

審査報告書

平成 21 年 5 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	セレコックス錠 100 mg、同 200 mg
[一 般 名]	セレコキシブ
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 2 月 19 日
[剤型・含量]	1 錠中にセレコキシブを 100mg 又は 200mg 含有する割線入りの素錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 5 月 13 日

[販 売 名] セレコックス錠 100 mg、同 200 mg

[一 般 名] セレコキシブ

[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 2 月 19 日

[審査結果]

提出された資料から、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績から本剤 100mg 1 日 2 回投与の有効性が示されたと判断する。安全性については、既存の評価のとおり心血管系有害事象の発現リスクが懸念されることから、本剤投与時には、心血管系有害事象の発現に留意し、患者の状態を慎重に観察するよう引き続き十分に注意喚起するとともに、今後とも製造販売後調査等において、本剤の心血管系リスクについてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎
(下線部追加)

[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、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：
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。
(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 21 年 4 月 3 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	セレコックス錠 100 mg、同 200 mg
[一 般 名]	セレコキシブ
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 2 月 19 日
[剤型・含量]	1 錠中にセレコキシブを 100mg 又は 200mg 含有する割線入りの素錠
[申請時効能・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、 <u>腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎</u>

(下線部追加)

[申請時用法・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、 <u>腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎</u> ： 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。 <u>なお、腰痛症に対しては、効果不十分な場合 1 回 200mg を 1 日 2 回まで投与することができる。</u>
------------	--

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬の有効成分であるセレコキシブは、米国サール社（現 米国ファイザー社）で開発されたシクロオキシゲナーゼ（COX）-2 選択的阻害薬であり、既存の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と同様の消炎・鎮痛効果を有しながら、COX-1 に対する選択性が低いことにより消化管障害等の副作用が低減されることを期待して開発された。

本邦において、本剤は、2002 年 12 月に「慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎」の効能・効果で製造承認申請が行われたが、「腰痛症」、「肩関節周囲炎」、「頸肩腕症候群」及び「腱・腱鞘炎」については、審査の過程で、

用量の検討が不十分であることが指摘されたことから申請が取り下げられ、「関節リウマチ、変形性関節症」の効能・効果で2007年1月に承認された。「腰痛症」、「肩関節周囲炎」、「頸肩腕症候群」及び「腱・腱鞘炎」を対象とする追加臨床試験は2009年12月から開始され、今般これらの疾患に対する有効性及び安全性が確認されたとして、適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

本剤は、1998年12月に「関節リウマチ及び変形性関節症の徴候・症状の軽減」を効能・効果として米国で承認されたのを始めとして、2009年2月現在、118カ国で承認されているが、「腰痛症」、「肩関節周囲炎」、「頸肩腕症候群」及び「腱・腱鞘炎」に対する効能・効果は海外では取得されていない。

なお、今回の申請に際しては「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」、「臨床薬物動態の試験成績」は新たに提出されていない。

2. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人腰痛症患者を対象とした第Ⅲ相検証試験 2 試験 (217 試験 <5.3.5.1.1>及び 1174 試験 <5.3.5.1.2>)、日本人肩関節周囲炎患者を対象とした一般臨床試験 2 試験 (POP1 試験 <5.3.5.2.1>及び CL201 試験 <5.3.5.2.2>)、日本人頸肩腕症候群患者を対象とした一般臨床試験 2 試験 (COP1 試験 <5.3.5.2.3>及び CL202 試験 <5.3.5.2.4>) 及び日本人腱・腱鞘炎患者を対象とした一般臨床試験 2 試験 (TOP1 試験 <5.3.5.2.5>及び CL203 試験 <5.3.5.2.6>) の成績が提出された。

なお、本剤については、腰痛症を対象とした実薬対照二重盲検試験 (217試験)、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎をそれぞれ対象とした一般臨床試験 (POP1、COP1 及びTOP1試験) の結果を基に、2002年12月に関節リウマチ (RA) 及び変形性関節症 (OA) と同時に、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎の効能・効果についても申請がなされた。しかしながら、217試験において、主要評価項目とした最終全般改善度についてロキソプロフェンナトリウム60 mg TID群に対する本剤100 mg BID群の非劣性が示されたとしているが、非劣性限界値に-14~-12%と幅を持たせた意図が不明であり、群間差の95%信頼区間の下限值 (-13%) は-12%を下回っていること、また、非劣性限界値の設定根拠として、日本人OA患者におけるロキソプロフェンナトリウムの最終全般改善率が60~70%と報告されていたことから、これに予測応答変化率として20%を乗じて-14~-12%と設定した旨が説明されたが、応答の変化率を20%とする根拠や設定された非劣性限界値が無効域を含まないとする根拠も不明であることなどから、用量の検討が不十分である旨を医薬品医療機器審査センター (現機構) より指摘したところ、217試験の結果のみで腰痛症に対する本剤の有効性を主張することは困難であるため、さらなる高用量での有効性を検討す

