

プラザキサカプセル 75 mg

プラザキサカプセル 110 mg

CTD 第2部 資料概要

2.5 臨床に関する概括評価

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

2.5 臨床に関する概括評価	1
2.5.1 製品開発の根拠	3
2.5.1.1 臨床開発	5
2.5.1.1.1 国内臨床開発計画	5
2.5.1.1.2 海外臨床開発計画など	15
2.5.1.2 試験のデザインおよび方法	18
2.5.1.3 規制当局との協議の経緯	23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	31
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	34
2.5.3.1 薬物動態	34
2.5.3.2 薬力学	37
2.5.3.3 内的因子	38
2.5.3.3.1 腎機能障害の影響	38
2.5.3.3.2 肝機能障害の影響	39
2.5.3.3.3 性別、年齢および体重の影響	39
2.5.3.3.4 人種の影響	40
2.5.3.3.5 ファーマコゲノミクス	44
2.5.3.4 外的因子	44
2.5.3.4.1 CYP450アイソザイム	44
2.5.3.4.2 P-糖蛋白阻害剤	45
2.5.3.4.3 胃内pHを上昇させる薬剤の影響	48
2.5.3.4.4 薬力学的相互作用	48

2.5.3.4.5 心房細動患者における推奨される投与量および投与間隔での曝露反応関係	49
2.5.4 有効性の概括評価	54
2.5.4.1 患者の内訳	54
2.5.4.2 BIBR 1048 MSの服薬コンプライアンス, およびワルファリンのINRコントロール	56
2.5.4.3 人口統計学的特性	59
2.5.4.4 合併症, および脳卒中の危険因子	62
2.5.4.5 ベースラインでの使用薬剤	64
2.5.4.6 主要評価項目	65
2.5.4.6.1 主要評価項目を構成する個々の評価項目など	68
2.5.4.6.2 主要評価項目のサブグループ解析	70
2.5.4.6.3 INRコントロール状態のサブグループ	72
2.5.4.6.4 ベースライン時の使用薬剤および試験期間中の併用薬の影響	73
2.5.4.7 副次評価項目およびその他の評価項目	74
2.5.4.7.1 副次評価項目	74
2.5.4.7.2 その他の複合エンドポイント	75
2.5.4.7.3 複合エンドポイントを構成する個々の評価項目	75
2.5.4.8 有効性の結論	79
2.5.4.9 試験1160.26における試験全体と日本人サブグループの比較の結論	81
2.5.5 安全性の概括評価	82
2.5.5.1 出血イベント	82
2.5.5.1.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における出血	83

2.5.5.1.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における出血	84
2.5.5.1.3 出血基準，部位別の大出血	86
2.5.5.1.4 出血性脳卒中および頭蓋内出血	87
2.5.5.1.5 消化管出血	88
2.5.5.1.6 出血イベントによる治験薬投与の永続的な中止	89
2.5.5.1.7 ベースライン時の人口統計学的特性別の出血イベント	89
2.5.5.1.8 試験期間中の併用薬別の出血イベント	96
2.5.5.1.9 ビタミンK拮抗薬の使用経験別の大出血	99
2.5.5.2 その他の有害事象	99
2.5.5.2.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防第III相試験におけるその他のよくみられる有害事象	101
2.5.5.2.2 消化不良および胃炎	104
2.5.5.2.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における投与中止に至った有害事象	105
2.5.5.2.4 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における死亡	106
2.5.5.3 臨床検査値の評価	106
2.5.5.3.1 肝機能検査値への影響	106
2.5.5.3.1.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II／III相試験における肝機能検査値上昇例	107
2.5.5.3.1.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における肝機能検査値上昇例	108
2.5.5.4 バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目	111
2.5.5.5 安全性に関する結論	111
2.5.5.6 試験1160.26における試験全体と日本人サブグループの比較の結論	113

2.5.5.7 データベースロック後に入手したデータの影響および米国の食品医薬品局（FDA）の指示に基づく再解析の結果	114
2.5.5.7.1 データベースロック後に入手したデータの影響	114
2.5.5.7.2 米国の食品医薬品局（FDA）の指示に基づく再解析の結果	116
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	124
2.5.7 参考文献	132

2.5 臨床に関する概括評価

略号および用語の定義

AE	adverse event	有害事象
AF	atrial fibrillation	心房細動
ALT	alanine aminotransferase (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASA	acetylsalicylic acid	アスピリン
AST	aspartate aminotransferase (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
bid, b.i.d., BID	bis in die (twice daily)	1 日 2 回
BLQ	below limit of quantification	定量限界未満
BMI	body mass index	肥満度指数
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum measured concentration of the analyte in plasma	最高血漿中濃度
CrCL	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DE	dabigatran etexilate	BIBR 1048 MS
ECT	ecarin clotting time	エカリン凝固時間
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局（米国）
GI	gastrointestinal	消化管の
HPMC	hydroxyl, propyl-methyl cellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HR	hazard ratio	ハザード比
ICH	intracranial haemorrhage	頭蓋内出血
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICH E3	ICH Guideline E3: Structure and Content of Clinical Study Reports	治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
INR	international normalized ratio	国際標準化比（プロトロンビン時間）
ITT	intention-to-treat	治療意図の原理（による解析）
LFT	liver function test	肝機能検査
MACE	major adverse cardiac event	主要な心血管イベント
MBE	major bleeding event	大出血イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管撮影法
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法

N	number	例数
NCB	net clinical benefit	-
NVAF	nonvalvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
PHRI	Population Health Research Institute	-
PROBE	Prospective Randomized Open with Blinded outcome Evaluation	-
qd, q.d., QD	quaque die (once daily)	1 日 1 回
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SE	standard error	標準誤差
SEE	systemic embolic event	全身性塞栓症
SPAF	stroke prevention in subjects with atrial fibrillation	心房細動患者における脳卒中の発症抑制
TIA	transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TT	thrombin time	トロンビン時間
TTR	time in therapeutic range	治療域内時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VKA	vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬

2.5.1 製品開発の根拠

薬理学的分類

BIBR 1048 MS は、経口投与可能な BIBR 953 ZW のプロドラッグであり、特異的かつ可逆的な直接トロンビン阻害薬である。BIBR 953 ZW はトロンビンの遊離、フィブリンへのトロンビンの結合およびトロンビン誘発血小板凝集を阻害する。そしてフィブリノゲンからフィブリンへのトロンビン依存的な変換を阻害することで血栓形成を抑制する。血液凝固カスケードの最終酵素であるトロンビンが果たす生体内の重要な働きを考慮すると、トロンビン阻害作用を有する薬剤は様々な血栓塞栓性疾患の治療へ応用できると考えられる。たとえば、直接トロンビン阻害薬のひとつである hirudin は急性冠症候群患者、ximelagatran は静脈血栓塞栓症（肺塞栓症・深部静脈血栓症）のリスクがある患者、心房細動患者などを対象に臨床試験がなされ、抗血栓効果を発揮することが立証されている [CTD 5.4-18, R03-2719 ; CTD 5.4-19, P05-01352 ; CTD 5.4-48, R04-1146 ; CTD 5.4-49, P05-01351 ; CTD 5.4-50, R04-2468 ; CTD 5.4-51, R10-0427]。また、日本においては静脈内投与の抗トロンビン剤としてアルガトロバンが、海外と比べ早くから臨床使用可能となっており、脳血栓症急性期および慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症）などに用いられている [CTD 5.4-82, R10-0426]。

目標とする適応症

本薬が目標とする適応症は、心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制である。

目標とする適応症の臨床的／病態生理学的側面，科学的背景

心房細動患者では、心原性塞栓症による虚血性脳卒中の発症のリスクがあることは広く知られている。心房細動では、心房の機能的収縮が欠如し、心房内の血流は心室拡張期に対応した受動的なものとなる。その結果、洞調律時と比べ心房内血流速度は低下し、特に左心耳は解剖学的に嚢状を呈するため、受動的な血流の場合その血流速度の低下は顕著となる。血流速度の低下は、血液うっ滞により凝固系を活性化させ、トロンビン生成、そしてフィブリン生成を促し、血栓を形成する。このようにして左房内に形成される血栓という局所性の因子に加え、加齢や高血圧などの合併症により規定される全身性の因子が心房細動患者における心原性塞栓症などの血栓塞栓症の発症に関与していると考えられている [CTD 5.4-71, P10-00807]。

弁膜症を合併しない非弁膜症性心房細動（NVAf）が主要な脳卒中危険因子であることはこの左房内血栓に起源を発する血栓塞栓症という発症機序の観点と疫学調査から確立している

[CTD 5.4-79, P10-00809]。なお、かつて心房細動の病因別の分類として、リウマチ性心臓病に発症したリウマチ性心房細動、そしてリウマチ性心臓病によらないものは総称して非リウマチ性心房細動と呼ぶこともあったが、リウマチ性弁膜症のような疾患の減少とともに、非弁膜症性心房細動として、リウマチ性僧帽弁疾患、人工弁置換術および僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動と定義、呼称するようになった [CTD 5.4-76, P10-00811]。海外における報告で

は、非弁膜症性心房細動患者の虚血性脳卒中の発症率は平均 5%/年であり、心房細動を合併しない人々の 2～10 倍高いとされている [CTD 5.4-71, P10-00807 ; CTD 5.4-77, R10-0423]。日本においては 2.2～5%/年の発症率、合併しない場合と比べて 2.5～5.6 倍高いという報告がされている [CTD 5.4-78, R10-0424]。また、リウマチ性心房細動なども含めるとさらに高率になるとされている。

総人口に対する心房細動の有病率は加齢とともに増加することが報告されている。欧米の研究によると特に 60 歳を超えると 1～2%前後の有病率が急峻に増大し、80 歳代以降では 10%に達すると推定されている。この成績を基にすると米国では総人口に対して 0.89%, 223 万人の心房細動患者がいると推定され、2050 年には 560 万人まで罹患患者は増えると予測されている。

日本においては、いくつかの疫学調査より総人口に対する心房細動の有病率は、60 歳代では 0.5～1.9%, 80 歳以上では 2.5～3.2%と報告されている。この成績を基にすると日本では総人口に対して 0.56%, 71.6 万人の心房細動患者がいると推定され、2050 年には 103 万人、総人口の 1.09%を占めるまで患者は増えると予測されている。なお、時代の変化に伴って心房細動の新規発症率が近年増加しているとの報告もあり、それを考慮すると将来の罹病患者数はさらに増えるとも推察される [CTD 5.4-76, P10-00811]。

非弁膜症性心房細動患者の脳血管疾患の大部分は心原性脳塞栓症である。最近の日本での調査では心原性脳塞栓症を発症した患者の約 75%が心房細動を合併していたと報告されている

[CTD 5.4-79, P10-00809]。日本脳卒中協会の構築する脳卒中データバンクによれば、虚血性脳卒中（脳梗塞）をラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、そして心原性脳塞栓症に病型分類した場合、心原性脳塞栓症の割合は、近年の日本の人口構成の急激な高齢化に伴い、虚血性脳卒中の中で増えていると推定されている。また、心原性脳塞栓症は予後不良な虚血性脳卒中の 51%を占めるとされている [CTD 5.4-81, P10-00810]。なぜなら、心原性脳塞栓症は突然主幹脳動脈を閉塞するため、広範な脳の虚血病変を起こしやすく、梗塞巣の完成後に出血性病変を発症する出血性梗塞の合併も高率だからである。同様の理由から、致死性の転帰にいたるリスクも高い。最近、日本において脳卒中の死亡率が低下しなくなった理由としても心原性脳塞栓症の増加が挙げられている。そして脳卒中が原因で入院あるいは通院中の患者は約 150 万人と推計され、脳卒中患者の平均在院日数はすべての疾患の中で最も長く、男性 111 日、女性 155 日で、脳卒中は、一旦発症すると長期にわたって身体的にも経済的にも本人・家族の大きな負担となる重大な疾患とされている [CTD 5.4-77, R10-0423]。

現在、脳卒中危険因子を有する心房細動患者に対する血栓塞栓症の発症予防療法としては、ビタミン K 拮抗薬（ワルファリンなど）による療法が各種のガイドラインで推奨されている [CTD 5.4-31, P06-08196 ; CTD 5.4-76, P10-00811 ; CTD 5.4-79, P10-00809]。ワルファリンおよびその他のビタミン K 拮抗薬は、心房細動患者において脳卒中と死亡のリスクをとともに減少させる。しかし、ワルファリンは定期的なプロトロンビン時間国際標準化比（INR）のモニタリングによる用量調節が必要であり、その治療域が狭く、そして出血性脳卒中や頭蓋内出血などの重篤な出血性合併症の発現頻度が高く、高齢者ではそのリスクは大きくなる [CTD 5.4-24, P99-02978]。また、ワルファリンは、多くの薬剤や食物との相互作用を有する問題があるので、

患者にとってその服用を複雑にしている。そのため、ワルファリンを処方された患者の多くで不適切な服用や投与中止が生じることが報告されている [CTD 5.4-42, R08-5518]。

以上のように、心房細動患者における脳卒中は医療上重大な疾患であり、その予防療法としてはワルファリンが標準治療としてあるものの数々の問題から心房細動患者に十分使用されていない現状があり、心房細動患者の脳卒中予防における医学的ニーズを十分満たしていないと考えられる。したがって、安全性と有効性のバランスのとれた使いやすい新たな抗凝固薬が必要である。なお、海外においてはビタミン K 拮抗薬としてはワルファリンのほかに、acenocoumarol, fluindione などが臨床応用されているが、日本では 1962 年に市販開始されたワルファリンを除き、上記のいずれのビタミン K 拮抗薬も、未承認薬で市販されていない。

BIBR 1048 MS は経口投与にて、従来の抗凝固薬に劣らない医療上の有効性および安全性を兼ね備えること、さらに服薬期間中に血中薬物濃度や INR のような血液凝固パラメータの定期的な測定による用量調節が不要であること、ビタミン K を含む食事の制限が不要であること、問題となる薬物相互作用が少ないことなど、従来の抗凝固薬の問題を克服した特長を持つ薬剤とすることを目的として開発を進めた。

2.5.1.1 臨床開発

2.5.1.1.1 国内臨床開発計画

日本人を対象とした第 I 相試験の概要を表 2.5.1.1.1: 1 に示した。日本人に対する初めての第 I 相試験として、イギリスで日本人と白人健康成人男性各 20 例 (BIBR 1048 MS 投与群: 各 16 例) を対象に単回漸増投与試験 (試験 1160.28) を実施した。本治験では BIBR 1048 MS を 50 および 150 mg を単回投与したときの日本人および白人健康成人男性での安全性、血液凝固パラメータ (活性化部分トロンボプラスチン時間 [aPTT], エリカン凝固時間 [ECT], トロンビン時間 [TT], INR) および薬物動態を比較検討した。その結果、日本人と白人健康成人男性で安全性、薬力学および薬物動態には大きな差はみられなかった [CTD 5.3.3.3-4, 試験 1160.28, U-3052]。

フランスで日本人および白人の健康成人男性各 21 例 (各投与群 14 例のうち日本人 7 例, 白人 7 例) を対象に第 I 相単回・反復投与試験 (試験 1160.29) を実施した。本治験では BIBR 1048 MS を反復投与したときの日本人および白人健康成人男性での安全性、血液凝固パラメータ (aPTT, ECT, TT, INR) および薬物動態を比較検討した。投与方法は、BIBR 1048 MS の 150 mg を単回投与し安全性を確認した後、単回投与 5 日後から 1 回 150 mg 1 日 1 回 7 日間投与した。順次、同様に 220 mg 単回投与後 BIBR 1048 MS 1 回 220 mg 1 日 1 回 7 日間 (220 mg 投与群), 300 mg の単回投与後 1 回 150 mg 1 日 2 回 7 日間投与 (300 mg 投与群) を行った。BIBR 1048 MS 300 mg 単回投与後、日本人 1 例に尿潜血 (3+) がみられたが、すべての投与群における反復投与 (7 日間投与) では臨床的に問題となる臨床検査異常もしくは忍容性に問題となる有害事象はみら

との助言を得ていた。このため、日本で日本人と白人健康成人男性各 24 例（各投与群 12 例）を対象に第 I 相反復投与試験（試験 1160.61）を実施した。本治験では国際共同第 III 相試験で用いる BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回と 150 mg 1 日 2 回を 7 日間反復投与したときの日本人および白人健康成人男性での安全性、血液凝固パラメータ（aPTT, ECT）および薬物動態を比較検討した。その結果、日本人と白人健康成人男性ともに

安全性に問題なく、薬力学および薬物動態には大きな差はみられなかった [CTD 5.3.3.3-9, 試験 1160.61, U-3420]。

表 2.5.1.1.1: 1 日本人を対象とした第 I 相試験の概要

試験 資料番号 モジュール	試験 1160.28 5.3.3.3-4 2.7.6.2.6	試験 1160.29 5.3.3.3-5 2.7.6.2.7	試験 1160.55 5.3.3.3-8 2.7.6.2.10	試験 1160.61 5.3.3.3-9 2.7.6.2.11
試験デザイン	ランダム化 群内二重盲検 プラセボ対照	非盲検	非盲検	非盲検
投与期間	単回 (漸増)	単回 + 反復 (7 日間)	反復 (7 日間)	反復 (7 日間)
BIBR 1048 MS の用量	50 mg 150 mg (350 mg) ^{a)}	150 mg 単回 + 150 mg 1 日 1 回 220 mg 単回 + 220 mg 1 日 1 回 300 mg 単回 + 150 mg 1 日 2 回 ^{b)}	1 回 150 mg 1 日 2 回	1 回 110 mg 1 日 2 回 1 回 150 mg 1 日 2 回
被験者数	目標例数 合計: 40 例 日本人: 20 例 白人: 20 例 日本人, 白人ごとに BIBR 1048 MS: 16 例, プラセボ: 4 例 実施例数 (中止例数) 合計: 40 例 (2 例) 日本人: 20 例 (1 例) 白人: 20 例 (1 例)	目標例数 合計: 42 例 日本人: 21 例 白人: 21 例 投与群ごとに 14 例 (日本人: 7 例, 白人: 7 例) 実施例数 (中止例数) 合計: 42 例 (2 例) 日本人: 21 例 (2 例) 白人: 21 例 (0 例)	目標例数 合計: 7 例 日本人: 7 例 実施例数 (中止例数) 合計: 7 例 (0 例) 日本人: 7 例 (0 例)	目標例数 合計: 48 例 日本人: 24 例 白人: 24 例 投与群ごとに 24 例 (日本人: 12 例, 白人: 12 例) 実施例数 (中止例数) 合計: 48 例 (1 例) 日本人: 24 例 (1 例) 白人: 24 例 (0 例)
実施地域	イギリス	フランス	国内	国内

a) 治験責任医師の判断などで投与せず

b) 300 mg 投与群の反復投与の最終日に 1 回 150 mg が投与されるところ 1 回 300 mg が誤投与された被験者が (日本人 6 例, 白人 5 例) あった。

以上の試験結果から、少なくとも本薬 150 mg 1 日 2 回投与までの投与量では、健康成人および心房細動患者を含め、日本人と白人の間に、薬物動態および薬力学的な反応に関して有効性、安全性に影響を及ぼすような大きな差はないと予測され、また、安全性にも問題ないと考えられた。そして、日本人における長期投与時での有効性および安全性を確認することを目的に第 III 相国際共同試験に参加した。なお、国際共同第 III 相試験 (試験 1160.26 [RE-LY 試験]) に参加するに先立ち、2.5.1.3 項に示すように [REDACTED] 相談 (受付番号: [REDACTED], 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施) にて助言を受けた。

国際共同第 III 相試験（試験 1160.26）は、脳卒中の危険因子をひとつ以上有する非弁膜症性心房細動患者での脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制において BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与および 150 mg 1 日 2 回投与の有効性と安全性が対照としたワルファリンに対して非劣性であることを検証する目的で実施した。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群に 6015 例、150 mg 1 日 2 回投与群に 6076 例、そしてワルファリン投与群に 6022 例の計 18113 例がランダム割付けされた。治験薬への平均曝露期間は 20.71 カ月であった。なお、日本国内での割付け例は計 326 例（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：107 例、150 mg 1 日 2 回投与群：111 例、ワルファリン投与群：108 例）で治験薬への平均曝露期間は 15.11 カ月であった。

結果として、有効性の主要評価項目である脳卒中／全身性塞栓症の発症で、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群のいずれもワルファリンに対して非劣性が示された。さらに、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリンに対して有意に優れる発症抑制を示した。

安全性では、ワルファリンに対して BIBR 1048 MS のいずれの用量群も出血性脳卒中、頭蓋内出血およびすべての出血のリスクを低下させた。ただし、消化管出血のリスクはワルファリンに対して BIBR 1048 MS のいずれの用量群も高かった。また、その他の評価項目としては、BIBR 1048 MS 投与群における心筋梗塞の発現率がワルファリン群に比較して高かったが、各投与群の年間イベント発現率自体は低かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 0.72%、150 mg 1 日 2 回投与群 0.74%、ワルファリン投与群 0.53%）。

BIBR 1048 MS の 2 用量群の特徴としては、虚血性脳卒中については BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリンに比して発現率を有意に減少させた。大出血については BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリンに比して発現率を有意に減少させた。

結論として、脳卒中の危険因子をひとつ以上有する心房細動患者において、BIBR 1048 MS は標準的な抗凝固療法であるワルファリンでみられる大出血のリスクを有意に減少させ、ワルファリンに非劣性ないし優れた効果を示すことが認められた [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01]。また、日本人サブグループにおける脳卒中／全身性塞栓症、出血イベント（大出血およびすべての出血）の発現頻度および有害事象に関する成績の傾向は試験全体の成績と大きな相違はなかった。

これらの結果に基づき、心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を適応症として、日本における製造販売承認申請を行うこととした。なお、海外臨床データを含む今回の製造販売承認申請のための臨床データパッケージの概念図を図 2.5.1.1.1: 1 に示した。また、表 2.5.1.1.1: 2 および表 2.5.1.1.1: 3 にバイオアベイラビリティ・製剤検討試験の一覧および薬物相互作用試験の一覧を示した。

第Ⅰ相試験 (臨床薬理試験を含む)

日本人／白人健康成人男性（計40例） 単回増量投与試験（プラセボ対照） イギリス	50mg: 日本人／白人 各20例（実薬16例、プラセボ4例） 150mg: 日本人／白人 各19例（実薬15例、プラセボ4例） 1160.28 (53.3.3-4) 20年 月 日～20年 月 日
日本人／白人健康成人男性（計42例） 単回・反復投与試験／1週間 フランス	150mg単回投与＋150mg 1日1回反復投与 220mg単回投与＋220mg 1日1回反復投与 300mg単回投与＋150mg 1日2回反復投与 ：日本人／白人 各7例 1160.29 (53.3.3-5) 20年 月 日～20年 月 日

日本

日本人健康成人男性（7例） 反復投与試験／1週間 日本	150mg 1日2回投与：7例 1160.55 (53.3.3-8) 20年 月 日～20年 月 日
日本人／白人健康成人男性（計48例） 反復投与試験／1週間 日本	110mg 1日2回投与 150mg 1日2回投与 ：日本人／白人 各12例 1160.61 (53.3.3-9) 20年 月 日～20年 月 日

第Ⅱ相試験

心臓補助患者（計174例） 用量探索試験（ワルファリン対照）／12週間 日本	110mg 1日2回投与：55例 150mg 1日2回投与：59例 ワルファリン（INR 2.0～3.0を目標に用量調整） ただし年齢70歳以上は目標を1.6～2.6にする。62例 1160.49 (53.5.1-3) 20年 月 日～20年 月 日
--	---

第Ⅲ相試験

心臓補助患者（計181.13例） 検証試験（ワルファリン対照）／12か月～3年間 日本を含むアジア10カ国、北米2カ国、南米5カ国、 欧州24カ国、オーストラリア、イスラエル、南アフリカ	110mg 1日2回投与：6015例 150mg 1日2回投与：6076例 ワルファリン（INR 2.0～3.0を目標に用量調整）：6022例
日本における試験内容 投与期間：12か月～22カ月 解析対象例数：計326例	
用量ごとの投与例数 110mg 1日2回投与：107例 150mg 1日2回投与：111例	
ワルファリン（INR 2.0～3.0を目標に用量調整） ただし年齢70歳以上は目標を2.0～2.6にする。108例	
1160.26 (53.5.1-4) 20年 月 日～20年 月 日 (RE-LV)	

海外

健康男性（40例） 単回投与試験（プラセボ対照） ドイツ	10, 30, 100, 200, 400mg 各6例、プラセボ：10例 1160.1 (53.3.1-2) 19年 月 日～19年 月 日
健康男性（40例） 反復投与試験（プラセボ対照）／7日間 ドイツ	50, 100, 200, 400mg 1日3回投与 各10例（実薬8例、プラセボ2例） 1160.2 (53.3.1-3) 19年 月 日～19年 月 日
健康男性（10例） 単回投与試験（プラセボ対照） ドイツ	60mg・8例、プラセボ：2例 1160.60 (53.3.1-4) 20年 月 日～20年 月 日
食事の影響／健康男性（計18例）	1160.3 (53.1.2-1) 19年 月 日～19年 月 日 1160.40 (53.1.2-10) 20年 月 日～20年 月 日
高齢者（36例）	1160.10 (53.3.3-3) 20年 月 日～20年 月 日
QT延長／健康人（40例）	1160.54 (53.1-1) 20年 月 日～20年 月 日
腎・肝臓量のある被験者（計59例）	1160.23 (53.3.3-2.6) 20年 月 日～20年 月 日 1160.51 (53.3.3-1.7) 20年 月 日～20年 月 日

スライアズ・バイリン・製剤後付／健康人（計357例）	1160.3 (53.1.1-1) 19年 月 日～19年 月 日 1160.5 (53.1.1-2) 20年 月 日～20年 月 日 1160.6 (53.1.1-3) 20年 月 日～20年 月 日 1160.31 (53.1.2-1) 20年 月 日～20年 月 日 1160.32 (53.1.2-2) 20年 月 日～20年 月 日 1160.33 (53.1.2-3) 20年 月 日～20年 月 日 1160.40 (53.1.2-4) 20年 月 日～20年 月 日 1160.52 (53.1.2-5) 20年 月 日～20年 月 日 1160.56 (53.1.2-6) 20年 月 日～20年 月 日 1160.66 (53.1.2-7) 20年 月 日～20年 月 日 1160.70 (53.1.2-9) 20年 月 日～20年 月 日 1160.87 (53.1.2-10) 20年 月 日～20年 月 日
薬物相互作用／健康人（計502例）	1160.7 (53.3.4-1) 20年 月 日～20年 月 日 1160.14 (53.3.4-2) 19年 月 日～20年 月 日 1160.15 (53.3.4-3) 20年 月 日～20年 月 日 1160.16 (53.3.4-4) 20年 月 日～20年 月 日 1160.17 (53.3.4-5) 20年 月 日～20年 月 日 1160.34 (53.3.4-6) 20年 月 日～20年 月 日 1160.37 (53.3.4-7) 20年 月 日～20年 月 日 1160.58 (53.3.4-8) 20年 月 日～20年 月 日 1160.59 (53.3.4-9) 20年 月 日～20年 月 日 1160.74 (53.3.4-10) 20年 月 日～20年 月 日 1160.75 (53.3.4-11) 20年 月 日～20年 月 日 1160.78 (53.3.4-12) 20年 月 日～20年 月 日 1160.82 (53.3.4-13) 20年 月 日～20年 月 日 1160.83 (53.3.4-14) 20年 月 日～20年 月 日 1160.90 (53.3.4-15) 20年 月 日～20年 月 日 1160.100 (53.3.4-16) 20年 月 日～20年 月 日 1160.101 (53.3.4-17) 20年 月 日～20年 月 日

心臓補助患者（計502例） 用量探索試験（3×3要因試験）／12週間 欧州3カ国、米国	50mg 1日2回投与＋アスピリン 81mg 1日1回投与：20例 50mg 1日2回投与＋アスピリン 325mg 1日1回投与：27例 150mg 1日2回投与＋アスピリン 81mg 1日1回投与：34例 150mg 1日2回投与＋アスピリン 325mg 1日1回投与：33例 300mg 1日2回投与＋アスピリン 81mg 1日1回投与：98例 300mg 1日2回投与＋アスピリン 81mg 1日1回投与：33例 300mg 1日2回投与＋アスピリン 325mg 1日1回投与：30例 ワルファリン（INR 2.0～3.0を目標に用量調整）：70例 (50, 150, 300mg 1日2回投与の3用量とアスピリンの3用量 (非併用も用量として含める)を要因とし、さらにワルファリン を対照として設けた) 1160.20 (53.3.5-3) 20年 月 日～20年 月 日 (PETRO) 53.5.1-1
心臓補助患者（計361例） 長期継続投与試験／12週間 欧州3カ国、米国	150mg 1日1回投与：98例 150mg 1日2回投与：89例 300mg 1日1回投与：50例 300mg 1日2回投与：124例 (投与中に用量変更を行った症例があるため、開始時の用 量ごとの例数) 1160.42 (53.5.1-2) 20年 月 日～20年 月 日 (PETRO-E)

凡例：	試験の目的／対象（解析対象例数） 試験の種類・方法／投与期間 試験実施施設の所在国 用法用量および投与例数など
試験番号 (試験略号)	試験実施期間

図 2.5.1.1.1: 1 臨床データパッケージの概念図

表 2.5.1.1.1.1: 2 バイオアベイラビリティ・製剤検討試験の一覧 (1/2)

試験番号 資料番号 モジュール	目的	試験デザイン	投与期間	投与群または期 (剤形の種類など)	被験者数 (合計)
1160.3 5.3.1.1-1 2.7.6.1.1	食後／絶食時における BIBR 1048 MS 溶液に対する BIBR 1048 MS 錠の相対バイオアベイラビリティの検討	非盲検, 部分ランダム化, 3 期クロスオーバー試験	単回投与	BIBR 1048 MS (経口溶液) 200 mg 空腹時経口投与 BIBR 1048 MS (TF1 錠) 200 mg 空腹時経口投与 BIBR 1048 MS (TF1 錠) 200 mg 食後の経口投与	6 例 (6 例)
1160.5 5.3.1.1-2 2.7.6.1.2	BIBR 953 ZW 静脈内投与の忍容性, BIBR 1048 MS 錠剤および溶液の絶対および相対バイオアベイラビリティの検討	サプスタデュー1: 部分盲検, プラセボ対照群間比較試験 サプスタデュー2: 非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験	単回投与	サプスタデュー1: BIBR 953 ZW 0.1 mg 静脈内投与 BIBR 953 ZW 1 mg 静脈内投与 BIBR 953 ZW 5 mg 静脈内投与 プラセボ静脈内投与 サプスタデュー2: BIBR 953 ZW 5 mg 静脈内投与 BIBR 1048 MS (TF1 錠) 100 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (経口溶液) 100 mg 経口投与	サプスタデュー1: 各群4例, プラセボのみ6例 サプスタデュー2: 12 例 (30 例)
1160.6 5.3.1.1-3 2.7.6.1.3	BIBR 1048 MS および BIBR 953 ZW の代謝と薬物動態の検討	群間比較試験	単回投与	[¹⁴ C] BIBR 1048 MS 200 mg 経口投与 [¹⁴ C] BIBR 953 ZW 5 mg 静脈内投与	各群 5 例 (10 例)
1160.31 5.3.1.2-1 2.7.6.1.4	パントプラゾール併用／非併用時における 4 種類の BIBR 1048 MS カプセル投与後の相対バイオアベイラビリティの検討 (BIBR 1048 MS 溶液との比較)	非盲検, 部分ランダム化, 5 期クロスオーバー試験および 3 期投与順序固定試験	3 日間の反復投与 (各期)	BIBR 1048 MS (カプセル A 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (カプセル B 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (カプセル C 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (カプセル D 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (経口溶液) 50 mg 経口投与	16 例 (16 例)
1160.32 5.3.1.2-2 2.7.6.1.5	パントプラゾール併用／非併用時における 4 種類の BIBR 1048 MS 固形製剤投与後の相対バイオアベイラビリティの検討 (BIBR 1048 MS 溶液との比較)	非盲検, 部分ランダム化, 5 期クロスオーバー試験および 3 期投与順序固定試験	3 日間の反復投与 (各期)	BIBR 1048 MS (カプセル E 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (カプセル F 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (カプセル G 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (錠剤 H 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (経口溶液) 50 mg 経口投与	15 例 (15 例)
1160.33 5.3.1.2-3 2.7.6.1.6	パントプラゾール併用／非併用時における 2 種類の BIBR 1048 MS カプセルの相対バイオアベイラビリティの検討 (BIBR 1048 MS 溶液との比較)	非盲検, 部分ランダム化, 3 期クロスオーバー試験および 2 期投与順序固定試験	3 日間の反復投与 (各期)	BIBR 1048 MS (カプセル I 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (錠剤 K 処方) 50 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (経口溶液) 50 mg 経口投与	12 例 (12 例)

表 2.5.1.1.1.1: 2 バイオアベイラビリティ・製剤検討試験の一覧 (2/2)

試験番号 資料番号 モジュール	目的	試験デザイン	投与期間	投与群または期 (剤形の種類など)	被験者数 (合計)
1160.40 5.3.1.2-4 2.7.6.1.7	食後／絶食時における BIBR 1048 MS HPMC カプセルの相対バイオアベイラビリティ (ゼラチンカプセルとの比較)	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験	単回投与	BIBR 1048 MS (HPMC カプセル) 150 mg 空腹時経口投与 BIBR 1048 MS (HPMC カプセル) 150 mg 食後の経口投与 BIBR 1048 MS (ゼラチンカプセル) 150 mg 空腹時経口投与	12 例 (12 例)
1160.52 5.3.1.2-5 2.7.6.1.8	BIBR 1048 MS HPMC polymorph II カプセルと HPMC polymorph I カプセルの相対バイオアベイラビリティ	非盲検, ランダム化, 2 期クロスオーバー試験	単回投与	BIBR 1048 MS (HPMC polymorph I カプセル) 150 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (HPMC polymorph II カプセル) 150 mg 経口投与	28 例 (28 例)
1160.56 5.3.1.2-6 2.7.6.1.9	BIBR 1048 MS の異なる 2 つの製造バッチカプセルの生物学的同等性試験	二重盲検, ランダム化, 2 剤の反復デザイン, 4 期クロスオーバー試験	単回投与	BIBR 1048 MS (カプセル製造バッチ A) 150 mg 経口投与 100% polymorph I BIBR 1048 MS (カプセル製造バッチ B) 150 mg 経口投与 83% polymorph I, 17% polymorph II	66 例 (66 例)
1160.66 5.3.1.2-7 2.7.6.1.10	BIBR 1048 MS HPMC polymorph II カプセルと HPMC polymorph I カプセルの生物学的同等性試験	二重盲検, ランダム化, 2 剤の反復デザイン, 4 期クロスオーバー試験	単回投与	BIBR 1048 MS (HPMC polymorph I カプセル) 150 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (HPMC polymorph II カプセル) 150 mg 経口投与	66 例 (66 例)
1160.70 5.3.1.2-9 2.7.6.1.12	第 1 および第 2 世代の製剤の生物学的同等性試験	二重盲検, ランダム化, 2 剤の反復デザイン, 4 期クロスオーバー試験	単回投与	BIBR 1048 MS (カプセル第 1 世代) 150 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (カプセル第 2 世代) 150 mg 経口投与	66 例 (66 例)
1160.87 5.3.1.2-10 2.7.6.1.13	カプセル, 顆粒, 用時溶解して用いる粉末剤の 3 種類の BIBR 1048 MS 異なる製剤を投与後の相対バイオアベイラビリティの検討	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験	単回投与	BIBR 1048 MS (HPMC カプセル) 150 mg 経口投与 BIBR 1048 MS (HPMC カプセルの内容容顆粒) 150 mg 食物とともに経口投与 BIBR 1048 MS (用時溶解して用いる粉末剤) 150 mg を 24 mL の液剤として調製して経口投与	30 例 (30 例)

表 2.5.1.1.1: 3 薬物相互作用試験の一覧 (1/3)

試験番号 資料番号 モジュール	検討した併用薬 およびその作用	試験デザイン	投与期間	BIBR 1048 MS の用量および 併用薬の用量	被験者数 (合計)
I160.7 5.3.3.4-1 2.7.6.2.12	ジクロフェナク CYP2C9 阻害	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー 試験 (BIBR 1048 MS とジクロフェナク併 用, BIBR 1048 MS 単独, ジクロフェナク 単独)	3.5 日間の反復投 与 (各期)	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 回 1 カプセル 1 日 2 回 3.5 日間 ジクロフェナク 50 mg 錠: 1 錠を単回投与	24 例 (24 例)
I160.14 5.3.3.4-2 2.7.6.2.13	パントプラゾール プロトンポンプ阻害	非盲検, ランダム化, 2 種類の 2 期クロス オーバー試験 (BIBR 1048 MS 50 mg 錠, BIBR 1048 MS 200 mg 錠), (BIBR 1048 MS 200 mg 錠単独, BIBR 1048 MS とパントプ ラゾール併用)	ウオッシュアウト期 間をはさん で 3 日間の反復 投与 (各期)	BIBR 1048 MS 50 mg 錠または 200 mg 錠: 各 1 回 1 錠 1 日 2 回 3 日間 パントプラゾール 40 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 2 回 3 日間	14 例, 12 例 (26 例)
I160.15 5.3.3.4-3 2.7.6.2.14	パントプラゾール プロトンポンプ阻害	非盲検, ランダム化 4 群 (BIBR 1048 MS 12.5 mg, 25 mg, 50 mg または 100 mg フ ィルムコート錠), 2 期クロスオーバー試 験 (パントプラゾール併用, 非併用)	単回投与 (各期)	BIBR 1048 MS 12.5 mg, 25 mg, 50 mg または 100 mg フィルムコート錠: 1 錠を単回投与 パントプラゾール 40 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 2 回 2.5 日間	12 例×4 群 (48 例)
I160.16 5.3.3.4-4 2.7.6.2.15	ラニチジン H2 受容体拮抗	非盲検, ランダム化 3 群 (BIBR 1048 MS 12.5 mg, 50 mg または 200 mg フィルムコ ート錠), 2 期クロスオーバー試験 (ラニ チジン併用, 非併用)	2 日間の反復投与 (各期)	BIBR 1048 MS 12.5 mg, 50 mg または 200 mg フィルムコート錠: 各 1 回 1 錠 1 日 1 回 2 日間 ラニチジン 150 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 1 回 3 日間	10×3 群 (30 例)
I160.17 5.3.3.4-5 2.7.6.2.16	パントプラゾール プロトンポンプ阻害	非盲検, ランダム化 2 群 (BIBR 1048 MS 50 mg カプセル A または B), 3 期クロスオー バー試験 (BIBR 1048 MS カプセル単独, BIBR 1048 MS 溶液, BIBR 1048 MS カプ セルとパントプラゾール併用)	単回投与 (各期)	BIBR 1048 MS 50 mg のカプセル (A または B 処方): 1 カプセルを単回投与 BIBR 1048 MS 50 mg の酒石酸溶液の経口単 回投与 パントプラゾール 40 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 2 回 2.5 日間	12 例×2 群 (24 例)
I160.34 5.3.3.4-6 2.7.6.2.17	パントプラゾール プロトンポンプ阻害	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー 試験 (絶食時 BIBR 1048 MS 単独, 絶食時 BIBR 1048 MS とパントプラゾール併用, 食後 BIBR 1048 MS 単独)	単回投与 (各期)	BIBR 1048 MS 150 mg のカプセル (D 処方): 1 カプセルを単回投与 パントプラゾール 40 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 2 回 2.5 日間	18 例 (18 例)
I160.57 5.3.3.4-7 2.7.6.2.18	アミオダロン P-糖蛋白阻害	非盲検, 群間比較試験 (BIBR 1048 MS とア ミオダロン併用, アミオダロン単独)	3.5 日間の反復投 与 (各期)	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 回 1 カプセル 1 日 2 回 3.5 日間 アミオダロン 200 mg 錠: 3 錠を単回投与	12 例×2 群 (24 例)

表 2.5.1.1.1: 3 薬物相互作用試験の一覧 (2/3)

試験番号 資料番号 モジュール	検討した併用薬 およびその作用	試験デザイン	投与期間	BIBR 1048 MS の用量および 併用薬の用量	被験者数 (合計)
I160.58 5.3.3.4-8 2.7.6.2.19	アトルバスタチン CYP3A4 阻害	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験 (BIBR 1048 MS 単独, BIBR 1048 MS および アトルバスタチン併用, アトルバスタチン単 独)	3.5 日間の反復投与 (各期)	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 回 1 カプセル 1 日 2 回 3.5 日間 アトルバスタチン 80 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 1 回 3.5 日間	24 例 (BIBR 1048 MS の投与は 23 例)
I160.59 5.3.3.4-9 2.7.6.2.20	ジゴキシン P-糖蛋白基質	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験 (BIBR 1048 MS 単独, BIBR 1048 MS および ジゴキシン併用, ジゴキシン単独)	3.5 日間の反復投与 (各期)	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 回 1 カプセル 1 日 2 回 3.5 日間 ジゴキシン 0.25 mg 錠: 1 回 1~2 錠 1 日 1~2 回 3.5 日間	24 例 (24 例)
I160.74 5.3.3.4-10 2.7.6.2.21	ベラパミル P-糖蛋白阻害	パート 1 (ベラパミル反復投与): 非盲検, 5 期投与順序固定試験 (BIBR 1048 MS 単独, ベラパミル単独, BIBR 1048 MS および ベラパミル前投与併用, BIBR 1048 MS および ベラパミル後投与併用, BIBR 1048 MS および ベラパミル 120 mg 速放錠 1 日 4 回併用) パート 2 (ベラパミル単回投与): 非盲検, ランダム化, 5 期クロスオーバー試験 (BIBR 1048 MS 単独, ベラパミル単独, BIBR 1048 MS およびベラパミル 120 mg 前投与併 用, BIBR 1048 MS およびベラパミル 120 mg 速放錠同時併用, BIBR 1048 MS およびベラパ ミル 240 mg 徐放錠同時併用)	パート 1: 単回投与 パート 2: 単回投与 (各期)	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 回 1 カプセルを単回投与 ベラパミル 120 mg 速放錠: 1 回 1~2 錠 1 日 2~4 回 3 日間 ベラパミル 240 mg 徐放錠: 1 回 1 錠を単回投与	20 例×2 パート (40 例)
I160.75 5.3.3.4-11 2.7.6.2.22	キニジン P-糖蛋白阻害 フェキソフェナジン P-糖蛋白基質	非盲検, ランダム化, 2 種類の 2 期クロスオー バー試験 (BIBR 1048 MS 単独, BIBR 1048 MS とキニジン併用), (フェキソフェナジン単独, フェキソフェナジンとキニジン併用)	2.5 日間の反復投与 (キニジンの検討各 期), 単回投与 (フェ キソフェナジン各 期)	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 回 1 カプセル 1 日 2 回 2.5 日間 キニジン 200 mg 錠: 1 回 3 錠を単回投与 フェキソフェナジン 60 mg 錠: 1 回 2 錠を単回投与	42 例 (42 例)
I160.78 5.3.3.4-12 2.7.6.2.23	エノキサパリン 血液凝固阻止	非盲検, ランダム化, 2 期クロスオーバー試験 (BIBR 1048 MS 単独, BIBR 1048 MS および エノキサパリン併用)	単回投与 ウォッシュアウト 期間を含み 9 日間	BIBR 1048 MS 110 mg カプセル: 1 回 2 カプセルを単回投与 エノキサパリン: 1 回 1 回 40 mg 皮下注射 3 日間	12 例×2 群 (24 例)

表 2.5.1.1.1: 3 薬物相互作用試験の一覧 (3/3)

