

原 著

リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」の 薬力学的および薬物動態学的同等性評価

國 重 英 之¹
新 開 規 弘²
中 川 秀 稔²

要 旨

ジェネリック医薬品として開発中のリバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」と先発医薬品との生物学的同等性を検証するため、ラットAVシャントモデルを用いた薬力学的試験ならびに、健康成人を対象とした生物学的同等性試験を実施した。

薬力学的試験は、麻酔下ラットの頸動脈と頸静脈をPEチューブで接続し、チューブ内に固定した絹糸の血栓重量を指標に行った。

1および3mg/kgの先発医薬品投与群の血栓重量は、それぞれ 35.8 ± 1.6 mgおよび 29.2 ± 1.4 mgとなり、注射用水投与群に比して有意に低値を示した。1および3mg/kgのリバーロキサバンOD錠「ニプロ」投与群の血栓重量は、それぞれ 34.5 ± 3.4 mgおよび 28.2 ± 1.8 mgとなり、先発医薬品と同程度の血栓重量であった。

生物学的同等性試験は、健康成人男子を対象に2剤2期のクロスオーバー法を用いて行った。リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」は口腔内崩壊錠であるため、生物学的同等性試験は、「絶食-水あり投与試験」および「絶食-水なし投与試験」を実施した。いずれの試験においても両製剤の薬物動態パラメータ（CmaxおよびAUCt）の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、かつ平均値の差は $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。以上の結果、リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」と先発医薬品は、治療学的に同等であると判断された。

1：医療法人社団翔嶺館新札幌聖陵ホスピタル 2：ニプロ株式会社 医薬品研究所

責任著者連絡先：ニプロ株式会社 医薬品研究所 新開規弘

〒344-0057 埼玉県春日部市南栄町7-2

Tel：048-760-5530 Fax：050-3852-3536 E-mail：shinkai-norihiro@nipro.co.jp

はじめに

リバーロキサバンは、外因系および内因系血液凝固カスケードの合流点に位置する活性化血液凝固第Ⅹ因子を選択的に阻害し、プロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制することで強力に血栓形成を抑制するとされる。本邦では、リバーロキサバン製剤として、イグザレルト[®]錠10mgおよび15mgが2012年4月に、イグザレルト[®]細粒分包10mgおよび15mgが2015年12月に、イグザレルト[®]OD錠10mgおよび15mgが2021年1月に、イグザレルト[®]ドライシロップ小児用51.7mgおよび103.4mgが2021年7月にいずれもバイエル薬品株式会社から発売されている。さらに、2022年10月には、下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制を適応症としてイグザレルト[®]錠2.5mgが発売されている。リバーロキサバン製剤は世界130カ国以上で承認されているが、本剤が狭い治療域（narrow therapeutic index：NTI）を特徴とする薬剤であることから、各国でのジェネリック医薬品開発は、厳格な判定基準が設けられている¹⁾。

リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」は、1錠中にリバーロキサバン10mgを含有する口腔内崩壊錠（OD錠）であり、イグザレルト錠10mgのジェネリック医薬品としてニプロ株式会社により開発された。今回、イグザレルトOD錠10mgとリバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」の治療学的な同等性を検証するためラットAVシャントモデルを用いた血栓形成抑制効果に関して薬力学的な比較試験を行うとともに、イグザレルト錠10mgとリバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾および「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」³⁾に従い、生物学的同等性試験を行った。なお、リバーロキサバンの臨床試験で有効性

および安全性を確認した製剤はイグザレルト錠10mgであることから標準製剤として採用することとした。また、リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」は口腔内崩壊錠であるため、生物学的同等性試験は、「絶食-水あり投与試験」および「絶食-水なし投与試験」を実施した。

I 材料と方法

1. ラットAVシャントモデルを用いた血栓形成抑制試験

1) 動物

9週齢のSD系雄性ラット（日本エスエルシー株式会社）を入手し、温度22.5～24.5℃、湿度48.8～66.4%、換気回数15～25回/時間、照明時間12時間/日（7～19時）の条件で飼育した。固形飼料MF（オリエンタル酵母工業株式会社）および水道水を自由摂取させ、7日間の検疫・馴化期間の後、実験に用いた。なお、本実験は、実施施設である日精バイリス株式会社の動物実験委員会により審議され、承認を得て実施された（承認番号：2022-142）。

2) 群構成

試験物質群として、1および3mg/kgのリバーロキサバンOD錠「ニプロ」投与群ならびに1および3mg/kgのイグザレルトOD錠投与群を設定した。また、対照物質群として、注射用水投与群を設けた。

3) 試験物質の調製および投与方法

リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」およびイグザレルトOD錠10mgの3錠（30mg）を、それぞれ乳鉢で破碎しながら注射用水を加えて懸濁後、全量50mLとなるようメスアップし、0.6mg/mLの懸濁液を調製した（3mg/kgリバーロキサバンOD錠「ニプロ」投与群、3mg/kgイグザレルトOD錠投与群）。同様にして、各製剤の1錠（10mg）を用いて、0.2mg/mLの懸濁液を調製した（1mg/kgリバーロキサバンOD錠「ニプロ」投与群、1mg/kgイ

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
名称	リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」	イグザレト錠10mg
製造会社名	ニプロ株式会社	バイエル薬品株式会社
成分・含量	1錠中にリバーロキサバン10mgを含有する	1錠中にリバーロキサバン10mgを含有する
剤形	口腔内崩壊錠	フィルムコーティング錠

グザレトOD錠投与群)。いずれの試験物質も5mL/kgの投与容量で強制経口投与した。

4) AVシャント用カテーテル作製および血栓形成抑制試験法

ラットAVシャントカテーテルモデルは、以前の報告を改変して行った⁴⁾。具体的には、長さ8cmのポリエチレン製チューブ（ヒビキポリエチレン細管7号）内に6.5cmの絹糸（縫合糸1-0号、松田医科工業株式会社）を通し、チューブの両端にポリエチレン製チューブ（ヒビキポリエチレン細管5号）を挿入した。一端において挿入の際、チューブ同士の隙間に絹糸の端0.5cmを挟み込むことにより絹糸を固定し、チューブ内腔での絹糸の長さが6cmとなるようにした。さらに各5号チューブの他端に長さ12.5cmのポリエチレン製チューブ（ヒビキポリエチレン細管3号）を接続し、シャント用カテーテルを作製した。接続部には、血液が漏れないようパラフィルムを巻き、動静脈に挿入する直前に、カテーテル内に生理食塩液を満たした。

試験物質を経口投与し、その約30分後からイソフルラン吸入麻酔を開始した。左頸静脈および右頸動脈を剥離し、絹糸を固定していない側のAVシャント用カテーテルの一端を左頸静脈に、もう一端を右頸動脈に挿入・結紮し、経口投与60分後から血液灌流を開始した。15分間の灌流後に絹糸を通した部分を含むカテーテルを切り離した。絹糸を慎重にチューブから取り出し、血液を濾紙で除いて残った湿重量を測定し、同じ長さの絹糸3本

