

原 著

リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

北 川 彰 信^{1,*}・早 田 浩一朗^{2,*}
加 藤 智 久³・萩 原 千 晴³
土 田 竜 平³・堀 優 太³
濱 野 雄 大³・佐々木 啓 徳³
大 西 明 弘^{4,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のリバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」と先発医薬品であるイグザレルト[®]錠10mg/15mgとの生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」の絶食投与試験およびリバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の食後投与試験を実施した。さらに、本剤は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。

治験薬投与後36時間までの血漿中リバーロキサバン濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）と最高血漿中濃度（C_{max}）を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、すべての試験において両製剤のAUC_tとC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間および対数値の平均値の差は、試験計画時に定めた生物学的同等性の判定基準を満たした。

本治験において認められた有害事象は、すべて軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果より、リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」は、イグザレルト錠10mg/15mgとの生物学的同等性が確認された。

1：医療法人社団 勲和会 愛和クリニック

2：医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック

3：沢井製薬株式会社 開発部

4：東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

*：治験責任医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-2-30

Bioequivalence Study of Rivaroxaban OD Tablets 10mg/15mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Akinobu Kitagawa¹, Koichiro Hayata², Tomohisa Kato³, Chiharu Hagiwara³,
Ryuhei Tsuchida³, Yuta Hori³, Takehiro Hamano³, Yoshinori Sasaki³ and Akihiro Ohnishi⁴

1: *Aiwa Clinic*

2: *Ageo Medical Clinic*

3: *Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.*

4: *Departments of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine*

Corresponding author: Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

はじめに

リバーロキサバンは、選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり、経口投与で効果を示す。内因系および外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子をリバーロキサバンが阻害することで、トロンビン産生および血栓形成が抑制される。リバーロキサバンはトロンビンを阻害せず、また血小板に対する直接作用を有しない¹⁾。

わが国では、リバーロキサバン製剤としてイグザレルト[®]錠2.5mg/10mg/15mg、イグザレルト[®]OD錠10mg/15mg（バイエル薬品株式会社）等が上市されている。

リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」は、1錠中にリバーロキサバン10mgまたは15mgを含有する製剤で、先発医薬品であるイグザレルトOD錠10mg/15mgと同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された抗凝固剤である。

リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾に従い、イグザレルト錠10mgまたは15mg

を対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。なお、本剤は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」³⁾に従い、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。また、リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」の絶食・水なしで服用する試験では服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定も実施した。

I 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、医療法人社団 勲和会 愛和クリニック 治験審査委員会または医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック 治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、同クリニックにて2023年4月から同年6月に実施された。

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、20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
リバーロキサバンOD錠 10mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠（口腔内崩壊錠）	1錠中, リバーロキサバン10mgを含有
イグザレト錠 10mg	バイエル薬品株式会社	フィルムコーティング錠	
リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠（口腔内崩壊錠）	1錠中, リバーロキサバン15mgを含有
イグザレト錠 15mg	バイエル薬品株式会社	フィルムコーティング錠	

表2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ②体重が50kg以上80kg以下の者
- ③BMI「体重 (kg)/[身長 (m)]²」が18.5以上25.0未満の範囲にある者（小数点第2位切り捨て）
- ④事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①出血している者、または出血リスクが高い者
- ②アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール）の経口または注射剤を投与中の者
- ③薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ④事前検診の臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ⑤事前検診の12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者（機器自動判定を含む）
- ⑥抜歯後の創の閉鎖が完全でない者、または口腔粘膜の疾患がある者
- ⑦胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者（虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする）
- ⑧薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑨アルコールあるいは薬物依存者
- ⑩第I期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者（健康食品の臨床試験は第I期治験薬投与前4週間以内とする）
- ⑪第I期治験薬投与前4週間以内に200mLまたは12週間以内に400mLを超えるような採血（献血など）、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑫事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑬その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

リバーロキサバンに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準（表2）を満たし、かつ薬物に対す

るアレルギーや、薬物動態および安全性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、治験責任医師が治験参加に適

表3 治験デザイン

用量	試験	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
10mg	絶食 水で服用する試験	20	イグザレルト錠10mg	7日間以上	リバーロキサバンOD錠 10mg「サワイ」
		20	リバーロキサバンOD錠 10mg「サワイ」		イグザレルト錠10mg
	絶食 水なしで服用する試験	20	イグザレルト錠10mg	7日間以上	リバーロキサバンOD錠 10mg「サワイ」
		20	リバーロキサバンOD錠 10mg「サワイ」		イグザレルト錠10mg
15mg	絶食 水で服用する試験	20	イグザレルト錠15mg	7日間以上	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」
		20	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」		イグザレルト錠15mg
	絶食 水なしで服用する試験	20	イグザレルト錠15mg	7日間以上	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」
		20	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」		イグザレルト錠15mg
	食後 水で服用する試験	20	イグザレルト錠15mg	7日間以上	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」
		20	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」		イグザレルト錠15mg
	食後 水なしで服用する試験	20	イグザレルト錠15mg	7日間以上	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」
		20	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」		イグザレルト錠15mg

格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者40例を1群20例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間以上とした(表3)。

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、「絶食・水で服用する試験」では10時間以上の絶食下、リバーロキサバンOD錠、イグザレルト錠の

どちらも1錠を水150mLとともに服用させた。「絶食・水なしで服用する試験」では10時間以上の絶食下、リバーロキサバンOD錠1錠を舌の上ののせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし崩壊後、唾液とともに服用させ、服用してから1分以内に、唾液を3回以上飲み込ませた。イグザレルト錠は1錠を水150mLとともに服用させた。「食後・水で服用する試験」では高脂肪食(900kcal以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は35%以上)を20分以内に摂り、食後10分以内にリバーロキサバンOD錠、イグザレルト錠のどちらも1錠を水100mLとともに服用

させた。「食後・水なしで服用する試験」では高脂肪食（900kcal以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は35%以上）を20分以内に摂り、食後10分以内にリバーロキサバンOD錠1錠を舌の上のせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし崩壊後、唾液とともに服用させ、服用してから1分以内に、唾液を3回以上飲み込ませた。イグザレルト錠は1錠を水100mLとともに服用させた。

絶食投与試験では、治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。食後投与試験では、治験薬投与後2時間は絶飲とし、投与後6時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」の絶食投与試験およびリバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の食後投与試験の治験スケジュール表〔表4-(1)、表4-(2)および表4-(3)〕に従い、各観察検査（表5）を実施した。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6. 血漿中薬物濃度の測定

絶食投与試験では治験薬投与前、投与後0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24, 36時間（合計17時点）の、食後投与試験では治験薬投与前、投与後0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8, 12, 16, 24, 36時間（合計21時点）の血漿中リバーロキサバン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線

下面積（AUC_t）と最高血漿中濃度（C_{max}）を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC_∞、MRT、kelおよびt_{max}について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS（イーピーエス株式会社）を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾の判定基準を参考に、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、対数値の平均値の差がlog(0.90)~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することとした。

9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性（関連ありまたは関連なし）を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

II 試験結果

1. リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」の絶食・水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した40例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~44歳（平均34.7歳）、身長は158.9~185.2cm（平均172.0cm）、体重は51.3~79.8kg（平均65.0kg）、BMIは18.9~24.6（平均21.9）であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中リバーロキサバン濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考

表4-1) 治験スケジュール表 (10mg 絶食投与試験)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	尿検査 血液生化学的検査 臨床検査	臨床検査 免疫学的検査 尿中薬物検査	SARS-CoV-2 抗原検査	食事
同意取得														
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	○	○	
入院1日目 (入院日)	-	入院												
	19:00	-						○			○		○	○
入院2日目 (投与日)	7:00	-		○		○		○	○	○				
	9:00	0	○											
	9:20	0.33		○										
	9:40	0.67		○										
	10:00	1		○										
	10:30	1.5		○										
	11:00	2		○		○		○	○					
	11:30	2.5		○										
	12:00	3		○										
	12:30	3.5		○										
	13:00	4		○										○
	13:30	4.5		○										
	14:00	5		○										
	15:00	6		○										
17:00	8		○											
19:00	-												○	
21:00	12		○											
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○					○
	13:00	-												○
	19:00	-												○
	21:00	36		○										
入院4日目 (退院日)	9:00	48				○		○	○	○	○			
	-	退院												

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。
 原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。
 事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表4-(2) 治験スケジュール表 (15mg 絶食投与試験)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	尿検査 血液生化学的検査 臨床検査	血液中薬物検査 免疫学的検査 臨床検査	SARS-CoV-2 抗原検査	食事
同意取得														
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	○		
入院日 (入院1日目)	-	入院												
	19:00	-						○			○		○	○
投与日 (入院2日目)	7:00	-		○		○		○	○	○				
	9:00	0	○											
	9:20	0.33		○										
	9:40	0.67		○										
	10:00	1		○										
	10:30	1.5		○										
	11:00	2		○		○		○	○					
	11:30	2.5		○										
	12:00	3		○										
	12:30	3.5		○										
	13:00	4		○										○
	13:30	4.5		○										
	14:00	5		○										
	15:00	6		○										
17:00	8		○											
19:00	10												○	
21:00	12		○											
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○					○
	13:00	-												○
	19:00	-												○
	21:00	36		○										
退院日 (入院4日目)	9:00	48				○		○	○	○	○			
	-	退院												

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。
 原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。
 事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表4-3) 治験スケジュール表 (15mg 食後投与試験)

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	尿検査 血液生化学的検査 臨床検査	血液中薬物検査 免疫学的検査 臨床検査	抗原検査 SARS-CoV-2	食事	
同意取得															
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	○			
入院日 (入院1日目)	-	入院													
	19:00	-						○			○		○	○	
投与日 (入院2日目)	7:00	-		○		○		○	○	○					
	8:30	-												○*	
	9:00	0	○												
	9:20	0.33		○											
	9:40	0.67		○											
	10:00	1		○											
	10:30	1.5		○											
	11:00	2		○											
	11:30	2.5		○											
	12:00	3		○											
	12:30	3.5		○											
	13:00	4		○		○		○	○						
	13:30	4.5		○											
	14:00	5		○											
14:30	5.5		○												
15:00	6		○										○		
15:30	6.5		○												
16:00	7		○												
17:00	8		○												
19:00	10												○		
21:00	12		○												
入院3日目	1:00	16		○										○	
	9:00	24		○		○		○	○					○	
	13:00	-												○	
	19:00	-												○	
21:00	36		○												
退院日 (入院4日目)	9:00	48				○	○	○	○	○					
	-	退院													

※高脂肪食 (900kcal以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は35%以上) を20分以内に摂取した。

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。

原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球), APTT, PT-INR
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	梅毒検査 (STS法, TP抗原法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
SARS-CoV-2 PCR検査**	

* : 事前検診のみで実施した

** : 10mg 絶食投与試験は事前検診・入院1日目に, 15mg 絶食/食後投与試験は入院1日目に実施した

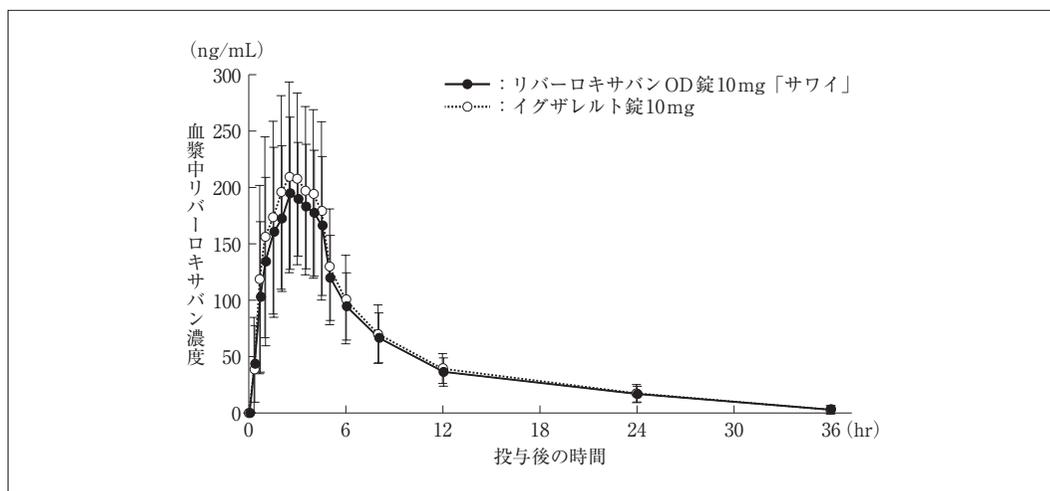


図1 10mg 絶食・水で服用する試験の血漿中リバーロキサバン濃度 (n = 40, 平均値 ± S.D.)

