

セレコキシブ

非臨床に関する概括評価

アステラス製薬株式会社
ファイザー株式会社

目次

2.4 非臨床に関する概括評価	1
2.4.1 非臨床試験計画概略	2
2.4.2 薬理試験	5
2.4.3 薬物動態試験	11
2.4.4 毒性試験	15
2.4.5 総括及び結論	19
2.4.6 引用文献	44

2.4 非臨床に関する概括評価

本項で使用した用語及び略号を表 2.4.1 に示す。

表 2.4.1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{24h}	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
COX	シクロオキシゲナーゼ
CL _{total}	全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
ED ₃₀	30%有効量
ED ₅₀	50%有効量
EM	extensive metabolizer（血漿中セレコキシブの消失の速い個体）
GABA	ガンマアミノ酪酸
HEK293 細胞	ヒト胎児腎臓細胞
HERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	50%抑制濃度
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgE	免疫グロブリン E
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
OA	変形性関節症
PG	プロスタグランジン
PM	poor metabolizer（血漿中セレコキシブの消失の遅い個体）
RA	関節リウマチ
S9	ホモジネート 9000×g 上清画分
類縁物質A*	セレコキシブの類縁物質
SC-60613	セレコキシブの代謝物（ベンジル水酸化体）
SC-62807	セレコキシブの代謝物（カルボン酸体）
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
TX	トロンボキサン
UD ₅₀	50%の動物が消化管粘膜障害を発現する用量

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.4.1 非臨床試験計画概略

セレコキシブ（4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide，図 2.4.1）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）の 2 つのアイソザイム COX-1 及び COX-2 のうち，COX-2 を選択的に阻害するコキシブ系抗炎症鎮痛薬である^{1,2)}。

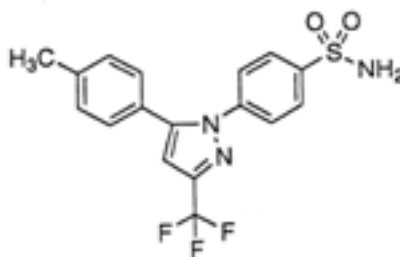


図 2.4.1 セレコキシブの構造式

COX-1 及び COX-2 はいずれもアラキドン酸から PGG_2 ，更に PGH_2 への変換過程を触媒し， PGH_2 は各種合成酵素により PGE_2 等の PG 類及びトロンボキサン（TX）類に変換される^{1,2)}。しかしながら，両酵素の生体における発現及び分布は異なり，COX-1 は構成型，COX-2 は誘導型酵素であると考えられている。COX-1 の発現は，蛋白質及び mRNA の発現を抑制することが一般的に知られているグルココルチコイドの影響を受けないが，COX-2 はサイトカイン，成長因子等の炎症性メディエータの刺激により発現する誘導型であり，グルココルチコイドによりその発現は著しく抑制される³⁾。また，COX-1 は多くの組織で構成的に発現して生理機能の恒常性維持に関与しており⁴⁾，例えば，COX-1 により合成される PG 類は胃酸等の種々の胃粘膜障害物質から胃粘膜を保護し^{5,6)}，血小板においては血小板活性化に伴って産生される TXA_2 が血小板凝集に関与している⁷⁾。一方，炎症性の刺激により主に炎症局所に誘導される COX-2 は，PG 類の産生を促進することにより炎症の亢進や持続に関与していると考えられている^{8~13)}。事実，正常なヒト関節滑膜では COX-2 はほとんど認められないが，関節リウマチ（RA）や変形性関節症（OA）患者の滑膜ではその発現が免疫組織化学的に確認されており，これらの疾患における炎症や痛覚過敏等の病態生理への関与が示されている^{14~16)}。したがって，既存の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であるインドメタシン等の非選択的 COX 阻害薬の臨床における慢性疼痛等に対する有効性は，主に COX-2 阻害に基づき発現されているものと考えられる。しかしながら，非選択的 COX 阻害薬には胃粘膜の障害あるいは血小板や腎臓の生理機能の低下等の副作用があり临床上問題となっている^{17~19)}。これらの副作用は，非選択的 COX 阻害薬が COX-2 とともに COX-1 を阻害するために生理機能の恒常性が損なわれることが原因と考えられている。図 2.4.2 にセレコキシブ及び NSAID の作用機序の概略を示した。

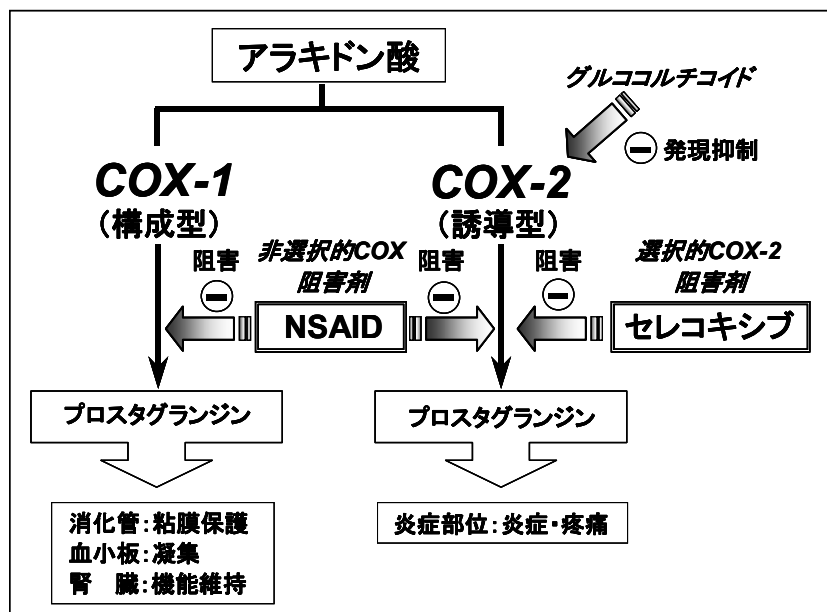


図 2.4.2 セレコキシブ及び NSAID の作用機序

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 COX-2 に選択的な阻害作用を示すコキシブ系抗炎症鎮痛薬であり，既存の NSAID にみられる非選択的な COX 阻害に基づく副作用を軽減できる RA 及び OA 治療薬として，米国，欧州連合諸国を初めとする世界 100 カ国以上で既に承認されている．今回の本邦申請にあたり，セレコキシブの薬理的，薬物動態学的及び毒性学的特徴を明らかにする目的で，酵素，細胞あるいは動物を用いて以下の試験を行った．

セレコキシブの薬理作用に関しては，まず COX-2 に対する選択性を組換えヒト酵素及びヒト由来細胞を用いた *in vitro* 試験並びにラットを用いた *in vivo* 試験で検討し，併せて COX 以外の各種酵素及び受容体に対する作用を検討した．病態に対する有効性を裏付ける試験としては，各種動物モデルで抗炎症及び鎮痛作用を検討し，加えて既存の NSAID で問題となっている消化管及び血小板機能に対する作用並びにセレコキシブの副次的薬理作用として解熱作用を検討した．今回安全性薬理試験として提出した一般薬理試験のうち，ラットの一般症状及び自発運動，イヌ及びモルモットの呼吸・循環器系及びラットの腎・消化器機能に対する作用は，1999 年に米国サール社（現米国ファイザー社）で検討された．今回の申請に際し，本邦の一般薬理試験に関するガイドラインに準拠し，痙攣，睡眠時間，炭末輸送（以上ラット）及び自律神経系（モルモット摘出回腸）に対する作用を 2000 年に別途検討した．なお，以上の試験に加えて，1999 年に，本邦において一般薬理試験が実施されているが，当試験には現在の信頼性保証基準を満たしていない部分も散見されるため，今回の申請に際しては参考資料とした．更にニューキノロン系抗菌薬との薬物相互作用をマウスにて検討した．なお，現在 ICH で議論されている心室筋再分極過程に与える影響（ICH-S7B，ガイドライン案，2005 年 11 月現在 Step 4）についても検討した．

セレコキシブの薬物動態に関しては，放射性標識体及び非標識体を使用して，種々の *in vitro*

及び *in vivo* 試験により評価した。 *In vitro* 試験では、主としてラット及びイヌ由来の試料を用いて、血漿蛋白結合率及び薬物代謝能を検討した。 *In vivo* 試験では、ラット及びイヌにセレキシブ又は ^{14}C -セレキシブを経口及び静脈内投与したときの生体試料中の放射能及びセレキシブ濃度並びに代謝物のプロファイルを検討した。ラットは薬理及び毒性試験で主として使用された動物種であり、イヌは一般毒性試験で使用された動物種である。投与経路は薬理及び毒性試験と同様に臨床での投与経路である経口投与を主体とし、絶対バイオアベイラビリティの算出等を目的として静脈内投与を実施した。

セレキシブの毒性に関しては、ラット及びイヌを用いる単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、ラット及びウサギを用いる生殖発生毒性試験、細菌、ほ乳類培養細胞及びラットを用いる遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いるがん原性試験、ウサギを用いる局所刺激性試験並びにマウス及びモルモットを用いる抗原性試験により評価した。単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及びがん原性試験は日本及び OECD ガイドライン、生殖発生毒性試験は ICH ガイドライン、遺伝毒性試験は FDA, OECD 及び ICH ガイドライン、局所刺激性試験は FDA 及び EPA ガイドラインにそれぞれ準拠して実施した。抗原性試験は日本国内で一般的に汎用されている方法に準拠して実施した。

2.4.2 薬理試験

COX 阻害作用

セレコキシブは、*in vitro* において組換えヒト COX-1 及び COX-2 に対して濃度依存的な阻害作用を示し、その 50%抑制濃度 (IC_{50} 値) はそれぞれ 15 及び $0.042 \mu M$ で、COX-2 に対する IC_{50} 値が 360 倍低かった。一方、インドメタシンは COX-2 に対して選択性を示さなかった。COX-1 を発現しているヒト組織球性リンパ腫細胞及びインターロイキン- 1β 刺激により COX-2 を発現させたヒト皮膚線維芽細胞において、セレコキシブの COX-2 に対する IC_{50} 値は COX-1 に対する値の 31 倍低かった。一方、既存の NSAID であるインドメタシン、ジクロフェナク、ロキソプロフェン-SRS (ロキソプロフェンの活性代謝物)、イブプロフェン及びナプロキセンは COX-2 に阻害選択性を示さなかった。これらのことから、セレコキシブは既存の NSAID に比べ COX-2 に対して選択的であることが示された。セレコキシブの COX-2 選択性の程度に組換えヒト酵素とヒト由来細胞で違いがみられたが、これは薬物と酵素あるいは細胞との反応時間の違い、各々の試験において存在するミクロソーム酵素、内因性酵素、基質量等、種々の実験条件の違いが反映されたものと考えられる。しかしながら、セレコキシブはいずれの試験においても COX-1 よりも COX-2 を低濃度で阻害したことから、酵素及び細胞を用いた試験においてセレコキシブの COX-2 阻害選択性が示されたものと考えられた。

セレコキシブに代表される選択的 COX-2 阻害薬の COX 阻害作用の選択性の機序は、セレコキシブと類似したジアリールヘテロ環構造を有する選択的 COX-2 阻害薬 SC-558 と COX-2 との複合体の X 線結晶構造解析から明らかにされている²⁰⁾ (図 2.4.3)。

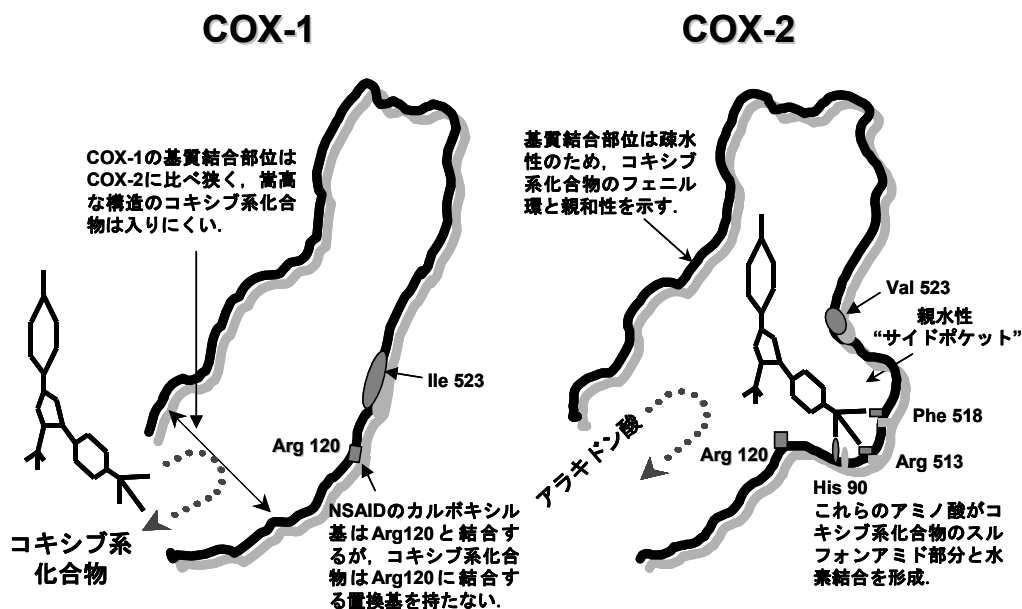


図 2.4.3 選択的 COX-2 阻害薬の COX 阻害様式

図は COX-1 及び COX-2 の酵素活性部位を模式的に示したもので、影付き太実線は各酵素活性部位の立体的構造の断面を表す。

COX-1 と COX-2 のアミノ酸配列及び立体構造は一部異なる。COX-2 の基質結合部位は COX-1 に比べて広く、523 番目のアミノ酸の違いから COX-1 の基質結合部位とは異なりサイドポケットと呼ばれる特徴的な構造を有している。既存の NSAID のカルボキシル基は、COX-1 及び COX-2 に共通の 120 番目のアルギニンに親和性を示し、COX-1 及び COX-2 を非選択的に阻害する。一方、セレコキシブに代表される選択的 COX-2 阻害薬は、立体構造的に嵩高なため COX-2 に比べ基質結合部位の狭い COX-1 に結合しづらく、カルボキシル基を有さないことから COX-1 に対するその親和性は低い。COX-2 に対しては、選択的 COX-2 阻害薬のスルホンアミド部位がサイドポケットに入り、90 番目のヒスチジン、513 番目のアルギニン及び 518 番目のフェニルアラニンと水素結合する。更に選択的 COX-2 阻害薬のもう片方のフェニル環が COX-2 の疎水性の基質結合部位に親和性を示すことで強い阻害活性を示すと考えられている。このようにジアリールヘテロ環構造を有する選択的 COX-2 阻害薬は、X 線結晶構造解析によりその作用機序が明らかにされており、コキシブ系化合物として、オキシカム系のメロキシカム、フェニル酢酸系のジクロフェナク、インドール系のインドメタシン及びプロピオン酸系のロキソプロフェン等とは区別される。

セレコキシブの *in vivo* における COX 阻害選択性はラットカラゲニン空気嚢モデルを用いて評価した。本モデルでは、炎症局所（空気嚢内滲出液中）の PGE₂ は主として COX-2 により、胃粘膜の PGE₂ は主として COX-1 により、それぞれ生成されることが知られている²¹⁾。セレコキシブは、COX-2 由来と考えられている空気嚢内滲出液 PGE₂ 含量を 1 mg/kg の単回経口投与から有意に減少させたが、COX-1 由来と考えられている胃組織 PGE₂ 含量に対しては 10 mg/kg の用量でも影響せず、*in vivo* においてもセレコキシブは COX-2 阻害選択性を示すことが明らかとなった。

また、セレコキシブの各種受容体及び酵素に対する作用を検討したところ、セレコキシブは 10 µM の高濃度においてドーパミン取り込みを抑制したが、その他の受容体及び酵素に対しては顕著な影響を及ぼさなかった。本試験で用いたセレコキシブの濃度 10 µM は、*in vitro* において組換えヒト COX-2 を阻害する濃度 0.042 µM とは 240 倍乖離していた。

抗炎症作用

ラットカラゲニン誘発足浮腫モデルにおいて、セレコキシブ及び既存の NSAID であるインドメタシン、ジクロフェナク及びロキソプロフェンをそれぞれ単回経口投与したところ、いずれの薬物も急性炎症である足浮腫を抑制した。また、いずれの薬物も浮腫足滲出液 PGE₂ 含量を有意に減少させた。既存の NSAID の抗炎症作用は主に COX 阻害に基づくものと考えられているが、本モデルの炎症局所には COX-2 蛋白が誘導されること¹⁶⁾、セレコキシブが選択的 COX-2 阻害薬であること及び選択的 COX-1 阻害薬は本モデルでは抗炎症作用を示さないことから²²⁾、セレコキシブ及び既存の NSAID の抗炎症作用は主に COX-2 阻害により発現するものと考えられた。

ラットアジュバント関節炎モデルを用いて慢性炎症に対するセレコキシブ及び既存の NSAID の作用を検討した。セレコキシブ、ロキソプロフェン及びインドメタシンをそれぞれ関節炎惹

起後 15 日目から 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した。セレコキシブ、ロキソプロフェン及びインドメタシンはアジュバント非投与足の足腫脹を用量依存的に抑制し、それぞれの 50%有効量 (ED_{50} 値) はセレコキシブ 0.42, ロキソプロフェン 1.7 及びインドメタシン 0.18 mg/kg/day であった。更に、同モデルの足組織において、セレコキシブ及びインドメタシンともに炎症による骨破壊を有意に抑制し、セレコキシブが RA 等の炎症の緩解及び骨破壊抑制に有効である可能性が示唆された。なお、セレコキシブ、ロキソプロフェン及びインドメタシンはいずれも本モデルの軟骨組織破壊には影響を与えなかった。

