

再審査報告書

平成 21 年 10 月 27 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	①モービック錠 5 mg ②モービック錠 10 mg
有効成分名	メロキシカム
申請者名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認の効能・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
承認の用法・用量	通常、成人にはメロキシカムとして 10 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 15 mg とする。
承認年月日	平成 16 年 9 月 10 日
再審査期間	6 年
備考	*モービックカプセル 5 mg、同カプセル 10 mg については平成 12 年 12 月 22 日付に承認され、平成 18 年 11 月 30 日付にて承認整理された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

同時比較対照をおいた特別調査については、使用実態下におけるモービック（以下「本剤」という。）と他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下「他の NSAIDs」という。）との安全性プロファイル（特に消化管障害）の違いを検討するため、関節リウマチ**（以下「RA」という。）、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群を有する患者を対象に、目標症例数を各群 3,000 例以上とし、平成 13 年 10 月から平成 16 年 9 月までの 3 年間に中央登録連続方式にて実施され、国内 826 施設から 9,912 例（本剤群：5,579 例、他の NSAIDs 群：4,333 例）の症例が収集された。

長期使用に関する特別調査は、RA 患者を対象に、観察予定期間を 18 ヶ月、目標症例数を 300 例とし、平成 14 年 3 月から平成 17 年 8 月までの 3 年 6 ヶ月間に中央登録方式にて実施され、国内 70 施設から 357 例の症例が収集された。

なお、使用成績調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 同時比較対照をおいた特別調査について

2.1 安全性

安全性については、収集された 9,912 例から初回以降来院のない症例 770 例（本剤群：347 例、他の NSAIDs 群：423 例）、重複症例 4 例（本剤群：3 例、他の NSAIDs 群：1 例）等計 787 例（本剤群：358 例、他の NSAIDs 群：429 例）を除いた 9,125 例（本剤群：5,221 例、他の NSAIDs 群：3,904 例）が集計対象とされた。本剤の副作用発現率は 4.0 %（210/5,221 例）であり、承認時までの試験の 16.2 %（183/1,128 例）より高くはなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、胃腸障害が 3.0 %（157 例）で最も高く、次に皮膚及び皮下組織障害 0.4 %（19 例）、全身障害及び投与局所様態 0.3 %（14 例）、代謝及び栄養障害 0.2 %（8 例）、神経系障害 0.1 %（5 例）であった。承認時までの試験では、胃腸障害が 10.5 %（119 例）と最も高く、次に皮膚及び皮下組織障害 3.0 %（34 例）、全身障害及び投与局所様態 1.8 %（20 例）、神経系障害 1.2 %（14 例）の順であり、本特別調査と承認時までの試験では同様な結果であった。本特別調査において主に発現した副作用は、胃不快感 46 件、上腹部痛 35 件、胃炎 15 件、胃潰瘍 12 件及び悪心 11 件等であった。なお、本剤群の安全性集計対象除外例において副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子については、使用理由（RA、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群）、性別、年齢（14 歳以下、15 歳以上 64 歳以下、65 歳以上 74 歳以下、75 歳以上）、Steinbrocker Stage（使用理由：RA のみ）、入院・外来、合併症有無、腎機能障害

**新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：慢性関節リウマチ）

有無、肝機能障害有無、心疾患有無、アレルギー歴有無、罹病期間、上部消化管の穿孔・潰瘍・出血の既往歴有無、現在の喫煙状況、副作用歴有無、投与開始状況（新規投与、切り替え）、使用期間（累積）、1日最大投与量、併用薬剤有無及び併用療法有無について解析が行われた。その結果、性別、合併症有無、アレルギー歴有無、罹病期間、上部消化管の穿孔・潰瘍・出血の既往歴有無、現在の喫煙状況、副作用歴有無及び併用療法有無において副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は次のように説明した。