パラメータの分散分析結果を表6に示した。

血漿中リバーロキサバン濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_{∞} , MRT, kel および t_{max} において有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中リバーロキサバン濃度より求めた AUC_{∞} および C_{max} の対数値の平均値の差の

90%信頼区間は $\log(0.87) \sim \log(1.00)$ および $\log(0.88) \sim \log(1.01)$ であり, いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また, AUC_{∞} および C_{max} の対数値の平均値の差は $\log(0.93)$ および $\log(0.95)$ であり, 基準である $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。したがって, リバーロキサバンOD錠

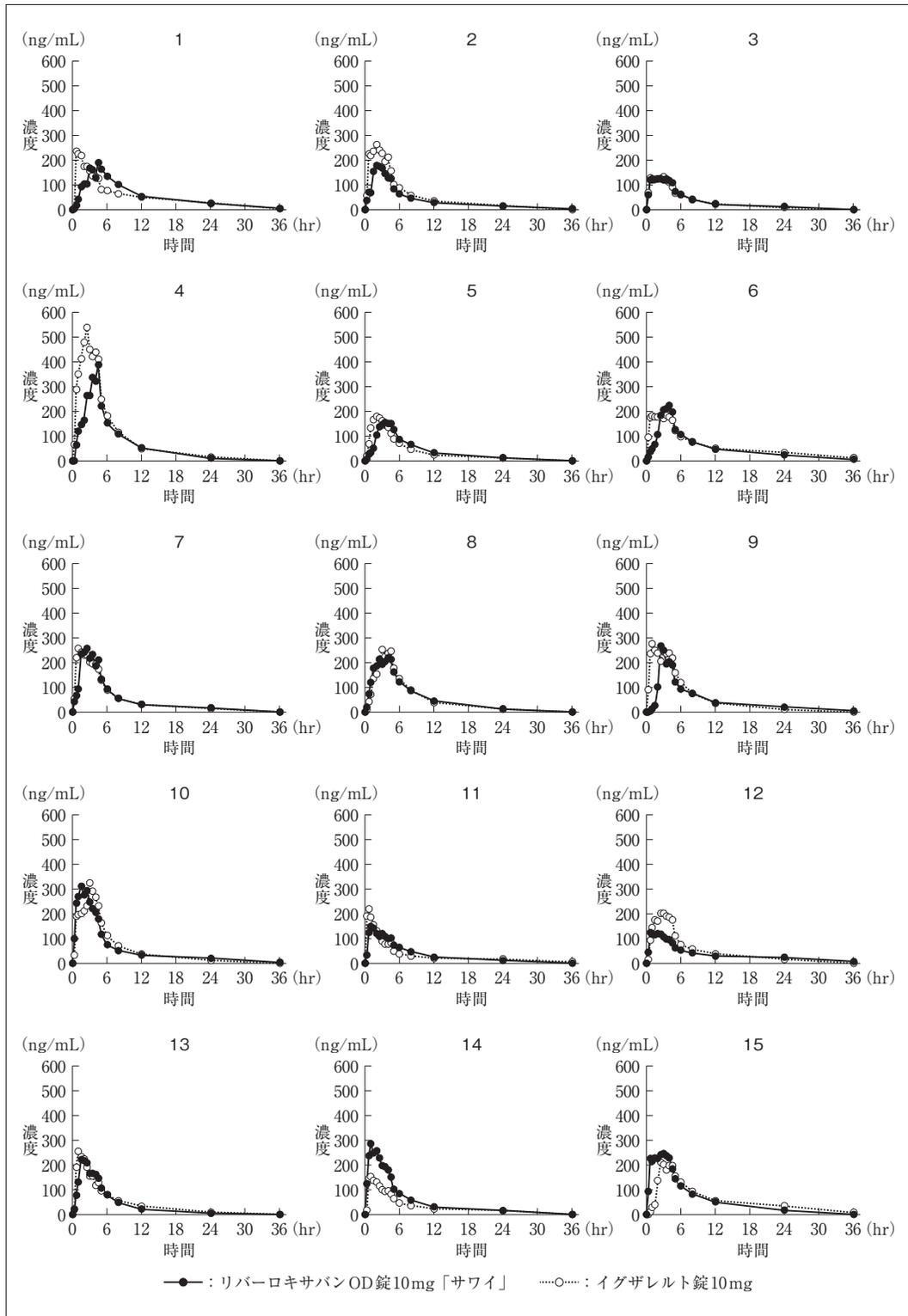


図2 10mg 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(1)

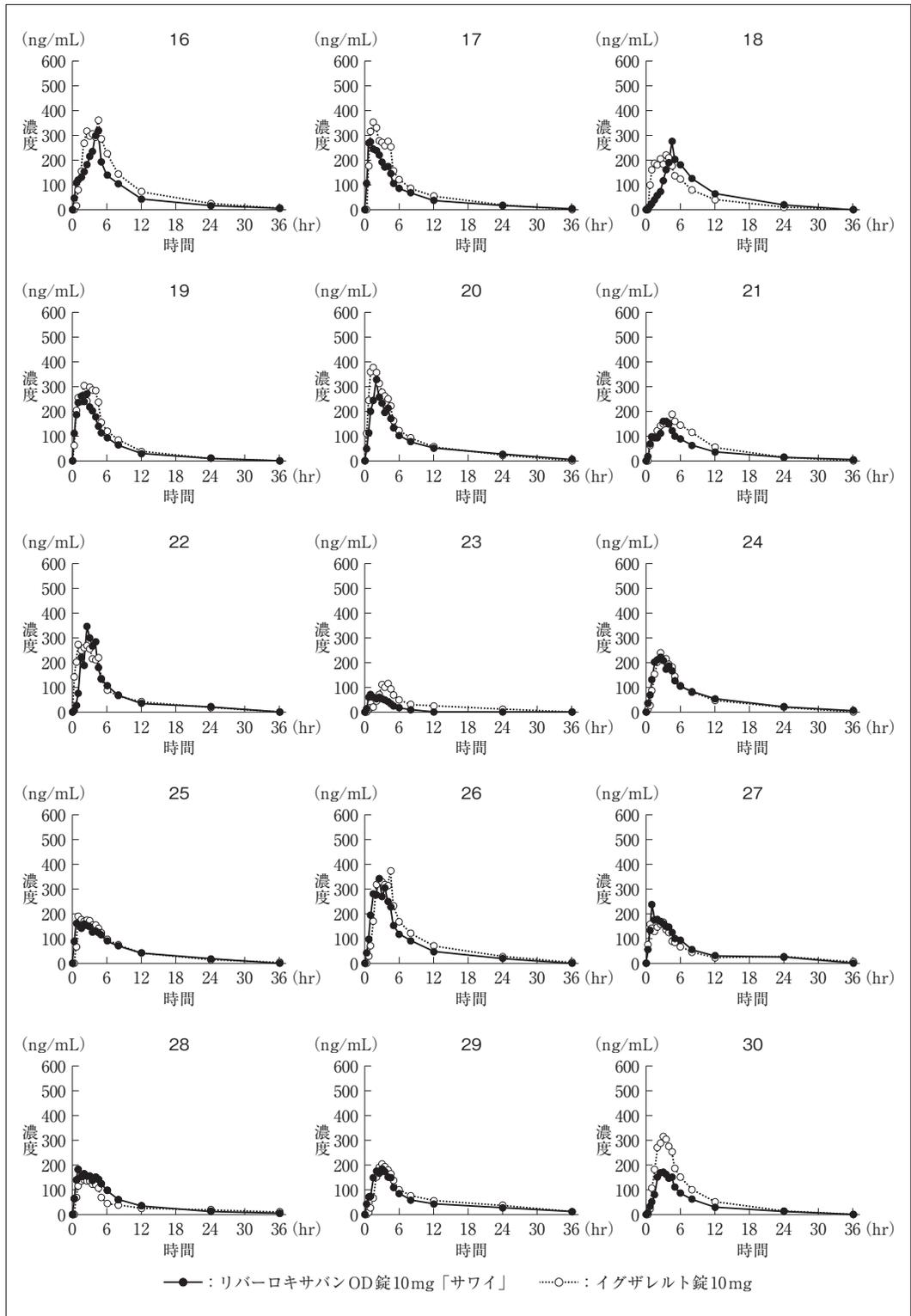


図2 10mg 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(2)

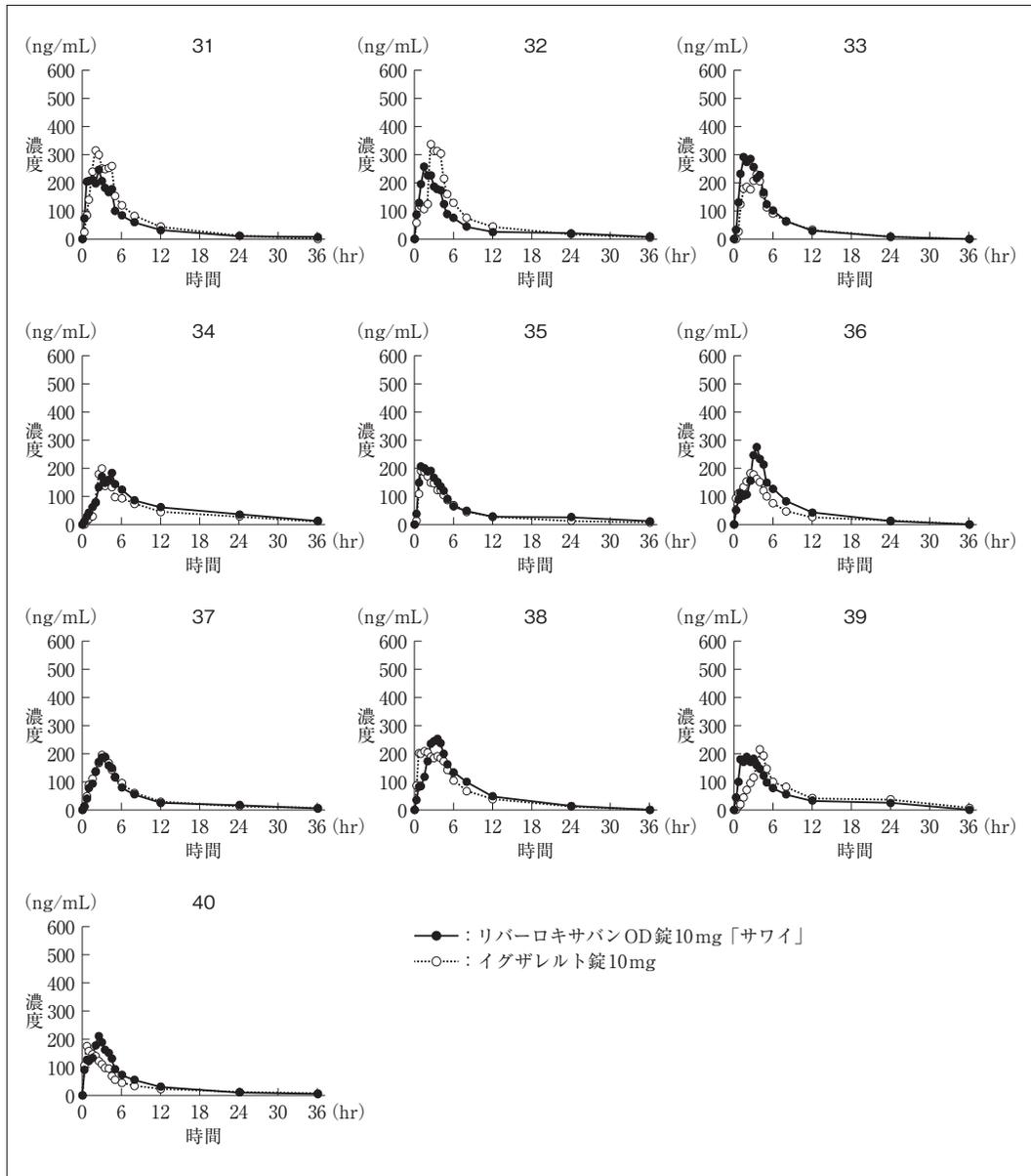


図2 10mg 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(3)

10mg「サワイ」とイグザレルト錠10mgは絶食・水で服用する試験において生物学的に同等であると判定された(表7)。

4) 安全性

本試験では有害事象は認められなかった。

2. リバーロキサバン OD錠10mg「サワイ」の絶食・水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した39例を薬物動態の評価対象とし、治験薬の投与を受けた40例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~44歳

表6 10mg 絶食・水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=40, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
リバーロキサバンOD錠 10mg 「サワイ」	1672.05 ±380.79	1755.48 ±392.75	229.40 ±68.12	2.48 ±1.21	0.096 ±0.042	8.12 ±2.52	8.17 ±1.52	95.3 ±3.6
イグザレルト錠 10mg	1797.02 ±522.46	1875.39 ±508.91	243.30 ±83.26	2.36 ±1.14	0.091 ±0.025	8.27 ±2.52	8.19 ±1.56	95.3 ±3.6
分散分析結果*	—	p=0.0991	—	p=0.5947	p=0.6619	—	p=0.8614	—

* : p<0.05で有意差あり

表7 10mg 絶食・水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.87) ~ log(1.00)	log(0.88) ~ log(1.01)
対数値の平均値の差	log(0.93)	log(0.95)

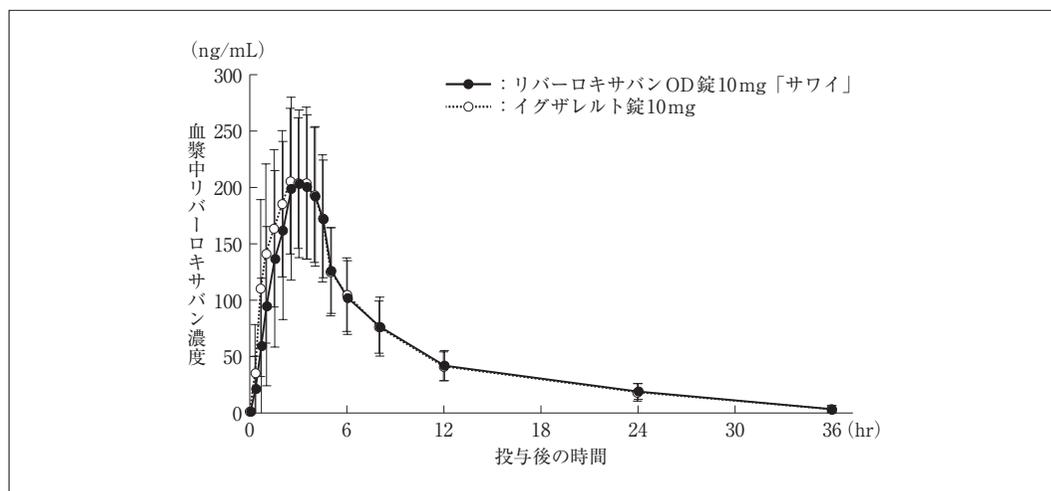


図3 10mg 絶食・水なしで服用する試験の血漿中リバーロキサバン濃度 (n=39, 平均値±S.D.)

