

審査報告書（2）

平成 23 年 12 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[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 23 年 3 月 30 日

[審査結果]

平成 23 年 12 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、部会委員より、用法・用量の記載について、通常の服用及び頓用の記載をそれぞれ明確にすべきとの指摘を受けたことに伴い、用法・用量を以下のように整備する。

<訂正前>

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

手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛：

通常、成人にはセレコキシブとして初回 400 mg、2 回目以降 200 mg を経口投与する。頓用の場合も、初回のみ 400 mg、必要に応じて以降は 200 mg を経口投与する。いずれの場合も投与間隔は 6 時間以上とし、1 日 2 回までとする。

（下線部追加）

<訂正後>

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

手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛：

通常、成人にはセレコキシブとして初回のみ 400 mg、2 回目以降は 1 回 200 mg として 1 日 2 回経口投与する。なお、投与間隔は 6 時間以上あけること。

頓用の場合は、初回のみ 400 mg、必要に応じて以降は 200 mg を 6 時間以上あけて経口投与する。ただし、1 日 2 回までとする。

（下線部追加）

審査報告書

平成 23 年 11 月 16 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 23 年 3 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にセレコキシブを 100 mg 又は 200 mg 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、（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 11 月 16 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 23 年 3 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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・効果及び用法・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
手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

(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 100～200 mg 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 100 mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。
手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛：
通常、成人にはセレコキシブとして初回 400 mg、2 回目以降 200 mg を経口投与する。頓用の場合も、初回のみ 400 mg、必要に応じて以降は 200 mg を経口投与する。いずれの場合も投与間隔は 6 時間以上とし、1 日 2 回までとする。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 30 日

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 23 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にセレコキシブを 100 mg 又は 200 mg 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、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、 腱・腱鞘炎 <u>手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛</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 100～200 mg 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 100 mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。 <u>手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛：</u> <u>通常、成人にはセレコキシブとして初回 400 mg、2 回目以降 200 mg を経口投与する。頓用の場合も、初回のみ 400 mg、必要に応じて以降は 200 mg を経口投与する。いずれの場合も投与間隔は 6 時間以上とし、1 日 2 回までとする。</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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、今回の申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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」は提出されていない。

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

本剤の有効成分であるセレコキシブ（本薬）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、関節リウマチ (RA) 及び変形性関節症 (OA) (2007 年 1 月承認)、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎 (2009 年 6 月承認) に係る効能・効果で承認されている。

海外において、本剤は、1998 年 12 月に「OA 及び RA の徴候及び症状の軽減」を効能・効果とし

て米国で承認されたのをはじめとして、2011 年 2 月現在、米国、欧州連合諸国（英国、独国、仏国等）、アジア諸国（中国、韓国等）を含む世界 130 カ国以上で承認されており、「急性疼痛の管理」に対する適応についても米国をはじめとする 60 カ国以上で承認されている。

本邦において、急性疼痛を対象とする臨床開発は 1998 年 6 月から開始され、今般、国内臨床試験成績から本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。

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、抜歯後疼痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 2 試験（DDS1<5.3.5.1-1>及び 1200<5.3.5.1-2>）、手術後疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CL102<5.3.5.1-3>）、外傷後疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（1357<5.3.5.2-1>）の成績が提出された。

（1）国内第Ⅱ相試験

1）抜歯後疼痛単回投与試験（5.3.5.1-1：DDS1 試験<1998 年 6 月～1999 年 7 月>）

抜歯後疼痛¹患者（目標症例数 360 例<各群 60 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、抜歯後の疼痛²発現時に本剤 25、50、100、200、400 mg 又はプラセボを単回経口投与することとされた。

総登録症例 376 例（25 mg 群 63 例、50 mg 群 63 例、100 mg 群 63 例、200 mg 群 60 例、400 mg 群 63 例、プラセボ群 64 例）のうち、GCP 不遵守 5 例、治験薬未服用 39 例、服薬状況不明 1 例を除く 331 例（25 mg 群 58 例、50 mg 群 55 例、100 mg 群 54 例、200 mg 群 53 例、400 mg 群 58 例、プラセボ群 53 例）が安全性解析対象とされた。さらに、併用薬違反 8 例、治験薬服用後 1 時間以内の救助鎮痛薬服用 5 例、薬物過敏症の既往歴 2 例、不完全服薬（規定された錠数の一部のみ内服）、患者日誌回収不能、年齢違反及び抜歯術式違反各 1 例を除いた 312 例（25 mg 群 56 例、50 mg 群 51 例、100 mg 群 51 例、200 mg 群 49 例、400 mg 群 56 例、プラセボ群 49 例）が有効性の主たる解析対象である PC（Protocol Compatible）とされた。

有効性の主要評価項目である治験薬服用後 5 時間までの全般改善度の改善率³は、プラセボ群 24.49%（12/49 例）、25 mg 群 55.36%（31/56 例）、50 mg 群 52.94%（27/51 例）、100 mg 群 60.78%（31/51 例）、200 mg 群 73.47%（36/49 例）、及び 400 mg 群 83.93%（47/56 例）であり、25 mg 群以上でプラセボ群に対し有意差が認められた（Shirley-Williams 検定、有意水準片側 5%）。

もう一つの主要評価項目である治験薬服用後 5 時間までの患者の印象の有効率⁴は、プラセボ群 22.45%（11/49 例）、25 mg 群 50.00%（28/56 例）、50 mg 群 50.98%（26/51 例）、100 mg 群 70.59%（36/51 例）、200 mg 群 73.47%（36/49 例）、400 mg 群 82.14%（46/56 例）であり、25 mg 群以上でプラセボ群に対し有意差が認められた（Shirley-Williams 検定、有意水準片側 5%）。

