VIATRIS

日本標準商品分類番号
871149

2024年10月改訂(第4版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

非ステロイド性消炎・鎮痛剤（COX-2選択的阻害剤）

セレコキシブ錠

セレコックス®錠100mg
セレコックス®錠200mg

Celecox® Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	セレコックス錠100mg：1錠中に日局　セレコキシブ100mgを含有する。 セレコックス錠200mg：1錠中に日局　セレコキシブ200mgを含有する。
一般名	和名：セレコキシブ(JAN) 洋名：Celecoxib(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年　1月26日 製造販売一部変更承認年月日：2011年12月22日 (効能・効果、用法・用量の追加による) 薬価基準収載年月日：2007年　3月16日 販売開始年月日：2007年 6月12日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル　0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2024年10月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．5．臨床成績」や「XII．参考資料」、「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4．利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 ····· 1
1. 開発の経緯 ····· 1
2. 製品の治療学的特性 ····· 1
3. 製品の製剤学的特性 ····· 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ····· 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ····· 2
6. RMPの概要 ····· 2

II. 名称に関する項目 ····· 3
1. 販売名 ····· 3
2. 一般名 ····· 3
3. 構造式又は示性式 ····· 3
4. 分子式及び分子量 ····· 3
5. 化学名（命名法）又は本質 ····· 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ····· 3

III. 有効成分に関する項目 ····· 4
1. 物理化学的性質 ····· 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ····· 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ····· 4

IV. 製剤に関する項目 ····· 5
1. 剤形 ····· 5
2. 製剤の組成 ····· 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 ····· 5
4. 力価 ····· 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 ····· 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 ····· 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 ····· 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ····· 7
9. 溶出性 ····· 7
10. 容器・包装 ····· 7
11. 別途提供される資材類 ····· 7
12. その他 ····· 7

V. 治療に関する項目 ····· 8
1. 効能又は効果 ····· 8
2. 効能又は効果に関連する注意 ····· 8
3. 用法及び用量 ····· 8
4. 用法及び用量に関連する注意 ····· 11
5. 臨床成績 ····· 12

VI. 薬効薬理に関する項目 ····· 52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ····· 52
2. 薬理作用 ····· 52

VII. 薬物動態に関する項目 ····· 64
1. 血中濃度の推移 ····· 64
2. 薬物速度論的パラメータ ····· 67
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ····· 68
4. 吸収 ····· 68
5. 分布 ····· 69
6. 代謝 ····· 71
7. 排泄 ····· 73
8. トランスポーターに関する情報 ····· 73
9. 透析等による除去率 ····· 73
10. 特定の背景を有する患者 ····· 73
11. その他 ····· 76

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ····· 77
1. 警告内容とその理由 ····· 77
2. 禁忌内容とその理由 ····· 77
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ····· 78
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ····· 78
5. 重要な基本的注意とその理由 ····· 79
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ····· 82
7. 相互作用 ····· 86
8. 副作用 ····· 89
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ····· 103
10. 過量投与 ····· 103
11. 適用上の注意 ····· 104
12. その他の注意 ····· 104

IX. 非臨床試験に関する項目 ····· 105
1. 薬理試験 ····· 105
2. 毒性試験 ····· 107

X. 管理的事項に関する項目 ····· 110
1. 規制区分 ····· 110
2. 有効期間 ····· 110
3. 包装状態での貯法 ····· 110
4. 取扱い上の注意 ····· 110
5. 患者向け資材 ····· 110
6. 同一成分・同効薬 ····· 110
7. 国際誕生年月日 ····· 110
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ····· 110
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ····· 111
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ····· 111
11. 再審査期間 ····· 112
12. 投薬期間制限に関する情報 ····· 112
13. 各種コード ····· 112
14. 保険給付上の注意 ····· 112

XI. 文献 ····· 113
1. 引用文献 ····· 113
2. その他の参考文献 ····· 115

XII. 参考資料 ····· 116
1. 主な外国での発売状況 ····· 116
2. 海外における臨床支援情報 ····· 118

XIII. 備考 ····· 121
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ····· 121
2. その他の関連資料 ····· 122

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

セレコキシブは、1992 年に米国サール社(現米国ファイザー社)で合成された、世界初のコキシブ系の非ステロイド性消炎・鎮痛剤(NSAID)である。
1991 年、シクロオキシゲナーゼ(COX)は、体内のほとんどの正常組織に広く存在する COX-1(構成酵素)と、炎症時に主に炎症組織で誘導される COX-2(誘導酵素)の 2 種類が存在することが明らかになった[1)]。そこで、COX-2 を選択的に阻害することで既存の NSAID と同様の消炎・鎮痛効果を有しつつ、消化管障害等の副作用が既存の NSAID よりも少ない薬剤の開発が期待されてきた。
セレコキシブは、この COX-2 をターゲットとした分子設計に基づくドラッグデザインにより初めて創薬され、COX-1 よりも COX-2 への阻害活性が高いことが示された(*in vitro*、ヒト組換え酵素)。また、既存の NSAID と同等の消炎・鎮痛作用を示す一方、消化管及び血小板に対する影響は既存の NSAID よりも少ないことが確認された(ラット)。
本邦においては、1995 年 10 月より第 I 相試験が開始され、1996 年 4 月から山之内製薬(現アステラス製薬)と日本モンサント(現ファイザー)が共同開発を実施し、関節リウマチ、変形性関節症に対する臨床的有用性が認められたことから、2007 年 1 月に承認された。また、2009 年 6 月には腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、さらに 2011 年 12 月には、手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛の効能・効果が追加承認された。米国では変形性関節症・関節リウマチ・若年性関節リウマチ・強直性脊椎炎の徴候及び症状の軽減、急性疼痛管理、原発性月経困難症、欧州連合諸国では変形性関節症、関節リウマチにおける症状軽減の承認を取得している。
2021 年 8 月、アステラス製薬株式会社（販売提携：ファイザー株式会社）からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管された。

2. 製品の治療学的特性

COX-2 をターゲットにドラッグデザインした、世界初のコキシブ系*消炎・鎮痛剤である。

*WHO の ATC 分類による

(1)炎症時に誘導される COX-2 を選択的に阻害する(ラット)。

(「VI.2.(2)1)③ラットカラゲニン誘発空気嚢モデル」の項参照)

(2)下記の消炎・鎮痛に優れた有効性を示す。
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

(「V.5.(2)**臨床薬理試験**」、「V.5.(3)**用量反応探索試験**」、「V.5.(4)**検証的試験**」、「V.5.(6)**治療的使用**」及び「V.5.(7)**その他**」の項参照)

(3)健康成人対象の国内製造販売後臨床試験(プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験)の結果、投与 2 週後の胃・十二指腸潰瘍発現率(内視鏡所見)はセレコキシブ 100mg1 日 2 回投与で 1.4%(1/74 例)、対照薬で 27.6%(21/76 例)、プラセボで 2.7%(1/37 例)であった[2)]。

(「V.5.(6)1)**使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**」の項参照)

また、関節リウマチ患者の海外臨床試験では、投与 12 週後の内視鏡下における胃・十二指腸潰瘍発現率は、100mg1 日 2 回投与群で 6%(9/148 例)、200mg1 日 2 回投与群で 4%(6/145 例)であった[3)]。

(「V.5.(4)3)＜参考＞関節リウマチ比較試験(上部消化管内視鏡)」(022)(外国人データ)の項参照)

注)本剤の承認された効能又は効果は以下の通りである。
〇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
〇手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

(4)国内臨床試験では、安全性評価症例における臨床検査値異常を含む副作用発現率は以下のとおりであった。

・関節リウマチ及び変形性関節症患者：24.6%(426 例/1,734 例)
(承認時：2007 年 1 月)

(「VIII.8.◆副作用頻度一覧表等」の項参照)

・腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者：34.6%(451 例/1,304 例)
(効能・効果追加時：2009 年 6 月)

(「VIII.8.◆副作用頻度一覧表等」の項参照)

・手術後患者、外傷後患者及び抜歯後患者：13.1%(113 例/861 例)
(効能・効果追加時：2011 年 12 月)

(「VIII.8.◆副作用頻度一覧表等」の項参照)

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、消化性潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、心筋梗塞、脳卒中、心不全、うっ血性心不全、肝不全、肝炎、肝機能障害、黄疸、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、急性腎障害、間質性腎炎、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎、間質性肺炎が報告されている。

(「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当資料なし

6. RMP の概要

該当資料なし

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

セレコックス錠 100mg、セレコックス錠 200mg

（2）洋名

Celecox Tablets

（3）名称の由来

一般名セレコキシブ(Celecoxib)の下線部をとって命名した。

2. 一般名

（1）和名（命名法）

セレコキシブ(JAN)

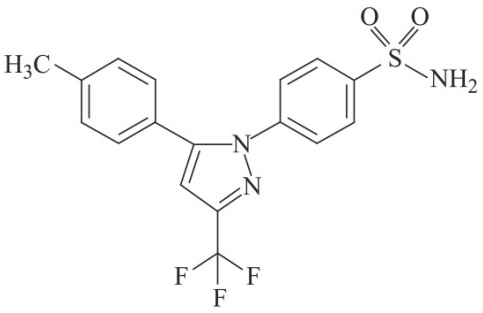
（2）洋名（命名法）

Celecoxib (JAN)
celecoxib (INN)

（3）ステム

選択的COX 阻害剤：-coxib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$
分子量：381.37

5. 化学名（命名法）又は本質

4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YM177、SC-58635

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末又は結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：161～164℃

(5) 酸塩基解離定数

p*K*a：11.1

(6) 分配係数

分配比：＞1×10^4(1-オクタノール/水系、pH7)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2．有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン袋	60ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	暗所	ポリエチレン袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験	光	－	－	白色蛍光灯 (総照度 120 万 lx・時間)	シャーレ(開放)	102 時間	規格内
		－	－	近紫外線蛍光灯(総近紫外放射エネルギー200W・時間/m^2)	シャーレ(開放)	6 時間	

－：なりゆき

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
(1)紫外可視吸光度測定法
(2)赤外吸収スペクトル測定法

定量法
液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

錠(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

性　状：錠 100mg は白色の割線入の円形の素錠
　　錠 200mg は白色の割線入のだ円形の素錠

規　格：

販売名	色調	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
セレコックス錠 100mg	白色		8.0	2.7	0.18
セレコックス錠 200mg	白色		長径 13.0 短径　6.5	5.1	0.36

(3) 識別コード

セレコックス錠 100mg：VT214
セレコックス錠 200mg：VT215

(4) 製剤の物性

日局製剤均一性試験(質量偏差試験)により試験を行うとき、これに適合する。

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

セレコックス錠 100mg：1 錠中に日局　セレコキシブ 100mg を含有する。
セレコックス錠 200mg：1 錠中に日局　セレコキシブ 200mg を含有する。

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日　日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

販売名	添加剤
セレコックス錠 100mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
セレコックス錠 200mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原料に起因する副生成物、合成工程における合成原料及び副反応生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) セレコックス錠 100mg 及び 200mg の各種条件下における安定性[4~7)]

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH、暗所	ボトル密栓	36 ヵ月	規格内
			PTP 包装		わずかな質量の増加が認められた
苛酷試験	温度	50℃、暗所	ボトル密栓	6 ヵ月	わずかな外観の変化が認められた
	温湿度	40℃、75%RH、暗所	ボトル開放		硬度の増加及びわずかな質量の増加が認められた
	光	昼光色蛍光灯 (1000lx)	シャーレ	8 週間	規格内
無包装試験[注)]		25℃、75%RH、暗所	ボトル開放	3 ヵ月	規格内
		40℃、暗所	ボトル密栓		規格内
高湿度条件	湿度	30℃、92%RH	試験管、密栓	3 ヵ月	200mg 錠の外観変化が認められたものが若干あった 100mg 錠及び 200mg 錠の硬度の低下及び平均質量の増加が認められた
	湿度	30℃、84%RH	試験管、密栓	3 ヵ月	200mg 錠の硬度の増加傾向が認められた 100mg 錠及び 200mg 錠の平均質量の増加が認められた

測定項目：性状、硬度、溶出試験、含量、(無包装は除く)質量変動試験

注)(社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件にて実施

(2) セレコックス錠 100mg 及び 200mg の半分割後の安定性[8~11)]

保存条件	保存期間	結果
25℃、1000Lux・hr	25 日間	規格内
25℃75%RH 開放	3 ヵ月	規格内
40℃密栓	3 ヵ月	規格内

測定項目：外観、溶出率、定量値

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験法(パドル法)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

セレコックス錠 100mg：
100 錠［10 錠(PTP)×10］、140 錠［14 錠(PTP)×10］、700 錠［14 錠(PTP)×50］、1000 錠［10 錠(PTP)×100］、500 錠［瓶、バラ］
セレコックス錠 200mg：
100 錠［10 錠(PTP)×10］、140 錠［14 錠(PTP)×10］、500 錠［10 錠(PTP)×50］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〔PTP 包装〕
セレコックス錠 100mg：
PTP シート：表－ポリプロピレン、裏－アルミニウム
セレコックス錠 200mg：
PTP シート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム
〔ボトル包装〕 キャップ：ブリキ、ボトル：ポリエチレン、パッキン：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

4．効能又は効果
〇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
〇手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

2．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6．用法及び用量
〈関節リウマチ〉
通常、成人にはセレコキシブとして1回100～200mg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100mg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400mg、2回目以降は1回200mg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400mg、必要に応じて以降は200mg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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1）関節リウマチ [12)]

関節リウマチを対象とした臨床試験は、カプセル剤を用いた初期第II相試験［RPi1］(非対照パイロット試験)において少数例の患者を対象に忍容性を確認した後、申請製剤(100mg 錠及び 200mg 錠)を用いた後期第II相試験［RDS1］(プラセボ対照用量反応試験)、第III相試験［RCT1］(実薬対照比較試験)及び長期投与試験［RLN3］(非対照試験)を国内で実施した。
関節リウマチに対する後期第II相試験［RDS1］では、関節リウマチに対する本剤の用量反応性の確認及び至適用量の設定を目的として、プラセボを対照に本剤3用量(25mg1日2回投与、100mg1日2回投与及び200mg1日2回投与)を用いて、無作為化二重盲検並行群間比較により検討した。本試験に組み入れられた患者は423例であり、うち被験薬が1回以上投与された症例は376例であった。1～2週間の観察期間の後、被験薬を4週間投与した。
関節リウマチに対する第III相試験［RCT1］は、本剤200mg1日2回投与の関節リウマチに対する有効性について国内の標準薬に対する非劣性を検証し、また、安全性について標準薬と比較することを目的として、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較により検討した。対照薬は、国内において関節リウマチに対する臨床的有効性が確立され、消化管障害が少ないとされるプロドラッグであり、NSAID 市場における占有率も高いロキソプロフェンナトリウム 60mg1 日 3 回を選択した。本試験では 1～2 週間の観察期間の後、被験薬を 12 週間投与した。本試験に組み入れられた患者は 831 例であり、うち被験薬が 1 回以上投与された症例は 773 例であった。
以上、関節リウマチの主訴である疼痛及び腫脹に対する評価項目を含む多くの有効性評価指標において、本剤は100mg1日2回投与及び200mg1日2回投与の用量で有効性を示し、100mg1日2回投与に比してより高い有効性が認められた200mg1日2回投与においては、標準薬に対する有効性の非劣性が検証されるともに、安全性も標準薬と同程度であることが示されたことから、本剤の関節リウマチに対する臨床推奨用法及び用量は100～200mg1日2回投与とすることが妥当であると判断した。
関節リウマチに対する長期投与試験［RLN3］は、本剤(200mg～400mg1 日 2 回投与)を長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、非対照非盲検で実施した。本試験では200mg1日2回投与を一定期間投与した後、有効性、安全性を確認しながら増量可能なデザインとした。本試験に組み入れられ、被験薬が1回以上投与された患者は156例であった。本試験の結果、関節リウマチに対する本剤の最長1年間の長期投与時の安全性及び有効性が確認された。

2）変形性関節症[12)]

変形性関節症を対象とした臨床試験は、カプセル剤を用いた初期第II相試験［OPi1］(非対照パイロット試験)において少数例の患者を対象に忍容性を確認した後、申請製剤(100mg 錠)を用いた後期第II相試験［ODS1］(プラセボ対照用量反応試験)、第III相試験［216］(実薬及びプラセボ対照比較試験)及び長期投与試験［OLN2］(非対照試験)を国内で実施した。

変形性関節症に対する後期第II相試験［ODS1］では、変形性関節症に対する本剤の用量反応性の確認及び至適用量の設定を目的として、プラセボを対照に本剤 3 用量(25mg 1 日 2 回投与、50mg 1 日 2 回投与及び 100mg 1 日 2 回投与)を用いて、無作為化二重盲検並行群間比較により検討した。有効性の主要評価項目は最終全般改善度とし、NSAID を治験開始前(2 週間以上)に投与されていない患者を対象に、被験薬を 4 週間投与した。本試験に組み入れられた患者は 518 例であり、うち被験薬が 1 回以上投与された症例は 501 例であった。

変形性関節症に対する第III相試験［216］は、本剤 100mg1 日 2 回投与の変形性関節症に対する有効性について、プラセボに対する優越性を再確認した上で国内の標準薬に対する非劣性を検証し、また、安全性について標準薬及びプラセボと比較することを目的として、実薬及びプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較により検討した。対照薬は、関節リウマチと同様に、国内において変形性関節症に対する臨床的な評価が確立されているロキソプロフェンナトリウム 60mg 1 日 3 回投与を選択した。本試験では NSAID を治験開始前に投与されていない患者を対象に、被験薬を 4 週間投与した。本試験に組み入れられた患者は 959 例であり、うち被験薬が 1 回以上投与された症例は 958 例であった。以上、本剤の変形性関節症に対する有効性は、変形性関節症に対する後期第II相試験［ODS1］で検討した用量範囲で 100mg 1 日 2 回投与が最も優れており、その用量を用いて実施した変形性関節症に対する第III相試験［216］において、プラセボに対する優越性及び標準薬に対する非劣性が検証されるともに、本剤の安全性も標準薬と同程度であることが示されたことから、変形性関節症に対する推奨用法及び用量は 100mg 1 日 2 回投与とすることが妥当であると判断した。

変形性関節症に対する長期投与試験［OLN2］は、本剤(100mg～200mg 1 日 2 回投与)を長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、非対照非盲検で実施した。本試験では 100mg 1 日 2 回投与を一定期間投与した後、有効性、安全性を確認しながら増量可能なデザインとした。本試験に組み入れられ、被験薬が 1 回以上投与された患者は 65 例であった。本試験の結果、変形性関節症に対する本剤の最長 1 年間の長期投与時の安全性及び有効性が確認された。

3）腰痛症[13)]

本剤の腰痛症に対する有効性・安全性を検討するために、［217］及び［1174］の第III相比較試験 2 試験を国内で実施した。

［217］は、本剤 100mg1 日 2 回投与の腰痛症に対する有効性について国内の標準薬に対する非劣性を検証し、安全性について標準薬と比較することを目的として、実薬対照二重盲検比較試験デザインで実施した。対照薬は関節リウマチ及び変形性関節症と同様に、国内において腰痛症に対する臨床的な評価が確立されているロキソプロフェンナトリウム 60mg1 日 3 回投与を選択し、治験薬投与期間は 4 週間とした。

［1174］は、本剤 200mg1 日 2 回投与の腰痛症に対する有効性についてプラセボに対する優越性の検証及び国内の標準薬に対する非劣性を検証し、安全性について標準薬及びプラセボと比較することを目的として、実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験デザインで実施した。対照薬はロキソプロフェンナトリウム 60mg 1 日 3 回投与を選択し、治験薬投与期間は 4 週間とした。当該試験には計 1,234 例が組み入れられ、うち本剤 200mg 1 日 2 回投与群に 411 例が割り付けられた。

以上、腰痛症を対象とした国内臨床試験成績から、本剤群の各評価項目における改善効果は、対照として設定した標準薬(ロキソプロフェンナトリウム 60mg 1 日 3 回投与群)とほぼ同程度であり、本剤 100mg 1 日 2 回投与及び 200mg 1 日 2 回投与の明らかな有効性が確認された。また、安全性においては、本剤 100mg 1 日 2 回投与と 200mg 1 日 2 回投与で有害事象の発現内容、程度及び頻度いずれも特段の差異は認められなかった。このことから、腰痛症に対する本剤の推奨用法及び用量は、腰痛症の追加適応症承認前の添付文書記載「〈用法・用量に関連する使用上の注意〉(1)本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留め、長期にわたり漫然と投与しないこと。」を踏まえ、100mg 1 日 2 回投与と考えた。

4）肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎[13)]

本剤の肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎に対する有効性・安全性を検討するために、各々［POP1］及び［CL201］、［COP1］及び［CL202］、［TOP1］及び［CL203］の一般臨床試験6試験を国内で実施した。

肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎に対する一般臨床試験［POP1］［COP1］［TOP1］は、本剤100mgを1日2回投与した非盲検試験であり、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群に対しては4週間、腱・腱鞘炎に対しては2週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎に対する一般臨床試験［CL201］［CL202］［CL203］は、本剤200mgを1日2回投与した非盲検試験であり、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群に対しては4週間、腱・腱鞘炎に対しては2週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。以上、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎を対象とした国内臨床試験成績からは、本剤100mg 1日2回投与及び200mg 1日2回投与において有効性が認められ、安全性に関しても本剤100mg 1日2回投与と200mg 1日2回投与で大きな差は認められなかった。このことから、当該3疾患に対する本剤の推奨用法及び用量は、肩関節周囲炎等の追加適応症承認前の添付文書記載「〈用法・用量に関連する使用上の注意〉(1)本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留め、長期にわたり漫然と投与しないこと。」を踏まえ、100mg 1日2回投与と考えた。

5）手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛[14)]

歯科領域における抜歯手術や複数の診療科における種々の外科的手術を実施された後に疼痛を発現した患者、そして関節捻挫、骨折、筋断裂、挫傷、創傷等の外傷受傷後に疼痛及び炎症を発現した患者を対象として臨床試験を実施した。急性疼痛に対する本剤の単回投与における用量反応性の確認と至適投与量の設定を目的とした抜歯後疼痛単回投与試験［DDS1］において、検討した25～400mgの範囲で本剤の用量反応性が認められ、本剤400mg群は多くの有効性評価項目において最も高い有効性を示し、かつ安全性に問題が認められなかった。侵襲の大きさによって様々な程度の疼痛が想定される急性疼痛に対しては、可能な範囲で最も有効性が期待できる用量を選択することが妥当と考えた。このことから、有効性及び安全性を検討した25～400mgの範囲で最も高い有効性が期待でき、かつ安全性に問題のない400mgを単回投与時の至適投与量とすることが妥当と考えた。追加投与の有用性を検討した抜歯後疼痛追加投与試験［1200］では、抜歯後疼痛単回投与試験［DDS1］で400mg群に次いで高い有効性が認められた200mgを追加投与の用量とし、その有効性についてプラセボとの比較を行い、追加投与の用量の妥当性を含めた有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤400mgを単回投与し、その後更に鎮痛薬を必要とした患者に対する本剤200mgの追加投与は明らかな有効性を有し、安全性に問題のないことが確認された。以上より、急性疼痛に対する初回用量及び追加用量の妥当性が確認されるとともに、頓用における有用性が確認された。

2日目以降の用量については、追加投与の用量と同様に、必ずしも初回と同様の400mgである必要はないと考えられたこと、抜歯後疼痛単回投与試験［DDS1］において本剤200mg群は本剤400mg群に次いで高い有効性を示したこと、国内における関節リウマチを対象とした臨床試験において、200mg 1日2回の投与間隔で十分な鎮痛効果が認められていること、等も踏まえ、2日目以降の用量は200mgを1日2回投与とすることで十分な疼痛管理が可能と考えた。このことから初日は初回400mg、次いで200mgを投与し、翌日以降は200mg 1日2回投与とする用法及び用量が急性疼痛に対する適切な用法及び用量と考え、この用法及び用量で、実際の臨床現場における種々の手術や外傷に対象を拡げた手術後疼痛試験［CL102］及び外傷後疼痛試験［1357］を実施した。その結果、手術後疼痛試験［CL102］において有効性に関してプラセボに対する優越性及び対照薬に対する非劣性が検証され、安全性に問題のないことが確認された。また、炎症症状も評価対象とした外傷後疼痛試験［1357］において、本剤の反復投与は鎮痛効果及び抗炎症効果を有し、安全性に問題のないことが確認された。治験薬の投与間隔は、抜歯後疼痛追加投与試験［1200］では5時間以上、手術後疼痛試験［CL102］及び外傷後疼痛試験［1357］では6時間以上として実施したことを踏まえ、投与間隔は6時間以上とすることが妥当と考えた。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈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100mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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400mg、2回目以降は1回200mg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400mg、必要に応じて以降は200mg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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症等)に対する使用において、本剤の投与開始後 2～4 週間を経過しても治療効果に改善が認められない場合は、他の治療法の選択について考慮すること。

7.2 本剤の 1 年を超える長期投与時の安全性は確立されておらず、外国において、本剤の長期投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象の発現を増加させるとの報告がある。［1.参照］

7.3 他の消炎・鎮痛剤(心血管系疾患予防の目的で使用するアスピリンを除く)との併用は避けることが望ましい。

(解説)

7.1 慢性疾患に対する国内臨床試験では、投与開始 2～4 週後の評価で効果が認められた[15～17]ため、投与開始後 2～4 週間で改善が認められない場合には、本剤に対する不応答例である可能性が考えられることから設定した。効果不十分な患者に漫然と薬剤投与を続けることは、リスク・ベネフィットの観点から好ましいことではないので、このような場合には他の治療法の選択について検討すること。

7.2 国内臨床試験では、本剤の投与期間が最長 52 週(1 年)であり、それを超える期間での安全性の評価・検討を行っていない。外国で実施された大腸ポリープ切除患者でその再発予防(本邦での本剤の効能又は効果ではない)を検討した臨床試験において、本剤 200mg 1 日 2 回又は 400mg 1 日 2 回を約 3 年間連日投与したところ、プラセボと比較して、心血管系血栓塞栓性事象の発現に用量相関的な増加が認められている[18]。また、本剤を含む非ステロイド性消炎・鎮痛剤では、投与期間及び投与量に依存した心血管系血栓塞栓性事象発現のリスクが否定できないことから設定した。

7.3 他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を併用した場合、両剤の作用が相加的に働き、副作用の発現や悪化が考えられることから設定した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

分類	地域	試験数	内容	試験番号
P-Ⅰ及び薬物動態(PK)	日本	6	健康成人対象第Ⅰ相試験及び薬物動態試験	［400］［401］ ［AKi1］［AKi2］［AKi3］［AKi4］
		―	患者対象薬物動態(ポピュレーション PK)	国内患者対象 4 試験の PK 併合解析 (［RDS1、ODS1、RLN3、OLN2］)
	外国	9	第Ⅰ相試験及び薬物動態試験	［001］［003］［032］［006］［037］ ［018］［044］［084］［019］
		3	特別な集団 PK 試験	［016］［036］［015］
		14	薬物相互作用試験	［072］［038］［040］［050］［039］ ［051］［017］［095］［109］［114］ ［116］［117］［135］［171］
関節リウマチ	日本	4	初期第Ⅱ相試験(パイロット試験) 後期第Ⅱ相試験(プラセボ対照用量反応試験) 第Ⅲ相試験(実薬対照比較試験)長期投与試験	［RPi1］ ［RDS1］ ［RCT1］ ［RLN3］
変形性関節症	日本	4	初期第Ⅱ相試験(パイロット試験) 後期第Ⅱ相試験(プラセボ対照用量反応試験) 第Ⅲ相試験(実薬及びプラセボ対照比較試験) 長期投与試験	［OPi1］ ［ODS1］ ［216］ ［OLN2］
腰痛症	日本	2	第Ⅲ相試験(実薬対照比較試験、実薬及びプラセボ対照比較試験)	［217］ ［1174］
肩関節周囲炎	日本	2	一般臨床試験	［POP1］［CL201］
頸肩腕症候群	日本	2	一般臨床試験	［COP1］［CL202］
腱・腱鞘炎	日本	2	一般臨床試験	［TOP1］［CL203］
手術後疼痛	日本	1	第Ⅲ相試験(実薬及びプラセボ対照比較試験)	［CL102］
外傷後疼痛	日本	1	一般臨床試験	［1357］
抜歯後疼痛	日本	2	第Ⅱ相試験(プラセボ対照用量反応試験) 第Ⅱ相試験(プラセボ対照追加投与試験)	［DDS1］ ［1200］
長期投与安全性	外国	1	関節リウマチ及び変形性関節症に対する長期投与試験(継続長期投与)	［024：Long-term Safety Study］

参考資料

分類	地域	内容	試験番号
関節リウマチ	米国・カナダ	比較試験(上部消化管内視鏡)	［022］

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（AKi2）[19]

健康成人男女 36 例(男性 18 例、女性 18 例)に本剤(50mg、100mg、200mg、400mg をこの順に各 1 回)を空腹下単回経口投与し、安全性を確認した。その結果、副作用は 6 例 15 件(50mg 投与時 2 例 9 件、100mg 投与時 1 例 1 件、200mg 投与時 2 例 2 件、400mg 投与時 2 例 3 件)発現したが、発現例数及び件数に用量反応性は認められなかった。本剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は 200mg 投与時の 1 例 1 件に認められたが、臨床上問題となる異常変動ではなかった。以上の結果から、本剤 50～400mg を単回経口投与したときの安全性に問題はないと判断された。

2) 反復投与試験（AKi4）[20]

健康成人男性 36 例に本剤 100mg 又は 200mg を食後単回経口投与し、7 日間以上休薬後、2 群 2 時期のクロスオーバー法により本剤 100mg を 1 日 2 回又は 200mg を 1 日 1 回、7 日間食後反復経口投与し、安全性を確認した。その結果、重度又は重篤な有害事象は認められなかった。また、発現した有害事象は歯痛(中等度)を除いてすべて軽度であり、歯痛は本剤との関連性が否定されていること、有害事象はすべて消失が確認されたことから、本剤 100mg 1 日 2 回又は 200mg 1 日 1 回を反復経口投与したときの安全性に問題はないと判断された。

(3) 用量反応探索試験

1) 関節リウマチ初期第Ⅱ相臨床試験（RPi1）[15]

関節リウマチ患者に、本剤 3 用量(50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 2 回及び 200mg 1 日 2 回)を 6 週間経口投与したところ、200mg 1 日 2 回までの用量で、既存の NSAID と同程度以上の有効性が期待され、また、安全性に問題はないと考えられた。

試験デザイン	非対照、非盲検試験
対象	関節リウマチ患者 54 例
目的	関節リウマチに対するセレコキシブの有効性及び安全性の検討
主な選択基準	一定基準の活動性が確認された患者
試験方法	本剤 3 用量(50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 2 回、200mg 1 日 2 回)を 6 週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善率

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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

〔試験結果〕

①主要評価項目

最終全般改善度における改善率

投与群	改善率※
50mg 1 日 2 回群	3/11(27.3%)
100mg 1 日 2 回群	3/14(21.4%)
200mg 1 日 2 回群	3/11(27.3%)

改善例数/解析対象例数(改善率)

※「著明改善」から「著明悪化」の 7 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

②副作用及び臨床検査値異常変動

投与群	副作用	臨床検査値異常変動
50mg 1 日 2 回群	3/18(16.7%)	1/18(5.6%)
100mg 1 日 2 回群	1/17(5.9%)	1/17(5.9%)
200mg 1 日 2 回群	3/15(20.0%)	1/15(6.7%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

2）変形性関節症初期第Ⅱ相臨床試験（OPi1）[17)]

変形性関節症患者に、本剤 3 用量(25mg 1 日 2 回、50mg 1 日 2 回及び 100mg 1 日 2 回)を 4 週間経口投与したところ、25～100mg 1 日 2 回の範囲の用量で有効性が期待され、安全性に問題はないと考えられた。

試験デザイン	非対照、非盲検試験
対　　象	変形性関節症患者 61 例
目　　的	変形性関節症に対するセレコキシブの有効性及び安全性の検討
主な選択基準	一定基準を満たす患者
試験方法	本剤 3 用量(25mg 1 日 2 回、50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 2 回)について、患者ごとに増量を行いながら 4 週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善率

〔試験結果〕

①主要評価項目

最終全般改善度における改善率

投与群	改善率※1
25mg 1 日 2 回群	8/16(50.0%)
50mg 1 日 2 回群	10/17(58.8%)
100mg 1 日 2 回群	10/15(66.7%)

改善例数/解析対象例数(改善率)

※1「著明改善」から「著明悪化」の 7 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

②副作用及び臨床検査値異常変動

投与群	副作用	臨床検査値異常変動
25mg 1 日 2 回群	3/18(16.7%)	1/16(6.3%)※2
50mg 1 日 2 回群	2/19(10.5%)	3/19(15.8%)※2
100mg 1 日 2 回群	6/18(33.3%)	1/17(5.9%)※2

発現例数/解析対象例数(発現率)

※2 発現率=［発現例数］/［各項目の投与前後の値がある例数］×100

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①関節リウマチ後期第Ⅱ相臨床試験（RDS1）[15)]

関節リウマチ患者に、本剤3用量(25mg 1日2回、100mg1日2回及び200mg 1日2回)又はプラセボを4週間経口投与したところ、100～200mg 1日2回経口投与が最も有効性に優れ、忍容性に問題がない用法・用量であると判断した。

試験デザイン及び対照	プラセボ対照、二重盲検群間比較、用量反応試験
対象	関節リウマチ患者374例
目的	関節リウマチに対するセレコキシブの用量反応性の確認及び至適投与量の設定
主な選択基準	・ACRの診断基準により関節リウマチと診断された患者 ・罹病期間が3ヵ月以上の患者 ・下記の48関節中、疼痛関節数(圧痛又は他動運動痛の認められるもの)が6個以上の患者 ［調査対象関節(関節痛)］ 顎関節(2)、胸鎖関節(2)、肩関節(肩鎖関節を含む)(2)、肘関節(2)、手関節(手根骨部を含む)(2)、股関節(2)、膝関節(2)、足関節(2)、足根骨部(2)、手指(DIP関節を除く)(20)、足趾(1足趾全関節を含めて1とする)(10) ・上記の調査対象関節より股関節を除いた46関節中、疼痛を伴う腫脹関節数が3個以上の患者 ・試験開始時(観察期間開始前1ヵ月以内)の赤沈(Westergren法)：30mm/hr以上(1時間値) ・試験開始時(観察期間開始前1ヵ月以内)のCRP：1mg/dL以上 等
主な除外基準	・試験開始前に下記の治療を受けている患者 ①試験開始前3ヵ月以内に、抗リウマチ剤・免疫調節剤、免疫抑制剤の治療を開始した患者、中止した患者又は上記治療が維持療法に達していない患者 ②試験開始前4週間以内に副腎皮質ホルモン剤投与を開始した患者、中止した患者、用法・用量を変更した患者又は副腎皮質ホルモン継続使用例で1日内服量としてプレドニゾロン換算5mgを超える量を投与中の患者 ③試験開始前4週間以内に関節穿刺、排液あるいは副腎皮質ホルモン剤、関節軟骨保護剤等の関節注入を受けた患者又は試験期間中にこれらの治療を必要とすると思われる患者 等
試験方法	本剤3用量(25mg 1日2回、100mg 1日2回、200mg 1日2回)、又はプラセボを4週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善率

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：PPS)

ⅰ)主要評価項目

最終全般改善度における改善率

投与群	改善率※1
プラセボ群	17/73※2(23.3%)
本剤25mg 1日2回群	15/78　(19.2%)
本剤100mg 1日2回群	23/72　(31.9%)
本剤200mg 1日2回群	25/79　(31.6%)

改善例数/解析対象例数(改善率)

※1 「著明改善」から「著明悪化」の7段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合
※2 最終全般改善度が判定不能とされた1例を除く

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして1回100～200mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

ⅱ)副作用及び臨床検査値異常変動

投与群	副作用	臨床検査値異常変動
プラセボ群	5/95(5.3%)	9/89(10.1%)※3
本剤 25mg 1 日 2 回群	8/98(8.2%)	12/93(12.9%)※3
本剤 100mg 1 日 2 回群	8/89(9.0%)	9/88(10.2%)※3
本剤 200mg 1 日 2 回群	3/92(3.3%)	11/89(12.4%)※3

発現例数/解析対象例数(発現率)

※3 発現率=［発現例数］/［各項目の投与前後の値がある例数］×100

②変形性関節症後期第Ⅱ相臨床試験（ODS1）[17)]

変形性関節症患者に、本剤 3 用量(25mg 1 日 2 回、50mg 1 日 2 回及び 100mg 1 日 2 回)又はプラセボを 4 週間経口投与したところ、100mg 1 日 2 回が最も有効性に優れ、忍容性に問題のない用法・用量であると判断した。

試験デザイン及び対照	プラセボ対照、二重盲検群間比較、用量反応性試験
対象	変形性関節症患者 499 例
目的	変形性関節症に対するセレコキシブの用量反応性の確認及び至適投与量の設定
主な選択基準	・明らかな疼痛症状及び炎症症状を有する患者 ・試験開始前 6 ヵ月以内の X 線所見で少なくとも骨棘形成、骨硬化あるいは軽度の関節裂隙の狭小を認める患者 ・NSAID(外用剤)を含む試験薬を投与開始前 2 週間以内に使用していない患者 ・年齢は 40 歳以上の患者 等
主な除外基準	・症状の程度は高度で、手術の適応が考えられる患者 ・乾癬、神経病性関節症、組織黒変症、代謝性骨疾患(骨粗鬆症を除く)、外傷性疾患を合併している患者 ・明らかな二次性の変形性関節症の患者 ・リウマチ性疾患を合併する患者 ・副腎皮質ステロイド剤、関節軟骨保護剤の併用が必要とされる患者、又は試験薬投与開始前 1 週間以内に穿刺・排液を実施した患者 等
試験方法	本剤 3 用量(25mg 1 日 2 回、50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 2 回)、又はプラセボを 4 週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善率

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：PPS)

ⅰ)主要評価項目

最終全般改善度における改善率

投与群	改善率※1
プラセボ群	45/90(50.0%)
本剤 25mg 1 日 2 回群	64/98(65.3%)
本剤 50mg 1 日 2 回群	59/95(62.1%)
本剤 100mg 1 日 2 回群	57/84(67.9%)

改善例数/解析対象例数(改善率)

