

## 審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イグザレルト錠10 mg、同錠15 mg

[一 般 名] リバーロキサバン

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成23年3月28日

### [審 議 結 果]

平成 23 年 12 月 2 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報告することとされた。

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。

なお、医療事故防止の観点から、一般名を「リバロキサバン」から「リバーロキサバン」に変更した。

## 審査報告書 (2)

平成 23 年 12 月 9 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg

[一 般 名] リバーロキサバン

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 3 月 28 日

### [審 査 結 果]

一般名「リバロキサバン」については、申請者より医療事故防止の観点から「リバーロキサバン」に変更する旨の申し出があり、特に問題はないと判断した。

## 審査報告書

平成 23 年 11 月 18 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] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg

[一般名] リバロキサバン

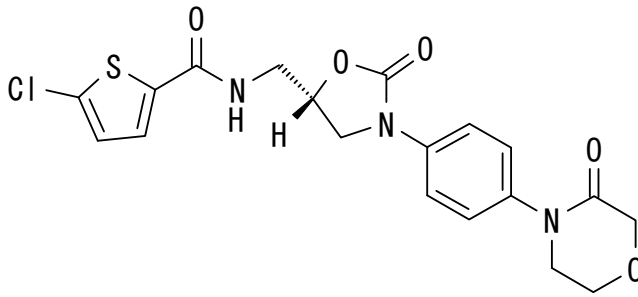
[申請者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 3 月 28 日

[剤形・含量] 1 錠中、リバロキサバンとして 10 又は 15 mg を含有するフィルムコーティング錠

[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 :  $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

分子量 : 435.88

化学名 :

(日本名) 5-クロロ-N- ( {(5S) -2-オキソ-3- [4- (3-オキソモルホリン-4-イル) フェニル] -1,3-オキサゾリジン-5-イル} メチル) チオフェン-2-カルボキサミド

(英名) 5-Chloro-N- ( {(5S) -2-oxo-3- [4- (3-oxomorpholin-4-yl) phenyl] -1,3-oxazolidin-5-yl} methyl) thiophene-2-carboxamide

[特記事項] 医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 23 年 11 月 18 日

[販 売 名] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg

[一 般 名] リバロキサバン

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 3 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 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、高齢者、腎機能障害患者等の出血リスクが高いことが想定される患者における安全性に関する情報、ワルファリンとの切替え時の安全性に関する情報等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、イグザレルト錠10 mg、同錠15 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、成人にはリバロキサバンとして 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10 mg 1 日 1 回に減量する。

## 審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 18 日

### I. 申請品目

[販売名]	イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg
[一般名]	リバロキサバン
[申請者名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中、リバロキサバン 10 又は 15 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	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
[申請時用法・用量]	通常、成人にはリバロキサバンとして 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10 mg 1 日 1 回に減量する。

### 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

リバロキサバン(以下、「本薬」)は、ドイツ Bayer 社(現 Bayer HealthCare 社)が創製した、経口投与可能な活性型血液凝固第 X 因子(以下、「FXa」)の阻害薬である。本薬は、FXa を選択的に阻害することにより、血液凝固系を阻害し、血栓形成を抑制する。

海外では、「待機的股関節全置換術施行患者又は待機的膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓性イベントの抑制」の効能・効果について、2008 年にカナダで承認されて以降、2011 年 9 月現在、欧州 27 ヶ国を含む 113 の国又は地域で承認されている。また、「深部静脈血栓症の治療並びに深部静脈血栓症及び肺塞栓症の再発抑制」の効能・効果については、2011 年 6 月にウクライナで承認され、20 年 月現在、 を含む の国又は地域で承認申請されている。

本申請適応症である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ついては、海外において大規模国際共同試験(日本は参加していない)が実施され、2011 年 6 月にウクライナで承認され、20 年 月現在、 及び米国を含む の国又は地域で承認申請されている。

国内では、20 年よりバイエル薬品株式会社により本薬の非弁膜症性心房細動患者を対象とした臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床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>

イグザレルト錠(以下、「本剤」) 10 mg 及び同 15 mg は、1 錠中に本薬(分子式  $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ 、分子量 435.88) をそれぞれ 10 及び 15 mg 含有するフィルムコーティング錠である。

## (1) 原薬

### 1) 特性

#### ①構造

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」）、ラマンスペクトル、水素核磁気共鳴スペクトル、炭素核磁気共鳴スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。

#### ②一般特性

一般特性として、性状、立体化学、比旋光度、溶解性、pH、分配係数、密度、吸湿性及び結晶多形が検討された。性状は、白色～微黄色の粉末である。本薬は1,3-オキサゾリジン環の5位に不斉炭素を有し、不斉炭素の立体化学は*S*配置、比旋光度は $-48.9^{\circ}\cdot\text{mL}/\text{dm}\cdot\text{g}$ である。本薬は、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。本薬の飽和水溶液のpH値は■である。本薬の分配係数(オクタノール/水)は1.5であり、密度は■ $\text{g}/\text{cm}^3$ である。本薬の特性として、吸湿性は認められない。本薬には3種類の結晶形(結晶形I、II及びIII)が存在し、擬似結晶多形として、非晶形、水和物、■及び■が存在する。

### 2) 製造方法

原薬は、以下の9工程により製造される。

第一工程：■を■に懸濁し、■を添加する。懸濁液を加熱した後、■雰囲気下におく。反応終了後冷却し、■を開放し、■を加える。■をろ過し、■の■を得る。

第二工程：■の■に■、■及び■を加え、加熱する。反応終了後、■の■を加え、加熱還流した後冷却する。再び加熱還流した後冷却し、■の結晶を単離する。

第三工程：■に■及び■を加え、加熱還流した後冷却する。■を加えた後冷却し、■の結晶を単離する。

第四工程：■に■及び■水溶液を加え、加熱し、■を加えた後冷却し、■の結晶を単離する。

第五工程：■に■を加え、加熱した後、■を加え、加熱還流する。■及び■の一部を留去し、■の■溶液を得る。■に■、■及び■を加え、冷却した後■の■溶液を加え、加熱する。■を加えた後、冷却し、リバロキサバンの結晶(粗製品)を単離する。

第六工程：リバロキサバンの粗製品に[ ]を加え、加熱還流した後ろ過する。ろ液を冷却する過程で、[ ]の[ ]を加え結晶化させる。さらに、冷却した後、リバロキサバンの結晶（精製品）を単離する。

第七工程：リバロキサバンの精製品を粉砕し、原薬とする。

第八工程：原薬をポリプロピレン袋に入れ、輸送容器に詰める。

第九工程：原薬の保管及び試験を行う。

第[ ]及び第[ ]工程が重要工程とされている。また、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、リバロキサバンの粗製品及びリバロキサバンの精製品が重要中間体とされ、第[ ]、第[ ]、第[ ]、第[ ]及び第[ ]工程において、重要中間体の管理項目及び管理値が設定されている。

### 3) 原薬の管理

原薬の規格（試験方法）として、性状（肉眼観察）、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、結晶形 I（ラマンスペクトル測定法）、純度試験（溶液の色（肉眼観察）、重金属（重金属試験法）、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、パラジウム（誘導結合プラズマ発光分光分析法）、光学純度（HPLC）、水分（カールフィッシャー法）、強熱残分（強熱残分試験法）、粒子径（レーザー回折法）、微生物限度（微生物限度試験法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 4) 原薬の安定性

表 1 に示した安定性試験が実施された。なお、長期保存試験及び加速試験では実生産スケールで製造されたロットが、苛酷試験（温度）及び苛酷試験（光）ではパイロットスケールで製造されたロットが使用された。

表 1：原薬の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間、測定項目

試験	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリプロピレン袋/気密容器	0、3、6、9、12、18、24、36 ヶ月	性状（外観）（色、形状） 結晶形 I
加速試験	40°C/75%RH	ポリプロピレン袋/気密容器	0、3、6 ヶ月	溶液の色 類縁物質 光学純度 <sup>a</sup> 水分 粒子径 <sup>b</sup> 含量
苛酷試験（温度）	90°C	ガラス瓶（密栓）	0、[ ] ヶ月	性状（外観）（色、形状 <sup>c</sup> 、 澄明性 <sup>d</sup> ）
苛酷試験（光）	27.1 万 lx、100 W/m <sup>2</sup> （キセノンランプ）	石英セル	0、[ ]、130 万 lx・h <sup>e</sup>	類縁物質 光学純度 含量

a：長期保存試験の[ ]、[ ]及び[ ] ヶ月間保存時、加速試験の[ ] ヶ月間保存時には測定しなかった

b：長期保存試験の[ ]及び[ ] ヶ月間保存時には測定しなかった

c：苛酷試験（光）において、形状は試験しなかった

d：澄明性は試料が溶液の場合のみ実施した

e：総照度 130 万 lx・h 時、総近紫外放射エネルギーは 600 W・h/m<sup>2</sup>

いずれの試験項目でも経時的変化は認められなかったことから、原薬の貯法は気密容器に入れ室温保存とされ、リテスト期間は36ヵ月とされた。

## (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（肉眼観察）、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分（カールフィッシャー法）及び純度（マスバランス法）が設定されている。

## (3) 錠剤

### 1) 製剤及び処方

本剤10mg及び同15mgは、原薬、賦形剤（結晶セルロース、乳糖水和物）、崩壊剤（クロスカルメロースナトリウム）、結合剤（ヒプロメロース）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）及び湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム）からなる素錠部と、コーティング剤（ヒプロメロース）、可塑剤（マクロゴール4000）及び着色剤（酸化チタン、三二酸化鉄）からなるコーティング部より構成されるフィルムコーティング錠であり、本剤10mgは淡赤色、本剤15mgは赤色である。

### 2) 製剤設計

本剤10mg及び同15mgのサイズ及び重量は同一であり、          （          、          、          ）及び着色剤（酸化チタン、三二酸化鉄）の配合量が異なる。

### 3) 製造方法

本剤10mg及び同15mgは、以下の8又は9工程により製造される。なお、第六工程以降は3通りの製造方法（パターンI～III）により製造される。

第一工程（混合工程）：          、          及び          を混合機にて混合し、混合末とする。

第二工程（造粒工程）：混合末に、          、          、          及び          からなる          を加え、          造粒機にて造粒する          した造粒末を整粒機にて篩過し、整粒末とする。

第三工程（          工程）：整粒末に、ステアリン酸マグネシウムを加え、          混合機にて混合し、打錠末とする。

第四工程（打錠工程）：打錠末を打錠機にて打錠し、素錠とする。

第五工程（コーティング工程）：素錠に、          、          、          、          及び          を          に溶解又は分散して得られるコーティング液をコーティング機にてスプレーする。さらに、          、          を          に溶解して得られる          をコーティング機にてスプレーしてフィルムコーティング錠とする。

パターン I



第六工程（包装、表示工程）：フィルムコーティング錠を Press through pack（以下、「PTP」）包装機にてポリプロピレンフィルム（以下、「PP」）又はポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム（以下、「PVC/PVDC」）に充てんし、アルミニウム箔（以下、「Al」）を加熱シールした後、裁断して PTP シートとし、紙箱に入れる。

第七工程（保管、試験工程）：製品の保管及び試験を行う。

第八工程（保管、試験工程）：製品を保管し、外部試験機関にて試験を行う。

#### パターンⅡ

第六工程（包装工程）：フィルムコーティング錠をポリエチレン袋に入れ、輸送容器に入れる。

第七工程（保管、試験工程）：錠剤の保管及び試験を行う。

第八工程（包装、表示工程）：PTP 包装機にて PP 又は PVC/PVDC に錠剤を充てんし、Al を加熱シールした後、裁断して PTP シートとし、紙箱に入れる。

第九工程（保管、試験工程）：製品の保管及び試験を行う。

#### パターンⅢ

第六工程（包装工程）：フィルムコーティング錠を PTP 包装機にて PP 又は PVC/PVDC に充てんし、Al を加熱シールした後、裁断して PTP シート品とする。

第七工程（保管、試験工程）：PTP シート品の保管及び試験を行う。

第八工程（包装、表示工程）：PTP シート品を紙箱に入れる。

第九工程（保管、試験工程）：製品の保管及び試験を行う。

第■工程が重要工程とされ、第■及び第■工程において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（肉眼観察）、確認試験（近赤外吸収スペクトル（以下、「NIR」）、HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験）、微生物限度（微生物限度試験）、溶出性（パドル法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 5) 製剤の安定性

表 2 に示した安定性試験が実施された。なお、各試験には、パイロットスケールで製造されたロットが使用された。

表 2：製剤の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間、測定項目

試験	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH	PP/Al 包装 PVC/PVDC/Al 包装	0、3、6、9、12、18、 24、36 ヶ月	性状 類縁物質 微生物限度 <sup>a</sup>
加速試験	40°C/75%RH	PP/Al 包装 PVC/PVDC/Al 包装	0、1、3、6 ヶ月	溶出性 含量 水分 <sup>b</sup> 硬度 <sup>b</sup>
苛酷試験（温度）	80°C	ポリエチレン容器 （開放）	0、 <sup>b</sup> 、 <sup>b</sup> 、 <sup>b</sup> ヶ月	性状 類縁物質
苛酷試験（湿度）	25°C/80%RH	ポリエチレン容器 （開放）	0、 <sup>b</sup> 、 <sup>b</sup> 、 <sup>b</sup> 、 <sup>b</sup> 、 <sup>c</sup> ヵ月	溶出性 含量 原薬由来の既知類縁物質 水分 <sup>b</sup> 硬度 <sup>b</sup>
苛酷試験（光）	8 万 lx、35 W/m <sup>2</sup> （キセノンランプ）	シャーレ（開放）	0、 <sup>b</sup> 、 <sup>b</sup> 、 <sup>b</sup> 、 <sup>b</sup> 、192 万 lx・h <sup>d</sup>	性状 類縁物質 溶出性 含量

a：微生物限度試験は長期保存試験の<sup>b</sup>及び<sup>b</sup>ヵ月保存時のみ実施

b：規格に設定されていない項目

c：本薬 15 mg 錠のみ実施

d：総照度 192 万 lx・h 時、総近紫外放射エネルギーは 840 W・h/m<sup>2</sup>

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（湿度）において、水分の増加及び硬度の低下が認められた。苛酷試験（温度）において、水分の減少及び硬度の低下が認められた。苛酷試験（光）において、経時的な変化は認められなかった。

以上の結果より、長期保存試験 36 ヶ月及び加速試験 6 ヶ月までに認められた経時的変化は軽微なものであったことから、PP/Al 包装及び PVC/PVDC/Al 包装で室温保存するときの本剤 10 mg 及び同 15 mg の有効期間は 36 ヶ月と設定された。

なお、実生産スケールでの製造では、<sup>b</sup>中の<sup>b</sup>濃度、整粒用<sup>b</sup>、<sup>b</sup>の有無、<sup>b</sup>濃度及び<sup>b</sup>工程の有無がパイロットスケールでの製造と異なるものの、両スケールで製造された本剤 10 mg 及び同 15 mg における溶出挙動を含む品質の同等性が $f_2$ 関数により確認された。本剤 10 mg について、実生産スケールで製造されたロットを用いた長期保存試験（<sup>b</sup>ヵ月）が実施中であり、36 ヶ月まで継続される予定である。また、本剤 15 mg についても、実生産スケールで製造されたロットを用いて長期保存試験が実施される予定である。

### <審査の概要>

機構は、製剤の規格及び試験方法に設定された NIR による確認試験で規格適合の判定方法として<sup>b</sup>及び<sup>b</sup>による手法の二つが設定されていることについて、これらの二つの手法の参照スペクトルが異なり、同一の規格適合基準と判断することができないため、確認試験の規格適合の判定方法をいずれか一つの手法とするか、あるいは NIR 以外の試験方法を確認試験とすることを検討するよう求めた。

申請者は、製剤の確認試験における NIR の規格適合の判定方法は<sup>b</sup>による手法

のみとする旨回答した。

機構は、[ ]による手法を採用するのであれば、[ ]の [ ]に用いるロットについては、[ ]前の [ ]の [ ]に用いられたロットとの同一性が担保される必要があることから、製剤の規格試験に加えて、[ ]との比較により [ ]の [ ]に用いるロットに含まれる原薬がリバロキサバンであることを確認する試験を設定するよう求めた。

申請者は、製剤の規格試験に加えて、[ ]において、リバロキサバン特有の [ ]を認めることを [ ]により確認したロットを用いて [ ]を [ ]する旨回答した。

機構は、申請者の対応を了承し、本剤の品質について特段の問題はないと判断した。

### 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>

##### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *In vitro* 試験

##### ①FXa 及びその他のセリンプロテアーゼの阻害 (添付資料 4.2.1.1.1~3、5、15、20)

ヒト FXa に種々の濃度の本薬を添加したときの FXa の合成基質分解活性を指標として FXa 活性を測定した。本薬は濃度依存的に FXa を阻害し、FXa に対する本薬の阻害定数 (以下、「 $K_i$ 」) は  $0.4 \pm 0.02$  nM (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、50%阻害濃度 (以下、「 $IC_{50}$ 」) は  $0.7 \pm 0.01$  nM であった。Lineweaver-Burk プロット解析により、阻害様式は競合的であると推定された。

各種セリンプロテアーゼの活性に対する本薬の阻害作用の  $IC_{50}$  は、ヒト血漿カリクレインでは  $45 \mu\text{M}$ 、ヒト活性型血液凝固第 XI 因子 (以下、「FXIa」)、ヒトトロンビン、ヒトプラスミン、ヒトウロキナーゼ、ヒト活性化プロテイン C、組織プラスミノゲン活性化因子、ヒトキモトリプシンでは  $69 \mu\text{M}$  (最大検討用量) 超、ヒト活性型血液凝固第 XII 因子 (FXIIa) では  $30 \mu\text{M}$  (最大検討用量) 超、ヒト活性型血液凝固第 VII 因子 (以下、「FVIIa」)、ヒト活性型血液凝固第 IX 因子 (FIXa) では  $20 \mu\text{M}$  (最大検討用量) 超であった。

##### ②結合及び解離速度定数 (添付資料 4.2.1.1.19)

本薬の存在下及び非存在下におけるヒト FXa による合成基質の加水分解速度から算出した本薬の FXa との結合速度定数 ( $k_{on}$ ) は  $1.7 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、解離速度定数 ( $k_{off}$ ) は  $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 、平均結合持続時間は 200 秒であった。

##### ③FXa 阻害によるトロンビン生成阻害 (添付資料 4.2.1.1.5、21)

血小板プロトロンビナーゼと FXa の複合体に対する本薬の活性阻害作用を、トロンビンの生成量を指標に評価した。各種濃度の本薬を、ヒト FXa (25 pM) 及びヒト血小板を含む緩衝液中に添加し、さらにヒトプロトロンビン  $1 \mu\text{M}$  を加え 20 分間反応させたとき、本薬はトロンビン生成を濃度依存的に阻害した ( $IC_{50}$  :  $2.1 \pm 0.4$  nM (平均値 $\pm$ 標準誤差))。

ヒト全血及び多血小板血漿に、組織因子 (以下、「TF」) を添加し、生成したトロンビ

ン量を、プロトロンビンフラグメント (1+2) 量又はトロンビン合成基質の分解を指標として測定した結果、トロンビンの生成は本薬 5~100 nM で阻害された。

#### ④内因性 FXa 活性阻害 (添付資料 4.2.1.1.5、23)

ヒト、ウサギ、ラット、マウス及びイヌの乏血小板血漿に本薬を加え、血漿中の血液凝固第 X 因子をラッセルクサリヘビ毒 (以下、「RVV」) で FXa に活性化後、FXa 活性をセリンプロテアーゼ合成基質分解活性を指標に測定した。本薬は、ヒト乏血小板血漿における FXa 活性を阻害し、IC<sub>50</sub> は 21±1 nM (平均値±標準誤差) であった。ウサギ血漿における IC<sub>50</sub> は 21 nM、ラット、マウス及びイヌ血漿における IC<sub>50</sub> は 114~290 nM であった。

#### ⑤血液凝固 (添付資料 4.2.1.1.5、23、25)

本薬は、ヒト、ウサギ、ラット、マウス及びイヌの血漿において、プロトロンビン時間 (以下、「PT」) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「aPTT」) を濃度依存的に延長した。aPTT に比べ PT はより低濃度で影響が認められた。本薬の抗凝固作用には種差が認められた。また、本薬はヒト血漿でトロンビン時間 (以下、「TT」) を延長したが、PT 及び aPTT の延長より高濃度が必要であった。

なお、全血又は乏血小板血漿における PT、希釈 PT (dPT)、aPTT、HepTest (180 秒間インキュベーション (標準法))、プロトロンビナーゼ誘導凝固時間 (以下、「PiCT」) (180 秒間インキュベーション (two step 法))、抗 FXa 活性 (合成基質法)、トロンボエラストグラフィ (TEG)、希釈 RVV 時間 (dRVVT) 及びトロンビン生成アッセイ (TGA) において、本薬による濃度依存的な影響が示された。

#### ⑥血小板凝集 (添付資料 4.2.1.1.5)

ヒト多血小板血漿に本薬を加えた後、コラーゲン、U46619 (トロンボキサンアナログ)、 $\gamma$  トロンビン、トロンビン受容体活性化ペプチド-6 (以下、「TRAP-6」) 又はアデノシン二リン酸 (以下、「ADP」) で血小板凝集を誘発し、比濁法により血小板凝集を測定した。本薬は、 $\gamma$  トロンビン誘発血小板凝集を軽度に阻害した (IC<sub>50</sub>: 81  $\mu$ M) が、コラーゲン、U46619、TRAP-6 及び ADP により誘発した血小板凝集を本薬 200  $\mu$ M は阻害しなかった。

#### ⑦本薬代謝物の薬理作用 (添付資料 4.2.1.1.17)

本薬の代謝物である M-1 (ヒト主要代謝物)、M-2、M-4、M-7、M-13、M-15、M-16、M-17 及び M-18 をヒト FXa とインキュベートし、合成基質の分解活性を指標に FXa 活性に対する阻害作用を評価した。代謝物 M-13、M-15、M-16、M-17 及び M-18 は、100,000 nM でも阻害作用を示さなかった。代謝物 M-1 (IC<sub>50</sub>: 5,840±110 nM (平均値±標準偏差、以下同様)) 及び M-4 (IC<sub>50</sub>: 52,457±5,429 nM) は、弱い阻害作用を示した。代謝物 M-2 (IC<sub>50</sub>: 2.3±0.2 nM) 及び M-7 (IC<sub>50</sub>: 89±15 nM) の阻害作用は、本薬 (IC<sub>50</sub>: 0.68±0.17 nM) の約 1/3 及び約 1/130 であった。

#### ⑧冠動脈用カテーテル誘発凝固反応 (添付資料 4.2.1.1.26)

健康成人から採取した血漿に、カテーテル片 (1.5 cm 長) と本薬、フォンダパリヌクス、

エノキサパリン又はヘパリンを加えてインキュベートした後、塩化カルシウムを加えて凝固時間を測定した。いずれの抗凝固薬も、濃度依存的にカテーテル存在下の凝固時間を延長し、凝固時間を 4,000 秒に延長する濃度は、本薬 12.1  $\mu\text{M}$ 、フォンダパリヌクス 12  $\mu\text{M}$  以上、エノキサパリン 5.6  $\mu\text{M}$ 、ヘパリン 0.04  $\mu\text{M}$  であった。

## 2) *In vivo* 試験

### ①血栓症モデルにおける作用

#### i) ラット動静脈シャントモデル (添付資料 4.2.1.1.7)

雄 Wistar ラット (体重  $289 \pm 26$  g,  $n=5 \sim 18$ ) に、本薬 1、2、3、6 及び 10 mg/kg 又は媒体を経口投与した 60 又は 90 分後に頸動脈と頸静脈の間にナイロン糸を挿入したポリエチレンチューブで動静脈シャント (以下、「AV シャント」) を作成し、血液を 15 分間灌流した後、ナイロン糸に付着した血栓湿重量を測定した。また、血栓除去後直ちに採血し、RVV を加えて活性化した内因性 FXa 活性、トロンビン-アンチトロンビン III 複合体 (以下、「TAT」) 濃度、血液凝固能 (aPTT 及び PT) を測定した。エノキサパリン 3、10、30 及び 100 mg/kg の皮下投与を対照とした。

本薬は用量依存的に血栓形成を抑制し、血栓重量を 50% に低下させる用量 (以下、「ED<sub>50</sub>」) は 5 mg/kg であった。本薬は、FXa 活性、PT、aPTT 及び TAT 濃度に対して用量依存的な影響を及ぼし、5 mg/kg では、FXa 活性を約 74%、TAT 濃度を約 76% 低下させ、PT を媒体群に比し約 3.2 倍に延長させると推定された。エノキサパリンも用量依存的に血栓形成を抑制し (ED<sub>50</sub>: 21 mg/kg)、30 mg/kg で aPTT を 2.6 倍に延長させ、TAT 濃度を 61% 低下させた。

#### ii) ラット機械的傷害誘発動脈及び静脈血栓症モデル (添付資料 4.2.1.1.8)

雄 Wistar ラット (7~9 週齢、体重  $207 \pm 15$  g,  $n=5 \sim 20$ ) に、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 又は媒体を経口投与、あるいはエノキサパリン 1、3 及び 10 mg/kg 又は媒体を静脈内投与し、それぞれ本薬投与 90 分後、あるいはエノキサパリン投与 15 分後に左側頸動脈及び頸静脈を露出させ血管を冷却し、さらに 200 g の圧力をかけて血管を傷害することにより血栓形成を誘発した。本薬は、傷害 4 時間後の血栓重量を用量依存的に低下させ、静脈及び動脈における本薬の ED<sub>50</sub> は 2 及び 10 mg/kg であった。エノキサパリンの静脈及び動脈における本薬の ED<sub>50</sub> は 1~3 mg/kg であった。

#### iii) ラット電氣的傷害誘発血栓症モデル (添付資料 4.2.1.1.24)

雄 SD ラット (7~9 週齢、250~300 g,  $n=5$ ) に、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg、エノキサパリン 10 mg/kg 又はそれぞれの媒体を単回静脈内投与した直後に、左頸動脈に 3 mA の電流を 5 分間流して傷害を与えて血栓形成を誘発し、傷害後 30 分間の左頸動脈の閉塞が生じるまでの時間を指標に血栓形成抑制作用を評価した。また、傷害前及び傷害 30 分後の活性化凝固時間 (以下、「ACT」)、PT、aPTT、RVV 誘発凝固時間及び TAT を測定した。本薬 0.3 mg/kg 群の閉塞が生じるまでの時間は 10.4 分 (中央値、以下同様) であり、媒体群 (13.2 分) と差がなかったが、本薬 1 及び 3 mg/kg 群の閉塞が生じるまでの時間は 30 分超であった。エノキサパリン 10 mg/kg 群の閉塞が生じるまでの時間は 21.6

分であった（媒体群：9.8分）。本薬は用量依存的に ACT、PT 及び RVV 誘発凝固時間を延長させ、TAT の形成を減少させたが、aPTT には顕著な影響を及ぼさなかった。

**iv) ラット塩化鉄誘発血栓症モデル（添付資料 4.2.1.1.9）**

雄 Wistar ラット（7～9 週齢、218±16 g、n=10）に、本薬 1 及び 3 mg/kg 又は媒体を経口投与、あるいは本薬 3 mg/kg、エノキサパリン 1、3 及び 10 mg/kg 又はそれぞれの媒体を静脈内投与し、それぞれ本薬経口投与 105 分後、あるいは本薬又はエノキサパリン静脈内投与 2 分後に頸動脈に 10%塩化鉄を 3 分間塗布して傷害したとき、傷害 15 分後の血栓重量は、本薬 1 及び 3 mg/kg 経口投与群では媒体群に比べ 17 及び 43%低下し、本薬 3 mg/kg 静脈内投与群では媒体群に比べ 69%低下した。

**v) マウス塩化鉄誘発血栓症モデル（添付資料 4.2.1.1.16）**

雄 NMRI マウス（4～5 週齢、19～24 g、n=10）に、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg、エノキサパリン 1、3 及び 10 mg/kg 又はそれぞれの媒体を静脈内投与した直後に頸動脈に塩化鉄を 1 分間塗布して血管傷害したとき、本薬及びエノキサパリンは傷害 15 分後の血栓重量を用量依存的に低下させ、ED<sub>50</sub> はそれぞれ約 1 及び約 4.2 mg/kg であった。

**vi) ラット静脈うっ血性血栓症モデル（添付資料 4.2.1.1.6）**

雄 Wistar ラット（7～9 週齢、227～280 g、n=10）に、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg、エノキサパリン 0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 又はそれぞれの媒体を静脈内投与し、約 15 分後にヒト TF を静脈内投与し、下大静脈を結紮して血栓形成を誘発した。TF 投与 15 分後に血管結紮部位から採取した血栓重量を指標に血栓抑制作用を評価した。また、血栓採取後に心臓穿刺により採血した血液中の FXa 活性及び凝固能（PT）を測定した。血栓形成抑制の ED<sub>50</sub> は、本薬で約 0.1 mg/kg、エノキサパリンで 0.04 mg/kg であった。また、本薬は用量依存的に FXa 活性を阻害し、PT を延長させた。本薬 0.1 mg/kg 群の PT は媒体群に比し 1.8 倍長く、FXa 活性は媒体群に比し 32%低かった。

**vii) ウサギ AV シャントモデル（添付資料 4.2.1.1.10, 11）**

雌 NZW ウサギ（10～15 週齢、1.5～2.4 kg、n=6～12）の頸動脈と頸静脈の間にナイロン糸を挿入したポリエチレンチューブで AV シャントを作成し、血液を 15 分間灌流した後、採取した血栓の湿重量を指標に血栓抑制作用を評価した。また、血栓除去後直ちに採血し、内因性 FXa 活性、aPTT 及び PT を測定した。本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は媒体を経口投与した 90 分後、あるいは本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg、エノキサパリン 0.3、1、3 及び 10 mg/kg 又はそれぞれの媒体を静脈内投与した 10～20 分後に灌流を開始した。本薬は、経口投与により血栓形成を抑制し（ED<sub>50</sub>：0.6 mg/kg）、用量依存的に内因性 FXa 活性を阻害し、PT を延長させた。なお、媒体に比し 55%の血栓形成抑制率を示した用量（1 mg/kg）で、PT の延長は 1.32 倍であった。また、本薬は、静脈内投与により用量依存的に血栓形成を抑制し（ED<sub>50</sub>：0.6 mg/kg）、本薬 0.3 及び 1 mg/kg により、媒体に比して、aPTT はそれぞれ 1.25 及び 2.27 倍、PT はそれぞれ 2.19 及び 3.48 倍に延長した。なお、静脈内投与により媒体に比し 58%の血栓形成抑制率を示した用量（1 mg/kg）で

PT は 3.48 倍に延長した。エノキサパリンも静脈内投与において、用量依存的に血栓形成を抑制した (ED<sub>50</sub> : 1.8 mg/kg)。

**viii) マウス TF 誘発血栓塞栓症モデル (添付資料 4.2.1.1.4)**

絶食した雄 NMRI マウス (4~5 週齢、16~30 g、n=20~40) に、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg、エノキサパリン 0.3、1、3 及び 10 mg/kg 又はそれぞれの媒体を静脈内投与した 10 分後に、左後眼窩静脈叢内にヒト TF を投与して肺血栓塞栓を誘発し、投与 15 分後の生存動物数を指標として本薬の血栓抑制効果を評価した。本薬及びエノキサパリンは用量依存的に生存率を増加させ、生存率を 50%に増加させる用量は 0.32 及び 7.13 mg/kg であった。

**ix) ラット TF 誘発血液凝固亢進モデル (添付資料 4.2.1.1.18)**

雄 Wistar ラット (7~9 週齢、227~273 g、n=10) に、本薬 0.0009、0.0027、0.009、0.027、0.09、0.27 及び 0.9 mg/kg、直接作用型トロンビン阻害薬 melagatran 0.0012、0.0035、0.012、0.035、0.12、0.35 及び 1.2 mg/kg 又はそれぞれの媒体を静脈内投与した 5 分後に遺伝子組換え TF を静脈内投与し、その 10 分後に生成した TAT 濃度を指標に本薬の血液凝固抑制作用を評価した。本薬は用量依存的に TAT 生成を阻害した。本薬は 0.27 mg/kg で TAT 生成を完全に阻害したが、0.0027 mg/kg 以下では TAT 生成に影響を及ぼさなかった。melagatran は 0.35 mg/kg ではほぼ完全に TAT 生成を阻害した。

**x) ウサギ頸静脈血栓症モデルと耳介出血時間 (添付資料 4.2.1.1.22)**

雌 NZW ウサギ (10~15 週齢、1.9~2.4 kg、n=4~5) の頸静脈を結紮し、クエン酸加ウサギ血液、ヒトトロンビン及び塩化カルシウムの混液を用いて結紮部位に血栓を形成させた (非放射性血栓)。30 分後、血流を再開させ、<sup>125</sup>I 標識フィブリノーゲン (2 µCi) を投与した。本薬 3 mg/kg 又は媒体の経口投与 15 分後に頸静脈結紮、あるいは本薬 1 及び 3 mg/kg、媒体、低分子量ヘパリンである nadroparin (40 抗 FXa U/kg をボラス投与後、20 抗 FXa U/kg を 1 時間持続投与) 又は間接型 FXa 阻害薬であるフォンダパリヌクス 42 µg/kg の静脈内投与直前にフィブリノーゲンを投与した。血流再開 60 分後に血栓中の標識フィブリノーゲン量から血栓の増加量を算出した。本薬群では、静脈内投与及び経口投与いずれにおいても媒体群に比し血栓増加率が有意に低かった。本薬 1 mg/kg 静脈内投与群、nadroparin 群及びフォンダパリヌクス群の血栓増加抑制率は、36.4±1.0 (平均値±標準誤差、以下同様)、34.3±1.3 及び 35.7±1.5%であった。本薬 3 mg/kg 経口投与群の血栓増加抑制率は 36.9±1.7%であった。また、薬剤投与後 (経口 : 75 分後、静脈内 : 30 分後) の耳介出血時間の延長は、本薬の経口投与及びフォンダパリヌクスの静脈内投与では認められなかったが、本薬 1 及び 3 mg/kg の静脈内投与では 5.0±1.1 及び 5.0±1.4 分、nadroparin の静脈内投与では 3.4±0.7 分であり、媒体群の 1.4±0.4 分に比し有意に長かった。

## ②止血に及ぼす作用

### i) ラット尾出血時間 (添付資料 4.2.1.1.12)

雄 Wistar ラット (7~9 週齢、251±31 g、n=9~10) に、本薬 3 mg/kg 又は媒体を経口投与した 90 分後、本薬 6 及び 10 mg/kg 又は媒体を経口投与した 60 分後、あるいはエノキサパリン 3、10 及び 30 mg/kg 又は媒体を皮下投与した 60 分後に、尾を先端から 2 mm の部位で切断し、止血するまでの時間を測定した。なお、10 分以上続く出血は 10 分間の出血として取り扱った。「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) ①血栓症モデルにおける作用」で用いたラット静脈及び動脈血栓症モデルにおいて、34~61%の血栓形成抑制を示した本薬 3 mg/kg の経口投与は出血時間に影響を及ぼさなかった。本薬の 6 及び 10 mg/kg では、出血時間が約 2 及び 3 倍に延長した。また、本薬 3 mg/kg で PT は 2 倍となった。本薬 10 mg/kg で aPTT は 1.4 倍となった。エノキサパリン 10 mg/kg 皮下投与で、出血時間は 2 倍となった。ラット AV シヤントモデルにおいて、本薬 6 mg/kg 経口投与 (血栓形成抑制率: 51%) に匹敵する血栓形成抑制作用を示したエノキサパリン 30 mg/kg 皮下投与 (血栓形成抑制率: 50%) では、出血時間は 2.3 倍となった。

### ii) ウサギ耳介出血時間 (添付資料 4.2.1.1.13、14)

雌 NZW ウサギ (10~15 週齢、1.7~2.4 kg、n=4~12) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を経口投与した 75、90 及び 105 分後、あるいは本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又はエノキサパリン 1、3 及び 10 mg/kg を静脈内投与した 5 及び 15 分後にそれぞれ右耳介部を 3 mm 長切開し、止血するまでの時間を測定した。600 秒を上回る出血時間は 600 秒間の出血として取り扱った。本薬投与 75、90 及び 105 分後の出血時間は、媒体と比し、1 mg/kg 経口投与で 2、1.7 及び 1.1 倍、3 mg/kg 経口投与で 2.1、1.6 及び 1.3 倍となった。また、本薬は、0.3 mg/kg 静脈内投与では出血時間に影響を及ぼさなかったが、1 mg/kg で 4.0 倍、3 mg/kg で 4.7 倍に延長した。エノキサパリンは、1 mg/kg 静脈内投与では出血時間に影響を及ぼさなかったが、3 及び 10 mg/kg で 1.5 及び 2.7 倍に延長した。

以上の結果より、本薬の血栓形成抑制/出血リスク比はエノキサパリンと同程度であると申請者は考察した。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) 各種受容体及び酵素に及ぼす影響、ヘパリン起因性血小板減少症抗体含有血清中での血小板機能に及ぼす影響、並びに血小板からの血小板第 4 因子遊離に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.2.1、2、5)

本薬 10 µM による 39 種類の受容体に対する特異的リガンドの結合阻害及び本薬 10~1,000 µM による 114 種類の酵素に対する活性阻害を検討した。

検討した受容体とリガンドの結合に対する本薬による阻害率は最大でも 34%であった。一方、本薬は FXa を阻害し (阻害率: 10 µM で 99%)、トロンビンも阻害したが (阻害率: 10 µM で 88%)、その他の酵素に対する本薬の阻害率は最大でも 33%であった。

健康成人から採取した多血小板血漿に、ヘパリン起因性血小板減少症 (以下、「HIT」) 患者血清と本薬 0.01~20 µg/mL を加え、HIT 抗体存在下での血小板活性化及び血小板凝集に及



ばす本薬の影響を検討した。また、健康成人の全血又は多血小板血漿に本薬 1 µg/mL を加えインキュベート後、血漿中の血小板第 4 因子（以下、「PF4」）量を定量し、血小板からの PF4 遊離に及ぼす本薬の影響を検討した。さらに、精製 PF4 10 µg/mL と本薬 1 µg/mL をインキュベートし、抗 FXa 活性を測定して、本薬の抗 FXa 活性に及ぼす PF4 の影響の可能性について検討した。HIT 抗体存在下において、本薬は血小板の活性化も凝集も誘発しなかった。また、本薬は血小板からの PF4 遊離を惹起せず、PF4 との相互作用も認められなかった。

## 2) 本薬及び主要代謝物の抗菌作用（添付資料 4.2.1.2.3）

本薬並びに本薬の代謝物 M-1、M-2 及び M-15 が、抗菌剤であるリネゾリドと類似の構造(5-S Oxazolidinone 構造)を有することから、これら本薬関連物質のリネゾリド感受性グラム陽性菌に対する最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）を測定したところ、いずれも 128 µg/mL 以上であった（微量液体希釈法）。本薬が抗菌作用を示さない濃度である 64 µg/mL は、臨床における本薬 15 mg/日投与時の血漿中遊離型濃度 16.8 ng/mL に比し、3,800 倍以上の高値であり、本薬の糞中排泄量（投与量の 7.3%）及びヒト 1 日あたりの糞量（約 400 mL と仮定）から推定される糞中本薬濃度（約 2 µg/g）に、非結合型分率 5%（血漿中と同じ 5%と仮定）を乗じて算出した本薬の推定糞中遊離型濃度 0.1 µg/g に比し、640 倍以上の高値であった。

## 3) リネゾリドの抗菌作用に及ぼす本薬の影響（添付資料 4.2.1.2.4）

本薬は、ヒトに 10 mg/日（国外における静脈血栓塞栓症の臨床用量）投与したときの血漿中遊離型濃度（6.25 ng/mL）及び推定糞中遊離型濃度（0.1 µg/g）を含む濃度範囲 0.006~0.2 µg/mL で、リネゾリド感受性グラム陽性菌におけるリネゾリドの MIC に影響を及ぼさなかった。

## (3) 安全性薬理試験

*In vivo* 試験は、特に記載のない限り、単回投与で実施された。

安全性薬理試験における高用量投与時の最高血漿中本薬濃度（以下、「C<sub>max</sub>」）は、臨床推奨用量（15 mg/日）投与後のヒトにおける C<sub>max</sub>（総濃度 331 µg/L、非結合型として 16.8 µg/L）と比較して、ラットでは 14 倍（非結合型として 4 倍）、イヌでは 12 倍（非結合型として 24 倍）であった。なお、ラットでの血漿中本薬濃度は、トキシコキネティクスを検討した 3 試験から推定した。

### 1) *In vitro* 試験

#### ①心室再分極に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.1、2：いずれも非 GLP）

ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（以下、「hERG」）を発現させた CHO 細胞において、本薬 0.1、1 及び 10 µM は、hERG チャネル電流を抑制しなかった。雌 NZW 又は chinchilla ウサギ（4~14 月齢）の摘出心臓プルキンエ線維において、本薬 0.1、1 及び 10 µM は、活動電位、静止膜電位、活動電位幅、最大脱分極速度、プラトー電位並びに 20、50 及び 90% の各再分極時における活動電位持続時間に影響を及ぼさなかった。

#### ②平滑筋に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.3）

雄 Dunkin Hartley モルモット（約 7 週齢）の摘出回腸において、本薬 0.1 及び 1 mg/L（0.2

及び 2.3  $\mu\text{M}$ ) は、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウムによる刺激収縮及び静止張力に影響を及ぼさなかった。

## 2) *In vivo* 試験

### ①心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.4)

麻酔下の雌雄ビーグルイヌ (12~35 月齢、n=3) に、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 又は媒体を十二指腸内投与した。本薬は、投与 240 分後までの血行動態パラメータ (収縮期及び拡張期動脈圧、左室収縮期及び拡張末期圧、左室圧最大上昇速度 (LV+dP/dt)、心拍出量、大腿動脈血流量、中心静脈圧及び心拍数)、第 II 誘導心電図における PQ、QRS、QT 及び Bazett の式による QTc 間隔、最大吸気圧及び呼気圧、呼吸量、動的肺コンプライアンス及び動的気流抵抗、呼気及び吸気中の酸素及び二酸化炭素濃度、動脈血ガス分圧、酸/塩基平衡、ヘマトクリット並びに血漿中  $\text{Na}^+$  及び  $\text{K}^+$  濃度に影響を及ぼさなかった。

### ②中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.5、6)

雄 Wistar ラット (約 6 週齢、n=6) に、本薬 3、10 及び 30 mg/kg を経口投与した。本薬は、投与 120~125 分後までの一般症状、自発運動量及び体温に影響を及ぼさなかった。

雄 Wistar ラット (約 6 週齢、n=6~8) に、本薬 3、10 及び 30 mg/kg を経口投与した。本薬は、投与 30~45 分後のペンチレンテトラゾール痙攣誘発作用、抗痙攣作用及びヘキソバルビタール麻酔持続時間に影響を及ぼさなかったが、本薬 10 mg/kg 群では、侵害受容反応時間が遅延し、鎮痛作用を有することが示唆された。

### ③腎機能及び血中脂質に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.7、8)

雄 Wistar ラット (約 6 週齢、n=8~10) に、脱イオン水 3 mL を経口投与した 15 分後、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 又は媒体を経口投与し、本薬投与 120 分後までの尿量及び尿中電解質 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  及び  $\text{Cl}^-$ ) 排泄量並びに血漿中トリグリセリド及びコレステロール濃度を測定した。本薬 10 mg/kg 群における尿中  $\text{Na}^+$  排泄量は、媒体群に比し有意に多かったが、その他の項目に影響は認められなかった。