鎮痛作用

ラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおいて、セレコキシブ及び既存の NSAID (インドメタシン, ジクロフェナク, ロキソプロフェン及びナプロキセン) は急性の痛覚過敏成立後に単回経口投与したとき、いずれも用量依存的な鎮痛作用を示し、30%有効量 (ED_{30} 値) はそれぞれ 0.81, 2.1, 1.3, 1.6 及び 2.8 mg/kg であった。また、いずれの薬物も同一動物から得られた脳脊髄液及び浮腫足滲出液 PGE_2 含量を有意に減少させた。末梢組織の炎症や組織損傷等の侵害性刺激は、後根神経節に存在する一次求心性線維を介して脊髄後角から上位中枢に伝達される。本モデルでは末梢の炎症時に脳脊髄液 PGE_2 含量が増加しており、セレコキシブは痛覚過敏を抑制するとともに脳脊髄液 PGE_2 含量も減少させたこと、また薬物動態試験でラットに ^{14}C -セレコキシブを単回経口投与したとき、脳内放射能濃度は血漿中放射能濃度と同程度以上の値を示していること (2.6.4.4.3 ^{14}C -セレコキシブを経口投与したときの組織内放射能濃度) から、セレコキシブの鎮痛に関する作用点は末梢のみならず中枢部位にも存在することが示唆された。

慢性疼痛に対するセレコキシブ、インドメタシン及びロキソプロフェンの作用を、ラットアジュバント関節炎モデルにおいて検討した。各薬物を関節炎惹起後 15 日目から 1 日 2 回 10 日間反復経口投与し、アジュバント非投与足の足根関節の屈曲による啼鳴反応を指標に鎮痛作用を評価した。その結果、いずれの薬物も有意かつ同程度の鎮痛作用を示した。以上の結果から、セレコキシブは RA 病態における慢性疼痛に対して既存の NSAID と同程度の鎮痛作用を示す可能性が示唆された。

代謝物の COX 阻害作用

セレコキシブには 2 種の代謝物 [ベンジル水酸化体 (SC-60613) 及びカルボン酸体 (SC-62807)] が確認されている。これら代謝物の COX 阻害活性を組換えヒト COX-1 及び COX-2 を用いて検討したところ、いずれも 100 μM の濃度において 50%以上の阻害を示さなかった。ラットにおいては、 ^{14}C -セレコキシブ経口投与時の血漿中放射能の大部分は未変化体であることから [2.6.4.5.3 血漿中の代謝物 (ラット, イヌ)], セレコキシブの抗炎症、鎮痛並びに後述する解熱作用はセレコキシブ本体の作用によるものと考えられた。

消化管粘膜障害作用

セレコキシブの 200 mg/kg をラットに単回経口投与したとき、肉眼的には胃及び小腸粘膜に

障害は惹起されなかった。一方、既存の NSAID（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）はいずれも用量依存的に消化管粘膜障害を惹起した。各薬物投与群の 50%の動物が消化管粘膜障害を発現する用量（ UD_{50} 値）は胃粘膜障害においてはそれぞれ 2.9, 6.1, 5.0 及び 4.7 mg/kg であり、小腸粘膜障害においてはそれぞれ 5.7, 8.0, 12 及び 11 mg/kg であった。また、1 日 2 回 10 日間反復経口投与した場合、セレコキシブは 200 mg/kg/day までの用量で肉眼的観察において消化管粘膜に障害性を示さなかったが、インドメタシンは 2 mg/kg/day 投与群から小腸粘膜障害を惹起し、その作用は 4 mg/kg/day で有意であった。既存の NSAID で最も問題となっている副作用は消化管障害であり、既存の NSAID による PG 類の産生抑制に基づく粘膜上皮防御機能の低下が障害発現機序の一因と考えられる²³⁾。実際、胃組織 PGE_2 含量に対するインドメタシン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びナプロキセンの影響を検討したところ、いずれも用量依存的かつ有意に PGE_2 含量を減少させた。一方、セレコキシブは、胃組織 PGE_2 含量に対して 200 mg/kg までの用量で有意な作用を示さなかった。

既存の NSAID の単回経口投与による消化管粘膜障害試験で得られた胃及び小腸粘膜障害惹起用量は、カラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおける有効用量のそれぞれ 1.4~3.8 倍及び 2.7~9.2 倍であった。一方、セレコキシブの場合は鎮痛作用を示す用量と胃粘膜障害惹起用量とは 250 倍以上乖離していた。毒性試験でラットにおけるセレコキシブの消化管障害作用を検討した結果において、単回投与では 2000 mg/kg まで消化管障害は認められず（2.6.6.2.1 ラットにおける単回経口投与毒性試験）、反復投与では 80 mg/kg 以上で小腸上部を中心とした潰瘍、炎症及び穿孔がみられた（2.6.6.3.3 ラットにおける 6 カ月間反復経口投与毒性試験）。この消化管障害のみられた用量は、ラットアジュバント関節炎モデル（10 日間反復投与）における ED_{50} 値（0.42 mg/kg/day）に対して投与量で 190 倍以上、臨床推奨用量 400 mg/day 投与時の曝露量に対して 3.8 倍高かった。以上の結果より、セレコキシブは今回用いた既存の NSAID に比べ、消化管粘膜障害に関しては安全性に優れている可能性が示唆された。

血小板機能に対する作用

セレコキシブ 1~100 mg/kg を単回経口投与したラットの末梢血をカルシウムイオノフォアで刺激したときの TXB_2 産生は有意な影響を受けなかった。同様の方法でインドメタシンの影響を検討したところ、インドメタシン 1 mg/kg の単回経口投与で TXB_2 産生が有意に抑制された。セレコキシブは、前述の抗炎症及び鎮痛作用の発現用量に比べて約 100 倍以上の用量で血小板機能に影響しないことがラットにおいて示された。

ヒトにセレコキシブ 200 mg を単回投与したときの C_{max} は約 3.1 μM [1182 ng/mL, 表 2.7.2.5.1 薬物動態試験の要約（その 4）] である。ヒト末梢血から得られた血小板において、セレコキシブは 30 μM においてもアラキドン酸惹起血小板凝集を抑制しなかった。一方、既存の NSAID（ロキソプロフェン-SRS、インドメタシン、ジクロフェナク及びイブプロフェン）はいずれも臨床用量の C_{max} を含む濃度範囲で濃度依存的な血小板凝集抑制作用を示した。以上より、セレコキシブは主効果を発現する用量では血小板機能に影響しない可能性が示唆された。

解熱作用

リポポリサッカライドをラットの腹腔内に投与した体温上昇モデルにおいて、セレコキシブ及び既存の NSAID（インドメタシン、ジクロフェナク及びイブプロフェン）は、単回経口投与により用量依存的な体温上昇抑制作用を示した。それぞれの薬物の ED₅₀ 値は 1.3, 21, 0.47 及び 2.0 mg/kg であり、セレコキシブは解熱作用において今回用いた既存の NSAID と同程度の有効性を示す可能性が示唆された。

セレコキシブ及びその代謝物の安全性薬理試験

本試験に関しては、2003 年 7 月 1 日以前に従来の一般薬理試験として実施されている。

セレコキシブは、ラットにおいて後肢握力及び自発運動量を軽度到低下させ、ラット並びにマウスにおいて抗痙攣作用、及びマウスにおいてヘキソバルビタール睡眠延長作用を示したが、これらの作用は用量依存性を示さない、一過性である、あるいは高用量でのみ認められた作用であり、セレコキシブが抑制性の中樞作用を示す可能性は低いと考えられた。なお、ラットにおいて、セレコキシブ 5 mg/kg/day 以上の反復投与でヘキソバルビタール誘発睡眠時間の短縮が認められたが、中枢性 PG がヘキソバルビタール睡眠を延長させることが知られていることから²⁴⁾、セレコキシブの作用は COX 阻害作用に基づく可能性が示唆された。

マウスにおけるセレコキシブによる酢酸誘発疼痛反応の抑制は、抗炎症及び鎮痛作用発現用量よりも高用量であること及び非選択的 COX 阻害薬が有効であること²⁵⁾から COX-1 阻害に基づく可能性が考えられた。

モルモットあるいはイヌの循環動態において、セレコキシブは収縮期血圧、平均血圧及び左室拡張期圧を軽度上昇させたが、第二誘導心電図等その他の循環パラメータ、モルモット摘出乳頭筋の活動電位及びヒト胎児腎臓細胞（HEK293 細胞）に発現させたヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（HERG）チャネルを介する K⁺電流に対して影響せず、血圧上昇など循環器系で認められた変化が臨床において有害事象に繋がる可能性は低いと考えられた。ラットの尿排泄において比較的低用量で尿量減少等セレコキシブの影響が認められたが、一過性の変化であった。一般に、腎機能には PGE₂, PGI₂ 等の関与が知られており¹⁹⁾、これらの影響はセレコキシブによる COX 阻害に起因するものと考えられた。

セレコキシブの 2 種の代謝物 SC-60613 及び SC-62807 のうち、SC-62807 はヒト血漿中の主代謝物（¹⁴C-セレコキシブ投与時の血漿中総放射能に対する割合は最大約 27%）であることから、SC-62807 のマウス一般症状に対する影響を検討した。その結果、SC-62807 はマウスの一般症状に影響を及ぼさなかった。以上のセレコキシブ及びその代謝物の一般薬理試験でみられた変化は、いずれも臨床試験において有害事象として認められておらず（2.5.5 安全性の概括評価）、本薬の臨床使用上問題になる可能性は低いと考えられた。

ニューキノロン系抗菌薬との併用試験による痙攣誘発作用

ニューキノロン系抗菌薬と一部の NSAID を併用すると、希に痙攣を誘発することが知られており、その作用機序の一つとして、中枢神経系における抑制性伝達物質であるガンマアミノ酪

酸（GABA）の GABA 受容体への結合に対する阻害機構が考えられている²⁶⁾。検討した既存の NSAID のうち、フェンブフェン、インドメタシン及びナプロキセンは、ニューキノロン系抗菌薬との併用において痙攣を誘発したが、セレコキシブは痙攣誘発作用を示さなかった。これらの結果から、臨床において、セレコキシブとニューキノロン系抗菌薬を併用したときに痙攣の発現する可能性は低いものと考えられた。

2.4.3 薬物動態試験

分析法

血漿中セレコキシブ濃度は、血漿試料を固相抽出法によって前処理後、蛍光検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC-FL）により測定した。本定量法の定量下限はラット及びイヌでは血漿 0.3 mL を用いて 10 ng/mL であった（2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験）。また、放射性標識体を投与したときの生体試料中の放射能濃度は、試料に直接、あるいは試料を可溶化又は燃焼処理した後、液体シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンターにより測定した。

吸収

雌イヌの十二指腸、空腸及び結腸に直接セレコキシブを投与したときの投与後 24 時間までの血漿中セレコキシブ濃度－時間曲線下面積（AUC_{24h}）は、いずれも経口投与時とほぼ同程度の値を示し、いずれの部位に投与した場合も同程度の割合で吸収された。

雄ラット及び雌雄のイヌに ¹⁴C-セレコキシブを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度はラットでは投与後 3.0 時間、イヌでは投与後約 1 時間に最高値（C_{max}）を示した。いずれの動物種においても血漿中放射能の大部分は未変化体であった。雄ラットに ¹⁴C-セレコキシブを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの血漿中放射能濃度は 12 日目までに定常状態に達した。20 回投与後 24 時間の血漿中放射能濃度は 1 回投与後の 1.7 倍であり、蓄積性は認められなかった。

雌雄のラットにセレコキシブを単回静脈内投与したとき、セレコキシブの消失速度に性差が認められ、雌ラットでは雄ラットに比べて消失半減期（t_{1/2}）が長く、全身クリアランス（CL_{total}）は低かった。一方、雌雄のイヌにセレコキシブを単回静脈内投与したとき、血漿中セレコキシブの消失の速い個体群（extensive metabolizer, EM）と遅い個体群（poor metabolizer, PM）とに大別され、薬物動態に多型が認められた。EM 及び PM 群のいずれにおいても性差は認められなかった。

雄ラットにセレコキシブを単回経口投与したときの血漿中セレコキシブ濃度は、投与後 2～3 時間に C_{max} を示した後に 3.17～5.10 時間の t_{1/2} で消失した。絶対バイオアベイラビリティは 83.6%～108.3%と良好であった。雄イヌにセレコキシブを単回経口投与したときの血漿中セレコキシブ濃度は、EM 群では投与後 0.5～3.0 時間に C_{max} を示した後、1.97～3.79 時間の t_{1/2} で消失した。PM 群では投与後 0.5～2.0 時間に C_{max} を示した後、3.70～9.85 時間の t_{1/2} で消失した。絶対バイオアベイラビリティは、EM 及び PM でそれぞれ 50.9%～69.0%及び 59.7%～85.0%であった。ラット及びイヌのいずれの動物種においても絶対バイオアベイラビリティが 50%以上であったことから、セレコキシブの経口吸収性は良好であり、初回通過効果の寄与は小さいと考えられた。

ヒトにセレコキシブを 100 mg あるいは 200 mg（体重 60 kg 当たりに換算した場合、それぞれ 1.67 あるいは 3.33 mg/kg に相当）単回投与したときの C_{max} は約 574 あるいは 1182 ng/mL である [表 2.7.2.5.1 薬物動態試験の要約（その 4）]。一方、ラットにおけるセレコキシブの経口吸収性に関する試験では、2 及び 5 mg/kg を単回経口投与したときの C_{max} は約 688～1460 ng/mL であっ

た [2.6.4.3.3.2 単回経口投与 (ラット, イヌ)]. また, ラットのカラゲニン誘発痛覚過敏モデルで, セレコキシブは 1~30 mg/kg の経口投与で有意な鎮痛作用を示した. 以上のことから動物及びヒトにおけるセレコキシブの有効血漿中濃度に大きな乖離はないものと考えられた.

雌雄のラットにセレコキシブを反復経口投与したとき, 雌ラットの血漿中セレコキシブ濃度は雄ラットに比べて高い値を示した. また, 雄ラットではいずれの用量においても 1 日目と比較して 26 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} が低下し, 吸収率の低下あるいは代謝酵素の誘導の可能性が示唆された. 雄及び雌イヌにセレコキシブを反復経口投与したとき, 27 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} はそれぞれ 1 日目の値の 1.3~2.4 倍及び 1.2~3.3 倍に増加し, ラットで認められたような吸収率低下又は酵素誘導を示唆する所見はみられなかった. また, ヒトにおいても, 反復投与後の血漿中セレコキシブ濃度は単回投与時の結果から予測可能な範囲で推移し, 蓄積性や血漿中濃度の低下は観察されていない.

雌雄のイヌにセレコキシブを摂食時単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は絶食時より遅延する傾向が認められ, C_{max} 及び AUC_{24h} は増加した. セレコキシブの溶解度は, 胆汁酸存在時には非存在時と比べて著しく上昇することから, 摂食による C_{max} 及び AUC_{24h} の上昇は, 胆汁酸の排泄亢進によりセレコキシブの溶解性が増し吸収率が増加したためと推察された. ヒトにおいても, 食後投与時に C_{max} が上昇することが認められている.

分布

マウス, ラット, ウサギ, イヌ及びヒト血漿中のセレコキシブの *in vitro* 蛋白結合率は, 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において, マウスで 93.5%~94.4%, ラットで 84.2%~98.4%, ウサギで 91.2%~94.6%, イヌで 96.7%~98.2%及びヒトで 96.3%~98.2%であった. ラットでは高濃度で結合率が低下する傾向が認められたが, その他の種では濃度に依存せずほぼ一定の結合率を示した. マウス, ラット及びイヌにおけるセレコキシブの *ex vivo* 血漿蛋白結合率は, いずれの動物種においても, *in vitro* の結合率と比較して顕著な相違は認められなかった. ヒトにおける *ex vivo* 血漿蛋白結合率も *in vitro* の結合率と同程度であった.

ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白質に対するセレコキシブの結合率は, 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度において, それぞれ 99.8%~100%及び 78.6%~92.4%であり, 両蛋白ともに主たる結合蛋白であると考えられた.

雄ラットに ^{14}C -セレコキシブを単回経口投与したとき, 大部分の組織において放射能濃度は投与後 1~3 時間に最高値を示した. 多くの組織における放射能濃度は血漿中濃度より高く, とくに, 胃, 小腸等の消化管, 肝臓, 副腎及び骨髓等に比較的高濃度の放射能分布が認められた. いずれの組織においても消失は速やかであり, 残留性は認められなかった. 放射能の血球移行率は, 投与後 30 分~24 時間で 67.3%~90.9%であった.

雄ラットに ^{14}C -セレコキシブを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき, 組織内放射能濃度は大部分の組織で 7 日目までに定常状態に達した. 最終投与後の組織内放射能濃度は大部分の組織において投与後 8 時間に最高値を示したが, その後速やかに消失した.

