2024 年 7 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
871149

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）　薬価基準収載

セレコキシブ錠100mg 200mg「VTRS」

CELECOXIB Tablets 100mg・200mg［VTRS］劇薬、処方箋医薬品(注) 注)注意－医師等の処方箋により使用すること セレコキシブ錠

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	セレコキシブ錠100mg「ＶＴＲＳ」：1錠中　日局　セレコキシブ100mg含有 セレコキシブ錠200mg「ＶＴＲＳ」：1錠中　日局　セレコキシブ200mg含有
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：2020年2月17日 薬価基準収載年月日：2023年11月22日 販売開始年月日：2020年6月19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・ヘルスケア合同会社 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 7 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 3
6. RMP の概要 3

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

III. 有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

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

V. 治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

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 67
1. 血中濃度の推移 67
2. 薬物速度論的パラメータ 71
3. 母集団（ポピュレーション）解析 71
4. 吸収 73
5. 分布 74
6. 代謝 76
7. 排泄 78
8. トランスポーターに関する情報 79
9. 透析等による除去率 79
10. 特定の背景を有する患者 79
11. その他 82

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 83
1. 警告内容とその理由 83
2. 禁忌内容とその理由 84
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 85
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 85
5. 重要な基本的注意とその理由 86
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 89
7. 相互作用 93
8. 副作用 97
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 107
10. 過量投与 107
11. 適用上の注意 108
12. その他の注意 108

IX. 非臨床試験に関する項目 109
1. 薬理試験 109
2. 毒性試験 111

X. 管理的事項に関する項目 114
1. 規制区分 114
2. 有効期間 114
3. 包装状態での貯法 114
4. 取扱い上の注意 114
5. 患者向け資材 114
6. 同一成分・同効薬 114
7. 国際誕生年月日 114
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 115
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 115
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 115
11. 再審査期間 115
12. 投薬期間制限に関する情報 115
13. 各種コード 115
14. 保険給付上の注意 115

XI. 文献 116
1. 引用文献 116
2. その他の参考文献 119

XII. 参考資料 120
1. 主な外国での発売状況 120
2. 海外における臨床支援情報 120

XIII. 備考 125
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 125
2. その他の関連資料 127

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セレコキシブ錠100mg「ファイザー」及びセレコキシブ錠200mg「ファイザー」は、ヴィアトリス製薬株式会社が製造販売しているセレコックス錠100mg及びセレコックス錠200mgと有効成分（原薬）、添加剤、処方、製造所、製造方法、効能又は効果、用法及び用量、規格及び試験方法が同一である後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック医薬品：AG）であり、ファイザー株式会社が平成26年11月21日付薬食発1121第2号に基づき承認申請を行い、2020年2月に承認を取得した。

2021年8月、ファイザー株式会社からファイザーUPJ合同会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管された。

2023年11月、製造販売元の社名を「ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社」とし、販売名をセレコキシブ錠100mg「ＶＴＲＳ」及びセレコキシブ錠200mg「ＶＴＲＳ」に変更した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 非ステロイド性消炎・鎮痛剤（COX-2選択的阻害剤）である。

セレコキシブは、炎症時に主に炎症組織で誘導されるCOX-2（誘導酵素）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。

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ている（ラット）。

*WHOのATC分類による

（「Ⅵ.2.（2）薬効を裏付ける試験成績」）

(2) 1日2回の投与で、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、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に効果を示す。

（「Ⅴ.1.効能又は効果」「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照）

(3) 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

1) 包装（小函、PTPシート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている[1)～3)]。

2) PTP 包装の小函に製品情報カードの機能を持たせ、変動情報（製造番号・使用期限）を組み込んだGS-1コードを付加している。

3) 規格取り違えを防ぐための試みとして、複数規格の製剤は、上の規格（高用量）がある場合、記載含量の上に▲を配置し、下の規格（低用量）がある場合、記載含量の下に▼を配置している。

※ 単一規格のみの場合は、記載含量を▲▼で囲んでいる

4) PTPシートのデザインを工夫することで識別性を高めている。

(4) 先発医薬品の国内臨床試験では、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）
（先発医薬品の承認時：2007 年 1 月）
（「Ⅷ.8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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）
（先発医薬品の効能・効果追加時：2009 年 6 月）
（「Ⅷ.8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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）
（先発医薬品の効能・効果追加時：2011 年 12 月）
（「Ⅷ.8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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）

*「つたわるフォント」は、一般的なフォントに比べて、低視力状態や低コントラスト状態（明るい部分と暗い部分との明暗の差があまりない状態)でも類似した文字の判別がつきやすい、ユニバーサルデザインフォント仕様になっている。
製品のパッケージやラベルは、医療用医薬品では初の試みとして、この「つたわるフォント」を採用することで、誤認防止や可読性向上に取り組んでいる。

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

セレコキシブ錠100mg「ＶＴＲＳ」、セレコキシブ錠200mg「ＶＴＲＳ」

(2) 洋名

Celecoxib Tablets　100mg［ＶＴＲＳ］、 Celecoxib Tablets　200mg［ＶＴＲＳ］

(3) 名称の由来

本剤の一般名「セレコキシブ」＋剤形＋「社名」

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

セレコキシブ　(JAN)

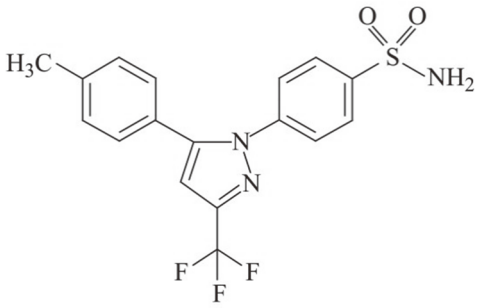
(2) 洋名（命名法）

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

該当資料なし

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

pKa：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

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

紫外可視吸光度測定法

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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外　形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
セレコキシブ錠 100mg 「ＶＴＲＳ」	素錠 (割線入)	白色		8.0	2.7	180
セレコキシブ錠 200mg 「ＶＴＲＳ」	素錠 (割線入)	白色		長径 13.0 短径 6.5	5.1	360

(3) 識別コード

セレコキシブ錠 100mg「ＶＴＲＳ」: VT CE1　　セレコキシブ錠 200mg「ＶＴＲＳ」: VT CE2

(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

セレコキシブ錠 100mg「ＶＴＲＳ」：1 錠中に日局　セレコキシブ 100mg を含有する。
セレコキシブ錠 200mg「ＶＴＲＳ」：1 錠中に日局　セレコキシブ 200mg を含有する。

販売名	添加剤
セレコキシブ錠100mg「ＶＴＲＳ」	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
セレコキシブ錠200mg「ＶＴＲＳ」	

(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

（安定性試験は先発医薬品の結果を記載した。）

(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)]

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">長期保存試験</td><td rowspan="2">25℃、60%RH、暗所</td><td>ボトル密栓</td><td rowspan="2">36ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>PTP包装</td><td>わずかな質量の増加が認められた</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td>温度</td><td>50℃、暗所</td><td>ボトル密栓</td><td rowspan="2">6ヵ月</td><td>わずかな外観の変化が認められた</td></tr>
<tr><td>温湿度</td><td>40℃、75%RH、暗所</td><td>ボトル開放</td><td>硬度の増加及びわずかな質量の増加が認められた</td></tr>
<tr><td>光</td><td>昼光色蛍光灯
(1000lx)</td><td>シャーレ</td><td>8週間</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">無包装試験[注)]</td><td>25℃、75%RH、暗所</td><td>ボトル開放</td><td rowspan="2">3ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>40℃、暗所</td><td>ボトル密栓</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">高湿度条件</td><td>湿度</td><td>30℃、92%RH</td><td>試験管、密栓</td><td>3ヵ月</td><td>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</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>30℃、84%RH</td><td>試験管、密栓</td><td>3ヵ月</td><td>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</td></tr>
</table>

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

〈セレコキシブ錠 100mg「ＶＴＲＳ」〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］
140 錠［14 錠（PTP）×10］
700 錠［14 錠（PTP）×50］
500 錠［バラ］

〈セレコキシブ錠 200mg「ＶＴＲＳ」〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］
140 錠［14 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〔PTP 包装〕

セレコキシブ錠 100mg「ＶＴＲＳ」：

PTP シート：表－ポリプロピレン、裏－アルミニウム

セレコキシブ錠 200mg「ＶＴＲＳ」：

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

「Ⅴ.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

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[12)～14)]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[15)]。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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 手術後、外傷後、抜歯後：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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

5. 臨床成績

臨床成績は先発医薬品の結果を記載した。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（AKi2）[16)]

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。

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 手術後、外傷後、抜歯後：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（AKi4）[17)]

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。

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 手術後、外傷後、抜歯後：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) 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）[12)]

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

〔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）

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。

2）変形性関節症初期第Ⅱ相臨床試験（OPi1）[14)]

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、25～100mg１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。

・変形性関節症：100mgを１日２回経口投与する。

（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）[12)]

関節リウマチ患者に、本剤３用量（25mg １日２回、100mg １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、100～200mg１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及び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、用法及び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

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

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：100～200mgを１日２回経口投与する。

②変形性関節症後期第Ⅱ相臨床試験（ODS1）[14)]

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及び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

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

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：100mgを1日2回経口投与する。

③抜歯後疼痛第Ⅱ相単回投与臨床試験（DDS1）[18)]

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及び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）

〔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。

・抜歯後：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）[19)]

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。

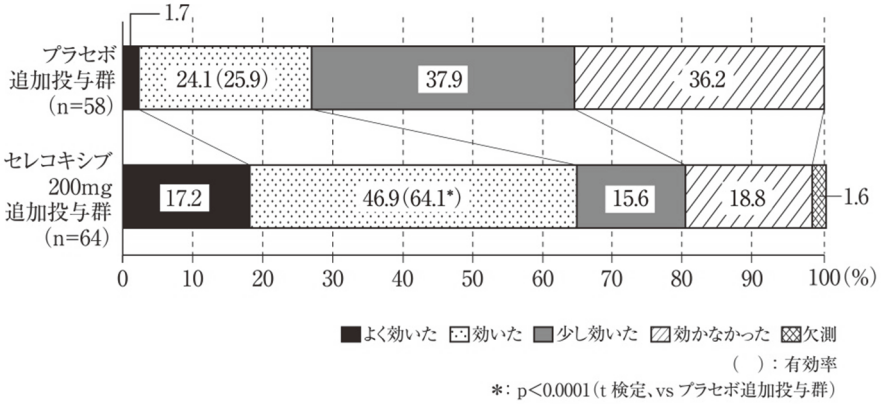
試験デザイン及び対照	プラセボ対照、二重盲検群間比較試験
対象	片側下顎埋伏智歯抜歯術後に「中等度の痛み」あるいは「高度の痛み」の出現によりセレコキシブ400mgを初回投与し、その後5時間以降に更に鎮痛薬を必要とした患者122例※1
目的	プラセボを対照に、片側下顎埋伏智歯抜歯術後患者に対するセレコキシブ200mg追加投与の有効性及び安全性についての検討
主な選択基準	・20歳以上64歳以下の患者 ・医師が、下顎埋伏智歯抜歯術後の疼痛管理を経口NSAIDで行うことが可能と判断した患者 ・片側の骨切除及び歯冠切断を伴う下顎埋伏智歯抜歯術を受けた患者 ・初回治験薬服用後5時間以降12時間までに疼痛を有し、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

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）

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。

・抜歯後：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。

比較試験

①関節リウマチ第Ⅲ相比較試験（RCT1）[13)]

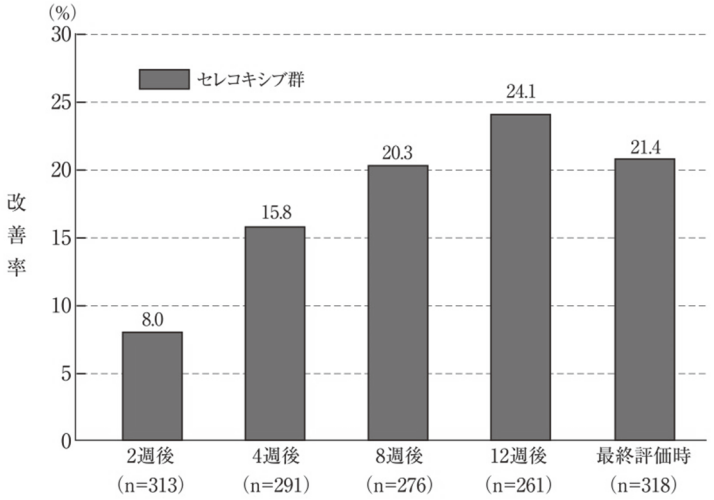
関節リウマチ患者に、本剤（200mg 1 日 2 回）及びロキソプロフェンナトリウム（60mg 1 日 3 回）を 12 週間経口投与したところ、本剤 200mg 1 日 2 回投与は、臨床上有用であることが示された。

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、中止又は用法及び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、又は用法及び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

〔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）[20]

