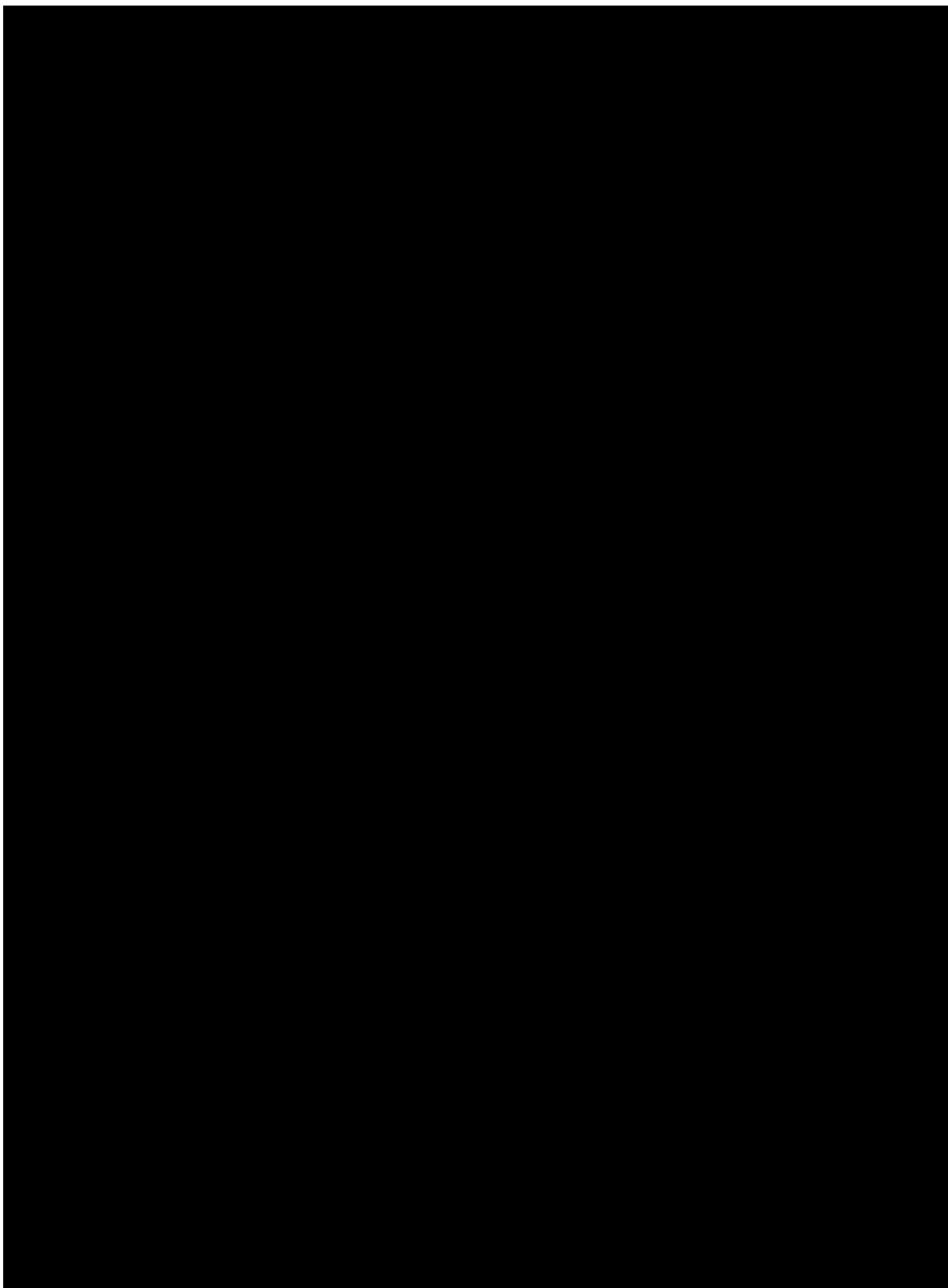


セレコキシブ セレコックス錠 100mg セレコックス錠 200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社及びファイザー株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社
ファイザー株式会社

1.4 特許状況



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）はアラキドン酸をプロスタグランジン（PG）G/Hに変換するシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害し、PGE₂等の炎症性メディエータ生成を抑制することにより抗炎症作用、鎮痛作用及び解熱作用を示し、関節リウマチ（RA）、変形性関節症（OA）、腰痛症等の炎症・疼痛性疾患に繁用されている^{1,2)}。しかし、同時に胃・十二指腸等の上部消化管、血小板、腎等において生理機能を維持するために必要なPGの生合成をも抑制し、上部消化管障害、血小板凝集阻害、腎機能障害等の副作用を誘発することが知られている³⁻⁷⁾。

欧米では1980年代から各種疫学調査によりNSAIDと消化管病変の頻度や実態が明らかにされてきた。NSAIDによる潰瘍は通常の消化性潰瘍に比べ発現頻度が高いだけでなく、必ずしも自覚症状を伴わない無症候性であることが多いため、発見が遅れ、投与を継続している間に潰瘍が進行し、出血、穿孔等の重篤な消化管障害に陥ることが指摘されている⁸⁻¹⁰⁾。1997年に報告された米国の調査では、年間10万人以上がNSAIDによる胃腸障害のために入院し、NSAIDに関連する死亡者は16,500人にのぼると推定されている¹¹⁾。

本邦においては、消化管障害等を軽減させるためにプロドラッグ化、徐放化等の製剤工夫がなされたNSAIDが多数開発されてきたが、1991年の日本リウマチ財団による消化管内視鏡を用いた大規模な疫学調査の結果、これらの製剤を含むNSAIDを3カ月以上服薬していた患者1,008例中15.5%に胃潰瘍（うち41.3%は無症候性）、1.9%に十二指腸潰瘍（うち41.2%は無症候性）が発現していたことが報告されている。また、この調査では消化管障害の既往のない患者722例中73.0%に対し消化管障害の予防を目的として抗潰瘍剤が投与されていたが、抗潰瘍剤の有無、種類によって潰瘍性病変の有病率に差はなかったと報告されている^{12,13)}。

近年、COXは単一の酵素ではなく、体内のほとんどの正常組織で広く産生されるCOX-1（構成酵素）と炎症時に主に炎症組織で誘導されるCOX-2（誘導酵素）の2種類が存在することが明らかになってきた¹⁴⁻¹⁷⁾。COX-1は胃、血小板、腎その他のほとんどの組織で常時発現しているのに対し、COX-2は活性化マクロファージや滑膜細胞においてサイトカイン等の炎症調節物質により急速に誘導される¹⁸⁻²⁰⁾。

この新しい視点からみると、既存のNSAIDはすべてCOX-1とCOX-2の両者に非選択的な阻害剤である^{20,21)}。そこで、COX-2を選択的に阻害して炎症部位におけるPGE₂等の炎症性メディエータ生成のみを抑制し、既存のNSAIDと同様の消炎・鎮痛効果を有しながら、COX-1を阻害しないことにより消化管障害等の副作用は既存のNSAIDよりも少ない薬剤の開発が期待されている。