妊娠ラットに ^{14}C -セレコキシブを経口投与したとき, 胎児内放射能濃度は投与後 8 時間に最高

値を示し、母体血漿中濃度の約 2 倍であった。母体の全組織及び胎児において、投与後 24 時間の放射能濃度は最高値の 30%~40%に減少した。母体血漿中のセレコキシブ濃度は放射能濃度とほぼ等しく、母体生殖組織及び胎児へは主として未変化体が移行しているものと推察された。

哺育中のラットに ^{14}C -セレコキシブを単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は血漿中濃度よりもやや高い値を示したが、血漿中濃度とほぼ同様の時間推移で消失した。母体血漿及び乳汁中放射能の大部分は未変化体であった。

代謝

雌雄のラットから調製した肝ホモジネート 9000×g 上清画分 (S9) のセレコキシブ水酸化活性は、雄では雌より約 2 倍高い値を示した。EM 及び PM のイヌより調製した肝ミクロソームのセレコキシブ水酸化活性は、EM では PM に比べ約 7 倍高い値を示した。これらのことから、ラットにおける CL_{total} の性差及びイヌにおける EM と PM の CL_{total} の差は、主として肝におけるセレコキシブの水酸化活性の差に起因するものと考えられた。更に、イヌにおいては、セレコキシブは主にチトクロム P450 (CYP) 2D サブファミリーによって代謝されることが示唆された。ヒトにおいては、セレコキシブは主として CYP2C9 で代謝され (2.7.2.1.1.2.1 *In vitro* 代謝), 野生型 (CYP2C9*1/*1) 群に比べてヘテロ接合体 (CYP2C9*1/*3) 群では血漿中濃度が高値を示すことが明らかとなっている (2.7.2.3.2.6 CYP2C9*3 の影響)。

雄ラット及び雌雄のイヌに ^{14}C -セレコキシブを経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体であり、その他に SC-60613 が検出された。イヌの血漿中には SC-60613 が、更に酸化された SC-62807 も少量存在した。尿及び糞中の放射能の大部分は、いずれの動物種においても SC-62807 であった。また、ラットの胆汁中の放射能の大部分は SC-62807 であり、その他に SC-60613 のグルクロン酸抱合体が検出された。

ヒトにおいては、 ^{14}C -セレコキシブを経口投与したとき、投与後 0.5 時間の血漿中未変化体/血漿中放射能の比は約 84%であった。また、血漿、尿及び糞中に代謝物として SC-60613、SC-62807 及び SC-62807 のグルクロン酸抱合体が検出されているが、ヒトに特異的な第 I 相反応代謝物は認められていない。これらのことから、ラット及びイヌはヒトにおける代謝物の安全性を評価するのに適切な動物種であると考えられた。更に、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても、血漿中の SC-60613 及び SC-62807 の比率が低く、かつこれらの代謝物は COX-1 及び COX-2 に対して阻害活性を示さないことから (2.6.2.2.4 代謝物の COX 阻害作用), 血漿中セレコキシブ濃度を指標として本薬の有効性及び安全性を評価できるものと考えられた。

雄ラットに高用量のセレコキシブを 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したとき、肝ミクロソーム蛋白含量及び CYP 含量がわずかに増加した。CYP 分子種の中では、CYP1A, 2B1/2, 2E1 及び 3A が誘導されることが示唆された。これらの酵素活性の変動は、最終投与後 28 日目には回復した。このことから、ラットにセレコキシブを反復経口投与したときの血漿中薬物濃度の低下は、肝薬物代謝酵素の誘導に起因したものであると推察された。一方、ヒトにおいては、反復投与時に血漿中セレコキシブ濃度の低下は認められていない。

排泄

雄ラットに ^{14}C -セレコキシブを単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 7.2%及び 93.4%であった。胆管にカニューレを挿入した雄ラットに ^{14}C -セレコキシブを単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁及び尿中放射能排泄率はそれぞれ 92.2%及び 4.8%であった。また、投与した放射能の少なくとも 23.1%が腸肝循環により再吸収されることが示唆された。雄ラットに ^{14}C -セレコキシブを単回経口投与したときの胆汁中に未変化体は検出されなかったことから、未変化体としては腸肝循環しないものと考えられた。

雄及び雌イヌに ^{14}C -セレコキシブを単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中放射能排泄率はそれぞれ 2.9%及び 3.3%、糞中排泄率はそれぞれ 95.9%及び 86.8%であり、尿糞中排泄率に大きな性差は認められなかった。

雄及び雌ラットに ^{14}C -セレコキシブを単回静脈内投与したとき、投与後 120 時間までの尿中放射能排泄率はそれぞれ 9.6%及び 10.6%で、糞中排泄率はそれぞれ 91.7%及び 91.3%であった。投与後 24 時間までの糞中放射能排泄率はそれぞれ 71.8%及び 26.4%であり、排泄速度に性差が認められた。この差は代謝クリアランスの性差に起因している可能性が高いと推察された。

雄及び雌イヌに ^{14}C -セレコキシブを単回静脈内投与したときの投与後 168 時間までの尿中放射能排泄率は、それぞれ 3.2%及び 5.3%で、糞中排泄率はそれぞれ 90.4%及び 90.5%であった。投与後 24 時間までの糞中排泄率はそれぞれ 68.6%及び 57.6%であり、顕著な性差は認められなかった。

以上より、いずれの動物種においても主排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中排泄であると推察された。ヒトにおいても、 ^{14}C -セレコキシブを単回経口投与したとき、投与量の約 54%が SC-62807 として糞中に排泄されたことから、ラット及びイヌと同様に、大部分が代謝された後に糞中に排泄されることが示されている。

2.4.4 毒性試験

単回投与毒性

ラット及びイヌのいずれにおいても死亡は認められなかった。ラットでは 2000 mg/kg, イヌでは 1000 及び 2000 mg/kg で投与翌日に白色便がみられ, 被験物質が混入したものと考えられた。概略の致死量はともに 2000 mg/kg 超であった。

反復投与毒性

ラットに, セレコキシブの 20~600 mg/kg/day を 1 日 1 回 1~6 カ月間反復強制経口投与したところ, 1 カ月間投与試験では, 600 mg/kg/day 群の雌 1 例が投与 10 日に空腸潰瘍による腹膜炎のため瀕死となった。6 カ月間投与試験では, 投与 25 週に 80 mg/kg/day 群の雌 1 例, 15~22 週に 400 mg/kg/day 群の雌 6 例 (1 例は瀕死屠殺) が消化管障害に伴う腹膜炎により死亡した。ラットにおける反復投与試験で認められた毒性は, 1 カ月間投与試験では 600 mg/kg, 6 カ月間投与試験では 80 mg/kg 以上でみられた小腸を中心とする消化管障害のみであった。組織学的には空腸における慢性炎症, 壊死として観察され, 穿孔を経て腹膜炎並びに腹部臓器の癒着に至るものであった。6 カ月間投与試験の 400 mg/kg/day 群の休薬動物においては, 雌では消化管障害はみられず, 雄では 400 mg/kg/day 群の 1 例に回腸における慢性炎症が認められたが中等度の変化であった。したがって, 消化管障害は休薬により回復することが示された。6 カ月間投与試験における無毒性量は雌雄ともに 20 mg/kg/day であり, 無毒性量における AUC_{24h} は, 雄が 26.5 µg·hr/mL, 雌が 52.5 µg·hr/mL であり, 臨床推奨用量 (400 mg/day) における AUC (10.8 µg·hr/mL) のそれぞれ 2.5 倍以上 (雄) 及び 4.9 倍以上 (雌) であった。

イヌに, セレコキシブの 25~250 mg/kg/day を 1 日 1 回 1 カ月間及び 15~35 mg/kg/day を 1 日 2 回, 3~12 カ月間反復経口投与した。1 カ月間投与試験での主な毒性は, 50 mg/kg 以上でみられた十二指腸及び空腸の消化管障害であった。100 及び 250 mg/kg/day 群では投与 2 週までに死亡及び瀕死例がみられた。50 mg/kg/day 群でも雄の 1 例が消化管の潰瘍により瀕死となった。消化管障害に関連した変化として体重及び摂餌量の減少, 黒色便, 歯肉の蒼白化, 赤血球数, ヘマトクリット, ヘモグロビン濃度の減少及び総タンパク, アルブミンの減少がみられた。これらの変化は休薬によって回復した。無毒性量は雌雄ともに 25 mg/kg/day であり, 無毒性量における AUC_{24h} は雄が 22.2 µg·hr/mL, 雌が 71.5 µg·hr/mL であり, 臨床推奨用量における AUC の 2.1 倍以上 (雄) 及び 6.6 倍以上 (雌) であった。3 及び 12 カ月間投与試験では, セレコキシブの消化管粘膜における局所的な影響, すなわち, 消化管障害を回避することにより長期間反復投与時のセレコキシブの毒性を評価するため, 1 日 2 回の分割投与とした。また, イヌにおけるセレコキシブの CL_{total} の個体差を考慮して, EM と PM を各群に均等に割り付けた。消化管障害の発生を抑えながら最大の曝露を達成する 35 mg/kg/day を投与しても, EM, PM のいずれにおいても一般状態, 体重, 摂餌量, 直腸温, 呼吸数, 心電図検査, 眼科検査, 臨床病理検査, 剖検及び病理組織学的検査にセレコキシブの投与による影響は認められなかった。

遺伝毒性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 遺伝子突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験及びラットにおける小核試験のいずれにおいても，セレコキシブは遺伝毒性を示さなかった。

がん原性

マウス及びラットに 24 カ月間セレコキシブを投与した結果，いずれにおいても，がん原性及び自然発生腫瘍発生率の増加はみられなかった。

マウスでは，セレコキシブを雄に 25, 50 及び 75 mg/kg，雌に 50, 100 及び 150 mg/kg の投与量で混餌投与を開始した。しかし，雄の全群及び雌の高用量群でセレコキシブ投与による死亡がみられたため，投与 19 週に雄の投与量を 12.5, 25 及び 37.5 mg/kg に，雌の低，中間用量を 25 及び 50 mg/kg に減じた。高用量群（雄の 37.5 mg/kg/day，雌の 150 mg/kg/day）では雌雄ともに消化管障害による生存率の減少が顕著であったため，生存例を 80 週に解剖した。消化管障害の発生頻度は雌雄で同様であり，セレコキシブの曝露レベルが雌雄において同様であることを反映していた。マウスに臨床推奨用量に対し 1.5～3 倍以上の曝露量のセレコキシブを投与しても，がん原性は示唆されなかった。

ラットでは，セレコキシブを雌雄ともに 20, 80 及び 400 mg/kg の投与量で反復強制経口投与を開始した。しかし，試験期間中にセレコキシブの投与による消化管障害及びそれに起因した死亡が認められたため，投与 18 週に雌の高用量を 200 mg/kg に，78 週に雌の低・中間用量及び雄の高用量をそれぞれ 5, 10 及び 200 mg/kg に減じた。雌の高用量群は，その後も消化管障害による死亡率が高かったため，生存動物を 79 週に解剖した。消化管障害の発生頻度は雌で高く，ラットにおける CL_{total} の性差から雌で高い曝露が達成されたことに起因すると考えられた。生存率が雄の 200 mg/kg 群，雌の全投薬群で有意に減少した。雄では 80 mg/kg 以上で消化管障害がみられたことから，無毒性量は 20 mg/kg と考えられ，無毒性量における AUC_{24h} (21.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は臨床推奨用量における AUC の 2.0 倍以上であった。雌においては試験期間を通じて雄よりも高い曝露が達成されたことから，無毒性量を同定できなかった。ラットに臨床推奨用量の 2.0～13.2 倍以上の曝露量のセレコキシブを投与しても，がん原性は示唆されなかった。

生殖発生毒性

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生への影響，ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響，及び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への影響を検討した。

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では，雄に 60～600 mg/kg，雌に 15～600 mg/kg の投与量で交配 4 週間前（雄）又は 2 週間前（雌）から投与を行い検討した。セレコキシブは雄の授胎能及び生殖機能に何ら影響を及ぼさなかったことから，雄に対する無毒性量は一般毒性及び生殖能のいずれについても 600 mg/kg であり，無毒性量における AUC_{24h} (58.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は臨床推奨用量における AUC の 5.4 倍以上であった。雌では 300 mg/kg 以上

で消化管障害がみられたことから、一般毒性に対する無毒性量は 60 mg/kg、また、50 mg/kg 以上で着床前及び着床後死亡率の増加、並びに着床数及び生存胚数の減少がみられたことから、生殖能に対する無毒性量は 30 mg/kg と考えられた。生殖能に対する無毒性量における AUC_{24h} (63.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は臨床推奨用量における AUC の 5.9 倍以上であった。初期胚発生に対するセレコキシブの影響は、交配前に休薬することによりその発現は認められなかった。

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、妊娠 6～17 日に最大 400 mg/kg までのセレコキシブを経口投与した。母動物では 200 mg/kg 以上で消化管障害、摂餌量及び体重の減少がみられた。胎児では内臓観察において、30 mg/kg 以上で横隔膜ヘルニアの発生頻度の増加がみられた。セレコキシブを妊娠ラットの器官形成期に投与した際の無毒性量は、母動物に対しては一般毒性、生殖能のいずれについても 100 mg/kg、胎児に対しては 10 mg/kg であり、母動物のそれぞれの投与量における AUC_{24h} は 115 及び 47.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ で、臨床推奨用量における AUC の 10.6 倍以上及び 4.4 倍以上であった。横隔膜ヘルニアの発生頻度の増加は、試験間で発生頻度にばらつきがあり、いずれも母動物にみられた自然発生性の変化と表現型が同様であったことから、動物の遺伝的特性にも関連した変化と考えられた。なお、横隔膜ヘルニアはウサギを用いた試験ではみられなかった。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、妊娠 7～18 あるいは 19 日に最大 300 mg/kg までのセレコキシブを経口投与した。150 mg/kg 以上で低頻度の心室中隔欠損がみられたが、心室中隔欠損は使用した系統のウサギでは自然発生性にみられる奇形であり、本試験における発現率は背景データの範囲内であった²⁷⁾。したがって、セレコキシブを 300 mg/kg まで投与しても催奇形性は認められないと考えられた。また、母動物の妊娠 20 日以降の体重増加量の減少、着床後死亡の増加及び生存胎児数の減少が 150 mg/kg 以上で認められた。セレコキシブをウサギの器官形成期に投与した際の無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児のいずれに対しても 60 mg/kg と考えられ、無毒性量における母動物の AUC_{24h} (22.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は臨床推奨用量における AUC の 2.1 倍以上であった。

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では、妊娠 6 日から授乳 21 日にセレコキシブを最大 100 mg/kg まで反復経口投与した。母動物では 30 mg/kg で 1 例、100 mg/kg で 8 例が消化管障害及びこれに伴う腹膜炎により死亡あるいは瀕死状態となった。生存動物では一般状態、体重に変化はみられなかった。妊娠期間が有意に延長したが、投与量依存性は認められず、背景データの範囲内の変化であった。分娩異常や分娩時間の延長は認められなかった。100 mg/kg で出生児数の減少及び死亡児数の増加が認められたが、10 及び 30 mg/kg では出生率に影響はみられなかった。出生児 F_1 については、形態分化、身体発育、一般状態、生存率、行動発達、感覚及び運動機能の発達、学習及び記憶並びに生殖能に異常は認められなかった。離乳時の F_1 剖検例及び F_1 成熟動物の剖検例の計 6 例に横隔膜ヘルニアがみられた。出生児 F_2 の生存率、一般状態、体重及び剖検所見に異常はみられなかった。以上より、セレコキシブを妊娠ラットに胎児の器官形成期から周産期及び授乳期を通して投与した際の母動物 F_0 に対する無毒性量は、一般毒性については 10 mg/kg、母動物の生殖能については 30 mg/kg と考えられた。次世代に対する無毒性量は 100 mg/kg と考えられた。10 及び 100 mg/kg/day

の母動物における AUC_{24h} (47.6 及び 115 $\mu g \cdot hr/mL$) は臨床推奨用量の AUC のそれぞれ 4.4 及び 10.6 倍以上であった。

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では、新生児の一般症状においてセレコキシブ投与による胎児の動脈管収縮は示唆されなかったが、ヒツジあるいはマウスを用いた実験により、セレコキシブが胎児の動脈管を収縮させることが報告されている^{28,29)}。

局所刺激性

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験において刺激性は認められなかった。

ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験においては軽微な刺激性が認められたが、洗眼により軽減された。

その他の毒性

抗原性試験として、モルモットにおける能動全身性アナフィラキシー試験、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシー試験、マウス IgE 抗体産生を指標とするラットにおける受身皮膚アナフィラキシー試験及びモルモットにおける皮膚感作性試験を実施した。いずれにおいても、セレコキシブは抗原性を示さなかった。

依存性については、一般毒性試験及び一般薬理試験において中枢神経系の作用は認められず、退薬症候もみられないことから依存形成能を有する可能性はきわめて低いと考え、試験は実施しなかった。代謝物の安全性に関しては、ヒトに特異的な代謝物が認められず、ラット、イヌ及びヒトにおける代謝物である SC-60613 及び SC-62807 は血漿中での比率が低いことから、セレコキシブの投与により安全性が評価できていると考えられた。

原薬中の類縁物質のうち、0.1%以上の規格値が設定されているのは類縁物質A*であり、その安全性については、毒性試験に使用した原薬中の類縁物質A*の実質的投与量が、規格上限と臨床推奨用量から算出されるヒトにおける曝露量を大きく超えていることから、安全性が適切に評価できていると考えられた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.4.5 総括及び結論

セレコキシブの開発目的は、COX-2 に高い阻害選択性を有する化合物を見出すことにより、非選択的 COX 阻害薬である既存の NSAID に認められる消化管障害や血小板凝集抑制等、COX-1 阻害に基づく副作用を回避することである。

