

リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」の生物学的同等性試験（水なし投与）

—バイオアベイラビリティの比較—

辰巳化学株式会社

はじめに

リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」とイグザレルト錠 15mgの生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾（以下、「同等性試験ガイドライン」という）に従い、日本人健康成人男子を対象として、食後に経口投与し、血漿中のリバーロキサバンの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてリバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」（以下、「試験製剤」という）を、標準製剤としてイグザレルト錠 15mg（以下、「標準製剤」という）を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された68名を被験者とした。

3. 試験計画

試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は7日間以上とした。また被験者68名は34名ずつの2群に無作為に割り付けた。

試験製剤と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠健康成人男子に食後単回経口投与した。

なお、リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」を服用する際は、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに服用することとし、イグザレルト錠 15mg を服用する際は、水とともに服用することとした。

4. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

リバーロキサバンを測定対象として LC/MS/MS 法により測定した。

なお、定量限界 (2.00 ng/mL) 未満の測定値は「0.00」として解析した。

5. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 AUC_t および C_{max} を用いた。 AUC_t は台形法により、 C_{max} は血漿中リバーロキサバン濃度の最高実測値とし算出し、統計解析を行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の

範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

リバーロキサバン製剤については、一般的な薬物以上に安全性に懸念がある製剤であることから、標準製剤との生物学的同等性評価をより慎重かつ厳密に保証するため、対数値の平均値の差についても許容域を設定した。

なお、3例の中止・脱落例が発生したため、65例を解析対象とした。

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

薬物動態パラメータについては Table 1 に、試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 3 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間及び対数値の平均値の差を Table 4 に示した。

3. 安全性

本治験において試験製剤を投与された66例中1例に副作用と判断された有害事象が1件、標準製剤を投与された67例に副作用と判断された有害事象は認められなかった。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子65名を対象とし、リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」とイグザレルト錠 15mg を2剤2期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：別紙（令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号）

Fig. 1 平均血漿中濃度推移

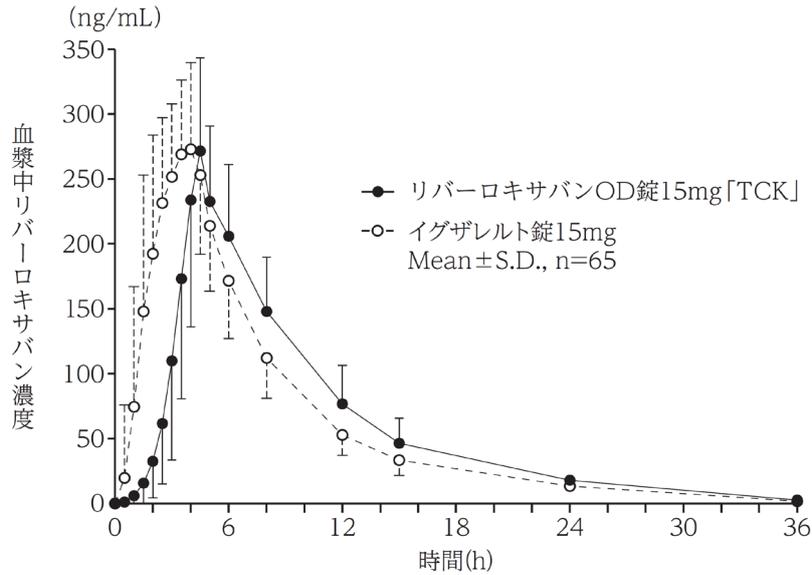


Table 1 リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max} および T_{1/2}

薬剤名	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	2129.84 ± 429.35	294.79 ± 76.46	4.72 ± 1.28	5.53 ± 1.12
標準製剤 (錠剤、15mg)	2146.11 ± 408.29	305.65 ± 52.76	3.18 ± 1.16	5.57 ± 1.30

(平均値 ± S.D., n = 65)

