

衛研発第 3063 号

平成 12 年 11 月 1 日

厚生省医薬安全局長 殿

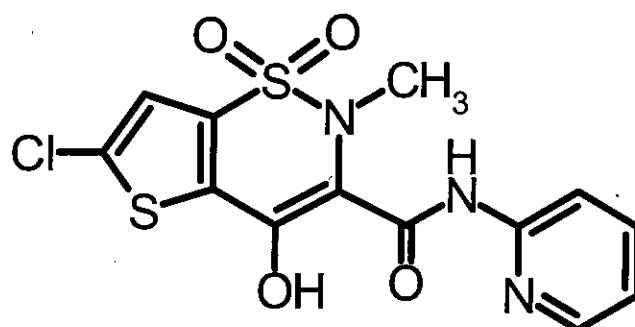
国立医薬品食品衛生研究所長

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]	ロルノキシカム、ロルカム錠 2mg、同 4mg
[一般名]	ロルノキシカム
[申請者名]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 9 年 3 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中ロルノキシカムを 2mg または 4mg 含有する製剤
[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



化学名

(日本名) 6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(2-ピリジル)-2*H*-チエノ[2,3-*e*]-1,2-チアジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド

(英 名) 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-*N*-(2-pyridyl)-2*H*-thieno[2,3-*e*]-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide

審査結果

平成 12 年 10 月 31 日

[販売名] ロルノキシカム、ロルカム錠 2mg、同 4mg

[一般名] ロルノキシカム

[申請者名] 大正製薬株式会社

[申請年月日] 平成 9 年 3 月 28 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、急性疼痛の適応に関して、安全性の観点から本剤が適正に使用されるよう用法・用量及び使用上の注意に投与期間の上限等が設定されている。

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]

1. 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、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎

2. 手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛

[用法・用量]

1. の場合

通常、成人にはロルノキシカムとして 1 回 4mg を 1 日 3 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 18mg を限度とする。

2. の場合

通常、成人にはロルノキシカムとして 1 回 8mg を頓用する。ただし、1 回量は 8mg まで、1 日量は 24mg まで、投与期間は 3 日までを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

審査報告 (1)

平成 12 年 7 月 27 日作成

1. 品目の概要

[販売名]	ロルノキシカム、ロルカム錠 2mg、同 4mg
[一般名]	ロルノキシカム
[申請者名]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 9 年 3 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中ロルノキシカムを 2mg または 4mg 含有する製剤
[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、頸肩腕症候群、肩関節 周囲炎 手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛
[申請時用法・用量]	通常、成人にはロルノキシカムとして 1 回 4mg を 1 日 3 回食後に経 口投与する。頓用の場合には、1 回 8mg を経口投与する。なお、年 齢、症状により適宜増減する。

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

イ. 起原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

ロルノキシカムは、1977 年 Hoffmann-La Roche 社にて合成され、1985 年から Chemie Linz 社（現 Nycomed Pharma 社：デンマーク）により開発がなされたオキシカム系の非ステロイド性抗炎症剤である。本薬は、海外では英国等の欧州各国を含む 23 ケ国で承認されている（1999 年 11 月現在）。本邦では、大正製薬株式会社が 1988 年に導入し、開発が行われた。なお、錠剤からの原薬の溶出性を高めるために製剤の処方が検討された結果、本邦では海外での既承認製剤と異なる処方の製剤が申請製剤とされている（ロ項、ヘ項、ト項参照）。

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

原薬であるロルノキシカムは、その構造を元素分析、NMR、MS 等で決定している。結晶多形については、クロロホルム、ジクロロメタンによる熱時溶解冷却法再結晶品が粉末 X 線回析で未処理の結晶と異なるパターンを示したが、加熱時に未処理品に戻ることよりそれらは溶媒和化合物であると結論している。また不純物については HPLC によって分離を試み、テノキシカム等を認めているが、合成中間体である不純物の一部反応溶媒を変更したことで認められなくなったとしている。強制分解生成物は固体状態では認めず、溶液

状態でのみ分解を認めている。なお純度試験においてテノキシカム及び他の類縁物質の含量上限を規定しており、また劣化製剤（65℃1 ヶ月保存品、含量 88.2%、類縁物質の総量 11.17%）における毒性試験を実施している。（二項参照）

製剤設計において、当初は導入元の処方に基づいた基本処方製剤（欧州既承認製剤）で第Ⅰ相臨床試験を行ったが、データのばらつきが大きい等の結果が得られたため処方の変更を検討した。まず、ロルノキシカム 2mg 錠について溶出性の改善をはかるため

を添加した製剤設計に変更し、さらにその後 2mg 錠に加えて 4mg 錠を臨床試験に使用するにあたって、錠径が大きくなりすぎることより添加物の減量を行う必要が生じ、

の主薬に対する配合比率を減らしても一錠中の配合量を維持すれば十分な溶出速度を確保でき、かつ 2mg 錠と同等の溶出パターンを示すことを確認し、処方変更した製剤（臨床試験使用製剤）を得ている。なお申請にあたっては 2mg 錠も、上記 4mg 錠のスライド処方つまり

含有としており（申請製剤）、これらの錠剤についておのおの生物学的同等性試験が行われている（へ項参照）。

審査センターでは、製剤の含量規格は実測値を考慮して再検討すること、製剤の溶出試験の規格を生物学的同等性の担保の点から見直すこと、製剤設計における

の配合目的について再検討すること等を照会したが、各々について必要な変更等を行う旨の説明があり、回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性については、原薬について長期保存試験、苛酷試験を行っており、苛酷試験の光照射保存においてわずかに分解物が検出されたのみでいずれも大きな問題はなく、長期間安定であるとしている。また、製剤については 2mg 錠、4mg 錠及びその包装品について予備試験を行い、その結果から製剤では 4mg 錠及び包装形態では PTP（PVC）〔材質：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔〕＋オーバーラップ〔材質：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム〕包装を選択し本試験を行っている。苛酷試験では温度及び湿度の影響を受けやすく、また加速試験において 6 ヶ月で含量低下及び分解物の生成が認められたが、長期保存試験の申請時 14 ヶ月のデータでは、ほとんど変化は認められなかったとしている。

なお申請後、長期保存試験について 36 ヶ月までの結果が提出され、若干分解物の増加がみられるが安定であるとしている。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他毒性に関する資料

急性毒性試験は、ラット及びサルを用いて経口あるいは静脈内投与により実施された。ラット経口投与の LD₅₀ 値は雄で 82mg/kg、雌で 37mg/kg、静脈内投与では、雄で 85mg/kg、雌で 34mg/kg、サル経口投与では死亡例はなく、概略の致死量は 400mg/kg を上回る量と推

察された。

亜急性及び慢性毒性試験は、ラット、サル及びヒトを用いて経口投与により実施された。主な所見は、ラットでは潰瘍・びらん等の消化管障害及び腎乳頭壊死等の腎障害、サルではラットと同様な消化管障害で、いずれも本剤のプロスタグランジン生合成抑制作用の過大発現により生じたものと考えられた。ラット 6 週間投与では 0.25mg/kg/日群以上で消化管障害、腎障害及び 1.0mg/kg/日で、死亡例等が認められたため、無毒性量は 0.125mg/kg/日と推察された。サル 6 週間投与では 1.0mg/kg/日群以上で消化管障害及び死亡例が認められたため、無毒性量は 0.5mg/kg/日と推察された。ラット 3 ヶ月間投与（1 ヶ月間休薬）では、消化管障害等が雄で 1.6mg/kg/日群に、雌で 0.4mg/kg/日群以上に認められたため、無毒性量は雄で 0.4mg/kg/日、雌で 0.1mg/kg/日と推察された。ヒト 6 ヶ月間投与では 2.0/1.0/1.5mg/kg/日群（毒性発現の状況により、投与量を投与 1～99 日まで 2.0mg/kg/日、投与 100～140 日まで 1.0mg/kg/日、投与 141～184 日まで 1.5mg/kg/日に増減）の雌雄各 1 例で持続的に血性水様便がみられ、予後不良と判断し、投与 100 日に切迫屠殺された。生存例では 0.5mg/kg/日群の雌及び 2.0/1.0/1.5mg/kg/日群の雌雄に腎障害、同群の雌で消化管障害が認められた。無毒性量は雄で 0.5mg/kg/日、雌で 0.2mg/kg/日と推察された。ラット 12 ヶ月間投与（1 ヶ月間休薬）では本剤投与による影響が最低用量群から認められたため、追加試験が実施され、0.06mg/kg/日群で腎障害が観察されたことより、無毒性量は 0.01mg/kg/日と推察された。なお、本無毒性量における、ラット血漿中未変化体濃度（AUC）は $27.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ で臨床用量でのヒトの推定 AUC ($3.6 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$) の約 7.6 倍であった。サル 12 ヶ月間投与試験（1 ヶ月間休薬）では 0.500/0.600mg/kg/日群（確実な毒性症状を把握するため、投与 39 週～投与終了時まで 0.500mg/kg/日から 0.600mg/kg/日に投与量を増量）で、消化管障害等が認められたため、無毒性量は 0.25mg/kg/日と推察された。なお、本無毒性量におけるサル推定血漿中未変化体濃度（AUC）は $20.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ で臨床用量でのヒトの推定 AUC ($3.6 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$) の約 5.7 倍であった。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット受胎能及び一般生殖能試験では、本剤投与による影響が最低用量群から認められたため、追加試験が実施され、無毒性量は親動物の一般毒性、生殖能に対して雄 0.20mg/kg/日及び雌 0.08mg/kg/日、次世代の発生に対して 0.08mg/kg/日と推察された。ラット及びウサギの催奇形性試験では親動物に毒性が現れる最高用量の 2.7mg/kg/日群においても胎児に催奇形性はみられず、ラット出生児への影響も認められなかった。無毒性量は親動物の一般毒性、生殖能に対してラット及びウサギ共に 0.3mg/kg/日、次世代の発生に対し、ラット胎児では 2.7mg/kg/日、ラット出生児及びウサギ胎児では 0.9mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験では、本剤投与による影響が最低用量群から認められたため、追加試験が実施され、0.03mg/kg/日において分娩障害によると思われる死亡例が認められた。無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能に対して 0.003mg/kg/日、次世代に対して 0.03mg/kg/日と推察された。ラット胎児の動脈管収縮に対する無毒性量は 0.02mg/kg/日と推察された。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験が陰性、哺乳類培養細胞を用いた染

色体異常試験では陽性であったが、マウスを用いた小核試験では陰性であり、試験結果から本剤が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、マウスを用いた 96 週間及びラットを用いた 104 週間連日強制経口投与にて実施され、試験結果から本剤が、がん原性を有する可能性は低いと考えられた。