性別については、女性の副作用発現率4.7%（173/3,675例）が、男性の2.4%（37/1,546例）に比べて高かった。明確な理由は不明であるが、一般的に女性では、男性に比べて副作用発現率が高く、消化器障害及びアレルギー性の副作用が多いことが報告されていること（Domecq C, et al. *International Journal Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 18(8),362-366,1980）、女性において主に認められた器官別大分類別の副作用は、胃腸障害127例、皮膚及び皮下組織障害17例で男性と同様であり、女性に特有な副作用の発現も認められなかったことから、新たな対応は必要ないと考えた。

合併症有無については、「有」症例の副作用発現率5.5%（85/1,532例）が、「無」症例の3.4%（123/3,612例）に比べて高かった（不明77例除く）。肝機能障害、腎機能障害及び心疾患有無別で集計したところ、各サブグループ間で有意差は認められず、特定の合併症で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。現行添付文書では、禁忌の項において“消化性潰瘍のある患者、重篤な血液の異常のある患者、重篤な肝障害のある患者、重篤な腎障害のある患者、重篤な心機能不全のある患者、重篤な高血圧症のある患者、アスピリン喘息のある患者”が設定されており、使用上の注意の「慎重投与」の項においても“血液の異常、肝障害、腎障害、心機能障害、高血圧症、気管支喘息、出血傾向のある患者、炎症性腸疾患のある患者”に対して注意喚起を行っており、現時点においては新たな対応は必要ないと考えた。

アレルギー歴有無については、「有」症例の副作用発現率11.6%（15/129例）が、「無」症例の3.8%（179/4,696例）に比べて高かった（不明396例除く）。アレルギー歴「有」症例で発現した副作用は、上腹部痛3件、胃炎及び腹痛各2件等の胃腸障害と、そう痒症3件、発疹2件等の皮膚及び皮下組織障害で、特有な副作用の発現は認められず、また、いずれの副作用も非重篤であった。現行添付文書の禁忌の項には“本剤の成分、サリチル酸塩（アスピリン等）又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者”を記載しており、新たな対応は必要ないと考えた。

罹病期間については、「10年以上」の症例で副作用発現率が8.1%（29/358例）と他の症例に比べて高かったが、罹病期間が長くなるに従って副作用発現率が高くなるような一定の傾向は認められないこと、罹病期間「10年以上」の症例で発現した主な副作用は、胃腸障害18例、皮膚及び皮下組織障害5例等で特有な副作用の発現傾向は認められないことから、特段の問題はないと考えた。

上部消化管の穿孔・潰瘍・出血の既往歴有無については、「有」症例の副作用発現率10.7%（21/196例）が、「無」症例の3.7%（181/4,828例）に比べて高く（不明197例除く）、「有」症例で発現した21例の副作用のうち、16例が消化管障害の副作用であった。現行の添付文書において、使用上の注意の「慎重投与」の項及び「重要な基本的な注意」の項に“消化性潰瘍の既往歴のある患者”を記載していることから、新たな対応の必要はないと考えた。

現在の喫煙状況については、「喫煙していない」症例の副作用発現率4.1%（188/4,532例）が、「喫煙している」症例の2.2%（13/589例）に比べて高かった（不明100例除く）。喫煙状況別・性別を調べたところ、「喫煙していない」症例には女性の割合が76.2%（3,455/4,532例）と「喫煙している」症例の27.8%（164/589例）に比べて高かったことから、現在の喫煙状況で有意差が認められた原因の一つとして性別の影響が考えられた。

副作用歴有無については、「有（NSAIDs＋その他）」症例、「有（NSAIDs）」症例及び「有（その他）」症例の副作用発現率は、それぞれ20.7%（6/29例）、10.6%（30/282例）及び6.7%（7/105例）であり、「無」症例の3.3%（143/4,359例）に比べて高かった（不明446例除く）。本剤の添付文書の禁忌の項に“消化性潰瘍のある患者及び他の非ステロイド性の消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者”を、また、使用上の注意の「慎重投与」の項に“消化性潰瘍の既

