

신약 허가보고서

접수일자		2014.5.23.	접수번호	20140090377
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약		
신청인 (회사명)		크리스탈지노믹스(주)		
제품명		아셀렉스캡슐2밀리그램(폴마콕시브)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		폴마콕시브(6-1-ND)		
제조/수입 품목		제조판매 품목		
제형/함량		1캡슐 (200mg)		
		배합 목적	원료명	분량
		주원료	폴마콕시브	2.0
				단위
신청 사항	효능효과	골관절염(퇴행관절염)의 증상이나 징후의 완화		
	용법용량	골관절염(퇴행관절염) : 폴마콕시브로서 2mg을 1일 1회 복용한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.2.5.		
	효능·효과	불임 참조		
	용법·용량	불임 참조		
	사용상의 주의사항	불임 참조		
	저장방법 및 사용기간	불임 참조		
	허가조건	불임 참조		
국외 허가현황		없음		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 김영주, 명경민
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 강주혜, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서		경인청의료제품실사과	GMP 담당자	김혜정, 김도훈

* 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

골관절염(퇴행관절염)의 증상이나 징후의 완화
선택성 COX-2 억제제인 이 약을 투여하는 경우, 개개 환자의 전반적인 위험성을 평가해야 한다. (사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 참고)

○ 용법·용량

이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약의 복용량과 노출기간이 증가할수록 심혈관계 위험도가 커지므로 가능한 최단 기간동안 투여한다. 이 약 투여 시 고혈압, 울혈성심부전, 부종 등의 이상 반응이 나타날 수 있으므로, 최소한 매달 정기적으로 환자의 증상경감에 대한 투여 지속 여부 및 치료에 대한 반응을 재평가하여야 한다.

성인 :

권장용량은 1일 1회 2mg이며, 식후에 투여하도록 한다. 1일 복용량 2mg을 초과해서는 안 된다.

권장용량에서 치료적 유익성이 없는 경우 이 약의 투여를 중단하고, 적절한 대체치료를 고려하여야 한다.

간장애 및 신장애 환자 :

투여경험이 없으므로 이 약을 투여해서는 안 된다.

○ 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 소염진통제 약물은 중대한 심혈관

계 혈전반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 투여 기간, 투여 용량, 기저 심혈관계 위험인자에 따라 이러한 위험이 증가될 수 있으며, 심혈관계 질환이 있는 환자에서는 더 위험할 수도 있다. 이 약으로 치료받는 환자에서 심혈관계 이상반응에 대한 잠재적 위험을 최소화하기 위해 최소 유효용량으로 가능한 최단기간 동안 사용해야 한다. 의사와 환자는 이러한 심혈관계 증상의 발현에 대하여 신중히 모니터링 하여야 하며, 이는 심혈관계 질환의 병력이 없는 경우에도 마찬가지로 적용된다. 환자는 중대한 심혈관계 독성의 징후 및 /또는 증상 및 이러한 증상(가슴통증, 숨참, 쇄약, 불명료한 발음)이 발현되는 경우 취할 처치에 대하여 사전에 알고 있어야 한다.

- 3) 위장관계 위험 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 약물은 위 또는 장관의 출혈, 궤양 및 천공을 포함한 중대한 위장관계 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있으며 이는 치명적일 수 있다. 이러한 이상반응은 투여 기간 동안에 경고 증상 없이 발생할 수 있다. 고령자는 중대한 위장관계 이상반응의 위험이 더 클 수 있다. 투여 기간이 길어질수록 중대한 위장관계 이상반응의 발생 가능성이 증가될 수 있으나 단기 투여 시 이러한 위험이 완전히 배제되는 것은 아니다. 이 약을 투여하는 동안 위장관계 궤양 또는 출혈의 증상 및 징후에 대하여 신중히 모니터링 하여야 하며, 명치의 통증, 소화불량, 흑색변, 토혈을 포함한 암시적인 증상 또는 중증의 위장관계 이상반응이 의심되는 경우 즉시 추가적인 평가 및 치료를 실시하여야 한다. 고위험군의 환자에게는 비스테로이드성 소염진통제와 관련 없는 다른 대체 치료제를 고려해야 한다.

2. 다음 환자(경우)에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 설폰아미드에 대해 알레르기 반응이 있는 환자
- 3) 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제(COX-2 억제제 포함)에 대하여 천식, 급성 비염, 비측 폴립, 혈관부종 두드러기 또는 알레르기 반응의 병력이 있는 환자
- 4) 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기혈압 140mmHg 이상 및/또는 이완기혈압 90mmHg 이상)
- 5) 부종 또는 체액저류 환자
- 6) 간장애 환자
- 7) 신장애 환자
- 8) 활동성 소화성 궤양 또는 위장관 출혈 환자
- 9) 크론병 또는 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환 환자
- 10) 울혈심부전 환자(NYHA II - IV)
- 11) 확립된 허혈성 심장질환자, 말초성 동맥질환 환자 및/또는 뇌혈관 질환자

- 12) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 13) 수유부
- 14) 관상동맥 우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료
- 15) 고칼륨혈증 환자
- 16) 혈액응고 장애가 있거나 항응고제를 투여 받고 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 기관지 천식 환자
- 2) 심부전 환자 또는 그 병력이 있는 환자
- 3) 고혈압 환자 또는 그 병력이 있는 환자
- 4) 부종 병력이 있는 환자
- 5) 이뇨제나 ACE 저해제를 투여중인 환자
- 6) 저혈량증의 위험이 있는 환자
- 7) 탈수 환자
- 8) 고령자
- 9) 소화성궤양이나 위장관 출혈의 병력이 있는 환자
- 10) 심혈관계 이상반응(심장발작, 뇌졸중 등)에 대한 고도의 위험인자를 가진 환자(예, 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연 등), 심혈관계 또는 그 병력이 있는 환자
- 11) CYP3A4에 의한 대사가 어려운 환자
- 12) 임신을 계획하는 여성(이 약을 복용시 여성 생식능력이 손상될 수 있다.)
- 13) 당뇨병 환자

4. 이상반응

- 1) 이 약의 안전성은 골관절염 환자 601명을 대상으로 평가되었다. 골관절염 환자에서 이 약의 최대 투여기간은 24주이며, 2~3주까지의 투여기간에 해당하는 환자가 가장 많았다. 위약 또는 활성 대조약과의 비교임상시험에 의하면, 이상반응으로 인한 약물투여를 중단시킨 이상반응 중 가장 빈번한 것은 상복부 통증과 소화불량이었다.