依存性試験は、反復投与毒性試験及び一般薬理試験で中枢神経系への作用を示唆する所見が認められなかった等の理由により実施されなかった。

抗原性試験は、マウス、モルモット及びウサギを用いて実施され、試験結果から本剤が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

光毒性試験及び光感作性試験はモルモットを用いて実施され、試験結果から本剤が光毒性及び光感作性を有する可能性は低いと考えられた。

ヒト血液中の主代謝物である M-1 を用いたラット単回静脈内投与試験が実施された。毒性は本剤より弱く、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であった。また、劣化製剤をラットに 2 週間経口反復投与した結果、発現した変化及びその程度は本剤とほぼ同等であり、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であった。以上の結果から代謝物及び製剤中の分解物等の毒性は本剤の毒性に影響を及ぼす可能性は低いものと推察された。

審査センターでは、申請者に対し、①ラット急性毒性試験の経口投与と静脈内投与の結果が極めて一致していること、②ラット亜急性及び慢性毒性試験で主に消化管障害及び腎障害が、概ね雄より雌で強く発現し、本剤の血漿中濃度も雄に比べ雌で高値を示し性差が認められたこと、③ラット急性毒性試験、亜急性及び慢性毒性試験において散見されている重量増加を伴う脾臓の肥大及び髄外造血亢進、腸間膜リンパ節の肥大及び炎症変化、血液学的・血液化学的検査値等の変動について詳細な考察を求めた。

申請者は、①経口投与の吸収性（バイオアベイラビリティ）が良好で、投与直後を除き、静脈内投与とほぼ同様な血中濃度推移を示したこと、及び静脈内投与では低用量群における死亡例は、経口投与と同様に消化管障害により投与 2 日以降に観察されていることによる。②いくつかの薬物の薬効あるいは毒性がラットの雄より雌で強く現れ、その原因が薬物代謝酵素の活性と関連していることが一般に良く知られている（佐藤哲男：毒性発現機構の生化学、pp. 267-276、1984 及び北川晴雄他、くすりの代謝、pp. 193-196、1971（南江堂）を引用）。薬物代謝酵素における活性の性差には肝 P450 に関連したものが多く、雄ラットの P450 分子種に関して、CYP2C11、2C13、及び 3A2 の発現に雌ラットとの差異が報告されている（Imaoka S., et al., *Biochem. Pharmacol.*, 51, 1041-1050 (1996) 及び Thomayant P., et al., *Drug Metab. Dispos.*, 23 (7), 688-695 (1995) を引用)。また、これらの分子種は雄ラットでみられる種々の薬物代謝反応に関与し、P450 分子種発現の性差との関連性が指摘されている（Imaoka S., et al., *Biochem. Pharmacol.*, 51, 1041-1050 (1996) を引用）。本剤の主代謝経路に肝 P450 の関与が示唆されることから、肝薬物代謝酵素の活性の違いが薬効あるいは毒性における性差発現の原因と推察される。なお、薬効あるいは毒性に性差が認められるのは通常ラットのみで、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌ等では認めら

れていない。③発生原因及び機序について、赤血球パラメーター減少（貧血）や血中蛋白の減少等は、本剤の主たる毒性変化である消化管障害等の器質的変化（胃・腸・大腸における潰瘍性変化等）に起因して惹起されたものと考えられ、脾臓の重量増加を伴う肥大、髄外造血亢進及び網状赤血球の増加といった造血機能の亢進は、消化管障害に起因した貧血に対する代償変化と位置づけられる。また、消化管の潰瘍や漿膜炎の様な強い炎症反応に起因した変化として、白血球の増加が起こり、二次的に炎症部位に近在する腸間膜リンパ節が肥大、炎症変化を生じたものと考えられる。造血能への影響として、骨髓増生、網状赤血球等が観察されているが、いずれも貧血が付随していることを考慮すると、骨髓は脾臓と同様に貧血に伴う代償変化として機能亢進状態にあることが示唆され、直接的な造血能への影響を示唆するものではないと判断される。免疫能への影響として、胸腺の萎縮性変化が認められたが、これらの変化はいずれも一般状態の悪化を呈して死亡した動物で観察されている変化であり、本剤の直接的な免疫抑制作用を示すものではないと判断される。また、ラットを用いた他の毒性試験でも、本剤による免疫能への影響を示唆する変化は認められなかった。消化管障害並びにその二次的変化と考えられる上記所見の発現状況には性差がみられ、雄より雌の方で強く現れた。この性差は血中未変化体濃度の相違が主要因になっているものと考えられる。種差についてラットとサルの毒性を、急性毒性試験の結果及び亜急性及び慢性毒性試験における無毒性量から比較すると、ラットでより強く発現している。また、両種間の消化管障害並びにそれに関連した上記所見も、ラットにおいてより低用量から現れている。この様な動物種における毒性発現の相違について、血中未変化体濃度の違い、すなわち、ラットがサルよりも高い全身暴露を示すことがその一因と考えられる。また、本剤のヒト臨床適用に際しての安全性の面から考察すると、消化管障害はラットとサルで共通して認められているが、12ヶ月間投与においてこれらの消化管障害が現れない用量（無毒性量）における血中未変化体濃度（AUC）とヒト臨床用量でのAUCを比較すると、ラットで約7.6倍及びサルで約5.7倍に相当する。このことから、本剤投与によりヒトで、重篤な消化器障害が発現する可能性は低いものと考えられる。しかし、臨床試験で消化器障害等の副作用がみられていることから、ヒトへの投与の際には、消化管への影響を十分に考慮する必要があるものと考えられる、と回答している。

審査センターは以上の回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験

ラットカラゲニン足浮腫抑制試験において、本薬の経口投与では、0.1mg/kgより用量依存的な足浮腫抑制作用を示し、1mg/kg以上では頭打ちとなった。また、ラットカラゲニン及びPGE₁誘発足浮腫に対して、本薬は3mg/kgでも抑制作用を示さなかったことから、本薬の足浮腫抑制作用は主にプロスタグランジン産生抑制作用に基づくものとされた。

ラットアジュバント関節炎モデルの予防試験において、本薬を起炎剤注射日より22日後ま

で、1日1回、合計23日間経口投与したところ、注射足では0.03mg/kg（抑制率：56.9%）の用量で、また非注射足においては0.003mg/kg（抑制率：25.9%）から有意な抑制作用を示した。また治療試験において、起炎14日目より本薬(0.03, 0.1mg/kg)を1日1回5日間経口投与したところ、有意な腫脹抑制作用を示した。

ラットフェルトペレット肉芽腫法において、本薬を1日1回6日間経口投与したところ、用量依存的な肉芽腫抑制作用を示した(ED_{25} 値：0.32mg/kg)。

鎮痛作用について、アジュバント関節炎ラットによる屈曲伸展法において、本薬(0.1, 0.3mg/kg)の経口投与による鎮痛作用を示した。また、本薬の経口投与でマウスのライジング反応を用量依存的に抑制した(ED_{50} 値：0.19mg/kg)。

解熱作用について、ラットイースト発熱法において、本薬は3mg/kgより用量依存的な解熱作用を示した(ED_{50} 値：6.2mg/kg)。また、本薬の解熱作用は抗炎症・鎮痛作用に比べて相対的に弱いと考えられた。その理由の一つとして、経口投与後の本薬の脳内濃度が、血漿中の約1.3%と他組織に比べて低く、脳への移行が少ないことをあげている。

その他の薬理作用の検討として、ウサギ多血小板血漿を用いた*in vitro*血小板凝集抑制試験において、本薬はADP凝集に対して抑制作用を示さず、コラーゲン凝集及びアラキドン酸凝集に対してのみ抑制作用を示した(IC_{50} 値：0.11 μ M、0.33 μ M)。

NSAIDsは慢性関節リウマチ及び変形性関節症に繁用されているが、ある種のNSAIDsが軟骨破壊に対して影響を及ぼす可能性が示唆されていることから、主要な軟骨基質の一つであるプロテオグリカンの合成に対する本薬の作用が、ブタ耳軟骨組織を用いた*in vitro*の系を用いて検討された。本薬は、臨床投与量で得られる血漿中濃度付近と考えられる0.1及び1 μ g/mlで、軟骨プロテオグリカン合成をそれぞれ約41%及び46%促進させた。一方、100 μ g/mlでは合成を約36%抑制した。

(2) 同効品との比較

主な動物モデルにおける本薬の抗炎症及び鎮痛作用を、既に市販されているNSAIDsである、インドメタシン、ジクロフェナクNa、ロキソプロフェンNa、メフェナム酸及びテノキシカムの5薬剤と比較された。

本薬の抗炎症作用は、カラゲニン足浮腫法において ED_{30} 値で比較すると対照薬の約 2 倍以上であり、アジュバント関節炎法（治療効果）において ED_{40} 値で比較すると約 9 倍以上であった。また、本薬の鎮痛作用を ED_{50} 値で比較したとき、イースト足浮腫法（ランダーセリット法）において対照薬の約 5 倍以上、アジュバント関節炎法（屈曲伸展法）において約 4 倍以上、アジュバント足浮腫法（跛行法）において約 6 倍以上、酢酸ライジング法において約 2 倍以上であった。

(3) 作用機序

*In vitro*で $[^14C]$ PGE₂の放射活性を測定することによりCOX阻害作用について検討されている。本薬はヒツジ精囊腺ミクロソームのCOX活性を阻害し(IC_{50} 値：0.20 μ M)、その作用はイ

ンドメタシンとほぼ同等で、テノキシカム及びピロキシカムより強かった。

*In vitro*でCOX-1及びCOX-2の酵素標品を用いて、 $[^{14}\text{C}]$ PGE₂の放射活性を測定することにより各酵素活性に対する作用について検討したところ、本薬は濃度依存的な阻害作用を示し、COX-1に対するIC₅₀値は1.0 μM で、その作用はジクロフェナクNa及びインドメタシンより弱く、メフェナム酸、ピロキシカム及びテノキシカムより強かった。また、COX-2に対するIC₅₀値は0.56 μM で、その作用はジクロフェナクNaより弱く、インドメタシン及びメフェナム酸より強かった。テノキシカム、ピロキシカム及びロキソプロフェンNaは、阻害作用を示さなかった。本薬はCOX-1及びCOX-2両酵素に対して、同程度の阻害作用を示した。

