2.7.4.7　付録

2.7.4.7付録の目次

表 2.7.4.7-1　TEAE の要約（試験 14372、主要投与期間、日本人被験者） 2

表 2.7.4.7-2　TEAE の一覧（試験 14372、主要投与期間、日本人被験者） 3

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した被験者一覧 － 日本人、外国人別（試験 12892、SAF） 5

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧 － 日本人、外国人別（試験 14373、SAF） 6

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した被験者一覧 － 日本人、外国人別（試験 14374、SAF） 10

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象を発現した被験者一覧 － 日本人、外国人別（試験 17618、SAF） 15

表 2.7.4.7-7　重篤な有害事象を発現した被験者一覧 － 日本人、外国人別（試験 14372、SAF） 17

表 2.7.4.7-8　死亡例一覧（試験 14372、SAF） 131

表 2.7.4.7-9　期間別の TEAE（試験 14372、日本人被験者、SAF） 135

表 2.7.4.7-10　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 14372、全被験者、SAF） 138

表 2.7.4.7-11　期間別の治験薬と関連のある TEAE（試験 14372、日本人被験者、SAF） 150

表 2.7.4.7-12　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（試験 14372、全被験者、SAF） 151

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.6 個々の試験のまとめの目次

項題名

2.7.6.1 【国外試験】健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験14022（報告書番号PH-36262）

2.7.6.2 【国外試験】健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験16886（報告書番号PH-37535）

2.7.6.3 【国外試験】健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験17769（報告書番号PH-38629）

2.7.6.4 【国外試験】健康成人被験者を対象とした投与時の飲水量の影響を評価する相対的バイオアベイラビリティ試験：試験17861（報告書番号PH-38690）

2.7.6.5 【国外試験】健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験：試験19365（報告書番号PH-40127）

2.7.6.6 【国外試験】健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験：試験19366（報告書番号PH-40136）

2.7.6.7 【国内試験】日本人健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験：試験20152（報告書番号PH-40815）

2.7.6.8 【国外試験】静脈血栓塞栓症の小児を対象とした第Ⅰ相単回投与試験：試験12892（報告書番号PH-38444）

2.7.6.9 【国外試験】血栓症の小児を対象とした第Ⅰ相単回投与試験：試験17992（報告書番号PH-38996）

2.7.6.10 【国外試験】静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験14373 （報告書番号PH-38995）

2.7.6.11 【国際共同試験】静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験14374（報告書番号PH-39333）

2.7.6.12 【国際共同試験】急性静脈血栓塞栓症の小児患者を対象とした第Ⅲ相試験： 試験14372（報告書番号PH-40166）

2.7.6.13 【国外試験】動脈又は静脈血栓症の小児患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験：試験17618（報告書番号PH-39733）

2.7.6.1 【国外試験】健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 14022（報告書番号 PH-36262）

参照項目：5.3.1.2.1 PH-36262

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康成人男性被験者を対象に、懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、20mg を食後（高脂肪高カロリー食摂取後）並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2009 年 9 月 30 日

最後の被験者の完了日： 2009 年 12 月 16 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg 並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態の比較並びに懸濁剤として 20mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討

副次目的

- リバーロキサバンの安全性、忍容性及び薬力学の検討

試験方法：

本試験は、健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー試験であった。

第 1 期の治験薬投与前約 2 週間以内にスクリーニング検査を実施し、被験者 16 例を試験に組入れ、以下の 4 種類の投与方法でリバーロキサバンを約 240mL の水と共に単回経口投与した。

- 投与方法 A：懸濁剤として、リバーロキサバン 10mg を空腹時に投与
- 投与方法 B：懸濁剤として、リバーロキサバン 20mg を空腹時に投与
- 投与方法 C：懸濁剤として、リバーロキサバン 20mg を食後に投与
- 投与方法 D：錠剤として、リバーロキサバン 10mg を空腹時に投与

被験者を、投与方法 A-D-B-C、B-A-C-D、C-B-D-A 又は D-C-A-B の順のいずれかに無作為割付けし、各投与方法を 4 期クロスオーバー法で投与した。各期の治験薬投与の間には 6 日以上の休薬期間を設けた。

被験者を各期の治験薬投与前日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院させ、第 1 日に治験薬を投与した。被験者は退院に支障をきたすような有害事象が認められない場合、第 3 日に退院させた。また、治験薬の最終投与約 1 週間後に被験者を来院させ追跡調査を行った。

試験スケジュールは 5.3.1.2.1 PH-36262/Figure 7-1 を参照。

定量方法は、5.3.1.2.1 PH-36262/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

リバーロキサバン懸濁剤：1mL 中リバーロキサバン 1mg を含有する懸濁液

用法・用量

リバーロキサバン 10mg 又は 20mg を空腹時若しくは食後に経口投与
本試験では懸濁剤は未希釈のまま投与した。

投与期間
単回投与

対照薬：
リバーロキサバン錠 10mg
用法・用量
リバーロキサバン 10mg を空腹時に約 240mL の水と共に経口投与
投与期間
単回投与

選択・除外基準：
年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18～30kg/m^2 の健康成人白人男性
その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.1 PH-36262/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：
血漿中リバーロキサバン濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータについて評価した。
主要パラメータ：AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D
副次パラメータ：AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、$C_{max,norm}$、MRT、C_{max}/C(24)、t_{max}、$t_{1/2}$
その他のパラメータ：AUC(t_{last}-∞)、points terminal

薬力学の評価項目：
プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の AUC(0-t_{last})、最大効果（E_{max}）、E_{max}/D、AUC(0-t_{last})/D

安全性の評価項目：
有害事象、バイタルサイン、理学的検査、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

被験者数：
目標被験者数
18 例
設定根拠
過去のデータに基づき AUC/D における個体内変動の幾何変動係数（CV%）を 24%と仮定すると、被験者数が各群 15 例の場合では、AUC/D の 2 投与群間の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間（CI）は 80%の被覆確率で 85%～118%の範囲内となる。更に、解析対象集団から除外される被験者を 3 例と想定し、予定被験者数は 18 例とした。

解析方法：
解析対象集団
安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者
薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、試験を完了したすべての被験者
薬力学解析対象集団（PDS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、試験を完了したすべての被験者
薬物動態の解析
AUC/D 及び C_{max}/D は、対数正規分布に従うと仮定して以下の解析を行った。AUC/D 及び C_{max}/D の対数

値を、順序、被験者（順序）、時期及び投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）によって解析し、得られた結果を逆対数変換することで、これらの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%CI を算出した。

薬力学の解析

血漿中リバーロキサバン濃度と薬力学パラメータの相関係数を評価した。薬力学パラメータの $AUC(0\text{-}t_{last})/D$ 及び E_{max}/D は、対数正規分布に従うと仮定して以下の解析を行った。薬力学を投与方法間で比較するため、$AUC(0\text{-}t_{last})/D$ 及び E_{max}/D の対数値を、順序、被験者（順序）、時期及び投与方法を要因とした ANOVA によって解析し、得られた結果を逆対数変換することで、これらのパラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、最初の治験薬の投与後に発現又は悪化した有害事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.12.1 の基本（PT）語及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

健康成人男性被験者 17 例を試験に組入れ、全例が治験薬の投与を受けた。このうち、16 例が試験を完了した（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.1/2）。1 例は第 2 期開始前の薬物検査が陽性であったため、治験実施計画書からの逸脱として第 1 期にリバーロキサバン錠 10mg の投与を受けた後試験を中止した。

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 17 例を SAF とし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了した 16 例を PKS 及び PDS とした（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.1/1）。第 1 期で試験を中止した 1 例は、PKS 及び PDS から除外した（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.1/2、Listing 16.2.3/1）。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

			Subjects valid for safety N=17	Subjects valid for PK N=16
Sex	Male	n (%)	17 (100%)	16 (100%)
Race	White	n (%)	17 (100%)	16 (100%)
Age (years)		n	17	16
		Mean / SD	34.9 / 7.3	35.6 / 7.0
		Median	34.0	34.5
		Range	22.0 - 45.0	22.0 - 45.0
Weight (kg)		n	17	16
		Mean / SD	84.9 / 10.1	84.8 / 10.4
		Median	84.0	84.0
		Range	69.0 - 102.0	69.0 - 102.0
Height (cm)		n	17	16
		Mean / SD	180.1 / 7.8	180.0 / 8.0
		Median	180.0	180.0
		Range	170.0 - 197.0	170.0 - 197.0
BMI (kg/m^2)		n	17	16
		Mean / SD	26.1 / 2.1	26.1 / 2.1
		Median	26.3	26.6
		Range	22.7 - 29.3	22.7 - 29.3

Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.1/4.1, 14.1/4.3

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示す。リバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に、投与方法間の AUC/D 及び C_{max}/D の比を表 2.7.6.1-3 に示す。

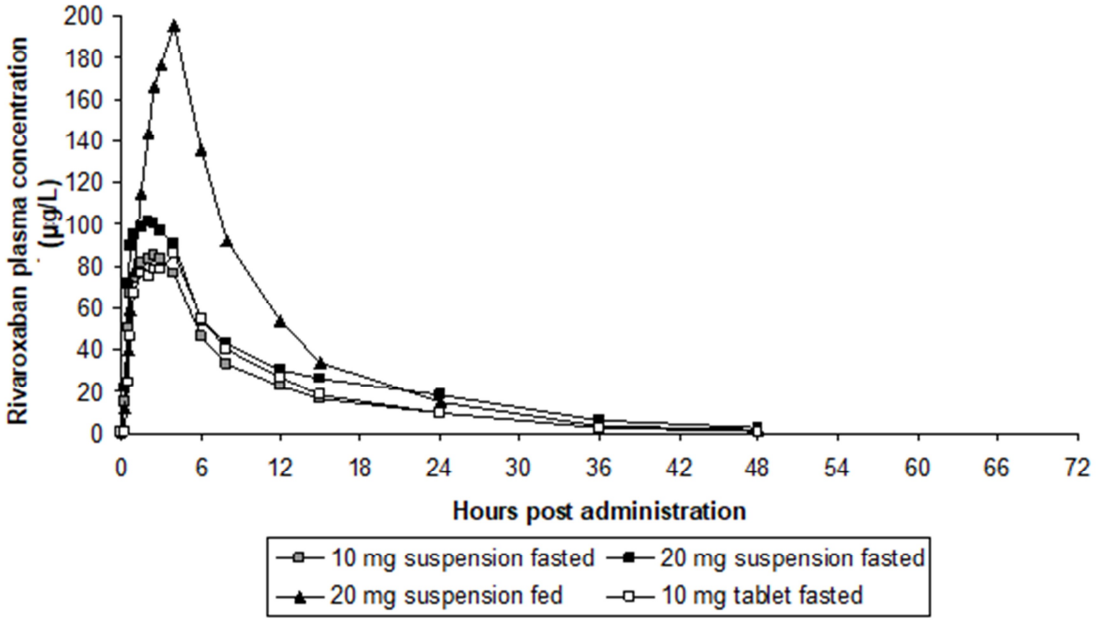
懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度は、それぞれ 2.50、1.75、3.50 及び 1.75 時間後（中央値）にピークに達し、その後 7.29～9.27 時間（幾何平均値）の消失半減期で血漿中から消失した。

懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC（幾何平均値）はそれぞれ 883 及び 954μg･h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 92.6 及び 105μg/L と同程度であった。懸濁剤及び錠剤として 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC/D（幾何平均値）の比〔懸濁液 10mg（空腹時）／錠剤 10mg（空腹時）〕の 90%CI は 0.847～1.01 であり、生物学的同等性の標準的な基準範囲（0.80～1.25）内であった。一方、C_{max}（幾何平均値）の比の 90% CI は 0.772～0.982 であり、C_{max}（幾何平均値）は懸濁剤として単回投与したときでは錠剤として投与したときと比較してわずかに低かった。

懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を空腹時に単回投与したときの曝露量〔AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均値）〕はそれぞれ 1310μg･h/L及び 111μg/L であり、懸濁剤として 10mg を空腹時に単回投与したとき（AUC：883μg･h/L 及び C_{max}：92.6μg/L)と比較して、用量比より低い増加を示した。AUC/D（幾何平均値）は、懸濁剤として 10mg を空腹時に単回投与したときでは 0.0883h/L であったが、懸濁剤として 20mg を空腹時に単回投与したときでは 0.0657h/L であった。C_{max}/D（幾何平均値）は懸濁剤として 10mg を空腹時に単回投与したとき（0.00926/L）と比較して、懸濁剤として 20mg を空腹時に単回投与したときでは 0.00553/L と明らかな低下を示した。

懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を空腹時に単回投与したときと比較して、食後に投与したときでは AUC（幾何平均値）は 46.6%、C_{max}（幾何平均値）は 103%増加した。t_{max}（中央値）は空腹時に投与したとき（1.75 時間）と比較して、2 倍（3.50 時間）に遅延した。したがって、食事の影響が認められた。

AUC/D（幾何平均値）は、懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときでは 0.0883h/L、錠剤として 10mg を空腹時に単回投与したときでは 0.0954h/L、懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは 0.0966h/L であった。また、C_{max}/D（幾何平均値）は、懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 0.00926/L、錠剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 0.0105/L、懸濁剤として 20mg を食後に投与したときでは 0.0113/L であった。更に、AUC/D（幾何平均値）及び C_{max}（幾何平均値）の比〔懸濁剤として 20mg を食後投与／錠剤として 10mg を空腹時投与〕の 90%CI は、懸濁剤として 20mg を食後に投与したとき及び錠剤として 10mg を空腹時に投与したときのいずれにおいても生物学的同等性の標準的な基準範囲内であった。したがって、懸濁剤として 20mg を食後に投与したときと懸濁剤又は錠剤として 10mg を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であると考えられた。



Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.4/1

図 2.7.6.1-1 懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後、並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値）（PKS、N＝16）

表 2.7.6.1-2 懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	10 mg susp. fasted N=16	20 mg susp. fasted N=16	20 mg susp. fed N=16	10 mg tab. fasted N=16
AUC	μg·h/L	883.2/28.10 (441.4-1186)	1313/36.61 (642.8-3067)	1932/25.98 (988.9-2819)	954.4/26.68 (659.2-1657)
AUC_{norm}	kg·h/L	7.438/29.58 (4.061-10.67)	5.528/40.28 (2.957-13.49)	8.134/28.40 (4.549-12.40)	8.037/31.12 (5.109-14.91)
AUC/D	h/L	0.08832/28.10 (0.04414-0.1186)	0.06565/36.61 (0.03214-0.1533)	0.09659/25.98 (0.04944-0.1409)	0.09544/26.68 (0.06592-0.1657)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	866.1/28.24 (431.4-1174)	1280/34.76 (636.4-2692)	1910/25.64 (984.4-2803)	939.6/26.87 (654.7-1648)
C_{max}	μg/L	92.55/29.36 (45.56-145.7)	110.5/25.86 (74.84-166.5)	225.5/20.58 (157.1-308.2)	105.4/32.46 (73.51-209.3)
$C_{max,norm}$	kg/L	0.7794/28.05 (0.4191-1.180)	0.4654/27.62 (0.2804-0.7495)	0.9494/23.50 (0.5420-1.353)	0.8873/33.50 (0.5880-1.884)
C_{max}/D	1/L	0.009255/29.36 (0.004556-0.01457)	0.005527/25.86 (0.003742-0.008327)	0.01127/20.58 (0.007856-0.01541)	0.01054/32.46 (0.007351-0.02093)
$t_{1/2}$	H	8.223/30.62 (5.577-19.90)	9.271/48.81 (4.989-27.38)	7.289/33.98 (3.873-14.30)	7.363/22.68 (5.263-12.20)
MRT	H	10.95/17.32 (8.644-15.06)	14.63/36.11 (8.729-31.99)	9.736/23.62 (7.209-14.18)	10.39/22.90 (6.988-13.78)
t_{max} [a]	H	2.500 (0.750-4.000)	1.750 (0.500-4.000)	3.500 (1.000-6.000)	1.750 (0.750-6.000)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.6.1-3 懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの投与方法間の AUC/D 及び C_{max}/D の比及び両側 90%CI（PKS、N＝16）

Para-meter	10 mg susp. fasted / 10 mg tab. fasted	20 mg susp. fasted / 10 mg tab. fasted	20 mg susp. fed / 20 mg susp. fasted	20 mg susp. fed / 10 mg tab. fasted	20 mg susp. fed / 10 mg susp. fasted
AUC/D	0.925 (0.847, 1.009)	0.691 (0.634, 0.754)	1.466 (1.344, 1.600)	1.013 (0.929, 1.106)	1.0962 (1.005, 1.196)
C_{max}/D	0.871 (0.772, 0.982)	0.529 (0.470, 0.597)	2.025 (1.796, 2.284)	1.072 (0.951, 1.209)	1.231 (1.092, 1.388)

Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.4/5

2.7.6.1.2.3 薬力学の結果

懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときのプロトロンビン時間のベースラインからの変化（ベースライン比）の E_{max} 及び AUC(0-t_{last})を表 2.7.6.1-4 に、aPTT のベースライン比の E_{max} 及び AUC(0-t_{last})を表 2.7.6.1-5 に示す。

プロトロンビン時間のベースラインからの延長（E_{max}）は、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときでは、それぞれ 24%及び 27%と同程度であった（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.2/3.1.1）。懸濁剤として 20mg を空腹時に投与したときのプロトロンビン時間の延長は 29%であり、懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときからの更なる延長は小さいものであった。

同様の結果が aPTT でも示された。aPTT のベースラインからの延長（E_{max}）は、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときでは、それぞれ 34%及び 22%と同程度であった（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.2/3.1.2）。懸濁剤として 20mg を空腹時に投与したときの aPTT の延長は 31%であり、懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときからの aPTT の更なる延長は認められなかった。

プロトロンビン時間及び aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度の間に強い相関が認められた（プロトロンビン時間と血漿中リバーロキサバン濃度との相関係数：0.88～0.91、aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度との相関係数：0.3～0.7）（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.2/5）。

表 2.7.6.1-4 懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときのプロトロンビン時間の E_{max} 及び AUC(0-t_{last})〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PDS）

Parameter	Unit	N	10 mg susp. fasted	N	20 mg susp. fasted	N	10 mg tab. fasted
E_{max}	x-fold	16	1.238/5.21 (1.111 – 1.336)	16	1.287/5.00 (1.183 – 1.438)	16	1.265/6.11 (1.173 – 1.459)
AUC(0-t_{last})	x-fold· h	16	17.82/47.46 (7.568 – 28.73)	16	21.98/20.85 (14.29 – 28.79)	16	19.11/26.58 (10.17 – 25.80)
$E_{max,BA}$	s	16	3.18/29.33 (1.5 – 4.6)	16	3.90/23.20 (2.4 – 6.0)	16	3.59/27.37 (2.4 – 6.2)
AUC_{BA}(0-t_{last})	s· h	16	19.88/87.06 (5.667 – 62.40)	16	28.94/42.52 (15.42 – 63.28)	16	14.33/115.8 (1.362 – 37.55)

BA: Baseline adjusted (difference from baseline), s: second

Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.2/3.1.1

表 2.7.6.1-5 懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時、並びに錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの aPTT の E_{max} 及び AUC(0-t_{last})〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PDS）

Parameter	Unit	N	10 mg susp. fasted	N	20 mg susp. fasted	N	10 mg tab. fasted
E_{max}	x-fold	16	1.335/29.92 (1.139 – 3.431)	16	1.312/26.29 (1.149 – 3.424)	16	1.222/7.31 (1.120 – 1.512)
AUC(0-t_{last})	x-fold· h	16	18.92/34.34 (8.075 – 26.90)	16	22.00/40.95 (7.224 – 28.61)	16	19.19/38.56 (7.938 – 25.91)
$E_{max,BA}$	s	16	7.83/84.52 (3.7 – 63.2)	16	7.82/76.03 (4.2 – 81.7)	16	6.33/39.88 (3.4 – 15.3)
AUC_{BA}(0-t_{last})	s· h	16	41.80/70.77 (8.527 – 117.3)	16	58.82/113.2 (5.481 – 155.2)	16	27.76/103.0 (3.465 – 82.96)

BA: Baseline Adjusted (difference from baseline), s: second

Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.2/3.1.2

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.1-6 に示す。

11／17 例（65%)に TEAE が認められた。投与方法別では、懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときでは 2／16 例（13%）、懸濁剤として 20mg を空腹時に単回投与したときでは 5／16 例（31%）、懸濁剤として 20mg を食後に単回投与したときでは 5／16 例（31%）、錠剤として 10mg を空腹時に単回投与したときでは 3／17 例（18%）に TEAE が認められた。

表 2.7.6.1-6 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Ver. 12.1		10 mg susp fasted (N=16)	20 mg susp fasted (N=16)	20 mg susp fed (N=16)	10 mg tab fasted (N=17)
Any System Organ Class					
Any Event		2 (13%)	5 (31%)	5 (31%)	3 (18%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害				
Any Event			1 (6%)		1 (6%)
Diarrhoea	下痢				1 (6%)[nr]
Haematochezia	血便排泄		1 (6%)[r]		
General Disorders And Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態				
Any Event				2 (13%)	
Vessel Puncture Site Reaction	血管穿刺部位反応			2 (13%)[nr]	
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症				
Any Event		1 (6%)	2 (13%)	3 (19%)	1 (6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎		1 (6%)[nr]	2 (13%)[nr]	
Rhinitis	鼻炎	1 (6%)[nr]		1 (6%)[nr]	1 (6%)[nr]
Oral Herpes	口腔ヘルペス		1 (6%)[nr]		
Nervous System Disorders	神経系障害				
Any Event		1 (6%)	2 (13%)		2 (12%)
Headache	頭痛	1 (6%)[nr]	2 (13%)[r/nr]		2 (12%)[r/r]

r: rivaroxaban related

nr: not rivaroxaban related

Source: 5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.3.1/1, 14.3.1/2

すべての TEAE の重症度は軽度であり、試験の完了までに消失した。

治験薬と関連のある TEAE は 4／17 例（24%）に発現し、そのうち軽度の頭痛は、懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を空腹時に投与したときでは 1／16 例（6%）、錠剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 2／17 例（12%）に認められた。軽度の血便排泄は、第 3 期の懸濁剤として 20mg を空腹時に投与する前に実施した便潜血検査で 1／16 例（6%）に認められた。治験薬投与後に 2 回検査を実施したがいずれも陰性であった。前回の治験薬投与から 14 日経過していたが、治験責任（分担）医師により治験薬〔懸濁液 20mg（空腹時）投与〕と関連のある TEAE と判断された（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.3.1/3、Listing 16.2.7/3）。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.3.2/1）。

バイタルサイン及び ECG パラメータにリバーロキサバンによる影響はみられなかった。懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を食後投与後わずかな心拍数の増加（10bpm）がみられたが、食事の影響により生じた可能性が高いと考えられた（5.3.1.2.1 PH-36262/Table 14.3.5/1）。

臨床検査値に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.1.3 結論

薬物動態

- 未希釈の懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} はいずれも同程度であった。
- 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を空腹時に単回経口投与したときの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときと比較して、用量比を下回る増加を示した。
- 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を空腹時に単回経口投与したときと比較して、食後に単回経口投与したときの AUC は 46.6%、C_{max} は 103%増加し、バイオアベイラビリティの増加が認められた。t_{max}（中央値）は空腹時に単回経口投与（1.75 時間）したときと比較して 2 倍（3.50 時間）に遅延した。
- 未希釈の懸濁剤又は錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときと、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。

薬力学

- プロトロンビン時間及び aPTT と血漿中リバーロキサバン濃度の間に強い相関が認められた（プロトロンビン時間とリバーロキサバン濃度との相関係数：0.88～0.91、aPTT とリバーロキサバン濃度との相関係数：0.3～0.7）。
- 未希釈の懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときのプロトロンビン時間のベースラインからの延長（E_{max}）は、それぞれ 24%及び 27%と同程度であった。未希釈の懸濁剤として 20mg を空腹時に単回経口投与したときのプロトロンビン時間の延長は 29%であり、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときと比較して更なる延長は小さいものであった。
- 未希釈の懸濁剤又は錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの aPTT のベースラインからの延長（E_{max}）は、それぞれ 34%及び 22%と同程度であった。未希釈の懸濁剤として 20mg を空腹時に単回経口投与したときでは、未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときからの aPTT の更なる延長は認められなかった。

安全性

- 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を空腹時に単回経口投与したとき並びに未希釈の懸濁剤として 20mg を高脂肪高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。また、錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときと比較して安全性及び忍容性に明らかな差はみられなかった。

2.7.6.2 【国外試験】健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 16886（報告書番号 PH-37535）

参照項目：5.3.1.2.2 PH-37535

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康成人男性被験者を対象に、懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg（異なる 2 ロット）を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に経口投与したときの薬物動態の比較並びに安全性及び忍容性を検討する単施設、無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー、単回投与試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013 年 5 月 27 日

最後の被験者の完了日：2013 年 7 月 22 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg（異なる 2 ロット）を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態の比較、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の検討

副次目的

- リバーロキサバンの安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー試験であった。

第 1 期の治験薬投与前約 2 週間以内にスクリーニング検査を実施し、14 例を試験に組入れた。以下の投与方法でリバーロキサバンを 240mL の水と共に単回経口投与した。

- 投与方法 A：懸濁剤（ロット BN03501）として、リバーロキサバン 10mg を空腹時に投与
- 投与方法 B：懸濁剤（ロット BN03501）として、リバーロキサバン 20mg を食後に投与
- 投与方法 C：懸濁剤（ロット BR05701）として、リバーロキサバン 10mg を空腹時に投与
- 投与方法 D：錠剤（ロット AP005）として、リバーロキサバン 10mg を空腹時に投与

被験者を投与方法 A-C-B-D、B-A-D-C、C-D-A-B 又は D-B-C-A の順のいずれかに無作為割付けし、各投与方法を 4 期クロスオーバー法で評価した。各期の治験薬投与の間には約 7 日の休薬期間を設けた。

各期の治験薬投与前日（第－1 日）に被験者を治験実施医療機関に入院させ、第 0 日に治験薬を投与した。退院に支障をきたすような有害事象が認められない場合、第 3 日に被験者を退院させた。また、治験薬の最終投与約 1～2 週間後に被験者を来院させ追跡調査を行った。

