

再審査報告書

令和2年1月30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 セレコックス錠 200 mg
有 効 成 分 名	セレコキシブ
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
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、 腱・腱鞘炎 手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	1. 平成19年1月26日 2. 平成21年6月17日（「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱 鞘炎」の効能・効果追加） 3. 平成23年12月22日（「手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛」の 効能・効果追加）
再 審 査 期 間	1. 8年 2. 1の残余期間（平成21年6月17日～平成27年1月25日） 3. 1の残余期間（平成23年12月22日～平成27年1月25日）
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び
安全性の確保等に関する法律第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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

セレコックス錠 100 mg 及び同錠 200 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び 2 に示す使用成績調査、表 3、4 及び 5 に示す特定使用成績調査並びに表 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1. 使用成績調査 1 の概要

関節リウマチ・変形性関節症に関する使用成績調査	
目的	関節リウマチ患者及び変形性関節症患者に対する本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因を把握する。
重点調査項目	消化管障害、心血管系障害、皮膚・皮膚付属器障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ、変形性関節症患者
実施期間	2008 年 1 月～2008 年 12 月
目標症例数	3,500 例
観察期間	12 週間
実施施設数	653 施設
収集症例数	3,725 例
安全性解析対象症例数	3,257 例
有効性解析対象症例数	3,255 例

表 2. 使用成績調査 2 の概要

手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に関する使用成績調査	
目的	本剤を手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に使用した場合の安全性、有効性を把握する。(併せて、市販後の使用実態について確認する。)
重点調査項目	消化管障害、心血管系障害、皮膚・皮膚付属器障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	手術後、外傷後及び抜歯後患者
実施期間	2012 年 7 月～2013 年 3 月
目標症例数	500 例 ^{a)}
観察期間	2 週間
実施施設数	103 施設
収集症例数	782 例
安全性解析対象症例数	730 例 (手術後：336 例、外傷後：205 例、抜歯後：189 例)
有効性解析対象症例数	730 例
備考	a) 使用理由 (手術後、外傷後、抜歯後) ごとに少なくとも 100 例以上を収集する。

表 3. 特定使用成績調査 1 の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤を長期使用した場合の安全性及び有効性を把握する。併せて、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎患者では本剤の市販後の使用実態を確認する。
重点調査項目	消化管障害、心血管系障害、皮膚・皮膚付属器障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ、変形性関節症患者、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎患者
実施期間	2010 年 4 月～2012 年 3 月
目標症例数	1,000 例 ^{a)}
観察期間	最長 1 年間
実施施設数	283 施設
収集症例数	1,543 例
安全性解析対象症例数	1,360 例 (関節リウマチ及び変形性関節症：793 例、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎患者：566 例、使用理由不明：1 例)
有効性解析対象症例数	1,357 例
備考	a) 既適応症 (関節リウマチ、変形性関節症) と追加適応症 (腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎) とがほぼ半数になるよう組み入れる。

表 4. 特定使用成績調査 2 の概要

心血管系有害事象に関する特定使用成績調査（以下、「CV 成績調査」）	
目的	関節リウマチ患者及び変形性関節症患者に対する本剤の市販後の使用実態および心血管系有害事象発現状況、並びに有効性に影響を与えられようとする要因について検討する。また、心血管系有害事象発現状況について、非選択的シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害薬（非ステロイド性抗炎症薬〔NSAIDs〕）と比較検討する。
重点調査項目	全ての心血管系有害事象の発現状況（心筋梗塞、狭心症、心不全、脳梗塞、脳出血、その他の心血管系有害事象）
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤もしくは非選択的に COX を阻害する NSAIDs を経口投与された関節リウマチ又は変形性関節症患者で、長期観察が可能な患者。なお、重篤な心機能不全のある患者、冠動脈バイパス再建術の周術期患者は対象から除く。
実施期間	2007 年 11 月～2011 年 7 月
目標症例数	10,000 例
観察期間	3 年間
実施施設数	1,032 施設
収集症例数	11,428 例
安全性解析対象症例数	本剤群：5,470 例、非選択的 NSAIDs 群：5,059 例
有効性解析対象症例数	本剤群：5,470 例