*In vitro*でラット腹腔白血球を用いて、Ca²⁺イオノフォアA23187で刺激したとき、本薬は濃度依存的なPGE₂産生抑制作用を示し(IC₅₀値：0.033 μM)、対照薬の中では最も強かった。また、白血球内に取り込まれる本薬及びテノキシカム量を比較したところ、本薬の方がテノキシカムの約2倍多かった。

無処理ラットを用いたCOX-1活性測定系において、アラキドン酸投与1時間前に本薬を経口投与すると、用量依存的な6-keto-PGF₁産生抑制作用を示し(ED₅₀値：0.031mg/kg)、その作用は対照薬と比較して強かった。

また、LPS処理ラットを用いたCOX-2活性測定系において、本薬は用量依存的な6-keto-PGF₁産生抑制作用を示し(ED₅₀値：0.068mg/kg)、その作用はロキソプロフェンNa、ジクロフェナクNaとほぼ同程度で、テノキシカム、ピロキシカム、インドメタシン及びメフェナム酸より強かった。

以上から、本薬の薬効は他のNSAIDsと同様、主にCOX阻害作用に基づくものと推察された。

(4) 消化管障害作用

絶食ラットへ薬物を単回経口投与したとき、本薬の胃障害作用のUD₅₀値は1.9mg/kgであり、その作用はジクロフェナクNa、テノキシカムの約2倍、インドメタシンの約3倍、ロキソプロフェンNaの約6倍及びメフェナム酸の約180倍であった。また、本薬の安全係数は対照薬とほぼ同程度であった。

アジュバント関節炎ラットにおいて、本薬を1日1回5日間経口投与したとき、本薬3mg/kg群及びピロキシカム30mg/kg群は胃潰瘍、小腸出血、小腸潰瘍、小腸穿孔等の消化管障害を示した。一方、本薬1mg/kg群、ピロキシカム10mg/kg群及びインドメタシン3mg/kg群では消化管障害はほとんど認められていない。

ほぼ同様のスケジュールで行ったアジュバント関節炎（治療効果）による薬効試験において、本薬は0.03mg/kg以上で有意な腫脹抑制作用を示したことから、本薬の薬効と消化管障害作用には約30倍以上の開きがあると推測された。

ラットフェルトペレット肉芽腫法において、薬物を1日1回6日間経口投与したとき、本薬は、3mg/kg群で軽度の消化管障害を、10mg/kg群で死亡例、体重減少及び重度の消化管障害を示した。一方、テノキシカムは、10mg/kg群で軽度の消化管障害を、30mg/kg群で体重減少

及び中等度の消化管障害を示し、本薬の消化管障害作用は、テノキシカムの3～10倍強いとされたが、本薬の肉芽腫抑制作用がテノキシカムの約20倍強かったことから、本薬はテノキシカムに比べ、薬効と消化管障害作用の開きが大きいとしている。

(5) 代謝物の作用

ヒツジ精囊腺ミクロソームのCOX酵素標品を用いて、*in vitro*によりCOX活性に対する作用について検討され、本薬の血漿中主代謝物M1及び他の代謝物M4～6のCOX阻害作用は本薬に比べて弱く、 IC_{50} 値は10又は100 μ M以上であったことから、本薬の活性本体は未変化体であるとされた。

(6) 一般薬理試験

本薬は一般薬理試験において、モルモット摘出回腸のBaCl₂収縮に対し、10⁻⁷g/mlから濃度に依存しない収縮増強作用、モルモット摘出気管のイソプロテレノール弛緩に対し10⁻⁶g/mlで弛緩抑制作用を示した。その他、特に作用は認められていない。

審査センターでは、申請者に以下の点について説明を求めた。

軟骨プロテオグリカンの合成に対する作用の臨床上の意味について説明を求めたところ、NSAIDsは変形性膝関節症及び慢性関節リウマチの治療に繁用されているが、関節軟骨に対する作用は必ずしも明らかではないこと、NSAIDsの中には軟骨プロテオグリカンの産生を*in vitro*及び*in vivo*で抑制するという報告もあることから試験が行われたこと、本薬は、*in vitro*の系において、臨床投与量で到達する最高血中濃度（約210～931ng/ml）付近では軟骨プロテオグリカン産生を促進したことから、疾患における軟骨破壊を抑制することが期待されるが、ヒト病態における関節軟骨の減少に対して与える影響については明らかとはなっていないと説明された。

アジュバント関節炎ラットへの連続投与試験において、本薬の3mg及び10mgでは全例の死亡が認められていることから、考察するよう求めた。申請者は、本薬(3、10mg/kg)及びピロキシカム(30mg/kg)投与群は、剖検時まで全例が死亡又は切迫屠殺されたこと、剖検した動物については全例において腹水貯留及び臓器の癒着が、また高頻度に消化管の潰瘍及び穿孔等が認められ、主に消化管障害による腹膜炎、全身衰弱により死亡に至ったものと考えられること、一方、本薬1mg/kg群、ピロキシカム10mg/kg群及びインドメタシン3mg/kg群では消化管障害はほとんど認められていないこと、ほぼ同様のスケジュールで行ったアジュバント関節炎（治療効果）による薬効試験において、本薬は0.03mg/kg以上で有意な腫脹抑制作用を示したことから、アジュバント関節炎ラットにおける本薬の薬効と消化管障害作用には約30倍以上の開きがあることが説明された。

回腸のBaCl₂収縮に対して、10⁻⁷g/mlで増強作用が認められていることについて説明を求めたところ、濃度に依存した作用ではないこと、BaCl₂による収縮が弱いこと、モルモット生体位小腸運動に対して影響を及ぼさなかったこと等から、*in vitro*において偶発的に認め

られた作用であると説明された。

審査センターはこれらの回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、 ^{14}C 標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度は 97.5% より大きかった。ラットにおける炎症及び鎮痛作用に関する薬効発現量、臨床における推定用量等を考慮し、動物における薬物動態試験での投与量は 0.3mg/kg に設定された。

(1) 動物における成績

ラット、サル及びイヌに本薬を単回経口投与したとき、 T_{max} はそれぞれ 1、4 及び 6 時間であり、AUC はイヌ、サル、ラットの順に高かった。また、静脈内投与時との比較による経口投与時のバイオアベイラビリティは、雄ラットで 72.7%、雌ラットで 90.2%、イヌで 78.0% 及びサルで 63.7% であるとされた。雄ラットに ^{14}C 標識体 0.1、0.3 及び 3mg/kg を単回経口投与したとき、血液中放射能濃度は投与 1~2 時間に最高濃度に達した後、二相性の消失を示した。 ^{14}C 標識体及び非標識体経口投与後の血液中放射能濃度及び血漿中未変化体濃度は雄ラットに比べ雌ラットで高く推移した。雄ラットに ^{14}C 標識体を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、血液中放射能濃度は 15 日以降定常状態に達し、最終投与後 24 時間の血液中濃度は初回投与時の 1.5 倍、AUC は 1.1 倍であったとされた。

雄ラットに ^{14}C 標識体を経口投与したとき、大部分の組織では投与 1 時間までに最高濃度に達し、消化管を除くと肝臓、腎臓、血漿の順に高い放射能濃度が認められた。その他の組織中濃度は血漿と同等又はそれ以下であり、脳への移行は低いとされた。大部分の組織において放射能濃度はほぼ血漿と平行して低下し、168 時間後では肝臓、腎臓以外の組織では検出限界以下であった。また、雌ラットの組織中濃度は雄に比べ全般的に高かった。雄ラットに ^{14}C 標識体を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、組織中放射能濃度は 14 回投与までにほぼ定常状態に達し、最終投与後 168 時間では、皮膚、血液、肝臓及び腎臓等に放射能が認められた。肝臓及び腎臓における放射能の存在形態として、未変化体及び 5'位水酸化体 (M1) 及び 3 位炭素の脱離体 (M4) が認められた。妊娠ラットに ^{14}C 標識体を経口投与後 2 時間の胎児中濃度は母体血漿中濃度の 7% 以下であった。

本薬の血清蛋白結合率 ($0.1\ \mu\text{g/mL}$) は、ラット、サル及びイヌで 99.3%、98.6% 及び 97.6% であり、検討濃度範囲 ($0.1\sim 10\ \mu\text{g/mL}$) では結合率の変化は認められなかった。

血漿、尿、胆汁等の代謝物分析及びラット遊離肝細胞系を用いた *in vitro* 代謝試験の結果から、本薬は 5'位水酸化 (M1) に続くグルクロン酸 (M3) 及び硫酸抱合 (M2) 並びに 3 位炭素脱離 (M4) を受けるとされた。ラットでは 5'位水酸化及び 3 位炭素の脱離が、イヌでは 3 位炭素の脱離が、サルでは 5'位水酸化が主代謝経路であるとされた。ラット及びイヌへの経口投与及びサルへの 1mg/kg 静脈内投与後、血漿中放射能の大部分を未変化体が占めた。尿中代謝物はラットでは、M4、M2、M5、M1 の順で認められ、雌では雄に比べ

M1 が多く M2 がわずかであり、1 日 1 回 21 日間反復投与後の代謝物組成に変動は認められなかったとされた。イヌでは M4 が、サルでは M1 及び M4 が尿中の主代謝物であるとされた。ラットにおいて胆汁中の主代謝物は M3 及び M2、糞中の主代謝物は M1 であった。イヌでは糞中放射能の大部分を未変化体が占めた。雄ラットに 0.2 及び 1.0mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時には肝薬物代謝酵素系に変動は認められなかったとされた。

^{14}C 標識体を経口投与したとき、ラットにおける尿糞中排泄は 48 時間までにほぼ終了し、投与量の 53.3～56.8%が尿中に排泄され、サル及びイヌにおける排泄はラットと比べ緩慢であり、サルでは尿中排泄が、イヌでは糞中排泄が多かった。経口投与時の胆汁中排泄率は雌雄ラットで 24.7%及び 34.0%であり、ラットにおいては腸肝循環が認められ、胆汁中放射能の 37%が再吸収された。ラットに反復経口投与した場合の尿糞中への放射能排泄は 15 日目以降ほぼ一定となった。分娩後 10 日目の哺育中ラットに ^{14}C 標識体を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿に比べ高く推移した。投与 8 時間後に最高濃度に達し、血漿中濃度の 6.08 倍を示したが、24 時間以降ほぼ血漿と平行して減少した。

(2) ヒトにおける成績

本薬の薬物動態は、本邦では健康成人を対象に検討された。海外では、Nycomed Pharma 社（前社名 Chemie Linz 社）処方製剤を用いて健康成人、高齢者、患者（慢性関節リウマチ及び変形性関節症、肝及び腎障害）における薬物動態について検討された。