(平均34.4歳), 身長は161.5~182.5cm (平均172.3cm), 体重は52.3~79.8kg (平均65.7kg), BMIは19.2~24.9 (平均22.1)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中リバーロキサバン濃度推移を図3, 各被験者の血漿中濃度推移を図4に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考

パラメータの分散分析結果を表8に示した。

血漿中リバーロキサバン濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_∞, MRT, kelおよびtmaxにおいて有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中リバーロキサバン濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の

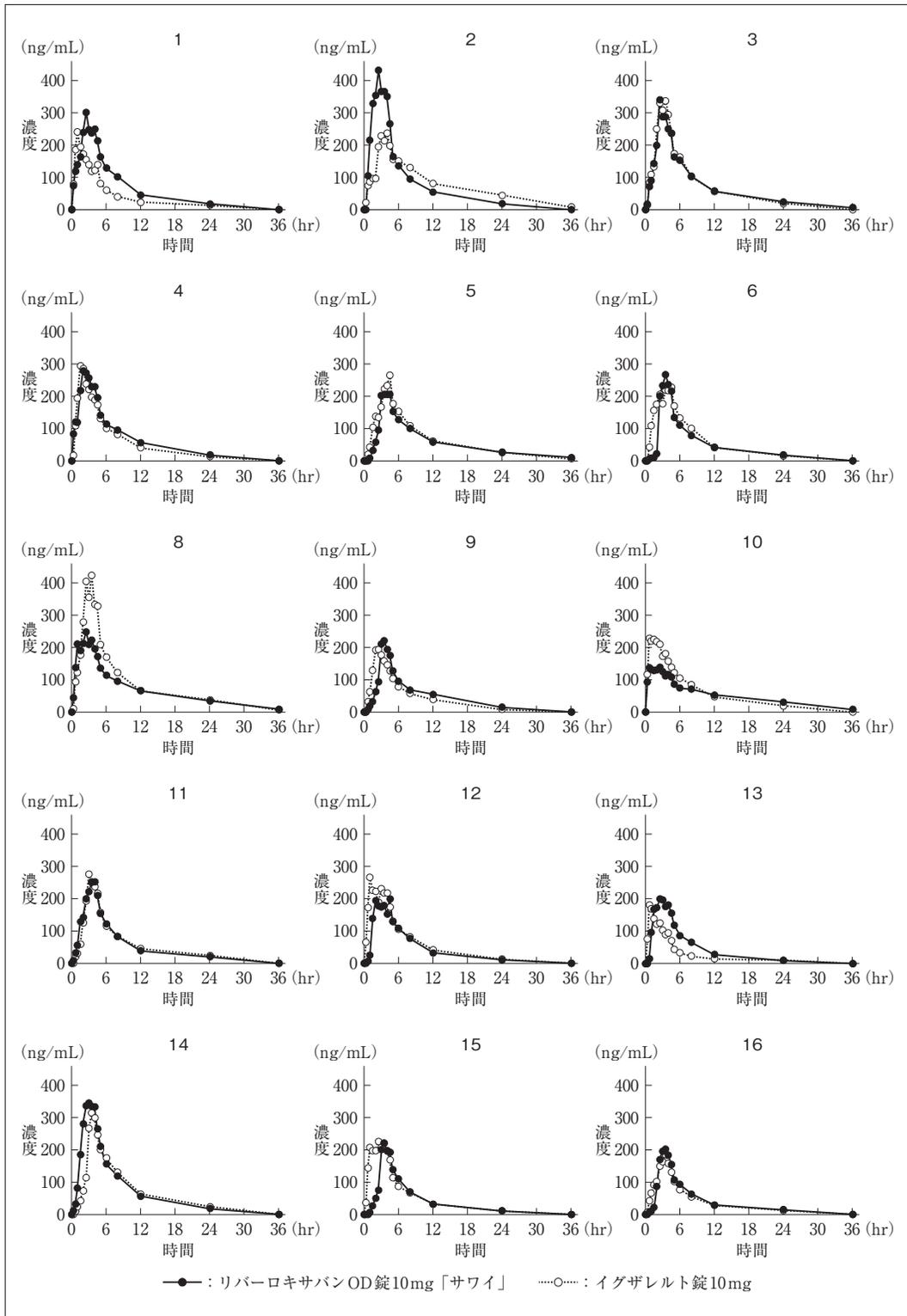


図4 10mg 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(1)

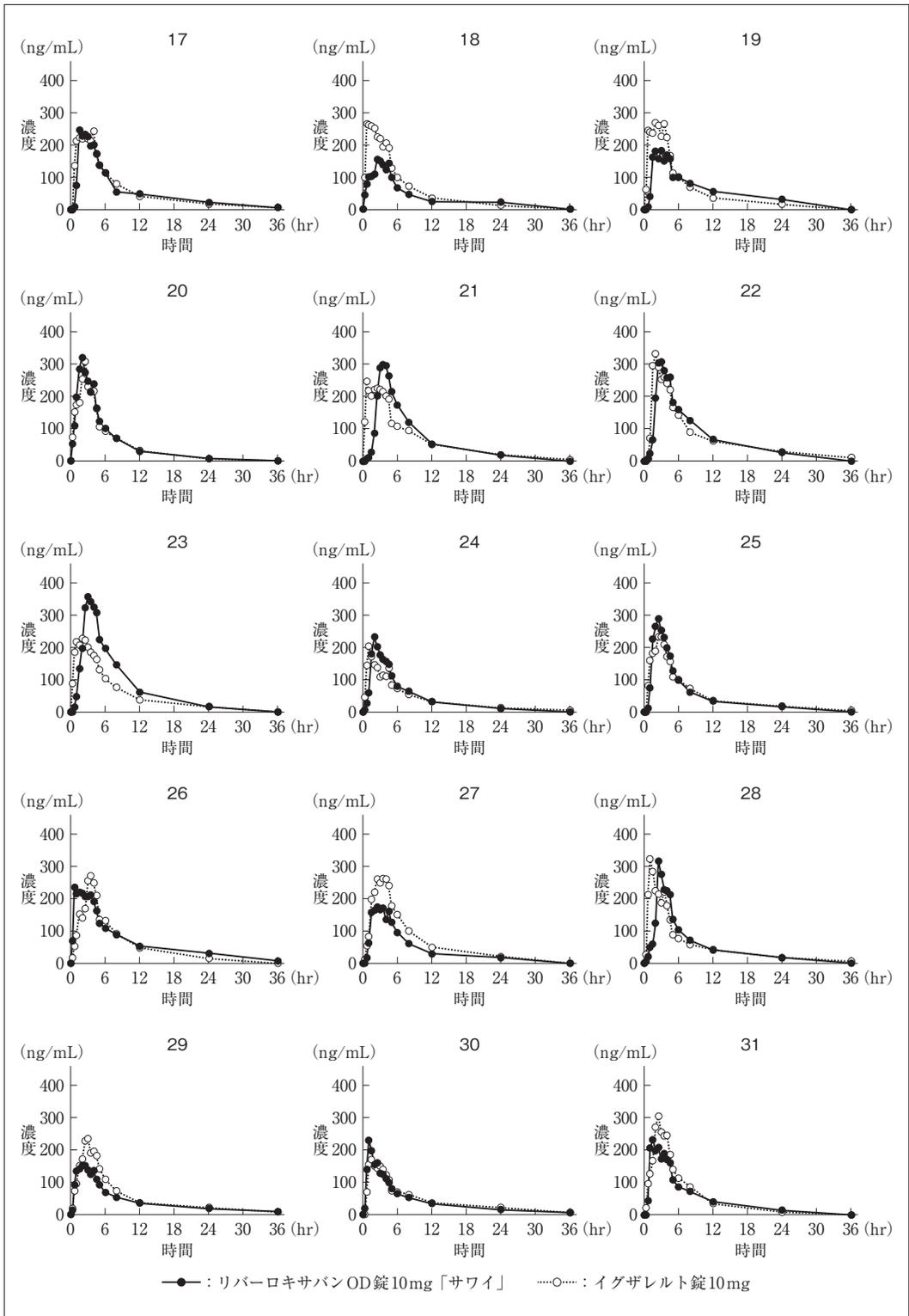


図4 10mg 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(2)

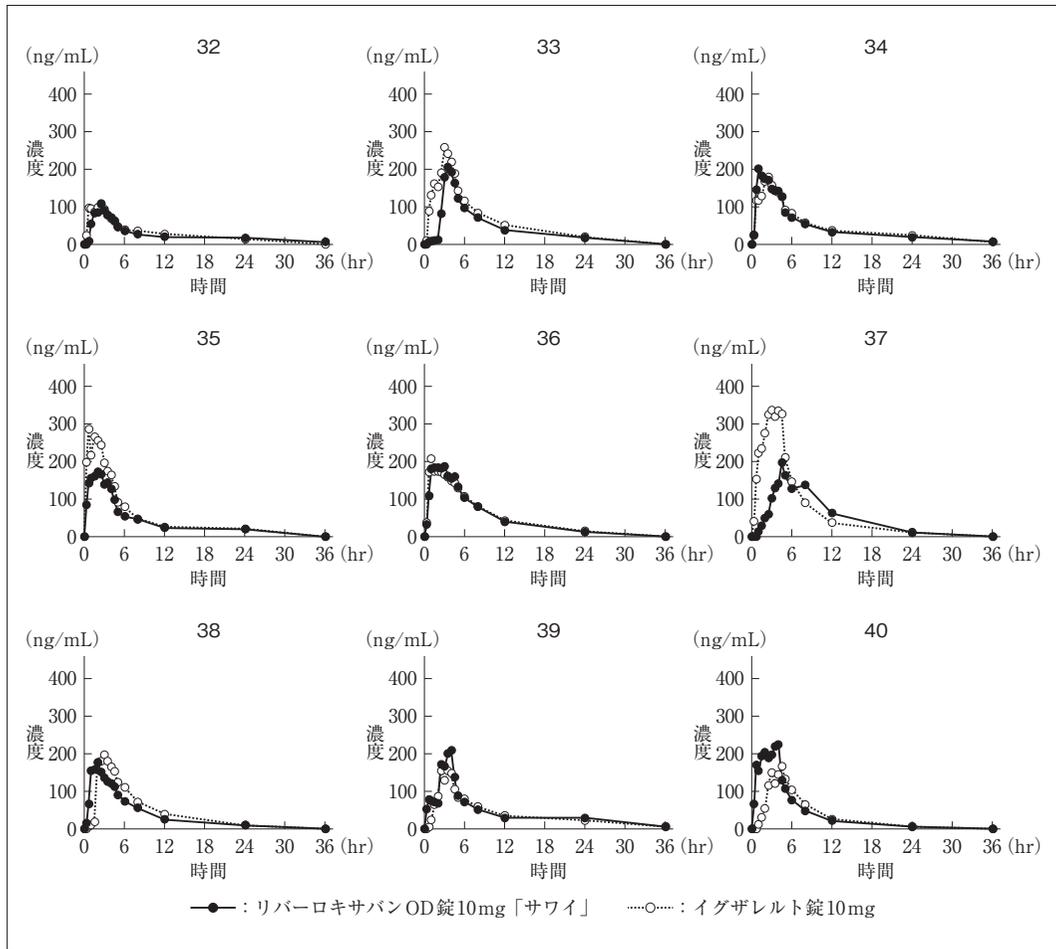


図4 10mg 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(3)

90%信頼区間は $\log(0.92) \sim \log(1.02)$ および $\log(0.88) \sim \log(1.03)$ であり、いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、 AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差は $\log(0.97)$ および $\log(0.95)$ であり、基準である $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。したがって、リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」とイグザレルト錠10mgは絶食・水なしで服用する試験においても生物学的に同等であると判定された(表9)。

4) 安全性

本試験では有害事象は認められなかった。

3. リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の絶食・水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した39例を薬物動態の評価対象とし、治験薬の投与を受けた40例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は21~44歳(平均33.4歳)、身長は160.2~188.5cm(平均172.9cm)、体重は51.2~79.4kg(平均66.4kg)、BMIは18.7~24.8(平均22.1)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中リバーロキサバン濃度推移を図5、各被験者の血漿中濃度推移を図6に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考

表8 10mg 絶食・水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=39, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
リバーロキサバンOD錠 10mg 「サワイ」	1719.71 ±420.59	1799.92 ±423.58	232.24 ±66.17	2.71 ±0.93	0.098 ±0.027	7.67 ±2.18	8.53 ±1.32	95.4 ±3.8
イグザレルト錠 10mg	1781.17 ±434.83	1850.64 ±436.57	242.90 ±59.89	2.46 ±1.21	0.098 ±0.025	7.57 ±2.10	8.08 ±1.21	96.0 ±3.2
分散分析結果*	—	p=0.3450	—	p=0.2580	p=0.8792	—	p=0.0637	—

* : p<0.05で有意差あり

表9 10mg 絶食・水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.92)~log(1.02)	log(0.88)~log(1.03)
対数値の平均値の差	log(0.97)	log(0.95)

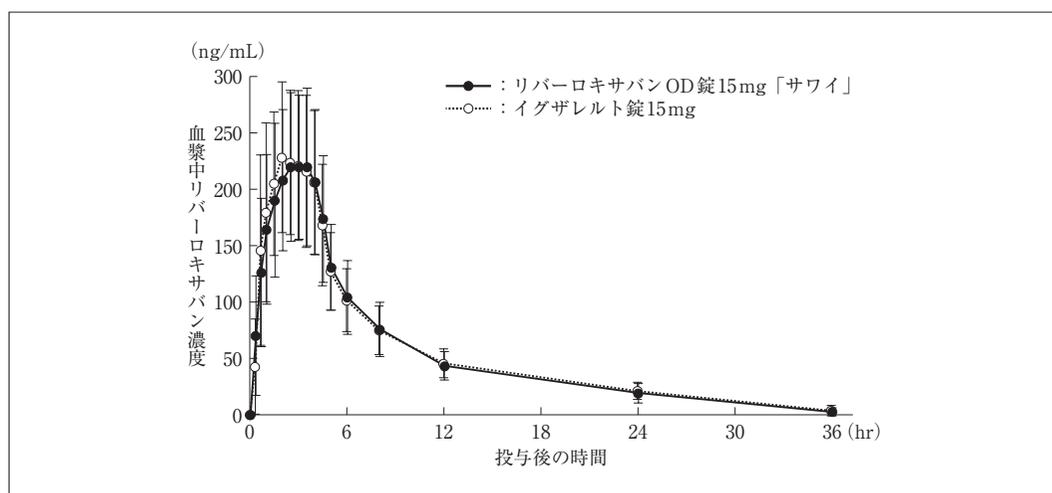


図5 15mg 絶食・水で服用する試験の血漿中リバーロキサバン濃度 (n=39, 平均値±S.D.)

