

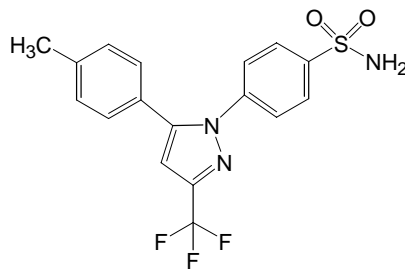
審査報告書

平成 18 年 10 月 10 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]	①セレコキシブ、②セレコックス錠 100 mg、③セレコックス錠 200 mg
[一 般 名]	セレコキシブ
[申 請 者 名]	①ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）、②③山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）
[申請年月日]	平成 14 年 12 月 17 日
[剤型・含量]	1 錠中にセレコキシブを 100 mg 又は 200 mg 含有する素錠
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：381.37

化学名：

（日本名） 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

（英名） 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 18 年 10 月 10 日

[販 売 名] ①セレコキシブ、②セレコックス錠 100 mg、③セレコックス錠 200 mg
[一 般 名] セレコキシブ
[申 請 者 名] ①ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）、②③山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）
[申請年月日] 平成 14 年 12 月 17 日
[審査結果]

提出された資料から、関節リウマチ、変形性関節症の消炎・鎮痛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、関節リウマチの消炎・鎮痛に対しては国内で実施されたプラセボを対照とした後期第Ⅱ相試験及びロキソプロフェンナトリウムを対照とした第Ⅲ相試験成績等から、変形性関節症の消炎・鎮痛に対しては国内で実施されたプラセボ及びロキソプロフェンナトリウムを対照とした第Ⅲ相試験の成績等から示されたと判断する。また、安全性については、海外で本剤を含む COX-2 選択的阻害剤等の投与によりリスクの増加が報告されている心血管系事象、及び本剤の国内臨床試験で認められている消化器系及び皮膚・皮膚付属器関連事象等については注意が必要で、長期投与時の安全性、併用薬の影響等も含めて製造販売後に更に検討する必要があると考える。また、心機能障害、消化性潰瘍、肝機能障害、腎機能障害のある患者や高齢者等へ本剤を投与する場合には慎重な対応が必要と考える。

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、下記の効能・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

[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：
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。

審査報告（1）

平成 18 年 7 月 9 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	①セレコキシブ、②セレコックス錠 100 mg、③セレコックス錠 200 mg
[一 般 名]	セレコキシブ
[申 請 者 名]	①ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）、②③山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）
[申請年月日]	平成 14 年 12 月 17 日
[剤型・含量]	1 錠中にセレコキシブを 100 mg 又は 200 mg 含有する素錠
[申請時効能・効果]	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、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎
[申請時用法・用量]	慢性関節リウマチ： 通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回、朝・夕に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 600 mg を限度とする。 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 400 mg を限度とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

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、炎症部位における COX-2 によるプロスタグランジン（PG）E₂ 等の炎症性メディエータ生成を抑制し、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の低減を期待して開発された。本薬を有効成分とする経口剤は、米国において「変形性関節症及び関節リウマチの徴候及び症状の軽減」で 1998 年 12 月に承認を取得し、その後、家族性大腸腺腫症（FAP）における腺腫性結腸直腸ポリープ数の減少、急性疼痛管理、原発性月経困難症、強直性脊椎炎の徴候及び症状の軽減の適応を取得している。2006 年 6 月現在、

■中の■異性体に起因する副生成物である類縁物質A*を■%以下、その他を■%以下、最終的に総量を■%以下と規定している。

原薬の安定性については、長期保存試験（ポリエチレン袋、25°C/60%RH/暗所、60 カ月）、加速試験（ポリエチレン袋、40°C/75%RH、6 カ月）及び苛酷試験（光 [シャーレ（開放）、白色蛍光灯（総照度 120 万 lx・hr）及び近紫外線蛍光灯（総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m²）]）が実施され、長期保存試験及び加速試験では性状（外観）、定量、分解物、水分、融点、示差走査熱量分析、粉末 X 線回析が、苛酷試験では性状（外観）、定量、分解物が検討された。その結果、いずれにおいても品質の変化は認められず、原薬のリテスト期間は気密容器に保存するとき 5 年間と設定された。

< 審査の概略 >

機構は、原薬の純度試験（類縁物質）について、申請時には類縁物質A*を■%以下、その他を■%以下、総量を■%以下と規定していたが、申請された製法で製造されたロットでは、類縁物質A*は約半数のロットで、またその他の類縁物質についてはすべてのロットで「定量限界以下」又は「検出せず」であることから、規格値について申請者の見解を求めた。

申請者は、類縁物質A*については旧製法で製造されたロットを除いた開発段階及びパイロットスケールのロット分析の測定値（平均値+3σ = ■%）を基に■%と規定したことから妥当であるとし、その他の類縁物質についてはほとんど検出されていないことから類縁物質の総量の規格値を見直して■%以下から■%以下に変更すると説明した。

機構は、原薬の規格及び試験方法で設定している重金属試験、強熱残分、粒子径について、日本薬局方（日局）以外の方法が設定されていたことから、試験方法及び規格値の妥当性について申請者に説明を求めた。

重金属試験及び強熱残分は日局の方法に準ずると変更された。粒子径について申請者は、原薬の■を■製剤化工程を容易にする目的で■しておりその粒子径を管理する必要があり、そのため■の■に一致する粒子径を規格として規定し、標準的なふるいによる粒子径の分析方法では■の■のものが測定できないため■を採用し、規格は実生産工程ロットから得られた■の■の最■値を考慮して■と規定したと説明した。

機構は、粒子径が規格値として規定された経緯を踏まえ、安定性試験において測定項目としなかった理由及びその妥当性について申請者に見解を求めた。

申請者は、原薬は安定性試験で分解が認められず、■の変化も認められないこと、また一般特性として吸湿性を示さないことから、保存期間中に塊になる或いは粒子径が変化することはないと考えられ、安定性試験の試験項目として設定しないことは妥当と考えると説明した。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、界面活性剤、結合剤、滑沢剤により構成される割線の入った白色の素錠である。包装形態は、一次包装が PTP 包装（ポリプロピレン、アルミニウム）又はボトル包装（ポリエチレン、ブリキ）、また二次包装は紙ケース又はポリプロピレン製ピローフィル

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

ムとされ、有効成分セレコキシブを 100 mg 含有する 100 mg 錠、並びに 200 mg 含有する 200 mg 錠が申請されている。

本薬は海外ではカプセル剤として開発されたが、国内ではより嗜好される製剤として錠剤が開発された。国内で実施した臨床試験では、第 I 相試験で含量 100 mg の海外カプセル剤、初期第 II 相試験で含量 25 mg、50 mg、100 mg 及び 200 mg の海外カプセル剤を用い、後期第 II 相試験で含量 25 mg、50 mg 及び 100 mg の錠剤、第 III 相試験で含量 100 mg 及び 200 mg の錠剤が使用された。これらの試験に用いられた錠剤とカプセル剤については溶出試験が行われ、いずれも 15 分で 80% 溶出した。初期第 II 相試験で使用した 100 mg 海外カプセル剤と後期第 II 相試験で使用した 100 mg 錠については、日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験が実施された（臨床薬物動態の項参照）。また申請製剤である 100 mg 錠と 200 mg 錠については溶出試験により生物学的に同等であるとされた。

錠剤の製造工程は、結合剤溶液調製工程、予備混合/造粒/整粒/乾燥工程、篩過/整粒工程、一次混合/二次混合工程、打錠工程、PTP 包装又はボトル包装工程からなる。重要工程及び重要中間体は規定されていない。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、質量偏差試験、溶出試験、含量が設定されている。純度試験（類縁物質、残留溶媒）及び微生物限度試験については、検討されたが規格には設定する必要がないと結論された。

製剤の安定性については、100 mg 錠及び 200 mg 錠のプラスチックボトル包装品（500 錠及び 1000 錠入り）並びに PTP 包装品（14 錠シート）について、長期保存試験（25°C/60%RH/暗所、36 カ月）及び加速試験（40°C/75%RH/暗所、6 カ月）が実施された。なお、加速試験については PTP 包装品（14 錠シート×100/ピロー）でも実施された。また、100 mg 錠及び 200 mg 錠について苛酷試験（温度 [プラスチックボトル（密栓）、25°C/60%RH/暗所、6 カ月]、温湿度 [プラスチックボトル（開放）、25°C/75%RH/暗所、6 カ月]、光 [シャーレ、昼光色蛍光灯（100 lux）、8 週間]）が実施され、いずれの保存条件においても性状（外観）、分解物、硬度、質量変動、溶出試験及び含量について検討された。その結果、長期保存試験においては、PTP 包装でわずかに質量の増加が認められたが、その他の測定項目で変化は認められなかった。苛酷試験（温度）においては、100 mg 錠では 6 カ月を経過した時点で、200 mg 錠では 3 カ月を経過した時点で錠剤の表面にわずかに褐色の斑点が認められたが、その他の測定項目は試験開始時と比べて変化は認められなかった。また苛酷試験（温湿度）及び加速試験の PTP 包装において、硬度の増加及びわずかな質量の増加が認められたが、その他の測定項目においては、試験開始時と比べて変化は認められなかった。苛酷試験（光）及び加速試験のプラスチックボトル包装品では、すべての測定項目において、試験開始時と比べて変化は認められなかった。

以上の結果から、100 mg 錠及び 200 mg 錠のプラスチックボトル包装品（密栓）及び PTP 包装品は、室温保存するとき 3 年間安定であるとされ、本剤の有効期間は 3 年と設定された。

<審査の概略>

機構は、製剤の製造工程において重要工程を規定せず、工程管理及び管理値を規定しないことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、製造工程開発の過程で各工程における製造条件の許容幅が充分広いことを確認しており、適切に管理された製造環境、製造設備及び作業基準で製造する限り品質に大きく影響する工程はないと考えたので重要工程を規定しなかった。しかしながら、本剤の有効成分含量を保証する上で、■■■■■を決定する■■■■■工程が最も重要と考えられるので、これを重要工程として位置付けると回答した。

機構は、PTP 包装の製剤の加速試験で、硬度の増加及び質量のわずかな増加が見られている理由を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。■■■■■と■■■■■を比較すると■■■■■は■■■■■の方が高いため、PTP 包装で■■■■■に起因するわずかな質量増加に至ったと推察される。硬度についても■■■■■で増加が認められるので■■■■■が示唆されるが、メカニズムは不明である。しかしながら、これらの条件下で保存された錠剤は、性状、溶出性、含量などの品質に問題はなく、また硬度の増加は分割性に問題を生じないことが確認されていると回答した。

機構は、製剤の苛酷試験（温度 [プラスチックボトル（密栓）、■■■■■℃/■■■■■/暗所、6 カ月]）において、100 mg 錠では保存期間 ■■■■ カ月から、また 200 mg 錠では ■■■■ カ月で性状（外観）に「わずかに褐色の斑点」が生じた理由及び品質への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。認められた変化の原因を確認するため ■■■■℃における各種添加剤単独及びセレコキシブ原薬と各種添加剤の配合変化試験を実施した。その結果、外観変化は■■■■■である■■■■■の外観変化に起因することを示唆する結果が得られ、この変化は■■■■■である■■■■■及び■■■■■である■■■■■が共存することにより促進されていることが明らかとなった。したがって当該変化は、製剤中の添加剤である■■■■■と■■■■■、■■■■■と■■■■■の添加剤同士の配合変化による外観変化であると考えられる。これらの配合変化試験においても原薬含量の変化及び類縁物質の生成が認められず、また外観変化が苛酷試験条件下だけで認められたことを考慮すれば、通常の保存条件下では本剤の品質は保証されると考える。

以上より、機構は原薬及び製剤の規格、試験方法の設定、設定された製剤の保存条件及び有効期間は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の効力を裏付ける試験として、シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害の選択性を検討した組換えヒト COX 及びヒト由来細胞を用いた *in vitro* 試験及びラットカラゲニン誘発空気嚢モデルを用いて炎症局所と胃組織のプロスタグランジン（PG）E₂ 含量を測定した *in vivo* 試験、抗炎症作用を検討したラットカラゲニン誘発足浮腫及びラットアジュバント関節炎モデル、鎮痛作用を検討したラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデル及びラットアジュバント関節炎による慢性疼痛モデル、消化管粘膜障害作用を検討した *in vivo* 試験及び血小板機能に対する作用を検討した *in vitro* 試験の

成績が提出された。また、本薬の2種の代謝物のCOX阻害作用が *in vitro* 試験において検討されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) COX阻害の選択性(添付資料4.2.1.1-1~4,5(参))

組換えヒトCOX-1及びCOX-2において、本薬はCOX-1及びCOX-2によるアラキドン酸(AA)からのPGE₂産生を濃度依存的に阻害し、50%抑制濃度(IC₅₀)値はそれぞれ15及び0.042 µMであった。COX-1及びCOX-2によるPGE₂産生に対するインドメタシンのIC₅₀値は、それぞれ0.82及び1.8 µMであった。本薬のIC₅₀値のCOX-1/COX-2比は360であり、インドメタシンでは0.46であった。

本薬の細胞におけるCOX阻害選択性を検討する目的で、COX-1を常時発現しているヒト組織球性リンパ腫細胞(U-937細胞)及び組換えヒトIL-1βで刺激してCOX-2を発現させたヒト皮膚線維芽細胞(CCD-27SK細胞)を用いた。本薬はU-937細胞及びCCD-27SK細胞におけるAAからのPGE₂産生を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値はそれぞれ2.8及び0.091 µMであり、COX-1/COX-2比は31であった。一方、インドメタシン、ジクロフェナク、ロキソプロフェン-SRS(ロキソプロフェンの活性代謝物)、イブプロフェン及びナプロキセンのIC₅₀値のCOX-1/COX-2比はそれぞれ、0.11、0.60、0.014、0.66及び0.13であった。

本薬10 µMの各種受容体及び酵素に対する作用を検討した結果、ドーパミン取り込みを60%抑制した以外は、各種受容体に対する本薬の作用は弱く、各種酵素(アンジオテンシン変換酵素、アデニレートシクラーゼ、グアニレートシクラーゼ、プロテインキナーゼC及び上皮成長因子-チロシンキナーゼ)に対する阻害率は10%未満であった。