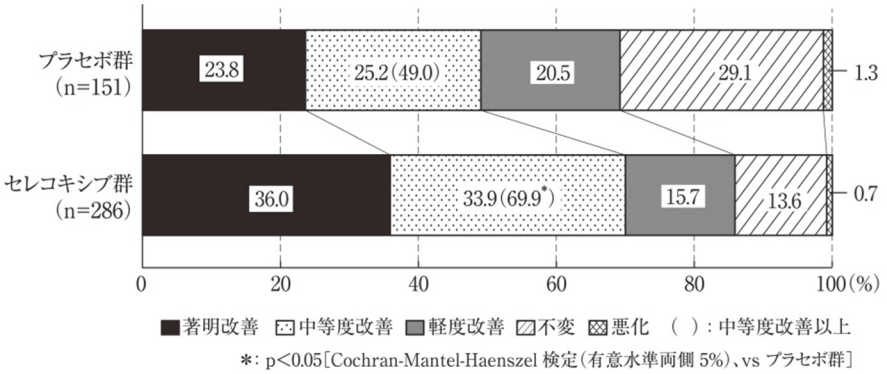
変形性関節症患者に、本剤（100mg 1日2回）、ロキソプロフェンナトリウム（60mg 1日3回）及びプラセボを4週間経口投与したところ、本剤100mg 1日2回投与は、臨床上有用であることが示された。

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

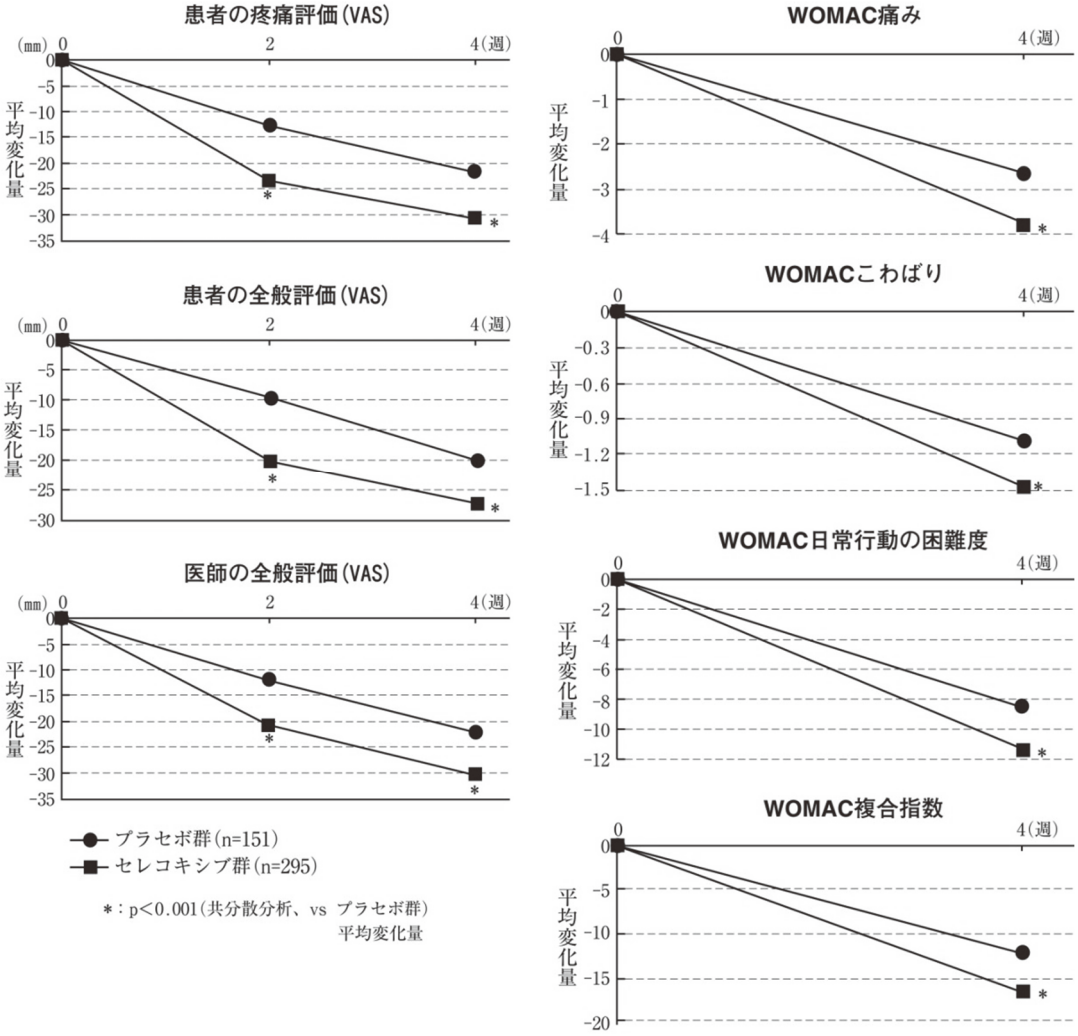
〔試験結果〕（有効性解析対象集団：PPS）

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）[21)]

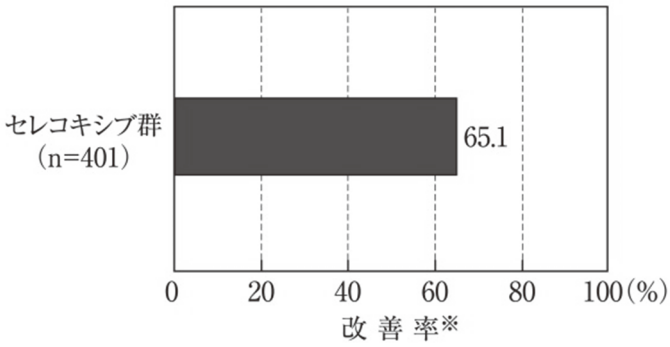
腰痛症患者に、本剤（100mg 1日2回）及びロキソプロフェンナトリウム（60mg 1日3回）を4週間経口投与したところ、本剤100mg 1日2回投与は、臨床上有用であることが示された。

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

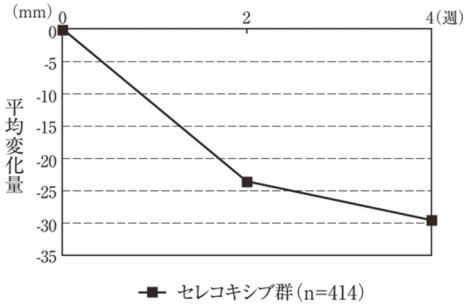
最終全般改善度による改善率



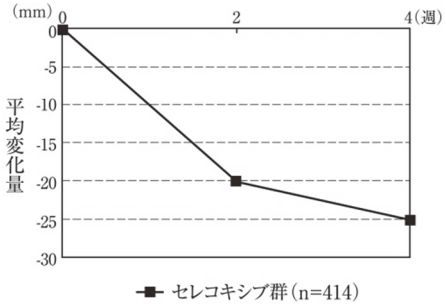
※「著明改善」から「悪化」の５段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ）副次評価項目

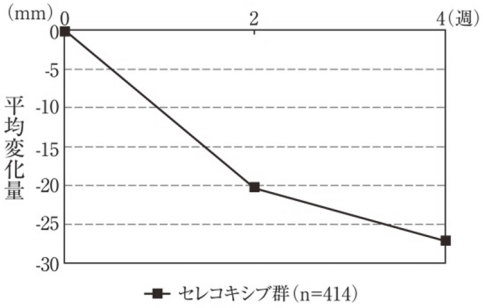
患者の疼痛評価（VAS）



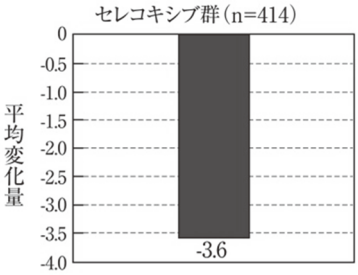
患者の全般評価（VAS）



医師の全般評価（VAS）



RDQ



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）[22)]

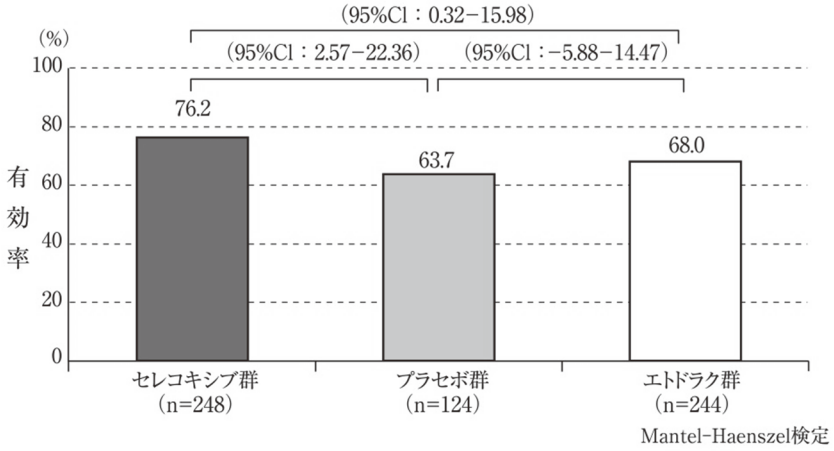
手術後疼痛患者に、本剤（初回に400mg、次いで200mg、翌日は200mgを1日2回)、プラセボ及びエトドラク（200mg 1日2回）を2日間経口投与したところ、本剤投与はプラセボに対する優越性及びエトドラクに対する非劣性が認められ、臨床上有用であることが示された。

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

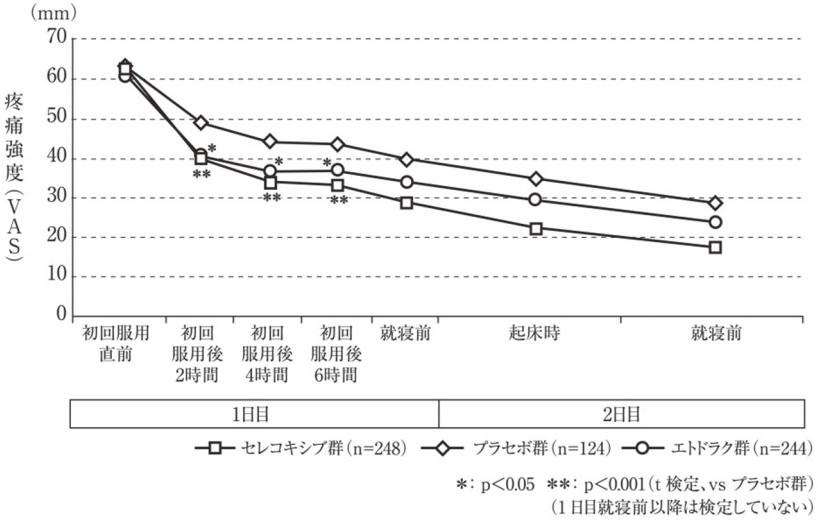
投与期間を通じての患者の印象による有効率※



※「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）[23)、24)]

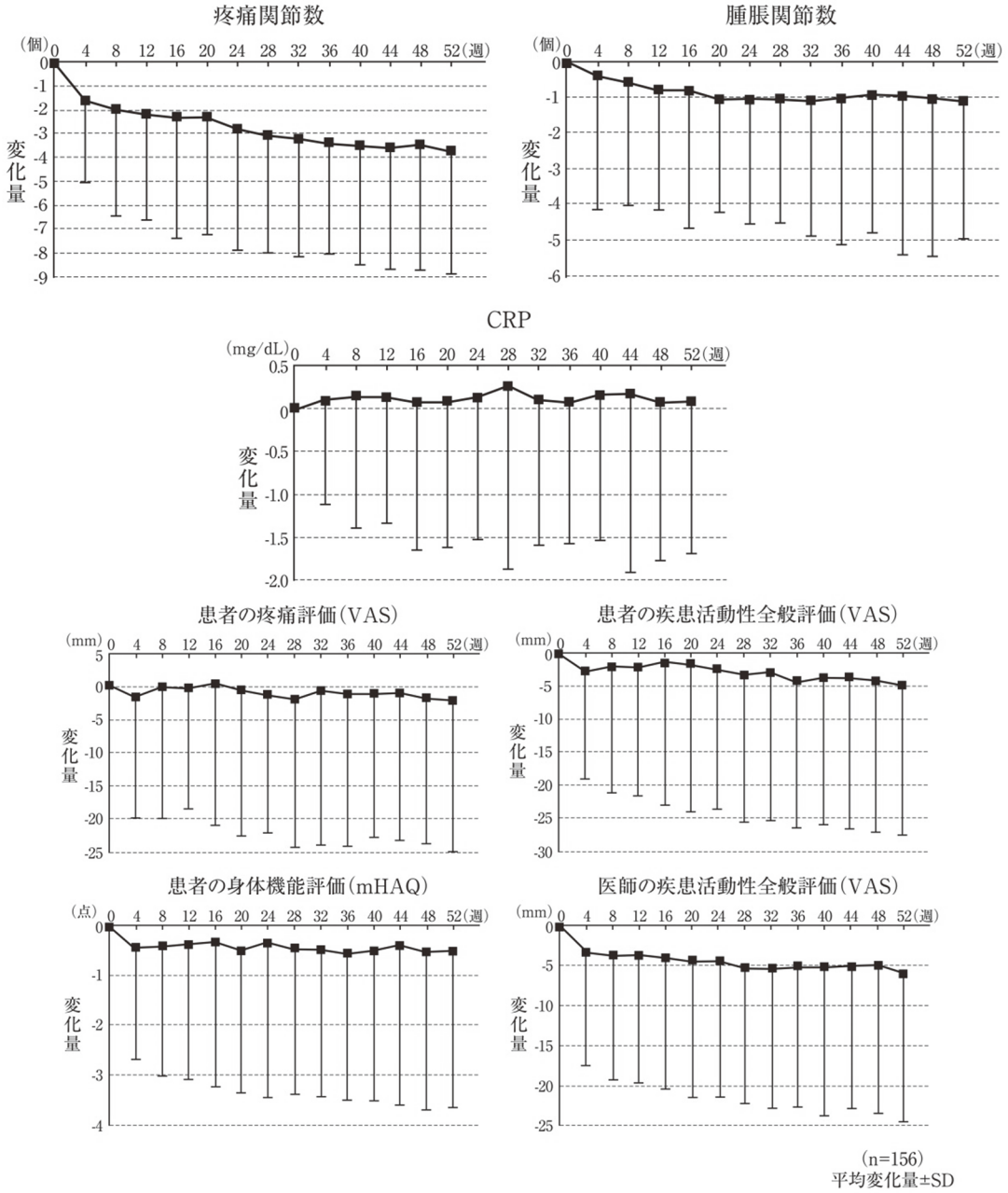
関節リウマチ患者に、本剤200mg 1日2回（300mg 1日2回、400mg 1日2回に増量可能）長期投与（52週間）したところ、本剤200mg～400mg 1日2回長期投与時の有効性及び安全性が確認された。

