

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プラザキサカプセル75 mg、同110 mg
[一 般 名] ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 4 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 11 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

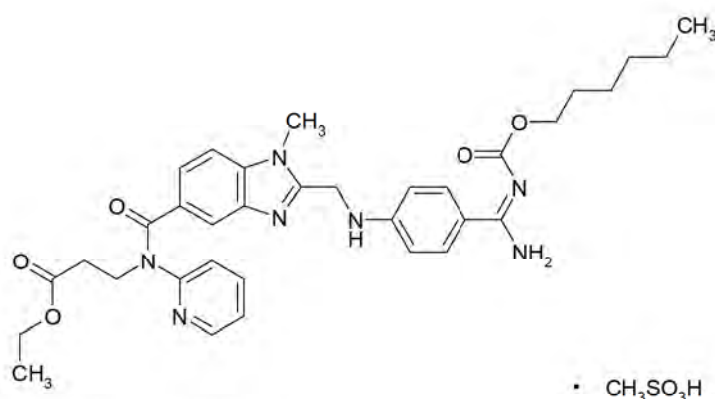
平成 22 年 11 月 16 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] プラダキサカプセル 75 mg、同 110 mg（プラザキサカプセル 75 mg、同 110 mg に変更予定）
- [一 般 名] ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
- [申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 3 月 4 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中、ダビガトランエテキシラートとして 75 mg 及び 110 mg を含有する硬カプセル剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₃₄H₄₁N₇O₅・CH₄O₃S

分子量：723.86

化学名：

（日本名） 3-({2-({4-(アミノ{[(ヘキソキシ)カルボニル]イミノ}メチル)フェニル}アミノ}メチル)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル}(ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸エチルエステル-メタンスルホン酸塩

（英 名） Ethyl

3-({2-({4-(amino{[(hexyloxy)carbonyl]imino}methyl)phenyl}amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl}carbonyl}(pyridin-2-yl)amino)propanoate monomethanesulfonate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 11 月 16 日

[販 売 名] プラダキサカプセル 75 mg、同 110 mg (プラザキサカプセル 75 mg、同 110 mg に変更予定)

[一 般 名] ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩

[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 4 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、プラダキサカプセル 75 mg、同 110 mg の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効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、抗血小板薬併用患者、高齢患者、腎機能障害患者における出血リスクを含めた安全性の情報、胃腸障害や消化管出血に関する安全性の情報、ダビガトランエテキシラートの血漿中濃度に影響を及ぼすと考えられる併用薬の影響、用量ごとの安全性の情報、心筋梗塞の発現に関する情報を収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、プラダキサカプセル 75 mg、同 110 mg について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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、成人にはダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg (75 mg カプセルを 2 カプセル) を 1 日 2 回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg (110 mg カプセルを 1 カプセル) を 1 日 2 回投与へ減量すること。

審査報告 (1)

平成 22 年 10 月 25 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ブラダキサカプセル 75 mg、同 110 mg (プラザキサカプセル 75 mg、同 110 mg に変更予定)
〔一 般 名〕	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
〔申 請 者 名〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 3 月 4 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中、ダビガトランエテキシラートとして 75 mg 及び 110 mg を含有する硬カプセル剤
〔申請時効能・効果〕	心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg (75 mg カプセルを 2 カプセル) を 1 日 2 回経口投与する。
〔特 記 事 項〕	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ダビガトランエテキシラート（以下、「本薬」）メタンスルホン酸塩は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム社で開発された経口投与可能な非ペプチド性の直接トロンビン阻害剤のプロドラッグである。本薬メタンスルホン酸塩は抗トロンビン活性を示さないが、消化管から吸収された後、エステラーゼによって活性本体であるダビガトランに変換される。

ダビガトランは、血液凝固カスケードにおける重要な酵素であるトロンビンを選択的かつ可逆的に阻害することにより、血栓形成を阻害する。

海外では、心房細動患者を対象とした大規模臨床試験が国際共同試験として実施され、心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制等を適応症として 2009 年 12 月に欧州及び米国で承認申請され、2010 年 10 月 19 日に米国において初めて「非弁膜症性心房細動患者の脳卒中発症リスク抑制」の適応で承認された。なお、「人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術を施行した成人患者の静脈血栓塞栓イベントの一次予防」の効能・効果については、2008 年 3 月に欧州で承認されて以降、2010 年 5 月現在、74 カ国で承認されている。

国内では、2010 年より日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社により開発され、今般、国内臨床試験成績及び日本人も参加した上記国際共同試験成績を基に製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

ブラダキサカプセル（以下、「本剤」）75 及び同 110 mg は、1 カプセル中に本薬メタンスルホ

ン酸塩（分子式 $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4O_3S$ 、分子量 723.86）86.48 及び 126.83 mg（本薬として 75 及び 110 mg）を含有する硬カプセル剤である。

(1) 原薬

1) 特性

①構造

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、水素核磁気共鳴スペクトル（以下、「 1H -NMR」）、炭素核磁気共鳴スペクトルにより確認されている。

②一般特性

一般特性として、性状、融点、解離定数（以下、「pKa」）、分配係数、吸湿性、溶解性、及び結晶多形が検討されている。性状は、帯黄白色又は黄色の結晶性粉末であり、融点は約 180℃であった。[] 部分及び [] 部分の pKa はそれぞれ 4.0 ± 0.1 及び 6.7 ± 0.1 であり、本薬の分配係数(1-オクタノール/水)は 3.8 であった。吸湿性はなく、溶解度は [] では高く（[] M [] 中で > [] mg/mL）、[] 及び [] 溶媒では低く（pH [] 中で [] mg/mL）、[] 溶解性を示した。また、メタノールに溶けやすく、*N,N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、エタノール（99.9）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けなかった。結晶多形が存在し、2 種類の結晶形（結晶形 I 及び結晶形 II）が確認された。

2) 製造方法

原薬は、製造方法 A 又は B により製造される。

製造方法 A

第一工程：[] と [] を

[] 中で反応させた後、[] の [] と反応させる。
[] を留去し、[] 及び [] を加え [] した後、[] する。
[] を加えた後、[] を分取し、[] を留去する。 [] 及び [] を加え、[] した後、析出した []
[] (以下、[]) の結晶を分取する。

第二工程（part 1）：[] を、[] 及び [] と反応させた後、[] を加え、[] する。[] を加えた後、[] を一部留去する。 [] 及び [] を加え、[] した後、析出した []
[] (以下、[]) の結晶を分取する。

第二工程（part 2）：[] の [] 及び [] を [] し、[] を加え、[] した後、析出した [] の結晶を分取する。

第三工程 (part 1) : [] を [] 及び [] の [] 中で、[] 及び [] と反応させた後、結晶を分取する。結晶を [] で [] に溶解した後、[] を加え、[] した後、析出した [] の結晶を分取する。

第三工程 (part 2) : [] を [] に溶解し、[] した後、[] する。[] を一部留去した後、[] し、析出した [] の結晶を分取する。

第三工程 (part 3) : [] の [] に、[] の [] を加え、[] した後、析出したダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の結晶を分取する。

第四工程:ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の結晶を [] にて粉碎し、原薬とする。

第五工程:原薬をポリエチレン製袋に入れ、さらにアルミニウム製ラミネート袋に入れた後、加熱シールし、ファイバードラムに詰める。

第 [] 工程 (part []) が重要工程と設定され、第 [] 工程、第 [] 工程 (part []) 及び第 [] 工程 (part []) において、重要中間体と設定された [] 、[] 、[] 及び [] の管理項目及び管理値が、それぞれ設定されている。

製造方法 B

第一工程: [] 、[] 、[] 及び [] の混合物に、[] の [] を加える。[] を一部留去し、[] を加えて得られる [] を [] し、[] 及び [] を加えた後、[] する。[] を [] した後、析出した [] (以下、[]) の結晶を分取する。

第二工程: [] を [] 及び [] 中で、[] 、[] した後、[] する。[] に [] の [] を加え、[] した後、析出した [] の結晶を分取する。

第三工程: [] 、[] 、[] 及び [] の [] に、[] を加え反応させる。[] を分取し、[] を一部留去し、[] した後、析出した [] の結晶を分取する。

第四工程: [] を [] 中で [] した後、[] する。[] を [] し、[] を加えた後、[] の [] を加える。さらに [] した後、析出したダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の結晶を分取する。

第五工程:ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の結晶を [] にて粉碎し、原薬とする。

第六工程：原薬をポリエチレン製袋に入れ、さらにアルミニウム製ラミネート袋に入れた後、加熱シールし、ファイバードラムに詰める。

第■工程が重要工程と設定され、第■工程、第■工程及び第■工程において、重要中間体と設定された ■■■■■、■■■■■ 及び ■■■■■ の管理値及び管理項目がそれぞれ設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格（試験方法）として、性状（外観、溶解度）、確認試験（IR）、純度試験の重金属（呈色試験）及び類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、結晶多形（示差走査熱量測定法（以下、「DSC」））、水分（カールフィッシャー法）、強熱残分（質量測定）、定量法（HPLC）及び粒子径分布（レーザー回折法）が設定されている。

4) 原薬の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、ポリエチレン袋/アルミニウムラミネート/ファイバードラム、24 ヶ月）
- ②中間的試験（30℃/75%RH、ポリエチレン袋/アルミニウムラミネート/ファイバードラム、12 ヶ月）
- ③加速試験（40℃/75%RH、ポリエチレン袋/アルミニウムラミネート/ファイバードラム、6 ヶ月）
- ④苛酷試験－温度に対する安定性（60℃、ガラス製容器（気密）、1 週間）
- ⑤苛酷試験－湿度に対する安定性（25℃/75%RH、ガラス製容器（開封）、1 週間）
- ⑥苛酷試験－温度及び湿度に対する安定性（60℃/100%RH、ガラス製容器（密閉）、1 週間）
- ⑦苛酷試験－光に対する安定性（キセノンランプ、石英ガラス製ペトリ皿、総照度 122 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー496 W・h/m²）

なお、製造方法 B で製造された原薬（以下、「原薬 B」）を用いた長期保存試験（①）は 36 ヶ月まで実施された。また、中間的試験（②）は原薬 B のみを用いて、苛酷試験（⑦）は製造方法 A で製造された原薬（以下、「原薬 A」）のみを用いて実施された。

外観、類縁物質及び含量が、各試験の全測定時点で、水分が苛酷試験（⑦）を除く試験の全測定時点で、粒子径分布が長期保存試験（①）、中間的試験（②）及び加速試験（③）の全測定時点で評価された。また、質量変化及び結晶多形が苛酷試験（④～⑥）の全測定時点で評価された。

長期保存試験（①）において類縁物質 BIBR 1154 の増加及び粒子径分布の変動が認められた。加速試験（③）において類縁物質 BIBR 1154 及び A* の増加、並びに粒子径分布の変動が認められた。また加速試験（③）において、原薬 B で、類縁物質 A* が規格値から逸脱したことから、中間的試験（②）が実施された。中間的試験（②）において、類縁物質

*：新薬承認情報提供時に置き換え

BIBR 1154 の増加が認められたが、類縁物質 A* の経時的な変化は認められなかった。苛酷試験 (⑥) において、類縁物質 BIBR 1154、B*、A*、C* 及び未知類縁物質の増加、水分の増加、並びに含量の低下が認められ、これらは規格値から逸脱した。さらに苛酷試験 (⑥) において、質量の増加及び結晶形 I から結晶形 II への転移が認められた。また、苛酷試験 (④、⑤、及び⑦) では、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかった。

以上の結果より、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付医薬審査発 0603004 号)に基づき、30℃以下で保存するときの原薬のリテスト期間は 36 ヶ月と設定された。なお、原薬 A を用いた長期保存試験 (①) は 36 ヶ月まで継続される予定である。

(2) 標準品又は標準物質

原薬の標準物質の規格(試験方法)として、性状(外観)、確認試験(IR、¹H-NMR)、純度試験の重金属(呈色試験)及び類縁物質(HPLC)、残留溶媒(GC)、結晶多形(DSC)、水分(カルフィッシャー法)、強熱残分(質量測定)、並びに含量(マスバランス)が設定されている。

(3) 製剤*

1) 製剤及び処方

本剤は、原薬、結合剤(アラビアゴム末、ヒドロキシプロピルセルロース)、 剤(酒石酸)、 剤(ジメチルポリシロキサン)、 剤(タルク)、 剤(ヒプロメロース)からなる内容物をヒプロメロース製のカプセルに充填した硬カプセル剤である。

2) 製剤設計

本剤は、 の を促進するために、 を に した内容物がカプセルに充填されている。

本剤 75 mg 及び同 110 mg は、それぞれ 2 号カプセル及び 1 号カプセルに同一処方の内容物が充填されている。

3) 製造方法

製剤は、以下の 5 工程により製造される。

第一工程(の 工程): にて 及び ()を に溶解する。①得られた の溶液を にて ()の に した後、② にて を した ()を加える。①及び②を繰り返して させ、 にて する。更に にて した後、 にて して を得る。 を とともに に保管する。

第二工程(の 工程): にて を に溶解し、 にて しながら を加え、得られた溶液に を加えて させ、 とする(まで にて)

*新薬承認情報提供時に訂正(訂正前:錠剤)

*:新薬承認情報提供時に置き換え

■を■する)。■を■にて第一工程で得られた■の■に■した後、■にて■して■を得る。■を■とともに■に保管する。

第三工程（■の■工程）：■にて■を■に溶解し、■及び■を加え、■にて■させ、■とする（■まで■にて■をする）。■を■にて、第二工程で得られた■の■にし、■にて■する。■にて■した後、■を加えて■にて混合し、内容物を得る。内容物を■とともに■に保管する。

第四工程（カプセル充填工程）：第三工程で得られた内容物をカプセル充填機にてヒプロメロースカプセル殻に充填する。■にて■を通して■させ、カプセル剤を得る。カプセル剤を■で保管、又は■に入れ、■とともに■で保管する。

第五工程（包装工程）：

- ① 両面アルミニウムブリスター包装：ブリスター包装機にてアルミニウム成形シートにカプセルを充填し、アルミニウム蓋箔を重ねて加熱シールする。
- ② プレススルー包装（以下、「PTP」）/アルミピロー包装：ブリスター包装機にてポリ塩化ビニリデン成形シートにカプセルを充填し、積層アルミニウム蓋箔を重ねて加熱シールした後、乾燥剤とともにアルミニウム袋に入れる。

第■工程、第■工程及び第■工程が重要工程とされ、第■工程、第■工程、第■工程及び第■工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格（試験方法）として、性状（外観）、確認試験（HPLC-紫外可視吸光度測定法（以下、「UV」））、純度試験（類縁物質（HPLC））、内容物及びカプセルの乾燥減量（質量測定）、製剤均一性（質量測定）、溶出性（UV）及び定量法（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験として、パイロットスケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、PTP/アルミピロー（乾燥剤入り）包装、12 ヶ月）
- ②長期保存試験（25℃/60%RH、両面アルミニウムブリスター包装、12 ヶ月）
- ③加速試験（40℃/75%RH、PTP/アルミピロー（乾燥剤入り）包装、6 ヶ月）
- ④加速試験（40℃/75%RH、両面アルミニウムブリスター包装、6 ヶ月）
- ⑤苛酷試験—温度及び湿度に対する安定性（40℃/75%RH、無包装、1 日）
- ⑥苛酷試験—温度及び湿度に対する安定性（60℃、無包装、85 日）
- ⑦苛酷試験—光に対する安定性（キセノンランプ、無包装、総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上）

外観、乾燥減量、含量、類縁物質及び溶出性が各試験の全測定時に評価された。微生物限度試験が、長期保存試験（①及び②）の開始時及び12ヵ月保存時、加速試験（③及び④）の開始時及び6ヵ月保存時に実施された。

長期保存試験（①）及び加速試験（③）において、本剤75 mgでは内容物及びカプセルの乾燥減量の減少が認められ、本剤110 mgでは内容物の乾燥減量の減少が認められた。長期保存試験（②）において類縁物質 BIBR 1154 の増加が、加速試験（④）において類縁物質 BIBR 1154 及び B* の増加が認められた。苛酷試験（⑤）において、類縁物質の BIBR 1154 及び D*

の増加、並びに内容物及びカプセルの乾燥減量の増加が認められた。苛酷試験（⑥）において、類縁物質 BIBR 1154 及び A* の増加、並びに内容物及びカプセルの乾燥減量の減少が認められた。苛酷試験（⑦）において、経時的变化は認められなかった。

以上の試験結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付医薬審査発0603004号）に基づき、PTP/アルミピロー（乾燥剤入り）包装及び両面アルミニウムブリスター包装で室温保存するときの本剤の有効期間は24ヵ月間と設定された。なお、長期保存試験（①及び②）は36ヵ月まで継続される予定である。

<審査の概要>

（1）原薬における類縁物質の規格値について

機構は、類縁物質 B* の規格値をロット分析結果における最大値を踏まえて、より厳格な規格値を設定するよう求めた。また、類縁物質 E* 及び F* の合計量について、原薬Bに含まれる類縁物質量が原薬Aに比して少ないことから、原薬Bにおいては、原薬Aのロット分析結果を考慮するのではなく、原薬Bのロット分析結果における最大値を踏まえて、より厳格な規格値を設定するよう求めた。

申請者は、類縁物質 B* の規格値を■%から■%に変更し、原薬Bにおける類縁物質 E* と F* の合計量の規格値を■%から■%に変更すると回答した。

（2）遺伝毒性物質であるメタンスルホン酸のアルキルエステルについて

申請者は、原薬に混入する可能性のある遺伝毒性物質であるメタンスルホン酸のアルキルエステル（メタンスルホン酸 ■（以下、化合物H*）、メタンスルホン酸 ■（以下、化合物I*）、メタンスルホン酸 ■（以下、化合物J*）及びメタンスルホン酸 ■（以下、化合物K*））を原薬及び製剤の規格及び試験方法に設定しないことの妥当性について以下のよう説明した。化合物H*は原料のメタンスルホン酸からのみ生成すると考えられ、化合物I*及び化合物J*は本薬とメタンスルホン酸のエステル交換によって、化合物K*は製剤中の ■ とメタンスルホン酸との反応によってそれぞれ生成する可能性が考えられる。しかし、原薬及び製剤のロット分析結果及び安定性試験結果のいずれにおいても、本剤中の各メタンスルホン酸のアルキルエステルの含量はそれぞれ ■ ppm以下である。本薬の1日用量300 mgに対する ■ ppmは ■ µg/日に相当し、毒性学的閾値とされる1.5 µg/日より低いこと等から、メタンスルホン酸のアルキルエステルを規格に設定しないことは妥当であると考えられる。

機構は、化合物K*は ■ とメタンスルホン酸との反応によって生成する可能性が考えられるにも関わらず、製剤の製造工程において原薬と ■ を ■ させていることから、化合物K*が生成されないように工程パラメータ及び工程管理を設定しているのか説明する

*：新薬承認情報提供時に置き換え

よう求めた。

申請者は、以下のように説明した。内容物とカプセルについて、メタンスルホン酸のアルキルエステル生成に関与する可能性のある工程パラメータを検討した。

結果、内容物とカプセルから～ppm の化合物*が検出されたが、化合物K* は検出されなかった。また、の調製から始まる製造工程の各段階で生成した 化合物K* を含むメタンスルホン酸のアルキルエステルの総量は、常に定量限界である ppm を下回っていた。さらに の の影響について検討したが、時間した場合でも定量限界以上のメタンスルホン酸のアルキルエステルは生成されず、化合物K* 含量は ppm 未満であった。以上より、製剤の製造工程において、化合物K* が生成されることはないと考えられる。

機構は、以上 (1) 及び (2) の申請者の回答を了承し、本剤の品質に特段の問題は見られないと判断した。なお、本剤に用いられている酒石酸（日本薬局方適合品）は、使用量が前例を超えるため新添加物に該当するが、提出された資料から、本剤での使用量において酒石酸に起因する安全性上の問題が生じる可能性は極めて低いものと判断し、本剤における酒石酸の使用に特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬理試験は、主に活性代謝物であるダビガトラン ($C_{25}H_{25}N_7O_3$ 、分子量 471.5) を用いて実施された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序

① トロンビン阻害作用（添付資料 4.2.1.1-1）

ヒト低血小板血漿に、各種濃度のダビガトラン、ヘパリン、ヒルジン又は媒体を加え 1 時間反応させた後、ヒト多血小板血漿を活性化して得た凝固塊又はトロンビン 20 pM を加え、さらに 1 時間反応させた後のフィブリノペプチド A 生成量を指標に、凝固塊に結合したトロンビン（以下、「固相トロンビン」）及び結合していないトロンビン（以下、「液相トロンビン」）に対するダビガトラン、ヘパリン及びヒルジンの阻害作用を評価した。固相トロンビンに対するダビガトラン、ヘパリン及びヒルジンの 50% 阻害濃度（以下、「 IC_{50} 」）は、254.1、98.7 及び 3.1 nM であり、液相トロンビンに対する IC_{50} は、186.3、8.4 及び 1.6 nM であった。

② セリンプロテアーゼに対する阻害作用（添付資料 4.2.1.1-2）

ヒトトロンビン、活性型の血液凝固第 X 因子（以下、「第 Xa 因子」、以下同様）、第 VIIa 因子/組織因子複合体、第 XIa 因子、血漿カリクレイン、プラスミン、二本鎖ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、活性化プロテイン C、顆粒球エラスターゼ、CI_s エステラーゼ又はトリプシンに各種濃度のダビガトランを加え、反応後の各酵素に対する特異的発色基質から遊離した色素量を指標に、ダビガトランの各種酵素に対する阻害作用を評価した。ダビガトランのヒトトロンビンに対する阻害定数（以下、「 K_i 」）は、 4.5 ± 0.2 nM

*：新薬承認情報提供時に置き換え

であった。また、検討したセリンプロテアーゼのうち、トリプシンで最も低い K_i (50.3 ± 2.3 nM) を示し、その他のセリンプロテアーゼに対する K_i は、 $3,520 \pm 70$ nM (第 XIa 因子) 以上であった。

2) 抗凝固作用 (*In vitro* 及び *In vivo*)

① ヒト及び動物における抗凝固作用 (添付資料 4.2.1.1-3)

ヒト、ラット、アカゲザル、モルモット、ブタ、イヌ及びウサギの血漿に、各種濃度のダビガトラン又は媒体を加えたときの活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「aPTT」)、プロトロンビン時間 (以下、「PT」) 及びエカリン凝固時間 (以下、「ECT」) を測定した。ヒト及び各動物種の血漿の aPTT、PT 及び ECT は、ダビガトランの用量依存的に延長し、aPTT 及び ECT を媒体群の 2 倍に延長するのに必要なダビガトラン濃度 (以下、「ED₂₀₀」) は、ヒトで 0.23 及び 0.18 μ M、ラットで 0.46 及び 0.10 μ M、アカゲザルで 0.59 及び 0.20 μ M であった。

② ヒト多血小板血漿における血小板凝集作用 (添付資料 4.2.1.1-4)

ヒト多血小板血漿を用いて、コラーゲン、アデノシン二リン酸 (以下、「ADP」) 又はアラキドン酸で誘発した血小板凝集に対するダビガトラン又は媒体の効果を検討した。ダビガトランはコラーゲン、ADP 又はアラキドン酸で誘発した血小板凝集に影響を及ぼさなかった。また、ダビガトランは、ゲルろ過したヒト血小板を用いて、トロンビンで誘発した血小板凝集に対する阻害効果を示した (IC_{50} : 1.04×10^{-8} M)。

③ ラットにおける抗凝固作用 (添付資料 4.2.1.1-5)

雄 CHBB:THOM ラット (280~350 g) に、ダビガトラン 1 及び 3 mg/kg を単回静脈内漸増投与 (n=2~4)、あるいはダビガトラン 20 mg/kg 又は媒体を十二指腸内単回投与 (n=3) し、投与前、投与 5、15、30、60、120 及び 180 分後 (15 分後は十二指腸内単回投与のみ) の aPTT を測定した結果、ダビガトラン 1 及び 3 mg/kg 群の投与 5 分後の aPTT は、投与前値の約 15 及び 45 倍となった。ダビガトラン 20 mg/kg 群の投与 30 分後の aPTT は、投与前値の 1.5 倍であった。

また、雄 CHBB:THOM ラット (280~350 g, n=3~4) に、本薬メタンスルホン酸塩 10、20、50 及び 100 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与前、投与 30、60、120、180 及び 300 分後 (300 分後は 100 mg/kg 群のみ) の aPTT を測定した結果、aPTT はダビガトランの用量依存的に延長し、いずれのダビガトラン群でも、投与前値から aPTT は投与 30 分後に最長となった。100 mg/kg 群の投与 30 分後の aPTT は、投与前値に比し約 13 倍となり、投与 300 分後も約 2.2 倍であった。

④ イヌにおける抗凝固作用 (添付資料 4.2.1.1-7)

雌雄ビーグルイヌ (12~14 kg) に、ダビガトラン 0.3 及び 1 mg/kg を静脈内投与 (n=2~3)、あるいは本薬 10、50 及び 100 mg/kg を経口投与 (n=3~4) した。静脈内投与では、投与前、投与 5、15、30、60、120 及び 240 分後、経口投与では、10 mg/kg 群は投与前、投与 0.5、1、2、4、6.3 及び 8 時間後、50 mg/kg 群は投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間後、

100 mg/kg 群は投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後の aPTT を測定した。ダビガトランは aPTT を延長し、本薬には弱い aPTT 延長作用が認められた。

⑤アカゲザルにおける抗凝固作用（添付資料 4.2.1.1-8）

雌雄アカゲザル（3～8 kg）に、ダビガトラン 0.15、0.3 及び 0.6 mg/kg を単回静脈内投与（n=3～4）、あるいは本薬メタンスルホン酸塩 1、2.5 及び 5 mg/kg を単回経口投与（n=3～4）し、投与前、投与 5、15、30、60、120、240 及び 480 分後の aPTT を測定した。ダビガトラン 0.15、0.3 及び 0.6 mg/kg 群の投与 5 分後の aPTT は、投与前値（21.4±0.35、22.2±0.59 及び 21.2±0.47 秒）に比し、約 2、3 及び 5 倍であり、投与 240 及び 480 分後のダビガトラン群の aPTT は、投与前値よりもわずかに長かった。本薬メタンスルホン酸塩の投与により、aPTT は用量依存的に延長した。いずれの本薬メタンスルホン酸塩群の aPTT も投与 120 分後に最長となり、その時点の aPTT は、投与前値（18.3±0.13、19.3±0.64 及び 20.3±0.44 秒）に比し約 1.8、2.3 及び 3.3 倍であった。投与 480 分後の aPTT は、投与前値よりも長かった。

⑥ラットにおけるダビガトランの種々の塩の抗凝固作用（添付資料 4.2.1.1-9）

雌雄 CHBB:THOM ラット（雄 12 週齢及び雌 19 週齢、各 n=6）に、本薬 70 mg/kg、本薬メタンスルホン酸塩 80.5 mg/kg（本薬として 70 mg/kg 相当）又は媒体を経口投与し、24 時間後の抗凝固パラメータ（aPTT、トロンビン時間（以下、「TT」）及び PT）を測定した。本薬は、等量の本薬メタンスルホン酸塩に比べ血液凝固パラメータの延長に強い影響を及ぼした。

3) 血栓症の動物モデルにおける抗血栓作用

①ラット静脈血栓モデル（添付資料 4.2.1.1-10、4.2.1.1-12）

雄 CHBB:THOM ラット（280～330 g、n=4～6）に、ダビガトラン 0.01、0.03、0.05 及び 0.1 mg/kg 又は媒体を単回静脈内投与し、被験薬投与 5 分後にトロンボプラスチンを投与した。トロンボプラスチン投与後に腹部大動脈をクランプしてから 10 分間で形成した凝固塊の乾燥重量を指標に抗血栓作用を評価した。また、被験薬投与前、投与 5、7 及び 15 分後の aPTT を測定した。凝固塊の乾燥重量はダビガトランの用量依存的に減少し、凝固塊の乾燥重量を 50%減少させるのに必要な投与量（以下、「ED₅₀」）は 0.033 mg/kg であった。0.1 mg/kg 群では血栓形成が完全に抑制された。用量増加に伴う aPTT（被験薬投与 5 分後）と凝固塊の乾燥重量は逆相関した。

雄 CHBB:THOM ラット（280～330 g、n=6～10）に、本薬メタンスルホン酸塩 5、10、20 及び 30 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、被験薬投与 0.5、1、2、3、5 及び 7 時間後（7 時間後は 20 及び 30 mg/kg のみ）、あるいは媒体投与 1 時間後にトロンボプラスチンを投与した。トロンボプラスチン投与後に腹部大動脈をクランプしてから 10 分間で形成された凝固塊の乾燥重量を指標に抗血栓作用及び作用持続時間を評価した。本薬メタンスルホン酸塩は投与 0.5 時間後で血栓形成を抑制し、20 及び 30 mg/kg 群では投与 0.5 時間後の血栓形成を完全に抑制された。血栓形成が抑制されている時間は本薬メタンスルホン酸塩の用量依存的であり、すべての群で投与 2 時間後まで、10、20 及び 30 mg/kg 群では投与 3 時間後まで媒体群に比し有意に血栓形成が抑制された。

②ウサギ静脈血栓モデル（添付資料 4.2.1.1-11、4.2.1.1-13）

雄 NZW ウサギ（2.8～3.2 kg、n=4～10）の頸動脈を剥離し、クランプした剥離領域内に 0.5%ポリカノールを投与した。ポリカノール投与 2.5 分後に、ダビガトラン 0.03、0.1、0.3 及び 0.5 mg/kg 又は媒体を急速静脈内投与し、さらに 2.5 分後（ポリカノール投与 5 分後）血流を回復させ、血流回復時点から 25 分間で形成した凝固塊の乾燥重量を指標に抗血栓作用を評価した。また、被験薬投与前、投与 2、5、15 及び 30 分後の aPTT を測定した。凝固塊の乾燥重量は、ダビガトランの用量依存的に減少した（ED₅₀：0.066 mg/kg）。0.5 mg/kg 群ではほぼ完全に血栓形成が抑制された。用量増加に伴う aPTT（被験薬投与 2 分後）と凝固塊の乾燥重量は逆相関した。

雄 NZW ウサギ（2.8～3.2 kg、n=3～9）に、本薬メタンスルホン酸塩 1、3、5、10 及び 20 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 時間後に麻酔下で頸動脈を剥離し、クランプした剥離領域内に 0.5%ポリカノールを投与した。ポリカノール投与 5 分後に血流を回復させ、血流回復時点から 25 分間で形成した凝固塊の乾燥重量を指標に抗血栓作用を評価した。凝固塊の乾燥重量は、本薬メタンスルホン酸塩の用量依存的に減少し、10 及び 20 mg/kg 群では血栓形成はほぼ完全に抑制された。

雄 NZW ウサギ（2.8～3.2 kg、n=4～9）に、本薬メタンスルホン酸塩 10 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、本薬メタンスルホン酸塩投与 1、2、3、5、7 及び 24 時間後、あるいは媒体投与 2 時間後に麻酔下で頸動脈を剥離し、クランプした剥離領域内に 0.5%ポリカノールを投与した。ポリカノール投与 5 分後に血流を回復させ、血流回復時点から 25 分間で形成した凝固塊の乾燥重量を指標に抗血栓作用及び作用持続時間を評価した。10 mg/kg 群の血栓抑制作用は、投与 7 時間後まで媒体群に比し有意に大きく、投与 2 時間後の凝固塊の乾燥重量が最小であった。

4) 出血作用

①ラット尾部出血モデル（添付資料 4.2.1.1-14）

雄 CHBB:THOM ラット（200 g、n=3～11）に、ダビガトラン 0.1、0.3、0.5 及び 1 mg/kg 又は媒体を静脈内投与し、被験薬投与前、投与 15、30、60 及び 120 分後に尾部を切開後出血が止まるまでの時間を測定した。また、被験薬投与前、投与 15、30、45、60、90 及び 120 分後の aPTT を測定した。投与 15 分後の出血時間は、ダビガトランの用量依存的に長くなり、aPTT との間に相関がみられた。投与 15 分後の出血時間が媒体群に比し長かった群は、ラット静脈血栓モデルで検討された抗血栓作用における ED₅₀（0.033 mg/kg）よりも用量が高い 0.5 mg/kg 以上の群であった（「3. (i) (1) 4) ①ラット静脈血栓モデル」参照）。

②ラット尾部出血モデルを用いた解毒作用（添付資料 4.2.1.1-15）

雄 CHBB:THOM ラット（180～230 g、n=7～13）に、ダビガトラン 1 µmol/kg（約 0.5 mg/kg）又は媒体を急速静脈内投与後、さらに 0.5 µmol/kg/時（約 0.25 mg/kg/時）又は媒体を 25 分間持続静脈内投与し、被験薬投与開始 5 分前、投与 25 分後に尾部切開し出血が止まるまでの時間を測定した。また、被験薬投与開始 5 分前及び投与 25 分後の aPTT を測定した。ダビガトラン群の出血時間及び aPTT は 1,455±352 及び 58±8 秒（n=13）であり、いずれも媒体

群 (125±8 及び 7±0.5 秒、n=11) に比べ有意に長かった。また、ダビガトラン又は媒体の 25 分間持続静脈内投与終了 5 分前に、第 VIIa 因子 (エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)*) (0.1 及び 0.5 mg/kg、n=7 ~8)、血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体*) (50 及び 100 U/kg、n=8) 又は媒体を静脈内投与した。ダビガトランと第 VIIa 因子 0.1 及び 0.5 mg/kg 併用群の出血時間は、ダビガトラン単独群に比し 87 及び 91%短縮し、ダビガトランと第 VIIa 因子 0.1 及び 0.5 mg/kg の併用群の aPTT は、ダビガトラン単独群に比べ約 50%短かった。ダビガトランと血液凝固因子抗体迂回活性複合体 50 及び 100 U/kg の併用群の出血時間は、ダビガトラン単独群に比し 90 及び 88%短縮したが、ダビガトランと血液凝固因子抗体迂回活性複合体 50 及び 100 U/kg の併用群の aPTT は、ダビガトラン単独群に比べ短縮しなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 受容体及びイオンチャネルに対する結合性 (添付資料 4.2.1.1-6)

80 種の受容体及びイオンチャネルに対する本薬メタンスルホン酸塩及びダビガトランの結合性を検討したところ、ダビガトランは 10 µM までの濃度で、いずれの受容体及びイオンチャネルに対する特異的作動薬又は拮抗薬の結合も阻害しなかった。本薬メタンスルホン酸塩は、17 種の受容体及びイオンチャネルに対する特異的作動薬又は拮抗薬の結合を阻害し、これらに対する IC₅₀ は、0.6 µM 以上であった (0.67 µM (ナトリウムイオンチャネル) ~12 µM (ムスカリン M2 受容体))。

2) 心血管系及び呼吸系に対する影響 (添付資料 4.2.1.2-1~5)

hERG (human ether-a-go-go related gene) を発現させた HEK293 細胞において、ダビガトランは 30 µM まで電位依存性カリウム電流に影響を及ぼさなかった。また、摘出モルモット乳頭筋において、ダビガトランは 10 µM まで心筋活動電位持続時間及び心収縮力に影響を及ぼさなかった。

雄 CHBB:THOM ラット (約 500 g、n=7~8) において、本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg の単回経口投与は、投与 24 時間後までの心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧に影響を及ぼさなかった。

麻酔下の雌雄 NZW ウサギ (2~2.5 kg、各 n=3) において、ダビガトラン 0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg の単回静脈内漸増投与は、投与 1、2、5、10、15 及び 30 分後までの収縮期血圧、心拍数、呼吸数、呼吸速度及び 1 回換気量に影響を及ぼさなかった。

麻酔下の雄ブタ (15~18.5 kg、n=5~7) に、ダビガトラン 0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg 又は媒体を静脈内漸増投与した。投与 2、10 及び 19 分後までの心拍数、収縮期、拡張期血圧、最大左心室内圧 (以下、「LVP-max」)、左心室収縮力 (以下、「LV dP/dt-max」)、左室拡張末期圧 (以下、「EDP」)、大腿動脈血流 (以下、「Q_{fem}」)、PQ 間隔及び QT 間隔に、ダビガトランは 3 mg/kg まで影響を及ぼさなかったが、10 mg/kg 群の収縮期血圧及び LV dP/dt-max は媒体群に比し高く、LVP-max 及び拡張期血圧は有意に上昇し (投与 2 分後)、Q_{fem} は媒体群に比し有意に低下した。また、30 mg/kg 群の Q_{fem} は 10 mg/kg 群に比しさらに低下した。30 mg/kg 群におけるダビガトラン投与後の収縮期血圧、拡張期血圧、LVP-max、LV dP/dt-max 及び EDP は、媒体群に比し有意に上昇した。これらのパラメータは上昇した後、低下し、実験終了時まで媒体群に比し有意に低かった。いずれのダビガトラン群も PQ 間隔及び

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

QT 間隔に影響を及ぼさなかった。

3) 中枢神経系に対する影響（一般行動及び自発運動）（添付資料 4.2.1.2-6～-10）

雌雄 NMRI マウス（32～36 日齢、各 n=5）に、ダビガトラン 3、10 及び 30 mg/kg 又は媒体を単回静脈内投与し、投与後 24 時間までの一般症状を観察した。10 及び 30 mg/kg 群の投与 20 分後の雄マウスにおいて、媒体群に比し握力の有意な低下がみられた。

雌雄 NMRI マウス（33～36 日齢、各 n=5）に、本薬メタンスルホン酸塩 30、100、300 及び 1,000 mg/kg を単回経口投与し、投与後 24 時間までの一般症状を観察した。100 mg/kg 以上の投与群で、一般状態の悪化又は出血性合併症により、投与 5 時間後に 4 例が、24 時間後に 2 例が、死亡するか安楽死とされた。また、300 mg/kg 以上の投与群の投与 45 分後に握り反射の低下及び着地反射の低下が認められた。

雌雄 Wistar ラット（60 日齢、各 n=6）において、ダビガトラン 3、10 及び 30 mg/kg の単回静脈内投与は、投与 22 時間後までの自発運動量に影響を及ぼさなかった。

雌雄 Wistar ラット（60 日齢、各 n=4～6）において、本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg の単回経口投与は、投与 90 分後までの自発運動量に影響を及ぼさなかった。

雌雄 Wistar ラット（34～37 日齢、各 n=4～5）において、本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg の単回経口投与は、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間に影響を及ぼさなかった。

4) 消化器系に対する影響（添付資料 4.2.1.2-11～-17）

雌雄 Wistar ラット（130～160 g、各 n=5）に、ダビガトラン 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、胃排出能は用量依存的ではないものの軽度低下した。また、雌雄 Wistar ラット（130～160 g、各 n=5）に、本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、胃排出能は本薬メタンスルホン酸塩の用量依存的に低下し、300 mg/kg 群では媒体群に比し有意に低かった。

雄 Wistar ラット（130～160 g、n=8）において、ダビガトラン 0.1、0.3 及び 1 mg/kg の静脈内投与は、胃液分泌に影響を及ぼさなかった。また、雄 Wistar ラット（130～160 g、n=8）に、本薬メタンスルホン酸塩 10、30 及び 100 mg/kg 又は媒体を十二指腸内投与したとき、10 mg/kg 群の胃液分泌量は媒体群に比し増加した。胃液分泌量は本薬メタンスルホン酸塩の用量増加に伴い減少し、100 mg/kg 群では媒体群に比し少なかった。