健康成人男子（本邦）を対象に本薬 2、4 及び 8mg（製剤）を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の平均血漿中濃度は 0.5 時間で最高値に達した後、二相性の消失を示した。Cmax 及び AUC は投与量に比例し、消失半減期は 2.30～2.83 時間であった。本薬 2mg を食後 30 分を経口投与したとき、空腹時と比較して Tmax は 0.8 時間延長し Cmax は約 35%低下したが、AUC 及び消失半減期には有意な差は認められなかった。本薬 8mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は 7 回投与以降ほぼ定常状態に達し、初回及び最終回投与時の薬物動態パラメータに有意な変動は認められなかった。経口投与時の血漿中主代謝物は M1、尿中主代謝物は M1 及びその抱合体であるとされた。

健康成人男子（海外）に ^{14}C 標識体 4mg を経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 40 分までに最高濃度に達し、120 時間までの尿及び糞中には、投与放射能の 31.5%及び 41.4%が排泄された。血漿中総放射能の大部分を未変化体が占め、尿中主代謝物は M1 及びその抱合体であるとされた。健康成人に本薬溶液（4mg）を経口又は静脈内投与したときの未変化体の AUC 比から、消化管における本薬の吸収はほぼ完全であるとされた。海外において、高齢者（66～79 歳）を対象に本薬 4mg 錠を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは初回投与時と差はなく、また、健康成人男子における成績とほぼ同様であるとされた。慢性関節リウマチ及び変形性関節症患者に本薬 4mg 錠を 1 日 2 回経口投与した時の 6 日目の血漿及び滑液中の未変化体濃度を検討した結果、定常状態における滑液中の Cmax 及び AUC は、それぞれ血漿の 45%及び 48%であり、蛋白結合率より求めた非結合型の Cmax 及び AUC は血漿と滑液で等しいとされた。本薬 8mg 錠を肝障

害患者（肝硬変、又は臨床検査あるいは超音波診断等により肝疾患が認められた患者）に 1 日 2 回 3 日間反復経口投与し、また、腎障害患者（クレアチニンクリアランス 60mL/min 以下）に単回経口投与したとき、肝障害患者では最終投与時の T_{max} （2.04 時間）が、健康成人（1.46 時間）と比較して大きかった以外は有意な差は認められなかったとされた。

ヒトにおける血清蛋白結合率は $0.1 \mu\text{g/mL}$ で 99.3%であり、検討濃度範囲（ $0.1 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ ）においては結合率の変化は認められず、また、主にアルブミンと結合するとされた。ヒト肝ミクロゾーム及びヒト P450 発現系を用いた代謝試験の結果、本薬の主代謝経路である 5'位水酸化に関与する代謝酵素は CYP2C9 であるとされた。ヒト肝ミクロゾーム及び CYP2C9 発現系における本薬の V_{max}/K_m は、テノキシカムのそれぞれ 82.1 倍及び 61.6 倍であったことから、本薬の短い消失半減期は 5'位水酸化活性の差に基づくものとされた。ヒト肝ミクロゾームにおいて、CYP2C9 基質（メフェナム酸）の代謝に対する本薬の IC_{50} は $4 \mu\text{M}$ であり、CYP2D6 及び 3A4 基質（デキストロメトルフアン及びミダゾラム）の代謝に対する本薬の IC_{50} は $500 \mu\text{M}$ 以上であった。

薬物相互作用に関して、海外において健康成人又は患者を対象に実施された試験成績が提出された。本薬 4mg 錠の反復経口投与により、ジゴキシン（0.25mg）のクリアランスの低下、アスピリン 900mg 反復経口投与時のサリチル酸ナトリウム及び本薬の AUC の低下、グリベンクラミド 5mg 単回経口投与時の血漿中グルコース濃度の低下、並びに炭酸リチウム（250mg）の C_{max} の上昇が認められた。また、本薬（4mg 又は 8mg）の反復経口投与により、メトトレキセート（5～15mg）の AUC の上昇がみられた。さらに、本薬 4mg とワルファリン（2～7mg）の併用後、本薬のみを休薬したところ、ワルファリンの血漿中濃度の低下とそれに伴うプロトロンビン時間の有意な短縮が認められた。

提出された資料においては、基本処方製剤（欧州既承認製剤）、溶出性を改良した製剤（臨床試験使用製剤）及び主薬に対する

率を変更した製剤（申請製剤）の 3 種類の製剤が用いられた（口項、ト項参照）。

生物学的同等性試験は、申請製剤及び臨床試験使用製剤の計 7 製剤について、健康成人男子を対象としたクロスオーバー法により実施された。その結果、申請製剤については生物学的同等性が立証されたが、臨床試験使用製剤について検討した 2 試験においては、一部のパラメータで検出力が基準値に及ばなかったとされた。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

本薬の代謝には主に CYP2C9 が関与するとされているが、日本人における本薬の血漿中濃度に関する個体差について説明することを求めた。その際、欧州添付文書や文献報告も踏まえて、外国人データとの比較考察を行うよう指摘した。申請者より、本薬のヒトにおける主代謝経路は M1 への 5'水酸化反応であり、*in vitro* 代謝試験及び未変化体の消失に対する M1 生成の寄与等から判断すると、本薬は肝 CYP2C9 による代謝反応で消失すると考える旨回答された。海外では、本薬 2、4 及び 6mg を 1 日 2 回経口投与時の投与量群間の薬物動態パラメータに比較的大きな個体間変動が認められており、また、臨床試験に参加

した被験者 468 名中、特に AUC が著しく高い値を示した 2 名においては、副作用により試験を中止したと報告された。CYP2C9 の遺伝子変異型と薬物代謝活性に関する最近の報告 (Mamiya K. et al., *Epilepsia*, 39, 1317-1323 (1998); Skojdt N.M. et al., *Clin Pharmacokin*, 34, 421-428 (1998); 千葉 寛, *日薬理誌*, 112, 15-21 (1998)等) を踏まえると、少数の被験者で認められた薬物動態パラメータの極端な相異には、遺伝多型が関与する可能性も考えられると回答された。日本人被験者全 183 名における未変化体及び主代謝物 M1 の血漿中濃度について、処方変更の影響も考慮した上で外国人における試験成績と比較した結果、日本人と外国人で個体間変動に著しい差はないものと考えたと回答された。以上の検討を踏まえ、添付文書の薬物動態の項に血漿中濃度の個体差についての記載が追加された(ト項も参照)。

本薬のように消失半減期が短い非ステロイド性抗炎症剤の臨床的有用性について質問したところ、特に安全性の観点から、文献報告及び臨床試験成績に基づいた説明がなされ、資料に追加記載がなされた。更に、製剤の特長として、鎮痛効果の速効性が主張されているが、溶出性を改良した製剤における薬物動態について、溶出性及び臨床試験成績と関連づけた説明を求めたところ、他のショートアクティング抗炎症剤との間で溶出性を比較した試験成績及び効果発現時間をプラセボあるいは改良前製剤と比較した臨床試験成績が提出された。また、改良製剤では Cmax が高くなったことによる副作用発現の可能性等についても考察するよう求めたところ、副作用の種類及び発現率は同様であったと回答された。

組織内分布において放射能が甲状腺及び皮膚に残留していると考えられる点について説明を求めた。甲状腺においては、単回経口投与後 24 時間の放射能濃度は他の組織と比べ最も高い値を示したが、168 時間後には検出限界以下となり、反復投与においても同様であったこと及び毒性所見は特に認められなかったと回答された。皮膚における放射能の消失は最も遅く、投与 840 時間後でも 24 時間値の約 37%の濃度が検出された。放射能の存在形態は明らかにされていないが、同様に残留傾向が認められる肝臓及び腎臓での検討では、放射能の 40~50%が未変化体であり、その他に M1 及び M4 が検出されたことから、皮膚においても同様な代謝物が分布しているものと考えたと回答され、資料中に追加記載がなされた。また、乳汁中濃度が血漿中濃度より高く推移した理由について考察を求めたところ、本薬の脂溶性が高いことによるものと考えているが、乳汁からの消失は血漿より速やかであったことから、乳汁への移行性は比較的高いものの滞留する傾向は少ないものと考えたとの回答がなされた。審査センターでは本剤の乳汁移行については使用上の注意に適切に反映されているものと判断した。

生物学的同等性試験において、同等性の基準を満たさない試験についての説明を求めたところ、該当する 2 試験で用いられた製剤は、いずれも後期第Ⅱ相試験以前の臨床試験で用いられた 2、4 及び 6mg 錠であった。これらの製剤と申請製剤との生物学的同等性について考察したところ、2 及び 4mg 錠については申請製剤との生物学的同等性が直接証明されていること、また、6mg 錠については溶出試験成績等を踏まえると申請製剤と生物学的に同等な製剤である可能性が高いものと考えたとの回答がなされた。また、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って解析した結果は、生物学的同等性の判定基準

の範囲内であった。以上を踏まえて、検討した製剤については生物学的に同等であると判断している旨回答され、資料中にこれらの説明及び試験に用いた製剤についての記載が追加された。

審査センターは以上の回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

(1) 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験は、導入元の CL Pharma 社（前社名 Chemie Linz 社）の処方をベースとした基本処方の錠剤を用い、0.5～16mg 空腹時単回投与、食事の影響の検討（2mg クロスオーバー）、1 回 2、3mg、1 日 3 回 7 日間の食後反復投与が行われた。その結果、血漿中濃度推移は個体間のバラツキが大きく、また T_{max} は溶液で行われた外国人データより遅延した結果であった。

これは原薬自体の難溶性に基づくものと考えられたため、溶出性を改善した錠剤の処方（ ）を行い、ヒトでの薬物動態を検討した。その結果、この錠剤では血漿中濃度推移の個体間バラツキが小さいこと、T_{max} が溶液で行った外国人データと同程度に短いことが確認された。あらためてこの錠剤を用い 2～8mg 空腹時単回投与、食事の影響の検討（2mg クロスオーバー）、1 回 8mg、1 日 3 回 7 日間の食後反復投与が行われた。その結果臨床上特に問題となる異常所見、臨床検査値の異常変動は認められず、反復投与は 1 日 3 回が妥当と判断された。

(2) 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相試験以降の臨床試験に関しては、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン（1985.5）」に基づき、慢性炎症性疾患群については慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対して試験が行われた。また急性炎症及び急性疼痛疾患群については抜歯後疼痛、手術後疼痛、外傷後疼痛が選択された。

