

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

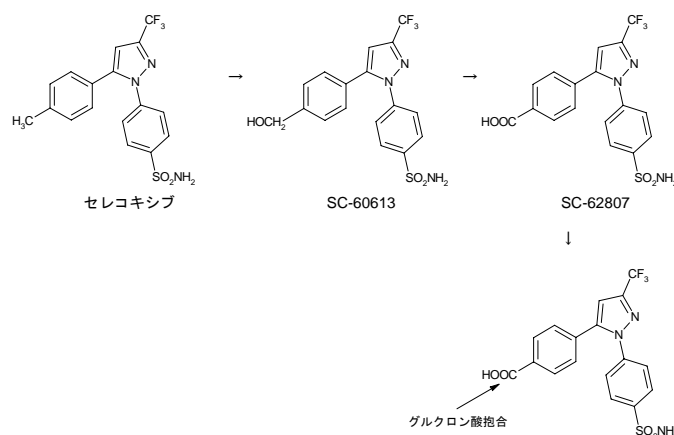
###### <提出された資料の概略>

日本人健康成人を対象とした試験の成績、日本人患者（関節リウマチ（RA）、変形性膝関節症（OA））を対象とした試験の母集団薬物動態解析（PPK）結果、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験成績、薬物相互作用試験成績、外国の特別な集団を対象とした薬物動態試験成績が提出された。ヒト生体試料中未変化体及び代謝物濃度は高速液体クロマトグラフ/蛍光検出法、高速液体クロマトグラフ/UV 検出法又は液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法を用いて測定された。血漿中及び尿中未変化体の定量下限はそれぞれ 5~10 ng/mL 及び 10~100 ng/mL、血漿中及び尿中代謝物の定量下限はそれぞれ 1~5 ng/mL 及び 100 ng/mL であった。<sup>14</sup>C 標識化合物（本薬）を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定が行われた。

##### (1) ヒト生体試料を用いた試験（添付資料 4.2.2.1-14, 19、5.3.2.2-1~5、5.3.3.1-1）

健康成人男性より採取した血漿に 0.1~10 µg/mL になるように <sup>14</sup>C 標識体（本薬）を添加し、超遠心法により測定した蛋白結合率は 96.3~98.2% で、濃度にかかわらず一定であった。健康成人に本薬 600 mg を食後単回投与した時の血漿（濃度：12.3~4020 ng/mL）を用いて超遠心法により測定した本薬の *ex vivo* 血漿蛋白結合率は約 97% と一定であった。また、ヒト血漿蛋白標準品を用いて超遠心法により測定した <sup>14</sup>C 標識体（本薬）0.1~10 µg/mL 濃度範囲での *in vitro* 血漿蛋白結合率はアルブミンで 99.8~100%、α1-酸性糖蛋白質で 78.6~92.4% であり、本薬は両蛋白質に結合することが示された。

ヒト肝ミクロソームによる本薬の *in vitro* 代謝試験において、SC-60613（ベンジル水酸化体）及び SC-62807（カルボン酸体）が生成した。CYP 発現系を用いて <sup>14</sup>C 標識体（本薬）の代謝を検討したところ、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 発現系では SC-60613 の生成が認められたが、他の CYP 発現系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A5）では生成しなかった。また、肝ミクロソームによる本薬の代謝と各 CYP 分子種に選択的な薬物代謝活性との相関及び各 CYP 分子種の特異的阻害薬による本薬の代謝阻害結果から、本薬は CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝されるが、主として関与するヒト CYP 分子種は CYP2C9 であることが示された。



## 図 セレコキシブのヒトにおける推定代謝経路

肝ミクロソーム及びCYP発現系を用いて、主要な5種のヒトCYP分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)に特異的な基質の代謝活性に及ぼす本薬の影響を検討したところ、CYP2D6に対する見かけの $K_i$ 値は $4.19\ \mu\text{M}$ であるのに対し、他の分子種に対する値(CYP1A2については $\text{IC}_{50}$ 値)は $17.8\ \mu\text{M}$ (CYP2C19)～ $134\ \mu\text{M}$ (CYP1A2)で、CYP2D6の代謝活性に対する本薬の阻害作用は比較的強いことが示唆された。

肝ミクロソームを用いた試験において、本薬( $1\sim 100\ \mu\text{M}$ )は濃度依存的にワルファリン( $2.5\sim 50\ \mu\text{M}$ )の代謝を競合阻害し、7-ヒドロキシワルファリンの生成に対する見かけの $K_i$ 値は $21.6\ \mu\text{M}$ であった。また、肝ミクロソーム及びCYP発現系を用いた試験において、本薬( $0.3\sim 10\ \mu\text{g/mL}$ )はグリベンクラミド( $0.025\sim 1.25\ \mu\text{g/mL}$ )の代謝を阻害したが濃度依存性はなく、Lineweaver-Burkプロットから阻害形式は不競合阻害であると考えられた。

### (2) 健康成人における検討

#### 1) 単回投与試験

##### ①日本人における成績(添付資料 5.3.3.1-4: 400 試験、5.3.3.1-6: Aki2 試験)

日本人健康成人男子(30例、延べ36例、プラセボ投与例除く)を対象として、本剤(カプセル製剤:  $100\sim 800\ \text{mg}$ )を空腹時に単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は $100$ 、 $200$ 、 $400$ 、 $600$ 及び $800\ \text{mg}$ 投与時にそれぞれ $2.2\pm 0.3$ 、 $2.1\pm 0.3$ 、 $2.3\pm 0.4$ 、 $2.5\pm 0.4$ 及び $2.0\pm 0.4$ 時間後に $C_{\text{max}}$ ( $760.3\pm 72.5$ 、 $948.3\pm 243.2$ 、 $1405.8\pm 420.1$ 、 $1806.3\pm 246.0$ 及び $1291.3\pm 124.9\ \text{ng/mL}$ )に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ $5.0\pm 0.8$ 、 $10.3\pm 1.8$ 、 $5.7\pm 1.3$ 、 $10.9\pm 1.4$ 及び $12.1\pm 2.6$ 時間であり、 $\text{AUC}_{0-48\text{hr}}$ はそれぞれ $3525.8\pm 248.7$ 、 $6730.4\pm 1084.5$ 、 $9023.1\pm 1801.6$ 、 $13334.5\pm 1363.3$ 及び $11950.7\pm 1165.3\ \text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であった。 $C_{\text{max}}$ 及び $\text{AUC}$ は $600\ \text{mg}$ 投与まで用量の増加に伴って上昇したが、 $800\ \text{mg}$ 投与時には $600\ \text{mg}$ 投与時より低値を示した。[データは算術平均値±標準誤差]

日本人健康成人男女(36例: 男性18例、女性18例)を対象として、本剤(錠剤)  $50$ 、 $100$ 、 $200$ 及び $400\ \text{mg}$ を空腹時に単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は $50$ 、 $100$ 、 $200$ 及び $400\ \text{mg}$ 投与時にそれぞれ $2.1\pm 1.3$ 、 $2.2\pm 1.4$ 、 $2.1\pm 0.9$ 及び $2.0\pm 0.9$ 時間後に $C_{\text{max}}$ ( $286.89\pm 100.39$ 、 $552.59\pm 212.15$ 、 $814.81\pm 303.04$ 及び $1296.49\pm 457.68\ \text{ng/mL}$ )に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ $5.3\pm 2.4$ 、 $6.7\pm 3.2$ 、 $7.8\pm 3.5$ 及び $9.2\pm 4.1$ 時間であり、 $\text{AUC}_{\text{inf}}$ はそれぞれ $1631.44\pm 540.19$ 、 $3428.92\pm 1149.84$ 、 $5832.32\pm 1674.54$ 及び $10788.73\pm 3793.44\ \text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であった。 $C_{\text{max}}$ 及び $\text{AUC}$ は用量の増加に伴い上昇するものの、 $200\ \text{mg}$ 以上では上昇率は用量比より小さく、この傾向は $C_{\text{max}}$ では顕著であった。用量比に比例して上昇する用量範囲として $C_{\text{max}}$ は $50\sim 100\ \text{mg}$ 、 $\text{AUC}$ は $50\sim 400\ \text{mg}$ と考えられた。 $T_{\text{max}}$ 、経口クリアランス( $\text{CL/F}$ )及び平均滞留時間( $\text{MRT}$ )には用量間でほとんど差がみられなかったが、消失相の半減期は用量の増加に伴い延長する傾向が認められた。[データは算術平均値±標準偏差]

##### ②外国人における成績(添付資料 5.3.3.1-2: 001 試験、5.3.1.1-1: 006 試験)

外国人健康成人男性(80例、プラセボ投与例除く)を対象として、本剤(カプセル製剤:  $5\sim 1200$

mg) を空腹時に単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は 5、25、50、100、200、400、600、900 及び 1200 mg 投与時にそれぞれ  $1.63 \pm 1.11$ 、 $1.25 \pm 0.50$ 、 $2.00 \pm 1.15$ 、 $1.38 \pm 0.75$ 、 $1.75 \pm 1.50$ 、 $2.25 \pm 1.50$ 、 $1.50 \pm 1.00$ 、 $1.90 \pm 0.91$  及び  $2.00 \pm 0.82$  時間後に  $C_{\max}$  ( $27.98 \pm 9.71$ 、 $133.25 \pm 45.18$ 、 $233.25 \pm 45.07$ 、 $362.00 \pm 155.98$ 、 $797.00 \pm 498.78$ 、 $706.75 \pm 104.08$ 、 $1771.00 \pm 625.05$ 、 $1419.25 \pm 683.38$  及び  $2022.50 \pm 751.99$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $4.51 \pm 0.78$ 、 $10.34 \pm 3.84$ 、 $7.69 \pm 2.66$ 、 $8.53 \pm 2.89$ 、 $7.57 \pm 5.47$ 、 $7.46 \pm 2.38$ 、 $9.56 \pm 3.72$ 、 $10.92 \pm 5.15$  及び  $16.39 \pm 17.28$  時間であり、 $AUC_{0-96hr}$  はそれぞれ  $171.98 \pm 40.85$ 、 $792.66 \pm 249.30$ 、 $1271.48 \pm 307.92$ 、 $2465.42 \pm 690.41$ 、 $6271.63 \pm 2846.27$ 、 $7417.91 \pm 904.52$ 、 $15725.65 \pm 6689.83$ 、 $18028.26 \pm 7517.36$  及び  $19135.97 \pm 4654.86$  ng·hr/mL であった。 $C_{\max}$  及び AUC は 600 mg 投与までは用量比例性が認められた。〔データは算術平均値±標準偏差〕

外国人健康成人男性 (10 例) を対象として、 $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) 懸濁液及び非標識体本剤 (カプセル製剤) 300 mg を空腹時に単回経口投与した時、血漿中放射能濃度及び血漿中未変化体濃度はそれぞれ  $1.75 \pm 0.30$  及び  $1.42 \pm 0.74$  時間後に  $C_{\max}$  ( $2.75 \pm 0.45$   $\mu\text{g/mL}$  及び  $1526.5 \pm 637.78$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $17.0 \pm 1.5$  及び  $11.53 \pm 2.35$  時間であり、AUC はそれぞれ  $22.7 \pm 1.8$   $\mu\text{g/mL}$  ( $AUC_{\text{inf}}$ ) 及び  $8706.7 \pm 2079.5$  ng·hr/mL ( $AUC_{0-48hr}$ ) であった。 $^{14}\text{C}$  標識体 (本薬) の主要代謝物は SC-62807 及び SC-62807 グルクロン酸抱合体で、これらは主に糞中 (10 日間 : 52.1%) 及び尿中 (6 日間 : 28.9%) に排泄され、尿中及び糞中に認められた未変化体由来の放射能は 2.56% であった。〔データは算術平均値±標準偏差〕

## 2) 反復投与試験

### ①日本人における成績 (添付資料 5.3.3.1-5: 401 試験、5.3.3.1-7: Aki4 試験)

日本人健康成人男子 (6 例、プラセボ投与例除く) を対象として、本剤 (カプセル製剤) 200 mg を 1 日 2 回 8 日間 (最終日は 1 回投与) 食後に反復経口投与した時、投与初日、第 4 日目及び第 8 日目における血漿中未変化体濃度はそれぞれ  $3.67 \pm 1.63$ 、 $4.17 \pm 1.17$  及び  $4.50 \pm 1.97$  時間後に  $C_{\max}$  ( $1465 \pm 438$ 、 $1302 \pm 278$  及び  $1453 \pm 339$  ng/mL) に達し、投与初日及び第 4 日目の  $t_{1/2}$  は算出しておらず、第 8 日目の  $t_{1/2}$  は  $4.36 \pm 0.87$  時間であり、 $AUC_{0-12hr}$  はそれぞれ  $6939 \pm 1454$ 、 $7344 \pm 1820$  及び  $7467 \pm 1043$  ng·hr/mL であった。第 4 日目及び第 8 日目の  $C_{\max}$  及び AUC が第 1 日目と同様の値を示したことから、投与 2~3 日以内に定常状態に到達していると考えられ、蓄積性は観察されなかった。投与 1 日目から最終投与 48 時間後までの未変化体及び SC-62807 の平均尿中排泄率はそれぞれ 0.01% 及び 34~39% とほぼ一定であった。〔データは算術平均値±標準偏差〕

日本人健康成人男子 (36 例) を対象として、本剤 (錠剤) 200 mg を 1 日 1 回 (QD) または 100 mg を 1 日 2 回 (BID) 7 日間食後に反復経口投与した時、投与初日の血漿中未変化体濃度は 100 mg 及び 200 mg においてそれぞれ  $1.9 \pm 0.8$  及び  $1.9 \pm 1.2$  時間後に  $C_{\max}$  ( $573.92 \pm 121.21$  及び  $1182.24 \pm 295.62$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $4.1 \pm 1.1$  及び  $3.8 \pm 1.0$  時間であり、 $AUC_{\text{inf}}$  はそれぞれ  $2739.05 \pm 797.11$  及び  $5392.60 \pm 1820.69$  ng·hr/mL であった。一方、投与 7 日目の血漿中未変化体濃度は 100 mg BID 及び 200 mg QD においてそれぞれ  $1.8 \pm 0.8$  及び  $1.9 \pm 0.8$  時間後に  $C_{\max}$  ( $607.35 \pm 122.06$  及び  $1107.75 \pm 258.13$  ng/mL) に達した。200 mg QD における  $t_{1/2}$  は  $5.5 \pm 2.4$  時間であり、100 mg BID における  $t_{1/2}$  は算出していない。100 mg BID における  $AUC_{0-12hr}$  は  $2651.84 \pm 781.35$  で

あり、200 mg QD における  $AUC_{0-24hr}$  は  $5142.67 \pm 1670.91$  ng·hr/mL であった。いずれも投与 7 日目までに定常状態に到達し、反復投与による蓄積性は認められなかった。夕投与時では朝投与時と比較して  $T_{max}$  の遅延 ( $3.4 \pm 1.3$  時間：夕投与、 $1.8 \pm 0.8$  時間：朝投与) 及び  $C_{max}$  の低下 ( $452.02 \pm 136.59$  ng/mL：夕投与、 $607.35 \pm 122.06$  ng/mL：朝投与) 及び投与前値の低下 ( $57.95 \pm 31.68$  ng/mL：夕投与、 $86.65 \pm 41.84$  ng/mL：朝投与) が観察され、薬物動態に及ぼす日周期の変動が示唆されたが  $AUC_{0-12h}$  は同等であった。100 mg BID と 200 mg QD の定常状態における  $AUC_{0-24hr}$  はそれぞれ  $5032.83 \pm 1407.54$  及び  $5142.67 \pm 1670.91$  ng·hr/mL であり、生物学的同等性の基準を満たした。[データは算術平均値±標準偏差]

## ②外国人における成績 (添付資料 5.3.3.1-3: 003 試験)

外国人健康成人 (24 例、プラセボ投与例除く) を対象として、本剤 (カプセル剤) 40、200 及び 400 mg を 1 日 2 回 14 日間空腹下に反復経口投与した時、投与初日における血漿中未変化体濃度は 40、200 及び 400mg 投与時にそれぞれ  $3.44 \pm 3.51$ 、 $2.50 \pm 1.67$  及び  $1.94 \pm 0.68$  時間後に  $C_{max}$  ( $276.88 \pm 76.70$ 、 $759.38 \pm 374.12$  及び  $1103.8 \pm 309.19$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $7.68 \pm 2.91$ 、 $15.17 \pm 7.60$  及び  $14.45 \pm 5.67$  時間であり、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ  $1927.8 \pm 568.22$ 、 $9941.1 \pm 4488.4$  及び  $14064 \pm 5427.5$  ng·hr/mL であった。一方、投与最終日の血漿中未変化体濃度はそれぞれ  $1.71 \pm 0.64$ 、 $2.14 \pm 1.07$  及び  $3.81 \pm 3.60$  時間後に  $C_{max}$  ( $326.14 \pm 119.14$ 、 $1186.7 \pm 393.11$  及び  $1805.0 \pm 641.94$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $7.43 \pm 1.73$ 、 $12.07 \pm 3.72$  及び  $14.20 \pm 4.50$  時間であり、 $AUC_{0-12hr}$  はそれぞれ  $1687.0 \pm 600.70$ 、 $8155.3 \pm 2427.1$  及び  $13355 \pm 6599.4$  ng·hr/mL であった。投与 5 日以内に定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。[データは算術平均値±標準偏差]

## (3) 食事の影響

### 1) 日本人における成績 (添付資料 5.3.1.1-2: Aki3 試験)

日本人健康成人男性 (30 例) を対象として、本剤 (錠剤) 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は空腹時及び食後投与時にそれぞれ  $2.6 \pm 1.2$  及び  $2.2 \pm 0.7$  時間後に  $C_{max}$  ( $767.79 \pm 257.03$  及び  $1142.00 \pm 300.55$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $9.5 \pm 4.8$  及び  $4.5 \pm 1.4$  時間であり、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ  $5423.51 \pm 1789.17$  及び  $5926.59 \pm 1866.93$  ng·hr/mL であった。 $C_{max}$  には食事の影響が認められたが、AUC は同等であると考えられ、吸収量における食事の影響の程度は吸収速度に比べて小さいと考えられた。[データは算術平均値±標準偏差]

### 2) 外国人における成績 (添付資料 5.3.3.4-8: 019 試験)

外国人健康成人 (24 例) を対象として、本剤 (カプセル製剤) 200 mg を空腹時、高脂肪食後及び中脂肪食後に投与した時、血漿中未変化体濃度は空腹時、高脂肪食後及び中脂肪食後投与時にそれぞれ  $2.44 \pm 0.825$ 、 $3.42 \pm 1.281$  及び  $3.71 \pm 0.805$  時間後に  $C_{max}$  ( $806.08 \pm 410.879$ 、 $1041.71 \pm 354.870$  及び  $952.08 \pm 243.918$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $14.07 \pm 11.408$ 、 $6.26 \pm 2.781$  及び  $6.17 \pm 2.476$  時間であり、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ  $6563.63 \pm 2382.651$ 、 $7317.76 \pm 2818.229$  及び  $6893.84 \pm 2832.421$  ng·hr/mL であった。高脂肪食後及び中脂肪食後投与の  $C_{max}$  はそれぞれ空腹時投与の 1.4 及び 1.3 倍高値を示したが、 $AUC_{inf}$  はいずれも同等であった。[データは算術平均値±標準偏差]

## (4) 性差の影響 (添付資料 5.3.3.1-6: Aki2 試験)

日本人健康成人男女（36例：男性18例、女性18例）に本剤（錠剤）50、100、200及び400 mgを空腹時に単回経口投与した時、男性については、血漿中未変化体濃度は50、100、200及び400 mg投与時にそれぞれ $1.8 \pm 1.0$ 、 $1.9 \pm 1.3$ 、 $2.1 \pm 1.0$ 及び $2.1 \pm 1.0$ 時間後に $C_{max}$ （ $292.48 \pm 66.24$ 、 $515.51 \pm 151.11$ 、 $740.70 \pm 219.80$ 及び $1302.08 \pm 349.49$  ng/mL）に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ $4.7 \pm 2.2$ 、 $6.5 \pm 3.9$ 、 $6.5 \pm 2.0$ 及び $8.1 \pm 4.0$ 時間であり、 $AUC_{inf}$ はそれぞれ $1542.56 \pm 346.98$ 、 $3067.09 \pm 547.04$ 、 $5353.25 \pm 1037.13$ 及び $10208.44 \pm 2531.49$  ng·hr/mLであった。一方、女性については、血漿中未変化体濃度は50、100、200及び400 mg投与時にそれぞれ $2.3 \pm 1.5$ 、 $2.6 \pm 1.4$ 、 $2.1 \pm 0.9$ 及び $2.0 \pm 0.7$ 時間後に $C_{max}$ （ $281.29 \pm 127.66$ 、 $594.32 \pm 263.88$ 、 $898.18 \pm 365.08$ 及び $1290.21 \pm 567.74$  ng/mL）に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ $5.9 \pm 2.5$ 、 $6.9 \pm 2.3$ 、 $9.3 \pm 4.3$ 及び $10.4 \pm 3.8$ 時間であり、 $AUC_{inf}$ はそれぞれ $1720.33 \pm 680.92$ 、 $3835.97 \pm 1495.23$ 、 $6371.28 \pm 2089.18$ 及び $11441.57 \pm 4851.48$  ng·hr/mLであった。検討した用量範囲内では、性差は認められなかった。〔データは算術平均値±標準偏差〕

#### （5）CYP2C9の遺伝多型の影響（添付資料5.3.3.3-4）

CYP2C9の遺伝多型を検査した日本人健康成人対象の薬物動態試験（AKi1～4）成績を用いて、CYP2C9におけるIle359→Leu359置換（CYP2C9\*3）の影響を検討した時、CYP2C9\*1/\*1群と比べてCYP2C9\*1/\*3群で $C_{max}$ 及び定常状態のAUC（ $AUC_{ss}$ ）は高値を、CL/Fは低値を示し、 $t_{1/2}$ は延長したが、 $T_{max}$ に群間で差はなく、吸収速度に遺伝多型群間で差はなかった。CYP2C9\*1/\*3群におけるAUCはCYP2C9\*1/\*1群に比べて約1.6倍（95%信頼区間〔1.4, 1.9〕倍）と高かった。

