

신약 허가보고서

접수일자	2013.8.23.	접수번호	20130141052
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약		
신청인 (회사명)	한국엠에스디(주)		
제품명	알콕시아정30밀리그램(에토리콕시브)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에토리콕시브(수3281-15-ND)		
제조/수입 품목	수입 품목		
제형/함량	1정 (약 104.0 mg)		
	배합 목적	원료명	분량
	주원료	에토리콕시브	30.0
			단위 밀리그램
신청 사항	효능효과	<p>골관절염의 증상이나 징후의 급성 및 만성 치료 선택적 COX-2 저해제를 처방하고자 하는 경우 개개 환자의 전반적인 위험성을 평가하여 결정하여야 한다 ('일반적 주의' 참고).</p>	
	용법용량	<p>이 약은 경구투여하며, 식사와 상관없이 투여할 수 있다. 가능한 짧은 기간 동안 투여하여야 하며, 가장 낮은 1일 유효 용량을 사용하여야 한다.</p> <p>골관절염 권장투여용량은 1일 1회 30 mg 이며, 1일 30 mg을 초과해서는 안된다.</p> <p>선택적 COX-2 저해제들의 심혈관계 위험성은 용량과 노출 기간에 따라 증가할 수 있으므로, 가능한 짧은 기간 동안 가장 낮은 유효 용량을 사용하여야 한다. 정기적으로 환자의 증상경감에 대한 필요성 및 치료에 대한 반응을 재평가하여야 한다 ('일반적 주의' 참고).</p> <p><i>고령자, 성별, 인종</i> 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p><i>간장애</i> 1일 1회 30 mg 용량을 투약하고 있는 경증 및 중등도 간장애</p>	

		(Child-Pugh score 5-9) 환자에게 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 (Child-Pugh score >9) 환자에서의 임상적 혹은 약동학 자료는 없다. <i>신장애</i> 진행성 신장질환 (크레아티닌 청소율 <30 mL/min) 환자에게 이 약의 투여는 권고되지 않는다. 신장애 정도가 심하지 않은 (크레아티닌 청소율 ³ 30 mL/min) 환자에게 용량조절은 필요하지 않다 ('일반적 주의' 참고).	
최종 허가 사항	허가일자	2014.12.23.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	영국(07.10.), 독일(07.9), 이탈리아(09.12), 프랑스(08.8), 스위스(09.3) 등		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 김영주, 명경민
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 임 숙, 강주혜, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박정선, 우선욱, 김상봉

* 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.

이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

성인 :

권장용량은 1일 1회 30 mg이며, 1일 30mg을 초과해서는 안된다.

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

간장애 환자 :

경증 및 중등도 간장애(Child-Pugh score 5-9) 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 다만, 중등도 간장애 환자에 대한 이 약의 투여경험이 제한적이므로 이 약 투여 시 주의해야 한다. 중증의 간장애(Child-Pugh score >9) 환자에서의 투여경험이 없으므로 이 약을 투여해서는 안된다.

신장애 환자 :

경증 및 중등도 신장애 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 이상)에서 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 미만)에게 이 약을 투여해서는 안된다.

고령자 :

고령자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

○ 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 약은 중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 모든 비스테로이드성 소염진통제 약물에 의해 유사한 위험이 발생할 수 있다. 투여 기간, 투여 용량, 기저 심혈관계 위험 인자에 따라 이러한 위험이 증가될 수 있다. 심혈관계 질환이 있는 환자에서는 더 위험할 수도 있다. 이 약으로 치료받는 환자에서 심혈관계 이상반응에 대한 잠재적 위험을 최소화하기 위해 가능한 최단기간 동안 사용해야 한다. 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 증상 (가슴통증, 숨참, 쇠약, 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 투여시 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 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제(COX-2 억제제 포함)에 대하여 천식,

급성 비염, 비측 폴립, 혈관부종, 두드러기, 또는 알레르기 반응의 병력이 있는 환자

- 3) 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기혈압 140mmHg 이상 및/또는 이완기혈압 90mmHg 이상)
- 4) 부종 또는 체액저류 환자
- 5) 중증 간장애환자(혈중 알부민 <25 g/L 또는 Child-Pugh score >9)
- 6) 중증 신장애환자 (크레아티닌청소율 <30 mL/min인 환자)
- 7) 활동성 소화성 궤양 또는 위장관 출혈 환자
- 8) 크론병 또는 궤양성 대장염과 같은 염증성 장 질환 환자
- 9) 울혈성 심부전 환자(NYHA II - IV)
- 10) 확립된 허혈성 심장질환자, 말초성 동맥질환 환자 및/또는 뇌혈관 질환자
- 11) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 12) 수유부
- 13) 관상동맥 우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료
- 14) 고칼륨혈증 환자
- 15) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 신장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(크레아티닌청소율 <60mL/min인 환자)
- 3) 기관지 천식 환자
- 4) 심부전 환자 또는 그 병력이 있는 환자
- 5) 고혈압 환자 또는 그 병력이 있는 환자
- 6) 부종 병력이 있는 환자
- 7) 이노제나 ACE 저해제를 투여중인 환자
- 8) 저혈량증의 위험이 있는 환자
- 9) 탈수환자
- 10) 고령자
- 11) 소화성 궤양이나 위장관 출혈의 병력이 있는 환자
- 12) 심혈관계 이상반응 (심장발작, 심근경색, 뇌졸중 등)에 대한 고도의 위험인자를 가진 환자(예: 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연 등), 심혈관계 질환 또는 그 병력이 있는 환자

- 13) 혈액응고장애가 있거나 항응고제를 투여받고 있는 환자
- 14) 임신을 계획하는 여성(이 약을 복용시 여성 생식능력이 손상될 수 있다.)
- 15) 당뇨병 환자

4. 이상반응

1) 에토리콕시브의 안전성은 임상시험에서 7,152명의 환자를 대상으로 평가되었으며, 이 중 골관절염, 류마티스성 관절염 또는 만성 요통 환자는 4,488명이었다. 1년 이상 이 약을 투여받은 골관절염, 류마티스성 관절염 환자는 약 600명이었다. 골관절염, 류마티스성 관절염, 만성 요통 또는 강직성 척추염 환자들을 대상으로 이 약 30mg, 60mg 및 90mg을 12주간 투여한 임상시험, 3.5년까지 투여한 MEDAL 프로그램 임상시험, 7일간 단기투여한 급성통증 임상시험 또는 시판후 조사에서 이 약 투여시 위약군보다 더 빈번하게 보고된 이상반응은 다음 표 1과 같다. 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.; 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($< 1/10,000$).