試験スケジュールは 5.3.1.2.2 PH-37535/Table 7-7 を参照。

定量方法は 5.3.1.2.2 PH-37535/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

リバーロキサバン懸濁剤：1mL 中リバーロキサバン 1mg を含有する懸濁液（ロット BN03501 及び BR05701）

用法・用量

- 投与方法 A（ロット BN03501）：リバーロキサバン 10mg を空腹時に経口投与

- 投与方法 B（ロット BN03501）：リバーロキサバン 20mg を食後に経口投与
- 投与方法 C（ロット BR05701）：リバーロキサバン 10mg を空腹時に経口投与

本試験では懸濁剤は未希釈のまま投与した。

投与期間

単回投与

対照薬：

リバーロキサバン錠 10mg（ロット AP005）

用法・用量

投与方法 D：リバーロキサバン 10mg を空腹時に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で、体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康成人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.2 PH-37535/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中リバーロキサバン濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータを評価した。

主要パラメータ：AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D

副次パラメータ：AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、$C_{max,norm}$、MRT、C_{max}/C(24)、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：AUC(t_{last}-∞)、points terminal

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）、理学的検査（体重及び身長を含む）、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

14 例

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。過去の経験から、被験者数 14 例は本試験の目的を達成するのに十分だと判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D は、対数正規分布に従うと仮定して以下の解析を行った。

AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の対数値を、順序、被験者（順序）、時期及び投与方法を要因とした分散分析によって解析し、得られた結果を逆対数変換することで、これらの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、最初の治験薬の投与後に発現又は悪化した有害事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.0 の基本語（PT）及び器官別大分類

（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

健康成人男性被験者 14 例を試験に組入れた。全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.1.2.2 PH-37535/Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了した14 例全例を SAF 及び PKS とした。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

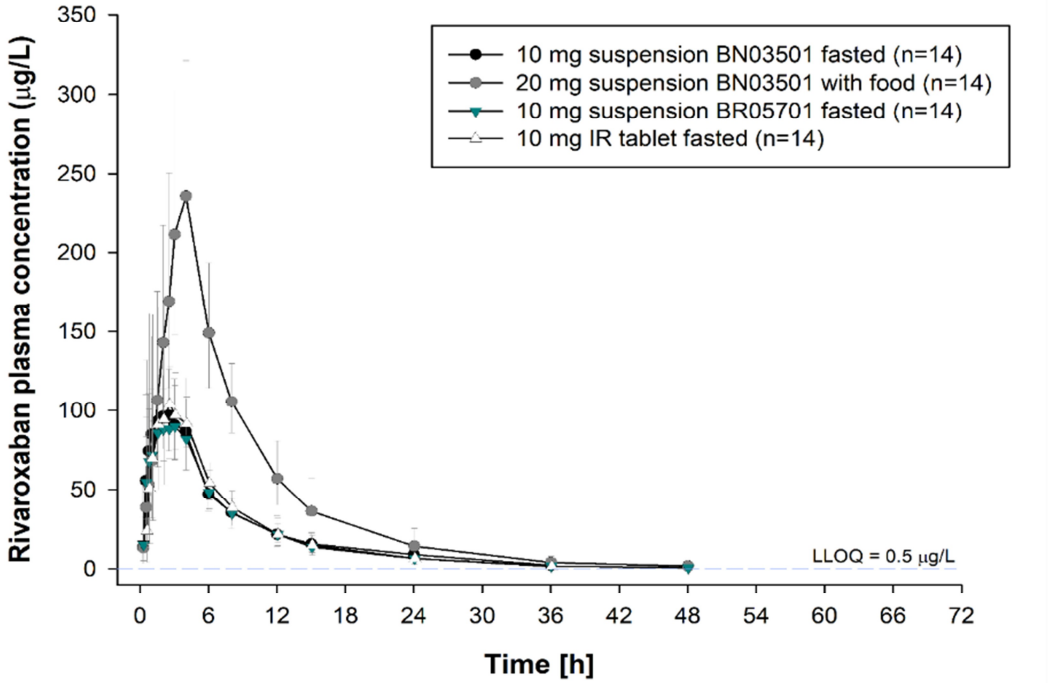
表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

		Total N=14 (100%)
Sex	Male	14 (100.0%)
Race	White	14 (100.0%)
Age	Mean/SD	37.6 / 7.5
	Median (range)	38 (21 - 48)
Screening Weight (kg)	Mean/SD	82.7 / 9.9
	Median (range)	79.0 (71.0 - 102.0)
Screening Height (cm)	Mean/SD	179.5 / 8.0
	Median (range)	179.0 (167.0 – 194.0)
Screening Body Mass Index (kg/m²)	Mean/SD	25.6 / 2.1
	Median (range)	25.8 (22.3 - 29.4)
Smoking History	Current	2 (14.3%)
	Former	1 (7.1%)
	Never	11 (78.6%)
Other Tobacco History	Never	14 (100.0%)
Alcohol Use	Abstinent	6 (42.9%)
	Light	8 (57.1%)
Caffeine Consumption	Current	10 (71.4%)
	Former	1 (7.1%)
	Never	3 (21.4%)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.1/1

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時、懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移を図 2.7.6.2-1 に示す。リバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に、相対的バイオアベイラビリティの評価結果を表 2.7.6.2-3 に示す。



IR: immediate release;LLOQ: lower limit of quantitation

Source: 5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.4/1

図 2.7.6.2-1 懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時、懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したときの比較

懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）並びに錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC（幾何平均値）は、それぞれ 921、865 及び 920 μg·h/L であった。C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 107、101 及び 120 μg/L であり、懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を投与したときでは、錠剤と比較してわずかに低かった（それぞれ 11.5%及び 15.8%の低下）。AUC の比（懸濁剤／錠剤）の両側 90%CI は、ロット BN03501 の懸濁剤では 0.90～1.10、ロット BR05701 では 0.84～1.02 であり、生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であった。錠剤としてリバーロキサバン 10mg を投与したときと比較して、懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を投与したときでは、いずれも同程度のバイオアベイラビリティを示した。C_{max} の比（懸濁剤／錠剤と）の両側 90%CI は、懸濁剤のロット BN03501 では 0.77～1.02、ロット BR05701 では 0.73～0.97 であった。したがって、リバーロキサバンを懸濁剤として 10mg 空腹時に単回投与したときの AUC 及び C_{max} は、錠剤として 10mg 空腹時に単回投与したときと同程度であると考えられた。

リバーロキサバン懸濁剤の異なるロット間における 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC の比（ロット BR05701／BN03501）の両側 90%CI は 0.84～1.03、C_{max} の比（ロット BR05701／BN03501）の両側 90%CI は 0.82～1.10 であり、生物学的同等性の基準範囲内であった。

懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に投与及びリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したときの比較

懸濁剤（ロット BN03501）としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回投与したときと懸濁剤（ロット BN03501）として 10mg を空腹時に投与したときの AUC/D は、それぞれ 0.103 及び 0.0921h/L であり、C_{max}/D はそれぞれ 0.0120 及び 0.0107/L であった。AUC/D 及び C_{max}/D の比（20mg を食後投与／10mg を空腹時投与）の両側 90%CI は、それぞれ 1.01～1.24 及び 0.972～1.30 であり、AUC/D 及び C_{max}/D は同程度であった。懸濁剤として 20mg を食後に投与したときの t_{max}（4.00 時間）は、懸濁剤として 10mg を空腹時に投与したときの 2.00 時間と比較して 2 倍に延長した。

表 2.7.6.2-2 懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	10 mg suspension fasted (BN03501)	N	20 mg suspension fed (BN03501)	N	10 mg suspension fasted (BR05701)	N	10 mg IR tablet fasted
AUC	µg· h/L	13	921/28.8 (541-1332)	13	2057/22.0 (1407-2987)	14	865/21.7 (559-1148)	13	920/21.0 (669-1316)
AUC(0-t_{last})	µg· h/L	14	917/28.2 (531 – 1285)	14	2073/21.9 (1388 – 2945)	14	853/21.4 (554-1134)	14	915/20.6 (663-1297)
AUC/D	h/L	13	0.0921/28.8 (0.0541-0.133)	13	0.103/22.0 (0.0704-0.149)	14	0.0865/21.7 (0.0559-0.115)	13	0.0920/21.0 (0.0669-0.132)
AUC_{norm}	kg· h/L	13	7.618/29.9 (3.84-9.95)	13	8.50/25.0 (6.40-14.2)	14	7.11/24.0 (5.09-10.5)	13	7.61/25.7 (4.75-11.2)
C_{max}	µg/L	14	107/27.0 (75.5-186)	14	240/31.3 (129 – 452)	14	101/20.9 (69.8-163)	14	120/21.3 (87.2-174)
C_{max}/D	1/L	14	0.0107/27.0 (0.00755-0.0186)	14	0.0120/31.3 (0.00644-0.0226)	14	0.0101/20.9 (0.00698-0.0163)	14	0.0120/21.3 (0.00872-0.0174)
$C_{max,norm}$	kg/L	14	0.875/23.8 (0.584-1.41)	14	0.984/31.4 (0.489 – 1.81)	14	0.833/20.8 (0.635-1.27)	14	0.989/21.5 (0.619-1.29)
C_{max}/C(24)	–	14	11.9/48.4 (5.22-24.8)	14	16.9/82.2 (3.69-57.5)	14	15.6/93.9 (6.95-95.2)	14	18.6/73.9 (6.31-60.7)
MRT	h	13	10.0/23.6 (7.83-17.0)	13	9.52/20.9 (6.83-14.1)	14	9.51/30.1 (5.28-18.1)	13	8.97/27.3 (6.08-14.9)
$t_{1/2}$	h	13	7.89/33.9 (5.12-13.0)	13	8.16/34.8 (5.00-15.3)	14	7.56/34.8 (4.15-18.7)	13	7.17/29.7 (4.73-10.5)
t_{max}[a]	h	14	2.00 (0.500-4.00)	14	4.00 (1.50-11.9)	14	1.75 (0.700- 4.00)	14	1.50 (0.700-4.00)

a: Median(Range)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.4/2, 14.4/4

表 2.7.6.2-3 懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時、懸濁剤として 20mg を食後及び錠剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティの評価〔幾何平均値（両側 90%CI）〕（PKS、N＝14）

Parameter	Ratio		Geometric LSmean	90% CI
AUC (μg· h/L)	10 mg suspension BN03501 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.9973	(0.9009, 1.1040)
	20 mg suspension BN03501 fed	10 mg suspension BN03501 fasted	2.2407	(2.0241, 2.4804)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg suspension BN03501 fasted	0.9280	(0.8383, 1.0273)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.9255	(0.8360, 1.0245)
AUC/D (h/L)	10 mg suspension BN03501 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.9973	(0.9009, 1.1040)
	20 mg suspension BN03501 fed	10 mg suspension BN03501 fasted	1.1203	(1.0120, 1.2402)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg suspension BN03501 fasted	0.9280	(0.8383, 1.0273)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.9255	(0.8360, 1.0245)
C_{max} (μg/L)	10 mg suspension BN03501 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.8848	(0.7668, 1.0210)
	20 mg suspension BN03501 fed	10 mg suspension BN03501 fasted	2.2453	(1.9443, 2.5929)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg suspension BN03501 fasted	0.9499	(0.8226, 1.0970)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.8405	(0.7278, 0.9706)
C_{max}/D (1/L)	10 mg suspension BN03501 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.8848	(0.7668, 1.0210)
	20 mg suspension BN03501 fed	10 mg suspension BN03501 fasted	1.1227	(0.9722, 1.2965)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg suspension BN03501 fasted	0.9499	(0.8226, 1.0970)
	10 mg suspension BR05701 fasted	10 mg IR tablet fasted	0.8405	(0.7278, 0.9706)

Source: 5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.4/7～10

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.2-4 に示す。

5／14 例（36%）に TEAE が認められた。そのうち 4／5 例（80%）の TEAE の重症度は軽度であった。すべての TEAE は試験終了までに消失した。投与方法別では、懸濁剤（ロット BN03501）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときでは 3／14 例（21%）、懸濁剤として 20mg（ロット BN03501）を食後に投与したときでは 2／14 例（14%）、懸濁剤（ロット BR05701）として 10mg を空腹時に投与したときでは 1／14 例（7%）、錠剤として 10mg を空腹時に投与したときでは 2／14 例（14%）に TEAE が認められた。投与方法間で安全性プロファイルに関する明らかな差はみられなかった。

治験薬と関連のある TEAE が 3／14 例（21%）に認められた。頭痛は 2／14 例（14%）に認められた。このうち 1 例では懸濁剤（ロット BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときに軽度の頭痛が認められたが、無処置で回復した。他の 1 例では錠剤として 10mg を空腹時に投与したときに軽度、更に懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を食後に投与したときに中等度の頭痛が認められ、中等度の頭痛はアセトアミノフェン 500mg 単回投与にて治療した。懸濁剤（ロット BN03501）として 10mg を空腹時に投与したときでは、1／14 例（7%）に治験薬と関連のある軽度の浮動性めまい及び動悸が認められたが、無処置で回復した（5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.1/3、14.3.1/3、Listing 16.2.7/1）。

治験薬と関連のない TEAE は、嚥下障害〔2／14 例（14%）〕、下痢、血管穿刺部位反応、背部痛、咳嗽及び口腔咽頭痛〔各 1／14 例（7%）〕であった。血管穿刺部位反応は試験手技と関連ありと判定された。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.3.2/1～3）。

バイタルサイン及び ECG パラメータにリバーロキサバンによる影響はみられなかった。懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に投与したときにわずかな心拍数の増加（7.7bpm）がみられたが、食事の影響により生じた可能性が高いと考えられた（5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.3.5/3）。

臨床検査値で治験薬投与後に臨床的に意味のある異常はみられなかった。1／14 例（7%）がスクリーニング時にわずかなリパーゼ増加〔基準値上限（ULN）の 1.2 倍〕が認められ、錠剤として 10mg を空腹時に投与したときでは、投与 3 日後に ULN の 2.4 倍に増加した（5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.3.4/7）。この変化に対するリバーロキサバンによる影響は完全には否定できなかった。

表 2.7.6.2-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.0	器官別大分類 基本語	10 mg suspension BN03501 fasted N=14 (100%)	20 mg suspension BN03501 fed N=14 (100%)	10 mg suspension BR05701 fasted N=14 (100%)	10 mg IR tablet fasted N=14 (100%)	Total N=14 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event		3 (21.4%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	5 (35.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (7.1%)	0	0	0	1 (7.1%)
Palpitations	動悸	1 (7.1%)r	0	0	0	1 (7.1%)r
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	3 (21.4%)
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (7.1%)nr	0	1 (7.1%)nr
Dysphagia	嚥下障害	1 (7.1%)nr	1 (7.1%)nr	0	0	2 (14.3%)nr
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Vessel puncture site reaction	血管穿刺部位反応	0	0	0	1 (7.1%)nr	1 (7.1%)nr
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.1%)	0	0	1 (7.1%)
Back pain	背部痛	0	1 (7.1%)nr	0	0	1 (7.1%)nr
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (7.1%)r	0	0	0	1 (7.1%)r
Headache	頭痛	0	1 (7.1%)r	1 (7.1%)r	1 (7.1%)r	2 (14.3%)r
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	2 (14.3%)
Cough	咳嗽	0	1 (7.1%)nr	0	0	1 (7.1%)nr
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (7.1%)nr	0	0	0	1 (7.1%)nr

nr: not study drug related

r: study drug related

Note: The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.2.2 PH-37535/Table 14.3.1/6, 14.3.1/9

2.7.6.2.3 結論

薬物動態

- 未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を単回経口投与したときの C_{max}（幾何平均値）は、錠剤として 10mg を単回経口投与したときと比較してわずかに低かったものの、未希釈の懸濁剤として 10mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、錠剤として 10mg を単回経口投与したときと同程度であると考えられた。

- リバーロキサバン懸濁剤の異なる 2 ロット（ロット BN03501 及び BR05701）での 10mg 投与時の AUC 及び C_{max} は生物学的同等性の基準範囲内であった。

- 未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときと未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に単回経口投与したときの AUC/D 及び C_{max}/D は同程度であり、未希釈の懸濁剤として 20mg を食後に単回経口投与したときでは未希釈の懸濁剤として 10mg を空腹時に単回経口投与したときと同程度のバイオアベイラビリティが示された。

安全性

- 未希釈の懸濁剤（ロット BN03501 及び BR05701）としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与及び未希釈の懸濁剤（ロット BN03501）として 20mg を高脂肪高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性の問題はないと考えられた。また、錠剤として 10mg を単回経口投与したときと比較して安全性及び忍容性に明らかな差はみられなかった。

2.7.6.3 【国外試験】健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 17769（報告書番号 PH-38629）

参照項目：5.3.1.2.3 PH-38629

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康成人男性被験者を対象に、ドライシロップ、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に経口投与したとき並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー、単回投与試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- ドライシロップ及び懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の比較
- ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D の比較

副次目的

- リバーロキサバンドライシロップ、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの主要目的に記載されていない薬物動態パラメータの検討
- ドライシロップとしてリバーロキサバンを単回経口投与したときの食事の影響の検討
- リバーロキサバンの安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、4 期クロスオーバー試験であった。

第 1 期の治験薬投与前約 3 週間以内にスクリーニング検査を実施し、被験者 18 例を試験に組入れた。以下の 4 種類の投与方法でリバーロキサバンを 240mL の水と共に単回経口投与した。

- 投与方法 A：ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与
- 投与方法 B：ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を高脂肪高カロリー食摂食後に投与
- 投与方法 C：懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与
- 投与方法 D：錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与

被験者を投与方法 A-B-D-C、C-D-B-A、D-A-C-B 又は B-C-A-D の順のいずれかに無作為割付けし、各投与方法を 4 期クロスオーバー法で評価した。各投与の間には 7 日以上の休薬期間を設けた。

被験者を各期の治験薬投与前日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院させ、第 0 日に治験薬を投与した。退院に支障をきたすような有害事象が認められない場合、被験者を第 3 日に退院させた。また、治験薬の最終投与後 1～2 週間以内に被験者を来院させ追跡調査を実施した。

試験スケジュールは 5.3.1.2.3 PH-38629/Table 7-6 を参照。

定量方法は、5.3.1.2.3 PH-38629/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

- リバーロキサバンドライシロップ：リバーロキサバンを 2w/w%含有する経口懸濁用乾燥粉末製剤（dry powder oral suspension）
- リバーロキサバン懸濁剤：1mL 中リバーロキサバン 1mg 含有する懸濁液（ready-to-use oral suspension）
- リバーロキサバン錠 10mg：1 錠中リバーロキサバン 10mg を含有するフィルムコーティング錠

用法・用量

- 投与方法 A：リバーロキサバンドライシロップを水で懸濁し、懸濁液としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に経口投与
- 投与方法 B：リバーロキサバンドライシロップを水で懸濁し、懸濁液としてリバーロキサバン 20mg を高脂肪高カロリー食摂食後に経口投与
- 投与方法 C：懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に経口投与
- 投与方法 D：錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に経口投与

本試験では懸濁剤は未希釈のまま投与した。

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康成人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.3 PH-38629/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中リバーロキサバン濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータを評価した。

主要パラメータ：AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D

副次パラメータ：AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})、$C_{max,norm}$、MRT、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

安全性の評価項目：

バイタルサイン（血圧／脈拍及び心拍数）、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査、理学的検査及び有害事象

被験者数：

目標被験者数

18 例

設定根拠

過去のデータに基づき AUC/D における個体内変動の幾何変動係数（CV%）を 24%と仮定すると、被験者数が各群 15 例の場合では、AUC/D の 2 投与群間の比の信頼区間（CI）は 80%の被覆確率で 85%～118%の範囲内となる。更に、解析対象集団から除外される被験者を 3 例と想定し、予定被験者数は 18 例とした。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、試験を完了したすべての被験者

薬物動態の解析

AUC/D、AUC、C_{max}/D 及び C_{max} は、対数正規分布に従うと仮定して以下の解析を行った。AUC/D、

AUC、C_{max}/D 及び C_{max} の対数値を、順序、被験者（順序）、時期及び投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）によって解析し、得られた結果を逆対数変換することで、これらの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%CI を算出した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、最初の治験薬の投与後に発現又は悪化した有害事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 の基本語及び器官別大分類を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

健康成人男性被験者 46 例を本試験に組入れた。このうち、18 例を無作為割付けし、18 例全例が 4 回すべての治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.1/3）。

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了した 18 例全例を SAF 及び PKS とした（5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.1/2）。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（SAF 及び PKS）

		A-B-D-C N=4 (100%)	C-D-B-A N=5 (100%)	D-A-C-B N=5 (100%)	B-C-A-D N=4 (100%)	Total N=18 (100%)
Sex	Male	4 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	18 (100.0%)
Race	White	4 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	18 (100.0%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	4 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	18 (100.0%)
Age	n	4	5	5	4	18
(years)	Mean/SD	41.5/11.0	34.4/11.1	39.6/12.5	44.8/9.2	39.7/10.8
	Median	44.0	34.0	42.0	46.5	42.5
	Range	26-52	23-47	23-53	33-53	23-53
Screening	n	4	5	5	4	18
Weight	Mean/SD	83.9/16.3	83.7/3.73	78.2/7.91	76.5/8.98	80.6/9.51
(kg)	Median	90.5	85.6	78.3	79.6	81.7
	Range	59.6-95.1	77.7-86.9	70.9-90.3	63.4-83.4	59.6-95.1
Screening	n	4	5	5	4	18
Height	Mean/SD	177/2.75	185/5.55	177/8.92	173/8.46	178/7.72
(cm)	Median	178	187	182	175	180
	Range	174-180	175-189	165-185	162-180	162-189
Screening body	n	4	5	5	4	18
mass index	Mean/SD	26.6/4.65	24.6/2.02	25.0/2.78	25.7/3.26	25.4/3.01
(kg/m^2)	Median	28.7	24.3	24.5	25.5	24.8
	Range	19.7-29.4	22.7-28.0	21.3-28.8	21.9-29.8	19.7-29.8
Smoking	Current	1 (25.0%)	0	2 (40.0%)	1 (25.0%)	4 (22.2%)
History	Former	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	1 (25.0%)	4 (22.2%)
	Never	3 (75.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)	2 (50.0%)	10 (55.6%)
Other tobacco history	Never	4 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	18 (100.0%)
Alcohol Use	Abstinent	3 (75.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)	1 (25.0%)	9 (50.0%)
	Light	1 (25.0%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)	3 (75.0%)	9 (50.0%)

A: 10 mg dry powder oral suspension fasted

B: 20 mg dry powder oral suspension fed

C: 10 mg ready-to-use oral suspension fasted

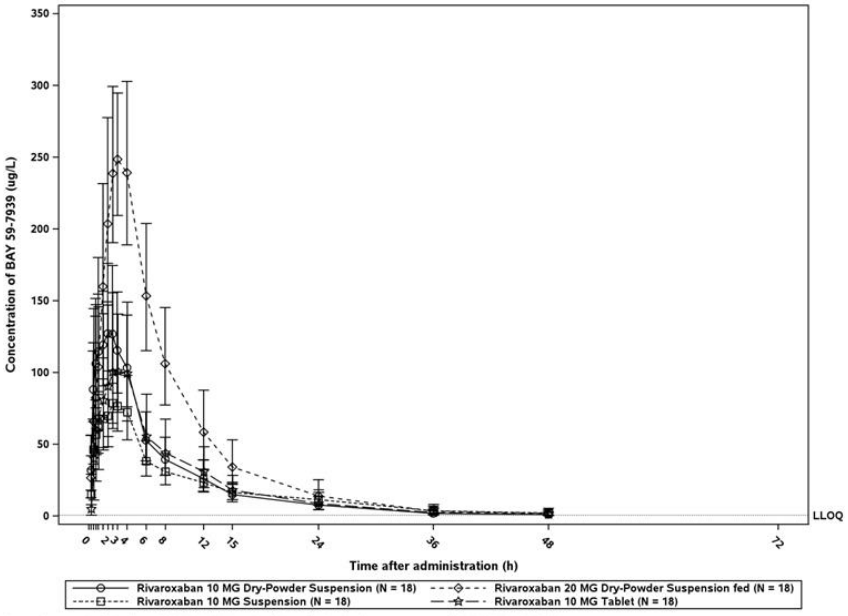
D: 10 mg tablet fasted

Source: 5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.1/13

2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

ドライシロップ、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移を図 2.7.6.3-1 に、リバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に、薬物動態パラメータ（幾何平均値）の投与方法間の比を表 2.7.6.3-3 にそれぞれ示す。

ドライシロップ、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、それぞれ 8.83、13.0 及び 9.11 時間であった。ドライシロップ及び錠剤として投与したときと比較して、懸濁剤として投与したときではリバーロキサバンの吸収が遅延したことから、消失の変化ではなくフリップフロップの可能性が示唆された。



BAY 59-7939: Rivaroxaban

Lower limit of quantification(LLOQ): 0.500μg/L

Source: 5.3.1.2.3 PH-38629/Figure 14.4/1

図 2.7.6.3-1 ドライシロップ、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの比較

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC（幾何平均値）はそれぞれ 1,060 及び 1,070μg･h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 144 及び 127μg/L と同程度であった。AUC の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 0.993 及び 0.920～1.07 であり、両側 90%CI は生物学的同等性の標準的な基準範囲（0.80～1.25）内であった。一方、C_{max} の製剤間の比の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 1.13 及び 1.03～1.25 であり、錠剤として投与したときと比較して、ドライシロップとして投与したときの C_{max} はわずかに高かった。

懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの比較

懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC の製剤間の比（懸濁剤／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 0.884 及び 0.819～0.954 であり、両側 90%CI は生物学的同等性の基準範囲内であった。一方、C_{max}（幾何平均値）の製剤間の比の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 0.703 及び 0.639～0.775 であり、錠剤として投与したときと比較して、懸濁剤として投与したときの C_{max} は低かった。

ドライシロップ及び懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したときの比較

ドライシロップ及び懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC の製剤間の比（ドライシロップ／懸濁剤）の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 1.12 及び

1.04～1.21 であり、ドライシロップとして投与したときでは、懸濁剤として投与したときと比較してわずかに高いバイオアベイラビリティが示された。C_{max}（幾何平均値）の製剤間の比の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 1.61 及び 1.46～1.77 であり、懸濁剤として投与したときと比較して、ドライシロップとして投与したときの C_{max} は高かった。

ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に投与及びリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したときの比較

ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後及び 10mg を空腹時に単回投与したときのリバーロキサバンの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。AUC/D 及び C_{max}/D（いずれも幾何平均値）の投与方法間の比（20mg 食後投与／10mg 空腹時投与）の点推定値はそれぞれ 1.04 及び 0.945、並びに両側 90%CI はそれぞれ 0.965～1.12 及び 0.858～1.04 であった。ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に投与したときの t_{max}（中央値）は 3.00 時間であり、ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したとき（2.00 時間）と比較してわずかに遅延した。