¹ 片側下顎埋伏智歯抜歯術後。

² 4 段階（1：痛くない、2：少し痛い、3：かなり痛い、4：非常に痛い）で判定された痛みの程度において、「かなり痛い」以上の時。

³ 全般改善度の 5 段階判定（1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化）において「著明改善」又は「中等度改善」と判定された患者の割合。

⁴ 患者の印象の 4 段階評価（1：よく効いた、2：効いた、3：少し効いた、4：効かなかった）において「よく効いた」又は「効いた」と評価された患者の割合。

また、対数用量と全般改善度の改善率及び患者の印象の有効率との用量反応関係に単調増加を仮定した Logistic 回帰分析において、いずれの項目についてもモデルの傾き β は有意となり、単調増加の用量反応性が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。

有害事象は、プラセボ群11.32%（6/53例）、25 mg群8.62%（5/58例）、50 mg群12.73%（7/55例）、100 mg群16.67%（9/54例）、200 mg群9.43%（5/53例）、400 mg群13.79%（8/58例）に認められ、主な有害事象（いずれかの群で2例以上）は、傾眠（プラセボ群1例<1.9%>、25 mg群3例<5.2%>、50 mg群3例<5.5%>、100 mg群6例<11.1%>、200 mg群2例<3.8%>、400 mg群4例<6.9%>）、下痢（プラセボ群1例<1.9%>、400mg群3例<5.2%>）、頭痛（プラセボ群2例<3.8%>、25 mg群1例<1.7%>、50 mg群1例<1.8%>）であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、プラセボ群1.89%（1/53例）、25 mg群3.45%（2/58例）、50 mg群9.09%（5/55例）、100 mg群5.56%（3/54例）、200 mg群1.89%（1/53例）、400 mg群1.72%（1/58例）に認められ、最もよくみられた事象は傾眠（プラセボ群1例<1.9%>、25 mg群2例<3.4%>、50 mg群3例<5.5%>、100 mg群2例<3.7%>、200 mg群1例<1.9%>、400 mg群1例<1.7%>）であった。

2) 抜歯後疼痛追加投与試験（5.3.5.1-2：1200 試験<2010 年 4 月～2010 年 8 月>）

抜歯後疼痛⁵患者（目標症例数 112 例<各群 56 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、抜歯後 1 時間以降 2 時間以内に疼痛⁶が認められる場合に本剤 400 mg を経口投与し、初回治験薬服用後 5 時間以降最大 12 時間以内に、追加薬服用直前の選択基準⁷に合致した場合には、本剤 200 mg 又はプラセボを経口投与することとされた。

本剤 400 mg 初回投与例 255 例全例が安全性解析対象とされ、治験薬の追加投与を受けた 122 例（プラセボ追加投与群 58 例、本剤追加投与群 64 例）が有効性の主たる解析対象である FAS（Full Analysis Set）とされた。

有効性の主要評価項目である治験薬の追加投与後2時間における患者の印象の有効率⁸は、それぞれプラセボ追加投与群25.9%（15/58例）、本剤追加投与群64.1%（41/64例）であり、本剤追加投与群とプラセボ追加投与群の有効率の差は38.2%（95%信頼区間 [20.3, 56.1]）となり、統計学的有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、Z検定）。

また、副次評価項目の一つである治験薬の追加投与後2時間におけるベースラインからの疼痛強度（VAS評価）の差（Baseline Observation Carried Forward、平均値±標準偏差）は、それぞれプラセボ追加投与群12.3±19.5 mm、本剤追加投与群33.4±24.2 mmであり、統計学的有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、t検定）。

有害事象は、本剤400 mg投与群18.8%（25/133例）、プラセボ追加投与群31.0%（18/58例）、本剤200 mg追加投与群20.3%（13/64例）に認められ、主な有害事象は表1のとおりであった。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、本剤400 mg投与群1例（処置後出血1例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

⁵ 片側下顎埋伏智歯抜歯術後。

⁶ 4段階（1：痛くない、2：軽度の痛み、3：中等度の痛み、4：高度の痛み）で判定された痛みの程度において、「中等度の痛み」又は「高度の痛み」であり、かつ VAS 評価が 45.0 mm 以上の疼痛。

⁷ 次の①及び②の基準を共に満たす患者。①救助鎮痛薬を服用していない患者。②「仕事や作業に集中できない程度のはっきりした痛みがあり、追加の痛み止めのお薬を必要としますか？」との質問に対する回答が「1：強くそう思わない、2：そう思わない、3：どちらでもない、4：そう思う、5：強くそう思う」のうち「そう思う」又は「強くそう思う」に該当する疼痛を有する患者。

⁸ 患者の印象の4段階評価（1：よく効いた、2：効いた、3：少し効いた、4：効かなかった）において「よく効いた」又は「効いた」と評価された患者の割合。

表1 主な有害事象（いずれかの群で2例以上）

	本剤 400 mg の 初回投与のみ (n=133)	追加投与	
		本剤 200 mg (n=64)	プラセボ (n=58)
湿疹	2 (1.5)	0	0
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	7 (5.3)	5 (7.8)	9 (15.5)
NAG 増加	4 (3.0)	1 (1.6)	5 (8.6)
血中ビリルビン増加	4 (3.0)	3 (4.7)	1 (1.7)
血中リン増加	0	0	2 (3.4)
白血球数増加	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.4)

例数 (%)

副作用は、本剤400 mg投与群15.8% (21/133例)、プラセボ追加投与群27.6% (16/58例)、本剤200 mg追加投与群17.2% (11/64例) に認められ、主な事象は尿中 β_2 ミクログロブリン増加（本剤400 mg投与群7例<5.3%>、プラセボ追加投与群9例<15.5%>、本剤200 mg追加投与群5例<7.8%>）、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ（NAG）増加（本剤400 mg投与群4例<3.0%>、プラセボ追加投与群5例<8.6%>、本剤200 mg追加投与群1例<1.6%>）等であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験