(a) 慢性関節リウマチ

前期第Ⅱ相試験はオープン試験により 1 回 2mg 1 日 3 回（1 日 6mg）から開始し、1 日 24mg まで 6 週間投与され、初期的検討及び至適用量の推定が行われた。その結果、6mg では効果不十分で増量した症例が 47.6%（10/21）あったこと、「有用」以上の有用率が 25.0%（3/21）であり、12mg 群 30.3%（10/33）、18mg 群 48.0%（12/25）と比べ低かったことより、6mg では用量不十分と考えられた。安全性については各群間に差を認めなかった。

後期第Ⅱ相試験（用量探索二重盲検試験）は、1 日 3、12、18mg 分 3 で 6 週間行われた。

その結果、副作用の発現は用量とともに増加したが（3mg 群 10.8% (7/65)、12mg 群 15.6% (10/64)、18mg 群 19.4% (12/62)）、有効性は用量反応性が明確でなく、至適用量の判定は困難であった。原因は NSAIDs に反応しにくい活動性の低い患者が含まれていたためと考え、本試験での結果を踏まえ、選択基準及び改善度の評価方法について設定し直した上であらためて至適用量設定試験が行われた。

後期第Ⅱ相試験（用量設定二重盲検試験）は、見直した慢性関節リウマチの活動性に関する選択基準（より活動性の高い被験者を選択）及び改善度の判定方法を用い、プラセボ、12mg、18mg 分3を4週間投与した。その結果、主要評価項目である最終全般改善度の「改善」以上は、プラセボ群、12mg 群、18mg 群でそれぞれ 10.0% (5/50)、34.0% (17/50)、31.5% (17/54) であり、プラセボ群と 12mg 群間 ($p = 0.0228$)、プラセボ群と 18mg 群間 ($p = 0.0430$) に有意差が認められた。患者の印象による「良くなった」以上の患者の割合はプラセボ群、12mg 群、18mg 群、それぞれ最終評価日で 31.3% (15/48)、30.0% (15/50)、39.6% (21/53) であり、3 群間に有意差はみられなかった。副作用発現率はプラセボ群、12mg 群、18mg 群でそれぞれ 13.4% (9/67)、26.6% (17/64)、12.5% (9/72) であり、18mg 群の副作用発現率は 12mg 群より低かったが、NSAIDs 特有の消化器系副作用の発現はほぼ同程度であったこと、12mg 群で認められた過敏症、精神・神経系の副作用はプラセボ群においてもほぼ同程度認められたことより、本質的に 18mg の安全性は 12mg とほぼ同程度と申請者は考えた。一方変形性関節症における二重盲検試験では 18mg の副作用発現率は 12mg 群より有意に高かったことから、本剤の慢性関節リウマチに対する至適用量は 1 日 12mg と申請者は判断した。

第Ⅲ相比較試験では、二重盲検法により、インドメタシン 75mg を対照薬として本剤 12mg を 6 週間投与し、臨床的有用性が比較された。その結果、主要評価項目である最終全般改善度において「改善」以上は本剤群、インドメタシン群（I 群）それぞれ 29.2% (26/89)、16.7% (15/90) であり ($p = 0.0458$)、改善率の差の 90%信頼区間は 0.023~0.228 であり、本剤群の I 群に対する非劣性が確認された。最終評価時における患者の満足度（「満足」以上）は、本剤群は I 群に比し有意 ($p = 0.0164$) に高かった。副作用発現率は本剤群、I 群それぞれ 20.2% (18/89)、26.7% (24/90) であり、両群とも消化器症状が多かった。概括安全度において「安全である」は本剤群、I 群それぞれ 79.8% (71/89)、73.3% (66/90) であった。有用度において「有用」以上は本剤群、I 群それぞれ 28.1% (25/89)、14.4% (13/90) であり、本剤群が I 群より有意 ($p = 0.0256$) に高かった。

(b) 変形性関節症

前期第Ⅱ相試験では、オープン試験により 1 日 12、18、24mg 分3を4週間投与し、初期的検討、至適用量の推定が行われた。その結果、最終全般改善度において「中等度改善」以上は、12、18、24mg 群それぞれ 73.9% (17/23)、73.7% (14/19)、92.3% (12/13) であった。副作用発現率は 12mg 群、18mg 群、24mg 群でそれぞれ 4.5% (1/22)、15.0% (3/20)、40.0% (6/15) と用量とともに上昇した。

後期第Ⅱ相試験では、1日6、12、18mg分3を4週間投与し、二重盲検法により用量反応性について検討が行われた。その結果、最終全般改善度における「改善」以上は、6mg群が77.1% (54/70)、12mg群が84.1% (58/69)、18mg群が81.5% (53/65)と有意差が認められなかったが、副作用発現率は、6mg群が13.4% (11/82)、12mg群が13.6% (11/81)であるのに対し、18mg群が30.1% (25/83)と、18mg群の副作用発現率は、6mg群、12mg群に比し有意に高かった（それぞれ $p = 0.0094$ 、 $p = 0.0105$ ）。概括安全度において、「安全である」は6mg群、12mg群、18mg群でそれぞれ86.6% (71/82)、86.4% (70/81)、69.9% (58/83)であり、18mg群の安全率は6mg群、12mg群に比し有意に低かった（それぞれ $p = 0.0245$ 、 $p = 0.0270$ ）。これらのことから申請者は変形性関節症に対する至適用量を12mgと判断した。

第Ⅲ相比較試験は、二重盲検法により、ジクロフェナクナトリウム75mgを対照薬に本剤12mgを4週間投与した。その結果、主要評価項目である最終全般改善度において「改善」以上は本剤群72.3% (68/94)、ジクロフェナクナトリウム群（D群）65.3% (62/95)であり、有意差は認められなかったが、改善率の差の90%信頼区間 $-0.040 \sim 0.181$ より本剤の有効性はジクロフェナクナトリウムに対し劣らないと判断された。患者の印象では、最終評価時の「良くなった以上」は本剤群80.9% (76/94)に対し、D群83.2% (79/95)であった。副作用発現率は、本剤群、D群それぞれ25.2% (27/107)、25.9% (28/108)であり、このうち消化器症状は本剤群29件、D群16件と、本剤群の方が多かった。概括安全度において「安全である」は本剤群、D群それぞれ74.8% (80/107)、73.1% (79/108)であった。有用度において「有用」以上は、本剤群、D群それぞれ59.2% (58/98)、53.0% (53/100)であり、有意差は認められなかった。

(c) 腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎

第Ⅱ相試験では、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対し、1日6、12、18mg分3を2週間投与し、オープン試験法により比較検討した。その結果、最終全般改善度において有意差は認められなかったが、「改善」以上は6mg群が47.2% (17/36)であったのに対し、12、18mg群ではそれぞれ63.9% (23/36)、60.5% (23/38)であった。副作用発現率は、6、12、18mg群でそれぞれ17.8% (8/45)、7.1% (3/42)、17.4% (8/46)であった。以上より腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対し、1日12mg以上で有用と考えられたが、1日18mgの副作用が12mgより高かったことを踏まえ、至適用量は1日12mgと申請者は判断した。

第Ⅲ相比較試験では、二重盲検法により本剤12mgをジクロフェナクナトリウム75mgを対照薬として比較検討した。その結果主要評価項目である最終全般改善度において「改善」以上は本剤群、ジクロフェナクナトリウム群（D群）それぞれ60.8% (76/125)、55.7% (73/131)であり、改善率の差の90%信頼区間は $-0.051 \sim 0.152$ で本剤群のD群に対する非劣性が確認された。副作用は本剤群で21.6% (32/148)、D群で28.0% (46/164)に認められ、両群とも消化器症状が多かった。概括安全度において「安全である」は本剤群、D群それぞ

れ 77.8% (112/144)、73.4% (116/158) であった。有用度において「有用」以上は本剤群、D 群それぞれ 58.1% (72/124)、46.6% (61/131) であり、有用率の差の 90%信頼区間は 0.013～0.217 で、本剤群の有用性は D 群と同等（非劣性）であった。副次的評価として行われた ITT 解析では、最終全般改善度において「改善」以上は本剤群、D 群それぞれ 58.9% (86/146)、50.6% (83/164) であり、改善率の差の 90%信頼区間は -0.010～0.176 で本剤群の有効性は D 群と同様であった。また有用度において「有用」以上は本剤群、D 群それぞれ 56.2% (82/146)、42.7% (70/164) であり、本剤の有用率は D 群に対し有意 ($p = 0.0178$) に高かった。

(d) 抜歯後疼痛

前期第Ⅱ相試験ではオープン法により 4、6、8mg 1 回投与し初期的検討及び至適用量の推定を行った。その結果 4mg 群は「著明改善」率、「中等度改善」以上の改善率、疼痛消失率の最高値、1 時間値及び 5 時間値がいずれも 6mg 群、8mg 群と比べてやや低かった。

後期第Ⅱ相試験では 4、6、8mg を 1 回投与し、二重盲検法により用量が検討された。その結果、生命表法による累積疼痛消失率の推移は、2 群間ごとでは有意差は認められなかったが、いずれの時間でも 8mg 群が 4mg 群及び 6mg 群より疼痛消失率は高値であった。患者の印象で「効いた」以上の割合は、4mg 群、6mg 群、8mg 群それぞれ 90.7% (78/86)、81.3% (74/91)、91.8% (78/85) であり、「よく効いた」はそれぞれ 37.2% (32/86)、39.6% (36/91)、54.1% (46/85) であり、いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。疼痛全般改善度において「中等度改善」以上は 4、6、8mg それぞれ 81.4% (70/86)、73.6% (67/91)、85.7% (72/84) であり有意差は認められなかったが、「著明改善」はそれぞれ 39.5% (34/86)、37.4% (34/91)、56.0% (47/84) であり、8mg 群が 6mg 群より有意 ($p = 0.0473$) に高く、また 8mg で副作用は認められなかった。このことより抜歯後疼痛に対する至適用量は 1 回 8mg と申請者は判断した。

第Ⅲ相比較試験では本剤 8mg を二重盲検法によりメフェナム酸 500mg を対照薬として比較検討した。その結果、疼痛全般改善度において「中等度改善」以上は、本剤、メフェナム酸群 (M 群) それぞれ 78.4% (87/111)、69.9% (79/113) であり、改善率の差の 90%信頼区間は -0.011～0.180 で本剤の M 群に対する非劣性が確認された。有用度において「有用」以上は本剤群、M 群それぞれ 79.3% (88/111)、78.6% (88/112) であり、有用率の差の 90%信頼区間は -0.083～0.097 で本剤群の有用性は M 群と同等（非劣性）であった。

