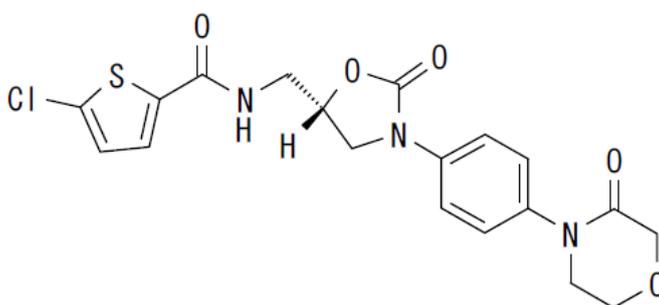


2.6.1 緒言

リバーロキサバン (BAY 59-7939) は選択性の高い新しい血液凝固第 Xa 因子阻害薬である。本薬は「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を目的に開発された。

リバーロキサバンの理化学的性状を以下にまとめた。

構造式



化学名	5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl) thiophene-2-carboxamide 5-クロロ-N-((5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)チオフェン-2-カルボキサミド
分子式	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S
分子量	435.88
治験成分記号	BAY 59-7939
CAS 番号	366789-02-8
鏡像異性/立体化学	リバーロキサバンは不斉中心を1個持つ
一般名 (JAN)	リバーロキサバン

リバーロキサバンの生物薬剂的及び薬力学的な性質を明らかにするため、広範な非臨床試験を実施した。まず、リバーロキサバンの薬理試験成績には、*in vitro* 及び種々の血栓症モデルにおける *in vivo* 活性も含めた。さらに、リバーロキサバンの薬物動態 (吸収、分布、代謝、排泄) 全般にわたる試験を実施した。また、安全性薬理試験では、特に心臓における安全性及び止血について検討した。毒性試験プログラムにおいては、単回投与及び反復投与による一般毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、その他の毒性試験 (光毒性、不純物の毒性及びメカニズム検討試験) を実施した。

安全性試験は現行の新規化学物質のための国際標準試験法である日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン及び「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」 (GLP) に従って実施した。実施した非臨床試験の詳細及び結果の考察を次の概要文に示す。

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
4-NPDA	4-nitro-1,2-phenylene-diamine	4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン
¹⁴ C	carbon 14 labeled	¹⁴ C 標識体
A	apical	頂端側
ACT	activated clotting time	活性化凝固時間
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
AGP	α_1 -acid glycoprotein	α_1 -酸性糖たん白
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ALT	alanine (amino-) transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
APCC	activated prothrombin complex concentrate	活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤
APD ₉₀	action potential duration at 90 % repolarization	90%再分極時の活動電位持続時間
ASA	acetylsalicylic acid	アセチルサリチル酸 (アスピリン)
AST	aspartate (amino-) transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATIII	antithrombin III	アンチトロンビンIII
AUC, AUC _(0-∞)	area under curve (from time 0 to infinity)	血漿中濃度曲線下面積 (0 から無限大時間)
AUC _{norm}	dose normalized AUC	投与量標準化 AUC
AUC _(0-x)	area under curve over x h	血漿中濃度曲線下面積 (0 から x 時間)
AUC _{(0-x), norm}	area under curve over x h, normalized	投与量標準化 AUC _(0-x)
AUC _u	area under curve of unbound fraction	非結合型濃度 AUC
AUC/D	AUC divided by dose (mg)	投与量 (mg) あたりの AUC
AV-shunt	arteriovenous shunt	動静脈シャント
B	basolateral	基底側
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
Bcrp, BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白
BDC	bile-duct cannulated	胆管カニューレーション
bid	bis in die (twice a day)	1日2回投与
BW	body weight	体重
C ₂₄	drug concentration in plasma at 24 h after administration	投与 24 時間後の血漿中薬物濃度

略語	英語名称	日本語名称
C_B	concentration in blood	血液中濃度
CEQ_{max}	maximum concentration of radioactivity	最高放射能濃度
$CEQ_{max, norm}$	CEQ_{max} normalized to dose	投与量標準化 CEQ_{max}
CHO cells	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	clearance	クリアランス
CL_b	blood clearance	血液クリアランス
CL_p	plasma clearance	血漿クリアランス
CL/f	total body clearance of drug from plasma calculated after oral administration (apparent oral clearance)	経口投与後の見かけの全身クリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会
C_{max}	maximum drug concentration in plasma after single dose administration	単回投与後の最高血漿中濃度
$C_{max, norm}$	maximum concentration, normalized	標準化 C_{max}
$C_{max, u}$	maximum concentration of unbound fraction	最高非結合型濃度
C_{max}/D	maximum drug concentration in plasma after single dose administration divided by dose (mg)	投与量 (mg) 当たりの C_{max}
CNS	central nervous system	中枢神経系
C_p	concentration in plasma	血漿中濃度
CPMP	committee for proprietary medicinal products	欧州医薬品委員会
CT_2	concentration required to double the clotting time	凝固時間倍増濃度
C_u	concentration of unbound fraction	非結合型濃度
CV%	coefficient of variation %	変動係数%
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D	(1) day, (2) dose	(1) 日、(2) 投与量
DCSI	Development Core Safety Information	開発中核安全性情報
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルフォキシド
DS	dose step	投与段階
EBT	ear bleeding time	耳介出血時間
ECG	electrocardiogram	心電図
ED_{50}	effective dose at 50% inhibition	50%有効量
EE	enantiomeric excess	光学異性体過剰率
ECOD	7-ethoxycoumarin-deethylase	7-エトキシクマリン-デエチラーゼ
EHC	enterohepatic circulation	腸肝循環
EROD	7-ethoxyresorufin-deethylase	7-エトキシレゾルフィン-デエチラーゼ

略語	英語名称	日本語名称
e.g.	exempli gratia, for example	例えば
eq	equivalent	当量
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
F, f	female(s)	雌
F0	filial 0	第0世代
F1	filial 1	第1世代
F2	filial 2	第2世代
FACS	fluorescence activated cell scan	蛍光活性化細胞選別装置
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEIBA	Factor VIII-inhibitor bypassing activity	第VIII因子インヒビターバイパス複合体製剤
FIXa	Factor IXa	第IXa因子
f _u	fraction of free (unbound) drug in plasma	血漿中非結合型分率
FVa	Factor Va	第Va因子
FVIIa	Factor VIIa	第VIIa因子
FXa	Factor Xa	第Xa因子
FXIa	Factor XIa	第XIa因子
FXIIa	Factor XIIa	第XIIa因子
FMO	flavin containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
g	gram	グラム
G	gestation day	妊娠日
GGT/ γ -GT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GIT	gastrointestinal tract	消化管
GLDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GTN	glycerol trinitrate	ニトログリセリン
h	hour(s)	時間
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
Hg	mercury	水銀
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS	high performance liquid chromatography/mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/質量分析
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC ₂₀	concentration required for 20% inhibition	20%阻害濃度
IC ₅₀	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization	日米EU医薬品規制調和国際会議
ID, id, i.d.	intraduodenal(ly)	十二指腸内投与
ie	id est, that is	すなわち、つまり

略語	英語名称	日本語名称
IP, ip, i.p.	intraperitoneal(ly)	腹腔内投与
ISTD	internal standard	内部標準
IV, iv, i.v.	intravenous(ly)	静脈内投与
k_e	elimination rate constant	消失速度定数
k_{on}	association rate constant	結合速度定数
k_{off}	dissociation rate constant	解離速度定数
kg	kilogram	キログラム
K_i	inhibition constant	阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリスメンテン定数
L	liter	リットル
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフ - 質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ - タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポたん白
LE	Long Evans rat	Long Evans ラット
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
L-MDR1	cell line expressing MDR1 transporter protein	MDR1 発現細胞
LOD	limit of detection	検出限界
LOEL	lowest observed effect level	最小作用量
$\log P_{o/w}$	octanol/water partition coefficient	オクタノール/水分配係数
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測
LV +dP/dt	maximal rate of rise of left ventricular pressure	左室圧最大上昇速度
M, m	male(s)	雄
M	Mol	モル
MAO	monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
m/z	mass to charge ratio	質量電荷比
M-x	metabolite x (x = 1 to n)	代謝物 x (x=1 から n)
MBq	megabecquerel	メガベクレル
MDCKII	Madin-Darby canine kidney cells	Madin-Darby イヌ腎細胞
MDR1	multiple drug resistance transporter protein	多剤耐性輸送タンパク
mg	milligram	ミリグラム
MIC	minimal inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
min	minute(s)	分
mL	milliliter	ミリリットル
mm	millimeter	ミリメートル
mm Hg	millimeter of mercury	ミリメートル水銀柱
MoE	multiples of exposure, margins of exposure	曝露係数、曝露マージン

略語	英語名称	日本語名称
MR	metabolic ratio	代謝比
ms	millisecond(s)	ミリ秒
MS	mass spectrometry	質量分析
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
n	number	数
n. a.	not applicable	適用せず
n. d.	not determined	測定せず
n. c.	not calculated	計算せず
ng	nanogram	ナノグラム
nm	nanometer	ナノメートル
nM	nanomolar	ナノモル
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NEFA(s)	non-esterified fatty acid(s)	遊離脂肪酸
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NRU	neutral red uptake	ニュートラルレッド取り込み
OD	optical density	吸光度
OECD	organization for economic cooperation and development	経済協力開発機構
OME	omeprazole	オメプラゾール
n. s.	no sample	試料なし
p. c.	post coitum	交尾後
PCC	prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体濃縮製剤
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
pCO ₂	carbon dioxide partial pressure	炭酸ガス分圧
pO ₂	oxygen partial pressure	酸素分圧
pH	negative log of hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
PIF	Photo-Irritation-Factor	光刺激性因子
PO, po, p. o.	per os (by mouth, orally)	経口投与
P _{app}	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
p. p.	post partum	分娩後
ppm	parts per million	質量百万分率
PQ	PQ interval in ECG	心電図の PQ 間隔
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
QRS	QRS complex in ECG	心電図の QRS 群
QT	QT interval in ECG	心電図の QT 間隔
QTc	corrected QT interval in ECG	心電図の補正 QT 間隔
RA ₁	accumulation ratio $R_{A1} = C_{\max, \text{steady state}} / C_{\max, \text{Day 1}}$	蓄積比 R _{A1}

略 語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
RA ₂	accumulation ratio $R_{A2} = C_{min} = C_{max}$, steady state / $C_{min, Day 1}$	蓄積比 RA ₂
RA ₃	accumulation ratio $R_{A3} = AUC_{(0-24)}$, steady state / $AUC_{(0-24), Day 1}$	蓄積比 RA ₃
RIF	rifampicin	リファンピシン
RLG	radioluminography, phosphor imaging technique	ラジオルミノグラフィ
rpm	rounds per minute	毎分回転数
rFVIIa	recombinant FVIIa	遺伝子組換え第VIIa 因子
R _t	retention time	保持時間
RVV	Russell's viper venom	ラッセルクサリヘビ毒
RVVT	Russell's viper venom time	ラッセルクサリヘビ毒誘発凝固時間
s	second(s)	秒
SC, sc, s.c.	subcutaneous(ly)	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of mean	平均値の標準誤差
ss	steady state	定常状態
t _{1/2}	half-life	半減期
t _{1/2 app}	apparent half-life	みかけの半減期
T3	triiodothyronine	トリヨードチロニン
T4	thyroxine	チロキシン
TAT	thrombin/antithrombin III complex	トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体
TF	tissue factor	組織因子
tid	<i>ter in die</i> , three times daily	1日3回
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t _{max}	time to reach maximum drug concentration in plasma	最高血漿中濃度到達時間
TRAP-6	thrombin-receptor activating peptide-6	トロンビン受容体活性化ペプチド-6
TT	thrombin time	トロンビン時間
TTO	time to occlusion	閉塞が生じるまでの時間
UK	unknown	未知
UV	ultraviolet	紫外線
v	volume	容積、容量
vs	<i>versus</i> (as opposed to)	対 (対して)
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V _{ss, u}	volume of distribution of unbound fraction at steady state	定常状態における非結合型分布容積
V _z /f	apparent volume of distribution during terminal phase after oral administration	経口投与後のみかけの終末相の分布容積
w	(1) weight, (2) week	(1) 重量、(2) 週
WBA	whole-body autoradiography	全身オートラジオグラフィ

2.6.2 薬理試験の概要文の目次

2.6.2.1	まとめ.....	3
2.6.2.2	効力を裏付ける試験.....	6
2.6.2.2.1	<i>In vitro</i> 試験.....	8
2.6.2.2.1.1	FXa 及びその他のセリンプロテアーゼの阻害.....	8
2.6.2.2.1.2	結合及び解離速度定数.....	10
2.6.2.2.1.3	FXa 阻害によるトロンビン生成阻害.....	10
2.6.2.2.1.4	内因性 FXa 活性.....	11
2.6.2.2.1.5	血液凝固.....	12
2.6.2.2.1.6	血小板凝集.....	13
2.6.2.2.1.7	リバーロキサバン代謝物の薬理作用.....	13
2.6.2.2.1.8	冠動脈用カテーテル誘発凝固反応.....	14
2.6.2.2.2	<i>In vivo</i> 試験.....	14
2.6.2.2.2.1	血栓症モデルにおける作用.....	14
2.6.2.2.2.1.1	ラット AV シヤントモデル.....	14
2.6.2.2.2.1.2	ラット機械的傷害誘発動脈及び静脈血栓症モデル.....	15
2.6.2.2.2.1.3	ラット電氣的傷害誘発血栓症モデル.....	16
2.6.2.2.2.1.4	ラット塩化鉄誘発血栓症モデル.....	17
2.6.2.2.2.1.5	マウス塩化鉄誘発血栓症モデル.....	18
2.6.2.2.2.1.6	ラット静脈うっ血性血栓症モデル.....	19
2.6.2.2.2.1.7	ウサギ AV シヤントモデル.....	20
2.6.2.2.2.1.8	マウス TF 誘発血栓塞栓症モデル.....	22
2.6.2.2.2.1.9	ラット TF 誘発血液凝固亢進モデル.....	22
2.6.2.2.2.1.10	ウサギ頸静脈血栓症モデルと耳介出血時間.....	24
2.6.2.2.2.2	止血に及ぼす影響.....	25
2.6.2.2.2.2.1	ラット尾出血時間.....	25
2.6.2.2.2.2.2	ウサギ耳介出血時間.....	26
2.6.2.3	副次的薬理試験.....	29
2.6.2.3.1	各種受容体及び酵素に及ぼす影響並びに HIT 抗体含有血清 中での血小板機能に及ぼす影響.....	29
2.6.2.3.2	リバーロキサバン及び主要代謝物の抗菌作用.....	29
2.6.2.3.3	リネズリドの抗菌作用に及ぼすリバーロキサバンの影響.....	31
2.6.2.4	安全性薬理試験.....	32
2.6.2.4.1	<i>In vitro</i> 試験.....	32

2.6.2.4.1.1	心室再分極に及ぼす影響	32
2.6.2.4.1.2	平滑筋に及ぼす影響	33
2.6.2.4.2	<i>In vivo</i> 試験	33
2.6.2.4.2.1	心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響	33
2.6.2.4.2.2	中枢神経系に及ぼす影響	33
2.6.2.4.2.3	腎機能及び血中脂質に及ぼす影響	34
2.6.2.4.2.4	消化管への影響	34
2.6.2.4.2.4.1	消化管運動	34
2.6.2.4.2.4.2	吸収に及ぼす活性炭の影響	35
2.6.2.4.2.5	血液に対する影響	35
2.6.2.4.2.5.1	血液学的パラメータへの影響	35
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	36
2.6.2.5.1	ラット出血モデルにおけるリバーロキサバンの抗凝固作用に及ぼす rFVIIa、APCC 及び PCC の影響	36
2.6.2.5.2	ヒヒ出血モデルにおけるリバーロキサバンの抗凝固作用に及ぼす rFVIIa 及び APCC の影響	39
2.6.2.5.3	<i>In vivo</i> におけるリバーロキサバンとエノキサパリン又はヘパリン併用投与時の血栓形成抑制作用	40
2.6.2.5.4	<i>In vivo</i> における抗血小板薬（アセチルサリチル酸、クロピドグレル）との併用投与による血栓形成及び止血への影響	41
2.6.2.5.4.1	リバーロキサバン、アセチルサリチル酸及びクロピドグレルの単独投与	42
2.6.2.5.4.2	アセチルサリチル酸との併用	43
2.6.2.5.4.3	クロピドグレルとの併用	44
2.6.2.5.4.4	アセチルサリチル酸及びクロピドグレルとの併用	45
2.6.2.5.5	出血時間に対する他の抗凝固薬・抗血小板薬との併用投与時の影響	54
2.6.2.6	考察及び結論	56
2.6.2.7	図表	58
参考文献		58

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

活性化血液凝固第X因子 (FXa) は、内因系及び外因系凝固カスケードの合流点に位置する凝固因子であり、血液凝固反応の中心的な役割を担っている。セリンプロテアーゼである FXa は、プロトロンビンをトロンビンに転換し、その結果、FXa 1 分子により 1,000 分子以上のトロンビンが生成される¹⁾。したがって、FXa を阻害すると、トロンビンの急激な生成は抑制され、凝固反応は低下することから、FXa 阻害薬は動脈及び静脈における血栓症を効果的に予防し得ると考えられる。

リバーロキサバンは、オキサゾリジノン誘導体のリード最適化によって、強力で選択的かつ経口投与可能な低分子の直接作用型 FXa 阻害薬として見出された。

In vitro において、リバーロキサバンはヒト FXa を競合的に阻害し、その阻害定数 (K_i) は 0.4nM であった。また他のセリンプロテアーゼに対する作用濃度とは 10,000 倍以上の開きがあり、高度の選択性を有していた。FXa に対するリバーロキサバンの結合は速やか (k_{on} : 1.7×10^7 $M^{-1}s^{-1}$) で、可逆的 (k_{off} : $5 \times 10^{-3}s^{-1}$) であり、平均持続時間は 200s であった。またプロトロンビナーゼ複合体のトロンビン生成活性 (IC_{50} : 2.1nM)、並びに血漿中の内因性 FXa 活性 (IC_{50} : 21nM) を阻害した。内因性 FXa の阻害は、マウス、ラット及びイヌ血漿 (IC_{50} : 114~290nM) よりもヒト及びウサギ血漿 (IC_{50} : 21nM) において強力であった。凝固活性の測定において、リバーロキサバンはプロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を延長した。PT の延長は aPTT に比べ低濃度で認められた。PT に対する影響に種差を認めたが、ヒト、マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿における PT の 2 倍延長濃度は 0.12~0.30 μM であり、それほど大きな差ではなかった。ヒト血漿での PT 値に、検査試薬に依存するばらつきが認められたが、この PT (秒) のばらつきは、ビタミン K 阻害剤で一般的に用いられている国際標準化比 (INR) では補正できなかった。

In vivo において、リバーロキサバンは、血小板に乏しくフィブリンに富む血栓 (静脈血栓) 症のモデルであるラット静脈うっ血性血栓症モデル (ED_{50} : 0.1mg/kg iv)、血小板に富みフィブリンに乏しい血栓 (動脈血栓) 症のモデルであるラットの動静脈 (AV) シヤントモデル、機械的傷害誘発血栓症モデル及び塩化鉄誘発血栓症モデル (ED_{50} : 2~10mg/kg po)、マウスの塩化鉄誘発血栓症モデル (ED_{50} : 1mg/kg iv)、並びにウサギの AV シヤントモデル (ED_{50} : 0.6mg/kg iv、po) において、血栓形成を抑制した。加えて、ラット電氣的傷害誘発血栓症モデルにおいて、閉塞の発現を遅延させた (1mg/kg iv)。静脈血栓症及び動脈血栓症のいずれのモデルにおいても、リバーロキサバンは、低分子量ヘパリンであるエノキサパリンナトリウム (以下、エノキサパリン) と同等の血栓形成抑制作用を示した。また、ラット静脈血栓症モデルでは、リバーロキサバン (ED_{50} : 0.1mg/kg iv) 及びエノキサパリン (ED_{50} : 0.04mg/kg iv) はいずれも、動脈血栓症モデル (リバーロキサバンの ED_{50} : 0.6~1mg/kg iv、エノキサパリンの ED_{50} : 1~4mg/kg iv) より低用量で血栓形成抑制作用を示した。

ウサギの静脈血栓症モデルにおいて、リバーロキサバン 3mg/kg を治療的 (血栓形成誘発直前) に経口投与すると、血栓の増大が抑制された。それと同等の抑制効果は、リバーロキサバン 1mg/kg の静脈内投与で認められた。低分子量ヘパリンである nadroparin calcium (以下、nadroparin) 及び間接型 FXa 阻害薬であるフォンダパリヌクスナトリウム (以下、フォンダパリヌクス) の静脈内投与でも同様の効果が認められた。

マウス組織因子 (TF) 誘発血栓塞栓症モデルにおいて、リバーロキサバンはマウスの死亡率を低下させた。その ED₅₀ は 0.3mg/kg iv であり、エノキサパリン (ED₅₀: 7mg/kg iv) に比べ低値であった。

ラット TF 誘発凝固亢進モデルにおいて、リバーロキサバンは用量相関的にトロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT) 生成を阻害した。トロンビン阻害薬である melagatran も TAT 生成を阻害したが、リバーロキサバンとは異なり低用量では TF 誘発凝固を亢進させた。

止血作用に及ぼすリバーロキサバンの影響をラット及びウサギの出血モデルで検討した結果、ラット及びウサギ AV シヤントモデルにおける血栓形成抑制作用の ED₅₀ よりも高用量では、リバーロキサバンは出血時間を延長したが、ED₅₀ 以下の用量では出血時間に影響を及ぼさなかった。血栓及び止血に対する作用をエノキサパリンと比較した結果、リバーロキサバンの血栓形成抑制/出血リスク比はエノキサパリンとほぼ同等と考えられた。

過剰 (有効用量を超える) 量のリバーロキサバン (2mg/kg iv) を前投与したラットにおいて、凝固促進薬である遺伝子組換え第Ⅶa 因子製剤 (rFVIIa)、活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤 (APCC) 及びプロトロンビン複合体濃縮製剤 (PCC) は、リバーロキサバンによる出血時間の延長を軽減した。この作用は、出血開始後にこれらの凝固促進薬を投与した場合にも認められた。またヒヒ皮膚出血モデルにおいても、rFVIIa 及び APCC は、高用量のリバーロキサバン投与による出血時間の延長を軽減した。これらの結果から、rFVIIa、APCC 及び PCC は過剰量のリバーロキサバンによる抗凝固作用を軽減する可能性が示唆された。

ラット AV シヤントモデルにおいて、リバーロキサバンはエノキサパリン及びヘパリンとの併用投与により、血栓形成抑制を相加的に増強した。

リバーロキサバン (0.1 及び 0.3mg/kg iv) と抗血小板薬であるアセチルサリチル酸 (アスピリン、ASA) (3 及び 10mg/kg po) 及びクロピドグレル硫酸塩 (以下、クロピドグレル) (1 及び 3mg/kg po) の併用投与により、血栓形成抑制作用の増強が認められた。各薬剤の血栓形成抑制の ED₅₀ 以下の用量を用いた併用投与試験において、リバーロキサバン及び ASA の併用は出血時間に影響を及ぼさなかった。しかし、リバーロキサバン及び低用量クロピドグレルとの併用では、出血時間の軽微な延長が認められた。高用量のクロピドグレル単独投与では、出血時間は大幅に延長し、リバーロキサバンとの併用で更に延長した。以上のことから、リバーロキサバンを ASA 及びクロピドグレルと併用投与すると、血栓形成抑制作用の増強が認められるが、クロピドグレル高用量投与では、出血リスクが増加することに留意する必要がある。さらに、臨床での薬物相互作用試験のための非臨床試験成績を提供する目的で、抗凝固又は抗血小板作用を有する薬剤 (アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、ナプロキセン、ワルファリン及びクロピドグレル) とリバーロキサバンとの併用投与試験を実施した。その結果、併用投与により、ラット尾切断面の出血時間に相加作用がみられ、その程度はナプロキセンで最も大きく、ジクロフェナクで最も小さかった。

副次的薬理試験において、種々の受容体に対する放射性リガンド結合試験及び種々の酵素に対する影響を検討した結果、リバーロキサバンの非特異的な結合及び作用は認められなかった。また、リバーロキサバンはヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 抗体の存在下で、血小板の活性化も凝集も誘発しなかった。リバーロキサバンは、グラム陽性菌に対する抗菌剤であるリネゾリドと類似の構造を有することから、リバーロキサバン及びその主要代謝物 M-1、M-2 及び M-15 の抗菌作用について検討した結果、リネゾリドに感受性を有する菌種に対してリバーロキサバン及び代謝物はいずれも臨床的に意義のある抗菌作用を示さなかった。