ラットカラゲニン誘発空気嚢モデルにおける炎症局所と胃組織のPGE₂含量を測定することにより *in vivo* における本薬のCOX-2阻害選択性が検討された。本薬(0.1~10 mg/kg)を炎症惹起2時間前に単回経口投与することにより、空気嚢内滲出液中PGE₂含量は用量依存的に減少し、50%有効量(ED₅₀)値は0.72 mg/kgであった。本薬は最低用量の0.1 mg/kgから胃組織PGE₂含量を減少させる傾向を示したが、最高用量10 mg/kgまで溶媒に比して有意な差を示さなかった。なお、本薬200 mg/kgを経口投与したとき、胃組織PGE₂含量は約40%減少した。

以上より、分子、細胞及び個体レベルにおける本薬のCOX-2阻害作用及びCOX-1に比してCOX-2への阻害の選択性が示唆された。

2) 抗炎症作用(添付資料4.2.1.1-6,7)

ラットカラゲニン誘発足浮腫モデルを用いて急性炎症に対する本薬の効果が検討された。炎症惹起2時間前の単回経口投与により本薬(0.3~30 mg/kg)、インドメタシン(0.3~30 mg/kg)、ジクロフェナク(0.28~28 mg/kg)及びロキソプロフェン(0.24~24 mg/kg)は、いずれも用量依存的に足浮腫及び浮腫足滲出液中PGE₂産生を抑制した。本薬の足浮腫とPGE₂産生抑制には相関性が認められたが、インドメタシン、ジクロフェナク及びロキソプロフェンでは、足浮腫抑制に比してPGE₂産生抑制においてより高い効果が認められた。

ラットアジュバント関節炎モデルを用いて関節リウマチにみられる関節腫脹、骨破壊等の慢性

炎症に対する本薬の作用を検討した。関節炎惹起後 15 日目から 1 日 2 回 10 日間反復経口投与により本薬 (0.1~3 mg/kg/day)、ロキソプロフェン (0.1~3 mg/kg/day) 及びインドメタシン (0.01~1 mg/kg/day) は、いずれも用量依存的にアジュバント非注射足の足腫脹を抑制した。腫脹抑制率から求めた ED₅₀ 値は、本薬 0.42、ロキソプロフェン 1.7 及びインドメタシン 0.18 mg/kg/day であった。また、X 線写真による骨、軟骨組織及び関節滑膜の変化をスコア化して評価すると、本薬及びインドメタシンは溶媒と比較して骨膜炎、骨破壊を有意に抑制し、ロキソプロフェンでも抑制傾向が認められた。なお、いずれの薬物も軟骨組織破壊には影響を与えなかった。

以上より、本薬は既存の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) と同様に抗炎症作用を有することが示唆された。

3) 鎮痛作用 (添付資料 4.2.1.1-7, 8)

ラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデルを用いて急性炎症性疼痛に対する本薬の効果が検討された。カラゲニン投与 4 時間後の単回経口投与により本薬 (0.3~30 mg/kg)、インドメタシン (0.3~30 mg/kg)、ジクロフェナク (0.28~28 mg/kg)、ロキソプロフェン (0.24~24 mg/kg) 及びナプロキセン (0.3~30 mg/kg) は、薬剤投与 2 時間後の温熱侵害刺激による逃避反応を示すまでの時間を用量依存的に延長させ、ED₃₀ 値はそれぞれ 0.81、2.1、1.3、1.6 及び 2.8 mg/kg であった。いずれの薬物も脳脊髄液及び浮腫足滲出液 PGE₂ 含量を有意に減少させたが、本薬のみ浮腫足滲出液中の PGE₂ 含量増加を完全に抑制しなかった。

ラットアジュバント関節炎モデルを用いて関節リウマチ等の慢性疼痛に対する本薬の効果が検討された。関節炎惹起後 15 日目から 1 日 2 回 10 日間の反復経口投与により本薬 (0.1~3 mg/kg/day)、ロキソプロフェン (0.1~3 mg/kg/day) 及びインドメタシン (0.01~1 mg/kg/day) は関節炎発症ラットにおけるアジュバント非注射足の足根関節の屈曲による啼鳴頻度を有意に減少させた。

以上より、本薬は既存の NSAID と同様に鎮痛作用を有することが示唆された。

4) 消化管粘膜障害作用 (添付資料 4.2.1.1-9)

正常ラットへの単回経口投与により本薬 (1~200 mg/kg) は、胃及び小腸の粘膜障害を惹起しなかったが、インドメタシン (0.5~16 mg/kg)、ロキソプロフェン (0.24~81 mg/kg)、ジクロフェナク (0.28~93 mg/kg) 及びナプロキセン (0.3~100 mg/kg) は、胃及び小腸の粘膜障害を用量依存的に惹起し、胃に対して 50%の動物が消化管粘膜障害を発現する用量(UD₅₀)値はそれぞれ 2.9、6.1、5.0 及び 4.7 mg/kg であり、小腸に対する UD₅₀ 値はそれぞれ 5.7、8.0、12 及び 11 mg/kg であった。また、本薬は 200 mg/kg まで胃組織 PGE₂ 含量に影響を及ぼさなかったが、インドメタシン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びナプロキセンは、胃組織 PGE₂ 含量を用量依存的かつ有意に減少させた。

正常ラットへの 1 日 2 回 10 日間の反復経口投与により本薬 (2~200 mg/kg/day) は胃及び小腸粘膜障害を惹起しなかったが、インドメタシン 4 mg/kg/day は小腸粘膜障害作用を示した。

以上より、本薬は既存の NSAID に比して消化管傷害を誘発する可能性が低いと考察されている。

5) 血小板機能に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-10, 11)

本薬（1、10及び100 mg/kg）は、単回経口投与後のラット末梢血をカルシウムイオノフォアで刺激して誘発したトロンボキサン（TX） B_2 産生に有意な影響を及ぼさなかったが、インドメタシン1 mg/kgはTX B_2 産生を有意に抑制させた。

ヒト末梢血から得られた血小板において、本薬（0.3～30 μ M）は臨床推奨用量における血漿中未変化体濃度（3.1 μ M）でAA惹起ヒト血小板凝集を抑制しなかったが、ロキソプロフェン-SRS及びインドメタシンは0.3～30 μ M、ジクロフェナクは0.3～10 μ M、イブプロフェンは10～300 μ M（各薬物の臨床投与量の血漿中未変化体濃度は、それぞれ3.4、2.8、1.3及び80 μ M）により濃度依存的に血小板凝集を抑制した。

以上より、本薬は既存のNSAIDに比して出血時間を延長させる可能性は低いと考察されている。

（2）副次的薬理試験

1）解熱作用（添付資料4.2.1.2-1）

ラット腹腔内への細菌性発熱物質であるリポポリサッカライド（LPS）投与5時間後に本薬、インドメタシン、ジクロフェナク及びイブプロフェンを単回経口投与すると薬剤投与2時間後においてLPSによる体温上昇を用量依存的に抑制し、ED₅₀値はそれぞれ1.3、21、0.47及び2 mg/kgであった。

以上より、本薬は既存のNSAIDと同様に解熱作用を有することが示された。

2）代謝物のCOX阻害作用（添付資料4.2.1.1-1）

本薬の2種の代謝物であるベンジル水酸化体（SC-60613）及びカルボン酸体（SC-62807）は、100 μ Mの濃度で組換えヒトCOX-1及びCOX-2に対して50%以上の阻害を示さなかった。

以上より、本薬代謝物のCOX阻害による薬理作用発現の可能性は低いと考察されている。

（3）安全性薬理試験

安全性薬理試験は、2003年7月1日以前に従来の一般薬理試験として実施されている。なお、1999年に実施された一般薬理試験は申請資料の信頼性の基準を満たしていない部分が散見されるとの理由により、参考資料として申請されている。

1）中枢神経系に及ぼす影響（添付資料4.2.1.3-1, 7, 8（参））

本薬20 mg/kgの単回経口投与はラットの一般症状に影響を及ぼさなかった。4日間反復経口投与により本薬20 mg/kg/dayはラットの後肢握力及び自発運動量を軽度低下させ、5 mg/kg/dayは低用量ペンテトラゾール誘発痙攣を抑制し、5及び20 mg/kg/dayはヘキソバルビタール誘発睡眠における睡眠時間を短縮させた。マウスにおいて本薬50、150及び500 mg/kgの単回経口投与は、一般症状、機械的侵害疼痛反応及び正常体温に影響を及ぼさなかったが、50 mg/kg以上で酢酸誘発疼痛反応の抑制及び150 mg/kg以上で抗痙攣及び睡眠時間延長作用が認められた。

ラットにおける後肢握力の低下及び抗痙攣作用は用量依存性を示さず、自発運動量の低下は一過性的変化であり、マウスにおける抗痙攣作用及び睡眠延長作用は150 mg/kg以上の高用量でのみ認められたことから、本薬が抑制性的中枢作用を示す可能性は低いと考察されている。なお、

ラットにおいて、本薬 5 及び 20 mg/kg/day の用量でヘキソバルピタール睡眠時間の短縮が認められたが、中枢性 PG は鎮静作用を有し、ヘキソバルピタール睡眠を延長させることが知られており、ラット脳では COX-2 が恒常的に発現していることから、本薬の睡眠短縮作用は COX 阻害作用に基づく可能性が示唆されたとしている。本薬 50 mg/kg による酢酸誘発疼痛反応の抑制は、炎症モデルにおける抗炎症及び鎮痛作用発現用量に比べると高用量であること及び非選択的 COX 阻害薬が有効であることから COX-1 阻害に基づく可能性が示唆されたとしている。

2) 呼吸循環器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-2, 3, 4 (参), 5 (参), 8 (参))

モルモット摘出乳頭筋の活動電位及びヒト胎児腎臓細胞 (HEK293 細胞) に発現させたヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (HERG) チャネルを介する K⁺電流に対し、本薬 10 µM は影響を及ぼさなかった。麻酔モルモットにおいて、本薬の静脈内投与 (12 mg/kg/15min の負荷投与後、0.141 mg/kg/min の 45 分間維持投与) により収縮期血圧及び平均血圧の上昇が認められたが、他の循環器及び呼吸器に関連するパラメータは影響を受けなかった。麻酔イヌにおいて、本薬の静脈内投与 (1.4 及び 4 mg/kg/15min の負荷投与後、それぞれ 0.104 及び 0.311 mg/kg/15min の維持投与) により左室拡張期血圧の軽度上昇及び 200 mg/kg の十二指腸内投与で大腿動脈血流量の増加傾向が認められた。

麻酔モルモットにおいて、本薬は収縮期血圧及び平均血圧を有意に上昇させたが、このときの血漿中濃度は臨床推奨用量 (200 mg 単回経口投与時) における血漿中濃度の約 3.4 倍に相当する。また、麻酔イヌにおいて、本薬を静脈内投与した際に認められた左室拡張期血圧の上昇は軽度であり、更に、第 2 誘導心電図等その他のパラメータは影響を受けなかったことから、血圧上昇等、呼吸循環器系で認められた本薬による変化が臨床における有害事象に関連する可能性は低いと考察されている。

3) 腎機能及び消化器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-6, 7, 8 (参))

ラット 4 日間反復経口投与試験において、本薬 100 mg/kg/day で垂涎及び血中コレステロールの軽度上昇並びに尿中 Na⁺及び Cl⁻排泄量の減少が認められたが、尿量及び腎組織・消化管の剖検では薬物に起因する変化は認められなかった。ラット単回経口投与試験では、15 mg/kg 以上で尿量の減少及び尿浸透圧の上昇、50 mg/kg 以上で尿中 Na⁺及び Cl⁻排泄量の減少が認められたが一過性の変化であった。腎機能には PGE₂、PGI₂ 等の関与が知られており、これら腎機能の変化は本薬による COX 阻害に起因する可能性があると考えられている。マウス及びラットにおいて、本薬は消化管輸送能に影響しなかった。

4) 自律神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-7, 8 (参))

モルモット摘出回腸において、本薬 4 µM 以上で自動運動及び各種作動薬による収縮の抑制作用が認められた。

5) 代謝物の一般薬理試験 (添付資料 4.2.1.3-9)

本薬の主要代謝物である SC-62807 (カルボン酸体) は、15 及び 50 mg/kg の静脈内投与でマウ

スの一般症状に対し影響を及ぼさなかった。

以上より、本薬の安全性薬理試験において睡眠及び腎機能の抑制が比較的低用量から認められ、本作用と COX 阻害作用の関連性が示唆されたが、いずれも臨床試験成績において高度の有害事象として認められておらず、本薬の臨床使用上問題になる可能性は低いと考察されている。

(4) 薬力学的相互作用 (添付資料 4.2.1.4-1)

マウスにおいて、ニューキノロン系抗菌薬 (エノキサシン、ロメフロキサシン、シプロフロキサシン及びレボフロキサシン) とフェンブフェン (200 mg/kg)、インドメタシン (500 mg/kg) 及びナプロキセン (500 mg/kg) の併用経口投与により痙攣を誘発したが、本薬 (500 mg/kg) との併用経口投与では、いずれの抗菌薬とも痙攣誘発作用を示さなかった。

以上より、本薬は一部の NSAID とニューキノロン系抗菌薬の併用により稀に認められる痙攣を誘発する可能性は低いと考察されている。

<審査の概略>

(1) COX-2 の心血管系事象への関与について

機構は、COX-2 を選択的に阻害することで PG 生合成経路のバランスが崩れ、心筋梗塞等の心血管系障害が生じやすくなる可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PGI₂ は血小板活性化の抑制と血管平滑筋の弛緩作用を示し、TXA₂ は血小板活性化と血管平滑筋の収縮作用を示すことから、この両者のバランスが血栓傾向や心筋梗塞の要因として重要であると考えられている。NSAID は、COX-1 及び COX-2 を非選択的に阻害するため血管内皮細胞からの PGI₂ と血小板からの TXA₂ のバランスには影響を与えないと考えられるのに対し、COX-2 選択的阻害薬は TXA₂ 産生を抑制せず、心血管系に有益な働きをする PGI₂ の産生を抑制することにより血栓傾向となるとされている。