表 2.7.6.3-2 ドライシロップ、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	10 mg tablet fasted		10 mg ready-to-use oral suspension fasted		10 mg dry powder oral suspension fasted		20 mg dry powder oral suspension fed	
		N		N		N		N	
AUC	µg･h/L	18	1070/34.5 (541-2050)	18	942/29.4 (500-1520)	18	1060/32.6 (567-2200)	18	2210/27.9 (1410-4060)
AUC(0-t_{last})	µg･h/L	18	1050/34.7 (526-2040)	18	887/27.8 (475-1450)	18	1040/33.1 (538-2190)	18	2190/28.0 (1400-4050)
AUC/D	h/L	18	0.107/34.5 (0.0541-0.205)	18	0.0942/29.4 (0.0500-0.152)	18	0.106/32.6 (0.0567-0.220)	18	0.111/27.9 (0.0703-0.203)
AUC_{norm}	kg･h/L	18	8.53/37.8 (3.86-16.8)	18	7.54/33.0 (3.57-13.8)	18	8.49/36.6 (4.04-19.9)	18	8.85/31.7 (5.02-18.4)
C_{max}	µg/L	18	127/29.5 (66.9-210)	18	89.8/23.7 (59.0-129)	18	144/30.0 (88.5-237)	18	273/20.4 (186-386)
C_{max}/D	1/L	18	0.0127/29.5 (0.00669-0.0210)	18	0.00898/23.7 (0.00590-0.0129)	18	0.0144/30.0 (0.00885-0.0237)	18	0.0137/20.4 (0.00930-0.0193)
$C_{max,norm}$	kg/L	18	1.02/31.3 (0.527-1.70)	18	0.719/26.8 (0.421-1.04)	18	1.15/32.0 (0.631-1.86)	18	1.09/22.4 (0.663-1.58)
MRT	h	18	10.6/26.9 (6.57-15.6)	18	16.0/44.3 (8.34-46.5)	18	9.17/20.9 (6.46-13.6)	18	9.53/22.7 (6.72-15.1)
$t_{1/2}$	h	18	9.11/55.4 (4.45-39.4)	18	13.0/67.6 (5.24-48.7)	18	8.83/47.0 (4.59-34.4)	18	9.84/64.7 (4.03-31.7)
Parameter	Unit	10 mg tablet fasted		10 mg ready-to-use oral suspension fasted		10 mg dry powder oral suspension fasted		20 mg dry powder oral suspension fed	
t_{max}[a]	h	18	2.50 (0.50-4.00)	18	2.50 (0.75-4.00)	18	2.00 (0.50-4.00)	18	3.00 (2.00-4.05)

a: Median (range)

Source: 5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.6.3-3 ドライシロップ、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの投与方法間の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び比の両側 90%CI（PKS、N＝18）

Parameter	Nominator	Denominator	LSmean ratio (90% CI)
AUC	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.8842 (0.8193-0.9543)
	10 mg dry powder oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.9929 (0.9200-1.0715)
	10 mg dry powder oral suspension fasted	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	1.1229 (1.0403-1.2120)
	20 mg dry powder oral suspension fed	10 mg dry powder oral suspension fasted	2.0835 (1.9306-2.2486)
AUC/D	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.8842 (0.8193-0.9543)
	10 mg dry powder oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.9929 (0.9200-1.0715)
	10 mg dry powder oral suspension fasted	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	1.1229 (1.0403-1.2120)
	20 mg dry powder oral suspension fed	10 mg dry powder oral suspension fasted	1.0418 (0.9653-1.1243)
C_{max}	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.7037 (0.6387-0.7754)
	10 mg dry powder oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	1.1300 (1.0256-1.2450)
	10 mg dry powder oral suspension fasted	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	1.6056 (1.4571-1.7693)
	20 mg dry powder oral suspension fed	10 mg dry powder oral suspension fasted	1.8908 (1.7162-2.0833)
C_{max}/D	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	0.7037 (0.6387-0.7754)
	10 mg dry powder oral suspension fasted	10 mg tablet fasted	1.1300 (1.0256-1.2450)
	10 mg dry powder oral suspension fasted	10 mg ready-to-use oral suspension fasted	1.6056 (1.4571-1.7693)
	20 mg dry powder oral suspension fed	10 mg dry powder oral suspension fasted	0.9454 (0.8581-1.0416)

Source: 5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.4/6～9

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

試験中に認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.3-4 に示す。

3／18 例（16.7%）に TEAE が認められた。投与方法別では、懸濁剤及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に単回投与したときの TEAE の発現割合は各 1／18 例（5.6%）であり、ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与したときには TEAE は認められなかった。投与方法間で安全性プロファイルに関する明らかな差はみられなかった。

TEAE の重症度は、1／18 例（5.6%）に発現した中等度の頭痛（治験薬と関連なし）を除き、すべて軽度であった。すべての有害事象は試験完了までに消失した（5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.3.1/4）。

治験薬と関連のある TEAE は、懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したとき（第 4 期）の 1／18 例（5.6%）に 2 件（軽度の頭痛及び下痢）認められた。

治験薬と関連のない TEAE は一過性の頭痛、鼻咽頭炎（感冒）及びクレアチンホスホキナーゼ（CK）増加であった。CK 増加はアイソザイム CK-MB が正常であったことから、心臓疾患が理由ではないとされた。被験者から症状の訴えはなく、運動が原因であると報告された（5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.3.1/5）。

臨床検査値については上述の CK 増加を除き、リバーロキサバンによる臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.1.2.3 PH-38629/Listing 16.2.8.1/2）。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.3.1/3）。

バイタルサイン及び ECG パラメータにリバーロキサバンによる影響はみられなかった。ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を食後に投与したときには投与 2 時間後にわずかな心拍数の増加（5.4bpm）がみられたが、食事の影響により生じた可能性が高いと考えられた（5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.3.5/1）。

表 2.7.6.3-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 18.0	器官別大分類 基本語	10 mg dry powder oral suspension fasted N=18 (100%)	20 mg dry powder oral suspension fed N=18 (100%)	10 mg ready-to-use oral suspension fasted N=18 (100%)	10 mg IR tablet fasted N=18 (100%)	Total N=18 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	1 (5.6%)	0	1 (5.6%)
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (5.6%)[r]	0	1 (5.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (5.6%)	0	0	1 (5.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (5.6%)[nr]	0	0	1 (5.6%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
Blood creatine phospho-kinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (5.6%)[nr]	1 (5.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (5.6%)	0	1 (5.6%)
Headache	頭痛	0	0	1 (5.6%)[r,nr]	0	1 (5.6%)

r: rivaroxaban related

nr: not rivaroxaban related

Source: 5.3.1.2.3 PH-38629/Table 14.3.1/6, 14.3.1/4

2.7.6.3.3 結論

薬物動態

- ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は同程度であった。AUC 及び C_{max} の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の両側 90%CI は、生物学的同等性の基準範囲内であった。

- ドライシロップ及び未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの AUC の製剤間の比（ドライシロップ／懸濁剤）の両側 90%CI は、生物学的同等性の基準範囲内であった。しかしながら、ドライシロップとして単回経口投与したときでは、未希釈の懸濁剤として単回経口投与したときと比較して C_{max} は 60.6%高かった。

- ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を高脂肪高カロリー食摂取後に単回経口投与したときとドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。t_{max}（中央値）はそれぞれ 3.00 時間と 2.00 時間であった。

安全性

- ドライシロップ及び未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与並びにドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を高脂肪高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えられた。また、錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときと比較して、安全性及び忍容性に明らかな差はみられなかった。

2.7.6.4 【国外試験】健康成人被験者を対象とした投与時の飲水量の影響を評価する相対的バイオアベイラビリティ試験：試験 17861（報告書番号 PH-38690）

参照項目：5.3.1.2.4 PH-38690

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康成人男性被験者を対象に、懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を異なる投与方法で単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を比較する単施設、無作為化、非盲検、非対照、5 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 吸収過程に特に注目し、懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの、投与時の飲水量の違いが薬物動態に及ぼす影響の検討

副次目的

- 治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合の検討

その他の目的

- リバーロキサバンの安全性及び忍容性の検討
- 主要パラメータ以外の薬物動態パラメータの検討

試験方法：

本試験は、健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、5 期クロスオーバー法で実施した。

第 1 期の治験薬投与前 2 週間以内にスクリーニング検査を実施し、被験者を組入れた。組入れた 16 例に対して、以下の 5 種類の投与方法でリバーロキサバンを単回経口投与した。

- 投与方法 A：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に空腹時に投与
- 投与方法 B：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 100mL の水と共に空腹時に投与
- 投与方法 C：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170mL の水と共に空腹時に投与
- 投与方法 D：未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 240mL の水と共に空腹時に投与（標準的な投与方法）
- 投与方法 E：リバーロキサバン懸濁剤 10mg を 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に投与

被験者を、投与方法 A-B-C-D-E、B-C-E-A-D、C-E-D-B-A、D-A-B-E-C 又は E-D-A-C-B の順のいずれかに無作為割付けし、各投与方法を 5 期クロスオーバー法で評価した。各期の治験薬投与の間には 7 日以上の休薬期間を設けた。

被験者を各期の治験薬投与前日（第－1 日）に治験実施医療機関に入院させ、第 1 日に治験薬を投与した。退院に支障をきたすような有害事象が認められない場合、第 3 日に被験者を退院させた。治験薬の最終投与 1～2 週間後以内に被験者を来院させ追跡調査を実施した。

試験スケジュールは 5.3.1.2.4 PH-38690/Table 7-3 を参照。

定量方法は 5.3.1.2.4 PH-38690/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

リバーロキサバン懸濁剤：1mL 中リバーロキサバン 1mg を含有する懸濁液

用法・用量

リバーロキサバン 10mg を空腹時に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康成人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.4 PH-38690/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中リバーロキサバン濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータを評価した。

主要パラメータ：AUC、C_{max}

副次パラメータ：AUC/D、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})$、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、MRT、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal

安全性の評価項目：

有害事象、血圧及び心拍数、12 誘導心電図（ECG）並びに臨床検査

被験者数：

目標被験者数

16 例

設定根拠

本試験は探索的試験であるため、正式な統計学的手法を用いた被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験をもとに、被験者数 16 例は本試験の目的を達成するのに十分だと判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了し、少なくとも 2 つの投与方法の評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

AUC 及び C_{max} は、対数正規分布に従うと仮定して以下の解析を行った。

AUC 及び C_{max} の対数変換値を、順序、被験者（順序）、時期及び投与方法を要因とした分散分析（ANOVA）によって解析し、得られた結果を逆対数変換することで、これらの薬物動態パラメータの投与方法間の比の点推定値及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

安全性の解析

TEAE は、最初の治験薬の投与後に発現又は悪化した有害事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

健康成人男性被験者 16 例を試験に組入れ、16 例全例を 5 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けた。全例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。そのうち 1 例は同意撤回のため第 2 期の治験薬投与前に試験を中止した。当該被験者には、第 1 期に未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に投与した（5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.1/5、14.1/6）。

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 16 例を SAF とした。また、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、少なくとも 2 つの投与方法の評価可能な薬物動態データを有する 15 例を PKS とした（5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.1/2）。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性（SAF）

		A-B-C-D-E	B-C-E-A-D	C-E-D-B-A	D-A-B-E-C	E-D-A-C-B	Total
		N=3 (100%)	N=3 (100%)	N=3 (100%)	N=3 (100%)	N=4 (100%)	N=16 (100%)
Sex	Male	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)
Race	White	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)
Age (years)	Mean/SD	40.3/14.2	36.0/13.0	30.0/5.2	49.7/3.5	38.3/10.3	38.8/10.8
	Median	48.0	29.0	27.0	50.0	37.0	37.0
	Range	24-49	28-51	27-36	46-53	27-52	24-53
Screening Weight (kg)	Mean/SD	82.13/5.88	84.73/17.55	80.33/7.49	83.97/4.94	85.88/10.25	83.56/9.04
	Median	81.50	90.20	78.40	86.20	84.95	84.50
	Range	76.6-88.3	65.1-98.9	74.0-88.6	78.3-87.4	74.5-99.1	65.1-99.1
Screening Height (cm)	Mean/SD	177.33/5.86	186.00/8.19	181.33/11.37	180.00/2.65	182.75/5.32	181.56/6.76
	Median	175.00	184.00	178.00	179.00	184.50	181.00
	Range	173.0-184.0	179.0-195.0	172.0-194.0	178.0-183.0	175.0-187.0	172.0-195.0
Screening body mass index (kg/m^2)	Mean/SD	26.10/0.50	24.30/3.48	24.40/0.79	25.97/2.25	25.63/1.85	25.30/1.92
	Median	26.10	26.00	24.70	26.90	24.95	25.50
	Range	25.6-26.6	20.3-26.6	23.5-25.0	23.4-27.6	24.3-28.3	20.3-28.3
Smoking History	Current	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.3%)
	Never	3 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	4 (100.0%)	12 (75.0%)
	Former	0	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	3 (18.8%)
Other tobacco history	Never	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	16 (100.0%)
Alcohol Use	Abstinent	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	8 (50.0%)
	Light	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	8 (50.0%)

A: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension with 10 mL water

B: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension with 100mL water

C: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension with 170 mL water

D: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension with 240 mL water

E: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension pre-diluted in 30 mL water, followed by 240 mL water

Source: 5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.1/9

表 2.7.6.4-2 人口統計学的特性（PKS）

		A-B-C-D-E N=2 (100%)	B-C-E-A-D N=3 (100%)	C-E-D-B-A N=3 (100%)	D-A-B-E-C N=3 (100%)	E-D-A-C-B N=4 (100%)	Total N=15 (100%)
Sex	Male	2 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Race	White	2 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	2 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Age (years)	Mean/SD	36.5/17.7	36.0/13.0	30.0/5.2	49.7/3.5	38.3/10.3	38.2/10.9
	Median	36.5	29.0	27.0	50.0	37.0	36.0
	Range	24-49	28-51	27-36	46-53	27-52	24-53
Screening Weight (kg)	Mean/SD	84.90/4.81	84.73/17.55	80.33/7.49	83.97/4.94	85.88/10.25	84.03/ 9.15
	Median	84.90	90.20	78.40	86.20	84.95	86.20
	Range	81.5-88.3	65.1-98.9	74.0-88.6	78.3-87.4	74.5-99.1	65.1-99.1
Screening Height (cm)	Mean/SD	179.50/6.36	186.00/8.19	181.33/11.37	180.00/2.65	182.75/5.32	182.13/6.59
	Median	179.50	184.00	178.00	179.00	184.50	183.00
	Range	175.0-184.0	179.0-195.0	172.0-194.0	178.0-183.0	175.0-187.0	172.0-195.0
Screening body mass index (kg/m^2)	Mean/SD	26.35/0.35	24.30/3.48	24.40/0.79	25.97/2.25	25.63/1.85	25.28/1.99
	Median	26.35	26.00	24.70	26.90	24.95	25.40
	Range	26.1-26.6	20.3-26.6	23.5-25.0	23.4-27.6	24.3-28.3	20.3-28.3
Smoking History	Current	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (6.7%)
	Never	2 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	4 (100.0%)	11 (73.3%)
	Former	0	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	3 (20.0%)
Other tobacco history	Never	2 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	15 (100.0%)
Alcohol Use	Abstinent	1 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	7 (46.7%)
	Light	1 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	8 (53.3%)

A: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension with 10 mL water

B: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension with 100mL water

C: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension with 170 mL water

D: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension with 240 mL water

E: 10 mg rivaroxaban as ready-to-use suspension pre-diluted in 30 mL water, followed by 240 mL water

Source: 5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.1/10

2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移を図 2.7.6.4-1 に、リバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-3、相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.4-4 に示す。

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170 及び 240mL の水と共に単回投与したとき、並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に単回投与したときの AUC（幾何平均値）は、それぞれ 820、860 及び 852μg･h/L と同程度であった。投与時の飲水量を 100mL に減らすと、AUC（幾何平均値）は 772μg･h/L とわずかに減少した。更に投与時の飲水量を 10mL に減らすと、AUC（幾何平均値）は 658μg･h/L に減少した。

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 100、170 及び 240mL の水と共に単回投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に単回投与したときの C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 71.5、78.7、76.5 及び 76.5μg/L と同程度であった。一方、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に投与したときの C_{max}（幾何平均値）は、53.6μg/L と低かった。

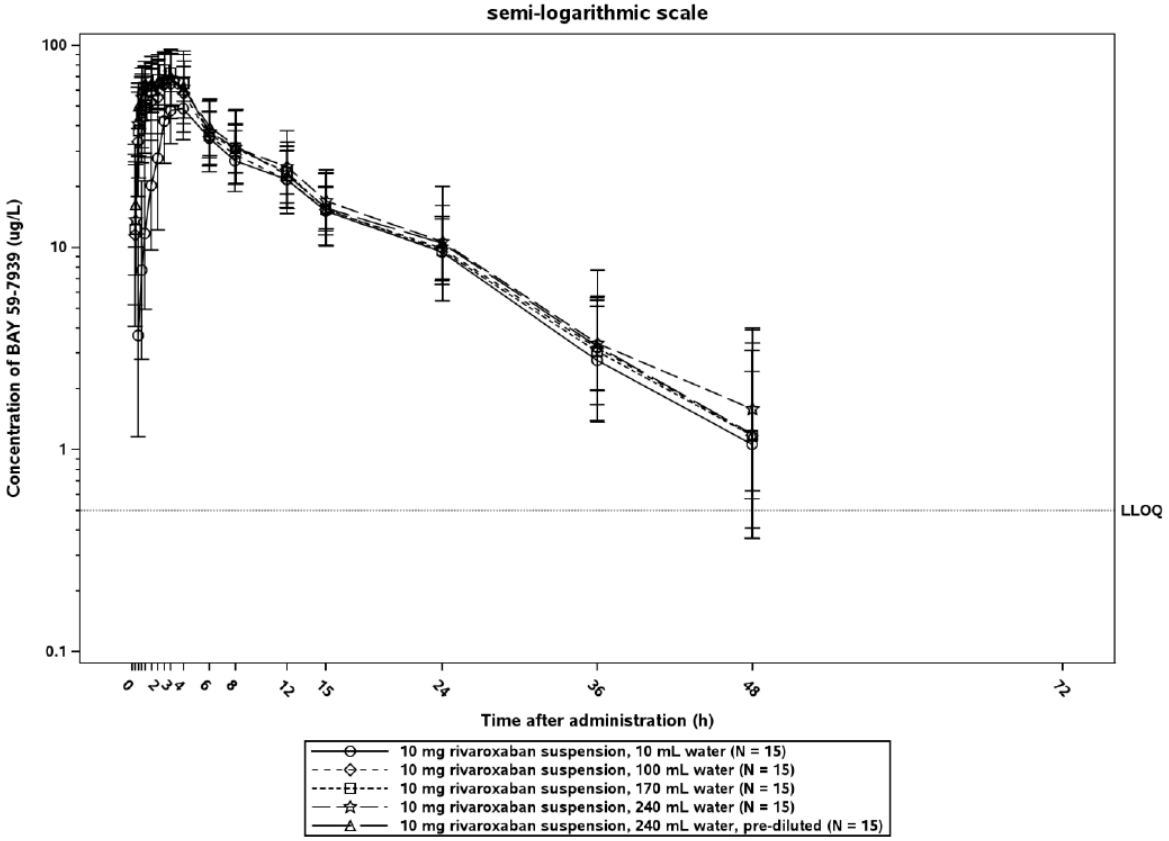
未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を標準的な投与方法（240mL の水と共に投与）で単回投与したとき、リバーロキサバンの吸収は速やかであった〔t_{max}（中央値）：2.00 時間〕。30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に投与したときの t_{max}（中央値）はわずかに短縮した（1.50 時間）。10、100 及び 170mL の水と共に投与したときの t_{max}（中央値）はそれぞれ 4.00、3.00 及び 2.50 時間であり、飲水量の減少と共に吸収速度の遅延がみられた。

$t_{1/2}$（幾何平均値）はすべての投与方法で 9.15～9.99 時間と同程度であり、懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を投与時の飲水量の減少に伴いフリップフロップにより見かけの $t_{1/2}$ が延長する明らかな傾向は認められなかった。

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を標準的な投与方法（240mL の水と共に投与）で単回投与したときと比較して、異なる飲水量で投与したときの AUC 及び C_{max} を評価した。

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170mL の水と共に単回投与したとき及び 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に単回投与したときの AUC 比（幾何平均値、240mL の水と共に投与したときを分母とした）の点推定値は、それぞれ 0.954（両側 90%CI：0.846～1.08）及び 0.991（両側 90%CI：0.879～1.12）であった。100mL の水と共に投与したときでは 0.895（両側 90%CI：0.794～1.01）であった。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に投与したときの AUC 比の点推定値は 0.765（両側 90%CI：0.679～0.863）であり、AUC の減少が認められた。

未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 100 及び 170mL の水と共に単回投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に単回投与したときの C_{max} 比（幾何平均値、240mL の水と共に投与したときを分母とした）の点推定値は、それぞれ 0.941（両側 90%CI：0.826～1.07）、1.04（両側 90%CI：0.911～1.18）及び 1.00（両側 90%CI：0.879～1.14）であった。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に投与したときでは 0.707（両側 90%CI：0.621～0.806）であり、C_{max} の低下が認められた。



Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.500μg/L

BAY 59-7939: Rivaroxaban

Source: 5.3.1.2.4 PH-38690/Figure 14.4/1

図 2.7.6.4-1 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

表 2.7.6.4-3 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数（範囲）〕（PKS）

		10 mg rivaroxaban as ready-to-use oral suspension									
Parameter	Unit	N	with 10 mL water	N	with 100 mL water	N	with 170 mL water	N	with 240 mL water	N	pre-diluted, followed by 240 mL water
AUC	µg·h/L	15	658/29.0 (450 – 1320)	15	772/28.3 (458 – 1350)	15	820/20.4 (653 – 1280)	15	860/28.4 (565 – 1600)	15	852/46.5 (545 – 3640)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	15	638/29.0 (440 – 1310)	15	747/29.4 (435 – 1320)	15	796/20.2 (642 – 1250)	15	826/29.3 (555 – 1580)	15	828/45.1 (529 – 3330)
AUC/D	h/L	15	0.0658/29.0 (0.0450 – 0.132)	15	0.0772/28.3 (0.0458 – 0.135)	15	0.0820/20.4 (0.0653 – 0.128)	15	0.0860/28.4 (0.0565 – 0.160)	15	0.0852/46.5 (0.0545 – 0.364)
AUC_{norm}	kg·h/L	15	5.50/30.3 (3.67 – 11.6)	15	6.45/29.5 (3.59 – 11.8)	15	6.85/24.8 (4.87 – 11.2)	15	7.19/27.8 (4.61 – 12.8)	15	7.12/48.7 (4.35 – 31.8)
C_{max}	µg/L	15	53.6/35.6 (32.2 – 99.8)	15	71.5/35.2 (42.4 – 152)	15	78.7/18.4 (52.2 – 107)	15	76.5/33.5 (55.0 – 177)	15	76.5/25.7 (50.4 – 142)
C_{max}/D	1/L	15	0.00536/35.6 (0.00322 – 0.00998)	15	0.00715/35.2 (0.00424 – 0.0152)	15	0.00787/18.4 (0.00522 – 0.0107)	15	0.00765/33.5 (0.00550 – 0.0177)	15	0.00765/25.7 (0.00504 – 0.0142)
$C_{max,norm}$	kg/L	15	0.448/33.0 (0.278 – 0.872)	15	0.597/32.3 (0.369 – 1.05)	15	0.658/19.6 (0.432 – 0.948)	15	0.639/30.6 (0.431 – 1.15)	15	0.639/26.5 (0.434 – 1.24)
MRT	h	15	14.6/24.6 (10.2 – 21.6)	15	13.3/18.4 (9.29 – 19.2)	15	12.7/25.5 (9.29 – 20.8)	15	13.7/29.7 (9.66 – 26.1)	15	12.9/33.2 (8.69 – 30.4)
$t_{1/2}$	h	15	9.15/41.8 (5.33 – 23.4)	15	9.52/38.9 (5.82 – 27.0)	15	9.42/38.8 (5.52 – 20.3)	15	9.99/43.7 (5.59 – 22.9)	15	9.26/42.0 (6.05 – 18.9)
t_{max}[a]	h	15	4.00 (2.50 – 6.00)	15	3.00 (0.50 – 4.00)	15	2.50 (0.75 – 4.00)	15	2.00 (0.75 – 4.00)	15	1.50 (0.50 – 3.00)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.6.4-4 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの相対的バイオアベイラビリティ〔幾何平均値（両側 90%CI）〕（PKS、N＝15）

Para-meter	Nominator (10 mg rivaroxaban ready-to-use suspension)	Denominator (10 mg rivaroxaban ready-to-use suspension)	LS-Mean Ratio (90% CI)
AUC	with 10 mL water	with 240 mL water	0.7653 (0.6790 – 0.8627)
	with 100 mL water		0.8948 (0.7936 – 1.0088)
	with 170 mL water		0.9539 (0.8461 – 1.0755)
	pre-diluted in 30 mL water, followed by 240 mL water		0.9909 (0.8791 – 1.1169)
C_{max}	with 10 mL water	with 240 mL water	0.7074 (0.6209 – 0.8058)
	with 100 mL water		0.9409 (0.8257 – 1.0721)
	with 170 mL water		1.0382 (0.9111 – 1.1830)
	pre-diluted in 30 mL water, followed by 240 mL water		1.0009 (0.8786 – 1.1401)

Source: 5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.4/6, 14.4/7

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.4-5 に示す。

3／16 例（18.8%）に TEAE が認められた。そのうち 1 例の TEAE の重症度は軽度であり、2 例は中等度（頭痛及び背部痛）であった。投与方法別では、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に単回投与したときでは 2／16 例（12.5%）、リバーロキサバン懸濁剤 10mg を 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に単回投与したときでは 1／15 例（6.7%）に TEAE が認められた。未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 100、170 及び 240mL の水と共に単回投与したときには有害事象は認められなかった。投与方法間で安全性プロファイルに関する明らかな差はみられなかった（5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.3.1/3）。すべての TEAE は試験完了までに消失した（5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.3.1/4）。