雄 Wistar ラット (約 6 週齢、n=6) に、絶食及び非絶食下で、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 又は媒体を経口投与した。絶食及び非絶食下のいずれにおいても、投与 30、60、120 及び 180 分後の静脈血中の血糖値に影響は認められなかった。

### ④消化管への影響

#### i) 消化管運動 (添付資料 4.2.1.3.9)

雄 Wistar ラット (約 6 週齢、n=5) に、本薬 3、10 及び 30 mg/kg を経口投与した。本薬は、本薬投与 30 分後に経口投与した硫酸バリウム懸濁液の腸管内輸送に影響を及ぼさなかった。

#### ii) 吸収に及ぼす活性炭の影響 (添付資料 4.2.1.3.10、非 GLP)

雄 Wistar ラット (約 8 週齢、n=3) に、本薬 10 mg/kg を経口投与した直後に活性炭 (10% 懸濁液として 2 mL/動物) を経口投与したとき、本薬投与直後に脱イオン水を経口投与

したときに比べ、 $C_{max}$  及び投与 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-24}$ 」) はともに約 97%低下した。本薬投与 15 分後に活性炭を投与したとき  $C_{max}$  は約 18%低下し、 $AUC_{0-24}$  は約 65%低下した。

#### ⑤血液に対する影響

##### i) 血液学的パラメータへの影響 (添付資料 4.2.1.3.7)

雄 Wistar ラット (約 6 週齢、 $n=8\sim 10$ ) に、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 又は媒体を経口投与した。本薬は、投与 120 分後の血球数 (白血球、赤血球及び血小板)、総ヘモグロビン、遊離ヘモグロビン、ヘマトクリットに影響を及ぼさなかったが、本薬は、いずれの用量においても TT 及びトロンボプラスチン時間を延長させた。

#### (4) 薬力学的薬物相互作用

##### 1) ラット出血モデルにおける本薬の抗凝固作用に及ぼす遺伝子組換え FVIIa、活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤及びプロトロンビン複合体濃縮製剤の影響 (添付資料 4.2.1.4.5、6、8)

雄 Wistar ラット (7~9 週齢、 $n=9\sim 11$ ) に、本薬の有効用量 (ラット AV シヤントモデルにおける血栓抑制用量 ( $ED_{50}$ ) : 0.33 mg/kg) を超える過剰量 2 mg/kg を静脈内投与し、5 分後に腸間膜動脈から出血させた。出血開始 1 分後に、遺伝子組換え FVIIa (以下、「rFVIIa」) 100 及び 400  $\mu$ g/kg、活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤 (以下、「APCC」) 50 及び 100 U/kg あるいはプロトロンビン複合体濃縮製剤 (以下、「PCC」) 25 及び 50 U/kg を静脈内投与した。rFVIIa 0、100 及び 400  $\mu$ g/kg の投与下での出血時間延長は、3.5、2.5 及び 1.7 倍であった。APCC 0、50 及び 100 U/kg の投与下での出血時間延長は、3、1.7 及び 1.4 倍であった。PCC 0、25 及び 50 U/kg の投与下での出血時間延長は、5.4、5.3 及び 1.5 倍であった。

##### 2) ヒヒ出血モデルにおける本薬の抗凝固作用に及ぼす rFVIIa 及び APCC の影響 (添付資料 4.2.1.4.7)

無麻酔下の雄 *Papio anubis* 又は *Cynocephalus* ヒヒ (若齢、8.5~11.6 kg、 $n=7$ ) に、本薬 0.6 mg/kg を静脈内ボラス投与し、引き続き 0.6 mg/kg/h の用量で、抗凝固作用 (PT : 3~4 倍に延長、出血時間 : 2 倍以上に延長) が維持するように静脈内持続投与した。本薬投与開始 30 分後、rFVIIa 210  $\mu$ g/kg を静脈内ボラス投与又は APCC 50 U/kg を 2 U/kg/min で静脈内持続投与した。本薬投与開始前、本薬投与開始 15 及び 30 分後、rFVIIa 投与 5、15 及び 45 分後又は APCC 投与終了時及び投与 20 分後に皮膚を切開し、止血時間及び凝固能を測定した。本薬投与により、出血時間は 2.5 倍、PT は 3.2 倍となったが、rFVIIa 投与により、それぞれ 1.7 倍、2.4 倍となった。本薬及び rFVIIa 投与による aPTT への影響は軽度であり、TAT 生成への影響は認められなかった。また、本薬投与により 2 倍となった出血時間は APCC 投与直後にベースライン値に回復したが、APCC 投与 20 分後に再び延長した。本薬投与により 3.5 倍となった PT は APCC 投与により 2.2 倍となった。aPTT には本薬及び APCC 投与による影響は認められなかった。TAT の生成は本薬による影響は認められなかったが、APCC 投与により 3 倍に増加した。

### 3) *In vivo*における本薬とエノキサパリン又はヘパリン併用投与時の血栓形成抑制作用（添付資料 4.2.1.4.1）

雄 Wistar ラット（7～9 週齢、n=7～8）を用いた AV シヤントモデルラットに、本薬 3 mg/kg 又は媒体を経口投与、エノキサパリン 10 及び 30 mg/kg 又は媒体を皮下投与、あるいはヘパリン 15 IE/kg 又は媒体を静脈内投与し、血栓重量を指標に薬力学的相互作用を検討した。本薬 3 mg/kg 並びにエノキサパリン 10 及び 30 mg/kg の単独投与により、血栓重量はそれぞれの媒体群に比し 32、43 及び 57%減少し、本薬 3 mg/kg とエノキサパリン 10 mg/kg の併用では 65%減少し、本薬 3 mg/kg とエノキサパリン 30 mg/kg の併用では 62%減少した。本薬 3 mg/kg 及びヘパリン 15 IE/kg の単独投与により、血栓重量はそれぞれの媒体群に比し 25 及び 27%減少し、両剤の併用投与では 49%低下した。また、エノキサパリン及びヘパリンは FXa 活性を阻害したが、本薬を併用投与しても、それぞれの阻害作用の減弱は認められなかった。エノキサパリン及びヘパリンは、PT 及び aPTT を延長し、本薬を併用投与したとき、それぞれの単独投与時と比し、同等かやや延長した。

### 4) *In vivo*における抗血小板薬との併用投与による血栓形成及び止血への影響

以下の検討における単独投与時には、本薬は 0.1、0.3 及び 1 mg/kg（血栓誘発/出血時間測定 15 分前静脈内投与）、クロピドグレルは 0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg（血栓誘発/出血時間測定 120 分前経口投与）、アスピリンは 1、3、10、30 及び 100 mg/kg（血栓誘発/出血時間測定 40 分前経口投与）を投与した。併用投与時には、各薬剤の血栓形成抑制作用の ED<sub>50</sub> 以下の用量である、本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg、クロピドグレル 1 及び 3 mg/kg、アスピリン 3 及び 10 mg/kg を投与した。

#### ①本薬、アスピリン及びクロピドグレルの単独投与（添付資料 4.2.1.4.2、3）

雄 Wistar ラット（7～9 週齢、n=6～14）の AV シヤントモデルにおいて、本薬、アスピリン及びクロピドグレルの単独投与は血栓形成を抑制し、ED<sub>50</sub>はそれぞれ 0.33 mg/kg、10 mg/kg 以上及び 6.5 mg/kg であった。

#### ②アスピリンとの併用（添付資料 4.2.1.4.2）

雄 Wistar ラット（7～9 週齢、n=6～10）の AV シヤントモデルにおいて、本薬とアスピリンの併用投与により、血栓形成抑制作用が増強したが、本薬 0.1 mg/kg とアスピリン 3 mg/kg の併用投与では明らかな増強は認められなかった。本薬とアスピリンの単独投与又は併用投与において、出血時間の明らかな延長は認められなかった。

#### ③クロピドグレルとの併用（添付資料 4.2.1.4.3）

雄 Wistar ラット（7～9 週齢、n=6～10）の AV シヤントモデルにおいて、本薬とクロピドグレルの併用投与により、それぞれの単独投与に比し血栓形成抑制作用が増強した。本薬 0.1 mg/kg 及びクロピドグレル 1 mg/kg の併用時には血栓形成抑制作用は相加的に増強したが、本薬 0.3 mg/kg 又はクロピドグレル 3 mg/kg の併用時の増強は相加的とまではいえなかった。本薬 0.1 又は 0.3 mg/kg の単独投与、並びに本薬とクロピドグレル 1 mg/kg との併用投与では出血時間の延長は認められなかったが、クロピドグレル 3 mg/kg の単独投与では 7.5

倍の出血時間の延長が認められ、本薬 0.1 又は 0.3 mg/kg との併用投与により 14 又は 17 倍の出血時間の延長が認められた。

#### ④アスピリン及びクロピドグレルとの併用（添付資料 4.2.1.4.4）

雄 Wistar ラット（7～9 週齢、n=5～10）の AV シヤントモデルにおいて、本薬とアスピリン又はクロピドグレルの併用投与により、血栓形成抑制作用はそれぞれの単独投与に比し増強した。一方、クロピドグレルとアスピリンの併用投与では血栓形成抑制作用はそれぞれの単独投与に比しほとんど増強しなかった。本薬、クロピドグレル及びアスピリンの併用投与では、血栓形成抑制作用の増強は顕著であった。本薬 0.1 又は 0.3 mg/kg 及びアスピリン 3 又は 10 mg/kg の単独及び併用投与で、出血時間の明らかな延長は認められなかった。クロピドグレル 1 mg/kg 単独投与で出血時間の延長は認められなかったが、3 mg/kg では 12 倍に延長した。クロピドグレル 1 mg/kg 及び本薬 0.1 mg/kg、並びにクロピドグレル 1 mg/kg 及びアスピリン 3 又は 10 mg/kg の併用投与により、出血時間は 3.1、2.1 及び 2.4 倍に延長し、クロピドグレル 1 mg/kg と本薬 0.3 mg/kg の併用投与では 4.8 倍に延長した。クロピドグレル 3 mg/kg と本薬、アスピリン並びに本薬及びアスピリンの併用では、出血時間は 16、12 及び 18 倍に延長した。

#### 5) 出血時間に対する他の抗凝固薬・抗血小板薬との併用投与時の影響（添付資料 4.2.1.4.9～14）

絶食雄 Wistar ラット（約 7 週齢、n=9～12）にアスピリン 10 及び 30 mg/kg、ジクロフェナク 1 及び 10 mg/kg、ナプロキセン 5 及び 20 mg/kg、ワルファリン 0.1 及び 0.3 mg/kg、クロピドグレル 0.5 及び 1.5 mg/kg をそれぞれ本薬 1、3 及び 10 mg/kg と併用経口投与し、併用投与 60 分後（ただし、クロピドグレル併用では投与 2 時間後、ワルファリン併用では投与約 24 時間後）の出血時間を最大 1,800 秒まで計測した。

出血時間は、本薬及び上記抗凝固薬・抗血小板薬 5 薬剤それぞれの単剤投与により、用量に応じて延長し、本薬との併用により、さらに延長した（媒体投与時の 4.27～7.35 倍）。

#### <審査の概要>

機構は、安全性薬理試験において本薬 10 及び 30 mg/kg 群では媒体群に比し侵害受容反応の有意な遅延及び遅延傾向が認められたことから、当該所見が臨床的に問題となる可能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。国内外第Ⅲ相試験の本薬群で認められた神経系有害事象の発現割合は低く、ワルファリン群と比較して差は認められなかった。また、健康成人を対象として国内外で実施された臨床薬理試験（第Ⅰ相試験を含む）の本薬群で認められた神経系有害事象の発現割合は、頭痛がわずかにプラセボ群より高かったものの、錯感覚等の発現割合はプラセボ群と同程度であった。安全性薬理試験で認められた侵害受容反応への影響は、背景データとの比較から偶発的所見と考えられることから、当該所見が臨床的に問題となることはないとする。

機構は、申請者の説明を踏まえ、安全性薬理試験でみられた所見が臨床で問題となる可能性は低いと判断した。

機構は、本薬及びその代謝物はリネゾリドに類似した化学構造を有していることから、本薬を長期間投与することによりリネゾリドの耐性菌が出現する可能性について、今後どのように検討する予定であ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。非臨床試験の結果、本薬の最大溶解濃度である 32 µg/mL であっても、本薬及びその代謝物の MIC には達しておらず、仮に本薬及びその代謝物の変異株選択ウィンドウ（耐性菌の選択を生じさせる抗生物質の特定濃度範囲）の下限值が 32 µg/mL であっても、本薬の臨床血漿中遊離型濃度（0.0168 µg/mL）及び糞中遊離型濃度（0.1 µg/mL）と比較すると、血漿中については約 1,900 倍、糞便中については約 320 倍の安全域が存在することから、本薬が耐性菌を選択する可能性はないものとする。また、リネゾリド耐性はリネゾリドの結合部位である 23S rRNA の変異によって生じるが、ブドウ球菌や腸球菌では 23S rRNA が 4~7 コピー存在するため、耐性を獲得するためには複数の遺伝子の変異が必要であることから突然変異耐性を獲得することは難しいと考えられている（Livermore D et al, *J Antimicrob Chemother* 51: 9-16, 2003）。以上より、本薬投与によりリネゾリドの耐性菌が発現する可能性はないと考えている。

しかしながら、今後、本薬に関する継続的な文献検索において、リネゾリドの抗菌作用又はリネゾリド耐性菌発現への本薬の影響を示唆する報告がないか、留意して情報を収集するとともに、本薬の有害事象報告においても、リネゾリドの抗菌作用との関連を示唆するものがないか留意し、関連情報の収集に努める。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験から、本薬は FXa 活性を阻害することにより、血栓形成を抑制することが示されており、適切な用法・用量が選択されれば、ヒトにおいて本薬が適切な血栓抑制作用を示すことが期待できるものと判断した。ただし、本薬の主作用により易出血性となる可能性も十分に予想されることから、ヒトにおける本薬の主薬理作用に関するリスクとベネフィットのバランスについては臨床試験の成績を踏まえて検討する必要がある。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

血漿中本薬濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（以下、「LC/MS/MS」）法で測定された（定量下限：0.002 mg/L）。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。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは幾何平均値で示されている。

### (1) 吸収

#### 1) 単回投与（添付資料 4.2.2.2.1~4、4.2.2.7.10）

雄ラット（n=3/時点）に本薬 1 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、0 時間から無限大時間までの本薬の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC<sub>0-∞</sub>」）は 2.27 及び 8.51 mg·h/L、消失半減期（以下、「t<sub>1/2</sub>」）は 0.830 及び 0.935 時間であった。クリアランス（以下、「CL」）は 0.440 及び 0.352 L/（h·kg）、定常状態における分布容積（以下、「V<sub>ss</sub>」）は 0.323 及び 0.277 L/kg であった。また、雄ラット（n=3/時点）に本薬 1、3 及び 10 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの用量でも最高濃度到達時間（以下、「t<sub>max</sub>」）は 0.500 時間、C<sub>max</sub> は 0.926、3.11

及び 6.01 mg/L、 $AUC_{0-\infty}$  は 1.49、5.04 及び 14.7 mg·h/L、 $t_{1/2}$  は 2.29、1.41 及び 1.19 時間であった。経口投与時のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 58.2、65.6 及び 57.4%であった。胆管カニューレション（以下、「BDC」）雄ラット（各 n=5）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中放射能の  $AUC_{0-\infty}$  から算出した本薬の吸収率は約 67%であった。

雌イヌ（n=3）に本薬 0.3 及び 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$  は 1.00 及び 3.18 mg·h/L、 $t_{1/2}$  は 0.952 及び 0.968 時間であった。CL は 0.300 及び 0.314 L/ (h·kg)、 $V_{ss}$  は 0.402 及び 0.398 L/kg であった。また、雌イヌ（n=3）に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与したとき、 $t_{max}$  は 0.454、0.572 及び 0.500 時間、 $C_{max}$  は 0.254、1.28 及び 2.72 mg/L、 $AUC_{0-\infty}$  は 0.605、2.72 及び 6.03 mg·h/L、 $t_{1/2}$  は 0.876、0.915 及び 0.924 時間であった。経口投与時の BA は 60.4、85.5 及び 60.2%であった。雌イヌ（各 n=3）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中放射能の  $AUC_{0-\infty}$  から算出された本薬の吸収率は約 92%であった。

## 2) 反復投与（添付資料 4.2.2.2.2、4、4.2.2.3.5、4.2.3.2.1、6、13）

反復投与時の薬物動態を反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータにより検討した。なお、反復投与毒性試験では、溶解度が低い本薬で高い曝露を得るために、本薬 10% を含有するポリエチレングリコール 6000 溶融共沈体（以下、「PEG 6000 共沈体」）が使用された。

雌雄マウス（各 n=6）に本薬 12.5、50 及び 200 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、1 日目の  $C_{max}$  は 1.86、11.0 及び 12.0 mg/L、27 日目の  $C_{max}$  は 2.03、9.99 及び 14.7 mg/L であり、1 日目の  $AUC_{0-24}$  は 3.17、16.1 及び 57.3 mg·h/L、27 日目の  $AUC_{0-24}$  は 2.98、14.6 及び 34.0 mg·h/L であった（雌雄差がなく雌雄を合算）。

雌雄ラット（各 n=2~3）に本薬 12.5、50 及び 200 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、1 日目の  $C_{max}$  は雄で 4.41、6.98 及び 17.1 mg/L、雌で 7.49、16.9 及び 30.6 mg/L、28 日目の  $C_{max}$  は雄で 6.11、16.6 及び 26.0 mg/L、雌で 6.01、24.6 及び 42.0 mg/L であり、1 日目の  $AUC_{0-24}$  は雄で 12.6、45.0 及び 134 mg·h/L、雌で 22.8、69.8 及び 166 mg·h/L、28 日目の  $AUC_{0-24}$  は雄で 17.7、83.3 及び 156 mg·h/L、雌で 22.3、99.5 及び 227 mg·h/L であった。

雌雄イヌ（各 n=5~6）に本薬 15、50 及び 150 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき、1 日目の  $C_{max}$  は 2.59、5.30 及び 7.18 mg/L、24 日目の  $C_{max}$  は 2.14、5.33 及び 6.71 mg/L であり、1 日目の  $AUC_{0-24}$  は 9.62、21.3 及び 27.1 mg·h/L、24 日目の  $AUC_{0-24}$  は 8.91、27.1 及び 37.0 mg·h/L であった（雌雄差がなく雌雄を合算）。

## (2) 分布

### 1) 血漿たん白結合及び血漿/血球分配（添付資料 4.2.2.3.1、2）

雄マウス、雌雄ラット、雌ウサギ、雌イヌ、雄ミニブタ及び雌サルの血漿に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を臨床使用したときに想定される血漿中濃度で添加したとき、非結合型分率（算術平均値）は、6.45、1.27、23.4、10.4、7.13 及び 18.3%であった。また、雌雄ラット及び雌イヌでの血漿中濃度/血球中濃度（算術平均値の比）は 1.53 及び 1.14 であった。

## 2) 単回投与後の臓器・組織分布 (添付資料 4.2.2.3.3、4)

雄アルビノラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与又は 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、あるいは雌アルビノラット及び雄有色ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の臓器・組織分布を全身オートラジオグラフィ法により検討したところ、臓器・組織分布は投与経路間及び雌雄間で類似していた。放射能の脳への分布は少なかった。有色ラットのメラニン含有組織に対する放射能の特異的親和性は認められなかったが、眼球やハーダー腺等の幾つかのメラニン含有組織で検出された。投与 7 日後には、放射能が肝臓、腎臓及び消化管内容物に残存したが、その他の組織中放射能濃度はバックグラウンドと同程度であった。

雄アルビノラット (n=4/時点) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、大部分の組織で投与 30 分後に最高放射能濃度 (以下、「 $\text{CEQ}_{\text{max}}$ 」) に達し、膀胱、軟骨、精巣上体、前立腺、小腸内容物では投与 1 時間後、膵臓、腎周囲脂肪、精囊、脾臓、精巣では投与 2 時間後、大腸内容物、消化管内容物では投与 4 時間後に  $\text{CEQ}_{\text{max}}$  に達した。肝臓、膀胱、腎臓、食道及び膵臓の放射能濃度 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) が高く、血液での  $\text{AUC}_{0-\infty}$  2.0 mg-eq·h/L (各時点の平均濃度の推移から算出、以下同様) のそれぞれ、16.3、14.6、8.1、5.6 及び 2.9 倍であった。検討した主要臓器中最も低い  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は脳の 0.149 mg-eq·h/L であった。血漿での  $\text{AUC}_{0-\infty}$  (3.99 mg-eq·h/L) は血液に比べて 2 倍であった。放射能の大部分が投与 24 時間後までに消失し、投与 24 時間後までの半減期は 0.9 時間 (腎周囲脂肪) ~11.4 時間 (脳) の範囲にあり、血液で 4.6 時間、肝臓で 9.6 時間であった。消化管内容物の他、肝臓、腎臓、皮膚、血漿及び脾臓における放射能は投与 24 時間後以降も観察され、終末相での半減期はそれぞれ 70、155、102、18 及び 6 時間で、終末相を示す時間帯での放射能濃度は極めて低く、 $\text{CEQ}_{\text{max}}$  の約 1% であった。

雄有色ラット (n=1/時点) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後以降の放射能の組織分布は、アルビノラットと同様であった。メラニン含有組織である眼及び皮膚における放射能濃度推移データより、メラニンに対する親和性が示唆された。

## 3) 反復投与後の臓器・組織分布 (添付資料 4.2.2.3.5)

雄アルビノラット (n=4/時点) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の  $\text{AUC}_{0-24}$  は肝臓、腎臓及び膀胱で高く、血液での  $\text{AUC}_{0-24}$  (3.38 mg-eq·h/L) のそれぞれ 9.9、4.7 及び 7.9 倍であった。脳及び脊髄での  $\text{AUC}_{0-24}$  は低く、それぞれ 0.111 及び 0.109 mg-eq·h/L であった。検討した臓器・組織における  $\text{AUC}_{0-\infty}$  比 (14 日目/1 日目) は、0.7 (脊髄) ~4.6 (大静脈) の範囲内であり、肝臓では 2.38、腎臓では 1.91 であった。反復投与終了後の放射能は単回投与後と同様の半減期で臓器・組織から消失し、反復投与終了後 24 時間までの半減期は、1.3 時間 (剣状軟骨) ~19.8 時間 (耳下腺) の範囲であった。投与後 168 時間で一部の臓器・組織では、放射能の消失相が観察され、臓器・組織の終末相での  $t_{1/2}$  は 59 時間 (精囊) ~337 時間 (肺) の範囲であった。

## 4) 妊娠ラットにおける胎盤移行性 (添付資料 4.2.2.3.6)

妊娠 19 日目のラット (n=3/時点) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、ラジオルミノグラフィにより測定された放射能濃度は、母動物及び胎児の大部分の組織で投与



2 時間後に  $CEQ_{max}$  に達した。母動物の組織のうち肝臓、腎臓及び羊膜で放射能濃度が血液より高かった。胎児の組織中放射能濃度は、脳以外はいずれも母動物の臓器・組織より低値を示し、母動物の血液中濃度を超えなかった。母動物、胎児いずれにおいても脳内放射能濃度は脳以外の臓器・組織内での濃度に比べ低かった。胎児での平均濃度の  $AUC_{0-24}$  は、母動物の血液での濃度の約 20%であった。乳腺での濃度の  $AUC_{0-∞}$  は血液とほぼ同程度であった。本薬の  $^{14}C$ -標識体の経口投与 24 時間後において、投与放射能の 0.27%が母動物に、0.033%が胎児に残存していた。

### (3) 代謝

#### 1) *In vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4.1、3)

雄サル、雌雄ラット、雌雄マウス、雌イヌ、雌ウサギ及びヒトの肝ミクロソーム (たん白濃度 1 mg/mL) 中に本薬の  $^{14}C$ -標識体 10  $\mu$ M を加え、2 時間インキュベートしたとき、いずれの動物種でも、水酸化による酸化経路が肝ミクロソームにおける本薬の主代謝経路であり、モルホリノン環の水酸化により代謝物 M-2 (主代謝物)、M-3 及び M-8 が生成し、オキサゾリジノン基の水酸化により代謝物 M-9 及び M-12 が生成した。代謝物 M-2 は、モルホリノン環の開環及び酸化によってさらに代謝物 M-1 に代謝された。また、代謝全体に対する寄与は小さいが、モルホリノン環のアミド結合の加水分解により代謝物 M-7 が、クロロチオフエンカルボキサミドの加水分解により代謝物 M-13 が生成した。これらに加え、ジヒドロキシル代謝物 M-10 及び M-11 が同定された。

本薬の  $^{14}C$ -標識体をラット、イヌ及びヒトのサンドイッチ培養肝細胞とインキュベートしたとき、24 時間までに本薬の  $^{14}C$ -標識体の 35.8~64.4%が代謝された。肝ミクロソームとのインキュベーションで認められた第 I 相代謝のほとんどが、サンドイッチ培養肝細胞でも同様に認められたが、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞では、代謝物 M-1 が主代謝物であり、代謝物 M-13 は認められなかった。

#### 2) *In vivo* 代謝 (添付資料 4.2.2.4.9~11)

雄マウス (n=3)、雄ラット (n=3) 及び雌イヌ (n=3) に本薬の  $^{14}C$ -標識体 3、3 及び 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中における放射能の  $AUC_{0-∞}$  に占める未変化体の  $AUC_{0-∞}$  の割合は、43.0、83.3 及び 70.9%であり、未変化体が主要構成成分であった。血漿中の主要代謝物は M-1 であり、総血漿中放射能  $AUC_{0-∞}$  に占める割合は 15.0、6.3 及び 5.2%であった。

BDC 雄ラット (n=5) に本薬の  $^{14}C$ -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿及び糞中において投与量に占める未変化体の割合は 8.1 及び 2.9%であり、胆汁中からは検出されなかった。尿、胆汁及び糞中での割合が未変化体より高かった代謝物は M-1 であり、それぞれ 11.9、44.4 及び 5.5%であった。同様に単回十二指腸内投与したとき、投与量に占める代謝物の割合は、尿及び胆汁では、M-1 が未変化体の 3.1 及び 0.6%より高く、6.9 及び 30.7%であったが、糞中ではいずれの代謝物の割合も未変化体の 20.8%より低かった。雌イヌ (n=3) に本薬の  $^{14}C$ -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与量に占める代謝物の割合は、尿中では M-4 のみが未変化体の 8.6%より高く 16.7%であり、糞中では M-1、M-7、M-5、M-6 及び M-2 が未変化体の 1.3%より高く、それぞれ 23.6、3.5、2.0、1.8 及び 1.7%であった。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿糞中排泄 (添付資料 4.2.2.2.1、3、4.2.2.3.5)

雄ラット (各 n=5) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与及び単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に排泄された放射能は投与量の 28.1 及び 24.7%、糞中に排泄された放射能は投与量の 65.5 及び 66.9%であった。BDC 雄ラット (各 n=5) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回十二指腸内及び単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに尿、胆汁及び糞中に排泄された放射能は、それぞれ投与量の 17.1 及び 30.3%、34.7 及び 48.4%並びに 46.4 及び 12.9%であった。

雄ラット (n=4/時点) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目では、投与 24 時間後までに尿中に排泄された放射能は投与量の 16.3%、糞中に排泄された放射能は投与量の 64.5%であり、投与 14 日目では、投与 24 時間後までにそれぞれ 16.0 及び 85.1%が排泄された。

雌イヌ (n=3) に、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 mg/kg を 0.25 時間静脈内持続投与及び単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に排泄された放射能は投与量の 50.7 及び 52.2%、糞中に排泄された放射能は投与量の 40.4 及び 42.8%であった。

##### 2) 乳汁への移行 (添付資料 4.2.2.5.1)

分娩 8~10 日後のラット (n=5) に、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び乳汁中の放射能濃度の  $t_{\text{max}}$  は 1.0 及び 1.7 時間、 $C_{\text{max}}$  は 0.986 及び 1.73 mg-eq/L、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は 4.85 及び 11.1 mg-eq·h/L であり、投与 32 時間後までに乳汁中に分泌された放射能は、投与量の 2.1%と推定された。

#### (5) その他の薬物動態試験

##### 1) P-糖たん白 (mdr1a/1b) ダブルノックアウトマウス及び野生型マウスにおける *in vivo* 試験 (添付資料 4.2.2.7.4)

雄 mdr1a/1b ダブルノックアウト (以下、「mdr1a/1b (-/-, -/-)」) マウス (n=3/時点) 及び野生型マウス (n=3/時点) に本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与した後の本薬の脳内濃度は、血漿中濃度のそれぞれ 5.3~6.8%、及び 2.6~2.8%であり、mdr1a/1b (-/-, -/-) マウスにおける脳/血漿中本薬濃度比は野生型マウスの 1.9~2.3 倍であった。本薬 3 mg/kg を単回経口投与した後も、同様に mdr1a/1b (-/-, -/-) マウスの脳/血漿中濃度比は野生型マウスの 1.6~3.2 倍であった。一方、P-糖たん白 (以下、「P-gp」) 基質であるジゴキシンの  $^3\text{H}$ -標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与した後の mdr1a/1b (-/-, -/-) マウスの脳/血漿中放射能濃度比は、野生型マウスの 3.6~13.5 倍であった。

##### 2) Breast cancer resistance protein 過剰発現細胞を用いた本薬の Breast cancer resistance protein 輸送の検討 (添付資料 4.2.2.7.5)

マウス Breast cancer resistance protein (以下、「Bcrp」) を過剰発現させた MDCK II 細胞 (以下、「MDCK II -Bcrp 細胞」) における本薬の相対輸送比は、本薬 2  $\mu\text{M}$  で 27.0~41.7、本薬 20  $\mu\text{M}$  で 27.0 であり、20  $\mu\text{M}$  まで飽和は見られなかった。Bcrp 特異的阻害剤 Ko143 (5  $\mu\text{M}$ )

及び Bcrp と P-gp の両方の阻害剤であるパントプラゾール (500  $\mu\text{M}$ ) は、本薬 (2  $\mu\text{M}$ ) の相対輸送比を 1.1 及び 1.0 に低下させた。

### 3) Bcrp 過剰発現細胞を用いた本薬の Bcrp 阻害作用の検討 (添付資料 4.2.2.7.6)

MDCK II-Bcrp 細胞におけるプラズシン (2  $\mu\text{M}$ ) の相対輸送比は、本薬 0、1、10 及び 100  $\mu\text{M}$  により、それぞれ 39.6、28.0、33.9 及び 29.6 となった。トポテカン (2  $\mu\text{M}$ ) の相対輸送比は、本薬 0、1、10 及び 100  $\mu\text{M}$  により、それぞれ 19.0、15.4、12.8 及び 16.6 となった。アルベンダゾールスルフォキサイド (2  $\mu\text{M}$ ) の相対輸送比は、本薬 0、1、10 及び 100  $\mu\text{M}$  により、それぞれ 8.4、6.3、5.0 及び 5.9 となった。

### 4) *In vitro* における本薬の Bcrp 介在性輸送に及ぼす併用薬の阻害作用 (添付資料 4.2.2.7.5、8)

MDCK II-Bcrp 細胞における本薬 (2  $\mu\text{M}$ ) の相対輸送比は、コントロール (阻害剤非添加時) では 35.3 であったのに対し、リトナビル (100  $\mu\text{M}$ ) の添加により 0.8 に低下した。リトナビルの阻害作用は濃度依存的であった ( $\text{IC}_{50}$ : 11  $\mu\text{M}$ )。同様にケトコナゾール (100  $\mu\text{M}$ ) は、相対輸送比を 41.7 (阻害剤非添加時) から 1.0 まで低下させた ( $\text{IC}_{50}$ : 5.8  $\mu\text{M}$ )。

アタザナビル、クラリスロマイシン、クロトリマゾール、エリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ミコナゾール、サキナビル、ベラパミルは、いずれも 10  $\mu\text{M}$  の濃度で MDCK II-Bcrp 細胞における本薬 (2  $\mu\text{M}$ ) の輸送を阻害せず、シクロスポリン A は 1.5  $\mu\text{M}$  の濃度で MDCK II-Bcrp 細胞における本薬 (1  $\mu\text{M}$ ) の輸送を阻害しなかった。

## <審査の概略>

### (1) 反復投与時の薬物動態について

機構は、ラット及びイヌにおける単回投与試験では、血漿中本薬濃度が投与量にほぼ比例して増加しているのに対し、反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスで検討された高用量では、血漿中本薬濃度の増加が用量比を下回っている理由及び高用量での反復投与時の成績に基づき、本薬の蓄積の徴候が認められなかったと結論する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。高用量で血漿中本薬濃度の増加が用量比を下回った原因として、本薬の溶解性が低いことが考えられる。水系溶媒に対する本薬の溶解性は極めて低く、微粉碎結晶懸濁液を用いた場合、動物では極めて低い全身曝露しか得られなかった。一方、PEG 6000 共沈体では、本薬の溶解性及び動物における全身曝露が、微粉碎結晶と比較して著明に改善した。以上より、本薬の吸収では、消化管内での溶解過程が律速となっていることが示唆される。トキシコキネティクスで用いた PEG 6000 共沈体は、本薬の低い溶解性を克服して BA を著明に改善するが、高用量投与群において高濃度の本薬が投与された場合には消化管内で溶解する本薬の割合が低下し、結果として吸収が制限されて、血漿中本薬濃度の増加が用量比を下回ったと考えられる。溶解性により吸収が制限されると考えれば、高用量域においても投与量あたりの本薬の吸収される割合は反復投与期間中、一定と考えられ、蓄積性の評価に対して用量依存性の影響はないと考える。したがって、高用量での反復投与に基づき、「反復投与による蓄積の徴候は認められなかった」と結論することは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬の溶解性が低いために、本薬の吸収量が制限されるのであれば、反復投与時の薬物動態プロファイルは、本薬の溶解性の低さが影響しない程度の適切な用

量で検討すべきであり、トキシコキネティクスで検討された高用量投与時の本薬の曝露量のみから反復投与時の蓄積性について評価することは困難と考える。ヒトにおける本薬の薬物動態を評価する際には、高用量投与時に本薬の溶解性の低さに起因した吸収の低下が起こることにも留意する必要があると考える。

### (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、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、不純物の毒性試験、光毒性試験等が実施された。本薬の溶解度が低いため、毒性試験においては、微粉碎した本薬や本薬と PEG 6000 の共沈体が使用された。

#### (1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1.1)

単回投与毒性試験として、PEG 6000 共沈体 (本薬として 500 mg/kg) をマウス及びラットに経口投与した試験と、本薬 25 mg/kg をマウスに静脈内投与した試験が実施された。概略の致死量は、マウス及びラットへの経口投与でともに 500 mg/kg 超、マウスへの静脈内投与で 25 mg/kg 超と判断された。静脈内投与では、投与部位の変化、自発運動の低下、腹臥、労作呼吸、眼瞼狭小及び立毛が認められた。なお、非げっ歯類での急性毒性は、イヌにおける反復投与毒性試験の初回投与後の一般症状から評価することとされた。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、微粉碎した本薬又は PEG 6000 共沈体をマウス (投与期間: 4 及び 13 週間、以下同様)、ラット (4、13 及び 26 週間) 及びイヌ (4、13 及び 52 週間) に経口投与した試験が実施された。いずれの動物種においても最低用量から血液凝固時間の延長が認められた。マウス及びラットにおいて、血清総たん白及びアルブミンの変動、総ビリルビンの増加が認められたが、軽微な変化であること、赤血球系パラメータの変化は認められず、総ビリルビンの増加は不顕性出血によるヘモグロビン代謝の増加によると考えられたとして、申請者はいずれの所見も毒性所見ではないと判断している。また、第 I 相及び第 II 相薬物代謝酵素活性の増加が認められたが、申請者は毒性所見ではなく、適応性変化であると判断している。ラット及びイヌにおいて、一過性のアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加等が認められたが、軽微な変化であり、肝臓に病理組織学的変化は認められなかったこと等から、申請者は毒性所見ではないと判断している。また、マウス及びラットに PEG 6000 共沈体を投与した試験において飲水量の増加が認められた。

マウス (13 週間)、ラット (26 週間) 及びイヌ (52 週間) における PEG 6000 共沈体を用いた反復経口投与毒性試験での無毒性量 (マウス: 雄 100 mg/kg、雌 200 mg/kg、ラット: 雄 12.5 mg/kg、雌 200 mg/kg、イヌ: 雄 50 mg/kg、雌 5 mg/kg) 投与時の本薬曝露量 (非結合型) は、ヒトに 15 mg/日投与したときの本薬曝露量 (非結合型) (添付資料 5.3.3.1.4) と比較して、AUC<sub>0-24</sub> としてそれぞれ 12~16 倍、2~31 倍、5~20 倍であった。各試験の成績は以下に示すとおりである。

## 1) マウスにおける反復投与毒性試験

### ①4 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.1）

雌雄 CD1 マウス（各 n=10）に PEG 6000 共沈体（本薬として 0、12.5、50 及び 200 mg/kg）を 4 週間強制経口投与したとき、50 mg/kg/日以上以上の群の雌でヘマトクリットの軽度の減少が、200 mg/kg/日群の雌でヘモグロビンの軽度の減少が認められたが、申請者はいずれも不顕性出血の二次的变化と考察している。また、50 mg/kg/日以上以上の群の雌で異型リンパ球百分率の増加がみられたが、変化の程度や他の反復投与試験で認められなかったことから、申請者は偶発的な変化であると考察している。以上より、無毒性量は、雄で 200 mg/kg/日、雌で 50 mg/kg/日と判断された。

### ②13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.2～4）

CD1 マウス（各 n=10）に PEG 6000 共沈体を 13 週間強制経口投与（本薬として 0、50、100 及び 200 mg/kg）及び 13 週間混餌投与（本薬として 0、1,250、2,500 及び 5,000 ppm）し、微粉碎した本薬を 13 週間強制経口投与（本薬として 0、60、300 及び 1,500 mg/kg）した。PEG 6000 共沈体強制経口投与の 200 mg/kg/日群の雄で脾臓辺縁帯にリンパ球の細胞密度の軽度増加が認められた。混餌投与試験の 2,500 ppm 以上の群の雌及び微粉碎した本薬の強制経口投与試験の全投与群の雄で総ビリルビンの増加が認められた。以上より、無毒性量は、PEG 6000 共沈体強制経口投与試験で、雄 100 mg/kg/日、雌 200 mg/kg/日、PEG 6000 共沈体混餌投与試験で 5,000 ppm（平均摂取量：雄 1,007 mg/kg/日、雌 1,304 mg/kg/日）、微粉碎本薬強制経口投与試験で雌雄ともに 1,500 mg/kg/日と判断された。

## 2) ラットにおける反復投与毒性試験

### ①4 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.5）

雌雄 Wistar ラット（各 n=10）に PEG 6000 共沈体（本薬として 0、12.5、50 及び 200 mg/kg）を 4 週間強制経口投与した。200 mg/kg/日群の雄で一過性の体重増加抑制が認められ、無毒性量は、雄で 50 mg/kg/日、雌で 200 mg/kg/日と判断された。

### ②13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.7）

雌雄 Wistar ラット（各 n=10）に PEG 6000 共沈体（本薬として 0、12.5、50 及び 200 mg/kg）を 13 週間強制経口投与した。投与期間及び 28 日間の回復期間において本薬投与によると考えられる毒性所見は認められず、無毒性量は 200 mg/kg/日と判断された。

### ③13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.9）

雌雄 Wistar ラット（各 n=10）に PEG 6000 共沈体（本薬として 0、75、150 及び 300 mg/kg）を 13 週間混餌投与した。75 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で体重増加抑制、肝臓及び心臓等の絶対臓器重量の減少、副腎及び精巣等の相対重量の増加が認められた。75 mg/kg/日以上以上の群の雌で血清中クレアチニンの減少、雄で血清中尿素の増加が認められた。300 mg/kg/日群の雌で血糖の低下が認められ、同群の雄で膵臓の膵島周囲又は小葉間にヘモジデリン色素沈着、限局性の線維化と炎症頻度及び程度の増加・増強、腺房の変性又は萎縮が認められた。これら膵臓の病変は Wistar ラットの雄でよく見られるものであるが、試験実施施設の背景デー

タをわずかに超えていた。以上より、無毒性量は 75 mg/kg/日未満と判断された。

#### ④13 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.10)

雌雄 Wistar ラット (各 n=10) に微粉碎した本薬 60、300 及び 1,500 mg/kg を 13 週間強制経口投与した。1,500 mg/kg/日群の雄で心臓の相対重量の減少が認められたが、心臓に病理組織学的所見は認めらなかったことから、申請者は毒性とは判断せず、無毒性量は 1,500 mg/kg/日と判断された。

#### ⑤26 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.11)

雌雄 Wistar ラット (各 n=20) に PEG 6000 共沈体 (本薬として 0、12.5、50 及び 200 mg/kg) を 26 週間強制経口投与した。50 mg/kg/日以上群の雌雄で尿沈査中に本薬と考えられる結晶が確認され、雄で体重増加抑制が認められた。申請者はこれらのうち、体重増加抑制を毒性と判断し、無毒性量は、雄で 12.5 mg/kg/日、雌で 200 mg/kg/日と判断された。

なお、尿沈査中の結晶については、別に実施した試験 (添付資料 4.2.3.7.3.2) において本薬の未変化体である可能性が示唆されており、申請者は、腎臓と尿路下部に結晶析出に由来する刺激性変化は認められなかったこと、臨床用量は 15 mg であること及び無毒性量は臨床用量より高くまた結晶析出に由来する所見は認められていないことから、安全性が懸念される所見ではないと考察している。

### 3) イヌにおける反復投与毒性試験

#### ①4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.12)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=3) に PEG 6000 共沈体 (本薬として 0、15、50 及び 150 mg/kg) を 4 週間強制経口投与した。15 mg/kg/日以上群の雌雄で観血的手技に起因すると考えられる採血部位及び血圧測定後の鼠蹊部における血腫、一過性の網状赤血球数の増加、脾臓の髄外造血、50 mg/kg/日以上群の雄で脾臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。50 mg/kg/日以上群の雌雄で嘔吐、150 mg/kg/日群の雌雄でビリベルジンによると考えられる緑色調便が認められた。以上より、無毒性量は 15 mg/kg/日未満と判断された。

#### ②13 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.14)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=4) に PEG 6000 共沈体 (本薬として 0、15、50 及び 150 mg/kg) を 13 週間強制経口投与した。150 mg/kg/日群の雌雄で出血 (永久歯萌出時の歯槽、腸管、膈、腎臓、脊髄、胸腺、肺及び糞便中)、股関節及び鼠蹊部の血腫、肝小結節、腹腔内の赤色液、赤血球系パラメータの減少、網状赤血球数の増加、血小板数の増加、好中球数の増加、嘔吐、無欲状態 (アパシー)、元気消失、振戦及び非協調運動が認められた。なお、150 mg/kg/日群では、急性出血による赤血球系パラメータ変化のため総投与回数 91 回中、1~31 回投与を中止した例があった。以上より、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

#### ③52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.15)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=4) に PEG 6000 共沈体 (本薬として 0、5、15 及び 50 mg/kg) を 52 週間強制経口投与した。50 mg/kg/日群の雌 1 例が無欲状態を呈し投与 25 週目に死亡し、

重度の腹腔内出血が死因とされた。15 mg/kg/日以上群の雌で体重増加抑制が認められ、50 mg/kg/日群の雄で観血的手技（頻回採血）に起因すると考えられる皮下血腫及び腫脹並びに散発的嘔吐の軽度増加、雌で下痢、一過性の血色素減少、赤血球大小不同、ヘモグロビンの減少、メトヘモグロビン濃度の増加、ヘモグロビン分解の増加、網状赤血球数の増加及び総ビリルビンの増加が認められた。以上より、無毒性量は、雄で 50 mg/kg/日、雌で 5 mg/kg/日と判断された。

