

衛 研 発 第 3054 号

平成 12 年 10 月 31 日

厚生省医薬安全局長 殿

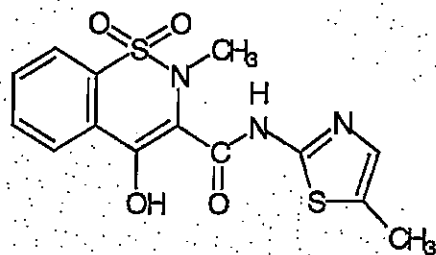
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

## 記

|         |                                   |
|---------|-----------------------------------|
| [販売名]   | メロキシカム、モービックカプセル 5mg、同 10mg       |
| [一般名]   | メロキシカム                            |
| [申請者名]  | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社               |
| [申請年月日] | 平成 8 年 12 月 24 日                  |
| [剤型・含量] | 1 カプセル中メロキシカムを 5mg または 10mg 含有する。 |
| [申請区分]  | 医療用医薬品 (1) (新有効成分含有医薬品)           |
| [化学構造]  | 別紙                                |
| [審査担当部] | 審査第二部                             |
| [調査会]   | 新医薬品第三調査会                         |



化学名

(日本名) 4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-  
ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキシド

(英名) 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-  
benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide

## 審査結果

平成 12 年 10 月 31 日

[販売名] メロキシカム、モービックカプセル 5mg、同 10mg

[一般名] メロキシカム

[申請者名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日] 平成 8 年 12 月 24 日

### [審査結果]

提出された承認申請資料から、申請された効能・効果について有効性・安全性が示されたと判断する。なお、申請者が主張していた安全性上の長所（既承認の非ステロイド性消炎鎮痛剤に比して消化管障害の発現が少ない可能性）については、日本人を対象とした臨床試験成績においては検証されていない。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能・効果]

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群

### [用法・用量]

通常、成人にはメロキシカムとして 10mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 15mg とする。

## 審査報告 (1)

平成 11 年 12 月 16 日作成

### 1. 品目の概要

- 【販売名】 メロキシカム、モービックカプセル 5、同 10
- 【一般名】 メロキシカム
- 【申請者名】 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- 【申請年月日】 平成 8 年 12 月 24 日
- 【剤型・含量】 カプセル剤・5mg/カプセル、10mg/カプセル
- 【申請時効能・効果】 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛  
慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、  
頸肩腕症候群
- 【申請時用法・用量】 通常、成人にはメロキシカムとして 10mg を 1 日 1 回食後に経  
口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最  
高用量は 15mg とする。
- 【特記事項】 なし

### 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

(本品目については審査センターにおける審査の他、多くの部分については新医薬品第三調査会で審議されている。)

#### イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬はドイツの Karl Thomae 社で 1977 年に合成されたオキシカム系非ステロイド性抗炎症薬である。その主たる作用機序は、シクロオキシゲナーゼ (cox) 活性阻害である。cox には 2 種類のアイソザイム (cox-1、cox-2) が存在し、cox-1 はほとんどの正常細胞に常時発現し、cox-2 は様々な炎症性メディエーターやエンドトキシン等によって誘導され、炎症局所に発現することが明らかとなっている。本薬は cox-1 に比べ、cox-2 に対して強い阻害作用を有することが特徴とされている。また、本薬は既にドイツ、イギリス、フランス等で承認されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の合成法には出発物質として

を用いる方法 (旧法) と

を用いる方法 (新法) があり、その構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトルによって決定されている。

合成法は1990年2月に新法に変更されたが、新旧法で合成された原薬については、外観、融点、溶解性、赤外吸収スペクトル、類縁物質、含量、粉末x線回折及び安定性で差は認められないことが確認されている。

規格に関しては、原薬については含量、性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量法について、また、製剤については含量、性状、確認試験、重量偏差試験、溶出試験、定量法について、設定が行われている。

調査会では、溶出試験に関して規定した条件の妥当性についてコメントを求めたところ、回転では一分以内に十分な溶出が認められないこと、品質試験の作業上1時間程度の試験が望ましいこと、さらに溶出の遅延した試料を本法に適用した場合には溶出率の低下が認められ、規定した溶出試験で不良ロットの差別化が可能であるとの回答がなされている。

#### ハ.安定性に関する資料

原薬については、性状、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、純度試験、融点、乾燥減量又は水分含量、含量を試験項目として、苛酷試験、加速試験、長期保存試験が実施され、いずれの試験においても全ての試験項目で変化は認められていない。製剤については、性状、紫外吸収スペクトル、純度試験、溶出試験、含量を試験項目として、苛酷試験、加速試験、長期保存試験、相対比較試験が実施され、PTP包装品を高温度(60℃)に1ヶ月間保存したときに溶出率の低下が、高湿度下(25℃、93%RH)に1ヶ月間保存したときにカプセル剤皮の軟化が認められたが、その他の試験では全ての試験項目で変化は認められていない。

調査会では、安定性に関しては特にコメントを求めている。

#### ニ.急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、ラット及びミニプタを用いて実施された。ラット経口投与の概略の致死量は雄100mg/kg、雌50mg/kg、静脈内投与では雄100mg/kg、雌30mg/kgであった。ミニプタ静脈内投与では、概略の致死量は1600mg/kgと推察された。