※1「著明改善」から「著明悪化」の 7 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

ⅱ)副作用及び臨床検査値異常変動

投与群	副作用	臨床検査値異常変動
プラセボ群	13/125(10.4%)	9/125(7.9%)※2
本剤 25mg 1 日 2 回群	13/128(10.2%)	8/128(6.7%)※2
本剤 50mg 1 日 2 回群	16/125(12.8%)	12/125(10.4%)※2
本剤 100mg 1 日 2 回群	8/117(6.8%)	12/117(11.1%)※2

発現例数/解析対象例数(発現率)

※2 発現率=［発現例数］/［各項目の投与前後の値がある例数］×100

③抜歯後疼痛第Ⅱ相単回投与臨床試験（DDS1）[21)]

下顎埋伏智歯抜歯手術後患者に、本剤 5 用量(25mg、50mg、100mg、200mg、400mg)又はプラセボのいずれかを単回投与したところ、有効性は用量反応性が認められ、400mg が最も有効性に優れ、忍容性に問題がない用法・用量であると判断した。

試験デザイン及び対照	プラセボ対照、二重盲検群間比較、用量反応性試験
対象	下顎埋伏智歯抜歯術後患者 332 例
目的	セレコキシブ単回投与における用量反応性の確認と至適投与量の設定
主な選択基準	片側の下顎埋伏智歯抜歯を行う患者のうち、術後に鎮痛剤を必要とする程度の痛みが発現した患者 ・20 歳以上 65 歳未満の患者 ・抜歯の際に骨削除及び歯冠切断を伴う患者 ・抜歯時に急性炎症を伴わない患者
主な除外基準	・全身麻酔並びに鎮静法で抜歯を行った患者 等
試験方法	本剤 5 用量(25mg、50mg、100mg、200mg、400mg)、又はプラセボのいずれかを単回経口投与(観察期間 5 時間)
主要評価項目	患者の印象の有効率 全般改善度の改善率
副次評価項目	・救助鎮痛薬の服用までの時間 ・痛みの程度の推移の AUC ・服用から痛みの消失までの時間(無痛到達時間) ・痛みの消失後、痛みの再発までの時間(無痛持続時間)

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：PC)

ⅰ)主要評価項目

患者の印象の有効率※1

投与群	有効率
プラセボ群	11/49(22.4%)
本剤 25mg 群	28/56(50.0%)
本剤 50mg 群	26/51(51.0%)
本剤 100mg 群	36/51(70.6%)
本剤 200mg 群	36/49(73.5%)
本剤 400mg 群	46/56(82.1%)

有効例数/解析対象例数(有効率)

※1「よく効いた」から「効かなかった」の 4 段階で評価したときの「よく効いた＋効いた」の割合

全般改善度の改善率※2

投与群	改善率
プラセボ群	12/49(24.5%)
本剤 25mg 群	31/56(55.4%)
本剤 50mg 群	27/51(52.9%)
本剤 100mg 群	31/51(60.8%)
本剤 200mg 群	36/49(73.5%)
本剤 400mg 群	47/56(83.9%)

改善例数/解析対象例数(改善率)

※2「著明改善」から「悪化」の 5 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ)副次評価項目

救助鎮痛薬の服用までの時間、痛みの程度の推移の AUC、服用から痛みの消失までの時間(無痛到達時間)、痛みの消失後、痛みの再発までの時間(無痛持続時間)においても、用量の増加とともに有効性が増大する傾向が認められ、本剤 400mg が最も高い有効性を示した。

ⅲ)副作用

投与群	副作用
プラセボ群	1/53(1.9%)
本剤 25mg 群	2/58(3.4%)
本剤 50mg 群	5/55(9.1%)
本剤 100mg 群	3/54(5.6%)
本剤 200mg 群	1/53(1.9%)
本剤 400mg 群	1/58(1.7%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

本剤の各投与群における副作用発現率に用量反応性は認められなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

④抜歯後疼痛第Ⅱ相追加投与臨床試験（1200）[22)]

下顎埋伏智歯抜歯術後に基準を満たす痛みを発現した患者に対し、本剤 400mg を単回投与し、その後 5 時間以降に鎮痛薬を必要とした患者に、本剤 200mg 又はプラセボのいずれかを追加投与したところ、有効性に優れ、忍容性に問題がなく、本剤 200mg 追加投与の有用性が確認された。

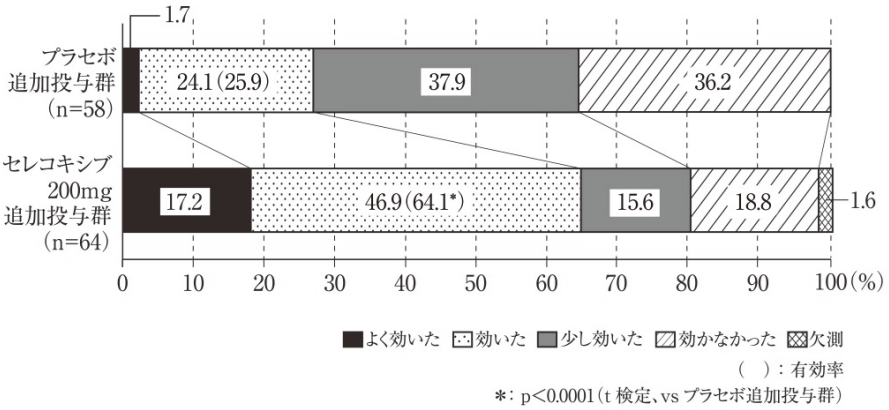
試験デザイン及び対照	プラセボ対照、二重盲検群間比較試験
対象	片側下顎埋伏智歯抜歯術後に「中等度の痛み」あるいは「高度の痛み」の出現によりセレコキシブ 400mg を初回投与し、その後 5 時間以降に更に鎮痛薬を必要とした患者 122 例※1
目的	プラセボを対照に、片側下顎埋伏智歯抜歯術後患者に対するセレコキシブ 200mg 追加投与の有効性及び安全性についての検討
主な選択基準	・20 歳以上 64 歳以下の患者 ・医師が、下顎埋伏智歯抜歯術後の疼痛管理を経口 NSAID で行うことが可能と判断した患者 ・片側の骨切除及び歯冠切断を伴う下顎埋伏智歯抜歯術を受けた患者 ・初回治験薬服用後 5 時間以降 12 時間までに疼痛を有し、追加の鎮痛薬を必要とする患者 等
主な除外基準	・口腔内に治療を要する急性炎症所見を伴う患者 ・抜歯術が全身麻酔管理下並びに鎮静法で行われる予定の患者 ・抜歯術 12 週前から術翌日までの間に他の口腔外科手術を含む外科的手術を受けた患者、あるいは予定のある患者 ・有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性がある細菌感染の合併を抜歯部位に有する患者 等
試験方法	初回投与として抜歯術後 1 時間以降 2 時間以内にセレコキシブ 400mg を経口投与し、初回投与後 5 時間以降最大 12 時間以内にセレコキシブ 200mg、又はプラセボを追加投与
主要評価項目	追加投与後 2 時間を通じた患者の印象による有効率
副次評価項目	・疼痛強度(PI)(VAS、4 段階評価)

※1 追加投与例数を示した。追加投与を必要とせず、単回投与のみで終了した患者も含めた当該試験における投与総数は 255 例である。

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

ⅰ)主要評価項目

追加投与後 2 時間を通じた患者の印象による有効率※2※3



※2「よく効いた」から「効かなかった」の 4 段階で評価したときの「よく効いた＋効いた」の割合

※3 欠測値は非改善例として解析に含めた

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

ⅱ)副次評価項目
追加投与後 2 時間(BOCF)における疼痛強度(PI)(VAS)は、プラセボ追加投与群に比べ本剤 200mg 追加投与群で有意に低いことが認められ(p=0.0003、t 検定、vs プラセボ追加投与群)、疼痛強度(PI)(4 段階評価)においても、本剤 200mg 追加投与群はプラセボ追加投与群に比べ「痛くない」「軽度の痛み」の割合が高かった。

ⅲ)副作用(臨床検査値異常変動を含む)

投与群	副作用	内、臨床検査値異常変動
本剤 400mg 初回投与のみ	21/133(15.8%)	17/133(12.8%)
プラセボ追加投与群	16/ 58(27.6%)	15/ 58(25.9%)
本剤 200mg 追加投与群	11/ 64(17.2%)	10/ 64(15.6%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

比較試験

①関節リウマチ第Ⅲ相比較試験（RCT1）[16)]

関節リウマチ患者に、本剤(200mg 1 日 2 回)及びロキソプロフェンナトリウム(60mg 1 日 3 回)を 12 週間経口投与したところ、本剤 200mg 1 日 2 回投与は、臨床上有用であることが示された。

試験デザイン及び対照	実薬対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	関節リウマチ患者 771 例
目的	ロキソプロフェンナトリウムを対照に、関節リウマチに対するセレコキシブの有効性及び安全性の検討
主な選択基準	・ACR の診断基準により関節リウマチと診断された患者 ・罹病期間が 12 週間以上の患者 ・疼痛関節数が 6 個以上の患者 ・疼痛を伴う腫脹関節数が 3 個以上の患者 ・CRP：1mg/dL 以上 等
主な除外基準	・観察期間開始前に下記いずれかの治療を受けている患者 ①観察期間開始前 12 週未満に、抗リウマチ剤、免疫調節剤、免疫抑制剤の治療を開始、中止又は用法・用量を変更した患者(ただし、メトトレキサートは観察期間開始前 8 週未満) ②観察期間開始前 2 週未満に副腎皮質ホルモン投与(関節注入以外)を開始、中止、又は用法・用量を変更した患者 ③副腎皮質ホルモン 1 日内服量としてプレドニゾロン換算 5mg を超える量を投与中の患者 ④観察期間開始前 2 週未満に関節穿刺、排液、関節軟骨保護剤等の関節注入を受けた患者(ただし、副腎皮質ホルモンの関節注入については観察期間開始前 4 週未満) ・観察期間開始前 2 日以内に感冒用配合剤(NSAID、鎮痛剤を含む合剤)の投与を受けた患者 等
試験方法	本剤 200mg 1 日 2 回又はロキソプロフェンナトリウム 60mg 1 日 3 回を 12 週間経口投与
主要評価項目	ACR 改善基準(変法)による改善率
副次評価項目	・ACR 改善基準による改善率 ・ACR コアセットの平均変化量 ・全般改善度による改善率 等

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈手術後、外傷後、抜歯後の消炎・鎮痛〉

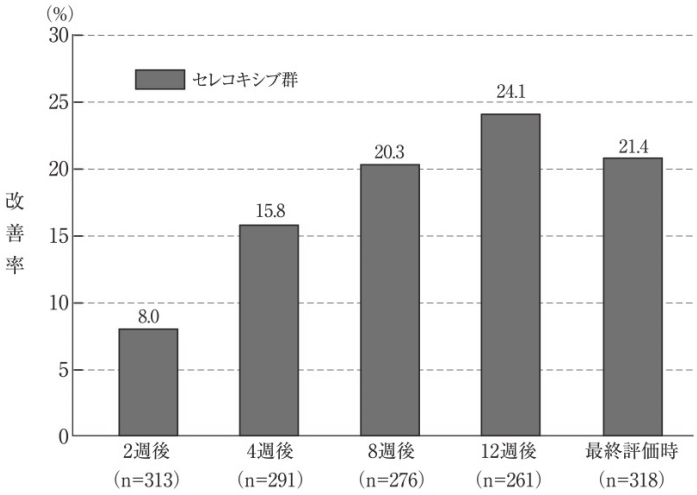
通常、成人にはセレコキシブとして初回のみ 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg として 1 日 2 回経口投与する。なお、投与間隔は 6 時間以上あけること。

頓用の場合は、初回のみ 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：PPS)

ⅰ)主要評価項目

ACR 改善基準(変法)*による改善率



＊ACR 改善基準(変法)による改善率：以下の①及び②を満たす場合「改善」とする。

①疼痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 20%以上改善

②患者の疼痛評価(Visual Analogue Scale：VAS)、患者の疾患活動性全般評価(VAS)、医師の疾患活動性全般評価(VAS)、患者の身体機能評価(mHAQ)の 4 項目のうち 3 項目以上において 20%以上改善

ⅱ)副次評価項目

ACR 改善基準による改善率

(n=318)

評価時期	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	最終評価時
改　善　率 (改善例数/ 解析対象例数)	8.7% (27/312)	16.9% (49/290)	21.4% (59/276)	24.1% (63/261)	21.4% (68/318)
両側 95%信頼区間	5.37-11.93	12.41-21.38	16.36-26.39	18.75-29.52	16.72-26.05

ACR コアセットの平均変化量

ほとんどの評価項目で、最終評価時を含むすべての評価時期において改善を示したが、CRP については、改善傾向は認められなかった。

評価時期	投与 2 週後 (n=314)	投与 4 週後 (n=291)	投与 8 週後 (n=276)	投与 12 週後 (n=261)	最終評価時 (n=318)
疼痛関節数 (個)	-2.1 ±3.86	-2.7 ±4.35	-3.2 ±4.60	-3.6 ±4.82	-3.2 ±5.03
腫脹関節数 (個)	-1.2 ±2.50	-1.7 ±3.20	-1.9 ±3.26	-2.3 ±3.68	-2.0 ±3.72
患者の疼痛評価 (VAS) (mm)	-8.31 ±15.078	-8.99 ±16.621	-9.82 ±19.616	-10.36 ±21.432	-9.41 ±21.147
患者の疾患活動性評価(VAS) (mm)	-7.86 ±14.993	-8.51 ±16.486	-9.75 ±18.401	-10.43 ±20.448	-9.25 ±20.258
医師の疾患活動性全般評価(VAS) (mm)	-6.43 ±12.151	-8.77 ±16.186	-9.84 ±18.485	-10.86 ±20.069	-9.62 ±19.845
身体機能評価 (mHAQ) (点)	-0.8 ±2.03	-0.9 ±2.37	-1.1 ±2.72	-1.0 ±2.99	-0.8 ±2.95
CRP (mg/dL)	0.675 ±1.4937	0.684 ±1.4762	0.558 ±1.6875	0.784 ±2.0369	0.844 ±1.9914

(平均変化量±S.D.)

全般改善度による改善率

(n=318)

評価時期	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	最終評価時
改　善　率 (改善例数/解析対象例数)	13.1% (41/314)	18.9% (55/291)	26.4% (73/276)	28.4% (74/261)	26.4% (84/318)
両側 95%信頼区間	9.17-16.94	14.23-23.57	21.06-31.83	22.69-34.01	21.41-31.42

ⅲ)副作用及び臨床検査値異常変動

副作用・臨床検査値異常変動

副作用	40/382(10.5%)
臨床検査値異常変動	57/376(15.2%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

なお、消化管潰瘍・出血性の副作用は、1 例に胃潰瘍が認められた。

②変形性関節症第Ⅲ相比較試験（216）[23)]

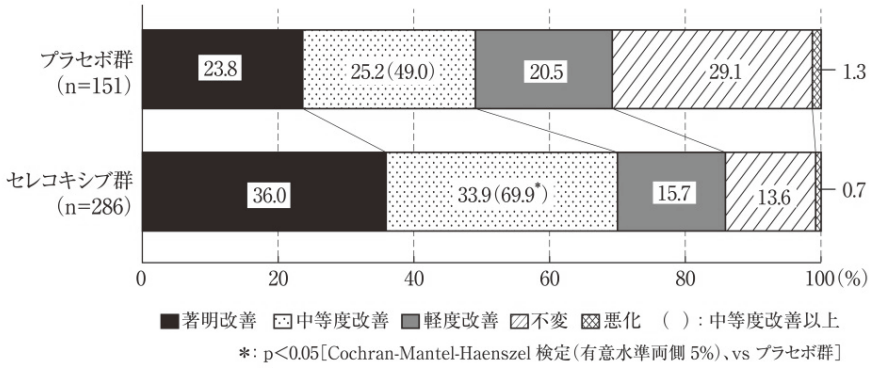
変形性関節症患者に、本剤(100mg 1 日 2 回)、ロキソプロフェンナトリウム(60mg 1 日 3 回)及びプラセボを 4 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与は、臨床上有用であることが示された。

試験デザイン及び対照	実薬及びプラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	変形性関節症患者 949 例
目的	ロキソプロフェンナトリウム、プラセボを対照に、変形性関節症に対するセレコキシブの有効性及び安全性の検討
主な選択基準	・患者の疼痛評価(VAS)及び医師の全般評価(VAS)が 40mm 以上の患者 ・試験開始前 6 ヵ月以内の X 線写真において骨棘、骨硬化あるいは関節裂隙の狭小化のいずれかが 1 つ以上認められる患者
主な除外基準	・炎症性関節炎また痛風と診断された患者、又は評価部位に外傷が存在する患者 ・試験期間中に、評価膝に対する何らかの外科的措置又はその他の侵襲的処置を行うことを予定している患者 ・投与開始前 4 週間以内に副腎皮質ホルモンの経口、筋肉内、関節内又は軟組織内投与を受けた患者あるいはヒアルロン酸の関節内投与を受けた患者 ・ベースライン観察時前に半減期の少なくとも 5 倍に相当する期間以内に何らかの NSAIDs 又は鎮痛剤の投与を受けた患者。投与薬剤を特定できない場合は、ベースライン観察時前 48 時間以内に投与を受けた患者 等
試験方法	本剤 100mg 1 日 2 回又はロキソプロフェンナトリウム 60mg 1 日 3 回もしくはプラセボを 4 週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善度判定及び改善率
副次評価項目	・患者の疼痛評価(VAS) ・患者の全般評価(VAS) ・医師の全般評価(VAS) ・WOMAC OA Index(痛み、こわばり、日常行動の困難度、複合指数) 等

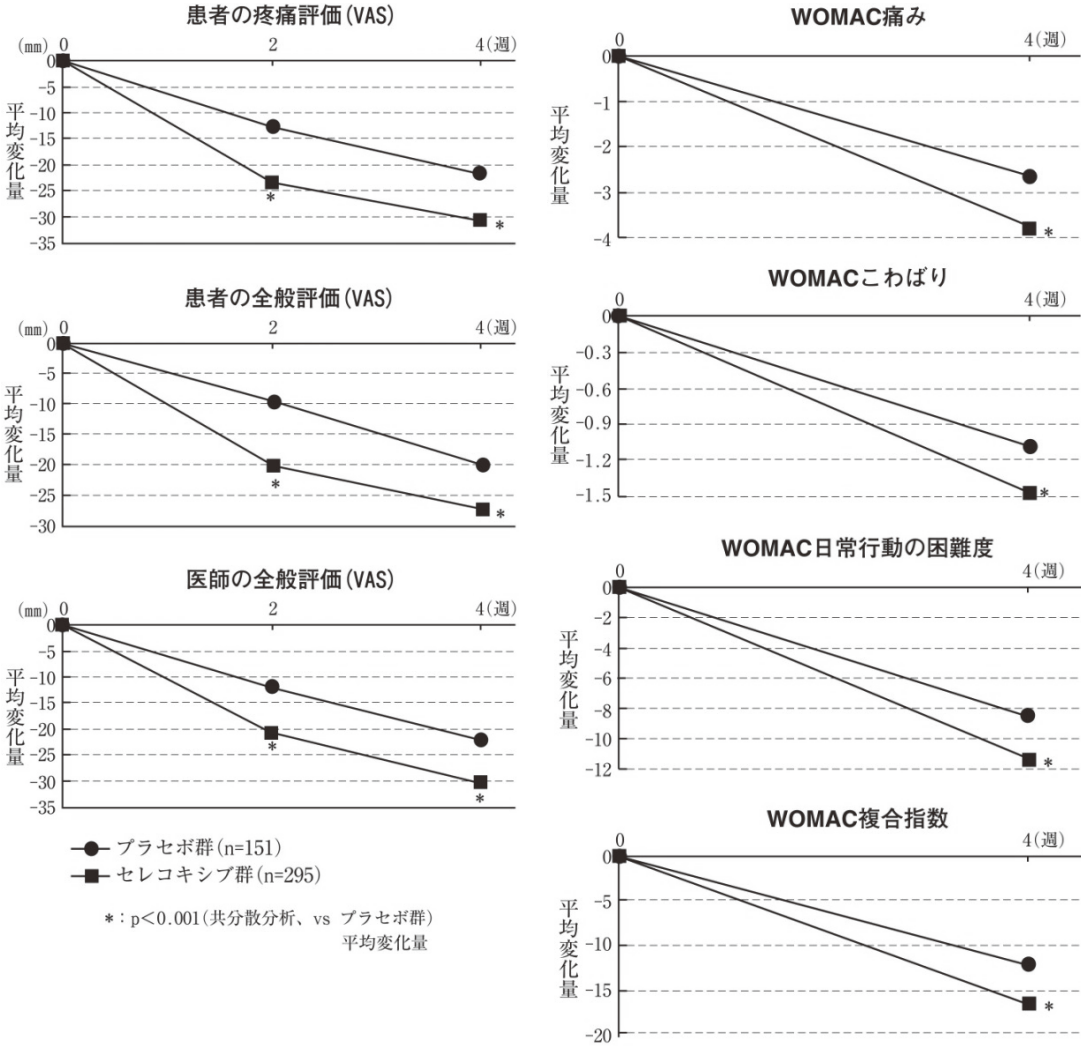
〔試験結果〕(有効性解析対象集団：PPS)

ⅰ)主要評価項目

最終全般改善度における改善度判定及び改善率



ⅱ)副次評価項目



ⅲ)副作用及び臨床検査値異常変動

投与群	副作用	臨床検査値異常変動
プラセボ群	61/192(31.8%)	32/191(16.8%)
本剤群	134/377(35.5%)	64/367(17.4%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

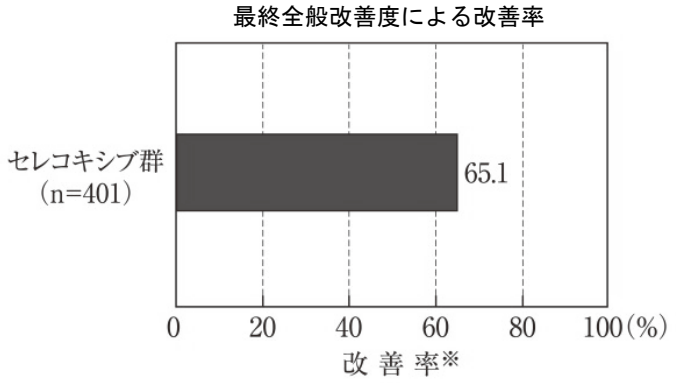
③腰痛症第Ⅲ相比較試験（217）[24)]

腰痛症患者に、本剤(100mg 1 日 2 回)及びロキソプロフェンナトリウム(60mg 1 日 3 回)を 4 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与は、臨床上有用であることが示された。

試験デザイン及び対照	実薬対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	腰痛症患者 846 例
目的	ロキソプロフェンナトリウムを対照に、腰痛症に対するセレコキシブの有効性及び安全性の検討
主な選択基準	・患者の疼痛評価(VAS)が 40mm 以上の患者 ・今回の腰痛の罹病期間が 2 週間以上の患者 ・腰痛の主要部位が第 12 胸椎よりも下に位置する患者 等
主な除外基準	・神経原性のもの、あるいは神経学的徴候や症状(神経根障害、神経原性の跛行)に関連する腰痛を有する患者、坐骨神経痛や神経根圧迫が明瞭な脊椎管狭窄症や椎間板ヘルニアなど ・うつ病などの精神障害の既往歴又はコントロール不能の慢性疾患の既往歴のため治験責任(分担)医師により NSAID 療法が適切でないと判断された患者 ・本試験中に手術治療を予定している患者 ・過去 4 週間以内に腰痛治療のために手術治療を受けた患者 ・慢性関節リウマチ、血清反応陰性の脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎)、腫瘍などの転移、ページェット病、線維筋痛症、脊髄又は椎間板の腫瘍又は感染症、あるいは全身性疼痛の原因となるその他の疾患の既往を有する患者 ・試験登録前 6 ヵ月以内の外傷(脊椎骨折、外傷性脊椎関節症など)による腰痛を有する患者 ・内臓疾患(月経困難症など)に起因すると考えられる腰痛を有する患者 ・投与開始前 4 週間以内に副腎皮質ホルモンの経口、筋肉内、硬膜外又は神経周囲への投与を受けた患者(吸入及び皮膚疾患に対する局所投与は可) ・ベースライン観察時前に半減期の少なくとも 5 倍に相当する期間以内に何らかの NSAID 又は鎮痛剤の投与を受けた患者。投与薬剤を特定できない場合は、ベースライン観察時前 48 時間以内に投与を受けた患者 等
試験方法	本剤 100mg 1 日 2 回又はロキソプロフェンナトリウム 60mg 1 日 3 回を 4 週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善率
副次評価項目	・患者の疼痛評価(VAS) ・患者の全般評価(VAS) ・医師の全般評価(VAS) ・RDQ(Roland-Morris Disability Question：腰痛特異的 QOL 尺度)

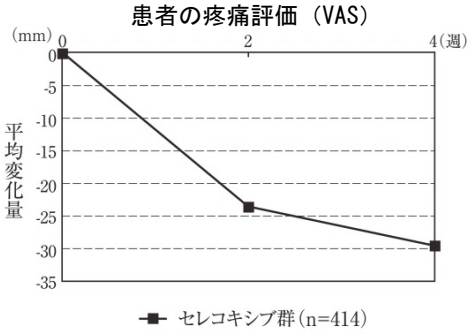
〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

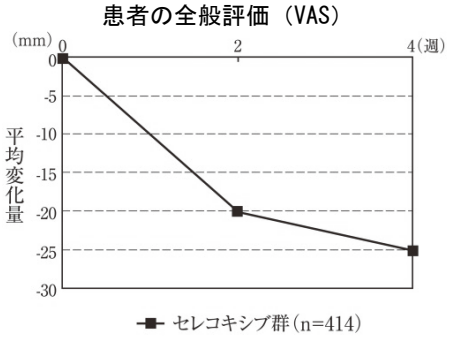
ｉ)主要評価項目

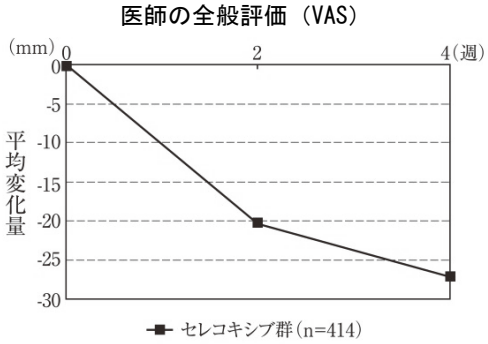


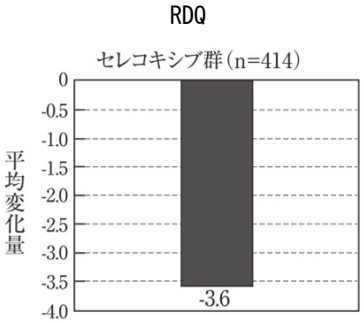
※「著明改善」から「悪化」の 5 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ)副次評価項目









ⅲ)副作用

臨床検査値異常変動を含む副作用　163/425(38.4%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

④手術後疼痛第Ⅲ相比較試験（CL102）[25)]

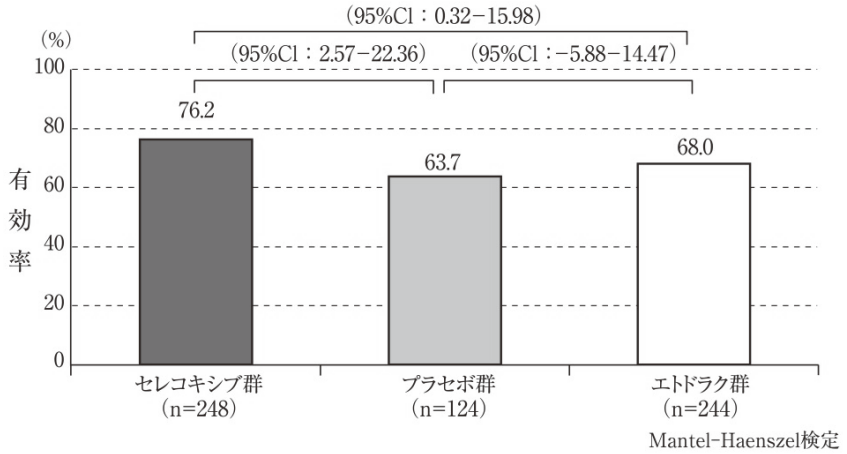
手術後疼痛患者に、本剤(初回に 400mg、次いで 200mg、翌日は 200mg を 1 日 2 回)、プラセボ及びエトドラク(200mg 1 日 2 回)を 2 日間経口投与したところ、本剤投与はプラセボに対する優越性及びエトドラクに対する非劣性、さらに本剤とエトドラクの間には統計的な有意差が認められ、臨床上有用であることが示された。

試験デザイン及び対照	実薬及びプラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	手術後疼痛患者 616 例
目的	エトドラク、プラセボを対照に、手術後疼痛患者に対するセレコキシブの有効性(プラセボに対する優越性及びエトドラクに対する非劣性)と、安全性の検討
対象手術及び疾患	手術後に明らかな痛みが発現し、その疼痛管理が経口 NSAID で可能と判断される患者 【対象となる手術及び疾患の例】抜釘術、骨接合術、靭帯再建術、関節鏡下半月板切除術、関節鏡下半月板縫合術、腱縫合術、良性腫瘍摘出術(ガングリオン、脂肪腫、アテローム、その他)、手根管症候群、肘部管症候群、陥入爪、鼠径ヘルニア、下肢静脈瘤、その他
主な選択基準	・医師が、経口 NSAID による手術後の疼痛管理が可能と判断した患者 ・手術後 24 時間以内の疼痛強度評価として、以下の 2 つの基準を満たす自発痛を発現した患者 ・4 段階評価で「中等度の痛み」又は「高度の痛み」 ・VAS 評価で 45.0mm 以上 等
主な除外基準	・手術の前 12 週未満に他の手術を施行された患者、又は、手術の終了時～最終観察時に他の手術の予定がある患者 ・有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性がある細菌感染の合併を手術(予定)部位に有する患者 ・麻薬性鎮痛剤による疼痛管理が必要な患者 ・手術が全身麻酔管理下で行われる予定の患者、又は、行われた患者 等
試験方法	手術後疼痛患者に、本剤を初回に 400mg、次いで 200mg、翌日は 200mg を 1 日 2 回(反復投与)、又はプラセボ、エトドラク 200mg 1 日 2 回を 2 日間経口投与
主要評価項目	投与期間を通じての患者の印象による有効率
副次評価項目	・疼痛強度(PI)(VAS) ・効果不十分による中止率 等

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

ⅰ)主要評価項目

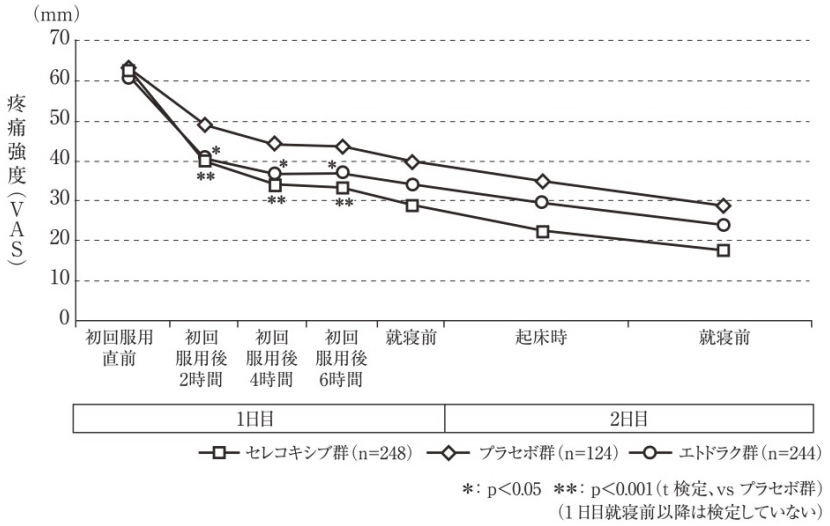
投与期間を通じての患者の印象による有効率※



※「よく効いた」から「効かなかった」の 4 段階で評価したときの「よく効いた＋効いた」の割合

ⅱ)副次評価項目

各測定時点の疼痛強度(PI)(VAS)



効果不十分による中止例の割合は、プラセボ群 19.4%、本剤群 10.9%、エトドラク群 14.3%であり、プラセボ群、エトドラク群、本剤群の順に高かった。効果不十分による累積中止率の対比較による検定の結果、本剤群とプラセボ群との間には統計的な有意差が認められた(Log-rank 検定：p=0.0231、一般化 Wilcoxon 検定：p=0.0273)が、エトドラク群とプラセボ群、並びに本剤群とエトドラク群との間には有意差は認められなかった。

効果不十分による中止をイベントとした累積中止率

投与群	中止率	95%信頼区間
プラセボ群	24/124(19.4%)	12.81-27.42
本剤群	27/248(10.9%)	7.30-15.44
エトドラク群	35/244(14.3%)	10.20-19.38

ⅲ)副作用(臨床検査値異常変動を含む)

投与群	副作用	内、臨床検査値異常変動
プラセボ群	30/124(24.2%)	25/124(20.2%)
本剤群	45/248(18.1%)	41/248(16.5%)
エトドラク群	53/244(21.7%)	48/244(19.7%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

2）安全性試験

関節リウマチ及び変形性関節症患者を対象として、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、非対照非盲検による長期投与試験 2 試験を実施した。

①関節リウマチ長期投与試験（RLN3）[26,27]

関節リウマチ患者に、本剤 200mg 1 日 2 回(300mg 1 日 2 回、400mg 1 日 2 回に増量可能)長期投与(52 週間)したところ、本剤 200mg～400mg 1 日 2 回長期投与時の有効性及び安全性が確認された。

試験デザイン及び対照	長期投与試験
対象	関節リウマチ患者 156 例
目的	関節リウマチに対するセレコキシブの長期投与における有効性及び安全性の検討
主な選択基準	ACR の診断基準により関節リウマチと診断された患者
主な除外基準	・0 週観察時前 12 週未満(83 日以内)に本剤の投与を受けた患者 ・消化管出血又は消化管潰瘍を合併している患者。又は 0 週観察時前 2 週未満(13 日以内)に H_2 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤、プロスタグランジン製剤、スクラルファートの投与を受けた患者 ・試験期間中に試験薬の安全性及び有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる手術が予定されている患者 ・0 週観察時前 8 週未満(55 日以内)に新たな抗リウマチ剤、免疫調節剤、免疫抑制剤の治療を開始した患者 ・0 週観察時前 2 週未満(13 日以内)に副腎皮質ホルモン(経口剤、注射剤、坐剤)の投与を新たに開始した患者
試験方法	本剤 200mg 1 日 2 回を最長 52 週間経口投与(安全性が確認され、効果不十分な場合 400mg 1 日 2 回まで増量可)
評価項目(有効性)	・ACR コアセット項目 ・ACR 改善基準(変法)による改善率及び ACR 改善基準による改善

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

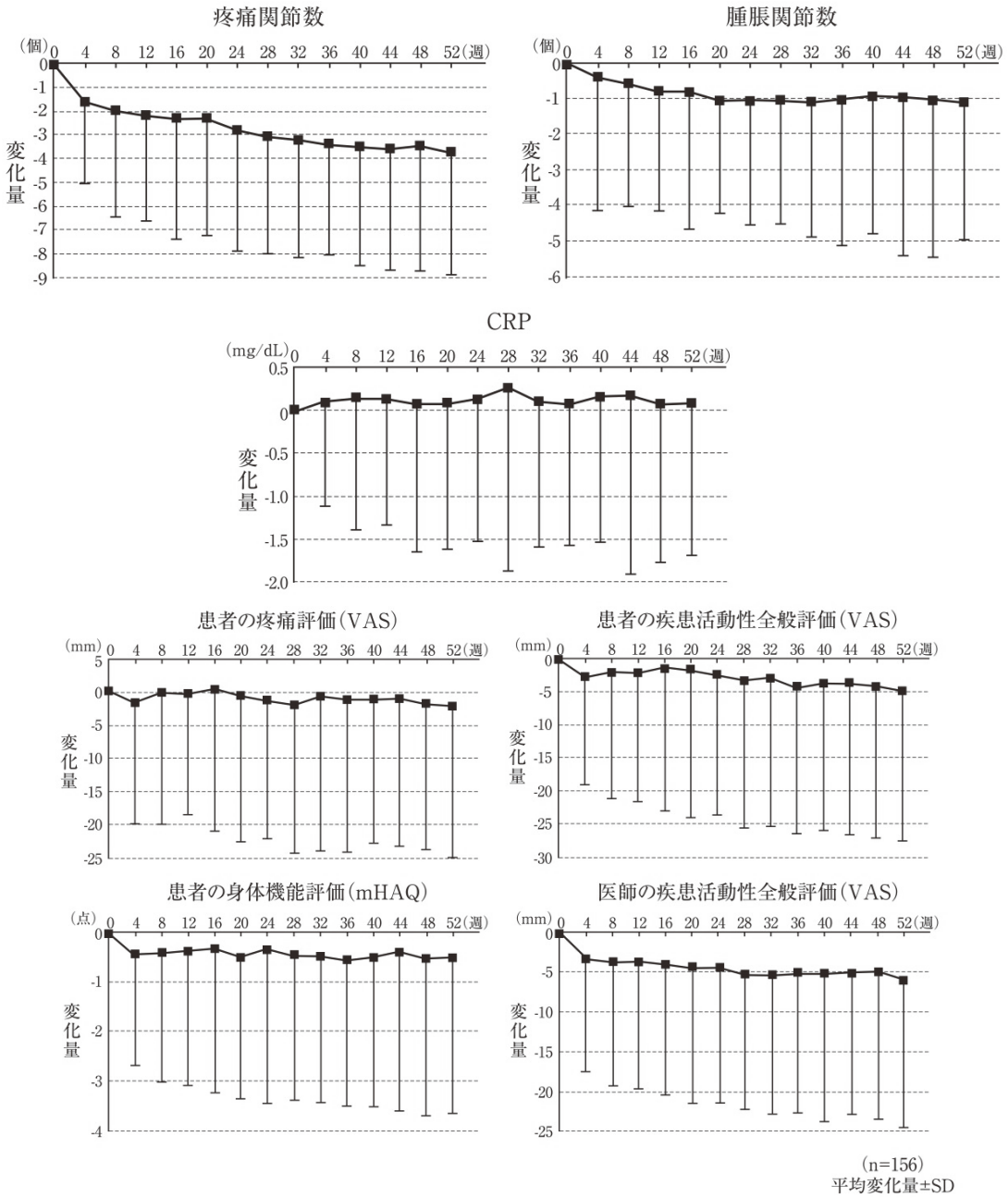
〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