組換えヒト COX-1、COX-2 あるいは COX-1、COX-2 発現細胞を用いて阻害作用の選択性を評価した試験で、非選択的である既存の NSAID とは異なり、セレコキシブは COX-2 を選択的に阻害した。更に、ラットカラゲニン空気嚢モデルを用いた試験で、胃組織 PGE₂ 含量に影響せず、炎症巣の PGE₂ 産生を抑制したことから、*in vivo* においてもセレコキシブの COX-2 阻害選択性が示された。

In vitro 及び *in vivo* で COX-2 阻害選択性を示したセレコキシブは、ラットカラゲニン誘発足浮腫モデル及びラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおいて抗炎症及び鎮痛作用を示すとともに、浮腫足滲出液及び脳脊髄液 PGE₂ 含量を有意に減少させたことから、COX-2 の炎症及び発痛への関与が示唆された。更に、炎症反応及び疼痛閾値低下がより重篤なアジュバント関節炎モデルにおいても、関節炎発症後の治療投与により有意かつ既存の NSAID と同程度の抗炎症及び鎮痛作用を示したことから、セレコキシブは臨床において有効である可能性が示唆された。

一方、既存の NSAID は薬効用量とほぼ同じ用量範囲で消化管障害を惹起したが、セレコキシブは薬効用量の 250 倍以上の用量においても消化管障害を惹起しなかった。また、臨床有効血漿中濃度を基に被験薬濃度設定を行ったヒト血小板凝集試験において、既存の NSAID はいずれもアラキドン酸による血小板凝集を抑制したが、セレコキシブは血小板凝集を抑制しなかった。これらのことから、COX-2 に阻害選択性を持たせることにより、非選択的 COX 阻害作用に基づく消化管障害、血小板機能抑制等の副作用を回避するという本薬のコンセプトが非臨床試験で実証された。

各種薬効薬理試験においてセレコキシブは、臨床用量に相当する、あるいは近い用量で抗炎症、鎮痛及び解熱作用を示し（2.6.2.6.2 種々モデルで用いたセレコキシブの用量と臨床用量との関係）、非臨床及び臨床の薬効用量に乖離は認められなかった。前記の副作用に関連する検討結果を含めて総合的に判断すると、臨床用量においてセレコキシブの安全性は高いと考えられた。

ラット及びイヌにおけるセレコキシブの経口吸収性は良好であり、初回通過効果の寄与は小さいと考えられた。また、セレコキシブは主として肝で代謝され、胆汁中排泄を介して糞中に排泄されることが示唆された。ヒトにおいても、マスバランス試験の結果から、大部分が代謝された後に糞中に排泄されることが示されている。

ラット及びイヌにセレコキシブを経口投与したとき、用量の増加に伴う C_{max} 及び AUC の上昇が用量比より低くなる現象が認められた。また、イヌにおいては、摂食時にはセレコキシブの溶解性の上昇に起因したものと推察される C_{max} 及び AUC の上昇が認められた。これらのことから、セレコキシブを経口投与したとき、セレコキシブの溶解過程が吸収の律速となっている可能性が考えられた。ヒトにおいても C_{max} 及び AUC が高用量で頭打ちとなることや、食後投与時に C_{max} が増加する傾向が認められている。

ラット及びイヌにおけるセレコキシブの薬物動態の種特異的な相違点として、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* 代謝試験の結果から、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。

ヒトにおいては、セレコキシブは主として CYP2C9 で代謝され (2.7.2.1.1.2.1 *In vitro* 代謝), 野生型 (CYP2C9*1/*1) 群に比べてヘテロ接合体 (CYP2C9*1/*3) 群では血漿中濃度が高値を示すことが明らかとなっている (2.7.2.3.2.6 CYP2C9*3 の影響)。また、セレコキシブは CYP2D6 を阻害することが明らかとなっている (2.7.2.1.1.2.2 CYP 阻害作用)。

ラット及びイヌの血漿, 尿, 胆汁あるいは糞中代謝物として SC-60613, SC-62807 及び SC-60613 のグルクロン酸抱合体が認められた。ヒトの血漿, 尿中及び糞中代謝物は SC-60613, SC-62807 及び SC-62807 のグルクロン酸抱合体であり、ヒトに特異的な第 I 相反応代謝物は認められていない。したがって、ラット及びイヌはセレコキシブ及びヒトにおける主代謝物の安全性を評価するのに適切な動物種であると考えられた。更に、ラット, イヌ及びヒトのいずれにおいても、血漿中では未変化体に比べて代謝物の比率が低く、かつ代謝物は COX-1 及び COX-2 に対して阻害活性を示さないことから、血漿中セレコキシブ濃度を指標として本薬の有効性及び安全性を評価できるものと考えられた。

毒性試験において得られた所見はセレコキシブを大量投与した際にみられる COX 阻害による PG 合成阻害によるものと考えられた。すなわち、消化管障害をはじめとして、それらは非選択的 COX 阻害薬による PG 合成阻害の結果としての毒性としてすでに知られているものであり、かつ、選択的 COX-2 阻害作用を有するセレコキシブにおいては、臨床における曝露よりも高い曝露が達成されたときにのみみられる毒性であった (表 2.4.2)。

表 2.4.2 各毒性試験における無毒性量，最小毒性量における AUC_{24h} 及び臨床推奨用量における AUC に対する比

試験			NOAEL (mg/kg /day)	LOAEL (mg/kg /day)	AUC _{24h} (µg·hr/mL)		臨床推奨用量における AUC に対する比	
					NOAEL	LOAEL	NOAEL	LOAEL
ラット 1 カ月 ¹⁾	雄		600	—	58.2	—	× 5.4 以上	—
	雌		400	600	159	315	× 14.7 以上	× 29.2 以上
ラット 3 カ月 ²⁾	雄		400	—	58.3	—	× 5.4 以上	—
	雌		400	—	105	—	× 9.7 以上	—
ラット 6 カ月 ³⁾	雄		20	80	26.5	41.5	× 2.5 以上	× 3.8 以上
	雌		20	80	52.5	101	× 4.9 以上	× 9.4 以上
イヌ 1 カ月 ⁴⁾	雄		25	50	22.2	60.6	× 2.1 以上	× 5.6 以上
	雌		25	50	71.5	83.7	× 6.6 以上	× 7.8 以上
イヌ 3 カ月 ⁵⁾	雄		35 (17.5 BID)	—	36.8	—	× 3.4 以上	—
	雌		35 (17.5 BID)	—	39.3	—	× 3.6 以上	—
イヌ 12 カ月 ⁶⁾	雄		35 (17.5 BID)	—	41.3	—	× 3.8 以上	—
	雌		35 (17.5 BID)	—	33.2	—	× 3.1 以上	—
ラット ICH-1 ⁷⁾	雄	一般毒性 生殖能	600	—	58.2	—	× 5.4 以上	—
	雌	一般毒性 生殖能	60 30	300 50	NA 63.3	NA 90.9	NA × 5.9 以上	NA × 8.4 以上
ラット ICH-3 ⁸⁾	母動物	一般毒性 生殖能	100	—	115	—	× 10.6 以上	—
	胎児		10	30	47.6	104	× 4.4 以上	× 9.6 以上
ウサギ ICH-3 ⁹⁾	母動物	一般毒性 生殖能	60	150	22.5	53.4	× 2.1 以上	× 4.9 以上
	胎児		60	150	22.5	53.4	× 2.1 以上	× 4.9 以上
ラット ICH-2 ¹⁰⁾	F ₀	一般毒性 生殖能	10 30	30 100	47.6 104	104 115	× 4.4 以上 × 9.6 以上	× 9.6 以上 × 10.6 以上
			100	—	115	—	× 10.6 以上	—
	F ₁		100	—	115	—	× 10.6 以上	—

NOAEL：無毒性量，LOAEL：最小毒性量，NA：対応するデータなし，BID：1 日 2 回投与

- 1)：2.6.6.3.1 ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験
2)：2.6.6.3.2 ラットにおける 3 カ月間反復経口投与毒性試験
3)：2.6.6.3.3 ラットにおける 6 カ月間反復経口投与毒性試験
4)：2.6.6.3.4 イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験
5)：2.6.6.3.5 イヌにおける 3 カ月間反復経口投与毒性試験
6)：2.6.6.3.6 イヌにおける 12 カ月間反復経口投与毒性試験
7)：2.6.6.6.1.1 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及び 2.6.6.6.1.2 雌ラットにおける低用量追加試験
8)：2.6.6.6.2.2 ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（再試験）
9)：2.6.6.6.3.1 ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験，及び，2.6.6.6.3.2 ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（心室中隔欠損の検討）
10)：2.6.6.6.4 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経口投与試験

生殖発生毒性試験では、初期胚発生への影響に関する試験において、着床及び着床後の初期胚に対する影響が認められた。また、出生前及び出生後の発生に関する試験において、死産児数が増加した。これらの毒性は、従来の非選択的 COX 阻害薬で報告されているように、COX 阻害により PG 合成が阻害された結果、着床及び妊娠の維持に影響したものと考えられ^{30~32)}、セレコキシブにおいては臨床推奨用量のそれぞれ 8.4 倍以上、10.6 倍以上の曝露においてみられた毒性であった。また、妊娠 6~17 日のラットにセレコキシブを投与した際に、臨床推奨用量の 9.6 倍以上の曝露により、胎児に横隔膜ヘルニアの発生頻度の増加がみられたが、その発生頻度には試験間でばらつきがあり、いずれも母動物にみられた自然発生の性の変化と表現型が同様であること、また、ウサギにおいては観察されなかったことから、セレコキシブがその発生を増強した可能性は否定できないが、動物の遺伝的特性にも関連した変化と考えられた。なお、国内臨床試験及び海外臨床試験を含む海外市販後報告で 2004 年 5 月 31 日までに報告された子宮内曝露症例において、セレコキシブとの関連が明らかな奇形などの異常は認められておらず、これらのことからセレコキシブを妊娠早期に使用しても、ヒトで横隔膜ヘルニアなどの奇形を発生させる可能性は小さいと考えられた。

生殖発生毒性試験で認められた所見は、臨床推奨用量の少なくとも 4.9 倍の曝露によりみられた毒性であるが、ラットにおいて胎児に移行することが示されていること、及び妊娠中の投与に関する安全性が確立されていないことから、妊婦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のみ使用すべきと考えられた。また、セレコキシブの妊娠末期における使用に関して、セレコキシブでは従来の非選択的 COX 阻害薬でみられる妊娠期間の延長あるいは分娩異常を示唆する所見は認められていないが、ヒツジ及びマウスにおいて胎児の動脈管収縮が報告されていることから、妊娠末期の妊婦に対してセレコキシブの使用は避けるべきと考えられた。なお、セレコキシブの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では、動脈管収縮に関連するパラメータを測定していないが、出生児の一般状態にセレコキシブ投与による動脈管収縮を示す変化は認められなかった。また、ラットにおいて乳汁中に移行することが示されていることから、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けるべきと考えられた。

以上薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的検討により、セレコキシブは、COX-2 選択的な阻害活性により薬理作用を発現するコキシブ系抗炎症鎮痛薬であり、その経口吸収性は良好で、既存の NSAID に比べ抗炎症及び鎮痛作用は同程度であり、消化管障害や血小板凝集阻害等の副作用の発現頻度は低い可能性が示された。

2.4.5.1 安全性のまとめ

本項では、消化管障害、心血管系障害、腎機能障害、肝機能障害及び皮膚・皮膚付属器障害のそれぞれに関し、セレコキシブについて実施した薬理及び毒性試験成績のまとめと、セレコキシブの安全性に関する文献的考察について記述した。

薬理及び毒性試験成績のまとめでは、本申請に際して実施された試験成績をもとに、上記の

各臓器系別に、表 2.4.3 に示す各薬理・毒性試験から得られた試験結果及び毒性所見（心電図検査，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査等）の有無についてまとめた。なお，反復投与毒性及びがん原性の各試験の病理組織学的検査において観察された関連する組織の一覧を表 2.4.4 に示す。

安全性に関する文献的考察では，それぞれの臓器系障害について，類薬の情報と併せて以下の観点から記述した。

消化管障害に関しては，2.6.6.9.1「反復投与毒性試験で認められた消化管障害について」をもとに，臨床用量に対する安全域の NSAID との比較を中心に，COX-2 阻害薬の選択性による消化管障害の程度の軽減について考察した。また，本薬は消化性潰瘍のある患者への投与は禁忌とされているが，それを裏付ける非臨床試験結果についても考察した。

心血管系障害に関しては，選択的 COX-2 阻害薬の心血管系事象発現のリスクに関する機序について，TXA₂/PGI₂ バランスの仮説の検証を中心とした考察を加えた。更に，同じ選択的 COX-2 阻害薬であるロフェコキシブとの心血管系事象発現のリスクの違いについて，両者の分子構造の差異に基づく機序についても考察した。

腎機能障害に関しては，ナトリウム排泄，正常腎血流量及び体液量制御における COX-2 阻害薬の影響，並びに COX 阻害薬使用における腎臓に対するリスクファクターについて考察した。

なお，正常な肝機能及び皮膚に及ぼすセレコキシブの影響についての情報も検索を実施したが，関連する報告は見出されなかった。

表 2.4.3 本項で引用した薬理及び毒性試験

試験名	試験内容	添付資料番号
効力を裏付ける試験	消化管粘膜に対する作用	4.2.1.1-9
	血小板機能に対する作用	4.2.1.1-10, 11
安全性薬理試験		4.2.1.3-1～8
単回投与毒性試験	ラット	4.2.3.1-1
	イヌ	4.2.3.1-2
反復投与毒性試験	ラット 1 カ月間	4.2.3.2-1
	ラット 3 カ月間	4.2.3.2-4
	ラット 6 カ月間	4.2.3.2-5
	イヌ 1 カ月間	4.2.3.2-6
	イヌ 3 カ月間	4.2.3.2-7
	イヌ 12 カ月間	4.2.3.2-10
がん原性試験	マウス 24 カ月間	4.2.3.4.1-1
	ラット 24 カ月間	4.2.3.4.2-1
皮膚一次刺激性試験	ウサギ	4.2.3.6-1
皮膚感作性試験	モルモット	4.2.3.7.1-2

表 2.4.4 病理組織学的検査における観察器官・組織一覧

器官・組織名	反復投与毒性試験						がん原性試験	
	ラット			イヌ			マウス	ラット
	1 カ月	3 カ月	6 カ月	1 カ月	3 カ月	12 カ月		
消化器系								
食道	○	○	○	○	○	○	○	○
胃	○	○	○	○	○	○	○	○
十二指腸	○	○	○	○	○	○	○	○
空腸	○	○	○	○	○	○	○	○
回腸	○	○	○	○	○	○	○	○
盲腸	○	○	○	○	○	○	○	○
結腸	○	○	○	○	○	○	○	○
直腸	—	○	○	—	○	○	—	○
心血管系								
心臓	○	○	○	○	○	○	○	○
大動脈	○	○	○	○	○	○	○	○
腎臓								
腎臓	○	○	○	○	○	○	○	○
肝臓								
肝臓	○	○	○	○	○	○	○	○
皮膚								
皮膚	○	—	—	○	○	○	○	—

○：実施，—：実施せず

2.4.5.1.1 消化管障害

2.4.5.1.1.1 薬理及び毒性試験成績のまとめ

消化管粘膜障害作用を検討した薬理試験において、セレコキシブ 200 mg/kg は、ラットに単回経口投与したとき、胃及び小腸粘膜に障害は惹起しなかった。一方、既存の NSAID では用量依存的に消化管粘膜障害を惹起し、それらの UD₅₀ 値は、胃粘膜障害においては 2.9 - 6.1 mg/kg であり、小腸粘膜障害においては 5.7 - 12 mg/kg で、いずれの NSAID も用量依存的かつ有意に胃組織 PGE₂ 含量を減少させた。セレコキシブは、胃組織 PGE₂ 含量に対しても影響を及ぼさなかった。ラットにおける 1 日 2 回 10 日間の反復経口投与試験においてもセレコキシブは小腸粘膜に対する障害性を示さなかったが、インドメタシンは有意な小腸粘膜障害惹起作用を示した。

ラット及びイヌにおけるセレコキシブの単回投与毒性試験で実施した剖検では、異常所見は認められなかったが、ラットにおける反復投与毒性試験では、消化管障害は主に小腸に認められ、投与量依存性を有する変化であった。ラットを用いた各試験における消化管障害の無毒性量と臨床推奨量との比を表 2.6.6.4 に示した。

ラットにおける 1 カ月間投与試験（添付資料 4.2.3.2-1）では、600 mg/kg/day 群の雌に消化管障害による瀕死例がみられたが、この群の AUC_{24h} と臨床推奨用量（400 mg/日）における AUC の比は 29.2 倍以上であった。更に、6 カ月間投与試験（添付資料 4.2.3.2-6）では 80 mg/kg/day 群及び 400 mg/kg/day 群に消化管障害による死亡がみられたが、これらの群の AUC_{24h} は臨床推奨用量における AUC の 9.4 倍以上であったことから、セレコキシブ投与により消化管障害が惹起されるのは臨床用量よりも十分高い曝露が達成されたときであると考えられた。また、6 カ月間投与試験の休薬動物の結果から、セレコキシブによる消化管障害が可逆性であることが示唆された。

