

セレコキシブ

臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

アステラス製薬株式会社
ファイザー株式会社

目次

2.7 臨床概要	
2.7.2 臨床薬理の概要	1
2.7.2.1 背景及び概観	2
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	22
2.7.2.4 特別な試験	38
2.7.2.5 付録	38

2.7.2 臨床薬理の概要

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.2.1 に示す。本項では記載を簡略化するために試験番号を 3~4 文字の英数字に省略して記載した。

表 2.7.2.1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
バイオアベイラビリティ	未変化体が体循環血中に入る速度及び量
吸収速度	未変化体が体循環血中に入る速度
吸収量	未変化体が体循環血中に入る量
同等又は生物学的に同等	バイオアベイラビリティが同等又は Cmax 及び/又は AUC の比及び 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であること
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{lqc}	時間 0 から測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{ss}	定常状態の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _t	時間 0 から t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	時間 0 から投与間隔時間τまでの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	1 日 2 回投与
BE	生物学的同等性
CL/F	経口クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
ka	吸収速度定数
NIDDM	インスリン非依存性糖尿病
OA	変形性膝関節症
P	プラセボ
PD	薬力学
PK	薬物動態
PK/PD	濃度-応答
PPK	母集団薬物動態
QD	1 日 1 回投与
RA	関節リウマチ
S9	ホモジネート 9000×g 上清画分
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
Vd/F	見かけの分布容積
平均値	とくに記載のない場合は算術平均値を示す。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験

…………… 添付資料 4.2.2.1-14, 19 (参), 5.3.2.2-1~3, 5.3.2.2-4,5 (参), 5.3.3.1-1 (参)

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.2 に示す。実施した *in vitro* 試験は血漿蛋白結合率測定試験, *in vitro* 代謝試験及び *in vitro* 相互作用試験であり, 消化管吸収及び血液脳関門透過性に関する試験は実施していない。血漿蛋白結合率は *in vitro* 及び *ex vivo* において測定した。また, *in vitro* 代謝試験は肝ホモジネート 9000×g 上清画分 (S9), 肝ミクロソーム, c-DNA 発現系チトクロム P450 (CYP) を用い, セレコキシブの代謝速度の推定, 代謝物検索, 主代謝酵素 (CYP 分子種) の同定, 並びに本剤の CYP 分子種阻害作用の有無を評価した。また, ワルファリン及びグリベンクラミドとの *in vitro* 相互作用試験を実施した。

表 2.7.2.2 ヒト生体試料試験一覧

試験項目	試験内容	ヒト組織等	方法	セレコキシブ添加濃度	添付資料番号
蛋白結合率	<i>In vitro</i> 蛋白結合率	血漿 アルブミン標準品 (40 mg/mL) α ₁ -酸性糖蛋白質 標準品 (1.8 mg/mL)	超遠心法	0.1~10 µg/mL ¹⁾	4.2.2.1-14
	<i>Ex vivo</i> 蛋白結合率	血漿	超遠心法	—	5.3.3.1-1
<i>In vitro</i> 代謝	予備試験	肝 S9	インキュベーション	0.3~ 100 µg/mL ¹⁾	4.2.2.1-19 (参考)
	代謝速度	肝ミクロソーム	インキュベーション	3.81~ 76.3 µg/mL ¹⁾	5.3.2.2-1
	CYP 分子種同定(発現系)	CYP 発現系	インキュベーション	10 µg/mL ¹⁾	
	CYP 分子種同定(相関)	肝ミクロソーム	インキュベーション	1.0~3.8 µg/mL ¹⁾	
	CYP 分子種同定(阻害)	肝ミクロソーム	インキュベーション	10 µg/mL ¹⁾	5.3.2.2-2
	CYP 阻害	肝ミクロソーム	インキュベーション	1.5~150 µM	
	CYP1A2 阻害	CYP 発現系	インキュベーション	0.01~300 µM	
<i>In vitro</i> 相互作用	ワルファリン	肝ミクロソーム	インキュベーション	1~100 µM	5.3.2.2-4 (参考)
	グリベンクラミド	肝ミクロソーム	インキュベーション	0.3~10 µg/mL ¹⁾	5.3.2.2-5 (参考)

CYP : チトクロム P450, — : *ex vivo*, 1) : ¹⁴C-セレコキシブ

2.7.2.1.1.1 血漿蛋白結合率 添付資料 4.2.2.1-14, 5.3.3.1-1

2.7.2.1.1.1.1 *In vitro* 血漿蛋白結合率 添付資料 4.2.2.1-14

健康成人男性より採取した血漿を用いて超遠心法により ^{14}C -セレコキシブの *in vitro* 血漿蛋白結合率を測定した。蛋白結合率は添加濃度 0.1~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において 96.3%~98.2%と、濃度にかかわらず一定であった (2.6.5.8A 薬物動態試験：血漿蛋白との結合)。

ヒト血漿蛋白標準品を用いて超遠心法により ^{14}C -セレコキシブの *in vitro* 血漿蛋白結合率を測定した。結合率はアルブミンで 99.8%~100%、 α_1 -酸性糖蛋白質で 78.6%~92.4%と、セレコキシブは両蛋白質に結合することが示された。

2.7.2.1.1.1.2 *Ex vivo* 血漿蛋白結合率 添付資料 5.3.3.1-1

健康成人における血小板機能に及ぼす影響試験[032]において超遠心法によりセレコキシブの *ex vivo* 血漿蛋白結合率を測定した。健康成人 8 例 (男性 3 例, 女性 5 例, 20~39 歳) に本剤 600 mg を食後単回投与した後に 1 日 2 回 8 日間食後反復投与 (最終日は 1 回投与) し, このとき得られた血漿試料の血漿中総薬物濃度及び非結合形濃度を測定した。

血漿中総濃度は 12.3~4020 ng/mL, 血漿中非結合形濃度は 0~122.562 ng/mL であり, 結合率は約 97%と一定であった。

2.7.2.1.1.2 *In vitro* 代謝 添付資料 5.3.2.2-1~3, 4.2.2.1-19 (参)

2.7.2.1.1.2.1 *In vitro* 代謝 添付資料 5.3.2.2-1, 4.2.2.1-19 (参)

肝 S9, 肝ミクロソーム及び CYP 発現系を用いてセレコキシブの *in vitro* 代謝について検討した。

セレコキシブは肝ミクロソームにより代謝されて SC-60613 及び SC-62807 を生成した。これらはマスバランス試験 [006]において健康成人に ^{14}C -セレコキシブを投与して得られた血漿, 尿及び糞中にも検出された。Lineweaver-Burk プロットにより推定した肝ミクロソームによるセレコキシブ代謝の見かけの K_m は 49.3 μM (18.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。

^{14}C -セレコキシブは発現系 CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝され ^{14}C -SC-60613 を生成したが, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A5 では代謝されなかった。肝ミクロソームによる ^{14}C -セレコキシブの代謝は, CYP2C9 活性の指標として知られているトルブタミド水酸化活性¹⁾とは強い相関 ($r^2 = 0.616$, $p < 0.001$) を, CYP3A4 活性の指標として知られているテストステロン 6 β 位水酸化活性¹⁾とは弱い相関 ($r^2 = 0.259$, $p < 0.05$) を示したが, CYP2C19 活性の指標として知られている S-メフェニトイン 4' 位水酸化活性¹⁾とは相関を示さなかった ($r^2 = 0.005$)。また, 肝ミクロソームによる ^{14}C -セレコキシブの代謝は CYP2C9 の特異的阻害薬として知られるスルファフェナゾール²⁾によりトルブタミドと同程度 (80%~90%) 阻害されたが, その他の分子種の特異的阻害薬はセレコキシブの代謝に影響を及ぼさなかった。以上のことから, セレコキシブは CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝されるが, 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, 肝 S9 を用いた検討の結果は肝ミクロソーム及び発現系における結果と矛盾しなかった。

2.7.2.1.1.2.2 CYP 阻害作用 添付資料 5.3.2.2-2,3

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 K_i 値は $4.19\ \mu\text{M}$ であり、他の分子種に対する値(CYP1A2については IC_{50} 値、以下同様)は $17.8\ \mu\text{M}$ (CYP2C19)～ $134\ \mu\text{M}$ (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。また、CYP2D6に対する K_i 値は、特異的阻害薬として知られるキノジン²⁾($0.466\ \mu\text{M}$)の約9倍であった。CYP2C9及びCYP3A4に対する見かけの K_i 値はそれぞれ特異的阻害薬として知られるスルファフェナゾール²⁾($0.585\ \mu\text{M}$)及びケトコナゾール²⁾($0.0483\ \mu\text{M}$)の約76及び約2200倍、CYP2C19においてはオメプラゾール³⁾($5.64\ \mu\text{M}$)の約3倍であった(表2.7.2.14)。

2.7.2.1.1.3 *In vitro* 薬物相互作用試験 添付資料 5.3.2.2-4,5 (参)

2.7.2.1.1.3.1 ワルファリン 添付資料 5.3.2.2-4 (参)

肝ミクロソームを用いてS-ワルファリンの代謝に及ぼすセレコキシブの影響について検討した。セレコキシブ($1\sim 100\ \mu\text{M}$)は濃度依存的にワルファリン($2.5\sim 50\ \mu\text{M}$)の代謝を阻害した。また、7-ヒドロキシワルファリンの生成に対するセレコキシブの見かけの K_i 値は $21.6\ \mu\text{M}$ であり、Lineweaver-Burkプロットから阻害形式は競合阻害であることが示された。

2.7.2.1.1.3.2 グリベンクラミド 添付資料 5.3.2.2-5 (参)

肝ミクロソーム及びCYP発現系を用いてグリベンクラミドの代謝に及ぼすセレコキシブの影響について検討した。セレコキシブ($0.3\sim 10\ \mu\text{g/mL}$)はグリベンクラミド($0.025\sim 1.25\ \mu\text{g/mL}$)の代謝を阻害したが濃度依存性はなく、Lineweaver-Burkプロットから阻害形式は不競合阻害であると考えられた。また、この濃度範囲ではグリベンクラミドはセレコキシブの代謝をほとんど阻害しなかった。

2.7.2.1.2 臨床試験

セレコキシブの薬物動態 (PK) は標準的な方法による各試験単位の解析及び母集団薬物動態 (PPK) 解析を含む併合解析により評価した。セレコキシブの薬力学的エンドポイントを用いた用量-反応又は濃度-応答 (PK/PD) を明らかにするための臨床試験及び併合解析は実施していない。

2.7.2.1.2.1 臨床試験方法

個々の試験デザイン及び結果を 2.7.2.2 個々の試験結果の要約に、要旨を 2.7.6 個々の試験のまとめに示す。セレコキシブは米国で先行して開発され、薬物動態情報の多くは海外臨床試験に基づくものである。健常成人を対象とした薬物動態試験、食事の影響試験及び生物学的同等性試験は国内及び海外で、特別な集団における薬物動態試験及び薬物相互作用試験は海外で実施した。薬物相互作用試験における併用薬の選択理由を表 2.7.2.3 に示す。

表 2.7.2.3 薬物相互作用試験における併用薬の選択理由

併用薬の特徴	試験番号	併用薬	選択理由	
CYP 分子種の特異的阻害薬	[072]	フルコナゾール	<i>In vitro</i> 代謝試験の結果、本剤は主として CYP2C9 で代謝され、また CYP3A4 も関与する可能性が示されたため、 <i>in vivo</i> でもこれらの寄与率を評価することを目的としてそれぞれ CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬として知られるフルコナゾール及びケトコナゾールを使用した。	
		ケトコナゾール		
安全域の狭い腎排泄型薬剤	[038]	リチウム	他の NSAID で薬物相互作用の報告があるため。	
	[017]	メトトレキサート	メトトレキサートは抗リウマチ剤として使用されており、本剤と臨床併用頻度が高いことが予想されるため。	
高蛋白結合率の薬剤	[039]	グリベンクラミド	高い蛋白結合率を示し、また他の NSAID で薬物相互作用の報告があるため。	
CYP2C9 基質	[040]	ワルファリン	本剤と同じく主として CYP2C9 により代謝され、高い蛋白結合率を示し、また他の NSAID で薬物相互作用の報告があるため。	
	[050]	フェニトイン		
	[051]	トルブタミド		
CYP2C9 基質かつ阻害薬	[109]	フルバスタチン	本剤の主代謝酵素である CYP2C9 の基質及び阻害薬として知られるため。	
制酸剤	[019]	制酸剤	胃内 pH を上昇させることにより本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があるため。	
CYP2D6 基質	[095]	メチルフェニデート	他の薬剤との薬物相互作用報告が多いため、また、本剤が <i>in vitro</i> で比較的強い阻害作用を示す CYP2D6 の基質として知られるため。	
		[114] [116]		パロキセチン
		[117]		デキストロメトर्फファン
CYP2C19 基質	[135]	オメプラゾール	<i>In vitro</i> で本剤の代謝はオメプラゾールにより阻害されたため。	
経口避妊薬	[171]	混合型経口避妊薬 (エチニルエストラジオール・ノルエチンドロン)	他の薬剤との薬物相互作用の報告があるため、また、エチニルエストラジオールは本剤の代謝に関与する可能性のある CYP3A4 の基質として知られるため。	

2.7.2.1.2.2 併合解析 添付資料 5.3.3.3-4,5, 5.3.3.5-1,1.1

患者 PPK 解析, CYP2C9*3 の影響の検討及び薬物動態の民族間差の検討を目的とした併合解析を実施した。各解析で使用した試験一覧を表 2.7.2.4~6 に示す。

表 2.7.2.4 併合解析に使用した試験一覧 (患者 PPK 解析)

試験番号	試験名	試験方法	被験者種類及び解析対象症例数 (例)	用法・用量・投与期間
[ODS1]	OA に対する後期第Ⅱ相試験	二重盲検	OA 患者 202 (男性 49, 女性 153)	P, 25, 50, 100 mg BID, 4 週間
[RDS1]	RA に対する後期第Ⅱ相試験	二重盲検	RA 患者 203 (男性 25, 女性 178)	P, 25, 100, 200 mg BID, 4 週間
[OLN2]	OA に対する長期投与試験	非盲検	OA 患者 59 (男性 18, 女性 41)	100 mg BID, 52 週間 400 mg/日まで増量可
[RLN3]	RA に対する長期投与試験	非盲検	RA 患者 145 (男性 24, 女性 121)	200 mg BID, 52 週間 800 mg/日まで増量可

OA : 変形性膝関節症, RA : 関節リウマチ, P : プラセボ, BID : 1 日 2 回投与

表 2.7.2.5 併合解析に使用した試験一覧 (CYP2C9*3 の影響)

試験番号	試験目的	試験方法	被験者種類及び被験者数 (例)	用法・用量・投与期間
[AKi1]	BE	交叉	健常成人 50 (男性 50, 女性 0)	200 mg, 空腹下单回 (2 回)
[AKi2]	PK	非盲検	健常成人 36 (男性 18, 女性 18)	50, 100, 200, 400 mg, 空腹下单回 (4 回)
[AKi3]	PK	交叉	健常成人 30 (男性 30, 女性 0)	200 mg, 空腹下又は食後単回 (2 回)
[AKi4]	PK	単盲検 交叉	健常成人 36 (男性 36, 女性 0)	食後単回+食後 7 日間反復 (2 回) 100 mg 単回+100 mg BID+200 mg QD, 200 mg 単回+200 mg QD, 100 mg BID

BE : 生物学的同等性, QD : 1 日 1 回投与, BID : 1 日 2 回投与

表 2.7.2.6 併合解析に使用した試験一覧（健常成人 PK 比較）

実施国	試験内容	試験番号	製剤	被験者	例数	試験方法	用法・用量・期間	
日本	P-I 及び PK	[400]	カプセル剤	健常成人男性	48	単盲検	P, 100, 200, 400, 600, 800 mg, 単回	
		[401]		健常成人男性	8	単盲検	P, 200 mg BID, 7.5 日間	
		[AKi2]	錠剤	健常成人	36	非盲検	50, 100, 200, 400 mg, 単回 (4 回)	
		[AKi4]		健常成人男性	36	交叉	100, 200 mg, 単回+100, 200 mg, 単回+7 日間 (2 回) (100 mg BID, 200 mg QD)	
		[AKi3]		健常成人男性	30	交叉	200 mg, 単回 (2 回) (空腹下, 食後)	
	BE	[AKi1]	健常成人男性	48	交叉	200 mg, 単回 (2 回) (海外市販カプセル, 錠剤)		
ドイツ	P-I 及び PK	[001]	カプセル剤	健常成人	80	二重盲検	P, 5, 25, 50, 100, 200, 400, 600, 900, 1200 mg, 単回	
		[004] ¹⁾		健常成人	36	二重盲検	P, 40, 200, 400 mg BID, 単回+7.5 日間	
米国	P-I 及び PK	[003]	カプセル剤	健常成人	36	二重盲検	P, 40, 200, 400 mg BID, 単回+14.5 日間	
		[043] ¹⁾		健常成人	24	交叉	200, 400 mg, BID, QD, 単回+7 日間 (2 回) (200 mg BID, 400 mg QD)	
		[069] ¹⁾		健常成人	24	交叉	400 mg QD, 単回+10 日間 (2 回) (朝投与, 夕投与)	
		[006]		健常成人	10	交叉	300 mg, 単回 (2 回) (¹⁴ C-セレコキシブ)	
		[019]		健常成人	24	交叉	200 mg, 単回 (4 回) (空腹下, 中脂肪食後, 高脂肪食後, 空腹下制酸剤併用)	
		[088] ¹⁾		健常成人	24	交叉	50, 100 mg, 単回 (4 回) (空腹下, 食後)	
		BE		[037]	健常成人	36	交叉	200 mg, 単回 (3 回) (懸濁液, P-I 製剤, 市販製剤)
				[018]	健常成人	24	交叉	200 mg, 単回 (4 回) (P-II 製剤, P-III 製剤)
				[044]	健常成人	24	交叉	200 mg, 単回 (4 回) (P-III 製剤, 市販製剤)
				[084]	健常成人	53	交叉	200 mg, 単回 (3 回) (P-III 製剤, 市販製剤)
		薬物相互作用		[072]	健常成人	45	交叉	P, 200 mg, 単回 (3 回)
				[038]	健常成人	25	交叉	P, 200 mg BID, 6.5 日間 (3 回)
		特別な集団		[015]	健常成人	59	二重盲検	P, 200 mg BID, 単回+7.5 日間
	[016]		健常成人・肝障害患者	48	非盲検	100 mg BID, 単回+4.5 日間		
	臨床薬理	[026] ¹⁾	健常成人	6	非盲検	400 mg BID, 5.5 日間		
[065] ¹⁾		健常成人	51	二重盲検	P, 600 mg BID, 7.5 日間			

BE : 生物学的同等性試験, QD : 1 日 1 回投与, BID : 1 日 2 回投与, P : プラセボ, 1) : 添付資料 5.3.5.4-2 (参考)

2.7.2.1.2.3 薬物濃度測定方法 添付資料 5.3.1.4-1~9 (参)

薬物濃度測定方法については 2.7.1.1.4 分析法の概観に記載した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 …………… 添付資料 5.3.3.1-2～7, 5.3.3.3-1～5, 5.3.3.4-1～15

セレコキシブは米国で先行して開発され、薬物動態情報の多くは海外臨床試験に基づくものである。まずドイツで第 I 相試験を実施し、その後米国で第 I 相反復投与試験、健常成人を対象とした薬物動態試験、特別な集団における薬物動態試験、薬物相互作用試験、食事の影響を検討した薬物動態試験及び生物学的同等性試験（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要参照）、並びに変形性膝関節症（OA）患者及び関節リウマチ（RA）患者を対象に PPK 解析を実施した。また、米国市販後に薬物相互作用試験を追加して実施した。国内では米国で開発中に第 I 相試験 2 試験、米国承認後に国内申請製剤を用いた薬物動態試験 4 試験を実施した。試験結果の要約を付録表 2.7.2.5.1～5 に、また、要旨を 2.7.6 個々の試験のまとめに示す。

