

2.7.6.24 トルブタミドとの薬物相互作用試験（外国）[051] 1/7

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-7		(審査当局使用欄)	
商品名：セレコックス					
有効成分名：セレコキシブ（SC-58635）					
治験の標題：健常成人を対象としたトルブタミドの単回投与薬物動態に対する SC-58635 の影響					
治験識別番号：N49-02-051					
治験責任医師名：					
治験実施施設：					
公表文献：Karim A, Tolbert D, Slater M, Wallemark C, Harris S and Piergies A. Effect of multiple doses of specific cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib on single dose kinetics of cytochrome P450 2C9 substrates phenytoin and tolbutamide. J Clin Pharmacol 2000;40(9):1047*					
治験期間：19 年 月 日～19 年 月 日				開発のフェーズ：臨床薬理試験	
目的		主要目的：トルブタミドの単回投与後の薬物動態に対する SC-58635 及びプラセボの影響を評価する。 副次的目的：健常成人を対象として定常状態の SC-58635 とトルブタミド単回投与の安全性と忍容性を比較する。			
試験デザイン		単盲検，無作為化，反復投与，2 用法 2 群 2 時期クロスオーバー			
被験者数 (計画時及び解析時)		計画時：16 例 解析時：16 例（女性 9 例，男性 7 例，21～55 歳）			
診断及び主な組み入れ基準		下記の選択基準を満たし，除外基準に抵触しない健常成人を対象とした。 【選択基準】 (1) 18～55 歳の健常成人。 (2) 妊娠可能な女性被験者においては，トルブタミドの胎児への影響を提示した上で本人から文書同意を取得し，最終月経から治験参加期間中を通して適切な避妊法（ホルモン性でないもの）を用いること，授乳中でないこと，最初のトルブタミド投与 24 時間以内の血清妊娠テストが陰性であること。 (3) 体重 > 50 kg, Metropolitan Life Insurance Height and Weight Chart による標準体重の±20%以内。 (4) 観察期において病歴，身体的検査及び臨床検査値から治験担当医師が健常であると判断した者。 (5) 観察期における HBs 抗原テストが陰性であった者。 (6) 観察期における薬物スクリーンで陰性であった者。 (7) 本治験への参加前に文書同意の得られた者。 【除外基準】 (1) 病状，健康状態又は臨床検査値異常などの既往又は既往歴があり，治験担当医師が治験薬の吸収，代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性がある者と判断した者。 (2) NSAIDs, スルホンアミド，トルブタミド及びその他のスルホンイル尿素系薬剤に対するアレルギー反応又は薬物過敏症の既往歴を有する者。 (3) 治験参加前 3 年以内に薬物乱用，薬物中毒又はアルコール中毒の既往歴のある者。 (4) 治験参加前 2 週間以内に喫煙歴又は，たばこ製品の使用歴を有する者。 (5) 治験開始 48 時間前から治験期間中アルコール，カフェインを摂取しないことが不可能である者。 (6) 観察期前に他の薬剤（ホルモン性避妊薬を含む）を服用している又は治験中に他の薬剤を服用する予定がある者。 (7) 治験前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者。 (8) 過去に本治験に参加したことがある者。			

*：薬事分科会資料提出時に修正

2.7.6.24 トルブタミドとの薬物相互作用試験（外国）[051] 2/7

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-7	(審査当局使用欄)
商品名：セレコックス			
有効成分名：セレコキシブ（SC-58635）			
被験薬、用量 及び投与方法、 ロット番号	以下は旧米国サール社が提供した：SC-58635 200 mg カプセル剤，SC-58635 200 mg カプセルと同形のプラセボカプセル（旧米国サール社製，包装ロット番号 RCT10398）及びトルブタミド（ XXXXXXXXXX ®）500 mg 錠（旧ファルマシア・アップジョン社製，包装ロット番号 RCT10398）。治験薬はすべて経口投与した。 0 日目に，被験者全例にトルブタミド 1000 mg を単回経口投与した。2～7 日目に SC-58635 200 mg 又はプラセボいずれかを 1 カプセル 1 日 2 回（BID）経口投与し，10～15 日目にはクロスオーバーにてプラセボ又は SC-58635 200 mg のいずれかを 1 カプセル経口投与した。8 及び 16 日目に，朝の SC-58635 又はプラセボ投与時に被験者全例にトルブタミド 1000 mg を併用投与した。8 及び 16 日目には，夕方の SC-58635 又はプラセボの投与は実施しなかった。		
治験実施計画で規定された治験薬投与期間	観察期間（21 日以内）被験薬投与期間（15 日間）		
前治療薬・併用薬規定	（組み入れ基準の項に記載した）		

2.7.6.24 トルブタミドとの薬物相互作用試験（外国）[051] 3/7

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)						
商品名：セレコックス	添付資料番号：5.3.3.4-7							
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)								
評価基準	1. 有効性 トルブタミド、カルボキシトルブタミド及びヒドロキシトルブタミドに関して算出された主要薬物動態パラメータ：投与後 0（投与時）～48 時間における濃度－時間曲線下面積（AUC_{48h}），直線台形法を用いて算出；最高血漿中濃度（C_{max}）；最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）；及び投与後 48 時間までに採取された尿中トルブタミド、カルボキシトルブタミド及びヒドロキシトルブタミド総排泄量（XU_{48h}），算出方法は次のとおり：尿試料の容量×濃度。 SC-58635 に関して算出された副次的薬物動態パラメータ：AUC_{12h}，C_{max} 及び T_{max}。 2. 安全性 安全性は投与後の有害事象の発現頻度，臨床検査，ならびにバイタルサインを含む診断・理学的検査を比較することにより評価した。 有害事象は以下の基準で取り扱った。 (1) 有害事象 1) 有害事象の定義： 治験期間中に生じた，又は重症度の増した以下の事象を有害事象とした。 a. 治験との関連性の有無に関わらず，治験期間中に生じた症状及び身体徴候 b. 臨床検査値異常変動 c. 診察の異常所見 2) 症状及び身体的徴候の重症度の定義： a. Mild（軽度）：日常の活動を全く妨げない b. Moderate（中等度）：日常の活動をある程度妨げる c. Severe（高度）：日常の活動が困難である 3) 治験薬との関連性判定： None（関連なし） Uncertain（たぶん関連あり） Probable（関連あり） 被験薬との因果関係が「Uncertain（たぶん関連あり）」又は「Probable（関連あり）」のいずれかに該当したものを「被験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）」と定義した。 <table border="1" data-bbox="555 1496 1241 1579"> <tr> <th colspan="3">治験薬との関連性</th> </tr> <tr> <td>関連なし</td> <td>たぶん関連あり</td> <td>関連あり</td> </tr> </table> 治験薬との関連性が否定できない有害事象または臨床検査値異常変動を副作用として集計した。 (2) 臨床検査値の異常変動 臨床検査値異常変動については，有害事象に含めて集計した。		治験薬との関連性			関連なし	たぶん関連あり	関連あり
	治験薬との関連性							
関連なし	たぶん関連あり	関連あり						

2.7.6.24 トルブタミドとの薬物相互作用試験（外国）[051] 4/7

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-7	(審査当局使用欄)
商品名：セレコックス			
有効成分名：セレキシブ (SC-58635)			
統計手法	トルブタミド、カルボキシトルブタミド及びヒドロキシトルブタミドの AUC_{48h}, C_{max} 及び XU_{48h} の対数変換値 ($\ln AUC_{48h}$, $\ln C_{max}$ 及び $\ln XU_{48h}$) について、系列、系列でネストした被験者、時期及び処置を要因とした分散分析により、二処置間の比較を行った。Estimate ステートメントを使用して二処置間の差の p 値を算出した。 トルブタミド+SC-58635 群のトルブタミド+プラセボ群に対するトルブタミドの相対的バイオアベイラビリティの比較を次のように行った。: $\ln AUC_{48h}$, $\ln C_{max}$ 及び $\ln XU_{48h}$ の最小二乗平均値を算出し、分散分析により平均値の差の 95%信頼区間 (CI) を求めた。対数スケールにおける平均値の差の点推定値及び 95%CI の上限・下限値を累乗し、正規スケールにおける最小二乗平均値の比及びその 95%CI を求めた。		
症例の取り扱い	(1) 有効性解析対象例： 両試験期間を終了した評価可能症例を対象とした。 (2) 安全性解析対象例： 治験薬投与例の全症例を対象とした。		
報告書の日付	19 年 月 日		