往歴のある患者”を記載し注意喚起を実施しており、現時点においては新たな対応は必要ないと考えた。

併用療法有無については、「無」症例の副作用発現率 4.7 % (113/2,381 例) が、「有」症例の 3.4 % (97/2,834 例) に比べて高かった (不明 6 例除く)。併用療法を実施している患者は、リハビリテーション、牽引、マッサージ等を実施しており、より重症な患者であると考えられるが、併用療法有無で有意差が認められた明らかな原因は不明であった。なお、併用療法「有」症例で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかったことから、現時点では新たな対応の必要はないと考えた。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において、安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないものと判断した。

2.2 有効性

有効性については、安全性集計対象症例 (9,125 例) から判定不能症例 40 例 (本剤群 : 23 例、他の NSAIDs 群 : 17 例) を除いた 9,085 例 (本剤群 : 5,198 例、他の NSAIDs 群 : 3,887 例) が集計対象とされた。

本特別調査における有効性の効果判定は、調査終了時又は 24 週後の痛みの程度を開始前と比較し、担当医師により「改善、不変、悪化」の 3 段階で判定され、改善とされた症例の割合が有効率、不変又は悪化とされた症例の割合が無効率とされた。本特別調査における有効率は 86.8 % (4,512/5,198 例) であった。承認時までの試験 (第Ⅲ相二重盲検試験) での有効性の評価は、臨床症状等をもとにして、RA、変形性膝関節症では「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化」の 7 段階で、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群では「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で実施されており、本特別調査とは評価基準等が異なっているため有効性を直接比較することは困難であるが、参考までに比較された。承認時までの試験における「軽度改善」以上の有効率は、RA で 61.4 % (51/83 例)、変形性関節症で 89.9 % (80/89 例)、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群で 92.0 % (103/112 例) であり、RA の有効率は他の疾患より低くなっていた。一方、本特別調査における有効率は、RA で 66.3 % (427/644 例)、変形性関節症で 89.1 % (1,907/2,140 例)、腰痛症で 90.1 % (1,534/1,702 例)、肩関節周囲炎で 89.7 % (532/593 例) 及び頸肩腕症候群で 90.2 % (368/408 例) であり、承認時までの試験と同程度であった。

有効性 (無効率) に影響を及ぼす背景因子については、性別、年齢、Steinbrocker Stage (使用理由 : RA のみ)、入院・外来、合併症有無、腎機能障害有無、肝機能障害有無、心疾患有無、アレルギー歴有無、罹病期間、上部消化管の穿孔・潰瘍・出血の既往歴有無、現在の喫煙状況、副作用歴有無、投与開始状況、使用期間 (累積)、1 日最大投与量、併用薬剤有無及び併用療法有無について解析が行われた。その結果、罹病期間、副作用歴有無、投与開始状況、併用薬剤有無及び併用療法有無において無効率に有意差が認められた。これらについて申請者は次のように説明した。

罹病期間については、罹病期間が長い程無効率が高く (例えば、罹病期間「0.5 年未満」及び「10 年以上」の症例における無効率は、それぞれ 8.7 % (205/2,355 例) 及び 28.0 % (100/357 例))、承認時までの試験における RA 及び変形性関節症の結果と同様であった。RA においては、罹病期間が長いほど病期が進んでいるため、RA の活動性が必ずしも高くなくても関節変形等に起因する痛みが生じること、また RA の活動性が持続し、関節障害に至っている可能性が高いと推測され、変形性関節症においては、加齢により病状が進行していることも考えられることから、これらのことが罹病期間の長い症例の有効性に影響を与えている可能性が考えられた。

副作用歴有無については、「有 (その他)」症例及び「有 (NSAIDs)」症例の無効率がそれぞれ 28.6 % (30/105 例) 及び 19.8 % (55/278 例) であり、「無」症例の無効率 12.0 % (522/4,341 例) に比べて高かった。副作用歴がある症例はない症例に比べて副作用の発現頻度も高く、十分な効果が得られる前に投与を中止する場合が想定され、このことが有効性に影響を与えていると推察された。