安全性薬理試験では、リバーロキサバンの作用を数種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で生命維持に重要な器官系〔心電図 (ECG) 所見を含む心血管系、呼吸器系及び中枢神経系〕並びに補足的器官系 (血液学的パラメータ、血液凝固、消化管機能、腎機能、及び糖・脂質代謝) について広範に検討した。試験の大半は GLP 下で実施され、「安全性薬理試験ガイドラインについて」 (平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号、以下、ICH S7A) 及び「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床の評価について」 (平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査発 1023 第 4 号、以下、ICH S7B) に準拠している。

リバーロキサバンの安全性薬理試験成績を総括すると、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎機能、糖・脂質代謝及び消化管に有害な作用は認められなかった。ヒトの QT 延長のリスクに関する試験では、*in vitro* 及び *in vivo* 心血管系の試験 (human ether-a-go-go related gene : hERG カリウムチャンネル、活動電位測定及び麻酔イヌの ECG 検査) で生物学的に意義のある所見は認められなかった。このように、リバーロキサバンには催不整脈のリスクはないと結論付けられる。薬理学的作用機序から予測される血液凝固阻害が認められた。

要約すると、リバーロキサバンは経口投与可能な直接作用型 FXa 阻害薬であり、マウス、ラット及びウサギの血栓症モデルにおいて、血栓形成抑制作用を示した。血栓形成抑制を示す用量以下では、出血時間にほとんど影響を及ぼさなかった。心臓に対する安全性及び止血に及ぼす特異的な試験を含む広範な安全性薬理試験から、リバーロキサバンに関連した有害な所見はみられなかった。以上の成績より、リバーロキサバンは血栓塞栓性疾患に対する安全で有効な経口薬となることが期待される。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

FXa は、内因系及び外因系凝固カスケードの合流点に位置するセリンプロテアーゼであり、プロトロンビンをトロンビンに変換するという血液凝固反応の中心的な役割を担っている（[図 2.6.2.2-1](#)）。FXa 1 分子により 1,000 分子以上のトロンビンが生成される¹⁾ことから、FXa を阻害することでトロンビンの急激な生成が抑制され、トロンビンを介した凝固反応及び血小板活性化を抑制できると考えられる。FXa 阻害作用を有するオキサゾリジノン誘導体から、リード最適化により、強力で選択的かつ経口投与可能な FXa 阻害薬としてリバーロキサバンが見出された。効力を裏付ける試験においては、比較対照薬として主にアンチトロンビン依存性間接型 FXa/トロンビン阻害薬であるエノキサパリン（低分子量ヘパリン）を用い、血栓形成抑制作用等について比較検討した。

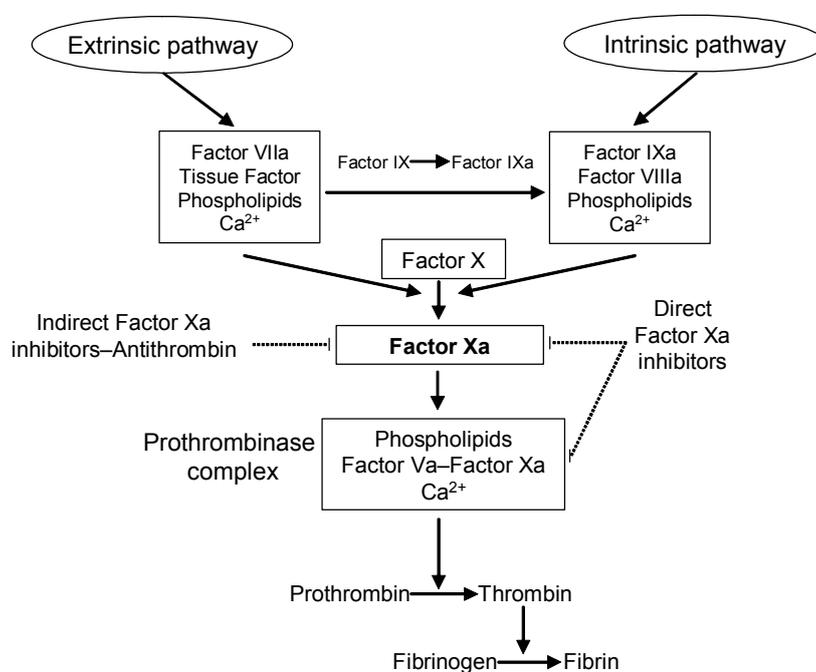


図 2.6.2.2-1 凝固カスケードの模式図と第 Xa 因子の役割

リバーロキサバンの *in vitro* 及び *in vivo* プロファイルを表 2.6.2.2-1 及び表 2.6.2.2-2 に示す。

表 2.6.2.2- 1 *In vitro* プロファイルの一覧

Assay	Rivaroxaban
FXa enzymatic assay	Ki 0.4 ± 0.02nM k _{on} 1.7×10 ⁷ M ⁻¹ s ⁻¹ k _{off} 5×10 ⁻³ s ⁻¹
Inhibition of thrombin generation	IC ₅₀ 2.1 ± 0.4nM
Selectivity against serine proteases	> 10,000-fold
Inhibition of endogenous FXa in plasma	
human	IC ₅₀ 21 ± 1nM
rabbit	IC ₅₀ 21 ± 2nM
rat	IC ₅₀ 290 ± 18nM
mouse	IC ₅₀ 245 ± 26nM
dog	IC ₅₀ 114 ± 5nM
2-fold prolongation of aPTT	
human	0.69 ± 0.09μM
rabbit	1.97 ± 0.49μM
rat	2.09 ± 0.19μM
mouse	0.57 ± 0.10μM
dog	1.19 ± 0.17μM
2-fold prolongation of PT	
human	0.23 ± 0.02μM
rabbit	0.12 ± 0.01μM
rat	0.30 ± 0.02μM
mouse	0.15 ± 0.02μM
dog	0.23 ± 0.03μM
2-fold prolongation of TT in human plasma	26 ± 1μM
Inhibition of platelet aggregation: collagen, U46619, ADP or TRAP-6	Inactive at 200μM
Inhibition of platelet aggregation: γ thrombin	IC ₅₀ 81μM

表 2.6.2.2-2 *In vivo* プロファイルの一覧

Model	Rivaroxaban	Enoxaparin
AV-shunt, rat	ED ₅₀ 5mg/kg po	ED ₅₀ 21mg/kg sc
Mechanical injury-induced thrombosis, rat		
Venous thrombosis	ED ₅₀ 2mg/kg po	ED ₅₀ 1-3mg/kg iv
Arterial thrombosis	ED ₅₀ 10mg/kg po	ED ₅₀ 1-3mg/kg iv
Electrolytically injured carotid artery thrombosis, rat	Prolongation of time to occlusion at 1mg/kg iv: >30min	Prolongation of time to occlusion at 10mg/kg iv: 21.6min
FeCl ₃ -induced thrombosis, rat	ED ₅₀ 4mg/kg po	ED ₅₀ 3.6mg/kg iv
FeCl ₃ -induced thrombosis, mouse	ED ₅₀ 1mg/kg iv	ED ₅₀ 4.2mg/kg iv
Venous stasis model, rat	ED ₅₀ 0.1mg/kg iv	ED ₅₀ 0.04mg/kg iv
AV-shunt, rabbit	ED ₅₀ 0.6mg/kg iv	ED ₅₀ 1.8mg/kg iv
AV-shunt, rabbit	ED ₅₀ 0.6mg/kg po	-
Thromboembolic death, mouse	ED ₅₀ 0.3mg/kg iv	ED ₅₀ 7.1mg/kg iv
Tail bleeding time, rat	No effect at 3mg/kg po	2-fold increase at 10mg/kg sc
Ear bleeding time, rabbit	1.7-fold increase at 1mg/kg po	-
Ear bleeding time, rabbit	No effect at 0.3mg/kg iv	No effect at 1mg/kg iv

-: not applicable

2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

2.6.2.2.1.1 FXa 及びその他のセリンプロテアーゼの阻害

参照項目： 4.2.1.1.1 PH-33906
 4.2.1.1.2 PH-33916
 4.2.1.1.3 PH-33918
 4.2.1.1.5 PH-32009
 4.2.1.1.15 PH-34952
 4.2.1.1.20 J Thromb Haemost 2005-3-514

FXa に対するリバーロキサバンの阻害定数 (Ki) 及び阻害様式について検討した。さらに種々のセリンプロテアーゼに対するリバーロキサバンの影響を調べ、FXa に対するリバーロキサバンの選択性について検討した。

[FXa 阻害]： FXa に種々の濃度 [0.2~0.9nM (Ki、阻害様式) 及び 0.07~23nM (阻害曲線)] のリバーロキサバンを添加してインキュベートした後、FXa の合成基質を加え、アミド分解で生じる遊離発色基の吸光度変化を指標として、FXa 活性を測定した (n=3)。用いた基質濃度と吸光度から、FXa に対するリバーロキサバンの Ki を求め、さらに Lineweaver-Burk プロット解析により、阻害様式を推定した (4.2.1.1.5 PH-32009)。

[他のセリンプロテアーゼ阻害]： 第XIIa 因子 (4.2.1.1.15 PH-34952)、第XIa 因子、トロンビン、プラスミン、ウロキナーゼ、活性化プロテイン C、トリプシン (4.2.1.1.5 PH-32009)、組織プラスミノゲン活性化因子 (4.2.1.1.1 PH-33906)、キモトリプシン (4.2.1.1.2 PH-

33916)、及びカリクレイン(4.2.1.1.3 PH-33918)をリバーロキサバン(0.69~69 μ M)とともにインキュベートした後、それぞれの特異的発色基質を用いて酵素活性を測定した(n=3~5)。

リバーロキサバンは濃度依存的にFXaを阻害し、 K_i は0.4nMであった。Lineweaver-Burkプロット解析により、その阻害様式は競合的であると推定された(図2.6.2.2-2、図2.6.2.2-3)。

リバーロキサバンは23及び69 μ M(10及び30mg/L)の濃度で、トリプシン及びカリクレインの活性を軽度(表2.6.2.2-3)に阻害したが、臨床での血漿中薬物濃度0.76 μ M(331 μ g/L)に比し高濃度であり、臨床において影響を及ぼすような作用ではないと考えられた。また第XIIa因子、第XIa因子、トロンビン、プラスミン、ウロキナーゼ、活性化プロテインC、組織プラスミノゲン活性化因子及びキモトリプシンに対して、リバーロキサバンは影響を及ぼさなかった(表2.6.2.2-3)。さらに、第VIIa因子及び第IXa因子活性に対してもリバーロキサバンは影響を及ぼさない(IC_{50} : >20 μ M)ことが確認されている(4.2.1.1.20 J Thromb Haemost 2005-3-514)。

以上のように、リバーロキサバンのFXaに対する作用濃度と他のセリンプロテアーゼに対する作用濃度には10,000倍以上の開きがあり、FXaに対するリバーロキサバンの高い選択性が認められた。

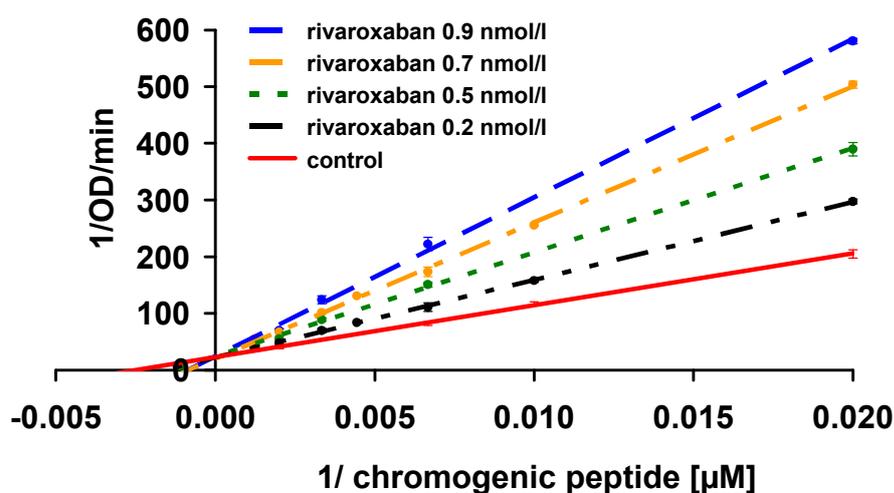


図2.6.2.2-2 ヒトFXaに対するリバーロキサバンの阻害作用

(Mean \pm SD)

表 2.6.2.2-3 セリンプロテアーゼ活性に対するリバーロキサバンの阻害作用

Protease	Inhibition at 23 μ M (10mg/L) [%]	Inhibition at 69 μ M (30mg/L) [%]
Trypsin	10	25
Chymotrypsin	1	8
Thrombin	1	4
FXIa	6	8
Kallikrein	35	60
Plasmin	-1	-2
Tissue Plasminogen Activator	0	4
Urokinase	2	2
Activated Protein C	8	7
α FXIIa	6 ^a	nd
β FXIIa	7 ^a	nd

a: Inhibition at 30 μ M (13mg/L), nd: not determined

2.6.2.2.1.2 結合及び解離速度定数

参照項目：4.2.1.1.19 PH-35082

FXa に対するリバーロキサバンの阻害反応における、速度論的パラメータについて検討した。

リバーロキサバンの存在下及び非存在下で、ヒト FXa による合成基質の加水分解速度を測定（ミリ秒単位）し、リバーロキサバンの結合速度定数 (k_{on}) 及び解離速度定数 (k_{off}) を算出した〔リバーロキサバン濃度：23~100nM (k_{on}) 及び 0.3~1.7nM (k_{off})〕 ($n=3\sim 10$)。

FXa 阻害反応におけるリバーロキサバンの k_{on} は $1.7 \times 10^7 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ であり、阻害反応の開始は速やかであることが示唆された。またその反応は可逆的であり、 k_{off} は $5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ 、平均持続時間は 200s であった。本試験で得られた k_{on} 及び k_{off} は、前項の試験 (2.6.2.2.1.1 FXa 及びその他のセリンプロテアーゼの阻害) で得られたリバーロキサバンの K_i (0.4nM) にほぼ合致した。リバーロキサバンの阻害反応の開始が速やかであることから、リバーロキサバンは低用量から作用し、かつその用量反応曲線は平坦で、広い治療用量域を有すると推測された。

2.6.2.2.1.3 FXa 阻害によるトロンビン生成阻害

参照項目：4.2.1.1.5 PH-32009

4.2.1.1.21 J Thromb Haemost 2007-5-886

FXa は、血小板などのリン脂質表面上において、第 Va 因子及び Ca^{2+} とともにプロトロンビナーゼ複合体を形成し、プロトロンビンをトロンビンに変換する²⁾ことから、リバーロキサバンの FXa 阻害作用について、再構成プロトロンビナーゼ複合体を用いて検討した。またヒト血液におけるトロンビン生成の抑制についても検討した。

[再構成プロトロンビナーゼ複合体トロンビン生成試験]：ヒト血小板を含む緩衝液中で FXa をリバーロキサバン (0.07~69nM) とともにインキュベートした後、ヒトプロトロンビンを添加し、生成したトロンビン量をトロンビン合成基質の分解を指標³⁾として測定した ($n=3$) (4.2.1.1.5 PH-32009)。

[ヒト血液トロンビン生成試験]：健康な被験者から採取した全血（リバーロキサバン 10～5,000nM 添加、n=9）及び多血小板血漿（同 5～700nM、n=7）に組織因子（TF）を添加し、生成したトロンビン量を、プロトロンビンフラグメント（1+2）量又はトロンビン合成基質の分解を指標として測定した（4.2.1.1.21 J Thromb Haemost 2007-5-886）。

リバーロキサバンはプロトロンビナーゼ複合体によるトロンビンの生成を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} は 2.1 ± 0.4 nM であった（図 2.6.2.2-3）。また全血及び血漿におけるトロンビンの生成もリバーロキサバンは nM 濃度（5～100nM）で阻害した。

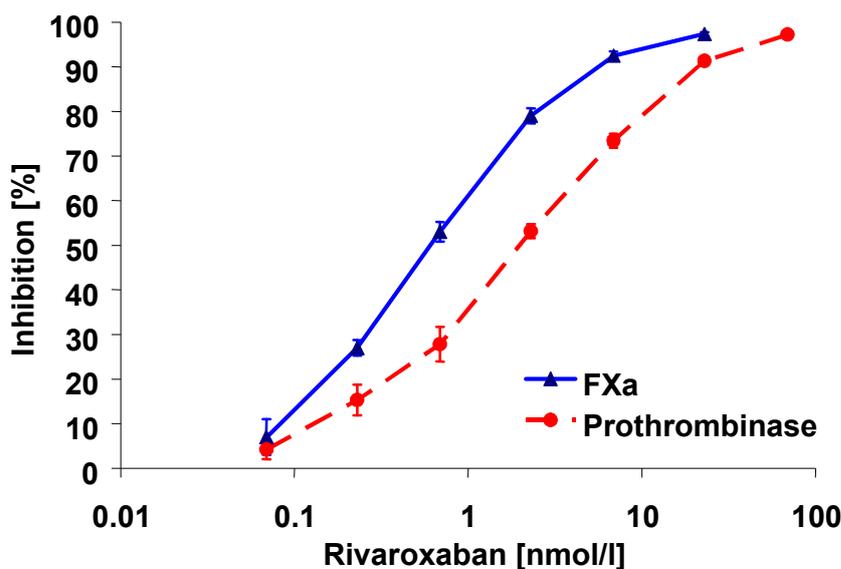


図 2.6.2.2-3 FXa 及びプロトロンビナーゼ活性に対するリバーロキサバンの阻害作用
(Mean±SEM)

2.6.2.2.1.4 内因性 FXa 活性

参照項目： 4.2.1.1.5 PH-32009
4.2.1.1.23 PH-35297

血漿の内因性 FXa 活性に対するリバーロキサバンの作用を検討した。

ヒト（健康成人）、ウサギ〔New Zealand White (NZW)、雌、10～15 週齢〕、ラット（Wistar、雄、7～9 週齢）、マウス（NMRI、雄、4～6 週齢）及びイヌ（Mongrel、雄、約 12 月齢）の乏血小板血漿にリバーロキサバン（2～2,300nM）を加え、ラッセルクサリヘビ毒（RVV）を添加して血漿中の FX を FXa に活性化した後、その活性（内因性 FXa 活性）を合成基質を用いて測定した（4.2.1.1.5 PH-32009、4.2.1.1.23 PH-35297）。

リバーロキサバンは、ヒト血漿における内因性 FXa 活性を阻害し、その IC_{50} は 21nM であった（表 2.6.2.2-4）。ウサギ、ラット、マウス及びイヌの血漿においても内因性 FXa 活性の阻害が認められた。ウサギ血漿における IC_{50} は 21nM であり、ヒト血漿と同等であったのに対し、ラット、マウス及びイヌ血漿における IC_{50} は 114～290nM であり、やや高濃度が必要であった。リバーロキサバンの血漿たん白結合率には種差が認められる（2.6.4.4.1 血漿たん白結合及び血

漿／血球分配) ことから、内因性 FXa 活性阻害における種差には、血漿たん白結合率の差も関与しているものと考えられた。

表 2.6.2.2-4 ヒト、ウサギ、ラット、マウス及びイヌの血漿 FXa、PT 及び aPTT に対するリバーロキサバンの作用

Species	FXa (plasma) IC ₅₀ (nM)	PT CT ₂ (μM)	aPTT CT ₂ (μM)
Human	21 ± 1	0.23 ± 0.02	0.69 ± 0.09
Rabbit	21 ± 2	0.12 ± 0.01	1.97 ± 0.49
Rat	290 ± 18	0.30 ± 0.02	2.09 ± 0.19
Mouse	245 ± 26	0.15 ± 0.02	0.57 ± 0.10
Dog	114 ± 5	0.23 ± 0.03	1.19 ± 0.17

Mean±SEM (n=4-12)

2.6.2.1.5 血液凝固

参照項目： 4.2.1.1.5 PH-32009
4.2.1.1.23 PH-35297
4.2.1.1.25 Thromb Haemost 2010-103-815

凝固活性に及ぼすリバーロキサバンの影響について検討した。

ヒト (健康成人)、ウサギ (NZW、雌、10~15 週齢)、ラット (Wistar、雄、7~9 週齢)、マウス (NMRI、雄、4~6 週齢) 及びイヌ (Mongrel、雄、約 12 月齢) の血漿にリバーロキサバン (0.007~230 μM) を加え、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 及びトロンビン時間 (TT) を、分析キットを用いて測定した (4.2.1.1.5 PH-32009、4.2.1.1.23 PH-35297)。

リバーロキサバンは濃度依存的に PT 及び aPTT を延長した。aPTT に比べ PT はより低濃度で影響が認められた (表 2.6.2.2-4)。ヒト血漿において、リバーロキサバンは TT も延長したが、PT 及び aPTT に比べ高濃度が必要であった [2 倍延長濃度 (CT₂) は 26±1 μM]。リバーロキサバンの抗凝固作用に種差を認めたが、aPTT に比べ PT における種差は小さかった。PT、aPTT 及び内因性 FXa 活性における種差に、明確な一貫性は認められなかった。

また、全血又は乏血小板血漿にリバーロキサバン (0.01~2 μg/mL) を添加し、各種の凝固系検査、すなわち PT 及び希釈 PT (dPT) (それぞれ 6 種の異なるトロンボプラスチン試薬で検討)、CoaguChekXS (PT 検査機器) による PT 測定、aPTT (4 種の異なるセファリン試薬で検討)、トロンボエラストグラフィ (TEG)、ヘパリン凝固時間 (HepTest)、プロトロンビナーゼ誘導凝固時間 (PiCT)、希釈ラッセルクサリヘビ毒時間 (dRVVT)、抗 FXa 活性 (合成基質法)、並びにトロンビン生成アッセイ (TGA) を用いて、凝固能に及ぼすリバーロキサバンの影響、並びに検査試薬の影響について検討した (CoaguChekXS は n=26、抗 FXa 活性は n=4、その他は n=6) (4.2.1.1.25 Thromb Haemost 2010-103-815)。

PT、dPT 及び aPTT では、リバーロキサバン濃度に依存した延長が認められたが、用いた検査試薬によりばらつきがみられた。PT (秒) のばらつきは、ビタミン K 阻害剤に対して一般的に用いられている国際標準化比 (INR) では補正できなかった。しかしながら、いずれの検査試薬で

も PT とリバーロキサバン濃度には線形性が認められることから、補正曲線を用いれば PT は血漿中リバーロキサバン濃度を良く反映する指標となる可能性がある。一方、HepTest [180 秒間インキュベーション (標準法)] や PiCT [180 秒間インキュベーション (two step 法)] では、リバーロキサバン低濃度領域で凝固時間の短縮がみられたが、この凝固時間の短縮は、短時間インキュベーション (30 秒間) やアンチトロンビン欠乏血漿 (抗体による除去) を用いた検討では認められなかった。したがって、PiCT [30 秒間インキュベーション (one step 法)]、HepTest (短時間インキュベーション) や PT (リバーロキサバン濃度による補正) は、本薬の有効性を厳密にモニタリングするために有用であるかもしれない。その他、抗 FXa 活性 (合成基質法) 測定では、抗 FXa 活性とリバーロキサバン濃度に相関が認められ、TEG、dRVVT 及び TGA 測定でもリバーロキサバン濃度に依存した変化が認められた。以上のように、検討したすべての凝固系検査法において、リバーロキサバンの濃度依存的な影響が示された。

2.6.2.2.1.6 血小板凝集

参照項目： 4.2.1.1.5 PH-32009

血小板凝集に及ぼすリバーロキサバンの影響について検討した。

健康成人から採取した多血小板血漿にリバーロキサバン ($2.3 \sim 230 \mu\text{M}$) を加えてインキュベートした後、血小板凝集誘発物質として、コラーゲン、U46619 (トロンボキサランアナログ)、 γ トロンビン、トロンビン受容体活性化ペプチド-6 (TRAP-6) 及びアデノシン二リン酸 (ADP) を加え、血小板凝集能測定装置を用いて比濁法により、血小板凝集を測定した ($n=3 \sim 6$)。

リバーロキサバンは、 γ トロンビンによる血小板凝集を軽度 to 阻害した ($IC_{50} : 81 \mu\text{M}$)。一方、コラーゲン、U46619、TRAP-6 及び ADP で誘発した血小板凝集は、 $200 \mu\text{M}$ の濃度でも阻害しなかった。

2.6.2.2.1.7 リバーロキサバン代謝物の薬理作用

参照項目： 4.2.1.1.17 PH-35076 Version 2

リバーロキサバンの主要代謝物における FXa 阻害作用について検討した。

リバーロキサバンの代謝物 (2.6.4.5 代謝) である M-1、M-2、M-4、M-7、M-13、M-15、M-16 (ラセミ体)、M-17 及び M-18 (ラセミ体) をヒト FXa とともにインキュベートし、合成基質を用いたアミド分解活性分析法により FXa 活性を測定した (代謝物濃度： $0.003 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $n=3$ 以上)。