表 5. 特定使用成績調査 3 の概要

心血管系有害事象に関する追加の特定使用成績調査	
目的	CV 成績調査に参加した患者のうち、心血管系有害事象を発現した患者を対象として心血管系有害事象の詳細について確認する。
調査方法	CV 成績調査からの継続調査
対象患者・目標症例数	CV 成績調査に参加した患者のうち、心血管系有害事象を発現した全症例。
実施期間	2008 年 9 月～2011 年 10 月
観察期間	3 年間（心血管系有害事象発現時）
実施施設数	84 施設
収集例・安全性解析対象症例数	112 例

表 6. 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	健康成人において本剤 100 mg 1 日 2 回（BID）を 2 週間投与した時の胃・十二指腸潰瘍発現率について、ロキソプロフェン 60 mg 1 日 3 回（TID）を対照として優越性を検証する。
試験デザイン	実薬及びプラセボ対照、無作為化二重盲検比較試験
対象患者	健康成人
実施期間	2009 年 11 月～2010 年 4 月
用法・用量	本剤群：本剤 100 mg 1 日 2 回（朝夕）＋本剤プラセボ 1 日 1 回（昼）及びロキソプロフェンプラセボ 1 日 3 回（朝昼夕） ロキソプロフェン群：ロキソプロフェン 60 mg 1 日 3 回（朝昼夕）及び本剤プラセボ 1 日 3 回（朝昼夕） プラセボ群：本剤プラセボ及びロキソプロフェンプラセボ各 1 日 3 回（朝昼夕）
観察期間	2 週間
予定症例数	185 例（本剤及びロキソプロフェン群：各 74 例、プラセボ群：37 例）
主要評価項目	投与後の上部消化管内視鏡における胃・十二指腸の潰瘍発現率
投与症例数	189 例（本剤及びロキソプロフェン群：各 76 例、プラセボ群：37 例）
安全性解析対象症例数	189 例（本剤及びロキソプロフェン群：各 76 例、プラセボ群：37 例）
有効性解析対象症例数	該当なし

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査 1（関節リウマチ・変形性関節症）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 3,257 例のうち、191 例に 219 件の副作用が認められ、主な副作用（発現割合が 0.2%以上）の発現状況は表 7 のとおりであった。副作用の発現割合は 5.9%（191/3,257 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 24.6%（426/1,734 例）と比べて高くなかった。

表 7. 使用成績調査 1 における主な副作用発現状況

主な副作用	発現症例数（発現割合%）
感染症及び寄生虫症	6（0.2）
神経系障害	13（0.4）
浮動性めまい	5（0.2）
胃腸障害	89（2.7）
腹部不快感	25（0.8）
上腹部痛	24（0.7）
口内炎	12（0.4）
悪心	6（0.2）
下痢	5（0.2）
胃炎	5（0.2）
肝胆道系障害	12（0.4）
肝機能異常	8（0.2）
皮膚および皮下組織障害	33（1.0）
発疹	16（0.5）
全身性皮疹	5（0.2）
全身障害及び投与局所様態	9（0.3）
臨床検査	18（0.6）

MedDRA/J version 12.1

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象 3,257 例における副作用発現割合は、消化管障害¹⁾ 2.7%（89 例）、心血管系障害²⁾ 0.2%（7 例）及び皮膚・皮膚付属器官障害³⁾ 1.0%（33 例）であり、承認時までの臨床試験（安全性解析対象症例 1,734 例）における副作用発現割合（消化管障害¹⁾ 9.4%（163 例）、心血管系障害として心臓障害 0.1%（1 例）及び血管障害 0.2%（3 例）、並びに皮膚・皮膚付属器官障害³⁾ 3.5%（60 例）より高くなかった。

4.2. 使用成績調査 2（手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛）

4.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象 730 例のうち、15 例に 15 件の副作用が認められ、主な副作用（発現割合が 0.2%以上）の発現状況は表 8 のとおりであった。副作用の発現割合は 2.1%（15/730 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 25.9%（1,009/3,889 例）と比較して高くなかった。

表 8. 使用成績調査 2 における副作用発現状況

副作用の種類	発現症例数（発現割合%）
胃腸障害	7（1.0）
腹部不快感	2（0.3）
下痢	2（0.3）
皮膚および皮下組織障害	2（0.3）
薬疹	2（0.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	2（0.3）
異常感	2（0.3）