投与開始状況については、「切り替え」症例の無効率は 24.2 % (266/1,098 例) であり、「新規投与」症例の 10.2 % (420/4,099 例) に比べて高かった (不明 1 例除く)。切り替え前の前治療

薬の効果を調査していないため、詳細は不明であるが、切り替え例については、他の NSAIDs での効果無効例が含まれていることが想定され、このことが有効性に影響を与えた要因と考えられた。

併用薬剤有無については、「有」症例の無効率は 13.7 % (640/4,686 例) であり、「無」症例の 8.9 % (45/506 例) に比べて高かった (不明 6 例除く)。詳細は不明であるが、「無」症例は本剤単独治療で効果を示しており、効果の発現しやすい症例が多かったものと考えられた。

併用療法有無については、「無」症例の無効率は 17.0 % (402/2,364 例) であり、「有」症例の 10.0 % (284/2,829 例) に比べて高かった (不明 5 例除く)。併用治療「有」症例では、リハビリテーション、牽引、マッサージ等を実施しており、「無」症例に比べて効果が発現しやすかったものと考えられた。なお、使用上の注意の「重要な基本的な注意」の項において“消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対処療法であることに留意すること。薬物療法以外の療法も考慮すること。”と記載している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において、有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないものと判断した。

2.3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、同時比較対照をおいた特別調査として収集された症例より抽出され、各々安全性及び有効性について検討が行われた。なお、長期使用患者については、「3. 長期使用に関する特別調査について」の項に記述する。

小児 (14歳以下) については、安全性及び有効性集計対象症例として 5 例 (11歳～14歳) が収集された。いずれも腰痛症に対する使用例であり、副作用は認められなかった。一方、当該 5 例において、無効例は認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) については、安全性集計対象症例として 3,433 例、有効性集計対象症例として 3,421 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 4.2 % (143/3,433 例) であり、非高齢者の 3.8 % (67/1,782 例) との間に有意差は認められなかった。高齢者において主に発現した副作用は、上腹部痛 23 件等の胃腸障害に関する副作用であり、非高齢者と同様な傾向であった。一方、有効性については、高齢者の無効率は 12.9 % (441/3,421 例) であり、非高齢者の 13.8 % (245/1,771 例) と同程度であった。

腎機能障害を有する患者については、安全性及び有効性集計対象症例として 33 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 6.1 % (2/33 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 4.0 % (206/5,111 例) との間に有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者で発現した 2 例 3 件の副作用は、レッチング、胃不快感及び十二指腸潰瘍各 1 件で、特有な副作用は認められず、十二指腸潰瘍のみ重篤であったが、転帰はいずれの事象も回復又は軽快であった。一方、有効性については、腎機能障害を有する患者の無効率は 24.2 % (8/33 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 13.1 % (667/5,089 例) より高かったが有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者については、安全性集計対象症例として 90 例、有効性集計対象症例として 89 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 6.7 % (6/90 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 4.0 % (202/5,054 例) との間に有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者において発現した 6 例 7 件の副作用は、胃不快感 2 件、便秘、上腹部痛、悪心、発疹、異常感及び無力症各 1 件で、特有な副作用は認められず、いずれも非重篤であり、転帰は軽快又は回復であった。一方、有効性については、肝機能障害を有する患者の無効率は 10.1 % (9/89 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 13.2 % (666/5,033 例) との間に有意差は認められなかった。