M-13、M-15、M-16、M-17 及び M-18 は、 $100 \mu\text{M}$ でも阻害作用を示さなかった。M-1 ($IC_{50} : 5.8 \pm 0.1 \mu\text{M}$) 及び M-4 ($IC_{50} : 52 \pm 5 \mu\text{M}$) は、弱い阻害作用を示した。M-7 ($IC_{50} : 89 \pm 15 \text{nM}$) の阻害作用はリバーロキサバン ($IC_{50} : 0.68 \pm 0.17 \text{nM}$) の約 $1/130$ であり、M-2 ($IC_{50} : 2.3 \pm 0.2 \text{nM}$) の阻害作用はリバーロキサバンの約 $1/3$ であった。

ヒト血漿中における最も主要な代謝物の M-1 できさえも、血漿中総放射能に占める割合は 10% 未満 (2.6.4.5.2 *In vivo* における代謝) であることから、リバーロキサバン投与後の FXa 活性阻害作用は、ほとんど未変化体由来のものであると考えられた。

2.6.2.2.1.8 冠動脈用カテーテル誘発凝固反応

参照項目：4.2.1.1.26 R-8562

冠動脈用カテーテル誘発凝固反応に及ぼすリバーロキサバンの影響を、フォンダパリヌクス、エノキサパリン及びヘパリンと比較検討した。

健康成人から採取した血漿に、カテーテル片（1.5cm 長）と種々の濃度のリバーロキサバン（1.2~75 μ M）又は対照薬（フォンダパリヌクス；約 0.25~12 μ M、エノキサパリン；約 0.13~10 μ M、ヘパリン；約 0.006~0.4 μ M）を加えた。37°Cで 15 分間インキュベートした後、CaCl₂を加えて凝固反応を誘発し、凝固時間を測定した（n=6~9）。各抗凝固薬の効果は、凝固時間を 4,000 秒に延長するのに必要な薬物濃度として評価した。

抗凝固薬非存在下において、カテーテル片はヒト血漿の凝固時間を約 1/2 に短縮した〔992±330 秒から 508±96 秒（平均±SEM）〕。リバーロキサバンは濃度依存的にカテーテル存在下の凝固時間を延長し、その効果（凝固時間を 4,000 秒に延長する濃度：12.1 μ M）はフォンダパリヌクス（同 12 μ M 以上）とほぼ同等であったが、高濃度領域ではリバーロキサバンの効果がフォンダパリヌクスを上回る傾向が認められた。一方、エノキサパリンの効果（同 5.6 μ M）はリバーロキサバンより高く、ヘパリンの効果（同 0.04 μ M）はエノキサパリンより更に高かった。

2.6.2.2.2 *In vivo* 試験

2.6.2.2.2.1 血栓症モデルにおける作用

2.6.2.2.2.1.1 ラット AV シャントモデル

参照項目：4.2.1.1.7 PH-31612

ラット動静脈（AV）シャントモデル^{4,5}を用いて、リバーロキサバンの血栓形成抑制作用を検討した。

麻酔下の雄ラット（Wistar、7~9 週齢）の頸動脈と頸静脈を、ナイロン糸を挿入したポリエチレンチューブで連結して AV シャントを作製し、血液を 15 分間灌流した後、シャントからナイロン糸を取り出し、付着した血栓の湿重量を測定した。血栓除去後、直ちに頸動脈から採血し、RVV で活性化した内因性 FXa 活性、TAT 濃度、血液凝固能（aPTT 及び PT）を測定した。リバーロキサバンは 1、2、3、6 及び 10mg/kg の用量で、麻酔 90 又は 60 分前に経口投与した。低用量（1、2 及び 3mg/kg）では、溶媒として Solutol/エタノール/水（40/10/50、v/v/v）を用いた。高用量（6 及び 10mg/kg）では、リバーロキサバンの PEG6000 溶融共沈体〔リバーロキサバン/PEG6000（10/90、v/v）〕を用い、Solutol/0.5%Tylose（4/6、v/v）で懸濁して投与した。比較対照としてエノキサパリン（低分子量ヘパリン）を生理食塩液に溶解し、3、10、30 及び 100mg/kg の用量で麻酔 60 分前に皮下投与した。

リバーロキサバンは用量相関的に血栓形成を抑制した。用量反応曲線から算出した ED₅₀ は 5mg/kg であった（表 2.6.2.2-5）。リバーロキサバンは FXa 活性、PT、aPTT 及び TAT に対して用量相関的に影響を及ぼし（表 2.6.2.2-6）、血栓形成抑制の ED₅₀ である 5mg/kg では、FXa を約 74%及び TAT を約 76%阻害し、PT を約 3.2 倍延長すると推定された。

エノキサパリンも用量に相関して血栓形成を抑制し、ED₅₀は21mg/kgであった。30mg/kgではaPTTを2.6倍延長し、TATを61%低下させた(表2.6.2.2-7)。

表 2.6.2.2-5 ラット AV シャントモデルにおけるリバーロキサバン経口投与の血栓形成抑制作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a
1	-14 ± 7
2	16 ± 5
3	41 ± 7
6	51 ± 6
10	73 ± 2

Mean±SEM, (n=5-18), a: %change from vehicle control

表 2.6.2.2-6 ラット AV シャントモデルにおけるリバーロキサバン経口投与の凝固時間、FXa 及びトロンビン生成に対する作用

Dose [mg/kg]	aPTT Prolongation [x-fold] ^a	PT Prolongation [x-fold] ^a	FXa Inhibition [%] ^b	TAT Inhibition [%] ^b
1	nd	1.71 ± 0.16	38 ± 5	26 ± 9
2	1.12 ± 0.05	1.80 ± 0.09	46 ± 3	51 ± 10
3	nd	2.38 ± 0.20	61 ± 2	75 ± 14
6	1.40 ± 0.02	3.66 ± 0.36	78 ± 2	78 ± 4
10	1.77 ± 0.07	5.06 ± 0.14	89 ± 2	105 ± 4

Mean±SEM (n=5-18), a: Multiple of vehicle control, b: %change from vehicle control, nd: not determined

表 2.6.2.2-7 ラット AV シャントモデルにおけるエノキサパリン皮下投与の血栓形成、aPTT 及びトロンビン生成に対する作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	aPTT Prolongation [x-fold] ^b	TAT Inhibition [%] ^a
3	13 ± 7	1.00 ± 0.02	56 ± 8
10	36 ± 6	1.75 ± 0.12	57 ± 8
30	50 ± 7	2.58 ± 0.08	61 ± 7
100	85 ± 21	8.43 ± 0.68	87 ± 2

Mean±SEM (n=6), a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

2.6.2.2.1.2 ラット機械的傷害誘発動脈及び静脈血栓症モデル

参照項目： 4.2.1.1.8 PH-31613

ラット機械的傷害誘発動脈及び静脈血栓症モデル⁶⁾を用いて、リバーロキサバンの血栓形成抑制作用を検討した。

麻酔下の雄ラット (Wistar, 7~9 週齢) の左側頸動脈及び頸静脈を露出させ、冷却装置を用いて血管を冷却し、さらに 200g の圧力をかけて血管を傷害することにより血栓形成を誘発した。誘発 4 時間後に血栓を採取して、その重量を測定した。リバーロキサバンは Solutol/エタノール/水 (40/10/50, v/v/v) に溶解し、1、3 及び 10mg/kg の用量で誘発処置 90 分前に経口投与した。対照薬であるエノキサパリンは生理食塩液に溶解し、1、3 及び 10mg/kg の用量で誘発処置 15 分前に静脈内投与した。

リバーロキサバンは用量相関的に血栓形成を抑制し、静脈における血栓形成抑制の ED₅₀ は 2mg/kg であった (表 2.6.2.2- 8)。動脈においても 10mg/kg で血栓形成を約 50%抑制した。一方、エノキサパリンの動脈及び静脈における血栓形成抑制の差は小さく、ED₅₀ はいずれも 1~3mg/kg の範囲であった (表 2.6.2.2- 9)。

**表 2.6.2.2- 8 ラットの頸静脈及び頸動脈の機械的傷害モデルにおける
リバーロキサバン経口投与の血栓形成抑制作用**

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	
	Jugular Vein	Carotid Artery
1	40 ± 7	12 ± 15
3	61 ± 12	34 ± 16
10	80 ± 5	51 ± 14

Mean±SEM (n=18-20), a: %change from vehicle control

**表 2.6.2.2- 9 ラットの頸静脈及び頸動脈の機械的傷害モデルにおける
エノキサパリン静脈内投与の血栓形成抑制作用**

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	
	Jugular Vein	Carotid Artery
1	44 ± 8	20 ± 20
3	73 ± 15	89 ± 7
10	71 ± 17	88 ± 9

Mean±SEM (n=5), a: %change from vehicle control

2.6.2.2.1.3 ラット電氣的傷害誘発血栓症モデル

参照項目： 4.2.1.1.24 R-8473

ラット電氣的傷害誘発血栓症モデル⁷⁾を用いて、リバーロキサバンの血栓形成抑制作用を検討した。

麻酔下の雄ラット (SD, 7~9 週齢) の左頸動脈に電極を留置し、3mA の電流を 5 分間流して動脈に傷害を与えて血栓形成を誘発した。傷害誘発後 30 分間の血流量を測定し、閉塞が生じるまでの時間をモニターした。また、誘発前、並びに誘発後 30 分に採血し、活性化凝固時間 (ACT)、PT、aPTT、ラッセルクサリヘビ毒誘発凝固時間 (RVVT) 及び TAT を測定した。リバーロキサバンは PEG400/水/グリセロール (996/100/60, w/w/w) に溶解し 0.3、1 及び 3mg/kg の用量で、エノキサパリンは生理食塩液に溶解し 10mg/kg の用量で、それぞれ傷害誘発直前に静脈内投与した。

各群における閉塞が生じるまでの時間 (TTO) を図 2.6.2.2- 4に示す。リバーロキサバン 0.3mg/kg では TTO に影響は認められなかったが、1 及び 3mg/kg における TTO は 30 分を超え、対

照群 (13.2 分) に比べ明らかに遅延したことから、本モデルにおいてリバーロキサバンは血栓形成を抑制することが示唆された。エノキサパリン 10mg/kg でも TPO の遅延 (21.6 分) を認めしたが、リバーロキサバン 1 及び 3mg/kg の効果より弱かった。リバーロキサバンは用量依存的に ACT、PT、RVVT を延長し、また TAT の形成を減少させた。一方、aPTT には顕著な影響を及ぼさなかった (表 2.6.2.2-10)。

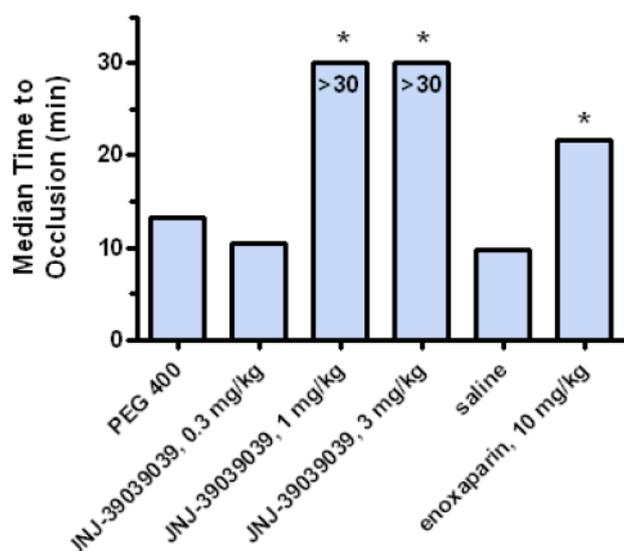


図 2.6.2.2-4 ラット電氣的傷害誘発血栓症モデルにおけるリバーロキサバン及びエノキサパリン静脈内投与の血栓形成抑制作用

JNJ-39039039:Rivaroxaban, PEG400:PEG400/Water/Glycerol

*:p<0.002 compared to respective vehicle control group (Kaplan-Meier analysis)

表 2.6.2.2-10 ラット電氣的傷害誘発血栓症モデルにおける血液凝固活性に及ぼすリバーロキサバン及びエノキサパリン静脈内投与の影響

Treatment [mg/kg]	ACT [sec]	PT [sec]	aPTT [sec]	RVVT [sec]	TAT [μ g/L]
PEG400/Water/Glycerol	131±2	36±3	39±4	62±6	14.1±2.6
Rivaroxaban 0.3mg/kg	149±7	111±25 ^b	89±43	148±11 ^a	5.2±1.3 ^a
Rivaroxaban 1.0mg/kg	204±12 ^c	122±18 ^b	62±13	160±0 ^b	4.4±0.9 ^a
Rivaroxaban 3.0mg/kg	264±20 ^c	162±7 ^c	81±15	160±0 ^b	3.6±0.6 ^b
Saline	136±3	39±7	36±6	83±23	11.2±2.9
Enoxaparin 10mg/kg	195±14 ^b	46±10 ^a	249±0 ^a	148±12 ^a	3.2±1.5 ^a

Mean±SEM (n=5)

a:p<0.05, b:p<0.01, c:p<0.001 Compared to respective vehicle treatment (ANOVA and Tukey's test)

2.6.2.2.2.1.4 ラット塩化鉄誘発血栓症モデル

参照項目 : 4.2.1.1.9 PH-32794

ラット塩化鉄誘発血栓症モデル⁸⁾を用いて、リバーロキサバンの血栓形成抑制作用を検討した。

麻酔下の雄ラット (Wistar、7~9 週齢) の頸動脈を露出させ、塩化鉄を塗布して血管に傷害を与え、血栓形成を誘発し、15 分後に血栓を採取して、直ちにその重量を測定した。リバーロキサバンは Solutol/エタノール/水 (40/10/50、v/v/v) に溶解し、1 及び 3mg/kg の用量で誘発処置 105 分前に経口投与した。また、リバーロキサバンの高曝露における作用を検討するために、リバーロキサバンを PEG400/水/グリセロール (996/100/60、w/w/w) に溶解し、3mg/kg の用量で誘発処置 2 分前に静脈内投与した群も設定した。対照薬のエノキサパリンは生理食塩液に溶解し、誘発処置 2 分前に静脈内投与した。

リバーロキサバンは 1 及び 3mg/kg の経口投与により、血栓形成をそれぞれ 17 及び 43%抑制し、3mg/kg 静脈内投与では 69%抑制した (表 2.6.2.2- 11)。経口投与におけるリバーロキサバンの ED₅₀ は約 4mg/kg と推定された。

エノキサパリンも用量に相関して血栓形成を抑制し、ED₅₀ は 3.6mg/kg であった (表 2.6.2.2- 12)。

表 2.6.2.2- 11 ラット塩化鉄誘発血栓症モデルにおけるリバーロキサバンの血栓形成抑制作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a
1 po	17 ± 6
3 po	43 ± 4
3 iv	69 ± 3

Mean±SEM (n=10), a: %change from vehicle control

表 2.6.2.2- 12 ラット塩化鉄誘発血栓症モデルにおけるエノキサパリンの血栓形成抑制作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a
1 iv	10 ± 12
3 iv	52 ± 9
10 iv	77 ± 7

Mean±SEM (n=10), a: %change from vehicle control

2.6.2.2.1.5 マウス塩化鉄誘発血栓症モデル

参照項目： 4.2.1.1.16 PH-34125

マウス塩化鉄誘発血栓症モデル^{9,10)}を用いて、リバーロキサバンの血栓形成抑制作用を検討した。

麻酔下の雄マウス (NMRI、4~5 週齢) の頸動脈を露出させ、塩化鉄を塗布して血管に傷害を与えることにより血栓形成を誘発し、15 分後に血栓を採取して、直ちにその重量を測定した。リバーロキサバンは PEG400/水/グリセロール (996/100/60、w/w/w) に溶解し、0.3、1 及び 3mg/kg の用量で、エノキサパリンは生理食塩液に溶解し、1、3 及び 10mg/kg の用量で誘発処置直前に静脈内投与した。

リバーロキサバンは用量相関的に血栓形成を抑制し、ED₅₀ は 1mg/kg であった (表 2.6.2.2-13)。エノキサパリンも、用量に相関した血栓形成抑制作用を示し、ED₅₀ は 4.2mg/kg であった (表 2.6.2.2-14)。

表 2.6.2.2-13 マウス塩化鉄誘発血栓症モデルにおけるリバーロキサバン静脈内投与の血栓形成抑制作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a
0.3	17 ± 9
1	44 ± 7
3	86 ± 2

Mean±SEM (n=10), a: %change from vehicle control

表 2.6.2.2-14 マウス塩化鉄誘発血栓症モデルにおけるエノキサパリン静脈内投与の血栓形成抑制作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a
1	1 ± 11
3	22 ± 14
10	92 ± 3

Mean±SEM (n=10), a: %change from vehicle control

2.6.2.2.1.6 ラット静脈うっ血性血栓症モデル

参照項目： 4.2.1.1.6 PH-32793

ラット静脈うっ血性血栓症モデル⁴⁾を用いて、リバーロキサバンの血栓形成抑制作用を検討した。

麻酔下の雄ラット (Wistar、7~9 週齢) にヒト組織因子 (TF) を静脈内投与し、下大静脈を結紮することにより血栓形成を誘発した。TF 投与 15 分後に血管の結紮部位を取り出し、直ちに血栓重量を測定した。血栓採取後に心臓穿刺により採血し、FXa 活性及び凝固能を測定した。リバーロキサバンは PEG400/水/グリセロール (996/100/60、w/w/w) に溶解し、0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg の用量で、エノキサパリンは生理食塩液に溶解し、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg の用量で TF 誘発約 15 分前に静脈内投与した。

リバーロキサバンは血栓形成を抑制し、その ED₅₀ は 0.1mg/kg であった (表 2.6.2.2-15)。また用量に依存して FXa を阻害し、PT も延長した。ED₅₀ (0.1mg/kg) における PT 及び FXa 活性の変化は軽度であり、それぞれ 1.8 倍の延長及び 32%の阻害であった。エノキサパリンも同様に血栓形成を抑制し、ED₅₀ は 0.04mg/kg であった (表 2.6.2.2-16)。FXa 及びトロンビンの両方を阻害する薬剤であるエノキサパリンは、血栓形成に対する ED₅₀ (0.04mg/kg) を超える用量では FXa を用量依存的に阻害するものの、ED₅₀ 以下の用量では FXa を阻害しなかった。

表 2.6.2.2- 15 ラット静脈うっ血性血栓症モデルにおけるリバーロキサバン静脈内投与の血栓形成、PT 及び FXa 活性に対する作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	PT Prolongation [x-fold] ^b	Inhibition of FXa [%] ^a
0.03	8 ± 18	1.2 ± 0.1	24 ± 4
0.1	58 ± 8	1.8 ± 0.3	32 ± 5
0.3	86 ± 3	3.2 ± 0.5	65 ± 3
1	86 ± 3	4.6 ± 0.2	79 ± 4

Mean±SEM (n=10), a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

表 2.6.2.2- 16 ラット静脈うっ血性血栓症モデルにおけるエノキサパリン静脈内投与の血栓形成及び FXa 活性に対する作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	Inhibition of FXa [%] ^a
0.01	14 ± 21	4 ± 6
0.03	47 ± 13	-1 ± 7
0.1	72 ± 10	21 ± 4
0.3	96 ± 1	50 ± 4
1	97 ± 1	84 ± 1

Mean±SEM (n=10), a: %change from vehicle control

2.6.2.2.2.1.7 ウサギ AV シャントモデル

参照項目： 4.2.1.1.10 PH-31614
4.2.1.1.11 PH-32791

ウサギの AV シャントモデル¹¹⁾を用いて、リバーロキサバンの血栓形成抑制作用を検討した。

麻酔下の雌ウサギ (NZW、10～15 週齢) の頸動脈と頸静脈を、ナイロン糸を挿入したポリエチレンチューブで連結して動静脈シャントを作製し、血液を 15 分間灌流した後、シャントからナイロン糸を取り出し、付着した血栓の湿重量を測定した。血栓除去後、直ちに頸動脈から採血し、内因性 FXa 活性及び凝固能を測定した。リバーロキサバンは Solutol/エタノール/水 (40/10/50, v/v/v) に溶解し、0.3、1 及び 3mg/kg の用量で灌流開始 90 分前に経口投与 (4.2.1.1.11 PH-32791)、又は PEG400/水/グリセロール (996/100/60, w/w/w) に溶解し、0.1、0.3、1 及び 3mg/kg の用量で誘発処置直前に静脈内投与した (4.2.1.1.10 PH-31614)。エノキサパリンは生理食塩液に溶解し、0.3、1、3 及び 10mg/kg の用量で誘発処置直前に静脈内投与した (4.2.1.1.10 PH-31614)。

リバーロキサバンは経口投与により血栓形成を抑制し、その ED₅₀ は 0.6mg/kg であった (表 2.6.2.2- 17)。また用量依存的に内因性 FXa 活性を阻害し、PT を延長させた。この結果より、血栓形成抑制の ED₅₀ である 0.6mg/kg では、FXa 活性はほぼ完全に阻害 (約 90%) されるが、PT は軽微な延長 (約 1.2 倍) に留まると推定された。

表 2.6.2.2- 17 ウサギ AV シヤントモデルにおけるリバーロキサバン経口投与の血栓形成、凝固時間及び FXa 活性に対する作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	PT Prolongation [x-fold] ^b	Inhibition of FXa [%] ^a
0.3	17 ± 25	1.07 ± 0.03	59 ± 9
1	55 ± 5	1.32 ± 0.05	91 ± 9
3	68 ± 11	2.11 ± 0.25	100 ± 10

Mean±SEM (n=6-7), a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

リバーロキサバンは静脈内投与においても用量相関的に血栓形成を抑制し、ED₅₀ は 0.6mg/kg であった (表 2.6.2.2- 18)。PT 及び aPTT に延長が認められたが、aPTT より PT において延長は顕著であった。血栓形成抑制の ED₅₀ に近い 0.3 及び 1mg/kg において、aPTT はそれぞれ 1.25 及び 2.3 倍、PT はそれぞれ 2.2 及び 3.5 倍延長した。

静脈内投与において 58%の血栓形成抑制率を示した用量 (1mg/kg) で、PT は 3.5 倍延長したが、経口投与において 55%の血栓形成抑制率を示した用量 (1mg/kg) で、PT の延長は 1.3 倍であったことから、リバーロキサバンを経口投与した場合には、PT への影響が軽度である低い血漿中濃度においても血栓形成抑制作用を示す可能性が示唆された。

エノキサパリンも静脈内投与において、用量に相関して血栓形成を抑制し、その ED₅₀ は 1.8mg/kg (表 2.6.2.2- 19) であった。

表 2.6.2.2- 18 ウサギ AV シヤントモデルにおけるリバーロキサバン静脈内投与の血栓形成及び凝固時間に対する作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus [%] ^a	aPTT Prolongation [x-fold] ^b	PT Prolongation [x-fold] ^b
0.1	4 ± 10	1.05 ± 0.07	1.25 ± 0.02
0.3	40 ± 10	1.25 ± 0.11	2.19 ± 0.13
1	58 ± 5	2.27 ± 0.11	3.48 ± 0.24
3	83 ± 7	nd	8.60 ± 0.58

Mean±SEM (n=5-12), a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

nd: not determined

表 2.6.2.2- 19 ウサギ AV シヤントモデルにおけるエノキサパリン静脈内投与の血栓形成抑制作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a
0.3	10 ± 7
1	43 ± 5
3	62 ± 9
10	84 ± 6

Mean±SEM (n=6), a: %change from vehicle control

2.6.2.2.1.8 マウス TF 誘発血栓塞栓症モデル

参照項目：4.2.1.1.4 PH-33917

マウス TF 誘発血栓塞栓症モデル¹²⁾を用いて、血栓塞栓による死亡に対するリバーロキサバンの作用を検討した。

雄マウス (NMRI、4~5 週齢) の左後眼窩静脈叢内に TF を投与して血栓形成を誘発すると、形成された血栓により、マウスは肺塞栓を生じ死亡する。TF 投与 15 分後の生存動物数を指標として血栓塞栓性死亡に対するリバーロキサバンの効果を検討した。リバーロキサバンは PEG400/水/グリセロール (996/100/60、w/w/w) に溶解し、0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg の用量で、エノキサパリンは生理食塩液に溶解し、0.3、1、3 及び 10mg/kg の用量で TF 投与 10 分前にそれぞれ静脈内投与した。

TF 誘発血栓塞栓症モデルにおいて、リバーロキサバンは用量相関的にマウスの生存率を増加させ、ED₅₀ は 0.32mg/kg であった (表 2.6.2.2-20)。エノキサパリンも同様に生存率を増加させ、ED₅₀ は 7.13mg/kg であった (表 2.6.2.2-21)。

表 2.6.2.2-20 マウスの血栓塞栓症モデルにおけるリバーロキサバン静脈内投与の作用

Dose [mg/kg]	Survival Rate [%]
0	0
0.03	5
0.1	40
0.3	47
1	97

Mean (n=20-30)

表 2.6.2.2-21 マウスの血栓塞栓症モデルにおけるエノキサパリン静脈内投与の作用

Dose [mg/kg]	Survival Rate [%]
0	0
0.3	7.5
1	10
3	35
10	67

Mean (n=30-40)

