2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

2.7.1.1　背景及び概観 3

2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9

2.7.1.2.1　【国内試験】リバーロキサバン 15mg 錠を用いた食事の影響試験 〔試験 15921（5.3.1.1.1 A57650）〕 9

2.7.1.2.2　【国外試験】リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を空腹時投与したときの用量比例性を検討した試験〔試験 12361（5.3.1.1.2 PH-36607）〕 12

2.7.1.2.3　【国外試験】リバーロキサバン錠を粉砕投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討した試験〔試験 16151（5.3.1.2.1 R-8736）〕 14

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 18

2.7.1.3.1　用量比例性 18

2.7.1.3.2　食事の影響 18

2.7.1.3.3　異なる製剤間のバイオアベイラビリティ 18

2.7.1.4　付録 19

参考文献 19

略語一覧

略 語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
AUC	area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity after single (first) dose	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-48)	AUC from time zero to 48 hours	投与後 0 時間から 48 時間までの AUC
AUC(0-t_{last})	AUC from time zero to the last time the concentration quantified	投与後 0 時間から最終測定時間までの AUC
ANOVA	analysis of varince	分散分析
AUC/D	AUC divided by dose(mg)	投与量で補正した AUC
AUC_{norm}	AUC divided by dose per kg body weight	体重当たりの投与量で補正した AUC
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum drug concentration in plasma after single dose administration	単回投与後の最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose (mg) per kg body weight	体重当たりの投与量で補正した C_{max}
C_{max}/D	C_{max} divided by dose (mg)	投与量で補正した C_{max}
CV	coefficient of variation	変動係数
h	hour	時間
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
n	number	数（被験者数）
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NVAF	nonvalvular artrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失相半減期
t_{max}	time to reach maximum drug concentration in the measured matrix, directly taken from analytical data	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法の項では、「非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を効能・効果とする初回承認時申請資料（2012 年 1 月承認、今回承認申請資料第 1 部 1.13.1、初回承認時 CTD）に記載されていないリバーロキサバン錠に関連する生物薬剤学的特性の新しい情報についてまとめた。

初回承認時以降、新たな製剤開発は行っていないが、本申請までに日本人を対象とした食事の影響試験〔試験 15921（5.3.1.1.1 A57650）〕、低用量（2.5、5 及び 10mg）のリバーロキサバン錠を空腹時投与したときの用量比例性を検討した試験〔試験 12361（5.3.1.1.2 PH-36607）〕及びリバーロキサバン錠を粉砕投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討した試験〔試験 16151（5.3.1.2.1 R-8736）〕の成績が得られている。

本邦での初回申請時の製剤はリバーロキサバン 10mg 錠及び 15mg 錠であった。当時、リバーロキサバンの吸収に及ぼす食事の影響についての検討は 10mg 錠及び 20mg 錠を用いて行った。15mg 錠を用いた検討はされていなかったことから、日本人健康成人男性被験者を対象に 15mg 錠の最終製剤（市販製剤）を投与したときの食事（日本食）の影響について検討する追加試験 15921 を実施した。また、リバーロキサバンについては「[redacted]」、「[redacted]」及び「[redacted]」（本効能・効果については [redacted]）を申請予定効能・効果とした開発が進められており、初回承認時の NVAF 患者を対象とした承認用量よりも[redacted]が検討されている。これらの開発の一環として、国外では、外国人健康成人男性被験者を対象に 2.5、5 及び 10mg を空腹時投与したときの用量比例性を検討する試験 12361 を実施した。更に、試験 16151 では、錠剤の嚥下が困難な患者に対して代替的な投与方法が用いられることを想定し、外国人健康成人男女被験者を対象にリバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与、粉砕後アップルソースと混合し経口投与又は粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討した。これら 3 試験の結果を含めた生物薬剤学的特性を以下に要約する。

＜食事の影響試験＞

日本人健康成人男性被験者を対象にリバーロキサバン 15mg 錠を空腹時及び日本食の摂取後に投与したとき、リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} は食事の影響を受けないことが確認された（2.7.1.2.1参照）。なお、リバーロキサバン 10mg 錠を高カロリー高脂肪食の摂取後に投与したときにも、リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} は食事の影響を受けないことが示されている。一方、リバーロキサバン 20mg 錠を高カロリー高脂肪食の摂取後に投与したとき、リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 39%及び 76%増加し、食事の影響を受けることが示されている（初回承認時 CTD 2.7.1.1.6.3 参照）。

＜用量比例性＞

外国人健康成人男性被験者にリバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を空腹時投与したとき、用量で補正した C_{max}（C_{max}/D）は用量の増加に伴い減少したものの、用量で補正した AUC（AUC/D）の 95%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内にあり、空腹時投与時の曝露量には 2.5～10mg の用量範

囲で用量比例性があると考えられた（2.7.1.2.2参照）。錠剤にてリバーロキサバンを空腹時単回投与したとき、1.25～15mg までの用量でリバーロキサバンの薬物動態（PK）には用量比例性が示されていることから（初回承認時 CTD 2.7.1.1.6.2 参照）、新たに得られた成績は、これまでの成績を更に補完するものと考えられる。

＜リバーロキサバン錠を粉砕投与したときの相対バイオアベイラビリティ＞

外国人健康成人男女被験者にリバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与（方法 A）、粉砕後アップルソースと混合し経口投与（方法 B）又は粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与（方法 C）の 3 投与法で投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討した試験から、リバーロキサバン錠を粉砕投与したときの曝露量は、錠剤をそのまま投与したときの曝露量と同程度であった（2.7.1.2.3参照）。

臨床試験で用いた血漿中リバーロキサバン濃度の測定法は、初回承認時 CTD 2.7.1.1.5 に記載したものと同様である。なお、それぞれの試験の濃度分析に関する詳細は、各治験総括報告書の付録に記載されている。

2.7.1.1.2　処方

国内第Ⅲ相試験（試験 14568、試験 15960）及び食事の影響試験（試験 15921）で用いた製剤について、国内市販製剤との生物学的同等性の観点から説明する。

2.7.1.1.2.1　症候性肺塞栓症を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験〔試験 14568（5.3.5.1.20 PH-37602）〕

本試験に用いた 10mg 錠は[redacted]色コーティング錠（開発番号 110)、国内市販製剤 10mg 錠は淡赤色コーティング錠（開発番号 360)である（表 2.7.1.1-1）。「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）（以下、「処方変更 BE ガイドライン」）に則り、両製剤間の処方変更水準を検討したところ、その他の成分（[redacted]）のみの変更であることから、両製剤間の変更水準は A 水準と判断した。

表 2.7.1.1-1　10mg 錠の処方（mg／錠）及び処方間の変更水準

配合目的	成分名	10mg 錠	
		臨床試験用（110）（標準製剤）	市販製剤（360）（試験製剤）
有効成分	リバーロキサバン	10.0	10.0
賦形剤	結晶セルロース	[redacted]	[redacted]
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]
結合剤	ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]
賦形剤	乳糖水和物	[redacted]	[redacted]
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]
湿潤剤	ラウリル硫酸ナトリウム	[redacted]	[redacted]
素錠計		[redacted]	[redacted]
ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤	ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]
可塑剤	マクロゴール 4000	[redacted]	[redacted]
着色剤	酸化チタン	[redacted]	[redacted]
着色剤	三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]
フィルム層計（フィルム層の質量の内核質量に対する割合）		[redacted]（[redacted]%）	[redacted]（[redacted]%）
内核	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	—	[redacted]%
フィルム層	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	—	[redacted]%[a]
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	—	[redacted]%
変更水準		—	A

a：「その他」に分類される成分を同じ配合目的で 1.0%以内の範囲で入れ替える変更の場合は A 水準に該当する。

引用元：5.3.1.2.2 [redacted] / Table 1

A 水準の変更の場合に要求される規格及び試験方法に設定した試験条件〔[redacted]、[redacted]rpm〕で、表 2.7.1.1-2に示した検体を用いて溶出試験を実施した。処方変更 BE ガイドライン第 5 章の評価基準に準じて溶出同等性の評価を行った結果、本試験に用いた 10mg 錠と国内市販製剤 10mg 錠の溶出性は同等と判定した（表 2.7.1.1-3）。

表 2.7.1.1-2　検体

製剤	含量	開発番号	ロット番号	製造スケール	製造年月	製造場所
標準製剤	10mg	110	[redacted]	パイロット	20[redacted]年[redacted]月	Bayer Pharma AG, Berlin
試験製剤	10mg	360	[redacted]	パイロット	20[redacted]年[redacted]月	Bayer Pharma AG, Berlin

引用元：5.3.1.2.2 [redacted] / Table 2

表 2.7.1.1-3　10mg 錠製剤間の溶出同等性評価

試験条件		溶出時点	平均溶出率（%）			個々の溶出率	判定
試験液	回転数		標準製剤	試験製剤	平均溶出率の差		
[redacted]	[redacted]rpm	15 分	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合	同等
		30 分	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合	同等

引用元：5.3.1.2.2 [redacted] / Table 3

また、本試験に用いた 15mg 錠は[redacted]色コーティング錠（開発番号 115)、国内市販製剤 15mg 錠は赤色コーティング錠（開発番号 365)である（表 2.7.1.1-4）。図 2.7.1.1-1に示すように、国内市販製剤は、別の臨床試験に用いた 15mg 製剤である[redacted]色コーティング錠（開発番号 367）との間で、処方変更 BE ガイドラインに則り、ヒト試験（試験 13371）において既に生物学的同等性が確認されている（初回承認時 CTD 2.7.1.2.7 参照）。

表 2.7.1.1-4　15mg 錠の処方（mg／錠）及び処方間の変更水準

配合目的	成分名	15mg 錠		
		臨床試験用（115）（標準製剤）	臨床試験用（367）（試験製剤）	市販製剤（365）
有効成分	リバーロキサバン	15.0	15.0	15.0
賦形剤	結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
崩壊剤	クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結合剤	ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
賦形剤	乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
湿潤剤	ラウリル硫酸ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠計		[redacted]	[redacted]	[redacted]
ｺｰﾃｨﾝｸﾞ剤	ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
可塑剤	マクロゴール 4000	[redacted]	[redacted]	[redacted]
着色剤	酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted]
着色剤	三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted]
フィルム層計（フィルム層の質量の内核質量に対する割合）		[redacted]（[redacted]%）	[redacted]（[redacted]%）	[redacted]（[redacted]%）
内核	内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	—	[redacted]%	—
フィルム層	フィルム層で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	—	[redacted]%[a]	—
	内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率	—	[redacted]%	—
変更水準		—	A	—

a：「その他」に分類される成分を同じ配合目的で 1.0%以内の範囲で入れ替える変更の場合は A 水準に該当する。

引用元：5.3.1.2.3 [redacted] / Table 1

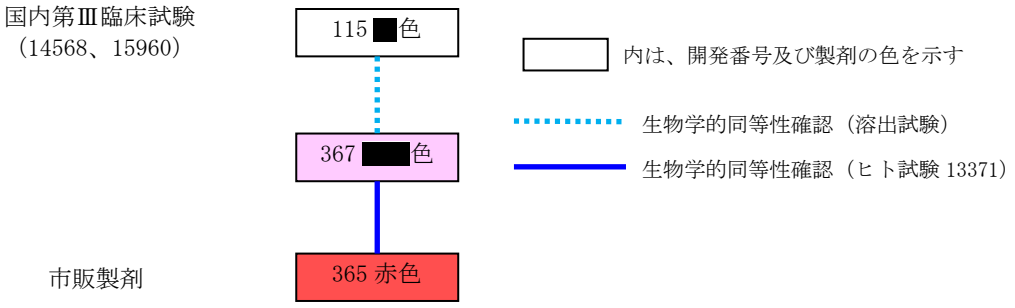


図 2.7.1.1-1　15mg 製剤間の生物学的同等性関係図

そこで、処方変更 BE ガイドラインに則り、[redacted]色コーティング錠（開発番号 115）と[redacted]色コーティング錠（開発番号 367）の間の変更水準を検討したところ、10mg 錠と同様、その他の成分（[redacted]）のみの変更であることから、両製剤間の変更水準は A 水準と判断した。

A 水準の変更の場合に要求される規格及び試験方法に設定した試験条件〔[redacted]、[redacted]rpm〕で、表 2.7.1.1-5に示した検体を用いて溶出試験を実施した。処方変更 BE ガイドライン第 5 章の評価基準に準じて溶出同等性の評価を行った結果、本試験に用いた 15mg 錠と国内市販製剤 15mg 錠の溶出性は同等と判定した（表 2.7.1.1-6）。

表 2.7.1.1-5　検体

製剤	含量	開発番号	ロット番号	製造スケール	製造年月	製造場所
標準製剤	15mg	115	[redacted]	パイロット	20[redacted]年[redacted]月	Bayer Pharma AG, Berlin
試験製剤	15mg	367	[redacted]	パイロット	20[redacted]年[redacted]月	Bayer Pharma AG, Leverkusen

引用元：5.3.1.2.3 [redacted] / Table 2

表 2.7.1.1-6　15mg 錠製剤間の溶出同等性評価

試験条件		溶出時点	平均溶出率（%）			個々の溶出率	判定
試験液	回転数		標準製剤	試験製剤	平均溶出率の差		
[redacted]	[redacted]rpm	15 分	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合	同等

引用元：5.3.1.2.3 [redacted] / Table 3

2.7.1.1.2.2　急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験〔試験 15960（5.3.5.1.21 PH-37586）〕

本試験に用いた 15mg 錠は■色コーティング錠（開発番号 115)、国内市販製剤 15mg 錠は赤色コーティング錠（開発番号 365)である（表 2.7.1.1-4）。

2.7.1.1.2.1で示したように、■色コーティング錠（開発番号 115）は、■■色コーティング錠（開発番号 367）との間で、処方変更 BE ガイドラインに則り溶出同等性が確認されている。また、■■色コーティング錠（開発番号 367）は、処方変更 BE ガイドラインに則り、ヒト試験（試験 13371）において国内市販製剤との生物学的同等性が確認されている（初回承認時 CTD 2.7.1.2.7 参照）。

2.7.1.1.2.3　リバーロキサバン 15mg 錠を用いた食事の影響試験〔試験 15921（5.3.1.1.1 A57650）〕

本試験は、国内市販製剤 15mg 錠と同一処方の赤色コーティング錠（開発番号 365）を用いて実施した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　【国内試験】リバーロキサバン 15mg 錠を用いた食事の影響試験〔試験 15921（5.3.1.1.1 A57650）〕

本試験は、日本人健康成人男性被験者 12 例を対象とした、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、リバーロキサバン 15mg 錠を用いて日本食を摂取したときの食事の影響を検討した。食後投与の場合は、食事終了後 5 分以内にリバーロキサバンを投与した。

リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の幾何平均推移及び個別推移を図 2.7.1.2-1及び図 2.7.1.2-2に示す。主要 PK パラメータと分散分析結果を表 2.7.1.2-1及び表 2.7.1.2-2に示す。

リバーロキサバン 15mg 錠を食後に投与したときの t_{max} は空腹時投与に比べ遅延したが、AUC 及び C_{max} に食事の影響はみられなかった。AUC の比の点推定値（食後／空腹時）は 0.939、90%信頼区間は 0.806～1.094 であり、生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）に照らし合わせるとその範囲内にあった。また、C_{max} の比の点推定値（食後／空腹時）は 0.937、90%信頼区間は 0.727～1.208 であり、信頼区間の下限が 0.80～1.25 をわずかに下回ったが、ほぼ範囲内であった。食後投与時の t_{max}（中央値）は空腹時投与時に比べ 1.5 時間遅延した（空腹時投与時の中央値は 2.5 時間、食後投与時の中央値は 4.0 時間）。消失相半減期は、空腹時及び食後投与時で大きな差はみられなかった（表 2.7.1.2-1）。

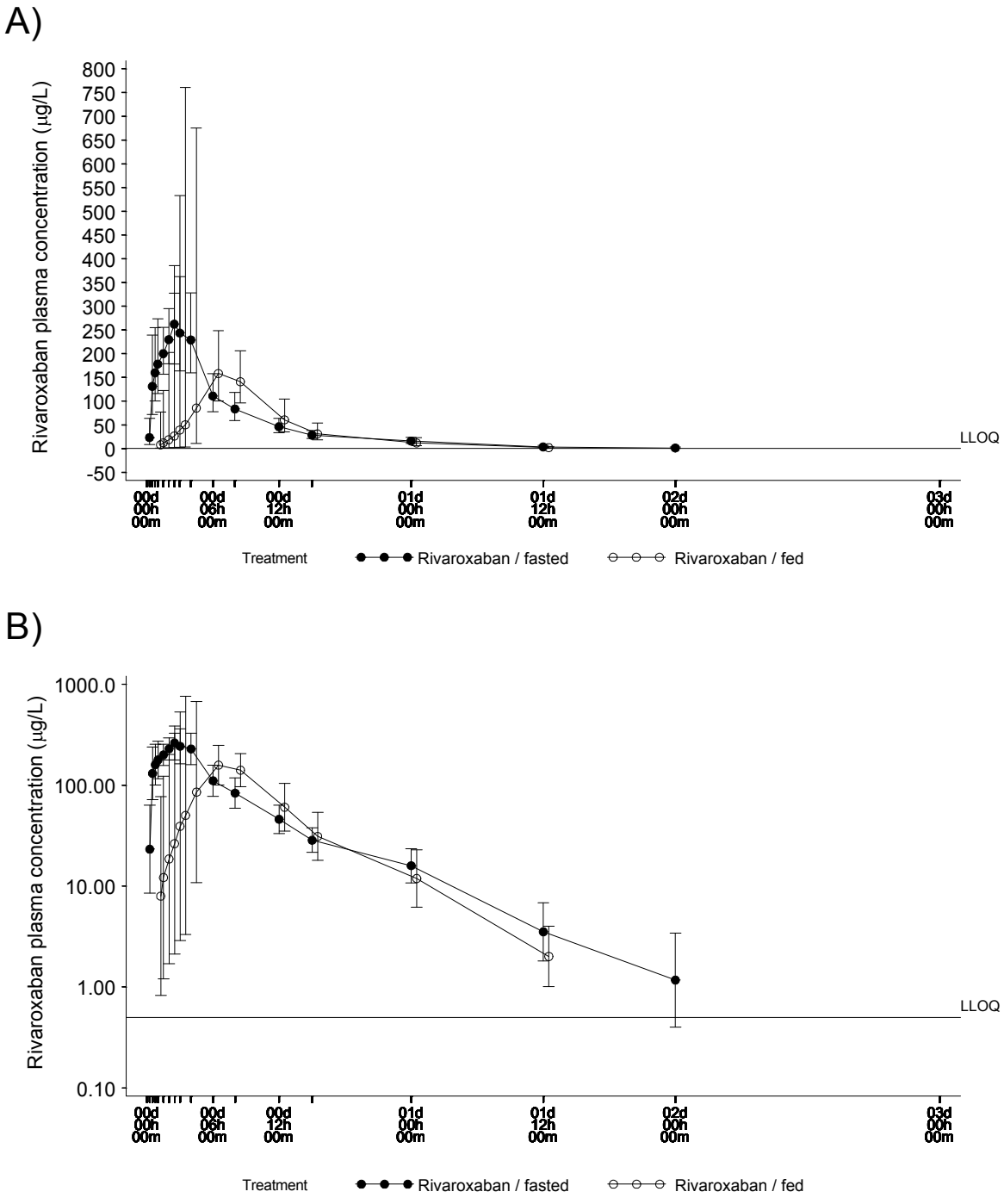


図 2.7.1.2-1　リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時又は食後に投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均／幾何標準偏差、A は線形目盛、B は片対数目盛）（試験 15921）

引用元：5.3.1.1.1 A57650/Figure 14.4/1

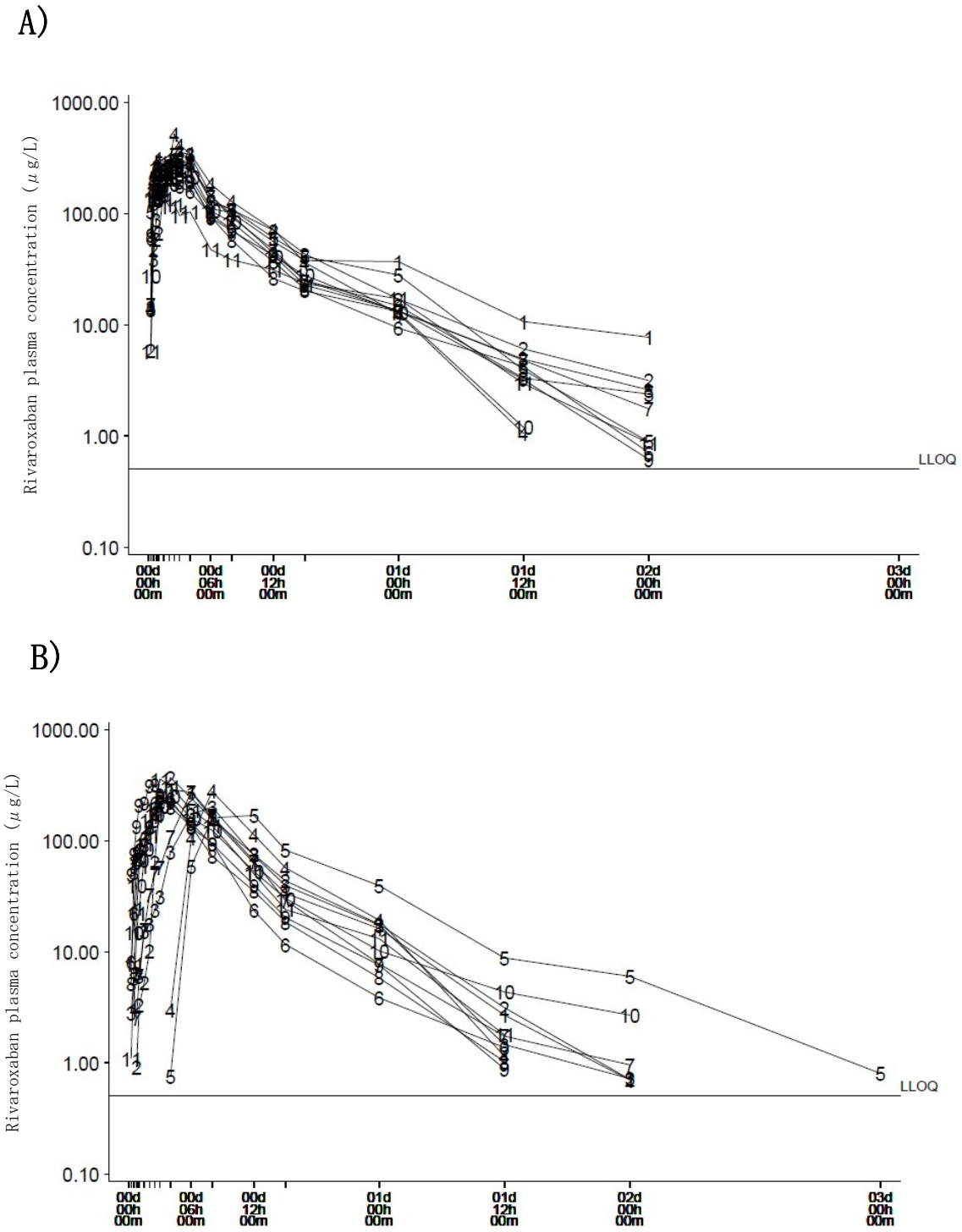


図 2.7.1.2-2　リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時又は食後に投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（個別値、片対数目盛、A は空腹時投与、B は食後投与）（試験 15921）

引用元：5.3.1.1.1 A57650/Figure 14.4/2

表 2.7.1.2-1 リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時又は食後に投与したときのリバーロキサバンの PK パラメータ〔幾何平均／幾何 CV%（範囲）、n=11〕（試験 15921）