雌雄 Wistar ラット（130～160 g、各 n=5）において、ダビガトラン 0.1、0.3 及び 1 mg/kg の静脈内投与、並びに本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与は、硫酸バリウムの消化管輸送能に影響を及ぼさなかった。

ダビガトラン (10^{-9} ～ 10^{-7} M) は、摘出モルモット回腸標本の静止張力、並びにヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン及び塩化バリウム誘発収縮に影響を及ぼさなかった。

5) 泌尿器系に対する影響（添付資料 4.2.1.2-18、4.2.1.2-19）

卵巣摘出及び会陰切開した雌ビーグルイヌ（10.8～15.3 kg、n=8）に、ダビガトラン 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は媒体を単回静脈内投与し、投与 2 時間前から投与 6 時間後までの尿中ナトリウム排泄量、塩化物排泄量及びカリウム排泄量を測定した結果、ダビガトラン 3 mg/kg 群の尿中ナトリウム排泄量及び塩化物排泄量は、媒体群に比し低下し、尿中カリウム排泄量は有意

に増加した。

卵巣摘出及び会陰切開した雌ビーグルイヌ（10.8～15.3 kg、n=8）において、本薬メタンスルホン酸塩 1、3 及び 10 mg/kg の単回経口投与は、投与 2 時間前から投与 6 時間後までの尿パラメータ（尿中ナトリウム排泄量、塩化物排泄量及びカリウム排泄量）及び血清パラメータ（クレアチニン、グルコース、ナトリウム量及びカリウム量）に影響を及ぼさなかった。

6) 本薬メタンスルホン酸塩の中間代謝物の薬理作用（添付資料 4.2.1.2-20）

本薬メタンスルホン酸塩のセミプロドラッグ中間体代謝物である B*（ の
 が 体）及び D*（ による の ）のトロンビン及び第 Xa 因子に対する阻害作用を、ヒト血漿を用いて検討した。B* のトロンビン阻害作用（IC₅₀：20.7 nM）は、第 Xa 因子阻害作用（IC₅₀：1.36 μM）より弱かった。B* の aPTT に対する ED₂₀₀ は 0.37 μM であった（ダビガトランの ED₂₀₀：0.23 μM）。D* はトロンビンに対して阻害作用を示したが（IC₅₀：2.96 μM）、第 Xa 因子に対する阻害作用は示さなかった（IC₅₀：>100 μM）。D* の aPTT は検討しなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響（添付資料 4.2.1.3-1）

雌雄 Han Wistar ラット（6～7 週齢、各 n=4）に、本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与前、投与約 2、4 及び 24 時間後の一般行動（Irwin 変法）、体温及び自発運動を観察したところ、300 mg/kg 群の投与 4 及び 24 時間後の体温は、媒体群に比べ有意に低かった。

2) 呼吸系に対する影響（添付資料 4.2.1.3-2）

雄 Han Wistar ラット（6～7 週齢、n=2～8）において、本薬メタンスルホン酸塩（本薬として 30、100 及び 300 mg/kg）の単回経口投与は、投与後 8 時間までの呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に対する影響（添付資料 4.2.3.2-17、4.2.3.2-18、4.2.3.2-5）

雌雄アカゲザル（3～6 年齢、各 n=4～8）に、本薬メタンスルホン酸塩 12、36 及び 200 mg/kg/日又は媒体を反復経口投与し、投与前、投与後 4、13、26 及び 32 週目、あるいは投与前、投与後 13、26、39 及び 52 週目の心電図（PR 間隔、QT 間隔及び QRS 間隔）、心拍数並びに血圧を測定した結果、用量に依存した影響は認められなかった。

雌雄 CHBB:THOM ラット（175.9～315.7 g、各 n=10）において、本薬メタンスルホン酸塩 17.3、80.5 及び 346 mg/kg の反復経口投与は、心拍数及び血圧に影響を及ぼさなかった。

(4) 薬力学的相互作用試験

提出されていない。

<審査の概要>

機構は、以下のように考える。提出された薬効薬理試験成績において、ダビガトランのトロン

*：新薬承認情報提供時に置き換え

ビンに対する阻害効果は示されており、各種血栓動物モデル等で血栓形成の抑制が確認されていることから、ダビガトランがヒトにおいて抗血栓作用を示すことは期待できると判断した。また、非臨床薬理試験の成績からは、臨床上問題となるような副次的薬理作用は想定されないものの、本薬の主作用に関する有効用量の範囲内で出血が助長されることは明らかであることから、臨床試験成績における本薬のリスクとベネフィットのバランスについての検討は重要である。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット、ウサギ及びアカゲザルを対象に、本薬メタンスルホン酸塩を経口投与又は十二指腸内投与したとき、あるいはダビガトランを静脈内又は十二指腸内投与したときのダビガトランの薬物動態が検討された。ダビガトランの試料中濃度は、HPLC-タンデム型質量分析法（以下、「HPLC-MS/MS」）により測定され、血漿試料中ダビガトラン濃度の定量範囲は4.00～400 ng/mL（サルを使用した一部の試験では1.00～500 ng/mL）であった。また、ダビガトランとそのアシルグルクロン酸抱合体は、同程度の薬理活性を有することから、ダビガトランとアシルグルクロン酸抱合体との合算である総ダビガトランについても薬物動態が検討された。本薬メタンスルホン酸塩及びダビガトランの¹⁴C-標識体を用いた試験における血漿、尿、糞等の試料中放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

薬物動態パラメータに関しては、特に記載がない限り、平均値で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与（添付資料 4.2.2.5-2、4.2.2.5-4、4.2.2.5-6、4.2.2.5-7）

雄ラット（n=5）に本薬メタンスルホン酸塩の¹⁴C-標識体 3.0 mg/kg を経口投与したとき、総放射能及びダビガトランの血漿中濃度の最高濃度（以下、「C_{max}」）は 305.4 ng eq/mL 及び 236.2 ng/mL、最高血中濃度到達時間（以下、「t_{max}」）はいずれも 0.5 時間、消失半減期（以下、「t_{1/2}」）は 1.65 及び 1.12 時間、投与後 0 時間から無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-∞}」）は 569.7 ng eq·h/mL 及び 464.6 ng·h/mL であった。また、雄ラット（n=4）にダビガトラン 3.0 mg/kg を静脈内投与したとき、ダビガトランの血漿中濃度の AUC_{0-∞} は 4,372 ng·h/mL、分布容積（以下、「V」）は 0.63 L/kg、血漿クリアランス（以下、「CL」）は 11.5 mL/min/kg であった。モル濃度で換算したダビガトランのバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 16.3% であった。

雌ウサギ（n=7）に本薬メタンスルホン酸塩の¹⁴C-標識体 17.3 mg/kg を経口投与したとき、総放射能及びダビガトランの血漿中濃度の C_{max} は 1,120 ng eq/mL 及び 226 ng/mL、t_{max} は 1.0 及び 1.3 時間、t_{1/2} は 6.32 及び 2.70 時間、AUC_{0-∞} は 3,950 ng eq·h/mL 及び 910 ng·h/mL であり、雌ウサギ（n=5）に本薬メタンスルホン酸塩 17.3 mg/kg を経口投与したときのダビガトランの AUC_{0-∞} は、892 ng·h/mL であった。また、雌ウサギ（n=4）にダビガトランの¹⁴C-標識体 0.3 mg/kg を静脈内投与したとき、ダビガトランの血漿中濃度の AUC_{0-∞} は 444 ng·h/mL、V は 1.20 L/kg、CL は 11.5 mL/min/kg であり、モル濃度で換算したダビガトランの BA は 5.4% であった。

雌雄アカゲザル（各 n=2）に本薬メタンスルホン酸塩の¹⁴C-標識体 2.7 mg/kg（本薬の用量として）を経口投与したとき、ダビガトラン及び総ダビガトランの血漿中濃度の C_{max} は 54.8 及び 151.8 ng/mL、t_{max} はいずれも 1.25 時間、t_{1/2} は 7.27 及び 5.81 時間、AUC_{0-∞} は 318.8 及び 974.3

ng・h/mL であった。血漿中総放射濃度の時間推移は、総ダビガトランと同様であった。また、雌雄アカゲザル（各 n=2）にダビガトランの ^{14}C -標識体 0.3 mg/kg を静脈内投与したとき、総ダビガトラン及びダビガトランの血漿中濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 1,712 及び 577.3 ng・h/mL、ダビガトランの V は 1.34 L/kg、CL は 8.9 mL/min/kg であった。モル濃度で換算した総ダビガトランの BA は 7.7% であった。

本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体を経口投与したときとダビガトランの ^{14}C -標識体を静脈内投与したときの総放射能の累積尿中排泄率の比較から求められた本薬メタンスルホン酸塩の吸収率は、マウスでは 11%、ラットでは 21~22%、アカゲザルでは 5% 未満であった。また、本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体を投与したときの総放射能とダビガトラン濃度の比較から、ウサギにおける本薬メタンスルホン酸塩の吸収率は BA の 5.4% より高いと推定された。

2) 反復投与（添付資料 4.2.3.2-1~7、4.2.3.2-9、4.2.3.2-10、4.2.3.2-13、4.2.3.2-16~-18、4.2.3.2-22、4.2.3.4.1-1、4.2.3.4.1-2、4.2.3.5.2-1~-3、4.2.3.5.3-2）

反復投与時のダビガトランの薬物動態について、本薬メタンスルホン酸塩を経口投与したトキシコキネティクス試験 18 試験（マウス：3 試験（投与量：本薬として 30~300 mg/kg、以下同様）、ラット：9 試験（10~300 mg/kg）、ウサギ：2 試験（15~200 mg/kg）、アカゲザル：4 試験（12~500 mg/kg））、ダビガトランを静脈内投与したトキシコキネティクス試験 3 試験（ラット：1 試験（ダビガトランとして 0.05~5 mg/kg、以下同様）、アカゲザル：2 試験（0.8~20 mg/kg））の成績を用いて検討された。

検討された用量範囲において、ダビガトランの C_{\max} 及び AUC は、概ね投与量の増加に伴って増加した。性差を検討したマウス、ラット及びアカゲザルでは、いずれも一貫した性差は認められなかった。また、血漿中ダビガトラン濃度の C_{\max} や AUC の変動性については、ラット及びアカゲザルへの静脈内投与の場合は、変動係数がそれぞれ 25% 以下の変動及び 25% 超 50% 以下の変動であり、経口投与時の場合は、いずれの動物においても変動係数が静脈内投与より大きく、概ね 40% 超 80% 以下、又は 80% 超の変動であった。反復投与時の蓄積や酵素誘導の徴候を検討した 16 試験において、本薬メタンスルホン酸塩を経口投与した 4 試験（マウス：2 試験、ラット：2 試験）で反復投与によりダビガトランの曝露量（ C_{\max} 、AUC 等）が減少する傾向が認められた。

（2）分布

1) 単回投与（添付資料 4.2.2.3-3）

雄アルビノラット（n=3）に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 11.53 mg/kg を経口投与したときの放射能の組織分布が定量的全身オートラジオグラフィを用いて検討された。投与 0.5 時間後の放射能は広く組織に分布しており、放射能は、胃、上部消化管及び膀胱を除き肝臓で最も高かった。動脈壁、表皮及び骨膜における放射能の集積が認められた。脳では放射能がわずかに検出される程度であった。組織内放射能濃度は、投与 2 時間後には全ての組織で減少しており、投与 24 時間後では定量限界（64 ng eq/mL）未満であった。雄有色ラット（n=2）に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 11.53 mg/kg を経口投与したとき、放射能はアルビノラットとほぼ同様の組織内分布を示し、眼球や皮膚のメラニン含有部分における放射能の集積は

認められなかった。

また、雄アルビノラット (n=3) 及び雄有色ラット (n=2) にダビガトランの ^{14}C -標識体 5.0 mg/kg を静脈内投与したとき、放射能の分布及び推移は本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体を経口投与したときと同様であった。

2) 血漿蛋白結合性及び血球中への移行 (添付資料 4.2.2.3-2～-4)

マウス、ラット、ウサギ及びアカゲザルの血漿にダビガトランの ^{14}C -標識体 (最終濃度; マウス: 100～10,000 ng/mL、その他の動物種: 50～5,000 ng/mL) を添加したとき、血漿蛋白結合率は 22～39% であり、いずれの動物種においても検討した濃度に依らず一定であった。

雄アルビノラット (n=3) 及び雄有色ラット (n=2) に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 11.53 mg/kg を経口投与又はダビガトランの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を静脈内投与したとき、放射能の血球/血漿濃度比 (以下、「Cc/Cp」) は平均して、投与 2 時間後までは 0.02 であったが、血液中放射能濃度が低くなった投与 24 時間後では、0.35 であった。

3) 胎盤通過性 (添付資料 4.2.2.3-1)

妊娠 15～19 日のラット (n=2) に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 11.53 mg/kg を経口投与したとき、組織内放射能は、ほとんどの組織では投与 30 分後に比べ、投与 2 時間後に減少したが、表皮及び胎児組織では投与 30 分後 1,428 及び 17 ng eq/mL、投与 2 時間後 2,028 及び 53 ng eq/mL と上昇した。胎児組織中の放射能は、母動物の血液中及び胎盤組織中と比較して低かった。また、ダビガトランの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を皮下投与したときの組織内放射能の分布及び推移は、本薬メタンスルホン酸塩を経口投与したときと同様であった。

(3) 代謝

1) *in vivo* 代謝

①血漿中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-2～-7)

雌雄マウス (各 n=3/時点)、雌雄ラット (各 n=3)、雌雄アカゲザル (雄 n=1 及び雌 n=2) に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体をそれぞれ 14.5、7.24 及び 72.4 mg/kg 経口投与したとき、血漿中全放射能に占めるダビガトランの割合は、マウスでは 91.3 及び 100% (試料採取時期: 投与 1 及び 3 時間後、以下同様)、雄ラットでは 94.5% (投与 0.5 時間後)、雌ラットでは 84.7% (投与 0.5 時間後)、アカゲザルで 43.3、30.1 及び 28.6% (投与 2、4 及び 6 時間後) であった。また、雌ウサギ (n=1) に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 72.4 mg/kg を十二指腸投与したとき、血漿中全放射能に占めるダビガトランの割合は、投与 2 及び 4 時間後の合算で 52.0% であった。各動物種において血漿中全放射能の 5% 以上認められたダビガトラン以外の代謝物は、マウスでは M579 (最大割合: 5.4%、以下同様)、雌ラットではダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体 (5.2%)、ウサギでは M630 (34.2%) 及び M602 (9.1%)、アカゲザルではダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体 (71.4%) であった。

雌雄マウス (各 n=3/時点)、雌雄ラット (各 n=3)、雌ウサギ (n=1)、雌雄アカゲザル (各 n=2) にダビガトランの ^{14}C -標識体 4.72 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中全放射能に占めるダビガトランの割合は、マウスでは 93.7 及び 90.3% (試料採取時期: 投与 1 及び 3 時間後、以下同様)、雄ラットでは 99.7% (投与 0.5 時間後)、雌ラットでは 100% (投与

0.5 時間後)、ウサギでは 97.0 及び 99.3% (投与 2 及び 4 時間後)、アカゲザルで 30.8~40.6% (投与 2、4 及び 6 時間後) であった。また、各動物種において血漿中全放射能の 5%以上認められたダビガトラン以外の代謝物は、マウスでは M579 (9.7%)、アカゲザルではダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体 (69.2%) であった。

マウス及びラットについて、代謝試験に用いた系統 (CrI : NMRI 系マウス、Chbb : THOM 系ラット) と毒性試験に用いた系統 (CrI : CD1 系マウス、CrI : WI (Han) 系統ラット) との間で、血漿中、尿中及び胆汁中の代謝物パターンに系統差は認められなかった。

②尿及び糞中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-2~5)

雌雄マウス (各 n=5/時点)、雌雄ラット (各 n=5)、雌ウサギ (n=2)、雌雄アカゲザル (雄 n=1 及び雌 n=2) に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体をそれぞれ 14.5、7.24、72.4 及び 72.4 mg/kg 経口投与したとき、ダビガトランの尿及び糞中排泄率は、マウスでは 6.6 及び 75.1% (試料採取期間 : 投与後 48 時間、以下同様)、雄ラットでは 10.1 及び 74.1% (投与後 24 時間)、雌ラットでは 6.4 及び 76.8% (投与後 24 時間)、ウサギでは 2.3 及び 59.3% (投与後 96 時間)、アカゲザルで 1.2 及び 69.9% (投与後 48 時間) であった。また、排泄率が 5%以上であったダビガトラン以外の代謝物は、マウスの糞中における本薬メタンスルホン酸塩からダビガトランへの代謝における中間代謝物 D* (8.4%)、雄ラットの糞中における D* (12.5%)、雌ラットの糞中における D* (8.3%)、ウサギの糞中における本薬メタンスルホン酸塩からダビガトランへの代謝におけるもう一つの間代謝物 B* (11.8%) であった。

雌雄マウス (各 n=3/時点)、雌雄ラット (各 n=3)、雌ウサギ (n=1)、雌雄アカゲザル (各 n=2) にダビガトランの ^{14}C -標識体 4.72 mg/kg を静脈内投与したとき、ダビガトランの尿及び糞中排泄率は、マウスでは 48.8 及び 32.2% (試料採取期間 : 投与後 48 時間、以下同様)、雄ラットでは 47.5 及び 49.3% (投与後 24 時間)、雌ラットでは 48.1 及び 39.7% (投与後 24 時間)、ウサギでは 28.2 及び 57.4% (投与後 72 時間)、アカゲザルでは 31.9 及び 29.7% (投与後 48 時間) であった。また、排泄率が 5%以上であったダビガトラン以外の代謝物は、アカゲザルの尿中におけるダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体及びその尿素縮合物 (合算で 20.3%) であった。

③胆汁中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-2~5)

雌雄マウス (各 n=3/時点)、雌雄ラット (各 n=3)、雌ウサギ (n=2) に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体をそれぞれ 14.5、7.24 及び 72.4 mg/kg 十二指腸内投与したとき、ダビガトランの胆汁中排泄率は、マウスでは 0.2% (試料採取期間 : 投与後 6 時間、以下同様)、雄ラットでは 10.3% (投与後 6 時間)、雌ラットでは 6.1% (投与後 6 時間)、ウサギでは 0.2% (投与後 4 時間) であった。また、排泄率が 5%以上であったダビガトラン以外の代謝物は、認められなかった。

雌雄マウス (各 n=3/時点)、雌雄ラット (各 n=3)、雌ウサギ (n=2) にダビガトランの ^{14}C -標識体 4.72 mg/kg を静脈内投与したとき、ダビガトランの胆汁中排泄率は、マウスでは 10.6% (試料採取期間 : 投与後 6 時間、以下同様)、雄ラットでは 36.5% (投与後 6 時間)、雌ラットでは 30.3% (投与後 6 時間)、ウサギでは 16.8% (投与後 4 時間) であった。また、

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

排泄率が5%以上であったダビガトラン以外の代謝物は、認められなかった。

④乳汁中代謝物（添付資料 4.2.2.5-3）

授乳第11又は12日目のラット（n=5）に本薬メタンスルホン酸塩の¹⁴C-標識体 11.5 mg/kg を経口投与したとき、投与1、6及び24時間後においてダビガトランが乳汁中放射能に占める割合は69.3、78.8及び100%であった。また、投与1及び6時間後においては、M385が乳汁中放射能の30.7及び21.2%を占めていた。なお、M385の総量は、乳汁での総収量から投与量の0.03%未満と推定される。

2) *ex vivo* 酵素誘導（添付資料 4.2.2.4-9）

雄ラット（n=5）に本薬メタンスルホン酸塩 3.46 及び 115.3 mg/kg を1日1回4日間反復経口投与したとき、溶媒投与群と比較して、肝ミクロソームのチトクロム P450（以下、「CYP」）1A、2B1/2、3A、2E1 及び 4A1 の酵素活性の顕著な上昇は示されなかった。

3) ダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体の薬理活性及び化学的安定性（添付資料 4.2.2.4-8）

本薬メタンスルホン酸塩を経口投与したアカゲザルの尿試料から、ダビガトランの 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体及びその転移産物である 2-*O*-、3-*O*-及び 4-*O*-アシルグルクロン酸抱合体が分離された。ダビガトラン並びにダビガトランの 1-*O*-、2-*O*-、3-*O*-及び 4-*O*-アシルグルクロン酸抱合体をそれぞれ 1.76 µM^{*}を血漿に添加したとき、陰性対照では 34.0 秒であった aPTT が、それぞれ 112.9～129.7、132.7～136.2、149.9～153.4、165.8～171.2 及び 143.0～153.6 秒に延長した。

ダビガトランの 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体を pH7.4 の緩衝液中、37℃で最長 8 時間までインキュベーションしたとき、3種類の異性体（2-*O*-、3-*O*-及び 4-*O*-アシルグルクロン酸抱合体）及びアグリコンであるダビガトランが形成された。ダビガトランの 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体の見かけの1次分解半減期は約 1.0 時間であった。ダビガトランの 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体は、生理学的 pH で、エステラーゼを介さない非酵素的加水分解と分子内転移反応を受けることが示された。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中への排泄（添付資料 4.2.2.4-6、4.2.2.4-7、4.2.2.5-1、4.2.2.5-2、4.2.2.5-4～-7）

雄マウス（n=5）、雄ラット（n=5）、雌ウサギ（n=4）及び雌雄アカゲザル（各 n=2）に本薬メタンスルホン酸塩の¹⁴C-標識体 3.46、3.0、17.3 及び 2.7 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の累積尿中（一部ケージ洗浄液含む）排泄率は6.4、11.1、2.4 及び 3.4%、累積糞中排泄率は92.6、87.6、87.3 及び 89.8%であった（試料採取期間：アカゲザルで投与後 120 時間、それ以外の動物種で投与後 72 時間）。マウス及びラットでは投与量の95%以上の放射能が、投与後 48 及び 24 時間までに排泄された。

*ダビガトランのアシルグルクロン酸抱合体の濃度は、ダビガトランと4種類のアシルグルクロン酸抱合体の UV 吸光係数が同等とした場合の UV 吸光から求められた。

雌雄マウス（各 n=10）、雄ラット（n=5）、雄アカゲザル（n=1）及び雌アカゲザル（n=1）にダビガトランの ^{14}C -標識体 4.72、0.3、0.3 及び 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能の累積尿中（一部ケージ洗浄液含む）排泄率は 52.4、53.4、75.2 及び 78.8%、累積糞中排泄率は 35.2、45.7、22.9 及び 21.8%であった（試料採取期間：48、72、168 及び 168 時間）。

マウス及びラットについて、代謝試験で用いた系統（CrI：NMRI 系マウス、Chbb：THOM 系ラット）と毒性試験で用いた系統（CrI：CD1 系マウス、CrI：WI（Han）系統ラット）との間で、尿中及び胆汁中排泄パターンに系統差は認められなかった。

2) 胆汁中への排泄及び腸肝循環（添付試料 4.2.2.4-5、4.2.2.5-4、4.2.2.5-5）

雌雄マウス（各 n=3）及び雄ラット（n=5）に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 14.5 及び 3.0 mg/kg を十二指腸内投与したとき、放射能の累積胆汁中排泄率は 0.3 及び 8.0%であった（試料採取期間：投与後 6 時間）。雄ラット（n=5）にダビガトランの ^{14}C -標識体 3.0 mg/kg を静脈内及び十二指腸内投与したとき、放射能の累積胆汁中排泄率は 35.6 及び 1.81%であった（試料採取期間：投与後 6 時間）。

ダビガトランの ^{14}C -標識体 3.0 mg/kg を十二指腸内投与したラットから投与 3 時間後までに採取された胆汁を他のラット（n=5）に十二指腸内投与したとき、投与 6 時間後までの放射能の累積胆汁中排泄率は約 0.4%であった。

3) 乳汁中への排泄（添付資料 4.2.2.5-3）

授乳第 11 又は 12 日目の CrI：WI（HAM）系統ラット（n=5）に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 11.5 mg/kg を経口投与したとき、投与 1、6 及び 24 時間後の血漿中放射能は 1,160、44.1、及び 3.45 ng eq/g、乳汁中放射能は 132、104 及び 4.62 ng eq/g であった。また、投与 24 時間後までに乳汁中に分泌された総放射能は、母動物に投与した量の 0.076～0.125%であった。

<審査の概要>

プロドラッグである本薬を経口投与したときの薬物動態の特徴として、消化管からの吸収性が低く、薬物動態の個体間変動が大きいことが示されている。申請者は、本薬の吸収が低い理由として、溶解度が低いこと及びプロドラッグが全身に曝露される前に加水分解を受けることが原因であると説明している。なお、ダビガトランを静脈内投与又は十二指腸内投与したときの胆汁中へのダビガトランの排泄量の比較から、ダビガトランは消化管からほとんど吸収されないことが示唆されている（「3. (ii) <提出された資料の概略> (4) 2) 胆汁中への排泄及び腸肝循環」参照）。

以上を踏まえ、機構は、製剤の開発過程において本薬の溶解度がやや改善されたものの、ヒトの薬物動態を検討する際には、本薬の吸収が低いことや個体間変動が大きいことが臨床的に問題とならないか留意する必要があると考える。

機構は、添付文書にて、妊娠ラットに本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体を経口投与したとき、胎児組織の投与 2 時間後の放射能濃度が、投与 0.5 時間後に比べ高かったことを踏まえた注意喚起を行う必要性について、胎児の毒性所見の有無及びその程度も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。胎児組織中の放射能濃度は投与 0.5 時間後に比べ、投与 2

時間後で高かった。しかしながら、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験のいずれにおいても胚・胎児に対する毒性はみられず、胚・胎児に観察された所見はすべて本薬の抗凝固作用による母動物での毒性に起因するものと考えられる。また、本薬メタンスルホン酸塩の催奇形性をラット及びウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験で評価したが、いずれの動物種でも本薬メタンスルホン酸塩投与による特異的な催奇形性作用は認められていない。さらに、F1世代の生殖能及び妊娠能にも影響はみられていない。ラットを用いた試験では本薬メタンスルホン酸塩 70 mg/kg 以上の投与群で子宮内生存率の低下がみられているが、この所見はダビガトランの抗凝固作用により特に周産期に顕著な母動物毒性（膣出血）を生じたことによるものであった。

以上より、ラットの胚・胎児には本薬メタンスルホン酸塩投与による毒性がみられていないため、妊婦等への注意喚起は不要と考えるが、動物実験において本薬の胎盤通過と胎児への移行が認められたことについては添付文書に記載し、情報提供を行うこととする。

機構は、以下のように考える。毒性試験において認められた胚・胎児の所見は母動物の毒性（膣出血）に起因する可能性が高いことから、臨床上の問題となる可能性は低いとの申請者の説明は理解できるものの、本薬の胎児への移行は、投与 2 時間後までしか検討されておらず、胎児組織中本薬濃度の低下を確認していないため、添付文書において本薬の胎児移行性について情報提供することには意義があると考えため、申請者の対応は妥当であると判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、光毒性試験が実施された。

（1）単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.2-11、4.2.3.2-12、4.2.3.2-19）

単回投与毒性については、NMRI マウス、Wistar ラット、ビーグル犬あるいはアカゲザルを用いた経口投与毒性試験（本薬メタンスルホン酸塩）及び静脈内投与毒性試験（ダビガトラン）の成績より評価した。概略の致死量は、マウスで 2,000 mg/kg 超（経口投与）及び 100 mg/kg 超（静脈内投与）、ラットで 2,000 mg/kg 超（経口投与）及び 100 mg/kg（静脈内投与）、イヌで 600 mg/kg 超（経口投与）及び 20 mg/kg 超（静脈内投与）、サルで 600 mg/kg 超（経口投与）及び 40 mg/kg 超（静脈内投与）と判断した。なお、投与後の症状として、中枢神経系への影響（鎮静、頭を振る動作等）及び呼吸機能への影響（呼吸困難等）がマウス及びラットで認められ、異常便、体重増加抑制、摂餌量減少、投与部位等での出血（静脈内投与試験）がイヌあるいはサルで認められた。

（2）反復投与毒性試験

1) マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-2）

CD-1 マウス（雌雄各 n=10）に本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg を 13 週間反復経口投与した。300 mg/kg/日投与群の雌で胸腺の炎症が認められたことから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

2) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-5)

Wistar ラット (雌雄各 n=10) に非劣化薬液 15、70 及び 300 mg/kg (本薬メタンスルホン酸塩として) 並びに強制劣化薬液 300 mg/kg (本薬メタンスルホン酸塩として) を 4 週間反復経口投与したとき、300 mg/kg/日投与群 (非劣化薬液及び強制劣化薬液投与群) の雌雄計 6 例で死亡が認められ、死因は投与過誤の 1 例を除き、心臓タンポナーデあるいは腹腔内出血と判断した。15 mg/kg/日投与群の雌及び 70 mg/kg/日以上投与群の雌雄で胸腺の線維化、70 mg/kg/日以上投与群の雌雄で胸腺、脾臓、心臓におけるヘモジデリン沈着、線維化及び再発性出血、雄で網状赤血球比の高値、300 mg/kg/日投与群 (非劣化薬液及び強制劣化薬液投与群) の雌雄で PT 延長、雄で体重増加抑制、胸腺重量の低値が認められた。4 週間の休薬により、上記変化は胸腺重量の低値を除いて回復した。なお、胸腺、脾臓及び心臓における再発性出血は、本薬メタンスルホン酸塩の抗凝固作用に加えて、経口投与の際に使用したゾンデの柔軟性に起因することが、後に実施した試験 (4.2.3.2-6、4.2.3.2-8) により示唆された。以上より、無毒性量は 15 mg/kg/日未満と判断した。

3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-6)

Wistar ラット (雌雄各 n=10) に本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg 並びに本薬メタンスルホン酸塩に本薬メタンスルホン酸塩の分解物である G* を 1% 添加した混合物 300 mg/kg を 13 週間反復経口投与したとき、300 mg/kg/日投与群 (本薬メタンスルホン酸塩群) の雄 1 例及び 300 mg/kg/日投与群 (G* 1% 含有群) の雌雄各 1 例が死亡あるいは屠殺された。死因あるいは瀕死の原因はそれぞれ不明、投与過誤によるもの、あるいは本薬メタンスルホン酸塩の抗凝固作用に起因するものと判断した。100 mg/kg/日以上投与群の雌で脾臓リンパ球数の低値、300 mg/kg/日投与群 (G* 非含有群及び 1% 含有群) の雌雄で自発運動低下、円背位、立毛、体温低下、蒼白、胸背部の皮膚内出血、胸腺の病変 (黒色病巣、出血、好酸性結晶、炎症、石灰化、多核巨細胞)、胃の境界縁上皮の過形成及び空胞化が認められた。なお、胃の病変については酸性を呈する投与薬液の局所刺激性に起因する変化と判断し、脾臓リンパ球数の低値については用量相関性が無いこと、及び脾臓に他の病理組織学的な所見はみられなかったことから、本薬メタンスルホン酸塩投与と関連のないものと判断した。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

4) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-8、4.2.3.2-9)

Wistar ラット (雌雄各 n=20) に本薬メタンスルホン酸塩 10、40 及び 200 mg/kg を 26 週間反復経口投与したとき、40 mg/kg/日投与群の雌 1 例及び 200 mg/kg/日投与群の雄 1 例で死亡が認められた。死因は尿路感染 (40 mg/kg/日投与群の雌) 及び不明 (200 mg/kg/日投与群の雄) であった。10 mg/kg/日以上投与群の雌雄で PT の延長、脾臓でのヘモジデリン沈着及び線維化傾向、200 mg/kg/日投与群の雌雄で aPTT の延長、総ビリルビンの高値、胸腺でのヘモジデリン沈着及び線維化が認められたが、これらの所見は 6 週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。総ビリルビンの高値については対応する病理組織学的な所見はみられなかったことから、毒性学的な意義はないと判断した。10 及び 40 mg/kg/日群に観察された所見については軽度であり、対照群においても認められたことから、無毒性量は 40 mg/kg/日と判断した。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

5) ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-10)

Wistar ラット (雌雄各 n=10) にダビガトラン 0.05、0.5 及び 5 mg/kg を 4 週間反復静脈内投与した。5 mg/kg/日投与群で赤色尿、血中フィブリノゲンの高値、aPTT 及び TT の延長、投与部位、腸骨リンパ節及び胸腺での出血が認められたことから、無毒性量は 0.5 mg/kg/日と判断した。

6) アカゲザル 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-15、4.2.3.2-16)

アカゲザル (雌雄各 n=3) に本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 300 mg/kg を 4 週間反復経口投与した。30 mg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で PT 及び aPTT の延長、100 mg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で採血部位での内出血、血液学的検査値の変化 (Hb、RBC 及び Hct の低値、血中フィブリノゲンの高値等)、300 mg/kg/日投与群の雄で赤色便、膀胱漿膜面あるいは頭部皮下組織における出血及び多形核白血球浸潤が認められた。4 週間の休薬により上記所見は回復した。以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断した。

7) アカゲザル 26 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-17)

アカゲザル (雌雄各 n=4) に本薬メタンスルホン酸塩 12、36 及び 200 mg/kg を 26 週間反復経口投与したとき、200 mg/kg/日投与群の雌 1 例を重篤な貧血のため屠殺した。200 mg/kg/日投与群の雌雄で PT 及び aPTT の延長、雄で体重増加抑制、雌で摂餌量減少、出血 (胸腺、子宮、膺及び皮膚) が認められた。6 週間の休薬により上記所見は回復した。以上より、無毒性量は 36 mg/kg/日と判断した。

8) アカゲザル 52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-18)

アカゲザル (雌雄各 n=4) に、本薬メタンスルホン酸塩 12、36 及び 200 mg/kg を 52 週間反復経口投与したとき、200 mg/kg/日投与群の雌 2 例が死亡したが、死因は投与手技に起因したものと判断した。また、12 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び 200 mg/kg/日投与群の雌 1 例が赤痢菌感染に起因すると考えられる一般状態の悪化により屠殺された。12 mg/kg/日投与群の雌雄で TT の延長あるいは延長傾向、36 mg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で PT 及び aPTT の延長あるいは延長傾向、200 mg/kg/日投与群の雌雄で出血あるいは血腫に起因した失血、雄で血液学的検査値の変化 (Hb、RBC 及び Hct の低値)、胸腺の退縮・萎縮が認められた。6 週間の休薬により上記所見は回復した。以上より、無毒性量は 36 mg/kg/日と判断した。

9) アカゲザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-20、4.2.3.2-21)

アカゲザル (雌雄各 n=3) にダビガトラン 0.8、4 及び 20 mg/kg を 4 週間反復静脈内投与した。20 mg/kg/日投与群の雌雄で赤色腫脹 (口唇周辺、肛門、陰茎及び膺)、内出血、血管周囲炎、雌で血液学的検査値の変化 (Hb、RBC 及び Hct の低値) が認められた。以上より、無毒性量は 4.0 mg/kg/日と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.1-5、4.2.3.3.1-6)、

マウスリンフォーマ TK 試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3)、ヒトリンパ球染色体異常試験 (4.2.3.3.1-14)、*in vivo* 試験としてラット骨髓小核試験 (4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2、4.2.3.3.2-3) を実施し、本薬メタンスルホン酸塩及びダビガトランの遺伝毒性を評価した。全ての試験で陰性結果が得られたことから、本薬メタンスルホン酸塩はヒトに対して遺伝毒性を示す危険性はないと判断した。

(1) がん原性試験

1) マウスがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-1)

CD-1 マウス (雌雄各 n=54~63) に本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 200 mg/kg を 102 ~104 週間反復経口投与した。本薬メタンスルホン酸塩投与により腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、がん原性を示さないと判断した。なお、非腫瘍性病変として、消化管及び膀胱における異常内容物、肝細胞壊死、出血 (肺泡、前立腺、精囊)、子宮における腔及び腺の拡張が認められた。

2) ラットがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-2)

Wistar ラット (雌雄各 n=55~65) に本薬メタンスルホン酸塩 30、100 及び 200 mg/kg を 104 週間経口投与した。200 mg/kg/日投与群の雄で精巣間細胞腫、100 mg/kg/日以上投与群の雌で卵巣顆粒膜細胞腫の発生頻度が増加したが、対照群との間に有意差はみられず、また、発生頻度は背景対照値の範囲内にあることから、本薬メタンスルホン酸塩とは関連しないものと判断した。なお、非腫瘍性病変として、死亡率の高値、蒼白 (内臓及び四肢)、出血 (鼻、消化管、体腔等)、RBC、Hct 及び Hb の低値、PT 及び aPTT の延長、網状赤血球比の高値、尿検査値の異常 (RBC、Hb)、前立腺の所見 (出血、炎症、膿瘍、水腫、色素貪食マクロファージの増加等)、卵巣嚢胞、肺での色素貪食マクロファージの増加、リンパ節での洞内赤血球及び赤血球貪食、皮膚炎、皮膚潰瘍、胃の境界縁の肥厚が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1-2)

Wistar ラット (雌雄各 n=24) に本薬メタンスルホン酸塩 15、70 及び 200 mg/kg を、雄では交配 29 日前から交配期間中、雌では交配 15 日間前から妊娠 6 日まで経口投与した。70 mg/kg/日以上投与群で着床前死亡率の高値、平均着床数の低値、200 mg/kg/日投与群の雄雌で体重増加抑制、摂餌量減少、黄体数の低値傾向が認められた。なお、着床前死亡率及び着床数は別途実施した評価試験 (4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.1-3) における背景対照値の範囲にあることから、本薬メタンスルホン酸塩投与に関連した所見でないと考えられた。以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は 70 mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-1)

妊娠 Wistar ラット (各 n=20~27) に本薬メタンスルホン酸塩 15、70 及び 200 mg/kg を妊娠 7 日後から 16 日後まで経口投与したとき、200 mg/kg/日投与群の 2 例が死亡した。なお、このうち 1 例で流産が認められた。母動物では、70 mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、吸収胚数の高値傾向、子宮角の血液、200 mg/kg/日投与群で吸収胚率の高値、膣開口部

の血液が認められ、胎児では、15 mg/kg/日以上との投与群で胸骨分節の二分骨化及び位置異常、骨化遅延（後頭骨、頸椎体、踵骨、第6胸骨分節等）、200 mg/kg/日投与群で胎児体重の低値、生存胎児数の低値、後頭骨基底突起の不完全骨化、遠位胸骨分節分岐、胸椎体分離、弓状子宮が認められた。200 mg/kg/日投与群の胎児で認められた所見は母体毒性に起因するものであり、骨化遅延については毒性学的意義に乏しい一過性のものと判断した。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は15 mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は200 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は70 mg/kg/日と判断した。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-3）