以上の仮説は、PGI₂ 受容体 (IP) 欠損マウスにおける血栓形成及びカテーテルによる冠動脈障害による血管増生、TXA₂ 産生亢進及び血小板の活性化が、IP 及び TXA₂ 受容体 (TP) 両受容体欠損マウスでは認められなかったこと、電気刺激による冠動脈血栓モデルにおける COX-1 選択的阻害薬であるアスピリンの抗血栓効果を本薬が阻害することからも支持されている (Cheng Y et al, *Science* 296: 539-41, 2002、Hennan JK et al, *Circulation* 104: 820-5, 2001)。また、ウサギにおける虚血性プレコンディショニングはその後の心虚血による心筋梗塞を抑制し、本薬がその心保護作用を阻害することから、COX-2 由来の PG が心保護機能に関連していると考えられる (Shinmura K et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10197-202, 2002)。

一方、COX-2 選択的阻害薬 SC-236 (本薬の類縁物質) は、ラット及びイヌにおける電気刺激による閉塞性血栓の発生率及びアスピリンによる抗血栓効果に影響を及ぼさず (Girard TJ, Pfizer document number D04CM0074, 2005)、APPROVe 試験では類薬である rofecoxib を投与された患者の心血管系のリスクがアスピリン併用の有無によらず増大していた。また、冠動脈への AA 投与は PGI₂ 産生を亢進することにより血管を拡張し、その血管拡張をナプロキセンは有意に阻害したが、

SC-236 は影響を及ぼさなかったことから、AA による冠動脈の拡張は主として COX-1 由来の PGI₂ によるものと考えられた (Gross GJ & Moore J, *Pharmacology* 71: 135-42, 2004)。選択的な COX-2 阻害による心保護作用・抗血栓作用を示す PGI₂ の産生抑制が心血管系事象のリスクを上昇させるかについては、病態モデルにより相反する結果が示されている。さらに、心筋梗塞部位において PGI₂ の産生が低下した場合、血管拡張作用及び血小板凝集阻害作用を有する一酸化窒素 (NO) がその機能を代償すると考えられる (Yamamoto T et al, *Pharmacology* 63: 28-33, 2001)。

したがって、これまで得られている非臨床試験の成績からは、COX-2 選択的阻害薬が臨床における心血管系障害のリスクを増大するか否かを非臨床データのみから推定することは困難であると申請者は説明した。

機構は、本薬と rofecoxib の心血管系リスクの相違について薬理的考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。

1) COX-2 選択性について

FitzGerald らは、本薬と rofecoxib の心血管系リスクの違いについて、本薬の COX-1 に対する COX-2 の選択性が rofecoxib より低く、そのため本薬が抗血小板作用を示す可能性を挙げている (FitzGerald GA et al, *New Engl J Med* 345: 433-42, 2001)。しかし、本薬を高用量 (1200 mg BID) 投与した場合においても、*ex vivo* での血小板凝集は投与前あるいはプラセボ投与より抑制されることはなかった (Leese PT et al, *J Clin Pharmacol* 40: 124-32, 2000)。

2) COX-2 選択的阻害薬の化学的構造の相違について

メチルスルホン基を有する rofecoxib は、COX-2 阻害とは無関係の機序を介して LDL 及び細胞膜リン脂質の両方の酸化障害を促進し、マクロファージが酸化 LDL の取り込みに伴って活性化されると (Steinberg D et al, *N Engl J Med* 320: 915-24, 1989、Steinbrecher UP et al, *J Biol Chem* 264: 15216-23, 1989)、血管内皮及び内膜下組織に炎症が生じ (Koenig W, *Cardiol Rev* 9: 31-35, 2001)、泡沫細胞産生と内皮機能不全を起こす (Steinberg D, *J Biol Chem* 272: 20963-6, 1997)。さらに、脂質の過酸化過程でフリーラジカルが AA を非酵素的に攻撃すると、TXA₂ と同様の生物活性を持つ 8-epi PGF_{2α} が生成される (Lawson JA et al, *J Biol Chem* 274: 24441-4, 1999)。*in vitro* において、rofecoxib の存在下では、酸化 LDL 及びイソプロスタノール類の生成がいずれも有意に増加するが、スルホンアミド基を持つ本薬の存在下では増加しないことが示されている (Walter MF et al, *Atherosclerosis* 177: 235-43, 2004)。

3) rofecoxib の代謝物の心血管系に及ぼす影響について

本薬はチトクローム P450 を介して不活化されるようにメチル基が付加されているため、予測性の高い代謝を受けるが (Garnett WR, *Pharmacotherapy* 21: 1223-32, 2001)、rofecoxib は細胞質還元酵素 (5-β-レダクターゼ) を介して不活化されるため、様々な代謝物を生成する (Halpin RA et al, *Drug Metab Dispos* 30: 684-93, 2002)。さらに rofecoxib は、酸素と反応して活性酸素種を生成する可能性があり (Nicoll-Griffith DA et al, *Bioorg & Med Chem Lett* 10: 2683-6, 2000)、この活性酸素種が脂質を酸化し、血管拡張の重要なメディエータである NO の生体内利用率を低下させる。また、rofecoxib は酸素に富む組織を循環している間に自然酸化され、その代謝産物であるアルデヒド及び無水物が生体分子 (特にアミノ酸) の求核基と反応することが示され (Reddy LR and Corey EJ,

Tetrahedron Letters 46: 927-9, 2005)、これが rofecoxib を長期間投与した場合のみヒトの心血管系に影響を及ぼす可能性が指摘されている。

したがって、rofecoxib と本薬を含む他の COX-2 選択的阻害剤で認められた心血管系リスクの差を FitzGerald の仮説に沿って説明することは不十分であり、すべての COX-2 選択的阻害剤に共通する作用ではないと申請者は説明した。

機構は、COX-2 選択的阻害剤による心血管系リスクについては、薬理的機序は完全に解明されていないものの、本薬より COX-2 選択性が高い COX-2 阻害剤である valdecoxib の臨床試験で、心血管バイパス手術後のリスクの高い患者において心血管系障害のリスクの有意な増加が報告されていること (Nussmeier NA et al, *N Engl J Med* 352: 1081-91, 2005) からも、申請者の主張する rofecoxib の特異な薬理作用が原因とするよりも、COX-2 選択的阻害剤のクラス効果としての可能性があると考える(「4. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

(2) 腎機能に及ぼす影響について

機構は、安全性薬理試験において認められた本薬の腎機能に及ぼす影響が臨床上問題になる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、PGE₂、PGD₂、PGI₂、PGF_{2α} は塩類及び水の排泄を促進し、また PGE₂ はヘンレ上行脚から集合管にかけての Na⁺及び Cl⁻の再吸収を阻害してこれらの排泄を促進するが、本薬は 15 mg/kg の経口投与によりラットにおいて尿量減少、また 50 mg/kg 以上の経口投与により Na⁺排泄及び Cl⁻排泄の減少、並びに Na⁺/K⁺比の低下等の PG 類の腎臓における作用とは逆の作用を示すことから、本薬の腎機能に及ぼす影響は、COX 阻害に伴う PG 産生阻害に起因する可能性が考えられると説明した。また、ラットを用いた薬物動態試験 (2.6.4) では本薬 10 mg/kg を単回経口投与時の C_{max} (2.43 µg/mL) はヒトへの 200 mg 単回投与時における C_{max} (1.18 µg/mL) の 2.1 倍に達するが、本薬の臨床薬物動態には個体間変動が生じる可能性があることから、本薬 15 mg/kg 経口投与によりラットで認められた腎機能への影響が臨床において認められる可能性は否定できないと考察されている。

機構は、本薬の腎機能抑制作用が併用薬との薬力学的相互作用に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

PG は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系の一部として血液量の減少に反応した腎からのレニン放出促進、及び高レニン状態でも腎灌流を維持するためにアンジオテンシン II の血管収縮抑制を介して体液量の恒常性維持に寄与している。申請者は、COX-2 ノックアウトマウス及び COX-2 選択的阻害薬を用いた検討において、ACE 阻害薬、ループ利尿薬及びチアジド系利尿薬による腎組織中のレニン mRNA の誘導が阻害されることから、COX-2 選択的阻害薬との併用によりこれら薬剤の効果を減弱する可能性があるが (Cheng HF et al, *Am J Physiol* 280: F449-56, 2001、Cheng HF et al, *Am J Physiol* 283: R638-46, 2002、Kammerl MC et al, *Kidney Intl* 60: 1684-91, 2001)、COX-2 選択的阻害薬は ACE 阻害薬やループ利尿薬の作用に影響を及ぼさないと相対する報告があること (Kammerl MC et al, *Pflügers Arch* 442: 842-7, 2001、López-Parra M et al, *Br J Pharmacol* 135: 891-900, 2002)、及び臨床試験において本薬 (カプセル製剤、1 日 400 mg) が ACE 阻害薬の降圧作用に影響を及ぼさなかったこと (White WB et al, *Hypertension* 39: 929-34, 2002) か

ら、本薬と腎機能に影響を及ぼす薬剤との相互作用は未だ明確ではなく、臨床上的リスクとなるか否かを非臨床のデータのみから推測することは困難であると説明した。しかしながら、国内で実施された関節リウマチ（RA）を対象とした臨床試験（第Ⅲ相試験 [RCT1]、後期第Ⅱ相試験 [RDS1]、初期第Ⅱ相試験 [RPi1]、長期投与試験 [RLN3]）及び変形性関節症（OA）を対象とした臨床試験（第Ⅲ相試験 [216]、後期第Ⅱ相試験 [ODS1]、初期第Ⅱ相試験 [OPi1]、長期投与試験 [OLN2]）において症例数に大きな偏りがあり、明確な結果が得られなかったが、アンジオテンシンⅡ拮抗薬を併用している被験者における有害事象発現率が、併用していない被験者と比較して高い傾向 [RA を対象とした臨床試験：併用あり 64.5% (20/31 例)、併用なし 46.2% (386/836 例)、OA を対照とした臨床試験：併用あり 62.5% (15/24 例)、併用なし 37.5% (316/843 例)] が示された旨を説明した。

機構は、本薬の腎機能に関連した薬理作用が臨床においても問題となる可能性は否定できないことから、NSAID と同様に注意喚起が必要と考える（「4. 臨床に関する資料（ii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。また、腎機能に影響を及ぼすことが知られている薬剤との相互作用については、国内臨床試験においてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬との併用により有害事象の発現率が上昇する可能性が示唆されていることから、添付文書の併用注意において ACE 阻害薬、フロセミド及び利尿剤と同様の注意喚起が必要と考える、さらに腎機能に影響を及ぼす可能性のある薬剤との併用時の安全性については製造販売後に更に検討する必要があると考える。

（3）本薬と他の NSAID との薬理作用の発現の違いについて

機構は、ラットカラゲニン誘発足浮腫・痛覚過敏モデルにおいて、本薬では足組織 PGE₂ 含量抑制作用と足浮腫・痛覚過敏抑制作用が相関しているが、他の NSAID では足組織 PGE₂ 量抑制作用が低用量より強く発現している理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、カラゲニン誘発足浮腫・痛覚過敏モデルの炎症局所では、COX-2 蛋白及び PG 等の炎症性メディエータの増加が認められるが、ラットの足蹠には COX-1 蛋白が恒常的に発現しており、その発現量にカラゲニン投与前後で変化は認められないことから（Seibert K et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 12013-7, 1994、Guay J et al, *J Biol Chem* 279: 24866-72, 2004）、カラゲニン誘発足浮腫・痛覚過敏モデルの炎症局所における PGE₂ は、COX-2 と COX-1 両方により産生されていると考えられ、本薬は他の NSAID に比べ COX-1 に対する阻害が弱いため、PGE₂ の抑制率に差が認められたと考えられると説明した。

また、COX-1 選択的阻害薬 SC-560 が COX-1 に由来する胃粘膜 PGE₂ を完全に抑制する用量で、カラゲニンによる炎症足の PGE₂ の増加を完全には抑制せず、浮腫及び痛覚過敏に無効であったことから（Smith CJ et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13313-8, 1998）、浮腫反応及び痛覚過敏における COX-1 の関与は COX-2 よりも低いと考えられ、カラゲニン誘発足浮腫・痛覚過敏モデルにおいて、本薬と他の NSAID は、COX-1 阻害作用の程度にかかわらず同程度の抗炎症・鎮痛作用を示したものと考えられる旨を説明した。

機構は、ラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおいて、本薬では 3 mg/kg 以上の用量で鎮痛効果に頭打ちが認められていることについて申請者に説明を求めた。

申請者は、米国サール社（現 米国ファイザー社）で別途実施されたラットカラゲニン誘発痛覚

過敏モデルでは国内試験(4.2.1.1-8)に用いた用量(0.3~30 mg/kg)より高用量を含む3~100 mg/kgで用量依存的な鎮痛作用が認められ、その作用に頭打ちは認められていないことから(米国ファイザー社、社内資料、BRD94D1728)、作用に頭打ちが認められたのは他のNSAIDとの薬理学的特性の差よりも試験系のバラツキによる可能性が考えられると説明した。

機構は、中枢神経系において恒常的に発現しているCOX-2を考慮し、カラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおける脳脊髄液PGE₂抑制と鎮痛作用及び解熱作用(4.2.1.2-1ラットLPS誘発体温上昇モデル)との関連について申請者に説明を求めた。

ラットの脳脊髄組織には恒常的にCOX-1及びCOX-2の発現が認められる(Feng L et al, *Arch Biochem Biophys* 307: 361-8, 1993)。恒常的に発現しているCOX-2は、末梢組織が損傷を受けた際の痛覚過敏成立の初期段階に重要な役割を果たしている可能性が示唆され(Ghilardi JR et al, *J Neuroscience* 24: 2727-32, 2004)、発熱反応についても痛覚過敏と同様、発熱反応の初期段階に重要な役割を担っているものと考えられる。一方、ラットの末梢組織にカラゲニンやLPSにより末梢性の炎症を惹起すると、中枢にCOX-1の発現量に変動は認められないが、誘導型のCOX-2発現及び中枢性PGE₂が増加することが知られている(Ichitani Y et al, *Neuro Report* 8: 2949-52, 1997、Beiche F et al, *FEBS Lett* 390: 165-9, 1996、Yang LC et al, *Pain* 67: 345-54, 1996)。したがって、カラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおける脳脊髄液PGE₂のほとんどが、末梢性の炎症により増加したCOX-2に由来するものと考えられ、本薬及び他のNSAIDはいずれもCOX-2に対する阻害作用を示すことから脳脊髄液中PGE₂の抑制活性に差が認められなかったと考えられる。また、本薬及び他のNSAIDの鎮痛・解熱作用も同様に、誘導型COX-2の阻害に基づくものと考えられ、恒常的に発現するCOX-2との関連性は低いものと考えられる旨を申請者は説明した。