なお、妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において特段の問題点はないものと判断した。

2.4 本剤と他の NSAIDs との安全性プロファイルの比較

本剤と他の NSAIDs の安全性プロファイル（特に消化管障害）の違いについて、主要評価項目が消化管障害有害事象発現頻度とされ、使用薬剤を含む有害事象発生に影響を及ぼすと考えられる項目（性別、年齢、薬剤、原疾患、投与区分（新規投与例、NSAIDs 切り替え例）、上部消化管の穿孔・潰瘍・出血の既往歴有無、現在の喫煙状況、DMARD の併用有無、NSAIDs による副作用歴有無、経口ステロイド併用有無、胃腸薬の併用有無、アスピリンの併用の有無、腎機能障害有無、肝機能障害有無）を調整因子として、Logistic 解析によりオッズ比とその 95 %信頼区間が算出され、主要評価項目の発現率に及ぼす薬剤の影響が検討された。また、副次評価項目は、消化管障害副作用発現頻度、有害事象発現頻度、副作用発現頻度、重篤な有害事象発現頻度、有害事象（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、食道潰瘍、穿孔、狭窄、吐血、下血）発現頻度とされ、主要評価項目と同様に検討が行われた。

主要評価項目である消化管障害有害事象発現頻度は、本剤群 3.1 %（163/5,221 例）、他の NSAIDs 群 4.2 %（163/3,904 例）であった。この消化管障害有害事象発現頻度を調整因子で調整した Logistic 解析の結果、調整した本剤の他の NSAIDs に対する消化管障害有害事象発現頻度のオッズ比は 0.64（95 %信頼区間：0.51－0.81）であり、本剤が他の NSAIDs に比べて消化管障害有害事象発現頻度が低いことが認められた。

副次評価項目について、調整した本剤の他の NSAIDs に対する発現頻度のオッズ比は、消化管障害副作用発現頻度で 0.64（95 %信頼区間：0.50－0.80）、有害事象発現頻度で 0.70（95 %信頼区間：0.58－0.85）、副作用発現頻度で 0.66（95 %信頼区間：0.54－0.81）、重篤な有害事象発現頻度 1.29（95 %信頼区間：0.54－3.06）、有害事象（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、食道潰瘍、穿孔、狭窄、吐血、下血）発現頻度で 0.80（95 %信頼区間：0.35－1.82）であり、消化管障害副作用、有害事象及び副作用発現頻度については、本剤が他の NSAIDs に比べて発現頻度が低く、重篤な有害事象及び有害事象（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、食道潰瘍、穿孔、狭窄、吐血、下血）発現頻度については同程度であった。

3. 長期使用に関する特別調査について

3.1 安全性

安全性については、収集された 357 例から初回以降来院のない症例 3 例、調査期間開始日以前に投与を開始した症例 4 例、本剤未投与症例 2 例等計 13 例を除いた 344 例が集計対象とされた。副作用発現率は 11.6 %（40/344 例）であり、承認時までの調査における長期投与試験での 17.5 %（20/114 例）と比較して高くはなかった。また、比較対照をおいた特別調査における副作用発現率 4.0 %（210/5,221 例）と比較して高かったが、両特別調査では投与期間が異なるためと考えられ、観察人年で補正し、100 人年あたりの発現率を算出したところ、同時比較調査では 12.2/100 人年、長期使用調査では 11.5/100 人年であり、両特別調査における副作用発現率は同程度であった。器官別大分類別の副作用発現率は、胃腸障害が 5.2 %（18 例）と最も高く、次に肝胆道系障害 1.5 %（5 例）、全身障害及び投与局所様態、並びに臨床検査 1.2 %（4 例）であり、主に発現した副作用は、上腹部痛及び肝機能異常各 4 件、胃炎 3 件等であった。なお、安全性集計対象除外例に副作用は認められなかった。

背景別要因については、性別、年齢、機能障害度、Steinbrocker Stage、入院・外来、合併症有無、腎機能障害有無、肝機能障害有無、心疾患（高血圧、心不全、狭心症、不整脈）有無、アレルギー歴有無、罹病期間、既往歴有無、副作用歴有無、使用期間（累積）、1 日最大投与量、併用薬剤有無及びリハビリテーション有無について解析が行われた結果、肝機能障害有無及び罹病期間において副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は次のように説明した。

