

再審査報告書

平成 21 年 12 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	①ロルノキシカム ②ロルカム錠 2 mg ③ロルカム錠 4 mg
有効成分名	ロルノキシカム
申請者名	大正製薬株式会社
承認の 効能・効果	①：医薬品の製造原料として用いる。 ②③： 1. 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎 2. 手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛
承認の 用法・用量	①：医薬品の製造原料として用いる。 ②③： 1. 通常、成人にはロルノキシカムとして 1 回 4 mg を 1 日 3 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 18 mg を限度とする。 2. 通常、成人にはロルノキシカムとして 1 回 8 mg を頓用する。ただし、1 回量は 8 mg まで、1 日量は 24 mg まで、投与期間は 3 日までを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。
承認年月日	平成 12 年 12 月 22 日
再審査期間	6 年

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、ロルカム錠 2 mg、同錠 4 mg（以下「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性、有効性等に影響を与える要因を把握することを目的に目標症例数を 3,000 例とし、平成 13 年 3 月 1 日から平成 16 年 5 月 31 日までの約 3 年間に中央登録方式にて実施され、国内 806 施設から 4,494 例の症例が収集された。なお、承認時の指示事項*に基づき、重点調査事項として「本剤投与中の消化器障害」が設定された。

また、慢性関節リウマチ（以下「RA」という。）患者に対する長期投与時の安全性及び有効性に関する特別調査が、目標症例数を 300 例とし、平成 13 年 3 月 1 日から平成 17 年 4 月 30 日までの約 4 年間に中央登録方式にて実施され、国内 87 施設から 450 例の症例が収集された。

なお、市販後臨床試験は実施されていない。

*指示事項：「消化管障害については、市販後調査により重点的に調査すること。」

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

安全性については、使用成績調査で収集された 4,494 例から、契約違反症例 30 例、登録違反症例 553 例、本剤未投与症例 19 例、有害事象有無不明症例 446 例、調査票原本紛失症例 12 例の計 1,060 例を除外した 3,434 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 4.6 % (158/3,434 例、189 件) で、承認時までの試験における副作用発現率 14.0 %

(282/2,017 例)と比較して高くはなかった。器官別大分類別における主な副作用は胃腸障害(133 例)で、全副作用発現例の 84.2 % (133/158 例)を占めており、その他の副作用は、全身障害及び投与局所様態、代謝及び栄養障害(各 9 例)、神経系障害(7 例)、皮膚及び皮下組織障害(6 例)等であった。主に発現した副作用は、胃不快感 27 件、上腹部痛 24 件、腹部不快感 22 件、悪心 16 件等であり、承認時までの試験と同様、胃腸障害関連の副作用の発現が多かった。転帰を追跡できなかった 20 件を除いた 169 件の転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外症例に 29 例 36 件の副作用が認められ、発現した主な副作用は、胃腸障害(25 件)であり、その他の副作用も含め安全性解析対象症例において認められた副作用とはほぼ同様の内容であった。

安全性に影響を及ぼす背景要因について、入院・外来、性別、年齢(区分 1～区分 3)、合併症の有無、合併症(肝障害)の有無、合併症(腎障害)の有無、合併症(消化器障害)の有無、既往歴の有無、既往歴(肝障害)の有無、既往歴(腎障害)の有無、既往歴(消化器障害)の有無及び併用薬の有無について解析が行われた。なお、承認された効能・効果により用法・用量が異なるため、疾患別、1 日投与量、1 日投与回数及び投与期間の各要因については、慢性疾患と急性疾患に分けて解析が行われた。その結果、入院・外来、性別、年齢、合併症の有無、合併症(消化器障害)の有無、既往歴の有無、既往歴(消化器障害)の有無、併用薬の有無、疾患別(慢性疾患)、投与期間(慢性疾患)、疾患別(急性疾患)における解析で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。

入院・外来については、「外来」、「入院」及び「入院・外来」の副作用発現率は、それぞれ 4.3 % (140/3,237 例)、8.2 % (13/158 例)及び 12.8 % (5/39 例)で、「入院」及び「入院・外来」で高かった。各区分別に発現した副作用について検討したが、各区分に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。

性別については、女性の副作用発現率 6.3 % (123/1,952 例)が、男性の 2.4 % (35/1,482 例)に比べて高かった。性別ごとに背景因子を確認したところ、女性で平均年齢が男性に比べて高く(平均年齢は、女性:57.9 歳、男性:53.2 歳)、また、女性で合併症ありの症例割合が 23.3 % (455/1,952 例)と男性の 16.2 % (240/1,482 例)より高かったことから、これらが女性の副作用発現率に影響している可能性が考えられた。女性において発現した主な副作用は、胃不快感 24 件、上腹部痛 18 件、腹部不快感 17 件等で自覚症状を伴う副作用が多い傾向であったが、副作用の種類は男女間で同様であり、性別について安全性上特段問題となる事項はないと考えられた。