る旨が申請者より回答され、腰痛症並びに類縁疾患である肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎に係る申請が取り下げられた。当該経緯により、これらの4疾患について本剤 200 mg BIDを用いた追加試験（1174、CL201、CL202及びCL203試験）が実施された。

（1）腰痛症を対象とする試験

1）第Ⅲ相実薬対照比較試験（5.3.5.1.1：217試験<2001年11月～2002年4月>）

成人腰痛症患者（目標症例数 680 例<各群 340 例>）を対象に、本剤 100 mg 1 日 2 回投与（100 mg BID）の有効性及び安全性を検討するため、ロキソプロフェンナトリウムを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg 錠を 1 日 2 回朝、夕食後、又はロキソプロフェンナトリウム 60 mg 錠を 1 日 3 回毎食後（60 mg TID）、ダブルダミー法により経口投与することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

組み入れ症例 881 例（本剤群 441 例、ロキソプロフェン群 440 例）のうち、原資料との整合性が明確に確認できなかった完全除外例 35 例を除く、治験薬投与例 846 例（本剤群 425 例、ロキソプロフェン群 421 例）が安全性解析対象とされた。投与前又は投与後の有効性評価が無い症例等 24 例を除く 822 例（本剤群 414 例、ロキソプロフェン群 408 例）が FAS（Full Analysis Set）、治験実施計画書違反等 130 例を除く 692 例（本剤群 351 例、ロキソプロフェン群 341 例）が PPS（Per Protocol Set）とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率¹とその両側 95%信頼区間は下表のとおりであり、群間差の両側 95%信頼区間の下限值（-13%）が、事前に設定した非劣性限界値（-14%～-12%）を上回ったことから、本剤 100 mg BID群のロキソプロフェン群に対する非劣性が検証された。

表 最終全般改善度の改善率

投与群	最終全般改善度の改善率（例数） [両側95%信頼区間]	群間差 [両側95%信頼区間]	p値 ¹⁾
本剤 100mg BID	66 % (228/343 ²⁾ [61, 72]	-6 % [-13, 1]	0.121
ロキソプロフェン 60mg TID	72 % (240/334 ²⁾ [67, 77]		

1) 施設を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法に基づく p 値

2) 治験薬投与終了日から 3 日超過後に判定された症例は有効性解析対象から除外された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）²は、本剤群58.1%（247/425例）、ロキソプロフェン群62.5%（263/421例）に認められた。死亡例はロキソプロフェン群に1例（白血病）認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で2例（損傷/脊椎骨折、肺炎）、ロキソプロフェン群で4例（椎間板突出、AST増加/ALT増

¹ 治験終了時（投与 4 週間後）又は中止時に患者の疼痛評価、患者の全般評価、医師の全般評価及び Roland Morris Disability Questionnaire をもとに 5 段階（1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変、5.悪化）で判定し、「著明改善」および「中等度改善」の割合を算出した。

² 217 試験、POP1 試験、COP1 試験、TOP1 試験については、「セレコックス錠 100mg 他」審査報告書（平成 18 年 10 月 10 日）にも記載があるが、本申請においては MedDRA/J version9.0 を用いて再集計したため、事象名、例数等が異なる。

加/血中LDH増加、骨折、心不全/心筋梗塞/心筋虚血)に認められ、ロキソプロフェン群の2例(心不全/心筋梗塞、AST増加/ALT増加/血中LDH増加)以外は治験薬との因果関係が否定された。なお、完全除外例(35例)のうち本剤群1例(心不全)、ロキソプロフェン群1例(損傷及び脊椎骨折)に重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係の否定できない有害事象(副作用)は、本剤群38.4%(163/425例)、ロキソプロフェン群43.7%(184/421例)に認められ、主な事象(いずれかの群10例以上)は下表のとおりであった。

表 217試験における主な副作用

	本剤群	ロキソプロフェン群
例数	425 例	421 例
上腹部痛	4.9 (21)	7.4 (31)
胃不快感	4.2 (18)	6.4 (27)
下痢	3.5 (15)	4.8 (20)
口内炎	2.6 (11)	1.4 (6)
傾眠	1.6 (7)	3.1 (13)
臨床検査値異常変動		
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	8.9 (38)	5.0 (21)
NAG 増加	3.1 (13)	2.9 (12)
潜血陽性	1.9 (8)	2.9 (12)
血中 CPK 増加	1.6 (7)	3.1 (13)
血中尿素増加	1.4 (6)	3.3 (14)