1) 手術後疼痛試験（5.3.5.1-3：CL102 試験<2010 年 2 月～2010 年 11 月>）

手術後疼痛⁹患者（目標症例数 600 例<本剤群 240 例、エトドラク群 240 例、プラセボ群 120 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びエトドラク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、手術終了後 24 時間以内に疼痛¹⁰が認められる場合に本剤 400 mg、エトドラク 200 mg 又はプラセボを経口投与することとされ、同日夕食後又は初回服用後 6 時間後のいずれか遅い時間に本剤 200 mg、エトドラク 200 mg 又はプラセボを経口投与することとされた。さらに、初回治験薬服用日の翌日、本剤 200 mg、エトドラク 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝、夕食後に経口投与することとされた。

総投与症例 616 例（プラセボ群 124 例、本剤群 248 例、エトドラク群 244 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は治験薬服用期中を通じての患者の印象の有効率¹¹とされ、患者の印象の有効率について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、本剤群のエトドラク群に対する非劣性について検証を行うこととされた。非劣性限界値（患者の印象の有効率の群間差〔本剤群－エトドラク群〕）は、手術後疼痛患者を対象として米国で実施された臨床試験の結果（本剤群85%、プラセボ群56%）に基づき、本剤群とプラセボ群との患者の印象の有効率の群間差（約30%）の1/3である10%と設定された。患者の印象の有効率は表2のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、本剤群のエトドラク群に対する有効率の差の95%信頼区間の下限值が、事前に設定された非劣性限界値（－10%）を上回ったことから、本剤群のエトドラク群に対する非劣性が検証された。なお、本試験においては、対象とした手術及び疾患による動的割り付けが行われてい

⁹ 対象となる手術及び疾患は、抜釘術、骨接合術、靱帯再建術、関節鏡下半月板切除術、関節鏡下半月板縫合術、腱縫合術、良性腫瘍摘出術（ガングリオン、脂肪腫、アテローム、その他）、手根管症候群、肘部管症候群、陥入爪、鼠径ヘルニア、下肢静脈瘤等とされた。

¹⁰ 4 段階（1：痛くない、2：軽度の痛み、3：中等度の痛み、4：高度の痛み）で判定された痛みの程度において、「中等度の痛み」又は「高度の痛み」であり、かつ VAS 評価が 45.0 mm 以上の疼痛。

¹¹ 患者の印象の 4 段階評価（1：よく効いた、2：効いた、3：少し効いた、4：効かなかった）において「よく効いた」又は「効いた」と評価された患者の割合。

る。

表2 治験薬服用期間中を通じての患者の印象の有効率 (%)

投与群	有効率 ¹⁾ (有効例数/評価例数)	有効率の95% 信頼区間	プラセボ群に対する有効 率の差の95%信頼区間 ²⁾	エトドラク群に対する有効 率の差の95%信頼区間
プラセボ群	63.7 (79/124)	54.6~72.2	-	-
本剤群	76.2 (189/248)	70.4~81.4	2.6~22.4	0.3~16.0
エトドラク群	68.0 (166/244)	61.8~73.8	-5.9~14.5	-

1) 「効いた」又は「よく効いた」と評価された患者の割合

2) Mantel-Haenszel の方法に基づく調整を行った信頼区間：

本剤群のプラセボ群に対する比較は、信頼区間に基づく ($p=0.016$, χ^2 検定)

また、副次評価項目の一つである初回服用後2、4及び6時間のベースラインからの疼痛強度 (VAS 評価) の差 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、プラセボ群でそれぞれ15.00 $\pm$ 21.36、18.89 $\pm$ 25.02及び19.88 $\pm$ 27.48 mm、本剤群でそれぞれ23.45 $\pm$ 23.02、28.68 $\pm$ 24.20及び29.83 $\pm$ 25.48 mm、エトドラク群でそれぞれ20.23 $\pm$ 21.63、24.45 $\pm$ 23.59及び23.99 $\pm$ 24.48 mmであり、本剤群は初回服用後2時間、4時間、6時間のいずれの時点においてもプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた (それぞれ $p<0.001$, t検定)。一方、エトドラク群は初回服用後2時間及び4時間後の時点でプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた ($p=0.028$ 及び $p=0.037$, t検定)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、プラセボ群33.1% (41/124例)、本剤群30.2% (75/248例)、エトドラク群34.4% (84/244例) に認められ、主な有害事象は表3のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群1例 (頭痛1例)、プラセボ群1例 (発熱1例) に認められ、このうち、発熱は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群2例 (発熱2例)、エトドラク群2例 (悪心、背部痛各1例) に認められ、エトドラク群の悪心とプラセボ群の発熱の各1例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

表3 主な有害事象 (いずれかの群で2例以上)

	プラセボ群 (n=124)	本剤群 (n=248)	エトドラク群 (n=244)
腹部膨満	0	2(0.8)	1(0.4)
便秘	1(0.8)	3(1.2)	3(1.2)
下痢	2(1.6)	1(0.4)	1(0.4)
悪心	1(0.8)	0	4(1.6)
嘔吐	1(0.8)	0	2(0.8)
発熱	4(3.2)	2(0.8)	3(1.2)
肝機能異常	0	2(0.8)	1(0.4)
背部痛	1(0.8)	0	2(0.8)
頭痛	2(1.6)	6(2.4)	8(3.3)
腎機能障害	1(0.8)	2(0.8)	0
接触性皮膚炎	0	2(0.8)	0
そう痒症	0	0	2(0.8)
発疹	1(0.8)	2(0.8)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(0.8)	3(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	2(0.8)	3(1.2)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	5(4.0)	11(4.4)	16(6.6)
NAG 増加	6(4.8)	5(2.0)	8(3.3)
血中ビリルビン増加	2(1.6)	3(1.2)	2(0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.8)	6(2.4)	4(1.6)
尿中ブドウ糖陽性	5(4.0)	4(1.6)	6(2.5)
尿中血陽性	3(2.4)	8(3.2)	5(2.0)
尿中蛋白陽性	1(0.8)	2(0.8)	2(0.8)
便潜血陽性	21(16.9)	31(12.5)	39(16.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	3(1.2)	2(0.8)