試験番号 資料番号 モジュール	検討した併用薬 およびその作用	試験デザイン	投与期間	BIBR 1048 MS の用量および 併用薬の用量	被験者数 (合計)
I160.82 5.3.3.4-13 2.7.6.2.24	クラリスロマイシン P-糖蛋白阻害	非盲検, 4 期投与順序固定試験 (BIBR 1048 MS 単独, クラリスロマイシン単独, BIBR 1048 MS およびクラリスロマイシン併用, BIBR 1048 MS およびクラリスロマイシン併用 [クラリスロマイシン定常状態])	単回投与 ウオッシュアウト 期間を含み 13 日間	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 カプセルを単回投与 クラリスロマイシン 500 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 2 回 6 日間	20 例 (20 例)
I160.83 5.3.3.4-14 2.7.6.2.25	クロピドグレル 抗血小板	パート 1: 非盲検, 2 期投与順序固定試験 (BIBR 1048 MS 75 mg およびクロピドグレル併用, BIBR 1048 MS 150 mg およびクロピドグレル併用) パート 2: 非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験 (BIBR 1048 MS 単独, クロピドグレル単独, BIBR 1048 MS およびクロピドグレル併用) パート 3: 非盲検, 2 期投与順序固定試験 (クロピドグレル単独, BIBR 1048 MS およびクロピドグレル併用)	パート 1: 3.5 日間 ウオッシュアウト 期間を含み 22 日間 パート 2: 2.5 日間 ウオッシュアウト 期間を含み 37 日間 パート 3: 3.5 日間 ウオッシュアウト 期間を含み 22 日間	BIBR 1048 MS 75 mg カプセル: 1 回 1~2 カプセル 1 日 2 回 3.5 日間 クロピドグレル 75 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 1 回 3 日間 クロピドグレル 300 mg 錠: 1~2 錠を単回投与	パート 1: 8 例 パート 2 および 3: 36 例 (44 例)
I160.90 5.3.3.4-15 2.7.6.2.26	キニジン P-糖蛋白阻害	非盲検, ランダム化, キニジン導入期に続く 2 期クロスオーバー試験 (BIBR 1048 MS 単独, BIBR 1048 MS およびキニジン併用)	3 日間の反復投与 (各期)	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 回 1 カプセル 1 日 2 回 3 日間 キニジン 200 mg 錠: 1 回 1 錠 2 時間間隔での 5 回連続投与	42 例 (42 例)
I160.100 5.3.3.4-16 2.7.6.2.27	リファンピシン P-糖蛋白誘導	非盲検, 4 期投与順序固定試験 (BIBR 1048 MS 単独, BIBR 1048 MS およびリファンピシン併用, BIBR 1048 MS 単独 [リファンピシン反復投与終了後 7 日], BIBR 1048 MS 単独 [リファンピシン反復投与終了後 14 日])	単回投与 ウオッシュアウト 期間を含み 23 日間	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 カプセルを単回投与 リファンピシン 600 mg 錠: 1 回 1 錠 1 日 1 回 7 日間	24 例 (24 例)
I160.101 5.3.3.4-17 2.7.6.2.28	ケトコナゾール P-糖蛋白阻害	非盲検, 3 期投与順序固定試験 (BIBR 1048 MS 単独, BIBR 1048 MS およびケトコナゾール併用, ケトコナゾール単独)	単回投与 16 日間	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル: 1 カプセルを単回投与 ケトコナゾール 200 mg 錠: 1 回 2 錠 1 日 1 回 9 日間	24 例 (24 例)

2.5.1.1.2 海外臨床開発計画など

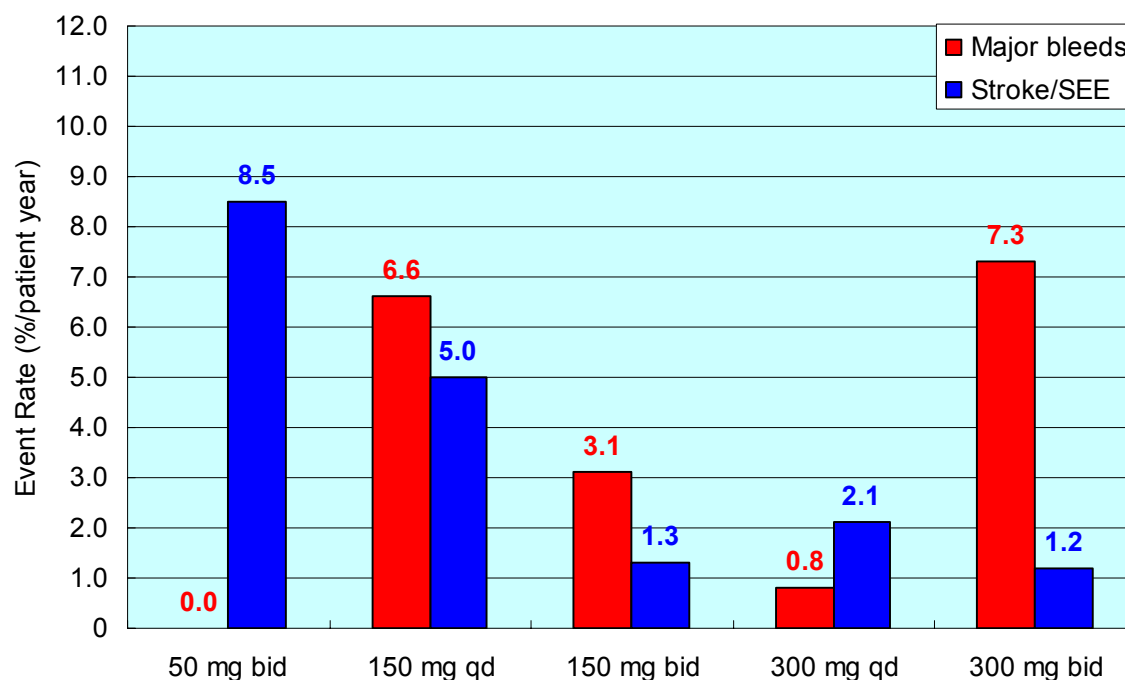
図 2.5.1.1.1: 1 の臨床データパッケージの概念図中に示した一連の第 I 相試験, そして表 2.5.1.1.1: 2 および表 2.5.1.1.1: 3 に示したバイオアベイラビリティ・製剤検討試験および薬物相互作用試験で, 健康被験者における BIBR 1048 MS の安全性プロファイルを確認し, 製剤の生物薬剤学的な検討および薬物相互作用の検討を行った。そして, 第 I 相試験の健康被験者における血液凝固パラメータ (aPTT, ECT, TT, INR) の結果などに基づき, 患者に対して効果が期待できる用量範囲を予測した。本薬が開発している適応症で患者を対象とした臨床試験を実施したものは, 心房細動患者における脳卒中の発症抑制, 整形外科手術 (人工股関節または膝関節全置換術) を受けた患者における静脈血栓塞栓症の予防, 急性静脈血栓塞栓症の治療, 静脈血栓塞栓症の二次予防, および急性冠症候群患者における心筋梗塞発症後の心血管イベントの抑制である。

心房細動患者における脳卒中の発症抑制の開発

高血圧症, 冠動脈疾患の既往などの脳卒中の危険因子をひとつ以上有する心房細動患者を対象に安全性および血液凝固パラメータなどの薬力学的パラメータをワルファリンと比較し, 投与量を探索することを目的に 12 週間投与の第 II 相試験 (試験 1160.20) を実施した。本試験では BIBR 1048 MS 1 回 50, 150, 300 mg 1 日 2 回投与をそれぞれアスピリンの非併用あるいは併用 (81 あるいは 325 mg) に分けて検討した。対照であるワルファリン投与群では INR2.0 以上 3.0 以下でコントロールした [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U■■-1615-02]。この試験と, この試験に参加した患者を対象とした長期継続投与試験 (試験 1160.42 [PETRO-EX 試験]) の出血の発現頻度から, BIBR 1048 MS の心房細動患者における最大耐容量は, 300 mg 1 日 2 回未満であると確認された [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U■■-3247-01]。また, 脳卒中および全身性塞栓症の予防に関する最小有効量は, 150 mg/日を超えると考えられた (図 2.5.1.1.2: 1)。このようにこれらの第 II 相試験の結果から, ワルファリンと比較して安全かつ有効であることが示される用量範囲 (150 mg/日超 600 mg/日未満) が同定された。

第 III 相試験の用量については, これらの第 II 相試験の結果および薬物動態シミュレーションに基づき, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与がワルファリンと同程度で安定した抗凝固作用を発揮する用量, 110 mg 1 日 2 回投与がワルファリンよりも出血リスクが低く, 同等の有効性を持つ用量として選択された。国際共同第 III 相試験 (試験 1160.26) の試験のデザインおよび方法などについては 2.5.1.2 項に示す。

なお, 20■■年■■月にフランスおよびスウェーデンの規制当局から開発計画全般に関する科学的助言 (National Scientific Advice), 20■■年■■月に米国の食品医薬品局 (FDA) から第 III 相臨床試験のデザインに関する科学的助言を受けている。



引用元：CTD 2.7.3, 付録 1, Table 2.1.2.2 および 4.1.2.2 より作成

図 2.5.1.1.2: 1 試験 1160.20 および試験 1160.42 における BIBR 1048 MS の用量別の大出血および脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率（両試験データの併合）

整形外科手術を受けた患者における静脈血栓塞栓症の予防の開発

整形外科手術を受けた患者における静脈血栓塞栓症の予防を目的とした試験は人工膝関節全置換術施行患者あるいは人工股関節全置換術施行患者を対象に、2 件の第 II 相試験（試験 1160.11 および 1160.19）、3 件の検証試験（試験 1160.24, 1160.25 および 1160.48）を実施した。これら試験の成績をまとめて、欧州では 2007 年 2 月に欧州では製造販売許可承認を申請し、2008 年 3 月に承認された。2009 年 11 月時点で BIBR 1048 MS は、人工股関節または膝関節全置換術を受けた患者における静脈血栓塞栓症の予防を適応症としてカナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど 65 カ国で承認・販売されている。

なお、日本においては人工膝関節全置換術施行患者を対象にして第 IIb/III 相試験（試験 1160.50）を実施し、20██年██月に製造販売承認を申請したが、その後 20██年██月に取り下げた。

その他の適応症の開発

急性静脈血栓塞栓症の治療の適応症の開発を目的として、1 件の検証試験（試験 1160.53）が急性症候性静脈血栓塞栓症の患者 2,564 例を対象として終了し、もう 1 件の検証試験（試験

1160.46) が目標症例数 2550 例で実施中である。終了した検証試験 (試験 1160.53) では、急性症候性深部静脈血栓症または肺塞栓症を有する患者を対象にし、既存の治療による初期治療 (5～10 日間) 後にワルファリン (目標 INR 2.0～3.0) を対照として 6 カ月間 BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回投与し、安全性および有効性を比較検討した。その結果、主要評価項目である症候性静脈血栓塞栓症と静脈血栓塞栓症が関連する死亡の発現率にて BIBR 1048 MS はワルファリンに対して非劣性であることが示された [CTD 5.3.5.4-8, 試験 1160.53, U■■-1400-01]。

静脈血栓塞栓症の二次予防の適応症の開発を目的として、2 件の検証試験 (試験 1160.47 および試験 1160.63) が 6 カ月以上症候性静脈血栓塞栓症の治療を受けている患者を対象として目標症例数合計約 3,800 例で実施中である。

急性冠症候群患者における心筋梗塞発症後の心血管イベントの抑制の適応症の開発を目的として、後期第 II 相試験 (試験 1160.67) が 2 種類の抗血小板剤を投与中でさらに心血管イベントの危険因子をひとつ以上有する心筋梗塞発症後 14 日以内の急性冠症候群患者を対象として、約 1,800 例の症例を組み入れて、試験完了した。

2.5.1.2 試験のデザインおよび方法

心房細動患者における脳卒中の発症抑制の開発における検証試験である試験 1160.26 の概要を表 2.5.1.2: 1 に示す。

表 2.5.1.2: 1 国際共同第 III 相試験（試験 1160.26 [RE-LY 試験]）の概要（1/2）

試験 1160.26	[CTD 5.3.5.1-4, モジュール 2.7.6.4.4]
試験の種類	前向き, ランダム化, 非盲検, 盲検下エンドポイント評価 (PROBE 法), 並行群間比較試験
試験の目的	非弁膜症性心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の予防における BIBR 1048 MS の盲検化 2 用量 (110 mg 1 日 2 回および 150 mg 1 日 2 回) の有効性と安全性が用量調節したワルファリン (目標 INR 2-3) に対して非劣性であることを検証する。
対象患者 (内容抜粋):	以下の脳卒中発症の危険因子をひとつ以上有する心房細動患者 a. 脳卒中, 一過性脳虚血発作または全身性塞栓症の既往 b. 同意取得時の過去 6 カ月における左室駆出率が 40%未満 c. 同意取得時の過去 6 カ月において NYHA クラス 2 以上と確認された症候性心不全 d. 同意取得時の年齢が 75 歳以上 e. 同意取得時の年齢が 65 歳以上で, 以下の危険因子のいずれかを有する患者 治療中の糖尿病, 冠動脈疾患, あるいは薬物治療を要する高血圧
投与方法 投与期間	患者を次の 3 投与群のいずれかにランダム割付けし, 割付けた試験薬を以下の用法 12 カ月～3 年間 (日本では 12 カ月～23 カ月) 投与した。なお, BIBR 1048 MS の 2 用量間は盲検化した。 - BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回群: BIBR 1048 MS 110 mg カプセルを 1 回 1 カプセル, 1 日 2 回朝および夕方に服薬する。 - BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回群: BIBR 1048 MS 150 mg カプセルを 1 回 1 カプセル, 1 日 2 回朝および夕方に服薬する。 - ワルファリン投与群: 原則として 1 日 1 回投与 (朝または夕方) とする。なお, 各医療機関における通常の方法に準じ, INR 2.0～3.0 (ただし, 日本では年齢 70 歳以上の患者では INR2.0 以上 2.6 以下) を目標として, ワルファリンの投与量を調節する。
評価項目	有効性: - 主要評価項目: 全脳卒中 (出血性を含む) または全身性塞栓症の発生 - 副次評価項目: -全脳卒中 (出血性を含む), 全身性塞栓症または全死亡の発生 -全脳卒中 (出血性を含む), 全身性塞栓症, 肺塞栓症, 急性心筋梗塞または血管死 (出血死を含む) の発生 - 有効性に関するその他の評価項目: -虚血性脳卒中 (致死性または非致死性), 全身性塞栓症, 肺塞栓症, 心筋梗塞, 一過性脳虚血発作, 血管死 (出血死を含む), 全死亡および入院の個々の発生ならびにその複合エンドポイント -脳卒中, 全身性塞栓症, 肺塞栓症, 心筋梗塞, 全死亡および大出血の複合エンドポイントにより測定した NCB (net clinical benefit)

表 2.5.1.2: 1 国際共同第 III 相試験（試験 1160.26 [RE-LY 試験]）の概要（2/2）

試験 1160.26	[CTD 5.3.5.1-4, モジュール 2.7.6.4.4]
評価項目 (続き)	安全性： - 出血イベント（大出血および小出血） 大出血の基準にあてはまらない臨床的な出血は、小出血に分類した。さらに小出血は、治験薬の中止（一時的または永続的）に至ったものと、それ以外に分類した。 - 肝機能検査（中央臨床検査機関で実施） AST, ALT, ビリルビン, Al-P の異常値（1, 2, 3, 5 x ULN）発現頻度 - その他の安全性評価項目： 有害事象, 臨床検査（血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査：中央臨床検査機関で実施）, 心電図, 血圧・脈拍数, 身体所見検査
症例数	計画*：18,000 例, スクリーニング例：20,377 例, 割付け例：18,113 例 *目標症例数を計 15,000 例から 18,000 例に変更（治験実施計画書変更：20 年 月 日） BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回群： 割付け 6,015 例, 投与例 5,984 例, 主要評価項目解析例 6,015 例 BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回群： 割付け 6,076 例, 投与例 6,059 例, 主要評価項目解析例 6,076 例 ワルファリン群： 割付け 6,022 例, 投与例 5,999 例, 主要評価項目解析例 6,022 例 日本では 300 例（各投与群 100 例）を目標症例数とした。 スクリーニング例：346 例, 割付け例：326 例 BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回群： 割付け 107 例, 投与例 106 例, 主要評価項目解析例 107 例 BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回群： 割付け 111 例, 投与例 110 例, 主要評価項目解析例 111 例 ワルファリン群： 割付け 108 例, 投与例 108 例, 主要評価項目解析例 108 例
治験実施施設	世界 44 カ国 951 施設（日本では 49 施設）
治験実施期間	20 年 月～20 年 月（ただし、日本では 20 年 月～20 年 月）

試験期間中に、5 回の治験実施計画書の変更を行った。変更 1 では、各投与群にビタミン K 拮抗薬の使用経験患者（VKA experienced）、ランダム化割付け時点までのビタミン K 拮抗薬の使用期間が 2 カ月以下の患者を未使用患者（VKA naïve）とし、各群均衡に割付けられるよう治験実施施設にて使用経験患者と未使用患者を不均等に組み入れないように義務付けた。変更 2 では、目標症例数を 18,000 例に増加した。変更 3 では、肝機能検査（LFT）のモニタリング回数を軽減した。変更 4 では、キニジンを用禁薬とした。変更 5 では、外科的手術中の患者の管理に関する推奨法の変更、および試験完了に関する手引きなどを追加した。

試験 1160.26 では前向き、ランダム化、非盲検、盲検下エンドポイント評価（Prospective Randomized Open with Blinded outcome Evaluation, PROBE 法）のデザインを用いた。主要評価

項目、副次評価項目のアウトカムイベント、および大出血は、盲検下で独立イベント評価委員会が審査・確認を行った。非盲検デザインのバイアスを軽減するため、以下の対策、手順を組み込んだ。

- イベントの盲検下の審査・確認は、少なくとも2名の独立したイベント評価者が行う。
- データベースの管理およびデータ処理は治験依頼者とは独立した研究組織（Population Health Research Institute [PHRI], McMaster University, Hamilton, カナダ）が担当する。
- 治験依頼者および治験運営の関係者には、試験中の投与群別解析結果を明かさない。
- 評価の管理監督は独立安全性データモニタリング委員会（DSMB）が行う。
- 治験実施施設で行う観察調査に基づきイベントを検出するよう症例報告書は設計した。

また、治験担当医師による報告のバイアスを軽減するため、以下の対策、手順も組み込んだ。

- 客観的に裏付けされた臨床的に重要なアウトカムを取り上げるようにする。
- BIBR 1048 MS 用量を盲検化する。
- 全入院例の入院理由を調査分類する。
- Visit ごとに患者に脳卒中および出血に関する質問を行う。
- 脳卒中に該当する可能性のある一過性脳虚血発作（TIA）の報告を盲検下で確認する。
- 脳卒中あるいは出血を示唆する有害事象の報告を確認する。
- 大出血に該当する可能性があるヘモグロビンの臨床検査値の変動を調査する。
- イベントに該当する可能性のある貧血の報告を評価する。

さらに、試験の実施中に、独立安全性データモニタリング委員会が患者の安全性を管理した。同委員会は定期的に会合を開き、安全性および有効性に関するデータを審査した[CTD 5.4-35, P09-05487]。

非盲検デザインを選択したのは、BIBR 1048 MS の投与方法と対照薬としたワルファリンの投与方法は根本的に異なることを考慮してのことであった。ワルファリンやその他のビタミンK拮抗薬では、定期的なINRのモニタリングと用量調節を要する。薬物対食物および薬物対薬物の相互作用の可能性があるため、食事や併用薬の使用に対しても細心の注意を払わなければならない。一方、BIBR 1048 MS の場合は、モニタリング、用量調節、食事制限が不要で、薬剤相互作用の可能性も限られている。また、2剤の薬物動態が異なるため、手術や外科的な処置を行う際の休薬のタイミングも異なる。投与方法の管理に関するこのような相違は二重盲検デザインを採用するには技術的に困難で、治験に参加する患者の安全性の確保に支障が生じることが考えられた。

なお、心房細動患者を対象にワルファリンを対照薬とした ximelagatran の2つの第III相試験は、異なった試験デザインで実施されている。すなわち、SPORTIF III 試験が非盲検デザイン、SPORTIF V 試験が二重盲検デザインで実施され、試験間のワルファリン対照群の虚血性脳卒中の発現率が、SPORTIF III 試験が1.9%/年、SPORTIF V 試験が1.1%/年とほぼ2倍の差があったことから（ximelagatran の発現率はそれぞれ1.3%/年、1.4%/年でほぼ同様）[CTD 5.4-18,

R03-2719 ; CTD 5.4-19, P05-01352], 試験デザインが薬効評価に影響を及ぼす可能性が考えられた。一方、試験デザインの影響以外では、最近の解析から 2 試験間でみられたワルファリンの発現率の差には、INR コントロール状況の相違などが関与する可能性が明らかにされている [CTD 5.4-41, R08-1726]。

対照薬としてワルファリンを選択したのは、中等度～高度の脳卒中の発症リスクを有する心房細動患者に対する有効な標準治療としてワルファリンまたはその他のビタミン K 拮抗薬の投与による抗凝固療法がすでに確立していたことからである。いくつかの臨床試験にて心房細動患者における脳卒中の発症抑制でワルファリンの有効性が実証されている。このうち過去 6 件の試験は 1989～1992 年に報告されており、メタアナリシスからは、脳卒中の発症抑制におけるプラセボに対する相対リスク減少率は 62% (95%信頼区間：48～72%) [CTD 5.4-24, P99-02978] であることが示されている。この適応は、致命的または重度の後遺症が残る疾患であることから、プラセボと比較することは倫理的ではないと判断した。また、このように明らかな有効性を有する薬剤に対して優越性が得られる可能性は低いことから、試験 1160.26 では実薬対照群との比較には非劣性を検証することとした。

症例数の設定では、心房細動患者を対象にワルファリンを対照薬として ximelagatran で実施された 2 件の第 III 相試験を参考とした [CTD 5.4-18, R03-2719 ; CTD 5.4-19, P05-01352]。これらによると、ワルファリン投与群では脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率は、SPORTIF III 試験で 2.3%/年、SPORTIF V 試験で 1.6%/年であった。試験 1160.26 の治験実施計画書で規定したハザード比の非劣性マージンは 1.46 であった。この非劣性マージンは、過去 6 件の非弁膜症性心房細動患者を対象としたプラセボ対照臨床試験のワルファリン投与群で観察されたプラセボ投与群に対する相対リスク減少率、62% (95%信頼区間：48～72%) に基づいて算出された [CTD 5.4-24, P99-02978]。

3 つの投与群を設定し、BIBR 1048 MS とワルファリンの年間イベント発現率を同等 (1.6%) と仮定し、登録期間を 2 年間、最後にランダム化された患者の追跡調査期間を 1 年間として、非劣性マージンを 1.46、有意水準片側 0.025 で評価するためには、イベント数として合計 450 件、各投与群約 5,000 例を要すると算出された (検出力は約 84%)。

また、投与群として BIBR 1048 MS の 2 用量を設定した。第 II 相試験の大出血および脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率から用量範囲を同定したが、それらは至適用量を明確にするには十分な精度を有していなかった。2 用量とワルファリンとを比較することで、推奨用量に関する情報がより多く得られることが期待できた。また、盲検下で 2 用量を検討することにより、用量反応性の一貫性を評価し、より頑健な結果が得られることが期待できた。

患者集団については、ビタミン K 拮抗薬の使用経験患者 (VKA experienced)、ビタミン K 拮抗薬の使用期間が 2 カ月以下である未使用患者 (VKA naïve) を組み入れる際、各投与群に使用経験患者、未使用患者が均衡配分されるようにした。これは、最近の疫学調査にて、抗血栓塞栓療法を行っていない心房細動患者では高い発現率で虚血性脳卒中が認められ、出血のリスク

も長期の抗血栓塞栓療法を受けてきた患者と比較して高い可能性があることが示唆された [CTD 5.4-25, R09-4831, CTD 5.4-26, P07-07848]。つまり、ビタミン K 拮抗薬の未使用患者も同様に使用経験患者と比べて脳卒中および出血のリスクが高くなると予想されたこと、そして、最近の試験 (ACTIVE-W 試験, AMADEUS 試験, SPORTIF III 試験および SPORTIF V 試験) でワルファリンの有効性が過去の試験と比べて低下していることが示された。過去の試験では対象患者がワルファリンによる治療を受けたことがない患者にほぼ限定して試験に組み入れられていたためであった [CTD 5.4-22, R03-1232 ; CTD 5.4-23, R08-2662]。これらのことから、前治療経験の影響、つまりビタミン K 拮抗薬の使用経験患者および未使用患者の組み入れの割合にかかわらず、BIBR 1048 MS の脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制に対する効果をワルファリンと比較検討するため、ビタミン K 拮抗薬の使用経験患者および未使用患者を各投与群とも 1 : 1 の割合を目標に組み入れることとした。

アスピリンの併用については、100 mg/日以下の用量に限り、各国の現行の治療ガイドラインに従い、臨床的に適応となる疾患を合併している場合は併用可能としていた。しかし、日本において実施した試験 1160.49 にて BIBR 1048 MS とアスピリン併用で大出血または臨床的に問題となる出血イベントの発現率が高くなることが確認されたこと、その一方、冠動脈疾患や非心原性脳梗塞発症のリスクが高い患者ではアスピリンの併用は避けられないと考えられたため、ワルファリンで代用できないと考えられた不安定狭心症、安定労作狭心症、心筋梗塞 (非急性期) を合併する患者あるいは経皮的冠動脈インターベンション (PCI) や冠動脈バイパス術などの血行再建術を行った心房細動患者で治験担当医師が必要と判断した場合に限定して 100 mg/日以下のアスピリンの併用を可能とした。この規定は日本のみに適応される内容であったので、日本のみに限定した治験実施計画書の変更にて対応した。

2.5.1.3 規制当局との協議の経緯

本薬の心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制を目的とした開発計画および承認申請に先立ち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言を実施した。機構からの助言と開発計画ならびに承認申請資料への反映を表 2.5.1.3: 1～3 に示した。各相談記録は CTD 1.13 に添付した。

表 2.5.1.3: 1 [REDACTED] [REDACTED] 相談（受付番号：[REDACTED]，20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施）（1/3）

機構からの助言	開発計画への反映
[REDACTED]	

表 2.5.1.3: 1 ██████████ ██████████ 相談（受付番号：██████，20██ 年██ 月██ 日実施）（2/3）

機構からの助言	開発計画への反映
[Redacted Content]	

表 2.5.1.3: 1 ■■■■■■■■■■相談（受付番号：■■■■■，20■■年■■月■■日実施）（3/3）

機構からの助言	開発計画への反映

表 2.5.1.3: 2 [redacted] 相談（受付番号：[redacted]，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）
(1/3)

機構からの助言	開発計画への反映

表 2.5.1.3: 2 [REDACTED] [REDACTED] 相談（受付番号：[REDACTED]，20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施）
(2/3)

機構からの助言	開発計画への反映
[REDACTED]	

表 2.5.1.3: 2 [redacted] 相談 (受付番号: [redacted], 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施)
(3/3)

機構からの助言	開発計画への反映

表 2.5.1.3: 3 ██████████ 相談（受付番号：██████, 20██ 年██ 月██ 日実施）（1/3）

機構からの助言	承認申請資料への反映
[Redacted Content]	

表 2.5.1.3: 3 ██████████ 相談（受付番号：██████，20██ 年██ 月██ 日実施）（2/3）

機構からの助言	承認申請資料への反映
[Redacted Content]	

表 2.5.1.3: 3 ██████████ 相談（受付番号：██████，20██ 年██ 月██ 日実施）（3/3）

機構からの助言	承認申請資料への反映
[Redacted Content]	

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

BIBR 1048 MS は *in vitro* での低い溶解性と高い膜透過性を有する。本薬の溶解性は pH の影響を大きく受け、酸性条件下で溶解性が増し、アルカリ性条件下では溶解性は低下する [CTD 3.2.S.3.1-2, A108581]。この原薬の難溶性、特に弱酸～中性域での溶解度の低さが一因と考えられるバイオアベイラビリティの低下の改善や安定性の向上などを目的として、錠剤やカプセル剤など種々の製剤の開発を行った。最終的に[REDACTED]剤としての酒石酸[REDACTED] BIBR 1048 MS 層を有するペレットを硬カプセルに充填した製剤を検証段階の臨床試験に用いる最終剤形、また市販予定剤形とした。このカプセル剤形が心房細動患者を対象とした第 II 相および第 III 相試験では最終剤形として用いられた。図 2.5.2: 1 に製剤開発のための臨床試験などの実施時期と使用した製剤を示す。なお、各製剤開発のための臨床試験の概要については、表 2.5.1.1.1: 2 に示した。

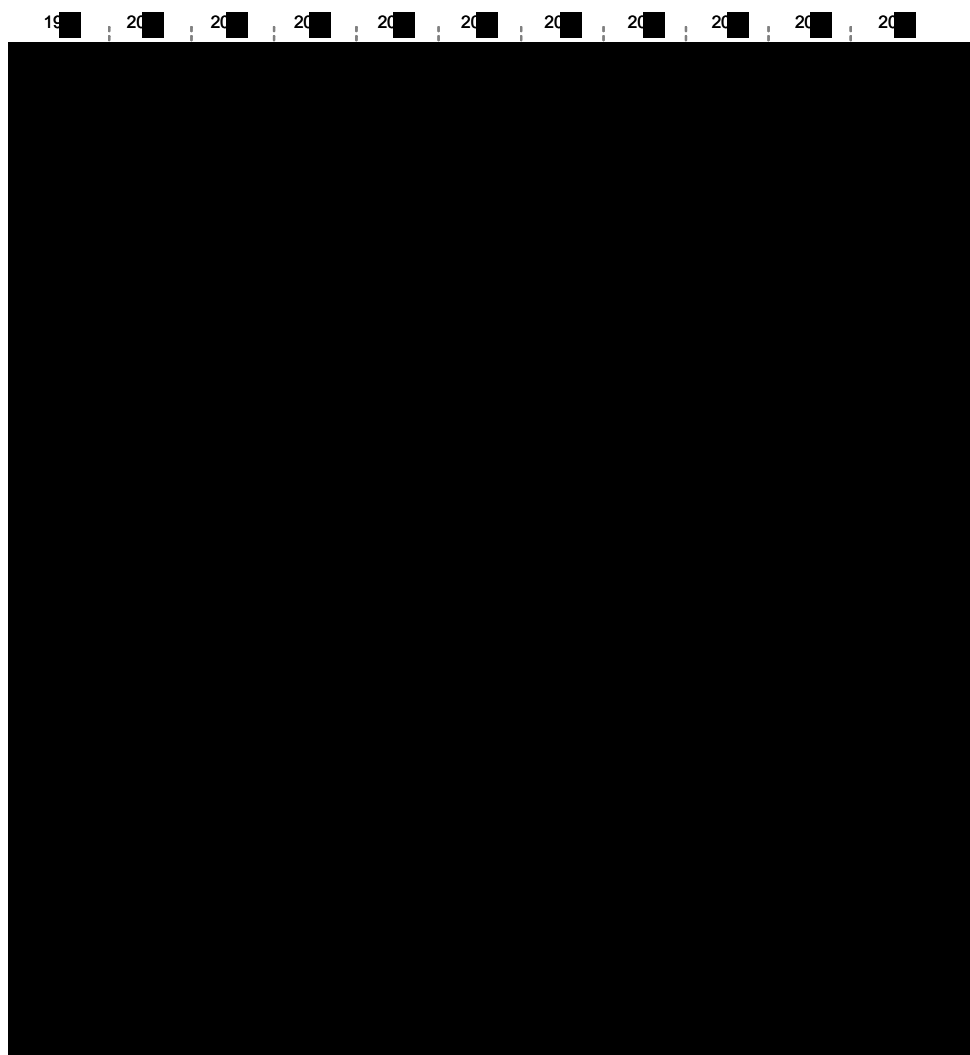


図 2.5.2: 1 製剤開発のための臨床試験などの実施時期と使用した製剤

ゼラチンカプセル剤は海外で行われた第 II 相試験（試験 1160.20 [PETRO 試験]）および長期継続投与試験（試験 1160.42 [PETRO-EX 試験]）の初期に用いた。その後、ウシ由来物質の使用を回避するため、HPMC カプセル剤が開発され、試験 1160.42 では試験の途中で切り替えた。また、その後の臨床試験では HPMC カプセル剤を用いており、日本人を対象に行った第 I 相試験（試験 1160.28, 試験 1160.29, 試験 1160.55 および試験 1160.61）、第 II 相試験（試験 1160.49）、および国際共同第 III 相試験（試験 1160.26 [RE-LY 試験]）では HPMC カプセル剤を使用した。ゼラチンカプセル剤から HPMC カプセル剤への切り替えにおいては、相対バイオアベイラビリティ検討試験を実施し、両製剤のバイオアベイラビリティの類似性を確認した。その結果、ゼラチンカプセル剤に対する HPMC カプセル剤の相対バイオアベイラビリティは、 $AUC_{0-\infty}$ が 91.0% (90%信頼区間：63.59～130.36%)、最高血漿中濃度 (C_{max}) が 94.6% (90%信頼区間：62.11～144.17%) であった [CTD 5.3.1.2-4, U■■-1459-01]。この試験は、生物学的同等性を検証する目的の試験ではなく、1 群 12 例と被験者数が少なかったため、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の 90%信頼区間は広くなり、生物学的同等性の基準（80～125%）を満たさなかった。しかし、製剤間の平均値の差は小さかったため、HPMC カプセル剤に切り替えて、以降の臨床試験を実施できると判断した。

HPMC カプセル剤においては、原薬の結晶多形間（結晶形 I および II）の生物学的同等性試験（試験 1160.66）および製剤の製造方法の変更（第 1 世代から第 2 世代）のための生物学的同等性試験（試験 1160.70）を実施した。予備的なバイオアベイラビリティ検討試験（試験 1160.52）において本薬の個体内変動が大きいことが示されていたことから、両試験とも、66 例の被験者に対して各製剤を繰り返し単回投与するデザインで試験を実施し、主要解析と位置づけた scaled average 法を用いた生物学的同等性の評価を C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-tz} に関して行ったところ、いずれの試験においても生物学的同等性が確認された [CTD 5.3.1.2-7, 試験 1160.66, U■■-1050-01 ; CTD 5.3.1.2-9, 試験 1160.70, U■■-1051-01]。なお、両試験での C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-tz} に関する試験／対照製剤の比の幾何平均値は 95.5～113%であり、平均値に大きな差がないことも確認された。

日本人を対象に行った第 I 相試験（試験 1160.28, 試験 1160.29, 試験 1160.55 および試験 1160.61）、第 II 相試験（試験 1160.49）、および国際共同第 III 相試験（試験 1160.26）では第 1 世代の 110 mg HPMC カプセル剤および 150 mg HPMC カプセル剤を使用した。なお、日本における市販予定製剤として、第 2 世代の 75 mg HPMC カプセル剤と 110 mg HPMC カプセル剤を申請する。

75 mg, 110 mg および 150 mg と含量の異なる HPMC カプセル剤においては、充填するペレットの組成が同一で、ペレットの充填量で含量を調整すること、また、各含量製剤でカプセル殻の大きさが異なるが、カプセル殻はいずれも同じ調液から製造されることから、これら含量違いの製剤の組成比は同等であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインなどの一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発 1124004 号）」の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の記載に基づき、水準 A での変更であると判断した。3 種

類の含量違い製剤の類似性について、申請する規格及び試験方法の手順に従い、pH2.0（規格及び試験方法の試験液）、pH4.5 および pH6.8 の試験液を用いて溶出性を評価した。その結果、いずれの試験液でも各含量違い製剤の溶出挙動に差はなかった [CTD 3.2.P.2-1, U■■-2017-01]。また、75 mg HPMC カプセル剤 2 カプセルと 150 mg HPMC カプセル剤 1 カプセルの溶出挙動について、前記の含量違い製剤と同じ条件で溶出性を評価したが、いずれの試験液でも溶出挙動に差はなかった。

食事の影響については、試験 1160.40 にて BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル剤を空腹時投与と高脂肪、高カロリーの食事摂取後に服用した場合を比較したところ、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の平均値がそれぞれ 27.4% および 8.5% 増加し、最高血漿中濃度到達時間が投与 2 時間後から投与 4 時間後と約 2 時間遅延し、食後のバイオアベイラビリティはわずかに上昇した。しかし、 $AUC_{0-\infty}$ の被験者間変動（幾何変動係数）が空腹時投与は 51% であったのに対し、食後投与では 32% であった。これは総吸収量の変動が小さくなることを示唆する [CTD 5.3.1.2-4, 試験 1160.40, U■■-1459-01]。

以上の所見より、高脂肪、高カロリーの食事の影響は臨床的に問題にならないと判断され、BIBR 1048 MS の HPMC カプセル剤は食事と関係なく服用可能であるとされた。なお、BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル剤のカプセル剤皮を開け、内容ペレットのみを投与した場合、カプセル剤と比較して $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の平均値がそれぞれ 75.1% および 86.9% 増加し、相対バイオアベイラビリティが増加した。したがって、予期せぬ曝露の上昇を避けるため、カプセル剤を開封して内容ペレットのみを服用しないよう定めるべきと考えられた [CTD 5.3.1.2-10, 試験 1160.87, U■■-1839-01]。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

BIBR 1048 MS は臨床薬理試験プログラムとして、41 件の第 I 相試験と、整形外科手術（人工膝関節全置換術あるいは人工股関節全置換術）を受けた患者を対象とした 3 件の第 II 相試験（試験 1160.11 [CTD 5.3.3.2-1, U■■-1716], 試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U■■-1195-01] および試験 1160.50 [CTD 5.3.5.4-4, U■■-3436-01]), 心房細動患者を対象とした 3 件の第 II 相試験（試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02], 試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U■■-3247-01] および試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U■■-3126]) および心房細動患者を対象とした第 III 相試験（試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01]）において薬物動態学的および薬力学的に関連するデータの収集を行った。

これらの臨床試験では、下記の薬物動態および薬力学に関する項目を検討した：

- 健康被験者に BIBR 1048 MS を単回および反復投与したときの BIBR 953 ZW の薬物動態
- BIBR 953 ZW および BIBR 1048 MS の代謝および主要消失経路
- 年齢、性別、人種、肝および腎機能障害が BIBR 953 ZW の薬物動態に及ぼす影響
- BIBR 953 ZW の薬力学的作用、すなわち凝固時間測定に基づく血液凝固の延長
- 併用薬による薬物動態学的および薬理学的相互作用の可能性
- 整形外科手術患者および非弁膜症性心房細動患者における薬物動態および薬力学
- 対象患者集団における有効性と安全性についての曝露量-反応性関係

本項では、これらの検討に基づき、BIBR 1048 MS の薬物動態および薬力学のあらまし、これらに対する内的因子（腎機能、肝機能、性別、年齢、体重、人種およびファーマコゲノミクス）および外的因子（CYP450 アイソザイム、P-糖蛋白阻害剤および胃内 pH を上昇させる薬剤の相互作用、薬力学的相互作用）の影響、そして心房細動患者における推奨される投与量および投与間隔での曝露反応関係を提示する。

2.5.3.1 薬物動態

BIBR 1048 MS は経口投与後に速やかに吸収され、エステラーゼによる加水分解によって BIBR 953 ZW に変換される。プロドラッグである BIBR 1048 MS は、2 つの中間体 BIBR 951（薬理的に活性な中間体）または BIBR 1087（薬理的に不活性な中間体）を経て BIBR 953 ZW へと生体内で変換されることが確認されている。BIBR 1048 MS の投与後、プロドラッグと 2 つの中間体は検出限界に近い低濃度で、ごく短い時間（投与後 6 時間以内）のみ検出されることから、BIBR 1048 MS から活性代謝物 BIBR 953 ZW への速やか、かつ完全な変換が示唆された [CTD 5.3.3.1-4, 試験 1160.60, U■■-1614-01 ; CTD 5.3.3.3-7, 試験 1160.51, U■■-1705-01]。

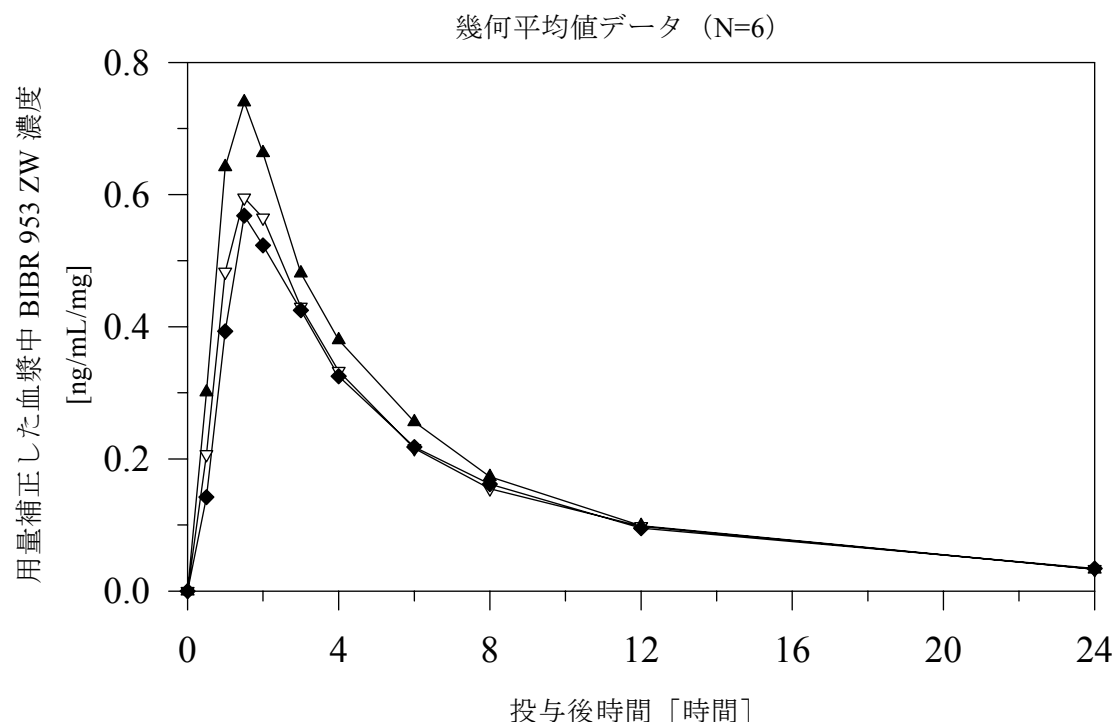
BIBR 953 ZW のヒト血漿蛋白への結合は濃度によらず低く（30%以下） [CTD 4.2.2.3-4, U■■-1294], 蛋白結合の競合による相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。腎および肝障害は BIBR 953 ZW の血漿蛋白結合率に問題となる影響を及ぼさなかった [CTD 5.3.3.3-2, 試験 1160.23, U■■-1240 ; CTD 5.3.3.3-1, 試験 1160.51, U■■-1220]。BIBR 953 ZW の分布容積は

60～70 L であり、血管外組織への過剰な分布はないことが示された。BIBR 953 ZW の血球-血漿間分配比は平均 0.3 未満であることから、BIBR 953 ZW は容易には赤血球に移行しないことが示唆された [CTD 5.3.1.1-3, 試験 1160.06, U■■■-1378]。

生体内で BIBR 953 ZW は活性化グルクロン酸との抱合反応を受ける。さらに、生成されたグルクロン酸抱合体は異性化を受け、4 種類の異性体が生成される。BIBR 953 ZW の 4 種類のグルクロン酸抱合体の時間曲線下面積 (AUC) の総和は、総 BIBR 953 ZW (グルクロン酸抱合体のアルカリ加水分解処理後に定量した BIBR 953 ZW) の AUC の約 20% であり、いずれの異性体の AUC も単独で総 BIBR 953 ZW の AUC の 10% を超えなかった [CTD 5.3.1.4-18, U■■■-1104-01]。アシルグルクロン酸抱合体の 4 種類の異性体の薬理活性を、凝固パラメータとして aPTT を用いて評価したところ、アシルグルクロン酸抱合体の 4 種類の異性体は、BIBR 953 ZW とほぼ同等の抗凝固作用を示した [CTD 4.2.2.4-8, U■■■-2873]。総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度が一定に維持されている限り、フリー体と抱合型 BIBR 953 ZW の存在比が変化しても、臨床的な効果発現に影響を及ぼすことはないと考えられた。

[¹⁴C] 標識 BIBR 953 ZW を健康男性被験者に静脈内投与したとき、放射能は主に尿中に排泄され、投与後 168 時間までに投与量の平均 85% が排泄された。糞便中排泄は、投与後 168 時間までに投与量の平均 6% であった。このことから BIBR 953 ZW は主に腎排泄されることが示された [CTD 5.3.1.1-3, 試験 1160.06, U■■■-1378]。なお、ヒト母乳あるいは汗、精液または唾液などの他の体液中への BIBR 953 ZW の移行は検討されていない。

BIBR 1048 MS を単回経口投与後の BIBR 953 ZW の血漿中薬物動態プロファイルは、最高血漿中濃度に投与後 2 時間以内に到達するという速やかな上昇、引き続き速やかな分布相／消失相および終末相で特徴付けられる。BIBR 953 ZW の終末相半減期は若年男性および女性でそれぞれ平均 9.41 時間および 10.1 時間であった [CTD 5.3.5.3-1, U■■■-1363-02]。また、BIBR 1048 MS 10～400 mg の範囲で単回投与後の BIBR 953 ZW の AUC および C_{max} は用量に比例して増加した (図 2.5.3.1: 1)。