Parameter	Unit	n	Rivaroxaban fasting condition (n = 11)	n	Rivaroxaban fed condition (n = 11)
AUC	μg·h/L	11	2060 / 27.2 (1200-2840)	11	1930 / 16.2 (1500-2410)
AUC_{norm}	kg·h/L	11	8.17 / 32.3 (3.97-13.4)	11	7.65 / 17.8 (6.06-9.53)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	μg·h/L	11	2040 / 27.0 (1200-2820)	11	1920 / 16.3 (1490-2400)
C_{max}	μg/L	11	289 / 31.7 (161-521)	11	268 / 23.8 (169-373)
$C_{max,norm}$	kg/L	11	1.14 / 37.7 (0.530-2.47)	11	1.06/ 27.3 (0.585-1.45)
$t_{1/2}$	h	11	6.90 / 34.0 (4.07-10.7)	11	5.85 / 28.9 (3.67-9.61)
MRT	h	11	8.76 / 17.4 (6.77-12.4)	11	9.21 / 29.4 (6.37-17.2)
t_{max}[a]	h	11	2.50 (0.750-3.00)	11	4.00 (2.50-12.0)

a：Median (range)
引用元：5.3.1.1.1 A57650/Table 14.4/2、Table 14.4/3

表 2.7.1.2-2 リバーロキサバン 15mg 錠を空腹時又は食後に投与したときのリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} の点推定値（食後／空腹時、比の最小二乗平均）及び両側 90%信頼区間（分散分析結果、n=11）（試験 15921）

Test	Reference	Parameter	Estimated ratio (90%CI)
Rivaroxaban fed condition	Rivaroxaban fasting condition	AUC	0.939 (0.806 - 1.094)
Rivaroxaban fed condition	Rivaroxaban fasting condition	C_{max}	0.937 (0.727 - 1.208)

引用元：5.3.1.1.1 A57650/Table 14.4/5

2.7.1.2.2 【国外試験】リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を空腹時投与したときの用量比例性を検討した試験〔試験 12361（5.3.1.1.2 PH-36607）〕

本試験は、無作為化、非盲検、非対照、3 期クロスオーバー試験であり、23 例の健康成人男性被験者を対象にリバーロキサバン錠（2.5、5 及び 10mg）を空腹時単回投与したときの、PK、安全性及び忍容性を評価した。

リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を空腹時投与したときの AUC は用量比例的な増加を示したが、C_{max} は用量比例性をやや下回る増加を示した。主要 PK パラメータ及び分散分析（ANOVA）の結果を表 2.7.1.2-3及び表 2.7.1.2-4にそれぞれ示す。血漿中リバーロキサバン濃度推移は図 2.7.1.2-3に示す。

リバーロキサバン 2.5、5 及び 10mg 錠を投与したときの AUC はそれぞれ 321、626 及び 1,110 μg·h/L であり、用量比例的な増加を示した。AUC/D の 10mg/5mg、10mg/2.5mg 及び 5mg/2.5mg の

比の 95%信頼区間は、それぞれ 0.835～0.963、0.804～0.928 及び 0.897～1.035 で生物学的同等性の判定基準に照らし合わせると、いずれも判定基準の範囲内（0.80～1.25）であった。

C_{max} も用量の増加に伴って増加したが、用量比例性をわずかに下回る増加であった。C_{max}/D の 10mg/5mg、10mg/2.5mg 及び 5mg/2.5mg の比の 95%信頼区間は、それぞれ 0.677～0.872、0.585～0.754 及び 0.762～0.981 であり、10mg/5mg 及び 10mg/2.5mg の比は判定基準の範囲を下回る値を示したが、5mg/2.5mg の比はおおむね判定規準の範囲内であった（表 2.7.1.2-4）。

表 2.7.1.2-3　リバーロキサバン錠 2.5、5 及び 10mg の空腹時投与後の血漿中リバーロキサバン PK パラメータ〔幾何平均／幾何 CV%（範囲）、n=23〕
（試験 12361）

Parameter	Unit	2.5 mg (n=23)	5 mg (n=23)	10 mg (n=23)
AUC	μg·h/L	321/28.8 (165 – 552)	626/18.8 (423 – 851)	1110/25.2 (685 – 1840)
AUC/D	h/L	0.129/28.8 (0.0662 – 0.221)	0.125/18.8 (0.0845 – 0.170)	0.111/25.2 (0.0685 – 0.184)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	314/28.9 (163 – 548)	618/19.1 (414 – 846)	1090/25.2 (680 – 1810)
%AUC(t_{last}-∞)	%	2.19/49.4 (0.774 – 5.10)	1.21/50.3 (0.569 – 4.04)	1.59/71.6 (0.755 – 6.76)
C_{max}	μg/L	52.0/28.1 (28.6 – 103)	90.6/24.0 (56.2 – 145)	138/29.7 (77.4 – 251)
C_{max}/D	1/L	0.0208/28.1 (0.0114 – 0.0412)	0.0181/24.0 (0.0112 – 0.0290)	0.0138/29.7 (0.00774 – 0.0251)
t_{max} [a]	h	2.00 (0.750 – 4.00)	1.50 (0.750 – 6.00)	2.50 (1.00 – 4.00)
$t_{1/2}$	h	4.99/28.8 (2.33 – 7.39)	6.79/33.4 (3.62 – 13.3)	10.8/42.2 (5.38 – 23.9)

a：Median (range)
引用元：5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.4/2、Table 14.4/3、Table 14.4/4

表 2.7.1.2-4　投与量で標準化した AUC 及び C_{max} の点推定値（比の最小二乗幾何平均）及び両側 95%信頼区間（分散分析結果、n=23）
（試験 12361）

Ratio	Parameter	Unit	Estimated Ratio	95% Confidence interval
10 mg / 5 mg	AUC/D	h/L	0.8964	0.8345 – 0.9629
	C_{max}/D	1/L	0.7683	0.6770 – 0.8718
10 mg / 2.5 mg	AUC/D	h/L	0.8636	0.8040 – 0.9277
	C_{max}/D	1/L	0.6640	0.5851 – 0.7535
5 mg / 2.5 mg	AUC/D	h/L	0.9634	0.8969 – 1.035
	C_{max}/D	1/L	0.8642	0.7616 – 0.9807

引用元：5.3.1.1.2 PH-36607/Table 14.4/5

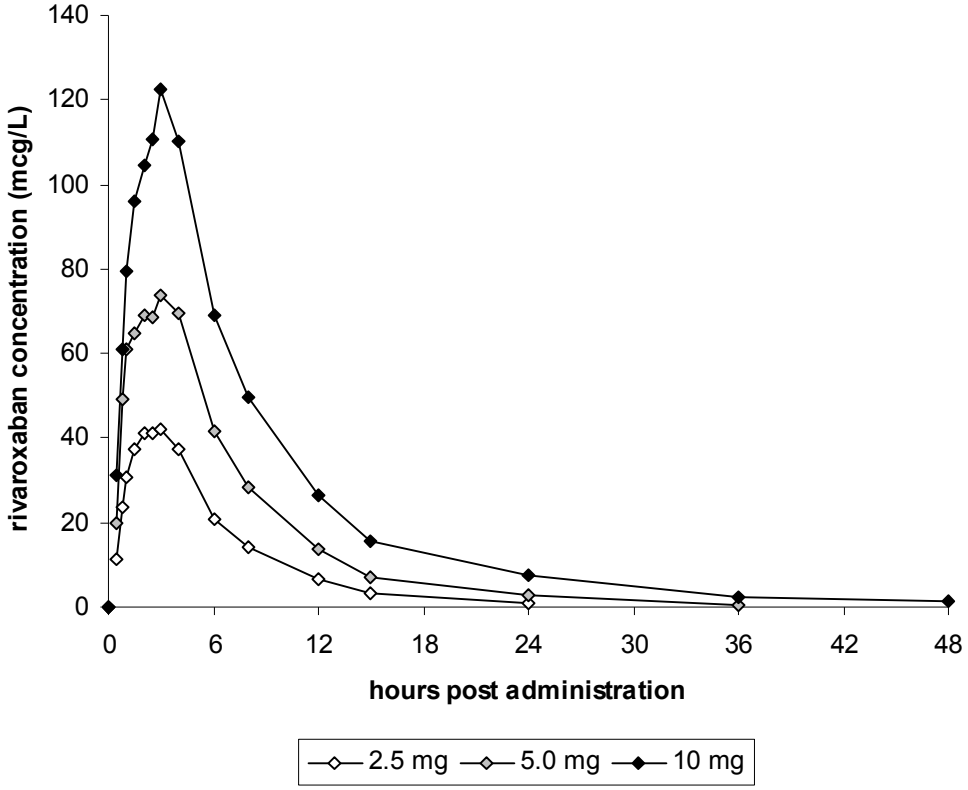


図 2.7.1.2-3　リバーロキサバン錠 2.5、5 及び 10mg を空腹時投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均、n=23）（試験 12361）

引用元：5.3.1.1.2 PH-36607/Figure 9-1

2.7.1.2.3　【国外試験】リバーロキサバン錠を粉砕投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討した試験〔試験 16151（5.3.1.2.1 R-8736）〕

本試験は、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験であり、健康成人男女被験者を対象にリバーロキサバン 20mg 錠を 3 群に分けて単回投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び PK を評価した。被験者 55 例が試験に組み入れられ、そのうち 45 例がすべての投与を完了した。しかしながら、そのうち 1 例は試験を中断した別の被験者の代替として誤って試験に組み入れられ試験を完了したため当該症例を PK 解析対象から除外し、最終的に相対バイオアベイラビリティ評価のための PK 解析対象被験者は 44 例であった。

方法 A では、被験者にリバーロキサバン 20mg 錠をそのまま 70mL のアップルソースと 130mL の水と共に経口投与し、5 分以内に流動食（Osmolite® 1.5Cal）100mL を与えた。更に、被験者には薬剤投与 2 時間後まで 30 分ごとに流動食 100mL を供与した。

方法 B では、被験者にリバーロキサバン 20mg 錠を乳鉢で粉砕後 70mL のアップルソースと混合したものを、乳鉢／乳棒の洗浄水 130mL と共に経口投与した。その後、5 分以内に流動食（Osmolite® 1.5Cal）100mL を与えた。更に、被験者には薬剤投与 2 時間後まで 30 分ごとに流動食 100mL を供与した。

方法 C では、被験者にリバーロキサバン 20mg 錠を粉砕後水 50mL に懸濁し、乳鉢／乳棒の洗浄水 30mL と共に経鼻胃管から投与した。その後、5 分以内に流動食（Osmolite® 1.5Cal）100mL 及び水 20mL を経鼻胃管から投与した。更に、被験者には薬剤投与 2 時間後まで 30 分ごとに流動食 100mL 及び水 20mL を経鼻胃管から投与した。

すべての投与群において、リバーロキサバン投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、15、24、36 及び 48 時間後に採血し、血漿中リバーロキサバン濃度を測定した。ノンコンパートメントモデル解析により被験者ごとの PK パラメータを算出し、各投与群について PK パラメータの要約統計量を求めた。血漿中リバーロキサバン濃度推移（平均値±SD）を図 2.7.1.2-4に、PK パラメータの要約統計量を表 2.7.1.2-5に示す。

リバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移及び PK パラメータは、これまでに実施した試験と同程度の結果が得られた。錠剤を粉砕後経口投与したときの血漿中濃度推移は、錠剤をそのまま経口投与したときよりわずかに速い吸収パターンを示したが、その後の推移は類似していた。錠剤を粉砕後、水性懸濁液として経鼻胃管投与したときは、粉砕後経口投与と同様、錠剤をそのまま投与したときに比べ速い吸収パターンを示した。また、粉砕後経口投与及び粉砕後経鼻胃管投与では 2 峰性のピークを示した。

表 2.7.1.2-5に示した t_{max} の中央値は 4 時間で、いずれの投与群でも同程度であった。AUC も同程度の値であったが、C_{max} は粉砕後投与した 2 群でわずかに低かった。$t_{1/2}$ はいずれの群でも同程度で約 6 時間であった。

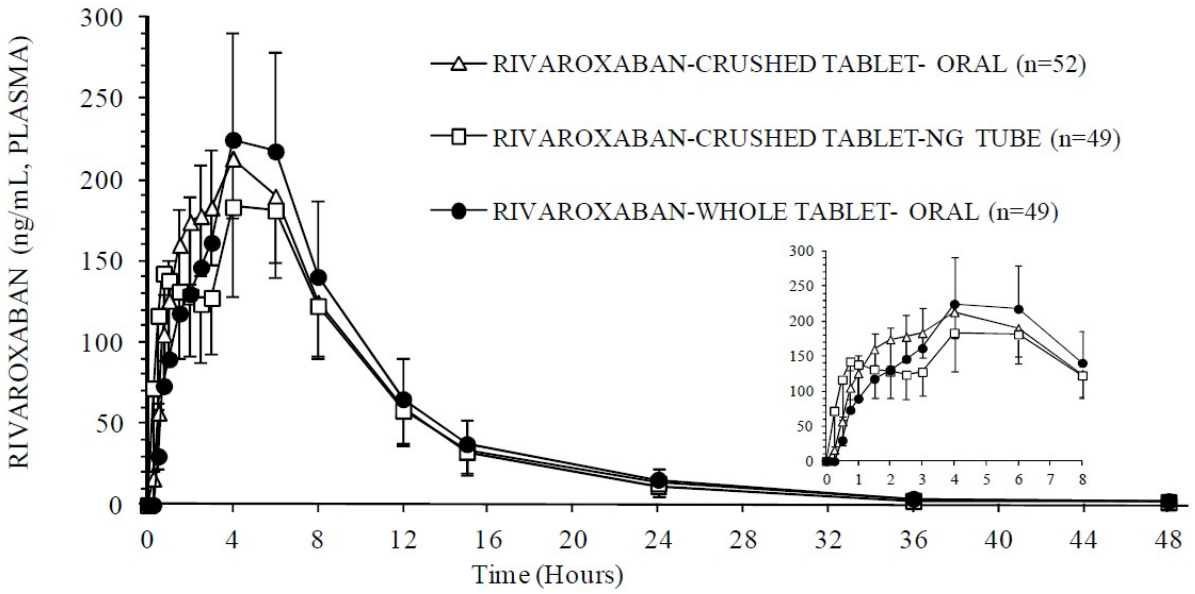


図 2.7.1.2-4　リバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与（方法 A：●）、粉砕後アップルソースと混合し経口投与（方法 B：△）、粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管から投与（方法 C：□）したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（平均値±SD）（試験 16151）

引用元：5.3.1.2.1 R-8736/Figure 2

表 2.7.1.2-5　リバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与（方法 A）、粉砕後アップルソースと混合し経口投与（方法 B）及び粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管から投与（方法 C）したときの血漿中リバーロキサバンの PK パラメータ（試験 16151：試験を完了したかどうかに関わらず、いずれかの投与を受けた被験者を対象とした）

PK Profile	Day 1											
Treatment	Treatment A RIVAROXABAN-WHOLE TABLET-ORAL				Treatment B RIVAROXABAN-CRUSHED TABLET-ORAL				Treatment C RIVAROXABAN-CRUSHED TABLET-NG TUBE			
PK Parameters	n	Mean	SD	%CV	n	Mean	SD	%CV	n	Mean	SD	%CV
C_{max}, µg/L	49	261	49.1	18.8	52	227	30.1	13.2	49	214	45.7	21.4
t_{max}, h[a]	49	4.00	(0.75 - 6.07)	34.9	52	4.00	(1.52 - 6.00)	29.1	49	4.00	(0.30 - 6.00)	47.8
AUC(0-t_{last}), µg·h/L	49	2250	441	19.6	52	2120	402	18.9	49	2010	414	20.7
AUC(0-48), µg·h/L	49	2250	440	19.6	52	2120	401	18.9	49	2010	413	20.6
AUC, µg·h/L	48[b]	2280	448	19.6	52	2140	407	19.0	49	2030	420	20.7
$t_{½,term}$, h[a]	48[b]	6.65	(3.34 - 11.9)	22.4	52	6.30	(3.30 - 11.2)	21.9	49	6.35	(3.32 - 12.3)	25.4

a：Median and Range
b：Subject 200153 had r^2<0.8 for the terminal slope, hence was excluded from descriptive statistics for AUC and $t_{1/2}$
引用元：5.3.1.2.1 R-8736/Table 3

錠剤の粉砕投与後の相対バイオアベイラビリティを評価するため、方法 B／方法 A 及び方法 C／方法 A の C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC(0-48)及び AUC の幾何平均値の比を算出し、それぞれの 90%信頼区間を求めた（表 2.7.1.2-6）。

方法 B／方法 A の C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC(0-48)及び AUC の点推定値（幾何平均値の比）は、それぞれ 89.99%、95.83%、95.85%及び 95.44%であった。各 PK パラメータの 90%信頼区間は、それぞれ 86.08～94.08%、92.78～98.98%、92.79～99.01%及び 92.38～98.60%であり、いずれも生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった。また、C_{max}、AUC(0-t_{last})、AUC(0-48)及び AUC に関する方法 C／方法 A の比の点推定値は、82.04%、89.07%、89.22%及び 89.08%であった。それぞれの PK パラメータの 90%信頼区間は、78.48～85.76、86.24～91.99、86.37～92.15 及び 86.23～92.03 であり、C_{max} のみ生物学的同等性の判定基準である 80～125%の下限をわずかに下回ったが、リバーロキサバンの安全性及び有効性の観点から臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.1.2-6　リバーロキサバン 20mg 錠をそのまま経口投与（方法 A）、粉砕後アップルソースと混合し経口投与（方法 B）及び粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管から投与（投与 C）したときの AUC 及び C_{max} の点推定値（幾何平均値の比）及び 90%信頼区間（試験 16151：相対バイオアベイラビリティ評価のための PK 解析対象例、44 例）

Parameters	Treatment A Whole Tablet- ORAL (Reference)		Treatment B Crushed Tablet-ORAL (Test)		Ratio (%)	90% CI	Intra Subject CV (%)
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean			
C_{max} (µg/L)	44	254	44	229	90.0	86.08 – 94.08	12.6
AUC(0-t_{last}) (µg·h/L)	44	2180	44	2090	95.8	92.78 – 98.98	9.12
AUC(0-48) (µg·h/L)	44	2180	44	2090	95.9	92.79 – 99.01	9.14
AUC (µg·h/L)	43[a]	2200	44	2100	95.4	92.38 – 98.60	9.10

Parameters	Treatment A Whole Tablet- ORAL (Reference)		Treatment C Crushed Tablet-NG Tube (Test)		Ratio (%)	90% CI	Intra Subject CV (%)
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean			
C_{max} (µg/L)	44	254	44	208	82.0	78.48 – 85.76	12.6
AUC(0-t_{last}) (µg·h/L)	44	2180	44	1940	89.1	86.24 – 91.99	9.12
AUC(0-48) (µg·h/L)	44	2180	44	1950	89.2	86.37 – 92.15	9.14
AUC (µg·h/L)	43[a]	2200	44	1960	89.1	86.23 - 92.03	9.10

Cross-reference: Attachment TPKRIVA08
a : Subject 200153 had r^2<0.8 for the terminal slope, hence was excluded from inferential statistics for AUC
引用元：5.3.1.2.1 R-8736/Table 4

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　用量比例性

外国人健康成人男性被験者にリバーロキサバン 5mg 錠を単回投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、ほぼ 100%であり、外国人健康成人男性被験者を対象にリバーロキサバン錠を空腹時に 1.25～15mg 単回投与したときの PK には用量比例性が示されている（初回承認時 CTD 2.7.1.1.6.2 参照）。新たに実施した外国人健康男性被験者を対象にリバーロキサバン錠（2.5、5 及び 10mg）を空腹時投与したときのクロスオーバー試験においても、AUC に用量比例的な増加が認められたことから（2.7.1.2.2参照）、これまでに得られているリバーロキサバンを空腹時投与したときの用量比例性がおおむね 15mg まで認められるという結果を更に補完するものであった。

なお、リバーロキサバン食後投与時の曝露量には 20mg の用量まで線形性が示されている（初回承認時 CTD 2.7.1.1.2.4 参照）。

2.7.1.3.2　食事の影響

外国人健康成人男性被験者を対象とした食事の影響試験では、リバーロキサバン 10mg 錠を単回投与したとき、高カロリー高脂肪食の摂取はリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示されている。また、空腹時にリバーロキサバン 20mg 錠を投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 66%であったが、リバーロキサバン 20mg 錠を高カロリー高脂肪食の摂取後に単回投与したとき、リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 39%及び 76%増加し、ほぼ完全な吸収が得られた。（初回承認時 CTD 2.7.1.3.2 参照）。

今回新たに実施した日本人健康成人男性被験者を対象とした食事の影響試験では、リバーロキサバン 15mg 錠を単回投与したとき、日本食の摂取はリバーロキサバンの AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示された（2.7.1.2.1参照）。

用量比例性の結果と考え合わせると、15 mgを超える用量での食事の影響を完全に排除することはできないが、リバーロキサバンの吸収はおおむね 15mg の用量まで良好であり、食事の影響を受けにくいものと考えられる。なお、リバーロキサバン 20mg 錠を食後に投与したときの AUC は、空腹時投与時と比較し 39%増加し、ほぼ完全な吸収が得られたことから、高用量投与時におけるリバーロキサバンのバイオアベイラビリティは、食事の摂取により改善されるものと考えられる（初回承認時 CTD 2.7.1.3.2 参照）。

2.7.1.3.3　異なる製剤間のバイオアベイラビリティ

リバーロキサバン原薬 5 及び 10mg をマクロゴールに溶解した経口液剤（原薬をマクロゴール 400 に溶解した 0.1%液）を用い、リバーロキサバン 5 及び 10mg 錠の空腹時投与時の相対バイオアベイラビリティを検討したとき、経口液剤（0.1%）に対するリバーロキサバン 5 及び 10mg 錠の相対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった（初回承認時 CTD 2.7.1.2.2 参照）。

外国人健康成人男女被験者にリバーロキサバン 20mg 錠をそのままアップルソースと水と共に経口投与、粉砕後アップルソースと混合し経口投与及び粉砕後水性懸濁液として経鼻胃管投与の

3 投与法で投与したときの曝露量を比較したところ、リバーロキサバン錠を粉砕投与したときの曝露量は、錠剤をそのまま投与したときの曝露量と同程度であった（2.7.1.2.3参照）。

以上の成績より、リバーロキサバン錠の投与に際して、患者の状態に応じた投与方法を選択することは可能と考えられた。

2.7.1.4　付録

本文中の適切な箇所に図表を示した。

参考文献

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験の目次

2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 第Ⅰ相試験 7
2.7.2.2.1.1 【国外試験】腎障害被験者及び正常腎機能被験者を対象としたリバーロキサバン単回投与時のリバーロキサバンの PK、PD 及び安全性に対するエリスロマイシン反復投与の影響の検討 〔試験 15692 (5.3.3.4.1 R-8735)〕 7
2.7.2.2.1.2 【国外試験】健康成人男女被験者を対象としたリバーロキサバンからワルファリンへ切り替えたときの PD 特性に関する相互作用試験 〔試験 15923 (5.3.3.4.2 R-8743)〕 13
2.7.2.2.2 第Ⅱ相試験 17
2.7.2.2.2.1 【国外試験】急性症候性近位 DVT 患者を対象とした第Ⅱ相試験：ODIXa-DVT 試験〔試験 11223 (5.3.5.1.44 MRR-00150)〕 17
2.7.2.2.2.2 【国外試験】急性症候性近位 DVT 患者を対象とした第Ⅱ相試験：EINSTEIN-DVT 試験〔試験 11528 (5.3.5.1.45 MRR-00223)〕 17
2.7.2.2.2.3 【国外試験】強力な CYP3A4 誘導薬を使用中の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象としたリバーロキサバンのコホート試験 〔試験 13238 (5.3.5.2.1 A50672)〕 18
2.7.2.2.3 第Ⅲ相試験の成績 18
2.7.2.2.3.1 【国外試験】急性症候性 DVT 患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験番号 11702〔試験 11702-DVT (5.3.5.1.1 MRR-00292、5.3.5.1.4 PH-36329)〕 18
2.7.2.2.3.2 【国外試験】急性症候性 PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験番号 11702〔試験 11702-PE (5.3.5.1.2 A53042、5.3.5.1.7 PH-36706)〕 19
2.7.2.2.3.3 【国内試験】症候性肺塞栓症を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 14568 (5.3.5.1.20 PH-37602)〕 20
2.7.2.2.3.4 【国内試験】急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 15960 (5.3.5.1.21 PH-37586)〕 21
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.2.3.1 母集団 PK/PD 解析 22
2.7.2.3.1.1 国外第Ⅱ相試験における母集団 PK/PD 解析 〔解析 12143 (5.3.3.5.1 PH-34581)〕 22
2.7.2.3.1.2 日本人 VTE 患者における曝露量の推定 31