妊娠 Himalayan ウサギ（各 n=18~21）に本薬メタンスルホン酸塩 15、70 及び 200 mg/kg を妊娠 6 日後から 18 日後まで経口投与したとき、15 mg/kg/日群の 1 例及び 70 mg/kg/日群の 1 例で投与過誤による死亡が認められた。母動物では特段の影響は認められず、胎児では、15 mg/kg/日以上との投与群で奇形（胆嚢の欠損、二分脊椎、脳の一部未発達、小舌、四肢関節硬化に伴う四肢筋肉量の低値、頭蓋ヘルニア、横隔膜の菲薄化）、200 mg/kg/日投与群で脳室拡張、胆嚢の低形成が認められた。胆嚢の低形成及び欠損については、同系統のウサギから無処置対照の背景値を得るために実施した試験（4.2.3.5.2-4）において同程度の発生頻度がみられたことから、本薬メタンスルホン酸塩投与の影響によるものではないと判断され、その他の奇形については単発性の所見（二分脊椎、脳の一部未発達）あるいは用量相関性を欠く所見（小舌、四肢関節硬化に伴う四肢筋肉量の低値、頭蓋ヘルニア、横隔膜の菲薄化）であることから本薬メタンスルホン酸塩投与と関連が無いものと判断した。また、脳室拡張については、単一の同腹児に生じたものであることから、本薬メタンスルホン酸塩投与の影響によるものではないと判断した。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量、生殖能に対する無毒性量及び胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 200 mg/kg/日と判断した。

4) ラット出生前及び出生後の発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3-2）

Wistar ラット（各 n=21~29）に本薬メタンスルホン酸塩 15、30 及び 70 mg/kg を妊娠 6 日後から生後 21 日後まで経口投与したとき、15 mg/kg/日投与群の 1 例及び 70 mg/kg/日投与群の 4 例が妊娠中あるいは分娩中に死亡した。妊娠中の死亡例（15 mg/kg/日投与群の 1 例及び 70 mg/kg/日投与群の 1 例）の死因は臍出血と判断した。母動物では、15 mg/kg/日投与群及び 70 mg/kg/日投与群で子宮内の凝血塊、15 mg/kg/日以上との投与群で脾臓の腫大、30 mg/kg/日以上との投与群で体重減少、体重増加抑制、70 mg/kg/日投与群で摂餌量減少が認められ、胎児及び出生児（F₁）では、70 mg/kg/日投与群で着床後死亡率の高値、死産児数の高値、出産率の低値、生後 4 日生存率及び離乳時生存率の低値傾向が認められた。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 30 mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 70 mg/kg/日、F₁ 動物に対する無毒性量は 70 mg/kg/日と判断した。

(6) 光毒性試験（添付資料 4.2.3.7-2）

BALB/c 3T3 細胞による *in vitro* 3T3 NRU 試験を実施し、人工太陽光の照射及び非照射の条件で、本薬メタンスルホン酸塩を濃度 0.24~31.25 µg/mL に曝露させた結果、15.63 µg/mL 以上の濃度で弱い光毒性が示唆され、光毒性についての ED₅₀ 値は 11.00 µg/mL と判断した。

<審査の概要>

in vitro 3T3 NRU 試験の成績より、本薬メタンスルホン酸塩は光毒性を有することが示唆されているが、光毒性が認められた濃度は 15.63 µg/mL 以上 (ED₅₀ 値=11.00 µg/mL) であることから、申請者は、本薬の光安全性について以下のように考察した。ラットの全身オートラジオグラフィ試験の成績より、血漿中及び皮膚における本薬メタンスルホン酸塩の最高濃度はほぼ同様であると考えられること、ヒトにおける最大血漿中濃度は 291 ng/mL であることから、ヒトの皮膚における推定最大濃度は 291 ng/mL であると考えられる。これは、本薬メタンスルホン酸塩が光毒性を示す濃度 (15.63 µg/mL) の約 1/50 であり、ED₅₀ 値 (11.00 µg/mL) の約 1/38 である。また、本薬メタンスルホン酸塩の臨床試験では、950 例以上が数年の投与を続けたにもかかわらず、光毒性を示唆する臨床所見はみられていないことから、ヒトにおいて本薬メタンスルホン酸塩は光毒性を惹起しないものと結論できる。

機構は、ダビガトランの光毒性試験が実施されていないことから、ダビガトランの光毒性の有無を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬メタンスルホン酸塩とダビガトランの紫外線吸収スペクトラムは類似しており、ともに最大吸収波長は 290 nm 以上に存在する。また、分子消失/吸収係数 (molar extinction/absorption coefficient) は本薬メタンスルホン酸塩で 6,000 L/mol·cm、ダビガトランで 26,000 L/mol·cm であった。しかし、ダビガトランは Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験で、本薬メタンスルホン酸塩に比較して低い膜透過性を示したこと、ある細胞株にみられる受動的膜透過性は、能動輸送機構が関与していないときに他の細胞株にも外挿できること (Balimane PV et al. *Arch Pharm Res* 30 (4) : 507-518, 2007)、BALB/c 3T3 細胞には P-糖蛋白質 (以下、「Pgp」) が発現しておらず (Castro AF et al. *Biochem Pharm* 53: 89-93, 1997)、BALB/c 3T3 細胞においては本薬メタンスルホン酸塩あるいはダビガトランの輸送に能動的取り込みあるいは能動的排出機構は寄与していないことから、ダビガトランの細胞内濃度は本薬メタンスルホン酸塩よりも低いことが考えられる。したがって、ダビガトランが本薬メタンスルホン酸塩よりも強い光毒性を生じる可能性は低いと推察される。

機構は、以上の回答を了承したが、提示された資料等から臨床においてダビガトランが有する光毒性のリスクを完全に否定することは困難であること、また、本薬メタンスルホン酸塩でも弱い光毒性が示唆されていることから、製造販売後において、光毒性に関する有害事象が報告された場合は、本薬の潜在的なリスクとして留意した上で、対応を検討する必要もあると考える。なお、光毒性以外の臨床上の懸念としては薬理作用に伴う出血が挙げられるが、出血症状のある患者、出血性素因のある患者、止血障害のある患者を禁忌とした上で、過量投与時のリスクについて添付文書上で適切に注意喚起を行うことで、安全性上の問題は低減できるものとする。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

以降の試験で使用した経口固形製剤は、本薬メタンスルホン酸塩の製剤であり、用量は本薬の用量として示されている。

(1) 生体試料中の濃度測定法

各種試料中のダビガトラン濃度は、HPLC-MS/MSにより測定され、その定量下限値は、血漿では 1.00 ng/mL、尿では 1.00 ng/mL (一部の試験では、2.0 又は 20 ng/mL)、透析試料では 0.100 ng/mL であった。また、本薬並びに中間代謝物である D* 及び B* の血漿中濃度は、ダビガトランと同様に HPLC-MS/MS により測定され、その定量下限値は 1.00 ng/mL であった。

(2) 生物学的同等性

経口製剤の開発にあたっては、本薬メタンスルホン酸塩の溶解度を改善するための様々な検討が行われ、最終的に可溶化剤としての酒石酸を核とする内容物を充填したカプセル剤が選択された。第Ⅲ相国際共同試験を含む国内外の主な臨床試験では HPMC カプセルが使用され、一部の海外試験ではゼラチンカプセルが使用された。市販予定製剤は、臨床試験で使用された HPMC カプセルと原末の合成法及び製造プロセスが異なるが、内容物の処方は同一の製剤である。

1) 試験用製剤と市販予定製剤の BE (添付資料 5.3.1.2-11)

検証試験で使用された 150 mg 製剤と本剤 75 mg (市販予定製剤) の間の処方変更水準は、「含量の異なる経口製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発 1124004 号)における A 水準に該当し、規格及び試験方法の溶出性で規定された溶出試験により、BE の判定基準を満たすことが示された。

2) ゼラチンカプセルに対する HPMC カプセルの相対的 BA (試験 1160.40、添付資料 5.3.1.2-4、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、ゼラチンカプセル 150 mg を空腹時、並びに HPMC カプセル 150mg を空腹時及び食後に投与するクロスオーバー試験が実施され(各投与期の休薬期間は 14 日間)、空腹時単回経口時の、ゼラチンカプセル投与時に対する HPMC カプセル投与時の総ダビガトランの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 94.6 及び 91.0% であった。

(2) 食事の影響 (試験 1160.40、添付資料 5.3.1.2-4、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人男性 12 例に、HPMC カプセル 150 mg を空腹時及び高カロリー高脂肪食摂取後に、クロスオーバー法で単回経口投与したとき(各投与期の休薬期間は 14 日間)、総ダビガトランの t_{max} の中央値は 2 及び 4 時間、 C_{max} は 93.1 ± 38.9 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 93.9 ± 29.3 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 687 ± 253 及び 842 ± 259 ng \cdot h/mL であった。空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 108.5 及び 127.4% であった。

<審査の概要>

機構は、1160.40 試験において、食後投与時では総ダビガトランの AUC が空腹時投与に比べ 27% 高値を示すにもかかわらず、本剤 1 回 110 及び 150 mg 投与時の有効性及び安全性の位置関係も検討する国際共同試験(1160.26 試験)での用法に食事の規定を設けなかったことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HPMC カプセルを用いて食事の影響を検討した 1160.40 試

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

験では、結果として食後の $AUC_{0-\infty}$ は平均 27% 上昇したが、被験者の 1 例が空腹時投与において極端に低い吸収を示し、対照群の平均値を低下させた。食後投与においてはこのような低い吸収を示す被験者は認められず、個体間変動が空腹時投与時に比べて小さくなった（個体間変動を示す幾何変動係数は空腹時投与が 51%、食後投与では 32%、以下同様）。1160.26 試験において、1 回 110 mg と 150 mg の 2 用量間の有効性及び安全性につき矛盾のない差が示されたこと、また、同試験中でトラフ時及び投与後に測定した血漿中総ダビガトラン濃度は用量に比例していたことから、食事の影響の程度は臨床的に問題となるものではないことが裏付けられたと考える。

機構は、本剤を日本人患者に投与したときに受ける食事の影響も踏まえた上で、本剤の用法に食事の規定を設けないことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人非弁膜症性心房細動患者を対象に本薬 110 又は 150 mg を 1 日 2 回投与した 1160.49 試験では、薬物動態用採血の直前の薬剤投与 2 時間以内に食事を摂取したか否かの情報が得られている。当該試験から得られた血漿中総ダビガトラン濃度を投与 1～3 時間後、3～5 時間後、10～16 時間後の時間枠で抽出し、投与量補正した後、食事の摂取の有無別に集計した。投与前 2 時間以内に食事を摂取した患者群の血漿中濃度は、投与 1～3 時間後では食事非摂取群よりも低いものの、3～5 時間後にかけて濃度がさらに上昇し、食事非摂取群の濃度を逆転して上回ったことから、食事によって吸収が遅延していることが示唆された。また、1 日 2 回投与時のトラフ時を想定した投与 10～16 時間後の血漿中濃度は食事摂取群の方が約 32% 高かった。観察された食事の影響の程度が本薬の安全性に関係しているかを検討するため、本薬投与前の食事の状況（本薬投与前に食事を摂取した割合）毎に出血性イベント及び有害事象の発現頻度を検討したが、食事の状況と出血性イベント又は有害事象の発現頻度の間に一定の傾向はみられなかった。また、1160.26 試験では用法に食事の規定を設けなかったが、対照としたワルファリンに比べ、本薬は消化不良に関連する症状、胃炎に関連する症状及び消化管出血の発現頻度等を除き、本剤の安全性が著しく劣ることはなかった。以上より、本剤の用法に食事の規定を設けることで、より安全性を確保できる可能性は否定できないものの、食前あるいは食後に本剤の用法を限定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。得られた試験成績に基づく申請者の検討においても、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が認められており、血漿中ダビガトラン濃度の個体間変動が大きいことも踏まえると、通常用量として設定している 150 mg に対して安全性に重点をおいた用量として 110 mg を設定する必要がある本剤において、食事と本剤の投与とのタイミングの違いが本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさないとは言えない。しかしながら、食事の規定をしなかった 1160.26 試験で、結果として、PT-INR をモニタリングして個別に用量を調節したワルファリン群と比較して本薬群の安全性が著しく劣っていなかったことから、当該試験で設定された用法・用量では食事の規定を設けないことが臨床的に大きな問題とはならないと考える。

（ii）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

ヒト生体資料を用いた *in vitro* 試験の成績と臨床試験 48 試験の成績が提出された。以下に、主な試験成績を示す。

また、使用された製剤は、特に記載がない場合、HPMC カプセルである。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿蛋白結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-4、5.3.1.1-3)

ヒト血漿にダビガトランの ^{14}C -標識体 50~5,000 ng/mL (最終濃度) を添加し、インキュベートしたとき、ダビガトランの ^{14}C -標識体の血漿中蛋白結合率は、濃度に依らず一定であった。

外国人健康成人男性に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 (本薬として 200 mg) を溶液として経口単回投与又はダビガトランの ^{14}C -標識体 5 mg を静脈内投与したとき、いずれの投与法においても投与 8 時間後まで血漿に対する血球の放射能の比は 0.1~0.4 であった。

2) *In vitro* 代謝

①本薬メタンスルホン酸塩、ダビガトラン並びに中間代謝物 B* 及び D* の代謝 (添付資料 4.2.2.6-1、5.3.2.2-2)

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (以下、「NADPH」) 存在又は非存在下、ヒト肝ミクロソームに本薬メタンスルホン酸塩、ダビガトラン、並びに中間代謝物の B*

及び D* をそれぞれ 100 μM 添加し、37°C で 60 分間 (本薬メタンスルホン酸塩については 5 及び 60 分間) インキュベートしたとき、いずれの化合物の代謝にも NADPH 依存性は認められなかった。また、NADPH 及び CYP3A の不可逆的阻害剤であるエリスロマイシン (1~100 μM) 存在下でヒト肝ミクロソームをブレインキュベーションした後、本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 100 μM を添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、本薬メタンスルホン酸塩のエステル加水分解及び本薬メタンスルホン酸塩の代謝物の生成に対するエリスロマイシンの影響は認められなかった。ヒト CYP 発現系 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C9-Arg、2C19、2D6-Val、2E1、3A4、4A11) に本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体 100 μM を添加し、60 分間インキュベートしたとき、本薬メタンスルホン酸塩の代謝はほとんど認められなかった。NADPH 存在下、ヒト肝ミクロソームに各種エステラーゼ阻害剤 (paraoxon、bis-4-nitrophenylphosphate (以下、「BNPP」)、tetra-isopropylpyrophosphamide (以下、「iso-OMPA」)、phenylmethyl sulfonylfluoride (以下、「PMSF」)) と本薬メタンスルホン酸塩又は D* を添加し、20 分間インキュベートしたとき、本薬メタンスルホン酸塩の代謝による D* の生成量は、対照 (阻害剤非添加) の 0.98~17.2% であり、D* によるダビガトランの生成量は、対照 (阻害剤非添加) の 10.0~14.1% であった。また、ヒト血漿にエステラーゼ阻害剤エチレンジアミン四酢酸 10mM と本薬メタンスルホン酸塩 100 μM を添加し、60 分間インキュベートしたとき、本薬メタンスルホン酸塩の代謝による D* の生成量は、対照 (阻害剤非添加) の 12.6% であった。

②酵素阻害 (添付資料 5.3.2.2-1)

ヒト肝ミクロソームにおいて、本薬メタンスルホン酸塩、ダビガトラン、B* 及び D* は、10 μM の濃度までは CYP 1A1/2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A 及び 4A11 の活性を阻害しなかった。本薬メタンスルホン酸塩は、100 μM の濃度で CYP2E1 及び 3A4 の活性を約 50% 阻害し、その他の CYP 分子種の活性を最大 34% 阻害した。100 μM のダビガトラン、B* 及び D* の各 CYP 分子種に対する阻害効果のうち、最大の阻害効果は CYP1A2 に対する D* の阻害効果 (活性を約 36% 阻害) であった。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

③酵素誘導（添付資料 5.3.2.2-3）

初代培養ヒト肝細胞に本薬メタンスルホン酸塩を 0.05、0.1、0.5、1、5 及び 10 μM 又はダビガトランを 0.1、0.5、1、3、10 及び 30 μM （最終濃度）添加し、3 日間インキュベートしたときの CYP1A2、2B6 及び 3A4 の酵素活性が検討された。本薬メタンスルホン酸塩及びダビガトランを添加したときの酵素活性は溶媒（0.08% DMSO）に対して CYP1A2 で 0.59～0.89 及び 1.0～1.2 倍、CYP2B6 で 1.0～1.2 及び 0.89～1.3 倍、CYP3A4 で 0.85～0.96 及び 0.87～0.97 倍であった。一方、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導剤である β -ナフトフラボン、フェノバルビタール及びリファンピシンを添加したときの酵素活性は、溶媒（0.08% DMSO）に対し 32、69 及び 32 倍であった。

④ダビガトランのグルクロン酸抱合反応（添付資料 4.2.2.4-1）

UDP-グルクロン酸存在下、ヒト肝、回腸及び空腸ミクロソームにダビガトランを種々の濃度（肝：0.5～750 ng/mL、回腸：10～1,000 ng/mL、空腸：10～750 ng/mL）で添加しインキュベートしたとき、グルクロン抱合反応活性を表す固有クリアランス（ V_{max}/K_m ）は 0.462～4.083、0.002～0.021 及び 0.007～0.017 $\mu\text{L}/\text{mg}/\text{min}$ であった。

ヒト UGT 発現系（UGT 1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17）にダビガトラン（150 又は 750 μM ）を添加し、pH 6.0 又は 7.4 でインキュベートしたとき、UGT1A9、2B7 及び 2B15 の発現系ではどの条件下においてもグルクロン酸抱合反応が認められた。また、UGT 1A9、2B7 及び 2B15 の発現系にダビガトランを添加したときの各抱合酵素の V_{max}/K_m は 0.004、0.002 及び 0.062 $\mu\text{L}/\text{mg}/\text{min}$ であった。

3) *In vitro* 薬物トランスポーター試験（添付資料 4.2.2.2-1～3）

①膜透過性及び Pgp による輸送

ヒト結腸癌由来細胞株 Caco-2 細胞を用いて、本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体及びダビガトランの ^{14}C -標識体の膜透過性及び薬物トランスポーターの関与が検討された。本薬メタンスルホン酸塩は基底側（B）から頂端側（A）へ輸送され、本薬メタンスルホン酸塩の濃度の増加（0.6～40 μM ）に伴って、見かけの平均透過速度は、吸収方向（A→B）では 10×10^{-6} から 22×10^{-6} cm/s に増加し、分泌方向（B→A）では 62×10^{-6} から 28×10^{-6} cm/s に減少した。本薬メタンスルホン酸塩（2 μM ）の B→A/A→B 比は 4.53 であったが、Pgp 阻害剤であるシクロスポリン（12 μM ）、ベラパミル（200 μM ）及びゾスキダール（5 μM ）の存在下では 1.21、1.39 及び 0.83、Multi-drug resistance associated protein（以下、「MRP」）2 阻害剤である MK571（25 μM ）の存在下では 3.15 であった。

ダビガトランを 3 及び 300 μM 添加したとき、見かけの平均透過速度は、A→B が 0.35×10^{-6} 及び 0.31×10^{-6} cm/s、B→A が 0.36×10^{-6} 及び 0.30×10^{-6} cm/s であった。また、B→A/A→B 比は 1.09 及び 0.95 であり、方向性のない低い膜透過性を示し、Pgp 阻害剤の存在に影響されないマンニトールと同程度であった。

Lewis 肺癌ブタ近位尿細管由来細胞株（以下、「LLC-PK1 細胞」）にヒト Pgp を発現させた MDR1 発現 LLC-PK1 細胞における本薬メタンスルホン酸塩（2 μM ）及びダビガトラン（10 μM ）の B→A/A→B 比は 7.33 及び 1.35 倍であった。

②Pgp 阻害の影響及び本薬の Pgp 阻害作用

Caco-2 細胞を用いて、Pgp 阻害剤による本薬メタンスルホン酸塩の輸送の阻害が検討された。本薬メタンスルホン酸塩の輸送は、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジゴキシン、イトラコナゾール、キニジン、リトナビルにより阻害され、IC₅₀ は 10 µM 超、17.1、74.5、0.47、33.4 及び 13.2 µM であった。

MDR1 発現 LLC-PK1 細胞を用いて本薬メタンスルホン酸塩 (0.1~10 µM) 又はダビガトラン (1~100 µM) の存在又は非存在下で、ジゴキシンの経細胞輸送が検討された。本薬メタンスルホン酸塩及びダビガトランは、検討した最高濃度までジゴキシンの方向性輸送を阻害しなかった。

(2) 健康成人における薬物動態

1) 単回投与試験

①試験 1160.28 (添付資料 5.3.3.3-4、5.3.1.4-18、実施期間 20 年 月 ~ 月)

日本人健康成人男性及び白人健康成人男性に、本薬 50 及び 150 mg を空腹時経口投与したときの総ダビガトラン及びダビガトランの血漿中濃度の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりである。

表 1：日本人及び白人健康成人における本薬単回経口投与時のダビガトランに関する薬物動態パラメータ
(提出資料一部改変)

	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
総ダビガトラン							
日本人	50	16	44.1 [70.5%]	2.00	328 [58.8%]	348 [55.4%]	8.07 [15.8%]
	150	15	123 [88.2%]	2.02	1010 [82.1%]	1050 [79.7%]	9.78 [14.2%]
白人	50	16	38.8 [73.6%]	2.00	366 [64.8%]	389 [57.9%]	9.22 [13.4%]
	150	15	105 [96.0%]	2.00	988 [73.0%]	1030 [68.8%]	10.5 [21.8%]
ダビガトラン							
日本人	50	16	38.8 [70.7%]	2.00	270 [67.2%]	295 [59.0%]	7.59 [17.5%]
	150	15	102 [90.3%]	2.02	850 [82.7%]	880 [80.0%]	9.76 [14.2%]
白人	50	16	34.9 [72.6%]	2.00	308 [72.4%]	334 [60.8%]	8.68 [23.8%]
	150	15	90.0 [95.5%]	2.00	850 [74.5%]	889 [70.2%]	10.5 [22.7%]

t_{max} 以外：幾何平均値 [幾何変動係数]、t_{max}：中央値

AUC_{0-tz}：時間 0 から血漿中濃度最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

総ダビガトランに対する 1-O-、2-O-、3-O-及び 4-O-アシルグルクロン酸抱合体の AUC_{0-tz} の幾何平均値の割合は、日本人では 5.51、4.16、3.53 及び 1.04%、外国人では 5.21、3.60、3.48 及び 1.04%であった。

②試験 1160.1 (添付資料 5.3.3.1-2、実施時期 19■■年■■～■■)

外国人健康男性 40 例 (実薬各 6 例、プラセボ 10 例) に、本薬メタンスルホン酸塩 10、30、100、200 及び 400 mg を溶液として空腹時単回経口投与したとき、ダビガトランの t_{\max} の中央値は 1.25～1.75 時間、 C_{\max} は、8.27、21.5、79.3、126 及び 243 ng/mL、 AUC_{0-12} は 40.0、107、375、638 及び 1,240 ng·h/mL であった。100、200 及び 400 mg 投与時のダビガトランの $t_{1/2}$ は、8.20、9.83 及び 10.4 時間であった。

③試験 1160.6 (添付資料 5.3.1.1-3、実施期間 20■■年■■～■■月)

外国人健康成人男性 10 例 (各群 5 例) に、ダビガトランの ^{14}C -標識体 5 mg を単回静脈内投与したときの総ダビガトランの AUC_{0-tz} は 524 ng·h/mL であり、CL は 149mL/min、定常状態の V は 76.9L であった。本薬 200 mg に相当する本薬メタンスルホン酸塩の ^{14}C -標識体を溶液として空腹時単回経口投与したときの AUC_{0-tz} は 1,130 ng·h/mL であり、絶対的 BA は 7.16% であった。

2) 反復投与試験

①試験 1160.61 (添付資料 5.3.3.3-9、実施期間 20■■年■■～■■月)

日本人健康男性及び白人健康男性に、本薬 110 及び 150 mg を食後に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの総ダビガトラン血漿中濃度の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりである。

表 2：本薬 110 及び 150mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの総ダビガトランの薬物動態パラメータ
(提出資料一部改変)

測定日	パラメータ	本薬 110 mg 1 日 2 回		本薬 150 mg 1 日 2 回	
		日本人	白人	日本人	白人
1 日目		N=12	N=12	N=12	N=12
	AUC _{τ,1} ^a (ng・h/mL)	485 [19.6 %]	392 [41.0 %]	623 [23.0 %]	696 [25.6 %]
	C _{max} (ng/mL)	94.4 [26.3 %]	68.6 [41.7 %]	116 [27.9 %]	118 [26.2 %]
	t _{max} (h)	4.00	3.00	4.00	3.00
7 日目		N=11	N=12	N=12	N=12
	AUC _{τ,ss} (ng・h/mL)	818 [18.8 %]	652 [44.4 %]	1,100 [19.1 %]	1,190 [26.0 %]
	C _{max,ss} (ng/mL)	124 [25.5 %]	92.2 [47.3 %]	169 [26.3 %]	171 [26.1 %]
	t _{max,ss} (h)	4.00	3.00	4.00	4.00
	t _{1/2,ss} (h)	10.7 [19.8 %]	13.7 [27.6 %]	11.8 [13.7 %]	12.4 [9.88 %]
	R _{A,AUC,13} ^b	1.71 [23.6 %]	1.66 [21.7 %]	1.77 [19.0 %]	1.72 [10.4 %]
	R _{A,Cmax,13} ^c	1.33 [31.0 %]	1.35 [28.2 %]	1.46 [23.1 %]	1.46 [14.8 %]

t_{max} 以外：幾何平均値 [幾何変動係数]、t_{max}：中央値

a. 単回投与後の AUC

b. 13 回投与後と単回投与後の AUC の比として表した、13 回投与後の 1 投与間隔 τ の蓄積比

c. 13 回投与後と単回投与後の C_{max} の比として表した、13 回投与後の 1 投与間隔 τ の蓄積比

3) ヒトにおける代謝及び薬物動態の検討（試験 1160.6、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月～月）

外国人健康成人男性 5 例に、ダビガトランの ¹⁴C-標識体 5 mg を静脈内投与したとき、血漿中全放射能に占めるダビガトランの割合は、投与 40 分並びに 2 及び 4 時間後で 99.3、98.0 及び 95.7%であった。尿及び糞便中にはダビガトランが、投与量の 76.8 及び 1.9%認められた。外国人健康成人男性 5 例に本薬メタンスルホン酸塩の ¹⁴C-標識体（本薬として 200 mg）を溶液として単回経口投与したとき、投与 2、4 及び 6 時間後の血漿ではダビガトランのみが検出された。尿及び糞便中ではダビガトランが、投与量の 4.3 及び 66.1%認められた。

(3) 患者における薬物動態

1) 日本人非弁膜性心房細動患者における薬物動態（試験 1160.49、添付資料 5.3.5.1-3、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人非弁膜性心房細動患者に本薬 110 及び 150 mg を 1 日 2 回 12 週間反復経口投与したとき、Visit 3（投与開始 4～10 日目）、Visit 5（投与開始 4 週目）及び Visit 7（試験開始 12 週目）での総ダビガトランのトラフ時血漿中濃度は、本薬 110 mg 投与群では 64.2±43.2（平均値±標準偏差、以下同様）（41 例）、65.4±39.7（40 例）及び 73.4±42.2 ng/mL（39 例）、本薬 150 mg 投与群では 98.3±76.1（55 例）、92.8±54.2（50 例）及び 90.2±65.2 ng/mL（49 例）であった。

2) 外国人非リウマチ性心房細動患者における薬物動態（試験 1160.20、添付資料 5.3.5.1-1、実

施期間 20 年 月～20 年 月)

外国人非リウマチ性心房細動患者に本薬 50、150 及び 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、Visit 3 (投与開始 4～7 日目)、Visit 5 (投与開始 4 週目) 及び Visit 7 (試験開始 12 週目) での総ダビガトランのトラフ時血漿中濃度は、本薬 50 mg 投与群では 29.6 ± 17.7 (95 例)、 30.0 ± 20.0 (91 例) 及び 30.2 ± 19.0 ng/mL (83 例)、本薬 150 mg 投与群では 87.2 ± 59.3 (143 例)、 95.1 ± 67.5 (140 例) 及び 92.7 ± 66.3 ng/mL (122 例)、本薬 300 mg 投与群では 185 ± 108 (136 例)、 194 ± 118 (135 例) 及び 207 ± 129 ng/mL (121 例) であった。

3) 日本人及び白人非弁膜性心房細動患者における薬物動態 (試験 1160.26、添付資料 5.3.5.1-4、実施期間 20 年 月～20 年 月)

日本人及び白人非弁膜性心房細動患者に本薬 110 及び 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、総ダビガトランの定常状態 (無作為割付 1 ヶ月後、以下同様) におけるトラフ時血漿中濃度は、全集団では 81.2 ± 58.8 (4,223 例) 及び 114 ± 81.9 ng/mL (4,218 例)、日本人集団では 64.5 ± 38.1 (96 例) 及び 94.6 ± 49.0 ng/mL (103 例)、総ダビガトランの定常状態における投与 2 時間後血漿中濃度は、全集団では 153 ± 95.8 (4,579 例) 及び 213 ± 32 ng/mL (4,598 例)、日本人集団では 114 ± 66.4 (100 例) 及び 177 ± 104 ng/mL (105 例) であった。

4) 患者における母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.5.3-2)

整形外科手術を受けた外国人患者を対象とした試験 1160.19、外国人非リウマチ性心房細動患者を対象とした試験 1160.20 (PETRO 試験) 及び日本人非弁膜性心房細動患者を対象とした試験 1160.49 の計 1,965 例から得られた 7,931 点の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された。3 試験の用法・用量及び投与例数は以下のとおりである。

試験 1160.19: 本薬 (ゼラチンカプセル) 50、150 及び 225 mg を 1 日 2 回、並びに 300 mg を 1 日 1 回投与、1,435 例 (採血点数: 4,663 点、以下同様)

試験 1160.20: 本薬 (ゼラチンカプセル) 50、150 及び 300 mg を 1 日 2 回投与、427 例 (2,603 点)

試験 1160.49: 本薬 110 及び 150 mg を 1 日 2 回投与、103 例 (665 点)

解析対象の主な背景因子の分布は、年齢 68 (21～93) 歳 [中央値 (範囲)、以下同様]、体重 80 (43～155) kg、血清クレアチニン 0.87 ($0.27 \sim 3.27$) mg/dL、クレアチニンクリアランス (以下、「CL_{cr}」) 88 ($20 \sim 358$) mL/min、糸球体ろ過速度 70 ($32 \sim 131$) mL/min/1.73m²、性別は男性 1,005 例、女性 960 例、人種は白人 1,851 例、アジア人 107 例、黒人 7 例、適応症は深部静脈血栓症 1,435 例、心房細動 530 例 (うち日本人心房細動患者は 103 例) であった。以上の因子の他、ヘモグロビン値、喫煙歴、飲酒歴、左室機能不全の有無、併用薬 (Pgp 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤 (以下、「PPI」)、H₂ 受容体拮抗薬等) が共変量として検討された。

総ダビガトランの薬物動態の基本モデルは、吸収ラグタイム及び 1 次吸収過程のある 2 コンパートメントモデルとされ、中央コンパートメントのみかけの分布容積 (以下、「V_{2/F}」) と一次吸収速度定数 (以下、「ka」) に個体間変動が比例誤差モデルで組み込まれた。相対的バイオアベイラビリティ (以下、「F」) の母集団平均は 1 に固定され、個体間変動が比例誤差モデルで組み込まれた。残差変動は比例誤差と等誤差の混合モデルが用いられた。みかけのクリ

アランス（以下、「CL/F」）への CL_{cr} の影響は基本モデル段階で優先的にモデルに組み込まれ、 CL_{cr} 120 mL/min までは線形関数で、120 mL/min 以上では CL/F が一定になるようにモデル化された。

共変量の検討の結果、影響が有意な共変量は、CL/F に対しては CL_{cr} 、年齢、性別及び適応症、V2/F に対しては体重、F に対しては PPI の併用の有無及び Pgp 阻害剤の併用の有無であった。

CL_{cr} が 120 mL/min 以上の患者では、CL/F は 111 L/h と推定され、120 mL/min 未満の患者では CL_{cr} が 1 mL/min 低下するごとに総ダビガトランの CL/F が 0.64%低下すると推定された。女性では男性よりも CL/F が 12.5%低かった。解析対象の年齢の中央値である 68 歳から 1 歳加齢するごとに CL/F が 0.66%低下した。心房細動患者では整形外科手術を受けた患者よりも CL/F が 6.1%低かった。体重 80 kg の患者における V2/F は 728 L と推定され、1 kg 増加するごとに 1.10%増加した。Pgp 阻害剤の併用は F を 15%上昇させたが、PPI は 14.6%低下させた。V2/F、ka 及び F に関する個体間変動は、26.1、95.3 及び 44.7%であった。

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害患者における薬物動態（試験 1160.23、添付資料 5.3.3.3-6、実施期間 20 年 月～20 年 月）

外国人健康成人（6 例）並びに腎機能障害が軽度（ CL_{cr} : 50～80 mL/min、6 例）、中等度（ CL_{cr} : 30～50 mL/min、6 例）及び高度（ CL_{cr} : 30 mL/min 未満、11 例）の被験者に本薬 150 mg を空腹時経口投与したとき、総ダビガトランの t_{max} の中央値は 2.00、2.50、2.00 及び 2.00 時間、 C_{max} は 85.3±38.6（平均値±標準偏差、以下同様）、109±89.5、138±39.3 及び 205±126 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は、901±528、1,580±1,380、2,470±263 及び 6,150±3,750 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 13.8±4.02、16.6±8.71、18.7±3.20 及び 27.5±4.29 時間、腎クリアランスは、62.9±10.5、42.0±11.7、25.6±7.46 及び 10.3±5.47 mL/min であった。末期腎障害を有する血液透析被験者 6 例に本薬 50 mg を空腹時経口投与したとき、透析開始 0～0.5、2 及び 4 時間後のダイアライザー入口部と出口部の総ダビガトラン血漿中濃度の差、並びに透析液中の薬物濃度より、循環血中の総ダビガトランの 61%が透析により除去されることが示された。

2) 肝機能障害患者における薬物動態（試験 1160.51、添付資料 5.3.3.3-7、実施期間 20 年 月～ 月）

外国人健康成人（12 例）及び中等度肝機能障害被験者（Child Pugh 分類 B、12 例）に本薬 150 mg を空腹時経口投与したとき、総ダビガトランの t_{max} の中央値はいずれも 2.00 時間、 C_{max} は 107±71.9 及び 76.1±71.2 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 937±649 及び 922±965 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 11.5±1.70 及び 11.8±3.25 時間、腎クリアランスは 65.2±23.5 及び 63.1±24.0 mL/min であった。健康成人では、中間代謝物 B* 及び D* が最高 1.42 及び 1.51 ng/mL の濃度で、本薬投与 1.50 時間後まで検出された。肝機能障害被験者では、血漿中 B* 濃度の最高値は 2.67 ng/mL で投与 2.00 時間後まで定量可能であり、血漿中 D* 濃度の最高値は 28.6 ng/mL で投与 8.00 時間後まで定量可能であった。本薬、D* 及び B* の AUC は、総ダビガトランの AUC と比べ、肝機能障害被験者では 2.6、8.5 及び 0.44%、健康成人ではいずれも 0.4%未満であった。ダビガトランの蛋白結合率及び総ダビガトランの AUC に占めるグルク

*：新薬承認情報提供時に置き換え

ロン酸抱合体の AUC の割合は、健康成人と肝機能障害被験者で大きく変わらなかった。

3) 高齢者における薬物動態（試験 1160.10、添付資料 5.3.3.3-3、実施期間 20■年 ■月~20■年 ■月）

外国人健康高齢者（65 歳以上）18 例（男女各 9 例）に本薬 150 mg を 1 日 2 回食後に、7 日間反復経口投与したとき、投与 4 日目の男性高齢者及び女性高齢者の総ダビガトランの C_{max} は 256 及び 255 ng/mL（平均値、以下同様）、 AUC_t は 1,770 及び 1,820 ng·h/mL であり、投与 7 日目では、 C_{max} は 227 及び 285 ng/mL、 AUC_t は 1,670 及び 1,980 ng·h/mL であった。

(5) 薬物相互作用

1) 薬物動態学的相互作用

①パントプラゾール（試験 1160.34、添付資料 5.3.3.4-6、実施期間 20■年 ■月~■月）

外国人健康成人 18 例を対象に、本薬 150 mg（ゼラチンカプセル）を単回投与する 2 日前からパントプラゾール 40 mg を 1 日 2 回投与し、1 時間後に本薬 150 mg を空腹時単回経口投与する方法と、本薬 150 mg のみを空腹時単回経口投与する方法がクロスオーバー法により実施された（休薬期間 14 日）。パントプラゾール併用時の総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、非併用時の 71.5（90%信頼区間：56.8~90.1、以下同様）及び 60.0（45.7~78.8）%であった。

②アミオダロン（試験 1160.57、添付資料 5.3.3.4-7、実施期間 20■年 ■月~■月）

外国人健康成人 24 例（各群 12 例）を対象に、Day 1~3 の 3 日間は本薬 150 mg を 1 日 2 回投与し、Day 4 に本薬 150 mg とアミオダロン 600 mg を経口投与する投与群と、Day 1 にアミオダロン 600 mg を単回投与する投与群の非盲検群間比較試験が実施された。アミオダロン併用時の総ダビガトランの $AUC_{t,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、非併用時の 158（90%信頼区間：128~195、以下同様）及び 150（117~190）%であった。また、本薬併用時のアミオダロンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、非併用時の 110（83.8~145）及び 112（82.3~153）%であった。

③アトルバスタチン（試験 1160.58、添付資料 5.3.3.4-8、実施期間 20■年 ■月~■月）

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬 150 mg を Day 1~3 の 3 日間 1 日 2 回（朝は空腹時、夕は食後）投与し、Day 4 の朝に 1 日 1 回投与する方法、さらに Day 1~4 の朝のみアトルバスタチン 80 mg を併用し 4 日間空腹時経口投与する方法、アトルバスタチン 80 mg のみを Day 1~4 の 4 日間、朝に空腹時経口投与する方法の 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間 6 日以上）。アトルバスタチン併用時の総ダビガトランの $AUC_{t,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、非併用時の 82.1（90%信頼区間：72.6~92.9、以下同様）及び 80.0（70.1~91.4）%、本薬併用時のアトルバスタチンの $AUC_{t,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、非併用時の 118（105~132）及び 106（89.8~125）%であった。

④ベラパミル（試験 1160.74、添付資料 5.3.3.4-10、実施期間 20■年 ■月~■月）

外国人健康成人を対象に、ベラパミル単回及び反復投与時に本薬と併用したときの薬物相

相互作用について、ベラパミルと本薬との投与タイミング及びベラパミルの製剤の種類（速放錠（IR 錠）又は徐放錠（ER 錠））を変えて検討が行われた。ベラパミル単回投与時はクロスオーバー法（休薬期間 4 日間以上）で、ベラパミル反復投与時は投与順序を固定して実施された。結果は表 3 に示すとおりである。