イヌにおける反復投与毒性試験では、1 カ月間投与試験（添付資料 4.2.3.2-6）で十二指腸及び空腸に潰瘍がみられた。消化管障害に関連した変化として、体重及び摂餌量の減少、黒色便、歯肉の蒼白化、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の減少、総タンパク及びアルブミンの減少がみられた。消化管粘膜の障害をはじめとする病理所見や関連する臨床症状及び臨床病理所見等の変化は、休薬により軽減あるいは回復していることから、本薬による消化管障害が可逆的であることが示唆された。

1 カ月間投与試験の結果を踏まえたイヌ 3 及び 6 カ月間投与試験では、消化管障害は認められなかった。イヌを用いた各試験における消化管障害の無毒性量を表 2.6.6.6 に示した。

2.4.5.1.1.2 セレコキシブの安全性に関する文献的考察

NSAID はヒト及びラットの胃、十二指腸、小腸に障害を起こすことが知られている。NSAID のラットにおける消化管障害と投与量との関連を表 2.4.7 に示す。セレコキシブの単回投与試験（添付資料 4.2.3.1-1）では投与可能な最大量である 2000 mg/kg を投与しても消化管障害はみられなかった。一方、NSAID では、ラットにイブプロフェンを 1000 あるいは 1600 mg/kg 単回経口投与したときに、それぞれ投与 4～8 あるいは 1～6 日後に穿孔性の消化管潰瘍による死亡が、

ナプロキセンでは 250 mg/kg の単回経口投与により、投与 6～8 日後に穿孔性の消化管潰瘍による死亡が、また、エトドラクでは 45 mg/kg 以上の単回投与で腹腔内臓器の癒着及び腹水、消化管の潰瘍が、68 mg/kg 以上では消化管障害による死亡がみられることが報告されている^{33, 34)}。これらの NSAID では投与期間が長くなると消化管障害発現のリスクが上昇することも報告されており、セレコキシブに比べて障害が認められる投与量と臨床推奨量との比が小さい^{35, 36)}。また、単回投与における消化管障害については、NSAID が薬効量においても消化管粘膜障害を惹起するのに対し、セレコキシブでは抗炎症、鎮痛作用を示す用量において消化管粘膜障害作用は認められなかった (2.6.2.2.5 消化管粘膜に対する作用)。これらの結果は、選択的 COX-2 阻害薬が、COX-1 及び COX-2 を同程度あるいは COX-1 をより強く阻害する NSAID に比べて消化管障害が弱いという報告と一致しており^{37, 38)}、NS-398, SC-58125, L-745337, ロフェコキシブ等の選択的 COX-2 阻害薬においても、同様の傾向がみられることが報告されている^{39~44)}。

表 2.4.7 COX 阻害薬のラットにおける消化管障害 一毒性が認められる投与量一

試験	選択的 COX-2 阻害薬	NSAID			
	セレコキシブ	イブプロフェン	ナプロキセン	インドメタシン	エトドラク
単回投与	>2000 mg/kg	1000 mg/kg	250 mg/kg		45 mg/kg
6～12 カ月 投与	80 mg/kg/day	180 mg/kg/day	30 mg/kg/day	2 mg/kg/day	8 mg/kg/day

セレコキシブの反復投与時の消化管障害についての無毒性量は 20 mg/kg/day であり、臨床推奨用量の 2.5 倍以上。

NSAID による消化管障害の機序は、消化管における COX-1 阻害によるプロスタグランジン合成阻害、すなわち、プロスタグランジンが有する粘液分泌促進作用や粘膜血流量増加作用、重炭酸イオン分泌促進作用、細胞保護作用が低下・消失することに基づくものと考えられている^{38, 42, 45)}。また、分裂増殖を盛んに繰り返す消化管、とくに腸上皮細胞においては、細胞分裂とアポトーシスのバランスが腸粘膜の正常構造を維持する上で重要であり、COX-1 がこれに関与しているとの報告もみられる⁴⁶⁾。一方、セレコキシブは炎症部位において COX-2 を選択的に阻害するため、非炎症部位における COX-1 が関与する生理機能への影響は NSAID に比べて小さいと考えられている。

NSAID のイヌにおける消化管障害と投与量との関連を表 2.4.8 に示す。イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、アスピリンは臨床用量、あるいはそれを下回る用量で消化管障害を示す³⁵⁾。一方、セレコキシブは臨床用量を上回る用量をより長期間投与しても消化管障害はみられなかった。したがって、COX-2 阻害の選択性が COX 阻害薬による消化管障害の程度の軽減に大きく寄与していることが示された。

表 2.4.8 COX 阻害薬のイヌにおける消化管障害 —毒性が認められる投与量—

投与期間	選択的 COX-2 阻害薬	NSAID			
	セレコキシブ	イブプロフェン	ナプロキセン	インドメタシン	アスピリン
1 カ月	50 mg/kg/day (4.2)	8 mg/kg (0.7)	≤15 mg/kg (≤1.3)	≤2 mg/kg (≤1.3)	
3 カ月	>35 mg/kg/day (>2.9)		5 mg/kg (0.4)		≤60 mg/kg (≤0.7)

() は本邦における臨床最高用量に対する比，臨床最高用量はヒトの体重を 50 kg として換算．

セレコキシブ，NSAID ともに炎症性疾患における臨床最高用量に対する比を示す．

セレコキシブの 1 カ月反復投与時の消化管障害についての無毒性量は 25 mg/kg/day であり，臨床推奨用量の 3.1 倍以上．

以上のように，無処置のラット及びイヌにセレコキシブあるいは NSAID を投与した薬理及び毒性試験から，既存の NSAID が単回投与又は臨床用量以下で消化管障害を惹起したのに対し，セレコキシブによる消化管障害は臨床用量を上回る高用量を反復投与した場合にのみ認められることが示され，本薬において消化管に対する安全性が相対的に向上していることが示唆される．

一方で，選択的 COX-2 阻害薬が既存の消化管潰瘍を悪化させることを示唆する試験結果が得られている．Laudanno らの報告⁴⁷⁾では，セレコキシブ及びロフェコキシブは単独ではそれぞれ 200 mg/kg (1 日 2 回) 及び 50 mg/kg (1 日 1 回)，5 日間の経口又は皮下投与でラットに対して消化管障害を惹起しないが，インドメタシン，氷酢酸，システアミン及び拘禁ストレスによって消化管障害を惹起した後に投与すると，いずれの場合でも，びらん，潰瘍，壊死及び穿孔から成る消化管障害を有意に悪化することが示されている．この影響は，COX-2 がプロスタグランジン類の産生を通して微小循環や血管新生を促進して消化管障害の修復に関与するのに対し，選択的 COX-2 阻害薬がそれを抑制することによって考えられており，こうした背景から，消化性潰瘍のある患者へのセレコキシブの投与は，禁忌とされている．

2.4.5.1.1.3 消化管障害に関する結論

無処置のラット及びイヌにセレコキシブあるいは NSAID を投与した薬理及び毒性試験から、既存の NSAID が単回投与又は臨床用量以下で消化管障害を惹起したのに対し、セレコキシブによる消化管障害は臨床用量を上回る高用量を反復投与した場合にのみ認められることが示され、既存の NSAID と比較して、本薬において消化管に対する安全性が相対的に向上していることが示唆される。

また、本薬の選択的 COX-2 阻害作用により既存の消化管障害が増悪する可能性があるため、消化性潰瘍のある患者への本薬の投与は避けるべきであると考えられる。

2.4.5.1.2 心血管系障害

2.4.5.1.2.1 薬理及び毒性試験成績のまとめ

セレコキシブの心血管系に対する安全性について実施された薬理及び毒性試験の成績を表 2.4.9 にまとめた。

セレコキシブの心血管系に関する安全性薬理試験及び単回投与毒性試験の結果、心拍数、血圧又は血流量の散発的かつ軽度な変化が認められたが、いずれも軽度であるか高用量投与時のみみられた変化であり、これらが臨床における有害事象に関連する可能性は低いと考えられた。また、反復投与毒性試験及びがん原性試験で実施した血小板機能検査、心電図、剖検及び病理組織学的検査等において、とくに投与に直接関連した影響は認められなかった。

表 2.4.9 薬理及び毒性試験成績一覧（心血管系）

試験項目	用量	試験結果
TXB ₂ 産生抑制作用（ラット, <i>ex vivo</i> ）	1, 10, 100 mg/kg	セレコキシブ：有意な作用なし。 インドメタシン：1 mg/kg で有意な抑制。
血小板凝集抑制作用（ヒト, <i>in vitro</i> ）	0.3～30 μ M	セレコキシブ：30 μ M まで影響なし。 インドメタシン，ジクロフェナク，ロキソプロフェン：0.3 μ M から有意な抑制。 イブプロフェン：10 μ M から有意な抑制。
安全性薬理試験（モルモット）	低用量： 1.2 mg/kg/15 min ^a (0.0141 mg/kg/min) ^b 中用量： 4 mg/kg/15 min (0.0465 mg/kg/min) 高用量： 12 mg/kg/15 min (0.141 mg/kg/min)	収縮期血圧：高用量で最大 16 mmHg 上昇（6 mmHg 上昇 ^d ，21 分値）。 平均血圧：高用量で最大 11 mmHg 上昇（7 mmHg 上昇 ^d ，21 分値）。
安全性薬理試験（イヌ）	低用量： 0.6 mg/kg/15 min ^a (0.032 mg/kg/15 min) ^c 中用量： 1.4 mg/kg/15 min (0.104 mg/kg/15 min) 高用量： 4 mg/kg/15 min (0.311 mg/kg/15 min) 50, 100, 200 mg/kg	中用量以上で左室拡張期圧の軽度上昇（2/4 例）。 200 mg/kg で大腿動脈血流量増加傾向（52～62%，45～90 分値）
摘出乳頭筋の活動電位（モルモット, <i>in vitro</i> ）	10 μ M	影響なし。
HERG チャネルを介する K ⁺ 電流（HEK293 細胞, <i>in vitro</i> ）	10 μ M	影響なし。
ラット単回投与試験	1000, 2000 mg/kg	剖検に異常所見なし。
イヌ単回投与試験	1000, 2000 mg/kg	2000 mg/kg の 1 例で心拍数の軽度減少。 剖検に異常所見なし。
ラット反復投与毒性試験（1, 3, 6 カ月）	1 カ月： 20, 80, 400, 600 mg/kg/day 3, 6 カ月： 20, 80, 400 mg/kg/day	血小板機能，剖検及び病理組織学的検査に投与に直接関連した異常所見なし。
イヌ反復投与毒性試験（1, 3, 12 カ月）	1 カ月： 25, 50, 100, 250 mg/kg/day 3, 12 カ月： 15, 25, 35 mg/kg/day BID 25 mg/kg/day QD	心電図，血小板機能，剖検及び病理組織学的検査に投与に直接関連した異常所見なし。
がん原性試験（マウス・ラット）		血小板機能（ラットのみ測定），剖検及び病理組織学的検査に投与に直接関連した異常所見なし。

a－ 負荷投与，b－45 分間維持投与，c－15 分間維持投与，d－コントロール値

2.4.5.1.2.2 セレコキシブの安全性に関する文献的考察

シクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸をトロンボキサン A_2 (TXA₂) 及びプロスタサイクリン (PGI₂) の合成に必要な中間体に変換することによって、血栓形成の恒常性維持と血管収縮の制御に関与している。TXA₂ は血小板凝集と血管収縮を惹起し、PGI₂ は血小板凝集阻害と血管拡張を惹起する⁴⁸⁾。こうした点から、FitzGerald らは、患者において COX-2 を選択的に阻害することにより、TXA₂/PGI₂ バランスの不均衡が生じ、血圧上昇、アテローム発生の促進、アテローム動脈硬化性プラークの破裂に伴う血栓反応の亢進等の心血管系事象発現のリスクが上昇するとの仮説を提唱している^{49~53)}。本項目では、これまでに得られている心血管系に関する非臨床データ、選択的 COX-2 阻害、TXA₂/PGI₂ バランス、並びにセレコキシブとロフェコキシブの分子構造の差異に基づく高血圧及び心血管系毒性におけるリスクの違い等に関する作用機序的考察について記述した。

2.4.5.1.2.2.1 COX 阻害と血小板凝集

COX-2 選択的阻害の血栓の恒常性に及ぼす影響は、アスピリンや NSAID との比較において説明されている。アスピリンは、COX-1 及び COX-2 のセリン残基をアセチル化して活性部位を持続的に阻害することにより、両酵素を不可逆的に不活化するため、TXA₂ と PGI₂ の産生量は同じ程度減少する。ほとんどの組織では、遺伝子発現によって COX-1 酵素量が補われるため、TXA₂ 等のプロスタノイドを産生する能力は回復する。しかし、血小板は核も蛋白合成装置も持たないため、アスピリンによって損なわれた COX-1 を補充することができず、新たな血小板が生成されない限り、凝集能は回復しない⁵⁴⁾。アスピリンの抗血栓作用は、こうしたことから説明されている。

抗血栓作用が *in vivo* で発現するのに十分な程度にまで血小板凝集能を低下させるためには、COX-1 由来の TXA₂ 産生が通常の 90%以上抑制される必要がある^{55,56)}。しかし、臨床的に意義のある COX-2 阻害が期待される臨床用量では、NSAID のジクロフェナク (75 mg, 1 日 2 回) 及びイブプロフェン (800 mg, 1 日 3 回) を投与しても、有意な血小板凝集阻害は認められなかった^{57,58)}。更に、ロフェコキシブの外国の大腸ポリープ再発予防試験 (APPROVe 臨床試験) において、心血管系に対する予防的目的でロフェコキシブとともにアスピリンを投与された患者と、ロフェコキシブのみを投与された患者で、血栓塞栓に関するリスクに有意な差は認められなかった。この結果は、ロフェコキシブ投与で認められた心血管系事象発現のリスクの上昇が、COX-1 由来の TXA₂ 産生を阻害せず、COX-2 由来の PGI₂ 産生を選択的に阻害したことにより生じた不均衡に起因するものではないことを示唆しており、FitzGerald の仮説とは相反するものである。

2.4.5.1.2.2.2 COX-2 の全身及び局所における活性

健常被験者を対象とした試験で、FitzGerald の仮説を裏付ける状況証拠が得られている。これらの試験では、健常被験者にセレコキシブ (400 又は 800 mg, 単回)⁵⁰⁾又はロフェコキシブ (50 mg, 1 日 1 回, 2 週間)⁵⁹⁾を投与したところ、PGI₂代謝物の尿中濃度が有意に低下したが、TXA₂代謝物の減少は認められなかった。これに対し、これらの試験における対照として用いたNSAID (それぞれイブプロフェン 800 mg 単回投与又はインドメタシン 50 mg 1 日 3 回投与) は、PGI₂と TXA₂の両方の代謝物を減少させた。しかし、これら尿中に排泄された代謝物がどの組織に由来するかを正確に特定することはできておらず⁶⁰⁾、また正常ヒト血管組織では COX-2 蛋白 (免疫組織化学的に測定) 及び mRNA とも検出されていない^{61, 62)}。こうした点から、これらの試験における尿中 PGI₂代謝物の産生源は血管ではなく、血栓塞栓形成の恒常性とは無関係である可能性がある。可能性のある組織として、腎⁶³⁾、脳⁶⁴⁾及び肺⁶⁵⁾が示唆されている。更に、血栓形成の恒常性や心血管系事象発現のリスクに対する報告がない中枢作用性鎮痛薬のアセトアミノフェン (パラセタモール) でも、TXA₂代謝物の尿中濃度に影響を及ぼすことなく PGI₂代謝物の尿中排泄量を減少させるという点で、セレコキシブと同様の特徴が認められる⁶⁶⁾。

培養内皮細胞では、炎症促進メディエータ及び層流ずり応力を含む刺激によって COX-2 の発現が増加することから⁶⁷⁾、アテローム性動脈硬化症あるいは内皮損傷に対して、PGI₂が血小板凝集を抑制する局所的な恒常性防御機能の一部として働いている可能性が示唆されている⁴⁹⁾。しかし、アテローム性プラークの泡沫細胞と平滑筋細胞では COX-1 及び COX-2 ともに発現が増加しているため^{61, 62)}、これらの状況下で観察される PGI₂産生の増加は、いずれの COX アイソザイム活性によっても生じるものと考えられる⁶⁸⁾。更に、アテローム性プラークにおける COX-2 活性は、炎症に寄与し、血管収縮、プラーク破裂と血栓症のリスクを上昇させる PGE₂及び TXA₂の産生に直接関連している可能性があり、COX-2 活性の低下している COX-2 遺伝的多型では、心筋梗塞や卒中発作のリスクが低下することが示されている⁶⁹⁾。これらのことから、アテローム性プラークにおける選択的 COX-2 阻害は、心血管系事象発現のリスクの点で有益な作用を示す可能性があると考えられる。

2.4.5.1.2.2.3 動物血栓モデルにおける COX-2 阻害の影響

COX-2 由来の PG の心保護機能に関連する生理的な役割は、虚血／再灌流障害の動物モデルにおけるプレコンディショニング⁷⁰⁾、あるいはイヌ冠動脈における血栓に対する作用⁷¹⁾等によって検討されている。とくにこれら 2 つの動物組織障害モデルでは、COX-2 の発現あるいは PG 産生の変化が、心保護的作用を有する可能性がある COX-2 活性の阻害と同時に起こっていることを示唆している。ファイザー社で実施した電気刺激による血栓モデル試験⁷²⁾で、ラットに抗炎症作用を示す最小用量を超える用量の選択的 COX-2 阻害薬である SC-236 (セレコキシブと類似の構造を有するスルホンアミド系の分子) を経口投与したところ、頸動脈の閉塞は対照と比べて有意な差はなかったが、低用量のアスピリンを投与した動物では閉塞は有意に減少した。とくに、アスピリンと SC-236 を併用したラットでも閉塞は有意に減少しており、COX-2 の選択的阻害が、低用量アスピリンの血栓塞栓保護効果に対して、FitzGerald の仮説から予想さ