の平均重量の差を求め、血栓重量とした。

5) 統計解析

ラットAVシャントモデルを用いた血栓形成抑制試験は、群ごとの血栓重量を平均値±標準誤差で示した。各群の血栓重量に関し、Tukey-Kramerの多重比較検定を実施し、危険率5%未満を有意差ありと判断した。なお、統計解析にはJMP[®] version 17 (JMP Statistical Discovery LLC.)を用いた。

2. 健康成人を対象とした生物学的同等性試験

本治験の実施に際しては「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」⁵⁾ (GCP) に則り、治験審査委員会承認を得た治験実施計画書を遵守した。「絶食-水あり投与試験」および「絶食-水なし投与試験」は、2021年12月から2022年1月に、医療法人社団翔嶺館新札幌聖陵ホスピタルにて実施された。

1) 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2) 被験者

本治験では、あらかじめ治験の目的、治験の方法、予期される危険性等を十分に説明し、文書による同意が得られた、20歳以上45歳以下の日本人健康成人男子を対象とした。

第I期治験薬投与前30日以内にスクリーニング検査を実施し、薬物アレルギーや薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師または治験分担医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。

表2 治験デザイン

試験名	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
絶食-水あり投与試験	20名	試験製剤	第Ⅰ期投与日から 7日間以上	標準製剤
	20名	標準製剤		試験製剤
絶食-水なし投与試験	20名	試験製剤	第Ⅰ期投与日から 7日間以上	標準製剤
	20名	標準製剤		試験製剤

3) 治験デザインおよび投与方法

「絶食-水あり投与試験」および「絶食-水なし投与試験」とともに、40名の被験者を無作為に2群に割り付け、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いて実施した。

「絶食-水あり投与試験」では、治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、第Ⅰ期、第Ⅱ期ともに、リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」(以下、試験製剤)1錠またはイグザレルト錠10mg(以下、標準製剤)1錠を、10時間以上絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とし、投与前1時間から投与後4時間までは絶飲とした。休薬期間は、第Ⅰ期投与日から7日間以上(投与日を含む)とした(表2)。

「絶食-水なし投与試験」では、治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、第Ⅰ期、第Ⅱ期ともに、試験製剤は1錠を、10時間以上絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに1分以内に単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とし、投与前1時間から投与後4時間までは絶飲とした。

標準製剤は1錠を、10時間以上絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とし、投与前1時間から投与後4時間までは絶飲とした。休薬期間は、第Ⅰ期投与日から7日間以上(投与日を含む)とした(表2)。

4) 被験者の管理

両試験ともに、第Ⅰ期および第Ⅱ期の治験薬投与前日(入院日)夕方から治験薬投与後48時間の検査終了時まで実施医療機関(医療法人社団翔嶺館新札幌聖陵ホスピタル)に入院させ、管理した。入院期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物および嗜好品の摂取や姿勢および行動等を制限した。また、第Ⅰ期と第Ⅱ期の食事は同一メニューとした。

5) 観察・検査項目および実施時期

両試験ともに、観察・検査項目および実施時期は、第Ⅰ期、第Ⅱ期共通とした。

観察・検査項目の一覧を表3に、観察・検査の実施時期を表4に示した。

6) 血漿中薬物濃度の測定

両試験ともに、治験薬投与前、投与後0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48時間(合計16時点)の血漿中リバーロキサバン濃度をLC/MS/MS法で測定した。

7) 統計解析

生物学的同等性試験ガイドライン等に基づき、試験製剤および標準製剤それぞれにおける血漿中薬物濃度推移から、各被験者の最高血漿中濃度(C_{max})および最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)を求め、これらを生物学的同等性評価パラメータとした。C_{max}は実測値を用い、AUC_tは台形法により算出した。また、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_∞)、平均滞留時間(MRT)、消失速度定数(kel)およ

表3 観察・検査項目

項目	内容
自覚症状	自覚症状
医師の診察	問診, 聴診, 触診, 打診, 視診など
生理学的検査	体温 (腋窩), 血圧 (座位), 脈拍数 (座位), 12誘導心電図 (臥位), 身長*, 体重
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 平均赤血球容積, 平均赤血球血色素量, 平均赤血球血色素濃度, 血小板数, 白血球百分率 (好酸球, 好中球, 好塩基球, リンパ球, 単球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, A/G比, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, アミラーゼ, リパーゼ, 総コレステロール, トリグリセリド, 尿酸, BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, 血糖, HbA1c*
尿検査	定性 (糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血反応, pH)
免疫学的検査*	梅毒血清反応, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原抗体
腎機能評価	クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gaultの計算式により算出)

* : スクリーニング検査のみで実施した

び最高血漿中濃度到達時間 (tmax) を参考パラメータとして算出した。

薬物動態パラメータの算出および統計解析は, Phoenix WinNonlin 6.2 (Pharsight社製) および Microsoft Excel for Microsoft 365 (Microsoft社製) を使用した。

8) 生物学的同等性の評価

tmaxを除く全てのパラメータの値は, 対数変換後の値を用い, 以下の解析を実施した。生物学的同等性評価パラメータであるCmaxおよびAUCtについて分散分析を行うとともに, 試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間 (非対称, 最短区間) を算出した。生物学的同等性評価は, 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, かつ平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあるとき, 両製剤は生物学的に同等と判定した。また, 実験精度 (検出力および被験者数) を算出した。分散分析における有意水準は, 「群または持込効果」の要因については $\alpha = 0.10$, その他の要因については $\alpha = 0.05$ とした。

さらに, 参考パラメータとして, AUC_{∞} ,

MRT, kelおよびtmaxについても, 分散分析を行い, 同様に90%信頼区間 (非対称, 最短区間) 等を算出した。

9) 安全性の評価

治験薬が投与された際に起こる, あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (生理学的検査および臨床検査の異常変動を含む), 症状または病気を有害事象とし, 治験薬との因果関係および重篤性について判定することとした。有害事象のうち, 治験薬との因果関係が否定できないものを副作用とした。

第I期の有害事象の観察期間は第I期投与開始時から投与後48時間までとし, 第II期の有害事象の観察期間は第II期投与開始時から投与後48時間までとした。

II 結果

1. ラットAVシャントモデルを用いた血栓形成抑制試験

ラットAVシャントモデルで誘発される血栓に対するリバーロキサパンOD錠「ニプロ」およびイグザレルトOD錠の影響を図1に示

表4 観察・検査・検査の実施時期

治験の実施期間	スクリーニング検査	前日(夕方)	投与日(1日目)												投与前	投与翌日(2日目)	投与翌々日(3日目)						
			9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	14:00	15:00				17:00	19:00	21:00			
時刻		入院	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	9:00	9:00	9:00	退院		
経過時間 (hr)	通院																					48	
治験薬投与			●																				
入院期間			←																				
食事		●										●								●			●
医師の診察	●								●														●
自覚症状			←																				
生理学的検査 (身長・体重)	●																						● (体重)
生理学的検査 (体温・血圧・脈拍数)	●								●														●
生理学的検査 (12誘導心電図)	●																						●
臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 腎機能評価)	●																						●
臨床検査 (免疫学的検査)	●																						
薬物濃度測定用採血			●																				●