年齢(区分 1)については、「10～19 歳」、「20～29 歳」、「30～39 歳」、「40～49 歳」、「50～59 歳」、「60～69 歳」、「70～79 歳」及び「80 歳以上」における副作用発現率は、それぞれ 1.0 % (1/100 例)、1.6 % (4/256 例)、3.2 % (12/376 例)、3.7 % (14/374 例)、6.3 % (41/656 例)、5.1 % (39/768 例)、5.3 % (37/693 例)及び 4.7 % (10/211 例)であり、中・高年齢で高い傾向であった。年齢(区分 1)別の副作用発現状況を検討したところ、副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類別の副作用は、胃腸障害、代謝及び栄養障害、腎及び尿路障害であったが、胃腸障害については、加齢に加え、50 歳以上では合併症ありの症例割合及び既往歴ありの症例割合が 27.0 % (629/2,328 例)及び 17.4 % (406/2,328 例)と 50 歳未満の症例の 6.0 % (66/1,106 例)及び 5.5 % (61/1,106 例)と比較して高かったことが影響している可能性が考えられること、代謝及び栄養障害については、70 歳代で食欲不振 5 件、食欲減退 2 件と他の区分より多い傾向が認められたが、それ以外に特有な傾向はないことから、年齢別について安全性上特段問題となる事項はないと考えられた。

合併症の有無については、合併症有無別の副作用発現率は、それぞれ 6.6 % (46/695 例)及び 4.1 % (112/2,738)で、合併症「有」症例で高かった(不明 1 例除く)。合併症有無別の副作用発現状況を検討したところ、副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類別の副作用は、胃腸障害、心臓障害、耳及び迷路障害、臨床検査、腎及び尿路障害であった。胃腸障害については、合併症「有」症例で年齢層が高いことが影響している可能性が考えられた。その他有意差が認められた心臓障害、耳及び迷路障害、臨床検査、腎及び尿路障害については、副作用発現例が少なくその要因の特定は困難であった。また、主な合併症として、肝障害、腎障害、消化器障害、高血圧症、骨粗鬆症、高脂血症、糖尿病、不眠症及び虚血性心疾患について検討し

たところ、合併症に消化器障害を合併する患者に胃腸障害の副作用発現率が高く、同様に、高血圧症、骨粗鬆症及び高脂血症を合併する患者の胃腸障害の副作用発現率が高い傾向が認められた。これらの合併症（高血圧症、骨粗鬆症及び高脂血症）については加齢による影響の可能性が考えられ、また、合併症特有な副作用の発現も特に認められなかったことから、添付文書の改訂等新たな対応が必要な安全性に関する特段の問題はないと考えられた。なお、消化性潰瘍のある患者については、「禁忌」の項に記載し注意喚起している。

既往歴の有無については、既往歴有無別の副作用発現率は、それぞれ 7.9 % (37/467 例) 及び 4.1 % (120/2,954 例) で、既往歴「有」症例で高かった（不明 13 例除く）。副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類別の副作用は、胃腸障害及び臨床検査であった。主な既往歴として、肝障害、腎障害、消化器障害及び高血圧症について検討した結果、既往歴（消化器障害あり）の症例で胃腸障害の副作用発現率が高かった以外、特定の既往歴において特有な安全性上の問題は認められなかった。なお、消化性潰瘍の既往歴のある患者については、使用上の注意の「慎重投与」の項に記載し注意喚起している。

併用薬の有無については、併用薬有無別の副作用発現率は、それぞれ 5.0 % (155/3,124 例) 及び 1.0 % (3/310 例) で併用薬「有」症例で高かった。併用薬有無別の副作用発現状況を検討したところ、副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類別の副作用は胃腸障害であった。主な併用薬について検討したが、特定の併用薬で特有な安全性についての問題は認められなかった。

疾患別（慢性疾患）については、RA 患者の副作用発現率 14.8 % (13/88 例) が他の慢性疾患患者における発現率（0～6.5 %）と比較して高かった。疾患別（慢性疾患）の副作用発現状況を検討したところ、副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類別の副作用は胃腸障害であったが、RA 患者で胃腸障害の発現率が高かった要因として、RA 患者では女性の割合が高いこと（75.0 % (66/88 例)）、高齢者の割合が高いこと（43.2 % (38/88 例)）等が考えられた。また、疾患別（急性疾患）については、疾患重複患者の副作用発現率 15.4 % (2/13 例) が他の急性疾患患者における発現率（0.6～4.4 %）と比較して高かったが、疾患重複患者で発現した副作用は腹痛、下痢、胃炎及び便潜血各 1 件であり、特有な傾向は認められなかった。

投与期間（慢性疾患）については、投与期間が「7 日以下」の症例の副作用発現率 9.5 % (48/503 例) が他の投与期間における発現率（3.5～4.5 %）と比較して高かった。本剤は投与初期に副作用の発現が多いこと及び副作用発現により投与を中止した症例 96 例のうち 46.9 % (45 例) が 7 日以内に投与を中止していたことが要因として考えられた。