(e) 手術後疼痛、外傷後疼痛

第Ⅱ相試験では 1 回 4、6、8mg を 3 日間投与し、オープン試験により比較検討した。その結果最終全般改善度において「改善」以上は 1 回 4、6、8mg それぞれ 73.9% (17/23)、90.3% (28/31)、100% (24/24) であった。

第Ⅲ相試験では、ロキソプロフェンナトリウム 60mg を対照に本剤 8mg 1 日 3 回 3 日間投与し、二重盲検法により比較検討が行われた。その結果、最終全般改善度において「改善」

以上は本剤群、ロキソプロフェンナトリウム群（L 群）それぞれ 82.3%（93/113）、81.7%（89/109）であり、有意差は認められなかったが、改善率の差の 90%信頼区間 -0.078～0.091 より手術後疼痛、外傷後疼痛について L 群に対し同等（非劣性）と判断された。副作用発現率は本剤群、L 群それぞれ 12.1%（16/132）、9.2%（12/131）であり、本剤群では消化器症状が L 群より多かった。概括安全度において「安全である」は、本剤群、L 群それぞれ 87.9%（116/132）、90.8%（119/131）、有用度において「有用」以上はそれぞれ 77.2%（88/114）、78.2%（86/110）であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

（f）慢性関節リウマチ長期投与試験

慢性関節リウマチ用量設定二重盲検試験より至適用量は 1 日 12mg と判断されたため、「鎮痛消炎剤の評価方法に関するガイドライン（1985.5）」に基づき慢性関節リウマチに対し 24 週以上 48 週までを目標に投与し、長期投与時の臨床的有用性をオープン試験により検討した。総投与例数は 134 例であり、12 週以上投与 108 例（80.6%）、24 週以上投与 82 例（61.2%）、48 週投与 30 例（22.4%）であった。全般改善度において「改善」以上は 24 週では 32.9%（23/70）、48 週では 37.0%（10/27）、最終評価日では 29.8%（34/114）であった。副作用は 129 例中 40 例（31.0%）に 63 件認められた。腹痛、胃潰瘍、腹部不快感等の消化管障害が 25 件と最も多く、発疹、瘙痒感等の過敏症が 10 件、頭痛 3 件などが認められた。臨床検査値異常は、因果関係が否定できないものは GOT 上昇 2 例（1.7%）、GPT 上昇 2 例（1.7%）、BUN 上昇 3 例（2.5%）等であり、白血球数異常（因果関係が「おそらく無し」、又は「無し」と判断されている）は 7 例（5.8%）に認められた。

＜審査センターでの審査の概要＞

（1）有効性に関する評価

1) 効果発現が速いことに関して

本剤の特徴として効果の発現が速いことをあげているが、類薬との比較で臨床試験成績からそのことが証明できているか尋ねた。申請者は抜歯後疼痛に対する第Ⅲ相試験で、メフェナム酸 500mg と本剤 8mg では最終的な疼痛消失率に差はないが、投与 1 時間後における疼痛消失率は本剤群で 35.1%、メフェナム酸群で 23.4%と、有意でないものの投与 5 時間後まで疼痛消失率は本剤群で高く推移したこと、効果発現時間に関しては前期第Ⅱ相、後期第Ⅱ相試験でも同様の傾向を示したことを回答した。また Nycomed Pharma 社の検討により、抜歯後の疼痛消失までの効果発現時間は、製剤である本剤群で 32 分であり、欧州における既承認製剤の 44.5 分に比して速やかであったことを回答した。

2) 慢性関節リウマチにおける有効性について

慢性関節リウマチ後期第Ⅱ相用量設定二重盲検試験において、患者の印象ではプラセボ

群と実薬群に有意差が認められず、第Ⅲ相試験における患者の満足度と関連していないことについて説明を求めた。これに対し、申請者は、後期第Ⅱ相試験においては患者の印象は５段階評価、医師の最終全般改善度は７段階評価と異なり、後者は疼痛症状の改善状態を重視していることなどによるものと考えられること、後期第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験との関連については両試験における評価の方法が異なることを理由として挙げた。また後期第Ⅱ相試験では、患者自身の改善の判定が症状の改善判定であるのか疾患自体の改善判定であるのか不明確であり、治療による QOL の改善を反映していないと考えられたことから、第Ⅲ相試験では、患者の評価対象を「疼痛点数」と「日常生活動作（上肢、下肢）」を重視した QOL 主体の 7 段階評価に変更したことを述べた。

第Ⅲ相比較試験の主解析が、慢性関節リウマチでは ITT (Intention-To-Treat) 解析とした一方で、他の試験では PC (Protocol-Compatible) 解析とした理由について尋ねた。これに対し申請者は、慢性関節リウマチでは、実際の臨床現場への適用を考えて ITT としたこと、実施計画書に規定した選択基準、除外基準で選ばれる患者群は通常の医療現場で NSAIDs の投与対象となる患者と大差ないと考えられたこと、等を述べた。一方他の疾患では、実施計画書作成時点で比較対照薬との効力比較を主目的とし、選択基準、除外基準、併用療法等は薬効を明確に検出できるよう限定して規定しており、患者の均質性を上げるためには、規定から逸脱して薬効の検出が困難となった症例は除外することが適当と判断されたためであると申請者は述べた。

慢性関節リウマチ、変形性関節症での第Ⅲ相比較試験で、本剤の悪化率が対照薬に比較してやや高いことについて尋ねた。申請者は、統計的には有意差でなかったこと、NSAIDs においては responder と non-responder の個人差が大きく、このために NSAIDs は 2 週間ほど投与して効果、副作用の有無をみながら必要に応じて切り替えることが必要であること等を回答した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

3) 手術後疼痛・外傷後疼痛における有効性について

手術後疼痛・外傷後疼痛第Ⅲ相試験において、最終全般改善度をこの 2 疾患合計で解析しているが、解析はそれぞれに対して行うものと想定されており、また目標症例数の設定も別々に行っており、そのうちで外傷後疼痛では PC 解析、ITT 解析ともに同等性（非劣性）が示せていないにも関わらず、本剤を外傷後疼痛に有効であると判断した理由について尋ねた。これに対し申請者は外傷後疼痛、手術後疼痛とも基本的に炎症の病態は同一であり、治験はほぼ同一の方法で行われ、主要評価項目はいずれも最終全般改善度であり、開鍵前に、副次的に両疾患を合計し解析しても、急性疼痛に対する本剤の有効性を検討する点では妥当と判断したと回答した。また、第Ⅱ相試験で原因ははっきりしないが、有効率が全体的に高く出過ぎたため、第Ⅲ相試験における外傷後疼痛の症例数を少なくしてしまったことを、同等性（非劣性）を検出できなかった理由に挙げた。

4) その他

本試験の中で除外症例が多く、総症例に対し有効性解析対象例の除外率が 20%以上にのぼっているものが、慢性関節リウマチに対する後期第Ⅱ相試験（用量探索二重盲検試験）、同じく後期第Ⅱ相試験（用量設定二重盲検試験）、同じく第Ⅲ相比較試験、腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎に対する第Ⅱ相試験、同じく第Ⅲ相比較試験であり、これらについて、治験の質について尋ね、さらに努力すれば避けられた除外症例について分析を求めた。申請者は観察期間、症例の組み入れ、併用薬等に治験担当医師への徹底不足があったこと、それに対しモニタリングによる実施計画書の徹底が必要であったとの回答を行い、審査センターは回答を了解した。

(2) 安全性に関する評価

1) 本剤がショートアクティング（効果持続時間が短い）薬剤であることについて

審査センターでは、従来のオキシカム系薬剤が 1 日 1 回投与で患者の服薬コンプライアンスが向上することが特徴であったが、本剤は血漿中濃度半減期が短く、用法が 3 回/日であることについてメリットがあるか尋ねた。申請者はショートアクティングの薬剤は服薬コンプライアンスが劣るが、肝障害、腎障害等の臓器障害が存在する場合は一般的にロングアクティング（長時間作用）の薬剤がより血中濃度が上昇する懸念が指摘されることを述べ、高齢者や腎障害、肝障害患者にはショートアクティングの薬剤の方が、安全の面からは望ましいことを述べた。また全試験について高齢者、非高齢者に分けて解析をしたところ、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患とも高齢者、非高齢者の間に副作用発現率に差はなく、その種類、程度にも差はなかったことを述べた。しかしながら本試験では肝障害、腎障害を有する患者は対象になっておらず、このため「使用上の注意」において、重篤な腎障害、肝障害のある患者への投与は禁忌とし、肝障害、腎障害またはその既往歴のある患者には慎重投与とすることを記載してあると回答した。

2) 消化管障害について

審査センターでは消化管障害の発現についてより詳細な情報の提供を求めた。申請者は慢性炎症性疾患においては高度（治験実施時の治験担当医の判断に基づく）が 0.2% (2/1319)、中等度が 4.5% (60/1319) 及び軽度が 8.9% (117/1319) であり、高度と判断された 2 例中 1 例は胃・十二指腸潰瘍で入院、本剤投与中止し抗潰瘍剤の投与により軽快・消失し、他の 1 例は胃痛・胃部不快感・嘔気、本剤減量・中止により消失した。発現までの期間は、慢性炎症性疾患においては投与開始から一週間以内に副作用の約 50%が発現し、1 ヶ月以内に 88.0%が発現し、そのうち消化性潰瘍は投与 2 週以降発現していたこと、急性疼痛疾患では投与 1 日でほとんどの副作用が発現しており、消化性潰瘍の発現はなかったことを回答した。

申請者は本剤と他の NSAIDs を投与したときの胃・十二指腸粘膜への影響を内視鏡的に

検討した海外試験成績の要約を参考資料として示した（

）。これらによれば、健康成人において糞中出血量は統計学的には有意ではないものの本剤がインドメタシンより少なかったこと、慢性関節リウマチ患者において内視鏡による胃粘膜状態は本剤よりインドメタシン群の方が有意に悪化していたこと、健康成人において本剤よりナプロキセンの方が胃粘膜の悪化の程度が有意に高かったことを述べ、以上のことからショートアクティング型 NSAIDs に属する本剤は、他のショートアクティング型 NSAIDs 同様、ロングアクティング型 NSAIDs に比し高い忍容性を示すことが期待されると回答した。しかし本邦で行われた試験の中では、消化管障害は他の NSAIDs とほぼ同様に出現しており、他の NSAIDs と比較しての安全性については、今後市販後調査において確認が必要であると判断する。