<표 1> 이 약의 임상시험 및 시판후 조사에서 보고된 이상반응

발현기관	이상반응	발현빈도
감염	치조골염	흔하게
	위장염, 상기도감염, 요로감염	흔하지 않게
혈액 및 림프계 장애	빈혈(일차적으로 위장관계 출혈 관련), 백혈구 감소증, 혈소판감소증	흔하지 않게
면역계 장애	과민반응 ^{1,3}	흔하지 않게
	혈관부종/아나필락시스/속을 포함한 유사 아나필락시스반응 ¹	드물게
대사 및 영양계 장애	부종, 체액저류	흔하게
	식욕증가 및 감소, 체중 증가	흔하지 않게
정신계 장애	불안, 우울, 정신력 감소, 환각 ¹	흔하지 않게
	혼돈 ¹ , 안절부절 ¹	드물게
신경계 장애	어지러움, 두통	흔하게
	미각이상, 불면, 감각이상/지각감퇴, 졸음	흔하지 않게
시각 장애	시야흐림, 결막염	흔하지 않게
귀 및 미로 장애	이명, 현훈	흔하지 않게
심장장애	두근거림, 부정맥 ¹	흔하게
	심방세동, 빈맥 ¹ , 율혈성심부전, 비특이적 ECG 변화, 협심증 ¹ , 심근경색 ⁴	흔하지 않게
혈관 장애	고혈압	흔하게
	홍조, 뇌혈관 사건 ⁴ , 일시적 허혈성 발작, 고혈	흔하지 않게

발현기관	이상반응	발현빈도
	압발작 ¹ , 혈관염 ¹	
호흡기계, 흉부 및 종격 장애	기관지연축 ¹	흔하게
	기침, 호흡곤란, 코피	흔하지 않게
위장관계 장애	복통	매우 흔하게
	변비, 고창, 위염, 가슴쓰림/산역류, 설사, 소화불량/상복부 불편감, 구역, 구토, 식도염, 구강궤양	흔하게
	복부팽만, 장 움직임 변화, 입마름, 위십이지장궤양, 위장관 천공 및 출혈을 포함한 소화성궤양, 과민성대장증후군, 궤장염 ¹	흔하지 않게
간담도계 장애	알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	흔하게
	간염 ¹	드물게
	간부전 ¹ , 황달 ¹	드물게 ²
피부 및 피하조직 장애	반상출혈	흔하게
	안면부종, 가려움증, 발진, 홍반 ¹ , 두드러기 ¹	흔하지 않게
	스티븐스-존슨증후군 ¹ , 독성 표피괴사용해 ¹ , 고정약물 발진 ¹	드물게 ²
근골격계 및 연결 조직장애	근육경련/연축, 근골격계 통증/강직	흔하지 않게
신장 및 비뇨기계 장애	단백뇨, 혈중 크레아티닌 증가, 신부전/신기능장애 ¹	흔하지 않게
전신장애 및 투여 부위 상태	무력증/피로, 감기 유사질환	흔하게
	홍통	흔하지 않게
검사	혈액요소질소(BUN) 증가, 크레아티닌 포스포키나아제 증가, 고칼륨혈증, 요산 증가	흔하지 않게
	혈중 나트륨 감소	드물게
<p>¹ 이 이상반응은 외국의 시판 후 조사를 통해 확인되었다. 위의 표에 기술된 빈도는 추정된 것으로, 허가된 용량 및 적응증에 따라 통합된 임상시험 자료에서 나타난 가장 높은 빈도에 근거하였다.</p> <p>² 발현빈도는 용량 및 적응증에 따라 통합된 3상 임상 시험 결과 분석에서 이 약을 투여받은 환자 수 (15,470명)를 바탕으로 발현이 0 인 사례에 대하여 추정된 신뢰구간의 상한 95%를 기반으로 하였다.</p> <p>³ 과민반응은 ‘알레르기’, ‘약물 알레르기’, ‘약물 과민반응’, ‘과민반응’, ‘별도로 지정되지 않은 과민반응’ 및 ‘비특이적인 알레르기’ 등을 포함한다.</p> <p>⁴ 장기 위약 및 활성 대조 임상시험 분석에 따르면, 선택성 COX-2 억제제는 심근경색 및 뇌졸중을 포함한 중대한 혈전성 동맥 사례의 위험 증가와 관련이 있다. 기존 자</p>		

발현기관	이상반응	발현빈도
료에 근거하여 이러한 사례에 대한 절대적인 위험 증가는 해마다 1%를 초과할 가능성은 매우 낮다(흔하지 않게).		

2) 골관절염 환자(총 3,331명, 이 중 30mg 투여군 1,550명)를 대상으로 이 약 5, 10, 30, 60, 90mg을 최대 1년까지 투여한 임상시험들에서 0.1% 이상 보고된 약물관련 이상반응은 다음 표 2와 같다. 이 약을 투여한 환자에서 1% 이상 보고된 이상반응은 설사, 가슴쓰림, 말초부종, 구역, 소화불량, 고혈압, 상복부 불편감 및 두통이었다.

<표 2> 이 약의 골관절염 환자 대상 임상시험에서 보고된 약물관련 이상반응

발현기관	이상반응
위장관계 장애	설사, 가슴쓰림, 구역, 소화불량, 상복부 불편감, 복통, 고창, 변비, 장 움직임 변화, 구토, 위염(위장장애 포함), 구강궤양, 복부팽만, 입마름, 산역류
전신장애 및 투여부위 상태	말초 부종(하지부종 포함), 부종, 무력증/피로, 흉통
혈관 장애	고혈압
귀 및 미로장애	이명
신경계 장애	두통, 어지러움, 감각이상, 비정상적인 꿈
피부 및 피하조직 장애	발진, 가려움증
검사	혈압 상승 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가 혈액요소질소(BUN) 증가 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가 혈중 크레아티닌 증가 대변 잠혈 양성 알카라인 포스파타제 증가 체중 증가 감마글루타밀전이효소(γ -GTP) 증가 백혈구 감소
혈액 및 림프계 장애	빈혈(헤모글로빈 감소 및 헤마토크리트 감소 포함)
정신계 장애	불면
근골격계 및 연결조직 장애	근육경련
호흡기계, 흉부 및 종격 장애	기침

5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을

고려해야 한다. 임상시험결과, 선택성 COX-2 억제제 계열의 약물은 위약 및 일부 비스테로이드성 소염진통제(나프록센)에 비해 혈전증 사례(특히, 심근경색 및 뇌졸중)의 위험증가와 연관이 있을 수 있는 것으로 나타났다. 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 복용량과 노출기간이 증가할수록 심혈관계 위험도가 커지므로 가능한 최단 기간동안 최소 유효용량으로 투여한다. 최소한 매달 정기적으로 환자의 증상경감에 대한 필요성 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 및 신장, 간 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 투여시 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 투여시 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 안된다. 에토리콕시브는 특히 고용량에서 다른 비스테로이드성 소염진통제 및 선택성 COX-2 억제제보다 고혈압이 더 빈번하게 발생하거나, 중증 고혈압의 발현과 관련될 수 있다. 그러므로 이 약 투여 전에 고혈압은 조절되어야 한다. 티아지드계 이뇨제 또는 루프계 이뇨제를 복용 중인 환자가 비스테로이드성 소염진통제 복용시 이들 요법에 대한 반응이 감소될 수 있다. 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압 환자에서 신중히 투여해야 한다. 이 약의 투여 초기(투여시작 후 2주 이내)와 투여기간 동안에 혈압을 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약 투여 중 혈압이 유의하게 상승한 경우에는 대체 치료를 고려해야 한다.
- 5) 율혈성심부전 및 부종: 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 저류 및 부종이 관찰되었다. 이 약은 부종이나 체액저류가 있는 환자에게 투여해서는 안된다. 프로스타글란딘 합성 저해로 신기능의 악화 및 체액저류가 유발될 수 있으므로 이 약은 심부전, 좌심실 기능 장애, 고혈압, 부종의 병