▲ : 100 mg 投与群, ▽ : 200 mg 投与群, ◆ : 400 mg 投与群

引用元 : CTD 5.3.3.1-2, 試験 1160.01, U-1502, Figure 9.4.1: 1

図 2.5.3.1: 1 100, 200 または 400 mg の BIBR 1048 MS を溶液として単回経口投与後の総 BIBR 953 ZW の用量補正血漿中濃度の幾何平均値の経時推移

BIBR 1048 MS 50~400 mg を 1 日 3 回投与したとき, 反復投与 3 日以内に定常状態に到達した。また, 反復経口投与後の BIBR 953 ZW の AUC および C_{max} は, 用量比例的であることが示された。反復投与による BIBR 953 ZW の予想外の蓄積はみられなかった [CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.02, U-1856]。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与での平均蓄積比は AUC および C_{max} に関してそれぞれ 1.7 倍および 1.5 倍であった [CTD 5.3.3.3-9, 試験 1160.61, U-3420]。

BIBR 1048 MS の吸収は良好ではなく, BIBR 1048 MS を経口投与後の総 BIBR 953 ZW の絶対バイオアベイラビリティは約 3~7%である [CTD 5.3.1.1-2, 試験 1160.05, U-1807]。低いバイオアベイラビリティを反映して BIBR 953 ZW は単回投与後に中等度から高度の被験者間変動を示した。単回投与において, AUC および C_{max} の被験者間変動 (幾何変動係数: gCV) はそれぞれ 42.5~58.1%および 46.6~60.7%であった [CTD 5.3.1.2-7, 試験 1160.66, U-1050-01; CTD 5.3.1.2-9, 試験 1160.70, U-1051-01]。反復投与後の被験者間変動は $C_{max,ss}$ および $AUC_{\tau,ss}$ に関する gCV がそれぞれ 33.0~57.7%および 31.4~53.5%であり, 単回投与時より小さくなった [CTD 5.3.3.4-7, 試験 1160.57, U-1610; CTD 5.3.3.4-8, 試験 1160.58, U-1611; CTD 5.3.3.4-9, 試験 1160.59, U-1612; CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U-3246-01]。

BIBR 1048 MS の各製剤を 2 回ずつ繰り返し投与する生物学的同等性試験（試験 1160.70）で得られた単回投与後のデータに基づくと、 $AUC_{0-\infty}$ の被験者内変動は 52%， C_{max} では 54% であり、高い変動を有する薬剤であるとみなされる [CTD 5.3.1.2-9，試験 1160.70，U■■-1051-01]。

2.5.3.2 薬力学

BIBR 1048 MS の薬力学的効果の評価には、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、プロトロンビン時間（PT、国際標準化比 [INR] で表記）、トロンビン時間（TT）、およびエカリン凝固時間（ECT）といった血液凝固パラメータを用いた。なお、試験 1160.78 [CTD 5.3.3.4-12，U■■-1230-01]，試験 1160.83 [CTD 5.3.3.4-14，U■■-1547-01] および試験 1160.90 [CTD 5.3.3.4-15，U■■-3246-01] では、新しい TT の測定法として Hemoclot Thrombin Inhibitor Assay®（HYPHEN BioMed，Neuville sur Oise，France）を用いて測定した。

INR，ECT，TT は血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と線形的に相関したのに対し，aPTT は非線形的な相関を示した [CTD 5.3.3.1-3，試験 1160.02，U■■-1856；CTD 5.3.3.4-13，試験 1160.82，U■■-2188-01；CTD 5.3.3.4-12，試験 1160.78，U■■-1230-01]。しかしながら，INR は血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度に対して直線的な関係を示すが，完全には投与量と比例しておらず，また，感度が低いため過量投与を検出することは困難と考えられた [CTD 5.3.3.1-3，試験 1160.02，U■■-1856；CTD 5.3.5.1-3，試験 1160.49，U■■-3126]。そのため，INR は BIBR 1048 MS の抗凝固作用をモニタリングするのに適切な指標ではないと考えられた。ECT は検討された濃度範囲で直線関係が示され，十分な感度と精度が示された。しかし，測定法として標準化されていないため，日常診療で広く利用されてはいない。TT は血漿中濃度との間に直線関係を示し感度も高かった。しかし，検討された濃度範囲において，本薬の血漿中濃度に対する感度が高すぎると考えられた。600 ng/mL を超える血漿中濃度では，TT が血液凝固測定装置の測定上限を上回ることが多かった。aPTT は濃度との関係が非線形であり，高濃度域では濃度に対する aPTT 延長の感度が悪くなる。第 III 相試験（試験 1160.26 [RE-LY 試験]）においても出血イベントを回避するための aPTT の上限値は設定できなかった [CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U■■-3249-01]。しかし，aPTT は，ほとんどの検査施設で広く利用可能な方法であり，BIBR 1048 MS 投与による過度の抗凝固作用を検出するのに有用であると考えられた。患者が大出血をきたした場合，aPTT は大出血が本薬の過度の曝露によるものであるか，他の理由によるものであるかどうかの根拠となると考えられる。トラフ時の aPTT がベースラインの 2.5 倍（約 85 秒に相当）を超える場合，総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度が過度に高く，出血リスクが上昇していることを示唆しているため，投与量を減じる目安となりうる。この目安は，長期継続投与試験（試験 1160.42 [PETRO-EX 試験]）で採用された。各実施医療機関で aPTT を測定し，ベースラインの 2.5 倍以上になった場合，投与量を減量した。55 例（11%）の患者のクレアチニンクリアランス（CrCL）値が 50 mL/min 以下であり，そのうち 12 例において減量が実施された。クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下の患者では，7 例において小出血または臨床的に問題となる出血がみられたが，aPTT に基づく投与量減量を行った患者では出血イベントは発生しなかった [CTD 5.3.5.1-1，試験 1160.20，U■■-1615-02]。

なお、外国人および日本人の心房細動患者を対象とした第II相試験（試験 1160.20 [PETRO 試験] および試験 1160.49）において、ワルファリン中止後の D ダイマーの上昇や可溶性フィブリンなど、その他のバイオマーカーについても評価した。これらの2つのバイオマーカーと BIBR 1048 MS の投与量または血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度との間には、明確な関係はみられなかった [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U■■-1615-02 ; CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U■■ 3126]。

2.5.3.3 内的因子

特別な患者集団である腎機能障害患者および肝機能障害患者、そして性別、年齢、体重、人種およびファーマコゲノミクスが本薬の薬物動態および薬力学に与える影響を検討した。その結果、BIBR 953 ZW は主に尿中排泄されることから、定常状態における BIBR 953 ZW の薬物動態に影響を及ぼす最も重要な因子は、腎機能（クレアチニンクリアランスに基づき評価）であった。腎機能のほかに、性別や年齢が本薬のクリアランスの薬物動態の被験者間変動への影響因子であった。性別はクレアチニンクリアランスの性差によるものと考えられた。また、クレアチニンクリアランスで評価した腎機能の低下の影響の検討は、加齢に伴う腎機能の低下も考慮して行ったが、腎機能の低下とは独立した因子として年齢の影響があることが推定された [CTD 5.3.5.3-2, U■■-1399-02]。体重、人種、中等度肝機能障害などの他の内因性の因子は臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

2.5.3.3.1 腎機能障害の影響

様々な程度の腎機能障害を有する被験者を対象に BIBR 953 ZW の薬物動態を検討することを目的とした第I相試験において BIBR 1048 MS 150 mg の単回経口投与を行った。その結果、腎機能低下に伴って曝露量は上昇し、半減期は延長した。軽度（クレアチニンクリアランス：50～80 mL/min）、中等度（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）および重度腎障害（クレアチニンクリアランス：≤30 mL/min）のある被験者における総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は健康対照群（クレアチニンクリアランス：>80 mL/min）に対して約 1.5 倍、3.2 倍および 6.3 倍上昇した。健康対照群では、終末相の半減期の幾何平均値は 13.4 時間であったのに対し、軽度、中等度、および重度の腎機能障害における半減期の幾何平均値は、それぞれ 15.3, 18.4, および 27.2 時間であった。なお、末期腎障害を有する血液透析患者の透析液を用いた BIBR 953 ZW 濃度測定から、BIBR 953 ZW は透析可能で、全身の BIBR 953 ZW のうち 61～68%が透析により除去されることが示されている [CTD 5.3.3.3-6, 試験 1160.23, U■■-1704]。また、PK / PD 関係は、軽度から中等度の腎機能障害の影響を受けなかった。しかし、重度腎障害のある被験者における血液凝固パラメータのベースライン値は健康対照群に比して延長していた。この影響は INR で最も顕著であった [CTD 5.3.5.3-2, U■■-1399-02]。

心房細動患者を対象とした第III相試験（試験 1160.26）では、ランダム割付けされた症例の約半数（45.8%）がクレアチニンクリアランスは 50～80 mL/min であり、その中央値は 68.4 mL/min

であった。投与量補正した血漿中濃度は中等度腎障害（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）のある患者において、腎機能が正常（クレアチニンクリアランス：>80 mL/min）である患者に比べてトラフ値が 2.29 倍、投与 2 時間後の値が 1.81 倍であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■-3249-01]。

2.5.3.3.2 肝機能障害の影響

BIBR 1048 MS の吸収および活性代謝物である BIBR 953 ZW への生体内での変換、ならびに BIBR 953 ZW の排泄に及ぼす肝障害の影響について、中等度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）および健康被験者を対象に評価した。BIBR 1048 MS 150 mg を単回投与後、両被験者群の AUC の平均は同程度であった。BIBR 1048 MS から BIBR 953 ZW への変換は健康被験者に比べて肝障害患者ではわずかに遅かった。肝障害患者における BIBR 1048 MS、中間代謝物 BIBR 1087 および BIBR 951 の AUC は総 BIBR 953 ZW の AUC と比べて、それぞれ 2.6、8.5 および 0.44% となった。中等度の肝障害患者における BIBR 953 ZW の蛋白結合およびグルクロン酸抱合の割合は変わらなかった [CTD 5.3.3.3-7, 試験 1160.51, U■■-1705-01]。また、PK/PD 関係は、肝機能障害の影響を受けなかった。しかし、慢性肝疾患のある被験者における血液凝固パラメータのベースライン値は健康対照群に比して延長していた。この影響は INR で最も顕著であった [CTD 5.3.5.3-2, U■■-1399-02]。

2.5.3.3.3 性別、年齢および体重の影響

第 I 相および第 II 相試験のデータを併合した解析から、同じ投与量の BIBR 1048 MS を投与した場合、女性は男性より概して曝露が高い傾向がみられ、健康男性被験者と比較して、女性では $AUC_{0-\infty}$ が若年層（65 歳未満）では約 31% 高く、高齢者では約 46% 高かった。この影響は女性被験者のクレアチニンクリアランスが男性に比べて平均 29.5% 低かったことから生じている可能性が高いと考えられた。BIBR 953 ZW の終末相半減期は若年男性被験者では 9.41 時間および女性では 10.1 時間であり、高齢（65 歳以上）健康男女ではそれぞれ 10.7 時間および 11.2 時間であった [CTD 5.3.5.3-1, U■■-1363-02]。整形外科手術を受けた患者および心房細動患者から得た母集団薬物動態解析では、女性は男性に比べてクリアランスが 12.5% 低いことが示された [CTD 5.3.5.3-2, U■■-1399-02]。また、心房細動患者を対象とした試験 1160.26 では、女性のトラフおよび投与直後の濃度が約 30% 高かった [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01]。

65～87 歳の高齢被験者における本薬の薬物動態について、BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回、7 日間投与する反復投与試験において検討した。血漿中濃度は 2～3 日後に定常状態に達し、血漿中フリー体および総 BIBR 953 ZW の予想を超える蓄積はなかった。総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ と $C_{max,ss}$ の被験者間変動は 21～28% (gCV) であった。被験者内変動も 11～15% (gCV) と低かった [CTD 5.3.3.3-3, 試験 1160.10, U■■-1878]。第 I 相試験全体で比較すると、高齢被験者（65 歳以上）の定常状態における $AUC_{\tau,ss}$ は若年被験者（18～40 歳）よりも約 2 倍高かつ

た。このような年齢の影響は試験 1160.26 でも確認され、65 から 75 歳までの被験者と比較すると、75 歳を超える高齢者ではトラフ濃度は約 31% 高く、逆に 65 歳未満の被験者では約 22% 低くなった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■-3249-01]。母集団薬物動態解析で腎機能を介した影響とは別に年齢によるクリアランスへの影響を検討した結果、中央値である 68 歳を基準に 1 歳加齢することに見かけのクリアランスが 0.66% 減少することが示唆された [CTD 5.3.5.3-2, U■■-1399-02]。これらの結果は、年齢が関係する曝露量の違いは主として腎機能が関係するものであることを示している。そして、腎機能の影響よりも小さいが、年齢そのものが独立して及ぼす影響もあることを示していると考えられた。

単回投与では体重が 90 kg を超える健康被験者では、低体重の被験者と比較して C_{max} , $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{pre,ss}$ が明らかに低下する傾向がみられた。しかし、反復投与後は体重群間の差の縮小が認められ、特に中間体重群 (60~90 kg) と高体重群 (>90 kg) の間では、データがお互いに広範囲にわたって重なりあっていた [CTD 5.3.5.3-1, U■■-1363-02]。母集団薬物動態解析から、体重が分布容積 ($V2/F$) に影響を及ぼすことが示された。体重が 1 kg 変化すると $V2/F$ が 1.10% 増加すると予測された。しかしながら、曝露量への影響は限定的であった [CTD 5.3.5.3-2, U■■-1399-02]。試験 1160.26 では、体重または肥満度指数 (BMI) が増加するとトラフおよび投与約 2 時間後の濃度が減少する傾向がみられた。しかし、BMI が 25~35 の範囲では、明らかな違いは認められなかった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■ 3249-01]。性別の影響で観察されたように、体重が軽い患者と重い患者を比較して見出される違いは、主として腎機能の違いが体重に関係していることに起因していると考えられる。

2.5.3.3.4 人種の影響

日本人および白人 (健康被験者、整形外科手術を受けた患者、心房細動患者) を対象とした第 I 相および第 II 相試験を通じての包括的なメタアナリシスを実施して、本薬の薬物動態に対する人種の影響を評価した [CTD 5.3.5.3-3, U■■-3471]。その結果、BIBR 1048 MS を経口投与したときの薬物動態および薬力学は日本人と白人で類似していることが示された。

メタアナリシスは日本人および白人を対象として行われた 18 試験を対象に実施した。日本人と白人を同じ試験内で直接比較した 3 試験を含む多数の第 I 相試験および、人工股関節置換術患者および非弁膜症性心房細動患者を対象とした BIBR 1048 MS の安全性および有効性を検討した試験も含まれた。

両人種を直接比較した試験 1160.61 [CTD 5.3.3.3-9, U■■-3420] では BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態での薬物動態および薬力学は日本人と白人の健康被験者でほぼ同等であった。この用法用量は心房細動患者を対象とした第 III 相脳卒中予防試験に採用されたものである。心房細動患者および整形外科手術後の患者のいずれにおいてもトラフ血漿中濃度は日本人と白人 (非白人を少数含む) で同程度であった。

第 I 相試験のメタアナリシスから、日本人における BIBR 1048 MS 150 mg 投与後の曝露量 (単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ および反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値) は 1092 ng·h/mL であり、白人の

879 ng·h/mL よりもわずかに高かった。BIBR 1048 MS 110 mg および 150 mg 1 日 2 回投与に対する $C_{\max,ss}$ の幾何平均値は日本人のほうが白人より 34%および 36%高かった。BIBR 1048 MS 110 mg および 150 mg 1 日 2 回投与に対する $AUC_{t,ss}$ の幾何平均値は日本人のほうが白人より 25%および 33%高かった（表 2.5.3.3.4: 1）。

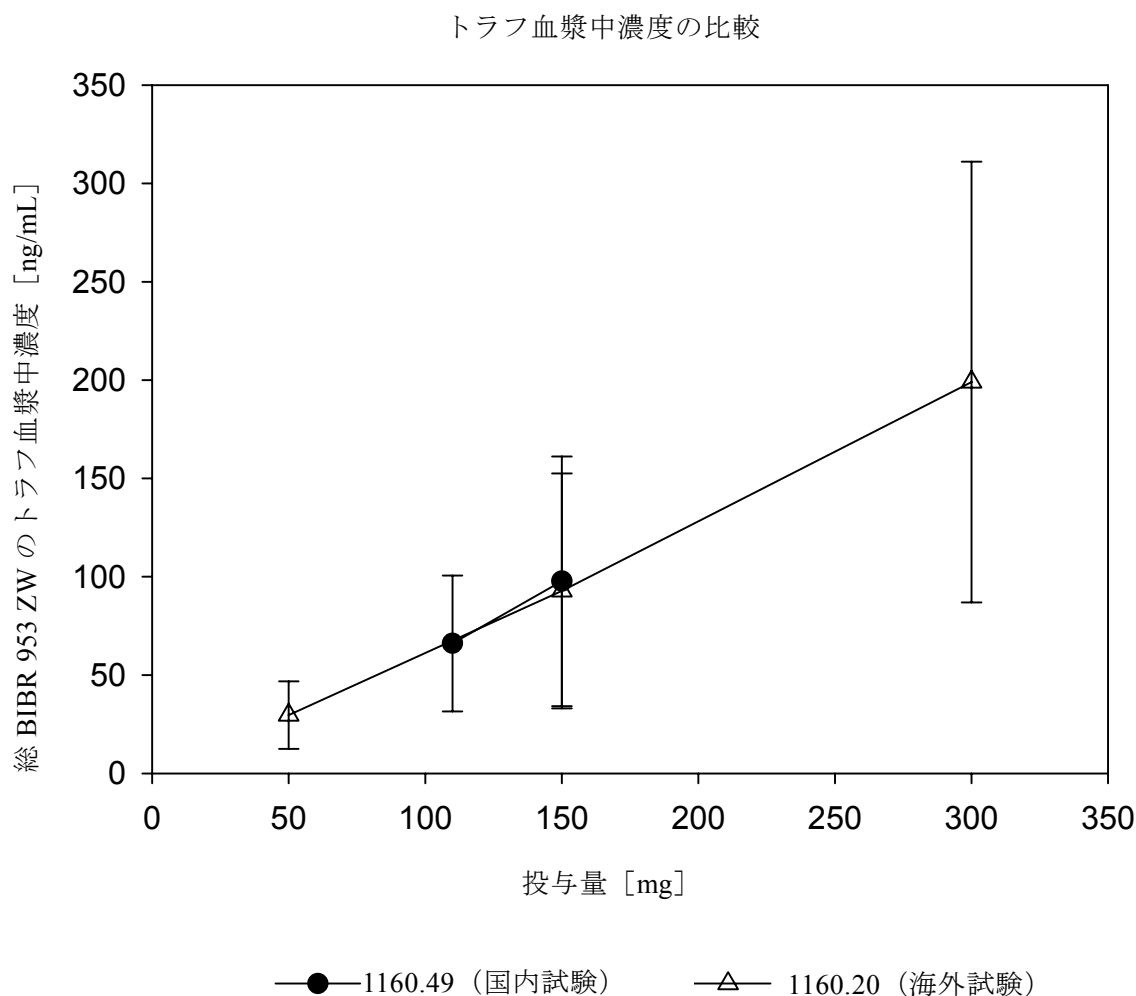
表 2.5.3.3.4: 1 健康被験者に対して BIBR 1048 MS をカプセル剤として 110 mg および 150 mg 1 日 2 回経口投与後の人種および男女別の $AUC_{t,ss}$ の記述統計量

$AUC_{t,ss}$ [ng/mL]	日本人		白人		
	男性	男性	男性	男性	女性
投与量 [mg]	110	150	110	150	150
N	11	19	12	51	41
平均値	831	1206	696	986	1233
SD	154	224	217	424	485
CV [%]	18.6	18.6	31.2	43	39.4
最小値	609	722	212	241	293
最大値	1094	1632	982	2068	2317
10 パーセンタイル	633	993	428	457	635
第一四分位点	764	1048	624	705	880
中央値	781	1197	735	940	1169
第三四分位点	939	1386	872	1259	1604
90 パーセンタイル	1035	1423	881	1552	1784
gMean	818	1185	652	889	1131
gCV [%]	18.8	19.9	44.4	51.6	46.3

試験 1160.7 [CTD 5.3.3.4-1, U-1608], 試験 1160.57 [CTD 5.3.3.4-7, U-1610], 試験 1160.58 [CTD 5.3.3.4-8, U-1611], 試験 1160.59 [CTD 5.3.3.4-9, U-1612], 試験 1160.55 [CTD 5.3.3.3-8, U-3334], 試験 1160.61 [CTD 5.3.3.3-9, U-3420] の併合

引用元: CTD 5.3.5.3-3, U-3471, Table 4.1.2: 2

日本人心房細動患者を対象とした試験として、国内の第 II 相試験（試験 1160.49）と、先行して海外（欧州および米国、主に白人患者）で実施された試験 1160.20 から得た定常状態のトラフ血漿中濃度を比較した。BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回投与した場合、総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度の幾何平均値は国内の試験では 82.0 ng/mL であり、試験 1160.20 では 76.7 ng/mL であった。gCV 値は国内試験では 64.8%であり、試験 1160.20 では 68.8%であった [CTD 5.3.5.3-3, U-3471, Table 9.1: 13 および 18]。両試験ともトラフ濃度は投与量に伴って上昇した（図 2.5.3.3.4: 1）。国内試験と試験 1160.20 の心房細動患者に BIBR 1048 MS を投与したとき、総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度に違いはなかった。



CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, 国内試験

CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, 海外試験 (主に白人患者対象)

引用元: CTD 5.3.5.3-3, U 3471, Figure 4.2.1: 1

図 2.5.3.3.4: 1 試験 1160.49 および試験 1160.20 における BIBR 1048 MS 1 日 2 回経口投与後の定常状態における総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度

BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回投与した場合の血液凝固延長に関しても、国内試験と海外で実施された試験 1160.20 との間に顕著な差は認められなかった。国内試験と試験 1160.20 の算術平均値は aPTT がそれぞれ 46.0 秒および 48.6 秒、ECT がそれぞれ 64.3 秒および 65.5 秒であった [CTD 5.3.5.3-3, U 3471, Table 9.1: 15, 16, 19 および 20]。

第 I 相および第 II 相試験を通じて、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と ECT の間に密接な線形の関係が認められた。回帰直線の傾きは日本人と白人でほぼ同等であり、曝露量と薬力学反応の関係に人種差がないことが示唆された。

12,000 例を超える心房細動患者に BIBR 1048 MS を投与した第 III 相試験においても、人種の影響について検討した。総 BIBR 953 ZW の投与量補正したトラフ時の血漿中濃度は白人患者で

0.786 ng/mL/mg であったのに対し、アジア人患者では 0.799 ng/mL/mg と同程度であった。投与 2 時間後の濃度についても同様であり、白人患者で 1.56 ng/mL/mg に対して、アジア人患者では 1.42 ng/mL/mg であった。黒人患者におけるトラフ濃度は白人患者よりも約 19%高かったが、投与 2 時間後の濃度は白人と同じであった。ただし、黒人患者は例数が少なかった（白人患者の 1%未満）[CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.6.1.1: 9]。また、血漿中濃度に関して、日本人患者のみを抽出しても患者全体の成績との間に本薬の有効性、安全性に影響を及ぼすような差はみられなかった（表 2.5.3.3.4: 2）。

表 2.5.3.3.4: 2 心房細動患者に対して BIBR 1048 MS 投与後の定常状態における投与量補正したトラフおよび投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度、患者全体と日本人患者の比較

	トラフ時点 [ng/mL/mg]		投与約 2 時間後 [ng/mL/mg]	
	患者全体	日本人患者	患者全体	日本人患者
N	8441	199	9177	205
幾何平均値	0.795	0.707	1.54	1.24
gCV [%]	80.9	57.1	74.7	67.9
最小値	0.00923	0.115	0.0129	0.113
10 パーセンタイル	0.349	0.378	0.649	0.575
第一四分位点	0.529	0.507	1.04	0.888
中央値	0.811	0.695	1.62	1.25
第三四分位点	1.25	1.04	2.42	1.90
90 パーセンタイル	1.89	1.34	3.36	2.70
最大値	7.36	3.06	9.02	4.51

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.5.2.1: 2 および表 2.7.2.4.1: 4

結論として、第 I 相試験の併合解析では、日本人男性被験者のほうが白人男性被験者よりもわずかに高い曝露量を示したが、BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回投与したときの薬物動態を両人種間で直接比較した試験 1160.61 [CTD 5.3.3.3-9, U-3420] では、差は認められず、また、心房細動患者におけるトラフおよびピーク付近（投与 2 時間後）の血漿中濃度は日本人、他のアジア人、白人患者で違いがなかった。第 II 相試験および第 III 相試験で得られた曝露-イベントの関係の傾きが緩やかであったことから、BIBR 1048 MS 110 mg および 150 mg を 1 日 2 回投与後の薬物動態および薬力学には、本薬の有効性、安全性に影響を及ぼすような差はないと考えられた。

2.5.3.3.5 ファーマコゲノミクス

合計男性 33 例および女性 25 例の若年健康被験者を対象とした第 I 相薬物相互作用試験 2 試験において、BIBR 953 ZW の薬物動態における遺伝子型-表現型の関係を解明するために、*MDR1* 遺伝子の 2 つの一塩基多型 *C3435T* および *G2677T/A* を検討した。 $C_{\max}$ または AUC と *MDR1* 遺伝子型の間の明らかな関係は認められなかった。よって、*MDR1* 遺伝子型は BIBR 953 ZW の薬物動態の被験者間変動に寄与していないと考えられた [CTD 5.3.5.3-1, U-1363-02]。

2.5.3.4 外的因子

薬物動態および薬力学上の併用薬との相互作用（CYP450 アイソザイム、P-糖蛋白阻害剤および胃内 pH を上昇させる薬剤）および薬力学的相互作用を検討した。その結果、CYP 450 アイソザイムに関する検討では BIBR 953 ZW、そのプロドラッグである BIBR 1048 MS、および 2 種類の間代謝物は基質ではなく、阻害も誘導も起こさなかった。それゆえ、本薬投与時に CYP 酵素を介した薬物相互作用の発現の可能性は低いと考えられた。

P-糖蛋白に関する検討では、活性代謝物である BIBR 953 ZW は基質ではないが、BIBR 1048 MS は P-糖蛋白の基質となることが示された。したがって、P-糖蛋白の阻害作用を有するベラパミル、キニジン、アミオダロンやケトコナゾールなどと BIBR 1048 MS を併用すると、フリー体および総 BIBR 953 ZW の曝露量が上昇した。また、P-糖蛋白の誘導作用を有するリファンピシンと併用すると総 BIBR 953 ZW の曝露量は約 66%低下した。こうした相互作用は腸管壁における薬物排出トランスポーターである P-糖蛋白が阻害あるいは誘導されることによりもたらされる腸管吸収過程への影響が主に起因していると考えられる。

胃内 pH 上昇の影響としては、プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールとの併用により、健康被験者にて、総 BIBR 953 ZW の AUC が約 30%減少したが、心房細動患者を対象とした第 II 相試験から得たデータの母集団薬物動態解析で、バイオアベイラビリティが 14.6%低下する程度で軽微であったことから、臨床的に問題がないと判断された。

薬力学的相互作用の検討においては、アスピリンおよびクロピドグレルが本薬と併用投与されると出血のリスクの増加をもたらす可能性があると考えられた。

2.5.3.4.1 CYP450 アイソザイム

アトルバスタチン（CYP 3A4 の基質）、ジクロフェナク（CYP 2C9 の基質、UGT 1A1 および 1A3 の基質）およびアミオダロン（CYP 2C9, 2D6 および 3A4 阻害剤）の影響を解明するために、健康被験者を対象に 3 件の臨床薬理試験が実施された。アトルバスタチン [CTD 5.3.3.4-8, 試験 1160.58, U-1611] およびジクロフェナク [CTD 5.3.3.4-1, 試験 1160.07, U-1608] は BIBR 953 ZW の薬物動態および薬力学を変化させず、また、BIBR 1048 MS はこれらの薬剤に対して問題となる影響を及ぼさなかった。一方、アミオダロンは BIBR 1048 MS のバイオアベイラビ

リティを顕著に増加させたが、この影響はその後の検討によりアミオダロンによる P-糖蛋白阻害に起因すると考えられた（次項を参照）。

非臨床の試験 [CTD 5.3.2.2-1, U■■-1767; CTD 5.3.2.2-3, U■■-1470] での検討も含め、BIBR 1048 MS は CYP 酵素によって代謝されず、CYP 酵素を阻害および誘導しないことから、CYP 酵素によって代謝される薬剤と相互作用を起こす可能性は低いと判断される。

2.5.3.4.2 P-糖蛋白阻害剤

In vitro 試験から、活性代謝物である BIBR 953 ZW は基質ではないが、BIBR 1048 MS は P-糖蛋白の基質となることが示された。

健康被験者を対象に次のような P-糖蛋白阻害剤または基質を用いて一連の *in vivo* 薬物相互作用試験を実施した。アミオダロン（中等度から強力な P-糖蛋白阻害剤、加えて CYP 2C9, 2D6 および 3A の阻害剤）、クラリスロマイシン（強力な P-糖蛋白阻害剤）、ベラパミル（強力な P-糖蛋白阻害剤）、キニジン（強力な P-糖蛋白阻害剤）、ケトコナゾール（強力な P-糖蛋白阻害剤）、リファンピシン（P-糖蛋白などの各種酵素の誘導剤）およびジゴキシン（P-糖蛋白の基質）である。薬物相互作用試験では、最大の相互作用が期待される投与条件で実施された。これらの薬剤は、*in vitro* での P-糖蛋白に対する作用および目標とする適応症の患者で併用される可能性を考慮し選択した。

BIBR 1048 MS をアミオダロン 600 mg の単回投与と併用した場合、アミオダロンとその活性代謝物のデスエチルアミオダロンの吸収量と吸収速度は基本的には変化しなかった。総 BIBR 953 ZW の AUC および C_{max} はそれぞれ 60% および 50% 上昇した [CTD 5.3.3.4-7, 試験 1160.57, U■■-1610]。

BIBR 1048 MS をクラリスロマイシン 500 mg の 1 日 2 回投与と併用した場合、総 BIBR 953 ZW の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 15% および 19% 上昇した。ただし、これはクラリスロマイシンを反復投与した後の最大効果であった [CTD 5.3.3.4-13, 試験 1160.82, U■■-2188-01]。

ベラパミルの影響は、ベラパミル速放性錠 120 mg またはベラパミル徐放性錠 240 mg の単回投与後ならびに 120 mg 1 日 2 回および 120 mg 1 日 4 回の反復投与後に評価した。さらに、BIBR 1048 MS とベラパミルの投与のタイミングについて検討した（ベラパミル投与を BIBR 1048 MS 投与の 1 時間前、同時および 2 時間後）。BIBR 1048 MS を経口投与のベラパミルと併用した場合、総 BIBR 953 ZW の C_{max} および AUC は上昇した。その程度はベラパミル投与のタイミングおよび剤形によって異なった。BIBR 1048 MS の投与 1 時間前にベラパミル速放錠を併用した場合、総 BIBR 953 ZW の曝露の大幅な上昇が認められた（ C_{max} は約 180%、AUC は約 150% の上昇）。この上昇の程度はベラパミル徐放錠の併用では抑制された（ C_{max} は約 90%、AUC は約 70% の上昇）。また、ベラパミルを反復併用投与した場合、本薬の曝露は上昇したが、その程度は単回併用投与時よりも小さかった（ C_{max} は約 60%、AUC は約 50% の上昇）。ベラパミルの長期の曝露による消化管での P-糖蛋白の誘導が原因として考えられる。BIBR 1048 MS の投与 2 時間後にベラパミルを併用した場合、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった（ C_{max}

は約 10%, AUC は約 20%の上昇)。これは投与 2 時間後には BIBR 1048 MS の吸収の大部分が終了していることによると考えられる [CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U■■-1052-01]。

キニジンの影響の検討では 2 件の試験が実施された。最初の試験 1160.75 [CTD 5.3.3.4-11, U■■-3299-01] はキニジン 600 mg の単回投与の忍容性不良（低血圧, 失神, 心電図 QT 延長, 悪心, および嘔吐など）のため早期に中止終了した。この結果を受け, 欧州連合においては, 整形外科の大手術を受けた患者における静脈血栓塞栓症の予防の適応症で本薬はすでに市販されていたため, 患者の安全性を保証できるようキニジンの併用投与を禁忌とした添付文書の改訂を行った。また, 進行中の臨床試験においては, 治験実施計画書の変更を行ってキニジンの併用投与を禁止した。試験 1160.75 で観察された有害事象の原因究明を主な目的として行った再試験 1160.90 では, BIBR 1048 MS を 3 日間反復投与し, 3 日目の最終投与の前にキニジンの投与を行い併用の影響を検討した。なお, キニジンは 1 回 200 mg を 2 時間ごとに 5 回, 計 1000 mg 投与した。総 BIBR 953 ZW の $AUC_{t,ss}$ および $C_{max,ss}$ はキニジンの併用によって, それぞれ平均 53%および 56%上昇した。しかし, BIBR 1048 MS 投与後にキニジンを投与した場合, BIBR 953 ZW の薬物動態への影響は認められなかった [CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U■■-3246-01]。BIBR 1048 MS を反復投与中に最初の試験 1160.75 で認められた有害事象は発現しなかった。しかし, キニジン投与により低血圧が発現した。これらより最初の試験 1160.75 で認められた有害事象はキニジンにより誘発されたと考えられた。

BIBR 1048 MS をケトコナゾール 400 mg 単回投与と併用した場合, 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} はそれぞれ 2.38, 2.35 倍に上昇した。ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回の反復投与と併用した場合, それぞれ 2.53, 2.49 倍に上昇した [CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U■■-1350-01]。BIBR 1048 MS をジゴキシンと併用した場合, 総 BIBR 953 ZW およびそのプロドラッグである BIBR 1048 MS は, 臨床的に問題となる P-糖蛋白阻害剤としては作用しないことが示された [CTD 5.3.3.4-9, 試験 1160.59, U■■-1612]。ジゴキシンのような P-糖蛋白の基質またはクラリスロマイシン, ベラパミル, キニジン, ケトコナゾール, アミオダロンのような P-糖蛋白阻害剤の薬物動態は, BIBR 1048 MS の影響を受けず, 臨床用量において, BIBR 1048 MS もその中間代謝物も, そして活性代謝物 BIBR 953 ZW も P-糖蛋白を阻害しないという *in vitro* の結果が確認された。

P-糖蛋白の誘導剤のリファンピシンの影響では, リファンピシン 600 mg 1 日 1 回の 7 日間の反復投与の前投与により, 総 BIBR 953 ZW の C_{max} および AUC はそれぞれ 66%および 67%低下した。リファンピシンの最終投与後 7 日目には総 BIBR 953 ZW の曝露量はほぼ単独投与時のレベルに回復した。さらに 7 日後（リファンピシン最終投与から 14 日目）にも BIBR 1048 MS を投与したが, 本薬の曝露量がさらに上昇することはなかった。[CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U■■-1349-01]。

これらの薬物相互作用試験の結果から, 併用した場合に本薬の曝露が増加する程度を順位付けすると,

- 1) ベラパミル速放性錠単回投与時 (BIBR 1048 MS 投与の 1 時間前), ケトコナゾール単回および反復投与時

- 2) ベラパミル徐放性錠の単回投与時
- 3) アミオダロン投与時，キニジン投与時，ベラパミル反復投与時
- 4) クラリスロマイシン投与時

となると考えられた。

P-糖蛋白に影響する薬剤を併用した場合の薬物動態への影響について，心房細動患者を対象とした第 II 相試験（試験 1160.20 および試験 1160.49）および人工股関節または膝関節全置換術患者を対象とした第 II 相試験（試験 1160.19）から得たデータでの母集団薬物動態解析，および心房細動患者を対象とした第 III 相試験（試験 1160.26）において検討した。母集団薬物動態解析では薬物相互作用試験で用いられた P-糖蛋白阻害剤であるアミオダロン，クラリスロマイシン，ベラパミル，キニジンおよびケトコナゾール，さらに P-糖蛋白阻害剤としての作用が知られているジルチアゼム，シクロスポリン，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，タクロリムスおよびレセルピンを含めたものを強力な P-糖蛋白阻害剤として評価した。試験 1160.26 ではアミオダロン，ベラパミル，キニジンおよびジルチアゼムとの併用を評価し，薬物相互作用試験で用いられた P-糖蛋白の誘導剤であるリファンピシン，さらに P-糖蛋白を誘導する可能性のあるセントジョーンズワート，アンブレナビル，avasimibe およびテノホビルを含めたものを P-糖蛋白誘導剤として評価した。

心房細動患者を対象とした第 II 相試験（試験 1160.20）を含むデータを基に構築された母集団薬物動態解析の最終モデルからはこれらの強力な P-糖蛋白阻害剤との併用で BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティが 15.0%上昇することが示唆された [CTD 5.3.5.3-2, U 1399-02]。試験 1160.26 では，PK/PD 解析集団 9,999 例中，アミオダロン，ベラパミル，キニジンあるいはジルチアゼムを併用していた症例はそれぞれ 1,309 例，632 例，46 例および 1,012 例であった。アミオダロン，ベラパミル，キニジンまたはすべての P-糖蛋白阻害剤と併用したときの総 BIBR 953 ZW の定常状態におけるトラフ時の血漿中濃度および定常状態における投与 2 時間後の薬物濃度の上昇は 20%以下であり，ジルチアゼムでは無視できる程度の変化であった。P-糖蛋白誘導剤の併用の影響は併用している症例が非常に少なく，妥当性のある評価は行えなかった。アミオダロン，ベラパミルまたはジルチアゼムの併用の有無で大出血の発生率に変化は認められず，対照薬のワルファリンと同程度であった。キニジンの併用の有無による大出血の発生率への影響は症例が少ないため，妥当性のある評価は行えなかった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01]。

薬物相互作用試験の結果でみられたような P-糖蛋白阻害剤の併用による本薬の曝露量の著しい増加が第 II 相および第 III 相試験でみられなかったのは，P-糖蛋白阻害剤の反復投与による消化管での P-糖蛋白の誘導のような現象が起きた可能性，BIBR 1048 MS の投与に対する P-糖蛋白阻害剤の投与のタイミングの違いの影響，低用量の P-糖蛋白阻害剤や弱い P-糖蛋白阻害剤も解析に含まれた可能性などの要因によるものと考えられる。また，薬物相互作用試験は，最大の相互作用が検出される条件で実施したことが考えられる。

薬物相互作用試験の結果からは、BIBR 1048 MS の経口投与時に強力な P-糖蛋白阻害剤が高濃度で腸管内に存在するときのみ、BIBR 1048 MS のバイオアベイラビリティが上昇し、結果的に活性代謝物 BIBR 953 ZW の AUC および C_{max} が臨床的に意味のある程度にまで増加することが示された。心房細動患者における第 II 相および第 III 相試験の結果から、薬物相互作用試験の結果と矛盾しない傾向は確認できるが、実際の臨床における対象患者集団ではこれらの影響の大きさは減じられると考えられた。

2.5.3.4.3 胃内 pH を上昇させる薬剤の影響

健康被験者にプロトンポンプ阻害薬であるパントプラゾールを BIBR 1048 MS と併用投与した場合、総 BIBR 953 ZW の曝露量 (AUC) が約 30%減少し、パントプラゾール非併用時との比の 90%信頼区間は 57%から 90%であった。この結果はパントプラゾールによって生じる胃内 pH 上昇によって BIBR 1048 MS の溶解および吸収を低下させている可能性が考えられた [CTD 5.3.3.4-6, 試験 1160.34, U■■-1353]。健康被験者に H₂ 受容体拮抗薬であるラニチジンを BIBR 1048 MS と併用投与した場合、BIBR 1048 MS の吸収量に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった [CTD 5.3.3.4-4, 試験 1160.16, U■■-1810]。

さらに、心房細動患者を対象とした第 II 相試験 (試験 1160.20) および人工股関節または膝関節全置換術患者を対象とした第 II 相試験 (試験 1160.19) から得たデータの母集団薬物動態解析で、プロトンポンプ阻害剤と制酸剤併用の総 BIBR 953 ZW の曝露量に及ぼす影響を検討した結果、プロトンポンプ阻害剤併用の BIBR 953 ZW 曝露量への影響は、バイオアベイラビリティを 14.6%低下させる程度で軽微であったことから、臨床的に問題がないと判断された。制酸剤の併用は統計的に有意な影響を及ぼさなかった [CTD 5.3.5.3-2, U■■-1399-02]。また、第 III 相試験 (試験 1160.26) では、プロトンポンプ阻害剤の併用は総 BIBR 953 ZW のトラフ濃度には影響を与えず、投与 2 時間後の濃度をわずかに 11%低下させた。プロトンポンプ阻害剤を併用しても脳卒中や全身性塞栓症の発生頻度に変化はなく、この曝露量の低下は臨床的に問題にならないと考えられた [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01]。

2.5.3.4.4 薬力学的相互作用

健康被験者を対象に血小板凝集抑制作用を有する薬剤であるクロピドグレル、そして抗凝固剤であるエノキサパリンとの薬物相互作用試験を実施した。なお、代表的な抗血小板薬であるアスピリンを用いた特定の薬物相互作用試験は実施しなかったが、心房細動患者を対象とした第 II 相試験 (試験 1160.20 および試験 1160.49) および心房細動患者を対象とした第 III 相試験 (試験 1160.26) において、出血の発現頻度を用い、その影響を検討した。なお、試験 1160.26 ではアスピリン、クロピドグレルおよびその他の経口抗血小板薬、非経口抗血栓薬についても、その影響を考察した。

男性健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用では、本薬の薬力学的指標である aPTT, ECT および TT を延長するあるいはクロピドグレルの薬力学的指標である血小板凝集阻害を増強することではなく、薬力学的な相互作用は認められなかった。導入用量としてクロピドグレル 300 mg または 600 mg 単回投与の併用をした場合に、総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ が約 30～35%増加したが、クロピドグレル 75 mg での反復併用投与では、曝露量は変化しなかった [CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U-1547-01]。心房細動患者を対象とした第 II 相試験では、BIBR 1048 MS とアスピリンを併用すると、大出血、臨床的に問題となる出血、その他の出血を含めたすべての出血イベントの発生率は増加した [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02]。日本人の心房細動患者を対象とした第 II 相試験においても同様な傾向が認められた [CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126]。

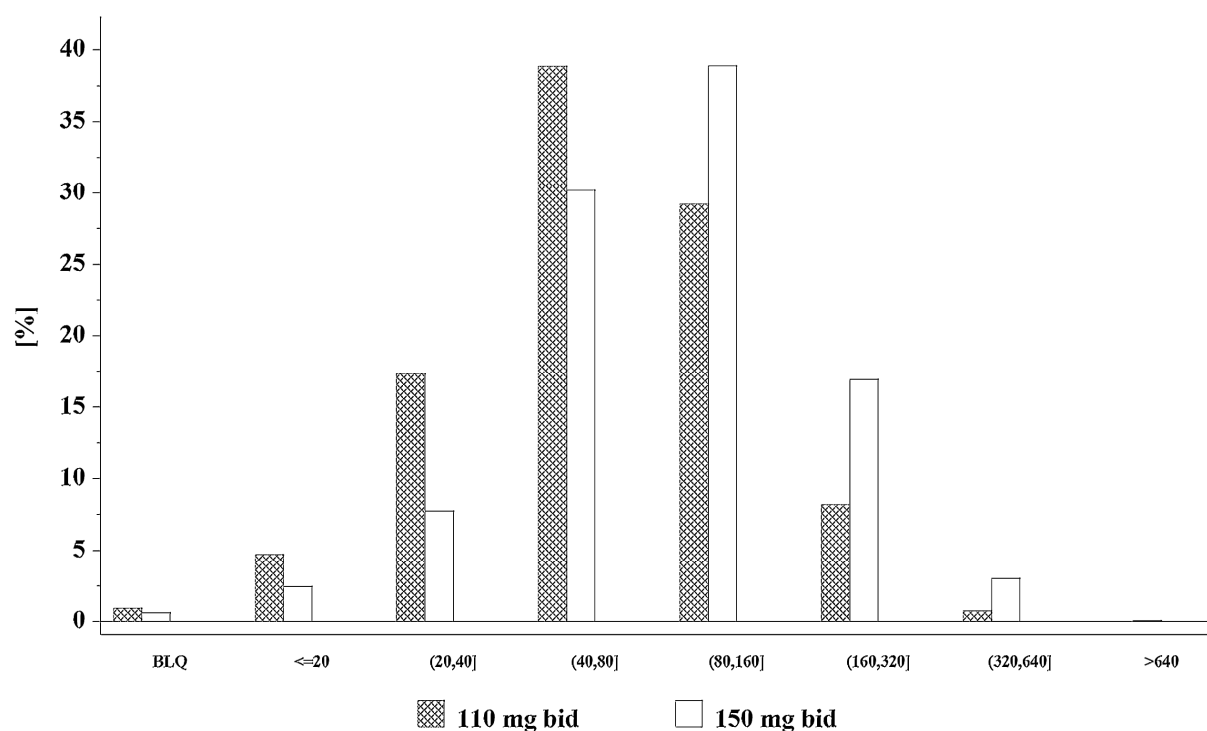
試験 1160.26 では、アスピリンまたはクロピドグレルと BIBR 1048 MS 110 mg または 150 mg 1 日 2 回投与の併用は大出血の発生率が上昇したため、大出血のリスクを増加させる可能性が示された。しかし、アスピリンまたはクロピドグレルとの併用時の大出血の発生率の上昇は、対照薬であるワルファリンにおいてもみられた [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01]。なお、その他の経口抗血小板薬（ジピリダモール、徐放性ジピリダモールとアスピリンの配合剤、チクロピジン）を使用した症例が非常に少なく、妥当性のある評価は行えなかった。また、ヘパリンなどの非経口抗血栓薬の併用投与は、大出血の発生率を増加させた [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01]。