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

〔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。

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	31/156（19.9%）
300mg 1日2回以上群	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	9/111（ 8.1%）※
最終投与量300mg 1日2回以上群	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

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。

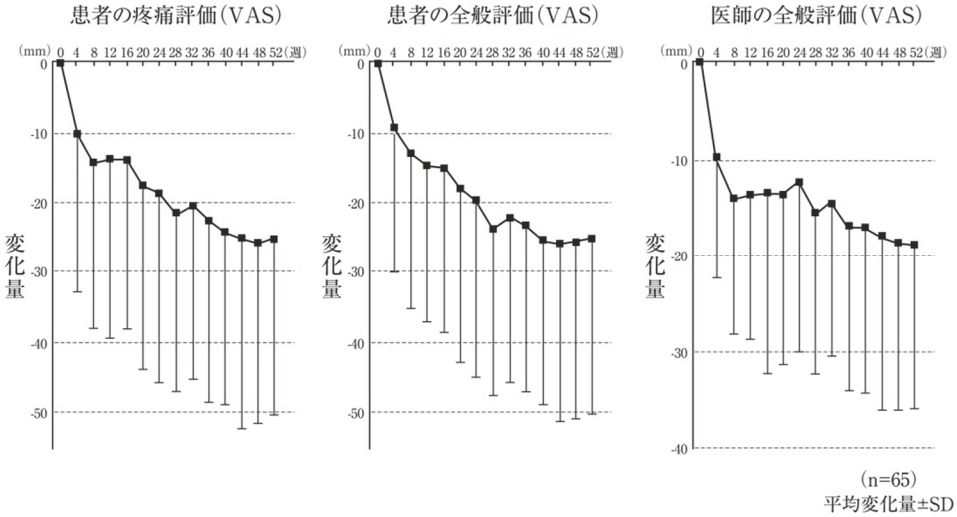
②変形性関節症長期投与試験（OLN2）[24)、25)]

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）

〔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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。

＜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）[26)]

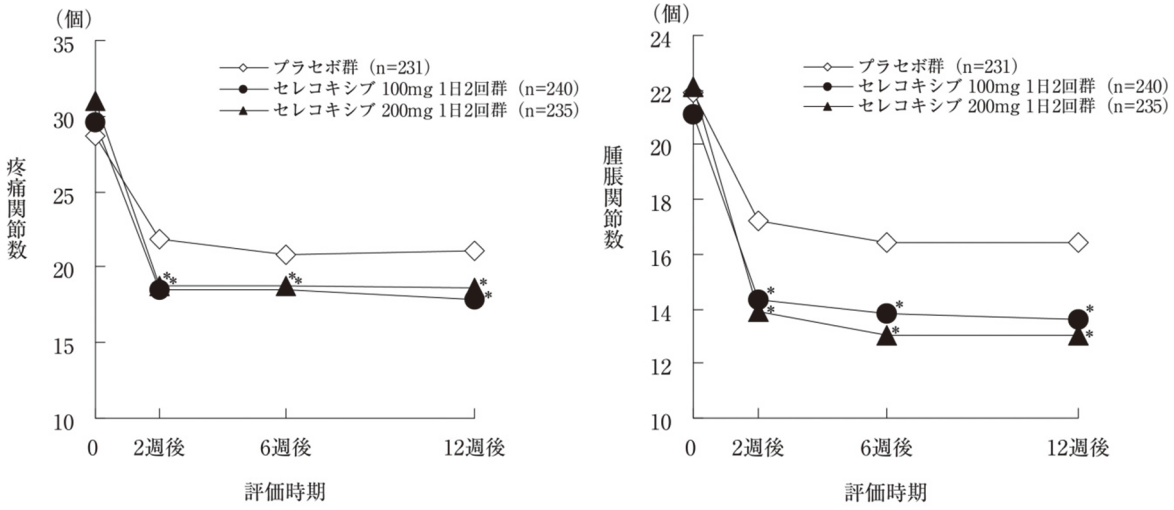
外国人関節リウマチ患者に、本剤3用量（100mg 1日2回、200mg 1日2回、400mg 1日2回）、ナプロキセン（500mg 1日2回）又はプラセボ（1日2回）のいずれかを12週間経口投与したところ、本剤100mg 1日2回投与群及び200mg 1日2回投与群は、プラセボ群に比較して疼痛関節数、腫脹関節数において統計的な有意差が認められた（Fisherの正確確率検定：p＜0.05、但し、プラセボ群と200mg 1日2回投与群の比較はHochberg's step-up procedureを用いた）。また、ACR-20 改善率においても統計的な有意差が認められた（Cochran-Mantel-Haenszel 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〕

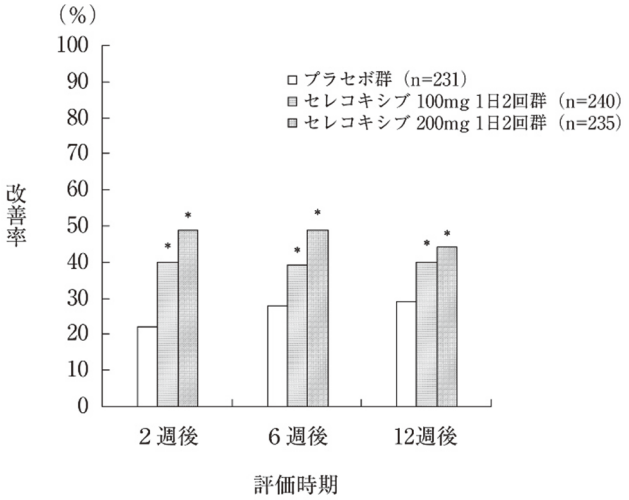
ｉ）主要評価項目

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。

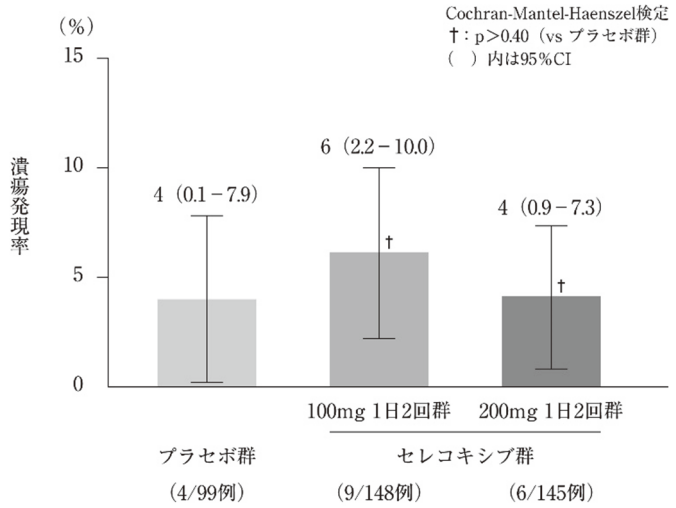
ACR-20 改善率



＊：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

内視鏡検査による胃・十二指腸潰瘍発現率



※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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。

(5) 患者・病態別試験

①肩関節周囲炎患者（POP1）[27]

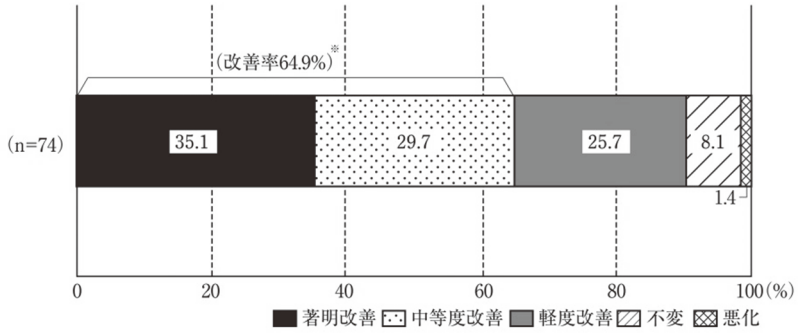
肩関節周囲炎患者に、本剤（100mg 1 日 2 回）を 4 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与の肩関節周囲炎に対する有効性及び安全性が確認された。

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

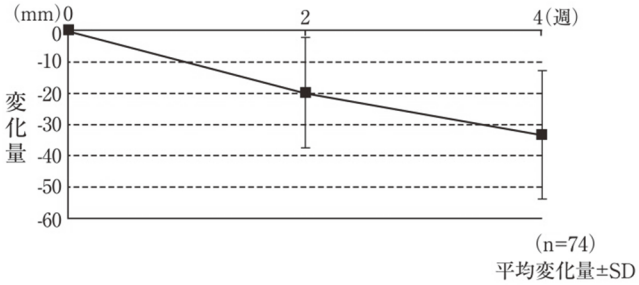
最終全般改善度における改善率



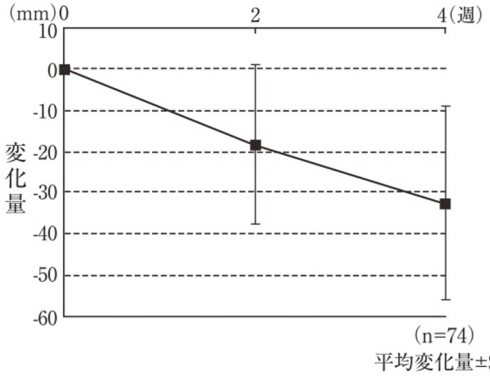
※「著明改善」から「悪化」の 5 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ）副次評価項目

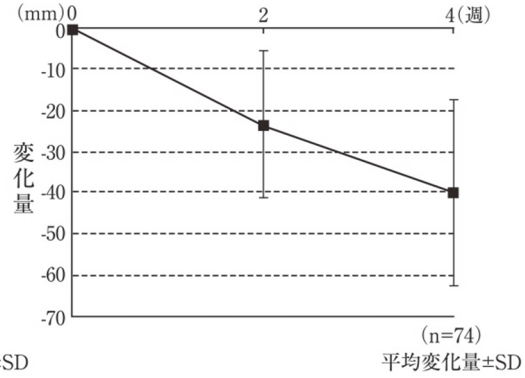
患者の疼痛評価（VAS）



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）[28)]

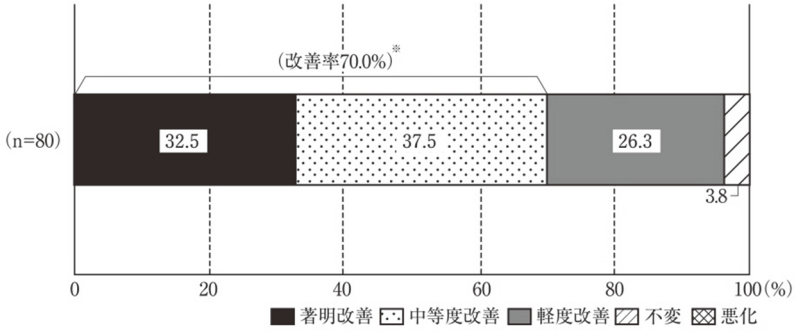
頸肩腕症候群患者に、本剤（100mg 1 日 2 回）を 4 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与の頸肩腕症候群に対する有効性及び安全性が確認された。

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

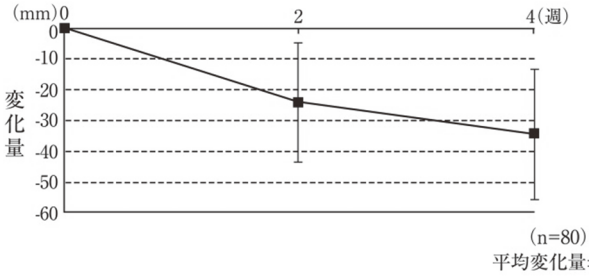
最終全般改善度における改善率



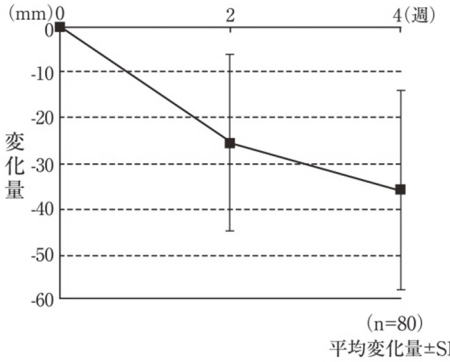
※「著明改善」から「悪化」の 5 段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ）副次評価項目

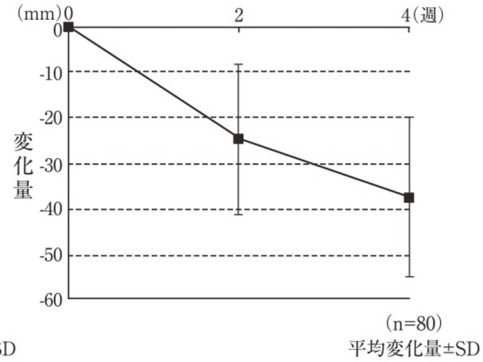
患者の疼痛評価（VAS）



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）[29]