図1.5.1に非選択的COX阻害剤(NSAID)及び選択的COX-2阻害剤(セレコキシブ)のCOX-1とCOX-2に対する作用機序を示す。

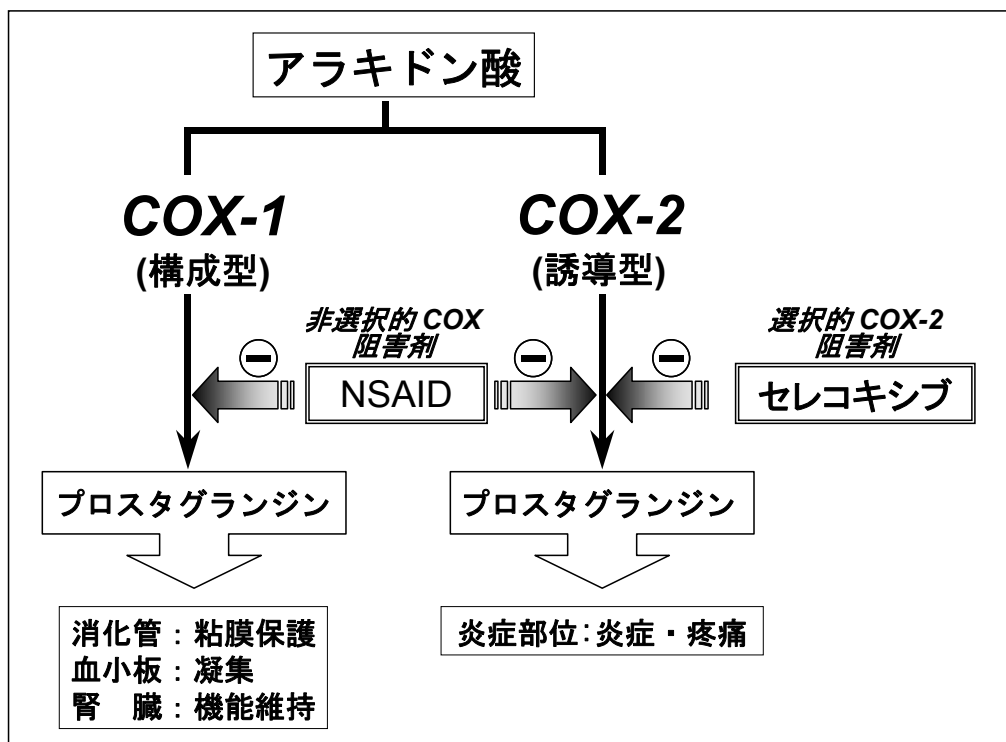


図 1.5.1 非選択的 COX 阻害剤及び選択的 COX-2 阻害剤の作用機序

セレコキシブは米国サール社（現米国ファイザー社）で合成されたコキシブ（COXIB）系の選択的 COX-2 阻害薬である。本薬は *in vitro* のヒト組換え酵素を用いた実験において、COX-2 を濃度依存的に阻害し、その阻害活性の COX-1 に対する比は 360 倍であった。また、COX-1 を恒常的に発現するヒト単球様細胞株（U937 細胞）及び IL-1 β 刺激により COX-2 発現を誘導したヒト皮膚繊維芽細胞を用いた実験においてもセレコキシブは COX-2 に対して選択的な阻害作用を示し、その COX-1 に対する比は 31 倍であった。*in vivo* では、各種炎症・疼痛モデルにおいて本薬は既存の NSAID と同等の抗炎症・鎮痛作用を示したのに対し、消化管粘膜及び血小板に対する本薬の作用は既存の NSAID よりも弱いことが示された。単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、変異原性試験及び一般薬理試験の結果、他の NSAID と同様の所見が認められたが、臨床試験へ移行する上で重大な問題となるような所見は認められなかった。

これら前臨床試験における知見から、本薬は既存の NSAID と同等以上の消炎・鎮痛効果を有しながら、消化管障害や血小板凝集阻害、腎機能障害等の副作用は既存の NSAID よりも少ない薬剤となりうることが予測され、臨床試験の開始が決定された。

RA は関節滑膜炎の炎症を特徴とする全身性の自己免疫疾患であり、慢性的な関節の疼痛が日常生活に支障を与えるとともに、病態の進行による不可逆的な軟骨・骨破壊が身体機能障害をもたらす疾患である。RA に対する薬物療法としては NSAID、疾患修飾性抗リウマチ剤（DMARD）、ステロイド剤等が用いられるが、NSAID は疼痛をやわらげるとともに炎症を抑えるための第一

選択薬であり、DMARD を投与する場合においても基礎治療薬として一般的に併用されている。ステロイド剤は強力な抗炎症作用を示す一方で副作用も強いいため、長期連用は困難であり、一時的・限定的な使用に留められている。また、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」²²⁾の中で、「RA は、筋骨格系臓器・組織炎症のよいモデルであり、自然治癒がみられず、頻度も高く、症状の変動がかなり小さく、過去において薬剤評価の経験も豊富なので評価の基準」とされている。

OA は荷重による膝関節、股関節等の退行性変化を基盤とした慢性疼痛疾患であり、高齢者に多く、関節の疼痛、変形、可動域異常等により、歩行、階段昇降、姿勢変更等の日常生活に苦痛と支障をもたらす疾患である。OA に対する治療法としては、手術、理学療法及び薬物療法があり、薬物療法では、NSAID、ステロイド剤、関節軟骨保護剤等が用いられるが、慢性的な疼痛を抑えるための対症治療法として NSAID が第一選択薬である。

これらの慢性疼痛疾患では NSAID を比較的長期間にわたって投与する必要がある場合が多く、上部消化管障害や血小板凝集阻害、腎機能障害等の副作用に対する懸念がより高いため、本剤に対するニーズが最も高いと考えられるこれら慢性疼痛疾患を中心に本剤の臨床開発を行った。

1.5.2 開発の経緯

本薬の開発の経緯を図 1.5.2 に示す。

なお、本薬の承認申請後、本邦において追加試験として腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験 4 試験を実施しており、
である。

一方、本邦において
として、抜歯後疼痛、術後疼痛及び外傷後疼痛を対象とした第Ⅲ相臨床試験 3 試験を
である。

図1.5.2 セレコキシブ 開発の経緯図

試験項目	実施会社		
	I	II	III
物理的・化学的性質、規格及び試験方法	○		○
	○		○
	○		○
薬理	原薬		○
	製剤	○	
毒性	単回投与毒性		○
	反復投与毒性		○
			○
			○
	遺伝毒性		○
			○
			○
	がん原性		○
			○
	生殖発生毒性		○
	②		○
			○
			○
			○
	局所刺激性		○
薬理	その他の毒性		○
	効力薬理	③	①、②
		○	
		○	
		○	
		○	
	②、③		①
	一般薬理	②、③	①
	動物	②、③	①
			○
吸収・代謝・排泄・分布			○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
	ヒト	②、③	①
			○
			○
臨床（国内）	第Ⅰ相試験		○
	薬物動態試験	○	
	慢性関節リウマチ		
	変形性関節症	①、② ④	③
	腰痛症		○
	肩関節周囲炎	○	
	頸肩腕症候群	○	
	腱・腱鞘炎	○	
臨床（外国）	第Ⅰ相試験		○
	薬物動態試験		○
			○
			○
			○
			○
			○
	（市販後）		
	長期投与試験		○
	米国承認状況		○

I：山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）
II：ファルマシア株式会社（現ファイザー株式会社）
III：米国ファルマシア社（現米国ファイザー社）

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1 品質に関する試験

原薬の物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法については、米国サール社（現米国ファイザー社）での検討に加え、20●●年●●月より山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）においても検討を実施した。

原薬の安定性については、日・米・EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議での合意に基づく安定性試験ガイドラインに準じ、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光照射）を実施した。原薬は長期保存試験の結果、5年間安定であった。

製剤は海外においては、米国サール社（現米国ファイザー社）によりカプセル剤として開発されたが、国内では錠剤として開発することとし、19●●年●●月より製剤設計を開始した。製造工程最適化の検討は、これに引き続き19●●年●●月より実施した。また、錠剤の規格及び試験方法の検討は19●●年●●月より開始した。