表 3：投与法別の総ダビガトランの薬物動態パラメータに及ぼすベラパミルの影響（提出資料一部改変）

	ベラパミルの用法・用量	本薬メタンスルホン酸塩の用法・用量	n	幾何平均値の比 ^a [%] (90%信頼区間)	
				AUC _{0-∞}	C _{max}
1	120 mg (IR) を単回経口投与	ベラパミル投与 1 時間後に、150 mg を単回経口投与	20	243 (191-308)	279 (215-362)
2	120 mg (IR) を単回経口投与	ベラパミル投与と同時に、150 mg を単回経口投与	20	208 (164-264)	229 (176-297)
3	240 mg (ER) を単回経口投与	ベラパミル投与と同時に、150 mg を単回経口投与	20	171 (134-217)	191 (147-248)
4	120 mg (IR) を 1 日 2 回 3 日間 (Day 1～Day 3) 反復経口投与	Day4 のベラパミル朝投与 1 時間後に、150 mg を単回経口投与	20	154 (119-199)	163 (122-217)
5	上記 4 に引き続き、Day 6～7 に 120 mg (IR) を 1 日 2 回反復経口投与	Day8 のベラパミル朝投与 2 時間前に、150 mg を単回経口投与	20	118 (91-152)	112 (84-149)
6	上記 5 に引き続き、Day 10～11 に 120 mg (IR) を 1 日 4 回反復経口投与	Day12 のベラパミル朝投与 1 時間後に、150 mg を単回経口投与	19	139 (107-181)	134 (100-180)

a 併用時の総ダビガトランの AUC_{0-∞}又は C_{max}/単独投与時の総ダビガトランの AUC_{0-∞}又は C_{max}

⑤キニジン（試験 1160.90、添付資料 5.3.3.4-15、実施期間 20 年 月～月）

外国人健康成人 32 例を対象に、キニジン 1 回 200 mg を 2 時間おきに 5 回投与し、その後 6 日間休薬したのち、本薬 150 mg を 2 日間は 1 日 2 回、3 日目は朝 1 回経口投与し、その 3 時間後からキニジン 1 回 200 mg を 2 時間おきに 5 回経口投与、さらにその 1 時間後に本薬 150 mg を 1 回経口投与する方法（投与法 A）と、本薬 150 mg を 1 日 2 回 3 日間経口投与する方法（投与法 B）の 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：投与法 A→B は 6 日間、投与法 B→A は 2 日間以上）。総ダビガトランの AUC_{τ,ss} 及び C_{max,ss} の幾何平均値は、非併用時に比べ約 53 及び 56%増加した。キニジンの併用により、t_{1/2} は延長しなかったが、t_{max} は 2 時間遅延した。また、本薬、D* 及び B* の C_{max,ss} の幾何平均値は、非併用時より 38.7、42.5 及び 48.4%増加した。キニジンの 5 回目の投与 1 時間後に本薬を最終投与したとき、キニジン及び 3-OH-キニジンの AUC_{0-tz} 及び C_{max} にキニジン単独投与時との違いはみられなかった。

⑥クラリスロマイシン（試験 1160.82、添付資料 5.3.3.4-13、実施期間 20 年 月～月）

外国人健康成人 20 例を対象に、本薬 150 mg を空腹時単回経口投与し（対照期 1）、5 日間以上の休薬期間の後、クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回の初回投与 1 時間後に本薬 150 mg を単回投与（試験期 1）、クラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回計 4 日間投与し 5 日目にクラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回 1 日間投与（対照期 2）し、その翌日クラリスロマイシン 500 mg の朝投与 1 時間後に本薬 150 mg を単回投与する（試験期 2）投与順序を固定した試験が実施された。クラリスロマイシン初回投与 1 時間後の本薬投与（試験期 1）ではダ

*：新薬承認情報提供時に置き換え

ビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、非併用時（対照期 1）に比べ約 10 及び 13% 減少した。クラリスロマイシン反復投与による併用（試験期 2）では、総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、非併用時（対照期 1）に比べ約 19 及び 15% 増加した。一方、本薬の併用は、クラリスロマイシンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に影響を及ぼさなかった。

⑦リファンピシン（試験 1160.100、添付資料 5.3.3.4-16、実施期間 20 年 月 月）

外国人健康成人 24 例に、Day 1 に本薬 150 mg を朝 1 回空腹時経口投与し、Day 2～8 の 7 日間はリファンピシンを夜（午後 8 時）1 日 1 回経口投与した後、Day 9 に本薬 150 mg を朝 1 回空腹時経口投与し、Day 16 及び Day 23 に本薬 150 mg を朝 1 回空腹時経口投与したとき、Day 9 における総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、Day 1 の 33 及び 34% にまで低下し、尿中排泄率も Day 1 の 33% に低下した。一方、総ダビガトランの $t_{1/2}$ 及び腎クリアランス、並びに総ダビガトラン中のダビガトランの割合にリファンピシンの併用は影響を及ぼさなかった。Day 16 及び 23 の総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、リファンピシン投与前の 82 及び 85% であった。

⑧ケトコナゾール（試験 1160.101、添付資料 5.3.3.4-17、実施期間 20 年 月 月）

外国人健康成人 24 例に、Day 1 に本薬 150 mg を朝食後 1 回経口投与し（1 期）、Day 2～7 の 6 日間休薬後、Day 8 に本薬 150 mg とケトコナゾール 400 mg を朝食後 1 回、Day 9 にケトコナゾール 400 mg を朝食後 1 回経口投与し（2 期）、Day 10～16 はケトコナゾール 400 mg を朝食後 1 日 1 回後投与し、Day 15 に本薬 150 mg を朝食後 1 回経口投与（3 期）したとき、ケトコナゾールと本薬の単回併用投与時（Day 8）の総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、本薬単独投与時（Day 1）に比べ 2.38 及び 2.35 倍であり、ケトコナゾール反復投与後（Day 15）では、2.53 及び 2.49 倍であった。

上記の他、ジクロフェナクナトリウム及びジゴキシシンについても本薬との薬物相互作用試験が実施されたが、両薬の併用の有無により、総ダビガトラン及び併用薬の薬物動態パラメータ（ AUC 及び C_{max} ）にほとんど影響はみられなかった。

2) 薬力学的相互作用

①エノキサパリン（試験 1160.78、添付資料 5.3.3.4-12、実施期間 20 年 月 月）

外国人健康成人 23 例を対象に、Day 1 に本薬 220 mg を朝 1 回空腹時投与する方法、Day -3～-1 の 3 日間エノキサパリン 40 mg を 1 日 1 回朝皮下投与し、Day 1 に本薬 220 mg を朝 1 回空腹時経口投与する方法の 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間 5 日以上）。エノキサパリン前投与後の総ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、本薬単独投与時の 84 及び 86% であった。エノキサパリン前投与後に本薬を投与したときの第 Xa 因子+第 IIa 因子の活性の作用-時間曲線下面積（以下、「 $AUEC_{0-48}$ 」）及びベースライン値（スクリーニング時の値）に対する比の最大値（以下、「 ER_{max} 」）は、本薬単独投与時の 164 及び 115% であった。

②クロピドグレル（試験 1160.83、添付資料 5.3.3.4-14、実施期間 20 年 月）

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬 150 mg を 1 日 2 回 2 日間反復投与、3 日目はクロピドグレル 150 mg を単回投与する方法、クロピドグレル 300 mg を単回投与後、クロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与する方法、及びクロピドグレル 300 mg を単回投与後、クロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与し、3 日目から本薬 150 mg を 1 日 2 回 2 日間反復投与、5 日目は本薬 150 mg を単回投与する方法の 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間 14 日間）。総ダビガトラン及びクロピドグレルの薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-tz,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 t_{max} 等）並びにダビガトランの作用に関連した薬力学的指標（aPTT、ECT、TT）及びクロピドグレルの作用に関連した薬力学的指標（ADP 誘発血小板凝集作用）に、本薬とクロピドグレルの併用による影響はみられなかった。

外国人健康成人 12 例に、クロピドグレル 600 mg を単回投与し、14 日間の休薬期間後本薬 150 mg を 1 日 2 回 4 日間経口投与し（4 日目は朝のみ）、最終投与日の朝にクロピドグレル 600 mg を併用投与したとき、クロピドグレル併用時の総ダビガトランの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、本薬単独投与時に比べ 32 及び 43% 高く、凝固マーカー（aPTT、ECT、TT）の延長もみられ、影響が最も大きかった ECT の $AUEC_{\tau,ss}$ では約 36% の増加がみられた。

(6) 薬力学の検討

1) 外国人健康成人における単回経口投与（試験 1160.1、添付資料 5.3.3.1-2、実施時期 19 年 月）

外国人健康成人 30 例（各群 6 例）に、本薬メタンスルホン酸塩 10、30、100、200 及び 400 mg を溶液として空腹時経口投与したとき、aPTT 延長及び PT-INR の効果-時間推移は、総ダビガトラン及びダビガトランの血漿中濃度時間推移と並行しており、最大効果はダビガトラン及び総ダビガトランの C_{max} と同じ時点で発現し、100 mg 以上の投与量での最大 aPTT 延長は 1.5 ～2.4 倍であった。投与 8 時間後における aPTT 延長の平均値は 100 及び 200 mg では 1.24 倍、400 mg では 1.51 倍であった。

2) 日本人及び白人健康成人における反復経口投与（試験 1160.61、添付資料 5.3.3.3-9、実施期間 20 年 月）

日本人健康男性及び白人健康男性に、本薬 110 及び 150 mg を食後に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの薬力学的パラメータは、表 4 のとおりである。

表 4：日本人及び外国人健康成人に本薬 110 又は 150 mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの薬力学的パラメータ（提出資料一部改変）

用法・用量	本薬 110 mg、1 日 2 回		本薬 150 mg、1 日 2 回	
対象	日本人 (N=11)	白人 (N=12)	日本人 (N=12)	白人 (N=12)
aPTT ^a	1.83±0.144	1.85±0.222	1.97±0.185	1.94±0.315
ECT ^a	2.22±0.295	2.05±0.305	2.69±0.377	2.62±0.404

a：ベースライン値に対する反復投与 7 日目の薬力学的パラメータの比（平均値±標準偏差）

(7) QTc 間隔に及ぼす影響（試験 1160.54、添付資料 5.3.4.1-1、実施期間 20 年 月 ～ 月）

外国人健康成人 40 例（男女各 20 例）を対象に、本薬 150 及び 600 mg、並びにプラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回経口投与する二重盲検無作為化 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4 日以上）。本薬 150 及び 600 mg 経口投与したとき、総ダビガトランの t_{max} の中央値は 2.0 及び 3.0 時間、 C_{max} の幾何平均値（範囲）は 87.8（17.4～281）及び 383（146～769） ng/mL であった。

ダビガトランの t_{max} 付近（投与 1.5～3 時間後）における本薬 150 及び 600 mg 並びにプラセボの平均 QTcI（補正 QT 間隔）のベースラインからの変化量は、-6.59～-3.53（90%信頼区間の上限値：-2.39～0.67、以下同様）、-6.64～-3.90（-2.43～0.21）及び-5.54～-2.23（-1.34～1.89）ms であった。なお、モキシフロキサシンを投与後 1.5～3.0 時間における QTcI は、ベースラインに対して 9.4 ms、プラセボに対して 14.2 ms 延長した。

<審査の概要>

(1) 薬物動態の国内外差について

申請者は、健康成人、下肢整形外科手術施行患者、非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験の成績を用いた包括的なメタアナリシスに基づき、本薬投与後の薬物動態は日本人と白人で類似していると結論しているが、1160.29 試験において、健康成人では日本人の総ダビガトランの曝露量が白人に比べ高い結果となっている一方、1160.26 試験全体と日本人サブグループの総ダビガトランの血漿中濃度を比較すると、非弁膜症性心房細動患者では全体集団より日本人サブグループの方が低い結果となっていることから、機構は、このような違いの原因を説明すること及び「包括的なメタアナリシス」ではなく非弁膜症性心房細動患者における薬物動態の国内外差について改めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。健康成人を対象として国内外で実施した 14 の第 I 相試験の成績を併合した結果、本薬 110 及び 150 mg 1 日 2 回投与に対する $AUC_{t,ss}$ の幾何平均値は日本人の方が白人より 25 及び 33% 高かったものの、中央値の比較での差は 6 及び 21% と小さくなり、個別データの 10 パーセンタイルから 90 パーセンタイルの範囲では、日本人データの範囲がほぼ白人データの範囲に含まれていることから、日本人と白人健康成人における薬物動態に顕著な差はないと考えている。非弁膜症性心房細動患者を対象とした薬物動態の比較では、日本人と白人における血漿中総ダビガトラン濃度について、第 II 相試験ではトラフ濃度に違いはなく、1160.26 試験では試験全体集団と比較して日本人患者ではトラフ濃度（ $C_{pre,ss}$ ）が約 11%、投与 2 時間後の濃度（ $C_{2,ss}$ ）が約 19% 低い結果であったが、10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルでは日本人データの範囲が試験全体データの範囲に含まれていたことから、患者においても日本人と外国人において薬物動態に顕著な差はないと考えている（図 1 のとおり）。

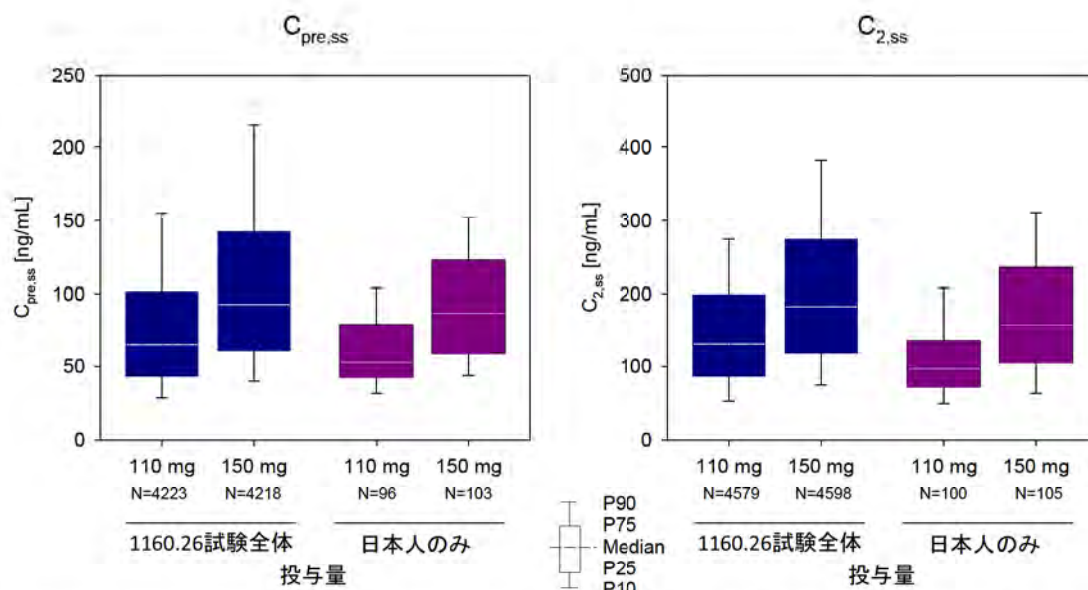


図 1：試験 1160.26 における定常状態でのトラフ時及び投与 2 時間の血漿中総ダビガトラン濃度（提出資料一部改変）

機構は、以下のように考える。本薬の血漿中濃度の個体間変動は大きいものの、1160.26 試験において国内外で同一の用量を設定することが試験成績の解釈において問題となるほどの薬物動態の国内外差は認められていないと判断した。

(2) 本薬の曝露量-反応の関係について

申請者は、本薬の曝露量と有効性及び安全性の関係について、以下のように説明した。1160.26 試験において、総ダビガトランの血漿中トラフ濃度及び投与約 2 時間後の血漿中濃度、並びにそれぞれの時点での aPTT のいずれについて、脳卒中又は全身性塞栓症の発症の有無により明確な差が認められず、本薬の血漿中濃度が多少変動しても有効性には顕著に影響はしないと考えられた。一方で、本薬の投与量別の集計では、有効性に関するイベントの発生率が、150 mg 群の方が 110 mg 群よりも明らかに低かったことから、投与量の方が有効性とよく関連していることが示唆された。

1160.26 試験において、総ダビガトランの血漿中トラフ濃度及び投与 2 時間後の血漿中濃度、並びにそれぞれの時点での aPTT のうち、出血イベントを予測する指標として、総ダビガトランの血漿中トラフ濃度が最も適していた。年齢、腎機能、併用薬のような総ダビガトランの曝露量に影響を及ぼす因子が、血漿中トラフ濃度と出血リスクの関係に及ぼす影響を検討した結果、それらの因子により、ある程度曝露量変動しても、出血リスクは大きく変化しないことが予想された。しかしながら、複数の因子が重なりあった場合、例えば腎機能が低下した高齢者でアスピリン（以下、「ASA」）を併用した場合等では、曝露量の増加と出血リスクの関係が変化することにより、出血リスクの大幅に上昇することも考えられる。

機構は、1160.26 試験において、トラフ時及び投与 2 時間後のダビガトラン濃度に 74～82%の個体間変動が認められていること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 日本人及び外国人非弁膜性心房細動患者における薬物動態」参照）を踏まえ、曝露量よりも投与量のほうが有効性とよく関連していたと申請者が判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬を経口投与後の血漿中濃度の個体間変動は大きいもの

の、ダビガトランを静脈内投与したときの個体間変動は小さかった（幾何変動係数：17.9%）ことから、個体間変動の主な原因は吸収の差によるものと考察した。大きな個体間変動を反映して、1160.26 試験では本薬 110 mg 群と 150 mg 群の個別濃度データの分布には重なり合いがあるものの、濃度の 10 パーセンタイル、幾何平均、90 パーセンタイルを投与量群間で比較すると、投与量の差に応じた曝露の差がみられた。本薬の作用機序から、曝露が上昇することで、脳卒中の発現が抑制されることが期待されるが、1160.26 試験では、加齢や腎機能の低下により本薬の曝露の上昇がみられる一方で、脳卒中の発現頻度は加齢と共に増加し、CL_{cr} 低下と共に増加した。高齢や腎機能が低下した患者の場合、本薬の曝露は上昇するが、同時に脳卒中の危険因子でもあるため脳卒中の発現頻度が高くなることが考えられる。1160.26 試験では患者は各群に無作為に割り付けられており、群間で年齢や腎機能に関して分布に差がなく、150 mg 群で、110 mg 群より高い有効性が確認された。

以上のことから、曝露量よりも投与量のほうが有効性とよく関連していたと考察した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明も踏まえると、患者の背景因子によっては、ダビガトランの曝露量の増加に応じた本薬の有効性の増加が認められない可能性があるとも考えられ、安全性、特に出血事象の発現のリスクを抑えるために、曝露量が増加するような背景因子を有する患者で本薬を減量投与した場合、有効性にどのような影響が及ぶのか説明するのは困難である。一方、曝露量が増加するような背景因子を有する患者では出血リスクが増加し、曝露量と出血リスクの関係が、曝露量が増加する背景因子を複数有する患者では異なる可能性もあるとの申請者の説明を踏まえると、リスク回避のためには減量投与もやむを得ないと考える。用法・用量の妥当性については、臨床の項において引き続き検討する（「4. (iii) <審査の概要> (3) 用法・用量について」参照）。

(3) Pgp を介した薬物相互作用について

1) 本薬とベラパミルの相互作用

機構は、本薬とベラパミルを併用したときの総ダビガトランの曝露量の増加の程度は、本剤とベラパミルの投与タイミングによっては、添付文書（案）において併用禁忌とされているケトコナゾールと本薬を併用したときと同程度となること、日本人非弁膜性心房細動患者において本剤とベラパミルとの併用が想定されること、及び本剤は本薬の曝露量や患者の出血リスクを勘案して減量する必要があることを踏まえ、本剤とベラパミルとの併用に関し必要な注意喚起について検討するよう求めた。

申請者は、試験 1160.74 の成績を踏まえ、本剤とベラパミルを併用する場合は、ベラパミル併用開始から 3 日間は、本剤の服用をベラパミルの服用に 2 時間以上先立って行うよう添付文書（案）で注意喚起することとすると説明した。

機構は、申請者が提示した注意喚起について、本剤の服用をベラパミルの服用に 2 時間以上先立って行うと設定することの妥当性及び当該期間を 3 日間と設定することの妥当性を説明するよう求めた。

1160.74 試験でみられたベラパミルと本薬の相互作用は、消化管における Pgp の阻害に起因すると考えられ、反復投与による相互作用の減弱は、ベラパミルの Pgp の誘導に起因する可能性（Lemma GL et al. *Clin Pharmacol Ther* 79: 218-230, 2006、Collet A et al. *Biochem Pharmacol* 68: 783-790, 2004）が考えられる。また、本薬の投与をベラパミルに先立って行うことで、消化管

内でベラパミルの影響を受けることなく、本薬の吸収過程の大部分が終了すると考える。

1160.74 試験の成績に基づく、ベラパミルの半減期は 5.21 時間、代謝物であるノルベラパミルの半減期は 7.15 時間であった。また、ベラパミル反復投与 3 日目の朝投与直前と投与 12 時間後のベラパミル及びノルベラパミルの血漿中濃度に大きな差異がみられなかったことから、ベラパミルを 1 日 2 回反復投与すると、3 日以内にはベラパミルの薬物動態は定常状態に達すると考えられる。ベラパミルの定常状態においては、単回投与時よりも本薬の曝露への影響が減弱すること、また、本薬をベラパミルの 2 時間前に投与することでも、本薬の曝露への影響が減弱することが示されたため、先に示した注意喚起を設定した。なお、ベラパミルの定常状態における併用に関しては、50～60%の本薬の曝露の上昇を考慮し、添付文書（案）において併用注意としている。

機構は、以下のように考える。ベラパミルの反復投与により、本薬との相互作用が減弱する機序は明らかではないものの、1160.74 試験で得られたベラパミルと本薬の相互作用に関する情報に基づき設定された注意喚起により、ベラパミルと本薬の単回併用投与時にみられた本薬の血漿中濃度の大幅な上昇は回避できる可能性はあると考える。本薬とベラパミルとの併用に関する注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

2) 本薬とその他の Pgp 阻害剤との相互作用

申請者は *in vitro* での検討で Pgp 阻害作用が小さいシクロスポリン A やイトラコナゾール、ネルフィナビル等と併用しても、ベラパミルやケトコナゾールで認められた曝露量の増加を上回る曝露量となる可能性は低い旨説明しており、血漿中総ダビガトラン濃度に対する Pgp 阻害剤の影響の程度には、本薬吸収時における阻害剤の消化管内濃度が重要な因子である旨の説明もあることから、機構は、代表的な Pgp 阻害剤の消化管内濃度も踏まえて、それら Pgp 阻害剤との併用時の血漿中総ダビガトラン濃度に対する影響がケトコナゾール併用時よりも小さいと言えるのか、改めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。*In vitro* 試験で得られた各 Pgp 阻害剤による本薬の膜輸送阻害における IC_{50} と文献報告から算出した各 Pgp 阻害剤の消化管内濃度を比較した。ケトコナゾール 400 mg を経口投与したときのケトコナゾールの消化管内濃度は *in vitro* で得られた IC_{50} 値の 891 倍に相当する 3,011 μM と推定され、投与タイミング、製剤からの溶出、溶解度や消化管からの消失を考慮したとしても、ケトコナゾール併用時の消化管の Pgp は完全に阻害されていると推測できることから、その時の本薬の BA の上昇率（AUC が最大 2.53 倍）は消化管 Pgp が完全に阻害されたときに相当すると考える。したがって、他の強力な Pgp 阻害剤と併用してもケトコナゾール併用時より大きな影響が生じる可能性は極めて低いと考える。

機構は、申請者の説明で推定消化管内濃度と IC_{50} 値の比が、併用禁忌とされているケトコナゾール及びイトラコナゾールより高いネルフィナビルや、ケトコナゾール及びイトラコナゾールより低いものの、消化管の Pgp が完全に阻害される可能性が否定できないサキナビルやリトナビルを併用禁忌にしなくてもよいか、海外での注意喚起の情報や、申請者が考える安全対策も踏まえ検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。各種 Pgp 阻害剤の推定消化管内濃度は、投与したすべての薬剤が溶解していると仮定しているが、ネルフィナビル、サキナビル、リトナビルは水への溶解度が低く、実際の消化管内濃度は、今回推定した消化管内濃度よりも低い可能性が考えら

れる。これら 3 剤と本剤との薬物相互作用試験を実施していないため、併用時のヒトでの本薬の血中濃度上昇の程度は不明であり、さらに、国際共同試験でもこれらの薬剤との併用例は試験全体及び日本人部分集団においてもなく、併用による出血イベントへの影響について結論付けられなかった。これらのことから、欧州及び米国（いずれも現在承認申請中）の添付文書（案）ではネルフィナビル、サキナビル、リトナビルは、ケトコナゾールを除く他の Pgp 阻害剤と同様に併用に注意することとしている。

以上のことから、国内添付文書（案）ではケトコナゾール（局所投与を除く）及びイトラコナゾールは併用禁忌とし、ネルフィナビル、リトナビル及びサキナビルを含む Pgp 阻害剤については、併用により本薬の血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがあることから、併用に注意するよう注意喚起している。なお、製造販売後調査等基本計画で予定している特定使用成績調査において、これら薬剤との相互作用について確認し、必要に応じて使用上の注意の相互作用の項を改訂する等さらなる注意喚起が必要か検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

（iii）臨床的有効性及び安全性の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 1 試験、海外で実施された第 I 相試験 39 試験及び第 II 相試験 2 試験、国内外で実施された国際共同試験 1 試験の計 45 試験の成績が提出され、参考資料として、国内で実施された臨床試験 1 試験、海外で実施された臨床試験 8 試験の成績が提出された（BE 及び薬物動態については、「4.（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「4.（ii）臨床薬理試験の概要」参照）。それらのうち、主な試験成績を以下に示す。

（1）第 I 相試験

1) 単回経口投与試験（1160.28 試験、添付資料 5.3.3.3-4、実施期間 20■年■月～■月）

日本人及び白人健康成人男性 40 例（日本人 20 例、白人 20 例）を対象に、本薬 50、150 及び 350 mg 又はプラセボを漸増法により空腹時（10 時間以上の絶食）に単回経口投与する二重盲検試験が英国の 1 施設で実施された（休薬期間：13 日以上）が、試験は 150 mg 投与期終了時点で中止され、350 mg は投与されなかった。

有害事象は、50 mg 投与時に日本人の 1 例（インフルエンザ）で認められた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図に临床上問題となる変動は認められなかった。

2) 単回及び反復経口投与試験（1160.29 試験、添付資料 5.3.3.3-5、実施期間 20■年■月～20■年■月）

日本人及び白人健康成人男性 42 例（日本人 21 例、白人 21 例）を対象に、本薬 150、220、及び 300 mg を朝食後に単回経口投与し、5 日間休薬した後に同じ用量を 7 日間反復経口投与（150 mg を 1 日 1 回朝食後、220 mg を 1 日 1 回朝食後及び 150 mg を 1 日 2 回朝・夕食後）する非盲検試験がフランスの 1 施設で実施された。

有害事象は、日本人では、150 mg 単回投与時に 1 例（頭痛）、220 mg 反復投与時に 5 例（腹痛 1 例、鼓腸 5 例）、300 mg 単回投与時に 1 例（血尿）、300 mg 反復投与時に 1 例（上部腹

痛)認められ、白人では、150 mg 反復投与時に 1 例(鼻出血)、220 mg 反復投与時に 1 例(発疹)、300 mg 反復投与時に 2 例(鼻炎)認められた。

臨床検査値について、日本人の 1 例で 300 mg 単回投与後に血尿が認められたため、反復投与期への移行が中止された。バイタルサイン及び心電図に異常所見及び異常変動は認められなかった。

3) 反復経口投与試験(1160.61 試験、添付資料 5.3.3.3-9、実施期間 20■年■月～■月)

日本人及び白人健康成人男性 48 例(日本人 24 例、白人 24 例)を対象に、本薬 110 及び 150 mg を 1 日 2 回朝・夕食後に 7 日間反復経口投与する非盲検試験が国内の 1 施設で実施された。

有害事象は、日本人でのみ、110 mg 群に 2 例(悪心、歯周炎各 1 例)、150 mg 群に 2 例(腹痛、歯肉出血各 1 例)認められ、有害事象の発現により 1 例で試験が中止された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

4) 高用量単回経口投与試験(1160.60 試験、添付資料 5.3.3.1-4、実施期間 20■年■月)

外国人健康成人男性 10 例を対象に、本薬 600、750 及び 900 mg 又はプラセボを空腹時(10 時間以上の絶食)に単回経口投与する二重盲検試験がドイツの 1 施設で実施されたが、試験は 600 mg 期終了時点で中止され、750 及び 900 mg は投与されなかった。

有害事象は、600 mg 群に 2 例(悪心、穿刺部位静脈炎各 1 例)認められた。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

5) 高齢者における反復経口投与試験(1160.10 試験、添付資料 5.3.3.3-3、実施期間 20■年■月～20■年■月)

65 歳以上の外国人健康高齢者 36 例(男性 18 例、女性 18 例)を対象に本薬 150 mg を 1 日 2 回朝・夕食後に 7 日間反復経口投与(本薬単独投与群)、又はパントプラゾール 40 mg を 1 日 2 回朝・夕食後に 2 日間反復経口投与した後、本薬 150mg 及びパントプラゾール 40 mg を 1 日 2 回朝・夕食後に 7 日間反復経口投与(パントプラゾール併用群)する非盲検試験がドイツの 1 施設で実施された。

有害事象は、本薬単独投与群に 5 例(血腫 2 例、鼓腸、軟便、背部痛、静脈炎各 1 例)、パントプラゾール併用群に 3 例(軟便 2 例、血腫、歯肉出血、鼓腸各 1 例)認められた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

6) 腎機能低下患者における単回投与試験(1160.23 試験、添付資料 5.3.3.3-6、実施期間 20■年■月～20■年■月)

外国人の腎障害のない被験者及び重症度が異なる腎障害被験者 35 例(対照群(CL_{cr} : 80 mL/min 超) 6 例、軽度腎障害群(CL_{cr} : 50 超 80 mL/min 以下) 6 例、中等度腎障害群(CL_{cr} : 30 超 50 mL/min 以下) 6 例、重度腎障害群(CL_{cr} : 30 mL/min 以下) 11 例、末期腎障害群(透析療法を要する尿毒症) 6 例)を対象に、本薬 50 (末期腎障害群)及び 150 mg (その他の群)を空腹時(10 時間以上の絶食)に単回経口投与する非盲検試験がドイツの 1 施設で実施された。

有害事象は、スクリーニング中に 2 例(頭痛、注入部位腫脹各 1 例)、投与前日から投与 4

～5日後までに6例（頭痛2例、下痢、消化不良、鼓腸、処置後出血各1例）、投与4～5日後以降に5例（睡眠障害、浮動性めまい、頭痛、振戦、関節腫脹各1例）認められた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

7) 肝機能低下患者における単回投与試験（1160.51 試験、添付資料 5.3.3.3-7、実施期間 20■年■月～■月）

外国人の肝障害のない被験者12例及び中等度肝障害被験者12例を対象に、本薬150 mgを空腹時（10時間以上の絶食）に単回経口投与する非盲検試験がドイツの1施設で実施された。

有害事象は、スクリーニング時に4例（会話障害/聴力低下/嚥下障害、乾癬、耳不快感、鼻閉各1例）、本薬投与中に4例（頭痛2例、背部痛、紅斑各1例）、投与後に1例（低血糖症1例）認められた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 海外第Ⅱ相試験（1160.20 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

本薬をASAと併用又は非併用で投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、脳卒中の危険因子を1つ以上有する、発作性、持続性又は永続性（慢性）の非リウマチ性心房細動患者を対象に、並行群間比較試験がデンマーク、オランダ、スウェーデン及び米国の計55施設で実施された（目標症例数：本薬50 mg 1日2回及びASA 0 mg 1日1回の併用（以下、「本薬50 mg bid+ASA 0 mg qd」、以下同様）群、本薬50 mg bid+ASA 81 mg qd群及び本薬50 mg bid+ASA 325 mg qd群は各34例、本薬150 mg bid+ASA 0 mg qd群、本薬150 mg bid+ASA 81 mg qd群、本薬150 mg bid+ASA 325 mg qd群、本薬300 mg bid+ASA 0 mg qd群、本薬300 mg bid+ASA 81 mg qd群及び本薬300 mg bid+ASA 325 mg qd群は各51例、ワルファリン群68例、計476例）。本試験では、本薬の3用量（50、150又は300 mg bid）とASAの3用量（0、81又は325 mg qd）を要因とした3×3要因試験のデザインが採用され、さらに対照としてワルファリン群が設定されたため、投与群は計10群であった。用法・用量は、本薬50、150又は300 mgを1日2回（朝、夕食後）並びに本薬と同時にASA 0、81又は325 mgを1日1回（朝食後）12週間経口投与、あるいはPT-INR 2.0以上3.0以下を目標としてワルファリンを1日1回（朝又は夕）12週間反復経口投与することとされた。なお、本薬の用量は盲検化されたが、ASA及びワルファリンの投与については盲検化されなかった。なお、ベースラインにおける CL_{cr} が50 mL/min以下で投与後にaPTTが施設基準値の2.5倍以上に延長した場合は、本薬の減量（1日2回投与から1日1回投与（朝又は夕））を考慮することとされた。

主な組み入れ基準は、過去6ヵ月以内に心電図所見により非リウマチ性心房細動（発作性、持続性、永続性）と診断された患者で、脳卒中の危険因子（降圧薬による治療が必要な高血圧症（収縮期血圧140 mmHg超又は拡張期血圧90 mmHg超）、糖尿病（1型又は2型）、症候性心不全又は左心室機能不全（駆出率40%未満）、虚血性脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往、年齢75歳超、冠動脈疾患の既往^{*}）を1つ以上有し、組み入れ前8週間以上、ワルファリン又は

^{*}冠動脈疾患の既往については、試験計画時には必ず満たすことが必要な選択基準とされていたが、20■年■月■日に、患者の組み入れスピードを上げることを目的として、危険因子の一つへ変更された。

他のビタミン K 拮抗剤による治療を受けており、Vist 1（投与開始 7～4 日前）で PT-INR が治療域（2.0～3.0）の患者とされた。なお、本試験では実施国を因子とした層別割付けが実施された。

本試験の登録症例は 593 例であり、各治験薬群に無作為化された 502 例（本薬 50 mg bid+ASA 0 mg qd 群 58 例、本薬 50 mg bid+ASA 81 mg qd 群 20 例、本薬 50 mg bid+ASA 325 mg qd 群 27 例、本薬 150 mg bid+ASA 0 mg qd 群 99 例、本薬 150 mg bid+ASA 81 mg qd 群 34 例、本薬 150 mg bid+ASA 325 mg qd 群 33 例、本薬 300 mg bid+ASA 0 mg qd 群 98 例、本薬 300 mg bid+ASA 81 mg qd 群 33 例、本薬 300 mg bid+ASA 325 mg qd 群 30 例、ワルファリン群 70 例）全例が治験薬の投与を受けた。無作為化され治験薬を少なくとも 1 回服薬した 502 例が安全性及び有効性の解析対象集団とされ、そのうち治験実施計画書の重大な逸脱があった被験者を除いた 493 例（本薬 50 mg 投与集団 103 例、本薬 150 mg 投与集団 162 例、本薬 300 mg 投与集団 158 例、ワルファリン群 70 例）が薬力学的パラメータに関する解析対象集団とされた。治験薬投与例 502 例中、中止例は 38 例（本薬 50 mg 投与集団 5 例、本薬 150 mg 投与集団 11 例、本薬 300 mg 投与集団 20 例、ワルファリン群 2 例）に認められ、その主な中止理由は「有害事象の発現」であった。

なお、本試験では、試験期間中に本薬 300 mg bid の ASA 併用群で出血が多くみられたため、安全性データモニタリング委員会より本薬 300 mg bid における ASA の併用投与の中止勧告があり、2004 年 9 月 1 日に、本薬 300 mg bid における ASA の併用投与が中止された。安全性データモニタリング委員会の勧告又は有害事象により ASA の投与を中止した症例は、本薬 50 mg 投与集団、150 mg 投与集団及び 300 mg 投与集団において、それぞれ 1、4 及び 8 例であった。

ベースラインにおいて、 CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった患者は 55 例（本薬 50 mg 投与集団：13 例、本薬 150 mg 投与集団：17 例、本薬 300 mg 投与集団：18 例、ワルファリン群：7 例）であり、そのうち、本薬の投与集団の 12 例（50 mg 投与集団：1 例、150 mg 投与集団：5 例、300 mg 投与集団：6 例）において本薬が 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に減量された。さらに、本薬 50 mg 投与集団の 1 例は、減量後、再度 1 日 2 回投与に戻された。

ワルファリン群の 70 例において、PT-INR の目標範囲（2.0～3.0）に維持されていた時間の割合は、投与期間の平均 57.2%であった。

有効性の評価項目である血栓塞栓症イベントとして報告されたのは、本薬 50 mg 投与集団の 4 例（本薬 50 mg bid+ASA 0 mg qd 群の全身性塞栓症 1 例、本薬 50 mg bid+ASA 81 mg qd 群の虚血性脳卒中及び急性冠症候群各 1 例、本薬 50 mg bid+ASA 325 mg qd 群の狭心症 1 例）であった。なお、本試験の Steering Committee による評価では、急性冠症候群及び狭心症の各イベントは血栓塞栓症イベントではないと判定され、全身性塞栓症及び虚血性脳卒中の各 1 例が本試験における血栓塞栓症イベントと判定された。

安全性の評価項目である出血イベントについて、大出血は、本薬 300 mg bid+ASA 81 mg qd 群の 1 例（胃腸出血/胃潰瘍）及び本薬 300 mg bid+ASA 325 mg qd 群の 3 例（直腸出血、下部消化管出血、胃腸出血の各 1 例）に認められた。当該 4 例のベースラインにおける平均 CL_{cr} は、いずれも 50 mL/min 超であり、また、本薬投与中における aPPT は本薬 300 mg 群の他の患者と比較して長くなかった。

大出血又は臨床的に問題となる小出血は、本薬 50 mg 投与集団では ASA 非併用で 0/59 例（0%）、ASA 81 mg 併用で 1/21 例（4.8%）、ASA 325 mg 併用で 1/27 例（3.7%）、合計 2/107

例 (1.9%) 報告された。本薬 150 mg 投与集団では ASA 非併用で 9/101 例 (8.9%)、ASA 81 mg 併用で 2/36 例 (5.6%)、ASA 325 mg 併用で 2/33 例 (6.1%)、合計 13/170 例 (7.6%) 報告された。本薬 300 mg 投与集団では ASA 非併用で 6/105 例 (5.7%)、ASA 81 mg 併用で 5/34 例 (14.7%)、ASA 325 mg 併用で 6/30 例 (20.0%)、合計 17/169 例 (10.1%) 報告された。なお、ワルファリン投与群では 4/70 例 (5.7%) 報告された。

すべての出血イベント（大出血、臨床的に問題となる小出血、その他の小出血のいずれか）の発現状況について、本薬 50 mg 投与集団では ASA 非併用で 2/59 例 (3.4%)、ASA 81 mg 併用で 2/21 例 (9.5%)、ASA 325 mg 併用で 3/27 例 (11.1%)、合計 7/107 例 (6.5%) に出血イベントが報告された。本薬 150 mg 投与集団では ASA 非併用で 15/101 例 (14.9%)、ASA 81 mg 併用で 8/36 例 (22.2%)、ASA 325 mg 併用で 7/33 例 (21.2%)、合計 30/170 例 (17.6%)、本薬 300 mg 投与集団では ASA 非併用で 14/105 例 (13.3%)、81 mg 併用で 11/34 例 (32.4%)、325 mg 併用で 14/30 例 (46.7%)、合計 39/169 例 (23.1%)、ワルファリン群では 12/70 例 (17.1%) に出血イベントが報告された。