れるような機序では拮抗しないことが示された。同様の結果は、イヌでも観察されている。これらの試験で用いられた COX-2 阻害薬の用量は、ラット及びイヌの PGI₂ 代謝物の血漿中及び尿中濃度を抑制したが、TXA₂ 代謝物の濃度には影響せず、これはセレコキシブ⁵⁰⁾やロフェコキシブ⁵⁹⁾を投与したヒトの結果と同様であった。以上のように、COX-2 を選択的に最大限抑制しても、血栓形成を促進せず、アスピリンの PGI₂ 生成阻害と関連した抗血栓作用と拮抗しないことが示唆された⁷²⁾。

また、TXA₂ が競合されずに産生されたときの影響は、PGI₂ 受容体遺伝子の欠損マウスにおいて検討されている^{51), 73)}。その結果から、TXA₂ の受容体を介した血栓形成作用が、PGI₂ の受容体を介した作用によって調節されていることが明らかに示されているが、PGI₂ 受容体が欠損したマウスで自然発症性の血栓が発生しないことと⁷³⁾、PGI₂ 及び TXA₂ の両受容体遺伝子が欠損したマウスで正常な血小板凝集がみられること⁵¹⁾（血小板活性の制御が完全に失われたというよりは、血栓形成因子と抗血栓因子のバランスが再び保たれていることを示唆する）は、血栓の恒常性が、FitzGerald の仮説の主眼である TXA₂ と PGI₂ の単純なバランスよりむしろ複雑な機序によって維持されていることを示唆している。

2.4.5.1.2.2.4 COX-2 と COX-1 の選択性

ほぼ同数（8,000 人以上）の変形性関節症及び関節リウマチ患者を対象とした同様のデザインの 2 つの外国の消化管潰瘍安全性試験（VIGOR 及び CLASS 試験）の結果から、ロフェコキシブ 50 mg を 1 日 1 回長期間（VIGOR 試験；6～13 カ月）投与された患者では、ナプロキセン 500 mg を 1 日 2 回投与された患者に比べて心血管系副作用のリスクが有意に上昇した（リスク比 2.38, $p<0.001$ ）⁷⁴⁾。一方、セレコキシブ 800 mg を 1 日 1 回長期間（CLASS 試験；最大 15 カ月、中間値 9 カ月）投与された患者では、ジクロフェナク 75 mg を 1 日 2 回あるいはイブプロフェン 800 mg を 1 日 3 回投与された患者と比較して、心血管系副作用のリスクは上昇しなかった（セレコキシブ群とジクロフェナク及びイブプロフェン両群を合わせた比較で $p=0.973$ ）⁷⁵⁾。FitzGerald らはこの心血管系事象発現のリスクの違いについての説明として、セレコキシブは COX-2 の選択性がロフェコキシブより低く、そのため抗血小板作用を示す可能性を挙げている⁷⁶⁾。しかし、セレコキシブは CLASS 試験において臨床用量を超える用量（400 mg, 1 日 2 回）が投与されたが、それより更に高い用量（1,200 mg, 1 日 2 回）を投与した試験においても、*ex vivo* での血小板凝集を投与前あるいはプラセボ投与群のレベルより抑制することはなかった⁷⁷⁾。したがって、ロフェコキシブと他の COX-2 阻害薬で認められた心血管系事象発現のリスクの差を FitzGerald の仮説に沿って説明するためには、COX-2 選択性の差だけでは不十分であると考えられる。すなわち、COX-2 阻害薬共通の作用ではなく、COX-2 阻害とは別の機序によってロフェコキシブの心血管系副作用を説明する必要があると考えられる。

2.4.5.1.2.2.5 ロフェコキシブの心血管系に対する安全性に関する仮説

メチルスルホン基を有するロフェコキシブは *in vitro* で低密度リポタンパク（LDL）及びリン脂質に対する酸化的傷害を促進するが、スルホンアミド基を持つセレコキシブは NSAID（メロ

キシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン)と同様、ロフェコキシブにみられる酸化傷を促進しないことが最近の研究で示されている⁷⁸⁾。こうしたロフェコキシブの酸化促進作用は、COX-2の非存在下で生じたものであり、ロフェコキシブの濃度増加に伴って増大し、抗酸化剤の存在下で減弱する。小角X線散乱法を用いた解析では、ロフェコキシブはセレコキシブと異なり、膜リン脂質と相互作用してフリーラジカルイオンの透過性や拡散を増加させることが示されたことから、この相互作用がLDL及びリン脂質の膜構造を破壊して酸化傷に曝す傾向が示唆された⁷⁸⁾。この結果から、ロフェコキシブのようにメチルスルホン基を有する化合物は、COX-2阻害とは関係のない機序を介してLDL及び細胞膜リン脂質の両方の酸化傷を促進するという点で、選択的COX-2阻害薬やNSAIDの中でも特異な存在であるという仮説が支持される。臨床的には、酸化LDLは、プラークの不安定性⁷⁹⁾や急性冠動脈症候群⁸⁰⁾のマーカーとして知られている。

アテローム性動脈硬化症における酸化傷の修飾仮説によると、マクロファージがスカベンジャー受容体を介した酸化LDLの取り込みに伴って活性化されると^{81,82)}、内皮とその下層にある内膜組織に炎症が生じ^{83~85)}、泡沫細胞の生成と内皮機能の不全へと至る^{86,87)}。更に、脂質の過酸化過程でフリーラジカルがアラキドン酸を非酵素的に攻撃すると、プロスタグランジン類縁体としての作用を有するイソプロスタン類が生成される。こうした反応によって生成される主なイソプロスタン産物の一つである8-epi PGF_{2α}は、TXA₂と同様の生物活性を持ち⁸⁸⁾、血小板の活性化⁸⁹⁾、血管収縮の促進⁹⁰⁾や好中球接着の促進⁹¹⁾等の作用を示す。In vitroにおいて、ロフェコキシブの存在下では、酸化LDL及びイソプロスタン類の生成がいずれも有意に増加するが、セレコキシブの存在下では増加しない⁷⁸⁾ (図2.4.4)。以上の観察結果から、ロフェコキシブ投与患者で心血管系事象発現のリスクの上昇が観察された原因の少なくとも一部は、PGI₂とTXA₂のバランスに対する選択的COX-2阻害薬の影響というよりは、スルホン型とスルホンアミド型という選択的COX-2阻害薬間の化学構造の差によるものであり、酸化傷のストレスを介してアテローム発生を促進する機序に依存している可能性が示唆される。

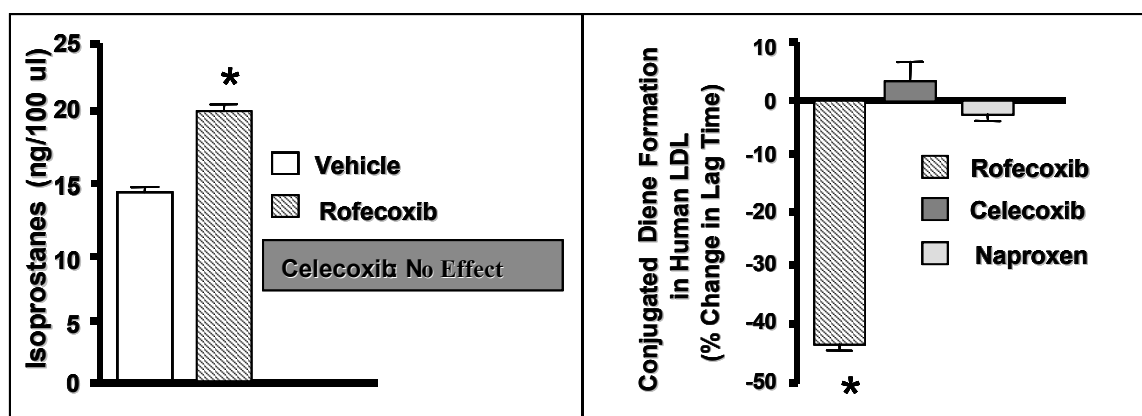


図 2.4.4 In vitro におけるロフェコキシブによる非酵素的過程を介したイソプロスタン類と酸化LDL産生の増加
(文献78から抜粋・改変)

PGI₂の他にも、数々の因子がTXA₂の血管収縮作用とは逆の血管拡張性制御に関与している。その中で最も重要と考えられているのが一酸化窒素（NO）で、これは血流増加等の種々の刺激に反応して血管内皮で産生される。アテローム性動脈硬化症では、血管内皮の炎症によってNO産生能が低下し、その結果として血流量の増加時における血管拡張作用が減弱し、血圧が上昇すると考えられており⁹²⁾、動物モデルにおいてNOがCOX-2活性を制御することが示されている⁹³⁾。また、高血圧動物モデルを用いて血管内皮の機能に対するセレコキシブ、ロフェコキシブ及びジクロフェナクの作用を直接比較したところ、セレコキシブ投与によって顕著な機能改善が認められたが、ロフェコキシブ及びジクロフェナクでは改善効果はみられなかった⁹⁴⁾。更に、臨床試験でも以下のことが示されている。セレコキシブは高血圧あるいはアテローム性動脈硬化症の患者で血管内皮の機能を改善する一方で、ロフェコキシブは改善しないこと、更にロフェコキシブのみが血圧に対して特異な影響を示す一方で、セレコキシブやNSAIDでは血圧に影響がみられない。

構造上、セレコキシブに存在しているメチル基がロフェコキシブにはない（図2.4.5の○で囲んだ部分）。これらのメチル基は、代謝過程が予測可能で代謝能が高い酵素系、すなわち肝チトクロムP450を介して不活化されるよう、セレコキシブの分子設計の過程で意図的に付加されたものである^{95,96)}。その結果、セレコキシブは予測性の高い代謝を受け⁹⁷⁾、一方、ロフェコキシブは細胞質還元酵素（5-β-レダクターゼ）を介して不活化されて種々の代謝物を生成する^{98,99)}。更に、ロフェコキシブは、酸素と反応して活性酸素種を生成する可能性がある（図2.4.6の構造式4及び5）¹⁰⁰⁾。この活性酸素種は、脂質を酸化したり、血管拡張の重要なメディエータであるNOの生体内利用率を低下させることが知られている。また、放射能標識されたロフェコキシブを健常被験者に単回投与したとき、投与量の86%が回収されるにとどまったことから、最大14%が代謝物としてヒト体内に残留することが示唆されている⁹⁸⁾。

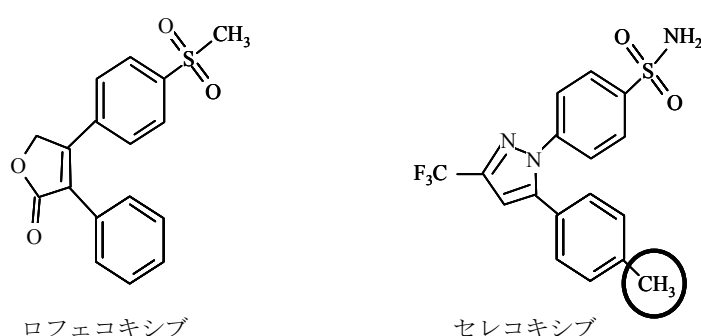


図 2.4.5 選択的 COX-2 阻害薬の化学構造

Reddy と Corey の最近の研究により、ロフェコキシブが *in vivo* で酸素に富む組織を循環している間に自然酸化され、その代謝産物であるアルデヒド及び無水物（図2.4.6の構造式2及び3）が生体分子（とくにアミノ酸）の求核基と反応する可能性があることが示されている¹⁰¹⁾。ロフェ

コキシブのこのような反応性は、セレコキシブにはみられないロフェコキシブの毒性と関連している可能性がある。すなわち Reddy と Corey は、ロフェコキシブのこうした毒性が、ロフェコキシブを長期間投与した場合にのみヒトの心血管系に明らかな影響を及ぼすという可能性を指摘している。

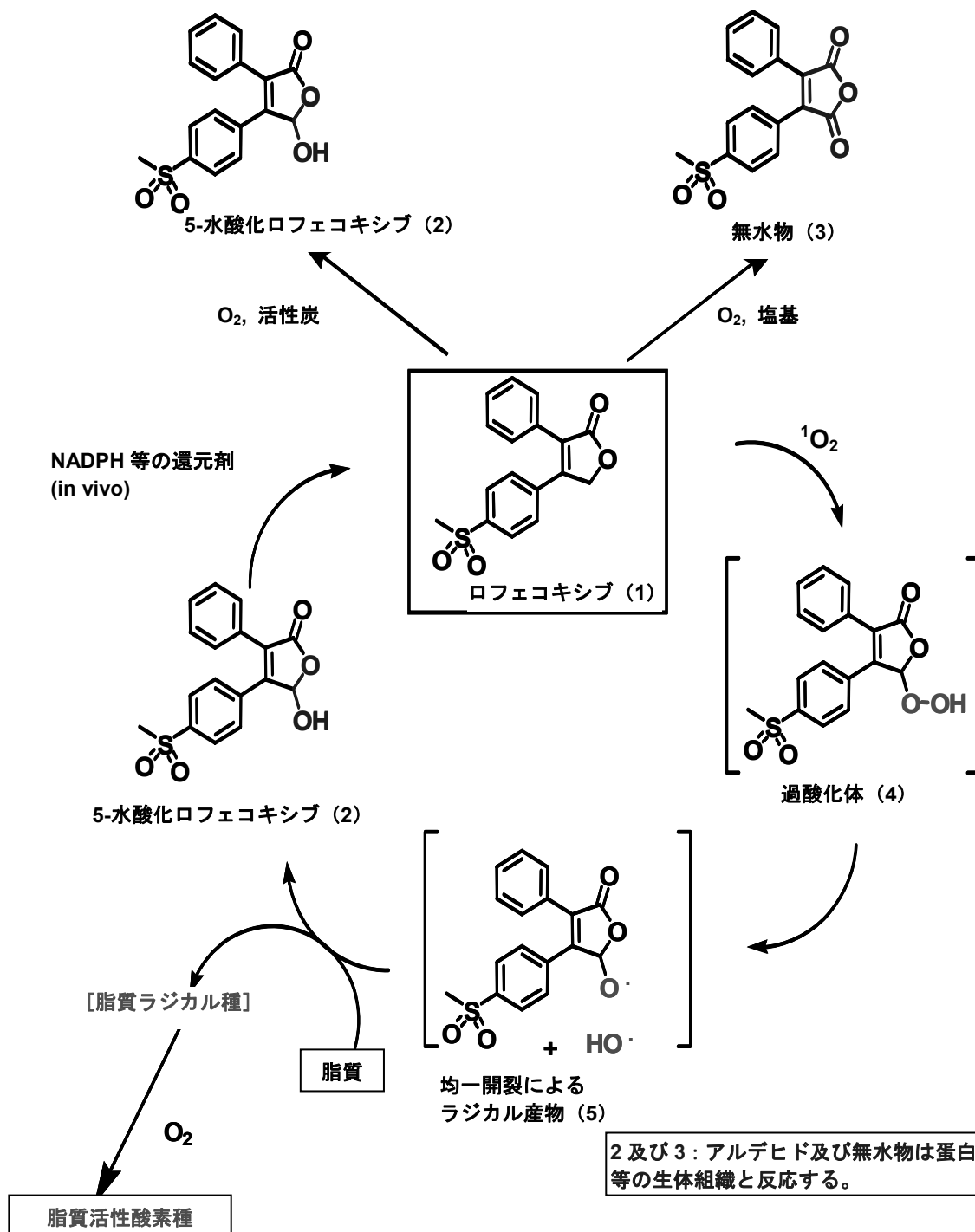


図 2.4.6 化学的に活性なロフェコキシブの代謝物

2.4.5.1.2.3 心血管系障害に関する結論

セレコキシブについて臨床用量より十分高い曝露量で実施された一連の毒性試験や薬理試験の結果及び、セレコキシブあるいは他の選択的 COX-2 阻害薬を用いた臨床、非臨床試験成績を考慮すると、セレコキシブが心血管系に対し、その高い COX-2 選択性もしくは COX-1 阻害に起因すると考えられるような影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ロフェコキシブ投与患者における心血管系事象発現のリスク上昇の明確な機序は現在のところ特定されていないが、セレコキシブとロフェコキシブの心血管系事象発現のリスクの違いを説明するためには、両者の分子構造の差異を考慮する必要があると考えられる。セレコキシブと異なり、ロフェコキシブは低密度リポ蛋白（LDL）及びリン脂質の酸化的傷害を促進する。この傷害は、ロフェコキシブに独特の膜リン脂質との相互作用、あるいは毒性を有する可能性のあるロフェコキシブの代謝物の生成を介して起こっている可能性が考えられている。すなわち、内皮細胞障害や血圧への影響を介して心血管系事象発現のリスクを上昇している可能性が考えられている。

また、ロフェコキシブを投与した患者において認められる心血管系事象発現のリスクの上昇については、すべての COX-2 阻害薬には必ずしも共通しない、選択的 COX-2 阻害とは別の機序も存在することが示唆された。