錠剤の安定性については、「安定性試験実施方法のガイドライン」（平成6年4月21日付薬新薬第30号）並びに「新原薬及び新製剤の光安定性ガイドライン」（平成9年5月28日付薬審第422号）に基づき、長期保存試験、苛酷試験（温度、温湿度、光照射）及び加速試験を実施した。100mg 錠は19●●年●●月より、200mg 錠は20●●年●●月より試験を開始した。上記の安定性試験の結果より、100mg 錠、200mg 錠ともに室温においてその品質を3年間保証できることを確認した。

1.5.2.1.2 薬理試験

本邦における臨床試験が開始される前に、米国サール社（現米国ファイザー社）は、*in vitro* において COX-1 及び COX-2 に対する阻害選択性等の作用機序に関する試験、*in vivo* において抗炎症作用、鎮痛作用等の薬理試験を実施した。また、本邦及び米国サール社（現米国ファイザー社）において一般薬理試験（A 項目に該当）を実施した。

本邦における臨床試験開始以降、山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）において、本邦における対照薬との比較を目的に *in vitro* における COX 阻害選択性に関連した試験、*in vivo* における各種炎症、疼痛モデルにおける抗炎症、鎮痛作用及びプロスタグランジン産生抑制作用等に関連した試験を実施した。更に本薬の副作用に関連した試験として、消化管粘膜、血小板機能に対する作用等を検討した。その他、本薬の QT 間隔に及ぼす影響、主要代謝物のマウスの行動に及ぼす影響及び薬物相互作用を検討した。更に、臨床試験開始前に本邦で実施した一般薬理試験は現在の信頼性保証基準を満たしていない部分が散見されたため、今回の申請に際しては参考資料として提出することとし、一般薬理試験の A 項目に該当する一部について、本邦において追加試験を実施した。その結果、既存の NSAID の作用に対してセレコキシブの COX-2 阻害選択性は高く、抗炎症及び鎮痛作用は同等で、消化管粘膜及び血小板機能に対する作用は弱いことが明らかとなった。また、その他の副作用に関連した試験において、本薬及びその代謝物は問題となる作用を示さなかった。

1.5.2.1.3 吸収、分布、代謝、排泄の試験

セレコキシブの薬物動態を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、種々の薬物動態試験を実施した。第Ⅰ相試験開始前に、米国サール社（現米国ファイザー社）により、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験並びに動物及びヒト由来の試料を用いた *in vitro* 試験が実施され、セレコキシブの吸収・分布・代謝及び排泄が検討された。その後、同社及び山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）によって、*in vivo* 及び *in vitro* 試験の一部が追加実施された。その結果、ラット及びイヌのいずれにおいてもセレコキシブの経口吸収性は良好であり、主として肝で代謝され胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された。また、ラットにおいては、セレコキシブは各組織に速やかに分布し、胎児や乳汁中へも移行すること、反復投与による顕著な蓄積性は認められないことが示された。セレコキシブの薬物動態には、ラットでは性差が認められ、イヌでは多型性が認められたが、*in vitro* 試験の結果から、いずれも肝代謝クリアランスの差に起因したものであると考えられた。更に、セレコキシブは主としてイヌでは CYP2D サブファミリー、ヒトでは CYP2C9 によって代謝されることが示された。

1.5.2.1.4 毒性試験

本邦における第Ⅰ相試験開始前に、米国サール社（現米国ファイザー社）により、ラット及びビーグル犬における 1 カ月間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、雄ラットの受胎能に関する試験、ウサギにおける皮膚及び眼粘膜局所刺激性試験が実施され、臨床試験実施の妥当性が確認された。

本邦における初期第Ⅱ相試験開始前に、ラット及びビーグル犬における単回投与毒性試験、ラット及びイヌにおける 3 カ月間反復投与毒性試験、ラットにおける 6 カ月間反復投与毒性試験、雌ラットに投与した際の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、抗原性試験が実施された。また、初期及び後期第Ⅱ相試験と並行して、ビーグル犬における 12 カ月間反復投与毒性試験、マウス及びラットにおけるがん原性試験、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施され、長期間投与時の毒性、生殖発生毒性、がん原性陰性等の毒性プロファイルが明らかとなり、本薬の臨床使用における安全性が確認された。

1.5.2.2 本邦における臨床試験の経緯

本邦においては、19■■年■■月より日本モンサント株式会社（現ファイザー株式会社）により健常成人を対象とした第Ⅰ相試験が実施され、19■■年■■月より米国サール社（現米国ファイザー社）と共同開発契約を締結した山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）が初期第Ⅱ相試験以降の臨床試験に参画した。

1.5.2.2.1 第Ⅰ相試験（カプセル剤）

19■■年■■月より、健常成人男子を対象として、カプセル剤を用いた第Ⅰ相試験 2 試験を実施した。

単回投与試験[400]において、カプセル剤 100mg, 200mg, 400mg, 600mg, 800mg 又はプラセボを空腹下で単回投与した結果, C_{max} 及び AUC は 100mg~600mg の範囲で用量の増加に伴って上昇したが, 800mg では 600mg 投与時より低い値を示した。また, 200mg を空腹下及び食後に単回投与し, クロスオーバー法により検討した結果, 食後投与時の C_{max} 及び AUC は空腹下投与時に比べてそれぞれ約 2 倍及び約 1.4 倍であった。

反復投与試験[401]において、カプセル剤 200mg 又はプラセボを 1 日 2 回 (以下, BID), 7.5 日間食後投与した結果, 血漿中未変化体濃度は反復投与開始後 2~3 日目までに定常状態に到達していると考えられ, 反復投与後の血漿中濃度は単回投与時の結果から予測可能な範囲で推移し, 蓄積性は観察されなかった。

安全性については, いずれの試験においても臨床的に問題となる所見は認められず, 800mg までの単回投与及び 200mgBID 反復投与での忍容性に問題はないと判断された。

1.5.2.2.2 初期第Ⅱ相試験 (パイロット試験)

19■■年 ■月より, RA 及び OA 患者を対象として, カプセル剤を用いて, 非対照非盲検による初期第Ⅱ相試験 2 試験を実施した。

RA に対する初期第Ⅱ相試験[RPi1]では, 少数の RA 患者を対象に 3 用量 (50mgBID, 100mgBID 及び 200mgBID) を 6 週間投与し, 有効性の感触を得るとともに 200mgBID までの用量で忍容性に問題がないことを確認した。

OA に対する初期第Ⅱ相試験[OPi1]では, 少数の OA 患者を対象に 3 用量 (25mgBID, 50mgBID 及び 100mgBID) を 4 週間投与し, 有効性の感触を得るとともに 100mgBID までの用量で忍容性に問題がないことを確認した。

1.5.2.2.3 後期第Ⅱ相試験 (プラセボ対照用量反応試験)

19■■年 ■月より, 主軸となる RA 及び OA を対象として, 申請製剤 (100mg 錠) 及びそれと外観上識別不能な錠剤を使用し, プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較による後期第Ⅱ相試験 2 試験を実施した。

RA に対する後期第Ⅱ相試験[RDS1]では, RA に対する本剤の用量反応性の確認及び至適用量の設定を目的として, プラセボを対照に本剤 3 用量 (25mgBID, 100mgBID 及び 200mgBID) を 4 週間投与し, 有効性及び安全性を比較検討した。その結果, 本剤は RA に対して 100mgBID 及び 200mgBID の両用量において有効性が認められ, このうち 200mgBID が RA に対して最も有効性に優れ, 忍容性に問題がない用量であると判断した。