### (3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1.1～5、4.2.3.3.2.1、2）

遺伝毒性試験について、細菌を用いる復帰突然変異試験、V79 細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる骨髄小核試験が実施され、いずれも陰性結果が得られたことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

### (4) がん原性試験

がん原性について、マウス及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験が実施され、いずれの試験においても本薬投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと判断された。

#### 1) マウスがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.1）

雌雄 CD1 マウス（各 n=60）に本薬 0、10、20 及び 60 mg/kg を 2 年間反復強制経口投与した。10 mg/kg 以上の群の雄で肝細胞癌の発生率の増加が認められたが（6.7～12.3%）、個々の腫瘍型又は総肝細胞腫瘍の発生例数に有意な用量依存性、対比較における有意差は認められなかった（総肝細胞腫瘍の発生率：11.7～19.3%）。60 mg/kg 群の雄及び 20 mg/kg 群の雌で悪性リンパ腫発生率の増加傾向が認められた（12.3 及び 18.6%）。肝細胞腫瘍の発生率は、試験実施施設の背景値（4.1～22.4%）の範囲内であり、主試験群の雌及びサテライト動物群の雌雄における発生率はほぼ同程度であり、肝細胞変異増殖巣には本薬投与群で増加傾向は認められなかった。悪性リンパ腫の発生率は、試験実施施設の背景値（雄 6.0～18.4%、雌 14.3～32.7%）の範囲内であり、主試験群とサテライト群を合算した発生率に有意な増加は認められず、全身性腫瘍の発生率増加も認められなかった。これらの所見は、CD1 マウス系統において通常認められる腫瘍の自然発生率の範囲内にあり（RITA.Database Listing of tumors CD 1 mice 2009 他）、本薬はがん原性を示さないと判断された。

#### 2) ラットがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.2）

雌雄 Wistar ラット（各 n=60）に本薬 0、10、20 及び 60 mg/kg を 2 年間反復強制経口投与した。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断された。

### (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 4.2.3.5.1.1）

雌雄 Wistar ラット（各 n=24）に PEG 6000 共沈体（本薬として 0、12.5、50 及び 200 mg/kg）を、雄には交配 4 週間前から剖検前日まで、雌には交配 2 週間前から妊娠 7 日まで強制経口投与し

た。12.5 mg/kg/日以上の子孫で流産の増加、50 mg/kg/日以上の子孫の雄及び200 mg/kg/日群の雌で一過性の体重増加抑制が認められ、200 mg/kg/日群の雌雄で一過性の摂餌量減少が認められた。50 mg/kg/日群で着床後死亡数増加傾向、200 mg/kg/日群で着床後死亡数増加が認められたが、着床後死亡率（200 mg/kg/日群：0.8%）は試験実施施設の背景データ（0.6～1.3%）の範囲内にあったこと、着床前及び着床後死亡率を合算した場合に対照群を含め各群間に差は認められなかったこと等から本薬投与の影響ではないと申請者は考察した。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性に対して50 mg/kg/日、生殖能及び初期胚発生に対して200 mg/kg/日と判断された。

#### 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（n=19～22）に PEG 6000 共沈体（本薬として0、10、35及び120 mg/kg）を妊娠6から17日まで強制経口投与した。10 mg/kg/日以上の子孫で壊死性胎盤、胎盤の充血及び退色等が認められたが、ヒトとラットの胎盤構造が異なることを考慮し、毒性学的意義は大きくないと申請者は考察した。また、いずれの子孫でも着床後死亡数の増加傾向が認められたが用量依存性がなく着床後死亡率（10 mg/kg/日群：0.9%、35 mg/kg/日群：0.7%及び120 mg/kg/日群：0.6%）は試験実施施設の背景データ（0.5～1.2%）の範囲内であったことから、本薬投与の影響ではないと申請者は考察した。120 mg/kg/日群の1例が妊娠16日目に重度な子宮内出血と貧血により切迫屠殺され、1例で立毛と赤色子宮分泌物が認められた。120 mg/kg/日群の母動物で摂餌量の減少、体重増加抑制、脾臓の肥大及び肝臓の退色、胎児で平均重量の減少及び単一骨の骨化遅延が認められ、胎児の内臓検査で心室中隔欠損を伴う総動脈幹遺残及び左側鎖骨下動脈が1例ずつに認められたが、ともに施設の背景データの範囲内であること等から本薬投与との関連性は低いと申請者は考察した。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に対して35 mg/kg/日と判断された。

#### 3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.2）

妊娠 HM ウサギ（n=11～20）に PEG 6000 共沈体（本薬として0、2.5、10、40及び160 mg/kg）を妊娠6から20日まで強制経口投与した。40及び160 mg/kg/日群で各母動物2例に重度の一般状態悪化及び赤色の膣分泌物が認められ、妊娠18～22日に死亡した。2.5 mg/kg/日以上の子孫で子宮内出血と考えられる赤色膣分泌物の認められる日数及び動物の増加、10 mg/kg/日以上の子孫で下痢、摂餌量及び飲水量減少、体重増加量減少、流産率の増加、全胚吸収例、胎盤異常及び着床後死亡数の増加が認められた。40 mg/kg/日以上の子孫で生存胎児を有する母動物数が減少し、奇形を有する胎児の発生率の増加傾向、骨化遅延及び胸骨分節癒合の増加が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して2.5 mg/kg/日未満、生殖能及び胎児に対して2.5 mg/kg/日と判断された。

#### 4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3.1）

交尾成立 Wistar ラット（n=25）に PEG 6000 共沈体（本薬として0、2.5、10及び40 mg/kg）を妊娠6日目から分娩21日後まで強制経口投与した。40 mg/kg/日群において7例が切迫屠殺された。2.5 mg/kg/日以上の子孫で流産の増加、10 mg/kg/日以上の子孫で脾臓腫大、死産の増加、10 mg/kg/日群で産児数及び出生率の軽度減少が認められた。40 mg/kg/日群で摂餌量減少、体



重増加抑制、子宮内赤色塊並びに肝臓、脾臓、肺、心臓及び腎臓の退色が認められた。また、40 mg/kg/日群では、分娩障害を示唆する子宮内死亡胎児率の増加及び胎盤遺残、哺育率減少、乳頭が視認できない小さい出生児数の増加、生後4日生存率減少並びに運動性低下、皮膚蒼白及び体表面冷感を伴う出生児数の増加が認められた。流涎の増加は本試験及びラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の対照群でも認められていること、発現頻度及び例数に用量依存性は認められていないこと、ラットを用いた他の反復投与毒性試験及び胚・胎児発生毒性試験、マウス及びイヌを用いた反復投与毒性試験、並びにウサギ胚・胎児発生に関する試験において、流涎は観察されていないことから、申請者はPEG 6000共沈体がラットにとって好ましくない味覚又は軽度な口腔内刺激となった可能性があると考え、本薬の影響と判断せず、無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び出生児に対して2.5 mg/kg/日と判断された。

#### (6) 幼若動物における試験

##### 1) 幼若ラットを用いた14週間反復経口投与試験（添付資料4.2.3.5.4.2）

生後10日齢の雌雄Wistarラット（各n=12）に微粉碎した本薬0、6、20及び60 mg/kgを14週間強制経口投与した。60 mg/kg/日群の雄で赤血球、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の軽微な減少並びにこれらに関連した網状赤血球の軽微な増加が認められたが、申請者は、不顕性出血に関連した二次的影響と考察した。また、同群の雄で脾臓の脾島周囲に出血、線維化及び炎症が認められた。以上より、無毒性量は、雄で20 mg/kg/日、雌で60 mg/kg/日と判断された。

#### (7) 局所刺激性試験（添付資料4.2.3.6.2）

イヌに本薬1 mg (75 mL)を1日又は10日間静脈内に点滴投与した。また、本薬0.04 mg (3 mL)を静脈近傍あるいは動脈内に急速投与した。一般症状、剖検所見及び点滴局所の病理組織学的所見に、本薬投与と注射用蒸留水及びプラセボ投与に差は認められず、本薬の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

#### (8) その他の毒性試験

##### 1) 摘出ミトコンドリアにおけるたん白合成能の測定試験（添付資料4.2.3.7.3.1、参考資料）

摘出ラット肝臓ミトコンドリアのたん白合成能を測定した結果、本薬は、水溶液として5 µg/mL（溶解限度濃度）まで、ミトコンドリアのたん白合成に影響しなかった。

##### 2) ラット4週間反復強制経口投与後のミトコンドリアたん白合成能の測定試験（添付資料4.2.3.7.3.3、参考資料）

雄Wistarラット（各n=10）に微粉碎した本薬60 mg/kg/日を4週間、陽性対象としてリネゾリド250 mg/kg/日を3週間反復経口投与した。ミトコンドリアたん白のWestern Blot解析では、本薬投与は、肝臓及び心臓におけるいずれのたん白合成にも影響を及ぼさなかった。また、生化学的手法では、本薬投与は、複合体II活性、複合体IV活性及び複合体II活性に対する複合体IV活性の割合のいずれにも影響を及ぼさず、本薬はミトコンドリア呼吸鎖複合体のたん白合成及び活性に影響を及ぼさないと判断された。

**3) 不純物の毒性試験：微粉碎本薬（製剤不純物含有）のラット 4 週間強制経口投与試験（添付資料 4.2.3.7.7.10）**

雌雄 Wistar ラット（各 n=10）に原薬及び製剤に関連した不純物を含むよう調製し微粉碎した本薬 0、12.5、50 及び 200 mg/kg を 4 週間反復経口投与した。12.5 mg/kg/日群の雌雄で凝固時間（トロンボプラスチン時間）の延長傾向、50 mg/kg/日以上群の雌雄で凝固時間（トロンボプラスチン時間）の延長、飲水量の増加が認められた。無毒性量は 200 mg/kg/日と判断された。

**4) 光毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7.1）**

本薬は紫外線可視領域に吸収スペクトルを有する（290～300 nm）ことから、3T3 NRU を用いる *in vitro* 光毒性試験が実施され、本薬に光毒性はないと判断された。

**5) ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7.13）**

雌雄 Wistar ラット（各 n=5）に本薬を含有する溶液 1、3 及び 10 mL/kg（本薬として 0.0087、0.0261 及び 0.0868 mg/kg）を静脈内投与したとき、本薬投与に関連した影響は認められなかった。

**6) ラット 2 週間静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7.14）**

雌雄 Wistar ラット（各 n=5）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を 2 週間静脈内投与した。10 mg/kg/日以上群の雌雄で、網状赤血球増加、脾臓の腫大・髄外造血・血中循環ナノ粒子の補足、肝細胞壊死、精巢アポトーシスの増加及びリンパの萎縮、雄で血小板減少が認められた。30 mg/kg/日以上群の雌雄で摂餌量減少、雄で一過性の体重増加抑制が認められた。100 mg/kg/日群の雌雄 4 例で一般症状の異常が認められ死亡又は切迫屠殺し、同群では赤血球系パラメータの減少、飲水量の増加が認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日未満と判断された。

**<審査の概要>**

**(1) 生殖毒性について**

機構は、薬物動態試験において、ラットで胎盤通過性が認められたこと、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で出生児の生存率の減少及び一般状態の障害を伴う出生児数の増加が認められたこと、ウサギ胚・胎児発生に関する試験で奇形発生率の増加が認められたことについて、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で注意喚起する必要があるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットにおいて認められた本薬の胎盤通過性については、添付文書に追記し、情報提供する。また、ラット出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験において、出生児の生存率の減少及び一般状態の障害を伴う出生児数の増加が観察された用量は 40 mg/kg と高用量であったが、当該所見が認められなかった用量である 10 mg/kg を投与したときの曝露量は、ヒトに臨床用量を投与したときの非結合型全身曝露量と比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  で 2 倍であり、安全域は十分に大きいとは言い難いことから、当該所見を添付文書に追記し、情報提供する。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験における総奇形発生数の増加は、母体の毒性発現量を投与し

たときに認められた所見であり、当該用量を投与したときの曝露量は、ヒトに臨床用量を投与したときの非結合型曝露量と比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  で 12 倍以上及び 27 倍以上に相当する。また、特定の奇形型の増加もないことから、総奇形発生数の増加は母体での毒性発現に関連した二次的な変化であり、本薬の催奇形性を示すものではないと考えている。さらに、10 mg/kg 以下ではこのような影響は認められず、10 mg/kg を投与したときの曝露量は、ヒトに臨床用量を投与したときの非結合型曝露量と比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  で 4 及び 6 倍の安全域があったことから、当該所見に関しては添付文書に記載不要と判断した。

機構は、母胎の毒性発現に関連した二次的な変化であっても本薬投与の影響であること、6 倍の安全域は十分に大きいとは言えないことから、当該所見を添付文書に記載するよう求めた。

申請者は、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加が報告されている旨を添付文書に記載すると回答し、機構は以上の申請者の回答を了承した。

## (2) 肝臓への影響について

機構は、マウス及びラット反復投与毒性試験において認められた総ビリルビンの増加について、申請者は不顕性出血によるヘモグロビン代謝の増加が原因と考察しているが、ALT 及び AST の増加も認められていること等も考慮し、肝実質への影響も含めて、原因について再度考察するよう求め、また、臨床試験において、当該事象に関連する臨床上的問題が認められていないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ALT 及び AST 増加は、実施したすべての反復投与試験で観察された変化ではなく、観察された場合も一過性であったこと、病理組織学的検査において肝実質及び胆道の障害所見が観察されなかったことから、総ビリルビンの増加も含めてこれらの検査値変化の明らかな発現機序を考察することは困難である。ただし、すべての反復投与毒性試験の全用量ですべての検査時期に共通してトロンボプラスチン時間の延長が観察されたことから、本薬の作用機序を考慮すると、不顕性出血に伴って赤血球の代謝及び分解が亢進した結果として、総ビリルビンが増加したものと推察している。国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 11630）において、毒性試験で観察された総ビリルビンの増加及び ALT 又は AST の増加に関連するような肝臓関連の有害事象の発現割合は、本薬群とワルファリン群で同程度であったことから、本薬の肝臓に対する安全性はワルファリンと遜色ないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において認められた肝酵素の上昇、黄疸等について、申請者は添付文書（案）において情報提供を行っており、現時点で、この対応に大きな問題はないと考えるが、注意喚起の妥当性については、臨床試験成績も踏まえて、「4. (iii) <審査の概要> (4) 9) 肝胆道系障害について」の項において引き続き検討する。

## (3) 飲水量の増加及び体重増加抑制について

機構は、マウス、ラット及びイヌ反復投与毒性試験において認められた飲水量の増加及び体重増加抑制について、臨床試験で当該事象に関連する臨床上的問題点が認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（試験 12620 及び 1630）において、「多飲症」、「口渇」、「低ナトリウム血症」及び「体重減少」の発生頻度は低く（0.01～0.65%）、反復投与毒性試験において認められた飲水量の増加及び体重増加抑制は、本剤の臨床使用において問題となるものでは

ないと考えられたと回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、以上の所見の他、毒性試験において発現した所見は、本薬の薬理作用に起因した出血に関連する変化あるいは当該出血による二次的な変化であると考えられることから、本薬の安全性に大きく関わるような毒性所見ではないと判断した。

#### 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>

血漿中本薬濃度は、バリデートされた LC/MS/MS により測定された（定量下限：0.5 ng/mL）。また、尿中の本薬濃度は、バリデートされた紫外吸光光度付き HPLC により測定された（定量下限：0.01 ng/mL）。

##### (1) 生物学的同等性

国内第Ⅲ相試験で使用された 10 mg 錠と国内市販予定製剤の 10 mg 錠の処方は同一である。国内第Ⅲ相試験で使用された 15 mg 錠と国内市販予定製剤の 15 mg 錠とではフィルム層に含まれる着色剤の配合比率が異なっており、ヒト生物学的同等性（以下、「BE」）試験が実施された。

##### 1) 15 mg 錠国内市販予定製剤と国内第Ⅲ相臨床試験用製剤の BE (試験 13371、添付資料 5.3.1.2.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

日本人健康成人男性 20 例を対象に、国内市販予定製剤の 15 mg 錠と第Ⅲ相臨床試験用製剤の 15mg 錠の BE を検討する非盲検 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。第Ⅲ相臨床試験用製剤単回経口投与時に対する国内市販予定製剤単回経口投与時の本薬の  $C_{max}$  及び投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-t}$ 」）の幾何平均値の比は、1.091（90%信頼区間：0.985～1.208、以下同様）及び 1.007（0.920～1.104）であり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

##### (2) 食事の影響

##### 1) 10 mg 製剤 (試験 11937、添付資料 5.3.1.1.3、実施期間 20■■年■■月～■■月)

外国人健康成人男性 24 例を対象に、国内市販予定製剤の 10 mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間）。空腹時及び高脂肪食後に本薬 10 mg 錠を単回経口投与したときの  $t_{max}$  の中央値は 2.500 及び 3.017 時間、 $C_{max}$  は 189.5±46.7（平均値±標準偏差、以下同様）及び 196.2±52.3 ng/mL、 $AUC_{0-∞}$  は 1,266.4±300.56 及び 1,253.2±300.1 ng·h/mL であり、空腹時に対する高脂肪食後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-∞}$  の最小二乗平均の比は 1.034（0.9378～1.140）及び 0.9883（0.9285～1.052）であった。

## 2) 20 mg 錠剤 (試験 11938、添付資料 5.3.1.1.4、実施期間 20■■年■■月)

外国人健康成人男性 22 例を対象に、海外市販予定錠剤の 20 mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間)。空腹時及び食後に本薬 20 mg 錠を単回経口投与したときの  $t_{max}$  の中央値は 2.500 及び 4.000 時間、 $C_{max}$  は  $168.0 \pm 51.5$  及び  $291.4 \pm 81.4$  ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$  は  $1,517 \pm 382.0$  及び  $2,102.7 \pm 554.2$  ng·h/mL であり、空腹時に対する高脂肪食後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の最小二乗平均の比は 1.760 (1.549~1.999) 及び 1.386 (1.293~1.486) であった。

## (3) 10、15 及び 20 mg 錠を食後に投与した際の用量比例性を検討した試験 (試験 12362、添付資料 5.3.1.1.5、実施期間 20■■年■■月)

外国人健康成人男性 24 例を対象に、海外臨床試験用錠剤の 10、15 及び 20 mg 錠を食後に単回経口投与したときの薬物動態を検討する 3 群 3 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間)。本薬 10、15 及び 20 mg 錠を高脂肪食後単回経口投与したときの  $t_{max}$  の中央値は 3.0、3.5 及び 3.0 時間、 $C_{max}$  は  $164.1 \pm 28.5$ 、 $237.6 \pm 41.4$  及び  $297.5 \pm 43.2$  ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$  は  $1,225.4 \pm 244.4$ 、 $1,842.1 \pm 404.2$  及び  $2,332.7 \pm 435.7$  ng·h/mL であった。

## (4) 絶対的 BA 試験 (試験 11273、添付資料 5.3.1.1.1、実施期間 20■■年■■月)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 1 mg を静脈内投与、並びに 5 及び 20 mg 錠を空腹時に単回経口投与し、絶対的 BA を検討する 3 群 3 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間)。本薬 1 mg 静脈内投与時に対する本薬 5 及び 20 mg 錠空腹時単回投与時の絶対的 BA は 112 及び 66% であった。静脈内投与時の定常状態の  $V_{ss}$  は  $49.82 \pm 13.52$  L、CL は  $11.24 \pm 3.27$  L/h、腎クリアランス (以下、「 $CL_R$ 」) は  $5.01 \pm 1.57$  L/h であった。

### <審査の概要>

#### (1) 食事の影響について

機構は、15 mg 錠の国内市販予定錠剤を使用した食事の影響試験を実施しなかった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。食事の影響試験 (試験 11937) に用いた 10 mg 錠は国内市販予定錠剤であり、食事の影響試験 (試験 11938) に用いた 20 mg 錠は本邦における申請錠剤ではないものの、臨床試験用錠剤及び国内外市販予定錠剤の基本的な処方は一貫しており、含量違いの錠剤においても素錠に含まれる添加剤の種類は同一で、本薬の含量の増減分は、賦形剤の量で調節することにより重量を一定に保っている。また、高カロリー及び高脂肪食の摂取後に 10、15 及び 20 mg 錠を単回経口投与したときの、本薬の薬物動態の用量線形性が示されている (試験 12362)。

10 mg 錠を用いた試験 11937 では、食事の摂取が本薬の薬物動態に影響しないことが示されたのに対し、20 mg 錠を用いた試験 11938 では空腹時投与時に比べ食後投与時に本薬の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  が増加した。この原因は、精製水に対する本薬の溶解度は 7 mg/L と本薬の溶解性が低く、本薬の含量を 10 mg から 20 mg に増したことにより、消化管で本薬が溶解する割合が減少し、溶解が吸収の律速過程になったためと考えられる。試験 11273 において 5 mg 錠を空腹時投与した際の絶対的 BA はほぼ 100% であったのに対し、20 mg 錠を空腹時投与した際の絶対的 BA は 66%

であったことから、20 mg 錠を空腹時に投与した際には本薬が溶解する割合が減少したためにその結果として吸収率が低下したと考えられる。

また、20 mg 錠を空腹時投与した際の絶対的 BA は 66%であったのに対し、20 mg 錠を食後投与した際の  $AUC_{0-\infty}$  は、空腹時投与時と比較し 39%増加し、ほぼ完全な吸収が得られた。この結果から、20 mg 錠投与時の本薬の吸収過程において、本薬の膜透過性が吸収の律速になるのではなく、溶解性が吸収の律速になることが示唆された。すなわち、20 mg 錠を食後に投与した際、食事の摂取により胆汁の分泌が亢進され、胆汁酸の界面活性作用による可溶化効果が増した結果、本薬の吸収が促進されたと考えられる。したがって、空腹時投与での吸収の律速は、本薬の溶解性にあるため、15 mg 錠での食事の影響は、20 mg 錠で認められた血中本薬濃度の増加を上回ることはないと推定され、食事の影響試験を実施しなくても問題はないと判断した。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり、10 mg 錠については外国人を対象にした試験ではあるものの、国内市販予定製剤での食事の影響が明らかにされていると考える。しかしながら、15 mg 錠については国内市販予定製剤で食事の影響が検討されていない。20 mg 錠投与時には認められていた食事の影響は本薬の溶解性に起因するとの申請者の説明を踏まえれば、本剤については、製剤の違いによる食事の影響の違いに加え、用量の違いによる食事の影響の違いを明らかにする必要があると、本邦における用法・用量の範囲内である 15 mg 錠投与時の食事の影響を明らかにしておくことは重要と考える。また、国内外第Ⅲ相試験は食後投与で実施されていること、食後投与では 10~20 mg 投与時の本薬の経口 BA はほぼ 100%と推定され当該用量範囲で曝露量の用量比例的な増加も認められていることから、用法・用量において食後投与と規定すれば、15 mg 錠の国内市販予定製剤を使用した食事の影響試験を実施しなかったことは問題にはならないと考えるが、申請者が本薬の BA が空腹時投与と食後投与で異なることに起因して本剤の用法を食後投与と規定したことを踏まえれば、15 mg 錠投与時の食事の影響について、臨床現場に情報提供することは必須であると考えられる。

以上を踏まえ、機構は、15 mg 錠の国内市販予定製剤を用いた食事の影響試験を可及的速やかに実施するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人健康成人を対象として、15 mg 錠の国内市販予定製剤を用いた食事の影響試験を実施する。食事の影響試験の最終成績は、2012 年 1 月に得られる予定である。

機構は、得られた試験成績は、臨床現場に適切に情報提供すべきと考える。

## (2) BE について

機構は、国内市販予定製剤の 10 mg 錠と 15 mg 錠の BE を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 17 年 3 月 31 日付 薬食審査発第 0331015 号）（以下、「含量が異なる製剤の BE ガイドライン」）に則ると、10 mg 錠と 15 mg 錠の処方変更水準は ■ 水準となる。15 mg 錠は含量が異なる製剤の BE ガイドラインにおける通常製剤の ■ を含む製剤に分類されることから、両製剤間の BE を証明するためには、ヒト BE 試験が必要である。しかしながら、本剤の申請時用法・用量からは、10 mg 錠と 15 mg 錠をそれぞれ複数組み合わせることにより同じ用量を投与することは想定されず、また、各製剤には割線は入っていないため、互換使用も想定されない。したがって、含量が異なる製剤の BE ガイドラインに基づき製剤間の BE を担保する

必要はないと考える。

機構は、国外第Ⅲ相試験で使用された製剤、国内第Ⅲ相試験の用量設定根拠となった国内第Ⅱ相試験で使用された製剤（5 mg 錠及び 10 mg 錠）と市販予定製剤の BE 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。臨床試験に使用したすべての含量の製剤の基本処方、開発を通じて一貫しており、本薬の含量が同じ製剤間において素錠は同一処方であり、含量違いの製剤においても素錠に含まれる添加剤の種類は同一で、本薬の含量の増減は[ ]の量を調節することにより重量を一定に保っている。一方、フィルムコーティングについては、含まれる着色剤の配合比率のみが異なった複数の処方の製剤を使用しているが、フィルムコーティングが溶出に対して非機能であることは、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）（以下、「処方変更 BE ガイドライン」）に準じた溶出試験条件において素錠とコーティング錠間の溶出挙動の同等性を判定することにより確認し、溶出挙動は同等であった（添付資料 3.2.P.2.2.1.6）。また、国内第Ⅲ相試験で使用された 15 mg 錠と国内第Ⅲ相試験の用量設定根拠となった国内第Ⅱ相試験（試験 11866）において 15 mg 群で使用された 10 mg 錠 1 錠と 5 mg 錠 1 錠の同時投与（以下、「10 mg 錠+5 mg 錠」）の溶出挙動の同等性を示すために、含量が異なる製剤の BE ガイドラインに準じて、第Ⅱ相試験（試験 11866）で使用された 10 mg 錠と 5 mg 錠の間、国内第Ⅲ相試験で使用された 15 mg 錠と第Ⅱ相試験（試験 11866）で使用された 10 mg 錠+5 mg 錠との間でそれぞれ溶出挙動を比較したところ、いずれの試験条件でも溶出挙動は同等であった。

機構は、以下のように考える。基本的に、国内市販予定製剤の 10 mg 錠と 15 mg 錠の BE については、含量が異なる製剤の BE ガイドラインに基づき製剤間の BE を担保する必要がある、10 mg 錠と 15 mg 錠が互換使用されないことは両製剤の BE を検討しないことにはならない。しかしながら、本薬は[ ]のため、ガイドラインに則して BE を厳密に示すためには、臨床用量を超える 10 mg 錠 3 錠と 15 mg 錠 2 錠を投与するヒト BE 試験の実施が必要となることから、当該ヒト BE 試験の実施を積極的に推奨することはできない。本申請においては、国内第Ⅲ相試験で使用された製剤と国内市販予定製剤の 10 mg 錠は同一処方、15 mg 錠は処方変更 BE ガイドラインに則り BE が示されていること、国内市販予定製剤の 10 mg 錠と 15 mg 錠の互換使用は想定されないことから、国内市販予定製剤の 10 mg 錠と 15 mg 錠の BE が、含量が異なる製剤のガイドラインに則り示されていないことが臨床使用上問題となることはない判断した。ただし、市販予定製剤の 10 mg 錠と 15 mg 錠の BE は示されていないため、今後、市販予定製剤の処方変更が行われる場合は、変更された製剤毎に、同一含量の製剤間の BE を示すことが必要と考える。また、国外第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験で使用された製剤と市販予定製剤については、処方変更 BE ガイドラインに則した BE が示されたとは言えないものの、申請者が新たに提示した各溶出試験の成績や、臨床試験で使用された製剤は同一含量の製剤間ではすべて素錠が同一処方であること等を踏まえると、国外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験の成績を基に本剤の用法・用量を判断する際に、製剤の違いに起因する BA の違いは問題にはならないと判断した。

## (ii) 臨床薬理試験の概要

### <提出された資料の概略>

#### (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

##### 1) 血漿たん白結合及び血漿/血球分配 (添付資料 4.2.2.3.1、2)

ヒト血漿中に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.104~3.14 mg-eq/L (最終濃度) を添加したとき、たん白に対する本薬の非結合型分率 (平均値) は 5.07% であり、ヒト血清アルブミン (40 g/L) 及び  $\alpha_1$ -酸性糖たん白 (0.7 g/L) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1.15 及び 1.13 mg-eq/L を添加したとき、たん白非結合率は 19.6 及び 67.7% であった。血漿たん白結合率は血漿 pH に影響を受け、非結合型分率は、生理的 pH (約 7.42) で 8.2%、pH 6.83 で 9.5%、pH 8.00 で 6.2% であった。また、ヒト血漿に本薬約 1 mg/L とステアリン酸、パルミチン酸及びオレイン酸を各 2 mmol/L 添加すると、非結合型分率は、非添加時の 7.23% が、それぞれ 1.38、1.35 及び 1.64% に低下した。さらに、血漿たん白結合率の高い薬剤を治療濃度で添加した際の本薬の血漿たん白の非結合型分率は、コントロール (本薬単独) での 6.82% から、最高で 11.6% (サリチル酸 200 mg/L 添加時) に上昇した。ヒト血液中に本薬  $^{14}\text{C}$ -標識体 1.4~15.5 mg-eq/L (最終濃度) を添加したとき、血漿/血液中濃度比 (平均値) は 1.40 であった。

##### 2) 代謝に関わるチトクローム P450 分子種及び薬物相互作用の検討 (添付資料 4.2.2.4.3~8)

本薬の酸化代謝に関与するチトクローム P450 (以下、「CYP」) 分子種が、18 種の遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、4A11、4F2、4F3A、4F3B 及び 4F12) を用いて検討された。M-2 は CYP2J2 により最も効率的に生成され、次いで CYP3A4 により生成された。M-9 のほとんどは CYP3A4 により生成された。M-2 生成における CYP2J2 及び CYP3A4 のミカエリスメンテン定数 ( $K_m$ ) は 7.8 及び 66.4  $\mu\text{M}$  であった。

薬物相互作用を検討する目的で、本薬を種々の薬剤 (82 種類、それぞれ 6 濃度) の存在下で、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) を添加したヒト肝ミクロソームと共にインキュベートし、本薬の酸化代謝 (M-2 及び M-9 生成) に対する  $\text{IC}_{50}$  が算出された。検討した薬剤のうち、本薬の酸化代謝に対する最も強力な阻害剤はケトコナゾール ( $\text{IC}_{50}$ : とともに 0.28  $\mu\text{M}$ ) 及びリトナビル ( $\text{IC}_{50}$ : 0.54 及び 0.42  $\mu\text{M}$ ) であり、その他のヒト免疫不全ウイルス (以下、「HIV」) プロテアーゼ阻害剤及びアゾール系抗真菌剤も強く阻害した ( $\text{IC}_{50}$ : とともに 10  $\mu\text{M}$  以下)。一部の CYP3A4 基質、アトルバスタチン、アステミゾール、ミダゾラム、シンバスタチン及びベラパミルの M-9 生成の阻害に対する  $\text{IC}_{50}$  は概ね 50  $\mu\text{M}$  以上であったが、テルフェナジン及びシルデナフィルの M-9 生成の阻害に対する  $\text{IC}_{50}$  は 19 及び 12  $\mu\text{M}$ 、シクロスポリン及びバルデナフィルの M-9 生成の阻害に対する  $\text{IC}_{50}$  は 3.6 及び 3  $\mu\text{M}$  であった。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種又はヒト肝ミクロソームにおいて本薬の各種 CYP の基質の代謝に対する阻害作用が検討された。CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4 を介した代謝に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  は 50  $\mu\text{M}$  以上であった。また、本薬は、少なくとも 10,000  $\mu\text{g/L}$  (*in vitro* 試験系での非結合型濃度は 8,580  $\mu\text{g/L}$ ) の濃度まで、ヒト CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A4 に対して誘導作用を示さなかった。



### 3) トランスポーターに関する試験

#### ①Caco-2 細胞透過性 (添付資料 4.2.2.7.1)

Caco-2 細胞系を用いて、本薬の頂端膜 (A) 側から基底膜 (B) 側及び B 側から A 側への透過性が検討された。本薬 0.92、9.2 及び 92  $\mu\text{M}$  添加時の見かけの透過係数  $P_{\text{app}}$  値 (A $\rightarrow$ B) は、それぞれ  $8.88\pm 0.084$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 $7.98\pm 0.605$  及び  $7.45\pm 0.513$  [ $10^{-6}\text{cm/sec}$ ]、 $P_{\text{app}}$  値 (B $\rightarrow$ A) は、 $49.0\pm 3.83$ 、 $53.0\pm 7.14$ 、 $50.6\pm 7.42$  [ $10^{-6}\text{cm/sec}$ ]、相対輸送比 ( $P_{\text{app}}$  値 (B $\rightarrow$ A) /  $P_{\text{app}}$  値 (A $\rightarrow$ B)、以下同様) は、5.5、6.8 及び 6.8 であった。本薬 9.2  $\mu\text{M}$  添加時の相対輸送比は、P-gp 阻害剤であるイベルメクチン 5  $\mu\text{M}$  の添加により 0.8 に低下した。

#### ②MDR1 過剰発現細胞を用いた本薬の P-gp 輸送の検討 (添付資料 4.2.2.7.2)

P-gp の過剰発現 LLC-PK1 細胞 (以下、「L-MDR1 細胞」) の単層培養系を用いて、本薬の方向性輸送における P-gp の関与及び P-gp 阻害剤の影響が検討された。本薬 0.5、1、10 及び 100  $\mu\text{M}$  添加時の L-MDR1 細胞における相対輸送比は、それぞれ 15.9、13.1、9.78 及び 10.6 であり、本薬 2  $\mu\text{M}$  添加時の相対輸送比 6.91 は、イベルメクチン及び P-gp 阻害剤である LY335979 それぞれ 5  $\mu\text{M}$  の添加により、それぞれ 1.20 及び 1.69 に低下した。

#### ③MDR1 過剰発現細胞を用いた本薬の P-gp 阻害作用の検討 (添付資料 4.2.2.7.3)

L-MDR1 細胞を用いて、P-gp 基質の輸送に対する本薬の阻害効果が検討された。P-gp によるジピリダモール (1  $\mu\text{M}$ ) の相対輸送比は、本薬 0、1、10 及び 100  $\mu\text{M}$  共存下で、それぞれ 37.6、35.1、52.2 及び 31.5 であった。LY335979 を 1  $\mu\text{M}$  添加することにより、ジピリダモールの相対輸送比は 37.6 から 3.93 となった。ジゴキシシン (25  $\mu\text{M}$ ) の相対輸送比は、本薬 0、1、10 及び 100  $\mu\text{M}$  共存下で、それぞれ 12.1、10.9、12.9 及び 11.0 であった。LY335979 を 1  $\mu\text{M}$  添加することにより、ジゴキシシンの相対輸送比は 12.1 から 0.675 に低下した。

#### ④In vitro における本薬の P-gp 介在性輸送に及ぼす併用薬の阻害作用 (添付資料 4.2.2.7.2、7、9)

L-MDR1 細胞における本薬 (1  $\mu\text{M}$ ) の輸送は、リトナビルにより阻害され、 $\text{IC}_{50}$  は 27.9  $\mu\text{M}$  であった。その他の HIV プロテアーゼ阻害剤アタザナビル (10  $\mu\text{M}$ )、インジナビル (10  $\mu\text{M}$ ) 及びサキナビル (20  $\mu\text{M}$ ) は、L-MDR1 細胞における本薬 (1  $\mu\text{M}$ ) の輸送を阻害しなかった。

L-MDR1 細胞における本薬 (1  $\mu\text{M}$ ) の輸送は、ケトコナゾール、クロトリマゾール及びミコナゾール添加により阻害され、 $\text{IC}_{50}$  は 8.98、13.6 及び 15.1  $\mu\text{M}$  であった。イトラコナゾールによる L-MDR1 細胞における本薬 (1  $\mu\text{M}$ ) の輸送阻害の  $\text{IC}_{50}$  は 0.160  $\mu\text{M}$  であったが、イトラコナゾールは 50  $\mu\text{M}$  でも本薬の輸送を完全に阻害しなかった。

P-gp 阻害剤であるアミオダロン、シクロスポリン A、イベルメクチン、キニジン及びベラパミルの L-MDR1 細胞における本薬 (1  $\mu\text{M}$ ) の輸送阻害の  $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 14.1、2.3、0.25、4.34 及び 4.3  $\mu\text{M}$  であった。P-gp 阻害剤であるクラリスロマイシン (10  $\mu\text{M}$ )、並びに P-gp 基質であるアトルバスタチン (5  $\mu\text{M}$ ) 及びエリスロマイシン (10  $\mu\text{M}$ ) は、L-MDR1 細胞における本薬の相対輸送比に影響を及ぼさなかった。

#### ⑤ヒト Breast Cancer Resistance Protein 過剰発現細胞を用いた本薬のヒト Breast Cancer

### Resistance Protein 輸送の検討 (添付資料 4.2.2.7.11)

ヒト Breast Cancer Resistance Protein (以下、「BCRP」) を過剰発現させた MDCK II 細胞における本薬 (1  $\mu$ M) の相対輸送比は 9.3 であり、BCRP 特異的阻害剤 Ko143 (1  $\mu$ M) 存在下の本薬 (1  $\mu$ M) の相対輸送比は 2.4 であった。

## (2) 健康被験者における薬物動態

### 1) 日本人における検討

#### ①単回投与試験 (試験 11126、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人男性に本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりである。

表 3 : 本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

用量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Ae <sub>ur0-24</sub> (%)
5	8	142.5±20.47	1.38	821.6±107.7	5.8±1.2	24.1±5.3
10	8	230.2±39.1	1.38	1,601.9±356.7	7.4±2.4	21.9±5.3
20	8	353.8±95.2	3.25	2,853.9±638.7	9.9±4.9	17.6±6.6
40	8	338.9±85.5	1.38	3,112.1±668.5	13.4±5.6	8.1±2.1

平均値±標準偏差、a : 中央値

#### ②反復投与試験 (試験 11127、添付資料 5.3.3.1.2、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人男性に本薬を、Day 1 に 1 日 1 回食後に経口投与後、Day 2~5 は 1 日 2 回反復経口投与し、Day 6 に 1 日 1 回投与したときの Day 1 及び 6 の本薬の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりである。

表 4 : 本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

用量 (mg)	Day	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
10	1	8	206.0±41.9	3.50	1,153.1±178.0	4.3±0.4
	6	8	206.5±17.7	2.25	1,227.0±158.0	5.0±1.4
20	1	8	343.0±46.8	3.50	2,047.3±352.4	4.9±0.7
	6	8	404.7±59.2	2.50	2,503.6±363.1	7.2±3.1
30	1	8	542.5±79.8	2.75	3,235.1±507.7	5.3±0.9
	6	8	552.7±89.0	2.50	3,403.4±785.6	5.6±2.1

平均値±標準偏差、a : 中央値

### 2) 外国人における検討

#### ①単回投与試験 (試験 10842、添付資料 5.3.3.1.5、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人男性に本薬を空腹時に単回経口投与したとき (錠剤 5 mg と液剤 5 mg はクロスオーバー法により投与した) の本薬の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりである。

表 5：本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
<b>錠剤</b>					
1.25	8	23.7±5.5	3.00	122.7±32.3	4.16±1.63
5	6	73.2±14.3	1.88	456.4±115.4	4.4±1.1
10	8	142.5±22.7	2.00	1,029.8±147.2	10.8±8.6
15	7	186.7±70.4	1.25	1,453.6±392.2	12.4±5.9
20	7	182.5±64.8	1.50	1,690.7±512.2	8.02±3.08
30	6	229.5±46.3	1.25	2,019.2±349.6	14.7±15.8
40	8	246.4±76.6	1.50	2,454.5±494.5	9.81±4.5
60	7	351.7±34.7	2.00	3,168.7±380.3	11.5±4.1
80	6	336.2±127.7	2.00	3,419.2±964.0	20.4±12.5
<b>液剤</b>					
5	6	120.4±22.6	0.63	466.7±77.6	3.3±0.3
10	8	273.3±70.9	0.50	1,022.7±233.8	4.2±0.8

平均値±標準偏差、a：中央値

②反復投与試験（試験 10847、添付資料 5.3.3.1.6、実施期間 20■■年■■～■■月）

外国人健康成人男性に本薬を、Day 1 に各群の用法・用量で空腹時に経口投与後、Day 4～7 に各群の用法・用量で空腹時に反復経口投与し、Day 8 に空腹時に 1 日 1 回投与したときの Day 8 の本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりである。

表 6：本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用法・用量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>τ</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
5 mg 1 日 1 回	7	77.5±13.9	3.00	513.7±97.8	8.8±3.0
5 mg 1 日 2 回	7	86.5±15.6	3.00	461.7±56.2	7.3±2.2
5 mg 1 日 3 回	7	125.8±24.4	2.00	566.9±114.3	6.0±2.2
10 mg 1 日 2 回	7	160.3±27.9	2.98	875.4±140.9	7.9±2.0
20 mg 1 日 2 回	7	322.8±60.7	2.50	1,950.9±476.4	8.5±2.9
30 mg 1 日 2 回	7	454.0±47.5	3.02	2,753.7±422.2	10.7±6.9

平均値±標準偏差、a：中央値

AUC<sub>τ</sub>：投与間隔における AUC

3) マスバランス試験（試験 10991、添付資料 5.3.3.1.7、4.2.2.4.12、実施期間 20■■年■■月）

外国人健康成人男性 4 例に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 mg (液剤) を食後に単回経口投与したとき、血漿中ではすべての採血時点（投与 0.25、0.5、1、2、4、8 及び 12 時間後）で未変化体が最も多く存在し、未変化体は総放射能の AUC<sub>0-t<sub>n</sub></sub> の 89% を占めた。投与 168 時間後までに、投与した放射能の約 66% (63.4～67.8)（平均値（最小値～最大値）、以下同様）が尿中から、約 28% (24.26～33.20) が糞便中から回収された。尿中には未変化体が最も多く存在し、投与 48 時間後までに、投与した放射能の 28% が未変化体、約 13% が代謝物 M-1、約 8% が代謝物 M-4 として検出された。糞便中では未変化体及び M-1 が主に認められ、投与 4 日後までに、投与した放射能の約 7 及び 9% であった。

### (3) 患者における薬物動態及び薬力学

#### 1) 国内第Ⅱ相試験の母集団薬物動態/薬力学解析 (添付資料 5.3.3.5.1)

非弁膜性心房細動患者を対象に、実施された国内第Ⅱ相試験 3 試験 (試験 11390、12024 及び 11866) の対象患者 182 例から得られた血漿中本薬濃度データ 842 点及び薬力学的指標のデータ 985~987 点を用いて母集団薬物動態 (以下、「PPK」) /薬力学 (以下、「PD」) 解析が実施された。上記 3 試験で検討された用法・用量は、2.5、5.0、10 及び 20 mg 1 日 2 回並びに 10、15 及び 20 mg 1 日 1 回投与であった。