亜急性及び慢性毒性試験について、ラット3ヶ月間投与試験では、試験(a)において最高投与量群の死亡率が高かったため、最高投与量を低く設定した試験(b)が実施された。試験(a)では、3.5mg/kg以上の投与群で胃小腸の潰瘍及び血液学的検査値の異常が認められたため、無毒性量は1.0mg/kgと推察された。試験(b)では、2.5mg/kg以上の投与群において試験(a)で認められた毒性所見に加え、病理組織学的異常を伴う腎臓重量増加が認められたため、無毒性量は試験(a)と同じく1.0mg/kgと推察された。ミニプタ3ヶ月間投与試験では、3.5mg/kg以上の投与群で胃潰瘍が認められたため、無

毒性量は 1.0mg/kg と推察された。ラット 6 ヶ月間投与試験では、1.0mg/kg 以上の投与群に胃潰瘍等の毒性所見が認められたため、無毒性量は 1.0mg/kg 未満と推察された。ラット 12 ヶ月間投与試験では、0.8mg/kg 投与群において、肝臓及び腎臓重量増加等が認められたが、病理組織学的異常を伴っていなかったため無毒性量は、0.8mg/kg と推察された。ラット 18 ヶ月間投与試験では、1.0mg/kg 以上の投与群に胃腸管及び腎臓障害が認められたため、無毒性量は 1.0mg/kg 未満と推察された。ミニプタ 12 ヶ月間投与試験では、6.0mg/kg 投与群において、相対重量では有意な肝臓及び副腎重量の増加が認められたため、無毒性量は 2.5mg/kg と推察された。

生殖発生毒性試験において、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、雄親動物 1mg/kg 以上の投与群で用量相関的な胃潰瘍が認められたが、生殖能（交尾能、受胎能）に関する毒性所見は認められなかった。また、雌親動物 2.5mg/kg 以上の投与群で体重及び摂餌量の低下が認められたが、生殖能（性周期、交尾能、受胎能）に関する毒性所見は認められなかった。F1 胎児は、1mg/kg 以上の投与群で着床数及び生存胎児数の減少等が認められた。以上により本試験における無毒性量は、一般毒性について、雄 1mg/kg 未満、雌 1mg/kg、生殖能について、雄 9mg/kg、雌 5mg/kg、胎児について 1mg/kg 未満と推察された。ラット胎児の器官形成期投与試験は、母動物 1mg/kg 以上の投与群で貧血及び妊娠期間の延長が認められた。F1 胎児には特記すべき毒性所見は認められなかった。出生児は、1mg/kg 以上の投与群で妊娠期間の延長を反映した体重の高値及び成長分化日齢の短縮が認められた。以上により本試験における無毒性量は、母動物 1mg/kg 未満、胎児 4mg/kg、出生児 1mg/kg 未満と推察された。ウサギを用いた同試験は、試験 (a) 及び胎児致死作用をより詳細に調べるための試験 (b) が実施された。試験 (a) において、母動物 60mg/kg 投与群で死亡 5 例及び全胚吸収 4 例が認められた。また、胎児には、着床後死亡率の有意な上昇が 60mg/kg 投与群で認められ、また、20mg/kg 投与群でも有意ではなかったものの上昇が認められた。以上により無毒性量は、母動物 20mg/kg、胎児 1mg/kg と推察された。試験 (b) では、最高投与量 20mg/kg に対する胎児致死作用が認められなかったため、無毒性量は、試験 (a) と異なり 20mg/kg と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験は、母動物 0.125mg/kg 以上の投与群で妊娠期間の延長、貧血等が認められた。また、出生児では、同じく 0.125mg/kg 以上の投与群で死産児数の上昇、妊娠期間の延長を反映した体重の高値等が認められた。以上により本試験における無毒性量は、母動物、出生児共に 0.125mg/kg 未満と推察された。

依存性試験は、反復投与試験において依存性の形成を示唆するような所見がみられなかったこと等の理由により実施されていない。

抗原性試験は、モルモットを用いて実施されたが、本剤に抗原性はないと推察された。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施され、いずれも陰性と推察された。

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施された。ラットがん原性試験では、有意に増加した腫瘍は認められなかった。マウスがん原性試験では、肝細胞腺腫及び肝細胞

癌が発生したが、肝細胞腺腫は、マウスでよく見られる良性の腫瘍であり、また、肝細胞癌は発生頻度が低く、用量相関性を欠くことから、これらの腫瘍の発生の毒性学的な意義は低いものと考えられた。

類縁物質の毒性は、ラットを用い静脈内投与により実施され、その結果主代謝物の毒性は本剤の毒性に比べ弱いと推察された。

調査会にて申請者に対し、ラット亜急性、慢性、生殖発生毒性試験の経口投与で認められた胃潰瘍及び着床に対する本剤の影響についての説明を求めた。申請者より、当該所見は本剤のシクロオキシゲナーゼ合成阻害作用によるプロスタグランジン産生抑制に関連するものであるとの示唆があり、調査会及び審査センターはこれを了承した。