ⅰ)評価項目(有効性)

a)ACR コアセット項目



b)ACR 改善基準(変法)による改善率及び ACR 改善基準による改善では、4 週時から 52 週時にかけて改善が持続した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

ⅱ)副作用及び臨床検査値異常変動

副作用

全症例	37/156(23.7%)
200mg 1日2回群 300mg 1日2回以上群	31/156(19.9%) 9/ 45(20.0%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

臨床検査値異常変動

全症例	18/151(11.9%)※
最終投与量 200mg 1日2回群 最終投与量 300mg 1日2回以上群	9/111(8.1%)※ 9/ 40(22.5%)※

発現例数/解析対象例数(発現率)

※発現率=［発現例数］/［各項目の投与前後の値がある例数］×100

②変形性関節症長期投与試験（OLN2）[27,28]

変形性関節症患者に、本剤 100mg 1日2回(200mg 1日2回に増量可能)長期投与(最長 52 週間)したところ、本剤 100mg～200mg 1日2回長期投与時の有効性及び安全性が確認された。

試験デザイン及び対照	長期投与試験
対象	変形性関節症患者 65 例
目的	変形性関節症に対するセレコキシブの長期投与における有効性及び安全性の検討
主な選択基準	・膝関節に疼痛症状又は炎症症状を有する患者 ・0 週観察時以前の X 線検査にて変形性膝関節症に特徴的な所見(骨棘、骨硬化、関節裂隙の狭小化のうち 1 つ以上)が評価膝に認められる患者
主な除外基準	・0 週観察時 12 週未満(83 日以内)に本剤の投与を受けた患者 ・消化管出血又は消化管潰瘍を合併している患者。又は、0 週観察時前 2 週未満(13 日以内)に H_2 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤、プロスタグランジン製剤、スクラルファートの投与を受けた患者 ・試験期間中に、評価膝に対する手術が予定されている患者 ・評価膝にリウマチ、外傷(術後を含む)、痛風、偽痛風を原因とした関節痛を有し、対象疾患による関節痛と区別できない患者 ・0 週観察時前 2 週未満(13 日以内)に副腎皮質ホルモン(経口剤、注射剤、坐剤)の投与を新たに開始した患者 等
試験方法	本剤 100mg 1日2回を最長 52 週間経口投与(安全性が確認され、効果不十分な場合 200mg 1日2回まで増量可)
評価項目(有効性)	・患者の疼痛評価(VAS) ・患者の全般評価(VAS) ・医師の全般評価(VAS) ・疼痛症状(安静時痛、圧痛、他動運動痛)、炎症症状(膝関節軟部腫脹又は膝蓋骨跳動、局所熱感)、日常生活動作障害(立ち上がり動作、しゃがむ動作)

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

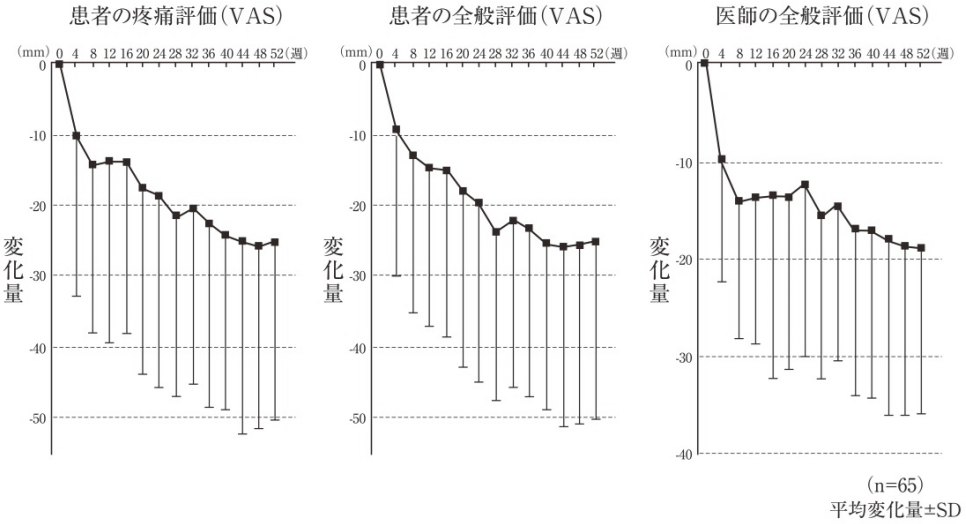
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

ⅰ)評価項目(有効性)



「疼痛症状(安静時痛、圧痛、他動運動痛)、炎症症状(膝関節軟部腫脹又は膝蓋骨跳動、局所熱感)、日常生活動作障害(立ち上がり動作、しゃがむ動作)」では、投与開始後 4 週から改善方向への変化が認められ、52 週時まで改善が持続した。

ⅱ)副作用及び臨床検査値異常変動

副作用

全症例	11/65(16.9%)
100mg 1 日 2 回群	9/65(13.8%)
200mg 1 日 2 回群	2/10(20.0%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

臨床検査値異常変動

全症例	9/64(14.1%)※
最終投与量 100mg 1 日 2 回群	8/55(14.5%)※
最終投与量 200mg 1 日 2 回群	1/ 9(11.1%)※

発現例数/解析対象例数(発現率)

※発現率=［発現例数］/［各項目の投与前後の値がある例数］×100

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

＜参考＞

関節リウマチ比較試験（上部消化管内視鏡）（022）（外国人データ）[3)]

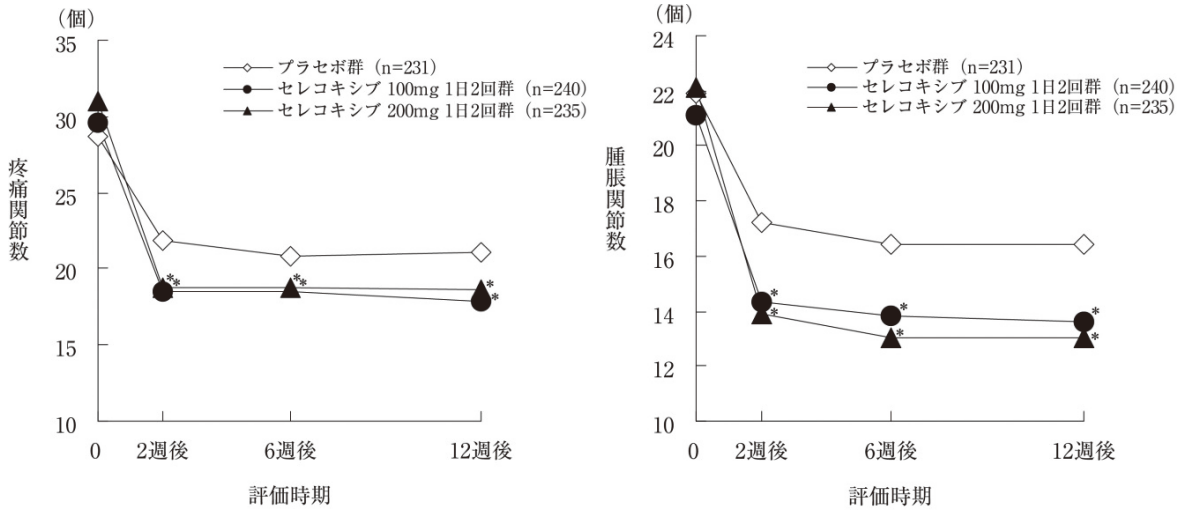
外国人関節リウマチ患者に、本剤 3 用量(100mg 1 日 2 回、200mg 1 日 2 回、400mg 1 日 2 回)、ナプロキセン(500mg 1 日 2 回)又はプラセボ(1 日 2 回)のいずれかを 12 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与群及び 200mg 1 日 2 回投与群は、プラセボ群に比較して疼痛関節数、腫脹関節数において統計的な有意差が認められた(Fisher の正確確率検定：p＜0.05、但し、プラセボ群と 200mg 1 日 2 回投与群の比較は Hochberg's step-up procedure を用いた)。また、ACR-20 改善率においても統計的な有意差が認められた(Cochran-Mantel-Haenszel 検定：p＜0.05、但し、プラセボ群と 200mg 1 日 2 回群の比較は Hochberg's step-up procedure を用いた)。投与 12 週後の内視鏡下における胃・十二指腸潰瘍発現率は、本剤 100mg 1 日 2 回投与群で 6%(9/148 例)、本剤 200mg 1 日 2 回投与群で 4%(6/145 例)であった。

試験デザイン及び対照	実薬及びプラセボ対照、二重盲検群間比較試験
対象	関節リウマチ患者 1,149 例
目的	ナプロキセン、プラセボを対照に、関節リウマチに対するセレコキシブの有効性及び安全性の検討(関節リウマチ患者における抗炎症・鎮痛作用、消化管障害に関する本剤と従来の非ステロイド性抗炎症薬との比較検討)
主な選択基準	・ACR の診断基準により関節リウマチと診断された患者 ・ステロイド、DMARDs(疾患修飾性抗リウマチ薬)、メトトレキサートの投与量が一定であり、試験期間中も継続して同一条件で使用可能と判断される患者
主な除外基準	試験前の上部消化管内視鏡検査により上部消化管に潰瘍又は 10 個以上のびらんが現れた患者
試験方法	本剤 3 用量(100mg 1 日 2 回、200mg 1 日 2 回、400mg 1 日 2 回)、ナプロキセン 500mg 1 日 2 回又はプラセボのいずれかを 12 週間経口投与
主要評価項目	・関節リウマチの症状改善 (疼痛関節数、腫脹関節数、患者による全般評価、医師による全般評価、ACR-20 改善率) ・上部消化管内視鏡検査による胃・十二指腸潰瘍発現率

〔試験結果〕

ⅰ)主要評価項目

疼痛関節数及び腫脹関節数の推移

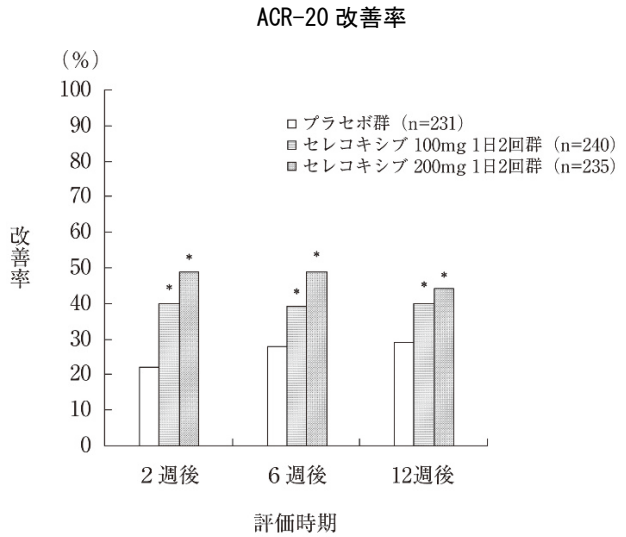


＊：p＜0.05、Fisher の正確確率検定によるプラセボ群との比較。
但し、プラセボ群と 200mg 1 日 2 回投与群の比較は Hochberg's step-up procedure を用いた。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

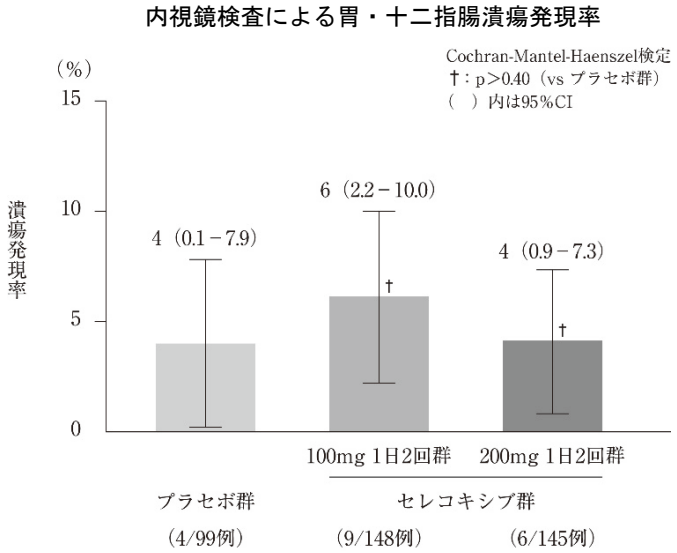
〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。



*：p＜0.05、Cochran-Mantel-Haenszel 検定によるプラセボ群との比較。
但し、プラセボ群と 200mg 1 日 2 回投与群の比較は Hochberg's step-up procedure を用いた。

※ACR の改善基準：
疼痛関節数及び腫脹関節数のいずれも 20%以上の改善、かつ(1)医師の疾患活動性全般評価、(2)患者の疾患活動性全般評価、(3)患者の疼痛評価、(4)CRP 値、(5)患者の身体機能評価の 5 項目のうち、いずれか 3 項目において 20%以上の改善



※12 週間投与後(もしくは最終投与後)に内視鏡検査を実施し、粘膜に直径 3mm 以上の傷害がみられた場合を潰瘍とした。

ⅱ)安全性
有害事象は、本剤 100mg 1 日 2 回投与群で 68/240 例、本剤200mg 1 日 2 回投与群で 63/235 例であった。消化器系の有害事象発現率は、本剤 100mg 1 日 2 回投与群で 28%、本剤 200mg 1 日 2 回投与群で 25%で、主なものは胃部不快、下痢、腹痛などであった。プラセボ群の有害事象は 55/231 例であった。消化器系の有害事象発現率は 19%であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。
〈関節リウマチ〉
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

(5) 患者・病態別試験

①肩関節周囲炎患者（POP1）[29)]

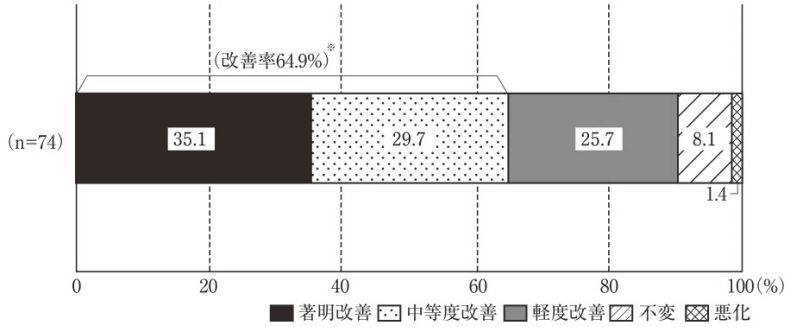
肩関節周囲炎患者に、本剤(100mg 1 日 2 回)を 4 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与の肩関節周囲炎に対する有効性及び安全性が確認された。

試験デザイン及び対照	非対照、非盲検試験
対象	肩関節周囲炎患者 77 例(腱板炎、石灰性腱炎、腱板断裂、上腕二頭筋長頭腱炎、五十肩等)
目的	肩関節周囲炎患者に対するセレコキシブ 100mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性の検討
主な選択基準	・ベースライン観察時に評価部位における各疼痛症状(安静時痛、自動運動痛、圧痛、夜間痛)のいずれかが中等度以上で、かつベースライン観察時の患者の疼痛評価(VAS)が 40mm 以上の患者
主な除外基準	・評価部位の症状が外傷、腫瘍、感染、リウマチに起因すると考えられる患者 ・評価部位における急性発症性の石灰性腱炎 ・頸肩腕症候群の患者 ・ベースライン観察時前 1 週未満に NSAID、鎮痛剤(麻薬・非麻薬)又は麻酔剤の投与を受けた患者 ・ベースライン観察時前2週未満に副腎皮質ホルモンの投与、評価部位における各種ブロック 療法及びパンピングを受けた患者 ・ベースライン観察時前 2 週未満に関節軟骨保護剤(ヒアルロン酸等)の評価部位への関節内注射を受けた患者 等
試験方法	本剤 100mg 1 日 2 回を 4 週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善率
副次評価項目	・患者の疼痛評価(VAS) ・患者の全般評価(VAS) ・医師の全般評価(VAS) 等

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

ⅰ)主要評価項目

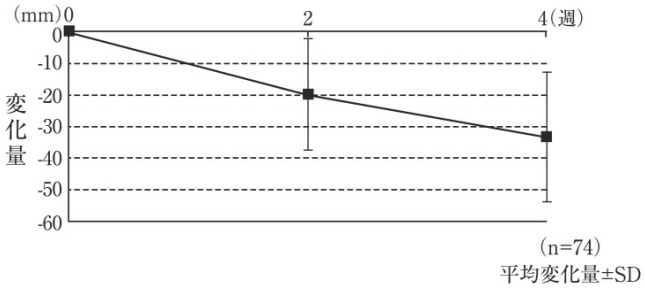
最終全般改善度における改善率



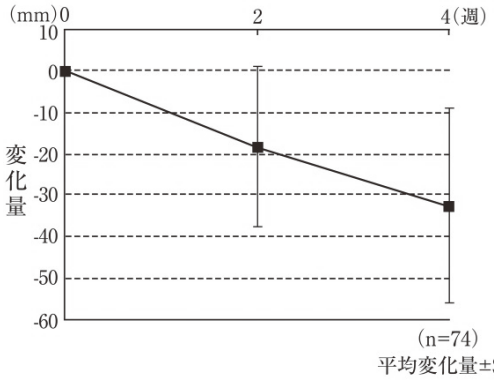
※「著明改善」から「悪化」の 5 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ)副次評価項目

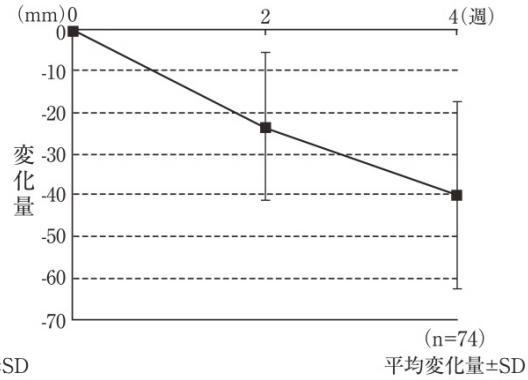
患者の疼痛評価(VAS)



患者の全般評価(VAS)



医師の全般評価(VAS)



ⅲ)副作用・臨床検査値異常変動

副作用・臨床検査値異常変動

副作用	12/77(15.6%)※
臨床検査値異常変動	7/75(9.3%)※

発現例数/解析対象例数(発現率)

※臨床検査値異常変動の発現率=［発現例数］/［各項目の投与前後の値がある例数］×100

② 頸肩腕症候群患者（COP1）[30]

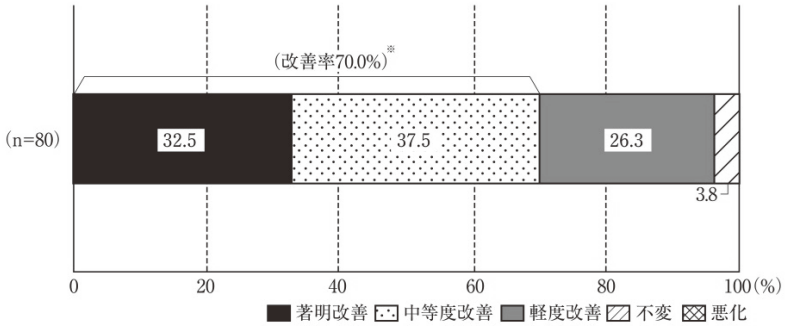
頸肩腕症候群患者に、本剤(100mg 1 日 2 回)を 4 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与の頸肩腕症候群に対する有効性及び安全性が確認された。

試験デザイン及び対照	非対照、非盲検試験
対象	頸肩腕症候群患者 82 例(変形性頸椎症、頸椎椎間板症、胸郭出口症候群等)
目的	頸肩腕症候群患者に対するセレコキシブ 100mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性の検討
主な選択基準	・ベースライン観察時に評価部位における各疼痛症状(安静時痛、自動運動痛、圧痛)のいずれかが中等度以上で、かつベースライン観察時の患者の疼痛評価(VAS)が 40mm 以上の患者
主な除外基準	・評価部位の症状が外傷、腫瘍、感染、リウマチに起因すると考えられる患者 ・高度の脊髄症状、神経(根)症状を有する患者 ・肩関節周囲炎の患者 ・ベースライン観察時前 1 週未満に NSAID、鎮痛剤(麻薬・非麻薬)又は麻酔剤の投与を受けた患者 ・ベースライン観察時前2週未満に副腎皮質ホルモンの投与、評価部位における各種ブロック 療法を受けた患者 ・評価部位に対して、ベースライン観察時 1 週未満に装具等による固定を受けた患者 等
試験方法	本剤 100mg 1 日 2 回を 4 週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善率
副次評価項目	・患者の疼痛評価(VAS) ・患者の全般評価(VAS) ・医師の全般評価(VAS) 等

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

ｉ)主要評価項目

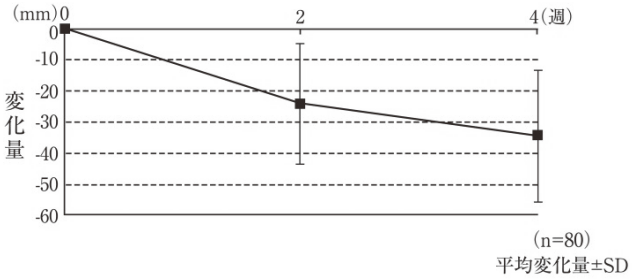
最終全般改善度における改善率



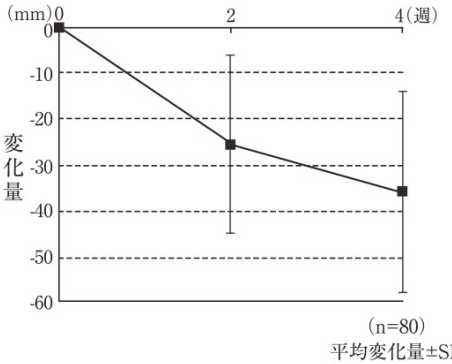
※「著明改善」から「悪化」の 5 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ)副次評価項目

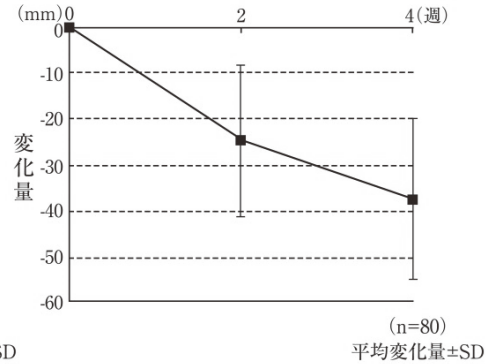
患者の疼痛評価(VAS)



患者の全般評価(VAS)



医師の全般評価(VAS)



ⅲ)副作用・臨床検査値異常変動

副作用・臨床検査値異常変動

副作用	22/82(26.8%)
臨床検査値異常変動	6/81(7.4%)※

発現例数/解析対象例数(発現率)

※臨床検査値異常変動の発現率=［発現例数］/［各項目の投与前後の値がある例数］×100

③腱・腱鞘炎患者（TOP1）[31)]

腱・腱鞘炎患者に、本剤(100mg 1 日 2 回)を 2 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与の腱・腱鞘炎に対する有効性及び安全性が確認された。

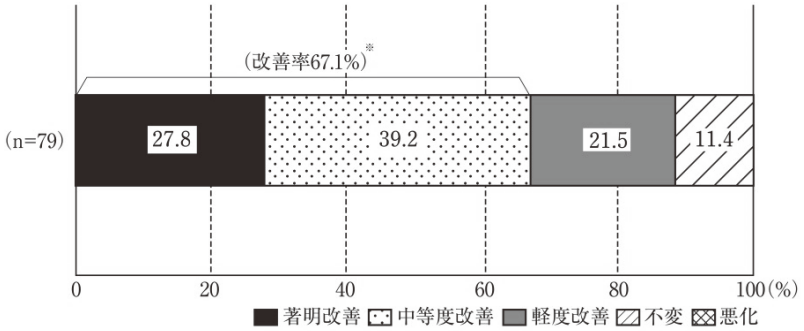
試験デザイン及び対照	非対照、非盲検試験
対象	肘・手の腱・腱鞘炎患者 80 例(狭窄性腱鞘炎(de Quervain 病)、屈筋腱腱鞘炎、腱周囲炎、腱付着部炎等)
目的	腱・腱鞘炎患者に対するセレコキシブ 100mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性の検討
主な選択基準	・ベースライン観察時に評価部位における各疼痛症状(安静時痛、自動運動痛、圧痛、症状誘発試験による疼痛)のいずれかが中等度以上で、かつベースライン観察時の患者の疼痛評価(VAS)が 40mm 以上の患者
主な除外基準	・評価部位の症状が外傷、腫瘍、感染、リウマチに起因すると考えられる患者 ・肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の患者 ・ベースライン観察時前 1 週未満に NSAID、鎮痛剤(麻薬・非麻薬)又は麻酔剤の投与を受けた患者 ・ベースライン観察時前 2 週未満に副腎皮質ホルモンの投与を受けた患者 ・評価部位に対して、ベースライン観察時前1週未満に装具、副子等による外固定による治療 を受けた患者

試　験　方　法	本剤 100mg 1 日 2 回を 2 週間経口投与
主要評価項目	最終全般改善度における改善率
副次評価項目	・患者の疼痛評価(VAS) ・患者の全般評価(VAS) ・医師の全般評価(VAS) 等

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

ⅰ)主要評価項目

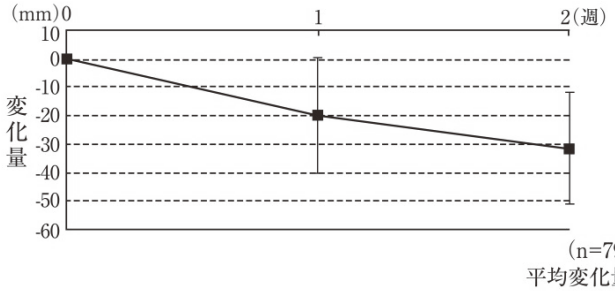
最終全般改善度における改善率



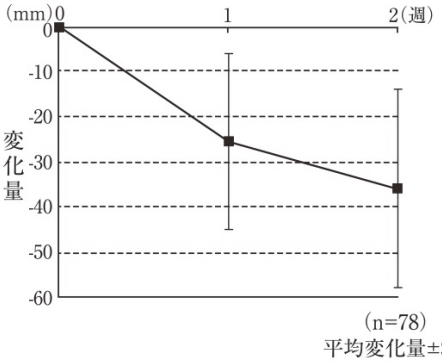
※「著明改善」から「悪化」の 5 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ)副次評価項目

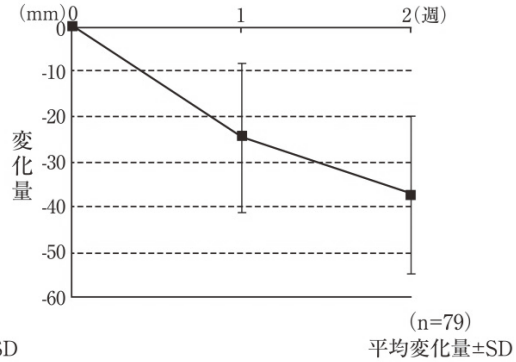
患者の疼痛評価(VAS)



患者の全般評価(VAS)



医師の全般評価(VAS)



ⅲ)副作用・臨床検査値異常変動

副作用・臨床検査値異常変動

副作用	13/80(16.3%)
臨床検査値異常変動	2/77(2.6%)※

発現例数/解析対象例数(発現率)

※臨床検査値異常変動の発現率=［発現例数］/［各項目の投与前後の値がある例数］×100

④ 外傷後疼痛患者（1357）[32)]

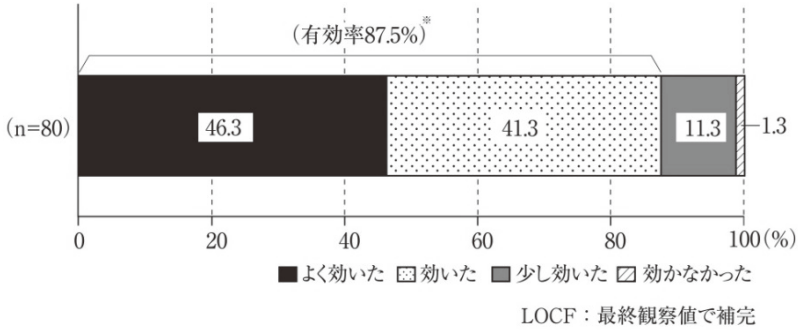
外傷後疼痛患者に、本剤(初回に 400mg、次いで 200mg、翌日以降は 200mg を 1 日 2 回)を 8 日間経口投与したところ、本剤投与は臨床上有用であることが示された。

試験デザイン及び対照	非対照、非盲検試験
対象	外傷後疼痛患者 80 例
目的	外傷後疼痛を有する患者に対するセレコキシブの有効性、安全性及び忍容性について検討
対象疾患	捻挫、打撲、骨折、筋断裂、挫傷、挫創等
主な選択基準	・医師が、経口 NSAID による外傷における処置後の疼痛管理が可能と判断した患者 ・受傷後 48 時間以内に、安静時痛(自発痛)において以下の両基準を満たす疼痛を有する患者 疼痛強度［PI(4 段階評価)］：「中等度の痛み」又は「高度の痛み」 ［PI(VAS 評価)］： 45.0mm 以上 ・受傷後 48 時間以内に、腫脹、発赤、局所熱感のうち少なくとも 1 つで以下の基準を満たす炎症を有する患者(炎症の 4 段階評価：「軽度」、「中等度」又は「高度」) 等
主な除外基準	・外傷の処置時に麻酔薬、鎮痛薬を用いた患者 ・有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性がある細菌感染の合併を受傷部位に有する患者 等
試験方法	外傷後疼痛患者に、受傷後 48 時間以内に、本剤を初回に 400mg、次いで 200mg、翌日は 200mg を 1 日 2 回、8 日間経口投与
主要評価項目	投与期間を通じた患者の印象による有効率
副次評価項目	・疼痛強度(PI)(VAS) ・炎症症状の程度 等

〔試験結果〕(有効性解析対象集団：FAS)

ⅰ)主要評価項目

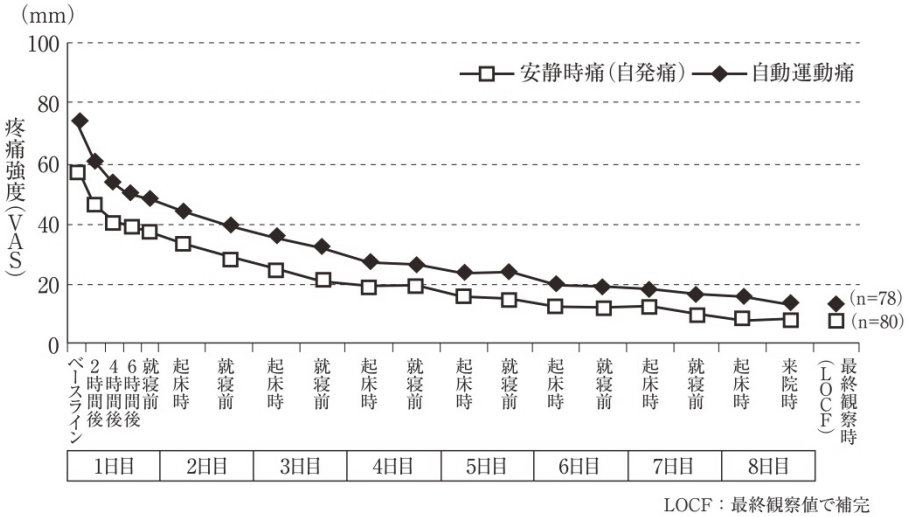
投与期間を通じた患者の印象による有効率〔最終観察時(LOCF)〕



※「よく効いた」から「効かなかった」の 4 段階で評価したときの「よく効いた＋効いた」の割合

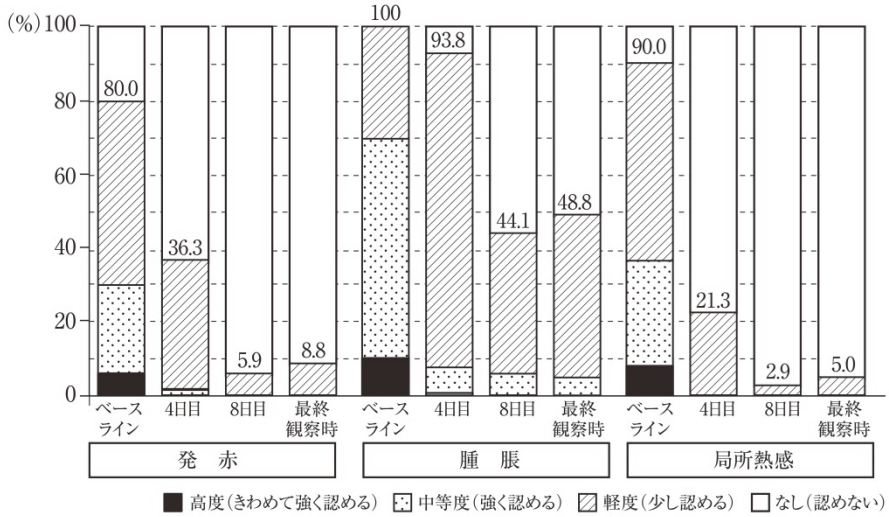
ⅱ)副次評価項目

安静時痛(自発痛)及び自動運動痛における疼痛強度(PI)の推移(VAS)



LOCF：最終観察値で補完

炎症症状の程度



数値は炎症症状の程度が軽度以上であった患者の割合を示す

ⅲ)副作用(臨床検査値異常変動を含む)

副作用	8/80(10.0%)
内、臨床検査値異常変動	7/80(8.8%)

発現例数/解析対象例数(発現率)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査 1(関節リウマチ、変形性関節症)[33, 34]

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ると考えら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
実施期間等	実施期間：2008年1月～2008年12月、観察期間：12週間
症　例　数	目標症例数：3,500例、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、実施施設数：653施設
結　　果	［安全性］ 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)の発現状況は下表のとおりであった。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。 **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) 皮膚及び皮下組織障害 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 version12.1 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[a)]2.7%(89例)、心血管系障害[b)]0.2%(7例)及び皮膚・皮膚付属器官障害[c)]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[a)]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[c)]3.5%(60例)］より高くなかった。 a)MedDRA器官別大分類の胃腸障害 b)MedDRA器官別大分類の心臓障害、血管障害 c)MedDRA器官別大分類の皮膚及び皮下組織障害

結　　果
(続　　き)

［有効性］
調査担当医師による全般改善度[d)]の評価及びVAS(Visual Analogue Scale)による患者の疼痛評価の結果は下表のとおりであり、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。

d)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。

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[e)]
関節リウマチ	100mg	50.9 (148/291)	54.8±22.7 (207)	-16.1±18.8 (170)	-23.2±21.6 (160)	-20.9±23.9 (207)
	200mg	59.6 (62/104)	60.5±25.7 (65)	-15.1±25.0 (51)	-32.7±22.8 (52)	-29.0±25.2 (65)
変形性関節症	100mg	70.0 (1,812/2,587)	63.0±19.8 (1,535)	-31.2±22.4 (1,234)	ND	-32.0±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±標準偏差(mm)、( )内：例数、ND：測定せず
e)個々の症例の最終時点

② 使用成績調査２［急性疼痛(手術後、外傷後、抜歯後)］[33,35]

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
実施期間等	実施期間：2012年7月～2013年3月、観察期間：2週間
症　例　数	目標症例数：500例[a)]、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、実施施設数：103施設 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。
結　　果	［安全性］ 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)の発現状況は下表のとおりであった。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。

使用成績調査2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%)
胃腸障害	7(1.0)
腹部不快感	2(0.3)
下痢	2(0.3)
皮膚及び皮下組織障害	2(0.3)
薬疹	2(0.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2(0.3)
異常感	2(0.3)

MedDRA/J version16.0

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[b)]1.0%(7例)、心血管系障害[c)]0.3%(2例)及び皮膚・皮膚付属器官障害[d)]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[b)]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・皮膚付属器官障害[d)]2.8%(110例))と比べて高くなかった。
b)MedDRA器官別大分類の胃腸障害
c)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
d)MedDRA器官別大分類の皮膚及び皮下組織障害

［有効性］
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下表のとおりであり、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。

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[e)]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
e)個々の症例の最終時点

③　特定使用成績調査 1(長期使用) [33, 36]

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>重点調査項目</td><td>消化管障害、心血管系障害、皮膚・皮膚付属器障害</td></tr>
<tr><td>調 査 方 法</td><td>中央登録方式</td></tr>
<tr><td>対 象 患 者</td><td>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</td></tr>
<tr><td>実 施 期 間 等</td><td>実施期間：2010年4月～2012年3月、観察期間：最長1年間</td></tr>
<tr><td>症　例　数</td><td>目標症例数：1,000例[a)]、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、実施施設数：283施設
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。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>［安全性］
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)は下表のとおりであった。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。

<table>
<tr><th colspan="2">特定使用成績調査1における主な副作用発現状況</th></tr>
<tr><td>副作用発現時の本剤の投与期間
(休薬期間を含む)</td><td>発現割合(%)
(発現症例数/対象症例数)</td></tr>
<tr><td>1ヵ月未満</td><td>6.4(20/314)</td></tr>
<tr><td>1ヵ月以上3ヵ月未満</td><td>4.5(14/311)</td></tr>
<tr><td>3ヵ月以上6ヵ月未満</td><td>2.1(4/194)</td></tr>
<tr><td>6ヵ月以上9ヵ月未満</td><td>7.4(6/81)</td></tr>
<tr><td>9ヵ月以上12ヵ月未満</td><td>2.3(1/44)</td></tr>
<tr><td>12ヵ月以上</td><td>2.4(10/416)</td></tr>
<tr><td>主な副作用</td><td>発現症例数(発現割合%)</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>5(0.4)</td></tr>
<tr><td>　浮動性めまい</td><td>4(0.3)</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>24(1.8)</td></tr>
<tr><td>　胃炎
　悪心
　上腹部痛
　口内炎
　胃食道逆流性疾患</td><td>5(0.4)
5(0.4)
4(0.3)
4(0.3)
3(0.2)</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>3(0.2)</td></tr>
<tr><td>　肝機能異常</td><td>3(0.2)</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>10(0.7)</td></tr>
<tr><td>　薬疹</td><td>6(0.4)</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>5(0.4)</td></tr>
</table>
MedDRA/J version15.1</td></tr>
</table>