2.7.2.2.1 健常成人における薬物動態 …………… 添付資料 5.3.3.1-2～7

2.7.2.2.1.1 第 I 相試験 …………… 添付資料 5.3.3.1-2～5

2.7.2.2.1.1.1 第 I 相単回投与試験（外国）[001] …………… 添付資料 5.3.3.1-2

試験[001]は健常成人男性 80 例（20～47 歳）を対象に、第 I 相単回投与試験として実施した二重盲検無作為化用量漸増プラセボ対照試験である。被験者にセレコキシブ 5, 25, 50, 100, 200, 400, 600, 900 又は 1200 mg（900 mg 群 20 例、その他各群 4 例、計 52 例）、あるいはプラセボ（28 例）を空腹下单回経口投与した。また、食事の影響を予備的に検討することを目的として 200 mg 群の 4 例及び 400 mg 群の 2 例に追加してそれぞれ同用量を高脂肪食後単回経口投与した。被験者はすべて試験を完了した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.1（その 1）に示す。

最高血漿中濃度（C_{max}）及び AUC_{96h} は 600 mg まで用量の増加に伴って上昇したが、C_{max} の値は 900 mg 投与時で 600 mg 投与時より低値を示して頭打ちとなった。最大無作用量は 900 mg と推定された。高脂肪食後投与時の C_{max} 及び AUC_{96h} は空腹下投与時に比べて 1.0～1.9 倍及び 1.2～1.6 倍と高値を示した。安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

2.7.2.2.1.1.2 第 I 相反復投与試験（外国）[003] …………… 添付資料 5.3.3.1-3

試験[003]は健常成人 36 例（男性 30 例、女性 6 例、40～58 歳）を対象に、第 I 相反復投与試験として実施した二重盲検無作為化反復投与プラセボ対照試験である。被験者にセレコキシブ 40, 200 又は 400 mg（各群 8 例、計 24 例）、あるいはプラセボ（12 例）を空腹下单回投与し、1 日間の休薬を経て 1 日 2 回 14 日間空腹下反復投与した後に空腹下 1 回投与した。2 例は試験を中止した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.1（その 2）に示す。

血漿中未変化体濃度は反復投与開始後 5 日目までに定常状態に到達していると考えられた。反復投与後の血漿中濃度は単回投与時の結果から予測可能な範囲で推移し、蓄積性は観察されなかった。安全性については 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

2.7.2.2.1.1.3 第 I 相単回投与試験[400] 添付資料 5.3.3.1-4

試験[400]は健常成人男性 40 例（20～31 歳）を対象に，国内第 I 相単回投与試験として実施した単盲検無作為化用量漸増プラセボ対照試験である．被験者にセレコキシブ 100, 200, 400, 600 又は 800 mg（各用量 6 例，計 30 例），あるいはプラセボ（10 例）を空腹下单回経口投与した．また，食事の影響を予備的に検討することを目的として 200 mg 投与群では 2 用法 2 群 2 時期のクロスオーバー法により空腹下及び高脂肪食後に単回経口投与した．被験者はすべて試験を完了した．薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.1（その 3）に示す．

C_{max} 及び AUC_{48h} は 600 mg まで用量の増加に伴って上昇したが，それらの値は 800 mg 投与時で 600 mg 投与時より低値を示し，頭打ちとなった．高脂肪食後投与時の C_{max} 及び AUC_{48h} は空腹下投与時に比べてそれぞれ約 2 倍及び約 1.4 倍と高値を示した（表 2.7.2.23）．安全性については 2.7.4.5.9 国内健常成人試験に記載した．

2.7.2.2.1.1.4 第 I 相反復投与試験[401] 添付資料 5.3.3.1-5

試験[401]は健常成人男性 8 例（20～29 歳）を対象に，国内第 I 相反復投与試験として実施した単盲検無作為化反復投与プラセボ対照試験である．被験者にセレコキシブ 200 mg（6 例）又はプラセボ（2 例）を 1 日 2 回 8 日間（最終日は 1 回投与）食後反復投与した．被験者はすべて試験を完了した．薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.1（その 3）に示す．

血漿中未変化体濃度は反復投与開始後 2～3 日目以内に定常状態に到達していると考えられた．反復投与後の血漿中濃度は単回投与時の結果から予測可能な範囲で推移し，蓄積性は観察されなかった．安全性については 2.7.4.5.9 国内健常成人試験に記載した．

2.7.2.2.1.2 申請製剤投与時の薬物動態 添付資料 5.3.3.1-6,7

2.7.2.2.1.2.1 錠剤の薬物動態試験（単回投与）[AKi2] 添付資料 5.3.3.1-6

試験[AKi2]は申請製剤単回投与時の用量依存性及び薬物動態における性差の有無を評価することを目的として，健常成人 36 例（男性 18 例，女性 18 例，20～36 歳）を対象に実施した非盲検用量漸増試験である．被験者にセレコキシブ 50, 100, 200 及び 400 mg をこの順に計 4 回空腹下单回投与した．2 例は試験を中止し，セレコキシブを 1 回以上服薬した 36 例を解析対象とした．薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.1（その 4）に示す．

C_{max} 及び AUC_{lqc} は用量の増加に伴って上昇したが上昇率は用量比より小さく頭打ちとなり，用量に比例して上昇する用量範囲は C_{max} で 50～100 mg，AUC_{lqc} で 50～400 mg であった（表 2.7.2.16 及び 2.7.2.17）．薬物動態に性差は認められなかった（表 2.7.2.22）．

2.7.2.2.1.2.2 錠剤の薬物動態試験（反復投与， QD， BID） [AKi4]

添付資料 5.3.3.1-7

試験[AKi4]は申請製剤反復投与時の薬物動態を評価することを目的として、健常成人男性 36 例（20～40 歳）を対象に実施した単盲検無作為化クロスオーバー試験であり、単回投与及び 2 用法 2 群 2 時期クロスオーバーから構成される。本試験の主要評価項目は 1 日 1 回（QD）投与時と 1 日 2 回（BID）投与時の AUC_{τ} の比較、副次評価項目は、申請製剤反復投与時の蓄積性の評価、及び朝投与時と夕投与時の薬物動態の比較とした。群 I には、セレコキシブ 100 mg を食後単回投与した後にクロスオーバー法により 100 mg を 1 日 2 回及び 200 mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復投与した。群 II には、200 mg 食後単回投与した後に群 I と対称な順番で投与した。1 例は試験を中止し、クロスオーバーの解析対象は完了した 35 例とした。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.1（その 4）に示す。

血漿中未変化体濃度は遅くとも反復投与開始後 7 日目までに定常状態に到達していると考えられた。反復投与後の血漿中濃度は単回投与時の結果から予測可能な範囲で推移し、蓄積性は観察されなかった。単回投与時及び反復投与後のいずれも 100 mg～200 mg の範囲で薬物動態は線形であった（付録 表 2.7.2.5.1）。また、100 mg 1 日 2 回投与時と 200 mg 1 日 1 回投与時で AUC_{24h} は生物学的に同等であった（表 2.7.2.7）。夕投与時で朝投与時に比べて最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）は遅延し、 C_{max} 及び投与前値はいずれも約 0.7 倍と低値を示したが、 AUC_{τ} は同等であった（表 2.7.2.8 及び 2.7.2.21）。

表 2.7.2.7 100mg 1 日 2 回投与時と 200mg 1 日 1 回投与時の比較

試験番号	薬物動態 パラメータ	比 ¹⁾	90%信頼区間	
			下限	上限
[AKi4]	AUC_{24h}	1.01	0.98	1.04

1) : 200mg 1 日 1 回投与時 / 100mg 1 日 2 回投与時の比

表 2.7.2.8 100mg 1 日 2 回投与時の血漿中未変化体濃度の朝投与時
と夕投与時の投与前値

試験番号	用量 [mg]	用法		投与前値 [ng/mL]
[AKi4]	100	朝投与時 ¹⁾	例数	35
			平均値	86.65
			標準偏差	41.84
		夕投与時 ²⁾	例数	35
			平均値	57.95
			標準偏差	31.68

1) : C_{0h} , 2) : C_{12h}

2.7.2.2.2 特別な集団における薬物動態（外国人データ）

添付資料 5.3.3.3-1～3

2.7.2.2.2.1 健常高齢者及び健常非高齢者における薬物動態試験（外国）[015]

添付資料 5.3.3.3-1

試験[015]は健常高齢者 28 例（男性 14 例，女性 14 例，66～83 歳）と健常非高齢者 31 例（男性 16 例，女性 15 例，19～48 歳）で薬物動態を比較することを目的として実施した二重盲検無作為化プラセボ対照群間比較試験である。被験者にセレコキシブ 200 mg（高齢者群 24 例及び非高齢者群 26 例）又はプラセボ（高齢者群 4 例及び非高齢者群 5 例）を空腹下单回投与し，1 日間の休薬期間を経て 1 日 2 回 7 日間食後反復投与した後に空腹下 1 回投与した。3 例（非高齢者プラセボ群 1 例，非高齢者セレコキシブ群 2 例）は試験を中止した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.2（その 1）に示す。

高齢者群における C_{max} 及び AUC の値は非高齢者群に比べて，単回投与時でそれぞれ約 1.8 倍及び約 1.5 倍，反復投与後でいずれも約 1.7 倍と高値を示した。また，反復投与後の C_{max} 及び AUC_τ の値は高齢者群で非高齢者群に比べて，男性でそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.3 倍，女性でいずれも約 2.2 倍と高値を示し，加齢の影響は女性で顕著に認められた（表 2.7.2.9）。高齢者群において C_{max} 及び AUC_τ は女性で男性に比べてそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.4 倍と高値を示し，非高齢者群では薬物動態に性差は認められなかった（表 2.7.2.22）。なお，本剤投与後のコラーゲン及びアラキドン酸惹起血小板凝集能，並びに血小板数の投与前値からの変化量に高齢者群と非高齢者群で臨床的意義のある差はなく，また，クレアチニンクリアランスを指標とした腎排泄機能は両被験者群で本剤投与により影響を受けなかった（表 2.7.2.10）。

表 2.7.2.9 加齢の影響（薬物動態パラメータ）

試験 番号	用量 [mg]	性別	用法	C _{max}			AUC _τ		
				比 ¹⁾	95%信頼区間		比 ¹⁾	95%信頼区間	
					下限	上限		下限	上限
[015]	200	男女	単回投与時 ²⁾	176.3%	131.2%	236.8%	146.2%	118.6%	180.2%
			反復投与後	167.4%	126.0%	222.4%	172.0%	131.1%	225.6%
		男性	反復投与後	124.2%	91.2%	169.1%	130.5%	98.6%	172.8%
		女性	反復投与後	221.8%	139.4%	353.0%	223.3%	142.0%	351.2%

1): 高齢者 / 非高齢者の比, 2): AUC_{inf}, 男女別では反復投与後のみ比較した

表 2.7.2.10 加齢の影響 (PD パラメータ)

試験 番号	用量 [mg]	パラメータ		プラセボ群		実薬群		P 値 ³⁾	
				健常 非高齢者	健常 高齢者	健常 非高齢者	健常 高齢者		
[015]	200			例数	4	4	24	24	
		コラーゲン 惹起血小板 凝集能 [%]	投与前値 ¹⁾	平均値	86.25	85.50	85.42	83.88	
				標準偏差	0.957	1.291	3.133	2.833	
			変化量 ²⁾	平均値	-12.50	-4.50	-7.30	-7.13	0.687
				標準偏差	7.506	8.426	6.685	8.902	
		アラキドン酸 惹起血小板 凝集能 [%]	投与前値 ¹⁾	平均値	86.00	86.50	87.29	86.33	
				標準偏差	4.243	1.000	4.112	4.650	
			変化量 ²⁾	平均値	-5.50	-4.75	-4.58	-7.08	0.893
				標準偏差	3.000	8.808	6.262	16.495	
		血小板数 [10 ⁹ /L]	投与前値 ¹⁾	平均値	272.50	277.50	264.42	237.58	
				標準偏差	101.566	51.733	55.745	51.944	
			変化量 ²⁾	平均値	-3.00	18.00	7.67	-4.50	0.027*
				標準偏差	15.166	29.337	12.544	21.665	
		クレアチニン クリアランス [mL/min]	投与前値 ¹⁾	平均値	111.17	89.21	106.15 ⁴⁾	85.24 ⁴⁾	
				標準偏差	9.335	15.951	22.398	20.103	
			変化量 ²⁾	平均値	11.03	14.16	16.90 ⁴⁾	11.13 ⁴⁾	0.489
標準偏差	20.121			23.011	29.134	24.764			

1): 実測値, 2): 反復投与 7 日目の投与後 8 時間における投与前値からの変化量, 3): Kruskal-Wallis 検定,
4): 23 例の平均値, *: p<0.05

2.7.2.2.2 肝障害患者における薬物動態試験 (外国) [016]

..... 添付資料 5.3.3.3-2

試験[016]は肝障害患者と健常成人との薬物動態を比較することを目的として実施した非盲検試験である。肝障害は Child-Pugh の分類方法により層別し、軽度肝障害患者 12 例 (男性 7 例, 女性 5 例, 40~61 歳) 及び中等度肝障害患者 11 例 (男性 8 例, 女性 3 例, 40~63 歳), 並びに年齢, 体重, 喫煙習慣, 及び性別をマッチングした健常成人 23 例 (男性 15 例, 女性 8 例, 32~61 歳) を対象とした。被験者にセレコキシブ 100 mg を空腹下单回投与し, 2 日間の休薬を経て 1 日 2 回 4 日間食後反復投与した後に空腹下 1 回投与した。2 例 (軽度肝障害患者の対照となる健常成人群) は試験を中止した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.2 (その 2) に示す。

単回投与時において肝障害患者群で健常成人群と比べて経口クリアランス (CL/F) は低値を, C_{max}, AUC_{12h} 及び AUC_{72h} は高値を示し, 消失半減期 (t_{1/2}) は延長する傾向が認められた。軽度肝障害患者群ではいずれも有意差はなかった。一方, 中等度肝障害患者群では CL/F, AUC_{12h} 及び AUC_{72h} に有意差が認められた。反復投与後において同様に肝障害患者群で CL/F は低値を, C_{max}, AUC_τ 及び AUC_{72h} は高値を示し, t_{1/2} は延長する傾向が認められた。軽度肝障害患者群では C_{max} に, 中等度肝障害患者群では CL/F, C_{max}, AUC_τ 及び AUC_{72h} に有意差が認められた。単回投与時及び反復投与後のいずれも, T_{max} は軽度及び中等度肝障害患者群ともに健常成人群

と同程度の値を示した（表 2.7.2.11 及び 2.7.6 個々の試験のまとめ）。また、健常成人において血漿中濃度は反復投与後 4 日目までに定常状態に達していた。なお、クレアチニンクリアランス、SGOT、SGPT 及び総ビリルビンのいずれのパラメータにおいてもすべての群において投与前後で臨床的意義のある変動は認められなかった（表 2.7.2.12）。

表 2.7.2.11 肝障害の影響（薬物動態パラメータ）

試験番号	用量 [mg]	被験者種類	用法	Cmax			AUC		
				比 ¹⁾	95%信頼区間		比 ¹⁾	95%信頼区間	
					下限	上限		下限	上限
[016]	100	軽度肝障害患者	単回投与時 ²⁾	147.5%	97.2%	223.7%	115.7%	83.9%	159.7%
			反復投与後 ³⁾	143.4%	101.9%	201.7%	127.4%	90.5%	179.3%
		中等度肝障害患者	単回投与時 ²⁾	146.2%	97.1%	220.2%	234.2%	159.1%	344.9%
			反復投与後 ³⁾	219.9%	167.3%	289.1%	269.8%	194.3%	374.8%

1) : 肝障害患者群 / マッチングした健常成人群の比, 2) : AUC_{72h}, 3) : AUC_τ

表 2.7.2.12 肝障害の影響（PD パラメータ）

試験番号	用量 [mg]	パラメータ			軽度		中等度	
					肝障害患者	健常成人	肝障害患者	健常成人
[016]	100			例数	12	12	11	11
		クレアチニンクリアランス [mL/min]	投与前値 ¹⁾	平均値	89.774	87.388	71.551	100.21
				標準偏差	31.2116	21.0090	23.0286	34.1016
			変化量 ²⁾	平均値	5.175	27.866	0.439	2.007
				標準偏差	28.4509	32.1435	40.3735	44.1919
				P 値 ³⁾	0.541	0.012	0.972	0.883
		SGOT [U/L]	投与前値 ¹⁾	平均値	68.3	17.7	73.7	18.9
				標準偏差	45.81	3.06	48.93	5.74
			変化量 ²⁾	平均値	0.2	4.3	10.0	1.7
				標準偏差	19.43	9.56	16.49	3.80
				P 値 ³⁾	0.977	0.145	0.072	0.162
		SGPT [U/L]	投与前値 ¹⁾	平均値	69.3	15.6	56.7	19.4
				標準偏差	51.32	7.09	51.87	12.43
			変化量 ²⁾	平均値	11.2	11.0	5.1	8.5
				標準偏差	19.01	26.98	12.84	12.52
				P 値 ³⁾	0.067	0.186	0.218	0.047
		総ビリルビン [μmol/L]	投与前値 ¹⁾	平均値	17.53	13.11	33.73	12.59
標準偏差	6.922			3.881	9.826	4.138		
変化量 ²⁾	平均値		-2.14	-3.28	0.93	-1.09		
	標準偏差		4.259	4.280	11.012	2.062		
	P 値 ³⁾		0.110	0.022	0.785	0.111		

1) : 実測値, 2) : 投与前値に対する試験 9 日目の変化量, 3) : 対応のある t 検定

2.7.2.2.2.3 慢性腎障害患者における薬物動態試験（外国） [036]

..... 添付資料 5.3.3.3-3

試験[036]は慢性腎障害患者において腎機能及び尿中プロスタグランジン排泄に及ぼす影響をセレコキシブとナプロキセンとで比較すること、並びにセレコキシブの薬物動態を評価することを目的として、慢性腎障害患者 75 例（男性 36 例，女性 39 例，39～81 歳）を対象に実施した二重盲検無作為化プラセボ対照群間比較試験である。腎障害は糸球体ろ過速度（GFR）の値で定義し，男性では 40～60 mL/min/1.73m²，女性では 34～51 mL/min/1.73m²（男性の 85%）の範囲にあることとした。被験者にプラセボ（男性 9 例，女性 16 例，39～81 歳），セレコキシブ 200 mg（男性 12 例，女性 11 例，43～78 歳）又はナプロキセン 500 mg（男性 15 例，女性 12 例，41～81 歳）を 1 日 2 回 7 日間（最終日は 1 回投与，初回及び最終投与は空腹下）食後反復投与した。4 例（プラセボ群 2 例，セレコキシブ群 1 例，ナプロキセン群 1 例）が試験を中止した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.2（その 2）に示す。

慢性腎障害患者にセレコキシブ単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0h} はそれぞれ 508.73 ng/mL 及び 2457.053 ng・h/mL，反復投与後の C_{max} 及び AUC_{72h} はそれぞれ 702.77 ng/mL 及び 12653.642 ng・h/mL であった（表 2.7.2.26，付録表 2.7.2.5.2）。なお，セレコキシブ投与前後で GFR，ナトリウム排泄，血漿中レニン活性，血清 TxB₂ 及び 11-デヒドロ-TxB₂ に臨床的意義のある変動は認められなかった一方で，尿中 PGF_{1α} 及び PGE₂ は投与後で低下した（2.7.6 個々の試験のまとめ）。

2.7.2.2.3 薬物相互作用試験（外国人データ） 添付資料 5.3.3.4-1～15

2.7.2.2.3.1 米国 NDA 試験 添付資料 5.3.3.4-1～8

2.7.2.2.3.1.1 フルコナゾール及びケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国） [072] 添付資料 5.3.3.4-1