2.4.5.1.3 腎機能障害

2.4.5.1.3.1 薬理及び毒性試験成績のまとめ

セレコキシブの腎機能に対する安全性について実施された薬理及び毒性試験の成績を表 2.4.10 にまとめた。

表 2.4.10 薬理及び毒性試験成績一覧（腎/泌尿器系）

試験項目	用量	試験結果
安全性薬理試験 （ラット）	5, 20, 100 mg/kg/day 4 日反復	100 mg/kg/day で尿中 Na^+ （雄：379.3 ^a →199.6 mEq/L，雌：303.0 ^a →129.9 mEq/L）， Cl^- 排泄量の低下（雄：469.4 ^a →289.0 mEq/L）。
	5, 15, 50, 150, 500 mg/kg 単回	15 mg/kg 以上で投与後 0-3 時間の尿量 28.3-40.0% 減少，投与後 0-6 時間で尿浸透圧 16.7-36.4% 上昇。50 mg/kg 以上で投与後 0-6 時間の尿量 19.5-31.8%，尿中 Na^+ 21.8-35.1%， Cl^- 排泄量 19.2-34.3% 及び Na^+/K^+ 比 29.6-35.9% 減少，投与後 6-24 時間の尿量に変化なし。
単回投与毒性試験 （ラット，イヌ）	1000, 2000 mg/kg	剖検に異常所見なし。
ラット反復投与毒性試験 （1, 3, 6 カ月）	1 カ月： 20, 80, 400, 600 mg/kg/day 3, 6 カ月： 20, 80, 400 mg/kg/day	3 カ月：尿中 Na^+ 減少（投与 6 週，雌の 20 mg/kg/day 以上で 60～70%，雄の 400 mg/kg/day で 43%） 剖検及び病理組織学的検査に投与に直接関連した異常所見なし。
イヌ反復投与毒性試験 （1, 3, 12 カ月）	1 カ月： 25, 50, 100, 250 mg/kg/day 3, 12 カ月： 15, 25, 35 mg/kg/day BID 25 mg/kg/day QD	尿検査に影響なし。 剖検及び病理組織学的検査に投与に直接関連した異常所見なし。
がん原性試験 （マウス・ラット）		剖検及び病理組織学的検査に投与に直接関連した異常所見なし。

a - コントロール値

安全性薬理試験における腎機能に及ぼす影響の検討では，ラット 4 日間反復経口投与試験において尿中 Na^+ 及び Cl^- 排泄量の減少が認められたが，尿量及び腎組織の剖検では変化は認められなかった。また，ラット単回経口投与試験では認められた尿量の減少及び尿浸透圧の上昇，及び尿中 Na^+ 及び Cl^- 排泄量の減少は一過性的変化であった。

ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験で実施した剖検では，異常所見は認められなかった。

ラット 3 カ月間反復投与毒性試験において，投与 6 週の雌で尿中 Na^+ 濃度の減少が認められたが，投与 13 週には尿中 Na^+ 濃度の減少はみられておらず，更に 6 カ月間反復投与試験でも影響がみられなかった。以上より，本試験で認められた尿中への Na^+ 排泄の減少は一過性的変化と考えられた。

イヌにおける 12 カ月までの反復投与毒性試験では尿中電解質に対する影響は認められておらず，またいずれの反復投与毒性及びがん原性試験でも，腎臓の病理組織学的検査において投与に直接関連した変化はみられなかった。

以上のように、セレコキシブの安全性薬理試験結果から、腎機能の抑制と COX 阻害作用の関連性が示唆されたが、毒性試験でみられたラットの尿中ナトリウムの減少が一過性であったこと、イヌでは腎機能に対する影響が認められていないことから、本薬の非臨床試験で認められた抗ナトリウム利尿等の腎機能に対する影響がヒトにおいて発現する可能性は否定できないものの、臨床使用上の問題となる可能性は低いと考えられた。

2.4.5.1.3.2 セレコキシブの安全性に関する文献的考察

ナトリウム排泄，正常腎血流量及び体液量制御における COX-2 阻害の影響，並びに COX 阻害薬使用における腎臓に対するリスクファクターについて考察し，以下に詳述した。

2.4.5.1.3.2.1 実験動物及びヒトの腎臓における COX 発現

実験動物（ラット及びイヌ）及び霊長類（カニクイザル及びヒト）の腎臓には COX-1 及び COX-2 がいずれも構成的に発現している¹⁰²⁾。免疫染色によりそれぞれの局在を検討した結果，COX-1 は種を超えて一様に集合管，腎血管，糸球体及び乳頭間質細胞等に発現していた。一方，COX-2 は全体として発現量は少なく，また動物種間で比較しても，ラット及びイヌといった実験動物では TAL（ヘンレ係蹄太い上行脚）や緻密斑に COX-2 の発現がみられるのに対し，霊長類（健常人及びヒト以外の霊長類）ではこれらの組織には発現が認められない（ただし，ヒトでも高齢者では発現している）等，分布が異なっていた。したがって，ラット及びイヌにおいて観察されうる選択的 COX-2 阻害の腎に対する影響はヒトの場合とは異なっている可能性が考えられる。

2.4.5.1.3.2.2 ナトリウム排泄

ナトリウム利尿（ナトリウム排泄）は腎間質容量の増加により刺激され，PG 依存性である¹⁰³⁾。ナトリウム貯留（抗ナトリウム利尿）が一部の患者において NSAID の使用により生じる¹⁰⁴⁾。COX-2 を選択的あるいは比較的強く阻害する薬物のナトリウム排泄に対する作用を表 2.4.11 にまとめた。

表 2.4.11 実験動物のナトリウム排泄に対する COX-2 を阻害する薬物の作用

薬 物	ナトリウム排泄に関する所見	文献
セレコキシブ	ラットにおいて 50 mg/kg po 以上で減少	*
ニメスリド	正常イヌにおいて 0.75 mg/kg iv の後 5 µg/kg/min の 60 分間持続静脈内投与で減少	105
	正常イヌにおいて 5 mg/kg po で減少(投与後 7 日までに対照のレベルまで回復)	106
NS-398	ラットにおいて 1.5 mg/kg iv で血液量増加によるナトリウム利尿に対して無影響	107
メロキシカム	ラットにおいて 0.3 mg/kg iv で血液量増加によるナトリウム利尿に対して無影響	107

*2.6.2.4.1 セレコキシブの一般薬理試験を参照.

ラットを用いた安全性薬理試験においてセレコキシブは 50 mg/kg 以上の経口投与で抗ナトリウム利尿を惹起した。また、一過性の抗ナトリウム利尿が COX-2 を比較的強く阻害することが知られているニメスリドによって観察された。その一方で、選択的 COX-2 阻害薬である NS-398 及び COX-2 を比較的強く阻害することが知られているメロキシカムは強制利尿時のナトリウム排泄に対して無影響であった。

以上のように、セレコキシブにより観察された抗ナトリウム利尿はニメスリドでも観察されたが、メロキシカム及び NS-398 では認められず、COX-2 阻害による影響のみでの説明は困難であると考えられた。

2.4.5.1.3.2.3 正常腎血流量 (RBF)

正常動物の RBF における COX の役割に関する報告は少ない。覚醒イヌにおいてセレコキシブの静脈内投与は 3~30 µmol/kg で用量依存的に RBF を減少させるが、インドメタシンは減少させないことが報告されている¹⁰⁸⁾。しかしながら、溶媒により影響が認められたこと及び陽性対照であるインドメタシンによる作用が認められなかったこと等、この試験結果には幾つかの問題点があるため、その結論には疑問がある。一方、セレコキシブの類縁化合物であり選択的 COX-2 阻害薬である SC-046 の正常覚醒イヌへの経口投与は、COX-2 を最大に阻害する用量でも RBF を減少させなかった¹⁰⁹⁾。更に、COX-1 に影響しない用量のニメスリドが、正常イヌにおいて平均血圧、糸球体ろ過量 (GFR) 及び RBF に無影響であることが報告されている¹⁰⁵⁾。しかしながら、ニメスリドの 8 日間反復経口投与で 1 日目から 6 日目において RBF の軽度だが有意な減少が観察されたとの報告もある。

以上のように、RBF の制御に対しては選択的 COX-2 阻害薬は大きな影響を及ぼさないと考えられる。

2.4.5.1.3.2.4 体液量制御

PG は 2 つのメカニズムを介して体液量の恒常性維持に寄与していると考えられている。すなわち、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系の一部として血液量の減少に反応した腎からのレニン放出を促進することと、高レニン状態でも腎灌流を維持するため、アンジオテンシン II (Ang II) の血管収縮作用を抑制することである。

2.4.5.1.3.2.4.1 レニン放出の制御

低ナトリウム食による RAA 系の活性化はラット及びイヌの緻密斑や TAL において COX-2 mRNA 及び蛋白の発現を増加させ^{110, 111)}、この COX-2 の増加が緻密斑でのレニン分泌増加に関与していることが示されている^{112~115)}。また、RAA 系は Ang II を介し負のフィードバックにより緻密斑での COX-2 発現、すなわちレニン分泌を抑制する^{116, 117)}。更に COX-2 ノックアウトマウスでは ACE 阻害薬によりこのフィードバックを阻害することによるレニン分泌の増加が観察されないことも COX-2 の RAA 系における重要性を支持している¹¹⁸⁾。しかしながら、これらのメカニズムは他の動物種に対しては広く適用出来ない可能性が考えられる。すなわち、ヒト以外の霊長類において、食塩制限による体液減少が血漿中のレニンレベルを上昇させるが、腎の COX-2 発現を増加させないことが報告されており¹¹⁹⁾、ヒトの腎臓における COX-2 発現とレニン分泌の関連については、なお不明な部分を残していると考えられる。

2.4.5.1.3.2.4.2 高レニン状態での腎循環

RAA 系の活性化による輸入細動脈の収縮は、PG により局所で拮抗されることで腎灌流量が維持される。ラット傍系球体ネフロン標本において灌流圧を増加させると輸入細動脈は収縮する。この標本において、選択的 COX-2 阻害薬の NS-398 10 μ M は、正常灌流圧における血管収縮には影響しないが、灌流圧増加による血管収縮を増強した¹¹⁹⁾。これらの結果は COX-2 に由来する PG が輸入細動脈の血流制御に重要である可能性を示している。

低ナトリウム食とフロセミドの投与により体液が減少した麻酔下イヌでは、RAA 系の活性化により RBF が低下する。このモデルに対して選択的 COX-1 阻害薬の SC-560 を投与すると、COX-1 を最大に阻害する用量においても RBF は変化しない。一方、NSAID のケトロラクは、両 COX を最大に阻害する用量で RBF を更に低下させた¹²⁰⁾。また、COX-2 を比較的強く阻害するニメスリドが、低ナトリウム食及び利尿薬の投与による体液減少状態のイヌにおいて RBF 及び尿中 PGE₂ レベルを減少させ、より高用量では GFR を減少させることが報告されている¹⁰⁵⁾。更に、ヒトにおいては、低ナトリウム食の患者において、ロフェコキシブ及びインドメタシンはともに GFR を減少させた¹²¹⁾。これらの結果から、低ナトリウム食及び利尿薬の投与に認められる体液減少時の RBF 制御には COX-2 由来の PG が関与しているものと考えられた。

一方、肝硬変モデルとして知られているラット四塩化炭素誘発肝硬変モデルは、組織病変が形態学的及び血行動態学的にヒトの疾患に極めて類似しているといわれているが¹⁰²⁾、このモデルに選択的 COX-2 阻害薬の SC-236 あるいは NSAID のケトロラクを投与すると、両薬とも腎血漿流量 (RPF) をほぼ同程度減少させた¹²²⁾。しかしながら、RPF 減少の持続は SC-236 では

約 20 分間であったのに対して、ケトロラクでは 1 時間以上であった。なお、本モデルの腎臓における COX-1 及び COX-2 の mRNA 発現量は正常群と肝硬変群でほぼ同程度であり、病態において COX-2 の発現は変動しなかった。肝硬変モデルにおけるこれらの結果から、この両薬の RPF 減少作用の差は、ケトロラクの非選択的 COX 阻害により腎 PG がより大幅に減少したためと思われ、本モデルの RPF は、低ナトリウム食による体液減少モデルとは異なり、両 COX により制御されているものと考えられる。

以上のように、種々の動物及びヒトの体液減少モデルから推定される COX に依存した RBF 及び RPF 制御は、モデルによってそれぞれ異なるパターンを示し、高レニン状態の患者に対する選択的 COX-2 阻害の影響について明確な結論を導くことは困難であると考えられた。

2.4.5.1.3.2.5 COX 阻害薬使用における腎臓に対するリスクファクターの検証

従来の NSAID の腎臓に対する有害作用の発生頻度は、年齢、アテローム硬化性心疾患、うっ血性心不全、高血圧、糖尿病、利尿薬の併用及び鎮痛薬の濫用といったリスクファクターによって上昇する。これらリスクファクターが存在する場合には、NSAID による PG 産生量の低下を反映する RBF の減少、電解質障害、及び組織病理学的変化が惹き起こされる傾向にある^{110, 119, 123)}。うっ血性心不全、高血圧、糖尿病性腎症等といった様々な腎障害を伴った患者の腎実質組織において、COX-2 の発現が動物モデルと同様、免疫組織学的に観察されている。しかしながら、免疫組織学的に認められた COX-2 蛋白の発現量のみからこれらの疾患で腎臓において COX-2 が補償的に働いているとはいえない。つまり、COX-2 の過剰発現が、原疾患と必ずしも関連性があるとは限らず、他の要因により発現している可能性も考えられる。例えば、ラットにインドメタシン 75 mg/kg を経口投与すると、緻密斑の COX-2 発現が初め減少した後増加に転じることが報告されており¹²³⁾、上記の COX-2 蛋白の増加は、これら一般的な NSAID の使用に基づく可能性と考えることもできる。

一方、腎疾患における COX-2 発現の重要性が、病態モデル動物を用いた試験により明らかになっている¹²⁴⁾。5/6 腎摘出ラットでは、平均血圧上昇、尿量増加、尿浸透圧減少及び尿蛋白排泄量増加が認められ、COX-2 mRNA 及び蛋白発現の増加に伴い、尿中の PGE₂ 濃度の増加が認められた。このモデルにおいて、NS-398 は、尿量、尿蛋白排泄量、及び尿中 PGE₂ 濃度の増加を抑制した。これらの結果は、選択的 COX-2 阻害薬が腎機能低下の認められる患者において腎機能改善に有効である可能性を示唆している。

2.4.5.1.3.6 腎機能障害に関する結論

正常動物における COX 阻害による腎機能に対する影響，すなわちナトリウム貯留及び GFR 保持は，セレコキシブ及びロフェコキシブの臨床試験において認められた事象と一致している¹⁰²⁾ (表 2.4.12)。

表 2.4.12 動物モデルの結果と臨床試験において認められた事象の一致

評価項目	薬 物	動物モデルの結果	臨床転帰
ナトリウム排泄	セレコキシブ	減少 (正常ラット)	減少
	ロフェコキシブ	*	減少
定常状態の RBF	セレコキシブ	無影響 (正常ラット)	無影響
	ロフェコキシブ	*	無影響
病態における RBF	ニメスリド	減少 (低ナトリウム食イヌ)	*
	SC-236	無影響 (肝硬変ラット)	*
	ロフェコキシブ	*	減少 (低ナトリウム食患者)
GFR	NS-398	減少 (腎切除ラット)	*

*データなし

腎臓にリスクファクターを有する患者に対する選択的 COX-2 阻害薬の影響は現時点では明確に結論づけることは出来ない。上述のように，うっ血性心不全，肝硬変及び糖尿病性腎症等の患者に選択的 COX-2 阻害薬を使用することのリスクを各種動物モデル試験で得られた結果から推察するには限界があるものと思われる。

2.4.5.1.4 肝機能障害

申請時に実施した薬理試験では、肝臓に及ぼす影響は評価されていない。

ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験で実施した剖検では、異常所見は認められなかった。

ラットを用いた反復投与毒性試験では、1 カ月間投与試験において肝臓重量の軽度増加がみられたが、関連する組織学的変化は認められなかった。また、3 カ月間投与試験で、酵素誘導に伴う二次的な所見として肝臓重量の軽微な増加と組織学的には小葉中心から中間帯の肝細胞腫大が認められたが、休薬によりこれらの変化の回復性が示された。一方、6 カ月間投与試験では以上の変化は認められておらず、1 及び 3 カ月間反復投与試験でみられた変化は一過性であることが示唆された。

イヌにおける 1, 3 及び 12 カ月間反復投与毒性試験、並びにマウス及びラットにおける 24 カ月間反復投与がん原性試験では、肝臓に対する影響を示唆する毒性所見は認められなかった。

なお、正常な肝機能に及ぼすセレコキシブの影響に関する公表論文について検索を実施したが、関連する報告は見出されなかった。

2.4.5.1.5 皮膚・皮膚付属器障害

申請時に実施した薬理試験では、皮膚に及ぼす影響は評価されていない。

申請時に実施したすべての反復投与毒性及びがん原性試験（表 2.4.3）において皮膚障害を示唆する所見は認められなかった。更に、ウサギにおける皮膚一次刺激性試験及びモルモットにおける皮膚感作性試験の結果から、セレコキシブが皮膚に対して刺激性又は感作性を有さないことが確認されている。

なお、正常な皮膚に及ぼすセレコキシブの影響に関する公表論文について検索を実施したが、関連する報告は見出されなかった。

2.4.6 引用文献

- 1) Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and-2. Adv Immunol 1996;62:167-215.
- 2) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:97-120.
- 3) Masferrer JL, Reddy ST, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P, Gilbert RS, et al. In vivo glucocorticoids regulate cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages. J Pharmacol Exp Ther 1994;270:1340-4.
- 4) Seibert K, Masferrer JL. Role of inducible cyclooxygenase (COX-2) in inflammation. Receptor 1994;4:17-23.
- 5) Kargman S, Charleson S, Cartwright M, Frank J, Riendeau D, Mancini J, et al. Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts.