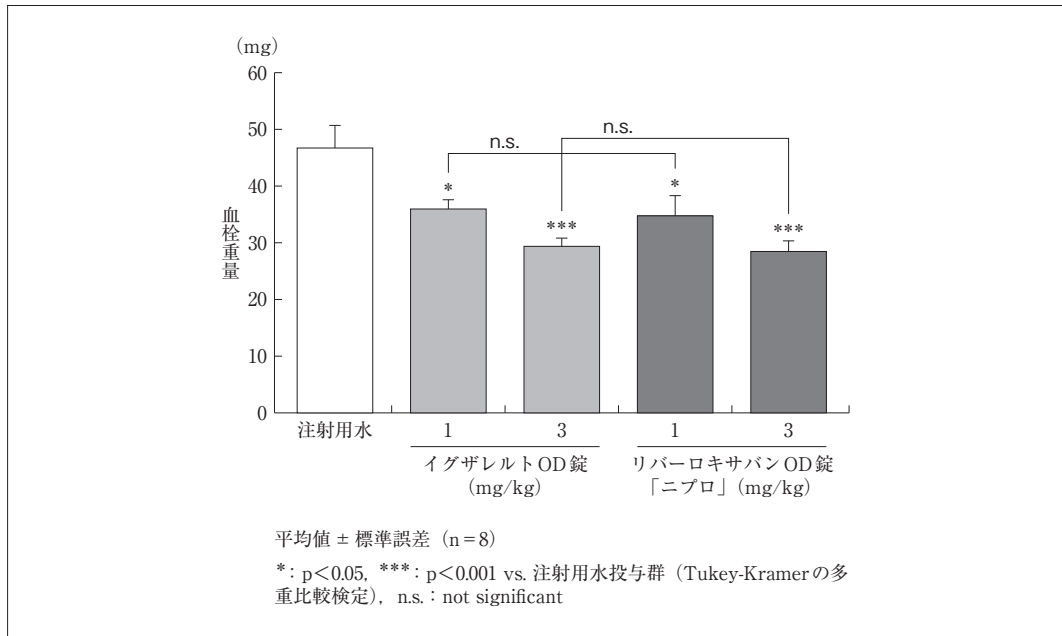


図1 ラット AV シャントモデルを用いた血栓形成抑制試験

す。対照とした注射用水投与群の血栓重量は、 46.6 ± 3.9 mgであった。1および3mg/kgのイグザレトOD錠投与群の血栓重量は、それぞれ 35.8 ± 1.6 mgおよび 29.2 ± 1.4 mg、リバーロキサバンOD錠「ニプロ」投与群の血栓重量は、それぞれ 34.5 ± 3.4 mgおよび 28.2 ± 1.8 mgとなり、いずれも注射用水投与群と比較して有意に低値を示した。リバーロキサバンOD錠「ニプロ」投与群における血栓重量は、いずれの投与量においてもイグザレトOD錠投与群との間で有意な差は認められず、同程度の値を示した。

2. 健康成人を対象とした生物学的同等性試験

1) 絶食-水あり投与試験

(1)解析した被験者数

第Ⅱ期入院前に同意撤回のため1名が中止・脱落となった。中止・脱落した被験者1名を除く、第Ⅱ期を完了した被験者39名の薬物濃度の測定結果を有効性(生物学的同等性)の評価データとして採用し、統計解析を実施した。なお、安全性の評価は投与した全被験

者を対象とした。被験者の年齢は 28.8 ± 7.4 歳(平均値±標準偏差、以下同)、身長は 171.4 ± 4.5 cm、体重は 64.1 ± 5.9 kg、BMIは 21.8 ± 1.7 であった。

(2)血漿中薬物濃度と薬物動態パラメータ

本試験における試験製剤投与時および標準製剤投与時の血漿中薬物濃度の平均値の推移を図2に示す。また、各薬物動態パラメータについて、試験製剤、標準製剤それぞれの平均値および標準偏差、試験製剤と標準製剤の平均値の差およびその90%信頼区間を表5に示す。被験者ごとの血漿中薬物濃度推移を図3に示す。

(3)生物学的同等性

試験製剤と標準製剤のlog Cmaxおよびlog AUCtの平均値の差の90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.926) \sim \log(1.073)$ および $\log(0.934) \sim \log(1.068)$ と生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、かつ平均値の差がそれぞれ $\log(0.997)$ および $\log(0.998)$ と $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内で

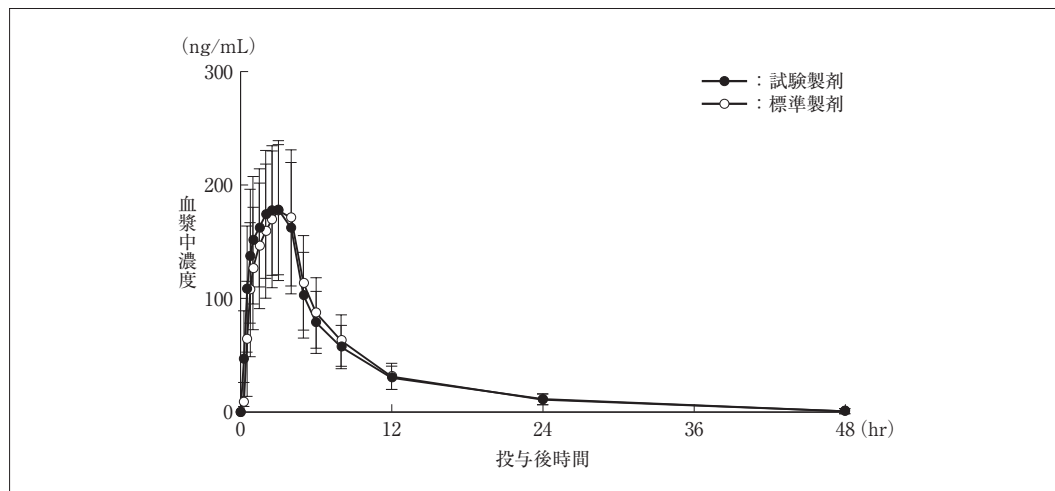


図2 血漿中薬物濃度の平均値の推移（絶食-水あり投与試験）（n=39, 平均値±標準偏差）

表5 薬物動態パラメータの解析結果（絶食-水あり投与試験）

薬物動態パラメータ		試験製剤*	標準製剤*	平均値の差	平均値の差の 90%信頼区間
生物学的 同等性評価 パラメータ	Cmax (ng/mL)	208.17 ± 55.26	208.29 ± 54.18	log(0.997)	log(0.926) ~ log(1.073)
	AUCt (ng · hr/mL)	1540.42 ± 381.42	1543.58 ± 405.25	log(0.998)	log(0.934) ~ log(1.068)
参考 パラメータ	AUC∞ (ng · hr/mL)	1540.16 ± 382.54	1545.09 ± 411.40	log(0.998)	log(0.933) ~ log(1.067)
	MRT (hr)	7.09 ± 2.11	7.60 ± 2.00	log(0.931)	log(0.868) ~ log(1.000)
	kel (hr ⁻¹)	0.107118 ± 0.035518	0.106372 ± 0.036759	log(1.004)	log(0.890) ~ log(1.132)
	tmax (hr)	1.97 ± 0.98	2.35 ± 1.20	-0.165	-0.317 ~ -0.013