#### （6）患者における検討（添付資料5.3.3.5-1, 1.1, 5.3.3.5-2（参））

日本人のRA及びOA患者（609例：男性116例、女性493例）に本剤25, 50, 100, 200または300 mgを1日2回反復投与した時の定常状態における血漿中未変化体濃度測定値1160点を併合してPPK解析を実施した結果、CL/F、Vd/F及び吸収速度定数（ka）の母集団平均（±標準誤差）は、年齢65歳、体重54 kg並びに血清アルブミン濃度4.1 g/dLを仮定したとき、それぞれ21.2 L/h（±0.551）、335 L（±33.5）、及び1.62 /h（±0.275）と推定され、個体間変動（CV）はCL/Fで約42%、Vd/Fで約77%、kaで約121%、並びに個体内変動（CV）は約39%とそれぞれ推定された。〔データは算術平均値±標準誤差〕

外国人のRA及びOA患者110例（男性33例、女性77例）に本剤50、100、200または400 mgを1日2回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度測定値326点を用いてPPK解析を行った結果、CL/F、Vd/F及びkaの母集団平均（±標準誤差）は、Caucasian：体重81.4 kgを仮定した時、それぞれ34.7 L/hr（±2.2）、141 L（±35）及び0.372/hr（±0.082）、個体間変動（CV）はCL/Fで約50%、Vd/Fで約47%、個体内変動（CV）は約33%と推定された。〔データは算術平均値±標準誤差〕

#### （7）特別な集団における検討（添付資料5.3.3.3-1～3）

特別な集団における薬物動態の検討は、すべて外国人を対象に実施された。

##### 1) 高齢者（添付資料5.3.3.3-1: 015試験）

外国人健康高齢者（24例：男女各12例、66～83歳、プラセボ投与例除く）、及び外国人健康

非高齢者（26例：男性12例、女性14例、19～48歳、プラセボ投与例除く）を対象として、本剤（カプセル製剤）200 mgを空腹時に単回経口投与し、1日間の休薬期間を経て1日2回7日間食後反復投与した後、更に空腹時に1回投与した時、第1日の血漿中未変化体濃度は高齢者及び非高齢者でそれぞれ $1.95 \pm 0.77$ 及び $3.42 \pm 1.53$ 時間後に $C_{\max}$  ( $1019.29 \pm 547.17$ 及び $598.25 \pm 324.62$  ng/mL)に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ $12.79 \pm 4.33$ 及び $11.71 \pm 4.56$ 時間であり、 $AUC_{\text{inf}}$ はそれぞれ $10142.80 \pm 4642.75$ 及び $6693.94 \pm 2021.39$  ng·hr/mLであった。第10日の血漿中未変化体濃度は高齢者及び非高齢者でそれぞれ $2.41 \pm 1.03$ 及び $2.72 \pm 0.97$ 時間後に $C_{\max}$  ( $1808.04 \pm 1872.48$ 及び $973.21 \pm 445.28$  ng/mL)に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ $12.43 \pm 2.56$ 及び $11.25 \pm 3.71$ 時間であり、 $AUC_{0-12\text{hr}}$ はそれぞれ $11851.88 \pm 13360.06$ 及び $5870.92 \pm 2028.51$  ng·hr/mLであった。高齢者群の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\text{inf}}$ は、非高齢者群のそれぞれ約1.8倍及び約1.5倍（単回投与時）、及びいずれも約1.7倍（反復投与時）と高値を示した。また、加齢の影響は女性で顕著に認められ、第10日の高齢者群の女性の $C_{\max}$  ( $2361.92 \pm 2562.83$  ng/mL)及び $AUC_{0-12\text{hr}}$  ( $15465.76 \pm 18377.13$  ng·hr/mL)は高齢者男性 ( $C_{\max}$  :  $1254.17 \pm 306.10$  ng/mL、 $AUC_{0-12\text{hr}}$  :  $8238.00 \pm 2644.83$  ng·hr/mL)であった。健康高齢者における性差は女性で男性より $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-12\text{hr}}$ がそれぞれ約1.5倍及び約1.4倍と高値を示したが、非高齢者群では薬物動態に性差は認められなかった。また、クレアチニンクリアランスを指標とした腎機能は両被験者群とも本剤投与により影響を受けなかった。[データは算術平均値±標準偏差]

## 2) 肝障害患者（添付資料 5.3.3.3-2: 016 試験）

Child-Pughの分類方法により層別した外国人肝硬変患者（Child-Pugh Grade A：軽度肝障害患者12例、Grade B：中等度肝障害患者11例）及びそれぞれの層の患者と年齢、体重、喫煙習慣、性別をマッチングした健康成人（23例）を対象に、本剤（カプセル製剤）100 mgを空腹下单回投与し、2日間の休薬を経て1日2回4日間食後反復投与した後、更に空腹下1回投与した時、第1日（単回投与時）の軽度肝障害患者、軽度肝障害患者にマッチングした健康成人、中等度肝障害患者及び中等度肝障害患者にマッチングした健康成人の血漿中未変化体濃度は、それぞれ $2.17 \pm 1.030$ 、 $2.17 \pm 1.030$ 、 $2.77 \pm 2.273$ 及び $2.91 \pm 1.221$ 時間後に $C_{\max}$  ( $525.58 \pm 243.248$ 、 $342.17 \pm 126.274$ 、 $458.55 \pm 140.905$ 及び $325.82 \pm 129.708$  ng/mL)に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ $11.16 \pm 5.242$ 、 $10.76 \pm 2.943$ 、 $14.04 \pm 4.335$ 及び $11.00 \pm 2.566$ 時間であり、 $AUC_{0-72\text{hr}}$ はそれぞれ $3790.63 \pm 2161.731$ 、 $2998.50 \pm 1070.297$ 、 $6554.34 \pm 2492.761$ 及び $2663.05 \pm 824.320$  ng·hr/mLであった。第8日（反復投与時）の血漿中未変化体濃度は、それぞれ $1.92 \pm 0.900$ 、 $2.08 \pm 0.900$ 、 $2.00 \pm 1.095$ 、及び $1.91 \pm 0.701$ 時間後に $C_{\max}$  ( $627.92 \pm 293.100$ 、 $421.75 \pm 133.550$ 、 $951.55 \pm 349.566$ 及び $424.82 \pm 142.890$  ng/mL)に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ $11.03 \pm 3.498$ 、 $10.35 \pm 2.722$ 、 $13.56 \pm 5.513$ 及び $10.65 \pm 3.086$ 時間であり、 $AUC_{0-12\text{hr}}$ はそれぞれ $3518.25 \pm 1869.173$ 、 $2574.82 \pm 840.665$ 、 $6458.10 \pm 2679.646$ 及び $2287.66 \pm 761.837$  ng·hr/mLであった。単回、反復投与時ともに肝障害患者群は健康成人群と比べて $C_{\max}$ 及び $AUC$ は高値を示し、 $t_{1/2}$ は延長する傾向が認められ、 $T_{\max}$ は同程度の値を示した。マッチングした健康成人に対するそれぞれの重症度の肝障害患者の $C_{\max}$ 及び $AUC$ の比は以下の通りであったことから、肝障害は本薬の薬物動態の変動要因であることが示された。[データは算術平均値±標準偏差]

表 薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、AUC) に対する肝障害の影響

被験者種類	用法	$C_{max}$			AUC		
		比 <sup>1)</sup>	95%信頼区間		比 <sup>1)</sup>	95%信頼区間	
			下限	上限		下限	上限
軽度肝障害患者	単回投与時 <sup>2)</sup>	147.5%	97.2%	223.7%	115.7%	83.9%	159.7%
	反復投与後 <sup>3)</sup>	143.4%	101.9%	201.7%	127.4%	90.5%	179.3%
中等度肝障害患者	単回投与時 <sup>2)</sup>	146.2%	97.1%	220.2%	234.2%	159.1%	344.9%
	反復投与後 <sup>3)</sup>	219.9%	167.3%	289.1%	269.8%	194.3%	374.8%

1) : 肝障害患者群/健康成人群の比, 2) :  $AUC_{0-72h}$ , 3) :  $AUC_7$

### 3) 慢性腎障害患者 (添付資料 5.3.3.3-3: 036 試験)

糸球体ろ過速度 (GFR) 値が男性では 40~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、女性では 34~51 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (男性の 85%) の範囲にある外国人慢性腎障害患者 (23 例) を対象に、本剤 (カプセル製剤) 200 mg を 1 日 2 回 7 日間食後に反復投与 (最終日は 1 回投与、初回及び最終投与は空腹下) した時、1 日目 (単回投与時) の血漿中未変化体濃度は、4.5±1.86 時間後に  $C_{max}$  (508.73±315.109 ng/mL) に達し、 $AUC_{0-9hr}$  は 2457.053±1223.0095 ng・hr/mL であった ( $t_{1/2}$  は算出していない)。7 日目 (反復投与時) の血漿中未変化体濃度は、5.4±4.65 時間後に  $C_{max}$  (702.77±301.910 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  は 13.1±6.79 時間で、 $AUC_{0-72hr}$  は 12653.642±5033.2310 ng・hr/mL であった。なお、本剤の投与前後で GFR、ナトリウム排泄、血漿中レニン活性、血清  $TxB_2$  及び 11-デヒドロ- $TxB_2$  に変動は認められなかった。慢性腎障害患者における本剤の  $C_{max}$  は平均値比で他の試験における健康成人の 0.40~0.7 倍、AUC は 0.4~1.3 倍であった。 [データは算術平均値±標準偏差]

### (8) 薬物相互作用の検討 (添付資料 5.3.3.4-1~15)

*In vitro* 代謝試験の結果から本薬の代謝には主として CYP2C9 が関与し、CYP3A4 も関与が示唆されていること、本薬が CYP2D6 を比較的強く阻害することから、外国人を対象に本薬と臨床併用頻度が高いと予想される薬剤、安全域の狭い薬剤、あるいは各 CYP 分子種の基質又は阻害剤との薬物相互作用試験が実施された。

#### 1) フルコナゾール及びケトコナゾール (添付資料 5.3.3.4-1: 072 試験)

外国人健康成人 (17 例) を対象に、CYP2C9 を阻害することが知られているフルコナゾール (200mg、またはフルコナゾールのプラセボ) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、7 日目に本剤 (カプセル製剤) 200 mg を経口投与した時、フルコナゾール併用時及びフルコナゾールのプラセボ併用時の本薬の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 3.41±1.583 及び 2.64±0.844 時間後に  $C_{max}$  (1038.65±377.294 及び 649.00±321.971 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ 11.22±3.093 及び 9.55±2.476 時間であり、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ 17103.76±5424.011 及び 7397.26±2819.713 ng・hr/mL であった。フルコナゾール併用時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は、フルコナゾールのプラセボ併用時に比べそれぞれ約 1.7 倍及び約 2.3 倍に増大した。また、フルコナゾール併用時の本薬の代謝物 SC-60613 及び SC-62807 の  $C_{max}$  は、それぞれ 25.79±9.420 ng/mL 及び 287.53±121.810 ng/mL であり、フルコナゾールのプラセボ併用時と比較してそれぞれ約 0.5 倍及び約 0.6 倍と低値を示した。なお、この時

の SC-60613 の  $AUC_{inf}$  は約 0.8 倍と低値を示したが SC-62807 の  $AUC_{inf}$  は同等であった。

外国人健康成人（18 例）を対象に、CYP3A4 を阻害することが知られているケトコナゾール（200mg、またはケトコナゾールのプラセボ）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、7 日目に本剤（カプセル製剤）200 mg を経口投与した時、ケトコナゾール併用時及びケトコナゾールのプラセボ併用時の血漿中未変化体濃度はそれぞれ  $3.44 \pm 1.854$  及び  $2.81 \pm 0.843$  時間後に  $C_{max}$  ( $761.94 \pm 882.113$  及び  $738.50 \pm 564.054$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $11.15 \pm 3.261$  及び  $11.02 \pm 3.638$  時間であり、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ  $7850.53 \pm 2293.987$  及び  $7211.02 \pm 2493.531$  ng·hr/mL であった。ケトコナゾール併用時の本薬の  $C_{max}$  はケトコナゾールのプラセボ併用時に比し、0.88 倍であったが、 $AUC_{inf}$  は同等であった。また、ケトコナゾール併用時の本薬の代謝物 SC-60613 及び SC-62807 の  $C_{max}$  は、ケトコナゾールのプラセボ併用時と比し、それぞれ約 0.7 倍及び約 0.6 倍と低値を示した。

以上の結果から、CYP2C9 がヒトにおいて本薬の代謝に主として関与していることが示された。  
[データは算術平均値±標準偏差]

## 2) リチウム（添付資料 5.3.3.4-3: 038 試験）

外国人健康成人（25 例）を対象に、リチウム 450 mg と本剤（カプセル製剤）200 mg の併用あるいは本剤 200 mg 単独で 1 日 2 回 7 日間（最終日は 1 回投与）空腹時に反復投与した時、リチウム併用時及び本剤（カプセル製剤）単独投与時の本薬の血漿中未変化体濃度はそれぞれ  $2.39 \pm 0.84$  及び  $2.78 \pm 1.04$  時間後に  $C_{max}$  ( $996.09 \pm 385.82$  及び  $850.70 \pm 295.97$  ng/mL) に達し、 $AUC_{0-48h}$  はそれぞれ  $8932.29 \pm 4112.90$  及び  $8696.28 \pm 3610.80$  ng·hr/mL であった ( $t_{1/2}$  は算出していない)。本薬の  $C_{max}$  は約 15% 上昇したが、本薬の  $AUC_{0-48h}$  は単独投与時と同等であった。（本剤併用時のリチウムの  $C_{max}$  は約 16% 上昇したが、リチウムの  $AUC_{\tau}$  は単独投与時と同等であり、血漿中リチウム濃度は試験期間中のすべての採血時点においてリチウムの安全域上限とされる 1.5 mEq/L 未満であった。） [データは算術平均値±標準偏差]

## 3) 制酸剤（添付資料 5.3.3.4-8: 019 試験）

外国人健康成人（24 例）を対象に空腹時、本剤（カプセル製剤）200 mg を単独であるいは制酸剤（ [ 1 ]\* ）併用で、空腹時単回投与した。制酸剤併用時及び本剤（カプセル製剤）単独投与時の血漿中未変化体濃度はそれぞれ  $2.46 \pm 1.141$  及び  $2.44 \pm 0.825$  時間後に  $C_{max}$  ( $506.92 \pm 259.458$  及び  $806.08 \pm 410.879$  ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $10.61 \pm 3.071$  及び  $14.07 \pm 11.408$  時間であり、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ  $6112.02 \pm 2711.780$  及び  $6563.63 \pm 2382.651$  ng·hr/mL であった。食後投与時の  $C_{max}$  は、空腹時単回投与時に比べて約 0.6 倍と低値を示したが  $AUC_{inf}$  は同等であった。 [データは算術平均値±標準偏差]

## 4) フルバスタチン（添付資料 5.3.3.4-10:109 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 30 例）を対象に本剤（カプセル製剤）200 mg 単独投与群、本剤（カプセル製剤）200 mg と CYP2C9 の基質及び阻害薬として知られているフルバスタチン 20 mg の併用投与群に 1 日 2 回空腹時に 7 日間反復投与した時、フルバスタチン併用時及び本剤単回投与時の本薬の血漿中未変化体濃度はそれぞれ  $3.60 \pm 0.632$  及び  $3.87 \pm 0.353$  時間後に  $C_{max}$  ( $1456.27$

[ 1 ] : 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム/シメチコン

\* : 新薬承認情報提供時に置き換えた



±520.476 及び 1084.73±326.680 ng/mL) に達し、 $AUC_{0-12hr}$  はそれぞれ 8909.17±3486.778 及び 6878.09±2287.160 ng·hr/mL であった ( $t_{1/2}$  は算出していない)。フルバスタチン併用時の本薬の  $C_{max}$  及び AUC はいずれも本剤単独投与時の約 1.3 倍に上昇した (本剤併用時のフルバスタチンの  $C_{max}$  は約 1.2 倍に上昇したが  $AUC_{\tau}$  は同等であった)。[データは算術平均値±標準偏差]

#### 5) デキストロメトर्फアン (添付資料 5.3.3.4-11: 117 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤 (カプセル製剤) 200 mg 単剤投与群又は本剤 (カプセル製剤) 200 mg と CYP2D6 の基質として知られているデキストロメトर्फアン 30 mg の併用群に、1 日 2 回空腹時に 7 日間反復投与した時、デキストロメトर्फアン併用時及び本剤単独投与時の本薬の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 3.88±0.343 及び 3.48±0.558 時間後に  $C_{max}$  (1828.13±1359.569 及び 1793.31±1303.227 ng/mL) に達し、 $AUC_{0-12hr}$  はそれぞれ 12012.10±12823.316 及び 11897.31±12001.696 ng·hr/mL であった ( $t_{1/2}$  は算出していない)。本薬の  $C_{max}$  及び AUC はデキストロメトर्फアン併用により影響を受けなかった (本剤併用時のデキストロメトर्फアンの  $C_{max}$  及び AUC はデキストロメトर्फアン単独投与時のそれぞれ約 2.4 倍及び約 2.6 倍の値を示した)。[データは算術平均値±標準偏差]

#### 6) パロキセチン (添付資料 5.3.3.4-13: 114 試験、5.3.3.4-14: 116 試験)

外国人健康成人 (18 例) を対象に、CYP2D6 の基質として知られているパロキセチン (20 mg 又はパロキセチンのプラセボ) を 1 日 1 回 9 日間反復投与下 7 日目に本剤 (カプセル製剤) 200 mg を単回経口投与した時、パロキセチン併用時及びパロキセチンのプラセボ併用時の本薬の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 3.06±2.388 及び 4.42±5.080 時間後に  $C_{max}$  (407.56±172.822 及び 608.44±309.373 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ 14.75±6.766 及び 11.58±4.645 時間であり、 $AUC_{inf}$  はそれぞれ 7545.58±1983.445 及び 8140.15±2473.392 ng·hr/mL であった。パロキセチン併用時における本薬の  $AUC_{inf}$  はパロキセチンのプラセボ併用時と同等であったが、パロキセチン併用時における本薬の  $C_{max}$  はプラセボ併用時の約 0.7 倍であった。[データは算術平均値±標準偏差]

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 18 例) を対象に、本薬 (カプセル製剤 200 mg 又は本薬のプラセボ) を 1 日 2 回 9 日間反復投与下 7 日目にパロキセチン 20 mg 単回投与した時、本薬併用時において、本薬のプラセボ併用時と比べて、パロキセチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.8 倍であった。

上記の薬剤以外に、メトトレキサート (5.3.3.4-2: 017 試験)、グリベンクラミド (5.3.3.4-4: 039 試験)、ワルファリン (5.3.3.4-5: 040 試験)、フェニトイン (5.3.3.4-6: 050 試験)、トルブタミド (5.3.3.4-7: 051 試験)、メチルフェニデート (5.3.3.4-9: 095 試験)、オメプラゾール (5.3.3.4-12: 135 試験) 及び経口避妊薬 (5.3.3.4-15: 171 試験) との併用が検討されたが、薬物動態または薬力学的作用にほとんど影響を及ぼさなかった。

#### (9) 生物学的同等性 (添付資料 5.3.1.2-1: AKi1 試験)

本邦で開発され、市販予定の 100 mg 錠 (試験製剤) と米国における市販品であり、国内第 I 相

試験の一部及び初期第Ⅱ相試験で用いた 100 mg カプセル（対照製剤）との生物学的同等性について、日本人健康成人男子（48 例）を対象に検討した。試験製剤の対照製剤に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間は AUC では [1.02, 1.11] であり、同等性の判定条件である 0.80~1.25 の範囲内であったが、 $C_{max}$  は [1.09, 1.33] であり、同等性の判定条件を満たさなかった。

## <審査の概略>

### （１）本薬の薬物動態の民族差について

機構は、日本人と外国人における薬物動態の類似性の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、健常成人を対象として実施した国内 6 試験及び海外 18 試験の成績を併合して比較検討したところ、国内外で共通して検討された 50~600 mg の用量範囲では、日本人/外国人の  $C_{max}$  の比が 1.11（95%信頼区間は [1.04, 1.19]）で日本人と外国人で同程度の値を示し、 $AUC_{ss}$  が 0.79（95%信頼区間は [0.75, 0.84]）で日本人において低値を示したが、個体間変動、用量依存性、反復投与時の蓄積性、日周変動の影響、健常非高齢者における性差並びに食事の影響において、日本人と外国人とで本剤の薬物動態特性に顕著な差は認められなかった旨を説明した。

機構は、個体間変動等に起因すると考えられる薬物動態の試験間差があり、日本人と外国人における薬物動態の類似性の有無について、現時点において、明確に結論付けることは困難であるものの、提出された資料より、100~200 mg においては、日本人と外国人の薬物動態で大きくは異なるものと考えられる。

### （２）製剤の生物学的同等性について

機構は、日本での市販予定製剤と各臨床試験で用いられた試験製剤との関係を示し、それらの同等性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内市販予定製剤の 100 mg 錠及び 200 mg 錠は処方成分の組成比が同一であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に規定されている A 水準に該当し、溶出試験の結果、平均溶出率、個々の溶出率ともに同等性の判定基準を満たし、生物学的に同等であり、本申請の臨床データパッケージにおける薬物動態評価（健康成人における薬物動態、患者における母集団薬物動態）、国内第Ⅲ相試験等による有効性評価、安全性評価は国内市販予定製剤と同一処方の錠剤で実施した試験で行っていると説明した。また、申請者は、国内で初期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1：Rpil 試験、5.3.5.2-2：Opil 試験）等において使用された海外カプセルについては、生物学的同等性試験（5.3.1.2-1：AKi1 試験）で検討し、100 mg 錠（国内市販予定製剤）/100 mg カプセル（海外市販製剤）の比は  $C_{max}$  で 1.20（90%信頼区間 [1.09, 1.33]）、AUC で 1.07（90%信頼区間 [1.02, 1.11]）で  $C_{max}$ （錠剤 804.62 ng/mL、カプセル 668.84 ng/mL）は同等性の判定条件を満たさなかったが、外国人対象の生物学的同等性試験でカプセル剤（海外市販製剤）の  $C_{max}$  の個体内変動（CV）は ■% 以上であり、個体内変動が少なくないと考えられること、総曝露量の指標となり得る AUC は同等性の基準を満たしたことから、本申請の臨床データパッケージにおける薬物動態評価（健康成人における薬物動態、患者における母集団薬物動態）、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験等による有効性評価、安全性評価は国内市販予定製剤と同一処方の錠剤で実施したことから、 $C_{max}$  が基準を満たさなかったことは大きな問題とはならないと考えると説明した。

機構は、錠剤（国内市販予定製剤）と国内初期第Ⅱ相試験等で用いられたカプセル（海外市販製剤）は、 $C_{max}$  で同等性の基準を満たさなかったものの、総曝露量の指標となり得る AUC は同等性の基準を満たしたことから、カプセル投与時の  $C_{max}$  の個体内変動等を考慮し、カプセルを用いた臨床試験成績を評価することに大きな問題はないと考える。