MedDRA/J version 16.0

1) MedDRA 器官別大分類の胃腸障害

2) MedDRA 器官別大分類の心臓障害、血管障害

3) MedDRA 器官別大分類の皮膚および皮下組織障害

4.2.2. 重点調査項目

安全性解析対象 730 例における副作用発現割合は、消化管障害¹⁾ 1.0% (7 例)、心血管系障害⁴⁾ 0.3% (2 例) 及び皮膚・皮膚付属器官障害³⁾ 0.3% (2 例) であり、承認時までの臨床試験 (安全性解析対象症例 3,899 例) における副作用発現割合 (消化管障害¹⁾ 9.3% (362 例)、心臓障害 0.1% (4 例)、血管障害 0.2% (6 例)、脳梗塞・脳出血 0% (0 例) 及び皮膚・付属器官障害³⁾ 2.8% (110 例)) と比べて高くなかった。

4.3. 特定使用成績調査 1 (長期使用)

4.3.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,360 例中 55 例に 68 件の副作用が認められ、主な副作用 (発現割合が 0.2%以上) は表 9 のとおりであった。副作用発現割合は 4.0% (55/1,360 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 25.9% (1,009/3,899 例) より高くなく、投与期間の延長による発現割合の増加傾向も認められなかった。なお、調査において死亡 2 件、喘息発作重積、多発性骨髄腫及びくも膜下出血各 1 件が認められたが、本剤との因果関係は不明であった。

表 9. 特定使用成績調査 1 における主な副作用発現状況

副作用発現時の本剤の投与期間 (休薬期間を含む)	発現割合 (%) (発現例数 / 対象症例数)
1 カ月未満	6.4 (20/314)
1 カ月以上 3 カ月未満	4.5 (14/311)
3 カ月以上 6 カ月未満	2.1 (4/194)
6 カ月以上 9 カ月未満	7.4 (6/81)
9 カ月以上 12 カ月未満	2.3 (1/44)
12 カ月以上	2.4 (10/416)
副作用等の種類	発現症例数 (発現割合%)
神経系障害	5 (0.4)
浮動性めまい	4 (0.3)
胃腸障害	24 (1.8)
胃炎	5 (0.4)
悪心	5 (0.4)
上腹部痛	4 (0.3)
口内炎	4 (0.3)
胃食道逆流性疾患	3 (0.2)
肝胆道系障害	3 (0.2)
肝機能異常	3 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	10 (0.7)
薬疹	6 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.4)

MedDRA/J version 15.1

4.3.2. 重点調査項目

安全性解析対象症例 1,360 例における副作用発現割合は、消化管障害¹⁾ 1.8% (24 例)、心血管系障害²⁾ 0.1% (2 例) 及び皮膚・皮膚付属器官障害³⁾ 0.7% (10 例) であり、それぞれの承認時までの臨床試験における副作用発現割合 (4.2.2. 参照) と比べて高くなかった。

4.4. 特定使用成績調査 2 及び 3 (心血管系有害事象)

4.4.1. 有害事象発現状況

安全性解析対象 10,529 例 (本剤群 5,470 例、非選択的 NSAIDs 群 5,059 例) 中複合心血管系イベント I (心筋梗塞、狭心症、心不全、脳梗塞、脳出血 [くも膜下出血を含む]) として 121 例及び

4) MedDRA 器官別大分類の心臓障害、血管障害、基本語の脳梗塞、脳出血

複合心血管系イベントⅡ（全て⁵⁾の心血管系イベント）163 例が認められ、イベントの内訳は表 10 のとおりであった。当該心血管系イベントは追加調査（特定使用成績調査 3）で入手した、安全性解析対象 112 例のイベントに関連する詳細な情報も合わせて、脳・循環器専門家による委員会により心血管系イベントへの該当性及び診断名が判定された。最終観察時点の本剤の心血管系リスクは、非選択的 NSAIDs と同程度であることが示唆され、特段の問題はないと考える。