以上により審査センターでは本剤の毒性に関する申請資料について、特段の問題はないと判断した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の抗炎症作用はラットを用いた各種モデル（カオリン足趾浮腫、アジュバント関節炎、カラゲニン足趾浮腫、Croton oil 肉芽腫、カラゲニン胸膜炎、cotton pellet 肉芽腫、卵白アルブミン足趾浮腫）で検討され、急性炎症及び慢性炎症のいずれに対しても抑制作用が認められている。特にアジュバント関節炎に対しては後肢腫脹抑制作用だけでなく、骨及び軟骨の破壊に対しても抑制作用が認められている。鎮痛作用はラット又はマウスを用いた炎症性疼痛モデル（Randall-Selitto 法、アジュバント関節炎痛、酢酸 writhing）及び中枢性疼痛モデル（熱誘発疼痛、機械的刺激による疼痛）で検討され、炎症性の痛みに対しては鎮痛作用を示すが、他の非ステロイド性抗消炎薬と同様に中枢性の鎮痛作用は有さないことが示されている。また、解熱作用はラットにおいて正常体温には影響しないが、イーストによる発熱に対しては解熱作用を有することが示されている。

作用機序に関しては、COX-1（ヒツジ精囊由来）及び COX-2（ヒツジ胎盤由来）に対する作用が *in vitro* 試験で検討され、COX-1 に比べ、COX-2 に対して約 12 倍強い阻害作用を示している。また、LPS 刺激及び無刺激による腹腔マクロファージにおける PGE<sub>2</sub> 生成に対する作用 (*in vitro*) や、炎症局所及び正常組織における PGE<sub>2</sub> 量に対する作用 (*in vivo*) が検討され、COX-1 に比べ COX-2 に対して強い阻害作用を有することが示されている。一方、リポキシゲナーゼ活性に対してはほとんど作用を示さないことが *in vitro* 及び *in vivo* 試験で確認されている。

調査会では、本薬の消化管障害発現作用について安全性の面からコメントするよう求めたところ、欧州を中心とした二重盲検比較試験成績、大規模臨床試験成績、健康成人を対象とした便潜血及び内視鏡スコアによる上部消化管への影響及びドイツにおける市販後調査成績が提出され、有害事象の地域間格差についての検討及びプロドラッグとの文献比較を行い、これらの検討に基づいて調査会見解①に対する回答が提出されている。しかし、本薬の薬理学的な特徴が臨床における消化管障害発現作用に対しどのように関与している



か明確ではないにもかかわらず、海外で COX-2 阻害剤の消化管に対する安全性の高さが強調された結果、胃腸障害発生のリスクファクターが高い患者に多く処方され、消化器系の重篤な有害事象が数多く報告されたことを踏まえ、使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」に「本剤は *in vitro* 試験において、シクロオキシゲナーゼ-1 に対してよりもシクロオキシゲナーゼ-2 をより強く阻害することが確認されているが、日本人を対象とした臨床試験ではシクロオキシゲナーゼ-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、本剤の安全性がより高いことは十分に検討されていない。特に、胃腸障害発生のリスクファクターの高い患者（胃腸障害の既往歴のある患者など）への投与に際しては副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。（「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照）」が追加記載されている。

本薬の血小板凝集に対する作用についてコメントを求めたところ、インドメタシンでは血小板凝集抑制作用を示したのに対して、本薬の臨床用量では抑制作用は認められず、これは、両薬剤の COX-1、COX-2 に対する選択性の違いによるものと回答されている。また、連用により抗炎症作用が減弱することはないかコメントするよう求めたところ、ラットを用いた薬理試験及び薬物動態の結果並びに変形性膝関節症の患者における検討結果から、本薬の連用によって抗炎症作用が減弱する可能性は低いと考えるとの回答が提出されている。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

##### 1. 動物における成績

動物における吸収、分布、代謝、排泄はラット、ミニブタ、ヒヒで検討されている。

ラット及びミニブタに  $^{14}\text{C}$ -メロキシカム 1mg/kg 又は 10mg/kg 経口投与後の吸収率はそれぞれ 68.5 及び 94.6% であり、 $t_{\max}$  はラット、ミニブタ、ヒヒともに 3~6 時間であることが示されている。 $t_{1/2}$  はラットで約 15 時間、ミニブタで約 6 時間であり、ラット雌では雄よりも血中濃度が高く推移し、血中濃度の推移に性差が認められている。ラットに  $^{14}\text{C}$ -メロキシカム 0.3、1、5mg/kg を経口投与したときの  $c_{\max}$  及び AUC はこの用量範囲で線形性が認められている。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -メロキシカム 1mg/kg 経口投与後の組織内分布は、肝臓、腎臓、肺、甲状腺で高い濃度を示すが 48 時間後には極めて低濃度となること、脳では極めて低濃度で中枢へはほとんど移行しないこと、妊娠ラットでは胎盤を通過して胎児に移行するが母体血中濃度よりも著しく低値であることが示されている。また、蛋白結合率は高く、*in vivo* 及び *in vitro* ともにラットでは 98% 以上、ミニブタでは 95% 以上であると考えられている。また、実験的にアジュバント関節炎を起こしたラットに  $^{14}\text{C}$ -メロキシカム 5mg/kg 経口投与後の全身オートラジオグラフィにおいて、高濃度の放射能が炎症部位に集中して認められることが示されている。