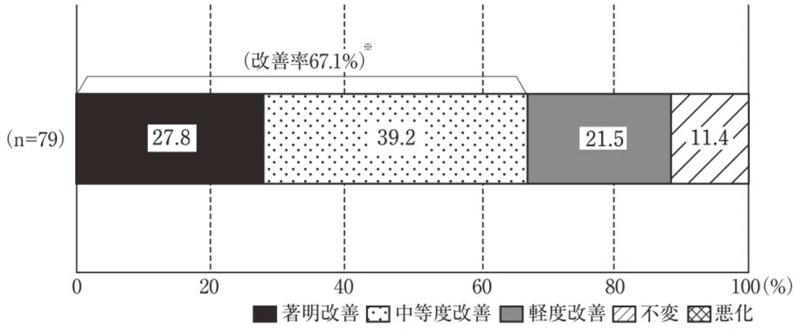
腱・腱鞘炎患者に、本剤（100mg 1 日 2 回）を 2 週間経口投与したところ、本剤 100mg 1 日 2 回投与の腱・腱鞘炎に対する有効性及び安全性が確認された。

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

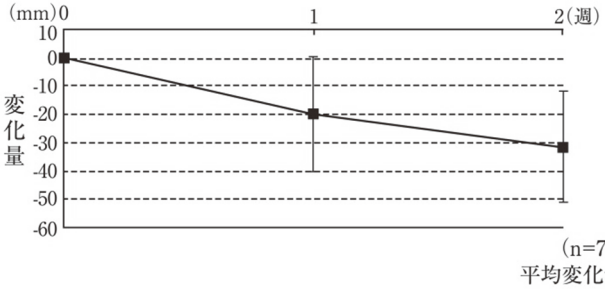
最終全般改善度における改善率



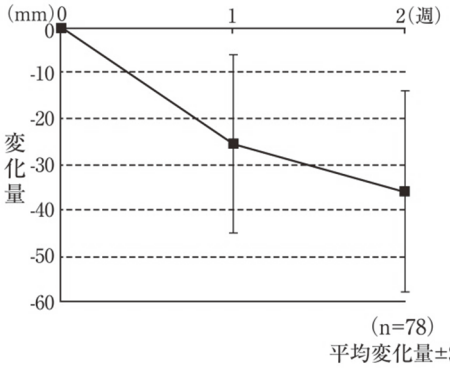
※「著明改善」から「悪化」の５段階で評価したときの「著明改善＋中等度改善」の割合

ⅱ）副次評価項目

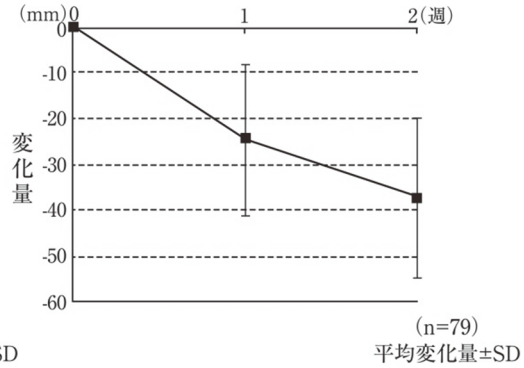
患者の疼痛評価（VAS）



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）[30]

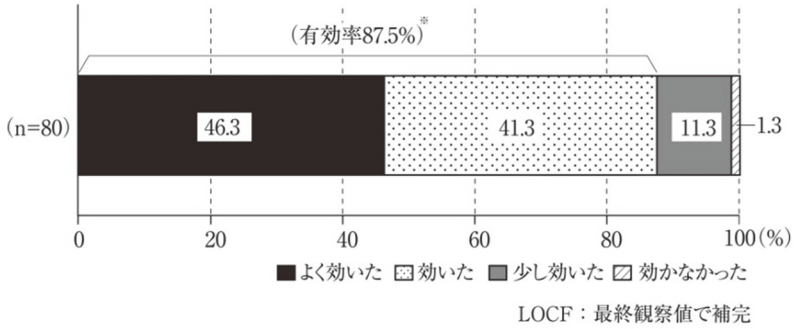
外傷後疼痛患者に、本剤（初回に 400mg、次いで 200mg、翌日以降は 200mg を 1 日 2 回）を 8 日間経口投与したところ、本剤投与は臨床上有用であることが示された。

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

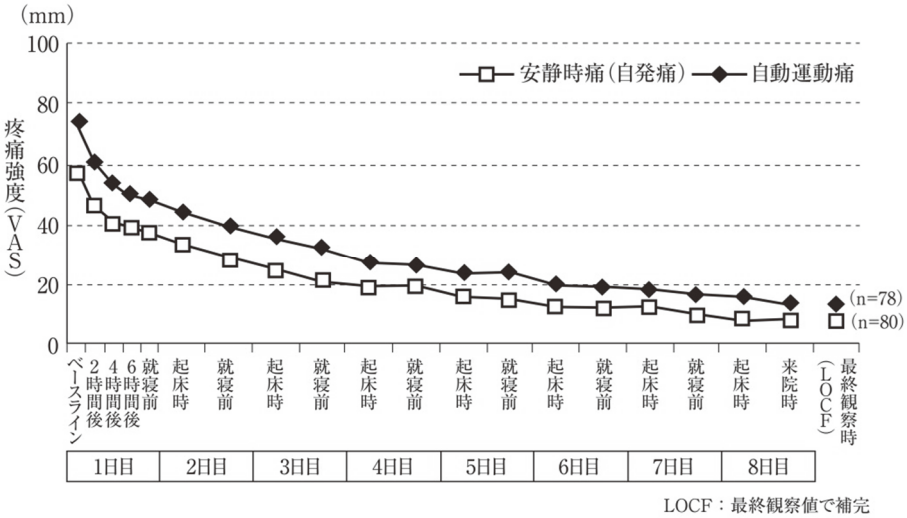
投与期間を通じた患者の印象による有効率〔最終観察時（LOCF）〕



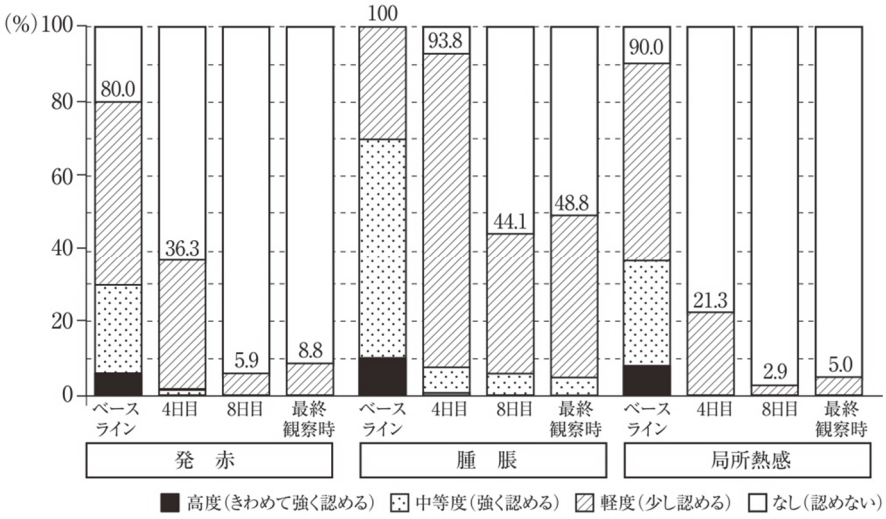
※「よく効いた」から「効かなかった」の 4 段階で評価したときの「よく効いた＋効いた」の割合

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）



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

該当資料なし

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

1) 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先発医薬品の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[12)～14)、18)～22)、27)～30)]。

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[12)]			第Ⅲ相試験[13)]	後期第Ⅱ相試験[14)]		第Ⅲ相試験[20)]	
薬　剤 用法及び用量	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[21]	一般臨床試験[27)～29)]		
薬　剤 用法及び用量	セレコキシブ 100mg／ 1日2回	セレコキシブ 100mg／ 1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[22]		一般臨床試験[30]
薬剤 用法及び用量	プラセボ	セレコキシブ[d]	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	80
患者の印象による 有効率[b]	79/124 (63.7%)	189/248 (76.2%)	70/80 (87.5%)
疼痛強度差 (VAS) (mm) [c]	34.82±29.318	45.51±24.781	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[18]						第Ⅱ相試験 追加投与[19] [f]	
薬剤 用法及び用量	プラセボ	セレコキシブ					プラセボ	セレコキシブ 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

2）消化管に対する影響

①先発医薬品の国内臨床試験（患者）

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）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、消化管障害（症状）全体での副作用発現率はセレコキシブ 100～200mg1 日 2 回投与で 11.3%（86/759）、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）で 11.7%（90/769）であった[31]。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セレコキシブ 100～200mg1 日 2 回投与で 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）で 19.3%（160/831）であった。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セレコキシブ※で 0.4%（1/248）、対照薬（非ステロイド性消炎・鎮痛剤）で 1.6%（4/244）であった[22]。

※用量：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。

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：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。

②先発医薬品の国内製造販売後臨床試験（健康成人）

健康成人（投与期間：2 週間）を対象とする実薬対照試験の結果、胃・十二指腸の潰瘍発現率（内視鏡所見※）はセレコキシブ 100mg1 日 2 回投与で 1.4%（1／74）、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）で 27.6%（21／76）、プラセボで 2.7%（1／37）であった[32]。

※内視鏡データモニタリング委員会による判定

3）心血管系に対する影響

①先発医薬品の国内臨床試験

国内で実施した関節リウマチ患者（投与期間：12 週間）、変形性関節症患者（投与期間：4 週間）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、重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ 100～200mg1 日 2 回投与で 0%（0/759）、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）で 0.3%（2/769）であった。また、関節リウマチ患者（投与期間：4 週間）及び変形性関節症患者（投与期間：4 週間）を対象とするプラセボ対照二重盲検比較試験 3 試験における重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ 100～200mg1 日 2 回投与で 0%（0/675）、プラセボで 0.2%（1/412）であった。なお、2007 年の承認時までに実施された最長 1 年までの投与期間で安全性を評価した国内全臨床試験 12 試験（関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者を対象とした臨床試験）の被験者データにおける重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ 25～400mg1 日 2 回投与で 0.1%（2/2,398）であり、このうち、セレコキシブ 100～200mg1 日 2 回投与では 0.1%（2/1,992）であった[33]。さらに、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群（いずれも投与期間：4 週間）及び腱・腱鞘炎患者（投与期間：2 週間）を対象とした試験 8 試験の被験者データの集計では、重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ 100～200mg1 日 2 回投与で 0%（0/1,304）、プラセボで 0.2%（1/411）、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）で 0.1%（1/831）であった。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試験 4 試験では、重篤な心血管事象の発現はセレコキシブ、プラセボ及び対照薬（非ステロイド性消炎・鎮痛剤）のいずれの投与後にも認められなかった。

②先発医薬品の長期予防投与試験[34)～36)]（外国人データ）

外国において、セレコキシブの大腸ポリープ再発予防（本剤の効能又は効果ではない）の検討を目的とする 2 試験が実施され、このうち APC 試験（散発性大腸腺腫再発予防試験）では、3 年間の治療期間中にプラセボと比較し、セレコキシブ投与での複合評価項目（心血管事象による死亡、心筋梗塞又は脳卒中）の発現率に用量相関的な増加が認められた。複合評価項目のプラセボに対するセレコキシブの相対リスクは 400mg1 日 2 回投与で 3.4（95%CI：1.4-8.5）、200mg1 日 2 回投与で 2.8（95%CI：1.1-7.2）であった。3 年間の複合評価項目の累積発現率では、プラセボでは 0.9%（6/679）、セレコキシブ 400mg1 日 2 回投与で 3.0%（20/671）、200mg1 日 2 回投与で 2.5%（17/685）であった。一方、PreSAP 試験（大腸腺腫性ポリープ再発予防試験）では、複合評価項目についてプラセボと比較した相対リスクは 400mg1 日 1 回投与で 1.2（95%CI：0.6-2.4）で有意なリスクの増大は認められなかった。3 年間の複合評価項目の累積発現率では、プラセボでは 1.9%（12/628）、セレコキシブ 400mg1 日 1 回投与で 2.3%（21/933）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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 手術後、外傷後、抜歯後：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。

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

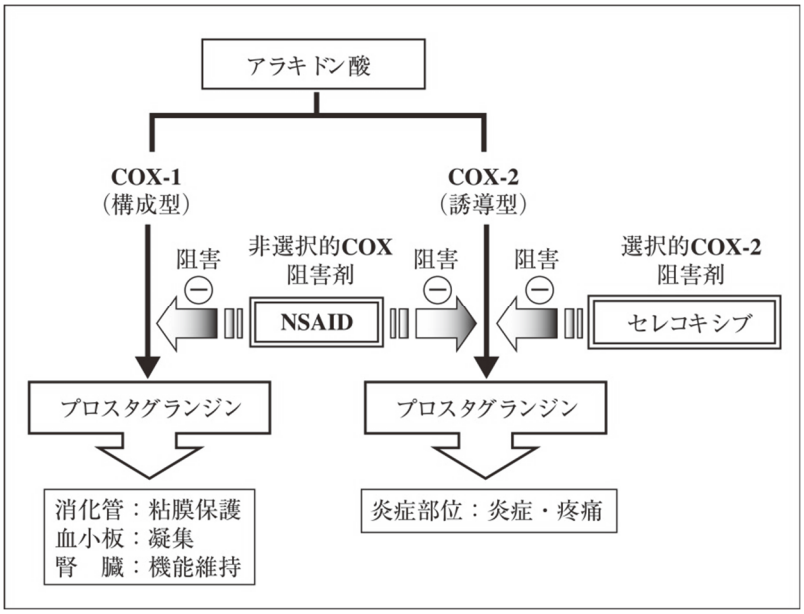
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の添付文書を参照すること。