이 약의 골관절염 환자 대상 임상시험에서 이 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 모든 이상반응은 다음과 같다. 발현빈도는 다음과 같이 정의 한다; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $<1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$)

<표1> 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응

발현기관	이상반응	발현빈도
------	------	------

감염	비인두염	흔하게
	폐렴, 발백선증, 기관지염, 연조직염, 종기, 대상포진, 인플루엔자, 매독, 요로감염, 손톱진균	흔하지 않게
양성 및 악성 신생물	대장 선종	흔하지 않게
혈액 및 림프계 장애	빈혈	흔하게
	피부 유두종	흔하지 않게
면역계 장애	호산구 증가증, 과민반응	흔하지 않게
대사 및 영양계	화학약품 알러지, 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 고칼륨혈증	흔하지 않게
정신계 장애	우울한 기분, 주요우울증	흔하지 않게
신경계 장애	두통	흔하게
	불면, 감각이상, 의식적 우울상태, 어지러움, 졸림, 둔 함, 알츠하이머형 치매, 진전	흔하지 않게
시각장애	눈부종, 눈꺼풀부종, 눈꺼풀염, 눈꺼풀경련, 눈마름, 각 막염, 황반원공	흔하지 않게
귀 및 미로장애	귀 불편감, 체위성 어지럼증	흔하지 않게
심장 장애	두근거림, 협심증, 우각차단, 심근허혈	흔하지 않게
혈관 장애	혈압상승	흔하게
	부정맥, 고혈압, 얼굴홍조, 혈압이상	흔하지 않게
호흡기계 및 흉부 및 종격 장애	기침, 호흡곤란	흔하게
	천식, 콧물, 구강인두통, 습성기침, 비염, 알러지성 비 염	흔하지 않게
위장 장애	상복부통, 설사, 소화불량, 오심, 복통	흔하게
	구토, 장운동 장애, 과민성 장증후군, 대변 변색, 식중 독, 위궤양, 잇몸염, 치아 장애, 입마름, 장염, 상복부 불편, 위염, 복부불편감, 하복부통, 아프타성 구내염, 변비, 위식도역류염, 대장용종, 식도염	흔하지 않게
간 및 담도계 장애	고빌리루빈혈증	흔하지 않게
피부 및 피하 조직 장애	얼굴부음, 두드러기, 홍반, 신경피부염, 가려움, 전신가 려움, 건조습진	흔하지 않게
근골격 및 연결조직 장애	관절통, 등 통증, 평발, 관절부음, 목통증, 팔다리 통 증, 족저근막염, 근골격 통증, 추간판헤르페니아, 근경 련	흔하지 않게
신장 및 요로계	빈뇨, 만성 신부전, 미세알부민뇨증, 요로결석	흔하지 않게
생식 및 유방계	유방통증	흔하지 않게
전신 및 투여 부위	흉부 불편감, 얼굴 부종, 부종, 말초 부종	흔하게

	피로, 전신 부종, 인플루엔자 유사 질환, 체중증가, 무력증, 갈증, 타박상, 찰과상, 열상, 교통사고, 척수 압박 골절, 오한, 발열, 별레물림, 뇌진탕, 인대파열, 인대염좌, 창상, 손목골절	흔하지 않게
검사	열감, 약물과다복용, 호중구 증가, 불포화 철 결합능 감소, 프로트롬빈시간 연장, 헤모글로빈 감소, 알라닌 아미노전달효소(ALT) 증가, 아스파르테이트아미노전이효소 증가, 크레아틴인산활성화효소 증가, 혈중 크레아티닌 증가	흔하지 않게

- 2) 이 약의 투여기간에 따른 이상반응 발현빈도를 비교한 결과, 6주 투여 시 보다 24주 투여하였을 때 비인두염, 빈혈, 두통, 상복부통, 등 통증 및 흉부 불편감의 발현 빈도가 1%이상 증가하였으며, 두근거림, 협심증, 고혈압, 혈압상승, 혈압이상의 발현 빈도도 증가하는 경향으로 나타났다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약의 복용량과 노출기간이 증가할수록 심혈관계 위험도가 커지므로 가능한 최단 기간 동안 최소 유효 용량으로 투여한다. 이 약은 6주 이상의 유효성 및 6개월 이상의 장기 투여 안전성은 확립되어 있지 않으며, 이 약 투여 시 고혈압, 협심증, 부종 등의 이상반응이 나타날 수 있다. 따라서, 이 약의 투여 시 이 약은 6주 이상의 유효성 및 6개월 이상의 장기 투여 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 최소한 매달 정기적으로 환자의 증상경감에 따른 투여 지속 여부 및 치료에 대한 반응을 재평가하여야 한다. 심혈관계 사례의 유의한 위험요소(예. 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연)가 있는 환자에게는 주의 깊게 고려한 후에 이 약을 투여하여야 한다.
- 2) 고령자 또는 심장기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때에는 의학적으로 적절한 관리가 지속되어야 한다. 치료 도중 증상이 악화될 경우 치료를 중단하는 등 적절한 조치를 취해야 한다.
- 3) 위장관계 이상반응 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 궤양성 질환이나 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 투여 시 위장관 출혈의 발생 위험이 10 배 이상 증가하였다. 위장관계 출혈을 증가시키는 다른 위험인자로는 경구용 코르티코스테로이드 또는 항응고제 병용, 비스테로이드성 소염진통제 또는 아스피린의 병용 알코올 섭취, 흡연, 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 있으므로 조절되지 않는 고혈압 환자의 경우 이 약을 투여해서는 안 된다. 티아지드계 이뇨제 또는 루프계 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. 이 약 투여 중 혈압이 유의하게 상승한 경우에는 대체 치료를 고려해야 한다.
- 5) 울혈심부전 및 부종 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 저류 및 부종이 관찰되었다. 이 약은 부종이나 체액저류가 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. 프로스타글란딘 합성 저해로 신기능의 악화 및 체액저류가 유발될 수 있으므로 이 약은 심부전, 좌심실 기능 장애, 또는 고혈압의 병력이 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다. 또한 이뇨제를 투여하고 있거나 다른 사유로 혈량저하증의 위험이 있는 환자의 경우 또한 이 약 투여시 주의하여야 한다.
- 6) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염 진통제를 장기간 복용시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 심부전 환자, 신부전 환자, 간부전 환자, 이뇨제 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여 중인 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요하다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.
- 7) 진행된 신질환 : 진행된 신질환 환자에서 이 약 사용에 대한 통제된 임상시험은 실시된 바 없다. 따라서, 진행된 신질환 환자에 대해서는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약의 투여를 개시해야 한다면, 환자의 신장 기능에 대해서 면밀히 관찰해야 한다.
- 8) 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 시험결과 비정상인 환자에 있어서는 투여기간 동안 지속적으로 주의 깊게 간기능의 악화 여부를 관찰하고, 비정상적인 간기능 검사결과(정상 상한치의 3배 이상)가 지속적으로 관찰되거나 간질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예, 호산구증가증, 발진)가 발현되는 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.