2.7.6.24 トルブタミドとの薬物相互作用試験（外国）[051] 5/7

（１） 症例の内訳

本治験において組み入れられた症例数は 16 例であった。全症例が治験を完了した。被験者は以下の 2 用法順のいずれかに割り付けられた（各 8 例）。

用法順	時期	
	1	2
I	A	B
II	B	A

A) SC-58635 200 mg

B) プラセボ

（２） 有効性の結果

主要な血漿中及び尿中薬物動態パラメータ 第 8 及び 16 日のデータを合算		
	プラセボ BID (n=16)	SC-58635 200 mg BID (n=16)
トルブタミド		
AUC _{48h} (µg·hr/mL)	1493.38	1464.93
C _{max} (µg/mL)	131.00	127.58
T _{max} (hr)	2.3	2.4
XU _{48h} (µg)	1004.9	1113.7
カルボキシトルブタミド		
AUC _{48h} (µg·hr/mL)	70.94	68.97
C _{max} (µg/mL)	5.95	5.74
T _{max} (hr)	3.5	3.7
XU _{48h} (µg)	642153.0	636473.9
ヒドロキシトルブタミド		
AUC _{48h} (µg·hr/mL)	21.71	20.66
C _{max} (µg/mL)	1.84	1.74
T _{max} (hr)	3.1	3.6
XU _{48h} (µg)	124797.5	127238.0
SC-58635		
AUC _{12h} (ng·hr/mL)	--	8232.94
C _{max} (ng/mL)	--	1269.75
T _{max} (hr)	--	3.1

SC-58635 200 mg BID 投与後、トルブタミドとその代謝物であるカルボキシトルブタミド及びヒドロキシトルブタミドの薬物動態は、概して SC-58635 を併用しない場合の値の 10%以内の範囲にあった。

2.7.6.24 トルブタミドとの薬物相互作用試験（外国）[051] 6/7

SC-58635 に関して算出された AUC_{12h} 、 C_{max} 及び T_{max} の平均値は、以前の試験で報告された値と一致する結果であった。

(3) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象は SC-58635 BID 投与期では 5 例（31%）、プラセボ BID 治療期では 4 例（25%）において報告された。有害事象の程度はすべて軽度であった。

有害事象一覧

投与群	プラセボ BID		SC-58635 200 mg BID	
	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象
WHO ART 器官別大分類 基本語				
安全性解析対象例数	16 例		16 例	
全事象	4(25.0%)[14]	0	5(31.3%)[10]	4(25.0%)[8]
一般的全身障害	2(12.5%)[2]	0	0	0
ほてり	1(6.3%)[1]	0	0	0
末梢性疼痛	1(6.3%)[1]	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	3(18.8%)[8]	0	5(31.3%)[7]	4(25.0%)[6]
めまい	2(12.5%)[3]	0	4(25.0%)[5]	3(18.8%)[4]
頭痛	2(12.5%)[5]	0	2(12.5%)[2]	2(12.5%)[2]
消化管障害	1(6.3%)[2]	0	0	0
嘔気	1(6.3%)[1]	0	0	0
嘔吐	1(6.3%)[1]	0	0	0
精神障害	1(6.3%)[1]	0	3(18.8%)[3]	2(12.5%)[2]
神経過敏（症）	1(6.3%)[1]	0	3(18.8%)[3]	2(12.5%)[2]
呼吸器系障害	1(6.3%)[1]	0	0	0
咽頭炎	1(6.3%)[1]	0	0	0

発現例数(発現率)[発現件数]

治験担当医師により有害事象として報告された臨床検査値異常変動も集計対象とした。
有害事象の発現件数の集計は、総括報告書では実施していない。

SC-58635 200 mg BID 投与期において最も高頻度に報告された有害事象は軽度のめまいであり、SC-58635 200 mg BID 投与を受けた被験者 4 例（25%）に報告された。プラセボ単独投与期において最も高頻度に報告された有害事象は軽度のめまい及び軽度の頭痛であり、プラセボ投与を受けた被験者 2 例（13%）に報告された。旧米国サール社の医師により、上記 6 件中 SC-58635 200 mg BID 投与期における 3 件及びプラセボ単独投与期における 1 件の計 4 件の軽度のめまいは治験薬と関連ありと判断された。治験担当医師により、これら有害事象は治験薬との関連なし又はたぶん関連ありと判断された。

ベースラインと投与後の評価時点との間において、バイタルサインには臨床的意義のある変動は認められなかった。

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中には、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 投与中止を引き起こした有害事象

試験中止に至る有害事象は認められなかった。被験者全例が本試験を完了した。

4) 臨床検査値

投与後には、臨床的に有意な臨床検査結果は認められなかった。ベースラインと投与後の評価時点との間において、臨床検査値には臨床的意義のある変動は認められなかった。

（４） 結論

- ・ トルブタミドと SC-58635 200 mg BID を併用投与した場合、プラセボ併用時の観測結果と比較して、トルブタミドならびにその代謝物カルボキシトルブタミド及びヒドロキシトルブタミドの単回投与薬物動態には変化は認められなかった。
- ・ SC-58635 の薬物動態は、以前に報告された結果と同様であった。
- ・ SC-58635 200 mg BID 反復経口投与は安全であり、本試験における忍容性は良好であった。

2.7.6.25 食事及び制酸剤の影響試験（外国）[019] 1/6

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-8	(審査当局使用欄)
商品名：セレコックス		
有効成分名：セレコキシブ（SC-58635）		
治験の標題：健常成人における SC-58635 の薬物動態に対する食事及び制酸剤の影響の評価を目的とした、非盲検、無作為化、単回投与、4用法4群4時期クロスオーバー試験		
治験識別番号：N49-02-019		
治験責任医師名：		
治験実施施設：		
公表文献：Paulson SK, Vaughn MB, Jessen SM, Lawal Y, Gresk CJ, Yan B, et al. Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: Effect of food and site of absorption. J Pharmacol Exp Ther 2001;297(2):638-645*		
治験期間：19 年 月 日～19 年 月 日	開発のフェーズ：臨床薬理試験	
目的	主要目的：1. SC-58635 の薬物動態に対する食事での脂肪の影響を評価する 2. SC-58635 の薬物動態に対する制酸剤の影響を評価する 副次的目的：食事及び制酸剤と併用した場合の SC-58635 の安全性と忍容性について評価する	
試験デザイン	非盲検、無作為化、単回投与、4用法4群4時期、クロスオーバー	
被験者数 (計画時及び解析時)	計画時：24 例 解析時：24 例（男性 19 例，女性 5 例），22～53 歳	
診断及び主な組み入れ基準	下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない健常成人を対象とした。 【選択基準】 (1) 18～55 歳の健常者。 (2) 妊娠可能な女性被験者においては、本人から文書同意を取得し、最終月経から治験参加期間中を通して適切な避妊法を用いること、授乳中でないこと、最初の治験薬投与 24 時間以内の血清妊娠テストが陰性であること。 (3) 体重＞50 kg, Metropolitan Life Insurance Height and Weight Chart による標準体重の±20%以内。 (4) 観察期において病歴、身体的検査、及び臨床検査値から治験担当医師が健常であると判断した者。 (5) 観察期における HBs 抗原テストが陰性であった者。 (6) 観察期における薬物スクリーンで陰性であった者。 (7) 本治験への参加前に文書同意の得られた者。 【除外基準】 (1) 病状、健康状態又は臨床検査値異常などの既往又は既往歴があり、治験担当医師が治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性がある者と判断した者。 (2) COX 阻害薬、スルホンアミド、水酸化アルミニウム－マグネシウム制酸剤に対するアレルギー反応又は薬物過敏症の既往歴を有する者。 (3) 治験参加前 3 年以内に薬物乱用、薬物中毒又はアルコール中毒の既往歴のある者。 (4) 治験参加前 2 週間以内に喫煙歴又は、たばこ製品の使用歴を有する者。 (5) 治験開始 48 時間前から治験期間中アルコール、カフェインを摂取しないことが不可能である者。 (6) 観察期間中に他の薬剤を服用している又は治験中に他の薬剤を服用する予定がある者。 (7) 治験薬の初回投与の 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者、又は治験期間中他の治験薬の投与を受ける予定のある者。 (8) 過去に本治験に参加したことがある者。	

*：薬事分科会資料提出時に修正

2.7.6.25 食事及び制酸剤の影響試験（外国）[019] 2/6

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-8	(審査当局使用欄)
商品名：セレコックス			
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)			
被験薬、用量 及び投与方法、 ロット番号	以下は旧米国サール社により提供された：200 mg の SC-58635 を含むカプセル剤 (製造旧米国サール社，ロット番号 RCT10317) 及び [1]* (製造元 [REDACTED]，市販包装ロット番号 SMF042)． 第 1 日に，A～D の 4 用法のうちいずれかを実施した (A＝空腹下，SC-58635 200 mg 投与；B＝高脂肪朝食直後，SC-58635 200 mg 投与；C＝中脂肪朝食直後，SC-58635 200 mg 投与；D＝空腹下，30 mL の [1]* と共に SC-58635 200 mg を併用投与し，その 1 時間後に 30 mL の制酸剤投与)．各被験者は以下の順に従っ て上記の全 4 用法の投与を受けた：Ⅰ＝A，D，B，C；Ⅱ＝B，A，C，D；Ⅲ＝C，B， D，A；及びⅣ＝D，C，A，B．被験者は第 1，8，15 及び 22 日に該当する投与を受 けた．		
治験実施計画書で規定さ れた治験薬投与期間	観察期間 (22 日以内) 被験薬投与期間 (4 日間)		
前治療薬・ 併用薬規定	(組み入れ基準の項に記載した)		