OA に対する後期第Ⅱ相試験[ODS1]では, OA に対する本剤の用量反応性の確認及び至適用量の設定を目的として, プラセボを対照に本剤 3 用量 (25mgBID, 50mgBID 及び 100mgBID) を 4 週間投与し, 有効性及び安全性を比較検討した。その結果から, 100mgBID が OA に対して最も有効性に優れ, 忍容性に問題がない用量であると判断した。

1.5.2.2.4 藥物動態試驗（錠劑）

19■■年■■月より、健康成人を対象として、申請製剤（100mg 錠）を用いた薬物動態試験 4 試験を実施した。

生物学的同等性試験（錠剤及びカプセル剤）[AKi1]において、100mg 錠及び 100mg 市販カプセルを用いてそれぞれ 200mg（2 錠又は 2 カプセル）を空腹下で単回投与し、クロスオーバー法により検討した結果、100mg 錠投与時の Cmax は 100mg 市販カプセル投与時の約 1.2 倍であったが、AUC は同等であった。

錠剤の薬物動態試験（単回投与）[AKi2]において、50mg 錠及び 100mg 錠を用いて、50mg、100mg、200mg 及び 400mg を空腹下で単回投与した結果、Cmax 及び AUC は用量の増加に伴って上昇したが上昇率は用量比より小さく、用量に比例して上昇する用量範囲は Cmax で 50～100mg、AUC で 50～400mg であった。薬物動態に性差は認められなかった。

錠剤の薬物動態試験（食事の影響）[AKi3]において，本剤 200mg（100mg 錠 2 錠）を空腹下及び食後に単回投与し，クロスオーバー法により検討した結果，食後投与時の C_{max} は空腹下投与時に比べて約 1.5 倍であったが，AUC は同等であった。

錠剤の薬物動態試験（反復投与，QD，BID）[AKi4]において，100mg（100mg 錠 1 錠）を食後単回投与した後，100mgBID 7 日間食後投与，及び 200mg（100mg 錠 2 錠）を食後単回投与した後，200mg 1 日 1 回（以下，QD）7 日間食後投与し，クロスオーバー法により検討した結果，単回投与時及び反復投与後のいずれも 100mg～200mg の範囲で薬物動態は線形であった．また，100mgBID 時と 200mgQD 時で AUC は同等であった．

安全性については、いずれの試験においても臨床的に問題となる所見は認められなかった。

1.5.2.2.5 治験相談

本剤の臨床開発に関しては、[]から[]までの間に、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現独立行政法人医薬品医療機器総合機構）（以下、医薬品機構）との治験相談（本相談）を4回実施した。

19[]年[]月[]日及び20[]年[]月[]日の治験相談では、[]
[]、[] [] [] []
[]
[]について相談した。その結果、20[]年[]月[]日の治験
相談において医薬品機構より、[]
[]
[] [] [] [] []
[]が求められるとの結論が示された。これ
を受けて[]
[]した。

[illegible]

た。[REDACTED]は、[REDACTED]した。

1.5.2.2.6 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験として、申請製剤（100mg錠及び200mg錠）を用いて、RA、OA及び腰痛症患者を対象とした実薬対照比較試験3試験、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者を対象とした一般臨床試験3試験、RA及びOA患者を対象とした長期投与試験2試験の計8試験を実施した。

1.5.2.2.6.1 実薬対照比較試験

20[REDACTED]年[REDACTED]月より、RA、OA及び腰痛症患者を対象として、本剤の有効性について国内の標準薬に対する非劣性を検証し、また、安全性について標準薬と比較することを目的として、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験3試験を実施した。対照薬は、いずれの試験においても、国内において臨床的有効性が確立され、消化管障害が少ないとされるプロドラッグであり、NSAID市場における占有率も高いロキソプロフェンナトリウム60mg1日3回（以下、TID）を選択した。

RAに対する第Ⅲ相試験[RCT1]では、本剤200mgBID及びロキソプロフェンナトリウム60mgTIDを12週間投与し、RAに対する有効性及び安全性を比較検討した。その結果、有効性において本剤の標準薬に対する非劣性が検証されるとともに、本剤の安全性は標準薬と同程度以上であることが示されたことから、本剤200mgBIDはRAに対する推奨用法・用量として妥当であると判断した。

OAに対する第Ⅲ相試験[216]では、実薬及びプラセボを対照として、本剤100mgBID、ロキソプロフェンナトリウム60mgTID及びプラセボを4週間投与し、OAに対する有効性について、プラセボに対する優越性を再確認した上で国内の標準薬に対する非劣性を検証し、また、安全性について標準薬及びプラセボと比較検討した。その結果、有効性において本剤のプラセボに対する優越性及び標準薬に対する非劣性が検証されるとともに、本剤の安全性は標準薬と同程度以上であることが示されたことから、本剤のOAに対する推奨用法・用量は100mgBIDとすることが妥当であると判断した。

腰痛症に対する第Ⅲ相試験[217]では、本剤100mgBID及びロキソプロフェンナトリウム60mgTIDを4週間投与し、腰痛症に対する有効性及び安全性を比較検討した。その結果、本剤100mgBIDの腰痛症に対する安全性は標準薬と同程度であることが確認された。

しかしながら、腰痛症[REDACTED]については[REDACTED]
[REDACTED]、今回、当該適応症については申請効能・効果には含めないこととした。従って本承認申請資料においては、腰痛症に対する第Ⅲ相試験[217]は安全性に関する評価資料としてまとめた。

1.5.2.2.6.2 一般臨床試験

20[REDACTED]年[REDACTED]月より、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者を対象として、非対照

非盲検による一般臨床試験 3 試験を実施した。

肩関節周囲炎に対する一般臨床試験 [POP1] 及び頸肩腕症候群に対する一般臨床試験 [COP1] では本剤 100mgBID を 4 週間、腱・腱鞘炎に対する一般臨床試験 [TOP1] では本剤 100mgBID を 2 週間投与し、それぞれの疾患に対する有効性及び安全性を検討した。その結果、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎に対する本剤 100mgBID の安全性が確認された。

しかしながら、上述の「腰痛症」に対して追加検討を行うこととしたことに伴い、類縁疾患である「肩関節周囲炎」、「頸肩腕症候群」及び「腱・腱鞘炎」についても併せて有効性及び安全性データの追加集積を行うことによって、より頑健な臨床データパッケージを構築できるとの結論に至り、これら 3 疾患についても今回の申請効能・効果には含めないこととした。従って本承認申請資料においては、肩関節周囲炎に対する一般臨床試験 [POP1]、頸肩腕症候群に対する一般臨床試験 [COP1]、及び腱・腱鞘炎に対する一般臨床試験 [TOP1] は安全性に関する評価資料としてまとめた。

1.5.2.2.6.3 長期投与試験

20■年■月より、RA 及び OA 患者を対象として、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、非対照非盲検による長期投与試験 2 試験を実施した。

RA に対する長期投与試験 [RLN3] では、本剤 200mgBID を一定期間投与した後、有効性、安全性を確認しながら 400mgBID まで増量可能なデザインとした。その結果、RA に対する本剤の長期投与時の安全性及び有効性が確認された。また、RA に対しては 200mgBID から投与を開始し、安全性に問題がなく効果不十分な一部の患者では 300mgBID に増量（用量調節）することで適切な効果が得られることが示された。

OA に対する長期投与試験 [OLN2] では、本剤 100mgBID を一定期間投与した後、有効性、安全性を確認しながら 200mgBID まで増量可能なデザインとした。その結果、OA に対する本剤の長期投与時の安全性及び有効性が確認された。また、OA に対しては 100mgBID から投与を開始し、安全性に問題がなく効果不十分な一部の患者では 200mgBID に増量（用量調節）することで適切な効果が得られることが示された。