重点調査事項である「本剤投与中の消化器障害」に関する検討の結果、器官別大分類別における胃腸障害の副作用発現率は 3.9 % (133/3,434 例) で、承認時までの 7.7 % (156/2,017 例) と比較して高くなる傾向は認められず、副作用発現症例に占める割合は、84.2 % (133/158 例) であった。胃腸障害の主な内訳は、胃不快感 27 件、上腹部痛 24 件、腹部不快感 22 件、悪心 16 件、胃炎 12 件等であり、重篤な副作用は胃炎 1 件のみであった。本剤投与から副作用発現までの日数は 7 日未満が 68 件、7 日以上 30 日未満が 67 件、30 日以上 90 日未満が 10 件と 30 日以内に発現した症例が多く、転帰を追跡できなかった 16 件を除いた 131 件の転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、合併症（消化器障害）及び既往歴（消化器障害）の有無別の副作用発現率は、合併症（消化器障害）「有」症例 10.6 % (15/142 例)、合併症（消化器障害）「無」症例 4.3 % (143/3,291 例)、既往歴（消化器障害）「有」症例 10.2 % (12/118 例)、既往歴（消化器障害）「無」症例 4.4 % (145/3,304 例) であり、いずれも有意差が認められたが、申請者は、合併症又は既往歴に消化器障害を有する患者は、有しない患者と同様に主な副作用は胃腸障害であり、副作用の内訳に問題となる傾向は認められず、また胃腸障害の発現に対しては、既に使用上の注意の「副作用」の項に記載し、消化性潰瘍を合併している患者については禁忌とし、消化性潰瘍の既往歴のある患者については使用上の注意の「慎重投与」の項に記載し注意を喚起しており、現時点で新たな対応は必要ないと考えられる旨を説明した。

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、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題点はないものと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から適応外使用症例 2 例（仙骨の障害、帯状疱疹各 1 例）、慢性疾患と急性疾患の重複症例 5 例及び有効性判定不能症例 51 例の計 58 例を除いた 3,376 例が解析対象とされた。

本調査における慢性疾患（RA、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎）の有効性は、担当医師により全般改善度が「著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化」の7段階で評価され、「改善」以上を有効例として、その割合が有効率とされた。一方、承認時までの試験における有効性評価は、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎については、担当医師により患者の臨床症状全般の改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化」の7段階で、RAについては、「患者の満足度」と「症状改善度」を総合的に勘案して「著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化」の7段階で評価され、いずれも「改善」以上を有効例として、その割合が有効率とされている。本調査におけるRAの有効率は48.8%（41/84例）と他の疾患と比較して低かったが、承認時までの試験のRAの有効率26.0%（88/338例）と比較して低くはなかった。また、他のいずれの疾患についても承認時までの試験の有効率と比較して概ね高い有効率を示しており、市販後において特に有効率が低下したものはなかった（下表参照）。

表 疾患別（慢性疾患）有効率

	使用成績調査における有効率	承認時における有効率*
RA	48.8 % (41/84 例)	26.0 % (88/338 例)
変形性関節症	69.9 % (511/731 例)	76.9 % (143/186 例)
腰痛症	77.9 % (922/1,183 例)	70.2 % (40/57 例)
頸肩腕症候群	78.9 % (269/341 例)	58.0 % (29/50 例)
肩関節周囲炎	72.9 % (188/258 例)	55.6 % (30/54 例)
疾患重複	68.2 % (105/154 例)	—
合 計	74.0 % (2,036/2,751 例)	48.2 % (330/685 例)

*：承認用量のみの集計

急性疾患（手術後、外傷後、抜歯後）についても担当医師により慢性疾患と同様に全般改善度が7段階で評価され、「改善」以上を有効例として、その割合が有効率とされた。一方、承認時までの試験における有効性評価は、手術後及び外傷後については、担当医師により患者の臨床症状全般の改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化」の7段階で評価され、「改善」以上が有効例とされ、抜歯後については、担当医師により患者の痛みの全般的改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、増悪」の5段階で評価され、「中等度改善」以上が有効例として、その割合が有効率とされている。本調査における急性疾患の有効率は、承認時までの試験の有効率と比較していずれの疾患も同程度の結果であり、市販後において特に有効率が低下したものはなかった（下表参照）。

表 疾患別（急性疾患）有効率

	使用成績調査における有効率	承認時における有効率**
手術後	87.2 % (157/180 例)	90.3 % (65/72 例)
外傷後	82.5 % (222/269 例)	80.0 % (52/65 例)
抜歯後	94.5 % (154/163 例)	81.4 % (184/226 例)
疾患重複	76.9 % (10/13 例)	—
合 計	86.9 % (543/625 例)	82.9 % (301/363 例)