TEAE は、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10mL の水と共に単回投与したときに頭痛及び背部痛が各 1／16 例（6.3%）、リバーロキサバン懸濁剤 10mg を 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に単回投与したときに血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1／15 例（6.7%）に認められた。治験薬と関連のある TEAE は、1 例に認められた中等度の頭痛であった（5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.3.1/4、14.3.1/9）。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.3.2/1～3）。

バイタルサイン、ECG パラメータ及び臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.4-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term 器官別大分類 基本語	10 mg rivaroxaban as ready-to-use oral suspension with 10 mL water	with 100 mL water	with 170 mL water	with 240 mL water	pre-diluted, followed by 240 mL water	Total
MedDRA version 18.0	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=16 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	2 (12.5%)	0	0	0	1 (6.7%)	3 (18.8%)
Investigations／臨床検査	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.3%)
Blood creatine phosphokinase increased／血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (6.7%)[nr]	1 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (6.3%)
Back pain／背部痛	1 (6.3%)[nr]	0	0	0	0	1 (6.3%)
Nervous system disorders／神経系障害	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (6.3%)
Headache／頭痛	1 (6.3%)[r]	0	0	0	0	1 (6.3%)

r: rivaroxaban related

nr: not rivaroxaban related

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.2.4 PH-38690/Table 14.3.1/4, 14.3.1/6

2.7.6.4.3 結論

薬物動態

- 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときの AUC 及び C_{max} は同程度であった。飲水量を 100mL に減らすと、AUC はわずかに減少したが、C_{max} は標準的な投与方法（240mL の水と共に投与）で単回経口投与したときと同程度であった。更に投与時の飲水量を 10mL に減らすと、240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときと比較して、AUC は 23.5%、C_{max} は 29.3%減少した。

- 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの吸収速度は、飲水量が多いほど速く、t_{max}（中央値）は、それぞれ 4.00、3.00、2.50、2.00 及び 1.50 時間であった。

- 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、すべての投与方法で 9.15～9.99 時間と同程度であり、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を投与時の飲水量の減少に伴いフリップフロップにより見かけの $t_{1/2}$ が延長する明らかな傾向は認められなかった。

安全性

- 未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg を 10、100、170 及び 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したとき並びに 30mL の水で予め希釈後に 240mL の水と共に空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題ないと考えられた。

2.7.6.5 【国外試験】健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験：試験 19365（報告書番号 PH-40127）

参照項目：5.3.1.2.5 PH-40127

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康成人男性被験者を対象にドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性を検討するための単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性の検討

副次目的

- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合の評価に基づくリバーロキサバンの安全性及び忍容性の検討

その他の目的

- TEAE 以外の安全性パラメータの評価に基づく安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。第 1 期の治験薬投与前 3 週間以内にスクリーニング検査を実施し、組入れた被験者に以下の投与方法でリバーロキサバン 10mg を単回経口投与した。

- 投与方法 A：錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与
- 投与方法 B：ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に投与

無作為に割付けた A-B 又は B-A のいずれかの投与順序で治験薬を投与した。各期の治験薬投与の間には 7 日以上の休薬期間を設けた。

本試験は、スクリーニング検査、投与（2 期）及び追跡調査から構成された。

被験者を各投与期の治験薬投与前日（第－1 日）に入院させ第 1 日に治験薬を投与した。退院に支障をきたすような有害事象が認められない場合、治験薬投与 72 時間後（第 4 日）に被験者を退院させた。治験薬の最終投与 7～14 日後以内に被験者を来院させ追跡調査を行った。

試験スケジュールは 5.3.1.2.5 PH-40127/Table 7-4 を参照。

定量方法は、5.3.1.2.5 PH-40127/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

リバーロキサバンドライシロップ

1mg/mL に調製して投与する。

用法・用量

リバーロキサバン 10mg を空腹時に約 240mL の水と共に経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

リバーロキサバン錠 10mg

用法・用量

リバーロキサバン 10mg を空腹時に約 240mL の水と共に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康成人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.5 PH-40127/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中リバーロキサバン濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータを評価した。

主要パラメータ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}

副次パラメータ：AUC_{norm}、$C_{max,norm}$、AUC/D、C_{max}/D、MRT、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

安全性の評価項目：

TEAE、血圧及び心拍数、12 誘導心電図（ECG）並びに臨床検査

被験者数：

目標被験者数

30 例

設定根拠

過去に実施した健康成人被験者を対象とした第 I 相試験では、AUC の個体内変動〔幾何変動係数（CV%）〕は 14%（20%）、C_{max} の個体内変動（幾何 CV%）は 18%（22%）であった。

被験者数を 30 例、幾何 CV%を 25%としたとき、生物学的同等性の検証に対する検出力は 92%以上と推定された。被験者 4 例が試験を中止した場合でも、検出力は 87%以上と推定された。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：すべての投与期を完了し、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

製剤間の比較は、対数変換した薬物動態パラメータを投与順序、被験者（順序）、投与期及び製剤を要因とした分散分析（ANOVA）によって解析し、得られた結果を逆対数変換することで、薬物動態パラメータの製剤間の比の点推定値及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。AUC 及び C_{max} の製剤間の比の両側 90%CI が 0.80～1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

安全性の解析

TEAE は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）

を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

健康成人男性被験者66例を試験に組入れ、そのうち30例を2つの投与順序のいずれかに無作為に割付けた。全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した（5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.1/3）。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

少なくとも1回治験薬の投与を受け、両投与期を完了し、評価可能な薬物動態データを有する30例全例をSAF及びPKSとした。（5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.1/2）。

本試験では治験実施計画書からの重大な逸脱が2例あった（5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.1/7、14.1/8）。1例では第2期の第3日の血液学的検査用検体が凝固し評価できなかった。もう1例は、スクリーニング検査時のクレアチンキナーゼが基準範囲より10%を超える高値〔基準範囲（0～189U/L）よりも10.05%高い208U/L〕であり、試験への組入れ基準を満たさなかったが、治験薬の投与を受けた。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1に示す。

表 2.7.6.5-1 人口統計学特性（SAF及びPKS）

	A - B N=15 (100%)	B - A N=15 (100%)	Total N=30 (100%)
Sex			
Male	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
Race			
White	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
Age (Years)			
Mean/SD(Range)	35.2/11.5 (24.0 – 53.0)	42.9/11.2 (20.0 – 54.0)	39.1/11.8 (20.0 – 54.0)
Baseline Weight (kg)			
Mean/SD(Range)	79.6/8.4 (66.4 – 89.9)	80.3/13.1 (60.7 – 103.9)	80.0/10.8 (60.7 – 103.9)
Baseline Height (cm)			
Mean/SD(Range)	182.3/9.3 (162.2 – 196.0)	180.7/7.5 (167.1 – 192.5)	181.5/8.3 (162.2 – 196.0)
Baseline Body Mass Index (kg/m²)			
Mean/SD(Range)	24.0/2.0 (19.5 – 28.3)	24.5/3.3 (19.0 – 29.1)	24.3/2.7 (19.0 – 29.1)

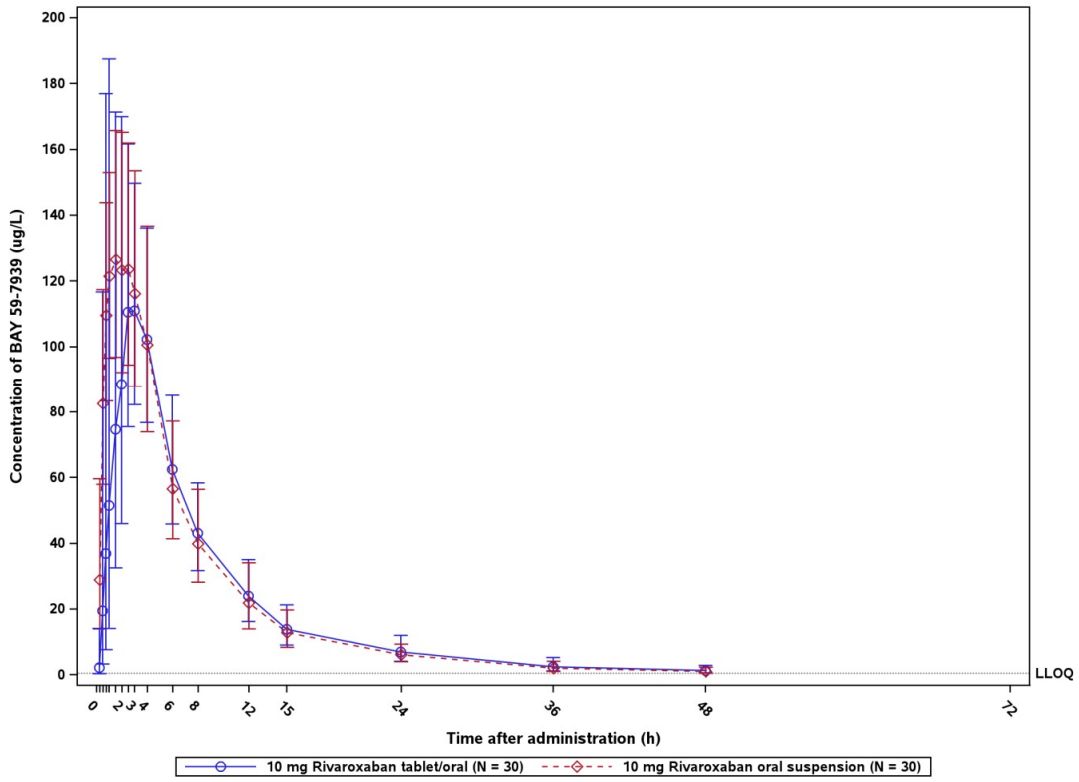
A: 10 mg tablet

B: 10 mg granules for oral suspension

Source: 5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.1/9

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移を図 2.7.6.5-1 に、リバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 に、製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI を表 2.7.6.5-3 に示す。



Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.500μg/L

BAY 59-7939: Rivaroxaban

Source: 5.3.1.2.5 PH-40127/Figure 14.4/1

図 2.7.6.5-1 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

リバーロキサバンは、ドライシロップ及び錠剤として空腹時に単回投与したときのいずれにおいても速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は、錠剤として投与したときでは 2.50 時間、ドライシロップとして投与したときでは 1.50 時間であった。

AUC（幾何平均値）は、ドライシロップとして単回投与したときでは 1,040μg･h/L、錠剤として単回投与したときでは 1,010μg･h/L と同程度であった。同様に、$AUC(0\text{-}t_{last})$（幾何平均値）は、ドライシロップとして単回投与したときでは 1,010μg･h/L、錠剤として単回投与したときでは 989μg･h/L と同程度であった。AUC 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$（いずれも幾何平均値）の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI はいずれもそれぞれ 1.03 及び 0.98～1.07 であった。

C_{max}（幾何平均値）はドライシロップとして単回投与したときでは 143μg/L、錠剤として単回投与したときでは 127μg/L であった。C_{max}（幾何平均値）の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 1.13 及び 1.04～1.22 であった。

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回投与したときの AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準範囲内であったことから、リバーロキサバンドライシロップ 10mg とリバーロキサバン錠 10mg の生物学的同等性が示された。

表 2.7.6.5-2 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	10 mg tablet	N	10 mg oral suspension
AUC	μg·h/L	30	1010/29.2 (551 – 1810)	30	1040/27.1 (616 – 1820)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	30	989/29.6 (541 – 1780)	30	1010/27.6 (601 – 1790)
AUC/D	h/L	30	0.101/29.2 (0.0551 – 0.181)	30	0.104/27.1 (0.0616 – 0.182)
AUC_{norm}	kg·h/L	30	8.00/32.3 (4.20 – 14.6)	30	8.21/30.9 (4.68 – 14.7)
C_{max}	μg/L	30	127/27.5 (71.4 – 228)	30	143/23.1 (97.4 – 224)
C_{max}/D	1/L	30	0.0127/27.5 (0.00714 – 0.0228)	30	0.0143/23.1 (0.00974 – 0.0224)
$C_{max,norm}$	kg/L	30	1.00/30.0 (0.543 – 1.84)	30	1.13/29.1 (0.689 – 1.87)
MRT	h	30	10.5/26.4 (6.73 – 19.3)	30	9.20/28.3 (6.34 – 21.3)
$t_{1/2}$	h	30	10.8/42.9 (4.59 – 22.5)	30	10.1/43.9 (4.83 – 25.6)
t_{max} [a]	h	30	2.50 (0.750 – 4.00)	30	1.50 (0.750 – 4.00)

a: median(range)

Source: 5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.6.5-3 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI（PKS、N＝30）

Parameter	Ratio	LSmean (90% CI)
AUC	10 mg granules for oral suspension / tablet	1.0267 (0.9841 – 1.0712)
AUC(0-t_{last})	10 mg granules for oral suspension / tablet	1.0261 (0.9805 – 1.0738)
C_{max}	10 mg granules for oral suspension / tablet	1.1283 (1.0400 – 1.2240)

LSmean: least-square mean

Source: 5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.4/6～8

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.5-4 に示す。

6／30 例（20.0%）に TEAE が認められた。そのうち 5 例の重症度は軽度であり、1 例は中等度（右肘の滑液包炎）であった（5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.3.1/5）。製剤別では、ドライシロップとして投与したときでは 4／30 例（13.3%）、錠剤として投与したときでは 2／30 例（6.7%）に TEAE が認められた。リバーロキサバンの最終投与（ドライシロップ）4 日後に発現した股関節挫傷を除き、すべての TEAE は試験終了までに消失した（5.3.1.2.5 PH-40127/Listing 16.2.7/1）。

治験薬と関連のある TEAE は、ドライシロップとして投与したとき 1／30 例（3.3%）例に認められた軽度の頭痛のみであった（5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.3.1/6）。試験手技と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.3.1/2）。

治験薬と関連のない TEAE は、2／30 例（6.7%）に挫傷（股関節及び右大腿部が各 1 例、いずれもドライシロップとして投与時）が、各 1／30 例（3.3%）に頭痛（錠剤として投与時）、節足動物刺傷（錠剤として投与時）及び滑液包炎（ドライシロップとして投与時）が認められた（5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.3.1/2）。

死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

両製剤のいずれにおいても、リバーロキサバンの忍容性は良好であった。両製剤間で安全性及び忍容性に明らかな差はみられなかった。

バイタルサイン、ECG パラメータ及び臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.5-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	10 mg tablet N=30 (100%)	10 mg oral suspension N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		2 (6.7%)	4 (13.3%)	6 (20.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.3%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Contusion	挫傷	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Headache	頭痛	1 (3.3%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)

Note: one TEAE (mild headache after 10 mg oral suspension) was considered related to rivaroxaban

The column ´Total´ counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.2.5 PH-40127/Table 14.3.1/4

2.7.6.5.3 結論

薬物動態

- ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したとき、リバーロキサバンドライシロップ 10mg とリバーロキサバン錠 10mg の生物学的同等性が示された。

安全性

- ドライシロップとしてリバーロキサバン 10mg を空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題ないと考えられた。

2.7.6.6 【国外試験】健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験：試験 19366（報告書番号 PH-40136）

参照項目：5.3.1.2.6 PH-40136

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康成人男性被験者を対象にドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの生物学的同等性を検討するための単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの生物学的同等性の検討

副次目的

- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合の評価に基づくリバーロキサバンの安全性及び忍容性の検討

その他の目的

- TEAE 以外の安全性パラメータの評価に基づく安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、非対照、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。第 1 期の治験薬投与前 3 週間以内にスクリーニング検査を実施し、組入れた被験者に以下の投与方法でリバーロキサバン 20mg を単回経口投与した。

- 投与方法 A：錠剤として、リバーロキサバン 20mg を高脂肪高カロリー食摂取後に投与
- 投与方法 B：ドライシロップとして、リバーロキサバン 20mg を高脂肪高カロリー食摂取後に投与

投与は無作為に割付けた A-B 又は B-A のいずれかの投与順序で行った。各期の治験薬投与の間には 7 日以上の休薬期間を設けた。

本試験は、スクリーニング検査、投与期（2 期）及び追跡調査から構成された。

被験者を各投与期の治験薬投与前日（第－1 日）に入院させ、第 1 日に治験薬を投与した。退院に支障をきたすような有害事象が認められない場合、被験者を治験薬投与 72 時間後（第 4 日）に退院させた。治験薬の最終投与後 7～14 日以内に被験者を来院させ追跡調査を行った。

試験スケジュールは 5.3.1.2.6 PH-40136/Table 7-5 を参照。

定量方法は、5.3.1.2.6 PH-40136/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

リバーロキサバンドライシロップ

1mg/mL に調製して投与する。

用法・用量

リバーロキサバン 20mg を食後に約 240mL の水と共に経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

リバーロキサバン錠 20mg

用法・用量

リバーロキサバン 20mg を食後に約 240mL の水と共に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で体格指数（BMI）が 18～29.9kg/m^2 の白人健康成人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.6 PH-40136/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中リバーロキサバン濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータを評価した。

主要パラメータ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}

副次パラメータ：AUC_{norm}、$C_{max,norm}$、AUC/D、C_{max}/D、MRT、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

安全性の評価項目：

TEAE、血圧及び心拍数、12 誘導心電図（ECG）並びに臨床検査

被験者数：

目標被験者数

30 例

設定根拠

過去に実施した健康成人被験者を対象とした第 I 相試験では、AUC の個体内変動〔幾何変動係数（CV%）〕は 14%（20%）、C_{max} の個体内変動（幾何 CV%）は 18%（22%）であった。

被験者数を 30 例、幾何 CV%を 25%としたとき、生物学的同等性の検証に対する検出力は 92%以上と推定された。被験者 4 例が試験を中止した場合でも、検出力は 87%以上と推定された。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：すべての投与期を完了し、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者

薬物動態の解析

製剤間の比較は、対数変換した薬物動態パラメータを投与順序、被験者（順序）、投与期及び製剤を要因とした分散分析（ANOVA）によって解析し、得られた結果を逆対数変換することで、薬物動態パラメータの製剤間の比の点推定値及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。AUC 及び C_{max} の製剤間の比の両側 90%CI が 0.80～1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

安全性の解析

TEAE は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）

を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

健康成人男性被験者 68 例を試験に組入れ、そのうち 30 例を 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けた。全例が治験薬の投与を受け、このうち 28 例が試験を完了した（5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.1/3）。

30 例中 2 例が試験を中止した。1 例は個人的な理由により同意を撤回し、第 2 期の治験薬投与後 6～8 時間の間に試験を中止した。本被験者は、ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバンの投与を受けた。もう 1 例は第 1 期完了後に同意を撤回し、試験を中止した。本被験者はドライシロップとしてのみリバーロキサバンの投与を受けた（5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.1/5 及び 14.1/10 並びに Listing 16.2.5/1、16.2.5/2 及び 16.2.8.3/2）。いずれの中止例も、追跡調査の実施には同意した。

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 30 例を SAF とした。また、両投与期を完了し、評価可能な薬物動態データを有する 28 例を PKS とした（5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.1/2）。

本試験では、治験実施計画書からの重大な逸脱が 2 例あった（5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.1/8、14.1/9）。1 例は、第 1 期の治験薬投与前日のγ - グルタミルトランスペプチダーゼが基準範囲より 10%を超える高値（基準値上限よりも 11.9%高値）が認められ、試験への組入れ基準を満たさなかったが、治験薬の投与を受けた。もう 1 例では第 2 期に予定されていた錠剤としての投与を受けなかった。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 人口統計学特性（SAF）

	A - B N=15 (100%)	B - A N=15 (100%)	Total N=30 (100%)
Sex			
Male	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
Race			
White	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
Age (Years)			
Mean/SD	38.3/11.2	38.5/12.0	38.4/11.4
(Range)	(20.0 – 55.0)	(21.0 – 54.0)	(20.0 – 55.0)
Baseline Weight (kg)			
Mean/SD	82.2/11.4	81.3/9.9	81.7/10.5
(Range)	(57.5 – 98.4)	(59.4 – 103.7)	(57.5 – 103.7)
Baseline Height (cm)			
Mean/SD	178.5/5.2	180.2/6.4	179.3/5.8
(Range)	(171.1 – 190.5)	(170.6 – 195.6)	(170.6 – 195.6)
Baseline Body Mass Index (kg/m²)			
Mean/SD	25.8/3.3	25.0/2.6	25.4/3.0
(Range)	(18.6 – 29.7)	(18.8 – 28.8)	(18.6 – 29.7)

A: 20 mg Tablet

B: 20 mg Granules for Oral Suspension

Source: 5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.1/11

2.7.6.6.2.2 薬物動態の結果

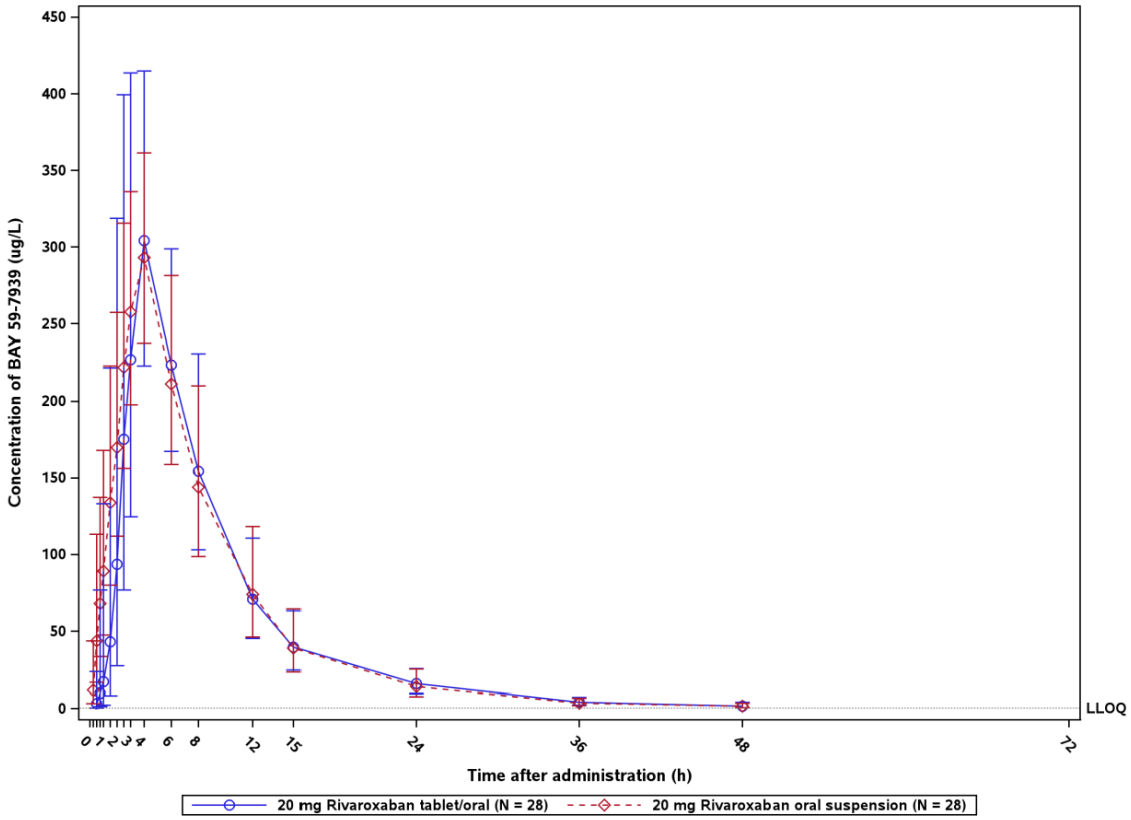
ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移を図 2.7.6.6-1 に、リバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-2 に、製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI を表 2.7.6.6-3 に示す。

リバーロキサバン 20mg を食後に単回投与したときの t_{max}（中央値）は、錠剤として投与したとき及びドライシロップとして投与したときのいずれにおいても 4.00 時間であった。

AUC（幾何平均値）は、ドライシロップとして単回投与したときでは 2,560μg･h/L、錠剤として単回投与したときでは 2,600μg･h/L と同程度であった。同様に、$AUC(0\text{-}t_{last})$（幾何平均値）は、ドライシロップとして単回投与したときでは 2,540μg･h/L、錠剤として単回投与したときでは 2,570μg･h/L と同程度であった。AUC（幾何平均値）の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 0.98 及び 0.94～1.03 であり、$AUC(0\text{-}t_{last})$（幾何平均値）の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 0.99 及び 0.95～1.03 であった。

C_{max}（幾何平均値）は、ドライシロップとして単回投与したときでは 302μg/L、錠剤として単回投与したときでは 343μg/L であった。C_{max}（幾何平均値）の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI は 0.88 及び 0.81～0.96 であった。

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回投与したときの AUC、$AUC(0\text{-}t_{last})$及び C_{max}（幾何平均値）の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準範囲内であったことから、リバーロキサバンドライシロップ 20mg とリバーロキサバン錠 20mg の生物学的同等性が示された。



Lower limit of quantitation (LLOQ)=0.500 μg/L

BAY 59-7939: Rivaroxaban

Source: 5.3.1.2.6 PH-40136/Figure 14.4/1

図 2.7.6.6-1 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

表 2.7.6.6-2 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	20 mg tablet	N	20 mg oral suspension
AUC	μg·h/L	28	2600/28.7 (1660 – 5230)	28	2560/30.5 (1530 – 5660)
AUC(0-t_{last})	μg·h/L	28	2570/28.6 (1650 – 5160)	28	2540/30.6 (1510 – 5650)
AUC/D	h/L	28	0.130/28.7 (0.0830 – 0.261)	28	0.128/30.5 (0.0767 – 0.283)
AUC_{norm}	kg·h/L	28	10.5/27.5 (6.50 – 22.4)	28	10.4/29.9 (6.38 – 22.6)
C_{max}	μg/L	28	343/27.1 (219 – 636)	28	302/24.0 (217 – 600)
C_{max}/D	1/L	28	0.0171/27.1 (0.0110 – 0.0318)	28	0.0151/24.0 (0.0109 – 0.0300)
$C_{max,norm}$	kg/L	28	1.39/26.4 (0.922 – 2.54)	28	1.22/29.3 (0.707 – 2.39)
MRT	h	28	9.71/17.8 (7.34 – 13.2)	28	9.17/18.2 (6.30 – 13.3)
$t_{1/2}$	h	28	9.74/56.6 (4.86 – 28.6)	28	8.71/48.5 (4.24 – 21.5)
t_{max} [a]	h	28	4.00 (0.500 – 8.00)	28	4.00 (2.50 – 8.00)

a: median(range)