* : 平均値 ± 標準偏差

あったことから、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（表5）。

(4)安全性

本試験において認められた有害事象および副作用の要約を表6に、有害事象の一覧表を表7に示す。本試験において、試験製剤で認められた有害事象は1件（1名）、標準製剤で認められた有害事象は2件（1名）であり、有

害事象の件数に大きな差は認められなかった。また、いずれも重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。発現した有害事象の内訳は、試験製剤で「白血球数減少」が1名、標準製剤で「アミラーゼ上昇」が1名、「リパーゼ上昇」が1名であった。これらはいずれも治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

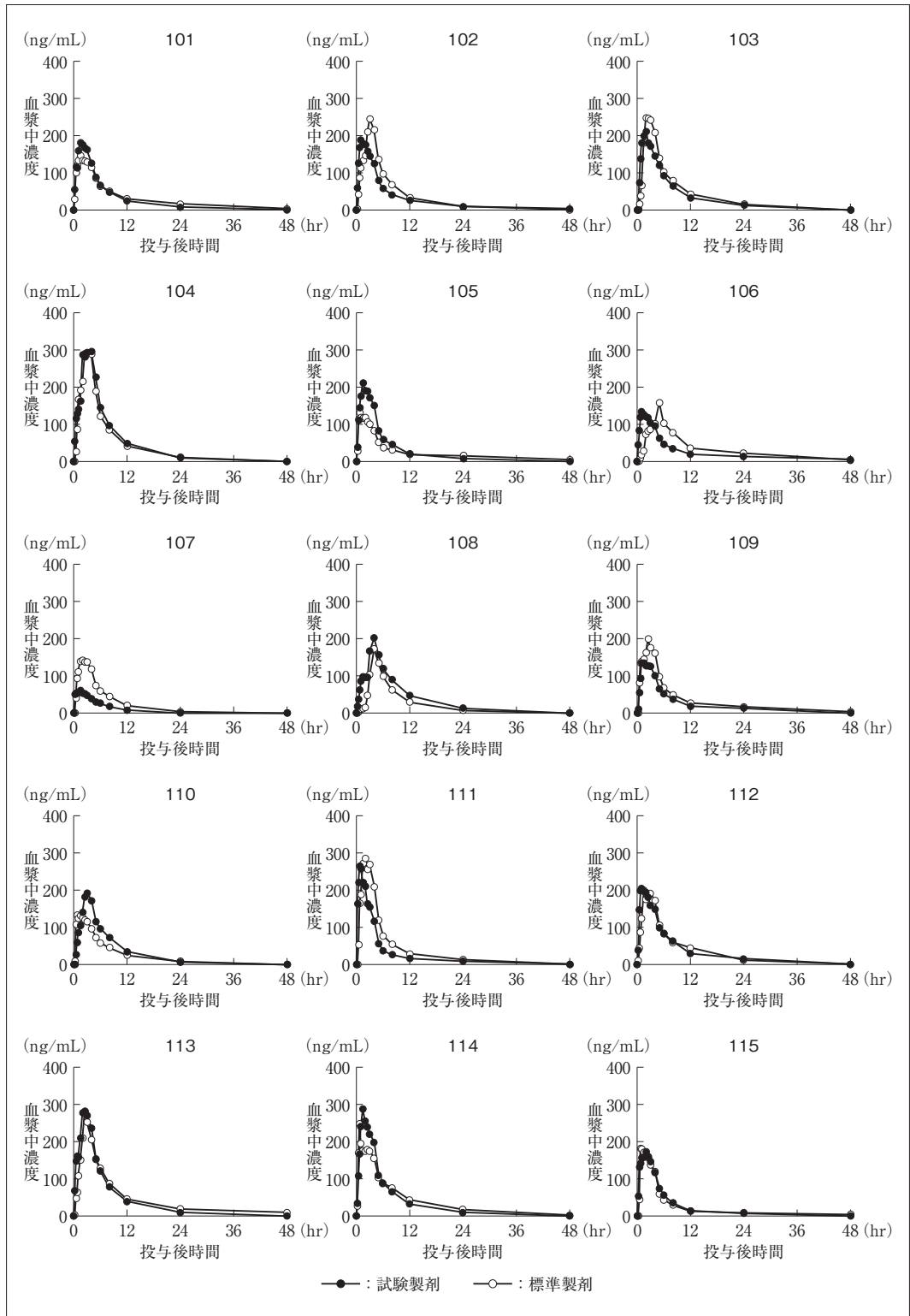


図3-(1) 各被験者の血漿中薬物濃度推移（絶食・水あり投与試験）（被験者識別番号101～115）

