

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量及びその設定理由

1.8.1.1 効能・効果及び用法・用量

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 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回，朝・夕食後に経口投与する。
--

1.8.1.2 効能・効果及び用法・用量の設定理由

1.8.1.2.1 関節リウマチ（RA）

RA を対象とした臨床試験は，カプセル剤を用いた初期第Ⅱ相試験[RPi1]（非対照パイロット試験）において少数例の患者を対象に忍容性を確認した後，申請製剤（100mg 錠及び 200mg 錠）を用いた後期第Ⅱ相試験[RDS1]（プラセボ対照用量反応試験），第Ⅲ相試験[RCT1]（実薬対照比較試験）及び長期投与試験[RLN3]（非対照試験）を国内で実施した。

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）を用いて，無作為化二重盲検並行群間比較により検討した。

本試験に組み入れられた患者は 423 例であり，うち被験薬が 1 回以上投与された症例は 376 例であった。1～2 週間の観察期間の後，被験薬を 4 週間投与した。

PPS（Per Protocol Set）において，主要評価項目とした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，25mgBID 群，100mgBID 群及び 200mgBID 群でそれぞれ 23.3%，19.2%，31.9%及び 31.6%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 Shirley-Williams 検定（有意水準片側 2.5%）では，本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかったものの（ $p=0.1496$ ），7 段階判定（「著明改善」から「著明悪化」の 7 段階）に対する同検定では，200mgBID 群でプラセボ群に比し統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.0038$ ）。また，患者の疼痛評価（VAS），患者の疾患活動性全般評価（VAS），

医師の疾患活動性全般評価（VAS）、患者の身体機能評価（mHAQ）等の副次的評価項目においても用量依存的な改善が認められ、100mgBID 群及び 200mgBID 群では、これら多くの項目においてプラセボ群に比して統計学的に有意な差が認められた。このうち 200mgBID 群では 100mgBID 群に比して、より高い有効性が認められた。後に第Ⅲ相試験の主要評価項目とした ACR 改善基準（変法）による最終評価時の改善率は、プラセボ群、25mgBID 群、100mgBID 群及び 200mgBID 群でそれぞれ 7.5%、9.3%、16.7%及び 24.1%と、本剤の用量の増加とともに増加しており、100mgBID 群及び 200mgBID 群ではプラセボ群より高い改善率を示し、200mgBID 群とプラセボ群との間には統計学的な有意差が認められた。

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、25mgBID 群、100mgBID 群及び 200mgBID 群でそれぞれ 83.2%、76.5%、82.0%及び 79.1%であった。有害事象（症状及び身体徴候）の発現率は、プラセボ群、25mgBID 群、100mgBID 群及び 200mgBID 群でそれぞれ 21.1%、27.6%、28.1%及び 20.7%であり、本剤の用量の増加による発現率の上昇はみられなかった。消化管潰瘍及び出血性事象は、プラセボ群で 1 例（1.1%）にみられたのみで、本剤群ではいずれの用量においても認められなかった。臨床検査値異常変動の発現率は、プラセボ群、25mgBID 群、100mgBID 群及び 200mgBID 群でそれぞれ 24.7%、32.3%、33.0%及び 32.6%であり、本剤の用量の増加による発現率の上昇はみられなかった。

RA に対する第Ⅲ相試験[RCT1]は、本剤 200mgBID の RA に対する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により検討した。対照薬は、国内において RA に対する臨床の有効性が確立され、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 60mg 1 日 3 回を選択した。本試験では 1～2 週間の観察期間の後、被験薬を 12 週間投与した。

本試験に組み入れられた患者は 831 例であり、うち被験薬が 1 回以上投与された症例は 773 例であった。

PPS において、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（セレコキシブ群ー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。また、ACR 改善基準による改善率、患者の疼痛評価（VAS）、患者の疾患活動性全般評価（VAS）、患者の身体機能評価（mHAQ）等ほとんどの副次的評価項目において、本剤 200mgBID 群はロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群と同程度の改善を示した。

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（ $p=0.057$ ）。有害事象（症状及び身体徴候）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50.5%及び51.9%であった。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。臨床検査値異常変動の発現率は、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41.5%及び48.7%であった。

なお、RAに対する第Ⅲ相試験[RCT1]における最終評価時のACR改善基準（変法）による改善率の人口統計学的特性による層別解析の結果、性別、年齢、体重、重症度、罹病期間、合併症、NSAID前治療、併用薬の有無等において、各層で著しく効果の異なる因子は見当たらなかった。

以上、RAの主訴である疼痛及び腫脹に対する評価項目を含む多くの有効性評価指標において、本剤は100mgBID及び200mgBIDの用量で有効性を示し、100mgBIDに比してより高い有効性が認められた200mgBIDにおいては、標準薬に対する有効性の非劣性が検証されるとともに、安全性も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RAに対する臨床推奨用法・用量は100～200mgBIDとすることが妥当であると判断した。

RAに対する長期投与試験[RLN3]は、本剤（200mg～400mgBID）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、非対照非盲検で実施した。本試験では200mgBIDを一定期間投与した後、有効性、安全性を確認しながら増量可能なデザインとした。

本試験に組み入れられ、被験薬が1回以上投与された患者は156例であった。

安全性について、有害事象（症状及び身体徴候）の発現率は86.5%であったが、そのうち被験薬との関連性が否定できない有害事象（症状及び身体徴候）の発現率は23.7%であった。52週投与において経時的に発現率が上昇した有害事象（症状及び身体徴候）はなかった。消化管潰瘍及び出血性事象は4例（2.6%）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1例（十二指腸潰瘍）であった。臨床検査値異常変動の発現率は41.1%であったが、そのうち被験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現率は11.9%であった。

一方、有効性について、FAS（Full Analysis Set）における有効性の評価項目の経時的推移では、ほとんどの評価項目において投与後の初回観察時（投与後4週）から改善がみられ、その後はほぼ同程度以上の効果で推移しており、52週までの投与において効果の減弱はみられなかった。

200mgBIDから投与開始し、被験薬の用量を変更した症例は45例（28.8%）であった。増量して300mgBID以上の用量で継続投与した患者の群（40例）では、増量前の各評価項目の改善

は不十分であったが、増量後（投与後 52 週）には増量前よりも大きな改善がみられた。また、発現時の用量別に集計した有害事象（症状及び身体徴候）の発現率は、200mgBID 投与時で 78.2%（122/156 例）、300mgBID 以上投与時で 80.0%（36/45 例）であり、本剤増量時に発現率の明らかな上昇はみられなかった。

以上の結果から、RA に対する本剤の最長 1 年間の長期投与時の安全性及び有効性が確認された。

1.8.1.2.2 変形性関節症（OA）

OA を対象とした臨床試験は、カプセル剤を用いた初期第Ⅱ相試験[OPi1]（非対照パイロット試験）において少数例の患者を対象に忍容性を確認した後、申請製剤（100mg 錠）を用いた後期第Ⅱ相試験[ODS1]（プラセボ対照用量反応試験）、第Ⅲ相試験[216]（実薬及びプラセボ対照比較試験）及び長期投与試験[OLN2]（非対照試験）を国内で実施した。

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）を用いて、無作為化二重盲検並行群間比較により検討した。有効性の主要評価項目は最終全般改善度とし、NSAID を治験開始前（2 週間以上）に投与されていない患者を対象に、被験薬を 4 週間投与した。

本試験に組み入れられた患者は 518 例であり、うち被験薬が 1 回以上投与された症例は 501 例であった。

PPS において、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、25mgBID 群、50mgBID 群及び 100mgBID 群でそれぞれ 50.0%、65.3%、62.1%及び 67.9%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 Shirley-Williams 検定（有意水準片側 2.5%）の結果、100mgBID 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.0090$ ）。副次的評価項目の患者の疼痛評価（VAS）、患者の全般評価（VAS）及び医師の全般評価（VAS）においては、いずれの評価時期においても 100mgBID 群で最も高い効果を示した。他の副次的評価項目についても、100mgBID 群では、多くの評価項目において 25mgBID 群及び 50mgBID 群より高い効果を示し、また、25mgBID 群及び 50mgBID 群より多くの評価項目においてプラセボ群に比して統計学的に有意な差が認められた。

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、25mgBID 群、50mgBID 群及び 100mgBID 群でそれぞれ 83.2%、82.0%、80.8% 及び 82.9%であった。有害事象（症状及び身体徴候）の発現率は、プラセボ群、25mgBID 群、50mgBID 群及び 100mgBID 群でそれぞれ 27.2%、28.9%、29.6%及び 24.8%であり、本剤の用量の増加による発現率の上昇はみられなかった。消化管潰瘍及び出血性事象は、25mgBID 群で 1 例（0.8%）にみられたが、プラセボ群、50mgBID 群及び 100mgBID 群では認められなかった。臨床検査値異常変動の発現率は、プラセボ群、25mgBID 群、50mgBID 群及び 100mgBID 群でそ

れぞれ 15.8%, 22.5%, 22.6%及び 25.0%であった。

OA に対する第Ⅲ相試験[216]は、本剤 100mgBID の 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することを目的として、実薬及びプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較により検討した。対照薬は、RA と同様に、国内において OA に対する臨床的な評価が確立されているロキソプロフェンナトリウム 60mg 1 日 3 回を選択した。本試験では NSAID を治験開始前に投与されていない患者を対象に、被験薬を 4 週間投与した。

本試験に組み入れられた患者は 959 例であり、うち被験薬が 1 回以上投与された症例は 958 例であった。

PPS において、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（セレコキシブ群－ロキソプロフェンナトリウム群）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。また、副次的評価項目の患者の疼痛評価（VAS）、患者の全般評価（VAS）、医師の全般評価（VAS）及び WOMAC OA index においても、すべての評価時期で本剤 100mgBID 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められるとともに、ロキソプロフェンナトリウム 60mgTID 群と同程度の効果を示した。

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（ $p=0.249$ ）。臨床検査値異常を含めた有害事象の発現率は、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 52.6%, 53.8%及び 57.4%であった。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。

なお、OA に対する第Ⅲ相試験[216]における最終全般改善度による改善率の人口統計学的特性による層別解析の結果、性別、年齢、体重、罹病期間、合併症、NSAID 前治療、併用薬の有無等において、各層で著しく効果の異なる部分集団は見当たらなかった。

以上、本剤の OA に対する有効性は、OA に対する後期第Ⅱ相試験[ODS1]で検討した用量範囲で 100mgBID が最も優れており、その用量を用いて実施した OA に対する第Ⅲ相試験[216]

において、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、本剤の安全性も標準薬と同程度以上であることが示されたことから、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。

OA に対する長期投与試験[OLN2]は、本剤（100mg～200mgBID）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、非対照非盲検で実施した。本試験では 100mgBID を一定期間投与した後、有効性、安全性を確認しながら増量可能なデザインとした。

本試験に組み入れられ、被験薬が 1 回以上投与された患者は 65 例であった。

安全性について、有害事象（症状及び身体徴候）の発現率は 84.6%であったが、そのうち被験薬との関連性が否定できない有害事象（症状及び身体徴候）の発現率は 16.9%であった。消化管潰瘍及び出血性事象は 2 例(3.1%)にみられたが、重篤な消化管潰瘍及び出血事象は認められなかった。臨床検査値異常変動の発現率は 40.6%であったが、そのうち被験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現率は 14.1%であった。

一方、有効性について、FAS における有効性の評価項目の経時的推移では、いずれの評価項目においても投与後の初回観察時（投与後 4 週）から改善がみられ、その後はほぼ同程度以上の効果で推移しており、52 週までの投与において効果の減弱はみられなかった。

100mgBID から投与開始し、被験薬の用量を変更した症例は 10 例（15.4%）であった。増量して 200mgBID で継続投与した患者の群（9 例）では、増量前の各評価項目の改善は不十分であったが、増量後（投与後 52 週）には増量前よりも大きな改善がみられた。また、発現時の用量別に集計した有害事象（症状及び身体徴候）の発現率は、100mgBID 投与時で 78.5%（51/65 例）、200mgBID 投与時で 90.0%（9/10 例）であり、本剤増量時に発現率の明らかな上昇はみられなかった。

以上の結果から、OA に対する本剤の最長 1 年間の長期投与時の安全性及び有効性が確認された。

以上の国内における臨床試験の結果から、上記効能・効果及び用法・用量を設定した。

なお、参考として、米国では、RA 患者延べ 3672 例を対象とした比較対照試験 6 試験、OA 患者延べ 7357 例を対象とした比較対照試験 10 試験、及び RA 患者 1945 例と OA 患者 2554 例を対象とした長期投与試験（中間報告）の成績を基に承認申請が行われ、「成人 RA 及び OA の徴候及び症状の軽減」の効能・効果が承認されている。

米国の承認申請に用いられた RA に対する比較対照試験 6 試験では、セレコキシブ 40mgBID、100mgBID、200mgBID 及び 400mgBID について、プラセボ又は既存の NSAID（ナプロキセン 500mgBID、イブプロフェン 800mgTID、ジクロフェナク 75mgBID 又はジクロフェナク徐放剤 75mgBID）を対照として、有効性及び安全性が検討された。長期投与試験では、比較対照試験終了後、RA 患者に対してはセレコキシブ 200mgBID から開始し、必要に応じて 400mgBID まで

の範囲で用量の増減が可能なデザインで検討された。これらの臨床試験の結果を基に米国で承認されている、セレコキシブの RA に対する推奨用法・用量は 100～200mgBID である。

米国の承認申請に用いられた OA に対する比較対照試験 10 試験では、セレコキシブ 25mgBID, 40mgBID, 50mgBID, 100mgBID, 200mgBID, 400mgBID (1 日 2 回) 及び 200mgQD (1 日 1 回) について、プラセボ又は既存の NSAID (ナプロキセン 500mgBID, イブuproフェン 800mgTID, ジクロフェナク 50mgBID 又は 75mgBID) を対照として、有効性及び安全性が検討された。長期投与試験では、比較対照試験終了後、OA 患者に対してはセレコキシブ 100mgBID から開始し、必要に応じて 200mgBID までの範囲で用量の増減が可能なデザインで検討された。これらの臨床試験の結果を基に米国で承認されている、セレコキシブの OA に対する推奨用法・用量は 100mgBID 又は 200mgQD である。

1.8.2 使用上の注意及びその設定理由

1.8.2.1 使用上の注意

警告

外国において、シクロオキシゲナーゼ（COX）-2 選択的阻害剤等の投与により、重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓事象、心筋梗塞、脳卒中のリスクを増大させる可能性があることが報告されており、このリスクは使用期間とともに増大する可能性がある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎・鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕
- (3) 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。（「慎重投与」の項参照）〕
- (4) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 重篤な腎障害のある患者〔腎障害を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 冠動脈バイパス再建術の周術期患者〔外国において、類薬で心筋梗塞及び脳卒中の発現増加の報告がある。〕
- (8) 妊娠末期の婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 本剤の 1 年を超える長期投与時の安全性は確立していない。〔国内では 1 年を超える臨床経験がない。〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させるおそれがある。〕
- (2) 非ステロイド性消炎・鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者〔ミソプロストールは非ステロイド性消炎・鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、

慎重に投与すること.]

