

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

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

2.7.4 臨床的安全性の概要	1
2.7.4.1 医薬品への曝露	3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述	3
2.7.4.1.1.1 本臨床的安全性の概要の構成	4
2.7.4.1.1.2 BIBR 1048 MSの安全性成績の概要	4
2.7.4.1.1.3 安全性に関する懸念事項およびモニタリング	8
2.7.4.1.1.4 臨床的安全性の概要に含めた試験の記述	9
2.7.4.1.1.4.1 第I相試験	9
2.7.4.1.1.4.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験	9
2.7.4.1.1.4.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験	16
2.7.4.1.1.4.4 静脈血栓塞栓症予防の第II相試験	18
2.7.4.1.1.4.5 各試験におけるBIBR 1048 MSの投与量別および対照薬の評価例数	21
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	24
2.7.4.1.2.1 被験者の曝露状況	24
2.7.4.1.2.1.1 第I相試験における被験者の曝露状況	26
2.7.4.1.2.1.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II／III相試験における患者の曝露状況	27
2.7.4.1.2.1.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における患者の曝露状況	28
2.7.4.1.2.1.4 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における患者の曝露状況	31
2.7.4.1.2.1.5 静脈血栓塞栓症予防の適応を目的とした第II相試験における曝露状況	33
2.7.4.1.2.2 被験者の内訳	33

2.7.4.1.2.2.1 第I相試験における被験者の内訳	33
2.7.4.1.2.2.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における患者の内訳	35
2.7.4.1.2.2.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における患者の内訳	39
2.7.4.1.2.3 日本人サブグループにおける全般的な曝露状況および被験者の内訳	45
2.7.4.1.2.3.1 日本人サブグループにおける被験者の曝露状況	47
2.7.4.1.2.3.2 日本人サブグループにおける被験者の内訳	50
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性	56
2.7.4.1.3.1 第I相試験における被験者の人口統計学的特性およびその他の特性	56
2.7.4.1.3.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II／III相試験における患者の人口統計学的特性およびその他の特性	59
2.7.4.1.3.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における患者の人口統計学的特性およびその他の特性	66
2.7.4.1.3.4 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における患者の人口統計学的特性およびその他の特性	68
2.7.4.1.3.4.1 ベースライン時および試験期間中の併用薬剤	75
2.7.4.1.3.5 日本人サブグループの人口統計学的特性およびその他の特性	82
2.7.4.1.3.5.1 人口統計学的特性およびその他の特性（日本人サブグループ）	82
2.7.4.1.3.5.2 ベースライン時および試験期間中の併用薬剤（日本人サブグループ）	88
2.7.4.2 有害事象	94
2.7.4.2.1 有害事象の解析	94
2.7.4.2.1.1 有害事象の取り扱い	94
2.7.4.2.1.2 試験1160.26におけるイベント報告時のバイアスを低減するための措置	94

2.7.4.2.2 比較的良好にみられる有害事象	95
2.7.4.2.2.1 出血イベント	95
2.7.4.2.2.1.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II/III相試験における出血	97
2.7.4.2.2.1.1.1 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	99
2.7.4.2.2.1.1.2 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	110
2.7.4.2.2.1.1.3 Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 基準および Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) 基準を用いた試験1160.26における出血イベントの追加解析	145
2.7.4.2.2.1.1.4 試験1160.26における主要な心血管イベント (MACE) の追加解析	146
2.7.4.2.2.1.2 静脈血栓塞栓症予防の第II相試験における出血	147
2.7.4.2.2.2 その他の比較的良好にみられる有害事象	149
2.7.4.2.2.2.1 第I相試験において発現した有害事象	150
2.7.4.2.2.2.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験におけるその他のよくみられる有害事象	153
2.7.4.2.2.2.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験におけるその他のよくみられる有害事象	159
2.7.4.2.2.2.4 静脈血栓塞栓症予防の第II相試験におけるその他のよくみられる有害事象	169
2.7.4.2.2.3 死亡	171
2.7.4.2.2.3.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における死亡	172
2.7.4.2.2.3.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における死亡	174
2.7.4.2.2.3.3 静脈血栓塞栓症予防の第II相試験における死亡	176

2.7.4.2.2.4 その他の重篤な有害事象	176
2.7.4.2.2.4.1 第I相試験におけるその他の重篤な有害事象	176
2.7.4.2.2.4.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験におけるその 他の重篤な有害事象	176
2.7.4.2.2.4.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験におけるその 他の重篤な有害事象	182
2.7.4.2.2.4.4 静脈血栓塞栓症予防の第II相試験におけるその他の重篤な有害事 象	187
2.7.4.2.2.4.5 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における投与 中止に至った有害事象	187
2.7.4.2.2.4.6 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	193
2.7.4.2.2.4.7 静脈血栓塞栓症予防の第II相試験における投与中止に至った有害 事象	195
2.7.4.2.2.5 器官別または症候群別有害事象の解析	195
2.7.4.2.3 日本人サブグループにおける有害事象	197
2.7.4.2.3.1 日本人サブグループにおける有害事象の解析	197
2.7.4.2.3.2 日本人サブグループにおける比較的よくみられる有害事象	197
2.7.4.2.3.2.1 日本人サブグループにおける出血イベント	197
2.7.4.2.3.2.2 日本人サブグループにおけるその他の比較的よくみられる有害事 象	246
2.7.4.2.3.2.3 日本人サブグループにおける死亡	257
2.7.4.2.3.2.4 日本人サブグループにおけるその他の重篤な有害事象	259
2.7.4.2.3.2.4.1 その他の重篤な有害事象（日本人サブグループ）	260
2.7.4.2.3.2.4.2 投与中止に至った有害事象（日本人サブグループ）	262
2.7.4.2.4 個別有害事象の文章による説明	264

2.7.4.3 臨床検査値の評価	276
2.7.4.3.1 肝機能検査値への影響	276
2.7.4.3.1.1 肝機能異常の場合の対応	276
2.7.4.3.1.2 肝機能検査値の評価	277
2.7.4.3.1.2.1 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	277
2.7.4.3.1.2.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における肝機 能検査値上昇例	278
2.7.4.3.1.2.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第III相試験における肝機 能検査値上昇例	281
2.7.4.3.1.2.4 静脈血栓塞栓症予防の第II相試験における肝機能検査値上昇例	292
2.7.4.3.2 その他の臨床検査値への影響	296
2.7.4.3.2.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における肝機能 検査値以外の臨床検査値	296
2.7.4.3.2.2 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 検査値以外の臨床検査値	297
2.7.4.3.3 日本人サブグループにおける臨床検査値の評価	299
2.7.4.3.3.1 日本人サブグループにおける肝機能検査値への影響	299
2.7.4.3.3.2 日本人サブグループにおけるその他の臨床検査値への影響	303
2.7.4.4 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	305
2.7.4.4.1 バイタルサイン	305
2.7.4.4.2 心電図	305
2.7.4.4.3 心筋梗塞	306
2.7.4.4.4 虚血性冠動脈疾患に関連する有害事象	312
2.7.4.4.5 肺塞栓症	313

2.7.4.4.6 日本人サブグループにおけるバイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目	316
2.7.4.4.6.1 日本人サブグループにおけるバイタルサイン	316
2.7.4.4.6.2 日本人サブグループにおける心電図	316
2.7.4.4.6.3 日本人サブグループにおける心筋梗塞	316
2.7.4.4.6.4 日本人サブグループにおける肺塞栓症	317
2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性	318
2.7.4.5.1 内因性要因	318
2.7.4.5.2 外因性要因	329
2.7.4.5.3 薬物相互作用	329
2.7.4.5.4 妊婦および授乳時の使用	332
2.7.4.5.5 過量投与	332
2.7.4.5.6 薬物乱用	333
2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象	333
2.7.4.5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害	334
2.7.4.5.9 市販後データ	334
2.7.4.5.9.1 PSUR	334
2.7.4.5.9.1.1 推定患者数	334
2.7.4.5.9.1.2 全般的安全性評価	334

2.7.4 臨床的安全性の概要

略号および用語の定義

ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
AE	Adverse event	有害事象
AF	Atrial fibrillation	心房細動
ALT	Alanine aminotransferase (SGPT)	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
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ASA	Acetylsalicylic acid	アスピリン
AST	Aspartate aminotransferase (SGOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AV	Atrioventricular	房室
bid	bis in die (twice daily)	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	肥満度指数
BP	Blood pressure	血圧
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CABG	Coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス・グラフト
CHADS2	Cardiac failure, Hypertension, Age, Stroke (Doubled)	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatinine kinase	クレアチニンキナーゼ
CK-MB	Creatinine kinase-MB (Muscle brain)	クレアチニンキナーゼ MB
COX2	Cyclo-oxygenase-2	シクロオキシゲナーゼ 2
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTD	Common technical document	コモンテクニカルドキュメント
DSMB	Data Safety Monitoring Board	安全性データモニタリング委員会
DE	dabigatran etexilate	BIBR 1048 MS
DM	diabetes mellitus	糖尿病
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECT	Ecarin clotting time	エカリン凝固時間
Enox	Enoxaparin	エノキサパリン
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
GI	gastrointestinal	胃腸, 消化管
GUSTO	Global utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Heart failure	—
HF	Heart failure	心不全
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICH	Intracranial haemorrhage	頭蓋内出血
INR	International normalized ratio	国際標準化比 (プロトロンビン時間)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
LFT	Liver function test	肝機能検査
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MACE	Major adverse cardiac event	主要心血管イベント
MBE	Major bleeding	大出血
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	Myocardial infarction	心筋梗塞
NCB	Net clinical benefit	—
NCC	Net clinical cost	—
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PBO	Placebo	プラセボ
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮冠動脈インターベンション
PE	Pulmonary embolism	肺塞栓症
PROBE	Prospective Randomised Open-label with Blind Endpoint Evaluation	—

PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
qd	quaque die (once daily)	1 日 1 回
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SEE	Systemic embolic event	全身性塞栓症
SOC	system organ class	器官別大分類
SPAF	Prevention of stroke and systemic embolic events in subjects with non-valvular atrial fibrillation	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発症抑制
TIA	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction	—
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
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

BIBR 953 ZW は、経口投与可能な BIBR 1048 MS の活性代謝物であり、可逆的かつ競合的なトロンビン阻害剤である。本臨床的安全性の概要では、BIBR 1048 MS の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発症抑制（以下、心房細動患者を対象とした脳卒中予防）への適応を目的とした開発プログラムについて記述する。なお、ベーリンガーインゲルハイム社は心房細動患者を対象とした脳卒中予防の適応症以外にも本薬の開発を進めており、国内では人工膝関節全置換術後の静脈血栓塞栓症の発症抑制（以下、静脈血栓塞栓症予防）を目的とした第 II 試験（第 IIb/III 試験としての位置づけ）を実施した。

BIBR 1048 MS の第 I 相試験は主に健康成人被験者を対象として 41 試験（うち、日本人被験者を含む試験：4 試験）を実施し、その安全性情報を本臨床的安全性の概要に記載している。

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の適応を目的とした BIBR 1048 MS の第 II/III 相試験プログラムには、非弁膜症性心房細動およびその他の脳卒中の危険因子をひとつ以上有する患者 18,710 例から得られた詳細な安全性情報が含まれる。この第 II 相および第 III 相試験では、BIBR 1048 MS（12,579 例）またはワルファリン（6,131 例）の反復投与を行った。BIBR 1048 MS の総曝露は約 20,000 患者年であった。

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の適応を目的とした第 II/III 相臨床試験プログラムのうち中核試験である第 III 相比較試験（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を対象として日本を含む世界 44 カ国で実施された。対象患者 18,113 例を 3 つの投与群（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群、INR を 2~3 に目標として投与量を調整したワルファリン投与群）のいずれかにランダムに割付けた（治験薬投与例：それぞれ 5,984 例、6,059 例および 5,999 例）。なお、国内においては、ワルファリン投与群の年齢 70 歳以上の患者は INR 2.0 以上 2.6 以下を目標とした。

第 III 相試験 1160.26 から得られた安全性情報に加えて、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の適応を目的として実施した第 II 相試験の国内の用量設定試験（試験 1160.49）、海外の探索的試験（試験 1160.20）およびその長期継続投与試験（試験 1160.42）の計 4 試験から得た安全性情報を本臨床的安全性の概要に記載している。

また、静脈血栓塞栓症予防を目的として実施した臨床試験のうち、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の用法・用量を設定するために参考にした海外の第 II 相試験の 1 試験（試験 1160.19）および国内で実施した第 II 相の 1 試験（試験 1160.50）から得た安全性情報も、参考データとして本臨床的安全性の概要に記載するとともに、臨床試験一覧表 [CTD 5.2] に試験概要を掲載し、CTD 5.3 に治験総括報告書を添付している。海外で実施された試験 1160.19 は、待機手術として初回人工股関節全置換術または初回人工膝関節全置換術を受けた患者を対象に実施した用

量設定試験であった。国内で実施した試験 1160.50 は、初回人工膝関節全置換術施行患者に対する静脈血栓塞栓予防を目的としたプラセボ対照試験であった。

以上のように、本臨床的安全性の概要では、BIBR 1048 MS の開発プログラムのうち、(1) 第 I 相試験 41 試験、(2) 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1 試験および第 II 相試験 3 試験、参考データとして (3) 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相 2 試験からの安全性情報を記載した。(2) ～ (3) に含まれる試験の試験方法を表 2.7.4.1.1.4.2: 2、表 2.7.4.1.1.4.3: 1 および表 2.7.4.1.1.4.4: 1 に要約している。また、すべての BIBR 1048 MS 臨床試験の一覧を CTD 5.2 に示している。

本臨床的安全性の概要において、「BIBR 1048 MS」は BIBR 1048 MS の製剤を示す用語として用いる。略語の「DE」は、BIBR 1048 MS 投与群を示す用語として用いる。したがって、たとえば、DE 110 bid および DE 150 qd は、それぞれ BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与群を示す。

2.7.4.1.1.1 本臨床的安全性の概要の構成

本臨床的安全性の概要では、まず安全性の評価に含めた試験について CTD 2.7.4.1.1.4 項に、次に全般的曝露状況と被験者の内訳について CTD 2.7.4.1.2 項に、人口統計学的特性に関しては CTD 2.7.4.1.3 項に記述する。

BIBR 1048 MS は抗凝固作用を有するため、有害事象に関するセクション [CTD 2.7.4.2] では、まず出血イベントについての詳細を記述し、次にその他の有害事象、死亡およびその他の重篤な有害事象について記述する。

臨床検査値について、CTD 2.7.4.3 項で本薬の安全性評価に重要な肝機能検査値に与える影響について詳述し、次にその他の臨床検査値の評価を記述する。また CTD 2.7.4.4 項にバイタルサインなど、その他の安全性評価に関する観察項目について記述する。さらに CTD 2.7.4.5 項に特別な患者集団および状況下における安全性について記述する。

日本人サブグループの成績についても、上記に対応する形で記述する。第 III 相試験 1160.26 については、試験全体との比較、検討を行う。

本臨床的安全性の概要の本文中で参照しているが本文中に掲載していない表は、CTD 2.7.4、付録 1～8 または CTD 2.7.3、付録 1～4 に掲載している。

2.7.4.1.1.2 BIBR 1048 MS の安全性成績の概要

第 I 相試験

第 I 相試験では健康成人被験者を対象とした 38 試験（うち、日本人健康成人を含む 4 試験）および患者を対象とした 3 試験で、BIBR 1048 MS の安全性プロファイルを確認した。第 I 相試験の被験者において抗凝固検査（aPTT, ECT, TT, INR）を実施した。一連の多数の第 I 相試験では、BIBR 1048 MS に関する薬物相互作用および食事との相互作用の可能性を検討した。これらの薬物相互作用試験から、チトクローム P450 代謝に基づく相互作用は認められないこと、

BIBR 1048 MS の血漿中濃度は強力な P-糖蛋白阻害剤により上昇する可能性があることが確認された（薬物相互作用については CTD 2.7.4.5.3 項を参照）。

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験

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, 試験 1160.42, 試験 1160.49）では、最大耐用量が明らかにされるとともに、アスピリンとの併用投与で出血発現率が上昇すること、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与による出血発現率はワルファリンと同程度であることが示された。

試験 1160.20（投与期間は 12 週間）で、すべての出血に対する BIBR 1048 MS の用量反応は一定でなく、アスピリンの併用の有無に依存することが示された。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回以下の用量では、アスピリンとの併用の有無にかかわらず、すべてのカテゴリーの出血（大出血、臨床的に問題となる小出血、およびその他の小出血）の発現率は、INR 2.0～3.0 に調整したワルファリンと同程度であった。アスピリンを併用しない場合、BIBR 1048 MS の 300 mg 1 日 2 回投与による出血発現率は 150 mg 1 日 2 回投与による出血発現率とほぼ同じであった。しかし、アスピリンとの併用における BIBR 1048 MS の 300 mg 1 日 2 回投与では、出血の発現率が高く、大出血のリスクも増大したため、安全性モニタリング委員会からアスピリン併用における BIBR 1048 MS の 300 mg 1 日 2 回投与の中止の勧告があり、それを受けて治験実施計画書を変更した [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U■■-1615-02]。

試験 1160.20 の長期継続投与試験である試験 1160.42（投与期間を 5 年まで）での長期曝露において、BIBR 1048 MS 300 mg/日（1 日 1 回投与または 2 回投与）は全般的に忍容性で問題なく、脳卒中の発現率も比較的低いことが示された。BIBR 1048 MS 600 mg/日（300 mg 1 日 2 回）では、脳卒中の発現率は低かったが、出血の発現率が高く、許容できなかった。アスピリンとの併用では、大出血および小出血の発現率は約 2 倍に増大した [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U■■-3247-01]。

日本で実施した 12 週間投与の試験 1160.49（ランダム化症例：174 例）では、大出血または臨床的に問題となる小出血は BIBR 1048 MS の用量（110 mg 1 日 2 回および 150 mg 1 日 2 回）に関連して発現したが、その発現率はワルファリン投与群に比較して低かった。アスピリンとの併用で大出血または臨床的に問題となる小出血は増加した。すべての出血の発現率は BIBR 1048 MS の用量に関連して増加し、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に比較して低かったが、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群に比較して高かった [CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U■■-3126]。

以上のことから、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験で、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与および 150 mg 1 日 2 回投与による出血発現率は許容できるものであることを確認し、最大耐用量は 300 mg 1 日 2 回未満であることが明らかになった。

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験

本臨床的安全性の概要は、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%を占めた心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験の試験 1160.26 に基づいている。本試験において検討した BIBR 1048 MS の用法・用量は 110 mg 1 日 2 回と 150 mg 1 日 2 回であり、対照薬はワルファリンであった。安全性の主な評価項目は出血であり、出血イベントは、大出血、出血性脳卒中、頭蓋内出血、小出血などを含む [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01]。

BIBR 1048 MS 投与群の大出血の年間イベント率はワルファリン投与群に比較して低く (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 2.67%, 150 mg 1 日 2 回投与群 : 3.11%, ワルファリン投与群 : 3.36%), BIBR 1048 MS はワルファリンに比べて大出血のリスクを低下させた (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 21%低下 [p=0.0021], 150 mg 1 日 2 回投与群 : 7%低下 [p=0.3218]) [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01]。また, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の大出血の年間イベント率は, 150 mg 1 日 2 回投与群と比較しても低かった (ハザード比:0.85)。さらに, 大出血発現例では, BIBR 1048 MS 投与により, 症候性頭蓋内出血 (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 8.2%, 150 mg 1 日 2 回投与群 : 7.8%, ワルファリン投与群 : 18.8%) を含めて, 重要な部位または器官における大出血発現率がワルファリン投与群の半分以上に低下した (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%, ワルファリン投与群 : 30.2%)。