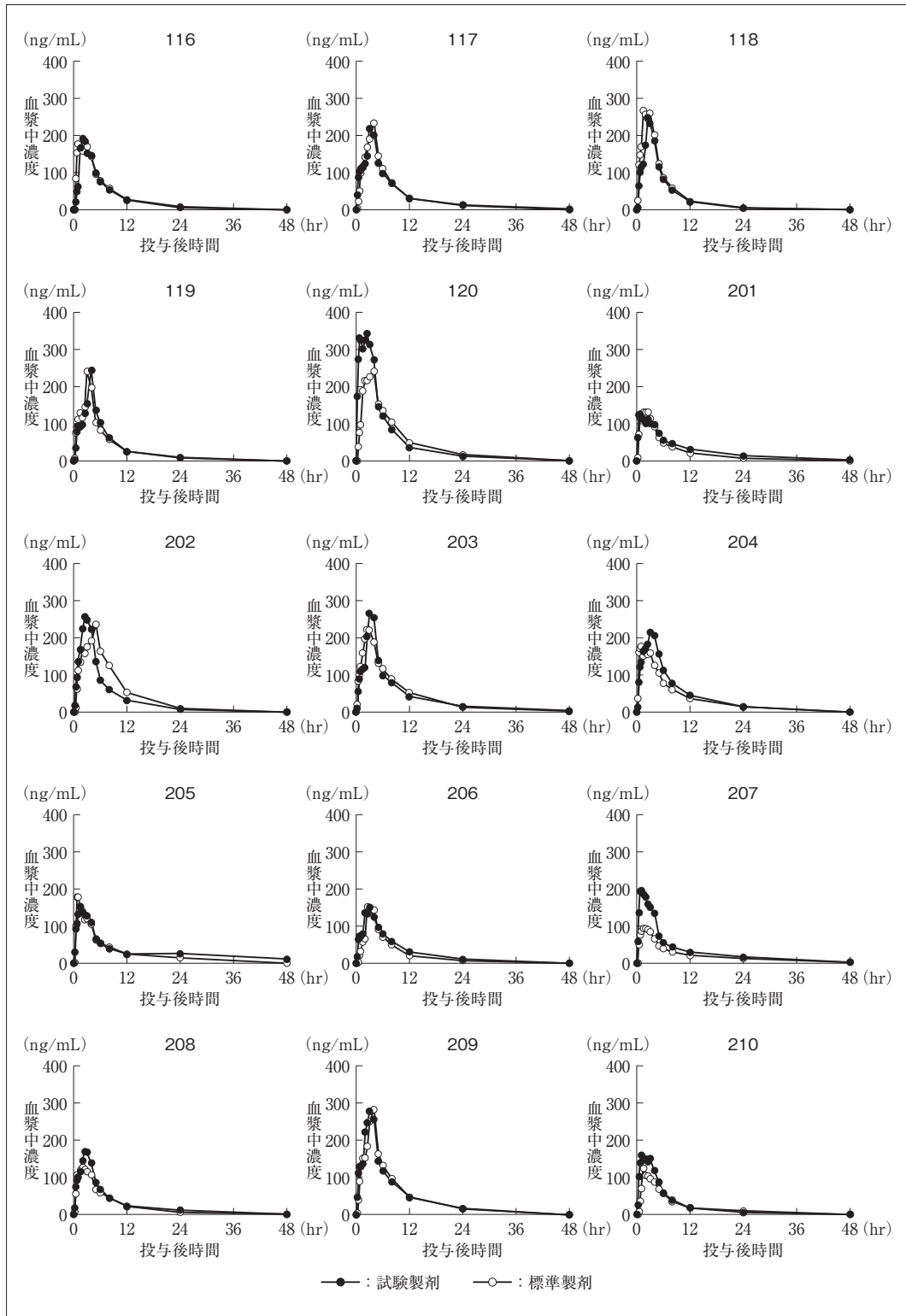


図3-(2) 各被験者の血漿中薬物濃度推移 (絶食・水あり投与試験) (被験者識別番号116~120, 201~210)

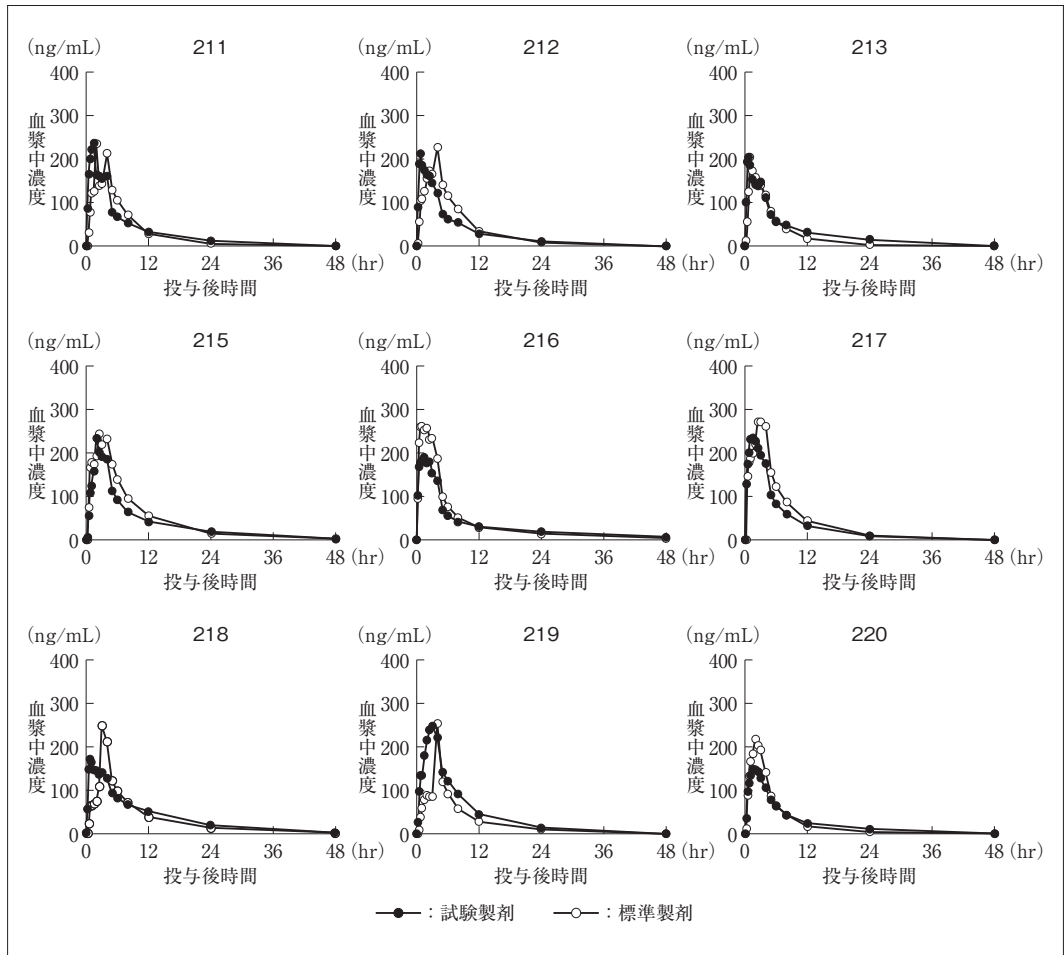


図3-(3) 各被験者の血漿中薬物濃度推移（絶食-水あり投与試験）（被験者識別番号211～213, 215～220）

表6 有害事象・副作用の要約（絶食-水あり投与試験）

	試験製剤 (n=39)			標準製剤 (n=40)		
	被験者数 (名)	発現率* (%)	発現件数 (件)	被験者数 (名)	発現率* (%)	発現件数 (件)
有害事象	1	2.56	1	1	2.50	2
副作用	1	2.56	1	1	2.50	2

* : 発現率 (%) = (発現被験者数/n) × 100

表7 有害事象の一覧表（絶食-水あり投与試験）

被験者識別番号	投与薬剤	事象名	程度	転帰	治験薬との因果関係
107	標準製剤	アミラーゼ上昇	軽度	消失	否定できない
		リパーゼ上昇	軽度	消失	否定できない
211	試験製剤	白血球数減少	中等度	消失	否定できない