代謝に関しては、ラット及びミニブタに  $^{14}\text{C}$ -メロキシカム 1mg/kg 又は 3.5mg/kg 経

口投与後の血漿中には60~90%が未変化体として存在し代謝物は量的に少ないこと、また、尿及び胆汁中には未変化体はほとんど認められないことが示されている。主代謝物はM3、M5、M7で、ラットにおける尿及び胆汁中の代謝物量には性差が認められている。

排泄に関しては、ラット、ミニブタ及びヒトに<sup>14</sup>C-メロキシカム 1mg/kg 又は 10mg/kg 経口投与したとき、投与量の約30~60%が尿中に、残りが糞中に排泄されることが示されている。また、ラットに<sup>14</sup>C-メロキシカム 1mg/kg 経口投与後、胆汁中には約20%が排泄されるが、腸肝循環の割合はさらにこの約10%と少ないことが示されている。さらに、授乳中母ラットに<sup>14</sup>C-メロキシカム 5mg/kg 経口投与したとき、投与後5時間以降の乳汁中濃度は血漿中濃度よりも1.2~1.7倍高く推移することが示されている。

ラットに<sup>14</sup>C-メロキシカム 1mg/kg を1日1回14日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与開始後3日目でほぼ定常状態に達し、第1回目投与後24時間値と第14回投与後24時間値の比から得た蓄積係数は1.5であり、蓄積の程度は低いと考えられている。

## 2. ヒトにおける成績

ヒトにおける吸収、分布、代謝、排泄は<sup>14</sup>C-メロキシカム又は非標識メロキシカムの経口又は静脈内投与により検討されている。

健康成人に<sup>14</sup>C-メロキシカム 30mg を溶液として経口投与したときの吸収率はほぼ100%で、血漿中放射能濃度は大部分が未変化体で代謝物は極めて少ないことが示されている。また、メロキシカム 5、10、20mg を経口投与時の $t_{max}$ は7~8時間で、その後25~28時間の $t_{1/2}$ で消失し、ピークは二峰性を示すことが確認されている。また、 $c_{max}$ 及びAUCはこの用量範囲で線形性が認められている。吸収に及ぼす食事の影響については、食後投与では空腹時投与に比較して $c_{max}$ は有意に高値を示し、MRTは有意に短縮するが、AUCに差は認められないことが示されている。メロキシカム 10及び20mg を1日1回10日間反復経口投与したときの血漿中濃度は4日目で定常状態に達し、この時の蓄積係数は1.4~1.9で、蓄積の程度は低いと考えられている。

*In vivo* 及び *in vitro* における蛋白結合率はともに99%以上を示し、結合蛋白はアルブミンで、結合部位はワーファリンと同じ部位と推定されている。

<sup>14</sup>C-メロキシカム 30mg を静脈内及び経口投与後の血漿中放射能濃度及び未変化体濃度はほぼ同じ濃度で推移し、血中の代謝物は極めて少ないこと、また、尿中に未変化体はほとんど認められず、代謝物のM2、M3、M5、M7が認められ、糞中には主としてM5が認められることが示されている。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験でM7への代謝に寄与する主な代謝酵素はCYP2C9で、一部CYP3A4が寄与することが示されている。

高齢者では若年者に比較して、 $t_{1/2}$ とMRTが延長する傾向が認められている。

患者における検討では、慢性関節リウマチ患者及び変形性関節症患者においては高齢女性患者では $c_{max}$ 及びAUCが非高齢女性患者に比較して有意に高値を示すこと、中等度の腎障害患者においては腎機能正常者に比べ全身クリアランスが有意に大きく、AUCが有意に低値を示すこと、肝機能障害患者においては健康者とほとんど同じ推移を示すことが確認

されている。

調査会では、本薬の薬物動態については、特に吸収及び相互作用について申請者に説明を求めた。

1. ヒトにおける吸収時の血漿中濃度の 2 峰性は、20mg 投与時にはわかるが、その他は不明確であることから、それが腸肝循環に起因するとしたことの根拠について明確にするよう求めたところ、個々の被験者の血漿中未変化体濃度及びピーク出現時間が示され、ピークの出現は投与後 1 時間から 24 時間に渡っており、20mg 以外の投与群において平均血漿中濃度推移において明確なピークが認められないのは、ピークの出現時間が各被験者で異なることによると回答が提出されている。更に、コレステラミンの併用により、類薬ピロキシカム及びテノキシカムで報告されたと同様な本薬の薬物動態の変化（分布容積は変化せず全身クリアランスが増加）が認められたこと、また、ラットにおいて腸肝循環の寄与は少ないことから、ヒトにおいて認められた複数のピークは、本薬の腸肝循環に加えて粘膜腺からの分泌に伴う腸腸循環に起因するものと考えるとの回答が提出されている。
2. 併用薬による蛋白結合及び代謝に起因する相互作用の可能性について、具体例を示してコメントするよう求めたところ、*in vitro* における蛋白結合及び代謝に起因する相互作用に関して検討した試験成績の一覧が提示され、これら情報を整理し資料 に反映するとともに、添付文書（案）についても、慎重投与の項に「抗凝血剤（ワルファリン等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）」の追加記載がなされ、相互作用の項のクマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）、ヘパリン、チクロピジン、血栓溶解剤、コレステラミン、経口血糖降下剤及びキニジンの記載が改められている。
3. 経口投与後のラット血漿中濃度で認められた性差についてコメントを求めたところ、ラットで見られる薬物動態上の性差は、代謝における性差でほとんど説明可能であること、また、ラット以外の動物及びヒトについては、薬物代謝酵素 P450 に性差がほとんどないことから、ヒトにおいては、血漿中濃度に性差は認められないと判断されるとの回答が提出されている。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験は慢性関節リウマチ、変形性膝関節症、腰痛症、肩関節周囲炎及び頸肩腕症候群の患者 1358 例を対象に実施されている。