パラメータの分散分析結果を表10に示した。

血漿中リバーロキサバン濃度は製剤間で類似した推移を示し、kelに有意差は認められたが、その他のパラメータにおいて有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中リバーロキサバン濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の

90%信頼区間は、log(0.92)~log(1.02) およびlog(0.89)~log(1.05)であり、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。また、AUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差はいずれもlog(0.97)であり、基準であるlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であった。したがって、リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」とイグザレルト錠15mgは、絶食・水で服用

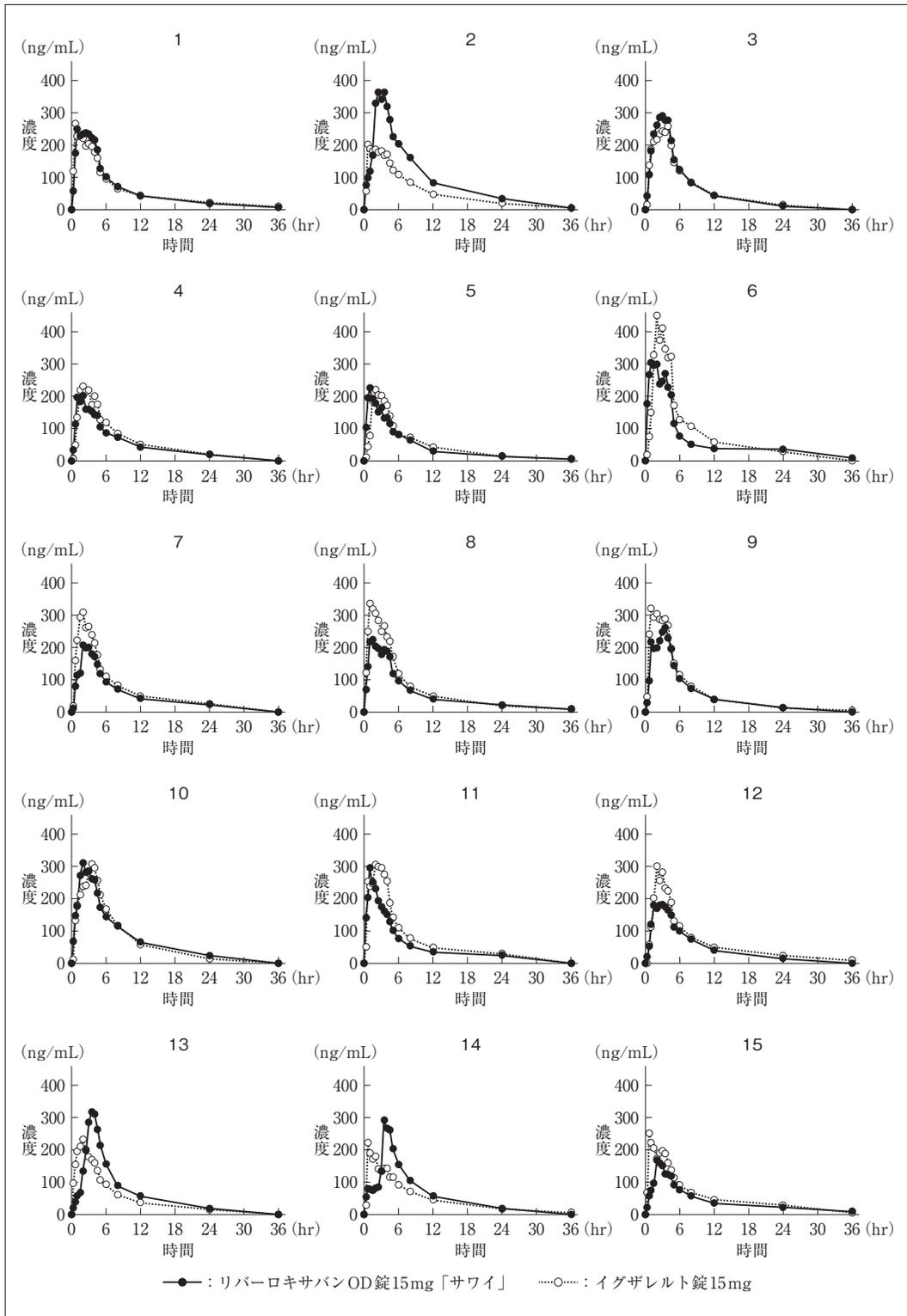


図6 15mg 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(1)

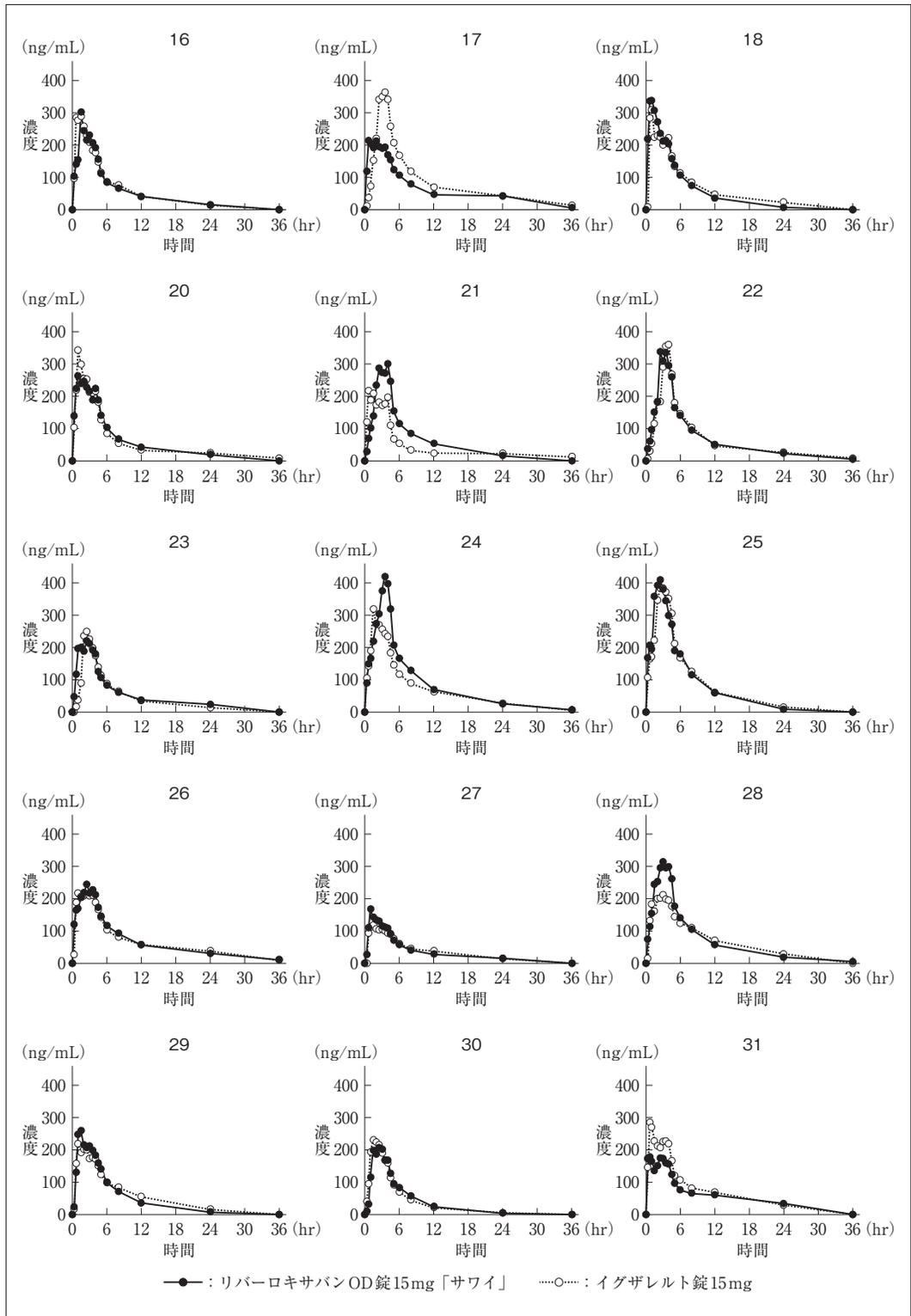


図6 15mg 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(2)

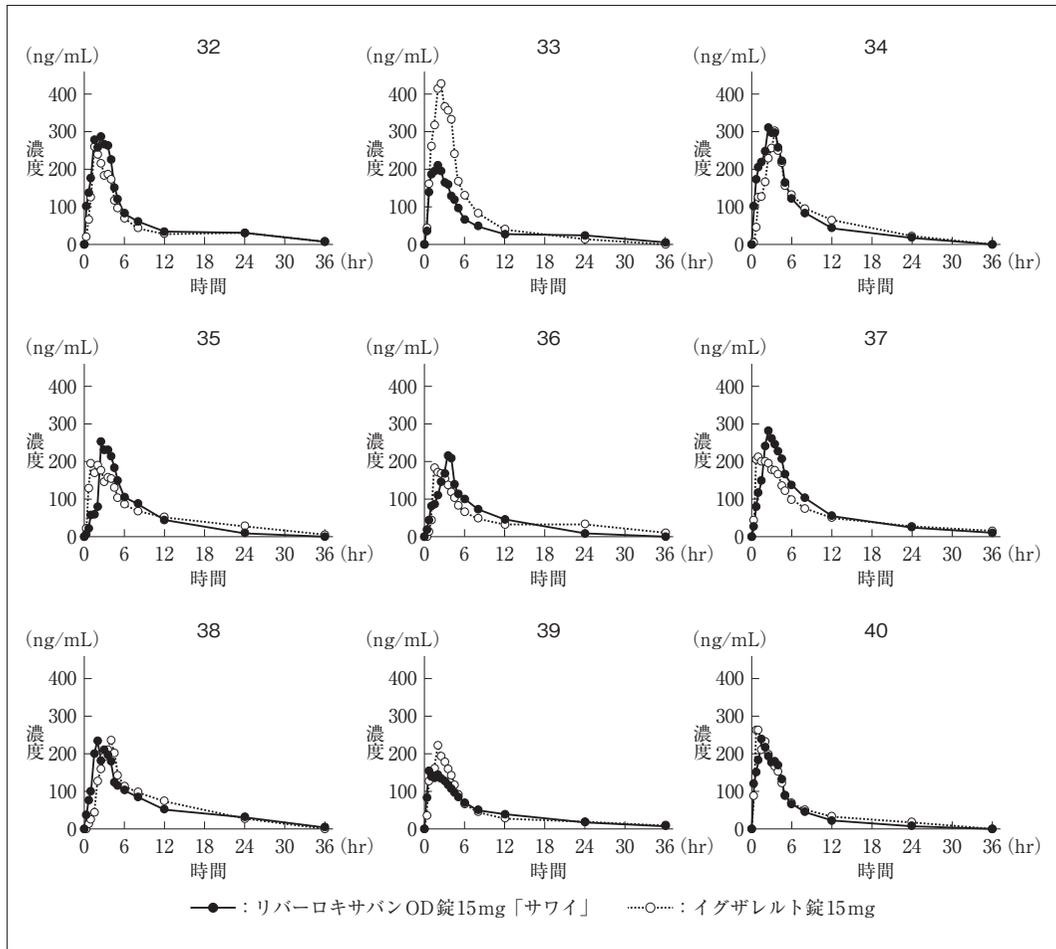


図6 15mg 絶食・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(3)

する試験において生物学的に同等であると判定された(表11)。

4) 安全性

安全性解析対象集団40例のうち1例に2件の有害事象が発現し、その内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(各1例1件)であった。いずれも軽度で回復が確認され、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった(表12)。

4. リバーロキサバン OD錠15mg「サワイ」の絶食・水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した38例を薬物動態の評価対象とし、治験薬の投与を受けた40例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~44歳(平均31.9歳)、身長は161.4~191.7cm(平均172.4cm)、体重は54.7~79.1kg(平均65.8kg)、BMIは18.5~24.9(平均22.1)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中リバーロキサバン濃度推移を図7、各被験者の血漿中濃度推移を図8に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考

表10 15mg 絶食・水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=39, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
リバーロキサパンOD錠 15mg 「サワイ」	1938.38 ±438.82	2037.60 ±442.15	256.74 ±62.19	2.14 ±0.96	0.094 ±0.031	8.17 ±2.81	8.16 ±1.21	95.1 ±4.9
イグザレルト錠 15mg	1999.79 ±397.44	2122.74 ±413.93	266.27 ±67.13	1.83 ±1.04	0.083 ±0.023	9.13 ±3.22	8.48 ±1.25	94.2 ±4.1
分散分析結果*	—	p=0.1425	—	p=0.1879	p=0.0498	—	p=0.1294	—