例数 (%)

副作用は、プラセボ群24.2% (30/124例)、本剤群18.1% (45/248例)、エトドラク群21.7% (53/244例) に認められた。主な事象は、便潜血陽性 (プラセボ群17例<13.7%>、本剤群26例<10.5%>、エトドラク群26例<10.7%>)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 (プラセボ群4例<3.2%>、本剤群11例<4.4%>、エトドラク群15例<6.1%>)、NAG増加 (プラセボ群5例<4.0%>、本剤群4例<1.6%>、エトドラク群8例<3.3%>) であった。

申請者は、主要評価項目においてエトドラク群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められなかった理由について、計画時に参考とした海外手術後疼痛試験 (085及び086試験) と比較して、対象とした被験者の主な術式が異なっていたこと、及び海外手術後疼痛試験におけるプラセボ群は、プラセボの投与は初回のみで2回目の投与からは実薬が投与されるため、これらの試験成績からは時間経過に伴うプラセボ群の有効率の上昇を推定できなかったことから、計画時の仮定よりもプラセボ群の有効率が高く、エトドラク群の有効率が低くなったためと考察している。

2) 外傷後疼痛試験 (5.3.5.2-1 : 1357 試験<2009年9月～2009年11月>)

外傷後疼痛¹²患者 (目標症例数 80 例) を対象に、本剤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、受傷後 48 時間以内に疼痛及び炎症¹³が認められる場合に本剤 400 mg を経口投与することとされ、初回服用後 6 時間から就寝までの間に本剤 200 mg を経口投与することとされた。その後、本剤 200 mg を 1 日 2 回朝、夕食後に経口投与することとされ¹⁴、投与期間は 8 日間とされた。

総投与症例 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初回投与時から最終観察時までを通じての患者の印象の有効率¹⁵は、87.5% (70/80例) (95%信頼区間 [80.3, 94.7]) であった。

また、副次評価項目の一つである安静時痛 (自発痛) 及び自動運動痛における疼痛強度 (VAS評価) のベースラインとの差 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、初回服用後2時間 : 12.6 $\pm$ 14.8及び14.3 $\pm$ 16.6 mm、6時間 : 19.6 $\pm$ 16.3及び24.3 $\pm$ 17.5 mm、最終観察時 (Last Observation Carried Forward) : 52.6 $\pm$ 15.2及び63.7 $\pm$ 18.1 mmであった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、12.5% (10/80 例) に認められ、主な有害事象 (2 例以上) は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 5 例 (6.3%)、NAG 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 3 例 (3.8%)、血中乳酸脱水素酵素増加 2 例 (2.5%) 等であった。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、1 例 (湿疹) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

副作用は、10.0% (8/80例) に認められ、主な事象は尿中 β_2 ミクログロブリン増加4例 (5.0%)、NAG 増加3例 (3.8%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各2例 (2.5%) 等であった。

¹² 対象となる外傷は、捻挫、打撲、骨折、筋断裂、挫傷、挫創等とされた。

¹³ 次の①及び②の基準を共に満たす患者。①安静時の自発痛の4段階評価 (1 : 痛くない、2 : 軽度の痛み、3 : 中等度の痛み、4 : 高度の痛み) で「中等度の痛み」又は「高度の痛み」があり、かつ VAS 評価が 45.0 mm 以上の疼痛を有する患者。②腫脹、発赤、局所熱感の炎症症状の4段階評価 (1 : なし、2 : 軽度、3 : 中等度、4 : 高度) のうち、少なくとも1つの症状で「軽度」、「中等度」又は「高度」の炎症を有する患者。

¹⁴ 最終日 (8 日目) は朝食後のみ服用。

¹⁵ 患者の印象の4段階評価 (1 : よく効いた、2 : 効いた、3 : 少し効いた、4 : 効かなかった) において「よく効いた」又は「効いた」と評価された患者の割合。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 臨床試験における用法・用量設定の妥当性について

本剤の急性疼痛患者を対象とした臨床試験における用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のとおり説明している。

抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1 試験）において、検討した 25～400 mg の範囲で本剤の用量反応性が認められ、本剤 400 mg 群は多くの有効性評価項目において最も高い有効性を示し、かつ安全性に問題が認められなかった。急性疼痛は、発現直後が最も程度が高く、その後比較的短期間で減衰することを特徴としており、発現早期には可能な範囲で最も有効性が期待できる用量を選択することが適切であると考え、400 mg を単回投与時の至適投与量とすることが妥当と考えた。

追加投与の用量については、上記のような急性疼痛の特徴から必ずしも初回と同様の 400 mg である必要はないと考え、単回投与試験において 200 mg 群では 400 mg 群に次いで高い有効性が認められていることから、200 mg が妥当と考えた。さらに、2 日目以降の用量については、国内における RA を対象とした臨床試験において、200 mg 1 日 2 回の投与間隔で十分な鎮痛効果が認められていることも踏まえ、200 mg を 1 日 2 回投与とした。