- (3) 肝障害又はその既往歴のある患者 [これらの患者では血中濃度が高くなるとの報告があるので、用量を減らすなど慎重に投与すること. (「薬物動態」の項参照)]
- (4) 腎障害又はその既往歴のある患者 [腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがある.]
- (5) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者 (「重要な基本的注意」の項参照)
- (6) 心機能障害のある患者 [水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある.]
- (7) 高血圧症のある患者 [水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある.]
- (8) 気管支喘息のある患者 [喘息発作を誘発するおそれがある.]
- (9) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 消炎・鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること. また、薬物療法以外の療法も考慮すること.
- (2) 本剤で報告されている薬理作用により、感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症の発現に十分に注意し慎重に投与すること.
- (3) 本剤の投与開始後 2~4 週間を経過しても治療効果に改善が認められない場合は、他の治療法の選択について考慮すること.
- (4) 本剤を長期にわたり漫然と使用しないこと.
- (5) 定期的あるいは必要に応じて臨床検査 (尿検査、血液検査、腎機能検査、肝機能検査、心電図検査及び便潜血検査等) を行い、異常が認められた場合には、休薬や投与中止等の適切な処置を行うこと.
- (6) 本剤には血小板に対する作用がないので、心血管系疾患予防の目的でアスピリンの代替薬として使用しないこと. 抗血小板療法を行っている患者については、本剤投与に伴い、その治療を中止してはならない.
- (7) 本剤の投与により、重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓事象、心筋梗塞、脳卒中が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること. (「副作用」の項参照)
- (8) 本剤の投与により、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) 等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が発現するおそれがあり、多くの場合、これらの事象は投与開始後 1 カ月以内に発現しているので、治療初期には特に注意すること. (「副作用」の項参照)
- (9) 浮動性めまい、回転性めまい、傾眠等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること.
- (10) 国内で実施した臨床試験では 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、本剤の消化管障害の安全性がより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。
 (「臨床成績」,「薬効薬理」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE 阻害剤 マレイン酸エナラプリル 塩酸イミダプリル 塩酸テモカプリル 等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 カンデサルタン シレキセチル バルサルタン ロサルタンカリウム 等	非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (NSAID) はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤の降圧効果を減弱させる可能性があるとの報告がある。 本剤と ACE 阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。(なお、リシノプリルを併用した臨床試験では、顕著な血圧変化は認められなかったとの報告がある。)	他の NSAID では、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によると考えられている。
フロセミド チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等	患者によっては他の NSAID がフロセミド及びチアジド系利尿剤のナトリウム排泄作用を低下させることが示されている。 本剤と、フロセミド又はチアジド系利尿剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。	
アスピリン	本剤と低用量アスピリン (1 日 325mg 以下) を併用した場合、本剤のみを服用したときに比べて消化性潰瘍等の発生率が高くなることが報告されている。	主にアスピリン併用による NSAID の消化管障害誘発によると考えられている。
リチウム	リチウム (Li) の血漿中濃度が上昇した (「薬物動態」の項参照)。 Li を使用中の患者に本剤の投与を開始又は中止するときには十分に患者をモニターすること。	機序は明らかではないが、腎排泄を阻害するためと考えられている。
フルコナゾール	本剤の血漿中濃度が上昇し (「薬物動態」の項参照)、本剤の作用が増強するおそれがある。 フルコナゾールを使用中の患者には本剤の投与を低用量から開始すること。	CYP2C9 による本剤の代謝を阻害すると考えられている。
フルバスタチン	本剤及びフルバスタチンの血漿中濃度が上昇し (「薬物動態」の項参照)、本剤及びフルバスタチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2C9 による本剤の代謝を阻害するため、また本剤と同じ CYP2C9 で代謝されるためと考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間が延長するおそれがある。 (「薬物動態」の項参照) ワルファリンを使用中の患者に本剤の投与を開始あるいは用法を変更する際には十分注意して観察すること。	CYP2C9 を介する代謝の競合阻害によると考えられている。

パロキセチン	本剤の血漿中濃度が低下し、パロキセチンの血漿中濃度が上昇した（「薬物動態」の項参照）。本剤の作用が減弱し、パロキセチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2D6 の阻害作用によると考えられている。（本剤は、 <i>in vitro</i> においてCYP2D6の基質ではないが、CYP2D6の阻害剤であることが確認されている。）
デキストロメトルフアン	デキストロメトルフアンの血漿中濃度が上昇し（「薬物動態」の項参照）、デキストロメトルフアンの作用が増強するおそれがある。	

4. 副作用

安全性を評価した総症例 2,398 例（未承認の効能・効果に対する患者データを含む）中、副作用（症状及び身体徴候）発現症例は 403 例（16.8%）、関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 314 例（13.5%）であった。（承認時）

（1） 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^注）：ショック、アナフィラキシー様症状、呼吸困難、血管浮腫、血管炎、気管支痙攣等の重篤な過敏症の発現が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 消化性潰瘍（0.2%）、消化管出血（0.1%未満）、消化管穿孔（頻度不明^注）：消化性潰瘍、消化管出血、消化管穿孔の発現が報告されているので、吐血、下血（メレナ）等の症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心筋梗塞、脳卒中（頻度不明^注）：心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓事象が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明^注）：心不全、うっ血性心不全の発現が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全、肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明^注）：肝不全、肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 6) 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症（頻度不明^注）：再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症の発現が報告されているので、このような異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 急性腎不全、間質性腎炎（頻度不明^注）：急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されているので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) 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）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎（頻度不明^注）：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）、多形紅斑、剥脱性皮膚炎等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状の発現が報告されているので、観察を十分に行い、発疹、粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徴候が

認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 総患者数 30,000 例以上の外国の臨床試験成績 (個々の頻度は既知) 及び外国の市販後の自発報告 (個々の頻度は不明) のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
全身			倦怠感, 口渇, 末梢性浮腫	悪寒, 全身浮腫, 疲労	インフルエンザ様疾患
精神神経系			傾眠, 頭痛, 浮動性めまい, 味覚異常	酩酊感	不眠症, 錯乱状態, 不安, 幻覚, 筋緊張亢進, 無嗅覚
肝胆道系		AST (GOT), ALT (GPT) の増加	γ -GTP, Al-P の増加		
代謝・栄養		BUN, CK の増加	食欲不振, LDH 増加, 尿糖陽性	糖尿病	
消化器		腹痛, 口内炎, 下痢, 悪心, 鼓腸, 消化不良, 便潜血陽性	便秘, 胃炎, 口内乾燥, 舌障害, 胃腸障害, 嘔吐, 口角びらん	舌炎, 腹部膨満, 口腔内痛, 食道炎, 口の感覚鈍麻	歯の障害, 膵炎
泌尿器	β_2 -マイクログロブリンの増加	NAG の増加, 尿潜血陽性	尿蛋白陽性	多尿, 尿閉, 頻尿	
循環器			高血圧, 潮紅	点状出血, 高血圧増悪, 動悸	不整脈, 頻脈
呼吸器				咽頭炎, 鼻出血	気管支炎, 咳嗽, 鼻炎, 副鼻腔炎
皮膚		発疹	そう痒症, 顔面浮腫, 紅斑性皮疹, 湿疹, 蕁麻疹	斑状丘疹状皮疹, 皮膚乾燥, 頭部粒糠疹, 多汗, 皮膚炎	斑状出血, 光線過敏性反応, 脱毛症, 水疱性皮膚炎
感覚器			耳鳴	回轉性めまい, 耳痛, 霧視	
その他				背部痛, 筋硬直, 関節痛, 四肢痛, 不正子宮出血, 月経障害, ウイルス感染	貧血, 損傷, 尿路感染, 上気道感染, アレルギー増悪, 無菌性髄膜炎

注) 総患者数 30,000 例以上の外国の臨床試験成績 (個々の頻度は既知) 及び外国の市販後の自発報告 (個々の頻度は不明) のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠末期には投与しないこと。[妊娠末期のマウス及びヒツジへの投与において、胎児の動脈管収縮が報告されている。]
- (2) 妊婦（妊娠末期以外）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常（核内倍加細胞の増加）が、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、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。]
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

1.8.2.2 使用上の注意の設定理由

警告について

外国において、他の COX-2 選択的阻害剤（ロフェコキシブ）の長期予防投与試験結果より、プラセボに比較し重篤な心血管系のリスクが増加することが示されたこと、本剤の大腸ポ

リープ再発予防（本邦での本剤の適応症ではない）を検討する 1 試験で、セレコキシブ 200 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 2 回の 1 年を超える期間の投与において、プラセボと比較し、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、及びその他の非選択的 NSAID の安全性データに関する研究報告等から、COX-2 選択的阻害剤等の投与により、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、注意喚起の目的で設定した。

禁忌について

(1) について

本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者では、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があり、また、本剤は骨格にスルホンアミド基を有しているため、スルホンアミドに対して過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があることから設定した。

(2) について

アスピリン喘息の患者では、プロスタグランジン合成阻害作用を有するアスピリン及び非ステロイド性消炎・鎮痛剤により喘息発作が誘発されることが知られている。本剤の国内での臨床試験では、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者は対象から除外された。アスピリン喘息又はその既往歴のある患者では、喘息発作誘発の可能性が否定できないことから設定した。

(3) について

本剤の国内での臨床試験では、消化性潰瘍のある患者は対象から除外された。外国での臨床試験及び外国での市販後の定期安全性情報で消化性潰瘍、出血及び穿孔が報告されており、これらの発現の危険因子の一つとして潰瘍及び出血等の消化管障害の合併又は既往があげられている（企業中核データシート）。消化性潰瘍のある患者では、消化性潰瘍を悪化させる可能性が否定できないことから設定した。

(4) について

本剤の国内での臨床試験において重篤な肝障害のある患者への投与経験はなく、重篤な肝障害のある患者では、肝障害を悪化させる可能性が否定できないことから設定した。

(5) について

本剤の国内での臨床試験において重篤な腎障害のある患者への投与経験はなく、重篤な腎障害のある患者では、腎障害を悪化させる可能性が否定できないことから設定した。

(6) について

本剤の国内での臨床試験において重篤な心機能不全のある患者への投与経験はなく、重篤な心機能不全のある患者では、心機能を悪化させる可能性が否定できないことから設定した。

(7) について

外国において、冠動脈バイパス再建術の周術期患者への類薬（他の COX-2 選択的阻害剤）

の投与によって、心筋梗塞及び脳卒中の発現が増加することが報告されており、本剤でもその可能性が否定できないことから設定した。

(8) について

妊娠末期のマウス及びヒツジへの投与において、胎児の動脈管収縮が報告されていることから設定した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞について

外国において、本剤の大腸ポリープ再発予防（本邦での本剤の適応症ではない）を検討する1試験で、セレコキシブ 200 mg 1日2回及び400 mg 1日2回の1年を超える期間の投与において、プラセボと比較し、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。本剤を含む全ての非ステロイド性消炎・鎮痛剤において、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設定した。また、本邦で承認前までに実施された臨床試験において、最長1年間の長期投与試験が実施されているが、それを超える期間の臨床経験はないことから設定した。

使用上の注意について

1. (1) について

本剤の国内での臨床試験において、消化管潰瘍及び出血性疾患の既往歴のある患者と既往歴のない患者では、消化管障害発現率は同程度であったが、消化性潰瘍の既往歴のある患者では、消化性潰瘍を再発させる可能性が否定できないことから設定した。

1. (2) について

平成10年2月3日付厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡に従い設定した。

1. (3) について

外国における臨床試験で、肝障害患者及び健康成人にセレコキシブ 100 mg を1日2回反復投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh Class A）12例のAUCは健康成人12例に比べて約30%、中等度肝障害患者（Child-Pugh Class B）11例では約170%上昇したことから設定した。

1. (4) について

外国における臨床試験で、慢性腎障害患者（糸球体濾過率 35～60 mL/分）22例にセレコキシブ 200 mg を1日2回反復投与したときのAUCは健康成人における値と大差なかった。また、本剤の国内での臨床試験において、腎障害の合併のある患者と合併のない患者では、有害事象の発現率は同程度であった。しかし、類薬では腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留をおこすことにより腎障害を悪化又は再発させることが知られており、本剤でもその可能性が否定できないことから設定した。なお、本剤の国内での臨床試験において、本剤の腎機能障害発現率は、対照薬（ロキソプロフェンナトリウム）に比べ有意に低く、プラセボと同程度であった。

1. (5) について

外国において、心血管系疾患又はその既往歴のある患者において、COX-2 選択的阻害剤等の投与によって、重篤の場合によっては致命的な心血管系血栓事象、心筋梗塞、脳卒中の発現の可能性が高まるおそれがあると報告されていることから設定した。

1. (6) について

類薬では水、ナトリウムの貯留をおこすことにより心機能障害を悪化又は再発させることが知られており、本剤でもその可能性が否定できないことから設定した。

1. (7) について

本剤の国内での臨床試験において、高血圧の合併のある患者と合併のない患者では、有害事象の発現率は同程度であった。しかし、類薬では水、ナトリウムの貯留をおこすことにより血圧を上昇させることが知られており、本剤でもその可能性が否定できないことから設定した。

1. (8) について

気管支喘息患者においても、アスピリン喘息患者と同様の喘息発作を誘発する可能性が否定できないことから設定した。

1. (9) について

本剤の国内での臨床試験において、65 歳以上の高齢者と非高齢者では有害事象の発現率に差は認められなかったが、高齢者での各種生理機能の低下を勘案して、高齢者への投与に対する注意として設定した。

2. (1) について

類薬の使用上の注意を参考に設定した。

2. (2) について

類薬の使用上の注意を参考に設定した。

2. (3) について

効果不十分な患者に漫然と薬剤投与を続けることは、ベネフィット・リスクの観点から好ましいことではない。本剤の国内臨床試験では、投与開始 2～4 週後の評価で既に有効性が認められたことから、投与開始 2～4 週後に改善が認められない場合には本剤に対する不応答例である可能性が考えられることから設定した。