1.5.2.3 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージ（評価資料）は、上述の国内で実施した健常成人を対象とした 6 試験及び慢性疼痛疾患患者を対象とした 12 試験のデータに、外国の特別な集団（慢性腎障害、肝障害、高齢者）における薬物動態試験、薬物相互作用試験等を含む薬物動態試験 26 試験及び外国の RA 及び OA に対する長期投与試験 1 試験のデータを加えて構成した。また、国内の健常成人及び患者における薬物動態、並びに患者における安全性について、それぞれ併合解析を行い、臨床データパッケージ（評価資料）に含めた。

以上の臨床試験の成績及び外国における本剤の使用状況等を参考に検討した結果、本申請の効能・効果における推奨用法・用量、使用上の注意等の根拠となる有効性及び安全性に関する情報が集積され、承認要件が満たされるものと判断し、今般、原薬の輸入及び製剤の製造承認

を申請する。

なお、本申請では初回申請効能・効果として、本剤に対するニーズが最も高い慢性疼痛疾患のうち関節リウマチ及び変形性関節症を対象としたが、上述のように本剤の承認申請後、本邦において追加試験として腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験 4 試験を実施しており、
である。

一方、
に対しては、これまでに国内で抜歯後疼痛に対する第Ⅱ相試験[DDS1]（参考資料）を実施している。本邦において
として、抜歯後疼痛、術後疼痛及び外傷後疼痛を対象とした第Ⅲ相臨床試験 3 試験を
である。

1.5.3 有用性及び特長

本剤の臨床試験成績から得られた有用性及び特長を、以下に要約する。

1.5.3.1 本邦における本剤の臨床的位置付け（標準薬との比較）

本剤の臨床開発のコンセプトは、「1.5.1 起原又は発見の経緯」で述べたとおり、本剤が COX-2 を選択的に阻害することにより既存の NSAID と同等以上の消炎・鎮痛効果を有しながら、COX-1 を阻害しないことにより、消化管潰瘍及び出血を中心とした消化管障害、血小板凝集阻害、腎機能障害等の副作用は既存の NSAID よりも少ないことを臨床的に証明することであった。

本邦における本剤の臨床的位置付けを明確にするために、RA、OA 及び腰痛症を対象として標準薬（ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID）との比較試験を実施した。

表 1.5.1 に、本剤の標準薬との比較試験における有効性（主要評価項目）及び安全性（概括安全度、本剤の作用機序から着目した有害事象及び本剤の安全性を幅広く評価するために検討した有害事象）の結果を示す。

なお、腰痛症に対しては、
、本試験の有効性データは本申請における臨床データパッケージには含めなかった。

表 1.5.1 標準薬との比較試験における有効性及び安全性の結果

	RA 第Ⅲ相試験 [RCT1]		OA 第Ⅲ相試験 [216]			腰痛症第Ⅲ相試験 [217]	
	セロコキシブ [®] 200mgBID	ロキソブ [®] ロフェン ナトリウム 60mgTID	プラセボ	セロコキシブ [®] 100mgBID	ロキソブ [®] ロフェン ナトリウム 60mgTID	セロコキシブ [®] 100mgBID	ロキソブ [®] ロフェン ナトリウム 60mgTID
有効性の主要評価項目 における改善率 (PPS) ¹⁾	68/318 (21.4%)	60/318 (18.9%)	74/151 (49.0%)	200/286 (69.9%)	186/290 (64.1%)		
	2.52% (-4.03%～9.06%) ³⁾		0.001* ⁴⁾		4.9% (-3%～13%) ³⁾		
概括安全度 による安全率 ²⁾	295/382 (77.2%)	273/389 (70.2%)	132/192 (68.8%)	242/376 (64.4%)	226/378 (59.8%)	262/425 (61.6%)	234/418 (56.0%)
	0.027* ⁵⁾ 0.057 ⁶⁾		0.249 ⁴⁾		—		0.048* ⁷⁾
安全性解析対象例数	382	389	192	377	380	425	421
消化管障害発現率	68 (17.8%)	72 (18.5%)	41 (21.4%)	92 (24.4%)	84 (22.1%)	107 (25.2%)	119 (28.3%)
消化管潰瘍及び 出血性事象発現率	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な消化管潰瘍及び 出血性事象発現率	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎機能障害発現率	11 (2.9%)	27 (6.9%)	5 (2.6%)	8 (2.1%)	25 (6.6%)	10 (2.4%)	16 (3.8%)
浮腫事象発現率	4 (1.0%)	15 (3.9%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)	17 (4.5%)	7 (1.6%)	13 (3.1%)
肝臓・胆管系障害 発現率	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心血管系事象発現率	8 (2.1%)	7 (1.8%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)	6 (1.6%)	3 (0.7%)	4 (1.0%)
重篤な心血管系事象 発現率	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
出血凝血障害発現率	7 (1.8%)	5 (1.3%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)
心臓障害発現率	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)
皮膚・皮膚付属器障害 発現率	42 (11.0%)	37 (9.5%)	3 (1.6%)	23 (6.1%)	7 (1.8%)	14 (3.3%)	14 (3.3%)
重篤な皮膚・皮膚 付属器障害発現率	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

1): RA ; 最終評価時の ACR 改善基準 (変法) による改善率

OA, 腰痛症 ; 最終全般改善度による改善率 (「中等度改善」以上と判定された症例の割合)

2): 「安全である」と判定された症例の割合

3): 差及び差の両側 95%信頼区間 (セレコキシブ群ーロキソプロフェンナトリウム群)

4): Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (有意水準両側 5%), セレコキシブ群 vs. プラセボ群 * : p<0.05
(ロキソプロフェンナトリウム群 vs. プラセボ群の検定は実施せず)

5): Fisher の直接確率法 (有意水準両側 5%), セレコキシブ群 vs. ロキソプロフェンナトリウム群 * : p<0.05

6): U 検定 (有意水準両側 5%), セレコキシブ群 vs. ロキソプロフェンナトリウム群

7): Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (有意水準両側 5%), セレコキシブ群 vs. ロキソプロフェンナトリウム群 * : p<0.05

— : 検定実施せず

RA に対する第Ⅲ相試験[RCT1]の PPS において、有効性の主要評価項目である ACR 改善基準（変法）による最終評価時の改善率は、本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 21.4%及び 18.9%であった。両者の差（セレコキシブ群－ロキソプロフェンナトリウム群）は 2.52%，差の両側 95%信頼区間は -4.03%～9.06%であり，その下限が，事前に治験実施計画書で規定した非劣性の限界値 -10%を超えたことから，セレコキシブ（200mgBID）のロキソプロフェンナトリウム（60mgTID）に対する非劣性が検証されたと判断した。

一方，安全性について，概括安全度による安全率（「安全である」と判定された症例の割合）は，本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 77.2%及び 70.2%であった。安全率（「安全である」，「ほぼ安全である」以下の 2 値）に対する Fisher の直接確率法（有意水準両側 5%）による検定の結果では，両群間で統計学的に有意な差が認められたが（ $p=0.027$ ），概括安全度判定（「安全である」から「問題がある」の 4 段階）に対する U 検定（有意水準両側 5%）の結果では，両群間で統計学的に有意な差はみられなかった（ $p=0.057$ ）。

消化管障害の発現率は，本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 17.8%及び 18.5%であった。消化管障害のうち消化管潰瘍及び出血性事象は，本剤 200mgBID 群で 3 例（0.8%），ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でも 3 例（0.8%）にみられたが，そのうち重篤な消化管潰瘍及び出血性事象は，本剤 200mgBID 群では認められず，ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群のみで 2 例（0.5%）にみられた。