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。

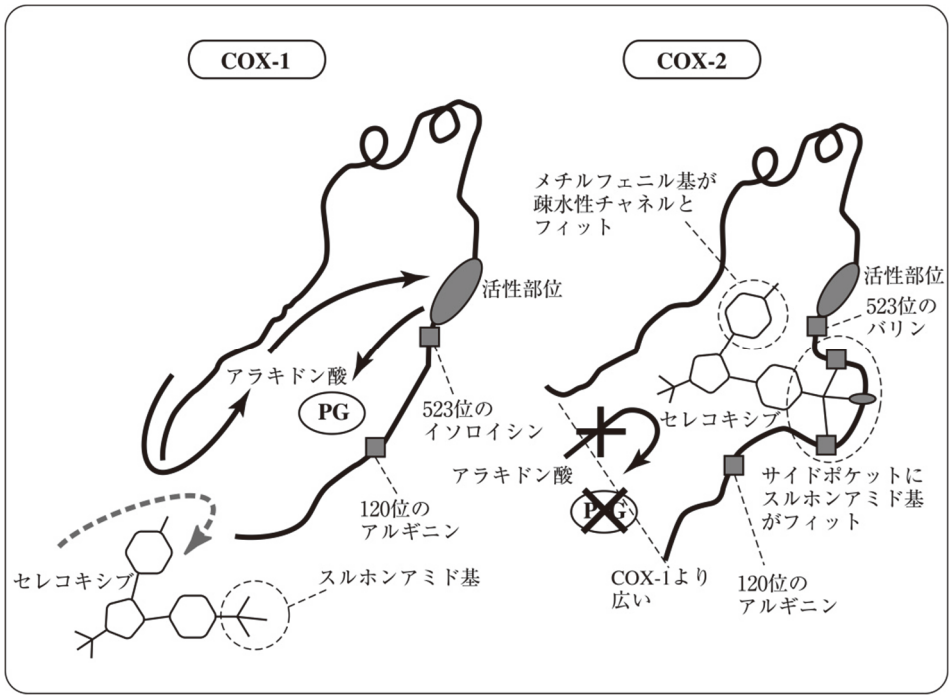
セレコキシブの作用機序



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[37]。

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*）[38)、39)]

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*）[40)]

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

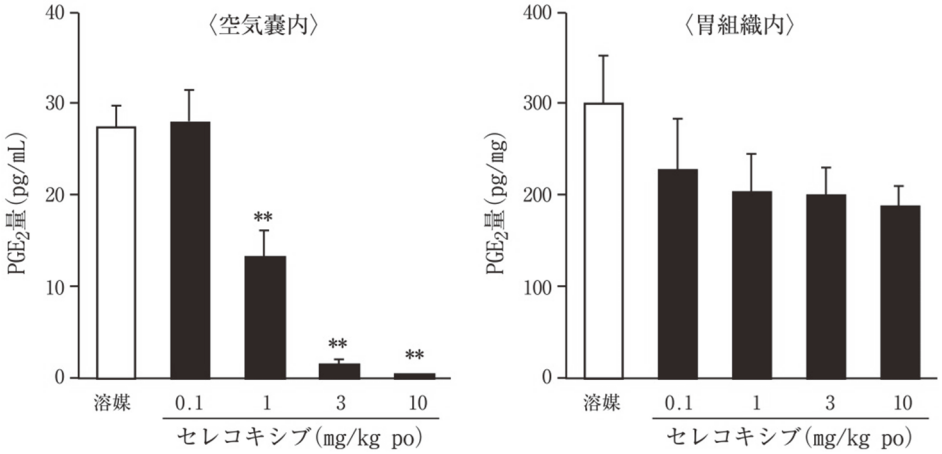
5回の試験結果の平均値±SE

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[41)]

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）

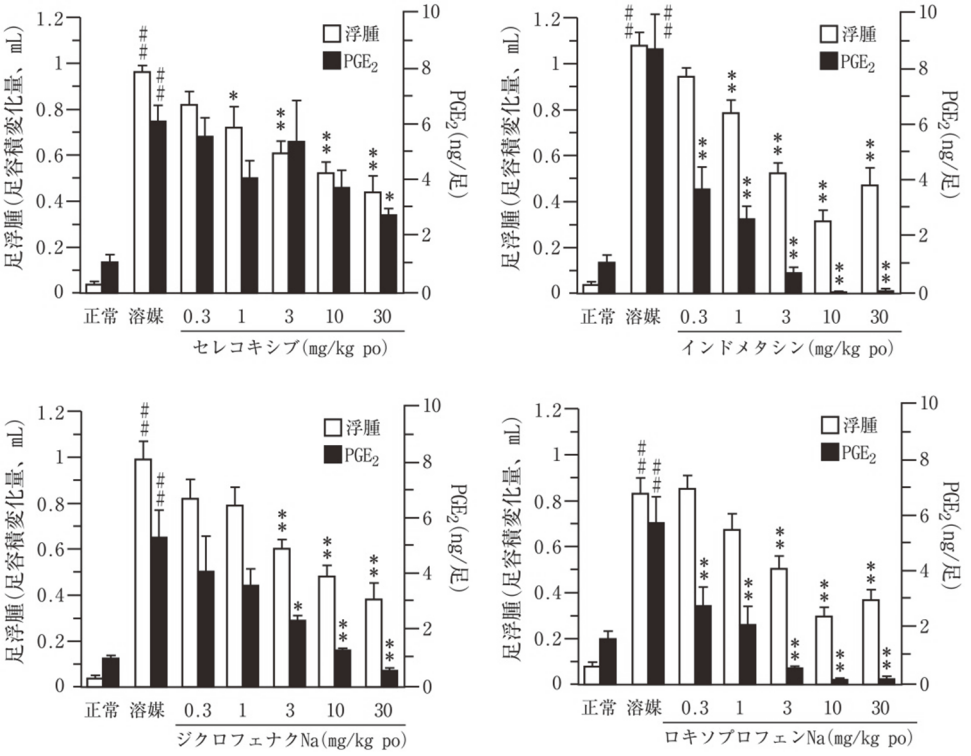
2）抗炎症作用

①ラットカラゲニン誘発足浮腫モデル[42)]

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



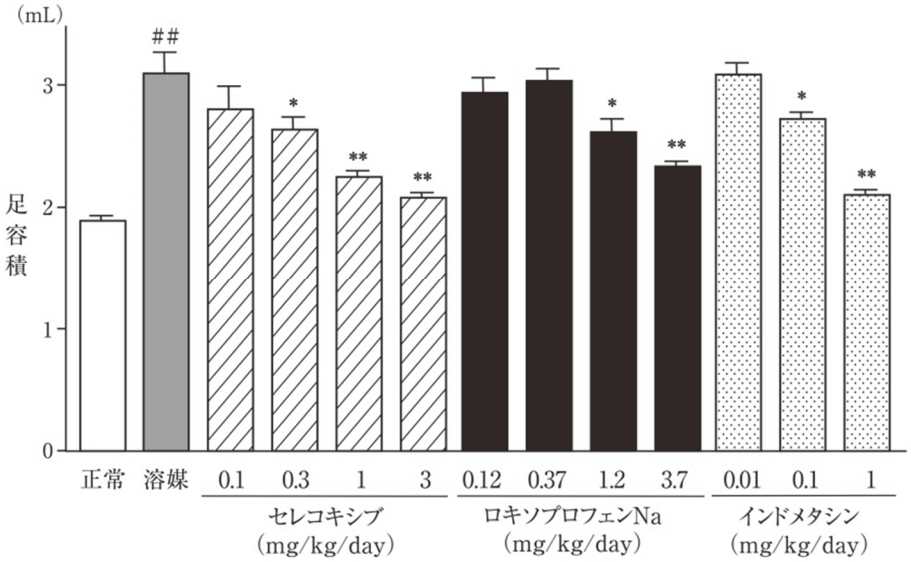
各 n=8、平均値±SE
##：p＜0.01（Student の t 検定、vs 正常群）
*：p＜0.05、**：p＜0.01（Dunnett の多重比較検定、vs 溶媒対照群）
足容積変化量：カラゲニン投与前と投与 3 時間後の足容積の差
PGE_2 含量：足組織滲出液中の PGE_2 濃度を測定し、足組織あたりの量に換算

②ラットアジュバント関節炎モデル [43)、44)]

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）

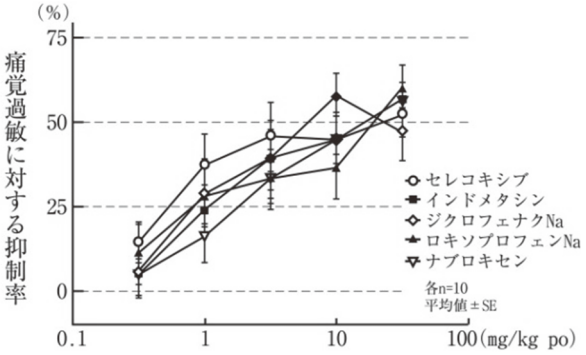
3）鎮痛作用

①ラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデル[40)]

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

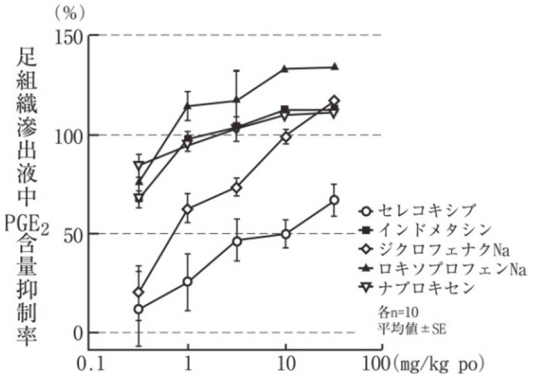
ラットカラゲニン誘発痛覚過敏モデルにおけるセレコキシブ及び既存の NSAID の作用
〔疼痛閾値〕温熱侵害刺激を与えてから逃避反応を示すまでの時間（秒）を測定



	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

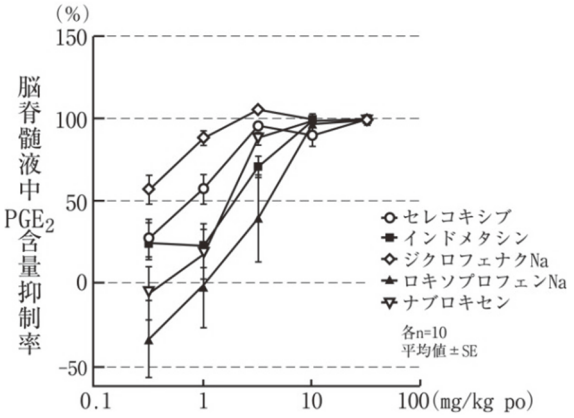
〔足組織 PGE_2 含量〕足組織滲出液中の PGE_2 濃度を測定し、足組織あたりの量に換算



	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

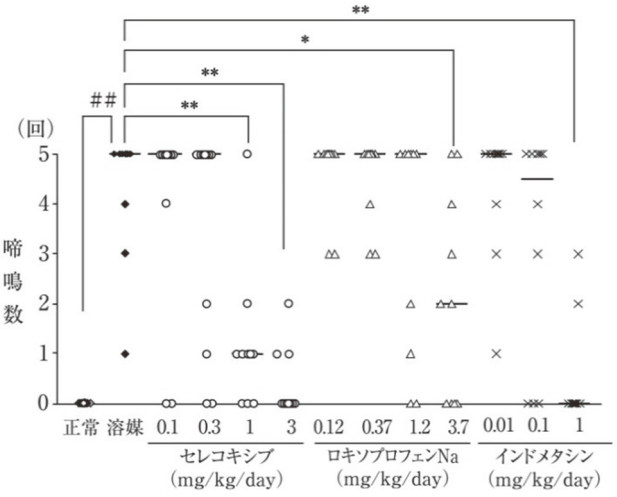
いずれも $p<0.05$（vs 溶媒対照群）
Steel検定

②ラットアジュバント関節炎モデル[45)]

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。

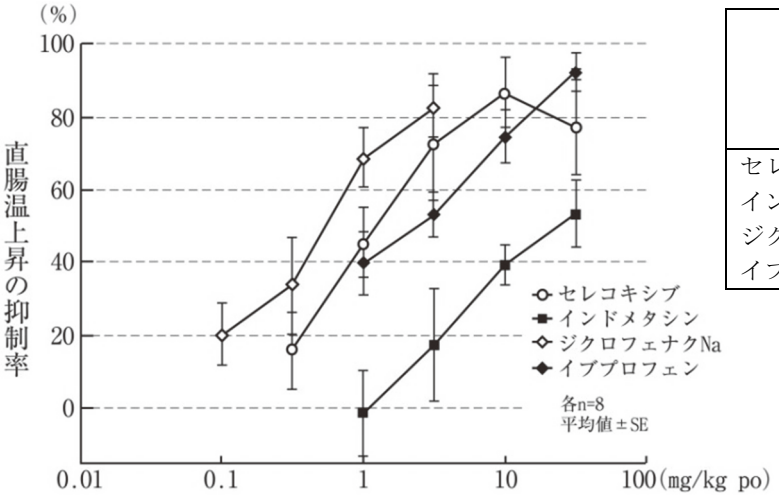
＜参考＞解熱作用[40)]