BIBR 1048 MS の両投与群では, ワルファリン投与群と比較して生命を脅かす出血 (ワルファリンに対するハザード比 BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 0.67 [p=0.0003], 150 mg 1 日 2 回投与群 : 0.82 [p=0.047]), 出血性脳卒中 (それぞれのハザード比 : 0.31 [p=0.0001], 0.26 [p<0.0001]) および頭蓋内出血 (それぞれのハザード比:0.29 [p<0.0001], 0.41 [p<0.0001]) のリスクが有意に低下した。生命を脅かす出血, 出血性脳卒中および頭蓋内出血のリスクは BIBR 1048 MS の 2 投与群間で有意な差はなかった。

ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の基準値別に層別した場合, 75 歳以上の患者では BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の大出血の年間イベント率がワルファリン投与群よりやや高かったが, 75 歳未満の患者では, BIBR 1048 MS の両用量群で大出血の年間イベント率はワルファリン投与群に比較して低かった。中等度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスが 30~50 mL/min) を有する患者では, 大出血の年間イベント率は BIBR 1048 MS の両用量群ともワルファリン投与群と同程度であったが, クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上の患者では, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群の大出血の年間イベント率はワルファリン投与群と比較して低かった。BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群ともに腎機能障害は出血リスクを増大させた。

試験組入れ前のビタミン K 拮抗薬の使用経験は, いずれの投与群においても, 最初の大出血の発現までの期間および大出血の年間イベント率にほとんど影響を及ぼさなかった。ワルファリ

ン投与群と比較して BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の大出血のリスクは、ベースライン時のいずれの脳卒中の危険因子を有している患者においても低かった。

BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群と比較して消化管の大出血の発現率（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：1.12%，150 mg 1 日 2 回投与群：1.53%，ワルファリン投与群：1.01%）および消化管のすべての出血の発現率（それぞれ，5.41%，6.11%および 3.99%）が高かった。アスピリン併用時にはいずれの投与群ともに大出血発現率が約 2 倍になった。

その他の有害事象については，ワルファリン投与群と比較して BIBR 1048 MS 投与群で発現率がやや高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：78.6%，150 mg 1 日 2 回投与群：78.3%，ワルファリン投与群：75.9%）。特に胃腸障害の有害事象の発現頻度は BIBR 1048 MS 群で高かった。BIBR 1048 MS 群で発現頻度が高かった胃腸障害の有害事象は，下痢，消化不良，悪心であり，消化不良の発現率はワルファリン投与群より高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：6.1%，150 mg 1 日 2 回投与群：5.7%，ワルファリン投与群：1.4%）。類似した症状を集めた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，心窩部痛）および胃炎に関連する症状（胃炎，胃食道逆流疾患，食道炎，びらん性胃炎，胃出血，出血性びらん性胃炎）の BIBR 1048 MS 投与群の発現率はワルファリン投与群と比較して高かった。

BIBR 1048 MS 投与群における消化不良のリスクは投与開始から数週間で高く，その後もワルファリン投与によるリスクの約 2 倍で推移した。しかし，重篤な有害事象に該当する消化不良，または消化不良による投与中止例は少数であった。

重篤な有害事象の発現率は，いずれの投与群も概ね同様であった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：21.2%，150 mg 1 日 2 回投与群：21.3%，ワルファリン投与群：22.6%）。

心筋梗塞の発現率はワルファリン投与群と比較して BIBR 1048 MS 投与群で高かったが，これは主として，投与中止後に発現した心筋梗塞が BIBR 1048 MS 投与群で多かったことによるものであった。しかし，死亡（原因を問わない死亡および血管死）のリスクは，ワルファリン投与群と比較して BIBR 1048 MS の両投与群で低かった。

臨床検査値の臨床的に問題となる変化は，全投与群ともに従来の抗凝固療法でみられる変化と一致するものであった。ヘモグロビンおよびヘマトクリットの臨床的に問題となる減少を示した患者数の割合は，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群が他投与群に比較してやや高かった（ヘモグロビン／ヘマトクリット，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：7.7%／4.2%，150 mg 1 日 2 回投与群：8.4%／4.5%，ワルファリン投与群：7.4%／3.8%）。

肝機能検査値上昇のリスクに関して，軽度上昇（基準値上限の 1～3 倍の ALT／AST 増加）から最も重度の上昇（基準値上限の 10 倍までの ALT／AST 増加，または基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴う基準値上限の 3 倍の ALT／AST 増加）がみられた患者の割合は，BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン投与群と比較して低かった。

静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験

患者における BIBR 1048 MS の用量設定試験を、最初に静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが高い整形外科手術後の患者を対象として実施した。

海外で実施した試験 1160.19 において、BIBR 1048 MS を 1 日量 100～300 mg で 5～10 日間投与することが当該適応症において有効かつ安全と考えられることが明らかにされた [CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U■■-1195-01]。

日本で実施した人工膝関節全置換術を受けた患者を対象とした試験 1160.50 は 11～14 日間投与のプラセボ対照試験であった。本試験で、静脈血栓塞栓症予防における BIBR 1048 MS の有効性はプラセボに比較して有意に高いことが示された [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U■■-3436-01]。これらの第 II 相試験データから、BIBR 1048 MS の主要代謝物は抗血栓薬としての活性を有し、血栓塞栓症治療で臨床的に有用である可能性があると考えられた。

BIBR 1048 MS 臨床試験の安全性解析においてすべての臨床検査、有害事象データならびにバイタルサインを解析したところ、出血以外に有害反応が認められることは少なかった。したがって、本概要では第一に臨床試験の出血イベント解析に重点を置いて記載した。

これらの成績は、本概要を通じて詳述するとともに、臨床に関する概括評価 [CTD 2.5] で詳細に考察する。

2.7.4.1.1.3 安全性に関する懸念事項およびモニタリング

抗凝固剤を投与されている患者では、出血の評価を行うことが重要である。したがって、本臨床的安全性の概要では、大出血の発現に関する情報に重点を置いている。大出血を検出するための適切な感度を得るため、国際血栓止血学会（ISTH）の定義 [CTD 5.4-40, R05-0344] を参照して大出血の評価を行った（出血イベントの詳細については CTD 2.7.4.2.2.1 項を参照）。試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■ 3249-01] では、独立安全性データモニタリング委員会（DSMB）が患者の安全性と試験の実施状況をモニタリングした。安全性データモニタリング委員会の運営は、治験依頼者、治験担当医師、Steering Committee から独立して行われた。

同効薬の経口直接トロンビン阻害剤である抗凝固剤 ximelagatran で肝機能障害が問題となったことを受け、試験 1160.26 では、肝機能検査回数を増やして実施した（投与開始後 1 年間は毎月、その後は 4 カ月ごとに実施）。また、スクリーニング時、投与 3, 6 および 12 カ月、その後は 1 年ごとに肝機能検査を中央検査機関で実施し、評価を行った。さらに、事前に検査異常値を程度別に取り決め、その程度別に検査の頻度、対応の方法を治験実施計画書で規定した。

試験 1160.26 の治験実施計画書では、最初の 6,000 例の患者について、試験参加 6 カ月後に安全性データモニタリング委員会による肝機能検査値の評価を行うことを規定した。安全性データモニタリング委員会は 20■■ 年 ■ 月 ■ 日に肝機能検査値の解析を実施した。その時点で 11,000

例以上が本試験にランダム化割付けされ、6,500 例以上が 6 カ月以上、治験薬の投与を受けていた。これらのデータを審査した結果、投与開始 1 年間の肝機能検査の頻度を減らすことが安全性データモニタリング委員会により承認された。したがって、20 年 月 日以降にランダム化割付けされ、20 年 月まで毎月、肝機能検査を実施していた患者についても、予定の来院時（投与開始後 1 および 3 カ月、1 年目についてはその後 3 カ月ごと、2 年目と 3 年目は 4 カ月ごと）においてのみ肝機能検査を実施した。既知の活動性肝炎を有する患者、スクリーニング時またはベースラインで肝機能検査値が正常値上限の 2 倍以上を示した患者、および ximelagatran の投与で肝機能検査値の上昇が認められたことのある患者は試験対象から除外した。

なお、日本においては、 相談（20 年 月 日）の結果を受けて、肝機能検査はランダム化割付けから試験終了まで毎月実施した。

2.7.4.1.1.4 臨床的安全性の概要に含めた試験の記述

本項では、本臨床的安全性の概要に含めた第 I 相試験、心房細動患者を対象とした脳卒中予防を目的とした第 II 相試験および第 III 相試験、ならびに参考データとした静脈血栓塞栓症予防を目的とした第 II 相試験について全般的な安全性評価の計画について記述する。

2.7.4.1.1.4.1 第 I 相試験

BIBR 1048 MS の第 I 相試験として、健康成人被験者を対象とした 38 試験と下記に示した患者または被験者を対象とした 3 試験を実施し、本薬の安全性、薬物相互作用および食事の相互作用を含めた薬物動態および薬力学（抗凝固活性：aPTT, ECT, TT, INR）について検討した。

- 試験 1160.30 は、人工股関節全置換術を受けた患者を対象として実施し、BIBR 1048 MS のカプセル製剤を単回投与した場合の薬物動態を検討した [CTD 5.3.4.2-2, 試験 1160.30, U-1309-01]。
- 試験 1160.23 には、腎機能障害を有する被験者を組入れた [CTD 5.3.3.3-6, 試験 1160.23, U-1704]。
- 試験 1160.51 には、肝機能障害を有する被験者を組入れた [CTD 5.3.3.3-7, 試験 1160.51, U-1705-01]。

なお、日本人健康成人被験者を含めた第 I 相試験を 4 試験実施した。

第 I 相試験の詳細については、CTD 2.7.1 および CTD 2.7.2 に記載している。

2.7.4.1.1.4.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験として、海外で 12 週間投与のワルファリンを対照とした二重盲検（BIBR 1048 MS の用量間）の試験 1160.20 および非盲検によるその長

期継続投与試験（試験 1160.42），ならびにワルファリンを対照として国内で実施した非盲検の試験 1160.49 を本臨床的安全性の概要に含めている。

試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U-1615-02]：海外第 II 相試験

脳卒中の危険因子（①治療を必要とする高血圧，②糖尿病，③症候性心不全または左室不全（駆出率<40%），④虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴，⑤75 歳超，⑥冠動脈疾患の既往）をひとつ以上有する非リウマチ性心房細動患者を対象とした第 II 相，ランダム化，並行群間，二重盲検（BIBR 1048 MS の用量間），非盲検（アスピリンおよびワルファリン）試験である。本試験では，3 用量の BIBR 1048 MS（50 mg 1 日 2 回，150 mg 1 日 2 回，300 mg 1 日 2 回）の単剤投与または 3 用量のアスピリンとの併用投与（0 mg，81 mg，325 mg）を比較し，さらにワルファリン単剤投与（目標 INR 2-3）の 1 投与群を対照として設定した。本試験は海外における国際共同試験であり，患者 500 例以上に BIBR 1048 MS またはワルファリンを最長 12 週間投与した。

試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01]：海外第 II 相試験

試験 1160.20 で BIBR 1048 MS の投与を完了した患者を対象として投与を継続した長期（投与期間：最長 5 年間），非盲検，非対照試験である。BIBR 1048 MS を 150 mg 1 日 1 回，150 mg 1 日 2 回，300 mg 1 日 1 回，300 mg 1 日 2 回のいずれかの用法・用量で投与し，治験担当医師の裁量によりアスピリンも併用投与した。患者の半数以上が 4 年超にわたり BIBR 1048 MS の投与を受けた。試験 1160.20 を終了した 361 例が本試験に組入れられ，試験終了例は 208 例であった。

• 試験 1160.20 から試験 1160.42 への患者の移行について

試験 1160.42 は試験 1160.20 の長期継続投与試験であった。試験 1160.42 での投与は，当初は二重盲検（第三者による盲検化法）下で行われたが，これは進行中であった試験 1160.20 の盲検を維持するためであった。試験 1160.20 のデータベースロック後に，試験 1160.42 の治験担当医師に対して患者の治療についての盲検が解かれた。

試験 1160.42 では実施期間中に複数回の用量調整を実施した。試験 1160.20 における治験薬へのランダム割付けによる用法用量を試験 1160.42 においても最初はそのまま継続した。試験 1160.20 は 3 用量の BIBR 1048 MS（50 mg 1 日 2 回，150 mg 1 日 2 回，300 mg 1 日 2 回）と 3 用量のアスピリン（0 mg，81 mg，325 mg）による 3 × 3 要因デザインの試験であった。試験 1160.42 では，アスピリンは治験担当医師の判断により投与された。

表 2.7.4.1.1.4.2: 1 に，試験 1160.20 から試験 1160.42 への移行時および移行後の用量変更について示す。試験 1160.20 の終了時に BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 1 回投与であった患者は，試験 1160.42 には不適格とした。試験 1160.20 で BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群にランダム化割付けさ

れたが、腎機能低下のため用量を減量しなければならなかった患者、もしくは過度の出血傾向があると評価された患者は、試験 1160.42 への移行を不可とした。試験 1160.20 で BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群にランダム化割付けされ、150 mg 1 日 1 回投与に減量されなかった患者は、試験 1160.42 においても 150 mg 1 日 2 回で継続した。試験 1160.20 で BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与または 300 mg 1 日 1 回投与に減量された患者は、試験 1160.42 においても同用量の 1 日 1 回投与を継続した。試験 1160.20 で BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与群であった患者は、試験 1160.42 でも同用量を継続した。

試験 1160.42 の実施中に複数回の用量調整を実施した（表 2.7.4.1.1.4.2: 1）。試験 1160.42 の治験実施計画書の変更■では、試験 1160.20 で BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与を受けた後、試験 1160.42 に移行する患者は試験 1160.42 で BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与を行うこととした。この規定は、治験実施計画書の変更時点で試験 1160.20 から試験 1160.42 への移行が済んでいなかった患者のみが該当した。すでに試験 1160.42 で BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与を開始していた患者は、300 mg 1 日 1 回投与には変更しないものとした。

試験 1160.20 の組入れ完了後、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与群で出血発現率の上昇が認められたことから、安全性データモニタリング委員会が同群でのすべてのアスピリン投与の中止を勧告し、Steering Committee はこれを了承した。本決定は試験 1160.20 の治験実施計画書の変更■および試験 1160.42 の治験実施計画書の変更■として実施された。

試験 1160.20 のデータベースロックおよび安全性データモニタリング委員会による試験成績の初回安全性審査の後に、試験 1160.20/1160.42 の Steering Committee に対して BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与および 300 mg 1 日 2 回投与を受けている患者のすべて（試験 1160.20 または試験 1160.42 で用量が減量されて 150 mg 1 日 1 回投与を行っている患者を除く）を 150 mg 1 日 2 回投与または 300 mg 1 日 1 回投与に変更するよう勧告がなされた。この決定は BIBR 1048 MS 600 mg/日（300 mg 1 日 2 回）で出血発現率が上昇したこと、および 50 mg 1 日 2 回投与または 150 mg/日の投与を行った患者で脳卒中／血栓塞栓症イベントが多く発現したことに基づくものであった。Steering Committee はこれを了承し、本決定は 20■年■月に試験 1160.42 の治験実施計画書の変更■として実施された。

試験 1160.20 において BIBR 1048 MS の投与は盲検下で実施されていたことから、治験関係者に対して治験薬の盲検性が解かれるのを防ぐため、他の患者が試験を継続している間は第三者が試験 1160.42 への移行手続きを行い、盲検性を維持した。試験 1160.20 終了後は、盲検を解いた。

試験 1160.42 は、全対象患者が BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与または 300 mg 1 日 1 回投与のいずれかを受けて終了した（患者理由により BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与を受けた患者も少数みられた）。

表 2.7.4.1.1.4.2: 1 試験 1160.20 から試験 1160.42 への移行時および移行後の用量変更

試験 1160.20 終了時の 用法・用量	試験 1160.42 開始時の 用法・用量	試験 1160.42 終了時の 用法・用量
ワルファリン	試験 1160.42 への移行なし	-
BIBR 1048 MS 50 mg qd	参加不適格	-
BIBR 1048 MS 50 mg bid	BIBR 1048 MS 150 mg qd ただし、過度の出血がみられていた場合は移行不可。	治験実施計画書変更 (20 年 月 日) で BIBR 1048 MS の 1 日量 300 mg (150 mg bid または 300 mg qd) へ変更。
BIBR 1048 MS 150 mg qd	BIBR 1048 MS 150 mg qd	治験実施計画書変更 (20 年 月 日) で BIBR 1048 MS の 1 日量 300 mg (150 mg bid または 300 mg qd) へ変更。 ただし、過去に 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に減量していた場合は 1 日 1 回投与を継続。
BIBR 1048 MS 150 mg bid	BIBR 1048 MS 150 mg bid ただし、治験実施計画書変更 (20 年 月 日) 以降は BIBR 1048 MS 300 mg qd で投与を開始。	同左
BIBR 1048 MS 300 mg qd	BIBR 1048 MS 300 mg qd	同左
BIBR 1048 MS 300 mg bid	BIBR 1048 MS 300 mg bid	治験実施計画書変更 (20 年 月 日) で BIBR 1048 MS の 1 日量 300 mg (150 mg bid または 300 mg qd) へ変更。

試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126] : 国内第 II 相試験

血栓塞栓症の危険因子 (①高血圧症または降圧薬による治療を受けている患者, ②糖尿病, ③左心不全 [症候性うっ血性心不全または左室駆出率 40%未満], ④虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作の既往, ⑤75 歳以上, ⑥冠動脈疾患の既往) をひとつ以上有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 II 相, ランダム化, 並行群間, 非盲検の国内臨床試験である。本試験では, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与または 150 mg 1 日 2 回投与と, INR が 2.0~3.0 (70 歳以上の患者では 1.6~2.6) となるように用量調整したワルファリン投与群を比較した。割付け例数は 174 例で, 投与期間は 12 週間であった。

BIBR 1048 MS の心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の試験方法を表 2.7.4.1.1.4.2: 2 に示す。

表 2.7.4.1.1.4.2.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の試験方法の要約 (1/3)

試験番号 (資料番号) 実施地域	目的	試験デザイン	試験対象集団	試験薬 投与期間	評価項目	ランダム化した投与群
1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U 1615-02] デンマーク, ス ウェーデン, オ ランダおよび米 国	発作性, 持続性ま たは永続性 (慢性) の非リウマチ性心 房細動患者を対象 に, BIBR 1048 MS をアスピリンと併 用または非併用で 投与した場合の安 全性および有効性 を検討する。	ランダム化, 並行 群間比較, 二重盲 検 (BIBR 1048 MS の用量間), 非盲検 (アスピリンとワ ルフアリン), 3 x 3 要因試験, 要因と しては BIBR 1048 MS の 3 用量と ASA の 3 用量 (非 併用も用量として 含める), さらに対 照としてワルフア リン投与群を設け るので投与群とし ては 10 投与群	非リウマチ性心房 細動 (発作性, 持 続性, または永続 性 [慢性]) および 脳卒中の危険因子 を少なくともひと つ有する男女 危険因子: 治療を 要する高血圧, 糖 尿病, 症候性の心 不全または左室不 全, 虚血性脳卒中 または一過性脳虚 血発作の既往, 年 齢>75 歳, 冠動脈 疾患の既往	12 週間	有効性 <u>主要評価項目</u> : 有効性の主要評価項目は設定しなかつた <u>副次評価項目</u> : ・血漿中 D ダイマー (フィブリンの分解物) 濃度のベースラインからの変化 ・虚血性脳卒中 (致死性, 非致死性), 一過性脳虚血発作, 全身性塞栓症, 心筋梗塞 (致死性, 非致死性), 他の重大な心イベント, 全死亡からなる複合エンドポイント ・虚血性脳卒中 (致死性, 非致死性), 一過性脳虚血発作, 全身性塞栓症, 心筋梗塞 (致死性, 非致死性), 他の重大な心イベント, 全死亡の発現頻度 ・D ダイマー, 可溶性フィブリン, 11-デヒドロトロンボキサン B2, aPTT, ECT, 総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度 安全性 <u>主要評価項目</u> : 出血イベント (大出血, 小出血 [臨床的に問題となる小出血, その他の小出血]) <u>その他の安全性評価項目</u> : 有害事象 (特に出血イベント) の発現頻度, 臨床検査, 身体所見, 有害事象による投与の中止	BIBR 1048 MS 50 mg bid BIBR 1048 MS 50 mg bid + アスピリン 81 mg qd BIBR 1048 MS 50 mg bid + アスピリン 325 mg qd BIBR 1048 MS 150 mg bid BIBR 1048 MS 150 mg bid + アスピリン 81 mg qd BIBR 1048 MS 150 mg bid + アスピリン 325 mg qd BIBR 1048 MS 300 mg bid BIBR 1048 MS 300 mg bid + アスピリン 81 mg qd BIBR 1048 MS 300 mg bid + アスピリン 325 mg qd ワルフアリン qd (INR 2.0~3.0 を目標)