- 력이 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다. 또한 이노제를 투여하고 있거나 다른 사유로 혈량저하증의 위험이 있는 환자의 경우 또한 이 약 투여시 주의하여야 한다.
- 6) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 심부전 환자, 신부전 환자, 간부전 환자, 이노제, ACE 억제제, 또는 안지오텐신II 수용체 길항제를 투여 중인 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요하다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.
 - 7) 진행된 신질환: 진행된 신질환 환자(추정되는 크레아티닌 청소율 <math><30\text{mL}/\text{min}</math>)에서 이 약 사용에 대한 통제된 임상 시험은 매우 제한적이다. 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 시험 결과 비정상인 환자에 있어서는 투여기간 동안 지속적으로 주의깊게 간기능의 악화 여부를 관찰하고, 비정상적인 간기능 검사 결과(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. 이 약은 일반적으로 혈소판 수치나 프로트롬빈 시간 (PT), 부분트롬보플라스틴시간 (PTT)에는 영향을 미치지 않으며 권장용량에서 혈소판 응집을 억제하지 않는다.
 - 10) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 전혈구 검사(CBC) 및 이화학적 검사를 실시해야 한다. 간질환 또는 신질환과 관련된 임상증상이나 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 복합증상은 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 비측 풀립을 동반하거나 동반하지 않거나 또는 잠재적으로 치명적인 중증의 기관지 경련을 나타내는 천식환자에게 전형적으로 발생한다. 이러한 유사 아나필락시스 반응이

나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.

- 12) 피부반응: 이 약은 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성 표피괴사용해(리엘증후군) 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, 점막병변 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 주의깊게 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 통증성 및 비감염성 조건하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다.
- 16) 심한 탈수 증상을 보이는 환자에 있어서는 수분을 공급한 후 약물 투여를 시작하며 주의깊게 관찰해야 한다.
- 17) 이 약의 급성통증 완화(수술 후 또는 발치 후 진통)에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여하지 않는다.
- 18) 수술 후 통증에 사용되는 다른 COX-2 억제제의 관상동맥 우회로술(CABG) 직후 최초 10~14일까지의 통증 치료를 위한 대규모의 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(1일 325mg 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 약은 혈소판에 대한 작용이 없으므로 심혈관계에 대한 예방요법으로서 아스피린의 대체약물이 될 수 없다. 이 약을 투여받고 있더라도 항혈소판요법을 받고 있는 환자는 그 치료를 중지해서는 안된다.
- 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 소염진통제는 당뇨병 환자 또는 혈중 칼륨농도를 증가시키는 약물과 병용투여시 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 칼륨 수치의 정기적인 관찰이 필요하다.
- 27) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용하는 여성에서 일시적인 불임이 보고되었다.

6. 상호작용

1) 약력학적 상호작용

- ① 쿠마린계 항응고제(와르파린 등): 와르파린을 안정적으로 장기투여하고 있는 환자에게 이 약을 1일 120mg 투여 시, 프로트롬빈 시간 국제정상화비(International Normalization Ratio, INR)가 약 13% 증가하였다. 와르파린 또는 이와 유사한 약물을 투여하고 있는 환자에게 이 약 투여를 시작하거나 변경 시, 특히 처음 며칠 동안은 INR 값에 대해 면밀하게 모니터링을 해야 한다. 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. 선택성 COX-2 억제제와 와르파린을 병용 투여한 환자의 경우 치명적일 수도 있는 프로트롬빈 시간의 연장과 관련된 중대한 출혈이 보고된 바 있으며, 특히 고령자에서 더 많이 보고되었다.
- ② 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 안지오텐신II 수용체 길항제와 병용투여하는 경우 일반적으로 가역적인 급성 신부전의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로 특히 고령자에게는 이러한 병용투여시 주의하여야 한다. 환자에게 적절한 수분을 공급하여야 하며, 이러한 병

용투여를 시작한 후 정기적으로 신기능을 모니터링 하여야 한다.

- ③ 이노제: 선택성 COX-2 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 경우 신장에서 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 티아지드계 이노제의 나트륨노배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 이들 약물과 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여하는 동안 신부전 징후를 면밀히 관찰해야 한다.
- ④ 아스피린 : 아스피린과의 병용이 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 혈전반응의 위험을 감소시킬 수 있다는 일관된 증거는 없다. 항정상 상태에서 이 약 1일 120mg 투여는 아스피린 1일 1회 81mg 투여 시의 항혈소판효과에 영향을 미치지 않았다. 이 약은 저용량의 아스피린 (1일 325mg 이하)과 병용투여할 수 있으나, 이 약을 단독 투여하는 것보다 위장관계 이상반응 (위장관 궤양) 또는 다른 위장관계 합병증의 발생률이 높아지는 것이 보고되었다. 심혈관계에 대한 예방요법으로서 아스피린을 투여할 경우에, 이 약은 혈소판에 대한 작용을 나타내지 않으므로 아스피린의 대체 약물이 될 수 없다.
- ⑤ 시클로스포린, 타크로리무스: 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여에 의해 시클로스포린 또는 타크로리무스의 신독성이 증가할 수 있으므로 이들 약물과 병용투여시 신기능을 모니터링하여야 한다.

2) 약동학적 상호작용

- 다른 약물의 약동학에 대한 에토리콕시브의 효과

- ① 리튬: 비스테로이드성 소염진통제는 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 혈청 리튬의 농도를 증가시키고 리튬의 신청소율을 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제와 리튬의 병용 투여시 리튬의 독성 징후를 주의깊게 관찰해야 한다.
- ② 메토티렉세이트: 2편의 임상시험에서 메토티렉세이트를 주 1회 7.5 ~ 20 mg까지 투여 받는 류마티스성 관절염 환자에게 이 약 60, 90 또는 120 mg을 1일 1회 7일 동안 투여한 결과, 이 약 60 및 90 mg은 메토티렉세이트 혈중 농도 또는 신장 클리어런스에 영향을 미치지 않았다. 이 약 120 mg의 경우 한 시험에서는 메토티렉세이트 혈중 농도 또는 신장 클리어런스에 영향을 미치지 않았으나, 다른 한 시험에서는 메토티렉세이트 혈중 농도가 28% 증가하였고, 신장 클리어런스는 13 %까지 감소시켰다. 메토티렉세이트는 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여로 신세뇨관에서 메토티렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토티렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용하는 고용량(15 mg/주 이상)의 메토티렉세이트와는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토티렉세이트와 병용투여시 신중히 투여되어야 한다. 이 약과 메토티렉세이트를 병용투여하는 경우 메토티렉세이트와 관련된 독성에 대한 적절한 모니터링을 고려해야 한다.