**：承認用量のみの集計

有効性に影響を及ぼす背景要因については、適応疾患ごとに、入院・外来、性別、年齢、合併症の有無、合併症（肝障害）の有無、合併症（腎障害）の有無、合併症（消化器障害）の有無、既往歴の有無、既往歴（肝障害）の有無、既往歴（腎障害）の有無、既往歴（消化器障害）

の有無、投与期間、併用薬の有無について解析が行われた。その結果、下表に示すように有効率に有意差が認められ、これらについて申請者は次のように説明した。

表 有効率に有意差が認められた疾患

背景要因	疾 患 名	
	慢性疾患	急性疾患
性別	—	手術後
年齢区分 1	腰痛症	—
年齢区分 2	腰痛症	—
年齢区分 3	変形性関節症、腰痛症	—
入院・外来	—	疾患重複
合併症の有無	変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群	手術後
合併症（肝障害）の有無	—	手術後
合併症（腎障害）の有無	腰痛症	—
合併症（消化器障害）の有無	腰痛症、疾患重複	—
既往歴の有無	頸肩腕症候群	疾患重複
投与期間	腰痛症	—
併用薬の有無	頸肩腕症候群	—

慢性疾患（腰痛症）においては、年齢、合併症の有無、合併症（腎障害）の有無、合併症（消化器障害）の有無、投与期間において有意差が認められた。投与期間については、投与期間が長くなるに従って有効率が低くなる傾向が認められた（例えば、「7 日以下」及び「29 日以上」における有効率は、それぞれ 86.0 %（203/236 例）及び 72.4 %（205/283 例））。本調査では、有効性評価を投与終了時又は中止時に行っているため、疼痛が早期に消失した症例は短期間にて投与を終了し、持続する腰痛ほど投与期間が長くなることが投与期間別の有効率に影響を与えたものと考えられた。年齢については、高齢になるに従って有効率が低くなる傾向が認められ（例えば、「15 歳以上 64 歳未満」及び「65 歳以上」における有効率は、それぞれ 82.2 %（635/773 例）及び 70.2 %（287/409 例））、合併症、合併症（腎障害）及び合併症（消化器障害）の有無については、いずれも合併症「有」症例の方が合併症「無」症例と比較して有効率が低かった。合併症「有」症例で有効率が低くなる明確な要因は不明であったが、加齢とともに有効率が低くなる一因として、加齢に伴う合併症の影響が考えられた。

急性疾患（手術後）においては、性別、合併症の有無、合併症（肝障害）の有無において有意差が認められた。性別については、男女別の有効率は、それぞれ 93.3 %（84/90 例）及び 81.1 %（73/90 例）で女性の方が低かった。これは、女性では入院患者の割合が 33.3 %（30/90 例）と男性の 23.3 %（21/90 例）と比較して有意差はないものの高く、より重症な症例が多いことが影響していると考えられた。その他、有意差が認められた要因についても検討を行ったが、特に問題となる要因はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題点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、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、消化器障害を有する患者）について、使用成績調査で収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた（消化器障害を有する患者については、「2-1 安全性」の項に記載）。

小児（15 歳未満）については、安全性解析対象症例として 18 例が収集されたが、副作用は認められなかった。慢性疾患及び急性疾患における小児の有効率は、それぞれ 85.7 %（6/7 例）及び 90.9 %（10/11 例）であり、成人（15 歳以上）の有効率 74.0 %（2,030/2,744 例）及び 86.8 %

(533/614 例) と比べて低くなる傾向は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）については、安全性解析対象症例として 1,290 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 5.3 % (68/1,290 例) であり、非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）の 4.2 % (90/2,126 例) と比較して有意差は認められなかった。また、高齢者で発現した副作用 81 件のうち 62 件が胃腸障害関連の副作用であり、高齢者にのみに認められた副作用は、動悸、排尿回数減少及び潮紅各 1 件であったが、副作用の程度はいずれも重篤ではなく、追跡し得た 72 件の転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、高齢者への投与に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項にて注意喚起されており、新たな対応は必要ないと考えられた。一方、慢性疾患における高齢者の有効率は 69.9 % (800/1,144 例) で、非高齢者の 76.9 % (1,230/1,600 例) との間に有意差が認められ、疾患別に検討されたところ、腰痛症において年齢別で有意差が認められた（「2-2 有効性」の項参照）。また、急性疾患における高齢者の有効率は 83.9 % (104/124 例) であり、非高齢者の 87.6 % (429/490 例) との間に有意差は認められなかった。なお、承認時までの試験における高齢者の有効率は、慢性疾患 55.6 % (224/403 例)、急性疾患 87.9 % (29/33 例) であり、本調査の有効率はこれと同等あるいは上回る値であった。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 45 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 8.9 % (4/45 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 4.5 % (154/3,388 例) と比較して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ける副作用の内訳は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値異常、舌苔及び悪心各 1 件であり、いずれも軽微であった。一方、慢性疾患における肝機能障害を有する患者の有効率は 64.9 % (24/37 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 74.1 % (2,011/2,713 例) と比べて有意差は認められなかったが、急性疾患における肝機能障害を有する患者での有効率は 57.1 % (4/7 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 87.2 % (539/618 例) と比べて有意に低かった。しかし、症例数が 7 例と少なく、有意差が認められた要因の特定は困難であると考えられた。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 23 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 8.7 % (2/23 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 4.6 % (156/3,410 例) と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者における副作用の内訳は、浮動性めまい、耳鳴、下痢、腹痛及び便潜血各 1 件であり、いずれも軽微であった。一方、慢性疾患における腎機能障害を有する患者の有効率は 56.3 % (9/16 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 74.1 % (2,026/2,734 例) と比べて有意差は認められなかった。急性疾患における腎機能障害を有する患者の有効率は 85.7 % (6/7 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 86.9 % (537/618 例) と比べて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、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、消化器障害を有する患者）について、現時点で安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないものと判断した。

