

リバーロキサバンOD錠15mg「JG」の生物学的同等性試験

1. 試験目的

リバーロキサバンOD錠15mg「JG」は、リバーロキサバンを主薬とする選択的直接作用型第Xa因子阻害剤である。今回、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施し、イグザレルト錠15mgとの生物学的同等性を検証した。

2. 試験方法

(1) 被験者

健康成人男子

(2) 投与・採血方法

I. 絶食投与

リバーロキサバンOD錠15mg「JG」とイグザレルト錠15mgをクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リバーロキサバンとして15mg)を絶食単回経口投与した。なお、口腔内崩壊錠のため「水で服用」と「水なしで服用」の2条件で実施した。

① 水で服用：投与前10時間は絶食、投与前1時間から投与後4時間は絶飲食とし、水150mLとともに服用させた。

② 水なしで服用：投与前10時間は絶食、投与前1時間から投与後4時間は絶飲食とし、リバーロキサバンOD錠15mg「JG」は水なしで舌の上で溶かし唾液とともに服用、イグザレルト錠15mgは水150mLとともに服用させた。

投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12、15、24、36、48、60、72及び84時間に採血を行い、遠心分離にて分離後、血漿を採取し測定検体とした。

II. 食後投与

リバーロキサバンOD錠15mg「JG」とイグザレルト錠15mgをクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リバーロキサバンとして15mg)を食後単回経口投与した。なお、口腔内崩壊錠のため「水で服用」と「水なしで服用」の2条件で実施した。

① 水で服用：投与前10時間は絶食、朝食として高脂肪食を20分以内に摂り、食後10分以内に水150mLとともに服用させ、投与後4時間までは絶飲食とした。

② 水なしで服用：投与前10時間は絶食、朝食として高脂肪食を20分以内に摂り、食後10分以内にリバーロキサバンOD錠15mg「JG」は水なしで舌の上で溶かし唾液とともに服用、イグザレルト錠15mgは水150mLとともに服用させ、投与後4時間までは絶飲食とした。

投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、9、10、11、12、15、24、36、48及び56時間に採血を行い、遠心分離にて分離後、血漿を採取し測定検体とした。

(3) 測定対象・方法

血漿中リバーロキサバン

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法(LC-MS/MS法)

3. 試験結果

I. 絶食投与

①水で服用

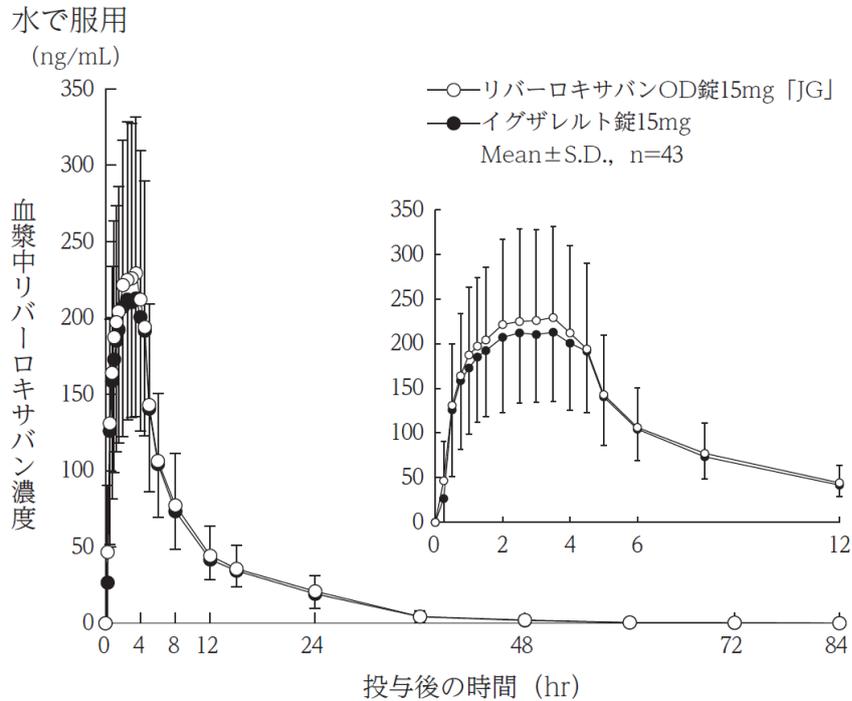


図1 血漿中リバーロキサバン濃度推移

表1 薬物動態パラメータ (Mean ± S.D., n=43)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
リバーロキサバンOD錠 15mg「JG」	2086.5 ± 763.7	274.11 ± 101.02	2.11 ± 1.17	10.15 ± 6.89
イグザレルト錠15mg	1974.0 ± 516.6	259.07 ± 75.12	2.23 ± 1.20	8.88 ± 3.74