機構は、本薬の酢酸誘発疼痛反応の抑制が炎症モデルにおける抗炎症及び鎮痛作用発現用量に比べて高用量を要した理由について申請者に説明を求めた。

酢酸誘発疼痛反応は、疼痛惹起後比較的早期から認められ、恒常的なCOX-1の関与が示唆されている(Kusuhara H et al, *Brain Res Mol Brain Res* 52: 151-6, 1997)。本薬はCOX-1と比較してCOX-2に阻害選択性が高いため、当該モデルでは高用量を必要としたものと考えられる。ただし、本評価系は内臓痛を反映したモデルであり、熱刺激や機械的刺激等の体性痛とは区別されている(山本達郎、田口奈津子、内臓痛、麻酔科医と基礎研究 疼痛と鎮痛、並木明義、表圭一編、南江堂、42, 2000)。本申請上の適応症である関節リウマチでは、膝関節滑膜等にCOX-2蛋白の発現が認められていることから(Kang RY et al, *Br J Rheumatol* 35: 711-8, 1996)、COX-2蛋白の増加に伴う炎症・痛覚過敏モデルに対する薬物の有効性を検討することは、臨床における本薬の有用性の予見に寄与するものと考えられる旨を申請者は説明した。

以上のことから、機構は、COX-1由来のPG類の産生及びそれらによる反応において本薬は、他のNSAIDと異なった反応を示すが、本薬の申請効能・効果である対象疾患ではCOX-2の関与が考えられることから、本薬と他のNSAIDの有効性において大きな違いがないとの申請者の考えを了承した。

(4) 本薬のベンジル水酸化体であるSC-60613の一般薬理試験について

機構は、本薬の代謝物の一つであるベンジル水酸化体SC-60613の一般薬理試験が実施されてい

ないことについて申請者に見解を求めた。

海外におけるヒトマスバランス試験（5.3.1.1-1）において、健康成人男性に本薬（ ^{14}C 標識体）を空腹時単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中に代謝物として芳香環メチル基が酸化されたベンジル水酸化体の SC-60613、さらに酸化されたカルボン酸体の SC-62807、及び SC-62807 の 1- α -グルクロン酸抱合体が検出されており、血漿中の未変化体及び代謝物の存在比率は、投与後 3 時間以降では未変化体、SC-62807、SC-62807 の 1- α -グルクロン酸抱合体及び SC-60613 の順であり、尿中では、SC-62807 が最も高く、SC-62807 の 1- α -グルクロン酸抱合体も検出されたが、未変化体及び SC-60613 は検出されず、糞中には未変化体及び SC-62807 が検出されたが、SC-60613 及び SC-62807 のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。また、海外におけるフルコナゾール及びケトコナゾールとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-1）において、健康成人に本薬を空腹時単回経口投与したときの血漿中 SC-62807 の C_{\max} 及び AUC は、それぞれ未変化体の 0.9 倍及び 0.7 倍であり、SC-60613 の C_{\max} 及び AUC は、それぞれ未変化体の 0.1 倍及び 0.06 倍、SC-62807 の 0.1 倍及び 0.08 倍であった。

なお、SC-60613 及び SC-62807 は、いずれも 100 μM の濃度で組換えヒト COX-1 及び COX-2 に対して 50%以上の阻害を示さなかった（4.2.1.1-1）。

以上の結果から、申請者は、ヒトにおけるセレコキシブの主代謝物は血漿、尿及び糞中のいずれにおいても SC-62807 であると考えられること、SC-60613 は COX 阻害活性を示さないことから、SC-62807 についてのみ一般薬理試験を実施し、SC-60613 の一般薬理試験は実施する必要がないと判断した旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びにラットにおける胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。各動物における本薬（未変化体）血漿中濃度は、高速液体クロマトグラフ/蛍光検出法を用いて測定された（定量下限：マウス血漿は 50 ng/mL、ラット及びイヌ血漿は 10 ng/mL）。 ^{14}C 標識化合物（本薬）を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定され、同試料中の代謝物は放射能検出高速液体クロマトグラフィーを用いて分析された。

（1）吸収

1）ラットにおける試験成績

① ^{14}C -セレコキシブの経口投与試験（添付資料 4.2.2.1-10, 12）

雄性ラット（n=3）に絶食下、 ^{14}C 標識体（本薬）2 mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射能濃度は投与後 3.0 時間に最高血漿中濃度（ C_{\max} ）0.599 $\mu\text{g eq./mL}$ を示し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 3.72 時間であり、時間 0 から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{inf} ）は 4.74 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ であった。血漿中放射能の大部分（89.2～89.5%）は未変化体であり、その他にベンジル水酸化体（SC-60613）が検出された。投与した放射能の大部分が SC-60613 が更に酸化されたカルボン酸

体 (SC-62807) として糞中に排泄されたことから、本薬の経口吸収性は良好であると推察された。

雄性ラット (n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、第 2 日目、第 7 日目、第 14 日目及び第 21 日目の各回投与直前 (投与 24 時間後) の血漿中放射能濃度はそれぞれ 14.9 ± 16.3 、 14.3 ± 4.1 、 25.4 ± 6.1 及び $25.3 \pm 7.8 \mu\text{g eq./mL}$ であった。第 12 日目以降は第 21 日目と同様の値を示したことから、投与 12 日目までに定常状態に達するものと考えられた。大部分の個体においては血漿中放射能濃度に日間変動が認められたが、12 回投与前から 21 回投与前までの血漿中放射能濃度には有意な変化はなく、21 回投与前の平均血漿中放射能濃度は 1 回投与後の 1.7 倍であった。血漿中放射能濃度において蓄積性は認められなかった。

② 単回静脈内投与試験 (添付資料 4.2.2.1-13, 23)

雄性及び雌性ラット (雌雄各 n=3) に本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与した時、雄性及び雌性ラットの血漿中未変化体の $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.73 及び 14.0 時間、時間 0 から無限時間まで外挿した AUC (AUC_{inf}) はそれぞれ 2.15 及び $8.38 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、全身クリアランス (CL_{total}) はそれぞれ 0.466 及び 0.119 L/hr/kg で、性差が認められたが、分布容積 (Vd) はそれぞれ 2.51 及び 2.42 L/kg であり性差は認められなかった。雄性ラット (n=3) に本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与した時の $t_{1/2}$ 、 AUC_{inf} 、 CL_{total} 及び Vd はそれぞれ 4.17 時間、 $5.56 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 0.360 L/hr/kg 及び 2.34 L/kg で、1 mg/kg 投与時と同程度の値であった。

③ 単回及び反復経口投与試験 (添付資料 4.2.2.1-21, 23)

雄性ラット (n=3) に絶食下、本薬 2、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与した時、2、5 及び 10 mg/kg 投与時の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 2.0、2.0 及び 3.0 時間後に C_{max} (0.688 、 1.46 及び $2.43 \mu\text{g/mL}$) に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.17、3.28 及び 5.10 時間であり、 AUC_{inf} はそれぞれ 5.74、15.1 及び $23.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。 C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に対応してほぼ線形に上昇した。静脈内投与時 (2 mg/kg) の AUC_{inf} との比較から求めた絶対バイオアベイラビリティ (BA) は 83.6~108.3% であった。

雄性及び雌性ラット (雌雄各 n=3) に本薬 20~600 mg/kg を 1 日 1 回 26 日間反復経口投与した時、雄性ラットの投与初日における血漿中未変化体濃度は 20、80、400 及び 600 mg 投与時にそれぞれ 3.0、8.0、3.0 及び 6.0 時間後に C_{max} (2.60 、 5.19 、 10.28 及び $6.71 \mu\text{g/mL}$) に達し、時間 0 から 24 時間までの AUC ($\text{AUC}_{24\text{hr}}$) はそれぞれ 30.3、73.2、195.9 及び $97.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。雄性ラットの反復投与 26 日目における血漿中未変化体濃度は 20、80、400 及び 600 mg 投与時にそれぞれ 2.0、2.0、4.0 及び 4.0 時間後に C_{max} (1.57 、 3.09 、 5.85 及び $5.53 \mu\text{g/mL}$) に達し、 $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ はそれぞれ 19.2、29.7、60.7 及び $58.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。一方、雌性ラットの投与初日における血漿中未変化体濃度は 20、80、400 及び 600 mg 投与時にそれぞれ 3.0、8.0、8.0 及び 8.0 時間後に C_{max} (3.44 、 7.64 、 12.30 及び $13.90 \mu\text{g/mL}$) に達し、 $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ はそれぞれ 41.8、117.5、244.8 及び $275.9 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また、雌性ラットの反復投与 26 日目における血漿中未変化体濃度は 20、80、400 及び 600 mg 投与時にそれぞれ 6.0、2.0、4.0 及び 8.0 時間後に C_{max} (2.63 、 5.55 、 9.60 及び $16.20 \mu\text{g/mL}$) に達し、 $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ はそれぞれ 36.0、82.0、158.9 及び $314.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。雄性ラットの 600 mg/kg 投与時を除いて、雌雄のいずれにおいても用量の増加に伴って C_{max} 及び $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ が上昇したがその比率は用量比より低く、いずれの用量においても雌性ラットの血漿中濃度は雄性ラットに比べ高い値を示した。また、雌性ラットの 600 mg/kg 投与時を除いて、雌雄のいずれにおいても 1 日目と比較して 26 日目の C_{max} 及び $\text{AUC}_{24\text{hr}}$ が低下していることから、吸収の

低下あるいは代謝酵素の誘導の可能性が示唆された。

2) イヌにおける試験成績

① ¹⁴C-セレコキシブの単回経口投与試験 (添付資料 4.2.2.1-11)

雄性及び雌性イヌ (雌雄各 n=3) に ¹⁴C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与した時、雄性及び雌性イヌの血漿中放射能濃度はそれぞれ投与後 1.0±0.0 及び 0.7±0.2 時間に C_{max} (0.321±0.100 及び 0.521±0.065 µg eq./mL) に達し、AUC_{inf} はそれぞれ 2.16±0.39 及び 2.58±0.33 µg eq.·hr/mL であった。雌雄ともに血漿中放射能の大部分 (72.9~80.0%) は未変化体であり、その他に SC-60613 及び SC-62807 が検出された。投与した放射能の大部分が SC-62807 として糞中に排泄されたことから、本薬の経口吸収性は良好であると推察された。

② 単回静脈内投与試験 (添付資料 4.2.2.1-24, 25)

雄性及び雌性イヌに本薬 1 及び 5 mg/kg を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中未変化体の消失の速い個体群 (extensive metabolizer, EM) と遅い個体群 (poor metabolizer, PM) とに大別され、薬物動態に多型が認められたが性差は認められなかった。EM 及び PM の雄性イヌに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与した時の t_{1/2}、CL_{total} 及び Vd はいずれにおいても 5 mg/kg 投与時とほぼ同程度の値であった。

表 イヌに本薬を単回静脈内投与した時の未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	表現型	性別	例数	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (µg·hr/mL)	CL _{total} (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
イヌ	1	EM	雄	2	2.06	1.36	0.737	2.11
			雌	2	3.52	2.93	0.342	1.68
	5	EM	雄	11	1.77±0.25	4.95±0.47	1.15±0.13 ¹⁾	2.18±0.20
			雌	8	1.66±0.16	5.20±0.47	1.01±0.10 ¹⁾	1.98±0.05
			雌雄	19	1.72±0.18	5.05±0.36	1.09±0.09 ¹⁾	2.10±0.11
		PM	雄	8	4.69±0.44	11.5±0.7	0.446±0.026 ¹⁾	2.26±0.09
			雌	11	5.54±0.36	12.5±0.7	0.417±0.027 ¹⁾	2.45±0.09
			雌雄	19	5.18±0.29	12.1±0.5	0.429±0.019 ¹⁾	2.37±0.07

投与量 1 mg/kg 時の値は平均値、5 mg/kg 時の値は平均値±標準誤差

1): 報告書中の値 (mL/min/kg) を換算した

EM 及び PM は、1 mg/kg 投与群では CL_{total} の比較により、5 mg/kg 投与群ではクラスター分析により分類した

③ 単回及び反復経口投与試験 (添付資料 4.2.2.1-25, 4.2.3.2-6)

EM 及び PM の雄性イヌに本薬 1、3 及び 10 mg/kg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{inf} は EM 群及び PM 群ともに投与量の増加に伴い上昇したが、その比率は用量比より低かった。また、同一のイヌに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与した時の AUC_{inf} との比より算出した BA は、EM 群及び PM 群でそれぞれ 50.9~69.0% 及び 59.7~85.0% であった。

表 イヌに本薬を単回経口投与した時の未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	表現型	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (µg·hr/mL)	BA (%)
イヌ	1	EM	雄	2	0.299	0.50	1.97	0.907	66.9
		PM	雄	2	0.399	0.50	3.70	2.50	85.0
	3	EM	雄	2	0.797	0.75	2.25	2.81	69.0
		PM	雄	2	0.964	1.5	3.99	6.95	79.1
	10	EM	雄	1	1.10	3.0	3.79	6.99	50.9
		PM	雄	2	1.40	2.0	9.85	17.5	59.7

