - 72.5</td><td>0.019</td></tr>
<tr><td>DKP25/TRAM75</td><td>TRAM100</td><td>247.5 (11.92)</td><td>205.0 (11.88)</td><td>42.5 (16.83)</td><td>9.5 - 75.6</td><td>0.012</td></tr>
<tr><td>DKP25</td><td>PBO</td><td>208.1 (11.88)</td><td>151.5 (11.88)</td><td>56.6 (16.81)</td><td>23.6 - 89.6</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>TRAM100</td><td>PBO</td><td>205.0 (11.88)</td><td>151.5 (11.88)</td><td>53.5 (16.81)</td><td>20.5 - 86.5</td><td>0.002</td></tr>
<tr><td>PP Population</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>DKP25/TRAM75</td><td>DKP25</td><td>250.8 (12.59)</td><td>221.8 (12.64)</td><td>29.0 (17.84)</td><td>-6.0 - 64.1</td><td>0.104</td></tr>
<tr><td>DKP25/TRAM75</td><td>TRAM100</td><td>250.8 (12.59)</td><td>217.4 (13.22)</td><td>33.4 (18.26)</td><td>-2.5 - 69.3</td><td>0.068</td></tr>
<tr><td>DKP25</td><td>PBO</td><td>221.8 (12.64)</td><td>156.3 (12.86)</td><td>65.5 (18.03)</td><td>30.1 - 100.9</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>TRAM100</td><td>PBO</td><td>217.4 (13.22)</td><td>156.3 (12.86)</td><td>61.1 (18.45)</td><td>24.8 - 97.3</td><td><0.001</td></tr>
</table>
Source: DEX-TRA-05 CSR Tables 14.2.1.1.1, 14.2.1.1.2 and 14.2.1.1.3.
Abbreviations: ANCOVA: Analysis of Covariance; CI: Confidence Interval; DKP: Dexketoprofen Trometamol; ITT: Intention to Treat; PBO: Placebo; SE: Standard Error; $SPID_8$:Weighted Sum of the PID Values Over 8 Hours After the First Dose; TRAM: Tramadol Hydrochloride; Treat: Treatment.

<다회투여 유효성 결과>(2, 4, 6, 24, 48시간 휴식 시)</td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Population		Point Estimate (SE)	Point Estimate (SE)	Estimated Treatment	95% CI	p-value
Treat. A	Treat. B	(Treat. A)	(Treat. B)	Difference (SE)		
$SPID_2$						
DKP25/TRAM75	DKP25	52.2 (2.71)	44.3 (2.70)	7.9 (3.83)	0.4 - 15.5	0.038
DKP25/TRAM75	TRAM100	52.2 (2.71)	46.5 (2.70)	5.7 (3.83)	-1.8 - 13.2	0.136
DKP25	PBO	44.3 (2.70)	40.2 (2.70)	4.1 (3.82)	-3.4 - 11.6	0.282
TRAM100	PBO	46.5 (2.70)	6.4 (3.82)	6.4 (3.82)	-1.2 - 13.9	0.097
$SPID_4$						
DKP25/TRAM75	DKP25	124.4 (5.79)	102.5 (5.77)	21.9 (8.18)	5.9 - 38.0	0.008
DKP25/TRAM75	TRAM100	124.4 (5.79)	105.2 (5.77)	19.3 (8.18)	3.2 - 35.3	0.019
DKP25	PBO	102.5 (5.77)	84.8 (5.77)	17.7 (8.17)	1.7 - 33.8	0.030
TRAM100	PBO	105.2 (5.77)	84.8 (5.77)	20.4 (8.17)	4.4 - 36.4	0.013
$SPID_6$						
DKP25/TRAM75	DKP25	190.9 (8.87)	158.1 (8.84)	32.7 (12.53)	8.1 - 57.3	0.009
DKP25/TRAM75	TRAM100	190.9 (8.87)	158.8 (8.84)	32.1 (12.53)	7.5 - 56.7	0.011
DKP25	PBO	158.1 (8.84)	120.0 (8.84)	38.1 (12.51)	13.5 - 62.7	0.002
TRAM100	PBO	158.8 (8.84)	120.0 (8.84)	38.8 (12.51)	14.2 - 63.3	0.002
$SPID_{24}$						
DKP25/TRAM75	DKP25	928.9 (33.95)	752.2 (33.95)	176.7 (48.01)	82.4 - 271.0	<0.001
DKP25/TRAM75	TRAM100	928.9 (33.95)	826.5 (33.95)	102.4 (48.01)	8.1 - 196.7	0.033
$SPID_{48}$						
DKP25/TRAM75	DKP25	1948.6 (65.13)	1674.4 (65.13)	274.2 (92.11)	93.3 - 455.0	0.003
DKP25/TRAM75	TRAM100	1948.6 (65.13)	1770.5 (65.13)	178.1 (92.11)	-2.8 - 359.0	0.054

Source: DEX-TRA-05 CSR, Tables 14.2.4.1, 14.2.4.2, 14.2.4.5, 14.2.5.4 and 14.2.4.6.
