

Rofecoxib: New Drug Profile

한국임상약학회 편집실

자료제공: 한국 MSD

Rofecoxib는 용량 의존적으로 cyclo-oxygenase-2를 선택적으로 억제한다. 골관절염 환자를 대상으로 하여 이중맹검, 무작위, Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index를 이용하여 평가한 결과, rofecoxib 12.5, 25 mg는 신체적 기능을 크게 향상시키는 것으로 보여졌다. 또한 diclofenac (50 mg, 1일 3회), ibuprofen (800 mg, 1일 3회), nabumetone(1500 mg, 1일 1회)와 유사한 임상 효과를 나타내었다. Rofecoxib는 원발성 월경곤란증과 수술 후 치통에 효과적으로 억제하였으며 naproxen sodium과 ibuprofen과 같은 진통 효과를 보였다. Rofecoxib는 안전성 면에서 우수하며 가장 흔한 부작용은 설사, 두통, 오심과 상기도 감염증이다. Rofecoxib 12.5, 25, 50 mg/day를 투여한 골관절염 환자에서 위장관계 부작용(천공, 궤양, 출혈)은 ibuprofen, diclofenac, nabumetone 을 투여한 환자보다 훨씬 낮은 발생빈도를 나타내었다.

Introduction

골관절염은 미국에서 65세 이상 인구의 70%이상에 영향을 주는 가장 흔한 근골격계 질환으로서 연골화경화와 관절 연골을 퇴화시킨다. 관절통, 압통, 운동제한, 방비움, 관절염증 등의 증상을 나타낸다. 현재 골관절염을 완치시키는 약은 없으며 단지 통증이나 염증 등의 증상을 감소시킬 수 있을 뿐이다. Acetaminophen과 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)은 가장 많이 이용되는 치료제이다.

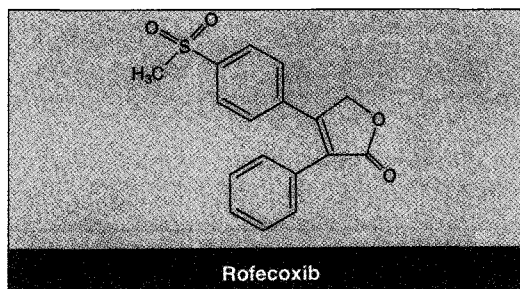
NSAIDs의 작용 기전은 prostaglandin 합성에 관여하는 cyclo-oxygenase (COX)의 억제이다. COX-1은 위장점막, 혈소판, 신장에서 prostaglandin 합성에 중요한 역할을 하며, COX-2는 염증 반응에 관여한다. 따라서 COX-1을 저해하면 위장관계 부작용이 나타나는 반면, COX-2를 저해할 경우 NSAIDs의 항염증 반응과 진통 효과를 나타낸다. Rofecoxib는 골관절염 환자나 급성 통증에 사용하기 위해 개발된 새로운 COX-2 저해제이다.

Pharmacodynamic Profile

Inhibition of cyclo-oxygenase isoform

건강한 성인을 대상으로 위약, rofecoxib 5~1000 mg, indomethacin 5~75 mg을 투여한 후 COX-1과 COX-2의 활성을 측정하였다. COX-1의 활성은 TBX₂의 농도를 측정함으로써, COX-2의 활성은 lipopolysaccharide (LPS)와 incubation 후 24시간 내에 PGE₂의 농도를 측정함으로써 결정하였다.

실험결과 rofecoxib는 용량 의존적으로 COX-2를 강력하게 저해하지만(IC₅₀ 0.77 μmol/L), 1000 mg 용량



까지 COX-1은 크게 저해하지 않는다. Indomethacin은 용량 의존적으로 COX-1 (IC₅₀ 0.09 μmol/L)과 COX-2 (IC₅₀ 0.30 μmol/L)를 모두 저해한다.

Steady state에서 rofecoxib 25~375 mg/day는 COX-2활성을 특이하게 저해하고 COX-1활성은 유의하게 저해하지 않는 것으로 보여졌다. 첫 날 PGE₂의 평균 최대 저해(I_{max})는 rofecoxib 25, 100, 250, 375 mg, placebo 투여군의 경우 51, 90, 90, 92, 14%였고, 14일 후 I_{max}는 77, 98, 96, 97, 37%이다. 대조적으로 TBX₂의 활성에는 큰 효과가 없는 것으로 보여졌다.