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[40)、46)]

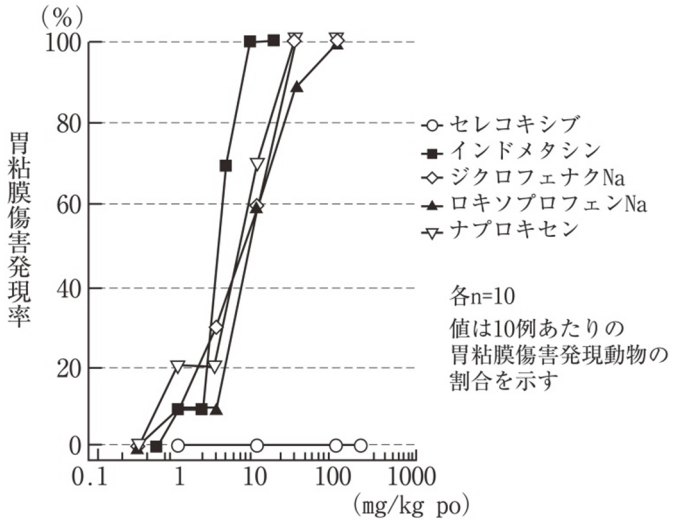
ラットにセレコキシブ 1～200mg/kg 及び既存の NSAID※を単回経口投与し、胃の粘膜傷害発現の有無を観察した。また、主に COX-1 に由来する胃組織中 PGE_2 濃度を測定した。その結果、セレコキシブでは胃粘膜傷害は認められず、胃組織中 PGE_2 濃度も有意な変化はみられなかったが、その他の薬剤ではいずれも用量依存的に胃粘膜傷害発現率が増加し、胃組織中 PGE_2 濃度を減少させた。

※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

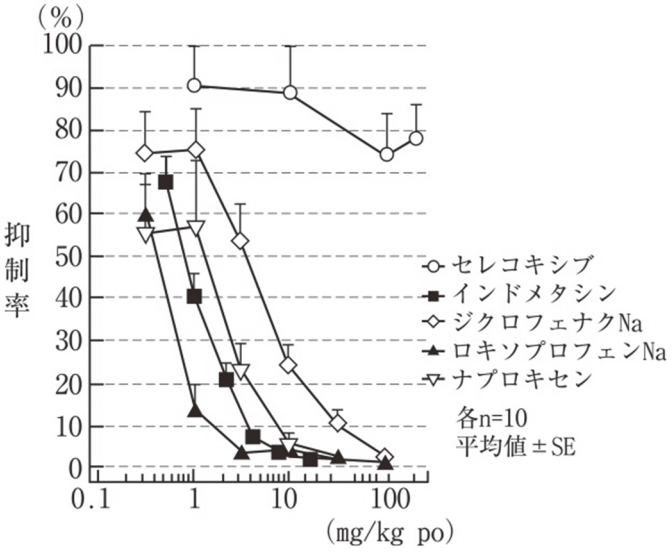
〔胃粘膜傷害〕

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

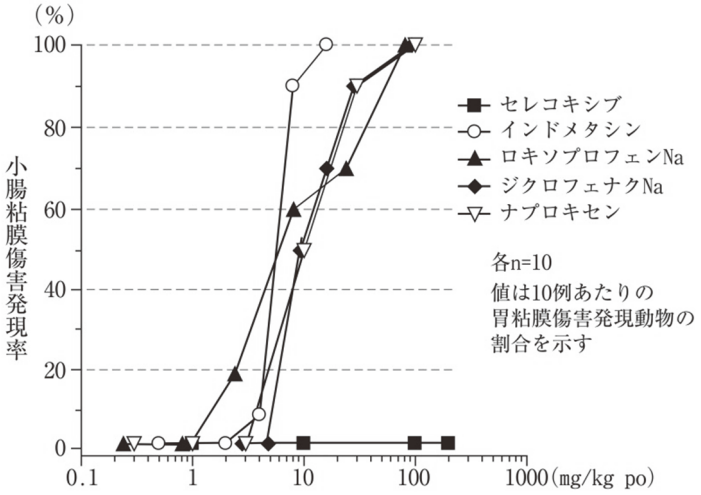
②ラット小腸粘膜[46)]

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

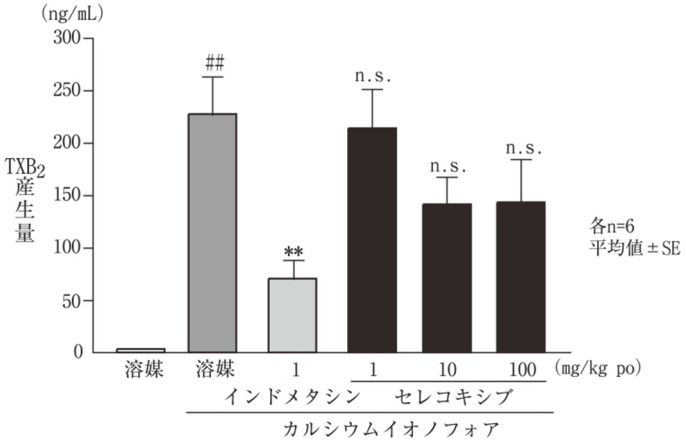


5）血小板機能に対する作用

①ラット血液（*ex vivo*）[40]

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



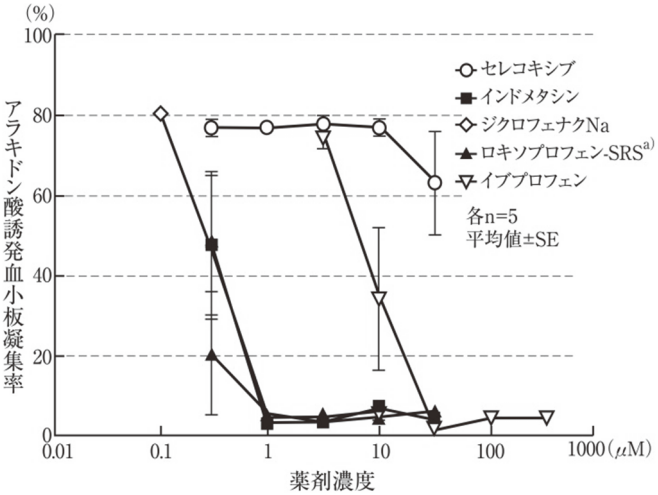
**：p＜0.01（Studentのｔ検定、vsカルシウムイオノフォア処理溶媒対照群）
##:p＜0.01(Studentのｔ検定、vsカルシウムイオノフォア非処理溶媒対照群)

②ヒト末梢血血小板（*in vitro*）[40)、47)]

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[40)]。

※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[40)]



	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

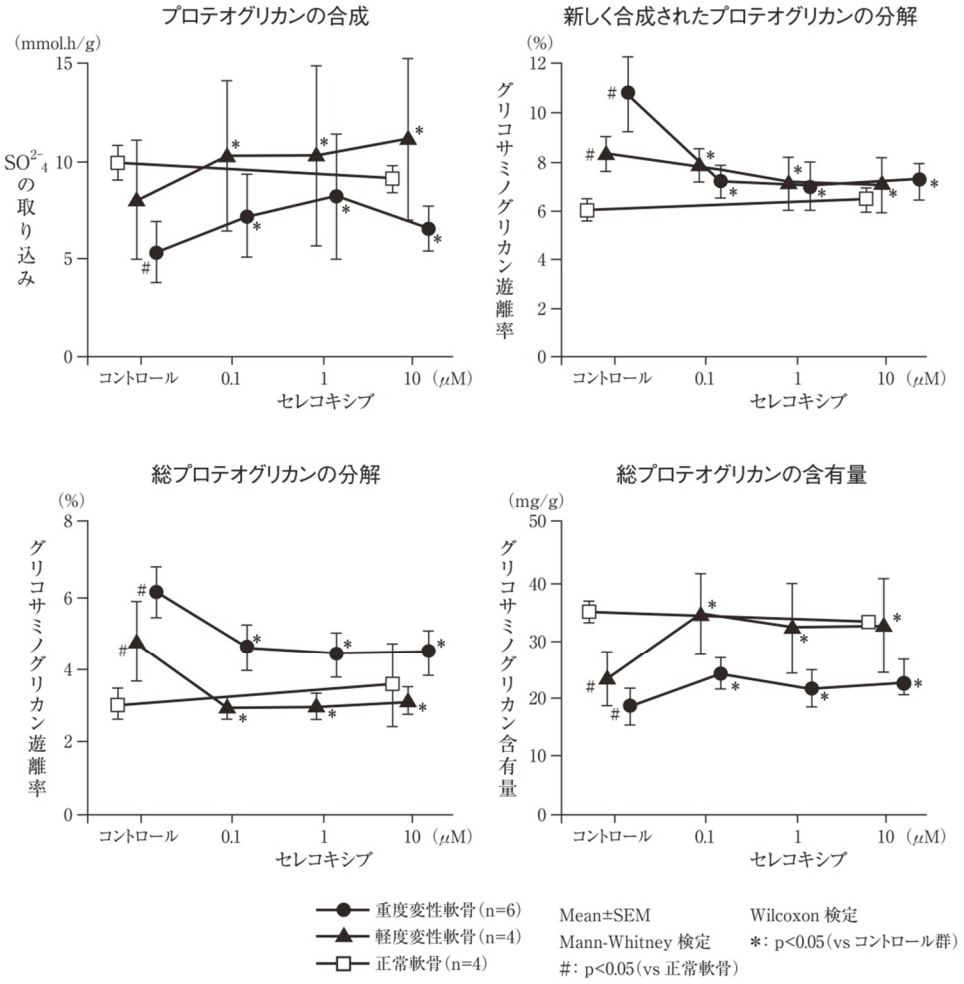
薬　剤	臨床用量における血漿中濃度[47)]		有意な血小板凝集率の低下が認められた濃度（μM）[40)]
	臨床投与量（mg）	血漿中濃度（μM）	
セレコキシブ	200	3.1	―
インドメタシン	25	2.8	0.3-30
ジクロフェナクNa	25	1.3	0.3-10
ロキソプロフェンNa	60	3.4[b)]	0.3-30 [b)]
イブプロフェン	200	80	10 -300

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*）[48)]

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[49)]

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

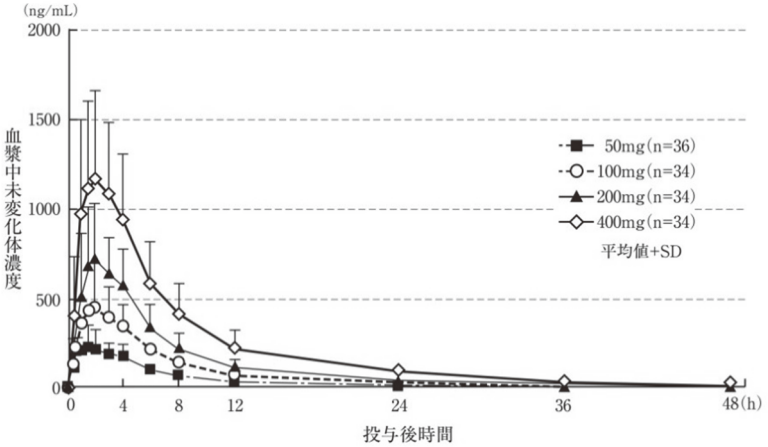
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人における薬物動態

①単回投与試験[16)]

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：100～200mgを1日2回経口投与する。

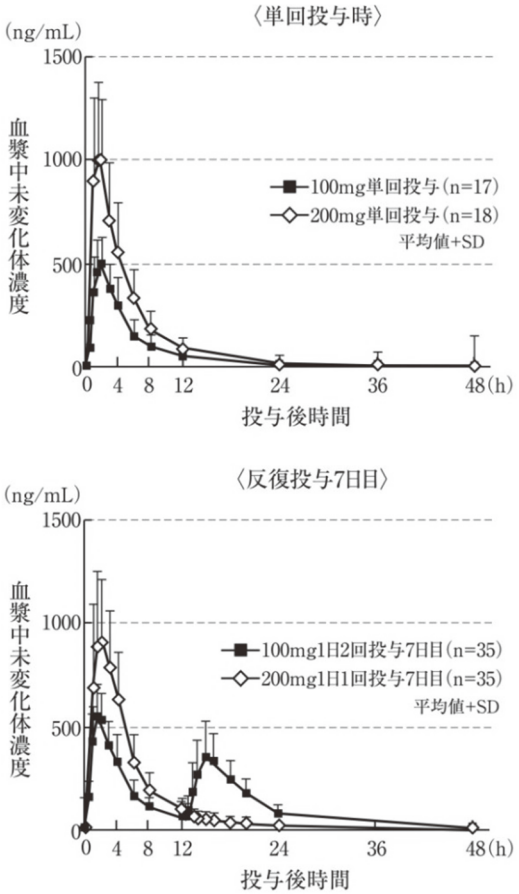
・変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：100mgを1日2回経口投与する。

・手術後、外傷後、抜歯後：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[17)]

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、いずれの用法及び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



用法及び用量、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

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：100～200mgを1日2回経口投与する。
- 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：100mgを1日2回経口投与する。
- 手術後、外傷後、抜歯後：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) 中毒域