3) 肝腎障害について

本剤の半減期が 2～3 時間と短く、他の NSAIDs に比した特徴として、代謝が速やかであることにより肝・腎障害を有する患者、高齢者、胃腸障害発現に安全性が期待されると申請者は述べているが、本邦及び海外における臨床試験、あるいは市販後データからこの有用性が示されているかを審査センターは尋ねた。申請者は、肝・腎障害を有する患者は試験には組み入れられていなかったことから直接の結果は得られていないが、本邦における肝・腎の副作用という観点からは、副作用発現率は肝 0.8% (17/2017)、腎 0.7% (15/2017) であり、海外臨床試験では肝 0.3% (10/3595)、腎 0.4% (16/3595) であり、他剤のデータと比較を行ったところ、肝・腎の副作用発現頻度に差はみられなかったことを回答した。

4) 死亡・重篤な有害事象について

安全性について、すべての試験において副作用の重症度について記載し、国内外の重篤な有害事象の集積データをもとに使用上の注意などの整備をするよう指摘した。なお、海外試験において長期投与試験中に心筋梗塞で死亡している症例があったが、本薬との関連性は疑わしいと判断されている。

本邦における試験を通じて本剤群にみられた重篤な有害事象は、「治療のため入院」に該当する症例が 4 例であり、その内訳は胃・十二指腸潰瘍、尿閉、大腸憩室、胆石の各 1 例であり、そのうち明らかに本剤との因果関係が認められたのは胃・十二指腸潰瘍の 1 例であった。

5) 代謝酵素について

本剤の血漿中濃度に関し、欧州の添付文書には CYP2C9 の遺伝多型により本剤の血漿中濃度が上昇する旨の注意喚起がなされていることから、本剤の消失にどの程度 CYP2C9 による代謝が寄与するかについて説明を求めた。申請者は、本剤の代謝には CYP2C9 が関与していること、海外の試験で著しく高い AUC を示した患者がいたこと (468 名中 2 名。これらの患者では胃腸障害の副作用が発現)、少数の被験者での薬物動態パラメータの極端な

相違には遺伝多型が関与する可能性があることを述べた（へ項参照）。また本邦で少なくとも 1 名に反復投与後に AUC の明らかな増加が認められたこと、反復投与前後で Cmax は殆ど変化せず、消失半減期の延長に起因する変化と考えられたこと、本被験者には副作用は認められなかったことを述べた。これらのことから、添付文書の体内薬物動態に、本剤の代謝酵素には遺伝的多型性があり、代謝能力の低い人では本剤の血漿中濃度が著しく増加することが考えられることが追加記載された。

6) その他

浮腫は 0.8% (16/2017) に認められたがすべて軽度から中等度で、肺浮腫、心不全はみられなかった。海外での臨床試験では浮腫の発現は 0.6% (22/3595) であったが、詳細の入手は不能であった。浮腫に関する市販後の重篤有害事象として 5 例報告されているが、すべて not related あるいは unlikely と判定されていると回答された。

(3) 用法・用量設定の根拠について

1) 慢性疾患

慢性関節リウマチと変形性関節症において、後期第Ⅱ相試験で 6mg ではなく 12mg を至適用量と判断した根拠について尋ねた。これに対し申請者は、慢性関節リウマチ用量設定二重盲検試験において 6mg 群と 12mg 群の間に症状改善度において有意差がなかったが、前期第Ⅱ相オープン試験で 6mg では担当医のコメントで前薬より劣るとされた症例が 50% 以上あったこと、6mg が至適用量と判定された症例は少なかったことより、6mg では用量として不十分と考えたと述べた。また変形性関節症においても二重盲検試験における有用度に 6mg と 12mg の間に有意差はなかったが、サブグループ解析で症例数は少ないものの重症度が中等度以上の場合、6mg 群より 12mg 群、18mg 群において改善度が高いことがうかがわれたことから、より効果が期待でき、18mg より安全度が高い 12mg が至適用量と判断したことを回答した。

2) 急性疾患

用法・用量について、審査センターは急性疼痛疾患における使用量が 1 日 24mg であり、欧州の多くの国で承認されている 1 日最大投与量 (16mg) より多いことについて説明を求めた。申請者は欧州において Nycomed 社は当初 IASP (International Association for the Study of Pain) の勧告に従い 1 日最大投与量を 24mg として申請したが、1 日 24mg 以上を投与した症例数が少ないため、1 日最大投与量を 16mg とするように規制当局に求められ、これに従い最大投与量を変更したこと、24mg を投与することにより安全性の懸念があったわけではなかったことを回答した。本邦においては慢性疾患で 24mg を投与したのは 22 例で、そのうち 7 例に副作用が発現していたこと、急性疾患においては 363 例投与され、中 3 日間投与は 137 例あることから有効性及び安全性は適切に評価しうると考えると回答した。

さらに急性疾患において1回投与に比較すると3日間投与の方が副作用発現率は高いものの、軽度から中等度の消化器症状が主なものであり、許容できないものではないと考えたと回答した。

審査センターは抜歯後疼痛に対しては1回の投与でしか有効性、安全性が検討されていないことから、急性疾患毎に使用の制限を設定する必要があるか説明を求めた。申請者は、抜歯後疼痛においては1回投与しか行っていないが、実際の臨床の場合においては一度に数錠処方されること、急性の疼痛に対しどの疾患を頓用とするか区別が困難であることを述べた。

手術後疼痛、外傷後疼痛の検討は1日3回食後投与で検討されているが、この用法は頓用といえるのか、尋ねた。申請者は急性疾患に用いる場合には頓用で用いるよう「1回8mgを頓用する」との用法・用量に改めること、1日の最大用量は24mgとし、3日間を限度とするよう注意喚起することを回答した。

以上の点を踏まえ、申請者は、本薬の用法・用量は以下のように変更し、また、用法・用量に関する使用上の注意を新たに設定すると回答している。

[用法・用量]

(慢性関節リウマチ等の慢性疾患の場合)

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3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18mgを限度とする。

(手術後、外傷後及び抜歯後の急性疼痛の場合)

通常、成人にはロルノキシカムとして1回8mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日24mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

[用法・用量に関する使用上の注意]

頓用で使用する場合は、連用を避け痛みが激しい場合に使用し、また3日間を限度とすること。

審査センターでは、欧州の主要国での承認申請において規制当局に提出した用量設定に関する資料等をさらに提出させた上で、本邦で申請されている頓用時の1日最大投与量(24mg)の妥当性について、特に安全性の観点から確認する必要があると考えている。

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。(申請日：平成9年3月28日)

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

実地調査実施施設のうちの1施設において、有効性に影響を及ぼすと考えられる併用禁止薬・前治療薬が使用されていること等が判明したため、当該施設で実施された臨床試験の症例全て（20 症例）を資料より削除することとした上で GCP 適合とされた。提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

本薬の薬理学的・製剤学的な特性（ショートアクティングであること等）に基づき申請者から主張されている NSAIDs としての本薬の特徴（作用の速効性、消化管障害の程度・頻度等）、及び用法・用量の妥当性（1 日最高投与量）等について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された場合に、本薬を承認して差し支えないものとする。

審査報告（２）

平成 12 年 10 月 30 日作成

専門協議以降、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

審査センターでは、原薬の試験方法について UV、IR を用いる確認試験を参照スペクトル法に改めること、類縁物質操作条件の表記の変更等を、製剤の規格及び試験方法について、性状の錠剤の直径を幅記載に改めること、UV の確認試験は可能ならば参照スペクトル法を用いることが望ましいこと等を照会した。

申請者は、製剤の UV での確認試験については、ルーティン的な試験として実施するには逐次考察が必要となること等の理由により当初の設定のままにしたい旨回答し、その他の審査センターの指摘については修正を行う旨回答した。

審査センターではこれらの回答を了承した。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他毒性に関する資料

審査センターでは申請者に対し、①ラット急性毒性試験成績で LD_{50} 値に性差が認められた理由、②ラット 6 週間及び 12 ケ月間経口投与毒性試験に共通して蛋白尿、血清アルブミンの減少及び蛋白分画比等の変動がみられ、また後者の試験では慢性進行性糸球体腎症の発生率が用量と相関して上昇している。また、サル 12 ケ月間経口投与毒性試験でも一部に血清アルブミン及び血清総蛋白の変動が認められている。これらの所見が本薬投与誘発性の糸球体濾過機能異常に起因する可能性、③哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験で、代謝活性化法において、かなり強い染色体異常の誘発が認められ陽性と判定されたこと（マウス小核試験結果は陰性）が本薬の遺伝毒性全体に及ぼす影響、並びにヒトの安全性に対する影響についての考察、④げっ歯類での小核試験で、標本作成時期を本薬単回投与 48 時間後とした根拠、及び全赤血球中の多染性赤血球（PCE）の割合（％）が通常とは異なることについて説明を求めた。申請者から以下の回答が提出された。

- ① 体内動態試験結果では本薬の吸収過程に性差はないこと等から、性差は肝薬物代謝酵素活性（P450）に起因するものと推察される。なお、性差はラットに特異的なもので、他の動物種には生じないものと推察された。
- ② ラット 6 週間及び 12 ケ月間投与試験では、血液化学的及び尿検査成績より判断して腎機能障害が発現しているものと考えられた。また、両試験ともに腎糸球体に器質的変化が観察されていることから、糸球体濾過機能の異常も示唆され、この異常が血清蛋白等を変動させた大きな要因と考えられる。また、両試験では出血を伴う消化管障害が観察されており、ラットでの血清蛋白の変動は、上述した腎障害に加えて、消化管

障害の関与により顕在化、助長されたものと推察される。一方、サル 12 ヶ月間投与試験では、ラットで観察された腎機能異常及び糸球体濾過機能異常を示唆する変化が認められなかったが、血清蛋白等の減少が消化管潰瘍を呈する例で顕著に現れたことから、サルにおける血清蛋白の変動は消化管障害により生じた可能性が高いと推察される。

