

電子データ提出範囲の事例検討 イグザレルト錠（新有効成分含有医薬品）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
次世代審査等推進室
佐藤 正延

はじめに

- 本事例検討は、臨床薬理領域の電子データの提出範囲の考え方に対する理解を深めるため、既承認品目を題材としたケーススタディーです。
- 想定される電子データの利用に言及しますが、本品目の実際の審査を解説するものではありません。

品目情報

販売名 イグザレルト錠10 mg、同錠15 mg

一般名 リバーロキサバン

申請者 バイエル薬品株式会社

承認年 2012年

効能・効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

用法・用量

通常、成人にはリバーロキサバンとして15 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて10 mg1日1回に減量する。

用法・用量
(米国)

20 mg 1日1回投与、中等度～重度の腎障害(クレアチニンクリアランス15～50mL/min)患者には15mg 1日1回投与

本品目に関して電子データの利用時に想定される論点の例

- ① 国内外で用法・用量が異なるが、PK/PDの観点から用法・用量の違いが妥当なのか。
- ② 本薬はCYP3Aで代謝される。CYP3A阻害剤/誘導剤との併用時の注意点は。
- ③ 抗血小板薬、他の抗凝固薬併用時の注意点は。

臨床データパッケージ

第Ⅰ相

国内
健康成人対象のPK/PD試験
薬物相互作用試験
特定の集団の臨床薬理試験

健康成人
PK/PD比較

海外
健康成人対象のPK/PD試験
薬物相互作用試験
特定の集団の臨床薬理試験

第Ⅱ相

国内
患者対象のPK/PD試験
11390, 12024, 11866

患者
PK/PD比較

海外
患者(類似疾患)対象PK/PD試験
11223, 11528

母集団薬物動態-薬力学解析(1) [解析12756]

患者PK/PDの民族差を比較
国内外で異なる用法・用量を選択した根拠となる解析

第Ⅲ相

国内
J-ROCKET試験(12620)
安全性評価が主目的

有効性
安全性
比較

海外
ROCKET試験(11630)
有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験データ
母集団薬物動態-薬力学解析(2)
[解析13806]

患者
PK/PD比較

海外第Ⅲ相試験データ
母集団薬物動態-薬力学解析(3)
[解析R-8587]

PK/PDの国内外差の検討～健康成人～

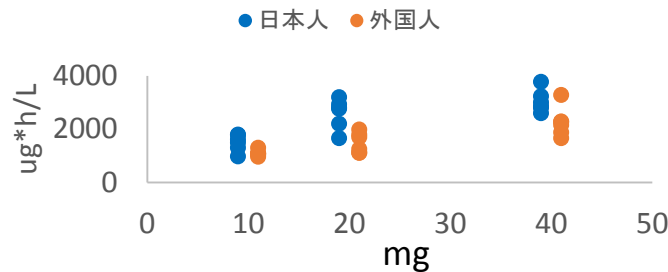
電子データ提出対象となる試験

	国内	海外
第 I 相	健康成人単回投与 (11126) 健康高齢単回投与 (11325) 健康成人反復投与 (11127)	健康成人単回投与 (10842) 健康高齢単回投与 (11529) 健康成人反復投与 (10847)

PMDA

電子データ利用例

投与量別のAUCの分布



✓ 薬物動態パラメータの分布の確認

検討内容例

- 民族差の検討
- 単回投与時の線形性
- 反復投与時の蓄積性

第 I 相

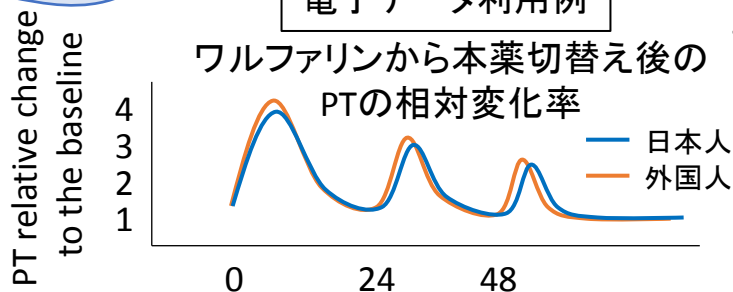
国内: ワルファリンから切替え (14883)