解析対象患者の背景 (中央値 (最小値~最大値)) は、年齢 66 (30~92) 歳、体重 68 (45~103) kg、身長 165 (140~183) cm、体表面積 1.74 (1.36~2.16) m<sup>2</sup>、徐脂肪体重 52.18 (34.74~67.93) kg、体脂肪 15.23 (4.79~38.18) kg、血清クレアチニン\* 0.90 (0.4~1.6) mg/dL、クレアチンクリアランス (以下、「CL<sub>CR</sub>」) \* 75.75 (29~175.75) mL/min、AST\* 26 (7~73) U/L、ALT\* 22 (9~82) U/L、総ビリルビン\* 0.72 (0.3~2.4) mg/dL、尿素窒素 (以下、「BUN」) \* 16.05 (7~36) mg/dL、ヘマトクリット値\* 44.10 (30.5~55.4) %、ヘモグロビン\* 14.6 (10.2~19.7) mg/dL、アルブミン\* 4.3 (3.4~5.1) g/dL、血清クレアチニン\*\* 0.9 (0.5~1.6) mg/dL、CL<sub>CR</sub>\*\* 75.85 (29.00~198.75) mL/min、AST\*\* 24 (10~146) U/L、ALT\*\* 21 (8~328) U/L、総ビリルビン\*\* 0.7 (0.2~2.6) mg/dL、BUN\*\* 15.6 (8~37) mg/dL、ヘマトクリット値\*\* 43.1 (27.6~56.1) %、ヘモグロビン\*\* 14.5 (9.1~19.7) g/dL、アルブミン\*\* 4.3 (3.4~5.1) g/dL であった。

以上の背景因子が共変量候補とされた。

#### ①PPK

本薬の薬物動態の基本モデルは 1 次吸収 1 コンパートメントモデルとされた。共変量探索の結果、経口投与時のみかけの全身クリアランス (以下、「CL/f」) に影響を及ぼす共変量として BUN が選択された。最終モデルの PPK パラメータは、以下のとおりである。

$$K_a \text{ (h}^{-1}\text{)} = 0.600 \quad K_a : \text{吸収速度定数}$$

$$CL/f \text{ (L/h)} = 4.72 \times (1 - 0.0165 \times (BUN - 16.73))$$

$$V_{ss} \text{ (L)} = 42.9$$

K<sub>a</sub>、CL/f 及び相対 BA の個体間変動の変動係数 (以下、「CV」) は 68.0、21.3 及び 24.4% であり、個体内変動の CV は 40.2% であった。

#### ②PK/PD

血漿中本薬濃度と本薬の薬力学的指標との関係について検討するため、PK/PD モデルが構築され、FXa 活性及び HepTest については血漿中濃度に対しベースライン値を含む最大効果 (以下、「E<sub>max</sub>」) モデルで、PT 及び aPTT については血漿中濃度に対しベースライン値を含む線形モデルで表すことができた。

#### 2) 国内第Ⅲ相試験の PPK/PD 解析 (添付資料 5.3.3.5.2)

非弁膜性心房細動患者を対象に、実施された国内第Ⅲ相試験 (試験 12620) の対象患者 597 例から得られた血漿中本薬濃度データ 1,834 点及び薬力学的指標のデータ 1,859~1,875 点を用いて PPK/PD 解析が実施された。

\* スクリーニング時

\*\* Day 28

解析対象患者の背景（中央値（最小値～最大値））は、年齢 72（34～89）歳、体重 63.9（35～104）kg、身長 163.9（135～187）cm、体表面積 1.69（1.21～2.20）m<sup>2</sup>、徐脂肪体重 50.24（30.18～70.48）kg、体脂肪 14.03（3.76～52.97）kg、血清クレアチニン<sup>\*\*\*</sup> 0.9（0.5～2.2）mg/dL、CL<sub>CR</sub><sup>\*\*\*</sup> 65（28～170）mL/min、AST<sup>\*\*\*</sup> 25（11～138）U/L、ALT<sup>\*\*\*</sup> 21（4～104）U/L、総ビリルビン<sup>\*\*\*</sup> 0.8（0.2～3.0）mg/dL、BUN<sup>\*\*\*</sup> 16.9（7.1～49.7）mg/dL、ヘマトクリット値<sup>\*\*\*</sup> 42.6（31.5～54.6）%、ヘモグロビン<sup>\*\*\*</sup> 14.2（10.1～19.2）mg/dL、アルブミン<sup>\*\*\*</sup> 4.2（3.1～5.2）g/dL、血清クレアチニン<sup>\*\*</sup> 0.9（0.5～2.7）mg/dL、CL<sub>CR</sub><sup>\*\*</sup> 64（26～172）mL/min、ALT<sup>\*\*</sup> 19（2～192）U/L、総ビリルビン<sup>\*\*</sup> 0.7（0.3～2.3）mg/dL、BUN<sup>\*\*</sup> 16.7（7.0～68.2）mg/dL、ヘマトクリット値<sup>\*\*</sup> 42.2（24.6～54.7）%、ヘモグロビン<sup>\*\*</sup> 14.1（8.1～18.3）g/dL、アルブミン<sup>\*\*</sup> 4.2（3.0～6.0）g/dL、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用（投与 12 週時、投与 24 週時、以下同様）31/597 例、31/597 例、CYP3A4 阻害剤の併用 2/597 例、2/597 例、利尿剤の併用 22/597 例、22/597 例、消化管運動機能改善薬の併用 96/597 例、98/597 例、非ステロイド性抗炎症薬の併用 70/597 例、70/597 例、オピオイドの併用 0/597 例、0/597 例、抗凝固剤の併用 228/597 例、224/597 例であった。

以上の背景因子が共変量候補とされた。

### ①PPK

本試験では夕食時に本薬を投与し、翌日の来院時に採血する計画であったため、投与後 0～18 時間目のデータが少なく、吸収相の情報が十分に得られなかったことから、国内第Ⅱ相試験の PPK 解析から得られた吸収速度定数の情報を事前情報として利用した。

本薬の薬物動態の基本モデルは 1 次吸収 1 コンパートメントモデルとされた。本薬の CL/f に影響を及ぼす可能性のある共変量として投与 24 週目の CL<sub>CR</sub> 及び投与 24 週目のヘマトクリット値（以下、「HCT1」）が選択された。最終モデルの PPK パラメータは以下のとおりである。

$$K_a \text{ (h}^{-1}\text{)} = 0.617$$

$$CL \text{ (L/h)} = 4.73 \times (1 - 0.0132 \times (\text{HCT1} - 42.14)) \times (CL_{CR}/67.11)^{0.159}$$

$$V_{ss} \text{ (L)} = 43.8$$

K<sub>a</sub>、CL/f、V<sub>ss</sub> 及び相対 BA の個体間変動の CV はそれぞれ 58.2、41.0、63.6 及び 37.7% であり、個体内変動の CV は 13.1% であった。

### ②PK/PD

血漿中本薬濃度と本薬の薬力学的指標の関係について検討するため PK/PD モデルが構築され、FXa 活性については血漿中濃度に対しベースライン値を含む E<sub>max</sub> モデルで、PT については血漿中濃度に対しベースライン値を含む線形モデルで表すことができた。

## (4) 特殊患者集団における薬物動態

### 1) 腎機能障害患者における薬物動態（試験 11002、添付資料 5.3.3.3.3、実施期間 20 年 月～20 年 月）

外国人の腎機能正常（CL<sub>CR</sub> 80 mL/min 以上）、軽度腎機能障害（CL<sub>CR</sub> 50～79 mL/min）、中等度腎機能障害（CL<sub>CR</sub> 30～49 mL/min）及び重度腎機能障害（CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満）の被験者各 8 例に本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>（平均値±標準偏差、以下同様）

\*\* Day 28

\*\*\* スクリーニング時

は 179.35±55.52、231.18±88.84、211.51±45.11 及び 243.94±88.98 ng/mL、AUC<sub>0-∞</sub>は 1,371.09±639.72、1,936.63±555.72、2,162±689.72 及び 2,357.00±852.81 ng·h/mL、t<sub>1/2</sub> は 8.81±3.50、9.67±5.31、9.60±4.07 及び 9.89±3.32 時間であった。

2) 肝機能障害患者における薬物動態 (試験 11003、添付資料 5.3.3.3.4、実施期間 20■■年■■~■■月)

外国人の肝機能正常被験者 16 例、Child Pugh 分類 A (軽度肝機能障害群) 及び B の肝硬変患者 (中等度肝機能障害群) 各 8 例に本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与したとき、C<sub>max</sub> は 227.57±88.93、216.41±78.28 及び 299.53±105.74 ng/mL、AUC<sub>0-∞</sub> は 1,593.48±529.86、1,868.25±705.66 及び 3,915.50±1,710.72 ng·h/mL、t<sub>1/2</sub> は 8.76±4.26、13.16±10.07 及び 10.62±3.81 時間であった。本薬のたん白非結合型分率は 8.1±2.2、6.4±1.9 及び 9.8±5.1%であった。

3) 日本人高齢者を対象とした単回投与試験 (試験 11325、添付資料 5.3.3.1.3、実施期間 20■■年■■~■■月)

60 歳以上の日本人高齢者男女に本薬を食後に単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりである。

表 7: 本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

性別	用量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
男性	10	6	182.20±45.33	3.00	1,272.5±179.7	6.92±1.17
	20	6	317.82±58.96	2.50	2,470.9±458.7	9.03±2.15
	30	6	498.54±133.23	4.00	4,703.8±1,626.0	9.17±1.80
	40	6	573.78±84.39	2.50	4,496.5±1,404.2	16.12±10.28
女性	10	6	213.20±24.61	3.50	1,494.6±237.0	9.46±1.27
	20	6	363.19±83.92	3.50	2,623.0±762.4	8.79±1.46
	30	6	489.11±82.53	4.00	4,126.9±436.4	9.25±3.87
	40	6	686.76±74.21	2.50	4,927.0±957.7	25.56±29.81

平均値±標準偏差、a: 中央値

4) 日本人高齢者を対象とした反復投与試験 (試験 12026、添付資料 5.3.3.1.4、実施期間 20■■年■■~■■月)

65 歳以上の日本人高齢者男女に本薬を 1 日 1 回食後に反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりである。

表 8：本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

性別	用量 (mg)	Day	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
男性	10	1	6	239.06±33.67	3.25	1,643.88±261.89	6.52±0.76
		7	6	249.62±20.23	3.00	1,688.56±274.37	6.27±2.05
	15	1	6	333.34±69.12	4.00	2,154.90±472.01	7.83±3.27
		7	6	307.55±48.27	3.50	2,220.86±270.03	9.47±4.05
	20	1	6	348.84±45.63	2.75	2,214.81±311.99	6.56±1.85
		7	6	328.71±41.11	3.50	2,533.33±304.57	7.93±2.49
女性	10	1	6	328.72±48.91	3.00	1,298.47±233.93	5.01±0.62
		7	6	246.79±33.03	2.75	1,410.49±105.94	10.23±3.49
	15	1	6	378.25±87.54	4.00	2,134.01±645.13	5.55±0.84
		7	6	366.73±81.17	3.25	2,358.71±695.77	8.59±1.67
	20	1	6	450.26±97.42	2.50	2,758.72±758.26	5.84±0.83
		7	6	490.37±69.61	2.75	3,261.78±698.82	7.88±1.21

平均値±標準偏差、a：中央値

### (5) 薬物相互作用

吸収過程における薬物相互作用、代謝及び排泄過程における薬物相互作用並びに血液凝固系に影響を与える薬剤との薬物相互作用が検討された。以下に、本薬又は併用薬の薬物濃度に影響を及ぼした試験成績を中心に記載する。なお、投与は、特に記載がない場合は食後投与である。

#### 1) 吸収過程における薬物相互作用（試験 11000、試験 11001、試験 15232、添付資料 5.3.3.4.1、2、19、実施期間 20 年 月、20 年 月、20 年 月）

本薬の吸収及び経口 BA に対する pH の影響を確認するため、ラニチジン、制酸剤（マロックス®）及びオメプラゾールと本薬との相互作用試験がそれぞれ実施されたが、互いの薬物動態パラメータ（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>）にほとんど影響を及ぼさなかった。

#### 2) 代謝及び排泄過程における薬物相互作用

*In vitro* 試験において、本薬は CYP3A4 又は 3A5 及び CYP2J2 によって代謝され、P-gp 及び BCRP を介する能動的尿細管分泌によって排泄されることが示されたことから、CYP 基質、P-gp 又は BCRP の基質、CYP 阻害薬、CYP 誘導薬及び P-gp 又は BCRP の阻害薬とされている薬剤との薬物相互作用試験が実施された。

#### ① ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回（試験 10992、添付資料 5.3.3.4.6、実施期間 20 年 月）

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与する方法、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 3 日間食後に反復経口投与し、4 日目に空腹時に本薬 10 mg と併用する方法の 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10 日以上）。ケトコナゾール 200 mg 併用時の体重 (kg) 当たりの投与量 (mg) で補正した本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は単独投与時に比べ、1.5 及び 1.8 倍に増加した。

②ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回（試験 11936、添付資料 5.3.3.4.7、実施期間 20 年 月）

外国人健康成人男性 20 例に本薬 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、その翌日から本薬 10 mg とケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 5 日間併用投与したとき、ケトコナゾール併用 5 日目の本薬の  $C_{max}$  及び投与間隔における AUC は本薬単独投与 5 日目に比べ、1.7 及び 2.6 倍に増加した。

③リトナビル（試験 11935、添付資料 5.3.3.4.8、実施期間 20 年 月）

外国人健康男性 12 例に本薬 10 mg を単回経口投与し、1 日間の休薬後、リトナビル 600 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、その翌日にリトナビル 600 mg と本薬 10 mg を併用投与したとき、リトナビル併用時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は本薬単独投与時に比べ、1.5 及び 2.5 倍に増加した。

④エリスロマイシン（試験 11865、添付資料 5.3.3.4.9、実施期間 20 年 月）

外国人健康成人男性 16 例を対象に、本薬 10 mg を単回経口投与する方法、エリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回 4 日間反復経口投与し、その翌日にエリスロマイシン 500 mg と本薬 10 mg を併用投与する方法の 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：約 14 日間）。エリスロマイシン併用時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は本薬単独投与時に比べ、ともに 1.3 倍に増加した。

⑤クラリスロマイシン（試験 12612、添付資料 5.3.3.4.18、実施期間 20 年 月～20 年 月）

外国人健康成人男性 15 例を対象に、本薬 10 mg を単回経口投与する方法、クラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、その翌日にクラリスロマイシン 500 mg と本薬 10 mg を併用投与する方法の 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間）。クラリスロマイシン併用時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は本薬単独投与時に比べ、1.4 及び 1.5 倍に増加した。

⑥フルコナゾール（試験 12606、添付資料 5.3.3.4.20、実施期間 20 年 月）

外国人健康男性 13 例を対象に、本薬 20 mg を単回経口投与する方法、フルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、5 日目のフルコナゾール投与時に本薬 20 mg を併用投与する方法の 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10 日間以上）。フルコナゾール併用時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、本薬単独投与時に比べ、1.3 及び 1.4 倍に増加した。

⑦リファンピシン（試験 12680、添付資料 5.3.3.4.10、実施期間 20 年 月）

外国人健康成人男性 18 例に本薬 20 mg を単回経口投与し、1 日間の休薬後、リファンピシンを 150 mg 1 日 1 回経口投与から開始し、1 日 150 mg ずつ 600 mg 1 日 1 回まで増量した。さらに、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 2 日間投与し、その翌日にリファンピシン 600 mg と本薬 20 mg を併用投与した。リファンピシン併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は本薬



単独投与時の 0.8 及び 0.5 倍であった。

上記の薬剤の他、ミダゾラム、ジゴキシシン及びアトルバスタチンとの薬物動態学的相互作用が検討されたが、いずれの薬剤と併用しても互いの薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) にほとんど影響を及ぼさなかった。

### 3) 血液凝固系に影響を与える薬剤との薬物相互作用

エノキサパリン、アスピリン、ナプロキセン、クロピドグレル及びワルファリンとの薬物相互作用試験が実施された。ナプロキセン併用時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は本薬単独投与時に比べ、いずれも約 10%増加した。その他は、いずれの薬剤と併用しても互いの薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) にほとんど影響を及ぼさなかった (薬力学的相互作用については、「4. (ii) <提出された資料の概略> (6) 2) 薬物相互作用」の項参照)。

## (6) 薬力学

### 1) 健康成人における検討

#### ①日本人を対象とした単回及び反復投与投与試験 (試験 11126、試験 11127、添付資料 5.3.3.1.1、5.3.3.1.2、実施期間 20■■年■■月、20■■年■■月)

日本人健康成人男性 40 例 (各群 8 例) にプラセボ又は本薬 5、10、20 及び 40 mg を単回経口投与したとき、ベースライン値に対する FXa 活性の最大阻害率は 44.4~70.0%の範囲にあり、用量に応じた増加が認められた。PT はベースライン値に比べ 5 mg 投与時で 1.57 倍に、40 mg 投与時で 2.52 倍に延長した。aPTT 及び HepTest のベースライン値に対する最大延長比は 1.39~1.73 倍及び 1.71~2.41 倍であった。活性型血液凝固第 II 因子 (以下、「FIIa」) 活性及びアンチトロンビン III 活性に影響は認められなかった。

#### ②トロンビン産生に対する影響を検討した試験 (試験 11140、添付資料 5.3.4.1.1、実施期間 20■■年■■月)

外国人健康成人男性 12 例 (本薬群 8 例、プラセボ群 4 例) を対象に、本薬 5 mg と本薬 30 mg (本薬群)、又は本薬 5 mg プラセボと本薬 30 mg プラセボ (プラセボ群) (いずれも単回経口投与) の 4 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 13 日間)。血小板誘発性トロンビン産生時間 (以下、「PITT」) 及び内在性トロンビン産生能 (以下、「ETP」) の結果から、コラーゲン又は組織因子によって血液凝固系を活性化させたとき、プラセボ投与時に比べ本薬投与時では、トロンビン産生までに必要な時間が延長し、ETP のピーク及び ETP の時間曲線下面積 (トロンビン総生産量) が減少することが示唆された。本薬 30 mg 単回投与 24 時間後でも ETP のピークはプラセボより低かった。ETP のピーク及び ETP の時間曲線下面積はいずれも用量依存性を示した。PT 及び PiCT 延長の時間曲線は本薬の血漿中濃度-時間曲線と類似し、用量依存性が認められた。PT では本薬投与 24 時間後でベースライン値に対する差は認められなかったが、PiCT では本薬投与 24 時間後でもベースライン値に対する差及び用量間の差が認められた。

## 2) 薬物相互作用

### ①エノキサパリン（試験 10848、添付資料 5.3.3.4.11、実施期間 20 年 月）

PT、aPTT 及び出血時間の投与後の最大値は本薬 10 mg 単独投与とエノキサパリン 40 mg 併用投与で同程度であった。抗 FXa 活性の投与後の最大値は、本薬 10 mg 単独投与に比べ併用投与により 1.48 倍に増加し、HepTest の投与後の最大値は本薬単独投与と比べ併用投与により 1.18 倍に延長した。

### ②アスピリン（試験 11123、添付資料 5.3.3.4.12、実施期間 20 年 月）

FXa 活性阻害率並びに PT、aPTT 及び HepTest の延長の投与後の最大値は本薬 15 mg 単独投与とアスピリン 100 mg 併用投与で同程度であった。投与 4 時間後における、出血時間及びベースライン値からの血小板凝集能の変化（コラーゲン凝集）の併用投与と本薬単独投与との差（併用投与-本薬単独投与、以下同様）は 5.46 分及び-97.37%であった。

### ③ナプロキセン（試験 11124、添付資料 5.3.3.4.13、実施期間 20 年 月）

FXa 活性阻害率並びに PT、aPTT 及び HepTest の延長の投与後の最大値は本薬 15 mg 単独投与とナプロキセン 500 mg との併用投与で同程度であった。投与 4 時間後における、出血時間及びベースライン値からの血小板凝集能の変化（コラーゲン凝集）の併用投与と本薬単独投与との差は 5.24 分及び-62.7%であった。

### ④クロピドグレル（試験 11279、添付資料 5.3.3.4.14、実施期間 20 年 月）

FXa 活性阻害率並びに PT、aPTT 及び HepTest の延長の投与後の最大値は本薬 15 mg 単独投与とクロピドグレル 75 mg との併用投与で同程度であった。投与 4 時間後における、出血時間、血小板凝集能（ADP 凝集）及びベースライン値からの血小板凝集能の変化（コラーゲン凝集）の併用投与と本薬単独投与との差は 19.16 分、-14.3%及び-25.3%であった。

### ⑤クロピドグレルに対するレスポnderを対象としたクロピドグレルとの相互作用の検討（試験 11864、添付資料 5.3.3.4.15、実施期間 20 年 月）

クロピドグレル 300 mg 投与後 24 時間目の血小板凝集能が 60%以下の外国人健康成人男性が対象とされた。FXa 活性阻害率並びに PT、aPTT 及び HepTest の延長は本薬 15 mg 単独投与とクロピドグレル 75 mg 併用投与で同様であった。本薬単独投与及び併用の投与 4 時間後における出血時間はベースライン値に対し 1.13 及び 3.78 倍、本薬単独投与及び併用の投与 4 時間後における血小板凝集能（ADP 凝集）はベースライン値に対し 78.5 及び 18.6%であった。

### ⑥ワルファリン（試験 12089、添付資料 5.3.3.4.22、実施期間 20 年 月）

本薬とワルファリンの併用投与時の FXa 活性並びに aPTT、HepTest、ETP の効果-時間曲線下面積及び PiCT は、試験 10842 で得られた本薬単独投与時の結果と同様であった。また、ワルファリン単独投与時に比べ、本薬併用による FIIa 活性阻害への影響は認められなかった。

⑦ワルファリンからの切り替えを検討した国内試験（試験 14883、添付資料 5.3.3.4.21、実施期間 20■■年■■月）

日本人健康成人男性 36 例（各群 12 例）を対象として、ワルファリン（プロトロンビン時間国際標準比（以下、「PT-INR」）2~3）投与後に本薬 15 mg 1 日 1 回 4 日間に切り替える群（A 群）、ワルファリン（PT-INR2~3）投与後にプラセボに切り替える群（B 群）、ワルファリンを投与せず本薬 15 mg 1 日 1 回を 4 日間投与する群（C 群）の 3 群を比較する無作為化並行群間比較試験が実施された。被験者は、野生型である *CYP2C9\*1* 及び-1,639 位がアデニンの *VKORC1* 遺伝子をホモで有する被験者で、ワルファリンの抗凝固作用に対して感度が高い集団とされた。A 群及び B 群では、ワルファリン最終投与 24 時間後の PT は、ベースライン値の約 1.6 倍に延長した。C 群では、本薬の投与により PT はベースライン値の約 1.8 倍に延長した。A 群において、本薬投与 1 日目に PT が最大で 4.0 倍に延長したが、本薬の 4 日間の反復投与後にベースライン値まで戻った。PT-INR のベースライン値からの変化率の時間推移は PT のベースライン値からの変化率の時間推移と類似した。ワルファリンから本薬への切り替えにより、ワルファリンによる FXa 活性の阻害及び aPTT の延長は増強され、本薬投与 3~4 時間後で  $E_{max}$  が観察された。抗 FXa 活性及び FIIa 活性には本薬への切り替えによる顕著な影響が認められなかった。また、A 群及び B 群では FVIIa 活性はワルファリンの投与によりベースライン値の 0.2 倍に減少した。A 群では本薬の投与 3 時間後に最大で 0.1 倍まで減少したが、本薬投与中に増加し、ベースライン値に戻っていった。C 群でも本薬投与後 FVIIa 活性への顕著な減少は認められなかった。

⑧ワルファリンからの切り替えを検討した海外試験（試験 10849、添付資料 5.3.3.4.23、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月）

ワルファリンの抗凝固作用に対する感度が低い外国人健康成人男性（野生型である *CYP2C9\*1* をホモで有し、6,484 位及び 7,566 位がシトシンの *VKORC1* 遺伝子をヘテロ又はホモで有する被験者）を対象として、試験 14883 と同様の試験が実施され、PT、PT-INR、FXa 活性等の推移が検討されたが、試験 14883 の成績と異なる傾向はなかった。

上記の薬剤の他、代謝及び排泄過程に影響を及ぼす可能性がある薬剤との薬力学的相互作用について「4. (ii) <提出された資料の概略> (5) 2) 代謝及び排泄過程における薬物相互作用」の項に記載された試験で検討され、本薬の薬物動態に影響を及ぼしたケトコナゾール 400 mg、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル及びリファンピシン併用時の FXa 阻害活性率の投与 0 時間から最終測定時間までの効果-時間曲線下面積は本薬単独投与時の 2.36、1.13、1.56、1.55 及び 0.53 倍、FXa 阻害活性率の  $E_{max}$  は 1.42、1.13、1.23、1.24 及び 0.89 倍、PT 延長の投与 0 時間から最終測定時間までの効果-時間曲線下面積は 1.92、1.13、1.46、2.33 及び 0.72 倍、PT 延長の  $E_{max}$  は 1.42、1.31、1.25、1.44 及び 0.79 倍であった。ミダゾラム、ジゴキシシン及びアトルバスタチンとの併用は互いの薬力学的パラメータ ( $E_{max}$  及び効果-時間曲線下面積) にほとんど影響を及ぼさなかった。

(7) QTc 間隔に及ぼす影響（試験 11275、添付資料 5.3.4.1.2、実施期間 20■■年■■月）

外国人健康成人 54 例（男女各 27 例）を対象に、本薬 15 及び 45 mg、プラセボ並びにモキシ

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 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。本薬 15 及び 45 mg を単回経口投与したときの本薬の  $t_{max}$  の中央値はともに 4.1 時間、 $C_{max}$  は  $230.87 \pm 71.99$  及び  $502.92 \pm 177.1$  ng/mL であった。

投与 3 時間後の本薬 15 及び 45 mg の平均 QTcF 並びに QTcI（補正 QT 間隔）のプラセボとの最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は  $-1.49$  ( $-3.88 \sim -0.90$ ) 及び  $-1.03$  ( $-3.47 \sim 1.42$ ) ms 並びに  $-1.52$  ( $-4.19 \sim 1.15$ ) 及び  $-2.23$  ( $-4.97 \sim 0.50$ ) ms であった。なお、投与 3 時間後でのモキシフロキサシンの QTcF 及び QTcI のプラセボとの最小二乗平均値との差は  $9.77$  ( $7.39 \sim 12.15$ ) 及び  $10.19$  ( $7.54 \sim 12.85$ ) ms であった。

## < 審査の概要 >

### (1) 正常腎機能～中等度腎機能障害を有する患者の薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態及び薬力学の民族差について、以下のように説明した。各民族の健康成人男性又は女性に本薬 10 mg を単回投与した試験（試験 10842（白人）、試験 11126（日本人）、試験 11608（中国人）及び試験 12090（ヒスパニック、白人及びアフリカ系米国人））の薬物動態は図 1 のとおりであった。投与量で補正した AUC 及び  $C_{max}$  は、日本人では白人の 1.38 及び 1.47 倍であった。

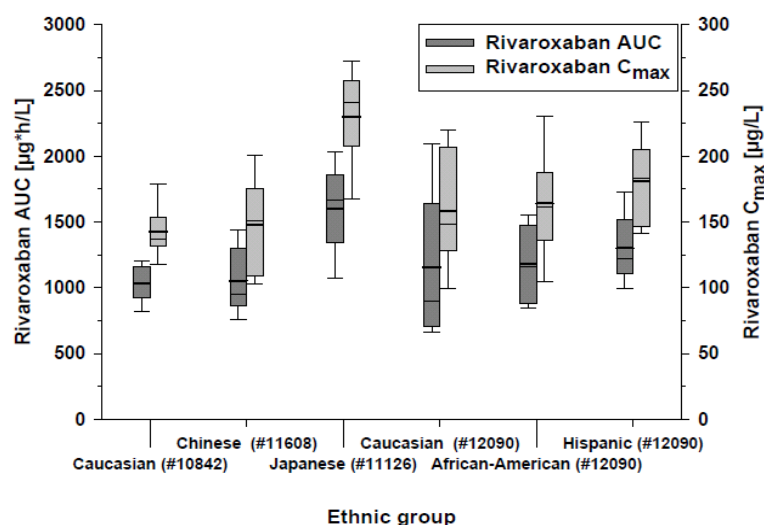


図 1：曝露量の民族差の比較（投与量で補正した AUC と  $C_{max}$ ）（算術平均値、15-25-50-75-90%点）  
（各群 n=6～8 又は n=11～12）

日本人、中国人及び白人を対象にした臨床薬理試験（試験 11127、11609 及び 108477）の成績より、いずれの薬力学的パラメータにおいても血漿中本薬濃度との良好な相関が認められ、民族差は認められなかった。

国内外第Ⅲ相臨床試験のそれぞれより得られた、PPK 解析の結果（添付資料 5.3.3.5.2、3）から血漿中本薬濃度推移を推定したところ、その母集団平均値は正常腎機能～軽度腎機能障害を有する日本人非弁膜症性心房細動患者に対する本薬 15 mg 投与時と、腎機能レベルが同じである非日本人非弁膜症性心房細動患者に対する本薬 20 mg 投与時の間でほぼ同様であり、中等度腎機能障害を有する日本人非弁膜症性心房細動患者に対する本薬 10 mg 投与時は、腎機能レベルが同じ

である非日本人非弁膜症性心房細動患者に対する本薬 15 mg 投与時よりもやや低い平均濃度推移を示すと推定された (図 2)。しかしながら、いずれの部分集団においても、日本人非弁膜症性心房細動患者における濃度推移の 90%信頼区間は非日本人非弁膜症性心房細動患者の 90%信頼区間に内包されており、国内外第Ⅲ相試験において、中等度腎機能障害患者の有効性に関する成績は大きく異ならないと考えられたことを踏まえると、中等度腎機能障害患者における推定平均濃度推移の国内外での違いが臨床的有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

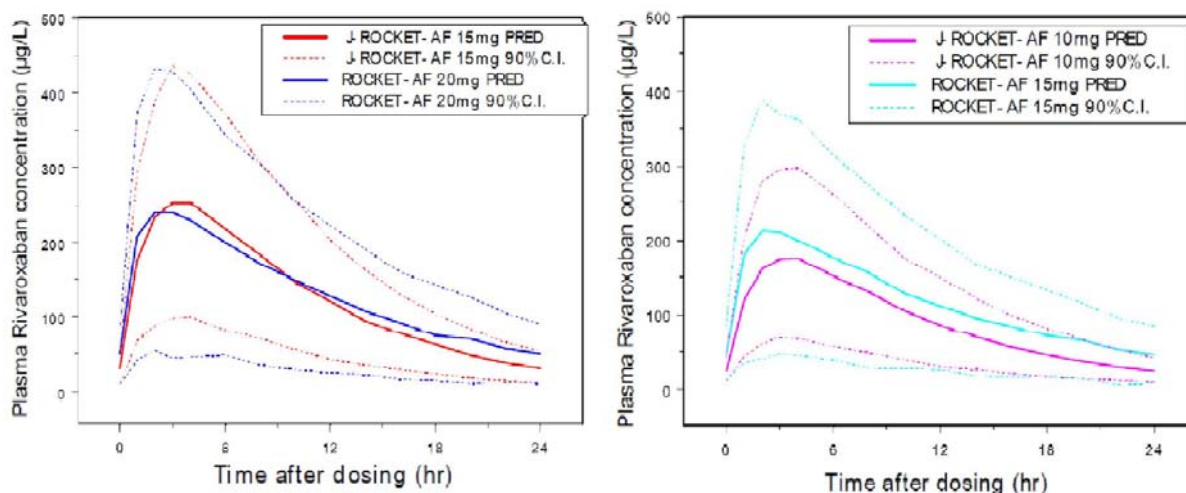


図 2：日本人及び非日本人非弁膜症性心房細動患者における推定血漿中本薬濃度推移  
(左：腎機能正常又は軽度腎機能障害患者、右：中等度腎機能障害患者、母集団平均値/90%信頼区間)

機構は、図 2 で示された濃度推移の推定において各解析で仮定した背景因子及び国内外の PPK 解析で使用された血漿中濃度の測定時点の分布の異同を踏まえ、推定血漿中濃度推移の比較を基に国内第Ⅲ相試験の設定用量を日本人に投与したときと国外第Ⅲ相試験の設定用量を外国人に投与したときの血漿中本薬濃度の推移がほぼ同様と判断することが妥当であ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。国内第Ⅲ相試験では、国外第Ⅲ相試験に比べ、投与 10 時間後以降に採血時点が集中しているため、血漿中濃度のデータがトラフ付近の情報の場合のみは、一般的にクリアランスに比べ吸収相の推定精度は限られたものになることから、本解析では、国内第Ⅱ相試験の PPK 解析の結果得られた吸収速度定数に関する情報を事前情報として用いることで、吸収相の情報の不足を補い薬物動態学的パラメータを推定した。国内第Ⅱ相試験と国内第Ⅲ相試験の患者背景はほぼ同様であることから、国内第Ⅱ相試験で得られた吸収速度定数を事前情報として用いることは妥当であると考え。国内外第Ⅲ相臨床試験から得られた両 PPK モデルにおいて、血清中クレアチニン (SCRE) 又は  $CL_{CR}$  が本薬のクリアランスに影響を与える可能性を示唆しており、よく合致していた。

以上より、国内外第Ⅲ相試験より得られたそれぞれの PPK モデルを用いて血漿中濃度推移を推定することは妥当であり、これらの比較を基に、国内第Ⅲ相試験の設定用量を日本人に投与したときの血漿中濃度推移と国外第Ⅲ相試験の設定用量を外国人に投与したときの血漿中濃度推移がほぼ同様であると判断することは妥当であると考え。

機構は、以下のように考える。以上の申請者の説明より、日本人に本薬 15 mg を投与したとき

の曝露量と外国人に本薬 20 mg 投与したときの曝露量は同程度であると判断できること、及び申請者が検討した各抗凝固マーカーと血中濃度との相関には顕著な民族差は見出されておらず、同程度の曝露量が得られれば、同程度の有効性が得られることを期待し、国内第Ⅲ相試験における正常腎機能～軽度腎機能障害患者の設定用量として国外第Ⅲ相試験における正常腎機能～軽度腎機能障害患者の用法・用量 20 mg 1 日 1 回と曝露量が同程度の 15 mg 1 日 1 回を選択したことは、薬物動態及び薬力学の観点からは妥当と考える。一方、腎機能障害患者において減量することの必要性は理解できるものの、日本人中等度腎機能障害患者に 10 mg 1 日 1 回投与したときの曝露量は、日本人の正常腎機能患者に 15 mg 1 日 1 回投与、あるいは非日本人の中等度腎機能障害患者に 15 mg 1 日 1 回投与したときの曝露量よりもやや低いと推定されていることから、10 mg とした用量設定が妥当であった否かについては、薬物動態の観点からは十分に説明できないと考える。また、申請者が行った PK/PD 解析は、抗凝固マーカーを指標とした解析のみであるが、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における本薬の検討用法・用量は、有効性及び安全性がある程度期待できる範囲内で設定されており、血栓塞栓イベントや重大な出血等のイベント発現率と薬物動態との関係を検討する PK/PD 解析は困難であることから、日本人における用法・用量の妥当性については、国内外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績から判断するほかないと考える。したがって、日本人における用法・用量の妥当性については、国内外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえ、「4. (iii) <審査の概要> (3) 本薬の有効性及び用法・用量について」の項で引き続き検討する。

## (2) 重度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub> 15～29 mL/min) に対する本薬の投与について

機構は、外国人の腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (試験 11002) の成績より、CL<sub>CR</sub> 15～29 mL/min の日本人非弁膜症性心房細動患者における血漿中本薬濃度範囲が想定できるのか説明した上で、CL<sub>CR</sub> 15～29 mL/min の日本人非弁膜症性心房細動患者に本薬 10 mg を投与した際の血漿中本薬濃度の想定範囲において、本薬の有効性及び安全性はどの程度担保され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。試験 11002 において、被験者の CL<sub>CR</sub> と CL/f 及び CL<sub>R</sub> の間には、それぞれ相関が認められ、CL<sub>CR</sub> の低下に伴い CL<sub>R</sub> が低下し CL/f の低下が認められるが、本薬の排泄には、糸球体ろ過及び能動輸送により腎臓を介して尿中に未変化体又は代謝物として排泄される経路と肝臓を介し糞中に未変化体又は代謝物として排泄される経路があり、CL<sub>R</sub> がほとんどなくなったとしても CL/f が存在する (すなわち肝クリアランスが存在する) ことが分かっている。日本人腎機能障害患者を対象にした臨床薬理試験は実施していないが、試験 11002 及び日本人高齢者を対象とした臨床薬理試験 (試験 11325) で得られた CL<sub>CR</sub> と CL/f 及び CL<sub>R</sub> の関係を検討したところ、試験 11325 の対象には CL<sub>CR</sub> 15～29 mL/min の被験者は含まれていないものの、観察された範囲において CL<sub>CR</sub> と CL/f 及び CL<sub>R</sub> の関係は、外国人腎機能障害患者のそれと同様の傾向を示していた。したがって、CL<sub>CR</sub> 15～29 mL/min の日本人非弁膜症性心房細動患者における本薬の薬物動態は、外国人腎機能障害患者を対象にした臨床薬理試験の成績から想定できると考える。

日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (試験 11866) において、本薬 10、15 及び 20 mg 1 日 1 回投与の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討した結果、20 mg 1 日 1 回までの良好な安全性が確認され、腎機能障害により本薬 10 mg を投与した際に達成される曝露

量及び薬力学的効果が、正常腎機能患者に 10 mg を投与した場合のおよそ 2 倍にまで増加した場合においても、そのレベルは軽度腎機能障害から正常腎機能を有する非弁膜症性心房細動患者に本薬 20 mg を投与した場合とほぼ同程度であるとみられることから、中等度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者と同じ用量である本薬 10 mg を投与した場合においても許容できる安全性はあるものとする。また、国外第Ⅲ相試験（試験 11630）において、無作為割付け時に  $CL_{CR}$  30～49 mL/min であったが治験薬投与中に  $CL_{CR}$  30 mL/min 未満に低下した被験者の有効性主要評価項目の発現例数は、本薬群で 4 例（1.02/100 患者年）、ワルファリン群で 3 例（0.83/100 患者年）であり、投与群間に大きな差は認められなかった（ハザード比：1.22、95%信頼区間：0.27～5.47）。また、国内第Ⅲ相試験（試験 12620）では、同様の症例において有効性主要評価項目のイベントは治験薬投与下において認められなかった。安全性主要評価項目についても、上記と同様の検討を行い、本薬群とワルファリン群では差がないことを確認した。

以上より、 $CL_{CR}$  15～29 mL/min の日本人非弁膜症性心房細動患者に本薬 10 mg を投与した際にもワルファリンと同程度の有効性及び安全性が得られるものと推察される。

機構は、以下のように考える。非臨床試験、臨床薬理試験から本薬は腎排泄の他、肝代謝により消失することが示されていること、重度腎機能障害患者（ $CL_{CR}$  15～29 mL/min）での正常腎機能患者に対する  $AUC_{0-\infty}$  の増加の程度が 1.7 倍程度であること及び正常腎機能患者における 20 mg 1 日 1 回投与の忍容性及び安全性を確認していることを踏まえると、重度腎機能障害患者への本薬 10 mg 1 日 1 回投与における本薬の曝露量は、日本人で有効性及び安全性が確認されている用量での本薬の曝露量を大きく超えるものではないことはある程度想定される。しかしながら、曝露量の観点や偶発的に  $CL_{CR}$  30 mL/min 未満に低下した患者の有効性及び安全性のみから、投与経験が非常に限られている患者集団の安全性を推定することは困難と考える。本薬のような抗凝固薬では、有効性が期待される用量で出血リスクも存在すると考えるべきであり、重度腎機能障害患者に対する本薬投与の可否及び重度腎機能障害患者に対する用法・用量の妥当性については、当該患者におけるリスク・ベネフィットのバランスを踏まえ慎重に判断すべきと考える。重度腎機能障害患者への本薬の投与については、「4. (iii) <審査の概要> (4) 2) 腎機能障害患者における本薬の投与について」の項で引き続き検討する。

### (3) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

機構は、肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（試験 11003）では肝機能正常者に比し中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）での本薬の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  が 2.27 及び 1.27 倍に増加することが示されていること及び重度の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施されていないことを踏まえ、肝機能障害の程度によらず本薬 15 mg を投与したときの安全性について説明した上で、肝機能障害のある患者を禁忌、あるいは減量の対象としなくてよいか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験 11003 において、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）では、正常な肝機能を有する被験者に比して、曝露量が増加することが示されており、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）は組み入れられていない。また、国内外第Ⅲ相試験では、除外基準の 1 つとして「アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が施設基準値上限の 3 倍を超えるもの、若しくは臨床的に重要な肝疾患（急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変など）を合併しているもの」を設定していたことから、中等度～重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分



類 B 又は C に相当) は組み入れられておらず、減量投与時も含めて、本薬の安全性評価が可能となるようなデータは得られていない。

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) における  $AUC_{0-\infty}$  で 2 倍を超える曝露量の上昇は、仮に本薬の投与量を 15 mg 1 日 1 回から 10 mg 1 日 1 回に減量した場合においても、国内第 II 相試験 (試験 11866) で正常な肝機能を有する被験者で投与経験がある 20 mg 1 日 1 回投与時の曝露量を上回るおそれがあり、中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C に相当) を有する日本人非弁膜症性心房細動患者における安全性を十分に担保することは出来ないと考えられる。

したがって、添付文書 (案) の「慎重投与」の項における「凝固障害を伴わない中等度の肝障害のある肝硬変の患者 (Child-Pugh 分類 B) [「禁忌」及び「薬物動態」の項参照]」との記載を削除し、「禁忌」に「凝固障害を伴う肝疾患、又は中等度以上の肝障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C に相当) のある患者 [出血の危険性が増大するおそれがある。]」を追記する。

機構は、本薬の曝露量の増加により、安全性が十分に担保できないとの理由により、中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C に相当) を有する患者を禁忌に設定するとの申請者の判断は、本薬による出血リスクを勘案すると妥当であると考えられる。

#### (4) 薬物相互作用について

##### 1) CYP3A4 阻害剤と本薬との併用について

機構は、国内第 III 相試験において、強力な CYP3A4 阻害剤を併用禁止薬に設定した理由について説明した上で、当該理由及び国内第 III 相試験の成績を踏まえ、本薬との併用を避けるべき CYP3A4 阻害剤はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 III 相試験において、試験開始時に得られていた、ケトコナゾール 400 mg との相互作用試験 (試験 11936) 及びリトナビル 600 mg との相互作用試験 (試験 11935) の成績から、強力な CYP3A4 阻害剤との併用によって、本薬 10 mg 投与時の  $AUC$  及び  $C_{max}$  の増加、並びに薬力学的効果の大幅な増加を認めたことから、被験者の安全を考慮して、CYP3A4 及び P-gp の両者に対する強力な阻害剤であるアゾール系抗真菌薬及び HIV プロテアーゼ阻害薬、CYP3A4 に対する強力な阻害剤であり、P-gp に対する軽度あるいは中等度の阻害剤であるクラリスロマイシン、並びに CYP3A4 の強力な阻害剤であるテリスロマイシンの全身投与を併用禁止とした。

国内第 III 相試験の開始後、CYP3A4 に対する阻害作用は強力であるものの、P-gp に対する阻害作用は軽度あるいは中等度であるクラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回との相互作用試験 (試験 12612) が実施され、クラリスロマイシン併用により本薬の  $AUC$  及び  $C_{max}$  は、本薬単独投与時の 1.5 及び 1.4 倍に増加し、薬力学的パラメータも曝露量の増加に応じた変化であることが示された。また、アゾール系抗真菌薬のうち、CYP3A4 に対する阻害作用が中等度であるフルコナゾール 400 mg との相互作用試験 (試験 12606) も実施され、本薬  $AUC$  及び  $C_{max}$  はフルコナゾール併用により増加したが、併用時の  $AUC$  及び  $C_{max}$  は単独投与時の 1.4 及び 1.3 倍に留まり、薬力学的パラメータも曝露量の増加に応じた変化であることが示された。以上のように、本薬の消失経路に関与する CYP3A4 又は P-gp に対する阻害剤であっても、その阻害作用がクラリスロマイシンのように CYP3A4 又は P-gp いずれか一方のみに強力な阻害剤である薬剤、エリスロマイシンのように両者への阻害作用がいずれも中等度以下である薬剤及びフル