試験[072]はセレコキシブの代謝に主として関与する CYP 分子種を同定することを目的として，健常成人を対象に実施した単盲検無作為化プラセボ対照 2 用法 2 群 2 時期クロスオーバー試験である。主として CYP2C9 を阻害することが知られているフルコナゾール³⁾との併用試験（男性 23 例，女性 4 例，19～40 歳）及び CYP3A4 の阻害薬として知られるケトコナゾール²⁾との併用試験（男性 15 例，女性 3 例，18～41 歳）の 2 試験から構成され，いずれもセレコキシブ 200 mg 単回投与時の薬物動態を，プラセボ及び併用薬 200 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与併用時とで比較した。フルコナゾール併用試験において 10 例は試験を中止し，17 例を解析対象とした。ケトコナゾール併用試験において被験者はすべて試験を完了した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 1）に示す。

フルコナゾール併用時でプラセボ併用時に比べてセレコキシブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 1.7 倍及び約 2.3 倍と高値を示した（表 2.7.2.15）。同様に代謝物 SC-60613 の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 0.5 倍及び約 0.8 倍と低値を示し，SC-62807 の C_{max} は約 0.6 倍と低値を示したが AUC_{inf} は同等であった。

ケトコナゾール併用時のプラセボ併用時に対するセレコキシブの C_{max} の比（95%信頼区間）

は 0.88 (0.71~1.10) であったが AUC_{inf} は同等であった (表 2.7.2.15)。同様に、SC-60613 及び SC-62807 の C_{max} はそれぞれ約 0.7 倍及び約 0.6 倍と低値を示したが AUC_{inf} はいずれも同等であった。ケトコナゾール併用時とプラセボ併用時でセレコキシブの C_{max} は同等ではなかったが、阻害による血漿中セレコキシブ濃度の上昇は認められなかった。

以上のことから、ヒトにおいてセレコキシブの代謝に主として関与するのは CYP2C9 であることが示された。

2.7.2.2.3.1.2 メトトレキサートとの薬物相互作用試験 (外国) [017]

..... 添付資料 5.3.3.4-2

試験[017]はRA患者において頻繁に併用されると考えられるメトトレキサートの定常状態の薬物動態に及ぼすセレコキシブの影響を検討することを目的として、メトトレキサートを服用中のRA患者14例(女性14例, 31~65歳)を対象に実施した単盲検無作為化プラセボ対照2用法2群2時期クロスオーバー試験である。メトトレキサート 5~20 mg/週(個々の用量)を3カ月以上服用中のRA患者に、クロスオーバー法でセレコキシブ 200 mg 及びプラセボを1日2回7日間(最終日は1回投与)反復投与し、定常状態におけるメトトレキサートの薬物動態をプラセボ及びセレコキシブ反復投与併用時とで比較した。被験者はすべて試験を完了した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3 (その2) に示す。

セレコキシブはメトトレキサートの薬物動態に影響を及ぼさなかった (表 2.7.2.15)。

2.7.2.2.3.1.3 リチウムとの薬物相互作用試験 (外国) [038]

..... 添付資料 5.3.3.4-3

試験[038]はセレコキシブと、他のNSAIDと薬物相互作用の報告があるリチウムとの薬物相互作用の有無を評価することを目的として、健常成人25例(男性16例, 女性9例, 22~54歳)を対象に実施した非盲検無作為化3用法6群3時期クロスオーバー試験である。被験者にクロスオーバー法によりセレコキシブ 200 mg とリチウム 450 mg の併用, セレコキシブ 200 mg 単独投与, 並びにリチウム 450 mg 単独投与のいずれかで1日2回7日間(最終日は1回投与)反復投与し、反復投与後のセレコキシブ及びリチウムの薬物動態をそれぞれ単独投与時と併用時とで比較した。1例は試験を中止し、血漿中濃度に異常値のみられた1例は一部の解析から除外した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3 (その2) に示す。

セレコキシブにおいて、リチウム併用時 / 単独投与時の比 (95% 信頼区間) は C_{max} では 115.2% (98.9%~134.3%) であったが、 AUC_{48h} は同等であった (表 2.7.2.15)。リチウムにおいて、セレコキシブ併用時 / 単独投与時の比 (95% 信頼区間) は C_{max} では 115.9% (107.2%~125.2%)、 AUC_t は同等であったが、血漿中リチウム濃度は試験期間中のすべての採血時点においてリチウムの安全域上限とされる 1.5 mEq/L 未満であった。

2.7.2.2.3.1.4 グリベンクラミドとの薬物相互作用試験（外国）[039]

..... 添付資料 5.3.3.4-4

試験[039]はセレコキシブと、高い蛋白結合率を示し、また、他の NSAID で薬物相互作用の報告があるグリベンクラミドとの薬物相互作用の有無を検討することを目的として、グリベンクラミドを服用中のインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）患者 24 例（男性 16 例、女性 8 例、38～65 歳）を対象に実施した単盲検無作為化プラセボ対照 2 用法 2 群 2 時期クロスオーバー試験である。グリベンクラミド 5 mg を 1 日 1 回（10 例、男性 7 例、女性 3 例、38～64 歳）又は 10 mg を 1 日 2 回（14 例、男性 9 例、女性 5 例、40～65 歳）服用中の NIDDM 患者に、クロスオーバー法によりセレコキシブ 200 mg 及びプラセボを 1 日 2 回 7 日間食直前反復投与し、定常状態におけるグリベンクラミドの薬物動態をプラセボ併用時とセレコキシブ反復投与併用時とで比較した。無作為化はグリベンクラミドの用量群ごとにそれぞれ行った。無作為化に従ってセレコキシブの投与を受けた被験者 22 例のうち 1 例は試験を中止し、解析対象は完了例の 21 例とした。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 3）に示す。

セレコキシブ併用によりグリベンクラミドの薬物動態及び食後血糖値を指標とする薬力学作用は影響を受けなかった（表 2.7.2.15 及び 2.7.6 個々の試験のまとめ）。

2.7.2.2.3.1.5 ワルファリンとの薬物相互作用試験（外国）[040]

..... 添付資料 5.3.3.4-5

ワルファリンは、本剤と同じく主として CYP2C9 により代謝され、かつ高い蛋白結合率を示す。また、他の NSAID で薬物相互作用の報告がある。試験[040]はセレコキシブのワルファリンの薬物動態及び出血時間に及ぼす影響の有無を検討することを目的として、健常成人 24 例を対象に実施した非盲検無作為化プラセボ対照群間比較試験である。ワルファリンの事前投与によりプロトロンビン時間を投与前の 1.2～1.7 倍に上昇させた被験者にワルファリン 1～5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した。投与初日及び最終日における S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータをプラセボ併用群 12 例（男性 8 例、女性 4 例、19～50 歳）とセレコキシブ 200 mg 1 日 2 回 7 日間併用群 12 例（男性 11 例、女性 1 例、19～48 歳）とで比較した。被験者はすべて試験を完了した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 4）に示す。

セレコキシブは S-及び R-ワルファリンの薬物動態及びプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.15 及び 2.7.6 個々の試験のまとめ）。

2.7.2.2.3.1.6 フェニトインとの薬物相互作用試験（外国）[050]

..... 添付資料 5.3.3.4-6

フェニトインは、本剤と同じく主として CYP2C9 により代謝され、かつ高い蛋白結合率を示す。また、他の NSAID で薬物相互作用の報告がある。試験[050]はフェニトインの薬物動態に及ぼすセレコキシブの影響の有無を検討することを目的として、健常成人 17 例（男性 10 例、女性 7 例、22～50 歳）を対象に実施した単盲検無作為化プラセボ対照 2 用法 2 群 2 時期クロス

オーバー試験である。フェニトイン 200 mg 単回投与時の薬物動態を、プラセボ及びセレコキシブ 200 mg 1 日 2 回 7 日間（最終日は 1 回投与）反復投与併用時とで比較した。1 例は試験を中止し、解析対象は完了例の 16 例とした。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 5）に示す。

セレコキシブはフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.15）。フェニトイン併用時のセレコキシブの薬物動態は他の試験における健常成人と同程度であった。

2.7.2.2.3.1.7 トルブタミドとの薬物相互作用試験（外国）[051]

..... 添付資料 5.3.3.4-7

トルブタミドは、本剤と同じく主として CYP2C9 により代謝され、かつ高い蛋白結合率を示す。また、他の NSAID で薬物相互作用の報告がある。試験[051]はトルブタミドの薬物動態に及ぼすセレコキシブの影響の有無を検討することを目的として、健常成人 16 例（男性 7 例、女性 9 例、21～55 歳）を対象に実施した単盲検無作為化プラセボ対照 2 用法 2 群 2 時期クロスオーバー試験である。トルブタミド 1000 mg 単回投与時の薬物動態を、プラセボ及びセレコキシブ 200 mg 1 日 2 回 7 日間（最終日は 1 回投与）反復投与併用時とで比較した。被験者はすべて試験を完了した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 6）に示す。

セレコキシブはトルブタミドの薬物動態に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.15）。トルブタミド併用時のセレコキシブの薬物動態は他の試験における健常成人と同程度であった。

2.7.2.2.3.1.8 食事及び制酸剤の影響試験（外国）[019] 添付資料 5.3.3.4-8

試験[019]はセレコキシブの薬物動態に及ぼす食事内容の影響及び制酸剤併用の影響を検討することを目的として、健常成人 24 例（男性 19 例、女性 5 例、22～53 歳）を対象に実施した非盲検無作為化 4 用法 4 群 4 時期クロスオーバー試験である。健常成人にセレコキシブ 200 mg を空腹下、高脂肪食後、中脂肪食後あるいは空腹下制酸剤併用で、クロスオーバー法により計 4 回単回投与した。被験者はすべて試験を完了した。制酸剤の影響における薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 6）に、食事の影響については表 2.7.2.5.4 に示す。

制酸剤併用時の C_{max} はセレコキシブ空腹下単回投与時に比べて約 0.6 倍と低値を示したが AUC_{inf} は同等であった（表 2.7.2.15）。食事の影響の成績は 2.7.2.2.4 食事の影響に記載した。

2.7.2.2.3.2 米国市販後薬物相互作用試験 添付資料 5.3.3.4-9～15

試験[095]、[109]、[117]及び[135]は健常成人を対象に、それぞれセレコキシブと、メチルフェニデート、フルバスタチン、デキストロメトルファン又はオメプラゾールとの薬物相互作用の有無を評価することを目的とした。いずれも、併用薬の影響試験及びセレコキシブの影響試験の 2 試験から構成され、それぞれ非盲検無作為化 2 用法 2 群 2 時期クロスオーバー試験として実施した。試験 I として実施した併用薬の影響試験では、セレコキシブ 200 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与後の薬物動態を、非併用時及び併用薬 7 日間反復投与併用時とで比較した。試験 II として実施したセレコキシブの影響試験では、併用薬 7 日間反復投与後の薬物動態を、非併用時及びセレコキシブ 200 mg 1 日 2 回反復投与併用時とで比較した。

2.7.2.2.3.2.1 メチルフェニデートとの薬物相互作用試験（外国）[095]

..... 添付資料 5.3.3.4-9

本剤は *in vitro* で CYP2D6 に対して比較的強い阻害作用を示す。メチルフェニデートはその CYP2D6 の基質として知られている。試験[095]はセレコキシブとメチルフェニデートとの薬物相互作用の有無を検討することを目的として実施した。試験 I 及び II で健常成人 33 例（男性 26 例，女性 7 例，21 歳～54 歳）を対象とし，メチルフェニデートの用法・用量は 5 mg 1 日 2 回投与とした。試験 I では被験者 16 例すべてが試験を完了した。試験 II では 1 例が試験を中止し，解析対象は完了例の 16 例とした。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 7）に示す。

メチルフェニデートはセレコキシブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。セレコキシブはメチルフェニデート及びリタリン酸の薬物動態に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.15）。

2.7.2.2.3.2.2 フルバスタチンとの薬物相互作用試験（外国）[109]

..... 添付資料 5.3.3.4-10

フルバスタチンは本剤の主代謝酵素である CYP2C9 の基質及び阻害薬として知られている。試験[109]はセレコキシブとフルバスタチンとの薬物相互作用の有無を検討することを目的として実施した。試験 I 及び II で健常成人 31 例（男性 21 例，女性 10 例，20 歳～55 歳）を対象とし，フルバスタチンの用法・用量は 20 mg 1 日 2 回とした。試験 I では 1 例が試験を中止し，解析対象は完了例の 15 例とした。試験 II では被験者 15 例すべてが試験を完了した。血漿中濃度に異常値のみられた 2 例は一部の解析から除外した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 8）に示す。

セレコキシブ併用時の非併用時に対するフルバスタチンの C_{max} の比（90% 信頼区間）は 116.5%（94.9%～143.1%）であったが AUC_t は同等であった。セレコキシブの C_{max} 及び AUC_t はフルバスタチン併用時で非併用時に比べていずれも約 1.3 倍と高値を示した（表 2.7.2.15）。

2.7.2.2.3.2.3 デキストロメトルファンとの薬物相互作用試験（外国）[117]

..... 添付資料 5.3.3.4-11

本剤は *in vitro* で CYP2D6 に対して比較的強い阻害作用を示す。デキストロメトルファンはその CYP2D6 の基質として知られている。試験[117]はセレコキシブとデキストロメトルファンとの薬物相互作用の有無を検討することを目的として実施した。試験 I 及び II で健常成人 33 例（男性 24 例，女性 9 例，19 歳～54 歳）を対象とし，デキストロメトルファンの用法・用量は 30 mg 1 日 2 回とした。試験 I では 1 例が試験を中止し，解析対象は完了例の 16 例とした。試験 II では 1 例が試験を中止し，解析対象は完了例の 15 例とした。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 9）に示す。

セレコキシブ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。デキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC_t はセレコキシブ併用時で非併用時に比べてそれぞれ約 2.4 倍及び約 2.6 倍と高値を示した（表 2.7.2.15）。

2.7.2.2.3.2.4 オメプラゾールとの薬物相互作用試験（外国）[135]

..... 添付資料 5.3.3.4-12

In vitro 代謝試験において本剤の代謝はオメプラゾールにより阻害された。試験[135]はセレコキシブとオメプラゾールとの薬物相互作用の有無を検討することを目的として実施した。試験 I 及び II で健常成人 36 例（男性 30 例，女性 6 例，18 歳～48 歳）を対象とし，セレコキシブの用法・用量は 400 mg 1 日 2 回，オメプラゾールの用法用量は 40 mg 1 日 1 回とした。試験 I では 4 例が試験を中止し，解析対象は完了例の 14 例とした。試験 II では 6 例が試験を中止し，解析対象は完了例の 12 例とした。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 9）に示す。

オメプラゾールの影響試験において，セレコキシブの C_{max} はオメプラゾール併用時で非併用時と同等であったが， AUC_t についてはオメプラゾール併用時 / 非併用時の比（90%信頼区間）は 110.0%（91.1%～132.9%）であった。セレコキシブの影響試験において，オメプラゾールの C_{max} についてはセレコキシブ併用時 / 非併用時の比（90%信頼区間）は 103.3%（79.8%～133.7%）であったが， AUC_t は同等であった（表 2.7.2.15）。

2.7.2.2.3.2.5 パロキセチンとの薬物相互作用試験（外国，パロキセチンの影響）

[114] 添付資料 5.3.3.4-13

本剤は *in vitro* で CYP2D6 に対して比較的強い阻害作用を示す。パロキセチンはその CYP2D6 の基質として知られている。試験[114]はセレコキシブの薬物動態に及ぼすパロキセチンの影響の有無を検討することを目的として，健常成人 18 例（男性 16 例，女性 2 例，26 歳～44 歳）を対象に実施した非盲検無作為化プラセボ対照 2 用法 2 群 2 時期クロスオーバー試験である。セレコキシブ 200 mg 単回投与時の薬物動態を，プラセボ及びパロキセチン 20 mg 1 日 1 回 9 日間反復投与併用時とで比較した。被験者はすべて試験を完了した。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 10）に示す。

セレコキシブの C_{max} はパロキセチン併用時でプラセボ併用時と比べて約 0.7 倍と低値を示したが， AUC_{inf} は同等であった（表 2.7.2.15）。

2.7.2.2.3.2.6 パロキセチンとの薬物相互作用試験（外国，セレコキシブの影響）

[116] 添付資料 5.3.3.4-14

本剤は *in vitro* で CYP2D6 に対して比較的強い阻害作用を示す。パロキセチンはその CYP2D6 の基質として知られている。試験[116]はパロキセチンの薬物動態に及ぼすセレコキシブの影響の有無を検討することを目的として、健常成人 21 例（男性 12 例，女性 9 例，21 歳～41 歳）を対象に実施した非盲検無作為化プラセボ対照 2 用法 2 群 2 時期クロスオーバー試験である。パロキセチン 20 mg 単回投与時の薬物動態を、プラセボ及びセレコキシブ 200 mg 1 日 2 回 9 日間反復投与併用時とで比較した。3 例が試験を中止し、解析対象は完了例の 18 例とした。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 10）に示す。

パロキセチンの C_{max} 及び AUC_{inf} はセレコキシブ併用時でプラセボ併用時と比べてそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.8 倍と高値を示した（表 2.7.2.15）。

2.7.2.2.3.2.7 経口避妊薬との薬物相互作用試験（外国）[171]

..... 添付資料 5.3.3.4-15

混合型経口避妊薬は他の薬剤との薬物相互作用の報告がある。また、混合型経口避妊薬の成分の一つであるエチニルエストラジオールは本剤の代謝に関与する可能性のある CYP3A4 の基質として知られている。試験[171]は混合型経口避妊薬（XXXXXXXXXX，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）の薬物動態に及ぼすセレコキシブの影響の有無について評価することを目的として、経口避妊薬を常用している健常成人女性 32 例（19～35 歳）を対象に実施した単盲検無作為化プラセボ対照 2 用法 2 群 2 時期クロスオーバー試験である。経口避妊薬の 2 サイクルを試験期間とし、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態パラメータをプラセボ及びセレコキシブ 200 mg 1 日 2 回反復投与併用時とで比較した。3 例が試験を中止し、解析対象は完了例の 29 例とした。薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.3（その 11）に示す。

セレコキシブはエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.15）。経口避妊薬を使用している健常成人女性の薬物動態は他の試験における健常成人と同程度であった。性ホルモン結合グロブリンはセレコキシブ併用時でプラセボ併用時に比べて約 14%上昇した（2.7.6 個々の試験のまとめ）。

2.7.2.2.4 食事の影響 添付資料 5.3.1.1-2, 5.3.3.4-8

2.7.2.2.4.1 錠剤の薬物動態試験（食事の影響）[AKi3] 添付資料 5.3.1.1-2

試験[AKi3]については 2.7.1.2.3 食事の影響に記載した。

2.7.2.2.4.2 食事及び制酸剤の影響試験（外国）[019] 添付資料 5.3.3.4-8

試験[019]は外国人健常成人 24 例（男性 19 例，女性 5 例，22～53 歳）を対象とし、セレコキシブの薬物動態に及ぼす食事内容の影響及び制酸剤併用の影響を検討することを目的として、非盲検無作為化 4 用法 4 群 4 時期クロスオーバー試験として実施した。健常成人にセレコキシブ

ブ 200 mg を空腹下，高脂肪食後，中脂肪食後あるいは空腹下制酸剤併用で，クロスオーバー法により計 4 回単回投与した．被験者はすべて試験を完了した．食事の影響における薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5.4 に，制酸剤併用時の影響については表 2.7.2.5.3 (その 6) に示す．

C_{max} は高脂肪食後及び中脂肪食後で空腹下投与時に比べてそれぞれ約 1.4 倍及び 1.3 倍と高値を示した．AUC_{inf} はいずれも同等であった (表 2.7.2.23)．制酸剤併用時の影響は 2.7.2.2.3 薬物相互作用試験に記載した．

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 *In vitro* 代謝試験及び *in vivo* 薬物相互作用試験結果

…………… 添付資料 4.2.2.1-14, 19 (参), 5.3.2.2-1~3, 5.3.3.4-1~15 (参)

In vitro 代謝試験の結果のまとめを表 2.7.2.13 及び 2.7.2.14 に, 薬物相互作用試験の結果を表 2.7.2.15 にそれぞれ示す.