海外: ワルファリンから切替え (10849)

PMDA

電子データ利用例

ワルファリンから本薬切替え後の
PTの相対変化率



✓ 各種薬力学的パラメータ推移の図示

検討内容例

- 民族差の検討
- 薬力学指標の推移 (反応性)

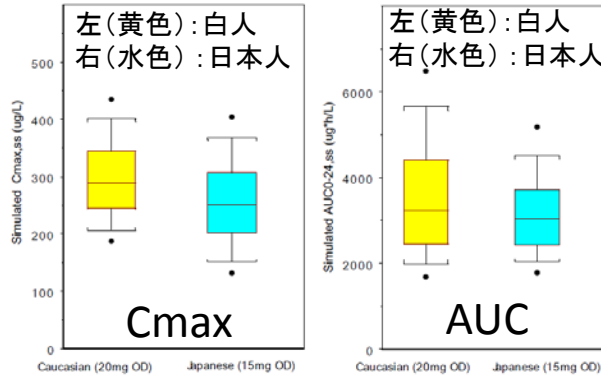
PK/PDの国内外差の検討～患者～

電子データ提出対象となる解析

第Ⅱ相

母集団薬物動態-薬力学解析(1) [解析12756]

公開CTDより



日本人患者に15 mg、白人患者に20 mg 1日1回投与
AUC 及びCmax(シミュレーション値)の比較

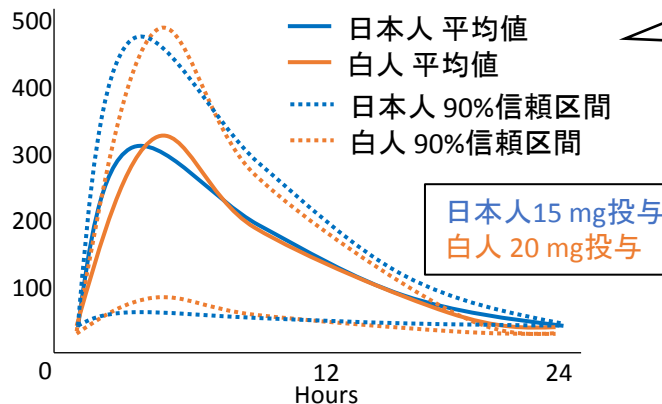
本母集団解析結果に基づき、
国内第Ⅲ相試験の用法用量を
15 mg 1日1回に設定