2. (4) について

本邦で申請までに実施した長期投与臨床試験では最長 1 年までの投与により安全性の評価・検討を行っているが、それ以上の期間の臨床試験実績はないことから設定した。

2. (5) について

継続投与において、より安全な使用を注意喚起する目的で設定した。

2. (6) について

外国での臨床試験で、本剤に血小板凝集抑制作用がないことが明らかとなっていることから設定した。

2. (7) について

外国において、COX-2 選択的阻害剤等の投与により、重篤の場合によっては致命的な心血

管系血栓事象，心筋梗塞，脳卒中の発現の可能性がある」と報告されていることから設定した。

2. (8) について

皮膚・皮膚付属器障害に関連した有害事象が本剤投与時にロキソプロフェン投与時と比較して発現率が高かったこと，また，外国において類薬（他の COX-2 選択的阻害剤）及び本剤投与時に重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が主に投与開始 1 ヶ月以内に発現していると報告されていることから設定した。

2. (9) について

国内臨床試験において，高い頻度ではないものの，浮動性めまい，回転性めまい及び傾眠等が本剤投与後に発現していることから，より安全な使用を注意喚起する目的で設定した。

2. (10) について

国内で実施した臨床試験では 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，本剤の消化管障害の安全性がより高いことは検証されていないことから設定した。

3. について

ACE 阻害剤及びフロセミドについては，類薬でこれらの薬剤との相互作用が知られており，本剤でも可能性が否定できないため設定した。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬については，ACE 阻害剤の降圧効果減弱と同様の作用機序による相互作用が否定できないため設定した。

アスピリンについては，外国における臨床試験において，消化管潰瘍等の発現率が，低用量アスピリン（1 日 325mg 以下）を併用した場合においても，本剤のみを服用したときに比べて高くなることが報告されていることから設定した。

リチウム，フルコナゾール，フルバスタチン，パロキセチン及びデキストロメトर्फアンについては，薬物相互作用に関する外国での臨床試験において，クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）については外国での症例報告において，本剤とこれらの薬剤との間に薬物相互作用が認められたため設定した。

4. (序文) について

本剤の国内で実施された臨床試験 12 試験（本剤の効能・効果でない腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎を対象とした臨床試験を含む）の被験者データの結果に基づいて記載した。

4. (1) について

本剤の国内での臨床試験，企業中核データシート及び治験薬副作用・感染症症例報告に基づいて記載した。なお，頻度は本剤の国内での臨床試験に基づいて記載し，本剤の国内での臨床試験で認められていないものは頻度不明とした。本剤の国内での臨床試験の結果は WHO ART の基本語を用いて集計し，WHO ART の基本語を MedDRA の基本語に置き換えて記載した。

4. (2) について

本剤の国内での臨床試験及び企業中核データシートに基づいて記載した。なお、頻度は本剤の国内での臨床試験に基づいて記載し、本剤の国内での臨床試験で認められていないものは頻度不明とした。本剤の国内での臨床試験の結果は WHO ART の基本語を用いて集計し、WHO ART の基本語を MedDRA の基本語に置き換えて記載した。

5.について

一般に高齢者では生理機能が低下していることから設定した。

6. (1) について

妊娠末期のマウス及びヒツジへの投与において、胎児の動脈管収縮が報告されていることから設定した。

6. (2) について

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

6. (3) について

ヒト母乳中への移行が報告されていることから設定した。

7.について

小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

8.について

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に従い設定した。

9.について

平成 13 年 4 月 25 日付厚生労働省医薬局安全対策課通知に従い設定した。

1.8.3 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を以下に示す。

非ステロイド性消炎・鎮痛剤（COX-2 選択的阻害剤）

規制区分：

貯法：気密容器

使用期限：外箱等の表示を参照

日本標準商品分類番号

セレコックス®錠 100mg

セレコックス®錠 200mg

CELECOX®

セレコキシブ

	錠 100mg	錠 200mg
承認番号		
薬価収載	年 月	年 月
販売開始	年 月	年 月

【警告】

外国において、シクロオキシゲナーゼ（COX）-2 選択的阻害剤等の投与により、重篤の場合によっては致命的な心血管系血栓事象、心筋梗塞、脳卒中のリスクを増大させる可能性がある」と報告されており、このリスクは使用期間とともに増大する可能性がある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎・鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕
- (3) 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。（「慎重投与」の項参照）〕
- (4) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 重篤な腎障害のある患者〔腎障害を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 冠動脈バイパス再建術の周術期患者〔外国において、類薬で心筋梗塞及び脳卒中の発現増加の報告がある。〕
- (8) 妊娠末期の婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名	成分・含量 1錠中	剤形 (mm)	色調	厚さ (mm)	重量 (g)	識別 コード
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ 100mg	(図) 素錠 直径 8.0	白色	2.7	0.180	未定
セレコックス錠 200mg	セレコキシブ 200mg	(図) 素錠 長径 13.0, 短径 6.5		5.1	0.360	未定

添加物：乳糖，ラウリル硫酸ナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，
ステアリン酸マグネシウム

【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 100～200mg 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 100mg を1日2回，朝・夕食後に経口投与する．

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 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．（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 本剤の1年を超える長期投与時の安全性は確立していない．[国内では1年を超える臨床経験がない．]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させるおそれがある．〕
- (2) 非ステロイド性消炎・鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で，本剤の長期投与が必要であり，かつミソプロストールによる治療が行われている患者〔ミソプロストールは非

ステロイド性消炎・鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること.]

- (3) 肝障害又はその既往歴のある患者 [これらの患者では血中濃度が高くなるとの報告があるので、用量を減らすなど慎重に投与すること. (「薬物動態」の項参照)]
- (4) 腎障害又はその既往歴のある患者 [腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがある.]
- (5) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者 (「重要な基本的注意」の項参照)
- (6) 心機能障害のある患者 [水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある.]
- (7) 高血圧症のある患者 [水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある.]
- (8) 気管支喘息のある患者 [喘息発作を誘発するおそれがある.]
- (9) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 消炎・鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (2) 本剤で報告されている薬理作用により、感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症の発現に十分に注意し慎重に投与すること。
- (3) 本剤の投与開始後 2～4 週間を経過しても治療効果に改善が認められない場合は、他の治療法の選択について考慮すること。
- (4) 本剤を長期にわたり漫然と使用しないこと。
- (5) 定期的あるいは必要に応じて臨床検査 (尿検査、血液検査、腎機能検査、肝機能検査、心電図検査及び便潜血検査等) を行い、異常が認められた場合には、休薬や投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤には血小板に対する作用がないので、心血管系疾患予防の目的でアスピリンの代替薬として使用しないこと。抗血小板療法を行っている患者については、本剤投与に伴い、その治療を中止してはならない。
- (7) 本剤の投与により、重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓事象、心筋梗塞、脳卒中が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること。(「副作用」の項参照)
- (8) 本剤の投与により、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) 等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が発現するおそれがあり、多くの場合、これらの事象は投与開始後 1 カ月以内に発現しているので、治療初期には特に注意すること。(「副作用」) の項参照)
- (9) 浮動性めまい、回転性めまい、傾眠等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作

業に従事する場合には注意させること。

- (10) 国内で実施した臨床試験では 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、本剤の消化管障害の安全性がより高いことは検証されていない。特に、消化管障害発生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。（「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE 阻害剤 マレイン酸エナラ プリル 塩酸イミダプリル 塩酸テモカプリル 等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 カンデサルタン シレキセチル バルサルタン ロサルタンカリ ウム 等	非ステロイド性消炎・鎮痛剤（NSAID）はアン ジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤の降圧効 果を減弱させる可能性があるとの報告がある。 本剤と ACE 阻害剤又はアンジオテンシン II 受 容体拮抗剤との相互作用は明らかではない が、併用する場合は相互作用の起こる可能性 を考慮すること。（なお、リシノプリルを併用 した臨床試験では、顕著な血圧変化は認めら れなかったとの報告がある）	他の NSAID では、腎臓における プロスタグランジン合成阻害に よると考えられている。
フロセミド チアジド系利尿剤 トリクロルメチア ジド ヒドロクロロチア ジド 等	患者によっては他の NSAID がフロセミド及び チアジド系利尿剤のナトリウム排泄作用を低 下させることが示されている。 本剤と、フロセミド又はチアジド系利尿剤との 相互作用は明らかではないが、併用する場合は 相互作用の起こる可能性を考慮すること。	
アスピリン	本剤と低用量アスピリン（1 日 325mg 以下）を 併用した場合、本剤のみを服用したときに比べ て消化性潰瘍等の発生率が高くなることが報 告されている。	主にアスピリン併用による NSAID の消化管障害誘発による と考えられている。
リチウム	リチウム（Li）の血漿中濃度が上昇した。（「薬 物動態」の項参照） Li を使用中の患者に本剤の投与を開始又は中止 するときには十分に患者をモニターすること。	機序は明らかではないが、腎排 泄を阻害するためと考えられて いる。
フルコナゾール	本剤の血漿中濃度が上昇し（「薬物動態」の項 参照）、本剤の作用が増強するおそれがある。 フルコナゾールを使用中の患者には本剤の投 与を低用量から開始すること。	CYP2C9 による本剤の代謝を阻 害すると考えられている。
フルバスタチン	本剤及びフルバスタチンの血漿中濃度が上昇 し（「薬物動態」の項参照）、本剤及びフルバス タチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2C9 による本剤の代謝を阻 害するため、また本剤と同じ CYP2C9 で代謝されるためと考 えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間が延長するおそれがある。 （「薬物動態」の項参照） ワルファリンを使用中の患者に本剤の投与を 開始あるいは用法を変更する際には十分注意 して観察すること。	CYP2C9 を介する代謝の競合阻 害によると考えられている。

パロキセチン	本剤の血漿中濃度が低下し、パロキセチンの血漿中濃度が上昇した（「薬物動態」の項参照）。本剤の作用が減弱し、パロキセチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2D6 の阻害作用によると考えられている。（本剤は、 <i>in vitro</i> において CYP2D6 の基質ではないが、CYP2D6 の阻害剤であることが確認されている。）
デキストロメトルフアン	デキストロメトルフアンの血漿中濃度が上昇し（「薬物動態」の項参照）、デキストロメトルフアンの作用が増強するおそれがある。	

4. 副作用

安全性を評価した総症例 2,398 例（未承認の効能・効果に対する患者データを含む）中、副作用（症状及び身体徴候）発現症例は 403 例（16.8%）、関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 314 例（13.5%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明^注）：ショック，アナフィラキシー様症状，呼吸困難，血管浮腫，血管炎，気管支痙攣等の重篤な過敏症の発現が報告されているので，このような症状が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) 消化性潰瘍(0.2%)，消化管出血(0.1%未満)，消化管穿孔(頻度不明^注)：消化性潰瘍，消化管出血，消化管穿孔の発現が報告されているので，吐血，下血（メレナ）等の症状が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 3) 心筋梗塞，脳卒中（頻度不明^注）：心筋梗塞，脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓事象が報告されているので，このような症状が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) 心不全，うっ血性心不全（頻度不明^注）：心不全，うっ血性心不全の発現が報告されているので，このような症状が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全，肝炎，肝機能障害，黄疸（頻度不明^注）：肝不全，肝炎，AST (GOT)，ALT (GPT)，ビリルビン等の上昇，黄疸の発現が報告されているので，定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。
- 6) 再生不良性貧血，汎血球減少症，無顆粒球症（頻度不明^注）：再生不良性貧血，汎血球減少症，無顆粒球症，白血球減少症，血小板減少症の発現が報告されているので，このような異常が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 7) 急性腎不全，間質性腎炎（頻度不明^注）：急性腎不全，間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されているので，定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。
- 8) 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），多形紅斑，剥脱性皮膚炎（頻度不明^注）：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），多形紅斑，剥脱性皮膚炎等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状の発現が報告されているので，観察を十分に行い，発疹，粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徴候が認められた場合は直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

注）総患者数 30,000 例以上の外国の臨床試験成績（個々の頻度は既知）及び外国の市販後の自発報告（個々の頻度は不明）のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
全身			倦怠感、口渇、末梢性浮腫	悪寒、全身浮腫、疲労	インフルエンザ様疾患
精神神経系			傾眠、頭痛、浮動性めまい、味覚異常	酩酊感	不眠症、錯乱状態、不安、幻覚、筋緊張亢進、無嗅覚
肝胆道系		AST (GOT)、ALT (GPT) の増加	γ -GTP、Al-P の増加		
代謝・栄養		BUN、CK の増加	食欲不振、LDH 増加、尿糖陽性	糖尿病	
消化器		腹痛、口内炎、下痢、悪心、鼓腸、消化不良、便潜血陽性	便秘、胃炎、口内乾燥、舌障害、胃腸障害、嘔吐、口角びらん	舌炎、腹部膨満、口腔内痛、食道炎、口の感覚鈍麻	菌の障害、肺炎
泌尿器	β_2 -マイクログロブリンの増加	NAG の増加、尿潜血陽性	尿蛋白陽性	多尿、尿閉、頻尿	
循環器			高血圧、潮紅	点状出血、高血圧増悪、動悸	不整脈、頻脈
呼吸器				咽喉炎、鼻出血	気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎
皮膚		発疹	そう痒症、顔面浮腫、紅斑性皮疹、湿疹、蕁麻疹	斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、頭部秕糠疹、多汗、皮膚炎	斑状出血、光線過敏性反応、脱毛症、水疱性皮膚炎
感覚器			耳鳴	回転性めまい、耳痛、霧視	
その他				背部痛、筋硬直、関節痛、四肢痛、不正子宮出血、月経障害、ウイルス感染	貧血、損傷、尿路感染、上気道感染、アレルギー増悪、無菌性髄膜炎

注) 総患者数 30,000 例以上の外国の臨床試験成績(個々の頻度は既知)及び外国の市販後の自発報告(個々の頻度は不明)のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊娠末期には投与しないこと．[妊娠末期のマウス¹⁾及びヒツジ²⁾への投与において，胎児の動脈管収縮が報告されている．]
- (2) 妊婦（妊娠末期以外）又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．培養細胞を用いた染色体異常試験において，細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常（核内倍加細胞の増加）が，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，胎児体重減少等が認められている．またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている．]
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること．[ヒト母乳中への移行が報告されている^{3,4)}．]

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児に対する安全性は確立していない．[使用経験がない．]

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．]