2.6.2.2.2.1.9 ラット TF 誘発血液凝固亢進モデル

参照項目：4.2.1.1.18 PH-35083

ラット TF 誘発血液凝固亢進モデルを用いて、リバーロキサバン及び直接作用型トロンビン阻害薬である melagatran の血液凝固機能に対する影響を検討した。

雄ラット (Wistar、7~9 週齢) に低用量の TF を静脈内投与して血液凝固を亢進させ、生成した TAT の濃度を測定した。リバーロキサバンは PEG400/水/グリセロール (996/100/60、w/w/w) で溶解し、0.0009、0.0027、0.009、0.027、0.09、0.27 及び 0.9mg/kg の用量で、melagatran は生理食塩液で溶解し、0.0012、0.0035、0.012、0.035、0.12、0.35 及び 1.2mg/kg の用量でそれぞれ静脈内投与 (TF 投与 5 分前) した。

リバーロキサバンは用量に相関して TAT 生成を阻害した (図 2.6.2.2-5)。0.27mg/kg では TAT の生成を完全に阻害し、低用量 (0.0027mg/kg 以下) では TAT 生成に影響を及ぼさなかった。melagatran も TAT の生成を阻害したが、用量反応曲線はリバーロキサバンに比べ急峻であり、0.35mg/kg ではほぼ完全に TAT 生成を阻害した (図 2.6.2.2-6)。また melagatran は 0.012~0.035mg/kg の低用量では、TF 誘発性凝固を亢進させる傾向が認められた。

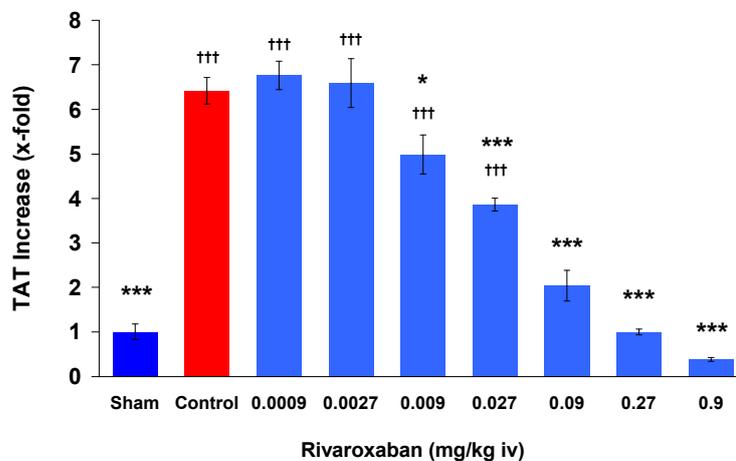


図 2.6.2.2-5 TF 投与後の TAT 濃度に及ぼすリバーロキサバン静脈内投与の作用

Mean±SEM (n=10)

*:p <0.05 and ***:p <0.001 vs tissue factor control group, †††:p <0.001 vs sham control group (ANOVA and Tukey's test)

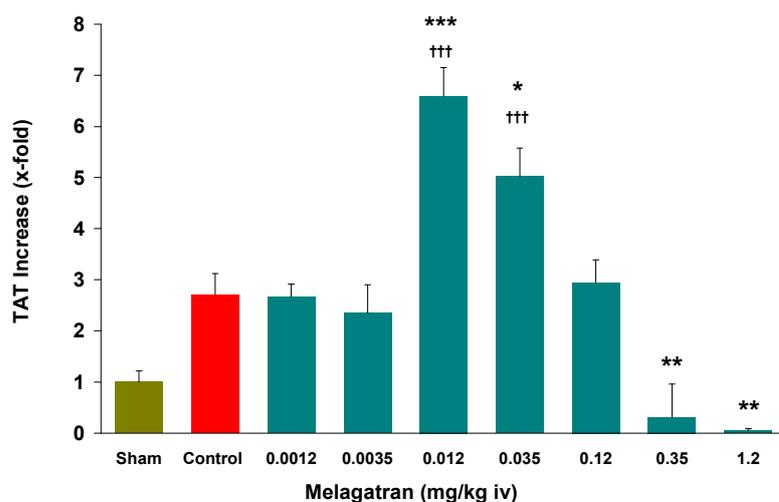


図 2.6.2.2-6 TF 投与後の TAT 濃度に及ぼす melagatran 静脈内投与の作用

Mean±SEM (n=10)

*:p <0.05, **:p <0.01 and ***:p <0.001 vs tissue factor control group, †††:p <0.001 vs sham control group (ANOVA and Tukey's test)

2.6.2.2.1.10 ウサギ頸静脈血栓症モデルと耳介出血時間

参照項目：4.2.1.1.22 Thromb Haemost 2007-97-471

ウサギ頸静脈血栓症モデルを用いて、血栓形成後の血栓増大に対するリバーロキサバンの作用を検討した。

麻酔下の雌ウサギ (NZW、10～15 週齢) の頸静脈を結紮し、クエン酸加ウサギ血液、トロンビン及び塩化カルシウムの混液を用いて結紮部位に血栓を形成させた (非放射性血栓)。30 分後、血流を再開させ、¹²⁵I 標識フィブリノーゲンを投与し、60 分後に血栓中の標識フィブリノーゲン量を指標として、血栓の増加量を測定した。リバーロキサバンは Solutol/エタノール/水 (40/10/50、v/v/v) で溶解し、3mg/kg の用量で血管結紮前 (血流再開 45 分前) に経口投与、あるいは PEG400/水/グリセロール (996/100/60、w/w/w) で溶解し、1 及び 3mg/kg の用量でフィブリノーゲン投与直後に静脈内投与した。比較対照として低分子量ヘパリンである nadroparin (40 抗 FXa U/kg をボラス投与後、20 抗 FXa U/kg を 1 時間持続投与)、並びに間接型 FXa 阻害薬であるフォンダパリヌクス 42 µg/kg をフィブリノーゲン投与直後に静脈内投与した。さらに、薬剤投与後 (経口投与後 75 分、静脈内投与後 30 分) の耳介出血時間を測定した。

リバーロキサバンは、静脈内投与及び経口投与いずれにおいても血栓の増加を有意に抑制した (図 2.6.2.2-7)。リバーロキサバン 1mg/kg 静脈内投与での血栓増加抑制 (36.4±1.0%) は、nadroparin 及びフォンダパリヌクスとほぼ同等であった (それぞれ 34.3±1.3% 及び 35.7±1.5%)。リバーロキサバン 3mg/kg 経口投与でも、それに匹敵する血栓増加抑制 (36.9±1.7%) が認められた。

リバーロキサバンの経口投与及びフォンダパリヌクスの静脈内投与では、出血時間の延長は認められなかったが、リバーロキサバンの静脈内投与 (1 及び 3mg/kg) 及び nadroparin の静脈内

投与では、対照群 (1.4 ± 0.4 分) と比較して出血時間の延長 (リバーロキサバン : 5.0 ± 1.1 及び 5.0 ± 1.4 分、nadroparin : 3.4 ± 0.7 分) を認めた。

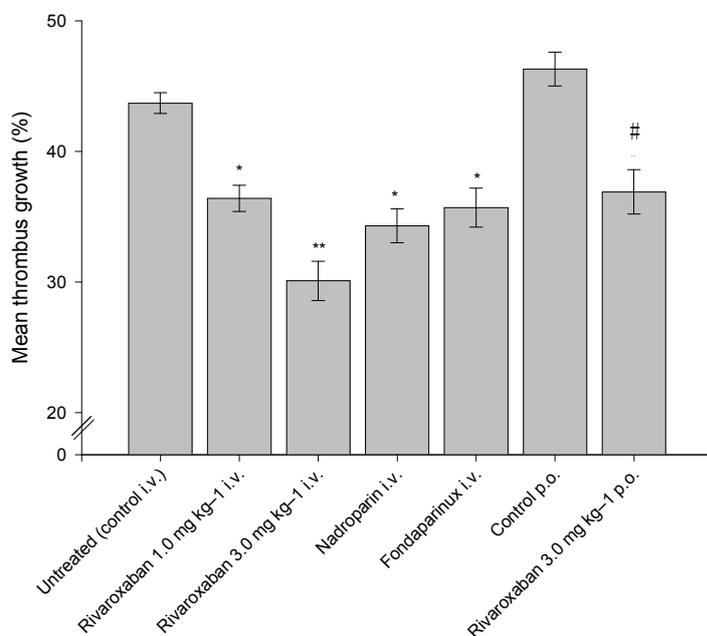


図 2.6.2.2-7 ウサギ頸静脈血栓症モデルにおけるリバーロキサバン及び比較対照薬の作用

Mean±SEM (at least 8 thrombi in 4-5 animals), *:p<0.05 vs untreated (control iv), **:p<0.05 vs untreated (control iv and control po) and #:p<0.05 vs control po (Student's t-test or ANOVA and Newman-Keuls test)

2.6.2.2.2 止血に及ぼす影響

2.6.2.2.2.1 ラット尾出血時間

参照項目 : 4.2.1.1.12 PH-31659

ラット尾出血モデル¹³⁾を用いて、止血に及ぼすリバーロキサバンの影響を検討した。

麻酔下の雄ラット (Wistar、7~9 週齢) の尾を先端から 2mm の部位で切断し、止血するまでの時間を測定した。測定は 10 分間を最大観察時間とし、10 分以上続く出血は 10 分として算出した。リバーロキサバンは Solutol/エタノール/水 (40/10/50, v/v/v) で溶解し、3mg/kg の用量で経口投与 (測定 90 分前) した。高曝露での影響を検討するために、リバーロキサバンの PEG6000 溶融共沈体を用い、Solutol/0.5%Tylose (4/6, v/v) で懸濁して、6 及び 10mg/kg の用量で経口投与 (測定 60 分前) した。エノキサパリンは生理食塩液に溶解し、3、10 及び 30mg/kg の用量で皮下投与 (測定 60 分前) した。

前述 (2.6.2.2.2.1 血栓症モデルにおける作用) のラット AV シヤントモデル、塩化鉄誘発血栓症モデル、並びに機械的傷害誘発静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、リバーロキサバン

3mg/kg 経口投与により、それぞれ 41、43、61 及び 34%の血栓形成抑制が認められたが、本試験において同用量（3mg/kg）では出血時間に影響を認めなかった（表 2.6.2.2- 22）。血栓形成抑制作用のED₅₀を超える 6 及び 10mg/kg では、出血時間の中等度（約 2 及び 3 倍）の延長を認めた。また PT は低用量から影響が認められ、3mg/kg で 2 倍に延長した。aPTT は 10mg/kg でも軽微な延長（1.4 倍）に留まった。

表 2.6.2.2- 22 ラット出血時間に及ぼすリバーロキサバン経口投与の影響

Dose [mg/kg]	Increase of Bleeding Time [x-fold] ^a	aPTT Prolongation [x-fold] ^a	PT Prolongation [x-fold] ^a
3	0.96 ± 0.06	1.14 ± 0.02	1.99 ± 0.12
6	2.06 ± 0.23	1.04 ± 0.02	4.35 ± 0.73
10	2.73 ± 0.17	1.39 ± 0.06	3.59 ± 0.34

Mean±SEM (n=9-10), a: Multiple of vehicle control

エノキサパリンも出血時間を延長し、ラット AV シヤントモデル（2.6.2.2.1.1 ラット AV シヤントモデル）において 36%の血栓形成抑制を認めた 10mg/kg 皮下投与で、出血時間は 2 倍延長した。ラット AV シヤントモデルにおいて、リバーロキサバン 6mg/kg 経口投与（血栓形成抑制率：51%）に匹敵する血栓形成抑制作用は、エノキサパリンでは 30mg/kg 皮下投与（血栓形成抑制率：50%）で認められたが、この用量では 10 例中 9 例において出血が観察時間（600 秒）中に止まらなかった。これらの結果から、血栓形成抑制作用に比し、出血時間においてエノキサパリンはリバーロキサバンよりも大きな影響を及ぼすと考えられた（表 2.6.2.2- 23）。

表 2.6.2.2- 23 ラット出血時間に及ぼすエノキサパリン皮下投与の影響

Dose [mg/kg]	Increase of Bleeding Time [x-fold] ^a	aPTT Prolongation [x-fold] ^a
3	1.01 ± 0.03	1.97 ± 0.12
10	1.95 ± 0.19	3.27 ± 0.18
30	2.3 ^b	3.90 ± 0.19

Mean±SEM (n=10), a: Multiple of vehicle control, b: Bleeding time > 600 sec in 9 animals

以上のように、ラットにおいてリバーロキサバンの血栓形成抑制／出血リスク比は良好であり、リバーロキサバンの出血リスクはエノキサパリンと同等、あるいはそれより低いと考えられた。

2.6.2.2.2.2 ウサギ耳介出血時間

参照項目： 4.2.1.1.13 PH-31611
4.2.1.1.14 PH-32792

ウサギ耳介出血モデル¹⁴⁾を用いて、止血に及ぼすリバーロキサバンの影響を検討した。

麻酔下の雌ウサギ（NZW、10～15 週齢）において、リバーロキサバン経口投与及び静脈内投与後の耳介出血時間を測定した。経口投与試験では薬剤投与後 75、90 及び 105 分に、静脈内投与試験では薬剤投与後 5 及び 15 分にそれぞれ右耳介部を 3mm 長切開し、切開部位を濾紙で 30 秒間毎に拭取り、止血するまでの時間を測定した。10 分を上回る出血時間は 600 秒として記録した。

リバーロキサバンは、Solutol/エタノール/水 (40/10/50、v/v/v) に溶解し、0.3、1 及び 3mg/kg の用量で経口投与し (4.2.1.1.14 PH-32792)、また PEG400/水/グリセロール (996/100/60、w/w/w) 溶液に溶解し、0.3、1 及び 3mg/kg の用量で静脈内投与した (4.2.1.1.13 PH-31611)。エノキサパリンは生理食塩液に溶解し、1、3 及び 10mg/kg の用量で静脈内投与した (4.2.1.1.13 PH-31611)。

経口投与においては、リバーロキサバンはウサギ AV シヤントモデルにおいて血栓形成抑制作用を示す用量 (血栓形成抑制率は 55%、表 2.6.2.2- 17) である 1mg/kg で、出血時間にほとんど影響を及ぼさなかった。3mg/kg の経口投与 (血栓形成抑制率: 68%) でも、出血時間の大幅な延長は認められなかった (表 2.6.2.2- 24)。

静脈内投与においても、血栓形成抑制作用を示す 0.3mg/kg (ウサギ AV シヤントモデルでの血栓形成抑制率: 40%、表 2.6.2.2- 18) において、リバーロキサバンは出血時間に影響を及ぼさなかったが、1mg/kg 以上では出血時間の延長を認め、1mg/kg (血栓形成抑制率: 58%) で 4.0 倍、3mg/kg (血栓形成抑制率: 83%) で 4.7 倍に延長した (表 2.6.2.2- 25)。同等の血栓形成抑制作用を示す用量と比較すると、リバーロキサバンは経口投与に比べ、静脈内投与で出血時間をより大きく延長させることが示唆された。これは前述の結果 (2.6.2.2.1.7 ウサギ AV シヤントモデル) と一致し、静脈内投与では血漿中濃度が高いことに起因した影響であると考えられた。

エノキサパリンの静脈内投与において、血栓形成抑制率 43% (表 2.6.2.2- 19) を示す 1mg/kg では、出血時間に影響は認められなかった (表 2.6.2.2- 25)。3mg/kg (血栓形成抑制率: 62%) 及び 10mg/kg (血栓形成抑制率: 84%) では、それぞれ 1.5 倍及び 2.7 倍の出血時間の延長を認めた。

ラットとは異なり、ウサギ出血モデルにおいては、リバーロキサバン高用量静脈内投与による出血時間への影響は、エノキサパリンより大きいと考えられた。

表 2.6.2.2- 24 ウサギ出血時間に及ぼすリバーロキサバン経口投与の影響

Dose [mg/kg] po	Increase of Bleeding Time (t = 75 min) [x-fold] ^a	Increase of Bleeding Time (t = 90 min) [x-fold] ^a	Increase of Bleeding Time (t = 105 min) [x-fold] ^a
0.3	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.7	1.0 ± 0.5
1	2.0 ± 0.5	1.7 ± 0.9	1.1 ± 0.5
3	2.1 ± 0.3	1.6 ± 0.8	1.3 ± 0.7

Mean±SEM (n=5), a: Multiple of vehicle control

表 2.6.2.2- 25 ウサギ出血時間に及ぼすリバーロキサバン及びエノキサパリン静脈内投与の影響

Dose [mg/kg]	Rivaroxaban Increase of Bleeding Time [x-fold] ^a	Enoxaparin Increase of Bleeding Time [x-fold] ^a
0.3	1.1 ± 0.2	nd
1	4.0 ± 0.4	1.3 ± 0.2
3	4.7 ± 0.6	1.5 ± 0.2
10	nd	2.7 ± 0.6

Mean±SEM (8 values[5 and 15 min] from 4 animals treated with rivaroxaban and 24 values[5 and 15 min] from 12 animals treated with solvent, or 10 values[5 and 15 min] from 5 animals treated with enoxaparin or solvent)

nd: not determined, a: Multiple of before treatment

以上の結果、並びに前述のラットにおける試験結果 (2.6.2.2.2.1 ラット尾出血時間) より、リバーロキサバンは忍容し難い出血時間延長を示さない用量において、血栓形成抑制作用を発揮することが可能であり、その血栓形成抑制/出血リスク比はエノキサパリンと同程度であると考えられた。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 各種受容体及び酵素に及ぼす影響並びに HIT 抗体含有血清中での血小板機能に及ぼす影響

参照項目： 4.2.1.2.1 R-8463 Version 3
4.2.1.2.2 R-8462 Version 3
4.2.1.2.5 R-8466

種々の受容体 (4.2.1.2.1 R-8463) 及び酵素 (4.2.1.2.2 R-8462) を用いて、リバーロキサバンの作用の特異性を検討した。

受容体に対する結合については放射性リガンド結合試験により、また酵素活性に対する影響については酵素分析試験により検討した (n=2)。リバーロキサバンの濃度は 10~1,000 μ M を用いた。酵素分析試験において、50%以上の酵素活性阻害が認められた場合を、「阻害」と判定した。

リバーロキサバンは検討した受容体に対して、結合しなかった。酵素活性については、薬理作用から予想されるように FXa に対する阻害が認められた (阻害率: 10 μ M で 99%)。またトロンビンに対しても阻害 (阻害率: 10 μ M で 88%) が認められたが、他の *in vitro* 試験においては、リバーロキサバンは 69 μ M の濃度でもトロンビンを阻害しなかったこと (表 2.6.2.2-3)、並びにトロンビン時間 (CT₂: 26 μ M、2.6.2.2.1.5 血液凝固) 及びトロンビン誘発血小板凝集能 (IC₅₀: 81 μ M、2.6.2.2.1.6 血小板凝集) に及ぼす影響が軽微であることを勘案すると、本試験においてトロンビンに対して認められたリバーロキサバンの影響の意義は小さいと考えられた。その他の酵素活性に対しては影響を及ぼさなかった。

また、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 患者の血清を用いて、リバーロキサバンと HIT 抗体との相互作用について検討した (4.2.1.2.5 R-8466)。

健康成人から採取した多血小板血漿に、HIT 患者血清とリバーロキサバン (0.01~20 μ g/mL) を加え、HIT 抗体存在下での血小板活性化及び血小板凝集に及ぼすリバーロキサバンの影響を、セロトニン遊離アッセイ (n=28~51)、血小板凝集アッセイ (n=12~18) 及びフローサイトメトリー (血小板微小粒生成、P-セレクチン発現上昇、血小板凝集) (n=5~21) により検討した。また、健康成人の全血又は多血小板血漿にリバーロキサバン (1 μ g/mL) を加えインキュベート後、血漿中の血小板第 4 因子 (PF4) 量を定量し、血小板からの PF4 遊離に及ぼす本薬の影響を検討した (n=5)。さらに精製 PF4 (10 μ g/mL) とリバーロキサバン (1 μ g/mL) をインキュベートし、抗 FXa 活性を測定して、リバーロキサバンの抗 FXa 活性に及ぼす PF4 の影響の可能性について検討した (n=3)。

HIT 抗体存在下において、リバーロキサバンは血小板の活性化も凝集も誘発しなかった。また、リバーロキサバンは血小板からの PF4 遊離を惹起せず、PF4 との相互作用も認められなかった。

これらの結果より、リバーロキサバンの作用は FXa に特異的であると考えられた。

2.6.2.3.2 リバーロキサバン及び主要代謝物の抗菌作用

参照項目： 4.2.1.2.3 PH-35331 Version 2

リバーロキサバンは、抗菌剤であるリネゾリドと類似の構造（5-S Oxazolidinone 構造）を有することから、リバーロキサバン、並びにこの構造を有する代謝物 M-1、M-2 及び M-15 について、リネゾリド感受性グラム陽性菌に対する抗菌作用を検討した。代謝物の選択にはリネゾリドとの構造的類似性（M-15）のほか、代謝経路におけるリバーロキサバンとの近接性（M-2）及び糞中排泄性（M-1）を考慮した。

対象菌種として、リネゾリド感受性グラム陽性菌である *Staphylococcus aureus*（ATCC29213）、*Streptococcus pneumoniae*（ATCC49619）及び *Enterococcus faecalis*（ATCC29212）を選択し、被験物質の最小発育阻止濃度（MIC）を CLSI ガイドライン^{15,16}に従い、微量液体希釈法により測定した（被験物質濃度：0.25～128 $\mu\text{g/mL}$ ）。*Streptococcus pneumoniae* 及び *Enterococcus faecalis* については菌の増殖を高めるためにウマ血液（2%）を培地に添加した。また、菌に対する被験物質の十分な曝露を確保するために、培地に DMSO（2%）を添加し被験物質の溶解性を高めた。培地上清中の被験物質濃度を測定した結果、リバーロキサバンは 32 $\mu\text{g/mL}$ まで、M-1 及び M-15 は最大添加濃度の 125 $\mu\text{g/mL}$ まで、M-2 は 32 $\mu\text{g/mL}$ （*Staphylococcus aureus* 用培地）～64 $\mu\text{g/mL}$ （*Streptococcus pneumoniae* 及び *Enterococcus faecalis* 用培地）までほぼ完全に溶解されることを確認した。なお、リバーロキサバンの水溶液中での溶解度は 5 $\mu\text{g/mL}$ と低いことから、抗菌作用に関わる血漿中や糞中で遊離型濃度が、本試験系（DMSO 添加）での溶解度 32 $\mu\text{g/mL}$ に相当する高濃度まで達することはないと考えられる。

リネゾリドの各菌種に対する MIC（1～4 $\mu\text{g/mL}$ ）は、公表文献^{16,17}の報告値と同等であった。一方、*Staphylococcus aureus* 及び *Enterococcus faecalis* に対するリバーロキサバン及び代謝物の MIC は 128 $\mu\text{g/mL}$ 以上であり、*Streptococcus pneumoniae* に対してリバーロキサバン及び M-2 のみが、128 $\mu\text{g/mL}$ の MIC を示した（表 2.6.2.3-1 及び表 2.6.2.3-2）。Oxazolidinone 環の 5 位が、5-アセトアミノメチル等の小置換基の場合に、最も強力な抗菌活性を示すが、それよりも立体的に大きな置換基の場合には抗菌活性が消失することが報告されており^{18,19,20,21,22,23}、リバーロキサバン及びその代謝物とリネゾリドとの抗菌活性の違いは、Oxazolidinone の構造と抗菌活性の相関性に一致する。

リバーロキサバンが抗菌作用を示さない濃度である 64 $\mu\text{g/mL}$ 及びリバーロキサバンの最大溶解濃度 32 $\mu\text{g/mL}$ は、臨床におけるリバーロキサバン 15mg/日投与時の血漿中遊離型濃度 16.8ng/mL（2.6.4.5.1.4 CYP 誘導作用）に比し、3,800 及び 1,900 倍以上高値であった。また、リバーロキサバンの糞中排泄量（投与量の 7.3%）及びヒト 1 日あたりの糞量（約 400mL と仮定²⁴）から推定される糞中リバーロキサバン濃度（約 2 $\mu\text{g/g}$ ）に、非結合型分率 5%〔蛋白結合率の低い（<30%）フルオロキノロンやアミノグリコシドでも糞への結合率は高い（>90%）ことから^{25,26}、非結合型分率を血漿中と同じ 5%と仮定〕を乗じて算出したリバーロキサバンの推定糞中遊離型濃度 0.1 $\mu\text{g/g}$ に比し、640 及び 320 倍以上高値であった。したがって、リバーロキサバン及びその代謝物は臨床上意義のある抗菌作用を有しないと考えられる。

表 2.6.2.3-1 グラム陽性菌に対するリバーロキサバンの最小発育阻止濃度

Compound	<i>Staphylococcus aureus</i> [$\mu\text{g/mL}$]	<i>Streptococcus pneumoniae</i> [$\mu\text{g/mL}$]	<i>Enterococcus faecalis</i> [$\mu\text{g/mL}$]
Linezolid	4	1	2
Rivaroxaban	>128	128	>128
Inoculum	1.2×10^5 CFU/mL	3.6×10^5 CFU/mL	8.0×10^5 CFU/mL