직접적인 비교에서, rofecoxib는 COX-2활성(PGE₂ 합성)을 특이하게 저해한다. rofecoxib를 5일 동안 투여하고 6일째 아침 최후 투여 후 2, 4, 8 시간에 혈액을 채취하여 TBX₂을 측정했을 때, NSAIDs 약물(meloxicam, diclofenac, ibuprofen, naproxen sodium)과는 다르게 COX-1활성(TBX₂의 활성)을 최소 저해(5~9%)하였다(Fig. 1).

Gastrointestinal effects

Rofecoxib 250 mg(1일 1회, n=49)투여시 ibuprofen

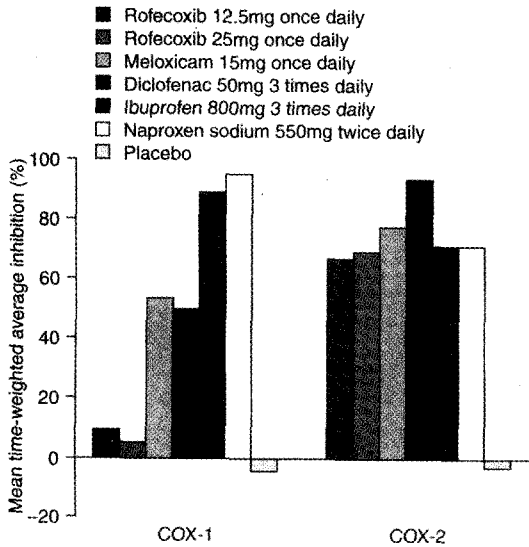


Fig. 1. Comparative effects of rofecoxib and NSAIDs on COX-1 and COX-2 activity in 76 healthy female volunteers. Volunteers received treatment for 5 days and on the morning of day 6; blood samples were collected 2, 4 and 8 hours after the last dose. Serum concentrations of thromboxane-2 were measured ex vivo to assess COX-1 activity; COX-2 activity was assessed at the same time by measuring lipopolysaccharide-stimulation of prostaglandin E2 synthesis in whole blood. Statistical significance was not reported. COX-1=cyclo-oxygenase-1; COX-2=cyclo-oxygenase-2; NSAIDs=nonsteroidal anti-inflammatory drugs

800 mg (1일 3회, n=51; p<0.001)이나 aspirin 650 mg (1일 4회, n=17; p<0.001)투여시 보다 위장관 궤양이 덜 발생하는 것으로 나타났다. 내시경 측정 결과 rofecoxib는 위약 투여군(n=50)과 거의 차이가 없는 것으로 나타났다.

또한 7일간 rofecoxib (25 또는 50 mg, 1일 1회), indomethacin (50 mg, 1일 3회), 위약을 이중맹검, 무작위, 교차 임상 시험을 통해서 장관투과성의 변화를 평가한 결과, indomethacin군보다 rofecoxib의 장관 투과성 변화가 유의하게 낮았으며(P<0.001) 장관투과성에 대한 rofecoxib의 영향은 위약과 비슷했다.

4주동안 Rofecoxib (25 or 50 mg, 1일 1회), ibuprofen (800 mg, 1일 3회), 위약을 이중맹검, 평행설계 임상시험을 통해서 분변출혈을 평가한 결과, rofecoxib의 분변출혈은 ibuprofen군보다 적었으며 위약 투여군과는 유사하였다.

Antipyretic activity

Rofecoxib는 상기도 감염증이 있는 환자에 있어 ibuprofen과 같은 정도의 해열 작용이 있었으며, 위약

보다 훨씬 우수한 해열 작용을 나타내었다.

Pharmacokinetic Profile

Healthy volunteers

Rofecoxib는 25 mg(1회 경구투여)에서 C_{max}는 207 µg/L, Steady state에서 C_{max}는 321 µg/L였으며 t_{max}는 2~3 시간이었다. Rofecoxib 25 mg에서 AUC는 3268 µg/L·h, Steady state AUC24h는 4018 µg/L·h였다.

Rofecoxib 치료량에 있어 C_{max}와 AUC는 비례관계에 있으며, 50 mg이상의 용량에서 감소하는 경향을 보이는데 이는 rofecoxib의 낮은 용해도에 기인한다.

Rofecoxib 12.5, 25, 50 mg의 평균 oral bioavailability는 약 93%였으며 V_{ss}는 12.5 mg의 경우 91L, 25 mg의 경우 86L이었다. Rofecoxib 12.5, 50 mg의 plasma clearance는 약 8.46, 7.2 L/h였다. 반감기는 약 17시간이었다. 대부분의 rofecoxib는 간에서 대사되며 주요 대사체는 cis- 와 trans- dihydro 유도체와 hydroxy 유도체의 glucuronide이다.