主な出血イベント（試験全体での発現例数が 8 例超又は発現率が 1.7%超）の内訳は挫傷 17 例（本薬 150 mg 投与集団で ASA 非併用 1 例、325 mg 併用 2 例、本薬 300 mg 投与集団で ASA 非併用 3 例、81 mg 併用 2 例、325 mg 併用 3 例、ワルファリン群 6 例）、鼻出血 16 例（本薬 150 mg 投与集団で ASA 非併用 1 例、325 mg 併用 1 例、本薬 300 mg 投与集団で ASA 非併用 4 例、81 mg 併用 2 例、325 mg 併用 2 例、ワルファリン群 5 例）、血腫 9 例（本薬 50mg 投与手段で ASA 非併用 1 例、本薬 150mg 投与集団で ASA 非併用 2 例、81 mg 併用 1 例、325 mg 併用 1 例、本薬 300 mg 投与集団で ASA 非併用 1 例、81 mg 併用 1 例、325 mg 併用 2 例）、血尿 9 例（本薬 150 mg 投与集団で ASA 非併用 5 例、81 mg 併用 2 例、本薬 300 mg 投与集団で ASA 非併用 2 例）であった。

有害事象発現率は、本薬 50 mg 投与集団、150 mg 投与集団、300 mg 投与集団で、それぞれ 58% (62/107 例)、65% (111/170 例)、67% (114/169 例)、ワルファリン群 50% (35/70 例) であった。試験全体で 3%を超えて発現した有害事象は、浮動性めまい 6.0% (30/502 例)、疲労 4.8% (24/502 例)、下痢 4.2% (21/502 例)、消化不良 4.2% (21/502 例)、挫傷 3.8% (19/502 例)、頭痛 3.6% (18/502 例)、悪心 3.2% (16/502 例)、鼻出血 3.2% (16/502 例) であり、多くは軽度であった。

中止に至った有害事象は、本薬 50 mg 投与集団、150 mg 投与集団、300 mg 投与集団で、それぞれ 4.7% (5/107 例)、5.3% (9/170 例)、8.9% (15/169 例) であった。ワルファリン群では中止に至った有害事象は認められなかった。中止に至った主な有害事象は、胃腸障害が 17 例（上腹部痛、悪心、胃腸出血、消化不良が 2 例以上の患者で発現）、腎及び尿路障害（うち 3 例は血尿）5 例、出血 11 例であった。

試験期間中の死亡例は認められなかったが、治験薬投与開始 55 日後に腹痛、嘔気及び嘔吐のため治験薬の投与を中止した 1 例が治験薬投与中止 40 日後に死亡した。当該症例では、本薬 300 mg 1 日 1 回及び ASA 81 mg が投与されていたが、死亡と治験薬及び出血性合併症とは関係ないと判断された。

重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は本薬 50、150 及び 300 mg 投与集団並びにワルファリン群で、それぞれ 7.5% (8/107 例)、9.4% (16/170 例)、6.5% (11/169 例) 及び 2.9% (2/70 例) であった。治験薬投与後を含めた重篤な有害事象の発現例は、それぞれ 9、17、13 及び 3

例で、器官別大分類では心臓障害（14 例）及び胃腸障害（9 例）が多かった。治験薬との因果関係がありと判定された重篤な有害事象は 9 件であった。

ヘマトクリット値が投与後に臨床的に意義のある低下を示した患者の割合は、本薬 50 mg 投与集団、150 mg 投与集団及び 300 mg 投与集団でそれぞれ 7.5%（8/107 例）、13.1%（22/168 例）及び 14.3%（24/168 例）、ワルファリン群 7.1%（5/70 例）であった。

ヘモグロビンが投与後に臨床的に意義のある低下を示した患者の割合は、本薬 50 mg 投与集団、150 mg 投与集団及び 300 mg 投与集団でそれぞれ 1.9%（2/105 例）、4.8%（8/166 例）及び 9.9%（16/161 例）、ワルファリン群 4.3%（3/70 例）であった。本薬 300 mg 投与集団で臨床的に意義のある低下を示した患者の割合は ASA 非併用の 6.7%（7/105 例）、ASA 81 mg 併用の 11.8%（4/34 例）、ASA 325 mg 併用の 16.7%（5/30 例）であった。

基準値上限の 3 倍を上回るトランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」））増加が、本薬投与集団 0.9%（4/432 例）、ワルファリン群 0%に発現した。また、Hy's Law の基準（トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍を上回って増加し、さらにビリルビンが基準値上限の 1.5 ～2 倍を超えて増加）に該当した患者は認められなかった。うっ血性心不全で死亡した 1 例において、トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍を上回って増加した後でビリルビンが 1.45 mg/dL に増加し、剖検からは肝うっ血のみが確認された。他の 1 例では、閉塞性膵炎による ALP 増加に続いてトランスアミナーゼが増加した。当該症例は後に腸虚血により入院し、死亡した。いずれの症例についても、治験薬と有害事象との因果関係が否定された。

尿中に血球成分が高度に認められた患者の割合は、本薬 50 mg 投与集団の ASA 非併用例、ASA 併用例（以下、同順）でそれぞれ 5.5%（3/55 例）、4.8%（2/42 例）、本薬 150 mg 投与集団でそれぞれ 10.0%（10/100 例）、5.0%（3/60 例）、本薬 300 mg 投与集団でそれぞれ 9.6%（10/104 例）、11.7%（7/60 例）であり、ワルファリン群では 3.2%（2/62 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）に臨床的に意義のある変動は認められず、治験薬投与後に 12 誘導心電図においてベースラインと比較して異常所見が認められた場合は、いずれも有害事象として報告された。

aPTT は、前治療薬のワルファリンを投与中止してから 4～7 日後（Visit 2）に測定したベースライン値が 32.8 秒であり、本薬メタンスルホン酸を 50、150 及び 300 mg 1 日 2 回投与後には、平均トラフ aPTT がそれぞれ 38.9、48.6 及び 58.6 秒に延長した。これはベースライン値に対し 1.19 倍（50 mg 投与集団）、1.48 倍（150 mg 投与集団）及び 1.79 倍（300 mg 投与集団）の増加に相当した（aPTT 比）。aPTT は血漿中総ダビガトラン濃度の上昇に伴って非線形的な増加を示し、aPTT と血漿中濃度の関係は E_{\max} モデルと線形モデルを組み合わせたモデルによって記述された。

ECT は、前治療薬のワルファリンを投与中止してから 4～7 日後（visit 2）に測定したベースライン値が 32.4 秒であり、本薬メタンスルホン酸を 50、150 及び 300 mg 1 日 2 回投与後には、平均トラフ ECT はそれぞれ 42.4、65.5 及び 102 秒に延長した。これはベースラインから 1.31 倍（50 mg 投与集団）、2.02 倍（150 mg 投与集団）、3.15 倍（300 mg 投与集団）の増加に相当した（ECT 比）。ECT と血漿中総ダビガトラン濃度の関係は線形モデルで記述できた。

フィブリンの分解生成物であり、凝固亢進及び血栓形成の指標として利用できる D ダイマーのベースラインからの上昇の割合は、50 mg、150 mg、300 mg 1 日 2 回投与の順に、17%、

9%及び1%であった。

本試験成績を踏まえて、申請者は次のように考察した。出血の頻度、aPTT 及び D ダイマーの結果から、本薬 150 mg 1 日 2 回投与が安全で十分な効果を有している投与量と推察されたため、この用法・用量を第Ⅲ相試験で検証することとした。本薬 50 mg 1 日 2 回投与では、対照群である INR を 2.0～3.0 にコントロールしたワルファリン群よりも、脳卒中の発症抑制の観点から劣っていると考えられた。それゆえ、本薬 50 mg 1 日 2 回投与と本薬 150 mg 1 日 2 回投与の間の投与量で十分に有効で、ワルファリンより安全性の高い投与量が存在する可能性が考えられた。

2) 海外長期継続投与試験 (1160.42 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本薬と ASA を併用長期投与又は本薬を単独長期投与したときの長期安全性及び有効性の検討する目的で、脳卒中の危険因子を 1 つ以上有する非リウマチ性心房細動患者を対象に、本薬 150 mg 1 日 1 回、150 mg 1 日 2 回、300 mg 1 日 1 回、又は 300 mg 1 日 2 回を投与する非盲検試験がデンマーク、オランダ、スウェーデン及び米国の計 50 施設で実施された。ASA の併用は医師の裁量により可とされた。投与期間は当初 2 年間で予定されていたが、20 年 月 日に 4 年間へ変更され、20 年 月 日に 5～7 年間へ延長された。その後、1160.26 試験でのデータ量の増加を考慮し、本試験は 20 年 月に終了された。

主な組入れ基準は、1160.20 試験において本薬が投与され、投与を中止されなかった患者で、1160.20 試験で本薬 50 mg 1 日 2 回投与集団に割り付けられていた場合は、過度の出血傾向がなく治験を終了した患者とされた。

1160.20 試験で本薬が投与された 432 例（本薬 50 mg 1 日 2 回投与集団（以下、50 mg bid 投与集団）：105 例、150 mg 1 日 2 回投与集団（以下、150 mg bid 投与集団）：166 例、300 mg 1 日 2 回投与集団（以下、300 mg bid 投与集団）：161 例）のうち、1160.20 試験を完了し適格症例とされた 396 例の中で 35 例は本試験に参加しなかったため、361 例（本薬 150 mg 1 日 1 回投与集団（以下、150 mg qd 投与集団）が 98 例、150 mg bid 投与集団が 89 例、300 mg 1 日 1 回投与集団（以下、300 mg qd 投与集団）が 50 例、300 mg bid 投与集団が 124 例）が本試験に組み入れられ、208 例が試験終了時まで投与を継続した。

1160.20 試験で本薬の投与を受けた 432 例が安全性及び有効性の解析対象とされた。また、用法・用量別の検討においては、1160.42 試験で治験薬が投与された 361 例も別途解析対象とされた。

本試験期間中は用法・用量の変更を行ったため、多くの症例は複数の用法・用量で本薬の投与を受けた。各用法・用量別の曝露例数は、50 mg qd が 1 例、50 mg bid が 105 例、150 mg qd が 102 例、150 mg bid が 356 例、300 mg qd が 90 例、300 mg bid が 161 例であった。

1160.42 試験に参加した患者の半数以上が、4 年超（1,500～1,700 日）にわたり本薬の投与を受けた。

有効性の主要評価項目である複合エンドポイント（脳卒中〔致死性、非致死性〕、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症、心筋梗塞〔致死性、非致死性〕、他の重大な心イベント、死亡）の年間イベント率（100 患者年あたりの発現数〔1160.20 試験及び 1160.42 試験の併合〕）は、50 mg qd 投与集団で 0.0%、50 mg bid 投与集団で 17.0%、150 mg qd 投与集団で 5.0%、150 mg bid

投与集団で 5.7%、300 mg qd 投与集団で 4.5%、300 mg bid 投与集団で 2.4%であった。

安全性について、すべての出血（大出血、臨床的に問題となる小出血、その他の小出血のいずれか）の年間イベント率（100 患者年あたりの発現数[1160.20 試験及び1160.42 試験の併合]、以下同様）は全集団で 15.8%（50 mg qd 投与集団 0%、50 mg bid 投与集団 25.5%、150 mg qd 投与集団 21.5%、150 mg bid 投与集団 14.7%、300 mg qd 投与集団 14.9%、300 mg bid 投与集団 58.5%）であった。大出血の年間イベント率は、全集団で 2.9%（50 mg qd 投与集団 0%、50 mg bid 投与集団 0%、150 mg qd 投与集団 6.6%、150 mg bid 投与集団 3.1%、300 mg qd 投与集団 0.8%、300 mg bid 投与集団 7.3%）であった。

被験者を ASA 併用の有無により層別したところ、全体集団におけるすべての出血の年間イベント率は、ASA 併用時で 32.4%、ASA 非併用時で 13.2%であった。150 mg bid 投与集団、300 mg qd 投与集団及び 300 mg bid 投与集団でのすべての出血の年間イベント率は、ASA 併用時でそれぞれ 26.9、23.9 及び 135%であり、ASA 非併用時ではそれぞれ 13.1、13.1 及び 39.8%であった。全体集団における大出血の年間イベント率は、ASA 併用時で 5.3%、ASA 非併用時で 2.2%であった。150 mg bid 投与集団、300 mg qd 投与集団、300 mg bid 投与集団の大出血の年間イベント率は ASA 併用時でそれぞれ 6.4、0 及び 20.8%、ASA 非併用時でそれぞれ 2.3、1.1 及び 3.2%であった。

大出血は、150 mg qd 投与集団 4 例、150 mg bid 投与集団 26 例、300 mg qd 投与集団 2 例、及び 300 mg bid 投与集団 6 例で計 36 例に認められた。その内訳は、器官別大分類で胃腸障害に分類される大出血が 14 例（メレナ 4 例、出血性十二指腸潰瘍、変色便、胃出血、胃潰瘍、出血性胃炎、胃腸出血、歯肉出血、吐血、大腸出血、下部消化管出血、直腸出血各 1 例）、神経系障害に分類される大出血が 7 例（脳出血 3 例、出血性卒中 2 例、脊髄実質内出血、頭蓋内出血各 1 例）、血管障害に分類される大出血が 4 例（大動脈瘤破裂 2 例、大動脈瘤、大動脈解離、出血各 1 例）、傷害、中毒及び処置合併症に分類される大出血が 4 例（処置後出血 2 例、挫傷、硬膜下血腫各 1 例）、眼障害に分類される大出血が 3 例（眼出血 2 例、網膜出血 1 例）、臨床検査に分類される大出血が 3 例（ヘモグロビン減少 2 例、便潜血 1 例）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害に分類される大出血が 3 例（鼻出血 3 例）、血液及びリンパ系障害に分類される大出血が 2 例（貧血 2 例）、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）に分類される大出血が 1 例（結腸癌）であった。うち 6 例（150 mg bid 投与集団 5 例、300 mg qd 投与集団 1 例）の大出血（脳出血 3 例、胃腸出血、大動脈瘤破裂、大動脈解離各 1 例）は致死性であった。

大出血又は臨床的に問題となる小出血は 103 例に発現した。器官別大分類では、胃腸障害 8.6%、腎及び尿路障害 5.1%、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 4.4%が多く、胃腸障害では直腸出血 3.5%、胃腸出血 1.2%、メレナ 0.9%、痔出血 0.7%、歯肉出血 0.5%、腎及び尿路障害では血尿 5.1%、呼吸器、胸郭及び縦隔障害では鼻出血 3.7%の発現率が高かった。

すべての出血は 198 例に発現した。器官別大分類では、胃腸障害 14.6%、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 11.8%、傷害、中毒及び処置合併症 11.8%、血管障害 10.0%が多かった。胃腸障害では直腸出血 5.3%、歯肉出血 2.5%、痔出血 1.6%、血便排泄 1.4%、メレナ 1.2%、胃腸障害以外の器官別大分類では鼻出血 10.6%、血尿 8.3%、血腫 7.9%、挫傷 6.0%の発現率が高かった。基本的にいずれの器官別大分類においても、投与量の増加及び治験薬の曝露期間の長さに応じて出血イベントの発現率が高くなった。

出血イベントによって治験薬の投与を中止した患者は 34/432 例 (7.9%) であった。

有害事象の発現割合は、50 mg qd 投与集団で 0%、50 mg bid 投与集団で 57.1%、150 mg qd 投与集団で 69.6%、150 mg bid 投与集団で 89.0%、300 mg qd 投与集団で 95.6%、300 mg bid 投与集団で 80.7% であった。発現率が高かった有害事象は、器官別大分類で胃腸障害 56% (242 例)、感染症及び寄生虫症 50% (216 例)、全身障害及び投与局所様態 44.9% (194 例)、神経系障害 42.4% (183 例)、筋骨格系及び結合組織障害 39.8% (172 例)、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 38.4% (166 例)、心臓障害 38.0% (164 例)、血管障害 31.3% (135 例) であった。胃腸障害では、悪心 10.2%、消化不良 9.5%、下痢 9.0%、便秘 7.4%、上腹部痛 6.9%、神経系障害では、浮動性めまい 17.4%、頭痛 9.7% の発現率が高かった。

治験薬投与期間中の死亡例は 28 例であった。さらに、追跡調査期間に 5 例、試験後に 1 例が死亡した。このうち、5 例 (脳出血 3 例、胃腸出血 1 例、心原性ショック/心停止 1 例) は治験薬と因果関係があると判定された。その他の致死的な出血イベントとして、大動脈瘤破裂、虚血性脳卒中、大動脈解離が認められた。大動脈解離が認められた患者は前述の心原性ショック/心停止が認められた患者と同一である。その他の死因の多くは、感染症及び患者の心臓疾患の合併症であった。

重篤な有害事象が、222/432 例 (51.4%) に発現した。高頻度で認められた重篤な有害事象の器官別大分類は、心臓障害 22.5%、感染症及び寄生虫症 10.2%、神経系障害 10.0%、胃腸障害 9.7% であった。心臓障害では、心不全 5.3%、心房細動 3.9%、徐脈 2.1%、うっ血性心不全 1.9%、心筋梗塞 1.9%、不安定狭心症 1.6%、狭心症 1.6%、感染症及び寄生虫症では肺炎 4.4%、神経障害では、失神 2.5%、浮動性めまい 1.9%、虚血性脳卒中 1.6%、胃腸障害では、単径ヘルニア 1.9%、胃腸出血 1.4% 等が高頻度 (発現頻度: 1% 以上) に発現した重篤な有害事象であった。重篤な有害事象の発現頻度は、全体的に本薬の用量依存的に増加した。

有害事象によって治験薬の投与を中止した患者は 135/432 例 (31.3%) であった。高頻度で認められた中止に至った有害事象の器官別大分類は、胃腸障害 7.2%、心臓障害 6.3%、神経系障害 4.9% であった。

有効性評価のアウトカムイベント (死因となった有害事象を含む。) によって治験薬の投与が中止された患者は 48/432 例 (11.1%) であった。発現率が高かったアウトカムイベント (発現例数の計が 3 例 (0.7%) 以上) は、虚血性脳卒中 1.2%、心停止 0.9%、心不全 0.9%、心筋梗塞 0.7%、脳血管発作 0.7%、脳出血 0.7%、末梢血管塞栓症 0.7%、突然死 0.7% であった。

1160.20 試験及び 1160.42 試験の試験期間中に認められた肝機能検査値異常例は、基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ (AST 又は ALT) 増加は、全用法・用量の合計で 1.5% に認められた。AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超えたのは 5 例であった。AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えたのは 3 例のみであった。膵癌/肝転移を有する患者を除き、患者の肝酵素は正常域に回復した。肝機能検査で増加が認められたため、治験薬の投与を中止した患者は 5 例であった。出血イベントに関連すると思われるヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の減少が認められた。その他の臨床検査値異常として、電解質の変動 (ナトリウム及びリン酸塩の増減、カリウム及びカルシウムの増加)、グルコースの増減、クレアチニン/血中尿素窒素、尿酸、トリグリセリド及びコレステロールの増加が認められた。

バイタルサインや心電図について臨床的に意義のある所見は認められなかった。

本試験成績を踏まえて、申請者は次のように考察した。脳卒中及びその他の塞栓症の発生率は本薬 150 mg 1 日 1 回投与集団と 50 mg 1 日 2 回投与集団では 5%/年以上であり、300 mg 又は 150 mg 1 日 2 回投与集団の 1.5%/年未満と比べて高かった。一方、300 mg 1 日 2 回投与集団では出血の発生が 58.5%/年、大出血の発生が 7%/年以上と最も高かった。以上のことから、150 mg 1 日 2 回投与が最も有効性と安全性のバランスの取れた用法・用量であることが示唆された。150 mg 1 日 1 回投与集団では有効性が十分でなかったため、110 mg 1 日 2 回を有効で出血の危険性のより少ない用法・用量の候補として、1160.26 試験で検討することとした。

3) 国内第Ⅱ相試験 (1160.49 試験、添付資料 5.3.5.1-3、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本薬の安全性及び薬力学 (血液凝固パラメータ) をワルファリンと比較する目的で、血栓塞栓症の危険因子をひとつ以上有する日本人非弁膜症性心房細動患者を対象に、本薬 110 又は 150 mg を 1 日 2 回 (朝、夕方) もしくは PT-INR 2.0～3.0 (70 歳以上の患者では PT-INR 1.6～2.6) となるようにワルファリンを 1 日 1 回 (朝又は夕方) 12 週間反復投与する非盲検試験が国内の計 25 施設で実施された (目標症例数: 各群 50 例、計 150 例)。

主な組み入れ基準は、同意取得時から過去 1 年以内に 1 週間以上の間隔をおいた 2 回以上の心電図所見により非弁膜症性心房細動 (発作性、持続性、永続性) と診断された患者であり、血栓塞栓症のリスクファクター (高血圧症 (収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上) 又は降圧薬による治療を受けている患者、糖尿病 (1 型又は 2 型)、左心不全 (症候性うっ血性心不全又は左室駆出率 40%未満)、虚血性脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往、年齢 75 歳以上、冠動脈疾患の既往) を 1 つ以上有する患者とされた。ただし、心臓弁膜疾患 (例えば僧帽弁狭窄、高度の心臓弁膜疾患) が心エコーにより診断された患者又は人工心臓弁置換術あるいは心臓弁手術を受けた患者は除外された。

登録症例は 211 例であり、各治験薬群に無作為化された 174 例 (本薬 110 mg 群 53 例、本薬 150 mg 群 59 例、ワルファリン群 62 例) のうち、治験薬の投与前に「臨床的に問題となる肝疾患の既往」あるいは「心房細動の所見を示す心電図なし」の選択除外基準に違反することが判明した本薬 110 mg 群の 7 例、及び治験薬の投与前に来院しなくなり連絡不能となった 150 mg 群の 1 例を除いた 166 例 (本薬 110 mg 群 46 例、本薬 150 mg 群 58 例、ワルファリン群 62 例) に治験薬が投与された。治験薬が少なくとも 1 回投与された 166 例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。治験薬投与例 166 例中、中止例は 19 例 (本薬 110 mg 群 5 例、本薬 150 mg 群 9 例、ワルファリン群 5 例) 認められ、その主な中止理由は「有害事象の発現」であった (本薬 110 mg 群 4 例、本薬 150 mg 群 8 例、ワルファリン群 4 例)。

ワルファリン群の患者における施設内で測定した PT-INR が治療域内であった割合は、治験薬投与開始前は 47.5%、治験薬投与開始 12 週後では 74.6%であった。

有効性の評価項目である血栓塞栓症イベントの発現例数は、本薬 110 mg 群 0/46 例、本薬 150 mg 群 0/58 例、ワルファリン群 1/62 例 (1.6%) であり、ワルファリン群の 1 例では、虚血性脳卒中が発現した。当該被験者は ASA 併用例で、脳梗塞発症後に出血性変化を合併したため、有害事象としては「出血性脳梗塞」とされた。なお、治験薬投与開始前のスクリーニング期間中に本薬 110 mg 群の 1 例で、治験薬投与終了 10 日後の追跡調査期間中に 150 mg 群の 1 例でそれぞれ虚血性脳卒中が発現した。

安全性の評価項目である出血イベントについて、大出血の発現例数は、本薬 110 mg 群 0/46 例、本薬 150 mg 群 1/58 例（1.7%、前立腺出血）、ワルファリン群 2/62 例（3.2%、出血性脳梗塞 1 例、加齢黄斑変性による左眼底出血 1 例）であった。このうち、前立腺出血は、膀胱鏡検査の手技により前立腺動脈を傷つけたことによるものであった。出血性脳梗塞は、脳梗塞発症後に出血性変化を合併したものであった。なお、大出血が認められた 3 例はいずれも ASA を併用していた。大出血又は臨床的に問題となる小出血の発現例数は、本薬 110 mg 群 2/46 例（4.3%）、本薬 150 mg 群 5/58 例（8.6%）、ワルファリン群 7/62 例（11.3%）であった。すべての出血（大出血、臨床的に問題となる小出血、その他の小出血のいずれか）の発現例数は、本薬 110 mg 群 10/46 例（21.7%）、本薬 150 mg 群 20/58 例（34.5%）、ワルファリン群 15/62 例（24.2%）であった。なお、被験者を ASA の併用又は非併用で層別したときの、大出血又は臨床的に問題となる小出血を発現した症例数は、本薬 110 mg 群：ASA 併用 1/10 例（10.0%）、ASA 非併用 1/36 例（2.8%）、本薬 150 mg 群：ASA 併用 4/13 例（30.8%）、ASA 非併用 1/45 例（2.2%）、ワルファリン群：ASA 併用 5/23 例（21.7%）、ASA 非併用 2/39 例（5.1%）であった。また、被験者を ASA の併用又は非併用で層別したときの、すべての出血の発現率は、本薬 110 mg 群：ASA 併用 2/10 例（20.0%）、ASA 非併用 8/36 例（22.2%）、本薬 150 mg 群：ASA 併用 5/13 例（38.5%）、ASA 非併用 15/45 例（33.3%）、ワルファリン群：ASA 併用 10/23 例（43.5%）、ASA 非併用 5/39 例（12.8%）であった。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 3%以上）は表 5 のとおりであった。

表 5 : 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率 3%以上) (提出資料一部改変)

器官別大分類 基本語	本薬 110 mg bid 群 N (%)	本薬 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)
安全性評価対象例数	46	58	62
有害事象発現例数	29 (63.0)	49 (84.5)	41 (66.1)
感染症および寄生虫症	10 (21.7)	14 (24.1)	13 (21.0)
鼻咽頭炎	5 (10.9)	10 (17.2)	8 (12.9)
慢性副鼻腔炎	2 (4.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2.2)	3 (5.2)	0
凝血異常	0	2 (3.4)	0
代謝および栄養障害	1 (2.2)	2 (3.4)	2 (3.2)
糖尿病	1 (2.2)	2 (3.4)	0
精神障害	1 (2.2)	3 (5.2)	1 (1.6)
不眠症	1 (2.2)	3 (5.2)	0
神経系障害	2 (4.3)	5 (8.6)	6 (9.7)
頭痛	0	2 (3.4)	2 (3.2)
眼障害	1 (2.2)	5 (8.6)	6 (9.7)
結膜出血	0	2 (3.4)	1 (1.6)
心臓障害	1 (2.2)	4 (6.9)	0
心不全	0	2 (3.4)	0
血管障害	1 (2.2)	4 (6.9)	1 (1.6)
高血圧	1 (2.2)	2 (3.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (17.4)	10 (17.2)	7 (11.3)
鼻出血	2 (4.3)	5 (8.6)	3 (4.8)
胃腸障害	10 (21.7)	23 (39.7)	9 (14.5)
下痢	1 (2.2)	4 (6.9)	2 (3.2)
消化不良に関連する症状 ^{a)}	3 (6.5)	8 (13.8)	1 (1.6)
上腹部痛	0	3 (5.2)	0
消化不良	2 (4.3)	1 (1.7)	0
腹部不快感	0	2 (3.4)	0
胃不快感	1 (2.2)	2 (3.4)	0
胃炎	0	0	1 (1.6)
便秘	2 (4.3)	2 (3.4)	3 (4.8)
歯肉出血	2 (4.3)	2 (3.4)	3 (4.8)
口内炎	2 (4.3)	0	0
痔出血	1 (2.2)	2 (3.4)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (4.3)	11 (19.0)	6 (9.7)
皮下出血	1 (2.2)	7 (12.1)	3 (4.8)
そう痒症	0	2 (3.4)	1 (1.6)
発疹	0	2 (3.4)	0
ざ瘡	0	0	2 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.5)	5 (8.6)	5 (8.1)
関節痛	0	1 (1.7)	2 (3.2)
腎および尿路障害	2 (4.3)	2 (3.4)	2 (3.2)
血尿	2 (4.3)	2 (3.4)	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	1 (2.2)	4 (6.9)	3 (4.8)
末梢性浮腫	0	0	2 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.5)	4 (6.9)	7 (11.3)
擦過傷	0	0	2 (3.2)

a) 消化不良に関連する症状：消化器系への影響を過小評価しないため、上腹部痛、消化不良、腹部不快感、胃不快感及び胃炎の 5 事象をまとめて集計した。

投与中止に至った有害事象は、本薬 110 mg 群で 3/46 例 (6.5%)、本薬 150 mg 群で 8/58 例 (13.8%)、ワルファリン群で 4/62 例 (6.5%) 認められた。その内訳は、凝血異常 (本薬 150 mg 群：2 例 (いずれも PT-INR の上昇))、浮動性めまい、咽喉頭不快感、腹部膨満、消化不良、悪心、嘔吐 (本薬 110 mg 群：各 1 例)、血尿 (本薬 110 mg 群：1 例、本薬 150 mg 群：1

例) 第三度房室ブロック、心停止、心不全、腹部不快感、食道炎、直腸出血、腎機能障害、前立腺出血、血中ビリルビン増加(本薬 150 mg 群: 各 1 例)、出血性脳梗塞、白質病変、黄斑変性、網膜出血、大腿骨骨折(ワルファリン群: 各 1 例)であった。

重篤な有害事象は、本薬 150 mg 群で 6 例(肺炎 1 例、前立腺癌 1 例、第三度房室ブロック、心停止及び心不全 1 例、うっ血性心不全 1 例、筋肉疲労 1 例、前立腺出血 1 例)、ワルファリン群で 5 例(喘息、大腿骨骨折及び肺炎 1 例、浮動性めまい 1 例、出血性脳梗塞 1 例、歯痛 1 例、咽頭損傷 1 例)認められた。これらの重篤な有害事象はワルファリン群で発現した出血性脳梗塞 1 例を除き、すべて治験薬との因果関係はなしと判定された。

肝機能に関係する臨床検査項目である ALT、AST、ALP 及び総ビリルビンについて、いずれの投与群においても、基準値上限の 2 倍を超えた例は認められなかった。尿検査において、潜血が投与前で「-」又は「±」で、投与後に「1+」以上になった症例数は、本薬 110 mg 群 1/46 例(2.2%)、本薬 150 mg 群 7/57 例(12.3%)、ワルファリン群 7/60 例(11.7%)であった。便潜血検査において、投与前に陰性で、投与後に陽性になった症例数は、それぞれ 3/42 例(7.1%)、7/50 例(14.0%)、4/59 例(6.8%)であった。

本試験成績を踏まえて、申請者は次のように考察した。薬力学的反応として、aPTT と血漿中総ダビガトラン濃度及び ECT と血漿中総ダビガトラン濃度の関係は、海外 1160.26 試験で構築されたモデルで良好に記述することができ、対象患者における同一投与量での抗凝固作用に日本人と外国人で差が無いことが示唆された。

(4) 第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相国際共同試験(1160.26 試験、添付資料 5.3.5.1-4、実施期間 20■年■月～20■年■月)

日本人を含む非弁膜症性心房細動患者を対象に、本薬 110、150 mg の 1 日 2 回投与の、治療域(目標 PT-INR 2.0～3.0、ただし 70 歳以上の日本人患者は 2.0～2.6)に投与量を調節したワルファリンに対する非劣性を検証することを目的とした非盲検並行群間比較試験が、日本を含む 44 カ国の共同試験として計 951 施設で実施された(投与期間: 12～36 カ月間(日本での投与期間は 12～23 カ月間))。本試験において、本薬の用量は盲検化された。なお、主要評価項目及び副次評価項目のアウトカムイベント、並びに大出血については、盲検下にて独立イベント評価委員会により審査・確認された。目標症例数は当初 15,000 例(各群 5,000 例)とされたが、患者登録の進捗が当初の計画を上回り早期の登録完了が予測され、主要評価項目のイベント数が当初の計画よりも少なくなることが懸念されたため、20■年■月■日に、18,000 例(各群 6,000 例)へ変更された。

組入れ基準は、以下の①～⑤の脳卒中発症の危険因子をひとつ以上有する心房細動患者とされた。①脳卒中、一過性脳虚血発作又は全身性塞栓症の既往、②同意取得時の過去 6 カ月における左室駆出率が 40%未満(心エコー図、RI 又は造影剤を用いた血管撮影(血管造影)に基づく)、③同意取得時の過去 6 カ月において NYHA クラス 2 以上と確認された症候性心不全、④同意取得時の年齢が 75 歳以上、⑤同意取得時の年齢が 65 歳以上で、治療中の糖尿病(インスリン、経口血糖降下剤又は食事療法)、冠動脈疾患(心筋梗塞の既往、運動負荷試験で確認されたもの、心筋血流シンチグラフィで確認されたもの、冠動脈バイパス手術又は経皮的冠動脈インターベンションの既往、もしくは冠動脈造影により 75%以上の狭窄が認められたもの)

又は薬物治療を要する高血圧のいずれかを有する患者。なお、20■年■月■日に、抗凝固療法未経験者（ビタミン K 拮抗剤の投与期間が生涯を通じて 2 ヶ月以内の患者）と抗凝固療法経験者（ビタミン K 拮抗剤の投与期間が生涯を通じて 2 ヶ月超の患者）が群間に均衡配分されるようランダム化割付けを行うことが規定された。

本試験では主要評価項目のイベントの発現が予想イベント数（450 例）の 50%と 75%に達した時点で、有効性による早期中止又は無効中止を判断するための中間解析が計画されており、独立安全性データモニタリング委員会によって 20■年■月■日に 1 回目の中間解析が、20■年■月■日に 2 回目の中間解析が実施されたが、いずれにおいても試験の中止基準*には該当しなかった。

①試験全体の成績

20,377 例が登録されたが、2,264 例が不適格、同意撤回等の理由で割付けされず、18,113 例が無作為化された（本薬 110 mg 群 6,015 例、本薬 150 mg 群 6,076 例、ワルファリン群 6,022 例、以下同順）。無作為化された 18,113 例が有効性の解析対象集団とされ、このうち、治験薬を投与された 18,042 例（5,984 例、6,059 例、5,999 例）が安全性の解析対象集団とされた。なお、治験薬の投与を中止された 3,822 例（1,338 例、1,400 例、1,084 例）の主な中止理由は、患者が治験薬の服用を望まなかった 1,292 例（427 例、460 例、405 例）、アウトカムイベントの発現 687 例（260 例、249 例、178 例）等であった。なお、治験薬の総曝露期間の中央値は 3 投与群（本薬 110 mg 群、本薬 150 mg 群及びワルファリン群）でそれぞれ 1.82 年、1.78 年及び 1.88 年であり、患者年ではそれぞれ 10,229.2、10,252.9 及び 10,661.2 であった。

各投与群の人口統計学的特性及び基準値の特性は類似していた。対象患者の平均年齢は 71.5 歳で、男性が 63.6%を占めた。人種は白人が 70.0%、アジア人が 15.9%、黒人が 1.0%、その他が 13.2%であった。平均体重は 82.6 kg であった。CL_{cr}の中央値は 68.4 mL/min であり、80 mL/min 以上、50 mL/min 以上 80 mL/min 未満、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満及び、30 mL/min 未満の患者の割合は 31.2、45.8、18.5 及び 0.4%であった。収縮期及び拡張期血圧の平均値は、131.0 及び 77.0 mmHg であった。心房細動は持続性、発作性及び永続性の患者は 32.0、32.8 及び 35.2% であった。ランダム化割付け時点で、それまでのビタミン K 拮抗剤の使用期間が 2 ヶ月以下を含めた未使用患者が 50.4%であった。ペースメーカー及び埋め込み型除細動器の装着患者の割合は 10.7 及び 2.2%であった。過去に 27.6%の患者が電氣的除細動を、2.1%の患者が房室結節アブレーションを受けていた。

1、2 及び 3 つの危険因子を有した対象患者の割合は 31.1、33.1 及び 32.8%であった。なお、対象患者の 3.0%は脳卒中危険因子を有していなかった（治験実施計画書逸脱例に該当）。ベースラインでの平均 CHADS₂ スコアは 3 投与群共に 2.1（中央値：2.0）であった。全対象患者の約 1/3 は CHADS₂ スコアが 3 以上であった。

対象患者の約 88%に抗血栓薬（経口凝固薬：62.3%、ASA：39.5%、クロピドグレル：5.6%

*有効性による早期中止のための基準：本薬群のいずれかのワルファリン群に対する対数ハザード比に関する棄却限界値は、50%時点においては $-4 \times$ 標準誤差未満（ $p < 0.00003$ ）、75%時点においては $-3 \times$ 標準誤差未満（ $p < 0.00135$ ）とされ、この境界を 3 ヶ月以上の間隔において連続した中間解析で上回った場合。

無効中止のための基準：個々の時点で、治験終了時に本薬のワルファリンに対する非劣性が示される確率（対立仮説下で観測されたデータに基づいて計算される条件付き検出力、それぞれの比較に対し有意水準片側 0.0125）が極めて小さい場合。

等)が、80.1%の患者に降圧薬が使用されていた。約90%の患者に β 遮断薬、Ca拮抗薬、ジゴキシン等の心房細動患者に通常使用される薬剤が使用されていた。また、14.2%の患者にプロトンポンプ阻害薬が使用されていた。ベースライン及び治験薬投与期間中の併用薬の種類及び頻度は3投与群で類似していた。治験薬投与期間中に39.7%の患者にASAが1回以上併用され、治験薬投与期間を通じて20.5%の患者で併用された。クロピドグレルは7.4%の患者で1回以上併用され、治験薬投与期間を通じて2.4%の患者で併用された。治験薬投与期間を通じて1.2%の患者でASA+クロピドグレルが併用された。プロトンポンプ阻害薬は23.5%の患者で併用(1回以上)され、本薬の2用量群での併用率(本薬110 mg群:24.6%、本薬150 mg群:24.7%)は、ワルファリン群(21.1%)に比べて高かった。アミオダロン、ベラパミル、ジルチアゼム及びキニジンの併用率(1回以上)は、14.9、7.2、11.8及び0.7%であった。

ワルファリン群における平均PT-INR治療域内(2.0~3.0)時間の割合は、治験期間を通じて増加した。治験薬投与期間における全平均PT-INR治療域内時間の割合は64.2%(中央値:67.1%)であった。試験期間中にPT-INR 2未満の時間の割合は単調減少したが、PT-INR 3超の時間の割合はランダム化6ヵ月後から試験終了時まで13.0~13.6%でほぼ一定であった。

ビタミンK拮抗剤の使用経験患者における全平均PT-INR治療域内時間の割合は66.9%(中央値:69.2%)、使用経験のない患者は61.6%(中央値:64.6%)であり、試験期間を通じて使用経験患者における平均PT-INR治療域内時間の割合は、使用期間が2ヵ月以下である未使用患者に比べて高く推移した。

i) 有効性

有効性の主要評価項目とされた「全脳卒中(出血性を含む)又は全身性塞栓症の発生」、並びに副次評価項目とされた「全脳卒中(出血性を含む)、全身性塞栓症又は全死亡の発生」及び「全脳卒中(出血性を含む)、全身性塞栓症、肺塞栓症、急性心筋梗塞又は血管死(出血死を含む)の発生」について、それぞれの年間イベント率を表6に示した。主要評価項目について、Cox回帰モデルに基づき算出された、ワルファリン群に対する本薬110 mg群のハザード比は0.91(95%信頼区間:0.75~1.12)、ワルファリン群に対する本薬150 mg群のハザード比は0.66(95%信頼区間:0.53~0.82)であり、本薬110 mg群及び本薬150 mg群共にワルファリン群に対する非劣性が示された(非劣性の許容限界は1.46、Hochbergの多重比較法)。