% (例数)

有害事象による投与中止例は、本剤群3.5%(15/425例)、ロキソプロフェン群5.2%(22/421例)に認められ、主な事象は本剤群では上腹部痛(3例)等、ロキソプロフェン群では上腹部痛(6例)、嘔吐(3例)等であった。

以上より申請者は、腰痛症に対する本剤 100mgBID の有効性及び安全性はロキソプロフェンナトリウム 60mgTID と同程度であることが示されたと考える旨を説明した。

2) 第Ⅲ相実薬及びプラセボ対照比較試験 (5.3.5.1.2 : 1174 試験<2004年10月~2006年6月>)

成人腰痛症患者(目標症例数 1206 例<各群 402 例>)を対象に、本剤 200 mg 1 日 2 回投与(200 mg BID)の有効性及び安全性を検討するため、ロキソプロフェンナトリウム及びプラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg 錠を 1 日 2 回朝、夕食後、又はロキソプロフェンナトリウム 60 mg 錠を 1 日 3 回毎食後、ダブルダミー法により経口投与することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

総投与症例数 1231 例(本剤群 410 例、ロキソプロフェン群 410 例、プラセボ群 411 例)全例が安全性解析対象とされ、有効性評価欠測例 4 例を除く 1227 例(本剤群 410 例、ロキ

ソプロフェン群 407 例、プラセボ群 410 例) が FAS とされ、有効性の主たる解析対象とされた。治験実施計画書逸脱等 82 例を除く 1145 例 (本剤群 375 例、ロキソプロフェン群 382 例、プラセボ群 388 例) が PPS とされた。

有効性の主要評価項目である投与4週後 (投与4週後の評価の欠測値はlast observation carried forward (LOCF) で補完) の患者の疼痛評価 (VAS) のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比較して有意な減少が認められた。また、本剤群とロキソプロフェン群の群間差の95%信頼区間の上限値 (0.4) が、事前に設定された非劣性限界値 (5.0) を下回ったことから、本剤200 mg BID群のロキソプロフェン群に対する非劣性が検証された³。

表 投与4週後 (LOCF) の患者の疼痛評価 (VAS : mm) のベースラインからの平均変化量

投与群	本剤200mg BID	ロキソプロフェン 60mg TID	プラセボ
例数	410	407	410
調整済み平均変化量 ¹⁾ ±標準誤差	-31.7 ±1.09	-29.3 ±1.09	-26.2 ±1.09
本剤群との群間差±標準誤差 [両側95%信頼区間]	—	-2.4 ±1.45 [-5.2, 0.4]	-5.4 ±1.44 [-8.3, -2.6]
p値	—	NA	<0.001

1) 調整済み平均値は、ベースライン VAS を共変量、投与群、施設及び今回の腰痛の持続期間 (3 ヶ月未満、3 ヶ月以上) を要因とした共分散分析に基づき算出

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群51.2% (210/410例)、ロキソプロフェン群49.8% (204/410例)、プラセボ群46.0% (189/411例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群2例 (憩室炎、椎間板突出)、ロキソプロフェン群1例 (胆石症)、プラセボ群4例 (胆石症、脳出血、半月板障害、椎間板突出) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群37.3% (153/410例)、ロキソプロフェン群38.3% (157/410例)、プラセボ群31.4% (129/411例) に認められ、主な事象 (いずれかの群で10例以上) は下表のとおりであった。

表 1174試験における主な副作用

	本剤群	ロキソプロフェン群	プラセボ群
例数	410 例	410 例	411 例
上腹部痛	3.4 (14)	2.7 (11)	2.9 (12)
胃不快感	2.0 (8)	2.9 (12)	3.4 (14)
下痢	1.7 (7)	3.4 (14)	1.9 (8)
口内炎	2.0 (8)	2.7 (11)	1.0 (4)
臨床検査値異常変動			
潜血陽性	9.0 (37)	12.4 (51)	8.8 (36)
尿中 β ₂ ミクログロブリン増加	7.1 (29)	5.6 (23)	2.9 (12)
NAG 増加	4.6 (19)	2.2 (9)	1.5 (6)
血中 CPK 増加	2.4 (10)	1.2 (5)	2.4 (10)

% (例数)

³ 本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合に、本剤群のロキソプロフェン群に対する非劣性を検証することとされた。