- ③ 代謝活性化系の存在下の「哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験」で、1.7mM 濃度で 90%を超える染色体構造異常の誘発が認められ、陽性と判定され、この反応は最終濃度を約 1mM(320 μ g/mL)まで下げた場合には認められなかったことから、溶解限界濃度付近に限定された細胞毒性に関連した反応とも考えられた。一方、「げっ歯類を用いる小核試験」ではマウス個体において 50mg/kg を上限とする用量で陰性結果が得られた。本試験では骨髓毒性の指標である全赤血球に対する PCE の出現頻度が溶媒対照群に比べて明らかに低下しており、骨髓が本薬に十分暴露されていることが示唆された。このように結果の違いが生じた原因には、1)染色体異常試験ではラット由来の S9mix を、小核試験はマウスを用いて試験を行っていること(動物種の違い)、2)*in vitro* 系での S9mix のみによる代謝活性化環境と、動物個体(*in vivo* 系)への全身暴露した場合との違い、3)染色体異常試験で陽性結果が得られた高用量域が本薬の溶解限界濃度に近く、非生理的な高濃度であること等が推察される。これらから判断して、本剤が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。また、ヒトへの安全性については、げっ歯類のがん原性試験において陰性結果が得られている。本薬を健康成人男子に 8mg 反復経口投与(3 回/日、7 日間)した際の 8 日目の血漿中 C_{max} は 687ng/mL であり、ラットの造血組織である骨髓への移行は血漿中濃度の約 1/3~1/5 程度と予想されることを踏まえても、染色体異常誘発性が認められない 320 μ g/mL、又は小核試験の最高用量 50mg/kg と比べて大きな差がある。また、海外で既に市販され約 3 年以上が経過しているが、発がんに関する症例は報告されていないことから、ヒトでの発がんの可能性は低いものと推察された。
- ④ 標本作成時期並びに投与量を設定するための予備試験(60、30、15、7.5、3.75mg/kg の 5 群を設け、単回投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製し、各標本作成時期の小核出現数を集計)の結果、48 時間後では 24、72 時間後に比較して高い小核出現数を示したため、単回投与 48 時間後を本試験における至適標本作製時期と判断した。また、PCE 比と用量との関係では、72 時間を除く処理時間で 15mg/kg 以下の用量で PCE 比の低値を示す個体が認められたが、逆に高用量の 30mg/kg 以上ではこれら低値は認められなかった。この PCE 比と用量との逆転関係は、本薬の消化管障害による出血性変化により代償的な造血亢進が起きているものと考えられ、その結果、幼若赤血球への分化が亢進され、高用量で PCE 比が増加したものと推察された。ラット 6 週間反復経口投与毒性試験等で観察されている消化管障害による出血性変化とその代償変化と考えられる脾臓での髓外造血亢進や骨髓(塗抹)での細胞密度増加等の所見から、マウスとラットという種の違いはあるものの、本小核試験を用いたマウスにおいても代償的

な造血亢進が起きているものと考えられ、その結果、幼若赤血球への分化が亢進され、高用量で PCE 比が増加したものと推察された。すなわち高用量域では、本薬による十分な骨髓暴露条件下にある一方、幼若赤血球への分化が亢進された状態にあることも考えられ、そのため MNPCE の出現頻度が増加し、小核の検出しやすい用量域と推察された。一方、PCE 比と標本作成時期との明確な関係は認められなかった。

審査センターはこれらの回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

審査センターは、necrotizing agents の胃粘膜障害作用に及ぼす本薬の影響を、他剤と比較して説明するよう求めた。申請者は新たに試験を実施した。カラゲニン足浮腫抑制試験における ED₃₀ 値において、ジクロフェナック Na (5.5 mg/kg, p.o.) は塩酸による胃粘膜障害を有意に悪化させなかったのに対し、本薬 (0.7 mg/kg, p.o.)、テノキシカム (1.5 mg/kg)、ロキソプロフェン Na (1.5 mg/kg)、インドメタシン (1.5 mg/kg)、メフェナム酸 (57.0 mg/kg) は有意に悪化させた。ED₃₀ 値の約 5 倍量では、いずれの薬物も有意な悪化作用を示した。本薬の悪化作用はジクロフェナック Na より強かったが、他の類薬とほぼ同程度であり、薬効用量において胃粘膜のプロスタグランジン産生を抑制している可能性が示唆された。

次に、本薬の薬理学的プロファイルについて、類薬と比較して説明を求めた。申請者から抗炎症作用、鎮痛作用、急性毒性及び胃障害作用について、図示することより説明がなされた。本薬はいずれの項目においても対照薬と比較して強い作用を示し、抗炎症・鎮痛作用のバランスに比して、解熱作用が相対的に弱く、薬効と胃障害作用の強さのバランスは、他剤とほぼ同様であると説明された。

審査センターは以上の回答を了承した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターは、薬物相互作用に関して、*in vitro* 代謝試験において CYP2C9 により代謝される種々の薬物による本薬の 5'位水酸化活性への影響が示唆されていることから、これら薬物併用時の本薬の薬物動態及び臨床効果・副作用への影響について考察するよう求めた。申請者から、CYP2C9 の基質であるクマリン系経口抗凝血剤存在下、5'位水酸化活性阻害に基づく本薬の血漿中濃度変化の予測を行った結果、ワルファリン及び *rac*-フェンブロクモンによる薬物動態への影響は少ないと予測され、*rac*-アセクマノロールでは定常状態血漿中濃度に約 1.5 倍の増加が予測されたが、臨床薬理試験成績からみて臨床的に問題となる相互作用を生じないことが示唆されていると回答された (Kohl C. et al., Drug Metab Dispos, 28(2), 161-168, 2000; Masche U.P., et al., Eur J Clin Pharmacol, 54, 857-864, 865-868, 1999.)。他剤の阻害定数の値からみて、本薬の薬物動態に与える影響は少ないと考えてい

るが、CYP2C9 には遺伝多型が存在する点も踏まえ、他剤併用に関する記載を添付文書の薬物動態の項に追加すると回答された。また、アスピリンとの併用により、本薬及びサリチル酸塩の血漿中濃度が低下した機序は、類薬と同様にタンパク結合の競合によるものと考えている旨回答された。

日本人における基本処方製剤と 処方製剤投与後の血漿中濃度の比較に関して、個人間変動が減少した点について明確に示すよう求め、薬物動態パラメータの個体別データが図示された。

ラットにおける薬物動態で認められた雌雄差について説明を求めたところ、申請者から雌の肝薬物代謝酵素系の活性が雄に比較して低いことによると推察され、ヒトでは CYP2C 分子種の発現及び本酵素で代謝を受ける薬物の消失に顕著な性差は報告されていないと回答された (Imaoka S., et al., Biochem Pharmacol, 51, 1041-1050, 1996; Miners J.O., et al., Br J Clin Pharmacol, 45, 525-538, 1998.)。

イヌにおける排泄の実験結果で、糞中の未変化体は胆汁排泄に加えて腸管分泌を介したものであると考察されている点について説明を求めたところ、申請者から未変化体の腸管分泌はイヌで特異的な排泄経路であると考えている旨回答され、現在までに報告されている排泄輸送系を踏まえた考察がなされた (Kohl C., Steinkellner M., Drug Metab Dispos, 28, 161-168, 2000)。

審査センターは以上の回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

審査センターは、消化管障害の発現について、対照薬と比較して、また抗潰瘍薬の併用の有無で差があるか、説明を求めた。申請者は、慢性疾患を対象とした試験（対象疾患：慢性関節リウマチ）では、本剤群が 13.5% (12/89) であるのに対し、インドメタシン群は 14.4% (13/90)、またジクロフェナクナトリウムを対照にした試験（対象疾患：変形性関節症及び腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎）では、本剤群が 18.8% (48/255)、ジクロフェナクナトリウム群では 17.3% (47/272) と、各薬剤間に差はみられないことを述べた。急性疾患を対象にした試験においては、メフェナム酸で 1.7% (2/115) であったのに対し、本剤群でみられず、ロキソプロフェンナトリウムを対象にした試験（手術後疼痛・外傷後疼痛）では、ロキソプロフェンナトリウム群で 1.5% (2/131) であるのに対し、本剤群 8.3% (11/132) と、本剤群でやや高い率であったことを述べた。抗潰瘍薬の有無で分析したところ、慢性関節リウマチの試験における併用薬ありの群では、本剤群及びインドメタシン群とも消化管障害発現が低い傾向であった。これらのことから、本剤における消化管障害出現率は、他の NSAID とほぼ同等と審査センターでは判断している。なお、申請者より市販後に消化管障害の発現状況については重点的に調査を行うことが回答されている。また、肝障害患者に本剤が投与された際の安全性についても、市販後に確認することが回答されている。

腎障害について本剤での安全性に関する検討を求めた。本剤群における腎機能異常の発現率は、慢性疾患において 1.1% (15/1319)、急性疾患において 0%であり、対照薬群における腎機能異常発現率に比し高くないことを申請者は述べた。また本剤の腎機能障害は、他の NSAID と同様、薬理作用であるシクロオキシゲナーゼ阻害の過大発現が機序と考察した。

審査センターはこれらの回答を了解した。

○用法・用量について

審査センターは、本邦で申請されている手術後、外傷後及び抜歯後の急性疼痛における用法・用量（1 回量（8mg）及び 1 日最大投与量（24mg））の妥当性について、国内で実施した臨床試験での安全性、及び欧州の主要国での承認申請において規制当局に提出した資料等を整理して説明するよう指摘した。申請者は、欧州の多くの国では 1 日最大投与量が 12～16mg とされた理由は有効性がプラトーに達している点を主として考慮したためであること、また 1 日 24mg 以上投与された症例数は少ないもののこれらの症例で安全性には問題がなかったこと、国内の臨床試験では、急性疼痛を対象とした臨床試験（1 回量 8mg、1 日最大投与量 24mg）と慢性疾患を対象とした臨床試験（1 回 4mg、1 日 12mg）では安全性に問題がなかったことを示し、用法・用量の変更はしないと回答した。

審査センターでは、急性疼痛を対象とした臨床試験では投与期間が 3 日間までとされていたことから、急性疾患に係る用法・用量の投与期間、投与量の上限を明確にすべきではないかと尋ねた。申請者から、急性疼痛に対する用法・用量を「通常、成人にはロルノキシカムとして 1 回 8mg を頓用する。ただし、1 回量は 8mg まで、1 日量は 24mg まで、投与期間は 3 日までを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。」と改めると共に、用法・用量に関する使用上の注意を「手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に用いる場合、1 回 8mg、1 日 24mg 及び 3 日間を超えて、投与された経験はなく、安全性は確立されていないので、用法・用量を遵守すること。」と記載するとの回答が提出された。

審査センターはこれらの回答を了承した。

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。

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
ロルノキシカム ロルカム錠2mg ロルカム錠4mg	大正製薬(株)	6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(2-ピリジン)-2H-チエノ[2,3-e]-1,2-ジアジノン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド 6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide (一般的名称：ロルノキシカム lornoxicam) 1錠中、ロルノキシカムを2mg又は4mg含有する錠剤 効能・効果は 「○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、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎 ○手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛」 (解熱鎮痛消炎剤：114)	6 年 規制区分 劇薬 指定医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示 (又は指定) する期間。

(注2) 薬事法施行令 (昭和36年政令第11号) 第14条第1項第3号イ (1) ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則 (昭和36年厚生省令第1号) 第64条の1第1号の () 内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。