コナゾールのように一方のみで中等度以下の薬剤の場合は、本薬との併用時に血漿中本薬濃度を上昇させる可能性があるものの、予測される上昇は臨床的に問題となるものではなく、これら薬剤と本薬の併用は許容できるものとする。

以上の検討より、AUC で 2 倍を超える曝露量の増加について、日本人患者における安全性を担保するに十分なデータは得られていないことから、アゾール系抗真菌薬（経口又は注射剤、フルコナゾールを除く）又は HIV プロテアーゼ阻害薬を併用禁忌とすることとする。

機構は、本薬による出血リスクを勘案すると、本薬と併用したときに、安全性が許容可能な範囲を超えて本薬の曝露量が上昇する可能性があるアゾール系抗真菌薬及び HIV プロテアーゼ阻害薬を併用禁忌とすることは妥当と考える。また、本薬と併用したときの本薬の曝露量の上昇が 2 倍未満程度と推定される CYP3A4 阻害剤を併用注意とすることは妥当と考えるが、出血リスクを評価した上で低用量の投与を考慮する旨の注意喚起の必要性については、専門協議での議論を踏まえ判断したい。

## 2) P-gp 阻害剤と本薬との併用について

機構は、中等度又は重度腎機能障害患者が本薬と P-gp 阻害剤を併用する場合に、推奨する本薬の用法・用量及びその根拠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。In vitro 試験では、アミオダロンを添加することにより、P-gp を介した本薬の輸送が有意に阻害されたが、アミオダロンの臨床用量における  $C_{max}$  (3.5  $\mu\text{M}$ ) は、アミオダロンの P-gp 阻害に対する  $IC_{50}$  (14.1  $\mu\text{M}$ ) を下回ることから、アミオダロンの臨床用量においては P-gp の阻害に対して大きな影響を及ぼさないと考えられる。また、ベラパミルについてもアミオダロンと同様に、ベラパミルの臨床用量における  $C_{max}$  (0.56  $\mu\text{M}$ ) が P-gp 阻害に対する  $IC_{50}$  (4.3  $\mu\text{M}$ ) を大きく下回ることから、アミオダロン及びベラパミルのいずれの薬剤も、P-gp を介した本薬との薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

P-gp 阻害剤であるキニジン及びケトコナゾールは、in vitro で L-MDR1 細胞における排出輸送を阻害 ( $IC_{50}$  : 4.3~9.0  $\mu\text{M}$ ) し、さらにこれら薬物の臨床薬物濃度 ( $C_{max}$ ) が  $IC_{50}$  に近いかそれより大きい値を示した。しかしながら、実際の in vitro 輸送活性は、キニジン 100  $\mu\text{M}$  添加時に 28.4%残存し、ケトコナゾール 50  $\mu\text{M}$  添加時には 17.3%が残存し、これら阻害剤は臨床用量での薬物濃度を大きく上回る高濃度においても、本薬の排出輸送を完全に阻害するには至っていない。

また、本薬の  $CL_R$  に寄与するのは糸球体ろ過と P-gp 及び BCRP 由来の能動分泌と考えられたことから、腎機能障害患者における腎機能の低下による  $CL_{CR}$  と  $CL_R$  及び  $CL/f$  との相関を検討した。試験 11002 における  $CL_{CR}$  と本薬の  $CL_R$  又は  $CL/f$  との相関を検討したところ、 $CL_{CR}$  の低下に伴い  $CL/f$  及び  $CL_R$  は低下する傾向が認められたが、その傾きは  $CL/f$  に比べ  $CL_R$  の方がより緩徐であり、 $CL_{CR}$  が低値になるほど、 $CL/f$  に占める  $CL_R$  の寄与率が低くなることが示されている。

健康被験者を対象にした薬物相互作用試験のうち、P-gp 阻害剤との相互作用試験の成績における本薬の薬物動態学的パラメータの最小二乗幾何平均値の比（阻害剤併用投与時/本薬単独投与時）を検討したところ、軽度～中等度の阻害作用を有する P-gp 阻害剤と考えられるクラリスロマイシン及びエリスロマイシン併用時に本薬の  $CL/f$  は影響を受けたものの、 $CL_R$  は

有意な変化を示さなかった。P-gp に対して強い阻害作用を示すケトコナゾール又はリトナビルを併用した際、本薬の  $CL_R$  に低下が認められたが、尿細管分泌を完全に阻害するものではなかった。

以上の結果から、本薬 10 mg が投与されると考えられる中等度又は重度腎機能障害患者が P-gp 阻害剤を併用した場合に、P-gp による尿細管分泌が阻害され、仮に本薬の腎分泌クリアランスがより低下したとしても、糸球体ろ過によるクリアランスは影響を受けないと考えられる。さらに相対的に腎外クリアランス（主に肝臓での代謝クリアランス）の寄与はさらに大きくなることが予想されることから、血中濃度に及ぼす影響は限定的であり、臨床的に重要な問題とならないと考える。なお、国内第Ⅲ相試験において本薬 10 mg 投与群の P-gp 阻害剤併用患者と非併用患者を比較したところ、実測値データを基に PPK モデルを用いて事後推定した各患者の推定曝露量に明らかな差は認められなかった（図 3）。

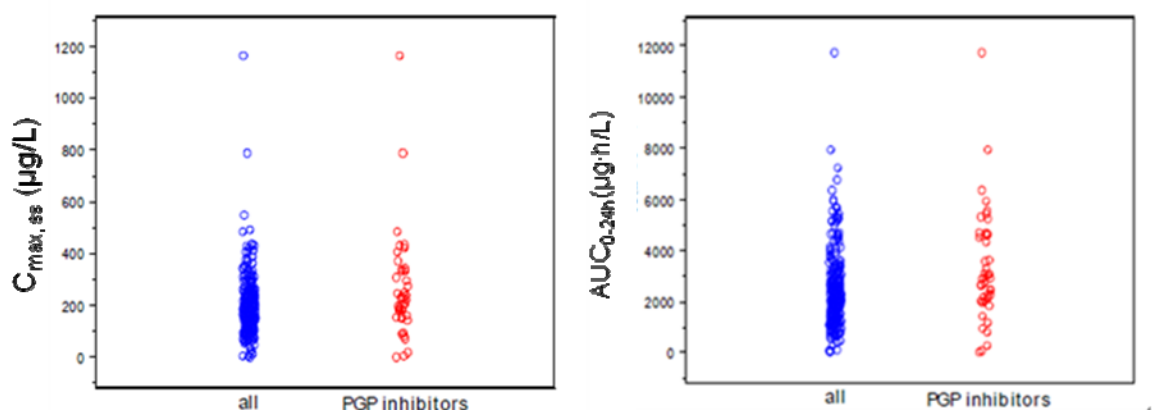


図 3：国内第Ⅲ相試験において 10 mg が投与された患者における推定曝露量  
(all：本薬 10 mg が投与された患者全体、PGP inhibitors：P-gp 阻害剤併用患者)

したがって、中等度又は重度腎機能障害患者が本薬と P-gp 阻害剤を併用する場合においても、10 mg 1 日 1 回から変更する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の回答を踏まえると、国内第Ⅲ相試験において対象患者に含まれる中等度腎機能障害患者については、P-gp 阻害剤を併用時に一律にさらなる減量をしなくても、出血傾向に留意しながら慎重に投与することは可能と考える。重度腎機能障害患者については、そもそも 10 mg 1 日 1 回を投与することにも曝露量の増大に起因するリスクが想定されるため、P-gp 阻害剤の併用を推奨できないと考えるが、重度腎機能障害患者に対する投与の是非についての専門協議での議論を踏まえて検討したい。なお、中等度又は重度腎機能障害患者の用法・用量を 10 mg 1 日 1 回とすることの妥当性については「4. (iii) <審査の概要> (4) 2) 重度腎機能障害患者における本薬の投与について」の項で引き続き検討する。

### (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 6 試験、第Ⅱ相試験 3 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験並びに海外で実施された第Ⅰ相試験 36 試験、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験の計 49

試験の成績が提出された。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) 日本人単回投与試験（治験実施計画書番号：13371、添付資料 5.3.1.2.1<20●●年●●月～20●●年●●月>）**

本薬の製剤間の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 20 例に、2 種類の本薬 15 mg 錠（365 製剤及び 367 製剤）を空腹時に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

有害事象は、367 製剤投与時の 5 例（下痢・ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、食中毒、インフルエンザ、鼻咽頭炎、鼻出血）に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

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

**2) 日本人単回投与試験（治験実施計画書番号：11126、添付資料 5.3.3.1.1<20●●年●●月～●●月>）**

本薬の忍容性、安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、日本人健康成人男性 40 例（各群 8 例）に、本薬 5、10、20 及び 40 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与する無作為化単盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。

有害事象は、10 mg 群で 2 例（出血時間延長 2 例）、20 mg 群で 3 例（出血時間延長、抱合ビリルビン増加・血中ビリルビン増加・白血球数減少、リパーゼ増加）、40 mg 群で 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、プラセボ群で 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

**3) 日本人反復投与試験（治験実施計画書番号：11127、添付資料 5.3.3.1.2<20●●年●●月～●●月>）**

本薬の忍容性、安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、日本人健康成人男性 30 例（本薬群各 8 例、プラセボ群 6 例）に、本薬 10、20 及び 30 mg 又はプラセボを反復経口投与する無作為化単盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。治験薬は、1 及び 6 日目は朝食後に、2～5 日目は朝夕食後に投与された。

有害事象は、10 mg 群で 4 例（出血時間延長・白血球数減少、出血時間延長、血中ビリルビン増加・抱合ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、20 mg 群で 1 例（ALT 増加）、30 mg 群で 3 例（腹痛・血中尿酸増加・白血球数増加・咽喉頭疼痛、出血時間延長、鼻出血）、プラセボ群で 2 例（血中ビリルビン増加・抱合ビリルビン増加、血中尿酸増加）に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

**4) 日本人高齢者単回投与試験（治験実施計画書番号：11325、添付資料 5.3.3.1.3<20●●年●●月～●●月>）**

60 歳以上の高齢者における本薬の忍容性、安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、日本人健康高齢者 80 例（本薬群各 12 例、プラセボ群 20 例）に、本薬 10、20、30、40 及び 50 mg 又はプラセボを朝食後に単回経口投与する無作為化単盲検用量漸増試験が国内 1

施設で実施された。なお、用量ステップ毎に性別による層別割付け（男女の割付け比は 1:1）がなされた。なお、本薬 10 mg 又はプラセボが投与されるステップ 1 から、本薬 40 mg 又はプラセボが投与されるステップ 4 までの結果から、本薬 30 mg より高用量での用量依存的な薬力学パラメータの上昇が予測されなかったため、治験実施計画書に従い、ステップ 4 の終了後に治験は中止されたため、本薬 50 mg は投与されなかった。

有害事象は、30 mg 群で 4 例（悪心・嘔吐、ALT 増加、血中アミラーゼ増加、尿中白血球陽性）、40 mg 群で 2 例（血中ブドウ糖増加、尿潜血陽性）、プラセボ群で 1 例（頭痛）に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に有意な変動は認められなかった。

#### 5) 日本人高齢者反復投与試験（治験実施計画書番号：12026、添付資料 5.3.3.1.4<20 年 月～ 月>）

65 歳以上の高齢者における本薬の薬物動態、薬力学的効果、安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康高齢者 36 例（各群とも高齢男性及び女性各 6 例）に、本薬 10、15 又は 20 mg を朝食後に 7 日間反復経口投与する非盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。

有害事象は、10 mg 群で 1 例（下痢）、20 mg 群で 1 例（AST 増加・ALT 増加）に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

#### 6) 日本人健康成人を対象としたワルファリンから本薬への切り替え試験（治験実施計画書番号：14883、添付資料 5.3.3.4.21<20 年 月～ 月>）

ワルファリンから本薬に切り替えた際の薬力学的効果を検討する目的で、日本人健康成人男性 36 例（各群 12 例）に、本薬 15 mg、ワルファリン又はプラセボを朝食後に経口投与する無作為化単盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

A 群では、Day -6～-1 までワルファリン（Day -6～-5：1 日 1 回 5 mg 以下、Day -4～-1：1 日 1 回 0.5～10 mg）、Day 0～3 まで本薬（1 日 1 回 15 mg）、Day 5 にビタミン K（1 日 1 回 10 mg）が投与され、B 群では、Day -6～-1 までワルファリン（Day -6～-5：1 日 1 回 5 mg 以下、Day -4～-1：1 日 1 回 0.5～10 mg）、Day 0～3 までプラセボ（1 日 1 回）、Day 5 にビタミン K（1 日 1 回 10 mg）が投与され、C 群では、Day 0～3 まで本薬（1 日 1 回 15 mg）が投与された。なお、ワルファリンは PT-INR が 2.0～3.0 となるように調節した。

有害事象は、ワルファリン投与時（A、B 群の合計）で 10 例（鼻出血各 2 例、歯肉出血各 2 例、ALT 増加各 2 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、麦粒腫、膿痂疹性湿疹、上気道の炎症）、本薬投与時（A～C 群の合計）で 4 例（ALT 増加各 2 例、C-反応性蛋白増加・AST 増加・ALT 増加、白血球数増加）、プラセボ投与時で 2 例（ALT 増加、血中ビリルビン増加）に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に影響は認められなかった。

## (2) 第Ⅱ相試験

### 1) 日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅱ相試験（治験実施計画書番号：11390、添付資料 5.3.5.2.1<20 年 月～20 年 月>）

非弁膜症性心房細動患者を対象とし、本薬の薬物動態、薬理作用及び安全性を検討する目的で、本薬 10、20 及び 30 mg を 1 日 2 回 28 日間経口投与する非盲検用量漸増試験が国内 12 施設で実施された（目標症例数：各群 25 例）。なお、本薬 10 mg を 1 日 2 回投与するステップ 1 の目標症例数の組入れが完了し、過半数例の追跡調査が完了した後、20 mg を 1 日 2 回投与するステップ 2 の組入れが開始されたが、最初の 11 例中 5 例が出血事象あるいは PT-INR 上昇により治験が中止されたため、新たな被験者の組入れが中止され、本薬 30 mg は投与されなかった。

主な選択基準は、過去に 2 回以上の心房細動発作があり、少なくとも 1 回は治験前 4 週間以内に心電図により心房細動が確認された、発作性あるいは慢性の非弁膜症性心房細動患者であり、危険因子（高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全）を少なくとも 1 つ有する 20 歳以上 59 歳以下又は 60 歳以上の患者とされた。除外基準として、脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作の既往を有する、又は合併している患者等が設けられた。治験薬以外の抗凝固薬、線維素溶解薬、アスピリン及びその他の抗血小板薬の併用は禁止され、これらを割付け前 1 週間以内（ワルファリンは 3 日以内）に使用した患者は除外された。

56 例が組み入れられ、治験薬が投与された 36 例（10 mg 群 25 例、20 mg 群 11 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性の主要評価項目は、治験薬投与下（治験薬投与開始後から投与終了後 7 日目までの期間）に認められた「重大な出血事象」（「死因となった出血」、「臨床的に問題となる出血で、2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴うもの」、「臨床的に問題となる出血で、2 単位以上の輸血が必要となるもの」、「腹腔内出血、頭蓋内出血、眼出血又は脊椎内出血」、「治験薬の投与中止を要する出血」のいずれかの出血）の発現割合とされた。「重大な出血事象」の定義を満たさない、すべての出血事象は、「軽微な出血事象」と定義された。

治験薬投与下における「重大な出血事象」の発現割合は、10 mg 群 0%（0/25 例）、20 mg 群 36%（4/11 例、内訳：皮下出血・歯肉出血、皮下出血、血尿、血尿）であり、いずれも治験薬の投与中止を要する出血であった。「軽微な出血事象」の発現割合は、10 mg 群 40%（10/25 例）、20 mg 群 64%（7/11 例）であった。

治験薬投与下におけるすべての有害事象の発現割合は、10 mg 群 60%（15/25 例）、20 mg 群 82%（9/11 例）であり、いずれかの群で 10%以上に認められた事象は、便潜血陽性（10 mg 群 28%、20 mg 群 9%、以下同順）、尿中血陽性（20%、55%）、皮下出血（4%、18%）、INR 増加（0%、27%）、血尿（0%、18%）であった。治験薬投与下において重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg 群では認められず、20 mg 群で 5 例（INR 増加、皮下出血・歯肉出血・INR 増加、皮下出血・INR 増加、血尿、血尿）に認められた。

2) 日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅱ相試験（治験実施計画書番号：12024、添付資料 5.3.5.1.1<20██年██月～20██年██月>）

非弁膜症性心房細動患者を対象とし、本薬の薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、本薬 2.5、5 及び 10 mg を 1 日 2 回又はワルファリン（目標 PT-INR：69 歳以下で塞栓症の危険因子（高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全）を 1 つ有している患者は 2.0～3.0、70 歳以上で塞栓症の危険因子を少なくとも 1 つ有している患者又は 60 歳以上で塞栓症の危険因子を有さない患者は 1.6～2.6）を 1 日 1 回 28 日間経口投与する無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された（目標症例数：各群 25 例、計 100 例）。

主な選択基準は、過去 2 回以上の心房細動発作があり、少なくとも 1 回は無作為割付け前 4 週間以内に心電図により心房細動が確認された、発作性あるいは慢性の非弁膜症性心房細動患者であり、塞栓症発症リスクが高く抗凝固療法が必要と考えられる患者（塞栓症の危険因子を少なくとも 1 つ有している又は 60 歳以上の患者）とされた。除外基準として、脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作の既往を有する患者、又は合併している患者等が設けられた。治験薬以外の抗凝固薬、線維素溶解薬、アスピリン又はその他の抗血小板薬の併用は禁止され、割付け前 1 週間以内に使用した患者は除外された。

無作為化された 100 例（2.5 mg 群 24 例、5 mg 群 26 例、10 mg 群 24 例、ワルファリン群 26 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

「重大な出血事象」は、「2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血」、「2 単位以上の輸血（濃厚赤血球又は全血）が必要な出血」、「重要な臓器における出血、頭蓋内出血、後腹膜出血又は心膜出血」、「死亡に至った出血」のいずれかの出血、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、「血行動態に影響するすべての出血」、「入院を必要とするすべての出血」、「25 cm<sup>2</sup> 以上の皮下血腫」、「筋肉内血腫」、「5 分以上継続、24 時間以内に回復して発生した、又は電気凝固などの処置を必要とした鼻出血」、「自然発生した（食事や歯磨きに関連のない）又は 5 分以上継続した歯肉出血」、「肉眼的血尿」、「潜血を伴う下血、吐血などの臨床的に明らかな肉眼的消化管出血」、「直腸出血（トイレットペーパーに点状を超える大きさの出血を認めるもの）」、「咯血（喀痰中に点状を超える大きさの出血を認めるもの）」、「被験者に臨床的な影響を及ぼすその他の出血」のいずれかの出血と定義された。

「軽微な出血事象」は、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」に該当しないすべての出血事象と定義された。なお、出血事象の分類は、出血事象判定委員会が実施した。

安全性の主要評価項目は、治験薬投与下（治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 7 日目までの期間）に認められた「臨床的に問題となる出血事象」（「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）の発現割合とされた。

治験薬投与下で、「重大な出血事象」はいずれの群でも発現しなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、2.5 mg 群 0%（0/24 例）、5 mg 群 3.8%（1/26 例、血痰）、10 mg 群 8.3%（2/24 例、歯肉出血、痔出血）、ワルファリン群 0%（0/26 例）であった。「軽微な出血事象」の発現割合は、2.5 mg 群 4.2%（1/24 例）、5 mg 群 0%（0/26 例）、10 mg 群 8.3%（2/24 例）、ワルファリン群 11.5%（3/26 例）であった。治験担当医師によって報告されたすべての出血事象は、2.5 mg 群 41.7%（10/24 例）、5 mg 群 34.6%（9/26 例）、10 mg 群 41.7%（10/24 例）、ワルファリン群 26.9%（7/26 例）であった。

治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 70.8% (17/24 例)、5 mg 群 57.7% (15/26 例)、10 mg 群 54.2% (13/24 例)、ワルファリン群 57.7% (15/26 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、潜血陽性 (2.5 mg 群 29.2%、5 mg 群 15.4%、10 mg 群 20.8%、ワルファリン群 7.7%、以下同順)、尿中血陽性 (8.3%、19.2%、4.2%、7.7%)、鼻咽頭炎 (8.3%、7.7%、4.2%、11.5%)、過角化 (8.3%、0%、0%、0%)、尿中蛋白陽性 (4.2%、0%、4.2%、7.7%)、骨関節炎 (0%、7.7%、0%、0%)、インフルエンザ (0%、0%、0%、7.7%) であった。

治験薬投与下で重篤な有害事象は、2.5 mg 群で 1 例 (肝硬変)、10 mg 群で 1 例 (胃癌)、ワルファリン群で 1 例 (心室性不整脈) に認められた。死亡例は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.5 mg 群で 1 例 (肝硬変)、10 mg 群で 1 例 (貧血・胃癌・胃出血) に認められた。

### 3) 日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅱ相試験 (治験実施計画書番号：11866、添付資料 5.3.5.1.2<20 年 月～20 年 月>)

非弁膜症性心房細動患者を対象とし、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、本薬 10、15 及び 20 mg 又はワルファリン (目標 PT-INR：69 歳以下で塞栓症の危険因子 (高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全) を 1 つ有している患者は 2.0～3.0、70 歳以上で塞栓症の危険因子を少なくとも 1 つ有している患者又は 60 歳以上で塞栓症の危険因子を有さない患者は 1.6～2.6) を 1 日 1 回 28 日間経口投与する無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された (目標症例数：各群 25 例、計 100 例)。

主な選択基準は、無作為割付け前 4 週間以内に心電図により心房細動が確認された、非弁膜症性慢性心房細動患者又は過去 2 回以上の心房細動発作の既往を有する非弁膜症性発作性心房細動患者であり、塞栓症発症リスクが高く抗凝固療法が必要と考えられる患者 (塞栓症の危険因子を少なくとも 1 つ有している又は 60 歳以上の患者) とされた。除外基準として「脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作の既往を有する、又は合併している患者」等が設けられた。治験薬以外の抗凝固薬、線維素溶解薬、アスピリン又はその他の抗血小板薬の併用は禁止され、割付け前 1 週間以内に使用していた患者は除外されたが、アスピリンについては、冠動脈疾患を有し治験責任医師又は治験担当医師が必要と判断した場合は、前治療における用量以下の投与の継続が許容された。

無作為化された 102 例 (10 mg 群 26 例、15 mg 群 25 例、20 mg 群 24 例、ワルファリン群 27 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は試験 12024 と同様に定義された。「軽微な出血事象」は、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」に該当しないすべての臨床的に明らかな出血事象と定義され、「臨床的に明らかではない出血」は出血事象として取り扱われなかった。なお、出血事象の分類は、出血事象判定委員会が実施した。

安全性の主要評価項目は、治験薬投与下 (治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 7 日目までの期間) の「臨床的に問題となる出血事象」 (「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」) の発現割合とされた。

治験薬投与下で、「重大な出血事象」はいずれの群でも発現しなかった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、10 mg 群 3.8% (1/26 例、鼻出血)、15 mg 群 0% (0/25 例)、20 mg 群 4.2% (1/24 例、血尿)、ワルファリン群 0% (0/27 例) であった。治験薬投与下で発現した軽微な出血事象の発現割合は、10 mg 群 3.8% (1/26 例)、15 mg 群 16.0% (4/25 例)、20 mg 群 0% (0/24 例)、ワルファリン群 3.7% (1/27 例) であった。治験担当医師によって報告されたすべての出血事象は、10 mg 群 15.4% (4/26 例)、15 mg 群 20.0% (5/25 例)、20 mg 群 4.2% (1/24 例)、ワルファリン群 7.4% (2/27 例) であった。

治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合は、10 mg 群 57.7% (15/26 例)、15 mg 群 48.0% (12/25 例)、20 mg 群 50.0% (12/24 例)、ワルファリン群 59.3% (16/27 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (10 mg 群 11.5%、15 mg 群 8.0%、20 mg 群 8.3%、ワルファリン群 14.8%、以下同順)、尿中血陽性 (11.5%、8.0%、0%、3.7%)、倦怠感 (11.5%、0%、0%、3.7%)、ALT 増加 (7.7%、0%、4.2%、7.4%)、リパーゼ増加 (7.7%、0%、0%、3.7%)、尿中蛋白陽性 (3.8%、8.0%、0%、14.8%)、AST 増加 (3.8%、0%、0%、7.4%)、血中アミラーゼ増加 (0%、0%、0%、7.4%) であった。

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象は、15 mg 群 1 例 (肝機能異常) であった。当該症例は、70 歳女性で本薬 15 mg 投与の約 2 週間後に ALT の増加 (557 U/L)、AST の増加 (307 U/L) 等が認められ、その後本薬投与を中止した約 3 週間後に基準値に復した。

死亡例は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群で 1 例 (肝機能異常)、20 mg 群で 1 例 (血尿) に認められた。

#### 4) 外国人急性症候性近位深部静脈血栓症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (ODIXa-DVT) (治験実施計画書番号: 11223、添付資料 5.3.5.4.1<20 年 月~20 年 月>)

急性症候性近位深部静脈血栓症 (以下、「DVT」) 患者を対象とし、本薬の有効性及び安全性並びに薬物動態学的及び薬力学的パラメータの評価を行う目的で、本薬 10、20 及び 30 mg を 1 日 2 回、本薬 40 mg を 1 日 1 回又はエノキサパリン (5~7 日間投与) とビタミン K 拮抗薬 (以下、「VKA」) (ワルファリン、phenprocoumon、acenocoumarol) の併用を、84 日間投与する無作為化非盲検並行群間比較試験が、ドイツ、イタリア等計 19 ヶ国、計 107 施設で実施された (目標症例数: 各群 120 例、計 600 例)。なお、本薬の用量間は盲検化された。

主な選択基準は、完全圧迫超音波検査 (以下、「CCUS」) により客観的に急性症候性近位 DVT が確認された 18 歳以上の患者とされた。除外基準として、症候性 PE を合併している患者、試験への組み入れ前 6 ヶ月以内に一過性脳虚血発作又は虚血性脳卒中を発症した患者等が設けられた。

無作為化された 613 例 (10 mg bid 群 120 例、20 mg bid 群 120 例、30 mg bid 群 124 例、40 mg 群 123 例、エノキサパリン及び VKA 併用群 126 例、以下同順) のうち、治験薬が投与された 604 例 (119 例、117 例、121 例、121 例、126 例) が安全性解析対象集団とされた。また、85 例 (ベースライン時又は Day 21 の CCUS データがない又は評価不能 50 例、コンプライアンス不十分 12 例、Day 21 の CCUS が期限内に実施されず 10 例等) を除いた 528 例 (100 例、98 例、109 例、112 例、109 例) が per protocol (以下、「PP」) 解析対象集団として採用され、有効性の主要な解析対象集団とされた。



有効性の主要評価項目は、治験薬投与3週間後のCCUS (adjudication committeesによる評価)による治療効果とされた。CCUSの所見は、血栓の解剖学的部位により1~8のスコアで重みづけられ、そのスコアのベースライン時からの4ポイント改善を「奏功」とし、Day 21にCCUSスコアが改善しても、Day 21までに症候性DVTの再発又は拡大、症候性肺塞栓症(以下、「PE」)あるいはVTE関連死亡が確認された場合は「不奏功」とした。奏功例の割合は、10 mg bid群53.0% (53/100例)、20 mg bid群59.2% (58/98例)、30 mg bid群56.9% (62/109例)、40 mg群43.8% (49/112例)、エノキサパリン及びVKA併用群45.9% (50/109例)であった。

「重大な出血事象」は、「死亡に至った出血」、「2 g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな出血」、「2単位以上の濃厚赤血球又は全血の輸血を要する臨床的に明らかな出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、関節内出血など重要臓器への出血」、「治験薬の投与中止を要する臨床的に明らかな出血」のいずれかの出血と定義された。なお、出血事象の分類は、adjudication committeesが実施した。

安全性の主要評価項目とされた治験薬投与下(治験薬最終投与後2日以内)の「重大な出血事象」の発現割合は、10 mg bid群1.7% (2/119例)、20 mg bid群1.7% (2/117例)、30 mg bid群3.3% (4/121例)、40 mg群1.7% (2/121例)、エノキサパリン及びVKA併用群0% (0/126例)であった。重大ではない出血事象の発現割合は、10 mg bid群3.4% (4/119例)、20 mg bid群7.7% (9/117例)、30 mg bid群9.1% (11/121例)、40 mg群9.9% (12/121例)、エノキサパリン及びVKA併用群6.3% (8/126例)であった。

治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合は、10 mg bid群71% (84/119例)、20 mg bid群69% (81/117例)、30 mg bid群67% (81/121例)、40 mg群68% (82/121例)、エノキサパリン及びVKA併用群63% (80/126例)であり、いずれかの群で10%以上に認められた事象は、ALT増加(10 mg bid群5%、20 mg bid群7%、30 mg bid群5%、40 mg群8%、エノキサパリン及びVKA併用群13%、以下同順)、血尿(4%、7%、7%、10%、7%)、AST増加(3%、4%、4%、7%、11%)であった。

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、10 mg bid群13% (15/119例)、20 mg bid群18% (21/117例)、30 mg bid群12% (15/121例)、40 mg群12% (15/121例)、エノキサパリン及びVKA併用群13% (17/126例)であった。いずれかの群で2例以上に認められた事象は、DVT(10 mg bid群2例、20 mg bid群2例、30 mg bid群3例、40 mg群0例、エノキサパリン及びVKA併用群1例、以下同順)、水腎症(2例、0例、0例、1例、0例)、心房細動(1例、2例、0例、1例、0例)、PE(1例、1例、2例、3例、0例)、胃腸出血(1例、0例、3例、0例、0例)、ALT増加(0例、1例、0例、0例、3例)、AST増加(0例、1例、0例、0例、2例)、末梢性浮腫(0例、0例、0例、2例、0例)であった。

試験期間中の死亡例は、10 mg bid群で5例(不明、肺腺癌・PE・呼吸不全、グラフト感染疑い、敗血症性ショック・急性呼吸窮迫症候群・腎不全、播種性血管内凝固症候群による急性多臓器不全)、20 mg bid群で4例(多臓器不全・転移性癌、転移性子宮頸部腺癌、肺炎、肺癌)、30 mg bid群2例(癌、呼吸困難・転移性腺癌)、40 mg群で2例(B型肝炎・肝不全、突然心臓死)、エノキサパリン及びVKA併用群で1例(敗血症)であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg bid群で9例(DVT・薬効欠如、DVT、播種性血管内凝固・代謝性アシドーシス・胃腸虚血、リンパ節炎、胃腸出血・ショック、トランスアミナーゼ上昇、浮動性めまい、PE、非ホジキンリンパ腫)、20 mg bid群で18例(DVT・薬

効欠如、DVT、貧血・機能性子宮出血、心房細動・胸水・肺炎、動悸、機械的イレウス、直腸出血、過敏症、虫垂炎、急性気管支炎、ALT 増加・AST 増加・血中アルカリホスファターゼ増加・ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加・血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチニン増加、単関節炎、骨転移、血尿、良性前立腺肥大症・前立腺炎、鼻出血、血栓後症候群)、30 mg bid 群で9例(胃腸出血、PE、DVT 各2例、心嚢液貯留、悪心・嘔吐、結腸ポリープ切除各1例)、40 mg 群で6例(PE2例、腸出血、末梢性浮腫、B型肝炎、不正子宮出血各1例)、エノキサパリン及びVKA併用群で1例(発熱)に認められた。

#### 5) 外国人急性症候性近位 DVT 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (EINSTEIN-DVT) (治験実施計画書番号: 11528、添付資料 5.3.5.4.2<20 年 月~20 年 月>)

急性症候性近位 DVT 患者を対象とし、本薬 1 日 1 回投与の有効性、安全性及び用量反応関係をヘパリン及び VKA 併用を対照として比較検討することを目的として、本薬 20、30 及び 40 mg 1 日 1 回又はヘパリン(未分画ヘパリン、tinzaparin、エノキサパリン、最低 5 日間投与)及び VKA (ワルファリン、acenocoumarol、phenprocoumon、fluidione) の併用を、84 日間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が、イスラエル、オランダ等計 13 カ国、計 79 施設で実施された(目標症例数: 各群 130 例、計 520 例)。

主な選択基準は、急性症候性 DVT (腓腹静脈の少なくとも上側 3 分の 1 に及ぶ近位又は広範な腓腹静脈血栓症) が確認され、症候性 PE を併発していない患者とされた。

無作為化された 543 例(20 mg 群 136 例、30 mg 群 134 例、40 mg 群 136 例、ヘパリン及び VKA 併用群 137 例、以下同順)のうち、治験薬が投与された 542 例(135 例、134 例、136 例、137 例)が安全性解析対象集団とされ、94 例(ベースライン時又は Day 84 の CUS データがない又は評価不能 34 例、CUS が治験薬投与中止後 10 日以内に実施されず 15 例、ベースライン時又は Day 84 の PLS データがない又は評価不能 9 例、INR の不正管理 9 例等)を除いた 449 例(115 例、112 例、121 例、101 例)が PP 解析対象集団として採用され、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、「血栓像の悪化」(12 週間後の症候性再発性 DVT、症候性 PE、VTE、関連死亡又はベースライン時と 12 週間後の圧迫超音波検査及び肺血流シンチグラフィで評価される複合エンドポイント (Central Independent Adjudication Committee により評価))とされた。「血栓像の悪化」が認められた割合は 20 mg 群 6% (7/115 例)、30 mg 群 5% (6/112 例)、40 mg 群 7% (8/121 例)、ヘパリン及び VKA 併用群 10% (10/101 例)であった。一方、血栓像が「改善」した割合は、20 mg 群 77% (89/115 例)、30 mg 群 83% (93/112 例)、40 mg 群 74% (89/121 例)、ヘパリン及び VKA 併用群 68% (69/101 例)であった。

「重大な出血事象」は、「死亡に至った出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな出血」、「2 単位以上の濃厚赤血球又は全血の輸血を要する臨床的に明らかな出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、関節内出血など重要臓器への出血」のいずれかの出血、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は、「複数部位からの出血」、「5 分以上の歯肉の出血」、「肉眼的血尿(自発的な出血。医学的手技に関連する場合は 24 時間以上継続するもの)」、「直腸の出血、喀血、吐血」、「静脈穿刺後の 5 分を超える出血延長」、「100 cm<sup>2</sup> を超える皮膚の血腫、又は 5 分を超えて継続する又は反復的な鼻出血」と定義され、「軽微な

出血事象」は、重大な出血事象及び重大ではないが臨床的に問題となる出血事象に該当しない出血事象と定義された。なお、出血事象の分類は、出血事象判定委員会が実施した。

安全性の主要評価項目とされた、無作為割付けから 12 週間以内の臨床的に問題となる出血事象（「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」：Central Independent Adjudication Committee が分類）の発現割合は、20 mg 群 5.9%（8/135 例）、30 mg 群 6.0%（8/134 例）、40 mg 群 2.2%（3/136 例）、ヘパリン及び VKA 併用群 8.8%（12/137 例）であった。

治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日以内）で発現した有害事象の発現割合は、20 mg 群 65.9%（89/135 例）、30 mg 群 67.2%（90/134 例）、40 mg 群 61.0%（83/136 例）、ヘパリン及び VKA 併用群 55.5%（76/137 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、頭痛（20 mg 群 7%、30 mg 群 9%、40 mg 群 3%、ヘパリン及び VKA 併用群 5%、以下同順）、四肢痛（6%、4%、4%、3%）、血腫（5%、1%、2%、4%）、鼻出血（4%、5%、7%、4%）、下痢（2%、5%、1%未満、4%）、末梢性浮腫（1%、5%、4%、1%未満）、悪心（1%、4%、6%、2%）であった。

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、20 mg 群 14%（19/135 例）、30 mg 群 13%（18/134 例）、40 mg 群 10%（14/136 例）、ヘパリン及び VKA 併用群 15%（21/137 例）であり、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、DVT（20 mg 群 0%、30 mg 群 0%、40 mg 群 0%、ヘパリン及び VKA 併用群 2.2%）であった。なお、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、20 mg 群で貧血、胃腸出血、死亡、黄疸、術中出血、血中乳酸脱水素酵素増加、紫斑、四肢静脈血栓症、ヘモグロビン減少、30 mg 群で胃腸出血、ヘモグロビン減少、子宮出血、40 mg 群で肺水腫、ヘパリン及び VKA 併用群で外傷性血腫、HIT、出血であった。

試験期間中の死亡例は、20 mg 群で 4 例（不明、胃癌、心筋梗塞、心肺停止）、30 mg 群で 9 例（下部消化管出血、PE、膵臓癌、不明、肺転移、膵臓癌の合併症、交通事故、結腸癌、突然死）、40 mg 群で 4 例（肺水腫、転移性子宮頸癌、腎細胞癌（腺癌）、腎不全）、ヘパリン及び VKA 併用群で 5 例（出血性脳卒中、PE・転移性膵臓腫瘍・肝転移、前立腺癌、再発性直腸出血、進行性膀胱癌）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg 群で 9 例（冠動脈疾患、心筋梗塞、胃腸出血・ヘモグロビン減少、胸痛、硬膜下血腫、胃癌、落ち着きのなさ、PE、紫斑）、30 mg 群で 8 例（心筋梗塞、胃腸出血、ヘモグロビン減少、癌疼痛、子宮出血、PE、四肢動脈血栓、頸静脈血栓症各 1 例）、40 mg 群で 7 例（腎不全、腎不全・貧血、腹痛・血尿、INR 増加、肺転移・移行上皮癌、脳虚血、そう痒性皮疹）、ヘパリン及び VKA 併用群で 6 例（DVT2 例、ヘパリン誘発性血小板減少症、薬物過敏症、PE、大動脈瘤破裂）に認められた。

### (3) 第Ⅲ相試験

#### 1) 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験（J-ROCKET AF）（治験実施計画書番号：12620、添付資料 5.3.5.1.3<20 年 月～20 年 月>）

非弁膜症性心房細動患者を対象とし、本薬と用量調節ワルファリンの安全性を比較検討することを目的として、本薬 15 mg（CL<sub>CR</sub> 30～49 mL/min の患者は 10 mg）又はワルファリン（目標 PT-INR：70 歳未満 2.0～3.0、70 歳以上 1.6～2.6）を 1 日 1 回夕食後に投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 167 施設で実施された（目標症例数：各群 600 例、計 1,200

例)。被験者の治験期間は最長で31ヵ月と予定された。なお、本試験では、「施設」、「VKAによる前治療の有無」、「脳卒中、一過性脳虚血発作又は非中枢神経系塞栓症の既往の有無」及び「スクリーニング時におけるクレアチニンクリアランス計算値( $CL_{CR}$ ):30~49 mL/min、又は50 mL/min以上」を因子とした層別割付けが実施された。

主な選択基準は、割付け前30日以内の心電図検査において、心房細動の波形が確認された非弁膜症性心房細動患者、脳梗塞、一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症のいずれかの既往を有する、あるいは以下の危険因子(①心不全の徴候もしくは左室駆出率35%以下、②高血圧、③75歳以上、④糖尿病)を2つ以上有する20歳以上の患者とされた。なお、脳梗塞、一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症の既往がなく、その他の危険因子が2つのみの被験者数が全被験者数の10%以下となるように組入れがなされた。除外基準として、血行動態に影響を及ぼす程度の僧帽弁狭窄症を有するもの、人工心臓弁を装着しているもの、 $CL_{CR}$ が30 mL/min未満のもの、心房細動以外の抗凝固薬が適応となる疾患を有するもの、割付け前5日以内に経口又は静脈内投与による抗血小板療法が行われたもの、あるいは治験薬投与期間中に併用が必要なもの(100 mg/日以下のアスピリンは除く。冠動脈ステント挿入後の被験者に関してはチエノピリジン系抗血小板薬及びシロスタゾールの併用を可とする)、もしくは、割付け前10日以内に線維素溶解剤が投与されたもの並びに治験薬投与期間中の併用が予定されるもの等が規定された。併用禁止療法として、線維素溶解療法、100 mg/日を超えるアスピリン、冠動脈ステント挿入後の使用以外のチエノピリジン系抗血小板薬、アスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬以外の抗血小板薬(冠動脈ステント挿入後のシロスタゾールの使用以外)等が規定された。

無作為化された1,280例(本薬群640例、ワルファリン群640例、以下同順)のうち、治験薬を少なくとも1回以上投与された1,278例(639例、639例)が安全性解析対象集団とされ、さらに治験実施計画書から重大な逸脱が認められた4例(治験薬の間違い(0例、2例)、臨床記録の紛失(1例、0例)及び日本人でない(1例、0例))を除いた1,274例(637例、637例)がPP解析対象集団として採用され、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治験薬の投与を中止された330例(159例、171例)の主な中止理由は、有害事象143例(73例、70例)、臨床評価項目の発現46例(18例、28例)、同意撤回61例(26例、35例)等であった。服薬期間(平均値±標準偏差)は、本薬群で498.9±219.0日、ワルファリン群で481.1±228.2日であった。組み入れられた被験者のCHADS<sub>2</sub>スコアは、3.25±0.86(平均値±標準偏差)点であった。

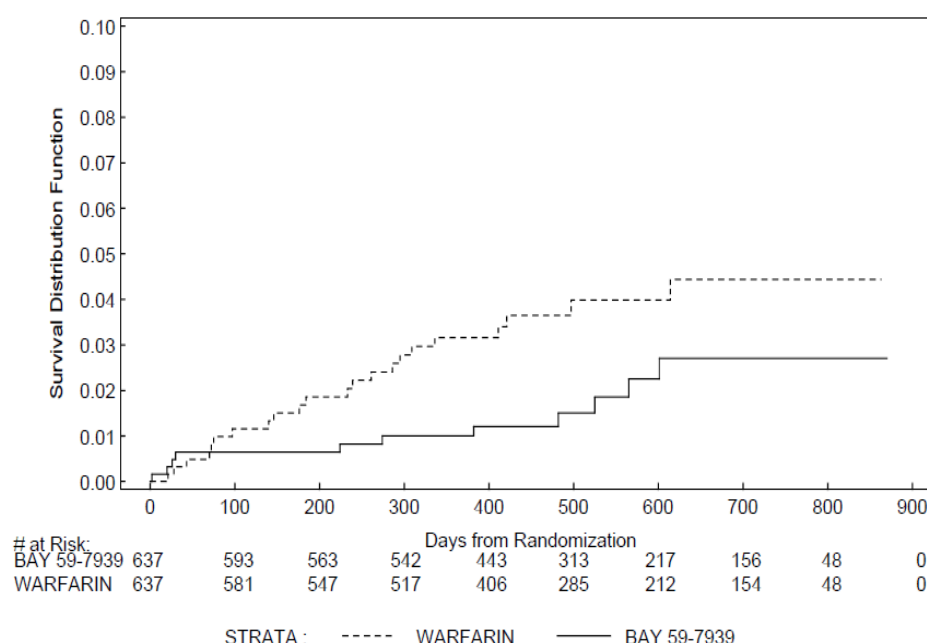
有効性の主要評価項目とされた「脳卒中又は非中枢神経系塞栓症のいずれかの発現」、並びに副次的評価項目とされた「脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死のいずれかの発現」、「脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死のいずれかの発現」、「脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞及び心血管死の個々のイベント発現」、「重篤な後遺障害の原因となる脳卒中(Modified Rankin Scale:3~5点)の発現」及び「全死亡」の発現率は表9のとおりであった。なお、無作為割付けから有効性の主要評価項目の初回発現までの時間に関するKaplan-Meier曲線は図4のとおりである。