該当資料なし

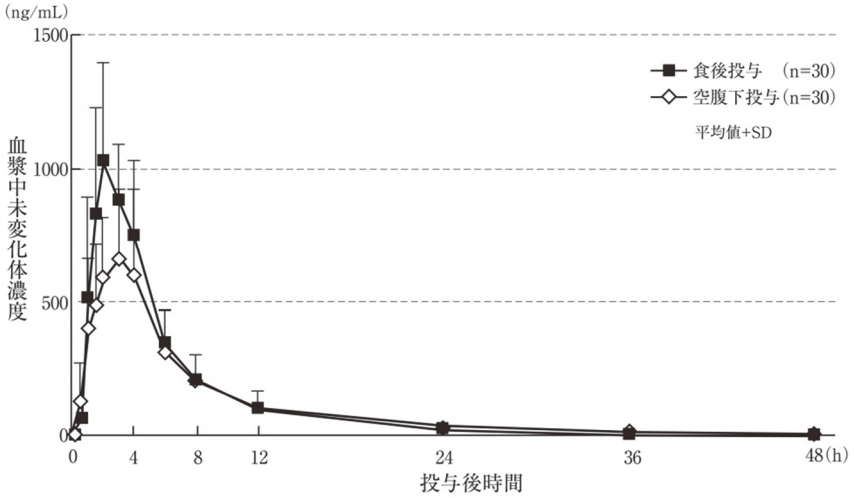
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[50)]

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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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



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　　平均値±SD

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

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：100～200mgを1日2回経口投与する。

・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：100mgを1日2回経口投与する。

・手術後、外傷後、抜歯後：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）併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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[51]。

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：100～200mgを1日2回経口投与する。
・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：100mgを1日2回経口投与する。

(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[51]

(3) 消失速度定数

0.088～0.192/時間：健康成人、単回経口投与時[16]、[17]、[50]、[52]

(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[51]

(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[51]

(6) その他

該当資料なし

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

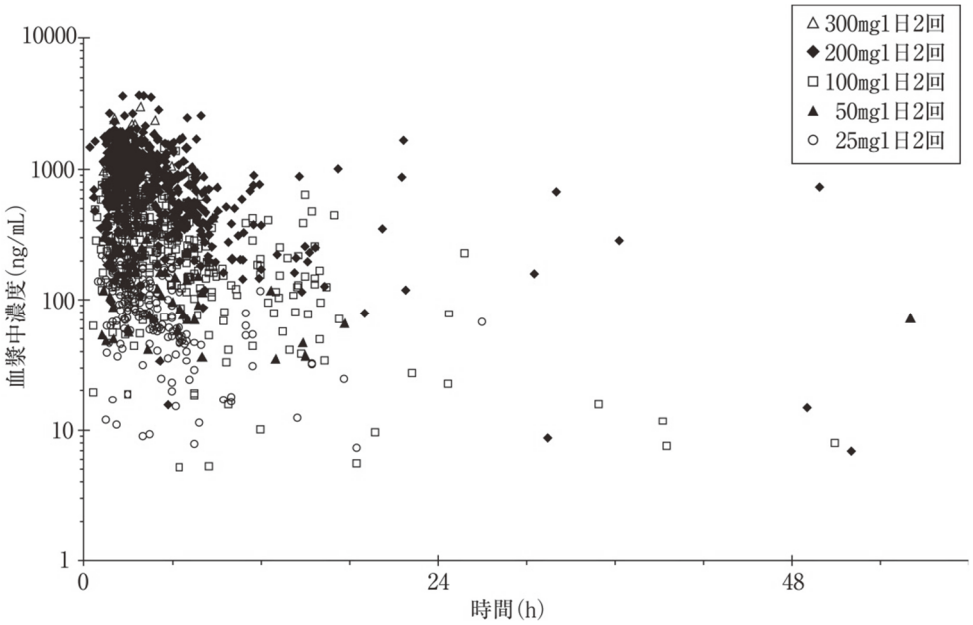
※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

(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[51)]

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



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：100～200mgを1日2回経口投与する。

・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：100mgを1日2回経口投与する。

・手術後、外傷後、抜歯後：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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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）[53)]

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。

		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）

(2) 吸収率（外国人データ）[54)]

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。

(3) 吸収部位

該当資料なし

＜参考＞（イヌ）[55)]

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

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

(4) 腸肝循環

該当資料なし

＜参考＞（ラット）[56)]

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）[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、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）[58)]

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

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

(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、$AUC_{0-\infty}$：1445～1751 μg/L・h）[59]。

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）[60]。

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
・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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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) 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）[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、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）[61]

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α1-酸性糖蛋白質に結合することが示された。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

6. 代謝

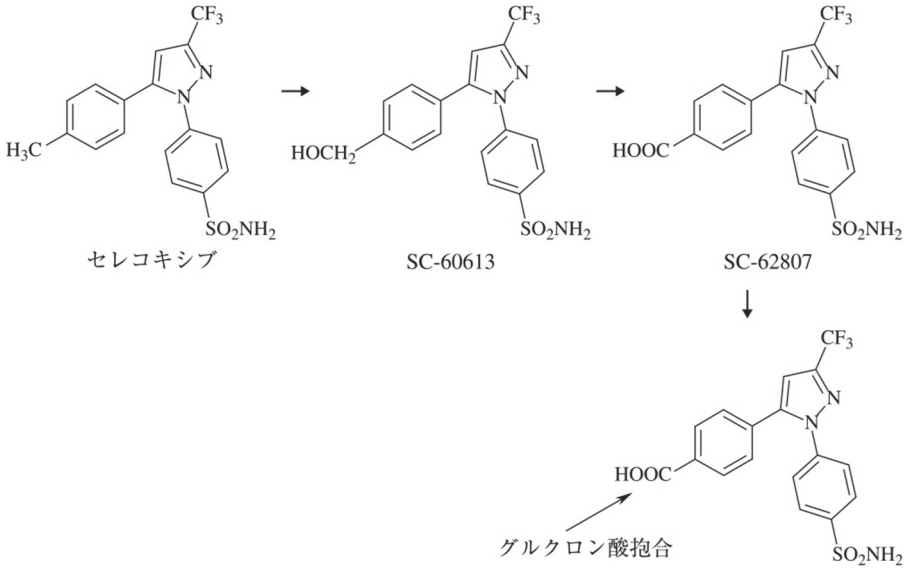
(1) 代謝部位及び代謝経路

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[62]。

（外国人データ）[54]

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
・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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) 代謝酵素[62)、63)]

ヒト肝 S9、肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 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[64)]

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[65)]。

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[66)]。

（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[67)]、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[68)]。

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
・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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

（外国人データ）[54)]

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。

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 手術後、外傷後、抜歯後：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) 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）[69)]。

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）[54)]

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。

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
- 手術後、外傷後、抜歯後：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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

(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

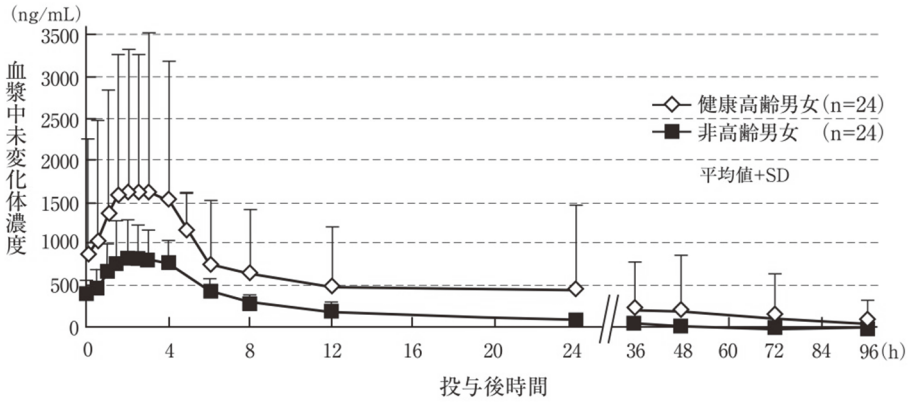
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 加齢の影響（外国人データ）[70]

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。

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



※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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

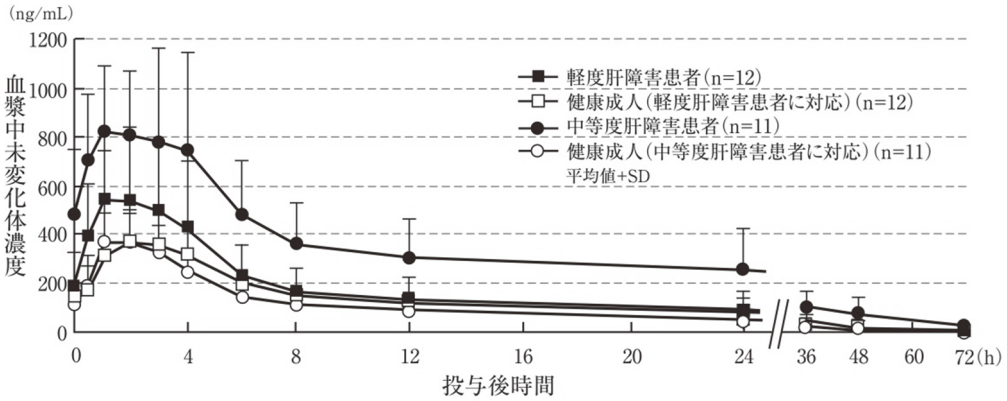
a) n=23　　平均値±SD

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：100～200mgを1日2回経口投与する。
・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：100mgを1日2回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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) 肝障害患者における薬物動態（外国人データ）[71)]

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。

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

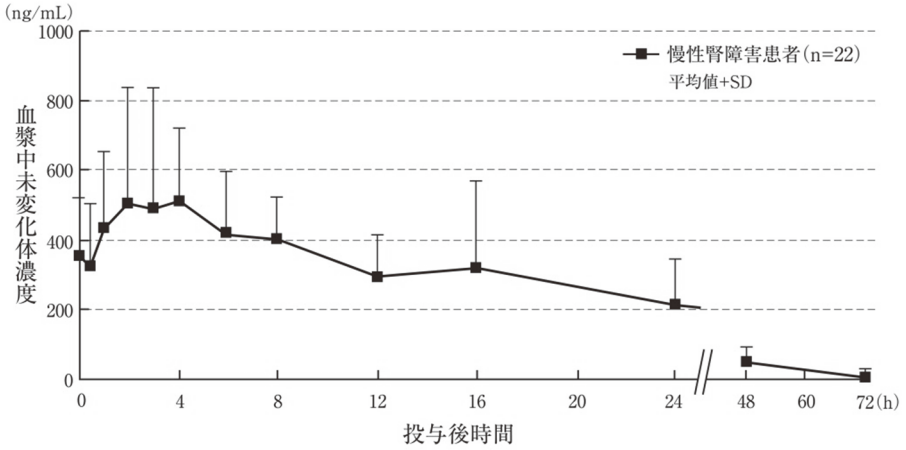
a）軽度肝障害患者の対照　b）中等度肝障害患者の対照　c）n=11　d）n=10　平均値±SD

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：100～200mgを1日2回経口投与する。
・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：100mgを1日2回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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) 腎障害患者における薬物動態（外国人データ）[72)、73)]

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。

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

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：100～200mgを1日2回経口投与する。
・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：100mgを1日2回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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. 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[15)]。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[74)]。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[75)、76)]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。（「Ⅷ.8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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。

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

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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[77)、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」の項を参照すること。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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[15]。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。

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[15)、74)、75)]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（「Ⅷ.8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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）であり、消化管の出血・潰瘍（症状）の発現は認められなかった（「Ⅷ.8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

ク群で 1.6%（4/244）、プラセボ群で 3.2%（4/124）であり、消化管の出血・潰瘍（症状）の発現は認められなかった（「Ⅷ.8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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）であり、消化管の出血・潰瘍（症状）の発現は認められなかった。

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。

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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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[15]。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。

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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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、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）

9.2.2 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。

(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］

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

（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[71] 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、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。

（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（原則禁忌を含む）」の項及び本項にその旨を記載した。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は非臨床・臨床試験を実施していないため、非臨床・臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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[58]、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。

また、非ステロイド性抗炎症薬（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ため、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、適宜羊水量を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[59)、60)]。

（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[59]。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_{0-8}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 66ng/mL との報告がある[60]。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は非臨床・臨床試験を実施していないため、非臨床・臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

(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_{0-12h}（C_{max}：1,808ng/mL、AUC_{0-12h}：11,852ng・h/mL）は非高齢者群（C_{max}：973ng/mL、AUC_{0-12h}：5,871ng・h/mL）に比べて高値を示した[70]。

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[63] 及び *in vivo* 試験[92] 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[64]。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

(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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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[93]、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[94]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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

【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 [95] 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 [92] 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 [96]。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 [97]。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 [98]、また本剤とワルファリンを併用している高齢患者で CYP2C9 を介する代謝の競合阻害によると考えられる出血時間の延長が報告されている [99] 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 [100]。
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 [101]。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 [102]。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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

【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[103]。
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。

8. 副作用

副作用発現頻度は先発医薬品の結果を記載した。

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］

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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[15]。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（GOT）、ALT（GPT）、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。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した

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。

(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

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
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