2.7.2.3.1.3 国内第Ⅲ相試験における PK/PD 解析〔解析 17308（5.3.5.3.11 R-9314）〕 31
2.7.2.3.2 DVT 患者における PD 40
2.7.2.3.2.1 DVT 患者集団と健康被験者との PD データの比較 40
2.7.2.3.2.2 日本人 DVT 患者集団と非日本人 DVT 患者集団との PD データの比較 41
2.7.2.3.2.3 DVT 患者及び PE 患者の PT 統合解析〔試験 11702-DVT+11702-PE（5.3.5.3.4 PH-36711）〕 42
2.7.2.3.3 DVT 患者における PK 43
2.7.2.3.3.1 日本人 VTE 患者と非日本人 VTE 患者の PK の民族差比較 43
2.7.2.3.4 薬物相互作用 47
2.7.2.3.4.1 強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与時の DVT/PE 患者における母集団 PK/PD 解析〔解析 13812（5.3.3.5.2 PH-36679）〕 47
2.7.2.3.4.2 エリスロマイシン（CYP3A4/P-gp 阻害薬）による PK 及び PD への影響 51
2.7.2.4 特別な試験 52
2.7.2.4.1 QT 延長リスクの評価 52
2.7.2.5 付録 53
参考文献 53

略語一覧

略 語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity	投与後 0－無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-24)	AUC from time 0 to time 24h post administration	投与後 0－24 時間目までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC(0-24)_{ss}$	AUC(0-24) at steady state	定常状態における AUC(0-24)
AUC(0-48)	AUC from time 0 to time 48h post administration	投与後 0－48 時間目までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC(0-t_{last})$	AUC from time 0 to the last data point	投与後 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	*bis in die* (twice a day)	1 日 2 回投与
CL	clearance	クリアランス
CL/F	total body clearance of drug from plasma calculated after oral administration (apparent oral clearance)	経口投与時の見かけの全身クリアランス
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum drug concentration in plasma after single dose administration	単回投与後の最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	minimum drug concentration in plasma at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
C_{trough}	drug concentration in plasma at expected time of minimum (trough) concentration	トラフにおける血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP3A4	Cytochrome P450	シトクロム P450
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
E_{max}	maximal effect	最大薬理効果／ベースライン値に対する最大変動
FXa	Factor Xa	第Xa 因子
LBM	calculated lean body mass	除脂肪体重
n	number of subjects	数（被験者数）
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
OD	once daily	1 日 1 回投与
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態／薬力学
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time international normalized	プロトロンビン時間国際標準

	ratio	比
QT	QT interval in ECG	心電図における QT 間隔
SCRE	Serum creatinine	血清中クレアチニン濃度
UFH	unfractionated heparin	未分画ヘパリン
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VKA	vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

2.7.2.1 背景及び概観

本項では、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能効果に対する一部変更承認申請の根拠となる薬物動態（PK）及び薬力学的（PD）評価の結果を要約する。

リバーロキサバンの PK 及び PD 評価に関する情報は、初回承認時申請資料（2012 年 1 月承認、今回承認申請資料第 1 部 1.13.1、初回承認時 CTD）として提出されている。本項では、初回承認申請以降に新たに得られた PK 及び PD 評価の結果として、初回承認時 CTD に含まれていない臨床薬理学的検討を行った国外第Ⅰ相試験、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の適応症に関する国外第Ⅱ相試験及び国内外の第Ⅲ相試験に伴って実施した PK 及び PD 評価の成績について記載する。これらの臨床薬理学的検討を行った臨床試験を表 2.7.2.1-1 に示す。

国外第Ⅰ相試験では、腎障害被験者におけるエリスロマイシン併用投与時（試験 15692）、及びリバーロキサバンからワルファリンへ切り替えたとき（試験 15923）の PK 及び PD 評価を行った（2.7.2.2.1 参照）。国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）では、DVT 患者を対象に種々の用量のリバーロキサバンを投与したときの PK 及び PD を母集団 PK/PD 解析により評価した（2.7.2.3.1.1 参照）。また、試験 13238 では、リファンピシン、カルバマゼピンなどの強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を使用中の DVT/PE 患者を対象に、CYP3A4/P-gp 誘導薬がリバーロキサバンの曝露量に及ぼす影響を評価した（2.7.2.3.4.1 参照）。国外第Ⅲ相試験の推奨用法・用量として、国外第Ⅱ相試験の有効性及び安全性成績から、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与した後に、20mg を 1 日 1 回長期投与する方法を選択した（2.7.2.3.1.1 参照）。

一方、国内第Ⅲ相試験の用量については、国外第Ⅱ相試験の母集団薬物動態モデルにより推定した日本人患者の曝露量、並びに安全性及び有効性の観点からの考察を踏まえ、急性 DVT 患者を対象とした試験 14568 ではリバーロキサバン 10mg 又は 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する用法・用量を、急性 PE 患者を対象とした試験 15960 では、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与し、続いて 15mg を 1 日 1 回投与する用法・用量を選択した。これらの試験における PK 及び PD を評価した（2.7.2.3.1.3 参照）。国内第Ⅲ相試験で得られた成績は、国外第Ⅱ相試験（解析 12143）で得られた成績と比較した（2.7.2.3.2.2 参照）。

また、本適応症の用法・用量を考慮した QT 延長リスクの評価結果を 2.7.2.4.1 に記載した。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理学的検討を行った臨床試験一覧

試験	実施場所	対象	投与量	臨床薬理学的評価	試験報告書番号（添付場所）	資料区分
第Ⅰ相試験						
15692	国外	正常腎機能及び腎障害を有する成人男女	5、10mg	PK 及び PD 評価	R-8735 (5.3.3.4.1)	参考資料
15923	国外	健康成人男女	20mg 1 日 1 回	PK 及び PD 評価	R-8743 (5.3.3.4.2)	参考資料
第Ⅱ相試験						
11223	国外	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	10、20、30mg 1 日 2 回、40mg 1 日 1 回	PK 及び PD 評価	MRR-00150 (5.3.5.1.44) PH-34581 (5.3.3.5.1)	参考資料
11528	国外	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	20、30、40mg 1 日 1 回	PK 及び PD 評価	MRR-00223 (5.3.5.1.45) PH-34581 (5.3.3.5.1)	参考資料
13238	国外	強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用する急性症候性 DVT/PE 患者	30mg 1 日 2 回 3 週間、以降 20mg 1 日 2 回	PK 及び PD 評価	A50672 (5.3.5.2.1) PH-36679 (5.3.3.5.2)	参考資料
第Ⅲ相試験						
11702-DVT	国外	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 20mg 1 日 1 回	PT 値を有効性評価指標とした PD の検討	MRR-00292 (5.3.5.1.1) PH-36329 (5.3.5.1.4)	評価資料
11702-PE	国外	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 20mg 1 日 1 回	PT 値を有効性評価指標とした PD の検討	A53042 (5.3.5.1.2) PH-36706 (5.3.5.1.7)	評価資料
14568	国内	症候性 PE を伴わない急性症候性 DVT 患者	最初の 3 週間は 10mg 又は 15mg 1 日 2 回、以降 15mg 1 日 1 回	PK 及び PD 評価	PH-37602 (5.3.5.1.20) R-9314 (5.3.5.3.11)	評価資料
15960	国内	症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE 患者	最初の 3 週間は 15mg 1 日 2 回、以降 15mg 1 日 1 回	PK 及び PD 評価	PH-37586 (5.3.5.1.21) R-9314 (5.3.5.3.11)	評価資料

DVT：深部静脈血栓症、PE：肺塞栓症、PT：プロトロンビン時間

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 第Ⅰ相試験

2.7.2.2.1.1 【国外試験】腎障害被験者及び正常腎機能被験者を対象としたリバーロキサバン単回投与時のリバーロキサバンの PK、PD 及び安全性に対するエリスロマイシン反復投与の影響の検討 〔試験 15692（5.3.3.4.1 R-8735）〕

本試験は、腎機能が正常な健康成人、軽度又は中等度腎障害被験者を対象とした連続する 2 期（正常腎機能群）又は 3 期（軽度腎障害群、中等度腎障害群）の投与期からなる多施設共同、非盲検試験であり、それぞれの腎機能群の被験者にリバーロキサバンを単独で単回投与したとき、及びエリスロマイシン投与時定常状態下でリバーロキサバンを単回投与したときのリバーロキサバンの PK、PD、安全性及び忍容性を被験者群間及び投与条件間で比較した。被験者を Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）の推定値に基づいて、正常腎機能群（CL_{CR}：80mL/min 以上）、軽度腎障害群（CL_{CR}：50～79mL/min）及び中等度腎障害群（CL_{CR}：30～49mL/min）に分類した。正常腎機能群の 1 期目にはリバーロキサバン 10mg 錠の単独投与（投与条件 A）を行い、2 期目には 6 日間（第 1～第 6 日）のエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回投与期間中の 5 日目（第 5 日）にリバーロキサバン 10mg 錠の併用投与（投与条件 C）を行った。軽度腎障害群及び中等度腎障害群の 1 期目にはリバーロキサバン 10mg 錠を単独投与（投与条件 A）し、2 期目及び 3 期目には 6 日間（第 1～第 6 日）のエリスロマイシン 500mg 1 日 3 回投与期間中の 5 日目（第 5 日）にそれぞれリバーロキサバン 5mg 錠の併用投与（投与条件 B）及び 10mg 錠の併用投与（投与条件 C）を行った。

1）薬物動態

正常腎機能群のリバーロキサバン単独投与時（投与条件 A）に対する軽度又は中等度腎障害群のエリスロマイシン併用投与時（投与条件 B 及び投与条件 C）におけるリバーロキサバンの PK パラメータ〔AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max}〕の幾何平均値の比及び比の 90％信頼区間を表 2.7.2.2-1 に示す。

正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、軽度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} はそれぞれ 76%、73%及び 56%増加した。また、中等度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} はそれぞれ 99%、107%及び 64%増加した。

また、軽度又は中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）の用量で補正した PK パラメータ（10mg に用量補正）の増加量は、それぞれの被験者群の投与条件 C よりもやや大きく、正常腎機能群の投与条件 A と比較して、軽度腎障害群では AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 112%、106%及び 89%増加し、中等度腎障害群では AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 109%、118%及び 83%増加した。

表 2.7.2.2-1 正常腎機能被験者のリバーロキサバン単独投与（投与条件 A）に対する各投与条件下における主要な PK パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間

PK Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment -- Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC	27	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	3080	1750	176	136.59	227.77
AUC(0-t_{last})	27	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	2960	1710	173	134.38	222.97
C_{max}	29	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	277	178	156	118.03	205.07
AUC	27	7	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	3480	1750	199	152.81	259.44
AUC(0-t_{last})	27	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	3530	1710	207	160.39	266.13
C_{max}	29	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	292	178	164	124.51	216.33
AUC	27	8	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	3700	1750	212	163.99	273.47
AUC(0-t_{last})	27	8	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	3530	1710	206	160.25	265.91
C_{max}	29	8	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	337	178	189	143.69	249.64
AUC	27	7	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	3650	1750	209	160.44	272.39
AUC(0-t_{last})	27	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	3720	1710	218	169.24	280.82
C_{max}	29	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	326	178	183	138.79	241.13

Note: Analysis done on log-transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
All the PK parameters for rivaroxaban were dose-normalized to 10mg.
Reference - Treatment A: Rivaroxaban 10mg
Test - Treatment C: Rivaroxaban 10mg + Erythromycin 500mg
Test - Treatment B: Rivaroxaban 5mg + Erythromycin 500mg
(For Treatment B - All PK parameters for rivaroxaban were dose-normalized to 10mg)
引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 5

各被験者群内でのリバーロキサバン単独投与時（投与条件 A）に対するエリスロマイシン併用投与時（投与条件 B 及び投与条件 C）及び単独投与時における腎障害の重症度に対するリバーロキサバンの PK パラメータ〔AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max}〕の幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間を表 2.7.2.2-2 に示す。

各被験者群内で比較した場合、軽度腎障害群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 85%、83%及び 54%増加した。また、中等度腎障害群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 79%、73%及び 35%増加した。

正常腎機能群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} がそれぞれ 39%、40%及び 40%増加した。

正常腎機能群、軽度及び中等度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与（投与条件 A）間の比較では、正常腎機能群に比べて軽度及び中等度腎障害群の AUC がそれぞれ 15%及び 17%増加し、C_{max} がそれぞれ 23%及び 36%増加した。

表 2.7.2.2-2 各被験者群の各投与条件下における PK パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間

PK Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC	14	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	2430	1750	139	124.39	156.26
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	2400	1710	140	125.28	157.21
C_{max}	16	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	250	178	140	122.59	160.19
AUC	14	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	3080	2000	154	137.27	172.43
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	2960	1930	153	136.79	171.66
C_{max}	16	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	277	219	126	110.59	144.51
AUC	14	7	7	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	3480	2040	171	151.14	192.88
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	3530	2150	164	146.47	183.8
C_{max}	16	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	292	242	121	105.59	137.98
AUC	14	8	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	3700	2000	185	164.81	207.03
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	3530	1930	183	163.14	204.72
C_{max}	16	8	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	337	219	154	134.62	175.92
AUC	14	7	7	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	3650	2040	179	158.69	202.5
AUC(0-t_{last})	14	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	3720	2150	173	154.55	193.95
C_{max}	16	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	326	242	135	117.7	153.8
AUC	27*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	2000	1750	115	88.78	148.05
AUC(0-t_{last})	27*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	1930	1710	113	87.69	145.5
C_{max}	29*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	219	178	123	93.37	162.22
AUC	27*	7	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	2040	1750	117	89.5	151.95
AUC(0-t_{last})	27*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	2150	1710	126	97.75	162.2
C_{max}	29*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	242	178	136	103.15	179.22

Note: Analysis done on log-transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
All the PK parameters for rivaroxaban were dose-normalized to 10mg.
* - Inter-Subject CV
Reference - Treatment A: Rivaroxaban 10mg
Test - Treatment C: Rivaroxaban 10mg + Erythromycin 500mg
Test - Treatment B: Rivaroxaban 5mg + Erythromycin 500mg
(For Treatment B – All PK parameters for rivaroxaban were dose-normalized to 10mg)
引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 6

2) 薬力学

正常腎機能群のリバーロキサバン単独投与時（投与条件 A）に対する軽度又は中等度腎障害群のリバーロキサバン併用投与時（投与条件 B 及び C）の第Ｘa 因子活性阻害率及び PT 延長に関する PD パラメータ〔AUC(0-48)及び E_{max}〕の幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間を表 2.7.2.2-3 に示す。

正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、軽度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} はいずれも 19%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 75%及び 20%増加した。また、中等度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 42%及び 36%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 70%及び 22%増加した。

また、軽度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）では、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）がそれぞれ 18%及び 3%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）がそれぞれ 9%及び 15%減少した。中等度腎障害群のエリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 5mg 錠併用投与時（投与条件 B）では、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）がそれぞれ 14%及び 2%減少し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max}（用量で補正せず）はそれぞれ 11%及び 36%減少した。

表 2.7.2.2-3 正常腎機能被験者のリバーロキサバン単独投与（投与条件 A）に対する各投与条件下の主要な PD パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間

FXa - Summary of the Pairwise Comparison

PD Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment -- Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC(0-48)	27	4	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	709	593	119	75.39	189.07
E_{max}	15	4	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	46.7	39.4	119	97.71	144.16
AUC(0-48)	27	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	842	593	142	97.52	206.59
E_{max}	15	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	53.6	39.4	136	116.13	159.54
AUC(0-48)	27	4	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	698	593	118	74.24	186.18
E_{max}	15	4	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	40.4	39.4	103	84.51	124.68
AUC(0-48)	27	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	512	593	86.3	59.31	125.65
E_{max}	15	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	38.6	39.4	97.9	83.54	114.76

PT - Summary of the Pairwise Comparison

PD Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment -- Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC(0-48)	31	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	119	67.8	175	115.32	265.42
E_{max}	41	8	8	Mild – Treatment C	Normal – Treatment A	9.85	8.24	120	79.73	179.18
AUC(0-48)	31	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	115	67.8	170	111.9	257.55
E_{max}	41	8	8	Moderate – Treatment C	Normal – Treatment A	10.0	8.24	122	81.11	182.28
AUC(0-48)	31	7	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	62.1	67.8	91.5	59.62	140.38
E_{max}	41	7	8	Mild – Treatment B	Normal – Treatment A	7.00	8.24	84.9	56.3	128.01
AUC(0-48)	31	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	60.7	67.8	89.5	58.99	135.77
E_{max}	41	8	8	Moderate – Treatment B	Normal – Treatment A	5.25	8.24	63.7	42.47	95.46

Note: Analysis done on log-transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Reference - Treatment A: Rivaroxaban 10mg
Test - Treatment C: Rivaroxaban 10mg + Erythromycin 500mg
Test - Treatment B: Rivaroxaban 5mg + Erythromycin 500mg
(For Treatment B – All PD parameters for rivaroxaban were non-dose-normalized)
引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 8

各被験者群内でのリバーロキサバン単独投与時（投与条件 A）に対するエリスロマイシン併用投与時（投与条件 B 及び C）及び単独投与時における腎障害の重症度に対するリバーロキサバンの PD パラメータ〔AUC(0-48)及び E_{max}〕の幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間を表 2.7.2.2-4 に示す。

各被験者群内で比較した場合、軽度腎障害群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 3%及び 1%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 19%及び 14%増加した。また、中等度腎障害群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、エリスロマイシン投与時

定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 38%及び 17%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 79%及び 20%増加した。

正常腎機能群では、リバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比べてエリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 錠併用投与時（投与条件 C）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)がわずかに減少（8%）したが、第Ｘa 因子活性阻害率の E_{max} は 18%増加した。同様の比較において、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 22%及び 10%増加した。

正常腎機能群、軽度及び中等度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与（投与条件 A）間の比較では、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比べて軽度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 16%及び 17%増加し、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} がそれぞれ 47%及び 5%増加した。また、正常腎機能群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）と比較して、中等度腎障害群のリバーロキサバン 10mg 錠単独投与時（投与条件 A）の第Ｘa 因子活性阻害率の AUC(0-48)及び E_{max} はそれぞれ 3%及び 17%増加した。一方、PT 延長の AUC(0-48)及び E_{max} には明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.2.2-4 各被験者群の投与条件下における PD パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間

FXa - Summary of the Pairwise Comparison

PD Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC(0-48)	37	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	548	593	92.3	67.95	125.32
E_{max}	12	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	46.4	39.4	118	106.53	130.27
AUC(0-48)	37	4	4	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	709	691	103	66.56	158.18
E_{max}	12	4	4	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	46.7	46.2	101	87.82	116.72
AUC(0-48)	37	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	842	611	138	101.49	187.18
E_{max}	12	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	53.6	45.9	117	105.52	129.04
AUC(0-48)	27*	4	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	691	593	116	73.48	184.27
E_{max}	15*	4	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	46.2	39.4	117	96.51	142.38
AUC(0-48)	27*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	611	593	103	70.75	149.88
E_{max}	15*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	45.9	39.4	117	99.52	136.72
AUC(0-48)	37	4	4	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	698	691	101	65.54	155.76
E_{max}	12	4	4	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	40.4	46.2	87.6	75.96	100.95
AUC(0-48)	37	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	512	611	83.8	61.73	113.84
E_{max}	12	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	38.6	45.9	83.9	75.9	92.82

表 2.7.2.2-4 各被験者群の投与条件下における PD パラメータの幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間（続き）

PT - Summary of the Pairwise Comparison

PD Parameter	Inter-Subject CV (%)	N (Test)	N (Ref)	-- Renal Impairment/Function Group and Treatment - Test	Reference	-- Geometric Means -- Test	Reference	Ratio (%)	Lower Limit 90% CI (%)	Upper Limit 90% CI (%)
AUC(0-48)	41	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	82.8	67.8	122	87.61	169.96
E_{max}	27	8	8	Normal – Treatment C	Normal – Treatment A	9.10	8.24	110	87.82	138.65
AUC(0-48)	41	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	119	99.5	119	85.64	166.16
E_{max}	27	8	8	Mild – Treatment C	Mild – Treatment A	9.85	8.63	114	90.84	143.42
AUC(0-48)	41	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	115	64.2	179	128.69	249.67
E_{max}	27	8	8	Moderate – Treatment C	Moderate – Treatment A	10.0	8.34	120	95.67	151.04
AUC(0-48)	31*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	99.5	67.8	147	96.67	222.5
E_{max}	41*	8	8	Mild – Treatment A	Normal – Treatment A	8.63	8.24	105	69.85	156.98
AUC(0-48)	31*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	64.2	67.8	94.7	62.43	143.68
E_{max}	41*	8	8	Moderate – Treatment A	Normal – Treatment A	8.34	8.24	101	67.48	151.64
AUC(0-48)	41	7	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	62.1	99.5	62.4	44.14	88.16
E_{max}	27	7	8	Mild – Treatment B	Mild – Treatment A	7.00	8.63	81.1	63.81	103
AUC(0-48)	41	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	60.7	64.2	94.5	67.84	131.62
E_{max}	27	8	8	Moderate – Treatment B	Moderate – Treatment A	5.25	8.34	63.0	50.1	79.09

Note: Analysis done on log-transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
* - Inter-Subject CV
Reference - Treatment A: Rivaroxaban 10mg
Test - Treatment C: Rivaroxaban 10mg + Erythromycin 500mg
Test - Treatment B: Rivaroxaban 5mg + Erythromycin 500mg
(For Treatment B – All PD parameters for rivaroxaban were non-dose-normalized)
引用元：5.3.3.4.1 R-8735/Table 9

2.7.2.2.1.2 【国外試験】健康成人男女被験者を対象としたリバーロキサバンからワルファリンへ切り替えたときの PD 特性に関する相互作用試験〔試験 15923（5.3.3.4.2 R-8743）〕

本試験は、健康成人被験者を対象とした単施設、非無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験であり、リバーロキサバンからワルファリンに切り替えたときの PD、PK、安全性及び忍容性を評価した。試験は 1 期及び 2 期の投与期からなり、試験の 1 期目にはリバーロキサバン 20mg 錠の 1 日 1 回投与（5 日間、リバーロキサバン単独期間）、リバーロキサバン 20mg 錠 1 日 1 回とワルファリン 5 又は 10mg 1 日 1 回の併用投与（2～4 日間、ワルファリン導入期間）、及びワルファリン（0～15mg）1 日 1 回投与（4 日間、ワルファリン単独期間）を順に行った。1 期目のワルファリン導入期間（リバーロキサバンとワルファリン併用期間）では 2 日間の併用投与を行った翌日（第 8 日）の朝のプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）のトラフ値に基づいて、治験責任（分担）医師がワルファリンの投与量の調節（増量又は減量）を行うことを許容した。ワルファリン単独期間では最終投与日までに PT-INR のトラフ値が目標範囲内（2.0～3.0）に到達／維持するようにワルファリンの投与量を調節した。ワルファリンの最終投与後にビタミン K