Table 2 リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.5(hr)	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	平均値	1.03	5.88	15.72	32.36	61.58	109.87	173.14	233.72	271.62	232.63
	± S.D.	2.88	7.61	16.36	28.01	46.54	76.40	92.54	97.67	71.65	58.22
標準製剤 (錠剤、15mg)	平均値	19.56	74.47	147.85	192.44	231.51	251.54	268.90	272.78	253.03	213.85
	± S.D.	56.46	92.65	105.12	91.32	65.75	56.22	57.36	66.87	60.91	50.49

血漿中濃度 (ng/mL)					
6	8	12	15	24	36
205.81	147.90	76.71	46.43	17.84	2.68
55.24	41.80	29.81	19.22	7.64	2.26
171.63	112.10	52.71	33.33	13.45	1.71
44.61	31.07	15.79	11.73	5.30	2.10

(n = 65)

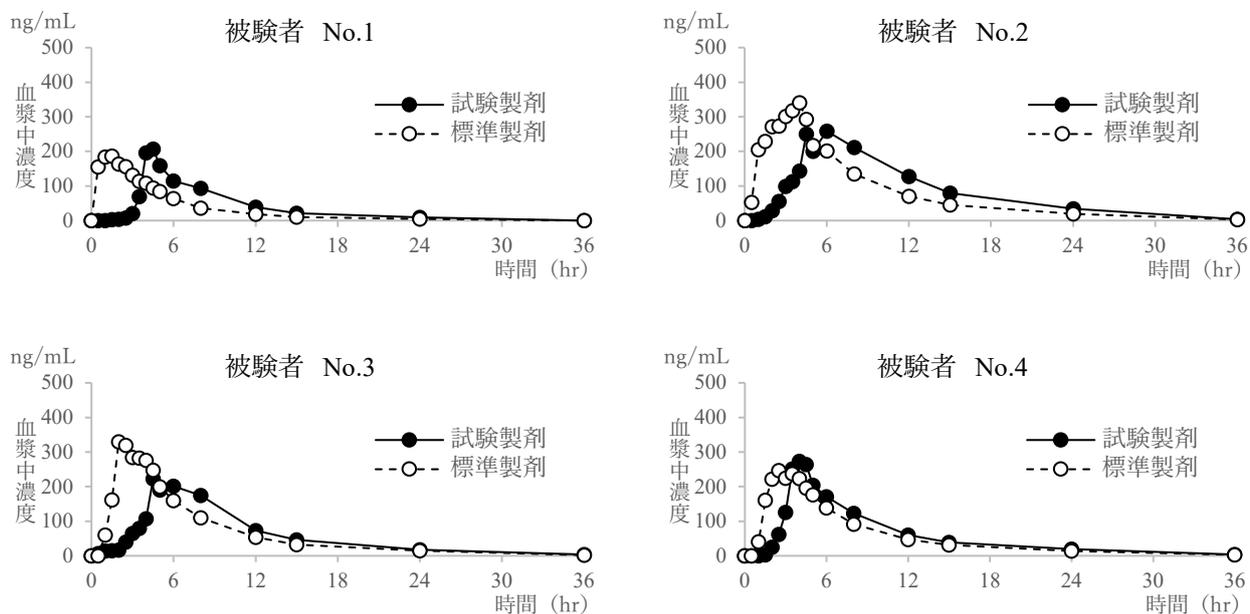
Table 3 分散分析の結果

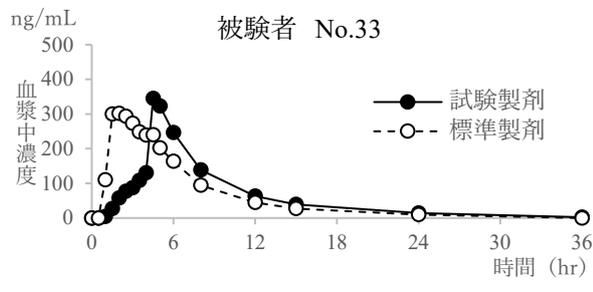
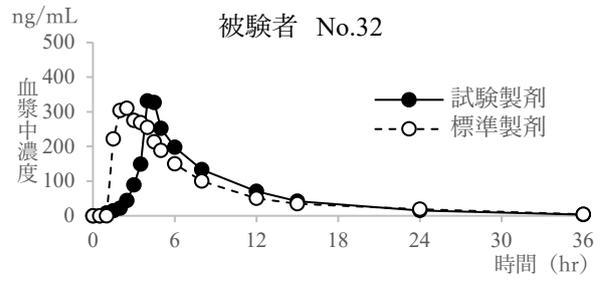
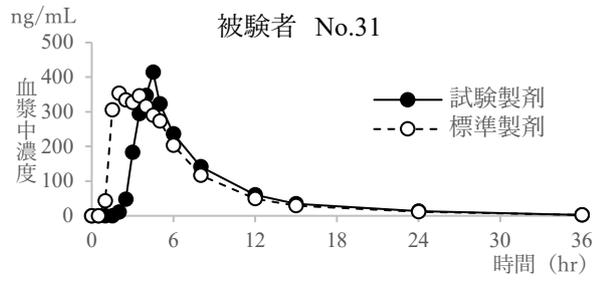