- 9) 이 약의 장기간 투여로 빈혈이나 혈액 손실의 증상 또는 징후가 나타나는 경우에는 헤모글로빈치 또는 헤마토크리트치 검사를 해야 한다. 선택성 COX-2 억제제는 일반적으로 혈소판 수치나 프로트롬빈 시간(PT), 부분트롬보플라스틴시간(PTT)에는 영향을 미치지 않으며 권장용량에서 혈소판 응집을 억제하지 않으나, 이 약의 임상 시험결과 프로트롬빈 시간 연장의 이상반응이 보고되었으므로 주의하도록 한다.
- 10) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 전혈구 검사(CBC) 및 이화학적 검사를 실시해야 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.
- 11) 유사 아나필락시스 반응 : 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 유사 아나필락시스 반응은 약물에 노출된 경험이 없는 환자에서도 일어날 수 있다. 이러한 복합 증상은 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 비특이적 반응을 동반하거나 동반하지 않거나 또는 잠재적으로 치명적인 중증의 기관지 경련을 나타내는 천식 환자에게 전형적으로 발생한다. 이러한 유사 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.
- 12) 피부반응 : 이 약은 설펜아미드 계열의 약물로, 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사증후군(리엘증후군) 같은 중대한 피부 이상반응을 일으킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 이들 중대한 이상반응은 경도 증상 없이 발생할 수 있으며 설파제 알레르기의 병력이 없는 환자에서도 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, 점막 병변 또는 물집, 발열, 가려움과 같은 과민반응의 최초 증상 및 징후가 나타날 때 약물 투여를 중단해야 한다.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 이 약의 약리학적 특성상 발열 및 염증의 다른 증상과 징후를 불현성화하여 통증

성 및 비감염성 조건하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다.

- 16) 심한 탈수 증상을 보이는 환자에 있어서는 수분을 공급한 후 약물 투여를 시작하며 주의 깊게 관찰해야 한다.
- 17) 이 약은 급성통증 완화(수술 후 또는 발치 후 진통)에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않았으므로 투여하지 않는다.
- 18) 수술 후 통증에 사용되는 다른 선택성 COX-2 억제제의 관상동맥 우회로술(CABG) 직후 최초 10~14일까지의 통증 치료를 위한 큰 규모의 통제된 임상시험 두 건의 결과 심근경색과 뇌졸중의 발생률이 증가하였다.
- 19) 정기적 혹은 필요에 따라 임상검사(요검사, 혈액검사, 신장기능 검사, 간기능 검사, 심전도 검사 및 대변잠혈검사 등)를 실시해, 이상이 확인될 경우 휴약이나 투여중지 등의 적절한 처치를 실시해야 한다.
- 20) 이 약은 저용량 아스피린(1 일 325 mg 이하) 이외의 비스테로이드성 소염진통제와 투여 용량에 관계없이 병용을 피해야 한다.
- 21) 이 약을 복용하고 어지러움, 졸음 등을 경험한 환자들은 운전이나 기계를 다루는 일은 피해야 한다.
- 22) 이 약의 임상시험결과 프로트롬빈 시간 연장의 이상반응이 보고되었으나, 이 약은 혈소판에 대한 작용 연구가 진행된 바 없으므로 심혈관계에 대한 예방요법으로서 아스피린의 대체 약물이 될 수 없다. 항혈소판요법을 받고 있는 환자는 그 치료를 중지해서는 안 되므로, 이 약을 투여하지 않는다.
- 23) 소염진통제에 의한 치료는 원인요법이 아닌 대증요법임에 유의한다.
- 24) 교차민감도 : 하나의 비스테로이드성 소염진통제에 감수성을 가진 환자는 마찬가지로 다른 비스테로이드성 소염진통제에도 감수성을 나타낼 수 있다.
- 25) 자가면역질환 환자(예, 전신홍반루푸스(SLE) 및 혼합결합조직병(MCTD) 환자)가 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용시 무균수막염에 걸릴 위험성이 증가할 수 있다.
- 26) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 경우 당뇨병 환자 또는 혈중 칼륨 농도를 증가시키는 약물과 병용투여 시 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 칼륨 수치의 정기적인 관찰이 필요하다.
- 27) 비스테로이드성소염진통제를 장기간 복용하는 여성에서 일시적인 불임이 보고되었다.
- 28) 이 약은식이영양에 대한 임상시험은 실시되지 않았으므로, 허가된 용법·용량을 준수하여 식후에 투여하도록 한다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 주로 간에서 CYP3A4 에 의해 대사되므로, CYP3A4를 억제하는 약물과 병

용 투여할 경우에는 주의하여야 한다.

- 2) 케토코나졸 400 mg 을 1 일 1 회 병용투여 시 케토코나졸 에 의해 이 약의 CYP3A4를 통한 대사가 억제되어 이 약의 AUC가 1.3 배 증가되었으므로 이 약의 병용을 시작하는 경우 일반적인 투여량보다 낮은 투여량을 고려할만하다. 또한, 이 약과 케토코나졸의 병용투여 시 Tmax(중앙값)는 71.9시간으로, 단독투여 시의 9시간 보다 연장되었으므로, 케토코나졸과 병용투여 시 치료반응 시간이 지연될 수 있음을 주의한다.
- 3) 생체 외(*in vitro*) 연구에서 이 약의 임상용량에서의 혈중 노출 농도에서 주요 CYP 효소들(CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 등)의 작용을 저해하지 않는 것으로 나타났다. 생체 내(*in vivo*) 시험에서는 연구된바 없으므로, 다른 약물과 병용투여 시에는 의사와 상의해야한다.
- 4) ACE 억제제 또는 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제에 의해 ACE 억제제 또는 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제의 항고혈압효과가 감소될 수 있으므로 이 약과 ACE 억제제 또는 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제를 병용투여하는 경우 이러한 상호작용을 염두에 두어야 한다. 신기능이 저하된 환자(예, 탈수환자 또는 고령자)에게 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 ACE 억제제나 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 병용투여하는 경우 일반적으로 가역적인 급성 신부전의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로 특히 고령자에게는 이러한 병용투여 시 주의하여야 한다. 환자에게 적절한 수분을 공급하여야 하며, 이러한 병용투여를 시작한 후 정기적으로 신기능을 모니터링 하여야 한다.
- 5) 이뇨제 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 경우 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 티아지드계 이뇨제의 나트륨배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 따라서 이들 약물과 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여하는 동안에는 신부전 징후를 면밀히 관찰해야 한다.
- 6) 아스피린과의 병용이 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 혈전반응의 위험을 감소시킬 수 있다는 일관된 증거는 없다. 선택성 COX-2 억제제는 저용량의 아스피린(1 일 325 mg 이하)과 병용 투여할 수 있으나, 이 약을 단독 투여하는 것보다 위장관계 이상반응(위장관 궤양) 또는 다른 위장관계 합병증의 발생률이 높아지는 것이 보고되었다. 이 약은 혈소판에 대한 작용에 대해 연구된 바 없으므로 심혈관계에 대한 예방요법으로서 아스피린의 대체 약물이 될 수 없다.
- 7) 리튬 : 비스테로이드성 소염진통제는 신장에서의 프로스타글란딘 합성억제에 의해 혈청 리튬의 농도를 증가시키고 리튬의 신청소율을 감소시킬 수 있다. 따라서 비스테로이드성 소염진통제와 리튬의 병용 투여 시 리튬의 독성 징후를 주의깊게 관찰

해야 한다.