第 I 相試験では、健康成人男子を対象に単回投与（5、10、20mg）及び 10 日間連続投与（1 日 1 回、10、20mg）試験が実施され、忍容性に問題はないことが確認されている。

前期第 II 相試験では、慢性関節リウマチ患者を対象に、オープン法により、5、10、15 及び 20mg を 1 日 1 回 4～21 週間投与し、予備的に至適用量が検討され、5mg では効果が不十分であり、20mg では副作用発現率が高いことから、至適用量は 15mg 以下と考えられている。

後期第Ⅱ相試験では、慢性関節リウマチ患者を対象に、二重盲検群間比較法により、5、10及び15mgの1日1回6週間投与試験が実施されているが、最終全般改善度及び概括安全度に有意な用量反応性は認められていない。さらに、1mg及び10mgの1日1回4週間投与試験が追加実施され、最終全般改善度において10mgが1mgに比し有意に優れ、概括安全度は両群間で有意差が認められていない。

第Ⅲ相試験では、既存の非ステロイド性消炎鎮痛薬との二重盲検群間比較試験が3本実施されている。慢性関節リウマチ患者を対象に、本薬10mgの1日1回またはピロキシカム20mgの1日1回6週間投与試験において、最終全般改善度では両群間に有意差は認められていないが、「中等度改善」以上の比率は本薬群31.3%、対照群22.8%で、本薬は対照薬と同等の有効性を有することが示されている。また、概括安全度は両群間で有意差は認められていない。

変形性膝関節症患者を対象に、本薬10mgの1日1回またはジクロフェナク25mgの1日3回の4週間投与試験において、最終全般改善度では両群間に有意差は認められていないが、「中等度改善」以上の比率は本薬群69.7%、対照群64.6%で、本薬は対照薬と同等の有効性を有することが示されている。また、概括安全度では「安全」の比率が本薬群77.5%、対照群61.7%で、本薬が対照薬に比し有意に優れている。

腰痛症、肩関節周囲炎及び頸肩腕症候群患者を対象に、本薬10mgの1日1回またはインドメタシン25mgの1日3回の4週間投与試験において、3疾患全体の全般改善度は「中等度改善」以上の比率が本薬群77.7%、対照群61.2%で、本薬群が対照薬群に比し有意に優れている。また、概括安全度は両群間に有意差は認められていない。

本薬に関しては、これまでに新医薬品第三調査会にて2回の審議が行われ、第1回審議（平成10年12月14日）で、主要な問題点が調査会見解として次のとおり示された。

- ①本薬はcox-2受容体を選択的に阻害することから、胃粘膜障害を生ずる作用は類薬より弱いと主張されているにもかかわらず、海外における臨床試験等で重篤な副作用が発現しており、本薬の特徴とされる安全性に優れるとする臨床的有用性は明確にされていない。
- ②かなりの臨床試験において選択基準・除外基準抵触等による解析除外症例が多発しており、治験の質に問題がある。さらに第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験等においては解析除外症例数が総症例数の30%近く発生していることから、提出された資料の評価は困難である。
- ③慢性関節リウマチ患者を対象とした試験において、後期第Ⅱ相試験で用量反応性が認められず、さらに第Ⅲ相試験の全般改善度は30%程度と低い結果が示されていることから、本薬の慢性関節リウマチに対する臨床的有用性は確認できない。

第2回審議（平成11年6月28日）においては、調査会見解に対する回答についての審議が行われた。

調査会見解①（安全性）に対して申請者は、海外における比較試験のまとめ、海外での大規模臨床試験の結果、健康成人対象の安全性検討試験結果、海外における市販後調査成

績、及び日本人における臨床試験成績を示した。

海外における比較試験（98年7月現在）のまとめとしては、変形性関節症 13 試験（20,924 症例）、慢性関節リウマチ 10 試験（3,343 症例について、安全性の成績がまとめられ、）として提出された。

海外での大規模臨床試験としては、欧州承認申請後に安全性を主要評価項目として実施された、変形性関節症を対象とした 2 つの大規模臨床試験の結果を基に検討された。

MELISSA 試験（Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment、）はメロキシカム（7.5mg）群 4,635 例、ジクロフェナク SR（100mg）群 4,688 症例で、有害事象発現率はそれぞれ 27.4%、31.9%でメロキシカム群で有意に低かったが、重篤な有害事象には有意差はなく、上部消化管における PUB（Perforation Ulceration, Bleeding）についても有意差はなかった。SELECT 試験（Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-Inhibiting Therapies、）はメロキシカム（7.5mg）群 4,320 例、ピロキシカム（20mg）群 4,336 例で、有害事象発現率はそれぞれ 22.5%、27.9%で、メロキシカム群で有意に少なかったが、重篤と判定された割合は有意差はなく、PUB はそれぞれ 7 例に 9 件、16 例に 17 件認められた。なお、審査センターで公表論文より両試験の結果を検討したところ、有効性については、SELECT 試験では対照薬と同等であったが、MELISSA 試験の有効性については、効果なしで中止した例がメロキシカム群に有意に多かった。さらに、両試験の結果の解釈にあたっては、対照薬の投与量は国内承認用量（ジクロフェナク 75-100mg、ピロキシカム 20mg）と同等以上であるがメロキシカムは申請用量の 10mg より少ない投与量であったことに注意が必要と考えられた。