表 2.7.2.13 *In vitro* 代謝試験

CYP 分子種	相関試験 ¹⁾		阻害試験		
	基質	r ²	阻害薬	濃度 [μM]	割合 [%] ²⁾
1A2	エトキシレゾルフィン	0.315*	フラフィリン	20	90.0
2A6	エトキシクマリン	0.078	—	—	—
2C9	トルブタミド	0.616**	スルファフェナゾール	10	29.6
				20	20.0
2C19	メフェニトイン	0.005	オメプラゾール	10	72.5
				20	42.7
			メフェニトイン	20	95.7
2D6	ブフラロール	0.010	キニジン	20	103
2E1	クロロキサゾン	0.093	DDTC	20	101
3A4	デキストロメトルファン	0.253*	TAO	20	83.5, 104
				100	85.3
			ケトコナゾール	0.5	51.4
				1.0	63.1
3A4/5	テストステロン	0.259*	—	—	—
4A9/11	ラウリン酸	0.021	—	—	—

— : 検討なし, * : p<0.05, ** : p<0.001, 1) : セレコキシブ濃度 2.6 μM, 2) : コントロール (阻害薬非存在時) に対する割合, DDTC : ジエチルジチオカルバメート, TAO : トロレアンドマイシン

表 2.7.2.14 セレコキシブの CYP 阻害作用

CYP 分子種	指標	セレコキシブ	対照	
		見かけの K _i [μM]	対照阻害薬	見かけの K _i [μM]
1A2	フェナセチン o 脱エチル活性 ¹⁾	134 ³⁾	7,8-ベンゾフラボン	—
2C9	トルブタミド 4 位水酸化活性	44.4	スルファフェナゾール	0.585
2C19	(S)-メフェニトイン 4'位水酸化活性 ²⁾	17.8	オメプラゾール	5.64
2D6	ブフラロール 1'位水酸化活性	4.19	キニジン	0.466
3A4	テストステロン 6β位水酸化活性	106	ケトコナゾール	0.0483

— : 最低添加濃度の 0.3 μM で 100%阻害したため算出できず, 1) : ヒト CYP 発現系, 2) : (S)-メフェニトイン 4'位水酸化活性の比較的高い肝ミクロソームを用い, K_i は 1 例, K_m は 8 例をプールした, 3) : IC₅₀

表 2.7.2.15 薬物相互作用試験のまとめ

試験番号	併用薬	比 (95%信頼区間) ¹⁾		薬物相互作用の有無及び臨床的意義等
		セレコキシブ	併用薬	
[072]	フルコナゾール	Cmax; 1.68 (1.43-1.97) AUC _{inf} ; 2.34 (2.17-2.53)	—	あり 併用注意
	ケトコナゾール	Cmax; 0.88 (0.71-1.10) AUC _{inf} ; 1.10 (1.05-1.15)	—	臨床的意義なし
[017]	メトトレキサート	—	Cmax; 106.8% (92.5%-123.4%) AUC _{24h} ; 110.5% (100.6%-121.3%)	なし
[038]	リチウム	Cmax; 115.2% (98.9%-134.3%) AUC _{48h} ; 102.2% (94.7%-110.4%)	Cmax; 115.9% (107.2%-125.2%) AUC _τ ; 116.7% (111.0%-122.7%)	なし リチウムの安全性
[039]	グリベンクラミド	—	Cmax; 101.8% (89.4-115.9%) ²⁾ AUC _{12h} ; 103.7% (94.4%-113.9%) ²⁾	なし
[040]	ワルファリン	—	S 体 Cmax; 99.0% (85.8%-114.4%) AUC _τ ; 101.7% (92.4%-112.2%) R 体 Cmax; 101.6% (89.1%-116.6%) AUC _τ ; 107.7% (94.6%-122.1%)	なし
[050]	フェニトイン	—	Cmax; 102.14% (93.87%-111.13%) AUC _{24h} ; 104.15% (95.27%-113.86%)	なし
[051]	トルブタミド	—	Cmax; 97.97% (92.53%-103.74%) AUC _{48h} ; 98.42% (93.99%-103.06%)	なし
[019]	制酸剤	Cmax; 62.7% (51.1%-77.0%) AUC _{inf} ; 89.7% (81.2%-99.1%)	—	臨床的意義なし
[109] ³⁾	フルバスタチン	Cmax; 131.5% (122.4%-141.2%) AUC _τ ; 127.4% (119.9%-135.4%)	Cmax; 116.5% (94.9%-143.1%) AUC _τ ; 108.1% (98.5%-118.6%)	あり 併用注意
[114] ³⁾ [116] ³⁾	パロキセチン	Cmax; 73.4% (58.8%-91.6%) AUC _{inf} ; 93.9% (87.6%-100.7%)	Cmax; 152.5% (126.6%-183.7%) AUC _{inf} ; 176.7% (145.7%-214.3%)	あり 併用注意
[117] ³⁾	デキストロメトルフアン	Cmax; 100.4% (93.9%-107.5%) AUC _τ ; 98.7% (93.2%-104.5%)	Cmax; 242.89% (189.89%-310.70%) AUC _τ ; 260.41% (205.60%-329.82%)	あり 併用注意
[135] ³⁾	オメプラゾール	Cmax; 103.5% (92.9%-115.3%) AUC _τ ; 110.0% (91.1%-132.9%)	Cmax; 103.3% (79.8%-133.7%) AUC _τ ; 99.6% (81.5%-121.9%)	臨床的意義なし
[095] ³⁾	メチルフェニデート	Cmax; 101.3% (92.4%-111.1%) AUC _τ ; 99.6% (93.5%-106.0%)	Cmax; 106.6% (97.6%-116.4%) AUC _τ ; 103.5% (96.7%-110.8%)	なし
[171] ³⁾	経口避妊薬	—	エチニルエストラジオール Cmax; 113.89% (109.9%-118.0%) AUC _{24h} ; 120.29% (116.4%-124.3%) ノルエチンドロン Cmax; 102.82% (97.3%-108.7%) AUC _{24h} ; 109.23% (105.1%-113.6%)	なし

— : 検討なし, 1) : 併用時 / 非併用時の比, 2) : 用量補正值, 3) : 90%信頼区間

In vitro 代謝試験の結果 (表 2.7.2.13), 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。一方, セレコキシブは主要な 5 種類のヒト CYP 分子種の中では CYP2D6 を比較的強く阻害することが明らかとなった。*In vitro* 代謝試験 (表 2.7.2.13 及び表 2.7.2.14) の結果を考慮して *in vivo* 薬物相互作用試験における併用薬を選定した。薬物動態上の薬物相互作用の有無は「薬物相互作用の検討方法について」⁴⁾を参考として, 各試験で推定された C_{max} 及び AUC の比の 95%信頼区間又は 90%信頼区間が, いずれも 0.8~1.25 の範囲内にあるとき薬物動態学的な相互作用はないと判定した。

セレコキシブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を検討した結果 (表 2.7.2.15), セレコキシブの C_{max} 及び AUC は, フルコナゾール併用によりそれぞれ約 1.7 倍及び約 2.3 倍, フルバスタチン併用によりいずれも約 1.3 倍に上昇したことから添付文書中では併用注意として扱った。また, リチウム併用時のセレコキシブの C_{max} , オメプラゾール併用時の本剤の AUC, ケトコナゾール併用時の本剤の C_{max} は薬物相互作用の判定基準を逸脱したがいずれも信頼区間は 0.7~1.43 の範囲内にあり, かつ 1 を含んでいた。また, 制酸剤又はパロキセチン併用によりセレコキシブの C_{max} は低下した。セレコキシブは highly variable drug⁵⁾に分類されること及び安全域が広いことから, リチウム, オメプラゾール, ケトコナゾール, 制酸剤又はパロキセチンとの併用によりセレコキシブで認められた薬物相互作用の臨床的意義は低いと推察された。

他の薬剤の薬物動態に及ぼすセレコキシブの影響を検討した。オメプラゾールの C_{max} は薬物相互作用の判定基準を逸脱したが, 信頼区間は 0.7~1.43 の範囲内であり, かつ 1 を含んでいた。また, フルバスタチンの C_{max} は薬物相互作用の判定基準を逸脱したが信頼区間は 1 を含んでいた。以上のことから, セレコキシブ併用によりオメプラゾール及びフルバスタチンで認められた薬物相互作用の臨床的意義は低いと推察された。

リチウムは安全域の狭い薬剤として知られており, セレコキシブ併用により血漿中リチウム濃度は試験期間を通じて安全域の上限である 1.5 mEq/mL を超えなかったものの, C_{max} 及び AUC のセレコキシブ併用時 / 非併用時の比の点推定値はそれぞれ約 16%及び約 17%上昇したことから添付文書中では併用注意として扱った。セレコキシブ併用により, 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, デキストロメトर्फァンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2.4 倍及び約 2.6 倍に上昇したことから添付文書中では併用注意として扱った。

セレコキシブ併用によりメトトレキサートの薬物動態が変動しなかったことは RA 患者に臨床上重要な利益となり得ると推察された。

2.7.2.3.2 健常成人における基本的な薬物動態

…………… 添付資料 5.3.1.1-1,2, 5.3.1.4-1~4, 5.3.3.1-2,4,6,7, 5.3.3.3-1,4,5, 5.3.3.4-8, 5.3.5.4-2

健常成人にセレコキシブ 50~400 mg を空腹下单回投与したときの血漿中セレコキシブ濃度は投与後 2~3 時間に最高値に達した後、二相性を示して低下し、 $t_{1/2}$ は 5~10 時間であった。見かけの分布容積(Vd/F)及びCL/Fの平均値はそれぞれ 244~649 L 及び 32~41 L/h であった。

マスバランス試験[006]の結果、放射能は速やかに吸収され、血漿中には主として未変化体として存在すること、血球への選択的移行性は低いことが明らかとなった。また、血漿、尿及び糞中に代謝物として芳香環メチル基が酸化されたベンジル水酸化体の SC-60613、更に酸化されたカルボン酸体の SC-62807、及び SC-62807 の 1-*o*-グルクロン酸抱合体が検出された(図 2.7.1.4.1.1)。これらの代謝物はシクロオキシゲナーゼ-1 及び 2 の阻害作用を示さなかった。本剤は大部分が代謝された後に主に糞中に排泄された。なお、本剤は [REDACTED] [REDACTED] であり、絶対バイオアベイラビリティ試験は実施していない。

2.7.2.3.2.1 用量依存性 …………… 添付資料 5.3.3.1-6

錠剤の薬物動態試験[AKi2]において同一被験者を対象としてセレコキシブの申請製剤と同一処方の錠剤を単回投与したときの用量依存性について検討した。

C_{max} 及び AUC_{lqc} の平均値はいずれも用量の増加に伴って上昇したが、その上昇率は用量の増加率よりも低かった。 T_{max} 及び CL/F の平均値は各用量間で同程度の値を示し、 $t_{1/2}$ の平均値は用量の増加に伴い延長した(付録表 2.7.2.5.1)。 C_{max} 又は AUC_{lqc} の対数変換値を用量の対数変換値に対してそれぞれプロットしたときの傾きの 95%信頼区間は 1 を含まなかったが AUC_{lqc} では 0.8~1.2 の範囲内であった(表 2.7.2.16)。各用量の 50 mg 投与時に対する比の 95%信頼区間は、 $C_{max} / Dose$ では 100 mg 以下、 $AUC_{lqc} / Dose$ では 200 mg 以下で 0.8~1.25 の範囲内であった(表 2.7.2.17)。

以上のことから、 C_{max} の値は用量の増加に伴って上昇するものの頭打ちとなり、 C_{max} は 50~100 mg、 AUC_{lqc} は 50~400 mg の範囲で用量比に比例して上昇することが示された。

表 2.7.2.16 C_{max} 及び AUC_{lqc} の用量に対する傾きのまとめ

試験番号	薬物動態パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
[AKi2]	C_{max}	0.70	0.65	0.76
	AUC_{lqc}	0.90	0.87	0.94

表 2.7.2.17 C_{max} 及び AUC_{lqc} の用量群間比較

試験番号	薬物動態パラメータ	用量 [mg]	比 ¹⁾	95%信頼区間	
				下限	上限
[AKi2]	$C_{max} / Dose$	100	0.95	0.86	1.05
		200	0.70	0.63	0.77
		400	0.56	0.51	0.62
	$AUC_{lqc} / Dose$	100	1.09	1.03	1.15
		200	0.93	0.87	0.99
		400	0.84	0.79	0.91

1) : 50 mg 投与時に対する比

2.7.2.3.2.2 単回投与時と反復投与後の薬物動態の比較 …………… 添付資料 5.3.3.1-7

錠剤の薬物動態試験[AKi4]において単回投与時と反復投与後の薬物動態の比較を行った。結果のまとめを表 2.7.2.18 に示す。単回投与時における AUC_{inf} に対する反復投与 7 日目における AUC_{τ} の比の 90%信頼区間は 100 及び 200 mg 投与時でいずれも 0.8~1.25 の範囲内であった。一方、単回投与時の消失速度定数から算出した累積係数の予測値は、100 及び 200 mg 投与時でそれぞれ 1.13 及び 1.01 であり、 C_{max} 及び AUC_{τ} の単回投与時に対する反復投与 7 日目の比はこれらの累積係数の予測値と同程度であった。以上のことから、セレコキシブを反復投与したときの薬物動態は単回投与時の薬物動態から推測可能であり、反復投与による蓄積性は認められなかった (表 2.7.2.18)。

表 2.7.2.18 C_{max} 及び AUC の単回投与時と反復投与後の比較

試験番号	用法・用量	薬物動態 パラメータ	比 ¹⁾	90%信頼区間	
				下限	上限
[AKi4]	100 mg BID	AUC_{τ} / AUC_{inf}	0.99	0.92	1.07
		C_{max}	1.09	0.97	1.24
		AUC_{12h} / AUC_{12h}	1.14	1.06	1.24
	200 mg QD	AUC_{τ} / AUC_{inf}	0.89	0.83	0.96
		C_{max}	0.94	0.86	1.04
		AUC_{24h} / AUC_{24h}	0.90	0.84	0.98

1): 反復投与 7 日目 / 単回投与時の比, BID: 1 日 2 回投与, QD: 1 日 1 回投与

2.7.2.3.2.3 食事の影響 …………… 添付資料 5.3.1.1-2, 5.3.3.1-2, 5.3.3.4-8, 5.3.5.4-2 (参)

錠剤の薬物動態試験[AKi3], 食事及び制酸剤の影響試験[019], [088]で食事の影響について検討した。なお, 第 I 相単回投与試験[400], [001]でも予備的に食事の影響を検討した。

試験[AKi3], [019]及び[088]において空腹下投与時に比べて食後投与時で, C_{max} は高値を示し, AUC は高値を示す傾向はあるものの同等であった。したがって, セレコキシブの C_{max} 及び AUC は食事内容にかかわらず食後投与時で空腹下投与時に比べて高値を示し, 吸収量は吸収速度に比べて食事の影響を受けにくいことが示された (表 2.7.2.23)。

2.7.2.3.2.4 日周変動 …………… 添付資料 5.3.3.1-7

錠剤の薬物動態試験[AKi4]でセレコキシブの薬物動態における日周変動について検討した。

夕投与時で朝投与時に比べて T_{max} は遅延し, C_{max} 及び投与前値はいずれも約 0.7 倍と低値を示したが, AUC_{τ} は同等であった (表 2.7.2.8 及び 2.7.2.21)。セレコキシブの薬物動態に認められた日周変動の原因は明らかではないが, 朝食と夕食は同一内容であることから, 消化管血流の日周変動あるいは起床時及び就寝時での体位の差が一因となっている可能性がある。

2.7.2.3.2.5 性差 …………… 添付資料 5.3.3.1-6, 5.3.3.3-1

錠剤の薬物動態試験[AKi2]及び健常高齢者及び健常非高齢者における薬物動態試験[015]においてセレコキシブの薬物動態に及ぼす性差の影響について検討した。

いずれの試験においても健常非高齢者で薬物動態に性差は認められなかった。健常高齢者における性差の検討は海外でのみ実施されており、女性で男性より Cmax 及び AUC_tがそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.4 倍と高値を示した (表 2.7.2.22)。

2.7.2.3.2.6 CYP2C9*3 の影響 添付資料 5.3.3.3-4

本剤の薬物動態に及ぼす CYP2C9 における Ile³⁵⁹→Leu³⁵⁹ 置換の影響を検討することを目的として、個々の試験において被験者の CYP2C9 の遺伝多型を検査した錠剤の薬物動態試験 [AKi1], [AKi2], [AKi3] 及び [AKi4] を使用し線形混合モデルによる併合解析を行った。解析対象は健常成人被験者 152 例、繰り返し投与例を含むのべ例数 402 例とした。健常成人に本剤 50, 100, 200 又は 400 mg を投与したときの AUC_{ss} (単回投与時の AUC_{inf} 及び反復投与後の AUC_t), Cmax, Tmax, t_{1/2} 及び CL/F について野生型 (CYP2C9*1/*1) 群 (137*例) に対するヘテロ接合体 (CYP2C9*1/*3) 群 (15*例) の比及び 95%信頼区間を推定した。

CYP2C9*1/*1 群に比べて CYP2C9*1/*3 群で Cmax 及び AUC_{ss} は高値を、CL/F は低値を示し、t_{1/2} は延長した。Tmax に群間で差はなく、吸収速度に遺伝多型群間で差はなかった (表 2.7.2.19)。

セレコキシブの消失クリアランスの大部分を代謝クリアランスが占めることから、主代謝酵素である CYP2C9 活性の低下はセレコキシブのクリアランスの低下につながり、CYP2C9*1/*3 群で消失の遅延及び血漿中濃度の上昇が認められるものと推察された。

CYP2C9*1/*3 群における AUC は CYP2C9*1/*1 群に比べて約 1.6 倍 (95%信頼区間; 1.4~1.9 倍) と高く、外国人 (Caucasian, 以下同様) の CYP2C9*1/*3 (2 例) 及び CYP2C9*3/*3 (1 例) の AUC は CYP2C9*1/*1 (12 例) の約 2.2 倍⁶⁾であった。さらに、外国人 (Caucasian) 健常成人 (21 例) に本剤 100 mg を単回経口投与したとき、CYP2C9*1/*1 (4 例) に比べて CYP2C9*3/*3 (3 例) において CL/F は約 1/3 に低下し、また、t_{1/2} は約 1.5 倍に延長したこと、並びに Cmax における CYP2C9*3 変異の影響は有意でなかったことが報告されている⁷⁾。日本人の CYP2C9*3/*3 における成績はないが、外国人の CYP2C9*3/*3 でクリアランスの低下がみられていることから、日本人の CYP2C9*3/*3 においてもクリアランスが低下し、血漿中濃度が高値を示す可能性がある。

表 2.7.2.19 CYP2C9*3 の影響

薬物動態 パラメータ	のべ例数		比 ¹⁾	95%信頼区間	
	CYP2C9*1/*3	CYP2C9*1/*1		下限	上限
AUC _{ss}	37	365	1.63	1.42	1.87
Cmax	37	365	1.33	1.16	1.53
CL/F	37	365	0.61	0.54	0.70
t _{1/2}	34	333	1.26	1.05	1.52
Tmax	37	365	0.13 ²⁾	-0.28 ²⁾	0.54 ²⁾

1): CYP2C9*1/*3 / CYP2C9*1/*1 の比 2): 差

* : 薬事分科会資料提出時に修正

2.7.2.3.2.7 健常成人における薬物動態の民族間差 …………… 添付資料 5.3.3.3-5

健常成人における本剤の薬物動態を日本人と外国人の民族間で比較することを目的として、試験結果の比較、及び線形混合モデルによる比較の2種類の併合解析を行った。解析には健常成人を対象として実施した国内6試験及び海外18試験の計24試験を使用した(表2.7.2.6)。