有害事象による投与中止例は、本剤群2.9% (12/410例)、ロキソプロフェン群6.1% (25/410例)、プラセボ群2.7% (11/411例) に認められ、主な事象は、本剤群では発疹 (3例) 等、ロキソプロフェン群では上腹部痛、顔面浮腫 (各3例) 等、プラセボ群では胃腸炎 (2例) 等であった。

以上より申請者は、腰痛症の疼痛改善における本剤 200 mg BID のプラセボに対する優越性及びロキソプロフェンナトリウム 60 mg TID に対する非劣性が検証され、本剤の安全性及び忍容性が確認されたと考える旨を説明した。

(2) 肩関節周囲炎を対象とする試験

1) 本剤 100mg BID 投与による一般臨床試験 (5.3.5.2.1 : POP1 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

成人肩関節周囲炎患者 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤 100 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg 錠を 1 日 2 回朝、夕食後に経口投与することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

総投与症例数 77 例全例が安全性解析対象とされ、有効性評価欠測例 3 例を除く 74 例が FAS とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率⁴とその両側 95%信頼区間は 64.9% (48/74 例) [53.3, 76.4] であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 37.7% (29/77例) に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は 1 例 (虫垂炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。副作用は 24.7% (19/77例) に認められ、主な事象は、下痢 3.9% (3/77例)、胃不快感 3.9% (3/77例)、傾眠 2.6% (2/77例) 等であった。

臨床検査値異常変動は 10.4% (8/77例) に認められ、このうち副作用は 9.1% (7/77例) であり、また主な事象は NAG 増加 3.9% (3/77例)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 2.6% (2/77例) であった。

上記 1 例 (虫垂炎) 以外の有害事象による投与中止例は 2 例 (下痢 2 例) であり、治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、肩関節周囲炎に対する本剤 100mg BID の有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

2) 本剤 200mg BID 投与による一般臨床試験 (5.3.5.2.2 : CL201 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

⁴ POP1 試験、COP1 試験、TOP1 試験では、最終観察時に、治験期間中に得られたすべての成績を総合的に判断して 5 段階 (1. 著明改善、2. 中等度改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. 悪化) で判定し、「著明改善」および「中等度改善」の割合を算出した。

成人肩関節周囲炎患者（目標症例数 80 例）を対象に、本剤 200 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg 錠を 1 日 2 回朝、夕食後に経口投与することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

総投与症例数 80 例全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。

有効性の主要評価項目である投与 4 週後（LOCF）の患者の疼痛評価（VAS）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）とその両側 95%信頼区間は $-31.66 \pm 24.32\text{mm}$ [-37.07, -26.24] であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は50.0%（40/80例）に認められた。死亡例や重篤な有害事象は認められなかった。副作用は36.3%（29/80例）に認められ、主な事象は、下痢3.8%（3/80例）、胃不快感、発疹各2.5%（各2/80例）であった。

臨床検査値異常変動は36.3%（29/80例）に認められ、このうち副作用は27.5%（22/80例）であり、主な事象は尿中血陽性11.3%（9/80例）、尿中ブドウ糖陽性5.0%（4/80例）、血中尿素増加、NAG増加各3.8%（各3/80例）であった。

有害事象による投与中止例は10.0%（8/80例）（発疹2例、インフルエンザ、浮動性めまい、薬疹/胃不快感、上腹部痛、肝機能異常/鼻咽頭炎及び湿疹各1例）に認められた。

以上より申請者は、肩関節周囲炎に対する本剤 200mg BID の有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

（3）頸肩腕症候群を対象とする試験

1) 本剤 100mg BID 投与による一般臨床試験（5.3.5.2.3：COP1 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

成人頸肩腕症候群患者（目標症例数 70 例）を対象に、本剤 100 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg 錠を 1 日 2 回朝、夕食後に経口投与することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

組み入れ症例 85 例のうち、未投与 2 例、評価困難 1 例⁵を除く治験薬投与例 82 例が安全性解析対象とされ、有効性評価欠測例 2 例を除く 80 例がFASとされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率とその両側 95%信頼区間は 70.0%（56/80 例） [59.3, 80.7] であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は43.9%（36/82例）に認められた。死亡例はなく、

⁵ 投与開始後に急性リンパ性白血病の合併が発覚し、治験薬の評価が困難と判断されたため完全除外例とされた。本例は、投与開始前に実施した臨床検査値の異常（白血球数異常高値）が投与 2 日後に確認されたため投与中止となった。その後、治療のために他院に転院し、急性リンパ性白血病と診断されたが、投与中止 26 日後に白血病の増悪のため死亡している。

重篤な有害事象は1例（損傷）に認められたが因果関係は否定された。副作用は30.5%（25/82例）に認められ、主な事象は、下痢、胃不快感、口内炎各4.9%（各4/82例）等であった。

