

COX-2 Specific Inhibitor인 Celecoxib에 대하여

한국임상약학회 편집실
자료제공 : 파마시아

Introduction

셀레브렉스®(셀레콕시브)는 cyclo-oxygenase (COX) 억제제로서, 시험관 내와 생체 외에서 COX-1에 비하여 COX-2에 대한 상대적 선택성을 나타낸다.

무작위의 이중 맹검, 다 기관 시험의 결과는 셀레브렉스®(셀레콕시브)가 위약에 비해 우월하며 골관절염 및 류마티스성 관절염의 징후와 증상의 개선에 있어, 흔히 쓰이는 비스테로이드 항염제(NSAIDs)와 유사한 효능을 지님을 나타내고 있다. 진통 효과와 기능 향상은 치료 시작 2주 이내에 나타나며 치료 기간을 통해 지속된다. 비록 아직 확증 되지는 않았으나, 이용 가능한 자료에 의하면 셀레브렉스®(셀레콕시브)는 수술 후 치통이 있는 환자에게 진통 효능을 나타냄이 시사된다.

무릎의 골관절염 환자에서, 셀레브렉스®(셀레콕시브) 100 mg, 200 mg 및 나프록센 500 mg 1일 2회는 효능이 유사하였고 위약보다 우월하였다. 셀레브렉스®(셀레콕시브) 1일 1회와 1일 2회 투약법은 동등한 효능을 제공하였다. 신체 활동의 개선 정도는 동통 경감의 경우와 유사하였다. 셀레브렉스®(셀레콕시브)는 또한 고관절부 골관절염의 징후 및 증상을 치료하는 효능을 지닌다. 셀레브렉스®(셀레콕시브)의 효능은 무릎 또는 고관절부의 노인 골관절염 환자에 있어 감소되지 않았다.

모든 용량의 셀레브렉스®(셀레콕시브) (1일 2회 100 mg-400 mg)와 나프록센 500 mg 1일 2회는 활성 류마티스성 관절염 환자에게 유의한 항염 효과와 진통 효과를 나타내었다. 안정한 류마티스성 관절염 환자에서, 1일 2회 200 mg의 셀레브렉스®(셀레콕시브)는 24 주 기간에 걸쳐 1일 2회의 디클로페낙 서방정 75 mg과 유사하게 지속적인 증상 개선을 나타내었다.

셀레브렉스®(셀레콕시브)는 임상 시험에서 내성이 좋았다. 상부 위장 합병증의 발생은 비교 약물 NSAID 투여 환자보다, 1일 2회의 셀레브렉스®(셀레콕시브) 25-400 mg을 투여 받은 환자들에게서 유의하게 적었다. 내시경상 궤양 발생에는 용량 상관 관계의 증거가 없

었으며, 1일 2회 나프록센 500 mg 또는 1일 3회 이부프로펜 800 mg을 투여 받은 환자보다 셀레브렉스®(셀레콕시브)와 위약 투여 환자에서 발생 빈도가 낮았다.

Pharmacodynamics

셀레브렉스®(셀레콕시브)는 COX-1에 비해 COX-2에 대한 임상적으로 의미 있는 상대적 (375배) 선택성을 나타내는, 특정적 COX-2 억제제이다.

인체 전혈 검정에서, 셀레브렉스®(셀레콕시브)는 지단류 (LPS)에 의해 자극된 프로스타글란딘 (PG) E₂ 형성을 억제하였으나 치료 용량에서 혈청 트롬복세인 (Tx) B₂ 레벨에는 영향을 주지 않았다.

관절염과 동통의 설치류 모델에 있어, 셀레브렉스®(셀레콕시브)의 투여는 비스테로이드 항염제 (NSAIDs)과 유사한 진통 및 항염 효과를 나타내었다.

셀레브렉스®(셀레콕시브)는 위가 손상된 rat의 단일 투여 연구에서와, 정상 GI 점막의 내시경 조건을 보인 dog와 인간 자원자에서의 반복 투여에 있어 비교 약물 NSAIDs보다 위장 손상을 덜 일으켰다.