Source: 5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.6.6-3 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したときの製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI（PKS、N＝28）

Parameter	Ratio	LSmean (90% CI)
AUC	20 mg granules for oral suspension / tablet	0.9843 (0.9433 – 1.0271)
AUC(0-t_{last})	20 mg granules for oral suspension / tablet	0.9869 (0.9460 – 1.0295)
C_{max}	20 mg granules for oral suspension / tablet	0.8822 (0.8146 – 0.9554)

LSmean: least-square mean

Source: 5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.4/6～8

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-4 に示す。

7／30 例（23.3%）に TEAE が認められた。そのうち 6 例の TEAE の重症度は軽度であり、1 例は中等度（中耳炎及び血管確保部位血腫）であった（5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.3.1/7）。製剤別では、ドライシロップとして単回投与したときでは 2／30 例（6.7%）、錠剤として単回投与したときでは 5／30 例（17.2%）に TEAE が認められた。すべての TEAE は試験終了までに消失した（5.3.1.2.6 PH-40136/Listing 16.2.7/1）。

治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.3.1/3）。

治験薬と関連のない TEAE は、頭痛が 3／30 例（10.0%）〔錠剤：2／29 例（6.9%）、ドライシロップ：1／30 例（3.3%）〕、浮動性めまい、リパーゼ増加、節足動物咬傷アレルギー、及び回転性めまいが錠剤として単回投与したときに各 1／29 例（3.4%）、試験手技と関連のある血管確保部位血腫、中耳炎がドライシロップとして単回投与したときに各 1／30 例（3.3%）に認められた。

死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

両製剤のいずれにおいても、リバーロキサバンの忍容性は良好であった。両製剤間で安全性及び忍容性に明らかな差はみられなかった。

バイタルサイン及び ECG パラメータにリバーロキサバンによる臨床的に意味のある影響はみられなかった。心拍数のわずかな増加がみられた（5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.3.5/1）が、食事の影響により生じた可能性が高いと考えられた。

臨床検査値では、治験薬と関連のない TEAE として 1／30 例（3.3%）に一評価時点で一過性のリパーゼ増加が認められた。また、1 例に治験薬投与前にリパーゼ及びアミラーゼ増加が認められた。上記以外に治験薬投与後に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

表 2.7.6.6-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 20.0	器官別大分類 基本語	20 mg tablet N=29 (100%)	20 mg oral suspension N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		5 (17.2%)	2 (6.7%)	7 (23.3%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Vertigo	回転性めまい	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Otitis media	中耳炎	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Vascular access site haematoma	血管確保部位血腫	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (6.9%)	1 (3.3%)	3 (10.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Headache	頭痛	2 (6.9%)	1 (3.3%)	3 (10.0%)

Note: no TEAE was related to rivaroxaban

The column 'Total' counts the subjects over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

Source: 5.3.1.2.6 PH-40136/Table 14.3.1/6

2.7.6.6.3 結論

薬物動態

- ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 20mg を食後に単回経口投与したとき、リバーロキサバンドライシロップ 20mg とリバーロキサバン錠 20mg の生物学的同等性が示された。

安全性

- ドライシロップとしてリバーロキサバン 20mg を高脂肪高カロリー食と共に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題ないと考えられた。

2.7.6.7 【国内試験】日本人健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験：試験 20152（報告書番号 PH-40815）

参照項目：5.3.1.2.7 PH-40815

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：

日本人健康成人男性被験者を対象にドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性を検討するための単施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 ヵ国 1 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性の検討

副次目的

- ドライシロップとしてリバーロキサバン 15mg を投与したときの安全性及び忍容性の検討

試験方法：

本試験は、日本人健康成人男性被験者を対象とした単施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。第 1 期の治験薬投与前 4 週間以内にスクリーニング検査を実施し、組入れた被験者に以下の投与方法でリバーロキサバン 15mg を単回経口投与した。

- 投与方法 A：錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に投与
- 投与方法 B：ドライシロップとしてリバーロキサバン 15mg を空腹時に投与

無作為に割付けた A－B 又は B－A のいずれかの投与順序で治験薬を投与した。各期の治験薬投与の間には 5 日以上の休薬期間を設けた。

本試験は、スクリーニング検査、投与（2 期）及び追跡調査から構成された。

被験者を各投与期の治験薬投与前日（第－1 日）に入院させ第 1 日に治験薬を投与した。退院に支障をきたすような有害事象が認められない場合、治験薬投与 2 日後（第 3 日）に被験者を退院させた。治験薬の最終投与 7（±1）日後に被験者を来院させ追跡調査を行った。

試験スケジュールは 5.3.1.2.7 PH-40815/Table 7-8 を参照。

定量方法は、5.3.1.2.7 PH-40815/Section 9.3.1.1 を参照。

被験薬：

リバーロキサバンドライシロップ

1mg/mL に調製して投与する。

用法・用量

リバーロキサバン 15mg を空腹時に約 150mL の水と共に経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

リバーロキサバン錠 15mg

用法・用量

リバーロキサバン 15mg を空腹時に約 150mL の水と共に経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 20～40 歳で体格指数（BMI）が 17.6～26.4kg/m^2 の日本人健康成人男性

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.1.2.7 PH-40815/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

血漿中リバーロキサバン濃度推移に基づき、以下の薬物動態パラメータを評価した。

主要パラメータ：AUC(0-t_{last})、C_{max}

副次パラメータ：AUC、AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、MRT

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン、理学的検査、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査

被験者数：

目標被験者数

44 例

設定根拠

過去に実施した白人健康成人を対象としたドライシロップ 10mg と錠剤 10mg 間の BE 試験（試験 19365）成績に基づくと、AUC(0-t_{last})の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）及び個体内変動〔幾何変動係数（CV%）〕はそれぞれ 1.0261 及び 10.4%、並びに C_{max} ではそれぞれ 1.1283 及び 18.7%であった。被験者数を 44 例並びに製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）及び個体内変動（CV%）をそれぞれ 1.1283 及び 18.7%としたとき、生物学的同等性の検証に対する検出力は 81%以上と推定された。被験者 2 例が試験を中止した場合でも、検出力は 80%以上と推定された。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：SAF のうち、薬物動態に関して治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了したすべての被験者

生物学的同等性解析対象集団（BES）：PKS のうち、第 1 期、第 2 期とも C_{max} 及び AUC（0-t_{last}）が妥当であり、欠測がないすべての被験者

薬物動態の解析

製剤間の比較は、対数変換した薬物動態パラメータを投与順序、被験者（順序）、投与期及び製剤を要因とした分散分析（ANOVA）によって解析し、得られた結果を逆対数変換することで、AUC(0-t_{last})及び C_{max} の製剤間の比の点推定値及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。AUC(0-t_{last})及び C_{max} の製剤間の比（ドライシロップ／錠剤）の両側 90%CI が 0.80～1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.22.0 の基本

語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

日本人健康成人男性被験者 75 例を試験に組入れ、そのうち 44 例を 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割付けた。44 例全例が治験薬の投与を受け、43／44 例（97.7%）が試験を完了した（5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.1/3）。1／44 例（2.3%）は有害事象のため予定していた第 2 期の治験薬（リバーロキサバンドライシロップ）投与前に試験を中止した（5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.1/7）。

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 44 例全例を SAF とした。また、両投与期を完了し、評価可能な薬物動態パラメータを有する 43 例を PKS 及び BES とした（5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.1/2）。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性（SAF）

	Rivaroxaban		
	15 mg granules → 15 mg tablet (N=22)	15 mg tablet → 15 mg granules (N=22)	Total (N=44)
Sex: Male, N (%)	22 (100.0%)	22 (100.0%)	44 (100.0%)
Race: Asian, N (%)	22 (100.0%)	22 (100.0%)	44 (100.0%)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino, N (%)	22 (100.0%)	22 (100.0%)	44 (100.0%)
Age (years), arithm. mean (range)	27.7 (21-40)	28.0 (20-40)	27.9 (20-40)
Weight (kg), arithm. mean ± SD	61.55 ± 5.86	60.88 ± 8.49	61.22 ± 7.22
Height (cm) arithm. mean ± SD	171.79 ± 5.16	171.21 ± 4.56	171.50 ± 4.82
BMI (kg/m^2) arithm. mean ± SD	20.86 ± 1.70	20.70 ± 2.20	20.78 ± 1.95
Smoking History, N (%)			
→Never	13 (59.1%)	13 (59.1%)	26 (59.1%)
→Former	1 (4.5%)	3 (13.6%)	4 (9.1%)
→Current	8 (36.4%)	6 (27.3%)	14 (31.8%)
Alcohol Use, N (%)			
→Abstinent	13 (59.1%)	14 (63.6%)	27 (61.4%)
→Light	9 (40.9%)	8 (36.4%)	17 (38.6%)

Source: 5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.1/13

2.7.6.7.2.2 薬物動態の結果

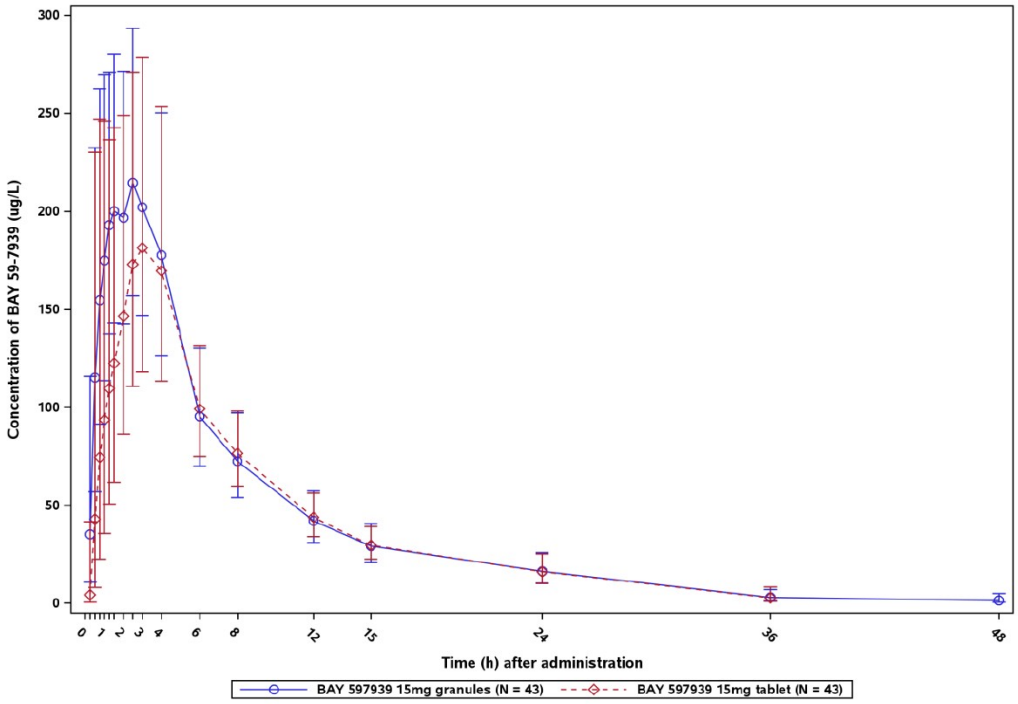
ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移を図 2.7.6.7-1 に、リバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-2 に、製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI を表 2.7.6.7-3 に示す。

リバーロキサバン 15mg を空腹時に単回投与したときの t_{max}（中央値）は、ドライシロップとして投与したときでは 1.50 時間、錠剤として投与したときでは 2.50 時間であった。錠剤として単回投与したときと比較して、ドライシロップとして単回投与したときでは投与 3 時間後の血漿中リバーロキサバン濃度（幾何平均値）は高かったが、投与 4 時間後以降は同程度であった。

$AUC(0\text{-}t_{last})$（幾何平均値）は、ドライシロップとして単回投与したときでは 1,840μg･h/L、錠剤として単回投与したときでは 1,720μg･h/L と同程度であった。$AUC(0\text{-}t_{last})$（幾何平均値）の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI は 1.07 及び 1.02～1.12 であった。

C_{max}（幾何平均値）はドライシロップとして単回投与したときでは 256μg/L、錠剤として単回投与したときでは 222μg/L であった。C_{max}（幾何平均値）の比（ドライシロップ／錠剤）の点推定値及び両側 90%CI は 1.15 及び 1.07～1.24 であった。

ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回投与したときの $AUC(0\text{-}t_{last})$及び C_{max}（いずれも幾何平均値）の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であったことから、リバーロキサバンドライシロップ 15mg とリバーロキサバン錠 15mg の生物学的同等性が示された。



BAY 59-7939: Rivaroxaban

Source: 5.3.1.2.7 PH-40815/Figure 14.4/1

図 2.7.6.7-1 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値／幾何標準偏差）（PKS）

表 2.7.6.7-2 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときのリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	15 mg rivaroxaban granules	N	15 mg rivaroxaban tablet
AUC	µg·h/L	43	1890/23.4 (1340-3160)	43	1780/23.7 (1090-3270)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	43	1840/23.9 (1230-3100)	43	1720/23.6 (1080-3240)
%AUC(t_{last}-∞)	%	43	1.29/153 (0.162-21.8)	43	1.67/188 (0.140-16.4)
AUC/D	h/L	43	0.126/23.4 (0.0894-0.211)	43	0.118/23.7 (0.0724-0.218)
AUC_{norm}	kg·h/L	43	7.68/24.1 (4.97-16.3)	43	7.23/24.9 (4.47-16.9)
C_{max}	µg/L	43	256/23.1 (159-413)	43	222/28.4 (126-364)
C_{max}/D	1/L	43	0.0170/23.1 (0.0106-0.0275)	43	0.0148/28.4 (0.00840-0.0243)
$C_{max, norm}$	kg/L	43	1.04/22.9 (0.697-1.72)	43	0.904/26.7 (0.548-1.48)
t_{max} [a]	h	43	1.50 (0.500-4.00)	43	2.50 (0.500-6.00)
$t_{1/2}$	h	43	7.90/50.7 (3.90-34.9)	43	7.98/55.0 (3.66-23.2)
CL/F	L/h	43	7.95/23.4 (4.75-11.2)	43	8.45/23.7 (4.58-13.8)
MRT	h	43	9.76/31.2 (6.50-30.2)	43	10.7/33.6 (6.43-24.1)

a: median (range)

Source: 5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.4/4

表 2.7.6.7-3 ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときの製剤間の薬物動態パラメータの比及び両側 90%CI（BES、N＝43）

Parameter	Ratio	LSmean	CV%	two-sided 90% CI
AUC(0-t_{last})	15mg granules for oral suspension /tablet	1.0709	12.43	[1.0238 - 1.1201]
C_{max}	15mg granules for oral suspension /tablet	1.1518	19.72	[1.0729 - 1.2364]

Source: 5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.4/5, 14.4/6

2.7.6.7.2.3 安全性の結果

1／44 例（2.3%）に TEAE が認められた。製剤別では、ドライシロップとして単回投与したときでは TEAE は認められず、錠剤として単回投与したときでは 1／44 例（2.3%）に TEAE が認められた（5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.3.1/3）。この 1 例に発現した TEAE は軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、治験薬と関連はなく、試験終了までに消失した（5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.3.1/4）。

治験薬と関連のある TEAE 及び試験手技と関連のある TEAE はいずれも認められなかった。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1／44 例（2.3%）に認められた。第 1 期の治験薬（錠剤としてリバーロキサバン 15mg）単回投与後に発現した治験薬と関連のない軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため当該被験者は試験を中止し、第 2 期の治験薬（ドライシロップとしてリバーロキサバン 15mg）単回投与を受けなかった（5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.3.2/4）。

バイタルサイン及び ECG パラメータにリバーロキサバンによる臨床的に意味のある変化はみられなかった。

臨床検査値では、TEAE として 1／44 例（2.3%）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。また、基準値上限の 1.5 倍を超えた臨床検査値が血液生化学検査値でのみ認められたが、大部分が一過性又はスクリーニング時に既にみられたもので、臨床的に意味のある変化ではなかった。上記以外に治験薬投与後に臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.1.2.7 PH-40815/Table 14.3.4/1）。

2.7.6.7.3 結論

薬物動態

- ドライシロップ及び錠剤としてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したとき、リバーロキサバンドライシロップ 15mg とリバーロキサバン 15mg の生物学的同等性が示された。

安全性

- ドライシロップとしてリバーロキサバン 15mg を空腹時に単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題ないと考えられた。

2.7.6.8 【国外試験】静脈血栓塞栓症の小児を対象とした第Ⅰ相単回投与試験：試験12892（報告書番号 PH-38444）

参照項目：5.3.3.2.1 PH-38444
5.3.3.5.3 PH-38803

2.7.6.8.1 試験計画の概要

試験の標題：
静脈血栓塞栓症の小児を対象としたリバーロキサバン単回経口投与試験

実施医療機関：7ヵ国18施設（オーストラリア、オーストリア、カナダ、フランス、イスラエル、イタリア及び米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅰ相
最初の被験者の組入れ日：2010年11月11日 最後の被験者の完了日： 2015年7月7日	

目的：

主要目的

- 成人VTE患者にリバーロキサバン10又は20mgを投与したときと同程度の曝露量が得られるよう体重で調整した投与量を小児へ単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学の検討

副次目的

- 小児におけるリバーロキサバンの安全性及び忍容性の評価

その他の目的

- 懸濁剤の嗜好性及び許容性の評価

試験方法：

本試験は、多施設共同、非盲検、非対照試験であり、静脈血栓塞栓症（VTE）に対する抗凝固療法を完了したが再発リスクを有すると考えられる6ヵ月～18歳未満の小児（治験薬投与時点）を対象に、体重で調整した投与量のリバーロキサバンを、錠剤又は懸濁剤として食後に単回経口投与し、薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討した。

投与量の設定では用量比例性を検討するために2つの群に分け、成人VTE患者にリバーロキサバン10mgを1日1回投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定した群（10mg相当量群）又は20mgを1日1回投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定した群（20mg相当量群）を設けた。

被験者は4つの年齢層（コホート）に分け、12～18歳未満の被験者から治験薬投与を開始した。その後6～12歳未満、2～6歳未満、6ヵ月～2歳未満の順に段階的に低い年齢層での評価を実施した。次の年齢層への移行の可否は、先行の年齢層での薬物動態、薬力学及び安全性評価に基づいて判断した。

下表のように、全体を剤形により2つの部分集団に分け、部分集団1では12～18歳未満（コホート1）及び6～12歳未満（コホート2a）の被験者に対し、錠剤を投与し、部分集団2で6～12歳未満（コホート2b）、2～6歳未満（コホート3）及び6ヵ月～2歳未満（コホート4）の被験者に対し、懸濁剤を投与した。

部分集団2は、部分集団1で懸濁剤として健康成人被験者に投与したときに期待される曝露量が得られることを確認した後に開始した。

Subgroup	Formulation	Age group	Cohort	Dose group
1	tablet	12 to < 18 years	1	10 mg dose equivalent
	tablet	12 to < 18 years	1	20 mg dose equivalent
	tablet	6 to < 12 years	2a	10 mg dose equivalent
	tablet	6 to < 12 years	2a	20 mg dose equivalent
2	suspension	6 to < 12 years	2b	10 mg dose equivalent
	suspension	6 to < 12 years	2b	20 mg dose equivalent
	suspension	2 to < 6 years	3	10 mg dose equivalent
	suspension	2 to < 6 years	3	20 mg dose equivalent
	suspension	6 months to <2 years	4	10 mg dose equivalent
	suspension	6 months to <2 years	4	20 mg dose equivalent

本試験での投与は、年齢層 12～18 歳未満に対する年齢及び体重で調整された 10mg 相当量の用量から開始した。最初に投与された 10mg 相当量群の年齢層 12～18 歳未満の被験者において得られた薬物動態の結果と生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて推定した薬物動態の結果が類似し、かつ安全性が確認された場合、データモニタリング委員会は 20mg 相当量群の年齢層 12～18 歳未満の被験者及び 10mg 相当量群の年齢層 6～12 歳未満の被験者への投与開始を推奨し、投与が開始された。その後、10mg 相当量群及び 20mg 相当量群の年齢層ごとに同様の評価を行い、最年長の年齢層の投与群から開始し、順に次の低い年齢層の投与群に移行した。

以下の採血時点で薬物動態及び薬力学評価用検体を採取した。

- 年齢層 12～18 歳未満（計 5 時点）：投与 0.5～1.5 時間、2～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、20～24 時間後
- 年齢層 6～12 歳未満（計 4 時点）：投与 0.5～1.5 時間、2～5 時間、8～12 時間、20～24 時間後
- 年齢層 2～6 歳未満（計 3 時点）：投与 1.5～5 時間、8～12 時間、20～24 時間後
- 年齢層 6 ヵ月～2 歳未満（計 2 時点）：投与 1.5～5 時間、20～24 時間後

被験者のスクリーニング検査は治験薬投与前 30 日以内に実施（来院 1）し、第 1 日（来院 2）に治験薬投与した。治験薬投与後と第 2 日（来院 3）では、血液検体の採取及び有害事象の確認を行った。少なくとも 7 日間追跡調査（来院 4）し、その後 23 日間は被験者が自覚した重篤な有害事象を治験責任（分担）医師が治験依頼者に報告することとした。

4～12 歳未満の被験者では、味覚及び食感に関する視覚的アナログスケールを用いた質問票を使用し、懸濁剤の許容性を評価した。

試験スケジュールは 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 7-4 を参照。

薬物動態評価用検体の定量方法は 5.3.3.2.1 PH-38444/Section 9.4.1.1 を参照。

被験薬：

リバーロキサバン錠 1.25、2.5、5、7.5、10、15 又は 20mg

リバーロキサバン懸濁剤：1mL 中リバーロキサバン 1mg を含有する懸濁液

用法・用量

体重で調整したリバーロキサバン 10 又は 20mg 相当量を錠剤（6 歳～18 歳未満）又は懸濁剤（6 ヵ月～12 歳未満）として経口投与した。リバーロキサバン懸濁剤は未希釈で水と共に投与したが、10mg 相当量群では予め希釈した懸濁剤としても投与した。また、年齢層 6 ヵ月～2 歳未満の 20mg 相当量群では、希釈した懸濁剤のみを投与した。各年齢層の体重で調整したリバーロキサバン投与量（錠剤又は懸濁剤）を表 2.7.6.8-1 に示す。

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

主な選択基準

- VTE 治療を完了したが再発リスクを有すると考えられる、治験薬投与時点で 6 ヵ月～18 歳未満のもの
- 外来での治療が可能な臨床的に安定しているもの

主な除外基準

- 抗凝固療法を必要とする状態のもの
- 既知の出血障害を有するもの
- 過去の VTE 治療中に重大又は臨床的に問題となる出血事象がみられたもの
- 治験薬投与（来院 2）前 10 日以内の凝固検査結果が異常なもの
- 治験薬投与 24 時間前後に侵襲性手技（中心静脈カテーテル抜去を含む）が予定されているもの
- 重度の腎機能障害を有するもの
- 臨床的に意味のある出血リスクがある凝固障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 5 倍を超える又は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超え直接ビリルビンが総ビリルビンの 20%を超える、のいずれかを伴う肝疾患を有するもの
- 既知の細菌性心内膜炎を有するもの
- 血小板数が 50×10^9/L 未満のもの
- 年齢別 95 パーセンタイル値を超える高血圧を有するもの
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬、マクロライド／ケトライド、抗菌薬、抗真菌薬及び抗うつ薬 nefazodone のような強いチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬の併用が予定されているもの
- 本試験に組入れる又は試験を完了することを妨げる医学的障害、状況又は病歴を有すると考えられるもの
- 治験薬の吸収を損なう胃腸障害の病歴を有すると考えられるもの
- 治験薬投与（来院 2）前 7 日以内に発熱性疾患であったもの
- 治験薬又は不活性成分への過敏症を有するもの
- 治験薬投与（来院 2）前 10 日以内に凝固系に影響する薬物の使用が予定されているもの
- 治験薬投与（来院 2）前 14 日以内に強い CYP3A4 誘導薬の使用が予定されているもの

その他の選択基準及び除外基準は、5.3.3.2.1 PH-38444/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

ノンコンパートメント解析

血漿中リバーロキサバン濃度推移を基に、以下の薬物動態パラメータを求めた。

主要パラメータ：AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}

副次パラメータ：AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、C(24)*、t_{max}、$t_{1/2}$

その他のパラメータ：%AUC(t_{last}-∞)、points terminal

*ノンコンパートメント解析で算出した C(24)は、最後の検体採取時間であるリバーロキサバン投与 20～24 時間後の濃度を示す。

母集団薬物動態解析

母集団薬物動態モデルに基づき、以下のモデル及び薬物動態パラメータを求めた。

主要パラメータ：CL、V_{ss}、k_a

モデルによる主要パラメータ：AUC、C_{max}

モデルによる副次パラメータ：AUC/D、AUC_{norm}、C_{max}/D、$C_{max,norm}$、C(24)、t_{max}、$t_{1/2}$

薬力学の評価項目：

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）、抗第Ｘa 因子活性、各パラメータの最大効果（E_{max}）及び血漿中薬物トラフ濃度における効果（E_{trough}）

安全性の評価項目：

有害事象、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び心拍数）、理学的検査（体重及び身長を含む）、尿妊娠検査及び臨床検査

その他の評価項目：

4～12 歳未満の被験者を対象として、味覚と食感に関するアンケート質問票により懸濁剤の許容性を 3 段階で評価した。

被験者数：

目標被験者数

40～120 例

設定根拠

成人でのリバーロキサバンの薬物動態（AUC）の個体間変動の変動係数（CV%）は 30%～40%と中等度であった。肝臓及び消化管の成熟過程は一般的に 2 歳以上の小児では完了しているため、2 歳以上の小児での薬物動態のばらつきは成人と類似していると予測された。2 歳未満の小児では、消化管が未成熟で吸収が変動しやすいため、より大きいばらつきが予測された。これらの仮定に基づき、年齢層あたり 8～12 例の小児（投与群あたり 4～6 例）を最初に組入れることとした。各投与群で性別に偏りがないようにするため、少なくとも 40 例の小児を組入れることとした。

解析方法：

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：すべての組入れられた被験者のうち、リバーロキサバンの単回投与を受けたすべての被験者（安全性の解析は FAS で実施する）

薬物動態解析対象集団（PKS）：すべての組入れられた被験者のうち、規定されたとおりに薬物動態評価用検体が少なくとも 1 点得られた被験者

薬力学解析対象集団（PDS）：すべての組入れられた被験者のうち、規定されたとおりに抗凝固パラメータ評価用検体が少なくとも 1 点得られた被験者

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）:薬物動態及び薬力学に関して治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な安全性データを有するすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を受けたすべての被験者