機構は、抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1 試験）では、主観的な指標のみで用量反応性が検討されていること、かつ、米国における承認申請時に主要試験と位置付けた試験において、抜歯後疼痛試験（070 試験）以外のすべての試験で 200 mg までの検討となっており、400 mg も含む用量で検討された 070 試験では主要評価項目である疼痛強度差（VAS 評価）において 200 mg と 400 mg の有効性に大きな差異は認められていないことを踏まえ、国内第Ⅲ相試験における初回用量を 400 mg と設定した妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、海外抜歯後疼痛試験 4 試験（005、025、027、070 試験）の PK データに基づき、本剤 25、50、100、200 又は 400 mg の単回投与を受けた計 736 例の患者の血漿中本薬濃度測定値、疼痛緩和（Pain Relief：PR）スコア¹⁶及び救助鎮痛薬使用までの時間データを用いて、PK モデル、疼痛緩和についての PK/PD モデル及び PR スコアと救助鎮痛薬使用までの時間についての生存モデルを構築し、鎮痛効果を予測した結果、本剤 400 mg 及び 200 mg 単回投与時の知覚可能な鎮痛効果発現までの時間はそれぞれ 0.700 時間及び 0.821 時間、投与後 12 時間の時点で鎮痛効果が得られた患者の割合はそれぞれ 59.5% 及び 49.7% であり、本剤 400 mg 単回投与は 200 mg 単回投与に比べ知覚可能な鎮痛効果の発現がより速やかで、多くの患者で適切な鎮痛効果の持続時間が長いことが期待されると予測されたこと、また、疼痛緩和についての PK/PD モデルから、最大薬効の 50% に到達するための血漿中本薬濃度は約 500 ng/mL と推定され、これを単回投与時の最高血中濃度（C_{max}）としてクリアするためには 200 mg ではやや不十分であり、400 mg 投与が必要と考えられたことなどから、海外においては急性疼痛に対する初回用量は 400 mg とされ、承認されていることを説明した。

その上で申請者は、日本と海外での健康成人における薬物動態に大きな差がないこと、及び口腔外科抜歯手術を対象とした評価で国内、海外ともに 400 mg が初回用量として選択されたことから、国内第Ⅲ相試験においても初回用量は 400 mg と設定することが適切と考えた旨を説明した¹⁷。

¹⁶ PR スコアは、0：緩和されていない、1：ほとんど緩和されていない、2：いくらか緩和された、3：非常に緩和された、4：完全に緩和されたの 5 段階で評価された。

¹⁷ 米国における急性疼痛に対する用法・用量は、初回のみ 400 mg、2 回目以降は 200 mg であり、本申請用法・用量と同じである。

機構は、急性疼痛における初回用量は2回目以降の用量の倍となり、既承認の適応症に対する用量と比べても高用量となるものの、急性疼痛は発現直後が最も疼痛の程度が高度であり、より高い初期投与量が求められるという申請者の考え方は理解できること、また、海外臨床試験成績も踏まえると400 mgにおいて200 mgよりも高い鎮痛効果が期待できると考えられ、安全性についても、用量依存的に有害事象の発現率が高まるようなプロファイルは認められていないことから、急性疼痛の臨床試験において初回用量を400 mgとし、2回目以降の用量を200 mg 1日2回投与と設定したことについて大きな問題はないと判断した。

2) 有効性評価の妥当性について

機構は、手術後疼痛試験及び抜歯後疼痛試験において、手術時に行われた局所麻酔方法、使用された麻酔薬の種類及び入院手術・外来手術の別（安静下か否か）が有効性評価に影響を与えた可能性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、手術後疼痛試験（CL102試験）については、①局所麻酔方法として腰椎麻酔、硬膜外麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔、伝達麻酔等が使用されており、このうち大部分を占めていた腰椎麻酔及び浸潤麻酔についてサブグループ解析を行ったところ、腰椎麻酔あり群の有効率（患者の印象の有効率、以下同様）はプラセボ群、本剤群及びエトドラク群の順（以下同順）で、59.6%（28/47例）、66.3%（69/104例）及び63.7%（72/113例）、浸潤麻酔あり群の有効率は65.5%（55/84例）、75.2%（124/165例）及び70.8%（114/161例）であったこと、②麻酔薬については、プロポフォール、ミダゾラム、リドカイン、ブピバカイン、メピバカイン等が使用されており、このうち大部分を占めていたリドカイン及びブピバカインについてサブグループ解析を行ったところ、リドカインあり群の有効率は67.5%（56/83例）、75.7%（134/177例）及び69.1%（112/162例）、ブピバカインあり群の有効率は60.9%（28/46例）、67.7%（63/93例）及び62.9%（66/105例）であったこと、③入院手術・外来手術の別についてもサブグループ解析を行ったところ、入院手術群の有効率は61.3%（57/93例）、73.2%（134/183例）及び66.3%（116/175例）、外来手術群の有効率は71.0%（22/31例）、84.6%（55/65例）及び72.5%（50/69例）であったことを説明した上で、腰椎麻酔が行われた症例、麻酔薬にブピバカインが使用された症例及び入院手術の症例で有効率が低い傾向が認められたものの、いずれのサブグループにおいても有効率は本剤群、エトドラク群、プラセボ群の順に高く、これらの因子は有効性の評価に大きな影響を与えないと考えられる旨を説明した。