肝機能障害有無については、「有」症例の副作用発現率 60.0 %（6/10 例）が、「無」症例の 10.2 %（34/332 例）に比べて高かった（不明 2 例除く）。肝機能障害「有」症例で発現した 6 例 7 件の副作用のうち、2 例 2 件は肝胆管系障害の肝障害と肝機能異常であり、合併症としての肝障害の影響も考えられたが、現行添付文書において、禁忌の項に“重篤な肝障害のある患者〔肝

障害を悪化させるおそれがある]”、使用上の注意の「慎重投与」の項に“肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させるおそれがある〕”と記載し注意喚起を行っていること、また、その他5件の副作用（関節痛、突然死、蛋白尿、発疹及び回転性めまい各1件）に、肝機能障害患者特有な副作用は認められなかったことから新たな対応は必要ないと考えた。

罹病期間については、「0.5年未満」症例の副作用発現率が34.8%（8/23例）と他の罹病期間に比べて高かったが、副作用発現率と罹病期間との間には一定の傾向は認められず、臨床特段の問題はないと考えた。

機構は、長期使用症例において特有な副作用の発現傾向はないか申請者に尋ねた。申請者は、1年以上投与継続後に発現した副作用は5例6件（上腹部痛、吐血、鼻咽頭炎、頭痛、肝機能異常及び血中尿酸増加各1件）で、吐血のみが重篤で他は非重篤であり、転帰は未回復の1件（肝機能異常）を除いていずれも回復又は軽快であった。上腹部痛等の消化管障害の多くは1年以内に発現している副作用で、肝機能異常を発現した症例は合併症として脂肪肝を有しており、投与開始時から肝機能検査値が異常を示している症例であった。また、血中尿酸増加については軽微な上昇であった。本特別調査全体における副作用発現率は11.6%（40/344例）であるのに対して、1年以上継続投与された症例における副作用発現率は2.6%（5/191例）と高くはなく、また、長期使用における特有な副作用は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において、長期使用の安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないものと判断した。

3.2 有効性

有効性については、安全性集計対象症例（344例）から判定不能症例16例を除いた328例が集計対象とされた。有効性の効果判定は、担当医師により、調査終了時又は18ヶ月後の痛みの程度を開始前と比較し、「改善、不変、悪化」の3段階で判定され、改善とされた症例の割合が有効率、不変又は悪化とされた症例の割合が無効率とされた。一方、承認時までの試験におけるRAを対象とした長期投与試験での有効性の評価は、臨床症状等をもとにして「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化」の7段階で判定されており、評価基準等が異なっているため有効性を直接比較することは困難であるが、参考までに比較された。本特別調査における有効率は64.0%（210/328例）であり、承認時までの試験において、「軽度改善」以上を有効例としたときの有効率の53.3%（48/90例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

背景別要因については、性別、年齢、機能障害度、Steinbrocker Stage、入院・外来、合併症有無、腎機能障害有無、肝機能障害有無、心疾患（高血圧、心不全、狭心症、不整脈）有無、アレルギー歴有無、罹病期間、既往歴有無、副作用歴有無、使用期間（累積）、1日最大投与量、併用薬剤有無及びリハビリテーション有無について解析が行われた結果、性別及びアレルギー歴有無において無効率に有意差が認められた。申請者は、これらの理由及び長期使用時の有効性について次のように説明した。

性別については、女性の無効率39.5%（101/256例）が、男性の23.6%（17/72例）に比べて高かった。この要因は特定できなかったが、承認時までの試験におけるRAを対象とした長期投与試験でも男性に比べて女性の有効性が低く、本特別調査と同様な結果であった。アレルギー歴については、「有」症例の無効率57.7%（15/26例）が、「無」症例の34.1%（103/302例）に比べて高かった。同時比較対照をおいた特別調査においては、アレルギー歴有無別で有意差は認められておらず、本結果に関する要因は不明であった。なお、長期使用時の有効性については、投与6ヶ月以降、有効率は60%台で推移しており、効果の減弱はないものと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において、長期使用の有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないものと判断した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できる重篤（既知・重篤）な副作用は 217