表 9：治験薬投与下における有効性主要評価項目及び副次的評価項目（CEC 判定）の発現率  
（PP 解析対象集団）（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=637)	ワルファリン群 (N=637)
脳卒中/非中枢神経系塞栓症	11 (1.26)	22 (2.61)
脳卒中/非中枢神経系塞栓症/心血管死	16 (1.83)	24 (2.85)
脳卒中/非中枢神経系塞栓症/心筋梗塞/心血管死	19 (2.18)	25 (2.97)
脳卒中	10 (1.15)	21 (2.49)
出血性脳卒中	3 (0.34)	4 (0.47)
虚血性脳卒中	7 (0.80)	17 (2.02)
非中枢神経系塞栓症	1 (0.11)	1 (0.12)
心筋梗塞	3 (0.34)	1 (0.12)
心血管死	6 (0.69)	2 (0.24)
重篤な後遺障害の原因となる脳卒中	5 (0.57)	10 (1.19)
全死亡	7 (0.80)	5 (0.59)

n（発現率（/100 患者年））

発現率（/100 患者年）＝（イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計）×100×365.25



BAY 59-7939：本薬

図 4：無作為割付けから初回発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線（治験薬投与下、PP 解析対象集団）

安全性の主要評価項目とされた、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のいずれかの発現（複合エンドポイント）に関して、Cox 比例ハザードモデルに基づき求められた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（ハザード比の 95%信頼区間）は 1.11（0.87～1.42）であり、ハザード比の 95%信頼区間の上限は非劣性の許容限界値とされた 2.0\*を下回った。

\*過去に実施されたアジア人を対象とした臨床研究において、PT-INR2.6 未満の集団に対する PT-INR2.6 以上の集団の出血事象に関するリスク比の 95%信頼区間の下限が 2.0 を上回っていたことを参考に、国内第Ⅲ相試験の本薬投与下での出血事象の発現割合がガイドライン(JCS2006)に従って用量調節したワルファリン投与下での出血事象の発現割合の 2 倍未満であれば、少なくとも本薬投与は、PT-INR2.6 以上のワルファリン治療に比べてより安全であることが推測できるといった根拠から、国内第Ⅲ相試験の安全性の主要評価項目における本薬のワルファリンに対するハザード比の非劣性の許容限界値は 2.0 と設定された。

表 10 : 治験薬投与下における重大な出血事象及び重大ではないが臨床的に問題となる出血事象 (CEC 判定) の発現率 (安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬群 (N=639)	ワルファリン群 (N=639)
「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント	138 (18.04)	124 (16.42)
重大な出血事象	26 (3.00)	30 (3.59)
2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血	13 (1.49)	17 (2.03)
2 単位以上の輸血が必要な出血	4 (0.46)	6 (0.71)
重要な臓器における出血 <sup>1)</sup>	13 (1.49)	13 (1.54)
死因となった出血	1 (0.11)	3 (0.35)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	119 (15.42)	99 (12.99)

n (発現率 (100 患者年))

発現率 (100 患者年) = (イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計) ×100×365.25

1) CEC 判定による出血部位が、頭蓋内、脊髄内、眼内、心嚢 (心膜) 内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内又は後腹膜である場合

治験担当医師によって報告された、治験薬投与下で発現したすべての出血事象 (CEC 判定は問わない) の発現割合は、本薬群 49.3% (315/639 例)、ワルファリン群 42.6% (272/639 例) であった。いずれかの群で 5%以上認められた部位別の出血事象は、鼻出血 (本薬群 16.3%、ワルファリン群 9.4%、以下同順)、皮下出血 (10.5%、12.5%)、歯肉出血 (8.5%、4.9%)、結膜出血 (4.1%、6.6%)、創傷出血 (5.2%、4.2%) であり、重大な出血のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた出血は、上部消化管出血 (本薬群 6 例、ワルファリン群 12 例、以下同順)、頭蓋内 (5 例、10 例)、関節内 (4 例、1 例)、眼内又は網膜 (3 例、2 例)、鼻出血 (2 例、2 例)、下部消化管出血 (1 例、3 例)、血腫 (1 例、2 例) であった。

有害事象の発現割合は、本薬群 95.0% (607/639 例)、ワルファリン群 95.3% (609/639 例) であり、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 : 有害事象（いずれかの群で 3%以上の発現割合）：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 12.1)	本薬群 (N=639) n (%)	ワルファリン群 (N=639) n (%)
有害事象発現例数	607 (94.99)	609 (95.31)
感染症および寄生虫症	318 (49.77)	337 (52.74)
鼻咽頭炎	218 (34.12)	242 (37.87)
気管支炎	21 (3.29)	30 (4.69)
肺炎	21 (3.29)	19 (2.97)
咽頭炎	18 (2.82)	22 (3.44)
胃腸障害	294 (46.01)	284 (44.44)
下痢	60 (9.39)	48 (7.51)
歯肉出血	54 (8.45)	32 (5.01)
便秘	48 (7.51)	41 (6.42)
歯周炎	30 (4.69)	24 (3.76)
齲歯	29 (4.54)	35 (5.48)
胃炎	24 (3.76)	17 (2.66)
結腸ポリープ	20 (3.13)	19 (2.97)
嘔吐	9 (1.41)	21 (3.29)
皮膚および皮下組織障害	205 (32.08)	226 (35.37)
皮下出血	77 (12.05)	84 (13.15)
湿疹	41 (6.42)	45 (7.04)
接触性皮膚炎	21 (3.29)	14 (2.19)
発疹	15 (2.35)	26 (4.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	228 (35.68)	189 (29.58)
鼻出血	108 (16.9)	66 (10.33)
上気道の炎症	63 (9.86)	81 (12.68)
筋骨格系および結合組織障害	180 (28.17)	215 (33.65)
背部痛	57 (8.92)	63 (9.86)
関節痛	31 (4.85)	31 (4.85)
四肢痛	23 (3.6)	20 (3.13)
傷害、中毒および処置合併症	176 (27.54)	171 (26.76)
挫傷	61 (9.55)	61 (9.55)
創傷出血	33 (5.16)	30 (4.69)
四肢損傷	17 (2.66)	22 (3.44)
臨床検査	142 (22.22)	156 (24.41)
INR 増加	27 (4.23)	17 (2.66)
尿中血陽性	22 (3.44)	20 (3.13)
ALT 増加	20 (3.13)	21 (3.29)
神経系障害	145 (22.69)	149 (23.32)
頭痛	32 (5.01)	40 (6.26)
浮動性めまい	30 (4.69)	35 (5.48)
虚血性脳卒中	19 (2.97)	26 (4.07)
眼障害	136 (21.28)	131 (20.5)
結膜出血	37 (5.79)	43 (6.73)
白内障	34 (5.32)	27 (4.23)
代謝および栄養障害	107 (16.74)	94 (14.71)
糖尿病	45 (7.04)	33 (5.16)
高尿酸血症	20 (3.13)	19 (2.97)
心臓障害	103 (16.12)	98 (15.34)
心不全	44 (6.89)	35 (5.48)
全身障害および投与局所様態	85 (13.3)	109 (17.06)
末梢性浮腫	24 (3.76)	29 (4.54)
発熱	7 (1.1)	27 (4.23)
腎および尿路障害	87 (13.62)	62 (9.7)
血尿	31 (4.85)	20 (3.13)

表 11：有害事象（いずれかの群で 3%以上の発現割合）：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

血管障害	64 (10.02)	64 (10.02)
高血圧	28 (4.38)	34 (5.32)
血液およびリンパ系障害	53 (8.29)	35 (5.48)
貧血	29 (4.54)	26 (4.07)
精神障害	42 (6.57)	40 (6.26)
不眠症	32 (5.01)	27 (4.23)

重篤な有害事象は、本薬群 28.01%（179/639 例）、ワルファリン群 28.64%（183/639 例）であり、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は表 12 のとおりであった。

表 12：重篤な有害事象（いずれかの群で 0.5%以上の発現割合）：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 12.1)	本薬群 (N=639) n (%)	ワルファリン群 (N=639) n (%)
心臓障害	39 (6.1)	40 (6.26)
心不全	15 (2.35)	13 (2.03)
心房細動	4 (0.63)	3 (0.47)
慢性心不全	4 (0.63)	4 (0.63)
不安定狭心症	4 (0.63)	1 (0.16)
うっ血性心不全	3 (0.47)	5 (0.78)
胃腸障害	22 (3.44)	37 (5.79)
結腸ポリープ	5 (0.78)	10 (1.56)
胃腸出血	0 (0.0)	4 (0.63)
イレウス	0 (0.0)	4 (0.63)
神経系障害	35 (5.48)	40 (6.26)
虚血性脳卒中	19 (2.97)	22 (3.44)
てんかん	5 (0.78)	1 (0.16)
一過性脳虚血発作	3 (0.47)	4 (0.63)
感染症および寄生虫症	34 (5.32)	27 (4.32)
肺炎	17 (2.66)	13 (2.03)
傷害、中毒および処置合併症	19 (2.97)	14 (2.19)
脊椎圧迫骨折	4 (0.63)	2 (0.31)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	19 (2.97)	20 (3.13)
前立腺癌	4 (0.63)	1 (0.16)
胃癌	4 (0.63)	6 (0.94)
眼障害	12 (1.88)	9 (1.41)
白内障	9 (1.41)	7 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (2.35)	8 (1.25)
間質性肺疾患	2 (0.31)	4 (0.63)
全身障害および投与局所様態	9 (1.41)	9 (1.41)
突然死	7 (1.1)	2 (0.31)
代謝および栄養障害	5 (0.78)	5 (0.78)
糖尿病	4 (0.63)	1 (0.16)

治験中に認められた死亡は 26 例（本薬群 14 例、ワルファリン群 12 例）であり、死亡原因は、本薬群で、突然死 7 例、心突然死 2 例、肺炎、脳挫傷、脳出血、虚血性脳卒中及び小細胞肺癌各 1 例、ワルファリン群で、突然死 2 例、肺炎 2 例、間質性肺疾患、虚血性脳卒中、腎不全、事故、食道癌、脳幹出血、脳出血及び交通事故各 1 例であった。



治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 14.55% (93/639 例)、ワルファリン群 15.49% (99/639 例) であり、いずれかの群で 0.5%以上に認められた有害事象は、虚血性脳卒中 (本薬群 1.72%、ワルファリン群 3.29%、以下同順)、胃腸出血 (0%、0.63%)、胃癌 (0.16%、0.63%)、血尿 (0.63%、0.31%)、間質性肺疾患 (0.16%、0.63%)、貧血 (0.16%、0.63%) であった。

本試験では、治験期間中に重篤な有害事象として側腹部痛を発現した 1 例について緊急時の盲検解除がなされ、治験担当医師に対しても当該症例がワルファリン群に割付けられていることが報告されたものの、治験担当医師及び被験者の希望によりその後も治験が続行された。申請者は、当該症例における盲検解除後の成績も本試験における有効性及び安全性の評価対象に含めたが、機構の、盲検解除後も当該症例の治験を続行したことについて、試験全体の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性が否定できないとの観点から適切ではないとの指摘を受け、評価対象から当該症例を除いた集団における感度分析結果等を提示し、当該症例の開鍵後の成績が本試験全体の有効性及び安全性評価に及ぼす影響は小さい旨説明した。

## 2) 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ROCKET AF) (治験実施計画書番号: 11630、添付資料 5.3.5.1.6<20██年██月~20██年██月>)

非弁膜症性心房細動患者を対象に、有効性において本薬の用量調節ワルファリンに対する非劣性を検討することを主要目的として、本薬 20 mg (CL<sub>CR</sub> 30~49 mL/min の患者は 15 mg) 又はワルファリン (目標 PT-INR : 2.5、範囲 : 2.0~3.0) を夕食後に 1 日 1 回投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が、45 カ国の 1,170 以上の施設で実施された (目標症例数: 計 14,000 例)。治験の予測最長期間は 32 カ月であったが、治験実施計画書では、被験者の登録数及び有効性評価項目に関するイベントの発現率に応じて最大 4 年まで延長することが認められていた。なお、本試験では、「国」、「VKA による前治療の有無」及び「脳卒中、一過性脳虚血発作又は非中枢神経系塞栓症の既往の有無」を因子とした層別割付けが実施され、被験者は本薬群又はワルファリン群に 1 : 1 の比で割付けられた。

主な選択基準は、非弁膜症性心房細動患者 (リウマチ性僧帽弁疾患、人工心臓弁又は僧帽弁修復を有しない心房細動)、無作為化前 30 日以内の心電図で心房細動患者、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、非中枢神経系塞栓症のいずれかが確認された、あるいは以下の危険因子 (①心不全の徴候もしくは左室駆出率 35%以下、②高血圧、③75 歳以上、④糖尿病) を 2 つ以上有する 18 歳以上の患者とされた。なお、脳卒中、一過性脳虚血発作あるいは非中枢神経系塞栓症以外の危険因子の数が 2 つの被験者の登録が全対象集団の 10%に達した以降は、登録に必要な危険因子の数は最低 3 つとした。除外基準として、血行動態に影響を及ぼす程度の僧帽弁狭窄症を有するもの、人工心臓弁を装着しているもの、スクリーニング来院時の CL<sub>CR</sub> が 30 mL/min 未満のもの、心房細動以外の抗凝固薬が適応となる疾患を有するもの、100 mg/日を超えるアスピリン、割付け前 5 日以内のアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬との併用、割付け前 5 日以内の抗血小板薬の静注、割付け前 10 日以内の線維素溶解剤投与があるもの等が規定された。併用禁止薬として、線維素溶解剤 (直接的経皮的冠動脈形成術ができない治験中の ST 上昇型心筋梗塞及び血栓溶解療法が適応と考えられる急性脳卒中を除く)、100 mg/日を

超えるアスピリン、100 mg 未満のアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の併用（血管内治療後を除く）等が規定された。

無作為化された 14,264 例（本薬群 7,131 例、ワルファリン群 7,133 例、以下同順）のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 14,236 例（7,111 例、7,125 例）が安全性解析対象集団とされ、予め定められた治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 182 例（間違えた治験薬の受け取り（74 例、56 例）、治験薬のコンプライアンスが 60%未満（17 例、8 例）、心房細動の証拠が無い（5 例、7 例）、人工心臓弁（5 例、5 例）、CHADS<sub>2</sub> スコアが治験組み入れ時に 0 又は 1（1 例、2 例）、左室内血栓あり（1 例、1 例）を除いた 14,054 例（7,008 例、7,046 例）が PP 解析対象集団とされた。また、本試験における有効性の解析では、原資料の改ざんが認められた 1 施設（施設 042012）から組み入れられた 93 例（50 例、43 例）を対象から除外することとされ、有効性の主要目的に関する主要な解析対象は PP 解析対象集団であったが、上記の PP 解析対象集団 14,054 例（7,008 例、7,046 例）から施設 042012 の 92 例（50 例、42 例）を除いた 13,962 例（6,958 例、7,004 例）が解析対象として採用された。なお、治験薬の投与を中止された 4,988 例（2,520 例、2,468 例）の主な中止理由は、有害事象 1,912 例（993 例、919 例）、同意撤回 1,344 例（671 例、673 例）、臨床評価項目の発現 632 例（300 例、332 例）等であった。服薬期間（平均値±標準偏差）は、本薬群 572.23±294.66 日<sup>\*</sup>、ワルファリン群 579.86±290.08 日であった。組み入れられた被験者の CHADS<sub>2</sub> スコアは、3.47±0.94 点（平均値±標準偏差）であった。

有効性の主要評価項目とされた「脳卒中又は非中枢神経系塞栓症のいずれかの発現」、並びに副次的評価項目とされた「脳卒中、非中枢神経系塞栓症又は心血管死のいずれかの発現」、「脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞又は心血管死のいずれかの発現」、「脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞及び心血管死の個々のイベントの発現」、「重篤な後遺障害の原因となる脳卒中の発現」、「全死亡」の発現率は表 13 のとおりであった。PP 集団における有効性の主要評価項目（CEC 判定）のイベント発現は、本薬群 6,958 例中 188 例（イベント発現率は 1.71/100 患者年）、ワルファリン群 7,004 例中 241 例（イベント発現率は 2.16/100 患者年）に認められ、Cox 比例ハザードモデルに基づき求められた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（ハザード比の 95%信頼区間）は 0.79（0.66～0.96）であり、ハザード比の 95%信頼区間の上限は非劣性の許容限界値とされた 1.46 を下回った。なお、無作為割付けから初回発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線は図 5 のとおりである。

<sup>\*</sup>新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：527.23±294.66 日）

表 13：治験薬投与下における有効性主要評価項目及び副次的評価項目（CEC 判定）の発現率  
（安全性解析対象集団\*）（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=7,061)	ワルファリン群 (N=7,082)
脳卒中/非中枢神経系塞栓症	189 (1.70)	243 (2.15)
脳卒中/非中枢神経系塞栓症/心血管死	346 (3.11)	410 (3.63)
脳卒中/非中枢神経系塞栓症/心筋梗塞/心血管死	433 (3.91)	519 (4.62)
脳卒中	184 (1.65)	221 (1.96)
出血性脳卒中	29 (0.26)	50 (0.44)
虚血性脳卒中	149 (1.34)	161 (1.42)
不明	7 (0.06)	11 (0.10)
非中枢神経系塞栓症	5 (0.04)	22 (0.19)
心筋梗塞	101 (0.91)	126 (1.12)
心血管死	170 (1.53)	193 (1.71)
重篤な後遺障害の原因となる脳卒中	43 (0.39)	57 (0.50)
全死亡	208 (1.87)	250 (2.21)

n（発現率（/100 患者年））

発現率（/100 患者年） = (イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計) ×100×365.25

\*有効性解析では、安全性解析対象集団 14,236 例（本薬群 7,111 例、ワルファリン群 7,125 例）から施設 042012 の 93 例（本薬群 50 例、ワルファリン群 43 例）を除いた 14,143 例（本薬群 7,061 例、ワルファリン群 7,082 例）が対象とされた。

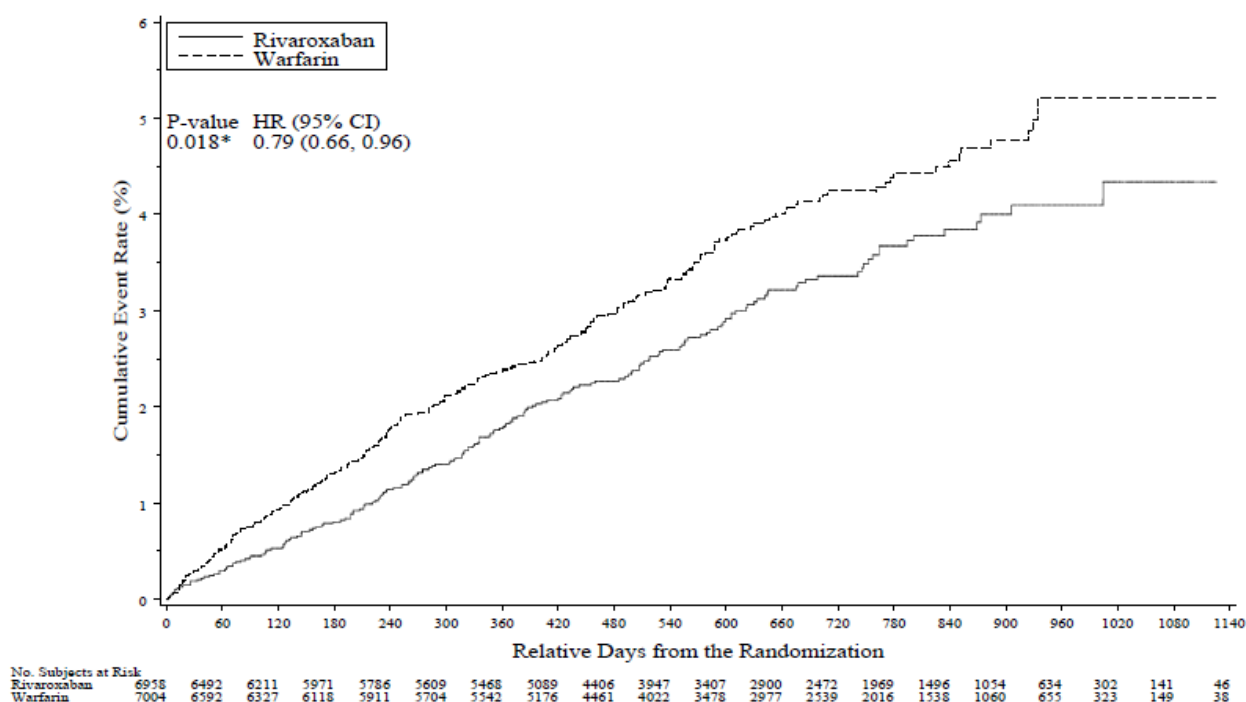


図 5：無作為割付けから初回発現までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線  
（治験薬投与下、PP 解析対象集団）

安全性の主要評価項目とされた、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のいずれかの発現（複合エンドポイント）に関して、Cox 比例ハザードモデルに基づき求められた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（ハザード比の 95%信頼区間）は 1.03（0.96～1.11）であった。

表 14：重大な出血事象及び重大ではないが臨床的に問題となる出血事象（CEC 判定）の発現率  
（安全性解析対象集団）（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=7,111)	ワルファリン群 (N=7,125)
「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント	1,475 (14.91)	1,449 (14.45)
重大な出血事象	395 (3.60)	386 (3.45)
2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う出血	305 (2.77)	254 (2.26)
2 単位以上の輸血が必要な出血	183 (1.65)	149 (1.32)
重要な臓器における出血 <sup>1)</sup>	91 (0.82)	133 (1.18)
死因となった出血	27 (0.24)	55 (0.48)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)

n（発現率（/100 患者年））

発現率（/100 患者年）=（イベントを発現した被験者数/各被験者の全観察日数の合計）×100×365.25

1) CEC 判定による出血部位が、頭蓋内、脊髄内、眼内、心嚢（心膜）内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内又は後腹膜である場合

治験担当医師によって報告された、治験薬投与下で発現したすべての出血事象（CEC 判定は問わない）の発現割合は、本薬群 32.32% (2,298/7,111 例)、ワルファリン群 31.66% (2,256/7,125 例) であった。いずれかの群で 3%以上に認められた出血事象は、鼻出血（本薬 10.14%、ワルファリン群 8.55%、以下同順）、血尿（4.16%、3.40%）、歯肉出血（3.70%、2.18%）、血腫（3.04%、4.63%）、挫傷（2.76%、4.08%）、斑状出血（2.24%、3.28%）であった。

有害事象の発現割合は、本薬群 81.44% (5,791/7,111 例)、ワルファリン群 81.54% (5,810/7,125 例) であり、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 : 有害事象 (いずれかの群で 3%以上の発現割合) : 安全性解析対象集団 (提出資料一部改変)

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 13.0)	本薬群 (N=7,111) n (%)	ワルファリン群 (N=7,125) n (%)
血液およびリンパ系障害	369 (5.19)	270 (3.79)
貧血	232 (3.26)	156 (2.19)
心臓障害	1,526 (21.46)	1,596 (22.40)
心不全	424 (5.96)	440 (6.18)
心房細動	282 (3.97)	272 (3.82)
うっ血性心不全	265 (3.73)	292 (4.10)
胃腸障害	2,038 (28.66)	1,828 (25.66)
下痢	392 (5.51)	410 (5.75)
歯肉出血	271 (3.81)	157 (2.20)
全身障害および投与局所様態	1,282 (18.03)	1,293 (18.15)
末梢性浮腫	447 (6.29)	454 (6.37)
疲労	229 (3.22)	227 (3.19)
胸痛	211 (2.97)	240 (3.37)
感染症および寄生虫症	2,557 (35.96)	2,537 (35.61)
鼻咽頭炎	430 (6.05)	464 (6.51)
気管支炎	407 (5.72)	428 (6.01)
上気道感染	343 (4.82)	335 (4.70)
尿路感染	321 (4.51)	353 (4.95)
インフルエンザ	279 (3.92)	235 (3.30)
肺炎	270 (3.80)	311 (4.36)
傷害、中毒および処置合併症	1,059 (14.89)	1,274 (17.88)
挫傷	211 (2.97)	301 (4.22)
臨床検査	868 (12.21)	1,072 (15.05)
INR 増加	66 (0.93)	331 (4.65)
筋骨格系および結合組織障害	1,427 (20.07)	1,504 (21.11)
背部痛	350 (4.92)	357 (5.01)
関節痛	309 (4.35)	343 (4.81)
神経障害	1,408 (19.80)	1,479 (20.76)
浮動性めまい	447 (6.29)	456 (6.40)
頭痛	333 (4.68)	369 (5.18)
腎および尿路障害	765 (10.76)	693 (9.73)
血尿	330 (4.64)	258 (3.62)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1,822 (25.62)	1,715 (24.07)
鼻出血	735 (10.34)	621 (8.72)
呼吸困難	396 (5.57)	407 (5.71)
咳嗽	356 (5.01)	364 (5.11)
皮膚および皮下組織障害	864 (12.15)	927 (13.01)
斑状出血	176 (2.48)	241 (3.38)
血管障害	949 (13.35)	1,075 (15.09)
高血圧	258 (3.63)	286 (4.01)
血腫	237 (3.33)	340 (4.77)

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 37.25% (2,649/7,111 例)、ワルファリン群 38.18% (2,720/7,125 例) であり、いずれかの群で 0.5%以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16：重篤な有害事象（いずれかの群で 0.5%以上の発現割合）：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 13.0)	本薬群 (N=7,111) n (%)	ワルファリン群 (N=7,125) n (%)
血液およびリンパ系障害	103 (1.45)	64 (0.9)
貧血	68 (0.96)	31 (0.44)
心臓障害	950 (13.36)	1,039 (14.58)
心不全	283 (3.98)	309 (4.34)
心房細動	158 (2.22)	161 (2.26)
うっ血性心不全	178 (2.5)	206 (2.89)
不安定狭心症	74 (1.04)	92 (1.29)
急性心不全	40 (0.56)	36 (0.51)
洞不全症候群	37 (0.52)	25 (0.35)
慢性心不全	26 (0.37)	43 (0.6)
胃腸障害	440 (6.19)	370 (5.19)
胃腸出血	88 (1.24)	62 (0.87)
上部消化管出血	53 (0.75)	34 (0.48)
全身障害および投与局所様態	210 (2.95)	210 (2.95)
突然死	80 (1.13)	68 (0.95)
胸痛	37 (0.52)	44 (0.62)
感染症および寄生虫症	523 (7.35)	586 (8.22)
蜂巣炎	42 (0.59)	64 (0.9)
気管支炎	38 (0.53)	32 (0.45)
胃腸炎	18 (0.25)	38 (0.53)
尿路感染	35 (0.49)	47 (0.66)
肺炎	157 (2.21)	197 (2.76)
筋骨格系および結合組織障害	117 (1.65)	149 (2.09)
骨関節炎/変形性関節症	29 (0.41)	48 (0.67)
神経系障害	285 (4.01)	342 (4.8)
失神	55 (0.77)	42 (0.59)
一過性脳虚血発作	50 (0.7)	71 (1)
腎および尿路障害	181 (2.55)	160 (2.25)
血尿	62 (0.87)	46 (0.65)
急性腎不全	37 (0.52)	46 (0.65)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	285 (3.63)	243 (3.41)
鼻出血	39 (0.55)	41 (0.58)
慢性閉塞性肺疾患	59 (0.83)	56 (0.79)
血管障害	172 (2.42)	195 (2.74)
血腫	32 (0.46)	42 (0.59)

試験期間中の死亡例は、本薬群 619/7,061 例 (8.77%)、ワルファリン群 667/7,082 例 (9.42%) であり、いずれかの群で 10 例以上に認められた死亡原因は、突然又は目撃者のいない死亡 (177 例、182 例)、うっ血性心不全又は心原性ショック (91 例、74 例)、悪性疾患 (65 例、58 例)、頭蓋内出血 (30 例、44 例)、非出血性脳卒中 (31 例、39 例)、感染 (29 例、40 例)、その他の血管疾患 (27 例、29 例)、呼吸不全 (19 例、25 例)、敗血症 (23 例、18 例)、心筋梗塞 (18 例、22 例)、非頭蓋内出血 (7 例、15 例)、律動異常 (10 例、7 例)、事故又は外傷 (5 例、11 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 15.75% (1,120/7,111 例)、ワルファリン群 15.2% (1,083/7,125 例) であり、いずれかの群で 0.3%以上に認められた有害事象は、貧血 (本薬群 0.44%、ワルファリン群 0.18%、以下同順)、心停止 (0.1%、0.32%)、心不全 (0.48%、0.46%)、うっ血性心不全 (0.35%、0.35%)、胃腸出血 (0.66%、0.38%)、上

部消化管出血（0.31%、0.18%）、突然死（0.96%、0.88%）、頭蓋内出血（0.15%、0.42%）、血尿（0.46%、0.34%）、鼻出血（0.49%、0.34%）であった。

## <審査の概要>

### (1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法における本薬の臨床的位置付けについて、既存薬と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、本邦において、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法として承認されている薬剤は、ワルファリン及びダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩（以下、「ダビガトラン」）である。ワルファリンは、心房細動患者に対する確立された標準的抗凝固療法であり、ワルファリンによる抗凝固療法の有効性は明らかであるが、治療域が狭いこと、多くの食物や薬剤との相互作用があることから、抗凝固作用の強度を目標範囲内に維持することは困難であり、定期的な血液凝固能のモニタリングとそれによる用量調節を要するという問題がある。また、ワルファリンの抗凝固効果の発現及び消失には数日を要することから、侵襲的処置や出血事象のためにワルファリン治療の中断を必要とする患者では、その管理の複雑さが増すことになる。これに対して本薬は、国内外第Ⅲ相試験でワルファリンと比較した有効性及び安全性のメリットが示されていると考えており、さらに、固定用量による治療が可能で頻回のモニタリングによる用量調節を必要としないこと、薬剤や食物との臨床的に問題となる相互作用の可能性が低いこと、ワルファリンに比べ作用発現が速やかで有効治療域に早く到達すること、ワルファリンに比べ効果消失が速やかで治療の中断を要する状況で対処がしやすいこともメリットであると考えられる。ダビガトランに対する臨床的位置付けに関しては、直接比較による臨床試験データが存在しないこと、それぞれの第Ⅲ相試験成績からのワルファリンを介した間接比較は試験デザインの相違等により適切ではないと考えられることから、臨床的有効性及び安全性からの比較考察を行うことは現時点で困難と考える。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験において、現在、非弁膜症性心房細動患者に標準的に使用されている抗凝固薬であるワルファリンと本薬の比較検討が行われており、当該試験の成績を踏まえて、ワルファリンに劣らない本薬の有効性及び安全性が期待できると考えられることから、本薬を非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法に用いることは可能と考える（「4. (iii) <審査の概要> (3) 2) 本薬の有効性について」及び「4. (iii) <審査の概要> (4) 安全性について」の項参照）。しかしながら、国内外第Ⅲ相試験の対象となった患者の背景は、実臨床でワルファリンの対象となっている患者の様々な背景に比べるとごく限られた範囲であること、本薬の薬効をモニターする適切な指標がないこと、本薬の抗凝固作用を中和する薬剤がないことにも留意して安全管理を行う必要があり、本薬の投与に際しては、患者毎に出血リスクの評価を十分に行い、投与の是非や用量を慎重に判断する必要があると考える。本薬には、ビタミンKを含む食事の制限が不要、固定用量での治療が可能、PT-INRをモニターして用量調節する薬剤ではないといったワルファリンとは異なる特徴があるが、このような服薬管理が容易になるような本薬の特徴により、本薬がワルファリンと比較して安全な薬剤であると臨床現場に受け止められ、本薬によるリスクが過小に評価されるおそれがあることについても配慮した安全対策が必要である。また、ワルファリンから本薬への切替えや、ワルファリンによる抗凝固療法が不適と判断されてきた患者に対する本薬の導入については、個々の患者における本薬の有用性を十

分検討した上で行うことが重要と考える。2011年1月に承認されたダビガトランと本薬の臨床的位置付けについては、有効性及び安全性を直接比較した臨床試験が実施されていないことから、現時点では比較できないものの、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法を行う際に、ワルファリンと比較した場合の上述のようなメリット、デメリットを考慮した上で選択する薬剤であるという点では、本薬とダビガトランの臨床的位置付けは同様であると考え。以上より、本薬のデメリットにも配慮した適切な安全対策を講じた上であれば、本薬が非弁膜症性心房細動患者での抗凝固療法の一つの選択肢として提供されることには意義があると考え。

## (2) 本薬の効能・効果及び投与対象について

機構は、国内外第Ⅲ相試験は非弁膜症性心房細動患者を対象として行われているため、効能・効果として「非弁膜症性心房細動患者」を掲げることは妥当と考えるものの、国内外第Ⅲ相試験の選択基準が、CHADS<sub>2</sub>スコア2点以上の非弁膜症性心房細動患者とされていたことから、CHADS<sub>2</sub>スコアが2点未満の患者のうち、国内外のガイドラインで抗凝固療法が推奨されている心房細動患者に対する本薬の適用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。国外では、心房細動患者に対する抗凝固療法は、CHADS<sub>2</sub>スコアやCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアを用いて脳卒中発症リスクを評価し、患者毎の脳卒中発症リスクに応じて抗凝固療法の実施を判断することが推奨されている。「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」（以下、「国内ガイドライン」）では、非弁膜症性心房細動患者について、患者毎に脳梗塞の発症リスクを評価し、高リスクとしている、脳梗塞、一過性脳虚血発作（TIA）又は全身塞栓症の既往を有する患者、あるいは中等度リスクとしている、年齢75歳以上、高血圧、心不全、左室収縮力低下、糖尿病のうち2個以上有する患者にはワルファリン療法を推奨している。また、これらの中等度リスクを1個有する患者、あるいは、心筋症、年齢65歳以上74歳以下、女性、冠動脈疾患、甲状腺中毒のいずれかのリスクを有する患者にはワルファリン療法を考慮可能としている。国内外第Ⅲ相試験では、抗凝固療法の明確な適用とされるCHADS<sub>2</sub>スコア2点以上の患者を対象とした。その結果、国外第Ⅲ相試験では、有効性主要評価項目である「脳卒中又は非中枢神経系塞栓症のいずれかの発現」に関して本薬群のワルファリン群に対する非劣性が示され、国内第Ⅲ相試験では、安全性主要評価項目である「重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象のいずれかの発現」に関して本薬群のワルファリン群に対する非劣性が示された。本薬の有効性及び安全性に関する成績は両試験間で一貫していた。また、国内外第Ⅲ相試験について、CHADS<sub>2</sub>スコア別の部分集団解析を行い、リスクレベルにかかわらず、本薬の有効性及びワルファリンと遜色ない安全性が示されたと考え。したがって、国内外第Ⅲ相試験で検討された抗凝固療法の明確な適用となる対象患者の他、国内ガイドラインにおいてワルファリンの適用を考慮可能とされているリスクレベルの患者も本薬の適用を考慮すべき対象と考える。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験の選択基準は、CHADS<sub>2</sub>スコア2点以上の非弁膜症性心房細動患者とされたが、CHADS<sub>2</sub>スコア別の部分集団における有効性及び安全性の検討では、限られた例数での比較ではあるものの、本薬の有効性がワルファリン群と比較して劣る傾向は認められず、安全性についても、各スコア間で明らかに異なる傾向は示されていない。CHADS<sub>2</sub>スコア2点未満の患者における有効性及び安全性については、対照薬であるワルファリンと比較して本薬が劣らないことが期待できるか否かは、国内外第Ⅲ相試験の成績からは直接的



には評価できない。しかしながら、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法は、CHADS<sub>2</sub> スコアのみならず、CHADS<sub>2</sub> スコアには含まれていない、冠動脈疾患、甲状腺中毒、心筋症等の他の塞栓症のリスク要因や出血等の有害事象の発現リスクも考慮して、患者毎に総合的に判断すべきであること、本薬の作用機序並びに国内外第Ⅲ相試験におけるワルファリン群と比較した本薬群の有効性及び安全性の成績を踏まえると、本薬の投与対象については、本邦においてワルファリン療法が推奨あるいは考慮可能とされている非弁膜症性心房細動患者であれば、CHADS<sub>2</sub> スコアについて国内外第Ⅲ相試験の対象となっていないとの理由のみで、CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点未満の患者を本薬の投与対象に含めない規定とすることは望ましくないと考える。以上を踏まえて、本薬の効能・効果について、日本人における本薬の「脳卒中」及び「非中枢神経系塞栓症」の発症抑制効果がワルファリンを対照とした国内外第Ⅲ相試験より示されていると判断でき、安全性も許容可能と判断できたことから（「4. (iii) <審査の概要> (3) 2) 本薬の有効性について」及び「4. (iii) <審査の概要> (4) 安全性について」の項参照）、本薬が有効であるのは脳卒中のうち虚血性脳卒中であることを明らかにした上で、「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」とすることが妥当と考える。効能・効果及び本薬の投与対象については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

### (3) 本薬の有効性及び用法・用量について

#### 1) 国内外第Ⅲ相試験における検討用量の設定根拠について

申請者は、国内外第Ⅲ相試験における本薬の用量設定の経緯について、以下のように説明した。まず、国外第Ⅲ相試験の用法・用量は、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験 (ODIXa-DVT 試験及び EINSTEIN-DVT 試験) の結果を参考に、通常用量を 20 mg、中等度腎機能障害患者に対する用量を 15 mg と設定した。検討した 20~60 mg/日の用量範囲内において、有効性及び安全性ともに比較的平坦な用量反応関係が認められ、それらの成績は実薬対照群 (ODIXa-DVT 試験：エノキサパリン及び VKA 併用群、EINSTEIN-DVT 試験：ヘパリン及び VKA 併用群) と比較して同程度であることが示された。これらの国外第Ⅱ相試験は、国外第Ⅲ相試験とは対象が異なる臨床試験であるが、左心房及び全身静脈系の血行動態並びに血栓形成の病態生理学は類似していること、血栓塞栓性合併症の予防目的に使用されるワルファリンで最適ナリスク・ベネフィットのバランスが得られる目標 PT-INR (2.0~3.0) が静脈血栓塞栓症患者と心房細動患者で同一であり、米国胸部疾患学会は、臨床エビデンスに基づき、両患者集団に対して同一の目標 PT-INR (2.0~3.0) を推奨していることから、本薬についても両疾患に対して類似した用量を検討することは妥当であると考えた。一方、国外第Ⅲ相試験の対象では、国外第Ⅱ相試験とは異なり、投与期間が長期になること、年齢層が高くなることも踏まえて、中等度腎機能障害患者については、正常腎機能患者と同様の曝露量をもたらす本薬 15 mg 1 日 1 回を投与する規定とした。

国内では、日本人非弁膜症性心房細動患者における本薬の薬物動態、薬力学的効果及び安全性の検討を目的とした国内第Ⅱ相試験 3 試験 (試験 11390、12024 及び 11866) を実施した。各試験における本薬の検討用法・用量は、試験 11390 が 10 及び 20 mg 1 日 2 回、試験 12024 が 2.5、5 及び 10 mg 1 日 2 回、試験 11866 が 10、15 及び 20 mg 1 日 1 回であり、いずれも 4 週間投与であった。これら 3 試験の出血事象を含む有害事象を検討したところ、本薬 5~20 mg/日は用量調節ワルファリンと同程度の安全性を有しており、安全性及び忍容性の観点からは、

本薬 20 mg/日までが国内第Ⅲ相試験での検討用量として使用可能であると判断した。さらに、国内第Ⅱ相試験 3 試験と、国外第Ⅱ相試験（ODIXa-DVT 試験及び EINSTEIN-DVT 試験）から得られた PPK モデルを用い、シミュレーションにより日本人集団と欧米人を主とした非日本人集団における本薬の薬物動態を比較した結果、非日本人非弁膜症性心房細動患者に比べて日本人非弁膜症性心房細動患者での本薬の曝露量は約 20%高くなり、非日本人非弁膜症性心房細動患者に 20 mg 1 日 1 回を投与した場合と同程度の曝露量は、日本人非弁膜症性心房細動患者では 15 mg 1 日 1 回投与にて得られるものと推定された。推定された曝露量の差の臨床的な影響は明らかではなかったが、ワルファリンの目標 PT-INR が 70 歳以上では国外に比べて国内では低く設定されているという、安全性をより配慮した国内医療実態を考慮し、国内第Ⅲ相試験における本薬の通常用量を 15 mg 1 日 1 回とした。

また、中等度腎機能障害患者における用法・用量については、以下のように設定した。本薬 10 mg 1 日 2 回を反復投与した第Ⅰ相試験での日本人（試験 11126）及び白人（試験 10847）の健康成人男性における本薬の曝露量を比較したところ、白人に対して日本人の曝露量は  $AUC_{0-\infty}$  で 1.38 倍、 $C_{max}$  で 1.47 倍であった。次に、日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験から得られた PPK モデルを基に、日本人及び白人の心房細動患者の疫学調査成績等から得られた患者背景を加えたシミュレーションにより推定曝露量を比較したところ、日本人仮想患者の推定曝露量は白人仮想患者に比べ 20~30%高くなることが示された。したがって、国外第Ⅲ相試験における中等度腎機能障害患者の用量として設定された 15 mg と同程度の曝露量が日本人患者において得られる用量は、10 mg（曝露量比 1.5 倍と仮定）~12.5 mg（曝露量比 1.2 倍と仮定）と考えられた。一方、中等度腎機能障害患者における  $AUC_{0-\infty}$  は正常腎機能者の 1.52 倍であることが国外臨床薬理試験（試験 11002）において示されていることから、正常腎機能~軽度腎機能障害患者において設定した 15 mg と同程度の曝露量を中等度腎機能障害患者で得られる用量として、10 mg を設定した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において設定された通常用量 15 mg 1 日 1 回及び中等度腎機能障害患者に対する 10 mg 1 日 1 回について、明らかな用量反応関係が認められていない国内第Ⅱ相試験成績のみでは用量設定根拠として十分とは言い難いものの、本薬の作用と投与目的、及び本薬の複数の対象疾患の特徴を踏まえた国外での用量設定方法の考え方は理解でき、国内臨床試験の成績に加えて、上述の国外での本薬の用法・用量の設定、対象疾患における抗凝固療法の実態、及び国内外の薬物動態に関する考察から日本人での用法・用量を選択した上で国内第Ⅲ相試験を実施したこと、及びその設定用法・用量には一定の妥当性があると考えられる。

## 2) 本薬の有効性について

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅰ相試験（試験 11126 及び 11127）、臨床薬理試験（試験 11325 及び 12026）、国内第Ⅱ相試験（試験 11390、12024 及び 11866）と国外試験における薬物動態の成績の比較、及び標準治療であるワルファリンの目標 PT-INR の国内外差等を考慮し、国際共同試験である国外第Ⅲ相試験（試験 11630）には参加せず、国内第Ⅲ相試験（試験 12620）を実施することとした。国内では、実施可能性の観点から最大例数と考えられる約 1,200 例の日本人を対象に、安全性評価を主目的とした第Ⅲ相試験を計画した。当該試験