さらに、申請者は、抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1試験）について局所麻酔方法と麻酔薬の種類による影響を検討したところ、実施された局所麻酔方法は、浸潤麻酔単独又は浸潤麻酔と伝達麻酔の併用であり、浸潤麻酔を単独使用した群の有効率はプラセボ群、25 mg群、50 mg群、100 mg群、200 mg群、400 mg群の順（以下同順）で、26.8%（11/41例）、45.2%（19/42例）、50.0%（20/40例）、65.9%（27/41例）、72.2%（26/36例）、90.2%（37/41例）、浸潤麻酔と伝達麻酔を併用使用した群の有効率は16.7%（2/12例）、56.3%（9/16例）、50.0%（7/14例）、92.3%（12/13例）、76.5%（13/17例）、58.8%（10/17例）であり、浸潤麻酔と伝達麻酔を併用した症例は少なく有効率にばらつきがみられるものの、本剤群は総じてプラセボ群に比較して高い有効率を示しており、おおむね用量反応関係が認められたこと、また、局所麻酔薬の種類は90%前後の症例で2%リドカインEが使用されていたことなどから、抜歯後疼痛試験においてもこれらの因子は有効性の評価に大きな影響を与えないと考えられる旨を説明した。

機構は、抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1試験）と比較して、手術後疼痛試験（CL102試験）においてはプラセボ群の有効率が高く（DDS1試験22.4%、CL102試験63.7%）、本剤投与群の有効率との差が小さいことについて原因を考察するよう求めた。

申請者は、手術後疼痛試験及び抜歯後疼痛単回投与試験において、ベースライン観察時の疼痛強度（カテゴリー）を比較すると、疼痛強度が高度の症例は手術後疼痛試験では約7～11%であったのに対して、抜歯後疼痛単回投与試験では約23～31%であり、手術後疼痛試験では抜歯後疼痛単回投与試験に比べてベースライン観察時の疼痛の程度が高い症例が少なかったことから、組み入れられた患者の疼痛の程度の違いが、両試験間でプラセボ群と本剤群との有効率の差が異なった原因の一つと考えられることを説明した。また、抜歯後疼痛試験において対象とされた下顎埋伏智歯抜歯モデルが、他の歯科手術に比べて侵襲が大きくプラセボ効果が小さく、急性疼痛の優れた薬効評価モデルとして知られている（Cooper SA and Beaver WT, *Clin Pharmacol Ther.* 20: 241-250, 1976、Cooper SA, *Advances in Pain Research and Therapy.* 18: 117-124, 1991、Hargreaves KM and Dionne RA, *Advances in Pain Research and Therapy.* 18: 579-598, 1991、Forbes JA et al., *Pharmacotherapy.* 11: 64-70, 1991）こと、一方で、手術後疼痛試験においては、NSAID単独で疼痛管理可能な様々な手術を対象としており、抜歯後疼痛試験に比べて評価期間中に疼痛が消退してしまうような症例が多く含まれていた可能性があることから、本試験において本剤群とプラセボ群の有効性の差が抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1試験）の400mg群及び200mg群に比べて小さかったことについては、下顎埋伏智歯抜歯モデルが、比較的侵襲が小さいと考えられる複数の手術の混在モデルに比べて急性疼痛の薬効評価モデルとして優れていることを示唆する結果であったと考えられることを併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承し、手術後疼痛試験及び抜歯後疼痛試験における本剤の有効性評価について大きな問題はなく、手術後疼痛及び抜歯後疼痛における本剤の有効性は示されていると判断した。

さらに機構は、外傷後疼痛試験（1357試験）における有効性について、捻挫、打撲や挫傷などの外傷後の疼痛や腫脹は一過性のものが多いと考えられるため、対照群を置かない本試験において、自然治癒・軽快も含めて本薬による改善と評価された可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、本試験は非対照試験であるため、改善の評価に自然治癒・軽快も含まれている可能性を否定することは困難であるものの、外傷後疼痛試験（1357試験）の疼痛強度差¹⁸（VAS評価）は、初回治験薬服用後2、4及び6時間で安静時痛ではそれぞれ12.6、17.4及び19.6 mm、自動運動痛ではそれぞれ14.3、20.4及び24.3 mmであり、急性疼痛を対象とした研究では、痛みのVAS評価（100 mm）で臨床的に意義のある最小の変化は9～13 mmと報告されていること（Kelly AM, *Acad Emerg Med.* 5: 1086-1090, 1998、Kelly AM, *Emerg Med J.* 18: 205-207, 2001、Todd KH et al., *Ann Emerg Med.* 27: 485-489, 1996、Gallagher EJ et al., *Ann Emerg Med.* 38: 633-638, 2001）を踏まえると、本剤の投与により臨床的に意義のある鎮痛効果が速やかに認められたことが示唆されることを説明した。また、外傷性疼痛の病態の一つである足首捻挫を対象として実施された海外のプラセボ及び実薬（イブプロフェン）対照試験（Ekman EF et al., *Am J Orthop.* 31: 445-451, 2002）における被験者の全般評価¹⁹の改善率（1段階以上）及び痛みのVAS評価²⁰の結果、治験薬投与開始後4日及び8日目において本剤群ではプラセボ群と比較し統計学的に有意な改善が認められ、治験薬投与開始後のすべての評価時期において、イブプロフェ

¹⁸ 疼痛強度差：ベースライン時疼痛強度－初回治験薬服用後の各評価時疼痛強度（VAS 評価）

¹⁹ 被験者の全般評価：各評価時期における足首捻挫の症状に対する被験者の全般的な印象を5段階で被験者が評価した。

²⁰ 痛みのVAS 評価：各評価時期における足首の痛みを100 mm VAS で被験者が評価した。

ン群に対する非劣性が示されたこと、さらに、外傷後疼痛試験（1357試験）における外傷後の炎症症状（発赤、腫脹、局所熱感）の改善率は、国内で実施された手術後疼痛・外傷後疼痛を対象としたロルノキシカムのロキソプロフェンナトリウムを対照薬とした二重盲検比較試験（杉岡洋一他、炎症17: 297-319, 1997）における改善率と大きな違いはないことから、外傷性疾患における本剤の有効性は示唆されたと考えることを説明した。