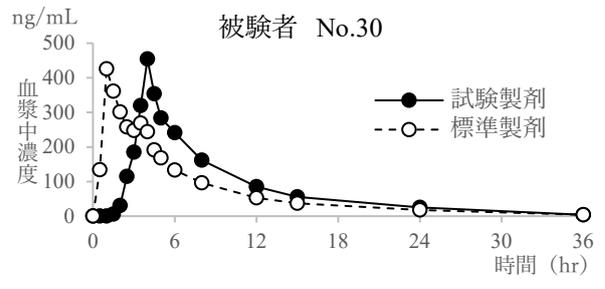
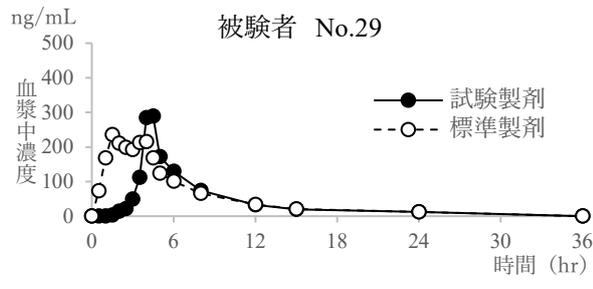
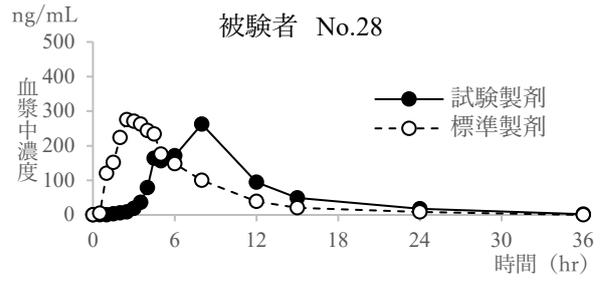
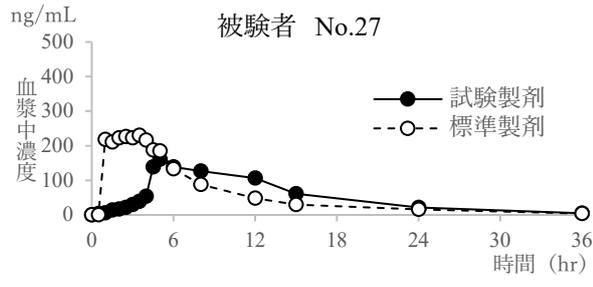
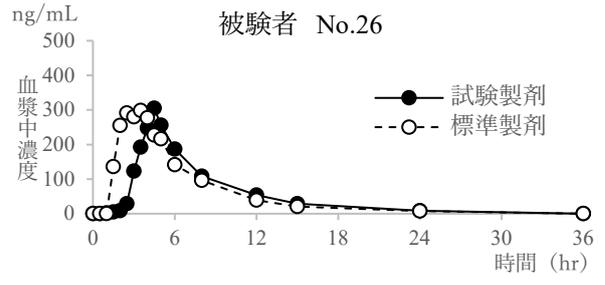
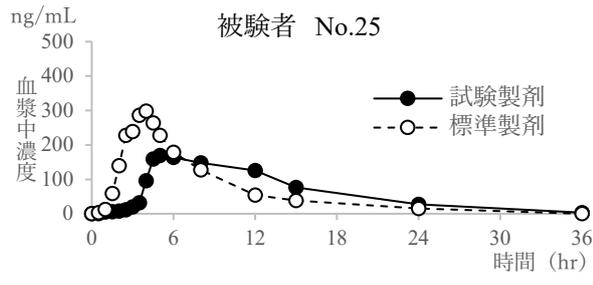
パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
AUC _t	被験者間変動						
	群又は持込効果	1	0.000365	0.000365	0.0266	0.8711	有意差無
	被験者/群	63	0.867129	0.013764	13.9283	0.0000	
	被験者内変動						
	薬剤	1	0.000520	0.000520	0.5264	0.4708	
時期	1	0.001086	0.001086	1.0990	0.2985		
	残差	63	0.062257	0.000988			
C _{max}	被験者間変動						
	群又は持込効果	1	0.001808	0.001808	0.131	0.7186	有意差無
	被験者/群	63	0.869362	0.013799	2.6172	0.0001	
	被験者内変動						
	薬剤	1	0.019486	0.019486	3.6956	0.0591	
時期	1	0.000188	0.000188	0.0356	0.8509		
	残差	63	0.332177	0.005273			