薬物動態の解析

10 又は 20mg 相当量のリバーロキサバンを投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度の実測値をそれぞれの年齢層ごとに PBPK モデルからの予測値と比較した。

また、用量比例性を検討するため、ノンコンパートメントモデル及び母集団薬物動態モデルで算出した AUC 及び C_{max} を投与量、剤形及び年齢層を主効果とした分散分析（ANOVA）で探索的に算出した。ANOVA の結果に基づき、対数スケールの推定値を逆対数変換することで点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学の解析

C_{max} 及び C_{trough} と薬力学データとの関係を解析し、スパイク試験の結果と比較した。更に、各年齢層で薬物動態と薬力学の関係を探索的に検討し、成人の参照集団の結果と比較した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の投与開始後から最終投与 30 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.18.0 の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

その他の評価項目の解析

味覚及び食感に関する質問票のデータを解析した。

表 2.7.6.8-1 年齢及び体重に基づく投与群別の治験薬の投与量

Age group (only approximate information due to overlapping continuous body weight ranges)	Body weight [kg] [a] Min	Max	Tablet doses High dose group 20 mg equivalent	Tablet doses Low dose group 10 mg equivalent	Oral suspension doses High dose group 20 mg equivalent	Oral suspension doses Low dose group 10 mg equivalent
≥6 months to <6 years	2	<3			0.8 mg	0.4 mg
	3	<4			1.2 mg	0.6 mg
	4	<5			1.8 mg	0.8 mg
	5	<6			2.2 mg	1.2 mg
	6	<7			2.8 mg	1.4 mg
	7	<8			3.2 mg	1.6 mg
	8	<9			3.8 mg	1.8 mg
	9	<10			4.2 mg	2.2 mg
	10	<12			4.8 mg	2.4 mg
	12	<14			5.0 mg	2.5 mg
6 to <18 years	14	<16	5 mg	2.5 mg	5.0 mg	2.5 mg
	16	<18	5 mg	2.5 mg	5.0 mg	2.5 mg
	18	<20	5 mg	2.5 mg	5.0 mg	2.5 mg
	20	<25	7.5 mg	3.75 mg [b]	7.5 mg	3.75 mg
	25	<30	7.5 mg	3.75 mg [b]	7.5 mg	3.75 mg
	30	<35	10 mg	5 mg	10 mg	5.0 mg
	35	<40	10 mg	5 mg	10 mg	5.0 mg
	40	<50	15 mg	7.5 mg		
Children with a body weight comparable to adults	50	<60	20 mg	10 mg		
	60	<70	20 mg	10 mg		
	70	<80	20 mg	10 mg		
	80	<90	20 mg	10 mg		
	90	<100	20 mg	10 mg		
	≥100		20 mg	10 mg		

a: Up to a weight of 10 kg, measure naked weight, for weight more than 10 kg, the weight was to be measured with underwear or light garments, but without shoes. For children aged ≧6 years, light clothing only, no shoes.

b: 3.75 mg=one 2.5 mg tablet + one 1.25 mg tablet

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 7-3

2.7.6.8.2 成績

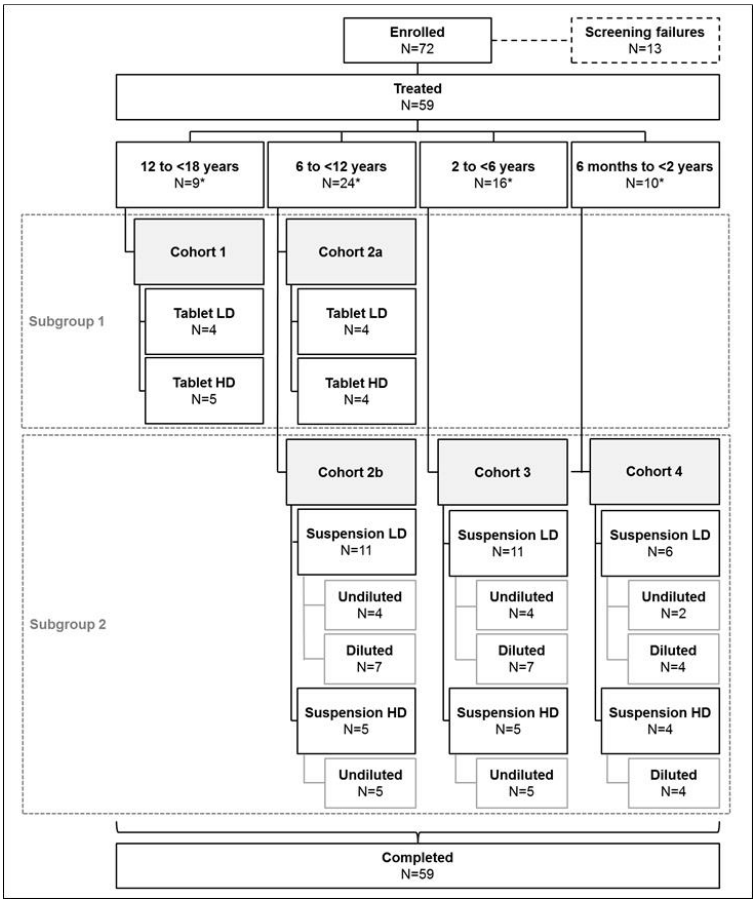
2.7.6.8.2.1 試験対象集団

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示す。

スクリーニングを受けた 72 例の被験者のうち、59 例が 4 つの年齢層に分類され、治験薬の投与を受け試験を完了した。このうち、26 例（44%）は女性であった。17 例（部分集団 1）は錠

剤、42 例（部分集団 2）は懸濁剤としてリバーロキサバン投与を受けた。部分集団 2 の 42 例のうち、20 例は未希釈の懸濁剤として、22 例は希釈した懸濁剤として投与を受けた。



LD=10 mg dose equivalent group, HD=20 mg dose equivalent group

* Numbers manually calculated from Table 14.1/2

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.1/2, Figure 8-1

図 2.7.6.8-1 被験者の内訳（組入れたすべての被験者）

2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

薬物動態及び薬力学に影響のある治験実施計画書からの逸脱はなかったため、治験薬が少なくとも 1 回投与された 59 例を SAF 及び PPS とした（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.1/1.2）。

2.7.6.8.2.1.3 人口統計学的特性

本試験では、年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児を対象とした。年齢、ベースライン時の体重及び身長の平均値（中央値）はそれぞれ 6.8 歳（6 歳）、29.5kg（27.7kg）（最低体重は 10mg 相当量群で 6.2kg、20mg 相当量群で 6.8kg）、及び 117.7cm（118.0cm）であった。被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-2 人口統計学的特性（SAF）

		12-18 years		6-12 years				2-6 years		6 months - 2 years		Total
		Tablet LD N=4 (%)	Tablet HD N=5 (%)	Tablet LD N=4 (%)	Susp. LD N=11 (%)	Tablet HD N=4 (%)	Susp. HD N=5 (%)	Susp. LD N=11 (%)	Susp. HD N=5 (%)	Susp. LD N=6 (%)	Susp. HD N=4 (%)	N=59 (%)
Sex	Male n (%)	3 (75%)	1 (20%)	3 (75%)	5 (45%)	2 (50%)	5 (100%)	6 (55%)	2 (40%)	3 (50%)	3 (75%)	33 (56%)
	Female n (%)	1 (25%)	4 (80%)	1 (25%)	6 (55%)	2 (50%)		5 (45%)	3 (60%)	3 (50%)	1 (25%)	26 (44%)
Race	White n (%)	4 (100%)	4 (80%)	2 (50%)	7 (64%)	3 (75%)	5 (100%)	7 (64%)	3 (60%)	5 (83%)	4 (100%)	44 (75%)
	Black n (%)								1 (20%)			1 (2%)
	Asian n (%)				1 (9%)			1 (9%)	1 (20%)			3 (5%)
	Hispanic n (%)		1 (20%)	2 (50%)	1 (9%)	1 (25%)		2 (18%)				7 (12%)
	Missing n (%)				2 (18%)			1 (9%)		1 (17%)		4 (7%)
Age (years)	N	4	5	4	11	4	5	11	5	6	4	59
	Mean (SD)	16.0 (1.4)	14.8 (1.9)	10.0 (0.8)	7.5 (1.5)	8.5 (1.9)	9.2 (1.8)	3.4 (1.2)	3.6 (1.5)	0.5 (0.5)	0.5 (0.6)	6.8 (4.9)
	Median	16.5	15.0	10.0	7.0	9.0	9.0	3.0	4.0	0.5	0.5	6.0
	Range	14.0-17.0	12.0-17.0	9.0-11.0	6.0-11.0	6.0-10.0	7.0-11.0	2.0-5.0	2.0-5.0	0.0-1.0	0.0-1.0	0.0-17.0
Weight (kg)	N	4	5	4	11	4	5	11	5	6	4	59
	Mean (SD)	68.6 (8.0)	56.9 (8.9)	40.2 (6.7)	29.8 (4.9)	37.3 (12.2)	35.0 (7.9)	17.8 (6.5)	16.0 (3.3)	8.9 (1.7)	9.6 (2.2)	29.5 (18.3)
	Median	67.5	58.0	41.6	28.2	34.9	32.0	15.3	16.0	9.4	9.8	27.7
	Range	61.5-77.8	42.2-64.4	31.5-46.1	24.0-38.2	27.0-52.5	28.5-47.8	11.0-29.1	11.0-20.0	6.2-11.0	6.7-11.9	6.2-77.8
Height (cm)	N	4	5	4	11	4	5	11	5	6	4	59
	Mean (SD)	173.7 (9.0)	165.9 (11.9)	141.6 (6.0)	125.3 (8.7)	133.1 (14.8)	139.5 (9.8)	92.5 (21.6)	99.1 (11.3)	72.0 (7.6)	75.7 (6.3)	117.7 (34.0)
	Median	170.0	167.4	141.7	125.0	132.6	136.0	98.0	103.0	73.5	75.8	118.0
	Range	167.6-187.0	149.5-180.1	136.0-147.0	114.3-143.5	116.0-151.0	132.0-156.7	35.0-118.0	83.5-111.0	59.0-80.0	68.0-83.0	35.0-187.0
BMI (kg/m^2)	N	4	5	4	11	4	5	11	5	6	4	59
	Mean (SD)	22.8 (2.6)	20.6 (1.7)	20.1 (3.4)	19.0 (2.1)	20.8 (4.8)	17.8 (2.1)	16.9 (3.2)	16.1 (1.1)	17.1 (1.0)	16.5 (1.4)	18.5 (3.0)
	Median	21.8	19.9	19.6	18.4	19.2	16.9	15.8	15.8	17.2	16.9	17.8
	Range	20.8-26.6	18.9-22.7	16.8-24.2	15.9-23.0	17.0-27.9	15.4-20.6	14.6-25.7	15.1-18.0	15.6-18.3	14.5-17.4	14.5-27.9

SD: standard deviation

Susp.=suspension, LD=10 mg dose equivalent group, HD=20 mg dose equivalent group

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.1/4.2

2.7.6.8.2.1.4 病歴、前治療薬及び併用薬

SAF のすべての被験者は、少なくとも 1 つの病歴を有していた。最もよくみられた病歴は、SOC では「血管障害」であり、41／59 例（69%）に認められた。高位語（HLT）では「末梢血管塞栓症および血栓症」で、34／59 例（58％）に認められた（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.1/6）。

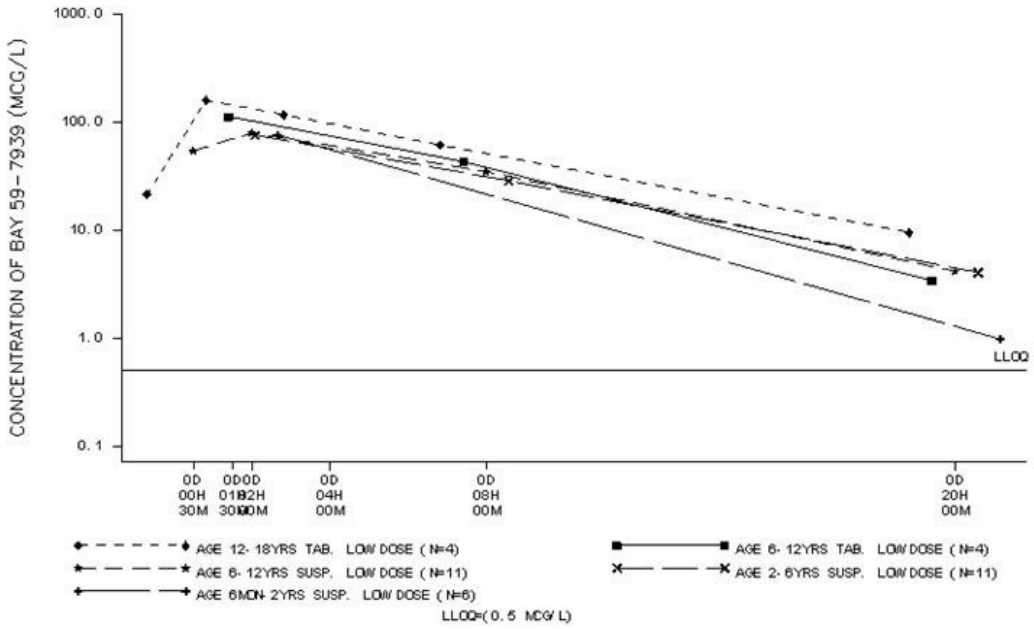
SAF の 19／59 例（32%）は前治療を受けていた。最もよく使用されていた前治療薬はワルファリンナトリウム（5／59 例、8%）であり、その次にアセチルサリチル酸及びエノキサパリンナトリウム（各 4／59 例、7%）、次にイブプロフェン（3／59 例、5%）であった（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.1/7）。

SAF の 33／59 例（56%）は併用薬の投与を受けた。最もよく使用された併用薬はパラセタモール（4／59 例、7%）であり、その次にフルチカゾンプロピオン酸エステル、マクロゴール、ミコフェノール酸モフェチル及びオメプラゾール（各 3／59 例、5%）であった（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.1/8）。

2.7.6.8.2.2 薬物動態の結果

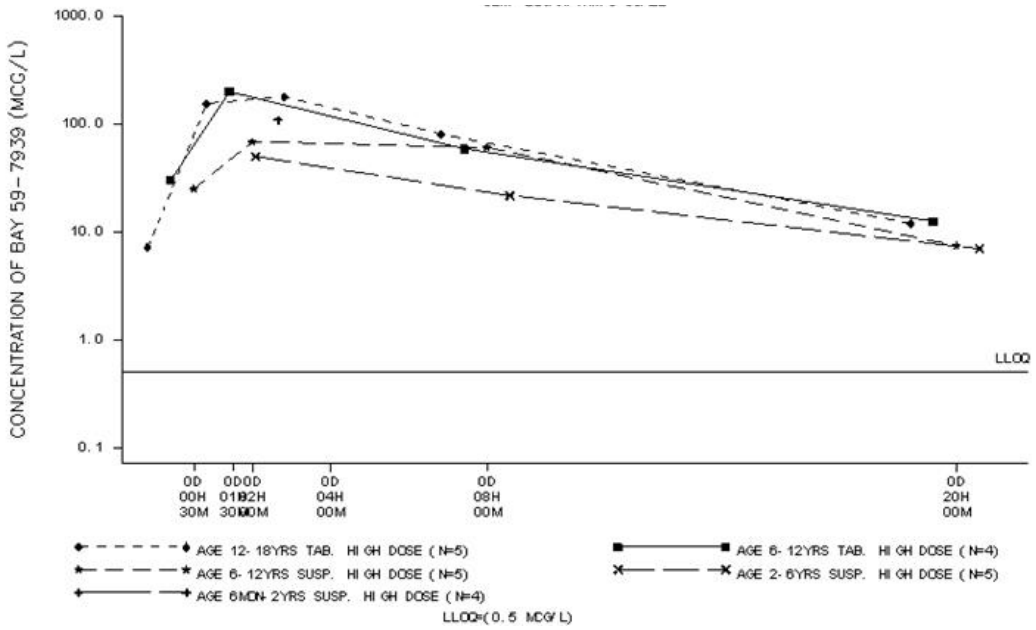
2.7.6.8.2.2.1 血漿中濃度

錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの投与後 24 時間までの血漿中リバーロキサバン濃度推移を図 2.7.6.8-2（10mg 相当量）及び図 2.7.6.8-3（20mg 相当量）に示す。



BAY 59-7939: Rivaroxaban
LLOQ=lower limit of quantitation
LOW DOSE=10 mg dose equivalent group, SUSP=suspension, TAB=tablet
Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 14.4/1.1.8

図 2.7.6.8-2 錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバン 10mg 相当量を単回経口投与したときの年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値）（片対数プロット）（PKS）



BAY 59-7939: Rivaroxaban
HIGH DOSE=20 mg dose equivalent group, SUSP=suspension, TAB=tablet
Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 14.4/1.2.8

図 2.7.6.8-3 錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバン 20mg 相当量を単回経口投与したときの年齢層別の血漿中リバーロキサバン濃度推移（幾何平均値）（片対数プロット）（PKS）

本試験の小児から得られた血漿中濃度の実測値を年齢層及び投与群別に PBPK モデルからの予測値と比較した（5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 9-28～35）。PBPK モデルからの予測では、各年齢層及び投与群ごとに男性 500 例、女性 500 例、計 1,000 例の仮想小児患者を想定し、半数には空腹時投与、残りの半数には食後投与での血漿中リバーロキサバン濃度推移をシミュレーションした。実測値との比較の際には、性別、投与条件（空腹時又は食後投与）にかかわらず、統合した結果を PBPK モデルからの予測値として用いた。すべての年齢層において、投与量及び剤形にかかわらず、リバーロキサバン単回投与後のほぼすべての血漿中リバーロキサバン濃度は PBPK モデルからの拡大予測範囲（0.5×5 パーセンタイル～1.5×95 パーセンタイル）内であった。

2.7.6.8.2.2.2 薬物動態パラメータ

ノンコンパートメント解析の結果

年齢層 6～18 歳未満の被験者に錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg 相当量を単回経口投与したときのノンコンパートメント解析に基づくリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-3 に示す。

AUC、C_{max} 及び C(24)は、リバーロキサバン 10 及び 20mg 相当量のいずれを投与したときでも、すべての年齢層において剤形にかかわらず、健康成人の PBPK モデルからのシミュレーション結果及び 45 歳以下の成人の急性症候性深部静脈血栓症（DVT）患者を対象に錠剤としてリバーロキサバン 10 又は 20mg を単回投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく曝露量の予測値（VTE sim）とよく一致していた（図 2.7.6.8-5 及び図 2.7.6.8-6）。40kg 未満の小児では曝露量が低くなる傾向がみられたが、これは本試験で適用した慎重な用量設定に合致するものであった。

年齢層 6～12 歳未満の小児には、錠剤及び懸濁剤の 2 つの剤形を用いているため、この年齢層で 2 つの剤形を比較した。年齢層 6～12 歳未満の小児では、未希釈の懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度は PBPK モデルからの予測範囲内であったが、錠剤として投与された年齢層 6～18 歳未満の小児より、t_{max} 付近の血漿中濃度は低かった。一方、その後の評価時点及び AUC は錠剤と未希釈の懸濁剤で同程度であった。

また、年齢層 6～12 歳未満のリバーロキサバン 10mg 相当量群において、錠剤若しくは未希釈又は希釈した懸濁剤としてリバーロキサバンを投与した。一方、この年齢層のリバーロキサバン 20mg 相当量群では錠剤又は未希釈の懸濁剤として投与したものの、希釈した懸濁剤としては投与しなかった。したがって、リバーロキサバン 10mg 相当量群では、錠剤若しくは未希釈又は希釈した懸濁剤、20mg 相当量群では錠剤又は未希釈の懸濁剤として投与したときの結果に基づき、懸濁剤の事前調製の影響を比較評価した。

年齢層 6～12 歳未満の小児に錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg 相当量を単回経口投与したときのノンコンパートメント解析に基づく薬物動態パラメータ〔AUC、C_{max} 及び C(24)〕を図 2.7.6.8-4 に示す。

AUC の分布は錠剤並びに未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤として投与したときで重複していたが、未希釈の懸濁剤として投与したときでは、C_{max} は錠剤及び希釈した懸濁剤と比較して低値であった。一方、C(24)は錠剤及び希釈した懸濁剤と比較してわずかに高値であった。したがって、懸濁剤を事前に希釈することで、錠剤としてリバーロキサバンを投与したときに認められた吸収特性に近づける可能性が示された。

ノンコンパートメント解析から算出した結果から用量比例性を検討した。20mg 相当量／10mg 相当量の比は、AUC で 1.50（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.4/7.2）、C_{max} で 1.45（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.4/8.2）であり、年齢層 6～18 歳未満の小児では用量比を下回る曝露量の増加が示唆された。しかしながら、本解析では未希釈の懸濁剤と希釈した懸濁剤を区別せず懸濁剤として評価したため、主として C_{max} に対し、10mg 相当量と 20mg 相当量間の未希釈及び希釈した懸濁剤として投与したときの結果の違いが大きなバイアスを与えていることに注意すべきである。

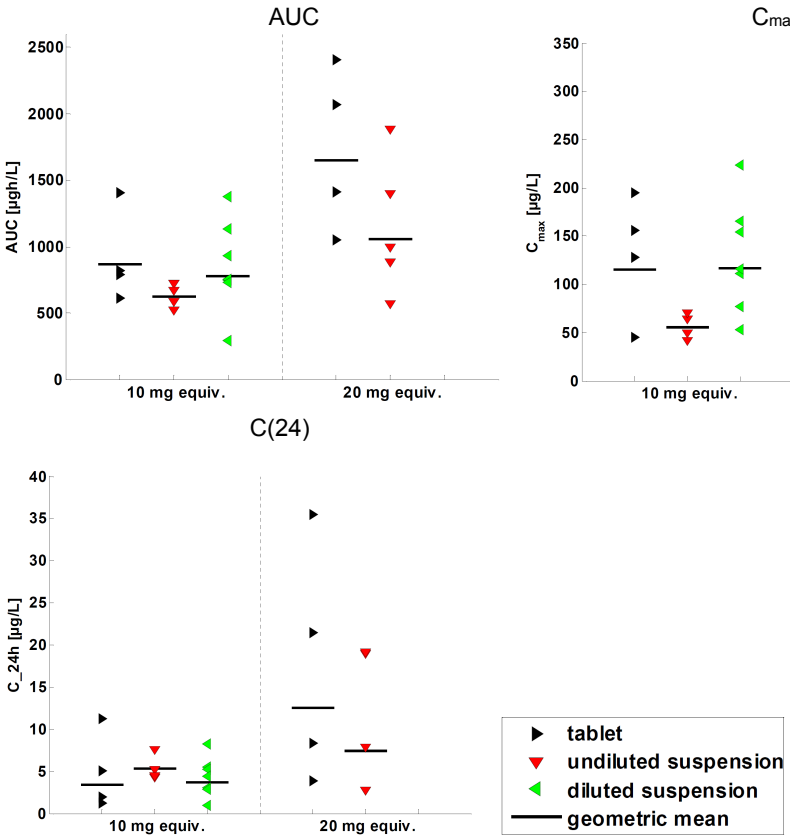
表 2.7.6.8-3 年齢層 6～18 歳未満の小児に錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg 相当量を単回経口投与したときのノンコンパートメント解析に基づくリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

NCA	12-18 years		6-12 years			
	Tablet LD N=4	Tablet HD N=5	Tablet LD N=4	Suspension LD N=11	Tablet HD N=4	Suspension HD N=5
AUC (μg･h/L)	1340/37.7 (788 – 1760)	1660/39.0 (968 – 2560)	867/36.0 (614 – 1410)	719/42.4 (293 – 1380)	1650/38.9 (1050 – 2410)	1060/48.0 (572 – 1890)
AUC(0-t_{last}) (μg･h/L)	1260/39.7 (725 – 1660)	1530/40.4 (941 – 2390)	839/35.6 (579 – 1330)	689/42.8 (289 – 1330)	1510/35.8 (981 – 2240)	988/44.3 (557 – 1760)
AUC/D (h/L)	0.134/37.8 (0.0788 – 0.176)	0.0878/40.0 (0.0484 – 0.128)	0.141/26.8 (0.106 – 0.188)	0.173/39.6 (0.0782 – 0.275)	0.145/18.9 (0.120 – 0.188)	0.110/46.7 (0.0572 – 0.189)
AUC_{norm} (kg･h/L)	9.12/37.3 (5.72 – 13.5)	5.02/37.9 (3.18 – 8.40)	5.63/32.9 (3.93 – 8.26)	5.11/41.7 (2.01 – 8.66)	6.37/60.1 (3.78 – 14.0)	3.80/39.4 (2.15 – 6.05)
C(24) (μg/L)	9.55/30.1 (7.10 – 13.3)	11.9/77.0 (4.47 – 24.3)	3.43/127 (1.27 – 11.2)	4.18/64.0 (0.952 – 8.20)	12.5/128 (3.87 – 35.4)	7.44/123 (2.81 – 19.2)
C_{max} (μg/L)	161/45.7 (84.5 – 213)	206/41.3 (121 – 302)	115/72.6 (44.9 – 195)	89.2/59.3 (42.0 – 224)	244/21.1 (198 – 325)	113/42.9 (77.0 – 208)
C_{max}/D (1/L)	0.0161/45.7 (0.00845 – 0.0213)	0.0109/45.8 (0.00604 – 0.0154)	0.0188/59.9 (0.00897 – 0.0312)	0.0214/58.5 (0.00840 – 0.0447)	0.0214/35.9 (0.0156 – 0.0313)	0.0117/58.0 (0.00522 – 0.0208)
$C_{max,norm}$ (kg/L)	1.09/43.5 (0.613 – 1.64)	0.623/38.2 (0.397 – 0.932)	0.747/74.4 (0.287 – 1.20)	0.633/57.6 (0.319 – 1.41)	0.942/51.2 (0.652 – 1.89)	0.405/41.1 (0.250 – 0.666)
$t_{1/2}$ (h)	5.24/15.7 (4.36 – 6.36)	5.22/41.1 (3.68 – 10.2)	3.96/24.0 (3.01 – 4.83)	4.44/16.5 (3.46 – 5.97)	5.68/39.6 (3.46 – 8.74)	5.04/30.6 (3.61 – 7.73)
t_{max} (h)[a]	2.45 (0.933 – 3.37)	4.05 (0.583 – 4.73)	2.93 (2.00 – 8.27)	2.17 (1.02 – 8.25)	1.74 (1.00 – 2.50)	4.62 (3.12 – 8.00)

a: Median (range)