2.7.2.3.2.7.1 比較の前提 …………… 添付資料 5.3.3.1-2, 4, 6, 5.3.3.3-5

2.7.2.3.2.7.1.1 血漿中薬物濃度測定方法 …………… 添付資料 5.3.3.3-5

本剤の臨床試験における血漿中セレキシブ濃度を測定した2施設間で行われた測定法のクロスバリデーション試験の結果から、測定施設及び測定法間で測定値の相同性が確認されており、これらを考慮せずに併合解析が可能であった。

2.7.2.3.2.7.1.2 薬物動態パラメータ算出方法 …………… 添付資料 5.3.3.3-5

国内及び海外のいずれにおいても、ソフトウェアは異なるものの、モデル非依存解析により薬物動態パラメータを算出した。したがって、パラメータ算出方法を考慮せずに併合解析が可能であった。

2.7.2.3.2.7.1.3 生物薬剤学 …………… 添付資料 5.3.3.3-5

国内臨床試験では錠剤及びカプセル剤を、海外ではカプセル剤を使用した。生物学的同等性試験[AKi1]の結果、錠剤 / カプセル剤の比(90%信頼区間)は C_{max} で 1.20 (1.09~1.33), AUC_{1q} で 1.07 (1.02~1.11) であった。海外生物学的同等性試験([037], [018], [044], [084])の結果、処方又は含量の異なるカプセル剤間で、 C_{max} は2剤2群4時期の繰り返しデザインの試験では同等であり、 AUC はすべての試験で同等であった。また、カプセル剤投与時における本剤の C_{max} 及び AUC の個体内変動(CV)はそれぞれ■%以上及び■%以上であった。したがって、製剤間差を考慮せずに併合解析が可能であった。

2.7.2.3.2.7.1.4 用量依存性 …………… 添付資料 5.3.3.1-2, 4, 6, 5.3.3.3-5

本剤を空腹下单回投与したとき C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴って上昇するが、その上昇率は用量比より小さかった。したがって、線形混合モデル解析において用量を固定効果とした。

2.7.2.3.2.7.2 試験結果の比較 …………… 添付資料 5.3.3.3-5

試験結果の比較においては試験目的が共通し比較可能であった国内6試験、海外10試験を使用した。両地域で検討された項目である個体間変動(表2.7.2.20)、用量依存性、反復投与時の蓄積性、日周変動の影響(表2.7.2.21)、健常非高齢者における性差(表2.7.2.22)並びに食事の影響(表2.7.2.23)について各試験報告書の結果を国内と海外とで比較した。その結果、これらの項目において日本人と外国人とで本剤の薬物動態における質的な差は認められなかった。

表 2.7.2.20 個体間変動

実施国 (被験者)	試験 番号	用法・用量, 群等	例 数	個体間変動 (変動係数[%])	
				Cmax	AUC _{ss}
日本 (健常成人)	[AKi1]	200 mg, 空腹下单回, 錠剤	48	39.42	31.93
		200 mg, 空腹下单回, カプセル剤	48	41.40	30.91
	[AKi2]	50 mg, 空腹下单回	36	34.99	33.11
		100 mg, 空腹下单回	34	38.39	33.53
		200 mg, 空腹下单回	34	37.19	28.71
		400 mg, 空腹下单回	34	35.30	35.16
	[AKi3]	200 mg, 空腹下单回	30	33.48	32.99
		200 mg, 食後単回	30	26.32	31.50
	[AKi4]	100 mg, 食後単回	17	21.12	29.10
		200 mg, 食後単回	18	25.00	33.76
		100 mg, BID 食後 7 日間, 反復投与後	35	20.10	29.46
		200 mg, QD 食後 7 日間, 反復投与後	35	23.30	32.49
米国 (健常成人)	[018]	200 mg, 空腹下单回, 200 mg, 海外 P-III カプセル	48	26.54	26.9 ¹⁾
		200 mg, 空腹下单回, 200 mg, 海外 P-II カプセル	48	32.58	33.5 ¹⁾
	[044]	200 mg, 空腹下单回, 200 mg, 海外市販カプセル	48	29.16	20.24 ¹⁾
		200 mg, 空腹下单回, 200 mg, 海外 P-III カプセル	48	32.83	19.24 ¹⁾
	[072]	200 mg, 空腹下单回, フルコナゾール群ベースライン	17	39.3	32.9
		200 mg, 空腹下单回, プラセボ併用時	17	49.6	38.1
		200 mg, 空腹下单回, ケトコナゾール群ベースライン ²⁾	17	38.9	27.5
		200 mg, 空腹下单回, プラセボ併用時 ²⁾	17	34.8	34.6

BID : 1 日 2 回投与, QD : 1 日 1 回投与, 1) : AUC_{72h}, 2) : はずれ値は除く

表 2.7.2.21 日周変動の影響

実施国	試験番号	用量 [mg]	薬物動態 パラメータ	比 ¹⁾	90%信頼区間	
					下限	上限
日本	[AKi4]	100	Cmax	0.72	0.66	0.79
			AUC _τ	0.90	0.86	0.93
米国	[069]	400	Cmax	84.4%	75.6%	94.2%
			AUC _τ	109.0%	102.8%	115.7%

1) : 夕 / 朝の比

表 2.7.2.22 薬物動態における性差

実施国	試験 番号	用量 [mg]	用法	年齢範囲 [歳]	薬物動態 パラメータ	比 ¹⁾	95%信頼区間	
							下限	上限
日本	[AKi2]	50,100, 200,400	単回 投与时	20~36	Cmax	1.02	0.85 ²⁾	1.22 ²⁾
					AUC _{lac}	1.12	0.95 ²⁾	1.31 ²⁾
米国	[015]	200	反復 投与後	19~83	Cmax	106.9%	77.4%	147.5%
					AUC _τ	106.9%	78.0%	146.4%
				19~48	Cmax	81.6%	55.8%	119.4%
					AUC _τ	83.5%	61.0%	114.2%
				66~83	Cmax	145.8%	95.5%	222.4%
					AUC _τ	142.9%	91.6%	222.9%

1) : 女性 / 男性の比, 2) : 90%信頼区間

表 2.7.2.23 食事の影響

実施地域	試験番号	用量 [mg]	食事内容	薬物動態パラメータ	比 ¹⁾	95%信頼区間	
						下限	上限
国内	[AKi3]	200	食後 ³⁾	Cmax [ng/mL]	1.53	1.39 ²⁾	1.69 ²⁾
				AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	1.12	1.08 ²⁾	1.17 ²⁾
	[400]	200	高脂肪食	Cmax [ng/mL]	2	—	—
				AUC _{48h} [ng·h/mL]	1.4	—	—
海外	[019]	200	高脂肪食	Cmax [ng/mL]	139.2%	113.4%	170.9%
				AUC _{inf} [ng·h/mL]	110.7%	100.2%	122.3%
			中脂肪食	Cmax [ng/mL]	131.3%	107.0%	161.2%
				AUC _{inf} [ng·h/mL]	100.8%	91.1%	111.5%
	[088]	50	高脂肪食	Cmax [ng/mL]	1.15	0.92	1.43
				AUC _{inf} [ng·h/mL]	1.07	0.99	1.16
		100	高脂肪食	Cmax [ng/mL]	1.62	1.30	2.02
				AUC _{inf} [ng·h/mL]	1.07	0.99	1.15
	[001]	200	高脂肪食	Cmax [ng/mL]	1.03	—	—
				AUC _{96h} [ng·h/mL]	1.22	—	—
		400	高脂肪食	Cmax [ng/mL]	1.93	—	—
				AUC _{96h} [ng·h/mL]	1.58	—	—

— : 推定せず, 1) : 食後 / 空腹下の比, 2) : 90%信頼区間, 3) : メランダ食に準拠,

2.7.2.3.2.7.3 線形混合モデル解析による比較 …………… 添付資料 5.3.3.3-5

線形混合モデルによる比較においては本剤の国内と海外で共通した用量を単剤投与したときの薬物動態パラメータが算出された国内 6 試験及び海外 18 試験 (表 2.7.2.6) を使用した。解析対象は健常成人被験者 680 例 (日本人 188 例, 外国人 492 例, 内 Caucasian 337 例, Black 74 例, Hispanic 70 例) とした。健常成人に本剤を投与したときの Cmax 及び AUC_{ss} (単回投与時の AUC_{inf} 及び反復投与後の AUC_t) について日本人 / 外国人の比及び 95%信頼区間を推定し, 探索的な共変量調整も行なった。また, Cmax, Tmax, AUC_{ss}, CL/F 及び t_{1/2} について民族別に要約統計量を算出した。なお, 健常成人を対象とした臨床試験において国内と海外で共通して使用された用量は 50, 100, 200, 400 及び 600 mg であった。

日本人 / 外国人の比 (95%信頼区間) は国内及び海外で共通して検討された 50~600 mg の用量範囲において Cmax で 1.11 (1.04~1.19), AUC_{ss} で 0.79 (0.75~0.84) と, Cmax は日本人と外国人で同程度の値を示し AUC_{ss} は日本人で低値を示した (表 2.7.2.24)。また, 人種別に比較したときにも日本人における Cmax は他の人種 (Caucasian, Black 又は Hispanic) と同程度の値を示し, AUC_{ss} は日本人で低値を示した (表 2.7.2.24)。

本剤 50, 100, 200, 400 又は 600 mg 空腹下投与時において, Tmax は日本人で 2.06~2.61 時間, 外国人で 1.50~2.79 時間と同程度の値を示した。t_{1/2} は日本人で 5.26~10.94 時間, 外国人で 9.56~13.26 時間, CL/F (200 及び 400 mg 投与時) は日本人で 35.88~40.95 L/h, 外国人で 31.90~32.98 L/h と, 本剤の消失は日本人でより速やかであった (表 2.7.2.25)。

民族間差を主効果とした共変量調整の結果, 食事条件, 試験間差, 投与期間, 体表面積及び

製剤は C_{max} に、試験間差、投与期間、体表面積、食事条件、身長、体重及び人種は AUC_{ss} に有意な共変量となったが、いずれも主効果の推定値に影響を与えなかった。本解析対象において同一試験内で日本人及び外国人をともに対象とした試験はないため内因性民族間差を試験間差から分離して評価することはできなかったが、日本人健常成人における C_{max} は外国人と同程度であり、 AUC_{ss} は外国人に比べて低いことが示された。

表 2.7.2.24 線形混合モデルによる薬物動態の民族間比較

薬物動態 パラメータ	民族又は人種	のべ例数	比	95%信頼区間	
				下限	上限
C_{max}	日本人 / 外国人	438 / 1075	1.11	1.04	1.19
	日本人 / Caucasian	438 / 671	1.13	1.05	1.22
	日本人 / Black	438 / 167	1.10	0.98	1.24
	日本人 / Hispanic	438 / 212	1.10	0.98	1.24
	Black / Caucasian	167 / 671	1.03	0.91	1.15
	Hispanic / Caucasian	212 / 671	1.03	0.91	1.16
AUC_{ss}	日本人 / 外国人	438 / 1063	0.79	0.75	0.84
	日本人 / Caucasian	438 / 662	0.84	0.79	0.89
	日本人 / Black	438 / 165	0.71	0.63	0.81
	日本人 / Hispanic	438 / 211	0.74	0.67	0.83
	Black / Caucasian	165 / 662	1.17	1.04	1.32
	Hispanic / Caucasian	211 / 662	1.13	1.01	1.26

表 2.7.2.25 健常成人にセレコキシブを空腹下单回投与したときの薬物動態パラメータ

用量 [mg]	薬物動態パラメータ	民族	例数	平均値	標準偏差
50	Tmax [h]	日本人	36	2.08	1.28
		外国人	28	2.79	1.54
	Cmax [ng/mL]	日本人	36	286.89	100.39
		外国人	28	308.86	168.21
	AUC _{ss} [ng·h/mL]	日本人	36	1631.44	540.19
		外国人	28	2500.63	2441.69
CL/F [L/h]	日本人	36	33.45	9.36	
t _{1/2} [h]	日本人	36	5.26	2.39	
	外国人	28	10.53	6.34	
100	Tmax [h]	日本人	40	2.23	1.27
		外国人	51	2.47	1.19
	Cmax [ng/mL]	日本人	40	583.76	218.56
		外国人	51	393.29	216.11
	AUC _{ss} [ng·h/mL]	日本人	40	3452.64	1078.03
		外国人	48	4012.70	3108.25
CL/F [L/h]	日本人	34	31.45	7.65	
t _{1/2} [h]	日本人	40	6.40	3.10	
	外国人	48	13.26	7.89	
200	Tmax [h]	日本人	168	2.61	1.10
		外国人	575	2.67	1.29
	Cmax [ng/mL]	日本人	168	805.83	324.97
		外国人	575	716.25	379.26
	AUC _{ss} [ng·h/mL]	日本人	168	6154.21	1965.84
		外国人	568	7941.04	3374.63
CL/F [L/h]	日本人	162	35.88	11.10	
	外国人	15	32.98	17.65	
t _{1/2} [h]	日本人	168	9.44	4.94	
	外国人	569	12.26	5.60	
400	Tmax [h]	日本人	40	2.06	0.89
		外国人	20	2.08	0.88
	Cmax [ng/mL]	日本人	40	1312.90	560.88
		外国人	20	1156.05	462.41
	AUC _{ss} [ng·h/mL]	日本人	40	10674.14	3742.19
		外国人	19	12353.93	4530.93
CL/F [L/h]	日本人	34	40.95	12.26	
	外国人	15	31.90	9.99	
t _{1/2} [h]	日本人	37	8.93	4.04	
	外国人	19	10.63	5.09	
600	Tmax [h]	日本人	6	2.50	0.95
		外国人	4	1.50	1.00
	Cmax [ng/mL]	日本人	6	1806.33	602.53
		外国人	4	1771.00	625.05
	AUC _{ss} [ng·h/mL]	日本人	6	14347.18	3899.84
		外国人	4	15775.05	6936.63
t _{1/2} [h]	日本人	5	10.94	3.21	
	外国人	4	9.56	3.72	

2.7.2.3.3 加齢の影響 添付資料 5.3.3.3-1

健常高齢者及び健常非高齢者における薬物動態試験[015]では、健常高齢者及び健常非高齢者にセレコキシブ 200 mg を 1 日 2 回 8 日間反復投与し、本剤の薬物動態に及ぼす加齢の影響について検討した。

単回投与時及び反復投与後のいずれも高齢者群で非高齢者群に比べて C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.7~1.8 倍及び 1.5~1.7 倍と高値を示し、加齢はセレコキシブの薬物動態の変動要因であることが示された。また、反復投与後の C_{max} 及び AUC_t の値は高齢者群で非高齢者群に比べて、男性で約 1.2 倍及び約 1.3 倍、女性でいずれも約 2.2 倍と高値を示し、加齢の影響は女性で顕著に認められた (表 2.7.2.9)。なお、コラーゲン及びアラキドン酸に対する血小板凝集能は高齢者群と非高齢者群で差はなく、また、クレアチニンクリアランスを指標とした腎排泄機能は両被験者群で本剤投与により影響を受けなかった (表 2.7.2.10)。健常高齢者で健常非高齢者に比べて高い血漿中セレコキシブ濃度を示したことから添付文書中では慎重投与として扱った。

2.7.2.3.4 肝障害患者における薬物動態 添付資料 5.3.3.3-2

肝障害患者における薬物動態試験[016]では、軽度及び中等度肝障害患者、並びに対照として背景因子をマッチングした健常成人にセレコキシブ 100 mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与し、本剤の薬物動態に及ぼす肝障害の影響について検討した。

肝障害患者における血漿中セレコキシブ濃度は健常成人群に比べて高値を示した。単回投与時における C_{max} 及び AUC_{72h} の値を肝障害患者群と健常成人群とで比較したとき、軽度肝障害患者群ではそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.2 倍と高値を示したもののいずれの薬物動態パラメータにも有意差はなかった一方で、中等度肝障害患者群ではそれぞれ約 1.5 倍及び約 2.3 倍と高値を示し、 CL/F 、 AUC_{12h} 及び AUC_{72h} に有意差が認められた。反復投与後においては C_{max} 及び AUC_t の値は健常成人群に比べて、軽度肝障害患者群ではそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.3 倍と高値を示して C_{max} に有意差が認められ、中等度肝障害患者群の C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ約 2.2 倍及び約 2.7 倍と高値を示し、 CL/F 、 C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{72h} に有意差が認められた。単回投与時及び反復投与後のいずれも、 T_{max} は軽度及び中等度肝障害患者群ともに健常成人群と同程度の値を示した (表 2.7.2.11 及び 2.7.6 個々の試験のまとめ)。また、クレアチニンクリアランス、SGOT、SGPT 及び総ビリルビンのいずれにもすべての群において投与前後で臨床的意義のある変動は認められなかった (表 2.7.2.12)。以上のことから、肝障害はセレコキシブの薬物動態の変動要因であることが示された。肝障害患者で健常成人に比べて高い血漿中セレコキシブ濃度を示すことから添付文書中では慎重投与として扱った。なお、重度肝障害患者における本剤の薬物動態については臨床試験では検討していない。

2.7.2.3.5 慢性腎障害患者における薬物動態

..... 添付資料 5.3.3.3-1, 5.3.3.3-2, 5.3.3.5-2

セレコキシブの薬物動態に及ぼす腎障害の影響は、慢性腎障害患者における薬物動態試験 [036]において慢性腎障害患者に本剤 200 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの薬物動態パラメータを他の試験 [015]で得られた健常成人における値と比較することにより評価した。

慢性腎障害患者における本剤の C_{max} は平均値比で他の試験における健常成人の 0.4~0.7 倍、AUC は 0.4~1.3 倍であった (表 2.7.2.26)。

表 2.7.2.26 慢性腎障害患者と健常成人の薬物動態パラメータ (平均値)

試験番号	被験者	用法・用量, 群等	年齢	例数	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC [ng·h/mL]
[036]	腎障害患者	200 mg BID,反復投与後,空腹下	43-78	20-22	702.77	5.4	12653.642 ¹⁾
[015]	健常成人	200 mg BID,反復投与後,空腹下,非高齢者	19-48	24	973.21	2.72	9524.99 ²⁾
		200 mg BID,反復投与後,空腹下,高齢者	66-83	24	1808.04	2.41	30876.24 ²⁾

BID : 1 日 2 回投与, 1) : AUC_{72h}, 2) : AUC_{96h}

2.7.2.3.6 糖尿病患者における薬物動態 添付資料 5.3.3.3-1, 5.3.3.4-4

インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者におけるセレコキシブの薬物動態は、グリベンクラミドとの薬物相互作用試験 [039]においてグリベンクラミド (5 mg を 1 日 1 回, 又は 10 mg を 1 日 2 回) を服用している NIDDM 患者に本剤 200 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの薬物動態パラメータを他の試験 [015]で得られた健常成人における値と比較することにより評価した。

グリベンクラミドを服用している NIDDM 患者における本剤の C_{max} 及び AUC_t は平均値比で他の試験における健常成人のそれぞれ 0.7~1.5 倍及び 0.7~1.7 倍であった (表 2.7.2.27)。

表 2.7.2.27 NIDDM 患者と健常成人の薬物動態パラメータ (平均値)

試験番号	被験者	用法・用量, 群等	年齢	例数	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC _t [ng·h/mL]
[039]	NIDDM 患者	200 mg BID,反復投与後,食直前, 5 mg QD 群	38-64	7	1211.00	6.726	8177.65
		200 mg BID,反復投与後,食直前, 10 mg BID 群	40-65	14	1435.86	2.502	9748.09
[015]	健常成人	200 mg BID,反復投与後,空腹下, 非高齢者	19-48	24	973.21	2.72	5870.92
		200 mg BID,反復投与後,空腹下, 高齢者	66-83	24	1808.04	2.41	11851.88