臨床検査値異常変動は、9.8%（8/82例）に認められ、このうち副作用は7.3%（6/82例）であり、事象は尿中 β_2 ミクログロブリン増加1.2%（1/82例）等であった。

有害事象による投与中止例は4.9%（4/82例）（損傷、呼吸困難、薬疹、発疹）に認められた。

以上より申請者は、頸肩腕症候群に対する本剤 100 mg BID の有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

2) 本剤 200mg BID 投与による一般臨床試験（5.3.5.2.4：CL202 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

成人頸肩腕症候群患者（目標症例数 80 例）を対象に、本剤 200 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg 錠を 1 日 2 回朝、夕食後に経口投与することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

総投与症例数 80 例全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。

有効性の主要評価項目である投与 4 週後（LOCF）の患者の疼痛評価（VAS）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）とその両側 95%信頼区間は $-35.63 \pm 21.74\text{mm}$ [-40.53、-30.73] であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は45.0%（36/80例）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象として頭痛1例が認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。副作用は33.8%（27/80例）に認められ、主な事象は、発疹6.3%（5/80例）、胃炎、胃不快感各2.5%（各2/80例）等であった。

臨床検査値異常変動は、31.3%（25/80例）に認められ、このうち副作用は25.0%（20/80例）であり、主な事象は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中血陽性各7.5%（各6/80例）、発疹6.3%（5/80例）、尿中ブドウ糖陽性5.0%（4/80例）であった。

有害事象による投与中止例は8.8%（7/77例）（発疹4例、頭痛、胃炎、卵巣新生物各1例）に認められた。

以上より申請者は、頸肩腕症候群に対する本剤 200mg BID の有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

（4）腱・腱鞘炎を対象とする試験

1) 本剤 100mg BID 投与による一般臨床試験（TOP1 試験）（5.3.5.2.5：<20■■年■■月～20■■年■■月>）

成人腱・腱鞘炎患者（目標症例数 70 例）を対象に、本剤 100mg BID の有効性及び安全性

を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg 錠を 1 日 2 回朝、夕食後に経口投与することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

総登録症例数 80 例全例が安全性解析対象とされ、有効性評価欠測例 1 例を除く 79 例が FAS とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率とその両側 95%信頼区間は 67.1% (53/79 例) [56.1, 78.1] であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は31.3% (25/80例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。副作用は18.8% (15/80例) に認められ、主な事象は、悪心3.8% (3/80例)、舌障害2.5% (2/80例) 等であった。

臨床検査値異常変動は10.0% (8/80例) に認められ、このうち副作用は2.5% (2/80例) であり、尿中 β_2 ミクログロブリン増加と白血球数減少各1.3% (各1/80例) であった。

有害事象による投与中止例は2.5% (2/80例) (悪心、口内炎各1例) に認められた。

以上より申請者は、腱・腱鞘炎に対する本剤 100 mg BID の有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

2) 本剤 200mg BID 投与による一般臨床試験 (5.3.5.2.6 : CL203 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

成人腱・腱鞘炎患者 (目標症例数 80 例) を対象に、本剤 200 mg BID の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg 錠を 1 日 2 回朝、夕食後に経口投与することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

総投与症例数 70 例全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS とされた。

有効性の主要評価項目である投与 2 週後 (LOCF) の患者の疼痛評価 (VAS) のベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準偏差) とその両側 95%信頼区間は -33.14 ± 18.97 mm [-37.66, -28.61] であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は41.4% (29/70例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。副作用は28.6% (20/70例) に認められ、主な事象は、薬疹4.3% (3/70例)、発疹2.9% (2/70例) であった。

臨床検査値異常変動は、28.6% (20/70例) に認められ、このうち副作用は20% (14/70例) であり、主な事象は尿中 β_2 ミクログロブリン増加14.3% (10/70例)、尿中血陽性5.7% (4/70例)、尿中ウロビリルン陽性4.3% (3/80例)、NAG増加4.3% (3/80例) であった。

有害事象による投与中止例は8.6% (6/70例) (薬疹3例、発疹2例、鼻咽頭炎1例) に認められた。

以上より申請者は、腱・腱鞘炎に対する本剤 200 mg BID の有効性及び安全性が確認され

たとえる旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 有効性及び用法・用量について

機構は、腰痛症に対する申請用法・用量は「通常、成人にはセレコキシブとして1回100 mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、腰痛症に対しては、効果不十分な場合1回200 mgを1日2回まで投与することができる。」とされているが、異なる試験間の比較ではあるものの、腰痛症を対象に本剤100 mg BIDを投与した217試験及び本剤200 mg BIDを投与した1174試験における有効性の差はわずかであったことを踏まえ、本剤200 mg BIDへの増量により、臨床的に意義のある増量効果を期待し得るのか、説明するよう求めた。