⇒民族差を検討した母集団解析、及び第Ⅲ相試験の用法・用量の設定根拠となった母集団解析に該当する。

PMDA

電子データ利用例

患者における推定血漿中濃度推移



✓ 血中濃度推移を、日本人と白人で重ねて図示して確認

検討内容例

- 民族差の検討
- 第Ⅲ相試験の用法・用量の設定根拠の適切性の確認

PK/PDの国内外差の検討～患者～

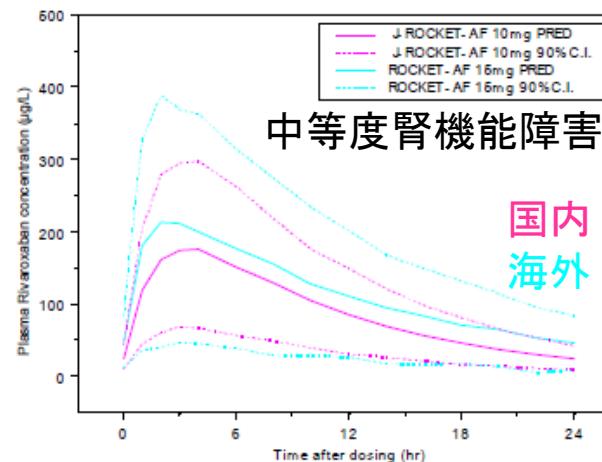
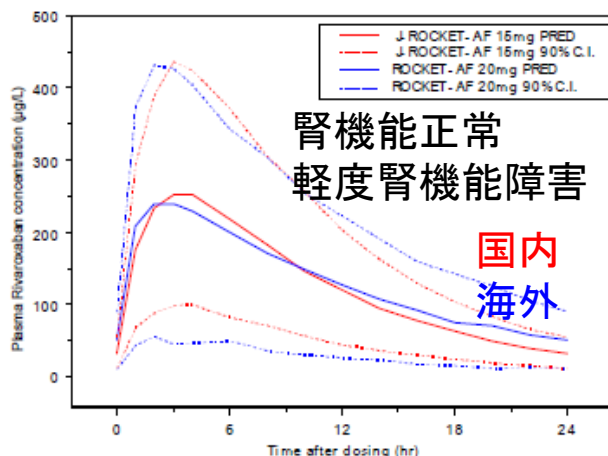
電子データ提出対象となる解析

第Ⅲ相

国内
母集団薬物動態-薬力学解析(2)
[解析13806]

海外
母集団薬物動態-薬力学解析(3)
[解析R-8587]