表 2.7.4.1.1.4.2: 2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の試験方法の要約 (2/3)

試験番号 (資料番号) 実施地域	目的	試験デザイン	試験対象集団	試験薬 投与期間	評価項目	ランダム化した投与群
1160.42 [CTD 53.5.1-2, U■■-3247-01] デンマーク, ス ウェーデン, オ ランダおよび米 国	慢性の心房細動患 者を対象に, BIBR 1048 MS 単独投与 またはアスピリン と併用したときの 長期安全性および 有効性の検討	長期投与, 非ラン ダム化, 非盲検, BIBR 1048 MS 4 用 量試験	非リウマチ性心房 細動および脳卒中 の危険因子を少な くともひとつ有す る男女 危険因子: 治療を 要する高血圧, 糖 尿病, 症候性の心 不全または左室不 全, 虚血性脳卒中 または一過性脳虚 血発作の既往, 年 齢>75 歳, 冠動脈 疾患の既往	5 年間	有効性 <u>主要評価項目:</u> ・脳卒中 (致死性, 非致死性), 一過性 脳虚血発作, 全身性塞栓症, 心筋梗塞 (致死性, 非致死性), 他の重大な心イ ベント, 全死亡からなる複合エンドポ イント <u>副次評価項目:</u> ・虚血性脳卒中 (致死性, 非致死性), 一過性脳虚血発作, 全身性塞栓症, 心 筋梗塞 (致死性, 非致死性), 他の重 大な心イベント, 全死亡からなる複合 エンドポイント ・虚血性脳卒中 (致死性, 非致死性), 一過性脳虚血発作, 全身性塞栓症, 心 筋梗塞 (致死性, 非致死性), 他の重大 な心イベント, 全死亡の発現頻度 安全性 <u>主要評価項目:</u> 出血イベント (大出血, 小出血 [臨床的 に問題となる小出血, その他の小出血]) <u>その他の安全性評価項目:</u> すべての有害事象 (特に出血イベント) の発現頻度, 一般臨床検査 (肝機能検査 を含む), 身体所見, 有害事象による投 与の中止	BIBR 1048 MS 150 mg qd BIBR 1048 MS 150 mg bid BIBR 1048 MS 300 mg qd BIBR 1048 MS 300 mg bid 試験担当医師の判断によ りアスピリンを経口投与

表 2.7.4.1.1.4.2.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の試験方法の要約 (3/3)

試験番号 (資料番号) 実施地域	目的	試験デザイン	試験対象集団	治験薬 投与期間	評価項目	ランダム化した投与群
1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U 3126] 日本	国内の非弁膜症性心房細動（発作性、持続性、永続性）患者にワルファリンを対照として BIBR1048 MS (1 回 110 mg または 150 mg) を 1 日 2 回 12 週間経口投与したときの安全性を出血イベントの発現率および有害事象の発現率を指標に用量を探索する。 また、各 BIBR 1048 MS 投与群における凝固パラメータを測定し、凝固パラメータの変動ならびに凝固パラメータと出血の関係および凝固パラメータと総 BIBR 953 ZW の血漿中薬物濃度との関係を検討する。	ランダム化、非盲検、用量探索試験	心房細動の中等度～高度のリスクを有するとともに血栓塞栓症の危険因子を少なくともひとり有する日本人男女 危険因子：高血圧、糖尿病、症候性心不全または左室駆出率<40%、虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作の既往、年齢≥75 歳、冠動脈疾患の既往	12 週間	有効性 <u>主要評価項目</u> ： 有効性の主要評価項目は設定しなかった <u>副次評価項目</u> ： ・虚血性または出血性の脳卒中（致死性、非致死性）、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症、心筋梗塞（致死性、非致死性）、他の重大な心イベント、死亡からなる複合エンドポイント ・虚血性または出血性脳卒中（致死性、非致死性）、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症、心筋梗塞（致死性、非致死性）、他の重大な心イベント、死亡の発現頻度 ・血漿中 D ダイマー、aPTT, ECT, INR, 尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2, 定常状態における総 BIBR 953 ZW の薬物動態 安全性 出血イベント（大出血、小出血 [臨床的に問題となる小出血、その他の小出血]）、有害事象の頻度および重症度、有害事象による治験薬の投与中止、臨床検査の変動	BIBR 1048 MS 110 mg bid BIBR 1048 MS 150 mg bid ワルファリンを INR 2.0～3.0（70 歳以上の患者では 1.6～2.6）を目標として経口投与

2.7.4.1.1.4.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験として、ワルファリンを対照とした BIBR 1048 MS（2 用量盲検）の国際共同試験を実施した。

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] : 日本人患者を含む国際共同第 III 相試験

本試験は中等度～高度の脳卒中または全身性塞栓症のリスクを有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした脳卒中予防において、2 用量の 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（INR が 2.0～3.0 になるように用量調整。ただし、日本においては 70 歳以上の患者では INR 2.0～2.6）に対して非劣性であることを検証する第 III 相、ランダム化、並行群間、BIBR 1048 MS の 2 用量に関して二重盲検（ワルファリンに関しては非盲検）、実薬対照試験であった。試験対象は、心房細動患者で他に脳卒中の危険因子（①脳卒中、一過性脳虚血発作、または全身性塞栓症の既往、②左室駆出率<40%、③症候性心不全、④年齢 75 歳以上、⑤年齢 65 歳以上で、糖尿病、冠動脈疾患または高血圧）を有する患者であった。本試験は国際共同試験であり、患者 18,000 例以上に BIBR 1048 MS またはワルファリンを最長 3 年間投与して評価を行った。

BIBR 1048 MS の心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験の試験方法の要約を表 2.7.4.1.1.4.3: 1 に示す。

表 2.7.4.1.1.4.3: 1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験の試験方法の要約

試験番号 (資料番号) 実施地域	目的	試験デザイン	試験対象集団	治験薬 投与期間	評価項目	ランダム化した投与群
1160.26 [CTD 5.3.5.1.4, U-3249-01] 日本ほか44 カ国	非弁膜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整ワルファリン (目標 INR 2.0~3.0) に対して非劣性であることを検証する。	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	中等度～高度の脳卒中または全身性塞栓症の危険因子を有する非弁膜症性心房細動のある男女 危険因子：虚血性脳卒中の既往、一過性脳虚血発作の既往、全身性塞栓症の既往、左室駆出率<40%、年齢≥75 歳 (糖尿病、冠動脈疾患既往、あるいは高血圧を有する場合は年齢≥65 歳)	3 年間	有効性 <u>主要評価項目</u> ： 全脳卒中 (出血性を含む) または全身性塞栓症の発生 <u>副次評価項目</u> ： ・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、心筋梗塞、血管死 (出血死を含む) の発生 <u>その他の有効性の評価項目</u> ： ・虚血性脳卒中 (致死性、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、全死亡、または入院からなる複合エンドポイントの発生 ・Net Clinical Benefit：脳卒中、全身性塞栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、全死亡、または大出血からなる複合エンドポイントの発生 ・複合エンドポイントを構成する個々の評価項目の発生 安全性 出血イベント (大出血、小出血)、肝機能検査、有害事象、臨床検査、心電図、血圧・脈拍数、身体所見検査	BIBR 1048 MS 110 mg bid BIBR 1048 MS 150 mg bid ワルファリンを INR 2.0 ～3.0 (ただし、日本人 70 歳以上の患者では 2.0 ～2.6) を目標として経口 投与

2.7.4.1.1.4.4 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験

参考データとして、静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験 2 試験の試験概略を個別に記載する。

試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U■■-1195-01] : 海外臨床試験

人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術を受けた患者を対象とした第 II 相, ランダム化, 並行群間, 実薬対照, 二重盲検試験である。本試験では, エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与を実薬対照として, 4 用量の BIBR 1048 MS (50 mg 1 日 2 回投与, 150 mg 1 日 2 回投与, 225 mg 1 日 2 回投与, 300 mg 1 日 1 回投与) を比較した。本試験は, 国際共同試験であり, 1,900 例以上の患者に BIBR 1048 MS を最長 10 日間投与して評価を行った。

試験 1160.50 [CTD 5.3.5.4-4, U■■-3436-01] : 国内臨床試験

人工膝関節全置換術を受けた患者を対象とした第 II 相, ランダム化, 並行群間, プラセボ対照, 二重盲検試験である。本試験では, 3 用量の BIBR 1048 MS (110 mg 1 日 1 回, 150 mg 1 日 1 回, 220 mg 1 日 1 回) をプラセボと比較した。本試験は国内で実施し, 500 例以上の患者に BIBR 1048 MS を最長 14 日間投与した。

BIBR 1048 MS の静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験の試験方法を表 2.7.4.1.1.4.4: 1 に示す。

表 2.7.4.1.1.4.4: 1 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験の試験方法の要約 (1/2)

試験番号 (資料番号) 実施地域	目的	試験デザイン	試験対象集団	治験薬 投与期間	評価項目	ランダム化した投与群
1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U ■ 1195-01] 欧州 11 カ国および 南アフリカ	人工股関節または 人工膝関節全置換 術施行患者に BIBR 1048 MS (1 回 50, 150 および 225 mg を 1 日 2 回, もしく は 300 mg を 1 日 1 回) を 5~10 日間投 与し, 有効性および 安全性を検討し, 用 量反応性を立証す る。	ランダム化, ニ 重盲検, 並行群 間, 実薬対照, 用量反応試験	待機手術として人 工股関節置換術ま たは人工膝関節置 換術を受けた男女	5~10 日 間	有効性 主要評価項目: 静脈血栓塞栓症の発現率 副次評価項目: 以下のそれぞれの発現頻度 ・ follow up 期間中に診断された静脈血栓塞 栓症 ・ Treatment 期間の近位型深部静脈血栓症 ・ 深部静脈血栓症, 肺血栓塞栓症および静 脈血栓塞栓症に起因する死亡 ・ 近位型深部静脈血栓症, 肺血栓塞栓症お よび静脈血栓塞栓症に起因する死亡 安全性 主要評価項目: treatment 期間の大出血の発現率 その他の評価項目: 過剰な失血, 輸血, 出血性事象 (臨床的に問 題となる出血, 小出血), 有害事象の発現率, 重症度	BIBR 1048 MS 50 mg bid BIBR 1048 MS 150 mg bid BIBR 1048 MS 225 mg bid BIBR 1048 MS 300 mg qd エノキサパリン 40 mg qd 皮下投与

表 2.7.4.1.1.4.4: 1 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験の試験方法の要約 (2/2)

試験番号 (資料番号) 実施地域	目的	試験デザイン	試験対象集団	治験薬 投与期間	評価項目	ランダム化した投与群
1160.50 [CTD 5.3.5.4, U 3436-01] 日本	BIBR 1048 MS (110 mg, 150 mg, 220 mg 1日1回) 経口投与時の人工膝関節全置換術施行患者に對する術後静脈血栓塞栓症の予防効果と安全性についてプラセボを対照として検討する。併せて用量反応関係を検討する。	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験	待機手術として片側の初回人口膝関節全置換術を受ける予定の男女	11 ~ 14 日間	有効性 <u>主要評価項目</u> : treatment 期間の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現頻度 <u>副次評価項目</u> : treatment 期間の以下のそれぞれの発現頻度 ・ 主要な静脈血栓塞栓症と静脈血栓塞栓症に起因する死亡 ・ 近位型深部静脈血栓症 ・ 全深部静脈血栓症 ・ 症候性深部静脈血栓症 ・ 肺血栓塞栓症 ・ 死亡 安全性 出血事象, 失血量, 輸血量 (同種血輸血), 有害事象, 有害事象による中止, 臨床検査, 身体所見検査	BIBR 1048 MS 110 mg qd BIBR 1048 MS 150 mg qd BIBR 1048 MS 220 mg qd プラセボ

2.7.4.1.1.4.5 各試験における BIBR 1048 MS の投与量別および対照薬の評価例数

各臨床試験における BIBR 1048 MS の投与量別と対照薬の評価例数（ランダム化例数および安全性解析例数）をそれぞれ表 2.7.4.1.1.4.5: 1 および表 2.7.4.1.1.4.5: 2 に示す。試験 1160.20 から長期継続投与試験 1160.42 への移行の際に BIBR 1048 MS の減量が行われた症例, ならびに試験中に投与量の変更がなされた症例があったため, 投与開始時と投与最終時に分けて投与量別の例数を示している。

表 2.7.4.1.1.4.5: 1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験および第 III 相試験、静脈血栓栓塞症予防の第 II 相試験における用量群別のランダム化集団の被験者数

	BIBR 1048 MS							Warfarin	Trial Total
	50 mg bid	110 mg qd	110 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid		
1160.20	105				166		161	70	502
1160.42 (at entry)			98		89	50	124		361
Phase II 1160.20/42 ^{a)}	12		15	287	78	40	432	70	502
1160.49			53		59		112	62	174
SPAF Phase III 1160.26			6015		6076		12091	6022	18113
VTE Phase II 1160.19 ^{b)}	393				393	392	1576		1973 ^{b)}
prevention 1160.50 ^{c)}		133		126			388		512 ^{c)}

- a) 試験 1160.20 とその長期継続投与試験 (試験 1160.42) のデータを併合した。全患者を最終の用法・用量により用量群に割り当てた。試験期間中の用法・用量の変更については、試験 1160.42 の治験総括報告書 [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01], および 2.7.4.1.2.2.2 項を参照のこと。
- b) BIBR 1048 MS 225 mg 1 日 2 回投与群へのランダム化例 398 例とエノキサパリン 40 mg 群へのランダム化例 397 例も含む。
- c) BIBR 1048 MS 220 mg 1 日 1 回投与群へのランダム化例 129 例とプラセボ投与群へのランダム化例 124 例も含む。
- ランダム化集団：割付けた全患者
- 引用元 : CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Tables 15.1.1: 1, 15.1.1: 2, 15.1.1: 3; CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 15.1.3: 1; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.1: 1; CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.1: 2; CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436, Table 15.1.1: 1

表 2.7.4.1.1.4.5:2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験および第III相試験、静脈血栓塞栓症予防の第II相試験、第I相試験における用量群別の安全性解析集団の被験者数

Trials	BIBR 1048 MS							Warfarin Total	Trial Total
	50 mg bid	110 mg qd	110 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg bid	300 mg qd		
1160.20	105				166	161	432	70	502
1160.42 (at entry)				98	89	124	50		361
1160.20/.42 ^{a)}	12			15	287	40	78	70	502
1160.49			46		58		104	62	166
SPAF Phase III			5984		6059		12043	5999	18042
VTE Phase II prevention	389			126	390		385	1557	1949 ^{b)}
1160.50 ^{c)}		133					388		512 ^{c)}
BIBR 1048 MS	<150 mg/day	150 mg/day	>150 -<220 mg/day	220 mg/day	>220 mg/day		Total		
Phase I oral dosing	See footnote ^{d)}	232	606	26	61		381	1218 ^{e)}	

- a) 試験 1160.20 とその長期継続投与試験 (試験 1160.42) のデータを併合した。全被験者を最終の用法・用量により用量群に割り当てた。試験期間中の用法・用量の変更については、試験 1160.42 の試験総括報告書 [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01], および 2.7.4.1.2.2.2 項を参照のこと。
- b) BIBR 1048 MS 225 mg 1 日 2 回投与例の 393 例とエノキサパリン 40 mg 投与例の 392 例も含む。
- c) BIBR 1048 MS 220 mg 1 日 1 回投与例の 129 例とプラセボ投与例の 124 例も含む。
- d) 第I相試験の用量群は1日量に基づいている。第I相試験には以下を含む: 1160.1, 1160.2, 1160.3, 1160.5, 1160.6, 1160.7, 1160.10, 1160.14, 1160.15, 1160.16, 1160.17, 1160.23, 1160.28, 1160.29, 1160.30, 1160.31, 1160.32, 1160.33, 1160.34, 1160.40, 1160.51, 1160.52, 1160.54, 1160.55, 1160.56, 1160.57, 1160.58, 1160.59, 1160.60, 1160.61, 1160.66, 1160.70, 1160.74, 1160.75, 1160.78, 1160.82, 1160.83, 1160.87, 1160.90, 1160.100, 1160.101
- e) 被験者が複数の投与群に重複して含まれていることがある (クロスオーバーまたは漸増試験), 合計欄ではこれらの被験者は重複してはいない。
- 安全性解析集団: 治験薬を少なくとも1回投与された全被験者 (試験 1160.50 では、治験薬投与後の手術施行が被験者を安全性解析集団に含めるための要件であった)。

引用元: CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Tables 15.1.1:1, 15.1.1:2, 15.1.1:3; CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, Table 15.1.3:1; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.1:1; CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.1:2; CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, Table 15.1.1:1, CTD 2.7.4, 付録1, Table 1.1.3.1

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本項では、参考データとしての静脈血栓塞栓症予防を目的とした試験も含め、全試験を併合した投与群別の被験者の曝露状況を以下の「2.7.4.1.2.1 被験者の曝露状況」に示す。また、第 I 相試験（併合データ）、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の適応を目的とした第 II 相試験（併合データと個々の試験）および第 III 相試験について、それぞれの曝露状況も示す。

同様に、「2.7.4.1.2.2 被験者の内訳」に投与群別の被験者の内訳を、第 I 相試験の併合データ、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の併合データと個々の試験のデータ、心房細動患者を対象とした脳卒中予防第 III 相試験について個別に記載している。

2.7.4.1.2.1 被験者の曝露状況

全試験における BIBR 1048 MS の曝露状況

本臨床的安全性の概要には、第 I 相試験の 41 試験、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験の 4 試験、および静脈血栓塞栓症予防の 2 試験において、BIBR 1048 MS が投与された計 15,742 例の安全性データを含めている（表 2.7.4.1.2.1: 1）。BIBR 1048 MS に曝露した被験者への曝露が最も多かった投与量は、BIBR 1048 MS 220 mg/日および 300 mg/日であった。この投与量はいずれも試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] で用いられたものであり、試験 1160.26 の患者の割合が多いことを反映している。曝露期間は、1 年以上 2 年未満（32.6%）、2 年以上 3 年未満（30.2%）の順に多く、これも主に試験 1160.26 の曝露期間別の被験者の割合を反映したものであった。

BIBR 1048 MS の総曝露期間の中央値は 1.56 年（0.0～5.1 年）で、合計 21821.7 患者年であった（表 2.7.4.1.2.1: 1）。

表 2.7.4.1.2.1: 1 全試験（第Ⅰ相試験，心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ／Ⅲ相試験，静脈血栓塞栓症予防の試験）における曝露状況