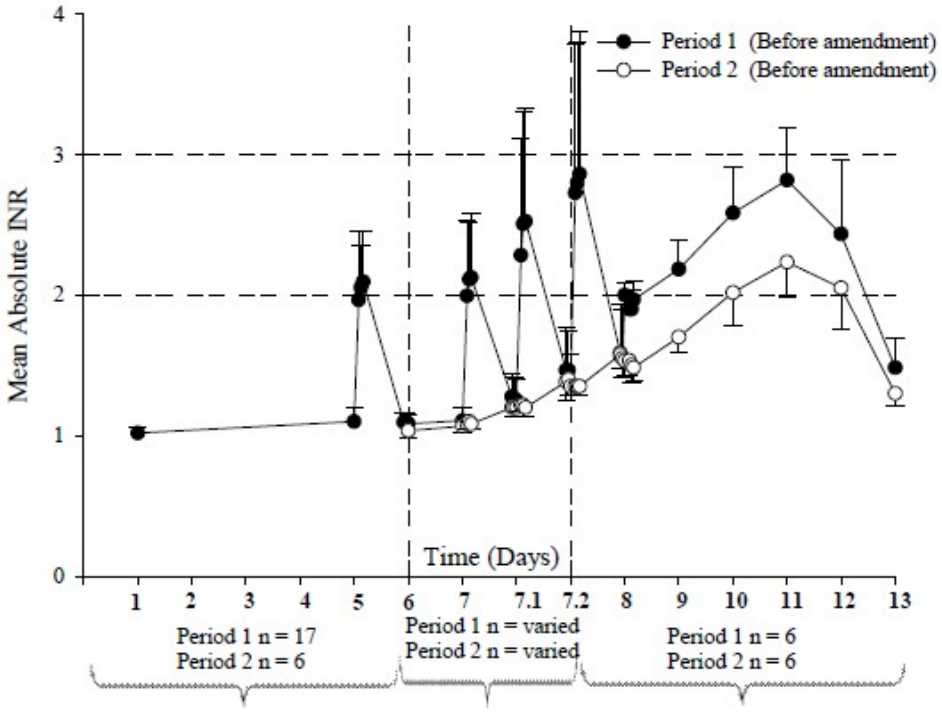
1mg を単回投与した。2 期目にはワルファリン 5 又は 10mg の 1 日 1 回投与（2～4 日間、ワルファリン導入期間）、及びワルファリン（0～15mg）1 日 1 回投与（4 日間、1 期目のワルファリン単独期間に相当）を順に行った。2 期目のワルファリンの投与量及び投与期間は各被験者の 1 期目（ワルファリン導入期間及び単独期間）と同じ用量及び期間とした。ワルファリンの最終投与後にビタミン K 5mg を単回投与した。なお、試験開始後に治験実施計画書を変更して、ワルファリン導入期間の開始用量を 5mg から 10mg に増量した。

1）薬力学

1 期目の併用投与期間において、ワルファリン 5mg の開始用量でリバーロキサバンとの併用投与を行った被験者集団の 1 期目及び 2 期目の PT-INR の平均値（標準偏差）の経時的な推移を図 2.7.2.2-1 に示す。

1 期目のワルファリン導入期間〔第 6～第 7.2 日、リバーロキサバンとワルファリン（開始用量 5mg）併用投与、第 6、7、7.1、7.2 は導入期開始第 1、2、3、4 日に相当〕の PT-INR（絶対値）の平均値は投与日ごとに増加した。1 期目と 2 期目のワルファリン導入期間（図中の第 6～第 7.2 日）の PT-INR のトラフ値の平均値は同様であった。

1 期目のワルファリン（開始用量 5mg）の導入期間に PT-INR のトラフ値が目標範囲内（2.0～3.0）に達した被験者（6 例）に関しては、ワルファリン単独期間に移行後（第 8～第 11 日）も PT-INR のトラフ値（平均値）が目標範囲内を維持した。しかし、これらの被験者（6 例）の 2 期目の投与では、2 期目のワルファリン単独期間（第 3～第 6 日、図中の第 8～第 11 日）の PT-INR のトラフ値が 1 期目の第 8～第 11 日のトラフ値よりも低くなり、2 期目の第 5 日及び第 6 日（図中の第 10 日及び第 11 日）の時点まで PT-INR のトラフ値が 2.0 以上に達しなかった。



Day 1～5: Rivaroxaban monotherapy
Day 6～7.2: Rivaroxaban+warfarin 5mg (only warfarin 5mg at Period 2)
Day 8～11: Warfarin monotherapy (0 to 15mg)
Day 7, 7.1, 7.2 and 8 in Period 1 correspond to Day 2, 2.1, 2.2 and 3 in Period 2

図 2.7.2.2-1　ワルファリン 5mg の開始用量でリバーロキサバンとの併用投与を行った被験者集団の PT-INR（絶対値）の平均値の推移

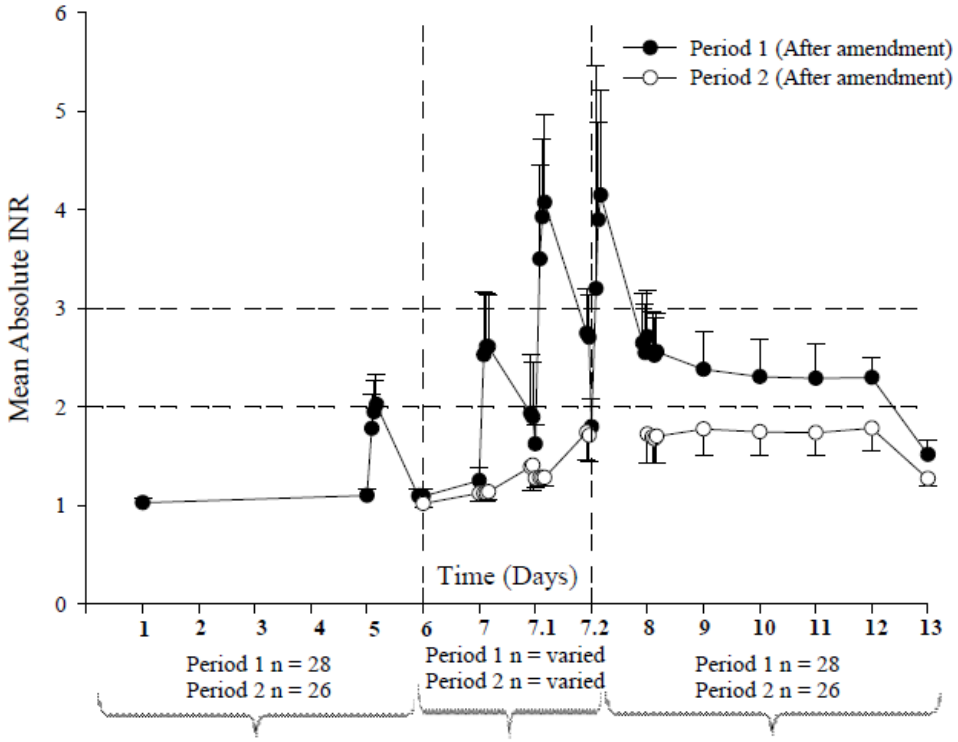
引用元: 5.3.3.4.2 R-8743/Figure 2

治験実施計画書変更後の 1 期目の併用投与期間において、ワルファリン 10mg の開始用量でリバーロキサバンとの併用投与を行った被験者集団の 1 期目及び 2 期目の PT-INR の平均値（標準偏差）の経時的な推移を図 2.7.2.2-2 に示す。

1 期目のワルファリン導入期間〔第 6～第 7.2 日リバーロキサバンとワルファリン（開始用量 10mg）併用投与〕の PT-INR の平均値は投与日ごとに増加した。ワルファリン導入期間（図中の第 6～第 7.2 日）の PT-INR のトラフ値の平均値は、2 期目よりも 1 期目の方がわずかに高くなった。

開始用量 10mg のワルファリン併用投与では、ワルファリン導入期間中に全例（28 例）の PT-INR のトラフ値が目標範囲内（2.0～3.0）に到達した。しかし、2 期目のワルファリン単独期間（第 3～第 6 日：図中の第 8～第 11 日）の PT-INR のトラフ値は 1 期目よりも低値となり、ほとんどの被験者（20 例）の PT-INR のトラフ値は 2.0 以上に達しなかった。

また、PT の平均値の経時的な推移は、PT-INR の平均値の推移と同様の傾向を示した。



Day 1～5: Rivaroxaban monotherapy
Day 6～7.2: Rivaroxaban+warfarin 10mg (only warfarin 10mg at Period 2)
Day 8～11: Warfarin monotherapy (0 to 15mg)
Day 7, 7.1, 7.2 and 8 in Period 1 correspond to Day 2, 2.1, 2.2 and 3 in Period 2

図 2.7.2.2-2　ワルファリン 10mg の開始用量でリバーロキサバンとの併用投与を行った被験者の PT-INR（絶対値）の平均値の推移

引用元: 5.3.3.4.2 R-8743/Figure 3

リバーロキサバン単独期間の血漿中リバーロキサバン濃度の定常状態到達後における全被験者の PT-INR の E_{max}（INR E_{max}）の平均値は 2.12 であり、PT の E_{max}（PT E_{max}）の平均値は 30.9 秒であった。ワルファリン開始用量 5mg で併用投与を行ったときの 1 期目のワルファリン導入期間（リバーロキサバンとワルファリン併用投与時）の INR E_{max} の平均値（1 期目の第 7、7.1 及び 7.2 日）の範囲は 2.26～3.07 であり、PT E_{max} の平均値の範囲は 32.9～45.5 秒であった。2 期目のワルファリン導入期間（開始用量 5mg）の INR E_{max} の平均値の範囲は 1.22～1.58 であり、PT E_{max} の平均値の範囲は 17.0～22.4 秒であった。また、ワルファリン開始用量 10mg とした 1 期目のワルファリン導入期間（リバーロキサバンとワルファリン併用投与時）の INR E_{max} の平均値の範囲は 2.79～4.20、PT E_{max} の平均値の範囲は 41.0～63.5 秒であった。2 期目のワルファリン導入期間（開始用量 10mg）の INR E_{max} の平均値（2 期目の第 2、2.1 及び 2.2 日）の範囲は 1.41～1.74 であり、PT E_{max} の平均値の範囲は 20.1～25.2 秒であった。

2）薬物動態

血漿中リバーロキサバン濃度は投与 3 日目（第 3 日）までに定常状態に達すると考えられた。また、リバーロキサバン単独投与（第 5 日）及びワルファリンとの併用期間中（第 7～第 7.2 日）のリバーロキサバンの C_{max}（平均値）は 264～296ng/mL の範囲内でほぼ一定であった。

開始用量 5mg のワルファリンの投与期間（1 期目の第 7～第 7.2 日、2 期目の第 2～第 2.2 日）において、S-ワルファリンの C_{max} は徐々に増加し、1 期目及び 2 期目の C_{max} の平均値（1 期目の第 7.2 日及び 2 期目の第 2.2 日）はそれぞれ 452ng/mL 及び 579ng/mL であった。開始用量 10mg のワルファリン導入期間（1 期目の第 7～第 7.2 日、2 期目の第 2～第 2.2 日）においても同様に S-ワルファリンの C_{max} は徐々に増加し、1 期目及び 2 期目の C_{max}（平均値、1 期目の第 7.2 日及び 2 期目の第 2.2 日）はそれぞれ 1,070ng/mL 及び 1,110ng/mL であった。ワルファリンの開始用量にかかわらず、ワルファリン単独期間の 1 日目（1 期目の第 8 日及び 2 期目の第 3 日）の全例を対象とした S-ワルファリンの C_{max}（平均値）は、1 期目及び 2 期目ではそれぞれ 681ng/mL 及び 669ng/mL であった。R-ワルファリンの C_{max} に関しても同様の傾向が認められた。

2.7.2.2.2 第Ⅱ相試験

2.7.2.2.2.1 【国外試験】急性症候性近位 DVT 患者を対象とした第Ⅱ相試験：ODIXa-DVT 試験〔試験 11223（5.3.5.1.44 MRR-00150）〕

本試験は、前向き、多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較試験である。急性症候性近位 DVT 患者を以下の 5 つの投与群のいずれかに無作為割り付けした：1）リバーロキサバン 10mg 1 日 2 回投与群、2）リバーロキサバン 20mg 1 日 2 回投与群、3）リバーロキサバン 30mg 1 日 2 回投与群、4）リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群、5）エノキサパリン／ビタミン K 拮抗薬（VKA）投与群。

本試験では投与 1 あるいは 2 日目の朝、投与 1、3、6 時間後及び 8～12 時間後の間に 1 回採血した。投与 21 日目においては、朝の投与 1 時間前、投与 1、3 及び 6 時間後に採血した。また、一部の被験者においては投与 1 あるいは 2 日目及び投与 21 日目に血漿中リバーロキサバン濃度の経時的変化を検討するため頻回採血も実施した（2.7.6.12 参照）。

PK 及び PD 評価については、試験 11528 の成績と統合して解析し〔解析 12143（5.3.3.5.1 PH-34581）〕、その要約を 2.7.2.3.1.1 に記載する。

2.7.2.2.2.2 【国外試験】急性症候性近位 DVT 患者を対象とした第Ⅱ相試験：EINSTEIN-DVT 試験〔試験 11528（5.3.5.1.45 MRR-00223）〕

本試験は、前向き、多施設共同、無作為化、非盲検（リバーロキサバンの用量群間は二重盲検）、実薬対照、盲検下評価、並行群間比較試験である。急性症候性近位 DVT 患者を以下の 4 つの投与群のいずれかに無作為割り付けした：1）リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与群、2）リバーロキサバン 30mg 1 日 1 回投与群、3）リバーロキサバン 40mg 1 日 1 回投与群、4）ヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）／VKA 投与群。

本試験では初回投与前、投与 2～6 時間後に採血し、更に投与 43 日目投与前トラフ時及び 84 日目の最終投与 2～6 時間後に採血した（2.7.6.13 参照）。

PK 及び PD 評価については、試験 11233 の成績と統合して解析し〔解析 12143（5.3.3.5.1 PH-34581）〕、その要約を 2.7.2.3.1.1 に記載する。

2.7.2.2.2.3 【国外試験】強力な CYP3A4 誘導薬を使用中の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象としたリバーロキサバンのコホート試験〔試験 13238（5.3.5.2.1 A50672）〕

本試験では、試験期間を通してリファンピシン、カルバマゼピンなどの強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用使用中の急性症候性 DVT 又は急性症候性 PE 患者を対象にリバーロキサバンの調整用量を 3 ヵ月間投与した、多施設共同、非盲検、コホート試験である。試験開始前における抗凝固薬の使用は最大 36 時間前までとしたが、試験開始前の VKA の使用については単回投与のみを可能とした。

試験に組み入れ後、3 ヵ月間の投与期間のうち最初の 3 週間はリバーロキサバン 30mg を 1 日 2 回投与し、それ以降は 20mg を 1 日 2 回投与することとした。治験薬投与終了後は、すべての被験者に対して 30 日間のフォローアップ期間を設けた。

本試験で得られた PK 成績と試験 11223 及び試験 11528 で得られた PK 成績（解析 12143）を比較し、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬の併用投与がリバーロキサバンの曝露量に及ぼす影響を評価した。成績については、解析 13812（5.3.3.5.2 PH-36679）において母集団 PK/PD 解析を実施し、その要約を 2.7.2.3.4.1 に記載する。

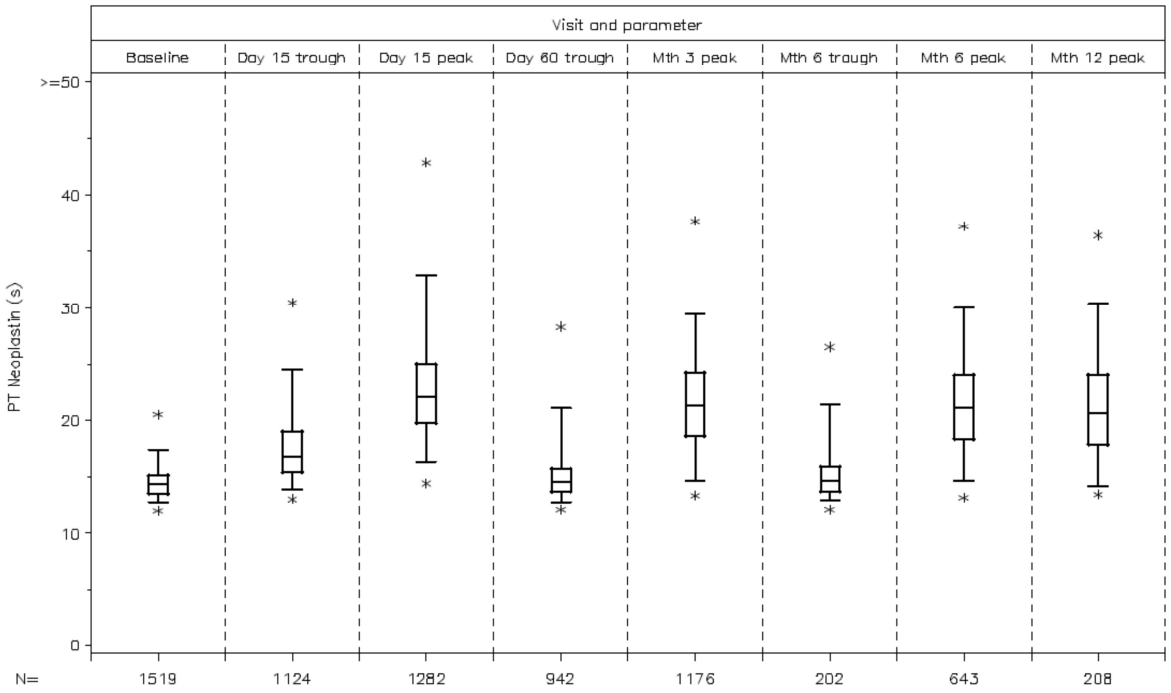
2.7.2.2.3 第Ⅲ相試験の成績

2.7.2.2.3.1 【国外試験】急性症候性 DVT 患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験番号 11702〔試験 11702-DVT（5.3.5.1.1 MRR-00292、5.3.5.1.4 PH-36329）〕

本試験の試験方法並びに有効性及び安全性成績の要約は 2.7.6.1 に示す。

本試験では、ベースライン時、定常状態のトラフ時及びピーク時の PT 測定をすべての被験者を対象に実施した。実際に観察された PT 値の分布と投与期間の関係を図 2.7.2.2-3 に示す。

DVT 患者において、ベースライン時並びにリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回投与及び 20mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるピーク時及びトラフ時（トラフ時：投与 15 日目、60 日目、及び 6 ヵ月目、ピーク時：投与 15 日目、3 ヵ月目、6 ヵ月目、12 ヵ月目の投与 2～4 時間後）の PT は想定される範囲内であった。最大効果時（投与 2～4 時間後）の PT の 5/95 パーセンタイル値は、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回投与時に 16/33 秒、20mg を 1 日 1 回投与時に 15/30 秒であった。



Mth=month

図 2.7.2.2-3 DVT 患者における PT 値の分布と投与期間の関係（試験 11702-DVT）ベースライン（リバーロキサバン初回投与前）、トラフ時（投与 15 日目、60 日目及び 6 ヵ月目）、ピーク時（投与 15 日目、3 ヵ月目、6 ヵ月目、12 ヵ月目の投与 2～4 時間後）

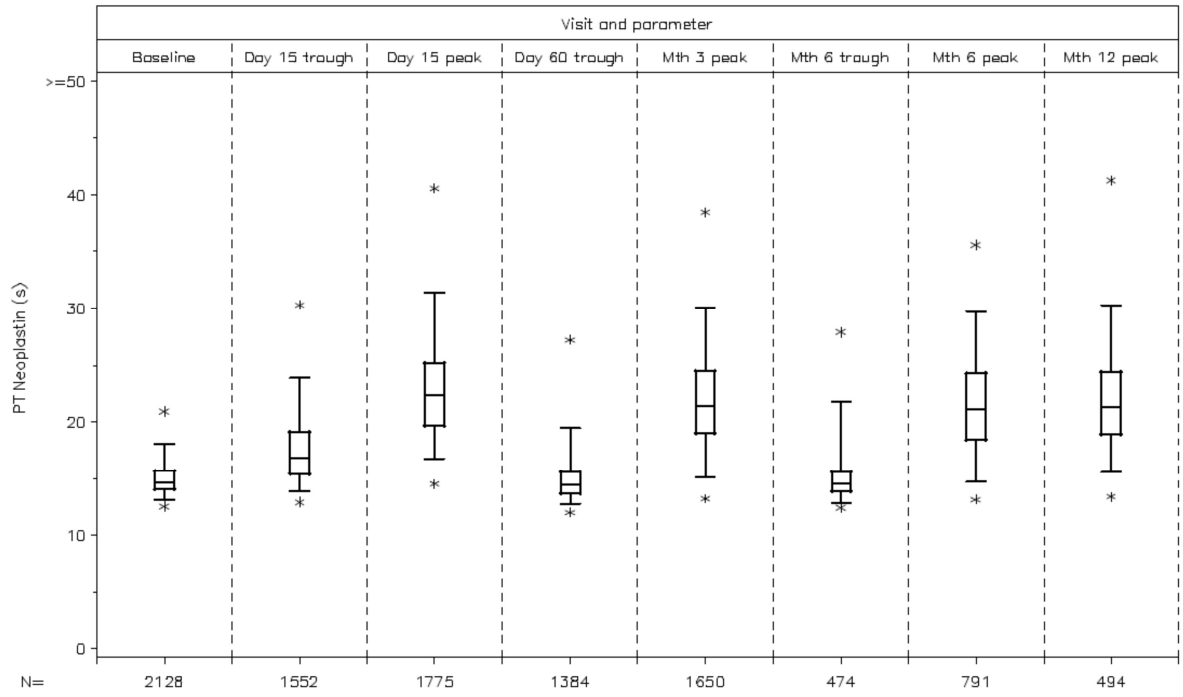
引用元：5.3.5.1.4 PH-36329/Figure 14.4.1/1

2.7.2.2.3.2 【国外試験】急性症候性 PE 患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験番号 11702〔試験 11702-PE（5.3.5.1.2 A53042、5.3.5.1.7 PH-36706）〕

本試験の試験方法並びに有効性及び安全性成績の要約は 2.7.6.2 に示す。

本試験では、ベースライン時、定常状態のトラフ時及びピーク時の PT 測定をすべての被験者を対象に実施した。実際に観察された PT 値の分布と投与期間の関係を図 2.7.2.2-4 に示す。

PE 患者において、ベースライン時並びにリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回投与及び 20mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるピーク時及びトラフ時（トラフ時：投与 15 日目、60 日目、及び 6 ヵ月目、ピーク時：投与 15 日目、3 ヵ月目、6 ヵ月目、12 ヵ月目の投与 2～4 時間後）の PT は想定される範囲内であった。最大効果時（投与 2～4 時間後）の PT の 5/95 パーセンタイル値は、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回投与時に 17/32 秒、20mg を 1 日 1 回投与時に 15/30 秒であり、DVT 患者と非常に類似していた。



Mth=month

図 2.7.2.2-4 PE 患者における PT 値の分布と投与期間の関係（試験 11702-PE）
ベースライン（リバーロキサバン初回投与前）、トラフ時（投与 15 日目、60 日目及び 6 ヵ月目）、ピーク時（投与 15 日目、3 ヵ月目、6 ヵ月目、12 ヵ月目の投与 2～4 時間後）

引用元：5.3.5.1.7 PH-36706/Figure 14.4.1/1

2.7.2.2.3.3 【国内試験】症候性肺塞栓症を伴わない急性症候性 DVT 患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 14568（5.3.5.1.20 PH-37602）〕

本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検（投与開始後 3 週間はリバーロキサバンの用量群のみ二重盲検）、盲検下評価、実薬対照、並行群間比較試験であり、症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT 患者と確定診断された患者を対象とした。治験薬の予定投与期間は、3、6 又は 12 ヵ月のいずれかとした。

被験者は、リバーロキサバン群 2 群と対照薬群 1 群の合計 3 群のいずれかに無作為に割り付けた。リバーロキサバン群に割り付けられた被験者には、割り付け後にリバーロキサバン 10mg 又は 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与し、続いて 15mg の 1 日 1 回投与を 3、6 又は 12 ヵ月まで継続することとした。対照薬群に割り付けられた被験者には、血漿ヘパリン濃度が抗第Ⅹa 因子活性の 0.3～0.7IU/mL に相当する治療域、すなわち活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が正常対照の 1.5～2.5 倍となるように未分画ヘパリン（UFH）を用量調節し、少なくとも 5 日間ワルファリンと共に投与することとした（ワルファリンとの 4～5 日間の併用が推奨された）。UFH の投与は 24 時間以上の間隔で連続して測定した PT-INR が 1.5 以上になるまで継続することとした。ワルファリンの投与量は、PT-INR が 1.5～2.5 を維持するように調節することとした。

PK 及び PD 効果の検討として、スクリーニング時（PD のみ）及び投与開始 22 日後のリバーロキサバンの服用前（トラフ）及び投与 2～4 時間後（ピーク）に採血を行い、血漿中リバーロキサバン濃度、PT 及び D-ダイマー濃度を測定した。これらの測定値を基に母集団解析の手法を用いて探索的な解析を行った。