件であった。器官別大分類別では胃腸障害 129 件が最も多く、次いで肝胆道系障害 26 件、皮膚及び皮下組織障害 21 件であった。5 件以上収集された副作用は、出血性胃潰瘍 42 件、胃潰瘍 27 件、吐血 12 件、肝機能異常 10 件、出血性十二指腸潰瘍、メレナ及び肝障害各 9 件、貧血及び十二指腸潰瘍各 8 件、穿孔性十二指腸潰瘍 7 件及び薬疹 5 件であった。これらの既知・重篤な副作用のうち、転帰死亡例は 2 件（肝炎、穿孔性胃潰瘍）であった。これらについて申請者は次のように説明した。

十二指腸潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、吐血及びメレナについては、使用上の注意の「重大な副作用」の項に“消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）、吐血、下血等の胃腸出血、大腸炎”を記載しており、発現頻度も添付文書内の記載より変動していないことから、新たな対応は必要ないと考えた。また、貧血として収集された症例の中には、出血性消化管障害により貧血を発現している症例も認められるが、前述のとおり、使用上の注意の「重大な副作用」の項に“消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）、吐血、下血等の胃腸出血、大腸炎”を記載していることから、新たな対応は必要ないと考えた。肝機能異常及び肝障害については、使用上の注意の「重大な副作用」の項に“肝炎、重篤な肝機能障害”を記載している。薬疹についても重篤な皮膚障害として、使用上の注意の「重大な副作用」の項に“皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、水疱、多形紅斑”を記載していることから、新たな対応は必要ないと考えた。既知・重篤な副作用のうち、死亡例は肝炎及び穿孔性胃潰瘍各 1 件であったが、肝炎については重大な副作用として注意喚起しており、また、肝炎による死亡症例は本症例のみであり、新たな対応は必要ないと考えた。穿孔性胃潰瘍の症例は、RA 患者（89 歳、女性）の症例であるが、穿孔性胃潰瘍については、重大な副作用として注意喚起していること、使用上の注意の「高齢者への投与」の項で“一般に高齢者において胃腸出血、潰瘍、穿孔はより重篤な転帰をたどり、きわめてまれではあるが致死性の消化管障害も報告されている。”と記載していることから、新たな対応は必要ないと考えた。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用（未知・重篤）は 69 件であり、これらのうち死亡例は肺の悪性新生物 1 件、突然死 2 件及び腹膜炎 1 件であった。これらの転帰死亡症例について申請者は次のように説明した。

肺の悪性新生物の症例は、全身転移を伴う末期肺癌患者に、腫瘍抑制効果の目的（適応外使用）で本剤の投与が開始され、最終的に肺癌により死亡しており、原疾患の進行の影響等が考えられる症例であった。突然死の 2 件については、いずれの症例も剖検等が行われておらず、死因不明の症例であった。以上、これらいずれの症例も本剤との明確な関連性を特定できないことから、新たな対応は必要ないと考えた。また、腹膜炎の症例は、既知・重篤な副作用（穿孔性胃潰瘍）が発現した症例と同一症例であり、腹膜炎については穿孔性胃潰瘍によると考えられたが、使用上の注意の「重大な副作用」の項に“消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）”を記載していること及び腹膜炎による死亡症例は本症例のみであることから、新たな対応は必要ないと考えた。