BIBR 1048 daily dose	<150 mg	150 mg	>150-<220 mg	220 mg	300 mg	>300 mg	Total
Total treated ^{a)}	859 (100.0)	834 (100.0)	26 (100.0)	6220 (100.0)	7551 (100.0)	648 (100.0)	15742 (100.0)
Exposure category [N (%)]							
<7 days	230 (26.8)	506 (60.7)	26 (100.0)	139 (2.2)	342 (4.5)	113 (17.4)	1257 (8.0)
7<= and <42 days	526 (61.2)	230 (27.6)	0 (0.0)	415 (6.7)	1131 (15.0)	395 (61.0)	2693 (17.1)
42<= and <84 days	33 (3.8)	4 (0.5)	0 (0.0)	133 (2.1)	177 (2.3)	5 (0.8)	317 (2.0)
84 days<= and <1 year	70 (8.1)	87 (10.4)	0 (0.0)	602 (9.7)	671 (8.9)	126 (19.4)	1291 (8.2)
1<= and <2 years	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	2550 (41.0)	2579 (34.2)	9 (1.4)	5131 (32.6)
2<= and <3 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2356 (37.9)	2397 (31.7)	0 (0.0)	4761 (30.2)
3<= and <4 years	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	25 (0.4)	159 (2.1)	0 (0.0)	66 (0.4)
>=4 years	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	95 (1.3)	0 (0.0)	226 (1.4)
Summary statistics (years)							
Mean	0.05	0.08	0.01	1.65	1.51	0.14	1.39
SD	0.07	0.32	0.00	0.85	1.05	0.26	1.06
Median	0.03	0.01	0.01	1.73	1.65	0.02	1.56
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	0.3	4.6	0.0	3.1	5.1	1.2	5.1
Total subject-years	41.0	70.9	0.2	10243.9	11372.7	93.0	21821.7

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与した全被験者
心房細動患者を対象とした脳卒中予防第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 1160.20，試験 1160.42，試験 1160.49，試験 1160.26），静脈血栓塞栓症予防の第Ⅱ相試験（試験 1160.19 および試験 1160.50），およびすべての終了した第Ⅰ相試験（41 試験）が含まれる。

被験者が複数の投与群に重複して含まれていることがある。

試験 1160.26 では一時的に投与が中止されることがあったが，これらは「投与中」とみなした。

曝露日数は各用量レベルにおけるすべての投与期間（最終投与日-初回投与日+1）の和として算出した。

総患者年=全患者の曝露日数の和/365.25。試験 1160.20 および試験 1160.42 の被験者は，用量変更のため複数の投与群に重複して含まれていることがある。試験期間中の用法・用量の変更については，試験 1160.42 の治験総括報告書 [CTD 5.3.5.1-2，試験 1160.42，U-3247-01]，および 2.7.4.1.2.2.2 項を参照のこと。

引用元：CTD 2.7.4，付録 1，Table 1.1.1.1

2.7.4.1.2.1.1 第Ⅰ相試験における被験者の曝露状況

第Ⅰ相試験では、41 試験で計 1,218 例の被験者に BIBR 1048 MS を投与した。第Ⅰ相試験はクロスオーバー法ないし漸増法で実施した試験もあったため、被験者数は各投与量に重複している。BIBR 1048 MS 150 mg/日投与の被験者数が最も多かった。第Ⅰ相の 41 試験中 22 試験が単回投与であったため、7 日未満（69.8%）の曝露期間が最も多かった。BIBR 1048 MS への総曝露期間の平均は 4.9 日（1.0～31.0 日）で、合計 16.5 被験者年であった（表 2.7.4.1.2.1.1: 1）。

表 2.7.4.1.2.1.1: 1 第Ⅰ相試験における被験者の曝露状況

	BIBR 1048 MS daily dose					Total
	50 mg	150 mg	>150 - <220 mg	220 mg	>220 mg	
Total treated ^{a)}	232 (100.0)	606 (100.0)	26 (100.0)	61 (100.0)	381 (100.0)	1218 (100.0)
Exposure category [N (%)]						
<7 days	190 (81.9)	499 (82.3)	26 (100.0)	24 (39.3)	207 (54.3)	850 (69.8)
7<= and <14 days	6 (2.6)	84 (13.9)	0 (0.0)	37 (60.7)	172 (45.1)	307 (25.2)
14<=and <28 days	36 (15.5)	23 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	60 (4.9)
>=28 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Summary statistics (days)						
Mean	5.3	3.8	3.2	5.3	5.4	4.9
SD	6.9	3.3	1.2	2.6	3.0	4.1
Median	3.0	4.0	4.0	7.0	6.0	4.0
Minimum	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0
Maximum	24.0	21.0	4.0	8.0	31.0	31.0
Total subject-years	3.4	6.3	0.2	0.9	5.7	16.5

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全被験者

表に含めた試験：1160.1, 1160.2, 1160.3, 1160.5, 1160.6, 1160.7, 1160.10, 1160.14, 1160.15, 1160.16, 1160.17, 1160.23, 1160.28, 1160.29, 1160.30, 1160.31, 1160.32, 1160.33, 1160.34, 1160.40, 1160.51, 1160.52, 1160.54, 1160.55, 1160.56, 1160.57, 1160.58, 1160.59, 1160.60, 1160.61, 1160.66, 1160.70, 1160.74, 1160.75, 1160.78, 1160.82, 1160.83, 1160.87, 1160.90, 1160.100, 1160.101

曝露日数=治験薬の最終投与日－治験薬の初回投与日＋1

総患者年=全被験者の曝露日数の和／365.25

引用元：付録 1, Table 1.1.3.1

第Ⅰ相試験の日本人被験者における曝露状況

日本人被験者を含む第Ⅰ相試験 4 試験における曝露状況を表 2.7.4.1.2.1.1: 2 に示す。漸増投与法で実施した試験 1160.28 [CTD 5.3.3.3-4, U-3052] については、被験者数は各投与量に重複している。

BIBR 1048 MS 220 mg/日超投与の被験者数が最も多かった。第Ⅰ相の 4 試験中 3 試験が 7 日間の反復投与であったため、7 日以上 14 日未満（72.1%）の曝露期間が最も多かった。BIBR 1048 MS への総曝露期間の平均は 5.9 日（1.00～8.0 日）で、合計 1.1 被験者年であった。

表 2.7.4.1.2.1.1: 2 第Ⅰ相試験における日本人被験者の曝露状況

	BIBR 1048 MS daily dose				Total
	<150 mg	150 mg	220 mg	>220 mg	
Total treated ^{a)}	16(100.0)	22(100.0)	19(100.0)	26(100.0)	68(100.0)
Exposure category [N (%)]					
<7 days	16(100.0)	16 (72.7)	1 (5.3)	1 (3.8)	19 (27.9)
7<= and <14 days	0 (0.0)	6 (27.3)	18 (94.7)	25 (96.2)	49 (72.1)
14<=and <28 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>=28 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Summary statistics (days)					
Mean	1.0	2.9	7.2	7.0	5.9
SD	0.0	3.2	0.9	1.3	2.5
Median	1.0	1.0	7.0	7.0	7.0
Minimum	1.0	1.0	4.0	1.0	1.0
Maximum	1.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Total subject-years	0.0	0.2	0.4	0.5	1.1

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与した全被験者
表に含めた試験：1160.28, 1160.29, 1160.55, 1160.61
曝露日数=治験薬の最終投与日－治験薬の初回投与日＋1
総患者年=全被験者の曝露日数の和／365.25
引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 1.2.5.1

2.7.4.1.2.1.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ／Ⅲ相試験における患者の曝露状況

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 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02], 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U■■-3247-01], 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U■■-3126] および 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01] の併合）では、BIBR 1048 MS が 12,579 例に、また 6,131 例にワルファリンが投与された [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.1.2.1]。治験薬に曝露した患者数が多かったのは、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与（6,030 例）、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与（6,473 例）およびワルファリン投与（6,131 例）であり、これは、試験 1160.26 で投与した患者が大半を占めたためである。患者の割合が高かった治験薬の曝露期間は、1 年以上～2 年未満（42.0%）および 2 年以上～3 年未満（38.6%）であり、これも主に試験 1160.26 における曝露期間別の患者の割合によるものであった。

治験薬への総曝露の中央値は 1.83 年で、合計 32445.4 患者年（BIBR 1048 MS：21754.9 患者年、ワルファリン：10690.5 患者年）であった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.1.2.1]。

2.7.4.1.2.1.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ相試験における患者の曝露状況

第Ⅱ相試験（試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02], 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U■■-3247-01] および 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U■■-3126] の併合）では、計 668 例の患者が治験薬（BIBR 1048 MS またはワルファリン）の投与を受けた。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与の曝露を受けた患者数が最も多く、3 試験のすべてにこの用法・用量が含まれていた。患者の割合が最も高かった曝露期間は 84 日以上 1 年未満（37.0%）であり、次いで 4 年以上（33.8%）であった。治験薬への総曝露の中央値は 0.6 年（7 日未満～5.1 年）で、合計 1302.1 患者年であった（表 2.7.4.1.2.1.3: 1）。

表 2.7.4.1.2.1.3: 1 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 の併合）における曝露状況

	BIBR 1048							Warfarin	Total
	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	110 mg bid	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid		
Total treated ^{a)}	1(100.0)	105 (100.0)	102 (100.0)	46 (100.0)	414 (100.0)	90 (100.0)	161 (100.0)	132 (100.0)	668 (100.0)
Exposure category [N (%)]									
<7 days	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (6.5)	7 (1.7)	1 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.5)	12 (1.8)
7<= and <42 days	1 (100.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	2 (4.3)	14 (3.4)	2 (2.2)	19 (11.8)	3 (2.3)	32 (4.8)
42<= and <84 days	0 (0.0)	34 (32.4)	4 (3.9)	4 (8.7)	34 (8.2)	6 (6.7)	5 (3.1)	28 (21.2)	63 (9.4)
84 days<= and <1 year	0 (0.0)	69 (65.7)	87 (85.3)	37 (80.4)	131 (31.6)	14 (15.6)	126 (78.3)	99 (75.0)	247 (37.0)
1<= and <2 years	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	30 (7.2)	14 (15.6)	9 (5.6)	0 (0.0)	41 (6.1)
2<= and <3 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (5.6)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (4.8)
3<= and <4 years	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	132 (31.9)	9 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (2.2)
>=4 years	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	43 (10.4)	41 (45.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	226 (33.8)
Summary statistics (years)									
Mean	0.05	0.23	0.59	0.21	2.06	2.69	0.51	0.22	1.95
SD		0.03	0.73	0.07	1.75	1.68	0.28	0.04	1.96
Median	0.05	0.23	0.38	0.23	1.74	3.78	0.57	0.23	0.60
Minimum	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	0.1	0.3	4.6	0.3	5.1	4.6	1.2	0.3	5.1
Total subject-years	0.1	23.7	60.4	9.7	854.5	242.0	82.5	29.3	1302.1

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
 試験 1160.20 および試験 1160.42 の患者は、用量変更のため複数の投与群に重複して含まれていることがある。試験期間中の用法・用量の変更については、試験 1160.42 の治験総括報告書 [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01], および 2.7.4.1.2.2.2 項を参照のこと。
 曝露日数は各用量レベルにおけるすべての投与期間（最終投与日－初回投与日＋1）の和として算出した。
 総患者年=全患者の曝露日数の和/365.25
 引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.1.2.4

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の各試験ごとの曝露状況を次に示す。

試験 1160.20 における治験薬への曝露状況

治験薬投与例 502 例のうち、432 例の患者が BIBR 1048 MS、70 例の患者がワルファリンの投与を受けた。治験薬曝露期間の平均は BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群および 300 mg 1 日 2 回投与群が、それぞれ 83 日、81 日および 77 日であり、ワルファリン投与群が 82 日であった（表 2.7.4.1.2.1.3: 2）。

表 2.7.4.1.2.1.3: 2 試験 1160.20 における治験薬への曝露状況

	DE 50 bid	DE 150 bid	DE 300 bid	Warfarin	Total
Total treated ^{a)}	105	166	161	70	502
Total dose of trial medication (mg)	8253	23920	45701	404.4	
Mean duration (days)	83	81	77	82	
Range of duration (days)	7 – 94	3 – 93	1 – 95	10 – 94	
Patient years of exposure ^{b)}	23.7	36.8	34.1	15.8	

a) 安全性解析集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全患者

b) 1 年 365.25 日で計算

引用元：CTD5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.1: 1

試験 1160.20 および 1160.42 における BIBR 1048 MS への曝露状況

試験 1160.20, その継続投与試験である試験 1160.42 で BIBR 1048 MS の投与を受けた 432 例における用量別の BIBR 1048 MS への曝露状況を表 2.7.4.1.2.1.3: 3 に示す。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与を受けた患者が 356 例と最も多く、次いで 300 mg 1 日 2 回投与の 161 例であった。平均曝露期間は BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与が最も長く、982 日であり、次いで 150 mg 1 日 2 回投与の 864 日であった。BIBR 1048 MS への総曝露は 1250 患者年であった。

表 2.7.4.1.2.1.3: 3 試験 1160.20 および 1160.42 における治験薬への用量別曝露状況

	BIBR 1048 MS						Total
	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	
Total treated ^{a)}	1	105	102	356	90	161	432
Mean duration (days)	18	82	216	864	982	186	1057
Median duration (days)	18	83	139	1041	1380	206	1554
Patient years of exposure ^{b)}	0.05	24	60	842	242	82	1250

試験 1160.20 と試験 1160.42 の併合

a) 安全性解析集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全患者

b) 1 年 365.25 日で計算

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 12.1: 1

試験 1160.49 における治験薬への曝露状況

治験薬投与例 166 例の曝露状況を表 2.7.4.1.2.1.3: 4 に示す。平均曝露日数は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が 76.8 日、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群が 75.3 日、ワルファリン投与群が 80.1 日であり、3 投与群ともほぼ同じであった。

表 2.7.4.1.2.1.3: 4 試験 1160.49 における治験薬への曝露状況

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin
Total treated ^{a)}	46	58	62
Mean duration (days)	76.8	75.3	80.1
Median duration (days)	84	84	84
Range of duration (days)	2 – 94	1 – 96	2 – 91

a) 安全性解析集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全患者

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 12.1: 1

2.7.4.1.2.1.4 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験における患者の曝露状況

試験 1160.26 における治験薬への曝露状況

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] では、計 18,042 例の患者に治験薬を投与した。治験薬の曝露状況は 3 投与群（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）で同様であり、総曝露期間の中央値はそれぞれ 1.82 年、1.78 年および 1.88 年で、患者年はそれぞれ 10229.2、10252.9 および 10661.2 であった（表 2.7.4.1.2.1.4: 1）。

表 2.7.4.1.2.1.4: 1 第 III 相試験（試験 1160.26）における治験薬への曝露状況

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin		Total	
Total treated ^{a)}	5984 (100.0)		6059 (100.0)		5999 (100.0)		18042 (100.0)	
Exposure category [N (%)]								
<7 days	104	(1.7)	114	(1.9)	64	(1.1)	282	(1.6)
7<= and <42 days	255	(4.3)	275	(4.5)	153	(2.6)	683	(3.8)
42<= and <84 days	129	(2.2)	153	(2.5)	94	(1.6)	376	(2.1)
84 days<= and <1 year	565	(9.4)	578	(9.5)	491	(8.2)	1634	(9.1)
1<= and <2 years	2550	(42.6)	2540	(41.9)	2729	(45.5)	7819	(43.3)
2<= and <3 years	2356	(39.4)	2373	(39.2)	2453	(40.9)	7182	(39.8)
>= 3 years	25	(0.4)	26	(0.4)	15	(0.3)	66	(0.4)
Summary statistics (years)								
Mean	1.71		1.69		1.78		1.73	
SD	0.80		0.81		0.73		0.78	
Median	1.82		1.78		1.88		1.84	
Minimum	0.0		0.0		0.0		0.0	
Maximum	3.1		3.1		3.1		3.1	
Total subject-years	10229.2		10252.9		10661.2		31143.3	

a) 安全性解析集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全患者
曝露日数は、最終投与日－初回投与日＋1 で算出した。
総曝露量は各安全性解析患者の全用量レベルの和として算出した。
総患者年=全安全性解析患者の曝露日数の和／365.25
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.1.2.2

ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の曝露状況を表 2.7.4.1.2.1.4: 2 に示す。本試験におけるランダム化以前のビタミン K 拮抗薬の使用期間が 2 カ月以下をビタミン K 拮抗薬の使用経験がない（VKA naïve）とし、2 カ月を超える場合は、ビタミン K 拮抗薬の使用経験がある（VKA experienced）とした。

ビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者（VKA naïve）と使用経験のある患者（VKA experienced）との数は、投与群内でも、また投与群間でもほぼ同数であった。

表 2.7.4.1.2.1.4: 2 第 III 相試験（試験 1160.26）における組入れ時のビタミン K 拮抗薬使用経験の有無別（VKA naïve と VKA Experienced）の曝露状況

	VKA naïve			VKA Experienced		
	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin
Total treated ^{a)}	2990	3019	3082	2992	3039	2917
Median (years)	1.68	1.67	1.69	1.96	1.95	2.00
SD	0.76	0.77	0.71	0.83	0.85	0.73

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
曝露日数=治験薬の最終投与日－治験薬の初回投与日＋1 で算出した。
総患者年=全安全性解析対象患者の曝露日数の和／365.25
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.1.2.3

2.7.4.1.2.1.5 静脈血栓塞栓症予防の適応を目的とした第Ⅱ相試験における曝露状況

海外の試験 1160.19 では、1,557 例に BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回、BIBR 1048 MS 225 mg 1 日 2 回または BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回を投与し、392 例に エノキサパリン 40 mg を投与した。国内で実施した試験 1160.50 では、388 例に BIBR 1048 MS 110 mg、150 mg、または 220 mg を 1 日 1 回投与し、124 例にプラセボを投与した。これらの治験薬投与期間は 1～14 日間であった（表 2.7.4.1.1.4.5: 2）。

試験 1160.19 では、全投与群における曝露期間の中央値は、皮下投与および経口投与とも 7 日間（範囲 0～12 日間）であった [CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.3.1: 1]。試験 1160.50 では、全投与群を通じた曝露期間の中央値は 13 日間（範囲 1～14 日間）であった [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 15.3.1: 1]。

2.7.4.1.2.2 被験者の内訳

2.7.4.1.2.2.1 第Ⅰ相試験における被験者の内訳

第Ⅰ相試験において、計 1,218 例の被験者に BIBR 1048 MS を投与した。治験薬を投与した被験者数が最も多かったのは、BIBR 1048 MS 150 mg/日（606 例）であり、次いで BIBR 1048 MS 220 mg 超/日（381 例）、BIBR 1048 MS 150 mg/日未満（232 例）であった（表 2.7.4.1.2.2.1: 1）。

治験薬を投与した被験者のうち 1,133 例（93.0%）が試験を終了し、残り 85 例（7.0%）が試験を中止（治験薬投与中止）した。治験薬投与中止理由として多かったのは、有害事象（2.1%）およびその他（4.0%）であった。これらの理由による中止が多かったのは、BIBR 1048 MS 220 mg 超/日（その他：10.0%，有害事象：3.7%）、次いで BIBR 1048 MS 150 mg 未満（その他：3.0%，有害事象：3.0%）であった。

表 2.7.4.1.2.2.1: 1 第 I 相試験における被験者の内訳

	BIBR 1048 MS daily dose					Total
	<150 mg	150 mg	>150 <220 mg	220 mg	>220 mg	
Treated	232 (100.0)	606 (100.0)	26 (100.0)	61 (100.0)	381 (100.0)	1218 (100.0)
Completed treatment	214 (92.2)	593 (97.9)	26 (100.0)	60 (98.4)	328 (86.1)	1133 (93.0)
Discontinued treatment	18 (7.8)	13 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	53 (13.9)	85 (7.0)
Reasons for discontinuation of treatment						
Adverse event	7 (3.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	14 (3.7)	26 (2.1)
Non-compliance	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn	4 (1.7)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (0.7)
Other	7 (3.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (10.0)	49 (4.0)