Abbreviations: ANCOVA: Analysis of Covariance; SE: Standard Error; CI: Confidence Interval; DKP: Dexketoprofen Trometamol; ITT: Intention to Treat; PBO: Placebo; $SPID_n$: weighted sum of the PID values, over n hours after the first dose; TRAM: Tramadol Hydrochloride; Treat: Treatment.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 급성 통증의 종류인 내성통증 및 체성통증에 대한 임상시험이 통증 강도에 대해 적절하게 평가됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 병용투여에 대한 이상반응 보고함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 복합제 개발 시 용량 확인을 위한 DDI 및 용량결정시험자료를 통해 3상 임상시험의 용량설정 근거가 적절하게 제시됨
- 식이에 대한 영향: 트라마돌의 평균 절대 생체이용률은 음식 섭취와 무관하게 약 70%, 덱스케토프로펜의 흡수 속도는 음식과 함께 투여할 경우지연, 더 빠른 효과를 얻기 위해 덱스케토프로펜 제품 정보에서 권장하는 것처럼 최소한 식전 30분에 고정용량 복합제 정제를 복용할 수 있음
- 3상 임상시험에서도 국내 가이드라인(안)에서 제시하고 있는 급성 통증의 종류인 내성통증 및 체성통증에 대한 임상시험이 통증 강도에 대해 적절하게 평가됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(2016.02.02.허가)에서 제품의 출시가 진행 중이며, 현재는 영국이외에 스페인, 폴란드 및 크로아티아에서 판매되고 있음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	기허가품목(유사품목)			허가사항
제품명	울트라셋정	케랄정(덱스케토프로펜트로메타몰)	트리돌캡슐(트라마돌염산염)	스쿠덱사정
회사명	(주)한국얀센	한국메나리니(주)	(주)유한양행	한국메나리니(주)
허가일	2001.12.19.	2004.01.06.	1983.12.30.	2018.04.04.
주성분	이 약 1정(441.0mg) 중, 트라마돌염산염 37.5 밀리그램 아세트아미노펜 325.0 밀리그램	이 약 1정(273mg) 중, 덱스케토프로펜트로메타몰 36.9밀리그램(덱스케토프로펜으로서 25.00mg)	이 약 1정(105mg) 중, 트라마돌염산염 50밀리그램	이 약 1정(370.37mg) 중, 덱스케토프로펜트로메타몰 36.9밀리그램(덱스케토프로펜으로서 25.00mg) 트라마돌염산염 75.0밀리그램
성상	연한 황색의 장방형 필름코팅 정제	이 약은 양면이 볼록한 면에 가운데 할선이 있는 백색의 원형 필름코팅정제이다	백색내지 미황색의 미세한 분말이 충진된 상 : 녹색, 하 : 담황색 경질캅셀제	흰색 내지 미황색의 장방형 필름코팅정제
효능효과	중등도-중증의 급·만성 통증	다음의 경증 또는 중등도 통증의 완화 : 근골격통, 월경통, 치통 등	중증 및 중등도의 급만성 동통(각종 암 등), 진단 및 수술후 동통	트라마돌과 덱스케토프로펜 복합제를 필요로 하는 성인의 중등도 내지 중증의 급성 통증 증상의 단기 치료