NIDDM : インスリン非依存性糖尿病, QD : 1 日 1 回投与, BID : 1 日 2 回投与

2.7.2.3.7 RA 患者における薬物動態 添付資料 5.3.3.3-1, 5.3.3.4-2

メトトレキサート (5~20 mg/週) を服用している RA 患者におけるセレコキシブの薬物動態は、メトトレキサートとの薬物相互作用試験 [017]において RA 患者に本剤 200 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの薬物動態パラメータを他の試験 [015]で得られた健常成人における値と比較することにより評価した。

メトトレキサートを服用している RA 患者 7 例における本剤の C_{max} 及び AUC_{24h} は平均値比で他の試験における健常成人のそれぞれ 0.6~1.3 倍及び 0.8~2.6 倍であった (表 2.7.2.28)。なお、RA 患者における薬物動態は 2.7.2.3.8 母集団薬物動態解析でも検討した。

表 2.7.2.28 RA 患者と健常成人の薬物動態パラメータ (平均値)

試験番号	被験者 (性別)	用法・用量, 群等	年齢	例数	C_{max} [ng/mL]	T_{max} [h]	AUC [ng·h/mL]
[017]	RA 患者 (女性)	200 mg BID 反復投与後, 空腹下, セレコキシブ-プラセボ群	31-65	4	1225.0	3.38	15020 ¹⁾
		200 mg BID 反復投与後, 空腹下, プラセボ-セレコキシブ群	31-65	3	1019.3	2.84	9280.6 ¹⁾
[015]	健常成人 (男女)	200 mg BID 反復投与後, 空腹下, 非高齢者	19-48	24	973.21	2.72	5870.92 ²⁾
		200 mg BID 反復投与後, 空腹下, 高齢者	66-83	24	1808.04	2.41	11851.88 ²⁾

BID : 1 日 2 回投与, 1) : AUC_{24h} , 2) : AUC_{12h}

2.7.2.3.8 母集団薬物動態解析 添付資料 5.3.3.5-1,1.1,2 (参)

セレコキシブの OA 患者及び RA 患者における薬物動態の検討を目的として, OA に対する後期第 II 相試験 [ODS1], RA に対する後期第 II 相試験 [RDS1], OA に対する長期投与試験 [OLN2] 及び RA に対する長期投与試験 [RLN3] の 4 試験を併合して非線形混合効果モデルによる PPK 解析を行った (表 2.7.2.4 併合解析に使用した試験一覧)。

OA 患者及び RA 患者 609 例 (23~94 歳, 男性 116 例, 女性 493 例) に本剤 25, 50, 100, 200 又は 300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中未変化体濃度測定値 1160 点 (図 2.7.2.1) を併合して PPK モデル構築, 探索的な共変量調整並びに母集団パラメータ推定を行った。用量, 時間及び血漿中濃度測定値の関係を表す PK モデルには, 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 (1-PO) を使用し, 吸収速度定数 (k_a), CL/F 及び V_d/F を PK パラメータとした。個体間, 時期間及び残差変動はすべて指数誤差モデルで記述した。非線形混合効果モデルの最尤推定はすべて First-order estimation method により行い, 年齢, 性別, 体重, 身長, 体表面積, 疾患, ヘマトクリット, 総蛋白, クレアチニン, GOT, GPT, BUN, β_2 -マイクログロブリン, NAG, 尿クレアチニン, 服薬率, 併用薬の有無, アルブミン, α_1 -酸性糖蛋白質, 服薬直前の食事の有無を候補として共変量調整を検討した。

OA 患者及び RA 患者に本剤 25, 50, 100, 200 又は 300 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における薬物動態は 1-PO モデルによって記述可能であった。また, 探索的な共変量調整の結果, 年齢及び体重は CL/F の, アルブミンは V_d/F のそれぞれ有意な共変量であった。OA 及び RA 患者における本剤の CL/F , V_d/F 及び k_a の母集団平均 (\pm 標準誤差) は, 年齢 65 歳, 体重 54 kg 並びに血清アルブミン濃度 4.1 g/dL を仮定したとき, それぞれ 21.2 L/h (± 0.551), 335 L (± 33.5), 及び 1.62 /h (± 0.275) と推定された。また, 個体間変動 (CV) は CL/F で約 42%, V_d/F で約 77%, k_a で約 121%, 並びに個体内変動 (CV) は約 39%とそれぞれ推定された (表 2.7.2.29)。

一方, 外国人の OA 及び RA 患者 110 例 (31~84 歳, 男性 33 例, 女性 77 例) に本剤 50, 100,

200 又は 400 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における血漿中濃度測定値 326 点を用いて PPK 解析を行った結果、CL/F、Vd/F 及び k_a の母集団平均（±標準誤差）は、Caucasian、体重 81.4 kg を仮定したとき、それぞれ 34.7 L/h（±2.2）、141 L（±35）及び 0.372 /h（±0.082）、個体間変動（CV）は CL/F で約 50%、Vd/F で約 47%、個体内変動（CV）は約 33%と推定された。外国人において人種（Caucasian、Black 又は Other）及び体重は CL/F に有意な共変量であり、Vd/F に有意な共変量はなかった。

外国人の解析対象における体重の中央値 81.4 kg を仮定したときの日本人の母集団モデルによる CL/F の母集団平均は 26.5 L/h と（年齢 65 歳を仮定）、外国人における値（34.7 L/h）の 0.8 倍であった。また、Vd/F 及び k_a の母集団平均の日本人 / 外国人の比はそれぞれ 2.4 倍及び 4.4 倍であった。Vd/F 及び k_a の母集団平均が日本人で高値を示したのは両試験間での試験デザインの違いが吸収相の評価に影響したためと推察された（付録表 2.7.2.5.5 OA 患者及び RA 患者における母集団薬物動態モデル）。

日本人と外国人の母集団モデルで共通して体重が CL/F の共変量となった。日本人の母集団モデルでは外国人の母集団モデルで検討された人種の影響（Caucasian、Black 又は Other）は検討できず、外国人モデル構築では血清アルブミン濃度は共変量として検討されていない（付録表 2.7.2.5.5 OA 患者及び RA 患者における母集団薬物動態モデル）。なお、年齢は外国人モデルにおいては人種又は体重に比べて有意な共変量となっていないが、日本人モデルでは CL/F の共変量となり、年齢が 1 歳増すと CL/F は約 1%低下すると推定された。

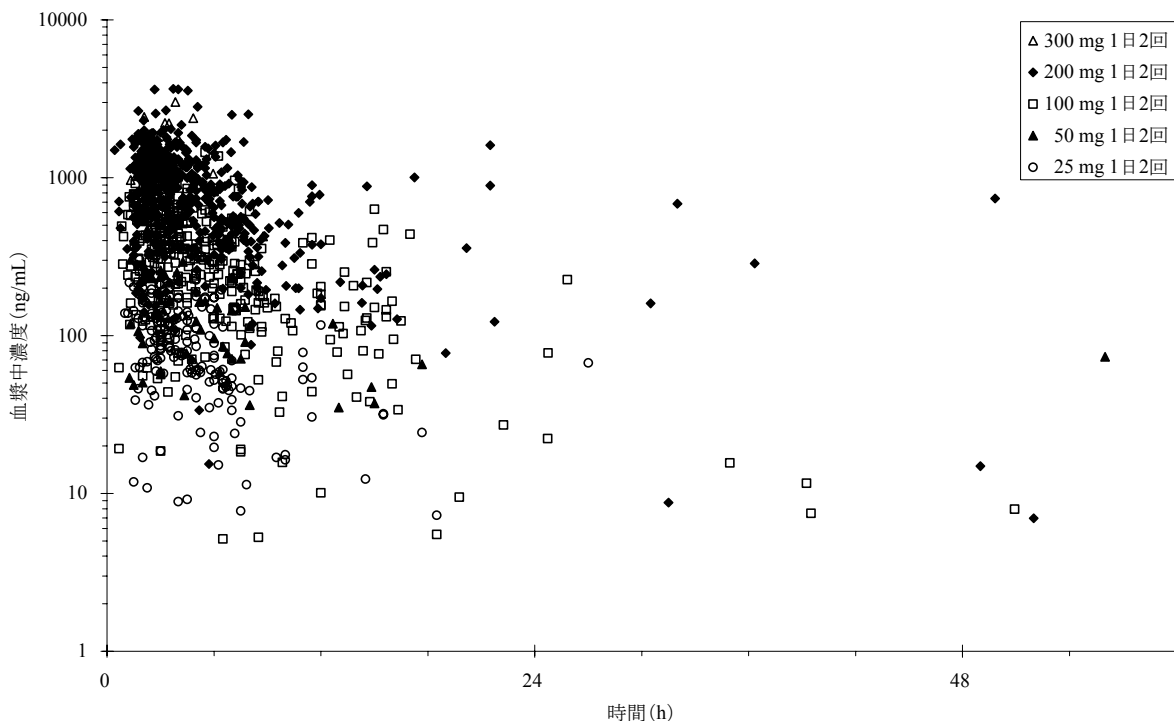


図 2.7.2.1 OA 患者及び RA 患者における血漿中濃度－時間プロット図

表 2.7.2.29 OA 患者及び RA 患者における母集団パラメータ推定値

試験番号	パラメータ		推定値	±	標準誤差
[ODS1]	母集団平均	CL/F [L/h]	21.2	±	0.551
[RDS1]		Vd/F [L]	335	±	33.5
[OLN2]		ka [1/h]	1.62	±	0.275
[RLN3]	固定効果	CL/F 年齢の影響	-0.00973	±	0.00226
		体重の影響	0.00813	±	0.00238
		Vd/F アルブミンの影響	-1.04	±	0.243
	変量効果 (変動係数[%])	個体間変動 CL/F			42.4
		Vd/F			76.9
		ka			121.2
		個体内変動			39.2

年齢 65 歳, 体重 54 kg 及び血清アルブミン濃度 4.1 g/dL を仮定

2.7.2.3.9 用量－反応又は濃度－反応

セレコキシブの用量－反応又は濃度－反応については検討していない。

2.7.2.3.10 ヒト生体試料試験, PK 試験又は PD 試験から得られた結果における大きな矛盾点

添付資料 4.2.2.1-14, 5.3.2.2-1~3, 5.3.3.1-1, 5.3.3.4-1,4,5,11,14, 5.3.3.5-1,1.1.2

セレコキシブの薬物動態学的特性について, *in vitro* 及び *in vivo*, あるいは臨床試験間で矛盾点は認められなかった。セレコキシブの薬力学 (PD) を検討する試験は実施していない。

2.7.2.3.10.1 血漿蛋白結合

添付資料 4.2.2.1-14, 5.3.3.1-1

In vitro 及び *ex vivo* におけるセレコキシブの血漿蛋白結合率はいずれも約 97%と, 同程度の値を示した。

2.7.2.3.10.2 代謝酵素

添付資料 5.3.2.2-1, 5.3.3.4-1

In vitro 代謝試験及び *in vivo* 試験のいずれの結果からもヒトにおけるセレコキシブの主代謝酵素は CYP2C9 であることが示唆された。

2.7.2.3.10.3 CYP 阻害作用及び薬物相互作用

添付資料 5.3.2.2-2,3, 5.3.3.4-11, 5.3.3.4-14

In vitro 代謝試験により, セレコキシブは CYP2D6 を阻害することが示された。 *In vivo* 薬物相互作用試験の結果, セレコキシブと併用することにより CYP2D6 の基質として知られるパロキセチン³⁾及びデキストロメトर्फアン³⁾の血漿中濃度は上昇した。

2.7.2.3.10.4 薬物動態の変動要因 …… 添付資料 5.3.3.3-4,5, 4.2.2.1-14, 5.3.3.5-1,1.1,2

個々の試験あるいは併合解析の結果, 年齢, 性別 (高齢者のみ), 体重, 肝障害, CYP2C9*3 変異, 民族, 人種, アルブミン及び食事の影響がセロキシブの薬物動態の主要な変動要因であることが示された. このうち, 年齢は個々の試験及び併合解析のいずれにおいても有意となった.

2.7.2.3.10.5 薬物動態の民族間比較

…………… 添付資料 5.3.3.3-4,5, 4.2.2.1-14, 5.3.3.5-1,1.1,2

セロキシブの薬物動態を併合解析により日本人健常成人と外国人健常成人とで比較した結果, C_{max} 及び AUC_{ss} の日本人健常成人 / 外国人健常成人の比はそれぞれ約 1.1 倍及び約 0.8 倍と推定された (表 2.7.2.24). また, 国内及び海外で実施された PPK 解析結果を比較したところ, CL/F の母集団平均の日本人患者 / 外国人患者の比は 0.8 倍と推定された (2.7.2.3.8 母集団薬物動態解析). 健常成人における比較では日本人における AUC が外国人に比べて低く, 患者では日本人の CL/F が外国人に比べて低くなったが, その差はいずれも $\pm 20\%$ 以内であった.

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験はない.

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5.1 薬物動態試験の要約

表 2.7.2.5.2 特別な集団における薬物動態試験の要約

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約

表 2.7.2.5.4 食事の影響試験の要約

表 2.7.2.5.5 OA 患者及び RA 患者における母集団薬物動態モデル

表 2.7.2.5.1 薬物動態試験の要約 (その 1)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット	試験目的	試験デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量	薬物動態パラメータ(上段: 平均値, 下段: 標準偏差)					添付資料 番号	
							例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]		CL/F [L/h]
[001] (ドイツ)	5,20,100 mg 海外 P- I カプセル /ECP-1472 ECP-1485 ECP-1487 ECP-1489	P- I 単回 (海外)	R,DB,PC,SC	(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (30.5,28-36)	5 mg, 単回,空腹下, 経口	4	27.98	1.63	171.98 (AUC _{96h})	4.51		5.3.3.1-2
								9.71	1.11	40.85	0.78		
				(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (27.5,23-36)	25 mg, 単回,空腹下, 経口	4	133.25	1.25	792.66 (AUC _{96h})	10.34		
								45.18	0.50	249.30	3.84		
				(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (34.0,32-37)	50 mg, 単回,空腹下, 経口	4	233.25	2.00	1271.48 (AUC _{96h})	7.69		
								45.07	1.15	307.92	2.66		
				(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (33.5,31-35)	100 mg, 単回,空腹下, 経口	4	362.00	1.38	2465.42 (AUC _{96h})	8.53		
								155.98	0.75	690.41	2.89		
				(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (32.3,27-44)	200 mg, 単回,空腹下, 経口	4	797.00	1.75	6271.63 (AUC _{96h})	7.57		
								498.78	1.50	2846.27	5.47		
				(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (27.5,22-32)	400 mg, 単回,空腹下, 経口	4	706.75	2.25	7417.91 (AUC _{96h})	7.46		
	104.08	1.50	904.52				2.38						
(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (26.8,25-30)	600 mg, 単回,空腹下, 経口	4	1771.00	1.50	15725.65 (AUC _{96h})	9.56						
				625.05	1.00	6689.83	3.72						
(男 20/女 0) /(男 20/女 0)	健常成人 (31.0,22-47)	900 mg, 単回,空腹下, 経口	20	1419.25	1.90	18028.26 (AUC _{96h})	10.92						
				683.38	0.91	7517.36	5.15						
(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (26.5,22-35)	1200 mg, 単回,空腹下, 経口	4	2022.50	2.00	19135.97 (AUC _{96h})	16.39						
				751.99	0.82	4654.86	17.28						
(男 4/女 0) /(男 4/女 0)	健常成人 (32.3,27-44)	200 mg, 単回,食後, 経口	3~4	875.50	6.25	7830.30 (AUC _{96h})	9.51						
				749.49	4.03	4265.31	5.64						
(男 2/女 0) /(男 2/女 0)	健常成人 (26.0,23-29)	400 mg, 単回,食後, 経口	2	1355.00	6.00	11884.16 (AUC _{96h})	4.22						
				7.07	2.83	3158.40	2.31						

O: 非盲検, SB: 単盲検, DB: 二重盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, SC: 単一施設, QD: 1日1回投与, BID: 1日2回投与, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.1 薬物動態試験の要約 (その 2)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット	試験目的	試験デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量	薬物動態パラメータ(上段: 平均値, 下段: 標準偏差)					添付資料 番号				
							例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]		CL/F [L/h]			
[003] (米国)	20,100 mg 海外 P- I カプセル /RCT9833 RCT9961	P- I 反復 (海外)	R,DB,PC,SC,P	(男 7/女 0) /(男 8/女 0)	健常成人 (47.6,40-56)	40 mg, 単回,空腹下, 経口	8	276.88	3.44	1927.8	7.68	22.58	5.3.3.1-3			
							(初日)	76.70	3.51	568.22	2.91	7.50				
						40 mg BID, 14 日間+最終日 1 回,空腹下 経口	7	326.14	1.71	1687.0	7.43	19.15				
							(最終日)	119.14	0.64	600.70	1.73	8.97				
							(男 4/女 3) /(男 4/女 4)	健常成人 (50.3,41-58)	200 mg, 単回,空腹下, 経口	8	759.38	2.50		9941.1	15.17	25.14
										(初日)	374.12	1.67		4488.4	7.60	15.17
				200 mg BID, 14 日間+最終日 1 回,空腹下 経口	7	1186.7	2.14	8155.3	12.07	14.17						
					(最終日)	393.11	1.07	2427.1	3.72	6.07						
				(男 8/女 0) /(男 8/女 0)	健常成人 (44.9,40-49)	400 mg, 単回,空腹下, 経口	7-8	1103.8	1.94	14064	14.45	32.70				
							(初日)	309.19	0.68	5427.5	5.67	13.58				
						400 mg BID, 14 日間+最終日 1 回,空腹下 経口	8	1805.0	3.81	13355	14.20	15.90				
							(最終日)	641.94	3.60	6599.4	4.50	7.63				

O: 非盲検, SB: 単盲検, DB: 二重盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, SC: 単一施設, QD: 1日1回投与, BID: 1日2回投与, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.1 薬物動態試験の要約 (その 3)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット	試験目的	試験デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量	薬物動態パラメータ(上段：平均値, 下段：標準偏差)					添付資料 番号
							例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	
[J400] (日本)	100 mg 海外 P- I カプセル /B0401	P- I 単回 (国内)	R,SB,PC,SC	(男 6/女 0) /(男 6/女 0)	健常成人 (23.1,22-25)	100 mg, 単回,空腹下, 経口	6	760.3	2.2	3525.8 (AUC _{48h})	5.0	5.3.3.1-4
								72.5 (標準誤差)	0.3 (標準誤差)	248.7 (標準誤差)	0.8 (標準誤差)	
							6	948.3	2.1	6730.4 (AUC _{48h})	10.3	
								243.2 (標準誤差)	0.3 (標準誤差)	1084.5 (標準誤差)	1.8 (標準誤差)	
							6	1405.8	2.3	9023.1 (AUC _{48h})	5.7	
								420.1 (標準誤差)	0.4 (標準誤差)	1801.6 (標準誤差)	1.3 (標準誤差)	
	6	1806.3	2.5	13334.5 (AUC _{48h})	10.9							
		246.0 (標準誤差)	0.4 (標準誤差)	1363.3 (標準誤差)	1.4 (標準誤差)							
	6	1291.3	2.0	11950.7 (AUC _{48h})	12.1							
		124.9 (標準誤差)	0.4 (標準誤差)	1165.3 (標準誤差)	2.6 (標準誤差)							
	6	1742.5	3.5	9369.8 (AUC _{48h})	3.1							
		218.3 (標準誤差)	0.3 (標準誤差)	882.5 (標準誤差)	0.2 (標準誤差)							
[J401] (日本)	100 mg 海外 P- I カプセル /B0401	P- I 反復 (国内)	SC,SB,PC	(男 8/女 0) /(男 8/女 0)	健常成人 (24.8,20-29)	200 mg BID, 食後, 経口	6	1465.00	3.67	6938.78 (AUC _{12h})		5.3.3.1-5
							(初日)	437.66	1.63	1454.29		
							6	1301.83	4.17	7344.42		
	(4日目)	278.45	1.17	1819.83								
	6	1453.33	4.50	7467.17	4.36							
	(最終日)	338.86	1.97	1043.01	0.87							