表 10. 特定使用成績調査 2 及び 3 における心血管系有害事象発現状況

安全性検討事項	本剤群	非選択的 NSAIDs 群
	発現症例数（発現割合%）	
複合心血管系イベントⅠ	66 (1.2)	65 (1.3)
心筋梗塞	9 (0.2)	4 (0.1)
狭心症	6 (0.1)	16 (0.3)
心不全	17 (0.3)	18 (0.4)
脳梗塞	28 (0.5)	21 (0.4)
脳出血	8 (0.1)	11 (0.2)
複合心血管系イベントⅡ(全てのイベント)	79 (1.4)	84 (1.7)

4.4.2. 重点調査項目

安全性解析対象 10,529 例のうち心筋梗塞、狭心症、心不全、脳梗塞、脳出血の各有害事象発現割合は表 10 のとおりであり、本剤群と非選択的 NSAIDs 群で同程度であった。

4.5. 製造販売後臨床試験

本剤群 76 例、ロキソプロフェン群 76 例、プラセボ群 37 例の安全性解析対象について、主な副作用（本剤群又はロキソプロフェン群で発現割合が 2%以上）は表 11 のとおりであった。副作用発現割合は、本剤群 31.6%（24/76 例）、ロキソプロフェン群 50.0%（38/76 例）、プラセボ群 18.9%（7/37 例）であった。主要評価項目である調整安全性解析対象例⁶⁾における胃・十二指腸潰瘍⁷⁾発現割合は、本剤群 1.4%（1/74 例）、ロキソプロフェン群 27.6%（21/76 例）、プラセボ群 2.7%（1/37 例）であった。

表 11. 製造販売後臨床試験における主な副作用発現状況

副作用の種類	発現症例数（発現割合%）		
	本剤群	ロキソプロフェン群	プラセボ群
胃腸障害	17 (22.4)	36 (47.4)	6 (16.2)
腹部不快感	2 (2.6)	4 (5.3)	0
腹部膨満	0	3 (3.9)	0
上腹部痛	2 (2.6)	1 (1.3)	0
胃炎	2 (2.6)	1 (1.3)	0
便秘	0	2 (2.6)	0
十二指腸炎	0	2 (2.6)	0
下痢	0	2 (2.6)	2 (5.4)
心窩部不快感	1 (1.3)	2 (2.6)	0
びらん性十二指腸炎	1 (1.3)	5 (6.6)	0
胃潰瘍	0	4 (5.3)	0
びらん性胃炎	8 (10.5)	28 (36.8)	3 (8.1)
口内炎	2 (2.6)	0	0
臨床検査	5 (6.6)	3 (3.9)	1 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	2 (2.6)	0
神経系障害	1 (1.3)	4 (5.3)	0
傾眠	1 (1.3)	4 (5.3)	0

MedDRA/J version 13.0

5) 動悸、wolff-parkinson-white 症候群、頻脈、高血圧症（悪化含む）、腎機能障害（悪化含む）及び一過性脳虚血発作等は除く。

6) 1 回以上薬剤を投与され、かつ、ベースライン時及び投与終了時/中止時の内視鏡検査を受けた安全性解析対象症例。

7) 内視鏡検査において直径 3 mm を超える粘膜欠損かつ深さが明確な潰瘍を少なくとも 1 個認める症例を発現症例とした。

4.6. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測可能な重篤な副作用は 1,278 例 1,495 件であり、予測できない重篤な副作用は 439 例 558 件、予測できない非重篤な副作用は 664 例 739 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（重篤な副作用が 5 件以上発現した基本語）は表 12 のとおりであった。

表 12. 再審査期間中に収集された「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,078	1,297	439	558	664	739
感染症および寄生虫症	42	48	37	43	5	5
肺炎	12	12	12	12	0	0
精神障害	49	57	20	26	29	31
譫妄	7	7	7	7	0	0
神経系障害	99	106	56	61	43	45
意識変容状態	5	5	5	5	0	0
傾眠	5	5	5	5	0	0
意識レベルの低下	8	8	8	8	0	0
意識消失	11	11	11	11	0	0
心臓障害	42	43	40	41	2	2
狭心症	10	10	10	10	0	0
不整脈	6	6	6	6	0	0
心房細動	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	77	81	26	29	51	52
間質性肺疾患*	5	5	5	5	0	0
胃腸障害	151	161	51	55	100	106
下痢	6	6	6	6	0	0
胃腸粘膜障害	7	7	7	7	0	0
皮膚および皮下組織障害	76	77	28	29	48	48
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	8	8	8	8	0	0
腎および尿路障害	91	96	18	21	73	75
尿閉	8	8	8	8	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	214	223	70	74	144	149
死亡	9	9	9	9	0	0
顔面浮腫	5	5	5	5	0	0
全身性浮腫	5	5	5	5	0	0
発熱	63	63	21	21	42	42
臨床検査	121	135	46	54	76	81
血中ブドウ糖増加	8	8	8	8	0	0
血圧上昇	8	8	8	8	0	0