- ③ 경구피임제 : 이 약 60 mg과 경구피임제(에티닐에스트라디올(EE) 35 µg 및 노르에티스테론 0.5 ~ 1 mg 함유)를 21 일 동안 병용 투여하였을 때, 항정상태에서 EE AUC_{0-24hr}는 37 % 상승하였다. 이 약 120 mg을 동일한 경구 피임제와 동시 투여하거나 12시간 간격으로 따로 투여하였을 때, 항정상태에서 EE AUC_{0-24hr}는 50 ~ 60 % 상승하였다. 이 약과 병용할 경구피임제를 선택할 때에는 EE 노출 상승을 고려하여야 한다. EE 노출 상승은 경구피임제와 관련된 이상반응(예, 위험군 여성에서 정맥혈전색전증)의 발생률을 증가시킬 수 있다.
- ④ 호르몬대체요법 : 이 약 120 mg과 결합형 에스트로겐 (프레마린®정 0.625mg)을 함유하는 호르몬대체요법을 28일 동안 병용했을 때, 항정상태에서 미결합에스트론, 에퀴린 및 17-β-에스트라디올의 평균 AUC_{0-24hr}는 각각 41%, 76%, 22% 상승하였다. 이 약 120 mg이 프레마린®정의 에스트로겐 노출(AUC_{0-24hr})에 미치는 영향은 프레마린 단독투여 시 용량을 0.625mg에서 1.25mg으로 증량하였을 때의 절반 미만이었다. 이러한 상승에 대한 임상적 유의성은 알려진 바 없으며, 이 약과 더 높은 용량의 프레마린의 병용에 대해서는 연구되지 않았다. 이 약과 병용할 폐경후 호르몬대체요법을 선택할 때에는 에스트로겐 노출 상승이 호르몬대체요법과 관련된 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있음을 고려해야 한다.
- ⑤ 프레드니손/프레드니솔론 : 이 약은 프레드니손/프레드니솔론의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
- ⑥ 디곡신 : 이 약 120mg을 디곡신 0.25mg과 10일간 병용투여 시 항정상태에서 디곡신의 AUC_{0-24hr}와 신장클리어런스에는 영향이 없었고, C_{max}는 약 33% 증가하였다. 디곡신 독성의 위험이 높은 환자에서 이 약과 디곡신을 병용투여 시 디곡신과 관련된 독성에 대해 적절한 모니터링을 해야 한다.

- CYP 동종효소에 대사되는 약물에 대한 에토리콕시브의 효과

- ① 생체 외(in vitro) 시험을 바탕으로 에토리콕시브는 CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 또는 3A4를 억제할 것으로 예상되지 않는다. 건강한 성인 대상 시험에서 에토리콕시브 120mg 투여는 간 CYP3A4 활성화에 영향이 없었다.

- 에토리콕시브의 약동학에 대한 다른 약물의 효과

- ① 에토리콕시브는 주로 CYP효소에 의해 대사되며, 생체내(in vivo) 시험에서 주로 CYP3A4가 관여하는 것으로 나타났다. 생체외 시험에서 CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 및 CYP2C19 또한 주 대사경로를 촉매할 수 있는 것으로 나타났으나, 생체내 시험에서 정량적으로 연구된 바 없다.
- ② 케토코나졸 : 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 1일 1회 400mg씩 11일 동안 투여한 후 이 약 60mg을 단회 병용투여한 결과, 이 약의 AUC가 43% 증가하였으

나 임상적으로 유의한 약동학적 영향은 없었다.

- ③ 보리코나졸 및 미코나졸 : 보리코나졸 경구제나 미코나졸 경구꺾제, 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여는 에토리콕시브의 노출을 약간 증가시킬 수 있으나 임상적으로 유의하지는 않다.
- ④ 리팜피신 : 강력한 CYP3A 유도제인 리팜피신과 이 약을 병용투여 시 이 약의 AUC가 약 65% 감소하였다. 이 약과 리팜핀의 병용투여는 권장되지 않는다.
- ⑤ 제산제 : 이 약 120mg을 제산제(탄산칼슘 또는 수산화마그네슘/알루미늄)와 병용 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 영향은 없었다.

3) 기타

- ① 저용량의 아스피린 (1일 325 mg 이하) 이외에 다른 비스테로이드성 소염진통제와 병용 투여할 경우 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 병용 투여하지 않아야 한다.
- ② 코르티코스테로이드와 병용투여할 경우 위장관계 이상반응(예. 궤양, 출혈)이 증가할 위험이 있다. 특히 고령자에서 위험이 높다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 랫드에 대한 시험에서 15 mg/kg/day(전신노출에 근거하여 사람에게 30mg 투여시의 약 5 배)까지의 용량증가에서 발달이상은 나타나지 않았다. 토끼에 대한 시험에서 30mg/kg/day(전신노출에 근거하여 사람에게 30mg 투여시의 약 6배) 또는 그 보다 높은 용량에서 착상후 손실(>18%)이 관찰되었다.
- 2) 전신노출에 근거하여 사람에게 30mg 투여시의 약 6배에 해당하는 용량에서 낮은 발생률의 심혈관계 기형 및 착상 후 손실 증가가 관찰되었다. 사람의 일일 용량 90 mg과 대략 동등하거나 그 이하 농도의 전신 노출에서 발달에의 영향은 발견되지 않았다. 그러나, 동물 생식시험들이 항상 사람에서의 반응을 예측하는 것은 아니다.
- 3) 이 약을 임부에게 투여한 임상자료는 없다. 동물실험에서 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 임신할 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 난포과열을 방해하거나 지연시킬 수 있으며, 이는 일부 여성에게 가역적 불임을 일으킬 수 있다. 따라서 임신이 어렵거나 불임검사를 받고 있는 여성의 경우 이 약을 포함한 비

스테로이드성 소염진통제 계열 약물의 사용중단을 고려해야 한다.

- 5) 프로스타글란딘 합성 억제 작용은 임신에 불리한 영향을 끼칠 수 있다. 역학조사에서 임신초기 프로스타글란딘 합성을 억제하는 약물을 복용한 후 자연유산의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 동물시험에서는 프로스타글란딘 합성을 억제하는 약물을 투여할 경우 착상실패가 증가하는 것으로 나타났다.
- 6) 이 약은 랫드의 모유 증으로 분비된다. 이 약이 사람의 모유 증으로 분비되는지는 알려진 바 없다. 많은 약물들이 모유 증으로 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 18세 이하의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 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) 임상 시험 결과, 고령자에서의 약동학은 젊은 피험자에서와 유사하였으나, 고령자에서 젊은 피험자와 비교보다 이상반응 발현율이 높게 나타났다. 일부 고령 환자에서의 높은 감수성을 배제할 수 없다.

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 소염진통제와 마찬가지로, 임상시험에서 BUN 상승이 위약보다 더 빈번하게 관찰되었으나, 임상적인 유의성은 확인되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

- 1) 임상시험에서 이 약 500 mg까지 단회 투여 및 1일 150 mg을 21일 동안 반복 투여한 결과 유의적인 독성은 나타나지 않았다. 이 약과 관련한 급성 과량투여에 대한 보고가 있었으나 대부분의 경우 이상반응은 보고되지 않았다. 가장 빈번하게 나타난 이상 반응은 이 약의 안전성 프로파일(예, 위장관 사례 및 신장혈관 사례)과 일관되게 나타났다.
- 2) 비스테로이드성 소염진통제의 과량 투여에 의한 증상은 일반적으로 무기력, 졸음, 구역, 구토, 상복부 통증 등이며, 보조적인 치료로서 회복가능하다. 위장관 출혈도

일어날 수 있으며, 드물게 고혈압, 급성 신부전, 호흡억제와 혼수상태 등이 일어날 수 있다.