申請者は、217試験及び1174試験における各有効性評価項目の投与後4週時点での本剤群とロキソプロフェン群との平均変化量の差は、患者の疼痛評価ではそれぞれ0.9 mm及び-2.4 mm、患者の全般評価では-0.1 mm及び-1.2 mm、医師の全般評価では1.1 mm及び-2.8 mm、Roland Morris Disability Questionnaire (RDQ) では-0.2及び-0.4と、いずれの項目においても217試験に比べ1174試験で大きい傾向がみられたこと、さらに、1174試験における医師の全般評価の変化量はロキソプロフェン群に比べ本剤群で有意に高かったことから、腰痛症に対しては、本剤200mg BID でより高い改善効果が期待できる可能性もあると申請時には考えていたが、機構の指摘を踏まえて再度検討した結果、100 mg BIDから200 mg BIDへの増量効果を主張する科学的根拠として十分ではないとの結論に至ったことから、本申請における腰痛症に対する臨床用量は100mg BIDのみとし、200mg BIDへの増量規定は用法・用量から削除すると回答した。

機構は、初回申請時にも指摘しているとおり、217試験においては、本剤100 mg BID群の有効性はロキソプロフェン群に比べ劣る傾向がみられていること、また、本剤100 mg BIDの有効性について、プラセボを対照とした検証試験は実施されていないことから、現有データにより、当該用法・用量の有効性を担保し得るのか、申請者の見解を詳細に説明するよう求めた。

申請者は、217試験における有効性に関して、① 各副次評価項目の結果は下表のとおりであり、いずれの項目においても本剤群とロキソプロフェン群間の数値的な差は小さかったこと、② 患者の疼痛評価のベースラインからの変化量について、事後的ではあるものの、1174試験で設定した非劣性限界値5 mm (疼痛VASにおいて、一般に臨床的に意義のある最小値と考えられる10 mmの1/2) を適用したところ、群間差の95%信頼区間の上限值 (3.9) は非劣性限界値 (5.0) を下回っていたこと、③ 最終全般改善度と各副次評価項目との関連性について、相関係数、最終全般改善度の各段階評価 (「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」及び「悪化」) と副次評価項目の変化量との関係、最終全般改善度の改善判定 (「改善した=中等度改善以上の患者」、「改善しない」の2値評価) と副次

評価項目の変化量との関係等に基づき検討した結果、いずれの検討結果からも、各副次有効性評価項目の結果が最終全般改善度に適切に反映されていることが示唆されており、各副次評価項目ともに群間差は小さかったこと等も踏まえれば、最終全般改善度においてロキソプロフェン群との間に認められた-6%の差異は、総合的な評価指標の特性に起因するばらつきと解釈することが妥当と考えられることなどから、すべての有効性評価項目を総合的に評価することで、本剤100mg BIDはロキソプロフェンナトリウム60mg TIDと同程度の有効性を有すると判断できると考える旨を説明した。

表 217試験における副次評価項目の結果（最終評価時）

	本剤 100mg BID	ロキソプロフェン ナトリウム60mg TID	群間差 [両側95%信頼区間]	p値 ¹⁾
PPS解析対象例数	351	341		
患者の疼痛評価 (VAS) 平均変化量 ¹⁾ (mm)	-32.20	-33.12	0.92 [-2.09, 3.93]	0.549
患者の全般評価 (VAS) 平均変化量 ¹⁾ (mm)	-27.18	-27.36	0.17 [-2.76, 3.11]	0.907
医師の全般評価 (VAS) 平均変化量 ¹⁾ (mm)	-29.34	-31.32	1.98 [-0.74, 4.71]	0.153
RDQ平均変化量 ¹⁾ (スコア)	-4.02	-3.95	-0.08 [-0.57, 0.42]	0.759