10 mg/kg 投与群の EM は 1 例の値, それ以外は平均値

イヌの EM 及び PM は、静脈内投与時 (1 mg/kg) の CL_{total} の比較により分類した

雄性及び雌性イヌ (雌雄各群 n=4、50 mg/kg, day27 の雄のみ n=3) に本薬をゼラチンカプセルで 25 及び 50 mg/kg、1 日 1 回 27 日間反復経口投与した時、雄性イヌについては、投与初日における血漿中未変化体濃度は 25 及び 50 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.8 ± 0.3 及び 13.3 ± 6.2 時間後に C_{max} (1.72 ± 0.42 及び 1.94 ± 0.66 µg/mL) に達し、AUC_{24hr} はそれぞれ 18.7 ± 6.7 及び 25.4 ± 10.4 µg·hr/mL であった。反復投与 27 日目における血漿中未変化体濃度は 25 及び 50 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.9 ± 0.3 及び 1.8 ± 0.4 時間後に C_{max} (2.27 ± 0.65 及び 4.66 ± 2.04 µg/mL) に達し、AUC_{24hr} はそれぞれ 22.2 ± 7.8 及び 60.6 ± 30.0 µg·hr/mL であった。一方、雌性イヌについては、投与初日における血漿中未変化体濃度は 25 及び 50 mg/kg 投与時にそれぞれ 2.0 ± 0.5 及び 3.5 ± 0.0 時間後に C_{max} (1.90 ± 0.80 及び 4.15 ± 1.42 µg/mL) に達し、AUC_{24hr} はそれぞれ 21.7 ± 10.9 及び 47.7 ± 13.3 µg·hr/mL であった。反復投与 27 日目における血漿中未変化体濃度は 25 及び 50 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.6 ± 0.2 及び 1.9 ± 0.4 時間後に C_{max} (4.62 ± 2.58 及び 6.77 ± 2.10 µg/mL) に達し、AUC_{24hr} はそれぞれ 71.5 ± 50.9 及び 83.7 ± 30.2 µg·hr/mL であった。27 日目の C_{max} 及び AUC_{24hr} はそれぞれ 1 日目の値の 1.3~2.4 倍及び 1.2~3.3 倍に増加し、ラットで認められたような吸収率低下又は酵素誘導を示唆する所見は認められなかった。

④ 食餌の影響 (添付資料 4.2.2.1-26, 29)

雄性及び雌性イヌ (雌雄各 n=3) に本薬のゼラチンカプセル (5 mg/kg) を絶食下及び摂食 (低脂肪食、標準食、高脂肪食) 条件下で単回経口投与した時、雄性イヌの血漿中未変化体濃度は、絶食、低脂肪食摂食下、標準食摂食下及び高脂肪食摂食下でそれぞれ 1.50 ± 0.29 、 3.00 ± 0.50 、 5.33 ± 0.67 及び 6.00 ± 1.15 時間後に C_{max} (0.356 ± 0.163 、 0.712 ± 0.227 、 0.706 ± 0.148 及び 0.737 ± 0.115 µg/mL) に達し、AUC_{24hr} はそれぞれ 1.89 ± 1.01 、 5.63 ± 1.94 、 5.07 ± 1.35 及び 6.64 ± 1.73 µg·hr/mL であった。一方、雌性イヌの血漿中未変化体濃度は、絶食、低脂肪食摂食下、標準食摂食下及び高脂肪食摂食下でそれぞれ 7.50 ± 5.27 、 3.67 ± 1.17 、 4.67 ± 0.67 及び 5.33 ± 1.76 時間後に C_{max} (0.364 ± 0.035 、 0.775 ± 0.064 、 0.631 ± 0.080 及び 0.808 ± 0.106 µg/mL) に達し、AUC_{24hr} はそれぞれ 3.32 ± 0.28 、 5.58 ± 1.09 、 5.07 ± 0.83 及び 6.66 ± 1.34 µg·hr/mL であった。最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は絶食時より遅延する傾向が認められ、C_{max} 及び AUC_{24hr} はそれぞれ絶食時の 1.7~2.2 倍及び 1.5~3.5 倍に増加したが、食餌中の脂肪含有量 (低脂肪食、標準食、高脂肪食) の影響は認められなかった。本薬の溶解度は胆汁酸存在時には非存在時と比べて著しく上昇することから、摂食による C_{max} 及び AUC_{24hr} の上昇は、胆汁酸の排泄亢進により本薬の溶解性が増し吸収率が増加したためと推察された。

(2) 分布

1) 組織内放射能濃度 (添付資料 4.2.2.1-12, 15)

雄性ラット (各測定時点で n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回経口投与した時、放射能は広く各組織へ速やかに分布し、大部分の組織において放射能濃度は投与後 1~3 時間に最高値を示し、胃、小腸等の消化管、肝臓、副腎及び骨髄等、多くの組織で血漿中濃度より高濃度で推移した。いずれの組織においても消失は速やかで、投与後 72 時間には腸内容物を除くいずれの組織においても放射能は 0.01 $\mu\text{g eq./g}$ 以下に低下し、残留性は認められなかった。

雄性ラット (各測定時点で n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、組織内放射能濃度は大部分の組織で 7 日目までに定常状態に達した。最終投与後の組織内放射能濃度は大部分の組織において投与後 8 時間に最高値を示したが、その後速やかに消失し、投与後 168 時間にはいずれの組織においても最高濃度の 0.8% 未満であった。最終投与後 24 時間の放射能濃度は、大腸内容物及び大腸壁でそれぞれ初回投与時の 2.8 及び 2.1 倍に上昇したが、その他の組織ではほぼ同程度の値を示した。

2) 血漿蛋白結合率及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.1-10, 14, 18)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける血漿中未変化体の *in vitro* 蛋白結合率は、0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲においてそれぞれ、93.5~94.4% (マウス)、84.2~98.4% (ラット)、91.2~94.6% (ウサギ) 及び 96.7~98.2% (イヌ) であった。ラットでは高濃度 (10 $\mu\text{g/mL}$) で結合率が低下したが、その他の種では濃度に依存せずほぼ一定の結合率を示した。マウス、ラット及びイヌにおける本薬の *ex vivo* 血漿蛋白結合率は、いずれの動物種においても *in vitro* の結合率と比較して顕著な相違は認められなかった。雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回経口投与した時、放射能の血球移行率は投与後 30 分~24 時間で 67.3~90.9% であった。

3) 胎盤通過性 (添付資料 4.2.2.1-12)

妊娠 14 日目のラット (各測定時点で n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 1 時間の卵巣及び胎盤中放射能濃度はそれぞれ 1.677 ± 0.525 及び 0.939 ± 0.291 $\mu\text{g eq./g}$ であり、血漿中濃度 (0.410 ± 0.080 $\mu\text{g eq./g}$) の 4.1 倍及び 2.3 倍と高かった。胎児内放射能濃度は投与後 8 時間に最高値 (0.485 ± 0.066 $\mu\text{g eq./g}$) を示し、その濃度は母体血漿中濃度 (0.223 ± 0.038 $\mu\text{g eq./g}$) の約 2 倍であった。母体の全組織及び胎児内放射能は、投与後 24 時間には最高値の 30~40% に減少した。母体血漿中の未変化体濃度が放射能濃度とほぼ等しいことから血漿中放射能の大部分 (94~103%) は未変化体として存在し、母体生殖組織及び胎児へは主として未変化体が移行しているものと推察された。

4) 乳汁中への移行 (添付資料 4.2.2.1-16)

哺育中のラット (各測定時点で n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与した時の乳汁中放射能濃度は血漿中濃度よりもやや高い値 (投与後 1~24 時間で 1.1~1.5 倍) を示したが、血漿中濃度とほぼ同様の時間推移で消失した。母体血漿及び乳汁中放射能の大部分 (それぞれ 85.2

～86.6%及び約 90%) は未変化体であり、その他に微量の代謝物 SC-62807 及び SC-60613 が検出された。

(3) 代謝

1) 血漿中の代謝物 (添付資料 4.2.2.1-10, 11)

雄性ラット (n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射能の大部分 (89.2～89.5%) は未変化体で、代謝物としてベンジル水酸化体 (SC-60613) がわずかに (2.94～8.50%) 認められた。雄性及び雌性イヌ (雌雄各 n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口または静脈内投与した時、いずれの投与経路においても血漿中放射能の大部分 (67.9～81.6%) は未変化体で、代謝物としてはベンジル水酸化体 SC-60613 (10.1～17.6%) 及び更に代謝されたカルボン酸体 SC-62807 (3.32～6.92%) が認められたが、血漿中放射能に対する未変化体及び代謝物の割合に性差は認められなかった。

2) 尿及び糞中の代謝物 (添付資料 4.2.2.1-10, 11, 13)

雄性ラット (n=4) に ^{14}C 標識体 (本薬) を 2 mg/kg で単回経口投与または雄性及び雌性ラット (雌雄各 n=3) に 1 mg/kg で単回静脈内投与した時、投与後 24 時間までの尿及び糞中放射能のそれぞれ 97.2～98.6%及び 86.2～94.3%が SC-62807 で、その他に SC-60613 がわずかに (尿 : 0.50～0.79%、糞 : 0.69～3.62%) 検出され、未変化体の割合は 3%未満であった。雄性及び雌性イヌ (雌雄各 n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口または静脈内投与した時、雌雄のいずれにおいても投与後 24 時間までの尿及び糞中放射能のそれぞれ 84.5～92.8%及び 94.7～97.4%が SC-62807 で、経口投与時には SC-60613 がわずかに (尿 : 0.75～1.67%、糞 : 1.53～1.65%) 検出され、未変化体の割合は 1.7%未満であった。

3) 胆汁中の代謝物 (添付資料 4.2.2.1-17)

雄性ラット (n=3) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与後 8 時間までに採取された胆汁中に未変化体は検出されず、放射能の大部分 (85.2%) は SC-62807 で、その他に SC-60613 のグルクロン酸抱合体が検出された。本薬は主として肝で代謝され、胆汁を介して排泄されることが示唆された。

4) 肝薬物代謝酵素に対する影響 (添付資料 4.2.2.1-27, 28)

雄性ラット (n=6) に本薬 2 及び 20 mg/kg、1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、最終投与後 1、7 及び 28 日目の肝重量、肝ミクロソーム蛋白含量、チトクローム P450 (CYP) 含量及び種々の CYP 活性は対照群と同程度の値を示した。一方、雄性ラット (n=6) に本薬 200 mg/kg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、肝ミクロソーム蛋白含量及び CYP 含量はそれぞれ対照群の 108%及び 121%とわずかに増加し、薬物の代謝活性を指標に各 CYP 分子種の活性変化を検討したところ、CYP1A、CYP2B1/2、CYP2E1 及び CYP3A が誘導されることが示唆された。これらの酵素活性の変動は、最終投与後 28 日目には回復した。

5) *In vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.1-19, 20)

雄性及び雌性ラットから調製した肝ホモジネートを用いて測定した本薬の水酸化活性の固有クリアランス (CL_{int}) は、雄では雌に比べて約 2 倍高い値を示したことから、*in vivo* における雄性及び雌性ラットの CL_{total} の差は主として肝における本薬の水酸化活性の差に起因するものと考えられた。EM 及び PM のイヌより調製した肝ミクロソームを用いて測定した本薬の水酸化活性の CL_{int} は、EM では PM に比べ約 7 倍高い値を示し、*in vivo* における EM と PM の CL_{total} の差は主として肝における本薬の水酸化活性の差に起因するものと考えられた。また、イヌの CYP2B11、CYP2C21、CYP2D15 及び CYP3A12 発現系ミクロソームのうち CYP2D15 においてのみ高い水酸化活性が認められ、イヌ肝ミクロソームにおける本薬の代謝はキニジン存在下で著しく阻害されたことから、イヌにおいては主として CYP2D サブファミリーによって代謝されるものと考えられた。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中排泄 (添付資料 4.2.2.1-10, 11, 13)

雄性及び雌性ラット (雌雄各 $n=3$) に ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回静脈内投与した時、投与後 120 時間までの尿中放射能排泄率はそれぞれ $9.6 \pm 2.5\%$ 及び $10.6 \pm 3.3\%$ 、糞中排泄率はそれぞれ $91.7 \pm 2.0\%$ 及び $91.3 \pm 4.0\%$ であったが、投与後 24 時間までの糞中放射能排泄率はそれぞれ $71.8 \pm 7.5\%$ 及び $26.4 \pm 6.9\%$ であり、排泄速度に性差が認められた。この差は代謝クリアランスの性差に起因している可能性が高いと推察された。一方、雄性及び雌性イヌ (雌雄各 $n=3$) に ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回静脈内投与した時の投与後 168 時間までの尿中放射能排泄率はそれぞれ $3.2 \pm 0.3\%$ 及び $5.3 \pm 0.5\%$ 、糞中排泄率はそれぞれ $90.4 \pm 1.6\%$ 及び $90.5 \pm 2.2\%$ で、投与後 24 時間までの糞中排泄率にも性差は認められなかった。

雄性ラット ($n=4$) に ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ $7.2 \pm 0.3\%$ 及び $93.4 \pm 7.4\%$ であった。雄性及び雌性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ $2.9 \sim 3.3\%$ 及び $86.8 \sim 95.9\%$ で、顕著な性差は認められなかった。

2) 胆汁排泄及び腸肝循環 (添付資料 4.2.2.1-12)

胆管カニューレを挿入した雄性ラット ($n=3$) に ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回経口投与した時、投与後 48 時間までの胆汁及び尿中放射能排泄率はそれぞれ $92.2 \pm 2.6\%$ 及び $4.8 \pm 2.1\%$ であり、このとき投与後 0~6 時間に排泄された胆汁を別の雄性ラット ($n=3$) の十二指腸内に投与したところ、投与後 48 時間までの胆汁中 ($20.9 \pm 1.8\%$) 及び尿中 ($2.3 \pm 0.3\%$) への排泄率の和から少なくとも投与した放射能の 23.1% が腸肝循環により再吸収されることが示唆された。雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中に未変化体は検出されなかったことから、未変化体としては腸肝循環しないものと考えられた。

<審査の概略>

(1) 反復投与による本薬の吸収の低下、代謝酵素の誘導、組織蓄積の可能性について

ラット反復投与試験において、吸収の低下あるいは代謝酵素の誘導の可能性が示唆されていることから、ヒトにおいて本剤を反復投与した際の薬物動態、有効性、安全性について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットにおいては、1日目と比較して26日目の C_{max} 及び AUC_{24hr} が低下したが、①雄性ラットを用い、本薬を高投与量(200 mg/kg) 1日2回10日間反復経口投与した時、肝ミクロソーム蛋白含量及びCYP含量はそれぞれ対照群の108%及び121%とわずかな増加であったこと、②イヌにおいては血漿中濃度の低下は認められていないこと、③本剤のヒトの薬物動態については、日本人及び外国人対象の反復投与試験(それぞれ8日間、14日間投与)において、反復投与開始後の血漿中未変化体濃度はそれぞれ2~3日以内、5日目までに定常状態に到達し、反復投与後の血漿中濃度は予測可能な範囲で推移したこと、④臨床試験における本剤の有効性については、投与期間12週間の国内第III相試験(RCT1:5.3.5.1-2.1)においてロキソプロフェンに対して非劣性が示されたこと及び投与期間52週間の国内長期投与試験(RLN3:5.3.5.2-6.1, OLN:5.3.5.2-7.1)において有効性に関する大きな問題は見出されなかったこと、⑤臨床試験における本剤の安全性については、投与期間52週間の国内長期投与試験(RLN3:5.3.5.2-6.1, OLN:5.3.5.2-7.1)において、本剤の投与期間延長に伴う有害事象発現率の上昇や投与開始後一定期間を超えてからの有害事象発現率の上昇傾向が認められなかったことなどを踏まえると、本剤をヒトに反復投与した際に吸収の低下または代謝酵素の誘導が大きな問題となることはないものとする旨を説明した。