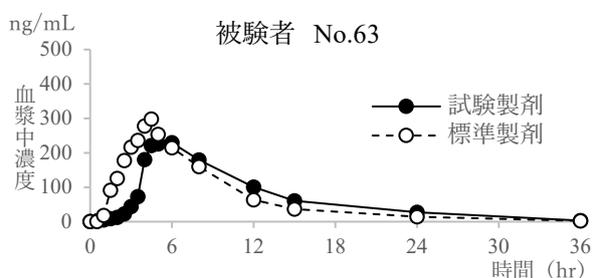
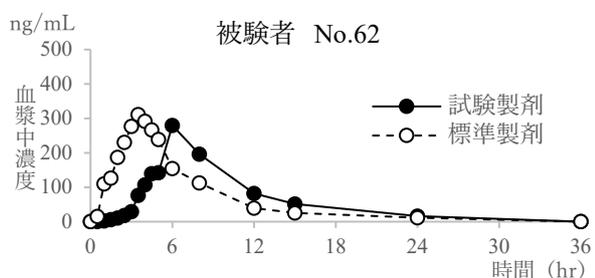
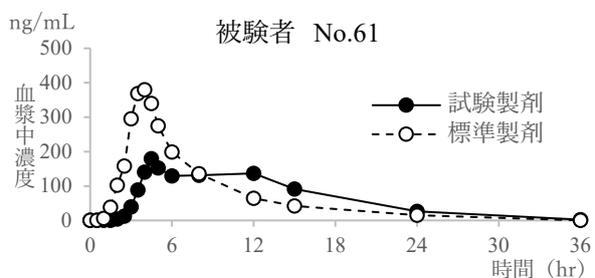
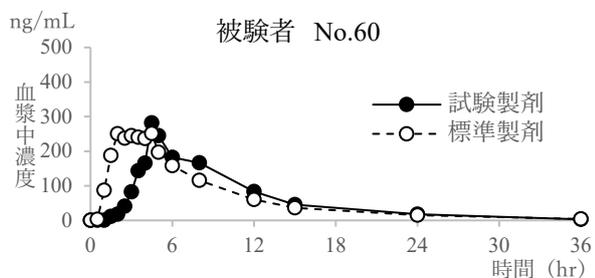
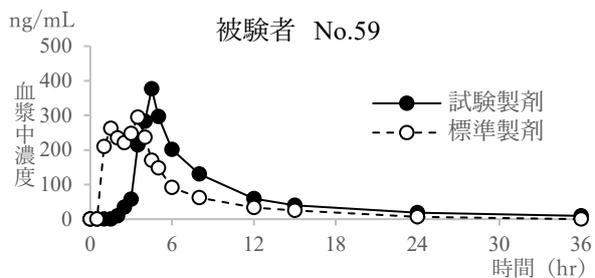
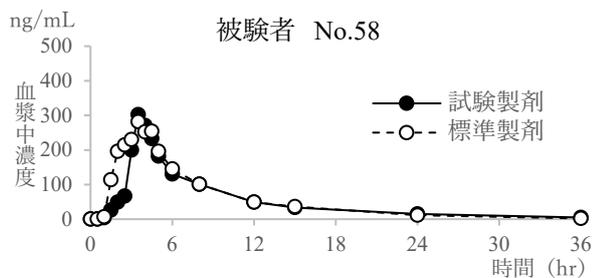
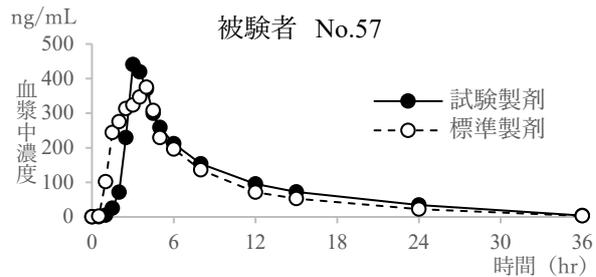
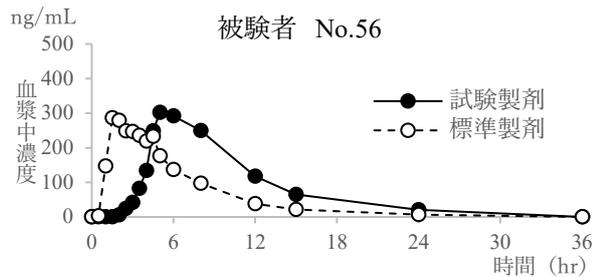
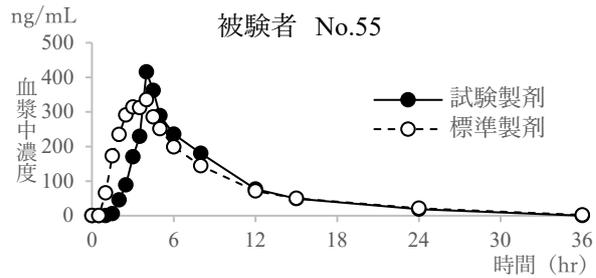
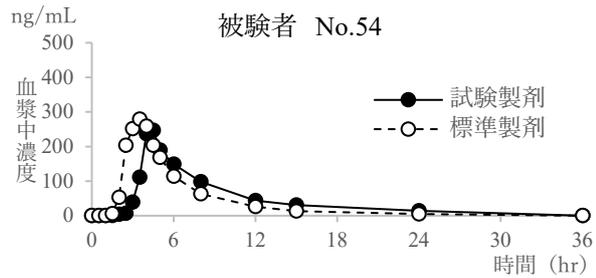
Table 4 リバーロキサバン OD錠 15mg「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間及び対数値の平均値の差