海外健康成人男子での便潜血及び内視鏡スコアによる上部消化管への影響の検討試験では、プラセボを対照として、メロキシカム（7.5mg、15mg）、ピロキシカム（20mg）を 4 週間投与したときの  $^{51}\text{Cr}$  標識赤血球の糞便中への排泄並びに内視鏡スコアによる胃腸障害の程度を比較検討した。試験の結果、標識赤血球の糞便中への排泄は、ピロキシカム投与群でプラセボ投与群に比し有意に多かったが、メロキシカムは両投与群ともプラセボ投与群との間に有意差を認めなかった。内視鏡によるスコア判定においては、ピロキシカム投与群ではプラセボ及びメロキシカム 7.5mg 投与群より有意にスコアが高かった。

ドイツにおける市販後調査成績のうち、安全性に関するオープン試験（メロキシカム 2,530 例、他の市販非ステロイド抗炎症薬 1,996 例）では、消化器系有害事象の発現頻度はそれぞれ 1.8%、3.2%で、メロキシカム群で有意に低かった。なお、市販後調査における患者背景において、メロキシカム投与群は他の非ステロイド性抗炎症薬投与群に比し消化管障害発現リスクの高い患者に処方されていた。

日本人における臨床試験成績では、消化器系の副作用は 1,128 例中 11.1%に、胃潰瘍は 0.27%に認められた。なお、メロキシカムの臨床試験において、アンピロキシカムやロキソプロフェン等のプロドラッグと直接比較した成績はないため、文献で報告された数値と比較検討されたが、消化器系副作用発現率はプロドラッグと大きく異なることはなかつ

た。腰痛症・肩関節周囲炎・頸肩腕症候群の3疾患を対象とした試験では、メロキシカムの副作用及び消化器系副作用の発現率はプロドラッグより高かった。

以上の資料より、申請者は、メロキシカムの消化器系副作用発現率はピロキシカム、ジクロフェナク及びナプロキセンより少なく、特にPUBに対する安全性は他の非ステロイド性抗炎症薬と比べ優れていると主張した。調査会は申請者の説明の主旨を了承したが、審査センターでは、先に記した国内外の用量差、及び最近承認された抗炎症薬やプロドラッグとの比較がないことに注意が必要と考える。

調査会見解②（治験の質）に対して申請者は、解析除外・一部採用例が発生した要因について考察し、提出した資料に対する申請者の見解が示された。

治験実施計画書適合（PC）解析において解析除外・一部採用例が発生した要因については、「初回以降来院せず」が多く、更に第Ⅲ相比較試験（慢性関節リウマチ）については「治験実施計画書は選択基準に違反しなかった、アンピロキシカム治験開始前使用例」が、第Ⅲ相比較試験（腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群）においては「同意の撤回」、「他の非ステロイド性抗炎症薬併用」、「患者の申し出」、「症状不変による中止」が多かったという。さらに、解析除外・一部採用例を発生要因別に「不適格（選択・除外基準に抵触）」、「（副作用などで）中止」、「脱落・追跡不能」、「処置違反」、「処置不遵守」などに分け、「不適格」、「処置違反」のみを集計すると解析除外・一部採用例が20%を越える試験が11試験中2試験のみとなるため、特に本薬の治験で多く発生したとは考えていないとの見解が提出された。

提出した資料に対する申請者の見解としては、提出した資料により有効性及び安全性を評価することは可能であると主張された。その理由としては、除外症例が多い場合には治験が適切に実施されたものか評価が困難になるが、来院せず脱落した理由には偏りがなかったこと、解析採用・不採用例についても群間で分布に偏りがなかったこと、さらに、最終全般改善度、概括安全度、有用度についてはITT解析とPC解析で相違がなかったことがあげられた。さらに、目標症例数を満たしていないことは、検出力を低下させるものの、試験の質の低下に直結するわけではないとの主張がなされた。審査センターでは、臨床試験の質について、申請者側は「治験実施計画書の遵守が十分でなかったため今後治験の質を向上するよう努める」といった主旨の回答をしているが、後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえた上で対策をとったにもかかわらず第Ⅲ相試験においても解析除外・一部不採用が多いこと、また、第Ⅲ相比較試験（慢性関節リウマチ）でのアンピロキシカムの扱いに見られるように治験実施計画書が本薬の評価を行うために十分検討された適切なものであるのか否かについて疑問が残ること等、臨床試験の評価が難しいことに変わりはないと考える。

調査会では、選択基準・除外基準に抵触する不完全例が本薬の治験で多く発生したとは考えていないという申請者の主張は認められないとして再度回答が求められた。また、「除外症例が多い場合、治験が適切に実施されたものかどうか疑念を生じ評価することが困難になることは理解している」との回答については、「このような治験では担当者の記載して