Special populations

65세 이상의 환자에게서 AUC는 젊은 사람에 비해 34%증가하였고 18세 미만에게서는 연구되지 않았다.

건강한 지원자와 비교하여, 경미한 간 부전증이 있는 환자에게서는 pharmacokinetic parameter에 영향이 거의 없었고, 중등도의 간부전증이 있는 환자에서는 AUC가 69%정도 증가하였다. 심각한 간부전증 환자는 연구되지 않았다.

Therapeutic Trials

Osteoarthritis

무릎이나 골반부위 골관절염 환자를 대상으로 dose-finding 시험과 rofecoxib와 다른 NSAIDs계 약물(diclofenac, ibuprofen, nabumetone)과의 효과 비교를 위한 이중맹검, 무작위 임상 시험을 실시하였다.

1일 1회 rofecoxib 5~50 mg 경구 투여한 결과, 모든 종말시점에서의 신체적 기능(physical functioning)은 위약투여군 보다 훨씬 더 좋은 결과를 나타내었고, rofecoxib 12.5(n=144), 25(n=137), 50(n=97)의 경우 5 mg/day (n=149)보다 좋은 결과를 나타내는 것으로 보고되었다.

Rofecoxib는 WOMAC(Western Ontario and McMaster Universities) 경도와 기능적 subscale과 관절 경도에서 diclofenac (26주, n=784), ibuprofen (6주, n=736& 809), nabumetone (6주, n=341)를 투여한 것과 같은 임상적 효능을 보였다. WOMAC 100 mm VAS(Visual

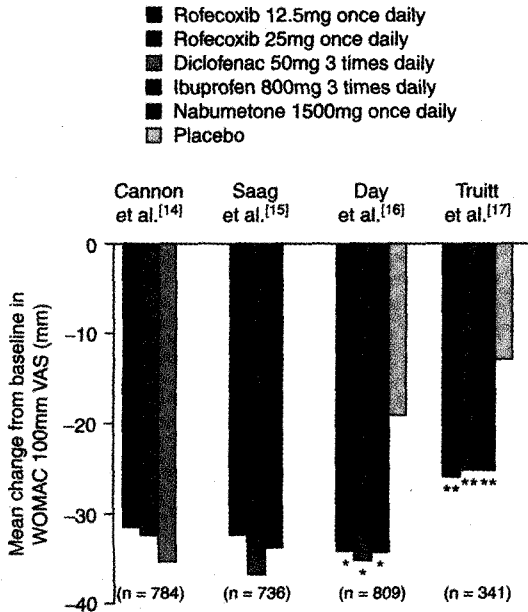


Fig. 2. Comparative efficacy of rofecoxib on physical functioning (pain walking on a flat surface; WOMAC 100 mm VAS) in patients with osteoarthritis. Baseline values for WOMAC 100 mm VAS were: 26 week study by Cannon et al. 76 mm, 6-week study by Saag et al. 74 mm, 6-week study et al. 73 mm and no baseline value was specified the for 6-week study by Truitt et al. No significance data were provided for the studies by Cannon et al. and Saag et al. WOMAC=Western Ontario and McMaster's Universities Osteoarthritis Index; VAS=visual analogue scale * $p < 0.009$ vs placebo; ** $p < 0.001$ vs placebo

Analog Scale)에 대한 효과는 Fig. 2에 보여진다.

Acute pain

Rofecoxib 50 mg을 수술 후 치아 통증 환자(n=229, 331)에게 경구 투여한 결과 naproxen과 같은 진통효과가 있는 것으로 나타났다. Rofecoxib 12.5, 25, 50 mg(1회 투여)은 naproxen sodium 550 mg은 같은 효과를 나타내며, 위약투여군에 비해 강력한 통증 경감 효과를 나타내었다. 8시간 후 통증 강도차의 합계, 환자의 총체적 평가, 통증 경감 시간, peak pain intensity differences (PID)나 재투여까지의 시간 등의 지표로 평가할 경우에도 rofecoxib는 위약 대조군에 비해 훨씬 효과적이었으며, 25와 50 mg이 12.5 mg보다 더 큰 효과를 나타내었다.