### （3）薬物動態の線形性について

機構は、本剤を日本人健康成人に単回経口投与した時の薬物動態の線形性の有無について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人健康成人男女に本剤 50～400 mg を空腹下单回投与した時（5.3.3.1-6：AKi2試験）、 $C_{max}$  は用量の増加に伴って上昇したものの、用量群間比から 50～100 mg の範囲で用量比に比例し、それ以上の用量については、用量の増加率よりも低く、AUC については、概ね原点を通る直線が得られ、傾きから 50～400 mg の範囲で用量比に比例して上昇し、 $T_{max}$  及び CL/F については各用量間で同程度の値を示し、 $t_{1/2}$  の平均値は用量の増加に伴い延長したと説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

### （4）CYP2C9 の遺伝多型の影響について

外国人対象の試験に関する公知の文献で CYP2C9\*3/\*3 の遺伝多型を有する被験者で本剤のクリアランスの低下が認められたとあるが、本剤投与における安全性について、機構は申請者に説明するよう求めた。

申請者は、日本人における Leu359 対立遺伝子の発現率は 0.021（95%信頼区間 [0.008, 0.034]）で、理論上は 2200 例中 1 例の日本人が CYP2C9\*3/\*3 の遺伝多型を有する可能性があることと報告されていること（Nasu K et al, *Pharmacogenetics* 7: 405-409, 1997）、日本人患者対象の国内臨床試験において本剤を投与された安全性解析対象例数は 2398 例であることから、理論上 1.1 例は CYP2C9\*3/\*3 の遺伝多型を有していた被験者が含まれていた可能性があるが、これらの試験では CYP2C9 の遺伝多型検査は実施していないため被験者の CYP2C9 の遺伝多型は不明であると説明した。また、申請者は、外国人健康成人（Caucasian、17 例）に本薬 200 mg を単回経口投与した時の CYP2C9\*1/\*3（2 例）及び CYP2C9\*3/\*3（1 例）における AUC の平均値は CYP2C9\*1/\*1（12 例）の約 2.2 倍と高値を示すが、CYP2C9\*1/\*3 と CYP2C9\*3/\*3 では大差ないことが報告されていること（Tang C et al, *Pharmacogenetics* 11: 223-235, 2001）、外国人健康成人（Caucasian、21 例）に本剤 100 mg を単回経口投与した時、CYP2C9\*3/\*3（3 例）の CL/F は CYP2C9\*1/\*1（4 例）の約 1/3 に低下し、 $t_{1/2}$  は約 1.5 倍に延長したが、 $C_{max}$  における CYP2C9\*3 変異の影響は有意でなかったことが報告されていること（Kirchheiner J et al, *Pharmacogenetics* 13: 473-480, 2003）から、日本人においても CYP2C9\*3/\*3 の患者で本薬のクリアランスが低下し、それに伴い血漿中濃度が上昇する可能性があると考えられ、実際、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験 4 試験（[AKi1]、[AKi2]、[AKi3] 及び [AKi4]）の被験者のうち 152 例を対象に CYP2C9 の遺伝多型検査を実施した結果、CYP2C9\*1/\*3 群における  $C_{max}$  は CYP2C9\*1/\*1 群の約 1.3 倍、 $AUC_{ss}$  は約 1.6 倍高値となっており、外国人で報告されているのと同程度の影響が確認されたことから、日本人の CYP2C9\*3/\*3 における成績はないが、外国人の CYP2C9\*3/\*3 でクリアランスの低下がみられてい

ることから、日本人の *CYP2C9*\*3/\*3 においてもクリアランスが低下し血漿中濃度が高値を示す可能性があると説明した。しかしながら、日本人 *PPK* 解析対象例において、本剤の *CL/F* と強い関連性を示す有害事象又は臨床検査値異常変動は認められておらず、現時点において特別な注意喚起の必要性は高くないと考えるが、添付文書、薬物動態の項に *CYP2C9*\*1/\*3 を有する日本人健康成人の薬物動態情報を提供していることを併せて申請者は説明した。

機構は、日本人における *CYP2C9* の遺伝多型の頻度が低く、*CYP2C9*\*3 を有する症例における安全性は十分な症例数で評価されているとは言えないものの、日本人 *PPK* 解析対象例において、本剤の *CL/F* と強い関連性を示す有害事象又は臨床検査値異常変動は認められていないことなどから、現時点において、本剤投与時に *CYP2C9* 遺伝多型の検査を義務付ける必要性は高くないものとする。

#### (5) 性差の影響と高齢者における薬物動態、低体重について

機構は、外国人健康成人を対象とした試験 (5.3.3.3-1 : 015 試験) において高齢者で本薬の薬物動態に性差が認められているが、本薬の性差の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①日本人健康成人 (非高齢者) を対象とした *Aki2* 試験 (5.3.3.1-6) で、薬物動態に性差は認められていないこと、②外国人健康成人 (高齢者も含む) を対象とした 015 試験 (5.3.3.3-1) では非高齢者群については性差が認められなかったこと、③外国人健康成人 (高齢者も含む) を対象とした 015 試験 (5.3.3.3-1) において、高齢者群で薬物動態に性差がみられたが、著しく高い血漿中未変化体濃度 ( $C_{max}$  : 10200.00 ng/mL、 $AUC_{0-12hr}$  : 72193 ng·hr/mL、反復投与後) が高齢者女性 (*CYP2C9*\*1/\*3) の 1 例でみられ、この症例の影響が一因であると考えられること、④本剤の薬物動態について、日本人 *RA* 及び *OA* 患者を対象に母集団薬物動態 (*PPK*) 解析の結果

(5.3.3.5-1)、*CL/F* の平均値は高齢者女性患者及び高齢者男性患者でそれぞれ 20.54 L/h、23.89 L/h であり、高齢者女性患者／高齢者男性患者の *CL/F* の比は約 0.9 倍であり、理論的には高齢者女性患者／高齢者男性患者の血漿中濃度比は約 1.1 倍と推測されること、⑤日本人 *RA* 及び *OA* 患者の *PPK* 解析対象における症例別経験ベイズパラメータ (*CL/F*) を有害事象または臨床検査値異常変動ごとに集計した結果、有害事象あり 272 例 (23.06 L/hr) と有害事象なし 342 例 (23.71 L/hr)、臨床検査値異常変動あり 199 例 (22.80 L/hr) と異常変動なし 415 例 (23.72 L/hr) と同程度の値を示し、薬物動態パラメータとの関連性が強いものは認められなかったこと、⑥日本人 *RA* を対象とした *RCT1* 試験及び日本人 *OA* を対象とした 216 試験で、有効性 (*ACR* 改善基準における改善率又は最終全般改善度) に明確な性差は認められておらず、国内全臨床試験における全有害事象発現率は男性で 37.9%、女性で 43.7% であり、重篤な有害事象及び発現率が 2.0% 以上の有害事象 (上気道感染、腹痛、口内炎、下痢、発疹、嘔気) についても発現率に顕著な性差は認められていないこと等から、日本人患者において、薬物動態の性差が大きな問題にはならないものと考えたと説明された。

機構は、外国人健康高齢者女性 1 例で血漿中濃度が高かった原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康高齢者女性 1 例で血漿中濃度が高かった原因として、本被験者は *CYP2C9*\*1/\*3 を有していたことが一因として考えられるが、本症例の血漿中未変化体濃度は文献

(Tang C et al, *Pharmacogenetics* 11: 223-235, 2001) 等から推測される濃度 (CYP2C9\*1/\*3 (2 例) 及び CYP2C9\*3/\*3 (1 例) における AUC の平均値は CYP2C9\*1/\*1 (12 例) の約 2.2 倍) よりも著しく高かったことから、遺伝多型 (CYP2C9\*1/\*3) の影響のみでは説明できず、血漿中濃度上昇の原因の詳細は不明であり、本邦において本剤市販後にこのように血漿中濃度が高い症例が存在することは否定できないと考えるものの、上記の 1 症例でみられた有害事象は蕁麻疹、頭痛、下痢、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎 (このうち因果関係を否定できないものは蕁麻疹、下痢)、臨床検査値異常変動は、ヘモグロビン下降及び白血球下降であり、いずれも重篤な有害事象及び臨床検査値異常変動ではなく、軽度であり、高い血漿中濃度を示した本症例に特異的な事象はみられていないと説明した。また、申請者は、臨床現場においてこのような症例の存在は否定できないものの、本剤の投与に際しては、本剤の投与が適切とされた患者に対し、患者に必要とされる最小量を、患者に必要とされる最短期間のみで使用を留めること、添付文書の「使用上の注意」に記載したように、血中濃度が高くなる可能性のある肝障害又はその既往歴のある患者に対しては慎重に投与し、また、他の NSAID と同様に、重篤で場合によっては致命的になり得る心血管系有害事象、心筋梗塞、卒中発作、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Lyell 症候群) 等についてこれらの徴候及び症状の発現には十分注意を払いながら、本剤を使用することが安全性を担保するための最も有効かつ現実的な対応と考えると説明した。

機構は、性別だけでなく、年齢及び体重の因子が本薬の薬物動態、安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、性別だけでなく、年齢及び体重の因子の影響について検討を行った結果、日本人 RA 及び OA 患者の PPK 解析対象 (614 例) における症例別経験ベイズパラメータの性別、年齢及び体重について層別解析を行い、それらの因子の影響を最も受けると考えられた高齢女性低体重 (50kg 未満) で、CL/F がそれ以外のサブグループの約 0.8 倍であったことから、血漿中濃度が 1.3 倍程度上昇する可能性があるものの、① PPK 解析対象症例別経験ベイズパラメータ (CL/F) と有害事象または臨床検査値異常変動とで関連性が強いものは認められなかったこと、② 患者を対象とした国内全試験における有害事象及び臨床検査値変動の発現率に関する年齢、体重及び性別による層別解析の結果、体重、年齢及び性別の 3 因子による層別の有害事象の発現率で、非高齢者男性 60 kg 未満 30.7% (27/88 例)、非高齢者男性 60 kg 以上 38.4% (126/328 例)、高齢者男性 60 kg 未満 41.6% (42/101 例)、高齢者男性 60 kg 以上 38.0% (68/179 例)、非高齢者女性 50 kg 未満 46.5% (153/329 例)、非高齢者女性 50 kg 以上 43.2% (326/755 例)、高齢者女性 50 kg 未満 41.8% (81/194 例)、高齢者女性 50 kg 以上 44.9% (170/379 例) であり、臨床検査値異常変動の全事象発現率は、非高齢者男性 60 kg 未満 36.0% (31/86 例)、非高齢者男性 60 kg 以上 25.3% (81/320 例)、高齢者男性 60 kg 未満 39.6% (38/96 例)、高齢者男性 60 kg 以上 28.5% (49/172 例)、非高齢者女性 50 kg 未満 31.3% (100/320 例)、非高齢者女性 50 kg 以上 24.2% (179/740 例)、高齢者女性 50 kg 未満 35.6% (67/188 例)、高齢者女性 50 kg 以上 27.4% (99/361 例) であり、年齢、性別及び体重による薬物動態パラメータの変動の範囲では、体重の影響がややみられたものの、本剤の安全性が著しく変化することはないと考えられたが、一般的に高齢者では生理機能が低下しており予期しない副作用が発現する可能性があることから、添付文書で、高齢者を「慎重投与」とし、「高齢者への

投与」の項に「高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与する」と記載し、注意を喚起することとしたと説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、性差、年齢、体重と本剤の安全性の関係については製造販売後に更に検討する必要があると考える。また、併用薬との相互作用の関係（CYP2C9、CYP2D6で代謝される薬剤の影響も含む）についても製造販売後に更に検討する必要があると考える。

## （ii）有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性・安全性評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験 6 試験、海外で実施された第Ⅰ相及び臨床薬理試験 26 試験、関節リウマチ及び変形性関節症を対象とした国内で実施された第Ⅱ相試験 4 試験、第Ⅲ相試験 2 試験、長期投与試験 2 試験の成績、安全性の評価資料として、国内で実施された腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎に対する臨床試験 4 試験、海外で実施された長期投与試験 1 試験の成績が提出された。また、抜歯後疼痛に対する国内第Ⅱ相試験 1 試験、米国の初回承認申請資料、外国市販後臨床試験の成績が参考資料として提出された。

### （1）第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験

1) 薬物動態試験（添付資料 5.3.3.1-4: 400 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、5.3.3.1-5: 401 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、5.3.3.1-6: Aki2 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>、5.3.3.1-7: Aki4 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>）

日本人健康成人男性（30 例、延べ 36 例）を対象として、本薬（カプセル製剤）の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、単盲検単回投与試験、食事の影響を検討するためクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 100~800 mg を絶食下で単回経口投与、また、食事の影響を確認するため本薬 200 mg を絶食下及び食後に単回経口投与と設定された。有害事象（臨床検査値異常を含む）のうち、因果関係の否定できなかった事象は、腹痛、傾眠、頭痛（WHOart 基本用語、以下同様）であった。なお、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

日本人健康成人男子（6 例）を対象として、本薬（カプセル製剤）の安全性、耐薬性及び薬物動態を検討するため、単盲検試験が実施された。本薬 200 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与した時、有害事象（自他覚症状）、死亡及び重篤な事象は認められなかった。臨床検査値異常は 5/6 例で認められ、主な事象は総蛋白下降 3 例等であったが、いずれも因果関係が否定されている。

日本人健康成人男女（36 例：男性 18 例、女性 18 例）を対象として、本薬の薬物動態及び用量依存性を検討するため、非盲検単回投与試験が実施された。用法・用量は、本薬 50、100、200、400 mg を絶食下で単回経口投与とされ、7 日以上休薬期間をおき、同一被験者に低用量から合計 4 用量を単回経口投与と設定された。有害事象（臨床検査値異常を含む）は 27/36 例に 95 件認められたが、死亡及び重篤な事象はなく、因果関係が否定できなかった主な事象は、傾眠、頭痛、下痢等であった。また、治験中に中止した 2 例のうち 1 例では、50 mg 投与時に白血球増多（症）が認められ、100 mg 投与時に発熱が認められたこと、発熱・咽頭痛の風邪様症状に対して 100 mg 投与 4 日前まで他剤が併用されたことから治験の継続には不適と判断された（他の 1 例は同意撤

回)。

日本人健康成人男性 (36 例) を対象として、本薬の安全性、薬物動態を検討するため、無作為化単盲検 2 群 2 時期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では本薬 100 または 200 mg の単回経口投与、第 2、3 期では本薬 200 mg を 1 日 1 回または 100 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与とされた。有害事象 (臨床検査値異常を含む) のうち、因果関係の否定できなかった事象は、嘔吐、腹痛、嘔気、頭痛、ビリルビン血症、白血球増多 (症)、倦怠 (感) (各 1 例) であった。なお、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

## 2) 錠剤の薬物動態試験 (食事の影響) (添付資料 5.3.1.1-2: Aki3 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性 (30 例) を対象として、本薬 200 mg をそれぞれ空腹時又は食後に単回投与し、薬物動態に対する食事の影響を検討するため、2 群 2 時期の無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、空腹時投与で 26.7 % (8/30 例)、食後投与で 10.0 % (3/30 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。なお、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

## 3) 生物学的同等性試験 (錠剤及びカプセル剤) (添付資料 5.3.1.2-1: Aki1 試験<19 年 月~19 年 月>)

日本人健康成人男性 (50 例 [途中中止例 2 例を含む]) を対象として、本薬 100 mg のカプセル剤 2 カプセル又は 100 mg 錠剤 2 錠を絶食下で単回投与し、両製剤の生物学的同等性を検討するため、2 群 2 時期の無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、カプセル剤で 16.3% (8/49 例)、錠剤で 22.4% (11/49 例) に認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、カプセル剤で 8.2% (4/49 例)、錠剤で 4.1% (2/49 例) に認められ、主な事象は、ビリルビン血症 3 例 (カプセル剤 2 例、錠剤 1 例) 等であった。

## 4) 海外第 I 相試験及び臨床薬理試験

### <健康成人対象第 I 相試験及び臨床薬理試験>

#### ①健康成人を対象とした単回投与試験 (添付資料 5.3.3.1-2: 001 試験<19 年 月~ 月>、5.3.1.1-1: 006 試験<19 年 月~19 年 月>)

外国人健康成人男性 (80 例) を対象として、本薬 (カプセル製剤) の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、第 I 相単回投与試験が実施された。用法・用量は、本薬 5~1200 mg の範囲で空腹時単回経口投与、また、食事の影響を検討するため 200 又は 400 mg が投与されたうち 6 例には、高脂肪朝食直後に同量投与が追加して設定された。

本薬 (カプセル製剤) が投与された 52 例に認められた有害事象 (臨床検査値異常を含む) のうち、因果関係の否定できなかった事象は、いずれも空腹時投与における腹痛 (200 mg 投与 1 例、400 mg 投与 1 例)、LDH 上昇 2 例、GOT 上昇、GPT 上昇、CPK 上昇、酵素異常、各 1 例 (いず

れも 900 mg 投与) であった。

外国人健康成人男性 (10 例) を対象として、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄を検討するため臨床薬理試験が実施された。用法・用量は、<sup>14</sup>C 標識体 (本薬) 300 mg 懸濁液及び非標識体 (100 mg カプセル 3 個) をクロスオーバー法により単回経口投与とされた。因果関係の否定できなかった事象は懸濁液投与時に発熱、CPK 上昇、皮膚乾燥、膿尿 [各 1 例]、非標識体投与時に CPK 上昇、傾眠、膿尿、白血球減少 (症) [各 1 例] であった。

### ②健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-3: 003 試験<19■■年■■月~■■月>)

外国人健康成人 (36 例) を対象として、本薬 (カプセル製剤) の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、第 I 相反復投与試験が実施された。用法・用量は、プラセボ、本薬 20、100 又は 200 mg 含有するカプセルを用いて 1 回 40、200 又は 400 mg を 1 日 2 回 14 日間空腹時経口投与とされた。

本薬 (カプセル製剤) が投与された 24 例に認められた有害事象 (臨床検査値異常を含む) のうち、因果関係の否定できなかった事象は、頭痛 4 例、めまい、嘔気、嘔吐、消化不良、GOT 上昇、GPT 上昇、各 2 例、無力症、背痛、ほてり、倦怠感、腹痛、鼓腸放屁、魔夢、傾眠、咳、鼻炎、紅班性発疹、排尿困難、白血球減少、CPK 上昇、高コレステロール血症、LDH 上昇、各 1 例であった。

### ③バイオアベイラビリティ比較試験 (添付資料 5.3.1.2-2: 037 試験<19■■年■■月~■■月>、5.3.1.2-3: 018 試験<19■■年■■月~■■月>、5.3.1.2-4: 044 試験<19■■年■■月~■■月>、5.3.1.2-5: 084 試験<19■■年■■月~■■月>)

外国人健康成人 (36 例) を対象として、本薬 100 mg を含有する海外第 I 相試験使用カプセル、本薬 200 mg を含有する市販用カプセル製剤、経口微細懸濁液のバイオアベイラビリティ及び薬物動態を比較するため、臨床薬理試験 (単回投与による 3 期クロスオーバー試験) が実施され、市販用カプセル製剤投与時に認められた因果関係の否定できなかった事象 (臨床検査値異常を含む) は、頭痛、下痢、消化不良、関節痛、鼻炎、多汗、各 1 例であった。

外国人健康成人 (24 例) を対象として、本薬 200 mg を含有する海外第 II 相試験使用カプセルと海外第 III 相試験用カプセルのバイオアベイラビリティを比較するため、臨床薬理試験 (1 日 1 回被験薬内服を 1 期間とし、休薬期間 6 日間、4 期間投与、被験薬は各々 2 期間経口投与) が実施され、因果関係の否定できなかった事象 (臨床検査値異常を含む) は、第 II 相試験使用カプセル投与時に、頭痛 3 例、背痛、鼓腸放屁 [各 1 例]、第 III 相試験使用カプセル投与時に、嘔気 2 例、高血圧、めまい、頭痛、腹痛、便秘、鼓腸放屁、舌潰瘍形成、糖尿、関節症、筋痛、不安、不眠、咳、咽頭炎、鼻炎、せつ症、光線過敏症反応、眼の異常、各 1 例であった。

外国人健康成人 (24 例) を対象として、本薬 200 mg を含有する海外第 III 相試験用カプセルと海外市販用カプセルのバイオアベイラビリティを比較するため、臨床薬理試験 (1 日 1 回被験薬内服を 1 期間とし、休薬期間 6 日間、4 期間投与、被験薬は各々 2 期間経口投与) が実施され、因果関係の否定できなかった事象 (臨床検査値異常を含む) は、第 III 相試験使用カプセル投与時に、



嘔気、頭痛、口内乾燥、血管拡張、発熱、咽頭炎〔各 1 例〕、市販用カプセル投与時に、咽頭炎 2 例、嘔気、頭痛、消化不良、関節痛、健忘、多幸症、傾眠、血管拡張、単純疱疹、咳、嗅覚錯誤〔各 1 例〕であった。

外国人健康成人（目標例数 48 例）を対象として、本薬 100 mg を含有する海外第Ⅲ相試験用カプセルと海外市販用カプセル、本薬 200 mg を含有する海外市販用カプセルのバイオアベイラビリティを比較するため、臨床薬理試験（本薬 200 mg 単回経口投与、3 剤 6 群 3 時期クロスオーバー試験）が実施され、因果関係の否定できなかった事象（臨床検査値異常を含む）は、第Ⅲ相試験使用カプセル投与時に、頭痛、発疹、注射部位反応〔各 1 例〕、100 mg 市販用カプセル投与時に、注射部位反応、背痛、腹痛〔各 1 例〕、200 mg 市販用カプセル投与時に、注射部位反応、口内乾燥、頭痛、咽頭炎〔各 1 例〕であった。

#### ④血小板機能に及ぼす影響試験（添付資料 5.3.3.1-1: 032 試験<19 年 月～ 月>）

外国人健康成人（24 例）を対象として、本薬（カプセル製剤）増量時の血小板機能に対する影響を検討するため、臨床薬理試験（本薬 1 回 600 mg、1 日 2 回 7.5 日間経口投与）が実施され、本薬が投与された 8 例に認められた因果関係の否定できなかった事象（臨床検査値異常を含む）は、多汗 2 例、嘔気、消化不良、腹痛、口臭〔各 1 例〕であった。