本薬をラットに反復投与した際の組織内放射能が反復投与回数とともに上昇傾向を示している組織が散見されていることから、ヒトに本剤を反復投与した際の安全性について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットに放射標識した本薬を反復投与したときの組織内放射能濃度について、吸収過程のばらつきの影響が小さいと考えられる各回投与後24時間の値を比較した結果、全投与期間を通じて投与回数依存的に放射能濃度が上昇している組織は少なく、多くの場合は日間及び個体間変動によるものと推察されるが、下垂体、甲状腺、膵臓及び大腸壁等の一部組織において、期間を通じて組織内放射能濃度の上昇傾向が否定できないが、①ヒトにおける単回・反復投与時の血中濃度において、本薬の蓄積性は認められなかった(2.7.2.3.2.2)こと、②国内長期投与2試験においても、投与4~12週にわたり投与期間の延長に伴って血漿中濃度が上昇する傾向は認められなかった(2.7.2.3.8)ことから、ヒトにおける薬物動態で組織内濃度の上昇により、問題となることは認められていないと説明した。また、申請者は、国内で実施した慢性疼痛疾患患者を対象とした短期投与10試験併合解析(本剤推奨用量100~200mg BID; 1,771例、プラセボ: 412例、及びロキソプロフェンナトリウム: 1,190例)より、①下垂体の障害・機能異常に起因する事象及び類縁症状の発現は認められなかったこと、②甲状腺と関連する可能性のある本剤推奨用量群で発現が認められた事象の各群(本剤推奨用量群、プラセボ群及びロキソプロフェン群)の発現率は、心悸亢進(0.2、0及び0.3%)、潮紅(フラッシング)(0.2、0及び0.1%)、顔面浮腫(0.7、0及び2.0%)、倦怠感(0.5、0.5及び0.4%)、全身浮腫(0.2、0.2及び0.7%)、疲労(0.2、0.2及び0.2%)、浮腫(0.1、0及び0.3%)、ほてり(0.2、0.2及び0.3%)、末梢性浮腫(0.3、0及び1.3%)といずれも発現率は低く、本剤推奨用量群とプラセボ群及び本剤推奨用量群とロキソプロフェン群との間にも明らかな違いは認められなかったこと、③膵臓に関連する可能性のある事象で、国

内短期投与 10 試験において発現が認められたものに、低血糖、糖尿病及び糖尿病悪化があったが、これらはいずれもロキソプロフェン群で発現したのみであり、本剤推奨用量群では発現は認められなかったこと、④本剤推奨用量群で発現が認められた大腸に関連する可能性のある事象及び各群（本剤推奨用量群、プラセボ群、及びロキソプロフェン群）の発現率は、胃腸障害（0.1、0 及び 0%）、下痢（3.3、2.4 及び 4.1%）、消化不良（1.6、1.0 及び 1.1%）、痔核（0.2、0 及び 0.1%）、大腸炎（0.1、0 及び 0%）、腹痛（7.4、5.1 及び 9.5%）、便異常（0.1、0 及び 0.1%）、便秘（1.1、1.7 及び 1.8%）、メレナ（0.1、0 及び 0.1%）と、本剤推奨用量群とプラセボ群及び本剤推奨用量群とロキソプロフェン群との間に発現率の明らかな違いは認められなかったこと等から、ヒトにおいて本薬がラットで組織内濃度の上昇傾向が見られた一部の組織（下垂体、甲状腺、膵臓及び大腸）に蓄積することで安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えると説明した。さらに申請者は、上記で見られた腹痛、下痢、消化不良、浮腫等は一般的に他の NSAID で頻出の有害事象であり、本剤においても良く見られる事象として、添付文書の副作用欄にも記載しており、本剤の使用にあたっては、添付文書の「使用上の注意」に従い、本剤の投与が適切な患者を選択し、投与時の注意、副作用の徴候・症状の発現に対する注意と適切な処置を遵守しながら、必要最小量を必要最短期間の使用に留めるよう、注意喚起を行うことが、患者の安全性を担保するための最も有効かつ現実的な対応と考えると説明した。

機構は、小腸壁には組織蓄積はみられないものの測定されたいずれの時点においても血漿及び血液中濃度より高濃度に分布し、大腸壁、下垂体、甲状腺及び膵臓等の組織については蓄積が否定できないものの、提出された臨床試験成績から、臨床的に大きな問題はないものとするが、本剤服薬後の有害事象として消化管障害等がみられていることから、これらの組織に関連する安全性については、製造販売後においても確認が必要であるとする。

（2）イヌにおける **extensive metabolizer (EM)** と **poor metabolizer (PM)** について

機構は、イヌにおいて EM と PM が存在している原因について、申請者に考察を求めた。

申請者は、イヌにおける薬物動態試験成績はばらつきが大きいことから、クラスター解析を行い、EM 群と PM 群に分け、本薬の代謝活性（水酸化活性）との関連性について検討を行ったと説明した。また、申請者は、イヌにおける薬物動態のばらつきの原因は、本薬の水酸化活性の CL_{int} は血漿中からの消失が速い個体では遅い個体に比し約 7 倍高い値を示し、代謝酵素活性と本薬の血漿中からの消失の速さに関連がみられたことから、本薬の代謝活性（水酸化活性）に基づくものと考えられると説明した。さらに、申請者は、イヌにおける代謝活性（水酸化活性）に大きなばらつきが存在する理由については不明であるが、ヒトにおいても本薬の代謝活性の程度の差が薬物動態に影響を及ぼす可能性は考えられると説明した。

機構は、イヌにおける代謝活性（水酸化活性）に大きなばらつきが存在する理由については不明であるものの、代謝活性と薬物動態の関連性が示されていることから、臨床において、代謝活性に大きな影響を及ぼす因子（薬物相互作用を生じる薬剤等）については注意を要することを示唆する結果と考える。また、本薬の代謝活性に影響を及ぼす因子についての検討は製造販売後調査等においても必要であるとする。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-1: ■■■77-64、4.2.3.1-2: ■■■77-63)

雌雄ラット、雄イヌで、いずれも経口投与で実施されており、概略の致死量は雌雄ラット、雄イヌいずれも 2000 mg/kg 以上と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

ラット 4、13 及び 26 週間、イヌ 4、13 及び 52 週間の経口投与で実施されている。

1) ラット 4 週間投与試験 (添付資料 4.2.3.2-1: SA4261)

0 mg/kg/day (対照)、20、80、400 及び 600 mg/kg/day で実施された。死亡及び瀕死例は全体で 3 例認められ、対照群の雌 15 匹中 1 匹では特異的な所見は認められず、400 mg/kg/day の雄 15 匹中 1 匹では腎盂腎炎が認められたが投与との関連はないと判断され、600 mg/kg/day の雌 10 匹中 1 匹で本薬投与に起因した空腸潰瘍による腹膜炎が認められた。400 mg/kg/day 以上の雌で血中コレステロール値の上昇、尿 pH の低下、肝臓相対重量の増加等が認められたが、これらの変化は、4 週間の休薬後には認められなかった。これら血中コレステロール値の上昇等の所見については、軽度で回復性の変化であることから毒性と判断されず、600 mg/kg/day 雌の消化管障害による瀕死例を毒性とし、無毒性量は雄 600 mg/kg/day、雌 400 mg/kg/day と判断されている。

2) ラット 13 週間投与試験 (添付資料 4.2.3.2-4: SA4346)

0 mg/kg/day (対照)、20、80 及び 400 mg/kg/day で実施され、20 mg/kg/day の雄 25 匹中 1 匹が採血時のミスにより、80 mg/kg/day の雌 25 匹中 1 匹が投与過誤によりそれぞれ死亡した。死亡例以外では、80 mg/kg/day 以上の雌で尿中ナトリウム量の低下、400 mg/kg/day の雌で肝臓相対重量の増加、400 mg/kg/day の雌雄で肝細胞の腫大が認められ、これらの変化は 4 週間の休薬後には認められなかった。尿中ナトリウム量の低下については病理組織学的所見が認められず、血中ナトリウム濃度に影響が認められないことから、毒性学的意義はないと判断され、肝臓相対重量増加等の所見は酵素誘導による変化と考えられることから毒性と判断されず、無毒性量は雌雄とも 400 mg/kg/day と判断されている。

3) ラット 26 週間投与試験 (添付資料 4.2.3.2-5: SA4366)

0 mg/kg/day (対照)、20、80 及び 400 mg/kg/day で実施され、80 mg/kg/day の雌 25 匹中 1 匹が採血時のミスにより、80 mg/kg/day の雌 25 匹中 1 匹、400 mg/kg/day の雌 25 匹中 6 匹が投与に起因した消化管障害による腹膜炎によりそれぞれ死亡または瀕死となった。死亡例以外では、80 mg/kg/day の雄 1 匹で空腸における壊死及び慢性炎症、400 mg/kg/day の雌 1 匹で腹膜炎、空腸における壊死及び慢性炎症がそれぞれ認められた。4 週間の休薬後の剖検所見で 400 mg/kg/day 群の雄 1 例に回腸の慢性炎症が認められたが投与期間中に認められた炎症の程度と比べ軽減していた。したがって、消化管障害は休薬によって回復する傾向が認められた。無毒性量は雌雄ともに 80 mg/kg/day 以上の群で消化管障害が認められたことから、20 mg/kg/day と判断されている。

4) イヌ 4 週間投与試験 (添付資料 4.2.3.2-6: SA4260)

0 mg/kg/day (対照)、25、50、100 及び 250 mg/kg/day で実施され、50 mg/kg/day 群の雄 4 匹中 1 匹、100 mg/kg/day 群の雄 8 匹中 2 匹、250 mg/kg/day 群の雄 8 匹中 2 匹及び雌 8 匹中 1 匹が死亡・瀕死となり、これらの動物では体重及び摂餌量の減少に加えて、黒色便、歯肉の蒼白化、起立困難、横臥、削瘦、自発運動の減少、低体温、振戦・身震い、水様便等の一般症状が認められた。剖検及び病理所見として消化管潰瘍等、重篤な貧血及び低タンパク血症が認められた。死亡例以外では、25 mg/kg/day 以上の雌雄で黒色便、50 mg/kg/day の雄、100 mg/kg/day 以上の雌雄で歯肉の蒼白化が認められ、100 mg/kg/day の雌と 250 mg/kg/day の雌雄で好中球数の増加、100 mg/kg/day 以上の雌雄で白血球数の増加、100 mg/kg/day 以上の雌雄と 50 mg/kg/day の雄で赤血球数、ヘマトクリット、グロブリンの減少が、100 mg/kg/day 以上の雌雄と 50 mg/kg/day 群の雌でアルブミンの減少が、50 mg/kg/day 以上の雌雄でヘモグロビン量の減少及び血清カルシウム、総タンパクの減少、50 mg/kg/day 以上の雄で血中尿素窒素の増加がそれぞれ認められた。100 及び 250 mg/kg/day で死亡及び瀕死例が認められたことから、投与 15 日目に一部の動物が途中解剖され、残りの動物は 15 日間の投与後 2 週間の休薬期間を経て剖検された。100 mg/kg/day 以上の雌で腹水、100 mg/kg/day 群の雌で胸水、100 mg/kg/day 以上の雌雄で骨髄の過形成、100 mg/kg/day 以上の雌雄と 50 mg/kg/day 群の雌で髄外造血亢進、50 mg/kg/day 以上の雌雄で消化管の潰瘍、びらん等の消化管障害に関連する所見が認められた。2 週間の休薬後の 100 及び 250 mg/kg/day で、消化管の障害は回復傾向が認められたが、髄外造血亢進、骨髄の過形成については回復傾向が認められなかった。25 mg/kg/day で認められた黒色便については、黒色便が認められた 1~2 週間後に行った解剖では、消化管障害やその修復像が認められなかったこと、他の試験で対照群にも黒色便が認められていることから、投与に起因した所見と判断されず、無毒性量は 25 mg/kg/day と判断されている。

5) イヌ 13 週間投与試験 (添付資料 4.2.3.2-7: SA4324)

消化管局所における高濃度の曝露が消化管障害の発生に重要な役割を果たしていると考えられたことから、消化管への障害を最小限とするため、0 mg/kg/day (対照)、1 日 1 回投与 (25 mg/kg/day) と 1 日 2 回投与 (15、25 及び 35 mg/kg/day) の群を設け、また、イヌでは本薬の消失速度に個体差が認められることから、事前にスクリーニングを行い消失速度の早い個体と遅い個体が群間で均等となるよう割り付けて試験が実施された結果、一般状態、剖検、病理組織学的検査等で投与による影響は認められず、無毒性量は 35 mg/kg/day (1 日 2 回投与) と判断されている。

6) イヌ 52 週間投与試験 (添付資料 4.2.3.2-10: SA4425)

イヌ 13 週間投与試験と同様に、0 mg/kg/day (対照)、1 日 1 回投与 (25 mg/kg/day)、1 日 2 回投与 (15、25 及び 35 mg/kg/day) の群を設け、本薬の消失速度が均一になるように個体を割り付けて試験が実施された結果、一般状態、剖検、病理組織学的検査等で投与による影響は認められず、無毒性量は 35 mg/kg/day (1 日 2 回投与) と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1: SA4242、4.2.3.3.1-2: SA5086、4.2.3.3.1-3: SA4299、

4.2.3.3.1-4: SA4302、4.2.3.3.2-1: SA4326)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験が実施されている。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で数的異常（核内倍加）が誘発され、陽性の結果であったが、本試験で核内倍加を誘発した濃度（40 µg/mL）と臨床投与（400 mg/day）時の C_{max} 1.3 µg/mL と比較し、約 30 倍の乖離があることから、直ちにヒトへ影響することはないと考えられ、これ以外の遺伝毒性試験は陰性の結果であった。