- 3) 과량투여 시 필요한 경우, 위장관에서 흡수되지 않은 약물을 제거하거나, 임상적 모니터링 실시 및 특정 기관에서의 보조적 요법과 같은 일반적인 보조 방법을 사용하는 것이 적절하다.
- 4) 이 약은 혈액투석에 의해 투석되지 않는다. 이 약이 복강투석에 의해 투석되는지는 알려진 바 없다.

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 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 에토리콕시브

* 주성분 제조원: F.I.S-Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A, Termoli(CB)- Via Massimo D'antona SNC - Z.I.Termoli, Italy

- DMF 등록번호: 수3281-15-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 대상의약품
- 재심사기간 : 2014.12.23. ~ 2020.12.22.
- 재심사신청기간: 2020.12.23. ~ 2021.3.22.
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

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 5편을 통해 WOMAC의 통증, 신체기능, 전반적 상태 각각의 항목에 대해 위약대비 우월성, 이부프로펜 2400mg 및 세레콕시브 200mg 대비 유사한 유효성을 나타냄.
- 동 품목은 이부프로펜, 세레콕시브 대비 고혈압 발생율이 높았고, 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]

- MK-0663 Etoricoxib 에토리콕시브
- COX-2 inhibitor Cyclooxygenase-2 저해제
- NSAID Nonsteroidal antiinflammatory drug 비스테로이드성 소염제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 알록시아정30밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 소염진통제
- 신청사항
 - 효능효과 : 골관절염의 증상이나 징후의 급성 및 만성 치료
 - 용법용량 : 이 약은 경구투여하며, 식사와 상관없이 투여할 수 있다. 가능한 짧은 기간 동안 투여하여야 하며, 가장 낮은 1일 유효 용량을 사용하여야 한다.
권장투여용량은 1일 1회 30 mg 이며, 1일 30 mg을 초과해서는 안된다.
- 약리작용 기전 : 선택성 COX-2 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 에토리콕시브는 Merck &Co사가 개발한 새로운 선택성 Cyclooxygenase-2(Cox-2) 효소저해제로서 골관절염 환자를 대상으로 임상시험을 실시하여 유효성과 안전성을 평가하였다.
- 에토리콕시브는 2001.10.01 멕시코 최초 허가 이후 현재까지 약 90 개국에서 허가를 받았으며, 유럽 등에서 널리 시판되고 있다. 30, 60, 90, 120 밀리그램 함량제제가 시판되고 있으며, 60, 90, 120 밀리그램에 대한 최초 허가(2001~) 이후 2007년부터 30밀리그램에 대한 허가를 승인 받았다. 시판 중인 적응증은 골관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척수염, 급성통풍성 관절염 등이다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료
 - 영국: Arcoxia film-coated tablets 30mg(07.10.22), 60mg(02.02.13), 90mg(02.02.13), 120mg(02.02.13)
 - 영국의약품집(eMC) 수재
 - 독일의약품집(2011) 수재
 - 스위스의약품집(2012) 수재
 - 이탈리아의약품집(2013, 온라인) 수재
 - 프랑스의약품집(2013) 수재
 - 미국: non-approvable letter (2007.04.27)

1.3. 골관절염 개요 및 치료법

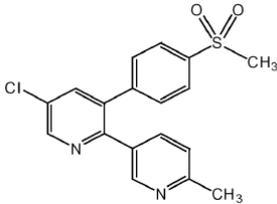
- 골관절염(OA): 점진적인 관절연골의 손상으로 인하여 관절자체의 손상이나 변형이 발생하여 관절 통증과 관절운동의 제한 등을 유발하는 만성질환으로 퇴행성관절염이라고도 하며, 성인에게서 가장 흔하게 나타나는 관절염이다.
- 현재 이용 가능한 치료법: 골관절염 치료는 통증 조절, 기능 개선, 장애 감소를 목적으로 하며, 골관절염 치료를 위한 의약품은 크게 증상완화약물(Symptom modifying drugs)과 관절 구조변화 약물(structure modifying drugs)로 구분할 수 있다. 골관절염으로 인한 관절 손상을 복구하는 치료제는 아직 개발되지 않았다. 증상완화 약물로 아세트아미노펜, 비선택적 비스테로이드성 소염제(nsNSAIDs) 및 선택성 COX-2 비스테로이드성 소염제가 사용되고 있다. 선택성 COX-2 저해제로 셀레콕시브는 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 : Etoricoxib
- 코드명: L-791456-013J (Form V), L-791456-000Y (Form I), MK-0663
- CAS 명칭: 5-chloro-6'-methyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,3'-bipyridine
- 분자식: C₁₈H₁₅ClN₂O₂S



2.1.2 원료의약품 시험항목

- | | | |
|---|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 성상 | <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 | <input type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) |
| <input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 | <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 | <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) |
| <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 | <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 | |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 | <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 | <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 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

- | | | |
|---|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 성상 | <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 | <input type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) |
| <input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) | <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 | <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 | <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 | |

제제시험

- | | | |
|---|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 | <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 | <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 |
| <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 | <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 | <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 |
| <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 | <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 | <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 |
| <input type="checkbox"/> 점착력시험 | <input type="checkbox"/> 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 (°C)	습도 (%RH)	배치No	보존형태	보존기간	비고
장기 (중간조건) 가속	30	66	0438950	블리스터	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 32, 36개월	-기준에 적합
	40	75	0438960		0, 3, 6개월	
			0438970			

- 가혹시험자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 36개월 및 가속 6개월 안정성 시험결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 검토 의견

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조제2항 개발국(미국) 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해 년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목에 해당하므로 독성에 관한 자료 면제는 타당함
 - 영국, 독일, 스위스, 이탈리아, 프랑스의약품집 수재

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 검토 의견

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조제2항 개발국(미국) 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해 년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목에 해당하므로 약리작용에 관한 자료 면제는 타당함
 - 영국, 독일, 스위스, 이탈리아, 프랑스의약품집 수재

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 적합
- 임상시험 수시점검 결과 : 시정적합(임상제도과-2090호, 2014.03.14)
 - 보라매병원, 한국엠에스디, 코반스코리아
- 영국 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 1상 편, 2상 4편, 3상 11편
(3상 자료 중 30mg 자료는 총 5편, 외국임상 4편, 가교임상 1편)

- 신청 효능효과, 용법용량을 입증하는 핵심 임상시험은 071. 073. 076. 077 시험임
 - 신청 효능효과 : 골관절염의 증상이나 징후의 급성 및 만성 치료
 - 신청 용법용량 : 이 약은 경구투여하며, 식사와 상관없이 투여할 수 있다. 가능한 짧은 기간 동안 투여하여야 하며, 가장 낮은 1일 유효 용량을 사용하여야 한다.
권장투여용량은 1일 1회 30 mg 이며, 1일 30 mg을 초과해서는 안된다.