機構は、国内試験において、外傷後疼痛については非盲検非対照試験により有効性が評価されているのみであるものの、以上の回答のように海外ではプラセボ及び実薬対照試験において本剤の有効性が示されたとの報告があること、また、国内でも抜歯後疼痛試験及び手術後疼痛試験においては二重盲検下で有効性が認められており、外傷後疼痛の痛みの発生機序については、術後疼痛と大きく異なるものではないと考えられること等も勘案し、外傷後疼痛においても本剤の有効性は期待できると考えて大きな問題はないと判断した。

（2）安全性について

1) 初回投与量の安全性について

機構は、急性疼痛においては初回用量が 400 mg と、既存の適応症における承認用量に比べて高くなることによる安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1 試験）での有害事象は表 4 のとおり、プラセボ群 11.3%、25 mg 群 8.6%、50 mg 群 12.7%、100 mg 群 16.7%、200 mg 群 9.4%、400 mg 群 13.8%であり、発現率に用量反応性は認められず、本剤 200 mg 単回投与時と 400 mg 単回投与時の安全性に差異はないと考えられた。また、米国の抜歯後疼痛試験（005、025、027、070 及び 139 試験）併合データにおいても、有害事象発現率はプラセボ群 46.9%、25 mg 群 46.0%、50 mg 群 47.1%、100 mg 群 31.6%、200 mg 群 53.7%、200 mg 懸濁液群 58.5%、400 mg 群 35.3%、NSAID 対照群 44.4%であり、発現率に用量反応性は認められず、用量の増加に伴う有害事象の重症度の悪化もみられなかった。

表4 抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1試験）での有害事象

	プラセボ (n=53)	本剤 25 mg (n=58)	本剤 50 mg (n=55)	本剤 100 mg (n=54)	本剤 200 mg (n=53)	本剤 400 mg (n=58)
耳鳴	0	0	0	1(1.9)	0	0
回転性めまい	0	1(1.7)	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	1(1.7)
上腹部痛	0	1(1.7)	0	0	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	1(1.9)	0	0
下痢	1(1.9)	0	0	0	0	3(5.2)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1(1.7)
悪心	0	0	0	0	0	1(1.7)
治癒不良	0	0	0	0	1(1.9)	0
倦怠感	0	1(1.7)	1(1.8)	1(1.9)	0	0
発熱	1(1.9)	0	0	0	0	0
処置後出血	1(1.9)	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	1(1.9)	0	0
背部痛	0	0	0	0	1(1.9)	0
意識レベルの低下	0	0	1(1.8)	1(1.9)	0	0
頭痛	2(3.8)	1(1.7)	1(1.8)	0	0	0
傾眠	1(1.9)	3(5.2)	3(5.5)	6(11.1)	2(3.8)	4(6.9)
多汗症	0	0	1(1.8)	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1(1.7)
発疹	0	0	0	0	1(1.9)	0
循環虚脱	0	0	1(1.8)	0	0	0

例数 (%)

さらに、急性疼痛患者を対象とした試験での安全性成績を、既承認の適応症を対象として本剤200 mg 1日2回投与を行った比較試験での安全性成績と比較することにより、初回400 mg投与に続き200 mg 1日2回の反復投与を行ったときの安全性を検討した。

急性疼痛試験における主な有害事象の発現状況は、表5のとおりであった。急性疼痛患者を対象とした試験での本剤投与群の有害事象発現率は12.2～31.0%であり、全試験併合での本剤群の有害事象発現率は20.3%であった。臨床検査を実施しなかった抜歯後疼痛単回投与試験を除き、いずれの試験でも臨床検査の有害事象が多く、主な事象（本剤全試験併合群で発現率2%以上）は尿中 β_2 ミクログロブリン増加（4.3%）、便潜血陽性（3.6%）、NAG増加（2.1%）であった。また、臨床検査以外の主な事象は傾眠（2.4%）であった。

表5 急性疼痛を有する患者を対象とした試験での主な有害事象（いずれかの群で2%以上）

	抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1試験） ^a		抜歯後疼痛追加投与試験（1200試験）			手術後疼痛試験（CL102試験）			外傷後疼痛試験（1357試験）	本剤全試験併合（n=861）
	プラセボ（n=53）	本剤 25～400 mg 併合（n=278）	本剤 400 mg（n=133）	本剤 400 mg + プラセボ（n=58）	本剤 400 mg + 200 mg（n=64）	プラセボ（n=124）	本剤反復投与（n=248）	エトドラク 200 mg BID（n=244）	本剤反復投与（n=80）	
全有害事象	6(11.3)	34(12.2)	25(18.8)	18(31.0)	13(20.3)	41(33.1)	75(30.2)	84(34.4)	10(12.5)	175(20.3)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	0	0	7(5.3)	9(15.5)	5(7.8)	5(4.0)	11(4.4)	16(6.6)	5(6.3)	37(4.3)
便潜血陽性 ^b	0	0	0	0	0	21(16.9)	31(12.5)	39(16.0)	0	31(3.6)
NAG 増加	0	0	4(3.0)	5(8.6)	1(1.6)	6(4.8)	5(2.0)	8(3.3)	3(3.8)	18(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1(0.8)	1(1.7)	1(1.6)	1(0.8)	6(2.4)	4(1.6)	3(3.8)	12(1.4)
血中ビリルビン増加	0	0	4(3.0)	1(1.7)	3(4.7)	2(1.6)	3(1.2)	2(0.8)	1(1.3)	12(1.4)
尿中血陽性	0	0	1(0.8)	0	0	3(2.4)	8(3.2)	5(2.0)	0	9(1.0)
白血球数増加	0	0	1(0.8)	2(3.4)	1(1.6)	1(0.8)	1(0.4)	1(0.4)	0	5(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	0	5(4.0)	4(1.6)	6(2.5)	0	4(0.5)
血中リン増加	0	0	0	2(3.4)	0	0	0	0	0	2(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2(2.5)	2(0.2)
傾眠	1(1.9)	18(6.5)	1(0.8)	1(1.7)	1(1.6)	0	0	0	0	21(2.4)
頭痛	2(3.8)	2(0.7)	0	0	0	2(1.6)	6(2.4)	8(3.3)	0	8(0.9)
発熱	1(1.9)	0	0	0	0	4(3.2)	2(0.8)	3(1.2)	0	2(0.2)