O : 非盲検, SB : 単盲検, DB : 二重盲検, X : 交叉, P : 群間比較, R : 無作為化, PC : プラセボ対照, SC : 単一施設, QD : 1日1回投与, BID : 1日2回投与, 空欄 : 算出なし

表 2.7.2.5.1 薬物動態試験の要約 (その 4)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット	試験目的	試験デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量	薬物動態パラメータ(上段: 平均値, 中段: 変動係数[%], 下段: 標準偏差)					添付資料 番号	
							例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]		CL/F [L/h]
[AKi2] (日本)	50 mg 錠 /ES1772T 100 mg 錠 /ES1773T	錠剤単回 ・用量依存性	O,SC	(男 18/女 16) /(男 18/女 18)	健常成人 (24.78,20-36)	50 mg, 単回,空腹下, 経口	36	286.89 34.99 100.39	2.1 61.8 1.3	1631.44 33.11 540.19	5.3 45.4 2.4	33.4 28.0 9.4	5.3.3.1-6
						100 mg, 単回,空腹下, 経口	34	552.59 38.39 212.15	2.2 60.6 1.4	3428.92 33.53 1149.84	6.7 48.4 3.2	31.5 24.3 7.6	
						200 mg, 単回,空腹下, 経口	34	814.81 37.19 303.04	2.1 44.1 0.9	5832.32 28.71 1674.54	7.8 45.1 3.5	36.7 25.2 9.2	
						400 mg, 単回,空腹下, 経口	34	1296.49 35.30 457.68	2.0 43.4 0.9	10788.73 35.16 3793.44	9.2 44.0 4.1	40.9 30.0 12.3	
						100 mg, 単回,食後, 経口	17	573.92 21.12 121.21	1.9 39.6 0.8	2739.05 29.10 797.11	4.1 27.3 1.1	39.5 30.0 11.9	
[AKi4] (日本)	100 mg 錠 /HC1773T	錠剤反復 ・QD・BID 比較 ・蓄積性 ・朝投与・夕投 与比較	SB,SC,R,X	(男 35/女 0) /(男 36/女 0)	健常成人 (25.92,20-40)	200 mg, 単回,食後, 経口	18	1182.24 25.00 295.62	1.9 61.3 1.2	5392.60 33.76 1820.69	3.8 25.4 1.0	40.2 27.6 11.1	5.3.3.1-7
						200 mg QD, 7 日間,食後, 経口	35	1107.75 23.30 258.13	1.9 42.3 0.8	5142.67 32.49 1670.91	5.5 43.8 2.4	42.5 30.7 13.1	
						100 mg BID, 7 日間,食後, 経口	35	607.35 20.10 122.06	1.8 41.4 0.8	2651.84 29.46 781.35		40.4 25.7 10.4	
						100 mg BID, 7 日間,食後, 経口	35	452.02 30.22 136.59	3.4 39.7 1.3	2380.77 28.08 668.60		45.2 30.5 13.8	
						100 mg BID, 7 日間,食後, 経口	35	452.02 30.22 136.59	3.4 39.7 1.3	2380.77 28.08 668.60		45.2 30.5 13.8	

O: 非盲検, SB: 単盲検, DB: 二重盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, SC: 単一施設, QD: 1 日 1 回投与, BID: 1 日 2 回投与, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.2 特別な集団における薬物動態試験の要約 (その 1)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量等	薬物動態パラメータ (上段: 平均値, 下段: 標準偏差)					添付資料 番号	
							例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng*h/mL]	t _{1/2} [h]		CL/F [L/h]
[015] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル /RCT10116	加齢及び性差の薬物 動態に及ぼす影響	R,DB,PC, SC,P	健常非高齢者 (男 11/女 13) /(男 12/女 14)	健常非高齢者 (29.2,19-48)	200 mg, 単回, 空腹下, 経口, 非高齢者	23-24	598.25 324.62	3.42 1.53	6693.94 2021.39	11.71 4.56		5.3.3.3-1
							(初日)						
							23-24	1019.29 547.17	1.95 0.77	10142.80 4642.75	12.79 4.33		
							(初日)						
				健常高齢者 (男 12/女 12) /(男 12/女 12)	健常高齢者 (73.7,66-83)	200 mg 単回, 空腹下, 経口, 高齢者	24	973.21 445.28	2.72 0.97	5870.92 2028.51	11.25 3.71		
							(最終日)						
							23-24	1808.04 1872.48	2.41 1.03	11851.88 13360.06	12.43 2.56		
							(最終日)						
非高齢者男性	非高齢者男性	200 mg BID, 7 日間+最終日 1 回, 食後(PK 時空腹下), 経口, 非高齢者	11	1088.91 526.84	2.93 0.88	6440.27 2138.10	10.74 2.97	35.14 14.12					
			(最終日)										
			13	875.31 355.07	2.54 1.03	5389.15 1878.47	12.02 4.60	41.97 15.79					
			(最終日)										
非高齢者女性	非高齢者女性	200 mg BID, 7 日間+最終日 1 回, 食後(PK 時空腹下), 経口, 高齢者	12	1254.17 306.10	2.62 1.09	8238.00 2644.83	11.49 2.59	26.01 6.30					
			(最終日)										
高齢者男性	高齢者男性	200 mg BID, 7 日間+最終日 1 回, 食後(PK 時空腹下), 経口, 高齢者	12	2361.92 2562.83	2.21 0.96	15465.76 18377.13	17.77 7.43	20.64 9.46					
			(最終日)										

O: 非盲検, DB: 二重盲検, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, AC: 実薬対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, BID: 1日2回, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.2 特別な集団における薬物動態試験の要約 (その 2)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量等	薬物動態パラメータ (上段: 平均値, 下段: 標準偏差)					添付資料 番号	
							例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng*h/mL]	t _{1/2} [h]		CL/F [L/h]
[016] (米国)	100 mg 海外 P-III カプセル /RCT10216	肝障害患者における 薬物動態	O,SC,P,R	軽度肝障害 患者対照群 (男 7/女 5) /(男 7/女 7)	健常成人 (43.3,32-56)	100 mg, 単回, 空腹下, 経口, 軽度肝障害の対照	10-12	342.17	2.17	2998.50 (AUC _{72h})	10.76	37.081	5.3.3.3-2
							(初日)	126.274	1.030	1070.297	2.943	13.0528	
							12	525.58	2.17	3790.63 (AUC _{72h})	11.16	34.471	
							(初日)	243.248	1.030	2161.731	5.242	16.5929	
				軽度肝障害 患者群 (男 7/女 5) /(男 7/女 5)	軽度肝障害患者 (48.3,40-61)	100 mg BID, 4 日間+最終日 1 回, 食後(PK 時空腹下), 経口 軽度肝障害の対照	11-12	421.75	2.08	2574.82	10.35	42.133	
							(最終日)	133.550	0.900	840.665	2.722	11.2967	
							12	627.92	1.92	3518.25	11.03	35.124	
							(最終日)	293.100	0.900	1869.173	3.498	15.0567	
				中等度肝障害 患者対照群 (男 8/女 3) /(男 8/女 3)	健常成人 (45.4,38-61)	100 mg, 単回, 空腹下, 経口, 中等度肝障害の対照	10-11	325.82	2.91	2663.05 (AUC _{72h})	11.00	40.509	
							(初日)	129.708	1.221	824.320	2.566	11.1136	
11	458.55	2.77	6554.34 (AUC _{72h})				14.04	18.841					
(初日)	140.905	2.273	2492.761				4.335	11.3686					
中等度肝障害 患者群 (男 8/女 3) /(男 8/女 3)	中等度肝障害患者 (50.6,40-63)	100 mg BID, 4 日間+最終日 1 回 食後(PK 時空腹下), 経口 中等度肝障害の対照	10-11	424.82	1.91	2287.66	10.65	49.535					
			(最終日)	142.890	0.701	761.837	3.086	21.9293					
			11	951.55	2.00	6458.10	13.56	19.908					
			(最終日)	349.566	1.095	2679.646	5.513	14.3962					

O: 非盲検, DB: 二重盲検, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, AC: 実薬対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 1)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,中段:変動係数%,下段:標準偏差)							添付資料 番号				
						試験薬	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]		t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)					
											Cmax	AUC _{inf} 又は AUC _t							
[072] (米国)	200 mg 海外 P-III/市販 カプセル /RCT10493 フルコナ ゾール 200 mg 錠 /64P015A, 64P019A ケトコナ ゾール 200 mg 錠 /97A560E	セレコキシブ (単回投与)の 薬物動態に及 ぼすフルコナ ゾール(反復投 与)及びケトコ ナゾール(反復 投与)の影響	R,SB,SC, X	フルコナ ゾール群 (男 16/女 1) /(男 23/女 4)	フルコナ ゾール群 HV (29.1,19-40)	セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	なし (フルコナゾール 群ベースライン)	17	735.29 39.3 289.025	2.85 45.8 1.307	8133.54 32.9 2679.236	9.75 38.1 3.719	1.68 (1.43-1.97)	2.34 (2.17-2.53)	5.3.3.4-1				
						セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	フルコナゾール, 200mg QD,7 日間, 経口	17	1038.65 36.3 377.294	3.41 46.4 1.583	17103.76 31.7 5424.011	11.22 27.6 3.093							
						セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	プラセボ	17	649.00 49.6 321.971	2.64 32.0 0.844	7397.26 38.1 2819.713	9.55 25.9 2.476							
						ケトコナ ゾール群 (男 15/女 3) /(男 15/女 3)	ケトコナ ゾール群 HV (27.1,18-41)	セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	なし (ケトコナゾール 群ベースライン)	17-18	748.39 91.2 682.441	2.45 37.0 0.905				7914.94 27.5 2174.558	12.18 21.6 2.636	0.88 (0.71-1.10)	1.10 (1.05-1.15)
								セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	ケトコナゾール, 200mg QD,7 日間, 経口	17-18	761.94 115.8 882.113	3.44 53.8 1.854				7850.53 29.2 2293.987	11.15 29.2 3.261		
								セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	プラセボ	17-18	738.50 76.4 564.054	2.81 30.0 0.843				7211.02 34.6 2493.531	11.02 33.0 3.638		
				セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	なし (ケトコナゾール 群ベースライン, #0031 除く)			17	596.53 38.9 231.918	2.47 37.4 0.925	7914.94 27.5 2174.558	12.18 21.6 2.636							
				ケトコナ ゾール群 (男 15/女 3) /(男 15/女 3)	ケトコナ ゾール群 HV (27.1,18-41)	セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	ケトコナゾール, 200mg QD,7 日間 (#0031 除く) 経口	17	567.35 56.4 320.269	3.50 54.2 1.896	7850.53 29.2 2293.987	11.15 29.2 3.261	0.86 (0.68-1.09)	1.10 (1.05-1.15)					
						セレコキシブ 200 mg,単回, 空腹下,経口	プラセボ (#0031 除く)	17	614.88 34.8 213.978	2.82 30.6 0.865	7211.02 34.6 2493.531	11.02 33.0 3.638							

O : 非盲検, SB : 単盲検, X : 交叉, P : 群間比較, R : 無作為化, PC : プラセボ対照, MC : 多施設, SC : 単一施設, HV : 健常成人, 空欄 : 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 2)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,下段:標準偏差)						添付資料 番号	
						試験薬 (群等)	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)		
													Cmax		AUC _{inf} 又は AUC _t
[017] (米国)	200 mg 海外 P-II カプセル /RCT10039 メトトレキサート:患者 個々の製剤	メトトレキサート(維持療法)の薬物動態に及ぼすセレコキシブ(反復投与)の影響	R,SB,SC,X	(男 0/女 14) /(男 0/女 14)	RA 患者 (51.9,31-65)	メトトレキサート	なし	14	24.94	1.39	85.63		106.8% (92.5%-123.4%)	AUC _{24h} ,110.5% (100.6%-121.3%)	5.3.3.4-2
						5-20 mg /週, 維持療法,空腹下 (用量補正值)	(ベースライン)		6.61	0.45	18.04				
						メトトレキサート	セレコキシブ	14	26.01	1.32	92.41				
						5-20 mg /週, 維持療法,空腹下 (用量補正值)	200 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口		7.35	0.58	17.75				
						メトトレキサート	プラセボ	14	24.45	1.32	85.66				
						5-20 mg /週, 維持療法,空腹下 (用量補正值)			7.19	0.37	25.18				
セレコキシブ	メトトレキサート	4	1225.0	3.38	15020										
200 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口, 群 1	5-20 mg /週, 維持療法		635.45	0.75	8496.1										
セレコキシブ	メトトレキサート	3	1019.3	2.84	9280.6										
200 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口, 群 2	5-20 mg /週, 維持療法		287.40	1.27	4948.9										
[038] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル /RCT10251 リチウム 450 mg 錠 /3855J10	リチウム(反復投与)とセレコキシブ(反復投与)の薬物相互作用	R,O,SC,X	(男 16/女 8) /(男 16/女 9)	HV (37.7,22-54)	リチウム	セレコキシブ	24	0.99	4.47	10.28		115.9% (107.2%-125.2%)	116.7% (111.0%-122.7%)	5.3.3.4-3
						450 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口	200 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口		0.19	2.40	2.08				
						リチウム	なし	24	0.85	3.63	8.82				
						450 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口			0.18	2.65	1.92				
						セレコキシブ	リチウム	23	996.09	2.39	8932.29				
200 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口	450 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口		385.82	0.84	4112.90										
セレコキシブ	なし	23	850.70	2.78	8696.28										
200 mg BID,6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口			295.97	1.04	3610.80										

O : 非盲検, SB : 単盲検, X : 交叉, P : 群間比較, R : 無作為化, PC : プラセボ対照, MC : 多施設, SC : 単一施設, HV : 健常成人, 空欄 : 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 3)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段: 平均値, 下段: 標準偏差)							添付資料 番号
						試験薬	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)		
													Cmax	AUC _{inf} 又は AUC _t	
[039] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル, 200 mg 海外 P-III/市販 カプセル /RCT10252, RCT10386 グリベンク ラミド 5 mg 錠 /0520206, 0520286	グリベンクラ ミド (反復投 与) の薬物動態 に及ぼすセレ コキシブ (反復 投与) の影響	R,SB,PC, MC,X	5 mg QD 群 (男 4/女 3) /(男 7/女 3)	インスリン 非依存性 糖尿病患者	グリベンクラミド	なし	10	206.76 83.324	3.303 1.4962	1509.11 580.017		91.3% (66.1%-126.3%)	105.7% (84.2%-132.8%)	5.3.3.4-4
						5 mg QD,維持療法, 食直前,経口	(5 mg QD 群 ベースライン)								
						グリベンクラミド	プラセボ	8	172.63 66.026	5.138 1.9537	1227.08 506.329				
						5 mg QD,維持療法, 食直前,経口									
						グリベンクラミド	セレコキシブ	7	157.39 53.419	4.583 1.8129	1264.59 371.798				
						5 mg QD,維持療法, 食直前,経口	200 mg BID,7 日間, 食直前,経口								
						グリベンクラミド	なし	14	303.93 106.865	2.857 1.5119	1922.55 668.484		108.4% (93.1-126.1%)	103.4% (92.6%-115.6%)	
						10 mg BID,維持療法, 食直前,経口	(10 mg BID 群 ベースライン)								
グリベンクラミド	プラセボ	14	340.71 130.210	2.429 1.6508	2117.08 752.742										
10 mg BID,維持療法, 食直前,経口															
グリベンクラミド	セレコキシブ	14	363.36 111.813	2.640 2.8047	2183.64 781.281										
10 mg BID,維持療法, 食直前,経口	200 mg BID,7 日間, 食直前,経口														
セレコキシブ	グリベンクラミド	7	1211.00 373.281	6.726 7.1326	8177.65 3965.139										
200 mg BID,7 日間, 食直前,経口	5 mg QD,維持療法, 食直前,経口														
セレコキシブ	グリベンクラミド	14	1435.86 766.990	2.502 0.7613	9748.09 6289.204										
200 mg BID,7 日間, 食直前,経口	10 mg BID,維持療法, 食直前,経口														

O: 非盲検, SB: 単盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, HV: 健常成人, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 4)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,下段:標準偏差)							添付資料 番号
						試験薬 (測定対象物質)	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)		
													Cmax	AUC _{inf} 又は AUC _t	
[040] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル RCT10369 ワルファ リン 2,5 mg 錠 /EKN472A, EKE277A	ワルファリン (反復投与)の 薬物動態及び 薬力学に及ぼ すセレコキシ ブ(反復投与) の影響	R,O,PC, SC,P	プラセボ群 (男 8/女 4) /(男 8/女 4)	プラセボ群 HV (30.1,19-50)	ワルファリン	なし	12	205.84 79.693	3.42 0.793	3818.66 1403.598				5.3.3.4-5
						ワルファリン	なし	12	196.92 38.706	4.30 3.876	3737.87 810.550				
						ワルファリン	なし	12	139.76 53.922	2.38 1.227	2441.02 986.524				
						ワルファリン	なし	12	134.99 34.258	2.64 1.415	2338.68 744.239				
						ワルファリン	プラセボ	12	215.08 95.739	3.50 0.674	3588.01 914.248	101.6% (89.1%-116.6%)	AUC _{24h} ,107.7% (94.6%-122.1%)		
						ワルファリン	セレコキシブ	12	207.89 38.214	3.63 1.524	3853.35 710.408				
						ワルファリン	プラセボ	12	151.99 76.959	2.58 1.084	2475.17 685.748	99.0% (85.8%-114.4%)	AUC _{24h} ,101.7% (92.4%-112.2%)		
						ワルファリン	セレコキシブ	11	137.89 30.444	3.18 1.647	2485.00 846.910				

O: 非盲検, SB: 単盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, HV: 健常成人, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 5)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,中段:変動係数%,下段:標準偏差)						添付資料 番号	
						試験薬	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)		
													Cmax		AUC _{inf} 又は AUC _t
[050] (米国)	200 mg 海外 P-III/市販 カプセル /RCT10349 フェニト イン 50 mg 錠 /RCT10349	フェニトイン (単回投与)の 薬物動態に及 ぼすセレコキ シブ(反復投 与)の影響	R,SB,PC, SC,X	(男 9/女 7) /(男 10/女 7)	HV (30.2,22-50)	フェニトイン 200 mg,単回, 空腹下,経口	なし (ベースライン)	16	2.7869 (µg/mL) 26.4 0.73710	11.38 52.7 5.999	53.9421 (µg·h/mL) (AUC _{24h}) 26.8 14.46414		102.14% (93.87%-111.13%)	AUC _{24h} ,104.15% (95.27%-113.86%)	5.3.3.4-6
						フェニトイン 200 mg,単回, 空腹下,経口	セレコキシブ 200mg BID, 6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口	16	2.9163 (µg/mL) 26.2 0.76359	8.60 63.7 5.472	55.5542 (µg·h/mL) (AUC _{24h}) 25.2 13.97433				
						フェニトイン 200 mg,単回, 空腹下,経口	プラセボ	16	2.8738 (µg/mL) 28.4 0.81701	11.56 60.0 6.937	53.7503 (µg·h/mL) (AUC _{24h}) 28.8 15.46132				
						セレコキシブ 200 mg BID, 6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口	フェニトイン 200mg,単回, 空腹下,経口	14-16	1104.69 41.3 455.700	2.32 40.9 0.947	6624.93 37.6 2489.550				