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1）副作用発現頻度

①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）
肝機能障害	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（%）	副作用等の種類[a,b]	発現症例数（%）
臨床検査	241（18.5）	尿中血陽性	27（2.1）
ALT（GPT）増加	14（1.1）	ヘモグロビン減少	4（0.3）
AST（GOT）増加	9（0.7）	好中球数減少	1（0.1）
β_2-マイクログロブリン増加	98（7.5）	血小板数減少	1（0.1）
NAG増加	42（3.2）	赤血球数減少	4（0.3）
血中ビリルビン増加	8（0.6）	体重増加	1（0.1）
血中コレステロール増加	3（0.2）	白血球数減少	8（0.6）
血中CK増加	19（1.5）	白血球数増加	2（0.2）
血中LDH増加	3（0.2）	血中リン減少	2（0.2）
血中カリウム増加	4（0.3）	血中リン増加	3（0.2）
血圧上昇	2（0.2）	尿中クレアチニン増加	4（0.3）
血中尿素増加	11（0.8）	骨髄球数増加	1（0.1）
CK減少	2（0.2）	尿中蛋白陽性	8（0.6）
好酸球数増加	2（0.2）	尿中ウロビリン陽性	11（0.8）
γ-GTP減少	1（0.1）	血中Al-P減少	1（0.1）
γ-GTP増加	6（0.5）	血中Al-P増加	1（0.1）
尿中ブドウ糖陽性	12（0.9）	潜血陽性	50（3.8）
ヘマトクリット減少	3（0.2）	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（%）	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）	臨床検査[b]	90（10.5）
食欲減退	1（0.1）	尿中β_2ミクログロブリン増加	36（4.2）
神経系障害	15（1.7）	便潜血陽性[c]	26（3.0）
傾眠	12（1.4）	β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	17（2.0）
意識レベルの低下	2（0.2）	血中ビリルビン増加	12（1.4）
頭痛	1（0.1）	尿中血陽性	6（0.7）
血管障害	1（0.1）	尿中ウロビリノーゲン増加	5（0.6）
循環虚脱	1（0.1）	尿中蛋白陽性	4（0.5）
胃腸障害	2（0.2）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4（0.5）
下痢	2（0.2）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（0.3）
肝胆道系障害	2（0.2）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3（0.3）
肝機能異常	2（0.2）	血中リン増加	2（0.2）
皮膚および皮下組織障害	6（0.7）	血中リン減少	2（0.2）
湿疹	3（0.3）	血中尿素増加	2（0.2）
発疹	2（0.2）	血中乳酸脱水素酵素増加	2（0.2）
多汗症	1（0.1）	血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.1）
腎および尿路障害	2（0.2）	血小板数減少	1（0.1）
腎機能障害	2（0.2）	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。

②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[104)]

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。
・関節リウマチ：100～200mgを1日2回経口投与する。
・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：100mgを1日2回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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重篤な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[105)]

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。

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
・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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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）[15)、106)、107)]

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効果試験　　*対プラセボ
b) 大腸腺腫性ポリープ再発予防効果試験

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：100～200mg を 1 日 2 回経口投与する。
・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：100mg を 1 日 2 回経口投与する。
・手術後、外傷後、抜歯後：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. 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

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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[108)]。

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[109)～112)]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

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は臨床試験を実施していないため、臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

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[113]。

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：44.4[e)]→87.4mg/dL）、尿中Na^+（雄：379.3[e)]→199.6mEq/L、雌：303.0[e)]→129.9mEq/L）、Cl^-排泄量の低下（雄：469.4[e)]→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日間反復投与）	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

該当資料なし

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[114)]	経口、単回	0、1000、2000	2000mg/kg超
イヌ（雄）[115)]	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[116)]	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[117)]	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[118]、ほ乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験[119]、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[120]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[121]、マウス[122]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[123]。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[124]。

(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）[125]及び受身皮膚アナフィラキシー試験（Passive Cutaneous Anaphylaxis Test：PCA）[126]、マウス IgE 抗体産生を指標とするラット PCA 試験[127]、モルモットを用いる maximization 法による皮膚感作性試験[128]により検討したところ、抗原性は認められなかった。

※セレコキシブ錠「ＶＴＲＳ」は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績に関する記載は先発医薬品のインタビューフォームから引用した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：セレコキシブ錠100mg「ＶＴＲＳ」、セレコキシブ錠200mg「ＶＴＲＳ」
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：日局　セレコキシブ
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）

2. 有効期間

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：セレコックス錠100mg・200mg
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

該当しない

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
セレコキシブ錠 100mg「ＶＴＲＳ」	2020 年 2 月 17 日	30200AMX00230	2023 年 11 月 22 日	2020 年 6 月 19 日
セレコキシブ錠 200mg「ＶＴＲＳ」	2020 年 2 月 17 日	30200AMX00231	2023 年 11 月 22 日	2020 年 6 月 19 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

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
セレコキシブ錠 100mg「ＶＴＲＳ」	1149037F1224	1149037F1224	129476701	622947601
セレコキシブ錠 200mg「ＶＴＲＳ」	1149037F2220	1149037F2220	129477401	622947701

14. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

1) 中野泰志 他：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（1）－明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較－」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集：25，2009
2) 新井哲也 他：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（2）－低視力状態での可視性の比較－」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集：29，2009
3) 山本　亮 他：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（3）－低コントラスト状態での可視性の比較－」：第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集：33，2009
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) 安倍 達 他：Prog. Med. 26（Suppl.3）：2788-2819，2006.
13) 安倍 達 他：Prog. Med. 26（Suppl.3）：2820-2845，2006.
14) 青木 虎吉 他：Prog. Med. 26（Suppl.3）：2869-2910，2006.
15) Bertagnolli M. M. et al.：N. Engl. J. Med. 355（9）：873-884，2006.（PMID：16943400）
16) 藤田 雅巳 他：Prog. Med. 26（Suppl.3）：2960-2969，2006.
17) 松岡 治 他：Prog. Med. 26（Suppl.3）：2977-2987，2006.
18) 代田 達夫 他：歯科薬物療法 20（3）：154-172，2001.
19) Saito K.：Clin. Ther. 34（2）：314-328，2012.（PMID：22284900）
20) 菅原 幸子：Prog. Med. 26（Suppl.3）：2911-2931，2006.
21) 菊地 臣一 他：Prog. Med. 29（Suppl.2）：2853-2872，2009.
22) 社内資料：手術後患者・国内臨床試験
23) 東 威：Prog. Med. 26（Suppl.3）：2846-2868，2006.
24) 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
25) 菅原 幸子：Prog. Med. 26（Suppl.3）：2932-2952，2006.
26) Simon L. S. et al.：JAMA. 282（20）：1921-1928，1999.（PMID：10580457）
27) 高岸 憲二 他：Prog. Med. 29（Suppl.2）：2893-2917，2009.
28) 高岸 憲二 他：Prog. Med. 29（Suppl.2）：2918-2940，2009.
29) 荻野 利彦 他：Prog. Med. 29（Suppl.2）：2941-2963，2009.
30) 太田 博嘉 他：Prog. Med. 30（12）：3117-3130，2010.
31) 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）
32) 社内資料：健康成人・製造販売後臨床試験
33) 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）
34) Bertagnolli，M.M. et al.：N. Engl. J. Med. 355（9）：873-884，2006.（PMID：16943400）
35) Arber，N. et al.：N. Engl. J. Med. 355（9）：885-895，2006.（PMID：16943401）
36) Solomon，S.D. et al.：Circulation 114（10）：1028-1035，2006.（PMID：16943394）

37) Kurumbail R. G. et al. : Nature. 384 (6610) : 644-648, 1996. (PMID : 8967954)
38) 社内資料：組換えヒト COX に対する阻害作用
39) Penning T. D. et al. : J. Med. Chem. 40 (9) : 1347-1365, 1997. (PMID : 9135032)
40) Yoshino T. et al. :Arzneimittel-Forschung/Drug Res. 55(7):394-402, 2005.(PMID:16080279)
41) 社内資料：*in vivo* における COX 阻害作用
42) 社内資料：ラットカラゲニン誘発足浮腫モデル（単回投与）
43) Noguchi M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 513 (3) : 229-235, 2005. (PMID : 15862805)
44) 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）
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 日間反復投与鎮痛作用）
46) 社内資料：消化管粘膜に対する作用（単回経口投与）
47) 社内資料：ヒト末梢血血小板凝集に対する作用（*in vivo*）
48) Mastbergen S. C. et al. :Osteoarthritis Cartilage. 13 (6), 519-526, 2005.(PMID:15922186)
49) Yoshino T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 507 (1-3) : 69-76, 2005. (PMID : 15659296)
50) 松岡 治 他：Prog. Med. 26 (Suppl.3) : 2970-2976, 2006.
51) 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
52) 松岡 治 他：Prog. Med. 26 (Suppl.3) : 2953-2959, 2006.
53) 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）
54) Paulson S. K. et al. : Drug Metab. Dispos. 28 (3) : 308-314, 2000. (PMID : 10681375)
55) 社内資料：イヌにおける吸収部位
56) 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
57) Paulson S. K. et al. : Drug Metab. Dispos. 28 (5) : 514-521, 2000. (PMID: 10772629)
58) 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）
59) Knoppert D. C. et al. : Pharmacotherapy. 23 (1) : 97-100, 2003. (PMID : 12523466)
60) Hale T. W. et al. : J. Hum. Lact. 20 (4) : 397-403, 2004. (PMID : 15479658)
61) Paulson S. K. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 20 (6) : 293-299, 1999. (PMID : 10701700)
62) 社内資料：*In vitro* 代謝
63) Tang C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 293 (2) : 453-459, 2000. (PMID : 10773015)
64) 社内資料：CYP 阻害作用
65) Nasu K. et al. : Pharmacogenetics. 7 (5) : 405-409, 1997. (PMID : 9352578)
66) 社内資料：健康成人・代謝
67) Kirchheiner J. et al. : Pharmacogenetics. 13 (8) : 473-480, 2003. (PMID : 12893985)
68) Lundblad M. S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 79 (3) : 287-288, 2006. (PMID : 16513453)
69) 社内資料：セレコキシブの代謝物の COX 阻害作用
70) 社内資料：海外健康成人・薬物動態
71) 社内資料：肝障害患者・薬物動態
72) 社内資料：海外腎障害患者・薬物動態
73) 社内資料：海外腎障害患者・薬物動態（補足資料）
74) Bresalier R. S. et al. : N. Engl. J. Med. 352 (11) : 1092-1102, 2005. (PMID : 15713943)
75) Singh G. et al. : Arthritis Res. Ther. 8 (5) : R153, 2006. (PMID : 16995929)
76) Johnsen S. P. et al. : Arch. Intern. Med. 165 (9) : 978-984, 2005. (PMID : 15883235)
77) Goldstein J. L. et al. : Am. J. Gastroenterol. 95 (7) : 1681-1690, 2000. (PMID : 10925968)
78) Nussmeier N. A. et al. : N. Engl. J. Med. 352 (11) : 1081-1091, 2005. (PMID : 15713945)
79) Sakai M. et al. : Mol. Hum. Reprod. 7 (6) : 595-602, 2001. (PMID : 11385116)

80) Takahashi Y. et al. : Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 278 (6) : R1496-R1505, 2000. (PMID : 10848516)
81) Herschman H. R. et al. : Biochim. Biophys. Acta Lipids Lipid Metab. 1299 (1) : 125-140, 1996. (PMID : 8555245)
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 (5) : 363-368, 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：海外健康成人・代謝及び薬物相互作用
93) 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.
94) Silverstein F. E. et al. : JAMA. 284 (10) : 1247-1255, 2000. (PMID : 10979111)
95) 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）
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 2.7.6.27）
97) Karim A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 40 (6) : 655-663, 2000. (PMID : 10868317)
98) 社内資料：*In vitro* 薬物相互作用（ワルファリン）
99) 社内資料：海外健康成人・薬物相互作用
100) 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）
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 2.7.6.31）
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 2.7.6.28）
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 2.7.6.25）
104) 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）
105) 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）
106) Arber N. et al. : N. Engl. J. Med. 355 (9) : 885-895, 2006. (PMID : 16943401)
107) Solomon S. D. et al. : Circulation. 114 (10) : 1028-1035, 2006. (PMID : 16943394)
108) Edelman A. B. et al. : Contraception. 87 (3) 352-357, 2013. (PMID : 22902348)
109) Akil M. et al. : Br. J. Rheumatol. 35 (1) : 76-78, 1996. (PMID : 8624628)
110) Smith G. et al. : Br. J. Rheumatol. 35 (5) : 458-462, 1996. (PMID : 8646437)
111) Mendonça L. L. F. et al. : Rheumatology. 39 (8) : 880-882, 2000. (PMID : 10952743)
112) Calmels C. et al. : Rev. Rheu. [Engl. Ed] 66 (3) : 167-168, 1999. (PMID : 10327496)
113) 社内資料：一般薬理試験
114) 社内資料：ラットにおける単回経口投与毒性試験
115) 社内資料：イヌにおける単回経口投与毒性試験
116) 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
117) 社内資料：イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験
118) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験
119) 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
120) 社内資料：ラットにおける小核試験
121) 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

122) 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
123) 社内資料：ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験
124) 社内資料：ウサギにおける皮膚一次刺激性試験
125) 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
126) 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
127) 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
128) 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

該当しない

＜参考＞

先発医薬品セレコックス錠は、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 6 月現在）

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報（米国先発医薬品添付文書、オーストラリア分類）

本邦における添付文書「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の先発医薬品の添付文書、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[59]、[60]。

出典	記載内容
米国先発医薬品の添付文書 （2023 年 2 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. Clinical Considerations 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. *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 (An Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2024年6月現在)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：（An 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.

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の先発医薬品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
米国先発医薬品の添付文書 (2023 年 2 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.

	Specific Populations *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

以下に先発医薬品の情報を記載した。

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 試験項目		開始時	5℃ 59% RH				25℃ 75% RH			
			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 試験項目		開始時	30℃ 92% RH				25℃ 1000Lx			
			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 試験項目		開始時	5℃ 59% RH				25℃ 75% RH			
			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 試験項目		開始時	30℃ 92% RH				25℃ 1000Lx			
			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・簡易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 錠相当粉砕末のをビーカー（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・ヘルスケア合同会社
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

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

VIATRIS

MIF13K001G