腎機能障害の発現率は，本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 2.9%及び 6.9%であった。腎機能障害のうち浮腫事象は，本剤 200mgBID 群で 4 例（1.0%），ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群で 15 例（3.9%）にみられた。

肝臓・胆管系障害の発現率は，本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でいずれも 0.3%であった。

心血管系事象の発現率は，本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 2.1%及び 1.8%であった。重篤な心血管系事象は，いずれの群にも認められなかった。

出血凝血障害の発現率は，本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 1.8%及び 1.3%であった。

心臓障害の発現率は，本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でいずれも 0.5%であった。

皮膚・皮膚付属器障害の発現率は，本剤 200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 11.0%及び 9.5%であった。重篤な皮膚・皮膚付属器障害は，ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群では認められず，本剤 200mgBID 群で 2 例（0.5%）にみられた。

OA に対する第Ⅲ相試験[216]の PPS において，有効性の主要評価項目である最終全般改善度による改善率（「中等度改善」以上）は，プラセボ群，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 49.0%，69.9%及び 64.1%であった。最終全般改善度の 2 値

評価（「中等度改善」以上，「軽度改善」以下）に対する Cochran-Mantel-Haenszel 検定（有意水準両側 5%）の結果，本剤 100mgBID 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.001$ ）．本剤 100mgBID 群とロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群の改善率の差は 4.9%，差の両側 95%信頼区間は -3%～13%であり，その下限が，事前に統計解析計画書で規定した非劣性の限界値 -14%～ -12%を超えたことから，セレコキシブ（100mgBID）のロキソプロフェンナトリウム（60mgTID）に対する非劣性が検証されたと判断した．

一方，安全性について，概括安全度による安全率（「安全である」と判定された症例の割合）は，プラセボ群，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 68.8%，64.4%及び 59.8%であった．概括安全度判定に対する Cochran-Mantel-Haenszel 検定（有意水準両側 5%）の結果，プラセボ群と本剤 100mgBID 群の間で統計学的に有意な差はみられなかった（ $p=0.249$ ）．

消化管障害の発現率は，プラセボ群，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 21.4%，24.4%及び 22.1%であった．消化管障害のうち消化管潰瘍及び出血性事象は，プラセボ群及び本剤 100mgBID 群では認められず，ロキソプロフェンナトリウム群のみで 6 例（1.6%）にみられたが，重篤な消化管潰瘍及び出血性事象は，いずれの群においても認められなかった．

腎機能障害の発現率は，プラセボ群，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 2.6%，2.1%及び 6.6%であった．腎機能障害のうち浮腫事象は，プラセボ群で 1 例（0.5%），本剤 100mgBID 群で 3 例（0.8%），ロキソプロフェンナトリウム群で 17 例（4.5%）にみられた．

肝臓・胆管系障害の発現率は，プラセボ群及び本剤 100mgBID 群では認められず，ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群における発現率は 0.3%であった．

心血管系事象の発現率は，プラセボ群，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.5%，0.8%及び 1.6%であった．重篤な心血管系事象は，本剤 100mgBID 群では認められず，プラセボ群で 1 例（0.5%），ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群で 2 例（0.5%）にみられた．

出血凝血障害の発現率は，プラセボ群，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.5%，0.5%及び 0.8%であった．

心臓障害の発現率は，プラセボ群では認められず，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.3%及び 0.8%であった．

皮膚・皮膚付属器障害の発現率は，プラセボ群，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 1.6%，6.1%及び 1.8%であった．重篤な皮膚・皮膚付属器障害は，いずれの群にも認められなかった．

腰痛症に対する第Ⅲ相試験[217]の安全性評価について，概括安全度による安全率（「安全である」と判定された症例の割合）は，本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム

60mgTID 群でそれぞれ 61.6%及び 56.0%であった。概括安全度判定に対する Cochran-Mantel-Haenszel 検定（有意水準両側 5%）の結果、両群間で統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.048$ ）。

消化管障害の発現率は、本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 25.2%及び 28.3%であった。消化管障害のうち消化管潰瘍及び出血性事象は、いずれの群でも認められなかった。

腎機能障害の発現率は、本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 2.4%及び 3.8%であった。腎機能障害のうち浮腫事象は、本剤 100mgBID 群で 7 例（1.6%）、ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群で 13 例（3.1%）にみられた。

肝臓・胆管系障害は、いずれの群にも認められなかった。

心血管系事象の発現率は、本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.7%及び 1.0%であった。重篤な心血管系事象は、本剤 100mgBID 群には認められず、ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群で 1 例（0.2%）にみられた。

出血凝血障害の発現率は、本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.7%及び 0.5%であった。

心臓障害の発現率は、本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.2%及び 0.5%であった。

皮膚・皮膚付属器障害の発現率は、本剤 100mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でいずれも 3.3%であった。重篤な皮膚・皮膚付属器障害は、いずれの群にも認められなかった。

表 1.5.2 に、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の結果（本剤の作用機序から着目した有害事象及び本剤の安全性を幅広く評価するために検討した有害事象）を示す。

表 1.5.2 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の結果

	セレコキシブ [®] 100～200mgBID	ロキソ [®] プロフェン ナトリウム 60mgTID	検定 ¹⁾ (p 値)
安全性解析対象例数	1184	1190	
消化管障害発現率	267 (22.6%)	275 (23.1%)	0.769
消化管潰瘍及び 出血性事象発現率	3 (0.3%)	9 (0.8%)	0.145
腎機能障害発現率	29 (2.4%)	68 (5.7%)	<0.001 *
浮腫事象発現率	14 (1.2%)	45 (3.8%)	<0.001 *
肝臓・胆管系障害発現率	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1.000
心血管系事象発現率	14 (1.2%)	17 (1.4%)	0.718
出血凝血障害発現率	12 (1.0%)	10 (0.8%)	0.675
心臓障害発現率	4 (0.3%)	7 (0.6%)	0.548
皮膚・皮膚付属器障害発現率	79 (6.7%)	58 (4.9%)	0.065

1) : Fisher の直接確率法 (有意水準両側 5%), セレコキシブ群 vs. ロキソプロフェンナトリウム群

* : $p < 0.05$

消化管障害の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 22.6%及び 23.1%であった。Fisher の直接確率法 (有意水準両側 5%) による検定の結果、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.769$)。消化管潰瘍及び出血性事象の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.3%及び 0.8%であったが、Fisher の直接確率法 (有意水準両側 5%) による検定の結果では、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.145$)。

腎機能障害の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 2.4%及び 5.7%であり、Fisher の直接確率法 (有意水準両側 5%) による検定の結果、両群間で統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。また、腎機能障害のうち浮腫事象の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 1.2%及び 3.8%であり、Fisher の直接確率法 (有意水準両側 5%) による検定の結果、両群間で統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

肝臓・胆管系障害の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.1%及び 0.2%であった。Fisher の直接確率法 (有意水準両側 5%) による検定の結果、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=1.000$)。

心血管系事象の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 1.2%及び 1.4%であった。Fisher の直接確率法 (有意水準両側 5%) による検定の

結果、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.718$)。

出血凝血障害の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 1.0%及び 0.8%であった。Fisher の直接確率法（有意水準両側 5%）による検定の結果、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.675$)。

心臓障害の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 0.3%及び 0.6%であった。Fisher の直接確率法（有意水準両側 5%）による検定の結果、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.548$)。

皮膚・皮膚付属器障害の発現率は、本剤 100～200mgBID 群及びロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群でそれぞれ 6.7%及び 4.9%であった。Fisher の直接確率法（有意水準両側 5%）による検定の結果、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.065$)。