NCA= non-compartmental analysis, LD=10 mg dose equivalent group, HD=20 mg dose equivalent group

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.4/3.1



Source: 5.3.3.5.3 PH-38803/Appendix 3/Figure 33, 35, 37

図 2.7.6.8-4 年齢層 6～12 歳未満の小児に錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg 相当量を単回経口投与したときのノンコンパートメント解析に基づくリバーロキサバンの AUC（左上）、C_{max}（右上）及び C(24)（左下）の比較（線形目盛）（PKS、N＝24）

母集団薬物動態結果

年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児に錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg 相当量を単回経口投与したときの母集団薬物動態解析に基づくリバーロキサバンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-4 に、PBPK モデルに基づく予測値との比較を図 2.7.6.8-5 及び図 2.7.6.8-6 に示す。なお、本母集団薬物動態解析では 10mg 相当量のリバーロキサバンを投与したときにおける絶対的バイオベイラビリティを 1 と仮定した。

一次吸収及び中央コンパートメントからの一次消失を伴う線形 2－コンパートメントモデルを最終モデルとした。20mg 相当量群に対し低い相対的バイオアベイラビリティをモデルに組み込んだ場合、結果をよりよく表すことができた。10mg 相当量を投与したときと比較したとき、20mg 相当量を投与したときの相対的バイオアベイラビリティは F＝0.65 であった。小児の母集団薬物動態モデルを用いた用量比例性の検討により、リバーロキサバン 10mg 相当量を投与したときと比べて 20mg 相当量を投与したときで相対的バイオアベイラビリティが低く、小児に対して 20mg 相当量を投与したときでは吸収に限界があることが示唆された。

錠剤と希釈した懸濁剤間の吸収特性には差がなかったが、未希釈の懸濁剤として投与したときでは吸収速度定数（k_a）が小さかった。しかしながら、投与量が同じである場合、錠剤、未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤間でバイオアベイラビリティに差は認められなかった。

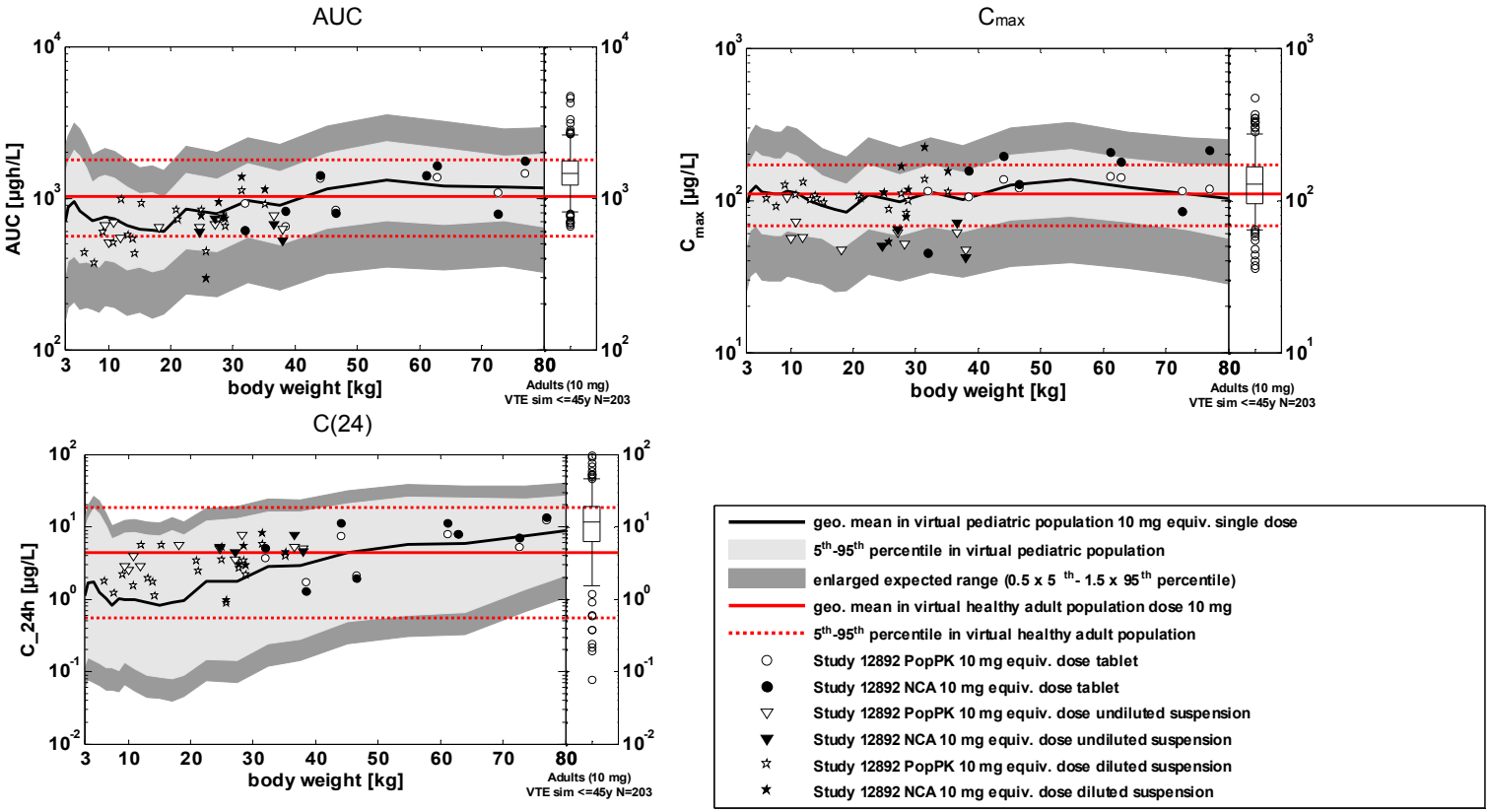
表 2.7.6.8-4 錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg 相当量を単回経口投与したときの母集団薬物動態モデルに基づくリバーロキサバンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

	12-18 years		6-12 years				2-6 years		6 Months - 2 Years	
popPK	Tablet LD N=4	Tablet HD N=5	Tablet LD N=4	Suspension LD N=11	Tablet HD N=4	Suspension HD N=5	Suspension LD N=11	Suspension HD N=5	Suspension LD N=6	Suspension HD N=4
AUC (μg·h/L)	1320/13.1 (1090 – 1450)	1760/20.7 (1270 – 2090)	902/31.2 (645 – 1340)	720/24.1 (443 – 1120)	1540/52.0 (917 – 2390)	1070/37.5 (784 – 1700)	674/25.5 (433 – 976)	755/39.0 (476 – 1110)	503/20.6 (373 – 660)	672/29.4 (461 – 929)
AUC/D (h/L)	0.132/13.1 (0.109 – 0.145)	0.0931/22.8 (0.0637 – 0.111)	0.147/25.4 (0.111 – 0.184)	0.173/21.0 (0.118 – 0.224)	0.135/16.1 (0.114 – 0.160)	0.110/29.4 (0.0784 – 0.170)	0.242/26.3 (0.173 – 0.391)	0.140/30.5 (0.0991 – 0.218)	0.253/17.6 (0.210 – 0.313)	0.164/13.8 (0.138 – 0.194)
AUC_{norm} (kg·h/L)	8.99/15.1 (7.90 – 11.2)	5.32/20.5 (4.18 – 6.85)	5.87/21.3 (4.95 – 7.89)	5.11/22.7 (3.03 – 7.07)	4.89/31.5 (3.52 – 6.69)	3.82/27.1 (2.94 – 5.45)	3.81/31.3 (2.47 – 5.76)	2.20/51.0 (1.09 – 3.86)	2.22/16.9 (1.80 – 2.85)	1.54/26.4 (1.10 – 2.05)
CL (L/h)	7.58/13.1 (6.90 – 9.19)	6.96/22.8 (5.83 – 10.2)	6.79/25.4 (5.43 – 9.03)	5.78/21.0 (4.46 – 8.48)	4.79/16.1 (4.06 – 5.67)	5.87/29.4 (3.81 – 8.26)	4.13/26.3 (2.56 – 5.78)	4.61/30.5 (2.97 – 6.53)	3.96/17.6 (3.20 – 4.77)	3.95/13.8 (3.35 – 4.69)
C_{max} (μg/L)	129/11.4 (115 – 143)	180/12.0 (148 – 200)	118/11.0 (105 – 136)	82.5/37.4 (47.2 – 137)	172/25.9 (128 – 218)	85.1/15.8 (72.1 – 106)	84.2/36.1 (46.7 – 132)	60.1/33.4 (44.9 – 92.6)	94.9/28.3 (56.1 – 125)	143/14.7 (118 – 169)
C_{max}/D (1/L)	0.0129/11.4 (0.0115 – 0.0143)	0.00952/18.7 (0.00741 – 0.0123)	0.0193/15.7 (0.0161 – 0.0229)	0.0198/40.8 (0.00943 – 0.0298)	0.0151/27.1 (0.0109 – 0.0202)	0.00880/23.8 (0.00622 – 0.0107)	0.0303/42.0 (0.0136 – 0.0528)	0.0112/24.5 (0.00897 – 0.0163)	0.0476/40.3 (0.0234 – 0.0728)	0.0350/15.8 (0.0288 – 0.0423)
$C_{max,norm}$ (kg/L)	0.876/3.52 (0.836 – 0.910)	0.544/8.09 (0.487 – 0.598)	0.770/4.66 (0.733 – 0.804)	0.586/35.8 (0.328 – 0.862)	0.546/7.49 (0.492 – 0.580)	0.305/7.53 (0.282 – 0.340)	0.476/31.5 (0.274 – 0.639)	0.175/20.7 (0.149 – 0.247)	0.418/29.9 (0.234 – 0.522)	0.329/12.0 (0.283 – 0.373)
C(24) (μg/L)	7.94/35.4 (5.25 – 12.2)	9.46/55.6 (4.42 – 16.5)	3.18/73.9 (1.71 – 7.52)	3.35/57.6 (0.873 – 5.69)	8.46/98.5 (3.45 – 19.0)	7.18/96.1 (3.27 – 18.0)	3.27/65.0 (1.11 – 7.61)	5.71/129 (1.25 – 18.2)	1.94/33.5 (1.19 – 2.87)	2.39/39.9 (1.56 – 3.95)
k_a (1/h)	0.711/7.32 (0.663 – 0.767)	0.686/12.3 (0.588 – 0.825)	0.727/20.3 (0.616 – 0.963)	0.465/79.1 (0.171 – 0.954)	0.794/12.7 (0.727 – 0.955)	0.232/20.7 (0.179 – 0.305)	0.408/66.2 (0.167 – 0.862)	0.166/53.8 (0.0866 – 0.330)	0.545/51.0 (0.215 – 0.736)	0.720/3.50 (0.690 – 0.751)
$t_{1/2}$ (h)	12.1/3.09 (11.6 – 12.6)	12.2/4.39 (11.4 – 12.7)	12.0/4.54 (11.4 – 12.6)	12.2/3.93 (11.4 – 13.0)	12.9/4.67 (12.4 – 13.8)	12.3/6.41 (11.5 – 13.7)	12.9/6.32 (11.9 – 14.5)	12.6/7.31 (11.6 – 14.1)	12.7/3.66 (12.2 – 13.3)	12.7/3.08 (12.3 – 13.3)
V_{SS}/F (L)	63.0/8.77 (58.0 – 69.5)	55.2/13.2 (44.6 – 61.3)	42.6/11.3 (36.8 – 47.3)	35.1/9.62 (31.5 – 41.1)	40.1/21.3 (33.1 – 51.7)	38.8/13.9 (34.8 – 48.4)	25.2/14.3 (21.4 – 34.0)	25.0/9.94 (21.5 – 28.1)	20.0/6.29 (18.0 – 21.4)	20.5/8.29 (18.4 – 22.3)
t_{max} (h)[a]	2.57 (2.50 – 3.00)	2.53 (2.47 – 2.93)	2.22 (1.73 – 2.70)	2.20 (1.67 – 4.23)	2.32 (1.87 – 2.67)	4.00 (3.20 – 5.13)	2.37 (1.33 – 4.67)	3.63 (1.73 – 6.20)	1.43 (1.23 – 2.33)	1.45 (1.17 – 1.60)

LD=10 mg dose equivalent group, HD=20 mg dose equivalent group

a: Median (range)

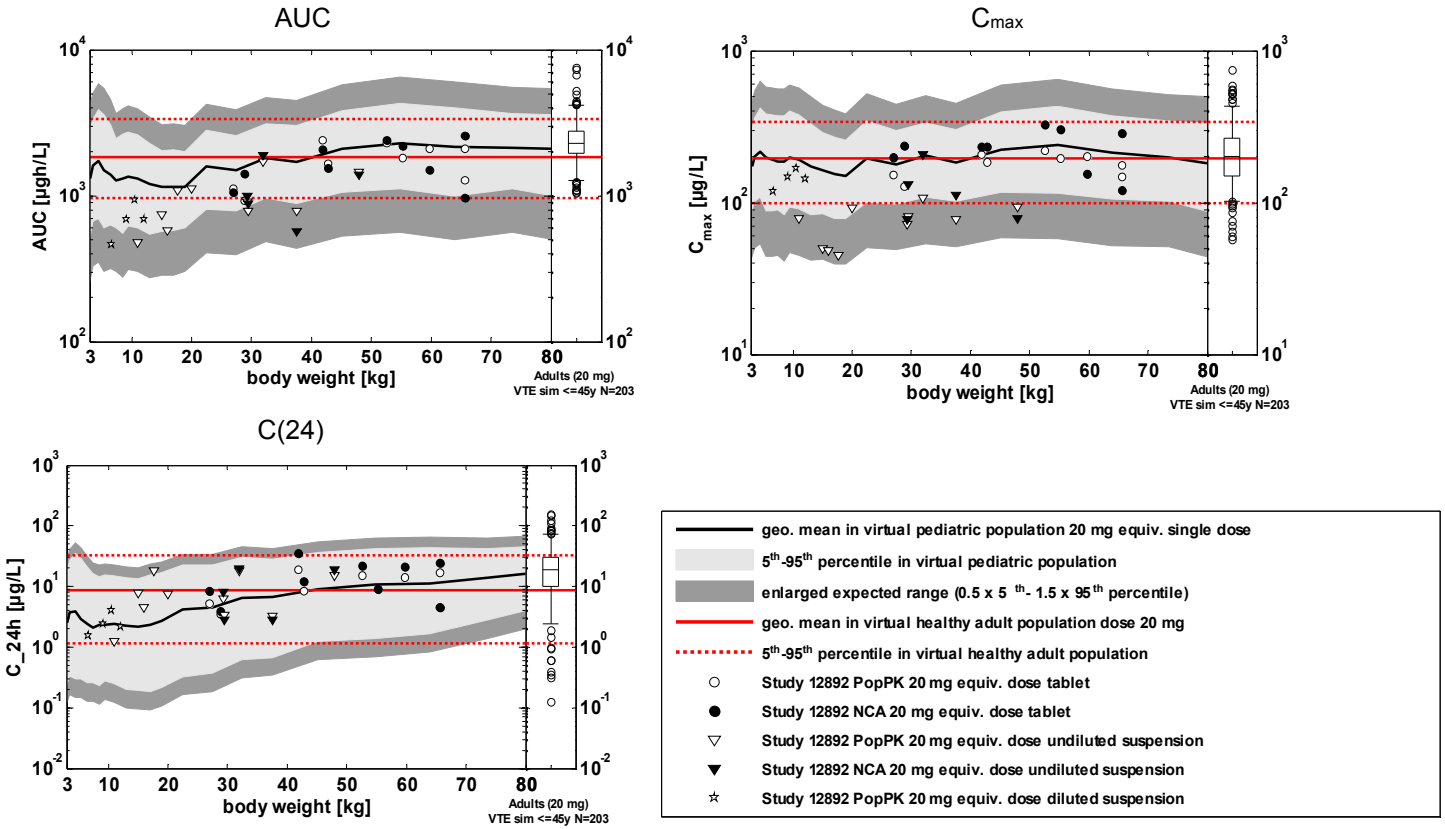
Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.4/3.2



popPK modeling (open symbols) and NCA-derived (closed symbols) for children and adolescents receiving rivaroxaban low dose as either tablet (circles) or oral suspension (undiluted=triangles; diluted=stars) in comparison to the corresponding PBPK predictions for children/adolescents between 6 months and 18 years of age (grey shaded area) and for adults simulated via PBPK (red lines) and population PK modeling (box-whisker plot indicating the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95; open circles show individual values beyond the 5th-95th percentile range.)

Source: 5.3.3.5.3 PH-38803/Figure 8-5, 8-9, 8-13

図 2.7.6.8-5 本試験から得られた小児の母集団薬物動態解析及び NCA に基づく薬物動態パラメータ〔左上：AUC、右上：C_{max}、左下：C(24)〕（錠剤、未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）と PBPK モデルに基づく予測値（仮想小児に錠剤として 10mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 10mg を単回経口投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕（片対数プロット）（PKS）



popPK modeling (open symbols) and NCA-derived (closed symbols) for children and adolescents receiving rivaroxaban high dose as either tablet (circles) or oral suspension (undiluted=triangles; diluted=stars) in comparison to the corresponding PBPK predictions for children/adolescents between 6 months and 18 years of age (grey shaded area) and for adults simulated via PBPK (red lines) and population PK modeling (box-whisker plot indicating the percentiles 5, 25, 50, 75, and 95; open circles show individual values beyond the 5th-95th percentile range.)

Source: 5.3.3.5.3 PH-38803/Figure 8-7, 8-11, 8-15

図 2.7.6.8-6 本試験から得られた小児の母集団薬物動態解析及び NCA に基づく薬物動態パラメータ〔左上：AUC、右上：C_{max}、左下：C(24)〕（錠剤、未希釈の懸濁剤又は希釈した懸濁剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）と PBPK モデルに基づく予測値（仮想小児に錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを単回経口投与）及び VTE sim〔成人 DVT 患者に錠剤としてリバーロキサバン 20mg を単回経口投与（右の箱ひげ図及び赤線）〕との比較（片対数プロット）（PKS）

2.7.6.8.2.3 薬力学の結果

小児では許容可能な採血量に限界があるため、薬力学の評価でも少数点採血法を用いることとし、薬物動態評価用検体と同じ採血時点を用いた。したがって、統計学的評価の際には、少数点採血のため真の E_{max} を求めることは困難であることを考慮する必要がある。また、特に PT 及び aPTT に対するアッセイでは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による血漿中リバーロキサバン濃度の測定結果より感度が低いため、評価の際、E_{max} 及び E_{trough}（投与 20～24 時間後の値）の精度には限界があることを考慮しなければならなかった。一方、抗第Ｘa 因子活性に対するアッセイの感度は PT 又は aPTT よりも高いものであった。したがって、このように限定的な結果であったため、小児と成人の差を評価する際には、PT、aPTT 又は抗第Ｘa 因子活性の個別値の分布を視覚的に比較することが最も重要と考えられた。錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT、aPTT 及び抗第Ｘa 因子活性のベースラインからの変化（PT 及び aPTT についてはベースライン比）の関係をそれぞれ図 2.7.6.8-7～図 2.7.6.8-11 に示す。

成人では VTE 患者を対象とした第Ⅲ相試験の完了後に抗第Ｘa 因子活性の分析法が確立されたため成人の参照データは存在せず、成人との比較は実施できなかった。比較の際に用いた成人の参照集団は、成人を対象とした第Ⅰ相試験に組入れられた 19～69 歳（N＝171、リバーロキサバン 10mg 単回投与）又は 19～52 歳（N＝101、リバーロキサバン 20mg 単回投与）の健康成人被験者とした。

PT 又は aPTT の E_{max} は、10mg 相当量群及び 20mg 相当量群間で用量比例性を示さなかった。PT 又は aPTT の E_{max} のばらつきは中程度であった（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.2/3）。10 及び 20mg 相当量のリバーロキサバンを投与したときの PT 及び aPTT の E_{max} の視覚的な比較では、被験者の個別値は成人の参照集団の範囲に概ね含まれていた（5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 14.2/4.1、14.2/4.2、14.2/6.1、14.2/6.2）。薬物動態の項で示したように未希釈の懸濁剤として投与したときには、吸収が遅延するため、懸濁剤として投与したときでは E_{max} 値が低くなる傾向があった。E_{trough} も概ね成人の参照集団の範囲に含まれていた（5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 14.2/5.1、14.2/5.2、14.2/7.1、14.2/7.2）。全体的に、小児の PT 及び aPTT 値は成人の参照集団の範囲と一致していた。

血漿中リバーロキサバン濃度と PT の関係及び血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT の関係を年齢層別に評価した。年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児に錠剤及び懸濁剤として 10 又は 20mg 相当量のリバーロキサバンを投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT のベースライン比の関係は、過去の第Ⅰ相試験における健康成人被験者に錠剤として投与したときの結果と一致していた。錠剤としてリバーロキサバンを投与したときのすべての PT 及び aPTT の個別値は、投与量に関係なく成人の参照集団からの予測範囲内又は成人の参照集団の個別値の分布内であった。

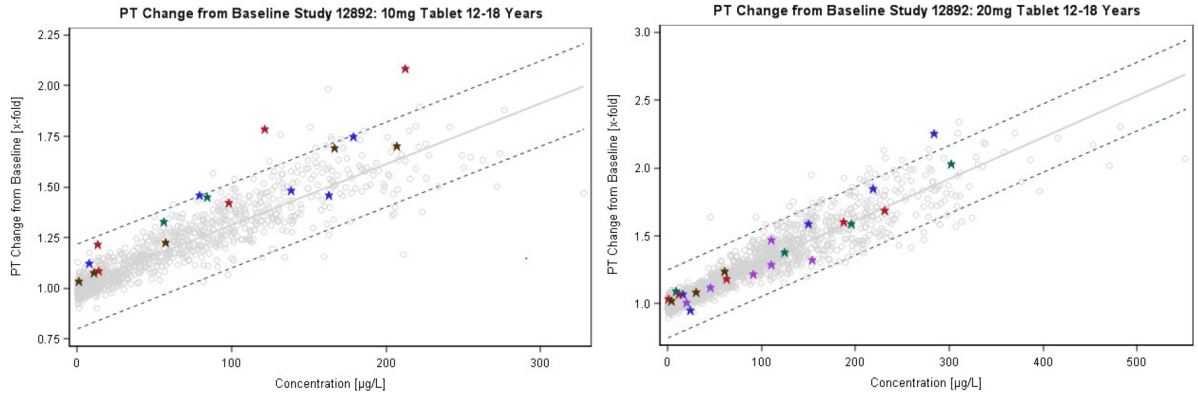
年齢層 6～12 歳未満の小児では、錠剤及び懸濁剤として 10 又は 20mg 相当量のリバーロキサバンを投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT 及び aPTT の関係に剤形間での明らかな差は認められなかった。

抗第Ｘa 因子活性のばらつきは中程度～高度であった（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.2.1）。錠剤として 20mg 相当量のリバーロキサバンを投与したときと比較し、懸濁剤として投与したときの E_{max} 値は低い傾向が認められた（5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 14.2/1.3.1）。投与 20～24 時間後のトラフでは、数例でのみ抗第Ｘa 因子活性データが評価可能であった（5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.6/3）。したがって、トラフにおける抗第Ｘa 因子活性の意味のある評価は不可能であった。リバーロキサバン特異的な標準試料及びコントロール試料を用いたときには、小児の血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子活性との間には線形関係が認められてい

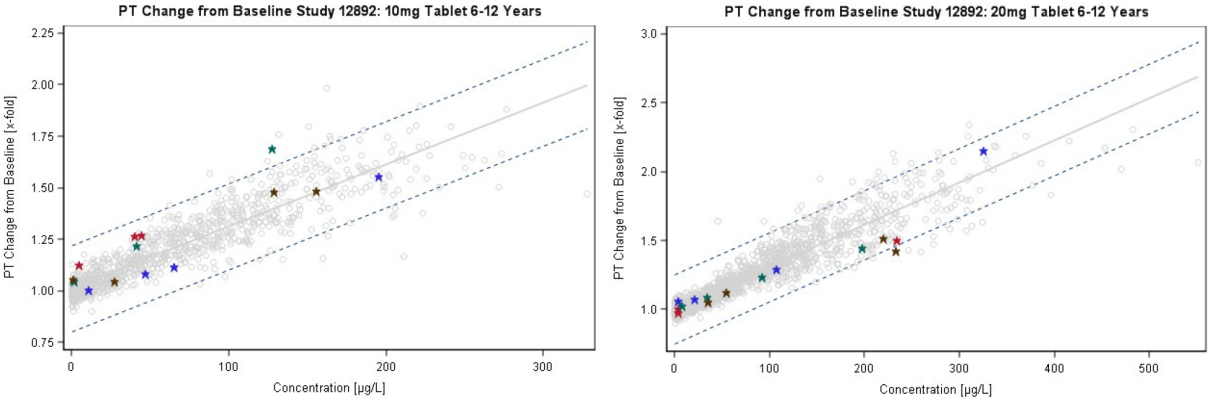
ることから、抗第Xa 因子活性アッセイがリバーロキサバン濃度の評価には適切であると考えられる。

10mg 相当量群 20mg 相当量群

年齢層 12～18 歳未満 (N＝9)



年齢層 6～12 歳未満 (N＝8)



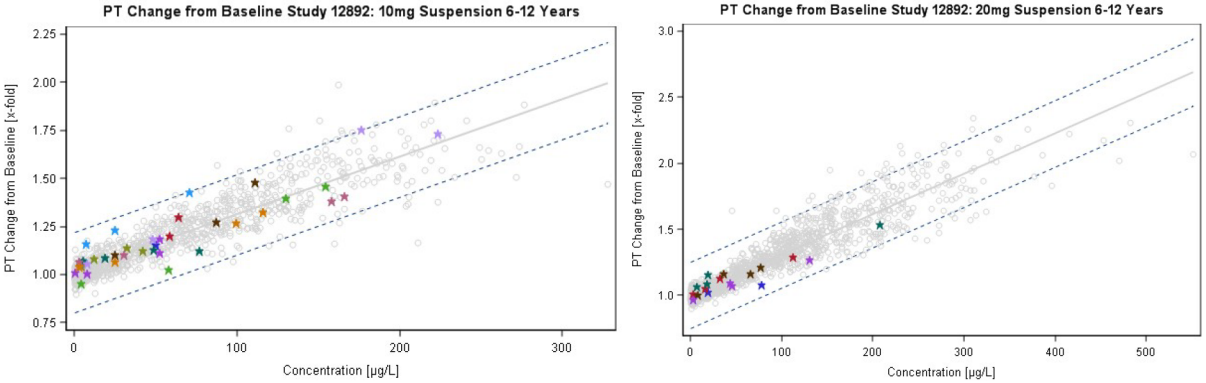
Colored symbols represent individual data from children. Individual PT changes vs. plasma concentration data of children who received a low dose (left graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 69 years, who received a single dose of 10 mg rivaroxaban (N=171, light grey circles). Children, who received a high dose (right graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 52 years who received a single dose of 20 mg rivaroxaban (N=101, light grey circles).