なお、主要評価項目の初回発生に関するKaplan-Meier曲線は図2のとおりであった。

表 6：脳卒中/全身性塞栓症、脳卒中/全身性塞栓症/全死亡、脳卒中/全身性塞栓症/肺塞栓症/
急性心筋梗塞/血管死の発現頻度と年間イベント率（全体：ランダム化集団）（提出資料一部改変）

	本薬 110mg 群 (N=6,015)	本薬 150mg 群 (N=6,076)	ワルファリン群 (N=6,022)
患者・年	11,900	12,039	11,797
脳卒中/全身性塞栓症	182 (1.53)	133 (1.10)	198 (1.68)
脳卒中/全身性塞栓症/全死亡	575 (4.83)	518 (4.30)	609 (5.16)
脳卒中/全身性塞栓症/肺塞栓症/ 急性心筋梗塞/血管死	493 (4.14)	433 (3.60)	496 (4.20)
脳卒中	171 (1.44)	121 (1.01)	184 (1.56)
虚血性脳卒中	152 (1.28)	102 (0.85)	132 (1.12)
出血性脳卒中	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
不明	7 (0.06)	9 (0.07)	10 (0.08)
全身性塞栓症	14 (0.12)	13 (0.11)	19 (0.16)
全死亡	445 (3.74)	437 (3.63)	486 (4.12)
肺塞栓症	14 (0.12)	18 (0.15)	11 (0.09)
急性心筋梗塞	86 (0.72)	89 (0.74)	63 (0.53)
血管死	288 (2.42)	273 (2.27)	316 (2.68)

n（年間イベント率%）

各イベント発生患者では、複合エンドポイント及び各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計
患者・年=全ランダム化症例（試験終了日-ランダム化の日+1）の合計/365.25

年間イベント率（%）=（イベント発生患者の例数/患者・年）×100

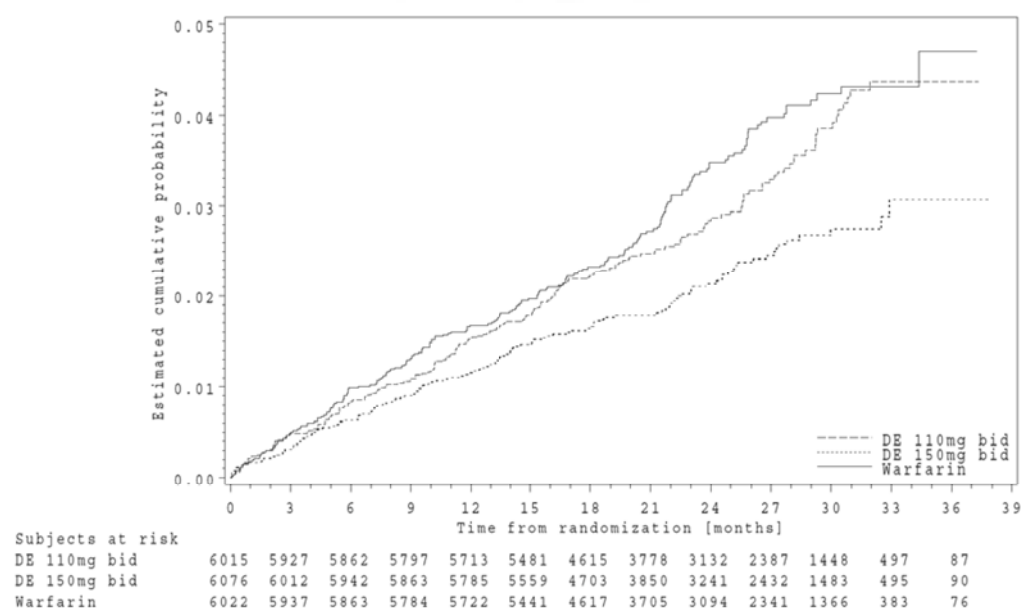


図 2：初回脳卒中/全身性塞栓症の発生の Kaplan-Meier 曲線（提出資料一部改変）

ビタミン K 拮抗剤使用経験のない患者における脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント率は、
本薬 110 mg 群、150 mg 群及びワルファリン群で 1.57、1.07 及び 1.67%であり、ビタミン K 拮
抗剤使用経験のあった患者では、1.49、1.14 及び 1.69%であった。

試験期間中に使用した併用する抗血小板剤別の脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント率は、
いずれの投与群においても、抗血小板剤（ASA、クロピドグレル、ASA+クロピドグレル）の
併用例が抗血小板剤非併用例に比較して高かった。

ii) 安全性

有害事象の発現率は本薬 110 mg 群、本薬 150 mg 群及びワルファリン群で、それぞれ 78.6、78.3 及び 75.9%であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上の有害事象は表 7 のとおりであった。

表 7：有害事象（いずれかの群で 3%以上の発現率）：安全性解析対象集団

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version 12.0)	本薬 110 mg 群 N (%)	本薬 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
例数	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
有害事象発現例数	4706 (78.6)	4745 (78.3)	4551 (75.9)
感染症および寄生虫症	1822 (30.4)	1855 (30.6)	1975 (32.9)
鼻咽頭炎	314 (5.2)	309 (5.1)	327 (5.5)
尿路感染	242 (4.0)	253 (4.2)	315 (5.3)
上気道感染	266 (4.4)	261 (4.3)	297 (5.0)
気管支炎	261 (4.4)	277 (4.6)	284 (4.7)
肺炎	226 (3.8)	221 (3.6)	235 (3.9)
血液およびリンパ系障害	293 (4.9)	306 (5.1)	277 (4.6)
貧血	181 (3.0)	207 (3.4)	164 (2.7)
代謝および栄養障害	624 (10.4)	649 (10.7)	683 (11.4)
精神障害	350 (5.8)	339 (5.6)	321 (5.4)
神経系障害	1211 (20.2)	1247 (20.6)	1247 (20.8)
浮動性めまい	457 (7.6)	458 (7.6)	555 (9.3)
頭痛	252 (4.2)	236 (3.9)	243 (4.1)
眼障害	425 (7.1)	394 (6.5)	452 (7.5)
心臓障害	1139 (19.0)	1113 (18.4)	1223 (20.4)
心房細動	303 (5.1)	313 (5.2)	326 (5.4)
うっ血性心不全	197 (3.3)	187 (3.1)	210 (3.5)
心不全	169 (2.8)	171 (2.8)	201 (3.4)
血管障害	680 (11.4)	642 (10.6)	712 (11.9)
高血圧	252 (4.2)	234 (3.9)	266 (4.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1242 (20.8)	1319 (21.8)	1345 (22.4)
呼吸困難	497 (8.3)	525 (8.7)	550 (9.2)
咳嗽	319 (5.3)	310 (5.1)	345 (5.8)
鼻出血	109 (1.8)	127 (2.1)	178 (3.0)
胃腸障害	2073 (34.6)	2088 (34.5)	1442 (24.0)
下痢	355 (5.9)	367 (6.1)	327 (5.5)
消化不良	367 (6.1)	345 (5.7)	83 (1.4)
悪心	245 (4.1)	259 (4.3)	208 (3.5)
便秘	187 (3.1)	177 (2.9)	167 (2.8)
上腹部痛	178 (3.0)	170 (2.8)	80 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1311 (21.9)	1341 (22.1)	1365 (22.8)
関節痛	249 (4.2)	313 (5.2)	328 (5.5)
背部痛	295 (4.9)	289 (4.8)	331 (5.5)
四肢痛	226 (3.8)	228 (3.8)	212 (3.5)
全身障害および投与局所様態	1373 (22.9)	1451 (23.9)	1402 (23.4)
末梢性浮腫	446 (7.5)	442 (7.3)	453 (7.6)
疲労	370 (6.2)	367 (6.1)	353 (5.9)
胸痛	288 (4.8)	355 (5.9)	342 (5.7)
傷害、中毒および処置合併症	821 (13.7)	872 (14.4)	979 (16.3)
転倒・転落	183 (3.1)	178 (2.9)	234 (3.9)
挫傷	149 (2.5)	152 (2.5)	197 (3.3)

大出血及び他の出血の発現頻度と年間イベント率は表 8 のとおりであった。大出血の発現状

況について、Cox 回帰モデルに基づき算出された、ワルファリン群に対する本薬 110 mg 群のハザード比は 0.79 で有意に低かった ($p=0.0021$)。一方、ワルファリン群に対する本薬 150 mg 群の大出血のハザード比は 0.93 であり、本薬 150mg 群とワルファリン群の大出血発現状況には有意差はみられなかった ($p=0.3218$)。

表 8：大出血及び他の出血の頻度と年間イベント率（全体：ランダム化集団）（提出資料一部改変）

	本薬 110mg 群 (N=6,015)	本薬 150mg 群 (N=6,076)	ワルファリン群 (N=6,022)
患者・年	11,900	12,039	11,797
大出血	318 (2.67)	375 (3.11)	396 (3.36)
生命を脅かす大出血	143 (1.20)	175 (1.45)	210 (1.78)
他の大出血	196 (1.65)	226 (1.88)	208 (1.76)
頭蓋内出血 ¹⁾	25 (0.21)	36 (0.30)	85 (0.72)
小出血 ²⁾	1,566 (13.16)	1,787 (14.84)	1,930 (16.36)
すべての出血 ²⁾	1,749 (14.70)	1,990 (16.53)	2,152 (18.24)

n（年間イベント発現率%）

同じカテゴリーの再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

1) 頭蓋内出血：出血性脳卒中、硬膜又はくも膜下出血で、独立イベント評価委員会で審査・確認

2) 治験担当医師からの報告事象であり、独立イベント評価委員会で審査されていない。

患者・年=全ランダム化症例（試験終了日-ランダム化の日+1）の合計/365.25

年間イベント発現率（%）=（イベント発生患者の例数/患者・年）×100

本薬 110 及び 150 mg 群並びにワルファリン群において、ALT 又は AST が基準値上限（以下、「ULN」）の 5 倍（5×ULN、以下同様）超 10×ULN 以下、もしくはビリルビンが 2×ULN 超を伴う ALT 又は AST が 3×ULN 超を示した患者の割合は 0.7、0.8 及び 0.9%であり、規定基準の中で最も高度の肝機能検査値上昇（ALT 又は AST が 20×ULN 超、もしくはビリルビン 2×ULN 超を伴う ALT 又は AST が 3×ULN 超）を示した患者の割合は、0.2、0.3 及び 0.5%であった。

②日本人部分集団の成績

本試験は国内 49 施設において、20■年■月から 20■年■月にかけて実施された（日本人の目標症例数は 300 例（各群 100 例））。計 346 例の日本人患者が登録され、20 例は不適格等の理由で割付けされなかったため、326 例が無作為化された（本薬 110 mg 群 107 例、本薬 150 mg 群 111 例、ワルファリン群 108 例、以下同順）。そのうち 324 例（106 例、110 例、108 例）に治験薬が投与され、317 例（97.8%）が試験を終了した。なお、治験薬の総曝露期間の中央値は 3 投与群（本薬 110 mg 群、本薬 150 mg 群及びワルファリン群）でそれぞれ 1.33 年、1.32 年及び 1.33 年であり、患者年ではそれぞれ 126.1、134.7、及び 147.1 であった。

i) 有効性

有効性の主要評価項目とされた「全脳卒中（出血性を含む）又は全身性塞栓症の発生」並びに副次評価項目とされた「全脳卒中（出血性を含む）、全身性塞栓症又は全死亡の発生」及び「全脳卒中（出血性を含む）、全身性塞栓症、肺塞栓症、急性心筋梗塞又は血管死（出血死を含む）の発生」について、それぞれの年間イベント率を表 9 に示した。日本人部分集団における脳卒中又は全身性塞栓症の発現について、本薬 110 及び 150 mg 群のワルファリン群に対す

るハザード比は 0.52 及び 0.25 であった。

表 9：脳卒中/全身性塞栓症、脳卒中/全身性塞栓症/全死亡、脳卒中/全身性塞栓症/肺塞栓症/
急性心筋梗塞/血管死の発現頻度と年間イベント率（日本人：ランダム化集団）（提出資料一部改変）

	本薬 110mg 群 (N=107)	本薬 150mg 群 (N=111)	ワルファリン群 (N=108)
患者・年	145	150	151
脳卒中/全身性塞栓症	2 (1.38)	1 (0.67)	4 (2.65)
脳卒中/全身性塞栓症/全死亡	2 (1.38)	3 (2.00)	5 (3.31)
脳卒中/全身性塞栓症/肺塞栓症/ 急性心筋梗塞/血管死	2 (1.38)	2 (1.33)	5 (3.31)
脳卒中	2 (1.38)	1 (0.67)	3 (1.99)
虚血性脳卒中	2 (1.38)	0 (0.00)	2 (1.33)
出血性脳卒中	0 (0.00)	1 (0.67)	1 (0.66)
全身性塞栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.33)
全死亡	1 (0.69)	2 (1.33)	4 (2.65)
肺塞栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性心筋梗塞	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管死	1 (0.69)	1 (0.67)	4 (2.65)

n（年間イベント率%）

各イベント発生患者では、複合エンドポイント及び各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計
患者・年=全ランダム化症例（試験終了日-ランダム化の日+1）の合計/365.25

年間イベント率（%）=（イベント発生患者の例数/患者・年）×100

ii）安全性

いずれかの群において、3%以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群において発現率 3%以上の有害事象（日本人部分集団）（提出資料一部改変）

器官別大分類（SOC）/基本語（PT） （MedDRA version 12.0）	本薬 110mg 群 N（%）	本薬 150mg 群 N（%）	Warfarin 群 N（%）
例数	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
有害事象発現例数	102 (96.2)	103 (93.6)	101 (93.5)
感染症および寄生虫症	63 (59.4)	70 (63.6)	60 (55.6)
鼻咽頭炎	48 (45.3)	56 (50.9)	53 (49.1)
気管支炎	5 (4.7)	5 (4.5)	1 (0.9)
上気道感染	0 (0.0)	5 (4.5)	1 (0.9)
肺炎	4 (3.8)	1 (0.9)	3 (2.8)
带状疱疹	0 (0.0)	4 (3.6)	3 (2.8)
代謝および栄養障害	7 (6.6)	14 (12.7)	14 (13.0)
糖尿病	2 (1.9)	3 (2.7)	4 (3.7)
痛風	0 (0.0)	2 (1.8)	4 (3.7)
神経系障害	19 (17.9)	19 (17.3)	26 (24.1)
頭痛	6 (5.7)	5 (4.5)	8 (7.4)
浮動性めまい	4 (3.8)	4 (3.6)	5 (4.6)
感覚鈍麻	3 (2.8)	1 (0.9)	5 (4.6)
眼障害	12 (11.3)	12 (10.9)	16 (14.8)
白内障	4 (3.8)	5 (4.5)	7 (6.5)
耳および迷路障害	6 (5.7)	7 (6.4)	7 (6.5)
回転性めまい	4 (3.8)	3 (2.7)	1 (0.9)
心臓障害	16 (15.1)	9 (8.2)	5 (4.6)
心不全	5 (4.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
うっ血性心不全	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	13 (12.3)	8 (7.3)	11 (10.2)
高血圧	8 (7.5)	4 (3.6)	7 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (16.0)	28 (25.5)	18 (16.7)
口腔咽頭痛	2 (1.9)	5 (4.5)	1 (0.9)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	5 (4.5)	0 (0.0)
咳嗽	4 (3.8)	4 (3.6)	3 (2.8)
胃腸障害	55 (51.9)	69 (62.7)	43 (39.8)
下痢	3 (2.8)	15 (13.6)	6 (5.6)
消化不良	10 (9.4)	14 (12.7)	2 (1.9)
上腹部痛	6 (5.7)	10 (9.1)	2 (1.9)
便秘	5 (4.7)	4 (3.6)	9 (8.3)
歯周炎	5 (4.7)	2 (1.8)	9 (8.3)
逆流性食道炎	6 (5.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
嘔吐	2 (1.9)	6 (5.5)	5 (4.6)
結腸ポリープ	5 (4.7)	3 (2.7)	4 (3.7)
胃炎	5 (4.7)	5 (4.5)	5 (4.6)
悪心	5 (4.7)	5 (4.5)	2 (1.9)
齦歯	1 (0.9)	5 (4.5)	4 (3.7)
心窩部不快感	4 (3.8)	4 (3.6)	1 (0.9)
萎縮性胃炎	4 (3.8)	4 (3.6)	0 (0.0)
歯肉炎	4 (3.8)	3 (2.7)	4 (3.7)
腹部不快感	3 (2.8)	4 (3.6)	4 (3.7)
腹痛	1 (0.9)	4 (3.6)	2 (1.9)
歯痛	2 (1.9)	4 (3.6)	1 (0.9)
肝胆道系障害	6 (5.7)	3 (2.7)	6 (5.6)
肝機能異常	4 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	25 (23.6)	24 (21.8)	23 (21.3)
湿疹	7 (6.6)	6 (5.5)	10 (9.3)
発疹	3 (2.8)	6 (5.5)	2 (1.9)
皮膚乾燥	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	27 (25.5)	44 (40.0)	26 (24.1)
背部痛	11 (10.4)	19 (17.3)	14 (13.0)
関節痛	6 (5.7)	10 (9.1)	7 (6.5)
四肢痛	5 (4.7)	4 (3.6)	3 (2.8)
生殖系および乳房障害	4 (3.8)	5 (4.5)	4 (3.7)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (0.9)
全身障害および投与局所様態	14 (13.2)	28 (25.5)	15 (13.9)
胸痛	5 (4.7)	8 (7.3)	3 (2.8)

表 10：いずれかの群において発現率 3%以上の有害事象（日本人部分集団）（提出資料一部改変）

末梢性浮腫	5 (4.7)	4 (3.6)	6 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	23 (21.7)	26 (23.6)	19 (17.6)
挫傷	5 (4.7)	9 (8.2)	3 (2.8)
転倒・転落	4 (3.8)	5 (4.5)	3 (2.8)

安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者
各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。

大出血及び他の出血の発現頻度とその年間イベント率は表 11 のとおりであった。日本人部分集団における大出血の発現について、ワルファリン群に対する本薬 110 mg 及び 150 mg 群のハザード比は 1.68 及び 1.02 であった。また、すべての出血のワルファリン群に対する本薬 110 mg 群及び本薬 150 mg 群のハザード比は 0.79 及び 1.06 であった。

表 11：大出血及び他の出血の頻度とその年間イベント率（日本人：ランダム化集団）（提出資料一部改変）

	本薬 110mg 群 (N=107)	本薬 150mg 群 (N=111)	ワルファリン群 (N=108)
患者・年	145	150	108
大出血	8 (5.53)	5 (3.33)	5 (3.31)
生命を脅かす大出血	1 (0.69)	3 (2.00)	2 (1.33)
他の大出血	7 (4.84)	2 (1.33)	3 (1.99)
頭蓋内出血 ¹⁾	1 (0.69)	1 (0.67)	1 (0.66)
小出血 ²⁾	35 (24.19)	50 (33.26)	50 (33.14)
すべての出血 ²⁾	40 (27.64)	52 (34.59)	51 (33.81)

n（年間イベント発現率%）

同じカテゴリーの再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

1) 頭蓋内出血：出血性脳卒中、硬膜又はくも膜下出血で、独立イベント評価委員会で審査・確認

2) 治験担当医師からの報告事象であり、独立イベント評価委員会で審査されていない。

患者・年=全ランダム化症例（試験終了日-ランダム化の日+1）の合計/365.25

年間イベント発現率（%）=（イベント発生患者の例数/患者・年）×100

<審査の概要>

（1）本薬の臨床的位置付けについて

機構は心房細動患者における脳塞栓症の発症を抑制するための抗凝固療法における本剤の臨床的位置付けについて、既存薬と比較したメリット及びデメリットを含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦の代表的なガイドラインである「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）」（*Circulation Journal* 72 Suppl IV; 1581-1638, 2008）、「脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン」（*Circulation Journal* 72 Suppl IV; 1465-1544, 2008）及び「脳卒中治療ガイドライン 2009」（*Japanese Guidelines for the Management of Stroke* 2009; Tokyo: Kyowa-kikaku; 2010）において、脳卒中のリスクを有する非弁膜症性心房細動患者では、脳卒中の発症抑制のための抗血栓療法として、PT-INR で用量調節を行うワルファリン療法が推奨あるいは考慮可能な療法とされている。また、ASA 等の抗血小板療法はガイドライン中で推奨されておらず、ワルファリン投与禁忌時に考慮してもよいとの位置付けに留まっている。

本邦における非弁膜症性心房細動患者における脳卒中の発症抑制のための標準療法として確立した抗血栓療法はワルファリンによる抗凝固療法のみであるが、ワルファリンによる抗凝固療法では、治療域が狭く定期的な血液凝固能のモニタリングによる用量調整が必要であり、また、

多くの薬剤やビタミン K を含む食物との相互作用が問題となる。1160.26 試験において、主要評価項目である脳卒中又は全身性塞栓症の年間イベントの発症抑制効果について、本薬 110 mg 及び 150 mg 1 日 2 回投与のワルファリン療法に対する非劣性が示された。また、本薬 150 mg 1 日 2 回投与による大出血のリスクはワルファリンと同様であり、症候性頭蓋内出血及び致死的な出血のリスクはワルファリンに比べて有意に低かった。さらに、本薬 110 mg 1 日 2 回投与による大出血、頭蓋内出血及び致死的な出血のリスクはワルファリンに比べて有意に低かった。その上、本薬にはワルファリンと比較して、固定の用法・用量での治療が可能であること、定期的な PT-INR のモニタリングによる用量調節が不要であること、ビタミン K を含む食事の制限が不要であること及び問題となる薬物相互作用が少ないこと、既存薬と比較して投与後速やかに最高血漿中濃度に到達することといったメリットがあり、半減期が短いことから、作用発現及び効果消失が速やかであることもメリットと考えられる。一方、本薬のデメリットとしては、本薬の抗凝固作用を中和する特異的な中和剤がないこと、既存薬と比較して消化管出血のリスクが高い可能性のあることが挙げられる。

このような本薬の既存薬と比較したメリット及びデメリットを踏まえると、本薬は、新たな標準薬あるいは第一選択薬として使用され、また、既存薬の問題により使用されていなかった患者、例えば、定期的な血液凝固能検査実施の不可能な患者や併用薬剤との相互作用が問題となる患者等に使用されることが考えられる。なお、既存薬におけるビタミン K のような中和剤がないことは、本薬の効果消失が速やかであることから、著しい使用上の問題になることはないと考えられる。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように判断した。現在、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中の発症抑制の標準療法として投与が推奨されているワルファリンでは、出血リスクの増加に対して定期的な PT-INR のモニタリングと投与量調整が必要とされる。また、多くの薬剤や食物との相互作用も問題となっている。1160.26 試験の全体集団の成績では、有効性について、対照薬であるワルファリンに対する非劣性が検証されており、大出血のリスクはワルファリンと同様であり、頭蓋内出血及び致死的な出血のリスクはワルファリンに比べて低い等の対照群との比較より、臨床的に許容されると考えられる安全性が示されており、申請者が説明したようなワルファリンと本薬の特徴を考慮すると本薬が非弁膜症性心房細動患者における脳卒中の発症抑制に用いる抗凝固薬の選択肢の一つとなる可能性はあるものと考えられる。一方で、日本人の組み入れ患者数が極めて少なかったため、日本人における本薬の有効性及び安全性についての検討は非常に限られていること、消化管出血のリスクがワルファリンよりも高いことが懸念される試験成績も得られていること、及びワルファリンに比べて少ないものの、本薬においても薬物相互作用や食事の影響が懸念されること等から、日本人非弁膜症性心房細動患者において抗凝固薬の投与を検討する際には、ワルファリンと本薬の特徴、患者の背景等を踏まえて、それぞれの患者に適した薬剤を慎重に選択する必要があるものと考えられる。

(2) 本薬の有効性について

1) 1160.26 試験のデザインについて

Prospective Randomised Open with Blinded outcome Evaluation (PROBE) のデザインが採用された 1160.26 試験において、結果の評価に生じ得るバイアスを軽減するために講じた方策について、申請者は以下のように説明した。非盲検で評価する際に生じるバイアスを軽減するため、①有効性の主要評価項目及び副次評価項目並びに安全性の評価に重要な大出血イベントにつ

いては、治験依頼者から独立した独立イベント評価委員会に所属する少なくとも2名のイベント評価者が個別に盲検下で審査・確認を行うこと、②独立イベント評価委員会で評価対象となるデータの管理は治験依頼者から独立した研究組織が担当し、投与群を特定できる情報をマスクすること、③治験依頼者及び治験運営の関係者には試験中の投与群別の解析結果を明かさないこと、④評価の管理監督は治験依頼者からは独立した独立安全性データモニタリング委員会が行うこと、⑤それぞれのアウトカムイベント並びに大出血の評価について、治験実施医療機関での評価時の判断根拠となった観察、検査の種類とその結果を症例報告書に定めた書式で収集し、また原資料である画像診断の報告書等も併せて収集すること等の対策及び手順を組んだ。また、治験担当医師による報告のバイアスを軽減するため、①客観的に裏付けされた臨床的に重要なアウトカムを取り上げるようにすること、②本薬の用量を盲検化すること、③全入院例の入院理由を調査分類すること、④Visit毎に患者に脳卒中及び出血に関する質問を行うこと、⑤脳卒中に該当する可能性のある一過性脳虚血発作の報告を独立イベント評価委員会が盲検下で確認すること、⑥脳卒中あるいは出血を示唆する有害事象の報告をデータの管理を担当する独立した研究組織が確認すること、⑦大出血に該当する可能性があるヘモグロビンの臨床検査値の変動を調査すること、⑧イベントに該当する可能性のある貧血の報告をデータの管理を担当する独立した研究組織が評価すること等の対策及び手順も組んだ。以上のとおり、評価データに関し、投与群の情報及び患者個人の情報をマスクし、客観的で統一されたデータに基づいて評価することにより、PROBE法で最も問題となりうる評価者に与えるバイアスは排除可能であったと考えており、当該試験で主要評価項目、副次評価項目のアウトカムイベント及び大出血の評価方法としてPROBE法を用いたことについては適切であったと判断している。

機構は、1160.26試験のデザインについて以下のように考える。1160.26試験でPROBE法が採用されたことにより、治験担当医等による被験者管理や有効性及び安全性評価の際にバイアスが生じやすい状況であった可能性が否定できないが、当該試験の対照薬として設定されたワルファリンは被験者個々のPT-INRをモニタリングしながら用量調節する薬剤であるため、2016年に開始された1160.26試験でPROBE法のデザインが採用されたことについては、やむを得なかったものとする。また、1160.26試験において、PROBE法のデザインが試験結果に及ぼした影響については不明と言わざるを得ないものの、有効性の主要評価項目及び安全性の評価項目として選択された全脳卒中（出血性を含む）又は全身性塞栓症の発生、出血イベント（大出血及び小出血）を客観的に評価するための各種方策については、バイアスの低減のために有効な方策と考えられることから、客観的な指標を中心に当該試験結果から本薬の有効性及び安全性についての一定の評価をすることは可能であると判断した。

2) 1160.26試験における本薬の有効性・安全性について

1160.26試験では、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関してワルファリンに対する本薬（110 mg 又は 150 mg 1 日 2 回投与）の非劣性を検証することを目的としたことに関連して、申請者は、設定した非劣性マージンの設定根拠について以下のとおり説明した。1160.26試験の非劣性マージンは、過去に実施された非弁膜症性心房細動患者を対象としたプラセボ対照比較試験6試験のメタアナリシスにて求めた、プラセボ投与群に対するワルファリン投与群の脳卒中発現の相対リスク減少率62%（95%信頼区間：48～72%）に基づき、少なくともワルファリンの50%の有効性が担保できるハザード比の限界値として1.46と設定した。

また、1160.26 試験で示された本薬の有効性及び安全性について、申請者は、以下のように説明した。1160.26 試験では、脳卒中危険因子を少なくともひとつ有する非弁膜症性心房細動患者において、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関して、本薬 150 mg 1 日 2 回投与及び本薬 110 mg 1 日 2 回投与のいずれについてもワルファリンに対する非劣性が示された。副次的な検討として各イベントの発現状況を群間比較したところ、本薬 150 mg 1 日 2 回投与は、脳卒中及び全身性塞栓症の発症リスクをワルファリンに比べて低下させ、本薬 110 mg 及び 150 mg 1 日 2 回投与は、ワルファリンに比べて出血性脳卒中のリスクを低下させた。本薬 150 mg 1 日 2 回投与の大出血のリスクはワルファリンと同様であり、頭蓋内出血及び致死的な出血のリスクはワルファリンに比べて有意に低く、本薬 110 mg 1 日 2 回投与の大出血、頭蓋内出血及び致死的な出血のリスクはワルファリンに比べて有意に低かった。しかし、消化管出血の発現率は本薬のほうが高く、特に消化管の大出血の発現率はワルファリンと比較して本薬 150 mg 1 日 2 回投与で有意に高かった。本薬群では、消化管出血の発現率がワルファリンよりも高かったものの、大出血及びすべての出血の発現はワルファリン群よりも少なかったこと、出血性脳卒中及び頭蓋内出血のリスクがワルファリン群より低かったことを合わせて考慮すると、出血リスクの観点からワルファリンと比較した場合の本薬のベネフィットを著しく損ねるものではないと考えられた。ベネフィットとリスクを合わせて評価するひとつの指標として設けた複合エンドポイントである **Net clinical benefit**（脳卒中、全身性塞栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、全死亡及び大出血）について、ワルファリン群に対する本薬 110 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は 0.93、ワルファリン群に対する本薬 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は 0.91 であり、ワルファリンと比較した本薬のベネフィットが示唆された。

以上より、本薬は心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に対してベネフィットとリスクのバランスを備えた薬剤であると結論付けられる。なお、出血の危険性に応じ、本薬の 2 用量は使い分けるのが望ましいと考えられた。

機構は、1160.26 試験で示された本薬の有効性及び安全性について、以下のように考える。1160.26 試験で設定された非劣性マージンは、本薬の薬効を確認する上では許容できるものとするが、本薬の臨床的な有用性を評価する上では有効性及び安全性成績を総合的に対照薬との間で比較検討する必要があると考える。1160.26 試験の結果、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関してワルファリンに対する本薬(110 及び 150 mg 1 日 2 回投与)の非劣性が示され、臨床的に重要視される頭蓋内出血、すべての出血及び死亡のリスクを低下させることも示唆されたことから、試験全体では、少なくともワルファリンと同程度以上の本薬の臨床的な有用性が示されたものと判断される。また、本薬群の消化管出血の発現率がワルファリン群よりも高かった点には留意する必要がある、臨床現場での本薬の使用に際しては、消化管出血のリスクが高いことが想定される患者では本薬の投与を避ける等の注意が必要となるが、これらの対策を適切に講じることを前提とすれば、本薬を臨床現場に提供することの意義は示されているものとする。

3) 1160.26 試験における日本人の成績について

機構は、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同を示した上で、1160.26 試験における日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価し、試験全体の成績を日本人に外挿するこ

とが妥当と判断した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性民族的要因の異同について、ICH E5 ガイドラインで挙げられている患者集団の特性に関連する内因性民族的要因のうち、性別、年齢及び体重について、1160.26 試験の試験全体と日本人部分集団の特性を比較した。試験全体及び日本人部分集団の特性を比較した結果、平均年齢はそれぞれ平均 71.5 及び 71.2 歳、性別は男性の割合が 63.6 及び 76.7% で大きな違いはないと考えられた。体重は、日本人部分集団の平均体重が 64.5 kg と、試験全体での 82.6kg よりも軽い傾向が認められた。体重については、1160.26 試験で体重が 50 kg 未満の患者では、体重 50kg 以上の患者に比べ、トラフ濃度が 21%、投与 2 時間後の濃度が 6% 高くなり、日本人患者に限定すると、体重が 50 kg 未満の患者のトラフ濃度は体重 50 kg 以上の患者とほぼ同程度（2% 低）及び投与 2 時間後の濃度が 11% 高い結果になっていた。また、国内外の患者を対象とした試験を用いた母集団薬物動態解析でも、体重が薬物動態に及ぼす影響の程度は小さく、1 kg 増加するごとに V2/F が 1.10% 増加すると予想された。以上より、体重が薬物動態に大きな影響を与え得る因子ではないと考えられる。次に、本薬の有効性及び安全性には腎機能障害の影響を受けると考えられることから、腎機能障害の程度を比較した。出血の危険性が高いと推定された重度（CL_{cr} 30 mL/min 未満）及び中等度（CL_{cr} 30mL/min 以上 50 mL/min 未満）腎機能障害患者の割合が、試験全体では 0.4 及び 18.5%、日本人部分集団では 0.3 及び 21.8% で大きな違いはないと考えられた。

外因性民族的要因の異同については、ICH E5 ガイドラインで挙げられている、「疾病の定義と診断」、「医療習慣および治療法（予防法）」、「試験実施方法（エンドポイント）」及び「医薬品服薬遵守の程度」について検討した。「疾病の定義と診断」について、心房細動は、国内の代表的な治療法のガイドラインである心房細動治療（薬物）ガイドライン及び国外の代表的なガイドラインである心房細動患者の管理に関する ACC/AHA/ESC のガイドライン（*Circulation*114:700-752, 2006）でともに、頻度の高い不整脈のひとつで、心房全体としての統制がとれたまとまった興奮がなく、心房が心室に血液を送るための律動的な収縮を行えなくなる状態を呈する疾患であり、頻発する心房期外収縮と心房細動を患者の自覚症状だけから鑑別することは難しいため発作時の心電図記録が不可欠であると定義されおり、疾患の定義及び診断について国内外で違いはないと考えられた。「医療習慣および治療法」について、国内の代表的な治療法のガイドラインである「心房細動治療（薬物）ガイドライン」及び国外の代表的なガイドラインである心房細動患者の管理に関する ACC/AHA/ESC のガイドライン（*Circulation*114:700-752, 2006）でともに、脳卒中等のリスクの層別化を行い適切な抗血栓療法を選択することが奨励されており、抗血栓療法に大きな国内外差はないと考えられたが、ワルファリンによる抗血栓療法の至適領域は日本においては、いくつかの前向き研究の結果から 70 歳以上の高齢者の場合 PT-INR 1.6~2.6 とされている。以上、医療習慣及び治療法（予防法）については、日本における 70 歳以上の高齢者の場合のワルファリンによる至適治療域が PT-INR 1.6~2.6 であるという点を除き、国内外にて違いはないと考えられた。「試験実施方法（エンドポイント）」について、1160.26 試験では前向き、ランダム化、非盲検、盲検下エンドポイント評価（PROBE 法）のデザインを用い、主要評価項目及び副次評価項目のアウトカムイベント並びに大出血は、盲検下で独立イベント評価委員会が審査・確認を行った。試験実施方法はエンドポイントとしたイベントについて、1160.26 試験内の独立イベント評価委員会が国内外を問わず一括して審査・確認を行ったこと、エンドポイントとした疾病・事象の定

義が同一、又は定義が明確であることから、本薬の治療効果を評価するのにも影響を与えていないと考えられた。「医薬品服薬遵守の程度」について、1160.26 試験において、本薬群に割り付けられた患者の服薬コンプライアンスを、服薬予定の薬剤数に対する実際に服薬した薬剤数として服薬遵守率 (Compliance) を計算して確認し、ワルファリン群に割り付けられた患者の服薬コンプライアンスは、PT-INR のコントロール状況 (ワルファリン服用中の PT-INR が 2.0~3.0 の目標範囲にあった時間の割合) によって判断した。本薬群の患者の服薬コンプライアンス 50%以下、80%以上 120%以下の割合は、試験全体で 1.4% (164/11,506 例) 及び 95.1% (10,938/11,506 例)、日本人部分集団で 1.4% (3/214 例) 及び 94.9% (203/214 例) で大きな違いはなかった。以上のように、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の影響の受けやすさについて検討した結果、本薬の有効性及び安全性は民族的要因の影響を受けにくいと考えられ、1160.26 試験の日本人部分集団と日本人以外の集団の成績を一纏めに評価すること、試験全体の成績を日本人に外挿して本薬の治療効果を評価することは可能と判断した。

機構は、ワルファリンのコントロール目標値の国内外差等は存在するものの、非弁膜症性心房細動における抗凝固療法に関して、治療の方針や選択をはじめとする外因性民族的要因に大きな国内外差はないとした申請者の説明は妥当と考える。また、内因性民族的要因に関する申請者の主張を踏まえると、本薬の抗凝固作用や薬物動態に臨床的意義のある国内外差はないものと考えられることから、1160.26 試験を日本人を含めた国際共同試験として実施したことは妥当であり、1160.26 試験の日本人部分集団と日本人以外の集団の成績を一纏めにして評価することは可能と判断した。

申請者は、1160.26 試験の日本人部分集団の成績について、以下のように説明した。日本人部分集団の脳卒中及び全身性塞栓症の発現のワルファリン投与群に対する本薬 110 及び 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は 0.52 及び 0.25 であった。なお、1160.26 試験の日本人部分集団の目標症例数は患者登録の実施可能性を考慮して 300 例 (各群 100 例) と設定し、当該症例数で血栓塞栓症イベント発現率が本薬群とワルファリン群で同程度とみなせる目安として、ハザード比 3.5 未満を設定した経緯があり、本成績はその目安の範囲内であった。また、日本人部分集団の本薬 110 及び 150 mg 群並びにワルファリン群 (以下同順) における、大出血発現例数は 8/145、5/150 及び 5/151 例、大出血の年間イベント率は 5.53、3.33 及び 3.31%であり、すべての出血の発現例数は 40/107、52/111 及び 51/108 例、すべての出血の年間イベント率は 27.64、34.59 及び 33.81%であった。以上のとおり、日本人部分集団における主要評価項目である脳卒中・全身性塞栓症の発生、出血イベント (大出血及びすべての出血) の頻度に関する成績の傾向と試験全体の成績に大きな矛盾はなかった。また、有害事象の発現状況についても試験全体と日本人部分集団の成績との間に大きな矛盾は認められなかった。

機構は、以下のように考える。申請者が実施可能性に基づくと設定した日本人部分集団の目標被験者数は極めて少数であったため、1160.26 試験の全体集団の成績と日本人部分集団の成績の類似性を検討するのは非常に困難ではある。得られた情報の範囲内で検討したところ、有効性の主要評価項目である複合エンドポイントの成績について、本薬群とワルファリン群で同程度とみなせる目安として予め設定された基準の範囲内であったことに加えて、複合エンドポイントの各構成要素、出血性イベント、副次評価項目及び有害事象の成績についても確認したところ、全体集団の成績と日本人部分集団の成績に大きな齟齬は認められなかった。なお、出血イベントについて、当該試験の全体集団における大出血及びすべての出血の発現率は本薬