公開CTDより



⇒ 民族差を検討した母集団解析、及び検証試験データを含む母集団解析に該当する。

PMDA

電子データ利用例

AUC

中等度腎機能障害
10mg

腎機能正常
15mg

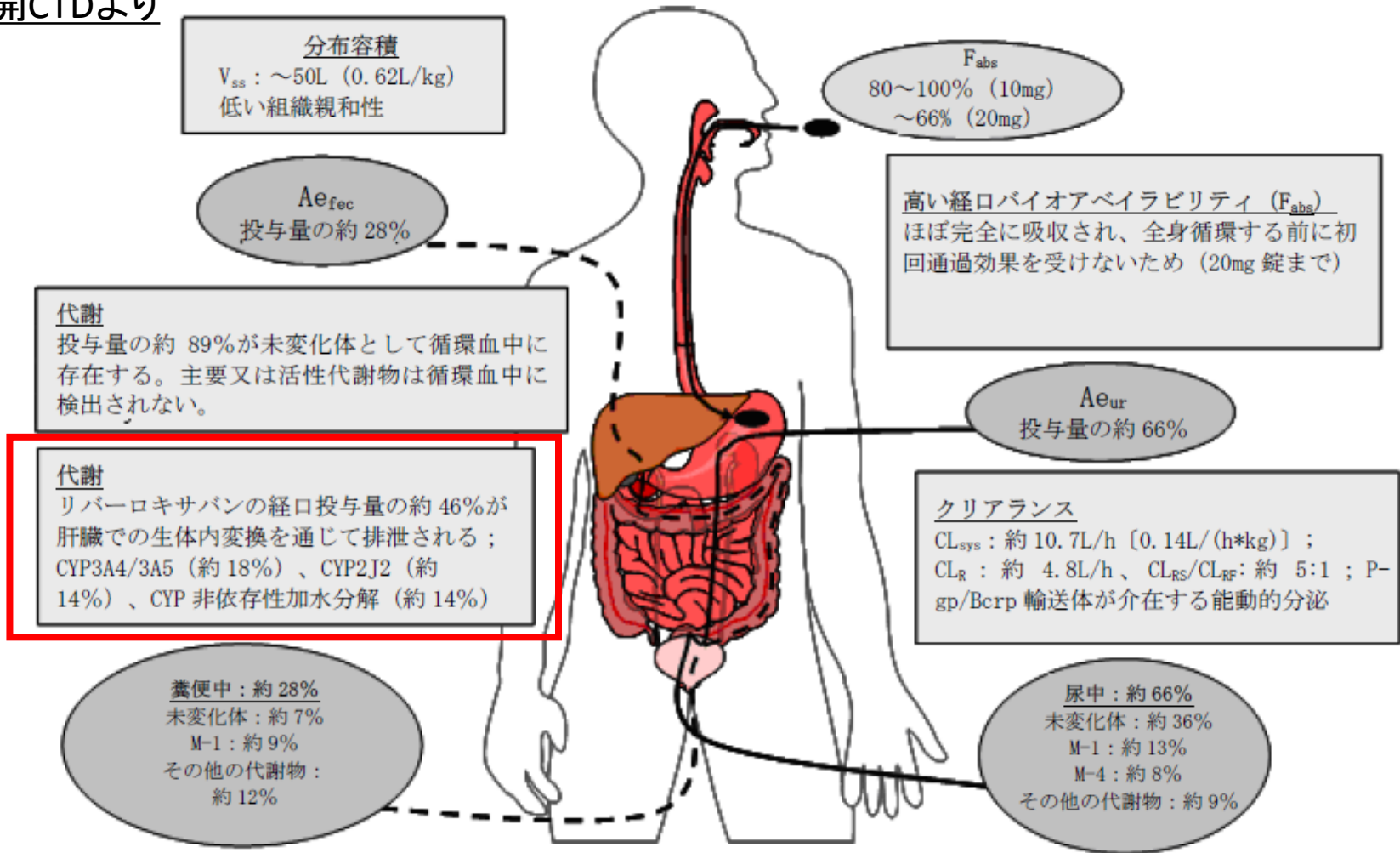
✓ 特定の集団の
AUCの比較

検討内容例

- 民族差の検討
- 薬物動態に影響を及ぼす因子の把握
- 用量調節の必要性の検討

薬物動態学的特徴

公開CTDより



CYP3Aを介した薬物相互作用試験を中心に、
薬物動態学的薬物相互作用試験を13試験実施

着色した試験は
提出が必要

薬物動態学的薬物相互作用試験

	AUC比[90%信頼区間]	Cmax比[90%信頼区間]
吸収過程における薬物相互作用		
ラニチジン併用	1.01 [0.85-1.20]	1.08 [0.77-1.50]
制酸剤併用	0.95 [0.83-1.08]	0.87 [0.73-1.03]
オメプラゾール併用	1.01 [0.95-1.07]	0.94 [0.86-1.02]
代謝・排泄過程における薬物相互作用		
ミダゾラム併用	本薬: 1.01 [0.92-1.12] ミダゾラム: 0.89 [0.75-1.05]	本薬: 0.88 [0.72-1.07] ミダゾラム: 1.00 [0.73-1.40]
ジゴキシン併用	本薬: 0.90 [0.83-0.97] ジゴキシン: 1.08 [0.97-1.20]	本薬: 1.00 [0.85-1.14]
アトルバスタチン併用	本薬: 0.99 [0.91-1.08] アトルバスタチン: 1.01 [0.93-1.10]	本薬: 0.98 [0.89-1.07] アトルバスタチン: 1.03 [0.88-1.20]
ケトコナゾール 200 mg 併用	1.82 [1.6-2.1]	1.53 [1.27-1.85]
ケトコナゾール 400 mg 併用	2.58 [2.36-2.82]	1.72 [1.61-1.83]
リトナビル併用	本薬: 2.53 [2.34-2.74] リトナビル: 0.99 [0.81-1.20]	本薬: 1.55 [1.41-1.69] リトナビル: 1.06 [0.86-1.30]
エリスロマイシン併用	1.34 [1.23-1.46]	1.34 [1.21-1.48]
クラリスロマイシン併用	1.54 [1.44-1.64]	1.40 [1.30-1.52]
リファンピシン併用	0.51 [0.48-0.55]	0.78 [0.67-0.87]
フルコナゾール併用	1.42 [1.29-1.56]	1.82 [1.12-1.47]