[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

2.7.6.25 食事及び制酸剤の影響試験（外国）[019] 3/6

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-8	(審査当局使用欄)						
商品名：セレコックス									
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)									
評価基準	1. 有効性 薬物動態測定には以下を含めた：t=0 時間から t=48 時間までにおける血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{48h})，最高濃度 (C_{max})，C_{max} 到達時間 (T_{max})，終末相半減期 (t_{1/2}) 及び t=0 時間から t=∞ までにおける血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{inf})。 2. 安全性 投与後に発現した有害事象の発現頻度，臨床検査，バイタルサインを含む診察・理学的検査の比較により評価した。 有害事象は以下の基準で取り扱った。 (1) 有害事象 1) 有害事象の定義： 治験期間中に生じた，又は重症度の増した以下の事象を有害事象とした。 a. 治験との関連性の有無に関わらず，治験期間中に生じた症状及び身体徴候 b. 臨床検査値異常変動 c. 診察の異常所見 2) 症状及び身体的徴候の重症度の定義： a. Mild (軽度)：日常の活動を全く妨げない b. Moderate (中等度)：日常の活動をある程度妨げる c. Severe (高度)：日常の活動が困難である 3) 治験薬との関連性判定： None (関連なし) Uncertain (たぶん関連あり) Probable (関連あり) 被験薬との因果関係が「Uncertain (たぶん関連あり)」又は「Probable (関連あり)」のいずれかに該当したものを「被験薬との関連性が否定できない有害事象(副作用)」と定義した。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th colspan="3">治験薬との関連性</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">関連なし</td> <td style="text-align: center;">たぶん関連あり</td> <td style="text-align: center;">関連あり</td> </tr> </table> 治験薬との関連性が否定できない有害事象または臨床検査値異常変動を副作用として集計した。 (2) 臨床検査値の異常変動 臨床検査値異常変動については，有害事象に含めて集計した。			治験薬との関連性			関連なし	たぶん関連あり	関連あり
	治験薬との関連性								
関連なし	たぶん関連あり	関連あり							
統計手法	SC-58635 を高・中脂肪食及び制酸剤併用時（試験群）の相対的バイオアベイラビリティを空腹時投与（対照群）と比較した。AUC 及び C_{max} を対数変換し，対比を用いて試験群－対照群の最小二乗 (LS) 平均値の差を算出した。LS 平均値及び個体内変動に基づき算出された二群間の差の点推定値及び 95%信頼区間 (CI) の境界値を累乗することにより正規スケールにおける LS 平均値の比及び比の 95%CI を求めた。								
症例の取り扱い	(1) 有効性解析対象例： 実施計画を遵守した全症例を対象とした。 (2) 安全性解析対象例： 被験薬投与例の全症例を対象とした。								
報告書の日付	19 年 月 日								

2.7.6.25 食事及び制酸剤の影響試験（外国）[019] 4/6

（１） 症例の内訳

本試験において組み入れられた症例数は 24 例であった。全症例が試験を完了した。被験者は以下の 4 用法順のいずれかに割り付けられた（各 6 例）。

用法順	投与日			
	第 1 日	第 8 日	第 15 日	第 22 日
I	A	D	B	C
II	B	A	C	D
III	C	B	D	A
IV	D	C	A	B

A＝空腹下，SC-58635 200 mg 投与

B＝高脂肪朝食直後，SC-58635 200 mg 投与

C＝中脂肪朝食直後，SC-58635 200 mg 投与

D＝空腹下，30 mL の [1]* と共に SC-58635 200 mg を併用投与し，その
1 時間後に 30 mL の制酸剤投与

（２） 有効性の結果

主な血漿中薬物動態パラメータの平均及び比

薬物動態パラメータ	空腹	高脂肪食 vs 空腹	中脂肪食 vs 空腹	制酸剤 vs 空腹
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	6563.6	7317.7	6893.8	6112.02
平均の比 (%)		110.7*	100.8	89.7*
比の 95%信頼区間 (%)		100.2 – 122.3	91.1 – 111.5	81.2 – 99.1
C _{max} (ng/mL)	806.08	1041.7	952.08	506.92
平均の比 (%)		139.2*	131.3*	62.7*
比の 95%信頼区間 (%)		113.4 – 170.9	107.0 – 161.2	51.1 – 77.0

*平均の信頼区間による空腹下投与群との比較において，統計的有意差が認められることを示す。

空腹下投与群の T_{max} の中央値は 2.00 時間，高脂肪食後投与群では 3.53 時間，中脂肪食後投与群では 4.00 時間，制酸剤投与群では 2.00 時間であった。

（３） 安全性の結果

1) 有害事象

本試験中，被験者 24 例中 11 例（46%）において少なくとも 1 件の有害事象が報告された。有害事象は空腹下投与において 2 例（8%）；高脂肪食後投与において 6 例（25%）；中脂肪食後投与において 4 例（17%）；及び制酸剤投与において 2 例（8%）に報告された。

以下の有害事象は旧米国サール社の医師により試験薬との関連ありと判断された。1 例が高脂肪食後，中脂肪食後及び制酸剤併用時の投与において軽度の下痢及び軟便を報告した。1 例

[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

2.7.6.25 食事及び制酸剤の影響試験（外国）[019] 5/6

が高脂肪食後投与において軽度の下痢及び嘔気を報告した。1 例が空腹下投与において軽度の腹痛及び嘔気を報告し、また 1 例が中脂肪食後投与において軽度の頭痛を報告した。

有害事象一覧

投与群	空腹		高脂肪食		中脂肪食		制酸剤	
WHO ART 器官別 大分類基本語	すべての 有害事象	関連性が否 定できない 有害事象	すべての 有害事象	関連性が否 定できない 有害事象	すべての 有害事象	関連性が否 定できない 有害事象	すべての 有害事象	関連性が否 定できない 有害事象
安全性解析対象例数	24 例		24 例		24 例		24 例	
全事象	2(8.3%)[4]	1(4.2%)[3]	6(25.0%)[8]	4(16.7%)[5]	4(16.7%)[6]	4(16.7%)[6]	2(8.3%)[2]	1(4.2%)[1]
適用部位障害	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0	0	0
接触（性）皮膚炎	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0	0	0
自律神経系障害	0	0	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0
一般的全身障害	0	0	0	0	2(8.3%)[3]	2(8.3%)[3]	0	0
胸痛	0	0	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0
疲労	0	0	0	0	2(8.3%)[2]	2(8.3%)[2]	0	0
中枢・末梢神経系障害	0	0	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0
頭痛	0	0	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0
消化管障害	1(4.2%)[3]	1(4.2%)[3]	2(8.3%)[3]	2(8.3%)[3]	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]
腹痛	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0	0
便秘	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	2(8.3%)[2]	2(8.3%)[2]	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]
嘔気	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0	0	0
耳鳴	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0	0	0
筋・骨格系障害	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0	0	0
関節痛	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0
不安	0	0	0	0	1(4.2%)[1]	1(4.2%)[1]	0	0
呼吸器系障害	0	0	1(4.2%)[1]	0	0	0	1(4.2%)[1]	0
咽頭炎	0	0	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1(4.2%)[1]	0
皮膚・皮膚付属器障害	0	0	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍形成	0	0	1(4.2%)[1]	0	0	0	0	0

発現例数(発現率)[発現件数]

治験担当医師により有害事象として報告された臨床検査値異常変動も集計対象とした。
有害事象の発現件数の集計は、総括報告書では実施していない。

バイタルサインには、ベースライン時と投与後の評価時点との間において臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中には死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

3) 投与中止を引き起こした有害事象

有害事象による試験中止例は認められなかった。

4) 臨床検査値

臨床検査値には、ベースライン時と投与後の評価時点との間において臨床的に意味のある変化は認められなかった。

（４） 結論

- ・ SC-58635 200 mg を高脂肪（75 g）及び中脂肪（8 g）含有の朝食後投与すると、空腹下投与時と比較して吸収速度が遅くなり（T_{max} ～4 時間）、バイオアベイラビリティが上昇した（～10%；高脂肪食）。
- ・ 制酸剤と共に SC-58635 200 mg を空腹下投与した場合、空腹下投与と比較して吸収速度は同程度であり（T_{max} ～2.5 時間）、バイオアベイラビリティは低下した（～10%）。
- ・ 健常成人に空腹下、空腹下制酸剤併用時、あるいは高脂肪又は中脂肪食後 SC-58635 200 mg 単回経口投与は安全であり、その忍容性は良好であった。