1.5.3.2 有効性

RA 及び OA を対象とした本剤の臨床試験の結果から得られた有効性の結論を、以下に要約する。

1.5.3.2.1 関節リウマチ(RA)に対する有効性の結論

国内で実施した RA に対する臨床試験の結果から、以下の結論が導かれた。

- セレコキシブは、RA に対し、推奨用法・用量 100～200mgBID において有効であり、200mgBID の効力は既存の NSAID（ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID）と同程度である。
- 性別、年齢、体重、重症度、罹病期間、合併症、NSAID 前治療、併用薬、DMARD 併用、メトトレキサート併用の有無等で、著しく効果の異なる部分集団は見つかっていない。
- 本剤の効果は、長期投与した場合でも減弱せず持続する。
- 本剤 200mgBID で投与を開始し安全性に問題がなく効果が不十分な一部の患者では、300mgBID に増量（用量調節）することにより適切な効果が得られることがある。

1.5.3.2.2 変形性関節症(OA)に対する有効性の結論

国内で実施した OA に対する臨床試験の結果から、以下の結論が導かれた。

- セレコキシブは、OA に対し、推奨用法・用量 100mgBID において有効であり、その効力は既存の NSAID（ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID）と同程度である。
- 性別、年齢、体重、罹病期間、合併症、NSAID 前治療、併用薬の有無等で、著しく効果の異なる部分集団は見つかっていない。
- 本剤の効果は、長期投与した場合でも減弱せず持続する
- 本剤 100mgBID で投与を開始し安全性に問題がなく効果が不十分な一部の患者では、200mgBID に増量（用量調節）することにより適切な効果が得られることがある。

1.5.3.3 安全性

国内全試験及び長期投与試験（外国）の結果から、以下の結論が導かれた。

- RA に対して本剤の推奨用法・用量 100～200mgBID, OA に対して推奨用法・用量 100mgBID での安全性が確認された。
- RA に対して本剤 300mgBID まで, OA に対して 200mgBID まで増量したときの安全性が確認された。
- 長期投与により, 本剤の安全性は変わらなかった。
- 本剤は消化管に対して, 既存の NSAID に比べて同程度あるいはそれ以上の安全性を示した。
 - ・ 消化管の出血事象と関連すると考えられる便潜血が, 本剤に比べロキソプロフェンナトリウムで陽性になる傾向が認められた。
 - ・ 本剤に比べロキソプロフェンナトリウムでは赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット及び血小板数が低下する傾向が認められた。
 - ・ 消化管障害のうち消化管潰瘍及び出血性事象の発現率は, 本剤(0.3%)においてロキソプロフェンナトリウム(0.8%)に比べ低かったが, 統計学的に有意な差は認められなかった($p=0.145$)。
- 本剤は腎機能に対して, 既存の NSAID に比べてより安全である可能性が示唆された。
 - ・ 腎機能に関連すると考えられる浮腫事象の発現率が, 本剤においてロキソプロフェンナトリウムに比べ低く, 統計学的に有意な差が認められた($p<0.001$)。
 - ・ 腎機能に関連すると考えられる収縮期血圧の 15%以上上昇した症例の発現率が, 本剤においてロキソプロフェンナトリウムに比べ低く, 統計学的に有意な差が認められた(OA に対する第Ⅲ相試験 [216] $p<0.001$, 腰痛症に対する第Ⅲ相試験 [217] $p=0.036$)。
 - ・ 腎機能に関連するパラメーターである BUN が, 本剤に比べロキソプロフェンナトリウムで上昇する傾向が認められた。
- 本剤は肝臓・胆管系に対して, 既存の NSAID 及びプラセボと同程度の安全性を示した。
- 本剤は心血管系に対して, 既存の NSAID と同程度の安全性を示した。
 - ・ 心血管系事象の発現率は, ロキソプロフェンナトリウムと同程度であった。
 - ・ 重篤な心血管系事象の発現率は低く, プラセボ及びロキソプロフェンナトリウムと同程度であった。
 - ・ 血小板凝集阻害作用が関連すると考えられる出血凝血障害及び心臓障害の各有害事象の発現率は低く, プラセボ及びロキソプロフェンナトリウムと同様であった。
- 本剤の皮膚・皮膚付属器障害の発現率は, 既存の NSAID に比べ高かったが, 生命を脅かすような皮膚疾患（スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症等）の発現は認められなかった。
 - ・ 本剤はプラセボ及びロキソプロフェンナトリウムに比べ皮膚・皮膚付属器障害の有害事象の発現率が高く, プラセボとの比較において両群間に統計学的に有意な差が

認められたものの($p=0.001$), ロキソプロフェンナトリウムとの比較においては, 両群間に統計学的に有意な差は認められなかった($p=0.065$).

- ・ 生命を脅かすような皮膚疾患 (スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症等) の発現は認められなかった.
- 性別, 年齢, 体重, 重症度, 罹病期間, 合併症, 併用薬の有無等で, 本剤の安全性に明らかな影響を及ぼす因子は見つからなかった.

以上より, 本剤は RA 及び OA の消炎・鎮痛を目的として, 長期に投与しても安全な薬剤であると考えられた.

1.5.3.4 外国のリスクベネフィット解析のまとめ (参考資料)

欧米の臨床試験, 市販後のデータ及びメタアナリシス等の疫学的研究を含むリスクベネフィットに関する解析の結果では, RA/OA を治療する上で, セレコキシブが既存の NSAID に比して優れた利点を有することが示唆された.

RA/OA における有効性

- セレコキシブは, RA 及び OA 患者において既存の NSAID の臨床推奨用量と同程度の有効性を示した.

消化管障害

- RA/OA を対象として実施した 31 臨床試験のメタアナリシスにおいて, 消化管障害に関して, プラセボに対するセレコキシブの相対リスクは統計学的に有意に高かった. 一方, 消化管障害及び潰瘍発現に関して非選択的 NSAID に対するセレコキシブの相対リスクは統計学的に有意に低かった.
- RA/OA を対象として実施した 31 臨床試験のメタアナリシスにおいて, 消化管出血に関連するヘモグロビン値低下, ヘマトクリット値低下の発現率に関して, 非選択的 NSAID に対するセレコキシブの相対リスクは統計学的に有意に低かった.
- RA/OA を対象に 1 年間投与した試験 [CLASS] において, セレコキシブの潰瘍合併症, 症候性潰瘍, 及び潰瘍合併症・症候性潰瘍の発現率は非選択的 NSAID (ジクロフェナク, イブプロフェン) に比べて低く, 症候性潰瘍, 及び潰瘍合併症・症候性潰瘍の併合発現率では, 統計学的に有意な差が認められた.
- 疫学的研究において, 非選択的 NSAID 及び選択的 COX-2 阻害剤であるロフェコキシブと比較してセレコキシブは上部消化管出血による入院のリスクが低いことが示された.