は、有効性の検証には十分な検出力を有していなかったため、試験デザインを、本薬の用量やワルファリンの目標 PT-INR 以外、可能な限り国外第Ⅲ相試験と合わせることとし、両試験結果の一貫性を評価した上で、有効性に関する検証試験である国外第Ⅲ相試験の成績を本邦における承認申請の評価資料の 1 つとして利用することとした。

国内第Ⅲ相試験の有効性の結果について、有効性主要評価項目（脳卒中又は非中枢神経系塞栓症のいずれかの発現）の発現率及び発現割合は、本薬群 1.26/100 患者年及び 11/637 例、ワルファリン群 2.61/100 患者年及び 22/637 例であった。イベントの内訳は、本薬群では虚血性脳卒中 7 例、出血性脳卒中 3 例、腎梗塞 1 例、ワルファリン群では虚血性脳卒中 17 例、出血性脳卒中 4 例、腎梗塞 1 例であった。有効性副次的評価項目である心筋梗塞は、本薬群で 3 例、ワルファリン群で 1 例認められた。国外第Ⅲ相試験は、脳卒中又は非中枢神経系塞栓症からなる複合エンドポイントにより評価した塞栓症の発症抑制に関して本薬のワルファリンに対する非劣性を検証することを目的に実施された。過去に実施されたワルファリンの臨床試験 6 試験に基づくメタアナリシスの結果から推定された、ワルファリンに対するプラセボのリスク比である 2.63 (95%信頼区間: 1.92~3.57) を参考にして、ワルファリンの効果の 50%を保持するワルファリンに対するプラセボのリスク比を算出したところ、1.82 (95%信頼区間: 1.46~2.29) となり、その 95%信頼区間の下限値である 1.46 が国外第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目に関する本薬のワルファリンに対するハザード比の非劣性の許容限界値として設定された。その結果、有効性主要評価項目（脳卒中又は非中枢神経系塞栓症のいずれかの発現）の発現率及び発現割合は、本薬群 1.71/100 患者年及び 188/6,958 例、ワルファリン群 2.16/100 患者年及び 241/7,004 例であり、Cox 比例ハザードモデルに基づき求められた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（ハザード比の 95%信頼区間）は 0.79 (0.66~0.96) であり、ハザード比の 95%信頼区間の上限は非劣性の許容限界値である 1.46 を下回ったため、本薬のワルファリンに対する非劣性が検証されたと判断した。イベントの内訳は、本薬群で虚血性脳卒中 149 例、出血性脳卒中 29 例、種類不明の脳卒中 7 例、非中枢神経系塞栓症 5 例、ワルファリン群で虚血性脳卒中 161 例、出血性脳卒中 50 例、種類不明の脳卒中 11 例、非中枢神経系塞栓症 22 例であった。有効性副次的評価項目の心筋梗塞は、本薬群 101 例、ワルファリン群 126 例で認められた。以上の有効性主要評価項目の結果は、国内外の第Ⅲ相試験で概ね一貫していると判断した。さらに、内因性民族的要因の国内外の異同について、国内外第Ⅲ相試験における人口統計学的特性を比較したところ、いずれも性別では女性に比べて男性が多く、平均年齢は非常に近似していた。平均体重は国内第Ⅲ相試験が国外第Ⅲ相試験に比べて軽い傾向にあり、CL<sub>CR</sub> の平均値は同程度であった。外因性民族的要因の国内外の異同について、疾病の定義や診断は、国内ガイドライン及び海外ガイドライン (Fuster V et al. *JACC* 48:e149-246, 2006) で同様であり、治療法は、70 歳以上の高齢者に対するワルファリンの推奨 PT-INR 範囲が、国外では 2~3 であるのに対し国内では 1.6~2.6 とやや低く設定されているものの、国内外第Ⅲ相試験ではこれらの違いを考慮して、それぞれの地域で最適化された標準治療に対する本薬の有効性及び安全性の評価を行った。以上より、内因性民族的要因の国内外の差異が国外臨床試験成績を参照するにあたり大きな影響を及ぼすとは考えられず、また上記のとおり、国内外の第Ⅲ相試験成績における本薬の有効性の成績は一貫していると判断できたため、国外第Ⅲ相試験の試験成績を日本人における本薬の有効性及び安全性の説明に利用することは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。まず、国外第Ⅲ相試験について、当該試験において設定された有効性に関する非劣性の許容限界値は、本薬の薬効を確認する上では許容できるものと考え、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の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た。国外第Ⅲ相試験では、有効性について本薬のワルファリンに対する非劣性が検証されており、安全性に関する成績も踏まえて、本薬の臨床的有用性が示されたものと判断できる。なお、国外第Ⅲ相試験は、全体集団において本薬のワルファリンに対する非劣性を検証する設定であったことから、通常用量 20 mg 投与集団と、中等度腎機能障害患者 15 mg 投与集団を一纏めに評価可能であるかについても確認したが、薬物動態の観点からは両患者集団における曝露量の推定値が同様であったこと、並びに有効性及び安全性の主要な結果において、ワルファリンと本薬群との関係について両患者集団間で一貫した結果が得られたと考えても問題ないと判断したことから、国外第Ⅲ相試験における両患者集団を一纏めに評価することは可能と判断した。

次に、国内第Ⅲ相試験では、実施可能性の点から、有効性の検証に十分な症例数が設定されなかったものの、検討した症例数で本薬群とワルファリン群の比較がある程度可能な有効性主要評価項目のイベントの発現が認められ、その症例数の範囲における本薬群の有効性主要評価項目のイベントの発現は、ワルファリン群を上回ることはなく、有効性主要評価項目を構成する個々のイベントの発現についても、本薬群がワルファリン群に明らかに劣る結果ではなかった。また、これらの本薬群とワルファリン群の関係は、国内外で同様の傾向が認められているものと考えられた。さらに、安全性については、国内第Ⅲ相試験でも、本薬群の出血リスクがワルファリン群と比較して臨床的に許容可能であると考えられる成績が、国外試験と同様に得られた。申請者が、国内外で本薬の臨床推奨用量が異なると判断して、日本人に適切と考えられる用法・用量を、国内第Ⅲ相試験における検討用法・用量として設定し、その用法・用量における日本人の安全性及び有効性の評価を行う計画としたことは、本邦の臨床現場に本薬を提供する上で、有用な情報を多く得るとの観点では有益であったと考える。

非弁膜症性心房細動患者に対して抗凝固療法を行い血栓塞栓イベントの発現を予防することの重要性は臨床的に確立していることを考慮し、また、上記の国内外の第Ⅲ相試験成績の類似性及び民族的要因の異同の考察結果を踏まえ、国外第Ⅲ相試験の有効性及び安全性の成績を日本人における本薬の有効性及び安全性の説明において参照することに問題はないと判断した。

以上より、国外第Ⅲ相試験にて認められた本薬の臨床的有用性は、日本人においても期待できるものとする。ただし、国内第Ⅲ相試験での有効性に関する情報は限られているため、製造販売後において、本薬の有効性についても情報収集することは必須と考える。

### 3) 通常用量 (15 mg 1 日 1 回) について

国内第Ⅲ相試験において、本薬の用法・用量は、通常 15 mg 1 日 1 回とされ、中等度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub> : 30~49 mL/min) については、10 mg 1 日 1 回とされた。国内第Ⅲ相試験全体、本薬 15 mg が投与された集団及び本薬 10 mg が投与された集団、並びに国外第Ⅲ相試験全体、本薬 20 mg が投与された集団及び本薬 15 mg が投与された集団の有効性及び安全性に関する成績は、表 17 のとおりであった。

機構は、以下のように考える。国内外の第Ⅲ相試験成績から、本薬はワルファリンに劣らない有効性が期待できると考えられ（「4. (iii) <審査の概要> (3) 2) 本薬の有効性について」の項参照）、試験全体の成績と通常用量の対象となる集団における有効性主要評価項目のイベントの発現率や内訳からみた発現状況は両試験間で大きく異ならないと考えられること、また、安全性についても、試験全体の成績と通常用量の対象となる部分集団の出血事象の発現状況は大きく異ならないと考えられることから、安全性については後述する種々の注意喚起が必要とは考えるものの、本薬の通常用量を 15 mg 1 日 1 回とすることは妥当と考える。

表17：国内外第Ⅲ相試験における有効性主要評価項目の発現率及び出血事象の発現割合（治験薬投与下）  
（提出資料一部改変）

国内 第Ⅲ相試験	本薬群			ワルファリン群		
	全体	CL <sub>CR</sub> ：50 mL/min 未満の 部分集団 (10 mg)	CL <sub>CR</sub> ：50 mL/min 以上の 部分集団 (15 mg)	全体	CL <sub>CR</sub> ：50 mL/min 未満の 部分集団	CL <sub>CR</sub> ：50 mL/min 以上の 部分集団
有効性主要 評価項目 <sup>a</sup>	1.26 (11/637)	2.77 (5/141)	0.87 (6/496)	2.61 (22/637)	3.34 (6/143)	2.41 (16/494)
安全性 評価項目 <sup>b</sup>						
重大な出血＋ 臨床的に問題 となる出血	21.6 (138/639)	29.8 (42/141)	19.3 (96/498)	19.4 (124/639)	24.5 (35/143)	17.9 (89/496)
重大な出血	4.1 (26/639)	6.4 (9/141)	3.4 (17/498)	4.7 (30/639)	7.0 (10/143)	4.0 (20/496)
臨床的に問題 となる出血	18.6 (119/639)	24.8 (35/141)	16.7 (83/498)	15.5 (99/639)	18.9 (27/143)	14.5 (72/496)
全ての 出血関連 有害事象	51.33 (328/639)	56.03 (79/141)	50.00 (249/498)	44.29 (283/639)	51.05 (73/143)	42.34 (210/496)
国外 第Ⅲ相試験	全体	CL <sub>CR</sub> ：50 mL/min 未満の 部分集団 (15 mg)	CL <sub>CR</sub> ：50 mL/min 以上の 部分集団 (20 mg)	全体	CL <sub>CR</sub> ：50 mL/min 未満の 部分集団	CL <sub>CR</sub> ：50 mL/min 以上の 部分集団
有効性主要 評価項目 <sup>a</sup>	1.71 (188/6,958)	2.38 (50/1,462)	1.55 (137/5,488)	2.16 (241/7,004)	2.77 (59/1,439)	2.00 (181/5,556)
安全性 評価項目 <sup>b</sup>						
重大な出血＋ 臨床的に問題 となる出血	20.74 (1,475/7,111)	22.39 (330/1,474)	20.31 (1,145/5,637)	20.34 (1,449/7,125)	23.17 (342/1,476)	19.63 (1,107/5,640)
重大な出血	5.55 (395/7,111)	6.31 (93/1,474)	5.36 (302/5,637)	5.42 (386/7,125)	6.78 (100/1,476)	5.07 (286/5,640)
臨床的に問題 となる出血	16.66 (1,185/7,111)	17.57 (259/1,474)	16.43 (926/5,637)	16.15 (1,151/7,125)	17.62 (260/1,476)	15.80 (891/5,640)
全ての 出血関連 有害事象	32.32 (2,298/7,111)	32.70 (482/1,474)	32.22 (1,816/5,637)	31.66 (2,256/7,125)	36.65 (541/1,476)	30.41 (1,715/5,640)

a：/100 患者年 (n/N)

b：% (n/N)

#### 4) 中等度腎機能障害 ( $CL_{CR}$ 30~49 mL/min) 患者における用法・用量 (10 mg 1 日 1 回) について

機構は、腎機能障害を伴う非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓症の発現リスク及び抗凝固療法施行時の出血性有害事象の発現リスクは、腎機能障害を伴わない患者とは異なる可能性が考えられるため、腎機能障害患者における本薬の有効性及び安全性については、臨床試験成績から詳細に検討する必要があると考えた。まず、有効性について、国内外の PPK 解析に基づく血漿中本薬濃度推移の推定結果において、国外第Ⅲ相試験で検討された通常用量 20 mg に比べ中等度腎機能障害者に対する 15 mg 投与時の曝露量が大きく異ならなかったのに対し、本邦での用法・用量である通常用量 15 mg に比べ中等度腎機能障害者に対する 10 mg 投与時の曝露量は低かったことから、日本人中等度腎機能障害患者に減量投与することにより本薬の有効性が損なわれない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。中等度腎機能障害患者における 10 mg 1 日 1 回投与時の有効性について検討したところ、国内第Ⅲ相試験における有効性主要評価項目の発現率及び発現割合は、表 17 のとおりであった。有効性主要評価項目に関する本薬群のワルファリン群に対するハザード比は、 $CL_{CR}$  30~49 mL/min、50~80 mL/min 及び 80 mL/min 以上、の腎機能別に見ると、国外第Ⅲ相試験ではいずれの部分集団でもほぼ一定 (0.73~0.88) であった。一方、国内第Ⅲ相試験では、本薬群の  $CL_{CR}$  50~80 mL/min の部分集団と  $CL_{CR}$  80 mL/min 以上の部分集団で、腎機能別のハザード比に違いがあるが、発現割合はそれぞれ 2/338 例及び 4/158 例と有効性主要評価項目発現例数が少ないため、結果の解釈は困難である。国内外第Ⅲ相試験の薬物動態及び薬力学的効果に関する PPK 解析の結果から血漿中本薬濃度推移を推定したところ、中等度腎機能障害を有する日本人非弁膜症性心房細動患者に対する本薬 10 mg は、中等度腎機能障害を有する非日本人非弁膜症性心房細動患者に対する本薬 15 mg 投与時よりもやや低い平均濃度推移と推定されたが、日本人非弁膜症性心房細動患者における濃度推移の 90%信頼区間は非日本人非弁膜症性心房細動患者の 90%信頼区間に内包されていた。したがって、国内外の腎機能別の本薬の曝露量とワルファリンに対する相対効果の関係において明らかに矛盾する結果は認められず、国外第Ⅲ相試験の結果も勘案すれば、 $CL_{CR}$  30~49 mL/min の日本人非弁膜症性心房細動患者に 10 mg を投与したときに、少なくともワルファリンと同程度の有効性は期待できるものと考えられる。

表 18：国内第Ⅲ相試験において治験薬投与下で発現した出血事象の発現割合  
 (「重大な出血事象」は  $CL_{CR}30-49 \text{ mL/min}$  のいずれかの群で 2 例以上、  
 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は  
 $CL_{CR}30-49 \text{ mL/min}$  のいずれかの群で 2%以上に発現した事象) (提出資料一部改変)

	試験全体		$CL_{CR}: 30\sim 49 \text{ mL/min}$ の部分集団	
	本薬群 (n=639)	ワルファリン群 (n=639)	本薬群 (n=141)	ワルファリン群 (n=143)
安全性主要評価項目	21.6 (138)	19.4 (124)	29.8 (42)	24.5 (35)
重大な出血事象	4.1 (26)	4.7 (30)	6.4 (9)	7.0 (10)
上部消化管出血	0.9 (6)	1.9 (12)	2.1 (3)	1.4 (2)
頭蓋内出血	0.8 (5)	1.6 (10)	1.4 (2)	2.8 (4)
血腫	0.2 (1)	0.3 (2)	0.0 (0)	1.4 (2)
重大ではないが 臨床的に問題となる 出血事象	18.6 (119)	15.5 (99)	24.8 (35)	18.9 (27)
鼻出血	5.5 (35)	1.6 (10)	11.3 (16)	2.1 (3)
皮膚出血	2.2 (14)	3.1 (20)	3.5 (5)	2.8 (4)
歯肉出血	3.0 (19)	0.6 (4)	2.8 (4)	0.0 (0)
上部消化管出血	0.9 (6)	0.3 (2)	2.1 (3)	0.0 (0)
結膜下あるいは 他の眼部出血	2.0 (13)	3.4 (22)	2.1 (3)	4.9 (7)
肉眼的血尿	2.5 (16)	1.7 (11)	0.7 (1)	2.1 (3)
血腫	0.9 (6)	2.0 (13)	1.4 (2)	2.1 (3)
直腸出血	1.6 (10)	1.1 (7)	1.4 (2)	2.1 (3)

% (n)

機構は、国内第Ⅲ相試験の  $CL_{CR} 30\sim 49 \text{ mL/min}$  の部分集団における安全性主要評価項目の発現率及び発現割合は、本薬群で 27.76/100 患者年及び 42/141 例であり、ワルファリン群の 22.85/100 患者年及び 35/143 例より高く、 $CL_{CR} 50 \text{ mL/min}$  以上の部分集団における本薬群の 15.64/100 患者年及び 96/498 例よりも高いことから、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が発現した症例の詳細も踏まえ、中等度腎機能障害患者では 10 mg 1 日 1 回投与に減量することで安全性が担保でき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。中等度腎機能障害患者における 10 mg 1 日 1 回投与時の安全性について、国内第Ⅲ相試験における安全性主要評価項目(「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」)の発現率及び発現割合は、表 17 のとおりであり、出血事象の内訳は表 18 のとおりであった。また、死因となった出血は各群 1 例であり、本薬群では頭蓋内出血が 1 例に、ワルファリン群では胸膜出血が 1 例に認められた。国内第Ⅲ相試験における  $CL_{CR} 30\sim 49 \text{ mL/min}$  の部分集団での安全性主要評価項目の発現率は、本薬群で高い値を示しているが、ワルファリン群に対する本薬群のハザード比の 95%信頼区間は 0.78～1.91 と広い。また、二重盲検期完了例の割合は、本薬群 63.1% (89/141 例)、ワルファリン群 62.2% (89/143 例) であり、治験薬の中止に至った有害事象の発現割合は本薬群 21.28% (30/141 例)、ワルファリン群 22.38% (32/143 例) と群間差はなかった。また、ワルファリン群に比して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、非重篤かつ軽度な事象であった。本薬群で発現割合が高かった出血事象は、試験全体の成績と同様に鼻出血、歯肉出血であったが、いずれも非重篤であり、治験薬の中止に至った出血事象はなかった。これらの成績から、 $CL_{CR}$

30～49 mL/min の部分集団で、本薬 10 mg 投与によって、ワルファリンと同様の有効性が期待できるとともに、遜色ない安全性が示唆されたと考える。

機構は、以下のように考える。中等度腎機能障害患者に対する本薬 10 mg 1 日 1 回投与時の有効性については、国内外の腎機能別の本薬の曝露量とワルファリンと比較した有効性の関係、及び国内外第Ⅲ相試験のワルファリンと比較した本薬の有効性の結果を踏まえると、CL<sub>CR</sub> 30～49 mL/min の日本人非弁膜症性心房細動患者に 10 mg を投与したときに、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ものと考えたとの申請者の考察は妥当であると考ええる。

また、中等度腎機能障害患者に対する 10 mg 1 日 1 回投与時の安全性については、国内第Ⅲ相試験における CL<sub>CR</sub> 30～49 mL/min の部分集団での安全性主要評価項目の発現率が、試験全体と比較して高い傾向にあり、この傾向は「全ての出血関連有害事象」についても認められたが、ワルファリンでも同様の傾向であった。また、重篤な出血事象の発現割合は、本薬群でワルファリン群と比較して高い傾向は認められず、死因となった出血が本薬群で多い傾向も認められなかった。出血事象の内訳は表 18 のとおりであり、試験全体の傾向と明らかに異なる本薬群の CL<sub>CR</sub> 30～49 mL/min の部分集団に特有の出血リスクを示唆するものではないと思われる。これらの結果を踏まえると、中等度腎機能障害患者に対する本薬投与については、出血リスクが正常腎機能患者よりも高まる可能性に十分配慮し、投与の適否を判断すべきであると考ええるものの、出血リスクを勘案しても抗凝固療法が必要と判断される症例に対しては、本薬 10 mg 1 日 1 回として投与することは可能と考える。なお、本薬投与の適応と判断した症例についても、投与開始前及び開始後の定期的な腎機能の評価、出血リスクの適切な評価、並びに出血や貧血の徴候の十分な観察を行いながら、慎重に投与する必要があると考える。また、出血リスクを低減させるために、減量投与が適切に施行されるよう十分情報提供する必要がある。

以上より、機構は、本薬の有効性及び安全性の成績を踏まえて、本邦において CL<sub>CR</sub> 30～49 mL/min の患者集団における用法・用量を 10 mg 1 日 1 回とすることは可能と判断した。ただし、本薬の臨床試験において本薬 10 mg が投与された症例数は限られており、腎機能障害を伴う患者における出血リスクについては特に注意すべきであると考えられることから、CL<sub>CR</sub> 30～49 mL/min の患者集団は、「慎重投与」として注意喚起すべきと考えるが、添付文書における注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。また、製造販売後調査において、本薬 10 mg が投与された患者集団における出血性有害事象を含めた安全性に関する情報を十分に収集し、適宜、リスク管理に反映していくことが重要と考える。

#### (4) 安全性について

##### 1) 出血リスクについて

申請者は、本薬による出血リスクについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験において、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、本薬群 21.6% (138/639 例)、ワルファリン群 19.4% (124/639 例) であった。安全性主要評価項目に該当する出血事象の治験担当医師による重篤度判定では、重篤な出血事象の発現割合は、本薬群 2.3% (15/639 例)、ワルファリン群 3.6% (23/639 例) であった。また、重症度別の発現割合は、軽度が本薬群 14.4% (92/639 例)、ワルファリン群 13.5% (86/639 例)、中等度が本薬群 7.8% (50/639 例)、ワルファリン群 5.2% (33/639 例)、重度が本薬群 1.3% (8/639 例)、



ワルファリン群 1.6% (10/639 例) であり、重篤な出血事象及び重度の出血事象の発現割合は、本薬群で高くなかった。また、軽微な出血事象の発現割合は、本薬群 38.0% (243/639 例)、ワルファリン群 29.7% (190/639 例) であったが、重篤な出血事象及び重度な出血事象はなかった。以上から、本薬投与による出血事象の発現は、ワルファリンと比較して、非重篤、軽度の出血事象の発現割合が高いものの、重篤又は重度の出血事象の発現割合はワルファリンと同程度であり、本薬の安全性は臨床的に許容できるものと考えた。

「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現率について、年齢、性別、体重、Body Mass Index (BMI)、 $CL_{CR}$ 、うっ血性心不全の有無、高血圧の有無、糖尿病の有無、CHADS<sub>2</sub> スコア、脳卒中の有無、一過性脳虚血発作の有無、非中枢神経系塞栓症の有無、ワルファリン前治療の有無、アスピリン前治療の有無、心筋梗塞の有無といった患者背景に基づき層別した各部分集団と全体集団の成績を比較検討した。各部分集団における発現率は全体成績と概ね一貫しているが、75 歳以上の集団及び体重 50 kg 以下の集団ではワルファリン群より本薬群で発現率が高く、年齢に関しては本薬群とワルファリン群との関係において有意な交互作用が認められた。出血の発現時期については、安全性主要評価項目について、最初のイベントが発現するまでの期間に関して検討したところ、治験薬投与開始日から初期 30 日間の安全性主要評価項目の発現率及び発現割合は、本薬群 66.85/100 患者年及び 34/639 例、ワルファリン群 24.98/100 患者年及び 13/639 例であり、本薬群で特に高い傾向であった。また、「重大な出血事象」のうちいずれかの群で 1%以上に発現した出血事象は、上部消化管出血（本薬群 0.9% (6/639 例)、ワルファリン群 1.9% (12/639 例)、以下同順)、頭蓋内出血 (0.8% (5/639 例)、1.6% (10/639 例)) であり、本薬群で発現例数が 2 例以上多かった出血事象は関節内出血 (0.6% (4/639 例)、0.2% (1/639 例)) であった。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のうちいずれかの群で 3%以上に発現した出血事象は、鼻出血 (5.5% (35/639 例)、1.6% (10/639 例))、結膜下あるいは他の眼部出血 (2.0% (13/639 例)、3.4% (22/639 例))、皮膚出血 (2.2% (14/639 例)、3.1% (20/639 例))、歯肉出血 (3.0% (19/639 例)、0.6% (4/639 例)) であり、本薬群で発現例数が多かった出血事象は、鼻出血 (5.5% (35/639 例)、1.6% (10/639 例))、肉眼的血尿 (2.5% (16/639 例)、1.7% (11/639 例))、歯肉出血 (3.0% (19/639 例)、0.6% (4/639 例))、直腸出血 (1.6% (10/639 例)、1.1% (7/639 例))、喀血 (0.9% (6/639 例)、0.6% (6/639 例))、上部消化管出血 (0.9% (6/639 例)、0.3% (2/639 例))、眼内又は網膜出血 (0.3% (2/639 例)、0.0% (0/639 例)) であった。

機構は、本薬群で発現割合が高い出血事象の好発する背景等について考察した上で、出血事象の発現を回避するために取り得る対策があるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験における出血事象が発現した部位別の検討において、本薬群でワルファリン群より発現割合の大きかった出血事象のそれぞれについて、背景因子を検討した。各例数が少ないため、それぞれの出血リスクの明らかな特徴を見出すことは困難であるが、鼻出血、歯肉出血、上部消化管出血等では、高齢者、低体重者の占める割合が大きいこと、発現部位にかかわらずアスピリンによる前治療のある被験者の占める割合が大きい傾向があることが示唆された。

以上を踏まえて、添付文書(案)の「慎重投与」の項に高齢者及び低体重者を記載し、アスピリンを併用注意とするとともに、「重要な基本的注意」の項に、「患者には、鼻出血、皮下

出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。」と追加して記載することとした。

機構は、本薬による出血リスクを予測するために、PT-INR 等の何らかの凝固パラメータが活用できる可能性があるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験における出血事象発現例、非発現例のPT-INR（第1四分位値及び第3四分位値）は、本薬群では、70歳未満で、発現例1.11及び1.40、非発現例1.10及び1.40、70歳以上で、発現例1.20及び1.40、非発現例1.20及び1.40であった。国内第Ⅲ相試験では、治験薬の服用を1日1回夕食後と規定したため、ワルファリンに比べて血中半減期の短い本薬は、投与翌日の外来診察時に測定されるPT-INRが、血中濃度のピークをかなり過ぎた時点でのものとなっていた。PT-INR測定は原則的に4週間毎であり、出血事象直前値といっても4週間程度前のものも含まれることから、発現前2日以内に絞って検討したが、出血事象発現例で非発現例と比較してPT-INRが高値である傾向は認められなかった。国内第Ⅱ相試験のうち、出血事象のCEC判定を行っている試験12024及び11866の出血事象発現例について、出血事象とPT-INRの推移を確認した。本薬投与後、出血事象の発現前にPT-INRが測定された症例は、試験11866における3例で、出血事象発現直前のPT-INRはそれぞれ1.20（出血事象発現5日前）、1.42（出血事象発現4日前）、1.71（出血事象発現3日前）であり、特に高値ではなかった。以上の検討より、出血事象発現の有無と直前のPT-INRに明らかな関連が認められなかったこと、本薬投与時のPT-INRは服薬から測定までの時間によって異なることから、PT-INRが本薬による出血を避けるために本薬の投与中止を考慮する目安として有用とは考えられない。

機構は、以下のように考える。本薬による出血リスクについては、国内第Ⅲ相試験における重大な出血事象及び重大ではないが臨床的に重要な出血事象の発現頻度及びその内訳からは、本薬により臨床的に大きな問題となるような出血のリスクが特に高まることは示されていないものの、ワルファリンよりも、本薬で鼻出血等の一部の出血リスクが上回る成績も見られているため、本薬投与時の出血性有害事象の発現には十分に注意する必要がある。本薬投与時には、腎機能低下、高齢、低体重等の出血事象が好発している患者背景も勘案してリスク・ベネフィットを判断した上で、投与対象の選択を慎重に行う必要があると考える（腎機能低下患者、高齢者、低体重者等の特殊集団に対する投与の安全性については、次項以降で検討）。また、本薬投与開始後は、適切な頻度の経過観察及び出血時の速やかな対応が必要と考えられるため、本薬投与時は、診察時に各種の出血の症状（肉眼的血尿、歯肉出血、吐血、喀血、下血、皮下出血、鼻出血等）の発現に注意するとともに、定期的な診察及び血液検査等により、貧血、出血が疑われる徴候、腎機能障害等の確認を行う事が重要と考える。出血が発現した場合は、迅速な投薬中止の判断が必要と考える。

本薬投与時の出血リスクの管理については、本薬の薬効をモニタリングする適切な指標が臨床的に確立しておらず、PT-INR 等の凝固パラメータが本薬による出血リスクを反映する指標として有用とはいえないこと、及び本薬の抗凝固作用を中和する薬剤がないことに十分留意する必要がある、本薬を臨床現場に提供する際には、これらの点を十分に周知することが重要と考える。本薬による出血リスクを高めないための方策については、本薬の薬効又は出血リスクを反映する指標に関する情報の収集も含めて、製造販売後においても、引き続き検討すべき課

題であると考え。現時点における、本薬の出血リスクに関する注意喚起の妥当性については、後述する特殊集団及び抗血小板薬併用例における注意喚起や薬剤変更に伴う留意点等とともに、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

## 2) 重度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満) における本薬の投与について

### ① 重度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub> 15~29 mL/min) について

申請者は、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者への投与について、以下のように説明した。国内外第Ⅲ相試験では、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者を除外しており、組入れ時に CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満であった被験者は、国内第Ⅲ相試験では 0 例、国外第Ⅲ相試験で 8 例 (各群 4 例) のみであった。この 8 例のうち、出血関連有害事象を認めたのは本薬群 1 例 (鼻出血 4 件及び結膜出血 1 件)、ワルファリン群 2 例 (斑状出血 2 件及び挫傷 1 件) であった。治験薬投与期間中に 1 回以上 CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満を示した被験者 (国外第Ⅲ相試験: 本薬群 236 例、ワルファリン群 214 例、国内第Ⅲ相試験: 本薬群 15 例、ワルファリン群 14 例) における安全性主要評価項目の発現状況は、両投与群間で差はなかった。これまで実施した他効能での本薬の臨床試験においても、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者を除外しており、治験における使用経験は限られている。下肢整形外科大手術施行患者を対象とした国外第Ⅲ相試験 4 試験において、組入れ時に CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満であった被験者は本薬群 (10 mg 1 日 1 回投与) 29 例、対照群 (エノキサパリン) 28 例であった。これらの集団の 35±4 日間の治験薬投与期間における「重大な出血事象」の発現割合は、本薬群 0% (0/29 例)、対照群 3.57% (1/28 例) であり、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、本薬群で 10.34% (3/29 例)、対照群で 3.57% (1/28 例) であった。なお、下肢整形外科大手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の適応症については、2011 年 6 月 1 日現在 109 カ国で承認されており、本薬の承認用法・用量は CL<sub>CR</sub> 15 mL/min 以上では、腎機能の程度によらず 10 mg 1 日 1 回投与とされている。直近の製造販売後調査データでは、2,475 件の自発報告を受けており、そのうち CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者における報告は 8 件 (十二指腸潰瘍・出血性十二指腸潰瘍・貧血、肺塞栓症、急性腎不全、創傷出血・貧血・急性腎不全、腎不全、処置後出血、貧血・尿路感染、急性腎不全・胃出血) であった。国外臨床薬理試験 (試験 11002) では、腎機能正常 (CL<sub>CR</sub> 80 mL/min 以上)、軽度腎機能障害 (CL<sub>CR</sub> 50~79 mL/min)、中等度腎機能障害 (CL<sub>CR</sub> 30~49 mL/min) 及び重度腎機能障害 (CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満 (範囲: 14.9~28.4)) の男女被験者 (腎機能障害の区分毎に各 8 例) に本薬 10 mg を単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的効果が検討された。有害事象は、腎機能正常者群で 5 例 (めまい・頭痛 2 例、血清クレアチニンホスホキナーゼ (以下、「CK」) 上昇、リパーゼ上昇、尿中白血球陽性及び細菌尿が各 1 例)、軽度腎機能障害患者群で 1 例 (眼瞼浮腫・血清 CK 上昇・偏頭痛)、中等度腎機能障害患者群で 1 例 (血中クレアチニン上昇)、重度腎機能障害患者群で 3 例 (頭痛 2 例、血清クレアチニン上昇・尿中白血球陽性 1 例) に認められた。重篤な有害事象は認められず、本薬の良好な忍容性が示されたため、これまでに実施した臨床試験における閾値であり、慢性腎臓病 (CKD) ステージ 5 のカットオフ値と近似する CL<sub>CR</sub> 15 mL/min を投与の可否を判断する基準値とすることは、臨床的に妥当と考えた。臨床薬理試験等の成績から CL<sub>CR</sub> 30~49 mL/min の中等度腎機能障害患者と比較して、CL<sub>CR</sub> 15~29 mL/min の重度腎機能障害患者の本薬の薬物動態及び薬力学的効果の差は小

さいと考えられ、日本人の重度腎機能障害患者について、中等度腎機能障害患者と同様に 10 mg 1 日 1 回の用法・用量による血栓塞栓症予防を行うことは可能と考える。

腎機能障害患者は、血栓塞栓症の発症リスクが高く（Go AS et al. *N Engl J Med* 351:1296-1305, 2004）、本薬投与の機会を得ることは重要と考えられる一方で、抗凝固薬投与時における出血リスクが高いこと（Lip GYH et al. *J Am Coll Cardiol* 57:173-180, 2011）も知られており、重度腎機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、抗凝固療法の有益性と出血リスクの両方を症例毎に評価することが重要と考える。これらの検討を踏まえ、重度腎機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、国内外のガイドライン等を参考にして、症例毎に脳卒中又は血栓塞栓症の発症リスクと出血リスクを評価し、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「CL<sub>CR</sub> 15～29 mL/min の患者では、本薬の血中濃度が上昇することが示唆されており、使用経験が少ないので、国内外のガイドライン等最新の情報を参考にして、症例ごとの血栓塞栓リスク及び出血リスク等を評価し、適用を慎重に判断した上で、10 mg を 1 日 1 回投与する。」と注意喚起する。

機構は、以下のように考える。重度腎機能障害患者に対する本薬投与時の有効性及び安全性を検討できる国内外の臨床試験成績は、他疾患に対する臨床試験を含めても、ほとんどなく、特に非弁膜症性心房細動患者についての成績は全く無い。しかしながら、「4. (ii) < 審査の概要 > (2) 重度腎機能障害患者（CL<sub>CR</sub> 15～29 mL/min）に対する本薬の投与について」の項でも検討したとおり、国外臨床薬理試験（試験 11002）の結果から、重度腎機能障害患者への本薬 10 mg 1 日 1 回投与における本薬の曝露量は、日本人で検討されている用量での本薬の曝露量を大きく超えるものではないことはある程度想定され、曝露量の観点からは、1 日 10 mg が投与可能な範囲の用量であるとは考えられる。また、海外製造販売後調査における CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者への投与に関する情報と、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法は本邦の医療現場で長年にわたり行われてきており、抗凝固療法施行時の出血リスク及び出血の評価に精通した医師が本薬を使用することを想定すれば、現時点で、重度腎機能障害患者に対する本薬の使用を全面的に否定するべきとまでは考えない。したがって、重度腎機能障害患者における出血のリスクが、中等度腎機能障害患者と比較して、さらに高まる可能性は否定できず、重度腎機能障害患者（CL<sub>CR</sub> 15～29 mL/min）に本薬を投与した時のリスク及びベネフィットについては慎重に検討する必要があるものの、現時点では、当該患者については、慎重投与の対象として十分な注意喚起をした上で、臨床現場に提供し、製造販売後に十分な情報収集を行うことが適切と考える。当該患者への投与の是非及び投与可能とする場合のリスク管理のための具体的な方策については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

## ②CL<sub>CR</sub> 15 mL/min 未満の患者について

申請者は、腎不全（CL<sub>CR</sub> 15 mL/min 未満）の患者に対する本薬の投与に関しては、当該患者集団における使用経験が無いことを理由に、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、当該患者に対して「投与しないことが望ましい」と記載することとしたと説明した。

機構は、腎不全（CL<sub>CR</sub> 15 mL/min 未満）の患者を禁忌としなかった理由及び妥当性を説

明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎不全（ $CL_{CR}$  15 mL/min 未満）の患者における本薬の曝露量及び抗凝固作用に関するデータや使用成績が実際に得られておらず、腎不全を心房細動患者に対するワルファリン療法における出血の危険因子の1つとみなす報告（Pisters R et al. *Chest* 135:1093-1100, 2010）もあること、さらに腎不全患者には他の抗凝固薬が投与される可能性が高い透析患者も多く含まれることから、本薬投与により臨床的に出血リスクが増大する可能性を否定することはできない。したがって、腎不全患者を「禁忌」とすべきであると考え、本薬の添付文書（案）における「重要な基本的注意」の項の記載を削除し、「禁忌」の項に「（4）腎不全（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）の患者〔使用経験がない。〕」との記載を追加する。

機構は、腎不全（ $CL_{CR}$  15 mL/min 未満）の患者については、本薬の使用経験がないことに加え、そもそも正常腎機能の患者より出血のリスクが高いと考えられること、腎機能の低下により本薬の曝露量が増加することを踏まえれば、許容できない出血のリスクが存在することも十分想定されることから、禁忌とすることが妥当であると考ええる。

### 3) 高齢者に対する投与について

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における75歳未満の部分集団及び75歳以上の部分集団における安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）の発現率（/100患者年）は、本薬群で14.18（70/387例）及び25.05（68/252例）、ワルファリン群で16.13（78/393例）及び16.95（46/246例）であり、全有害事象の発現割合は、本薬群で95.09%（368/387例）及び94.84%（239/252例）、ワルファリン群で95.17%（374/393例）及び95.53%（235/246例）であった。本薬群でのみ、75歳未満の部分集団より75歳以上の部分集団で発現割合が2%以上高かった有害事象名（基本語）に、出血関連有害事象が比較的多く含まれていたことを踏まえ、高齢者に本薬を投与する際には、特に出血リスクに注意を払う必要があると考え、添付文書（案）の「高齢者への投与」の項に「一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。」と記載し、高齢者を慎重投与とすることに加え、各出血事象については、年齢に関わらず「2. 重要な基本的注意」の項に「患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。」と記載することとした。

表 19：国内第Ⅲ相試験において治験薬投与下に発現した出血事象（年齢別）  
 （いずれかのカテゴリーで「重大な出血事象」は1%以上、  
 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は3%以上に発現した事象）（提出資料一部改変）

	75歳未満の部分集団		75歳以上の部分集団	
	本薬群 (n=387)	ワルファリン群 (n=393)	本薬群 (n=252)	ワルファリン群 (n=246)
重大な出血事象	2.6 (10)	5.1 (20)	6.4 (16)	4.1 (10)
上部消化管出血	0.8 (3)	2.3 (9)	1.2 (3)	1.2 (3)
頭蓋内出血	0.3 (1)	1.0 (4)	1.6 (4)	2.4 (6)
重大ではないが 臨床的に問題となる 出血事象	16.3 (63)	15.5 (61)	22.2 (56)	15.5 (38)
鼻出血	3.6 (14)	1.5 (6)	8.3 (21)	1.6 (4)
皮膚出血	2.3 (9)	3.6 (14)	2.0 (5)	2.4 (6)
歯肉出血	2.1 (8)	0.5 (2)	4.4 (11)	0.8 (2)
結膜下あるいは 他の眼部出血	2.3 (9)	4.3 (17)	1.6 (4)	2.0 (5)

% (n)

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験では、本薬群の75歳以上の部分集団では、安全性主要評価項目の発現率が、75歳未満の部分集団よりも高く、ワルファリン群の75歳以上の部分集団よりも高い傾向が認められたことは、注視すべきである。各出血事象の内訳について、75歳以上の部分集団で発現した「重大な出血事象」のうち、いずれかの群で1%以上に発現した事象は、上部消化管出血及び頭蓋内出血であったが、本薬群での発現割合は、ワルファリン群を上回ってはいなかった。75歳以上の部分集団で発現した「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のうち、本薬群でワルファリン群より2例以上多く発現した出血事象は、鼻出血、肉眼的血尿、歯肉出血、上部消化管出血であり、75歳未満の部分集団における発現状況と比較し、明らかに異なる傾向は認められなかった。したがって、国内第Ⅲ相試験からは、本薬の高齢者への投与時に、75歳未満の患者への投与時と比較して、出血の発現部位や出血の程度には大きく異なる傾向は見られないと考えられる。しかしながら、「重大な出血事象」、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」のいずれの発現割合を見ても、75歳未満と75歳以上の部分集団の比較で、ワルファリン群では同程度であるにもかかわらず、本薬群では75歳以上の部分集団で75歳未満の部分集団より高い傾向が認められたことから、高齢者における本薬投与時の出血リスクは、既存治療よりも潜在的に高い可能性は否定できないと考えられる。したがって、高齢者では、75歳未満の患者よりも出血リスクが更に高い可能性に留意し、患者毎に年齢以外の背景も考慮して、本薬投与の是非を慎重に検討し、本薬を投与する場合には出血に注意しながら経過観察することが必要と考える。特に高齢者では、一般的に腎機能低下が高率に認められることから、投与前の腎機能の確認を確実にを行い、必要に応じて減量投与を実施するとともに、投与中の腎機能の変動にも注意が必要であると考えられる。現在までの臨床試験における75歳以上の高齢者の症例数は限られていること、臨床現場においては、臨床試験よりも様々な投与状況及び合併症を併発した高齢者が対象となることが想定されることも踏まえ、製造販売後調査において十分な情報収集を行い、検討結果を、適宜リスク管理に反映していく必要があると考える。

#### 4) 低体重患者に対する投与について

申請者は、低体重患者（体重 50 kg 以下）における本薬の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験における低体重患者の安全性主要評価項目の発現率及び発現割合は、本薬群で 43.99/100 患者年及び 22/57 例、ワルファリン群で 16.52/100 患者年及び 14/74 例であり、本薬群で高かった。低体重患者において、ワルファリン群に比して本薬群で安全性主要評価項目の発現率が高かったが、出血事象の多くは非重篤の事象であり、重篤な事象及び頭蓋内出血や死因となった出血事象の発現割合には、群間で大きな差は認めなかったことから、本薬のベネフィットを考慮すると低体重患者における本薬の安全性は許容しうると考える。

表 20：国内第Ⅲ相試験において治験薬投与下に発現した出血事象（体重別）  
 (いずれかのカテゴリで「重大な出血事象」は 1%以上、  
 「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は 3%以上に発現した事象)（提出資料一部改変）

	50 kg 以下の部分集団		50 kg 超の部分集団	
	本薬群 (n=57)	ワルファリン群 (n=74)	本薬群 (n=582)	ワルファリン群 (n=565)
重大な出血事象	7.0 (4)	5.4 (4)	3.8 (22)	4.6 (26)
上部消化管出血	1.8 (1)	2.7 (2)	0.9 (5)	1.8 (10)
頭蓋内出血	1.8 (1)	1.4 (1)	0.7 (4)	1.6 (9)
関節内出血	1.8 (1)	0.0 (0)	0.5 (3)	0.2 (1)
血腫	1.8 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	33.3 (19)	14.9 (11)	17.2 (100)	15.6 (88)
鼻出血	14.0 (8)	1.4 (1)	4.6 (27)	1.6 (9)
皮膚出血	7.0 (4)	2.7 (2)	1.7 (10)	3.2 (18)
血腫	5.3 (3)	2.7 (2)	0.5 (3)	1.9 (11)
上部消化管出血	5.3 (3)	0.0 (0)	0.5 (3)	0.4 (2)
歯肉出血	3.5 (2)	0.0 (0)	2.9 (17)	0.7 (4)
結膜下あるいは他の眼部出血	1.8 (1)	4.1 (3)	2.1 (12)	3.4 (19)

% (n)