Rofecoxib 50 mg과 500 mg은 수술 후 치통에 ibuprofen 400 mg과 같은 통증 감소 효과를 나타내었으며 placebo보다 큰 효과를 보여주었다. 통증 경감 시간에 있어서도 Rofecoxib 50, 500 mg과 ibuprofen

400 mg은 같은 효과를, 위약보다 훨씬 더 짧은 것을 알 수 있었다.

원발성 월경근관증 환자에게 rofecoxib를 초회량으로 50 mg, 유지량으로 25 mg을 투여한 결과 naproxen sodium과 같은 진통 효과를 나타내었으며, 위약에 비해 현저한 효과를 나타내었다($p < 0.001$).

Tolerability

General adverse event profile

임상 보고에 의하면 rofecoxib 12.5 와 25 mg은 일반적으로 골관절염 환자와 급성 통증 환자에게 내약성이 우수했으며, 가장 흔한 부작용은 오심, 구토, 설사, 두통 및 상기도 감염증이다.

Rofecoxib의 부작용 발생율은 ibuprofen 800 mg, diclofenac 50 mg(1일 3회)에서 관찰된 것과 유사했다.

Gastrointestinal adverse effects

골관절염 환자 5435명을 대상으로 한 8회의 임상 시험에서 rofecoxib 12.5, 25, 50 mg은 ibuprofen 800 mg, diclofenac 50 mg, nabumetone 500 mg (1.5 vs 2.68%; $p = 0.006$)보다 위장관계 천공, 궤양 및 출혈

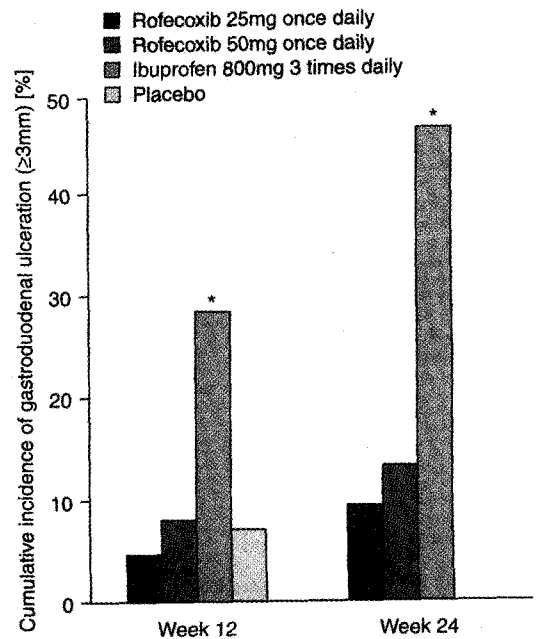


Fig. 3. Comparative cumulative incidence of gastroduodenal ulcers (≥ 3 mm) in 1516 patients with osteoarthritis receiving rofecoxib, ibuprofen or placebo in 2 multicentre, placebo-controlled, double-blind trials. Placebo data were only available at 12 weeks as per study design. * $p < 0.001$ vs rofecoxib

Features and properties of rofecoxib (MK 966, MK0966)

Indications

| | |
|----------------------|-----------------------|
| Osteoarthritis | Focus of this profile |
| Acute Pain | Focus of this profile |
| Rheumatoid arthritis | |

Mechanism of action

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| Anti-inflammatory | Cyclo-oxygenase 2 inhibitor |
| Analgesic | |

Dosage and administration

| | |
|----------------------------------|---|
| Usual dosages in clinical trials | |
| Osteoarthritis | 12.5 or 25 mg/day |
| Acute Pain | 50 mg/day loading dose; followed by 25 mg/day |

Route of administration

| | |
|-----------------------------|------------|
| Frequency of administration | Once daily |
|-----------------------------|------------|

Pharmacokinetic profile (25 mg/day)

| | |
|--|-------------|
| Peak plasma concentration at steady state | 321 µg/L |
| Area under plasma concentration-time curve at steady state | 4018 µg/L·h |
| Time to peak plasma concentration | 2~3 hours |
| Clearance | 7.2 L/h |
| Terminal elimination half-life | ≈17 hours |

Adverse events

| | |
|---------------|---|
| Most frequent | diarrhea, headache, nausea, upper respiratory tract infection |
|---------------|---|

(PUBs)등의 부작용을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되었다.

골관절염 환자에게 rofecoxib와 ibuprofen을 투여한 결과 rofecoxib의 위십이지장 궤양 발생율이 낮았고 이는 placebo와 거의 유사하였다(Fig. 3).