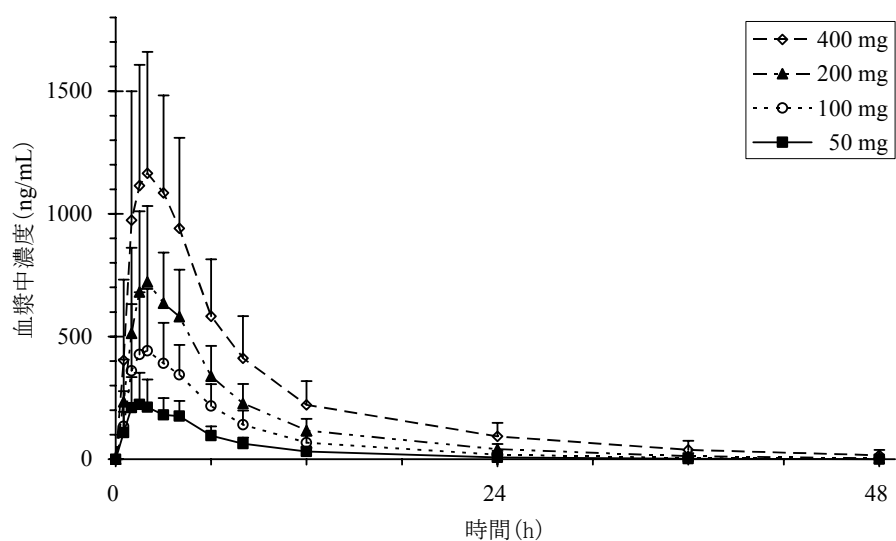
9. その他の注意

他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を長期間投与されている女性において，一時的な不妊が認められたとの報告がある．

【 薬物動態 】

1. 健康成人における薬物動態

健康成人男女 36 例にセレコキシブ 50～400 mg を空腹下单回投与したときの投与後血漿中濃度は約 2 時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した後，約 5～9 時間の半減期（t_{1/2}）で消失し，C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は高用量で用量比より低い比率で上昇した．



健康成人にセレコキシブを単回経口投与したときの血漿中濃度推移
(平均値±標準偏差, 50 mg : 36 例, 100, 200, 400 mg : 34 例)

健康成人にセレコキシブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (例数)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
50 mg (36 例)	2±1.3	287±100.4	5±2.4	1631±540.2
100 mg (34 例)	2±1.4	553±212.2	7±3.2	3429±1149.8
200 mg (34 例)	2±0.9	815±303.0	8±3.5	5832±1674.5
400 mg (34 例)	2±0.9	1296±457.7	9±4.1	10789±3793.4

平均値±標準偏差

(注) 本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100mg～200mg を 1 日 2 回，変形性関節症：100mg を 1 日 2 回である。

また，健康成人男性 30 例にセレコキシブ 200 mg を空腹下もしくは食後に単回投与したとき，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 53%及び約 12%上昇した。健康成人男性 35 例にセレコキシブ 100 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき，定常状態（7 日目）の C_{max} は約 607 ng/mL，AUC_{0-12h} は約 2652 ng·h/mL であり，蓄積性は観察されなかった。

2. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者（外国人データ）

健康高齢男女（66～83 歳）24 例及び非高齢男女（19～48 歳）26 例にセレコキシブ 200 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、定常状態における高齢男女の C_{max} 及び AUC_{0-12h} (C_{max} : 1808 ng/mL, AUC_{0-12h} : 11852 ng·h/mL) は非高齢男女 (C_{max} : 973 ng/mL, AUC_{0-12h} : 5871 ng·h/mL) と比較して高値を示した。また、高齢女性の C_{max} 及び AUC_{0-12h} (C_{max} : 2362 ng/mL, AUC_{0-12h} : 15466 ng·h/mL) は高齢男性 (C_{max} : 1254 ng/mL, AUC_{0-12h} : 8238 ng·h/mL) より高値を示した。

(2) 肝障害患者（外国人データ）

肝障害患者及び健康成人にセレコキシブ 100 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh Class A）12 例の AUC_{0-12h} は健康成人 12 例に比べて約 30%、中等度肝障害患者（Child-Pugh Class B）11 例では約 170%上昇した。

(3) 腎障害患者（外国人データ）

慢性腎障害患者（糸球体濾過率 35～60 mL/分）22 例にセレコキシブ 200 mg を 1 日 2 回反復投与したときの AUC_{0-12h} は健康成人における値と大差なかった。

3. 患者における薬物動態

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者 609 例にセレコキシブ 25～300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中濃度値 1,160 点を用いた母集団薬物動態解析の結果、定常状態における経口クリアランス (CL/F) 及びみかけの分布容積 (Vd/F) の母集団平均（個体間変動）はそれぞれ 21.2 L/h（約 42%）及び 335 L（約 77%）と推定された。また、年齢及び体重は CL/F の、血清アルブミン濃度は Vd/F の変動要因であると推察された。

（注）本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100mg～200mg を 1 日 2 回、変形性関節症：100mg を 1 日 2 回である。

4. 蛋白結合

In vitro 及び *ex vivo* による検討の結果、本剤の血漿蛋白結合率は約 97%であり、主としてアルブミンに、ついで α_1 -酸性糖蛋白質に結合することが示された。

5. 代謝・排泄

健康成人にセレコキシブを投与したときの未変化体の尿及び糞中排泄率は低く（～3%）、本剤のクリアランスは主として代謝クリアランスによると推察された。

In vitro 及び *in vivo* 試験の結果から、本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C9 を介して代謝されることが明らかとなっている。CYP2C9 のヘテロ接合体 (Ile³⁵⁹→Leu³⁵⁹, CYP2C9 *1/*3) を有する健康成人 15 例の AUC は野生型 (CYP2C9 *1/*1) の健康成人 135 例に比べて約 60%高値を示した。

健康成人に ¹⁴C-セレコキシブ 300 mg を単回投与したときの血漿、尿及び糞中に COX-1 及び

COX-2 阻害活性を示さない代謝物が 3 種類同定され、血漿には主として未変化体が存在していた。また、放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ用量の約 27%及び約 58%であった（外国人データ）。

（注）本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100mg～200mg を 1 日 2 回，変形性関節症：100mg を 1 日 2 回である。

6. 相互作用（外国人データ）

- (1) 定常状態におけるリチウム（Li）の血漿中濃度は本剤との併用により上昇した（C_{max}:16%増加，AUC:17%増加）。
- (2) フルコナゾール 200 mg 1 日 1 回との併用により本剤の血漿中濃度は上昇した（C_{max}: 68%増加，AUC: 134%増加）。
- (3) フルバスタチンとの併用により，本剤の血漿中濃度が上昇した（C_{max}: 32%増加，AUC: 27%増加）。また，フルバスタチンの血漿中濃度が上昇した（C_{max}: 17%増加）。
- (4) 健康成人では本剤はワルファリンの血漿中濃度及びプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかった。しかしながら，海外で特に高齢者において，本剤とワルファリンを併用している患者に，プロトロンビン時間の延長を伴う重篤で場合によっては致命的な出血が報告されている。
- (5) パロキセチンとの併用により，本剤の血漿中濃度が低下し（C_{max}：27%減少），パロキセチンの血漿中濃度が上昇した（C_{max}: 53%増加，AUC: 77%増加）。
- (6) デキストロメトर्फアンとの併用により，デキストロメトर्फアンの血漿中濃度が上昇した（C_{max}: 143%増加，AUC: 160%増加）。

【 臨床成績 】

1. 関節リウマチ及び変形性関節症に対する有効性

国内で実施された二重盲検比較試験における成績は以下のとおりであった。

疾患名	関節リウマチ				変形性関節症			
試験名	後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相試験		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相試験	
薬剤 用法・用量	プラセボ	セロキシブ [®] 100 mg 1 日 2 回	セロキシブ [®] 200 mg 1 日 2 回	セロキシブ [®] 200 mg 1 日 2 回	プラセボ	セロキシブ [®] 100 mg 1 日 2 回	プラセボ	セロキシブ [®] 100 mg 1 日 2 回
有効性解析症例数 ^{a)}	74	72	79	318	90	84	151	295
最終全般改善度 判定による改善率 ^{b)}	17/73 (23.3%)	23/72 (31.9%)	25/79 (31.6%)	84/318 (26.4%)	45/90 (50.0%)	57/84 (67.9%)	74/151 (49.0%)	200/286 (69.9%)
ACR (変法) による 改善率 ^{c)}	5/67 (7.5%)	12/72 (16.7%)	19/79 (24.1%)	68/318 (21.4%)				
患者の疼痛評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	3.41 ±17.394	-7.43 ±20.086	-11.39 ±19.011	-9.41 ±21.147	-19.76 ±21.229	-26.39 ±24.773	-21.64	-30.62
患者の疾患活動性 全般評価 (VAS) ^{d)} 平均変化量 (mm)	2.51 ±19.816	-7.45 ±17.029	-9.32 ±18.074	-9.25 ±20.258	-20.15 ±20.688	-25.11 ±24.071	-19.96	-27.29
医師の疾患活動性 全般評価 (VAS) ^{d)} 平均変化量 (mm)	-2.29 ±14.602	-8.81 ±15.812	-11.90 ±16.166	-9.62 ±19.845	-18.55 ±19.325	-24.93 ±21.665	-22.16	-30.23

a) PPS (Per Protocol Set) : 治験実施計画書に適合した対象集団

b) 全般改善度判定の最終評価時における改善率又は最終全般改善度判定における改善率 (「中等度改善」以上の割合)

c) ACR 改善基準 (変法) による改善率 (以下の①及び②を満たす場合「改善」とする。① 疼痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 20%以上改善, ② 患者の疼痛評価 (Visual Analogue Scale : VAS), 患者の疾患活動性全般評価 (VAS), 医師の疾患活動性全般評価 (VAS), 患者の身体機能評価(mHAQ)の 4 項目のうち 3 項目以上において 20%以上改善)

d) 変形性関節症では, 患者の全般評価, 医師の全般評価

2. 消化管に対する影響

国内で実施した関節リウマチ患者, 変形性関節症患者及び腰痛症患者 (腰痛症は本剤の効能・効果ではない) を対象とする二重盲検比較試験 6 試験の被験者データを集計した結果, 消化管の出血・潰瘍の発現率は, セロキシブ 100mg~200mg 1 日 2 回投与で 0.2% (3/1,859) であった。このうち, 関節リウマチ患者及び変形性関節症患者を対象とするプラセボ対照二重盲検非各試験 3 試験における消化管の出血・潰瘍の発現率は, セロキシブ 100~200mg 1 日 2 回投与で 0% (0/675), プラセボで 0.2% (1/412) であった。

3. 心血管系に対する影響

(1) 国内臨床試験

国内で実施した関節リウマチ患者, 変形性関節症患者及び腰痛症患者 (腰痛症は本剤の効能・

効果ではない) を対象とする二重盲検比較試験 6 試験の被験者データを集計した結果、重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ 100mg～200mg 1 日 2 回投与で 0% (0/1,859) であった。このうち、関節リウマチ患者及び変形性関節症患者を対象とするプラセボ対照二重盲検非各試験 3 試験における重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ 100mg～200mg 1 日 2 回投与で 0% (0/675) , プラセボで 0.2% (1/412) であった。なお、安全性を評価した国内全臨床試験 12 試験 (未承認の効能・効果の患者を対象とした臨床試験を含む) の被験者データにおける重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ 25mg～400mg 1 日 2 回投与で 0.1% (2/2,398) であった。

(2) 長期予防投与試験 (外国人データ：中間成績)

外国において実施中であるセレコキシブの大腸ポリープ再発予防 (本剤の効能・効果ではない) の検討を目的とする 2 試験のうちの 1 試験で、セレコキシブ 400 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2 回の 1 年を超える投与において、プラセボと比較し、心血管事象 (主に心筋梗塞) 発現率に用量相関的な増加が認められた。複合評価項目 (心血管事象による死亡、心筋梗塞又は脳卒中) のプラセボに対するセレコキシブの相対リスクは 400 mg 1 日 2 回で 3.4 (95%CI: 1.4-8.5), 200 mg 1 日 2 回で 2.5 (95%CI: 1.0-6.4) であった。約 3 年の複合評価項目の累積発現率では、セレコキシブ 400 mg 1 日 2 回で 3.0%, 200 mg 1 日 2 回で 2.2%, プラセボでは 0.9% であった。他のアルツハイマー病に対する長期予防投与試験 (本剤の効能・効果ではない) 1 試験においては、セレコキシブによる心血管事象発現の増加は認められていない。

(注) 本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100mg～200mg を 1 日 2 回、変形性関節症：100mg を 1 日 2 回である。

【 薬効薬理 】

薬理作用

1. 作用機序

セレコキシブは、シクロオキシゲナーゼ (COX) に対する阻害活性を検討するヒト組換え酵素を用いた実験及び COX-1, COX-2 をそれぞれ発現したヒト由来細胞を用いた実験において、COX-2 に対して選択的な阻害作用を示した⁵⁾⁶⁾。セレコキシブは、炎症局所に誘導される COX-2 を選択的に阻害し、COX-2 由来のプロスタグランジン類の合成を抑制することにより、消炎・鎮痛作用を示すと考えられる。

2. 抗炎症及び鎮痛作用

セレコキシブは、慢性炎症モデルであるラットのアジュバント関節炎モデルにおいて、ロキソプロフェン及びインドメタシンと同程度の抗炎症及び鎮痛作用を示した⁷⁾。

3. 消化管に対する作用

セレコキシブは、ラットに対して胃及び小腸粘膜障害作用を示さなかった。一方、インドメタシン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びナプロキセンは用量依存的に胃及び小腸粘膜障害を惹起した⁶⁾。

4. 血小板凝集に対する作用

セレコキシブは、ヒト末梢血血小板においてアラキドン酸惹起血小板凝集を抑制しなかった。

一方、ロキソプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナク及びイブプロフェンは濃度依存的に血小板凝集を抑制した⁶⁾。

5. ニューキノロン系抗菌薬との併用

一部のニューキノロン系抗菌薬は、ある種の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を併用することで、まれに痙攣を誘発することが知られている⁸⁾。セレコキシブとエノキサシン等のニューキノロン系抗菌薬をマウスに併用投与しても、痙攣は誘発されなかった⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セレコキシブ

化学名：

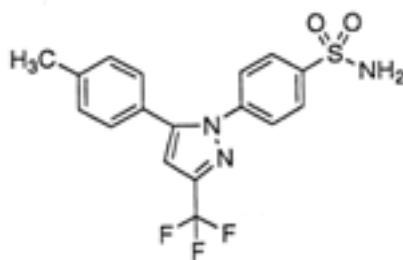
4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