* : p<0.05で有意差あり

表11 15mg 絶食・水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.92)~log(1.02)	log(0.89)~log(1.05)
対数値の平均値の差	log(0.97)	log(0.97)

表12 15mg 絶食・水で服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
19	アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり
	アラニン アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり

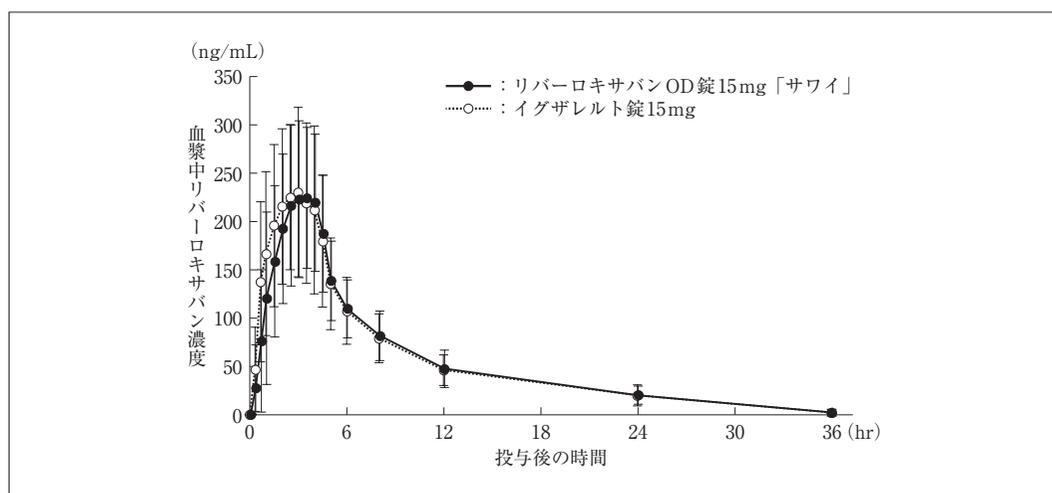


図7 15mg 絶食・水なしで服用する試験の血漿中リバーロキサパン濃度 (n=38, 平均値±S.D.)

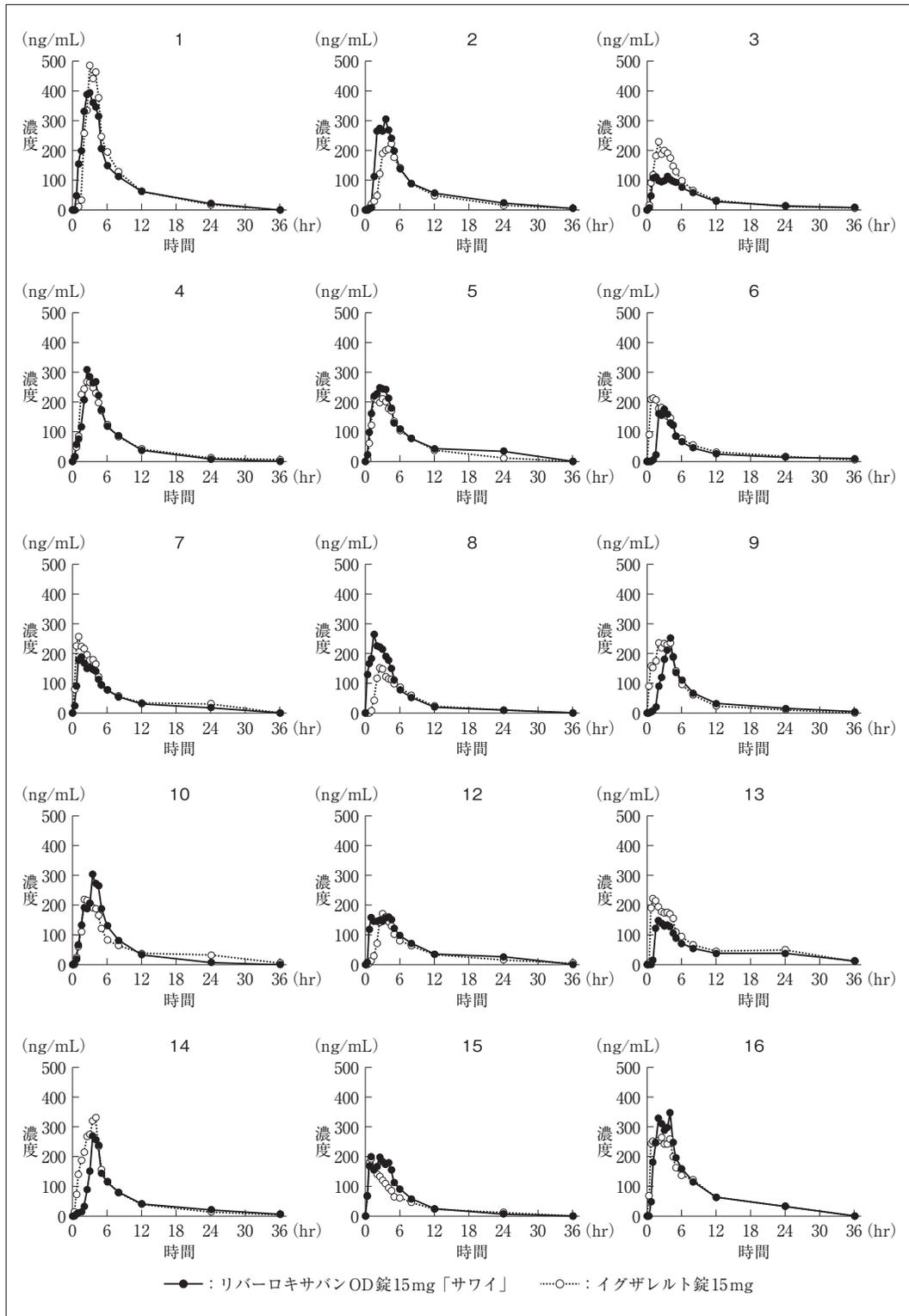


図8 15mg 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(1)

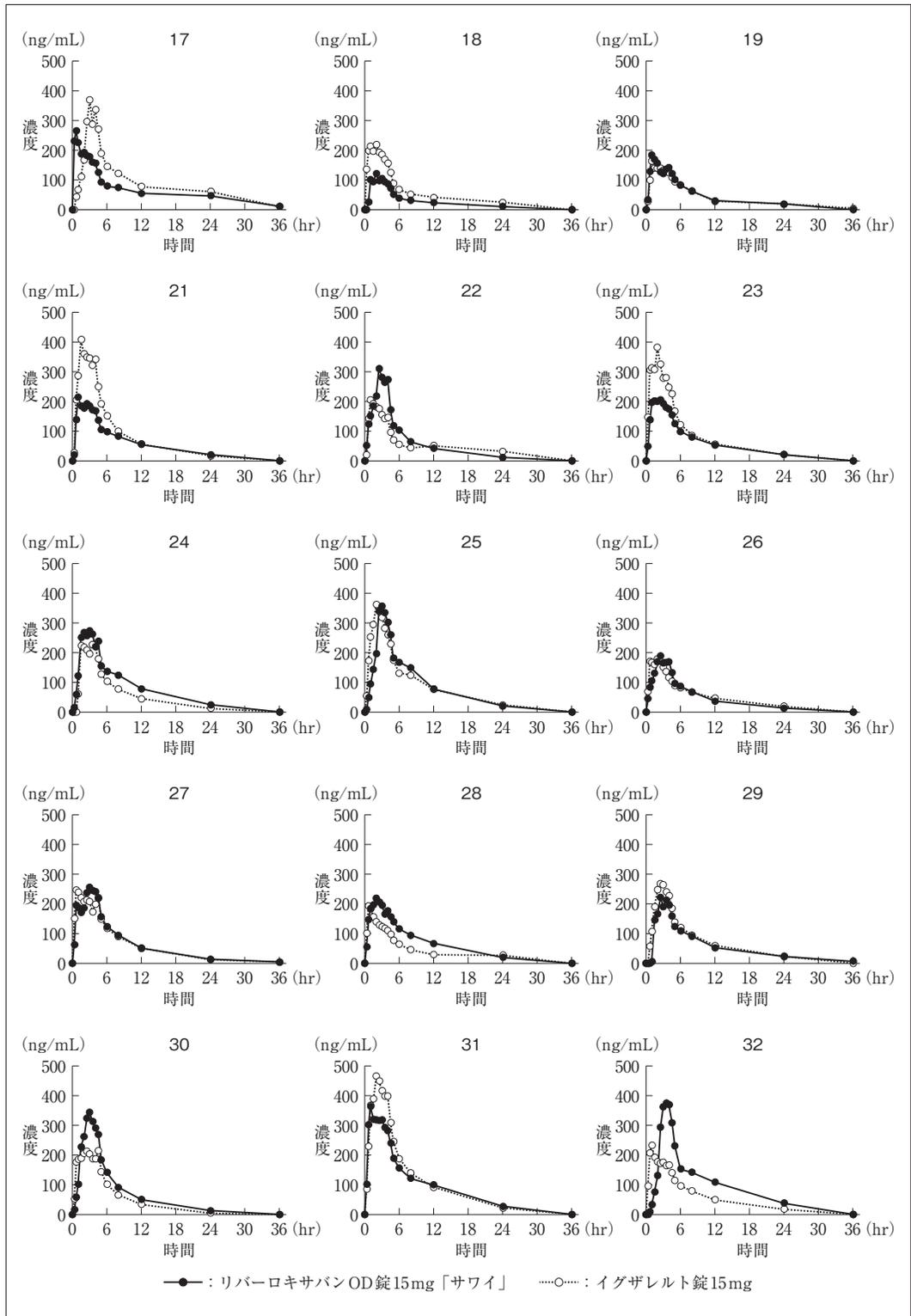


図8 15mg 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(2)

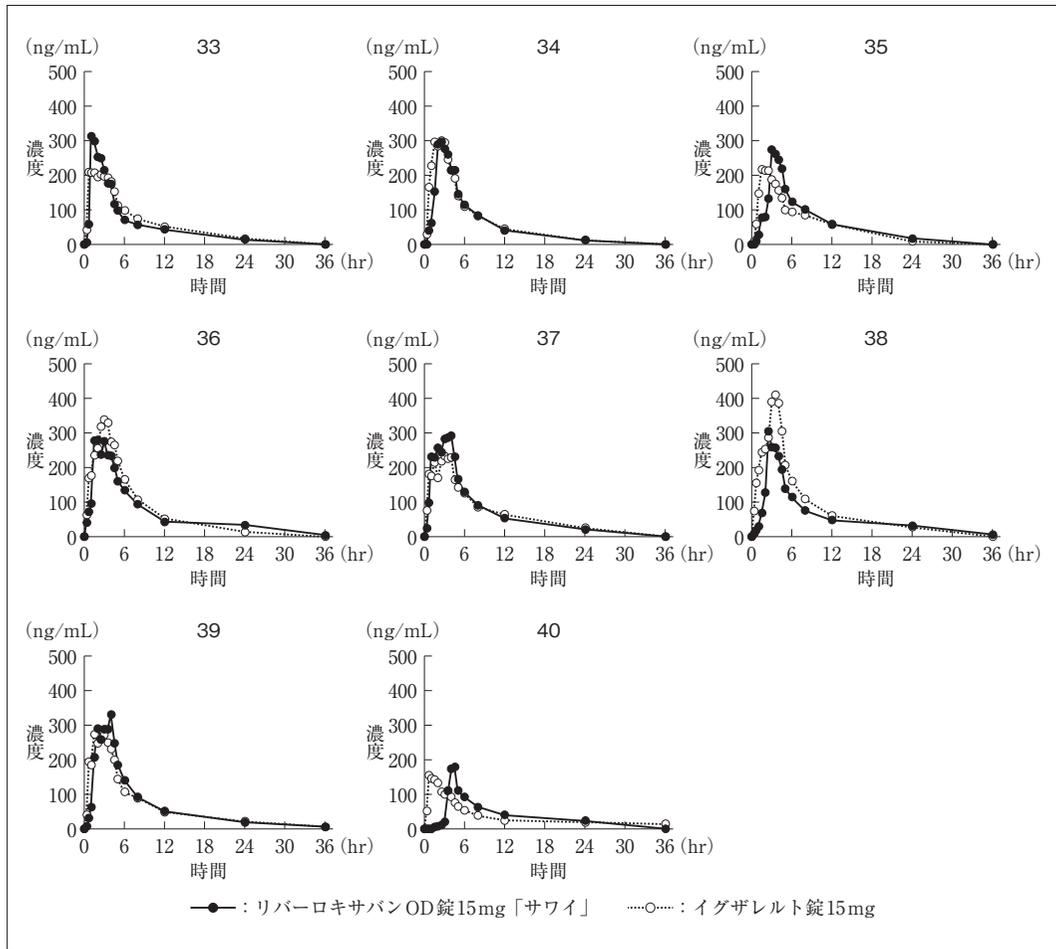


図8 15mg 絶食・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(3)

パラメータの分散分析結果を表13に示した。

血漿中リバーロキサバン濃度は製剤間で類似した推移を示し、 t_{max} に有意差は認められたが、その他のパラメータにおいて有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中リバーロキサバン濃度より求めたAUC,および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.91) \sim \log(1.04)$ および $\log(0.91) \sim \log(1.07)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、AUC,および C_{max} の対数値の平均値の差は $\log(0.97)$ および $\log(0.99)$ であり、基準で

ある $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。したがって、リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」とイグザレルト錠15mgは、絶食・水なしで服用する試験においても生物学的に同等であると判定された(表14)。

4) 安全性

安全性解析対象集団40例のうち2例に3件の有害事象が発現し、その内訳は発熱、頭痛およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(各1例1件)であった。いずれも軽度で回復が確認され、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった(表15)。