- Gastroenterology 1996;111:445-54.
- 6) Ohno T, Ohtsuki H, Okabe S. Effects of 16,16-Dimethyl prostaglandin E₂ on ethanol-induced and aspirin-induced gastric damage in the rat. *Gastroenterology* 1985;88:353-61.
 - 7) Reilly M, Fitzgerald GA. Cellular activation by thromboxane A₂ and other eicosanoids. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl K):88-93.
 - 8) Williams TJ, Morley J. Prostaglandins as potentiators of increased vascular permeability in inflammation. *Nature* 1973;246:215-7.
 - 9) Williams TJ. Prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ and the vascular changes of inflammation. *Br J Pharmacol* 1979;65:517-24.
 - 10) Moncada S, Ferreira SH, Vane JR. Prostaglandins, aspirin-like drugs and the oedema of inflammation. *Nature* 1973;246:217-9.
 - 11) Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nat New Biol* 1972;240:200-3.
 - 12) Ferreira SH, Nakamura M, de Abreu Castro MS. The hyperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E₂. *Prostaglandins* 1978;16:31-7.
 - 13) Davies P, Bailey PJ, Goldenberg MM, Ford-Hutchinson AW. The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu Rev Immunol* 1984;2:335-57.
 - 14) Siegle I, Klein T, Backman JT, Saal JG, Nüsing RM, Fritz P. Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue : differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41:122-9.
 - 15) Alaaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, Cloutier JM, Kiansa K, Dupuis M, et al. Osteoarthritic synovial fibroblasts possess an increased level of tumor necrosis factor-receptor 55 (TNF-R55) that mediates biological activation by TNF- α . *J Rheumatol* 1997;24:1985-94.
 - 16) 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;91:12013-7.
 - 17) Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-8.
 - 18) Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol* 1995;35:209-19.
 - 19) Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs : Effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.
 - 20) Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996;384:644-8.
 - 21) 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;91:3228-32.

- 22) Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS, Shaffer A, et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13313-8.
- 23) Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S, Wrigglesworth JM, Macpherson AJ, Bjarnason I. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:289-99.
- 24) Bhattacharya SK, Parmar SS, Prostaglandin D₂-induced potentiation of hexobarbitone hypnosis in rats: role of 5-hydroxytryptamine. *J Pharm Pharmacol* 1985;37:915-6.
- 25) Jett MF, Ramesha CS, Brown CD, Chiu S, Emmett C, Voronin T, et al. Characterization of the analgesic and anti-inflammatory activities of ketorolac and its enantiomers in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1288-97.
- 26) 堀誠治, 島田甚五郎, 宮原正, 栗岡晋, 松田誠. キノロン系化学療法剤の痙攣発現機序に関する研究. *神経化学*. 1987;26:178-80.
- 27) Middle Atlantic Reproduction and Teratology Association (MARTA) and Midwest Teratology Association (MTA). Historical control data (1992-1994) for developmental and reproductive toxicity studies using the New Zealand white rabbit. HRP, Inc.; 1996.
- 28) Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R1496-505.
- 29) Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, Momma K, Yoneda S, Saito S. Evaluation of the tocolytic effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in a mouse model of lipopolysaccharide-induced preterm delivery. *Mol Hum Reprod* 2001;7:595-602.
- 30) Hallesy DW, Shott LD, Hill R. Comparative toxicology of naproxen. *Scand J Rheumatol* 1973;Suppl 2:20-8.
- 31) Matsuo A, Nishihara M, Uchiyama H, Suzuki T, Katsuki S. Fertility study with meloxicam in rats dosed orally before mating and during early period of gestation. *応用薬理*. 1997;53:51-9.
- 32) Ishihara O, Tsutsumi O, Mizuno M, Kinoshita K, Satoh K. Metabolism of arachidonic acid and synthesis of prostanoids in human endometrium and decidua. *Prostaglandins Leukot Med* 1986;24:93-102.
- 33) Elliott GA, Purmalis A, VanderMeer DA, Denlinger RH. The propionic acids. Gastrointestinal toxicity in various species. *Toxicol Pathol* 1988;16:245-50.
- 34) 西口保幸, 大鎌康弘, 中井伸子, 名和孝二, 長沢久充, 鷺見信好, 他. Etodolac のマウス, ラットおよびイヌにおける急性毒性試験. *応用薬理*. 1990;40:469-78.
- 35) Hallesy DW, Shott LD, Hill R. Comparative toxicology of naproxen. *Scand J Rheumatol* 1973;Suppl 2:20-8.
- 36) 鷺見信好, 藤本正次, 俵谷武治, 吉田勝, 石橋成太良, 中沢素邦, 他. Etodolac のラットにおける 12 カ月経口慢性毒性試験ならびに 2 カ月回復試験. *応用薬理*. 1990;40:561-97.
- 37) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*

- 1998;38:97-120.
- 38) Vane J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994;367:215-6.
 - 39) Hirata T, Ukawa H, Yamakuni H, Kato S, Takeuchi K. Cyclo-oxygenase isozymes in mucosal ulcerogenic and functional responses following barrier disruption in rat stomachs. *Br J Pharmacol* 1997;122:447-54.
 - 40) Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl 1):4-12.
 - 41) Futaki N, Yoshikawa K, Hamasaka Y, Arai I, Higuchi S, Iizuka H, et al. NS-398, a novel non-steroidal anti-inflammatory drug with potent analgesic and antipyretic effects, which causes minimal stomach lesions. *Gen Pharmacol* 1993;24:105-10.
 - 42) 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;91:12013-7.
 - 43) Chan C-C, Boyce S, Brideau C, Ford-Hutchinson AW, Gordon R, Guay D, et al. Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1531-7.
 - 44) Chan C-C, Boyce S, Brideau C, Charleson S, Cromlish W, Ethier D, et al. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966; 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:551-60.
 - 45) 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;91:3228-32.
 - 46) Cohn SM, Schloemann S, Tessner T, Seibert K, Stenson WF. Crypt stem cell survival in the mouse intestinal epithelium is regulated by prostaglandins synthesized through cyclooxygenase-1. *J Clin Invest* 1997;99:1367-79.
 - 47) Laudannno OM, Cesolari JA, Esnarriaga J, Rista L, Piombo G, Maglione C, et al. Gastrointestinal Damage Induced by Celecoxib and Rofecoxib in Rats. *Dig Dis Sci* 2001;46:779-84.
 - 48) Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autocooids: eicosanoids and platelet-activating factor. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, McGraw-Hill;1996:601-16.
 - 49) FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, et al. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984;310:1065-8.
 - 50) McAdam BF, Catalla-Lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2.

- Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:272-7.
- 51) Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002;296:539-41.
 - 52) FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:879-90.
 - 53) FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-11.
 - 54) Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-72.
 - 55) Reilly IA, FitzGerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood* 1987;69:180-6.
 - 56) Patrono C, Ciabattoni G, Pugliese F, et al. Estimated rate of thromboxane secretion into the circulation of normal humans. *J Clin Invest* 1986;77:590-4.
 - 57) Leese PT, Talwalker S, Kent JD, et al. Valdecoxib does not impair platelet function. *Am J Emerg Med* 2002;20:275-81.
 - 58) Leese PT, Recker DP, Kent JD. The COX-2 selective inhibitor, valdecoxib, does not impair platelet function in the elderly: results of a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:504-13.
 - 59) Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:735-41.
 - 60) FitzGerald GA, Pedersen AK, and Patrono C. Analysis of prostacyclin and thromboxane biosynthesis in cardiovascular disease. *Circulation* 1983;67:1174-7.
 - 61) Schönbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999;155:1281-91.
 - 62) Koki A, Khan NK, Woerner BM, et al. Cyclooxygenase-2 in human pathological disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;507:177-84.
 - 63) Agnoli GC, Borgatti R, Cacciari M, et al. Renal synthesis of prostacyclin and thromboxane in healthy women: differential effects of a short-term saline loading. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;62:111-7.
 - 64) Siegle I, Klein T, Zou MH, et al. Distribution and cellular localization of prostacyclin synthase in human brain. *J Histochem Cytochem* 2000;48:631-642.
 - 65) Knight DA, Stewart GA, Lai ML, et al. Epithelium-derived inhibitory prostaglandins modulate human bronchial smooth muscle responses to histamine. *Eur J Pharmacol* 1995;272:1-11.
 - 66) Green K, Drvota V, Vesterqvist O. Pronounced reduction of in vivo prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen (paracetamol). *Prostaglandins* 1989;37:311-15.
 - 67) Topper JN, Cai J, Falb D, et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci*

USA 1996;93:10417-22.

- 68) Belton O, Byrne D, Kearney D, et al. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:840-5.
- 69) Cipollone F, Toniato E, Martinotti S, et al. A polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke. *JAMA* 2004;291:2221-8.
- 70) Shinmura K, Tang XL, Wang Y, et al. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;97:10197-202.
- 71) Hennen JK, Huang J, Barrett TD, et al. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:820-5.
- 72) Girard TJ. Inhibition of prostacyclin production by selective COX-2 inhibition does not promote thrombosis in animal models. Pfizer document number D04CM0074, 2005.
- 73) Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T, et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997;388:678-82.
- 74) Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- 75) White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;89:425-30.
- 76) FitzGerald GA and Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001;345:433-42.
- 77) Leese PT, Hubbard RC, Karim A. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000;40:124-32.
- 78) Walter MF, Jacob RF, Mason RP. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis* 2004;177:235-43.
- 79) Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1649-54.
- 80) Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-60.
- 81) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
- 82) Steinbrecher UP, Loughheed M, Kwan WC, et al. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apolipoprotein B by products of fatty acid peroxidation. *J Biol Chem* 1989;264:15216-23.
- 83) Koenig W. Inflammation and coronary heart disease: an overview. *Cardiol Rev* 2001;9:31-5.
- 84) Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718-20.

- 85) Jahn J, Dalhoff K, Katus HA. Coronary artery disease: an inflammatory or infectious process. *Basic Res Cardiol* 2000;95(suppl 1):I59-I64.
- 86) Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
- 87) Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:441-8.
- 88) Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA. Isoprostanes: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. *J Biol Chem* 1999;274: 24441-24444.
- 89) Minuz P, Andrioli G, Degan M, et al. The F2-isoprostane 8-epiprostaglandin F2alpha increases platelet adhesion and reduces the antiadhesive and antiaggregatory effects of NO. *Arterio Thromb Vasc Biol* 1998;18:1248-56.
- 90) Wilson SH, Best PJ, Lerman LO, et al. Enhanced coronary vasoconstriction to oxidative stress product, 8-epi-prostaglandinF2 alpha, in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res* 1999;44:601-7.
- 91) Fontana L, Giagulli C, Cominacini L, et al. Beta2 integrin-dependent neutrophil adhesion induced by minimally modified low-density lipoproteins is mainly mediated by F2-isoprostanes. *Circulation* 2002;106:2434-41.
- 92) Schachinger F, Britten MB, Seiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
- 93) Shinmura K, Xuan XT, Tang XL, et al. Inducible nitric oxide synthase modulates cyclooxygenase-2 activity in the heart of conscious rabbits during the late phase of ischemic preconditioning. *Circulation Res* 2002;90:602-8.
- 94) Hermann M, Camici G, Fratton A, et al. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. *Circulation* 2003;108:2308-11.
- 95) Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5 dipyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J Med Chem* 1997;40:1347-65.
- 96) Tang C, Shou M, Mei Q, et al. Major role of human liver microsomal cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) in the oxidative metabolism of celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;239:453-9.
- 97) Garnett WR. Clinical implications of drug interactions with coxibs. *Pharmacotherapy* 2001;21:1223-32.
- 98) Halpin RA, Porras AG, Geer LA, et al. The metabolism of rofecoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in human subjects. *Drug Metab Dispos* 2002;30:684-93.
- 99) Slaughter D, Takenaga N, Lu P, et al. Metabolism of rofecoxib in vitro using human liver subcellular fractions. *Drug Metab Dispos* 2003;31:1398-408.
- 100) Nicoll-Griffith DA, Yergey JA, Trimble LA. Synthesis, characterization, and activity of metabolites

- derived from the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib (MK-0966, Vioxx). *Bioorg & Med Chem Lett* 2000;10:2683-6.
- 101) Reddy LR and Corey EJ. Facile air oxidation of the conjugate base of rofecoxib (Vioxx), a possible contributor to human toxicity. *Tetrahedron Letters* 2004;1-4.
 - 102) Khan KNM, Paulson SK, Verburg KM, Lefkowitz JB, Maziasz TJ. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int* 2002;61:1210-9.
 - 103) Hass JA, Knox FG. Effect of meclofenamate or ketoconazole on the natriuretic response to increased pressure. *J Lab Clin Med* 1996;128:202-7.
 - 104) Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Effects on Kidney Function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.
 - 105) Rodríguez F, Llinás MT, González, JD, Rivera J, Salazar FJ. Renal Changes Induced by a Cyclooxygenase-2 Inhibitor During Normal and Low Sodium Intake. *Hypertension* 2000;36:276-81.
 - 106) Roig F, Llinás MT, López R, Salazar FJ. Role of Cyclooxygenase-2 in the Prolonged Regulation of Renal Function. *Hypertension* 2002;40:721-8.
 - 107) Gross J, Dwyer JE, Knox FG. Natriuretic Response to Increased Pressure Is Preserved With COX-2 Inhibitors. *Hypertension* 1999;34:1163-7.
 - 108) Brooks DP, Adams J, DePalma PD, Webb EF, Griswold DE, Palmer R. The selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, celecoxib, but not 6MNA, affects renal hemodynamic and renal function in the dog. *J Invest Med* 1998;46(Suppl. S):227A.
 - 109) Freeman RH, Venturini CM. Renal Function in Normal Conscious Dogs During Cyclooxygenase-2 Blockade. *FASEB J* 1999;13:A722.
 - 110) Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD. Cyclooxygenase-2 Is Associated with the macula Densa of Rat Kidney and Increases with Salt Restriction. *J Clin Invest* 1994;94:2504-10.
 - 111) Khan KNM, Venturini CM, Bunch RT, Brassard JA, Koki AT, Morris DL, et al. Interspecies Differences in Renal Localization of Cyclooxygenase Isoforms: Implications in Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Related Nephrotoxicity. *Toxicol Pathol* 1998;26:612-20.
 - 112) Yang T, Singh I, Pham H, Sun D, Smart A, Schnermann JB, et al. Regulation of cyclooxygenase expression in the kidney by dietary salt intake. *Am J Physiol* 1998;274:F481-9.
 - 113) Harding P, Sigmon DH, Alfie ME, Huang PL, Fishman MC, Beierwaltes WH, et al. Cyclooxygenase-2 Mediates Increased Renal Renin Content Induced by Low-Sodium Diet. *Hypertension* 1997;29:297-302.
 - 114) Wolf K, Castrop H, Hartner A, Goppelt-Strübe M, Hilgers KF, Kurtz A. Inhibition of the Renin-Angiotensin System Upregulates Cyclooxygenase-2 Expression in the Macula Densa. *Hypertension* 1999;34:503-7.
 - 115) Zhang MZ, Harris RC, McKanna JA. Regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) in rat renal cortex by adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15280-5.

- 116) Cheng, HF, Wang JL, Zhang, MZ, Miyazaki, Y, Ichikawa, I, McKanna JA, et al. Angiotensin II attenuates renal cortical cyclooxygenase-2 expfression. *J Clin Invest* 1999;103:953-61.
- 117) Harris RC, Wnag JL, Cheng HF, Zhang MZ, McKanna JA. Prostaglandins in macula densa function. *Kidney Int* 1998;54 (Suppl 67):S49-52.
- 118) Cheng HF, Wang JL, Zhang MZ, Wang SW, McKanna JA, Harris RC. Genetic deletion of COX-2 prevents increased renin expression in response to ACE inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F449-56.
- 119) Ichimura A, Imig JD, Navar LG. Cyclooxygenase-2 Modulates Afferent Arteriolar Responses to Increases in Pressure. *Hypertension* 1999;34:843-7.
- 120) Venturini CM, Isakson P, Needleman P. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: a brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:79-82.
- 121) Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of Cyclooxygenase-2 Inhibition on Renal Function in Elderly Persons Receiving a Low-Salt Diet. *Ann Intern Med* 2000;133:1-9
- 122) Boosch-Marcé M, Clària J, Titos E, Masferrer JL, Altuna R, Poo JL, et al. Selective Inhibition of Cyclooxygenase 2 Spares Renal Function and Prostaglandin Synthesis in Cirrhotic Rats With Ascites. *Gastroenterol* 1999;116:1167-75.
- 123) Khan KNM, Alden KC, Gleissner SE, Gessford MK, Maziasz TJ. Effect of Papillotoxic Agents on Expression of Cyclooxygenase Isoforms in the Rat Kidney. *Toxicol Pathol* 1998;26:137-42.
- 124) Sanchez PL, Salgado LM, Ferreri NR, Escalante B. Effect of Cyclooxygenase-2 Inhibition on Renal Function After Renal Ablation. *Hypertension* 1999;34:848-53.