3. 特別調査について（RA 患者を対象とした長期投与に関する調査）

3-1 安全性

安全性については、特別調査で収集された 450 例のうち、登録違反症例 60 例、本剤未投与症例 4 例、有害事象有無不明症例 27 例の計 91 例を除外した 359 例が解析対象とされた。副作用発現率は 10.6 % (38/359 例) であり、使用成績調査での RA 患者における副作用発現率 14.8 % (13/88 例) と同程度であり、承認時までの RA 患者を対象とした試験における副作用発現率 19.4 % (122/628 例) と比較して高くはなかった。器官別大分類別における主な副作用は、胃腸障害 7.2 % (26 例) で、全副作用発現症例の 68.4 % (26/38 例) を占めていた。発現した主な副作用は、胃炎 6 件、上腹部痛 4 件、消化不良及び胃不快感各 3 件、胃潰瘍、悪心及び口内炎各 2 件と胃腸障害関連の副作用であり、その他の副作用はいずれも 1 件のみの発現であった。発現した 45 件の副作用のうち、重篤な副作用は 7 件（心筋梗塞、心室性期外収縮、発作性不整脈、胃潰瘍、胃炎、胃腸障害及びイレウス各 1 件）であったが、転帰を追跡できなかった 2 件と未

回復（不來院のため最終的な転帰が不明）の 1 件を除いた 42 件の転帰はいずれも回復又は軽快であった。副作用発現日数は 168 日未満が 37 件、168 日以上が 8 件であったが、168 日以上で発現した副作用はいずれも胃腸障害関連の副作用であり、長期使用症例に特有なものはなかった。なお、安全性解析対象除外症例のうち 7 例に副作用が認められたが、発現した副作用の内訳は胃腸障害関連の副作用等であり、安全性解析対象症例において認められた副作用と同様であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因の検討として、入院・外来、性別（区分 1、区分 2）、年齢、合併症の有無、合併症（肝障害）の有無、合併症（腎障害）の有無、合併症（消化器障害）の有無、既往歴の有無、既往歴（消化器障害）の有無、併用薬の有無、1 日投与量、投与期間、Class（機能障害度基準）、Stage（X 線所見による病期分類）について解析が行われた。その結果、年齢（区分 2）、合併症の有無、合併症（消化器障害）の有無、投与期間、Stage 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。

年齢（区分 2）については、「15 歳未満」、「15 歳以上 64 歳以下」及び「65 歳以上」の症例における副作用発現率は、それぞれ 0 % (0/0 例)、6.8 % (13/191 例) 及び 14.9 % (25/168 例) であり、「65 歳以上」の症例で高かった。高齢者、非高齢者で器官別大分類別の副作用発現率について検討したところ、有意差が認められた副作用はなかったものの、心臓障害及び胃腸障害については高齢者で高い傾向が認められた。心臓障害関連の副作用は高齢者のみで発現しており、その内訳は心筋梗塞、心室性期外収縮及び発作性不整脈各 1 件であったが、いずれの症例も合併症の影響等が考えられ、本剤との関連性が強く疑われるものではないと考えられた。また、胃腸障害関連の副作用については、自発報告からの症例も踏まえ、平成 13 年 12 月及び平成 14 年 7 月に添付文書を改訂し、使用上の注意の「高齢者への投与」の項に、本剤における消化性潰瘍は高齢者でより多く発現する旨を記載し注意喚起しており、新たな対応は必要ないと考える。

合併症の有無については、合併症有無別の副作用発現率は、それぞれ 14.9 % (30/202 例) 及び 5.1 % (8/157 例) であり、合併症「有」症例で高かった。合併症有無別に器官別大分類の副作用発現率を検討したところ、胃腸障害の発現率が合併症「有」症例で高く、発現した主な副作用は、胃炎 5 件、上腹部痛 3 件等であった。胃腸障害の発現率について、主な合併症（消化器障害、肝障害、骨粗鬆症、高血圧、腎障害及び糖尿病）の有無別に検討したところ、合併症（消化器障害）「有」症例及び合併症（骨粗鬆症）「有」症例が、それぞれ「無」症例と比較して胃腸障害の発現率が高かった。合併症（骨粗鬆症）「有」症例で胃腸障害の発現が多かった要因として、合併症（骨粗鬆症）「有」症例における高齢者の比率が 69.2 % (45/65 例) と、合併症（骨粗鬆症）「無」症例の 34.4 % (54/157 例) に比べて高いことが考えられた。なお、高齢者及び消化性潰瘍を有する患者については、既に添付文書において注意喚起しており、新たな対応は必要ないと考える。