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1) 및 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 단회투여시 기존 정제와 3가지 신규 제제(Type1, Type2, Type3)와의 PK파라미터를 비교한 결과, AUC는 모든 군이 동등범위에 해당하였고, Cmax는 Type1, 2군은 동등 범위에 해당하였으나 Type 3는 약간 벗어났음. Tmax는 투여군간 유의한 차이는 없었음. (020)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 단회투여시험 4편 : 001, 003, 006, 043
- 반복투여시험 3편 : 002, 005, 044

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

- MK-0663은 경구 단회투여시 5 ~ 500mg 용량 범위내에서 평균 AUC 및 Cmax는 용량-의존적으로 증가하였고, 일반적으로 내약성이 우수하였다. (001)
- 반감기($t_{1/2}$)는 평균 약 15시간으로 1일 1회 투여간격 설정이 가능하다. (001)
- MK-0663 25mg~150mg 을 9일간 반복투여 시 약동학은 단회투여시와 유사하였으며, 정상상태 혈중 농도는 4일 반복투여시 도달하였고, 반복투여는 출혈시간과 혈소판 응집에는 영향이 없었다.(002)
- MK-0663 단회투여시 5~120 mg 범위내에서 일반적으로 AUC(0- ∞),Cmax는 용량에 비례하였다. (006)
- 30mg, 60mg, 120mg, 240mg 단회투여시 해당 용량범위에서 AUC, Cmax는 용량비례성을 나타내었다.(043)
- 120mg 단회 및 10일 반복투여 결과, 반감기는 22시간이고, 7일째 정상상태에 도달하였으며, 축적율은 2.1이었다.(044)
- 에토리콕시브 소실경로는 주로 간에서 대사되어 대사체가 신장으로 배설된다. 주요 대사경로는 6'-methyl hydroxylation으로 여러 CYP 동종효소에 의해 대사되었다. 혈중 radioactivity는 대부분 대사되지 않은 모약물이었다(정맥투여와 경구투여시 각각 73, 75%). MK-0663의 대사체는 대부분 뇨로 배설되었으며(정맥투여와 경구투여시 각각 70%, 60%), 그 중 주대사체는 6'-carboxylic acid(80%)이고 그 외 4가지 대사체가 소량 검출되었다.(011)
- MK-0663의 PEG 경구액제의 생체이용율은 83%이었다.(011)
- 사람에서 에토리콕시브 단백질합률은 92%였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 노인 남녀에서 25~250mg 경구 단회투여시 AUC, Cmax,는 투여용량 범위 내에서 용량의존적으로 증가하였으며, 노인남녀간 약동학적 차이는 나타나지 않았다. 노인 남녀에서 AUC, Cmax,Tmax는

성인남자에서의 결과와 유사하였으나 걸보기 반감기($t_{1/2}$)는 평균 약 25시간으로 다소 길었다. 이는 노인에서는 다소 축적이 증가함을 의미한다. (003)

- 노인 남녀에게 MK-0663 100mg, 150mg을 3주간 반복투여시 약동학적 차이는 관찰되지 않았다. MK-0663 100mg, 150mg은 위약과 비교하여 체중에 영향을 미치지 않았으며, 체액저류는 없었다. 용량에 비례하여 BUN이 증가하였으며 수축기혈압이 용량에 비의존적인 증가가 나타났다. (005)
- 중등도에서 중증 신부전환자에서 120mg 단회투여 시, MK-0663의 약동학에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 혈액투석환자에서는 AUC, C_{max}가 건강한 성인보다 낮았다. 신부전 환자 혹은 혈액투석 환자에게 용량조절은 필요하지 않으나 creatinine clearance <30mL/min 인 신부전환자에게는 사용예가 제한적이므로 투여하지 않는 것이 바람직하다. 혈액투석이 소실에 미치는 영향은 거의 없었다. (013)
- 경증 간부전환자에서 60mg, 120mg 단회 또는 반복 투여시 PK는 약동학적 영향이 없었다. 중등도 간부전환자에서는 건강한 성인에서의 PK보다 AUC, C_{max}가 증가하는 경향은 보였으나, 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다.(014)
- CYP3A 억제제인 케토코나졸 400mg이 MK-0663 60mg PK에 미치는 영향을 평가한 결과, MK-0663 AUC가 약 43% 증가하였으나 용량조절은 필요하지 않다. (015)
- CYP3A 유도제인 리팜핀 600mg이 MK-0663 60mg PK에 미치는 영향을 평가한 결과, MK-0663 AUC가 약 65% 감소하였다. 두 약물의 병용투여시 MK-0663 용량증량이 필요할 수 있다.(015)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 류마티스관절염환자에서 MK-0663 60mg, 120mg과 메토티렉세이트를 병용투여한 결과, 60mg은 메토티렉세이트의 PK에 영향이 없었으나, 120mg은 메토티렉세이트의 AUC가 약 28% 증가하였으며, 청소율은 약 13% 감소하였다.(008)
- 류마티스관절염환자에서 MK-0663 90mg, 120mg과 메토티렉세이트를 병용투여한 결과, 메토티렉세이트의 PK에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.(035)
- MK-0663 120mg을 prednisolone 30mg IV 또는 PO와 병용투여시, 혈중 prednisolone 혹은 prednisone 농도에 영향을 미치지 않았다.(009)
- MK-0663 120mg을 제산제(탄산칼슘 또는 수산화마그네슘/알루미늄)와 병용투여시, AUC는 단독투여시와 유사하였으나, C_{max}는 단독투여시보다 더 낮았으나 임상적 유의성은 없음(031)
- 건강한 여성에서 MK-0663 120mg을 경구피임제와 동시 또는 경구피임제 투여 후 12시간째 MK-0663 120mg 투여시 ethinyl estradiol[EE]의 AUC는 50~60% 증가, C_{max}는 80% 증가하였고, norethindrone [NET]의 AUC가 20% 증가하였다.(021)
- 건강한 여성에서 MK-0663 60mg을 경구피임제와 병용투여시 ethinyl estradiol[EE]의 C_{max}는 88% 증가한 반면, norethindrone [NET]의 혈중농도는 임상적으로 유의한 증가는 보이지 않았다.(054)
- 폐경후 여성에서 MK-0663 120mg을 호르몬 대체 치료 약물(PREMARIN™ 0.625mg)을 28일간 병용투여시 estrone, equilin, and 17 β -estradiol의 평균 정상상태 AUC(0-24hr)는 각각 41%, 76%, 22% 증가하였다.(056)
- MK-0663 120mg을 디곡신 0.25mg과 10일간 병용투여 시 디곡신의 C_{max}가 약 33% 증가하였다. 디곡신의 항정상상태 AUC 또는 신장제거에는 변화없었다.(030)

- 공복시 투여 대비 고지방식이 후 이 약 50mg 투여시 AUC는 약간 증가[90%CI 1.06, 1.22], Cmax는 감소[90%CI 0.53, 0.78], Tmax는 유의하게 증가하였다[식사시 4hr, 공복시 0.52hr]. (001)
- MK-0663 120mg의 식이영향 시험 결과, AUC, Cmax의 영향은 없었음(043)