本試験の PK/PD 成績は、試験 15960 で得られた PK/PD 成績（2.7.2.2.3.4 参照）と統合して解析し〔解析 17308（5.3.5.3.11 R-9314）〕、その要約を 2.7.2.3.1.3 に記載する。

本試験の試験方法並びに有効性及び安全性成績の要約は 2.7.6.4 に示す。

2.7.2.2.3.4　【国内試験】急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 15960（5.3.5.1.21 PH-37586）〕

本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検、盲検下評価、実薬対照、並行群間比較試験であり、症候性 DVT の併発の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断された患者を対象とした。治験薬の予定投与期間は、3、6 又は 12 ヵ月のいずれかとした。

被験者をリバーロキサバン群と対照薬群の合計 2 群のいずれかに無作為に割り付けた。リバーロキサバン群に割り付けられた被験者には、割り付け後にリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与し、続いて 15mg の 1 日 1 回投与を 3、6 又は 12 ヵ月まで継続することとした。対照薬群に割り付けられた被験者には UFH を投与し、血漿ヘパリン濃度が抗第Ⅹa 因子活性の 0.3～0.7IU/mL に相当する治療域、すなわち aPTT が正常対照の 1.5～2.5 倍となるように UFH の用量を調節し、少なくとも 5 日間ワルファリンと共に投与することとした。UFH の投与は 24 時間以上の間隔で連続して測定した PT-INR が 1.5 以上になるまで継続することとした。ワルファリンの投与量は、PT-INR が 1.5～2.5 を維持するように調節することとした。

PK 及び PD 効果の検討として、スクリーニング時（PD のみ）及び投与開始 22 日後のリバーロキサバンの服用前（トラフ）及び投与 2～4 時間後（ピーク）に採血を行い、血漿中リバーロキサバン濃度、PT 及び D-ダイマー濃度を測定した。これらの測定値を基に母集団解析の手法を用いて探索的な解析を行った。

本試験の PK/PD 成績は、試験 14568 で得られた PK/PD 成績（2.7.2.2.3.3 参照）と統合して解析し〔解析 17308（5.3.5.3.11 R-9314）〕、その要約を 2.7.2.3.1.3 に記載する。

本試験の試験方法並びに有効性及び安全性成績の要約は 2.7.6.5 に示す。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団 PK/PD 解析

2.7.2.3.1.1 国外第Ⅱ相試験における母集団 PK/PD 解析 〔解析 12143（5.3.3.5.1 PH-34581）〕

本解析では、国外第Ⅱ相試験 2 試験（試験 11223 及び試験 11528）の結果を統合解析して、非日本人静脈血栓塞栓症（VTE）患者に対してリバーロキサバンを投与したときの PK 及び PD を検討した。

＜方法＞

両試験は急性近位 DVT の治療適応に関する用量設定試験であり、リバーロキサバン 20、30 又は 40mg を 1 日 1 回、もしくは 10、20 又は 30mg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性を標準治療と比較して評価した。

対象被験者には、超音波診断で症候性の急性近位 DVT と確認された患者が組み入れられた。主要な除外基準は、年齢 18 歳未満、体重 45kg 未満（試験 11223 のみ）、重度の腎障害（CL_{CR}＜30mL/min、又は血清クレアチニン＞1.5×基準値上限）、及び重度の肝機能障害（トランスアミナーゼ＞2×基準値上限）であった。被験者は、二重盲検によってリバーロキサバン投与群又は非盲検の標準治療群のいずれかに割り付けられた。リバーロキサバン投与群は、試験 11223 ではリバーロキサバン 10、20 又は 30mg を 1 日 2 回投与、又は 40mg を 1 日 1 回投与、試験 11528 ではリバーロキサバン 20、30 又は 40mg を 1 日 1 回投与した。両試験ともリバーロキサバン投与群及び標準治療群の投与期間は 3 ヵ月であった。

両試験とも投与初期及び定常状態においてすべての被験者から採血した。試験 11223 では投与 1 あるいは 2 日目の朝投与 1、3、6 時間後及び 8～12 時間後の間に 1 回採血した。投与 21 日目においては、朝の投与 1 時間前、投与 1、3 及び 6 時間後に採血した。また、一部の被験者においては投与 1 あるいは 2 日目及び投与 21 日目に血漿中リバーロキサバン濃度の経時的変化を検討するため頻回採血も実施した。試験 11528 では初回投与前、投与 2～6 時間後に採血し、更に投与 43 日目投与前トラフ時及び 84 日目の最終投与 2～6 時間後に採血した。

試験 11223 及び試験 11528 の被験者 870 例から 4,634 時点の血漿中リバーロキサバン濃度データが得られた。全体としては男性被験者が女性被験者より多数を占めたが、75 歳以上の高齢者集団では女性の方が多く、年齢の中央値は女性の方が 12 歳上であった（女性 75 歳、男性 63 歳）。体重の中央値は女性被験者の方が男性被験者より 25%低かった（女性 73kg、男性 85kg）。

＜PK モデリング＞

検討した患者集団におけるリバーロキサバンの PK は、経口投与時の見かけの全身クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V/F）及び一次吸収過程（吸収速度定数=1.23h^{-1}）を含む 1-コンパートメントモデルで記述できた。このときのリバーロキサバンの CL/F は 5.67L/h（個体間変動 39.9%）、V/F は 54.4L（個体間変動 28.8%）であり、健康被験者と同様の結果が得られた。リバーロキサバンの PK に対する時間依存的影響は、3 ヵ月の試験期間を通じて認められなかった（表 2.7.2.3-1）。

表 2.7.2.3-1 国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）の母集団 PK 解析の結果

Parameter	mean estimate	RSE [%][a]	Interindividual variability CV[%][b]	RSE [%][a]	Description
ka [h^{-1}]	1.23	5.0	n.a.	n.a.	first-order absorption rate constant
F1 20 mg	0.792	4.2	n.a.	n.a.	relative bioavailability factor for 20 mg treatment in relation to 10 mg treatment with F1 = 1 per definition
F1 30+40 mg	0.628	4.0	n.a.	n.a.	relative bioavailability factor for 30 mg and 40 mg treatment in relation to 10 mg treatment with F1 = 1 per definition
CL [L/h]	5.67	3.7	39.9	7.6	apparent clearance
Age (AGE) on CL [%]	-0.692	14.6	n.a.	n.a.	percent de-/increase in CL per unit AGE (= age [years] assessed at baseline) difference to the median AGE (61 years)
Serum Creatinine (SCR1) on CL [%]	-2.69	18.2	n.a.	n.a.	percent de-/increase in CL per 0.1 unit SCR1 (= serum creatinine [mg/dL] as measured over the course of the study) difference to the median SCR1 (0.94 mg/dL)
V [L]	54.4	3.8	28.8	11.4	apparent volume of distribution
Lean body mass (LBM) on V [%]	0.818	17.8	n.a.	n.a.	percent de-/increase in V per unit LBM (= lean body mass [kg] assessed at baseline) difference to the median LBM (56 kg)
Age (AGE) on V [%]	-0.486	20.8	n.a.	n.a.	percent de-/increase in V per unit AGE (= age [years] assessed at baseline) difference to the median AGE (61 years)
SIGMA [%]	40.7	3.2	n.a.	n.a.	proportional residual error

n.a. : not available
a : relative standard error, expressed as percentage of the estimate
b : coefficient of variation, calculated as the square root of the variance (which is approximately equivalent to CV%)
引用元：5.3.3.5.1 PH-34581/Table 2-1

構築した PK モデルを使用して、2 試験の患者集団におけるリバーロキサバンの C_{max}、C_{trough} 及び AUC を推定した。リバーロキサバンの PK パラメータと投与量との関係を図 2.7.2.3-1 に示す。リバーロキサバンの AUC は、1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与にかかわらず用量の増加に伴って増加した（A）。同じ 1 日用量で比較した場合、1 日 1 回投与は 1 日 2 回投与より C_{max} が高く（～20%）、C_{trough} が低かった（～60%）が、これらのパラメータの 90%信頼区間はおおむね重複していた（B 及び C）。

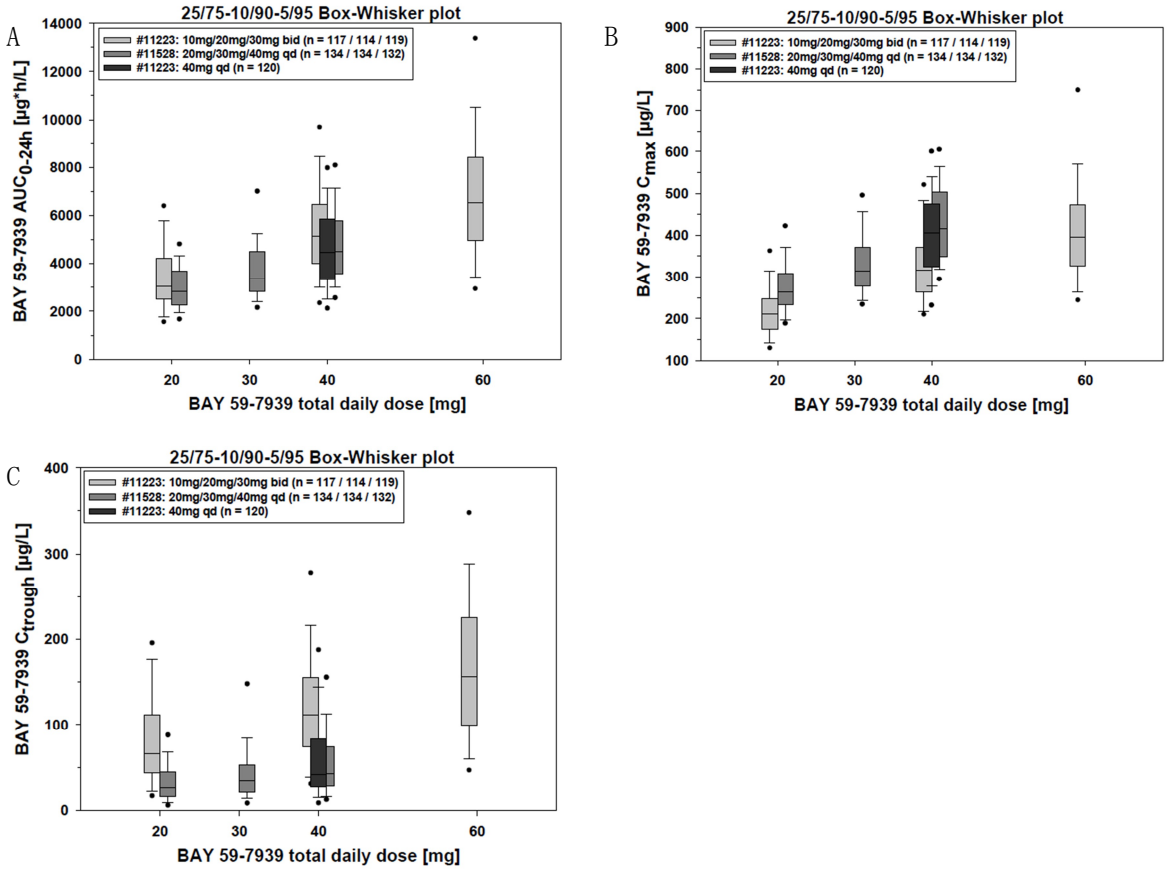


図 2.7.2.3-1　リバーロキサバンを 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回反復投与したときの A) AUC(0-24)、B) C_{max} 及び C) C_{trough}（横線は中央値及び 10/25/75/90 パーセンタイル、黒丸は 5/95 パーセンタイル）

引用元：5.3.3.5.1 PH-34581/Figure 12-23、Figure 12-24、Figure 12-25

リバーロキサバンの PK パラメータに影響を及ぼす被験者背景因子は、CL に対しては年齢及び腎機能（SCRE：血清中クレアチニン濃度）、V に対しては年齢、体重及び間接的ではあるが性別であった（表 2.7.2.3-2）。しかしながら、これらの被験者背景因子によるリバーロキサバンの CL 及び V の変動は中等度であり、2 試験の被験者の個体間変動の範囲内であった。年齢と CL 及び V には負の相関がみられ、体重と V 及び CL_{CR} と CL には正の相関がみられた（図 2.7.2.3-2）。

V に対する性別の影響は、体重の差によるものであり、女性被験者の平均体重が男性被験者より低いことから V も小さいと考えられた。V に対する年齢の影響もまた性別や体重と関連していると考えられた。この解析に組み入れられた患者集団の男女構成比は、年齢によって異なっており、高齢者集団では女性の割合が大きかった。そのため、高齢者集団の平均体重は、患者集団全体の平均体重より低くなり、その結果、更に高齢者集団の V が小さくなると考えられた。

表 2.7.2.3-2 DVT 治療のために 1 日総投与量 10～60mg を服用した患者のリバーロキサバンの CL 及び V に影響を与える背景因子（解析 12143）

Demographic factor	Effect	Example
	CL	
Age	Decrease of 0.7% per year older than the median age of 61 years (and vice versa)	Approximately 35% higher exposure in a 90-year-old patient (when combined with effect on V)
Renal function (serum creatinine)	Decrease of 2.7% per 0.1 mg/dL increase above the median serum creatinine concentration of 0.9 mg/dL (and vice versa)	Approximately 40% higher exposure for a moderately/severely renally impaired patient with 2.4 mg/dL serum creatinine (approximate creatinine clearance of 30 mL/min)
	V	
Age	Decrease of 0.5% per year older than the median age of 61 years (and vice versa)	Approximately 35% higher exposure in a 90-year-old patient (when combined with effect on CL)
Body weight[a]	Decrease of 0.8% per 1 kg below the median lean body mass of 56 kg (and vice versa)	Approximately 15% higher exposure for a patient with lean body mass of 40 kg (weighing about 45 kg)
Gender[b]	Decrease of 19.1% for female patients	Approximately 19% higher exposure for female patients

CL = apparent clearance; V = apparent volume of distribution
a : Body weight was expressed as lean body mass in the final model
b : Gender effect was not implemented in the final model
引用元：5.3.3.5.1 PH-34581/Table 12-6

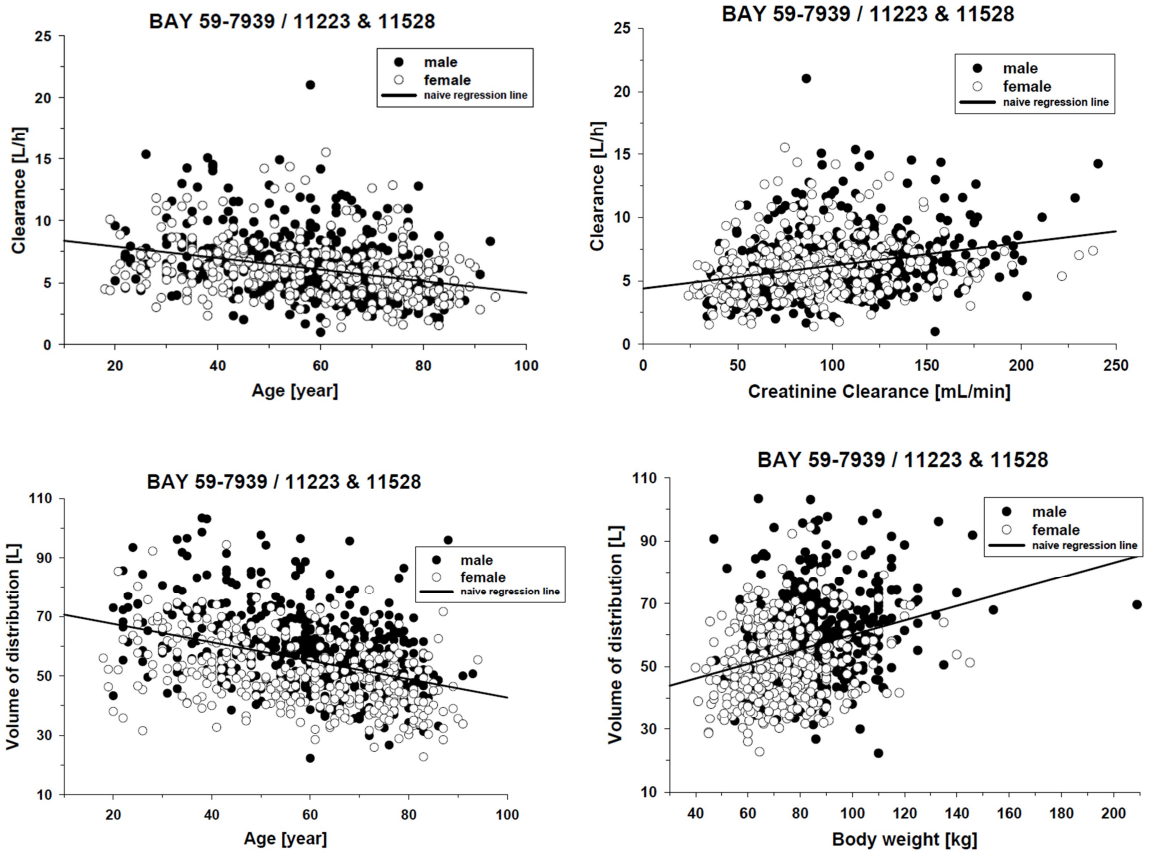


図 2.7.2.3-2　背景因子とリバーロキサバンの CL 及び V との相関：（上段左）CL と年齢、（上段右）CL と CL_{CR}、（下段左）V と年齢、（下段右）V と体重

引用元：5.3.3.5.1 PH-34581/Figure 12-5、Figure 12-6、Figure 12-7、Figure 12-8

1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与の場合、年齢及び腎機能はリバーロキサバンの曝露量に中等度の影響を及ぼし、体重の影響は小さいことがシミュレーションにより示された。このシミュレーションの結果によれば、C_{max} は、年齢が 90 歳で重度の腎障害（CL_{CR}≦30mL/min）を伴う患者においても、母集団値の 90%信頼区間内であった（図 2.7.2.3-3）。

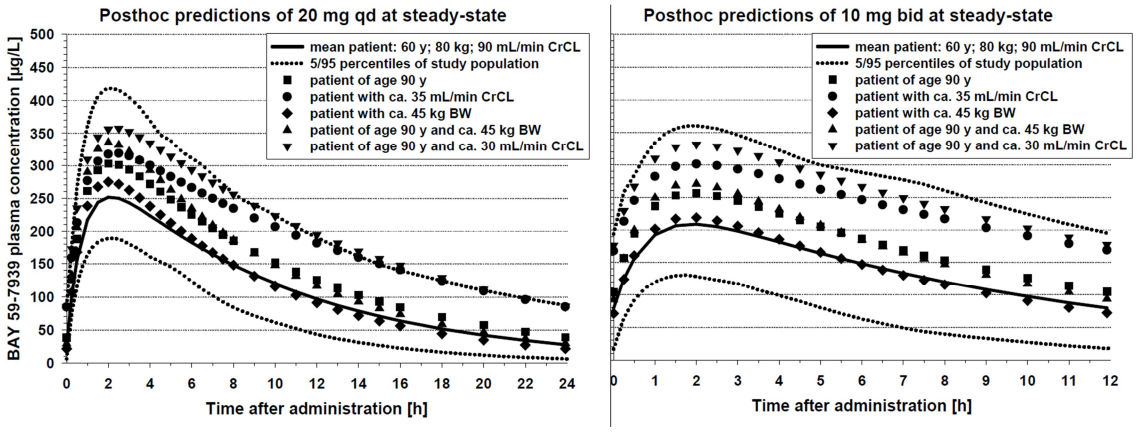


図 2.7.2.3-3　平均的患者及び年齢、腎機能及び体重が大きく変動した典型的患者における血漿中リバーロキサバン濃度のシミュレーション〔左図：リバーロキサバン 20mg を 1 日 1 回投与（試験 11528）、右図：リバーロキサバン 10mg を 1 日 2 回投与（試験 11223）、平均的患者の背景：体重 80kg、年齢 60 歳、CL_{CR} 90mL/min、実線は平均的患者、点線は 5/95 パーセンタイル〕

引用元：5.3.3.5.1 PH-34581/Figure 12-9

シミュレーションの結果、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、20mg を 1 日 1 回投与に移行したときの C_{max} には大きな変動がなかった（図 2.7.2.3-4）。これらの国外第Ⅱ相試験の有効性及び安全性の結果に基づいて、深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制に関するリバーロキサバンの国外第Ⅲ相試験では、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与した後に、20mg を 1 日 1 回長期投与する用法・用量を選択した。

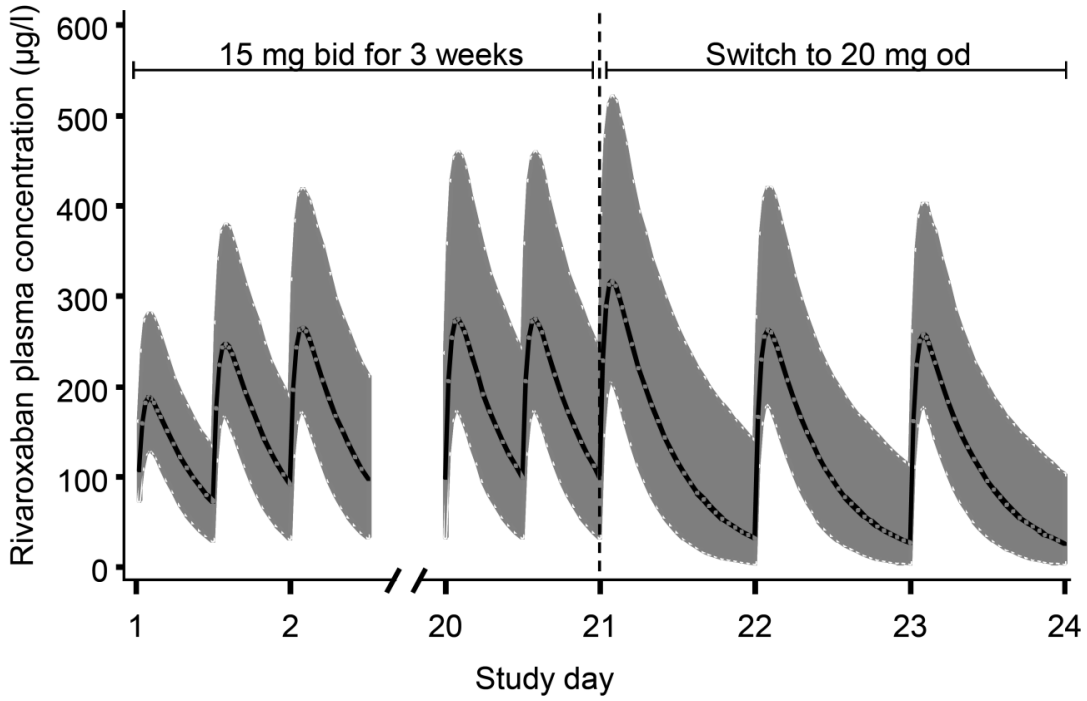


図 2.7.2.3-4　DVT/PE を発症した患者に 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、20mg を 1 日 1 回投与に移行したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移のシミュレーション（中央値、90%信頼区間、n=870）

引用元：5.3.3.5.1 PH-34581/Figure 12-31

＜リバーロキサバンの PK に及ぼす併用薬の影響＞

リバーロキサバンの吸収は、消化管内移行速度を速める薬剤（緩下剤、メトクロプラミドなど）を併用することでわずかに増加し、オピオイド系薬剤と併用したときにわずかに減少した。これらの影響は、いずれも吸収速度を最高で 15%変化させた程度で、リバーロキサバンの曝露量全体には有意な影響を及ぼさなかった。利尿薬、非ステロイド系解熱鎮痛消炎薬（NSAIDs）及びアスピリン（ASA）はリバーロキサバンの PK に影響を及ぼさなかった。

強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬（カルバマゼピン、フェノバルビトン又はフェニトイン）を長期併用投与した患者（n=27）では、用法・用量に関係なくリバーロキサバンの曝露量が最高で 50%の減少を示した。これは、リバーロキサバンとリファンピシンの併用投与を検討した第 I 相試験（初回承認時 CTD 2.7.2.2.4.2.11 参照）の結果と一致した。

＜PK/PD モデリングの結果＞

血漿中リバーロキサバン濃度が 700μg/L までは、PT との相関はほぼ直線的であったが、血漿中リバーロキサバン濃度がより高くなると相関の傾きが緩やかになった（図 2.7.2.3-5）。評価した血漿中リバーロキサバン濃度範囲では、血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係はベースラインを含む指数関数付の線形モデルで表すことができた。また、個体内変動には比例誤差モデルを用いた。