投与期間については、「24 週未満」及び「24 週以上」症例における副作用発現率は、それぞれ 29.5 % (26/88 例) 及び 4.1 % (11/270 例) であり、「24 週未満」症例で高かった（不明 1 例除く）。本調査における副作用発現症例 38 例のうち、27 例が副作用により本剤投与を中止しており、「24 週未満」症例で副作用が発現した 26 例のうち 24 例が中止していた。したがって、「24 週未満」症例で副作用発現率が高いのは、副作用発現による中止例が多いためと考えられた。

Stage については、Stage I から IV における副作用発現率は、それぞれ 17.9 % (14/78 例)、4.4 % (5/113 例)、13.2 % (15/114 例) 及び 8.2 % (4/49 例) で、4 群間において有意差が認められたが（不明 5 例除く）、Stage の上昇に伴い副作用発現率が高くなることはなく、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、RA に対する長期使用時の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点はないものと判断した。

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から 28 日未満投与症例 28 例、有効性判定不能症例 10 例の計 38 例を除外した 321 例が解析対象とされた。担当医師により最終全般改善度が「著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化」の 7 段階で評価され、「改善」以

上を有効例として、その割合が有効率とされた。一方、承認までの試験における有効性の評価は、担当医師により「患者の満足度」と「症状改善度」が総合的に勘案され、全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化」の7段階で評価され、「改善」以上を有効例として、その割合が有効率とされている。本調査における有効率は37.1%（119/321例）であり、そのうち24週以上投与症例の有効率は37.5%（101/269例）であった。一方、承認時までのRAに対する長期投与試験における有効率は、24週投与例で32.9%（23/70例）、48週投与例で37.0%（10/27例）であり、本調査における有効率は承認時までの試験と同程度であった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因の検討として、安全性と同じ項目について有効率の比較が行われた。その結果、入院・外来、Stageにおいて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。

Stageについては、Stage I からIVにおける有効率は、それぞれ51.5%（34/66例）、43.7%（45/103例）、25.5%（26/102例）及び26.7%（12/45例）で、4群間で有意差が認められた。Stage III及びIVは、関節変形が認められる症例であるが、本剤はRAの原因療法ではなく対症療法として使用されることから、これらの症例で有効率が低くなった可能性が考えられた。

入院・外来については、「外来」、「入院」及び「入院⇔外来」症例の有効率は、それぞれ39.4%（115/292例）、0%（0/2例）及び14.8%（4/27例）で、3群間で有意差が認められた。入院・外来別にStage分類における症例分布を検討したところ、「入院」又は「入院⇔外来」症例では、Stage III又はIVの症例割合が高く、このことが有効率に影響を与えたと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、RAに対する長期使用時の有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点はないものと判断した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、消化器障害を有する患者）について、特別調査として収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

高齢者（65歳以上）については、安全性解析対象症例として168例が収集された。高齢者の副作用発現率は14.9%（25/168例）であり、非高齢者（65歳未満）の副作用発現率6.8%（13/191例）と比較して有意に高かった（「3-1 安全性」の項参照）。一方、高齢者の有効率は32.2%（47/146例）であり、非高齢者の41.1%（72/175例）と比較して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、安全性解析対象症例として11例が収集された。肝機能障害を有する患者における副作用発現率は18.2%（2/11例）で、肝機能障害を有しない患者の10.3%（36/348例）と比較して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副作用は、咳嗽及び胃炎各1件で、いずれも軽微であった。一方、肝機能障害を有する患者における有効率は30.0%（3/10例）で、肝機能障害を有しない患者の37.3%（116/311例）と比べて有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として4例が収集されたが、副作用が認められた症例はなかった。また、腎機能障害を有する患者における有効率は25.0%（1/4例）であり、腎機能障害を有しない患者における有効率37.2%（118/317例）と比べて有意差は認められなかった。

消化器障害を有する患者については、安全性解析対象症例として75例が収集された。消化器障害を有する患者における副作用発現率は17.3%（13/75例）で、消化器障害を有しない患者の8.8%（25/284例）と比較して有意に高かった。消化器障害を有する患者に発現した副作用14件のうち10件は胃腸障害関連副作用であり、いずれも本剤の中止又は継続により軽快又は回復した。これら胃腸障害関連の副作用のうち重篤な副作用は、胃潰瘍、イレウス及び胃炎各1件であった。なお、胃腸障害の発現、並びに消化性潰瘍を合併している患者については、既に添付文書に記載され、注意が喚起されている。一方、消化器障害を有する患者における有効率は41.2%（28/68例）であり、消化器障害を有しない患者の36.0%（91/253例）と比べて有意差は認められなかった。