結　　果
（続　き）

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 b)1.8%(24 例)、心血管系障害 c)0.1%(2 例)及び皮膚・皮膚付属器官障害 d)0.7%(10 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 b)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・皮膚付属器官障害 d)2.8%(110 例))と比べて高くなかった。
b)MedDRA 器官別大分類の胃腸障害
c)MedDRA 器官別大分類の心臓障害、血管障害
d)MedDRA 器官別大分類の皮膚及び皮下組織障害

［有効性］ 患者評価による疼痛全般改善度改善率は下表のとおりであり、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。

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 ヵ月後	6 ヵ月後	12 ヵ月後
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

VAS の投与開始時からの変化率は以下のとおりであり、いずれの疾患においても投与 1 ヵ月後より減少が認められた。

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 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月	12 ヵ月
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 e) (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
e)2 例のため平均値のみ記載

④ 特定使用成績調査2及び3(心血管系有害事象) [33, 37)]

目　　的	特定使用成績調査 2(以下、CV 成績調査)： 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及び心血管系有害 事象発現状況、並びに有効性に影響を与えると考えられ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。 特定使用成績調査 3： 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。
重点調査項目	特定使用成績調査 2： 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	特定使用成績調査 2：中央登録方式 特定使用成績 調査 3：CV 成績調査からの継続調査
対　象　患　者	特定使用成績調査 2： 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。 特定使用成績調査 3： 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。
実施期間等	実施期間：特定使用成績調査 2：2007 年 11 月～2011 年 7 月 特定使用成績調査 3：2008 年 9 月～2011 年 10 月 観察期間：特定使用成績調査 2：3 年間 特定使用成績調査 3：3 年間(心血管系有害事象発現時)
症　例　数	目標症例数：特定使用成績調査 2：10,000 例 特定使用成績調査 3：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。 収集症例数：特定使用成績調査 2：11,428 例 特定使用成績調査 3：112 例 安全性解析対象症例数：特定使用成績調査 2：本剤群：5,470 例、非選択的 NSAIDs 群：5,059 例 特定使用成績調査 3：112 例 有効性解析対象症例数：特定使用成績調査 2：本剤群：5,470 例 実施施設数：特定使用成績調査 2：1,032 施設 特定使用成績調査 3：84 施設
結　　果	［安全性］ 特定使用成績調査 2 及び 3： 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 例及び複合心血管系イベントⅡ(全て[a)]の心血管系イベント)163 例が認められ、イベントの内訳は下記の 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。 a)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。

結　　果
（　続　き　）

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)

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上表のとおりであり、本剤群と非選択的 NSAIDs 群で同程度であった。

［有効性］　特定使用
成績調査 2：
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［③特定使用成績調査 1 (長期使用)の項参照］を大きく下回らなかった。

⑤　国内製造販売後臨床試験[2)]

<table>
<tr><td>試験デザイン及び対照</td><td>無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康成人187例</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>健康成人においてセレコキシブ100mg 1日2回を2週間投与した時の胃・十二指腸潰瘍発現率について、対照薬(COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)60mg 1日3回を対照として優越性を検証</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・ベースライン時の内視鏡検査において、食道、胃、幽門部及び/あるいは十二指腸に潰瘍、びらん、11個以上の点状出血(Mucosal Grading Scale 2以上)あるいは活動性出血を認める被験者
・過去あるいは現在、消化管潰瘍の病歴を有する被験者
・スクリーニング時より過去1ヵ月以内に消化管疾患の病歴を有する被験者
・スクリーニング時に消化管症状を有する被験者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤100mg 1日2回又は対照薬(COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)60mg 1日3回もしくはプラセボを2週間経口投与
主要評価項目、副次的評価項目ともに内視鏡データモニタリング委員会判定により評価</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>胃・十二指腸の潰瘍発現率</td></tr>
<tr><td>副次的評価項目</td><td>・胃、あるいは十二指腸の潰瘍発現率
・胃・十二指腸、胃、あるいは十二指腸の潰瘍・びらん発現率
・胃・十二指腸、胃、あるいは十二指腸の内視鏡スコア
・各被験者の胃・十二指腸、胃、あるいは十二指腸の潰瘍数
・各被験者の胃・十二指腸、胃、あるいは十二指腸のびらん数
・消化器系有害事象の発現率</td></tr>
<tr><td>試験結果</td><td>〔主要評価項目〕
上部消化管内視鏡に対する胃・十二指腸の潰瘍発現率
(内視鏡データモニタリング委員会判定)
<table>
<tr><th>投与群</th><th>発現症例数/全症例数</th><th>発現率</th></tr>
<tr><td>セレコキシブ</td><td>1例/74例</td><td>1.4%</td></tr>
<tr><td>対照薬[a)]</td><td>21例/76例</td><td>27.6%</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>1例/37例</td><td>2.7%</td></tr>
</table>
セレコキシブvs対照薬[a)]　p＜0.0001(共通オッズ比：0.0454)
セレコキシブvsプラセボ[b)]　p=0.7979(共通オッズ比：0.5138)
a)COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤
b)プラセボ群との比較は副次目的であるため、多重性の調整は行っていない。
Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定

〔副次的評価項目〕
主要評価項目の結果を支持するものであった。</td></tr>
</table>

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内で関節リウマチ、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、外傷後及び抜歯後患者を対象に実施された臨床試験における有効性の主要な成績は以下のとおりであった[15～18, 21～25, 29～32]。

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

疾患名	関節リウマチ				変形性関節症			
試験名	後期第Ⅱ相試験[15]			第Ⅲ相試験[16]	後期第Ⅱ相試験[17]		第Ⅲ相試験[23]	
薬剤 用法・用量	プラセボ	セレコキシブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 200mg 1日2回	セレコキシブ 200mg 1日2回	プラセボ	セレコキシブ 100mg 1日2回	プラセボ	セレコキシブ 100mg 1日2回
投与期間	4週			12週	4週		4週	
有効性解析症例数[a]	74	72	79	318	90	84	151	295
患者の疼痛評価(VAS) 平均変化量(mm)	3.4 ±17.39	-7.4 ±20.09	-11.4 ±19.01	-9.4 ±21.15	-19.8 ±21.23	-26.4 ±24.77	-21.6[f]	-30.6[f]
患者の疾患活動性全般評価(VAS)[b] 平均変化量(mm)	2.5 ±19.82	-7.5 ±17.03	-9.3 ±18.07	-9.3 ±20.26	-20.2 ±20.69	-25.1 ±24.07	-20.0[f]	-27.3[f]
医師の疾患活動性全般評価(VAS)[c] 平均変化量(mm)	-2.3 ±14.60	-8.8 ±15.81	-11.9 ±16.17	-9.6 ±19.85	-18.6 ±19.32	-24.9 ±21.66	-22.2[f]	-30.2[f]
ACR(変法)による改善率[d]	5/67 (7.5%)	12/72 (16.7%)	19/79 (24.1%)	68/318 (21.4%)				
最終全般改善度判定による改善率[e]	17/73 (23.3%)	23/72 (31.9%)	25/79 (31.6%)	84/318 (26.4%)	45/90 (50.0%)	57/84 (67.9%)	74/151 (49.0%)	200/286 (69.9%)

疾患名	腰痛症	肩関節周囲炎	頸肩腕症候群	腱・腱鞘炎
試験名	第Ⅲ相試験[24]	一般臨床試験[29～31]		
薬剤 用法・用量	セレコキシブ 100mg1日2回	セレコキシブ 100mg1日2回		
投与期間	4週	4週	4週	2週
有効性解析症例数[g]	414	74	80	79
患者の疼痛評価(VAS) 平均変化量(mm)	-29.4[f]	-33.2±20.57	-34.3±21.28	-31.5±19.80
患者の全般評価(VAS) 平均変化量(mm)	-25.0[f]	-32.4±23.56	-36.0±21.77	-28.1±20.41
医師の全般評価(VAS) 平均変化量(mm)	-27.1[f]	-39.9±22.72	-37.3±17.38	-33.5±19.75
患者の改善度評価改善率[h]		36/74 (48.6%)	43/80 (53.8%)	41/79 (51.9%)
RDQ[i]平均変化量(スコア)	-3.6[f]			
最終全般改善度判定による改善率[e]	261/401(65.1%)	48/74(64.9%)	56/80(70.0%)	53/79(67.1%)

a)PPS(Per Protocol Set)：治験実施計画書に適合した対象集団
b)変形性関節症では、患者の全般評価
c)変形性関節症では、医師の全般評価
d)ACR 改善基準(変法)による改善率(以下の①及び②を満たす場合「改善」とする。①疼痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 20%以上改善、②患者の疼痛評価(Visual Analogue Scale：VAS)、患者の疾患活動性全般評価(VAS)、医師の疾患活動性全般評価(VAS)、患者の身体機能評価(mHAQ)の 4 項目のうち 3 項目以上において 20%以上改善)
e)全般改善度判定の最終評価時における改善率又は最終全般改善度判定における改善率(「中等度改善」以上の割合)
f)共分散分析による調整済み平均値であるため、標準偏差については記載せず
g)FAS(Full Analysis Set)：薬剤を 1 回以上服用し、投与後に有効性評価項目が評価されている対象集団
h)患者の改善度評価が「良くなった」以上の割合
i)RDQ(Roland-Morris Disability Questionnaire)：生活行動の障害に関する 24 項目の質問

手術後、外傷後並びに抜歯後患者

疾患名	手術後疼痛			外傷後疼痛
試験名	第Ⅲ相試験[25]			一般臨床試験[32]
薬剤 用法・用量	プラセボ	セレコキシブ[d]	エトドラク 200mg 1 日 2 回	セレコキシブ[e]
投与期間	2 日			8 日
有効性解析 症例数[a]	124	248	244	80
患者の印象 による有効率[b]	79/124 (63.7%)	189/248 (76.2%)	166/244 (68.0%)	70/80 (87.5%)
疼痛強度差 (VAS) (mm)[c]	34.82±29.318	45.51±24.781	37.01±27.24	52.6±15.2

疾患名	抜歯後疼痛						抜歯後疼痛	
試験名	第Ⅱ相試験 単回投与[21]						第Ⅱ相試験 追加投与[22] f)	
薬剤 用法・用量	プラセボ	セレコキシブ					セレコキシブ 400mg＋プラセボ	セレコキシブ 400mg＋ 200mg
		25mg 単回	50mg 単回	100mg 単回	200mg 単回	400mg 単回		
投与期間	1 日(単回)						1 日(2 回)	
有効性解析 症例数[a]	53	58	54	54	53	58	58	64
患者の印象 による有効率[b]	13/53 (24.5%)	28/58 (48.3%)	27/54 (50.0%)	39/54 (72.2%)	39/53 (73.6%)	47/58 (81.0%)	15/58 (25.9%)	41/64 (64.1%)
疼痛強度差 (VAS) (mm)[c]							12.3±19.5	33.4±24.2

a)FAS(Full Analysis Set)又は ITT(Intention To Treat)：薬剤を 1 回以上服用し、投与後に有効性評価項目が評価されている対象集団
b)患者の印象による有効率(「効いた」又は「よく効いた」と評価した患者の割合)
c)疼痛強度差(VAS)(患者による評価、ベースライン時－最終評価時)
d)初回セレコキシブ 400mg 投与後、同日にセレコキシブ 200mg を投与し、翌日はセレコキシブ 200mg を 1 日 2 回投与した
e)初回セレコキシブ 400mg 投与後、同日にセレコキシブ 200mg を投与し、翌日以降はセレコキシブ 200mg を 1 日 2 回投与した
f)セレコキシブ 400mg 投与後に、更に鎮痛薬を必要とした患者を対象に追加投与を行い、追加投与の有効性を評価した

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム、ザルトプロフェン、エトドラク、メロキシカム、ロルノキシカムなどの非ステロイド性消炎・鎮痛剤

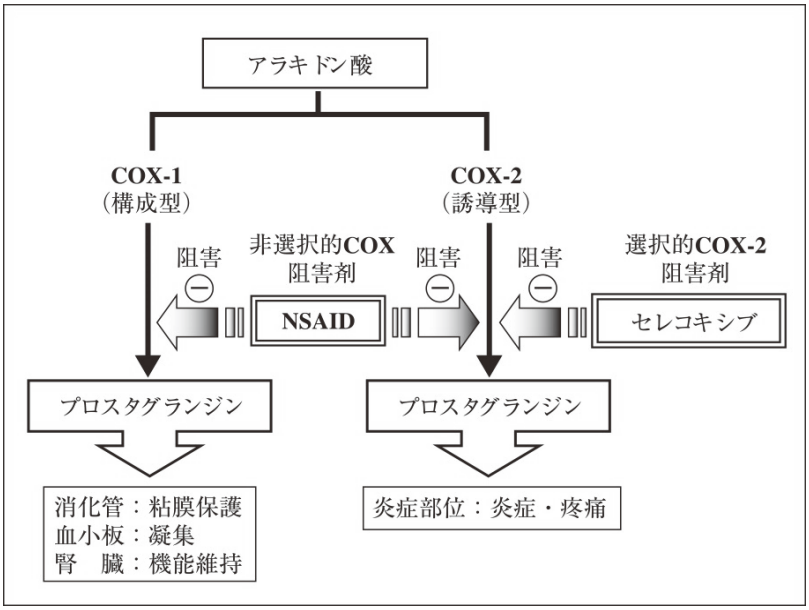
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

セレコキシブは、アラキドン酸をプロスタグランジン G/H に変換するシクロオキシゲナーゼ(COX)の 2 つのアイソザイムである COX-1 及び COX-2 のうち、COX-2 を選択的に阻害することにより、抗炎症・鎮痛作用を示すと考えられる。

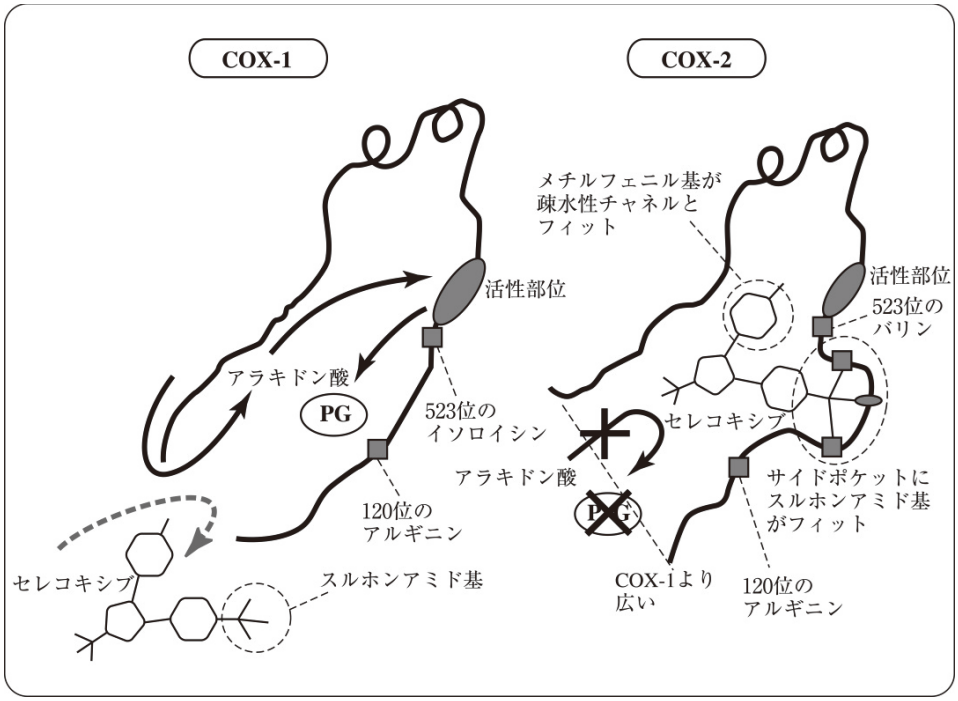
セレコキシブの作用機序



COX-1 と COX-2 のアミノ酸配列及び立体構造は一部異なる。COX-2 の基質結合部位は COX-1 に比べて広く、523 番目のアミノ酸の違い(COX-1 はイソロイシン、COX-2 はバリン)から COX-1 の基質結合部位とは異なりサイドポケットと呼ばれる特徴的な構造を有している。既存の NSAID のカルボキシル基は、COX-1 及び COX-2 に共通の 120 番目のアルギニンに親和性を示し、COX-1 及び COX-2 を非選択的に阻害する。

一方、コキシブ系消炎・鎮痛剤であるセレコキシブは、立体構造的に嵩高なため COX-2 に比べ基質結合部位の狭い COX-1 に結合し難く、カルボキシル基を有さないことから COX-1 に対するその親和性は低い。COX-2 に対しては、セレコキシブのスルホンアミド基がサイドポケットに入り、90 番目のヒスチジン、513 番目のアルギニン及び 518 番目のフェニルアラニンと水素結合する。さらにセレコキシブのもう片方のメチルフェニル基が COX-2 の疎水性の基質結合部位に親和性を示すことで強い阻害活性を示すと考えられている。このようにセレコキシブは、X 線結晶構造解析によりその作用機序が明らかにされている[38)]。

セレコキシブの COX-2 阻害メカニズム



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) COX 阻害作用

① 組換えヒト COX（*in vitro*）[39,40]

組換えヒト COX にセレコキシブ 0.001～100μM 又はインドメタシン 0.001～100μM を添加し、アラキドン酸添加による PGE_2 産生を指標として、各薬剤の COX-1、COX-2 に対する阻害活性(IC_{50} 値)を評価した。その結果、セレコキシブは COX-1 及び COX-2 を濃度依存的に阻害し、それぞれの IC_{50} 値の比(COX 1/COX-2)より COX-2 を選択的に阻害することが示唆された。一方、インドメタシンは COX-2 に選択性を示さなかった。

セレコキシブ及びインドメタシンの組換えヒト COX-1 及び COX-2 に対する阻害作用

薬　剤	COX 阻害活性(IC_{50}、μM)		COX 阻害選択性
	組換えヒト COX-1	組換えヒト COX-2	(COX-1/COX-2)*
セレコキシブ	15±2.4	0.042±0.0066	360
インドメタシン	0.82±0.14	1.8±0.43	0.46

4 回の試験結果の平均値±SE

*　：COX-2 における IC_{50} 値に対する COX-1 における IC_{50} 値の比を示す。

IC_{50} 値：アラキドン酸を基質としたときの PGE_2 産生抑制曲線から算出

② ヒト由来細胞（*in vitro*）[41]

COX-1 を恒常的に発現するヒト単球様細胞株(U-937 細胞)及び IL-1β 刺激により COX-2 発現を誘導したヒト皮膚線維芽細胞(CCD-27SK 細胞)にセレコキシブ 0.03～100μM 及び既存の NSAID※を作用させ、アラキドン酸添加による PGE_2 産生を指標として、COX-1、COX-2 に対する阻害活性を評価した。その結果、セレコキシブは PGE_2 産生を濃度依存的に阻害し、U-937 細胞、CCD-27SK 細胞における IC_{50} 値はそれぞれ 2800 及び 91nM で、その比は 31 であった。

※インドメタシン 0.0001～0.3μM、ジクロフェナク Na 0.00003～0.1μM、
ロキソプロフェン-SRS[a]0.01～10μM、イブプロフェン 0.1～300μM、
ナプロキセン 0.03～100μM

セレコキシブ及び各種既存の NSAID の
ヒト由来細胞の COX-1 及び COX-2 に対する阻害作用

薬　剤	COX 阻害活性(IC$_{50}$[b)]、μM)		COX 阻害選択性 (COX-1/COX-2)[c)]
	COX-1 (U-937 細胞)	COX-2 (CCD-27SK 細胞)	
セレコキシブ	2.8±0.44	0.091±0.012	31
インドメタシン	0.0026±0.00041	0.023±0.0016	0.11
ジクロフェナク Na	0.00066±0.00012	0.0011±0.00012	0.60
ロキソプロフェン-SRS[a)]	0.021±0.0038	1.5±0.41	0.014
イブプロフェン	7.3±1.8	11±2.1	0.66
ナプロキセン	0.44±0.050	3.5±0.39	0.13

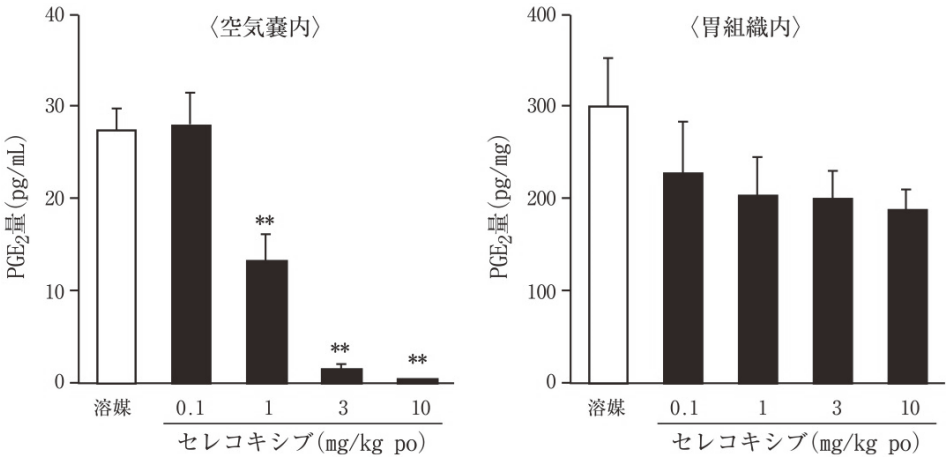
5 回の試験結果の平均値±SE

a)ロキソプロフェンナトリウムの代謝活性物
b)アラキドン酸を基質としたときの PGE_2 産生抑制曲線から算出
c)COX-2 における IC_{50} 値に対する COX-1 における IC_{50} 値の比を示す。

③ ラットカラゲニン誘発空気嚢モデル [42)]

カラゲニンによる炎症誘発の 2 時間前にセレコキシブ 0.1～10mg/kg を単回経口投与し、炎症誘発の 3 時間後、COX-2 に由来する炎症局所の PGE_2 含量及び COX-1 に由来する胃粘膜の PGE_2 含量を測定した。その結果、セレコキシブは炎症誘発 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 PGE_2 含量を用量依存的に減少させ、ED_{50} 値は 0.72mg/kg であった。一方、胃組織中 PGE_2 含量に対しては 10mg/kg まで有意な抑制作用を示さなかったことから、セレコキシブは COX-2 を選択的に阻害することが示唆された。

ラットカラゲニン誘発空気嚢モデルの
空気嚢内及び胃組織中 PGE_2 に対するセレコキシブの作用



各 n=6、平均値±SE　　**：p＜0.01(Dunnett の多重比較検定、vs 溶媒対照群)

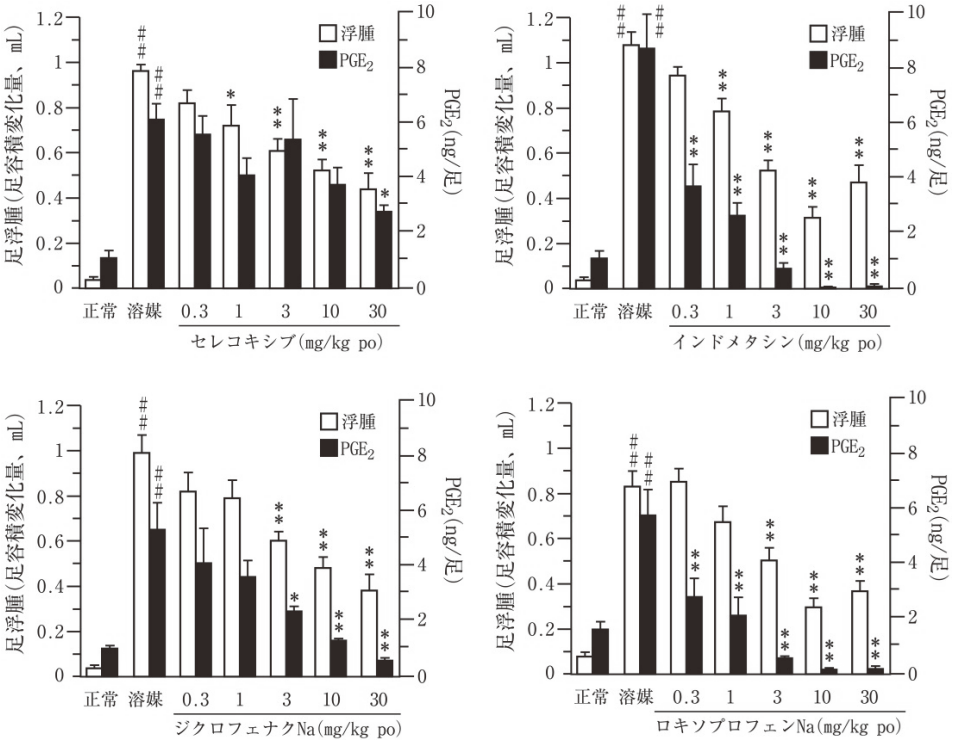
2）抗炎症作用

① ラットカラゲニン誘発足浮腫モデル [43)]

セレコキシブ及び既存の NSAID※0.3～30mg/kg を単回経口投与した 2 時間後に、カラゲニンにより後肢に炎症を惹起して、その 1 時間後の足容積変化量及び足組織 PGE_2 含量を測定した。その結果、いずれの薬剤もカラゲニン懸濁液投与 2 時間前の単回経口投与により急性炎症である足浮腫を用量依存的に抑制し、浮腫足滲出液中の PGE_2 含量を有意に減少させた。

※インドメタシン、ジクロフェナク Na、ロキソプロフェン Na

ラットカラゲニン誘発足浮腫モデルに対する
セレコキシブ及び既存の NSAID の足浮腫及び PGE_2 産生抑制作用



各 n=8、平均値±SE

##：p＜0.01(Student の t 検定、vs 正常群)

*：p＜0.05、**：p＜0.01(Dunnett の多重比較検定、vs 溶媒対照群) 足容積変化量：カラゲニン投与前と投与 3 時間後の足容積の差

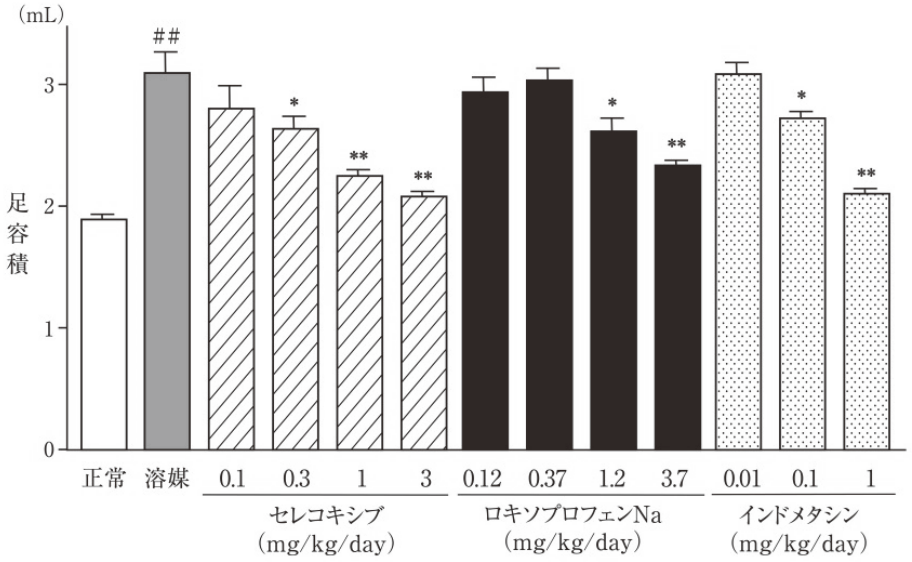
PGE_2 含量：足組織滲出液中の PGE_2 濃度を測定し、足組織あたりの量に換算

② ラットアジュバント関節炎モデル [44, 45]

アジュバントによる関節炎惹起後 15 日目からセレコキシブ 0.1～3mg/kg/日及び既存の NSAID※を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与し、薬剤最終投与翌日のアジュバント非投与足の足容積を測定した。その結果、いずれも用量依存的に関節炎症による足腫脹を抑制した。

※ロキソプロフェン Na 0.12～3.7mg/kg/日、インドメタシン 0.01～1mg/kg/日

ラットアジュバント関節炎モデルにおける
セレコキシブ及び既存の NSAID の腫脹抑制作用



	セレコキシブ	ロキソプロフェン Na	インドメタシン
腫脹抑制率	84% (3mg/kg/日)	63% (3.7mg/kg/日)	83% (1mg/kg/日)
ED_{50} 値	0.42mg/kg/日	2.1mg/kg/日	0.18mg/kg/日

ED_{50} 値：腫脹抑制率より算出

各 n=10、平均値±SE

##：p＜0.01(Student の t 検定、vs 正常群)

*：p＜0.05、**：p＜0.01(Dunnett の多重比較検定、vs 溶媒対照群)

3）鎮痛作用

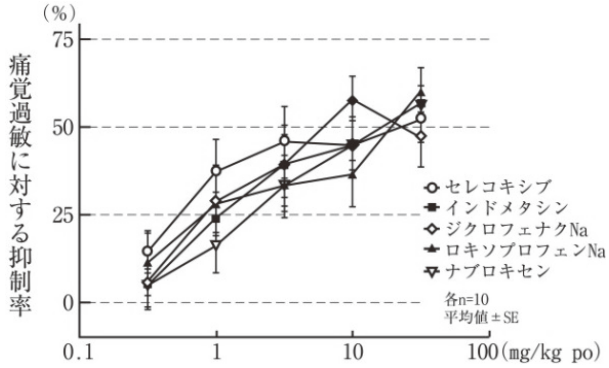
①ラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデル [41)]

カラゲニンにより後肢に炎症惹起した 4 時間後にセレコキシブ及び既存の NSAID※0.3～30mg/kg を単回経口投与し、さらに 2 時間後に炎症足に温熱侵害刺激を与えて疼痛閾値を測定した。その結果、いずれの薬剤も投与 2 時間後において用量依存的な鎮痛作用を示し、また、同一動物から得られた足組織滲出液及び脳脊髄液中の PGE_2 含量を減少させた。

※インドメタシン、ジクロフェナク Na、ロキソプロフェン Na、ナプロキセン

ラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおけるセレコキシブ及び既存の NSAID の作用

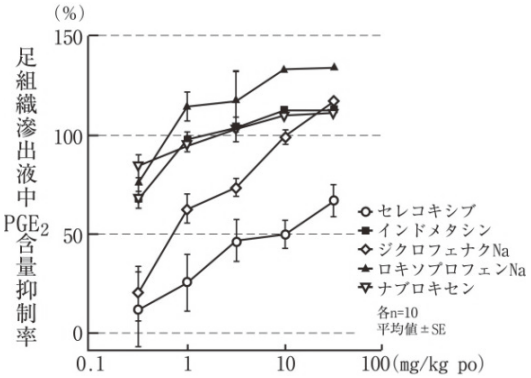
〔疼痛閾値〕温熱侵害刺激を与えてから逃避反応を示すまでの時間(秒)を測定



	ED_{30} 値 (mg/kg)	有意な疼痛閾値低下の抑制が認められた用量 (mg/kg)
セレコキシブ	0.81	1-30
インドメタシン	2.1	1-30
ジクロフェナク Na	1.3	3-30
ロキソプロフェン Na	1.6	3-30
ナプロキセン	2.8	3-30

いずれも $p<0.05$(vs 溶媒対照群)
Dunnett の多重比較検定

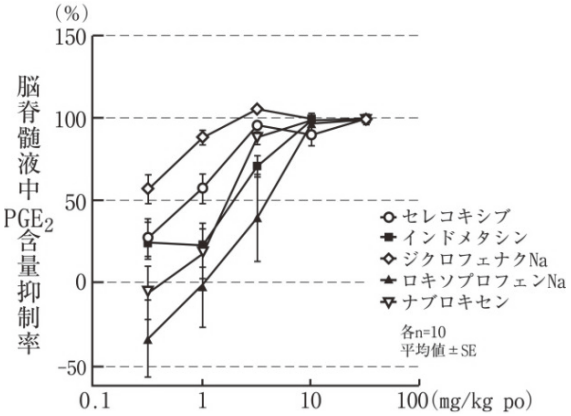
〔足組織 PGE_2 含量〕足組織滲出液中の PGE_2 濃度を測定し、足組織あたりの量に換算



	有意な足組織滲出液中 PGE_2 含量の減少が認められた用量(mg/kg)
セレコキシブ	3 -30
インドメタシン	0.3-30
ジクロフェナク Na	1 -30
ロキソプロフェン Na	0.3-30
ナプロキセン	0.3-30

いずれも $p<0.05$(vs 溶媒対照群)
Dunnett の多重比較検定

〔脳脊髄液 PGE_2 含量〕脳脊髄液中の PGE_2 濃度を測定



	有意な脳脊髄液中 PGE_2 含量の減少が認められた用量(mg/kg)
セレコキシブ	1-30
インドメタシン	3-30
ジクロフェナク Na	1-30
ロキソプロフェン Na	10-30
ナプロキセン	3-30

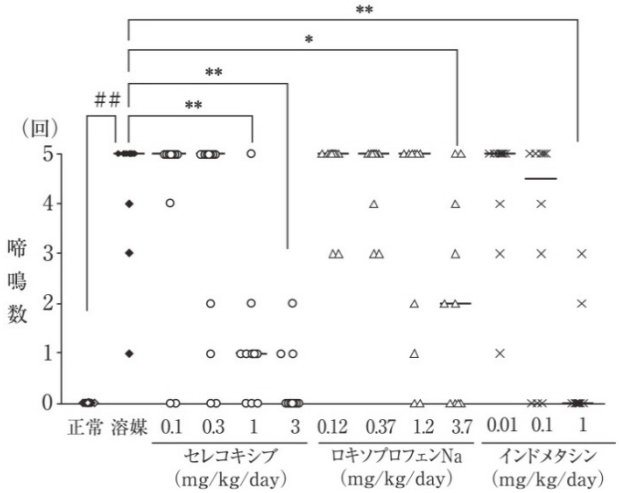
いずれも $p<0.05$(vs 溶媒対照群)
Steel 検定

②ラットアジュバント関節炎モデル [46)]

アジュバントによる関節炎誘発後 15 日目からセレコキシブ 0.1～3mg/kg/日、ロキソプロフェン Na 0.12～3.7mg/kg/日、インドメタシン 0.01～1mg/kg/日を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与し、最終投与翌日に、痛覚過敏反応の指標としてアジュバント非投与足の足根関節の 5 回屈曲による啼鳴頻度を測定した。その結果、セレコキシブ 1 及び 3mg/kg/日、ロキソプロフェン Na 3.7mg/kg/日及びインドメタシン 1mg/kg/日において、啼鳴数を有意かつ同程度に減少させた。

啼鳴数：アジュバント非投与足の足根関節部を 5 回屈曲させることにより発する啼鳴数を計数

ラットアジュバント関節炎モデルにおけるセレコキシブ及び既存の NSAID の鎮痛作用



##：p<0.01
(Wilcoxon の順位和検定、vs 正常群)

*：p<0.05
**：p<0.01
(Steel 検定、vs 溶媒対照群)

図中の値は各個体における 5 回の関節の屈曲に対する啼鳴数、実線は 10 例の中央値を示す。

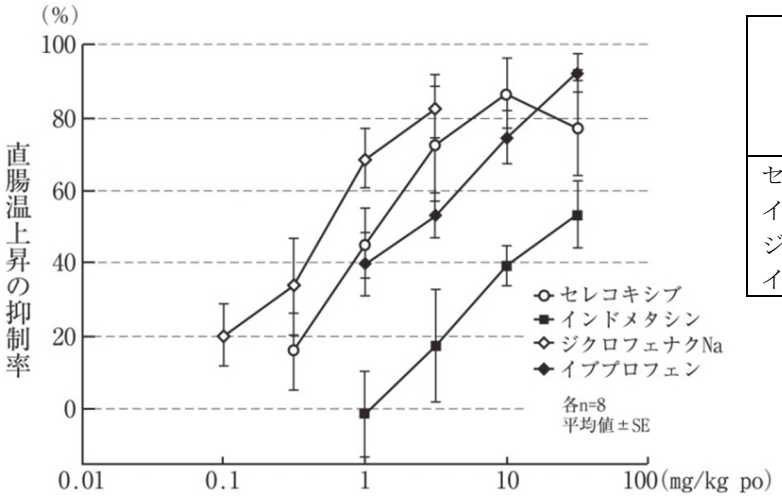
＜参考＞解熱作用 [41)]

ラット LPS 誘発体温上昇モデルを用いて、セレコキシブ 0.3～30mg/kg 及び既存の NSAID※の解熱作用を評価した。

LPS による発熱惹起 5 時間後に直腸温を測定して体温上昇を確認後、各薬剤を単回経口投与し、投与 2 時間後の直腸温を測定した。その結果、いずれも LPS によって上昇した体温を用量依存的に低下させ、解熱作用を示した。

※セレコキシブ 0.3～30mg/kg、インドメタシン 1～30mg/kg、
ジクロフェナク Na 0.1～3mg/kg、イブプロフェン 1～30mg/kg

ラット LPS 誘発体温上昇モデルにおけるセレコキシブ及び既存の NSAID の解熱作用



	有意な直腸温上昇抑制が認められた各薬剤の用量 (mg/kg)
セレコキシブ	1-30
インドメタシン	10-30
ジクロフェナク Na	1- 3
イブプロフェン	1-30

いずれも p＜0.05(vs 溶媒対照群)
Dunnett の多重比較検定

4）消化管粘膜に対する作用

①ラット胃粘膜 [41, 47]

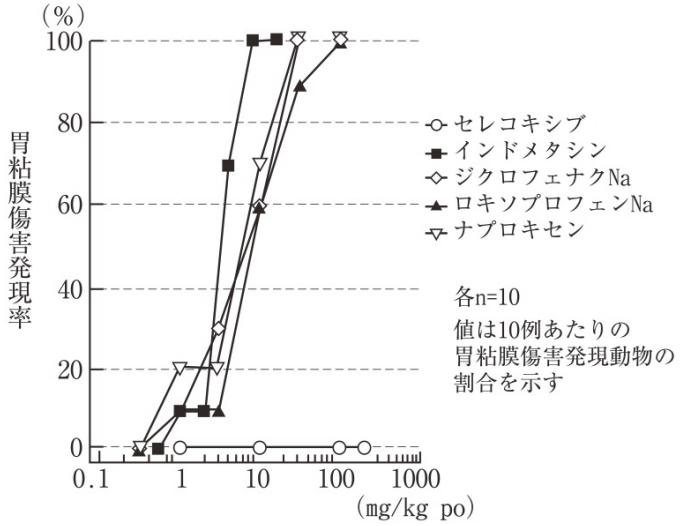
ラットにセレコキシブ 1～200mg/kg 及び既存の NSAID※を単回経口投与し、胃の粘膜傷害発現の有無を観察した。また、主に COX-1 に由来する胃組織中 PGE_2 濃度を測定した。その結果、セレコキシブでは胃粘膜傷害は認められず、胃組織中 PGE_2 濃度も有意な変化はみられなかったが、その他の薬剤ではいずれも用量依存的に胃粘膜傷害発現率が増加し、胃組織中 PGE_2 濃度を減少させた。