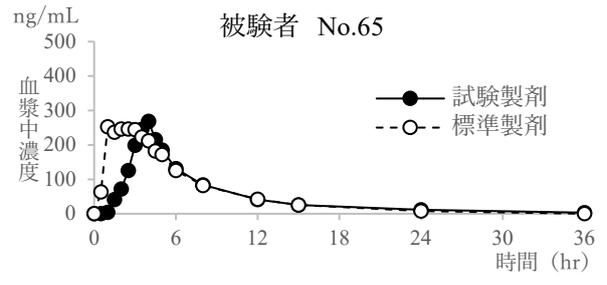
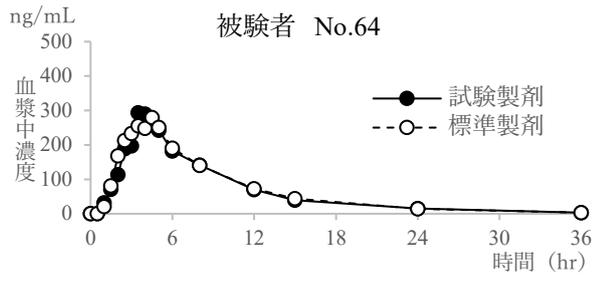
項目	AUC _t	C _{max}
試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.970)~log(1.012)	log(0.900)~log(0.993)
試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差	log(0.991)	log(0.945)