いる内容の正確性も疑われる」としてさらなる説明を求めている。

調査会見解③（慢性関節リウマチに対する有効性）に対して申請者は、後期第Ⅱ相試験で用量反応性が認められなかった理由、第Ⅲ相試験の全般改善度が30%程度と低い理由についての考察を行い、慢性関節リウマチに対しての本薬の臨床的有用性はあると回答した。

後期第Ⅱ相用量検討試験においては、251例の患者で5mg、10mg、15mgを投与し至適用量を検討したが、有効率から5mgは臨床用量としてやや低いのではないかと考えられた。そのため、用量反応性を明確にするため、用量検討追加試験（用量反応性の検討試験）を実施した。臨床用量は10～15mgの範囲内にあると考え、10mgを設定した。低用量群としては、10mgと比較して十分に低く、プラセボに近いと考えた1mgを設定した。用量検討試験では、wash-outにより症状が発現するため倫理的に適切でないとして研究者会議で判断されたためwash-outは実施しなかったが、追加試験では本薬の純粋な効果を検証するためwash-outを行った。その結果、有効性は10mgが1mgに比べ有意に優れており、慢性関節リウマチに対する本薬の有効性が確認されたものと判断した。

第Ⅲ相試験の全般改善度については、既承認の非ステロイド性抗炎症薬の慢性関節リウマチに対する第Ⅲ相比較試験成績を比較検討した結果、有効率は概ね20%台であり、本薬の有効性は低いとされた。比較された試験においては、投与直前まで他の非ステロイド性抗炎症薬が使用されており、wash-outされていないことが有効率が低い原因と考えられ、本薬でwash-outを実施した第Ⅱ相用量反応性検討試験では40%以上の有効率を示すとともに1mgと10mgで明確な差を検出したとされた。審査センターでは、この調査会見解に対する申請者の回答の中では海外において実施された試験のデザイン、結果を基にした考察は含まれていないこと、及び最近承認された抗炎症薬やプロドラッグとの比較がないことについても注意が必要と考える。

慢性関節リウマチに対しての薬剤は、非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ薬（免疫抑制剤、免疫調節剤を含む）、ステロイドの3種類という。抗リウマチ薬は免疫異常を是正し、関節破壊を阻止したり寛解導入を図る薬剤であるが、遅効性で直接的な鎮痛効果はなく、そのため、非ステロイド性抗炎症薬は病期全体を通じた鎮痛のために必要であるとされた。本薬の有効性については、用量反応性は明確には認められなかったものの、追加で実施した用量反応性の検討試験では10mgの全般改善度が1mgに比して有意に優れることが示され、本薬の効果は認められたとされた。さらに、第Ⅲ相試験においてITTの最終全般改善度でピロキシカムに有意に優れていること、調査会見解①に対する回答に示したように、安全性にも優れると判断されることから、本薬は慢性関節リウマチに対して臨床的有用性を有していると主張している。調査会では申請用量における有効性は確認できると判断したが、審査センターでは安全性を含めた用量の至適性については引き続き検討が必要と考えた。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない。(平成8年12月24日申請)

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に重大な逸脱例は認められず、GCP 適合と判断した。

#### 4. 審査センターとしての総合評価

申請者は、本薬の特徴として COX-1 に比べ、COX-2 に対して強い阻害作用を有することを主張しているが、国内の臨床試験で 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薬の安全性がより高いことは十分に検証されていないことから、審査センターでは副作用及び使用法についての適正な情報提供が必要と考え、添付文書の使用上の注意に、胃腸障害発生のリスクファクターの高い患者（胃腸障害の既往歴のある患者など）への投与に際しては副作用の発現に留意し、十分な観察を行う旨を明記させた。

提出された資料から、本薬の有効性及び安全性は既存の非ステロイド性消炎鎮痛剤に劣るものでなく、また、事前に十分な情報を提供することにより、安易な使用による安全性への懸念については対応可能と判断している。本品目の承認の可否については、専門委員の意見を参考にしつつ、引き続き検討が必要と考える。



## 審査報告(2)

平成12年10月27日作成

専門協議以降、調査会から指摘された事項も含め、主として以下の点が検討され、必要な対応がなされた。

### ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

調査会で、規定した溶出試験で不良ロットの差別化が可能であることの根拠について照会したところ、審査報告書(1)のロ項に記載の通り可能である旨の説明があったが、それに関連して、本規格における初期処方製剤と最終処方製剤の同等性について説明を求めたところ、国内ではドイツでの製剤と異なり開発段階では1種類のみ処方であるとの説明がなされた。

以上の回答を踏まえ、溶出遅延した製剤の有効性(血中濃度など)に関する情報等から溶出試験の条件が設定されている旨の説明を資料に記載するよう求めたところ、適切に資料が整備されたので了承した。

### ホ. 薬理作用に関する資料

エタノールあるいは塩酸による胃粘膜障害作用に対する本薬の作用について試験を実施し、*in vivo*においてCOX-1選択性とCOX-2選択性の差が反映されるか説明を求めた。