MedDRA/J version 17.1

*「使用上の注意」の「重大な副作用」に記載済みだが、致命的な転帰を辿る恐れがある旨の記載がないことから、予測できない副作用とされた。

間質性肺疾患については、再審査期間中の国内副作用の集積に伴い、平成 25 年 9 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に「間質性肺炎」を追記し、注意喚起している。間質性肺疾患のうち死亡に至った 5 件については、本剤との関連性の評価が困難な症例であり、情報が不十分であることから、追加の安全対策を講じる必要はないと考えた。発熱、肺炎、意識消失、死亡、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応及び心房細動については、原疾患等の影響により本剤との関連性の評価が困難な症例であり、現時点で追加の安全対策は不要と考えるが、今後も関連事象も含めた情報収集を継続する。狭心症、不整脈、意識レベルの低下、血中ブドウ糖増加、血圧上昇、尿閉、譫妄、胃腸粘膜障害、下痢、全身性浮腫、傾眠及び顔面浮腫については、初回承認時又は「手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛」の効能・効果の承認時から「使用上の注意」の「その他の

副作用」の項にて注意喚起を行っていること⁸⁾、また、本剤との関連性を評価可能な情報が不足していること、発現傾向の変動が認められていないこと等を踏まえ、追加の対応は不要と判断した。

再審査期間終了後、令和元年 10 月までの期間に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 728 例 802 件、予測できない重篤な副作用は 380 例 489 件であり、感染症報告はなかった。添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用のうち、主な副作用は発熱 14 件、意識消失 13 件、心房細動 12 件、吻合不全及び間質性肺疾患各 10 件、譫妄、発疹、横紋筋融解症、自殺企図及び出血性腸憩室各 7 件、そう痒症、紅斑及び薬疹各 6 件並びに低ナトリウム血症、多形紅斑、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応及び不整脈各 5 件であった。いずれの副作用についても本剤との因果関係の評価するには情報が不足していることから、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断したが、今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意する。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査 1（関節リウマチ・変形性関節症）

調査担当医師による全般改善度⁹⁾の評価及び VAS（Visual Analogue Scale）による患者の疼痛評価の結果は表 13 のとおりであり、他の調査も含めて調査と臨床試験の比較には限界があるため参考に留まるが、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）の結果（関節リウマチ：改善率 26.4%、VAS 平均変化量 -9.4 （ ± 21.15 ）mm。変形性関節症：改善率 69.9%調整済み VAS 平均変化量 -30.6 ）を下回らなかった。

表 13. 関節リウマチ及び変形性関節症に対する全般改善度改善率及び VAS 変化量

対象疾患	1 回投与量	全般改善度 改善率	投与前 VAS 値	投与前値からの VAS 変化量		
				4 週時	12 週時	最終評価時 ^{a)}
関節リウマチ	100 mg	50.9 (148/291)	54.8 $\pm$ 22.7 (207)	-16.1 $\pm$ 18.8 (170)	-23.2 $\pm$ 21.6 (160)	-20.9 $\pm$ 23.9 (207)
	200 mg	59.6 (62/104)	60.5 $\pm$ 25.7 (65)	-15.1 $\pm$ 25.0 (51)	-32.7 $\pm$ 22.8 (52)	-29.0 $\pm$ 25.2 (65)
変形性関節症	100 mg	70.0 (1,812/2,587)	63.0 $\pm$ 19.8 (1,535)	-31.2 $\pm$ 22.4 (1,234)	ND	-32.0 $\pm$ 22.9 (1,535)