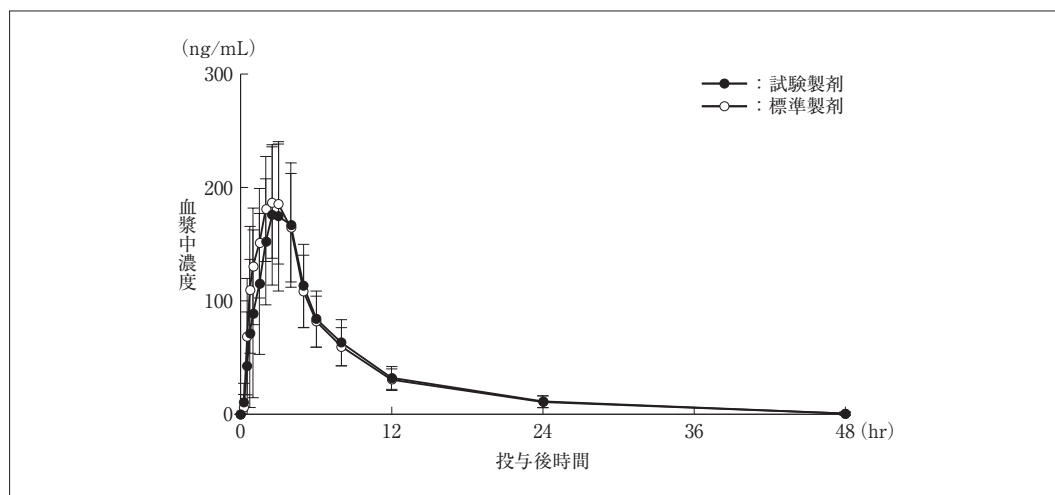


図4 血漿中薬物濃度の平均値の推移（絶食-水なし投与試験）（n=32, 平均値±標準偏差）

2) 絶食-水なし投与試験

(1) 解析した被験者数

計画した被験者40名に対し、COVID-19の影響により計画した被験者数を満たすことができず36名が第Ⅰ期に入院した。入院した36名のうち投与前に同意撤回した1名を除く35名が第Ⅰ期に参加した。第Ⅰ期治験薬投与後に同意撤回のため1名が、第Ⅰ期退院後（休業期間）に同意撤回のため1名が、第Ⅱ期治験薬投与後に「その他」のため1名が中止・脱落となった。中止・脱落した被験者3名を除く、第Ⅱ期を完了した被験者32名の薬物濃度の測定結果を有効性（生物学的同等性）の評価データとして採用し、統計解析を実施した。なお、安全性の評価は投与した全被験者を対象とした。被験者の年齢は 30.1 ± 9.1 歳（平均値±標準偏差、以下同）、身長は $174.5 \pm$

7.1 cm、体重は 67.2 ± 6.3 kg、BMIは 22.0 ± 2.0 であった。

(2) 血漿中薬物濃度と薬物動態パラメータ

本試験における試験製剤投与時および標準製剤投与時の血漿中薬物濃度の平均値の推移を図4に示す。また、各薬物動態パラメータについて、試験製剤、標準製剤それぞれの平均値および標準偏差、試験製剤と標準製剤の平均値の差およびその90%信頼区間を表8に示す。被験者ごとの血漿中薬物濃度推移を図5に示す。

(3) 生物学的同等性

試験製剤と標準製剤のlog Cmaxおよびlog AUCtの平均値の差の90%信頼区間はそれぞれ $\log(0.913) \sim \log(1.039)$ および $\log(0.940) \sim \log(1.007)$ と生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、かつ

表8 薬物動態パラメータの解析結果（絶食-水なし投与試験）

薬物動態パラメータ		試験製剤*	標準製剤*	平均値の差	平均値の差の90%信頼区間
生物学的同等性評価パラメータ	Cmax (ng/mL)	200.28 ± 57.84	203.51 ± 48.55	log(0.974)	log(0.913) ~ log(1.039)
	AUCt (ng · hr/mL)	1474.49 ± 356.91	1513.92 ± 357.71	log(0.973)	log(0.940) ~ log(1.007)
参考パラメータ	AUC _∞ (ng · hr/mL)	1460.56 ± 342.02	1505.15 ± 357.96	log(0.971)	log(0.939) ~ log(1.004)
	MRT (hr)	7.41 ± 1.80	6.90 ± 1.49	log(1.068)	log(0.997) ~ log(1.144)
	kel (hr ⁻¹)	0.112583 ± 0.033550	0.110572 ± 0.031599	log(1.015)	log(0.915) ~ log(1.125)
	tmax (hr)	2.30 ± 1.00	2.23 ± 0.95	0.031	-0.123 ~ 0.186