2.7.6.26 メチルフェニデートとの薬物相互作用試験（外国）[095] 1/9

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-9	(審査当局使用欄)
商品名：セレコックス			
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)			
治験の標題：定常状態におけるセレコキシブとメチルフェニデートとの薬物間相互作用評価を目的とした非盲検、無作為化、反復投与クロスオーバー試験			
治験識別番号：N49-02-095			
治験責任医師名：			
治験実施施設：			
公表文献：未公表			
治験期間：19 年 月 日～19 年 月 日			開発のフェーズ：第 I 相試験
目 的	本試験の主要目的は、健常成人におけるセレコキシブの定常状態の薬物動態パラメータに対するメチルフェニデートの影響を評価し、また健常成人におけるメチルフェニデートの定常状態の薬物動態パラメータに対するセレコキシブの影響を評価することであった。本試験の副次的目的は、セレコキシブ及びメチルフェニデートの併用投与の安全性を評価することであった。		
試験デザイン	非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー		
被験者数 (計画時及び 解析時)	計画時：32 例 組み入れ時：33 例 解析時：安全性 33 例、薬物動態 32 例		
診断及び主な 組み入れ基準	下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない健常成人を対象とした。 【選択基準】 (1) 18～55 歳の健常成人。 (2) 妊娠可能な女性被験者においては、本人から文書同意を取得し、最終月経から治験参加期間中を通して適切な避妊法を用いること、授乳中でないこと、最初の治験薬投与 24 時間以内の血清妊娠テストが陰性であること。 (3) 体重 > 50 kg, Metropolitan Life Insurance Height and Weight Chart による標準体重の±20%以内。 (4) 観察期において病歴、身体的検査及び臨床検査値から治験担当医師が健常であると判断した者。 (5) 観察期における HBs 抗原テストが陰性であった者。 (6) 観察期における薬物スクリーンで陰性であった者。 (7) 本治験への参加前に文書同意の得られた者。 【除外基準】 (1) 病状、健康状態又は臨床検査値異常などの既往又は既往歴があり、治験担当医師が治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性がある者と判断した者。 (2) 特に COX 阻害薬、スルホンアミド、メチルフェニデートに対するアレルギー反応又は薬物過敏症の既往歴を有する者。 (3) 治験参加前 3 年以内に薬物乱用、薬物中毒又はアルコール中毒の既往歴のある者。 (4) 治験参加前 2 週間以内に喫煙歴又は、たばこ製品の使用歴を有する者。 (5) 治験開始 48 時間前から治験期間中アルコール、カフェインを摂取しないことが不可能である者。 (6) 観察期間中に他の薬を服用した者又は治験期間中に服用することが予測される者。 (7) 治験薬の初回投与の 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者。		

2.7.6.26 メチルフェニデートとの薬物相互作用試験（外国）[095] 2/9

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-9		(審査当局使用欄)																				
商品名：セレコックス																								
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)																								
		(8) 極度の不安、緊張、激越、緑内障、チックの既往又は既往歴がある者。又はトウレット症候群の家族歴、診断を受けた者。 (9) 過去に本治験に参加したことがある者。																						
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号		セレコキシブ (SC-58635) 200 mg カプセル剤 (包装ロット番号 RCT10909) 及び塩酸メチルフェニデート 5 mg 錠 (■■■■■■■■■■製造ロット番号 1T236473) が提供された。第Ⅰ相では、被験者にセレコキシブ 200 mg を 1 日 2 回 (BID) 14 日間投与すると共に、メチルフェニデート 5 mg BID 投与を 1～7 日目又は 8～14 日目に併用した。第Ⅱ相では、被験者にメチルフェニデート 5 mg を 14 日間 BID 投与すると共に、セレコキシブ 200 mg BID 投与を 1～7 日目又は 8～14 日目に併用した。治験薬はすべて経口投与した。 本試験は 2 相からなり、各相において 2 種の系列が設定された。投与期間は全体で 15 日間であった。被験者番号に基づいて被験者を第Ⅰ相又は第Ⅱ相に割り付けた後に、投与期 1 及び 2 に下記に示した処置を受ける群に無作為に割り付けた： <table border="1"> <thead> <tr> <th>相</th> <th>系列</th> <th>投与期 1 (1～7 日目)</th> <th>投与期 2 (8～14 日目)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ⅰ</td> <td>Ⅰ</td> <td>セレコキシブ 200 mg BID</td> <td>セレコキシブ 200 mg BID＋メチルフェニデート 5 mg BID</td> </tr> <tr> <td>Ⅰ</td> <td>Ⅱ</td> <td>セレコキシブ 200 mg BID＋メチルフェニデート 5 mg BID</td> <td>セレコキシブ 200 mg BID</td> </tr> <tr> <td>Ⅱ</td> <td>Ⅰ</td> <td>メチルフェニデート 5 mg BID</td> <td>メチルフェニデート 5 mg BID＋セレコキシブ 200 mg BID</td> </tr> <tr> <td>Ⅱ</td> <td>Ⅱ</td> <td>メチルフェニデート 5 mg BID＋セレコキシブ 200 mg BID</td> <td>メチルフェニデート 5 mg BID</td> </tr> </tbody> </table> 血液試料は、セレコキシブ、メチルフェニデート及びメチルフェニデート脱エステル体の薬物動態検討用として 1, 4～6 及び 11～13 日目（投与前のトラフ値）ならびに 7 及び 14 日目（投与 15 分前から投与 24 時間後まで）に採取した。尿試料は、セレコキシブ、SC-62807、メチルフェニデート及びメチルフェニデート脱エステル体の薬物動態検討用として 0, 7～8 及び 14～15 日目に採取した。			相	系列	投与期 1 (1～7 日目)	投与期 2 (8～14 日目)	Ⅰ	Ⅰ	セレコキシブ 200 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID＋メチルフェニデート 5 mg BID	Ⅰ	Ⅱ	セレコキシブ 200 mg BID＋メチルフェニデート 5 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID	Ⅱ	Ⅰ	メチルフェニデート 5 mg BID	メチルフェニデート 5 mg BID＋セレコキシブ 200 mg BID	Ⅱ	Ⅱ	メチルフェニデート 5 mg BID＋セレコキシブ 200 mg BID	メチルフェニデート 5 mg BID
相	系列	投与期 1 (1～7 日目)	投与期 2 (8～14 日目)																					
Ⅰ	Ⅰ	セレコキシブ 200 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID＋メチルフェニデート 5 mg BID																					
Ⅰ	Ⅱ	セレコキシブ 200 mg BID＋メチルフェニデート 5 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID																					
Ⅱ	Ⅰ	メチルフェニデート 5 mg BID	メチルフェニデート 5 mg BID＋セレコキシブ 200 mg BID																					
Ⅱ	Ⅱ	メチルフェニデート 5 mg BID＋セレコキシブ 200 mg BID	メチルフェニデート 5 mg BID																					
治験実施計画書で規定された治験薬投与期間		観察期間 (22 日以内) 被験薬投与期間 (12 日間) 第Ⅰ相＝セレコキシブ 200 mg BID 14 日間及びメチルフェニデート 5 mg BID 7 日間 第Ⅱ相＝メチルフェニデート 5 mg BID 14 日間及びセレコキシブ 200 mg BID 7 日間																						
前治療薬・併用薬規定		(組み入れ基準の項に記載した)																						

2.7.6.26 メチルフェニデートとの薬物相互作用試験（外国）[095] 3/9

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社 商品名：セレコックス 有効成分名：セレコキシブ（SC-58635）	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-9	（審査当局使用欄）			
評価基準	1. 有効性 セレコキシブ，SC-62807，メチルフェニデート及びメチルフェニデート脱エステル体の薬物動態パラメータ - 濃度－時間曲線下面積（AUC_{12h} と AUC_{24h}） - 治験薬投与後 0～12 時間の最高血漿中濃度（C_{max}） - 治験薬投与後 0～12 時間の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） 4～7 日目と 11～14 日目の朝の投薬前の最低血漿中濃度（C_{min}） - 腎クリアランス．（尿中の排泄量／対応する血漿中 AUC）で算出される． - 尿中に排泄される化合物の量（XU_{12h}， XU_{12-24h}， XU_{24h}）． 2. 安全性 有害事象，臨床検査値，診察・理学的検査及びバイタルサイン測定 有害事象は以下の基準で取り扱った． (1) 有害事象 1) 有害事象の定義： 治験期間中に生じた，又は重症度の増した以下の事象を有害事象とした． a. 治験との関連性の有無に関わらず，治験期間中に生じた症状及び身体徴候 b. 臨床検査値異常変動 c. 診察の異常所見 2) 症状及び身体的徴候の重症度の定義： a. Mild（軽度）：日常の活動を全く妨げない b. Moderate（中等度）：日常の活動をある程度妨げる c. Severe（高度）：日常の活動が困難である 3) 治験薬との関連性判定： None（関連なし） Uncertain（たぶん関連あり） Probable（関連あり） 被験薬との因果関係が「Uncertain（たぶん関連あり）」又は「Probable（関連あり）」のいずれかに該当したものを「被験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）」と定義した． 治験薬との関連性 <table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 33%;">関連なし</td> <td style="width: 33%;">たぶん関連あり</td> <td style="width: 33%;">関連あり</td> </tr> </table> 治験薬との関連性が否定できない有害事象または臨床検査値異常変動を副作用として集計した． (2) 臨床検査値の異常変動 臨床検査値異常変動については，有害事象に含めて集計した．		関連なし	たぶん関連あり	関連あり
	関連なし	たぶん関連あり	関連あり		