※インドメタシン 0.5～16mg/kg、ロキソプロフェン Na 0.3～100mg/kg、
ジクロフェナク Na 0.3～100mg/kg、ナプロキセン 0.3～100mg/kg

セレコキシブ及び既存の NSAID の胃粘膜に対する作用

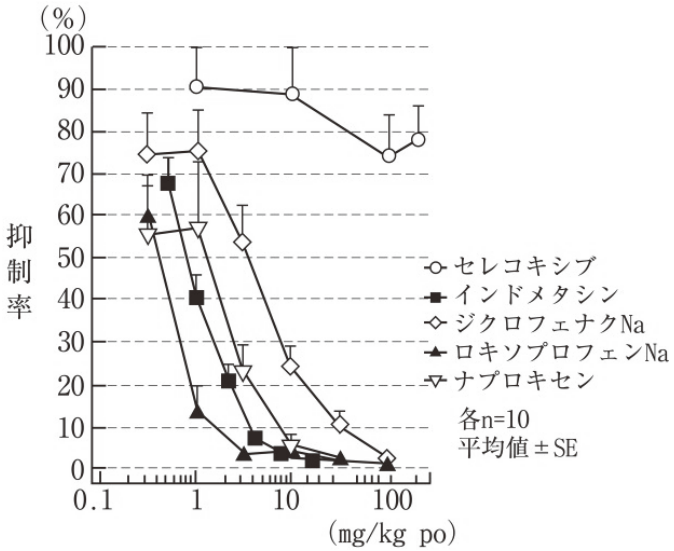
〔胃粘膜傷害〕

薬剤投与 5 時間後に、胃体部粘膜にみられる出血斑、びらんの有無を観察



〔胃組織中 PGE_2 濃度〕

薬剤投与 5 時間後に、胃組織中の PGE_2 濃度を EIA 法により測定し、胃組織重量あたりの量に換算



	有意な胃組織中 PGE_2 濃度の減少が認められた各薬剤の用量（mg/kg）
インドメタシン	0.5- 16
ジクロフェナク Na	0.3-100
ロキソプロフェン Na	0.3-100
ナプロキセン	0.3-100

いずれも $p<0.05$(vs 溶媒対照群)
Dunnett の多重比較検定

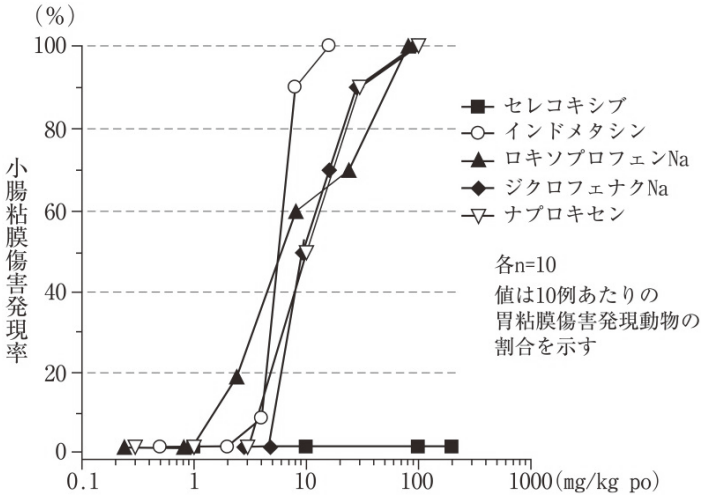
②ラット小腸粘膜 [47]

ラットにセレコキシブ 1～200mg/kg 及び既存の NSAID※を単回経口投与し、小腸(十二指腸、空腸及び回腸)の粘膜傷害発現の有無を観察した。その結果、セレコキシブでは小腸粘膜傷害は認められなかったが、その他の薬剤ではいずれも用量依存的に小腸粘膜傷害発現率が増加した。

※インドメタシン 0.5～16mg/kg、ロキソプロフェン Na 0.3～100mg/kg、
ジクロフェナク Na 0.3～100mg/kg、ナプロキセン 0.3～100mg/kg

セレコキシブ及び既存の NSAID の小腸粘膜に対する作用

薬剤投与 3 日後に、潰瘍、粘膜の穿孔、膿瘍、出血性びまん性潰瘍、腸管の癒着及び腹水の有無を観察

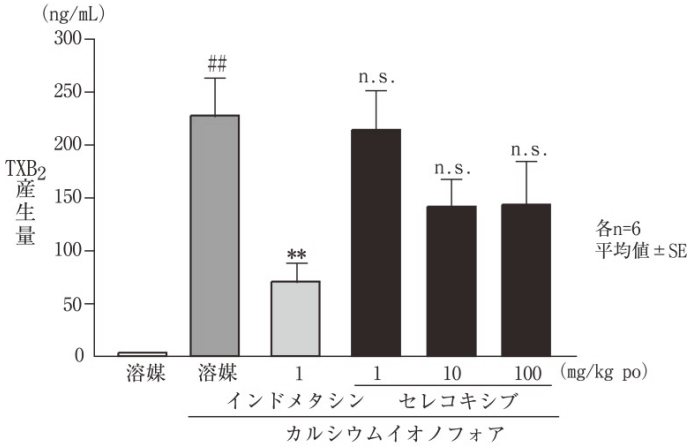


5）血小板機能に対する作用

①ラット血液（*ex vivo*）[41]

ラットにセレコキシブ(1、10、100mg/kg)及びインドメタシン(1mg/kg)を単回経口投与した時の血小板機能に対する影響を検討した。各薬剤投与 3 時間後に、ラットより採取した末梢血をカルシウムイオノフォアで刺激し、産生される TXB_2 量を測定した。その結果、セレコキシブは TXB_2 の産生に影響を及ぼさず、インドメタシンは TXB_2 の産生を有意に抑制した。

ラット血液におけるセレコキシブ及びインドメタシンの TXB_2 産生抑制作用



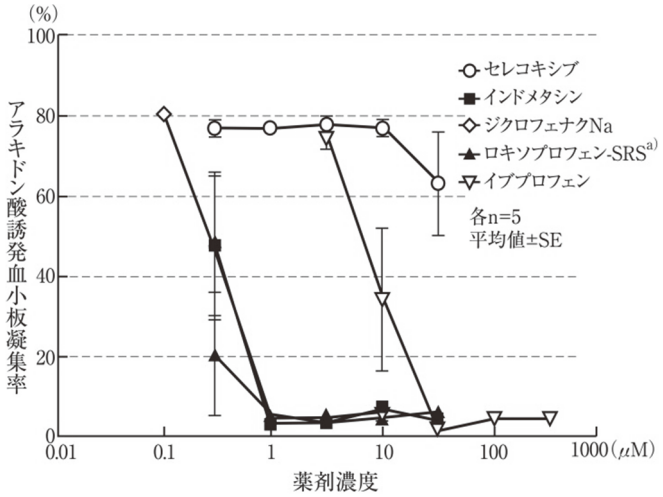
** : p＜0.01(Student の t 検定、vs カルシウムイオノフォア処理溶媒対照群)
: p＜0.01(Student の t 検定、vs カルシウムイオノフォア非処理溶媒対照群)

② ヒト末梢血血小板（*in vitro*）[41,48]

健康成人の多血小板血漿(3×10^{5}個/μL)を用いて、セレコキシブ 0.3～30μM 及び既存の NSAID※の血小板凝集に対する影響を検討した。多血小板血漿サンプルに各薬剤を添加して 5 分間培養後、アラキドン酸 10μL を添加して血小板凝集を誘発し、乏血小板血漿の透過光から血小板凝集率を算出した。その結果、セレコキシブは、臨床用量における血漿中濃度 3.1μM でアラキドン酸誘発血小板凝集を抑制しなかったが、その他の薬剤は、臨床用量の血漿中濃度を含む濃度範囲でそれぞれ濃度依存的に血小板凝集を抑制した [41]。

※インドメタシン 0.3～30μM、ジクロフェナク Na 0.1～10μM、ロキソプロフェン-SRS[a] 0.3～30μM、イブプロフェン 3～300μM

ヒト血小板凝集能に対するセレコキシブ及び既存の NSAID の作用 [33]



	有意な血小板凝集抑制作用の認められた各薬剤の濃度(μM)
インドメタシン	0.3- 30
ジクロフェナク Na	0.3- 10
ロキソプロフェン-SRS[a]	0.3- 30
イブプロフェン	10 -300

いずれも p＜0.05(vs 溶媒対照群)
Dunnett の多重比較検定

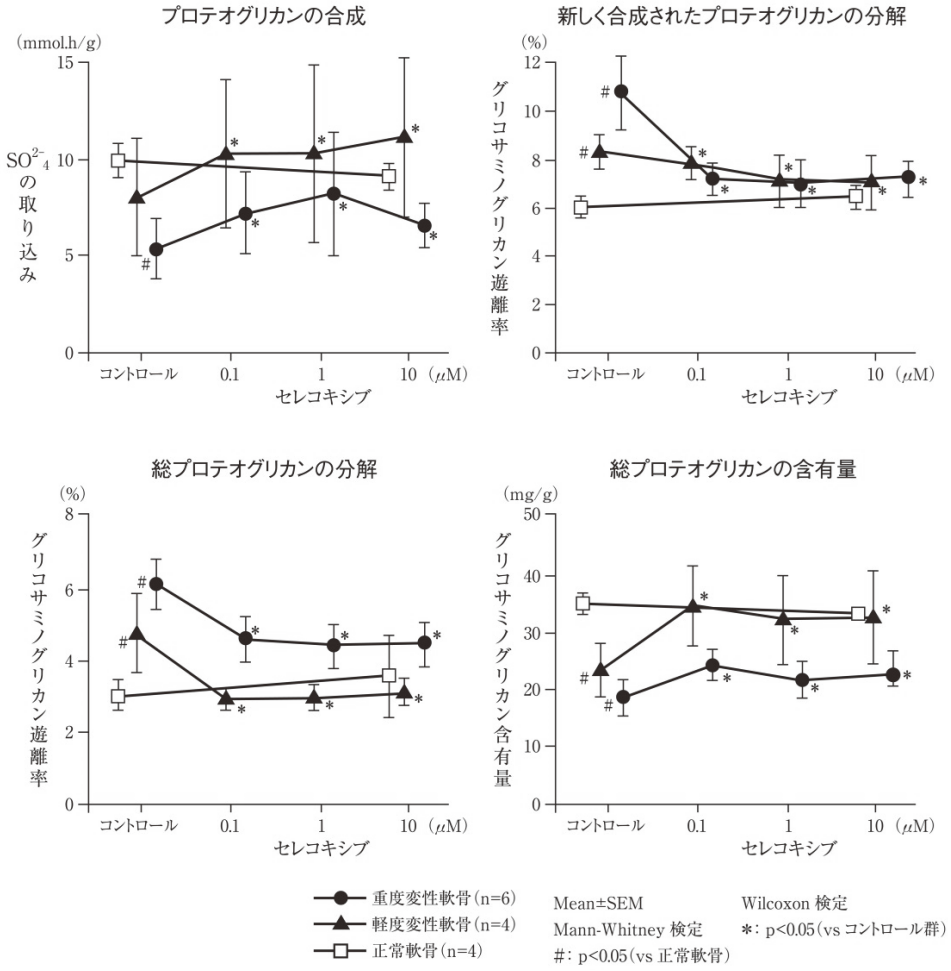
薬　剤	臨床用量における血漿中濃度[37]		有意な血小板凝集率の低下が認められた濃度(μM)[26]
	臨床投与量(mg)	血漿中濃度(μM)	
セレコキシブ	200	3.1	―
インドメタシン	25	2.8	0.3 -30
ジクロフェナクNa	25	1.3	0.3 -10
ロキソプロフェンNa	60	3.4[b]	0.3 -30[b]
イブプロフェン	200	80	10 -300

a)ロキソプロフェンナトリウムの代謝活性物
b)ロキソプロフェン-SRS[a]としての濃度

6）軟骨代謝に対する作用（*in vitro*）[49)]

変形性膝関節症患者由来の軟骨片にセレコキシブ 0.1、1、10μM を添加後 7 日間インキュベーションし、軟骨代謝に対する影響を検討した。その結果、セレコキシブは軟骨成分であるプロテオグリカンの合成を促進し、分解を抑制することにより、プロテオグリカンの総含有量を増加させた。

変形性膝関節症患者由来の軟骨代謝に対する作用（*in vitro*）



7）ニューキノロン系抗菌薬との併用 [50)]

マウスにセレコキシブ 500mg/kg 及び既存の NSAID※とニューキノロン系抗菌剤※※を併用単回経口投与し、間代性痙攣、強直性痙攣の発現及び死亡の有無を投与後 8 時間まで連続的に観察した。さらに投与後 24 時間における総死亡数を確認し、間代性痙攣、強直性痙攣及び死亡について、それぞれ実験例数あたりの発現数を求めた。その結果、セレコキシブはいずれのニューキノロン系抗菌薬との併用経口投与においても痙攣誘発作用を示さず、死亡例もみられなかったが、既存の NSAID※ではニューキノロン系抗菌薬との併用経口投与により痙攣誘発作用、死亡がみられた。

※ フェンブフェン 200mg/kg、インドメタシン 500mg/kg、ナプロキセン 500mg/kg、ロキソプロフェン Na 500mg/kg、ジクロフェナク Na 500mg/kg

※※エノキサシン 500mg/kg、ロメフロキサシン 1,000mg/kg、シプロフロキサシン 1,000mg/kg、レボフロキサシン 1,000mg/kg

セレコキシブ及び既存の NSAID とニューキノロン系抗菌薬との併用による痙攣誘発作用

薬　剤		ニューキノロン系抗菌薬											
		エノキサシン 500mg/kg			ロメフロキサシン 1,000mg/kg			シプロフロキサシン 1,000mg/kg			レボフロキサシン 1,000mg/kg		
		CL	TN	L	CL	TN	L	CL	TN	L	CL	TN	L
セレコキシブ	500mg/kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
フェンブフェン	200mg/kg	6	5	6	6	6	6	6	3	6	1	1	1
インドメタシン	500mg/kg	6	4	5	5	5	5	5	1	5	0	0	0
ナプロキセン	500mg/kg	6	6	6	6	6	6	5	2	5	5	2	5
ロキソプロフェンNa	500mg/kg	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0
ジクロフェナクNa	500mg/kg	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

6例あたりの発現数　　CL：間代性痙攣、TN：強直性痙攣、L：死亡

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

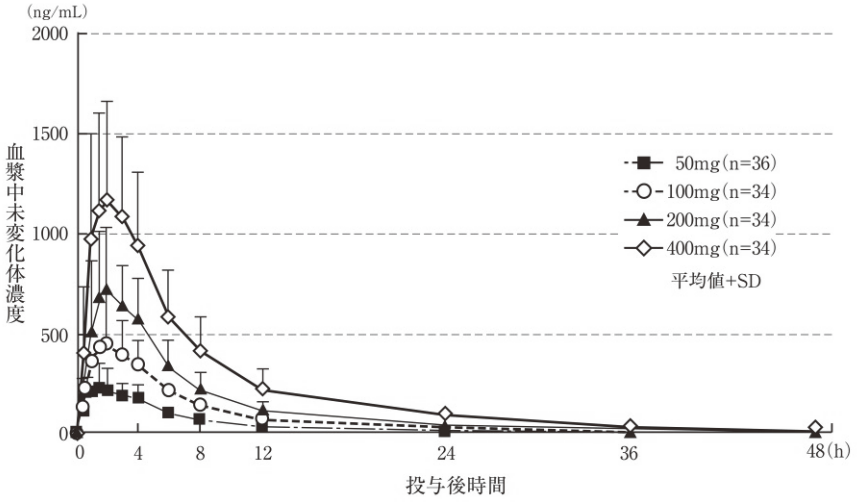
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における薬物動態

① 単回投与試験 [19)]

健康成人男女 36 例(20～36 歳)に、本剤 50、100、200、400mg を空腹下単回経口投与したとき、血漿中濃度は投与約 2 時間後に最高血漿中濃度(C_{max})に達した後、約 5～9 時間の半減期($t_{1/2}$)で消失し、C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面(AUC)は高用量で用量比より低い比率で上昇した。

健康成人男女にセレコキシブを空腹下単回経口投与したときの
血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ



用量 (mg)	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng・h/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)
50	36	2.1±1.3	286.89±100.39	5.3±2.4	1537.60± 534.39	1631.44± 540.19
100	34	2.2±1.4	552.59±212.15	6.7±3.2	3329.88±1147.26	3428.92±1149.84
200	34	2.1±0.9	814.81±303.04	7.8±3.5	5666.04±1701.05	5832.32±1674.54
400	34	2.0±0.9	1296.49±457.68	9.2±4.1	10430.72±3600.74	10788.73±3793.44

AUC_t：最終観測時点までの血漿中未変化体濃度－時間曲線下面積　　平均値±SD

AUC_{inf}：無限時間まで外挿した血漿中未変化体濃度－時間曲線下面積

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、抜歯後の消炎・鎮痛〉

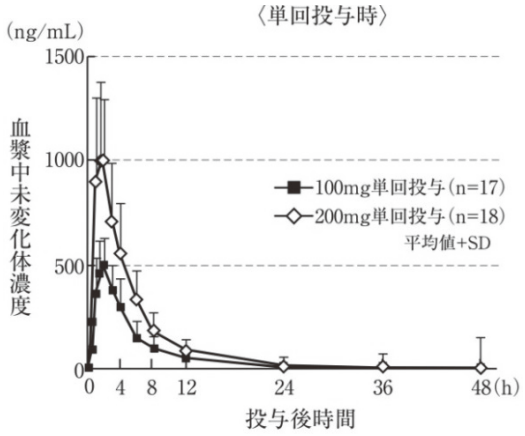
通常、成人にはセレコキシブとして初回のみ 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg として 1 日 2 回経口投与する。なお、投与間隔は 6 時間以上あけること。

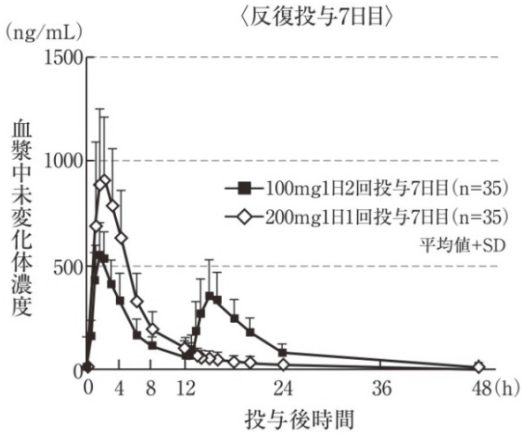
頓用の場合は、初回のみ 400mg、必要に応じて以降は 200mg を 6 時間以上あけて経口投与する。ただし、1 日 2 回までとする。

②反復投与試験 [20]

健康成人男性 35 例(20～40 歳)に、本剤 100mg 又は 200mg を食後単回経口投与し、7 日間以上休薬後、2 群 2 時期のクロスオーバー法により本剤 100mg を 1 日 2 回又は 200mg を 1 日 1 回、7 日間食後反復経口投与した。血漿中濃度は、いずれの用法・用量においても投与 7 日目までに定常状態に到達し、また、反復投与による蓄積性は認められなかった。定常状態において、100mg の 1 日 2 回経口投与と 200mg の 1 日 1 回経口投与の量的なバイオアベイラビリティは生物学的に同等であった。

健康成人男性にセレコキシブを食後経口投与したときの 血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ





注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

用法・用量、検査日	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{12h} (ng・h/mL)	AUC_{24h} (ng・h/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)
100mg 単回投与	17	1.9±0.8	573.92±121.21	4.1±1.1	2353.19± 562.70	2702.62±741.05	2739.05± 797.11
100mg 1 日 2 回反復投与 7 日目	35	1.8±0.8	607.35±122.06	－	2651.84± 781.35	5032.83±1407.54	－
200mg 単回投与	18	1.9±1.2	1182.24±295.62	3.8±1.0	4735.96±1392.67	5332.01±1748.39	5392.60±1820.69
200mg 1 日 1 回反復投与 7 日目	35	1.9±0.8	1107.75±258.13	5.5±2.4	4663.37±1431.75	5142.67±1670.91	5305.81±1767.90

AUC_{inf}：無限時間まで外挿した血漿中未変化体濃度－時間曲線下面積　　平均値±SD、－：算出せず

(3) 中毒域

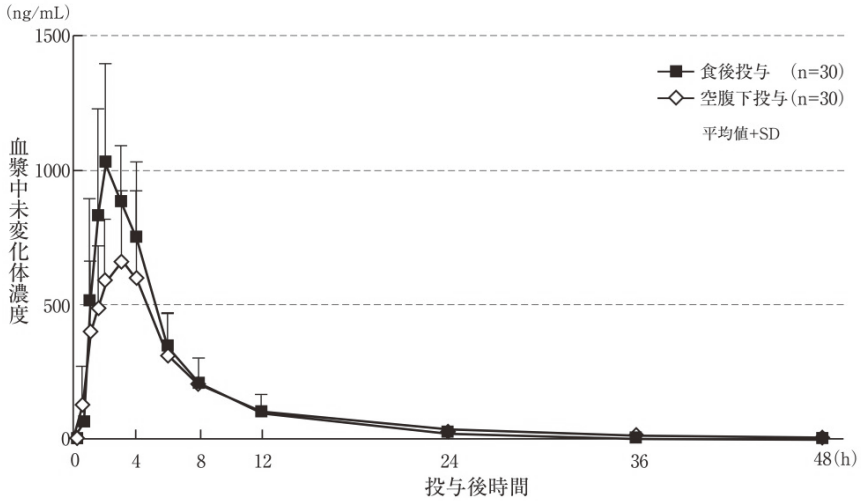
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 [51)]

健康成人男性 30 例(20～30 歳)に、本剤 200mg をクロスオーバー法により空腹下及び食後(約 500kcal、脂肪含有量約 20g)に単回経口投与したとき、食後投与時の C_{max} は 1.5 倍に上昇したが、AUC は影響を受けなかった。

健康成人男性にセレコキシブ 200mg を
空腹下もしくは食後に単回経口投与したときの
血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ



注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

条件	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng・h/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)
空腹下投与	30	2.6±1.2	767.79±257.03	9.5±4.8	5228.69±1782.88	5423.51±1789.17
食後投与	30	2.2±0.7	1142.00±300.55	4.5±1.4	5838.58±1853.45	5926.59±1866.93
食後投与/ 空腹下投与 a)	－	－	1.53	－	1.12	－
		－	1.39-1.69	－	1.08-1.17	－

a)上段は幾何平均比、下段は 90%信頼区間　　－：検討せず

AUC_t：最終観測時点までの血漿中未変化体濃度－時間曲線下面積 AUC_{inf}：無限時間まで外挿した血漿中未変化体濃度－時間曲線下面積

平均値±SD

2）併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者 609 例に、本剤 25～300mg を 1 日 2 回、食後反復投与したときの血漿中濃度値 1,160 点を収集した。定常状態を仮定して 1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルを使用し、解析した[48]。

(2) 吸収速度定数

1.62±0.275 /時間(平均値±SE)：

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者、定常状態[52]

		セレコキシブ投与量	バイオアベイラビリティ
雄性ラット		2～10mg/kg	83.6～108.3%
雄性イヌ	EM 群 a)	1～10mg/kg	50.9～ 69.0%
	PM 群 b)		59.7～ 85.0%

a)血漿中未変化体の消失の早い個体(extensive metabolizer) b)血漿中未変化体の消失の遅い個体(poor metabolizer)

(3) 消失速度定数

0.088～0.192/時間：健康成人、単回経口投与時[19, 20, 51, 53]

(4) クリアランス

21.2±0.551L/時間(平均値±SE)：

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者、定常状態、経口投与時のクリアランス[52]

(5) 分布容積

335±33.5L(平均値±SE)：

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者、定常状態、経口投与時の見かけの分布容積[52]

(6) その他

該当資料なし

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

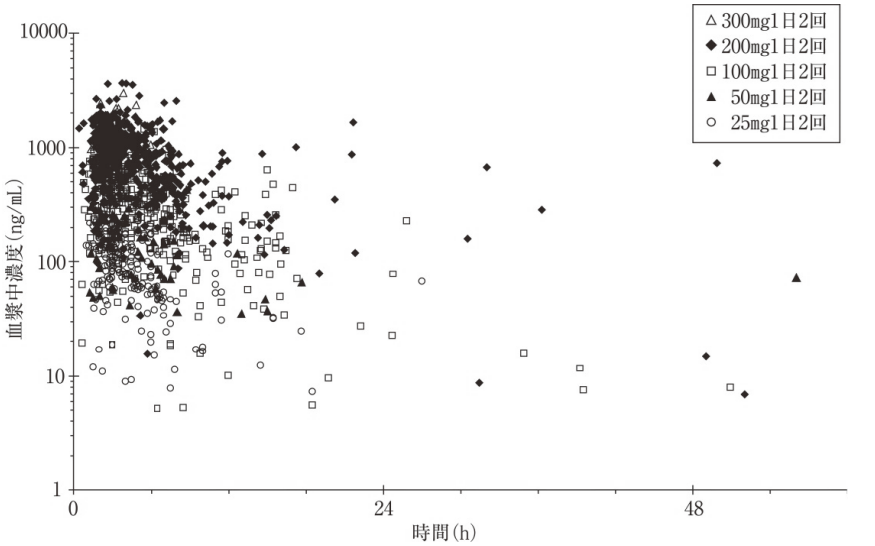
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者における薬物動態[52)]

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者609 例(男性116 例、女性493 例、23～94 歳)に本剤25～300mg を1日2回、食後反復投与したときの血漿中濃度値1,160 点を用いた母集団薬物動態解析の結果、定常状態における経口クリアランス(CL/F)及び見かけの分布容積(Vd/F)の母集団平均(個体間変動)は、それぞれ21.2L/h(約42%)及び335L(約77%)と推定された。また、年齢及び体重はCL/F の、血清アルブミン濃度はVd/F の変動要因であると推察された。

関節リウマチ患者あるいは変形性膝関節症患者にセレコキシブ 25～300mg を
1 日 2 回反復経口投与したときの投与 2～12 週目における血漿中未変化体濃度



4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考＞(ラット、イヌ)[54)] 雄性ラット、雄性イヌに対し、セレコキシブの絶対バイオアベイラビリティは次のとおりであった。

(2) 吸収率（外国人データ）[55)]

セレコキシブの吸収率は不明であるが、未変化体として吸収された後に肝臓でのみ代謝を受け、糞中に排泄された代謝物はすべて胆汁を介して排泄されたものであると仮定すると、健康成人男性に ^{14}C-セレコキシブ 300mg を単回経口投与したときの尿及び糞中代謝物排泄率から、ヒトにおける吸収率は 73%程度と推定される。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

(3) 吸収部位

該当資料なし

＜参考＞(イヌ)[56)]

雌イヌの十二指腸、空腸及び結腸に直接セレコキシブ 10mg/kg を投与したときの投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積(AUC_{24h})は、いずれも経口投与時とほぼ同程度の値を示し、いずれの部位に投与した場合も同程度の割合で吸収された。

雌イヌにセレコキシブ 10mg/kg を経口投与又は消化管内投与したときの
セレコキシブの薬物動態パラメータ

投与経路	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24h} (μg・h/mL)
経口(胃内)	1.62±0.36	0.688±0.277	10.3±2.0
十二指腸	1.46±0.20	1.13±0.63	9.69±1.57
空　腸	1.06±0.21	2.25±1.92	9.37±0.97
結　腸	0.789±0.118	8.50±2.02	10.0±0.9

各 n=4、平均値±SE

(4) 腸肝循環

該当資料なし

＜参考＞(ラット)[57)]

雄ラットに ^{14}C-セレコキシブ 2mg/kg を単回経口投与したときに得られた胆汁を別の雄ラットの十二指腸内に投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中(20.9%)及び尿中(2.3%)への排泄率の和から、少なくとも投与した胆汁中の放射能の 23.1%が再吸収されることが示唆された。一方、雄ラットに ^{14}C-セレコキシブ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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞(ラット)[58)]

雄ラットに ^{14}C-セレコキシブ 2mg/kg を単回経口投与したとき、脳内放射能濃度は投与後 1 時間に最高値を示し、血漿中放射能濃度と同程度であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞(ラット)[59)]

妊娠 14 日目のラットに ^{14}C-セレコキシブ 2mg/kg を単回経口投与したとき、胎児内放射能濃度は投与後 8 時間に最高値を示し、母体血漿中濃度の約 2 倍であった。母体の全組織及び胎児において、投与後 24 時間の放射能濃度は最高値の 30～40%に減少した。

妊娠 14 日目のラットに ^{14}C-セレコキシブ 2mg/kg を単回経口投与したときの
母体組織及び胎児内放射能濃度

組　織	組織内放射能濃度(μg eq./g)		
	1 時間	8 時間	24 時間
血　漿	0.410±0.080	0.223±0.038	0.195±0.036
乳　腺	1.525±0.487	2.400±0.098	0.843±0.275
子　宮	0.806±0.178	1.041±0.066	0.401±0.094
卵　巣	1.677±0.525	2.479±0.084	0.877±0.272
胎　盤	0.939±0.291	1.140±0.168	0.480±0.145
羊　水	0.018±0.003	0.024±0.005	0.007±0.002
胎　児	0.376±0.096	0.485±0.066	0.187±0.061

各 n=3、平均値±SD

(3) 乳汁への移行性

(外国人データ)

授乳中の女性にセレコキシブ100mg を1 日2 回、合計4 回経口投与したとき、乳汁中にセレコキシブが検出された(最終投与4.75 時間後の乳汁中濃度：101～133ng/mL、AUC0-∞：1445～1751μg/L・h)[60]。また、授乳中の女性 2 例にセレコキシブ 200mg を単回経口投与したとき、乳汁中にセレコキシブが検出 された(AUC_{0-8} から算出した 8 時間の乳汁中濃度：平均 66ng/mL)[61]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞(ラット)[58]

雄ラットに ^{14}C-セレコキシブ 2mg/kg を単回経口投与したとき、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た。多くの組織における放射能濃度は血漿中濃度より高く、特に、胃、小腸等の消化管、肝臓、副腎及び骨髄等に比較的高濃度の放射能分布が認められた。いずれの組織においても消失は速やかであり、投与後 72 時間には消化管及び肝臓にわずかな放射能が存在するのみで、残留性は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)[62]

In vitro 及び *ex vivo* における検討の結果、本剤の血漿蛋白結合率は約 97%であり、主としてアルブミンに、ついで α_1-酸性糖蛋白質に結合することが示された。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

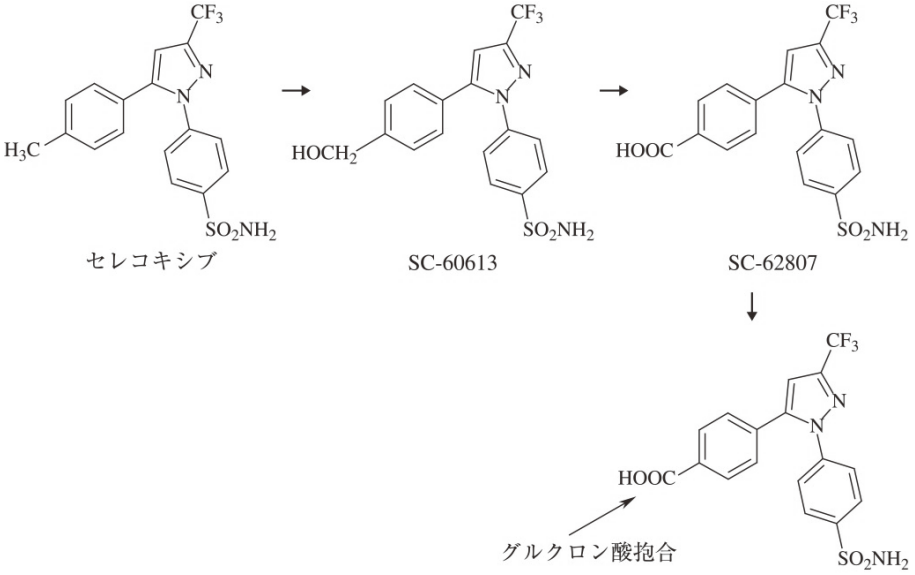
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

In vitro において、ヒト肝ミクロソームにより代謝され、芳香環メチル基が水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 を生成した[63)]。

(外国人データ)[55)]
健康成人男性に ^{14}C-セレコキシブ 300mg を単回経口投与したとき、血漿、尿及び糞中に代謝物として SC-60613、SC-62807、及び SC-62807 の 1-*o*-グルクロン酸抱合体が検出された。主代謝物は血漿、尿及び糞中のいずれにおいても SC-62807 であった。

ヒトにおけるセレコキシブの推定代謝経路



注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率

1) 代謝酵素 [63,64]

ヒト肝 S9、肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、セレコキシブの代謝に主として関与するヒト CYP 分子種は CYP2C9 であることが示された。また、CYP2C9 より寄与は小さいものの CYP3A4 の関与する可能性も示された。

2) 酵素阻害作用 [65]

肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いて、主要な 5 種のヒト CYP 分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)に特異的な基質の代謝活性に及ぼすセレコキシブの影響を検討した。CYP2D6 に対する見かけの Ki 値は 4.19μM であり、他の分子種に対する値 (CYP1A2 については IC_{50} 値) は 17.8μM(CYP2C19)～134μM(CYP1A2)であった。したがって、CYP2D6 の代謝活性に対するセレコキシブの阻害作用は比較的強く、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の代謝活性に対する阻害作用は弱いことが示唆された。

3) 代謝酵素の遺伝多型の影響

セレコキシブのヒトにおける主代謝酵素である CYP2C9 には遺伝多型が存在し、Ile^{359}→Leu^{359}のアミノ酸置換により薬剤によっては代謝速度が低下する場合がある。

日本人 218 例を対象とした CYP2C9 の研究では、Ile^{359}→Leu^{359} のホモ接合体(CYP2C9*3/*3)は存在しなかったが、Leu^{359} のヘテロ接合体(CYP2C9*1/*3)は 218 例中 9 例(4.1%)存在した [66]。

CYP2C9 の遺伝多型(CYP2C9*3)の影響として、セレコキシブを単回又は反復投与したとき、CYP2C9 のヘテロ接合体(Ile^{359}→Leu^{359}、CYP2C9*1/*3)を有する健康成人 15 例の AUC は野生型(CYP2C9*1/*1)の健康成人 137 例に比べて約 1.6 倍と高値を示した [67]。

(外国人データ)

健康成人にセレコキシブ 100mg を単回投与したとき、CYP2C9*1/*1(4 例)と比較し、CYP2C9*3/*3(3 例)の AUC は約 3 倍高値を示し [68]、また、健康成人にセレコキシブ 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、CYP2C9*1/*1(7 例)と比較し、CYP2C9*3/*3(3 例)の C_{max} は約 4 倍、AUC は約 7 倍高値を示した [69]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ) [55]

ヒトにおける初回通過効果の有無は不明であるが、健康成人男性に ^{14}C-セレコキシブ 300mg を単回経口投与したとき、投与後 0.5 時間における血漿中未変化体濃度の血漿中放射能濃度に対する比は約 84%であり、初回通過効果を受けるとしてもその割合は小さいと推察された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

組換えヒト COX-1 及び COX-2 に対して、セレコキシブの 2 種の代謝物 SC-60613 及び SC-62807 は、いずれも 100μM の濃度で両 COX に対して 50%以上の阻害を示さなかった(IC_{50}＞100μM)[70]。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中

(2) 排泄率

(外国人データ)[55]

健康成人男性にセレコキシブを投与したときの未変化体の尿及び糞中排泄率は低く(～3%)、セレコキシブのクリアランスは主として代謝クリアランスによると推察された。

健康成人男性に ^{14}C-セレコキシブ 300mg を空腹下単回投与したときの、血漿、尿及び糞中に COX-1 及び COX-2 阻害活性を示さない代謝物が 3 種類同定され、血漿中には主として未変化体が存在していた。また、放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ用量の約 27%及び約 58%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 加齢の影響（外国人データ）[71]

健康高齢男女 24 例(男性 12 例、女性 12 例、66～83 歳)及び非高齢男女 24 例(男性 11 例、女性 13 例、19～48 歳)に、本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与(1 日目：空腹下単回投与、2 日目：休薬、3～9 日目：1 日 2 回食後投与、10 日目：空腹下単回投与)したとき、非高齢男女に対する健康高齢男女の C_{max} 及び AUC_{12h} はいずれも幾何平均比で約 170%と高値を示した。また、非高齢男女に対する健康高齢男女の C_{max} 及び AUC_{12h} は、男性でそれぞれ幾何平均比で約 120%及び約 130%、女性でいずれも約 220%と高値を示し、加齢の影響は女性で顕著に認められた。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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〉

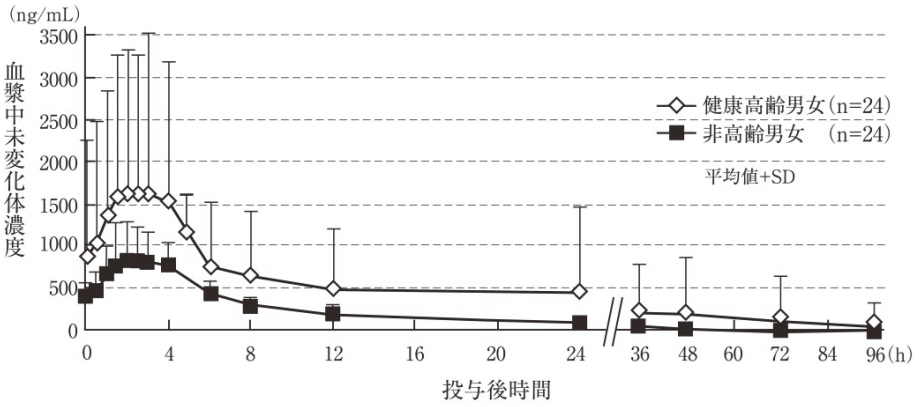
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

健康高齢男女あるいは非高齢男女(外国人)に
セレコキシブ 200mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき
の 10 日目の血漿中未変化体濃度及び薬物パラメータ