*：平均値 ± 標準偏差

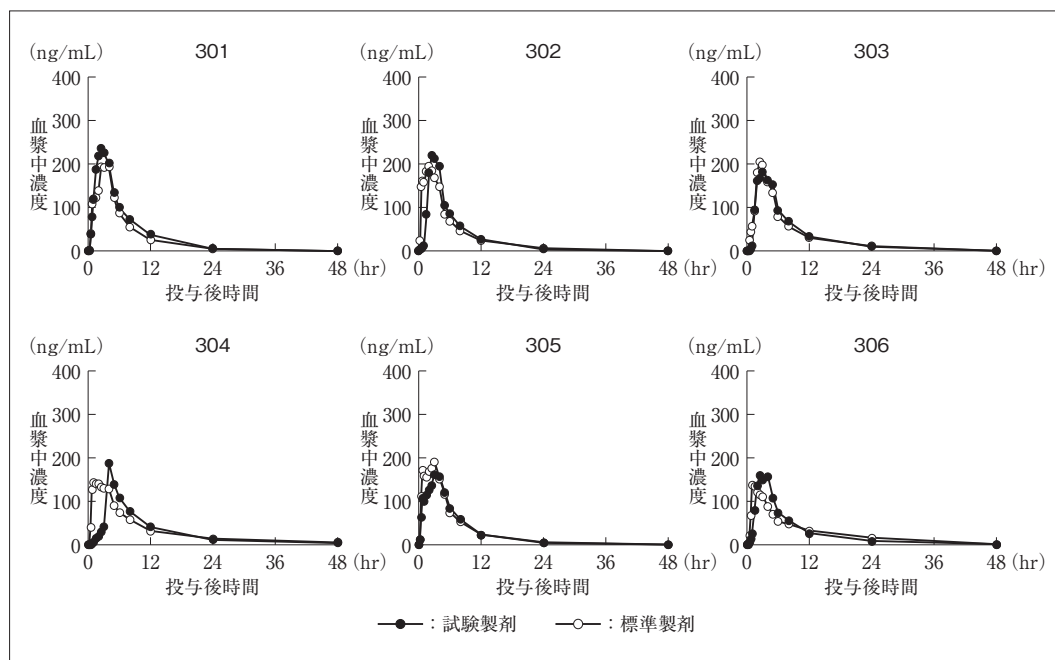


図5-(1) 各被験者の血漿中薬物濃度推移（絶食-水なし投与試験）（被験者識別番号301～306）

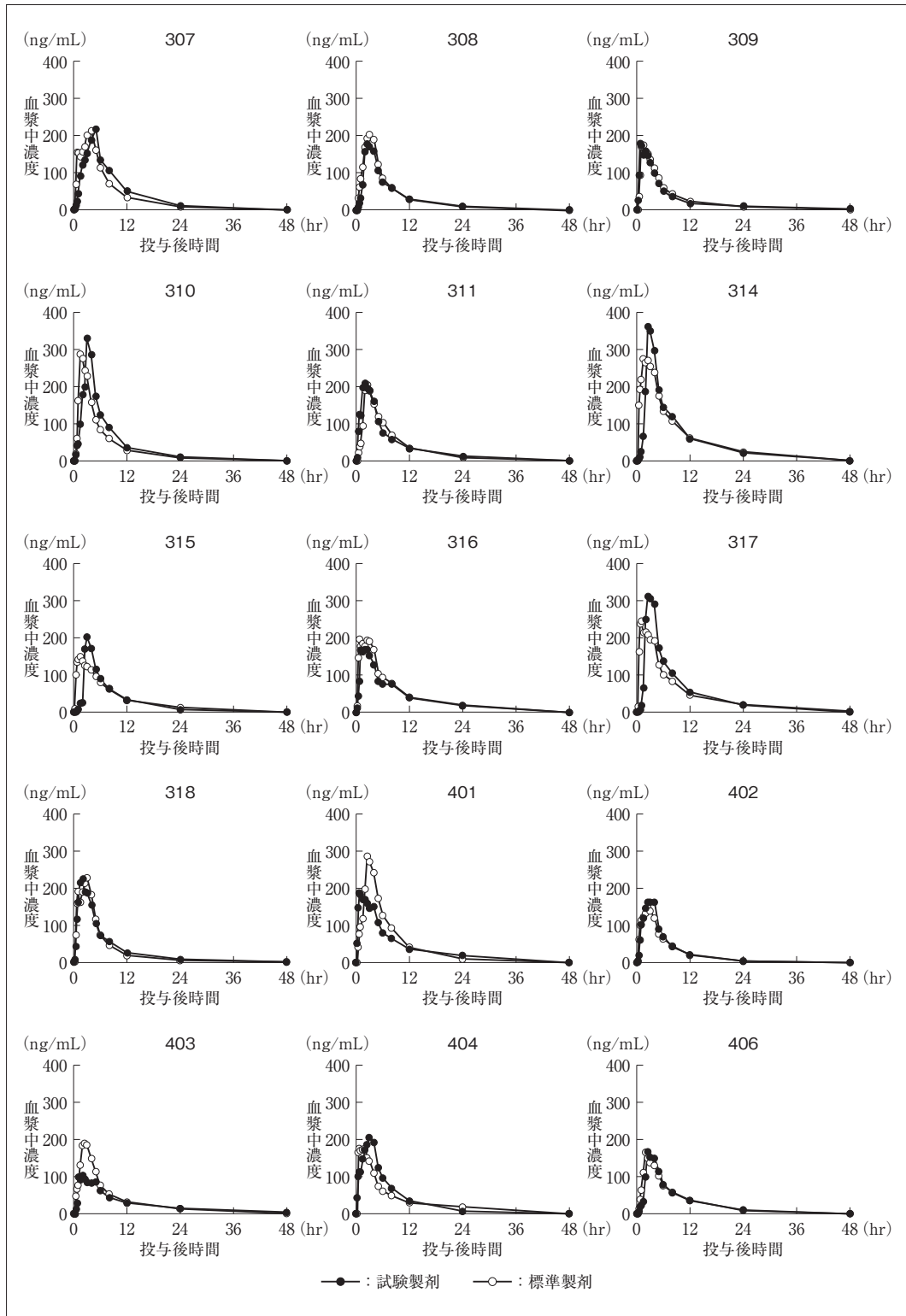


図5-(2) 各被験者の血漿中薬物濃度推移 (絶食-水なし投与試験)
 (被験者識別番号307~311, 314~318, 401~404, 406)

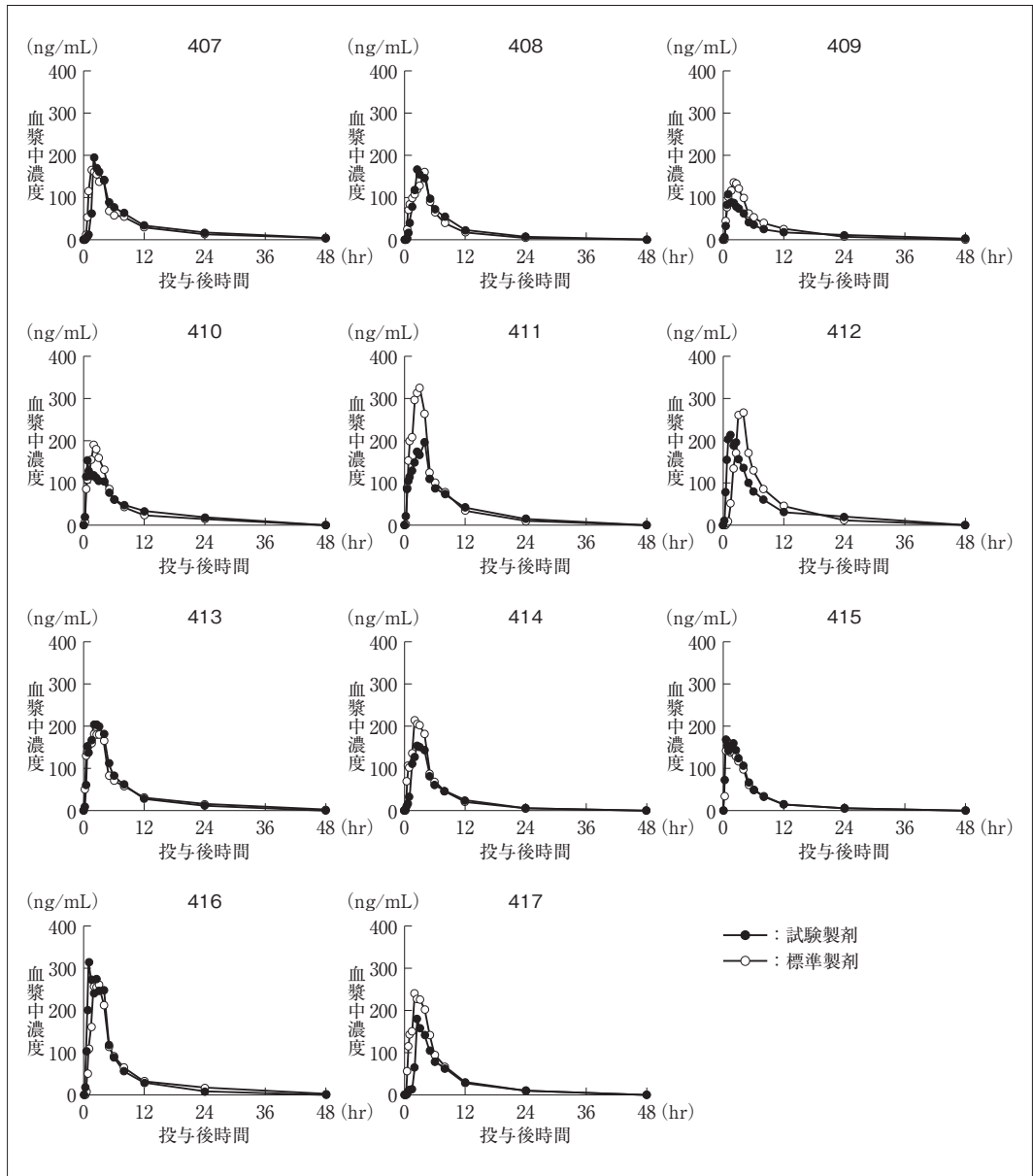


図5-(3) 各被験者の血漿中薬物濃度推移 (絶食-水なし投与試験) (被験者識別番号407~417)