複数の投与群に重複集計あり

本表に含まれている試験：

試験 1160.1, 1160.2, 1160.3, 1160.5, 1160.6, 1160.7, 1160.10, 1160.14, 1160.15, 1160.16, 1160.17, 1160.23, 1160.28, 1160.29, 1160.30, 1160.31, 1160.32, 1160.33, 1160.34, 1160.40, 1160.51, 1160.52, 1160.54, 1160.55, 1160.56, 1160.57, 1160.58, 1160.59, 1160.60, 1160.61, 1160.66 1160.70, 1160.74, 1160.75, 1160.78, 1160.82, 1160.83, 1160.87, 1160.90, 1160.100, 1160.101

引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 1.2.6.3

第 I 相試験における日本人被験者の内訳

日本人被験者を含む第 I 相試験 4 試験における日本人被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.2.1: 2 に示す。治験薬を投与した被験者数は、多い順に、BIBR 1048 MS 220 mg 超／日 (26 例), BIBR 1048 MS 150 mg／日 (22 例), BIBR 1048 MS 220 mg／日 (19 例), BIBR 1048 MS 150 mg 未満／日 (16 例) であった。

治験薬を投与した被験者のうち 64 例 (94.1%) が試験を終了し、残り 4 例 (5.9%) が試験を中止 (治験薬投与中止) した。治験薬投与中止理由は、有害事象および同意の撤回が 2 例ずつ (2.9%) であった。有害事象で治験薬投与を中止したのは BIBR 1048 MS 220 mg／日および BIBR 1048 MS 220 mg 超／日で各 1 例 (5.3%), 同意の撤回で治験薬投与を中止したのは BIBR 1048 MS 150 mg 未満／日および BIBR 1048 MS 150 mg／日で各 1 例 (5.3%) であった。

表 2.7.4.1.2.2.1: 2 第Ⅰ相試験における日本人被験者の内訳

	BIBR 1048 MS daily dose				Total
	<150 mg	150 mg	220 mg	>220 mg	
Treated	16 (100.0)	22 (100.0)	19 (100.0)	26 (100.0)	68 (100.0)
Completed treatment	15 (93.8)	21 (95.5)	18 (94.7)	25 (96.2)	64 (94.1)
Discontinued treatment	1 (6.3)	1 (4.5)	1 (5.3)	1 (3.8)	4 (5.9)
Reasons for discontinuation of treatment					
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (3.8)	2 (2.9)
Non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consent withdrawn	1 (6.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

複数の投与群に重複集計あり

本表に含まれている試験：1160.28, 1160.29, 1160.55, 1160.61

引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table1.2.6.1

2.7.4.1.2.2.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ相試験における患者の内訳

海外の試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U-1615-02] および国内の試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126] において計 676 例の患者をランダム化割付けして、うち 668 例に BIBR 1048 MS またはワルファリンを投与した。試験 1160.20 の長期継続投与試験である試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01] には、試験 1160.20 の BIBR 1048 MS 投与群で試験を完了した 361 例を組入れ、ランダム化割付けを行わず、BIBR 1048 MS の継続投与を行った。

第Ⅱ相試験（試験 1160.20, 1160.42, 1160.49 の併合）において、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与を受けた患者が最も多く (415 例), 次いで BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与 (161 例), ワルファリン (132 例) 投与を受けた患者であった (表 2.7.4.1.2.2.2: 1)。BIBR 1048 MS の用法・用量が変更された患者は、それぞれの用法・用量に重複して集計した。

全体で治験薬投与例の 213 例 (31.9%) が試験を中止（治験薬投与中止）した。治験薬投与中止の理由として最も多かったのは有害事象 (22.8%) であり、次いでその他 (6.3%) であった。有害事象による投与中止は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例 (21.7%), BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与例 (21.1%), BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与例 (13.0%) の順に多かった。

表 2.7.4.1.2.2.2: 1 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 の併合）における用法・用量別の患者の内訳

	BIBR 1048 MS							Warfarin	Total
	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	110 mg bid	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid		
Entered/randomised ^{a)}	1	105	102	53	415	90	161	132	676
Not treated	0	0	0	7	1	0	0	0	8
Treated	1 (100.0)	105 (100.0)	102 (100.0)	46 (100.0)	414 (100.0)	90 (100.0)	161 (100.0)	132 (100.0)	668 (100.0)
Completed treatment	1 (100.0)	98 (93.3)	89 (87.3)	41 (89.1)	293 (70.8)	62 (68.9)	133 (82.6)	124 (93.9)	570 (85.3)
Discontinued treatment ^{b)}	0 (0.0)	7 (6.7)	13 (12.7)	5 (10.9)	124 (30.0)	28 (31.1)	28 (17.4)	8 (6.1)	213 (31.9)
Reasons for discontinuation of treatment									
Adverse event	0 (0.0)	5 (4.8)	9 (8.8)	4 (8.7)	90 (21.7)	19 (21.1)	21 (13.0)	4 (3.0)	152 (22.8)
Lost to follow up	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	5 (0.7)
Consent withdrawn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	3 (3.3)	3 (1.9)	1 (0.8)	14 (2.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	1 (2.2)	25 (6.0)	6 (6.7)	4 (2.5)	2 (1.5)	42 (6.3)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) 試験中止時の最終用法・用量

患者が複数の投与群に重複して含まれていることがある。試験 1160.20 でランダム化された治療を終了した患者が、当該治療を試験 1160.42 では早期に中止した場合は、当該患者を治療棄投与終了例および中止例のそれぞれに含めた。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.2.1.1

試験 1160.20 から長期継続投与試験 1160.42 への患者の移行について

試験 1160.42 は試験 1160.20 の長期継続投与試験であった。試験 1160.20 では 593 例の患者を登録し、502 例をランダム化割付けして治験薬を投与した（BIBR 1048 MS 投与の 3 群の計：432 例、ワルファリン投与群：70 例）。試験中止例は BIBR 1048 MS 投与の 36 例およびワルファリン投与例の 2 例であった [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 10.1: 5]。

試験 1160.20 のワルファリン投与例 70 例は試験 1160.42 に組入れられなかった。さらに、BIBR 1048 MS 投与例で長期継続投与試験に組入れられなかった患者 71 例の投与群別の内訳を表 2.7.4.1.2.2.2: 2 に示す。

表 2.7.4.1.2.2.2: 2 BIBR 1048 MS 投与例で長期継続投与試験 1160.42 に組入れられなかった患者

Dabigatran randomised	DE 50 bid	DE 150 bid	DE 300 bid	Total
+ 0 mg ASA	5	16	16	37
+ 81 mg ASA	4	8	9	21
+ 325 mg ASA	3	2	8	13
Total	12	26	33	71

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U09-3247-01, Table 10.1: 2

試験 1160.20 の患者でその長期継続投与試験 1160.42 に組入れられなかった 71 例のうち、36 例は試験 1160.20 における中止例であり、残りの 35 例は終了例であった。したがって、396 例が試験 1160.42 の適格例であり（合計 502 例－70 例 [ワルファリン投与例]－36 例 [中止例]＝396 例）、このうち 361 例が試験 1160.42 に組入れられた（396 例 [適格例]－35 例 [試験の継続参加を望まなかった試験 1160.20 の終了例]）。試験 1160.42 に組入れた 361 例のうち、98 例が BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回、89 例が BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回、50 例が BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回、124 例が BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回で投与を開始した [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 15.1.1: 2]。

試験 1160.20 および試験 1160.42 における BIBR 1048 MS の減量例について

試験 1160.20 の治験実施計画書では、腎機能低下（ベースラインにおけるクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満）および Visit 3（投与 4～7 日後）に試験実施施設の基準値の 2.5 倍以上の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）比を呈した患者について BIBR 1048 MS 1 日 1 回投与への減量を可とした。これらの基準に該当したため、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与群の 6 例、300 mg 1 日 2 回投与群の 5 例および 50 mg 1 日 2 回投与群の 1 例の計 12 例が 1 日 1 回投与に減量された。

試験 1160.42 における減量方法（クレアチニンクリアランス低下および aPTT 比上昇に基づく）を以下に示す。

- BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回は、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回へ減量
- BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回へ減量
- BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回へ減量
- BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回は、試験中止

第 II 相試験 1160.20, 1160.42 および 1160.49 における患者の内訳を以下に示す。

試験 1160.20 および 1160.42 における患者の内訳

試験 1160.20 における BIBR 1048 MS 投与の 432 例とその長期継続投与試験である試験 1160.42 における患者の BIBR 1048 MS 最終用量別の内訳を表 2.7.4.1.2.2.2: 3 に示す。BIBR 1048 MS 投与の 432 例中 361 例が試験 1160.42 に組入れられた（詳細は「試験 1160.20 から長期継続投与試験 1160.42 への患者の移行について」を参照）。試験 1160.20 または 1160.42 において、中止となった患者は 189 例であった。

表 2.7.4.1.2.2.2: 3 試験 1160.20 および 1160.42 における BIBR 1048 MS 最終用量別の患者の内訳

	BIBR 1048 MS ^{b)}					Total
	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	
Entered/treated ^{a)}	12	15	287	78	40	432
Not Prematurely Discontinued	0	2	157	49	0	208
Prematurely Discontinued	5	13	115	28	28	189
Adverse Events	5	9	82	19	21	136
Administrative	0	1	15	5	3	24
Other reason	0	3	18	4	4	29

試験 1160.20 と試験 1160.42 の併合

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者

b) 試験終了時または治験薬投与中止時の最終用法・用量

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 10.1: 3

試験 1160.49 における患者の内訳

試験 1160.49 において割付けられた 174 例のうち、治験薬の投与前に BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の 7 例が「臨床的に問題となる肝疾患の既往」あるいは「心房細動の所見を示す心電図なし」の選択除外基準に違反することが判明したため、また、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例が治験薬の投与前に来院しなくなり連絡不能となったため、治験薬の投与が行われなかった。その結果、計 166 例（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：46 例、BIBR

1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群: 58 例, ワルファリン投与群: 62 例) が治験薬の投与を受けた。中止例は 19 例 (それぞれ, 5 例, 9 例および 5 例) で, 完了例は 147 例 (それぞれ, 41 例, 49 例および 57 例) であった。主な中止理由は有害事象であった。

表 2.7.4.1.2.2.2: 4 試験 1160.49 における投与群別の患者の内訳

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Entered/randomised ^{a)}	53	59	62	174
Not treated	7	1	0	8
Treated	46 (100.0)	58 (100.0)	62 (100.0)	166 (100.0)
Completed treatment	41 (89.1)	49 (84.5)	57 (91.9)	147 (88.6)
Discontinued treatment	5 (10.9)	9 (15.5)	5 (8.1)	19 (11.4)
Adverse event	4 (8.7)	8 (13.8)	4 (6.5)	16 (9.6)
Worsening of disease under study	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
Worsening of other pre-existing disease	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Other adverse event	3 (6.5)	7 (12.1)	4 (6.5)	14 (8.4)
Non compliant with protocol	1 (2.2)	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (1.8)

a) ランダム化集団: 試験に組入れた全患者

引用元: CTD5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3247-01, Table 10.1: 1

2.7.4.1.2.2.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験における患者の内訳

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] は日本を含めた世界 44 カ国で実施した国際共同試験である。計 20,377 例の患者をスクリーニング (登録) し, 18,113 例をランダム化割付けした。スクリーニング後にランダム化割付けしなかった患者数は 2,264 例であり, このうち 68.4%が選択基準を満たさなかった, または除外基準に抵触した例であり (表 2.7.4.1.2.2.3: 1), 13.3%は適格例であったが, 他の理由 (11.0%), 追跡不能 (0.9%) または有害事象 (0.8%) のため割付けされなかった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.1:5]。なお, ワルファリン投与群に割付けられ, 治験薬が投与された 1 例 (患者番号 0031020) は, "Health Insurance Portability and accountability Act form" にサインをしていなかったため, 治験総括報告書では投与例および生存解析対象として含めているが, その他の情報は含めていない。本臨床的安全性の概要では, この患者のすべての安全性情報を含めている。

表 2.7.4.1.2.2.3: 1 第 III 相試験（試験 1160.26）においてランダム化割付け
されなかった患者の内訳

	No. of patient (%)
Consented	20,377
Randomised	18,113
Not randomised	2,264 (100.0)
Eligible	301 (13.3)
Consent withdrawn	414 (18.3)
Did not meet inclusion/exclusion	1,549 (68.4)

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26 U 3249-01, Table 15.1.1: 5

患者 18,113 例は 3 つの投与群にランダムに 1 : 1 : 1 に割付けられ, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群には 6,015 例, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群は 6,076 例, ワルファリン投与群は 6,022 例であった (表 2.7.4.1.2.2.3: 2)。試験実施地域でみると, 36.1%が北米, 25.7%が西欧州, 15.4%がアジア (日本 : 1.8%), 11.7%が中央欧州, 5.9%がその他 (オーストラリア, イスラエル, 南アフリカ), 5.3%が中南米の患者であった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.3]。

ランダム化割付けされた患者 18,113 例のうち 71 例を除く 18,042 例に治験薬を投与し, そのうち 17,337 例 (96.1%) が試験を終了した。この試験終了例のうち 14,034 例 (77.8%) が治験薬投与を完了しており, 残りの 3,303 例 (18.3%) は治験薬は永続的に中止されたが, 追跡調査が完了した例であった。ワルファリン投与群の方が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群よりも治験薬の投与を完了した患者の割合が高かった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 76.8%, 150 mg 1 日 2 回投与群 : 76.1%, ワルファリン投与群 : 80.5%)。

治験薬の永続的中止の主な理由は, アウトカムイベントの発生, 患者が治験薬の服用を好まず, 有害事象であった。いずれの理由も BIBR 1048 MS 投与群の方がやや高かった。

全体で, 治験薬投与例 18,042 例中 705 例 (3.9%) が試験を早期に中止し, 試験の追跡調査を完了しなかった。試験を早期に中止した患者の割合は各投与群でほぼ同じであり, 投与群間に差はなかった。早期中止の理由の大半は同意の撤回であった (416 例, 2.3%)。

表 2.7.4.1.2.2.3: 2 第 III 相試験（試験 1160.26）における患者の内訳

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Enrolled (screened)				20377
Not entered				2264
Entered (randomised) ^{a)}	6015	6076	6022	18113
Not Treated	31 (100.0)	17 (100.0)	23 (100.0)	71 (100.0)
Completed follow up	13 (41.9)	7 (41.2)	5 (21.7)	25 (35.2)
Withdrew consent or lost to follow up or other	18 (58.1)	10 (58.8)	18 (78.3)	46 (64.8)
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 ^{b)}	1182 (19.8)	1209 (20.0)	912 (15.2)	3303 (18.3)
Outcome events ^{c)}	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)
Patient 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 ^{d)}	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) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) 患者が複数の項目に重複して含まれていることがある。

c) アウトカムイベントには、脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、肺血栓塞栓症、一過性脳虚血発作、出血、死亡が含まれる。

d) 入院には待機的手術を含む

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.2.1.2

試験 1160.26 におけるビタミン K 拮抗薬の使用状況（使用経験なし、または使用経験あり）の内訳

治験実施計画書の変更■で実施施設にはビタミン K 拮抗薬の使用経験がある患者と使用経験がない患者を可能な限り同数組入れることとした。ビタミン K 拮抗薬の使用経験なしの患者は本試験のランダム化割付けまでのビタミン K 拮抗薬の使用期間が 2 カ月以下とし、使用経験あり

の患者は使用期間が2カ月を超える患者とした。ビタミンK拮抗薬の使用経験の有無に関する定義は試験1160.26の治験実施計画書の変更■で変更し、ビタミンK拮抗薬の使用経験なしの定義は、ランダム化割付けまでのビタミンK拮抗薬の使用期間を1カ月以下とするものから2カ月以下とするものに拡大された。これは試験対象として、ビタミンK拮抗薬の投与期間が1カ月以下の患者が少ない地域を考慮したためであった。各試験実施施設でビタミンK拮抗薬の使用経験なしの患者とありの患者の割合が同じになるようにランダム化時点で調整した。

ビタミンK拮抗薬の使用経験のない患者(VKA naïve)と使用経験のある患者(VKA experienced)の数はほぼ半々であった(使用経験なし:9,091例, 使用経験あり:8,948例)。治験薬投与を完了した患者の割合は、ビタミンK拮抗薬の使用経験のない患者とある患者のいずれにおいても、2つのBIBR 1048 MS投与群間で同様であった(75.9%~77.5%)。ワルファリン投与群では、治験薬投与を完了した患者の割合は、ビタミンK使用経験のある患者(83.2%)の方が使用経験のない患者(78.0%)よりも多かった[CTD 2.7.4, 付録1, Table 1.2.1.3]。

試験1160.26における治験薬の永続的な中止例, 一時的な中止例

- 治験薬の永続的な中止例

治験薬の投与を永続的に中止した患者は3,822例(21.2%)であった。BIBR 1048 MS投与群の方がワルファリン投与群よりも治験薬を永続的に中止した患者の割合が高かった(表2.7.4.1.2.3.4: 3)。治験薬を中止した理由として最も多かったのは、「患者が治験薬の服用を望まなかった」(7.2%)であった。

アウトカムイベント発生により治験薬を永続的に中止した患者の割合は、BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群で4.3%, 150 mg 1日2回投与群で4.1%であったのに対し、ワルファリン投与群では3.0%であった。治験薬の永続的な中止に至った大出血発現の割合は、3つの投与群間で同程度であった(0.9~1.1%)。

表 2.7.4.1.2.3.4: 3 第 III 相試験（試験 1160.26）において治験薬を永続的に中止した患者

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Subjects treated ^{a)}	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)	18042 (100.0)
Subject with permanent discontinuation	1338 (22.4)	1400 (23.1)	1084 (18.1)	3822 (21.2)
Serious AE not related to outcome event	163 (2.7)	171 (2.8)	118 (2.0)	452 (2.5)
Subject did not want to take study drug	427 (7.1)	460 (7.6)	405 (6.8)	1292 (7.2)
Outcome event	260 (4.3)	249 (4.1)	178 (3.0)	687 (3.8)
Stroke	52 (0.9)	42 (0.7)	27 (0.5)	121 (0.7)
Ischaemic stroke	42 (0.7)	34 (0.6)	14 (0.2)	90 (0.5)
Haemorrhagic stroke	4 (0.1)	5 (0.1)	13 (0.2)	22 (0.1)
Stroke of uncertain classifications	6 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.1)
SEE	10 (0.2)	1 (0.0)	3 (0.1)	14 (0.1)
PE	5 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.0)	11 (0.1)
MI	9 (0.2)	8 (0.1)	8 (0.1)	25 (0.1)
Major Bleed	52 (0.9)	62 (1.0)	64 (1.1)	178 (1.0)
Life threatening MBEs	20 (0.3)	39 (0.6)	46 (0.8)	105 (0.6)
Symptomatic intracranial	6 (0.1)	11 (0.2)	25 (0.4)	42 (0.2)
Other life threatening MBE	14 (0.2)	28 (0.5)	21 (0.4)	63 (0.3)
Other MBEs	32 (0.5)	23 (0.4)	18 (0.3)	73 (0.4)
Minor bleed	67 (1.1)	77 (1.3)	38 (0.6)	182 (1.0)
TIA	20 (0.3)	14 (0.2)	1 (0.0)	35 (0.2)
Death	18 (0.3)	17 (0.3)	17 (0.3)	52 (0.3)
Not identified	43 (0.7)	40 (0.7)	34 (0.6)	117 (0.6)
Other	488 (8.2)	520 (8.6)	383 (6.4)	1391 (7.7)
Adverse event	155 (2.6)	159 (2.6)	71 (1.2)	385 (2.1)
Lab changes	44 (0.7)	57 (0.9)	18 (0.3)	119 (0.7)
Procedure/hospitalization/surgery	37 (0.6)	47 (0.8)	51 (0.9)	135 (0.7)
Other	252 (4.2)	257 (4.2)	243 (4.1)	752 (4.2)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者