CFU: Colony forming units

表 2.6.2.3-2 グラム陽性菌に対する代謝物の最小発育阻止濃度

Compound	<i>Staphylococcus aureus</i> [μ g/mL]	<i>Streptococcus pneumoniae</i> [μ g/mL]	<i>Enterococcus faecalis</i> [μ g/mL]
Linezolid	2	1	2
M-1	>128	>128	>128
M-2	>128	128	>128
M-15	>128	>128	>128
Inoculum	1.2×10^6 CFU/mL	6×10^4 CFU/mL	4×10^5 CFU/mL

CFU: Colony forming units

2.6.2.3.3 リネゾリドの抗菌作用に及ぼすリバーロキサバンの影響

参照項目： 4.2.1.2.4 PH-35332 Version 2

リネゾリドの抗菌作用に及ぼすリバーロキサバンの影響について検討した。

前述と同じ菌種を用いて、リバーロキサバンとリネゾリドを併用したときの MIC をチェッカーボード法で測定し、リネゾリドの抗菌作用に及ぼすリバーロキサバンの影響を検討した。リバーロキサバンの添加濃度として、ヒトに 10mg/日（国外における静脈血栓塞栓症の臨床用量）を投与したときの血漿中遊離型濃度（6.25ng/mL）及び推定糞中遊離型濃度（0.1 μ g/g）を含む濃度範囲 0.006~0.2 μ g/mL を選択した。リネゾリドの添加濃度として MIC（1~4 μ g/mL）を含む濃度範囲 0.25~8 μ g/mL を選択した。

リネゾリドの MIC に、リバーロキサバン併用による影響は認められなかった（表 2.6.2.3-3）ことから、リバーロキサバンはリネゾリドの抗菌作用に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.6.2.3-3 リバーロキサバン併用におけるリネゾリドのグラム陽性菌に対する最小発育阻止濃度

Compound	<i>Staphylococcus aureus</i> [μ g/mL]	<i>Streptococcus pneumoniae</i> [μ g/mL]	<i>Enterococcus faecalis</i> [μ g/mL]
Linezolid	2	0.25	2
Rivaroxaban	>0.2	>0.2	>0.2
Linezolid + Rivaroxaban	2*	0.25*	2*
Inoculum	3.0×10^5 CFU/mL	1.2×10^5 CFU/mL	4.0×10^5 CFU/mL

*: for all combinations, CFU: Colony forming units

2.6.2.4 安全性薬理試験

生命維持に重要な器官系（ECG 所見を含む心血管系、呼吸器系及び中枢神経系）並びに補足的器官系（血液学的パラメータ及び血液凝固、消化管機能、腎機能及び糖・脂質代謝）に及ぼすリバーロキサバンの影響を、数種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討した。*In vivo* 試験は、特に記載のない限り、単回投与とした。また、これらの試験のほとんどは GLP 下で実施され、ICH S7A 及び ICH S7B ガイドラインに準拠している（2.6.3.4 安全性薬理試験）。

リバーロキサバンは、*in vitro* 試験では DMSO に溶解したもの（DMSO 濃度は 1%以下）を試験に用いた。また、*in vivo* 試験では、被験物質として 10%リバーロキサバンを含有する PEG6000 溶解共沈体を用いて、脱イオン水に懸濁したものを試験に使用した。特別な場合を除き、3～30mg/kg の用量範囲で経口投与した。

リバーロキサバンの投与量は、臨床推奨用量（1日量として 15mg/ヒト、体重 50kg として 0.3mg/kg を 7 日間投与、5.3.3.1.4 MRR-00286）投与後の血漿中濃度（ C_{max} ：総濃度 331 $\mu\text{g/L}$ 、非結合型として 16.8 $\mu\text{g/L}$ ）より十分高い濃度を含むように設定した。高用量投与時の C_{max} は、ラットでヒト（臨床推奨用量投与時）の 14 倍（非結合型として 4 倍）、イヌでヒトの 12 倍（非結合型として 24 倍）であった。

リバーロキサバンの血漿中濃度は、イヌを用いた試験では測定し、またラットではトキシコキネティクス 3 試験から推定した（12.5 及び 50mg/kg、投与初日、雄）（4.2.3.2.6 PH-32333、4.2.3.2.7 PH-33051 及び 4.2.3.2.11 PH-33611）。ラットに 3、10 及び 30mg/kg を経口投与時の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は、それぞれ約 2,400 $\mu\text{g/L}$ 、3,000 $\mu\text{g/L}$ 及び 4,700 $\mu\text{g/L}$ と推定された。

2.6.2.4.1 *In vitro* 試験

2.6.2.4.1.1 心室再分極に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.1 R-8312

4.2.1.3.2 PH-33320

hERG カリウムチャンネルを安定的に発現しているチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）のトランスフェクト細胞（3 細胞/群）を用いた膜電位固定法、並びに雌ウサギ（chinchilla 又は NZW、4～14 月齢、3～18 標本/群）の心臓プルキンエ線維活動電位測定法を用いて、リバーロキサバンの心室再分極に及ぼす影響を評価した。両試験法共にリバーロキサバン 0.1～10 μM の濃度で実施した。検討した濃度範囲では、リバーロキサバンはトランスフェクト CHO 細胞の hERG カリウム電流に影響を及ぼさなかった（4.2.1.3.1 R-8312）。また、摘出ウサギ心臓プルキンエ線維の活動電位に対しても、影響を及ぼさなかった。同様に、検討した濃度範囲では静止膜電位、活動電位幅、最大脱分極速度、プラトー電位あるいは 20%、50%、90%の各再分極時における活動電位持続時間（APD₂₀、APD₅₀ 及び APD₉₀）に及ぼす影響はみられなかった（4.2.1.3.2 PH-33320）。

以上の試験は ICH S7B ガイドライン施行前に実施されたため、GLP 条件下では行わなかった。しかしながら、実施時点において技術的に確立された試験方法であり、得られた成績はリバーロキサバンの安全性評価に適切であると考えられた。

2.6.2.4.1.2 平滑筋に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.3 PH-31503

リバーロキサバンは、0.1 及び 1 mg/L (0.2 及び 2.3 μ M) の濃度において、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンによって誘発された雄モルモット (Dunkin Hartley、約 7 週齢、4 標本/群) の摘出回腸の筋収縮、及び静止張力に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2 *In vivo* 試験

2.6.2.4.2.1 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.4 PH-31616

心血管系及び呼吸器系機能に及ぼすリバーロキサバンの影響を、麻酔下の雌雄ビーグル犬 (12～35 月齢) を用いて検討した。リバーロキサバンの用量は 0 (脱イオン水+PEG6000)、3、10 及び 30mg/kg とし、1 群 3 頭のイヌの十二指腸内に投与した。投与後の血行動態パラメータ [収縮期及び拡張期動脈圧、左室収縮期及び拡張末期圧、左室圧最大上昇速度 (LV +dP/dt)、心拍出量、大腿動脈血流量、中心静脈圧及び心拍数] を測定し、一回拍出量、総末梢抵抗及び大腿部末梢抵抗を算出した。また、第 II 誘導の心電図から PQ、QRS 及び QT 間隔を求めた。QT 間隔は、Bazett の式を用いて心拍数による補正 (QTc) を行った。呼吸器系に関しては、最大吸気圧及び呼気圧、呼吸量、動的肺コンプライアンス及び動的気流抵抗並びに呼気及び吸気中の酸素及び二酸化炭素濃度を測定した。さらに、動脈血ガス分圧 (pO_2 及び pCO_2)、酸/塩基平衡、ヘマトクリット、血漿中 Na^+ 及び K^+ 濃度も測定した。

リバーロキサバンは心血管系及び呼吸器系に影響を及ぼさなかった。さらに、血行動態、ECG、肺機能、酸/塩基平衡、ヘマトクリット及び血漿電解質にも影響しなかった。血漿中濃度は用量に応じて増加し、最高用量 30mg/kg における最高血漿中濃度の平均値は 3924 μ g/L であった (表 2.6.2.4-1)。

表 2.6.2.4-1 麻酔犬における曝露量

Parameter	Unit	3 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
		Mean ^a	S.D. ^a	Mean ^a	S.D. ^a	Mean ^a	S.D. ^a
AUC ₍₀₋₄₎	[μ g·h/L]	2231	1.97	3661	2.58	11414	2.62
AUC _{(0-4), norm}	[kg·h/L]	0.744	1.97	0.366	2.58	0.380	2.62
C _{max}	[μ g/L]	724	2.05	1206	2.59	3924	2.84
C _{max, norm}	[kg/L]	0.241	2.05	0.121	2.59	0.131	2.84

a: geometric mean and standard deviation, n=3/group

Source: 4.2.1.3.4 PH-31616

2.6.2.4.2.2 中枢神経系に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.5 PH-31412

4.2.1.3.6 PH-31413

1 群 6 匹の雄ラット (Wistar、約 6 週齢) にリバーロキサバン 0 (脱イオン水+PEG6000)、3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与し、投与後 120～125 分まで一般症状、オープンフィールドにおける自発運動量並びに体温について観察・測定した (4.2.1.3.5 PH-31412)。また、1 群 6～8 匹の雄ラット (Wistar、約 6 週齢) を用い、同様にリバーロキサバン 0 (脱イオン水+

PEG6000)、3、10及び30mg/kgを単回経口投与し、投与30～45分後に、けいれん誘発作用、抗けいれん作用、鎮痛作用の有無並びにヘキソバルビタールによる睡眠時間に及ぼす影響を調べた(4.2.1.3.6 PH-31413)。

ラットにおけるリバーロキサバン30mg/kgまでの単回経口投与後の忍容性は良好で、中枢神経系における一連の機能検査で有害作用は認められなかった。すなわち、120～125分間の観察時間において、一般症状、オープンフィールドにおける自発運動量(移動距離、静止時間及び立ち上がり回数)及び体温に影響は認められなかった。さらに、けいれん誘発作用及び抗けいれん作用も認められなかった。なお、10及び30mg/kgの投与により侵害受容反応に軽度遅延もしくは遅延傾向を認め、弱い鎮痛作用が示唆された(平均反応時間:対照群25.6秒、3mg/kg群26.4秒、10mg/kg群34.9秒、30mg/kg群32.4秒)。しかしながら、30mg/kg群では有意な反応は認められず、その変化の程度は10mg/kg群においても少ないことから、真の鎮痛作用というよりむしろ偶発的な変化と考えられる。

2.6.2.4.2.3 腎機能及び血中脂質に及ぼす影響

参照項目:4.2.1.3.7 PH-31411

4.2.1.3.8 PH-31410

1群8～10匹の雄ラット(Wistar、約6週齢)に脱イオン水3mLを経口投与した15分後にリバーロキサバン0(脱イオン水+PEG6000)、3、10及び30mg/kgを単回経口投与し、投与後120分までの尿を採取して、尿量及び電解質(Na^+ 、 K^+ 及び Cl^-)排泄量を求めた。その後、ウレタン麻酔下に開腹して腹部大動脈より採血し、血漿中トリグリセリド及びコレステロール濃度を測定した(4.2.1.3.7 PH-31411)。また、1群6匹の雄ラット(Wistar、約6週齢)に絶食及び非絶食下で、リバーロキサバン0(脱イオン水+PEG6000)、3、10及び30mg/kgを単回経口投与し、30、60、120及び180分後に舌下静脈叢より採取した静脈血中の血糖値を測定した(4.2.1.3.8 PH-31410)。

リバーロキサバン10mg/kg投与時に尿中ナトリウム排泄量のわずかな増加がみられたが、その変化の程度は少なく、用量依存性が認められないことから、偶発的な所見と考えられた。尿量及びその他の電解質排泄量には影響は認められなかった。また、リバーロキサバン投与により血漿中脂質濃度に変化はみられず、さらに絶食及び非絶食のいずれにおいても血糖値に変化は認められなかった。

2.6.2.4.2.4 消化管への影響

2.6.2.4.2.4.1 消化管運動

参照項目:4.2.1.3.9 PH-31414

1群5匹の雄ラット(Wistar、約6週齢)にリバーロキサバン0(脱イオン水+PEG6000)、3、10及び30mg/kgを経口投与し、30分後に硫酸バリウム懸濁液を経口投与した。その30分後にラットを屠殺し、硫酸バリウムを含んだ小腸の長さを計測することにより、リバーロキサバンの腸管内硫酸バリウム輸送に及ぼす影響を調べた。その結果、腸管内硫酸バリウム輸送に対するリバーロキサバン経口投与の影響は認められず、消化管運動に及ぼす影響はないと考えられた。

2.6.2.4.2.4.2 吸収に及ぼす活性炭の影響

参照項目：4.2.1.3.10 PH-34045

臨床現場でリバーロキサバン過量投与時の対処法としての活性炭追加投与の有用性を検討するため、1群3匹の雄ラット（Wistar、約8週齢）に絶食下で、リバーロキサバン10mg/kg単回経口投与後の血漿中濃度に及ぼす、活性炭の追加経口投与の影響を評価した（非GLP試験）。リバーロキサバンはPEG400に溶解し、経口投与した。リバーロキサバン投与直後に対照として脱イオン水を投与したとき、 C_{max} 及びAUC₍₀₋₂₄₎は各々3.3mg/L、10.1mg・h/Lであった。一方、リバーロキサバン投与直後に活性炭（10%懸濁液として2mL/動物）を投与すると、 C_{max} 及びAUC₍₀₋₂₄₎共に約97%の低下が認められた。したがって、相対的バイオアベイラビリティは約3%に低下し、活性炭の追加投与はリバーロキサバンの消化管における吸収を効率的に抑制することが示唆された。リバーロキサバンの投与15分後に活性炭を投与すると、 C_{max} の低下は約18%とわずかな変動に留まったが、AUC₍₀₋₂₄₎は約65%低下し、 C_{max} に比して低下の程度は大きかった。

2.6.2.4.2.5 血液に対する影響

2.6.2.4.2.5.1 血液学的パラメータへの影響

参照項目：4.2.1.3.7 PH-31411

1群8～10匹の雄ラット（Wistar、約6週齢）に、リバーロキサバン0（脱イオン水＋PEG6000）、3、10及び30mg/kgを単回経口投与し、投与120分後にウレタン麻酔下で血液を採取し、血球数、ヘマトクリット、総ヘモグロビン、遊離ヘモグロビン、TT並びにトロンボプラスチン時間を測定した。その結果、リバーロキサバン単回経口投与により、血球数（白血球、赤血球及び血小板）、ヘモグロビン、ヘマトクリットに影響は認められなかった。なお、リバーロキサバンの薬理作用に起因する血液凝固阻害が、最低用量からみられた（表2.6.2.4-2）。

表 2.6.2.4-2 ラットにおけるリバーロキサバン経口投与時の血液凝固パラメータ

Dose [mg/kg]	Number of animals	(Mean ± S.D.)	
		Thrombin time [sec]	Thromboplastin time [sec]
0 (Vehicle)	9 ^a	18.3 ± 0.33	16.5 ± 1.16
3	9 ^b	19.5 ± 0.69*	33.8 ± 3.65*
10	10	20.6 ± 1.45*	53.1 ± 11.17*
30	8 ^a	20.9 ± 1.33*	73.2 ± 11.61*

*: $p < 0.05$ compared to vehicle-treated controls, Kruskal-Wallis test followed by an adjusted U test

a: $n < 10$ because animals (1 in control, 2 at 30 mg/kg) died in urethane anesthesia before completion of blood sampling

b: one sample excluded because of strong coagulation

Source: 4.2.1.3.7, PH-31411

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1 ラット出血モデルにおけるリバーロキサバンの抗凝固作用に及ぼす rFVIIa、APCC 及び PCC の影響

参照項目： 4.2.1.4.5 PH-34870
4.2.1.4.6 PH-34871
4.2.1.4.8 PH-35374

過剰（血栓形成抑制の有効用量を超える）量のリバーロキサバンを前投与したラットを用い、腸間膜動脈の出血時間を指標にして、リバーロキサバンの抗凝固作用に対する血液凝固促進薬、遺伝子組換え第VIIa 因子製剤（rFVIIa）（4.2.1.4.5 PH-34870）、活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤（APCC）（4.2.1.4.6 PH-34871）及びプロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）（4.2.1.4.8 PH-35374）投与の影響を検討した。

麻酔下の雄ラット（Wistar、7～9 週齢）を開腹して腸間膜動脈を露出させ、リバーロキサバン 2mg/kg（溶媒：PEG400/水/グリセロール、996/100/60、w/w/w）を静脈内投与し、5 分後に腸間膜動脈に切り込みをいれて出血させた。出血開始 1 分後に、rFVIIa 100 及び 400 μ g/kg（溶媒：生理食塩液）、APCC 50 及び 100U/kg（溶媒：水）、又は PCC 25 及び 50U/kg（溶媒：生理食塩液）を静脈内投与した。

リバーロキサバン静脈内投与により 3.5 倍に延長した腸間膜出血時間は、rFVIIa 100 及び 400 μ g/kg の投与で短縮し、それぞれ 2.5 倍及び 1.7 倍となった（表 2.6.2.5-1、図 2.6.2.5-1）。また、APCC 50 及び 100U/kg の投与でも、出血時間延長は 3 倍から、それぞれ 1.7 倍及び 1.4 倍に短縮した（表 2.6.2.5-2、図 2.6.2.5-2）。さらに、PCC 50U/kg の投与でも、出血時間延長は 5.4 倍から 1.5 倍に短縮した（表 2.6.2.5-3、図 2.6.2.5-3）。これらの結果から、rFVIIa、APCC 及び PCC はリバーロキサバンの抗凝固作用を抑制する可能性が示唆された。

表 2.6.2.5-1 ラットにおけるリバーロキサバン投与後の出血時間に対する rFVIIa 静脈内投与の影響

Compounds	Increase of Bleeding Time [x-fold] ^a
Vehicle	0.99 ± 0.02
Rivaroxaban 2mg/kg	3.49 ± 0.65
Rivaroxaban 2mg/kg + rFVIIa 100 μ g/kg	2.45 ± 0.25
Rivaroxaban 2mg/kg + rFVIIa 400 μ g/kg	1.71 ± 0.15**

Mean±SEM (n=9-11), a: Multiple of baseline

**：p<0.01 versus rivaroxaban alone (Mann-Whitney test)

表 2.6.2.5- 2 ラットにおけるリバーロキサバン投与後の出血時間に対する APCC 静脈内投与の影響

Compounds	Increase of Bleeding Time [x-fold] ^a
Vehicle	0.99 ± 0.02
Rivaroxaban 2mg/kg	2.98 ± 0.36
Rivaroxaban 2mg/kg + APCC 50U/kg	1.73 ± 0.20*
Rivaroxaban 2mg/kg + APCC 100U/kg	1.43 ± 0.07***

Mean±SEM (n=10), a: Multiple of baseline

*:p<0.05, ***:p<0.001 versus rivaroxaban alone (Mann-Whitney test)

表 2.6.2.5- 3 ラットにおけるリバーロキサバン投与後の出血時間に対する PCC 静脈内投与の影響

Compounds	Increase of Bleeding Time [x-fold] ^a
Rivaroxaban 2mg/kg + vehicle	5.4 ± 1.4
Rivaroxaban 2mg/kg + PCC 25U/kg	5.3 ± 1.1
Rivaroxaban 2mg/kg + PCC 50U/kg	1.5 ± 0.4*

Mean±SEM (n=10), a: Multiple of baseline

*:p<0.05 versus rivaroxaban alone (ANOVA and Tukey's test)

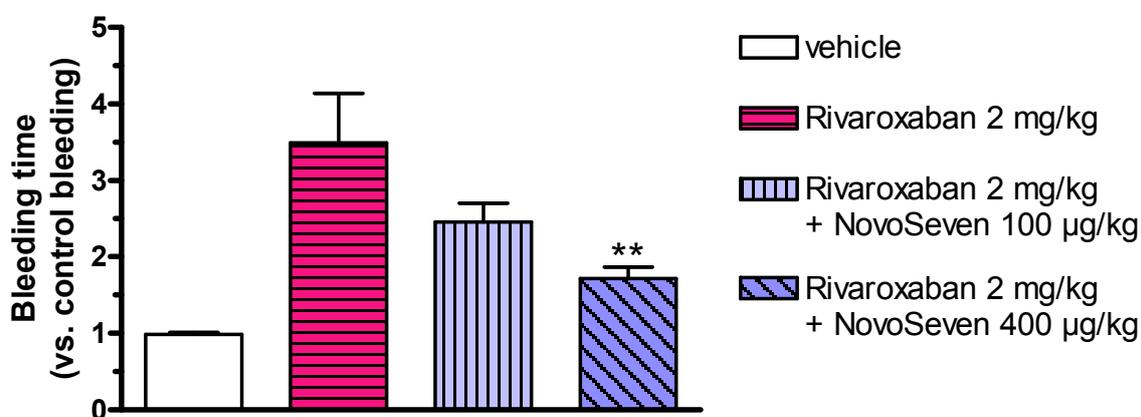


図 2.6.2.5- 1 ラットにおけるリバーロキサバン投与後の出血時間に対する rFVIIa (NovoSeven) 静脈内投与の影響

NovoSeven: rFVIIa

Mean±SEM (n=9-11)

** : p<0.01 versus rivaroxaban alone (Mann-Whitney test)

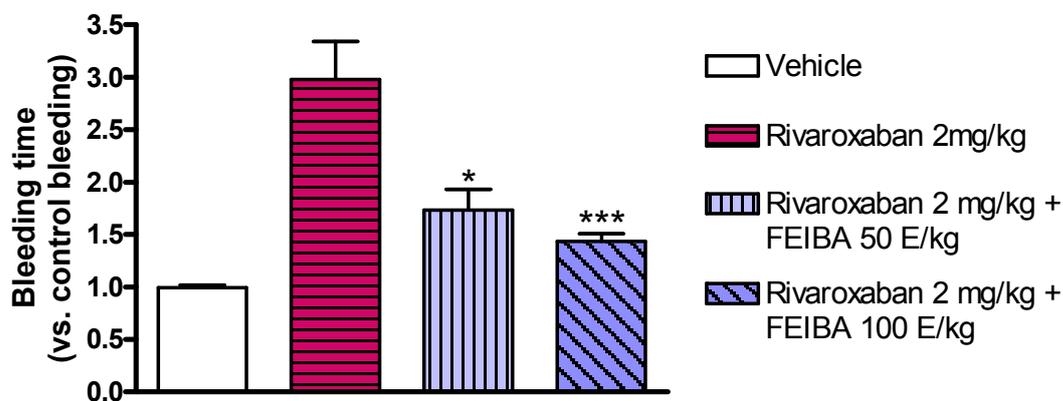


図 2.6.2.5- 2 ラットにおけるリバーロキサバン投与後の出血時間に対するAPCC (FEIBA) 静脈内投与の影響

FEIBA: APCC

Mean±SEM (n=10)

*:p<0.05, ***:p<0.001 versus rivaroxaban alone (Mann-Whitney test)

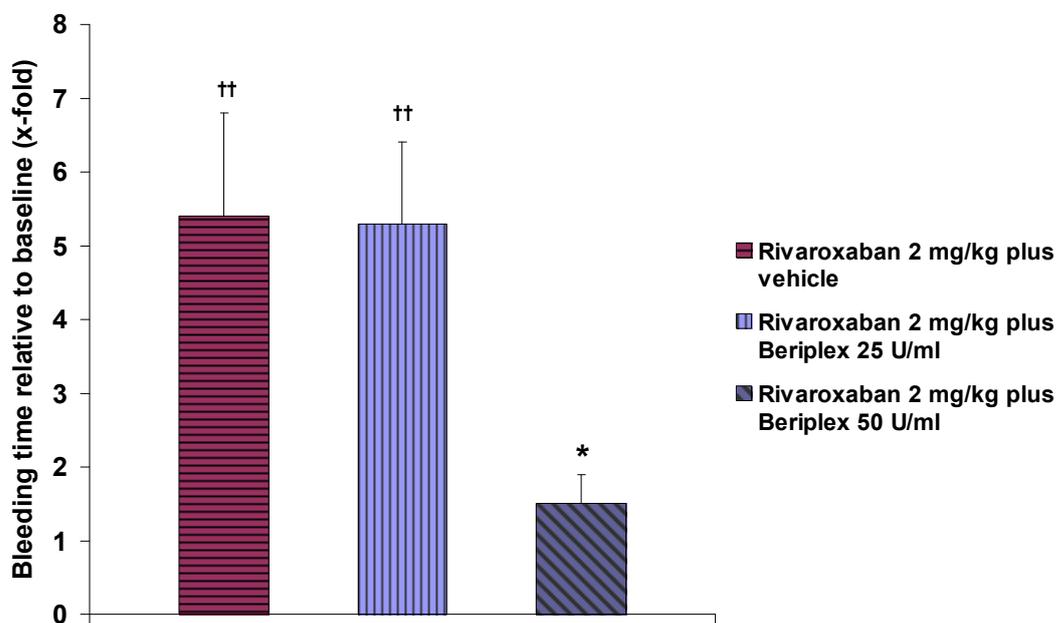


図 2.6.2.5- 3 ラットにおけるリバーロキサバン投与後の出血時間に対するPCC (Beriplex) 静脈内投与の影響

Beriplex: PCC

Mean±SEM (n=10)