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- MK-0663은 경구 단회투여시 5 ~ 500mg 용량 범위내에서 PGE2 생성억제는 용량의존적으로 나타났고, TXB2 생성에는 큰 영향이 없었으며, 출혈시간에도 영향이 없었다. (001)
- MK-0663 60mg(40-60kg) 또는 90mg(>60kg)의 정상상태(steady-state) 혈중농도 프로파일은 연소성 류마티스 관절염 환자와 건강한 성인에서 유사하였다.(033)
- 건강한 성인에서 MK-0663 120mg(1일 1회)은 ibuprofen 800mg(1일 3회)보다 분변혈을 현저하게 덜 유발하였다.(027)
- MK-0663 120mg은 저용량 아스피린과의 병용투여시 정상상태에서 항혈소판 효과(TXB2의 생성과 혈소판 응집 억제효과)에 영향을 미치지 않았다.(028)
- 위점막생체조직에서 MK-0663 120mg은 PGE2생성에 영향을 미치지 않았으나, 나프록센 500mg은 PGE2 생성을 78% 억제하였다.(034)
- 200mEq 당량의 나트륨 식이를 하는 피험자(60~85세)에게 etoricoxib 90mg qd, celecoxib 200mg bid, naproxen 500mg bid 투여시 뇨 나트륨 배설은 투여군간 유사하였다. 수축기 및 평균동맥압은 위약대비 증가하였지만, 에토리콥시브의 경우 세레콥시브 및 나프록센보다 중등도의 증가를 나타냈다.(053)
- MK-0663 120mg을 warfarin과 병용투여시 steady-state average24hr INR은 중등도(약 13%) 증가하였으므로, warfarin을 장기간 투여하는 환자에게 MK-0663을 병용투여하여야 할 때에는 prothrombin time을 모니터링하여야 한다.(037)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

1. [007] 무릎 골관절염 환자를 대상으로 한 MK-0663의 임상적 유효 용량 범위 설정 및 안전성 평가를 위한 위약대조, 평행그룹, 이중맹검 연구 후, 이중맹검, 활성약 대조 연장시험
2. [007-10/20] 무릎 골관절염 환자를 대상으로 한 MK-0663의 임상적 유효 용량 범위 설정 및 안전성 평가를 위한 첫 번째/두 번째 이중맹검, 활성약대조 연장 연구
3. [007-30/40] 무릎 골관절염 환자를 대상으로 한 MK-0663의 임상적 유효 용량 범위 설정 및 안전성 평가를 위한 세 번째/네 번째 이중맹검, 활성약대조 연장 연구
4. [018] 골관절염 환자를 대상으로 한 naproxen 대비 MK-0663의 안전성 및 유효성 평가를 위한 1년, 무작위배정, 위약 및 활성약 대조, 평행그룹, 이중맹검, 2 파트 연구

5. [019] 골관절염 환자를 대상으로 한 naproxen 대비 MK-0663의 안전성 및 유효성 평가를 위한 1년, 무작위배정, 위약 및 활성약 대조, 평행그룹, 이중맹검, 2 파트 연구
6. [018/019-10] 골관절염 환자를 대상으로 한 naproxen 대비 MK-0663의 안전성 및 유효성 평가를 위한 1년, 무작위배정, 위약 및 활성약 대조, 평행그룹, 이중맹검, 2 파트 연구에 대한 86주, 이중맹검, 활성약 대조 연장
7. [805] 무릎 또는 엉덩이 골관절염환자에서 Etoricoxib 60mg과 Diclofenac Sodium 150mg 의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검 연구
8. [026] MK-0663, naproxen 또는 위약을 12주 치료 후, 류마티스성 관절염 및 골관절염 환자를 대상으로 위십이지장 궤양 발생을 판단하기 위한 In-House 맹검 조건에서 수행된 다기관, 무작위배정, 평행그룹, 활성약 및 위약 대조, 이중맹검 연구
9. [029] MK-0663, ibuprofen 또는 위약을 12주 치료 후, 골관절염 환자를 대상으로 위십이지장 궤양 발생을 판단하기 위한 In-House 맹검 조건에서 수행된 다기관, 무작위배정, 평행그룹, 활성약 및 위약 대조, 이중맹검 연구
10. [065] 골관절염 환자를 대상으로 한 심장 바이오마커에 대한 위약, ibuprofen 800 mg 1일 3회, celecoxib 200 mg 1일 2회, etoricoxib 90 mg의 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 평행, 이중맹검, 다기관, 위약대조 연구
11. [071] 골관절염 환자들에서 etoricoxib 30 mg 대 ibuprofen 2400 mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 위약 및 활성약 대조, 평행그룹, 이중맹검 연구(Study 1)
12. [073] 골관절염 환자들에서 etoricoxib 30 mg 대 ibuprofen 2400 mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 위약 및 활성약 대조, 평행그룹, 이중맹검 연구(Study 2)
13. [076] 골관절염 환자들에서 etoricoxib 30 mg 대 celecoxib 200 mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 26주, 무작위배정, 위약 및 활성약 대조, 평행그룹, 이중맹검 연구(Study 1)
14. [077] 골관절염 환자들에서 etoricoxib 30 mg 대 celecoxib 200 mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 26주, 무작위배정, 위약 및 활성약 대조, 평행그룹, 이중맹검 연구(Study 2)
15. [112] 한국의 골관절염 환자를 대상으로 에토리콥시브 30 mg 대 세레콥시브 200 mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제 3 상, 12 주, 무작위 배정, 활성 대조약 대조, 평행군, 이중 눈가림 임상시험 (가교시험)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 총 5편 : 에토리콥시브 30mg 3상 5편(071, 073, 076, 077, 112)
 - 이부프로펜 2400mg 및 위약대조시험(071, 073)
 - 세레콥시브 200mg 및 위약대조 시험(076, 077, 112)
- 에토리콥시브 30mg은 12주 위약 및 활성약 대조기간에 WOMAC의 통증, 신체기능, 전반적 상태 각각의 항목에 대해 위약대비 유의한 개선을 나타내었으며, 개선 효과는 활성대조약 이부프로펜 2400mg 및 세레콥시브 200mg과 동등한 것으로 입증되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 총 7편

- 용량범위시험 1편(007)
 - 에토리콕시브 60mg 3상 2편(018, 019)
 - 위장관내시경 3상 2편(026, 029)
 - 심혈관계 생체표지자 3상 1편(065)
 - 에토리콕시브 60mg과 디클로페낙 비교시험(805)
- 용량범위시험에서 6주 위약대조 기간동안 WOMAC 통증하위척도, 시험자 평가, 환자평가에서 에토리콕시브 5, 10, 30, 60, 90mg 모두 위약대비 유의성을 나타내었고, 임상적으로 의미있는 유효성이 입증된 30mg, 60mg 용량이 추천용량으로 선정하였다.(007)
 - 에토리콕시브60mg은 12주 위약 및 활성약 대조기간에 WOMAC의 통증, 신체기능, 전반적 상태 각각의 항목에 대해 위약대비 유의한 개선을 나타내었으며, 개선 효과는 활성대조약 나프록센1000mg 과 동등한 것으로 입증되었다. (018,019)
 - 에토리콕시브 120mg qd와 나프록센500mg bid 12주 투여시 위내시경으로 확인된 위십이지장궤양 발생비율을 비교한 결과, 에토리콕시브가 나프록센보다 궤양발생률이 더 낮았다.(026)
 - 에토리콕시브 120mg qd와 이부프로펜800mg tid 12주 투여시 위내시경으로 확인된 위십이지장궤양 발생비율을 비교한 결과, 에토리콕시브가 이부프로펜보다 궤양발생률이 더 낮았다.(029)
 - 심혈관계 안전성을 분석하기 위해 골관절염환자 대상 위약, 에토리콕시브90mg, 세레콕시브 400mg, 이부프로펜 2400mg을 3개월 투여한 후, 심장위험지표 LDL-C, 호모시스테인, 피브리노젠, CRP에 미치는 영향을 평가한 결과, 위약을 포함한 모든 군의 결과가 유사하였다.(065)