- 8) 메토틱렉세이트 : 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여로 신세뇨관에서 메토틱렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토틱렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용하는 고용량(15 mg/주 이상)의 메토틱렉세이트와는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토틱렉세이트와 병용투여 시 신중히 투여되어야 하며, 메토틱렉세이트와 관련된 독성에 대한 적절한 모니터링을 고려해야 한다.
- 9) 쿠마린계 항응고제(와르파린 등) : 위장관계 출혈에 대하여 와르파린과 비스테로이드성 소염진통제는 상승작용을 나타낼 수 있으므로 두 약물을 함께 사용하는 환자는 단독으로 투여하는 경우에 비해 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다.
이 약의 임상시험결과 프로트롬빈시간 연장의 이상반응이 보고되었고, 선택성 COX-2 억제제와 와르파린을 병용 투여한 환자의 경우 치명적일 수도 있는 프로트롬빈 시간의 연장과 관련된 중대한 출혈이 보고된 바 있으므로 병용투여하지 않도록 한다. 특히 고령자에서 더 많이 보고되었다.
- 10) 비스테로이드성 소염진통제와 시클로스포린 또는 타크로리무스와의 병용투여에 의해 시클로스포린 또는 타크로리무스의 신독성이 증가할 수 있으므로 이들 약물과 병용투여 시 신기능을 모니터링하여야 한다.
- 11) 저용량의 아스피린(1 일 325 mg 이하) 이외에 다른 비스테로이드성 소염진통제와 병용 투여할 경우 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 병용 투여하지 않아야 한다.
- 12) 코르티코스테로이드 : 위장관계의 이상 반응(예, 궤양, 출혈)이 증가할 위험이 있다. 특히 고령자(65 세 이상)에게 위험이 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 랫드에 대한 실험에서 이 약은 분만을 지연시키지 않는 것으로 보고되어 있다. 그러나 이 약이 임부의 분만 및 출산에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.
- 2) 토끼의 배·태자 발달시험에서 3mg/kg/day 용량 이상 경구 투여 시 태자의 늑골 융합, 흉골분절융합 등의 태자 이상과 심실중격결손의 발현율이 드물게 증가하였다. 랫드의 배·태자 발생시험에서는 3mg/kg/day 용량을 경구 투여 시 태자에서 13 번째 갈비뼈의 길이가 대조군이나 낮은 용량군에 비하여 짧은 현상을 관찰하였으며, 이는 태자에서 관찰할 수 있는 통계적으로 의미 있는 현상이었다. 또한 모든 투여군에서 평균 황체 수, 평균 착상 수 및 생존 배 수의 변화가 없었다.
- 3) 이 약을 임부에게 투여한 임상자료는 없다. 동물실험(토끼 및 랫드)에서 이 약의 투여로 기형발생을 포함한 생식독성이 나타났으나, 사람의 임신에 있어서의 잠재적인 위험은 알려져 있지 않다. 또한 이 약은 프로스타글란딘 합성을 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 임신 말기에 투여 시 자궁 무력증을 일으키거나 태아의 동맥관을

조기 폐쇄시킬 수 있으므로 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 이 약을 투여하는 동안에 임신이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.

- 4) 비스테로이드성 소염진통제 계열 약물의 사용은 그 작용기전으로 인해 난포파열을 방해하거나 지연시킬 수 있으며, 이는 일부 여성에게 가역적 불임을 일으킬 수 있다. 따라서 임신이 어렵거나 불임검사를 받고 있는 여성의 경우 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 계열 약물의 사용중단을 고려해야 한다.
- 5) 프로스타글란딘 합성 억제 작용은 임신에 불리한 영향을 끼칠 수 있다. 역학조사에서 임신초기에 프로스타글란딘 합성을 억제하는 약물을 복용한 후 자연유산의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 동물시험에서는 프로스타글란딘 합성을 억제하는 약물을 투여할 경우 착상실패가 증가하는 것으로 나타났다. 이 약은 랫드에서 1mg/kg/day 용량 이상 투여 시 평균 황체 수, 착상 및 생존 배아수가 현저히 감소되는 것으로 나타났다.
- 6) 이 약은 혈장과 유사하거나 약간 높은 농도로 랫드의 모유로 이행되어 태자에도 전달될 수 있음이 확인되었다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행될 뿐만 아니라 이행될 경우 영아에서 심각한 이상반응의 발생이 우려되므로, 수유부에 대한 약물 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 약물 투여를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18 세 이하의 소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

- 1) 고령자는 신기능, 간기능 및 특히 심기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로 고령자에게 이 약을 투여하는 경우 적절한 관찰이 요구된다.
- 2) 70세 이상의 관절염 환자에서 이 약의 혈중 약물 농도는 40~69세의 관절염 환자에서의 혈중 약물 농도 보다 1.4배 높게 나타나 신중히 투여하여야 한다.

10. 임상검사치에 대한 영향

- 1) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 전혈구 검사(CBC) 및 이화학적 검사를 실시해야 한다. 비정상적인 간기능 검사 또는 신기능 검사 결과가 지속되거나 악화되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 2) 다른 비스테로이드성 소염진통제에서는 임상적 유의성은 확인되지 않았으나, BUN 상승이 위약보다 더 빈번하게 관찰되었다.

11. 과량투여시의 처치

- 1) 비스테로이드성 소염진통제의 과량 투여에 의한 증상은 일반적으로 무기력, 졸음, 구역, 구토, 상복부 통증 등이며, 보조적인 치료로서 회복가능하다. 위장관 출혈도 일어날 수 있으며, 드물게 고혈압, 급성신부전, 호흡억제와 혼수상태 등이 일어날 수 있다.
- 2) 보통 대증적이고 보조적인 치료를 실시하며 특정한 해독제는 없다.
- 3) 약물복용한 지 4 시간 이내에 증상이 나타나거나 매우 다량 복용한 경우에는 구토, 활성탄(성인 60~100 g, 소아 kg 당 1~2 g), 삼투압 설사를 이용할 수 있다.
- 4) 혈액투석, 강제 이뇨, 요의 알카리화, 혈액관류 등의 치료는 이 약의 높은 단백결합률 때문에 유용하지 않다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 폴마콕시브

* 주성분 제조원: 경보제약(주), 충청남도 아산시 실옥로 174, 대한민국

- DMF 등록번호: 6-1-ND

1.4 허가조건

- 신약 허가조건 부여(재심사 6년), 재심사(6년) 기간 동안 동일계열 약물에서 나타난 부작용(심혈관계 위험)에 대해 특별조사를 추가 실시하고, 전문가 교육 등을 통해 위해성 관리 실시 의무화

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임
 - 재심사기간 : 2015.2.5. ~ 2021.2.4.
 - 재심사신청기간: 2021.2.5. ~ 2021.5.4.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.))을 준수할 것