治験薬の永続的な中止理由は症例報告書（CRF 151 [Study Medication Discontinuation/Re-start]）に基づく。死亡または試験の早期中止例で、中止理由が記入されていなかったものもあったため、表 2.7.4.1.2.2.3: 4 の例数と必ずしも一致しない。

複数の項目で重複集計あり。中止理由としてアウトカムイベント発生が挙げられている場合は、一定の規定を用いて正確に事象の特定を行った。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.2.1.4

• 治験薬の一時的中止例

治験薬投与の一時的な中止は高頻度にみられ、治験薬を 1 回以上中止した患者は 52.0%であった [CTD2.7.3, 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%）によるものであった。その他、主な一時的中止の理由は、有害事象（アウトカムイベントに該当しな

い重篤な有害事象を含む) (30.1%), 入院 (15.4%), アウトカムイベント発生 (7.2%) であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.1: 4]。

投与群間で一時的な中止理由を比較すると, BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン投与群に比較して処置または手術 (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群: 37.5%, 150 mg 1 日 2 回投与群: 37.1%, ワルファリン投与群: 35.0%) および有害事象 (それぞれ, 24.5%, 24.5%および 20.3%) がやや多かったが, 入院 (それぞれ, 15.1%, 15.3%および 15.8%) およびアウトカムイベント (それぞれ, 6.8%, 7.8%および 6.9%) は投与群間でほぼ同程度であった。

2.7.4.1.2.3 日本人サブグループにおける全般的な曝露状況および被験者の内訳

本項には、日本人被験者の試験ごとの評価例数を示した上で、日本人被験者が対象となった全試験における曝露状況および心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験（試験 1160.26）における日本人サブグループの曝露状況を示す。さらに、試験 1160.26 における日本人サブグループの患者の内訳を示す。なお、試験 1160.26 については、必要に応じ、試験全体との比較検討を行った。

各試験における BIBR 1048 MS の投与量別および対照薬の評価例数（日本人サブグループ）

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験、および静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験、ならびに第 I 相試験の各試験における BIBR 1048 MS の投与量別と対照薬の評価例数（ランダム化例数および安全性評価対象例数）をそれぞれ表 2.7.4.1.2.3: 1 および表 2.7.4.1.2.3: 2 に示す。

日本人被験者が試験対象として含まれる試験は、心房細動を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験の試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U■■-3126], 第 III 相試験の試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01], 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験の試験 1160.50 [CTD 5.3.5.4-4, U■■-3436-01], ならびに第 I 相試験の試験 1160.28 [CTD 5.3.3.3-4, U■■-3052], 1160.29 [CTD 5.3.3.3-5, U06-3091], 1160.55 [CTD 5.3.3.3-8, U■■ 3334] および 1160.61 [CTD 5.3.3.3-9, U■■-3420] の計 7 試験であった。このうち試験 1160.49, 1160.50 および 1160.55 は、対象被験者の全例が日本人で、日本で実施した試験であった。

なお、日本人サブグループには、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験および静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験において、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与、300 mg 1 日 1 回投与または 300 mg 1 日 2 回投与の評価を行った被験者はなかった。

表 2.7.4.1.2.3: 1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験および第 III 相試験, 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験における用量群別のランダム化集団の患者数 (日本人サブグループ)

	Trials	BIBR 1048 MS					Warfarin	Trial Total
		110 mg qd	110 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	220 mg qd		
SPAF Phase II	1160.49		53		59		112	174
SPAF Phase III	1160.26		107		111		218	326
VTE Phase II prevention	1160.50 ^{a)}	133		126		129	388	512 ^{a)}

a) プラセボ投与群へのランダム化例 124 例を含む。

ランダム化集団: 割付けた全患者

引用元: CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U ■ 3126, Table 15.1.3: 1 ; 試験 1160.26, CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.1: 1 ; CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U ■ 3436-01, Table 15.1.1: 1

表 2.7.4.1.2.3: 2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験および第 III 相試験, 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験, 第 I 相試験における用量群別の安全性解析集団の被験者数 (日本人サブグループ)

	Trials	BIBR 1048 MS					Warfarin	Trial Total
		110 mg qd	110 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	220 mg qd		
SPAF Phase II	1160.49		46		58		104	166
SPAF Phase III	1160.26		106		110		216	324
VTE Phase II prevention	1160.50 ^{a)}	133		126		129	388	512 ^{a)}
		BIBR 1048 MS	<150 mg/day	150 mg/day	220 mg/day	>220 mg/day	Total	
Phase I oral dosing	See footnote ^{b)}		16	22	19	26		68 ^{c)}

a) プラセボ投与例の 124 例を含む。

b) 第 I 相試験の用量群は 1 日量に基づいている。第 I 相試験には以下を含む: 1160.28, 1160.29, 1160.55, 1160.61

c) 被験者が複数の投与群に重複して含まれていることがあるが (漸増投与試験), 合計欄ではこれらの被験者について各 1 回数に含めた。

安全性解析集団: 治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者 (試験 1160.50 では, 治験薬投与後の手術施行が被験者を安全性解析集団に含めるための要件であった)。

引用元: CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U ■ 3126, Table 15.1.3: 1 ; 試験 1160.26, CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.1: 1 ; CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U ■ 3436-01, Table 15.1.1: 1 ; CTD 2.7.4, 付録 2, Table 1.2.5.1

2.7.4.1.2.3.1 日本人サブグループにおける被験者の曝露状況

全試験における BIBR 1048 MS の曝露状況

本臨床的安全性の概要には、第 I 相試験の 41 試験、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験の 4 試験、および静脈血栓塞栓症予防の 2 試験のうち、日本人被験者が試験対象となった 7 試験（第 I 相試験 の 4 試験、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験の 2 試験、静脈血栓塞栓症予防の 1 試験）において、BIBR 1048 MS が投与された計 776 例の安全性データを含めている（表 2.7.4.1.2.3.1: 1）。日本人サブグループで BIBR 1048 MS に曝露した被験者数が多かった投与量は、BIBR 1048 MS 220 mg/日および 300 mg/日であった。曝露期間は、7 日以上 42 日未満（54.9%）、1 年以上 2 年未満（22.9%）、84 日以上 1 年未満（12.6%）の順に多かった。BIBR 1048 MS の総曝露期間の中央値は 0.04 年で、合計 296.2 被験者年であった（表 2.7.4.1.2.3.1: 1）。

表 2.7.4.1.2.3.1: 1 全試験（心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験，第 I 相試験，静脈血栓塞栓症予防試験）における曝露状況（日本人サブグループ）

BIBR 1048 daily dose	<150 mg	150 mg	220 mg	300 mg	Total
Total treated ^{a)}	149(100.0)	148(100.0)	300(100.0)	194(100.0)	776(100.0)
Exposure category [N (%)]					
<7 days	23 (15.4)	22 (14.9)	16 (5.3)	5 (2.6)	51 (6.6)
7<= and <42 days	126 (84.6)	126 (85.1)	142 (47.3)	32 (16.5)	426 (54.9)
42<= and <84 days	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	17 (8.8)	23 (3.0)
84 days<= and <1 year	0 (0.0)	0 (0.0)	52 (17.3)	46 (23.7)	98 (12.6)
1<= and <2 years	0 (0.0)	0 (0.0)	84 (28.0)	94 (48.5)	178 (22.9)
2<= and <3 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3<= and <4 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>=4 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Summary statistics (years)					
Mean	0.03	0.03	0.47	0.76	0.38
SD	0.01	0.01	0.60	0.62	0.56
Median	0.03	0.03	0.04	0.63	0.04
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	0.0	0.0	1.7	1.8	1.8
Total subject-years	4.4	4.3	140.3	147.1	296.2

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全被験者
心房細動患者を対象とした脳卒中予防第 II/III 相試験（試験 1160.49，試験 1160.26），静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験（試験 1160.50），および第 I 相試験（1160.28，1160.29，1160.55，1160.61）が含まれる。
被験者が複数の投与群に重複して含まれていることがある。
試験 1160.26 では一時的に投与が中断されることがあったが，これらは「投与中」とみなした。
曝露日数は各用量レベルにおけるすべての投与期間（最終投与日-初回投与日+1）の和として算出した。
総被験者年=全被験者の曝露日数の和/365.25
引用元：CTD 2.7.4，付録 2, Table 1.2.1.2

試験 1160.26 における患者の曝露状況

試験 1160.26 では、計 324 例の日本人患者に治験薬を投与した。治験薬の曝露状況は 3 投与群（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）で同様であり、総曝露期間の中央値はそれぞれ 1.33 年、1.32 年および 1.33 年で、患者年はそれぞれ 126.1、134.7 および 147.1 であった（表 2.7.4.1.2.3.1: 2）。

試験全体と比較すると、総曝露期間は試験全体（1.78～1.88 年）より短かったが、これは治験実施計画書における投与期間が、海外では 12 カ月～3 年間であったのに対し、日本では試験開始 1 年 1 カ月後から本試験に参加したため、12 カ月～23 カ月であったためである。患者年に換算した総曝露量も、試験全体（10252.9～10661.2 患者年）より少なかった。

表 2.7.4.1.2.3.1: 2 第 III 相試験（試験 1160.26）における治験薬の曝露状況（日本人サブグループ）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Total treated ^{a)}	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)	324 (100.0)
Exposure category [N (%)]				
<7 days	4 (3.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	5 (1.5)
7<= and <42 days	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (1.2)
42<= and <84 days	2 (1.9)	5 (4.5)	0 (0.0)	7 (2.2)
84 days<= and <1 year	15 (14.2)	8 (7.3)	4 (3.7)	27 (8.3)
1<= and <2 years	84 (79.2)	94 (85.5)	103 (95.4)	281 (86.7)
2<= and <3 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 3 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Summary statistics (years)				
Mean	1.19	1.22	1.36	1.26
SD	0.44	0.41	0.26	0.39
Median	1.33	1.32	1.33	1.33
Minimum	0.0	0.0	0.1	0.0
Maximum	1.7	1.8	1.7	1.8
Total subject-years	126.1	134.7	147.1	407.9

a) 安全性解析集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全患者
曝露日数は、最終投与日－初回投与日＋1 で算出した。
総曝露量は各安全性解析対象患者の全用量レベルの和として算出した。
総患者年＝全安全性解析対象患者の曝露日数の和／365.25
引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 1.2.4.2

ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の日本人サブグループの曝露状況を表 2.7.4.1.2.3.1: 3 に示す。試験全体ではビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者（VKA naïve）と使用経験のある患者（VKA experienced）との数は、投与群内でも、また投与群間でもほぼ同数であったが、日本人

サブグループではいずれの投与群もビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者の方が多かった（表 2.7.4.1.2.3.1: 3）。

表 2.7.4.1.2.3.1: 3 第 III 相試験（試験 1160.26）における組入れ時のビタミン K 拮抗薬使用経験の有無別（VKA naïve と VKA Experienced）の曝露状況（日本人サブグループ）

	VKA naïve			VKA Experienced		
	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin
Total treated ^{a)}	42	49	51	64	61	57
Median (years)	1.33	1.33	1.33	1.32	1.32	1.33
SD	0.45	0.47	0.21	0.44	0.36	0.31

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者

曝露日数=治験薬の最終投与日－治験薬の初回投与日＋1 で算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.1: 2

2.7.4.1.2.3.2 日本人サブグループにおける被験者の内訳

日本を含む世界 44 カ国で実施した国際共同第 III 相試験である試験 1160.26 では、計 346 例の日本人患者をスクリーニング（登録）し、326 例をランダム化割付けした。スクリーニング後にランダム化割付けしなかった患者数は 20 例であり、このうち 12 例（60.0%）が選択基準を満たさなかった例、または除外基準に抵触した例であった（表 2.7.4.1.2.3.2: 1）。

ランダム化割付けされなかった患者の内訳は、試験全体と同様であった。

表 2.7.4.1.2.3.2: 1 第 III 相試験（試験 1160.26）においてランダム化割付けされなかった患者の内訳（日本人サブグループ）

	No. of patient (%)
Consented	346
Randomised	326
Not randomised	20 (100.0)
Eligible	2 (10.0)
Consent withdrawn	6 (30.0)
Did not meet inclusion/exclusion	12 (60.0)

引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.1: 5

ランダム化された日本人患者 326 例は、試験全体と同様、3 つの投与群にほぼ 1 : 1 : 1 になるように割付けられ、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群は 107 例、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群は 111 例、ワルファリン投与群は 108 例であった（表 2.7.4.1.2.3.2: 2）。

ランダム化割付けされた患者 326 例のうち 2 例を除く 324 例に治験薬を投与し、そのうち 317 例（97.8%）が試験を終了した。この試験終了例のうち 268 例（82.7%）が治験薬投与を完了しており、残りの 49 例（15.1%）は治験薬は永続的に中止されたが追跡調査が完了した例であった。ランダム化割付けされた患者に対する試験終了患者の割合、治験薬投与完了患者の割合のいずれも、試験全体に比べて高かった。治験薬の投与を完了した患者の割合は、試験全体と同様、ワルファリン投与群が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群より高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：75.5%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：80.0%，ワルファリン投与群：92.6%）。

治験薬の永続的中止の理由で最も頻度が高かったのは有害事象であり、次いで試験全体と同様に患者が治験薬の服用を好まずであったが、アウトカムイベント発生による治験薬の永続的な中止例の割合は 1.9%であり、試験全体（6.5%）に比べて低かった。患者が治験薬の服用を好まずによる治験薬の永続的な中止の割合は、試験全体と同様、ワルファリン投与群より BIBR 1048 MS 投与群の方が高かった。

日本人サブグループ全体で、治験薬投与例 324 例中 7 例（2.2%）が試験を早期に中止し、試験の追跡調査を完了しなかった。投与群別にみると、ワルファリン投与群より BIBR 1048 MS 投与群の方が試験を早期に中止した患者の割合が高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：3 例 [2.8%]，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：3 例 [2.7%]，ワルファリン投与群：1 例 [0.9%]）。早期中止の理由は、全例が同意の撤回であった。試験全体と比較すると、試験を早期に中止した患者の割合は日本人サブグループの方が試験全体（3.9%）より低かった。

表 2.7.4.1.2.3.2: 2 第 III 相試験（試験 1160.26）における患者の内訳（日本人サブグループ）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Enrolled (screened)				346
Not entered				20
Entered (randomised) ^{a)}	107	111	108	326
Not Treated	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Completed follow up	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Withdrew consent or lost to follow up or other	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Treated	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)	324 (100.0)
Completed study	103 (97.2)	107 (97.3)	107 (99.1)	317 (97.8)
Completed on study medication	80 (75.5)	88 (80.0)	100 (92.6)	268 (82.7)
Completed follow up but stopped study medication prematurely ^{b)}	23 (21.7)	19 (17.3)	7 (6.5)	49 (15.1)
Outcome events ^{c)}	2 (1.9)	2 (1.8)	2 (1.9)	6 (1.9)
Serious AEs not related to outcome events	5 (4.7)	7 (6.4)	1 (0.9)	13 (4.0)
Patient preference	9 (8.5)	4 (3.6)	1 (0.9)	14 (4.3)
Elevated LFT result	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (0.9)
Hospitalisation ^{d)}	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.6)
Adverse Event	10 (9.4)	6 (5.5)	1 (0.9)	17 (5.2)
Other	9 (8.5)	9 (8.2)	2 (1.9)	20 (6.2)
Premature discontinuation from study	3 (2.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	7 (2.2)
Withdrew consent	3 (2.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	7 (2.2)
Vital status available at study termination	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vital status available at study termination	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) 患者が複数の項目に重複して含まれていることがある。

c) アウトカムイベントには、脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、肺血栓塞栓症、一過性脳虚血発作、出血、死亡が含まれる。

d) 入院には待機的手術を含む

引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.1: 1

試験 1160.26 におけるビタミン K 拮抗薬の使用状況（使用経験なしまたは使用経験あり）の内訳

日本では治験実施計画書の変更 ■ の後に試験を開始したことから、試験開始時点から、実施施設にはビタミン K 拮抗薬の使用歴がある患者と使用歴がない患者を可能な限り同数になるように試験を実施した。

ビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者 (VKA experienced) の方が使用経験のない患者 (VKA naive) より多かった (使用経験あり : 183 例, 使用経験なし : 143 例)。治験薬投与を完了した患者の割合は、いずれの投与群においても、ビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者とある患者で同程度であった (95.9~100.0%) [CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.1 : 2]。

試験全体と比較すると、ビタミン K 拮抗薬の使用経験の有無別の患者数は、日本人サブグループの方が使用経験のある患者の割合が高かった (試験全体 : 49.6%, 日本人サブグループ : 56.1%)。

試験 1160.26 における治験薬の永続的な中止例, 一時的な中止例

- 治験薬の永続的な中止例

日本人サブグループでの治験薬の投与を永続的に中止した患者は 56 例 (17.3%) であった。投与群別では、BIBR 1048 MS 投与群の方がワルファリン投与群よりも治験薬を永続的に中止した患者の割合が高かった。治験薬を永続的に中止した理由として最も多かったのは、「患者が治験薬の服用を望まなかった」17 例 (5.2%) であった (表 2.7.4.1.2.3.2: 3)。

試験全体と比較すると、日本人サブグループでの治験薬の永続的な中止の割合は、試験全体 (21.2%) より低かった。治験薬を永続的に中止した患者の割合が、ワルファリン投与群より BIBR 1048 MS 投与群で高かったことは、試験全体と同様の傾向であった。また治験薬を永続的に中止した主な理由も、試験全体と同様であった。

アウトカムイベント発生により治験薬を永続的に中止した患者の割合は、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ともに 1 例 (0.9%) であった。試験全体と比較すると、アウトカムイベント発生により治験薬を永続的に中止した患者の割合は、試験全体 (3.0~4.3%) と比べていずれの投与群も低かった。

大出血イベント発現により治験薬を永続的に中止した患者の割合は、試験全体ではいずれの投与群も 0.9~1.1% あったのに対し、日本人サブグループではこのような中止した患者はみられなかった。

表 2.7.4.1.2.3.2: 3 第 III 相試験 (試験 1160.26) において治験薬を永続的に中止した患者 (日本人サブグループ)

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Subjects treated ^{a)}	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)	324 (100.0)
Subject with permanent discontinuation	26 (24.5)	22 (20.0)	8 (7.4)	56 (17.3)
Serious AE not related to outcome event	5 (4.7)	4 (3.6)	1 (0.9)	10 (3.1)
Subject did not want to take study drug	9 (8.5)	6 (5.5)	2 (1.9)	17 (5.2)
Outcome event	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
Stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
Ischemic stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
Haemorrhagic stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stroke of uncertain classifications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SEE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
PE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MI	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Major Bleed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Life threatening MBEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Symptomatic intracranial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other life threatening MBE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other MBEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Minor bleed	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
TIA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not identified	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	11 (10.4)	11 (10.0)	4 (3.7)	26 (8.0)
Adverse event	4 (3.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	7 (2.2)
Lab changes	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (0.9)
Procedure/hospitalization/surgery	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	7 (6.6)	5 (4.5)	4 (3.7)	16 (4.9)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者

治験薬の永続的な中止理由は症例報告書 (CRF 151 [Study Medication Discontinuation/Re-start]) に基づく。死亡または試験の早期終了例で、中止理由が記入されていなかったものもあったため、表 2.7.4.1.2.3.2.1: 2 の例数と必ずしも一致しない。