1): 治療群及び施設を因子、各評価項目の投与前値を共変量とした共分散分析

さらに申請者は、1174試験における投与4週後（LOCF）の患者の疼痛評価のベースラインからの変化量について、探索的にロキソプロフェン群のプラセボ群に対する優越性を検定したところ、両群間に統計的な有意差が認められたこと（ $P=0.037$ 、ベースラインVASを共変量、投与群、施設及び今回の腰痛の持続期間 <3カ月未満、3カ月以上> を因子とした共分散分析、群間差 [95%信頼区間]：-3.0 [-5.9,-0.2]）、217試験と1174試験の患者背景に有効性評価に大きな影響を及ぼすような相違は認められなかったことなどから、間接的にはあるが本剤100 mg BIDのプラセボに対する有効性が示唆されたと考えること、また、腰痛症とOAは、筋骨格の加齢変化に伴う進行性疾患が強く関与するという病態面と軽減・消失・再発を繰り返しながら慢性化する疼痛症状が主な愁訴であるという症状面で共通性の高い類縁疾患群であると考えられ、OAを対象とした国内第Ⅲ相試験（216試験）において、本剤100 mg BIDのプラセボに対する有効性が示されていることから、本剤100 mg BIDの腰痛症に対する有効性が支持されたと考える旨を説明した。

機構は、217試験については、前述のとおり、主要評価項目である最終全般改善度において本剤100 mg BIDの有効性はロキソプロフェンナトリウム60 mg TIDに比べ劣る傾向が示されていることに加え、設定された非劣性限界値の妥当性が不明確であり、本剤100mg BIDの有効性が検証されているとまでは判断できないが、申請者の回答のように、より客観性が高いと考えられる患者の疼痛評価 (VAS) 等においては、ロキソプロフェンナトリウム60 mg TIDと同程度の結果が得られていること、また、異なる試験間の比較ではあるものの、217試験における本剤100mg BIDの成績は1174試験においてプラセボに対する優越性及びロキソプロフェンナトリウム60 mg TIDに対する非劣性が示された本剤200 mg BIDの成績とも大

きな相違はないと考えられ、2試験の結果を総合的に勘案すれば、腰痛症に対する本剤100 mg BIDの有効性は示されていると評価し得ると判断した。また、初回申請時にも議論したとおり、本剤では海外臨床試験の結果から心血管系有害事象の発現リスクが用量及び投与期間に依存して増大する可能性が否定できず、本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留める旨が添付文書等で注意喚起されていることも踏まえると、200 mg BIDへの増量意義が明らかにされていない現状では、腰痛症に係る用法・用量を100mg BIDのみにするとの申請者の変更案は妥当なものとする。

さらに、一般臨床試験により有効性が評価された肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎についても、本剤100mg BID及び200mg BIDをそれぞれ用いた試験の結果、いずれの疾患においても両用量間の有効性に大きな相違はないと考えられること、また、類縁疾患である腰痛症における臨床試験成績も勘案し、これらの疾患に係る用法・用量を100 mg BIDと設定することに大きな問題はないと判断した。

(2) 安全性について

1) 心血管系有害事象について

機構は、今般の申請に係る臨床試験成績、最新の市販後安全性データ等に基づき、本剤による心血管系有害事象の発現傾向に変化がみられていないか、説明するよう求めた。

申請者は、本申請に係る8試験の併合データに基づき、心血管系事象として、器官別大分類の「心臓障害」及び「血管障害」に該当する有害事象、並びにMedDRA 基本語の脳出血について検討した結果、その発現率は、本剤群合計で0.5% (6/1304例)、プラセボ群で0.5% (2/411例)、ロキソプロフェン群で0.5% (4/831例) であり、各群で差は認められなかったこと、また、本剤群で認められた心血管系事象の内訳は、動悸0.2% (3/1304例)、ほてり0.2% (2/1304例) 及び心房細動0.1% (1/1304例) で、いずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

また申請者は、RA及びOAを適応症とした国内での販売開始(2007年6月)以降2008年12月末までに収集された国内市販後安全性情報として、① 市販直後調査(調査期間:2007年6月~12月、調査終了、推定使用患者数約19万人)では、重篤な副作用が89件報告され、そのうち心血管系事象として、大動脈解離1件、肺塞栓症1件、急性心筋梗塞2件、心不全1件及び脳梗塞2件が報告されたが、いずれも詳細情報が入手できず評価困難であるか、心血管系有害事象に関するリスクファクターを有する症例であったこと、② 使用成績調査の2008年1月~12月までの集計結果(3759例登録完了、うち安全性解析対象例953例)では、38/925例(4.1%)に副作用が認められ、そのうち心血管系事象は非重篤の動悸1例(0.1%)1件であったこと、③ 非選択的NSAIDを対照に心血管系有害事象の発現を検討する特定使用成績調査の2007年11月~2008年12月までの集計結果(11538例登録完了<本剤群5903例、非選択的NSAID群5635例>、うち安全性解析対象例4465例<本剤群2498例、非選択的NSAID群1967例>)では、心血管系有害事象の発現率は、本剤群で7例(0.3%、7.1/1000人・年)7件(脳