3. 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
		1	2																3				4						5				6		7	8	비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
			가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 골관절염을 적응증으로 하는 COX-2 저해제 약물로서 신약에 해당함.
- 동 품목은 치료적확증 임상시험 1편을 통해 WOMAC의 통증, 신체기능, 전반적 상태 각각의 항목에 대해 위약대비 우월성, 세레콕시브 200mg 대비 유사한 유효성을 나타냄.
- 동 품목은 COX-2 저해제 약물에서 이미 알려진 바와 같이 심혈관계 이상반응의 가능성이 있으므로, 허가사항 관리 및 REMS 도입을 통해 고혈압을 포함한 심혈관계 부작용 위험을 충분히 관리할 수 있는 시스템을 운영하고자 함
- 동 품목의 사용상의 주의사항에 국내 기허가품목(한국화이자, 세레브렉스캡슐) 및 국외 최신의 허가사항 등을 반영하여 시정하였음(경고 및 신중투여 항 추가 등)

[약어 및 정의]

- CG100649 Polmacoxib 폴마콕시브
- COX-2 inhibitor Cyclooxygenase-2 저해제
- NSAID Nonsteroidal antiinflammatory drug 비스테로이드성 소염제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 아셀렉스캡슐2밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 소염진통제
- 신청사항
 - 효능효과 : 골관절염(퇴행관절염)의 증상이나 징후의 완화
 - 용법용량 : 골관절염(퇴행관절염) : 폴마콕시브로서 2mg을 1일 1회 복용한다.
- 약리작용 기전 : 선택성 COX-2 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- CG100649 는 선택적인 COX-2 억제제로서 골관절염 통증 완화의 목적으로 사용되는 화합물이다.
- 주성분의 함량은 임상 1 상 및 임상 2 상 시험 결과로부터 확인된 폴마콕시브의 용법 용량인 1 일 1 회 2 mg 투여에 따라 CG100649 2 mg 용량을 선택하였다.

1.3. 골관절염 개요 및 치료법

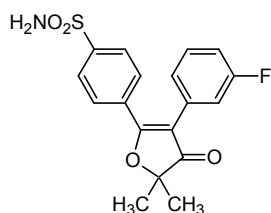
- 골관절염(OA): 점진적인 관절연골의 손상으로 인하여 관절자체의 손상이나 변형이 발생하여 관절 통증과 관절운동의 제한 등을 유발하는 만성질환으로 퇴행성관절염이라고도 하며, 성인에게서 가장 흔하게 나타나는 관절염이다.
- 현재 이용 가능한 치료법: 골관절염 치료는 통증 조절, 기능 개선, 장애 감소를 목적으로 하며, 골관절염 치료를 위한 의약품은 크게 증상완화약물(Symptom modifying drugs)과 관절 구조변화 약물(structure modifying drugs)로 구분할 수 있다. 골관절염으로 인한 관절 손상을 복구하는 치료제는 아직 개발되지 않았다. 증상완화 약물로 아세트아미노펜, 비선택적 비스테로이드성 소염제(nsNSAIDs) 및 선택성 COX-2 비스테로이드성 소염제가 사용되고 있다. 선택성 COX-2 저해제로 쉐레콕시브는 가장 먼저 개발된 약물로서 한국에서는 2000년에 허가되어 현재까지 시판되고 있다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : Polmacoxib
- 코드명: PAC-10649, CG100649
- IUPAC 명칭: 4-[3-(3-Fluorophenyl)-5, 5-dimethyl-4-oxo-4, 5-dihydrofuran-2-yl]-benzenesulfonamide
- 분자식: C₁₈H₁₆FNO₄S



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	■ 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률	■ 융점	☐ 기타)
■ 순도시험 (	■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속	☐ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분			
☐ 특수시험	■ 기타시험	■ 정량법	☐ 표준품/시약·시액	

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 정상	■ 확인시험	☐ 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
■ 순도시험 (	■ 유연물질	☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험
■ 함량시험	☐ 표준품/시약·시액	

제제시험		
■ 봉해/용출시험	■ 질량(용량)편차/제제균일성시험	☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험	☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험	☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험
☐ 불용성미립자시험	☐ 불용성이물시험	☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험
☐ 점착력시험	☐ 형상시험	

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품에 대한 안정성 시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험명	온도 (℃)	습도 (%RH)	배치No	보존형태	보존기간	비고
장기	25	60	39213001	병포장	0, 3, 6, 9, 12, 18개월	-기준에 적합
			39213002			
가속	40	75	39213003		0, 3, 6개월	

- 가혹시험자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 18개월 및 가속 6개월 안정성 시험결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.1.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 경구 투여 시 최대내성용량은 마우스 암수 1500 mg/kg, 랫드 수컷 125 mg/kg, 랫드 암컷 15 mg/kg로, 정맥 투여 시에는 마우스 암수 75 mg/kg 이상, 랫드 수컷 25 mg/kg 이상, 랫드 암컷 20 ~ 25 mg/kg로 나타났다.
- 확인된 독성증상들은 대변 양 감소, 설사, 코와 눈 주변 변색 및 오염, 사지 창백, 복부나 비뇨생식기의 변색, 피눈물, 입모, 탈수 현상 등 이었다. 주요 독성증상들은 약물의 작용기전인 COX 효소저해에 따른 위장관계 독성, 또는 투여경로상의 장기 손상이 주를 이루는 것으로 판단되며 임상에서 사용 시 유의해야 할 만한 특이소견은 없었다.

4.1.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 랫드와 원숭이에서 임상 투여 경로인 경구로 반복 투여하여 독성시험을 실시하였다.
- 랫드에서 경구 반복투여 시 무독성량은 4 주 투여 시 수컷 5 mg/kg/day, 암컷 0.5 mg/kg/day, 13 주 시험에서 수컷 2.5 mg/kg/day, 암컷 0.3 mg/kg/day, 26 주 시험에서 수컷 1.25 mg/kg/day 미만, 암컷 0.3 mg/kg/day였다.
- 원숭이에서는 4 주 투여 시 무영향량 2 mg/kg/day, 무독성량은 5 mg/kg/day였으며, 13 주 무독성량은 암수 모두에서 3 mg/kg/day, 39 주 투여 시 무독성량은 1.25 mg/kg/day였다.
- 랫드와 원숭이에서 주로 발견된 공통된 독성 증상은 염증 및 궤양등을 동반한 소화관 장애가 관찰되었다.

4.1.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이 시험, 염색체 이상시험 및 소핵시험의 결과로부터 임상적 사용 시 유의할 만한 유전독성 유발의 가능성은 희박할 것으로 판단된다. 각 군주에 대한 1000 µg/plate 농도까지 돌연변이 유발성이 확인되지 않으며, 마우스 소핵시험에서 최대용량인 1250 mg/kg까지 소핵유발빈도의 유의한 차이는 없었다.
- 염색체 이상시험에서는 S9 이 존재하는 경우 최대 용량인 200 및 175 µg/ml 농도에서 염색체 이상의 수가 유의하게 증가되었으나, 175 µg/ml 의 농도에서는 반복실시 시 일관된 결과를 보이지 않았다.
- 이상의 유전독성시험 결과로부터 임상적 사용 시 유의할만한 유전독성 유발의 가능성은 희박할 것으로 판단된다.