2.7.6.26 メチルフェニデートとの薬物相互作用試験（外国）[095] 4/9

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-9	(審査当局使用欄)
商品名：セレコックス			
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)			
統計手法	セレコキシブに対するメチルフェニデートの薬物間相互作用（第Ⅰ相，対照処置としてセレコキシブ単独投与，試験処置としてメチルフェニデート及びセレコキシブの併用投与）ならびにメチルフェニデートに対するセレコキシブの薬物間相互作用（第Ⅱ相，対照処置としてメチルフェニデート単独投与，試験処置としてセレコキシブ及びメチルフェニデートの併用投与）は，それぞれ以下のように評価した：算出された血漿中及び尿中パラメータの対数変換値について，系列，系列でネストした被験者，時期及び処置を要因とした一般化線形モデルを用いて解析した．Estimate ステートメントを使用して，試験処置と対照処置間の最小二乗平均の差を推定した．対数変換したパラメータの最小二乗平均及び個体内変動に基づき，平均の差の信頼区間（CI）（95%及び 90%）を求めた．対数スケールにおける平均の差の点推定値及び信頼区間の境界値を累乗し，正規スケールにおける最小二乗平均の比及びその信頼区間の境界値を求めた．		
症例の取り扱い	(1) 有効性解析対象例： 両試験期間を完了し，重大な実施計画書からの逸脱がなかった全ての被験者を対象とした． (2) 安全性解析対象例： 少なくとも 1 回治験薬を服用した被験者全てを対象とした．		
報告書の日付	19 年 月 日		

（１） 症例の内訳

本試験において組み入れられた症例数は 33 例であった。16 例が第Ⅰ相に、17 例が第Ⅱ相に無作為に割り付けられ、第Ⅰ相の全症例及び第Ⅱ相の 16 例が試験を完了した。第Ⅱ相に組み入れられた 1 例が有害事象のため試験を中止し、予備の被験者と交代した。

被験者は以下の 2 相のいずれかに割り付けられた（各 16 例）。

相	系列	投与期 1（1～7 日目）	投与期 2（8～14 日目）
Ⅰ	Ⅰ	セレコキシブ 200 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID＋ メチルフェニデート 5 mg BID
	Ⅱ	セレコキシブ 200 mg BID＋ メチルフェニデート 5 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID
Ⅱ	Ⅰ	メチルフェニデート 5 mg BID	メチルフェニデート 5 mg BID＋ セレコキシブ 200 mg BID
	Ⅱ	メチルフェニデート 5 mg BID ＋ セレコキシブ 200 mg BID	メチルフェニデート 5 mg BID

（２） 有効性の結果

第Ⅰ相では、セレコキシブ及びメチルフェニデートの併用投与後におけるセレコキシブの平均血漿中 AUC、Cmax 及び SC-62807 の XU_{24h} の値は、セレコキシブ単独投与後と比較した場合に生物学的に同等であった；すなわち、比（セレコキシブ＋メチルフェニデート/セレコキシブ）の 90% CI は、慣用的な生物学的同等性の範囲である 80% から 125% の間であった。

パラメータ	最小二乗平均		セレコキシブ ＋メチルフェ ニデート/ セレコキシブ の比 (%)	95% 信頼区間	90% 信頼区間
	セレコキシブ ＋メチルフェ ニデート N = 16	セレコキ シブ N = 16			
セレコキシブ血漿中					
AUC _{12h} (ng・hr/mL)	8805.27	8841.38	99.6	(92.3, 107.5)	(93.5, 106.0)
AUC _{24h} (ng・hr/mL)	17038.91	17200.76	99.1	(93.0, 105.5)	(94.0, 104.3)
Cmax _{12h} (ng/mL)	1475.53	1456.38	101.3	(90.6, 113.4)	(92.4, 111.1)
SC-62807 尿中					
XU _{24h} (μg)	128015.68	124417.68	102.9	(96.2, 110.0)	(97.4, 108.7)

第Ⅱ相では、メチルフェニデート とセレコキシブの併用投与後におけるメチルフェニデート及びメチルフェニデート脱エステル体の平均血漿中 AUC_{12h} 及び Cmax の値ならびにメチルフェニデート脱エステル体の XU_{24h} の値は、メチルフェニデート単独投与後と比較した場合に生物

2.7.6.26 メチルフェニデートとの薬物相互作用試験（外国）[095] 6/9

学的に同等であった；すなわち，比（メチルフェニデート＋セレコキシブ/メチルフェニデート）に対する 90% CI は 80% から 125% の範囲内であった。

メチルフェニデート及びセレコキシブの併用投与後におけるメチルフェニデートの平均尿中排泄には，メチルフェニデート単独投与時と比較して統計的に有意な 32% の上昇が認められた（ $p=0.035$ ）。

パラメータ	最小二乗平均		メチルフェニ デート＋ セレコキシブ/ メチルフェニ デートの比 (%)	95% 信頼区間	90% 信頼区間
	メチルフェニ デート＋ セレコキシブ N = 16	メチルフェ ニデート N = 16 (a)			
メチルフェニデート					
AUC _{12h} (pg・hr/mL)	16648.59	16085.59	103.5	(95.2, 112.5)	(96.7, 110.8)
Cmax _{12h} (pg/mL)	3384.70	3175.29	106.6	(95.8, 118.6)	(97.6, 116.4)
XU _{24h} (μg)	198.20	149.91	132.2	(102.2, 171.0)	(107.0, 163.3)
メチルフェニデート脱エステル体					
AUC _{12h} (ng・hr/mL)	642.15	644.33	99.7	(94.5, 105.1)	(95.4, 104.1)
Cmax _{12h} (ng/mL)	98.92	98.25	100.7	(92.8, 109.2)	(94.2, 107.6)
XU _{24h} (μg)	5420.24	5662.60	95.7	(82.5, 111.1)	(84.7, 108.1)

(a) メチルフェニデート脱エステル体の XU_{24h} については N = 15

(3) 安全性の結果

1) 有害事象

第Ⅰ相において，有害事象はセレコキシブ及びメチルフェニデートの併用投与中 7 例（44%），セレコキシブ単独投与中 6 例（38%）に報告された．第Ⅱ相において，有害事象は併用投与中 7 例（41%），メチルフェニデート単独投与中 7 例（44%）に報告された．ほとんどの有害事象の程度は軽度であった．治験薬との関連性について「関連あり」と判断された事象は，セレコキシブ単独投与中（第Ⅰ相）の頭痛及び傾眠ならびにセレコキシブ及びメチルフェニデートの併用投与中（第Ⅱ相）の腹痛及び嘔気であった．