#### ⑤食事及び制酸剤の影響試験（添付資料 5.3.3.4-8: 019 試験<19 年 月～ 月>）

外国人健康成人（24 例）を対象として、本薬（カプセル製剤）の薬物動態に対する食事及び制酸剤の影響を検討するため、臨床薬理試験（本薬 200 mg 単回経口投与、空腹時、高脂肪朝食直後、中脂肪朝食直後、又は制酸剤併用下の 4 用法 4 群 4 時期クロスオーバー試験）が実施され、因果関係の否定できなかった事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時で腹痛、便秘、嘔気〔各 1 例〕、高脂肪朝食直後で下痢 2 例、嘔気、耳鳴、関節痛〔各 1 例〕、中脂肪朝食後で疲労 2 例、胸痛、頭痛、下痢、不安〔各 1 例〕、制酸剤併用下で下痢 1 例であった。

以上の海外第Ⅰ相試験及び薬物動態試験において、重篤な有害事象は、084 試験（5.3.1.2-5）における因果関係の否定された虫垂炎の 1 例のみであり、死亡例は認められなかった。

#### <特別な患者集団における薬物動態試験>

##### ①高齢者（添付資料 5.3.3.3-1: 015 試験<19 年 月～ 月>）

外国人健康高齢者（目標例数 65～95 歳の 28 例）、及び健康非高齢者（目標例数 18～50 歳の 28 例）を対象として、本薬（カプセル製剤）の薬物動態を比較するためプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は本薬 200 mg（高齢者群 24 例及び非高齢者群 26 例）又はプラセボ（高齢者群 5 例及び非高齢者群 4 例）を空腹時に単回経口投与し、1 日間の休薬期間を経て 1 日 2 回 7 日間食後反復投与した後、更に空腹時に 1 回投与とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本薬高齢者群 50.0%（12/24 例）、本薬非高齢者群 34.6%（9/26 例）、プラセボ高齢者群 75.0%（3/4 例）、プラセボ非高齢者群 20.0%（1/5 例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は、本薬高齢者群 25.0%（6/24 例）、

本薬非高齢者群 23.1% (6/26 例)、プラセボ高齢者群 25.0% (1/4 例)、プラセボ非高齢者群 0.0% (0/5 例) に認められ、本薬高齢者群において認められた事象は、頭痛 2 例、発熱、めまい、下痢、GPT 上昇、そう痒症、紅斑性発疹、蕁麻疹 [各 1 例] であり、有害事象の種類及び程度については、高齢者群及び非高齢者群で同様であった。

### ②肝障害患者（添付資料 5.3.3.3-2: 016 試験<19■■年■月～19■■年■月>）

外国人肝硬変患者（Child-Pugh 分類による A 型：軽度肝障害患者 12 例、B 型：中等度肝障害患者 11 例）及び健康成人（25 例 [実施計画書逸脱のため治験中止 2 例を含む]）を対象として、本薬（カプセル製剤）の代謝及び安全性並びに忍容性に及ぼす肝障害の影響を確認するため、臨床薬理試験が実施された。用法・用量は本薬 100 mg を空腹時に単回投与し、2 日間の休薬を経て 1 日 2 回 4 日間食後反復投与した後、更に空腹時に 1 回投与とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、軽度肝障害患者群 66.7% (8/12 例)、対照健康成人群 21.4% (3/14 例)、中等度肝障害患者群 63.6% (7/11 例)、対照健康成人群 45.5% (5/11 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は、軽度肝障害患者群 66.7% (8/12 例)、対照健康成人群 21.4% (3/14 例)、中等度肝障害患者群 36.4% (4/11 例)、対照健康成人群 36.4% (4/11 例) に認められ、中等度肝障害患者において認められた事象は、頭痛 2 例、全身浮腫、疼痛、両下腿痙直、腹痛、下痢、鼓腸放屁、関節痛 [各 1 例、重複有]、軽度肝障害患者では、頭痛 4 例、副鼻腔炎 3 例、顔面浮腫、発熱、疼痛、下痢、消化不良、心悸亢進、筋痛、離人症、紅斑性発疹、皮膚乾燥、多汗 [各 1 例、重複有] であった。

### ③慢性腎障害患者（添付資料 5.3.3.3-3: 036 試験<19■■年■月～■■月>）

外国人慢性腎不全患者（糸球体ろ過率 40～60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の 75 例）を対象として、本薬（カプセル製剤）の腎機能に対する影響を評価するため、臨床薬理試験が実施された。用法・用量は、プラセボ、本薬 200 mg 又はナプロキセン 500 mg を 1 日 2 回 7 日間（最終日は 1 回投与、初回及び最終投与は空腹時）食後反復投与とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 44.0% (11/25 例)、本薬群 39.1% (9/23 例)、ナプロキセン群 55.6% (15/27 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は、プラセボ群 28.0% (7/25 例)、本薬群 17.4% (4/23 例)、ナプロキセン群 29.6% (8/27 例) であり、本薬群に認められた事象は、消化不良 2 例、鼓腸放屁、嘔気、発疹、起立性低血圧（各 1 例、重複有）であった。

### <薬物相互作用試験>

外国人健康成人を対象として、フルコナゾール及びケトコナゾール（5.3.3.4-1: 072 試験）、メトトレキサート（5.3.3.4-2: 017 試験）、リチウム（5.3.3.4-3: 038 試験）、グリベンクラミド（5.3.3.4-4: 039 試験）、ワルファリン（5.3.3.4-5: 040 試験）、フェニトイン（5.3.3.4-6: 050 試験）、トルブタミド（5.3.3.4-7: 051 試験）、メチルフェニデート（5.3.3.4-9: 095 試験）、フルバスタチン（5.3.3.4-10: 109 試験）、デキストロメトルファン（5.3.3.4-11: 117 試験）、オメプラゾール（5.3.3.4-12: 135 試験）、パロキセチン（5.3.3.4-13: 114 試験、5.3.3.4-14: 116 試験）、並びに経口避妊薬（5.3.3.4-15: 171 試験）

との薬物相互作用試験が実施された。本薬の用法・用量は、1回 200 mg を 1日 1回単回投与から 1日 2回 21日間連日投与（オメプラゾール試験は 400 mg を 1日 2回）とされた。本薬との相互作用が認められたフルコナゾール、リチウム、フルバスタチン、デキストロメトルファン及びパロキセチンとの併用時を含め、安全性評価において問題は認められず、忍容性は良好であった。重篤な有害事象は、フルコナゾールとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-1: 072 試験）における因果関係の否定された虫垂炎の 1例のみであり、死亡例は認められなかった。

## （2）関節リウマチ（RA）に対する国内臨床試験

### 1）初期第Ⅱ相試験（添付資料 5.3.5.2-1: RPi1 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

活動性 RA 患者（目標症例数 1群 15例、計 45例）を対象に、本薬（カプセル剤）の安全性、有効性を検討するため、非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 50 mg、100 mg、200 mg のいずれかを 1日 2回（BID）朝夕食後に経口投与（1例目は 50 mg BID とされ、治験担当医師が安全性を確認しながら順次 100 mg、200 mg BID に割付けた）、投与期間は 6週間と設定された。なお、抗リウマチ薬・免疫調整剤、免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン剤等は治験開始前と同一条件で併用可能とされた。

総投与症例数 54例（50 mg BID 群 19例、100 mg BID 群 17例、200 mg BID 群 18例）のうち、評価の欠測（臨床検査測定日のズレ）等の 4例を除く 50例（50 mg BID 群 18例、100 mg BID 群 17例、200 mg BID 群 15例）が安全性解析対象、また 54例のうち、除外基準違反、併用薬規定違反、被験薬服薬遵守不良等の 18例を除く 36例（50 mg BID 群 11例、100 mg BID 群 14例、200 mg BID 群 11例）が有効性解析対象とされた。なお、治験完了例は 50 mg BID 群 73.7%（14/19例）、100 mg BID 群 88.2%（15/17例）、200 mg BID 群 50.0%（9/18例）であった。

主要評価項目である投与終了時（中止・脱落時を含む、以下同）における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、50 mg BID 群 27.3%（3/11例）、100 mg BID 群 21.4%（3/14例）、200 mg BID 群 27.3%（3/11例）であった。

有害事象は、50 mg BID 群 16.7%（3/18例）、100 mg BID 群 5.9%（1/17例）、200 mg BID 群 20.0%（3/15例）に認められ、いずれも治験薬との関連性が否定されず副作用とされた。主な事象は、発疹 3例（50 mg BID 群 1例、200 mg BID 群 2例）、紅斑性発疹 2例（50 mg BID 群 1例、200 mg BID 群 1例）であった。なお、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、50 mg BID 群 55.6%（10/18例）、100 mg BID 群 58.8%（10/17例）、200 mg BID 群 33.3%（5/15例）に認められ、このうち副作用とされた事象は、50 mg BID 群 1例（GOT 上昇、GPT 上昇、ALP 上昇）、100 mg BID 群 1例（尿中 NAG 上昇、尿中  $\beta_2$  マイクログロブリン（ $\beta_2$ -MG）上昇）、200 mg BID 群 1例（ $\gamma$ -GTP 上昇）であった。

以上より申請者は、本薬は RA に対し 200 mg BID までの用量で、既存の非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）と同程度以上の有効性が期待され、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

### 2）後期第Ⅱ相試験（添付資料 5.3.5.1-1.1: RDS1 試験<19■■年■■月～20■■年■■月>）

活動性 RA 患者（目標症例数 1群 75例、計 300例）を対象に、本剤の至適投与量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、観察期間として、

イブプロフェン 200 mg を 1 日 3 回 (TID) 毎食後に 1~2 週間投与した後に、治験期間として、本剤 25、100、200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とされ、投与期間は 4 週間と設定された。なお、抗リウマチ薬・免疫調整剤、免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン剤等は治験開始前と同一条件で併用可能とされた。

総登録症例数は 423 例で、観察期に脱落した 47 例、原資料からデータが確認できなかった 2 例を除く 374 例 (プラセボ群 95 例、25 mg BID 群 98 例、100 mg BID 群 89 例、200 mg BID 群 92 例) が安全性解析対象とされ、このうち GCP 違反となった 8 例 (安全性はできるだけ多くの症例数での検討が望ましいと判断され、安全性解析対象には含めた) を除く 366 例 (プラセボ群 93 例、25 mg BID 群 96 例、100 mg BID 群 87 例、200 mg BID 群 90 例) が有効性の ITT (Intention To Treat) 解析対象、さらに選択基準違反、除外基準違反、被験薬服薬遵守不良等の 63 例を除く 303 例 (プラセボ群 74 例、25 mg BID 群 78 例、100 mg BID 群 72 例、200 mg BID 群 79 例) が PC (Protocol Compatible) 解析対象とされた。

主要評価項目である投与終了時における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、PC 解析対象でプラセボ群 23.3% (17/73 例) (担当医師により最終全般改善度が判定不能とされた 1 例を除く)、25 mg BID 群 19.2% (15/78 例)、100 mg BID 群 31.9% (23/72 例)、200 mg BID 群 31.6% (25/79 例) であり、用量反応関係に統計学的有意差は認められなかった ( $p=0.1496$ : Shirley-Williams 検定、以下同) が、改善度判定 (「著明改善」~「著明悪化」の 7 段階) では、200 mg BID 群のみプラセボ群との統計学的有意差が認められた ( $p=0.0038$ )。

副次評価項目である投与終了時における ACR 改善基準による改善率<sup>1</sup>は (改善判定不能の 13 例 (プラセボ群 8 例、25 mg BID 群 3 例、100 mg BID 群 2 例) を除外)、プラセボ群 10.6% (7/66 例)、25 mg BID 群 12.0% (9/75 例)、100 mg BID 群 17.1% (12/70 例)、200 mg BID 群 25.3% (20/79 例) であり、200 mg BID 群でプラセボ群と統計学的有意差が認められた ( $p=0.0102$ )。また、探索的解析として ACR 改善基準 (変法) による改善率<sup>2</sup>では、プラセボ群 7.5% (5/67 例)、25 mg BID 群 9.3% (7/75 例)、100 mg BID 群 16.7% (12/72 例)、200 mg BID 群 24.1% (19/79 例) であり、200 mg BID 群でプラセボ群と統計学的有意差が認められた ( $p=0.0027$ )。

有害事象は、プラセボ群 21.1% (20/95 例)、25 mg BID 群 27.6% (27/98 例)、100 mg BID 群 28.1% (25/89 例)、200 mg BID 群 20.7% (19/92 例) に認められ、死亡例は本剤投与中にはなく、本剤の投与終了後に 3 例 (腸閉塞によるうっ血性心不全、急性心筋梗塞、肺炎の悪化による呼吸不全/DIC) が報告されたが、死亡の原因となった事象が投与終了後 (80 日以上) に発現したものであり、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は 100 mg BID 群で 1 例 (急性胃腸炎)、200 mg BID 群で 1 例 (高血圧症の悪化) 認められたが、いずれも因果関係は否定されている。なお、観察期間中に重篤な有害事象が 1 例 (発熱・全身発疹) に認められ、観察期間中に中止された。

副作用は、プラセボ群 5.3% (5/95 例)、25 mg BID 群 8.2% (8/98 例)、100 mg BID 群 9.0% (8/89

<sup>1</sup> ACR 改善基準による改善判定 (ACR20) : American College of Rheumatology (米国リウマチ学会) が定めた基準で、疼痛関節数及び腫脹関節数が 20% 以上改善し、かつ 1.患者による疼痛評価、2.患者による全般評価、3.医師による全般評価、4.mHAQ (Health Assessment Questionnaire)、5.CRP (C-Reactive Protein) 又は ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) の 5 項目のうち 3 項目で 20% 以上改善が認められた場合に改善と判定する。

<sup>2</sup> ACR 改善基準 (変法) による改善判定:疼痛関節数及び腫脹関節数が 20% 以上改善し、かつ 1.患者による疼痛評価、2.患者による全般評価、3.医師による全般評価、4.mHAQ (Health Assessment Questionnaire) の 4 項目のうち 3 項目で 20% 以上改善が認められた場合に改善と判定する。

例)、200 mg BID 群 3.3% (3/92 例) に認められ、主な事象は、嘔気 [100 mg BID 群 2.2% (2/89 例)]、腹痛 [100 mg BID 群 2.2% (2/89 例)]、掻痒 [25 mg BID 群 2.0% (2/98 例)、100 mg BID 群 2.2% (2/89 例)]、発疹 [25 mg BID 群 2.0% (2/98 例)、200 mg BID 群 2.2% (2/92 例)] であった。

臨床検査値異常は、プラセボ群 24.7% (22/89 例)、25 mg BID 群 32.3% (30/93 例)、100 mg BID 群 33.0% (29/88 例)、200 mg BID 群 32.6% (29/89 例) に認められ、このうち副作用は、プラセボ群 10.1% (9/89 例)、25 mg BID 群 12.9% (12/93 例)、100 mg BID 群 10.2% (9/88 例)、200 mg BID 群 12.4% (11/89 例) であり、主な事象は、便潜血陽性 [25 mg BID 群 5.1% (2/39 例)、100 mg BID 群 5.4% (2/37 例)、200 mg BID 群 5.1% (2/39 例)]、尿中  $\beta_2$ -MG 上昇 [プラセボ群 4.7% (4/86 例)、25 mg BID 群 3.3% (3/91 例)、100 mg BID 群 4.8% (4/84 例)、200 mg BID 群 3.4% (3/87 例)]、尿中 NAG 上昇 [プラセボ群 3.4% (3/87 例)、25 mg BID 群 3.3% (3/91 例)、100 mg BID 群 3.6% (3/84 例)、200 mg BID 群 3.4% (3/89 例)]、尿蛋白陽性 [25 mg BID 群 3.3% (3/91 例)] であった。

以上より申請者は、100 mg BID 及び 200 mg BID の両用量において、RA に対する有効性が認められ、このうち 200 mg BID が最も有効性に優れ、忍容性に問題がない用法・用量であると判断したこと、探索的解析の結果、有効性の指標として考案した ACR 改善基準 (変法) による改善率は、感度の高い指標となり得ると考えた旨を説明した。

### 3) 第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-2.1: RCT1 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

RA 患者 (目標症例数 1 群 307 例、計 614 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ロキソプロフェンナトリウムを対照とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、観察期間として、イブプロフェン 200 mg を 1 日 3 回 1~2 週間投与した後に、治験期間として、本剤 200 mg を 1 日 2 回又はロキソプロフェンナトリウム 60 mg を 1 日 3 回経口投与 (ダブルダミー法) とされ、投与期間は 12 週間と設定された。なお、抗リウマチ薬・免疫調整剤、免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン、アスピリン、NSAID/鎮痛剤 (貼付、塗布剤等) 等は治験開始前と同一条件で併用可能とされた。

総登録例数は 831 例で、観察期に脱落した 58 例、治験薬の割付不備 2 例を除く 771 例 (本剤群 382 例、ロキソプロフェン群 389 例) が安全性解析対象とされた。このうち GCP 違反 8 例 (安全性はできるだけ多くの症例数での検討が望ましいと判断され、安全性解析対象には含めた)、投与後データがない 1 例を除く 762 例 (本剤群 377 例、ロキソプロフェン群 385 例) が有効性の FAS (Full Analysis Set) 解析対象、さらに選択基準違反、除外基準違反、併用薬規定違反等の 125 例を除く 637 例 (本剤群 318 例、ロキソプロフェン群 319 例) が PPS (Per Protocol Set) 解析対象とされた。

主要評価項目である投与終了時における PPS 解析での ACR 改善基準 (変法) による改善率は (併用禁止薬違反のためロキソプロフェン群の 1 例を除外<sup>3</sup>)、本剤群 21.4% (68/318 例)、ロキソプロフェン群 18.9% (60/318 例) で、改善率の差 (本剤群-ロキソプロフェン群) は 2.52%、95% 信頼区間 [-4.03%, 9.06%] であり、信頼区間の下限值が事前に設定した非劣性限界値-10%を上回ったことから、本剤群のロキソプロフェン群に対する非劣性が検証された。また、FAS についても

<sup>3</sup> 当該症例は、重篤な有害事象 (発熱、疼痛、脱水) が発現したため投与後 12 日目に治験薬の投与を中止し、入院した。処置として併用禁止薬を含む複数の薬剤が投与され、患者の状態が落ち着いた後に有効性の評価がなされている。

改善率の差 3.02%、95%信頼区間 [-2.80%, 8.84%] であり、PPSと同様の結果であった。

有害事象は、本剤群 50.5% (193/382 例)、ロキソプロフェン群 51.9% (202/389 例) に認められ、死亡例は試験期間中にはなく、観察期開始直後に中止 (肺炎) した 1 例において死亡が報告されたが、観察期にイブプロフェンを 1 回投与したのみであり、因果関係は否定されている (解析対象外)。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 9 例 11 件 (発疹、めまい [各 2 件]、高血圧、眼の異常、嘔気、気管支痙攣、胸膜炎、肺炎、肺浸潤 [各 1 件])、ロキソプロフェン群で 6 例 8 件 (肺炎、胃潰瘍、出血性潰瘍、脱水、上気道感染、発熱、疼痛、感染 [各 1 件]) で認められ、本剤群での発疹 2 例、気管支痙攣 1 例、ロキソプロフェン群での胃潰瘍 1 例、出血性胃潰瘍 1 例については、因果関係が否定されていない。

副作用は、本剤群 10.5% (40/382 例)、ロキソプロフェン群 13.1% (51/389 例) に認められ、主な事象は、腹痛 [本剤群 2.9% (11/382 例)、ロキソプロフェン群 5.1% (20/389 例)]、発疹 [本剤群 2.1% (8/382 例)、ロキソプロフェン群 1.0% (4/389 例)]、嘔気 [本剤群 1.3% (5/382 例)、ロキソプロフェン群 0.8% (3/389 例)] であった。

消化管潰瘍・出血性潰瘍の有害事象は、本剤群で 3 例 (胃潰瘍 2 例、メレナ 1 例)、ロキソプロフェン群で 3 例 (胃潰瘍 2 例、出血性胃潰瘍 1 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (胃潰瘍)、ロキソプロフェン群 3 例 (胃潰瘍 2 例、出血性胃潰瘍 1 例) は因果関係が否定されていない。

臨床検査値異常変動は、本剤群 41.5% (156/376 例)、ロキソプロフェン群 48.7% (189/388 例) に認められ、このうち副作用は、本剤群 15.2% (57/376 例)、ロキソプロフェン群 19.3% (75/388 例) であり、主な事象は、尿中  $\beta_2$ -MG 上昇 [本剤群 6.5% (24/369 例)、ロキソプロフェン群 7.0% (27/383 例)]、便潜血陽性 [本剤群 5.2% (19/368 例)、ロキソプロフェン群 6.3% (24/379 例)]、尿中 NAG 上昇 [本剤群 4.6% (17/366 例)、ロキソプロフェン群 5.5% (21/381 例)]、GOT 上昇 [本剤群 2.2% (8/371 例)、ロキソプロフェン群 1.8% (7/386 例)]、GPT 上昇 [本剤群 2.2% (8/372 例)、ロキソプロフェン群 1.6% (6/386 例)] 等であった。

有害事象による投与中止例は、本剤群 8.1% (31/382 例)、ロキソプロフェン群 5.9% (23/389 例) であり、本剤群で多く認められた主な事象は、消化管障害 [本剤群 2.9% (11/382 例)、ロキソプロフェン群 1.5% (6/389 例)]、皮膚・皮膚付属器障害 [本剤群 2.9% (11/382 例)、ロキソプロフェン群 1.0% (4/389 例)] であった。

以上より申請者は、RA に対する本剤 200 mg BID の有効性及び安全性はロキソプロフェンナトリウムと同程度であることが示されたと考える旨を説明した。

#### 4) 長期投与試験 (添付資料 5.3.5.2-6.1: RLN3 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

RA 患者 (目標症例数 150 例) を対象に、本剤を長期に投与した時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 200 mg を 1 日 2 回経口投与し、被験者の状況に応じて 300、400 mg の 1 日 2 回に段階的に増量可能とされ、投与期間は 52 週間とされた。また、投与開始 4 週以降において、副腎皮質ステロイド薬、抗リウマチ剤・免疫調節剤及び免疫抑制剤の新規投与、関節穿刺・排液並びにヒアルロン酸の関節内注射が可能とされた。

総投与症例数は 156 例で、全例が安全性及び有効性の FAS 解析対象とされ、52 週投与完了例は 113 例であった。また、200 mg BID から増量されなかった症例は 111 例であり、45 例が 300 mg BID

以上に増量された。

ACR 改善基準（変法）による改善率は、それぞれ 4 週時 5.8%（9/156 例）、20 週時 7.1%（11/156 例）、36 週時 12.2%（19/156 例）、52 週時 12.8%（20/156 例）であった。