（４）がん原性試験

マウス 24 ヶ月間の混餌投与、ラット 24 ヶ月間の経口投与で実施されている。

1) マウス 24 ヶ月投与試験（添付資料 4.2.3.4.1-1: SA4452）

0 mg/kg/day（対照）雌雄、25 mg/kg/day（19 週以降 12.5 mg/kg/day）雄、50 mg/kg/day（19 週以降 25 mg/kg/day）雌雄、75 mg/kg/day（19 週以降 37.5 mg/kg/day、80 週に解剖）雄、100 mg/kg/day（19 週以降 50 mg/kg/day）雌、150 mg/kg/day（19～22 週 75 mg/kg/day、23 週以降 150 mg/kg/day、80 週に解剖）雌の群が設けられた。投与開始 13～18 週で消化管の穿孔及び腹部臓器の癒着による死亡例が認められたため、19 週目に全群の投与量を半量に変更したが、雌の中用量群（50 mg/kg/day）と高用量群（75 mg/kg/day）のトキシコキネティクス値がほぼ同等となったため、23 週目に、雌の高用量群を元の投与量（150 mg/kg/day）に戻した。しかし、高用量群での生存率の減少が顕著となったため、雌雄の高用量群（雄 37.5 mg/kg/day、雌 150 mg/kg/day）の全生存例が 80 週目に解剖された。80 週目で途中解剖した高用量群が対照群と同様に投与終了時（24 ヶ月）まで生存したと仮定した際の腫瘍発生率の増加を加味し、相対的な重み付けを行うと、雌の下垂体前葉腺腫の発生率が 5%の有意水準で有意に増加傾向を示した。一方、米国国立がん研究所（NCI）・米国国家毒性研究計画（NTP）のがん原性試験では、自然発生で好発する腫瘍（発生率が 1%以上）については 1%の有意水準で、稀にしかみられない腫瘍（発生率 1%未満）については 5%の有意水準で評価すれば、試験全体での第 I 種の過誤が 7～8%を超えないとされている（Haseman JK, *Fundam Appl Toxicol* 3: 334-9, 1983）ことから、検定の有意水準 1%を用いることが妥当と考えられ、投与 80 週目を評価時点として比較したところ、有意水準 5%でも有意差は認められなかった。さらに、試験に用いた動物供給施設のマウス下垂体前葉腺腫発生率の背景値の範囲内であったことから、本薬投与との関連はないと判断されている。また、非腫瘍性病変として、消化管の潰瘍、びらん、腹膜炎、腸管膜リンパ節のリンパ濾胞過形成、骨髓過形成などが認められた。これらの病変は、本薬の薬理作用に起因した消化管障害に関連した変化と判断されている。

2) ラット 24 ヶ月投与試験（添付資料 4.2.3.4.2-1: SA4367）

0 mg/kg/day（対照）、20 mg/kg/day 雄、20 mg/kg/day（78 週以降 5 mg/kg/day）雌、80 mg/kg/day 雄、80 mg/kg/day（78 週以降 10 mg/kg/day）雌、400 mg/kg/day（78 週以降 200 mg/kg/day）雄、400 mg/kg/day（18 週以降 200 mg/kg/day、79 週目に解剖）雌の群が設けられた。投与 14～15 週目で消化管障害による死亡が認められたため、18 週に雌の高用量群（400 mg/kg/day）を半量（200 mg/kg/day）にしたが、その後も消化管障害による死亡が認められたため、79 週目に雌の高用量群

(200 mg/kg/day) の全生存例が解剖された。雌の中間用量においても 25 週目以降に消化管障害による死亡が認められたため、78 週目に投与量を 80 mg/kg/day から 10 mg/kg/day に減量された。また同時に、雌の低用量群でも 20 mg/kg/day から 5 mg/kg/day に、雄の高用量群も 400 mg/kg/day から 200 mg/kg/day に変更された。本薬投与による腫瘍性病変の発生は認められず、非腫瘍性病変として、腹膜炎を伴う消化管の壊死、炎症、肝臓被膜の慢性炎症、心外膜炎などが認められた。これらの病変は、本薬の薬理作用に起因した消化管障害に関連した変化と判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び初期胚発生試験 (4 試験)、ラット胚・胎児発生試験 (4 試験)、ウサギ胚・胎児発生試験 (2 試験)、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験がいずれも経口投与で実施されている。

1) ラット受胎能及び初期胚発生試験 (添付資料 4.2.3.5.1-1: SA4294、4.2.3.5.1-2: SA4345、4.2.3.5.1-4: R-766、4.2.3.5.1-5: SA4402)

0 mg/kg/day (対照)、60、300 及び 600 mg/kg/day で実施された。死亡・瀕死例が 5 例認められ、0 及び 60 mg/kg/day の各雄 25 匹中 1 匹の死因は特定できず、300 及び 600 mg/kg/day の各雌 25 匹中 1 匹は腹膜炎、600 mg/kg/day の雄 25 匹中 1 匹は投与過誤による死亡・瀕死であった。投与群で着床前死亡率の増加、着床数の減少、生存胚数の減少、着床後死亡率の増加などが認められた。無毒性量は F0 雄の一般毒性、生殖能ともに 600 mg/kg/day、F0 雌は 300 mg/kg/day 以上で消化管障害による死亡が認められたことから一般毒性の無毒性量は 60 mg/kg/day、着床後死亡の増加及び生存胚数の減少が 60 mg/kg/day で認められたことから受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 60 mg/kg/day 未満と判断されている。

F0 雌の無毒性量が判定できなかったことから、雌ラットにおける低用量での追加試験を 0 mg/kg/day (対照)、15、30、50 及び 300 mg/kg/day の群を設け雄は無処置で交配に用い実施された。50 mg/kg/day の雌 25 匹中 1 匹が交配前に実験手技に起因する外傷により死亡した。50 mg/kg/day 以上で着床数の減少、着床前死亡率の増加、生存胚数の減少、着床後死亡率の増加などが認められた。F0 雌の一般毒性に対する無毒性量は 300 mg/kg/day、着床後死亡率の増加などが 50 mg/kg/day 以上で認められたことから受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/day と判断されている。

さらに低用量での影響を検討するため 0 mg/kg/day (対照)、2.5、5 及び 10 mg/kg/day で同様の試験を実施したところ、本薬投与による影響は認められず無毒性量は 10 mg/kg/day 以上と判断された。

休薬による影響を確認するため、雌に 2 週間投与、その後 2 週間休薬したのち無処置の雄と交配させた試験を 0 mg/kg/day (対照)、60 及び 300 mg/kg/day で実施したところ、本薬投与による影響は認められなかった。

2) ラット胚・胎児発生試験 (添付資料 4.2.3.5.2-1: SA4362、4.2.3.5.2-2: SA4599、4.2.3.5.2-3: ■-1939-02、4.2.3.5.2-4: ■-1939-03)

0 mg/kg/day (対照)、10、30 及び 100 mg/kg/day で実施され、100 mg/kg/day で波状肋骨の増加が

認められたが、後述する再試験で増加は認められず、波状肋骨は骨化に伴い消失する変化であることが報告されていることから、毒性学的意義は低いと判断された。この試験は、妊娠動物数が医薬品毒性試験法ガイドラインでの条件を満たしていなかったため、試験が再度実施された。

再試験は初回試験と同用量で実施され、10 mg/kg/day の雌 30 匹中 1 匹が投与過誤により死亡した。30 mg/kg/day 以上の胎児で横隔膜ヘルニアの発生率が有意に増加する傾向が認められ、100 mg/kg/day の F0 雌では摂餌量減少が認められた。横隔膜ヘルニアについては後述する 3 度目の試験、4 度目の試験でも同様に増加が認められたことから毒性所見と判断されたが、ラット (SD-IGS 系) に特異的な遺伝的特性に関連した変化と考えられた。また、摂餌量の減少は一過性的な変化であったことから、毒性と判断されなかった。無毒性量は初回の試験結果も考慮し、F0 雌の一般毒性、生殖能とも 100 mg/kg/day、F1 胎児で 10 mg/kg/day と判断されている。

3 度目の試験は 0 mg/kg/day (対照)、30 及び 100 mg/kg/day で実施され、30 mg/kg/day 群の雌 22 匹中 1 匹が投与過誤により瀕死となったため切迫殺された。100 mg/kg/day 群で F0 雌の摂餌量の減少、F1 胎児の横隔膜ヘルニアが認められた。無毒性量は F0 雌の一般毒性、生殖能とも 100 mg/kg/day、F1 胎児で 30 mg/kg/day と判断されている。

4 度目の試験は 0 mg/kg/day (対照)、200 及び 400 mg/kg/day で実施され、200 mg/kg/day 群の雌 22 匹中 1 匹が消化管障害により瀕死となったため切迫殺された。投与全群で F0 雌の体重、摂餌量の有意な減少、F1 胎児体重の有意な減少、400 mg/kg/day で F1 胎児の横隔膜ヘルニアの発生率の有意な増加が認められ、無毒性量は F0 雌の一般毒性 200 mg/kg/day 未満、生殖能 400 mg/kg/day、F1 胎児 200 mg/kg/day 未満と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生試験 (添付資料 4.2.3.5.2-5: SA4342、4.2.3.5.2-7: ■-1939-01)

0 mg/kg/day (対照)、60、150 及び 300 mg/kg/day で実施され、60 mg/kg/day 群の雌 19 匹中 2 匹、300 mg/kg/day 群の雌 19 匹中 2 匹が投与過誤により死亡した。300 mg/kg/day で着床後死亡数の増加及び 60 mg/kg/day 以上の群で生存胎児数の減少が認められたが、60 mg/kg/day 及び 150 mg/kg/day で認められた生存胎児数の減少は本薬による毒性と判断されなかった。生存胎児数の減少に関して、300 mg/kg/day 群で生存胎児数が顕著に減少した母体が高い頻度で認められ、投与による影響と考えられているが、60 mg/kg/day 群、150 mg/kg/day 群では生存胎児数の減少した母体数に対照群との差はなく、また 60 mg/kg/day 群と 150 mg/kg/day 群で生存胎児数に投与量との相関が見られなかった。また、本試験では、対照群及び 300 mg/kg/day 群と比べて黄体数が 60 mg/kg/day 群及び 150 mg/kg/day 群で少ない傾向であり、着床前死亡数に差が見られなかったことから、結果として着床数も黄体数と同様に対照群に比べて少ない傾向があった。さらに、着床後死亡数は 60 mg/kg/day 群、150 mg/kg/day 群においても増加は認められず、生存胎児数が減少した原因は、本試験では投与の影響を受けない黄体数が少ないためと考えられている。また、心室中隔欠損が 150 mg/kg/day で 1 胎児、300 mg/kg/day で 2 胎児に認められたが背景データの範囲内であり、150 mg/kg/day 以上の群で胸骨分節癒合の発現頻度が増加したが用量依存性が認められなかったことから、それぞれ毒性とは判断されず、300 mg/kg/day で認められた着床後死亡数の増加及び生存胎児数の減少を毒性と判断された。

心室中隔欠損について検討するため再試験を 0 mg/kg/day (対照)、150 及び 300 mg/kg/day で実

施したところ、対照の雌 44 匹中 1 匹が投与過誤により、300 mg/kg/day の雌 20 匹中 1 匹が原因不明で、それぞれ死亡した。150 mg/kg/day 以上の F0 雌で体重増加量の減少が認められ、投与全群の F1 胎児で生存胎児数の減少、着床後死亡率の増加が、300 mg/kg/day の F1 胎児で雌雄別の胎児体重の減少がそれぞれ認められた。心室中隔欠損は投与全群で認められたが、背景データの範囲内であったことから、毒性とは判断されなかった。

ウサギ胚・胎児発生試験の無毒性量は、再試験において胎児の生存胎児数の減少、着床後死亡率の増加が認められ、それに伴う母動物の体重増加量の低下が 150 mg/kg/day 以上の群で認められたことから、F0 雌及び F1 胎児とも 60 mg/kg/day と判断された。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(添付資料 4.2.3.5.3-1: SA4404)

0 mg/kg/day (対照)、10、30 及び 100 mg/kg/day の群を設けて実施され、30 mg/kg/day の雌 24 匹中 1 匹が投与過誤により、30 mg/kg/day の雌 24 匹中 1 匹と 100 mg/kg/day の雌 25 匹中 8 匹が消化管障害及び腹膜炎により死亡・瀕死となった。F0 雌の 100 mg/kg/day で摂餌量の減少、F0 雌の 10 mg/kg/day 以上で妊娠期間の延長、F0 雌の 30 mg/kg/day 以上で死産児を有する母体数の増加が認められ、F1 出生児(離乳前) 10 mg/kg/day 以上で眼瞼開裂、30 mg/kg/day 以上で耳介開展がそれぞれ対照群に比較し早期化し、30 mg/kg/day 以上で母体毎の平均出生児数の減少、100 mg/kg/day で母体毎の平均死産児数の増加が認められ、F1 出生児(離乳後) 30 mg/kg/day 以上で包皮分離の遅延が認められた。30 mg/kg/day 以上の F0 雌で認められた消化管障害による死亡は毒性所見と判断され、F0 雌で認められた摂餌量の減少は一過性の変動であること、妊娠期間の延長は背景データ範囲内であることから毒性学的意義はないと判断された。F1 出生児で認められた眼瞼開裂、耳介開展の早期化は同腹児数の減少にともない分化・発達が早くなることに関連した変化と考えられている。30 mg/kg/day の平均出生児数の減少は着床数の軽度減少によるものであり、死産児を有する母動物数の増加は、対照群における発生率が 0 であったことに起因するものであり、死産児の発生数が背景データの範囲内であることから毒性学的意義はないと判断された。包皮の分離遅延は生殖機能に影響が認められなかったことから毒性学的意義はないと判断された。30 mg/kg/day 以上で認められた消化管障害による死亡・瀕死例を毒性とし、F0 雌の一般毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/day、100 mg/kg/day で死産児を有する母動物数増加及び F1 出生児の平均死産児数の増加が認められたことから、F0 雌の生殖能に対する無毒性量は 30 mg/kg/day、F1 雌雄の無毒性量は 100 mg/kg/day と判断されている。

(6) 局所刺激性試験(添付資料 4.2.3.6-1: SA4318、4.2.3.6-2: SA4319)