2.7.6.26 メチルフェニデートとの薬物相互作用試験（外国）[095] 7/9

有害事象一覧（１）

投与群	第Ⅰ相 セレコキシブ+ メチルフェニデート		第Ⅰ相 セレコキシブ	
WHO ART 器官別大分類 基本語	すべての有害事象	関連性が否定でき ない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定でき ない有害事象
安全性解析対象例数	16 例		16 例	
全事象	7(43.8%)[14]	2(12.5%)[2]	6(37.5%)[12]	4(25.0%)[6]
適用部位障害	0	0	1(6.3%)[1]	0
注射部反応	0	0	0	0
皮膚結節	0	0	1(6.3%)[1]	0
一般的全身障害	2(12.5%)[2]	1(6.3%)[1]	0	0
無力症	1(6.3%)[1]	0	0	0
ほてり	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	0	0
中枢・末梢神経系障害	3(18.8%)[3]	0	2(12.5%)[2]	2(12.5%)[2]
めまい	1(6.3%)[1]	0	0	0
頭痛	0	0	2(12.5%)[2]	2(12.5%)[2]
運動過多	2(12.5%)[2]	0	0	0
知覚減退	0	0	0	0
消化管障害	1(6.3%)[1]	0	2(12.5%)[2]	2(12.5%)[2]
腹痛	0	0	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]
下痢	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0
嘔気	0	0	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]
歯牙障害	1(6.3%)[1]	0	0	0
心拍数・心リズム障害	1(6.3%)[1]	0	0	0
頻脈	1(6.3%)[1]	0	0	0
精神障害	1(6.3%)[1]	0	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]
激越	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0
異夢	0	0	0	0
不眠（症）	0	0	0	0
傾眠	0	0	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]
思考異常	1(6.3%)[1]	0	0	0
女性生殖（器）障害	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	0
抵抗機構障害	0	0	0	0
真菌感染（症）	0	0	0	0
呼吸器系障害	1(6.3%)[1]	0	2(12.5%)[3]	0
咳	0	0	1(6.3%)[1]	0
過換気	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0
鼻炎	1(6.3%)[1]	0	2(12.5%)[2]	0
皮膚・皮膚付属器障害	3(18.8%)[5]	1(6.3%)[1]	2(12.5%)[3]	1(6.3%)[1]
脱毛（症）	0	0	0	0
そう痒（症）	1(6.3%)[1]	0	1(6.3%)[1]	0
発疹	2(12.5%)[2]	1(6.3%)[1]	2(12.5%)[2]	1(6.3%)[1]
紅斑性発疹	1(6.3%)[1]	0	0	0
多汗	1(6.3%)[1]	0	0	0

発現例数(発現率)[発現件数]

治験担当医師により有害事象として報告された臨床検査値異常変動も集計対象とした。

有害事象の発現件数の集計は、総括報告書では実施していない。

2.7.6.26 メチルフェニデートとの薬物相互作用試験（外国）[095] 8/9

有害事象一覧（2）

投与群	第Ⅱ相 メチルフェニデート+セレコキシブ		第Ⅱ相 メチルフェニデート	
WHO ART 器官別大分類 基本語	すべての有害事象	関連性が否定できない 有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない 有害事象
安全性解析対象例数	17 例		16 例	
全事象	7(41.2%)[27]	3(17.6%)[13]	7(43.8%)[16]	0
適用部位障害	0	0	1(6.3%)[1]	0
注射部反応	0	0	1(6.3%)[1]	0
皮膚結節	0	0	0	0
一般的全身障害	1(5.9%)[3]	0	0	0
無力症	0	0	0	0
ほてり	1(5.9%)[3]	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	3(17.6%)[6]	2(11.8%)[4]	4(25.0%)[6]	0
めまい	3(17.6%)[3]	2(11.8%)[2]	2(12.5%)[2]	0
頭痛	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	3(18.8%)[3]	0
運動過多	1(5.9%)[1]	0	1(6.3%)[1]	0
知覚減退	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	0	0
消化管障害	2(11.8%)[3]	1(5.9%)[2]	3(18.8%)[4]	0
腹痛	2(11.8%)[2]	1(5.9%)[1]	1(6.3%)[1]	0
下痢	0	0	1(6.3%)[1]	0
消化不良	0	0	1(6.3%)[1]	0
嘔気	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	1(6.3%)[1]	0
歯牙障害	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	2(11.8%)[2]	0	0	0
頻脈	2(11.8%)[2]	0	0	0
精神障害	3(17.6%)[5]	1(5.9%)[3]	3(18.8%)[4]	0
激越	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	0	0
うつ病	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	0	0
異夢	0	0	1(6.3%)[1]	0
不眠（症）	2(11.8%)[2]	0	2(12.5%)[2]	0
傾眠	0	0	1(6.3%)[1]	0
思考異常	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	0	0
女性生殖（器）障害	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	0	0
月経過多	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	0	0
抵抗機構障害	1(5.9%)[1]	0	0	0
真菌感染（症）	1(5.9%)[1]	0	0	0
呼吸器系障害	2(11.8%)[4]	1(5.9%)[1]	0	0
咳	0	0	0	0
過換気	1(5.9%)[2]	1(5.9%)[1]	0	0
咽頭炎	1(5.9%)[1]	0	0	0
鼻炎	1(5.9%)[1]	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	2(11.8%)[2]	2(11.8%)[2]	1(6.3%)[1]	0
脱毛（症）	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	0	0
そう痒（症）	0	0	0	0
発疹	1(5.9%)[1]	1(5.9%)[1]	0	0
紅斑性発疹	0	0	0	0
多汗	0	0	1(6.3%)[1]	0

発現例数(発現率)[発現件数]

治験担当医師により有害事象として報告された臨床検査値異常変動も集計対象とした。

有害事象の発現件数の集計は、総括報告書では実施していない。

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

3) 投与中止を引き起こした有害事象

有害事象（メチルフェニデート及びセレコキシブの併用投与中の腹痛、激越及び嘔気）のため1例が試験を中止した。これらの事象の重症度及び治験薬との関連性について、腹痛及び嘔気は中等度「関連あり」、激越は高度「たぶん関連あり」と判断された。

試験中止を要するその他の事象は報告されなかった。

4) 臨床検査値

臨床検査値異常の変動については、有害事象に含めて集計しているため、有害事象参照。

(4) 結論

- ・ セレコキシブ（200 mg BID, 7日間）単独投与時又はメチルフェニデート（5 mg BID, 7日間）との併用投与時におけるセレコキシブの血漿中薬物動態及び SC-62807 の尿中薬物動態は生物学的に同等であり、メチルフェニデートがセレコキシブの薬物動態に対して有意な影響を及ぼさないことが示された。
- ・ セレコキシブとの併用投与後におけるメチルフェニデートの尿中排泄 (XU_{24h}) は、メチルフェニデート単独投与と比較して 32%高値を示し、統計的有意差が認められた。しかし、メチルフェニデートの血漿中薬物動態ならびにメチルフェニデート脱エステル体の血漿中及び尿中薬物動態は、セレコキシブ併用の有無に関わらずメチルフェニデートに関して生物学的に同等であり、このことからセレコキシブがメチルフェニデートの薬物動態に有意な影響を及ぼさないという結論が支持された。
- ・ セレコキシブ及びメチルフェニデートの併用投与の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.27 フルバスタチンとの薬物相互作用試験（外国）[109] 1/8

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-10	(審査当局使用欄)
商品名：セレコックス			
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)			
治験の標題：定常状態におけるセレコキシブとフルバスタチンとの間の薬物相互作用評価を目的とした非盲検、無作為化、反復投与クロスオーバー試験			
治験識別番号：N49- -02-109			
治験責任医師名：			
治験実施施設：			
公表文献：未公表			
治験期間：19 年 月 日～19 年 月 日			開発のフェーズ：第 I 相試験
目 的	本試験の主要目的は、健常成人におけるセレコキシブの定常状態薬物動態パラメータに対するフルバスタチンの影響を評価すると共に、健常成人被験者におけるフルバスタチンの定常状態薬物動態パラメータに対するセレコキシブの影響を評価することであった。本試験の副次的目的は、セレコキシブ及びフルバスタチンの併用投与の安全性を評価することであった。		
試験デザイン	非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー		
被験者数 (計画時及び 解析時)	計画時 : 32 例 組み入れ時 : 31 例 解析時 : 安全性 31 例, 薬物動態 30 例		
診断及び主な 組み入れ基準	下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない健常成人を対象とした。 【選択基準】 (1) 18～55 歳の健常成人。 (2) 妊娠可能な女性被験者においては、本人から文書同意を取得し、最終月経から治験参加機関中を通して適切な避妊法を用いること、授乳中でないこと、最初の治験薬投与 24 時間以内の血清妊娠テストが陰性であること。 (3) 体重 > 50 kg, Metropolitan Life Insurance Height and Weight Chart による標準体重の±20%以内。 (4) 観察期において病歴、身体的検査及び臨床検査値から治験担当医師が健常であると判断した者。 (5) 観察期における HBs 抗原テストが陰性であった者。 (6) 観察期における薬物スクリーンで陰性であった者。 (7) 本治験への参加前に文書同意の得られた者。 【除外基準】 (1) 病状、健康状態（特に肝機能障害）又は臨床検査値異常などの既往又は既往歴があり、治験担当医師が治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性がある者と判断した者。 (2) 特に COX 阻害薬、スルホンアミド、フルバスタチンに対するアレルギー反応又は薬物過敏症の既往歴を有する者。 (3) 治験参加前 3 年以内に薬物乱用、薬物中毒又はアルコール中毒の既往歴のある者。 (4) 治験参加前 2 週間以内に喫煙歴又は、たばこ製品の使用歴を有する者。 (5) 治験開始 48 時間前から治験期間中アルコール、カフェインを摂取しないことが不可能である者。 (6) 治験前に他の薬剤を服用している又は治験中に他の薬剤を服用する予定がある者。 (7) 入院前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者。 (8) 過去に本治験に参加したことがある者。		