対象	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{12h} (ng・h/mL)
非高齢男女	24	2.72±0.97	973.21± 445.28	11.25±3.71	5870.92± 2028.51
健康高齢男女	24	2.41±1.03	1808.04±1872.48	12.43±2.56[a)]	11851.88±13360.06
非高齢男性	11	2.93±0.88	1088.91± 526.84	10.74±2.97	6440.27± 2138.10
非高齢女性	13	2.54±1.03	875.31± 355.07	12.02±4.60	5389.15± 1878.47
健康高齢男性	12	2.62±1.09	1254.17± 306.10	11.49±2.59	8238.00± 2644.83
健康高齢女性	12	2.21±0.96	2361.92±2562.83	17.77±7.43	15465.76±18377.13

a)n=23　　平均値±SD

(2) 肝障害患者における薬物動態（外国人データ）[72)]

軽度肝障害患者 12 例(Child-Pugh Class A、40～61 歳)、中等度肝障害患者 11 例(Child-Pugh Class B、40～63 歳)及び健康成人 23 例(32～61 歳)に、本剤 100mg を 1 日 2 回反復経口投与(1 日目：空腹下単回投与、2～3 日目：休薬、4～7 日目：1 日 2 回食後投与、8 日目：空腹下単回投与)したところ、軽度肝障害患者の AUC は健康成人に比べて幾何平均比で約 130%、中等度肝障害患者では約 270%と高値を示し、障害の程度に依存して増加した。(「VIII.6.(3)肝機能障害患者」の項参照)

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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〉

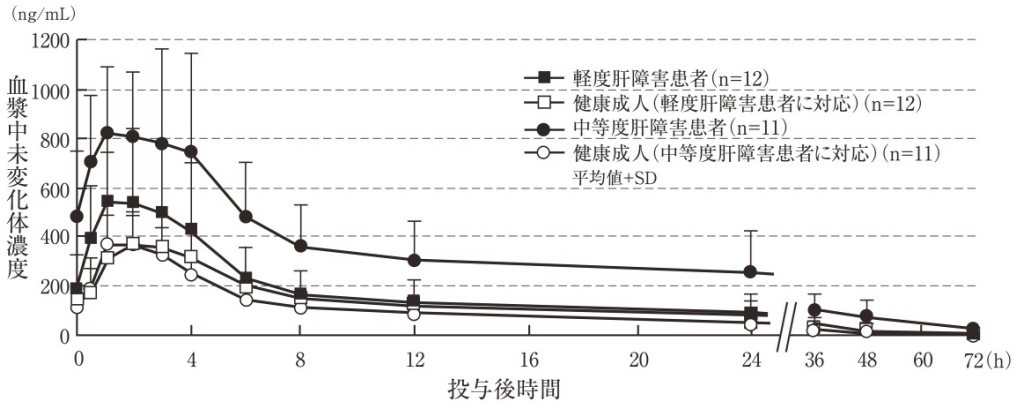
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

肝障害患者あるいは健康成人(外国人)に
セレコキシブ 100mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの
8 日目の血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ



対　象	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{12h} (ng・h/mL)
健康成人 a)	12	2.08±0.900	421.75±133.550	10.35±2.722 c)	2574.82± 840.665
軽度肝障害患者	12	1.92±0.900	627.92±293.100	11.03±3.498	3518.25±1869.173
健康成人 b)	11	1.91±0.701	424.82±142.890	10.65±3.086 d)	2287.66± 761.837
中等度肝障害患者	11	2.00±1.095	951.55±349.566	13.56±5.513	6458.10±2679.646

a)軽度肝障害患者の対照　b)中等度肝障害患者の対照　c)n=11　d)n=10　平均値±SD

(3) 腎障害患者における薬物動態（外国人データ）[73, 74]

慢性腎障害患者 22 例(糸球体濾過率 35～60mL/分、43～78 歳)に、本剤 200mg を 1 日 2 回、7 日間食後反復経口投与(7 日目のみ空腹下単回投与)したときの C_{max} 及び AUC を他試験で得られた健康成人のデータと比較したところ、それぞれ健康成人の 0.4～0.7 倍及び 0.4～1.3 倍であり、いずれも大きな差はなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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〉

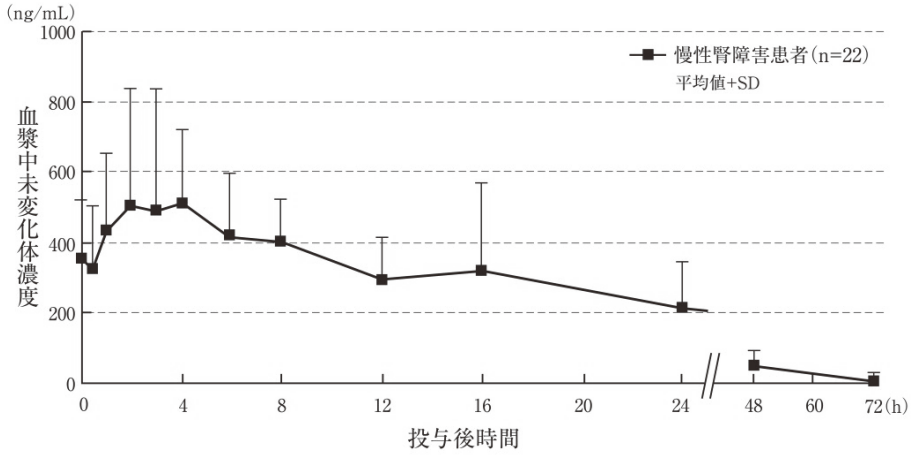
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

慢性腎障害患者(外国人)にセレコキシブ 200mg を 1 日 2 回
反復経口投与したときの 7 日目の血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ



対象	例数	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{72h} (ng・h/mL)
慢性腎障害患者	22	5.40±4.65	702.8±301.9	13.10±6.79	12654±5033

平均値±SD

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告
外国において、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2 選択的阻害剤等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは使用期間とともに増大する可能性があると報告されている。[7.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.3、17.3.1 参照]

(解説)

外国で実施された大腸ポリープ切除患者でその再発予防(本邦での本剤の効能又は効果ではない)を検討した臨床試験において、本剤 200mg 1 日 2 回又は 400mg 1 日 2 回を約 3 年間連日投与したところプラセボと比較して、心血管系血栓塞栓性事象の発現に用量相関的な増加(プラセボに対するリスク比：本剤 200mg 投与群 2.6、本剤 400mg 投与群 3.4)が認められている [18)]。また、他の COX-2 選択的阻害剤(ロフェコキシブ)の外国において実施された大腸ポリープ長期予防投与試験結果より、重篤な心血管系血栓塞栓性事象発現のリスクがプラセボと比較して増加することが示されている [75)]。さらにイブプロフェンやナプロキセン等の本剤よりも COX-2 選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤の安全性データに関する外国での研究報告 [76,77)] 等においても心血管系血栓塞栓性事象発現リスクの増加がみられている。このように、COX-2 選択的阻害 剤や COX-2 選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤の投与により、投与期間及び投与量に依存した心血 管系血栓塞栓性事象発現のリスクが否定できないことから設定した。

なお、慢性疾患に対する国内全臨床試験(本剤 25～400mg を 1 日 2 回、最長 52 週投与)における重篤な心血管系血栓塞栓性事象の発現率は、0.1%(2/2,398 例、脳血管障害及び血栓(症))であった。また、急性疾患に対する国内臨床試験では、重篤な心血管系血栓塞栓性事象の発現は見られず、心臓障害及び脳出血は認められなかった(「8. ◆副作用頻度一覧表等 1)④心血管系有害事象の発現率」の項参照)。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 アスピリン喘息(非ステロイド性消炎・鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者［重症喘息発作を誘発するおそれがある。］［9.1.6 参照］
2.3 消化性潰瘍のある患者［消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。］［9.1.4 参照］
2.4 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］
2.5 重篤な腎障害のある患者［9.2.1 参照］
2.6 重篤な心機能不全のある患者［プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。］［9.1.2 参照］
2.7 冠動脈バイパス再建術の周術期患者［外国において、類薬で心筋梗塞及び脳卒中の発現が増加するとの報告がある。］［9.1.1 参照］
2.8 妊娠末期の女性［9.5.1 参照］

(解説)

2.1 国内臨床試験において本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴のある患者への本剤の投与経験はないが、一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者を禁忌として設定した。また、本剤は骨格にスルホンアミド基($R\text{-}SO_2\text{-}NH_2$)を有しているため、スルホンアミドに対して過敏症の既往歴のある患者も禁忌として設定した。
主なスルホンアミドを次に示す。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

主なスルホンアミド（一般名）

サルファ剤/ST 合剤
サラゾスルファピリジン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム
利尿薬/利尿薬との配合剤
アセタゾラミド、アゾセミド、インダパミド、トラセミド、トリクロルメチアジド、トリパミド、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、ベンチルヒドロクロロチアジド、メチクラン※、メフルシド、ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン・カルバゾクロム※
利尿薬と ARB の配合剤
イルベサルタン・トリクロルメチアジド、カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド、バルサルタン・ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド
SU 剤/SU 剤との配合剤（糖尿病治療薬）
アセトヘキサミド、グリクラジド、グリクロピラミド、グリベンクラミド、グリメピリド、クロルプロパミド※、 ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド
皮膚潰瘍治療薬
スルファジアジン、スルファジアジン銀

※本邦未承認薬

2.2 アスピリン喘息は、プロスタグランジン合成阻害作用を有するアスピリン及び非ステロイド性消炎・鎮痛剤により誘発される気管支喘息である。国内臨床試験において、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者への本剤の投与経験はないが、本剤も非ステロイド性消炎・鎮痛剤でありプロスタグランジン合成阻害作用を有する薬剤であるため、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者では、喘息発作を誘発するおそれがあることから禁忌として設定した。

2.3 外国での臨床試験[78]及び市販後の安全性情報で消化性潰瘍、出血及び穿孔が報告されている。消化性潰瘍のある患者に投与した場合、消化性潰瘍を悪化させるおそれがあることから禁忌として設定した。

2.4 国内臨床試験において、重篤な肝障害のある患者への本剤の投与経験はないが、他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤では重篤な肝障害のある患者に投与した場合、肝障害を悪化させるおそれがあるため禁忌に設定されている。本剤も非ステロイド性消炎・鎮痛剤であり、同様のおそれがあることから禁忌として設定した。

2.5 非ステロイド性消炎・鎮痛剤では、プロスタグランジンの生合成阻害作用によって腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留をおこし、腎障害を悪化又は再発させることが知られている。国内臨床試験において、重篤な腎障害のある患者への本剤の投与経験はないが、他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤では重篤な腎障害のある患者に投与した場合、腎障害を悪化させるおそれがあるため禁忌に設定されている。本剤も非ステロイド性消炎・鎮痛剤であり、同様のおそれがあることから禁忌として設定した。

2.6 国内臨床試験において、重篤な心機能不全のある患者への本剤の投与経験はないが、他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤では重篤な心機能不全のある患者に投与した場合、プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留により心機能不全を悪化させるおそれがあるため禁忌に設定されている。本剤も非ステロイド性消炎・鎮痛剤であり、同様のおそれがあることから禁忌として設定した。

2.7 外国での臨床試験において、他の COX-2 選択的阻害剤(バルデコキシブ※)を冠動脈バイパス再建術の周術期患者へ投与した場合に、心筋梗塞及び脳卒中の発現率が増加することが報告されている[79]。本剤も COX-2 選択的阻害剤であり、同様のおそれがあることから禁忌として設定した。

2.8 妊娠末期のマウス[80]及びヒツジ[81]に本剤を投与した動物実験において、プロスタグランジン合成阻害によると考えられる胎児の動脈管収縮が報告されており、他のプロスタグランジン合成阻害剤と同様に胎児の動脈管早期閉鎖を引き起こす可能性が否定できないことから禁忌として設定した。
※本邦未承認薬

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留め、長期にわたり漫然と投与しないこと。［1.参照］

8.2 本剤の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること。［1.、9.1.1 参照］

8.3 本剤には血小板に対する作用がないので、心血管系疾患予防の目的でアスピリンの代替薬として使用しないこと。抗血小板療法を行っている患者については、本剤投与に伴い、その治療を中止してはならない。

8.4 国内で患者を対象に実施した臨床試験では COX-2 に対して選択性の高い本剤と選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤による消化管の副作用発現率に差は認められなかった。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者への投与に際しては副作用の発現に十分な観察を行うこと。［17.1.2、18.3 参照］

8.5 肝不全、肝炎、AST、ALT、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.5 参照］

8.6 急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されているので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.7 参照］

8.7 本剤の投与により、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が発現するおそれがあり、多くの場合、これらの事象は投与開始後 1 カ月以内に発現しているので、治療初期には特に注意すること。［11.1.8 参照］

8.8 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

・定期的あるいは必要に応じて臨床検査(尿検査、血液検査、腎機能検査、肝機能検査、心電図検査及び便潜血検査等)を行うこと。

・消炎・鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。

8.9 急性疾患(手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

・急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、投与すること。

・原則として長期投与を避けること。

・原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。

・初回の投与量が 2 回目以降と異なることに留意し、患者に対し服用方法について十分説明すること。

8.10 本剤で報告されている薬理作用により、感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症の発現に十分に注意し慎重に投与すること。

8.11 浮動性めまい、回転性めまい、傾眠等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

(解説)

8.1 外国で実施された大腸ポリープ切除患者でその再発予防(本邦での本剤の効能又は効果ではない)を検討した臨床試験において、本剤 200mg 1 日 2 回又は 400mg 1 日 2 回を約 3 年間連日投与したところ、プラセボと比較して、心血管系血栓塞栓性事象の発現に用量相関的な増加が認められている [18]。また、本剤を含む非ステロイド性消炎・鎮痛剤では、投与期間及び投与量に依存した心血管系血栓塞栓性事象発現のリスクが否定できないことから設定した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

8.2 外国において、本剤を含む COX-2 選択的阻害剤等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が発現するおそれがあると報告されている[18,75,76]ことから設定した。本剤を投与する際には観察を十分に行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること。

8.3 アスピリンをはじめとする非ステロイド性消炎・鎮痛剤には、血小板凝集抑制作用を有する薬剤がある。しかし、外国で健康成人を対象に実施された臨床試験において、本剤 800mg を単回投与[82]及び 600mg を 1 日 2 回 8 日間反復投与(ただし 8 日目は朝投与のみ)[83]したところ、血小板凝集の低下及び出血時間の延長は認められず、本剤には血小板凝集抑制作用がないことが明らかとなった。したがって、本剤は心血管系疾患予防の目的で使用されるアスピリンの代替薬にはならないので、抗血小板療法を行っている場合は、本剤の投与に伴いその治療を中止しないこと。なお、低用量アスピリン(1 日 325mg 以下)を併用した場合、本剤のみを服用したときに比べて消化性潰瘍等の発生率が高くなることが報告されている。

8.4 外国で実施された臨床試験において、変形性関節症患者に本剤(100 又は 200mg を 1 日 2 回)又は対照薬(ジクロフェナクナトリウム 50mg を 1 日 2 回又はナプロキセン 500mg を 1 日 2 回)を 12 週間投与したところ、対照薬に比べ、本剤の内視鏡を用いた評価における上部消化管潰瘍・出血の発現率が少ない(本剤投与群：2/8,800 例、対照薬投与群：7/4,394 例、オッズ比：7.02、P=0.008)ことが認められている[84]。一方、患者を対象に実施した国内臨床試験では内視鏡を用いた評価は実施しておらず、消化管障害(症状)全体の副作用発現率は、本剤投与群と対照薬投与群(本剤よりも COX-2 選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)との間に差は認められなかったことから設定した。国内で実施した関節リウマチ患者及び変形性関節症患者を対象とした実薬対照二重盲検比較試験 2 試験(本剤 100～200mg を 1 日 2 回 4 又は 12 週間投与、内視鏡未実施)のデータを集計した結果、消化管障害(症状)全体の副作用発現率は、本剤投与群で 11.3%(86/759 例)、対照薬投与群で 11.7%(90/769 例)であった(「8. ◆副作用頻度一覧表等 1)③消化管障害(症状)の副作用発現率」の項参照)。消化管の出血・潰瘍(症状)の副作用発現率は、本剤投与群で 0.1%(1/759 例)、対照薬投与群で 1.0%(8/769 例)であった。また、関節リウマチ患者及び変形性関節症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験(本剤 100～200mg を 1 日 2 回 4 週間投与、内視鏡未実施)における消化管障害(症状)全体の有害事象発現率は、本剤投与群で 18.2%(123/675 例)、プラセボ投与群で 16.0%(66/412 例)、消化管の出血・潰瘍(症状)の有害事象発現率は、本剤投与群で 0%(0/675 例)、プラセボ投与群で 0.2%(1/412 例)であった。腰痛症患者(投与期間：4 週間)を対象とする実薬対照試験 2 試験の被験者データを集計した結果では、消化管障害(症状)全体での副作用発現率は本剤投与群で 17.2%(144/835)、対照薬(COX-2 に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)投与群で 19.3%(160/831)であった(「8. ◆副作用頻度一覧表等 1)③消化管障害(症状)の副作用発現率」の項参照)。手術後患者(投与期間：2 日間)を対象とする実薬対照試験の被験者データを集計した結果では、消化管障害(症状)全体での副作用発現率は本剤投与群で 0.4%(1/248)、エトドラク群で 1.6%(4/244)、プラセボ群で 3.2%(4/124)であった(「8. ◆副作用頻度一覧表等 1)③消化管障害(症状)の副作用発現率」の項参照)。急性疾患を対象とする国内臨床 4 試験を併合した結果では、消化管障害(症状)全体での副作用発現率は本剤投与群で 0.2%(2/861)であった。

8.5 国内臨床試験において、肝不全、肝炎、黄疸は報告されていないが、これらの事象の徴候となるような全身倦怠感、食欲不振等の症状がみられた場合や、AST、ALT、ビリルビンの増加等の臨床検査値異常があらわれた場合には、本剤の投与継続の可否について慎重に検討すること。

8.6 国内臨床試験において、急性腎障害、間質性腎炎は報告されていないが、一般に非ステロイド性消炎・鎮痛剤は、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害により、腎機能に関する有害事象が多いことから、腎機能検査、尿検査を行うなど観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン値等の異常が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討すること。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

8.7 国内臨床試験において、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)の報告はないが、関節リウマチ患者及び変形性関節症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験(本剤 100～200mg を 1 日 2 回投与)において、皮膚・皮膚付属器障害の副作用発現率はプラセボと比較して高かった(本剤投与群：6.5%、プラセボ投与群：2.2%)。また、2005 年 6 月 20～23 日に開催された CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会)において、本剤を含む選択的 COX-2 阻害剤投与により重篤な皮膚症状が起こると公表された[参1)]。これらの重篤な皮膚症状(SCAR：Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions)は主に投与開始後 1 ヵ月以内に発現していることから設定した。発疹、粘膜障害等が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.8 本剤の投与により、消化管、心、腎、肝、血液の障害等が発現することがあるため、本剤をより安全に使用するために設定した。定期的又は必要に応じて臨床検査を行い、異常が認められた場合には本剤を投与中止又は休薬するなどの適切な処置を行うこと。 本剤は消炎・鎮痛剤であり、炎症を抑えるとともに疼痛をやわらげるための対症療法として用いられるが、疼痛、炎症の原因となる軟骨・骨破壊や膝関節、股関節等の退行性変化を治療する根治療法ではない。したがって、場合によっては疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)の使用(関節リウマチの場合)及び薬物療法以外の外科的治療や理学療法等の実施も考慮すること。

8.9 急性疾患は侵襲の大きさによって様々な程度の疼痛が想定される。また、急性疼痛は、発現直後が最も程度が高く、その後比較的短期間で減衰することを特徴としている。このことから急性疼痛には、早期により有効性の期待できる用量を選択し、以降は低用量での処方を調整することが妥当とされている[参2)]。急性疾患(手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛)に本剤を用いる場合、急性炎症及び疼痛の程度により反復投与、頓用等、用法及び用量を考慮し、長期投与を避ける。また、本剤の投与は原因療法ではなく、急性炎症及び疼痛を改善する対症療法であることに留意すること。

8.10 本剤の抗炎症作用により、感染症による発熱、疼痛、炎症等の臨床症状を不顕性化するおそれがあることから設定した。感染症の発現には十分に注意し、本剤を慎重に投与すること。

8.11 慢性疾患に対する国内臨床試験(本剤 25～400mg を 1 日 2 回投与)において、本剤との関連が否定できない浮動性めまいが 0.4%(9/2,398 例)、回転性めまいが 0.1%(2/2,398 例)、傾眠が 0.9%(22/2,398 例)発現した。本剤の投与によりこれらの副作用が発現するおそれがあることから、類薬の記載を参考に設定した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管系疾患又はその既往歴のある患者(冠動脈バイパス再建術の周術期患者を除く)
［1.、2.7、8.2 参照］

9.1.2 心機能障害のある患者(重篤な心機能不全のある患者を除く)
水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある。［2.6 参照］

9.1.3 高血圧症のある患者
水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.4 消化性潰瘍の既往歴のある患者
消化性潰瘍を再発させるおそれがある。［2.3 参照］

9.1.5 非ステロイド性消炎・鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者
本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎・鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能又は効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。

9.1.6 気管支喘息のある患者(アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く)
喘息発作を誘発するおそれがある。［2.2 参照］

(解説)

9.1.1 外国で実施された大腸ポリープ切除患者でその再発予防(本邦での本剤の効能又は効果ではない)を検討した臨床試験において、本剤 200mg 1 日 2 回又は 400mg 1 日 2 回を約 3 年間連日投与したところ、心筋梗塞・脳血管障害・うっ血性心不全・狭心症の既往のある患者での心血管系事象の発現率は、本剤投与群で 8.8%、プラセボ群で 3.0%、既往のない患者では本剤投与群で 2.1%、プラセボ群で 0.7%であった [18)]。以上より、心血管系疾患又はその既往歴のある患者に本剤を含む COX-2 選択的阻害剤等を投与した場合、心筋梗塞及び脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象の発現の可能性が高まるおそれがあることから設定した。

9.1.2 非ステロイド性消炎・鎮痛剤では、プロスタグランジンの生合成阻害作用によって水、ナトリウムの貯留をおこし、心機能障害を悪化又は再発させることが知られている。本剤も非ステロイド性消炎・鎮痛剤であり、そのおそれがあることから設定した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

9.1.3 非ステロイド性消炎・鎮痛剤では、プロスタグランジンの生合成阻害作用によって水、ナトリウムの貯留をおこし、血圧を上昇させることが知られている。本剤も非ステロイド性消炎・鎮痛剤であり、そのおそれがあることから設定した。なお、慢性疾患に対する国内臨床試験(本剤 25～400mg を 1 日 2 回投与)において、高血圧症を合併している患者と合併していない患者での高血圧及び高血圧の悪化の有害事象発現率は、それぞれ 0.9%(5/533 例)及び 0.4%(7/1,865 例)であった。

9.1.4 国内臨床試験において、消化管障害の副作用(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、メレナ、出血性胃潰瘍)が発現しており、また、消化性潰瘍の既往歴のある患者では消化性潰瘍を再発させるおそれがあることから設定した。なお、慢性疾患に対する国内臨床試験(本剤 25～400mg を 1 日 2 回投与)において、消化性潰瘍及び出血性疾患の既往歴のある患者とない患者の消化管障害の有害事象発現率は、それぞれ 24.0%(30/125 例)及び 20.7%(471/2,273 例)であった。

9.1.5 平成 10 年 2 月 3 日付の厚生省(現 厚生労働省)医薬安全局安全対策課事務連絡により、非ステロイド性消炎・鎮痛剤の添付文書に本項目を記載するよう指示があったため、この事務連絡に基づき設定した。

9.1.6 気管支喘息患者には本剤でも禁忌として設定しているアスピリン喘息患者が潜在的に含まれている可能性があるため、気管支喘息患者に非ステロイド性消炎・鎮痛剤を投与する場合にも注意が必要と考えられる。本剤も非ステロイド性消炎・鎮痛剤であり、そのおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。腎障害を悪化させるおそれがある。[2.5 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者(重篤な腎障害のある患者を除く)

腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。

(解説)

非ステロイド性消炎・鎮痛剤では、プロスタグランジンの生合成阻害作用によって腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留をおこし、腎障害を悪化又は再発させることが知られている。 慢性疾患に対する国内臨床試験(本剤 25～400mg を 1 日 2 回投与)において、有害事象発現率は、腎疾患を合併している患者で 46.8%(145/310 例)、合併していない患者で 41.2%(861/2,088 例)であり、腎疾患合併 の有無による著しい違いは認められなかったが、本剤も非ステロイド性消炎・鎮痛剤であり、腎障害を悪化させるおそれがあることから設定した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。肝障害を悪化させるおそれがある。［2.4 参照］
9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)
用量を減らすなど慎重に投与すること。血中濃度が高くなるとの報告がある。［16.6.2 参照］

(解説)

9.3.2 外国での臨床試験において、肝障害患者及び健康成人に本剤 100mg を 1 日 2 回食後 5 日間反復投与(5 日目は朝投与のみ)したところ、軽度肝障害患者(Child-Pugh Class A)12 例の AUC は健康成人 12 例に比べて約 1.3 倍に、中等度肝障害患者(Child-Pugh Class B)11 例では約 2.7 倍に上昇した [72]ことから設定した。本剤を肝機能障害患者(重症を除く)に投与する際には、必要に応じて用量を減らすなど慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
9.5.1 妊娠末期の女性
投与しないこと。妊娠末期のマウス [80]及びヒツジ [81]への投与において、胎児の動脈管収縮が報告されている。［2.8 参照］
9.5.2 妊婦(妊娠末期を除く)又は妊娠している可能性のある女性
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こと。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤(経口剤、坐剤)を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常(核内倍加細胞の増加)が、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。

(解説)

9.5.1 プロスタグランジン合成抑制作用を有する薬剤は、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いる [85,86]。また、ラットでは、セレコキシブ投与による出生児の動脈管収縮は示唆されなかったが、マウス [80]及びヒツジ [81]胎児を用いた実験において、セレコキシブが胎児の動脈管を収縮させることが報告されている。同様の所見がヒトでも認められるかは不明だが、他のプロスタグランジン合成阻害剤と同様に、動脈管早期閉鎖を引き起こす可能性が否定できないため、妊娠末期の女性には本剤を投与すべきでないとし、「**2. 禁忌内容とその理由**」の項及び本項にその旨を記載した。

9.5.2 チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)株を用いて、染色体異常誘発能を指標にセレコキシブの遺伝毒性を検討したところ [87]、細胞毒性が認められる濃度で核内倍加細胞の増加が認められた。また、ラットでの初期胚発生への影響に関する試験 [88]において着床後死亡数の増加が、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 [89]において死産児数の増加が認められた。これらの毒性は、COX 阻害によりプロスタグランジン合成が阻害される結果、着床及び妊娠の維持に影響したものとして非ステロイド性消炎・鎮痛剤で知られており、セレコキシブにおいては臨床推奨用量(400mg/day)のそれぞれ 8.4 倍、10.6 倍の曝露においてみられた毒性であった。また、ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験 [90]及びラット胎児における横隔膜ヘルニア発生に関する検討 [90]において、妊娠 6～17 日のラットに本剤を投与した際に、臨床推奨用量(400mg/day)の 9.6 倍の曝露により横隔膜ヘルニアの発生頻度の増加がみられた。さらに、ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験 [91]において臨床推奨用量(400mg/day)の 4.9 倍 [92]の曝露により母動物の妊娠 20 日以降の体重増加量に減少が認められた。
これらのデータは臨床推奨用量(400mg/day)の少なくとも 4.9 倍の曝露によりみられた毒性だが、本剤はラットにおいて胎児に移行することが示されており [59]、ヒトにおいては妊娠中の投与に関する安全性が確立されていない。以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に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使用すべきと考え設定した。

なお、非ステロイド性消炎・鎮痛剤(NSAIDs)でみられる排卵への影響、妊娠期間延長、分娩異常はセレコキシブの投与においては認められなかった。NSAIDs の症例報告より、シクロオキシゲナーゼ 2 阻害作用によると考えられる胎児の腎機能障害及び尿量低下、それに伴う羊水過少症のリスクが懸念されること、また、欧州において、妊娠中期の NSAIDs の使用により胎児動脈管早期閉鎖・収縮が起こる可能性がある旨の注意喚起が追加されたことを踏まえ、妊婦 (妊娠末期を除く)又は妊娠している可能性のある女性に投与する際には必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与する旨を記載し、注意喚起することとした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行が報告されている[60,61]。

(解説)

外国において、授乳中の女性 1 例にセレコキシブ 100mg を 1 日 2 回(計 4 回)投与したところ、最後の投与から 4.75 時間後の乳汁中濃度は 133ng/mL(左)及び 101ng/mL(右)、$AUC_{0\sim\infty}$は 1,751μg/L・h(左)及び 1,445μg/L・h(右)であったとの報告がある[60]。また、外国において授乳中の女性 5 例にセレコキシブ 200mg を単回又は連日投与したところ、$AUC_{0\text{-}8}$より算出した投与から 8 時間にわたる平均乳汁中濃度は 66μg/L との報告がある[61]。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児を対象とした試験は実施されておらず、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する本剤の有効性及び安全性の検討は行っていないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることから設定した。

国内臨床試験(本剤 25～400mg を 1 日 2 回投与)における有害事象発現率は、65 歳未満で 42.0%(638/1,520 例)、65 歳以上 75 歳未満で 42.1%(278/660 例)、75 歳以上で 41.3%(90/218 例)であり、65 歳以上の高齢者と非高齢者では有害事象の発現率に差は認められなかった。

外国で健康高齢者(66～83 歳)24 例及び健康非高齢者(19～48 歳)24 例に本剤 200mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したところ、定常状態における空腹下投与時の高齢者群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$(C_{max}：1,808ng/mL、$AUC_{0\text{-}12h}$：11,852ng・h/mL)は非高齢者群(C_{max}：973ng/mL、$AUC_{0\text{-}12h}$：5,871ng・h/mL)に比べて高値を示した[71]。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

7. 相互作用

10. 相互作用
本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。また、本剤は CYP2D6 の基質ではないが、CYP2D6 の阻害作用を有する。［16.4 参照］

(解説)
In vitro[64]及び *in vivo* 試験[93]の結果から、本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C9 を介して代謝されることが明らかとなっている。また、CYP2D6 の基質ではないが、CYP2D6 の阻害作用を有している[65]。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE 阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリル塩酸塩 テモカプリル塩酸塩 等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 カンデサルタンシレキセチル バルサルタン ロサルタンカリウム 等	非ステロイド性消炎・鎮痛剤(NSAID)はアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤の降圧効果を減弱させる可能性があるとの報告がある。本剤と ACE 阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。(なお、リシノプリルを併用した臨床試験では、顕著な血圧変化は認められなかったとの報告がある)	他の NSAID では、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によると考えられている。
フロセミド チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等	患者によっては他の NSAID がフロセミド及びチアジド系利尿剤のナトリウム排泄作用を低下させることが示されている。本剤と、フロセミド又はチアジド系利尿剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。	
アスピリン	本剤と低用量アスピリン(1 日 325mg 以下)を併用した場合、本剤のみを服用したときに比べて消化性潰瘍・消化管出血等の発生率が高くなることが報告されている。	アスピリンの併用により NSAID の消化性潰瘍・消化管出血等を助長させると考えられている。
抗血小板薬 クロピドグレル 等	本剤と抗血小板薬を併用した場合、本剤のみを服用したときに比べて消化管出血の発生率が高くなることが報告されている。	これらの薬剤は血小板凝集抑制作用を有するため、NSAID の消化管出血を助長させると考えられている。
リチウム ［16.7.1 参照］	リチウムの血漿中濃度が上昇し、リチウムの作用が増強するおそれがある。リチウムを使用中の患者に本剤の投与を開始又は中止するときには十分に患者をモニターすること。	機序は明らかではないが、腎排泄を阻害するためと考えられている。
フルコナゾール ［16.7.2 参照］	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強するおそれがある。フルコナゾールを使用中の患者には本剤の投与を低用量から開始すること。	CYP2C9 による本剤の代謝を阻害すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルバスタチン ［16.7.3 参照］	本剤及びフルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、本剤及びフルバスタチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2C9 による本剤の代謝を阻害するため、また本剤と同じ CYP2C9 で代謝されるためと考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン ［16.7.4 参照］	プロトロンビン時間が延長するおそれがある。海外で特に高齢者において、重篤で場合によっては致命的な出血が報告されている。ワルファリンを使用中の患者に本剤の投与を開始あるいは用法を変更する際には十分注意して観察すること。	CYP2C9 を介する代謝の競合阻害によると考えられている。
パロキセチン ［16.7.5 参照］	本剤の血漿中濃度が低下し、パロキセチンの血漿中濃度が上昇した。本剤の作用が減弱し、パロキセチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2D6 の阻害作用によると考えられている。
デキストロメトルファン ［16.7.6 参照］	デキストロメトルファンの血漿中濃度が上昇し、デキストロメトルファンの作用が増強するおそれがある。	
制酸剤 アルミニウム製剤 マグネシウム製剤 等 ［16.7.7 参照］	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかでない。

(解説)

【ACE 阻害剤　アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤】

ACE 阻害剤については、他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤と併用した場合に、腎臓におけるプロスタグ ランジン合成阻害によって降圧効果が減弱する相互作用が知られており、本剤でも同様の相互作用を来 たす可能性が否定できないことから設定した。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤については、上記 ACE 阻害剤と同様の機序による相互作用が否定でき ないことから設定した。

【フロセミド　チアジド系利尿剤】

他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤で、フロセミド又はチアジド系利尿剤を併用した場合に、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によってナトリウム排泄作用が低下する相互作用が知られており [94]、本剤でも同様の相互作用を来たす可能性が否定できないことから設定した。

【アスピリン】(外国人データ)

外国における臨床試験において、本剤 400mg を 1 日 2 回と低用量アスピリン(1 日 325mg 以下)を最長 6 ヵ月併用したところ、上部消化管潰瘍の有害事象は併用した患者では 0.7%(6/833 例)、併用していない患者 では 0.2%(5/3,154 例)発現し、併用した患者の発現率が高くなる(相対リスク 4.5、P=0.01)ことが報告され ている [95] ことから設定した。

なお、慢性疾患に対する国内臨床試験(本剤 25～400mg を 1 日 2 回投与)における消化管障害の有害事象発現率は、血栓予防を目的とした低用量アスピリン(100mg/日以下)を併用した患者では 24.4%(10/41 例)、 併用していない患者では 20.8%(491/2,357 例)であった。

【抗血小板薬】 市販後において抗血小板薬と本剤との相互作用による消化管出血の症例が集積されたことから記載した。

【リチウム】(外国人データ)
健康成人 24 例に本剤 200mg とリチウム 450mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用したところ、血漿中リチウム濃度は試験期間を通じてリチウムの安全域上限である 1.5mEq/mL を超えなかったものの、リチウムの C_{max} は約 1.16 倍、AUC は約 1.17 倍に上昇した [96] ことから設定した。機序は明らかではないが、本剤がリ チウムの腎排泄を阻害したためと考えられている。リチウム使用中の患者に本剤を投与開始又は中止する場合には、リチウムの副作用発現に備えて十分に患者を観察すること。

【フルコナゾール】(外国人データ)
健康成人 17 例にフルコナゾール 200mg を 1 日 1 回、食後 7 日間投与した後に、本剤 200mg を空腹下単回併用投与したところ、本剤の C_{max} が約 1.7 倍に、AUC が約 2.3 倍に上昇した [93] ことから設定した。これはフルコナゾールが CYP2C9 による本剤の代謝を阻害したためと考えられている。フルコナゾールを使用中の患者には本剤を低用量から開始すること。

【フルバスタチン】(外国人データ)
健康成人 15 例に本剤 200mg とフルバスタチン 20mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用投与したところ、本剤の C_{max} 及び AUC はいずれも約 1.3 倍に上昇した。また、健康成人 13 例に本剤 200mg とフルバスタチン 20mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用投与したところ、フルバスタチンの C_{max} は約 1.2 倍に上昇したが、AUC は同等であった [97]。これらはフルバスタチンが CYP2C9 による本剤の代謝を阻害したため、また本 剤と同じ CYP2C9 で代謝されるためと考えられている。以上の結果より、併用の際には本剤及びフルバ スタチンの作用増強に注意が必要であると考え設定した。

【クマリン系抗凝血剤(ワルファリン)】(外国人データ)
健康成人 12 例にワルファリンを事前投与した後に、本剤 200mg を 1 日 2 回とワルファリン 1～5mg を 1 日 1 回、7 日間併用投与したとき、本剤はワルファリンの血漿中濃度及びプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかった [98]。しかしながら、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 相互作用試験において、本剤は濃度依存的に S-ワルファリンの消失を阻害したこと [99]、また本剤とワルファリンを併用している高齢患者で CYP2C9 [63, 64, 93] を介する代謝の競合阻害 [99] によると考えられる出血時間の延長が報告されている [100] ことか ら設定した。クマリン系抗凝血剤(ワルファリン)を使用中の患者に本剤を投与開始あるいは用法変更する 場合には、十分に注意して患者を観察すること。

【パロキセチン】(外国人データ)
健康成人 18 例にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回、食後 7 日間投与した後に、本剤 200mg を空腹下単回併用投与したところ、本剤の C_{max} は約 0.7 倍に低下したが、AUC は同等であった [101]。
また、健康成人 18 例に本剤 200mg を 1 日 2 回、食後 7 日間投与した後に、パロキセチン 20mg を空腹下単回併用投与したところ、パロキセチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.8 倍に上昇した [102]。これは本剤がパロキセチンの代謝酵素である CYP2D6 を阻害したためと考えられている。以上の結果より、併用の際には本剤の作用低下及びパロキセチンの作用増強に注意が必要であることから設定した。

【デキストロメトルファン】(外国人データ)
健康成人 14 例に本剤 200mg とデキストロメトルファン 30mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用投与したところ、本剤の薬物動態はデキストロメトルファン併用により影響を受けなかったが、デキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2.4 倍及び約 2.6 倍に上昇した [103]。これは本剤がデキストロメトルファンの代謝酵素である CYP2D6 を阻害したためと考えられている。以上の結果より、併用の際にはデキストロメトルファンの作用増強に注意が必要であることから設定した。

【制酸剤】(外国人データ)
健康成人 24 例に本剤 200mg と制酸剤を空腹下単回投与したところ、併用により本剤の AUC は影響を受けなかったが、C_{max} は約 0.6 倍に低下した。以上の結果より、併用の際には本剤の作用減弱に注意が必要であることから設定した [104]。 なお、アルミニウム製剤及びマグネシウム製剤以外の他の制酸剤(炭酸カルシウム等)について、本剤との 相互作用を検討したデータはないが、それらについても注意喚起を図るため、「制酸剤：アルミニウム製剤、マグネシウム製剤等」と記載した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉
通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー、呼吸困難、血管浮腫、血管炎、気管支痙攣等の重篤な過敏症の発現が報告されている。