構築した PK/PD モデルから、投与量定常状態のトラフにおける PT は 12.5 秒と推定され、PT と血漿中リバーロキサバン濃度の相関の傾きは 3.3 秒/100μg/L で、残差変動は小さいことが示された（10.3%）。CL_{CR} の傾きに対する影響は最大で 23%と小さく、CL_{CR} の PT のベースラインに対する影響は、CL_{CR} が中央値である 88.2mL/min から 1mL/min 増加するごとに PT のベースラインは 0.46%低下した。NSAIDs/ASA などの併用薬は、血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係に有意な影響を及ぼさなかった。

PT を指標とした最終モデルによる母集団 PK/PD 解析結果を表 2.7.2.3-3 に示す。

表 2.7.2.3-3　PT を指標とした最終モデルによる母集団 PK/PD 解析の結果

Parameter	mean estimate	RSE [%][a]	Variability CV[%][b]	RSE [%][a]	Description
Baseline [s]	13.6 (pre,#11223, #11528 Day 1, #11528)	0.5	9.7	21.7	baseline value
	13.1 (Day 1, #11223)	0.9			
	12.5 (steady state)	0.7			
Slope [s*μg/L^{-1}]	0.0333	2.5	n.a	n.a	linear increase of PT for one unit increase in concentration [μg/L]
	0.0361 (Day 1, #11528)	2.8			
Slope, describing decline of exponent on Cp	0.0000961	7.0	4.3	13.2	Exponent on Cp starts at 1 and declines linearily with increasing Cp (at Cp=1000 Exponent=0.9), accounts for flattening of linear relationship observed for high PT/Cp values
Creatinine Clearance (changing over time) on Exponent [%]	0.459	24.4	n.a.	n.a.	percent increase in exponent per unit Creatinine Clearance [mL/min] (changing over time) difference to the median (88.2 mL/min)
Creatinine Clearance at baseline on PT baseline [%]	-0.0393	23.2	n.a.	n.a.	percent decrease in PT baseline per unit creatinine clearance [mL/min] difference to the median (88.7 mL/min)
SIGMA [%]	10.3	8.6	n.a.	n.a.	proportional residual error

a　relative standard error, expressed as percentage of the estimate
b　coefficient of variation, calculated as the square root of the variance (which is approximately equivalent to CV%)
n.a. not available

引用元：5.3.3.5.1 PH-34581/Table 2-2

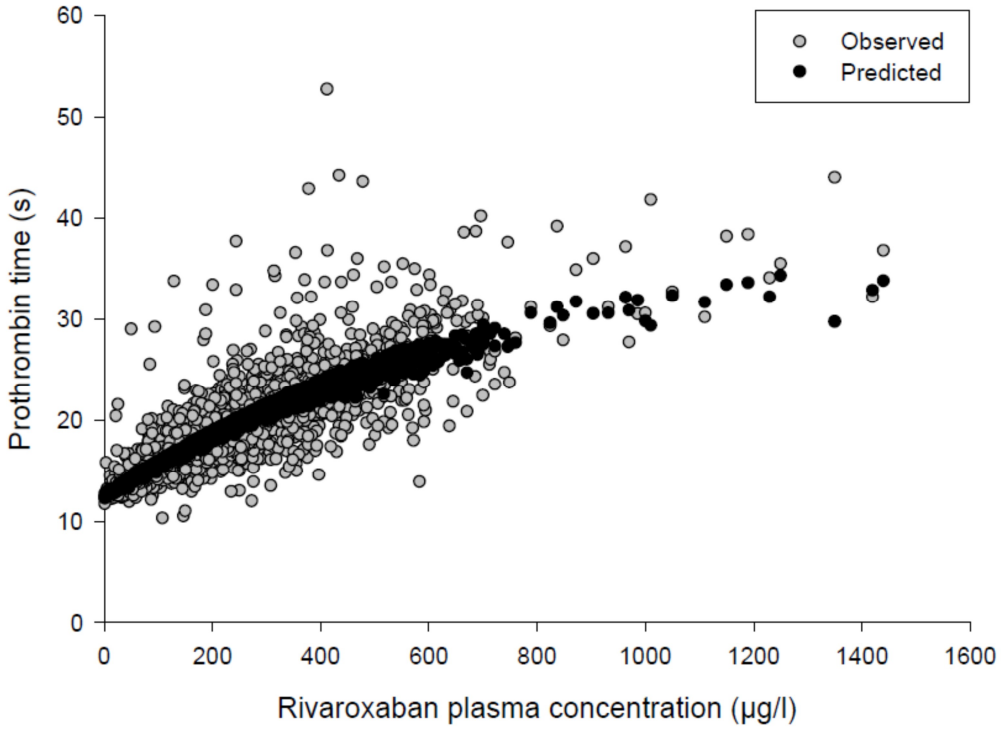


図 2.7.2.3-5　投与量定常状態（投与 21 日目）における PT と血漿中リバーロキサバン濃度の相関：実測値と推定値

引用元：5.3.3.5.1 PH-34581/Figure 12-20

＜結論＞

リバーロキサバンを 1 日用量 20～60mg で投与したときの PK 及び PD は予測可能であり、DVT 患者の背景因子による影響も明らかとなった。リバーロキサバンの PK の個体間変動は 29%～40%で 3 ヵ月の試験期間中一定であった。リバーロキサバンの CL に影響する背景因子は年齢及び腎機能であり、年齢の増加及び腎機能の低下に伴い CL が低下した。V に影響する背景因子は年齢、体重及び性別であったが、その影響はわずかであった。

リバーロキサバンの 1 日用量を同じにして、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与とでリバーロキサバンの PK を比較した場合、1 日 1 回投与の方が C_{max} が高く C_{trough} が低いと推定されたが、これらの PK パラメータの 90%信頼区間はおおむね重複していた。この結果から、リバーロキサバン 1 日 1 回投与による C_{max} 時での出血リスク又は C_{trough} 時での血栓生成リスクが 1 日 2 回投与投与に比べて大きくならないことが示唆された。

利尿薬、NSAIDs 及び ASA などの長期併用療法を受けている患者集団において、併用薬はリバーロキサバンの PK に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、これらの薬剤とリバーロキサバンの併用は可能と考えられる。

血漿中リバーロキサバン濃度と PT の相関は、リバーロキサバンの曝露量に依存しており、リバーロキサバン濃度が 700 μg/L までほぼ線形の相関を示すと考えられた。

検討した国外第Ⅱ相試験の安全性及び有効性の結果から、リバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、20mg を 1 日 1 回長期投与する用法・用量が DVT/PE 患者への治療に適していると考えられ、国外第Ⅲ相試験での検討用法・用量として設定された。

2.7.2.3.1.2 日本人 VTE 患者における曝露量の推定

国内第Ⅲ相臨床を実施するにあたり、国外第Ⅱ相試験の成績より得られた母集団薬物動態モデルを用い日本人 PE 患者及び DVT 患者の曝露量を推定した。

初期治療期（投与開始後 3 週間）のシミュレーション結果

国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）から得られた成績より解析した母集団 PK モデルを基に、日本人 PE 患者及び DVT 患者を対象とした類薬フォンダパリヌクスの国内試験における被験者背景データ[1)]を用い、白人患者に対してリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与した場合と日本人患者に対してリバーロキサバン 15mg 1 日 2 回、10mg 1 日 2 回投与した場合のリバーロキサバンの推定曝露量を比較した。その結果、白人患者における 15mg 1 日 2 回投与に比べ、日本人患者における曝露量は 10mg 1 日 2 回ではやや低く、15mg 1 日 2 回ではやや高くなるものと推測された（5.3.5.1.20 PH-37602/Figure 7-2）。

維持期（投与開始 3 週間後以降）のシミュレーション結果

国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）から得られた成績より解析した母集団 PK モデルを基に、フォンダパリヌクスの PE 患者及び DVT 患者を対象とした国内試験における被験者背景データ [1)]を用い、白人患者に対してリバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与した場合と日本人患者に対してリバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与した場合のリバーロキサバンの推定曝露量を比較したところ、曝露量は日本人と白人でほぼ同程度であった（5.3.5.1.20 PH-37602/Figure 7-3）。

2.7.2.3.1.3 国内第Ⅲ相試験における PK/PD 解析〔解析 17308（5.3.5.3.11 R-9314）〕

本試験では、国内第Ⅲ相試験 2 試験〔試験 14568（J-EINSTEIN-DVT）及び試験 15960（J-EINSTEIN-PE）〕から得られた血漿中リバーロキサバン濃度データを統合し、解析 12143 で得られた非日本人 DVT 患者の最終 PK モデル（表 2.7.2.3-1）を利用することで、日本人 VTE 患者に対してリバーロキサバンを投与したときの PK 及び PD を評価した。

1）解析対象データ

解析の対象にした被験者数、検体数及び被験者背景をそれぞれ表 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-5 に示す。試験 14568 及び試験 15960 では、すべての被験者を対象に、スクリーニング時における PD 検討用検体（PT 及び D-ダイマー）を採取した。また、リバーロキサバン投与群の被験者を対象に、3 週間の初期治療期終了後（投与開始後 22 日目）のリバーロキサバン服用前（トラフ）及び投与 2～4 時間後（ピーク）に PK 及び PD 検討用検体を採取した。

解析に用いたデータは、被験者 72 例で PK データ 144 点、PT データ 215 点、D-ダイマー濃度データ 216 点であった。投与群ごとの被験者数はリバーロキサバン 10mg/15mg 群（試験 14568 で 10mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、15mg を 1 日 1 回投与）が 21 例、リバーロキサバン 15mg/15mg 群（試験 14568 で 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、15mg を 1 日 1 回投与）が 23 例、リバーロキサバン 15mg/15mg 群（試験 15960 で 15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、15mg を 1 日 1 回投与）が 28 例であった。

表 2.7.2.3-4 試験 14568 及び 15960 において解析対象にした被験者数及び検体数

		PK		PD		
Study	**Dose (treatment group)**	**number of subjects**	**number of samples**	**PD number of subjects**	**PT number of samples**	**D-dimer number of samples**
14568	10 mg bid/ 15 mg od	21	42	21	62[a]	63
14568	15 mg bid/ 15 mg od	23	46	23	69	69
15960	15 mg bid/ 15 mg od	28	56	28	84	84
	total	72	144	72	215	216

a: Screening value missing for one subject
引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Table 5.3:1

表 2.7.2.3-5 試験 14568 及び 15960 において解析に使用した被験者背景の要約〔中央値（範囲）〕

Demographics	Study		
	14568 (N=44)	15960 (N=28)	14568+15960 (N=72)
Age [years]	71 (41-92)	70.5 (41-80)	71 (41-92)
Body weight [kg]	62 (37.6-94.8)	60.6 (37.9-97)	62 (37.6-97)
Serum creatinine [mg/dL][a]	0.76 (0.31-1.26)	0.69 (0.48-1.52)	0.70 (0.31-1.52)
CL_{CR} [mL/min] [a,b]	77.8 (33.4-169.3)	72.8 (45.2-179.0)	73.9 (33.4-179.0)

a: Values obtained at the time of screening with enzyme method were used.
b: Calculated creatinine clearance (CL_{CR})
Male: CL_{CR} = (140 − AGE) × (body weight) / [72 × (serum creatinine)]
Female: CL_{CR} = 0.85 × CL_{CR} (male)
引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Table 10.1:7

2) 薬物動態

本解析における解析対象薬物濃度データと最終投与後時間の関係を投与群ごとに示す（図 2.7.2.3-6）。

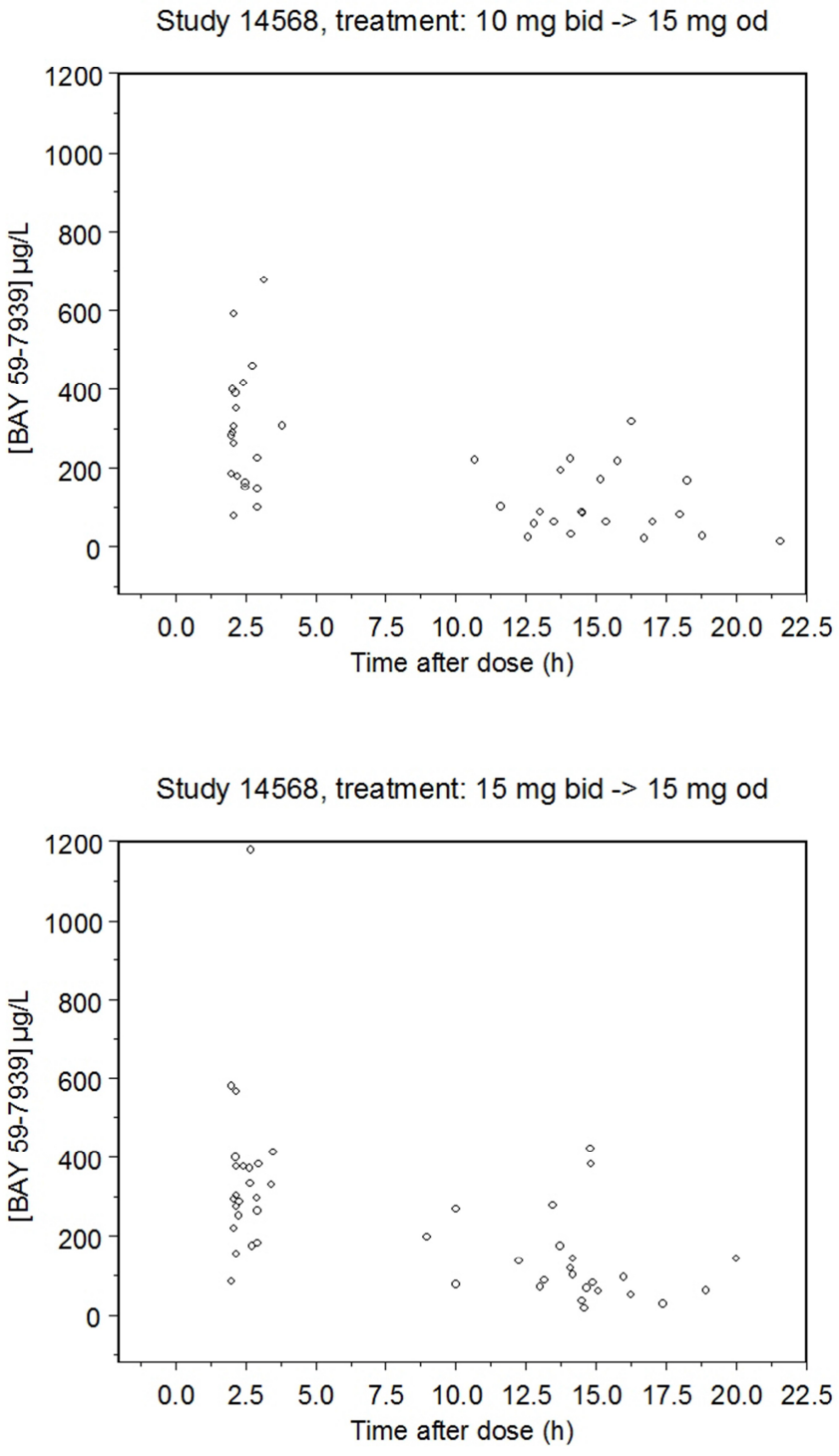


図 2.7.2.3-6　試験 14568 で得られた最終投与後時間（h）－血漿中リバーロキサバン濃度（μg/L）データ（上段：リバーロキサバン 10mg/15mg 群、下段：リバーロキサバン 15mg/15mg 群）

引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Figure 5.3:1

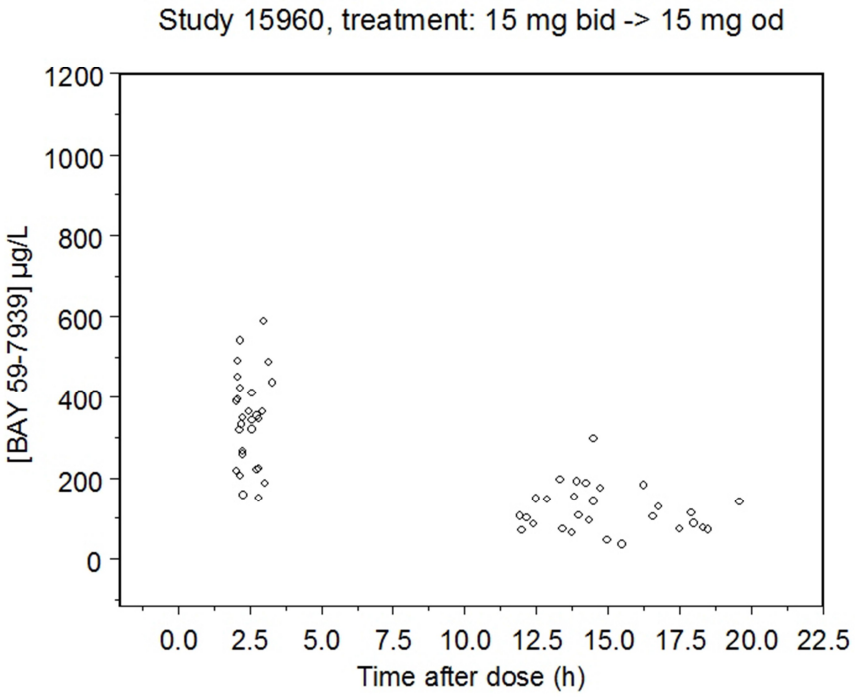


図 2.7.2.3-7　試験 15960 で得られた最終投与後時間（h）－血漿中リバーロキサバン濃度（μg/L）データ（リバーロキサバン 15mg/15mg 群）

引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Figure 5.3:1

本試験では、日本人 VTE 患者における PK パラメータの推定の際には、解析 12143 で得られた PK モデル（表 2.7.2.3-1）を基に、日本人用に個体間変動及び個体内変動を修正した PK モデルを使用した。試験 14568 及び試験 15960 から得られた血漿中リバーロキサバン濃度データを統合し、解析 12143 で得られた PK モデルに当てはめることにより個体内変動及び個体間変動を評価した。国内第Ⅲ相試験から得られたデータは少数点採血からのデータであり、V/F の個体間変動の shrinkage（69%）は大きかったため、V/F の個体間変動は 0 とした。また、個体内変動は 0.094 と推定され、解析 12143 で得られた非日本人モデルにおける個体内変動 0.166 よりも小さい値であった。この日本人用に個体間変動及び個体内変動を修正した PK モデルと試験 14568 及び試験 15960 から得られた血漿中リバーロキサバン濃度データから個々の患者の PK パラメータ及び定常状態時の曝露量を事後推定（*post-hoc* 推定）した。

得られた日本人 VTE 患者の PK パラメータ及び定常状態時の推定曝露量を表 2.7.2.3-6 に示す。

DVT 患者（試験 14568）におけるリバーロキサバンの CL/F は 10mg/15mg 群では、4.9L/h（幾何 CV 43.0%、以下同様）、V/F は 50.1L（12.5%）、15mg/15mg 群では、5.1L/h（41.9%）、V/F は 46.2L（14.7%）であった。一方、PE 患者（試験 15960）におけるリバーロキサバンの CL/F は 5.1L/h（27.7%）、V/F は 47.5L（13.3%）であった。DVT 患者と PE 患者の患者間及び各投与群間の PK パラメータは同程度であった。両患者を統合（試験 14568+15960）したリバーロキサバンの CL/F は 5.0L/h（36.7%）、V/F は 47.8L（13.7%）であった。

両患者を統合した場合の 10mg 1 日 2 回投与時、15mg 1 日 2 回投与時及び 15mg 1 日 1 回投与時における定常状態での $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 4,100、5,880 及び 2,980 μg·h/L であり、$C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 244、362 及び 277 μg/L であった。

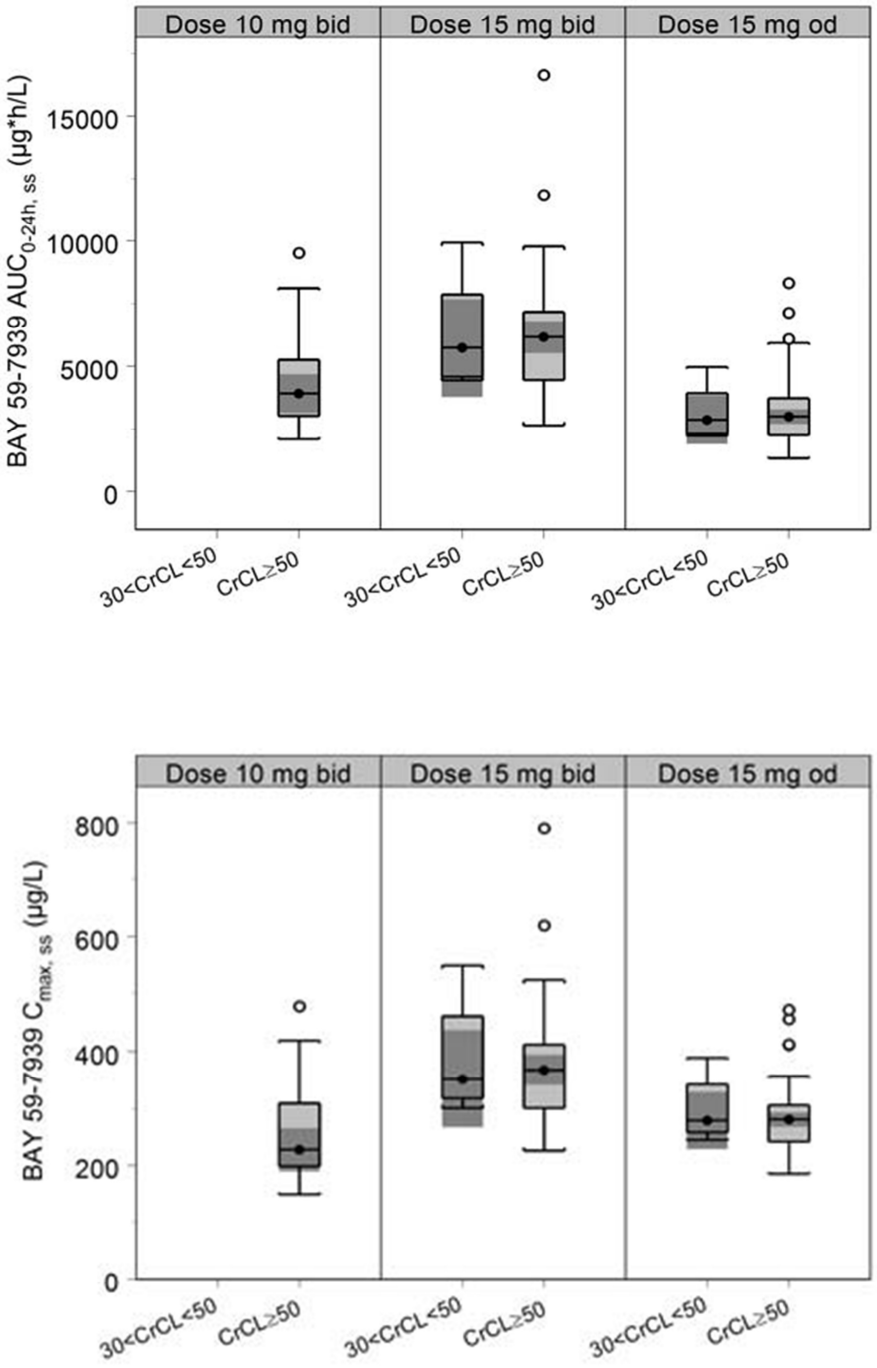
表 2.7.2.3-6 国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）の母集団 PK 解析により得られた PK パラメータ及び推定曝露量