分子式：C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：381.37

融解範囲：160～164℃

構造式：



性状：白色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールに溶解やすく、エタノール（99.5）にやや溶解やすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

セレコックス錠 100mg	140 錠 (PTP), 700 錠 (PTP), 500 錠 (バラ)
セレコックス錠 200mg	140 錠 (PTP), 700 錠 (PTP), 500 錠 (バラ)

【 主要文献及び文献請求先 】

1. 主要文献

- 1) Sakai, M. et al.: Mol.Hum.Reprod. 2001; 7(6):595
- 2) Takahashi, Y. et al.: Am.J.Physiol.Regulatory. Integrative.Comp.Physiol. 2000; 278:R1496
- 3) Knoppert, DC. et al.: Pharmacother. 2003; 23(1):97
- 4) Hale.TW. et al.: J.Hum.Lact. 2004; 20(4):397
- 5) Penning, TD. et al.: J. Med. Chem. 1997; 40(9):1347
- 6) Yoshino, T. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 2005; 55(7):394
- 7) Noguchi, M. et al.: Eur. J. Pharmacol. 2005; 513:229
- 8) 厚生省薬務局. ニューキノロン系抗菌剤と非ステロイド性消炎・鎮痛剤との相互作用（痙攣）. 医薬品副作用情報 1989; No.98.
- 9) Yoshino, T. et al.: Eur. J. Pharmacol. 2005; 507:69

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
[FD 記号] 0120-189-371

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 〇〇年 〇〇月 〇〇日の医薬品名称調査会において以下のとおり決定され，平成 13 年 9 月 3 日付医薬審発第 1335 号にて通知された。

J A N：

(日本名) セレコキシブ

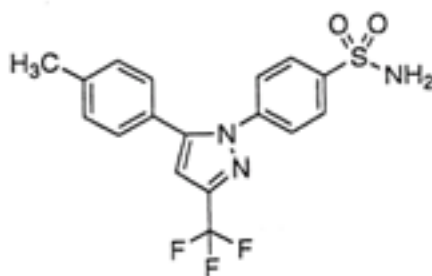
(英 名) celecoxib

化 学 名：

(日本名) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ベンゼン
スルホンアミド

(英 名) 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide

構 造 式：

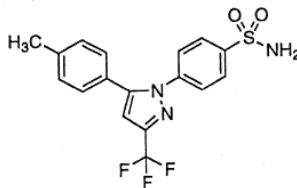


1.9.2 INN

celecoxib

本薬は r-INN として WHO Drug Information, Vol.13, No.3, p186, List42, 1999 に収載されている。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド（別名：セレコキシブ）及びその製剤					
構造式						
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 100～200mg 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 100mg を1日2回，朝・夕食後に経口投与する。					
劇薬等の指定	原体：劇薬，指定医薬品 製剤：劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品					
市販名及び有効成分・分量	原体：セレコキシブ 製剤：セレコックス錠 100mg[1錠中セレコキシブとして 100mg 含有] セレコックス錠 200mg[1錠中セレコキシブとして 200mg 含有]					
毒 性	急 性					
	動物種	投与経路	性	投与量（mg/kg）	概略の致死量	主たる試験成績
	ラット	経口	♂，♀	0，1000，2000	2000 mg/kg 超	死亡なし
	イヌ	経口	♂	0，1000，2000	2000 mg/kg 超	死亡なし
	亜急性					
	動物種	投与期間 投与経路	性	投与量（mg/kg）	無毒性量 （mg/kg）	主たる試験成績
	ラット	経口 1カ月＋ 1カ月回復性	♂，♀	0，20，80，400， 600	雄：600 雌：400	雌 600 mg/kg で腹膜炎による瀕死例
		経口 3カ月＋ 1カ月回復性	♂，♀	0，20，80，400	雌雄：400	被験物質投与に関連した死亡なし。
	イヌ	経口 ¹⁾ 1カ月	♂，♀	0，25，50，100， 250	雌雄：25	100 mg/kg 以上で2週以内の死亡/瀕死例（消化管障害）。50 mg/kg でも瀕死例や消化管障害発現例あり，変化は可逆性。
		経口 ²⁾ 3カ月＋ 1カ月回復性	♂，♀	0，15 BID，25 BID， 25 QD，35 BID	雌雄：35	死亡及び毒性変化なし。
	慢 性					
	動物種	投与期間 投与経路	性	投与量（mg/kg）	無毒性量 （mg/kg）	主たる試験成績
	ラット	経口 6カ月＋ 1カ月回復性	♂，♀	0，20，80，400	雌雄：20	80 mg/kg 以上で死亡/瀕死例（雌，腹膜炎）。投与期間終了時解剖の雄 80 mg/kg，雌 400 mg/kg の各1例で空腸壊死・慢性炎症。休薬動物の雄 400 mg/kg で回腸慢性炎症（1例）。
	イヌ	経口 ²⁾ 12カ月＋ 1カ月回復性	♂，♀	0， 15 BID，25 BID，25 QD，35 BID	雌雄：35	死亡及び毒性変化なし。
	1): 100 及び 250 mg/kg は2週間投与 2): QD は1日1回投与，BID は等量に分割して1日2回投与					

副作用	副作用発現率	403/2398=16.8%	臨床検査異常発現率	314/2328=13.5%
	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
	腹痛	115	β ₂ -ミクログロブリン上昇	115
	口内炎	50	NAG 上昇	60
	発疹	40	便潜血変動	59
	下痢	38	BUN 上昇	42
	嘔気	27	GPT 上昇	32
	鼓腸放屁	25	GOT 上昇	28
会社	ファイザー株式会社 原体：輸入 アステラス製薬株式会社 製剤：製造			

セレキシブ 添付資料一覧

アステラス製薬株式会社
ファイザー株式会社

添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

3.2.S 原薬

3.2.S-1

(原著) General properties and preparation of celecoxib drug substance

(翻訳) セレコキシブ原薬の一般情報及び製造

Pharmacia corporation [redacted] [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

3.2.S-2

(原著) Characterization of celecoxib

(翻訳) セレコキシブ原薬の特性

Pharmacia corporation [redacted] [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

3.2.S-3

(原著) Control of celecoxib drug substance

(翻訳) セレコキシブ原薬の管理

Pharmacia corporation [redacted] [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.S-4

セレコキシブの溶解性

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.S-5

セレコキシブの重金属試験

[redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.S-5.1 (追加資料：[redacted]改訂)

セレコキシブの重金属試験法のバリデーション

[redacted] [redacted] [redacted]

試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.S-5.2（追加資料：[redacted]改訂）

セレコキシブの重金属試験

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted]

試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.S-6

セレコキシブの純度試験（類縁物質）及び定量法のバリデーション ー室内再現性ー

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.S-7

セレコキシブのヒ素試験

[redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.S-8

（原著）Celecoxib drug substance reference standard and container closure

（翻訳）セレコキシブ標準品及びセレコキシブ原薬の容器施栓系

Pharmacia corporation [redacted] [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.S-9

（原著）Celecoxib drug substance stability

（翻訳）セレコキシブ原薬の安定性

Pharmacia corporation [redacted] [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.P 製剤

3.2.P-1

セレコキシブ錠の製剤及び処方並びに製剤開発の経緯

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

資料作成年月：20[redacted]年[redacted]月

3.2.P-2

セレコキシブ錠の製造

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

資料作成年月：20[redacted]年[redacted]月

3.2.P-3

セレコキシブ錠の添加剤の管理

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 也

資料作成年月：20[redacted]年[redacted]月

3.2.P-4

セレコキシブ錠の管理並びに標準品及び標準物質

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

資料作成年月：20[redacted]年[redacted]月

3.2.P-5

セレコキシブ錠の容器及び施栓系

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted]

資料作成年月：20[redacted]年[redacted]月

3.2.P-6

セレコキシブ錠の安定性 総括

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.P-6.1 （追加資料：[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]改訂）

セレコキシブ錠の安定性 総括

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

3.2.P-7

YM177 錠 100mg の安定性 長期保存試験

他

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

3.2.P-8

YM177 錠 200mg の安定性 長期保存試験

他

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P-8.1 (追加資料： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 改訂)

YM177 錠 200mg の安定性 長期保存試験

_____ 他

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P-9

YM177 錠 100mg の安定性 苛酷試験

_____ 他

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

3.2.P-10

YM177 錠 200mg の安定性 苛酷試験

他

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P-11

YM177 錠 100mg の安定性 加速試験

_____ 他

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

3.2.P-12

YM177 錠 200mg の安定性 加速試験

他

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

3.2.P-13 (追加参考資料)

セレコキシブ錠の包装容器水分透過性

アステラス製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1-1 (2分冊)

(原著) Evaluation of Inhibitors of Cyclooxygenase (COX) Using Human Recombinant COX-1 and COX-2

(翻訳) 組換えヒト COX-1 及び COX-2 を用いたセレコキシブのシクロオキシゲナーゼ阻害作用に関する検討

G.D.Searle [redacted] [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

再解析報告書

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

4.2.1.1-2

ヒト由来細胞を用いたセレコキシブのシクロオキシゲナーゼ阻害選択性に関する検討

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.1.1-3

ヒト由来細胞を用いたロキソプロフェン活性代謝物のシクロオキシゲナーゼ阻害選択性に関する検討

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

4.2.1.1-4 (2分冊)

(原著) IN VIVO SELECTIVITY OF SC-58635: PHARMACOLOGICAL INHIBITION OF PROSTAGLANDIN PRODUCTION IN INFLAMED POUCH (COX-2) VS STOMACH (COX-1) IN RATS

(翻訳) SC-58635 の in vivo における選択性：プロスタグランジン産生の薬理的阻害作用におけるラット炎症嚢 (COX-2) と胃 (COX-1) の比較

G.D.Searle [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

再解析報告書

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

4.2.1.1-5 (参考資料)

(原著) Celecoxib binding and enzyme assays

(翻訳) 各種受容体及び酵素に対するセレコキシブの作用

■■■■. ■■■■ et al.

試験実施期間：19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.1.1-6

ラットカラゲニン誘発足浮腫モデルにおけるセレコキシブの抗炎症作用

山之内製薬株式会社 ■■■■ ■■■■ ■■■■ 他

試験実施期間：20■■■年■■月～20■■■年■■月

4.2.1.1-7

ラットアジュバント関節炎モデルにおけるセレコキシブの抗炎症及び鎮痛作用

山之内製薬株式会社 ■■■■ ■■■■ ■■■■ 他

試験実施期間：20■■■年■■月～20■■■年■■月

4.2.1.1-8

ラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおけるセレコキシブの鎮痛作用

山之内製薬株式会社 ■■■■ ■■■■ ■■■■ 他

試験実施期間：20■■■年■■月～20■■■年■■月

4.2.1.1-9

ラットの胃及び小腸粘膜に対するセレコキシブの作用

山之内製薬株式会社 ■■■■ ■■■■ ■■■■ 他

試験実施期間：19■■■年■■月～20■■■年■■月

4.2.1.1-10

ラット全血におけるセレコキシブのトロンボキサン B₂ 産生に及ぼす影響

山之内製薬株式会社 ■■■■ ■■■■ ■■■■ 他

試験実施期間：2000年■■月～20■■■年■■月

4.2.1.1-11

ヒト血小板凝集反応に対するセレコキシブ及びNSAIDの影響

山之内製薬株式会社 ■■■■ ■■■■ ■■■■ 他

試験実施期間：20■■■年■■月～20■■■年■■月

4.2.1.2-1

ラット LPS 誘発体温上昇モデルに対するセレコキシブの解熱作用

山之内製薬株式会社 [redacted] [redacted] [redacted] 他

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.1.3-1

(原著) NEUROPHARMACOLOGICAL PROFILE OF SC-58635 IN THE RAT

(翻訳) ラットにおける SC-58635 の神経薬理学的特性

G.D. Searle & Co. [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.1.3-2

(原著) CARDIOPULMONARY ASSAY OF SC-58635 IN GUINEA PIGS

(翻訳) モルモットの呼吸循環系に対する SC-58635 の作用

[redacted] [redacted]

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.1.3-3

(原著) ACUTE HEMODYNAMIC EFFECTS OF THE INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF SC-58635 IN ANESTHETIZED BEAGLE DOGS

(翻訳) 麻酔ビーグル犬における SC-58635 静脈内投与の急性血行力学的作用

G.D. Searle & Co. [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.1.3-4 (参考資料)

(原著) Effect of celecoxib on action potential in isolated guinea pig papillary muscles - Preliminary safety pharmacology study -

(翻訳) モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対するセレコキシブの作用

[redacted] Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

[redacted] et al.

試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

4.2.1.3-5 (参考資料)

(原著) Effects of celecoxib on potassium currents in HERG-transfected HEK293 cells - Preliminary safety pharmacology study -

(翻訳) HEK293 細胞に発現させた HERG チャネル K⁺電流に対するセレキシブの作用

Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
et al.

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.1.3-6

(原 著) A PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECT OF 類縁物質^{B*}, 類縁物質^{C*},
SC-58635 OR 類縁物質^{D*} ON RENAL FUNCTION AND THE GASTROINTESTINAL SYSTEM
OF THE RAT WHEN ADMINISTERED FOR FOUR CONSECUTIVE DAYS

(翻訳) ラット腎機能及び消化器系に対する類縁物質B*, 類縁物質C*, SC-58635 及び 類縁物質D* の 4 日間連日投与における薬理学的評価

[REDACTED] et al.