全般改善度改善率（%）、（ ）内：「中等度改善」以上の症例／有効性解析対象集団

投与前 VAS 値及び VAS 変化量：平均値 $\pm$ 標準偏差（mm）、（ ）内：例数、ND：測定せず

a) 個々の症例の最終時点

5.2. 使用成績調査 2（手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛）

調査担当医師による全般改善度の評価及び VAS による患者の疼痛評価の結果は表 14 のとおりであり、全般改善度改善率は承認時までの臨床試験の結果（手術後 76.2%、外傷後 87.5%及び抜歯

8) 「血中ブドウ糖増加」は「糖尿病」、「血圧上昇」は「高血圧」及び「高血圧増悪」、「排尿困難」は「尿閉」、「譫妄」は「錯乱状態」、「意識変容状態」は「意識レベルの低下」、「不整脈」は「不整脈」、「頻脈」及び「洞性徐脈」として判断されている。

9) 本剤投与終了時（中止時）に本剤投与開始時と比較して全般改善度を「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 6 段階で評価し、中等度改善及び著明改善を改善例とした「改善例／症例数（判定不能を除く）」の割合を改善率とする。

後 81.0%) を大きく下回らなかった。また、最終評価時において、投与前 VAS 値から 70%程度の改善が認められた。

表 14. 手術後・外傷後・抜歯後疼痛に対する全般改善度改善率及び VAS の変化率

対象疾患	全般改善度改善率	投与前 VAS 値	最終評価時 ^{a)} の VAS 値
手術後の消炎・鎮痛	82.1 (276/336)	68.9±22.3 (249)	18.8±19.77 (249)
外傷後の消炎・鎮痛	89.1 (180/202)	77.6±18.1 (147)	23.6±20.66 (147)
抜歯後の消炎・鎮痛	87.8 (166/189)	65.8±19.3 (95)	15.8±19.86 (95)

投与前及び最終評価時の VAS 値 (mm) : 平均値±標準偏差、() 内 : 例数、a) 個々の症例の最終時点

5.3. 特定使用成績調査 1 (長期使用)

患者評価による疼痛全般改善度改善率は表 15 のとおりであり、承認時までの国内臨床試験における改善率を大きく下回らなかった。VAS の投与開始時からの変化率は表 16 のとおりであり、いずれの疾患においても投与 1 カ月後より減少が認められた。

表 15. 長期使用における全般改善度改善率

対象疾患	全般改善度改善率 (%)			
	承認時までの改善率*	1 カ月後	6 カ月後	12 カ月後
関節リウマチ	21.4~31.9	46.5 (74/159)	62.2 (84/135)	68.8 (75/109)
変形性関節症	66.7~69.9	61.1 (359/588)	67.8 (270/398)	66.8 (159/238)
腰痛症	65.1	59.7 (173/290)	66.1 (127/192)	61.5 (75/122)
肩関節周囲炎	64.9	64.8 (68/105)	76.4 (42/ 55)	60.0 (12/ 20)
頸肩腕症候群	70.0	70.4 (50/ 71)	69.6 (32/ 46)	60.0 (12/ 20)
腱・腱鞘炎	67.1	70.6 (48/ 68)	74.1 (20/ 27)	75.0 (6/ 8)

* : 承認用量による第Ⅱ、Ⅲ相試験の成績

全般改善度改善率 (%)、() 内 : 「中等度改善」以上の症例／有効性解析対象集団

表 16. 長期使用における VAS の変化率推移

対象疾患	投与前実測値	投与前 VAS 値からの変化率				
		1 カ月	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月
関節リウマチ	61.0±23.7 (103)	-24.5±3.6 (88)	-34.6±4.4 (83)	-45.1±4.9 (79)	-50.8±5.1 (62)	-51.5±4.1 (62)
変形性関節症	67.8±20.8 (308)	-37.4±2.6 (265)	-39.9±2.8 (200)	-45.8±3.2 (159)	-53.5±3.4 (106)	-51.4±3.6 (115)
腰痛症	66.9±20.2 (138)	-36.8±3.2 (117)	-47.1±3.8 (91)	-42.5±3.7 (70)	-47.8±3.5 (41)	-44.9±5.1 (43)
肩関節周囲炎	69.1±21.2 (58)	-43.4±5.4 (49)	-56.5±7.0 (29)	-47.7±9.1 (18)	-40.0±10.8 (9)	-40.0±10.5 (13)
頸肩腕症候群	67.3±22.2 (32)	-52.5±6.1 (27)	-59.8±7.0 (25)	-54.2±5.5 (18)	-53.4±7.9 (10)	-58.7±5.9 (11)
腱・腱鞘炎	70.6±24.5 (42)	-49.5±6.0 (36)	-52.7±6.9 (17)	-50.9±10.6 (9)	-74.6±9.1 (4)	-81.1 ^{a)} (2)