有害事象は 86.5%（135/156 例）に認められ、死亡例が 1 例（敗血症）認められたが、原因菌が検出されたことから因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は 14 例 16 件（背部痛 2 例、めまい、嘔気及び下痢 1 例、発疹 1 例、腎盂腎炎 1 例、事故による外傷 1 例、失神 1 例、爪疾患 1 例、血栓（症）1 例、帯状疱疹 1 例、十二指腸潰瘍 1 例、糖尿病 1 例、肺炎 1 例、胸膜中皮腫 1 例）に認められ、発疹、十二指腸潰瘍、糖尿病の 3 例以外は、いずれも因果関係が否定されている。

副作用は 23.7%（37/156 例）に認められ、主な事象は、腹痛 5.1%（8/156 例）、発疹 3.2%（5/156 例）、口内炎 2.6%（4/156 例）、胃炎 2.6%（4/156 例）であった。発現時投与量別の有害事象は、200 mg BID 投与時 78.2%（122/156 例）、300 mg BID 以上増量時 80.0%（36/45 例）、副作用は、200 mg BID 投与時 19.9%（31/156 例）、300 mg BID 以上増量時 20.0%（9/45 例）であり、増量による発現率の上昇は認められなかった。消化管潰瘍・出血性の有害事象は、胃潰瘍 2 例、十二指腸潰瘍 1 例、メレナ 1 例に認められ、胃潰瘍 1 例以外は因果関係が否定されていないが、いずれも高度ではなかった。

臨床検査値異常変動は 41.1%（62/151 例）に認められ、このうち副作用は 11.9%（18/151 例）であり、主な事象は、BUN 上昇 4.0%（6/150 例）、尿中 $\beta_2$ -MG 上昇 3.3%（5/150 例）、尿潜血陽性 2.7%（4/150 例）、尿中 NAG 上昇 2.7%（4/150 例）、便潜血陽性 2.7%（4/149 例）であった。最終投与量別の臨床検査値異常変動は、200 mg BID 投与例 34.2%（38/111 例）、300 mg BID 以上増量例 60.0%（24/40 例）、副作用は、200 mg BID 投与例 8.1%（9/111 例）、300 mg BID 以上増量例 22.5%（9/40 例）であった。

有害事象による投与中止例は 14.1%（22/156 例）であり、主な事象は、消化管障害 4.5%（7/156 例）、皮膚・皮膚付属器障害 3.2%（5/156 例）であった。

以上より申請者は、RA に対する本薬 200～400 mg BID の長期（52 週間）投与における有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

### （3）変形性関節症（OA）に対する国内臨床試験

#### 1）初期第Ⅱ相試験（添付資料 5.3.5.2-2: OPi1 試験＜19■■年■■月～19■■年■■月＞）

変形性膝関節症（OA）患者（目標症例数 1 群 20 例、計 60 例）を対象に、本薬（カプセル剤）の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 25、50、100 mg のいずれかを 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与（1 例目は 25 mg BID とされ、治験担当医師が安全性を確認しながら順次 50 mg BID、100 mg BID に割付けた）、投与期間は 4 週間と設定された。

総登録症例数 65 例のうち、同意取得不備（治験薬の服用なし）1 例、治験薬投与後に来院しなかった 3 例を除く 61 例（25 mg BID 群 20 例、50 mg BID 群 23 例、100 mg BID 群 18 例）が治験薬投与例とされ、被験薬服用遵守不良、臨床検査測定日のズレ・未測定等の 6 例を除く 55 例（25 mg BID 群 18 例、50 mg BID 群 19 例、100 mg BID 群 18 例）が安全性解析対象、さらに被験薬服用遵守不良、評価日のズレ等の 7 例を除く 48 例（25 mg BID 群 16 例、50 mg BID 群 17 例、100 mg

BID 群 15 例) が有効性解析対象とされた。

主要評価項目である投与終了時における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、25 mg BID 群 50.0% (8/16 例)、50 mg BID 群 58.8% (10/17 例)、100 mg BID 群 66.7% (10/15 例) であった。

有害事象は、25 mg BID 群 16.7% (3/18 例)、50 mg BID 群 10.5% (2/19 例)、100 mg BID 群 38.9% (7/18 例) に認められ、死亡例はなく、重篤な有害事象は、100 mg BID 群 1 例に嚢胞 (左耳介軟部腫瘍) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、25 mg BID 群 16.7% (3/18 例)、50 mg BID 群 10.5% (2/19 例)、100 mg BID 群 33.3% (6/18 例) に認められ、主な事象は、腹痛 (25 mg BID 群 2 例、100 mg BID 群 1 例)、嘔気 (50 mg BID 群 1 例、100 mg BID 群 1 例)、頭痛 (25 mg BID 群 1 例、100 mg BID 群 1 例)、耳鳴 (50 mg BID 群 1 例、100 mg BID 群 1 例) であった。

臨床検査値異常変動は、25 mg BID 群 37.5% (6/16 例)、50 mg BID 群 36.8% (7/19 例)、100 mg BID 群 29.4% (5/17 例) に認められ、このうち副作用とされた事象は、25 mg BID 群 1 例 (便潜血陽性)、50 mg BID 群 3 例 (GOT 上昇、CPK 上昇及び BUN 上昇 1 例、Ca 低下 1 例、便潜血陽性 1 例)、100 mg BID 群 1 例 (GOT 上昇、GPT 上昇及び  $\gamma$ -GPT 上昇) であった。

以上より申請者は、本薬は OA に対し 25~100 mg BID の範囲で有効性が期待され、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

## 2) 後期第Ⅱ相試験 (添付資料 5.3.5.1-3: ODS1 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

OA 患者 (目標症例数 [有効性評価可能例] 1 群 90 例、計 360 例) を対象に、本剤の至適投与量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤の 25、50、100 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与とされ、投与期間は 4 週間と設定された。

総投与症例数は 499 例 (プラセボ群 127 例、25 mg BID 群 129 例、50 mg BID 群 125 例、100 mg BID 群 118 例) であり、概括安全度の判定不能 (治験薬投与中止から評価までの日数が離れていた) 4 例を除く 495 例 (プラセボ群 125 例、25 mg BID 群 128 例、50 mg BID 群 125 例、100 mg BID 群 117 例) が安全性解析対象とされた。また、499 例のうち、選択基準違反、除外基準違反、被験薬服薬遵守不良等の 132 例を除く 367 例 (プラセボ群 90 例、25 mg BID 群 98 例、50 mg BID 群 95 例、100 mg BID 群 84 例) が有効性の PC 解析対象とされた。

主要評価項目である投与終了時における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、PC 解析対象でプラセボ群 50.0% (45/90 例)、25 mg BID 群 65.3% (64/98 例)、50 mg BID 群 62.1% (59/95 例)、100 mg BID 群 67.9% (57/84 例) であり、100 mg BID 群でのみプラセボ群と統計学的有意差が認められた ( $p=0.0090$  : Shirley-Williams 検定)。

有害事象は、プラセボ群 27.2% (34/125 例)、25 mg BID 群 28.9% (37/128 例)、50 mg BID 群 29.6% (37/125 例)、100 mg BID 群 24.8% (29/117 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、25 mg BID 群に 3 例 (胸痛、悪性リンパ腫、出血性胃潰瘍)、100 mg BID 群に 1 例 (関節炎) 認められ、出血性胃潰瘍以外は因果関係が否定されている。

副作用は、プラセボ群 10.4% (13/125 例)、25 mg BID 群 10.2% (13/128 例)、50 mg BID 群 12.8% (16/125 例)、100 mg BID 群 6.8% (8/117 例) であり、主な事象は、腹痛 [プラセボ群 3.2% (4/125



例)、25 mg BID 群 3.9% (5/128 例)、100 mg BID 群 2.6% (3/117 例)]、発疹 [50 mg BID 群 2.4% (3/125 例)]、頭痛 [プラセボ群 2.4% (3/125 例)、50 mg BID 群 2.4% (3/125 例)] であった。

臨床検査値異常変動は、プラセボ群 15.8% (18/114 例)、25 mg BID 群 22.5% (27/120 例)、50 mg BID 群 22.6% (26/115 例)、100 mg BID 群 25.0% (27/108 例) に認められ、このうち副作用は、プラセボ群 7.9% (9/114 例)、25 mg BID 群 6.7% (8/120 例)、50 mg BID 群 10.4% (12/115 例)、100 mg BID 群 11.1% (12/108 例) であり、主な事象は、便潜血陽性 [プラセボ群 2.9% (2/69 例)、25 mg BID 群 2.7% (2/73 例)、50 mg BID 群 3.2% (2/62 例)、100 mg BID 群 2.9% (2/70 例)]、尿中  $\beta_2$ MG 上昇 [50 mg BID 群 3.7% (4/109 例)、100 mg BID 群 3.9% (4/103 例)] であった。

有害事象による投与中止例は、プラセボ群 4.8% (6/125 例)、25 mg BID 群 7.0% (9/128 例)、50 mg BID 群 7.2% (9/125 例)、100 mg BID 群 6.8% (8/117 例) であった。

以上より申請者は、OA に対する本剤の至適投与量は 100 mg BID であると考える旨を説明した。

### 3) 第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-4.1: 216 試験<2001 年 11 月~2002 年 4 月>)

OA 患者 (目標症例数 850 例: 本剤群 340 例、ロキソプロフェン群 340 例、プラセボ群 170 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ロキソプロフェンナトリウム及びプラセボを対照とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 100 mg BID、ロキソプロフェンナトリウム 60 mg 又はプラセボ TID 経口投与 (ダブルダミー法) とされ、投与期間は 4 週間と設定された。

総登録症例数は 959 例で、同意取得前に治験行為が実施された 5 例<sup>4</sup>、治験責任医師の陳述後に症例報告書が修正された 4 例、治験薬を投与しなかった 1 例を除く 949 例 (本剤群 377 例、ロキソプロフェン群 380 例、プラセボ群 192 例) が安全性解析対象とされた。このうち VAS スコアの再確認が原資料で確認できなかった 41 例と有効性評価が実施されなかった 3 例の計 44 例を除く 905 例 (本剤群 360 例、ロキソプロフェン群 359 例、プラセボ群 186 例) が有効性の FAS 解析対象、さらに選択基準違反、除外基準違反、被験薬服薬遵守不良等の 209 例を除く 740 例 (本剤群 295 例、ロキソプロフェン群 294 例、プラセボ群 151 例) が PPS 解析対象とされた。

主要評価項目である投与終了時における PPS 解析対象での最終全般改善度<sup>5</sup>の「中等度改善」以上の割合 (治験薬投与終了日から 3 日超過後に判定が行われた本剤群 9 例とロキソプロフェン群 4 例が除外された) は、本剤群 69.9% (200/286 例)、ロキソプロフェン群 64.1% (186/290 例)、プラセボ群 49.0% (74/151 例) であり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められ ( $p=0.001$ : 施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)、本剤群とロキソプロフェン群の改善率の差 (本剤群-ロキソプロフェン群) は 4.9% (95% 信頼区間 [-3%, 13%]) であり、信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値 (-14%~-12%) を上回ったことから、本剤群のロキソプロフェン群に対する非劣性が検証された。また、FAS においても、同様の結果であった。

<sup>4</sup> 同意取得前に便潜血検体の取得 3 例、治験用 X 線の実施 2 例

<sup>5</sup> 患者の疼痛評価、患者の全般評価、医師の全般評価及び Western Ontario and McMaster Universities (WOMOC) OA index (痛みに関する 5 項目、こわばりに関する 2 項目、日常生活の困難度 17 項目の計 24 項目について 5 段階スコアで評価) を総合して、医師が 5 段階で判定することとされた。

有害事象<sup>6</sup>（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 53.8%（203/377 例）、ロキソプロフェン群 57.4%（218/380 例）、プラセボ群 52.6%（101/192 例）に認められ、死亡例はロキソプロフェン群に 1 例（脳出血）認められたが、因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 1 例（気管支痙攣）、ロキソプロフェン群で 4 例（気胸、喉頭炎、狭心症、胆石症）、プラセボ群 1 例（関節内出血及び事故による外傷）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

副作用は、本剤群 35.5%（134/377 例）、ロキソプロフェン群 40.3%（153/380 例）、プラセボ群 31.8%（61/192 例）に認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	本剤群 N=377	ロキソプロフェン群 N=380	プラセボ群 N=192
副作用	35.5%（134 例）	40.3%（153 例）	31.8%（61 例）
腹痛	7.4%（28 例）	3.7%（14 例）	4.2%（8 例）
口内炎	3.7%（14 例）	2.4%（9 例）	2.1%（4 例）
鼓腸放屁	3.2%（12 例）	3.4%（13 例）	2.1%（4 例）
発疹	2.9%（11 例）	0.8%（3 例）	0.5%（1 例）
下痢	1.9%（7 例）	2.6%（10 例）	2.6%（5 例）
血尿	1.1%（4 例）	1.3%（5 例）	2.1%（4 例）
顔面浮腫	0.3%（1 例）	2.1%（8 例）	0
尿中 $\beta_2$ MG 上昇	4.8%（18 例）	7.9%（30 例）	2.6%（5 例）
便潜血陽性	3.2%（12 例）	4.2%（16 例）	1.6%（3 例）
$\gamma$ -GTP 上昇	2.4%（9 例）	0.3%（1 例）	3.1%（6 例）
BUN 上昇	2.4%（9 例）	5.8%（22 例）	1.0%（2 例）
CPK 上昇	2.1%（8 例）	1.6%（6 例）	2.1%（4 例）
NAG 上昇	1.9%（7 例）	3.7%（14 例）	2.6%（5 例）
血清 GOT 上昇	1.3%（5 例）	3.2%（12 例）	2.6%（5 例）
血清 GPT 上昇	1.1%（4 例）	2.4%（9 例）	1.6%（3 例）

消化管潰瘍・出血性潰瘍の有害事象は、本剤群では認められず、ロキソプロフェン群に 6 例（胃潰瘍、胃腸出血〔各 2 例〕、十二指腸潰瘍、メレナ〔各 1 例〕）認められ、このうち胃腸出血 1 例以外の因果関係は否定されなかった。

有害事象による投与中止例は、本剤群 5.8%（22/377 例）、ロキソプロフェン群 6.3%（24/380 例）、プラセボ群 3.6%（7/192 例）であり、因果関係の否定されなかった事象で本剤群に多く認められたものは、発疹〔本剤群 1.9%（7/377 例）、ロキソプロフェン群 0.3%（1/380 例）、プラセボ群 0.5%（1/192 例）〕等であった。

以上より申請者は、OA に対し本剤 100 mg BID はプラセボに優越性、ロキソプロフェンナトリウムに非劣性が検証され、安全性及び忍容性が確認されたと考える旨を説明した。

#### 4) 長期投与試験（添付資料 5.3.5.2-7.1: OLN2 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>）

OA 患者（目標症例数 60 例）を対象に、本剤を長期に投与した時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 100 mg を 1 日 2 回経口投与し、被験者の状況に応じて 200 mg の 1 日 2 回に増量可能とされ、投与期間は 28 週間以上（最長 52 週間）

<sup>6</sup> 安全性評価において、有害事象及び臨床検査値異常と被験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の 2 段階で判定され、「関連あり」に該当した有害事象が副作用と定義された。

とされた。また、関節穿刺・排液及びヒアルロン酸の関節内注射、投与開始 4 週以降において、副腎皮質ステロイド薬の新規投与が可能とされた。

総投与症例数は 65 例で、全例が安全性及び有効性の FAS 解析対象とされ、52 週投与完了例は 48 例であった。また、10/65 例が 200 mg BID に増量された。

VAS による患者の疼痛評価、患者の全般評価、医師の全般評価の 0 週時に対する変化量（平均±標準偏差 [mm]）は、患者の疼痛評価で 4 週時-10.45±22.58、28 週時-22.01±25.41、52 週時-25.28±25.09、患者の全般評価で 4 週時-9.72±20.95、28 週時-24.28±23.89、52 週時-25.48±25.13、医師の全般評価で 4 週時-10.05±12.54、28 週時-15.75±16.82、52 週時-19.12±17.25 であった。

有害事象は 84.6% (55/65 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は 12 例 16 件（事故による外傷 3 例、白内障 2 例、帯状疱疹 1 例、イレウス及び胆嚢炎 1 例、前立腺疾患 1 例、眩暈 1 例、白内障及び胃炎 1 例、緊張亢進 1 例、フレグモーネ及び腎盂腎炎 1 例、脳血管障害 1 例）に認められ、胃炎の 1 例以外は、いずれも因果関係が否定されている。

副作用は 16.9% (11/65 例) に認められ、主な事象は、腹痛 6.2% (4/65 例)、胃炎 4.6% (3/65 例)、口内炎 3.1% (2/65 例) であった。発現時投与量別の有害事象は、100 mg BID 投与時 78.5% (51/65 例)、200 mg BID 増量時 90.0% (9/10 例)、副作用は、100 mg BID 投与時 13.8% (9/65 例)、200 mg BID 投与時 20.0% (2/10 例) であった。消化管潰瘍・出血性潰瘍の有害事象は、胃潰瘍 1 例、十二指腸潰瘍 1 例に認められ、いずれも因果関係が否定されていない。

臨床検査値異常変動は 40.6% (26/64 例) に認められ、このうち副作用は 14.1% (9/64 例) であり、主な事象は、尿中  $\beta_2$ -MG 上昇 7.9% (5/63 例)、BUN 上昇 4.8% (3/63 例)、GOT 上昇 3.2% (2/63 例)、GPT 上昇 3.2% (2/63 例) であった。最終投与量別の臨床検査値異常変動は、100 mg BID 投与例 36.4% (20/55 例)、200 mg BID 投与例 66.7% (6/9 例)、副作用は、100 mg BID 投与例 14.5% (8/55 例)、200 mg BID 投与例 11.1% (1/9 例) であった。

有害事象による投与中止例は 10.8% (7/65 例) であり、因果関係の否定されなかった事象は 5 例（発疹、蕁麻疹、頭痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍）であった。

以上より申請者は、OA に対する本剤 100~200 mg BID の長期（52 週間）投与における有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

#### （４）その他の国内臨床試験＜安全性評価＞

##### 1) 腰痛症に対する第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-5.1: 217 試験＜2001 年 11 月～2002 年 4 月＞）

腰痛症患者（目標症例数 1 群 340 例、計 680 例）を対象に、本剤 100 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、ロキソプロフェンナトリウム 60 mg TID を対照とした投与期間 4 週間の無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

原資料との整合性が明確に確認できなかった完全除外例を除く、総投与症例数 846 例（本剤群 425 例、ロキソプロフェン群 421 例）全例が安全性解析対象とされた。

有害事象<sup>7</sup>（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 58.1% (247/425 例)、ロキソプロフェン群

<sup>7</sup> 有害事象及び臨床検査値異常と治療薬との因果関係は「関連あり」、「関連なし」の 2 段階で判定され、「関連あり」に該当した有害事象が副作用と定義された。

62.5% (263/421 例) に認められ、死亡例はロキソプロフェン群に 1 例 (白血病) 認められたが、因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 2 例 (事故による外傷/病的骨折、肺炎)、ロキソプロフェン群で 4 例 (背部痛、血清GOT上昇/血清GPT上昇/血清LDH上昇、事故による骨折、心不全/心筋梗塞/心筋虚血) に認められ、ロキソプロフェン群の 2 例 5 件 (心不全、心筋梗塞、血清GOT上昇、血清GPT上昇、血清LDH上昇) を除き、いずれも因果関係は否定されている。なお、完全除外例 (35 例) のうち本剤群 1 例 (心不全)、ロキソプロフェン群 1 例 (事故による外傷及び病的骨折) が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

副作用は、本剤群 38.4% (163/425 例)、ロキソプロフェン群 43.7% (184/421 例) に認められ、主な事象は、腹痛 [本剤群 8.9% (38/425 例)、ロキソプロフェン群 11.6% (49/421 例)]、下痢 [本剤群 3.5% (15/425 例)、ロキソプロフェン群 4.8% (20/421 例)]、口内炎 [本剤群 3.3% (14/425 例)、ロキソプロフェン群 2.6% (11/421 例)]、鼓腸放屁 [本剤群 2.4% (10/425 例)、ロキソプロフェン群 2.9% (12/421 例)]、尿中  $\beta_2$ -MG 上昇 [本剤群 8.9% (38/425 例)、ロキソプロフェン群 5.0% (21/421 例)]、尿中 NAG 上昇 [本剤群 3.1% (13/425 例)、ロキソプロフェン群 2.9% (12/421 例)]、GPT 上昇 [本剤群 2.1% (9/425 例)、ロキソプロフェン群 1.9% (8/421 例)] であった。

有害事象による投与中止例は、本剤群 3.5% (15/425 例)、ロキソプロフェン群 5.2% (22/421 例) であり、因果関係の否定されなかった事象で本剤群に多く認められたものは、腹痛 [本剤群 1.4% (6/425 例)、ロキソプロフェン群 1.4% (6/421 例)] であった。

## 2) 一般臨床試験

### ①肩関節周囲炎 (添付資料 5.3.5.2-3: POP1 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

肩関節周囲炎患者 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤 100 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、投与期間を 4 週間とした非盲検非対照試験が実施された。

総投与症例数は 77 例で、全例が安全性解析対象とされた。

有害事象は 31.2% (24/77 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、1 例 (虫垂炎 [急性虫垂炎のため入院、投与中止]) 認められたが、因果関係は否定されている。

副作用は 15.6% (12/77 例) に認められ、主な事象は、腹痛 5.2% (4/77 例)、下痢 3.9% (3/77 例)、傾眠 2.6% (2/77 例) 等であった。

臨床検査値異常変動は 10.7% (8/75 例) に認められ、このうち副作用は 9.3% (7/75 例) であり、主な事象は、尿中 NAG 上昇 4.1% (3/73 例) と尿中  $\beta_2$ -MG 上昇 2.7% (2/73 例) 等であった。

上記の 1 例 (虫垂炎) 以外の有害事象による投与中止例は 2 例 (下痢 2 例) であり、因果関係は否定されていない。

### ②頸肩腕症候群 (添付資料 5.3.5.2-4: COP1 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

頸肩腕症候群患者 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤 100 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、投与期間を 4 週間とした非盲検非対照試験が実施された。

総登録症例数 85 例のうち、未投与 2 例、評価困難<sup>8</sup> 1 例を除く 82 例が安全性解析対象とされた。

<sup>8</sup> 投与開始後に急性リンパ性白血病の合併が発覚したことから、治験薬の評価が困難と判断されたため完全除外例とされた。その後、他院で白血病に対する治療が行なわれたが、投与中止 26 日後に白血病の増悪のため死亡している。

有害事象は 40.2% (33/82 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、1 例 (事故による外傷、投与中止) 認められたが、因果関係は否定されている。