本薬が併用薬に及ぼす影響及び併用薬が本薬に及ぼす影響ともに、
薬物動態パラメータの幾何平均比の90%信頼区間が
0.8-1.25の範囲外の試験は提出対象。

着色した試験は
提出が必要

薬力学的薬物相互作用試験

抗血小板薬、他の凝固薬併用時の薬力学的薬物相互作用

	併用薬	試験結果(一部抜粋)
抗凝固薬	ワルファリンからの切替え(日本人)	PTのピーク値の上昇
	ワルファリンからの切替え(外国人)	PTのピーク値の上昇
	ワルファリン(外国人)	PTのピーク値の上昇
	エノキサパリン	抗第Xa因子活性の増加
抗血小板薬	アスピリン	出血時間の延長
	クロピドグレル	出血時間の延長
	クロピドグレル(レスポンドー対象)	出血時間の延長
NSAIDs	ナプロセキン	出血時間の延長

- 薬力学的薬物相互作用について、PKの基準とは異なり、影響の有無を判断する基準がない。
- 申請時添付文書の重要な基本的注意や併用注意に記載の根拠となった上記の全ての試験が提出対象。

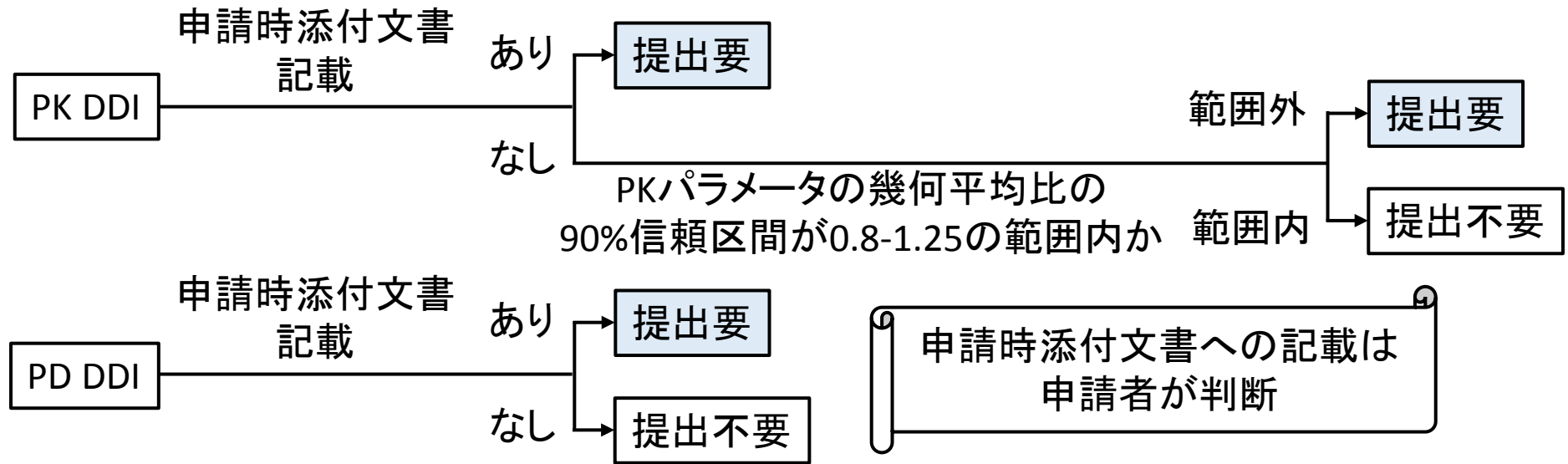
PMDA

薬物動態学的薬物相互作用、薬力学的薬物相互作用ともに、被験者毎のデータを図示する等して、用量調節の必要性や注意喚起の適切性について、審査時に詳細に検討します。

本品目に関して寄せられた質問

Q1: 薬物動態学的薬物相互作用試験、薬力学的相互作用試験の提出の判断の仕方を解説してください。

A: 以下のフローを参考に提出の要否を判断してください。



Q2: Q1に基づく、薬物相互作用等を検討した臨床薬理試験では試験開始前に提出対象となるか判断できません。試験開始前の時点でCDISC標準への対応を準備しておくべきでしょうか。

A: 当該臨床試験の計画時点でCDISC標準へ対応することを推奨します。