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、体重 50 kg 以下の部分集団での「重大な出血事象」の発現割合が、本薬群でワルファリン群を大きく上回ることはなかったとはいえ、安全性主要評価項目の発現率が、体重 50 kg 超の部分集団と比べて、体重 50 kg 以下の部分集団で高い傾向が認められたことには注意が必要であると考え。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、本薬群の体重 50 kg 以下の部分集団が、本薬群の体重 50 kg 超の部分集団を上回り、ワルファリン群の体重 50 kg 以下の部分集団よりも上回っていた。体重 50 kg 以下の部分集団において、本薬群でワルファリン群より 2 例以上多く認められた出血事象の内訳は、鼻出血、歯肉出血、皮膚出血、上部消化管出血であった。以上の成績から、体重 50 kg 以下の患者では、出血リスクが体重 50 kg 超の患者と比較して高く、既存のワルファリン治療時に比較した場合でも高くなる可能性が否定できないことから、体重 50 kg 以下の患者における本薬投与時には、出血リスクについて十分な注意が必要であると考え。特に、本邦の実臨床においては体重 50 kg 以下の患者への投与も十分に想定されることを踏まえ、低体重患者に対する本薬の適用を考慮する際には、低体重であることが出血リスクの上昇に繋

がる可能性に留意し、患者毎に体重以外の背景も考慮して、本薬投与の是非を検討することが必要と考える。なお、低体重患者を添付文書の「慎重投与」の項に記載し注意喚起することは妥当と考える。また、国内第Ⅲ相試験における体重 50 kg 以下の患者の症例数は、本薬群では全体の 10%未満であり、出血事象の発現状況については、限られた症例数での検討であることから、製造販売後調査において、低体重患者の情報を収集する必要があると考える。

## 5) 抗血小板剤の併用について

機構は、本薬と抗血小板剤を併用した場合の安全性について、以下のように考える。心房細動患者には高齢者が多く、冠動脈疾患合併症例も多いことが想定されるため、抗血小板剤投与患者における本薬の適用の判断、及び併用時の安全性には注意が必要である。国内第Ⅲ相試験における、併用例の安全性について、まず、本薬群の治験薬投与前にアスピリン非投与患者及び投与患者における治験薬投与下の安全性主要評価項目の発現割合は 17.2% (68/396 例) 及び 28.8% (70/243 例) であり、投与患者において、非投与患者よりも高率であったことから、抗血小板剤併用により出血リスクが上昇する懸念があるため、併用の必要性は事前に十分検討すべきであり、また仮に併用が適切と判断された場合には、併用は十分注意して行う必要があると考える。なお、本薬群において、投与前のアスピリン投与患者は、治験薬投与期間中も概ね投与が継続されており、治験中の新規投与はほとんど認めなかった。また、ワルファリン群のアスピリン投与患者では、23.42% (52/222 例) であったことから、本薬とアスピリンを併用することにより、ワルファリンとアスピリンの併用時よりも出血リスクが上昇する可能性を否定することはできない。そのため、抗血小板剤併用を必要とする患者においては、患者毎にリスク・ベネフィットを勘案して、抗凝固薬として本薬を選択することの適切性を慎重に検討すべきと考える。また、国内第Ⅲ相試験では、冠動脈ステント挿入後のチエノピリジン系抗血小板剤又はシロスタゾールの併用が許可されていたが、治験薬投与期間中に少なくとも 1 回以上、アスピリン及びチエノピリジン系抗血小板剤を併用した患者での安全性主要評価項目の発現率（併用期間中に発現した該当イベント数を併用されている期間の総患者年で除して、発現率（単位：/100 患者年）を算出）は、本薬群 31.4 及びワルファリン群 14.3 であり、発現割合は 6/20 例及び 2/18 例であった。全ての出血事象の発現割合は、本薬群 80.0% (16/20 例)、ワルファリン群 50.0% (9/18 例) であった。安全性を厳密に検討できる十分な症例数ではなかったが、安全性主要評価項目について本薬群で高い発現率が認められており、併用する抗血小板剤が 2 剤以上になれば、出血リスクがさらに上昇する懸念があることから、これらの患者集団においては、アスピリン単剤併用患者より、さらに慎重に本薬の適用を決定することが必要であると考えられる。以上より、本薬とアスピリン等の抗血小板剤併用時の出血リスクについては、特に注意が必要であり、本薬と抗血小板剤の併用は、メリットがあると判断される場合のみにおいて、慎重に行われるべきと考える。臨床試験において抗血小板剤と本薬を併用した症例数は極めて限られていたことから、製造販売後調査において十分な情報収集を行い、リスク管理に反映していく必要があると考える。また、臨床現場では、例えば心房細動患者で急性冠症候群に対して経皮的冠動脈形成術を施行する場合等では、本薬と抗血小板剤 2 剤を併用する場合も想定されるが、本薬と抗血小板剤 2 剤以上を併用した症例の安全性については、抗血小板剤 1 剤と本剤の併用例と比較して、より出血のリスクが高まる可能性が考えられるため、本薬の適用はより慎重に判断する必要がある。これらの症例に関し、現時点で得られている情報は非



常に少ないため、製造販売後の情報収集は必須と考える。添付文書における抗血小板剤の併用に関する注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

#### 6) ワルファリンから本薬への切替えについて

申請者は、ワルファリンから本薬への切替えについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験では、ワルファリンによる前治療を受けていた被験者には、PT-INR の目標範囲の中間値を参考に設定された PT-INR (70 歳以上 : 2.1 未満、70 歳未満 : 2.5 未満) であることを確認した日に直ちに治験薬が割付けられ、原則としてその日の夕食後から治験薬が投与された。しかしながら、同意取得から割付けまでの期間に虚血性脳卒中が 3 例認められたことから、治験実施計画書第 3 版 (20 年 月適用) からは、ワルファリンから切り替える PT-INR の基準値を 70 歳以上 : 2.6 以下、70 歳未満 : 3.0 以下に変更した。その結果、第 3 版に改訂後、同意取得から割付けまでの期間に虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発現はみられなかった。安全性について、治験薬投与開始日から初期 30 日間の安全性主要評価項目の発現率及び発現割合は、ワルファリンから本薬の切替え群で 65.26/100 患者年及び 30/577 例であり、ワルファリン継続群の 27.89/100 患者年及び 13/573 例と比較して高かった。切替え後 5 日以内の事象について、「重大な出血事象」は、本薬群 1 例 (脳内出血、転帰 : 死亡)、ワルファリン群 0 例で、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」は、本薬群 11 例 (歯肉出血、血腫、消化管出血等)、ワルファリン群 2 例 (歯肉出血等) で認められた。「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が認められた本薬群 11 例のうち 10 例はワルファリンの前治療を受けていた。ワルファリンの前治療を受けていた被験者について、割付け時の PT-INR により層別したところ、割付け時の PT-INR が治療域内であった症例及び下回っていた症例における治験薬投与開始日から 30 日間の治験薬投与下に発現した安全性主要評価項目の発現割合は、本薬群で 5.92% (19/321 例) 及び 4.30% (11/256 例)、ワルファリン群で 1.36% (4/295 例) 及び 3.24% (9/278 例) であった。

国内第Ⅲ相試験において、同意取得から割付けに至るまでに虚血性脳卒中の発現が認められたことから、治療域下限にある時間を可能な限り短くすることが重要であるとともに、過剰な抗凝固作用による出血リスクを避けるために、PT-INR を頻回にモニタリングし、PT-INR が治療域の下限以下となった時点で可及的速やかに本薬の投与を開始する必要があると考える。以上の検討結果を踏まえて、添付文書 (案) の「重要な基本的注意」の項に、「ワルファリンから本薬に切り替える場合、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本薬の投与を開始すること。」と記載することとした。

機構は、以下のように考える。ワルファリンから本薬への切替え時には、抗凝固作用の過剰な発現に伴う出血リスクと、抗凝固作用の不足に伴う血栓塞栓症のリスクの両方への留意が必要であり、切替えの際の具体的な方法についての添付文書における情報提供は非常に重要である。国内第Ⅲ相試験で、限られた例数での検討ではあるものの、ワルファリンから本薬に切り替えた症例で出血リスクが高い可能性が示唆され、その中でも割付け時の PT-INR が治療域下限以上の症例で高い傾向が示唆されたことから、ワルファリンと本薬の併用が不必要に長期間行われないうち注意することが重要であると考え。一方で、切替え時に、PT-INR が一時的に治療域を下回るにより、血栓塞栓症の発症リスクが高まることは否定できない。本薬投

与時の  $T_{max}$  (平均値 (最小値～最大値)、以下同様) は、日本人健康男性に 10 mg 単回投与時に 1.375 (0.50～4.0) 時間、20 mg 単回投与時に 3.250 (0.50～4.0) 時間、日本人高齢男女に 15 mg 反復投与 7 日後で 3.5 (0.5～4.0) 時間であり、比較的速やかに薬効が得られるとは推測できるものの、治療域を下回る期間を短くする対策をとることが必要である。なお、通常診療において、PT-INR が治療域を下回り始める時期を把握することは、容易でない症例もあると考えられ、ワルファリンから本薬への切替えは、国内第Ⅲ相試験成績を踏まえると、切り替えの必要性を十分に検討した上で、慎重に行われることが望ましいと考える。申請者が提案する添付文書 (案) の「重要な基本的注意」の項における注意喚起は、ある程度合理性はあると考えるものの、その妥当性については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。なお、製造販売後調査においても、前治療について情報収集し、ワルファリンからの切り替え例における有効性及び安全性について、適宜評価する必要があると考える。

## 7) 本薬からワルファリンへの切替えについて

申請者は、本薬からワルファリンへの切替えについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験では、治験薬投与終了後に、盲検を解除することなく治験薬からオープンラベルワルファリンへの切替えが行われた。治験薬の中止後、推定維持量のワルファリンを投与し始め、3 日間は PT-INR の測定をしないこととし、その後は施設毎に PT-INR を測定してワルファリン管理が行われた。本薬群 92.0% (588/639 例)、ワルファリン群 92.6% (592/639 例) でオープンラベルワルファリンへの切替えが行われた。治験薬最終投与後 3 日目から 30 日目までの有効性主要評価項目イベントの発現は、本薬群 11 例 (虚血性脳卒中 10 例、出血性脳卒中 1 例)、ワルファリン群 4 例 (虚血性脳卒中 4 例) で認められた。虚血性脳卒中を発現した被験者のうち、本薬群 4 例及びワルファリン群 2 例では、イベント発現時にはワルファリン未服薬であり、他の 8 例中 6 例では目標 PT-INR を下回っていた。国内第Ⅲ相試験と同様の規定で治験薬からワルファリンへの切替えが行われた国外第Ⅲ相試験では、治験薬の投与を完了した症例のうち、治験薬最終投与後 3 日目から 30 日目までに、本薬群 22 例 (虚血性脳卒中 18 件、出血性脳卒中 4 件)、ワルファリン群 6 例 (虚血性脳卒中 4 件、種類不明の脳卒中 2 件) で脳卒中が認められた。国内外第Ⅲ相試験では、治験薬投与期間終了後のワルファリンへの切替え時に抗凝固療法が不十分となり、血栓塞栓症の発現が認められた症例がいたことを踏まえ、本薬が PT-INR に影響を及ぼすことから、本薬の効果が残存する場合、ワルファリンの抗凝固作用に対する PT-INR のモニタリングの信頼度は低下すると考えた。本薬の薬理作用が完全に消失するのは本薬投与の 48 時間後と考えられることから、添付文書 (案) の「重要な基本的注意」の項に、「本剤からワルファリンへの切り替えにおいては、抗凝固療法が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意すること。本剤の投与中止後 48 時間経過するまでは、本剤も PT-INR に影響を及ぼすので、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。」と記載した。

機構は、本薬からワルファリンへの切替えが必要となる状況は臨床現場において高頻度にみられるとは考えにくいものの、症例によっては切替え時に抗凝固作用が維持されることが必要な状況も想定されるため、そのような場合の、「抗凝固作用が維持されるよう注意する」ための具体的方策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。日本人健康成人男性を対象とし、ワルファリンから本薬への切替え時における相互作用を検討した第Ⅰ相試験（試験 14883）では、ワルファリンを数日間投与し、PT-INR が 2.0～3.0 の範囲に入ったことを確認した後に本薬 15 mg 又はプラセボの投薬に切り替え、1 日 1 回 4 日間投与した。その結果、ワルファリンの最終投与後 48 時間経過後のデータではあるものの、本薬投与の 24 時間後には、本薬投与群とプラセボ投与群の間における PT-INR の差は 0.18 とわずかであり、本薬の残存効果は、ワルファリンの抗凝固作用に対する PT-INR モニタリングの信頼度に大きな影響を及ぼすほどでないことが示唆された。このことは、PPK モデルに基づき本薬投与 24 時間後の血中濃度予測値を踏まえた本薬からワルファリンに切り替える際の PT-INR のシミュレーション結果からも支持される。以上の検討結果を踏まえて、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項における注意喚起を次のように変更する。「本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固療法が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。本剤も PT-INR に影響を及ぼすので、PT-INR の測定は、切り替え時におけるワルファリンと本剤の併用期間中は、本剤の前回投与後 24 時間以上経過し、次回投与の前に行うこと。本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。」

機構は、以下のように考える。臨床現場では、本薬からワルファリンへの切替えが必要となる状況が高頻度に見られるとは考えにくいものの、例えば本薬による出血以外の有害事象の発現や、併用投与する薬剤との相互作用等の観点から、抗凝固作用を維持したまま、本薬からワルファリンへの切替えが必要となる場合が考えられ、そのような場合について、現時点で考えられる対策を具体的に情報提供することは有益である。国内外第Ⅲ相試験で認められた、治験薬からオープンラベルワルファリンへの切替え時の血栓性イベント発現状況から、当該切替え時の注意喚起を検討することは重要と考える。ただし、国内外第Ⅲ相試験におけるワルファリンへの切替え方法は、3 日間は PT-INR を測定しないという、実臨床では想定されない方法であったため、試験成績から市販後の切替え時のリスクを完全に予測することは困難であると考ええる。ワルファリンは効果が発現するまで数日間を要することを考慮すると、治験薬中止後にワルファリンを開始するとして国内外第Ⅲ相試験での切替え時の規定が、治験薬中止後に発現した血栓性イベントの増加と関連した可能性はあり、有効な抗凝固状態を維持するための方策として、既存のデータから申請者が提案する方法は、一定の合理性はあると考える。また、本薬からワルファリンへの切替えが実施された症例については、製造販売後調査において一定期間の追跡を行い、切替え後の有効性及び安全性について、情報収集することが望ましいと考える。本薬からワルファリンへの切替えに関する注意喚起及び製造販売後調査における情報収集の詳細については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

#### 8) 手術や侵襲的処置を行う場合の本薬の中止について

機構は、手術や侵襲的処置を行う場合について、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項における「本剤投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患

者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。」との注意喚起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。日本人健康男性被験者を対象としたワルファリンから本薬への切替え試験（試験 14883）において、本薬 15 mg 投与後に変動する PT-INR 等の各種薬力学的パラメータを検討した結果から、本薬の投与 24 時間後には本薬の薬効はほぼ消失していると考えられる。また、国内第Ⅲ相試験では、抗凝固療法を中止すべき手術や侵襲的処置を行う場合、ワルファリン又はワルファリンプラセボは 4 日前から、本薬又は本薬プラセボは 2 日前から中止し、PT-INR が 1.5 以下になったら手技を行うように規定された。手術のために治験薬投与が 2 日間以上中断された症例（本薬群 69 例、ワルファリン群 72 例）において、中断後 3～30 日間に血栓塞栓イベントの発現は認められず、本薬群及びワルファリン群の出血事象の発現割合は、「重大な出血事象」が 1.45%（1/69 例）及び 1.39%（1/72 例）、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」が 8.70%（6/69 例）及び 4.17%（3/72 例）であった。これらの成績を踏まえ、添付文書（案）の注意喚起を設定した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、手術や侵襲的処置に伴う本薬投与中止が行われた症例について、本薬の中止に関する規定下で、臨床的に問題となるリスクが見出されなかったこと、薬力学的パラメータは、本薬投与 24 時間後までには、ほぼベースライン値まで戻ることが想定されるとの説明を踏まえると、添付文書（案）における手術や侵襲的処置を行う場合の本薬中止についての注意喚起は妥当であると判断した。

## 9) 肝胆道系障害について

機構は、国内外第Ⅲ相試験における肝胆道系障害の有害事象の発現状況も踏まえて、本薬による肝機能障害の発現リスク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。国内第Ⅲ相試験における肝胆道系障害の発現割合は、本薬群で 7.82%（50/639 例）、ワルファリン群で 5.95%（38/639 例）に認められた。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は、脂肪肝（本薬群 2.35%（15/639 例）、ワルファリン群 1.25%（8/639 例）、以下同順）、肝機能異常（1.88%（12/639 例）、1.72%（11/639 例））であった。肝機能検査値について、「ALT が基準値上限の 3 倍以上」が本薬群で 1.74%（11/633 例）、ワルファリン群で 1.88%（12/637 例）、「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上」が本薬群で 2.07%（13/629 例）、ワルファリン群で 3.00%（19/633 例）に認められた。また、国外第Ⅲ相試験における肝胆道系障害の発現割合は、本薬群で 2.85%（203/7,111 例）、ワルファリン群で 2.29%（163/7,125 例）に認められた。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は、胆石症（本薬群 1.03%（73/7,111 例）、ワルファリン群 0.58%（41/7,125 例））であった。国内外の臨床試験成績を踏まえると、本薬による肝機能障害の発現リスクは、ワルファリンと同程度であると考えられる。これまでに実施された前臨床及び臨床試験成績からは、本薬投与による肝障害の発現に関して特別な機序を示唆する所見は得られていない。

機構は、国内外第Ⅲ相試験成績から、本薬群の肝胆道系の有害事象の発現割合は、ワルファリン群と比較して、特に問題となるような差は認められておらず、現時点では、臨床試験において認められた ALT 等の肝酵素の上昇、黄疸等を添付文書の「副作用」の項に記載し情報提供を行うことで問題ないと考えられる。

## 10) 死亡例について

機構は、国内外第Ⅲ相試験において、本薬群の突然死の発現割合がワルファリン群を上回った（「4. (iii) <提出された試験の概略> (3) 第Ⅲ相試験」の項参照）ことを踏まえ、当該結果が、本薬が突然死を来たすような副作用を有することを示唆している可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験について、本薬群で突然死の例数が多いものの、例数自体が少なく、群間差について結論できない。国外第Ⅲ相試験についても、治験医師報告事象名による突然死の発現割合は本薬群で高かったものの、報告事象名においてばらつきがあり、CEC 判定による「突然死あるいは目撃者のいない死亡」の発現割合は、本薬群 1.88% (134/7,111 例)、ワルファリン群 2.05% (146/7,125 例) であったことも踏まえると、実臨床「突然死あるいは目撃者のいない死亡」と考えるべき死亡に群間差はなく、本薬が突然死を来たす副作用を有することを示唆している可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験では、突然死の発現割合がワルファリン群と比較して本薬群で高かったが、国外第Ⅲ相試験ではその傾向は明らかでない。また、突然死の原因についても、心突然死を含め、国内外の試験成績からは一定の傾向は示されておらず、QTc 間隔に及ぼす影響を検討した試験 11275、及びその他の臨床試験成績からも本薬の QT 延長及び Torsade de Pointes を含む心室性不整脈の明らかな発現リスクの増加は示されていない。さらに、死亡発現時期に関しても本薬群で特定の傾向はなく、死亡に至った有害事象について、本薬群で特定の事象がワルファリン群より多く認められるといった傾向も認められないことを踏まえ、現時点で、突然死等に関する特定の注意喚起を行う必要はないと考えるが、本薬投与中の死亡例の死因については、今後、製造販売後調査において情報収集していく必要があると考える。

## (5) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査計画（案）について、開発時における本薬の問題点として、国内第Ⅲ相試験における出血関連副作用等を挙げた上で、以下のように説明した。本薬の使用実態下における副作用の発生状況や未知の副作用の把握及び安全性又は有効性等に影響を与えらるる要因を確認する調査予定症例数 7,000 例、1 例あたりの調査予定期間最長 7 年間（標準観察期間 2 年間及び予後調査最長 5 年間）の使用成績調査を計画している。また、特定使用成績調査として、CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点未満の症例を対象とし、調査予定症例数 3,000 例、1 例あたりの調査予定期間最長 7 年間（標準観察期間 2 年間及び予後調査最長 5 年間）の調査を計画しているが、最終的な添付文書の記載内容により当該特定使用成績調査の実施の可否を判断する予定である。

機構は、製造販売後調査において収集すべき情報について、以下のように考える。本薬の出血リスクについては、製造販売後の使用実態下において十分情報収集を行い、出血関連有害事象全体の発現率とともに、事象の内訳や重症度、投与量及び腎機能との関係、リスクとなる背景因子の検討等を適宜行うことで、製造販売後の安全対策を適切に行っていく必要があると考える。背景因子としては、審査において、出血リスクが増す可能性が否定できなかった、腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板剤併用患者についての検討は必須であり、それらの背景別の有効性及び安全性を検討する必要がある。また、低用量投与患者の患者背景、有効性及び安全性に

ついて十分に情報収集する必要がある。ワルファリンからの切替え症例及びワルファリンへの切替え症例の切替え時の有効性及び安全性に関する情報の収集も必要と考える。出血関連有害事象のみならず、臨床試験における限られた症例では検討に限界があった突然死等の有害事象についても情報収集及び評価が必要と考える。本薬の薬物動態を変動させうる CYP3A4 阻害薬、P-gp 阻害薬等が併用された場合の安全性についての情報収集が必要と考える。

なお、申請者は、CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点未満の症例を対象とした特定使用成績調査を計画しているが、国内外第Ⅲ相試験の結果から、CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点未満の非弁膜症性心房細動患者に対しても国内ガイドラインに沿った抗凝固療法に本薬を適用することは可能であると判断できることから、当該集団のみを対象として、別途製造販売後調査を行う必要は無いと考える。

製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

### 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

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（5.3.3.1.1、5.3.3.1.2、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、医療機関の長が治験実施期間中に治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告について、当該医療機関における治験継続の適否に係る治験審査委員会の意見を聴いていなかった事例、治験薬管理に関する手順書の不遵守（用量の異なる治験薬の交付）の事例、同意文書が保存されていない事例、治験実施計画書から逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、ジギタリス血漿中濃度確認前の治験薬投与開始、心電図検査の未実施）した事例及び原資料と症例報告書との不整合（有害事象及び併用薬の未記載）がある事例が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部及び原資料と症例報告書との不整合についてモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 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虚血性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。これまで非弁膜症性心房細動患者における抗凝固療法に標準的に用いられてきたワルファリンに比べ、本薬では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少ないこと等も考慮すると、本薬による出血リスクがワルファリンより必ずしも低くないことには十分注意する必要はあるものの、既承認薬に加え、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法の選択肢の一つとなり得る薬剤として提供されることは有益であると考え。本薬は、個々の患者において本剤の適用の是非を十分に検討した上で、適切なリスク管理下で投与を行う必要があると考えるため、本薬投与中の安全性を高めるための具体的な注意喚起の内容及び情報提供については、専門

協議の議論も踏まえ、引き続き検討したい。また、本薬投与時の出血リスク、特殊集団での安全性、腎機能障害者における有効性及び安全性等については、適切な製造販売後の情報収集が必要であると考える。

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 23 年 11 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg  
[一 般 名] リバロキサバン  
[申 請 者] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 28 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

国内外第Ⅲ相試験の成績により、本薬のワルファリンに対して劣らない有効性及び安全性が示されており、本薬を非弁膜症性心房細動患者での抗凝固療法に用いることは可能であるとした機構の判断、個々の患者背景から出血リスク等を考慮し慎重に本薬の適用を判断するとともに、投与中にも出血等の有害事象の発現を慎重に経過観察する等、適切な安全対策を講じた上であれば、本薬を非弁膜症性心房細動患者での抗凝固療法の一つの選択肢として提供することに意義があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (2) 本薬の効能・効果及び投与対象について

国内外第Ⅲ相試験では、CHADS<sub>2</sub>スコア 2 点未満の患者は組み入れられなかったものの、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法は、CHADS<sub>2</sub>スコアには含まれていない患者の塞栓症のリスク要因及び患者背景も考慮して患者毎に判断されることから、ワルファリン投与が推奨あるいは考慮可能とされている非弁膜症性心房細動患者であれば、CHADS<sub>2</sub>スコア 2 点未満の患者を本薬の投与対象に含めない規定とすることは望ましくないと機構は判断した。専門委員より、国内外第Ⅲ相試験の対象となっていない CHADS<sub>2</sub>スコアが 2 点未満の患者であっても、抗凝固療法が必要な患者はおり、ワルファリン投与が推奨もしくは考慮される患者であれば、本薬の適応にもなるとの意見等が出され、機構の判断は支持された。

また、本薬が有効であるのは脳卒中のうち虚血性脳卒中であることを明らかにすべき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、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



### (3) 本薬の有効性について

国外第Ⅲ相試験では、有効性主要評価項目とされた脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の発症抑制に関して本薬のワルファリンに対する非劣性が検証されており、安全性の成績も踏まえて、本薬の臨床的有用性が示されていること、国内第Ⅲ相試験で検討した症例数の範囲においては、本薬群における有効性主要評価項目のイベントの発現は、ワルファリン群を上回ることはなく、本薬群及びワルファリン群における有効性主要評価項目の個別のイベントの発現状況も、国内外で明らかに異なる結果ではなかったこと、非弁膜症性心房細動患者に対して抗凝固療法を行い血栓塞栓イベントの発現を予防することの重要性は臨床的に確立していること等を踏まえ、副次的な評価項目も含めた国内外の臨床試験の成績を比較した上で、国外第Ⅲ相試験において認められた本薬の有効性は、日本人非弁膜症性心房細動患者においても期待できるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

### (4) 本薬の用法・用量について

#### 1) 通常用法・用量について

国内外第Ⅲ相試験における本薬の検討用量の設定根拠には一定の合理性はあり、これらの試験において、本薬はワルファリンに劣らない有効性が期待できる成績が得られており、試験全体の成績と通常用量の対象となる集団の有効性イベントの発現状況は両試験間で大きく異ならないと考えられた。また、安全性についても、試験全体の成績と通常用量の対象となる集団の主要な出血事象の発現状況はワルファリンと大きく異ならないと考えられることから、国内第Ⅲ相試験における検討用法・用量と同様に、本邦での本薬の通常用法・用量を 15 mg 1 日 1 回食後とすることは妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、本剤は食後投与と規定されているものの、専門委員より、本薬のように空腹時投与に比べ食後に投与した方が血中濃度が増加するケースは少ないと考えられ、その旨添付文書で情報提供することが望ましいとの意見が出され、現在実施中の 15 mg 錠の国内市販予定製剤を用いた食事の影響試験の成績を添付文書において情報提供することが妥当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) 中等度腎機能障害患者における用法・用量について

本薬の曝露量を基に腎機能別の用量が設定された国内外第Ⅲ相試験の成績を踏まえると、中等度腎機能障害 ( $CL_{CR}$  30~49 mL/min) を有する日本人非弁膜症性心房細動患者に 10 mg 1 日 1 回を投与したときに、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とした機構の判断は、専門委員により支持された。国内第Ⅲ相試験における  $CL_{CR}$  30~49 mL/min の部分集団での安全性主要評価項目の発現率及び「全ての出血関連有害事象」の発現割合が、試験全体と比較して高い傾向が認められたものの、ワルファリン群でも同様の傾向であり、本薬群における重篤な有害事象や死因となった出血の発現割合はワルファリン群と比較して高い傾向は認められず、試験全体の傾向と明らかに異なる本薬群の  $CL_{CR}$  30~49 mL/min の部分集団に特有の出血リスクを示唆するものはないことから、安全性の観点からも中等度腎機能障害患者に対する本薬の用法・用量を 10 mg 1 日 1 回とすることは可能であるとした機構の判断、中等度腎機能障害患者に対する本薬の投与は、十分な安全性への配慮のもとで行われる必要があるため、当該患者を「慎重投与」とする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、中等度腎機能障害患者を「慎重投与」とするよう求め、申請者は、適切に対応した。

また、上記 1) 及び 2) における議論を踏まえ、用法・用量を申請時用法・用量のとおりとし、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項における中等度腎障害患者に対する注意喚起を以下のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 用法・用量

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) クレアチニンクリアランス 30～49 mL/min の患者には、10 mg を 1 日 1 回投与する。[「慎重投与」及び「臨床成績」の項参照]

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項における中等度腎機能障害患者に対する注意喚起を上記内容のとおりとするよう求め、申請者は、適切に対応した。

## (5) 安全性について

### 1) 出血リスクについて

本薬投与時の出血リスクの管理について、本薬の薬効をモニタリングする適切な指標が臨床的に確立しておらず、PT-INR 等の凝固パラメータが本薬による出血リスクを反映する指標として有用とはいえないこと、本薬の抗凝固作用を中和する薬剤がないことから、本薬投与開始後は、診察時に各種の出血の症状の発現に注意するとともに、定期的な診察及び血液検査等により、出血を示唆する徴候の有無や腎機能を確認することが重要であり、出血発現時には、投薬中止の判断が必要であるとした機構の判断、本薬による出血リスクを高めないための方策、本薬の薬効をモニタリングする適切な指標、出血リスクを評価する指標等については、適宜情報収集し、必要に応じて臨床現場に情報提供していく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。

また、本薬の特徴を踏まえると、本剤の適正使用のために、上記の内容を含む注意を喚起する必要があるとした機構の判断、本薬投与中の出血の発現により死亡を含む重大な転帰に至る可能性は否定できないことから、本薬の投与対象となる心房細動患者の安全確保のために、それらの注意喚起は添付文書に「警告」の項を設けて記載する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、添付文書に「警告」の項を設け、本薬の特徴も踏まえ、出血リスクに係る注意喚起を記載するよう求めた。

申請者は、添付文書に「警告」の項を設け、「本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する

検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照]と記載する旨回答し、機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

## 2) CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の腎機能障害患者について

重度腎機能障害患者 (CL<sub>CR</sub> 15~29 mL/min) における本薬による出血のリスクが、中等度腎機能障害患者と比較してさらに高まる可能性は否定できないものの、曝露量の観点からは、10 mg 1 日 1 回が投与可能な範囲の用量であると考えられること、海外製造販売後調査における CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者への投与に関する情報と、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法は本邦の医療現場で長年にわたり行われてきており、抗凝固療法施行時の出血リスク及び出血の評価に精通した医師が本薬を使用することを想定すれば、当該患者における適切なリスク管理も可能と考えられることを考え合わせ、現時点で、重度腎機能障害患者に対する本薬の使用を全面的に否定するものではないとの機構の判断について議論した。専門委員より、重度腎機能障害患者でも本薬を使用できることは臨床的に意義があり機構の判断は妥当との意見が出された一方で、重度腎機能障害患者に対する投与経験がほとんどないため、本薬の投与対象に当該患者を含めることには疑問があるとの意見も出された。機構は、中等度腎機能障害患者と重度腎機能障害患者では本薬の曝露量に大きな違いはないこと、出血リスクがより高いと考えられる重度腎機能障害患者に対して一律 10 mg が投与可能と考えているわけではなく、本薬投与の適否を慎重に判断することは必要であり、その旨注意喚起する考えであることを説明した。最終的に、出血リスクに関する十分な注意喚起がされた上であれば、重度腎機能障害患者にも使用できる薬剤として提供されることは可能であるとのことで専門委員の意見は一致した。

また、腎不全 (CL<sub>CR</sub> 15 mL/min 未満) の患者について、本薬の使用成績が全く得られていないこと、腎機能低下患者における出血リスクの増大も考慮すると、禁忌とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上の議論を踏まえ、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項における重度腎機能障害患者に対する注意喚起を以下のとおりとすることが妥当との機構の判断は、専門委員により支持された。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(2) クレアチニンクリアランス 15~29 mL/min の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10 mg を 1 日 1 回投与する。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項における重度腎機能障害患者に対する注意喚起を上記内容のとおりとするよう求め、申請者は、適切に対応した。

### 3) 高齢者、低体重患者について

国内第Ⅲ相試験における出血事象の発現状況を踏まえると、高齢者及び低体重患者では本薬投与時の出血リスクが増大する可能性は否定できないことから、添付文書において「慎重投与」の項に記載し注意喚起することは妥当であり、患者毎に他の患者背景も考慮して、本薬投与の是非を検討することが必要とした機構の判断は専門委員により支持された。専門委員より、腎機能障害患者、高齢者、低体重患者はほぼ重複した集団と考えられるため、腎機能、年齢、体重のうち、どの因子が出血事象の増加に寄与するのかを厳密に探索する必要があるとの意見が出されたが、機構は、国内外第Ⅲ相試験成績を年齢及び腎機能、並びに体重及び腎機能に基づき層別した結果において、高齢者と低体重の各部分集団では、腎機能によらず、ワルファリン群に比べて本薬群で出血リスクが高い傾向が示されていることから、より厳密な評価を行わずとも高齢者、低体重患者を「慎重投与」とすることの妥当性は示されていると考える旨説明し、専門委員により支持された。また、専門委員より、「高齢者」については、臨床試験成績より注意喚起が必要と考えられる具体的な年齢を情報提供することが望ましいとの意見が出された。

機構は、以上の議論及び国内第Ⅲ相試験において、本薬群の75歳以上の部分集団では、75歳未満の部分集団に比べて、安全性主要評価項目の発現率が増加していたことを踏まえ、添付文書の「高齢者への投与」の項に、75歳以上の患者では出血の発現率が高かったことを記載するよう求めた。

申請者は、「高齢者への投与」の項に「なお、国内第Ⅲ相試験において75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。」と記載する旨回答し、機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

### 4) 抗血小板剤の併用について

国内第Ⅲ相試験の本薬群における治験薬投与前のアスピリン非投与患者及び投与患者の安全性の成績を踏まえると、抗血小板剤の併用により出血リスクが上昇する可能性があることから、抗血小板剤併用を必要とする患者では、患者毎に抗凝固薬として本薬を選択することの適切性を慎重に検討すべき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、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、抗血小板剤との併用により出血リスクが上昇する可能性があることを踏まえ、本薬の適用の可否を慎重に判断すべき旨注意喚起するよう求めた。

申請者は、「重要な基本的注意」の項に「アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。[「相互作用」の項参照]」と記載する旨回答し、機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

### 5) ワルファリンから本薬への切替えについて

国内第Ⅲ相試験において、PT-INRの目標範囲の中間値を参考に設定した値をワルファリンから本薬に切り替えるPT-INRの基準値としたところ、虚血性脳卒中の発現が認められたため、試験期間中に切替え時のPT-INRの基準値が変更されたこと、ワルファリンから本薬に切り替えた症例のうち、特に、PT-INRが治療域にあるうちに切り替えた症例で出血リスクが高い可能性が示唆されていることを踏まえると、切替え時に、ワルファリンと本薬の併用が不必要に長期間

行われないう注意することが重要であるものの、出血リスクを低くするために PT-INR が一時的に治療域を下回る場合、血栓塞栓症の発症リスクが高まることは否定できないことから、抗凝固能が不足する期間を短くする対策が必要であり、国内第Ⅲ相試験における切替え時の規定の変更の経緯及び最終的な結果を踏まえて、当該試験の規定とは異なる方法を推奨するとの申請者の方針及び添付文書（案）における注意喚起は、ある程度合理性はあるが、切替えについては必要性を十分に検討した上で、慎重に行われることが望ましいとした機構の判断、製造販売後調査において、前治療について情報収集し、ワルファリンからの切替え例における有効性及び安全性について、適宜評価して情報提供する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。また、専門委員より、申請者の提案した添付文書（案）における注意喚起には unnecessary 部分があるため、修正が必要との意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、「重要な基本的注意」の項における記載を「ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。」とするよう求め、申請者は、適切に対応した。

#### 6) 本薬からワルファリンへの切替えについて

臨床現場において、頻度は高くはないものの、本薬からワルファリンへの切替えが行われる症例も想定されることに関して、盲検下での切替えが行われた国内外第Ⅲ相試験の成績から市販後での切替え時のリスクを予測することには限界があるものの、試験成績を踏まえた情報提供を行うことは重要とした機構の判断、有効な抗凝固状態を維持する観点から申請者が添付文書（案）において提案している切替え方法には、一定の合理性はあるとした機構の判断、製造販売後調査等において、ワルファリンへの切替え後の有効性及び安全性について一定期間情報収集する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。なお、専門委員より、添付文書（案）において申請者が提案している切替え方法のうち、PT-INR 値の測定時期に関する規定は、臨床現場での運用も考慮して再考すべきとの意見も出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、「重要な基本的注意」の項における記載を「本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。」とするよう求め、申請者は、適切に対応した。

#### 7) 突然死について

国内第Ⅲ相試験において、突然死の発現割合がワルファリン群と比較して本薬群で高かったことについて、国外第Ⅲ相試験ではその傾向は明らかではなく、突然死の原因に一定の傾向は示されていないこと、臨床試験成績からも本薬の QT 延長及び Torsades de Pointes (TdP) を含む心室性不整脈の明らかな発現リスクの増加は示されていないこと、死亡に至った有害事象、死亡発現時期に関しても本薬群で特定の傾向はないことも踏まえ、現時点で、突然死等に関する特別な注意喚起を行う必要はないとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、突然死は重要なイベントであるため、製造販売後調査等においては、本薬による

突然死の発現が著しく高い場合にそれを検出するための判断基準等を予め設定する必要があるとの意見が出されたことについて、機構は、国外第Ⅲ相試験においてワルファリン群に比し本薬群で突然死の発現が高い傾向は認められていないことも踏まえて、製造販売後調査において、突然死のリスクを検出するための基準等を規定するよりも、まずは、突然死の発現状況及びその報告内容を注視することとし、リスクとしてのシグナルが認められた場合には、適切な対応を改めて検討できる計画とするよう申請者に求める方針である旨説明し、最終的に機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (6) CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤と本薬の併用について

本薬の出血リスクを勘案すると、本薬との併用により、安全性が許容可能な範囲を超えて本薬の曝露量が上昇する可能性があるアゾール系抗真菌薬（フルコナゾールを除く）及び HIV プロテアーゼ阻害剤を併用禁忌とすることは妥当とした機構の判断、本薬との併用による本薬の曝露量の増加が2倍未満である CYP3A4 阻害剤を併用注意とすることは妥当であり、本薬の出血リスクを勘案し、これらの薬剤と併用する際には、必要に応じて低用量の投与を考慮するよう注意喚起するとともに、減量投与が必要な他の背景因子を有する患者の場合は本薬の適用の可否を慎重に判断するよう注意喚起する必要があるとした機構の判断、P-gp 阻害剤との併用時には、一律減量が必要とまでは考えないものの、腎機能障害者等の本薬の曝露量が増加したり、出血リスクが増したりする背景を有する患者には、本薬の適用の可否あるいは併用の要否を慎重に判断するよう注意喚起することが妥当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、フルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンとの併用時には必要に応じて低用量での本薬の投与を考慮するとともに、投与が適切と判断される患者にのみ併用投与することを注意喚起するよう求めた。

申請者は、添付文書の「相互作用」の「併用注意」の項に記載されているフルコナゾール、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンの臨床症状・措置方法の欄に「これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、本剤 10mg 1日1回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。[「薬物動態」の項参照]」と記載する旨回答し、機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

#### (7) 製造販売後調査等について

製造販売後調査において、実際の医療現場での出血リスク及び低用量投与患者の安全性及び有効性イベントの発現状況について十分に情報収集するとともに、適宜評価する必要がある、出血事象について、その内訳や重症度、背景因子の検討が必要とした機構の判断、ワルファリンからの切替え症例及びワルファリンへの切替え症例の切替え後の安全性及び有効性イベントの発現状況の検討、並びに本薬と抗血小板剤併用時の安全性に関する情報収集、突然死に関する情報収集が必要とした機構の判断、本薬の薬物動態を変動させうる CYP3A4 阻害剤、P-gp 阻害剤等が併用された場合の安全性に関する情報収集が必要とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、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、使用実態下での安全性及び有効性の情報を広く収集することが重要であり製造販売後調査の実施は妥当との意見等が出され、最終的に、まずは通常の製造販売後調査を実施した後、更なる情報収集の必要性を検討

することが妥当とのことで専門委員の意見は一致した。さらに、専門委員より、ワルファリンからの切替え、ワルファリンへの切替えにおける推奨可能な切替え方法について、申請者が積極的に情報収集し、臨床現場に情報提供していくことが望ましいとの意見が出された。

なお、効能・効果に含まれる CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点未満の非弁膜症性心房細動患者を対象とした特定使用成績調査を実施する必要はないとした機構の判断も専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、出血関連有害事象について、全体の発現、事象の内訳及び重症度、投与量及び腎機能との関係並びに出血リスクとなる背景因子の検討、腎機能障害患者、高齢者（特に 75 歳以上）、低体重患者、抗血小板剤併用患者における出血リスクを含めた安全性の検討、低用量投与患者における患者背景に関する情報収集並びに安全性及び有効性の検討、併用薬の影響の検討、「併用注意」とされている薬剤及び本薬の薬物動態を変動させうる CYP3A4 阻害剤、P-gp 阻害剤等が併用された場合の安全性に関する情報収集、ワルファリンからの切替え症例及びワルファリンへの切替え症例における切替え時の安全性及び有効性イベントの発現状況に関する情報収集、また、国内第Ⅲ相試験において本薬群でワルファリン群よりも突然死の発現割合が高かったことを踏まえて、突然死を含む有害事象に関する情報収集を行えるよう、製造販売後調査計画を再検討するよう求め、さらに、以上の調査や検討において、本薬の投与による懸念に関する新たなシグナルが見出された場合は、その懸念に焦点を絞った調査等の実施を検討するよう求めた。また、ワルファリンからの切替え方法、ワルファリンへの切替え方法について、現時点では、情報が非常に少ないことから、適切な情報収集及び適切な切替え方法に関する検討を適宜行い、有益な情報があれば医療現場に情報提供するよう求めた。

申請者は、機構の指摘及び添付文書において「併用注意」とされている薬剤の影響の検討を行えるよう、調査予定症例数を 10,000 例とする使用成績調査実施計画書（案）を提示し、有効性及び安全性に何らかの問題点が見出された場合等は、それらの要因を検出又は確認するため、また検討を行った結果得られた推定等を検討するために特定使用成績調査等の実施を考慮する旨、及び CHADS<sub>2</sub> スコア 2 点未満の非弁膜症性心房細動患者を対象とした特定使用成績調査については現時点では実施しない旨回答した。また、ワルファリンとの切替え方法について、副作用自発報告、製造販売後調査等からワルファリンから本剤への切替え時及び本剤からワルファリンへの切替え時における有害事象例について詳細な情報を収集し、また、製造販売後調査から、有害事象例以外についても切替え時における情報を収集し、それらの情報について専門医等と協力して適宜評価検討等を行う予定であり、検討の結果、切替えを適切に行う上で有益となる情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供すること、及び国内第Ⅲ相試験の規定及び切替え時の有効性及び安全性イベントの発現状況に関して医療現場へ適切に情報提供する旨説明した。

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。

### 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			
		41	29	5 mg 1 日 3 回	7	125.8±24.4		5 mg 1 日 3 回	6
74	5	1,449 (14.45)				1,449 (14.52)			
80	12	10mg1 日 2 回を反復投与した				10mgを単回投与した			
80	12	白人 (試験 10847)				白人 (試験 10842)			
88	23	重大な出血事象及び重大ではないが臨床的に重要な出血事象の発現頻度				「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合			
95	31	可及的速やかに本剤の投与を開始すること。」				可及的速やかに本剤の投与を開始すること。 治療域の下限は、国内外の学会のガイドライン等を参考にし、決定すること。」			

#### IV. 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 10 mg、同 15 mg を承認して差し支えないと判断する。本剤 10 mg、同 15 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、成人にはリバロキサバンとして 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10 mg 1 日 1 回に減量する。