副作用は 26.8% (22/82 例) に認められ、主な事象は、腹痛 7.3% (6/82 例)、下痢 6.1% (5/82 例)、口内炎 4.9% (4/82 例)、月経異常 3.6% (2/56 例)、発疹 2.4% (2/82 例)、湿疹 2.4% (2/82 例)、傾眠 2.4% (2/82 例) であった。

臨床検査値異常変動は 9.9% (8/81 例) に認められ、このうち副作用は 7.4% (6/81 例) であり、主な事象は、便潜血陽性 1.4% (1/70 例) であった。

上記の 1 例 (事故による外傷) 以外の有害事象による投与中止例は 3 例 (発疹 2 例、呼吸困難 1 例) であり、発疹 2 例の因果関係は否定されていない。

### ③ 腱・腱鞘炎 (添付資料 5.3.5.2-5: TOP1 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

腱・腱鞘炎患者 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤 100 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、投与期間を 2 週間とした非盲検非対照試験が実施された。

総投与症例数 80 例の全例が安全性解析対象とされた。

有害事象は 23.8% (19/80 例) に認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。副作用は 16.3% (13/80 例) に認められ、主な事象は、嘔気 3.8% (3/80 例) であった。

臨床検査値異常変動は 9.1% (7/77 例) に認められ、このうち副作用は 2 例 (白血球数減少、尿中  $\beta_2$ -MG 上昇) であった。

有害事象による投与中止例は 2 例 (嘔気、口内炎) であり、いずれも因果関係が否定されていない。

### (5) RA 及び OA に対する海外長期投与試験 (添付資料 5.3.5.2-8: 024 試験 <1996 年 6 月 ~ 2000 年 2 月 >)

海外で実施された本薬 (カプセル製剤) の 9 つの二重盲検比較試験に参加した RA 及び OA 患者 (目標症例数: 1 年間の投与完了例、各 300 例以上) を対象に、本薬の「临床上重要な上部消化管系有害事象」及び最長 2 年間投与の安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が、米国及びカナダにおいて実施された。用法・用量は、RA 患者は本薬 200 mg BID から投与を開始し、必要に応じて 200~400 mg BID の範囲で適宜増減可とされ、OA 患者は本薬 100 mg BID から投与を開始し、必要に応じて 100~200 mg BID の範囲で適宜増減可とされた。

総投与症例数は 5157 例 (RA 患者 2237 例、OA 患者 2920 例) で、全例が安全性解析対象とされ、2660 例 (RA 患者 1194 例、OA 患者 1466 例) が試験を完了した。OA 患者では 2194/2920 例が増量され、減量された患者は認められず、RA 患者では 1630/2237 例が増量され、6 例が減量された。

試験開始より治験実施計画書改訂 7 が行われた 1999 年 2 月までの期間 (以降の安全性情報の収集は、重篤な有害事象のみとされた) において、有害事象<sup>9</sup> (臨床検査値異常変動を含む) は 86.2% (4445/5157 例) に認められ、死亡例は 41 例で報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は 13.3% (685/5157 例) 974 件に認められ、うち 15 例 (胃腸出血 [3 例]、腹

<sup>9</sup> 有害事象と治験薬との因果関係は「関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」の 3 段階で判定され、「関連あり」、「多分関連あり」に該当したものを副作用と定義された。

部腫脹、腸管閉塞、腹痛、穿孔性十二指腸潰瘍、胃炎、出血性食道潰瘍形成、出血性十二指腸潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及びNPN上昇、上室性頻脈、糖尿病増悪、急性腎不全〔各1例〕は因果関係が否定されていない。

副作用は45.5% (2346/5157例) に認められ、主な事象は、消化不良9.2% (476/5157例)、頭痛6.4% (331/5157例)、下痢5.4% (281/5157例)、腹痛5.3% (272/5157例)、嘔気4.0% (208/5157例)、めまい3.2% (165/5157例)、末梢性浮腫2.9% (152/5157例)、発疹2.8% (143/5157例)であった。

「臨床上重要な上部消化器系有害事象」は、上部消化管出血、穿孔または幽門狭窄と定義され、0.3% (16/5157例) に認められ、16例のうち6例で低用量のアスピリンが投与されていた。

有害事象による投与中止例は12.9% (666/5157例) に認められ、このうち副作用は7.3% (374/5157例) であり、主な事象は、腹痛1.0% (50/5157例)、消化不良0.8% (41/5157例)、発疹0.6% (31/5157例)、下痢0.5% (28/5157例) 等であった。

以上より申請者は、本薬の長期投与に伴う安全性上の新たな懸念は示唆されなかった旨を説明した。

## <審査の概略>

### (1) 心血管系障害について

同じCOX-2選択的阻害剤であるrofecoxibが、大腸腺腫の予防試験APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX) trial の中間解析において、投与期間が18ヶ月を超えた時点でプラセボ群に比し、重篤な心血管系の血栓塞栓性有害事象の発現リスクが有意に高かったことから(相対リスク1.96、95%信頼区間[1.20-3.19]) (18 October 2004, ACR Annual Scientific Meeting)、販売者のメルク社により、2004年9月30日付けで自主回収されていること、また、本薬はCOX-2のみを阻害することでPG生合成経路のバランスが崩れ、心筋梗塞等の心血管系障害を生じやすくなる可能性が指摘されている (Bombardier C et al, *N Engl J Med* 343: 1520-1528, 2000; Mukherjee D et al, *JAMA* 286: 954-959, 2001; Boers M, *Lancet* 357: 1222-1223, 2001) ことから、機構は申請者に対し、1) 本薬の臨床試験におけるメタアナリシス、2) 長期の予防投与試験における心血管系障害について、3) COX-2選択的阻害剤及び非選択的NSAIDの心血管系に対する安全性の疫学調査、4) 海外市販後安全性情報、5) 国内臨床試験における心血管系の有害事象について、説明するように求めた。申請者は、国内臨床試験の結果、並びにファイザー社が米国食品医薬品庁(FDA)でのCOX-2選択的阻害剤及び非選択的NSAIDの心血管系への安全性問題についての公聴会(Advisory Committee 2005年2月16日~2月18日)に提出した資料を基に、以下のように説明した。なお、6) において心血管系リスクに対する機構の見解をまとめた(薬理学的考察に関しては「4. 非臨床臨床に関する資料(ii) 薬理試験成績の概要」の項参照。)

#### 1) 本薬の臨床試験におけるメタアナリシス

2004年10月31日までに終了した41の無作為化並行群間比較試験(プラセボ対照または実薬対照)に関するメタアナリシスを実施し、心血管系に対する安全性を本薬とプラセボ及び他の非選択的NSAIDと比較検討した。

重篤な心血管系の血栓塞栓性有害事象（心筋血栓塞栓性の有害事象<sup>10</sup>、脳血管性の有害事象<sup>11</sup>、末梢血管性の有害事象<sup>12</sup>の3つのカテゴリーの複合評価）の発現率において、本薬群（総症例数7462例、人・年1268）のプラセボ群（総症例数4057例、人・年585）に対する相対リスクは、1.14（95%信頼区間（CI）[0.57, 2.27]、 $p=0.713$ ：試験を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定、以下同）であった。また、各カテゴリーにおける本薬群のプラセボ群に対する相対リスクは心筋血栓塞栓性の有害事象で1.68（95%CI [0.59, 4.81]、 $p=0.336$ ）、脳血管性の有害事象で0.87（95%CI [0.32, 2.33]、 $p=0.780$ ）、末梢血管性の有害事象で0.95（95%CI [0.08, 11.38]、 $p=0.966$ ）、さらに心筋梗塞では1.65（95%CI [0.38, 7.21]、 $p=0.508$ ）、卒中発作では0.96（95%CI [0.29, 3.17]、 $p=0.942$ ）であり、いずれも統計学的有意差は認められなかった。

なお、アスピリン服用群と非服用群における、それぞれのサブグループ解析においても、相対リスクに本薬群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。

また、実薬対照との比較が行われた本薬群（総症例数19773例、人・年5651）の非選択的NSAID群（総症例数13990例、人・年4386）に対する相対リスクは、重篤な心血管系の血栓塞栓性有害事象で0.84（95%CI [0.63, 1.13]、 $p=0.255$ ）、心筋血栓塞栓性の有害事象で1.24（95%CI [0.83, 1.86]、 $p=0.298$ ）、末梢血管性の有害事象で0.88（95%CI [0.47, 1.63]、 $p=0.679$ ）、心筋梗塞で1.63（95%CI [0.95, 2.79]、 $p=0.075$ ）であり、さらにアスピリン服用群と非服用群においても、統計学的有意差は認められなかった。しかし、脳血管系の有害事象についてのリスク0.33（95%CI [0.18, 0.60]、 $p=0.001$ ）及び卒中発作についてのリスク0.31（95%CI [0.14, 0.68]、 $p=0.003$ ）において、本薬群の非選択的NSAID群に対する相対リスクが統計学的に有意に低いことが認められた。

## 2) 長期の予防投与試験における心血管系障害について

rofecoxibの市場撤退を受け、米国において本薬についても2004年12月17日に実施中であった散発性大腸ポリープ再発予防試験（Adenoma Prevention with Celecoxib trial：APC試験）の33ヶ月における中間解析が行われ、Antiplatelet Trialists Collaboration（APTCC）composite endpoint（心血管系事象による死亡、心筋梗塞、卒中発作の複合評価）発現率は、プラセボ群0.9%（6/679例）、本薬200mg BID群2.2%（15/685例）、本薬400mg BID群3.0%（20/671例）であり、本薬200mg BID群のプラセボ群に対する相対リスクは2.5（95%CI [1.0, 6.4]）、本薬400mg BID群のプラセボ群に対する相対リスクは3.4（95%CI [1.4, 8.5]）であり、本薬群のプラセボ群に対する相対リスクが統計学的に有意であったことから、data safety monitoring board（DSMB）により治験薬の投与の中止が勧告された。この結果を受けて、実施中であったもう1つの散発性大腸腺腫予防試験（Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps Trial：PreSAP試験）も中止勧告を受けたが、33ヶ月時点でのAPTCC composite endpoint発現率はプラセボ群1.9%（12/628例）、本薬400mg QD群2.3%（21/933例）で、相対リスクは1.2（95%CI [0.6, 2.4]）であり、本薬400mg QD（1日1回）群のプラセボ群に対する統計学的に有意な心血管系リスクの上昇は認められなかった。さら

<sup>10</sup>狭心性の悪化、心停止、循環不全、心筋梗塞、心筋虚血、梗塞後心筋断裂、心室性頻拍、冠動脈血栓、不安定狭心症、突然死、その他の死亡、致死的な動脈硬化、発作性心房細動、心不全、うっ血性心疾患、冠動脈疾患、発作性心室細動

<sup>11</sup>致死動脈瘤、卒中発作（出血性、虚血性及び原因不明含む）、くも膜下出血、硬膜下血腫、一過性脳虚血発作

<sup>12</sup>塞栓症、肺塞栓症、末梢虚血、下肢の血栓性静脈炎、下肢の深部静脈血栓症

に同時に中止された Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT 試験) においても、すべての心血管事象の発現率は、プラセボ群 2.4% (39/1057 例)、本薬 200 mg BID 群 2.4% (27/704 例) であり、本薬 200 mg BID 群のプラセボ群に対する有意な心血管系リスクの上昇は認められなかった。

[機構注：これらの試験の追加情報]

- APC 試験 (Solomon SD et al, *N Engl J Med* 352: 1071-1079, 2005) : 2.8~3.1 年間のフォローアップデータの解析において、APTC composite endpoint 発現率は、プラセボ群 1.0% (7/679 例)、本薬 200 mg BID 群 2.3% (16/685 例)、本薬 400 mg BID 群 3.4% (23/671 例) であり、本薬 200 mg BID 群のプラセボ群に対する相対リスクは 2.3 (95% CI. [0.9, 5.5])、本薬 400 mg BID 群のプラセボ群に対する相対リスクは 3.4 (95% CI. [1.4, 7.8]) であった。
- PreSAP 試験 (APC Protocols 005 and 018, Special cardiovascular safety review: April 12, 2005) : 本薬 400 mg QD またはプラセボが 3 年間投与された症例での APTC composite endpoint 発現率は、プラセボ群 1.9% (12/628 例)、本薬 400 mg QD 群 2.4% (22/933 例) であり、本薬 400 mg QD 群のプラセボ群に対する相対リスクは 1.2 (95% CI. [0.6, 2.4]) であった。
- ADAPT 試験：本試験は、対象患者の全例が 70 歳より高齢の被験者である。2005 年 ■ 月 ■ 日付けで提出された ADAPT 試験の追加情報 (2463 例、3888 人・年の解析) において、心血管系有害事象 (心筋梗塞、卒中発作、心血管系疾患による死亡) の発現率は、いずれのエンドポイントについても、本薬群、ナプロキセン群、並びにプラセボ群の間で統計学的有意差は認められなかった。本薬群、並びにナプロキセン群ともにプラセボ群に比し、心血管系事象を発現した症例数が僅かに多かったものの、最も相対リスクが高いもので、卒中発作におけるプラセボ群 (0.85%) に対するナプロキセン群 (1.71%) の 2.01 であった。心血管系疾患による死亡については、本薬群とプラセボ群が 0.85% と同じ発現率であり、ナプロキセン群 (1.14%) のプラセボ群に対する相対リスクは 1.34 であった。心筋梗塞の発現率は、本薬群 1.42%、ナプロキセン群 1.28%、プラセボ群 0.95% であった。

### 3) COX-2 選択的阻害剤及び非選択的 NSAID の心血管系に対する安全性の疫学調査

海外において 2005 年 5 月までに本薬と rofecoxib を含む COX-2 選択的阻害剤の冠動脈性心疾患のリスクに関する 8 つの疫学調査が公表されている (本薬群及び rofecoxib 群の NSAID 非使用群に対する相対リスクを評価した 7 報告、及び本薬群及び rofecoxib 群のナプロキセン以外の非選択的 NSAID 使用群に対する相対リスクを評価した 1 報告)。8 件中 2 件の報告を除いて、本薬群における心筋梗塞のリスク上昇は認められなかった (下表参照)。

本薬及び rofecoxib の NSAID 非使用群に対する冠動脈性心疾患発現の相対リスク

Celecoxib	Rofecoxib	参考文献
0.43 [0.23, 0.79]	1.16 [0.70, 1.93]	Kimmel S et al, <i>Circulation</i> 180(supplement): abstr.3398, 2002
0.86 [0.69, 1.07]	>25mg/日:3.15[1.14, 8.75] ≤25mg/日:1.29[0.93, 1.79]	Graham DJ et al, <i>International Society for Pharmacoepidemiology Annual Meeting</i> : Abst.571, 2004
0.9 [0.7, 1.2]	1.0 [0.8, 1.4]	Mamdami M et al, <i>Arch Intern Med</i> 163: 481-486, 2003



0.93 [0.84, 1.02]	1.14 [1.00, 1.31]	Solomon D H et al, <i>Circulation</i> 109: 2068-2073, 2004
current user 0.96 [0.76, 1.21]	>25mg/日:1.70[0.98, 2.95] ≤25mg/日:1.03[0.78, 1.35]	Ray W A et al, <i>Lancet</i> 360: 1071-1073, 2002
new user 0.88 [0.67, 1.16]	>25mg/日:1.93[1.09, 3.43] ≤25mg/日:1.02[0.76, 1.37]	
>200mg/日:1.00 [0.78, 1.29] ≤200mg/日:0.98 [0.83, 1.17]	>25mg/日:1.73[1.09, 2.76] ≤25mg/日:1.21[1.02, 1.43]	L'evesque LE et al, <i>Ann Intern Med</i> 142: 481-489, 2005
Current user 1.25 [0.97, 1.62]	Current user 1.80 [1.47, 2.21]	Johnsen SP et al, <i>Arch Intern Med</i> 165: 978-984, 2005
1.19 [0.93, 1.51] *	0.99 [0.76, 1.30] *	Shaya FT et al, <i>Arch Intern Med</i> 165: 181-186, 2005

\*ナプロキセン以外の非選択的NSAID使用群と比較した相対リスク

#### 4) 海外市販後安全性情報

2004年5月31日までに本薬の投与を受けた患者数は世界中で約7,060万人であり、1998年12月1日から2004年10月31日までの間にファイザー社の安全性データベースに報告された(因果関係を問わない)重篤な有害事象の報告症例数は、全47,279症例(臨床試験を除く、自発報告、規制当局からの報告、公表論文、市販後調査からの報告例数)であった。そのうち65才以上の割合は30.4%、男性は27.4%であったのに対して、心臓系の有害事象537例、脳血管系の有害事象353例、並びに全血栓系に関連する有害事象1,072例のうち65才以上の割合は44.0~48.4%、男性は34.8~40.8%であり、いずれも検索対象と比較して高齢者、男性の割合が高い結果であった。一般にこれらの疾患の有病率は男性で高く、高齢者で増加するため、心臓系、脳血管系、全血栓系の有害事象例は、本薬投与にかかわらず患者背景としてこれらの有害事象のリスク要因を有していたことが主な原因であると考えられる旨が説明された。

#### 5) 国内臨床試験における心血管系の有害事象について

国内臨床試験成績において心血管系リスクの増加について検討するため、WHO ARTの器官別大分類の血小板・出血凝血障害、赤血球障害、血管(心臓外)障害、心・血管障害(一般)、心筋・心内膜・心膜・弁膜障害、心拍数・心リズム障害を併合し、「心血管系障害」として集計した。

国内短期投与10試験(投与量25~200mg BID)における心血管系障害の発現率は0.9%(20/2177例)であり、心悸亢進、静脈瘤、潮紅、脳血管障害、末梢性虚血、口内出血、紫斑及び鼻出血が認められた。

国内長期投与2試験(投与量100~400mg BID)における心血管系障害の発現率は5.9%(13/221例)であり、狭心症、心悸亢進、不整脈、血栓性静脈炎、静脈瘤、潮紅、脳血管障害、貧血、血栓(症)、歯肉出血及び鼻出血が認められ、血栓(症)1例は高度の事象とされた。

国内全試験(本薬投与量25~400mg BID)における重篤な心血管系障害は、本薬群0.1%(2/2398例)[脳血管障害、血栓(症)、各1例]、プラセボ群0.2%(1/412例)[出血1例]、ロキソプロフェン群0.3%(3/1190例)[心不全、心筋虚血及び心筋梗塞1例、狭心症1例、脳出血1例]に認められた。また、心血管系障害による投与中止例は、本薬群0.2%(4/2398例)[潮紅3例、血栓(症)1例]、プラセボ群0.2%(1/412例)[出血1例]、ロキソプロフェン群0.5%(6/1190例)[心不全・心筋虚血及び心筋梗塞、狭心症、期外収縮及び頻脈、心悸亢進、脳出血、出血、各1例]であった。

実薬対照 3 試験における心血管系障害の発現率は、本薬群（投与量 100～200 mg BID）で 1.2%（14/1184 例）、ロキソプロフェン群で 1.4%（17/1190 例）であり、プラセボ対照 3 試験では本薬群（100～200 mg BID）で 0.7%（5/675 例）、プラセボ群で 0.2%（1/412 例）であった。

以上より、国内で実施したロキソプロフェンナトリウム対照試験において、本薬の推奨用量において心血管系障害の発現率はロキソプロフェン群とほぼ同等であり、プラセボ対照試験においてプラセボ群に比し発現率が増加しなかったことより、本薬投与により日本人患者での心血管系障害のリスクが明らかに増加する傾向は認められなかったと考える旨を説明した。

## 6) 心血管系リスクに対する機構の見解

機構は、国内臨床試験における 12 週間までの短期的な投与期間では心血管系障害の発現率は 0.9%（20/2177 例）であり、52 週間投与された非盲検非対照の 2 試験（RLN3、OLN2 試験）では 5.9%（13/221 例）に認められたことから、長期投与することにより心血管系リスクが増加する可能性は否定できないが、非対照試験であること、心血管系事象として認められた事象については COX-2 選択的阻害薬の薬理学的機序から関連性が懸念されている心血管系の血栓塞栓性有害事象以外の事象（心悸亢進、潮紅、歯肉出血、鼻出血等）まで含まれていること、高度とされた 1 例（血栓症）を除いて、いずれも軽度～中等度であり、臨床的に特段の問題は認められていないことを確認している。一方、APPROVe 試験において rofecoxib 群は 18 ヶ月を越えた時点でプラセボ群に比し重篤な心血管系血栓塞栓性の有害事象の発現率が高くなる結果が報告されたことについては、日本人患者に 1 年を超えて本剤を投与した際の心血管系リスクを含む安全性データが現時点では無いため評価が困難である。しかし、COX-2 選択的阻害剤による心血管系有害事象は、冠動脈疾患に関する危険因子（喫煙、高脂血症、高血圧、肥満、糖尿病等）を 2 つ以上有する患者あるいは全身性の動脈性心血管障害の既往歴のある患者により多く認められることが示唆されており（Bresalier RS et al, *N Engl J Med* 352: 1092-1102, 2005）、一般的に日本人では冠動脈疾患に関する危険因子を有する割合は欧米人に比べ少ないことから、COX-2 選択的阻害剤による心血管系有害事象の発現のリスクは、少なくとも欧米人を上回らないと推測できると考える。

したがって、機構は、国内における本剤の長期投与による心血管系リスクを海外の長期予防投与試験並びに心血管系に対する疫学調査結果に基づいて評価したところ、心血管系リスクが増加する可能性が否定できないものの、少なくとも海外と同等の禁忌の設定及び使用上の注意喚起等を行うことで、適切に選択された投与対象においては、本剤投与は必要最小有効量を必要な最短期間とすることによりリスクを上回るベネフィットがあるものとする。ただし、国内における心血管系のリスクについては現在実施中の腰痛症を対象とした臨床試験及び製造販売後調査においても、さらなる検討が必要であり、国内外を問わず新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場等に情報を提供する必要があると考える。

なお、COX-2 選択的阻害剤に限らず、非選択的 NSAID の長期投与についても同様に心血管系リスク増加の可能性があるものとする。非選択的 NSAID についての血栓性のリスクに関するデータは現行の注意喚起レベルを変更するまでのものではないと判断した。

## 【機構注釈：各極規制当局の対応について】

米国食品医薬品庁（FDA）

2005年2月16～18日：Advisory Committee

2005年4月7日：すべてのNSAIDに対する添付文書改訂及び服薬ガイド作成の要請

2005年6月15日：すべてのNSAIDに対する添付文書テンプレート（クラスラベル）公表

『①NSAIDは生命にかかわる重篤な心血管系血栓事象、心筋梗塞、脳卒中のリスクを増加させる可能性がある。このリスクは使用期間とともに増大する可能性がある。心血管系疾患またはそのリスク因子を伴う患者ではリスクがさらに高い可能性がある、②本剤は冠動脈バイパス術（CABG）の術後疼痛治療に対して禁忌である』