4.1.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.1.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 암컷 랫드의 약물노출률이 수컷보다 더 높으나, 혈장노출률의 격차는 교배 전부터 관찰되었기 때문에 임신이 풀마록시브 혈장농도를 증가시키는 원인은 아닐 것으로 판단되었다.
- 수컷의 무영향량은 1 mg/kg/day, 수컷 생식능에 미치는 무영향량은 3 mg/kg/day 으로 판단되었고, 암컷의 무독성량은 0.3 mg/kg/day, 암컷 생식능에 미치는 무영향량은 0.3 mg/kg/day 으로 판단되었다.

4.1.4.2. 배·태자발생시험

- 랫드의 모체 무영향량은 1 mg/kg/day, 발생 무영향량은 3 mg/kg/day 로 판단되었으며, 3 mg/kg/day 용량군 배태자에서 13 번째 갈비뼈가 유의적으로 짧은 소견이 있었으나 다른 장기나 골 형성과 관련한 기형소견은 관찰되지 않았다.
- 토끼에서 10 과 15 mg/kg/day 용량군에서 사망, 유산, 임상적 이상 소견 발생, 부검 시 이상 소견 발생 및 모체의 체중 감소가 나타나 모체 무영향량은 3 mg/kg/day 로 결정되었다. 하지만 발생 독성 관찰에서 3,10 및 15 mg/kg/day 용량군에서 배의 흡수가 증가하고, 태아의 기형 발생이 증가하여 발생 독성의 무영향량은 1 mg/kg/day 미만으로 판단되었다.

4.1.4.3. 출생전,후발생 및 모체기능시험

- 랫드 출생 전, 후 발생 및 모체기능시험에서 모체에 대한 무독성량은 0.5 mg/kg/day 으로 판단되며, 차세대에 미치는 영향은 2 / 1.5 mg/kg/day 용량군에서 아무런 이상이 관찰되지 않았으나, 개체 수가 적어 정확한 평가가 어려워 차세대에 대한 무독성량은 1 / 0.75 mg/kg/day 으로 판단되었다.

4.1.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 마우스에서 78주간 반복 투여하였을 때, 종양을 유발하지 않았다.
- 랫드에서 수컷 102주, 암컷 91주간 반복 투여하였을 때, 종양을 유발하지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 과량의 폴마콕시브 투여시 타장기에 비해 위장관계의 독성 반응이 호발함이 확인되었다. 이러한 독성 증상들은 주로 과량·장기 투여시에 발생률과 중증도가 증가하는 양상을 보였다. 이러한 결과는 약물의 COX 효소 저해 작용기전에 따른 예측가능한 일반적 독성 증상으로, 임상적 상용량에서 기존 제제들에 비해 과도한 독성을 유발할 가능성은 적을 것으로 판단된다.
- 신장조직의 괴사 등 비뇨생식기계의 이상을 시사하는 소견이 확인되었으며, 정맥 투여시 투여부위의 조직에 대한 손상가능성이 확인되었고, 기타 입모, 사지창백 등 비특이적인 독성 반응들이 관찰되었다. 또한, 시험에 사용된 동물종 중 설치류에서 수컷에 비해 암컷에서 최대내성용량이 현저히 감소하며 대사능이 떨어지는 현상이 확인되었다.
- 동물 시험에서 사용된 용량이 임상시험에서 보고된 유효용량의 범위에 비해 상대적으로 과량인 점, 인체에서 정맥 투여의 가능성이 없는 점, 동일계열 약물들의 비임상시험 결과에서도 설치류의 성별에 따른 내약성의 차이를 보고하고 있는 점을 고려할 때, 상기한 동물 시험에서 발생한 독성 증상들은 동일 계열 약물들에서 보고된 독성 시험 결과와 유사한 양상으로 판단된다. 따라서, 임상적 상용량에서 인체에 대한 안전성을 심각하게 저해할 것임을 시사하는 소견은 확인되지 않은 것으로 평가된다. 그러나, 다수의 독성시험에서 약동학적 파라미터들이 혈장 농도만을 사용하여 도출되었으므로, 임상적 사용시 충분한 안전여유 확보되었는지에 대한 확증적인 판단은 불가능한 것으로 사료된다. 제출된 시험 결과와 임상시험 결과에서 투여기간 및 종에 따라 전혈 대비 혈장농도의 분포비가 다른 양상이 확인되며, 임상시험에서 동물에 비해 상당히 긴 체내 반감기가 확인되었으므로 단회 및 반복투여 동물시험에서 얻어진 독성시험의 결과들을 임상적 사용시의 결과에 대해 직접적으로 외삽하기는 어려울 것으로 판단된다.
- 동일계열의 약물들은 주로 CYP2C9에 의해 대사되거나 대사 없이 배출되는 경우가 많으나, 제출된 시험결과들은 폴마콕시브가 CYP3A4에 의해 대사될 개연성이 높음을 시사한다. 제출된 시험결과에서 대사를 담당하는 CYP isozyme의 차이에 의한 유해성 대사체의 생성이나 활성 대사체의 과

량 생성과 같은 중대한 사안은 발견되지 않았으며, 체내에서 유전적 다형성에 의한 영향이 상대적으로 적은 CYP3A4가 주된 대사효소일 것으로 예측되나, 투여 용량 중 대부분의 약물이 대사체의 형태로 배출될 것이 예측된다. 따라서 제안된 대사과정에 대한 추가 시험을 시행하여 동종의 다른 약물에 비해 독특한 대사과정을 거칠 것으로 예상되는 폴마콕시브의 대사과정을 보다 명확히 규명해야 할 필요가 있을 것으로 판단된다. 보다 구체적으로는 인체내에서의 주요 대사경로, 대사체 생성물, 각 대사체의 COX 1,2 및 CA에 대한 정량적 약리활성, steroid 및 rifampin 등 임상적 상황에서 병용 투여될 가능성이 있는 약물들의 반복 투여시 상호간의 약물대사에 미치는 영향의 확인이 필요하며, p-GP 이외의 각종 수송체에 대한 기질성을 확인할 것을 권장한다.