Fig. 2 各被験者における血漿中濃度推移（試験製剤先行群）









リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」の生物学的同等性試験（水あり投与）

ーバイオアベイラビリティの比較ー

辰巳化学株式会社

はじめに

リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」とイグザレルト錠 15mgの生物学的同等性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾（以下、「同等性試験ガイドライン」という）に従い、日本人健康成人男子を対象として、食後に経口投与し、血漿中のリバーロキサバンの濃度推移から両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。

I. 試験方法

1. 治験薬

試験製剤としてリバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」（以下、「試験製剤」という）を、標準製剤としてイグザレルト錠 15mg（以下、「標準製剤」という）を用いた。

2. 被験者

健康な成人男子志望者の中から、事前の健康診断および臨床検査において臨床的に問題がないと判断された30名を被験者とした。

3. 試験計画

試験は2群2期のラテン方格法により行い、休薬期間は7日間以上とした。また被験者30名は15名ずつの2群に無作為に割り付けた。

試験製剤と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠水とともに、健康成人男子に食後単回経口投与した。

4. 血漿中濃度測定対象物および測定方法

リバーロキサバンを測定対象として LC/MS/MS 法により測定した。

なお、定量限界 (2.00 ng/mL) 未満の測定値は「0.00」として解析した。

5. データ解析

生物学的同等性を検討する比較項目として、 AUC_t および C_{max} を用いた。 AUC_t は台形法により、 C_{max} は血漿中リバーロキサバン濃度の最高実測値とし算出し、統計解析を行った。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

リバーロキサバン製剤については、一般的な薬物以上に安全性に懸念がある製剤であることから、標準製剤との生物学的同等性評価をより慎重かつ厳密に保証するため、対数値の平均値の差についても許容域を設定した。

なお、3例の中止・脱落例が発生したため、27例を解析対象とした。

II. 結果

1. 薬物濃度および薬物動態

薬物動態パラメータについては Table 1 に、試験製剤と標準製剤投与後の平均血漿中濃度の時間的推移を Fig 1 および Table 2 に、各被験者における血漿中濃度推移を Fig 2 および Fig 3 に示した。

2. バイオアベイラビリティの比較

試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータにおける分散分析の結果を Table 3 に示した。また、得られた AUC_t および C_{max} について試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間及び対数値の平均値の差を Table 4 に示した。

3. 安全性

本治験において試験製剤を投与された29例に副作用と判断された有害事象は認められなかった、標準製剤を投与された29例中1例に副作用と判断された有害事象が1件認められた。

また、死亡、その他の重篤な有害事象が認められなかったことから、安全性に問題はないと判断された。

III. 考察

健康成人男子27名を対象とし、リバーロキサバン OD 錠 15mg「TCK」とイグザレルト錠 15mg を2剤2期のクロスオーバー法で経口投与し、経時的な血漿中濃度から求めた AUC_t および C_{max} について両製剤のバイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。

AUC_t および C_{max} の試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、同等性試験ガイドラインにて規定されている $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：別紙（令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号）