複数の項目で重複集計あり。中止理由としてアウトカムイベント発生が挙げられている場合は、一定の規定を用いて正確に事象の特定を行った。

引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.1: 3

- 治験薬の一時的中止例

治験薬を1回以上中止した患者は42.9%であり、試験全体（52.0%）より頻度は低かった [CTD 2.7.3, 付録4, Table 15.1.5.1]。主な一時的中止理由は、処置または手術（43.5%）、有害事象（41.3%）であり、試験全体と同様の傾向であった [CTD 2.7.3, 付録4, Table 15.1.1.4]。

投与群間で一時的中止の理由を比較すると、有害事象は BIBR 1048 MS 群がワルファリンに比べて高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群：47.8%、BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群：46.9%、ワルファリン投与群：28.1%）が、処置または手術（それぞれ45.7%、40.7%、45.6%）は3群間でほぼ同じであった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

本項では、BIBR 1048 MS の第 I 相試験の併合、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験と第 III 相試験の試験別と併合したベースライン時の用量別の人口統計学的特性を以下に記述する。

人口統計学的特性およびその他の特性には、年齢、性別、体重、腎機能などが含まれる。また、試験 1160.26 では、血圧、心房細動の病型、ビタミン K 拮抗薬使用経験、デバイス装着の有無、房室結節アブレーション治療歴、電氣的除細動歴、および脳卒中の危険因子を CTD 2.7.4.1.3.4 項に記載している。

2.7.4.1.3.1 第 I 相試験における被験者の人口統計学的特性およびその他の特性

第 I 相試験 41 試験を併合した被験者 1,218 例の人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.4.1.3.1: 1 に示す。ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性についての詳細は CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.2.1 に記載している。

年齢

被験者の平均年齢は、42.8 歳（範囲：18～90 歳）であった。82%を超える被験者が 65 歳未満であった。

性別

被験者の 70.3%が男性であった。BIBR 1048 MS の全用量において被験者の過半数が男性であり、各用量における男性の割合は 53.9～100.0%を占めた。

体重

被験者の平均体重は 74.6 kg（範囲：47～116 kg）であった。体重が 50 kg 以上 100 kg 未満の被験者の割合が 97.9%を占めた。

クレアチニンクリアランス

全被験者におけるクレアチニンクリアランスの中央値は 102.7 mL/min であった。被験者の 68.9%が 80 mL/min 以上であった（被験者の 13.5%はクレアチニンクリアランスが欠測）。重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス推定値が 30 mL/min 未満）を有する被験者 8 例（0.7%）は、腎機能障害を有する被験者における BIBR 1048 MS の薬物動態、薬力学、安全性および忍容性を検討した試験 1160.23 の被験者であった。

表 2.7.4.1.3.1: 1 第Ⅰ相試験を併合した被験者の人口統計学的特性およびその他の特性

	BIBR 1048 MS daily dose					Total
	<150 mg	150 mg	>150-<220 mg	220 mg	>220 mg	
Subjects	227	557	26	61	347	1218
Age [years]						
Mean (SD)	33.0 (7.7)	51.5 (16.6)	34.1 (8.1)	32.5 (8.5)	37.7 (14.2)	42.8 (16.3)
Min, Max	19, 68	18, 90	22, 50	21, 51	18, 87	18, 90
Gender [N (%)]						
Male	227 (100.0)	300 (53.9)	26 (100.0)	50 (82.0)	253 (72.9)	856 (70.3)
Female	0 (0.0)	257 (46.1)	0 (0.0)	11 (18.0)	94 (27.1)	362 (29.7)
Weight [kg]						
Mean (SD)	77.1 (9.7)	73.9 (12.1)	78.7 (9.0)	71.4 (9.7)	74.4 (10.4)	74.6 (11.1)
<50	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
50<= and <100	222 (97.8)	539 (96.8)	26 (100.0)	60 (98.4)	345 (99.4)	1192 (97.9)
>=100	5 (2.2)	15 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.6)	23 (1.9)
CrCL (mL/min)						
<30	0 (0.0) ^{a)}	8 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.7)
30<= and <50	0 (0.0)	11 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	12 (1.0)
50<= and <80	5 (2.2)	158 (28.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	31 (8.9)	195 (16.0)
>=80	216 (95.2)	288 (51.7)	26 (100.0)	60 (98.4)	249 (71.8)	839 (68.9)
Missing	6 (2.6)	92 (16.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (19.0)	164 (13.5)
Ethnicity [N (%)]						
White	211 (93.0)	338 (60.7)	26 (100.0)	19 (31.1)	250 (72.0)	844 (69.3)
Black	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.2)
Asian	16 (7.0)	7 (1.3)	0 (0.0)	19 (31.1)	28 (8.1)	70 (5.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	212 (38.1)	0 (0.0)	23 (37.7)	66 (19.0)	301 (24.7)
Tobacco use [N (%)]						
Non-smoker	17 (7.5)	258 (46.3)	3 (11.5)	39 (63.9)	187 (53.9)	504 (41.4)
Smoker	19 (8.4)	142 (25.5)	0 (0.0)	12 (19.7)	64 (18.4)	237 (19.5)
Ex-smoker	7 (3.1)	149 (26.8)	2 (7.7)	10 (16.4)	47 (13.5)	215 (17.7)
Missing	184 (81.1)	8 (1.4)	21 (80.8)	0 (0.0)	49 (14.1)	262 (21.5)

a) 試験 1160.23 で BIBR 1048 MS 50 mg の単回投与を受けた透析患者 6 例は、スクリーニング時のクレアチニンクリアランス値が欠測していた。このため、これらの患者のクレアチニンクリアランス値は本表には含まれていない。

本表に含まれている試験：試験 1160.1, 1160.2, 1160.3, 1160.5, 1160.6, 1160.7, 1160.10, 1160.14, 1160.15, 1160.16, 1160.17, 1160.23, 1160.28, 1160.29, 1160.30, 1160.31, 1160.32, 1160.33, 1160.34, 1160.40, 1160.51, 1160.52, 1160.54, 1160.55, 1160.56, 1160.57, 1160.58, 1160.59, 1160.60, 1160.61, 1160.66, 1160.70, 1160.74, 1160.75, 1160.78, 1160.82, 1160.83, 1160.87, 1160.90, 1160.100, 1160.101

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.2.1

第 I 相試験の日本人被験者の人口統計学的特性およびその他の特性

日本人被験者が含まれる第 I 相試験 4 試験を併合した被験者の人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.4.1.3.1: 2 に示す。その他の人口統計学的データは CTD 2.7.4, 付録 2, Table 1.3.4.1 に示した。

被験者の平均年齢は、27.0 歳であり、範囲は 20～45 歳であった。被験者は全員男性であった。平均体重は 64.7 kg であり、全員が 50 kg 以上 100 kg 未満であった。また、全被験者におけるクレアチニンクリアランスは 80 mL/min 以上であった。

表 2.7.4.1.3.1: 2 第 I 相試験を併合した日本人被験者の人口統計学的特性およびその他の特性

	BIBR 1048 MS daily dose				Total
	<150 mg	150 mg	220 mg	>220 mg	
Subjects	16	7	19	26	68
Age [years]					
Mean (SD)	28.2 (5.2)	31.0 (8.1)	27.1 (4.9)	25.3 (4.2)	27.0 (5.3)
Min, Max	21, 36	23, 45	21, 42	20, 35	20, 45
Gender [N (%)]					
Male	16 (100.0)	7 (100.0)	19 (100.0)	26 (100.0)	68 (100.0)
Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight [kg]					
Mean (SD)	62.4 (6.7)	65.4 (6.5)	67.3 (5.8)	64.0 (6.3)	64.7 (6.4)
<50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
50<= and <100	16 (100.0)	7 (100.0)	19 (100.0)	26 (100.0)	68 (100.0)
>=100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CrCL (mL/min)					
<30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30<= and <50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
50<= and <80	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>=80	16 (100.0)	7 (100.0)	19 (100.0)	26 (100.0)	68 (100.0)
Tobacco use [N (%)]					
Non-smoker	3 (18.8)	2 (28.6)	12 (63.2)	21 (80.8)	38 (55.9)
Smoker	11 (68.8)	2 (28.6)	6 (31.6)	2 (7.7)	21 (30.9)
Ex-smoker	2 (12.5)	3 (42.9)	1 (5.3)	3 (11.5)	9 (13.2)

本表に含まれている試験：1160.28, 1160.29, 1160.55, 1160.61

引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 1.3.4.1

2.7.4.1.3.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II/III相試験における患者の人口統計学的特性およびその他の特性

本項で記載した心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II/III相試験を併合した人口統計学的特性の集計には、試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U-1615-02], 試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126], 試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] を含めた (表 2.7.4.1.3.2: 1)。試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01] は、試験 1160.20 の長期継続投与試験であるため、表 2.7.4.1.3.2: 1 には示していない。試験 1160.42 の人口統計学的データについては、試験 1160.42 の治験総括報告書に示している [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01]。なお、ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性についての詳細は CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.1 に示している。

ランダム化割付けした全例のデータを集計した。95%を超える対象患者が試験 1160.26 の患者であったため、人口統計学的特性およびその他の特性も主にこの試験の傾向を反映していた。

年齢

患者の平均年齢は 71.4 歳 (範囲: 22~101 歳) であった。65 歳以上 75 歳未満 (43.6%) の患者の割合が最も高く、次いで 75 歳以上 (39.6%) が多かった。

性別

患者の 64.3% が男性であった。各試験においても患者の過半数が男性であり、男性の割合は 63.6~88.5% であった。

体重

患者の平均体重は 82.7 kg (範囲: 32~222 kg) であった。患者の大半 (80.7%) が 50 kg 以上 100 kg 未満であった。100 kg 以上の患者の割合は 17.2%, 50 kg 未満の割合は 2.0% であった。

クレアチニンクリアランス

患者のクレアチニンクリアランスの中央値は、68.6 mL/min であった。患者の 31.6% が 80 mL/min 以上、45.8% が 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満、18.2% が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満、0.4% が 30 mL/min 未満のクレアチニンクリアランスであり、ベースライン時のクレアチニンクリアランス値が欠測していた患者の割合は 4.0% であった。

人種

患者の大半が白人 (70.1%) であり、次いでアジア人 (16.2%), その他の人種 (12.7%) であった。なお、日本人患者は 500 例 (2.7%) であった。

喫煙および飲酒状況

患者の約 1/2 が非喫煙者（48.5%），次いで元喫煙者（43.8%）であった。患者の約 2/3（65.3%）に飲酒の習慣がなかった。

試験実施地域

実施地域別の患者の割合は，北米が 35.3%で，次いで西欧州 24.8%，アジア地域 15.7%，中央欧州（東欧州を含む）13.4%の順であった。

第 III 相の大規模国際共同試験 1160.26 に比較して，第 II 相の 2 試験（試験 1160.20 および試験 1160.49）は小規模の試験であり，試験 1160.20 は少数の国で実施した国際共同試験で，また試験 1160.49 は日本の 1 カ国で実施した試験であるため，試験間に試験実施地域と同様に人口統計学的特性の幾つかに相違がみられた。

表 2.7.4.1.3.2: 1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験における患者の試験別の人口統計学的特性およびその他の特性（試験 1160.20, 試験 1160.49, 試験 1160.26）

	Trial 1160.20 ^{a)}	Trial 1160.49	Trial 1160.26	All trials
Total randomised ^{b)}	502	174	18113	18789
Age [years]				
Mean (SD)	69.7 (8.3)	68.2 (8.9)	71.5 (8.7)	71.4 (8.7)
Min, Max	40, 90	43, 87	22, 101	22, 101
Gender [N (%)]				
Male	411 (81.9)	154 (88.5)	11514 (63.6)	12079 (64.3)
Female	91 (18.1)	20 (11.5)	6598 (36.4)	6709 (35.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
Weight [kg]				
Mean (SD)	89.8 (17.7)	67.7 (11.4)	82.6 (19.6)	82.7 (19.6)
<50	1 (0.2)	7 (4.0)	376 (2.1)	384 (2.0)
50<= and <100	377 (75.1)	165 (94.8)	14629 (80.8)	15171 (80.7)
>=100	124 (24.7)	2 (1.1)	3099 (17.1)	3225 (17.2)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.0)	9 (0.0)
CrCL (mL/min) [N (%)]				
<30	4 (0.8)	0 (0.0)	77 (0.4)	81 (0.4)
30<= and <50	58 (11.6)	17 (9.8)	3343 (18.5)	3418 (18.2)
50<= and <80	212 (42.2)	99 (56.9)	8298 (45.8)	8609 (45.8)
>=80	222 (44.2)	58 (33.3)	5658 (31.2)	5938 (31.6)
Missing	6 (1.2)	0 (0.0)	737 (4.1)	743 (4.0)
Ethnicity [N (%)]				
White	495 (98.6)	0 (0.0)	12679 (70.0)	13174 (70.1)
Black	5 (1.0)	0 (0.0)	176 (1.0)	181 (1.0)
Asian	2 (0.4)	174 (100.0)	2875 (15.9)	3051 (16.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2382 (13.2)	2382 (12.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
Tobacco use [N (%)]				
Non-smoker	137 (27.3)	45 (25.9)	8940 (49.4)	9122 (48.5)
Smoker	74 (14.7)	31 (17.8)	1335 (7.4)	1440 (7.7)
Ex-smoker	291 (58.0)	98 (56.3)	7836 (43.3)	8225 (43.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
Regular alcohol consumption [N (%)]				
No	105 (20.9)	39 (22.4)	12134 (67.0)	12278 (65.3)
Yes	397 (79.1)	135 (77.6)	5976 (33.0)	6508 (34.6)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
Region [N (%)]				
USA, Canada	105 (20.9)	0 (0.0)	6533 (36.1)	6638 (35.3)
Central Europe	397 (79.1)	0 (0.0)	2119 (11.7)	2516 (13.4)
Western Europe	0 (0.0)	0 (0.0)	4651 (25.7)	4651 (24.8)
Latin America	0 (0.0)	0 (0.0)	956 (5.3)	956 (5.1)
Asia	0 (0.0)	174 (100.0)	2782 (15.4)	2956 (15.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1072 (5.9)	1072 (5.7)

a) 試験 1160.42 は試験 1160.20 の長期継続投与試験であるため本表に含めていない。

b) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

BIBR 1048 MS 投与例とワルファリン投与例の両方が含まれている。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.1

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験における患者を投与群別にみると、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群および BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与群の飲酒の習慣と試験実施地域で他の投与群との間に違いがみられた他は、人口統計学的特性およびその他の特性はすべての投与群でほぼ同様であった（表 2.7.4.1.3.2: 2）。

表 2.7.4.1.3.2: 2 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^{a)}, 試験 1160.49, 試験 1160.26 におけるランダム化割付け投与群別の人口統計学的特性およびその他の特性

	DE 50 bid	DE 110 bid	DE 150 bid	DE 300 bid	Warfarin	Total
Total randomised ^{b)}	105	6068	6301	161	6154	18789
Age [years]						
Mean (SD)	69.9 (8.8)	71.4 (8.6)	71.4 (8.8)	69.5 (8.4)	71.5 (8.6)	71.4 (8.7)
Min, Max	40, 87	24, 97	22, 101	47, 87	23, 95	22, 101
Gender [N (%)]						
Male	84 (80.0)	3908 (64.4)	4029 (63.9)	133 (82.6)	3925 (63.8)	12079 (64.3)
Female	21 (20.0)	2159 (35.6)	2272 (36.1)	28 (17.4)	2229 (36.2)	6709 (35.7)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
CAD [N (%)]						
No	41 (39.0)	4398 (72.5)	4473 (71.0)	65 (40.4)	4434 (72.1)	13411 (71.4)
Yes	64 (61.0)	1669 (27.5)	1828 (29.0)	96 (59.6)	1720 (27.9)	5377 (28.6)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Weight [kg]						
Mean (SD)	88.6 (17.2)	82.7 (19.8)	82.5 (19.3)	90.0 (17.3)	82.6 (19.7)	82.7 (19.6)
<50	0 (0.0)	125 (2.1)	130 (2.1)	1 (0.6)	128 (2.1)	384 (2.0)
50<= and <100	84 (80.0)	4901 (80.8)	5111 (81.1)	118 (73.3)	4957 (80.5)	15171 (80.7)
>=100	21 (20.0)	1038 (17.1)	1059 (16.8)	42 (26.1)	1065 (17.3)	3225 (17.2)
Missing	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	9 (0.0)
CrCL (mL/min) [N (%)]						
<30	1 (1.0)	15 (0.2)	35 (0.6)	0 (0.0)	30 (0.5)	81 (0.4)
30<= and <50	14 (13.3)	1142 (18.8)	1182 (18.8)	16 (9.9)	1064 (17.3)	3418 (18.2)
50<= and <80	46 (43.8)	2750 (45.3)	2884 (45.8)	74 (46.0)	2855 (46.4)	8609 (45.8)
>=80	44 (41.9)	1910 (31.5)	1970 (31.3)	69 (42.9)	1945 (31.6)	5938 (31.6)
Missing	0 (0.0)	251 (4.1)	230 (3.7)	2 (1.2)	260 (4.2)	743 (4.0)
Ethnicity [N (%)]						
White	103 (98.1)	4208 (69.3)	4432 (70.3)	161 (100.0)	4270 (69.4)	13174 (70.1)
Black	2 (1.9)	52 (0.9)	57 (0.9)	0 (0.0)	70 (1.1)	181 (1.0)
Asian	0 (0.0)	1008 (16.6)	1026 (16.3)	0 (0.0)	1017 (16.5)	3051 (16.2)
Other	0 (0.0)	799 (13.2)	786 (12.5)	0 (0.0)	797 (13.0)	2382 (12.7)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Tobacco use [N (%)]						
Non-smoker	29 (27.6)	2955 (48.7)	3052 (48.4)	45 (28.0)	3041 (49.4)	9122 (48.5)
Smoker	15 (14.3)	449 (7.4)	482 (7.6)	25 (15.5)	469 (7.6)	1440 (7.7)
Ex-smoker	61 (58.1)	2663 (43.9)	2767 (43.9)	91 (56.5)	2643 (42.9)	8225 (43.8)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
Regular alcohol consumption [N (%)]						
No	26 (24.8)	4028 (66.4)	4122 (65.4)	33 (20.5)	4069 (66.1)	12278 (65.3)
Yes	79 (75.2)	2038 (33.6)	2179 (34.6)	128 (79.5)	2084 (33.9)	6508 (34.6)
Missing	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
Region [N (%)]						
USA, Canada	17 (16.2)	2166 (35.7)	2237 (35.5)	36 (22.4)	2182 (35.5)	6638 (35.3)
Central Europe	88 (83.8)	707 (11.7)	835 (13.3)	125 (77.6)	761 (12.4)	2516 (13.4)
Western Europe	0 (0.0)	1544 (25.4)	1555 (24.7)	0 (0.0)	1552 (25.2)	4651 (24.8)
Latin America	0 (0.0)	320 (5.3)	320 (5.1)	0 (0.0)	316 (5.1)	956 (5.1)
Asia	0 (0.0)	976 (16.1)	992 (15.7)	0 (0.0)	988 (16.1)	2956 (15.7)
Other	0 (0.0)	355 (5.9)	362 (5.7)	0 (0.0)	355 (5.8)	1072 (5.7)

a) 試験 1160.42 は試験 1160.20 の長期継続投与試験であるため本表に含めていない。

b) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.2

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II/III相試験におけるベースライン時の脳卒中の危険因子

試験 1160.20, 試験 1160.49 および試験 1160.26 では, スクリーニング時に心房細動の他に脳卒中の危険因子の有無を確認した。患者の全例が心房細動を有しており, 永続性心房細動 (34.5%), 発作性心房細動 (32.4%), 持続性心房細動 (32.1%) はおおむね等しい割合であった (表 2.7.4.1.3.2: 3)。なお, 試験 1160.20 では, 永続的心房細動を間欠性心房細動という分類名で収集した。脳卒中の既往歴は患者の 12.6%, 一過性脳虚血発作の既往歴は患者の 9.2%で報告された。患者の 78.6%が高血圧, 31.8%が心不全, 28.6%が冠動脈疾患を有していた。