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.5/3, 16.2.8.1/3

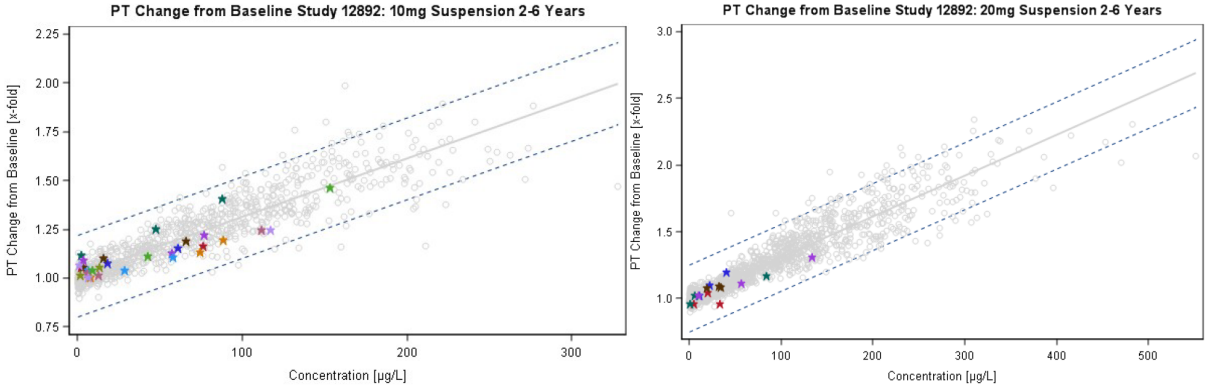
図 2.7.6.8-7 錠剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係（PPS）

10mg 相当量群 20mg 相当量群

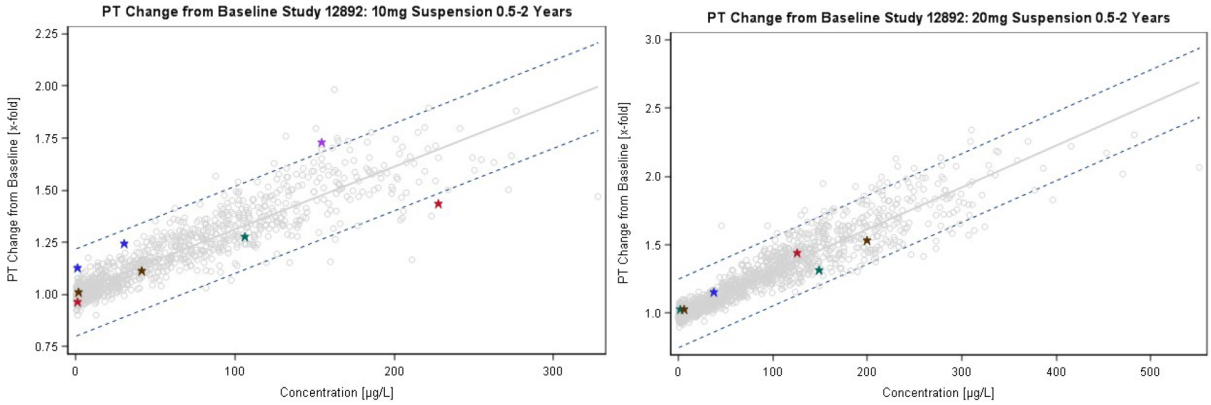
年齢層 6～12 歳未満 (N＝16)



年齢層 2～6 歳未満 (N＝16)



年齢層 6 ヵ月～2 歳未満 (N＝10)



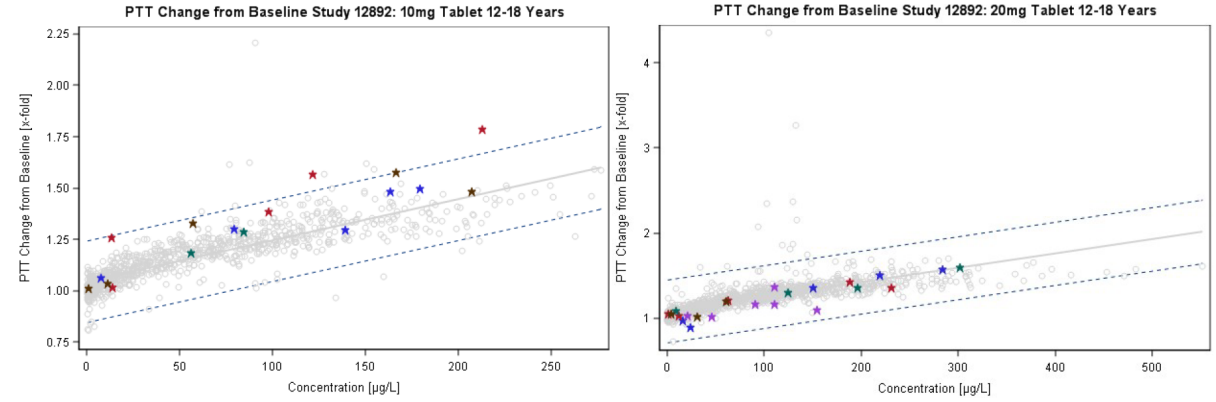
Colored symbols represent individual data from children. Individual PT changes vs. plasma concentration date of children who received a low dose (left graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 69 years, who received a single dose of 10 mg rivaroxaban (N=171, light grey circles). Children, who received a high dose (right graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 52 years who received a single dose of 20 mg rivaroxaban (N=101, light grey circles).

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.5/3, 16.2.8.1/3

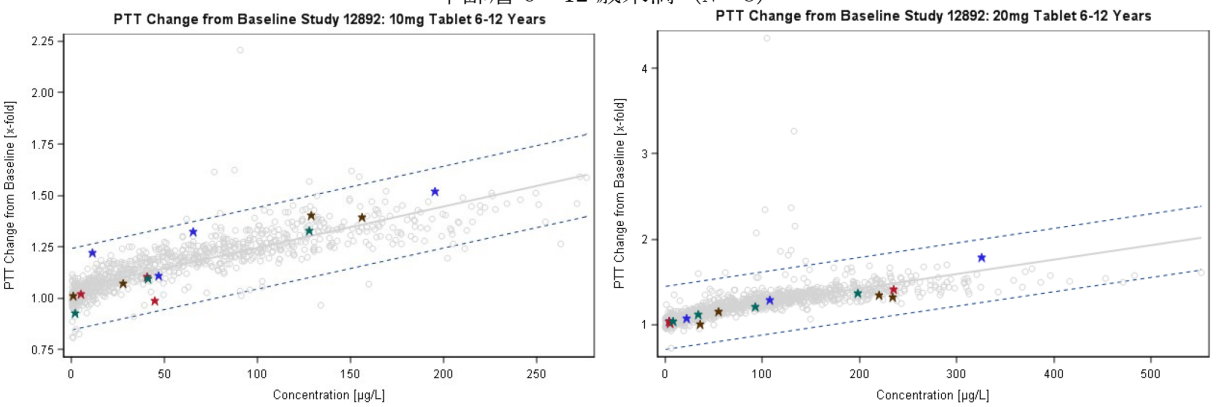
図 2.7.6.8-8 懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と PT のベースライン比の関係（PPS）

10mg 相当量群 20mg 相当量群

年齢層 12～18 歳未満 (N=9)



年齢層 6～12 歳未満 (N=8)



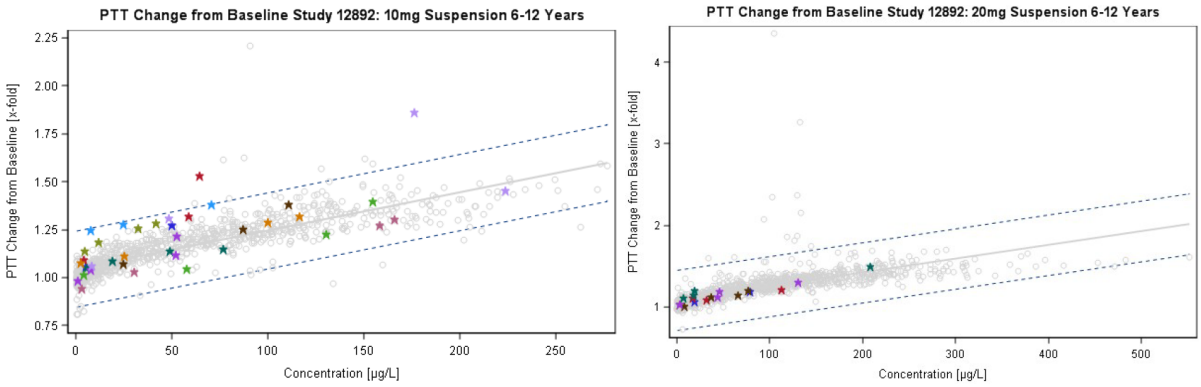
Colored symbols represent individual data from children.
Individual aPTT changes vs. plasma concentration data of children who received a low dose (left graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 69 years, who received a single dose of 10 mg rivaroxaban (N=171, light grey circles). Children, who received a high dose (right graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 52 years who received a single dose of 20 mg rivaroxaban (N=101, light grey circles).

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.5/3, 16.2.8.1/3

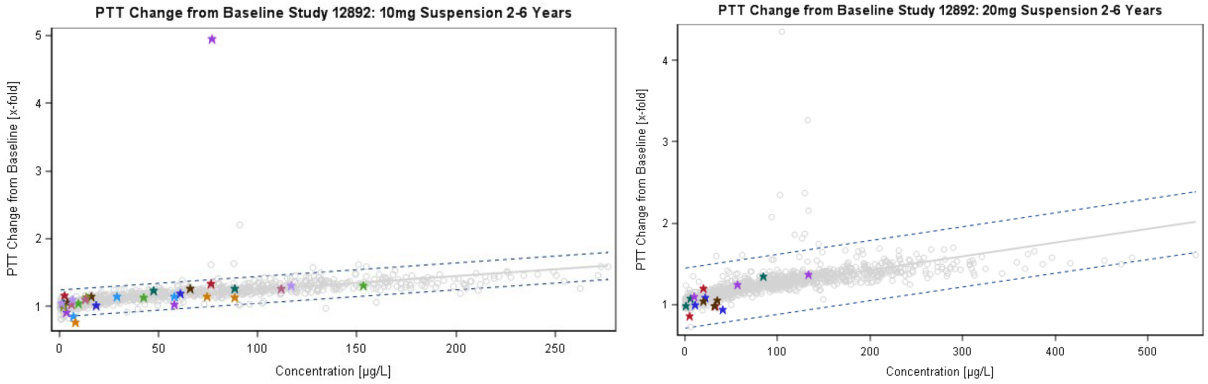
図 2.7.6.8-9 錠剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係 (PPS)

10mg 相当量群 20mg 相当量群

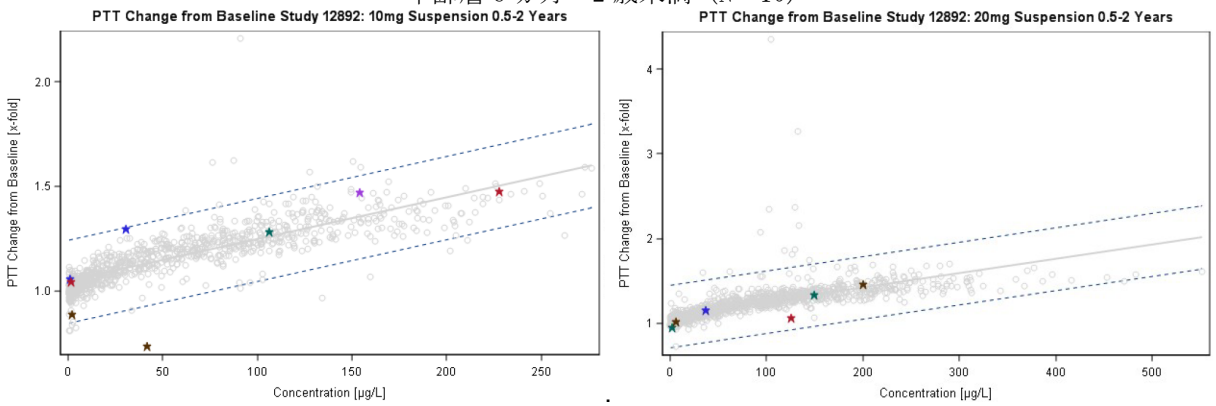
年齢層 6～12 歳未満 (N＝16)



年齢層 2～6 歳未満 (N＝16)



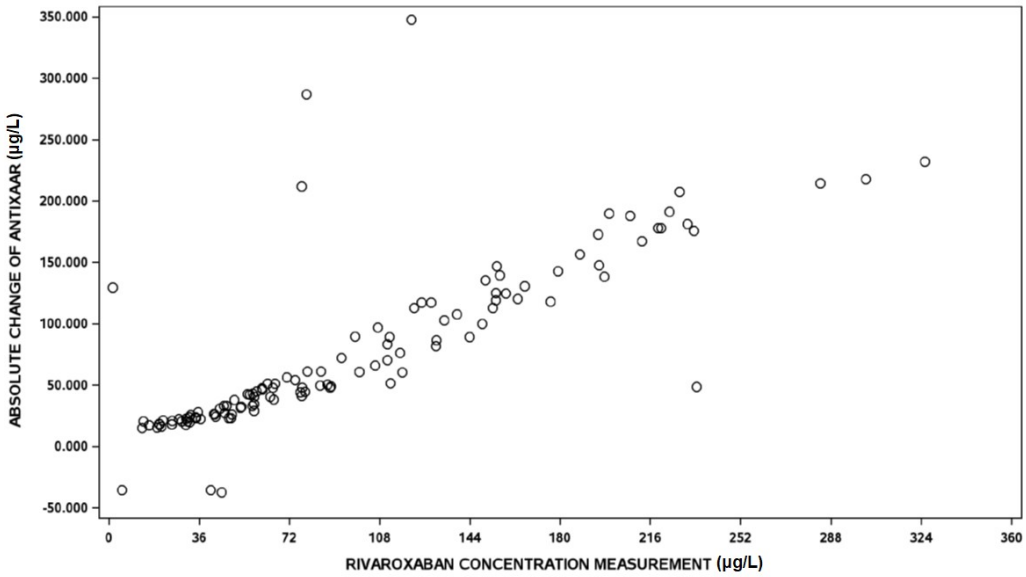
年齢層 6 ヵ月～2 歳未満 (N＝10)



Colored symbols represent individual data from children. Individual aPTT changes vs. plasma concentration data of children who received a low dose (left graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 69 years, who received a single dose of 10 mg rivaroxaban (N=171, light grey circles). Children, who received a high dose (right graph) were compared to healthy adults in Phase Ⅰ studies aged 19 to 52 years who received a single dose of 20 mg rivaroxaban (N=101, light grey circles).

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.5/3, 16.2.8.1/3

図 2.7.6.8-10 懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度と aPTT のベースライン比の関係 (PPS)



ANTIXAAR: anti-Factor Xa activity

Maximum Anti-Factor Xa activity within the first 12 hours after administration of rivaroxaban, baseline assumed to be 0μg/L as as rivaroxaban is administered afterwards.

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Figure 14.2/8.3

図 2.7.6.8-11 錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの血漿中リバーロキサバン濃度（μg/L）と抗第Xa因子活性のベースラインからの変化の関係（PPS、N＝59）

2.7.6.8.2.4 安全性の結果

2.7.6.8.2.4.1 治験薬の曝露状況

本試験に組入れられた 59 例全例は、治験実施計画書に従い体重で調整した投与量でリバーロキサバンの単回投与を受けた（5.3.3.2.1 PH-38444/Listing 16.2.4/9）。

2.7.6.8.2.4.2 有害事象の要約

本試験では、死亡、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」はみられなかった。認められた唯一の重篤な TEAE は、リバーロキサバンの単回投与 7 日後に発現した骨盤静脈血栓症であり、重症度は高度で、治験薬との関連なしと判断された（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.3.2/2）。

16／59 例（27.1％）に、1 件以上の TEAE が発現した。重症度が軽度の TEAE は 10 例（16.9％）、中等度の TEAE は 5 例（8.5％）、高度は 1 例（1.7％）に認められた。投与量及び年齢層間で TEAE に違いはなかった（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.3.1/1）。

リバーロキサバンと関連のある TEAE は 4／59 例（6.8％）に発現した。

2.7.6.8.2.4.3 有害事象

TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8-5 に示す。

最もよくみられた TEAE の SOC は、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 5／59 例、8％）であり、次に「皮膚および皮下組織障害」（3／59 例、5％）であった。そ

の他はすべて 2 例以下であった。最もよくみられた TEAE は、発熱、血管穿刺部位内出血及び挫傷であり、それぞれ 2／59 例（3%）に認められた。

リバーロキサバンと関連のある TEAE は、腹部不快感（懸濁剤として 10mg 相当量）、アレルギー性皮膚炎（錠剤として 20mg 相当量）、消化不良（錠剤として 10mg 相当量）及び蕁麻疹（懸濁剤として 10mg 相当量）であり、それぞれ 1／59 例（2%）に認められた（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.3.1/6）。重症度はアレルギー性皮膚炎のみ中等度であり、その他は軽度であった。

3／59 例に治験薬投与下で発現した出血事象が報告されたが、「軽微な出血」と考えられた（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.3.1/2.2、Listing 16.2.7/1.2、16.2.7/2）。

表 2.7.6.8-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Ver. 18.0	12-18 years		6-12 years				2-6 years		6 months - 2 years		
Primary system organ class Preferred term／器官別大分類、基本語	Tablet LD	Tablet HD	Tablet LD	Susp. LD	Tablet HD	Susp. HD	Susp. LD	Susp HD	Susp. LD	Susp. HD	Total
	N=4 (%)	N=5 (%)	N=4 (%)	N=11 (%)	N=4 (%)	N=5 (%)	N=11 (%)	N=5 (%)	N=6 (%)	N=4 (%)	N=59 (%)
Number(%) of children with at least one such adverse event	2 (50%)	1 (20%)	1 (25%)	4 (36%)	3 (75%)	0 (0%)	2 (18%)	1 (20%)	2 (33%)	0 (0%)	16 (27%)
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (25%)			1 (9%)	1 (25%)		1 (9%)		1 (17%)		5 (8%)
Abdominal discomfort／腹部不快感							1 (9%)[a]				1 (2%)
Constipation／便秘									1 (17%)		1 (2%)
Dyspepsia／消化不良	1 (25%)[a]										1 (2%)
Gastritis／胃炎					1 (25%)						1 (2%)
Vomiting／嘔吐				1 (9%)							1 (2%)
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態				1 (9%)	2 (50%)		1 (9%)	1 (20%)			5 (8%)
Pyrexia／発熱				1 (9%)	1 (25%)						2 (3%)
Catheter site bruise／カテーテル留置部位内出血				1 (9%)							1 (2%)
Vessel puncture site bruise／血管穿刺部位内出血							1 (9%)	1 (20%)			2 (3%)
Vessel puncture site pain／血管穿刺部位疼痛					1 (25%)						1 (2%)
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症			1 (25%)	1 (9%)							2 (3%)
Fall／転倒			1 (25%)								1 (2%)
Contusion／挫傷			1 (25%)	1 (9%)							2 (3%)
Investigations／臨床検査							1 (9%)				1 (2%)
C-reactive protein increased／Ｃ－反応性蛋白増加							1 (9%)				1 (2%)
Nervous system disorders／神経系障害		1 (20%)									1 (2%)
Headache／頭痛		1 (20%)									1 (2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害				1 (9%)					1 (17%)		2 (3%)
Upper respiratory tract inflammation／上気道の炎症									1 (17%)		1 (2%)
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛				1 (9%)							1 (2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害				2 (18%)	1 (25%)						3 (5%)
Dermatitis allergic／アレルギー性皮膚炎					1 (25%)[a]						1 (2%)
Dermatitis diaper／おむつ皮膚炎				1 (9%)							1 (2%)
Urticaria／蕁麻疹				1 (9%)[a]							1 (2%)
Vascular disorders／血管障害	1 (25%)										1 (2%)
Pelvic venous thrombosis／骨盤静脈血栓症	1 (25%)[b]										1 (2%)

Susp.=suspension, LD=10 mg dose equivalent group, HD=20 mg dose equivalent group

a: Children with drug-related TEAEs, b: Child with unrelated treatment-emargent serious adverce event.

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.3.1/2.2, 14.3.1/3, 14.3.1/7

2.7.6.8.2.4.4 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.8.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を発現した被験者を表 2.7.6.8-6 に示す。

重篤な TEAE は 12～18 歳未満の 10mg 相当量群で 1 例（高度の骨盤静脈血栓症）認められた。本被験者は[redacted]で組入れられた [redacted] 歳の[redacted]であり、リバーロキサバン投与 7 日後、重篤な TEAE を発現したため入院し、6 日後に後遺症なく回復した。その他の有害事象は認められなかった。

骨盤静脈血栓症は、治験責任（分担）医師によって、第Ⅴ因子ライデン異型接合体欠乏症突然変異及びアンチトロンビンⅢ欠乏症によるものと判断され、治験薬と関連なしと判断された（5.3.3.2.1 PH-38444/Section 15）。

表 2.7.6.8-6 重篤な TEAE を発現した症例一覧

Treatment group	Age	MedDRA PT (Ver. 18.0)	基本語	AE start date/ AE end date	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with study treatment	Final outcome
12 - <18 years tab. LD	[redacted]	pelvic venous thrombosis	骨盤静脈血栓症	2011/2/3 / 2011/2/9	7	Severe	No	No	resolved

LD=10 mg dose equivalent group, tab.=tablet

Source: 5.3.3.2.1 PH-38444/Table 14.3.1/2.2, Listing 16.2.7/1.2, 16.2.7/2

2.7.6.8.2.4.6 その他の重要な有害事象

報告された出血事象はいずれも「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の基準を満たさなかった。

2.7.6.8.2.4.7 臨床検査

臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.8.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.8.2.5 嗜好性及び許容性

年齢層 4～12 歳未満の小児を対象として、リバーロキサバン懸濁剤の嗜好性及び許容性を味覚及び食感に関する質問票を用いて評価した。質問票では、懸濁剤の外観、匂い、味覚及び食感について取り上げた。評価の結果、全体として、懸濁剤は広く受け入れられた。大多数の被験者〔17／22 例（77.3%）〕が、懸濁剤を服用することについて「好む」と回答し、「好まない」と回答したのは、「わからない」と回答した 1 例（4.5%）を含む 5／22 例（22.7%）であった。質問票の懸濁剤の味又は食感に対する回答が、懸濁剤が好ましい剤形特性であることを示しており、概して懸濁剤が肯定的に受け入れられたことが裏付けられた。未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤のいずれも、同様の回答であった（5.3.3.2.1 PH-38444/Table 16.2.6/4）。

2.7.6.8.3 結論

薬物動態

- ほぼすべての個別の血漿中リバーロキサバン濃度推移は、年齢層、投与群及び投与剤形にかかわらず、PBPK モデルに基づく予測範囲内であった。AUC、C_{max} 及び C(24)は、すべて PBPK モデルからの拡大予測範囲内であった。これらの結果により、小児におけるリバーロキサバン薬物動態を PBPK モデルにより正確に予測できることが裏付けられた。

- 大多数の小児におけるリバーロキサバンの曝露量は、成人 VTE 患者（成人の参照集団）に錠剤としてリバーロキサバン 10 及び 20mg を単回経口投与したときと同程度であった。また、本試験で得られた小児の AUC、C_{max} 及び C(24)と、健康成人の PBPK モデル及び成人 VTE 患者の母集団薬物動態モデルから得られた結果が一致していた。40kg 未満の小児では曝露量が低くなる傾向がみられたが、これは本試験で適用した慎重な用量設定に合致するものであった。

- 母集団薬物動態解析の結果、投与量が同じである場合、錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを投与したときのバイオアベイラビリティは同程度であることが示された。リバーロキサバンのバイオアベイラビリティは 10mg 相当量群と比べて 20mg 相当量群で低く、用量比を下回る曝露量の増加が示唆された。血漿中リバーロキサバン濃度及び薬物動態パラメータの実測値のばらつきは、PBPK モデルからの予測と一致した。

薬力学

- PT 及び aPTT の E_{max} 及び E_{trough} は、健康成人被験者（成人の参照集団）の範囲内にあった。小児では、錠剤としてリバーロサキバンを投与したときと比較して懸濁剤として投与したときの E_{max} 及び一部の E_{trough} 値に低い傾向が認められたが、薬物動態の結果が反映されたためと考えられた。

- 血漿中リバーロサキバン濃度と PT 及び aPTT のベースラインからの変化（ベースライン比）の関係は、成人の参照集団からの予測範囲内又は成人の参照集団の個別値の分布内であった。

- 血漿中リバーロキサバン濃度と抗第Ｘa 因子アッセイにより測定した抗第Ｘa 因子活性の間に線形関係が確認された。

安全性

- 年齢層 6 ヵ月～18 歳未満の小児に、リバーロキサバン 10 又は 20mg を成人 VTE 患者に投与したときと同程度の曝露量が得られるように体重で調整した投与量で錠剤又は懸濁剤としてリバーロキサバンを単回経口投与したときの忍容性は良好であり、安全性に問題は認められなかった。また、年齢層、投与群又は剤形間で安全性に明らかな差はみられなかった。「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は認められなかった。

嗜好性／許容性

- リバーロキサバン懸濁剤は、味覚及び食感に関する質問票に回答した年齢層 4～12 歳未満の被験者に広く受け入れられた。未希釈の懸濁剤及び希釈した懸濁剤のいずれについても、同様に好ましいとの回答が得られた。