- 동일 계열의 약물들은 거의 대부분의 흡수된 약물이 혈장 내 단백질과 결합하거나 혈장 내에 존재하는 데 반해 폴마콕시브는 혈구내의 농도가 혈장농도에 비해 매우 높으며, 조직 친화성이 높아 장시간 체내에 잔류할 것으로 판단된다. 따라서 약물 동태 비교시 혈장 농도만으로 비임상 독성시험의 결과를 외삽하기에 충분하지 않다. 제출된 자료 중 폴마콕시브의 혈장농도와 조직 내 분포양상을 확인할 수 있는 결과는 단회 투여시 동물에 대해서만 확보되어 있다. 확인된 분포시험 결과에서 특정 조직에 대한 축적의 양상을 보이지는 않으나, 동일 계열의 약물들에 비해 상대적으로 조직 반감기가 긴 것이 확인되므로, 장기투여시 조직 분포 및 축적의 가능성에 대한 연구를 고려하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.
- 동일 계열의 약물에 대한 임상연구들에서 보고되는 순환계 이상반응이 해당 약물이 CA 효소와 결합함으로써 감소하는지의 여부는 예측 불가하며, 이를 검증할 수 있는 적절한 비임상 시험의 방법이 확립되어 있지 않으므로, 제출된 자료만으로 평가할 수 없는 사안으로 판단된다. 따라서, 독성시험의 결과로부터 심혈관계 이상반응 발병감소에 대한 기대효과, 또는 약물의 안전성을 예단하는 것은 부적절하며, 해당 내용은 약물의 고유 특성 중의 하나로만 기술되는 것이 바람직하다. 또한 이에 따라 일반적인 동일계열 약물과 달리 혈장단백보다 혈구 및 조직내 효소들에 대한 친화도가 높은 분포 양상을 보이고 긴 반감기를 가지므로, 이에 대한 내용을 명기하여 보고되거나 예측되지 않은 이상반응의 가능성에 대해 기술하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.
- 유의한 유전독성, 발암성을 시사하는 소견은 확인되지 않았으나, 생식발생 독성시험 결과 동일계열의 약물에서 보고된 바 있는 수태능 저하, 배아소실, 태아흡수, 복합기형 등의 독성 증상들이 확인되므로, 사용상의 주의사항 작성시 해당 내용이 반드시 반영되어야 할 것으로 판단된다.
- 기존의 동일계열 약물중 일부는, 혈장단백에 대한 결합률이 높고 모유로의 이행률이 상대적으로 적어서 일부 임산부와 수유부에서 투여 가능한 것으로 보고되고 있다. 폴마콕시브에 대해 제출된 자료에서는 출산한 랫드의 유즙 및 태자로 상당량의 폴마콕시브 약물 이행이 확인되며, 이외 폴마콕시브의 임산부 및 수유부에 대한 투여시 안전성을 입증하는 자료는 확보되지 않은 것으로 판단된다. 따라서, 충분한 안전성 정보가 수집될 때까지 해당 인구집단에 대한 약물 투여는 불가하며, 해당 내용에 대한 주의?경고 문구를 구체적으로 약품 정보에 반영하고 위해성 관리 계획을 마련해야 할 것으로 사료된다.
- 항원성, 면역독성, 국소독성 및 의존성 시험결과는 제출되지 않았으나 이외의 제출 자료 및 임상시험 자료들에 대한 검토 결과, 투여경로인 경구 상용량 투여시 임상적으로 유의한 면역학적 이상, 국소독성 또는 의존성을 초래할 가능성을 시사하는 소견은 발견되지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 폴마콕시브는 마우스 복막 대식세포, 사람 조직 세포 및 혈액에서 COX-1보다는 COX-2에 대해 선택적 저해활성을 나타내었다.

- 폴마콕시브는 카라기난으로 염증을 유발한 마우스 공기주머니 모델에서 PGE₂ 혹은 6-keto PGF_{1α}의 생성을 억제함으로 COX-2에 대한 저해효과를 보였다.
- 폴마콕시브는 *in vitro*상에서 CAI과 CAII에 대한 결합을 통해 저해효과를 보였다.
- *M. butyricum*이 현탁된 보조약, 콜라겐 혹은 카라기난 투여로 인한 염증 유발 동물모델들에서 발 부피의 변화를 관찰한 결과 폴마콕시브는 농도 의존적으로 팽창된 발의 부피를 감소시켰다.
- 카라기난으로 유발한 통각과민모델에서도 폴마콕시브는 농도 의존적으로 통각과민에 대한 저해효과를 보였다.
- 효모와 LPS를 투여한 발열동물 모델에서 폴마콕시브는 농도 의존적으로 해열작용 효력을 나타내었다.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 중추신경계 : 랫드를 이용한 어윈 테스트(Irwin test) 결과 행동과 신체에 대한 변화는 관찰되지 않았다.
- 호흡기계 : 유의한 변화는 없었다.
- 심혈관계 : 원숭이를 이용한 시험에서 혈압, 심박동수, 제 2 유도 심전도 상수, 심전도 파형 및 리듬 등에 관한 비정상적인 변화는 나타나지 않았다.
- hERG assay 결과 세포의 hERG tail current 에는 변화가 없었다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.3.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 생체 시료 중 폴마콕시브의 농도는 HPLC-UV, HPLC-FL, 또는 HPLC-MS로 정량하였다.
- 방사능표지화합물인 ¹⁴C-폴마콕시브에 대한 생체시료 중 방사능양은 액체신틸레이션측정계로 측량하였다.

5.3.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 모든 시험동물 중에서 폴마콕시브는 신속하게 흡수되었고, BA 는 97 ~ 134%였다.
- 랫드에서 AUC_{0-t} 와 C_{max} 는 투여량 증가에 비례하여 상승하였고, 랫드의 흡수동태에서는 성차가 관찰되었다.
- 원숭이의 흡수동태에서는 유의한 성차는 관찰되지 않았다.

5.3.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- In vitro 혈장단백질 결합률은 랫드는 91 ~ 95%, 원숭이는 85 ~ 92%, 사람은 91 ~ 93%였고, 모든 동물종의 in vitro 전혈세포결합률은 95% 이상이였다.
- 혈장보다 적혈구의 폴마콕시브 농도가 더 높다.
- 랫드에게 ¹⁴C-폴마콕시브 투여 후 4 ~ 12 시간에 대부분의 조직에서 방사능 농도는 최고에 도달하였고, 72 시간에 조직 내 방사능 농도는 정량한계 미만이었다. 수컷 랫드에서 약물의 조직분포는 암컷에서보다 신속하게 발생하였다.
- 잔류성과 국소성의 징후는 관찰되지 않았다.

5.3.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 사람 간의 S9 fraction 과 microsome 에서 폴마콕시브의 in vitro 대사안정성(1시간)은 각각 43.6% 와 80%였다.

- 폴마콕시브는 주로 CYP에 의해 monooxidized CG100649 또는 hydroxyl CG100649로 산화된 후 CG100649-O-glucuronide로 전환되는 예상대사경로를 통해 대사소실 될 것으로 예측되었다.
- CYP3A4를 포함하여 CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6의 효소활성에 폴마콕시브가 유효한 영향을 준다고 시사되는 징후는 관찰되지 않았다.
- ¹⁴C-폴마콕시브를 투여한 후 24시간까지 채집한 수컷 랫드의 변에서 회수한 방사능 대사체의 비율은 92%이상이었고 암컷 랫드의 변에서 회수한 방사능 대사체의 비율은 43 ~ 67%였다.
- ¹⁴C-폴마콕시브를 투여한 후 24시간까지 채집한 수컷과 암컷 원숭이의 변에서 회수한 총 방사능 중 97%이상은 대사체였다.

5.3.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- ¹⁴C-폴마콕시브를 랫드에게 경구 투여한 후 수거한 방사능의 투여량에 대한 회수율은 90% 이상이었고 랫드의 주배설 경로는 변으로 확인되었다.
- ¹⁴C-폴마콕시브를 원숭이에게 경구 투여한 후 수거한 총 방사능의 투여량에 대한 회수율은 87% 이상이었다. 원숭이에게 투여한 폴마콕시브는 변과 뇨를 통해 배설되었고 변과 뇨의 방사능 회수율은 유사하였다.
- 모든 종의 변과 뇨에서는 폴마콕시브와 함께 그 대사체가 발견되었다.