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.1.3-7

SC-58635 の一般薬理試験 (補遺)

他

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.1.3-8 (参考資料)

SC-58635 の一般薬理試験

他

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.1.3-9

SC-62807 の一般薬理試験 (マウス一般症状)

他

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.1.4-1

マウスにおけるセレコキシブとニューキノロン系抗菌薬の同時経口投与による痙攣誘発作用

山之内製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 他

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1-1

(原著) Validation of a high performance liquid chromatographic (HPLC) assay with fluorescence detection for SC-58635 in mouse plasma by [REDACTED] (Document No.: MRC-[REDACTED]S-0082)

(翻訳) 蛍光検出高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるマウス血漿中 SC-58635 濃度測定法の [REDACTED] [REDACTED]におけるバリデーション

G.D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.2.1-2

(原著) The method development and validation of a high performance liquid chromatographic assay with fluorescence detection for SC-58635 in rat plasma (Document No.: MRC-[REDACTED]S-0119)

(翻訳) 蛍光検出高速液体クロマトグラフィーによるラット血漿中 SC-58635 濃度測定法の開発及びバリデーション

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.2.1-3

(原著) The validation of an HPLC assay in rat plasma at [REDACTED] (Document No.: MRC-[REDACTED]S-0241)

(翻訳) HPLC によるラット血漿中濃度測定法の [REDACTED] [REDACTED]におけるバリデーション

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.2.1-4

蛍光検出 HPLC によるラット血漿中 YM177 濃度測定法のバリデーション (報告書番号：[REDACTED]12011)

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.2.1-5

HPLC によるラット血漿中 YM177 濃度測定法の Validation Study (試験番号：[REDACTED]G040)

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.2.1-6

(原著) The method development and validation of a high performance liquid chromatographic assay with fluorescence detection for SC-58635 in dog plasma (Document No.: MRC-████S-0117)

(翻訳) 蛍光検出高速液体クロマトグラフィーによるイヌ血漿中 SC-58635 濃度測定法の開発及びバリデーション

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.2.1-7

(原著) The validation of a high performance liquid chromatographic (HPLC) assay with fluorescence detection for SC-58635 in dog plasma by [REDACTED] (Document No.: MRC-[REDACTED]S-0235)

(翻訳) 蛍光検出高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるイヌ血漿中 SC-58635 濃度測定法の [] におけるバリデーション

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.2.1-8

HPLC によるイヌ血漿中 YM177 濃度測定法の Validation Study (試験番号： G041)

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.2.1-9

(原著) Synthesis of [^{14}C]Cyclooxygenase-II compounds (Document No.: MRC-S-0072)

(翻訳) [^{14}C]Cyclooxygenase-II 化合物の合成

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月

4.2.2.1-10

(原著) Pharmacokinetics and metabolism of SC-58635 in rat (Document No.: MRC-XXXXS-0226)

(翻訳) ラットにおける SC-58635 の薬物動態及び代謝

G.D. Searle & Co.

試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月

4.2.2.1-11

(原著) The pharmacokinetics and metabolism of SC-58635 after intravenous and oral administration to the male and female beagle dog (an exploratory study) (Document No.: MRC-XXXXS-0133)

(翻訳) 雌雄のビーグル犬に SC-58635 を静脈内及び経口投与したときの薬物動態及び代謝 (探索的検討)

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.2.1-12

(原著) ¹⁴C-YM177: Absorption, distribution and excretion following a single and repeated oral administration to male rats and tissue distribution after single oral administration to pregnant female rats (Report No.: [REDACTED] 002/[REDACTED] 4459)

(翻訳) ¹⁴C-YM177：雄ラットに単回及び反復経口投与したときの吸収，分布及び排泄並びに妊娠ラットに単回経口投与したときの組織分布

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

4.2.2.1-13

(原著) The pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴C]SC-58635 following single intravenous dose administration to the rat (██████████ (Document No.: MRC-██████S-0145)

(翻訳) ラットに $[^{14}\text{C}]$ SC-58635を単回静脈内投与したときの薬物動態及び代謝

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.2.1-14

(原著) The binding of SC-58635 to mouse, rat, dog and human plasma proteins (Document No.: M30-065)

(翻訳) マウス, ラット, イヌ及びヒトにおける SC-58635 の血漿蛋白結合

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.2.1-15

(原著) Tissue distribution and excretion of radioactivity following a single oral dose of [¹⁴C]SC-58635 in male rats (Document No.: MRC-XXXXS-0182)

(翻訳) 雄ラットに ^{14}C SC-58635 を単回経口投与したときの放射能の組織分布及び排泄

G.D. Searle & Co. [REDACTED]
試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.2.1-16

(原著) Milk secretion of [^{14}C]SC-58635 in the rat (Document No.: M30-236)

(翻訳) ラットにおける [^{14}C]SC-58635 の乳汁中移行

G.D. Searle & Co. [redacted]

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.2.1-17

(原著) The isolation and identification of in vivo metabolites of [^{14}C]SC-58635 in rats (Document No.: M30-211)

(翻訳) ラットにおける [^{14}C]SC-58635 の in vivo 代謝物の単離及び同定

G.D. Searle & Co. [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.2.1-18

(原著) The in vitro protein binding of SC-58635 in rabbit plasma (Document No.: M30-369)

(翻訳) ウサギ血漿における SC-58635 の in vitro 蛋白結合

G.D. Searle & Co. [redacted]

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.2.1-19 (参考資料)

(原著) The in vitro metabolism of [^{14}C]SC-58635 in rat, human, dog liver S9 (a pilot study) (Document No.: MRC-[redacted]S-0168)

(翻訳) ラット、ヒト及びイヌ肝 S9 による [^{14}C]SC-58635 の in vitro 代謝 (予備的検討)

G.D. Searle & Co. [redacted] et al.

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.2.1-20 (参考資料)

(原著) In vitro metabolism of SC-58635 by dog liver microsomes and Cytochrome P450 (Document No.: M30-157)

(翻訳) イヌ肝ミクロソーム及びチトクロム P450 による SC-58635 の in vitro 代謝

G.D. Searle & Co. [redacted]

試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

4.2.2.1-21

(原著) Evaluation of the SC-58635 plasma concentration data following multiple dose administration to the rat (Document No.: MRC-■■S-0230)

(翻訳) ラットに SC-58635 を反復投与したときの血漿中 SC-58635 濃度の検討

G.D. Searle & Co. ■■■■■■

試験実施期間：19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.2.1-22

(原著) Systemic availability of the cyclooxygenase-2 inhibitor, SC-58635, in female beagle dogs after administration of SC-58635 intragastrically (IG) or directly through a chronic intestinal access port (CIAP) into the duodenum, jejunum, or colon (Document No.: M30■■195)

(翻訳) Cyclooxygenase-2 阻害薬(SC-58635)を雌イヌに胃内投与あるいは chronic intestinal access port (CIAP) を介して十二指腸, 空腸あるいは結腸に直接投与したときの SC-58635 の薬物動態

G.D. Searle & Co. ■■■■■■ et al.

試験実施期間：19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.2.1-23

ラットに YM177 を単回静脈内および経口投与したときの薬物動態 (試験番号：ME■■107)

山之内製薬株式会社 ■■■■■■

試験実施期間：20■■■年■■月～20■■■年■■月

4.2.2.1-24

(原著) The statistical analysis of the SC-58635 iv pharmacokinetic data in the dog (Document No.: M30■■234)

(翻訳) イヌに SC-58635 を静脈内投与したときの薬物動態データの統計学的解析

G.D. Searle & Co. ■■■■■■

試験実施期間：19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.2.1-25

YM177 のイヌにおける単回投与体内動態試験 (試験番号：4■■010)

山之内製薬株式会社 ■■■■■■

試験実施期間：19■■■年■■月～20■■■年■■月

4.2.2.1-26

(原著) Plasma concentrations of SC-58635 in dogs after oral administration of SC-58635 with and without food (Document No.: MRC-XXXXXXXXXXS-0047)

(翻訳) イヌに SC-58635 を非絶食及び絶食下経口投与したときの血漿中 SC-58635 濃度

G.D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.2.1-27

(原著) YM177: Effects on hepatic enzyme activities in male rats following repeated oral administration for 7 days (Report No.: 006/3602)

(翻訳) YM177：雄ラットに7日間反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素活性に対する影響

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.2.1-28

(原著) YM177: Effects on hepatic enzyme activities in male CD rats following repeated oral administration for 10 days (Report No.: 003/2484)

(翻訳) YM177: CD 系雄性ラットに 10 日間反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素活性に対する影響

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

4.2.2.1-29 (参考資料)

(原著) Rationale for selection of the dissolution medium (Document No.: ■-071-2)

(翻訳) 溶媒の選択の根拠

G.D. Searle & Co.

試験実施期間：19[]年[]月～19[]年[]月

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1-1

SC-58635 のラットにおける単回経口投与毒性試験

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

4.2.3.1-2

SC-58635 のイヌにおける単回経口投与毒性試験

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.2-1

(原著) 4-Week oral toxicity study with SC-58635 in rats

(翻訳) SC-58635 のラットにおける4週間反復経口投与毒性試験

G. D. Searle & Co.

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.2-2 (参考資料)

(原著) Comparison of hepatic activities of SC-58635, 類縁物質C*, 類縁物質B* and 類縁物質D* in rats

(翻訳) SC-58635, 類縁物質C*, 類縁物質B* 及び 類縁物質D* のラットにおける肝臓への影響に関する比較試験

G. D. Searle & Co.

試験実施期間：19 年 月

4.2.3.2-3 (参考資料)

(原著) Range-finding toxicity study (escalating dose design) with SC-58635, 類縁物質C*, 類縁物質B* and 類縁物質D* in rats

(翻訳) SC-58635, 類縁物質C*, 類縁物質B* 及び 類縁物質D* のラットにおける投与量漸増による投与量設定試験

G. D. Searle & Co.

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

4.2.3.2-4 (3 分冊)

(原著) 13-Week repeated dose oral gavage toxicity study in rats with SC-58635

(翻訳) SC-58635 のラットにおける13週間反復経口投与毒性試験

G. D. Searle & Co.

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

4.2.3.2-5 (3 分冊)

(原著) 26-Week repeated dose oral gavage toxicity study in rats with SC-58635

(翻訳) SC-58635 のラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.2-6 (3 分冊)

(原著) Four week oral capsule toxicity of SC-58635 in the dog with reversal

(翻訳) SC-58635 のビーグル犬における 4 週間反復経口投与毒性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.2-7 (2 分冊)

(原著) 13-Week capsule toxicity study with SC-58635 in dogs

(翻訳) SC-58635 のビーグル犬における 13 週間反復経口投与毒性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.2-8 (参考資料)

(原著) Seven-day exploratory intravenous toxicity study of SC-58635 in the dog (EX4381)

(翻訳) SC-58635 のイヌにおける 7 日間静脈内投与による探索的毒性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.2-9

(原著) 52-Week capsule toxicity study with SC-58635 in dog (SA4425) (26-week interim evaluation)

(翻訳) SC-58635 のビーグル犬における 52 週間反復経口投与毒性試験 (26 週中間評価)

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.2-10 (2 分冊)

(原著) 52-Week capsule toxicity study with SC-58635 in dogs

(翻訳) SC-58635 のビーグル犬における 52 週間反復経口投与毒性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.3.1-1

(原著) An evaluation of the mutagenic potential of SC-58635 in the Ames salmonella/microsome assay

(翻訳) ネズミチフス菌/代謝活性化系を用いたエームステストによる SC-58635 の変異原性の評価

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.3.1-2

(原著) An evaluation of the mutagenic potential of SC-58635 in the bacterial reverse mutation assay (SA5086)

(翻訳) 細菌を用いた復帰変異試験による SC-58635 の変異原性の評価 (SA5086)

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.3.1-3

(原著) An evaluation of the mutagenic potential of SC-58635 in the CHO/HGPRT mutation assay

(翻訳) チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞株の HGPRT 遺伝子 (CHO/HGPRT) の変異をマーカーとする遺伝子突然変異試験による SC-58635 の変異原性の評価

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.3.1-4

(原著) An evaluation of the potential of SC-58635 to induce chromosome aberrations in vitro in chinese hamster ovary (CHO) cells

(翻訳) チャイニーズ・ハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞株を用いる SC-58635 の in vitro 染色体異常誘発能の評価

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.3.2-1

(原著) An evaluation of the potential of SC-58635 to induce micronucleated polychromatic erythrocytes in the bone marrow of rats (micronucleus test)

(翻訳) SC-58635 のラット骨髄における小核を有する多染性赤血球誘発能の検討 (小核試験)

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.4.1-1 (3 分冊)

(原著) Dietary admix carcinogenicity study of SC-58635 in the mouse (SA4452)

(翻訳) SC-58635 のマウスにおける混餌投与によるがん原性試験

Monsanto Company [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.4.1-2 (参考資料) (2 分冊)

(原著) Two-week feasibility study of SC-58635 dietary admix in the mouse (EX4325)

(翻訳) SC-58635 のマウスにおける2週間混餌投与による予備毒性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.4.1-3 (参考資料)

(原著) Thirteen week range-finding dietary admix toxicity study of SC-58635 in the mouse (EX4357)

(翻訳) SC-58635 のマウスにおける13週間混餌投与による投与量設定試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.4.2-1 (3 分冊)

(原著) 104-Week oral gavage carcinogenicity study in rats with SC-58635 (SA4367)

(翻訳) SC-58635 のラットにおける104週間反復強制経口投与によるがん原性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.5.1-1

(原著) Study of fertility and early embryonic development to implantation with SC-58635 by oral administration in the rat

(翻訳) SC-58635 のラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.5.1-2

(原著) Study of fertility and early embryonic development to implantation with SC-58635 by oral administration in the female rat (SA4345)

(翻訳) SC-58635 の雌ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.5.1-3 (参考資料)

(原著) Evaluation of plasma concentration data in a pharmacokinetic study in female rats during pre-mating and early pregnancy with SC-58635 (M20202)

(翻訳) 雌ラットの交配前及び妊娠早期 SC-58635 投与薬物動態試験における血漿中薬物濃度の評価

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.5.1-4

YM177 の雌ラットにおける経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
—低用量追加試験—

[REDACTED]
試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.5.1-5

(原著) Study of fertility and early embryonic development through implantation with SC-58635 in the female rat (2 week oral administration followed by 2 week reversal prior to mating) (SA4402)

(翻訳) SC-58635 の雌ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（交配前の2週間経口投与後の2週間の休薬による回復性）

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.5.2-1

(原著) An embryo-fetal developmental toxicity study of SC-58635 in rats

(翻訳) SC-58635 のラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.5.2-2

(原著) An oral study of embryo-fetal development in the rat administered SC-58635 (SA4599)

(翻訳) SC-58635 のラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.5.2-3

(原著) Celecoxib / reproductive study III: teratology in Sprague-Dawley rats / oral gavage (■-1939-02)

(翻訳) セレコキシブの生殖発生毒性試験 (ICH-III) : ラットにおける強制経口投与による催奇形性試験

Pfizer Inc. ■■■■■■

試験実施期間 : 19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.3.5.2-4

(原著) Celecoxib / reproductive study III: teratology in Sprague-Dawley rats / oral gavage (■-1939-03)