2.7.6.27 フルバスタチンとの薬物相互作用試験（外国）[109] 2/8

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-10		(審査当局使用欄)																				
商品名：セレコックス																								
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)																								
被験薬、用量 及び投与方法、 ロット番号	セレコキシブ (SC-58635) 200 mg カプセル剤 (包装ロット番号 RCT10911) 及びフルバスタチンナトリウム 20 mg カプセル剤 (製造ロット番号 388A6044) が提供された。第Ⅰ相では、被験者にセレコキシブ 200 mg を 1 日 2 回 (BID) 14 日間投与すると共に、フルバスタチン 20 mg の BID 投与を 1～7 日又は 8～14 日目に併用した。第Ⅱ相では、被験者にフルバスタチン 20 mg を BID 14 日間投与すると共に、セレコキシブを 1～7 日目又は 8～14 日目に併用投与した。治験薬はすべて経口投与した。 本試験は 2 相からなり、各相において 2 種の系列が設定された。投与期間は全体で 15 日間であった。被験者番号に基づいて被験者を第Ⅰ相又は第Ⅱ相に割り付けた後に、投与期 1 及び 2 に下記に示した処置を受ける群に無作為に割り付けた：																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>相</th> <th>系列</th> <th>投与期 1 (第 1～7 日)</th> <th>投与期 2 (第 8～14 日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ⅰ</td> <td>Ⅰ</td> <td>セレコキシブ 200 mg BID</td> <td>セレコキシブ 200 mg BID + フルバスタチン 20 mg BID</td> </tr> <tr> <td>Ⅰ</td> <td>Ⅱ</td> <td>セレコキシブ 200 mg BID + フルバスタチン 20 mg BID</td> <td>セレコキシブ 200 mg BID</td> </tr> <tr> <td>Ⅱ</td> <td>Ⅰ</td> <td>フルバスタチン 20 mg BID</td> <td>フルバスタチン 20 mg BID + セレコキシブ 200 mg BID</td> </tr> <tr> <td>Ⅱ</td> <td>Ⅱ</td> <td>フルバスタチン 20 mg BID + セレコキシブ 200 mg BID</td> <td>フルバスタチン 20 mg BID</td> </tr> </tbody> </table>				相	系列	投与期 1 (第 1～7 日)	投与期 2 (第 8～14 日)	Ⅰ	Ⅰ	セレコキシブ 200 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID + フルバスタチン 20 mg BID	Ⅰ	Ⅱ	セレコキシブ 200 mg BID + フルバスタチン 20 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID	Ⅱ	Ⅰ	フルバスタチン 20 mg BID	フルバスタチン 20 mg BID + セレコキシブ 200 mg BID	Ⅱ	Ⅱ	フルバスタチン 20 mg BID + セレコキシブ 200 mg BID	フルバスタチン 20 mg BID
	相	系列	投与期 1 (第 1～7 日)	投与期 2 (第 8～14 日)																				
	Ⅰ	Ⅰ	セレコキシブ 200 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID + フルバスタチン 20 mg BID																				
Ⅰ	Ⅱ	セレコキシブ 200 mg BID + フルバスタチン 20 mg BID	セレコキシブ 200 mg BID																					
Ⅱ	Ⅰ	フルバスタチン 20 mg BID	フルバスタチン 20 mg BID + セレコキシブ 200 mg BID																					
Ⅱ	Ⅱ	フルバスタチン 20 mg BID + セレコキシブ 200 mg BID	フルバスタチン 20 mg BID																					
血液試料は、セレコキシブ及びフルバスタチンの薬物動態検討用として 0, 4～6 及び 11～13 日目 (投与前のトラフ値) ならびに 7 及び 14 日目 (投与 15 分前から投与 24 時間後まで) に採取した。尿試料は、セレコキシブ及び SC-62807 の薬物動態検討用として 0, 7～8 及び 14～15 日目に採取した。																								
治験実施計画書で規定された治験薬投与期間	観察期間 (22 日以内)、治験薬投与期間 (14 日間) 第Ⅰ相＝セレコキシブ 200 mg BID 14 日間及びフルバスタチン 20 mg BID 7 日間 第Ⅱ相＝フルバスタチン 20 mg BID 14 日間及びセレコキシブ 200 mg BID 7 日間																							
前治療薬・併用薬規定	(組み入れ基準の項に記載した)																							

2.7.6.27 フルバスタチンとの薬物相互作用試験（外国）[109] 3/8

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-10	（審査当局使用欄）
商品名：セレコックス		
有効成分名：セレコキシブ（SC-58635）		

評価基準	1. 有効性 セレコキシブ，SC-62807 及びフルバスタチンの薬物動態パラメータ 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{12h}） 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24h}） - 治験薬投与後最高血漿中濃度（C_{max}） - 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） 4～7 日目及び 11～14 日目の朝の投与前における最低血漿中濃度（C_{min}） - 腎クリアランス（CL_{renal 12h}）は以下のように算出した。 （尿中未変化体排泄量）／（対応する血漿中 AUC） - 尿中排泄量（XU_{12h}，XU_{12-24h} 及び XU_{24h}），以下のように算出した。 （尿容量）×（各採取時期における尿中濃度） 2. 安全性 有害事象，臨床検査値，診察・理学的検査及びバイタルサイン。 有害事象は以下の基準で取り扱った。 (1) 有害事象 1) 有害事象の定義： 治験期間中に生じた，又は重症度の増した以下の事象を有害事象とした。 - 治験との関連性の有無に関わらず，治験期間中に生じた症状及び身体徴候 - 臨床検査値異常変動 - 診察の異常所見 2) 症状及び身体的徴候の重症度の定義： - Mild（軽度）：日常の活動を全く妨げない - Moderate（中等度）：日常の活動をある程度妨げる - Severe（高度）：日常の活動が困難である 3) 治験薬との関連性判定： None（関連なし） Uncertain（たぶん関連あり） Probable（関連あり） 被験薬との因果関係が「Uncertain（たぶん関連あり）」又は「Probable（関連あり）」のいずれかに該当したものを「被験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）」と定義した。 治験薬との関連性 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="width: 33%;">関連なし</td> <td style="width: 33%;">たぶん関連あり</td> <td style="width: 33%;">関連あり</td> </tr> </table> ■ 治験薬との関連性が否定できない有害事象または臨床検査値異常変動を副作用として集計した。 (2) 臨床検査値の異常変動 臨床検査値異常変動については，有害事象に含めて集計した。	関連なし	たぶん関連あり	関連あり
	関連なし	たぶん関連あり	関連あり	

2.7.6.27 フルバスタチンとの薬物相互作用試験（外国）[109] 4/8

治験依頼者名：ファイザー社 旧米国サール社		各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 添付資料番号：5.3.3.4-10	(審査当局使用欄)
商品名：セレコックス			
有効成分名：セレコキシブ (SC-58635)			
統計手法	セレコキシブに対するフルバスタチンの薬物間相互作用（第Ⅰ相，対照処置としてセレコキシブ単独投与，試験処置としてフルバスタチン及びセレコキシブの併用投与）ならびにフルバスタチンに対するセレコキシブの薬物間相互作用（第Ⅱ相，対照処置としてフルバスタチン単独投与，試験処置としてセレコキシブ及びフルバスタチンの併用投与）は，それぞれ以下のように評価した： 算出された血漿中及び尿中パラメータの対数変換値について，系列，系列でネストした被験者，時期及び処置を要因とした一般化線形モデルを用いて解析した．Estimate ステートメントを使用して，試験処置と対照処置間の最小二乗平均の差を推定した．対数変換したパラメータの最小二乗平均及び個体内変動に基づき，平均の差の信頼区間（CI）（95%及び90%）を求めた．対数スケールにおける平均の差の点推定値及びCIの境界値を累乗し，正規スケールにおける最小二乗平均の比及びその信頼区間の境界値を求めた．		
症例の取り扱い	(1) 有効性解析対象例： 両試験期間を終了し，重大な実施計画書からの逸脱がなかった症例 (2) 安全性解析対象例： 少なくとも1回治験薬を投与された全症例		
報告書の日付	19 年 月 日		

2.7.6.27 フルバスタチンとの薬物相互作用試験（外国）[109] 5/8

（１） 症例の内訳

本治験において組み入れられた症例数は31例（第Ⅰ相：16例及び第Ⅱ相：15例）であった。
第Ⅰ相の15例（94%）及び第Ⅱ相の15例（100%）が治験を完了した。