欧州医薬品庁（EMA）

2005年2月14～17日：CHMP（ヒト用医薬品委員会）定例会議 COX-2 選択的阻害剤クラス全体に心血管系有害事象のリスク増加が認められると結論

『i) 虚血性心疾患または脳血管疾患（卒中発作）の既往がある患者に対しては、すべてのCOX-2 選択的阻害剤を禁忌とすること、ii) 高血圧、高脂血症（高コレステロール血症）、糖尿病、喫煙等の心疾患の危険因子、あるいは末梢動脈閉塞症を有する患者に対するCOX-2 選択的阻害剤の処方、注意を怠らないよう警告すること、iii) COX-2 選択的阻害剤への曝露と心血管系リスクとの間には関連性があるという前提に立ち、医師は最小有効量を必要な最短期間だけ使用するよう勧告すること』

2005年6月20～23日：CHMP 定例会議 一連の選択的COX-2 選択的阻害剤に対する再評価の結果、警告及び禁忌を追加し、販売継続が了承

『末梢動脈閉塞症を有する患者を禁忌に追加』

2005年10月10～13日：CHMP 定例会議 非選択的NSAIDについては、CHMPは心血管系事象、消化管事象、皮膚事象に関連した新たな安全性に対する懸念は見出せなかったと結論したうえで、これらの安全性情報については欧州連合全体で統一した注意喚起を患者及び医療従事者に対して行うべきと結論

## （2）用法・用量設定について

### 1）用量の上限設定の妥当性について

申請者は、申請当初の用量の上限を、RAで1日600mg、OAで1日400mgと設定していたが、外国における本薬のAPC試験で、本薬400mg BID及び200mg BIDの1年を超える期間の投与において、心血管系の有害事象が用量依存的に増加する傾向が認められたこと、複合評価項目（心血管事象による死亡、心筋梗塞又は卒中発作）における本薬群のプラセボに対する相対リスクは、本薬400mg BIDで3.4（95%CI. [1.4, 8.5]）、200mg BIDで2.5（95%CI. [1.0, 6.4]）であったこと、約3年の複合評価項目の累積発現率では、400mg BIDで3.0%、200mg BIDで2.2%、プラセボでは0.9%であったことから、投与量に依存した心血管系の有害事象発現のリスクが否定できないと判断し、RAにおける1日最大用量を400mg（200mg BID）に変更した。

機構は、国内試験において200mg BID以上の固定用量での検討がなされておらず、長期投与試験（5.3.5.2-6.1: RLN3試験）において1日用量800mg（400mg BID）までの用量漸増可能なデザインで検討されたものの、200mg BIDから増量しなかった症例が全体の71.2%（111/156例）であ

り、かつ増量例の中にはその後に減量した症例や 4 週以降にステロイド剤、抗リウマチ薬（DMARD）等の投与が可能であったことから増量効果が明確になっていないと考えること、また海外における臨床試験の結果から心血管系のリスクが用量に依存して増加する傾向があることから、1 日最大用量を申請時の 600 mg/日より低く設定することについては了承し、RA における 1 日最大用量を 400mg（200 mg BID）より増量しない設定は妥当であると判断した。

一方、OA については、200 mg（100 mg BID）に加えて、「年齢、症状により 1 日最大用量 400 mg まで増量可能」と設定されていることから、提出された資料に基づいて増量することのメリットについて申請者に説明を求めた。

申請者は、長期投与試験（5.3.5.2-7.1: OLN2 試験）は、100 mg BID から投与を開始し、効果不十分と判断された場合、投与 8 週時以降に 200 mg BID へ増量が可能と設定されており、200 mg BID に増量された 10 例の増量による効果を検討した結果、有効性については（一時的に 200 mg BID に増量した後、100 mg BID に減量された 1 例を除く 9 例）、患者の疼痛評価、患者の全般評価、医師の全般評価のいずれも増量後（投与後 52 週）には増量前よりも改善が認められたこと、投与量別（発現時用量）の有害事象（自覚的）は 100 mg BID 投与時で 78.5%（51/65 例）、200 mg BID 増量時では 90.0%（9/10 例）に認められ、副作用は 100 mg BID 投与時で 13.8%（9/65 例）、200 mg BID 増量時で 20.0%（2/10 例）であり、また消化管障害の有害事象発現率は 100 mg BID 投与時で 38.5%（25/65 例）、200 mg BID 増量時は 60.0%（6/10 例）、消化管障害の副作用発現率は 100 mg BID 投与時では 10.8%（7/65）、200 mg BID 増量時では 20.0%（2/10 例）であったが、200 mg BID 増量群の症例数が少なく、本剤増量時の明らかな発現率の増加とは考えられない旨を説明した。さらに申請者は、増量後に新たに発現した有害事象はいずれも軽度から中等度であること、増量後に臨床検査値異常変動のために減量した症例が 1 例のみであったことから、OA 患者に対して本剤 100 mg BID で投与を開始し、個々の患者の安全性及び有効性の推移を臨床的に判断しながら、安全性に問題がなく効果が不十分と考えられる患者では、200 mg BID に増量することにより、許容可能なリスクの範囲で有効性の向上が期待されると考える旨を説明した。

機構は、OA に対する長期投与試験（5.3.5.2-7.1: OLN2 試験）においても、治験薬投与 4 週以降であれば、副腎皮質ステロイド薬の新規投与あるいは局所療法の併用が可能とされていたこと（増量された 10 例中 6 例で併用薬剤の新規投与又は局所の併用療法が行われた）、本剤の増量効果は限られた症例数での検討であることから増量効果を評価することは困難であり、心血管系の有害事象発現リスクを考慮すると、OA における 1 日最大投与量を 200 mg（100 mg BID）より増量すべきではなく、用法・用量において「年齢、症状により最大 400 mg まで増量可能」とする設定は不適切であるとする。

## 2) 本剤を減量した際の有効性及び安全性について

機構は、本剤を減量した際に有効性が担保されると考える根拠について説明するように求めた。

申請者は、国内において、本剤を推奨用法・用量から投与開始し、有効性、安全性を確認しながら減量可能なデザインでの臨床試験は実施していないため、本剤の減量を必要とする患者における減量時の有効性のデータは存在しないが、RA に対する長期投与試験（5.3.5.2-6.1: RLN3 試験）において減量を行った 6 例（200 mg BID から 300 mg BID に増量後、200 mg BID に減量した症例

5例、200 mg BID から 300 mg BID を経て 400 mg BID に増量後、300 mg BID に減量した症例 1 例)、及び OA に対する長期投与試験 (5.3.5.2-7.1: OLN2 試験) で減量を行った 2 例 (100 mg BID から 200 mg BID に増量後、100 mg BID に減量した症例 1 例、100 mg BID から 200 mg BID に増量後、100 mg BID に減量後再度 200 mg BID に増量した症例 1 例) は、減量の原因となった有害事象はいずれも消失し、有効性の評価項目は、ほとんどの症例において減量後も減量前と同程度の値で推移したことより、これらの症例では、減量により期待されたリスクの減少が得られ、有効性は維持されていたと考えられると説明した。

また、RA に対する後期第 II 相試験 (5.3.5.1-1.1: RDS1 試験) において、有効性は 200 mg BID 群で最も優れていたが、100 mg BID 群では、疼痛関節数、患者の疼痛評価、患者の疾患活動性全般評価、患者の身体機能評価、朝のこわばり時間、握力 (左右平均) 並びに効果不十分による投与中止率は、プラセボ群に比して有意な差が認められたこと、OA に対する後期第 II 相試験 (5.3.5.1-3: ODS1 試験) においても、有効性は 100 mg BID 群で最も優れていたが、50 mg BID 群では、最終全般改善度の 5 段階判定、立ち上がり動作、患者の改善度評価及び医師の改善度評価でプラセボ群に比して統計学的に有意な差が認められたことから、本剤の推奨用法・用量から投与を開始し、個々の患者の安全性及び有効性の推移を判断しながら、本剤の効果は十分認められているが安全性に問題が生じた場合は、本剤を減量することにより、リスクを軽減しかつ臨床的に期待される有効性を維持できる可能性があり、リスク・ベネフィットバランスの向上が期待されると考える旨説明した。

機構は、RA に対する後期第 II 相試験 (5.3.5.1-1.1: RDS1 試験) における 100 mg BID 及び 200 mg BID の安全性の比較について説明を求めた。

申請者は、RA に対する後期第 II 相試験 (5.3.5.1-1.1: RDS1 試験) における有害事象の発現率は本剤 100 mg BID 群で 28.1% (25/89 例)、本剤 200 mg BID 群で 20.7% (19/92 例)、消化管障害の有害事象発現率は本剤 100 mg BID 群で 10.1% (9/89 例)、200 mg BID 群で 7.6% (7/92 例)、皮膚・皮膚附属器障害の有害事象発現率は本剤 100 mg BID 群で 10.1% (9/89 例)、200 mg BID 群で 6.5% (6/92 例) であり、本剤 100mgBID 群では認められなかった器官別大分類 (WHO ART) の血小板・出血凝血障害、赤血球障害、血管 (心臓外) 障害、心・血管障害 (一般)、心筋・心内膜・心膜・弁膜障害、心拍数・心リズム障害の有害事象が本剤 200 mg BID 群で鼻出血 (1 例) 及び潮紅 (フラッシング) (1 例) が認められたが、100 mg BID と 200 mg BID に大きな違いが認められなかったと説明した。

機構は、RA に対して海外の臨床現場において繁用されている用量について説明を求めた。

申請者は、主要国 (米国、欧州及びカナダ) の臨床現場において RA に対して繁用されている用量について IMS データベースを利用し推定した結果、2004 年から 2006 年 (3 月現在) で主要国における RA に対する承認用量範囲は、推奨 1 日用量 200 mg~400 mg (100~200 mg BID) であるが、1 日用量 200 mg (100 mg BID) が中心用量となっており、2006 年 (3 月現在) 各製剤力価あたりの販売比率が、米国では 1 日あたり 100 mg : 9.1%、200 mg : 90.5%、400 mg : 0.3%、欧州では 1 日あたり 100 mg : 22.6%、200 mg : 77.4%、カナダでは 1 日あたり 100 mg : 20.3%、200 mg : 79.7%であったと説明した。

機構は、国内臨床試験において RA または OA 患者に対するそれぞれ 1 日 400 mg (200 mg BID)

または1日200mg(100mg BID)より低用量が第Ⅲ相試験の対照薬であるロキソプロフェンナトリウムと同等の有効性を示すか否か明確ではないが、海外APC試験で本剤200mg BIDを長期投与した際に心血管系有害事象の発現リスクが増加していること、主要国で繁用されている用量が100mg BIDであること、本剤RAに対する国内後期第Ⅱ相試験(5.3.5.1-1: RDS1試験)の主要評価項目である投与終了時における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合が100mg BIDで31.9%(23/72例)、200mg BIDで31.6%(25/79例)と大きな差が認められず、また患者の疼痛評価ではプラセボと比較して有意な改善を示していることから、国内においても100mg BIDを含めRAの用法・用量は100~200mg BIDとした方が適切であると考ええる。なお、RAにおける100mg BIDが既存のNSAIDと同等の有効性を示すか否かが明確になっていないことから、本剤100mg BIDの有効性については製造販売後調査等において確認する必要があると考ええる(高齢者、並びに低体重患者については、「4. 臨床に関する資料(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

### (3) 安全性について

#### 1) 消化管障害について

機構は、本剤による消化管障害が既承認のNSAIDに比べて少なく、安全性の面で優れているとする申請者の主張に対して、国内で実施されたロキソプロフェンナトリウムを対照とした3つの第Ⅲ相試験(5.3.5.1-2: RCT1試験、5.3.5.1-4.1: 216試験、5.3.5.1-5.1: 217試験)における消化管障害の発現率が、本剤とロキソプロフェンナトリウムで同様であること、RAに対する国内第Ⅲ相試験(RCT1試験)においては、投与中止に至った消化管障害の発現率は本剤群で多いことから、不適切であると考え、申請者にその根拠を説明するように求めた。

申請者は、ロキソプロフェンナトリウムを対照とした3試験は、治験実施計画書で、安全性に関する各項目において、本剤と対照薬との差を予め設定していなかったため、対照薬に対する本剤の優越性を検証することは困難であるが、これら3試験の併合解析の結果、消化管障害の発現率は、本剤群22.6%(267/1184例)、ロキソプロフェン群23.1%(275/1190例)、程度別(中等度+高度)発現率は、本剤群5.6%(66/1184例)、ロキソプロフェン群6.7%(80/1190例)、投与中止を引き起こした消化管障害の発現率は、本剤群2.4%(29/1184例)、ロキソプロフェン群2.3%(27/1190例)、消化管潰瘍及び出血性事象の発現率は、本剤群0.3%(3/1184例)、ロキソプロフェン群0.8%(9/1190例)、消化管障害に関連する重篤な有害事象は、本剤群0.1%(1/1184例)、ロキソプロフェン群0.2%(2/1190例)であり、投与中止を引き起こした消化管障害の発現率を除き、本剤群における消化管障害の発現率はロキソプロフェン群に比し若干低かったこと、被験薬との因果関係が否定できない消化管潰瘍及び出血性事象の発現率は、本剤群は胃潰瘍1例の0.1%(1/1184例)、ロキソプロフェン群は、胃潰瘍4例、メレナ1例、胃腸出血1例、十二指腸潰瘍1例、出血性胃潰瘍1例の0.7%(8/1190例)で、本剤群の発現率が統計学的に有意に低かったこと(p=0.039: Fisher's exact test)、被験薬との因果関係が否定できない消化管障害に関連した重篤な有害事象は、ロキソプロフェン群で2例(胃潰瘍1例、出血性胃潰瘍1例)認められたが、本剤群には認められなかったこと、便潜血陽性の発現率において、本剤群7.3%(81/1165例)、ロキソプロフェン群8.8%(97/1170例)で、本剤群で若干低かったことより、消化管障害において本剤はロキソプロ

エンナトリウムに比べて、同程度あるいはそれ以上に安全である可能性が示唆されたと考える旨説明した。

機構は、国内臨床試験における本剤とロキソプロフェンナトリウムの比較では、消化器系障害の発現リスクにわずかな差しか認められておらず、一部で認められた有意差についても1例の違いで結果が変わり得る程度であること、参考資料として提出された米国初回承認資料（819 試験）及び外国市販後臨床試験（035-102 試験）において、本薬（カプセル製剤）は既承認のNSAIDと比較して、臨床上重要な上部消化管系有害事象又は胃十二指腸潰瘍の発現率が有意に低かったことが前向き試験によって示されたとされているが、比較対照とされたNSAIDの用量が国内における推奨用量を上回り、国内の現状と乖離していることから、国内における本剤の消化管障害が既存のNSAIDに比べ少ないとする根拠は示されていないと考える。

また、本薬による上部消化管系有害事象については、カナダにおいて rofecoxib 及び本薬（カプセル製剤）の承認後、高齢者のNSAID使用量が41%増加し（この使用量の増加はCOX-2選択的阻害剤によるものと考えられる）、上部消化管出血による入院が10%増加したと報告されていること（Mamdani M et al, *BMJ* 328:1415-1416, 2004）から、市販後に本剤の安全性が優れているといった情報が伝達され、安易に使用されることがないように留意する必要があると考える。

以上より、機構は国内における本剤の「消化管リスク」については、類薬のロキソプロフェンナトリウムと同程度であり、本剤の作用機序のみをもって過大な評価がなされないように適正使用の徹底がなされる必要があると考える。

## 2) 皮膚・皮膚付属器障害について

機構は、国内臨床試験における皮膚・皮膚付属器障害に関連した有害事象は（ロキソプロフェンナトリウム対照3試験の安全性併合解析）、本剤群6.7%（79/1184例）、ロキソプロフェン群4.9%（58/1190例）に認められ、副作用でも、本剤群3.1%（37/1184例）、ロキソプロフェン群1.5%（18/1190例）と、本剤群に高い傾向が認められていることから、本剤による皮膚・皮膚付属器障害に関連した有害事象の発現リスクについて、申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、国内臨床試験のロキソプロフェンナトリウム対照試験3試験の併合解析において、本剤（100～200 mg BID）群における皮膚・皮膚付属器障害に関連した有害事象の発現率が、ロキソプロフェンナトリウム（60 mg TID）群と比較して若干高い傾向が認められたが、多くは軽度～中等度のもので、重度の皮膚関連副作用（Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: SCAR）とされる多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症、及びSCAR様事象の発現は認められなかったこと、海外臨床試験の本薬（カプセル製剤）臨床推奨投与量の2～4倍に相当する400 mg BIDの1年間投与試験（CLASS Study）における発疹の発現は、本薬400 mg BID群6.2%（247/3987例）は、ジクロフェナク群2.8%（55/1996例）及びイブプロフェン群3.8%（75/1985例）と比較して統計学的に有意に高かったものの、大部分は軽度～中等度であり、本薬投与群にSCARの発現は認められなかったこと、海外市販後安全性情報で報告されたSCAR及びSCAR様事象のうち、治療期間が判明している症例について発現時期を検討した結果、約8割が投与開始後1ヵ月以内に発現していたと説明した。その上で申請者は、本剤をより適切に投与し、重篤な皮膚症状発現への留意並びに発現時の適切な対処を促すために、国内の添付文書における「重要な基本的注意」

の項において注意喚起を行う旨を説明した。

機構は、以上の回答を概ね了承した。

### 3) 腎機能障害について

機構は、NSAID は腎臓における PG 合成阻害により腎機能障害に関する有害事象を引き起こす可能性があることから、腎機能障害のリスクについて本剤と非選択的 NSAID に差が認められないか説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験のロキソプロフェンナトリウム対照試験 3 試験の併合解析（血圧値に関しては、血圧測定未実施の RA に対する第Ⅲ相試験を除く 2 試験の併合解析）において、腎機能障害に関する有害事象（泌尿器系障害、自律神経系障害のうち高血圧及び高血圧症の悪化、血管（心臓外）障害のうち脳血管障害、一般的全身障害の浮腫事象の併合）は、本剤（100～200 mg BID）群 2.4%（29/1184 例）、ロキソプロフェン群（60 mg TID）5.7%（68/1190 例）に認められ、副作用は、本剤群 1.0%（12/1184 例）、ロキソプロフェン群 3.3%（39/1190 例）であり、いずれも本剤群で統計学的に有意に低かったこと、（いずれも  $p < 0.001$  : Fisher's exact test）、腎機能障害のうち浮腫に関連する有害事象は、本剤群 1.2%（14/1184 例）、ロキソプロフェン群 3.8%（45/1190 例）であり、本剤群で統計学的に有意に低かったこと、（ $p < 0.001$  : Fisher's exact test）、腎機能関連の臨床検査値異常変動は、BUN 上昇が本剤群 3.3%（38/1165 例）、ロキソプロフェン群 5.3%（61/1170 例）、尿中 NAG 上昇が本剤群 5.0%（57/1165 例）、ロキソプロフェン群 6.3%（72/1170 例）であり、いずれも本剤群で若干低かったこと、収縮期血圧（投与前後の平均変化量）は本剤群（789 例）で  $0.4 \pm 0.49$  mmHg、ロキソプロフェン群（782 例）で  $4.4 \pm 0.53$  mmHg、拡張期血圧（投与前後の平均変化量）は本剤群（789 例）で  $0.5 \pm 0.34$  mmHg、ロキソプロフェン群（782 例）で  $1.7 \pm 0.36$  mmHg であり、本剤群が統計学的に有意に小さかったことから（収縮期血圧  $p < 0.001$ 、拡張期血圧  $p = 0.022$  : 投与群とベースライン値を共変量とした共分散分析）、腎機能障害において、本剤はロキソプロフェンに比し安全である可能性が示唆されたと考える旨を説明した。

さらに申請者は、本薬（カプセル製剤）の海外 41 臨床試験におけるメタアナリシスにおいて、心腎系（高血圧/高血圧増悪、浮腫/全身性浮腫/末梢性浮腫、心不全/左心不全/右心不全）の有害事象は、高血圧/高血圧増悪が本薬群 1.1%（91/8405 例）、プラセボ群 0.7%（27/4057 例）、浮腫/全身性浮腫/末梢性浮腫が本薬群 2.0%（171/8405 例）、プラセボ群 0.9%（35/4057 例）、心不全/左心不全/右心不全が本薬群 0.2%（13/8405 例）、プラセボ群 0.1%未満（1/4057 例）であり、いずれも本薬群で有意に高かったものの（高血圧/高血圧増悪  $p = 0.023$ 、浮腫/全身性浮腫/末梢性浮腫  $p < 0.001$ 、心不全/左心不全/右心不全  $p = 0.046$  : Fisher's exact test）、非選択的 NSAID 群との比較においては、高血圧/高血圧増悪が本薬群 1.5%（317/20463 例）、非選択的 NSAID 群 2.0%（280/13990 例）、浮腫/全身性浮腫/末梢性浮腫が本薬群 2.4%（497/20463 例）、非選択的 NSAID 群 3.0%（420/13990 例）であり、本薬群に比し非選択的 NSAID 群で有意に高かったことより（高血圧/高血圧増悪  $p = 0.002$ 、浮腫/全身性浮腫/末梢性浮腫  $p = 0.001$  : Fisher's exact test）、国内臨床試験の結果を支持するものと考えられる旨を説明した。

機構は、本剤と非選択的 NSAID の PG 合成阻害による腎機能障害のリスクを比較するために、国内臨床試験の解析に用いられた方法（腎機能障害に関する有害事象を泌尿器系障害、自律神経



系障害、血管心臓外障害の併合で評価) が妥当であるか不明であること、腎機能関連の臨床検査値の異常変動の発現率において、尿中  $\beta_2$ -MG 上昇は本剤群 10.3% (118/1165 例)、ロキソプロフェン群 9.8% (113/1170 例) で、本剤群の方が高い傾向となっており、一定の傾向が認められると判断できないことから、腎機能障害において本剤がロキソプロフェンナトリウムに比し安全であると判断することには問題があると考えます。また、高血圧並びに浮腫に関連した有害事象に関しては、国内外の解析結果が同じ傾向を示していることから、本剤が非選択的 NSAID に比し、臨床試験においてこれらの有害事象の発現率が少なかったとすることは問題ないと考えられるものの、プラセボ群との比較においては明らかに高率に発現していたことから、腎機能障害に関する安全性については、既存の NSAID と同程度の注意喚起を行うことが妥当であると判断した。