健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において、エノキサパリン 40 mg を 1 日 1 回 3 日間皮下投与し、最終投与の 24 時間後に BIBR 1048 MS 220 mg を単回投与した場合（エノキサパリンからの切り替え）、本薬の薬力学的指標である aPTT, ECT および TT を延長するなど、薬力学的な相互作用は認められなかった。エノキサパリンから BIBR 1048 MS への投与の切り替えは、休薬期間を設ける必要がないことが示唆された。[CTD 5.3.3.4-12, 試験 1160.78, U-1230-01]。

2.5.3.4.5 心房細動患者における推奨される投与量および投与間隔での曝露反応関係

心房細動患者における曝露反応関係を明らかにするため、心房細動患者を対象とした第 III 相試験（試験 1160.26）において、ロジスティック回帰分析を用い、トラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と虚血性脳卒中および全身性塞栓症、大出血などの発現頻度の関係を検討した。また、長期継続投与試験（試験 1160.42）のデータを用い、本薬の薬物動態の被験者内変動について検討した。

試験 1160.26 の BIBR 1048 MS 110 mg または 150 mg 1 日 2 回投与の用量では、定常状態における血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は用量比例的に増加した。トラフ時の血漿中濃度の幾何平均値は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与で 64.6 ng/mL、および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与で 90.9 ng/mL であった。この用量範囲でのトラフ時の血漿中濃度は、互いに比較的広範囲に重なりあった（図 2.5.3.4.5: 1）。

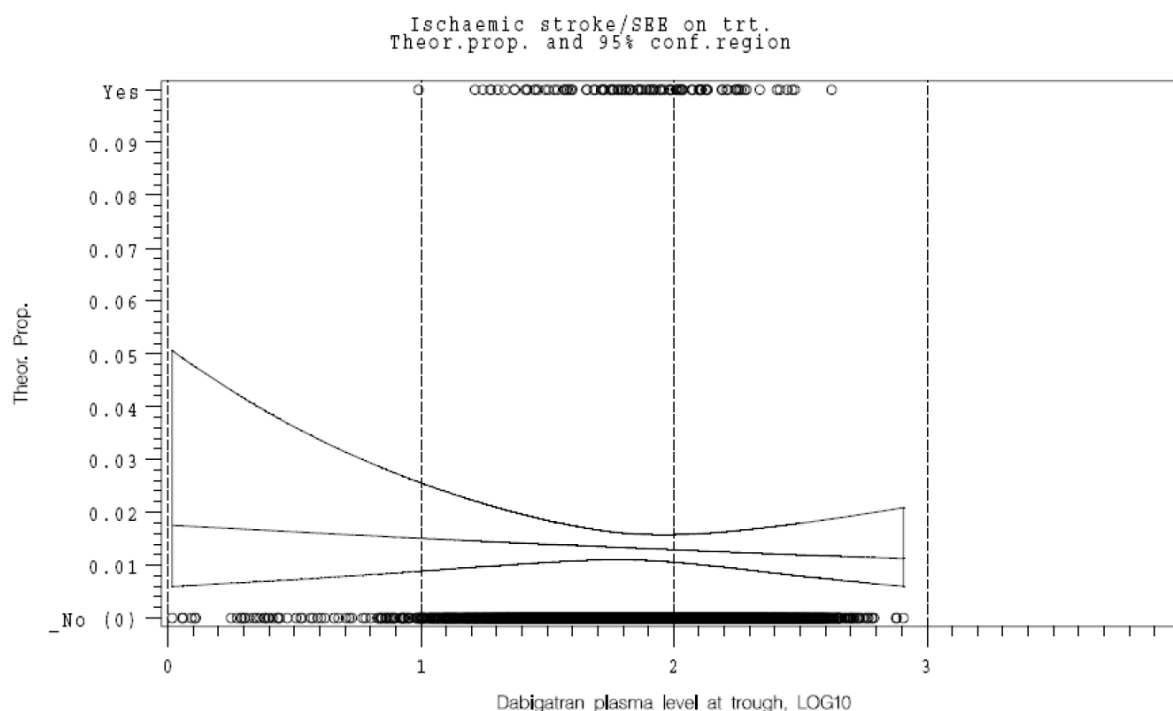


横軸の血漿中濃度 (ng/mL) は定量限界未満 (BLQ), 20 以下, 20 超～40, 40 超～80, 80 超～160, 160 超～320, 320 超～640 および 640 超に分類した。

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 15.6.5.4: 1

図 2.5.3.4.5: 1 BIBR 1048 MS を 110 または 150 mg 1 日 2 回投与したときの BIBR 953 ZW
トラフ血漿中濃度の分布

ロジスティック回帰分析によって、虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発現とトラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度には弱い負の相関のみが認められた (図 2.5.3.4.5: 2)。トラフ時の aPTT と虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発現にも弱い負の相関が認められ、aPTT 値が低いほど虚血性脳卒中と全身性塞栓症が高率で発生することが示唆された [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01]。

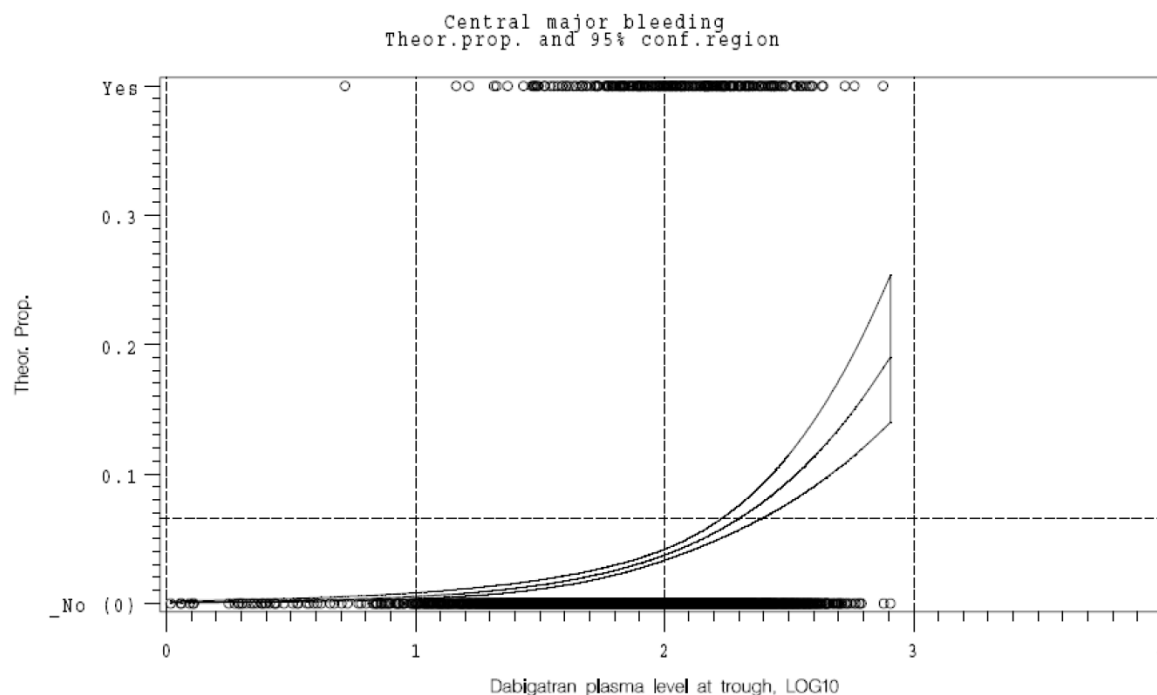


引用元：CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U 3249-01，Figure 15.5.1: 14

図 2.5.3.4.5: 2 心房細動患者に BIBR 1048 MS 110 mg または 150 mg を 1 日 2 回投与したときの総 BIBR 953 ZW トラフ濃度と虚血性脳卒中／全身性塞栓症の発現確率の関係

試験 1160.26 では，治験薬投与期間中に大出血を発現した患者は，出血を発現しなかった患者に比して，トラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の幾何平均値が 57%高かった（それぞれ 114 ng/mL，72.8 ng/mL）。すべての出血についても，同様に発現した患者は，発現しなかった患者に比べて，血漿中濃度が平均 19%高かった（それぞれ 86.8 ng/mL，72.8 ng/mL）。

また，ロジスティック回帰分析では，図 2.5.3.4.5: 3 に示すように大出血の発現とトラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度には正の相関が認められ，血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の上昇によって，大出血の発現確率が高くなることが示唆された[CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U 3249-01]。



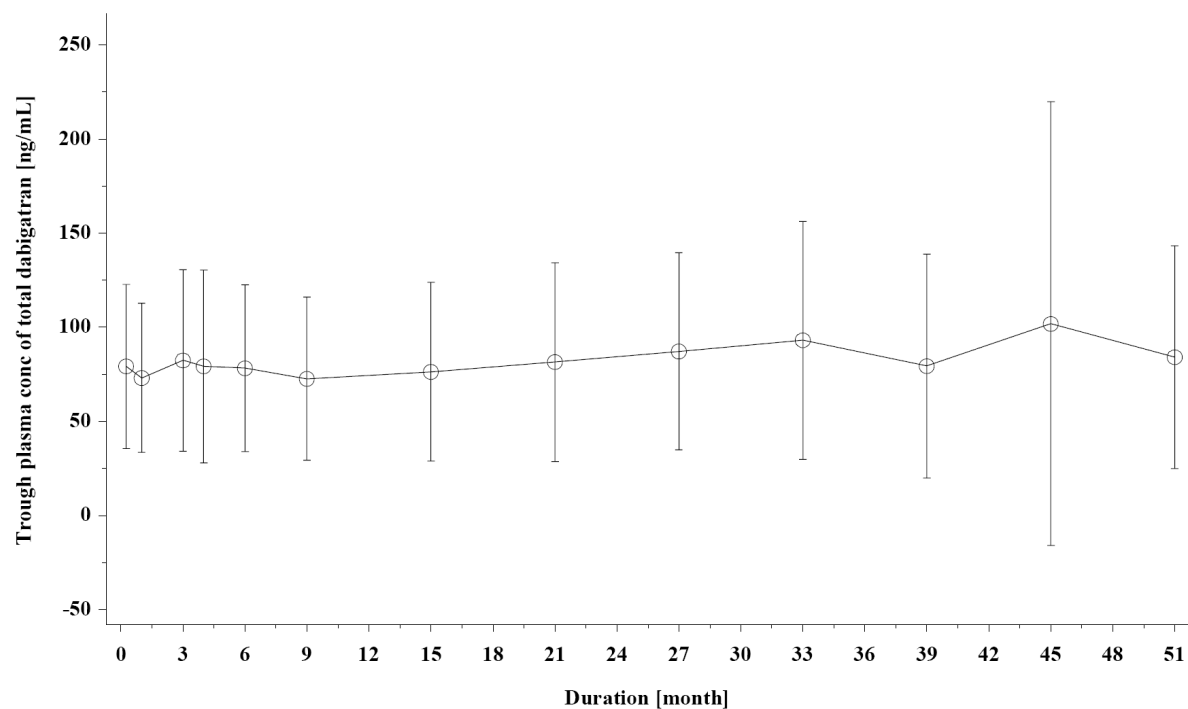
引用元：CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U-3249-01，Figure 15.5.1: 1

図 2.5.3.4.5: 3 心房細動患者に BIBR 1048 MS 110 mg または 150 mg を 1 日 2 回投与したときの総 BIBR 953 ZW トラフ濃度と大出血の発現確率の関係

ロジスティック回帰分析から得られたトラフ濃度と大出血の発現の関係は、傾きが急峻ではなく（図 2.5.3.4.5: 3 の横軸は対数変換値）、トラフ濃度の変化に対して大出血のリスクの増加が緩やかであることを示唆している。ある程度曝露量の変動しても、出血のリスクは大きく変化しないことが予想される。しかし、複数の因子が重なりあった場合、たとえば腎機能が低下した高齢者でアスピリンを併用した場合などでは、曝露量の増加と反応性の変化により、リスクの大幅な上昇も考えられる。

長期継続投与試験（試験 1160.42）では 12 カ月以上継続的に BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与を受けた患者を対象に解析したところ、トラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度には約 39% の被験者内変動がみられた。また、治験開始時から 3 年を超えて継続的に BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与を受けた患者のトラフ血漿中濃度の推移を図 2.5.3.4.5: 4 に示した。長期にわたりトラフ血漿中濃度の幾何平均値および被験者間変動は一定していた。血液凝固パラメータである aPTT および ECT について、トラフ血漿中濃度よりも被験者内変動が小さい傾向がみられた。BIBR 1048 MS 投与後の PK/PD の関係に、BIBR 1048 MS の長期投与による変化はみられなかった [CTD 5.3.5.1-2，試験 1160.42，U-3247-01]。心房細動患者で BIBR 1048 MS は長期投与することにより、被験者内変動は小さくなるようであった。

このようにバイオアベイラビリティ・製剤検討試験および薬物相互作用試験などの第Ⅰ相試験で得られた結果と比べて、心房細動患者を対象とした試験において、被験者内変動が小さくなった理由としては、第Ⅰ相試験では、あらかじめ絶食などの投与条件を細かく規定し実施したため、薬物動態に対する想定される最大の影響が検出された可能性が考えられる。



BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回の用量を試験 1160.20 (PETRO 試験) 開始時から 3 年を超えて投与された 40 例
引用元 : CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Figure 11.5.2: 1

図 2.5.3.4.5: 4 BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回を 3 年を超えて投与された心房細動患者における総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度の算術平均値 (±標準偏差)

2.5.4 有効性の概括評価

BIBR 1048 MS の心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制の適応に対する有効性の根拠は、検証試験として実施された国際共同第 III 相試験（試験 1160.26 [RE-LY 試験]）に主に基づく。この試験では、BIBR 1048 MS またはワルファリン投与の総曝露量が約 30,000 患者・年となり、有効性の主要評価項目に該当するアウトカムイベント合計 513 件が独立イベント評価委員会にて審査確定された [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U[■]-3249-01]。

第 II 相試験（試験 1160.20 [PETRO 試験], 試験 1160.42 [PETRO-EX 試験] および試験 1160.49）は、脳卒中および全身性塞栓症を含む血栓塞栓症イベントは主要評価項目とせず、副次評価項目とし、出血イベントを主要評価項目として評価した。また、脳卒中および全身性塞栓症の発現件数も出血イベントよりも少なかった。なお、試験 1160.49 では、安全性データモニタリング委員会が血栓塞栓症イベントおよび出血イベントを審査した。

心房細動患者を対象に安全性および血液凝固パラメータなどの薬力学的指標をワルファリンと比較し、投与量を探索することを目的に実施した 12 週間投与の第 II 相試験（試験 1160.20）では、組み入れた症例 502 例中、血栓塞栓症イベントが 2 件報告された [CTD 5.3.5.1-1, U[■]-1615-02]。

日本で実施した心房細動患者を対象とした BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回投与と 150 mg 1 日 2 回投与 12 週間経口投与のワルファリンとの比較による第 II 相用量探索試験（試験 1160.49）では、組み入れた症例 174 例中で血栓塞栓症イベントは 1 件であった [CTD 5.3.5.1-3, U[■]-3126]。試験 1160.20 の長期継続投与試験である試験 1160.42 は、361 例を対象として最長 5 年間実施され、複数の血栓塞栓症イベントが報告されたが、この試験では対照群は設定しておらず、対象患者には複数の用量が投与されていた [CTD 5.3.5.1-2, U[■]-3247-01]。この試験データは、用量反応関係を確立するための参考とした。

したがって、本項では試験 1160.26 を評価の対象とした。患者の内訳、人口統計学的特性などについて記述した後、主要評価項目および副次評価項目などについて記述する。なお、主要評価項目の解析では、サブグループの結果などについても詳述する。有効性に関する結論、第 III 相試験における試験全体と日本人サブグループの比較の結論も示す。

2.5.4.1 患者の内訳

計 18,113 例の患者のうち BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群に 6,015 例、150 mg 1 日 2 回投与群に 6,076 例、およびワルファリン投与群に 6,022 例と 3 投与群に均等になるようランダム化割付けされた（表 2.5.4.1: 1）。

治験薬投与例は計 18,042 例であり、うち 17,337 例（96.1%）が本試験を完了し、その内訳は 14,034 例（77.8%）が治験薬投与完了例であり、3,303 例（18.3%）が治験薬投与は中止されたが、追跡調査が完了した例であった。ワルファリン群の治験薬投与完了例の割合は 80.5%であり、

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 (76.8%) および 150 mg 1 日 2 回投与群 (76.1%) に比べて高かった。治験薬投与は中止されたが、追跡調査が完了した例における主な治験薬投与中止理由は、アウトカムイベント発生、患者が治験薬の服用を好まず、有害事象であり、いずれもワルファリン群に比べて BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群でやや高かった。試験途中で中止となり、追跡調査が完了しなかった例は、計 705 例 (3.9%) であり、その割合は 3 投与群間で同様であった。

患者の希望、有害事象、アウトカムイベント、および大出血以外の小出血による治験薬の投与中止はすべて BIBR 1048 MS 投与群でより多くみられた [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 10.1.1.1: 1]。BIBR 1048 MS 投与群で消化管系の有害事象の発現が多かったことを除けば、投与群間で全般的な有害事象の発現率にはおおきな差はなかった。試験が非盲検で行われたこと、新薬に対する不安、そして代替治療 (ワルファリン) があったことが中止率に影響を与えていたと考えられる。

最近実施された心房細動患者を対象とした試験における治験薬投与中止率は約 8~36%で、平均で年間約 10%である [CTD 5.4-15, P06-06455; CTD 5.4-17, P08-01644; CTD 5.4-18, R03-2719; CTD 5.4-19, P05-01352]。

治験薬投与の一時的な中止は高頻度に見られ、治験薬を 1 回以上中止した患者は 52.0%であった [CTD 2.7.3, 付録 1, Table 1.2.5.6]。一時的な中止の大半は、処置または手術 (36.5%), 入院 (15.4%), アウトカムイベントに関連しない有害事象 (30.1%), およびアウトカムイベント (7.2%) を理由としており [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.1: 4], 対象患者が複数の疾患を合併する高齢者が多いことから予期されることであった。治験薬投与の一時的な中止をしている間の抗凝固療法の管理は心房細動患者の抗血栓塞栓治療において重要である。ワルファリンは INR モニタリング下あるいは別の抗凝固薬への切り替えを行って処置や手術の前後 3~5 日間休止し、また BIBR 1048 MS は 24 時間前に中止し、処置や手術の終了後に再開することとした。

表 2.5.4.1: 1 試験 1160.26 の患者の内訳

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Enrolled (screened)				20377
Not entered				2264
Entered (randomized)	6015	6076	6022	18113
Not Treated	31	17	23	71
Completed follow up	13	7	5	25
Withdrew consent or lost to follow up or other	18	10	18	46
Treated	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)	18042 (100.0)
Completed study	5775 (96.5)	5818 (96.0)	5744 (95.7)	17337 (96.1)
Completed on study medication	4593 (76.8)	4609 (76.1)	4832 (80.5)	14034 (77.8)
Completed follow up but stopped study medication prematurely ^{a)}	1182 (19.8)	1209 (20.0)	912 (15.2)	3303 (18.3)
Outcome events ^{b)}	417 (7.0)	427 (7.0)	330 (5.5)	1174 (6.5)
Serious AEs not related to outcome events	196 (3.3)	200 (3.3)	147 (2.5)	543 (3.0)
Subject preference	391 (6.5)	406 (6.7)	329 (5.5)	1126 (6.2)
Elevated LFT result	28 (0.5)	16 (0.3)	11 (0.2)	55 (0.3)
Hospitalisation ^{c)}	142 (2.4)	154 (2.5)	156 (2.6)	452 (2.5)
Adverse Event	305 (5.1)	329 (5.4)	200 (3.3)	834 (4.6)
Other	452 (7.6)	504 (8.3)	379 (6.3)	1335 (7.4)
Premature discontinuation from study	209 (3.5)	241 (4.0)	255 (4.3)	705 (3.9)
Withdrew consent	129 (2.2)	146 (2.4)	141 (2.4)	416 (2.3)
Vital status available at study termination	82 (1.4)	98 (1.6)	108 (1.8)	288 (1.6)
Lost to follow up	17 (0.3)	33 (0.5)	39 (0.7)	89 (0.5)
Vital status available at study termination	6 (0.1)	19 (0.3)	22 (0.4)	47 (0.3)
Other	63 (1.1)	62 (1.0)	75 (1.3)	200 (1.1)

a) 治験薬の中止理由は重複

b) アウトカムイベント：脳卒中，全身性塞栓症，心筋梗塞，肺塞栓症，一過性脳虚血発作，出血および全死亡

c) 入院には待機的手術を含む

引用元：CTD2.7.3，付録 1，Table 1.2.1.1

2.5.4.2 BIBR 1048 MS の服薬コンプライアンス，およびワルファリンの INR コントロール

BIBR 1048 MS の服薬コンプライアンスは実際に服薬したカプセル数と服薬予定のカプセル数に基づき計算した。BIBR 1048 MS 群の 95%以上の患者で，BIBR 1048 MS のコンプライアンスは良好（服薬率：80～120%）であった。

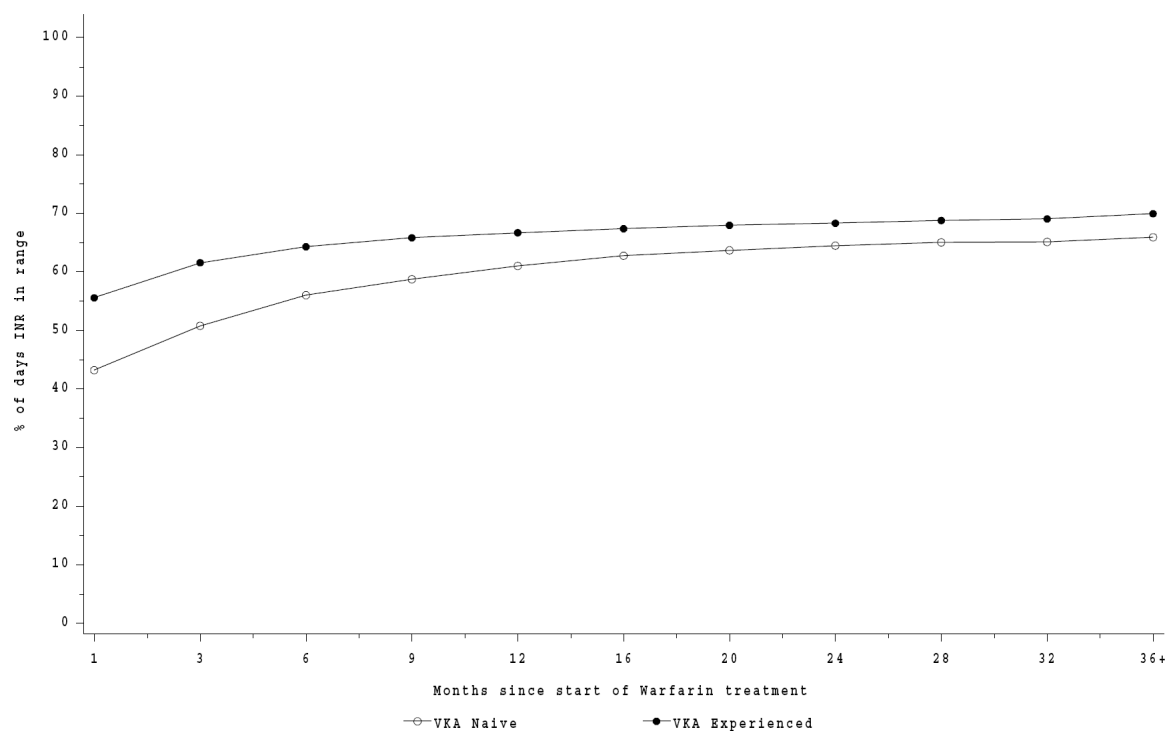
ワルファリンのコンプライアンスは、INR のコントロール状況によって判断した。INR のコントロールは、ワルファリン服用中の INR が 2.0～3.0 の目標範囲にあった時間、いわゆる治療域内時間 (time in therapeutic range, TTR) の割合 (%) を指標とした。なお、この割合は Rosendaal 法による線形補間を INR の各測定間に行い計算した。[CTD 5.4-27, R08-1695]。なお、計算にランダム化割付け後 1 週間およびワルファリンの一時的または永続的中止中は含まなかった。治療域内時間の試験期間を通じた平均値および中央値は、それぞれ 64.2% および 67.1% であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 1.2.5.13]。

試験中の INR コントロール状況は患者のビタミン K 拮抗薬の使用経験の有無、試験実施地域、および患者や実施医療機関の違いを含む複数の要因により影響を受けたと考えられる。

ビタミン K 拮抗薬の使用経験患者 (VKA experienced) は未使用患者 (VKA Naive) に比して、試験を通して治療域内時間の割合が高く、特に試験薬投与開始後 6 カ月間で顕著であった (図 2.5.4.2: 1)。治療域内時間の割合の試験期間を通じた平均値および中央値は、未使用患者でそれぞれ 61.6% および 64.6% であり、使用経験患者でそれぞれ 66.9% および 69.2% であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 1.2.5.14]。

試験実施地域別では、INR が目標範囲 2.0～3.0 にあった時間 (治療域内時間) の割合はスウェーデンの患者で最も高く、平均値 77.0% および中央値 78.2% であった。概して、北米 (米国、カナダ) および西欧州の患者は、アジアおよびその他の地域の患者よりも INR コントロール状況が良好であった。INR 2.0～3.0 の治療域内時間の割合の平均値および中央値は、北米でそれぞれ 66.7% および 68.4%、西欧州でそれぞれ 68.7% および 71.8% であった。アジア地域は INR コントロールが最も低く、治療域内時間の割合は平均値 54.3% および中央値 56.3% であった [CTD2.7.3, 付録 1, 1.2.5.16 および 1.2.5.18]。

日本人サブグループの INR が目標範囲 2.0～3.0 にあった治療域内時間の平均割合は 57.6% (中央値 : 56.8%) であった [CTD2.7.3, 付録 3, Table 15.1.5.12]。また、日本においては「心房細動治療 (薬物) ガイドライン」にて 70 歳以上の高齢者の目標 INR は 1.6～2.6 と設定されている [CTD 5.4-76, P10-00811]。試験 1160.26 を日本にて実施する際、高齢者での安全性を確保すると同時に国際共同試験である試験 1160.26 の薬効評価へのバイアスを避けることを考慮し、ワルファリン投与群に割付けられた患者で 70 歳以上の高齢者では目標 INR を 2.0～2.6 とした。日本人サブグループの年齢 70 歳以上の患者での INR 2.0～2.6 の治療域内時間の平均割合は 44.5% (中央値 : 41.6%)、INR 1.6～2.6 の治療域内時間の割合の平均値および中央値は、それぞれ 77.0% および 78.4% であった [CTD 2.7.4, 付録 7, Table 2.1, Table 2.3 および Table 2.4]。



引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.1.5: 11 および Figure 15.1.5: 5

図 2.5.4.2: 1 試験 1160.26 のビタミン K 拮抗薬使用経験の有無別の平均 INR 治療域内(2.0～3.0) 時間の割合の推移

臨床試験における INR コントロール状況は試験に参加するビタミン K 拮抗薬の使用経験患者と未使用患者の割合により影響を受けることが報告されている [CTD 5.4-26, P07-07848]。過去のワルファリンを用いたプラセボ対照試験 (Historical trials) では、参加患者の大半はビタミン K 拮抗薬の使用経験がなかった。しかし、最近の心房細動患者を対象とした試験 (ACTIVE-W 試験, AMADEUS 試験, SPORTIF III 試験, SPORTIF V 試験および AFFIRM 試験) では、組入れ時にビタミン K 拮抗薬を使用していなかった患者は 15～27%のみであった (表 2.5.4.2: 1)。

表 2.5.4.2: 1 心房細動患者を対象とした過去および最近の試験における INR コントロール

Trial	N	INR	% subjects VKA naive
		% of Time in Therapeutic Range (TTR)	
Historical trials	2,854	59%	estimated ~100%
SPORTIF-V	3,922	68%	15%
SPORTIF-III	3,410	66%	27%
ACTIVE-W	6,706	64%	22%
AMADEUS	4,576	63%	24%
AFFIRM	4,060	62%	n/a

引用元：CTD 5.4-15, P06-06455；CTD 5.4-17, P08-01644；CTD 5.4-18, R03-2719；CTD 5.4-19, P05-01352；
CTD 5.4-21, R09-1282；CTD 5.4-23, R08-2662

試験 1160.26 ではビタミン K 拮抗薬の未使用患者の割合は 50.4%で、全体的な INR コントロール状況は治療域内時間の平均の割合で 64.2%となった。なお、未使用患者は使用経験患者に比べて INR コントロールが不良であった（それぞれ治療域内時間の割合で 61.6%, 66.9%）
[CTD2.7.3, 付録 1, Figures 1.2.5.11 および 12, Tables 1.2.5.13 および 14]。

他の試験の治療域内時間の割合と比較するため、ビタミン K 拮抗薬の使用経験患者の割合を 75%、未使用患者の割合を 25%として試験 1160.26 の治療域内時間の割合を概算すると 65.6%となった。

このように、試験 1160.26 で得られた INR コントロールの状況は、心房細動患者を対象とするワルファリンを用いた他の臨床試験の成績とおおむね一致するといえる。したがって、本試験の対照であるワルファリン投与群は、現行の標準治療を代表するものと結論付けられる。

2.5.4.3 人口統計学的特性

試験 1160.26 の対象患者の人口統計学的特性について、表 2.5.4.3: 1 に示す。ベースラインでの脳卒中危険因子および使用薬剤の一部は、表 2.5.4.4: 1 および表 2.5.4.5: 1 にそれぞれ示す。対象患者は人口統計学的に第 II 相試験の対象患者と類似しており、抗凝固療法の適応となる心房細動患者であった。対象患者の 97.0%が脳卒中の危険因子を少なくともひとつ有しており、CHADS2 スコアの平均値は 2.1 であった[CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.4: 15；CTD 2.7.3, 付録 1, Table 1.2.3.13]。主な特徴を以下に要約する。

年齢

対象患者の平均年齢は 71.5 歳であった。75 歳以上の患者が全体の 40.0%を占め、うち 3,016 例 (16.6%) は組入れ時に 80 歳以上であった。65 歳未満の患者は 16.4%のみであった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 3.2.23 ; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.4: 1]。

人種

白人 70.0%, アジア人 15.9%とごく少数の黒人 (176 例) を含むその他 14.2%から構成された [CTD2.7.3, 付録 1, Table 1.2.3.1]。

性別

対象患者は主に男性 (63.6%) であり、心房細動患者を対象としたその他の試験と同程度であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 1.2.3.1]。

ビタミン K 拮抗薬の使用経験の有無

ビタミン K 拮抗薬の使用経験患者と未使用患者の割合は、ほぼ均等であった。未使用患者は 50.4%で、うちビタミン K 拮抗薬の使用経験が全くない患者は 31.7%, およびビタミン K 拮抗薬の使用期間が 2 カ月以下の患者は 18.6%であった。ビタミン K 拮抗薬の使用経験患者では、1 年を超えるの使用期間の患者が 1/3 以上を占め、2~6 カ月間の使用期間の患者は 17%のみであった [CTD 2.7.3, 付録 1, Table 1.2.3.5]。ビタミン K 拮抗薬の未使用患者を高い割合で組み入れることで、抗凝固薬の使用経験が BIBR 1048 MS およびワルファリンの有効性と安全性に及ぼす影響を評価することが可能となった。ビタミン K 拮抗薬の使用の有無は、患者に抗凝固療法を開始するにあたり考慮すべき重要な点である [CTD 5.4-26, P07-07848]。

腎機能

クレアチニンクリアランスの平均値は 72.9 mL/min, 中央値は 68.4 mL/min であり、健康な高齢者よりも低かった。これは、患者に高血圧や糖尿病など腎機能に障害をもたらす合併症があることを反映している。70 歳の健康な高齢者のクレアチニンクリアランスの平均値は、約 80 mL/min である [CTD 5.4-47, R09-1573]。また試験 1160.26 では 80 mL/min 以上の患者が 31.2%であり、50~80 mL/min が 45.8%, および 30~50 mL/min が 18.5%であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 1.2.3.3]。

心房細動の病型

発作性、持続性または永続性心房細動の割合は、それぞれ 32.8%、32.0%および 35.2%とほぼ均等であった（表 2.5.4.3: 1）。一方、過去のワルファリンのプラセボ対照試験では、大半が持続性または永続性心房細動であった。この過去の試験では発作性心房細動は少数であったが、発作性心房細動が脳卒中リスクを有していることは確認されており [CTD 5.4-33, P07-14830], ワルファリンはこれらの患者の脳卒中の発症抑制に明らかに奏効していた [CTD 5.4-29, P05-06213]。

心房細動の罹患期間は 2 年超が約半数（46.9%）であり、新規（3 カ月未満）に診断された患者は 31.1%であった [CTD 2.7.3, 付録 1, Table 1.2.3.7]。

試験実施地域別の組入れ

試験実施地域別の患者の組入れ状況は様々であり、米国／カナダ（36.1%）および西欧州（25.7%）で多く、アジア（15.4%）や中央欧州（11.7%）などの地域からも組み入れられた（表 2.5.4.3: 1）。

表に示した人口統計学的特性のほかに、過去に電氣的除細動を受けた患者（27.6%）、ペースメーカーの装着をしている患者（10.7%）、植込み型除細動器の装着をしている患者（2.2%）、および過去に房室結節アブレーションを受けた患者（2.1%）が対象患者に含まれた [CTD 2.7.3, 付録 1, Table 1.2.3.7 ; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.2:1]。

試験 1160.26 の対象患者は少なくともひとつの脳卒中の危険因子を有する心房細動患者集団を代表するものである。心房細動に典型的な年齢層、ビタミン K 拮抗薬の使用経験患者および未使用患者の両者、新規に発症あるいは長期の罹病の心房細動、脳卒中の既往を含む脳卒中の危険因子を有する患者、そして多様な地域の患者が参加していた。

表 2.5.4.3: 1 試験 1160.26 のベースラインでの人口統計学的特性および他の基準値の特性

	DE 110 mg bid	DE 150 mg bid	Warfarin	Total
Randomized [N(%)]	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Age (mean, years)	71.4	71.5	71.6	71.5
Male (%)	64.3	63.2	63.3	63.6
Race: white (%)	70.0	70.2	69.8	70.0
Weight (mean, Kg)	82.9	82.4	82.6	82.6
VKA naïve (%)	50.0	49.8	51.4	50.4
Never on VKA (%)	31.1	31.4	32.7	31.7
CrCL (median, ml/min)	68.7	67.9	68.5	68.4
Systolic BP (mean, mmHg)	130.8	130.9	131.2	131.0
Diastolic BP (mean, mmHg)	77.0	77.0	77.1	77.0
AF type [N(%)]				
Persistent	1950 (32.4)	1909 (31.4)	1930 (32.0)	5789 (32.0)
Paroxysmal	1929 (32.1)	1978 (32.6)	2036 (33.8)	5943 (32.8)
Permanent	2132 (35.4)	2188 (36.0)	2055 (34.1)	6375 (35.2)
Regions [N(%)]				
USA, Canada	2166 (36.0)	2200 (36.2)	2167 (36.0)	6533 (36.1)
Central Europe	707 (11.8)	706 (11.6)	706 (11.7)	2119 (11.7)
Western Europe	1544 (25.7)	1555 (25.6)	1552 (25.8)	4651 (25.7)
Latin America	320 (5.3)	320 (5.3)	316 (5.2)	956 (5.3)
Asia	923 (15.3)	933 (15.4)	926 (15.4)	2782 (15.4)
Other	355 (5.9)	362 (6.0)	355 (5.9)	1072 (5.9)

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.1.4: 1, 3, 5, 7 および 9

2.5.4.4 合併症，および脳卒中の危険因子

試験 1160.26 の対象患者の合併症は主に，高血圧（78.9%），冠動脈疾患（27.8%），および糖尿病（23.3%）などであった。平均収縮期血圧は 131.0 mmHg であり，最近の心房細動患者を対象とした試験（ACTIVE-W 試験，AMADEUS 試験，SPORTIF III 試験，SPORTIF V 試験および AFFIRM 試験）の 132～139 mmHg よりも低値であったが，これは降圧薬が積極的に使用されたためと考えられた[CTD 2.7.3, 付録 1, Tables 1.2.3.3 および 9; CTD 5.4-15, P06-06455; CTD 5.4-17, P08-01644 ; CTD 5.4-18, R03-2719 ; CTD 5.4-19, P05-01352 ; CTD 5.4-21, R09-1282]。

脳卒中の危険因子としては，27.1%に心不全（NYHA 分類で II 以上）が認められ，脳卒中／全身性塞栓症／一過性脳虚血発作の既往が 21.8%，65 歳以上で高血圧，冠動脈疾患または糖尿病を有する患者がそれぞれ 67.3%，24.2%および 19.3%あった（表 2.5.4.4: 1）。

最近の臨床ガイドラインでは，心房細動患者に抗凝固療法を施行するには，患者が脳卒中の危険因子を少なくともひとつ有している必要があるとされている [CTD 5.4-31, P06-08196]。試験 1160.26 の選択基準とした危険因子については，表 2.5.4.4: 1 に表示した。一部の選択基準に

は年齢制限を設けた（糖尿病，冠動脈疾患または高血圧を有する 65 歳以上）が，65 歳未満の患者でもこれらの疾患の合併が比較的多くみられた。

表 2.5.4.4: 1 ベースラインでの脳卒中危険因子

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Total randomized	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Stroke/SEE/TIA	1308 (21.7)	1358 (22.4)	1287 (21.4)	3953 (21.8)
LVEF ≤40%	649 (10.8)	652 (10.7)	630 (10.5)	1931 (10.7)
HF (NYHA≥2)	1641 (27.3)	1640 (27.0)	1623 (27.0)	4904 (27.1)
Age≥75 years	2349 (39.1)	2466 (40.6)	2423 (40.2)	7238 (40.0)
Age≥65 years and DM	1177 (19.6)	1124 (18.5)	1195 (19.8)	3496 (19.3)
Age≥65 years and CAD	1461 (24.3)	1459 (24.0)	1457 (24.2)	4377 (24.2)
Age≥65 year and hypertension	4038 (67.1)	4073 (67.0)	4079 (67.7)	12190 (67.3)
None of the above	181 (3.0)	198 (3.3)	168 (2.8)	547 (3.0)

SEE：全身性塞栓症，TIA：一過性脳虚血発作，LVEF：左室駆出率，HF：心不全，NYHA：NYHA 分類，DM：糖尿病，CAD：冠動脈疾患

引用元：CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U 3249-01，Table 15.1.4: 13

脳卒中のリスクは CHADS2 スコアで評価した。CHADS2 スコアが 1，2 および 3 以上の患者の割合は投与群間で均衡が取れていた。CHADS2 スコアの平均値は 2.1 であった。このように，対象患者は，ほとんどが CHADS2 スコア 1 以上の脳卒中のリスクが中等度から高度の心房細動患者であった。なお，試験 1160.26 の対象患者の脳卒中のリスクの程度は，最近の心房細動患者を対象とした試験（ACTIVE-W 試験，SPORTIF III 試験）とほぼ同程度であった。しかし，AMADEUS 試験よりは高く，SPORTIF V 試験よりは低かった（表 2.5.4.4: 2）[CTD 5.4-15，P06-06455；CTD 5.4-17，P08-01644；CTD 5.4-18，R03-2719；CTD 5.4-19，P05-01352]。

表 2.5.4.4: 2 ベースラインでの CHADS2 スコア

	DE 110 mg bid	DE 150 mg bid	Warfarin	Total
Total randomized [N(%)]	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
CHADS2 score [N(%)]				
0	151 (2.5)	146 (2.4)	155 (2.6)	452 (2.5)
1	1809 (30.1)	1815 (29.9)	1707 (28.3)	5331 (29.4)
2	2088 (34.7)	2136 (35.2)	2229 (37.0)	6453 (35.6)
3+	1966 (32.7)	1979 (32.6)	1931 (32.1)	5876 (32.4)
CHADS2 score				
Mean	2.1	2.1	2.1	2.1

引用元：CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U 3249-01，Table 15.1.4: 17

2.5.4.5 ベースラインでの使用薬剤

対象患者は、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、ジゴキシン、Ca 拮抗薬およびスタチン系薬剤が広範に使用されていた。これらの薬剤の使用は、対象患者が心血管系疾患を高頻度に合併しているためであると考えられた。

ベースラインでは抗血栓薬として、対象患者の大半がアスピリン（39.5%）または経口抗凝固薬（62.3%）（表 2.5.4.5: 1）を使用していた。試験 1160.26 でアスピリンの使用が高い理由のひとつは、ビタミン K 拮抗薬に代わる抗血栓薬としてアスピリンを使用しているビタミン K 拮抗薬の未使用患者が多く試験に組み入れられたことである。ビタミン K 拮抗薬の未使用患者の 54.2%が、ベースラインでアスピリンを使用しており、使用経験患者のアスピリンの使用は 24.6%であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.1.4: 20]。一方、SPORTIF III 試験および SPORTIF V 試験では、ベースラインでアスピリンを投与されていた患者は 18～21%であった [CTD 5.4-18, R03-2719 ; CTD 5.4-19, P05-01352]。ACTIVE-W 試験では、ワルファリン投与群の患者のうちベースラインでアスピリンが投与されていた患者は 26%であった [CTD 5.4-15, P06-06455]。

表 2.5.4.5: 1 ベースラインでの主な使用薬剤

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Total Randomized	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Antithrombotic Therapy				
Oral Anticoagulant				
ASA	3783 (62.9)	3789 (62.4)	3708 (61.6)	11280 (62.3)
Clopidogrel	2385 (39.7)	2338 (38.5)	2431 (40.4)	7154 (39.5)
ASA+Clopidogrel	338 (5.6)	337 (5.5)	345 (5.7)	1020 (5.6)
ASA+Clopidogrel	214 (3.6)	211 (3.5)	228 (3.8)	653 (3.6)
Antihypertensive				
Diuretic	3049 (50.7)	3117 (51.3)	3073 (51.0)	9239 (51.0)
ACE inhibitors	2700 (44.9)	2755 (45.3)	2670 (44.3)	8125 (44.9)
ARB	1449 (24.1)	1470 (24.2)	1418 (23.5)	4337 (23.9)
Beta-blockers, Ca channel blockers and other drugs used in AF				
Beta-blocker	3790 (63.0)	3887 (64.0)	3722 (61.8)	11399 (62.9)
Digoxin	1781 (29.6)	1742 (28.7)	1767 (29.3)	5290 (29.2)
Amiodarone	647 (10.8)	672 (11.1)	657 (10.9)	1976 (10.9)
Verapamil	352 (5.9)	350 (5.8)	369 (6.1)	1071 (5.9)
Quinidine	28 (0.5)	25 (0.4)	31 (0.5)	84 (0.5)
Metabolic, anti-inflammatory and other				
Statin	2702 (44.9)	2682 (44.1)	2674 (44.4)	8058 (44.5)
Proton pump inhibitors	847 (14.1)	878 (14.5)	842 (14.0)	2567 (14.2)
Other NSAID	311 (5.2)	294 (4.8)	319 (5.3)	924 (5.1)
COX-2 inhibitor	79 (1.3)	86 (1.4)	79 (1.3)	244 (1.3)
Oral hypoglycaemic	991 (16.5)	1009 (16.6)	995 (16.5)	2995 (16.5)
Insulin	274 (4.6)	290 (4.8)	271 (4.5)	835 (4.6)