Fig. 1 平均血漿中濃度推移

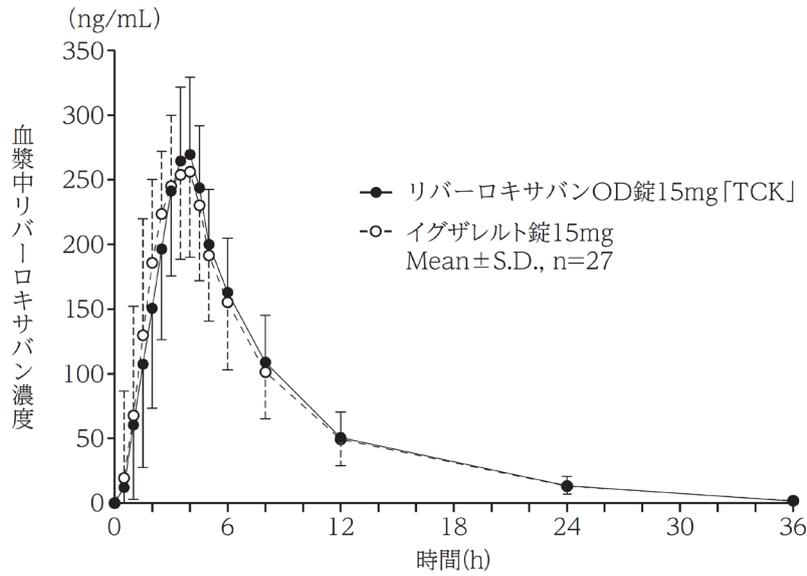


Table 1 リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」と標準製剤の AUC_t、C_{max}、T_{max} および T_{1/2}

薬剤名	AUC _t (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	2068.48 ± 516.87	278.15 ± 56.81	3.74 ± 0.49	5.15 ± 0.81
標準製剤 (錠剤、15mg)	2047.87 ± 520.71	283.36 ± 59.69	3.07 ± 1.06	5.46 ± 1.31

(平均値 ± S.D., n=27)

Table 2 リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」 および標準製剤の平均血漿中濃度

薬剤名		血漿中濃度 (ng/mL)									
		0.5(hr)	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
リバーロキサバン OD 錠 15mg 「TCK」	平均値	12.04	60.47	107.28	150.71	196.49	241.40	264.36	269.47	243.79	200.00
	± S.D.	22.85	57.67	79.66	77.31	70.13	65.78	57.19	59.91	48.04	42.59
標準製剤 (錠剤、15mg)	平均値	19.34	67.69	129.78	185.87	223.55	245.12	253.79	256.13	230.28	191.56
	± S.D.	67.15	84.38	90.19	64.29	48.51	54.79	65.25	66.18	58.39	50.90

血漿中濃度 (ng/mL)				
6	8	12	24	36
162.91	108.92	50.72	13.32	1.47
42.06	36.30	19.82	7.22	1.85
155.25	101.38	49.21	13.16	1.64
52.20	36.09	20.30	6.66	2.43

(n=27)

Table 3 分散分析の結果

パラメータ	変動要因	自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	
AUC _t	被験者間変動	1	0.000005	0.000005	0.0003	0.9874	有意差無
	群又は持込効果	25	0.500552	0.020022	20.4941	0.0000	
	被験者内変動	1	0.000202	0.000202	0.2071	0.6530	
	薬剤	1	0.000450	0.000450	0.4609	0.5035	
	残差	25	0.024424	0.000977			
C _{max}	被験者間変動	1	0.000450	0.000450	0.0372	0.8486	有意差無
	群又は持込効果	25	0.302311	0.012092	4.0690	0.0004	
	被験者内変動	1	0.000915	0.000915	0.3078	0.5840	
	薬剤	1	0.005602	0.005602	1.8850	0.1820	
	残差	25	0.074296	0.002972			

Table 4 リバーロキサバン OD錠 15mg「TCK」と標準剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間及び対数値の平均値の差

項目	AUC _t	C _{max}
試験剤と標準剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.976)~log(1.043)	log(0.926)~log(1.040)
試験剤と標準剤の対数値の平均値の差	log(1.009)	log(0.981)

Fig. 2 各被験者における血漿中濃度推移（試験剤先行群）