平均値の差がそれぞれ $\log(0.974)$ および $\log(0.973)$ と $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断した (表8)。

(4)安全性

本試験において認められた有害事象および

副作用の要約を表9に、有害事象の一覧表を表10に示す。本試験において、試験製剤で認められた有害事象は0件 (0名)、標準製剤で認められた有害事象は1件 (1名) であり、有害事象の件数に大きな差は認められなかった。また、重篤な有害事象は認められず、有

表9 有害事象・副作用の要約（絶食-水なし投与試験）

	試験製剤 (n=34)			標準製剤 (n=34)		
	被験者数 (名)	発現率* (%)	発現件数 (件)	被験者数 (名)	発現率* (%)	発現件数 (件)
有害事象	0	0	0	1	2.94	1
副作用	0	0	0	1	2.94	1

*：発現率 (%) = (発現被験者数/n) × 100

表10 有害事象の一覧表（絶食-水なし投与試験）

被験者識別番号	投与薬剤	事象名	程度	転帰	治験薬との因果関係
301	標準製剤	白血球数減少	中等度	消失	否定できない

有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。発現した有害事象の内訳は、標準製剤で「白血球数減少」が1名であった。当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

Ⅲ 考 察

カルバマゼピンやワーファリンのような製剤は治療域が狭い薬剤として分類され、患者は日常的に有害事象と有効性の不足を経験するリスクが高まるとされる⁶⁾。リバーロキサバン製剤であるイグザレルト錠もまた同様にNTIを特徴とする薬剤であり、本剤のジェネリック医薬品開発は、適切な評価に基づいて行われる必要がある。

リバーロキサバンOD錠「ニプロ」は、ニプロ株式会社において開発されたジェネリック医薬品であり、本剤と先発医薬品の薬力学的な差異を確認するため、ラットAVシャントモデルを用いて、両製剤の血栓形成抑制効果を比較した。AVシャントモデルは、内部にあらかじめ絹糸を留置したポリエチレンチューブで動脈と静脈をシャントして血液を灌流させることにより、血液と異物の接触に

よる血小板および血液凝固系の活性化を経て血栓が形成されるモデルであり、抗凝固薬および抗血小板薬などの薬効を定量的に評価できる⁴⁾。本モデルを用いた評価において、イグザレルトOD錠およびリバーロキサバンOD錠「ニプロ」は、いずれも濃度依存的かつ、同程度にラット血栓重量を低下させた。これらのことから、両剤の血栓形成抑制効果は、治療学的に同等であるものと考えられた。

次に、リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」とイグザレルト錠10mgの生物学的同等性を評価するため、生物学的同等性試験ガイドラインに従い、日本人健康成人男子を対象とした2剤2期のクロスオーバー法を用いた試験を実施した。リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」は口腔内崩壊錠であることから、「絶食-水あり投与試験」および「絶食-水なし投与試験」を実施した。その結果、いずれの試験においても生物学的同等性評価パラメータ (CmaxおよびAUCt) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.80)~log(1.25)の範囲であり、かつ平均値の差はlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であったことから、リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」とイグザレルト錠10mgは生物学的に同等であ

ることが示された。また、本治験では重篤な有害事象は認められず、確認された軽度から中等度の有害事象の発件数に製剤間での明確な差異は認められなかった。

以上の結果、リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」とイグザレルト錠10mgは、治療学的に同等であると判断された。

利益相反

リバーロキサバンOD錠10mg「ニプロ」の生物学的同等性試験は、ニプロ株式会社からの委託により契約を締結し、医療法人社団翔嶺館新札幌聖隷ホスピタルで実施した。ラットAVシャントモデルを用いた血栓形成抑制試験は、ニプロ株式会社からの委託により契約を締結し、日精バイリス株式会社で実施した。

参 考 文 献

- 1) Ding S, Wang L, Xie L, et al. Bioequivalence study of 2 formulations of rivaroxaban, a narrow-therapeutic-index drug, in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020 ; **9** : 346-352.
- 2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日医薬審第487号（最終改訂：令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号）〕
- 3) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン〔平成13年5月31日医薬審第783号（最終改訂：令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号）〕
- 4) Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005 ; **3** : 514-521.
- 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令〔平成9年3月27日厚生省令第28号（最終改訂：平成28年1月22日厚生労働省令第9号）〕
- 6) Benet LZ. Relevance of pharmacokinetics in narrow therapeutic index drugs. *Transplant Proc.* 1999 ; **31** : 1642-1644, 1675-1684.

Bioequivalence Assessment of Orally Disintegrating 10-mg Rivaroxaban Tablet “Nipro” Based on Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Parameters

Hideyuki Kunishige¹, Norihiro Shinkai² and Hidetoshi Nakagawa²

1 : Medical Corporation Shoureiikan Sinsapporo seiryu Hospital

2 : Nipro Corporation, Pharmaceutical Research Laboratories

Corresponding author : Norihiro Shinkai

Nipro Corporation, Pharmaceutical Research Laboratories

7-2, Minamisakae-Cho, Kasukabe, Saitama 344-0057, Japan

Tel : +81-48-760-5530 Fax : +81-50-3852-3536 E-mail : shinkai-norihiro@nipro.co.jp

Abstract

This study aimed to evaluate the bioequivalence of the orally disintegrating (OD) 10-mg rivaroxaban tablet “Nipro,” which is currently being developed as a generic drug. A pharmacodynamic study was conducted on a rat AV shunt model, and a pharmacokinetic study was conducted on healthy adults to evaluate the bioequivalence

of “Nipro.”

In the pharmacodynamic study, the carotid arteries and jugular veins of anesthetized rats were connected to polyethylene tubing. The weight of a silk thrombus fixed in the tube was measured to indicate thrombus formation.

The weights of the thrombi in the groups administered 1 and 3mg/kg of reference drug were 35.8 ± 1.6 mg and 29.2 ± 1.4 mg, respectively, which were significantly lower than those observed in the control group. The weights of the thrombi in the groups administered 1 and 3mg/kg of the rivaroxaban OD tablet “Nipro” were 34.5 ± 3.4 mg and 28.2 ± 1.8 mg, respectively, which were similar to those observed with the reference drug.

The pharmacokinetic bioequivalence was evaluated on healthy adult males by performing a two-drug, two-period crossover study, which included fasting-administration tests with and without water since the 10-mg rivaroxaban tablet “Nipro” is an OD tablet. In all studies, the 90% confidence intervals for the differences in the mean values of bioequivalence evaluation parameters (C_{max} and AUC_t) between the OD 10-mg rivaroxaban tablets “Nipro” and the reference drug were between log (0.80) and log (1.25), and the differences in mean values were within the range of log (0.90) and log (1.11). These studies demonstrated the therapeutic equivalence of the OD 10-mg rivaroxaban tablet “Nipro” and the original drug.

(受理日：2024年6月14日)