*:p<0.05 versus rivaroxaban alone, ††:p<0.01 versus baseline (ANOVA and Tukey's test)

2.6.2.5.2 ヒヒ出血モデルにおけるリバーロキサバンの抗凝固作用に及ぼす rFVIIa 及び APCC の影響

参照項目： 4.2.1.4.7 R-8472

リバーロキサバンの抗凝固作用に及ぼす rFVIIa 及び APCC 投与の影響を霊長類のヒヒを用いて検討した。

無麻酔下の若齢雄ヒヒ (Papio anubis 又は Papio cynocephalus) に、リバーロキサバン 0.6mg/kg [溶媒：PEG400/水/グリセロール (996/100/60、w/w/w)] を静脈内ボラス投与し、引き続き 0.6mg/kg/時間の用量で、抗凝固作用 (PT：3~4 倍延長、出血時間：2 倍以上延長) が発現するように 1 時間以上持続静脈内投与した。リバーロキサバンのボラス投与後 30 分に、rFVIIa (210 µg/kg) をボラス投与、又は APCC (50U/kg) を 2U/kg/分の輸注速度で持続静脈内投与した。出血時間は、出血時間測定用切開器具を用いてヒヒの皮膚を切開し、止血するまでの時間及び凝固能を測定した。

リバーロキサバン投与により 2.5 倍延長した出血時間は、rFVIIa 投与により 1.7 倍に短縮した (表 2.6.2.5-4)。また PT 延長は 3.2 倍から 2.4 倍に短縮した。aPTT への影響は軽度であり、TAT 生成への影響は認められなかった。APCC 投与でも、リバーロキサバン投与により 2 倍に延長した出血時間が APCC 投与直後にベースラインレベルに回復した (表 2.6.2.5-5)。出血時間は APCC 投与 20 分後に再び延長した。PT 延長は APCC 投与により、3.4 倍から 2.2 倍に短縮した。aPTT には影響は認められなかった。TAT の生成は APCC により顕著に増加した。

表 2.6.2.5-4 ヒヒにおけるリバーロキサバン投与後の出血時間に及ぼす rFVIIa の影響

Rivaroxaban 0.6mg/kg+0.6mg/kg/h	BT [x-fold] ^a	PT [x-fold] ^a	aPTT [x-fold] ^a	TAT [x-fold] ^a
15min Rivaroxaban	1.95 ± 0.16	3.29 ± 0.17	1.78 ± 0.07	nd
30min Rivaroxaban	2.54 ± 0.30	3.17 ± 0.16	1.76 ± 0.07	0.38 ± 0.04
5min after rFVIIa	1.68 ± 0.30	2.38 ± 0.15	1.45 ± 0.04	0.33 ± 0.03
15min after rFVIIa	1.74 ± 0.24	2.34 ± 0.16	1.41 ± 0.04	nd
30min after rFVIIa	1.96 ± 0.48	2.48 ± 0.19	1.45 ± 0.03	0.51 ± 0.05

Mean±SEM (n=7), BT:Increase of Bleeding Time, a: Multiple of baseline, nd:not determined

表 2.6.2.5-5 ヒヒにおけるリバーロキサバン投与後の出血時間に及ぼす APCC の影響

Rivaroxaban 0.6mg/kg +0.6mg/kg/h	BT [x-fold] ^a	PT [x-fold] ^a	aPTT [x-fold] ^a	TAT [x-fold] ^a
15min Rivaroxaban	1.76 ± 0.17	3.48 ± 0.16	1.75 ± 0.03	nd
30min Rivaroxaban	2.02 ± 0.21	3.55 ± 0.10	1.75 ± 0.04	0.86 ± 0.02
End of APCC infusion	1.02 ± 0.12	2.20 ± 0.11	1.67 ± 0.04	2.95 ± 0.15
20min post APCC	1.65 ± 0.36	2.28 ± 0.11	1.71 ± 0.04	nd

Mean±SEM (n=7), BT:Increase of Bleeding Time, a: Multiple of baseline, nd:not determined

2.6.2.5.3 *In vivo* におけるリバーロキサバンとエノキサパリン又はヘパリン併用投与時の血栓形成抑制作用

参照項目： 4.2.1.4.1 PH-32386

ラット AV シヤントモデルを用いて、リバーロキサバンをエノキサパリン（低分子量ヘパリン）又はヘパリンと併用投与したときの相互作用について検討した。

前述の試験（2.6.2.2.1.1 ラット AV シヤントモデル）と同様に、ラット AV シヤントモデルを作製した。併用投与による相加効果が検出できるように、投与量として各薬剤の ED₅₀ 又はそれ以下の用量、すなわち、リバーロキサバンは 3mg/kg [溶媒：Solutol/エタノール/水（40/10/50、v/v/v）、麻酔 90 分前経口投与]、エノキサパリンは 10 及び 30mg/kg（溶媒：生理食塩液、麻酔 60 分前皮下投与）、ヘパリンは 15IE/kg（溶媒：生理食塩液、麻酔 10 分後静脈内投与）を選択した。

リバーロキサバン 3mg/kg 及びエノキサパリン 10mg/kg の単独投与により、血栓形成はそれぞれ 32 及び 43%抑制された。両薬剤の併用投与では 65%の抑制を認め、併用での効果はほぼ相加的であった（表 2.6.2.5- 6）。リバーロキサバン 3mg/kg 及びエノキサパリン 30mg/kg の併用投与でも、62%の抑制を認めたが、エノキサパリン 30mg/kg 単独投与の抑制率 57%と比べ、明らかな差は認められなかった（表 2.6.2.5- 7）。

リバーロキサバン 3mg/kg 及びヘパリン 15IE/kg の併用投与では、49%の血栓形成抑制を認め、単独投与での抑制率（それぞれ 25 及び 27%）と比較し、これら薬剤の併用効果もほぼ相加的であった。

エノキサパリン及びヘパリンは FXa 活性を阻害したが、リバーロキサバンを併用投与しても、その阻害作用の減弱は認められなかった（表 2.6.2.5- 6、表 2.6.2.5- 7、表 2.6.2.5- 8）。併用投与での PT 及び aPTT は、単独投与時と比べて同等又はやや延長した。

これらの成績から、リバーロキサバンはエノキサパリン及びヘパリンの血栓形成抑制作用を減弱させることはないと考えられる。

表 2.6.2.5- 6 ラットの AV シヤントモデルにおける血栓形成、aPTT 及び FXa に対するリバーロキサバン及びエノキサパリン（10mg/kg）の併用投与の作用

	Rivaroxaban 3mg/kg po	Enoxaparin 10mg/kg sc	Combination
Thrombus weight reduction [%] ^a	32 ± 9*	43 ± 9**	65 ± 3***
aPTT [x-fold prolongation] ^b	1.13 ± 0.03*	1.9 ± 0.2**	2.9 ± 0.3**
Inhibition of FXa [%] ^a	68 ± 2***	89 ± 1***	93 ± 1***

Mean±SEM (n=8), a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

*:p<0.05, **:p<0.005, ***:p<0.001 versus control (Student's t-test)

表 2.6.2.5- 7 ラットの AV シヤントモデルにおける血栓形成、PT、aPTT 及び FXa に対するリバーロキサバン及びエノキサパリン (30mg/kg) の併用投与の作用

	Rivaroxaban 3mg/kg po	Enoxaparin 30mg/kg sc	Combination
Thrombus weight reduction [%] ^a	25 ± 4 ^{***}	57 ± 4 ^{***}	62 ± 5 ^{***}
PT [x-fold prolongation] ^b	2.4 ± 0.2 ^{***}	1.2 ± 0.1	2.8 ± 0.2 ^{***}
aPTT [x-fold prolongation] ^b	1.2 ± 0.1	4.3 ± 0.5 ^{***}	7.4 ± 1.4 ^{**}
Inhibition of FXa [%] ^a	62 ± 3 ^{***}	96 ± 1 ^{***}	97 ± 1 ^{***}

Mean±SEM (n=8), a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

** : p<0.005, *** : p<0.001 versus control (Student's t-test)

表 2.6.2.5- 8 ラットの AV シヤントモデルにおける血栓形成、PT、aPTT 及び FXa に対するリバーロキサバン及びヘパリンの併用投与の作用

	Rivaroxaban 3mg/kg po	Heparin 15IE/kg iv	Combination
Thrombus weight reduction [%] ^a	25 ± 4 ^{***}	27 ± 3 ^{***}	49 ± 7 ^{***}
PT [x-fold prolongation] ^b	2.4 ± 0.2 ^{***}	1.1 ± 0.1	2.5 ± 0.5 [*]
aPTT [x-fold prolongation] ^b	1.2 ± 0.1	> 13 ^{***}	> 14 ^{***}
Inhibition of FXa [%] ^a	62 ± 3 ^{***}	96 ± 1 ^{***}	98 ± 1 ^{***}

Mean±SEM (n=7-8), a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

* : p<0.05, *** : p<0.001 versus control (Student's t-test)

2.6.2.5.4 *In vivo*における抗血小板薬（アセチルサリチル酸、クロピドグレル）との併用投与による血栓形成及び止血への影響

ラット AV シヤントモデル及びラット尾出血モデルを用いて、リバーロキサバンを抗血小板薬であるアセチルサリチル酸及びクロピドグレルと併用投与したときの血栓形成及び止血に及ぼす影響を検討した。

出血モデルとして前述のラットモデル (2.6.2.2.2.1 ラット尾出血モデル) を用いた。また、アセチルサリチル酸の血栓形成抑制作用を検出するには、前述のモデル (2.6.2.2.2.1.1 ラット AV シヤントモデル) ではずり速度がやや高すぎることから、ずり速度の低い同様のラット AV シヤントモデル²⁷⁾ (雄 Wistar ラット、7~9 週齢) を用いた。投与量として、単独投与時のリバーロキサバンは 0.1、0.3 及び 1mg/kg [溶媒 : PEG400/水/グリセロール (996/100/60)、血栓誘発/出血時間測定 15 分前静脈内投与]、クロピドグレルは 0.3、1、3、10 及び 30mg/kg (溶媒 : 0.5%Tyrose、血栓誘発/出血時間測定 120 分前経口投与)、アセチルサリチル酸は 1、3、10、30 及び 100mg/kg (溶媒 : 0.5%Tyrose、血栓誘発/出血時間測定 40 分前経口投与) を選択し、併用投与時は、各薬剤の血栓形成抑制作用の ED₅₀ 又はそれ以下の用量、すなわち、リバーロキサバンは 0.1 及び 0.3mg/kg、クロピドグレルは 1 及び 3mg/kg、アセチルサリチル酸は 3 及び 10mg/kg を選択した。

試験結果を以下の項 (2.6.2.5.4.1 リバーロキサバン、アセチルサリチル酸及びクロピドグレルの単独投与~2.6.2.5.4.4 アセチルサリチル酸及びクロピドグレルとの併用) に示す。

2.6.2.5.4.1 リバーロキサバン、アセチルサリチル酸及びクロピドグレルの単独投与

参照項目： 4.2.1.4.2 PH-34950
4.2.1.4.3 PH-34951

リバーロキサバン (4.2.1.4.2 PH-34950、4.2.1.4.3 PH-34951)、クロピドグレル (4.2.1.4.3 PH-34951) 及びアセチルサリチル酸 (4.2.1.4.2 PH-34950) は、単独投与で血栓形成を抑制した (表 2.6.2.5- 9、表 2.6.2.5- 10、表 2.6.2.5- 11)。その ED₅₀ はリバーロキサバンで 0.33mg/kg、クロピドグレルで 6.5mg/kg であり、アセチルサリチル酸では 10mg/kg でほぼプラトーに達し、ED₅₀ は 10mg/kg 以上であった。

表 2.6.2.5- 9 ラット AV シャントモデルにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバンの作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	Prolongation of Bleeding Time [x-fold] ^b
0.1	20 ± 3**	0.9 ± 0.02
0.3	47 ± 5***	1.0 ± 0.1
1	79 ± 3***	1.9 ± 0.3

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=9-10, Prolongation of Bleeding Time: n=6-7)

a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

** : p<0.01, *** : p<0.001 vs vehicle control (ANOVA and Tukey's test)

表 2.6.2.5- 10 ラット AV シャントモデルにおける血栓形成及び出血時間に対するクロピドグレルの作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	Prolongation of Bleeding Time [x-fold] ^b
0.3	nd	1.0 ± 0.04
1	19 ± 5*	1.5 ± 0.2
3	44 ± 4***	4.5 ± 0.6***
10	53 ± 4***	> 8.9***
30	74 ± 6***	nd

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=6-14)

a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control, nd: not determined

* : p<0.05, *** : p<0.001 vs vehicle control (ANOVA and Tukey's test)

表 2.6.2.5- 11 ラット AV シヤントモデルにおける血栓形成に対するアセチルサリチル酸の作用

Dose [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a
1	8 ± 4
3	20 ± 4
10	30 ± 8**
30	42 ± 5***
100	47 ± 2***

Mean±SEM (n=6), a: %change from vehicle control

** : p<0.01, *** : p<0.001 vs vehicle control (ANOVA and Tukey's test)

2.6.2.5.4.2 アセチルサリチル酸との併用

参照項目 : 4.2.1.4.2 PH-34950

リバーロキサバン及びアセチルサリチル酸の併用投与の結果を表 2.6.2.5- 12、図 2.6.2.5- 4、図 2.6.2.5- 5 に示す。

リバーロキサバン 0.3mg/kg 及びアセチルサリチル酸 3mg/kg の併用投与により、ほぼ相加的な血栓形成抑制作用の増強が認められた (図 2.6.2.5- 4)。リバーロキサバン 0.1 又は 0.3mg/kg 及びアセチルサリチル酸 10mg/kg の併用投与でも作用の増強が認められた (図 2.6.2.5- 5)。一方、リバーロキサバン 0.1mg/kg 及びアセチルサリチル酸 3mg/kg の併用投与では明らかな増強は認められなかった (図 2.6.2.5- 4)。出血時間については、リバーロキサバン及びアセチルサリチル酸の各々単独投与又は併用投与において、明らかな延長は認められなかった。

これらの結果から、リバーロキサバン及びアセチルサリチル酸を同時に使用しても、過剰な出血を伴うことなく、血栓形成抑制作用の増強が期待できることが示唆された。

表 2.6.2.5- 12 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン及びアセチルサリチル酸併用投与の作用

Rivaroxaban [mg/kg]	Acetylsalicylic acid [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	Prolongation of Bleeding Time [x-fold] ^b
0.1	-	20 ± 4	1.0 ± 0.05
-	3	20 ± 7	1.0 ± 0.06
0.1	3	24 ± 8*	1.0 ± 0.05
0.3	-	37 ± 2***	1.1 ± 0.09
-	3	20 ± 7	1.0 ± 0.06
0.3	3	52 ± 2***	1.3 ± 0.10
0.1	-	29 ± 4**	1.1 ± 0.07
-	10	45 ± 7***	1.2 ± 0.21
0.1	10	56 ± 5***	1.2 ± 0.14
0.3	-	60 ± 4***	1.3 ± 0.29
-	10	45 ± 7***	1.2 ± 0.21
0.3	10	73 ± 6***	1.5 ± 0.43

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=9-10)

a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001 vs vehicle control (ANOVA and Tukey's test)

2.6.2.5.4.3 クロピドグレルとの併用

参照項目：4.2.1.4.3 PH-34951

リバーロキサバン及びクロピドグレルの併用投与の結果を、[図 2.6.2.5- 6](#)、[図 2.6.2.5- 7](#)に示す。

リバーロキサバン 0.1mg/kg 及びクロピドグレル 1mg/kg の併用投与による血栓形成抑制作用の増強は、ほぼ相加的であった ([図 2.6.2.5- 6](#))。しかし、リバーロキサバン又はクロピドグレルのいずれかが高用量の併用投与では、作用は増強したものの相加的ではなかった。これは用量反応曲線がほぼプラトーに達する用量域であったためと考えられた。

出血時間については、リバーロキサバン 0.1 又は 0.3mg/kg の単独投与並びにクロピドグレル 1mg/kg との併用投与による延長は認められなかった ([表 2.6.2.5- 13](#)、[図 2.6.2.5- 6](#))。しかし、クロピドグレル 3mg/kg では、単独投与でも出血時間の延長が認められ、リバーロキサバン 0.1 又は 0.3mg/kg との併用投与により出血時間は更に延長した ([図 2.6.2.5- 7](#))。

これらの結果から、リバーロキサバン及びクロピドグレルを併用投与することにより、血栓形成抑制作用が増強されることが示唆されたが、高用量のクロピドグレルの投与では出血リスクの増加を伴うことに留意する必要がある。

表 2.6.2.5- 13 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン及びクロピドグレル併用投与の作用

Rivaroxaban [mg/kg]	Clopidogrel [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	Prolongation of Bleeding Time [x-fold] ^b
0.1	-	22 ± 4*	1.0 ± 0.1
-	1	29 ± 6***	1.1 ± 0.1
0.1	1	51 ± 5***	1.1 ± 0.03
0.3	-	60 ± 4***	1.2 ± 0.1
-	1	29 ± 6***	1.1 ± 0.1
0.3	1	72 ± 2***	1.5 ± 0.2
0.1	-	38 ± 5***	1.0 ± 0.1
-	3	44 ± 4***	7.5 ± 1.5***
0.1	3	60 ± 2***	14 ± 1***
0.3	-	55 ± 3***	1.0 ± 0.1
-	3	44 ± 4***	7.5 ± 1.5***
0.3	3	66 ± 3***	17***

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=9-10)

a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control

*:p<0.05, ***:p<0.001 vs vehicle control (ANOVA and Tukey's test)

2.6.2.5.4.4 アセチルサリチル酸及びクロピドグレルとの併用

参照項目 : 4.2.1.4.4 PH-34970

2.6.2.5.4.2 アセチルサリチル酸との併用、及び 2.6.2.5.4.3 クロピドグレルとの併用、の試験成績と同様に、リバーロキサバン 0.1mg/kg 及びアセチルサリチル酸又はクロピドグレルの併用投与で、血栓形成抑制作用の増強が認められた (表 2.6.2.5- 14)。一方、クロピドグレル及びアセチルサリチル酸の併用投与では血栓形成抑制作用の増強はほとんど認められなかった (図 2.6.2.5- 8、図 2.6.2.5- 9、図 2.6.2.5- 10)。リバーロキサバン、クロピドグレル及びアセチルサリチル酸の併用投与では、血栓形成抑制作用の増強は顕著であった。

出血時間については、リバーロキサバン 0.1 又は 0.3mg/kg 及びアセチルサリチル酸 3 又は 10mg/kg の単独及び併用投与で、出血時間の明らかな延長は認められなかった (図 2.6.2.5- 8、図 2.6.2.5- 9、図 2.6.2.5- 10、図 2.6.2.5- 11)。またクロピドグレル 1mg/kg (低用量) 単独投与で出血時間の延長は認められなかったが、3mg/kg (高用量) では顕著な延長を認めた (図 2.6.2.5- 10)。クロピドグレル低用量及びリバーロキサバン 0.1mg/kg、並びにクロピドグレル低用量及びアセチルサリチル酸 3 又は 10mg/kg の併用投与により、出血時間の軽度延長が認められた。リバーロキサバン 0.3mg/kg との併用投与では出血時間は更に延長した (図 2.6.2.5- 11)。クロピドグレル高用量との併用では、出血時間は常に著しく延長した (図 2.6.2.5- 10)。

これらの結果から、リバーロキサバン、アセチルサリチル酸及びクロピドグレルの併用投与により、単独投与よりも強力な血栓形成抑制作用が期待でき、その作用はクロピドグレル及びアセ

チルサリチル酸の併用投与よりも強力であることが示唆された。しかしながら、クロピドグレル高用量と併用する場合には、出血リスクが増加することに留意する必要がある。

表 2.6.2.5- 14 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン、クロピドグレル及びアセチルサリチル酸併用投与の作用

Rivaroxaban [mg/kg]	Clopidogrel [mg/kg]	Acetylsalicylic acid [mg/kg]	Inhibition of Thrombus Formation [%] ^a	Prolongation of Bleeding Time [x-fold] ^a
0.1	-	-	28 ± 3**	1.1 ± 0.1
-	1	-	30 ± 5**	1.2 ± 0.1
-	-	3	22 ± 6	1.3 ± 0.2
0.1	1	-	52 ± 4***	1.7 ± 0.3
0.1	-	3	39 ± 7***	1.3 ± 0.1
-	1	3	37 ± 7***	2.1 ± 0.3**
0.1	1	3	51 ± 2***	2.5 ± 1.0
0.1	-	-	37 ± 5***	1.0 ± 0.1
-	1	-	35 ± 6***	1.3 ± 0.1
-	-	10	37 ± 4***	1.3 ± 0.2
0.1	1	-	63 ± 4***	3.1 ± 1.0
0.1	-	10	59 ± 3***	1.2 ± 0.1
-	1	10	36 ± 5***	2.4 ± 1.0
0.1	1	10	75 ± 2***	4 ± 2
0.1	-	-	37 ± 4***	1.1 ± 0.04
-	3	-	50 ± 5***	12 ± 3**
-	-	10	39 ± 6***	1.0 ± 0.04
0.1	3	-	64 ± 4***	16 ± 3***
0.1	-	10	52 ± 5***	1.3 ± 0.1
-	3	10	56 ± 8***	12 ± 2**
0.1	3	10	72 ± 1***	18 ± 3***
0.3	-	-	65 ± 3***	1.1 ± 0.04
-	1	-	33 ± 4***	1.5 ± 0.2
-	-	3	24 ± 7**	1.1 ± 0.1
0.3	1	3	79 ± 4***	5.2 ± 0.7***
0.3	-	-	nd	1.2 ± 0.1
-	1	-	nd	1.0 ± 0.1
-	-	10	nd	1.0 ± 0.1
0.3	1	-	nd	4.8 ± 2.1
0.3	-	10	nd	1.9 ± 0.7
-	1	10	nd	1.7 ± 0.6
0.3	1	10	nd	8.5 ± 3**

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=5-6, Prolongation of Bleeding Time: n=9-10)

a: %change from vehicle control, b: Multiple of vehicle control, nd: not determined

** : p<0.01, *** : p<0.001 vs vehicle control (ANOVA and Tukey's test)

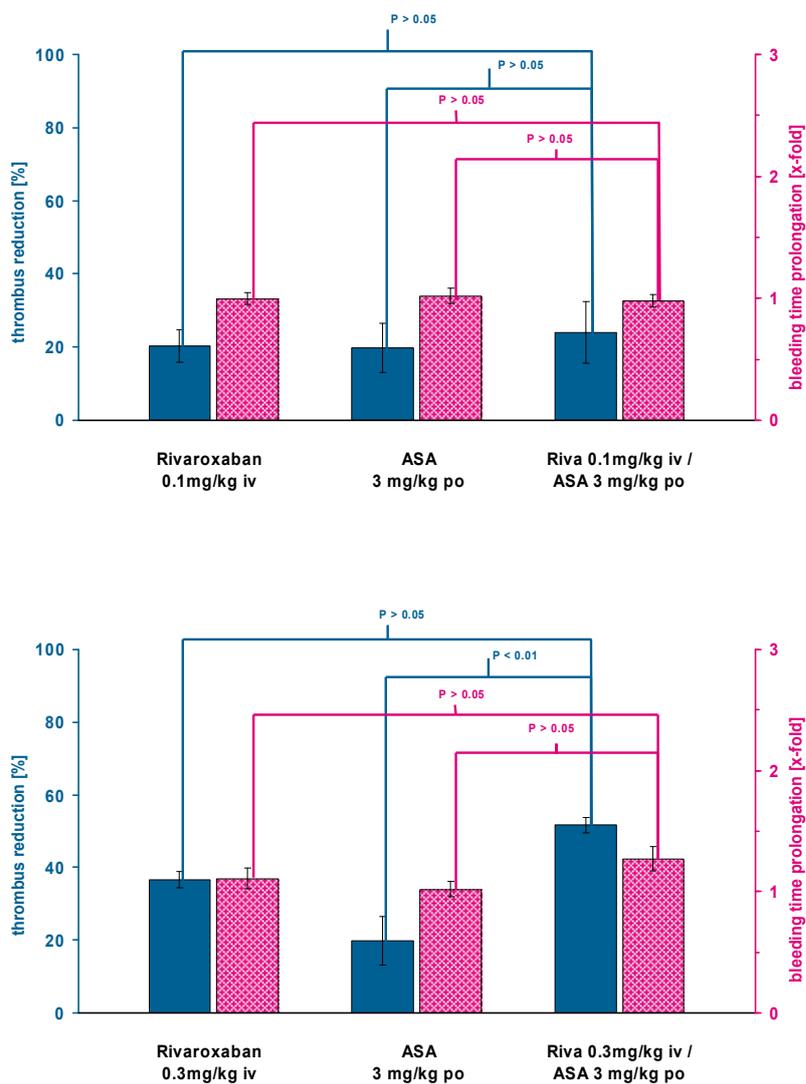


図 2.6.2.5- 4 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン及びアセチルサリチル酸併用投与の作用