AUC₀₋₈₄: 0~84時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 同等性の判定結果

両剤の対数値	AUC ₀₋₈₄	C _{max}
平均値の差	log(1.0262)	log(1.0232)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9629) ~ log(1.0937)	log(0.9479) ~ log(1.1044)

I. 絶食投与

②水なしで服用

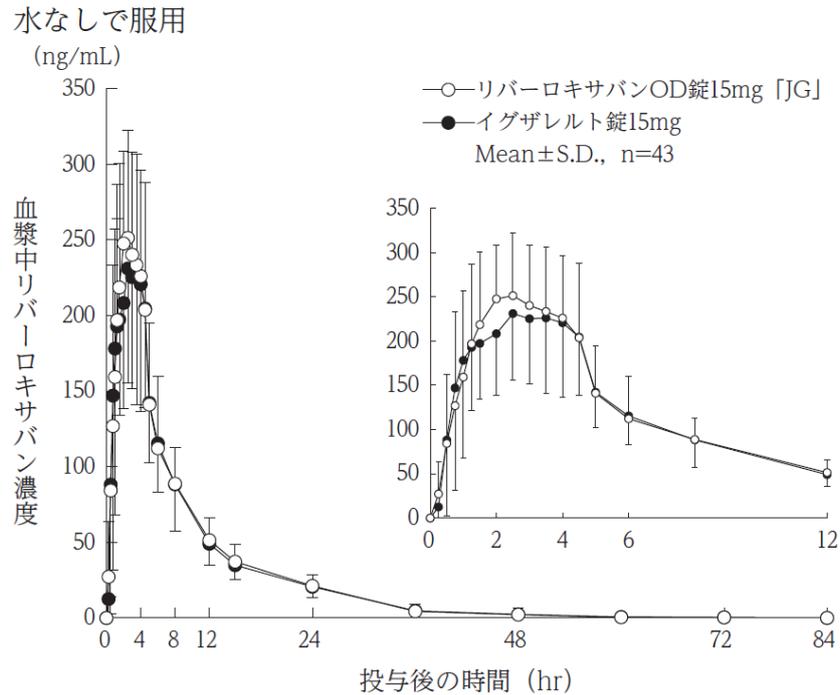


図2 血漿中リバーロキサバン濃度推移

表3 薬物動態パラメータ (Mean±S.D., n=43)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
リバーロキサバンOD錠 15mg「JG」	2189.6±398.6	297.44±64.15	2.05±0.98	8.65±4.45
イグザレルト錠15mg	2128.8±442.5	285.04±76.71	2.13±1.32	9.10±4.95

AUC₀₋₈₄: 0~84時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表4 同等性の判定結果

両剤の対数値	AUC ₀₋₈₄	C _{max}
平均値の差	log(1.0325)	log(1.0545)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9797)~log(1.0883)	log(0.9769)~log(1.1382)