6.5.4. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 환자노출
 - 최초 시판부터 '12년 3월까지의 자료에서 전세계적으로 90mg 이 가장 많이 사용되는 용량이었으며, 골관절염 적응증에 대한 사용량이 가장 높았다.
- PSUR ('08.04~'13.09, 5년)
 - 사망 : '08~'12년까지 보고된 사망건수는 58건으로, '09년 20건, '10년 13건, '11년 9건, '12년 16건이었음. 이 중 30mg의 경우 심근경색 2건 보고되었으며, 대부분은 90mg, 120mg에서 보고되었음
 - 1년 이상 장기투여와 1년 미만 투여 시 이상반응 보고를 비교한 결과, 장기투여에 따른 새로운 안전성 이슈는 없었으며, 1년 이상 장기투여시 발현율이 더 높은 이상반응은 다음과 같음

- 2009-2010
 - ✓ Gastrointestinal disorders
 - ✓ Respiratory, thoracic and mediastinal
- 2010-2011
 - ✓ Cardiac disorder
 - ✓ Investigation
 - ✓ Psychiatric disorders
 - ✓ Renal and urinary disorders
- 2011-2012
 - ✓ Blood and lymphatic system
 - ✓ Cardiac disorders
 - ✓ Infections and infestations
 - ✓ Investigations
 - ✓ Nervous system disorders

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

[112] 한국의 골관절염 환자를 대상으로 에토리콥시브 30 mg 대 세레콥시브 200 mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제 3 상, 12 주, 무작위 배정, 활성 대조약 대조, 평행군, 이중 눈가림 임상시험

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

			Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	001, 003, 006, 043: 에토리콥시브 5~500mg 단회투여시 linear PK 002, 005, 044: 에토리콥시브 25~150mg 반복투여시 linear PK
Pharmacodynamic	Flat	Steep	임상 사용용량 이상에서 완만한 약력학(LPS-유도 PGE2 생성 억제) 곡선을 나타냄
Therapeutic range	Broad	Narrow	비교적 넓은 치료용량범위를 가짐
Metabolism	Minimal/multiple pathway	Extensive, Single pathway-Genetic polymorphism	주로 간에서 대사되어 대사체가 신장으로 배설 주요한 대사경로인 6'-methyl hydroxylation은 간효소인 CYP 동종효소중 주로 CYP3A4(~60%)에 의해 촉매되며, 나머지는 CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2에 의해서 이루어짐
Bioavailability	High	Low	011: 경구액제의 생체이용률 약 83% 043: 120mg 정제 경구투여시 생체이용률은 거의 100%

			Comments
Protein binding	Low-medium	High	약 92%
Drug interaction /drug-food /drug-disease interaction	Low-medium/not susceptible to dietary effects	High/susceptible	in vitro에서 CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 및 3A4/5 의 약한 저해제. in vitro에서 사람 간세포, 간, 회장, 공장의 cytosol에서 ethinyl estradiol의 sulfation 저해 케토코나졸(Etoricoxib의 AUC 45% ↑), 리팜핀 (Etoricoxib의 AUC 65% ↓), 제산제(영향 없음) MTX(영향 없음), 프레드니손(영향 없음), ethinyl estradiol(AUC 약 60% ↑), norethindrone(영향 없음), 호르몬대체요법(영향 적음), 디곡신 (영향 없음), 와파린(INR 13% ↑) 신장애: 유의한 영향 없음 간장애: 경증 영향없음. 중등증 간장애에서 격일 반복투여는 건강한 피험자에서 매일 반복투여와 AUC 유사 043: 고지방식이의 영향 없음(AUC 비 0.97) 인종, 성별, 연령: 영향 없음
Mode of action	Non-systemic	Systemic	전신에 작용
Inappropriate use	Low	High	의존성에 대한 가능성 없음.
Multiple co-medication	Low	High	경우에 따라 다른 약물과 병용투여될 수 있음

6.6.3. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인과 서양인 간의 골관절염 환자를 대상으로 에토리콥시브 30mg과 세레콥시브 200mg을 투여한 결과, 에토리콥시브의 효과가 세레콥시브에 비해 비열등한 것으로 나타났으며, 내약성도 우수하였다. 이러한 결과는 한국인과 외국인간의 유효성 평가결과 비교 시 한국인에서 효과가 더 우수한 것으로 나타났으며, 안전성평가 결과 비교 시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타난 바, 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정 없이 적용가능.
- 한국인 시험과 전체집단 시험을 비교한 결과 WOMAC 점수의 기저치 차이가 있으나, 활성대조약과 에토리콥시브 간의 유효성 효과크기의 차이가 서로 유사하였고, 세레콥시브가 인종간 차이없이 동일 용량으로 사용되는 약물임을 감안할 때, WOMAC 점수 기저치 차이가 민족간 비교분석 결과에 영향은 없을 것으로 판단됨.
- 또한 슬관절 골관절염 환자대상 유효성 평가결과가 서로 유사하였고, 전체분석집단에서 관절부위에 따른 유효성 결과가 서로 유사하게 나타난 바, 민족간 비교분석 결과에 영향은 없을 것으로 판단됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 에토리콥시브 30mg은 골관절염환자를 대상으로 대조군 이부프로펜 2400mg 및 세레콥시브 200mg 대비 치료효과가 유사하였고, 내약성이 입증되었음

- 한국인 골관절염 환자를 대상으로 에토리콥시브 30mg과 세레콥시브 200mg을 투여한 가교임상시험 결과, 에토리콥시브의 효과가 세레콥시브 200mg 대비 치료효과가 유사하였고, 내약성이 입증되었음. 한국인과 외국인간의 안전성 평가결과 비교 시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타남
- 에토리콥시브(30~120mg)의 안전성 임상시험결과, 고혈압, 부종 등의 이상반응 발생위험이 있음이 확인되었고(60mg 이상 투여시), 선택성 COX-2 저해제들의 심혈관계 위험성은 용량과 노출기간에 따라 증가할 수 있으므로 30mg 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

- 영국: Arcoxia film-coated tablets 30mg(07.10.22), 60mg(02.02.13), 90mg(02.02.13), 20mg(02.02.13)
- 영국의약품집(eMC) 수재
- 독일의약품집(2011) 수재
- 스위스의약품집(2012) 수재
- 이탈리아의약품집(2013, 온라인) 수재
- 프랑스의약품집(2013) 수재
- 미국: non-approvable letter (2007.04.27)

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 한국화이자제약, 세레브렉스캡슐100, 200밀리그램(세레콥시브)