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 제출된 자료를 통해 폴마콕시브는 COX 효소들에 결합하여 COX 효소로부터 생성되는 아라키돈산 하위 신호 전달 체계를 억제하는 것이 입증되었다. 이러한 결과는 in vivo에서 제시된 항염증, 진통 및 해열 효과의 논거가 될 수 있으며, 폴마콕시브가 임상적 효용을 나타내는 기전의 타당한 근거로 평가된다.
- 안전성 약리시험 결과, 인체 투여시 중대한 이상반응을 유발할 수 있는 유의한 잠재적 소인들은 확인되지 않은 것으로 판단된다.

- 제출된 동물시험 결과들에서 폴마콕시브의 약동학적 프로파일은 적절하게 규명되었다.

폴마콕시브 경구 투여시 모든 시험종에서 97% 이상의 높은 생체이용률이 확인되었다.

설치류에 한정되어 나타난 성별에 따른 약동학적 차이는 기존 동일계열 약물과 유사한 양상으로, 영양류 및 임상시험 결과에서는 현저한 성차가 확인되지 않으므로 종에 따른 대사·소실 특성의 차이로 판단된다. 따라서 성차에 따라 임상적으로 유의한 영향을 초래할 가능성은 희박할 것으로 예측된다.

경구 투여시 흡수된 약물은 모든 시험동물 중에서 혈장보다 혈구내에 높은 농도로 존재하는 것이 확인되었으며, 대부분의 조직에 광범위하게 이행하여 분포하는 것이 확인되었다.

투여된 약물로부터 oxidation과 glucuronidation 과정을 거치는 1상 및 2상 대사체들이 확인되었으며, 임상적으로 유의한 결과를 초래할만한 효소억제 및 유도효과는 확인되지 않았다.

대부분의 약물이 대사된 형태로 분변과 뇨를 통해 배출되었으며, 단회 투여 후 체내 축적 및 잔류의 가능성은 적은 것으로 판단된다.

- 폴마콕시브는 약리활성의 표적인 COX 효소뿐 아니라 CA 효소에 대한 높은 친화성을 가지며, 기존의 동일계열 약물에 비해 독특한 분포 및 소실 특성을 보였다. 폴마콕시브를 투여했을 때 전혈에서의 농도는 특히 투여초기에 혈장농도보다 유의하게 높았고, 광범위한 조직분포가 점진적으로 진행되었으며, 단회 투여 후의 특정 조직 내 잔류 및 축적의 증거는 없으나 상대적으로 긴 체내 반감기를 보였다. 혈장 단백질에 대한 결합보다 혈구 및 조직에 대한 친화도가 높고, 경구 투여시 흡

수된 약물이 기존 제제들과는 다른 약동학적 특성을 보이며 유효 반감기가 상대적으로 매우 긴 것으로 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내외 임상시험기관에서 GCP에 적합하게 수행

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 1상 5편, 2상 2편, 3상 1편
- 1상: 단회투여 안전성, 내약성 및 PK 1편
반복투여 안전성, 내약성 및 PK 2편
반복투여 시 안전성, 약력학 및 PK 시험 1편
상호작용 시험 1편
- 2상: 부하용량/유지용량(3용량군 및 위약) 1편
단일 용량(2mg, 시험약 vs. 대조약(세레콥시브)) 1편
- 3상: 위약대비 우월성 및 활성대조약(세레콥시브) 대비 비열등성 시험
- 신청 효능효과, 용법용량을 입증하는 핵심 임상시험은 [CG100649-2-02] 및 [CG100649-3-01] 시험
 - 효능효과 : 골관절염(퇴행관절염)의 증상이나 징후의 완화
 - 용법용량 : 골관절염(퇴행관절염) : 폴마콥시브로서 2mg을 1일 1회 복용한다.

6.3. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

1. [QGUY/2003/PAC-10649/-01] 단일기관, 젊은 건강한 남성대상자에 대한 폴마콥시브 단일용량에서의 안전성, 내약성, 약동학 그리고 식이영향 평가를 위한 제 1 상 임상시험
2. [QGUY/2003/PAC-10649/-02] 단일기관, 건강한 남성 대상자에 대한 폴마콥시브의 multiple dose에서의 안전성, 내약성 그리고 약동학 평가를 위한 제 1상 임상시험
3. [CG100649-1-01] 건강한 남성과 여성 대상자에서의 경구용 폴마콥시브의 3단계 병행 용량과 유지 용량의 안전성, 내약성, 그리고 약동학 평가를 위한 반복투여, 위약대조, 이중맹검, 단일기관 제1상 임상시험
4. [CG100649-1-03] 건강한 남성 대상자에서 ketoconazole이 폴마콥시브 캡슐의 약동학적 특성에 미치는 영향을 탐색하기 위한 무작위 배정, 공개, 교차 임상시험
5. [CG100649-1-04] 건강한 대상자에서 폴마콥시브 반복투여 시 안전성 및 상부 위장관에 대한 영향 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검 임상시험

6.4. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6. [CG100649-2-01] 퇴행성관절염 남성 환자를 대상으로 3단계 병행 용량과 유지용량의 폴마콥시브와 위약의 안전성 및 유효성을 비교하기 위한 반복투여, 위약 대비, 이중맹검 2상 임상시험
7. [CG100649-2-02] 퇴행성관절염 환자를 대상으로 폴마콥시브와 세레콥시브의 반복투여, 이중맹검, 무작위배정, 다기관, 비열등성 제2상 임상시험
8. [CG100649-3-01] 퇴행성관절염 환자를 대상으로 폴마콥시브의 안전성 및 유효성을 비교하기 위한 활성대조약과 위약 대비, 이중맹검, 무작위배정, 다기관 3상 임상시험

6.4.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 총 2편([CG100649-2-02] 시험(후기 2상) 및 [CG100649-3-01] 시험(3상))
- 폴마코시브 2mg은 6주 위약 및 활성약 대조기간에 WOMAC의 통증, 신체기능, 전반적 상태 각각의 항목에 대해 위약대비 유의한 개선을 나타내었으며, 개선 효과는 활성대조약 세레코시브 200mg과 동등한 것으로 입증되었다.

6.5. 가교자료

- 해당 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 폴마코시브 2mg은 골관절염환자를 대상으로 세레코시브 200mg 대비 치료효과가 유사하였고, 내약성이 입증되었음
- 선택성 COX-2 저해제들의 심혈관계 위험성은 용량과 노출기간에 따라 증가할 수 있으므로 2mg 용량을 가능한 단기간동안 투여하도록 용법용량에 반영하고, 사용상의 주의사항 중, 국내 기허가품목(한국화이자, 세레브렉스캡슐) 및 국외 최신의 허가사항 등(경고 및 신중투여항 추가 등)을 반영하였음
- REMS 사후관리를 통해 고혈압을 포함한 심혈관계 부작용 위험을 충분히 관리할 수 있는 시스템을 운영할 필요가 있음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 한국화이자제약, 세레브렉스캡슐100, 200밀리그램(세레코시브)