II. 食後投与

① 水で服用

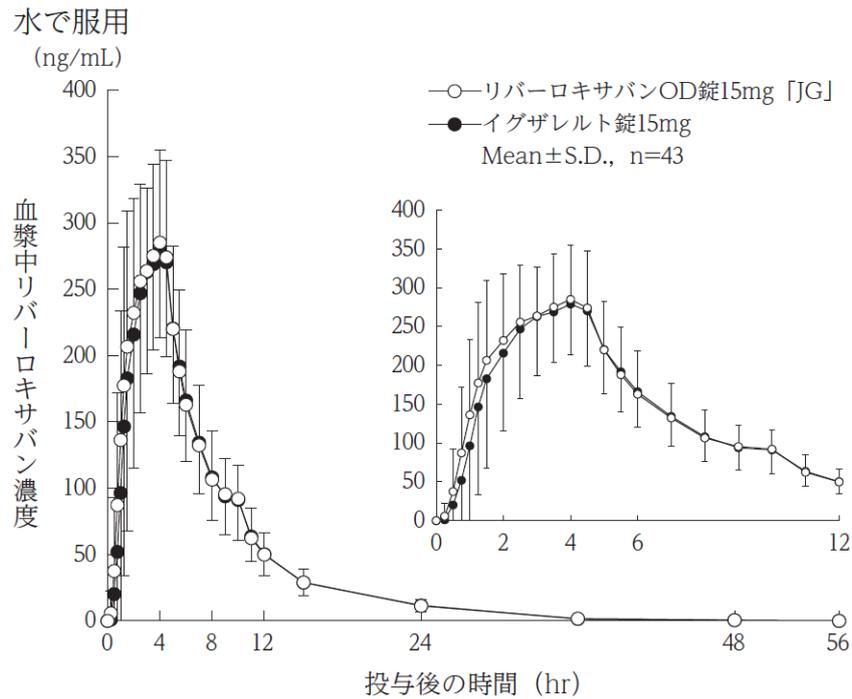


図3 血漿中リバーロキサバン濃度推移

表5 薬物動態パラメータ (Mean ± S.D., n=43)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₅₆ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
リバーロキサバンOD錠 15mg「JG」	2214.4 ± 363.6	331.04 ± 60.79	2.96 ± 1.21	5.60 ± 1.09
イグザレルト錠15mg	2159.8 ± 383.2	331.89 ± 55.05	2.95 ± 1.19	5.98 ± 1.66

AUC₀₋₅₆: 0~56時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期
 血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表6 同等性の判定結果

両剤の対数值	AUC ₀₋₅₆	C _{max}
平均値の差	log(1.0282)	log(0.9955)
平均値の差の90%信頼区間	log(1.0000) ~ log(1.0572)	log(0.9579) ~ log(1.0345)

II. 食後投与

②水なしで服用

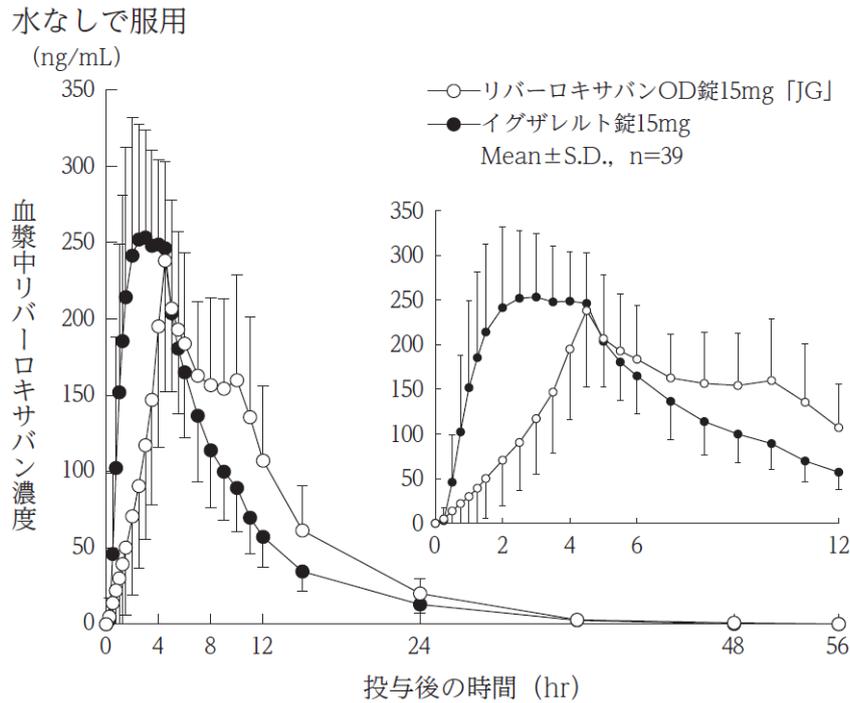


図4 血漿中リバーロキサバン濃度推移

表7 薬物動態パラメータ (Mean ± S.D., n=39)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₅₆ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
リバーロキサバンOD錠 15mg「JG」	2419.9 ± 494.9	280.92 ± 64.64	5.91 ± 2.33	5.47 ± 2.21
イグザレルト錠15mg	2261.7 ± 491.1	308.96 ± 48.10	2.79 ± 1.34	5.34 ± 1.24

AUC₀₋₅₆: 0~56時間の血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、T_{1/2}: 消失半減期
 血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表8 同等性の判定結果

両剤の対数値	AUC ₀₋₅₆	C _{max}
平均値の差	log(1.0747)	log(0.8972)
平均値の差の90%信頼区間	log(1.0418) ~ log(1.1087)	log(0.8479) ~ log(0.9494)

4. 結論

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い試験を実施し、統計解析を行った結果、両剤のAUC及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内かつ、平均値の差はlog(0.90) ~ log(1.11)の範囲内であり、リバーロキサバンOD錠15mg「JG」とイグザレルト錠15mgの生物学的同等性が確認された。

2024年8月

001