なお、小児（15歳未満）、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、RA に対する長期使用時の特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能を有する患者、消化器障害を有する患者）について、現時点で安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないものと判断した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、使用成績調査で1例1件、特別調査で7例7件、自発報告で248例277件の計256例285件（うち、未知・重篤な副作用は52例60件）であった。発現した主な重篤な副作用は、出血性胃潰瘍56件、胃潰瘍31件、肝機能異常16件、出血性十二指腸潰瘍及び出血性消化性潰瘍各12件、アナフィラキシーショック11件、十二指腸潰瘍、薬疹及びアナフィラキシー様反応各6件、穿孔性胃潰瘍、胃腸出血、発熱、急性肝炎、黄疸及び間質性肺疾患各4件、血小板減少症、胃十二指腸潰瘍、吐血、上部消化管出血、肝炎、出血性大腸潰瘍、薬物相互作用、アナフィラキシー様ショック及びスティーブンス・ジョンソン症候群各3件であった。これらの副作用症例の多くの転帰は回復又は軽快であった。

また、再審査申請時の使用上の注意から予測できない未知の副作用の主なものは、重篤な副作用として、発熱及び間質性肺疾患各4件、再生不良性貧血、心室性期外収縮、胃炎、胃腸出血、吐血、食道潰瘍、上部消化管出血、意識レベルの低下、浮動性めまい及び紅皮症様薬疹各2件、非重篤な副作用として、光線過敏症6件、メレナ5件、異常感、発熱、味覚異常及び月経遅延各4件、薬物相互作用、尿量減少、脱毛症及び潮紅各3件、舌変色、筋痛、振戦、不眠症、咳嗽及び皮下出血各2件であった。これら未知の副作用について申請者は、これら未知の副作用は、使用上の注意に記載済みの症状に随伴した副作用、原疾患、合併症、併用薬等他の要因との関連も疑われた副作用、本剤以外の要因との関連が強いと考えられた副作用、あるいは本剤との関連性を評価する情報が不足していた副作用等であり、今後も発現状況に留意していくこととし、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は必要ないと考えたと説明した。

再審査期間中に副作用の転帰が死亡と報告された症例は5例7件（「播種性血管内凝固、出血性大腸潰瘍」、「劇症肝炎、胆汁うっ滞性肝炎」、「出血性胃潰瘍」、「上部消化管出血」、「急性腎不全」）であった。これらについて申請者は次のように説明した。

「播種性血管内凝固、出血性大腸潰瘍」の症例は、播種性血管内凝固が本剤の服用後に発症し、その後、出血性大腸潰瘍も併発し、大量の下血が認められ、発現13日目に腎不全により死亡している。服用後に発現していることから本剤との関連性は否定できないが、播種性血管内凝固は悪性腫瘍、白血病、感染症、血管病変などの基礎疾患を背景に発現するといわれており、本剤が播種性血管内凝固を引き起こしたか否かについては確定できないものと考えた。「劇症肝炎、胆汁うっ滞性肝炎」の症例は、本剤を23日間服用終了後に胆汁うっ滞性肝炎を発症し、服用終了約1ヶ月後に劇症肝炎となり播種性血管内凝固症候群を合併し、死亡した症例である。患者には非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下「NSAIDs」という。）による肝障害の既往があり、「慎重投与」対象の症例であった。本剤投与後の発現であるため関連性を否定できないが、発現直前にサリチル酸ナトリウム含有の注射剤が投与されており、この薬剤も本剤と同様に関連性が疑われる。「出血性胃潰瘍」の症例は、本剤を約4ヶ月間服用後に心窩部痛を発現し吐血した症例である。止血剤及び抗潰瘍剤にて治療するも翌日に再度吐血し、そのまま出血性ショックで死亡した。本剤投与中に症状が発現しているため、本剤との関連性が疑われる。「上部消化管出血」の症例は、本剤投与開始後の採血により貧血の増強が判明し、その後の胃内視鏡検査にて上部消化管出血が確認された症例である。本剤以外にもジクロフェナクナトリウム坐剤等のNSAIDs及び血小板凝集抑制作用のあるプロスタグランジンE₁製剤も同時期に投与されており、出血性胃潰瘍の発現については、本剤を含めたこれら併用薬との関連性は否定できない。一旦軽快傾向に向かった後、再出血によるショックで死亡しているが、これは転院後に補液・抗生物質投与を行いつつ、胸部疾患の精査を行っていた時の大量の再出血であることから、本剤と死亡との直接的な関連性は不明である。「急性腎不全」の症例は、本剤投与開始2日目に浮腫、尿量減少が認められ、その後、全身性浮腫、無尿にて急性腎不全と診断された症例である。フロセミド製剤、血液透析、輸血で治療が実施されたものの、発症から約6ヶ月後に敗血症による多臓器不全により死亡した。本剤服用開始後に症状が発現しているため、関連性は否定できない。しかしながら、剖検診断報告書において、本剤の使用理由となった腰痛が既に腎病変発症後の症状であった可能性も考察されており、剖検により判明した病態（腎障害の既往、高血圧の合併、血圧降下剤の服用）を考え合わせると、本剤投与前からの病変であった可