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=9-10)

Solid bars: thrombus reduction, Hatched bars: bleeding time prolongation

Statistics: ANOVA and Tukey's test

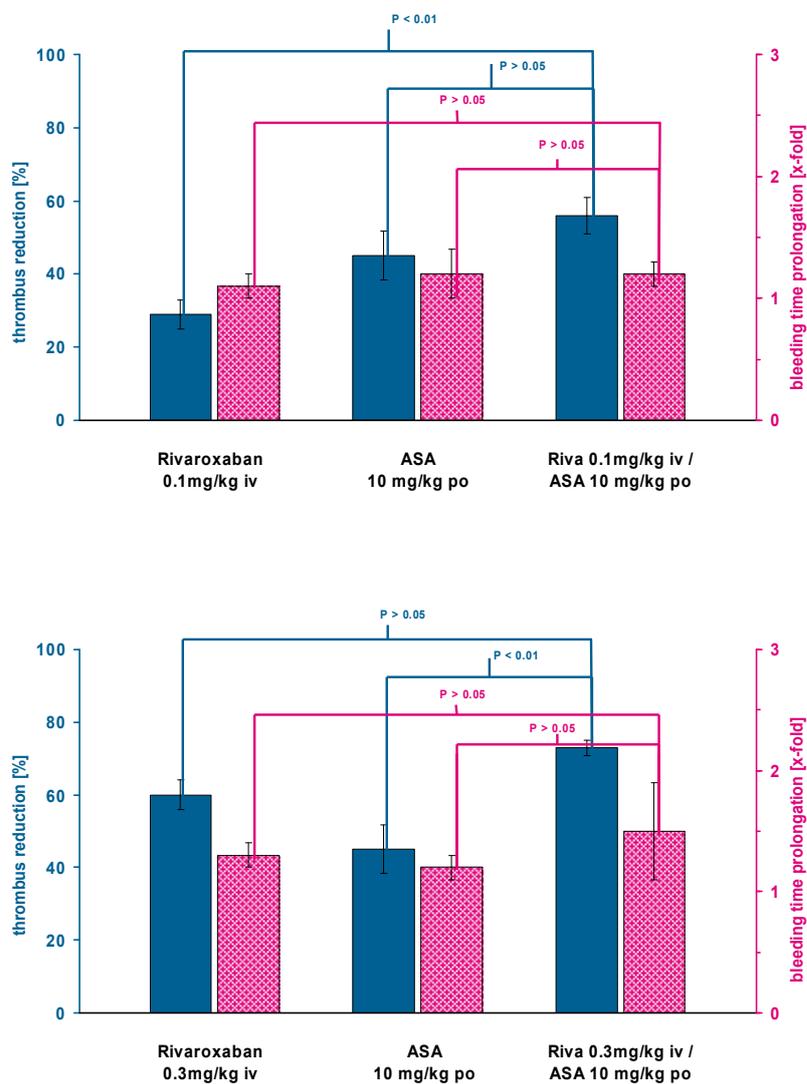


図 2.6.2.5- 5 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン及びアセチルサリチル酸併用投与の作用

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=10)

Solid bars: thrombus reduction, Hatched bars: bleeding time prolongation

Statistics: ANOVA and Tukey's test

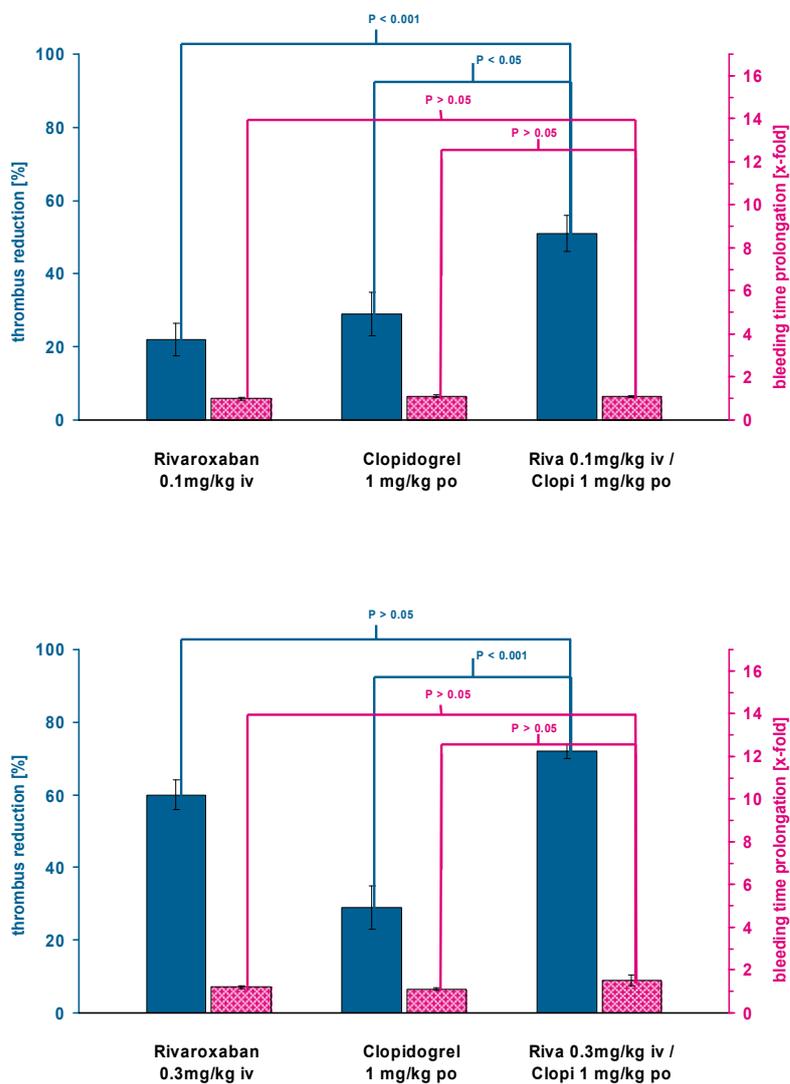


図 2.6.2.5- 6 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン及びクロピドグレル併用投与の作用

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=9-10)

Solid bars: thrombus reduction, Hatched bars: bleeding time prolongation

Statistics: ANOVA and Tukey's test

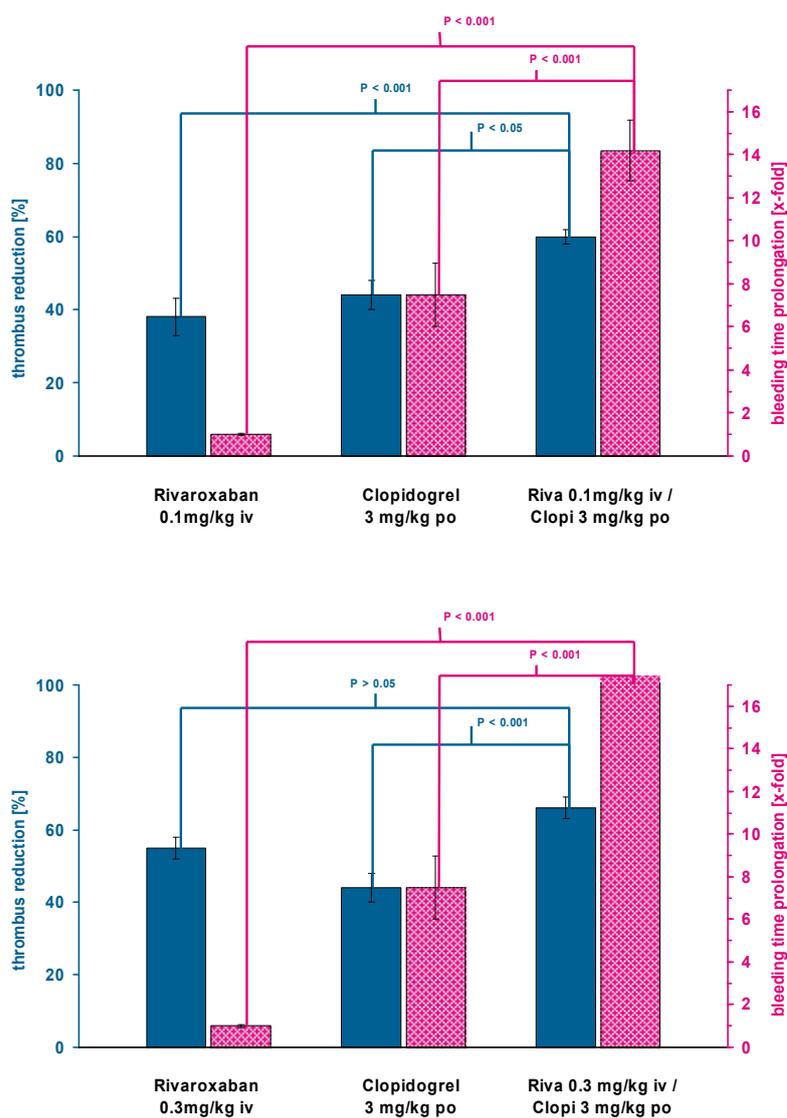


図 2.6.2.5-7 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン及びクロピドグレル併用投与の作用

Mean±SEM (Inhibition of Thrombus Formation: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=10)

Solid bars: thrombus reduction, Hatched bars: bleeding time prolongation

Statistics: ANOVA and Tukey's test

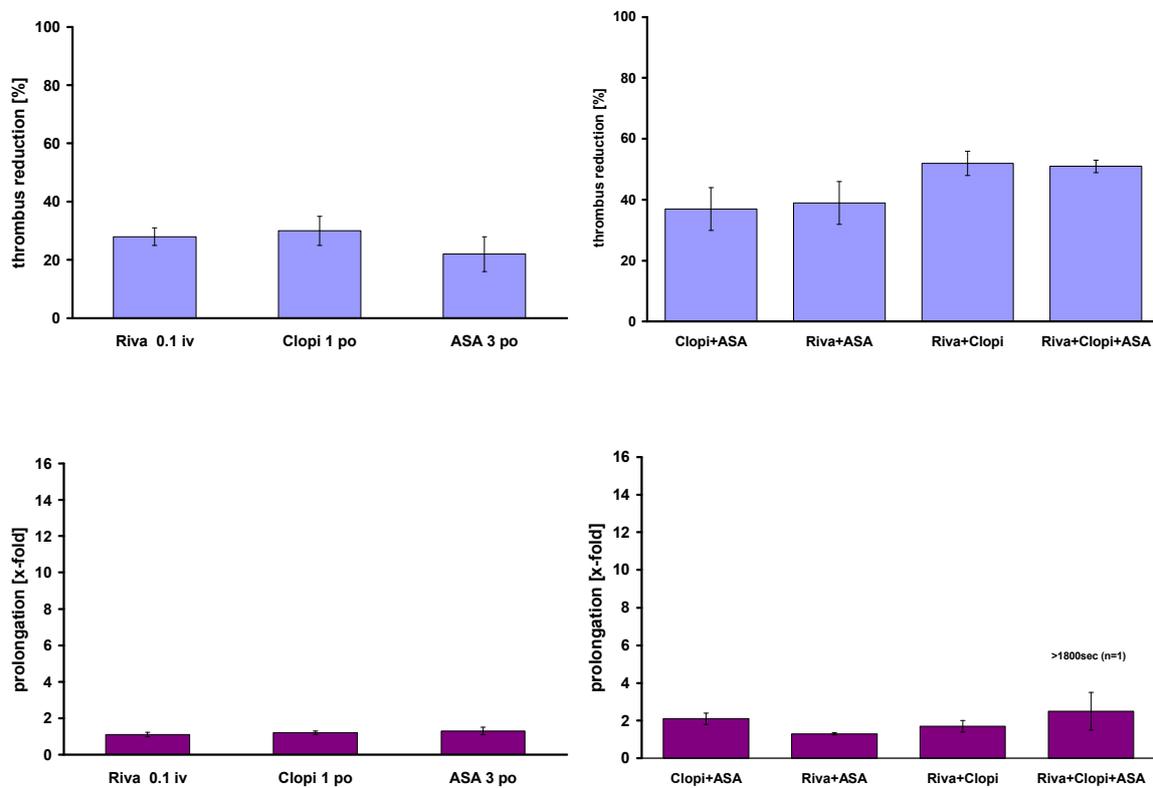


図 2.6.2.5- 8 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン、クロピドグレル及びアセチルサリチル酸併用投与の作用

Mean±SEM (Thrombus weight reduction: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=9-10)

Riva:Rivaroxaban, Clop:Clopidogrel

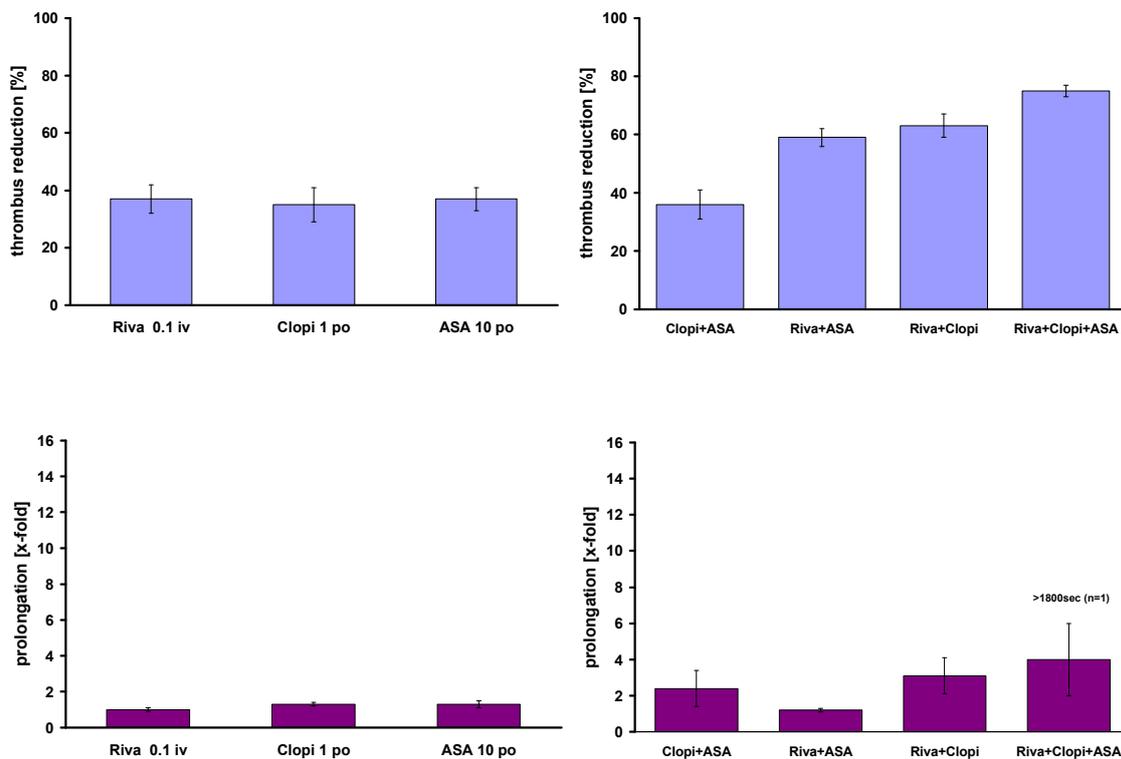


図 2.6.2.5- 9 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン、クロピドグレル及びアセチルサリチル酸併用投与の作用

Mean±SEM (Thrombus weight reduction: n=5-6, Prolongation of Bleeding Time: n=10)
Riva:Rivaroxaban, Clopi:Clopidogrel

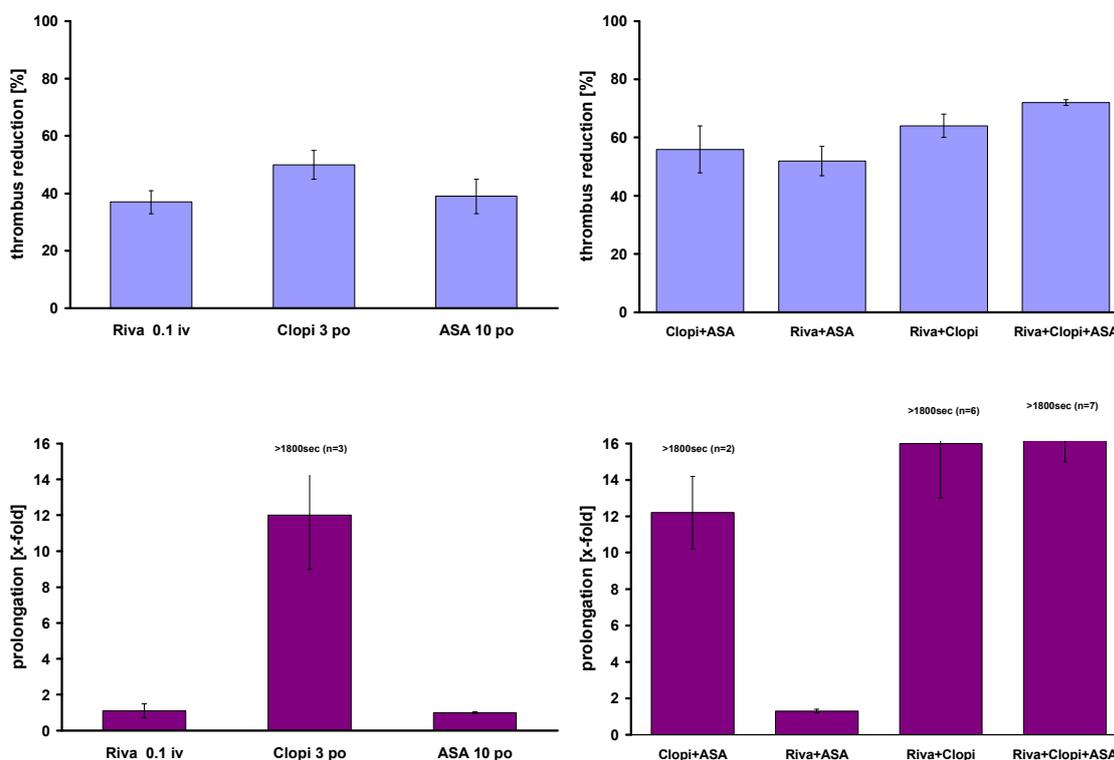


図 2.6.2.5- 10 ラットにおける血栓形成及び出血時間に対するリバーロキサバン、クロピドグレル及びアセチルサリチル酸併用投与の作用

Mean±SEM (Thrombus weight reduction: n=6, Prolongation of Bleeding Time: n=10)

Riva:Rivaroxaban, Clopi:Clopidogrel

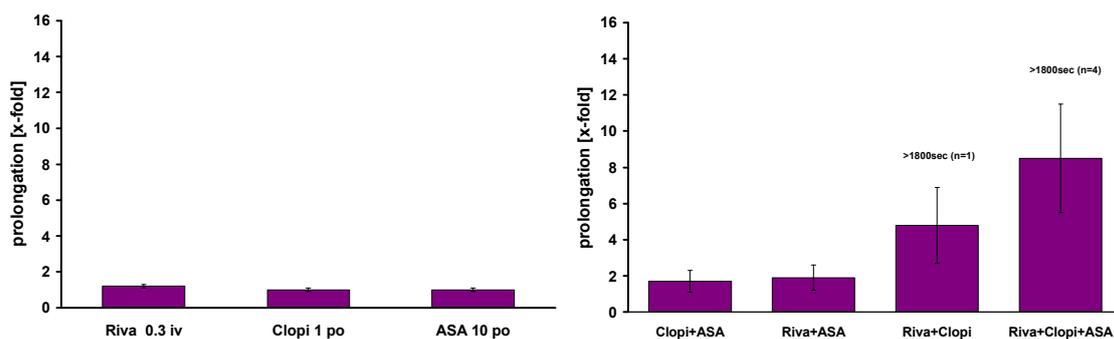


図 2.6.2.5- 11 ラットの出血時間に及ぼすリバーロキサバン、クロピドグレル及びアセチルサリチル酸併用投与の作用

Mean±SEM (n=9-10), Riva:Rivaroxaban, Clopi:Clopidogrel

2.6.2.5.5 出血時間に対する他の抗凝固薬・抗血小板薬との併用投与時の影響

参照項目：4.2.1.4.9 PH-32735
4.2.1.4.10 PH-32913
4.2.1.4.11 PH-32914
4.2.1.4.12 PH-32948
4.2.1.4.13 PH-32946
4.2.1.4.14 R-8474

リバーロキサバンと他の抗凝固薬・抗血小板薬を併用投与した際の出血リスクを評価するため、種々の抗凝固薬・抗血小板薬とリバーロキサバンを併用投与し、ラット尾の切断面からの出血時間を測定することにより、薬力学的相互作用の有無を検討した。リバーロキサバンは PEG400 に溶解し、1、3 及び 10mg/kg の用量とした。他の抗凝固薬・抗血小板薬として、アセチルサリチル酸 10 及び 30mg/kg (4.2.1.4.9 PH-32735)、ジクロフェナク 1 及び 10mg/kg (4.2.1.4.11 PH-32914)、ナプロキセン 5 及び 20mg/kg (4.2.1.4.10 PH-32913)、ワルファリン 0.1 及び 0.3mg/kg (4.2.1.4.12 PH-32948)、クロピドグレル 0.5 及び 1.5mg/kg (4.2.1.4.13 PH-32946) を各々リバーロキサバン (3 用量) と併用で単回経口投与した。絶食雄ラット (Wistar、約 7 週齢) を各群当たり 9~12 匹使用した。リバーロキサバン併用投与 60 分後 (クロピドグレルの投与 120 分後、ワルファリンの投与約 24 時間後) に、ペントバルビタール麻酔下でラットの尾を切断し出血時間を計測した。なお、ワルファリンでのみ、絶食ラット及び非絶食ラットを用い、出血時間を評価した (表 2.6.2.5-15)。

リバーロキサバン及び他の抗凝固薬・抗血小板薬 5 薬剤の各々単剤の単回経口投与により、いずれの薬物においても、ラット尾の出血時間は用量に応じて延長した。リバーロキサバンとこれら抗凝固薬又は抗血小板薬の併用投与により、リバーロキサバンの出血時間は相加的に延長した。ワルファリン併用の場合は、動物の摂食状態は出血時間に影響しなかった。リバーロキサバンとの併用による出血時間の延長の程度はナプロキセン併用時が最も大きく、ジクロフェナク併用時が最も小さかった。

さらに、リバーロキサバン (1、3 及び 10mg/kg) の出血時間に及ぼす、アセチルサリチル酸 (10 及び 30mg/kg)、ジクロフェナク (1 及び 3mg/kg) 又はナプロキセン (5 及び 20mg/kg) との相互作用の有無を 1 群 7~8 匹の麻酔雄ラット (Wistar、6~7 週齢) で検討したところ、前述の試験と同様の結果が得られた。すなわち、リバーロキサバンは、アセチルサリチル酸あるいはジクロフェナクとの併用時には相加作用が明らかでなかったが、ナプロキセンとの併用時には相加作用が認められた (4.2.1.4.14 R-8474)。