(翻訳) セレコキシブの生殖発生毒性試験 (ICH-III) : ラットにおける強制経口投与による催奇形性試験

Pfizer Inc. ■■■■■■

試験実施期間 : 19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.3.5.2-5

(原著) A segment II developmental toxicity study of SC-58635 in rabbits

(翻訳) SC-58635 のウサギにおける催奇形性試験

G. D. Searle & Co. ■■■■■■

試験実施期間 : 19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.3.5.2-6 (参考資料)

(原著) A range-finding study of SC-58635 in pregnant rabbits

(翻訳) 妊娠ウサギにおける SC-58635 の投与量設定試験

G. D. Searle & Co. ■■■■■■

試験実施期間 : 19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.3.5.2-7

(原著) Celecoxib / reproductive study III: teratology in New Zealand white rabbits / oral gavage

(翻訳) セレコキシブの生殖発生毒性試験 (ICH-III) : ウサギにおける強制経口投与による催奇形性試験

Pfizer Inc. ■■■■■■

試験実施期間 : 19■■■年■■月～19■■■年■■月

4.2.3.5.3-1 (3 分冊)

(原著) A study of pre and postnatal development with SC-58635 by oral administration in the rat (SA4404)

(翻訳) SC-58635 のラットにおける出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.6-1

(原著) Primary dermal irritation study of SC-58635 in rabbits (EPA-TSCA guidelines) ([REDACTED]41200179)

(翻訳) SC-58635 のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.6-2

(原著) Primary eye irritation study of SC-58635 in rabbits (EPA-TSCA guidelines) ([REDACTED]41200180)

(翻訳) SC-58635 のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.7.1-1

SC-58635 の抗原性試験

[REDACTED] [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

4.2.3.7.1-2

(原著) Dermal sensitization study of SC-58635 in guinea pigs - maximization test (SA4515)

(翻訳) SC-58635 のモルモットにおける Maximization Test 法による皮膚感作性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

(原著) Revised integrated clinical and statistical report for a pharmacokinetic study of single oral doses of [^{14}C]SC-58635 and non-radiolabeled SC-58635 in healthy male subjects (Study 006)

YM177 薬物動態試験 総括報告書

YM177 薬物動態試験 総括報告書

(原著) Integrated clinical and statistical report for an open label, randomized, single dose, crossover study to compare the pharmacokinetics and bioavailability of oral fine suspension and two oral capsule SC-58635 formulations in healthy adult subjects (Study 037)

- 22 -

5.3.1.2-3

(原著) Revised integrated clinical and statistical report for a comparative bioavailability of two SC-58635 capsule formulations administered as single doses in healthy adult subjects (Study 018)

(翻訳) SC-58635 の海外カプセル剤 2 処方を健常成人に単回投与したときのバイオアベイラビリティ比較試験報告書

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
試験実施期間：19■■■■年■■月～19■■■■年■■月

5.3.1.2-4

(原著) Revised integrated clinical and statistical report for an open-label, randomized, four period, two treatment, replicate design study to evaluate the comparative bioavailability of the Phase III and commercial SC-58635 capsule formulations (Study 044)

(翻訳) SC-58635 の海外 P-III カプセル及び海外市販カプセルのバイオアベイラビリティ比較を目的とした繰り返しデザインによる非盲検無作為化 2 剤 2 群 4 時期クロスオーバー試験報告書

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
試験実施期間：19■■■■年■■月～19■■■■年■■月

5.3.1.2-5

(原著) Integrated clinical and statistical report for an open label, randomized, single dose, three-way crossover study to assess the bioequivalency of 100 mg and 200 mg SC-58635 in healthy adult subjects (Study 084)

(翻訳) SC-58635 の 100 mg 及び 200 mg 海外カプセル剤間の生物学的同等性評価を目的とした健常成人対象非盲検無作為化単回投与 3 剤 6 群 3 時期クロスオーバー試験報告書

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
試験実施期間：19■■■■年■■月～19■■■■年■■月

5.3.1.2-6 (参考資料)

(原著) Assay and dissolution data for bioavailability lots (Document No.: ■■■-032-2)

(翻訳) バイオアベイラビリティ試験に用いたロットの定量値及び溶出データ

G.D.Searle & Co. ■■■■■■■■■■ et al.
試験実施期間：19■■■■年■■月～19■■■■年■■月
作成日：19■■■■年■■月

5.3.1.4-1 (参考資料)

ヒト血漿中 YM177 の濃度測定方法の検討 (報告書番号 ■■■■)

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他
試験実施期間：19■■■■年10月～19■■■■年■■月

5.3.1.4-2 (参考資料)

ヒト血漿中 YM177 の濃度測定方法の検討

Searle 社法とのクロスバリデーション (報告書番号 [REDACTED])

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 他

試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月

5.3.1.4-3 (参考資料)

(原著) The method development and validation of a high performance liquid chromatographic assay with fluorescence detection for SC-58635 in human plasma (Document No.: MRC-[REDACTED]S-0004)

(翻訳) 蛍光検出高速液体クロマトグラフ法によるヒト血漿中 SC-58635 濃度測定法の開発及びバリデーション

G. D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月

5.3.1.4-4 (参考資料)

(原著) Project [REDACTED], Validation of A High Performance Liquid Chromatographic Assay With Fluorescence Detection For SC-58635 In Human Plasma (Document No.: M20[REDACTED]124)

(翻訳) プロジェクト [REDACTED], 蛍光検出高速液体クロマトグラフ法によるヒト血漿中 SC-58635 濃度測定法のバリデーション

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月

5.3.1.4-5 (参考資料)

(原著) Method development and ruggedness testing for the method for the determination of SC-58635, SC-60613 and SC-62807 in human urine (Document No.: MRC-[REDACTED]S-0034)

(翻訳) ヒト尿中 SC-58635, SC-60613 及び SC-62807 濃度測定法の開発及び堅牢性試験

G. D. Searle & Co. [REDACTED] et al.

試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月

5.3.1.4-6 (参考資料)

(原著) Project [REDACTED]: Validation of a high performance liquid chromatographic assay with ultraviolet detection for SC-58635 in human urine (Document No.: M20[REDACTED]159)

(翻訳) プロジェクト [REDACTED]: UV 検出高速液体クロマトグラフ法によるヒト尿中 SC-58635 濃度測定法のバリデーション

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月

5.3.1.4-7 (参考資料)

(原著) The method development and validation of liquid chromatography/tandem mass spectrometry for the quantification of SC-60613 and SC-62807 in human plasma (Document Number: M30-278)

(翻訳) 液体クロマトグラフ／タンデム質量分析法によるヒト血漿中 SC-60613 及び SC-62807 濃度測定法の開発及びバリデーション

G. D. Searle & Co. et al.

試験実施期間：19 年 月

5.3.1.4-8 (参考資料)

(原著) The method development and validation of a high performance liquid chromatographic mass spectrometric assay with MS/MS detection for SC-58635 in ultracentrifuged human plasma supernatant for Searle at (Document No.: M20-438)

(翻訳) サール社の委託により で実施した高速液体クロマトグラフ／タンデム質量分析法によるヒト血漿超遠心上澄液中 SC-58635 濃度測定法の開発及びバリデーション

G. D. Searle & Co. et al.

試験実施期間：19 年 月

5.3.1.4-9 (参考資料)

(原著) Summary of in vivo bioanalytical methods to support clinical trials of celecoxib (Document No.: M60-083)

(翻訳) セレコキシブの臨床試験を補足する生体試料中薬物濃度測定法の要約

G. D. Searle & Co.

試験実施期間：19 年 月

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.2-1

(原著) In vitro metabolism of [14 C]celecoxib ([14 C]SC-58635) by human liver microsomes and cytochrome P450 (Document No.: M30-130)

(翻訳) ヒト肝ミクロソーム及びチトクロム P450 による [14 C]セレコキシブ ([14 C] SC-58635) の in vitro 代謝

G. D. Searle & Co.

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.2.2-2

(原著) In vitro inhibition of cytochrome P450 marker activities in human liver microsomes by celecoxib

(SC-58635): determination of potential for drug-drug interaction (Document No.: M30243)

(翻訳) ヒト肝ミクロソームによるチトクロム P450 マーカー活性に対するセレコキシブ

(SC-58635) の in vitro 阻害作用: 薬物相互作用の検討

G. D. Searle & Co.

試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月

5.3.2.2-3

(原著) Inhibition of cytochrome P4501A2 catalytic activity by SC-58635 (Document No.: M20304)

(翻訳) SC-58635 によるチトクロム P4501A2 活性の阻害作用

G. D. Searle & Co.

試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月

5.3.2.2-4 (参考資料)

(原著) In vitro drug-drug interaction of SC-58635 and warfarin at (Document No.:

M20288)

(翻訳) における SC-58635 及びワルファリンの in vitro 薬物相互作用試験

G. D. Searle & Co.

試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月

5.3.2.2-5 (参考資料)

(原著) In vitro metabolism of celecoxib by human liver microsomes: determination of potential for pharmacokinetic interactions between celecoxib and glyburide (Document No.: M30335)

(翻訳) ヒト肝ミクロソームによるセレコキシブの in vitro 代謝: セレコキシブ及びグリベンクラ

ミドの薬物動態学的相互作用の検討

G. D. Searle & Co.

試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1-1

（原著） Revised integrated clinical and statistical report for a study to evaluate the effects of 600 mg SC-58635 BID versus 500 mg naproxen BID on platelet function in normal healthy subjects (Study 032)

（翻訳） 健常成人における血小板機能に及ぼす SC-58635 600 mg 1 日 2 回投与とナプロキセン 500mg 1 日 2 回投与の影響試験報告書

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間： 19 ■■■■年■■月～ 19 ■■■■年■■月

5.3.3.1-2

（原著） Revised report for a double-blind, placebo-controlled single rising dose tolerability, safety and pharmacokinetic study of oral SC-58635 in healthy male subjects (Study 001)

（翻訳） SC-58635 の健常成人男性対象二重盲検プラセボ対照用量漸増海外第 I 相単回投与試験報告書

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間： 19 ■■■■年■■月～ 19 ■■■■年■■月

5.3.3.1-3

（原著） Revised integrated clinical and statistical report for a double-blind, placebo-controlled sequential group tolerability and pharmacokinetic study of SC-58635 administered orally two times a day in healthy adults 40-59 years of age (Study 003)

（翻訳） SC-58635 の年齢 40～59 歳の健常成人を対象とした二重盲検プラセボ対照海外第 I 相反復投与試験報告書

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間： 19 ■■■■年■■月～ 19 ■■■■年■■月

5.3.3.1-4

SC-58635 第 I 相臨床試験 一単回投与試験ー 総括報告書（400）

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間： 19 ■■■■年■■月～ 19 ■■■■年■■月

5.3.3.1-5

SC-58635 第 I 相臨床試験 一反復投与試験ー 総括報告書（401）

■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■

試験実施期間： 19 ■■■■年■■月～ 19 ■■■■年■■月

5.3.3.1-6

YM177 薬物動態試験 総括報告書

－単回経口投与時の薬物動態の検討－ (AKi2)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：19 年 月～20 年 月

5.3.3.1-7

YM177 薬物動態試験 総括報告書

－1日1回および1日2回経口投与時の生物学的同等性－ (AKi4)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.3.3-1

(原著) Revised integrated clinical and statistical report for comparison of the SC-58635 pharmacokinetic profile in elderly and young subjects (Study 015)

(翻訳) 高齢者及び非高齢被験者における SC-58635 の薬物動態の比較試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.3-2

(原著) Integrated clinical and statistical report for SC-58635 single and multiple dose pharmacokinetic evaluation in subjects with and without hepatic impairment (Study 016)

(翻訳) SC-58635 を肝障害患者及び健常成人に単回並びに反復投与したときの薬物動態評価試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.3-3

(原著) Integrated clinical and statistical report to evaluate the effect of SC-58635 200 mg BID and naproxen 500 mg BID on renal function and urinary prostaglandins in patients with stable chronic renal insufficiency (Study 036)

(翻訳) 慢性腎障害患者における腎機能及び尿中プロスタグランジンに及ぼす SC-58635 200mg 1日2回投与又はナプロキセン 500 mg 1日2回投与の影響試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.3-4

YM177 薬物動態解析報告書

－YM177 の薬物動態に及ぼす CYP2C9 の遺伝多型の影響－

山之内製薬株式会社 [REDACTED] 他

作成日：20[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.3.3-5

YM177 薬物動態解析報告書

－YM177 の健常成人における薬物動態の民族間比較－

山之内製薬株式会社 [REDACTED] 他

作成日：20[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.3.4-1

(原著) Integrated clinical and statistical report for the effect of fluconazole and ketoconazole on the single dose pharmacokinetic profile of SC-58635 in healthy subjects (Study 072)

(翻訳) 健常成人に SC-58635 を単回投与したときの薬物動態に及ぼすフルコナゾール又はケトコナゾールの影響試験報告書

[REDACTED] [REDACTED]
試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.3.4-2

(原著) Revised integrated clinical and statistical report for the effect of SC-58635 on the methotrexate pharmacokinetic profile in subjects with rheumatoid arthritis (Study 017)

(翻訳) 慢性関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの薬物動態に及ぼす SC-58635 の影響試験報告書

[REDACTED] [REDACTED]
試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.3.4-3

(原著) Revised integrated clinical and statistical report for an open label, randomized, multiple dose, three-way crossover study to assess the effect of SC-58635 on the steady-state pharmacokinetic profile of lithium carbonate in healthy adult subjects (Study 038)

(翻訳) 炭酸リチウムの定常状態における薬物動態に及ぼす SC-58635 の影響の検討を目的とした健常成人対象非盲検無作為化反復投与3用法6群3時期クロスオーバー試験報告書

[REDACTED] [REDACTED]
試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.3.4-4

(原著) Integrated clinical and statistical report for the effect of SC-58635 on the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of glyburide in subjects with type II non-insulin dependent diabetes mellitus (Study 039)

(翻訳) Type II インスリン非依存性糖尿病患者におけるグリベンクラミドの定常状態における薬物動態及び薬力学に及ぼす SC-58635 の影響試験報告書

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

5.3.3.4-5

(原著) Integrated clinical and statistical report for an open label assessment of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in the presence of steady-state levels of SC-58635 in healthy adult subjects (Study 040)

(翻訳) ワルファリンの薬物動態及び薬力学に及ぼす定常状態における SC-58635 の影響の検討を
目的とした健常成人対象非盲検試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.4-6

(原著) Integrated clinical and statistical report for the effect of SC-58635 on the single dose pharmacokinetic profile of diphenylhydantoin (phenytoin) in healthy subjects (Study 050)