ASA : アスピリン, ACE inhibitor : アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB : アンジオテンシン受容体遮断薬,
NSAID : 非ステロイド性抗炎症薬, COX-2 : シクロオキシゲナーゼ-2

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.1.4: 19

2.5.4.6 主要評価項目

試験 1160.26 の有効性の主要評価項目に関する解析は、初回の脳卒中／全身性塞栓症が発生するまでの期間であった。すべての脳卒中および全身性塞栓症は、独立イベント評価委員会にて審査された。脳卒中／全身性塞栓症に関する投与群間の比較には Cox 回帰分析を使用し、モデルに投与群を含めた。

主要評価項目としたアウトカムイベントの発現数、個々の評価項目、および年間イベント発現率については、表 2.5.4.6: 1 に示す。合計 513 件のアウトカムイベントが独立イベント評価委員会にて審査確定された。Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.6: 1 に示す。

表 2.5.4.6: 1 脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率 (%)

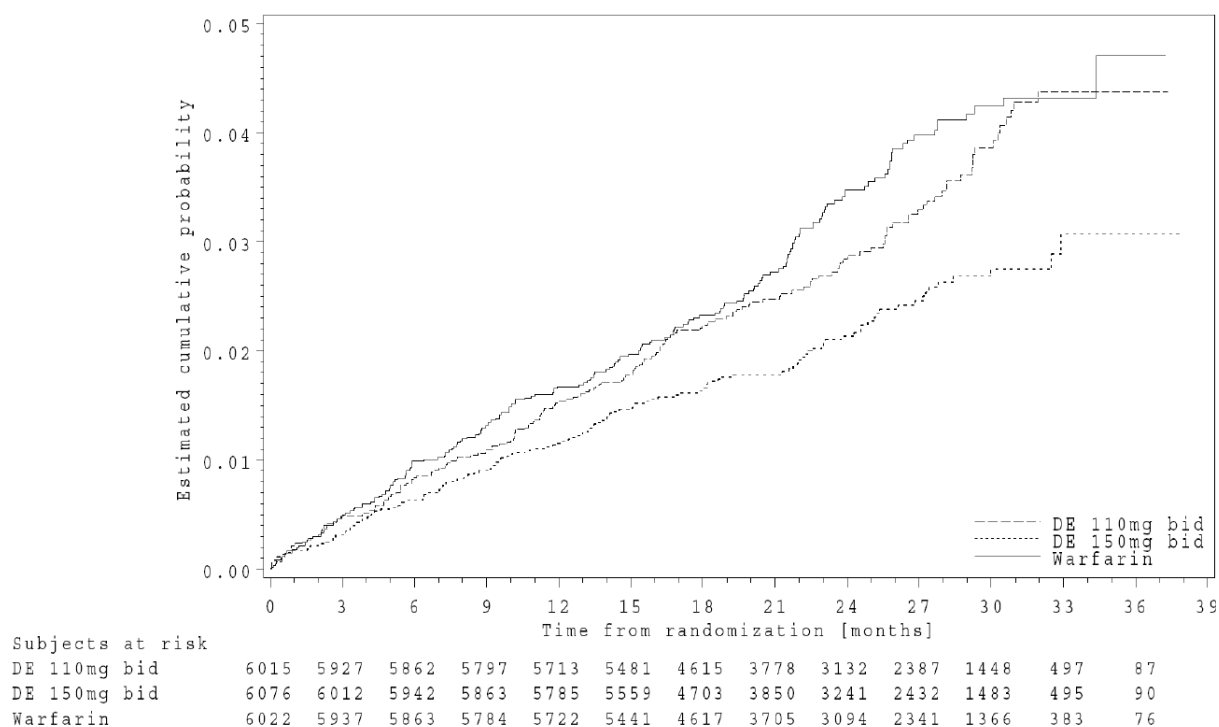
	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)
Subjects randomized	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Subjects with stroke/SEE	182 (1.53)	133 (1.10)	198 (1.68)
Stroke	171 (1.44)	121 (1.01)	184 (1.56)
Ischemic stroke	152 (1.28)	102 (0.85)	132 (1.12)
Haemorrhagic stroke	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Stroke of uncertain classification	7 (0.06)	9 (0.07)	10 (0.08)
SEE	14 (0.12)	13 (0.11)	19 (0.16)

各イベント発生患者では、複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計

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

年間イベント発現率 (%) = (イベント発生患者の例数／患者・年) × 100

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.2.1.1: 1



引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Figure 15.2.1.1: 1

図 2.5.4.6: 1 初回脳卒中／全身性塞栓症の発生の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団

Hochberg 法を用いた多重比較を行った結果、脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制において、いずれの BIBR 1048 MS 用量群もワルファリン投与群に対する非劣性が示された（表 2.5.4.6: 2）。脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制における BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のワルファリンに対するハザード比は 0.91 であり、95%信頼区間は 0.75～1.12 であった。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のワルファリン投与群に対するハザード比は 0.66 であり、95%信頼区間は 0.53～0.82 であった。95%信頼区間の上限は、いずれの BIBR 1048 MS 用量群も治験実施計画書で事前に規定したマージン 1.46 を下回っていた。非劣性マージン 1.46 に基づく非劣性検定の p 値は、いずれの BIBR 1048 MS 用量群でも 0.0001 未満であった。ワルファリン投与群に対する脳卒中／全身性塞栓症の相対リスク減少率は、それぞれ BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 9%、および 150 mg 1 日 2 回投与群で 34%であった。

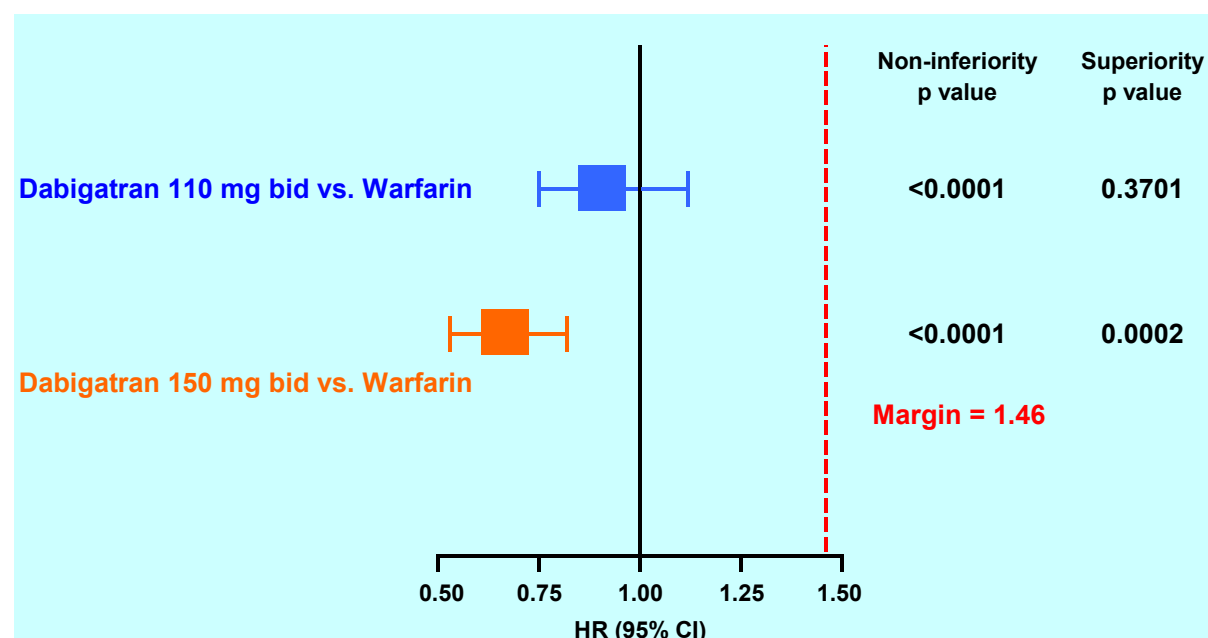
非劣性の検証後に実施した優越性検定の結果から、脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制について、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のワルファリン投与群に対する優越性が示された

($p=0.0002$, 注 : BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のワルファリン投与群に対する優越性検定の有意水準は Hochberg 法により片側 0.0125 とした) (表 2.5.4.6: 2)。なお、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に対する優越性は示さなかった ($p=0.3701$)。これら結果について図 2.5.4.6: 2 にも示す。

表 2.5.4.6: 2 脳卒中／全身性塞栓症の複合エンドポイントのハザード比と信頼区間：ランダム化集団

	DE 110 mg bid vs Warfarin	DE 150 mg bid vs Warfarin
Non-Inferiority Analysis		
Hazard ratio (SE)	0.91 (0.09)	0.66 (0.07)
95% CI	0.75, 1.12	0.53, 0.82
97.5% CI	0.72, 1.15	0.51, 0.84
p-value for non-inferiority using 1.46	<0.0001	<0.0001
Superiority Analysis		
p-value for superiority	0.3701	0.0002

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.2.1.1: 3, 4 および Table 15.3.5.4: 4



事前に規定した非劣性マージンは 1.46

引用元：CTD2.7.3, 付録 1, Tables 2.1.1.1.5 および 11

図 2.5.4.6: 2 試験 1160.26 (RE-LY 試験) の主要評価項目（脳卒中／全身性塞栓症）の解析結果

これらの結果に基づき、試験 1160.26 は有効性についてあらかじめ規定した基準を達成していた。心房細動を有しかつ脳卒中の危険因子を少なくともひとつ有する患者の脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制において、BIBR 1048 MS 両用量はワルファリンに劣らないことが示された。

第 II 相試験における血栓塞栓イベントの発現率と薬力学的特性、および ximelagatran に関する文献データから、BIBR 1048 MS は SPORTIF III 試験および SPORTIF V 試験で投与された ximelagatran よりも強力な抗凝固作用を有していることが示唆されている。SPORTIF III 試験および SPORTIF V 試験では、主要評価項目にあたるイベントの発現率は両試験を併合した結果、ximelagatran とワルファリンで同程度であった。ximelagatran 36 mg 1 日 2 回の aPTT への作用は、ピーク時で 1.4 倍、トラフ時で 1.1 倍であった [CTD 5.4-43, R09-1510]。一方、試験 1160.20 において、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与は強力な抗凝固作用を示した。aPTT のピーク値の変化は対照群の約 1.8 倍となり、トラフ値は対照群の約 1.4 倍となった。aPTT への作用を抗凝固活性の強さの指標として推定すると、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与は ximelagatran 36 mg 1 日 2 回投与よりも有効性が高くなると考えられた。また、第 II 相試験において、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回を長期投与したところ、脳卒中／全身性塞栓症の発現率は年間 1.3% であり [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.26, U-3247-01]、試験 1160.26 で観察された年間 1.1% とほぼ同じであった。

試験規模と用量設定は、試験 1160.26 の有効性の結果を得る上で重要な点であった。当初計画された試験規模（患者数 15,000 例、イベント数 450 件）で、BIBR 1048 MS 両用量のワルファリンに対する非劣性、および BIBR 1048 MS 高用量の優越性を十分に示すことができたが、実際には患者 18,000 例以上を組み入れることで、主要評価項目について十分な検出力を確保した [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.2.3]。

本試験では、対照群に対して投与群として設定した BIBR 1048 MS の 2 用量でそれぞれ比較を行った。いずれの比較でもそれぞれ非劣性マージンを満たしたことから、BIBR 1048 MS のワルファリンに対する臨床効果は再現性があり一貫していることを示した。また、BIBR 1048 MS の用量反応関係から、本薬が脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制に有効な治療法であることをより確実なものとして裏付けた。

2.5.4.6.1 主要評価項目を構成する個々の評価項目など

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群がワルファリン投与群に対して優れる傾向は、主要評価項目を構成する個々の評価項目のすべての項目で認められた（表 2.5.4.6.1: 1）。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群がワルファリン投与群に対して劣らない傾向は、主要評価項目を構成する個々の評価項目のほぼすべての項目で認められた。ただし、虚血性脳卒中の年間イベント発現率の点推定値だけはワルファリン投与群よりも高くなった。

出血性脳卒中

表 2.5.4.6.1: 1 に示すように出血性脳卒中では、BIBR 1048 MS のいずれの用量群もワルファリン投与群に比してその発症を 69～74%有意に減少させた（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.0001$, 150 mg 1 日 2 回投与群 $p<0.0001$ ）。なお、出血性脳卒中に関する考察は、頭蓋内出血と共に臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4] に記載した。

表 2.5.4.6.1: 1 出血性脳卒中のハザード比と信頼区間：ランダム化集団

	DE 110 mg bid vs Warfarin	DE 150 mg bid vs Warfarin
Hazard ratio (SE)	0.31 (0.09)	0.26 (0.08)
95% CI	0.17, 0.56	0.14, 0.49
p-value	0.0001	<0.0001

引用元：CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1.12

虚血性脳卒中および全身性塞栓症

虚血性脳卒中では、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に比してその発症を有意に減少させたが、110 mg 1 日 2 回投与群ではワルファリン投与群に比して減少しなかった。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のワルファリン投与群に対するハザード比は 0.76 ($p=0.0337$)であり、110 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は 1.14 ($p=0.2577$)であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1: 13]。さらに虚血性脳卒中について、BIBR 1048 MS の用量群間で比較したところ、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群は 110 mg 1 日 2 回投与群に比して有意にその発症を抑制していた（ハザード比 1.51, $p=0.0012$ ） [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1: 13]。全身性塞栓症では、BIBR 1048 MS のいずれの用量群もワルファリン投与群に比してその発症を 27～33%減少させたが、有意差は認められなかった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.3776$, 150 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.2706$ ） [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1.23]。

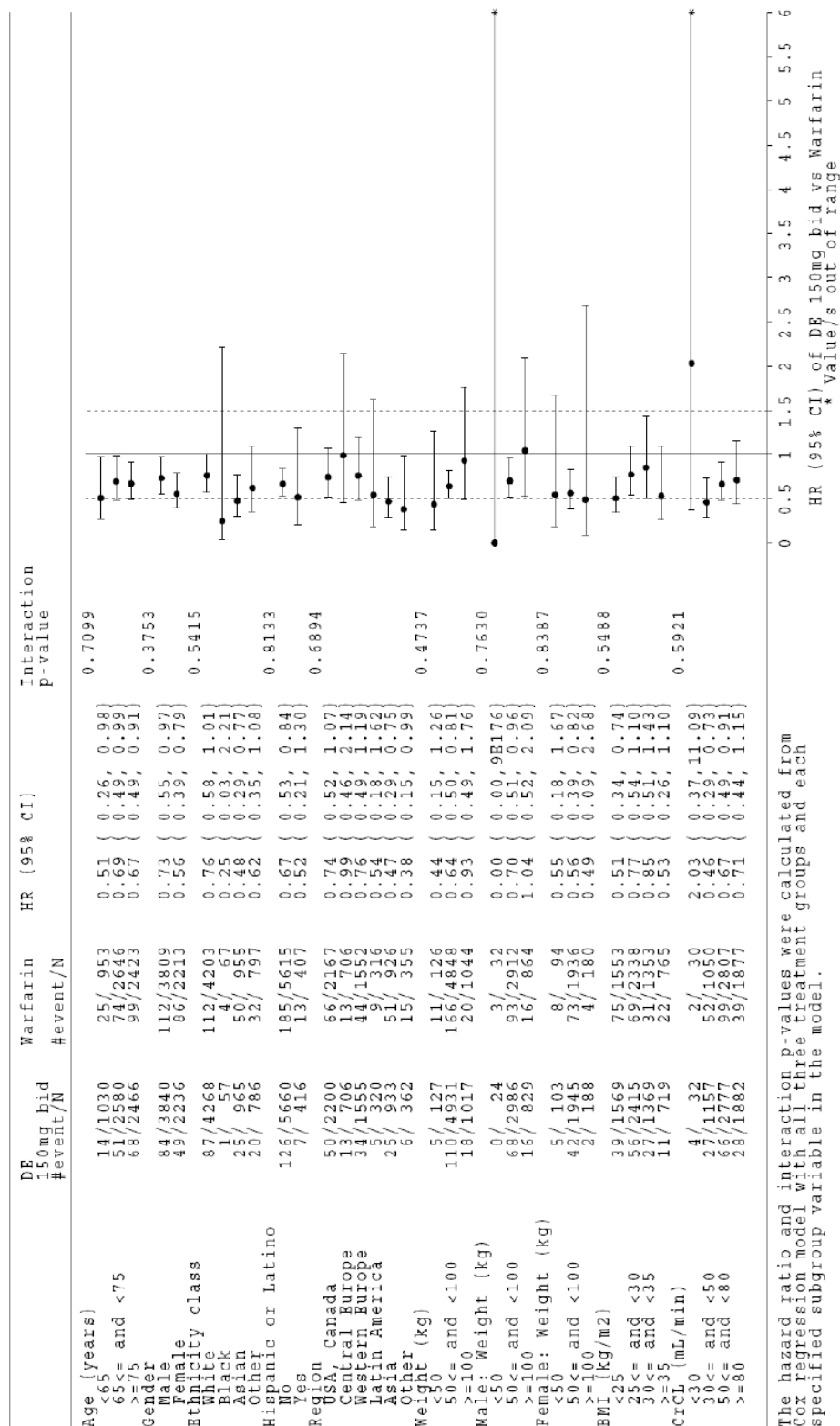
On-treatment に発現した脳卒中／全身性塞栓症

治験薬投与中および治験薬投与中止 6 日以内（on-treatment）に発現したアウトカムイベントのみを含めた安全性解析対象集団で評価すると、BIBR 1048 MS 投与群のワルファリン投与群に対する脳卒中／全身性塞栓症の相対リスクの減少は、ランダム化集団での評価よりも大きかった。脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制における BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のワルファリン投与群に対するハザード比は 0.85 ($p<0.0001$)であり、150 mg 1 日 2 回投与群のワルファリンに対するハザード比は 0.56 ($p<0.0001$)であった [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01, Table 15.2.1.2: 6]。また、投与群ごとに治験薬投与中に初回に発現した脳卒中／全身性塞栓症を比べると、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では 59.9% (182 例中 109 例), BIBR 1048 MS 150 mg

1 日 2 回投与群では 56.4% (131 例中 74 例)、そしてワルファリン投与群では 75.8% (198 例中 150 例) となっており、ワルファリン投与群においてより高い割合で治験薬投与中に脳卒中／全身性塞栓症が発現していた [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1.3]。結論として、安全性解析対象集団を解析対象とした on-treatment 解析においても、ワルファリンと比べて BIBR 1048 MS が有効であることが、ランダム化集団を解析対象とした主要解析と同様に示されていた。

2.5.4.6.2 主要評価項目のサブグループ解析

主要評価項目のサブグループ解析では、人口統計学的特性と投与群との間に有意な交互作用は認められなかった (図 2.5.4.6.2: 1, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のみを示す)。年齢、性別、体重、BMI、腎機能、ビタミン K 拮抗薬の使用経験の有無、人種、および試験実施地域は、いずれの用量群のハザード比にも大きな影響を及ぼさなかった。脳卒中の発現頻度は概して加齢と共に増加し、クレアチニンクリアランス増加と共に減少した。試験実施地域別にはアジアで最も高頻度であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.4.1: 1]。しかし、BIBR 1048 MS 両用量群とワルファリン投与群間の傾向は全体の傾向と変わらなかった。



引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.3.2-2

図 2.5.4.6.2: 1 人口統計学的特性および他の基準値の特殊性のワルファリン投与群と比較した BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の脳卒中／全身性塞栓症のハザード比および 95%信頼区間：ランダム化集団

表 2.5.4.6.2: 1 に示すように、CHADS2 スコア別に脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率を検討したところ、BIBR 1048 MS 両用量群とワルファリン投与群間の傾向は全体の傾向と変わらなかった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Figure 11.4.1.4.1: 4 および 5]。

表 2.5.4.6.2: 1 CHADS2 スコア別の脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率 (%) : ランダム化集団

CHADS2	DE 110 mg bid		DE 150 mg bid		Warfarin	
	Number of subjects	Yearly Event rate	Number of subjects	Yearly Event rate	Number of subjects	Yearly Event rate
1	1809	1.12	1815	0.65	1707	1.06
2	2088	1.43	2136	0.84	2229	1.35
3+	1966	2.12	1979	1.88	1931	2.68

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.2.3.4: 3 および CTD 2.7.3, 付録 1, Table 3.5.1

主要評価項目における BIBR 1048 MS のワルファリンに比較した傾向は、幅広い人口統計学的特性およびその他の基準値で一貫していた。サブグループ間で結果に一貫性があったことから、対象患者における BIBR 1048 MS の有効性が裏付けられたと考えられる。

2.5.4.6.3 INR コントロール状態のサブグループ

ワルファリン投与群における INR コントロール状況が主要評価項目の年間イベント発現率の比較に与える影響を事後的に評価した。通常ワルファリンの INR コントロール状態（治療域内時間に基づき定義）が低いほど、イベント発現率が高くなる。BIBR 1048 MS が、INR コントロール状態が良くない、つまり効果不良のワルファリン投与群のサブグループに対してのみ非劣性であれば、BIBR 1048 MS は標準療法よりも効果が低いことを意味すると考えられる。

治療域内時間 65%以上、65%未満のワルファリン投与群のサブグループと比較したところ、BIBR 1048 MS 投与群は 65%未満のサブグループと比べてより大きな年間イベント発現率の減少を示し、主要評価項目に関するハザード比は全体の解析よりも低くなった。BIBR 1048 MS はいずれの用量でも 95%信頼区間の上限が 1 未満となり、優越性が示された（表 2.5.4.6.3: 1）。

BIBR 1048 MS は、治療域内時間 65%以上の INR コントロール状況が良好のワルファリン投与群のサブグループと比べても一貫して有効性を維持した。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群は INR コントロール状況が良好のワルファリン投与群よりも優越性を保ち、110 mg 1 日 2 回投与群は INR コントロール状況が良好のワルファリン投与群に対し劣らなかった（表 2.5.4.6.3: 1）。

このように、本試験において BIBR 1048 MS の有効性は、ワルファリンの INR コントロール状況にかかわらず一貫していた。また、本試験におけるワルファリン投与群での治療域内時間の割合は、心房細動患者を対象として実施されたその他の臨床試験と同程度であった。

表 2.5.4.6.3: 1 INR コントロール状態別の主要評価項目（脳卒中／全身性塞栓症）のハザード比と信頼区間：安全性解析対象集団

	Mean % of time of INR in range 2-3 ≥ 65%	
	DE 110 mg vs Warfarin	DE 150 mg vs Warfarin
Hazard ratio (SE)	1.03 (0.15)	0.69 (0.11)
95% CI	0.77, 1.37	0.50, 0.93
	Mean % of time of INR in range 2-3 <65%	
	DE 110 mg vs Warfarin	DE 150 mg vs Warfarin
Hazard ratio (SE)	0.74 (0.10)	0.49 (0.08)
95% CI	0.56, 0.97	0.36, 0.67

解析は BIBR 1048 MS 投与群は各サブグループにすべての患者、ワルファリン投与群は各サブグループに INR コントロール状態別に患者を含めて実施

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.2.1.2: 14 および 16

2.5.4.6.4 ベースライン時の使用薬剤および試験期間中の併用薬の影響

主要評価項目において、ベースライン時の使用薬剤を抗血栓薬、降圧薬、β遮断薬などの心房細動の治療薬、代謝疾患治療薬／抗炎症薬、P-糖蛋白阻害薬およびその他の薬剤に分類したサブグループ解析および試験期間中の併用薬別の年間イベント発現率にて影響を検討した。

ベースライン時の使用薬剤においては、P-糖蛋白阻害薬を使用していたサブグループで投与群との間に有意な交互作用が認められた ($p=0.0082$)。その他のベースライン時の使用薬剤のサブグループにおいて交互作用は認めなかった [CTD2.7.3, 付録1, Table 3.3.3]。

ベースライン時に P-糖蛋白阻害薬を使用していたサブグループでは、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の脳卒中／全身性塞栓症のハザード比は、0.56 および 0.35、P-糖蛋白阻害薬を使用していないサブグループでは、それぞれ 1.04 および 0.77 であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 3.3.3]。いずれの BIBR 1048 MS 用量群においても P-糖蛋白阻害薬を使用していたサブグループのほうが低かった。なお、P-糖蛋白阻害薬として分類されている、ベラパミル、アミオダロン、ジルチアゼムおよびキニジンで、これらの個々の薬剤のベースライン時の使用別のサブグループでは投与群との間に交互作用は認めなかった ($p=0.1429\sim0.9676$) [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.2.3.3: 3]。

試験期間中に P-糖蛋白阻害薬は、併用禁止としたキニジンを除き、ベラパミル、アミオダロンおよびジルチアゼムが約 1,300～2,700 例の患者に併用されていた。試験期間中にベラパミルあるいはアミオダロンを併用していた患者は、いずれの BIBR 1048 MS 用量群もワルファリン投

与群に比して、脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率が併用していない患者より低かったが、試験期間中にジルチアゼムを併用していた患者では同様の傾向は認められなかった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 3.3.2]。

臨床薬理の概要 [CTD 2.7.2] に詳述したとおり、薬物相互作用試験で P-糖蛋白阻害剤の併用によって BIBR 1048 MS の曝露量の増加することが認められている。そして、虚血性脳卒中／全身性塞栓症の発現とトラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度に弱い負の相関、大出血の発現とトラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度には正の相関が認められ、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の上昇によって、虚血性脳卒中／全身性塞栓症の発現確率は低くなり、大出血の発現確率が高くなることが示唆されている。P-糖蛋白阻害剤の併用によって、臨床的に問題となる BIBR 1048 MS の曝露量の増加が引き起こされれば、脳卒中／全身性塞栓症の発現頻度とともに出血の発現頻度により明らかにその影響が現れるはずである。臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4] に詳述したとおり、ベラパミル、アミオダロン、ジルチアゼムおよびキニジンの併用で大出血またはすべての出血の年間イベント発現率が BIBR 1048 MS 投与群で共通して高くなった傾向はなかった。

そのため、P-糖蛋白阻害剤の併用が BIBR 1048 MS 投与群の脳卒中／全身性塞栓症の発症抑制に影響を与えたという結論は出せなかった。また、サブグループ解析においては多数のサブグループについて解析したため、偶発的に有意な結果が算出された可能性が考慮される。

2.5.4.7 副次評価項目およびその他の評価項目

2.5.4.7.1 副次評価項目

脳卒中・全身性塞栓症・死亡からなる複合エンドポイント

試験期間中に脳卒中・全身性塞栓症・死亡からなる複合エンドポイントを発現した患者は合計 1,703 例であった。本複合エンドポイントの年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 4.83%、150 mg 1 日 2 回投与群で 4.30%、ワルファリン投与群で 5.17%であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.3.1]。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に対して本複合エンドポイントの発現を有意に減少させた ($p=0.0016$)。ワルファリン投与群に対する脳卒中・全身性塞栓症・死亡からなる複合エンドポイントの相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 7% ($p=0.2337$)、150 mg 1 日 2 回投与群で 17% ($p=0.0016$) であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.3.3]。

脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・心筋梗塞・血管死からなる複合エンドポイント

試験期間中に、脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・心筋梗塞・血管死からなる複合エンドポイントを発現した患者は合計 1,423 例であった。本複合エンドポイントの年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 4.14%、150 mg 1 日 2 回投与群で 3.60%、ワルファリン

投与群 4.21%であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.4.1]。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に対して本複合エンドポイントの発現を有意に減少させた

($p=0.0151$)。ワルファリン投与群に対する本複合エンドポイントの相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 2% ($p=0.8002$)、150 mg 1 日 2 回投与群で 15% ($p=0.0151$) であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.4.2]。

2.5.4.7.2 その他の複合エンドポイント

虚血性脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・心筋梗塞・一過性脳虚血発作・全死亡・入院からなる複合エンドポイント

試験期間中に、虚血性脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・心筋梗塞・一過性脳虚血発作・全死亡・入院からなる複合エンドポイントを発現した患者は合計 7,695 例であった。本複合エンドポイントの年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 20.76%、150 mg 1 日 2 回投与群で 21.58%、ワルファリン投与群 22.26%であった。なお、本複合エンドポイントの年間イベント発現率では、入院が大きな割合を占めていた (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 19.4%、150 mg 1 日 2 回投与群で 20.2%、ワルファリン投与群で 20.8%) [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.5.1]。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリンに対して本複合エンドポイントの発現を有意に減少させた ($p=0.0021$)。ワルファリン投与群に対する本複合エンドポイントの相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 8% ($p=0.0021$)、150 mg 1 日 2 回投与群で 3%であった ($p=0.3075$) [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.5.2]。

Net Clinical Benefit

Net Clinical Benefit は、脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・急性心筋梗塞・全死亡・大出血からなる複合エンドポイントである。ベネフィット／リスクを合わせて評価する指標として設けた。

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に対して本複合エンドポイントの発現を有意に減少させた。ワルファリン投与群に対する本複合エンドポイントの相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 8% ($p=0.1003$)、150 mg 1 日 2 回投与群で 10% であった ($p=0.0372$) [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.6.2]。

2.5.4.7.3 複合エンドポイントを構成する個々の評価項目

肺塞栓症

試験期間中に肺塞栓症を発現した患者はそれぞれ BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 14 例、150 mg 1 日 2 回投与群で 18 例、およびワルファリン投与群で 11 例であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.5.1]。肺塞栓症の発現頻度は試験全体で低く、年間イベント発現率は、BIBR 1048

MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 0.12%, 150 mg 1 日 2 回投与群で 0.15%, およびワルファリン投与群で 0.09%であった。BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群に比して高かったが、有意差は認められなかった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.5597$, 150 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.2143$) [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1.24]。安全性解析対象集団による解析に基づくと、肺塞栓症を発現した患者はそれぞれ BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 8 例, 150 mg 1 日 2 回投与群で 5 例, およびワルファリン投与群で 5 例であり、年間イベント発現率はそれぞれ、0.08%, 0.05%および 0.05%となった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.5: 1]。

肺塞栓症に関連する患者背景の群間での不均衡がないか、冠動脈疾患の合併、心不全の合併、心筋梗塞の既往、ベースライン時のアスピリンの使用、人口統計学的特性として、年齢、性別、BMI を取り上げ、検討を行ったが、投与群間で不均衡は認められなかった [CTD2.7.4, 付録 2, Table 4.4.1.1]。また、これらを共変量として肺塞栓症の発現について Cox 回帰モデルを使用して解析を行ったが、ワルファリン群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、共変量をモデルに含めない場合と同様で共変量の影響は認められなかった [CTD2.7.4, 付録 2, Table 4.4.2.1~3]。

以上から、本試験において肺塞栓症の発現頻度は、BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン投与群に比して高かったが、患者背景の不均衡が原因となった可能性は低いと考えられた。また、原因の探索で意味のある結論に到達するには、各投与群ともに年間イベント発現率がかなり低いと考えられた。

心筋梗塞

試験期間中に心筋梗塞を発現した患者はそれぞれ BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 86 例, 150 mg 1 日 2 回投与群で 89 例, およびワルファリン投与群で 63 例であった [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.5.1]。心筋梗塞の発現頻度は、BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン投与群に比して高く、年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 0.72%, 150 mg 1 日 2 回投与群で 0.74%, およびワルファリン投与群で 0.53%であった。ワルファリン投与群に比べ BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群においては有意に高く ($p=0.0491$)、110 mg 1 日 2 回投与群では有意差は認められなかった ($p=0.0696$) [CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.4.1 および 3]。安全性解析対象集団による解析に基づくと、年間イベント発現率は低くなり (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 0.68%, 150 mg 1 日 2 回投与群 0.69%, ワルファリン投与群 0.49%), BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン投与群との差は有意ではなかった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.0656$, 150 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.0554$) [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.5: 1 ; CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.4.4]。

心筋梗塞に関連する患者背景の群間での不均衡がないか、冠動脈疾患の合併、心不全の合併、心筋梗塞の既往、ベースライン時のアスピリンの使用、人口統計学的特性として、年齢、性別、

BMI を取り上げ、検討を行ったが、投与群間で不均衡は認められなかった [CTD2.7.4, 付録 2, Table 4.2.1.1]。また、これらを共変量として心筋梗塞の発現について Cox 回帰モデルを使用して解析を行ったが、ワルファリン群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、共変量をモデルに含めない場合と同様で共変量の影響は認められなかった [CTD2.7.4, 付録 2, Table 4.2.2.1~3]。なお、アジア人では発現頻度がいくらか低く、投与群間での差もみられなかった。アスピリン、クロピドグレルまたは両者の併用がされていない患者では、投与群間で差がみられなかった。これらの薬剤が併用されている患者では、心筋梗塞に結びつく冠動脈疾患が潜在している可能性があることが考えられた [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01, Table 15.2.5: 4, 6, 12 および 13]。

投与群間で心筋梗塞以外の冠動脈疾患のリスクに違いがあるかどうか評価するため、冠動脈の虚血性病変にあたるすべての報告事象を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用いて検索した。治験薬の投与を受けた全患者からイベントとして確認された心筋梗塞を除いた虚血性冠動脈疾患に関連する有害事象の発現頻度を投与群間で比較した。発現頻度は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 2.6%、150 mg 1 日 2 回投与群で 2.4%、ワルファリン投与群 2.8%であった [CTD2.7.4, 付録 1, Tables 2.1.1.2.4.3]。結論として、虚血性冠動脈疾患に由来する症状などの発現は投与群間で偏ることはなかった。また、心筋梗塞を含めても、投与群間の差は大きく変化しなかった。[CTD2.7.4, 付録 1, Tables 2.1.1.2.4.1]

心血管系疾患を対象とした臨床試験で多用される複合エンドポイントのひとつとして、MACE (主要な心血管イベント) が挙げられる。これは通常、脳卒中、非致命的な心筋梗塞、および心血管死からなる複合エンドポイントである。この複合エンドポイントを用いて試験 1160.26 の心血管に関連するアウトカムイベントを評価したところ、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と同程度であり (ハザード比 1.01)、150 mg 1 日 2 回投与群は優越性を示した (ハザード比 0.84, $p=0.0216$) (表 2.5.4.7.3: 1 および 2)。

表 2.5.4.7.3: 1 MACE（主要な心血管イベント）の年間イベント発現率（%）

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)
Subjects Randomized	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
MACE	402 (3.38)	340 (2.82)	394 (3.34)
Cardiovascular death	177 (1.49)	161 (1.34)	174 (1.47)
Stroke	171 (1.44)	121 (1.01)	184 (1.56)
Fatal Stroke	23 (0.19)	24 (0.20)	36 (0.31)
MI	86 (0.72)	89 (0.74)	63 (0.53)

各イベント発生患者では、複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計

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

年間イベント発現率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.3.1

表 2.5.4.7.3: 2 MACE（主要な心血管イベント）のハザード比と信頼区間

	DE 110 mg bid vs Warfarin	DE 150 mg bid vs Warfarin
Hazard ratio (SE)	1.01 (0.07)	0.84 (0.06)
95% CI	0.88, 1.16	0.73, 0.98
p-value	0.8639	0.0216

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.3.4

試験 1160.26（RE-LY 試験）では、治験参加前から冠動脈疾患を合併する患者が全体の 27.8%、および心筋梗塞の既往を有する患者が 16.6%いたことから、心血管イベントがある程度発現することは予測される [CTD 2.7.3, 付録 1, Table 1.2.3.9]。心房細動患者を対象とした最近の試験における心筋梗塞の発現率を、薬剤群別に表 2.5.4.7.3: 3 に示す。ACTIVE-W 試験の心房細動患者においては、ワルファリンはアスピリン+クロピドグレルに比して心筋梗塞の発症予防効果が高く、発現率の比は試験 1160.26 のワルファリン投与群と BIBR 1048 MS 投与群の間の比よりも高くなった。しかし、この結果は、おそらくはこの試験の中での発症例数が少なかったため、重要とはみなされなかった。SPORTIF III 試験および SPORTIF V 試験は直接トロンビン阻害薬 ximelagatran が用いられた。SPORTIF III 試験ではワルファリンに比して ximelagatran 投与群の心筋梗塞の発現率が高く、SPORTIF V 試験では低い結果となった。これらと比べた場合、試験 1160.26 におけるワルファリンの心筋梗塞の発現率は、心房細動患者を対象とした他の大規模試験の結果と矛盾しなかった。

表 2.5.4.7.3: 3 心房細動患者を対象とした試験における心筋梗塞の発現率（100 患者・年あたりの発現率）

Trial	N	warfarin	BIBR 1048 MS	ximelagatran	clopidogrel +ASA	ASA	idraparinux
RE-LY	18113	0.53	0.72, 0.74				
ACTIVE-W	6706	0.55			0.86		
ACTIVE-A	7554				0.70	0.90	
A MADEUS	4576	0.6					0.8
SPORTIF III	3410	0.6		1.1			
SPORTIF V	3922	1.4		1.0			
BAFTA	973	1.1				1.2	
AFFIRM ^{a)}	4060	0.99					

a) 心筋梗塞 140 件および平均投与期間 3.5 年から年間発現率 0.99%と推定

引用元：CTD 5.4-15, P06-06455；CTD 5.4-16, R09-1514；CTD 5.4-17, P08-01644；CTD 5.4-18, R03-2719；

CTD 5.4-19, P05-01352；CTD 5.4-20, P07-09739；CTD 5.4-21, R09-1282；CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.4.1

ワルファリンは、心筋梗塞の既往患者の再発予防に極めて有効である [CTD 5.4-37, R03-1234；CTD 5.4-45, R09-1516]。また、直接トロンビン阻害薬（ximelagatran, hirudin）は、急性心筋梗塞患者の再発予防に有効であり [CTD 5.4-38, R03-2266]、ヘパリンの代用として使用したときに急性冠症候群患者での心筋梗塞の発症予防に有効であったという報告がある [CTD 5.4-44, R09-1515]。しかし、BIBR 1048 MS はプラセボを対照とした試験を実施していないため、心筋梗塞の発症予防に関してはワルファリンとの差の大きさを特定できなかった。

結論として、本試験において心筋梗塞の発現頻度は、BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン投与群に比して高かったが、心房細動患者を対象として実施された他の臨床試験の成績と、また、BIBR 1048 MS 投与群での発現率が他の試験での薬剤などと比べて遜色がないことから、この差はワルファリンの心筋梗塞の発症に対する強い抑制効果が観察されたことによってもたらされた可能性が考えられた。

2.5.4.8 有効性の結論

有効性の概括評価では本薬の心房細動患者を対象とした臨床試験において、対照群および有効性に関する主要評価項目を設定した検証試験である試験 1160.26 を評価の対象とした。したがって、以下の結論も試験 1160.26 の結果の検討に基づく。

- 有効性の主要評価項目である脳卒中／全身性塞栓症については、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群のいずれもワルファリンに対して非劣性が示された（いずれの用量群も $p < 0.0001$ ）。さらに、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群は

- ワルファリンに対して優越性を示した ($p=0.0002$)。相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 9%、150 mg 1 日 2 回投与群で 34%であった。
- 出血性脳卒中の発症を、BIBR 1048 MS のいずれの用量群もワルファリン投与群と比較して有意に減少させた ($p=0.0001$, $p<0.0001$)。相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 69%、および 150 mg 1 日 2 回投与群で 74%であった。
 - 虚血性脳卒中の発症を、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と比較して有意に減少させた ($p=0.0337$)。相対リスク減少率は 24%であった。
 - BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のワルファリンに対する優越性は、INR コントロール状況が良好なワルファリン投与群のサブグループ (治療域内時間の割合が 65%以上) と比較しても同様に示された。
 - 有効性の副次評価項目については、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と比較して有意に発症を減少させた。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と同程度であった。脳卒中・全身性塞栓症・全死亡からなる複合エンドポイントの相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 7% ($p=0.2337$)、150 mg 1 日 2 回投与群で 17%であった ($p=0.0016$)。脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・心筋梗塞・血管死からなる複合エンドポイントの相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 2% ($p=0.8022$)、150 mg 1 日 2 回投与群で 15%であった ($p=0.0151$)。
 - 虚血性脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・心筋梗塞・一過性脳虚血発作・全死亡・入院からなる複合エンドポイントのワルファリン投与群に対する相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 8% ($p=0.0021$)、150 mg 1 日 2 回投与群で 3%であった ($p=0.3075$)。
 - ベネフィット／リスクを合わせて評価する指標として設けた Net Clinical Benefit については、BIBR 1048 MS のいずれの用量群もワルファリン投与群と比較してリスク比が小さくなった。相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 8% ($p=0.1003$)、150 mg 1 日 2 回投与群で 10% ($p=0.0372$) であった。
 - 心筋梗塞の発現頻度については、BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群よりも高くなった (年間イベント発現率で BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 0.72%、150 mg 1 日 2 回投与群 0.74%、ワルファリン投与群 0.53%)。
 - 検討したすべてのサブグループ解析で有効性の主要評価項目は一貫性のある結果を示した。

2.5.4.9 試験 1160.26 における試験全体と日本人サブグループの比較の結論

試験全体と日本人サブグループでの患者背景および有効性の主要評価項目などにつき比較検討を行った。なお、詳細な内容は臨床的有効性の概要 [CTD 2.7.3] に記載した。以下にその結論を示す。

- 本試験において、日本から参加した 326 例の患者の人口統計学的特性および他の基準値の特性などで試験全体との間で大きな違いはなかった。
- 日本人サブグループの主要評価項目の脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率のワルファリン群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は，それぞれ 0.52 および 0.25 であり，試験全体の成績との一貫性が認められた。

2.5.5 安全性の概括評価

BIBR 1048 MS の薬理学的分類に特徴的な有害事象はワルファリンなどの他の抗凝固薬と同様に出血である。また、出血以外の安全性に関する評価項目で問題となる結果や徴候は比較的少なかった。そのため、本項ではまず臨床試験でみられた出血イベントの解析結果について記述する。本解析の対象となったのは心房細動患者を対象とした脳卒中予防に関する臨床第 II 相試験 3 試験（試験 1160.20 [PETRO 試験]、試験 1160.42 [PETRO-EX 試験] および試験 1160.49）と臨床第 III 相試験 1 試験（試験 1160.26 [RE-LY 試験]）である。なお、心房細動患者を対象とした臨床試験において総曝露量の約 95%を占める第 III 相試験の試験 1160.26 を主な評価の対象とした。出血イベントについて記述した後、その他の有害事象、死亡およびその他の重篤な有害事象について記述する。なお、その他の有害事象のうち、比較的良好とみられる有害事象として、第 III 相試験の消化不良および胃炎について考察する。臨床検査値については、同効薬である ximelagatran において問題となったため、特に重点をおいて評価した肝機能検査値への影響について詳述する。安全性に関する結論、第 III 相試験における試験全体と日本人サブグループの比較の結論も示す。

2.5.5.1 出血イベント

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験において出血イベントは大出血と小出血に分類した。定義および各試験における細分類を以下に示す。なお、大出血は ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) の定義を参照した [CTD 5.4-40, R05-0344]。各試験において、出血イベントを盲検下で評価する独立イベント評価委員会を設立し、大出血はすべて独立イベント評価委員会により判定された。小出血は治験担当医師によって報告された出血イベントである。

大出血

大出血は以下の基準を少なくともひとつ満たした出血と定義した。

- 20 g/L 以上のヘモグロビン減少を伴う出血、または 2 単位（日本での 4.5 単位に相当）以上の全血または濃縮血液の輸血を必要とする出血
- 重要な部位または器官の症候性出血：眼内、頭蓋内、脊髄腔内またはコンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、後腹膜内出血、関節内出血あるいは心嚢内出血

次の基準を満たした出血イベントも全試験で大出血に分類した。しかし、試験 1160.26 では、これらの基準を大出血の細分類である生命を脅かす出血の基準とした。

- 致死性出血
- 症候性頭蓋内出血

- 50 g/L 以上のヘモグロビン減少を伴う出血
- 4 単位（日本における 9 単位）以上の全血または濃縮血球の輸血を必要とする出血
- 心収縮増強剤の静脈内投与を必要とする低血圧を伴う出血
- 外科的処置を必要とする出血

小出血

大出血の基準に合致しない出血を小出血と定義した。心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験では、小出血をさらに臨床的に重要な／問題となる出血およびその他の出血に細分類した。