能性も否定できない。なお、本症例をもって、平成 16 年 4 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に急性腎不全を追記した。出血性大腸潰瘍、出血性胃潰瘍、上部消化管出血、胆汁うっ滞性肝炎については、「重大な副作用」の項に「消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍（いずれも出血、穿孔を伴うことがある）」、「肝機能障害、黄疸」を記載している。播種性血管内凝固、劇症肝炎については 1 例の集積であり他に関連性が高いと考えられる症例もないため、再審査申請時点では「使用上の注意」に追記するなどの対応は必要ないと考えた。

また、再審査期間終了後の副作用発現状況について、申請者は次のように説明した。再審査期間終了後から平成 21 年 6 月 30 日までに機構に報告した事象は 64 例 71 件（うち、未知の副作用は 20 例 20 件）であった。未知の副作用のうち複数報告された副作用は、劇症肝炎（致死的な転帰）2 件であり、他の副作用は 1 件のみの報告であった。なお、再審査期間終了後に劇症肝炎の副作用症例が報告され、本剤との因果関係が疑われることから、平成 20 年 12 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に劇症肝炎を追記した。その他の副作用については、本剤との関連性が高いと考えられる症例が少ないこと等から、現時点においては使用上の注意への反映は必要ないとする。

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

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

5. 相互作用について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された相互作用は「ワルファリンの作用増強による出血」、「炭酸リチウムのリチウム中毒」及び「グリベンクラミドの血糖降下作用増強」各 1 件の計 3 件であった。これらの相互作用については、既に使用上の注意の「併用注意」の項に「クマリン系抗凝血剤（ワルファリンカリウム等）：抗凝血作用の増強」、「リチウム製剤（炭酸リチウム）：リチウム血中濃度の上昇」及び「スルホニル尿素系血糖降下剤（トルブタミド等）：血糖降下作用の増強」が記載され注意喚起されている。

また、再審査期間中に文献、同種同効品の記載状況から、平成 13 年 12 月に「アンジオテンシン変換酵素阻害剤との相互作用」について、並びに平成 16 年 8 月に「ループ利尿剤との相互作用」について、使用上の注意の「相互作用」の項に追記された。

なお、再審査期間終了後に抗血小板剤との併用により、消化管からの出血の助長が疑われた症例の報告があったことから、平成 19 年 7 月に使用上の注意の「併用注意」の項に、「抗血小板剤（アスピリン、チクロピジン等）：消化管からの出血を助長」が追記されている。

6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 21 年 6 月 29 日時点で本邦を含め 69 ヶ国で承認され、28 ヶ国で市販されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

なお、NSAIDs 全般の安全性に関する報告 3 報の措置報告がなされた。その内容は、「COX-II 阻害剤による心血管系イベントの発現リスク上昇に絡み、NSAIDs の使用は心血管系障害あるいは胃腸出血につながる可能性があること等について Boxed Warning に追加することを指示した FDA の措置情報」2 報、「すべての非選択性 NSAIDs の添付文書において、消化器系、心血管系、皮膚への重篤な副作用の可能性に関して禁忌・警告欄等での記述に統一性を持たせるべきとの勧告を発表した欧州 EMEA の CHMP の措置報告」1 報であった。これらについて申請者は、本剤については、これまでの副作用集積状況を確認したところ、心血管系障害に関連した重篤な副作用は少ないこと、心血管系に関しては、販売時より添付文書の「禁忌」及び「慎重投与」の項に記載していること、また、その他の副作用についても「重大な副作用」の項に記載しており、本剤において添付文書の改訂は必要ないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

7. 研究報告について

本剤の安全性に関する報告 2 報の研究報告がなされた。1 報は、健康成人 12 名にフロセミドとロルノキシカムを併用投与した結果、ロルノキシカムがフロセミドの利尿効果を減弱させた

との内容であり、他の NSAIDs と同様、ロルノキシカムの場合もプロスタグランジン生合成阻害作用を介して相互作用の発現が考えられることから、平成 16 年 8 月に、使用上の注意の「相互作用」の項に追記された。他の 1 報は、ロルノキシカムを含む NSAIDs の骨折リスクに関する報告である。申請者は、NSAIDs の骨折リスクについては、その作用点・作用機序解明を含め更なる研究が必要と考え、現時点においては使用上の注意の改訂は行わず、今後も関連情報の収集に努めることとする旨を説明し、機構はこれを了承した。

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