#### (4) 特別な集団について

##### 1) 肝障害患者について

機構は、外国人肝硬変患者では健康人と比較して本薬 (カプセル製剤) の血中濃度が上昇し、有害事象発現率も高いことから肝障害患者に対する注意喚起について、申請者の見解を求めた。

申請者は、肝障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-2: 016 試験) において、Child-Pugh 分類の重症度 Grade A の肝硬変患者を軽度肝障害患者、Grade B の肝硬変患者を中等度肝障害患者と表記したが、いずれの対象患者も肝硬変を有しており、一般的には「重篤な肝障害」に該当する患者であること、肝障害が本剤の薬物動態の変動要因であることが示唆され、対照健康成人に比して肝障害患者における有害事象発現率が高かったこと、並びに国内で実施された臨床試験では、重篤な肝障害を合併した症例に対する投与経験がないことから、添付文書の「禁忌」に「重篤な肝障害のある患者」を設定したと説明した。さらに申請者は、「重篤な肝障害」以外の肝障害患者については、国内で実施された臨床試験では、肝疾患合併ありの患者は 4.2% (67/1596 例) と少なく、肝疾患合併の有無による有害事象の全事象発現率は、肝疾患合併ありで 55.2% (37/67 例)、肝疾患合併なしで 40.2% (615/1529 例) であり、肝疾患合併による違いは明確ではなかったものの、016 試験の結果から肝障害が本薬の薬物動態の変動要因であることが示唆されたことから、添付文書の「慎重投与」に「肝障害又はその既往歴のある患者」を記載した旨説明した。

機構は、肝障害患者に対する本剤の注意喚起が概ね妥当と判断し、申請者の回答を了承した。

##### 2) 高齢者、並びに低体重患者について

「4. 臨床に関する資料 (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照。

##### 3) 妊婦等について

「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照。

#### (5) 併用薬について

##### 1) 抗リウマチ薬との併用について

機構は、本薬と DMARD と併用した場合の安全性について国内試験結果を基に申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内の RA 対象 4 試験 (5.3.5.1-2.1: RCT1 試験、5.3.5.1-1.1: RDS1 試験、5.3.5.2-1: RPi1 試験、5.3.5.2-6.1: RLN3 試験) において本薬を投与された患者計 867 例について、DMARD を併用していた患者は 746 例 (86.0%)、併用していない患者は 121 例 (14.0%) であり、メトトレキサート (MTX) を併用していた患者は 300 例 (34.6%)、併用していない患者は 567 例 (65.4%) であった。

DMARD 併用群及び非併用群の有害事象発現率は、それぞれ 48.1% (359/746 例) 及び 38.8% (47/121 例) であり、主な (2%以上) 事象は、併用群では、上気道感染 (13.0%)、腹痛 (6.7%)、発疹 (4.3%)、口内炎 (3.6%)、そう痒 (症) (2.9%)、下痢 (2.5%)、嘔気 (2.4%)、消化不良 (2.4%)、気管支炎 (2.4%)、めまい (2.1%) であり、非併用群では、腹痛 (7.4%)、上気道感染 (5.8%)、発疹 (4.1%)、嘔気 (2.5%)、口内炎 (2.5%)、紅斑性発疹 (2.5%)、背 (部) 痛 (2.5%) であった。

MTX 併用群及び非併用群の有害事象発現率は、それぞれ 49.7% (149/300 例) 及び 45.3% (257/567 例) であり、主な (2%以上) 事象は、併用群では、上気道感染 (15.7%)、腹痛 (6.7%)、口内炎 (4.7%)、消化不良 (3.3%)、めまい (3.3%)、気管支炎 (3.3%)、咽頭炎 (2.3%)、発疹 (2.3%)、嘔気 (2.0%)、下痢 (2.0%)、そう痒 (症) (2.0%) であり、非併用群では、上気道感染 (10.1%)、腹痛 (6.9%)、発疹 (5.3%)、そう痒 (症) (3.0%)、口内炎 (2.8%)、嘔気 (2.6%)、下痢 (2.6%)、咳 (2.1%) であった。

DMARD 併用群及び非併用群の臨床検査値異常変動発現率は、それぞれ 38.5% (281/730 例) 及び 42.7% (50/117 例) であり、主な (5%以上) 臨床検査値異常変動は、併用群では、便潜血陽性 (14.0%)、 $\beta_2$ -MG 上昇 (11.3%)、尿沈渣陽性 (8.3%)、NAG 上昇 (7.8%)、リンパ球下降 (6.1%)、尿潜血陽性 (6.7%)、非併用群では、便潜血陽性 (17.9%)、 $\beta_2$ -MG 上昇 (16.8%)、NAG 上昇 (9.5%)、尿沈渣陽性 (6.7%)、血小板数上昇 (5.2%)、BUN 上昇 (5.2%) であった。

MTX 併用群及び非併用群の臨床検査値異常変動発現率は、それぞれ 45.4% (133/293 例) 及び 35.7% (198/554 例) であり、主な (5%以上) 臨床検査値異常変動は、併用群では、便潜血陽性 (17.9%)、 $\beta_2$ -MG 上昇 (11.8%)、GOT 上昇 (7.9%)、GPT 上昇 (7.9%)、NAG 上昇 (7.4%)、尿潜血陽性 (6.9%)、BUN 上昇 (6.6%)、リンパ球下降 (5.8%)、Al-P 上昇 (5.5%) であり、非併用群では、便潜血陽性 (12.4%)、 $\beta_2$ -MG 上昇 (12.1%)、尿沈渣陽性 (8.8%)、NAG 上昇 (8.3%)、尿潜血陽性 (6.2%)、リンパ球下降 (5.3%) であった。

以上より申請者は、比較的発現率の高い有害事象の種類及び臨床検査値異常変動の項目は、抗リウマチ薬 (DMARD、MTX) 併用群と非併用群で概ね同様であり、本薬を抗リウマチ薬と併用した場合においても、本薬の安全性が著しく変化することはないと考えられたと説明した。

機構は、本薬と抗リウマチ薬併用時における相加的な安全性への影響は生じると考えるものの、薬物相互作用に基づく安全性への影響については、MTX では薬物動態試験 (5.3.3.4-2: 017 試験) において相互作用が検討され、MTX の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認されていること、並びに国内臨床試験の結果から薬物相互作用に基づく安全性の懸念は認められないと考えられることより、申請者の回答を了承した。また、DMARD と併用に関しては、臨床試験における安全性評価の面からは大きな問題は認められず、特別な注意喚起は必要ないと考えられるものの、薬物動態試験による相互作用の検討は行われていないこと、並びに国内のみで承認されている DMARD との併用に関する安全性については情報が不足していると考えられるため、製造販売後調査において併用された DMARD についての情報も合わせて収集し、併用時の安全性について確認する必

要があると考える。

## 2) NSAID 外用剤または低用量アスピリンとの併用について

機構は、本剤と NSAID 外用剤または低用量アスピリンとの併用について申請者の見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤と他の NSAID 経口剤や坐剤との併用に関しては、厚生労働省リウマチ研究班による治療マニュアルにおいて、NSAID の 2 剤以上の併用は副作用の頻度のみが増加し、効果の増強は望めず、原則的に避けるべきとされていることから、その臨床的意義は小さいと考える。一方、罹患部位が局所に限定される場合や一時的な症状増悪等に対しては、全身への曝露が少ない貼付剤、軟膏剤、液剤等の外用剤が用いられること、梗塞性血管疾患における血栓・塞栓形成の抑制を目的として低用量アスピリンが処方される場合もあることから、本剤がこれら外用剤や低用量アスピリンと併用される可能性も十分あると考えられると説明した。

国内全臨床試験のデータでは、治験中に NSAID 外用剤及び低用量アスピリンのいずれも併用していなかった患者（非併用群）は 1852 例、NSAID 外用剤または低用量アスピリンのいずれか又は両方を併用していた患者（併用群）は 546 例であった。非併用群及び併用群の有害事象は、それぞれ 37.7% (699/1852 例)、56.2% (307/546 例) であり、主な事象は、非併用群では、腹痛 (7.5%)、上気道感染 (5.7%)、下痢 (3.5%)、口内炎 (3.5%)、発疹 (2.5%)、併用群では、上気道感染 (16.3%)、腹痛 (9.9%)、事故による外傷 (5.1%)、口内炎 (4.8%)、発疹 (3.7%)、嘔気 (3.1%)、背部痛 (3.1%)、そう痒(症) (3.1%)、下痢 (2.9%)、消化不良 (2.7%)、気管支炎 (2.7%)、湿疹 (2.6%)、めまい (2.6%)、咳 (2.6%)、咽頭炎 (2.6%) であった。NSAID の非併用群及び併用群の臨床検査値異常変動は、それぞれ 26.1% (469/1797 例)、35.6% (189/531 例) であった。主な（発現率 2.5% 以上）臨床検査値異常変動は、非併用群では、 $\beta_2$ -MG 上昇 (7.7%)、便潜血陽性 (6.8%)、尿沈渣陽性 (5.5%)、NAG 上昇 (3.8%)、尿潜血陽性 (3.5%)、BUN 上昇 (2.6%)、併用群では、便潜血陽性 (13.5%)、 $\beta_2$ -MG 上昇 (12.0%)、NAG 上昇 (7.0%)、BUN 上昇 (6.0%)、リンパ球下降 (5.4%)、尿潜血陽性 (5.2%)、尿糖陽性 (4.0%)、白血球数上昇 (3.4%)、Al-P 上昇 (3.2%)、GPT 上昇 (3.1%)、GOT 上昇 (2.9%)、好中球上昇 (2.7%) であった。

有害事象及び臨床検査値異常変動の発現率は、いずれも非併用群よりも併用群のほうが高かったが、比較的発現率の高い有害事象の種類及び臨床検査値異常変動の項目は非併用群と併用群で概ね同様であり、本剤を NSAID 外用剤及び低用量アスピリンと併用した場合においても、本剤の安全性が著しく変化することはないと考える旨を説明した。

機構は、本剤と他の NSAID 経口剤や坐剤との併用は原則的に避けるべきであるが、NSAID 外用剤及び低用量アスピリンとの併用の可能性はあり得るとする申請者の回答を了承した。しかしながら、国内全臨床試験の安全性解析対象の併合データでは、本剤と他の NSAID との併用により有害事象及び臨床検査値異常変動の発現率が増加していること、並びに本剤単独投与に比し低用量アスピリンとの併用により有意に潰瘍発生のリスクが増大することが報告されていることから (Silverstein FE et al, *JAMA* 285: 1247-1255, 2000)、NSAID 外用剤及び低用量アスピリンとの併用のリスクについては医師の指導及び患者使用マニュアルを整備し、十分な情報伝達がなされるようにする必要があると考える。また、海外において本剤と低用量アスピリンの併用患者で重篤な心

血管系事象の発現頻度が非併用患者に比し高いことが報告されている。さらに、一般的に低用量アスピリンは、心筋梗塞、虚血性心疾患等の予防に使用されるため、低用量アスピリンの使用を必要とする患者そのものがリスクの高い患者と考えられ、現在国内で進行中の■■■■を対象とした■■■■試験（■■■■試験）では、低用量アスピリンを服用している患者が除外されている。なお、APC試験とデザインの類似した散発性大腸腺腫予防試験においてアスピリン 325 mg OD 投与がプラセボ投与と比較して心血管系障害（心筋梗塞、卒中発作等）のリスクが増大する傾向が認められていることから（Baron JA et al, *N Engl J Med* 348: 891-9, 2003）、低用量アスピリンとの併用時の安全性については製造販売後に更に検討する必要があると考える。

## （6）長期投与について

機構は、本剤を長期投与した際の安全性及びその注意喚起の方法に関して申請者の見解を求めた。

申請者は、国内の長期投与 2 試験（RLN3、OLN2 試験）における投与後 52 週時の最終データにおいて、経時的に発現頻度の上昇した有害事象が認められなかったことから、短期投与では予測できないような安全性上の懸念は生じておらず、本剤の長期投与時の安全性が確認されたと説明した。しかしながら、本剤の APC 試験において 1 年を超える期間の投与は、プラセボと比較して心血管事象（主に心筋梗塞）発現に用量相関的な増加が認められたこと、本剤を含むすべての NSAID において、投与期間及び投与量に依存した心血管事象発現のリスクが否定できないことから、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」において「本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間の投与に留めること。」を追記し、注意喚起を行う旨説明された。

機構は、本剤の使用は必要な最短期間に留めるべきと考えており、定期的な臨床検査の実施及び注意深く臨床所見を把握する必要性を明記し、適正使用（有効最小量を可能な限り短期間の投与に留める）がなされるようにすること、並びに製造販売後において本剤の投与期間と有害事象との関連を調査し、投与期間の延長に伴い発現する有害事象、並びに重症度が高くなる有害事象が認められないか確認する必要があると考える。

さらに、機構は長期投与試験の結果から、申請者が効果の維持が認められたと主張している点について、対照群が設定されていないため自然経過との比較が推察も出来ないこと、投与開始 4 週以降では免疫抑制剤、DMARD、ステロイド等の投与が可能であったこと及び中止・脱落の影響を加味した集計結果を確認したところ個体間の変動が大きいことから、効果の持続については明確な根拠がないと判断し、誤解を生じさせるような記載を改めるように指導した。

## （7）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤を既存の NSAID と比較した場合の臨床的位置付けを説明することを求めた。

申請者は、本剤の鎮痛・抗炎症の作用機序が PG 産生を阻害するという点において既存の NSAID と同様であり、本剤を適正かつ安全に使用するために、本剤の安全性に関して誤った情報を伝達することがないように留意し、他の NSAID と同様に注意して使用する必要があることを伝達し、適正使用を推進する旨説明した。

機構は、本剤の作用機序が既存の NSAID と同様であり、関節リウマチ及び変形性関節症を対象

とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: RCT1 試験、5.3.5.1-4.1: 216 試験）において、ロキソプロフェンナトリウムとの比較で有効性評価において非劣性が示され、安全性評価に大きな差が認められなかったことから、本剤の臨床的位置付けは、既存の NSAID と同じであり、リスクを上回るベネフィットがあると考えますが、本剤を含む COX-2 選択的阻害剤の長期投与により心血管系障害のリスクを増大させる可能性については、注意喚起がなされるべきであると判断した。なお、本剤が既存の NSAID と比較して消化管障害が少ないという開発コンセプトは国内で承認されている NSAID の用量との比較では検証されておらず、消化管障害のリスクについても既存の NSAID と同様の注意喚起が必要であると考えます。

### Ⅲ. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### （１）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

#### （２）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

提出された資料（5.3.1.1-2、5.3.1.2-1、5.3.3.1-4～7、5.3.5.1-1～5、5.3.5.2-1～7）に対して GCP 実地調査が行われ、一部逸脱等が認められた。また、GCP 遵守体制に疑義が生じ、1 施設（                    病院：5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 に参加）に対して GCP 特別調査を実施した結果、以下のような重大な逸脱等が明らかとなった（薬食審査発第                     号、平成     年   月   日、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

①治験審査委員会の審議状況が適切に記録されておらず、審議自体の開催について疑義がある。

②処方箋を発行することなしに治験薬を払い出していた。

機構は、当該病院での治験は、安全性及び倫理性の確保が極めて不十分な状況で実施されていたと言わざるを得ず、当該病院は、被験者の安全性を確保する上での責務を果たしておらず、根本的な治験実施体制に不備があったと考える。このような医療機関で治験を実施することは被験者の安全性を確保しながら科学的なデータを得る上で不適切であり、このような医療機関の体制は根本的に改められるべきであると考えます。

したがって機構は、本申請において、当該医療機関で実施された症例〔後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: RDS1 試験）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: RCT1 試験）が該当し、当該施設で実施されたそれぞれ10 症例（うち観察期間中止例2例）及び8例の合計18例〕については、信頼性を担保することが出来ず評価不能であり、全例を削除することが適切と判断した。なお機構は、全例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

### Ⅳ. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の関節リウマチ、変形性関節症の消炎・鎮痛に対する有効性は示さ

れていると判断する。

安全性については、海外で本剤を含む COX-2 選択阻害剤等の投与によりリスクの増加が報告されている心血管系事象、及び本剤の国内臨床試験で認められている消化器系及び皮膚・皮膚付属器関連事象等、また肝障害を有する患者等の特殊集団に対する投与には注意が必要であり、製造販売後調査の中でも十分に検討すべきであると考え。なお、本剤の製造販売後の安全対策については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 18 年 10 月 10 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

### （1）本剤の製造販売後の安全性対策について

#### 1）心血管系障害について

機構は、本剤による心血管系障害のリスクが否定できないことから、本剤の処方循環器内科を有し、緊急時に協力が可能な施設に限定する必要がないか検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の処方に関して製造販売後の一定期間は、医薬情報担当者（MR）が定期的に訪問し、十分な情報伝達ならびに情報収集が実施できること、施設内に循環器内科/外科（それに相当する診療科）を有するか、あるいは当該診療科を有する特定の医療機関と提携していることが確認でき、有害事象の把握や緊急対応が可能であること、本剤についての十分な知識を持つリウマチ専門医または整形外科専門医が処方できることの条件を満たす医療機関に限定する旨を説明した。

機構は、本剤の適正使用について、少なくとも海外と同レベルの注意喚起をする必要があり、その上で適切に医療従事者及び患者に情報提供される必要があると考え、具体的な適正使用の方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の「警告」欄に海外で報告された本剤を含む COX-2 選択的阻害剤等の心血管系有害事象、心筋梗塞、脳卒中のリスクについて注意喚起すること、「禁忌」として重篤な心機能不全のある患者を追加すること、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、本剤の使用は必要最短期間に留め漫然と使用しないこと、国内における 1 年を超える長期投与時の安全性は確立していないことを追記し、「重要な基本的注意」の項に、効果が認められない場合の投与中止を考慮する時期（2～4 週間）、定期的に（必要に応じ）臨床検査（尿検査、血液検査、腎機能、肝機能検査、心電図、便潜血検査等）を行うことを記載し、注意喚起する旨を説明した。

さらに申請者は、医療関係者向けの処方ガイドを作成し、心血管系有害事象を防ぐための危険因子に基づく問診票及び処方後の確認事項、海外の長期投与試験において心血管系有害事象の発現率が高くなったこと、添付文書の注意喚起の内容を記載することとし、同様に患者向けの服用ガイドについても心血管系有害事象を防ぐための主治医に相談する目安となる症状（胸痛、息切れ、衰弱、ろれつが回らない等）を記載する旨を説明した。

機構は、日本人における冠動脈疾患死亡率が米国より少ない（平成 16 年第 53 回日本統計年鑑）ことより、本邦における心血管系障害の発生頻度は米国を上回る可能性は少ないと推測できること、漫然と投与されることがないように添付文書において海外と同様の注意喚起がなされていること、国内では医療従事者及び患者に対する配布資材等を作成して本剤使用の教育が行なわれることから、申請者の回答を了承するものの、製造販売後調査等においても、心血管系障害につい

て、更なる検討が必要と考える（「(2) 製造販売後調査について」の項参照）。

## 2) 消化管障害について

機構は、本剤は COX-2 選択的阻害剤であるが、国内第Ⅲ相試験では対照薬であるロキソプロフェンナトリウムと比較し有効性及び消化管障害を含めた安全性が同程度の結果であり、国内において本剤が非選択的 NSAID に比較して消化管障害のリスクが低い根拠が示されていないため、使用にあたっては非選択的 NSAID と同程度の注意喚起が必要であると判断し、「日本人を対象とした臨床試験では COX-2 に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤と比較して、本剤の安全性が高いことは検証されていない。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者への投与に際しては副作用の発現に十分な観察を行うこと。」の旨を添付文書、医療関係者への処方マニュアル及び患者の服用マニュアルに記載し注意喚起すべきであり、申請者に消化管障害に関して、現時点では過大な期待がされないように適切に情報提供をするよう指示したところ、申請者はこれを了承した。また、申請者は、製造販売後臨床試験を実施し、本剤の消化管に及ぼす影響を非選択的 NSAID と比較すると説明した。

機構は、以上の申請者の回答を了承するものの、消化管障害について、製造販売後調査等においても更なる検討が必要と考える（「(2) 製造販売後調査について」の項参照）。

## 3) 妊婦等への投与について

機構は、染色体異常試験において染色体の数的異常（核内倍加）、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア等の催奇形、胎児体重減少等が認められていること及び本薬が胎児に移行することについて添付文書への記載を求めたところ、申請者はそのように記載する旨を了承した。

機構は、以上の対応を取ることにより妊婦等への投与について注意喚起がなされると判断したが、妊婦等への投与については、製造販売後調査等においても更なる検討が必要と考える。

### (2) 製造販売後調査等について

機構は、本剤の製造販売後には投与期間と心血管系有害事象との関連及び消化管障害の発現頻度を検討するための比較対照として非選択的 NSAID を設定した前向き調査もしくは製造販売後臨床試験を実施する必要があること、有効性については RA における 100 mg BID と 200 mg BID との結果を比較考察できること、安全性について高齢者、妊婦、腎障害患者、肝障害患者及び合併症（高血圧症、高脂血症、糖尿病等）を有する集団における情報を収集し、それ以外の集団と比較考察できるよう計画することなどを求めた。

申請者は、上記について対応できるよう、3000 例規模の使用成績調査において本剤投与 12 週時の RA における 100 mg BID の有効性を確認すること、心血管系有害事象の発現リスクについて検討するため、RA 又は OA 患者のうち本剤及び非選択的 NSAID の長期投与が必要と考えられる患者（目標登録症例数 1 群 5000 例）を対象に、継続投与の有無に関わらず組み入れられたすべての症例に対して 2 年間の観察を行い、必要に応じて 3 年までフォローアップする特定使用成績調査を実施する計画であること、また、本剤が消化管障害発現を軽減できることを評価するため上



部消化管に対する影響を■■■■を用いて非選択的 NSAID と比較する製造販売後臨床試験を実施する予定である旨を回答した。

機構は、製造販売後において、心血管系等の有害事象の発現に十分な注意が払われながら本剤が使用され、また、製造販売後の一定期間、本剤の処方が循環器内科等と連携のある医療機関に限定され、使用されること、さらに、使用成績調査及び特定使用成績調査等において本剤の適正使用の実態、本剤の安全性、有効性が確認されること等を勘案し、申請者の回答を了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、原薬の輸入及び製剤の製造を承認して差し支えないと判断する。原体及び製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は6年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[効能・効果] 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛  
関節リウマチ、変形性関節症

[用法・用量] 関節リウマチ：

通常、成人にはセレコキシブとして1回100～200 mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

変形性関節症：

通常、成人にはセレコキシブとして1回100 mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。