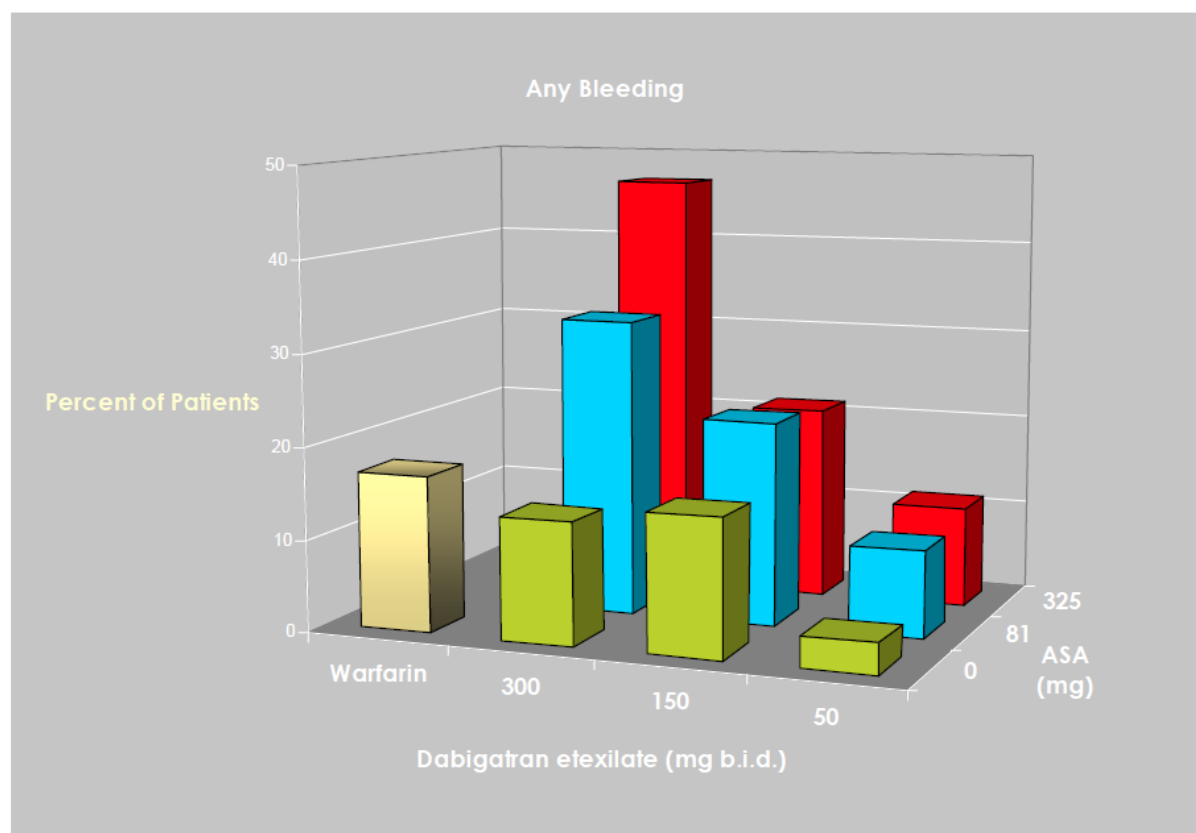
解析にあたっては、大出血と小出血を併合したすべての出血も用いた。上記の分類以外に部位（消化管など）別の解析も行った。さらに、出血性脳卒中や頭蓋内出血は抗凝固療法中に最も問題となる出血性合併症であるので、これも別途評価した。なお、出血性脳卒中は有効性の評価項目としても評価されている。症候性頭蓋内出血はこの出血性脳卒中（脳内出血）、くも膜下出血および硬膜下出血を含めている。

2.5.5.1.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験における出血

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験において、試験 1160.20 および試験 1160.49 は投与期間が 12 週間、安全性解析集団はそれぞれ 502 例（ワルファリン投与群 70 例を含む）、166 例（ワルファリン投与群 62 例を含む）であった。試験 1160.42 は、試験 1160.20 で BIBR 1048 MS の投与を終了した患者を対象にした長期継続投与試験で投与期間が最長 5 年間、361 例が治験薬の投与を受けた。これら第 II 相試験 3 試験の BIBR 1048 MS 投与の総曝露量は 2,000 患者・年未満であった。BIBR 1048 MS 投与の総曝露量が 20,000 患者・年超の第 III 相試験（試験 1160.26）と比して、投与期間と規模が限られていたため、複数の用量における出血の発現率の概算のみを記述する。

試験 1160.20 では、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回～300 mg 1 日 2 回の範囲で出血に対する用量反応がみられた。アスピリン非併用の BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回および 300 mg 1 日 2 回で投与した場合の出血の発現率は、ほぼ同程度であった。アスピリン併用によって、出血の発現率は上昇した（図 2.5.5.1.1: 1）。BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回とアスピリンの併用投与は、出血の発現が高頻度であったので中止された [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U■■-1615-02]。長期継続投与試験である試験 1160.42 では、アスピリン非併用の BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回の投与で大出血の発現率が高く許容できなかった [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U■■-3247-01]。日本人を対象とした第 II 相試験 1160.49 において、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群の出血の発現率は、ワルファリン投与群と同程度であった [CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U■■-3126]。したがって、第 II 相試験では、110 mg 1 日 2 回投与と 150 mg 1 日 2

回投与における出血の発現率は許容できるものであることが明らかとなり、試験 1160.20 の結果と合わせて最大耐容量が 300 mg 1 日 2 回未満と確認された。



引用元：CTD 5.3.5.1-1, U 1615-02, Table 12.2.2.3: 2 から作成

図 2.5.5.1.1: 1 試験 1160.20 におけるすべての出血の発現率（BIBR 1048 MS の用量およびアスピリンの用量別）

2.5.5.1.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験における出血

試験 1160.26 の平均試験期間は 24 カ月、平均曝露期間は 21 カ月であった。BIBR 1048 MS の総曝露量は 20,000 患者・年を超え、ワルファリンの曝露量は 10,000 患者・年を超えた [CTD2.7.4, 付録 1, Table 1.1.2.2]。したがって、試験 1160.26 における出血の年間イベント発現率の予測は頑健なものであり、年間イベント発現率の 1%未満の差を検出するのに十分な検出力を有する。

表 2.5.5.1.2: 1 および 2 に試験 1160.26 の出血イベントの概要を示す。大出血、小出血およびすべての出血の年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS のいずれの投与群においてもワルファリン投与群よりも低かった。大出血のワルファリン投与群に対する相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 21% ($p=0.0021$), 150 mg 1 日 2 回投与群で 7%であった ($p=0.322$)。

すべての出血のワルファリン投与群に対する相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 21% ($p<0.0001$), 150 mg 1 日 2 回投与群で 9%であった ($p=0.0029$)。なお、BIBR 1048 MS の 2 用量群の間で比較すると、大出血の年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群は 150 mg 1 日 2 回投与群と比較して有意に低く (年間イベント発現率はそれぞれ 2.67%, 3.11%, ハザード比 0.85, $p=0.0356$)、同様に、すべての出血の年間イベント発現率も BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が有意に低かった (年間イベント発現率はそれぞれ 14.70%, 16.53%, ハザード比 0.86, $p<0.0001$)。

生命を脅かす出血、出血性脳卒中および頭蓋内出血の年間イベント発現率も、BIBR 1048 MS のいずれの投与群においてもワルファリン投与群よりも低かった。生命を脅かす出血のワルファリン投与群に対する相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 33% ($p=0.0003$), 150 mg 1 日 2 回投与群で 18%であった ($p=0.0470$)。出血性脳卒中のワルファリン投与群に対する相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 69% ($p=0.0001$), 150 mg 1 日 2 回投与群で 74%であった ($p<0.0001$)。頭蓋内出血のワルファリン投与群に対する相対リスク減少率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 71% ($p<0.0001$), 150 mg 1 日 2 回投与群で 59%であった ($p<0.0001$)。

表 2.5.5.1.2: 1 大出血および他の出血イベントの頻度と年間イベント発現率 (%) : ランダム化集団

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Adjudicated Bleeds			
Number of subjects	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Major bleeds	318 (2.67)	375 (3.11)	396 (3.36)
Life threatening MBEs	143 (1.20)	175 (1.45)	210 (1.78)
Other MBEs	196 (1.65)	226 (1.88)	208 (1.76)
Haemorrhagic stroke	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
ICH	25 (0.21)	36 (0.30)	85 (0.72)
Minor bleeds ^{a)}	1566 (13.16)	1787 (14.84)	1930 (16.36)
Any bleeds ^{a)}	1749 (14.70)	1990 (16.53)	2152 (18.24)

同じカテゴリーの再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

ICH (頭蓋内出血): 出血性脳卒中, 硬膜あるいはくも膜下出血で, 独立イベント評価委員会で審査・確認
患者・年=全ランダム化症例 (試験終了日-ランダム化の日+1) の合計/365.25

年間イベント発現率 (%) = (イベント発生患者の例数/患者・年) × 100

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

引用元: CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.3 および Table 2.1.1.1.1.6 ; CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1.1

表 2.5.5.1.2: 2 出血イベントのハザード比と 95%信頼区間：ランダム化集団

		DE 110 bid vs Warfarin	DE 150 bid vs Warfarin	DE 110 bid vs DE 150 bid
Adjudicated major bleeds	Hazard ratio (SE)	0.79 (0.06)	0.93 (0.07)	0.85 (0.06)
	95% CI	0.68, 0.92	0.81, 1.07	0.73, 0.99
	p-value	0.0021	0.3222	0.0356
Investigator reported any bleeds	Hazard ratio (SE)	0.79 (0.03)	0.91 (0.03)	0.86 (0.03)
	95% CI	0.74, 0.84	0.86, 0.97	0.81, 0.92
	p-value	<0.0001	0.0029	<0.0001
Adjudicated hemorrhagic strokes	Hazard ratio (SE)	0.31 (0.09)	0.26 (0.08)	1.18 (0.46)
	95% CI	0.17, 0.56	0.14, 0.49	0.55, 2.55
	p-value	0.0001	<0.0001	0.6743
Adjudicated life-threatening bleeds	Hazard ratio (SE)	0.67 (0.07)	0.82 (0.08)	0.82 (0.09)
	95% CI	0.54, 0.83	0.67, 1.00	0.66, 1.03
	p-value	0.0003	0.0470	0.0873
Adjudicated ICH	Hazard ratio (SE)	0.29 (0.07)	0.41 (0.08)	0.70 (0.18)
	95% CI	0.19, 0.45	0.28, 0.61	0.42, 1.17
	p-value	<0.0001	<0.0001	0.1738

再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

ICH（頭蓋内出血）：出血性脳卒中，硬膜あるいはくも膜下出血で，独立イベント評価委員会で審査・確認

引用元：CTD2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.1.1.14

2.5.5.1.3 出血基準，部位別の大出血

表 2.5.5.1.3: 1 に出血基準および部位別に試験 1160.26 の大出血を示す。なお，重要な部位または器官（Critical area/organ）は，眼内（Intraocular），脊髄腔内（Intraspinal），筋肉内（Intramuscular），後腹膜内（Retroperitoneal），関節内（Intra-articular），心嚢内（Pericardial）および頭蓋内

（Intracranial）である。重要な部位または器官における大出血のイベントの割合は，ワルファリン投与群（30.2%）が BIBR 1048 MS 投与群（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 14.3%，150 mg 1 日 2 回投与群 14.1%）の 2 倍以上であった。

消化管の大出血は BIBR 1048 MS 投与群がワルファリン投与群よりイベントの割合が高かった。なお，消化管出血については，2.5.5.1.5 項に詳述する。

表 2.5.5.1.3: 1 出血基準, 部位別の大出血のイベント数: ランダム化集団

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)
Total number of major bleeds	377 (100.0)	460 (100.0)	451 (100.0)
Hospitalized for the event	275 (72.9)	358 (77.8)	345 (76.5)
Bleeding criteria,			
Drop of Haemoglobin $\geq$ 20 g/L	251 (66.6)	310 (67.4)	270 (59.9)
Required transfusion $\geq$ 2 units	229 (60.7)	304 (66.1)	238 (52.8)
Symptomatic bleeding in critical area/organ	54 (14.3)	65 (14.1)	136 (30.2)
Intraocular	13 (3.4)	9 (2.0)	16 (3.5)
Intraspinal	0	0	0
Intramuscular ^{a)}	7 (1.9)	8 (1.7)	16 (3.5)
Retroperitoneal	2 (0.5)	9 (2.0)	12 (2.7)
Intra-articular	3 (0.8)	3 (0.7)	6 (1.3)
Pericardial	1 (0.3)	3 (0.7)	3 (0.7)
Symptomatic intracranial	31 (8.2)	36 (7.8)	85 (18.8)
Subdural	13 (3.4)	21 (4.6)	38 (8.4)
Intracerebral	16 (4.2)	15 (3.3)	45 (10.0)
Gastrointestinal	150 (39.8)	209 (45.4)	132 (29.3)
Other area/organs	38 (10.1)	28 (6.1)	39 (8.6)
Associated with hypotension	18 (4.8)	34 (7.4)	22 (4.9)
Required surgical intervention	35 (9.3)	56 (12.2)	62 (13.7)
Fatal bleeding events	25 (6.6)	28 (6.1)	39 (8.6)

大出血は複数の出血基準に分類されている。

a) コンパートメント症候群を伴う

引用元: CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.7

2.5.5.1.4 出血性脳卒中および頭蓋内出血

出血性脳卒中や頭蓋内出血は抗凝固療法中に最も問題となる出血性合併症で、発生はまれであるが、致死率はくも膜下出血および硬膜下出血で 25%, 脳内出血（出血性脳卒中）で 50%までに至るという報告がある [CTD 5.4-46, R09-1532]。また、ワルファリンによる出血性脳卒中と頭蓋内出血の年間イベント発現率は、INR のコントロール状況に大きく依存することが報告されている [CTD 5.4-25, R09-4831 ; CTD 5.4-39, R04-4519]。この INR コントロール状況は個々の患者だけでなく、実施医療機関ごとにも異なると考えられた。そこで、試験 1160.26 ではワルファリン投与群の INR コントロール状況別で各実施医療機関を INR コントロール状況が良好な実施医療機関と不良な実施医療機関に分類し、出血性脳卒中および頭蓋内出血についてサブグループ解析を実施した。詳細な内容は臨床的有効性の概要 [CTD 2.7.3] に記載した。その結果、INR コントロール状況別で分類した実施医療機関にかかわらず、BIBR 1048 MS はワルファリンと比較して出血性脳卒中および頭蓋内出血のリスクを減少させた。

これらから、試験 1160.26 において BIBR 1048 MS は対照のワルファリンの INR コントロールが良好でないため、ワルファリンと比較して出血性脳卒中および頭蓋内出血のリスクを減少さ

せた可能性が否定され、これらの出血に対して一貫したリスクの減少を示していることが確認された。

2.5.5.1.5 消化管出血

表 2.5.5.1.5: 1 に試験 1160.26 の消化管出血の頻度と年間イベント発現率を示す。消化管の大出血のリスクは、ワルファリン投与群と比べて BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 11% ($p=0.3927$), 150 mg 1 日 2 回投与群では 52% 高かった ($p=0.0004$)。すべての消化管出血のリスクは、ワルファリン投与群と比べて BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 36% ($p<0.0001$), 150 mg 1 日 2 回投与群で 53% 高かった ($p<0.0001$) [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1: 52]。

有害事象で消化不良に類似し、同様の症状を指すと思われる MedDRA の基本語が多かったことから、これらを「消化不良に関連する症状」(消化不良, 上腹部痛, 腹痛, 腹部不快感, 心窩部不快感を含む) と「胃炎に関連する症状」(胃炎, 胃食道逆流性疾患, 食道炎, びらん性胃炎, 胃出血, 出血性胃炎, 出血性びらん性胃炎を含む) の 2 つに分けてまとめた。器官別大分類の胃腸障害の有害事象が発現した患者を対象とした消化管出血の発現頻度の探索的解析により、投与群にかかわらず、胃炎に関連する症状の有害事象が発現した患者で消化管出血の年間イベント発現率が 2~3 倍高いことが明らかとなった。消化不良に関連する症状と消化管出血の年間イベント発現率には、このような関連はみられなかった。胃炎に関連する症状の発現率は、BIBR 1048 MS 投与群では 4.2~5.0%, ワルファリン投与群では 2.4% であった。なお、消化管出血のリスクは、アスピリンの併用投与によっても増加したが、この増加は相加的なものであり、相乗的ではないと考えられた [CTD2.7.4, 付録 1, Tables 2.1.1.2.3.1~5, Figures 2.1.1.2.3.6 および 7]。

表 2.5.5.1.5: 1 消化管出血の頻度と年間イベント発現率 (%)

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)
Number of subjects	6015	6076	6022
GI Major bleeds	132 (1.12)	181 (1.53)	118 (1.01)
GI Life threatening MBEs	67 (0.57)	91 (0.76)	56 (0.48)
Any GI bleeds ^{a)}	600 (5.41)	680 (6.11)	449 (3.99)

再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

イベント発生患者では、患者・年 = (初回の事象発生日 - ランダム化の日 + 1) の合計 / 365.25

イベントが発生しなかった患者では、患者・年 = (試験終了日 - ランダム化の日 + 1) の合計 / 365.25

年間イベント発現率 (%) = (イベント発生患者の例数 / 患者・年) × 100

a) 独立イベント評価委員会で確認済みの消化管の大出血と確認されていない消化管の小出血を含む

引用元: CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.48

2.5.5.1.6 出血イベントによる治験薬投与の永続的な中止

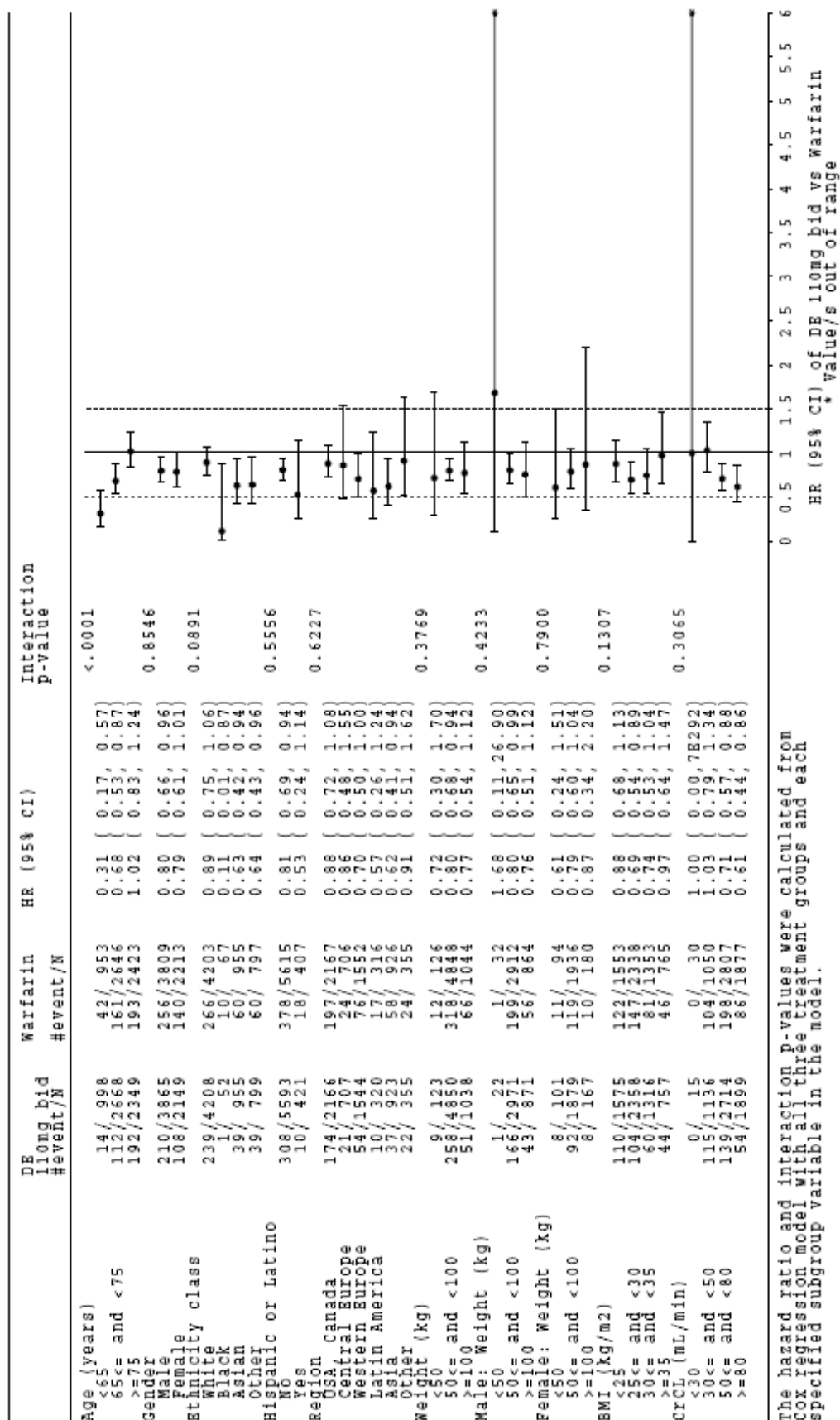
試験 1160.26 において大出血により治験薬投与を永続的に中止した患者数は、すべての投与群で同様であり、その差は 1%の範囲内であった。小出血により治験薬投与を永続的に中止した患者数は、BIBR 1048 MS 投与群（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 1.1%，150 mg 1 日 2 回投与群 1.3%）のほうがワルファリン投与群（0.6%）よりわずかに多かった [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01, Table 15.1.1: 3]。BIBR 1048 MS 投与群のほうが小出血による治験薬投与の永続的な中止の割合が高かったのは、試験がワルファリンとは非盲検で実施された影響と考えられる。

2.5.5.1.7 ベースライン時の人口統計学的特性別の出血イベント

図 2.5.5.1.7: 1 および 2 に、試験 1160.26 のランダム化集団における人口統計学的特性別の出血のハザード比および 95%信頼区間（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群の比較）を示す。

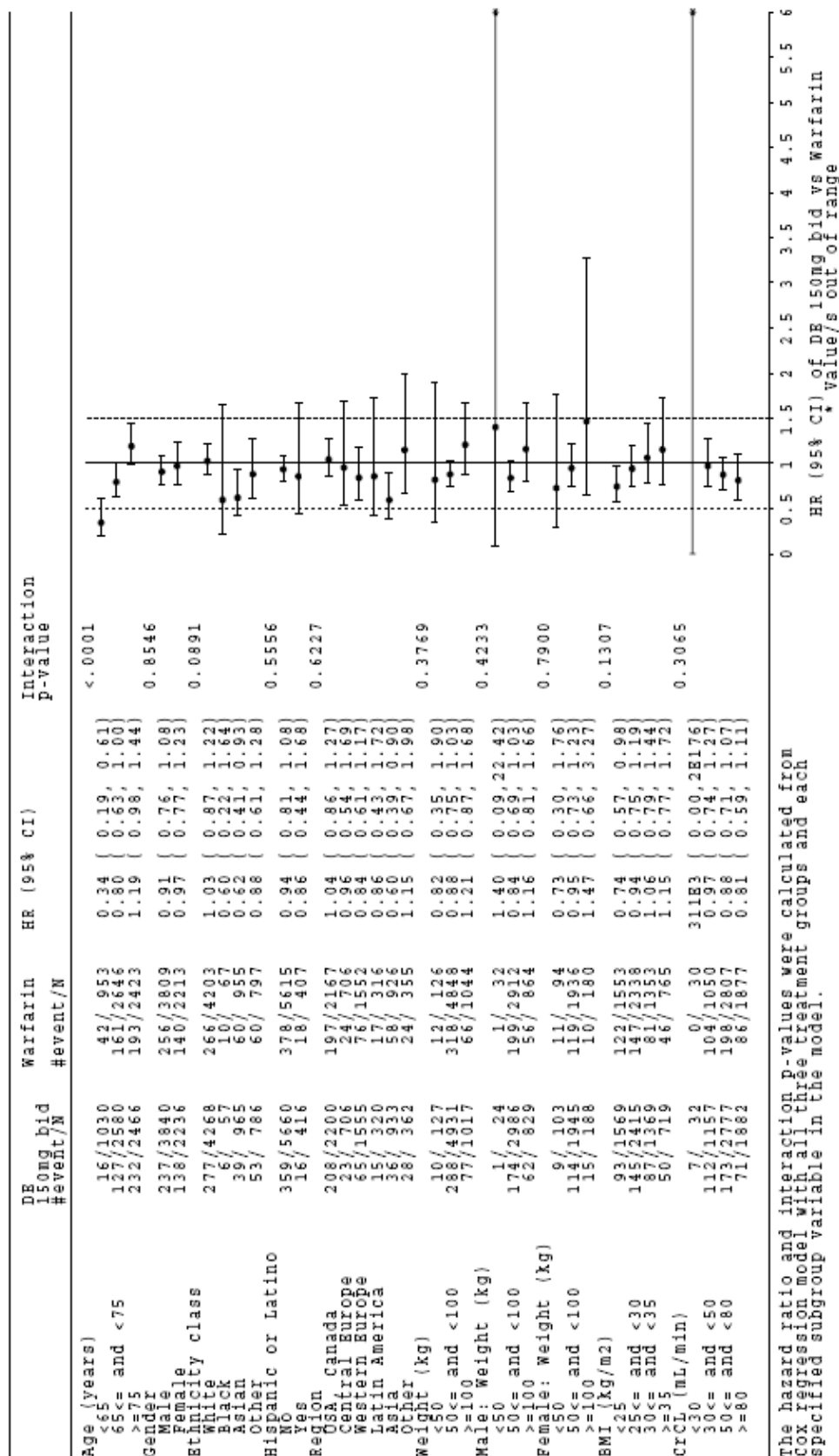
ベースライン時の人口統計学的特性で投与群との有意な交互作用がみられたのは年齢だけであった（ $p < 0.0001$ ） [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.28]。患者の年齢が高いほど、大出血の年間イベント発現率が高く、これはすべての投与群で同様であった。75 歳未満の患者では、大出血を発現した患者の割合は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群のほうがワルファリン投与群より低かった。しかし、75 歳以上では、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群における大出血の年間イベント発現率がワルファリン投与群よりわずかに高く、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と同程度であった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：4.18%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：4.82%，ワルファリン投与群：4.11%） [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.24]。

腎機能障害のある患者ではいずれの投与群ともに大出血の年間イベント発現率が高かった。中等度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランスが 30～50 mL/min）における大出血の年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群で同程度であった。クレアチニンクリアランスが 50 mL/min を超える患者における大出血の年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群がワルファリン投与群に比較して低かった [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.24]。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者については、患者数が少なかつたため結論を出すことはできなかった。



引用元：CTD2.7.4, 付録1, Figure 2.1.1.1.1.26

図 2.5.5.1.7: 1 試験 1160.26 における人口統計学的特性別の大出血のハザード比および 95%信頼区間の比較 (BIBR 1048 MS 110 mg
1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群): ランダム化集団

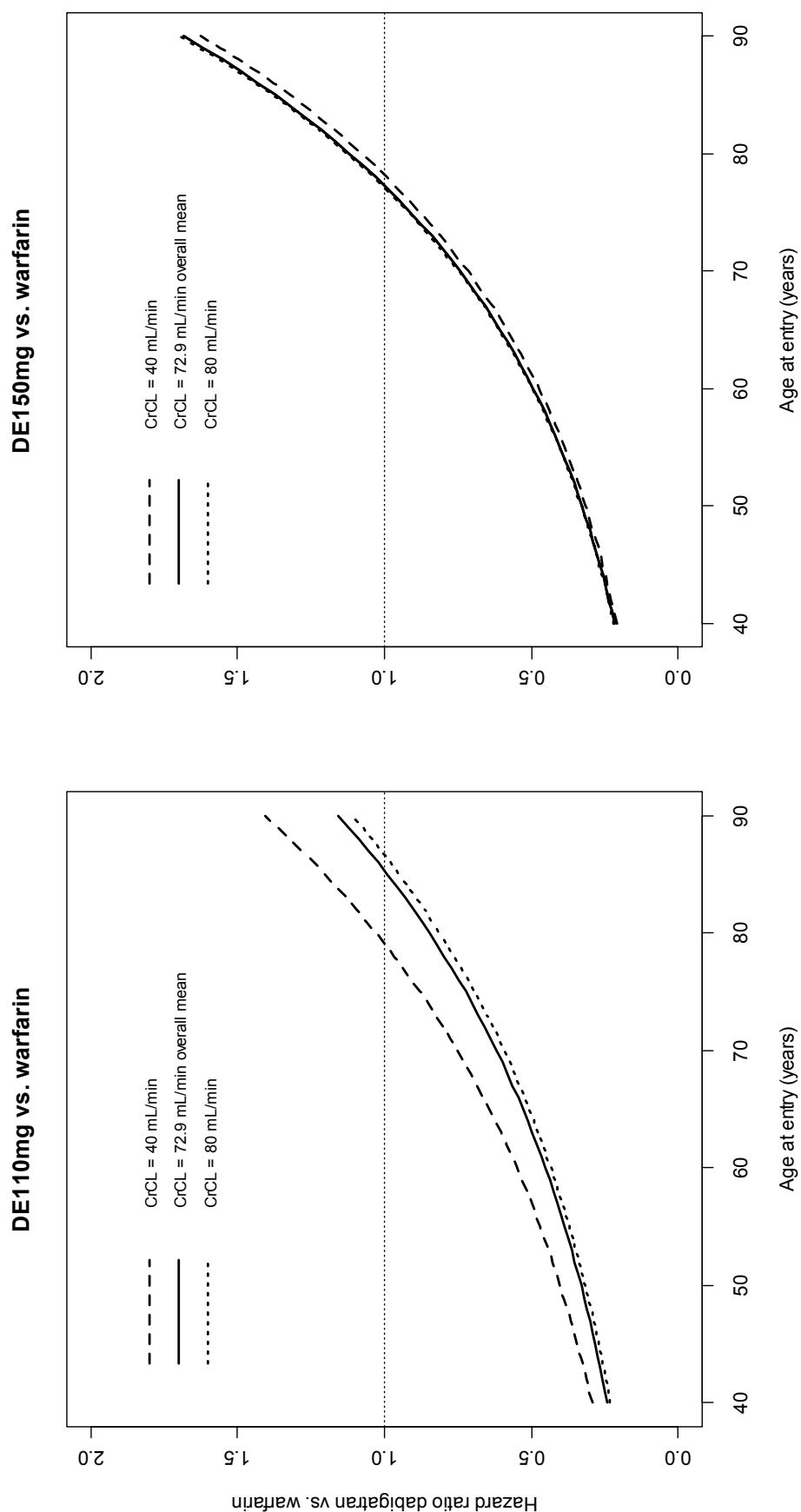


引用元：CTD2.7.4, 付録1, Figure 2.1.1.1.1.27

図 2.5.5.1.7: 2 試験 1160.26 における人口統計学的特性別の大出血のハザード比および 95%信頼区間の比較 (BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群): ランダム化集団

Cox 回帰モデルを用いて試験 1160.26 におけるワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、およびワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の大出血に関するハザード比を比較した。モデルには投与群、ベースライン時の年齢（歳）、ベースライン時のクレアチニンクリアランス（mL/min）、性別、アスピリンの併用／非併用および投与群と各共変量の交互作用を含めた [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.3]。年齢とクレアチニンクリアランスは、計量値とした。

図 2.5.5.1.7: 3 にワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、およびワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の大出血に関するハザード比を、クレアチニンクリアランス値を 40 mL/min（中等度腎障害に相当する値）、72.9 mL/min（試験 1160.26 の患者の平均値）および 80 mL/min（ほぼ正常値に相当）として解析した結果をそれぞれ示す。ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の大出血に関するハザード比は、解析に用いた 40 mL/min、72.9 mL/min および 80 mL/min のクレアチニンクリアランス値では、年齢にかかわらず、ほぼ同じであることが示された。ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のハザード比については、クレアチニンクリアランス値が 40 mL/min で、クレアチニン値が 72.9 mL/min と 80 mL/min の場合に比べて年齢の影響をやや強く受けていた。いずれにしても、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群の大出血に関するハザード比は、年齢の増加とともに上昇した。ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、クレアチニンクリアランス値が試験 1160.26 の患者の平均値の 72.9 mL/min の場合は、およそ 85 歳を超えたところで 1.0 を超える。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群では、年齢がおよそ 75 歳を超えたところでハザード比が 1.0 を超える。



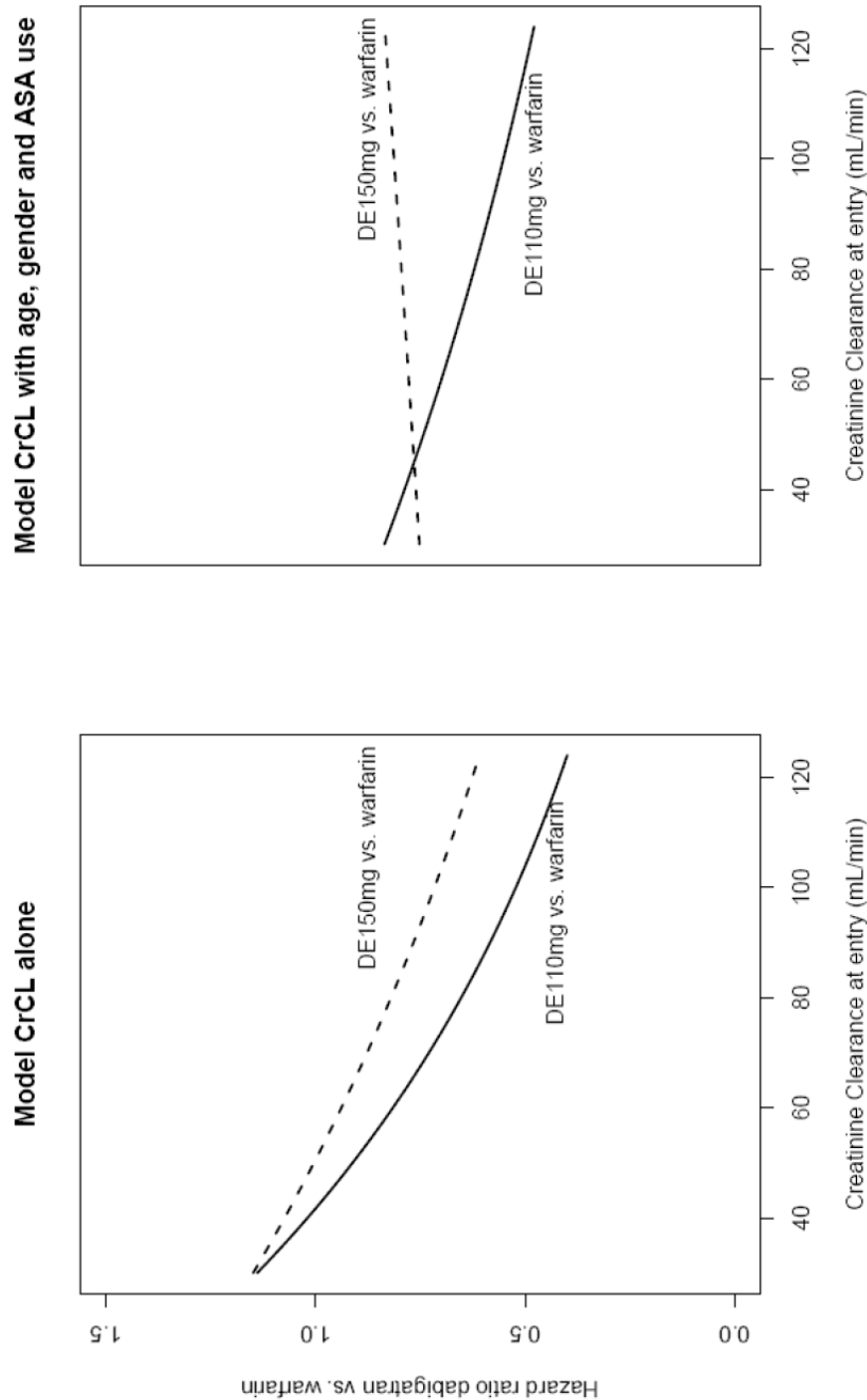
引用元：CTD2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.1.7.3 より作成

図 2.5.5.1.7.3 特定のクレアチニンクリアランス値での年齢に対する大出血のハザード比：ランダム化集団

共変量としてベースライン時のクレアチニンクリアランスのみを用いて解析した場合、有意な投与群との交互作用が認められた（ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群とクレアチニンとの交互作用： $p=0.0019$ ，ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群とクレアチニンとの交互作用： $p=0.0423$ ）[CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.2]。クレアチニンクリアランス値が高くなるほど、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群の大出血に関するハザード比は減少する（図 2.5.5.1.7:4, 左）。しかし、この交互作用はクレアチニンクリアランスに加えて年齢などを共変量に含む上述したモデルでは有意ではなかった（ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群とクレアチニンとの交互作用： $p=0.1648$ ，ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群とクレアチニンとの交互作用： $p=0.7812$ ）[CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.3]。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群においてはクレアチニンクリアランス値の増加に伴うワルファリン投与群に対するハザード比の推移がほぼ平坦であった。投与群とクレアチニンクリアランスとの交互作用の影響はわずかであることを示唆している（図 2.5.5.1.7:4, 右）。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群においては投与群とクレアチニンクリアランスとの交互作用は有意ではなく、その影響はクレアチニンクリアランスのみを共変量とした場合に比べて少なかったが、クレアチニンクリアランス値の増加に伴いハザード比は少しずつ減少した（図 2.5.5.1.7:4, 右）[CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.3]。

アスピリンの併用／非併用は出血リスクに対して大きな影響を及ぼした。試験期間中に 1 回以上アスピリンを併用した患者は併用しなかった患者に比較して大出血のリスクがほぼ 2 倍であった（ハザード比：1.911, $p<0.0001$ ）。しかし、投与群とアスピリン併用／非併用との間に交互作用はなく（ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群とアスピリン併用／非併用との交互作用： $p=0.7623$ ，ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群とアスピリン併用／非併用との交互作用： $p=0.7593$ ），ワルファリン投与群と BIBR 1048 MS 投与群の出血リスクについて、アスピリンを併用した場合としなかった場合とで差はみられなかった [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.3]。

男性患者は女性患者よりわずかに大出血のリスクが高かったが、有意ではなかった（ハザード比：1.212, $p=0.0786$ ）。性別と投与群との間に交互作用はなかった（ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群と性別との交互作用： $p=0.5764$ ，ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群と性別との交互作用： $p=0.9874$ ）[CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.3]。



引用元：CTD2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.1.7.2 および3より作成

図 2.5.5.1.7.4 2つのモデルから推定したパラメータを用いたクレアチニンクリアランス値に対する大出血のハザード比 (BIBR 1048 MS 投与群 vs ワルファリン投与群)：左図は投与群および投与群とクレアチニンクリアランスとの交互作用のみのモデル、右図は投与群、年齢、クレアチニンクリアランス、性別、試験期間中のアスピリン併用/非併用、および投与群と各共変量との交互作用を用いたモデル (ランダム化集団)

2.5.5.1.8 試験期間中の併用薬別の出血イベント

表 2.5.5.1.8: 1 に、試験 1160.26 における試験期間中の併用薬別の出血の年間イベント発現率を示す。なお、試験期間中の併用薬別のすべての出血の年間イベント発現率についても評価した [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.32]。特に注意すべき併用薬としては、血小板凝集抑制作用を有する抗血小板薬および非ステロイド性抗炎症薬、BIBR 953 ZW の血漿中濃度を上昇させる可能性がある P-糖蛋白阻害薬（キニジン、ジルチアゼム、ベラパミル、アミオダロン）、そして治験薬の吸収を低下させる可能性がある胃酸分泌抑制薬（プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬）について評価した。

いずれの投与群においても、アスピリンの併用（1 回以上）により大出血の年間イベント発現率はほぼ 2 倍となった（アスピリン併用例 vs. 非併用例における年間イベント発現率 BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：3.74% vs. 1.98%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：4.51% vs. 2.23%，ワルファリン投与群：4.77% vs. 2.44%）。クロピドグレル、アスピリン＋クロピドグレル、経口抗凝固薬および非経口抗凝固薬の併用例において、いずれの投与群ともに大出血の年間イベント発現率は非併用例に比較して高かった。また、これらの薬剤の併用例においては、すべての出血の年間イベント発現率でも同様な傾向が認められた。ただし、これらの薬剤の併用についてはランダム化を行っていないため、併用している患者と併用していない患者とでは、人口統計学的特性が異なる可能性がある。

いずれの投与群においても、シクロオキシゲナーゼ 2 阻害薬併用例（1 回以上）およびその他の非ステロイド性抗炎症薬併用例（1 回以上）における大出血の年間イベント発現率は非併用例に比較して高かった。すべての出血の年間イベント発現率でも同様な傾向が認められた。ただし、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群の大出血およびすべての出血の年間イベント発現率を、これらの薬剤を併用した場合と併用しなかった場合で比較するとすべての場合で BIBR 1048 MS 投与群の年間イベント発現率が低かった。

P-糖蛋白阻害薬との併用については、BIBR 1048 MS 投与群、ワルファリン群のいずれにおいても、ベラパミルおよびジルチアゼムの併用例（1 回以上）で、大出血の年間イベント発現率の上昇がみられた。しかし、これらの薬剤の併用例における大出血の年間イベント発現率は各投与群で明らかな違いはみられなかった。また、すべての出血の年間イベント発現率は、ベラパミルの併用例では試験期間を通じて併用した例のほうが、非併用例より低かった。ジルチアゼムの併用例では、併用期間に応じて、すべての出血の年間イベント発現率が上昇する傾向はなかった。そのため、これらの薬剤の併用で出血リスクが高くなったという結論は出せなかった。アミオダロンの併用（1 回以上）では大出血およびすべての出血の年間イベント発現率に大きな影響はみられなかった。キニジン併用例（1 回以上）は、併用例数が少なかったが、大出血およびすべての出血の年間イベント発現率が上昇する徴候はみられなかった。

いずれの投与群においても、プロトンポンプ阻害薬併用例（1 回以上）および H2 受容体拮抗薬併用例（1 回以上）における大出血の年間イベント発現率は非併用例に比較して高かった。すべての出血の年間イベント発現率でも同様な傾向が認められた。ただし、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群の大出血およびすべての出血の年間イベント発現率を、これらの薬剤を併用した場合と併用しなかった場合で比較すると、ほぼすべての場合で BIBR 1048 MS 投与群の年間イベント発現率が低かった。

表 2.5.5.1.8: 1 併用薬別の大出血の年間イベント発現率 (%) : ランダム化集団

% of time taking concomitant medication	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)
Antithrombotic therapy									
ASA									
0% (never)	3615	143	1.98	3687	164	2.23	3615	175	2.44
Used at least one time	2400	175	3.74	2389	211	4.51	2407	221	4.77
Clopidogrel									
0% (never)	5571	272	2.46	5624	325	2.92	5581	342	3.13
Used at least one time	444	46	5.38	452	50	5.41	441	54	6.25
Oral anticoagulant									
0% (never)	5282	231	2.22	5323	282	2.68	5417	312	2.95
Used at least one time	733	87	5.90	753	93	6.08	605	84	6.89
ASA+Clopidogrel									
0% (never)	5708	283	2.50	5779	343	3.00	5717	359	3.21
Used at least one time	307	35	5.90	297	32	5.37	305	37	6.12
Anti hypertensive									
ACE inhibitors									
0% (never)	2997	144	2.42	3033	174	2.89	3032	202	3.42
Used at least one time	3018	174	2.92	3043	201	3.34	2990	194	3.30
Beta blockers, calcium channel blockers and drugs used in AF									
Calcium channel blockers									
Verapamil									
0% (never)	5589	291	2.64	5654	340	3.04	5565	364	3.35
Used at least one time	426	27	3.14	422	35	4.07	457	32	3.46
Diltiazem									
0% (never)	5312	252	2.41	5367	309	2.92	5302	330	3.19
Used at least one time	703	66	4.60	709	66	4.50	720	66	4.54
Amiodarone									
0% (never)	5134	253	2.49	5177	312	3.04	5100	321	3.20
Used at least one time	881	65	3.76	899	63	3.57	922	75	4.21
Quinidine									
0% (never)	5974	317	2.68	6036	372	3.11	5979	395	3.37
Used at least one time	41	1	1.30	40	3	3.27	43	1	1.08
Metabolic and anti inflammatory									
COX2 inhibitor									
0% (never)	5857	302	2.61	5912	358	3.06	5858	376	3.28
Used at least one time	158	16	4.61	164	17	4.92	164	20	6.00
Other NSAID									
0% (never)	5231	256	2.48	5350	312	2.96	5253	324	3.15
Used at least one time	784	62	3.92	726	63	4.24	769	72	4.74
Other drugs									
Proton pump inhibitors									
0% (never)	4535	176	1.96	4575	176	1.93	4752	229	2.46
Used at least one time	1480	142	4.89	1501	199	6.80	1270	167	6.73
H2 blockers									
0% (never)	5543	257	2.34	5596	313	2.82	5562	332	3.05
Used at least one time	472	61	6.63	480	62	6.60	460	64	7.15