O : 非盲検, SB : 単盲検, X : 交叉, P : 群間比較, R : 無作為化, PC : プラセボ対照, MC : 多施設, SC : 単一施設, HV : 健常成人, 空欄 : 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 6)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,中段:変動係数%,下段:標準偏差)							添付資料 番号		
						試験薬	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)				
													Cmax	AUC _{inf} 又は AUC _t			
[051] (米国)	200 mg 海外 P-III/市販 カプセル /RCT10398 トルブタ ミド 500 mg 錠 /RCT10398	トルブタミド (単回投与)の 薬物動態に及 ぼすセレコキシ ブ(反復投 与)の影響	R,SB,PC, SC,X	(男 7/女 9) /(男 7/女 9)	HV (41.4,21-55)	トルブタミド	なし	16	129.8750	2.34	1504.87472		97.97% (92.53%-103.74%)	AUC _{48h} 98.42% (93.99%-103.06%)	5.3.3.4-7		
						1000 mg,単回, 空腹下,経口	(ベースライン)										
						トルブタミド	プラセボ	16	131.0000	2.28	1493.38162						
						1000 mg,単回, 空腹下,経口											
トルブタミド	セレコキシブ	16	127.5750	2.41	1464.92529												
1000 mg,単回, 空腹下,経口	200mg BID, 6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口																
19.40070	1.255	324.957763															
セレコキシブ	トルブタミド	16	1269.75	3.06	8232.938												
200mg BID, 6.5 日間, 食後(PK 時空腹下), 経口	1000mg,単回, 空腹下,経口																
40.7	49.8	516.876	1.526	3324.5784													
[019] (米国)	200 mg 海外 P-III/市販 カプセル /RCT 10317 制酸剤液 [1] */SMF042	セレコキシブ (単回投与)の 薬物動態に及 ぼす制酸剤(単 回投与)の影響	R,O,SC,X	(男 19/女 5) /(男 19/女 5)	HV (33.8,22-53)	セレコキシブ	なし	24	806.08	2.44	6563.63	14.07	62.7% (51.1%-77.0%)	89.7% (81.2%-99.1%)	5.3.3.4-8		
						200 mg,単回, 空腹下,経口			410.879	0.825	2382.651	11.408					
						セレコキシブ	制酸剤,単回, 空腹下,経口	24	506.92	2.46	6116.02	10.61					
						200 mg,単回, 空腹下,経口			259.458	1.141	2711.780	3.071					

O: 非盲検, SB: 単盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, HV: 健常成人, 空欄: 算出なし

[1]: 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム/シメチコン

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 7)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,中段:変動係数%,下段:標準偏差)						添付資料 番号	
						試験薬 (測定対象物質)	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _τ [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)		
													Cmax		AUC _{inf} 又は AUC _τ
[095] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル /RCT10909 メチルフェ ニデート 5 mg 錠 /IT236473	メチルフェニ デート (反復投 与) とセレコキ シブ (反復投 与) の薬物相互 作用	R,O,SC,X	(男 11/女 5) /(男 11/女 5)	HV (37.1,21-51)	セレコキシブ	メチルフェニデート	16	1570.88 34.4 539.971	2.44 25.8 0.629	9324.82 33.3 3102.448		101.3% (92.4%-111.1%)	99.6% (93.5%-106.0%)	5.3.3.4-9
						セレコキシブ	なし	16	1529.50 32.0 488.971	2.63 27.4 0.719	9387.07 34.8 3265.629				
						メチルフェニデート	セレコキシブ	16	3771.88 (pg/mL) 25.6 966.597	1.81 30.0 0.544	18048.55 (pg·h/mL) 23.4 4216.157				
						メチルフェニデート	セレコキシブ	16	108.58 15.3 16.626	1.81 30.0 0.544	701.18 13.4 94.202				
						メチルフェニデート	セレコキシブ	16	3515.63 (pg/mL) 29.7 1044.158	1.75 39.0 0.683	17650.17 (pg·h/mL) 36.8 6493.714		106.6% (97.6%-116.4%)	103.5% (96.7%-110.8%)	
						メチルフェニデート	なし	16	3259.38 (pg/mL) 24.3 792.704	2.00 31.6 0.632	16783.64 (pg·h/mL) 32.6 5475.356				
						メチルフェニデート	セレコキシブ	16	99.89 14.4 14.368	1.75 44.3 0.775	650.47 16.6 107.975		100.7% (94.2%-107.6%)	99.7% (95.4%-104.1%)	
						メチルフェニデート	なし	16	100.38 22.4 22.442	1.94 51.5 0.998	657.06 20.1 132.243				
				セレコキシブ	メチルフェニデート	16	1402.13 35.3 495.211	2.75 36.4 1.000	9482.44 43.9 4162.525						

O: 非盲検, SB: 単盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, HV: 健常成人, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 8)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,中段:変動係数%,下段:標準偏差)						添付資料 番号		
						試験薬	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _τ [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)			
													Cmax		AUC _{inf} 又は AUC _τ	
[109] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル /RCT10911 フルバスタ チン 20 mg カプセル /388A6044	フルバスタチン (反復投与)とセ レコキシブ(反 復投与)の薬物 相互作用	R,O,SC,X	(男 10/女 5) /(男 11/女 5)	HV (35.1,22-53)	セレコキシブ	フルバスタチン	15	1456.27	3.60	8909.17		131.5% (122.4%-141.2%)	127.4% (119.9%-135.4%)	5.3.3.4-10	
						200 mg BID,7 日間, 食後,経口	20mg BID,7 日間, 食後,経口			35.7	17.6					39.1
										520.476	0.632					3486.778
						セレコキシブ	なし	15	1084.73	3.87	6878.09					
						200 mg BID,7 日間, 食後,経口			30.1	9.1	33.3					
										326.680	0.353	2287.160				
				フルバスタチン	セレコキシブ	15	73.51	2.73	199.44							
				20 mg BID,7 日間, 食後,経口	200mg BID,7 日間, 食後,経口		53.2	29.2	38.8							
								39.091	0.799	77.369						
(男 10/女 5) /(男 10/女 5)	HV (35.0,20-55)	フルバスタチン	セレコキシブ	13-15	72.68	2.87	185.15	116.5% (94.9%-143.1%)	108.1% (98.5%-118.6%)							
		20 mg BID,7 日間, 食後,経口	200mg BID,7 日間, 食後,経口			54.5	32.0			40.0						
						39.587	0.919			74.104						
フルバスタチン	なし	15	59.46	2.87	169.66											
			20 mg BID,7 日間, 食後,経口		43.0	29.0	35.6									
						25.555	0.833	60.390								
セレコキシブ	フルバスタチン	15	1174.00	3.60	7528.66											
			200 mg BID,7 日間, 食後,経口	20mg BID,7 日間, 食後,経口		39.9	14.1	37.3								
						468.660	0.509	2809.374								

O: 非盲検, SB: 単盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, HV: 健常成人, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 9)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,中段:変動係数%,下段:標準偏差)						添付資料 番号	
						試験薬	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _τ [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)		
													Cmax		AUC _{inf} 又は AUC _τ
[117] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル /RCT10927 臭化水素酸 デキストロ メトル ファン液 /97140	デキストロメ トルファン(反 復投与)とセレ コキシブ(反復 投与)の薬物相 互作用	R,O,SC, X	(男 11/女 5) /(男 12/女 5)	HV (36.7,22-54)	セレコキシブ	デキストロメトルファン	16	1828.13	3.88	12012.10		100.4% (93.9%-107.5%)	98.7% (93.2%-104.5%)	5.3.3.4-11
						200 mg BID,7 日間, 食後,経口	30mg BID,7 日間, 食後,経口		74.4	8.8	106.8				
						1359.569	0.343		12823.316						
						セレコキシブ	なし	16	1793.31	3.48	11897.31				
						200 mg BID,7 日間, 食後,経口			72.7	16.0	100.9				
						1303.227	0.558		12001.696						
						デキストロメトルファン	セレコキシブ	16	18.691	3.156	152.972				
30 mg BID,7 日間, 食後,経口	200mg BID,7 日間, 食後,経口	177.5	23.7	204.9											
33.1758	0.7465	313.5153													
(男 11/女 4) /(男 12/女 4)	HV (26.1,19-35)	デキストロメトルファン	セレコキシブ	14	7.61	2.90	57.19	242.89% (189.89%-310.70%)	260.41% (205.60%-329.82%)						
		30 mg BID,7 日間, 食後,経口	200mg BID,7 日間, 食後,経口		58.6	19.2	59.9								
		4.460	0.555		34.225										
		デキストロメトルファン	なし	13-14	3.55	2.27	24.42								
		30 mg BID,7 日間, 食後,経口			76.7	14.5	69.3								
2.723	0.330	16.914													
セレコキシブ	デキストロメトルファン	14	1468.79	3.71	9625.91										
200 mg BID,7 日間, 食後,経口	30mg BID,7 日間, 食後,経口		61.5	12.6	96.7										
902.968	0.469	9304.100													
[135] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル /RCT11325 オメプラ ゾール 20 mg 徐放 カプセル /J1518-RCT1 1325	オメプラゾー ル(反復投与) とセレコキシ ブの薬物相互 作用	R,O,SC,X	(男 13/女 1) /(男 17/女 1)	HV (32.1,18-47)	セレコキシブ	オメプラゾール	14	2140.71	3.18	15157.40		103.5% (92.9%-115.3%)	110.0% (91.1%-132.9%)	5.3.3.4-12
						400 mg BID,7 日間, 食後,経口	40 mg QD,7 日間, 食後,経口		32.2	28.7	33.9				
						690.033	0.912		5134.764						
						セレコキシブ	なし	14	2050.50	3.21	13628.36				
						400 mg BID,7 日間, 食後,経口			33.1	20.9	32.3				
						678.579	0.671		4402.279						
						オメプラゾール	セレコキシブ	14	875.79	3.64	3276.27				
40 mg QD,7 日間, 食後,経口	400 mg BID,7 日間, 食後,経口	44.313	27.148	54.342											
388.09	0.99	1780.40													
(男 9/女 3) /(男 13/女 5)	HV (31.9,19-48)	オメプラゾール	セレコキシブ	12	876.17	3.17	2945.09	103.3% (79.8%-133.7%)	99.6% (81.5%-121.9%)						
		40 mg QD,7 日間, 食後,経口	400 mg BID,7 日間, 食後,経口		47.4	28.6	63.6								
		415.055	0.907		1874.414										
		オメプラゾール	なし	12	810.42	3.42	2780.01								
40 mg QD,7 日間, 食後,経口		48.8	18.5		63.5										
395.196	0.631	1764.031													
セレコキシブ	オメプラゾール	12	2756.67	3.51	22506.52										
400 mg BID,7 日間, 食後,経口	40 mg QD,7 日間, 食後,経口		59.0	15.1	75.5										
1627.605	0.528	16997.818													

O: 非盲検, SB: 単盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, HV: 健康成人, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 10)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,下段:標準偏差)							添付資料 番号
						試験薬	相互作用薬	例数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} 又は AUC _t [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	比 (信頼区間)		
													Cmax	AUC _{inf} 又は AUC _t	
[114] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル /RCT10894 パロキセ チン 20 mg 錠 /4098B11	セレコキシブ (単回投与)の 薬物動態に及 ぼすパロキセ チン(反復投 与)の影響	R,O,SC, PC,X	(男 16/女 2) /(男 16/女 2)	HV (32.3,26-44)	セレコキシブ	なし	18	555.278 250.7966	2.806 1.0588	7396.636 2556.4331	10.417 3.2898	73.4% (58.8%-91.6%)	93.9% (87.6%-100.7%)	5.3.3.4-13
						セレコキシブ	パロキセチン	18	407.56 172.822	3.06 2.388	7545.58 1983.445	14.75 6.766			
						セレコキシブ	プラセボ	18	608.44 309.373	4.42 5.080	8140.15 2473.392	11.58 4.645			
						パロキセチン	セレコキシブ	18	34.05 17.587	7.11 1.568	587.85 310.395				
[116] (米国)	200 mg 海外 P-III カプセル /RCT10916 パロキセ チン 20 mg 錠 /4128B11	パロキセチン (単回投与)の 薬物動態に及 ぼすセレコキ シブ(反復投 与)の影響	R,O,SC, PC,X	(男 9/女 9) /(男 12/女 9)	HV (33.9,21-41)	パロキセチン	なし	16-18	14.182 12.7834	5.306 1.7585	396.044 623.9457	16.187 14.8625	152.5% (126.6%-183.7%)	176.7% (145.7%-214.3%)	5.3.3.4-14
						パロキセチン	セレコキシブ	16-18	16.82 12.033	6.22 1.353	344.42 467.707	15.42 11.626			
						パロキセチン	プラセボ	16-18	13.13 12.693	6.33 1.715	288.51 602.772	12.73 14.200			
						セレコキシブ	パロキセチン	18	595.94 380.484	2.50 1.393	3914.45 1448.522				

O: 非盲検, SB: 単盲検, X: 交叉, P: 群間比較, R: 無作為化, PC: プラセボ対照, MC: 多施設, SC: 単一施設, HV: 健常成人, 空欄: 算出なし

表 2.7.2.5.3 薬物相互作用試験の要約 (その 11)

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験 デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量		薬物動態パラメータ (上段:平均値,下段:標準偏差)						添付資料 番号			
						試験薬	相互作用薬	例数	Cmax	Tmax	AUC _t	t _{1/2}	比 (信頼区間)				
									[ng/mL]	[h]	[ng·h/mL]	[h]	Cmax		AUC _t		
[171] (米国)	200 mg 海外 P-III/市販 カプセル /RCT11512 混合型 経口避妊薬 [1]* /29N211	経口避妊薬(反 復投与)の薬物 動態に及ぼす セレコキシブ (反復投与)の 影響	SB,R,SC, PC,X	(男 0/女 29) /(男 0/女 32)	HV (24.8,19-35)	経口避妊薬 QD,21 日間, (PK 時空腹下) エチニルエストラ ジオール	セレコキシブ 200 mg BID, 21 日間, 経口 (PK 時空腹下)	29	157.09 (pg/mL) 46.829	1.26 0.337	1375.66 (pg·h/mL) 303.213		113.89% (109.9%-118.0%)	120.29% (116.4%-124.3%)	5.3.3.4-15		
						経口避妊薬 QD,21 日間, 経口 (PK 時空腹下) エチニルエストラ ジオール	プラセボ	29	138.15 (pg/mL) 40.948	1.33 0.381	1150.24 (pg·h/mL) 292.783						
						経口避妊薬 QD,21 日間, (PK 時空腹下) 経口 ノルエチンドロン	セレコキシブ 200 mg BID, 21 日間, 経口 (PK 時空腹下)	29	22.62 4.953	1.30 0.393	162.95 34.409					102.82% (97.3%-108.7%)	109.23% (105.1%-113.6%)
						経口避妊薬 QD,21 日間, (PK 時空腹下) 経口 ノルエチンドロン	プラセボ	29	21.85 4.452	1.21 0.366	149.85 34.650						
						セレコキシブ 200 mg BID, 21 日間, (PK 時空腹下) 経口	経口避妊薬 QD,21 日間, (PK 時空腹下) 経口	29	1342.55 568.669	2.14 0.580	8137.05 3274.253						

O : 非盲検, SB : 単盲検, X : 交叉, P : 群間比較, R : 無作為化, PC : プラセボ対照, MC : 多施設, SC : 単一施設, HV : 健常成人, 空欄 : 算出なし

[1] : エチニルエストラジオール/ノルエチンドロン

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2.5.4 食事の影響試験の要約

試験番号 (実施国)	製品 ID /包装ロット 番号	試験目的	試験デザイン	被験者数 (完了/登録)	被験者種類 (平均年齢, 年齢範囲)	用法・用量	薬物動態パラメータ (上段: 平均値, 下段: 標準偏差)						比 (90%信頼区間)	添付資料 番号
							例 数	Cmax [ng/mL]	Tmax [h]	AUC _{inf} [ng·h/mL]	t _{1/2} [h]	CL/F [h]		
[AKi3] (日本)	100 mg 錠 /HC1773T	食事の影響	R,O,SC,X 単回(×2) 対照用法:空腹下 試験用法:食後	(男 30/女 0) /(男 30/女 0)	健常成人男性 (23.37,20-30)	200 mg, 空腹下,単回, 経口	30	767.79 257.03	2.6 1.2	5423.51 1789.17	9.5 4.8	40.7 12.8	食後 / 空腹下 AUC _{iqc} : 1.12 (1.08-1.17) Cmax: 1.53 (1.39-1.69)	5.3.1.1-2
						200 mg, 食後,単回, 経口	30	1142.00 300.55	2.2 0.7	5926.59 1866.93	4.5 1.4	37.1 11.9		
[019] (米国)	200 mg 海外 P-III /市販 カプセル /RCT 10317	食事の影響	R,O,SC,X 単回(×4) 対照用法:空腹下 試験用法:食後	(男 19/女 5) /(男 19/女 5)	健常成人 (33.8,22-53)	200 mg., 空腹下,単回, 経口	24	806.08 410.879	2.44 0.825	6563.63 2382.651	14.07 11.408		高脂肪食後 / 空腹下 AUC: 110.7% (100.2%-122.3%) Cmax: 139.2% (113.4%-170.9%) 中脂肪食後 / 空腹下 AUC: 100.8% (91.1%-111.5%) Cmax: 131.3% (107.0%-161.2%)	5.3.3.4-8
						200 mg, 高脂肪食後, 単回, 経口	24	1041.71 354.870	3.42 1.281	7317.76 2818.229	6.26 2.781			
						200 mg, 中脂肪食後, 単回, 経口	23-24	952.08 243.918	3.71 0.805	6893.84 2832.421	6.17 2.476			

O : 非盲検, X : 交叉, R : 無作為化, SC : 単一施設, 空欄 : 算出なし

表 2.7.2.5.5 OA 患者及び RA 患者における母集団薬物動態モデル

実施地域	試験番号	モデル	試験デザイン・解析対象
日本	[ODS1] [RDS1] [OLN2] [RLN3]	$CL/F_i = \theta_{CL/F} \times \exp(\theta_{AGE} \times (AGE_i - 65) + \theta_{BW} \times (BW_i - 54)) \times \exp(\eta_{CL/F_i})$ $Vd/F_i = \theta_{Vd/F} \times \exp(\theta_{ALB} \times (ALB_i - 4.1)) \times \exp(\eta_{Vd/F_i})$ $ka_i = \theta_{ka} \times \exp(\eta_{ka_i})$ $CL/F_i, Vd/F_i, ka_i;$ 個体 i の PK パラメータ $\theta_{CL/F}, \theta_{Vd/F}, \theta_{ka};$ 母集団平均値 $\theta_{AGE};$ 投与開始前年齢の固定効果 $\theta_{BW};$ 投与開始前体重の固定効果 $\theta_{ALB};$ アルブミンの固定効果 $AGE_i, BW_i, ALB_i;$ 個体 i の背景因子 $\eta_{CL/F_i}, \eta_{Vd/F_i}, \eta_{ka_i};$ 個体間変動の変量効果	1 症例あたりの血漿中濃度値数; 1~3 点 1 来院あたりの採血回数; 1 回 1 症例あたりの来院回数; 1~3 回 採血時点範囲; 0.42~56 時間 血漿中濃度範囲; 5.141~3655 ng/mL 解析対象例数; 609 例 解析対象測定値点数; 1160 点
外国	[824]	$CL/F_i = \theta_{CL/F} \times (\theta_{BLACK}^{x_{iblk}})(\theta_{OTHER}^{x_{ioth}})(BW_i/81.4)^{\theta_{BW}} \times \exp(\eta_{CL/F_i})$ $Vd/F_i = \theta_{Vd/F} \times \exp(\eta_{Vd/F_i})$ $ka_i = \theta_{ka}$ $CL/F_i, Vd/F_i, ka_i;$ 個体 i の PK パラメータ $\theta_{CL/F}, \theta_{Vd/F}, \theta_{ka};$ 母集団平均値 $\theta_{BLACK};$ 人種 (Black) の固定効果 $\theta_{OTHER};$ 人種 (Other) の固定効果 $\theta_{BW};$ 体重の固定効果 $x_{iblk}, x_{ioth}, BW_i;$ 個体 i の背景因子 $\eta_{CL/F_i}, \eta_{Vd/F_i}$ 個体間変動の変量効果	1 症例あたりの血漿中濃度値数; 3 点 1 来院あたりの採血回数; 3 回 1 症例あたりの来院回数; 1 回 採血時点範囲; 0.1333~18.5833 時間 血漿中濃度範囲; 19~5970 ng/mL 解析対象例数; 110 例 解析対象測定値点数; 326 点