表13 15mg 絶食・水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=38, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
リバーロキサバンOD錠 15mg 「サワイ」	1954.89 ±529.61	2057.89 ±536.22	258.88 ±72.12	2.62 ±1.03	0.092 ±0.026	8.16 ±2.64	8.56 ±1.46	94.7 ±4.4
イグザレルト錠 15mg	2002.28 ±559.14	2132.81 ±564.14	261.55 ±85.14	2.08 ±1.07	0.092 ±0.028	8.78 ±4.89	8.26 ±1.31	94.0 ±7.8
分散分析結果*	—	p=0.3796	—	p=0.0162	p=0.7169	—	p=0.2745	—

* : p<0.05 で有意差あり

表14 15mg 絶食・水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.91)~log(1.04)	log(0.91)~log(1.07)
対数値の平均値の差	log(0.97)	log(0.99)

表15 15mg 絶食・水なしで服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
11	発熱	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり
	頭痛	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり
20	アラニン アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり

5. リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の食後・水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した38例を薬物動態の評価対象とし、治験薬の投与を受けた40例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~44歳(平均33.3歳)、身長は158.4~182.3cm(平均172.0cm)、体重は54.3~74.4kg(平均64.5kg)、BMIは18.7~24.9(平均21.7)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中リバーロキサバン濃度推移を図9、各被験者の血漿中濃度推移を図10に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表16に示した。

血漿中リバーロキサバン濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞、MRT、kelおよびtmaxにおいて有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中リバーロキサバン濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.96)~log(1.01)およびlog(0.94)~log(0.98)であり、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。また、AUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差はlog(0.99)およびlog(0.96)であり、基準であるlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であった。したがって、リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」とイグザレルト錠15mgは、食後・

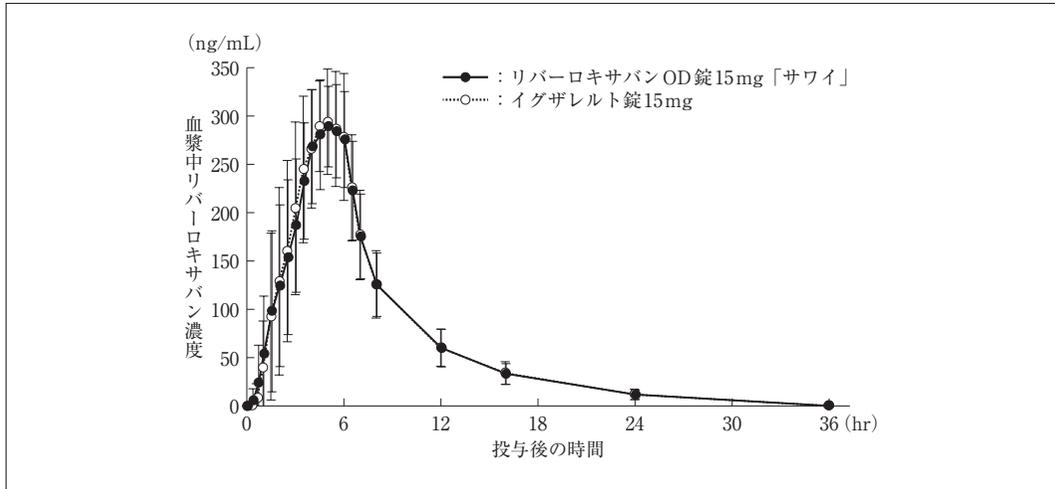


図9 15mg 食後・水で服用する試験の血漿中リバーロキサパン濃度 (n=38, 平均値±S.D.)

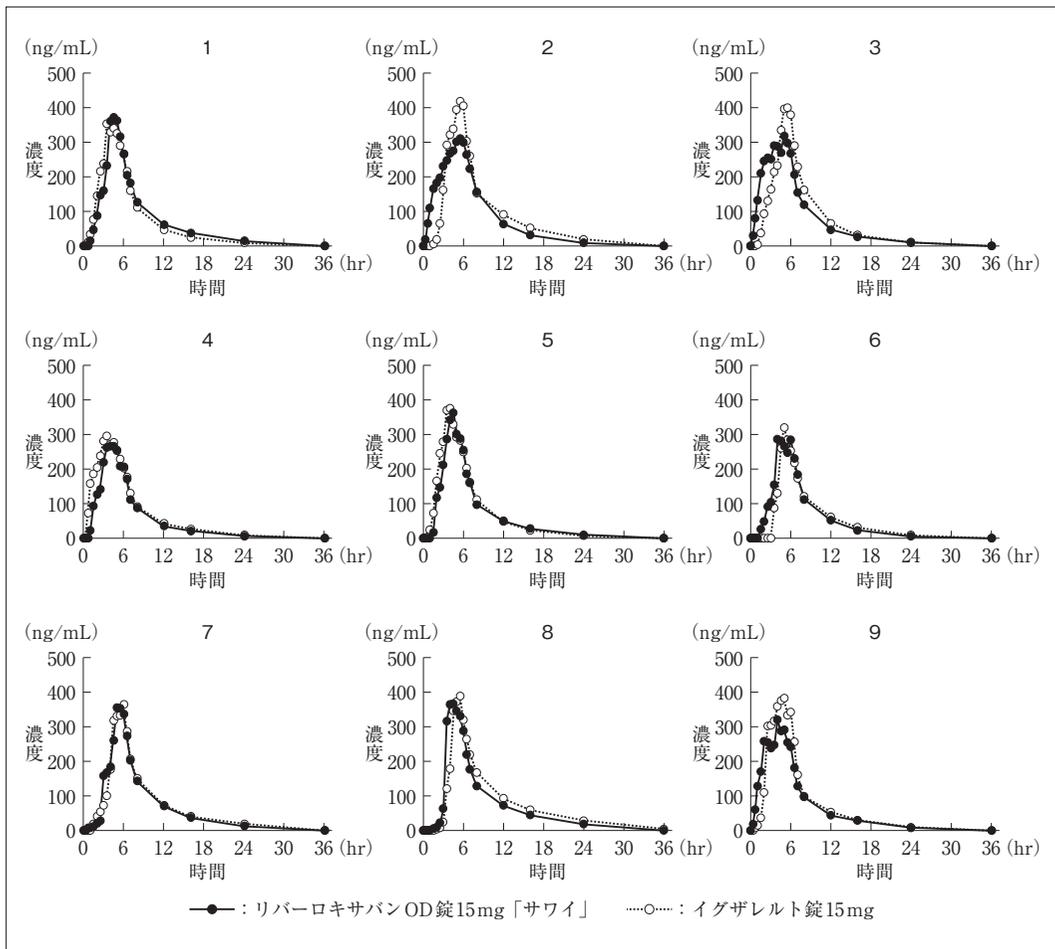


図10 15mg 食後・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサパン濃度(1)

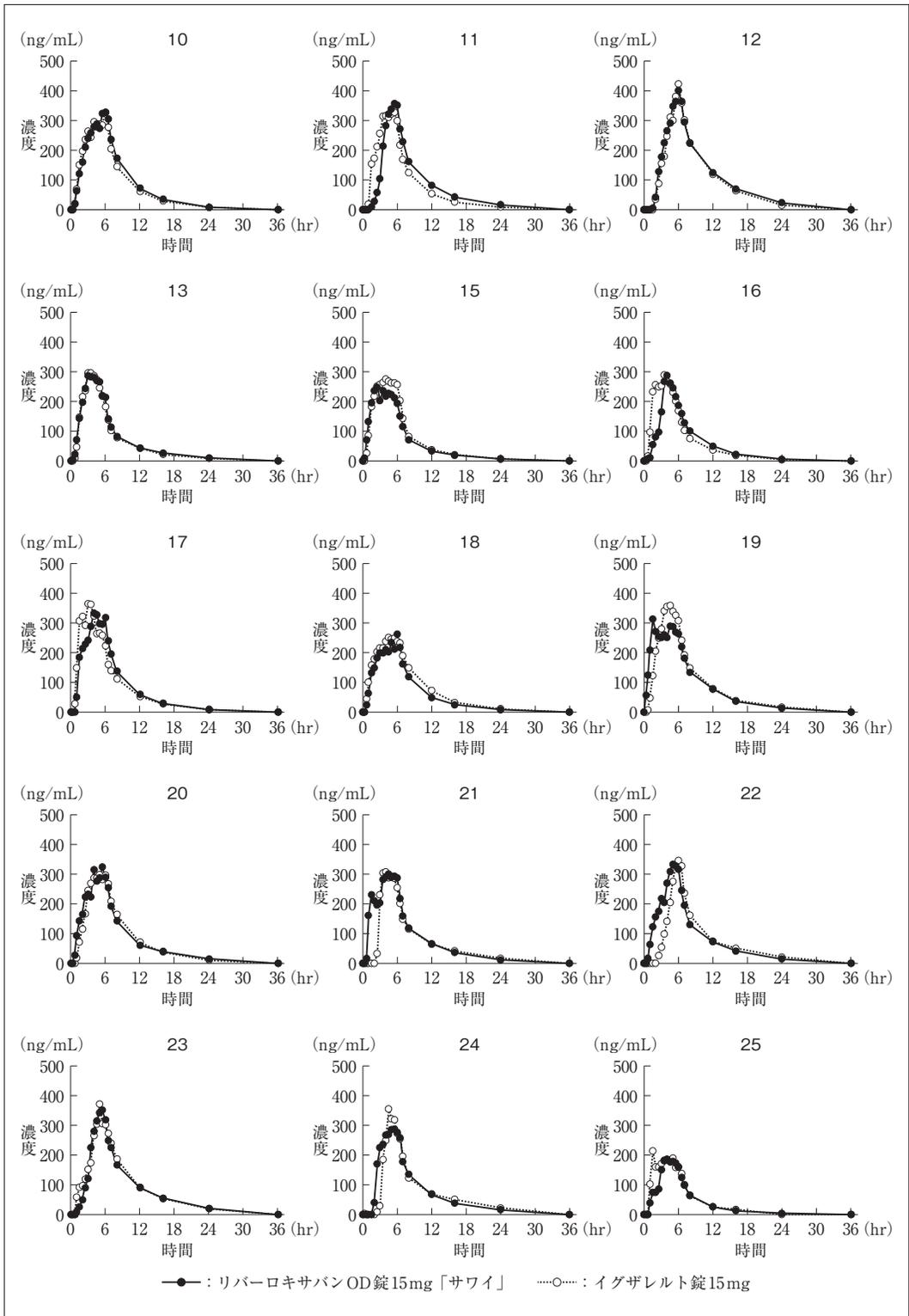


図10 15mg 食後・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(2)

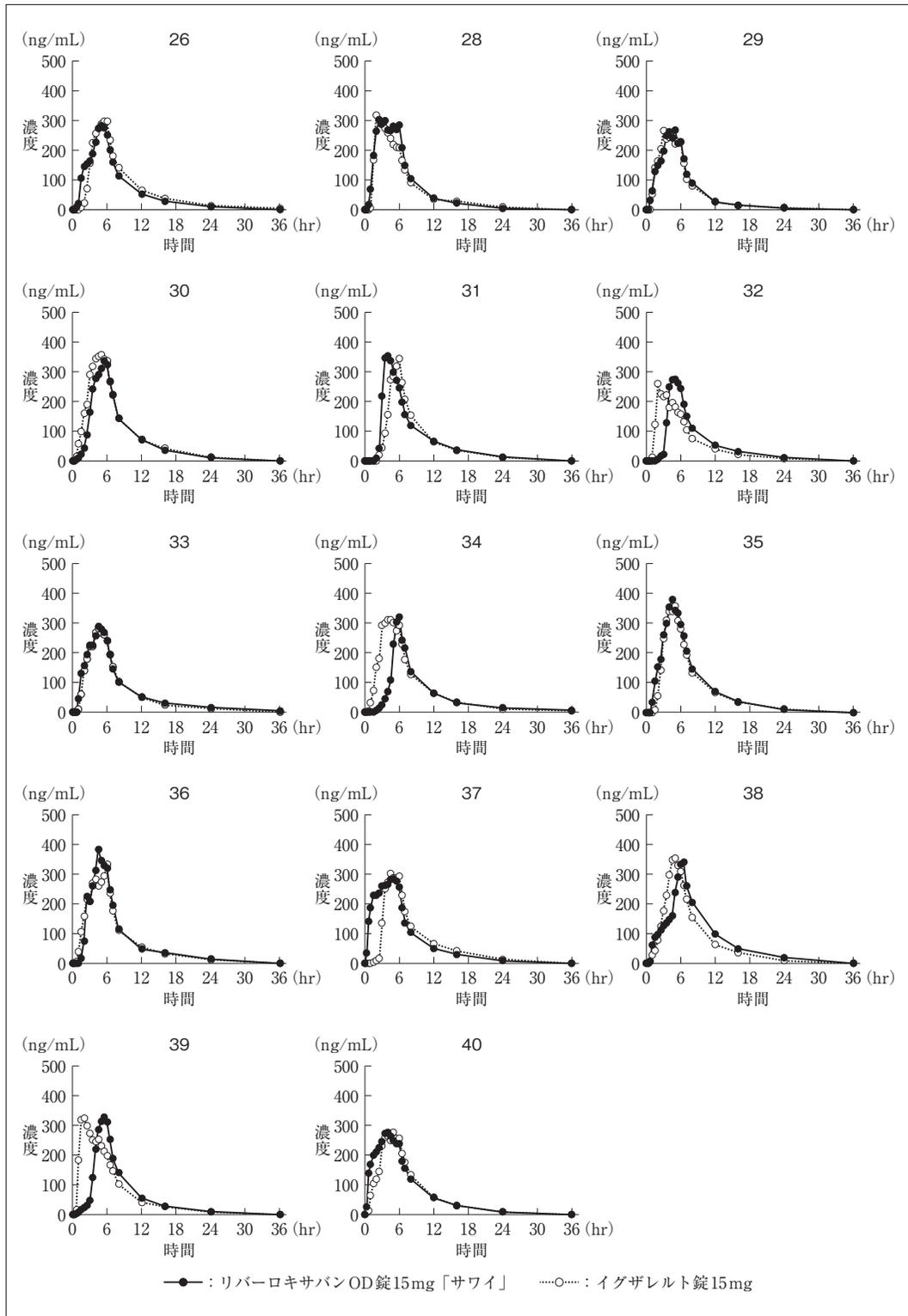


図10 15mg 食後・水で服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサパン濃度(3)