PK parameter	Study 14568	Study 14568	Study 15960	Study 14568+15960
Dose (treatment group)	10 mg bid/ 15 mg od	15 mg bid/ 15 mg od	15 mg bid/ 15 mg od	10 or 15mg bid/ 15mg od
N	21	23	28	72
CL/F (L/h)	4.9 / 43% (2.1-9.6)	5.1 / 41.9% (1.8-11.4)	5.1 / 27.7% (3.1-8.9)	5.0 / 36.7% (1.8-11.4)
V/F (L)	50.1 / 12.5% (38.8-63.6)	46.2 / 14.7% (36.6-61.2)	47.5 / 13.3% (39.4-62.6)	47.8 / 13.7% (36.6-63.6)
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (μg·h/L) (10mg BID)	4100 / 43% (2080-9510)	NA	NA	4100 / 43% (2080-9510) [a]
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (μg·h/L) (15mg BID)	NA	5880 / 41.9% (2640-16600)	5870 / 27.9% (3380-9770)	5880 / 34.4% (2640-16600) [b]
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (μg·h/L) (15mg OD)	3080 / 43% (1560-7140)	2940 / 41.9% (1320-8320)	2930 / 27.9% (1690-4880)	2980 / 36.8% (1320-8320)
$C_{max,ss}$ (μg/L) (10mg BID)	244 / 31.8% (149-477)	NA	NA	244 / 31.8% (149-477) [a]
$C_{max,ss}$ (μg/L) (15mg BID)	NA	367 / 29.4% (225-790)	358 / 20.9% (230-523)	362 / 24.8% (225-790) [b]
$C_{max,ss}$ (μg/L) (15mg OD)	274 / 23.1% (185-455)	283 / 21.1% (189-471)	274 / 16.4% (192-357)	277 / 19.8% (185-471)

NA: not available
geometric mean/geometric CV% (minimum-maximum)
a:N=21
b:N=51
引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Table 10.1:10 編集

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）における日本人 VTE 患者の事後推定曝露量を中等度腎障害患者（CL_{CR} 30～49mL/min：図表では 30＜CrCL＜50 と表示）と軽度腎障害又は正常腎機能患者（CL_{CR} 50mL/min 以上：図表では CrCL≥50 と表示）で層別化して、リバーロキサバン投与後の曝露量に対する腎機能の影響を評価した。本母集団 PK 評価対象集団の 10mg/15mg 投与群には、CL_{CR} 30～49mL/min の被験者は組み入れられなかったため、10mg/15mg 投与群における中等度腎障害患者の曝露量比較は実施できなかった。CL_{CR} が 50mL/min 以上の患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態時の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値が、5,850 μg·h/L 及び 359 μg/L であり、CL_{CR} 30～49mL/min の患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回投与した場合には、それぞれ 6,030 μg·h/L 及び 379 μg/L であった。また、CL_{CR} が 50mL/min 以上の患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態時の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値が、2,970 μg·h/L 及び 275 μg/L であり、CL_{CR} 30～49mL/min の患者にリバーロキサバン 15mg を 1 日 1 回投与した場合には、それぞれ 3,010 μg·h/L 及び 297 μg/L であった（表

2.7.2.3-7）。図 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-7 に示すように、CL_{CR} 30～49mL/min の日本人 VTE 患者と CL_{CR} 50mL/min 以上の日本人 VTE 患者にリバーロキサバンを投与したときの曝露量を投与量ごとに比較したところ、CL_{CR} 30～49mL/min 群は被験者数が少なかったものの、曝露量は CL_{CR} 50mL/min 以上群と同程度であった。



CrCL=CL_{CR}

図 2.7.2.3-8 CL_{CR}で層別化した日本人 VTE 患者にリバーロキサバンを投与したときの曝露量の比較（投与量ごと）

引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Figure 7.4:12

表 2.7.2.3-7 CL_{CR} で層別化した日本人 VTE 患者にリバーロキサバンを投与したときの定常状態時の曝露量の比較（投与量ごと）

	$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (μg·h/L)	
	30<CrCL<50	CrCL≥50
10mg BID	NA (N=0)	4100 / 43% (2080-9510) (N=21)
15 mg BID	6030 / 30.7% (4430-9920) (N=7)	5850 / 35.3% (2640-16600) (N=44)
15 mg OD	3010 / 30.7% (2220-4960) (N=7)	2970 / 37.6% (1320-8320) (N=65)
	$C_{max,ss}$ (μg/L)	
	30<CrCL<50	CrCL≥50
10mg BID	NA (N=0)	244 / 31.8% (149-477) (N=21)
15 mg BID	379 / 22.6% (300-550) (N=7)	359 / 25.3% (225-790) (N=44)
15 mg OD	297 / 16.9% (244-389) (N=7)	275 / 20.1% (185-471) (N=65)

NA: not available
geometric mean/geometric CV% (minimum-maximum) (N)
引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Table 10.1:11 編集

3) 薬力学

血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係を試験別及び投与レジメン別に分けて図 2.7.2.3-9 に示す。

これまでに得られた知見と同様に、血漿中リバーロキサバン濃度の増加に伴い、PT の増加が認められた。

血漿中リバーロキサバン濃度と D-ダイマー濃度には明確な関連性は認められなかった。

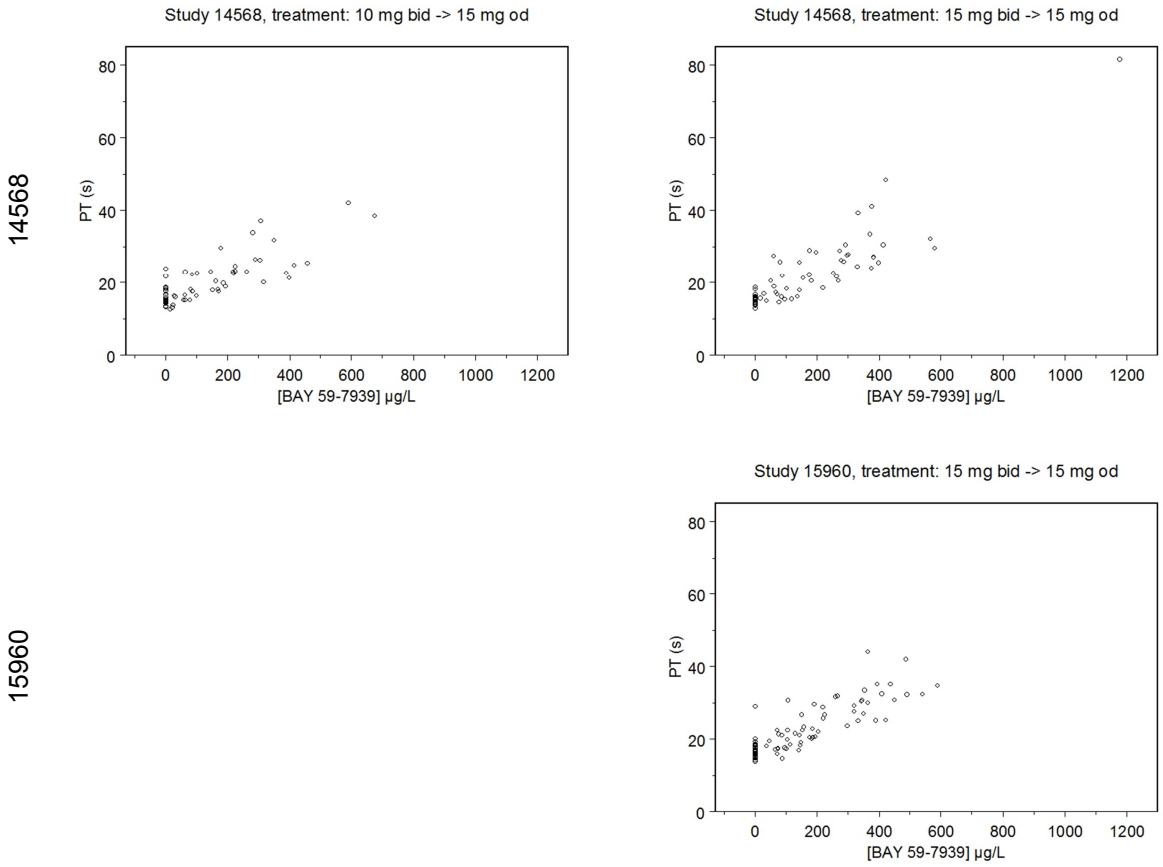


図 2.7.2.3-9　試験 14568 及び試験 15960 における血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係（試験及び投与群ごとに記載、上段：試験 14568、下段：試験 15960）

引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Figure 7.5:15

＜結論＞

日本人用に個体間変動及び個体内変動を修正した PK モデルと試験 14568 及び試験 15960 から得られた血漿中リバーロキサバン濃度データから個々の患者の PK パラメータ及び定常状態時の曝露量を事後推定（*post-hoc* 推定）した。DVT 患者と PE 患者において、患者間及び投与群間の PK パラメータは同程度であった。両患者を統合した場合の 10mg 1 日 2 回投与時、15mg 1 日 2 回投与時及び 15mg 1 日 1 回投与時における定常状態での $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 4,100、5,880 及び 2,980 μg·h/L であり、$C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 244、362 及び 277 μg/L であった。

日本人 VTE 患者にリバーロキサバンを投与したときの曝露量を投与量ごとに比較したところ、CL_{CR} 30～49mL/min 群群は被験者数が少なかったものの、その曝露量は CL_{CR} 50mL/min 以上群群と同程度であった。

血漿中リバーロキサバン濃度の増加に伴い、PT の増加が認められた。一方、血漿中リバーロキサバン濃度と D-ダイマー濃度には明確な関連性は認められなかった。

2.7.2.3.2 DVT 患者における PD

2.7.2.3.2.1 DVT 患者集団と健康被験者との PD データの比較

DVT 患者における第Ｘa 因子活性及び PT に対するリバーロキサバンの影響を、表 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-9 に示す。第Ｘa 因子活性に対する阻害は、用量依存的に大きくなった（表 2.7.2.3-8）。PT は DVT 患者において用量依存的に延長した。DVT 患者での検討は、少数点採血による検討であったため、正確なピーク値を捉えられなかったことによる変動が大きくなり、ピーク時の効果を頻回採血により検討した成績（初回承認時 CTD 2.7.2.2.2.4 参照）と比較することはできなかった（表 2.7.2.3-9）。

表 2.7.2.3-8 DVT 患者における第Ｘa 因子阻害のベースラインからの変化率（平均値／SD）

Dosing regimen	10mg bid	20mg bid	40mg OD	30mg bid
Phase 2 patient data from study #11223 ("sparse sampling")				
Inhibition of Factor Xa activity [% change from baseline]	n=78	n=84	n=96	n=90
Peak day 21 / baseline	36.9 / 14.3	45.9 / 15.3	52.6 / 14.1	53.1 / 14.5
Inhibition of Factor Xa activity [% change from baseline]	n=79	n=84	n=98	n=88
Trough day21 / baseline	20.0 / 19.5	26.0 / 16.4	18.3 / 15.1	33.5 / 16
Phase 1 healthy subject data from study #10847 ("full profiles")				
Inhibition of Factor Xa activity [% change from baseline]	n=7	n=7	-	n=7-8
Peak day 1[a] /baseline day 1	33.2 / 5.2	55.1 / 7.4	-	68.1 / 5.5
Trough day 1 (12h) / baseline day 1	7.4 / 7.3	9.1 / 7.9	-	17.9 / 7.8
Peak day 5[b] / baseline day 1	40.5 / 8.0	51.5 / 10.4	-	71.6 / 3.6
Trough day 5[b] (12h) / baseline day 1	6.5 / 9.8	7.4 / 11.1	-	25.2 / 8.8

a：after first dosing
b：corresponds to 07d00h in Study 10847 / PH-33185 （初回承認時 CTD 5.3.3.1.6）
引用元：5.3.5.1.44 MRR-00150/Table 14.2/12.1.1、初回承認時 CTD 5.3.3.1.6 PH-33185/Table 14.2/3.1

表 2.7.2.3-9 DVT 患者における PT 延長のベースラインからの変化率（平均値／SD）

Dosing regimen	10mg bid	20mg bid	40mg OD	30mg bid
Phase 2 patient data from study #11223 ("sparse sampling")				
Prolongation of PT [% change from baseline]	n=78	n=84	n=95	n=90
Peak day 21 / baseline	40.6 / 14.3	64.1 / 36.2	78.4 / 38.3	81.5 / 36.3
Prolongation of PT [% change from baseline]	n=79	n=84	n=97	n=87
Trough day21 / baseline	12.4 / 16.0	23.4 / 26.6	12.9 / 23.2	23.0 / 24
Phase 1 healthy subject data from study #10847 ("full profiles")				
Prolongation of PT [% change from baseline]	n=7	n=7	-	n=7-8
Peak day 1[a] /baseline day 1	38 / 9	98 / 32	-	137 / 27
Trough day 1 (12h) / baseline day 1	4 / 5	12 / 7	-	21 / 9
Peak day 5[b] / baseline day 1	55 / 7	108 / 39	-	165 / 25
Trough day 5[b] (12h) / baseline day 1	4 / 4	18 / 11	-	25 / 8

a：after first dosing
b：corresponds to 07d00h in Study 10847 / PH-33185（初回承認時 CTD 5.3.3.1.6）
引用元：5.3.5.1.44 MRR-00150/Table 14.2/12.1.1、初回承認時 CTD 5.3.3.1.6 PH-33185/Table 14.2/3.1

2.7.2.3.2.2 日本人 DVT 患者集団と非日本人 DVT 患者集団との PD データの比較

国内第Ⅲ相試験 2 試験〔試験 14568（J-EINSTEIN-DVT）及び試験 15960（J-EINSTEIN-PE）〕から得られた PT の結果と国外第Ⅱ相試験 2 試験（試験 11223 及び試験 11528）から得られた PT と血漿中リバーロキサバン濃度の関係を図 2.7.2.3-10 に示す。

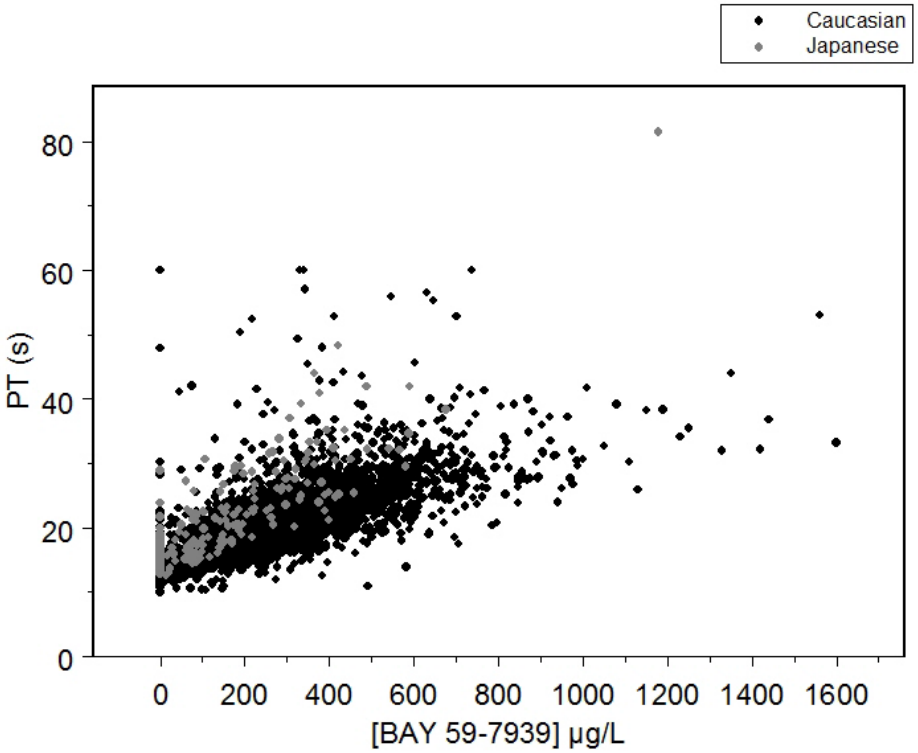


図 2.7.2.3-10　国内第Ⅲ相試験 2 試験及び国外第Ⅱ相試験 2 試験から得られた日本人及び非日本人におけるリバーロキサバン血漿中濃度と PT の比較

引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Figure 3

目視評価により、国内第Ⅲ相試験 2 試験（試験 14568 及び 15960）及び国外第Ⅱ相試験 2 試験（試験 11233 及び 11528）から得られた PT と血漿中リバーロキサバン濃度の関係に大きな差は認められなかった。この結果は NVAF（Non-valvular atrial fibrillaiton、非弁膜症性心房細動）患者を対象とした PT の比較の結果と同様であり、現在までの知見との一貫性が確認された。

2.7.2.3.2.3　DVT 患者及び PE 患者の PT 統合解析〔試験 11702-DVT+11702-PE（5.3.5.3.4 PH-36711）〕

EINSTEIN-DVT 試験（試験 11702-DVT）及び EINSTEIN-PE 試験（試験 11702-PE）のそれぞれの試験での解析（2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.2.3.2 参照）に加えて、両試験の統合解析も実施した。リバーロキサバン投与 2～4 時間後の PT の 5/95 パーセンタイル値は、リバーロキサバン 15mg の 1 日 2 回投与時に 17/32 秒、20mg の 1 日 1 回投与時に 15/30 秒であった。また、トラフ時（1 日 2 回投与 8～16 時間後、1 日 1 回投与 18～30 時間後）の 5/95 パーセンタイル値は、リバーロキサバン 15mg の 1 日 2 回投与時に 14/24 秒、20mg の 1 日 1 回投与時に 13/20 秒であった。

なお、最大効果時（投与 2～4 時間後）の PT の 5/95 パーセンタイル値は、リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与時及び 20mg 1 日 1 回投与時共に DVT 患者と PE 患者で類似していた（2.7.2.2.3.2 参照）。

2.7.2.3.3 DVT 患者における PK

国内外の VTE 患者を対象に実施された臨床試験成績を基に実施された母集団 PK/PD 解析については、2.7.2.3.1.1 及び 2.7.2.3.1.3 に記した。ここでは、それぞれのモデル解析の結果から導かれた解析間の比較について記した。

2.7.2.3.3.1 日本人 VTE 患者と非日本人 VTE 患者の PK の民族差比較

欧米において VTE 患者に対し、臨床用量として使用されている初期治療期:リバーロキサバン 15mg 1 日 2 回投与時及び維持期：リバーロキサバン 20mg 1 日 1 回投与時の非日本人における曝露量と国内第Ⅲ相試験で実施された用法・用量である初期治療期:リバーロキサバン 10mg 又は 15mg 1 日 2 回投与時及び維持期：リバーロキサバン 15mg 1 日 1 回投与時での日本人における曝露量を比較した。なお、非日本人 VTE 患者の PK の推定については、国外第Ⅲ相試験では薬物動態の評価は実施していないため、国外第Ⅱ相試験の結果に基づいた推定を実施した。

日本人 VTE 患者の PK については、まず急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び 11528）から得られた母集団 PK モデル解析結果を日本人データに適合するように個体間及び個体内変動を修正した日本人用モデルを構築した。次に、この日本人用モデルを用いて算出した国内第Ⅲ相試験の VTE 患者 72 例の PK パラメータ（k_a、CL、V、F）の事後推定値を利用し、各用法・用量における曝露量をシミュレーションした。一方、非日本人 VTE 患者の PK については、国外第Ⅱ相試験から得られた DVT 患者 870 例の PK パラメータの事後推定値を利用し、国外第Ⅱ相試験において白人を対象として得られた母集団 PK モデルを用いて、非日本人 VTE 患者での国外第Ⅲ相試験の推奨用法・用量（15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後 20mg を 1 日 1 回投与）における曝露量をシミュレーションした。日本人 VTE 患者及び非日本人 VTE 患者のシミュレーションに用いた国内第Ⅲ相試験及び国外第Ⅱ相試験の被験者背景並びに国外第Ⅲ相試験の被験者背景を表に示す（表 2.7.2.3-10）。国外第Ⅲ相試験では薬物動態の評価は行っていないものの、非日本人 VTE 患者のシミュレーションに用いた国外第Ⅱ相試験の被験者背景と国外第Ⅲ相試験での被験者背景は同様であり、国外第Ⅱ相試験の結果に基づいた非日本人 VTE 患者の曝露量の推定は可能であると考えられた。

日本人 VTE 患者に 10mg 1 日 2 回投与したときの定常状態時の $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 3,970 μg·h/L 及び 242 μg/L であり、15mg 1 日 2 回投与時ではそれぞれ 5,960 μg·h/L 及び 363 μg/L であった。一方、非日本人 VTE 患者における 15mg 1 日 2 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、4,560 μg·h/L 及び 279 μg/L であった。非日本人 VTE 患者における 15mg 1 日 2 回投与時と比較した場合、日本人 VTE 患者における 10mg 1 日 2 回投与時の曝露量の幾何平均値はやや低く、一方、15mg 1 日 2 回投与時の曝露量はやや高かった。しかしながら、日本人 VTE 患者における 10mg 及び 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量の範囲と非日本人 15mg 1 日 2 回投与時の曝露量の範囲は、おおむね重複していた(表 2.7.2.3-11）。

また、日本人 VTE 患者に 15mg 1 日 1 回投与したときの定常状態での $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 2,980 μg·h/L 及び 277 μg/L であった。一方、非日本人 VTE 患者に 20mg 1 日 1 回投与したときの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 2,780 μg·h/L 及び 260 μg/L であり、リバーロキサバンの曝露量は日本人と非日本人でおおむね同程度であった（表 2.7.2.3-12）。

本解析で得られた結果は、国内第Ⅲ相臨床試験の開始前に、日本人における推奨用法・用量を推定するために実施したシミュレーション結果とおおむね一致するものであった。

表 2.7.2.3-10 日本人 VTE 患者及び非日本人 VTE 患者のシミュレーションに用いた国内第Ⅲ相試験及び国外第Ⅱ相試験の被験者背景並びに国外第Ⅲ相試験の被験者背景

	VTE-T global phase II (N=870)	VTE-T global phase III (N=4150)	Japanese phase III (N=72)
Gender (% male)	56%	55.5%	51.4%
AGE at enrollment (yrs)	61 (18-94)	58 (18-97)	71 (41-92)
Normal body weight (kg)	80 (40-209)	80 (33-192.8) (N=4142)	62 (37.6-97)
SCRE (mg/dL)	0.9 (0.4-2.36)	0.9 (0.10-3.73) (N=4101)	0.70 (0.31-1.52)[a]
CL_{CR} (mL/min)	88.93 (24.01-240.57)	96.88 (16.6-1073.5) (N=4092)	73.9 (33.4-179.0)

a: SCRE obtained with enzyme method
引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Table 10.1:8

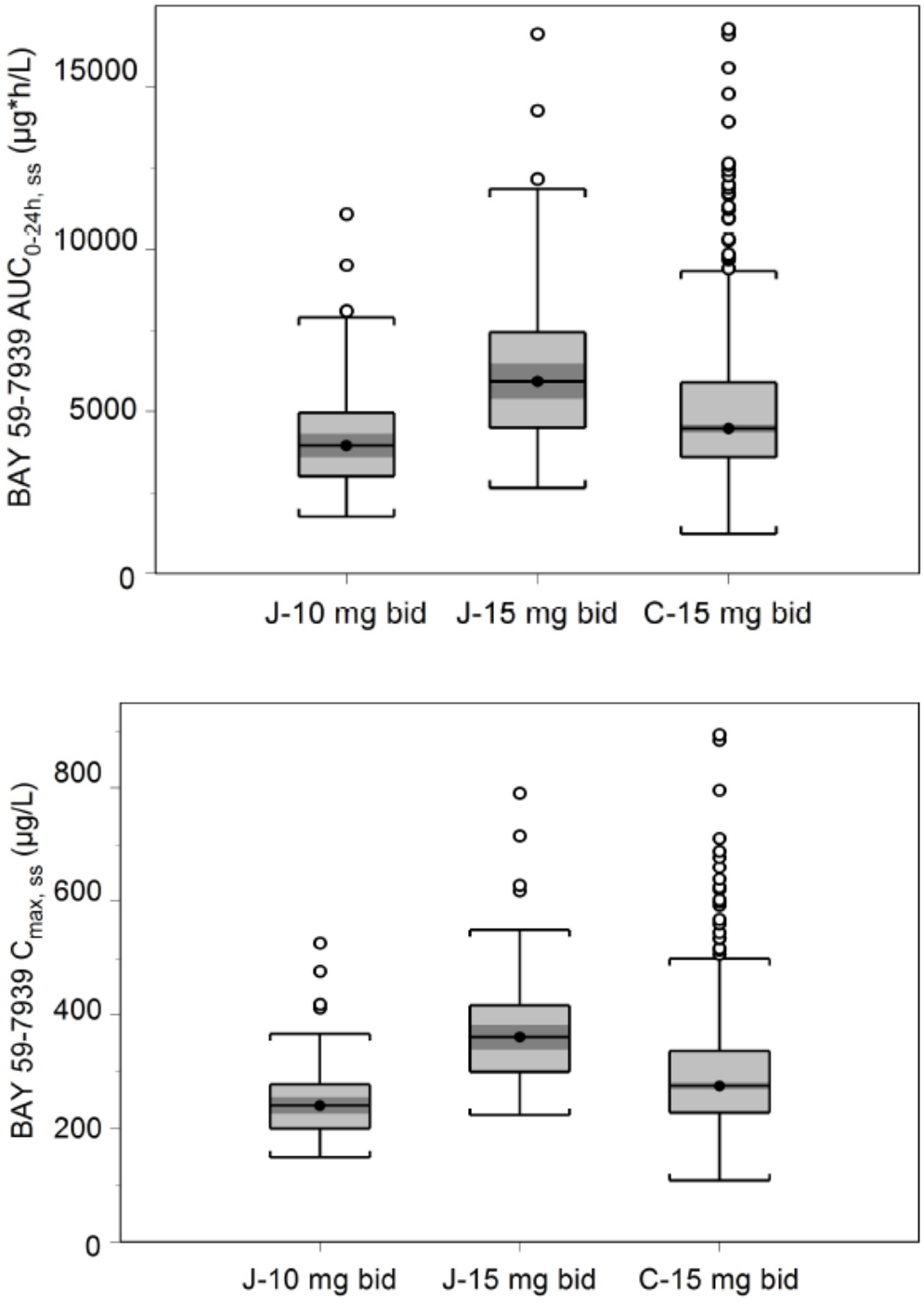


図 2.7.2.3-11 日本人 DVT/PE 患者にリバーロキサバン 10mg 及び 15mg、非日本人 DVT 患者に 15mg を 1 日 2 回投与した場合（初期治療期）の定常状態における推定曝露量の比較（上段：$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、下段：$C_{max,ss}$）