11.1.2 **消化性潰瘍**(0.2%)**、消化管出血**(0.1%未満)**、消化管穿孔**(頻度不明)

吐血、下血(メレナ)等の症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 **心筋梗塞、脳卒中**(いずれも頻度不明)

心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が報告されている。［1.参照］

11.1.4 **心不全、うっ血性心不全**(いずれも頻度不明)

11.1.5 **肝不全、肝炎**(いずれも頻度不明)**、肝機能障害**(0.1%未満)**、黄疸**(頻度不明)

肝不全、肝炎、AST、ALT、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されている。［8.5 参照］

11.1.6 **再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症**(いずれも頻度不明)

再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症の発現が報告されている。

11.1.7 **急性腎障害、間質性腎炎**(いずれも頻度不明)

急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されている。［8.6 参照］

11.1.8 **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎**(いずれも頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状の発現が報告されているので、発疹、粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徴候が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.7 参照］

11.1.9 **間質性肺炎**(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.1 国内臨床試験において、気管支痙攣が 1 例報告されている。ショック及びアナフィラキシーに対して初期段階で対応するために、投与中の観察を十分に行い、気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫等の初期兆候が認められた場合には直ちに投与を中止し、迅速かつ適切な処置を行うこと。

11.1.2 国内臨床試験において、胃潰瘍 3 例、十二指腸潰瘍 2 例、出血性胃潰瘍 1 例が報告されている。これらは症候がなく推移する場合もあることから、患者の状態に十分に注意し、特に下血、吐血等が認められた場合には投与を中止し、止血等の適切な処置を行うこと。 なお、高齢者、アスピリンを併用している患者、又は潰瘍、消化管出血あるいは炎症等の活動性の消化管疾患を有するか、その既往がある患者では消化管穿孔、潰瘍又は出血のリスクが高いことが知られている。

11.1.3 国内臨床試験において、心筋梗塞、脳卒中は報告されていないが、外国で実施された大腸ポリープ切除患者でその再発予防(本邦での本剤の効能又は効果ではない)を検討した臨床試験において、本剤200mg 1日2回又は400mg 1日2回を約3年間連日投与したところ、プラセボと比較して、心血管系血栓塞栓性事象の発現に用量相関的な増加が認められている[18)]。心血管系血栓塞栓性事象は致命的な経過をたどることがあるため、観察を十分に行い、これらが疑われた場合には直ちに本剤の投与を中止し、画像診断等の検査を行うと共に適切な処置を行うこと。

11.1.4 国内臨床試験において、心不全、うっ血性心不全は報告されていないが、心不全は治療が遅れると致命的な経過をたどることがあるため、心不全の徴候(チアノーゼ、呼吸困難等)があらわれた場合には、心電図、胸部 X線等の検査を直ちに行うとともに、本剤の投与を中止し、薬物治療をはじめとする適切な処置を行うこと。

11.1.5 国内臨床試験において、肝不全、肝炎、黄疸は報告されていないが、これらの事象の徴候となるような全身倦怠感、食欲不振等の症状がみられた場合や、AST、ALT、ビリルビンの増加等の臨床検査値異常があらわれた場合には、本剤の投与継続の可否について慎重に検討すること。

11.1.6 国内臨床試験において、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症は報告されていないが、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態に十分に注意し、貧血症状、出血等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 国内臨床試験において、急性腎障害、間質性腎炎は報告されていないが、一般に非ステロイド性消炎・鎮痛剤は、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害により、腎機能に関する有害事象が多いことから、腎機能検査、尿検査を行うなど観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン値等の異常が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討すること。

11.1.8 国内臨床試験において、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎は報告されていないが、2005 年 6 月 20～23 日に開催された CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会)において本剤を含む COX-2 選択的阻害剤投与により重篤な皮膚症状が起こると公表された[参 1)]。また、国内市販後に おいて「急性汎発性発疹性膿疱症」の発現症例が集積されている。したがって、観察を十分に行い、発 疹、粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徴候が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置 を行うこと。

11.1.9 国内市販後において「間質性肺炎」の発現症例が集積されたことから設定した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして1回100～200mg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100mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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400mg、2回目以降は1回200mg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400mg、必要に応じて以降は200mg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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
全身			倦怠感、口渇、末梢性浮腫	悪寒、全身浮腫、疲労、ほてり、体重増加	インフルエンザ様疾患
精神神経系		傾眠	頭痛、浮動性めまい、味覚異常	酩酊感、体位性めまい、感覚鈍麻、意識レベルの低下	不眠症、睡眠障害、錯乱状態、不安、幻覚、筋緊張亢進、無嗅覚
肝胆道系		ALT 増加	AST 増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加、血中ビリルビン増加、尿ウロビリノーゲン陽性		
代謝・栄養		BUN 増加	CK 増加、食欲不振、LDH 増加、尿糖陽性	糖尿病	血中カリウム増加、血中ナトリウム増加
消化器		腹痛、口内炎、下痢、便潜血陽性	悪心、鼓腸、消化不良、便秘、胃炎、口内乾燥、舌障害、嘔吐、口角びらん、腹部膨満、上腹部痛、胃不快感	胃腸障害、舌炎、口腔内痛、食道炎、口の感覚鈍麻、アフタ性口内炎、口腔粘膜水疱形成、心窩部不快感、胃腸炎	歯の脱落、口腔内潰瘍、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、膵炎、憩室、過敏性腸症候群、痔出血、排便回数増加
泌尿器	β_2-マイクログロブリン増加	NAG 増加、尿潜血陽性	尿蛋白陽性	多尿、尿閉、頻尿、腎機能障害	腎結石症、良性前立腺肥大症、前立腺炎、PSA 増加、血中クレアチニン増加
循環器			高血圧、潮紅、動悸	高血圧増悪、 循環虚脱	不整脈、頻脈、洞性徐脈、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈硬化症、心室肥大、深部静脈血栓症、血腫
呼吸器				咽頭炎、鼻出血、鼻咽頭炎	気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、呼吸困難、発声障害
皮膚		発疹	そう痒症、顔面浮腫、紅斑性皮疹、湿疹、蕁麻疹、薬疹	点状出血、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、頭部粃糠疹、多汗、皮膚炎、紅斑	斑状出血、光線過敏性反応、脱毛症、水疱性皮膚炎
感覚器			耳鳴、回転性めまい	耳痛、霧視、眼そう痒症	硝子体浮遊物、結膜出血、聴力低下
その他				背部痛、筋硬直、関節痛、四肢痛、不正子宮出血、月経障害、ウイルス感染、細菌性腸炎、頚部痛	貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、真菌感染、細菌感染、ヘリコバクター感染、尿路感染、上気道感染、耳感染、帯状疱疹、丹毒、創傷感染、歯肉感染、迷路炎、アレルギー増悪、無菌性髄膜炎、筋痙縮、脂肪腫、ガングリオン、膣出血、乳房圧痛、卵巣嚢胞、閉経期症状、血中テストステロン減少、上顆炎、腱断裂、骨折、損傷

◆副作用頻度一覧表等

1）副作用発現頻度

① 承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の副作用等発現頻度 [105)]

	承認時までの集計	使用成績調査 1	使用成績調査 2	特定使用成績調査 1(長期使用)
安全性解析対象症例数	3,899	3,257	730	1,360
副作用等の発現症例数	1,009	191	15	55
副作用等の発現件数	1,625	219	15	68
副作用等の発現症例率(%)	25.9	5.9	2.1	4.0

使用成績調査 1(関節リウマチ、変形性関節症)
使用成績調査 2［急性疼痛(手術後、外傷後、抜歯後)］

副作用等の種類 [a)]	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	承認時までの集計	使用成績調査 1	使用成績調査 2	特定使用成績調査 1(長期使用)
感染症および寄生虫症	6(0.2)	6(0.2)	-	2(0.1)
膀胱炎	-	-	-	1(0.1)
胃腸炎	2(0.1)	-	-	-
帯状疱疹	-	1(0.0)	-	-
鼻咽頭炎	2(0.1)	1(0.0)	-	-
外耳炎	-	1(0.0)	-	-
＊肺炎	-	2(0.1)	-	-
＊腎盂腎炎	-	1(0.0)	-	1(0.1)
ヘルペス眼感染	1(0.0)	-	-	-
細菌性腸炎	1(0.0)	-	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	-	-	-	1(0.1)
＊形質細胞性骨髄腫	-	-	-	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	-	3(0.1)	-	1(0.1)
貧血	-	3(0.1)	-	-
＊腎性貧血	-	-	-	1(0.1)
代謝および栄養障害	11(0.3)	3(0.1)	-	2(0.1)
糖尿病	1(0.0)	-	-	-
＊糖尿病[注 1)]	-	-	-	1(0.1)
＊痛風	-	-	-	1(0.1)
高血糖	-	1(0.0)	-	-
高カリウム血症	-	2(0.1)	-	-
食欲減退	10(0.3)	-	-	-
精神障害	-	-	-	1(0.1)
＊不快気分	-	-	-	1(0.1)
神経系障害	85(2,2)	13(0.4)	1(0.1)	5(0.4)
脳梗塞	-	-	1(0.1)	-
意識レベルの低下	2(0.1)	-	-	-
浮動性めまい	13(0.3)	5(0.2)	-	4(0.3)
体位性めまい	2(0.1)	-	-	-
味覚異常	4(0.1)	2(0.1)	-	-
頭痛	16(0.4)	3(0.1)	-	-
感覚鈍麻	1(0.0)	1(0.0)	-	-
傾眠	49(1.3)	3(0.1)	-	-
＊くも膜下出血	-	-	-	1(0.1)

副作用等の種類 a)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	承認時までの集計	使用成績調査 1	使用成績調査 2	特定使用成績調査 1(長期使用)
＊振戦	-	1(0.0)	-	-
眼障害	6(0.2)	1(0.0)	-	-
眼瞼浮腫	3(0.1)	-	-	-
霧視	1(0.0)	1(0.0)	-	-
眼瞼そう痒症	1(0.0)	-	-	-
眼そう痒症	1(0.0)	-	-	-
耳および迷路障害	10(0.3)	-	-	-
耳鳴	5(0.1)	-	-	-
回転性めまい	4(0.1)	-	-	-
耳不快感	1(0.0)	-	-	-
心臓障害	4(0.1)	3(0.1)	-	1(0.1)
＊狭心症注 1)	-	-	-	1(0.1)
＊期外収縮	-	1(0.0)	-	-
心筋梗塞	-	1(0.0)	-	-
動悸	4(0.1)	1(0.0)	-	-
血管障害	6(0.2)	4(0.1)	1(0.1)	1(0.1)
循環虚脱	1(0.0)	-	-	-
潮紅	-	1(0.0)	-	-
高血圧	3(0.1)	1(0.0)	-	1(0.1)
深部静脈血栓症	-	-	1(0.1)	-
ほてり	2(0.1)	2(0.1)	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(0.1)	4(0.1)	-	1(0.1)
＊喘息	-	1(0.0)	-	-
咳嗽	-	2(0.1)	-	-
呼吸困難	1(0.0)	1(0.0)	-	-
鼻出血	1(0.0)	-	-	-
＊喘息発作重積	1(0.0)	-	-	1(0.1)
口腔咽頭痛	1(0.0)	-	-	-
胃腸障害	362(9.3)	89(2.7)	7(1.0)	24(1.8)
腹部不快感	82(2.1)	24(0.7)	2(0.3)	2(0.1)
＊腹部不快感	-	1(0.0)	-	-
腹部膨満	19(0.5)	-	-	-
腹痛	5(0.1)	-	-	1(0.1)
下腹部痛	1(0.0)	1(0.0)	-	-
上腹部痛	74(1.9)	24(0.7)	1(0.1)	4(0.3)
アフタ性口内炎	3(0.1)	-	-	-
＊口唇炎	5(0.1)	-	-	-
便秘	12(0.3)	4(0.1)	-	1(0.1)
下痢	52(1.3)	5(0.2)	2(0.3)	1(0.1)
口内乾燥	13(0.3)	1(0.0)	-	-
十二指腸潰瘍	2(0.1)	-	-	-
消化不良	23(0.6)	4(0.1)	-	-
＊変色便	1(0.0)	-	-	-
放屁	3(0.1)	-	-	-
排便回数増加	1(0.0)	-	-	-
胃潰瘍	3(0.1)	2(0.1)	-	-
出血性胃潰瘍	1(0.0)	1(0.0)	-	-
胃炎	16(0.4)	5(0.2)	-	5(0.4)

副作用等の種類 a)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	承認時までの集計	使用成績調査 1	使用成績調査 2	特定使用成績調査 1(長期使用)
びらん性胃炎	3(0.1)	-	-	-
出血性胃炎	-	1(0.0)	-	-
胃食道逆流性疾患	-	-	-	3(0.2)
胃腸障害	3(0.1)	2(0.1)	-	1(0.1)
舌炎	7(0.2)	1(0.0)	-	-
舌痛	1(0.0)	-	-	-
＊腸閉塞	-	1(0.0)	-	-
悪心	33(0.8)	6(0.2)	1(0.1)	5(0.4)
食道炎	1(0.0)	-	-	-
口腔内不快感	2(0.1)	-	-	-
口腔粘膜水疱形成	1(0.0)	-	-	-
口内炎	49(1.3)	12(0.4)	1(0.1)	4(0.3)
舌障害	6(0.2)	1(0.0)	-	-
嘔吐	4(0.1)	1(0.0)	-	-
＊口唇のひび割れ	1(0.0)	-	-	-
＊大腸ポリープ	-	-	-	1(0.1)
＊口唇びらん	-	1(0.0)	-	-
心窩部不快感	3(0.1)	-	-	-
胃障害	-	1(0.0)	-	-
口の感覚鈍麻	1(0.0)	-	-	-
＊口の錯感覚	1(0.0)	-	-	-
消化管運動障害	1(0.0)	-	-	-
びらん性食道炎	-	-	-	1(0.1)
肝胆道系障害	4(0.1)	12(0.4)	1(0.1)	3(0.2)
肝機能異常	3(0.1)	8(0.2)	1(0.1)	3(0.2)
＊肝細胞損傷	1(0.0)	-	-	-
胆汁うっ滞性黄疸	-	1(0.0)	-	-
肝障害	-	3(0.1)	-	-
皮膚および皮下組織障害	110(2.8)	33(1.0)	2(0.3)	10(0.7)
頭部粃糠疹	1(0.0)	-	-	-
皮膚炎	2(0.1)	-	-	-
薬疹	16(0.4)	2(0.1)	2(0.3)	6(0.4)
皮膚乾燥	2(0.1)	-	-	-
湿疹	12(0.3)	1(0.0)	-	-
紅斑	9(0.2)	-	-	-
皮下出血	-	1(0.0)	-	1(0.1)
丘疹	-	1(0.0)	-	-
多汗症	1(0.0)	-	-	-
＊寝汗	1(0.0)	-	-	-
点状出血	1(0.0)	-	-	-
光線過敏性反応	1(0.0)	-	-	1(0.1)
そう痒症	18(0.5)	3(0.1)	-	1(0.1)
発疹	45(1.2)	16(0.5)	-	-
紅斑性皮疹	2(0.1)	-	-	-
全身性皮疹	-	5(0.2)	-	1(0.1)
斑状丘疹状皮疹	1(0.0)	-	-	-
丘疹性皮疹	1(0.0)	-	-	-
顔面腫脹	1(0.0)	-	-	-

副作用等の種類 a)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	承認時までの集計	使用成績調査 1	使用成績調査 2	特定使用成績調査 1(長期使用)
蕁麻疹	4(0.1)	3(0.1)	-	-
中毒性皮疹	-	2(0.1)	-	-
筋骨格系および結合組織障害	6(0.2)	-	-	1(0.1)
関節痛	1(0.0)	-	-	-
背部痛	1(0.0)	-	-	-
側腹部痛	1(0.0)	-	-	-
＊腰部脊柱管狭窄症	-	-	-	1(0.1)
頚部痛	1(0.0)	-	-	-
四肢痛	1(0.0)	-	-	-
筋骨格硬直	1(0.0)	-	-	-
腎および尿路障害	7(0.2)	4(0.1)	1(0.1)	1(0.1)
＊尿管結石	-	1(0.0)	-	-
頻尿	2(0.1)	-	-	-
多尿	1(0.0)	-	-	-
腎障害	-	1(0.0)	-	-
尿閉	-	1(0.0)	-	-
＊排尿回数減少	1(0.0)	-	-	-
腎機能障害	3(0.1)	1(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
生殖系および乳房障害	3(0.1)	-	-	-
月経障害	2(0.1)	-	-	-
＊性器出血	2(0.1)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	29(0.7)	9(0.3)	2(0.3)	5(0.4)
＊胸部不快感	-	1(0.0)	-	-
悪寒	1(0.0)	-	-	-
＊死亡	-	-	-	2(0.1)
顔面浮腫	5(0.1)	2(0.1)	-	1(0.1)
＊異常感	1(0.0)	1(0.0)	2(0.3)	-
酩酊感	1(0.0)	-	-	-
倦怠感	10(0.3)	1(0.0)	-	-
浮腫	2(0.1)	1(0.0)	-	2(0.1)
末梢性浮腫	5(0.1)	3(0.1)	-	-
腫脹	1(0.0)	-	-	-
口渇	4(0.1)	2(0.1)	-	-
臨床検査	554(14.2)	18(0.6)	-	1(0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	40(1.0)	2(0.1)	-	1(0.1)
＊アルブミン・グロブリン比増加	1(0.0)	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36(0.9)	-	-	1(0.1)
＊好塩基球数増加	2(0.1)	-	-	-
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	208(5.3)	-	-	-
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	102(2.6)	-	-	-
血中ビリルビン増加	22(0.6)	-	-	-
＊血中カルシウム減少	2(0.1)	-	-	-
＊血中コレステロール増加	3(0.1)	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	37(0.9)	-	-	1(0.1)
血中クレアチニン増加	4(0.1)	2(0.1)	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	17(0.4)	2(0.1)	-	-
＊血中カリウム増加	6(0.2)	-	-	-

副作用等の種類 a)	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	承認時までの集計	使用成績調査 1	使用成績調査 2	特定使用成績調査 1(長期使用)
血圧上昇	3(0.1)	1(0.0)	-	-
血中尿素増加	49(1.3)	4(0.1)	-	-
好酸球数減少	1(0.0)	-	-	-
＊好酸球数増加	2(0.1)	-	-	-
＊γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1(0.0)	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	23(0.6)	1(0.0)	-	-
尿中ブドウ糖	1(0.0)	-	-	-
尿中ブドウ糖陽性	20(0.5)	1(0.0)	-	-
ヘマトクリット減少	5(0.1)	-	-	-
＊尿中血陽性	54(1.4)	-	-	-
ヘモグロビン減少	6(0.2)	2(0.1)	-	-
リンパ球数減少	1(0.0)	-	-	-
単球数減少	1(0.0)	-	-	-
好中球数減少	1(0.0)	-	-	-
＊好中球数増加	1(0.0)	-	-	-
血小板数減少	6(0.2)	-	-	-
赤血球数減少	7(0.2)	-	-	-
体重増加	1(0.0)	-	-	-
白血球数減少	11(0.3)	2(0.1)	-	-
＊白血球数増加	10(0.3)	1(0.0)	-	-
＊血中リン減少	4(0.1)	-	-	-
＊血中リン増加	5(0.1)	-	-	-
尿中クレアチニン増加	4(0.1)	-	-	-
＊骨髄球数増加	1(0.0)	-	-	-
尿中蛋白陽性	21(0.5)	1(0.0)	-	-
＊血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.0)	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	19(0.5)	1(0.0)	-	-
便潜血陽性	126(3.2)	-	-	-
＊リンパ球形態異常	2(0.1)	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	2(0.1)	-	-	-
尿中ウロビリノーゲン増加	20(0.5)	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	1(0.1)
＊脊椎圧迫骨折注 1)	-	-	-	1(0.1)

＊使用上の注意から予測できない副作用・感染症
注 1)使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載はあるが、重篤であるため未知と評価した。
a)MedDRA/J ver.17.1 にて集計。
使用成績調査 1(関節リウマチ、変形性関節症)
使用成績調査 2［急性疼痛(手術後、外傷後、抜歯後)］

② 項目別の臨床検査値異常を含む副作用発現頻度

i）関節リウマチ及び変形性関節症（承認時：2007 年 1 月）

セレコキシブ全用量	25～400mg 1 日 2 回
副作用評価対象例数	1,734
副作用発現症例数(%)	426(24.6)

副作用等の種類 a,b)	発現症例数 (%)
感染症および寄生虫症	1(0.1)
ヘルペス眼感染	1(0.1)
代謝および栄養障害	7(0.4)
食欲不振	4(0.2)
糖尿病	1(0.1)
食欲減退	2(0.1)
神経系障害	26(1.5)
浮動性めまい	8(0.5)
味覚異常	1(0.1)
頭痛	9(0.5)
傾眠	9(0.5)
眼障害	3(0.2)
眼瞼浮腫	2(0.1)
眼瞼そう痒症	1(0.1)
耳および迷路障害	4(0.2)
耳鳴	3(0.2)
回転性めまい	1(0.1)
心臓障害	1(0.1)
動悸	1(0.1)
血管障害	3(0.2)
高血圧	3(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(0.2)
呼吸困難	1(0.1)
鼻出血	1(0.1)
咽喉頭疼痛	1(0.1)
喘息発作重積	1(0.1)
胃腸障害	163(9.4)
腹部不快感	4(0.2)
腹部膨満	9(0.5)
腹痛	4(0.2)
下腹部痛	1(0.1)
上腹部痛	33(1.9)
アフタ性口内炎	1(0.1)
口唇炎	4(0.2)
便秘	5(0.3)
下痢	14(0.8)

副作用等の種類 a,b)	発現症例数 (%)
口内乾燥	8(0.5)
十二指腸潰瘍	2(0.1)
消化不良	10(0.6)
変色便	1(0.1)
胃潰瘍	3(0.2)
出血性胃潰瘍	1(0.1)
胃炎	6(0.3)
びらん性胃炎	3(0.2)
胃腸障害	3(0.2)
舌炎	5(0.3)
悪心	16(0.9)
食道炎	1(0.1)
口腔内不快感	2(0.1)
胃不快感	38(2.2)
口内炎	23(1.3)
舌障害	3(0.2)
嘔吐	2(0.1)
肝胆道系障害	1(0.1)
肝細胞障害	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	60(3.5)
頭部粃糠疹	1(0.1)
皮膚炎	1(0.1)
薬疹	9(0.5)
皮膚乾燥	1(0.1)
湿疹	3(0.2)
紅斑	8(0.5)
点状出血	1(0.1)
光線過敏性反応	1(0.1)
そう痒症	10(0.6)
発疹	27(1.6)
紅斑性皮疹	2(0.1)
斑状丘疹状皮疹	1(0.1)
丘疹	1(0.1)
蕁麻疹	2(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.1)
筋骨格硬直	1(0.1)

a)副作用評価対象例の中には、承認された用法及び用量外を投与された症例も含まれる。
b)MedDRA にて集計。
＜参考＞添付文書では、上記副作用評価対象例において発現した副作用を WHO-ART を用いて集計している。

副作用等の種類 a,b)	発現症例数 (%)
腎および尿路障害	3(0.2)
頻尿	1(0.1)
多尿	1(0.1)
排尿回数減少	1(0.1)
全身障害および投与局所様態	8(0.5)
悪寒	1(0.1)
顔面浮腫	2(0.1)
異常感	1(0.1)
倦怠感	1(0.1)
末梢性浮腫	3(0.2)
臨床検査	223(12.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23(1.3)
アルブミン・グロブリン比増加	1(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24(1.4)
好塩基球数増加	2(0.1)
β_2-マイクログロブリン増加	74(4.3)
NAG 増加	43(2.5)
血中ビリルビン増加	2(0.1)
血中カルシウム減少	2(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14(0.8)

副作用等の種類 a,b)	発現症例数 (%)
血中クレアチニン増加	3(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	12(0.7)
血中カリウム増加	2(0.1)
血圧上昇	1(0.1)
血中尿素増加	36(2.1)
好酸球数減少	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17(1.0)
尿中ブドウ糖陽性	8(0.5)
ヘマトクリット減少	2(0.1)
尿中血陽性	21(1.2)
ヘモグロビン減少	2(0.1)
リンパ球数減少	1(0.1)
単球数減少	1(0.1)
好中球数増加	1(0.1)
血小板数減少	4(0.2)
赤血球数減少	3(0.2)
白血球数減少	3(0.2)
白血球数増加	8(0.5)
尿中蛋白陽性	9(0.5)
尿中ウロビリン陽性	4(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	17(1.0)
潜血陽性	50(2.9)

a)副作用評価対象例の中には、承認された用法及び用量外を投与された症例も含まれる。
b)MedDRA にて集計。
＜参考＞ 添付文書では、上記副作用評価対象例において発現した副作用を WHO-ART を用いて集計している。

ii）腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎（効能又は効果追加時：2009 年 6 月）

セレコキシブ投与量	100～200mg　1 日 2 回
副作用評価対象例数	1,304
副作用発現症例数(%)	451(34.6)

副作用等の種類 a,b)	発現症例数(%)
感染症および寄生虫症	5(0.4)
胃腸炎	2(0.2)
鼻咽頭炎	2(0.2)
細菌性腸炎	1(0.1)
代謝および栄養障害	3(0.2)
食欲不振	2(0.2)
食欲減退	1(0.1)
神経系障害	34(2.6)
浮動性めまい	5(0.4)
体位性めまい	2(0.2)
味覚異常	3(0.2)
頭痛	4(0.3)
感覚鈍麻	1(0.1)
傾眠	20(1.5)
眼障害	3(0.2)
眼瞼浮腫	1(0.1)
霧視	1(0.1)
眼そう痒症	1(0.1)
耳および迷路障害	4(0.3)
耳鳴	1(0.1)
回転性めまい	2(0.2)
耳不快感	1(0.1)
心臓障害	3(0.2)
動悸	3(0.2)
血管障害	2(0.2)
ほてり	2(0.2)
胃腸障害	192(14.7)
腹部不快感	1(0.1)
腹部膨満	10(0.8)
腹痛	1(0.1)
上腹部痛	40(3.1)
アフタ性口内炎	1(0.1)
口唇炎	1(0.1)
便秘	7(0.5)
下痢	33(2.5)
口内乾燥	5(0.4)
消化不良	13(1.0)
鼓腸	3(0.2)
排便回数増加	1(0.1)
胃炎	10(0.8)
舌炎	2(0.2)
舌痛	1(0.1)
悪心	16(1.2)
口腔粘膜水疱形成	1(0.1)

副作用等の種類 a,b)	発現症例数(%)
胃不快感	38(2.9)
口内炎	26(2.0)
舌障害	3(0.2)
嘔吐	2(0.2)
口唇のひび割れ	1(0.1)
心窩部不快感	3(0.2)
口の感覚鈍麻	1(0.1)
口の錯感覚	1(0.1)
消化管運動障害	1(0.1)
肝胆道系障害	1(0.1)
肝機能異常	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	43(3.3)
皮膚炎	1(0.1)
薬疹	7(0.5)
皮膚乾燥	1(0.1)
湿疹	6(0.5)
紅斑	1(0.1)
寝汗	1(0.1)
そう痒症	8(0.6)
発疹	15(1.2)
顔面腫脹	1(0.1)
蕁麻疹	2(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	4(0.3)
関節痛	1(0.1)
側腹部痛	1(0.1)
頚部痛	1(0.1)
四肢痛	1(0.1)
腎および尿路障害	2(0.2)
頻尿	1(0.1)
腎機能障害	1(0.1)
生殖系および乳房障害	3(0.2)
月経障害	2(0.2)
性器出血	2(0.2)
全身障害および投与局所様態	18(1.4)
顔面浮腫	3(0.2)
異常感	1(0.1)
酩酊感	1(0.1)
倦怠感	6(0.5)
浮腫	2(0.2)
末梢性浮腫	2(0.2)
口渇	4(0.3)

a)副作用評価対象例の中には、承認された用法及び用量外を投与された症例も含まれる。
b)MedDRA/J ver9.0 にて集計。
＜参考＞　添付文書では、上記の副作用評価対象症例 1,304 例のうち、本剤 100mg を 1 日 2 回投与した腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者 664 例において発現した副作用を WHO-ART にて集計している。

副作用等の種類 a,b)	発現症例数 (%)
臨床検査	241(18.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(0.7)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	98(7.5)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	42(3.2)
血中ビリルビン増加	8(0.6)
血中コレステロール増加	3(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	19(1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.2)
血中カリウム増加	4(0.3)
血圧上昇	2(0.2)
血中尿素増加	11(0.8)
クレアチンホスホキナーゼ減少	2(0.2)
好酸球数増加	2(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(0.5)
尿中ブドウ糖陽性	12(0.9)
ヘマトクリット減少	3(0.2)

副作用等の種類 a,b)	発現症例数 (%)
尿中血陽性	27(2.1)
ヘモグロビン減少	4(0.3)
好中球数減少	1(0.1)
血小板数減少	1(0.1)
赤血球数減少	4(0.3)
体重増加	1(0.1)
白血球数減少	8(0.6)
白血球数増加	2(0.2)
血中リン減少	2(0.2)
血中リン増加	3(0.2)
尿中クレアチニン増加	4(0.3)
骨髄球数増加	1(0.1)
尿中蛋白陽性	8(0.6)
尿中ウロビリン陽性	11(0.8)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.1)
潜血陽性	50(3.8)
リンパ球形態異常	2(0.2)

a)副作用評価対象例の中には、承認された用法及び用量外を投与された症例も含まれる。
b)MedDRA/J ver9.0 にて集計。
＜参考＞　添付文書では、上記の副作用評価対象症例 1,304 例のうち、本剤 100mg を 1 日 2 回投与した腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者 664 例において発現した副作用を WHO-ART にて集計している。

iii）手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛（効能又は効果追加時：2011 年 12 月）

セレコキシブ投与量	初回のみ 400mg、2 回目以降 200mg、1 日 2 回まで
副作用評価対象例数	861
副作用発現症例数 (%)	113(13.1)

副作用等の種類 a)	発現症例数 (%)
代謝および栄養障害	1(0.1)
食欲減退	1(0.1)
神経系障害	15(1.7)
傾眠	12(1.4)
意識レベルの低下	2(0.2)
頭痛	1(0.1)
血管障害	1(0.1)
循環虚脱	1(0.1)
胃腸障害	2(0.2)
下痢	2(0.2)
肝胆道系障害	2(0.2)
肝機能異常	2(0.2)
皮膚および皮下組織障害	6(0.7)
湿疹	3(0.3)
発疹	2(0.2)
多汗症	1(0.1)
腎および尿路障害	2(0.2)
腎機能障害	2(0.2)

副作用等の種類 a)	発現症例数 (%)
臨床検査 b)	90(10.5)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	36(4.2)
便潜血陽性 c)	26(3.0)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	17(2.0)
血中ビリルビン増加	12(1.4)
尿中血陽性	6(0.7)
尿中ウロビリノーゲン増加	5(0.6)
尿中蛋白陽性	4(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.3)
血中リン増加	2(0.2)
血中リン減少	2(0.2)
血中尿素増加	2(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.1)
血小板数減少	1(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.1)
血中クレアチニン増加	1(0.1)

a)MedDRA/J ver.13.1 にて集計
b)抜歯後疼痛単回投与試験では安全性評価項目として臨床検査は実施しなかった。
c)便潜血検査は手術後疼痛試験のみで安全性評価項目として実施した。

③ 消化管障害（症状）の副作用発現率

i）関節リウマチ患者、変形性関節症患者 [106)]

国内実薬対照 2 試験 [a)] における消化管障害（症状）の副作用発現率

	発現症例数/全症例数	発現率
セレコキシブ [b)]	86 例/759 例	11.3%
対照薬 [c)]	90 例/769 例	11.7%

a)関節リウマチ患者(投与期間：12 週間)、変形性関節症患者(投与期間：4 週間)対象の二重盲検比較試験
b)100～200mg 1 日 2 回投与
c)COX-2 に対して選択性の低い対照薬(非ステロイド性消炎・鎮痛剤)

ii）腰痛症患者

国内実薬対照 2 試験 [a)] における消化管障害（症状）の副作用発現率

	発現症例数/全症例数	発現率
セレコキシブ [b)]	144 例/835 例	17.2%
対照薬 [c)]	160 例/831 例	19.3%

a)腰痛症患者(投与期間：4 週間)対象の二重盲検比較試験
b)100～200mg 1 日 2 回投与
c)COX-2 に対して選択性の低い対照薬(非ステロイド性消炎・鎮痛剤)

iii）手術後患者

国内実薬対照試験 [a)] における消化管障害（症状）の副作用発現率

	発現症例数/全症例数	発現率
セレコキシブ [b)]	1 例/248 例	0.4%
エトドラク [c)]	4 例/244 例	1.6%

a)手術後疼痛患者(投与期間：2 日間)対象の二重盲検比較試験
b)初回に 400mg、次いで 200mg、翌日は 200mg を 1 日 2 回投与
c)200mg 1 日 2 回投与

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。
〈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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

④ 心血管系有害事象の発現率

i）関節リウマチ患者、変形性関節症患者 [107)]

国内臨床試験における重篤な心血管系事象の発現率

試験名	全臨床試験 12 試験 a)		実薬対照試験 2 試験 b) (二重盲検)		プラセボ対照試験 c) 3 試験 (二重盲検)	
投与薬剤	セレコキシブ d) (全投与量)	セレコキシブ e)	セレコキシブ e)	対照薬 f)	セレコキシブ e)	プラセボ
全症例数	2,398	1,992	759	769	675	412
発現症例数	2	2	0	2	0	1
発現率	0.1%	0.1%	－	0.3%	－	0.2%

a)2007 年の承認時までに実施された試験。 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎患者対象試験を含む
b)関節リウマチ患者(投与期間：12 週間)、変形性関節症患者(投与期間：4 週間)対象の実薬対照試験
c)関節リウマチ患者(投与期間：4 週間)、変形性関節症患者(投与期間：4 週間)対象のプラセボ対照二重盲検試験
d)25～400mg 1 日 2 回投与
e)100～200mg 1 日 2 回投与
f)COX-2 に対して選択性の低い対照薬(非ステロイド性消炎・鎮痛剤)

ii）腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者

国内臨床試験における重篤な心血管系事象の発現率

試験名	臨床試験 8 試験 a)		
投与薬剤	セレコキシブ b)	プラセボ	対照薬 c)
全症例数	1,304	411	831
発現症例数	0	1	1
発現率	－	0.2%	0.1%

a)腰痛症患者対象の二重盲検比較試験、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群(いずれも投与期間：4 週間)、腱・腱鞘炎患者(投与期間：2 週間)対象の一般臨床試験
b)100～200mg 1 日 2 回投与
c)COX-2 に対して選択性の低い対照薬(非ステロイド性消炎・鎮痛剤)

iii）手術後、外傷後並びに抜歯後患者

手術後(投与期間：2 日間)、外傷後(投与期間：8 日間)、抜歯後(投与期間：1 回又は 2 回)の患者を対象とした国内臨床試験 4 試験では、重篤な心血管系事象の発現は認められなかった。

iv）特定使用成績調査 2 及び 3(心血管系有害事象) [33, 37)]

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)

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

＜参考＞長期予防投与試験における心血管系有害事象発現率(外国人データ)[18, 108, 109] 海外における大腸ポリープ切除患者でその再発予防(本邦での効能又は効果ではない)の検討を目的とする 2 試験を実施した。APC 試験 a)(約 3 年間の連日投与)では、重篤な心血管系有害事象(心血管系事 象による死亡、心筋梗塞、脳卒中)の発現率は用量相関的な増加が認められ、プラセボに対する相対リスクは本剤 400mg 1 日 2 回投与で 3.4(95%CI：1.4-8.5)、本剤 200mg 1 日 2 回投与で 2.8(95%CI：1.1- 7.2)であった。一方、PreSAP 試験 b)(約 3 年間の連日投与)では、本剤 400mg 1 日 1 回投与による重篤な心血管系有害事象(心血管系事象による死亡、心筋梗塞、脳卒中)発現におけるプラセボに対する相対リスクは 1.2(95% CI：0.6-2.4)であり、リスクの増大は認められなかった。

APC 試験、PreSAP 試験における心血管系有害事象の発現状況

心血管系有害事象	項目	APC 試験 a)			PreSAP 試験 b)	
		プラセボ (n=679)	200mg 1 日 2 回 (n=685)	400mg 1 日 2 回 (n=671)	プラセボ (n=628)	400mg 1 日 1 回 (n=933)
心血管系事象による死亡 心筋梗塞 脳卒中	発現例数 (発現率)	6 (0.9%)	17 (2.5%)	20 (3.0%)	12 (1.9%)	21 (2.3%)
	相対リスク* (95%CI)	—	2.8 (1.1-7.2)	3.4 (1.4-8.5)	—	1.2 (0.6-2.4)
心血管系事象による死亡 心筋梗塞 脳卒中 心不全	発現例数 (発現率)	7 (1.0%)	18 (2.6%)	23 (3.4%)	12 (1.9%)	23 (2.5%)
	相対リスク* (95%CI)	—	2.6 (1.1-6.1)	3.4 (1.5-7.9)	—	1.3 (0.6-2.6)

a)散発性大腸腺腫再発予防試験
b)大腸腺腫性ポリープ再発予防試験
*対プラセボ

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

注)本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg 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 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。

〈手術後、外傷後、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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)
一般的注意事項として、日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。
PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているため、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報
外国におけるクロスオーバー二重盲検比較試験において、本剤非投与時に比べて本剤投与時に排卵障害の割合が増加したとの報告がある。また、他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

(解説)
外国において、クロスオーバー二重盲検比較試験の結果、本剤の非投与時に比較して本剤投与時には排卵障害の割合が増加したとの文献報告がある [110)]。 また、非ステロイド性消炎・鎮痛剤の投与において、シクロオキシゲナーゼ阻害によりプロスタグランジン の合成を減少させ、女性の可逆的不妊症の原因になり得るとの報告 [111~114)]がある。平成 13 年 4 月 25 日付 の厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、非ステロイド性消炎鎮痛剤の添付文書に本項目を記載との指示に従い、長期間投与女性における一時的な不妊について記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理試験の成績を示す[115)]。