群でワルファリン群を下回っていた一方、日本人部分集団では大出血はともに5例と本薬群とワルファリン群は同等で、すべての出血は本薬 150mg1 日 2 回投与群がわずかに上まわっていた。この点については、上述のとおり対照薬であるワルファリンのコントロールの目標値の国内外差による結果である可能性が否定できず、本邦における本薬のリスクとベネフィットのバランスを評価する上では当該国内外差を考慮に入れる必要性が示唆されたが、臨床的に許容可能な成績が得られているものと推察された。以上より、少数例の日本人部分集団に関する考察には限界があるものの、全体集団にて認められた試験成績と同程度の本薬の有効性及び安全性は、日本人においても期待できるものと考ええる。しかしながら、日本人患者での本薬 150 及び 110 mg 1 日 2 回投与の各用量における有効性及び安全性に関する情報は非常に限定されているため、日本人患者に関する製造販売後の情報収集が非常に重要と考える。

(3) 用法・用量について

1) 通常用量と減量用量について

機構は、1160.26 試験における本薬の投与量として、日本人患者でも全体集団と同様の 110 及び 150 mg 1 日 2 回を検討することが妥当と判断した理由について、国内 1160.49 試験の試験デザイン及び結果を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 1160.49 試験は 1160.26 試験の用量を日本人患者に投与したときの安全性を確認することのみではなく、本薬 110 又は 150 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与し、安全性の観察項目である出血イベントの発現率及び薬力学的パラメータを指標として用量を探索することも目的であった。国内 1160.49 試験では、探索する用量群を増やして、例えば本薬 220 mg/日よりも低用量の投与群を設けることは、試験立案時に海外臨床試験の成績を踏まえて本薬 150 mg/日での血栓塞栓症に対する予防効果が否定的であったことから、倫理的観点から困難であると考えた。また、安全性評価の目安として、目標 PT-INR 2.0~3.0 (70 歳以上は PT-INR 1.6~2.6) で用量調節したワルファリンを対照群とした。なお、その後安全性データモニタリング委員会により最長 5 年間の長期投与試験である海外 1160.42 試験で本薬 100~150 mg/日における脳卒中又は全身性塞栓症の年間イベント率は 5.0~8.5%であり、無治療の場合の発現率と同程度であることが確認された。これらのことから、国内 1160.49 試験では本薬 110 又は 150 mg 1 日 2 回を選択し、出血イベントの発現率及び薬力学的パラメータを指標に、ワルファリンを対照として日本人患者での本薬の用法・用量の探索を行った。その結果、血栓塞栓症イベントはワルファリン群でのみ 62 例中 1 例 (1.6%) に虚血性脳卒中が発現した。大出血は、150 mg 群で 58 例中 1 例 (1.7%)、ワルファリン群で 62 例中 2 例 (3.2%) にみられた。大出血と臨床的に問題となる小出血は、本薬の投与量に応じた発現の増加がみられたが、110 及び 150 mg 群における発現率は、いずれもワルファリン群に比べて低かった。ただし、ワルファリンとの比較では、本薬 150 mg 群のすべての出血イベントの発現率はワルファリン群よりも高かった。薬力学に関する成績でも、aPTT 及び ECT とともに本薬の用量が増加するに伴い延長することが確認された。また、国内 1160.49 試験と海外 1160.20 試験の定常状態におけるトラフ ECT を直接比較可能な 150mg1 日 2 回投与群どうしで比較したところ、両試験の 150mg1 日 2 回群のトラフ血漿中濃度はほぼ一致し、さらに 1160.49 試験で検討された 110mg1 日 2 回投与後のトラフ血漿中濃度は、1160.20 試験で検討された投与量から内挿される用量-濃度相関の直線上に位置したことから、両試験で得られた曝露に違いはないと判断

し、対象疾患患者において同一投与量での抗凝固作用に日本人と外国人で差が無く、用量反応性を類推できることが示唆された。以上を踏まえ、国内 1160.49 試験における出血イベントの発現率及び薬力学的パラメータの結果は、海外 1160.20 試験と類似しており、本薬 150 mg 1 日 2 回投与は日本人にとっての適切な用量と判断した。

申請者は、以下に示す 1160.26 試験の有効性及び安全性の結果に基づき最終的な日本人の用法・用量を設定した。1160.26 試験全体で本薬 110 及び 150 mg 群ともに有効性の主要評価項目である脳卒中及び全身性塞栓症の年間イベント率においてワルファリン群に対する非劣性が検証された。一方、安全性のうち最も留意すべき出血に関して、試験全体（18,113 例）では、本薬 2 用量群の大出血、小出血及びすべての出血の年間イベント率は、ワルファリン群より低かった。本薬 110 及び 150 mg 群並びにワルファリン群の大出血の年間イベント率は、それぞれ 2.67、3.11 及び 3.36%であった。

本薬 110 mg 群のワルファリン群に対する大出血のハザード比は 0.79 で有意に低かった（ $p=0.0021$ ）。一方、本薬 150 mg 群のワルファリン群に対する大出血のハザード比は 0.93 で、群間の発現状況に有意差はみられなかった（ $p=0.3218$ ）。その他に、本薬 110 及び 150 mg 群における出血性脳卒中、生命を脅かす出血及び頭蓋内出血の発現はワルファリン群に比較して、いずれも有意に低かった。

1160.26 試験における日本人部分集団（326 例）での大出血の年間イベント率は、ワルファリン群が一番低く、本薬 110 mg 群が一番高かった。すべての出血の年間イベント発現率は、ワルファリン群に比べて、本薬 150 mg 群でわずかに高かったが、これは日本人部分集団でのワルファリン群の 70 歳以上の心房細動患者では INR コントロールが 2.0 未満であった時間の割合が高かったことによりもたらされたと推察された。1160.26 試験に組み入れられた日本人部分集団の症例数が少数例であったこともあり全体集団の成績と日本人部分集団の成績の類似性を評価するには困難が伴ったものの、得られている情報の範囲内では、日本人部分集団での出血イベント発現はいずれの群においても臨床的に許容範囲内である点について、試験全体と大きな矛盾はないものと判断し、全集団の成績に基づき、日本人の通常用量を 150 mg 1 日 2 回投与、減量投与を 110 mg 1 日 2 回投与と設定した。

機構は、以下のように考える。非弁膜症性心房細動における血栓塞栓イベント発症率が低く、本薬の有効性を適切に評価可能であるような代替エンドポイントも存在しないため、日本人患者における用量設定が難しいことは理解できる。また、国内 1160.49 試験実施前に得られていた海外試験成績より有効性及び安全性が共に期待できる用量範囲がすでに絞り込まれていたことから、厳密な用量設定試験を実施することなく、国内 1160.49 試験では国際共同第Ⅲ相試験での設定用量における日本人患者の安全性の確認にとどまったことはやむを得ないものと考ええる。国内 1160.49 試験の出血イベントの発現率及び薬力学的パラメータの結果を踏まえると、150 mg 1 日 2 回及び 110 mg 1 日 2 回が選択された 1160.26 試験に日本人患者が参加したことに大きな問題はなかったと考える。しかしながら、以上の経緯を踏まえると、1160.26 試験には、当該試験成績から日本人における用法・用量の妥当性について考察可能となるような十分な日本人症例数が組み入れられることが望ましかったが、当該試験における日本人症例数の組み入れが非常に少なかったことにより日本人用量については十分な検討がなされたとは言いがたい。特に、1160.26 試験における出血イベントについて、全体集団における大出血及びすべての出血の発現率は本薬群でワルファリン群を下回っていた一方、日本人部分集団では大出

血は本薬群とワルファリン群でともに5例で、すべての出血は本薬 150mg 1 日 2 回投与群がわずかに上まわっていたことから、日本人は欧米人より塞栓症が少ない可能性が疫学的に示されているという背景も考慮し、より安全性を重視し、日本人では出血リスクの高い患者等において 150 mg 1 日 2 回投与よりも少ない用量が、よりリスク/ベネフィットのバランスが優れていると判断される場合もあるものと考えられる。具体的な減量用量については、1160.26 試験全体の結果より、少なくともワルファリンと同程度の有効性が期待できる用法・用量である 110 mg 1 日 2 回投与とすることは妥当と考える。以上のように、本薬 110 及び 150 mg 1 日 2 回投与を日本人非弁膜症性心房細動患者に投与したときの臨床的な有用性も期待できると考えられることから、今後、本薬の有効性、安全性及び各用量の選択理由等についての情報収集は必須であるものの、日本人の本薬の通常用量を 150 mg 1 日 2 回投与とすることは妥当と考える。また、本薬 110 mg 1 日 2 回投与の有効性は本薬 150 mg 1 日 2 回投与に及ばない可能性が高いものの、ワルファリンと同程度であり、安全性は本薬 150 mg 1 日 2 回投与より高いことが 1160.26 試験から示唆されていることから、本薬の通常用量では薬理作用が過剰となり出血が懸念される背景のある患者で減量して投与する用法・用量として妥当と考える。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

2) 減量投与の対象について

機構は、本薬には、ワルファリンとは異なり、薬効を反映する臨床現場で利用可能なモニタリング指標が存在しないため、本薬の投与を考慮する場合には、各症例の出血リスク要因をよく把握して、110 mg 1 日 2 回への減量の必要性を適切に判断することが不可欠となるため、出血リスクの高いことが想定される場合をはじめとして、110 mg 1 日 2 回への減量を考慮することが適切な状況について、添付文書上で注意喚起することが重要と考える。

以上を踏まえて、機構は、出血の危険性が高い患者として、申請者が 75 歳以上、Pgp 阻害剤との併用、消化管出血の既往を挙げた根拠と、減量時の本薬の投与量として本薬 110 mg 1 日 2 回投与が適切と判断した理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。年齢 75 歳以上、Pgp 阻害剤との併用、消化管出血の既往を出血の危険性が高い患者とした理由を示す。1160.26 試験における出血の発現頻度を年齢 75 歳以上及び未満で層別集計した結果、本薬投与群、ワルファリン投与群のいずれにおいても、大出血、すべての出血の年間イベント率は年齢 75 歳以上の患者で高かった。Cox 回帰モデル（年齢 [歳]、ベースライン時の CL_{cr} [mL/min]、性別、ASA の併用・非併用を共変量とし、投与群と各共変量の交互作用項を入れたモデル）を用いて大出血が発現するまでの時間を解析した結果、ワルファリン群に対する本薬群のハザード比は加齢とともに上昇する傾向が示され、本薬 110 mg 群では 85 歳を超えたところで、本薬 150 mg 群では 75 歳を超えたところでハザード比が 1 を超えた。以上より、年齢 75 歳以上の患者を出血の危険性の高い患者とし、当該患者では本薬 110 mg 群で 150 mg 群より出血の発現リスクが低い成績が得られていたことから年齢 75 歳以上の患者では 110 mg 1 日 2 回投与が望ましいと考えた。

1160.26 試験における血漿中の総ダビガトランのトラフ濃度と大出血又はすべての出血の発現との関係をロジスティック回帰分析で解析した結果、ケトコナゾールやベラパミルの単回投与併用時にみられた 2.5 倍の曝露量の上昇は大出血のリスクを約 2.1 倍に上昇させると推測された。また、キニジン、アミオダロン及びベラパミルの反復投与併用時にみられた 1.6 倍の曝

露量の上昇は、本薬 150 mg 1 日 2 回投与時のトラフ濃度に比べて、大出血のリスクを約 1.48 倍に上昇させると推測された。以上より、Pgp 阻害剤が併用される場合には出血に対する潜在的リスクを下げる必要があると考えた。1160.26 試験全体において本薬 110 mg 群では本薬 150 mg 群より出血の発現リスクが総じて低いことから Pgp 阻害剤併用患者では 110 mg 1 日 2 回投与が望ましいと考えた。

1160.26 試験において、消化管大出血、生命を脅かす消化管出血、消化管のすべての出血は、本薬群での発現頻度がワルファリン群での発現頻度に比べて高かったが、さらに、消化管出血の既往がある患者では消化管出血の発現リスクが高い、胃炎に関連する症状（胃炎、胃食道逆流性疾患、食道炎、びらん性胃炎、胃出血、出血性胃炎、出血性びらん性胃炎）の有害事象が発現した患者では投与群にかかわらず消化管出血の発現頻度が 2～3 倍高い、PPI 又は H₂ 受容体拮抗薬を併用していた患者において大出血の年間イベント率も高いといった結果が得られた。したがって、消化管出血の既往のある患者を出血の危険性の高い患者とし、本薬 110 mg 群での消化管出血の発現リスクが本薬 150 mg 群より低いことから 110 mg 1 日 2 回投与が好ましいと考えた。

日本人患者での出血リスクについて、1160.26 試験及び国内 1160.49 試験での、年齢 75 歳以上、Pgp 阻害剤併用、PPI 又は H₂ 受容体拮抗薬併用（消化管出血の既往に関するデータは収集していない）の患者における出血の発現状況を検討した。

本薬群における大出血の発現頻度は、1160.26 試験では、本薬の 2 用量とも、年齢 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者より、Pgp 阻害剤を併用していた患者では非併用の患者よりそれぞれ高かった。本薬の用量間で一貫性はみられなかったものの 150 mg 群における発現頻度は、PPI 又は H₂ 受容体拮抗薬併用患者で非併用の患者より高くなっていた。Pgp 阻害剤併用、PPI 又は H₂ 受容体拮抗薬併用の患者で本薬 110 mg 群と本薬 150 mg 群における出血の発現状況を比較すると、非併用の患者で出血の発現リスクは低かった。国内 1160.49 試験での本薬群の大出血の発現は 150 mg 群の 1 例のみであり、年齢 75 歳未満、Pgp 阻害剤、H₂ 受容体拮抗薬を併用していた。

以上のように、日本人患者においても、1160.26 試験と同様、年齢 75 歳以上、P-糖蛋白阻害剤併用、PPI 又は H₂ 受容体拮抗薬併用の患者での出血及び有害事象の発現頻度は概ね高い傾向にあり、本薬 110 mg 群での出血の発現頻度は 150 mg 群より低く、有害事象の発現率は、国内 1160.49 試験の重篤な有害事象を除けば、投与群間の発現頻度に大きな違いはないこと、110 mg 群の脳卒中又は全身性塞栓症の発現は、150 mg 群に比べて増加していないことを踏まえ、日本人患者においても、年齢 75 歳以上の患者、Pgp 阻害剤併用の患者、消化管出血の既往のある患者に対しては 110 mg 1 日 2 回投与が望ましいと考えた。

機構は、以下のように考える。高齢者、Pgp 阻害剤との併用、消化管出血の既往を出血のリスクが高い背景として注意することに概ね問題はないと考えるが、高齢者の試験成績を解釈する上では、1160.26 試験において日本人部分集団でワルファリン投与群に割付けられた患者で 70 歳以上の高齢者に対しては、高齢者での安全性を確保すると同時に国際共同試験である 1160.26 試験において適正に薬効評価を行えるよう各地域の標準治療と比較するという意味で、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）」で推奨されている目標 PT-INR（1.6～2.6）と、試験全体の治験実施計画書で規定している目標 PT-INR（2.0～3.0）の両方を満たす、2.0～2.6 が PT-INR の目標値とされたことを考慮すべきである。日本人部分集団で大出血

の年間イベント率はワルファリン投与群が最も低かった理由について、申請者は日本人部分集団のワルファリン群の 70 歳以上では PT-INR 2.0 未満の時間の割合が高かったためと考察しているが、この PT-INR のコントロール状況は国内での医療実態を反映している可能性が高いと考える。米国国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) の統計 (Gordon T *Public Health Rep* 72: 543-53, 1957) でも日本人は欧米人より塞栓症が少ない可能性が疫学的に示されていることも踏まえると、臨床現場で許容される出血リスクはワルファリン群でのリスクを参考に考察すべきであり、安全性を優先して 70 歳以上については減量も含めて慎重に投与量を検討する必要がある。

Pgp 阻害剤の併用患者においては、1160.26 試験における出血の発現頻度を個々の Pgp 阻害剤について、併用の有無別で層別集計した結果、出血のイベント率が併用有りの患者が無しの患者に比べ高い傾向が見られており (CTD2.7.4 表 2.1.1.1.33)、曝露量の増加から出血のリスクが上昇することが推測され、特にベラパミルは併用されることが多いと予測されることから、安全性を優先して 110mg 1 日 2 回への減量を考慮することは妥当と考える。ただし、ベラパミルと本薬を併用する際は、投与タイミングへの注意が必要である (「4. (ii) <審査の概要> (3) 1) 本薬とベラパミルの相互作用」参照)。また、いずれの投与群においても、PPI 併用例 (1 回以上) 及び H₂ 受容体拮抗薬併用例 (1 回以上) における大出血、すべての出血の年間イベント率は非併用例に対して高かった。ただし、ワルファリン群に対する本薬群の大出血の年間イベント率を、これらの薬剤を併用した場合と併用しなかった場合で比較すると、ほぼすべての場合で本薬群の年間イベント率が低かった。消化管出血の既往については、1160.26 試験において、ワルファリン群より本薬群で多くの胃腸障害や消化管出血が認められており、日本人患者においても PPI 又は H₂ 受容体拮抗薬が投与されるような消化管出血のリスクの高い患者においてはより多くの消化管出血のイベントが想定されたこと、本薬による胃腸障害や消化管出血発現の機序は不明であることから、安全性を優先して 110mg 1 日 2 回への減量を考慮することは妥当と考える。

以上より、高齢者、Pgp 阻害剤との併用、消化管出血の既往を出血の危険性が高い患者として、添付文書上で本薬 1 回 110 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮するよう注意喚起することは適切と考えるが、出血リスクの高い場合として減量を考慮すべき対象患者の詳細及び注意喚起の内容については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

3) 腎機能障害患者における減量投与について

機構は、中等度の腎機能障害 (CL_{cr} 30~50 mL/min) のある患者では、本薬 110 mg 1 日 2 回投与とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1160.26 試験について、中等度の腎機能障害 (CL_{cr} 30~50 mL/min) のある患者での脳卒中及び全身性塞栓症の年間イベント率は、本薬 110 mg 群で 2.36%、本薬 150 mg 群で 1.23%、ワルファリン群で 2.64%であり、いずれの群でも、軽度の腎機能障害 (CL_{cr} 50 mL/min 超) のある患者よりも高くなっていたが、本薬 110 mg 1 日 2 回投与へ減量してもワルファリンと比較して有効性で不利益を被ることはないと考えられた。一方、安全性の指標とした出血イベントの発現状況は、試験 1160.26 の試験全体では、中等度の腎機能障害のある患者での大出血の年間イベント率は、いずれの群でも、CL_{cr} 50 mL/min 超の患者よりも高かった。中等度の腎機能障害患者の大出血の年間イベント率は、本薬 110 mg 群で

5.42%、本薬 150 mg 群で 5.08%、ワルファリン群で 5.28%であった。すべての出血の年間イベント率は、本薬 110 mg 群で 19.17%、本薬 150 mg 群で 20.83%、ワルファリン群で 19.60%であった。一方、試験 1160.26 の日本人部分集団における中等度の腎機能障害のある患者は 71 例で、大出血の年間イベント率は、本薬 110 mg 群で 11.96%、本薬 150 mg 群で 0%、ワルファリン群で 7.68%であった。すべての出血の年間イベント率は、本薬 110 mg 群で 39.87%、本薬 150 mg 群で 32.61%、ワルファリン群で 40.94%であった。以上より、中等度腎障害患者における出血イベント率は本薬の投与群間で明確な違いは認められなかったものの、母集団薬物動態解析から、腎機能の低下により本薬の血漿中濃度が高くなり、このことが出血リスクを高めると予想された。これらの有効性及び安全性の結果、そして薬物動態モデルによる推測から、中等度の腎機能障害 (CL_{cr} 30~50 mL/min) のある患者では、安全性を確保するため、本薬 1 回 110 mg 1 日 2 回投与への減量投与を考慮することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。試験 1160.26 で中等度腎障害患者における脳卒中及び全身性塞栓症の年間イベント率は、本薬 150 mg 群に比べて本薬 110 mg 群で高かったことから、減量により有効性が劣る可能性はあるものの、本薬 110 mg 群とワルファリン群では同程度であったことから、減量しても有効性は期待できるものと考ええる。また、中等度腎障害患者での出血イベントの発現は投与群間で明らかな違いはないものの CL_{cr} 50 mL/min 超の患者よりはどの群でも出血イベントの発現率が高く、本薬の曝露量が腎機能の低下に伴い増加することを踏まえると、中等度の腎機能障害 (CL_{cr} 30~50 mL/min) のある患者では本薬の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本薬 110 mg 1 日 2 回投与への減量投与を考慮することが適切と判断した。また、1160.26 試験では対象から除外された高度の腎機能障害 (CL_{cr} 30 mL/min 未満) のある患者を禁忌とする旨の申請者の対応は妥当と判断した。ただし、日本人患者に関して十分な患者数での検討は行われていないことから、日本人腎機能障害患者における有効性及び安全性については製造販売後において重点的な情報収集が必要と考える。

4) 体重による用量調節の要否について

機構は、外国人患者に比べて日本人患者では低体重の患者が多いと考えられるため、低体重患者の用量調節の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。1160.26 試験において、試験全体及び日本人部分集団のベースライン時の体重区分毎の患者の割合は、50 kg 未満では 2.1 及び 8.3%、40 kg 未満では 0.2 及び 1.2%であり、試験全体に比べて日本人患者では低体重の患者が多く組み入れられたが、ベースライン時の体重別 (50 kg 未満、50 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上) の脳卒中・全身性塞栓症の年間イベント率は、試験全体で、体重が軽い患者ほど年間イベント率が高く、その程度はワルファリン群で顕著だった。日本人部分集団の本薬群については、一定の傾向は認められなかった。同様にベースライン時の体重別の大出血の年間イベント率も、試験全体で、体重が軽い患者 (50 kg 未満) の方が重い患者 (50 kg 以上) より年間イベント率が高い傾向にあったが、50 kg 以上 100 kg 未満と 100 kg 以上の比較では、一定の傾向は認められなかった。日本人部分集団についても、一定の傾向は認められなかった。すべての出血については、試験全体及び日本人部分集団のいずれにおいても一定の傾向は認められなかった。以上の部分集団解析の成績から、体重による用量調節は必要ないと考えている。

機構は、以下のように判断した。1160.26 試験全体では、本薬群で、脳卒中・全身性塞栓症及び大出血の年間イベント率が体重 50 kg 未満の患者でやや高い傾向にあったが、その程度は小さく、同様の傾向が PT-INR で用量調節されているワルファリン群で認められた。1160.26 試験において、試験全体より日本人部分集団の方が体重の軽い患者の割合が高かったが、日本人部分集団において、本薬群で、脳卒中・全身性塞栓症、大出血及びすべての出血の年間イベント率に対する体重の明らかな影響は認められなかった。以上より、低体重の日本人心房細動患者における本薬の用法・用量を一概に調節する必要はないと考える。

以上より、機構は、申請者が提示したように、本薬の用法・用量について、本薬 150 mg 1 日 2 回投与を通常の用法・用量とし、高齢者並びに Pgp 阻害剤との併用及び消化管出血の既往のある患者のように、本薬 150 mg 1 日 2 回投与では出血のリスクが懸念される背景を有する患者では本薬 110 mg 1 日 2 回投与とすることに問題はないと考えるが、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

(4) 本薬の対象患者と効能・効果について

機構は、本薬の投与対象として、非弁膜症性心房細動以外の心房細動患者が含まれると考えるのか、理由を示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心房細動は、病因論的にはリウマチ性（又は弁膜症性）心房細動、非弁膜症性心房細動及び孤立性心房細動という呼称で分類され、非弁膜症性心房細動は、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）」では、リウマチ性僧帽弁疾患、人工弁及び僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動とされている。

これらの病因論的な分類からは、1160.26 試験では「抗凝固療法が必要な人工心臓弁置換患者または治験期間中に外科的インターベンションが必要と考えられる血行力学的に問題となる弁膜疾患患者」との除外基準を定めたため、組み入れられた患者のほとんどが非弁膜症性心房細動患者であったと考えるが、個々の患者の発症要因を厳密に特定することはできないため、弁膜症を原因に発症し、その後、非弁膜症性心房細動の新規発症の危険因子である疾患を合併した患者も含まれている可能性はある。また、1160.26 試験では、対象患者 18,113 例の 97.0% が、脳卒中の危険因子を有していたが、選択基準には該当しない脳卒中の危険因子のない患者も、本薬 110 及び 150 mg 群並びにワルファリン投与群に 181/6,015 例（3.0%）、198/6,076 例（3.3%）及び 168/6,022 例（2.8%）組み入れられており、これらの患者には、明らかな基礎疾患なくして発症した孤立性心房細動も含まれていると考えられる。

病因論的に異なるこれらの心房細動における血栓塞栓症の発症機序は同じで病態的な違いはないことから、抗血栓治療についても大きな違いはなく、塞栓症のリスクに応じた抗凝固療法もしくは抗血小板薬療法が求められる。

「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）」では、ワルファリン療法が必要な塞栓症の高リスクとしては脳梗塞、一過性脳虚血発作もしくは全身塞栓症の既往、僧帽弁狭窄、人工弁（機械弁）が挙げられている。リスクの集積に応じ、ワルファリン療法が必要な中等度リスクとしては 75 歳以上、高血圧、心不全又は左室収縮力低下（駆出率 \leq 35%もしくは fractional shortening \leq 25%）、糖尿病、ワルファリン療法を考慮

しても良いリスクとしては心筋症、65～74歳の年齢、女性、冠動脈疾患もしくは甲状腺中毒が挙げられており、僧帽弁狭窄症、機械弁置換例では、心房細動を合併していない場合でも抗凝固療法が原則とされている。

以上より、心房細動の病因論的な観点ではなく、血栓塞栓症の危険因子として心房細動を考えた場合、本薬の治療対象を非弁膜症性心房細動患者に限定すると、一部の弁膜症性心房細動及び孤立性心房細動患者の治療機会を奪うことになる。また、対照としたワルファリンによる抗血栓療法がこれらの心房細動へは治療ガイドラインにて適応となっており、本薬はそのワルファリンに対し、有効性及び安全性にて全般的に劣らない結果が得られたため、非弁膜症性心房細動以外の心房細動患者も含まれると想定し、申請効能・効果は「心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」とした。

機構は、以下のように考える。「循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）」では、心房細動に対しては塞栓症のリスクに応じた抗凝固療法もしくは抗血小板薬療法が求められているが、塞栓症の高リスクには僧帽弁狭窄症や人工弁（機械弁）が挙げられ、これらの強力な抗凝固作用が特に必要な患者については、年齢にかかわらずPT-INR目標を2.0～3.0に設定することが推奨されている。しかしながら、「人工心臓弁置換患者または治験期間中に外科的インターベンションが必要と考えられる血行力学的に問題となる弁膜疾患患者」は、1160.26試験において除外基準と定められ、本薬の有効性及び安全性について評価すべき臨床成績がないため、「抗凝固療法が必要な人工心臓弁置換患者または治験期間中に外科的インターベンションが必要と考えられる血行力学的に問題となる弁膜疾患患者」において、本薬により十分な有効性が得られるとする根拠は現時点ではないことから、本薬を積極的に推奨することはできないものとする。以上より、「抗凝固療法が必要な人工心臓弁置換患者または治験期間中に外科的インターベンションが必要と考えられる血行力学的に問題となる弁膜疾患患者」は本薬の適切な投与対象とは考えられず、そのような患者とリウマチ性僧帽弁疾患患者を除き、本薬の効能・効果を「非弁膜症性心房細動における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」とすることが適切と考える。なお、孤立性心房細動は本薬の良い適応の一つと考えられるが、本ガイドラインでは、非弁膜症性心房細動をリウマチ性僧帽弁疾患、人工弁及び僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動としていることから、孤立性心房細動も、非弁膜症性心房細動の範囲に含まれるものとする。「人工心臓弁置換患者または治験期間中に外科的インターベンションが必要と考えられる血行力学的に問題となる弁膜疾患患者」への本薬の投与の可否を含めた、本薬の投与が適切な心房細動患者の詳細及び効能・効果の設定については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

機構は、本剤の投与対象として、既にワルファリンが投与され、血液凝固モニタリングにより管理ができていない心房細動患者も含まれると考えているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既にワルファリンが投与され、血液凝固モニタリングにより管理ができていない心房細動患者における本薬の有効性及び安全性を検討するため、1160.26試験への組み入れ前にビタミンK拮抗薬を投与されたことがある患者のPT-INRコントロールに問題がなかった例における、脳卒中及び全身性塞栓症と出血の頻度と年間イベント率について検討した。ワルファリンとの切り替えに関して、PT-INR 2.0未満となったときに治験薬の服用を開始することとされていた。本薬110 mg及び150 mg群並びにワルファリン投与群におけ

る脳卒中及び全身性塞栓症の年間イベント率は、1.45、1.01 及び 1.58%であり、大出血の年間イベント率は、それぞれ 2.95、2.91 及び 3.55%、すべての出血の年間イベント率は、15.45、16.80 及び 17.85%で、本薬の両投与群ともワルファリン投与群と比べて有効性、安全性とも劣らない結果であった。

以上のように、既にワルファリンが投与され、血液凝固モニタリングにより管理できている心房細動患者においても本薬のメリットは十分期待できるものと考え、本薬の投与対象に、既にワルファリンが投与され、血液凝固モニタリングにより管理できている心房細動患者も含めることは適切と考えた。

機構は、以下のように判断した。ワルファリンによる PT-INR のコントロールの管理不良例は、本薬の適切な対象と考える。ワルファリンの投与に際しては、既に PT-INR のコントロールが良好であっても、継続して長期間にわたり血液モニタリングを行い、用量調節することが必須となる。本薬はワルファリン管理良好例に関しても有効性及び安全性でワルファリンに劣らないことが示唆されていることから、ワルファリンの管理不良例のみならず、管理良好例においても切り替えを考慮することが可能であると考えられ、ワルファリンに薬物相互作用が多いことも踏まえると、切り替えの臨床的な意義も大きいと考える。また、抗凝固薬の休薬の必要な大手術の際に、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）」では半減期の短いヘパリンの静注もしくは皮下注の併用による手術前後の橋渡し治療を勧めているが、本薬の場合、ワルファリンに比べ半減期が短く、作用発現及び効果消失が速やかであるため、このような橋渡し治療を考慮する必要なく手術を行うことが可能となると考える（「4. (iii) <審査の概要> (5) 5 手術前の休薬期間及び他の抗凝固薬との切り替えについて」参照）。以上より、本薬は薬効のモニタリングが不可能であり、後述の出血のリスクが高いことが想定される患者等での、減量投与の適切性の判断も含めて、状態に応じた適切な投与量の選択や調節が困難であるというデメリットもあるが、対象となる患者の背景等から出血リスク等が十分に考慮され、本薬投与の適切性が十分に吟味された上であれば、既にワルファリンが投与されている症例における本薬への切り替え投与も臨床現場における本薬の使用方法の一つとすることも可能と考える。

(5) 安全性について

1) 出血リスクについて

本薬による出血性有害事象の発現について、申請者は、以下のように説明した。1160.26 試験において、ワルファリン群に比較した本薬 110 mg 群の大出血のハザード比は 0.79 で有意に低かった ($p=0.0021$)。一方、本薬 150 mg 群のに対する大出血のハザード比は 0.93 で、群間の発現状況に有意差はみられなかった ($p=0.3218$)。その他に、本薬 110 mg 及び 150 mg 群における生命を脅かす出血、出血性脳卒中及び頭蓋内出血の発生リスクはワルファリン群に比較して、いずれも有意に低かった ($p<0.05$)。

日本人部分集団での本薬 110 及び 150 mg 群並びにワルファリン群の大出血の年間イベント率は 5.53%、3.33%及び 3.31%であり、ワルファリン投与群に対する本薬 110 mg 1 日 2 回投与群及び 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は 1.68 及び 1.02 であった。この結果は、試験全体、あるいは他の試験実施地域の結果と異なる傾向を示唆するものでないと考えられた。

消化管の大出血の年間イベント率は、試験全体では本薬群でワルファリン群よりが高かった

が、日本人部分集団では明らかな傾向は確認できなかった。ASA の併用により出血リスクが上昇する傾向は、試験全体と日本人部分集団で同様にみられた。

機構は、以下のように考える。抗凝固療法では、一般的に血栓塞栓症の発症抑制効果が高いほど、出血リスクが高くなることが想定されるが、1160.26 試験全体において、ワルファリン群と比較して本薬（110 又は 150 mg 1 日 2 回投与）群では、頭蓋内出血、すべての出血及び死亡のリスクが低いことが示唆され、本薬投与時の医療上重要視される出血性脳卒中及び頭蓋内出血のリスクはワルファリン投与時より低いことも示唆されていることから、本薬を臨床現場に提供する意義は高いものと考ええる。日本人部分集団での出血リスクについては、本薬群でワルファリン群と比べてリスクが軽減する傾向は示されなかったが、組み入れられた日本人症例数が非常に少数であることもあり、日本人における本薬のワルファリンと比較した出血リスクの程度については明確ではない。以上より、本薬 2 用量の妥当性も含め製造販売後にも継続して情報収集する必要があるが、上述のように 1160.26 試験の全体集団で認められた成績が日本人集団においても概ね期待できると考えられ、現時点では本薬による出血のリスクは臨床上許容されるリスクの範囲にあるものと考えられる（「4. (iii) <審査の概要> (2) 3) 1160.26 試験における日本人の成績について」参照）。

また、欧米と比較して日本では頻脈性心房細動に対してベラパミルやジルチアゼムをレートコントロールのために投与する機会が多いため、相互作用により本薬の曝露量が増加することにより起因して出血リスクが高まる可能性は否定できないため、添付文書上での十分な注意喚起が必要と考える。注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

2) 抗血栓薬併用時の出血リスクについて

機構は、本剤以外の抗血栓薬と本剤を併用したとき出血のリスクの増大と安全の確保について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1160.26 試験の日本人部分集団において、試験期間中に 1 回以上使用されていた抗血栓薬のうち使用頻度が高かったものは、ASA（33.4%）、経口抗凝固薬（29.1%）及び注射の抗凝固薬（8.9%）であった。なお、試験期間中に ASA とクロピドグレルの 2 剤を本薬と併用した患者はいなかった。

本薬 110 及び 150 mg 群並びにワルファリン群では、ASA の併用（1 回以上）によりいずれも大出血の年間イベント率が上昇し（併用例：それぞれ 7.88、7.18 及び 7.17%、非併用例：それぞれ 4.26、1.06 及び 1.83%）、すべての出血の年間イベント率も上昇した（併用例：それぞれ 29.55、37.69 及び 40.64%、非併用例：それぞれ 26.61、32.77 及び 31.19%）。

本薬 110 及び 150 mg 群並びにワルファリン群における大出血の年間イベント率は、経口抗凝固薬の併用例（1 回以上）で 6.60、1.63 及び 9.16%、非併用例で 4.75、4.49 及び 2.86%であり、併用による明らかな影響はみられなかった。また、すべての出血の年間イベント率は経口抗凝固薬の併用例（1 回以上）でそれぞれ 26.41、40.83 及び 36.63%、非併用例でそれぞれ 28.52、30.31 及び 33.59%であり、併用による明らかな影響はみられなかった。

本薬 110 及び 150 mg 群並びにワルファリン群では、注射の抗凝固薬の併用（1 回以上）により、いずれも大出血の年間イベント率が上昇し（併用例：それぞれ 18.32、25.61 及び 8.54%、非併用例：それぞれ 4.48、0.74 及び 2.87%）、すべての出血の年間イベント率も上昇した（併

用例：それぞれ 45.81、57.62 及び 34.15%、非併用例：それぞれ 26.16、31.92 及び 33.78%）。

以上のように、日本人部分集団において試験期間中に使用された抗血栓薬のうち、ASA 及び注射の抗凝固薬の併用により、出血イベントの年間イベント率は上昇したことから、本剤との併用によって出血イベントが上昇する可能性が考えられるこれらの薬剤との併用について、添付文書（案）の重要な基本的注意（2）、（3）及びに相互作用の項で注意喚起している。また、本薬 150 mg 1 日 2 回投与との併用に比べて 110 mg 1 日 2 回投与との併用時のすべての出血イベントの年間イベント率が低いことから、これら薬剤との併用時の対処法として、本薬 110 mg 1 日 2 回投与への減量が考えられる。しかしながら、大出血の年間イベント率では、これら薬剤と本薬 110 mg 1 日 2 回投与により 150 mg 1 日 2 回投与と比較したリスク軽減に一定の傾向がみられていないこと、また、本剤の減量により血栓塞栓イベント率が上昇するリスクが否定できないことから、これらの薬剤との併用については治療上の有益性と安全性を考慮して、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ薦めることとした。

機構は、以下のように判断した。虚血性心疾患合併心房細動患者においては、ASA の永久投与、クロピドグレルの最低 12 ヶ月の投与が推奨されており、本薬と合わせて 3 剤併用となる可能性も想定される。また、1160.26 試験で、日本においてはワルファリンで代用できないと考えられた不安定狭心症、安定労作狭心症、心筋梗塞（非急性期）を合併する患者あるいは経皮的冠インターベンション（PCI）や冠動脈バイパス術等の血行再建術を行った心房細動患者でのみ併用可能としたため、日本人での併用経験は極めて限られている。したがって、その併用効果についてはエビデンスが確立しておらず、各々の単独投与と比べて明らかに出血リスクが高まるので、個々の症例のリスク・ベネフィットを勘案して適応を決定すべきと考える。日本人患者での他の抗血栓薬併用による出血リスクの評価に関する情報は製造販売後にも継続して収集する必要があると考える。

3) 胃腸障害のリスクについて

機構は、1160.26 試験において、ワルファリン群より本薬群で多くの胃腸障害（本薬 110 mg 群 34.6%、本薬 150 mg 群 34.5%、ワルファリン群 24.0%）や消化管出血（本薬 110 mg 群 9.3%、本薬 150 mg 群 10.5%、ワルファリン群 7.1%）が認められた原因、胃腸障害や消化管出血の発現を回避するための適切な方策及びこれらの有害事象が発現したときの休薬や減量も含めた具体的な対処方法について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現時点において、1160.26 試験でワルファリン群より本薬群で多くの胃腸障害や消化管出血が認められた原因は不明である。1160.26 試験の本薬群で消化不良を呈した患者ですべての消化管出血のリスクがやや増加したが、ワルファリン群で消化不良を呈した患者でのすべての消化管出血のリスクは消化不良なしのほぼ 2 倍であった。1160.26 試験実施中には、消化不良を呈する患者は大量の水分あるいは食事とともに服薬するよう指導しており、これらが消化不良の症状に効果があったという報告があったが、系統的な評価は実施されていない。また、消化不良の症状緩和のためには PPI が使用された。

1160.26 試験で胃炎及び胃炎に関連する有害事象（胃食道逆流、食道炎）を呈した患者では、これらの症状のない患者と比べて、本薬群での消化管大出血のリスクは 3.8～4.3 倍に上昇しており、ワルファリン群でも 4.9 倍に上昇していた。同様に、すべての消化管出血のリスクは本

薬群では2.2～2.6倍、ワルファリン群では3.4倍に上昇していた。このように、胃炎様症状を呈する患者で消化管出血のリスクが上昇すると考えられるが、特定の機序によるのか、あるいは本薬や添加物の酒石酸に関連した影響によるのか特定することはできていない。なお、消化不良に関する詳しいデータ分析は、現在進行中のRE-LYABLE試験（1160.26試験に参加した患者を登録した長期継続投与試験で、日本からの症例登録はない。）で計画されており、日本においても製造販売後調査計画では、胃腸障害並びに消化管出血を重点調査項目とする予定である。