申請者は、塩酸による胃粘膜障害作用に対する本薬の作用について新たに試験を実施した。非選択的COX阻害薬であるピロキシカム(3.0 mg/kg, p.o.)では用量依存的に増悪作用を示したのに対して、COX-2に対して比較的選択的に阻害作用を示す本薬及びニメスリド(3 mg/kg, p.o.)は抗炎症用量で有意な増悪作用を示さなかった。従って、*in vitro*で観察されたCOX-1選択性とCOX-2選択性の差が、動物(ラット)では*in vivo*に反映されると説明された。

審査センターは、この回答を了承した。(なお、COX阻害の選択性と臨床成績との関連に係わる検討についてはト項を参照。)

### ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ヒトの血漿中濃度に認められた複数のピークは、本薬の腸肝循環に加えて粘膜腺からの分泌に伴う腸腸循環に起因するものと考えるとの回答に関して、「粘膜腺からの分泌に伴う腸腸循環」についての明確な説明を求めたところ、「薬物は消化管から吸収されるのみではなく全身循環血から消化管内へ拡散することがある」(Levy G, New Eng. J. Med. 307, 676-678, 1982)及び「薬物の排泄には胆汁中排泄以外に毛細血管内皮、漿膜、縦走筋・輪

走筋・粘膜下の筋層及び粘膜を介して腸管内に排泄される経路が考えられる」(Israili Z.H. et al. Drug Metab. Rev. 15, 1123-1159, 1984) という腸管内への排泄に関する記載に基づいた表現であることが説明され、資料 1 の記載が「腸管内へ排泄された後、腸から再吸収される腸から腸への再循環 (enteroenteric circulation)」に改められた。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### 1) 有効性について

審査センターは慢性関節リウマチにおける至適用量を 5mg でなく 10mg とした明確な根拠を説明するよう再度求めた。申請者は後期第 II 相試験の結果では、最終全般改善度において有意な用量反応を認めなかったが、病状悪化のため担当医が投与中止あるいは患者が服薬を中止した割合は 5mg 群でもっとも高く 9.7%であったこと、また前期 II 相試験ではオープン法であるが 5mg 群より 10mg 群の方が改善率は 28%高かったこと、変形性関節症において前期 II 相試験 (オープン法)、後期 II 相試験 (二重盲検法) とともに 5mg 群より 10mg 群の方が改善率は高かったこと、安全性の面では 5、10、15mg の間に大きな差は認められなかったことから、有効性及び安全性を考慮し 5mg より 10mg が優れると判断したと回答した。

抗リウマチ薬等に係わる選択基準・除外基準に完全に従った場合、新たに除外される症例が多数あり、また「著しく改善が期待されている」としている最終疼痛関節減少数において有意差がなくなることを指摘した。申請者は「疼痛関節減少数」は Wilcoxon 二標本検定では完全除外しても有意な差が認められたものの、両側  $\alpha = 0.05/3$  にて多重性の調整を行った結果、有意差は認められなくなったこと、しかしながら完全に除外基準に従った場合に除外される 7 症例の違反内容 (症例検討会では採用とした理由) は薬効評価に与える影響も小さく、いずれかの群に有利な作用を及ぼすことはないと判断したこと、これらの除外した症例の平均疼痛関節減少数は本剤群で 4.5 個、対照薬群 (ピロキシカム) で 4.7 個であり、7 症例を除くことにより最終疼痛関節減少数において、むしろその差は拡大したことから、7 症例を除外することで検出力が低下し、有意差が認められなくなった可能性がある旨回答した。

用法について、本剤は単独で使用されることは稀であると考えられるが、本剤が 1 日 1 回であることのメリットはあるのかについて尋ねた。申請者は慢性関節リウマチの場合、疾患の性質上長期にわたり、抗リウマチ薬やステロイド薬が多く患者に併用されるが、服薬回数が 1 日 3 回や 2 回に比較すれば 1 回の方がコンプライアンスは良好であること、患者にとって 1 回の服薬剤数を減らすことは有益と考えたと述べた。

### 2) 安全性について

資料 において「本剤が COX-2 を選択的に阻害するので胃腸障害が少ない」と記載されている点について、本記述を見直すことを求めた。申請者は現時点では COX-1 に比較して COX-2 に対して *in vitro* でより選択的に阻害作用を示すという特徴が臨床における消化管障害発現作用に対しどのように関与しているのか明確には分かっていないと回答し、資料 及び添付文書の記載が整備された。

審査センターは以上の回答を了解した。なお、審査センターでは、本薬が既承認の COX 阻害選択性の低い NSAID よりも安全性が高いことを申請者が主張するのであれば、適切な市販後調査によりそのことを証明する必要があると考えており、情報を適切に得るための計画、デザイン上の工夫を検討するよう求めるとともにこの旨を指導した。

#### ○使用上の注意について

2. 重要な基本的注意(1)において、「胃腸障害発生のリスクファクターの高い患者(胃腸障害の既往のある患者など)」との記載を、「消化管障害発生のリスクファクターの高い患者(消化性潰瘍の既往歴のある患者など)」に変更するとの申し出が申請者からあった。この変更については、審査センターは特に問題はないものとする。

#### ○申請製剤名の変更について

販売名を「モービックカプセル 5mg」、「同 10mg」に変更することとなった。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断する。毒薬及び劇薬の指定に関しては、急性毒性等の成績から原体及び製剤は劇薬に該当し、また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。