表 2.6.2.5- 15 抗凝固薬・抗血小板薬との併用投与による出血時間への影響を検討した試験デザイン

	Group #	Test Article & Dose	Test Article & Dose	Parameter	Report no.			
Study with ASA	5	-	0 (ASA Vehicle)	Tail transection bleeding times (S) were investigated in fasted male rats	PH-32735			
	6	-	ASA 10 mg/kg					
	7	-	ASA 30 mg/kg					
	8	-	ASA 100 mg/kg					
	9	0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (ASA Vehicle)					
	10	Rivaroxaban 1 mg/kg	+ ASA 10 mg/kg					
	11	Rivaroxaban 3 mg/kg	+ ASA 10 mg/kg					
	12	Rivaroxaban 10 mg/kg	+ ASA 10 mg/kg					
	13	0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (ASA Vehicle)					
	14	Rivaroxaban 1 mg/kg	+ ASA 30 mg/kg					
	15	Rivaroxaban 3 mg/kg	+ ASA 30 mg/kg					
	16	Rivaroxaban 10 mg/kg	+ ASA 30 mg/kg					
	Study with Naproxen	5	-			0 (Naproxen Vehicle)	Tail transection bleeding times (S) were investigated in fasted male rats	PH-32913
		6	-			Naproxen 5 mg/kg		
		7	-			Naproxen 20 mg/kg		
		8	-			Naproxen 80 mg/kg		
9		0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (Naproxen Vehicle)					
10		Rivaroxaban 1 mg/kg	+ Naproxen 5 mg/kg					
11		Rivaroxaban 3 mg/kg	+ Naproxen 5 mg/kg					
12		Rivaroxaban 10 mg/kg	+ Naproxen 5 mg/kg					
13		0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (Naproxen Vehicle)					
14		Rivaroxaban 1 mg/kg	+ Naproxen 20 mg/kg					
15		Rivaroxaban 3 mg/kg	+ Naproxen 20 mg/kg					
16		Rivaroxaban 10 mg/kg	+ Naproxen 20 mg/kg					
Study with Diclofenac		5	-	0 (Diclofenac Vehicle)	Tail transection bleeding times (S) were investigated in fasted male rats	PH-32914		
		6	-	Diclofenac 1 mg/kg				
		7	-	Diclofenac 3 mg/kg				
		8	-	Diclofenac 10 mg/kg				
	9	0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (Diclofenac Vehicle)					
	10	Rivaroxaban 1 mg/kg	+ Diclofenac 1 mg/kg					
	11	Rivaroxaban 3 mg/kg	+ Diclofenac 1 mg/kg					
	12	Rivaroxaban 10 mg/kg	+ Diclofenac 1 mg/kg					
	13	0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (Diclofenac Vehicle)					
	14	Rivaroxaban 1 mg/kg	+ Diclofenac 10 mg/kg					
	15	Rivaroxaban 3 mg/kg	+ Diclofenac 10 mg/kg					
	16	Rivaroxaban 10 mg/kg	+ Diclofenac 10 mg/kg					
	Study with Warfarin	5	-	0 (Warfarin Vehicle)			Tail transection bleeding times (S) were investigated in fasted and non- fasted male rats	PH-32948
		6	-	Warfarin 0.1 mg/kg				
		7	-	Warfarin 0.3 mg/kg				
		8	-	Warfarin 0.5 mg/kg				
9		0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (Warfarin Vehicle)					
10		Rivaroxaban 1 mg/kg	+ Warfarin 0.1 mg/kg					
11		Rivaroxaban 3 mg/kg	+ Warfarin 0.1 mg/kg					
12		Rivaroxaban 10 mg/kg	+ Warfarin 0.1 mg/kg					
13		0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (Warfarin Vehicle)					
14		Rivaroxaban 1 mg/kg	+ Warfarin 0.3 mg/kg					
15		Rivaroxaban 3 mg/kg	+ Warfarin 0.3 mg/kg					
16		Rivaroxaban 10 mg/kg	+ Warfarin 0.3 mg/kg					
Study with Clopidogrel		5	-	0 (Clopidogrel Vehicle)	Tail transection bleeding times (S) were investigated in fasted male rats	PH-32946		
		6	-	Clopidogrel 0.5 mg/kg				
		7	-	Clopidogrel 1.5 mg/kg				
		8	-	Clopidogrel 4.5 mg/kg				
	9	0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (Clopidogrel Vehicle)					
	10	Rivaroxaban 1 mg/kg	+ Clopidogrel 0.5 mg/kg					
	11	Rivaroxaban 3 mg/kg	+ Clopidogrel 0.5 mg/kg					
	12	Rivaroxaban 10 mg/kg	+ Clopidogrel 0.5 mg/kg					
	13	0 (Rivaroxaban Vehicle)	+ 0 (Clopidogrel Vehicle)					
	14	Rivaroxaban 1 mg/kg	+ Clopidogrel 1.5 mg/kg					
	15	Rivaroxaban 3 mg/kg	+ Clopidogrel 1.5 mg/kg					
	16	Rivaroxaban 10 mg/kg	+ Clopidogrel 1.5 mg/kg					

Each study including additional 4 groups administered 0 (Vehicle), 1, 3 and 10 mg/kg of Rivaroxaban single dose.
ASA: Acetylsalicylic acid,

2.6.2.6 考察及び結論

リバーロキサバンは、高い選択性と強力な作用を有する直接作用型 FXa 阻害薬である。リバーロキサバンによる FXa 阻害は競合的であり、その K_i は 0.4nM であった。また、ヒト血漿における内因性 FXa 活性阻害及びプロトロンビナーゼ複合体のトロンビン生成阻害の IC_{50} は、それぞれ 21 及び 2.1nM であった。リバーロキサバンによる FXa の阻害は、速やかでかつ可逆的であった ($k_{on} : 1.7 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$ 、 $k_{off} : 5 \times 10^{-3} s^{-1}$)。またヒト FXa に対する作用濃度と、他のセリンプロテアーゼに対する作用濃度には 10,000 倍以上の開きがあり、FXa に対する高い選択性が認められた。リバーロキサバンはヒト血漿において抗凝固活性を示し、PT 及び aPTT をそれぞれ 0.23 及び 0.69 μM で倍増した。PT 値に検査試薬に依存したばらつきがみられたが、PT (秒) のばらつきはビタミン K 阻害剤に対して一般的に用いられている INR では補正できなかった。リバーロキサバンの内因性 FXa 活性の阻害作用は、マウス、ラット及びイヌ血漿 ($IC_{50} : 114 \sim 290 nM$) よりヒト及びウサギ血漿 ($IC_{50} : 21 nM$) で強かった。本阻害作用の差は、FXa に対する阻害強度及び血漿たん白結合率における種差によりもたらされたものと推測された。FXa 阻害に動物種間で差が認められることは、文献でも報告されている^{28, 29, 30}。

リバーロキサバンの用量依存的な血栓形成抑制作用は、血小板に乏しくフィブリンに富む血栓 (静脈血栓) 症モデル、並びに血小板に富みフィブリンに乏しい血栓 (動脈血栓) 症モデルのいずれにおいても認められた。種々のラット動脈血栓症モデルにおいて、経口投与でほぼ近似した ED_{50} (2~10mg/kg) が得られた。またラット頸動脈血栓症モデルにおいて、リバーロキサバン (1mg/kg iv) は閉塞の発現を遅延させた。静脈血栓症モデル ($ED_{50} : 0.1 mg/kg iv$) においては、動脈血栓症モデルに比して低用量で作用する傾向を示したが、これは、既報^{28, 31, 32})における所見とも一致している。さらに、ウサギの頸静脈血栓症モデルにおいて、リバーロキサバンを経口投与 (3.0mg/kg) すると血栓の増大が抑制された。これら血栓症モデルにおける試験成績は、リバーロキサバンが血栓症の予防及び治療に有効であることを示唆している。

リバーロキサバンの血栓形成抑制作用は、FXa 阻害に基づくものであり、*in vitro* における血小板凝集能に対し直接的な影響を及ぼさなかった。

リバーロキサバンは TF によるラット血液凝固亢進モデルにおいて、トロンビン生成を抑制したが、リバーロキサバンの血漿中濃度が低下しても凝固亢進は認められなかったことから、リバーロキサバンの投与を中止しても、凝固活性のリバウンドが生じる可能性は低いと考えられた。

血栓形成抑制作用と抗止血作用におけるリバーロキサバンの作用用量の違いを、ラット及びウサギの出血モデルを用いて検討した。ラット及びウサギいずれにおいても、血栓形成抑制作用の ED_{50} 以下の用量では出血時間に明らかな影響を及ぼさなかったが、 ED_{50} を超える用量では出血時間は用量依存的に延長した。エノキサパリンとの比較から、リバーロキサバンの血栓形成抑制/出血リスク比はエノキサパリンとほぼ同等と考えられた。

ラット腸間膜出血モデル及びヒヒ皮膚出血モデルにおいて、高用量のリバーロキサバン投与で惹起した出血時間の延長は、凝固促進薬 (rFVIIa、APCC 又は PCC) 投与で軽減した。これらの結果から、これらの凝固促進薬は、高用量のリバーロキサバンによる過剰な抗凝固作用を軽減し得る可能性が示唆された。

リバーロキサバンは、ラットにおけるエノキサパリン及びヘパリンの血栓形成抑制作用を減弱させることなく、併用による相加的な血栓形成抑制が認められた。

リバーロキサバンは、抗血小板薬であるアセチルサリチル酸(ASA)及び低用量のクロピドグレルとの併用投与において、出血時間に大きな影響をもたらすことなく血栓形成抑制作用の増強を示した。しかし、クロピドグレルの高用量投与は、単独投与時においても出血時間を著しく延長させ、リバーロキサバンの併用投与で出血時間は更に延長した。これらの結果から、リバーロキサバン、クロピドグレル及びASAの併用投与は、血栓形成抑制作用を各々の単独投与時よりも増強させるが、クロピドグレル高用量投与時においては出血リスクが増加することに留意する必要がある。また、リバーロキサバンと抗凝固又は抗血小板作用を有する薬剤（アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、ナプロキセン、ワルファリンとクロピドグレル）との併用試験を実施し、薬物相互作用を更に検討した。リバーロキサバンの単回経口投与及び他の5薬剤の各々単独投与では、投与量に応じてラットの尾切断面の出血時間が延長した。リバーロキサバンと他の抗凝固薬又は抗血小板薬との併用投与後には、出血時間の延長に相加効果が認められた。相加効果はナプロキセン併用時に最も強く、ジクロフェナクの併用時に最も弱かった。

放射性リガンド結合試験及び酵素分析の広範なスクリーニング試験において、リバーロキサバンは非特異的な酵素阻害作用を示さず、標的酵素であるFXaに選択的であった。また、HIT抗体の存在下で、血小板の活性化も凝集も誘発しなかった。リバーロキサバンは抗菌剤であるリネゾリドと類似の構造を有することから、リバーロキサバン及びその主要代謝物M-1、M-2及びM-15の抗菌作用について検討した。その結果、リバーロキサバン及び代謝物はいずれも臨床的に意義のある抗菌作用を示さなかった。

安全性薬理試験では、生命維持に重要な器官系（ECG所見を含む心血管系、呼吸器系、中枢神経系）並びに補足的器官系（血液学的パラメータ、血液凝固、消化管機能、腎機能、糖・脂質代謝）に及ぼすリバーロキサバンの影響を*in vitro*及び*in vivo*試験により検討した。

リバーロキサバンの安全性薬理試験においては、臨床推奨用量投与時のヒト血漿中濃度を十分に上回る高い血漿中濃度においても、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎機能、糖・脂質代謝及び消化管に対し生物学的に意義ある有害な作用はみられなかった。高用量投与時の C_{max} は、臨床推奨用量投与時のヒトにおける C_{max} と比較してラットで14倍（非結合型で4倍）、イヌで12倍（非結合型で24倍）であった。

リバーロキサバンによるQT延長のリスクに関し、心血管系の*in vitro*及び*in vivo*試験（hERGカリウムチャネル、活動電位測定、麻酔ビーグル犬のECGにおけるQT及び補正QT間隔）にて検討したところ、生物学的に意義ある所見は観察されなかった。したがって、リバーロキサバンに催不整脈のリスクはないと結論される。

リバーロキサバンの経口投与直後の活性炭投与により、ラットにおいてはリバーロキサバンの吸収阻害あるいは抑制が認められた。

以上のことから、リバーロキサバンは経口投与可能な直接作用型FXa阻害薬であり、マウス、ラット及びウサギ血栓症モデルにおいて、出血時間にほとんど影響を及ぼさない用量で血栓形成を抑制することが明らかとなった。また、一連の安全性薬理試験に加え、特に心臓に対する安全性及び止血に及ぼす薬理的な影響を検討した結果、リバーロキサバン投与に関連した有害な所見は認められなかった。リバーロキサバンに関するこれらの試験で明らかとなった効力、選択性及び有効性データにより、リバーロキサバンは血栓塞栓性疾患に対する安全かつ有効な経口薬となることが期待される。

Bayer Yakuhin, Ltd.

2.6.2.7 図表

図表は本文中に適切に配置した。

参考文献

- 1) Mann KG et al., J Thromb Haemost 2003;1:1504-1514
- 2) Mann KG et al., Ann Rev Biochem 1988;57:915-956
- 3) Taniuchi Y et al., Thromb Haemost 1998;79:543-548
- 4) Berry CN et al., Br J Pharmacol 1994;113:1209-1214
- 5) Sato K et al., Eur J Pharmacol 1998;347:231-236
- 6) Meng K et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1977;301:115-119
- 7) Schumacher WA et al., Thromb Haemost 1993;69(5):509-514
- 8) Kurz KD et al., Thromb Res 1990;60(4):269-280
- 9) Carmeliet P et al., Cardiovasc Res 1998;39:8-33
- 10) Farrehi PM et al., Circulation 1998;97:1002-1008
- 11) Berry CN et al., Semin Thromb Hemost 1996;22(3):233-241
- 12) Leon C et al., Circulation 2001;103:718-723
- 13) Dejana E et al., Thromb Res 1979;15(1-2):191-197
- 14) Herbert JM et al., Thromb Haemost 1993;69(3):262-267
- 15) CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition, M7-A7:2006
- 16) CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement M100-S18:28:No1:2008
- 17) Bell JM et al., J Antimicrobial Chemotherap 2003;51:339-345
- 18) Gregory WA et al., J Med Chem 1989;32(8):1673-1681
- 19) Gregory WA et al., J Med Chem 1990;33(9):2569-2578
- 20) Brickner SJ, Current Pharmaceutical Design 1996;2(2):175-194

Bayer Yakuhin, Ltd.

- 21) Tokuyama R et al., Chem Pharm Bull 2001:49(4):347-352
- 22) Tokuyama R et al., Chem Pharm Bull 2001:49(4):361-367
- 23) Tokuyama R et al., Chem Pharm Bull 2001:49(4):353-360
- 24) Schmidt RF et al., Physiologie des Menschen 20th ed, Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag 1980
- 25) Edlund C et al., Antimicrob Agents Chemother 1988:32(12):1869-1874
- 26) Wagman GH et al., Antimicrob Agents Chemother 1974:6(4):415-417
- 27) Wong PC et al., Thromb Res 1996:83(2):117-126
- 28) Abendschein DR et al., J Cardiovasc Pharmacol 2000:35:796-805
- 29) Wong PC et al., Cardiovasc Drug Rev 2002:20(2):137-152
- 30) Hara T et al., Thromb Res 1995:80(1):99-104
- 31) Herbert JM et al., J Pharmacol Exp Ther 1996:276(3):1030-1038
- 32) Vogel GMT et al., Thromb Res 1989:54(5):399-410

2.6.3.1 薬理試験： 一覧表

試験一覧表は、2.6.3.2、2.6.3.3、2.6.3.4及び2.6.3.5を参照

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Test Article: Rivaroxaban

Primary Pharmacodynamics – Overview

Type of Study	Test System	Method of Administration	Report Number	Location in CTD	
Factor Xa enzymatic assay	In vitro		PH-32009	M4.2.1.1.5	
Association and dissociation rate constant	In vitro		PH-35082	M4.2.1.1.19	
Inhibition of thrombin generation	In vitro		PH-32009	M4.2.1.1.5	
		J Thromb Haemost	2007-5-886	M4.2.1.1.21	
Prolongation of clotting times (PT, aPTT)	In vitro		PH-32009	M4.2.1.1.5	
			PH-35297	M4.2.1.1.23	
		Thromb Haemost	2010-103-815	M4.2.1.1.25	
Inhibition of endogenous factor Xa	In vitro		PH-32009	M4.2.1.1.5	
			PH-35297	M4.2.1.1.23	
Inhibition of platelet aggregation	In vitro		PH-32009	M4.2.1.1.5	
		Selectivity against serine proteases		PH-33906	M4.2.1.1.1
				PH-33916	M4.2.1.1.2
				PH-33918	M4.2.1.1.3
				PH-32009	M4.2.1.1.5
				PH-34952	M4.2.1.1.15
				J Thromb Haemost	2005-3-514
Effects of rivaroxaban metabolites on factor Xa activity	In vitro		PH-35076 (ver2)	M4.2.1.1.17	
Effects on coronary catheter-induced clotting	In vitro		R-8562	M4.2.1.1.26	

All studies were performed at Bayer HealthCare, Wuppertal, Germany except for M4.2.1.1.21: J Thromb Haemost 2007-5-886 performed at Pierre and Marie Curie University, France. M4.2.1.1.25: Thromb Haemost 2010-103-815 performed at Hotel-Dieu University Hospital, France and M4.2.1.1.26: R-8562 performed at [REDACTED] Canada

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

Test Article: Rivaroxaban

Primary Pharmacodynamics – Overview

Type of Study	Test System	Method of Administration	Report Number	Location in CTD
Arterio-venous shunt model	Rat	Oral	PH-31612	M4.2.1.1.7
	Rabbit	Oral	PH-32791	M4.2.1.1.11
	Rabbit	Intravenous	PH-31614	M4.2.1.1.10
Mechanical injury-induced thrombosis model	Rat	Oral	PH-31613	M4.2.1.1.8
	Rat	Oral & Intravenous	PH-32794	M4.2.1.1.9
FeCl ₃ -induced thrombosis model	Mouse	Intravenous	PH-34125	M4.2.1.1.16
Electrolytically injured carotid artery thrombosis model	Rat	Intravenous	R-8473*	M4.2.1.1.24
Venous stasis model	Rat	Intravenous	PH-32793	M4.2.1.1.6
Thromboembolic death model	Mouse	Intravenous	PH-33917	M4.2.1.1.4
Tissue factor-induced hypercoagulability	Rat	Intravenous	PH-35083	M4.2.1.1.18
Jugular vein thrombosis model and bleeding time	Rabbit	Oral & Intravenous	Thromb Haemost 2007-97-471	M4.2.1.1.22
Tail bleeding time	Rat	Oral	PH-31659	M4.2.1.1.12
Ear bleeding time	Rabbit	Oral	PH-32792	M4.2.1.1.14
		Intravenous	PH-31611	M4.2.1.1.13

*:R-8473 and R-8473A

All studies were performed at Bayer HealthCare, Wuppertal, Germany except for M4.2.1.1.24: R-8473 performed at [REDACTED] USA and M4.2.1.1.22:Thromb Haemost 2007-97-471 performed at University of Amsterdam, Netherland

2.6.3.3 副次的藥理試驗Test Article: **Rivaroxaban****Secondary Pharmacodynamics – Overview**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Report Number	Location in CTD
Radio-ligand binding assays	In vitro		R-8463 (ver3)	M4.2.1.2.1
Enzyme assays	In vitro		R-8462 (ver3)	M4.2.1.2.2
Interaction with HIT antibodies	In vitro		R-8466	M4.2.1.2.5
Determination of antibacterial minimal inhibitory concentration	In vitro		PH-35331 (ver2)	M4.2.1.2.3
Antibacterial interaction between rivaroxaban and linezolid	In vitro		PH-35332 (ver2)	M4.2.1.2.4

All studies were performed at Bayer HealthCare, Wuppertal, Germany except for M4.2.1.2.1:R-8463 and M4.2.1.2.2:R-8462 performed at [REDACTED] Taiwan and M4.2.1.2.5: R-8466 performed at [REDACTED] USA.

2. 6. 3. 4 安全性薬理試験

Test Article: Rivaroxaban

Safety Pharmacology - Overview

Type of study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number	Location in CTD
Effects on hERG K ⁺ current	Transfected CHO cells	In vitro	Germany	R-8312	M4.2.1.3.1
Effects on duration and shape of action potential	Isolated rabbit Purkinje fibers	In vitro	Bayer HealthCare AG	PH-33320	M4.2.1.3.2
Effects on ileal contractility	Isolated guinea pig ileum	In vitro	Bayer HealthCare AG	PH-31503	M4.2.1.3.3
Effects on cardiovascular and respiratory system	Anesthetized dog	Intraduodenal	Bayer HealthCare AG	PH-31616	M4.2.1.3.4
Effects on central nervous system	Rats	Oral (gavage)	Bayer HealthCare AG	PH-31412	M4.2.1.3.5
Effects on renal/urinary system	Rats	Oral (gavage)	Bayer HealthCare AG	PH-31413	M4.2.1.3.6
Effects on glucose and lipid metabolism	Rats	Oral (gavage)	Bayer HealthCare AG	PH-31411	M4.2.1.3.7
Effects on gastrointestinal system	Rats	Oral (gavage)	Bayer HealthCare AG	PH-31410	M4.2.1.3.8
Effects on blood cell parameter and coagulation	Rats	Oral (gavage)	Bayer HealthCare AG	PH-34045	M4.2.1.3.10
			Bayer HealthCare AG	PH-31411	M4.2.1.3.7

2. 6. 3. 4 安全性薬理試験 (続き)

Test Article: Rivaroxaban

In vitro studies

Organ Systems Evaluated	Test System	Concentration	Noteworthy Findings	GLP	Located in CTD (Report Number)
Electrophysiology hERG K ⁺ current	Transfected CHO cells	0.1, 1, 10 μM	None	No	M4.2.1.3.1 (R-8312)
Duration and shape of action potential	Isolated rabbit Purkinje fibers	0.1, 1, 10 μM	None	No	M4.2.1.3.2 (PH-33320)
Smooth muscle contractility ileal contractions	Isolated guinea pig ileum	0.1, 1 mg/L	None	Yes	M4.2.1.3.3 (PH-31503)

In vivo studies

Organ Systems Evaluated	Species /Strain	Method of Admin.	Doses ^a [mg/kg]	Gender (No. /Group)	Noteworthy Findings	GLP	Located in CTD (Report No.)
Cardiovascular and respiratory system Hemodynamics, ECG, respiration	Dog/Beagle ^b	Intraduodenal	0, 3, 10, 30	male & female (3)	None	Yes	M4.2.1.3.4 (PH-31616)
Central nervous system Behavioral and physiological state	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (6)	None	Yes	M4.2.1.3.5 (RH-31412)
Psychomotoric activity (open field test)	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (6)	None	Yes	M4.2.1.3.5 (PH-31412)
Body temperature	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (6)	None	Yes	M4.2.1.3.5 (PH-31412)
Anti- / proconvulsive effect (pentylentetrazole threshold test)	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (6-7)	None	Yes	M4.2.1.3.6 (PH-31413)
Nociceptive responsiveness (hot plate test)	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (8)	Delayed nocifensive reactions at 10 and 30 mg/kg	Yes	M4.2.1.3.6 (PH-31413)
Duration of hexobarbital induced anesthesia	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (6-8)	None	Yes	M4.2.1.3.6 (PH-31413)

2. 6. 3. 4 安全性薬理試験 (続き)

Test Article: Rivaroxaban

In vivo studies (continued)

Organ Systems Evaluated	Species /Strain	Method of Admin.	Doses ^a [mg/kg]	Gender (No./Group)	Noteworthy Findings	GLP	Located in CTD (Report No.)
Renal / urinary system Urine volume, electrolyte excretion	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (10)	Minor natriuretic effect at 10 mg/kg	Yes	M4.2.1.3.7 (PH-31411)
Metabolism Blood glucose	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (6)	None	Yes	M4.2.1.3.8 (PH-31410)
Lipid metabolism	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (8-10)	None	Yes	M4.2.1.3.7 (PH-31411)
Gastrointestinal system Gastrointestinal motility	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (5)	None	Yes	M4.2.1.3.9 (PH-31414)
Influence of activated charcoal on absorption	Rat/Wistar	Oral (gavage)	10	male (3)	Administration of activated charcoal has the potential to prevent or limit the absorption of rivaroxaban	No	M4.2.1.3.10 (PH-34045)
Blood Blood cell counts, hemoglobin	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (8-10)	None	Yes	M4.2.1.3.7 (PH-31411)
Coagulation	Rat/Wistar	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	male (8-10)	Dose-dependent inhibition of coagulation (prolongation of thrombin time and thromboplastin time at 3 mg/kg)	Yes	M4.2.1.3.7 (PH-31411)

^a single dose unless specified otherwise^b anesthetized dogs

2. 6. 3. 5 薬力学的薬物相互作用試験

Test Article: Rivaroxaban

Pharmacodynamic interaction – Overview

Type of Study	Test System	Method of Administration	Report Number	Location in CTD
Interaction with enoxaparin and heparin	Arterio-venous shunt model, rat	Oral	PH-32386	M4.2.1.4.1
Interaction with ASA	Arterio-venous shunt model & bleeding time, rat	Intravenous	PH-34950	M4.2.1.4.2
Interaction with clopidogrel	Arterio-venous shunt model & bleeding time, rat	Intravenous	PH-34951	M4.2.1.4.3
Interaction with ASA & clopidogrel	Arterio-venous shunt model & bleeding time, rat	Intravenous	PH-34970	M4.2.1.4.4
Interaction with rFVIIa	Mesenteric bleeding time model, rat	Intravenous	PH-34870	M4.2.1.4.5
Interaction with APCC	Mesenteric bleeding time model, rat	Intravenous	PH-34871	M4.2.1.4.6
Interaction with rFVIIa	Template skin bleeding time, primates	Intravenous infusion	R-8472	M4.2.1.4.7
Interaction with APCC	Template skin bleeding time, primates	Intravenous infusion	R-8472	M4.2.1.4.7
Interaction with prothrombin complex concentrate	Mesenteric bleeding time model, rat	Intravenous	PH-35374	M4.2.1.4.8
Effects on bleeding time	Bleeding time, rat	Oral	PH-32735 PH-32913 PH-32914 PH-32948 PH-32946 R-8474	M4.2.1.4.9 M4.2.1.4.10 M4.2.1.4.11 M4.2.1.4.12 M4.2.1.4.13 M4.2.1.4.14

All studies were performed at Bayer HealthCare, Wuppertal, Germany except for M4.2.1.4.7:R-8472 performed at [REDACTED] USA, and M4.2.1.4.14:R-8474 performed at [REDACTED] France