投与前実測値 (mm) : 平均値±標準偏差、変化率 (%) : 最小二乗平均±標準誤差、() 内 : 例数

a) 2 例のため平均値のみ記載

5.4. 特定使用成績調査 2 (心血管系有害事象)

本剤投与群について、調査担当医師の評価による全般改善度改善率は関節リウマチ 53.8% (623/1,157 例) 及び変形性関節症 64.3% (2,618/4,071 例) であり、承認時までの臨床試験 (5.3. 表 15 参照) を大きく下回らなかった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内における緊急安全性情報、本剤の回収、出荷停止等の安全性及び有効性に関する重大な措置はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は8件、研究報告は18件であった（表17）。いずれも、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行っており、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。また、再審査期間終了後、令和元年10月までに報告した措置報告2件（⑨及び⑩）及び研究報告4件（⑪2件、⑫及び⑬）についても、いずれも既に添付文書改訂等に係る検討が行われ、⑩に関しては令和元年7月に「相互作用」の「併用注意」の項に抗血小板薬併用時の消化管出血リスクを記載し、注意喚起済みであることから、現時点で更なる安全確保措置は必要ないとする。

表 17. 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 添付文書の PRECAUTIONS への全身型若年性関節リウマチ患者及び小児に投与する際の播種性血管内凝固を含む重篤な有害事象のリスクに関する注意事項の追記（米国）（平成 19 年 2 月） ② lumiracoxib 及び etoricoxib 以外の COX-2 阻害剤（セレコキシブを含む）を、処方せんが不要な医薬品から要処方せん医薬品とする、安全対策措置による取扱い変更の報告（ブラジル）（平成 20 年 10 月） （追加）当該当局による、妊娠中・授乳中の使用に関する項目を含む添付文書の変更要請（平成 21 年 3 月） ③ 製品情報概要の Special warnings and special precautions for use への重度な肝障害の追記及び Undesirable effects への急性汎発性発疹性膿疱症の追記（欧州）（平成 21 年 3 月） ④ NSAIDs による重度の皮膚関連副作用の可能性に関する注意喚起（ニュージーランド）（平成 24 年 6 月） ⑤ 添付文書の CONTRAINDICATIONS の項への活動性消化管出血患者の追記（米国）（平成 25 年 1 月） ⑥ NSAIDs に対する急性腎障害に関する注意喚起（ニュージーランド）（平成 25 年 6 月） ⑦ 添付文書の Undesirable effects への、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms or hypersensitivity syndrome の追記（英国）（平成 25 年 8 月） ⑧ 添付文書の改訂による Fertility, pregnancy and lactation の項等の更新（英国）（平成 26 年 12 月） ⑨ セレコキシブと他の NSAIDs における重篤な心臓及び脳卒中に関するリスク比較の結果に伴う、高用量のセレコキシブ処方情報への追記及び副作用情報モニターの継続の注意喚起（カナダ）（平成 28 年 4 月） ⑩ 添付文書の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項における消化管出血のリスクを高める要因として記載されていた「アスピリン」の「抗血小板薬（アスピリン等）」への変更（米国）（令和元年 5 月）
研究報告	⑪ 本剤の心血管系イベントの発現リスクに関する報告（17 件） ⑫ 妊娠中の非アスピリン系 NSAIDs 服用による流産・早産リスクの増加に関する報告（2 件） ⑬ 本剤のアルツハイマー型認知症のリスクに関する報告（2 件） ⑭ 本剤の急性膵炎発現リスクに関する報告（平成 28 年 3 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上