また、これら事象の注意喚起のために、添付文書（案）の重要な基本的注意（1）を、「本剤の使用にあたっては、出血の危険性を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」との記載から、「本剤の使用にあたっては、出血の危険性を踏まえ、出血や貧血の兆候を十分に観察し、出血等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があり、ヘモグロビン、ヘマトクリットあるいは血圧の異常な低下に注意すること。特に消化管出血が多く認められることから、吐血、血便、腹痛、腹部膨満などの症状に注意し、症状が認められた場合は投与を中止すること。」との記載に変更したい。

機構は、以下のように判断した。1160.26試験の全体集団において消化管出血の発現頻度がワルファリン群に比べて本薬群で高く、日本人部分集団における本薬110及び150mg群並びにワルファリン群の消化管の大出血の発生は、3、1及び1例であった。消化管出血を発症すると一定期間抗凝固薬を中止する必要性が生じる場合があるため、塞栓症の危険性が高まることも考慮すると、現時点では、消化管出血の既往のある患者においては本薬110mg1日2回投与への減量のみならず、ワルファリンを選択することも念頭にしておくべきである。出血の既往がなくても上部消化管の潰瘍の既往のある患者においては、本薬を選択するかワルファリンを選択するか慎重に検討する必要がある。胃炎症状のある患者では消化管出血のリスクが高いため、症状出現時には投与中止する等適切な処置を行う必要があるが、消化管出血を含む出血のリスクと脳卒中発症抑制のベネフィットを勘案して、慎重に対処を判断すべきと考える。製造販売後調査で、胃腸障害ならびに消化管出血は重点調査項目として情報収集を継続することは重要であり、承認後も慎重に経過を追跡する必要がある。消化管出血の既往のある患者、及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者等における本薬投与の妥当性、及び添付文書上の注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、更に検討したい。

4) 心筋梗塞の発現リスクについて

1160.26試験中に心筋梗塞を発現した患者は本薬110mg群で86/6,015例、150mg群で89/6,076例、ワルファリン群で63/6,022例であり、ワルファリン群に比し本薬群で心筋梗塞の発現が多い傾向が認められたことから、本薬による急性心筋梗塞の発現リスクについて、さらに検討した。

申請者は、1160.26試験における心筋梗塞の発現状況について、以下のように説明した。心筋梗塞に関連する患者背景に群間で不均衡がないか、冠動脈疾患の合併、心不全の合併、心筋梗塞の既往、ベースライン時のASAの使用、人口統計学的特性（年齢、性別、BMI）を取り上げて検討したが、不均衡は認められなかった。また、これらを共変量として心筋梗塞の発

現について Cox 回帰モデルを使用して解析したが、ワルファリン群に対する本薬 110 群及び 150 mg 群のハザード比には、共変量の影響は認められなかった。なお、日本人部分集団では心筋梗塞は発現しなかった。各群間における心筋梗塞以外の冠動脈疾患のリスクの違いを評価するため、冠動脈の虚血性病変に関するすべての報告事象を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用いて検索し、治験薬が投与された全患者からイベントとして確認された心筋梗塞を除いた虚血性冠動脈疾患に関連する有害事象の発現頻度を比較した。当該有害事象の発現頻度は、本薬 110 mg 群 2.6% (157/5,984 例)、150 mg 群 2.4% (143/6,059 例)、ワルファリン群 2.8% (165/5,999 例) であり、虚血性冠動脈疾患に由来する症状等の発現は各群間で偏っていなかった。また、心筋梗塞を含めても、各群間の差は大きく変化しなかった。

機構は、投与前後での冠動脈危険因子の変動の有無について説明した上で、本薬が各危険因子に影響を及ぼした可能性についても説明するよう求めた。

申請者は、危険因子として随時血糖、総コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、収縮期血圧、拡張期血圧について本薬投与前後での変動をワルファリン投与前後での変動と比較したが、本薬群で悪化する傾向が認められなかったと回答した。

機構は、本薬による心筋梗塞の発現リスクについて以下のように判断した。1160.26 試験全体で本薬 150 mg 群でワルファリン群より心筋梗塞の発症率が高い原因は依然不明である。また、発現頻度が非常に少ない中での解析であり、現時点では、本薬により心筋梗塞の発現リスクが増加する可能性については不明確である。以上より、本薬による心筋梗塞発現リスクについては、製造販売後に情報を収集することが適切と考えるが、添付文書上の注意喚起の必要性等については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

5) 手術前の休薬期間及び他の抗凝固薬との切り替えについて

機構は、手術施行患者における本剤の休薬の要否と適切な休薬期間について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の各ガイドラインでは、歯科的処置のため、ワルファリンを中止すると約 1% の頻度で重篤な血栓塞栓症を発症することから、出血時の対処が容易な処置・小手術 (抜歯等) の施行時、同じく体表の小手術で術後出血への対応が容易な場合は、ワルファリンの内服続行が望ましいとされている。大手術の周術期では、手術の 3~5 日前までにワルファリンを中止し、ヘパリンに変更して aPTT を正常対照値の 1.5~2.5 倍に調整し、手術の 4~6 時間前からヘパリンを中止するか、手術直前に硫酸プロタミンでヘパリンを中和する、いわゆるヘパリンによる橋渡し治療が勧められている。

本薬については、血液凝固パラメータを用いた薬力学的検討から、活性代謝物であるダビガトランの血漿中薬物動態と抗凝固作用が相関することが確認されている。本薬を健康成人に空腹時経口投与したとき、総ダビガトランの血漿中濃度は、投与 0.5~2 時間後に最高に達し、終末相半減期は若年男性及び女性でそれぞれ平均 9.41 及び 10.1 時間であった。そのため、ワルファリン等と比べ、抗凝固作用発現及び消失が速やかであると考えられる。また、ダビガトランは主として腎臓から排泄されるため、本薬の薬物動態には腎機能障害が影響を及ぼし、軽度 (CL_{cr} 50~80 mL/min)、中等度 (CL_{cr} 30~50 mL/min) 及び高度 (CL_{cr} 30 mL/min 未満) の腎機能障害の被験者に本薬を経口投与したとき、総ダビガトランの終末相半減期の幾何平均値がそれぞれ 15.3、18.4 及び 27.2 時間に延長することが確認されている。

以上を踏まえ、手術施行患者等では本薬の休薬が必要であると考え、1160.26 試験では、本薬の投与群については、腎機能障害の程度、手術に関連する出血リスクに応じ、腎機能障害が軽度、中等度及び高度の患者で、出血リスクが高い患者*では、「手術 2～3 日前」、「4 日前」及び「5 日前」、出血リスクが標準的な患者では、「手術 24 時間前（投与 2 回分）」、「少なくとも 2 日前」及び「2～5 日前」といった休薬の規定を設けた。出血リスクが標準的な患者での規定で、血漿中総ダビガトラン濃度は定常状態の約 25%からそれ以下に低下するものとする。

全体として、手術又は治療処置による本薬の一時的な中止期間はワルファリンで要した一時的な中止期間よりも短期間であった。さらに、これらの処置前後の抗凝固療法の切り替え（皮下投与の低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンによる）はワルファリン群より本薬群のほうが少なかった。本薬群において、本薬投与中止から処置までに要した期間は約 30%の患者で 2 日以下であったが、約 21%は 2 日超～5 日以下、約 8%は 5 日超であった。ワルファリン群において、ワルファリン投与中止から処置までに要した期間は 6.4%が 2 日以下であったが、26.2%は 2 日超～5 日以下、約 25%は 5 日超であった。この規定に従い本薬の休薬が実施された場合の有効性及び安全性を検討するため、1160.26 試験における本薬及び対照のワルファリン等の抗凝固療法を休薬した患者で非待機的な手術等の処置前 7 日間及び処置後 30 日間に発現した脳卒中及び全身性塞栓症と出血の頻度を評価したところ、本薬 110mg 及び 150mg 群並びにワルファリン群における脳卒中及び全身性塞栓症の発現頻度は、処置前 7 日間で 1.2% (2/167 例)、0.5% (1/196 例) 及び 1.9% (3/162 例)、処置後 30 日間で 3.0% (5/167 例)、0.5% (1/196 例) 及び 3.1% (5/162 例) であった。大出血の発現頻度の比較では、処置前 7 日間でそれぞれ 10.2% (17/167 例)、6.6% (13/196 例) 及び 9.3% (15/162 例)、処置後 30 日間でそれぞれ 10.2% (17/167 例)、13.3% (26/196 例) 及び 14.8% (24/162 例)、小出血の発現頻度の比較では、処置前 7 日間でそれぞれ 6.0% (10/167 例)、6.1% (12/196 例) 及び 6.8% (11/162 例)、処置後 30 日間でそれぞれ 12.0% (20/167 例)、10.2% (20/196 例) 及び 14.2% (23/162 例) であった。

以上のように、1160.26 試験で設定した休薬の規定にて、有効性及び安全性の結果に本薬投与群とワルファリン投与群の間に大きな違いが認められなかったことから、上記の規定のとおり手術前後の休薬期間を設定し、手術後は正常止血に回復した後、本薬の投与を再開することとし、添付文書（案）にも記載することとしたい。

機構は、以下のように考える。臨床現場では、手術前に個々の患者で出血及び塞栓症の発現リスクを考慮して術前の抗凝固薬の休薬期間が検討されるが、1160.26 試験では、抗凝固薬の休薬が必要な手術において、本薬は腎機能正常・もしくは軽度の腎機能障害で出血リスクが正常であれば 24 時間前の休薬で手術の実施が可能と規定されており、その規定下の試験において、本薬群とワルファリン群で同程度の有効性及び安全性が示されたことから、当該規定を臨床現場での休薬タイミングの目安とすることは可能と考える。ワルファリンでは手術の 3～5 日前までにワルファリンを中止し、手術の 4～6 時間前からヘパリンを中止するか、手術直前に硫酸プロタミンでヘパリン効果を中和する、いわゆるヘパリンによる橋渡し治療が必要であ

*手術に関連する出血リスクを決定するその他の重要な因子には、患者の年齢、合併症（例：重篤な心疾患、呼吸器疾患及び肝疾患）及び抗血小板薬の併用が含まれる。

り、本薬ではそのような橋渡し治療が必須とされないことのメリットはあるものとする。ただし、出血リスクが高い患者における休薬のタイミングに関しては、十分な検討が行われておらず、製造販売後に情報を収集する必要があるものとする。休薬の規定に関しては専門協議の議論も踏まえ検討したい。

また、他の抗凝固薬（注射剤）への切り替え、あるいは、他の抗凝固薬（注射剤）から本剤への切り替えについては、米国及び欧州の添付文書（案）では、他の凝固薬（注射剤）への切り替えは本剤投与後 12 時間の間隔を空けること、他の凝固薬（注射剤）から本剤への切り替えは次回投与予定時間の 2 時間前から、あるいは持続静注（例えば、未分画ヘパリン）中止時に投与するよう規定していると申請者は説明しているが、日本人患者に関する投与経験はなく製造販売後の継続した情報収集が必要とする。

6) 凝固マーカーについて

機構は、添付文書（案）の重要な基本的注意における「aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）は出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安として有用となる可能性がある。aPTT が 80 秒を超える場合は出血の危険性が高い。」との記載について、設定根拠を示すとともに、臨床現場における具体的な対応方法（どのような場合に aPTT を測定するのか、aPTT の測定結果を本剤投与にどのように反映するのか）について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。aPTT と本薬の血漿中濃度との相関は線形ではなく、本薬の高濃度域では濃度に対する感度が低下するが、aPTT は臨床上広く用いられている凝固マーカーであり、本薬の過度の抗凝固作用を判断する目安として有用と考えている。本薬の曝露が過剰な場合や過度の aPTT 延長時には、出血の危険性がワルファリン投与時を上回る可能性がある。

1160.26 試験では、大出血を発現しなかった患者のトラフ時 aPTT の 90 パーセンタイルは、72.2 秒で、トラフ時 aPTT 80 秒を閾値として層別した場合に大出血のリスクに差がみられた。なお、1160.26 試験で本薬 150 mg を投与された患者におけるトラフ時 aPTT の 90 パーセンタイルは 76.4 秒であり、80 秒を超える患者は全体の 10%未満であった。心房細動患者を対象とした海外 1160.20 試験では、曝露が高くなると予想された糸球体ろ過率（以下、「GFR」）が 50 mL/min 以下の患者層で、本薬投与後のトラフ時 aPTT が各施設での基準値の 2.5 倍を超えた場合に、本薬を減量することを規定していた（この試験でのベースラインの aPTT は 33.9 秒であり、2.5 倍は約 85 秒に相当）が、aPTT 延長の基準により減量された 12/502 例において、大出血は発現しなかった。また、GFR が 50 mL/min 以下の患者層で、7 例に小出血又は臨床的に問題となる出血が発現したが、いずれも aPTT 延長により減量された患者ではなかった。これら海外 1160.20 試験及び 1160.26 試験の結果を考慮して、本薬の過量曝露を検知するために、80 秒以上のトラフ時の aPTT が目安となると考えた。

1160.26 試験の結果から本薬の血漿中濃度や抗凝固作用を定期的にモニターする必要が無いことが示されたが、aPTT を測定することは、過度の曝露が疑われる場合（例えば、過量投与、急性の腎不全、併用が禁止されている Pgp 阻害剤の併用、大出血）に本薬の投与の中止を検討する上で有用と考えている。なお、本薬を服薬中の患者が大出血を起こし、その出血が本薬に起因するものであるか判断するために aPTT を測定する場合には、可能であればトラフ時 aPTT を用いるのが望ましいと考える。また、aPTT を測定することは、本薬を服薬中の患者が外科

的手術を受ける場合に、大出血及び臨床的に問題となる出血のリスクを回避するために、手術の延期等の対策を検討する際の目安としても有用と考えている。なお、血液凝固機能が完全に回復している必要がある大手術等の場合には、本薬の 24 時間以上の休薬及び aPTT が基準値付近まで短縮していることを手術に際して確認することが推奨される。

本薬 150 mg を服薬している患者において、定常状態のトラフ時 aPTT の測定値が 80 秒を超えた場合、脳卒中予防効果のベネフィットと出血のリスクのバランスを勘案して、本薬 110 mg への減量を考慮することが推奨される。本薬 110 mg に減量して 4 日目以降に測定したトラフ時 aPTT が 80 秒を超えている場合には、本薬の治療継続の可否について、リスク・ベネフィットを勘案し、判断することが推奨される。

機構は、以下のように考える。aPTT 検査は広く普及している検査であり、日常臨床においても本薬の抗凝固療法の強度をおおよそ把握することは可能と考えるが、申請者が主張する aPTT に基づいた用量調節法には頑健な根拠が無く、抗凝固活性が過剰かどうかを判断する一助として使用できる可能性は否定しないものの、本薬の有効性及び安全性の指標として有用であるとは判断できない。したがって、半減期が短いとはいえ、正確に血液凝固機能をモニターできないことはワルファリンに対するデメリットと言わざるを得ない。さらに、処置の必要な出血時の対応については、添付文書等にて周知を図る必要があると考える。aPTT 測定の意義については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

(6) 製造販売後の調査について

現時点での製造販売後調査等の計画について、申請者は、以下のように説明した。1160.26 試験の日本人部分集団に対する治療薬の平均曝露期間は 15.11 ヶ月であり、日本人患者は 326 例（ダビガトラン投与例は 218 例）であったが、本剤は長期間にわたって使用されることが予想されること等から、本剤の長期使用時における安全性及び有効性について検討を行うために、特定使用成績調査（観察期間 2 年間、予定症例数 3,000 例程度の規模で実施予定）を実施する予定である。また、本薬の安全性について、ICHE2E に沿った検討を行った結果、重要な特定されたリスクとして出血、重要な潜在的なリスクとして、他の抗トロンビン薬（キシメラガトラン）にて特定された事象である肝毒性、重要な不足情報として小児、高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊産婦、特定もしくは潜在的な相互作用としてアミオダロン、キニジン、ベラパミル、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、リファンピシン、クロピドグレル、アスピリンが挙げられる。以上のうち、出血については特定使用成績調査での重点調査項目として設定し、その他の事項については、自発報告の収集とともに、特定使用成績調査での該当者情報について検討する。

機構は、1160.26 試験で組み入れられた日本人症例数が非常に少数であったことから、製造販売後調査等において、本薬の安全性及び有効性に関して十分な情報収集を行う必要があると考える。特に、抗血小板薬併用患者、高齢患者、腎機能障害患者における本薬の出血リスクを含めた安全性についての検討、胃腸障害と消化管出血についての安全性の検討、併用薬（ベラパミルを含む）の影響の検討、用量と安全性の関係の検討は重要と考える。また、心筋梗塞の発現に関する情報収集を行う必要があるものとする。製造販売後調査等の詳細については、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

定期的な血液凝固能のモニタリングによる用量調節が不要であり、他の薬剤や食物との相互作用が既存治療に比べ少ないこと等も考慮すると、胃腸障害・消化管出血等の懸念はあるものの、臨床現場において、ワルファリンに加えて、標準薬あるいは第一選択薬の一つとなりえる薬剤として本薬が提供されることは有益であると考ええる。また、弁膜症患者、人工弁患者を対象に含めないこと等の本薬の効能・効果の規定の詳細については、検討が必要と考える。さらに、胃腸障害と消化管出血、高齢患者における安全性、腎障害患者における安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 16 日

I. 申請品目

- [販 売 名] プラダキサカプセル 75 mg、同 110 mg (プラザキサカプセル 75 mg、同 110 mg に変更予定)
- [一 般 名] ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
- [申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 3 月 4 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により指名した。

1. 本薬の臨床的位置付けについて

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「1160.26 試験」）の成績を踏まえると、本薬 110 mg 及び 150 mg 1 日 2 回の脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果は、現在、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中の発症抑制の標準療法として推奨されているワルファリン療法に劣らず、症候性頭蓋内出血及び致死的な出血のリスクはワルファリンに比べて低い等の臨床的に許容できる安全性が示されており、また、本薬には、ワルファリンと異なり、投与開始後用法・用量を特段調節することなく治療の継続が可能であること、臨床上問題となる薬物間相互作用が少ないこと、ビタミン K を含む食事の制限が不要であること等のメリットも考えられ、本薬が非弁膜症性心房細動患者における脳卒中の発症抑制に用いる抗凝固薬の選択肢の一つとなる可能性はあるとした機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、日本人における本薬の有効性及び安全性についての検討は非常に限られていること、消化管出血のリスクがワルファリンよりも高いことが懸念される試験成績も得られていること等から、日本人非弁膜症性心房細動患者に抗凝固薬の投与を検討する際には、ワルファリンと本薬の特徴、患者の背景等を踏まえて、それぞれの患者に適した薬剤を慎重に選択する必要があるとした機構の判断について、専門委員より機構の判断は妥当との意見、本薬は半減期が短く 1 日 2 回投与が必要なため、コンプライアンスが悪く効果が不安定と予想される場合にはワルファリンの使用も考慮する必要があるとの意見等が出され、最終的に機構の判断は支持された。

2. 1160.26 試験の評価について

(1) 1160.26 試験の試験デザインについて

患者個々の PT-INR をモニタリングしながら用量調節するワルファリンが対照薬であった 1160.26 試験 (20 年 に開始) で PROBE 法が採用されたことはやむを得ず、バイアスの低減のための種々の方策が取られたことや客観的な指標を中心とした評価が行われたことを踏まえ、本

薬の有効性及び安全性について一定の評価をすることは可能であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 1160.26 試験における本薬の有効性・安全性、並びに日本人の成績について

ワルファリンの PT-INR コントロール目標値の国内外差は存在するものの、1160.26 試験での用法・用量であれば本薬の抗凝固作用や薬物動態に臨床的意義のある国内外差はないものと考えられることから、1160.26 試験の日本人部分集団と日本人以外の集団の成績を一纏めにして評価することは可能とした機構の判断、1160.26 試験では、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関して、本薬 150 mg 1 日 2 回投与及び本薬 110 mg 1 日 2 回投与のいずれについてもワルファリンに対する非劣性が示され、臨床的に重要視される頭蓋内出血、すべての出血及び死亡のリスクはワルファリンより低いことも示唆されたことから、少なくとも試験全体では、ワルファリンと同程度以上の本薬の臨床的な有用性が示されているとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、1160.26 試験に組み入れられた日本人の症例数は極めて少数であったことから、1160.26 試験の全体集団の成績と日本人部分集団の成績の類似性を検討するのは非常に困難であるが、有効性の主要評価項目である複合エンドポイントの成績に加えて、複合エンドポイントの各構成要素、出血性イベント、副次評価項目及び有害事象の成績についても、全体集団の成績と日本人部分集団の成績に大きな齟齬は認められていないと判断でき、全体集団にて認められた本薬の有効性及び安全性は日本人においても期待できるとした機構の判断について議論された。専門委員より、国際共同試験において日本人の比率が少ないため日本人における本剤の有効性及び安全性を評価できているか懸念されるとの意見、1160.26 試験の人数のかなり少ない部分集団の結果と、全体の結果の類似性を検討すること自体に無理があるとの意見、日本人患者における本薬の安全性及び有効性については、さらに製造販売後の情報から確認することが極めて重要となり、製造販売後調査は十分な症例数で実施すべきとの意見が出されたが、いずれも機構の判断自体を否定するものではないとされ、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

3. 用法・用量について

(1) 通常用量と減量用量について

日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内 1160.49 試験における出血イベントの発現率及び薬力学的パラメータの結果から、150 mg 1 日 2 回及び 110 mg 1 日 2 回が選択された 1160.26 試験に日本人患者が参加したことに大きな問題はなく、1160.26 試験全体の成績より、本薬の通常用量を 150 mg 1 日 2 回投与とすること、本薬の通常用量では出血が懸念される背景のある患者で減量して投与する用法・用量としては 110 mg 1 日 2 回とすることが妥当であるとした機構の判断について議論された。日本人患者が 1160.26 試験に参加したことの妥当性及び本薬の通常用量の妥当性についての機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、1160.26 試験以前に全く検討されていない 1 回 110 mg の 1 日 2 回投与を用法・用量の範囲内として設定する根拠が不十分であるとの意見、1160.26 試験において 1 回 110 mg 1 日 2 回でワルファリンと同等の有効性が得られているものの、1 回 110 mg 1 日 2 回が選択された経緯が不明確であることを踏まえると、用法・用量ではなく用法・用量に関連する使用上の注意において 1 回 110 mg 1 日 2 回への減量の選択肢を情報提供することが妥当との意見が出されたが、機構の判断は妥当との意見、製剤がある 75 mg の投与が可能であることから、減量する用量は 1 回 110 mg 1 日 2 回

しかないことを用法・用量で明記すべきとの意見が出され、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、用法・用量を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

用法・用量

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150 mg (75 mg カプセルを2カプセル)を1日2回投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110 mg (110 mg カプセルを1カプセル)を1日2回投与へ減量すること。

(2) 減量投与の対象について

本剤の減量を考慮すべき対象として、①70歳以上の高齢者、②中等度の腎機能障害者(CL_{cr} 30～50 mL/min)、③Pgp阻害剤を併用している患者、④消化管出血の既往のある患者を添付文書で注意喚起することが適切であるとした機構の判断について議論された。

①について、高齢者には、本薬を通常用量より減量することが妥当であり、1160.26試験において日本人サブグループでワルファリン投与群に割付けられた患者のうち70歳以上の高齢者では、70歳未満の患者とは異なる、2.0～2.6がPT-INRの目標値とされたことを考慮し、安全性を優先して、申請者が提案した75歳以上ではなく70歳以上で減量も含めて慎重に投与量を検討する必要があるとした機構の判断に対し、専門委員より、日本人特有のカットオフ値を設定する根拠が不十分との意見が出されたが、機構は、臨床試験における日本人のPT-INRの目標値は現在の本邦における臨床現場での高齢者のカットオフ値を反映して規定されていることを踏まえると安全性を優先して、70歳以上では減量も含めて慎重に投与量を検討する必要があると考えている旨説明し、専門委員より、本邦における臨床現場の状況を踏まえると70歳以上の高齢者には本薬の減量も考慮し、慎重に投与する必要があるとの意見も出され、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

②について、中等度腎障害患者(CL_{cr} 30～50 mL/min)での出血イベントの発現状況は各群間で明らかな違いはないものの、 CL_{cr} 50 mL/min超の患者よりはいずれの群でも出血イベントの発現率が高く、本薬の曝露量が腎機能の低下に伴い増加することを踏まえると、中等度の腎機能障害のある患者では、本薬1回110 mgの1日2回投与への減量を考慮することが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

③について、Pgp阻害剤の併用有りの患者の出血イベントの発現率は、無しの患者に比べ高い傾向が見られ、Pgp阻害剤の併用時の本薬の曝露量の増加により出血のリスクが上昇することが推測されることから、安全性を優先して本薬1回110 mgの1日2回投与への減量も考慮して慎重に投与することが必要であるとする機構の判断については、専門委員より心房細動患者ではベラパミルやアミオダロンとの併用が避けられない例もあるため相互作用に留意する必要があるとの意見が出され、機構の判断は支持された。また、心房細動患者で使用される機会が多いと考えられるベラパミルについては、申請者の説明通りの投与方法であれば、本薬との併用は可能であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

④について、専門委員より、1160.26試験において、ワルファリン群より本薬群で多くの胃腸障害や消化管出血が認められたこと、本薬による胃腸障害や消化管出血発現の機序は不明であること等から、消化管出血の既往のある患者では、安全性を優先して本薬1回110 mgの1日2回投与への減量を考慮すべきとした機構の判断は妥当との意見、PPIで吸収阻害により本薬の作

用が減弱する可能性があるのであれば、併せて注意喚起すべきとの意見が出された。機構は、臨床試験では PPI や H₂ 受容体拮抗薬併用時の有効性及び安全性について、現時点で注意喚起できる十分な根拠が得られていないが、本薬との併用が多いと想定される PPI や H₂ 受容体拮抗薬併用時の影響の有無は製造販売後調査において情報を収集すべきと考えている旨説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえて、用法・用量に関連する使用上の注意は「中等度の腎障害 (CL_{cr} 30～50 mL/min) のある患者あるいは P-糖蛋白阻害剤を併用している患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。また、70 歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者等の出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。」とするように求めた。

申請者は、添付文書に上記注意喚起を記載する旨回答し、機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

4. 効能・効果について

本薬の有効性及び安全性が検証された 1160.26 試験では非弁膜症性心房細動患者が対象とされたこと、「循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）」では、心房細動に対しては塞栓症のリスクに応じた抗凝固療法もしくは抗血小板薬療法が求められており、僧帽弁狭窄症や人工弁（機械弁）等の強力な抗凝固作用が特に必要な塞栓症のリスクが高い患者については、非弁膜症性心房細動患者とは異なり、年齢にかかわらず PT-INR 目標を 2.0～3.0 に設定することが推奨されていること等から、現時点では「抗凝固療法が必要な人工心臓弁置換患者または治療期間中に外科的インターベンションが必要と考えられる血行力学的に問題となる弁膜疾患患者」は本薬の適切な投与対象とは判断できず、そのような患者とリウマチ性僧帽弁疾患患者を除き、本薬の効能・効果を孤立性心房細動も含む「非弁膜症性心房細動における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」とすることが適切とした機構の判断について議論された。専門委員より、血栓塞栓症発症リスクの高い弁膜症性心房細動患者等の治療機会を奪わないためにも、本薬の効能・効果は「心房細動患者」とすることが望ましいとの意見が出されたが、提出された臨床試験成績を踏まえると機構の判断は妥当との意見も出され、機構は、臨床試験での対象も考慮し、本薬のリスクとベネフィットのバランスが明らかになっていない患者集団は本薬の効能・効果から外さざるを得ないことを説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。また、本薬の効能・効果について、基本的に、本薬は脳出血を予防する薬剤でないことから、出血性脳卒中を含む「脳卒中」は適切ではなく「虚血性脳卒中」等の表現が望ましいとの意見が出された。さらに、本薬投与の適切性が十分に吟味された上であれば、ワルファリンによるコントロールが不良な患者に加え、既にワルファリンが投与され、PT-INR のコントロールが良好な症例における本薬への切り替え投与も臨床現場における本薬の使用方法の一つとして受け入れられるものとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえて、効能・効果を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

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

5. 安全性について

(1) 出血リスクについて

本薬による血栓塞栓症の発症抑制には出血のリスクを伴うが、1160.26 試験におけるワルファリン群との比較から、本薬による出血のリスクは臨床許容されるリスクの範囲にあるものと考えた機構の判断、抗血小板薬併用では、各々の単独投与と比べて明らかに出血リスクが高まるため、個々の症例のリスク・ベネフィットを勘案して併用の可否を決定すべきであり、抗血小板薬併用時の出血リスクの増大の可能性については、添付文書において、十分に情報提供を行う必要があるとした機構の判断、手術前の本薬の休薬期間について、ワルファリンと比較して同程度の有効性及び安全性が示された 1160.26 試験での、本薬は腎機能正常もしくは軽度の腎機能障害で出血リスクが正常であれば 24 時間前の休薬で手術の実施が可能とされた規定を臨床現場での休薬タイミングの目安とすることは可能とした機構の判断、本薬の出血リスクを低減させる指標について、申請者が主張する aPTT に基づいた用量調節法には頑健な根拠が無く、本薬の安全性の指標として有用であるとは判断できないとした機構の判断及び本薬の出血リスクを低減させるための添付文書（案）における注意喚起について議論された。専門委員により機構の判断は概ね支持され、心房細動を合併した虚血性心疾患患者の PCI 後の抗血小板薬 2 剤とワルファリンによる 3 剤での出血リスクは臨床現場で問題となっており、本薬においても抗血小板薬 2 剤との併用で出血リスクが高まることが予想されるため、110 mg 1 日 2 回への減量も考慮されるべきであるが、一方で抗血小板薬を投与されている患者では血栓塞栓症の発現リスクも高いことが想定できるため用量調節を一律に規定することはできず、当該症例での用法・用量は医師の判断に任せた上で、安全性を製造販売後調査において、十分検討すべきとの意見、aPTT は本薬の有効性に関する有用な指標ではなく、あくまで参考情報であることを添付文書上で明記すべきとの意見、また、本薬の半減期は短いことから、ワルファリンと比較して、数日の休薬による塞栓発症がより危惧されるため、手術前日までの投与あるいはヘパリンでの置換等が勧告されるべきとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、申請者が提示した重要な基本的注意等における抗血小板薬との併用に関する注意喚起は妥当なものと判断した。また、重要な基本的注意において、手術時の本薬の休薬及び休薬に伴う対応については「手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が増大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的手技の 24 時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の 2 日以上前までの投与中止を考慮し、代替療法（ヘパリン等）を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。」と注意喚起するよう求め、aPTT については「aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時 aPTT が 80 秒を超える場合は大出血が多かった。」と記載するよう求めた。

申請者は、aPTT に関する注意喚起については上述のように記載し、手術等の前に本剤を投与中止した際の代替療法については、データがないことから「手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が増大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的手技の 24 時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の 2 日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。また、手術

後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。」とする旨回答した。

機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

(2) 胃腸障害のリスクについて

1160.26 試験において消化管出血の発現頻度がワルファリン群に比べて本薬群で高かったことから、現時点では、消化管出血の既往のある患者においては本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与への減量のみならず、ワルファリンを選択することも念頭に置いておくべきであるとした機構の判断、胃炎に関連する症状のあった患者では消化管出血のイベント率が高く、症状出現時には投与中止するなど適切な処置を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえて、消化管出血の既往を有する患者、あるいは上部消化管の潰瘍の既往のある患者を慎重投与の対象とすることが妥当と判断した。

(3) 心筋梗塞の発現リスクについて

1160.26 試験全体において、本薬 150 mg 群でワルファリン群より心筋梗塞の発症率が高かった原因は不明であり、現時点では、本薬により心筋梗塞の発現リスクが増加する可能性については不明確であるため、具体的な注意喚起を行うだけの根拠はないが、製造販売後に心筋梗塞の発現に関する情報収集を行うことは重要とした機構の判断は、専門委員により支持された。

6. 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後に、本剤の長期使用時の安全性及び有効性について検討を行うために、「出血」を重点調査項目とした特定使用成績調査（観察期間 2 年間、予定症例数 3,000 例程度の規模で実施予定）を実施し、高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者等の特殊集団における安全性や併用薬との相互作用についても該当情報を検討する計画を提出したが、機構は、1160.26 試験で組み入れられた日本人症例数が非常に少数であったことから、製造販売後調査等において、本薬の安全性及び有効性に関して十分な情報収集を行う必要があり、特に抗血小板薬併用患者、高齢患者、腎機能障害患者における本薬の出血リスクを含めた安全性についての検討、胃腸障害と消化管出血についての安全性の検討、併用薬の影響の検討、用量と安全性の関係の検討が可能製造販売後調査を実施する必要があり、また、心筋梗塞の発現に関する情報も収集する必要があると判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見が出され、また、臨床試験に組み入れられた日本人の症例数が少ないことを踏まえると、製造販売後調査に代えて非ランダム化前向きコホート研究デザインで製造販売後臨床試験を実施することを求めた方が有益な情報が収集できる可能性が高いとの意見も出されたが、まずは機構が指摘した点を調査するための十分な症例数での調査とすべきとの意見等が出され、最終的に機構の判断は支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、抗血小板薬併用患者、高齢患者、腎機能障害患者における本薬の出血リスクを含めた安全性についての検討、胃腸障害と消化管出血についての安全性の検討、併用薬の影響の検討、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回に減量投与された患者における患者背景や安全性に関する情報収集、用量と安全性の関係の検討、「併用注意」とされている各薬剤や本剤との併用が多いと想定される薬剤（PPI、H₂ 受容体拮抗薬を含む）の影響の検討が可能となるよう、また、手術や各種の侵襲的手技の際の、本剤の休薬時の対処方法並びに休薬に伴う血栓塞栓症の発症に関する情報収集、心筋梗塞の発現に関する情報収集を行えるよう、現在の計画よりさらに多くの症例数を設

定することも視野に入れて製造販売後調査計画を再検討するよう求めた。

申請者は、機構の指摘事項について十分な検討が行えるよう、また、本剤の有効性評価の対象である脳卒中及び全身性塞栓症の発症に影響を与えると考えられる背景因子の検討も考慮し、調査計画症例数を 5,000 例程度とする製造販売後調査等基本計画（案）の骨子を提出した。

機構は、製造販売後調査の実施計画について、今後、細部にわたる検討は必要であるものの、申請者の提示した製造販売後調査等基本計画（案）の骨子は妥当であると判断し、申請者の回答を了承した。

7. その他

高度の腎機能障害患者を禁忌とすることは妥当とした機構の判断について、専門委員より、高度の腎機能障害患者を禁忌とすることは妥当だが、1160.23 試験において本薬は透析により除去されることが示されており、禁忌の対象に含まれるのか不明確であるとの意見が出された。機構は、透析患者も禁忌と考えているのか明確にすることを求めたところ、申請者は、高度の腎機能障害患者には透析患者も含まれると想定しており、禁忌の項において「透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者」と注意喚起すると回答した。機構は、透析患者も含め禁忌であることを明確に注意喚起することは妥当と判断し、申請者の回答を了承した。なお、本薬は透析により除去されるものの、4 時間の透析の開始時に本薬を投与した末期腎機能障害を有する被験者では半減期が幾何平均値で 32.3 時間であり、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者での 15.3、18.4 及び 27.2 時間よりさらに長いことが示されている。

専門委員より、本薬は 1 日 2 回服薬が必要であり、コンプライアンスが悪い場合や本剤を飲み忘れた場合には、本薬の半減期が短いことを踏まえると、塞栓症の発現リスクが高まる可能性についても注意喚起する必要があるとの意見が出され、機構は、添付文書において、本剤を飲み忘れた場合に、本剤が過量投与とならないよう注意喚起することに加え、本剤を飲み忘れた場合に、塞栓症の発現リスクが高まる可能性という観点からも、注意喚起及び本剤を飲み忘れた場合の対処を記載するよう求めたところ、申請者は、本剤を飲み忘れた場合には塞栓イベントの発現リスクが高まる可能性があることから、同日中に出来るだけ早く 1 回量を服用することを添付文書において明記するとともに、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、次回服用予定までの間隔を 6 時間以上空けること、並びに飲み忘れた場合でも 2 回量を服用しないことを記載すると回答した。機構は、申請者の回答を妥当なものと判断した。

専門委員より、本薬は通常用量の 1 回 150 mg では低含量製剤である 75 mg カプセルを 2 カプセル、減量した 1 回 110 mg では高含量製剤である 110 mg カプセルを 1 カプセル服用する規定となっており、通常の規格と用量の関係とは異なることから薬剤の取り違い等を防ぐ方策が必要との意見が出され、機構は、医療過誤のリスクを低減させるための方策を立てるよう申請者に指示した。

申請者は、処方あるいは服薬時の薬剤の取り違い等の医療過誤のリスクを低減させる方策として、75 mg カプセルと 110 mg カプセルの PTP シート等の包装形態を明確に区別できるようにするとともに、医療関係者及び患者に対する製剤写真付きの注意文書を作成し、1 回 150 mg 1 日 2 回投与時には 75 mg カプセルを 2 カプセル、1 回 110 mg 1 日 2 回投与時には 110 mg カプセルを 1 カプセル服用するよう注意喚起すると回答した。機構は、医療過誤のリスクを低減させるための方策として申請者が示した方針については概ね妥当なものと判断した。

8. 原薬の規格について

機構は、製造方法 A 及び製造方法 B で製造された原薬の規格について、共通の 1 規格とするよう求めたところ、申請者は、製造方法 A で製造された原薬の規格で統一する旨回答した。

機構は、申請者の回答を妥当なものと判断した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	3	の結晶を	の粗結晶を
5	4	を	の粗結晶を
13	28	投与 15、30、60 及び 120 分後	投与 15、30、 <u>45</u> 、60、 <u>90</u> 及び 120 分後
13	29	投与 15、30、 <u>45</u> 、60、 <u>90</u> 及び 120 分後	投与 15、30、60 及び 120 分後
16	13	2.96 μ M	<u>1.96 μM</u>
30	31	PT-INR	<u>プロトロンビン時間国際標準化比（以下、「PT-INR」）</u>
46	4	欧州及び米国（いずれも現在承認申請中）の添付文書（案）	欧州及び米国における承認申請時の添付文書（案）

IV. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請書に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）に対して GCP 調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料と症例報告の記載の不整合（有害事象の未記載、所見誤記）、原資料の一部（心電図チャート）未保存、治験実施計画書からの逸脱（臨床検査の一部未実施、適格性確認前の割り付け）、治験実施計画書に定められた除外基準に抵触する被験者の選定（ALP 値が逸脱した患者、 CL_{cr} 値が逸脱した患者）が認められた。また、治験依頼者において、原資料と症例報告の不整合に対する措置が不十分な事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤 75 mg、同 110 mg を承認して差し支えないと判断する。本剤 75 mg、同 110 mg の再審査期間は 8 年とすることが妥当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔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、成人にはダビガトランエデキシラートとして 1 回 150 mg（75 mg カプセルを

2 カプセル) を 1 日 2 回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg (110 mg カプセルを 1 カプセル) を 1 日 2 回投与へ減量すること。