引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Figure 7.4:13

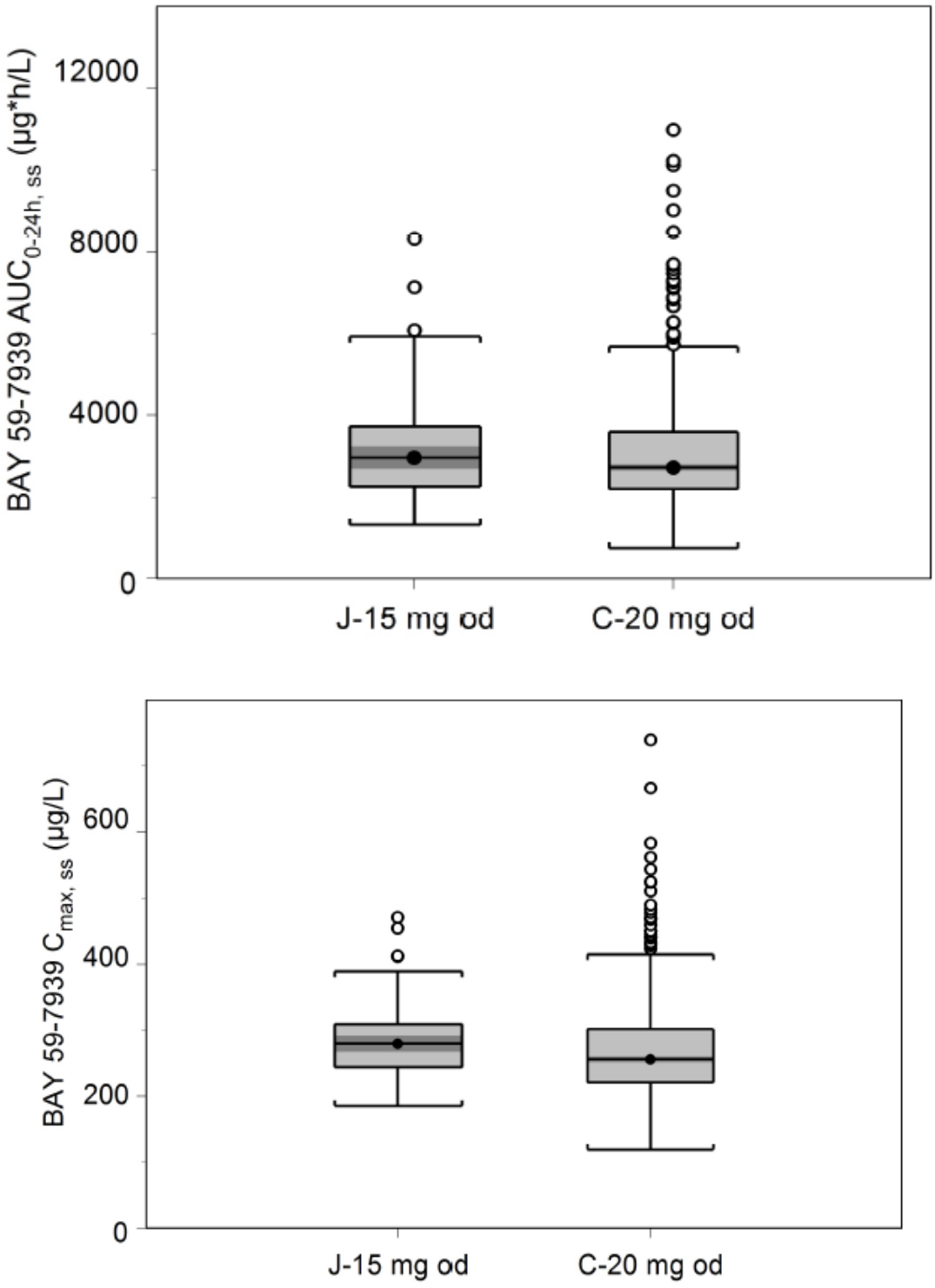


図 2.7.2.3-12　日本人 DVT/PE 患者にリバーロキサバン 15mg、非日本人 DVT 患者に 20mg を 1 日 1 回投与した場合（維持期）の定常状態における推定曝露量の比較
（上段：$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、下段：$C_{max,ss}$）

引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Figure 7.4:13

表 2.7.2.3-11 リバーロキサバン 1 日 2 回投与時の国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）における日本人 VTE 患者及び国外第Ⅱ相試験の PK モデルに基づいた非日本人 VTE 患者の初期治療期における定常状態時の推定曝露量〔幾何平均値（5%－95%点）〕

	Japanese		Non-Japanese
Dose	10mg	15mg	15mg
n	72	72	870
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (μg·h/L)	3970 (2240-7370)	5960 (3350-11060)	4560 (2400-8170)
$C_{max,ss}$ (μg/L)	242 (160-387)	363 (239-581)	279 (176-458)

Geometric mean (5%/95% percentiles)
引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Table 1

表 2.7.2.3-12 リバーロキサバン 1 日 1 回投与時の国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び 15960）における日本人 VTE 患者及び国外第Ⅱ相試験の PK モデルに基づいた非日本人 VTE 患者の維持期における定常状態時の推定曝露量〔幾何平均値（5%－95%点）〕

	Japanese	Non-Japanese
Dose	15mg	20mg
n	72	870
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (μg·h/L)	2980 (1680-5530)	2780 (1460-4980)
$C_{max,ss}$ (μg/L)	277 (209-399)	260 (179-395)

Geometric mean (5%/95% percentiles)
引用元：5.3.5.3.11 R-9314/Table 2

2.7.2.3.4 薬物相互作用

2.7.2.3.4.1 強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与時の DVT/PE 患者における母集団 PK/PD 解析〔解析 13812（5.3.3.5.2 PH-36679）〕

第Ⅱ相試験 13238（2.7.2.2.2.3 参照）において、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与中の DVT/PE 患者にリバーロキサバンを経口投与したときの血漿中濃度及び PD データを用い、母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施し、第Ⅱ相試験 11223 及び 11528 で得られた PK 成績（2.7.2.3.1.1 参照）と比較することにより、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬の併用投与がリバーロキサバンの曝露量に及ぼす影響を評価した。

＜方法＞

最初の 3 週間にリバーロキサバン 30mg を 1 日 2 回投与し、その後試験終了まで 20mg を 1 日 2 回投与した。試験期間は 3 ヵ月間であった。この用法・用量は、リファンピシンとの薬物相互作用試験成績、すなわちリファンピシン 600mg（1 日 1 回投与）と併用投与すると、リバーロキサ

バンの CL/F が約 2 倍になり、AUC が約 50％に低下した試験成績（初回承認時 CTD 2.7.2.2.4.2.11 参照）を参考に設定した。強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬（カルバマゼピン、フェノバルビトン、フェニトインなど）を長期投与された被験者では、リバーロキサバンの曝露量（AUC 及び C_{max}）が低下するため、その低下を補い、血漿中リバーロキサバン濃度を増加させる用法・用量を探索的に検討するため、シミュレーションを実施した。

本試験では、投与 15 日目の投与前、投与 1 時間後及び投与 3～4 時間後、投与 30 日目の投与 3～4 時間後、投与 60 日目の投与前及び投与 1 時間後、並びに投与 91 日目の投与 6～12 時間後に PK 及び PD 解析用検体を採取した。本試験に組み入れられた 25 例のうち、治験薬投与後の薬物濃度測定用検体がない被験者、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬が併用されなかった被験者、又は強力な CYP3A4/P-gp 阻害薬を併用していた被験者を除外し、最終的に 19 例が解析対象例となった。

19 例から得られた合計 118 時点の PK データを使用して母集団 PK 解析を実施した。予めリバーロキサバンの PK に影響を及ぼすことが明らかとなっている CL/F に対する腎機能（血清クレアチニン）、並びに V/F に対する除脂肪体重（lean body mass：LBM）及び年齢は、共変量としてモデルに組み込んだ。

DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験 11223 及び 11528 で構築した母集団 PK 解析モデル（2.7.2.3.1.1 参照）を最終モデルとして使用し、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬併用時の DVT 患者又は PE 患者の PK を解析した。評価可能な被験者数が限られていたため（n=19）、共変量パラメータは DVT 患者を対象とした第Ⅱ相試験で得られたパラメータの中央値に固定した。使用した母集団 PK モデルは、一次吸収過程を含む経口 1-コンパートメントモデルで、個体内変動は比例誤差モデルとして組み込んだ。

PD 評価項目として、PT を選択し、国外第Ⅱ相試験 11223 及び 11528 で構築した母集団 PK/PD 解析モデル（2.7.2.3.1.1 参照）を最終モデルとして使用し、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬併用時の DVT 患者又は PE 患者の PT を解析した。PK 同様に共変量パラメータは DVT 患者を対象とした第Ⅱ相試験で得られたパラメータの中央値に固定しデータの当てはめを行った。使用した血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係を示した母集団 PK/PD モデルは、ベースラインを含む指数関数付の線形モデルで、個体内変動には比例誤差モデルを用いた。PK/PD 解析用データセットには、19 例から PT 測定値 130 時点に対応する血漿中リバーロキサバン濃度データが含まれた。

＜PK モデリングの結果＞

強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与した DVT/PE 患者集団、及び誘導薬の併用がない DVT 患者集団の PK パラメータの比較を表 2.7.2.3-13 に示す。

表 2.7.2.3-13 強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与された DVT/PE 患者（解析 13812）と CYP3A4/P-gp 誘導薬の併用投与のない DVT 患者（解析 12143）の PK パラメータの比較

Parameter	DVT / PE population with CYP3A4/P-gp inducers [a]		DVT population without inducers [b]	
	mean estimate	Interindividual variability CV [%] [c]	mean estimate	Interindividual variability CV [%] [c]
k_a [h^{-1}]	0.847	n.a.	1.23	n.a.
CL [L/h] [d]	10.8	38.7	5.67	39.9
V [L] [d]	75.4	28.5	54.4	28.8

n.a. : not available
a : Source: Table 11-7 in Study 13812 / PH-36679 in 5.3.3.5.2
b : Source: 5.3.3.5.1, Study 12143 [PH-34581], Table 2-1
c : coefficient of variation, calculated as the square root of the variance (which is approximately equivalent to CV%)
d : apparent clearance and volume respectively of 10mg treatment of a subject 61 years of age, lean body mass of 56kg, and serum creatinine of 0.94mg/dL
引用元：5.3.3.5.2 PH-36679/Table 11-7、5.3.3.5.1 PH-34581/Table 2-1

強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与した DVT/PE 患者群と誘導薬の併用がない DVT 患者群の CL/F を比較すると、誘導薬併用群で約 2 倍近く増加した。

表 2.7.2.3-14 では、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与したときの影響について、（A）解析 13812 の実測データに基づいて計算した CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与された DVT/PE 患者集団における曝露量、（B）第Ⅱ相試験（解析 12143）における患者背景情報に基づくシミュレーションによって推定した CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与された DVT/PE 患者集団における曝露量、（C）第Ⅱ相試験（解析 12143）のデータに基づいて推定した誘導薬併用投与のない DVT 患者集団における曝露量を比較した。

患者背景が類似した集団では、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬併用群にリバーロキサバン 30mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、20mg を 1 日 2 回長期投与する用法・用量（B）は、CYP3A4/P-gp 誘導薬の併用がない DVT 患者への通常の用法・用量〔15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後、20mg を 1 日 1 回投与（C）〕と同程度の曝露量を示すことがシミュレーションの結果より推定された。

強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与された患者の実測値に基づく曝露量（A）は、併用投与がない患者の曝露量（C）よりわずかに小さかったが、実測値（A）とシミュレーション値（B）の差は共変量である年齢（AGE）、除脂肪体重（LBM）、及び血清クレアチニン濃度（SCRE）の両集団間の差によって説明可能であった（表 2.7.2.3-15）。すなわち、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬併用群(解析 13812)では、第Ⅱ相試験の DVT 患者群より年齢が若く、腎機能も良好であったので、誘導薬の効果に加えて被験者自身のリバーロキサバンに対する CL/F が大きかったことから曝露量が小さくなったと予想された。

表 2.7.2.3-14 強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬併用投与による曝露量への影響：実測値に基づく曝露量（解析 13812）と DVT 患者集団での推定曝露量（解析 12143）の比較

	A) Cohort with strong CYP3A4/P-gp inducer: actual Study 13812		B) Cohort with strong CYP3A4/P-gp inducer: simulated Study 12143		C) Phase 2 data of patients treated for DVT Study 12143	
Parameter	Initial treatment 30 mg bid	Extended treatment 20 mg bid	Initial treatment 30 mg bid	Extended treatment 20 mg bid	Initial treatment 15 mg bid	Extended treatment 20 mg od
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ [µg·h/L]	2840 (1260/6880)	2320 (1060/5780)	3230 (1720/5920)	2710 (1450/4980)	4460 (2380/8190)	2720 (1450/4990)
$C_{max,ss}$ [µg/L]	200 (150/386)	167 (126/324)	268 (183/419)	225 (154/352)	274 (176/459)	255 (179/397)
$C_{min,ss}$ [µg/L]	42.2 (1.31/170)	34.6 (1.10/143)	34 (6/124)	29 (5/104)	99 (32/237)	26 (4/99)

median (5%/95% percentiles)
引用元：5.3.3.5.2 PH-36679/Table 12-3 編集

表 2.7.2.3-15 CYP3A4/P-gp 誘導薬併用群（解析 13812）及び DVT 患者集団（解析 12143）の共変量の比較

Covariate	Cohort with strong CYP3A4/P-gp inducer[a]	Phase 2 data of patients treated for DVT[b]
AGE [years]	37 (22/79)	61 (18/94)
LBM [kg]	46.2 (30.3/65.4)	55.5 (32.3/92.9)
SCRE [mg/dL]	0.67 (0.41/1.00)	0.93 (0.26/2.36)

median (min/max)、LBM: lean body mass、SCRE: serum creatinine
a：Source: Study 13812 [PH-36679] in 5.3.3.5.2, Table 11-3
b：Source: 5.3.3.5.1, Study 12143 [PH-34581], Table 14-4
引用元：5.3.3.5.2 PH-36679/Table 11-3、5.3.3.5.1 PH-34581/Table 14-4

＜PK/PD モデリングの結果＞

母集団 PK/PD モデルから推定された、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬併用投与群（解析 13812）の PK/PD パラメータ(PT)と併用投与がない DVT 患者群（解析 12143）の PK/PD パラメータ(PT)を表 2.7.2.3-16 に示す。同一モデルを使用して解析した結果、非常に類似した PT パラメータが得られたことから、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬併用投与群においても PT に関する PK/PD 関係は同様であると考えられた。

表 2.7.2.3-16 強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用投与された DVT/PE 患者（解析 13812）、及び第Ⅱ相試験の DVT 患者（解析 12143）の PK/PD モデルによる PT パラメータ推定値

Parameter	DVT / PE patients with concomitant intake of CYP3A4/P-gp inducers [a]		Phase 2 data of patients treated for DVT [b]	
	mean estimate	Interindividual variability CV [%] [c]	mean estimate	Interindividual variability CV [%] [c]
Baseline (s)	15.8	9.4	12.5	9.7
Slope ($s \cdot \mu g/L^{-1}$)	0.0389	n.a.	0.0333	n.a.

n.a. : not available
a : Source: Study 13812 [PH-36679] in 5.3.3.5.2, Table 11-10
b : Source: 5.3.3.5.1, Study 12143 [PH-34581], Table 12-7
c : Coefficient of variation, calculated as the square root of the variance (which is approximately equivalent to CV%)
引用元：5.3.3.5.2 PH-36679/Table 11-10、5.3.3.5.1 PH-34581/Table 12-7

＜結論＞

本試験において、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬をリバーロキサバンと併用投与したときの影響を検討した。予定被験者数を確保することができなかったが、試験に組み入れられた被験者の成績から、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬の併用投与により CL/F が約 2 倍に増加することが確認された。

母集団 PK モデル解析によるパラメータ推定値から、強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬を併用する DVT 患者に対して、30mg 1 日 2 回の 3 週間投与後に 20mg 1 日 2 回投与した場合、誘導薬を併用しない DVT 患者に国外の通常用法・用量（15mg を 1 日 2 回 3 週間投与後 20mg を 1 日 1 回投与）でリバーロキサバンを投与した場合と同程度の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$〕が得られることが示された。

PT を指標とした PK/PD モデル解析の結果、PK と PD の関係は強力な CYP3A4/P-gp 誘導薬併用投与群と併用投与がない DVT 患者群で本質的に差がないことが示された。

2.7.2.3.4.2 エリスロマイシン（CYP3A4/P-gp 阻害薬）による PK 及び PD への影響

リバーロキサバンは CYP3A4 と CYP2J2 による酸化的代謝及び P-gp/BCRP による能動的尿細管分泌を受けるため、CYP3A4 及び P-gp/BCRP の阻害薬との併用投与ではリバーロキサバンの曝露量が増加することが示されている（初回承認時 CTD 2.7.2.3.5.2.2.2 参照）。外国人健康成人被験者を対象としたエリスロマイシンとの薬物相互作用試験において、リバーロキサバンの AUC 及び C_{max} は、単独投与と比較して併用投与時に 1.34 倍に増加した。また、第Ⅹa 因子活性阻害率及び PT 延長の $AUC(0\text{-}t_{last})$及び E_{max} は、いずれもリバーロキサバン単独投与と比較して、併用投与でわずかに増加した。第Ⅹa 因子活性阻害率及び PT 延長の $AUC(0\text{-}t_{last})$はいずれも 1.13 倍であり、第Ⅹa 因子活性阻害率及び PT 延長の E_{max} はそれぞれ 1.17 倍及び 1.31 倍であった（初回承認時 CTD 2.7.2.2.4.2.8 参照）。また、リバーロキサバンの投与量の約 2/3 は腎臓を経由し、そのう

ち 30～40%が未変化体として排泄されるため、リバーロキサバンの曝露量は腎機能の低下に伴って増加することが示されている（初回承認時 CTD 2.7.2.3.3.3 参照）。

軽度又は中等度腎障害被験者に対して CYP3A4/P-gp 阻害薬であるエリスロマイシン投与時定常状態下でリバーロキサバンを併用投与した試験（2.7.2.2.1.1 参照）では、エリスロマイシンとの薬物相互作用及び腎機能低下の程度に伴うリバーロキサバンの曝露量の増加が認められた。また、軽度又は中等度腎障害被験者のエリスロマイシン投与時定常状態下でのリバーロキサバン 10mg 併用投与では、第Xa 因子活性阻害率及び PT 延長に関する PD パラメータ〔AUC(0-48)及び E_{max}〕においても、リバーロキサバンの曝露量の増加と関連すると考えられる増加傾向が認められた。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 QT 延長リスクの評価

QT/QTc 評価試験（試験 11275）において、健康成人男女被験者を対象にリバーロキサバン 15mg 又は 45mg 単回投与時の QTc 間隔への影響を検討したところ、投与 3 時間後のリバーロキサバン 45mg 群とプラセボ群との QTcF 間隔の最小二乗平均値の差は－1.03msec で、その 95%信頼区間は－3.47～1.42msec であり、リバーロキサバンが QTcF に影響を及ぼさないことが示唆された。陽性対照であるモキシフロキサシン群ではプラセボとの差が 5msec を超えており、95%信頼区間の下限も 5msec を超えていた（初回承認時 CTD 2.7.2.2.5.2.1 参照）。

国内第Ⅰ相試験 11325 において、日本人健康高齢男女被験者にリバーロキサバン 10、20、30、及び 40mg を食後単回投与時の QT 延長リスクを評価した。QT/QTc 延長リスク評価において C_{max} 付近のΔQTc（平均値±標準偏差）の延長は認められず、カテゴリカル解析において「QTc≧500msec」、「ΔQTc≧60msec」、「ΔQTc≧30msec、かつ男性では QTc≧450msec、女性では QTc≧470msec」、あるいは「投与前値（ベースライン値）の QTc と比較して 15%以上の延長」の outlier の定義に当てはまる被験者は認められなかった（初回承認時 CTD 2.7.2.2.5.2.2 参照）。

国外第Ⅰ相試験（試験 11275）及び国内第Ⅰ相試験（試験 11325）において、健康成人男女被験者を対象にリバーロキサバン 45mg 単回投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 3,950 μg·h/L 及び 480 μg/L であった。日本人健康高齢男女被験者にリバーロキサバン 40mg を単回投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 4,570 μg·h/L 及び 623 μg/L であった（初回承認時 CTD 2.7.2.2.5.2.1 及び 2.7.2.2.3.1 参照）。

また、日本人健康男性被験者にリバーロキサバン 20mg を 1 日 2 回反復投与したときの AUC(0-12)及び C_{max} の幾何平均値がそれぞれ 2,480 μg·h/L 及び 401 μg/L（初回承認時 CTD 2.7.2.2.2.2 参照）、及び日本人 DVT/PE 患者を対象にリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における $C_{max,ss}$ の幾何平均値が 363 μg/L であった（2.7.2.3.3.1 参照）。また、これらの曝露量は、QT 延長リスクを評価する試験（試験 11275）において QT 延長が認められなかった曝露量（幾何平均値、AUC：3,950 μg·h/L、C_{max}：480/L）を超える値ではなかった。

リバーロキサバンは、非臨床試験及び QT/QTc 評価試験で QT 延長リスクが陰性であった。日本人健康高齢男女を対象とした QT 延長リスク評価においても、QT 延長リスクは認められなかった。PK への民族差の影響は体格差による曝露量の増加が認められており、日本人を対象に検討した最高用量である 40mg 投与では QT/QTc 評価試験の C_{max} をやや超えているが、QT 延長リスクを示唆する所見は認められなかった。シミュレーション及び臨床試験成績から得られた本申請で適用する用法・用量での曝露量は、QT 延長リスク評価の試験での曝露量の範囲であった。以上から、

国外で実施した QT/QTc 評価試験結果及び日本人の QT 延長リスク評価を、今回の承認事項一部変更承認申請にも使用できると考えられた。

これらの結果から、リバーロキサバンによる QT 延長リスクは認められず、不整脈誘発の可能性はないと考えられた。

2.7.2.5 付録

本文中の適切な箇所に図表を示した。

参考文献

1) グラクソスミスクライン株式会社. アリクストラ皮下注 5mg、同 7.5mg 承認時申請資料概要.