例数（%）

a：抜歯後疼痛単回投与試験（DDS1試験）では安全性評価項目として臨床検査を実施しなかった

b：手術後疼痛試験（CL102試験）のみ安全性評価項目として便潜血検査を実施した

一方、RA患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（RDS1試験）において、本剤群の有害事象発現率は20.7%（19/92例）、臨床検査値異常変動発現率は32.6%（29/89例）であり、便潜血陽性、 β_2 ミクログロブリン上昇及びNAG上昇の発現率はそれぞれ15.4%、8.0%及び4.5%であった。

同じくRA患者を対象とした第Ⅲ相試験（RCT1試験）において、本剤群での有害事象発現率は50.5%（193/382例）、臨床検査値異常変動発現率は41.5%（156/376例）であり、便潜血陽性、 β_2 ミクログロブリン上昇及びNAG上昇の発現率はそれぞれ12.8%、15.7%及び9.8%であった。

腰痛症を対象とした試験（1174試験）において、本剤群での有害事象発現率は51.2%（210/410例）であり、潜血陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加及びNAG増加の発現率はそれぞれ11.7%、7.3%及び

4.9%であった。

以上のとおり、急性疼痛試験において、臨床検査に関連する主な有害事象は β_2 ミクログロブリン増加、便潜血陽性及びNAG増加であったが、これらの発現率は慢性疾患に対して200 mg 1日2回を投与した際の発現率よりも低く、重症度はすべて軽度であったことから、急性疼痛の用法・用量において特段のリスクの上昇は認められないと考えられる。

さらに、急性疼痛患者を対象とした試験のうちプラセボ対照試験では、本剤群での有害事象発現率はプラセボ群とほぼ同様であったことから、初回用量が既存の承認用量に比べて多くなることによる明らかな安全性への影響はないと考える。

機構は、申請者の説明をおおむね了承し、急性疼痛患者に対する本用法・用量における安全性は、既承認の適応症における安全性プロファイルと大きな違いはなく、特段の問題はないと判断した。なお、投与期間については、対象となる疾患が急性に経過する疾患であることから、漫然と長期間投与することのないよう注意喚起を行う必要があると考える。

2) 過量投与について

機構は、急性疼痛においては初回（400 mg）と2回目以降（200 mg）で用量が異なることについて、海外市販後において、2回目以降も400 mgが投与される等の誤投与に係わる安全性上の問題が生じていないか説明し、本剤の誤投与を防ぐために現時点で想定している具体的な対策についても説明するよう求めた。

申請者は、海外市販後報告において、2回目以降も400 mgが投与された可能性のある症例として5例（投薬過誤につながる状況又は情報、アレルギー、腹部不快感/腹痛、背筋痙縮、黒色便/心窩部痛各1例）の報告があり、これらについては誤投与によるものかは定かではないが、これらの症例で報告された有害事象は、いずれも現時点では新たな安全性の問題を示唆するものではないと判断していることを説明した。また、誤投与を防ぐための対策として、添付文書による情報提供に加え、医療従事者向け資材等においても、慢性疾患に対する投与方法と異なることに留意し、用法・用量を遵守するよう注意喚起する予定であり、これらの対応及び措置により、本剤の誤投与を防止できると考えていることを説明した。

機構は、初回とそれ以降の用量が異なることに伴う誤投与の防止については、以上の回答に加え、服薬指導時等に患者に対して注意喚起を行うことも重要であると考え。また、国内外の市販後安全性データ等において誤投与に係る情報を引き続き留意して収集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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、急性疼痛に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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考える。

審査報告（2）

平成 23 年 11 月 14 日

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 23 年 3 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対策を行った。

（1）製造販売後調査等について

機構は、手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に係る効能の追加に伴い、外科、歯科等、既承認の疾患では使用経験のない診療科での使用が想定されること、これらの急性疼痛に対する本剤の初回用量はそれ以降の用量と異なり、誤投与の懸念もあること等から、使用実態下における急性疼痛患者での本剤の安全性及び有効性を更に確認するため、製造販売後調査を実施するよう求めた。

申請者は、手術後、外傷後並びに抜歯後患者を対象に、観察期間を 2 週間とする使用成績調査を実施し、既承認疾患を含む本剤の臨床試験成績、類薬での副作用の発現状況を踏まえ、消化管障害、心血管障害、皮膚・皮膚付属器障害を重点調査項目とした上で、使用実態下での安全性等を検討することを説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する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を実施した。その結果、一部の試験において治験依頼者（申請者の共同開発会社）は、治験責任医師が症例報告書の変更・修正の一部を確認できない電子データ処理システムを使用していたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。本申請に係る再審査期間は、初回承認時の残余期間（平成 27 年 1 月 25 日まで）とすることが適当と判断する。

[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 <u>手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛</u> （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 100～200 mg 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 100 mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。 <u>手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛：</u> <u>通常、成人にはセレコキシブとして初回 400 mg、2 回目以降 200 mg を経口投与する。頓用の場合も、初回のみ 400 mg、必要に応じて以降は 200 mg を経口投与する。いずれの場合も投与間隔は 6 時間以上とし、1 日 2 回までとする。</u> （下線部追加）
---------	--