치료 용량을 넘은 용량 (1200 mg까지)에서 셀레브렉스®(셀레콕시브)를 단일 및 반복 투여한 결과, 인체에 있어 콜라겐 및 아라키돈산에 의해 유도되는 혈소판 응집이나 출혈 시간에는 영향을 나타내지 않았다.

노인 자원자에서, 셀레브렉스®(셀레콕시브) 1일 2회 400 mg은 비록 PGE₂, 6-keto-PGF₁ 및 나트륨 배설 (30%의 일시적 감소)의 감소에 있어 나프록센 500 mg과 유사하였으나, 신장의 혈류 역학적 작용에는 영향을 거의 주지 않는 것으로 나타났다.

Pharmacokinetics

200 mg 용량을 단일 경구 투여한 후, 셀레브렉스®(셀레콕시브)의 평균 최대 혈장 농도 (C_{max}) 705 (g/L)는 2.8시간 후에 도달되었다. C_{max} 및 혈장 농도-시간 곡선 하 면적은 100-200 mg의 치료 용량 범위에 걸쳐 선형으로 증가하였다. 반복 투여 모델에서 정상 (steady)

상태의 혈장 레벨은 5일 이내에 달성되었다. 세레브렉스®(세레콕시브)는 97% 단백 결합하며 정상 상태에서의 현성 분포 용적은 약 400 L이다. 약물은 사이토크롬 P 450 (CYP) 2C9를 통한 광범위한 간대사를 받아 불활성 대사 물질을 형성한다. 평균 유효 반감기는 11.2 시간으로 보고되어 왔다.

Clinical Experiences

세레브렉스®(세레콕시브) 1일 2회 50 mg, 100 mg 및 200 mg과 1일 1회 200 mg은 위약과 비교할 때 무릎 골관절염의 징후와 증상을 유의하게 개선시켰다. 1일 1회와 1일 2회 투약법 간의 효능에 있어 뚜렷한 차이는 나타나지 않았다. 증상 경감의 시작은 치료 개시 후 24-48시간 이내에 나타났으며 진통 효능 및 기능 향상은 6-12 주간의 치료 기간 동안 지속되었다. 세레브렉스®(세레콕시브) 1일 2회 100 mg과 200 mg은 나프록센 500 mg 1일 2회 투여와 유사한 효능을 지녔다.

이중 맹검 시험의 예비 보고서에 의하면 세레브렉스®(세레콕시브)는 또한 고관절부 골관절염의 증상 및 징후를 치료하는데 유효한 것으로 나타났다.

이중 맹검 시험은 류마티스성 관절염 환자에 있어서의 세레브렉스®(세레콕시브) 100-400 mg의 효능을 나프록센 500 mg 또는 서방형 디클로페낙 75 mg 1일 2회와 비교하였다. 모든 약물은 동통 및 중창 관절의 수, 아침 경직의 지속 시간에 있어 위약과 비교할 때 유의한 개선을 나타내었다. 세레브렉스®(세레콕시브) 200 mg 1일 2회 투여의 효능은 안정한 류마티스성 관절염 환자에게 24주간 지속되었으며 이는 서방형 디클로페낙 75 mg 1일 2회와 유사하였다.

요약 보고서에서, 3차 발치 후 중등도에서 심한 동통을 지닌 환자에 있어 세레브렉스®(세레콕시브) 100-400 mg의 단일 투여 시의 진통 효능은 위약보다 우월하였으나 아스피린 650 mg과 유사하였다. 그러나, 세레브렉스®(세레콕시브) 200 mg은 이부프로펜 400 mg보다 효능이 낮았다. 세레브렉스®(세레콕시브) 200 mg은 5일간의 정형 수술 후 진통 연구에서 하이드로코돈 10 mg/ 파라세타몰 (아세트아미노펜) 1000 mg보다 더 큰 동통의 경감을 가져 왔다.