ウサギ皮膚一次刺激性試験及びウサギ眼粘膜一次刺激性試験が行われた。皮膚一次刺激性試験は、ウサギ背部皮膚に本薬を 1 動物当たり 0.5 g 塗布し、4 時間後に拭き取り、4、24、48 及び 72 時間後に塗布部位の皮膚病変を観察したところ、皮膚刺激性は認められなかった。眼粘膜一次刺激性試験は、ウサギの右眼結膜嚢に本薬を 1 動物当たり 0.011 g (0.1 mL 相当量) 投与し、左眼は無処置対照とし、動物を洗眼群又は非洗眼群に分け、洗眼群は本薬投与 30 秒後から右眼を微温湯で 1 分間洗眼した。投与後 1、24、48、及び 72 時間後に投与部位を観察したところ、軽微な刺激性が認められたが、洗眼により回復性が促進された。

(7) 抗原性試験 (添付資料 4.2.3.7.1-1: ██████████-0276、4.2.3.7.1-2: SA4515)

モルモット能動性全身アナフィラキシー (ASA) 試験、モルモット受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験、マウス IgE 抗体産生を指標とするラット PCA 試験、モルモット皮膚感作性試験のいずれの試験においても、抗原性は認められなかった。

(8) 不純物の毒性に関する検討

不純物の毒性に関しては、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験に使用した原薬中の不純物の含量から各毒性試験で求められた無毒性量における不純物の投与量を算出し、規格値の上限に相当する不純物が原薬に含まれると仮定して臨床推奨用量における不純物の投与量と比較された。安全性の確認が必要とされる閾値以上の規格値が設定されている不純物は類縁物質^{*}であり、反復投与毒性試験において、それぞれの無毒性量において投与された類縁物質^{*}の量は臨床推奨用量における曝露量とほぼ同じレベルか上まわっており、遺伝毒性についても、遺伝毒性試験で遺伝毒性が認められない用量まで投与された不純物の量は、臨床推奨用量における曝露量をはるかに上まわっていたことから、不純物の安全性は確認されたと判断されている。

<審査の概略>

(1) 消化管障害など一般毒性について

機構は、本薬の消化管障害について他の NSAID との比較考察を申請者に求めた。

本薬の類薬である非選択的シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬では、COX-1 阻害によるプロスタグランジン (PG) 合成阻害が起こり、PG が有する粘膜分泌促進作用や粘膜血流量増加作用、重炭酸イオン分泌促進作用及び細胞保護作用が低下又は消失することにより消化管障害が起こり、その結果、消化管に潰瘍又は穿孔を生じ、腹膜炎及び腹部臓器の癒着等により、重篤な場合死亡することが知られている。申請者は、本薬は COX-2 選択的阻害薬であることから、COX-1 が関与する生理機能への影響は、非選択的 COX 阻害薬に比べて小さいと考えられているが、消化管での本薬濃度が局所的に高濃度に達することにより、PG 欠乏がおこり、潰瘍などの消化管障害が発生したと考察している。一方、消化管障害に関して本薬と類薬とを比較するため、本薬と非選択的 COX 阻害薬 (NSAID: イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、エトドラク) について、それぞれ消化管障害が認められる投与量と臨床最高用量の比を算出すると、ラット 6~12 カ月投与では本薬で 10 倍であるのに対し、非選択的 COX 阻害薬では 1~15 倍であった。イヌ 1~3 カ月投与では本薬で 4.4~6.3 倍であるのに対し、非選択的 COX 阻害薬では 0.4~1.3 倍であった。本薬の臨床での使用用量は非臨床試験で消化管障害が認められた用量と乖離しており、他の非選択的 COX 阻害薬と比較し、本薬でヒトにおいて消化管障害が起こる可能性は相対的に低いと考えられると申請者は説明した。

機構は、反復投与毒性試験で投与期間が長期になることにより無毒性量が大幅に低下することについて説明を求めた。

申請者は、反復投与毒性試験で認められた無毒性量の大幅な低下について、投与期間の延長により曝露量が高値となり消化管障害が発現し、その結果として無毒性量の低下が認められたが、

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

消化管障害は投与 15 週以降、散発的に認められており、ある特定の時期に急激に発現した徴候は認められないこと、類薬である NSAID でも、投与期間の延長により無毒性量の低下が認められていることから、消化管障害は発現までにある投与期間が必要であるが、それを超えると急激に消化管障害が発現することを示すデータではないと考える旨を説明した。

機構は、生殖発生毒性試験で得られた無毒性量が同程度の投与期間の反復投与毒性試験と比べて大幅に低下することについて説明を求めた。

申請者は、ラット雌交配前 2 週と妊娠 7 日の各用量群の C_{max} 及び AUC_{24hr} を比較したところ、大きな変化は認められないものの、妊娠 17 日目と 4 週間経口投与試験及び 13 週間経口投与試験時の AUC_{24hr} を比較した場合には妊娠 17 日目の AUC_{24hr} が高値を示した。この理由として、妊娠中は胎児の成長に伴い母体の体重が増加し、母体に対する投与量が投与開始時と比して過剰となり、妊娠末期にそれが顕著になったことが考えられ、妊娠の成立そのものによって曝露量に変化し、無毒性量が低下したことを示すものではないと考えると説明した。

(2) 生殖発生毒性について

1) 動脈管収縮について

機構は、生殖発生毒性試験で着床後死亡数の増加などが認められているにもかかわらず、本薬の投与を妊娠末期に限定して禁忌とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、PG 生合成抑制作用を有する薬剤が胎児の動脈管を収縮又は閉鎖させることが知られていること、また、ヒツジ及びマウス胎児を用いた実験において、本薬が胎児の動脈管を収縮させることが報告されていることから、妊娠末期の婦人に対しては投与しないことが望ましいと判断した旨を回答した。しかし、初期胚発生への影響は、本薬だけではなく類薬である NSAID でも認められていること、また、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における無毒性量は 30 mg/kg/day であり、無毒性量における AUC_{24hr} はヒトに 1 日あたり 400 mg 投与時の AUC_{inf} の 5.9 倍であることから、本薬を妊娠前から妊娠初期に使用しても、初期胚発生への影響の可能性は小さいと考える。また、器官形成期への影響について、ラット胚・胎児発生に関する試験で横隔膜ヘルニアが認められているが、試験間で発生頻度に大きなばらつきがあること、遺伝的特性をより強く反映した変化であると考えられること、横隔膜ヘルニアに対する無毒性量は 10 mg/kg/day であり、無毒性量における AUC_{24hr} はヒトに 1 日あたり 400 mg 投与時の AUC_{inf} の 4.4 倍であること、COX 阻害と横隔膜ヘルニアの関連について言及した報告はないことから、本薬を妊娠早期に投与しても、奇形を発生させる可能性は小さいと考えられたが、本薬については妊娠における臨床データも少ないことから、「妊婦（妊娠末期以外）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること」と注意を喚起することが適切と考えること、授乳期への影響については、ラット出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、授乳期間に本薬を投与しても新生児に対する影響が認められていないことから、本薬を授乳期間中に使用しても、新生児に対する影響が発現する可能性は小さいと考えられるが、乳汁移行性が認められていること、また、授乳中の臨床データも少ないことから、「授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること」と注意喚起することが適切と考えた旨を回答した。

機構は、動脈管は妊娠の早期から形成されることから、妊娠末期に限定して禁忌とすることの妥当性について、申請者に再度考察を求めた。

申請者は、動脈管は肺及び右心室の正常な発達に寄与していることから、胎生期に動脈管の正常な発達が妨げられた場合、又は動脈管に収縮又は閉鎖等の異常が起こった場合は、胎児に十分な循環血及び酸素が供給されず、心肺系及び主要な血管の形成異常等の障害が認められると考えられると説明した。しかしながら、本薬のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験では、心臓、肺あるいは主要血管に異常は認められていないこと、また、ウサギを用い妊娠中期（妊娠 13～20 日）及び中・後期（妊娠 13～28 日）に本薬を投与し妊娠 29 日目に帝王切開した胎児動脈管の病理組織標本における動脈管の外周、内周、壁厚及び管腔面積の評価では、本薬投与群は対照群と比較し動脈管の収縮を惹起しなかったこと（Hausman N et al, *Am J Obstet Gynecol* 189: 1744-50, 2003）、動脈管における COX の発現と COX 阻害薬の影響に関して、ラット器官形成期の胚及び胎児の血管系では、COX-2 の発現が報告されていないこと（Stanfield KM et al, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67: 54-8, 2003）、ヒツジ、ブタでは妊娠末期以前の動脈管においては COX-1 が重要であり、COX-2 はブタ新生児において発現が増加すること（Guerguerian AM et al, *Am J Obstet Gynecol* 179: 1618-26, 1998; Coceani F et al, *Br J Pharmacol* 132: 241-51, 2001）、ヒト胎児の動脈管では COX-2 の発現は軽度であること（Koki A et al, *Adv Exp Med Biol* 507: 177-84, 2002、Rheinlaender C et al, *Pediatr Res* 60: 270-5, 2006）、本薬を含む COX-2 選択的阻害薬と比較して、非選択的な COX 阻害薬は動脈管に対し強い収縮作用を有しており（Stika CS et al, *Am J Obstet Gynecol* 187: 653-60, 2002）、この結果は動脈管における COX-1 及び COX-2 の発現パターンと一致している。以上のことから、申請者は、本薬を妊娠末期に限定して禁忌とすることが妥当と考えられる旨を回答した。

2) 横隔膜ヘルニアについて

機構は、生殖発生毒性試験で、横隔膜ヘルニアの発生頻度と投与量に相関が認められていることから、本薬との関連性について申請者に説明を求めた。

申請者は、胎児に横隔膜ヘルニアが認められた 2 試験（SA4599、■-1939-02）では、母動物 2 例にも横隔膜ヘルニアが観察され、うち 1 例は対照群であったが、別の生産場から供されたラットを用いた試験では、横隔膜ヘルニアが発生していないことから、横隔膜ヘルニアの発生頻度には生産場の違いによる遺伝的特性の差が示唆された旨を回答した。横隔膜ヘルニアはラットにおける多遺伝子性の奇形と考えられているが、関与遺伝子の同定、及び本薬による影響を特定することは困難であることから、本薬が発生を増強した可能性は否定できない。しかし、催奇形性物質であるニトロフェン、ビスージアミン及びトロンボキササン A₂ 受容体阻害薬を投与したラットでは、横隔膜ヘルニアと共に肺低形成や他の奇形等の複合奇形が認められるが、本薬は、母体毒性の発現する用量においても複合奇形が認められず、認められた横隔膜ヘルニアは催奇形性物質で認められた表現型とは異なる右側に限局し、肝以外の腹部内臓の嵌入が認められない自然発生性の横隔膜ヘルニアと同様のものであること、ラット胎児に横隔膜ヘルニアが認められた最小用量である 30 mg/kg/day における AUC_{24hr} は、ヒトに 1 日あたり 400 mg 投与時の AUC_{inf} の 9.6 倍となることから、本薬を妊娠早期に使用しても、ヒトで横隔膜ヘルニアを発生する可能性は小さいと考えられた旨を説明した。

3) 妊婦等について

機構は、申請者が妊娠末期の婦人を禁忌とする理由として、本剤が胎児動脈管を収縮させることだけが挙げられているが、生殖発生毒性試験において、着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア等の催奇形、胎児体重減少等もみられることから、妊娠末期だけでなく「妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人」への投与についてはすべて禁忌とすべきではないか、申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、本剤の生殖発生毒性試験で認められた胎児に対する影響については、横隔膜ヘルニア以外は本薬の薬理作用に起因する PG 合成阻害によるものであり、毒性発現のメカニズムが既知であること、横隔膜ヘルニアについては妊娠早期に使用しても奇形発生の可能性が小さいと考えられること、これらの変化が惹起される用量と臨床 1 日最大量には開きがあることから、妊婦、妊娠している可能性のある婦人に対しては「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」と注意喚起をすることが望ましいと考えたこと、妊娠末期の婦人への投与に関しては、PG 生合成抑制作用を有する薬剤が胎児の動脈管を収縮あるいは閉鎖させることが知られており、ヒツジ及びマウス胎児を用いた実験において、本剤が胎児の動脈管を収縮させることが報告されていることから、妊娠末期の婦人に対しては投与しないことが望ましいと判断したこと、授乳婦については、ラットにおいて本剤の血漿中及び乳汁中濃度が同程度であったが、ヒトにおいて本剤の乳汁への移行が認められた症例が報告されたこと (Knoppert DC, *Pharmacotherapy* 23: 97-100, 2003) を説明した。

さらに申請者は、海外の添付文書については、米国の承認版 (1998 年 12 月 31 日) では、警告欄に「本剤は早期動脈管閉塞を起こす可能性があるため、妊娠後期には避けるべきである」、使用上の注意欄の妊娠の項に「妊娠中は治療上の有益性が胎児に対する潜在的な危険性を上回る場合にのみ本剤を使用する」と記載されていること、授乳婦については、2003 年 9 月 ■ 日改訂の米国添付文書の授乳婦の項に、ヒト母乳中への移行が報告されている旨の記載変更がなされたこと、EU 最終承認版では「妊娠中の女性及び有効な方法で避妊をしていない妊娠する可能性のある女性」及び「授乳中の女性」は禁忌となっているが、妊娠及び授乳の項には、「本剤は他の PG 合成阻害剤と同様、妊娠後期に陣痛微弱と動脈管の早期閉鎖を引き起こす可能性がある。妊娠後期には使用を避けるべき」と記載されていることから、国内においても「妊娠末期の婦人」を禁忌とし、妊婦・産婦・授乳婦における臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していないことを添付文書に記載し、注意喚起する旨を説明した。

機構は、現在の科学的水準から申請者の回答以上の説明は困難であり、毒性学的評価として妊娠末期のみを禁忌とすることは概ね妥当と考えるが、本剤投与後の薬物動態のばらつき、本薬の胎児移行性、生殖発生毒性試験においても死産や胎児への影響が認められていること、他の NSAID へ切り替えることよって患者が不利益を被ることが少ないと考えられること等を踏まえて、妊娠末期以外の妊婦に対して禁忌とすることの必要性の有無については専門委員の意見も踏まえて判断したいと考える。その他、毒性に関する申請資料について、特段の問題はないと判断した。