再発イベントの場合は、初回イベントを集計

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

年間イベント発現率 (%) = (イベント発生患者の例数／患者・年) ×100

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.31

2.5.5.1.9 ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の大出血

試験 1160.26 の各投与群内のビタミン K 拮抗薬の使用経験ありの患者と使用経験なしの患者における大出血の年間イベント発現率に大きな違いはなかった。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では、ビタミン K 拮抗薬の使用経験ありの患者の大出血の年間イベント発現率が使用経験なしの患者よりやや低かった（使用経験あり 2.55%, 使用経験なし 2.81%）。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群では、ほぼ同程度であった（使用経験あり 3.11%, 使用経験なし 3.12%）[CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.17]。

2.5.5.2 その他の有害事象

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験（試験 1160.20, 1160.42 および 1160.49）の投与期間と規模は限られており、全般的に有害事象の傾向は第 III 相試験（試験 1160.26）とは異ならなかった。したがって、第 II 相試験（試験 1160.20, 1160.42, および 1160.49）は要約のみを示し、第 III 相試験の試験 1160.26 を主な評価の対象として記述する。

試験 1160.20

比較的良好とみられる有害事象の中で BIBR 1048 MS と胃腸不快感／胃腸痛（腹部不快感、腹痛、消化不良、胃炎、食道痛）の発現に用量反応関係が認められた。消化不良は BIBR 1048 MS の高用量の投与例で多くの患者で認められたが、ワルファリン群では認められなかった。死亡を含めた重篤な有害事象およびその他の重大な有害事象は以下のように観察された [CTD 5.3.5.1-1, U-1615-02]。

- 投与期間中に死亡例はなかったが、BIBR 1048 MS 1 日 300 mg＋アスピリン 81 mg の投与群で 1 例が投与中止 40 日後に心停止により死亡した。剖検の結果、心不全による死亡であり、治験薬との関連性はないと判断された。
- 重篤な有害事象の発現率は BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回, 150 mg 1 日 2 回および 300 mg 1 日 2 回投与群で、それぞれ 7.6%, 9.6 % および 6.8% であり、ワルファリン投与群で 2.9% であった。
- 中止に至った有害事象は BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回, 150 mg 1 日 2 回および 300 mg 1 日 2 回投与群で、それぞれ 4.7%, 5.3%, 8.9% の患者に発現した。ワルファリン投与群では中止に至った有害事象を発現した患者はいなかった。

試験 1160.42

試験 1160.42 は、試験 1160.20 で BIBR 1048 MS の投与を終了した患者を対象にしており、BIBR 1048 MS のみが投与された。また、試験 1160.42 の患者は、試験 1160.20 からの移行時または試

験 1160.42 実施中に BIBR 1048 MS の用法・用量を変更した例もある。したがって、1 例の患者を複数の用法・用量に集計している場合などがある。

比較的良好にみられる有害事象を器官別大分類でみると感染症および寄生虫症、胃腸障害、全身障害および投与局所様態の有害事象の発現が多かった。基本語で発現率が高かった有害事象は末梢性浮腫、鼻咽頭炎、疲労、背部痛であった。死亡を含めた重篤な有害事象およびその他の重大な有害事象は以下のように観察された [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01]。

- 投与期間中（投与中止 6 日後まで含む）の死亡例は 28 例であった。また、投与中止 7 日以降の死亡例は 5 例であった。さらに試験後の死亡例が 1 例あった。このうち、治験担当医師が治験薬との関連があると判定した死亡例は 5 例であった（脳出血：3 例、消化管出血：1 例、心原性ショック／心停止：1 例）。
- 重篤な有害事象が、試験 1160.20 を含む安全性解析対象集団 432 例中 222 例（51.4%）の患者で発現した。高頻度でみられた重篤な有害事象の器官別大分類は、心臓障害 22.5%、感染症および寄生虫症 10.2%、神経系障害 10.0%、胃腸障害 9.7%であった。器官別大分類が心臓障害の基本語で発現率が高かった重篤な有害事象（発現頻度：1%以上）は、心不全（5.3%）、心房細動（3.9%）、徐脈（2.1%）、うっ血性心不全（1.9%）、心筋梗塞（1.9%）、不安定狭心症（1.6%）、狭心症（1.6%）であった。
- 有害事象によって治験薬の投与を中止した患者は試験 1160.20 を含む安全性解析対象集団 432 例中 135 例（31.3%）であった。高頻度でみられた中止に至った有害事象の器官別大分類は、胃腸障害（7.2%）、心臓障害（6.3%）および神経系障害（4.9%）であった。

試験 1160.49

比較的良好にみられる有害事象を器官別大分類でみると、胃腸障害、感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害の有害事象が多かった。基本語で発現率が 10%以上であった有害事象は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で鼻咽頭炎（10.9%）、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で鼻咽頭炎（17.2%）および皮下出血（12.1%）、ワルファリン投与群で鼻咽頭炎（12.9%）であった。なお、上腹部痛、消化不良、腹部不快感、胃不快感および胃炎をまとめた事象の発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群で、それぞれ 21.7%、39.7%および 14.5%であった。死亡を含めた重篤な有害事象およびその他の重大な有害事象は以下のように観察された [CTD 5.3.5.1-3, U-3126]。

- 本試験では死亡例はなかった。
- 重篤な有害事象の発現率は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群で、それぞれ 10.3%および 8.1%であった。なお、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では重篤な有害事象を発現した患者はいなかった。また、有害事象による投与中止例は、110 mg 1 日 2 回投与群で 3 例（6.5%）、150 mg 1 日 2 回投与群で 8 例（13.8%）、ワルファリン群で 4 例（6.5%）であった。なお、BIBR 1048 MS 投与群では、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象はみられなかった。

- 中止に至った有害事象はBIBR 1048 MS 110 mg 1日2回および150 mg 1日2回投与群で、それぞれ6.5%および13.8%の患者に発現した。ワルファリン投与群で6.5%であった。なお、出血イベントにより試験中止となった患者数は、3投与群間で同程度であった。

2.5.5.2.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防第III相試験におけるその他のよくみられる有害事象

試験1160.26の安全性解析集団の合計18,042例における治験担当医師から報告された有害事象を要約した。有害事象の要約には、試験治療下で発現した有害事象が含まれる。これは、治験薬の初回投与時から最終投与の6日後までに発現した有害事象と定義され、スクリーニング期間中に発現した有害事象は、治験薬投与期間中に当該事象の重症度が増加しない限り、試験治療下で発現したものとみなさなかった。試験1160.26においては、出血イベントを重要な安全性の評価項目として解析したため、治験薬に関連すると治験担当医師により判定されない限り、有害事象としては取り上げなかった。

試験1160.26におけるその他の有害事象の概要

有害事象の発現率はBIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群（78.6%）とBIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群（78.3%）において同程度で、ワルファリン投与群は75.9%であった。高度の有害事象が発現した患者の割合は、3投与群ともほぼ同じであった。BIBR 1048 MSの両投与群における治験薬に関連すると判定された有害事象および投与中止に至った有害事象の発現率がワルファリン投与群より高かった（表2.5.5.2.1:1）。重篤な有害事象の発現率は各投与群でほぼ同じであったが、BIBR 1048 MS投与群はワルファリン投与群と比較して、致死的有害事象、生命を脅かす有害事象、入院が必要となる有害事象の発現率が低かった。

表 2.5.5.2.1: 1 試験 1160.26 における有害事象の概要：安全性解析対象集団

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Number of subjects	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
Subjects with any AE	4706 (78.6)	4745 (78.3)	4552 (75.9)
Subjects with severe AEs	1726 (28.8)	1749 (28.9)	1705 (28.4)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	1243 (20.8)	1332 (22.0)	949 (15.8)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	773 (12.9)	873 (14.4)	582 (9.7)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	1138 (19.0)	1241 (20.5)	935 (15.6)
Subjects with SAEs ^{a)}	1266 (21.2)	1291 (21.3)	1356 (22.6)
Fatal	108 (1.8)	100 (1.7)	120 (2.0)
Immediately life-threatening	50 (0.8)	46 (0.8)	64 (1.1)
Disability/incapacitating	576 (9.6)	533 (8.8)	592 (9.9)
Required hospitalization	1076 (18.0)	1091 (18.0)	1178 (19.6)
Prolonged hospitalization	95 (1.6)	71 (1.2)	89 (1.5)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	214 (3.6)	251 (4.1)	230 (3.8)

a) 1 例が複数の有害事象の重篤性基準に集計されている場合がある。

各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。

有害事象は MedDRA (Version ■■■) に基づく

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.1

いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象を表 2.5.5.2.1: 2 に示す。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群, 150 mg 1 日 2 回投与群, あるいはワルファリン投与群で多く発現した有害事象は, 浮動性めまい (7.6%, 7.6%, 9.3%), 呼吸困難 (8.3%, 8.7%, 9.2%) および末梢性浮腫 (7.5%, 7.3%, 7.6%) であった。これらは各投与群ではワルファリン投与群の発現率が最も高かった。

表 2.5.5.2.1: 2 試験 1160.26 において 5%以上に発現した有害事象：安全性解析対象集団

Adverse Event	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
浮動性めまい (Dizziness)	457 (7.6)	458 (7.6)	555 (9.3)
呼吸困難 (Dyspnoea)	497 (8.3)	525 (8.7)	550 (9.2)
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	446 (7.5)	442 (7.3)	453 (7.6)
疲労 (Fatigue)	370 (6.2)	367 (6.1)	353 (5.9)
消化不良 (Dyspepsia)	367 (6.1)	345 (5.7)	83 (1.4)
咳嗽 (Cough)	319 (5.3)	310 (5.1)	345 (5.8)
胸痛 (Chest pain)	288 (4.8)	355 (5.9)	342 (5.7)
背部痛 (Back pain)	295 (4.9)	289 (4.8)	331 (5.5)
関節痛 (Arthralgia)	249 (4.2)	313 (5.2)	328 (5.5)
鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)	314 (5.2)	309 (5.1)	327 (5.5)
下痢 (Diarrhoea)	355 (5.9)	367 (6.1)	327 (5.5)
心房細動 (Atrial fibrillation)	303 (5.1)	313 (5.2)	326 (5.4)
尿路感染 (Urinary tract infection)	242 (4.0)	253 (4.2)	315 (5.3)
上気道感染 (Upper respiratory tract infection)	266 (4.4)	261 (4.3)	297 (5.0)

各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。

有害事象は MedDRA (Version ■■■) に基づく

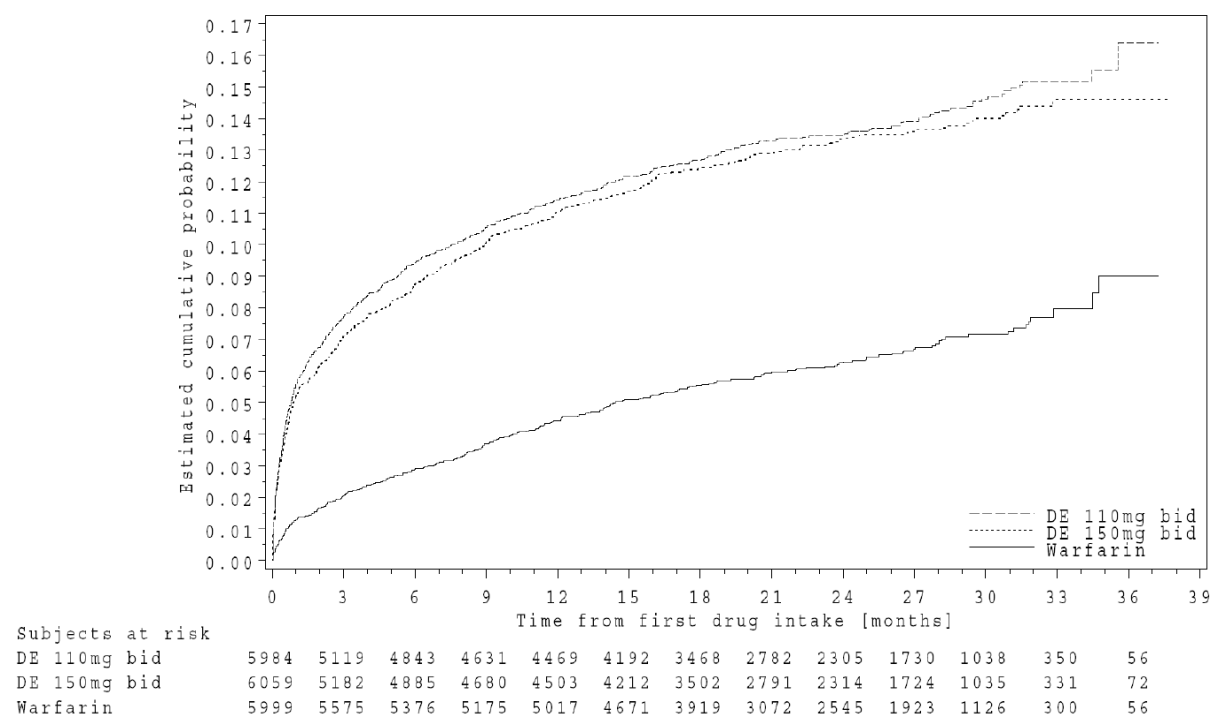
引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.11

また、試験 1160.26 における発現率が 1%以上の有害事象を検討した。BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群で発現率が高かった有害事象の器官別大分類は、胃腸障害、感染症および寄生虫症、全身障害および投与局所様態であった。BIBR 1048 MS 投与群がワルファリン投与群に比較して発現率が高かった有害事象の器官別大分類は、胃腸障害であった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 34.6%, 150 mg 1 日 2 回投与群 34.5%, ワルファリン投与群 24.1%)。胃腸障害の器官別大分類内で発現率の高かった有害事象は下痢、消化不良、悪心であり、いずれも BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群の発現率がワルファリン投与群に比較して高かった [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.2]。なお、消化不良については、2.5.5.2.2 項に詳述する。

出血に関連すると考えられた有害事象としては、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で、貧血の発現率がワルファリン投与群も含めたすべての投与群の中で高かった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 3.0%, 150 mg 1 日 2 回投与群 3.4%, ワルファリン投与群 2.7% [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.2])。この所見は、BIBR 1048 MS 投与群において出血基準別ではヘモグロビンの低下の基準に該当する大出血の発現率が高かったことと一致している [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.7]。また、血小板減少症が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群, 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群でそれぞれ 0.6%, 0.4%および 0.5%発現した [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.3]。これらの有害事象も出血の発現と関係していた可能性がある。

2.5.5.2.2 消化不良および胃炎

消化不良の発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 (6.1%) および 150 mg 1 日 2 回投与群 (5.7%) でワルファリン投与群 (1.4%) より高かった [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.2]。Kaplan-Meier 法による解析によると、BIBR 1048 MS 投与による消化不良のリスクは最初の数週間という極めて早期に現れ、ワルファリン投与群の約 2 倍の発現率で推移した (図 2.5.5.2.2: 1)。



引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.2.3.6

図 2.5.5.2.2: 1 試験 1160.26 における消化不良の最初の発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線：安全性解析対象集団

有害事象で消化不良に類似し、同様の症状を指すと思われる MedDRA の基本語が多かったことから、これらを「消化不良に関連する症状」(消化不良, 上腹部痛, 腹痛, 腹部不快感, 心窩部不快感を含む) と「胃炎に関連する症状」(胃炎, 胃食道逆流性疾患, 食道炎, びらん性胃炎, 胃出血, 出血性胃炎, 出血性びらん性胃炎を含む) の 2 つに分けてまとめた。消化不良に関連する症状は BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン投与群より多く報告された。胃炎に関連する症状でも同じ傾向が認められた (表 2.5.5.2.2: 1)。

重篤な有害事象に該当するものは「消化不良に関連する症状」においては BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群, 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群でそれぞれ 21 例 (0.4%),

15 例 (0.2%) および 22 例 (0.4%), 「胃炎に関連する症状」においてはそれぞれ 21 例 (0.4%), 20 例 (0.3%) および 13 例 (0.2%) であった [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.3.2]。

表 2.5.5.2.2: 1 試験 1160.26 における消化不良に関連する症状および胃炎に関連する症状の発現頻度：安全性解析対象集団

治験依頼者が統合した用語／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 N (%)	Warfarin N (%)
患者数 (Number of subjects) ^{b)}	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
消化不良に関連する症状／胃炎に関連する症状の総数 (Total with dyspepsia-like/gastritis-like)	984 (16.4)	940 (15.5)	470 (7.8)
消化不良に関連する症状 (Dyspepsia-like symptoms)	762 (12.7)	738 (12.2)	354 (5.9)
消化不良 (Dyspepsia)	367 (6.1)	345 (5.7)	83 (1.4)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	178 (3.0)	170 (2.8)	80 (1.3)
腹痛 (Abdominal pain)	130 (2.2)	137 (2.3)	141 (2.4)
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	119 (2.0)	112 (1.8)	64 (1.1)
心窩部不快感 (Epigastric discomfort)	40 (0.7)	40 (0.7)	9 (0.2)
胃炎に関連する症状 (Gastritis-like symptoms)	297 (5.0)	257 (4.2)	142 (2.4)
胃炎 (Gastritis)	147 (2.5)	127 (2.1)	87 (1.5)
胃食道逆流性疾患 (Gastroesophageal reflux disease)	117 (2.0)	99 (1.6)	46 (0.8)
食道炎 (Oesophagitis)	32 (0.5)	27 (0.4)	8 (0.1)
びらん性胃炎 (Gastritis erosive)	21 (0.4)	19 (0.3)	3 (0.1)
胃出血 (Gastric haemorrhage)	0 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.1)
出血性胃炎 (Gastritis haemorrhagic)	5 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.1)
出血性びらん性胃炎 (Haemorrhagic erosive gastritis)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) MedDRA (Version ■■■)

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者

各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.3.1

2.5.5.2.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験における投与中止に至った有害事象

試験 1160.26 では、有害事象のため治験薬投与を中止した患者の割合は、ワルファリン投与群に比較して、BIBR 1048 MS 投与群のほうが高かった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：19.0%, 150 mg 1 日 2 回投与群：20.5%, ワルファリン投与群：15.6%)。投与中止に至った有害事象は、本試験で発現率が高かった重篤な有害事象の種類 (器官別大分類別で心臓障害、感染症および寄生虫症、胃腸障害) と同様であった [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.4.1.1]。

胃腸障害による治験薬投与中止は、BIBR 1048 MS 投与群のほうがワルファリン投与群よりも多く、この器官別大分類内では消化不良が最も多かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 1.0%，150 mg 1 日 2 回投与群 0.9%，ワルファリン投与群 0.03%）[CTD2.7.4，付録 1，Table 2.1.4.1.1]。

2.5.5.2.4 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験における死亡

試験 1160.26 では、すべての死亡例について盲検下で独立イベント評価委員会が死因の審査・確認を行った。また、全死亡を含むアウトカムイベントは独立イベント評価委員会により判定される有効性の評価項目として収集したため、緊急安全性報告についていくつかの例外を設けた。死亡例は、治験担当医師により治験薬に関連すると判定された場合のみ、重篤な有害事象として報告することとした。

本試験における死亡例はランダム化集団中、計 1,369 例であった [CTD2.7.4，付録 1，Table 2.1.2.1.2]。このうち、安全性解析集団では、365 例に致死性の有害事象がみられた。致死性の有害事象の発現率は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 2.0%，150 mg 1 日 2 回投与群 1.8%，ワルファリン投与群 2.2%であった。致死性の有害事象が発現した患者の割合が高かった器官別大分類は、新生物、心臓障害、感染症および寄生虫症であった。各器官別大分類内の有害事象の発現率は、すべての投与群で同程度であった。なお、肝不全で死亡した患者は、ワルファリン投与群で 3 例、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 1 例であり、150 mg 1 日 2 回投与群では肝不全による死亡例はなかった [CTD2.7.4，付録 1，Table 2.1.2.1.1]。

2.5.5.3 臨床検査値の評価

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の 3 試験（試験 1160.20，試験 1160.42 および試験 1160.49）および第 III 相試験（試験 1160.26）の臨床検査値の評価では、ベースライン時からの投与中および投与終了時での変動、個々の被験者での変化および個々の臨床的に問題となる異常について行った。その結果、臨床的に問題となる結果、所見は特に認められなかった。ただし、同効薬である ximelagatran においては、アラニントランスフェラーゼの上昇や肝毒性が臨床的に問題となったため、BIBR 1048 MS の肝機能検査値への影響について検討結果を記述し、考察する。

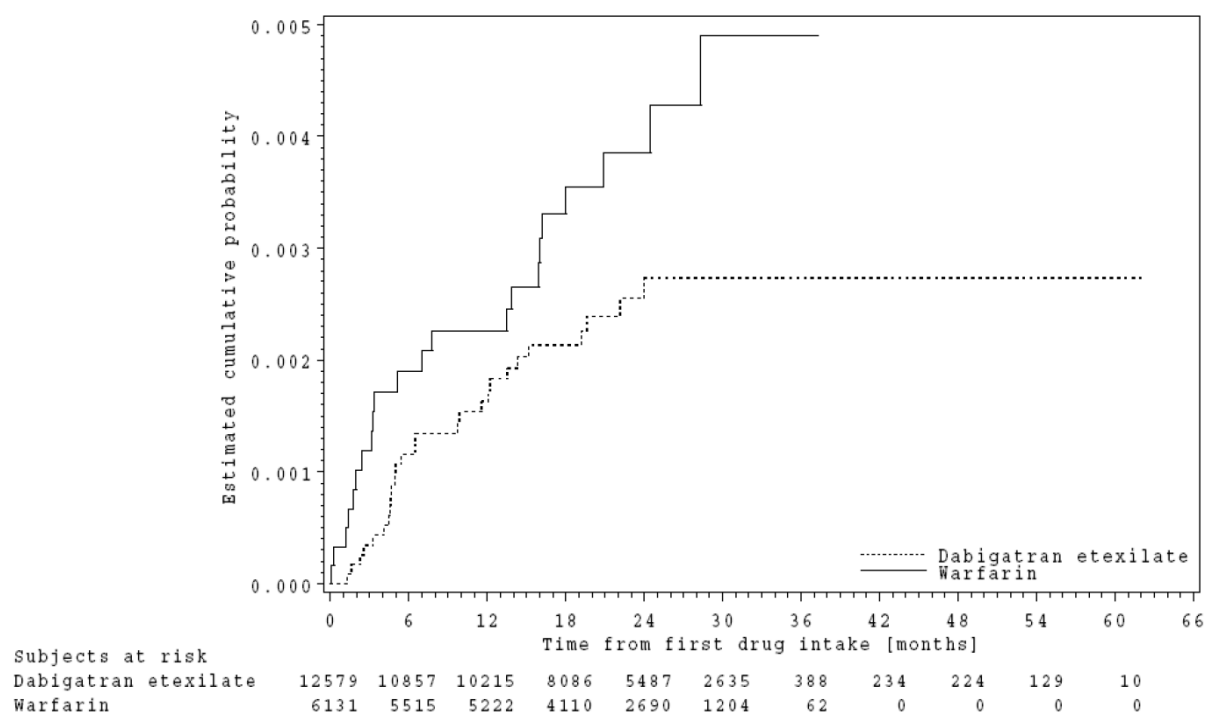
2.5.5.3.1 肝機能検査値への影響

肝機能検査値への影響を検討するにあたり、基準値上限の 2 倍を超えるビリルビン増加を伴う基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇がみられた症例を potential Hy's Law case と定義した。そして、第 III 相試験ではこれら基準値の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が発現し、30 日以内に基準値上限の 2 倍を超えるビリルビン増加が併発した場合は、胆管閉塞（た

例えば、アルカリホスファターゼ増加の有無に基づき評価）または別の臨床的な原因に基づくものかについて調査した。別の原因がみつからない場合に、その症例は薬物性肝障害が原因であるとみなし、Hy's Law case と取り扱い、評価した [CTD 5.4-36, R02-1064]。

2.5.5.3.1.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験における肝機能検査値上昇例

図 2.5.5.3.1.1: 1 に、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験（試験 1160.20, 試験 1160.49, 試験 1160.42 および試験 1160.26）の BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン投与群をそれぞれ併合した場合における potential Hy's Law case に該当する肝機能検査値上昇例の累積発現率を示す。ワルファリンと比較して、BIBR 1048 MS ではこのような肝機能検査値上昇のリスクが低かった。



引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Figure 3.1.1.1

図 2.5.5.3.1.1: 1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験における肝機能検査値上昇例（potential Hy's Law case）の累積発現率（試験 1160.20, 試験 1160.49, 試験 1160.42 および試験 1160.26 データの併合）

2.5.5.3.1.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験における肝機能検査値上昇例

試験 1160.26 では、肝機能検査によるモニタリングを厳密に行った。すべての患者について、ランダム割付け後 1 年間は毎月、その後は 4 カ月ごとに肝機能検査を行った。患者約 10,000 例以上を登録し、6,000 例以上で 6 カ月以上の曝露を行った後、独立安全性データモニタリング委員会が事前に定めた中間解析を実施し、肝機能に関する安全性を評価した。その結果、肝毒性の徴候はみられなかった。このため、ランダム割付け後 1 年間の検査をランダム割付け 1, 3, 6, 9 および 12 カ月後に減らすこととした。

表 2.5.5.3.1.2: 1 に、安全性解析対象集団における肝機能検査異常値例を要約して示す。本患者集団では、基準値上限の 2 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が多く発現した (27.1~31.3%)。基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇の全体の発現率は、1.8~2.1%であった。potential Hy's Law case は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では 11 例 (0.2%)、150 mg 1 日 2 回投与群では 14 例 (0.2%)、ワルファリン投与群では 22 例 (0.4%) であった。4 例 (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 1 例、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 1 例、ワルファリン投与群 2 例) を除く全例で、別の臨床的な原因を特定できた。なお、これらの肝機能異常の原因は、主に胆石症、心不全/心臓性ショックおよび癌であった。

表 2.5.5.3.1.2: 1 試験 1160.26 における肝機能検査異常値例の要約：安全性解析対象集団

LFT elevation	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
ALT or AST >1xULN and ≤2xULN	1681 (28.1)	1645 (27.1)	1875 (31.3)
ALT or AST >3xULN	121 (2.0)	111 (1.8)	126 (2.1)
ALT or AST >5xULN	40 (0.7)	48 (0.8)	51 (0.9)
Bilirubin >2xULN	126 (2.1)	116 (1.9)	127 (2.1)
ALT or AST >3xULN + Bilirubin >2xULN	11 (0.2)	14 (0.2)	22 (0.4)

肝機能検査異常事象が治験薬の初回投与から試験終了来院時まで認められた患者。

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 3.1.2.1

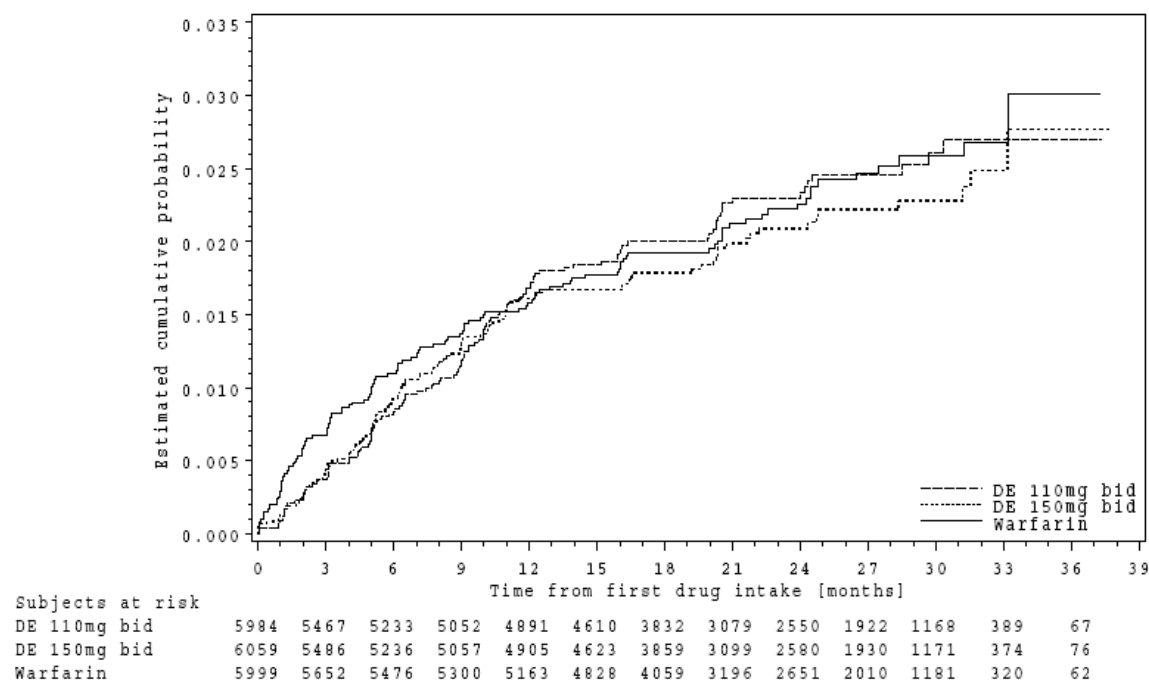
各投与群間の肝機能検査値上昇のハザード比と 95%信頼区間を表 2.5.5.3.1.2: 2 に示す。また、基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼおよび potential Hy's Law case に該当する肝機能検査値上昇例に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.5.3.1.2: 1 および 2 に示す。

表 2.5.5.3.1.2: 2 試験 1160.26 における肝機能検査値上昇のハザード比と 95%信頼区間: 安全性解析対象集団

ALT/AST elevation	DE 110 bid vs Warfarin	DE 150 bid vs Warfarin	DE 110 bid vs DE 150 bid
ALT/AST>3xULN			
Hazard ratio (SE)	1.00 (0.13)	0.91 (0.12)	1.09 (0.14)
95% CI	0.78, 1.28	0.71, 1.18	0.85, 1.42
p-value	0.9820	0.4776	0.4955
ALT/AST>5xULN			
Hazard ratio (SE)	0.82 (0.17)	0.98 (0.20)	0.83 (0.18)
95% CI	0.54, 1.23	0.66, 1.45	0.55, 1.27
p-value	0.3363	0.9107	0.3991
ALT/AST>3xULN and total bilirubin >2xULN			
Hazard ratio (SE)	0.52 (0.19)	0.66 (0.23)	0.79 (0.32)
95% CI	0.25, 1.07	0.34 (1.29)	0.36, 1.74
p-value	0.0770	0.2252	0.5542

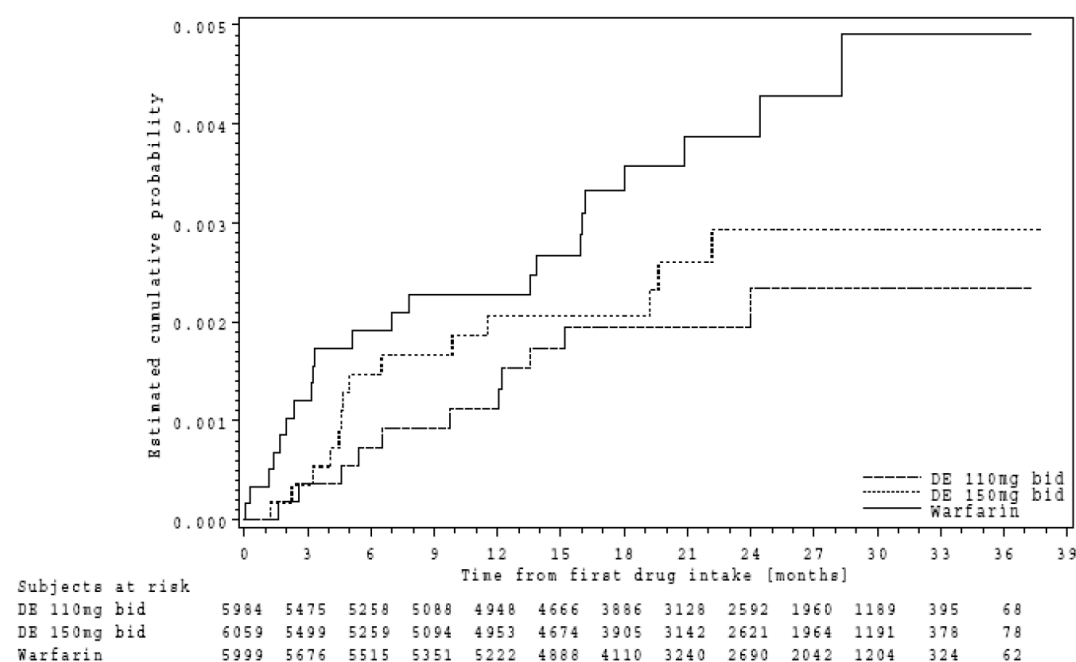
同じ事象が複数回発現した場合は、初回の事象を含めた。

引用元: CTD2.7.4, 付録 1, Table 3.1.1.5, Table 3.1.1.8 および Table 3.1.1.11 ; CTD 5.3.5.1-4, U 3249-01, Table 15.3.3.1: 4, Table 15.3.3.1: 8 および Table 15.3.3.1: 12



引用元: CTD2.7.4, 付録 1, Figure 3.1.1.7

図 2.5.5.3.1.2: 1 試験 1160.26 における肝機能検査値上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍超）の初回発現の Kaplan-Meier 曲線: 安全性解析対象集団



引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Figure 3.1.1.4

図 2.5.5.3.1.2: 2 試験 1160.26 における肝機能検査値異常 (potential Hy's Law case) の初回発現の Kaplan-Meier 曲線：安全性解析対象集団

BIBR 1048 MS 投与群のほうがワルファリン投与群より基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇および potential Hy's Law case に該当する肝機能検査値上昇例の発現率が高いという結果は得られず、むしろワルファリン投与群のほうが potential Hy's Law case に該当する肝機能検査値上昇例の発現率は高かった。

図 2.5.5.3.1.2: 1 に示した試験期間の中間点である 24 カ月の時点のデータに基づくと、基準値の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇の年間発現率は、BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群ともにワルファリンで従来から報告されている 0.8~1.2%という年間発現率と同程度である [CTD 5.4-30, P06-05618]。

BIBR 1048 MS 投与群と ximelagatran 投与群をそれぞれの対照群と比較した場合の肝機能検査値上昇の相対リスクは、明らかに異なる。BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン投与群を比較した場合、トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍を超える相対リスクは、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では 1.00, 150 mg 1 日 2 回投与群では 0.91 であり、potential Hy's Law case の相対リスクは BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では 0.52, 150 mg 1 日 2 回投与群では 0.66 であった (表 2.5.5.3.1.2: 2)。SPORTIF III 試験および SPORTIF IV 試験での ximelagatran 投与群とワルファリン投与群では、基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇の発現率がそれぞれ 7.6%および 1.1% (相対リスク 6.9) であり、potential Hy's Law case の発現率は ximelagatran

投与群が 0.5%，ワルファリン投与群が 0.05%および 0.06%で、相対リスクは 8.3～10（米国食品医薬品局が算出した相対リスクは 6.6）であった。さらに，ximelagatran 投与群におけるトランスアミナーゼ上昇の 93%が投与開始後 6 カ月以内に発現しており，試験 1160.26 において BIBR 1048 MS とワルファリンでみられた経時的な発現推移とは異なっていた。

Ximelagatran は肝機能検査値上昇の相対リスクに基づき問題となる肝毒性を有するとの結論が出された。一方，BIBR 1048 MS のワルファリンに対する相対リスクの評価では，ximelagatran でみられたようなリスクの上昇はみられなかった。

肝機能検査異常値についてまとめれば，BIBR 1048 MS 投与群で認められた発現率は，ワルファリン投与群と同程度あるいは低かった。基準値上限の 2 倍以下でのトランスアミナーゼ上昇は，BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群と比較して 3～4%低かった。基準値上限の 3 倍を超えるおよび基準値上限の 5 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇の発現率でも BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群よりも低かった。最も重要な点としては，BIBR 1048 MS 投与群において，potential Hy's Law case の発現率がワルファリン投与群よりも低かったことである。臨床的な原因が判明しなかった Hy's Law case は BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン投与群で各 2 例であった。

以上より，試験 1160.26 で，BIBR 1048 MS 投与群ではワルファリン投与群と比較して肝毒性の徴候や明らかな薬物性肝障害のような症状は認められず，BIBR 1048 MS は臨床的に問題となる肝毒性はないと考えられた。

2.5.5.4 バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の 3 試験（試験 1160.20，試験 1160.42 および試験 1160.49）および第 III 相試験（試験 1160.26）のバイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目において，臨床的に問題となる結果，所見は特に認められなかった。なお，QTc 間隔に与える影響については，健康成人被験者を対象とした試験（試験 1160.54）を実施し，検討した。詳細な内容は臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4] に記載した。

2.5.5.5 安全性に関する結論

安全性の概括評価では本薬の心房細動患者を対象とした臨床試験において総曝露量の約 95%を占める試験 1160.26 を主な評価の対象とした。したがって，以下の結論も試験 1160.26 の結果の検討に基づく。

- 安全性の主要な評価項目である大出血のリスクを，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と比較して 21%減少させた ($p=0.0021$)。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と同程度であった（リスク比 0.93， $p=0.322$ ）。

- 生命を脅かす出血のリスクを、BIBR 1048 MS のいずれの用量群もワルファリン投与群と比較して減少させた。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と比較して 33% ($p=0.0003$)、150 mg 1 日 2 回投与群は 18% ($p=0.047$) リスクを減少させた。
- 出血性脳卒中のリスクを、BIBR 1048 MS のいずれの用量群もワルファリン投与群と比較して減少させた。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と比較して 69% ($p=0.0001$)、150 mg 1 日 2 回投与群は 74% ($p<0.0001$) リスクを減少させた。
- 頭蓋内出血のリスクを、BIBR 1048 MS のいずれの用量群もワルファリン投与群と比較して減少させた。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と比較して 71% ($p<0.0001$)、150 mg 1 日 2 回投与群は 59% ($p<0.0001$) リスクを減少させた。
- すべての出血（大出血および小出血）のリスクを、BIBR 1048 MS のいずれの用量群もワルファリン投与群と比較して減少させた。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と比較して 21% ($p<0.0001$)、150 mg 1 日 2 回投与群は 9% ($p=0.0029$) リスクを減少させた。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群は 150 mg 1 日 2 回投与群と比較してすべての出血のリスクが 14%低かった ($p<0.0001$)。
- 消化管の大出血の年間イベント発現率が、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群ではワルファリン投与群と比べて高く、リスクでは 52%高かった（年間イベント発現率はそれぞれ 1.01%、1.53%、リスク比 1.52, $p=0.0004$)。
- 大出血の年間イベント発現率について、投与群と年齢との間に有意な交互作用がみられた ($p<0.0001$)。75 歳以上の患者で、大出血のリスクは BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でワルファリン投与群と比較して 19%高かった。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群と同程度であった（リスク比 1.02）。
- アスピリンを併用すると、いずれの投与群においても大出血のリスクがほぼ 2 倍となった。しかし、アスピリンの併用と投与群との間に交互作用はなく、BIBR 1048 MS の 2 用量群およびワルファリン投与群への影響に差はみられなかった。他の抗血小板作用を有する薬剤（クロピドグレル、非ステロイド性抗炎症薬）を併用した場合も、大出血の年間イベント発現率が高くなったが、投与群の間ではつねに BIBR 1048 MS 投与群がワルファリン投与群よりも低かった。
- ビタミン K 拮抗薬の使用経験は、いずれの投与群においても大出血のリスクを上昇させることはないと考えられた。
- 器官別大分類の胃腸障害の有害事象を、消化不良に関連する症状、胃炎に関連する症状としてまとめて評価すると、BIBR 1048 MS 投与群における発現率はワルファリン投与群の

おのおの約2倍であった（消化不良に関連する症状：BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群 16.4%，150 mg 1日2回投与群 15.5%，ワルファリン投与群 7.8%，胃炎に関連する症状：BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群 5.0%，150 mg 1日2回投与群 4.2%，ワルファリン投与群 2.4%）。BIBR 1048 MS の2用量群間では発現率に差はなかった。

- 有害事象のうち、悪心および下痢の発現率は、BIBR 1048 MS 投与群のほうがワルファリン投与群より高かった（悪心：BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群 4.1%，150 mg 1日2回投与群 4.3%，ワルファリン投与群 3.5%，下痢：BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群 5.9%，150 mg 1日2回投与群 6.1%，ワルファリン投与群 5.5%）。
- 中止に至った有害事象の発現率は、BIBR 1048 MS 投与群のほうがワルファリン投与群よりも約3～5%高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群 19%，150 mg 1日2回投与群 20.5%，ワルファリン投与群 15.6%）。
- BIBR 1048 MS 投与群ではワルファリン投与群と比較して肝毒性の徴候や明らかな薬物性肝障害のような症状は認められなかった。

2.5.5.6 試験 1160.26 における試験全体と日本人サブグループの比較の結論

試験全体と日本人サブグループでの出血イベント（大出血イベントおよびすべての出血イベント）の発現頻度および有害事象につき比較検討を行った。詳細な内容は臨床的安全性の概要 [CTD 2.7.4] に記載した。以下にその結論を示す。

- 大出血の年間イベント発現率は、日本人サブグループではワルファリン投与群が一番低く、BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群が一番高かったが、ワルファリン群に対する BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群、150 mg 1日2回投与群のハザード比はいずれも実施例数に応じて算出した 95%信頼区間内であった。
- すべての出血の年間イベント発現率は、日本人サブグループではワルファリン投与群よりも BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群でわずかに高かったが、これは日本人サブグループのワルファリン投与群の 70 歳以上では INR コントロール状態が 2.0 未満であった時間の割合が高かったことによりもたらされたと考えられた。
- 有害事象は、日本人サブグループでは試験全体と同様にワルファリン投与群に比較して、BIBR 1048 MS 投与群では胃腸障害の有害事象の発現頻度が高く、日本人サブグループと試験全体で有害事象のプロファイルに大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.7 データベースロック後に入手したデータの影響および米国の食品医薬品局（FDA）の指示に基づく再解析の結果

2.5.5.7.1 データベースロック後に入手したデータの影響

試験 1160.26 のデータベースロックは、実施医療機関での最後の患者の追跡調査が完了した 2009 年 3 月 15 日の約 3 カ月後の 20 年 月 日に行った。このデータベースロック後に合計 27 件のアウトカムイベントの記録が入手され、盲検下での独立イベント評価委員会の審査の結果、うち 22 件がイベントとして確認された [CTD 5.4-84]。これらのアウトカムイベントのデータはアウトカムイベントに関する問い合わせ（query）と実施医療機関の治験終了手続きの過程における原資料との確認（closeout）にて発見、入手した。なお、日本においては、これらのデータベースロック後に入手したデータはなかった。

データベースの管理およびデータ処理を担当する治験の組織である McMaster University（Hamilton, カナダ）の Population Health Research Institute（PHRI）は、データベースロック後も、回答がなく不明点が残るアウトカムイベントに関しては、試験結果が公表文献として発表されるまで、引き続き実施医療機関へ問い合わせ（query）を行った。そして PHRI は合計 10 件、内訳として 6 件の大出血（うち 4 件は頭蓋内出血）、2 件の虚血性脳卒中および 2 件の死亡の記録を入手した [CTD 5.4-83]。これら 10 件のアウトカムイベントはすべて独立イベント評価委員会の審査の結果、イベントとされた [CTD 5.4-84]。

治験依頼者は原資料の確認を含めた実施医療機関の治験終了手続きの過程において、原資料中の重篤な有害事象の叙述からアウトカムイベントに該当する可能性のあるものを発見した。そして合計 17 件、内訳として 9 件の大出血、3 件の脳卒中、3 件の全身性塞栓症、1 件の一過性脳虚血発作および 1 件の心筋梗塞の記録を入手した。これらのうち、9 件の大出血、2 件の全身性塞栓症および 1 件の一過性脳虚血発作の合計 12 件が独立イベント評価委員会の審査の結果、イベントとされた [CTD 5.4-84]。

試験 1160.26 の有効性および安全性の結論への影響を検討するため、表 2.5.5.7.1: 1 に示したこれらのデータベースロック後に入手した 22 件のイベントを含めた感度分析を行った結果、有効性の主要評価項目および主要評価項目を構成する個々の評価項目、そして安全性の大出血、すべての出血、頭蓋内出血および生命を脅かす出血の BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン投与群間の有意差の結論が変わることはなかった。ただし、有効性のその他の評価項目の全死亡については、データベースロック後に入手、確認した 2 件の死亡は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群に各 1 件認められ、これによって BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のワルファリン投与群と比較した全死亡の発生に関する p 値が 0.0475 から 0.0516 に変わり、有意ではなくなった。また、安全性の大出血については、データベースロック後に入手、確認した 15 件の大出血は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群に 8 件（うち 2 件