表16 15mg 食後・水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=38, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」	2246.57 ±375.30	2265.49 ±379.32	315.07 ±43.71	4.66 ±1.07	0.139 ±0.024	5.14 ±1.00	7.82 ±0.95	99.2 ±0.9
イグザレルト錠 15mg	2276.23 ±340.87	2297.43 ±341.69	328.50 ±47.39	4.46 ±1.28	0.138 ±0.020	5.14 ±0.80	7.85 ±1.13	99.1 ±1.0
分散分析結果*	—	p=0.3253	—	p=0.4086	p=0.8126	—	p=0.9269	—

* : p<0.05で有意差あり

表17 15mg 食後・水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.96)~log(1.01)	log(0.94)~log(0.98)
対数値の平均値の差	log(0.99)	log(0.96)

表18 15mg 食後・水で服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
27	悪心	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり
	嘔吐	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり
34	C-反応性蛋白増加	軽度	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」	回復	関連あり

水で服用する試験において生物学的に同等であると判定された(表17)。

4) 安全性

安全性解析対象集団40例のうち2例に3件の有害事象が発現し、その内訳は悪心、嘔吐、C-反応性蛋白増加(各1例1件)であった。いずれも軽度で回復が確認され、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった(表18)。

6. リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の食後・水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した39例を薬物動態の評価対象

とし、治験薬の投与を受けた40例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~44歳(平均32.5歳)、身長は161.1~181.5cm(平均173.0cm)、体重は54.6~79.0kg(平均65.7kg)、BMIは18.9~24.7(平均21.9)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中リバーロキサバン濃度推移を図11、各被験者の血漿中濃度推移を図12に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表19に示した。

血漿中リバーロキサバン濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞、tmaxおよびMRTに有意差は認められたが、kelにおいて有意差は認められなかった。

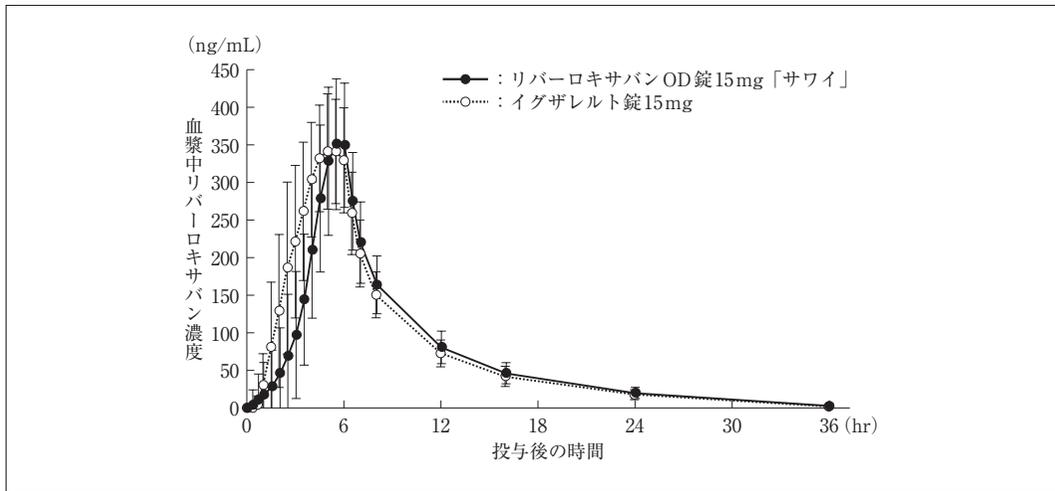


図11 15mg 食後・水なしで服用する試験の血漿中リバーロキサバン濃度 (n=39, 平均値±S.D.)

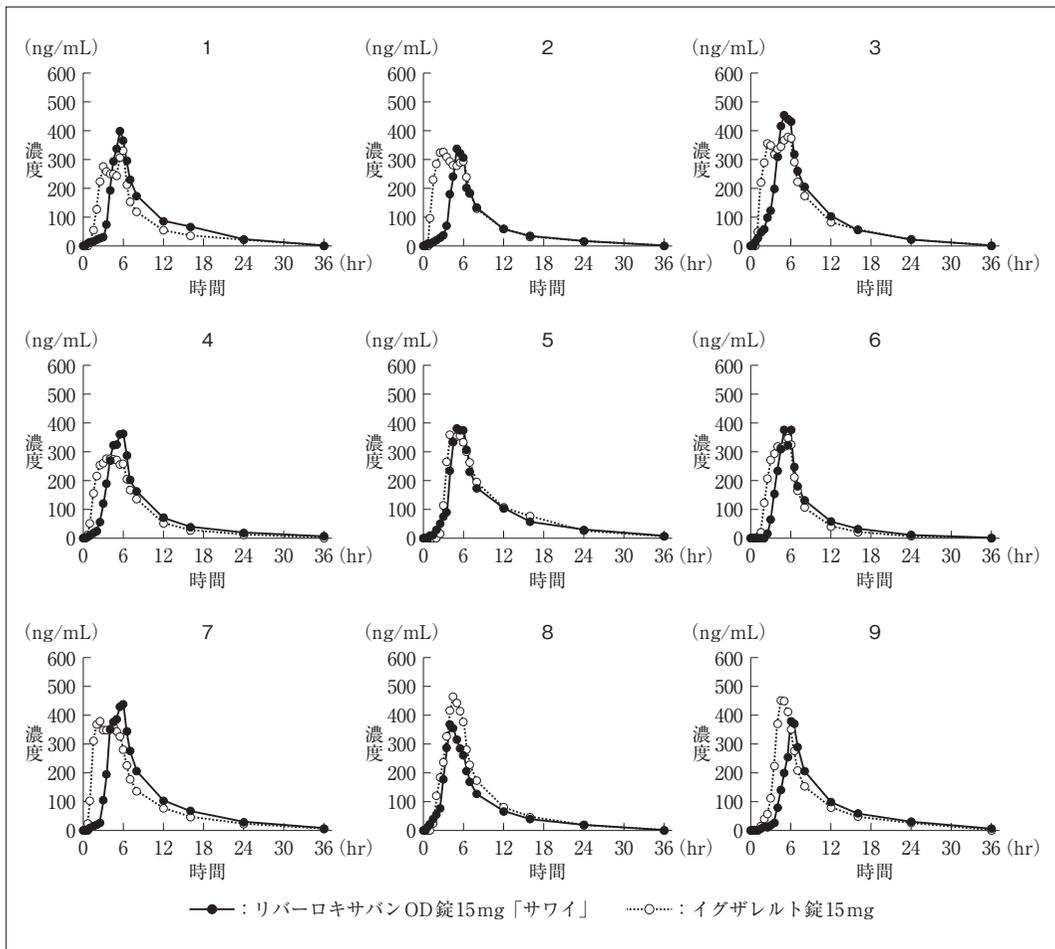


図12 15mg 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(1)

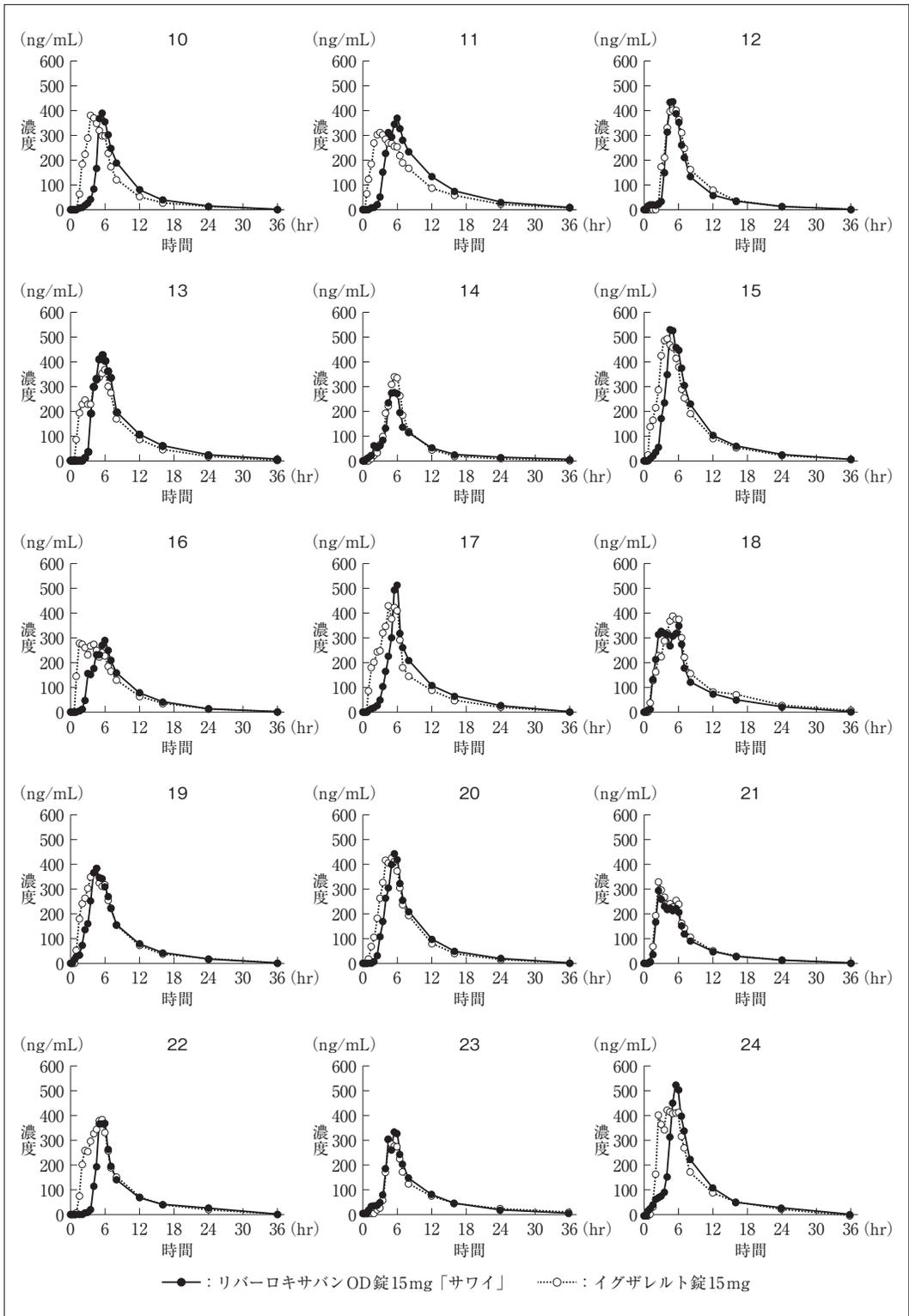


図12 15mg 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサバン濃度(2)

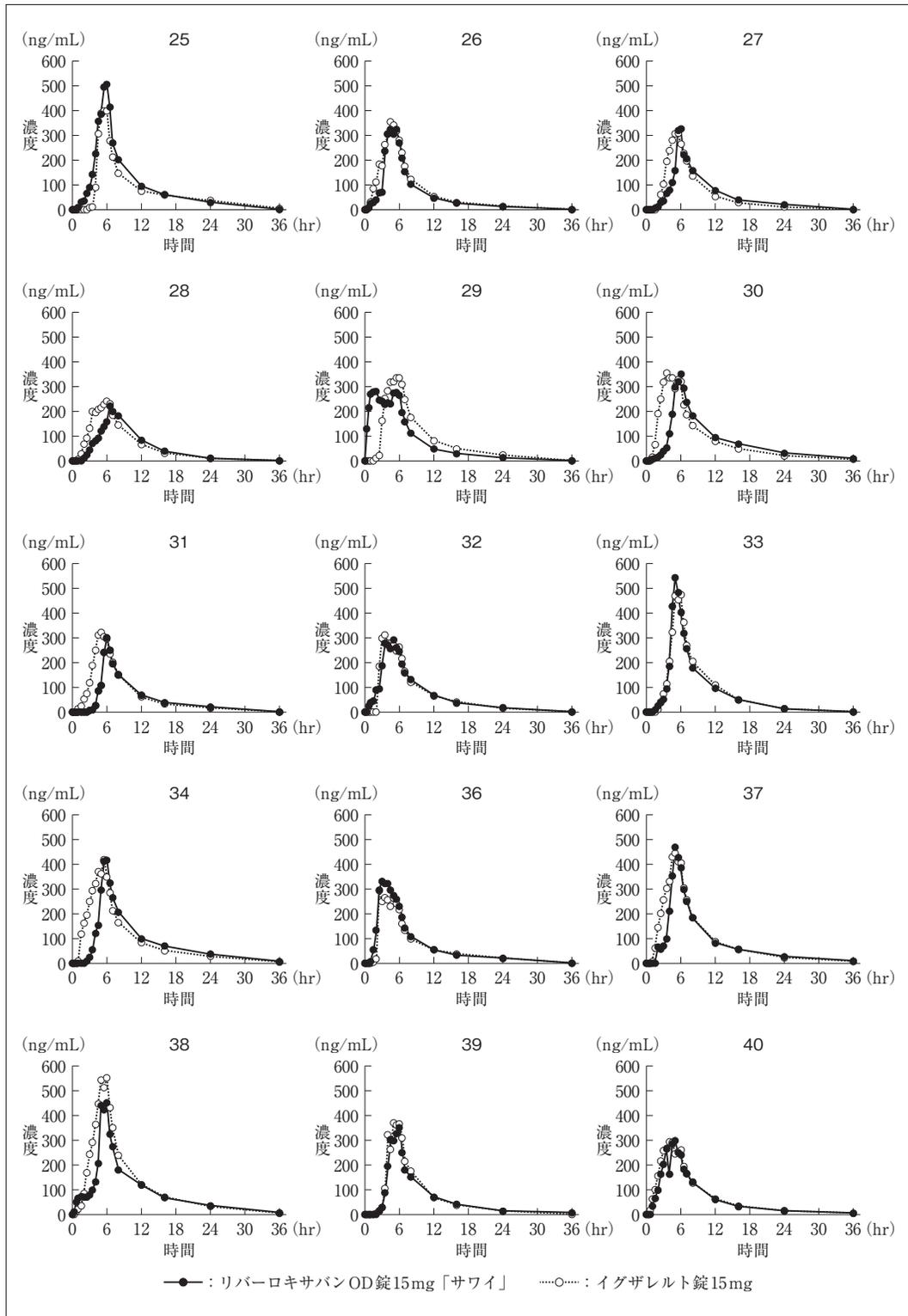


図12 15mg 食後・水なしで服用する試験の各被験者の血漿中リバーロキサパン濃度(3)