再審査期間中に収集された未知の副作用は 285 件であった。このうち 3 件以上集積されている副作用は、胸部不快感 8 件、振戦、しゃっくり及び腎機能障害各 7 件、感覚鈍麻、呼吸困難及び間質性肺疾患各 6 件、意識レベルの低下及び腹部不快感各 5 件、汎血球減少症、口の感覚鈍麻、皮膚炎、多汗症及び皮膚剥脱各 4 件、アナフィラキシーショック、不眠症、鎮静、眼瞼紅斑、眼痛、視力低下、徐脈、心不全、鼻出血、脱毛症、紫斑、着色尿、頻尿及び性器出血各 3 件の 28 種類であった。これら未知の副作用について申請者は、本剤との関連性に関して検討した結果、他の要因が考えられること、因果関係が不明であることなどから、今後も注意して情報収集することとし、現段階では新たな対応は必要ないと考えると説明した。

再審査期間終了後から平成 21 年 6 月 30 日時点までに収集された重篤な副作用は 214 例で、そのうち、機構に報告された症例は 32 例であり、主な副作用は、出血性胃潰瘍 5 件、肝障害 4 件、胃潰瘍及び肝機能異常各 3 件等であった。なお、転帰死亡症例は 2 例 5 件であった。これらについて申請者は次のように説明した。

死亡症例の 1 例の副作用名は横紋筋融解症であったが、臨床経過より本剤投与開始時に既に横紋筋融解症を発症していた可能性が考えられる症例であった。他の 1 例はニューモシスティ

スジロヴェシ肺炎、間質性肺疾患、汎血球減少症、胃腸出血であったが、本剤を含めて複数の薬剤が原因医薬品と報告されており、本剤との関連性は明確ではない症例であった。再審査期間終了後に主に報告された副作用については、既に使用上の注意への記載等注意喚起を行っており、その他報告された副作用についても本剤との関連性について検討を行った結果、いずれの事象についても本剤との因果関係を示唆する情報は得られておらず、他の要因も考えられること、集積数が少ないことなどから、現時点では新たな対応は必要ないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、本剤による感染症の報告はなかった。

5. 相互作用について

再審査期間中に入手された、本剤との相互作用によると思われる副作用発現症例は、チクロピジン併用による日光過敏性薬疹 1 件、降圧薬併用による血圧上昇 2 件、ヘパリン及びワルファリンカリウム併用による APTT 延長 1 件、サルポグレラート併用による消化管出血 1 件、ジクロフェナクナトリウム坐薬併用による胃潰瘍 1 件、出血性胃潰瘍 3 件（CYP2C9 で代謝される薬剤との併用、アスピリンとの併用及びアレンドロン酸ナトリウムとの併用各 1 件）、アスピリン・ダイアルミネート併用による腹痛 1 件であった。これらについて申請者は、本剤とチクロピジン併用時における皮膚障害の報告は本件のみであり、使用上の注意の「その他の副作用」の項に“光線過敏性反応”と記載していること、その他の事象についても使用上の注意の「相互作用」の項に記載して注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は平成 19 年 7 月時点において世界 109 ヶ国で承認、販売されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布や販売中止が行われた国はなかったが、米国において、モービック錠 15 mg の規格外の錠剤（サイズが大きくメロキシカム含量は 22~30 mg）が認められたことから、メキシコ工場で製造された当該 2 ロットを自主回収したとの報告がなされた。申請者は、本邦で承認を得ているモービック錠は山形工場で製造していること、回収対象製剤の用量が本邦で承認されている用量と異なることから、本件に関して国内での対応は不要と考えると説明し、機構はこれを了承した。

なお、平成 18 年 12 月に、CCDS の改訂に伴い、“出血傾向のある患者”と“炎症性腸疾患（クローン病あるいは潰瘍性大腸炎）の患者”が「慎重投与」の項に、“ACE 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗剤（ARB）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、プロスタグランジン合成阻害剤、糖質コルチコイド、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤及びサリチル酸塩（アスピリンを含む）”が「相互作用」の項に、“抑うつ”と“排尿困難”が「副作用の項」に追記され、注意喚起が行われた。

7. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上