腎機能障害

- RA/OA 等を対象として実施した 41 臨床試験の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/末梢性浮腫及び心不全/左心不全/右心不全) の有害事象

を検討した。セレコキシブの有害事象発現率は、プラセボと比較して統計学的に有意に高いものの、非選択的 NSAID に比較して低かった。なお、高血圧/高血圧増悪 及び 浮腫/全身性浮腫/末梢性浮腫の発現率について、セレコキシブと非選択的 NSAID との間に統計学的に有意な差が認められた。

- 心不全による入院のリスクをセレコキシブ、ロフェコキシブ及び非選択的 NSAID について検討した疫学研究の結果、ロフェコキシブ及び非選択的 NSAID 使用者の心不全による入院のリスクは、NSAID 非使用者と比較して高かったが、セレコキシブ使用者においては、同様のリスクは認められなかった。
- 治療を必要とする高血圧を新規に発症するリスクをセレコキシブ、ロフェコキシブ及び非選択的 NSAID について検討した疫学研究の結果、セレコキシブ使用者の新規の高血圧を発症するリスクは、非選択的 NSAID と同程度であり、ロフェコキシブ使用者と比較して低かった。

肝機能障害

- 19 年米国承認申請時の集計では、セレコキシブの肝機能障害及び肝機能検査値異常に関する有害事象発現率はプラセボと同程度と考えられた。
- RA/OA を対象に 1 年間投与した試験 [CLASS] において、非選択的 NSAID であるジクロフェナクの肝機能検査値 (GOT, GPT) の異常変動発現率は、セレコキシブと比較して統計学的に有意に高かった。

心血管系事象

- RA/OA 等を対象として実施した 41 臨床試験のメタアナリシスにおいて、セレコキシブの重篤な心血管血栓塞栓性事象の発現率は、プラセボ及び非選択的 NSAID と同程度であった。このうち心筋梗塞に関しては、セレコキシブの非選択的 NSAID に対する相対リスクは高いものの、統計学的に有意ではなかった。しかしながら、卒中発作に関しては、セレコキシブの非選択的 NSAID に対する相対リスクは統計学的に有意に低かった。また、APTC-like 複合エンドポイント (心血管死亡, 非致死的心筋梗塞, 非致死の卒中発作) における事象の発現率に関しては、ベースライン時に高血圧があった患者の方がベースライン時に高血圧がなかった患者よりも高かった。
- RA/OA 等を対象として実施した 41 臨床試験のメタアナリシスにおいて、セレコキシブ群における重篤な心血管血栓塞栓性事象発現のリスクを、アスピリン使用の有無, セレコキシブの用量群別, 各対照 NSAID 別の使用, 年齢 (65 歳未満又は 65 歳以上), 性別又は対象疾患を因子として層別解析を行った結果, それらの因子において相対リスクに大きな違いはなかった。
- RA/OA 等を対象として実施した 41 臨床試験のメタアナリシスにおいて, 重篤な心血管血栓塞栓性事象の発現率は, 高血圧, アテローム硬化性心疾患, 糖尿病, 又は高脂血症等のリスク因子の有無に関わらず, セレコキシブは非選択的 NSAID と同様であった。な

お、心筋梗塞発現率は、アテローム硬化性心疾患の既往を有する患者において、セレコキシブは非選択的 NSAID よりも高かった。

- セレコキシブの大腸ポリープ再発予防及びアルツハイマー病の予防を対象とした長期投与試験 3 試験のうち 1 試験[APC]において、セレコキシブ群(200mgBID 及び 400mgBID)はプラセボ群と比較して重篤な心血管系事象発現のリスクが高いという結果が得られた。しかしながら、その他 2 試験 ([PreSAP], [ADAPT]) においては、セレコキシブ群における重篤な心血管系事象発現のリスクはプラセボ群と同程度であり、心血管系事象発現のリスクの統計学的に有意な上昇がみられなかった。
- RA/OA を対象に 1 年間投与した試験 [CLASS] において、重篤な心血管系事象の累積発現率は、セレコキシブと非選択的 NSAID との間に統計学的に有意な差は認められなかった。
- アルツハイマー病を対象とした 1 年間投与の試験 [001] において、セレコキシブにおいて重篤な心血管系事象及び重篤な心血管系事象に伴う死亡がプラセボと比較し多く発現したが、心血管系のリスク因子となる既往歴の有無について投与群間での不均衡が認められたことによると考えられた。
- ロフェコキシブ及びセレコキシブを含む選択的 COX-2 阻害剤服用者における冠動脈性心疾患のリスクを評価した疫学研究が実施された。これらの疫学研究の結果から、NSAID 非使用者における心筋梗塞の発現リスクは、セレコキシブ使用者、NSAID 使用者及び NSAID 非使用者と比較して同程度であることが示唆された。一方、ロフェコキシブ使用者における心筋梗塞発現のリスクは、NSAID 非使用者と比較して高かった。

皮膚・皮膚付属器障害

- WHO, FDA のデータベース、国内外の臨床試験の結果より、セレコキシブの SCAR の報告率は非常に低く、非選択的 NSAID と同程度であった。
- 19 年米国承認申請時の集計では、セレコキシブの発疹、そう痒症等の皮膚事象の発現率は、プラセボ及び非選択的 NSAID と比較して高い傾向が認められた。
- RA/OA を対象に 1 年間投与した試験 [CLASS] において、非選択的 NSAID であるジクロフェナク及びイブプロフェンと比較して発疹、そう痒症の発現率が統計学的に有意に高かった。

1.5.3.5 まとめ

セレコキシブは RA 及び OA の関節炎に対して既存の NSAID と同等の有効性を有しながら、従来の NSAID で問題とされている消化管や腎機能に対する影響を低減できる可能性が示唆された。従って本剤は、RA 及び OA に対する消炎鎮痛剤の新たな標準的薬剤（第一選択薬）として有用と考えられ、既存の NSAID が適さない患者や十分な有用性が得られていない患者等を含め、より広い範囲の患者層にも適用できる可能性が期待される。

一方、心血管系障害や皮膚・皮膚付属器障害に対する潜在的リスクを有する患者に対して

は、本剤の添付文書に、欧米の安全性に関する最新の添付文書内容を反映することで十分な注意喚起を行うことができると考えた。また、一般の患者に対しても、用法・用量の遵守と投与期間の慎重な設定を注意喚起することにより、本剤投与時の潜在的リスクを最小限に抑え、消炎鎮痛剤としてのベネフィットを最大限に高めた臨床使用が可能であると考えられた。

なお、国内においては1年以上の長期使用時の臨床使用経験がないことから、さらなる外国での本剤の長期使用時の安全性に関する情報を収集し、また、国内においても市販後の安全性情報を十分に蓄積し、医療関係者に本剤に関する適切な情報提供を行い、適正使用について推進する予定である。

参考文献

- 1) Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-235.
- 2) Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 1986;55:69-102.
- 3) Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343(8900):769-772.
- 4) Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343(8905):1075-1078.
- 5) Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978;61(2):314-319.
- 6) Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993;44(3):643-653.
- 7) 菅原幸子. 非ステロイド抗炎症・鎮痛剤の副作用. *臨床と薬物治療*. 1989;8(3):31-35.
- 8) Collier DS, Pain JA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut* 1985;26(4):359-363.
- 9) Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987;28(5):527-532.
- 10) Skander MP, Ryan FP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pain free peptic ulceration in the elderly. *BMJ* 1988;297(6652):833-834.
- 11) Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 1998;25 Suppl 51:8-16.
- 12) 塩川優一, 延永正, 斎藤輝信, 浅木茂, 小川暢也. 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. *リウマチ*. 1991;31(1):96-111.
- 13) 浅木茂, 浅香正博, 藤野雅之, 早川滉, 塩川優一, 延永正, 他. NSAIDs 投与 RA 患者の胃潰瘍. *消化器内視鏡*. 1993;5(4):497-504.
- 14) Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(7):2692-2696.
- 15) Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991;266(20):12866-12872.
- 16) Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, et al. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(8):3228-3232.

- 17) Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(25):12013-12017.
- 18) Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265(28):16737-16740.
- 19) Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, Sun W, Zhong H, et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 1992;267(36):25934-25938.
- 20) DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1993;95 Suppl 2A:40S-44S.
- 21) Gierse JK, Hauser SD, Creely DP, Koboldt C, Rangwala SH, Isakson PC, et al. Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclo-oxygenase. *Biochem J* 1995;305(Pt2):479-484.
- 22) 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関する研究班. 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン (改訂). 医薬品研究.1985;16(3):544-553.