梗塞2件、心不全、ラクナ脳梗塞、脳出血、くも膜下出血及び狭心症各1件)、非選択的NSAID群で7例(0.4%、9.3/1000人・年)9件(脳梗塞4件、脳出血、狭心症、完全房室ブロック、解離性大動脈瘤破裂及び心不全各1件)であり、現時点において、両群間に差は認められておらず、また、日本人における脳卒中及び虚血性心疾患の新規発症を合わせた心血管系有害事象の発症率(約6.9/1000人・年)から大きく逸脱するものでもないことなどを説明した。さらに、最新の定期的安全性最新報告(PSUR)に基づく外国を含む市販後安全性情報として、PSUR第13版(2007年7月～2008年12月末、この間の推定使用患者数約231万人・年)では、1889例3563件の有害事象が報告され、そのうち、医学的観点から重要と考えられた心血管系有害事象は174例(心筋梗塞69例、急性心筋梗塞19例、狭心症17例、心不全12例、ほてり11例等)、脳血管系有害事象は63例(脳血管発作26例、脳梗塞13例、一過性脳虚血発作7例等)であり、これまでの安全性評価に影響を及ぼす重要かつ新たな所見は認められていないこと、また、2006年10月～2009年3月までの文献・学会情報に関する調査においても、これまでに得られている安全性情報の範囲を超える新たな知見は認められていないことなどを説明し、以上より、最新の安全情報から、本剤の心血管系に対する明らかなリスクの増大を示唆する傾向は認められておらず、現時点では、添付文書の改訂等を含む新たな安全対策の必要はないものと判断している旨を回答した。

また申請者は、海外において、本剤の心血管系リスクを評価するため、心血管障害合併又は心血管障害のハイリスクなOA及びRA患者を対象に、本剤、イブプロフェン又はナプロキセン投与時の主要心血管系イベントの初回発現までの時間等を検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験(PRECISION試験、予定症例数：約20000例、治験薬投与期間：最短18ヵ月、2013年終了予定)、OA及びRA患者を対象に、本剤又はNSAID投与時の主要心血管系イベントの初回発現までの時間等を検討する無作為化盲検下評価法試験(SCOT試験、予定症例数：約14000例、治験薬投与期間：24ヵ月、2012年終了予定)の2つの大規模臨床試験が現在実施中であることを併せて説明した。

機構は、現時点において、本剤の心血管系有害事象の発現に係るリスク評価に従前からの変更はないとする申請者の見解については了解するが、デンマークのグループスタディで本剤使用患者において心血管系リスクの用量依存的な増加を認めたとの報告(*Clin Pharmacol Ther.*, 85:190-7, 2009)や、プラセボを対照とした6つの無作為長期試験成績から心血管系有害事象について併合解析が行われた結果、特に高用量でリスクが有意に上昇したとの報告(*Circulation*, 117:2104-13, 2008)のように、本剤の心血管系有害事象の発現リスクは用量及び投与期間に依存して増大する可能性があるとの既存の評価を支持する報告が認められることも踏まえ、心血管系有害事象の発現に留意し、患者の状態を慎重に観察しながら本剤を使用するよう引き続き十分に注意喚起するとともに、製造販売後調査、海外市販後臨床試験等の結果を踏まえ、今後とも本剤の心血管系リスクをより詳細に検討していく必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.2、5.3.5.2.2、5.3.5.2.4、5.3.5.2.6）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画に規定された被験者の選択・除外基準に抵触する症例の組み入れ（薬物過敏症既往歴を有する被験者等）、治験実施計画書からの逸脱（登録確定前の治験薬投与）が認められた。治験依頼者においては、上記の事例に対してモニタリング手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎に対する本剤 100mg 1 日 2 回投与の有効性は示されているものと判断する。

本剤の安全性については、心血管系有害事象の発現リスクについて製造販売後調査等の中で引き続き十分に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと判断する。

審査報告 (2)

平成 21 年 5 月 13 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 製造販売後調査等について

機構は、現在実施中の関節リウマチ及び変形性関節症患者を対象とした製造販売後調査（使用成績調査：観察期間 12 週間、特定使用成績調査<非選択的 NSAID を対照とした心血管系有害事象に関する調査>；観察期間 3 年間）に加え、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者における使用実態下での本剤の安全性及び有効性についても検討可能な製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者を対象に観察期間を 1 年間とする長期特定使用成績調査を実施すること、今般追加される腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎の適応について関節リウマチ、変形性関節症と安全性及び有効性の比較検討が可能となるよう症例数を設定することなどを説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。なお、本効能に係る再審査期間については、初回承認時の残余期間（平成 27 年 1 月 25 日まで）とすることが適切と判断する。

[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、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：

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。

(下線部追加)