表19 15mg 食後・水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=39, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」	2491.80 ±481.80	2539.48 ±487.46	381.54 ±78.75	5.31 ±0.99	0.120 ±0.022	5.96 ±1.12	9.33 ±1.03	98.1 ±1.4
イグザレルト錠 15mg	2668.76 ±515.86	2707.32 ±521.42	369.82 ±66.28	4.51 ±1.16	0.126 ±0.022	5.68 ±1.04	8.36 ±0.87	98.6 ±1.3
分散分析結果*	—	p=0.0006	—	p=0.0009	p=0.1151	—	p=0.0000	—

* : p<0.05で有意差あり

表20 15mg 食後・水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.91)~log(0.96)	log(0.99)~log(1.06)
対数値の平均値の差	log(0.93)	log(1.03)

表21 15mg 食後・水なしで服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
2	総ビリルビン増加	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり
15	白血球数減少	軽度	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」	回復	関連あり
31	尿潜血陽性	軽度	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」	回復	関連あり
	尿潜血陽性	軽度	イグザレルト錠15mg	回復	関連あり

3) 生物学的同等性

血漿中リバーロキサバン濃度より求めたAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.91)~log(0.96)およびlog(0.99)~log(1.06)であり、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。また、AUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差はlog(0.93)およびlog(1.03)であり、基準であるlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であった。したがって、リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」とイグザレルト錠15mgは、食後・水なしで服用する試験においても生物学的に

同等であると判定された(表20)。

4) 安全性

安全性解析対象集団40例のうち3例に4件の有害事象が発現し、その内訳は総ビリルビン増加、白血球数減少(各1例1件)、尿潜血陽性(1例2件)であった。いずれも軽度で回復が確認され、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった(表21)。

表22 服用感調査項目 (10mg/15mg 絶食・水なしで服用する試験)

調査項目	NRS (0~10)
①飲みやすさ	飲みにくい~飲みやすい
②崩壊時の苦味	苦い~苦くない
③薬の味	悪い~良い
④服用後の後味	気になる~気にならない
⑤崩壊性	なかなか崩れない~すぐ崩れる
⑥ざらつき感	気になる~気にならない

表23 服用感調査結果 (NRS)

項目	リバーロキサバンOD錠 10mg「サワイ」 (n=40)	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」 (n=38)
①飲みやすさ	8.2±1.7	7.8±1.8
②崩壊時の苦味	7.5±2.9	7.8±2.4
③薬の味	6.7±2.2	7.7±1.7
④服用後の後味	7.2±2.8	8.3±1.9
⑤崩壊性	7.4±2.2	6.8±2.0
⑥ざらつき感	7.6±2.4	8.3±1.9

平均値±S.D.

Ⅲ 服用感調査および 口腔内崩壊時間の測定

1. 対象および方法

リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」の絶食・水なしで服用する試験の被験者を対象に口腔内崩壊錠の服用感に関するアンケート調査を実施した。

表22に示す調査項目について、Numeric Rating Scale (NRS)を用いた。例えば「飲みやすさ」の場合、「0:飲みにくい」から「10:飲みやすい」までの11段階に分け、服用時に感じた印象がどの段階に位置するかを、被験者が選択した。選択された段階の数字をそのままNRSスコアとし、その平均値および標準偏差を求めた。

口腔内崩壊時間について、治験薬を口に入れてから錠剤が完全に崩れたと被験者が判断した時点までの時間を測定した。

2. 結果

服用感調査のNRSスコアの結果を表23および図13-(1)、図13-(2)に示した。リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」のいずれの調査項目も、スコアの平均値は6.7以上であった。

口腔内崩壊時間測定の結果を表24および図14-(1)、図14-(2)に示した。リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」の口腔内崩壊時間の平均値は30.5秒および20.5秒であった。

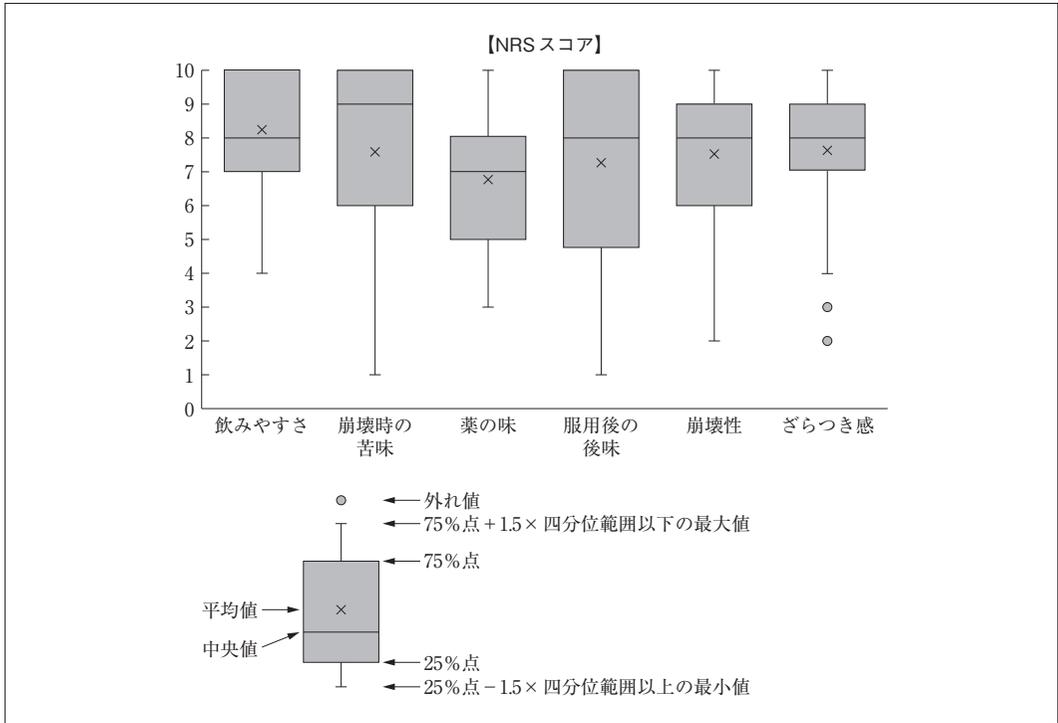


図13-(1) 10mg 絶食・水なしで服用する試験の服用感調査結果 (NRS, n=40, 箱ひげ図)

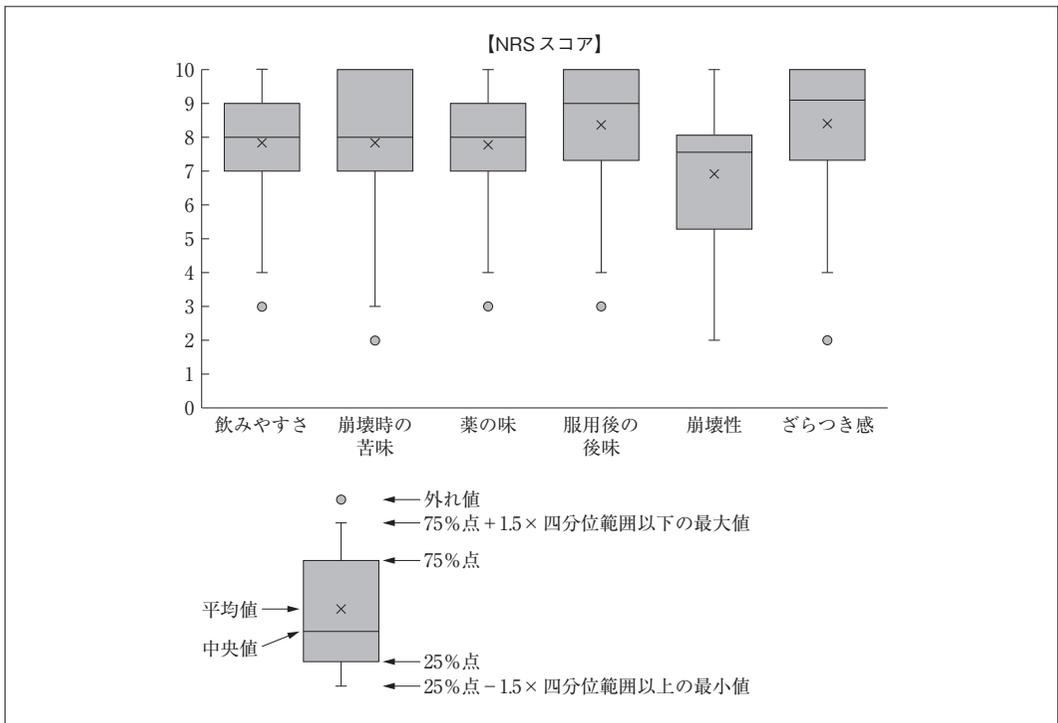


図13-(2) 15mg 絶食・水なしで服用する試験の服用感調査結果 (NRS, n=38, 箱ひげ図)

表24 口腔内崩壊時間測定結果 (NRS)

	リバーロキサバンOD錠 10mg「サワイ」 (n=40)	リバーロキサバンOD錠 15mg「サワイ」 (n=38)
口腔内崩壊時間 (秒)	30.5±8.1	20.5±5.3

平均値±S.D.

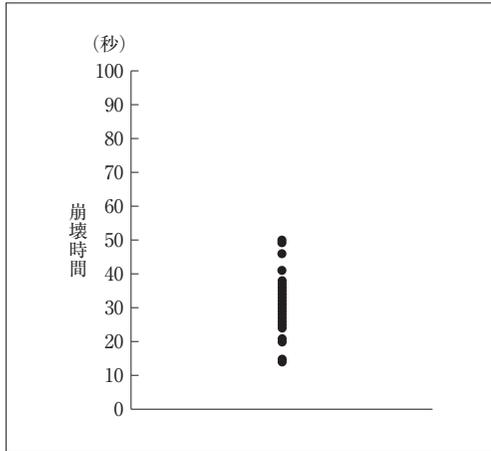


図14-(1) リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n=40)

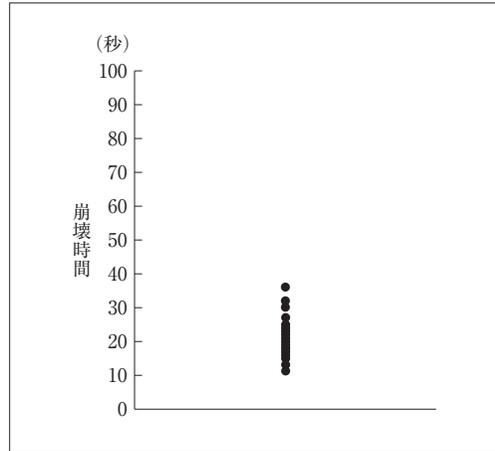


図14-(2) リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n=38)

IV 考 察

ジェネリック医薬品のリバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」について、先発医薬品であるイグザレルト錠10mg/15mgとの生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であることを考慮し、『リバーロキサバンOD錠10mg「サワイ」の絶食・水で服用する試験/水なしで服用する試験』、『リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の絶食・水で服用する試験/水なしで服用する試験』および『リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の食後・水で服用する試験/水なしで服用する試験』の6試験を行った。

その結果、すべての試験において、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、かつ対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において、リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の絶食・水で服用する試験のkel、リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の絶食・水なしで服用する試験のt_{max}で製剤間に有意差が認められたが、平均値の差は30分程度であり、両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。リバーロキサバンOD錠15mg「サワイ」の食後・水なしで服用する試験のAUC_∞、t_{max}およびMRTに有意差は認められたが、これらは検出力が非常に高かったために、僅かな差が有意な差とし

て検出されたものと考えられ、その他の参考パラメータにおいて有意差は認められなかった。その他の試験ではいずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。以上のことから、リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」とイグザレルト錠10mg/15mgは、生物学的に同等であると判定された。

本治験で認められた有害事象はすべて軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」とイグザレルト錠10mg/15mgとの生物学的同等性が確認された。

利益相反

リバーロキサバンOD錠10mg/15mg「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人社団 勲和会

愛和クリニックおよび医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニックで実施した。

参 考 文 献

- 1) 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.
- 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（平成13年5月31日医薬審第786号，平成18年11月24日薬食審査発第1124004号，平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正）〕
- 3) 公益財団法人日本薬剤師研修センター編. 医薬品承認申請ガイドブック. 東京, 薬事日報社; 2000.

(受理日：2024年8月9日)