試験項目		動物種	投与経路	投与量[a)]	性別及び動物数/群	試験成績
中枢神経系	一般症状及び自発運動量	ラット	経口	Phase Ⅰ 20mg/kg (単回投与) Phase Ⅱ 1.5、5、20mg/kg/日 (1日 1回 4日間反復投与)	Phase Ⅰ 雄：2例/群 雌：2例/群 PhaseII： 雄：6例/群 雌：6例/群	Phase Ⅰ 一般症状影響なし Phase Ⅱ 投与1日目に雌の自発運動量がコントロール群に対して、20mg/kg/日で75.8%抑制。最終投与後22-24時間に雄の後肢握力が20mg/kg/日で17.4%低下
		マウス	経口	50、150、500mg/kg	雄：3例/群、15-17例/群	影響なし
	痙攣作用(協力及び拮抗作用)	ラット	経口	1.5、5、20mg/kg/日 (4日間反復投与)	雄：6例/群 雌：6例/群	PTZ(45mg/kg, ip)による間代性痙攣発症を雄 5mg/kg/日で5/6例抑制
		マウス	経口	50、150、500mg/kg	雄： 10-14例/群	PTZ(75mg/kg, ip)による間代性痙攣発症を雄500mg/kgで11/12例抑制。PTZ(120mg/kg, ip)による強直性痙攣発症を150及び500mg/kgで8/11及び9/12例抑制。 電撃(50mA)による強直性痙攣発症を150及び500mg/kgで6/11例及び7/12例抑制
	ヘキソバルビタール睡眠時間	ラット	経口	1.5、5、20mg/kg/日 (4日間反復投与)	雄：6例/群 雌：6例/群	雄：コントロール群26分に対して、5及び20mg/kg/日で16及び18分に短縮 雌：コントロール群 103分に対して、20mg/kg/日で62分に短縮
		マウス	経口	50、150、500mg/kg	雄： 10-12例/群	コントロール群48.6分に対して、150及び500mg/kgで85.2及び94.9分に延長
	酢酸Writhing法及びTail pinch法	マウス	経口	50、150、500mg/kg	雄： 10-12例/群	疼痛反応：コントロール群17.1回に対して、50、150及び500mg/kgでWrithing回数を7.5、1.9、0.9回に抑制。Tail pinch法疼痛に影響なし
	体温	ラット	経口	50、150、500mg/kg	雄：7例/群	影響なし

a)特に断りがない限り単回投与
PTZ：ペンテトラゾール

試験項目		動物種	投与経路	投与量 a)	性別及び動物数/群	試験成績
呼吸・循環器系	動的肺抵抗、動的肺コンプライアンス、最大呼気流量、最大胸腔内圧、呼吸数、1 回換気量、1 分間換気量、吸気・呼気時間、呼吸仕事量、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、第二誘導心電図	モルモット(麻酔下)	静脈内投与	低用量：1.2mg/kg/15 分 b)(0.0141mg/kg/分)c) 中用量：4mg/kg/15 分(0.0465mg/kg/分) 高用量：12mg/kg/15 分(0.141mg/kg/分)	雄：3 例/群	収縮期血圧：高用量で最大 16mmHg 上昇(6mmHg 上昇 e)、21 分値) 平均血圧：高用量で最大 11mmHg 上昇(7mmHg 上昇 e)、21 分値)
循環器系	左室収縮期圧、左室拡張期圧、dp/dt、平均血圧、心拍数、心拍出量、第二誘導心電図	イヌ(麻酔下)	静脈内	低用量：0.6mg/kg/15 分 b)(0.032mg/kg/15 分)d) 中用量：1.4mg/kg/15 分(0.104mg/kg/15 分) 高用量：4mg/kg/15 分(0.311mg/kg/15 分)	雄 コントロール：6 例/群 その他：4 例/群	中用量以上で左室拡張期圧の軽度上昇(2/4 例)
	血圧、心拍数、呼吸数、呼吸圧、心電図、大腿動脈血流量	イヌ(麻酔下)	十二指腸内	50、100、200mg/kg	雄：3 例/群	200mg/kg で大腿動脈血流量増加傾向(52～62%、45～90 分値)
	摘出乳頭筋の活動電位	モルモット	*in vitro*	10μM	雄：5 例/群	影響なし
	HERG チャネルを介する K^+電流	HEK293 細胞	*in vitro*	10μM	4 例/群	影響なし
腎・消化器系	症状観察、血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査、排便数、クレアチニンクリアランス、腎組織、消化管の剖検	ラット	経口	5、20、100mg/kg/日(4 日間反復投与)	雄：5 例/群 雌：5 例/群	100mg/kg/日で重度の垂涎(雄：1/5 例、雌：2/5 例)、血中コレステロールの軽度上昇(雌：44.4e)→87.4mg/dL)、尿中 Na^+(雄：379.3e)→199.6mEq/L、雌：303.0e)→129.9mEq/L)、Cl^-排泄量の低下(雄：469.4e)→289.0mEq/L)
	尿量、pH、尿浸透圧、尿中電解質	ラット	経口	5、15、50、150、500mg/kg	雄：7-9 例/群	15mg/kg 以上で投与後 0-3 時間の尿量 28.3-40.0%減少、投与後 0-6 時間で尿浸透圧 16.7-36.4%上昇。50mg/kg 以上で投与後 0-6 時間の尿量 19.5-31.8%、尿中Na^+ 21.8-35.1%、Cl排泄量 19.2-34.3%及びNa^+/K^+比 29.6-35.9%減少、投与後 6-24 時間の尿量に変化なし
消化器系	炭素末輸送能	ラット	経口	1.5、5、20mg/kg/日(4 日間反復投	雄：6 例/群 雌：6 例/群	影響なし
		マウス	経口	50、150、500mg/kg	雄：11-13 例/群	影響なし

a)特に断りがない限り単回投与　b)負荷投与　c)45 分間維持投与　d)15 分間維持投与　e)コントロール値
HERG：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子　HEK293 細胞：ヒト胎児腎臓細胞

試験項目		動物種	投与経路	投与量 a)	性別及び動物数/群	試験成績
自律神経系	アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、$BaCl_2$収縮	モルモット	*in vitro*	0.04、0.4、4、40μM (0.04μMは$BaCl_2$のみ)	雄：5例/群	4μM 以上でヒスタミン及びセロトニン収縮を 7.5%及び 8.2%抑制。40μMでアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び $BaCl_2$ 収縮を 45.4％、53.6％、68.3％、83.0%抑制
	自動運動、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、$BaCl_2$収縮	モルモット	*in vitro*	0.04、0.4、4、40μM	雄：5-9例/群	4μMで自動運動及び $BaCl_2$ 収縮を 32.2%及び54.8%抑制。40μMで自動運動、アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン及び $BaCl_2$ 収縮を 75.4%、78.4%、62.4%、90.6%、87.6%抑制

a)：特に断りがない限り単回投与

(3) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物	投与経路及び期間	投与量(mg/kg/日)	概略の致死量
ラット [116]	経口、単回	0、1000、2000	2000mg/kg 超
イヌ(雄) [117]	経口、単回	0、1000、2000	2000mg/kg 超

(2) 反復投与毒性試験

動物	投与経路及び期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	臨床推奨用量における AUC に対する比
ラット [118]	経口、1ヵ月 (＋1ヵ月回復性)	0、20、80、400、600	雄：600mg/kg/日 雌：400mg/kg/日	雄：5.4倍以上 雌：14.7倍以上
	経口、3ヵ月 (＋1ヵ月回復性)	0、20、80、400	雌雄とも400mg/kg/日	雄：5.4倍以上 雌：9.7倍以上
	経口、6ヵ月 (＋1ヵ月回復性)	0、20、80、400	雌雄とも20mg/kg/日	雄：2.5倍以上 雌：4.9倍以上
イヌ [119]	経口、1ヵ月 (100mg/kg以上は2週＋2週回復性)	0、25、50、100、250	雌雄とも25mg/kg/日	雄：2.1倍以上 雌：6.6倍以上
	経口、3ヵ月 (＋1ヵ月回復性)	0 15(7.5BID) 25(12.5BID) 25(QD) 35(17.5BID)	雌雄とも35mg/kg/日 (17.5mg/kg BID)	雄：3.4倍以上 雌：3.6倍以上
	経口、12ヵ月 (＋1ヵ月回復性)		雌雄とも35mg/kg/日 (17.5mg/kg BID)	雄：3.8倍以上 雌：3.1倍以上

BID：1日2回の分割投与、QD：1日1回投与

(3) 遺伝毒性試験

セレコキシブの遺伝毒性を細菌を用いる復帰突然変異試験[120]、ほ乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験[121]、ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験[87]、ラットにおける小核試験[122]により検討したところ、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

セレコキシブのがん原性をラット[123]、マウス[124]で検討したところ、いずれにおいてもがん原性は示唆されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物	投与経路 及び期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量など	臨床推奨用量における AUC に対する比
受胎能及び初期胚発生	ラット[88]	経口 雄：交配前 4 週間を含む 15 週間 雌：交配前 2 週間及び妊娠 7 日まで	0、60、300、600	雄の一般毒性及び生殖能：600mg/kg/日 雌の一般毒性：60mg/kg/日 雌の受胎能及び初期胚発生：60mg/kg/日未満	雄：5.4 倍以上 雌：該当データなし
受胎能及び初期胚発生(低用量追加)		雌：同上	0、15、30、50、300 及び 0、2.5、5、10	一般毒性：300mg/kg/日 受胎能及び初期胚発生：30mg/kg/日	一般毒性：該当データなし 受胎能及び初期胚発生：5.9 倍以上
受胎能及び初期胚発生(休薬効果)		経口 雌：2週間投与後、2週間休薬して交配	0、60、300	休薬後の交配で胚死亡はみられない	該当データなし
胚・胎児発生	ラット[90]	経口 妊娠 6～17 日	0、10、30、100	母動物(一般毒性、生殖能)：100mg/kg/日 胎児：100mg/kg/日	該当データなし
胚・胎児発生(再試験)		経口 妊娠 6～17 日	0、10、30、100	母動物(一般毒性、生殖能)：100mg/kg/日 胎児：10mg/kg/日	母動物：10.6 倍以上 胎児：4.4 倍以上
胚・胎児発生(横隔膜ヘルニアとの関連)		経口 妊娠 6～17 日	0、30、100 及び 0、200、400	100mg/kg/日以上で横隔膜ヘルニアが増加	該当データなし
胚・胎児発生	ウサギ[91]	経口 妊娠 7～18 日	0、60、150、300	母動物(一般毒性、生殖能)：60mg/kg/日 胎児：60mg/kg/日 150mg/kg/日以上で心室中隔欠損を有する胎児がみられたが、いずれも背景データの範囲内	母動物(一般毒性、生殖能)：2.1 倍以上 胎児：2.1 倍以上
胚・胎児発生(心室中隔欠損との関連)		経口 妊娠 7～19 日	0、150、300		
出生前後の発生及び母体機能	ラット[89]	経口 妊娠 6 日～授乳 21 日	0、10、30、100	母動物(一般毒性)：10mg/kg/日 母動物(生殖能)：30mg/kg/日 次世代：100mg/kg/日	母動物(一般毒性)：4.4 倍以上 母動物(生殖能)：9.6 倍以上 次世代：10.6 倍以上

(6) 局所刺激性試験

ウサギの眼粘膜にセレコキシブ原末を曝露したところ、軽微な刺激性が認められたが、洗眼により回復が促進された[125]。一方、皮膚に原末を曝露したところ、刺激性は認められなかった[126]。

(7) その他の特殊毒性

抗原性

セレコキシブの抗原性をモルモットにおける能動性全身性アナフィラキシー試験(Active Systemic Anaphylaxis Test：ASA)[127]及び受身皮膚アナフィラキシー試験(Passive Cutaneous Anaphylaxis Test：PCA)[128]、マウス IgE 抗体産生を指標とするラット PCA 試験[129]、モルモットを用いる maximization 法による皮膚 感作性試験[130]により検討したところ、抗原性は認められなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：セレコックス錠100mg、セレコックス錠200mg
　　劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：セレコキシブ
　　劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム、ザルトプロフェン、エトドラク、メロキシカム、ロルノキシカム、ナプロキセン、イブプロフェン

7. 国際誕生年月日

1998 年 12 月 31 日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セレコックス錠	2007 年 1 月 26 日	21900AMZ00003	2007 年 3 月 16 日	2007 年 6 月 12 日
セレコックス錠	2007 年 1 月 26 日	21900AMZ00004	2007 年 3 月 16 日	2007 年 6 月 12 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

≪2007 年 1 月 26 日(製造販売承認取得時)≫

〔効能・効果〕　下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
関節リウマチ、変形性関節症

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

≪2009 年 6 月 17 日(効能・効果、用法・用量追加承認取得時)≫

〔効能・効果〕
下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎

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

≪2011 年 12 月 22 日(効能・効果、用法・用量追加承認取得時)≫

〔効能・効果〕
下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎
手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

〔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 100～200mg 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 100mg 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 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg 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 400mg、必要に応じて以降は 200mg 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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜再審査結果＞ 公表年月日 2020 年 3 月 18 日

内容：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(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

関節リウマチ、変形性関節症：
2007 年 1 月 26 日～2015 年 1 月 25 日(8 年間)(終了)
腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：
2009 年 6 月 17 日～2015 年 1 月 25 日(終了)
手術後、外傷後並びに抜歯後：
2011 年 12 月 22 日～2015 年 1 月 25 日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第 107 号：平成 18 年 3 月 6 日付)とその一部改正(厚生労働省告示第 97 号：平成 20 年 3 月 19 日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
セレコックス錠 100mg	1149037F1020	1149037F1020	117258402	620004857
セレコックス錠 200mg	1149037F2026	1149037F2026	117259102	620004858

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1．引用文献

1）Herschman H. R. et al.：Biochim. Biophys. Acta Lipids Lipid Metab. 1299(1)：125-140, 1996.（PMID：8555245）
2）Sakamoto C.：Aliment. Pharmacol. Ther. 37(3)：346-354, 2013.（PMID：23216412）
3）Simon L. S. et al.：JAMA 282(20)：1921-1928, 1999.（PMID：10580457）
4）社内資料：セレコックス錠 100mg 及び 200mg の安定性試験結果（苛酷試験）
5）社内資料：セレコックス錠 100mg 及び 200mg の安定性試験結果（無包装状態）
6）社内資料：セレコックス錠 100mg 無包装状態の安定性試験（高湿度条件）報告書
7）社内資料：セレコックス錠 200mg 無包装状態の安定性試験（高湿度条件）報告書
8）社内資料：セレコックス錠 200mg 半分割後の安定性試験報告書（光安定性 1000Lux）
9）社内資料：セレコックス錠 100mg 半分割後の安定性試験報告書（光安定性 1000Lux）
10）社内資料：セレコックス錠 200mg 半分割後の安定性試験
11）社内資料：セレコックス錠 100mg 半分割後の安定性試験
12）社内資料：効能・効果、用法・用量及びその設定理由　（関節リウマチ、変形性関節症）
13）社内資料：効能効果および用法用量の設定根拠（腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎）
14）社内資料：効能・効果、用法用量及びその設定根拠　（手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛）
15）安倍 達 他：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2788-2819, 2006.
16）安倍 達 他：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2820-2845, 2006.
17）青木 虎吉 他：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2869-2910, 2006.
18）Bertagnolli M. M. et al.：N. Engl. J. Med. 355(9)：873-884, 2006.（PMID：16943400）
19）藤田 雅巳 他：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2960-2969, 2006.
20）松岡 治 他：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2977-2987, 2006.
21）代田 達夫 他：歯科薬物療法 20(3)：154-172, 2001.
22）Saito K.：Clin. Ther. 34(2)：314-328, 2012.（PMID：22284900）
23）菅原 幸子：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2911-2931, 2006.
24）菊地 臣一 他：Prog. Med. 29(Suppl.2)：2853-2872, 2009.
25）社内資料：手術後患者・国内臨床試験
26）東 威：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2846-2868, 2006.
27）社内資料：国内長期投与試験における有効性評価項目の要約統計量
28）菅原 幸子：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2932-2952, 2006.
29）高岸 憲二 他：Prog. Med. 29(Suppl.2)：2893-2917, 2009.
30）高岸 憲二 他：Prog. Med. 29(Suppl.2)：2918-2940, 2009.
31）荻野 利彦 他：Prog. Med. 29(Suppl.2)：2941-2963, 2009.
32）太田 博嘉 他：Prog. Med. 30(12)：3117-3130, 2010.
33）社内資料：セレコックス錠　再審査報告書（令和 2 年 1 月 30 日）
34）杉岡俊彦 他：Therapeutic Research 31(9)：1323-1333, 2010.
35）杉岡俊彦 他：Therapeutic Research 34(10)：1329-1343, 2013.
36）杉岡俊彦 他：Therapeutic Research 33(12)：1807-1822, 2012.
37）Hirayama A. et al.：Circ. J. 78(1)：194-205, 2014.（PMID：24152722）
38）Kurumbail R. G. et al.：Nature 384(6610)：644-648, 1996.（PMID：8967954）
39）社内資料：組換えヒト COX に対する阻害作用
40）Penning T. D. et al.：J. Med. Chem. 40(9)：1347-1365, 1997.（PMID：9135032）
41）Yoshino T. et al.：Arzneimittel-Forschung/Drug Res. 55(7)：394-402, 2005.（PMID：16080279）
42）社内資料：in vivo における COX 阻害作用
43）社内資料：ラットカラゲニン誘発足浮腫モデル（単回投与）
44）Noguchi M. et al.：Eur. J. Pharmacol. 513(3)：229-235, 2005.（PMID：15862805）
45）社内資料：ラットアジュバント関節炎モデル（1 日 2 回 10 日間反復投与）
46）社内資料：ラットアジュバント関節炎モデル（1 日 2 回 10 日間反復投与鎮痛作用）
47）社内資料：消化管粘膜に対する作用（単回経口投与）
48）社内資料：ヒト末梢血血小板凝集に対する作用(in vivo)
49）Mastbergen S. C. et al.：Osteoarthritis Cartilage 13(6), 519-526, 2005.（PMID：15922186）

50）Yoshino T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 507(1-3)：69-76, 2005.（PMID：15659296）
51）松岡 治 他：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2970-2976, 2006.
52）社内資料：関節リウマチ及び変形性膝関節症患者・薬物 動態
53）松岡 治 他：Prog. Med. 26(Suppl.3)：2953-2959, 2006.
54）社内資料：ラット及びイヌにおける薬物動態（単回経口投与）
55）Paulson S. K. et al.：Drug Metab. Dispos. 28(3)：308-314, 2000.（PMID：10681375）
56）社内資料：イヌにおける吸収部位
57）社内資料：ラットにおける尿胆汁中放射能排泄と腸肝循環
58）Paulson S. K. et al.：Drug Metab. Dispos. 28(5)：514-521, 2000.（PMID：10772629）
59）社内資料：ラットにおける組織内放射能濃度（単回経口投与）
60）Knoppert D. C. et al.：Pharmacotherapy 23(1)：97-100, 2003.（PMID：12523466）
61）Hale T. W. et al.：J. Hum. Lact. 20(4)：397-403, 2004.（PMID：15479658）
62）Paulson S. K. et al.：Biopharm. Drug Dispos. 20(6)：293-299, 1999.（PMID：10701700）
63）社内資料：In vitro 代謝
64）Tang C. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 293(2)：453-459, 2000.（PMID：10773015）
65）社内資料：CYP 阻害作用
66）Nasu K. et al.：Pharmacogenetics 7(5)：405-409, 1997.（PMID：9352578）
67）社内資料：健康成人・代謝
68）Kirchheiner J. et al.：Pharmacogenetics 13(8)：473-480, 2003.（PMID：12893985）
69）Lundblad M. S. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 79(3)：287-288, 2006.（PMID：16513453）
70）社内資料：セレコキシブの代謝物の COX 阻害作用
71）社内資料：海外健康成人・薬物動態
72）社内資料：肝障害患者・薬物動態
73）社内資料：海外腎障害患者・薬物動態
74）社内資料：海外腎障害患者・薬物動態（補足資料）
75）Bresalier R. S. et al.：N. Engl. J. Med. 352(11)：1092-1102, 2005.（PMID：15713943）
76）Singh G. et al.：Arthritis Res. Ther. 8(5)：R153, 2006.（PMID：16995929）
77）Johnsen S. P. et al.：Arch. Intern. Med. 165(9)：978-984, 2005.（PMID：15883235）
78）Goldstein J. L. et al.：Am. J. Gastroenterol. 95(7)：1681-1690, 2000.（PMID：10925968）
79）Nussmeier N. A. et al.：N. Engl. J. Med. 352(11)：1081-1091, 2005.（PMID：15713945）
80）Sakai M. et al.：Mol. Hum. Reprod. 7(6)：595-602, 2001.（PMID：11385116）
81）Takahashi Y. et al.：Am. J. Physiol. Regul.Integr.Comp.Physiol. 278(6)：R1496-R1505, 2000.（PMID：10848516）
82）McAdam B. F. et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96(1)：272-277, 1999.（PMID：9874808）
83）Leese P. T. et al.：J. Clin. Pharmacol. 40(2)：124-132, 2000.（PMID：10664917）
84）Singh G. et al.：Am. J. Med. 119(3)：255-266, 2006.（PMID：16490472）
85）Sharpe, G. L. et al.：Prostaglandins 8：363, 1974.（PMID：4453621）
86）門間和夫：日本薬剤師会雑誌 34：745, 1982.
87）社内資料：ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験
88）社内資料：ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験
89）社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験
90）社内資料：ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験
91）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験
92）社内資料：非臨床に関する概括評価（申請資料概要）
93）社内資料：海外健康成人・代謝及び薬物相互作用
94）日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2004：88. 2004.
95）Silverstein F. E. et al.：JAMA 284(10)：1247-1255, 2000.（PMID：10979111）
96）社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007 年 1 月 26 日 承認 CTD 2.7.6.20）
97）社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007 年 1 月 26 日 承認 CTD 2.7.6.27）
98）Karim A. et al.：J. Clin. Pharmacol. 40(6)：655-663, 2000.
99）社内資料：In vitro 薬物相互作用（ワルファリン）
100）社内資料：海外健康成人・薬物相互作用
101）社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007 年 1 月 26 日 承認 CTD 2.7.6.30）
102）社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007 年 1 月 26 日 承認 CTD 2.7.6.31）

103）社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007 年 1 月 26 日 承認 CTD 2.7.6.28）
104）社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007 年 1 月 26 日 承認 CTD 2.7.6.25）
105）社内資料：安全性に関する検討（申請資料概要）
106）社内資料：関節リウマチ及び変形性関節症患者・国内臨床試験（消化管障害発現率）
107）社内資料：関節リウマチ及び変形性関節症患者・国内臨床試験（重篤な心血管事象発現率）
108）Arber N. et al.：N. Engl. J. Med. 355(9)：885-895, 2006.（PMID：16943401）
109）Solomon S. D. et al.：Circulation 114(10)：1028-1035, 2006.（PMID：16943394）
110）Edelman A. B. et al.：Contraception 87(3)：352, 2013.（PMID：22902348）
111）Akil M. et al.：Br. J. Rheumatol. 35：76, 1996.（PMID：8624628）
112）Smith G. et al.：Br. J. Rheumatol. 35：458, 1996.（PMID：8646437）
113）Mendonca L. L. F. et al.：Rheumatology 39：880, 2000.（PMID：10952743）
114）Calmels C. et al.：Rev. Rheu. [Engl. Ed] 66：167, 1999.（PMID：10327496）
115）社内資料：一般薬理試験
116）社内資料：ラットにおける単回経口投与毒性試験
117）社内資料：イヌにおける単回経口投与毒性試験
118）社内資料：ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験
119）社内資料：イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験
120）社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験
121）社内資料：ほ乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験
122）社内資料：ラットにおける小核試験
123）社内資料：ラットにおける 24 か月反復経口投与がん原性試験
124）社内資料：マウスにおける 24 か月間混餌投与がん原性試験
125）社内資料：ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験
126）社内資料：ウサギにおける皮膚一次刺激性試験
127）社内資料：モルモットにおける能動性全身アナフィラキシー
128）社内資料：モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験
129）社内資料：マウス IgE 抗体産生を指標とするラットにおける受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験
130）社内資料：モルモットにおける皮膚感作性試験

2. その他の参考文献

参1)European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors：EMEA Press release 2005
参2)Sunshine A and Olson NZ. Nonnarcotic analgesics. Textbook of pain, 3rd edition. 923-942, 1994

ⅩⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国では、米国、欧州連合諸国、アジア諸国を含む100ヵ国以上の国と地域ですでに発売されている。

(2024年10月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

〇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

〇手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして1回100～200mg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100mg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400mg、2回目以降は1回200mg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400mg、必要に応じて以降は200mg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。

海外における承認状況（2024 年 10 月現在）

国　　名	米国
会　社　名	Viatris Specialty LLC
販　売　名	CELEBREX® (celecoxib) capsules
剤形・規格	Capsules：50mg, 100mg, 200mg and 400mg
承認 年 月	1998 年
効能又は効果	1. INDICATIONS AND USAGE CELEBREX is indicated 1.1 Osteoarthritis (OA) For the management of the signs and symptoms of OA 1.2 Rheumatoid Arthritis (RA) For the management of the signs and symptoms of RA 1.3 Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) For the management of the signs and symptoms of JRA in patients 2 years and older 1.4 Ankylosing Spondylitis (AS) For the management of the signs and symptoms of AS 1.5 Acute Pain For the management of acute pain in adults 1.6 Primary Dysmenorrhea For the management of primary dysmenorrhea
用量及び用法	2. DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 General Dosing Instructions Carefully consider the potential benefits and risks of CELEBREX and other treatment options before deciding to use CELEBREX. Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals. These doses can be given without regard to timing of meals. 2.2 Osteoarthritis For OA, the dosage is 200 mg per day administered as a single dose or as 100 mg twice daily. 2.3 Rheumatoid Arthritis For RA, the dosage is 100 mg to 200 mg twice daily. 2.4 Juvenile Rheumatoid Arthritis For JRA, the dosage for pediatric patients (age 2 years and older) is based on weight. For patients >10 kg to <25 kg the recommended dose is 50 mg twice daily. For patients >25 kg the recommended dose is 100 mg twice daily. For patients who have difficulty swallowing capsules, the contents of a CELEBREX capsule can be added to applesauce. The entire capsule contents are carefully emptied onto a level teaspoon of cool or room temperature applesauce and ingested immediately with water. The sprinkled capsule contents on applesauce are stable for up to 6 hours under refrigerated conditions (2°C to 8°C/35°F to 45°F). 2.5 Ankylosing Spondylitis For AS, the dosage of CELEBREX is 200 mg daily in single (once per day) or divided (twice per day) doses. If no effect is observed after 6 weeks, a trial of 400 mg daily may be worthwhile. If no effect is observed after 6 weeks on 400 mg daily, a response is not likely and consideration should be given to alternate treatment options. 2.6 Management of Acute Pain and Treatment of Primary Dysmenorrhea For management of Acute Pain and Treatment of Primary Dysmenorrhea, the dosage is 400 mg initially, followed by an additional 200 mg dose if needed on the first day. On subsequent days, the recommended dose is 200 mg twice daily as needed. 2.7 Special Populations <u>Hepatic Impairment</u> In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), reduce the dose by 50%. The use of CELEBREX in patients with severe hepatic impairment is not recommended <u>Poor Metabolizers of CYP2C9 Substrates</u> In adult patients who are known or suspected to be poor CYP2C9 metabolizers based on genotype or previous history/experience with other CYP2C9 substrates (such as warfarin, phenytoin), initiate treatment with half of the lowest recommended dose. In patients with JRA who are known or suspected to be poor CYP2C9 metabolizers, consider using alternative treatments.

（2024 年 8 月改訂）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠末期の女性

投与しないこと。妊娠末期のマウス [80]及びヒツジ [81]への投与において、胎児の動脈管収縮が報告されている。［2.8 参照］

9.5.2 妊婦(妊娠末期を除く)又は妊娠している可能性のある女性

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こと。投与する際には、必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤(経口剤、坐剤)を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常(核内倍加細胞の増加)が、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行が報告されている [65, 66]。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年 8 月)	**8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** Risk Summary Use of NSAIDs, including CELEBREX, can cause premature closure of the fetal ductus arteriosus and fetal renal dysfunction leading to oligohydramnios and, in some cases, neonatal renal impairment. Because of these risks, limit dose and duration of CELEBREX use between about 20 and 30 weeks of gestation and avoid CELEBREX use at about 30 weeks of gestation and later in pregnancy. *Premature Closure of Fetal Ductus Arteriosus* Use of NSAIDs, including CELEBREX, at about 30 weeks gestation or later in pregnancy increases the risk of premature closure of the fetal ductus arteriosus. *Oligohydramnios/Neonatal Renal Impairment* Use of NSAIDs at about 20 weeks gestation or later in pregnancy has been associated with cases of fetal renal dysfunction leading to oligohydramnios, and in some cases, neonatal renal impairment. Data from observational studies regarding other potential embryofetal risks of NSAID use in women in the first or second trimesters of pregnancy are inconclusive. In animal reproduction studies, embryo-fetal deaths and an increase in diaphragmatic hernias were observed in rats administered celecoxib daily during the period of organogenesis at oral doses approximately 6 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 200 mg twice daily. In addition, structural abnormalities (e.g., septal defects, ribs fused, sternebrae fused and sternebrae misshapen) were observed in rabbits given daily oral doses of celecoxib during the period of organogenesis at approximately 2 times the MRHD. Based on animal data, prostaglandins have been shown to have an important role in endometrial vascular permeability, blastocyst implantation, and decidualization. In animal studies, administration of prostaglandin synthesis inhibitors such as celecoxib, resulted in increased pre- and postimplantation loss. Prostaglandins also have been shown to have an important role in fetal kidney development. In published animal studies, prostaglandin synthesis inhibitors have been reported to impair kidney development when administered at clinically relevant doses. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Clinical Considerations *Fetal/Neonatal Adverse Reactions* Premature Closure of Fetal Ductus Arteriosus: Avoid use of NSAIDs in women at about 30 weeks gestation and later in pregnancy, because NSAIDs, including CELEBREX, can cause premature closure of the fetal ductus arteriosus.

	Oligohydramnios/Neonatal Renal Impairment: If an NSAID is necessary at about 20 weeks gestation or later in pregnancy, limit the use to the lowest effective dose and shortest duration possible. If CELEBREX treatment extends beyond 48 hours, consider monitoring with ultrasound for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, discontinue CELEBREX and follow up according to clinical practice. *Labor or Delivery* There are no studies on the effects of CELEBREX during labor or delivery. In animal studies, NSAIDs, including celecoxib, inhibit prostaglandin synthesis, cause delayed parturition, and increase the incidence of stillbirth. **8.2 Lactation** Risk Summary Limited data from 3 published reports that included a total of 12 breastfeeding women showed low levels of CELEBREX in breast milk. The calculated average daily infant dose was 10 to 40 mcg/kg/day, less than 1% of the weight-based therapeutic dose for a two-year old-child. A report of two breastfed infants 17 and 22 months of age did not show any adverse events. Caution should be exercised when CELEBREX is administered to a nursing woman. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CELEBREX and any potential adverse effects on the breastfed infant from the CELEBREX or from the underlying maternal condition.
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2021年 10月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

Australian Government Department of Health / Therapeutic Goods Administration /
Prescribing medicines in pregnancy database
https://www.ebs.tga.gov.au/
(2024/10/9　アクセス)

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC と異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 8 月)	**1. INDICATIONS AND USAGE** **CELEBREX is indicated** 1.3 Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) For the management of the signs and symptoms of JRA in patients 2 years and older **2. DOSAGE AND ADMINISTRATION** 2.4 Juvenile Rheumatoid Arthritis For JRA, the dosage for pediatric patients (age 2 years and older) is based on weight. For patients >10 kg to <25 kg the recommended dose is 50 mg twice daily. For patients >25 kg the recommended dose is 100 mg twice daily. For patients who have difficulty swallowing capsules, the contents of a CELEBREX capsule can be added to applesauce. The entire capsule contents are carefully emptied onto a level teaspoon of cool or room temperature applesauce and ingested immediately with water. The sprinkled capsule contents on applesauce are stable for up to 6 hours under refrigerated conditions (2°C to 8°C/35°F to 45°F). **8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** CELEBREX is approved for relief of the signs and symptoms of Juvenile Rheumatoid Arthritis in patients 2 years and older. Safety and efficacy have not been studied beyond six months in children. The long-term cardiovascular toxicity in children exposed to CELEBREX has not been evaluated and it is unknown if long-term risks may be similar to that seen in adults exposed to CELEBREX or other COX-2 selective and non-selective NSAIDs. The use of celecoxib in patients 2 years to 17 years of age with pauciarticular, polyarticular course JRA or in patients with systemic onset JRA was studied in a 12-week, double-blind, active controlled, pharmacokinetic, safety and efficacy study, with a 12-week open-label extension. Celecoxib has not been studied in patients under the age of 2 years, in patients with body weight less than 10kg (22 lbs), and in patients with active systemic features. Patients with systemic onset JRA (without active systemic features) appear to be at risk for the development of abnormal coagulation laboratory tests. In some patients with systemic onset JRA, both celecoxib and naproxen were associated with mild prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) but not prothrombin time (PT). When NSAIDs including celecoxib are used in patients with systemic onset JRA, monitor patients for signs and symptoms of abnormal clotting or bleeding, due to the risk of disseminated intravascular coagulation. Patients with systemic onset JRA should be monitored for the development of abnormal coagulation tests. Alternative therapies for treatment of JRA should be considered in pediatric patients identified to be CYP2C9 poor metabolizers. **12. CLINICAL PHARMACOLOGY** **12.3 Pharmacokinetics** Celecoxib exhibits dose-proportional increase in exposure after oral administration up to 200 mg twice daily and less than proportional increase at higher doses. It has extensive distribution and high protein binding. It is primarily metabolized by CYP2C9 with a half-life of approximately 11 hours. <u>Specific Populations</u> ***Pediatric*** The steady state pharmacokinetics of celecoxib administered as an investigational oral suspension was evaluated in 152 JRA patients 2 years to 17 years of age weighing ≥10kg with pauciarticular or polyarticular course JRA and in patients with systemic onset JRA. Population pharmacokinetic analysis indicated that the oral clearance (unadjusted for body weight) of celecoxib increases less than proportionally to increasing weight, with 10kg and 25kg patients predicted to have 40% and 24% lower clearance, respectively, compared with a 70kg adult RA patient. Twice-daily administration of 50mg capsules to JRA patients weighing ≥12 to ≤25kg and 100mg capsules to JRA patients weighing >25kg should achieve plasma concentrations similar to those observed in a clinical trial that demonstrated the non-inferiority of celecoxib to naproxen 7.5mg/kg twice daily. Celecoxib has not been studied in JRA patients under the age of 2 years, in patients with body weight less than 10kg (22 lbs), or beyond 24 weeks.
英国の SPC (2022 年2 月)	Paediatric population：Celecoxib is not indicated for use in children.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉砕

1) 粉砕品の安定性試験

セレコックス錠 100mg 又は 200mg を乳鉢で粉砕後に調製し、各々保存したところ、外観及び定量値に変化は認められなかった。

保存条件：①5℃ 59%RH
②25℃ 75%RH
③30℃ 92%RH
④25℃ 1000Lx
保存期間：30 日間

セレコックス錠 100mg 粉砕時の安定性試験結果（※社内資料）

保存条件			5℃ 59% RH				25℃ 75% RH			
試験項目		開始時	3 日	7 日	14 日	30 日	3 日	7 日	14 日	30 日
外観		白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
含量	平均値（%）	98.6	98.8	98.8	99.0	98.7	98.8	98.9	98.8	98.9
	残存率（%）	100	100.2	100.2	100.4	100.1	100.2	100.3	100.2	100.3

保存条件			30℃ 92% RH				25℃ 1000Lx			
試験項目		開始時	3 日	7 日	14 日	30 日	3 日	7 日	14 日	30 日
外観		白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
含量	平均値（%）	98.6	98.7	98.8	98.8	98.6	98.5	99.0	98.8	98.6
	残存率（%）	100	100.1	100.2	100.2	100.0	99.9	100.4	100.2	100.0

注）本剤の粉砕での投与は推奨していない

セレコックス錠 200mg 粉砕時の安定性試験結果（※社内資料）

保存条件			5℃ 59% RH				25℃ 75% RH			
試験項目		開始時	3 日	7 日	14 日	30 日	3 日	7 日	14 日	30 日
外観		白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
含量	平均値（%）	99.3	99.6	99.9	98.8	98.9	99.5	99.9	99.0	99.2
	残存率（%）	100	100.3	100.6	99.5	99.6	100.2	100.6	99.7	99.9

保存条件			30℃ 92% RH				25℃ 1000Lx			
試験項目		開始時	3 日	7 日	14 日	30 日	3 日	7 日	14 日	30 日
外観		白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
含量	平均値（%）	99.3	99.3	99.7	98.9	99.3	99.2	99.5	98.1	98.9
	残存率（%）	100	100	100.4	66.6	100	99.9	100.2	98.8	99.6

注）本剤の粉砕での投与は推奨していない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

温湯懸濁後の経管チューブ通過確認試験（※社内資料）
セレコックス錠 100mg 又は 200mg 1 錠をディスペンサー内に入れ、あらかじめ 55℃に加温した 20mL の水道水を吸引した。5 分間放置した後に、ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しなかったため、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行い観察したが、100mg 錠及び 200mg 錠ともにディスペンサー内で崩壊しなかった。
崩壊しなかったことから、経管チューブ通過性確認試験は実施していない。

＜粉砕品の通過性試験＞（※社内資料）
1 錠相当粉砕末をビーカー（30mL）に量り、水 10 mL を加えて、シリンジに吸引した後、吐出する。この操作を 5 回繰り返した。
シリンジにニューエンテラル フィーディングチューブ 8Fr を付け、3～5 秒（10mL）の速度で注入し、通過性を確認した。使用後のビーカーに水 10mL を加えて、注入後のシリンジに吸引した後、吐出する。この操作を 2 回繰り返した後、経管チューブに付け 10 mL を 3～5 秒の速さで注入し、更に使用後のビーカーに水 10 mL を加えて、同様の操作を行った後、経管チューブへの薬剤の付着状況について確認した。

セレコックス錠の結果
セレコックス錠 100mg
経管チューブへの通過性は良好であった。

セレコックス錠 200mg
経管チューブへの通過性は良好であり、また経管チューブへの付着も認められなかった。

注）本剤粉砕品の簡易懸濁法での投与は推奨していない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先･製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目３番１号
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目３番１号

MIF137002W