Safety

확증된 상부 위장 점막 병소를 지닌 상부 위장 합병증의 연간 발생은, 세레브렉스®(세레콕시브) 25-400 mg을 1일 2회 투여 받는 환자에서 (0.20%) 비교 약물 NSAIDs를 투여 받는 환자보다 (1.68%) 8배 낮았

다. 12-24주 간의 연구에서 세레브렉스®(세레콕시브) 1일 2회 50-400 mg을 투여 받은 환자의 내시경상 궤양 발생률은 위약 그룹과 유의한 차이가 없었다. 비교 NSAID 치료는 세레브렉스®(세레콕시브) 치료보다 2.5-4배 높은 위십이지장 궤양 발생과 관련되었다.

Tolerance

세레브렉스®(세레콕시브)는 임상 시험에서 일반적으로 내성이 좋았으며 부작용 이벤트는 용량과 관련되지 않았다. 설폰아마이드 함유 약물과의 교차 알러지 원성의 가능성은 세레브렉스®(세레콕시브), 설폰아마이드 비 함유 NSAIDs 및 위약 그룹 간에 유사하였다.

세레브렉스®(세레콕시브)와 관련된 신장 부작용 이벤트의 발생은 비교 약물 NSAID와 유사하였으나 위약보다는 유의하게 높았다 (각각 4.4%, 4.1%, 2.5%). 12주 연구의 통합 분석에서 상부 GI 부작용 (복통, 소화 불량 및 오심)의 누적 발생은 위약과 (8.5%) 세레브렉스®(세레콕시브) 50-400 mg 1일 2회에서 (6.0-8.1%) 나프록센 500 mg 1일 2회 (12.0%)보다 낮았다.

Clinical Uses

골관절염 환자에 있어서의 세레브렉스®(세레콕시브)의 권장 경구 용량은 1일 200 mg, 1회 투여 한다. 류마티스성 관절염의 성인 환자에 있어, 권장 용량은 1일 2회 100-200 mg이다. 용량은 중등도의 간 장애를 지닌 환자에게는 약 50% 감량 되어야 한다.

세레브렉스®(세레콕시브)는 임신 제3기에 사용되어서는 안되며, 다른 NSAID나 설폰아마이드 투여 후 알러지 유형 반응의 기왕력이 있는 환자에게도 사용되어서는 안 된다. 궤양 질환 또는 위장 합병증, 체액 저류, 고혈압 또는 심부전 환자에게는 치료를 신중히 진행하여야 한다.

시판 후 조사에 의해 세레브렉스®(세레콕시브)와 파린을 함께 투여 받는 환자에서 프로트롬빈 시간의 상승 에피소드가 소수 확인되었다. 출혈 합병증의 위험이 증가하므로 세레브렉스®(세레콕시브)와 항 응고제를 함께 투여 받는 환자에 있어 항 응고 효능이 모니터 되어야 한다.

Conclusion

세레브렉스®(세레콕시브)는 골관절염 및 류마티스성 관절염을 위한 사용 승인을 받은 최초의 COX-2 특이적 억제제이다. 세레브렉스®(세레콕시브)는 동통 및 염증에 있어 현저한 개선을 가져 오며 이들 효과는 임

상 시험에서 24주까지의 기간 동안 유지되었다. 시험에 의하여 나타난 바로는 쉐레브렉스®(쉐레록시브)는 동통 경감 및 기능 향상에 있어 기존 NSAIDs와 유사한 효능을 지니나, 상부 위장 궤양 및 합병증의 발생은 NSAID에 비하여 유의하게 낮다. 이러한 위장관 안정성 프로파일은 증상 경감의 지속과 함께, 쉐레브렉스®

(쉐레록시브)를 골관절염 및 류마티스성 관절염 치료를 위한 유용한 대안으로 제시하며, 이는 특히 위장관 부작용의 발생 위험이 높은 환자들에게서 그러하다. 비록 희망적인 자료가 있기는 하나, 급성 동통 상태에서의 위치는 아직 확립되지 않았다.