(翻訳) 健常成人にジフェニルヒダントイン (フェニトイン) を単回投与したときの薬物動態に
及ぼす SC-58635 の影響試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.4-7

(原著) Integrated clinical and statistical report for the effect of SC-58635 on the single dose pharmacokinetic profile of tolbutamide in healthy subjects (Study 051)

(翻訳) 健常成人にトルブタミドを単回投与したときの薬物動態に及ぼす SC-58635 の影響試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.4-8

(原著) Integrated clinical and statistical report for an open label, randomized, single-dose, four-way crossover study to assess the effect of food and an antacid on the pharmacokinetic profile of SC-58635 in healthy adult subjects (Study 019)

(翻訳) SC-58635 の薬物動態に及ぼす食事又は制酸剤の影響の検討を目的とした健常成人対象非盲検無作為化単回投与4用法4群4時期クロスオーバー試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.4-9

(原著) Final report for an open label, randomized, multiple dose crossover study for a steady-state drug-drug interaction assessment between celecoxib and [1]* (Study 095)

(翻訳) 定常状態におけるセレコキシブ及び [2]* の薬物相互作用の検討を目的とした非盲検無作為化反復投与クロスオーバー試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.4-10

(原著) Final report for an open label, randomized, multiple dose crossover study for a steady-state drug-drug interaction assessment between celecoxib and fluvastatin (Study 109)

(翻訳) 定常状態におけるセレコキシブ及びフルバスタチンの薬物相互作用の検討を目的とした非盲検無作為化反復投与クロスオーバー試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.4-11

(原著) Final report for an open label, randomized, multiple dose crossover study for a steady-state drug-drug interaction assessment between celecoxib and dextromethorphan (Study 117)

(翻訳) 定常状態におけるセレコキシブ及びデキストロメトルファン[®]の薬物相互作用の検討を目的とした非盲検無作為化反復投与クロスオーバー試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

[1] : methylphenidate hydrochloride

[2] : 塩酸メチルフェニデート

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

5.3.3.4-12

(原著) Final report for an open-label, randomized, multiple dose crossover study for a steady-state drug-drug interaction assessment between celecoxib and omeprazole (Study 135)

(翻訳) 定常状態におけるセレコキシブ及びオメプラゾールの薬物相互作用の検討を目的とした
非盲検無作為化反復投与クロスオーバー試験報告書

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.3.4-13

(原著) Final report for the effect of multiple doses of paroxetine on the single dose pharmacokinetic profile of celecoxib in healthy adult subjects (Study 114)

(翻訳) 健常成人にセレコキシブを単回投与したときの薬物動態に及ぼす反復投与時のパロキシチンの影響試験報告書

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.4-14

(原著) Final report for the effect of multiple doses of celecoxib on the single-dose pharmacokinetic profile of paroxetine in healthy adult subjects (Study 116)

(翻訳) 健常成人にパロキセチンを単回投与したときの薬物動態に及ぼすセレコキシブ反復投与時の影響試験報告書

[REDACTED]

[REDACTED]

試験実施期間：19 年 月～19 年 月

5.3.3.4-15

(原著) Final report for a single-blind, randomized, two period crossover study to assess the effect of celecoxib on the pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy female subjects (Study 171)

(翻訳) 混合型経口避妊薬の薬物動態に及ぼすセレキシブの影響の検討を目的とした健常成人女性対象非盲検無作為化2群2時期クロスオーバー試験報告書

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.3.5-1

YM177 薬物動態解析報告書

－YM177 の慢性関節リウマチ及び変形性膝関節症患者における母集団薬物動態－

山之内製薬株式会社 [REDACTED] 他

作成日：20[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.3.5-1.1 (追加資料:[REDACTED]改訂)

YM177 薬物動態解析報告書

－YM177 の慢性関節リウマチ及び変形性膝関節症患者における母集団薬物動態－

山之内製薬株式会社 [REDACTED] 他

作成日：20[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.3.5-2 (参考資料)

(原著) Celecoxib population pharmacokinetic modeling in arthritis patients (Document Number: N49-[REDACTED]-07-824)

(翻訳) セレコキシブの外国人の関節炎患者における母集団薬物動態

G. D. Searle & Co. [REDACTED]

作成日：19[REDACTED]年3月

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1-1

YM177 後期第Ⅱ相試験 総括報告書

－慢性関節リウマチ－ (RDS1)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.1-1.1 (追加資料:[REDACTED]改訂)

YM177 後期第Ⅱ相試験 総括報告書

－慢性関節リウマチ－ (RDS1)

アステラス製薬株式会社

試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月

5.3.5.1-2

YM177 第三相試験 総括報告書

一慢性関節リウマチー (RCT1)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.5.1-2.1 (追加資料: [REDACTED] 改訂)

YM177 第三相試験 総括報告書

一慢性関節リウマチー (RCT1)

アステラス製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.5.1-3

YM177 後期第Ⅱ相試験 総括報告書

—変形性膝関節症— (ODS1)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月

5.3.5.1-4

YM177 第Ⅲ相試験 総括報告書

—変形性膝関節症— (216)

ファルマシア株式会社

試験実施期間：2001年11月～2002年4月

5.3.5.1-4.1 (追加資料： ██████████ 改訂)

YM177 第三相試験 総括報告書

—変形性膝関節症— (216)

ファイザー株式会社

試験実施期間：2001年11月～2002年4月

5.3.5.1-5 (2 分冊)

YM177 第三相試験 総括報告書

—腰痛症— (217)

ファルマシア株式会社

試験実施期間：2001年11月～2002年2月

注：本資料は審査に用いられず、最新版である 5.3.5.1-5.1 をもって審査が行われた。

試験実施期間：2001年11月～2002年2月

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

試験実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.5.2-5

YM177 臨床試験 総括報告書

－腱・腱鞘炎－ (TOP1)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.5.2-6

YM177 長期投与試験 総括報告書 [中間報告 (週時)]

－慢性関節リウマチ－ (RLN3)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月 (週時完了日)

5.3.5.2-6.1 (追加資料： 改訂)

YM177 長期投与試験 総括報告書

－慢性関節リウマチ－ (RLN3)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.5.2-7

YM177 長期投与試験 総括報告書 [中間報告 (週時)]

－変形性膝関節症－ (OLN2)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月 (週時完了日)

5.3.5.2-7.1 (追加資料： 改訂)

YM177 長期投与試験 総括報告書

－変形性膝関節症－ (OLN2)

山之内製薬株式会社

試験実施期間：20 年 月～20 年 月

5.3.5.2-8

(原著) The evaluation of the long-term safety of celecoxib in treating the signs and symptoms of osteoarthritis and rheumatoid arthritis (Study 024)

(翻訳) RA 及び OA に対する長期投与試験 (外国) 総括報告書

G. D. Searle & Co.

試験実施期間：1996年6月～2000年2月

5.3.5.4-1 (参考資料)

YM177 臨床第Ⅱ相試験 総括報告書

一抜歯後疼痛－ (DDS1)

■■■■ ■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■

試験実施期間：19■■■年■■月～19■■■年■■月

5.3.5.4-2 (参考資料)

(原著) Clinical data summary (807)

(翻訳) 臨床成績概要 (外国)

G. D. Searle & Co.

作成日：19■■■年■■月

5.3.5.4-3 (参考資料)

(原著) Celecoxib integrated summary of safety information (819)

(翻訳) 安全性概要 (外国)

G. D. Searle & Co.

作成日：19■■■年■■月

5.3.5.4-4 (参考資料) (2 分冊)

(原著) A multicenter, double-blind, parallel group study comparing the incidence of clinically significant upper gastrointestinal events between celecoxib 400 mg bid and ibuprofen 800 mg tid or diclofenac 75 mg bid (study 035_102)

the celecoxib long-term arthritis safety study (class)

(翻訳) 消化管安全性試験 (外国) 総括報告書

G. D. Searle & Co.

試験実施期間：1998年9月～2000年3月

5.3.5.4-5 (参考資料)

(原著) Celebrex Additional Response ■■■■

(翻訳) ■■■■からの追加照会事項■■■回答

Pharmacia Corp.

作成日：20■■■年■■月

5.3.5.4-6 (参考資料)

(原著) CARDIOVASCULAR THROMBOTIC EVENTS IN ARTHRITIS TRIALS OF THE
CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR CELECOXIB (投稿中)

(翻訳) 心血管系への安全性評価 (外国)

5.3.5.4-6.1 (追加参考資料：投稿中資料の論文掲載)

(原著) CARDIOVASCULAR THROMBOTIC EVENTS IN ARTHRITIS TRIALS OF THE
CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR CELECOXIB Am J Cardiol 2003; 92:411-8

(翻訳) 心血管系への安全性評価 (外国)

White WB, Faich G, Borer JS, et al.

5.3.5.4-7 (追加参考資料)

(原著) Celecoxib Cardiovascular Safety: Meta-Analysis of 41 Randomized, Controlled Clinical Trials

(翻訳) セレコキシブの心血管事象：41 試験のメタアナリシス

Pfizer Inc.

作成日：20 年 月

5.3.5.4-8 (追加参考資料)

(原著) APC Protocols 005 and 018, Special cardiovascular safety review (, 20)

(翻訳) 大腸ポリープの再発予防効果におけるセレコキシブの心血管系事象 (APC/PreSAP 試験)

Janet Wittes et al

作成日：20 年 月 日

5.3.5.4-9 (追加参考資料)

(原著) Celecoxib: Analysis of Skin Reactions Data From Clinical Studies and Spontaneous Reports

(翻訳) セレコキシブ：臨床試験及び自発報告による皮膚反応データ

Pfizer Inc.

作成日：20 年 月

5.3.5.4-10 (追加参考資料)

(原著) Pfizer Response to Questions Celecoxib Data From
Non-Clinical Study Reports.

(翻訳) からの照会事項 に対するファイザー社の
回答：臨床試験症例以外の症例報告に基づくセレコキシブに関するデータ

Pfizer Inc.

作成日：20 年 月 日

5.3.5.4-11 (追加参考資料)

(原著) Interim Full Clinical Study Report: Celecoxib Protocol Number : IQ4 - 99 - 02 - 005.

(翻訳) 散発性大腸腺腫再発予防効果試験 (APC 試験) (外国) 中間総括報告書

Pfizer Inc.

作成日 : 2006年6月22日

5.3.5.4-12 (追加参考資料)

(原著) Interim Full Clinical Study Report : Celecoxib Protocol Number : EQ4 - 00 - 02 - 018.

(翻訳) 大腸腺腫性ポリープ再発予防効果試験 (PreSAP 試験) (外国) 中間総括報告書

Pfizer Inc.

作成日 : 2006年6月22日

5.3.5.4-13 (追加参考資料)

(原著) Summary of Integrated Safety Data From Celecoxib Sporadic Adenomatous Polyp Studies IQ4 - 99 - 02 - 005 and EQ4 - 00 - 02 - 018.

(翻訳) 散発性大腸腺腫再発予防効果試験 (APC 試験) と大腸腺腫性ポリープ再発予防効果試験 (PreSAP 試験) の安全性併合解析報告書 (外国)

Pfizer Inc.

作成日 : 20 年 月 日

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

5.3.6-1

(原著) Post -Marketing Data

(翻訳) PSUR 要約

ファルマシア株式会社

作成日 : 20 年 月

5.3.6-2 (追加資料 : 安全性定期報告の版の追加)

(原著) Tenth Periodic Safety Update Report (PSUR) for Celecoxib. 20 through 20 . 20

(翻訳) セレコキシブ安全性定期報告 第10版 20 年 月 日 - 20 年 月 日

Pfizer Inc.

報告日 : 20 年 月 日

(原著) Periodic Safety Update Report Celecoxib. [REDACTED] 20[REDACTED] through [REDACTED] 20[REDACTED]. [REDACTED]
20[REDACTED]

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

YM177 後期第Ⅱ相試験－慢性関節リウマチ－（RDS1）

5.3.7-1.1 (追加資料： ██████████ 改訂)

症例一覽表, 有害事象一覽表, 重篤な有害事象一覽表, 臨床検査値異常変動一覽表

YM177 後期第Ⅱ相試験－変形性膝関節症－（ODS1）

YM177 第Ⅲ相試験－慢性関節リウマチ－（RCT1）

5.3.7-3.1 (追加資料：[REDACTED] 改訂)

症例一覽表, 有害事象一覽表, 重篤な有害事象一覽表, 臨床検査値異常変動一覽表

YM 177 第三相試験—変形性膝関節症— (216)

5.3.7-4.1 (追加資料： ██████████ 改訂)

症例一覽表, 有害事象一覽表, 重篤な有害事象一覽表, 臨床検査値異常変動一覽表

5.3.7-5

YM 177 第Ⅲ相試験－腰痛症－（217）

症例一覧表，有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-5.0（追加資料：[REDACTED]改訂）

YM 177 第Ⅲ相試験－腰痛症－（217）

有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値異常変動一覧表

注：本資料は審査に用いられず，最新版である 5.3.7-5.1 をもって審査が行われた。

5.3.7-5.1（追加資料：[REDACTED]改訂）

YM 177 第Ⅲ相試験－腰痛症－（217）

症例一覧表，有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-6

YM177 初期第Ⅱ相試験－慢性関節リウマチ－（RPi1）

YM177 初期第Ⅱ相試験－変形性膝関節症－（OPi1）

有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-7

YM177 臨床試験－肩関節周囲炎－（POP1）

YM177 臨床試験－頸肩腕症候群－（COP1）

YM177 臨床試験－腱・腱鞘炎－（TOP1）

有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-8

YM177 長期投与試験－慢性関節リウマチ－（RLN3）

YM177 長期投与試験－変形性膝関節症－（OLN2）

有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-8.1（追加資料：[REDACTED]改訂）

YM177 長期投与試験－慢性関節リウマチ－（RLN3）

YM177 長期投与試験－変形性膝関節症－（OLN2）

有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-9

臨床検査値変動図（国内臨床試験）

5.3.7-9.1（追加資料：[REDACTED], [REDACTED]

[REDACTED]改訂)

臨床検査値変動図（国内臨床試験）

5.3.7-10（2分冊）

長期投与試験—慢性関節リウマチ，変形性膝関節症—（024／海外）

有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表，臨床検査値異常変動一覧表，シフトテーブル

5.4 参考文献

5.4-1

医薬品機構 治験相談記録 19 [REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

5.4-2

医薬品機構 治験相談記録 20 [REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

5.4-3

医薬品機構 治験相談記録 20 [REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

5.4-4

医薬品機構 治験相談記録 20 [REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日