Drug interactions

Rofecoxib는 임상적으로 rifampin, methotrexate, warfarin과 약한 상호 작용을 나타낸다. Rifampin 600 mg/day는 rofecoxib의 혈장 농도를 50% 감소시킨다. Rofecoxib 75 mg/day와 methotrexate 7.5-15 mg/week를 병용 투여 할 경우 methotrexate의 혈장내 농도를 23%까지 증가시키고 renal clearance를 감소시킨다. 또한 warfarin만 투여한 사람에 비해, warfarin 2~8.5 mg/day와 rofecoxib 25 mg/day를 병용 투여한 환자에서 prothrombin time이 8% 증가하였다.

Rofecoxib는 *ex vivo* study에서 ketoconazole, prednisolone, 경구 피임제, 제산제, cimetidine, digoxin의 pharmacokinetic, pharmacodynamic profile에 유의한 영향을 주지 않는다.

Rofecoxib는 cytochrome P450 효소 CYP3A(erythromycin breath test로 측정)에 영향을 주지 않으며 100 µmol/L 이하에서는 CYP1A2, 2D6, 2E1, 2C9, 2C19,

2E1,3A4/5를 저해하지 않는 것으로 보고되어 왔다.

Rofecoxib: Current Status

COX-2 저해제인 Rofecoxib는 미국에서 골관절염이나, 급성 통증, 원발성 월경곤란증이 있는 사람을 위해 사용하도록 승인되었다. Rofecoxib는 골관절염 환자의 통증이나 증상을 효과적으로 경감시키며, ibuprofen, diclofenac, naproxen sodium과 유사한 진통 효과를 나타낸다. 현재 류마티드 관절염 치료의 효능을 조사하기 위한 임상 3상 시험 단계에 있다.

References

1. Lane NE, Thompson JM. Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. *Am J Med* 1997; 103 (6A) 25S-35
2. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 305: 503-9
3. Bolten WW. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. *J Rheumatol* 1998b May; 25 Suppl. 51: 2-7
4. Needleman P, Isakson PC. The discovery and function COX-2. *J Rheumatol* 1997; 24 Suppl. 49: 6-8

5. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 336-47
6. Van Hecken A, Depre M, Ehrich E, et al. Demonstration of specific COX-2 inhibition by MK-966 in humans with supratherapeutic doses. [abstract no. PII-69]. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65(2): 164
7. Schwartz JI, Van Hecken A, De Lepeleire I, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib (MK-0966), Vioxx™, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 vs COX-1 in healthy female volunteers [abstract no. 857]. In: XIV European League Against Rheumatism Congress: 1999 Jun 6-11; Glasgow
8. Lanza F, Simon T, Quan H, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966(250 mg q.d.) is associated with less gastroduodenal damage than aspirin 650 mg q.i.d. or ibuprofen 800 mg t.i.d. [abstract]. *Gastroenterology* 1997; 112 Suppl.: 194
9. Bjarnson I, Sigthorsson G, Crane R, et al. COX-2 specific inhibition with MK-0966 25 or 500 mg q.d. does not increase intestinal permeability: a controlled study with placebo and indomethacin 50 mg t.i.d [abstract 246]. *Am J Gastroenterol* 1998 Sep; 93: 1670
10. Hunt R, Bowen B, James C, et al. COX-2 specific inhibition with MK-0966 25 or 50 mg q.d. over 4 weeks does not increase fecal blood loss: a controlled study with placebo and ibuprofen 800 mg t.i.d [abstract 247]. *Am J Gastroenterol* 1998 Sep; 93: 1671
11. Schwartz j, Mukhopadhyay S, McBride K, et al. Antipyretic activity of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, MK-0966 [abstract PI-123]. *Clin Pharmacol Ther* 1998 Feb; 63: 167
12. Merck and Co, Inc. Vioxx™ prescribing information. New Jersey, USA, 1998
13. Ehrich E, Schnitzer T, Kivit A, et al. MK-966, a highly selective COX-2 inhibitor, was effective in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip in a 6-week placebo controlled study [abstract 330]. *Arthritis Rheum* 1997 Sep; 40 Suppl.: 85
14. Cannon G, Caldwell J, Holt P, et al. MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 26-week controlled clinical trial [abstract no. 983]. *Arthritis Rheum* 1998 Sep; 41 Suppl.: S196
15. Saag K, Fisher C, McKay J, et al. MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 6-week controlled clinical trial [abstract no. 984]. *Arthritis Rheum* 1998 Sept; 41 Suppl: S196