治験を中止した第Ⅰ相の1例は有害事象のため治験を中止した。

組み入れ症例の内訳を以下に示す。

	第Ⅰ相	第Ⅱ相
組み入れ症例数	16	15
治験完了症例数	15	15
治験中止症例数	1	0
治験実施計画書逸脱	0	0
有害事象	1	0

（２） 有効性の結果

第Ⅰ相では、セレコキシブ及びフルバスタチンの併用により血漿中及び尿中のいずれにおいてもセレコキシブへの曝露が統計的に有意に上昇した。幾何最小二乗平均の比からセレコキシブの血漿中平均上昇率が27%であり、尿中平均上昇率は57%であることが示され、また対応する90%CIからフルバスタチン及びセレコキシブの併用投与がセレコキシブ単独投与と生物学的に同等でないことが示された〔すなわち、90%CIは（80, 125）の範囲内にはなかった〕。SC-62807の尿中薬物動態に対し、併用投与による有意な影響は認められなかった。

第Ⅰ相の結果

パラメータ	最小二乗平均		セレコキシブ＋フルバスタチン/ セレコキシブの比(%)	95% 信頼区間	90% 信頼区間
	セレコキシブ＋フルバスタチン N = 15 (a)	セレコキシブ N = 15 (a)			
セレコキシブ (SC-58635)					
AUC _{12h} (ng・hr/mL)	8255.04	6479.62	127.4	(118.3, 137.3)	(119.9, 135.4)
AUC _{24h} (ng・hr/mL)	16266.57	12786.77	127.2	(120.5, 134.4)	(121.6, 133.0)
Cmax _{12h} (ng/mL)	1355.40	1030.90	131.5	(120.5, 143.4)	(122.4, 141.2)
XU _{24h} (μg)	54.02	34.31	157.4	(126.7, 195.7)	(131.8, 188.1)
SC-62807					
XU _{24h} (μg)	117040.07	112076.93	104.4	(97.1, 112.3)	(98.4, 110.9)

(a) セレコキシブのXU_{24h}についてはN = 14

第Ⅱ相では、被験者2例（0022及び0029）で投与前にフルバスタチンが検出されたが、その濃度は確認されなかった。

2.7.6.27 フルバスタチンとの薬物相互作用試験（外国）[109] 6/8

このため上記の被験者を除外した場合と、これら被験者の AUC を推定した場合とで AUC 解析を実施した。上記被験者を除外した場合、セレコキシブ併用時のフルバスタチンの平均 AUC 値は、フルバスタチン単独投与時と生物学的に同等であった（すなわち、90%CI は 80～125%の範囲内であった）。上記被験者を含んだ場合、AUC 比から血漿中におけるフルバスタチンへの曝露は平均で 17%未満の上昇であることが示され、AUC_{24h} に対する 90%CI は生物学的同等性の範囲内に含まれていたが、AUC_{12h} は含まれていなかった。C_{max} の平均 16%の上昇は統計的に有意ではなかった。

パラメータ	最小二乗平均		フルバスタチン+ セレコキシブ/ フルバスタチン の比 (%)	95% 信頼区間	90% 信頼区間
	フルバスタチン +セレコキシブ N = 15	フルバスタチン N = 15			
0022 及び 0029 を除外 (a)					
AUC _{12h} (ng・hr/mL)	176.74	163.54	108.1	(96.4, 121.1)	(98.5, 118.6)
AUC _{24h} (ng・hr/mL)	349.80	334.35	104.6	(94.5, 115.8)	(96.3, 113.6)
Cmax _{12h} (ng/mL)	64.18	55.06	116.5	(90.7, 149.8)	(94.9, 143.1)
0022 及び 0029 を含む (b)					
AUC _{12h} (ng・hr/mL)	190.79	163.54	116.7	(100.0, 136.1)	(102.8, 132.4)
AUC _{24h} (ng・hr/mL)	359.98	334.35	107.7	(97.9, 118.4)	(99.6, 116.4)

(a) 併用時の AUC については N = 13。被験者 0022 及び 0029 の投与前におけるフルバスタチンの値は確認されておらず、AUC は算出できなかった。

(b) 併用時の AUC については N = 15。被験者 0022 及び 0029 の AUC は、欠測した 0 時間における値の代わりとして 24 時間における濃度を使用することにより推定した。

（３） 安全性の結果

1) 有害事象

第Ⅰ相では、セレコキシブ及びフルバスタチンの併用投与時 7 例（44%）、セレコキシブ単独投与時 5 例（33%）に有害事象が報告された。同一処置において報告例数が 1 例を上回った有害事象は、セレコキシブ及びフルバスタチン併用投与中の腹痛ならびにセレコキシブ単独投与中の便秘であった。第Ⅱ相では、セレコキシブ及びフルバスタチンの併用投与時 4 例（27%）、フルバスタチン単独投与時 7 例（47%）に有害事象が報告された。同一処置において報告例数が 1 例を上回った有害事象は、フルバスタチン単独投与中の頭痛及び咽頭炎であった。有害事象の程度はすべて軽度であった。

2.7.6.27 フルバスタチンとの薬物相互作用試験（外国）[109] 7/8

有害事象一覧

投与群	第Ⅰ相 セレコキシブ+フルバスタチン		第Ⅰ相 セレコキシブ		第Ⅱ相 フルバスタチン+セレコキシブ		第Ⅱ相 フルバスタチン	
WHO ART 器官別大分類基本語	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象
安全性解析対象例数	16 例		15 例		15 例		15 例	
全事象	7(43.8%)[10]	6(37.5%)[9]	5(33.3%)[5]	5(33.3%)[5]	4(26.7%)[6]	3(20.0%)[3]	7(46.7%)[10]	1(6.7%)[1]
一般的全身障害	1(6.3%)[1]	0	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0
インフルエンザ様症候群	1(6.3%)[1]	0	0	0	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	0	0	2(13.3%)[2]	0
頭痛	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	0	0	2(13.3%)[2]	0
消化管障害	4(25.0%)[4]	4(25.0%)[4]	3(20.0%)[3]	3(20.0%)[3]	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	2(13.3%)[3]	0
腹痛	3(18.8%)[3]	3(18.8%)[3]	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	0	0	1(6.7%)[1]	0
肛門疾患	0	0	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0
便秘	0	0	2(13.3%)[2]	2(13.3%)[2]	0	0	1(6.7%)[1]	0
消化不良	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	0	0	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	0	0
聴覚・前庭障害	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	0	0	0	0	0	0
耳痛	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	0	0	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	0	0
不整脈	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	0	0
精神障害	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	0	0	0	0	0	0
魔夢	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	0	0	0	0	0	0
呼吸器系障害	0	0	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	3(20.0%)[3]	1(6.7%)[1]
咳	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	2(13.3%)[2]	0
副鼻腔炎	0	0	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	1(6.7%)[1]
皮膚・皮膚付属器障害	1(6.3%)[2]	1(6.3%)[2]	0	0	1(6.7%)[1]	0	1(6.7%)[1]	0
そう痒（症）	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0
発疹	1(6.3%)[1]	1(6.3%)[1]	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0	0	0
泌尿器系障害	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0	0	0
排尿障害	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0	0	0
血管（心臓外）障害	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0	0	0
潮紅（フラッシング）	0	0	0	0	1(6.7%)[1]	0	0	0

発現例数(発現率)[発現件数]

治験担当医師により有害事象として報告された臨床検査値異常変動も集計対象とした。

有害事象の発現件数の集計は、総括報告書では実施していない。

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 投与中止を引き起こした有害事象

試験中止に至る有害事象が 1 例 (0015) で認められた。この症例では、第Ⅰ相の投与期 1 に、フルバスタチンとセレコキシブの併用投与を 2 回実施した後に軽度の汎発性そう痒症及び発疹が発現した。両事象共に、重症度は中等度、治験薬との関連性は「たぶん関連あり」と判断さ

れた。

4) 臨床検査値

臨床検査，診察・理学的検査又はバイタルサインのデータには，臨床的意義のある所見は認められなかった。

（４） 結論

セレコキシブ（200 mg BID）をフルバスタチン（20 mg BID）と共に 7 日間併用投与した場合，セレコキシブ曝露量はセレコキシブ（200 mg BID 7 日間）単独投与時と比較して統計的に有意に上昇した（血漿中で 27%及び尿中で 57%）ことから，フルバスタチンはセレコキシブの代謝における弱い阻害剤であることが示された。

セレコキシブ（200 mg BID）7 日間併用とフルバスタチン（20 mg BID）単独投与とは，フルバスタチンの AUC_{24h} に関して生物学的に同等であり，セレコキシブはフルバスタチンへの 1 日の総曝露量に対して臨床的意義のある影響を及ぼさなかったことが示された。フルバスタチンの AUC_{12h} 又は C_{max} に関して生物学的同等性は示されなかったが，セレコキシブ併用投与後の平均上昇は 17%未満であり，臨床的に有意ではないと考えられた。

フルバスタチン及びセレコキシブの併用投与の忍容性は良好であった。