は頭蓋内出血), 150 mg 1 日 2 回投与群に 1 件 (頭蓋内出血はなし) およびワルファリン投与群に 6 件 (うち 2 件は頭蓋内出血) 認められ, これによって BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の 110 mg 1 日 2 回投与群と比較した大出血の発現に関する p 値が 0.0356 から 0.0692 に変わり, 有意ではなくなった。[CTD 5.4-84 ; CTD2.7.3, 付録 2, Table 3.5.1.1~7]。

なお, PHRI による実施医療機関へ問い合わせによって入手した 10 件のデータだけを含めた感度分析の結果についても臨床的有効性の概要 [CTD2.7.3] の付録 2, Table 2.1.1.7.1~10 および臨床的安全性の概要 [CTD2.7.4] の付録 2, Tables 2.1.1.1.5: 1 および 2 に示す。

表 2.5.5.7.1: 1 PHRI および治験依頼者がデータベースロック後に入手したアウトカムイベントの内訳と独立イベント評価委員会の審査結果

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Subjects randomized	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Subjects with possible event from query	5 (0.08)	2 (0.03)	3 (0.05)	10 (0.06)
Adjudicated outcome events:				
Stroke	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.01)
SEE	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Death	1 (0.02)	1 (0.02)	0 (0.00)	2 (0.01)
TIA	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
MI	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
PE	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Major Bleed	4 (0.07)	0 (0.00)	2 (0.03)	6 (0.03)
Subjects with possible event from closeout	9 (0.15)	1 (0.02)	7 (0.12)	17 (0.09)
Adjudicated outcome events:				
Stroke	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
SEE	1 (0.02)	0 (0.00)	1 (0.02)	2 (0.01)
Death	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
TIA	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.01)
MI	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
PE	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Major Bleed	4 (0.07)	1 (0.02)	4 (0.07)	9 (0.05)
Total adjudicated outcome events after DBlock	11 (0.18)	3 (0.05)	8 (0.13)	22 (0.12)

引用元 : CTD 5.4-84, Table 1 より作成

2.5.5.7.2 米国の食品医薬品局（FDA）の指示に基づく再解析の結果

20 年 月 日に行った米国における本薬の承認申請後、FDA の臨床成績の審査において、試験 1160.26 の提出されたデータのうち INR の数値や輸血の単位でいくつかの不整合があることが指摘された。輸血の単位などは大出血の判定基準にも関係するため、アウトカムイベントの見落としがないよう、より厳密なデータの系統的な点検確認を実施することが治験依頼者と FDA の審査チームで合意された。この点検確認で発見された新たなアウトカムイベントについては、その影響を検討する感度分析のため、それを含めた再解析を行うよう指示があった。そして、この点検確認の結果、表 2.5.5.7.2: 1 に示すアウトカムイベントが発見されたため、前項にて影響を検討したデータベースロック後に入手した 22 件のイベントも含めた再解析を実施し、結果は 20 年 月 日に FDA へ報告された。なお、この再解析の結果は、日本においても、20 年 月 日に参考資料として追加提出した [CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment]。

データの点検確認は、全症例について以下のような方法で行われた。

- ・ アウトカムイベントを報告する各症例報告書の書式に記載された内容のクロスチェック
- ・ 症例報告書の書式に記載された内容の妥当性および数字の範囲のチェック
- ・ INR の数値などが記録された書式では症例報告書データの再入力によるチェック
- ・ 重篤な有害事象発現例の重篤な有害事象の叙述（SAE narrative）の臨床専門家による精査

アウトカムイベントに関連するデータの点検確認の結果、試験 1160.26 全体で、見落としのためアウトカムイベントに該当する可能性があるものを 3,054 例の症例で特定し、このうち 425 例について実施医療機関へアウトカムイベントに関する問い合わせを行った。治験担当医師がアウトカムイベントに該当すると返答した 95 例、問い合わせに対する実施医療機関から回答が得られなかった 16 例の計 111 例で発現したイベントは独立イベント評価委員会による審査が必要と判断した。なお、無症候性心筋梗塞（Silent MI）は、心電図チャートの写しを PHRI に送付すると規定した定期的な 12 誘導心電図の測定時に、前回認められなかった異常 Q 波（少なくとも近接する 2 つの誘導において、0.04 秒以上持続し、かつ対応する R 波の振幅の 4 分の 1 を超える深さがある新たな Q 波）が出現した場合、治験担当医師が診断し、症例報告書に記録して報告することとしていた。今回実施したデータの点検確認に伴い、実施医療機関から送付された心電図チャートの写しの読影を臨床専門家が新たに全例について再度行い、無症候性心筋梗塞に該当する可能性のある 362 例を特定した。無症候性心筋梗塞は治験実施計画書および解析計画書で予め定めた解析評価項目ではなかったが、FDA との協議の上、今回の再解析に追加したため、アウトカムイベントと同様に独立イベント評価委員会による審査が必要と判断した。

表 2.5.5.7.2: 1 および表 2.5.5.7.2: 2 に独立イベント評価委員会による審査の結果を示す。有効性の評価項目に関連するイベントが新たに特定されたのは数例であったが、大出血については 68

例で特定された。しかし、これらはすべて「20 g/L 以上のヘモグロビン減少を伴う出血、または 2 単位（日本での 4.5 単位に相当）以上の全血または濃縮血液の輸血を必要とする出血」に該当する大出血で、「重要な部位または器官の症候性出血」に該当する大出血はなかった。なお、日本では 3 例において実施医療機関へアウトカムイベントに関して問い合わせが行われ回答を得たが、いずれも治験責任医師によりアウトカムイベントに該当しないと判断されたため、イベントとはされなかった。また、無症候性心筋梗塞に該当するとされた症例はなかった。

表 2.5.5.7.2: 1 データの点検確認で特定したアウトカムイベントの内訳と独立イベント評価委員会の審査結果

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Subjects randomized	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Subjects with possible outcome event	986 (16.39)	1039 (17.10)	1029 (17.09)	3054 (16.86)
Subjects in site review	135 (2.24)	153 (2.52)	137 (2.27)	425 (2.35)
-> No events confirmed by Investigator	106 (1.76)	118 (1.94)	99 (1.64)	323 (1.78)
-> Investigator-confirmed events	27 (0.45)	31 (0.51)	37 (0.61)	95 (0.52)
-> No response from site	4 (0.07)	8 (0.13)	4 (0.07)	16 (0.09)
Subjects submitted to adjudication	31 (0.52)	39 (0.64)	41 (0.68)	111 (0.61)
Adjudicated outcome events:				
Stroke	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.01)
SEE	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.01)
Death	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
TIA	3 (0.05)	1 (0.02)	1 (0.02)	5 (0.03)
MI	1 (0.02)	0 (0.00)	3 (0.05)	4 (0.02)
PE	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.01)
Major Bleed	18 (0.30)	28 (0.46)	22 (0.37)	68 (0.38)
Subjects with adjudicated outcome events	22 (0.30)	29 (0.48)	29 (0.48)	80 (0.44)
Subjects with adjudicated Silent MI	11 (0.18)	8 (0.13)	9 (0.15)	28 (0.15)
Total subjects (outcome event + silent MI)	33 (0.52)	37 (0.64)	38 (0.68)	108 (0.61)

引用元：CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment, Table 4.1.4, Table 4.1.6 および Table 4.1.7

表 2.5.5.7.2: 2 再読影で特定した無症候性心筋梗塞の内訳と独立イベント評価委員会の審査結果

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Subjects randomized	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Subjects submitted to adjudication	96 (1.60)	118 (1.94)	112 (1.86)	362 (2.00)
-> Silent MI	11 (0.18)	8 (0.13)	9 (0.15)	28 (0.15)
-> Not consistent with silent MI	79 (0.18)	106 (0.13)	95 (0.15)	280 (0.52)
-> Unable to assess based on poor quality ECG	6 (0.10)	4 (0.07)	8 (0.13)	18 (0.09)

引用元：CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment, Table 4.1.5

その他のデータの点検確認の結果、症例報告書のチェックにて 13 例で治験薬投与開始日のとり違いがあり、治験薬曝露期間が変わったが、試験全体で変化したのは各投与群で 0.03%以下の割合であった。また、INR の数値のデータ再入力にて、ワルファリン投与群における INR コントロールの治療域内時間の割合の試験期間を通じた平均値は 64.2%から 64.4%となった。各実施医療機関で行った臨床検査の検査値について単位のとおり違いなどがあったことが確認されたが、結論への影響はなかった。

申請時の試験 1160.26 の有効性および安全性の結論への影響を検討するため、これらの新たなデータの点検確認にて確認された 88 件のイベントと、申請時にすでに影響を検討したデータベースロック後に入手した 22 件のイベントを含めた再解析を行った結果、有効性の主要評価項目および安全性の評価項目である大出血などの統計的な結論が変わることはなかった。なお、その他の評価項目である心筋梗塞の発現例数の差は、本薬投与群とワルファリン投与群間で小さくなり、本薬 150 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群の比較においては統計的に有意ではなくなった。心筋梗塞と無症候性心筋梗塞の発現例数を合わせた比較の場合も同様に有意ではなかった [CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment]。

再解析結果のうち、本薬の有効性および安全性プロファイルを示す結果で、先に 2.5.4.6 項で示した主要評価項目の表 2.5.4.6: 1 および表 2.5.4.6: 2 に対応する結果、2.7.3.3.2.1.3 項で示した副次評価項目の表 2.7.3.3.2.1.3: 5 および表 2.7.3.3.2.1.3: 6 に対応する結果、2.7.3.3.2.1.5 項で示した個々の評価項目の表 2.7.3.3.2.1.5: 7 および表 2.7.3.3.2.1.5: 8 に対応する結果、2.5.5.1.2 項で示した心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験における出血の表 2.5.5.1.2: 1 および表 2.5.5.1.2: 2 に対応する結果および 2.5.5.2.1 項で示した心房細動患者を対象とした脳卒中予防第 III 相試験におけるその他のよくみられる有害事象の表 2.5.5.2.1: 1 に対応する結果をそれぞれ表 2.5.5.7.2: 3~11 に示す。

表 2.5.5.7.2: 3 脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント発現率（%）：ランダム化集団

	DE110mg bid N (%)	DE150mg bid N (%)	Warfarin N (%)
Subjects randomized	6015	6076	6022
Subject-years	11899	12033	11794
Subjects with stroke/SEE	183 (1.54)	134 (1.11)	202 (1.71)
Stroke	171 (1.44)	122 (1.01)	186 (1.58)
Ischemic stroke	152 (1.28)	103 (0.86)	134 (1.14)
Haemorrhagic stroke	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Stroke of uncertain classifications	7 (0.06)	9 (0.07)	10 (0.08)
SEE	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)

各イベント発生患者では、複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計

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

年間イベント発現率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100

引用元：CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment, Table 15.2.1.1: 1_NEW

表 2.5.5.7.2: 4 脳卒中／全身性塞栓症の複合エンドポイントのハザード比と信頼区間：ランダム化集団

	DE110mg bid vs Warfarin	DE150mg bid vs Warfarin
Non-Inferiority Analysis		
Hazard ratio(SE)	0.90 (0.09)	0.65 (0.07)
95%CI	0.74, 1.10	0.52, 0.81
97.5%CI	0.71, 1.13	0.51, 0.83
p-value for non-inferiority	<0.0001	<0.0001
Superiority Analysis		
p-value for superiority	0.2943	0.0001

引用元：CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment, Table 15.2.1.1: 3_NEW および Table 15.3.5.4: 4_NEW

表 2.5.5.7.2: 5 脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を含む）・血管死からなる複合エンドポイントの年間イベント：ランダム化集団

	DE110mg bid N (%)	DE150mg bid N (%)	Warfarin N (%)
Subjects randomized	6015	6076	6022
Subject-years	11899	12033	11794
Subjects with composite endpoint	507 (4.26)	443 (3.68)	513 (4.35)
Stroke	171 (1.44)	122 (1.01)	186 (1.58)
SEE	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
PE	14 (0.12)	18 (0.15)	12 (0.10)
MI	87 (0.73)	89 (0.74)	66 (0.56)
Silent MI	11 (0.09)	8 (0.07)	9 (0.08)
Vascular death	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)

イベントが複数回発現した場合は，初回イベントを採用した。

患者年=ランダム化されたすべての患者の（試験終了日 - ランダム化実施日 + 1）の合計 / 365.25

年間イベント率（%）=（イベント発現例数 / 患者年） × 100

引用元：CTD 5.3.5.1-5，試験 1160.26，Information Amendment，Table 15.2.6.2: 1_NEW

表 2.5.5.7.2: 6 脳卒中・全身性塞栓症・肺塞栓症・心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を含む）・血管死からなる複合エンドポイントのハザード比と信頼区間

	DE110 mg bid vs Warfarin	DE150 mg bid vs Warfarin
Hazard ratio (SE)	0.98 (0.06)	0.84 (0.05)
95% CI	0.87, 1.11	0.74, 0.96
p-value	0.7508	0.0093

イベントが複数回発現した場合は，初回イベントを採用した。

引用元：CTD 5.3.5.1-5，試験 1160.26，Information Amendment，Table 15.2.6.2: 2_NEW

表 2.5.5.7.2: 7 心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を含む）の年間イベント率

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)
Subjects randomized	6015	6076	6022
Subject-year	11899	12033	11794
MI +silent MI	98 (0.82)	97 (0.81)	75 (0.64)

患者年=ランダム化されたすべての患者の（試験終了日 - ランダム化実施日 + 1）の合計 / 365.25

年間イベント率（%）=（イベント発現例数 / 患者年） × 100

引用元：CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment, Table 15.2.2.2: 1_NEW(derived)

表 2.5.5.7.2: 8 心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を含む）のハザード比および信頼区間：ランダム化集団

	DE 110 mg bid vs. Warfarin	DE 150 mg bid vs. Warfarin
Hazard ratio	1.29(0.20)	1.27(0.19)
95% CI	(0.96-1.75)	(0.94-1.71)
p-value	0.0929	0.1240

イベントが複数回発現した場合は，初回イベントを採用した。

引用元：CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment, Table 15.2.6.1: 1_NEW

表 2.5.5.7.2: 9 大出血および他の出血イベントの頻度と年間イベント発現率 (%) : ランダム化集団

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Adjudicated Bleeds			
Number of subjects	6015	6076	6022
Subject-years	11899	12033	11794
Major bleeds	342 (2.87)	399 (3.321)	421 (3.57)
Life threatening MBEs	147 (1.24)	179 (1.49)	218 (1.85)
Other MBEs	218 (1.83)	248 (2.06)	226 (1.92)
Haemorrhagic stroke	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
ICH	27 (0.23)	38 (0.32)	90 (0.76)
Minor bleeds ^{a)}	1566 (13.16)	1787 (14.84)	1931 (16.37)
Any bleeds ^{a)}	1754 (14.74)	1993 (16.56)	2166 (18.37)

同じカテゴリーの再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

ICH (頭蓋内出血) : 出血性脳卒中, 硬膜あるいはくも膜下出血で, 独立イベント評価委員会で審査・確認
患者・年=全ランダム化症例 (試験終了日-ランダム化の日+1) の合計/365.25

年間イベント発現率 (%) = (イベント発生患者の例数/患者・年) ×100

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

引用元 : Information Amendment, Table 15.3.2.1: 1_NEW, Table 15.2.1.1: 1 および Table 15.3.2.1: 2

表 2.5.5.7.2: 10 出血イベントのハザード比と 95%信頼区間 : ランダム化集団

		DE 110 bid vs Warfarin	DE 150 bid vs Warfarin	DE 110mg bid vs DE 150 bid
Adjudicated major bleeds	Hazard ratio(SE)	0.80 (0.06)	0.93 (0.07)	0.86 (0.06)
	95%CI	0.70, 0.93	0.81, 1.07	0.75, 1.00
	p-value	0.0026	0.3146	0.0429
Investigator reported any bleeds	Hazard ratio(SE)	0.78 (0.03)	0.91 (0.03)	0.86 (0.03)
	95%CI	0.73, 0.83	0.85, 0.96	0.81, 0.92
	p-value	<0.0001	0.0016	<.0001
Adjudicated hemorrhagic strokes	Hazard ratio(SE)	0.31 (0.09)	0.26 (0.08)	1.18 (0.46)
	95%CI	0.17, 0.56	0.14, 0.49	0.55, 2.55
	p-value	0.0001	<.0001	0.6750
Adjudicated life-threatening bleeds	Hazard ratio(SE)	0.67 (0.07)	0.80 (0.08)	0.83 (0.09)
	95%CI	0.54, 0.82	0.66, 0.98	0.67, 1.03
	p-value	0.0001	0.0305	0.0915
Adjudicated ICH	Hazard ratio(SE)	0.03 (0.06)	0.41 (0.08)	0.72 (0.18)
	95%CI	0.19, 0.45	0.28, 0.60	0.44, 1.18
	p-value	<0.0001	<0.0001	0.01875

再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

ICH (頭蓋内出血) : 出血性脳卒中, 硬膜あるいはくも膜下出血で, 独立イベント評価委員会で審査・確認

引用元 : CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment, Table 15.3.2.1: 9_NEW

表 2.5.5.7.2: 11 試験 1160.26 における有害事象の概要：安全性解析対象集団

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Number of subjects	5983 (100.0)	6059 (100.0)	5998 (100.0)
Subjects with any AE	4703 (78.6)	4746 (78.3)	4551 (75.9)
Subjects with severe AEs	1724 (28.8)	1749 (28.9)	1707 (28.5)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	1244 (20.8)	1335 (22.0)	950 (15.8)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	775 (13.0)	875 (14.4)	586 (9.8)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	1138 (19.0)	1243 (20.5)	939 (15.7)
Subjects with SAEs ^{a)}	1263 (21.1)	1290 (21.3)	1357 (22.6)
Fatal	107 (1.8)	100 (1.7)	122 (2.0)
Immediately life-threatening	50 (0.8)	46 (0.8)	64 (1.1)
Disability/incapacitating	575 (9.6)	532 (8.8)	592 (9.9)
Required hospitalization	1073 (17.9)	1090 (18.0)	1178 (19.6)
Prolonged hospitalization	95 (1.6)	71 (1.2)	89 (1.5)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	215 (3.6)	252 (4.2)	230 (3.8)

a) 1 例が複数の有害事象の重篤性基準に集計されている場合がある。

各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。

有害事象は MedDRA (Version ■■■) に基づく

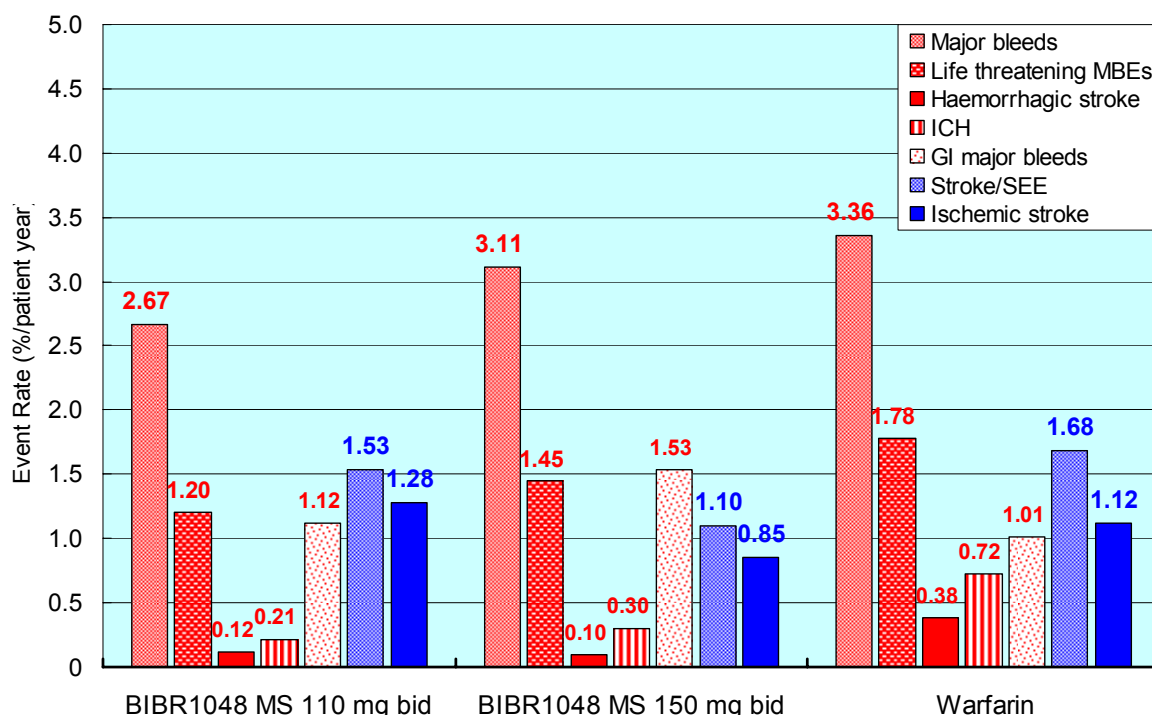
引用元：：CTD 5.3.5.1-5, 試験 1160.26, Information Amendment, Table 15.3.2.6: 1

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本薬が目標とする適応症である心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制において抗凝固薬のベネフィット／リスクとは、脳卒中などの血栓塞栓症の発症抑制と出血の発現頻度の増加と言い換えることができる。ベネフィットとした虚血性脳卒中の発症抑制は、心房細動に起因する脳卒中が、致死性的または重度の後遺症が残りうる重篤な疾病であることから重要視される。リスクとした出血のうち、特に医療上重視され、ベネフィットとした虚血性脳卒中の発症抑制との兼ね合いが考慮されるのは出血性脳卒中や頭蓋内出血である。これらは一般的に短時間で病巣が発達し広範な脳の損傷を招くため、予後不良となりやすく、死亡に至る場合も少なくないためである。

本項では試験 1160.26 の成績を主にして、BIBR 1048 MS のベネフィット／リスクの評価、部分集団の安全性として出血の危険性が高い患者、薬物相互作用のリスク、目標とする適応症における最適な用量の範囲および投与方法、代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク、および日本人における最適な用量の範囲および投与方法などを示す。

試験 1160.26 における主なベネフィット／リスクの評価にかかわるアウトカムイベントの年間イベント発現率を図 2.5.6: 1 に示す。



引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.3 および 48 ; CTD2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1.1 より作成

図 2.5.6: 1 試験 1160.26 における主なアウトカムイベントの年間イベント発現率

試験 1160.26 では、脳卒中危険因子を少なくともひとつ有する心房細動患者において BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与は、脳卒中および全身性塞栓症の発症リスクをワルファリンに比べて有意に低下させた。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与では、ワルファリンとの非劣性が示された。そして、BIBR 1048 MS の 2 用量とも、ワルファリンに比べて出血性脳卒中のリスクを有意に低下させた。また、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与の大出血のリスクはワルファリンと同様であり、頭蓋内出血、および致死的な出血のリスクはワルファリンに比べて有意に低かった。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与の大出血、頭蓋内出血、および致死的な出血のリスクはワルファリンに比べて有意に低かった。しかし、消化管出血の発現率は BIBR 1048 MS のほうが高く、特に消化管の大出血の発現率を BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与とワルファリンで比較した場合に有意に高かった。BIBR 1048 MS の 2 用量群間の比較では、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では、150 mg 1 日 2 回投与群よりもすべての出血の発現率が有意に低かった。

抗凝固療法において、血栓塞栓症の発症抑制効果が優れているほど、その代償として出血リスクが高くなるはずであるが、BIBR 1048 MS は、医療上重要視される出血性脳卒中および頭蓋内出血のリスクをワルファリンと比べて大きく低下させた。消化管出血の発現率が高かったが、大出血およびすべての出血の発現は BIBR 1048 MS が少なかったことと、この出血性脳卒中および頭蓋内出血のリスクを低下させたことを合わせて考慮するとワルファリンと比した場合の出血リスクに関する BIBR 1048 MS のベネフィットを著しく損ねるものではないと考えられた。

ベネフィット／リスクを合わせて評価するひとつの指標として設けた複合エンドポイントである Net clinical benefit により、ワルファリンと比較した BIBR 1048 MS のベネフィットが証明されている。また、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与がより大きなベネフィットをもたらすと考えられた。

ほかに BIBR 1048 MS のベネフィット／リスクの評価において考慮すべき結果として、心筋梗塞および肺塞栓症の発症率が対照薬のワルファリンを上回っていたことがある。

心筋梗塞については、BIBR 1048 MS の年間イベント発現率自体は低かったが (0.5~0.7%/年)、BIBR 1048 MS が上回っていた。しかし、心房細動患者を対象として実施された他の臨床試験 (ACTIVE-W 試験, ACTIVE-A 試験 A MADEUS 試験, SPORTIF III 試験, SPORTIF V 試験, BAFTA 試験および AFFIRM 試験) では、ワルファリンの心筋梗塞の発現に対する強い抑制効果が観察されていること、また、BIBR 1048 MS の 2 用量群の心筋梗塞の発現率は、他の試験で示された心筋梗塞の適応を取得しているアスピリンなどの発現率 (0.7~1.2%/年) などと比べて遜色がないことから、リスクをもたらすものではないと考えられた。

肺塞栓症の年間イベント発現率がワルファリン群を上回った原因は、現状では明らかになっていない。肺塞栓症は発現が少なかったため、試験 1160.26 の結果では妥当性のある結論は下せない。ただし、試験 1160.53 で、急性症候性深部静脈血栓症または肺塞栓症を有する患者を対象にして、症候性静脈血栓塞栓症と静脈血栓塞栓症が関連する死亡の発現率を、ワルファリン

（目標 INR 2.0～3.0）を対照として BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回 6 カ月間投与し比較検討した。その結果、BIBR 1048 MS はワルファリンに対して非劣性であることが示された [CTD 5.3.5.4-8, 試験 1160.53, U-1400-01]。肺塞栓症と深部静脈血栓症はひとつの連続した病態であり、これらを併せたものが静脈血栓塞栓症と呼称されている。試験 1160.53 の症候性静脈血栓塞栓症も肺塞栓症を含めて評価されている。その結果にて非劣性が証明されたことから、心房細動患者において、BIBR 1048 MS は肺塞栓症の発症リスクを増大するという可能性は少ないと考えられた。

全般的な安全性については、消化不良に関連する症状の発現率はワルファリンの約 2 倍であったが、このうち重篤な有害事象に該当するものはまれであった。その他、安全性に関する評価項目、たとえば、肝機能検査値への影響などで危惧される所見は認められなかった。

以上より、BIBR 1048 MS は、心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制に対して優れたベネフィット／リスクのバランスを備えた薬剤であると結論付けられる。なお、出血の危険性に応じ、BIBR 1048 MS の 2 用量は使い分けるのが望ましいと考えられた。

出血の危険性が高い患者

試験 1160.26 のサブグループの検討および臨床薬理に関する試験成績から、本薬を使用する上で以下の患者において出血の危険性が高いと推定された。また、このような患者において出血リスクを軽減するための用法用量としては、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与より BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与が好ましいと考えられた。

- 75 歳以上の高齢者
- 消化管出血の既往がある患者
- 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）を有する患者
- P-糖蛋白阻害剤を併用している患者

表 2.5.6: 1 のように 75 歳以上の患者は、試験 1160.26 において大出血の年間イベント発現率は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与はワルファリンとほぼ同様、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与はわずかに高かった。すべての出血の年間イベント発現率は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与はワルファリンよりも低く、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与はわずかに高かった。また、Cox 回帰モデルを用いて試験 1160.26 における BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群に対するワルファリン投与群、および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群に対するワルファリン投与群の大出血のハザード比を比較したところ、年齢の増加とともにこの大出血のハザード比は増加し、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、およそ 85 歳を超えたところで 1.0 を超え、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群では、年齢がおおよそ 75 歳を超えたところでハザード比が 1.0 を超えていた（図 2.5.5.1.7: 3）。これらから、加齢に伴い出血の危険性が高

いと推測される 75 歳以上の患者は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与より BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与が好ましいと考えられた。

表 2.5.6: 1 試験 1160.26 における年齢（75 歳以上および未満）別の出血の頻度と年間イベント発現率：ランダム化集団

Age	BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群			BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群			ワルファリン投与群		
	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)
Major bleeds:									
<75 years	3666	126	1.73	3610	143	1.98	3599	203	2.86
≥75 years	2349	192	4.18	2466	232	4.82	2423	193	4.11
Any bleeds:									
<75 years	3666	947	12.97	3610	1010	13.97	3599	1232	17.36
≥75 years	2349	802	17.44	2466	980	20.37	2423	920	19.58

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.24 および 25 より改変

表 2.5.6: 2 のように試験 1160.26 において、BIBR 1048 MS のいずれの用量群も消化管大出血、生命を脅かす消化管大出血、および消化管のすべての出血の年間イベント発現率はワルファリンに比較して高かった。しかし、消化管の大出血のリスクは、ワルファリン投与群と比べて BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で有意に高かった（ハザード比 1.52, $p=0.0004$ ）。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では高かったが、有意差は認められなかった（ハザード比 1.11, $p=0.3927$ ）[CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1: 52]。これらから、消化管出血の再発の危険性が高いと推測される消化管出血の既往を持つ患者は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与より BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与が好ましいと考えられた。

表 2.5.6: 2 試験 1160.26 における消化管出血の頻度と年間イベント発現率：ランダム化集団

	BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回 投与群 N (Yearly event rate [%])	BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回 投与群 N (Yearly event rate [%])	ワルファリン 投与群 N (Yearly event rate [%])
Number of subjects	6015	6076	6022
Subjects with event:			
Gastrointestinal major bleeds	132 (1.12)	181 (1.53)	118 (1.01)
Gastrointestinal life threatening major bleeds	67 (0.57)	91 (0.76)	56 (0.48)
Any gastrointestinal bleeds	600 (5.41)	680 (6.11)	449 (3.99)

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.48

様々な程度の腎機能障害を有する被験者を対象に BIBR 953 ZW の薬物動態を検討することを目的とした第 I 相試験において、BIBR 1048 MS の曝露量は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）を有する患者は、腎機能障害のない患者（クレアチニンクリアランス：>80 mL/min）と比較して 3.2 倍上昇した [CTD 5.3.3.3-6, 試験 1160.23, U-1704]。また、心房細動患者を対象とした試験 1160.26 においても、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度はトラフ値が 2.29 倍、投与 2 時間後の値が 1.81 倍になった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01]。血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の上昇によって、大出血の発現リスクが高くなることも確認されており [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01]、臨床薬理的に中等度の腎機能障害を有する患者は出血の危険性が高いと考えられた。

また、表 2.5.6: 3 のように試験 1160.26 において、腎機能障害のある患者ではいずれの投与群ともに大出血の年間イベント発現率が高かった。中等度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランスが 30～50 mL/min）における大出血の年間イベント発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群で同程度であった。すべての出血の年間イベント発現率でも同様の傾向であった。さらに、Cox 回帰モデルを用いて試験 1160.26 における BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群に対するワルファリン投与群、および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群に対するワルファリン投与群の大出血のハザード比を比較したところ、ベースライン時の年齢をモデルに共変量として含めずに解析した場合、ベースラインのクレアチニンクリアランス値が高くなるほど、ワルファリン投与群と比較した場合の BIBR 1048 MS 2 用量群の大出血のハザード比は有意に減少した（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.0019$, 150 mg 1 日 2 回投与群 $p=0.0423$ ） [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.2]。その程度は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が 150 mg 1 日 2 回投与群と比べより大きかった（図 2.5.5.1.7:4, 左）。

これらから中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）を有する患者は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与より BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与が好ましいと考えられた。

表 2.5.6: 3 試験 1160.26 におけるベースライン時の腎機能障害（クレアチニンクリアランス）の程度別の出血の頻度と年間イベント発現率：ランダム化集団

CrCL (mL/min)	BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群			BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群			ワルファリン投与群		
	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)
Major bleeds:									
<30	15	0	0.00	32	7	13.31	30	0	0.00
30≤ and <50	1136	115	5.42	1157	112	5.08	1050	104	5.28
50≤ and <80	2714	139	2.59	2777	173	3.17	2807	198	3.63
≥80	1899	54	1.40	1882	71	1.86	1877	86	2.27
Any bleeds:									
<30	15	2	7.14	32	14	26.62	30	6	11.26
30≤ and <50	1136	407	19.17	1157	459	20.83	1050	386	19.60
50≤ and <80	2714	786	14.63	2777	913	16.72	2807	1054	19.33
≥80	1899	492	12.77	1882	540	14.12	1877	629	16.64

引用元：CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.24 および 25

P-糖蛋白阻害剤を併用した場合、個々の薬剤によって程度は異なるが、総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度が高くなることが確認されている。そのため、出血リスクが増大することが推定された。なお、その詳細は次項の薬物相互作用のリスクにて示す。

薬物相互作用のリスク

血小板凝集抑制作用を有する薬剤（抗血小板薬および非ステロイド性抗炎症薬）

試験 1160.26 において、アスピリン、クロピドグレル、アスピリン+クロピドグレル、非ステロイド性抗炎症薬の併用によって、BIBR 1048 MS またはワルファリンを投与されている患者の出血リスクが増大した。Cox 回帰モデルを用いて試験 1160.26 におけるアスピリンの併用／非併用の大出血のハザード比を比較したところ、アスピリンを併用した患者は併用しなかった患者に比較して大出血のリスクがほぼ 2 倍であった（ハザード比：1.91, $p<0.001$ ）。ただし、アスピリンの BIBR 1048 MS の 2 用量群およびワルファリン投与群への影響に差はみられなかった [CTD2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.3]。第 II 相試験（試験 1160.20 および 1160.49）においてもアスピリンの併用により BIBR 1048 MS またはワルファリンを投与されている患者の出血リスクが増大する傾向は確認されている。これらより、アスピリンのような強い血小板凝集抑制作用を有する薬剤を BIBR 1048 MS と併用する場合には注意が必要であると考えられた。

P-糖蛋白阻害剤

一連の薬物相互作用試験において、P-糖蛋白阻害剤（アミオダロン、ベラパミル、キニジン、ケトコナゾール、クラリスロマイシンなど）の併用によって BIBR 1048 MS の吸収が最大約 2.8

倍上昇した。ロジスティック回帰分析から大出血の発現率を予測したところ、この程度が高いと考えられたケトコナゾールの単回投与併用時やベラパミルの1時間前投与による併用時にみられた約2.5倍のBIBR 953 ZWの曝露量の上昇は、大出血の発現を約2.1倍上昇させると推算された。

試験 1160.26 においては、P-糖蛋白阻害剤と併用したときの総 BIBR 953 ZW 血漿中濃度の上昇は20%以下であった。また、アミオダロン、ベラパミルおよびキニジンを併用した患者において出血リスクの明らかな上昇は認められなかった[CTD 5.3.3.5-4, 試験 1160.26, U-3741-01]。しかし、P-糖蛋白阻害剤のいくつかは心房細動の患者の治療に頻用されている薬剤であり、これらの薬剤が BIBR 1048 MS と併用される場合は注意が必要であると考えられた。

胃内 pH を上昇させる薬剤（プロトンポンプ阻害剤、H2 受容体拮抗薬）

胃内分泌を低下させる薬剤のうち、H2 受容体拮抗薬であるラニチジンを BIBR 1048 MS と併用投与した場合、BIBR 1048 MS の吸収量に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった

[CTD 5.3.3.4-4, 試験 1160.16, U-1810]。H2 受容体拮抗薬)。一連の薬物相互作用試験において、プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールにより、BIBR 1048 MS の吸収は最大約30%低下した。しかし、試験 1160.26 においては、プロトンポンプ阻害剤の併用は総 BIBR 953 ZW のトラフ濃度には影響を与えず、投与2時間後の濃度の低下は11%であった。[CTD 5.3.3.5-4, 試験 1160.26, U-3741-01, Table 15.6.1.1: 31]。また、プロトンポンプ阻害剤を併用しても脳卒中や全身性塞栓症の発生頻度が明らかに高くなるような変化はなかった [CTD 5.3.3.5-4, 試験 1160.26, U-3741-01, Table 11.4.1.4.1: 4]。このため、これらの薬剤の使用に制限を設ける必要はないと考えられた。

抗凝固作用を有する薬剤（経口抗凝固薬および非経口抗凝固薬）

試験 1160.26 において、経口抗凝固薬および非経口抗凝固薬の併用によって、BIBR 1048 MS またはワルファリンを投与されている患者の出血リスクが増大した[CTD 5.3.3.5-4, 試験 1160.26, U-3741-01]。BIBR 1048 MS と同じ作用を持つこれらの薬剤が BIBR 1048 MS と併用される場合は注意が必要であると考えられた。

目標とする適応症における最適な用量の範囲および投与方法

ワルファリンを対照薬として実施した試験 1160.26 および参考となる第II相試験成績に基づき、以下の用法用量が推奨される。

心房細動患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制に対しては、BIBR 1048 MS として1回150 mgを1日2回経口投与する。出血の危険性が高い患者（たとえば、75歳以上、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）、P-糖蛋白阻害剤との併用、消化管出血の既往）では、1回110 mgを1日2回投与への減量を考慮する。

代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク

ワルファリンと比較した場合、BIBR 1048 MS は服薬期間中に血中薬物濃度や INR のような血液凝固パラメータの定期的な測定による用量調節が不要、ビタミン K を含む食事の制限が不要、問題となる薬物相互作用が少ないというベネフィットを有すると考えられた。

過量投与された場合、BIBR 1048 MS または BIBR 953 ZW には、ワルファリンに対するビタミン K のような有効な中和剤は確認されていない。過量投与に対する治療を要する場合、BIBR 953 ZW は血液透析により血中から除去できる [CTD 5.3.3.3-6, 試験 1160.23, U-1704]。また、前臨床データおよび限られた臨床経験に基づくと、出血が発現した場合は、新鮮凍結血漿や活性型プロトロンビン複合体または組換え第 VIIa 因子が治療として使用できる可能性がある [CTD 5.4-34, P08-08706]。

患者において過度の抗凝固作用が発現していないかどうかを判断する目安として、ワルファリン投与時の INR のように鋭敏な指標ではないが、BIBR 1048 MS は aPTT がある程度有用であることが確認されている。トラフ時の aPTT がベースラインの 2.5 倍（約 85 秒に相当）を超える場合、総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度が過度に高く、出血リスクが上昇していることを示唆している [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02]。

日本人における最適な用量の範囲および投与方法など

日本人サブグループにおける主要評価項目である脳卒中／全身性塞栓症の発症および出血イベント（大出血およびすべての出血）の発生頻度および有害事象に関する成績の傾向が、試験全体の成績と大きな矛盾がなかったことより、前記の目標とする適応症における最適な用量の範囲および投与方法は日本においても適応可能と判断した。

なお、前述した出血の危険性が高い患者としては、75 歳以上の高齢者がすべての出血の発現頻度が高くなることが試験 1160.26 の日本人サブグループにおいて確認された。それ以外の消化管出血の既往がある患者、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）を有する患者、P-糖蛋白阻害剤を併用している患者では明らかな傾向は確認できなかった。ただし、アスピリンの併用は大出血または臨床的に問題となる出血イベントの発生率が高くなる可能性が日本で実施した第 II 相試験である試験 1160.49 の成績から示されている。また、試験 1160.26 では、日本においてはワルファリンで代用できないと考えられた不安定狭心症、安定労作狭心症、心筋梗塞（非急性期）を合併する患者あるいは PCI や冠動脈バイパス術などの血行再建術を行った心房細動患者でのみ併用可能としたので、日本人では限られた患者における使用経験しかない。そのため、併用にあたってはリスクとベネフィットのバランスを十分に考慮し、慎重に行うべきであると考えられた。

2.5.7 参考文献

- P99-02978 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501 [CTD 5.4-24]
- P05-01351 Fiessinger JN, et al, THRIVE Treatment Study Investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293; 681-689 [CTD 5.4-49]
- P05-01352 SPORTIF Executive Steering Committee, SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(6):690-698 [CTD 5.4-19]
- P05-06213 Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457 [CTD 5.4-29]
- P06-05618 Arora N, Goldhaber SZ. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation* 2006;113(15):e698-e702 [CTD 5.4-30]
- P06-06455 ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-1912 [CTD 5.4-15]
- P06-08196 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:700-752 [CTD 5.4-31]
- P06-11789 Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, SPORTIF investigators, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152(5):967-973 [CTD 5.4-32]
- P07-07848 Hylek EM, Evans- Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115(21):2689-2696 [CTD 5.4-26]

- P07-09739 Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503 [CTD 5.4-20]
- P07-11021 Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419-1426 [CTD 5.4-70]
- P07-14830 Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(22):2156-2161 [CTD 5.4-33]
- P08-01644 AMADEUS Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371(9609):315-321 [CTD 5.4-17]
- P08-08706 van Ryn J, Ruehl D, Priepke H, Huel N, Wienen W. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, 12-15 Jun 2008 *Haematologica* 93 (Suppl 1), 148 (2008) [CTD 5.4-34]
- P09-05487 Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157(5):805-810 [CTD 5.4-35]
- P10-00807 Hart RG, Halperin JL. Atrial Fibrillation and Stroke Concepts and Controversies. *Stroke* 2001; 32; 803-808 [CTD 5.4-71]
- P10-00809 Hori M on behalf the of working group of JCS guideline. Guidelines for the management of cardiac diseases complicated with cerebrovascular disease, chronic kidney disease, or peripheral vascular disease. (JCS 2008) *Circulation Journal* 2008;72 Suppl IV;1465-1544 [CTD 5.4-79]
- P10-00810 Kobayashi S. Significance and development of Japanese Stroke Data Bank. *Nippon Rinsho* 2006;64 Suppl 7;25-31 [CTD 5.4-81]
- P10-00811 Ogawa S on behalf the of working group of JCS guideline. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2008). *Circulation Journal* 2008; 72 Suppl IV;1581-1638 [CTD 5.4-76]
- R02-1064 FDA Working Group. CDER-PhRMA-AASLD Conference 2000: clinical white paper, November 2000. CDER-PhRMA-AASLD Conf, 2000 [CTD 5.4-36]

- R03-1232 Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131(12):927-934 [CTD 5.4-22]
- R03-1234 Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969-974 [CTD 5.4-37]
- R03-2266 Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, ESTEEM Investigators, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9386):789-797 [CTD 5.4-38]
- R03-2719 Olsson SB, SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9397):1691-1698 [CTD 5.4-18]
- R04-1146 Francis CW, et al, EXULT A Study Group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003;349:1703-1712 [CTD 5.4-48]
- R04-2468 Schulman S, et al, THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;349: 1713-1721 [CTD 5.4-50]
- R04-4519 Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141(10):745-752 [CTD 5.4-39]
- R05-0344 Schulman S, Kearon C on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694 [CTD 5.4-40]
- R08-1695 Rosendaal FR, Cannegieter SC, Meer FJ M van der, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236-239 [CTD 5.4-27]
- R08-1726 Hylek EM, Frison L, Henault LE, Cupples A. Disparate stroke rates on warfarin among contemporaneous cohorts with atrial fibrillation: potential insights into risk from a comparative analysis of sportif III versus sportif V. *Stroke* 2008;39(11):3009-3014 [CTD 5.4-41]
- R08-2662 Jackson K, Gersh BJ, Stockbridge N, Fleming TR, Temple R, Califf RM, et al. Antithrombotic drug development for atrial fibrillation: proceedings, Washington, DC, July 25-27, 2005. *Am Heart J* 2008;155(5):829-840 [CTD 5.4-23]

- R08-5518 Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, ACTIVE W Investigators, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118(20):2029-2037 [CTD 5.4-42]
- R09-1282 Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-1833 [CTD 5.4-21]
- R09-1510 Carlsson SC, Mattsson C, Eriksson UG, Sarich TC, Wahlander K, Eliasson A, et al. A review of the effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran on coagulation assays. *Thromb Res* 2005;115:9-18 [CTD 5.4-43]
- R09-1514 ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(20):2066-2078 [CTD 5.4-16]
- R09-1515 Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-1863 [CTD 5.4-44]
- R09-1516 Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323(3):147-152 [CTD 5.4-45]
- R09-1532 Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:880-884 [CTD 5.4-46]
- R09-1573 Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354(23):2473-2483 [CTD 5.4-47]
- R09-4831 Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Po mernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305 [CTD 5.4-25]
- R10-0423 Shinohara Y, Yoshimoto T on behalf of the joint committee on guidelines for the Management stroke. Japanese Guidelines for the Management of Stroke (2004);Tokyo:Kyowa-kikaku;2004 [CTD 5.4-77]
- R10-0424 Inoue H, et al. The therapy and management of atrial fibrillation Q&A 2nd edition;Tokyo:Igaku-shoin;2009 [CTD 5.4-78]
- R10-0425 Kobayashi S, et al. Japanese Stroke Data Bank;Tokyo:Nakayamashoten;2009 [CTD 5.4-80]
- R10-0426 Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23;531-534 [CTD 5.4-82]

R10-0427 van den Bos AA, et al. Safety and efficacy of recombinant hirudin (CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. Circulation 1993;88;2058-2066 [CTD 5.4-51]