表 2.7.4.1.3.2: 3 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^{a)}, 試験 1160.49, 試験 1160.26) におけるランダム化割付け投与群別のベースライン時の特性

	DE 50 bid	DE 110 bid	DE 150 bid	DE 300 bid	Warfarin	Total
Total randomised ^{b)}	105	6068	6301	161	6154	18789
AF type [N (%)]						
Persistent	39 (37.1)	1965 (32.4)	1994 (31.6)	63 (39.1)	1973 (32.1)	6034 (32.1)
Paroxysmal	23 (21.9)	1938 (31.9)	2022 (32.1)	37 (23.0)	2062 (33.5)	6082 (32.4)
Permanent	0 (0.0)	2161 (35.6)	2222 (35.3)	0 (0.0)	2092 (34.0)	6475 (34.5)
Intermittent	43 (41.0)	0 (0.0)	62 (1.0)	61 (37.9)	26 (0.4)	192 (1.0)
Missing	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)
Stroke [N (%)]						
No	96 (91.4)	5292 (87.2)	5521 (87.6)	148 (91.9)	5369 (87.2)	16426 (87.4)
Yes	9 (8.6)	775 (12.8)	780 (12.4)	13 (8.1)	785 (12.8)	2362 (12.6)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
TIA [N (%)]						
No	94 (89.5)	5514 (90.9)	5696 (90.4)	146 (90.7)	5614 (91.2)	17064 (90.8)
Yes	11 (10.5)	553 (9.1)	605 (9.6)	15 (9.3)	540 (8.8)	1724 (9.2)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Stroke/TIA [N (%)]						
No	86 (81.9)	4855 (80.0)	5026 (79.8)	135 (83.9)	4921 (80.0)	15023 (80.0)
Yes	19 (18.1)	1212 (20.0)	1275 (20.2)	26 (16.1)	1233 (20.0)	3765 (20.0)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Hypertension [N (%)]						
No	35 (33.3)	1291 (21.3)	1346 (21.4)	42 (26.1)	1314 (21.4)	4028 (21.4)
Yes	70 (66.7)	4776 (78.7)	4955 (78.6)	119 (73.9)	4840 (78.6)	14760 (78.6)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Heart failure ^{c)} [N (%)]						
No	70 (66.7)	4115 (67.8)	4304 (68.3)	125 (77.6)	4198 (68.2)	12812 (68.2)
Yes	35 (33.3)	1952 (32.2)	1997 (31.7)	36 (22.4)	1956 (31.8)	5976 (31.8)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Diabetes Mellitus [N (%)]						
No	78 (74.3)	4641 (76.5)	4838 (76.8)	122 (75.8)	4715 (76.6)	14394 (76.6)
Yes	27 (25.7)	1426 (23.5)	1463 (23.2)	39 (24.2)	1439 (23.4)	4394 (23.4)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
CAD [N (%)]						
No	41 (39.0)	4398 (72.5)	4473 (71.0)	65 (40.4)	4434 (72.1)	13411 (71.4)
Yes	64 (61.0)	1669 (27.5)	1828 (29.0)	96 (59.6)	1720 (27.9)	5377 (28.6)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

a) 試験 1160.42 は試験 1160.20 の長期継続投与試験であるため本表に含めていない。

b) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

c) 心不全は治験担当医師が確認した病歴に基づいた。

引用元：CTD 2.7.3, 付録 1, Table 1.1.4

2.7.4.1.3.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ相試験における患者の人口統計学的特性およびその他の特性

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ相試験の患者の人口統計学的特性およびその他の特性を各試験別に示す。なお、試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01] は、試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U-1615-02] の長期継続投与試験であるため本項では示していない。

試験 1160.20 における患者の人口統計学的特性およびその他の特性

試験 1160.20 における患者の人口統計学的特性およびその他の特性，ならびに脳卒中の危険因子を表 2.7.4.1.3.3: 1 に示す。これらの特性はいずれも各投与群で類似していた。性別では男性が 81.9%を占め、ほとんどが白人（98.6%）であった。心房細動は持続性，永続性および発作性の患者が，それぞれ 38.8%，38.2%および 22.9%であった（間欠性心房細動は，永続的心房細動として集計した）。脳卒中の危険因子として冠動脈疾患を有している患者が 61.0%と多かった。これは，治験開始時に冠動脈疾患の既往のある患者を選択基準のひとつとしたためであった（なお，治験実施計画書の変更で，冠動脈疾患の既往は，選択基準である脳卒中の危険因子のひとつに変更した）。

表 2.7.4.1.3.3: 1 試験 1160.20 における患者の投与群別人口統計学的特性およびその他の特性

	DE 50 bid	DE 150 bid	DE 300 bid	Warfarin	Total
Total treated ^{a)}	105	166	161	70	502
Age [mean (SD) ,years]	69.9 (8.8)	70.2 (8.1)	69.5 (8.4)	69.0 (8.3)	69.7 (8.3)
Gender					
Male [N (%)]	84 (80.0)	135 (81.3)	133 (82.6)	59 (84.3)	411 (81.9)
Female [N (%)]	21 (20.0)	31 (18.7)	28 (17.4)	11 (15.7)	91 (18.1)
Race					
White [N (%)]	103 (98.1)	164 (98.8)	161 (100.0)	67 (95.7)	495 (98.6)
Black [N (%)]	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	5 (1.0)
Asian [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Weight [mean (SD) ,kg]	88.57 (17.18)	89.43 (17.02)	90.01 (17.29)	91.98 (21.05)	89.79 (17.73)
CrCL [mean (SD) ,mL/min]	71.0 (17.6)	72.4 (18.9)	73.3 (19.7)	73.8 (17.9)	72.6 (18.7)
AF type					
Persistent [N (%)]	39 (37.1)	66 (39.8)	63 (39.1)	27 (38.6)	195 (38.8)
Permanent [N (%)] ^{b)}	43 (41.0)	62 (37.3)	61 (37.9)	26 (37.1)	192 (38.2)
Paroxysmal [N (%)]	23 (21.9)	38 (22.9)	37 (23.0)	17 (24.3)	115 (22.9)
Risk factor					
TIA or stroke [N (%)]	19 (18.1)	29 (17.5)	26 (16.1)	13 (18.6)	87 (17.3)
Hypertension [N (%)]	70 (66.7)	118 (71.1)	119 (73.9)	49 (70.0)	356 (70.9)
Symptomatic HF or LVD [N (%)]	46 (43.8)	79 (47.6)	64 (39.8)	36 (51.4)	255 (44.8)
Diabetes mellitus [N (%)]	27 (25.7)	45 (27.1)	39 (24.2)	15 (21.4)	126 (25.1)
Age ≥75 years [N (%)]	36 (34.3)	51 (30.7)	52 (32.3)	19 (27.1)	158 (31.5)
Coronary artery disease [N (%)]	64 (61.0)	104 (62.7)	96 (59.6)	42 (60.0)	306 (61.0)

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者

b) 間欠性心房細動は、永続的心房細動として集計した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.20, U09-3249-01, Table 15.1.4.1:2, Table 15.1.4.1:4, Table 15.1.4.1:6, Table 15.1.4.3:2, Table 15.1.4.3:4

試験 1160.49 における患者の人口統計学的特性およびその他の特性

試験 1160.49[CTD 5.3.5.1-3, U-3126]における患者の人口統計学的特性およびその他の特性、ならびに脳卒中の危険因子を表 2.7.4.1.3.3: 2 に示す。性別で、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の女性の比率が他の投与群に比べて高かった。治験薬投与期間中のアスピリン併用例の割合は、ワルファリン投与群が他の投与群に比べて高かった。脳卒中の危険因子の数は、投与群間でほぼ均等であったが、虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作の既往を有する患者の割合は、ワルファリン投与群で BIBR 1048 MS の両投与群に比べて高く、冠動脈疾患の既往の患者の割合は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が他の投与群に比べて低かった。

表 2.7.4.1.3.3: 2 試験 1160.49 における患者の投与群別人口統計学的特性およびその他の特性

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Total treated ^{a)}	46 (100)	58 (100)	62 (100)	166 (100)
Age [mean (SD), years]	69.9 (7.5)	68.3 (9.1)	67.4 (8.8)	68.4 (8.6)
Gender				
Male [N (%)]	36 (78.3)	53 (91.4)	57 (91.9)	146 (88.0)
Female [N (%)]	10 (21.7)	5 (8.6)	5 (8.1)	20 (12.0)
Weight [mean (SD), kg]	64.8 (9.6)	68.8 (2.9)	68.2 (10.7)	67.4 (11.3)
CrCL (median, mL/min)	67.8	73.6	80.4	73.2
AF type [N (%)]				
Persistent [N (%)]	13 (28.3)	19 (32.8)	16 (25.8)	48 (28.9)
Paroxysmal [N (%)]	6 (13.0)	5 (8.6)	9 (14.5)	20 (12.0)
Permanent [N (%)]	27 (58.7)	34 (58.6)	37 (59.7)	98 (59.0)
Concomitant ASA during study period				
No [N (%)]	36 (78.3)	45 (77.6)	39 (62.9)	120 (72.3)
Yea [N (%)]	10 (21.7)	13 (22.4)	23 (37.1)	46 (27.7)
Warfarin use at Visit 1				
No [N (%)]	7 (15.2)	7 (12.1)	6 (9.7)	20 (12.0)
Yea [N (%)]	39 (84.8)	51 (87.9)	56 (90.3)	146 (88.0)
Risk factor				
1 [N (%)]	14 (30.4)	21 (36.2)	24 (38.7)	59 (35.5)
2 [N (%)]	19 (41.3)	23 (39.7)	22 (35.5)	64 (38.6)
3 以上[N (%)]	13 (28.3)	14 (24.1)	16 (25.8)	43 (25.9)
Hypertension [N (%)]	33 (71.7)	42 (72.4)	41 (66.1)	116 (69.9)
Diabetes mellitus [N (%)]	15 (32.6)	16 (27.6)	14 (22.6)	45 (27.1)
Symptomatic HF or LVD [N (%)]	15 (32.6)	12 (20.7)	12 (19.4)	39 (23.5)
TIA or stroke [N (%)]	14 (30.4)	12 (20.7)	25 (40.3)	51 (30.7)
Age ≥75 [N (%)]	12 (26.1)	14 (24.1)	12 (19.4)	38 (22.9)
Coronary artery disease [N (%)]	5 (10.9)	14 (24.1)	15 (24.2)	34 (20.5)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Table 11.2: 1, Table 11.2: 2, Table 15.1.4:1

2.7.4.1.3.4 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験における患者の人口統計学的特性およびその他の特性

試験 1160.26 における 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のベースライン時の主な人口統計学的特性およびその他の特性を表 2.7.4.1.3.4: 1 に示す。

各群のベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性はほぼ類似していた。ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性についての詳細は CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.1~1.3.1.16 に記載している。

年齢

患者の平均年齢は 71.5 歳（範囲：22～101 歳）であり，3 投与群ともほぼ同じであった。全患者において，16.4%が 65 歳未満，43.6%が 65 歳以上 75 歳未満，40.0%が 75 歳以上であった。80 歳以上の患者は 16.6%あった [CTD 2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.1.8.1]。

性別

全患者の 63.6%が男性であった。男女の割合は 3 投与群ともほぼ同じであった。

体重

患者の平均体重は 82.6 kg（範囲：32～222 kg）であり，3 投与群ともほぼ同じであった。患者の 80.8%が 50 kg 以上 100 kg 未満であり，17.1%が 100 kg 以上，2.1%が 50 kg 未満であった。男性の平均体重は 87.5 kg であり，女性は 74.2 kg であった。

クレアチニークリアランス

患者のクレアチニー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，3 投与群ともほぼ同じであった。全患者の 31.2%がクレアチニークリアランス 80 mL/min 以上，45.8%が 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満，18.5%が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満，0.4%が 30 mL/min 未満であり，4.1%ではベースライン時のクレアチニークリアランス値が欠測していた。

血圧

患者の収縮期血圧の平均は 131 mmHg，拡張期血圧の平均は 77 mmHg であり，3 投与群ともほぼ同じであった。

心房細動の病型

患者の約 31%がランダム化割付け前 3 カ月以内に新規の心房細動を発現していた。また，患者の 22%がランダム化割付け前 3 カ月～2 年の間に心房細動と診断され，47%が試験登録の 2 年以上前に心房細動と診断されていた [CTD 2.7.4，付録 1，Table 1.3.1.9]。全体で，患者の 32.0%が持続性心房細動，32.8%が発作性心房細動，35.2%が永続性心房細動であり，その割合は 3 投与群ともほぼ同じであった。

人種

患者の 70.0%が白人，15.9%がアジア人，1.0%が黒人，13.2%がその他の人種であった。ヒスパニックまたはラテンアメリカ人の割合は約 7%であった。試験 1160.26 の 3 投与群における人種分布はほぼ同様であった [CTD 2.7.4，付録 1，Table 1.3.1.3]。

試験実施地域

試験実施地域別の患者の割合は、北米（米国／カナダ）が 36.1%で、次いで西欧州 25.7%，アジア地域 15.4%，中央欧州（東欧州を含む）11.7%，ラテンアメリカが 5.3%の順であり，その他の地域（オーストラリア，イスラエルおよび南アフリカ）が 5.9%であった。

ビタミン K 拮抗薬の使用経験

試験 1160.26 において，ビタミン K 拮抗薬の使用経験（使用経験なしおよび使用経験あり）は，ランダム化の際に各実施医療機関内でバランスをとる因子とした。そのため，3 投与群ともに，使用経験なし（ビタミン K 拮抗薬の使用経験 2 カ月以下）と使用経験あり（ビタミン K 拮抗薬の使用経験 2 カ月超）の患者の割合はほぼ 1：1 であり，バランスがとれていた。ランダム化割付けの時点で，患者の 50.4%がビタミン K 拮抗薬の使用経験なしの患者であった。31.7%はビタミン K 拮抗薬を 1 度も投与されることがなく，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 年以上の使用期間の患者が 2/3 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 2.7.4，付録 1，Table 1.3.1.7]。

デバイス装着，房室結節アブレーション治療歴，電氣的除細動歴

ペースメーカーおよび植込み型除細動器を装着していた患者の割合は，それぞれ 10.7%および 2.2%であった [CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U-3249-01，Table 15.1.4:9]。これらのデバイスを装着している患者の割合は，投与群間で同様であった。患者の 27.6%に電氣的除細動歴，2.1%に房室結節アブレーション治療歴があった。

表 2.7.4.1.3.4: 1 試験 1160.26 におけるベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Total randomised ^{a)}	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Age (mean, years)	71.4 (8.6)	71.5 (8.8)	71.6 (8.6)	71.5 (8.7)
Age class [N (%)]				
<40	21 (0.3)	26 (0.4)	12 (0.2)	59 (0.3)
≥40 - <50	99 (1.6)	86 (1.4)	90 (1.5)	275 (1.5)
≥50 - <65	878 (14.6)	918 (15.1)	851 (14.1)	2647 (14.6)
≥65 - <75	2668 (44.4)	2580 (42.5)	2646 (43.9)	7894 (43.6)
≥75	2349 (39.1)	2466 (40.6)	2423 (40.2)	7238 (40.0)
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)
Previous cardioversion [N (%)]	1658 (27.6)	1683 (27.7)	1651 (27.4)	4992 (27.6)
Previous AV nodal ablation [N (%)]	119 (2.0)	136 (2.2)	132 (2.2)	387 (2.1)
Pacemaker [N (%)]	613 (10.2)	679 (11.2)	646 (10.7)	1938 (10.7)
Implantable defibrillator [N (%)]	136 (2.3)	138 (2.3)	125 (2.1)	399 (2.2)
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)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.3, 1.3.1.5, 1.3.1.7, 1.3.1.9 ; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-011, Table 15.1.4: 9

脳卒中の危険因子

本試験に組入れる患者は、心房細動の診断の他に、以下に挙げる脳卒中の危険因子のうちいずれかを有するものとした。

- 脳卒中、一過性脳虚血発作、または全身性塞栓症の既往
- 左室駆出率 40%未満
- 症候性心不全
- 75 歳以上
- 65 歳以上で糖尿病、冠動脈疾患、または治療を要する高血圧

本試験の選択基準では、これらの因子を判定するのに米国心臓協会／米国心臓病学会／欧州心臓病学会のガイドライン [CTD 5.4-31, P06-08196] を用いた。

選択基準に用いた脳卒中の各危険因子を有する患者の割合は、3 投与群でほぼ同じであった（表 2.7.4.1.3.4: 2）。ランダム化割付け前の時点で、患者の 21.8%に脳卒中、一過性脳虚血発作または全身性塞栓症の既往歴があった。患者の 40.0%が 75 歳以上であり、67.3%が 65 歳以上で高血圧症を有していた。65 歳以上で冠動脈疾患または糖尿病を有する患者はそれぞれ 24.2%および 19.3%であった。

表 2.7.4.1.3.4: 2 試験 1160.26 の対象選択基準に用いたベースライン時の脳卒中の危険因子

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Total Randomised ^{a)}	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>=II)	1641(27.3)	1640 (27.0)	1623 (27.0)	4904 (27.1)
NYHA II	1225 (20.4)	1198 (19.7)	1222 (20.3)	3645 (20.1)
NYHA III	386 (6.4)	401 (6.6)	353 (5.9)	1140 (6.3)
NYHA IV	30 (0.5)	41 (0.7)	48 (0.8)	119 (0.7)
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 & 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)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.13 ; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.4: 11

患者の有する脳卒中の危険因子の数をみると、危険因子がひとつであった患者の割合は 31%, 2 つが 33%, 3 つ以上が 33%であり、それぞれの患者の割合は 3 投与群でほぼ同様であった[CTD

5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.1.4: 15]。ランダム化割付けの 18,113 例中 547 例 (3.0%) が危険因子をひとつも有しておらず、選択基準から逸脱していた。

患者のベースライン時の CHADS2 スコアを表 2.7.4.1.3.4: 3 に示す。CHADS2 スコアは心房細動患者における脳卒中のリスク評価として用いられており、心不全、高血圧、年齢 75 歳以上または糖尿病それぞれを 1 点、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往に 2 点をつけて計算する。各投与群における患者の CHADS2 スコアの平均は 2.1 (中央値は 2) であった。患者の 32.4% が CHADS2 スコア 3 以上であった。

表 2.7.4.1.3.4: 3 試験 1160.26 におけるベースライン時の CHADS2 スコア

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Total Randomised ^{a)} [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
Median	2.0	2.0	2.0	2.0

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.15

既往歴

その他の重要な既往歴（不整脈、心臓弁膜症、癌など）の種類と頻度に投与群間で違いはみられなかった。ベースライン時における主な既往歴を試験 1160.26 治験総括報告書に示している [CTD 5.3.5.1-4, U 3249-01, Table 15.1.4: 9]。患者の約 10%に癌の既往歴があった。

ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の人口統計学的特性およびベースライン時の特性の概要

ビタミン K 拮抗薬の使用経験のある集団では、使用経験のない集団よりも男性が多く、体重、BMI、クレアチニンクリアランスの値も使用経験のない集団よりも高かった。また、白人ではビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者の割合が高く、アジア人では使用経験のない患者の割合が高かった。試験実施地域で比較すると、北米および西欧州ではビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者の方が多く、アジア地域および中央欧州（東欧州を含む）では使用経験のない患者の方が多かった。

電氣的除細動歴のある患者の割合は、ビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者 (38.1%) の方が、使用経験のない患者 (17.1%) よりも多く、脳卒中／全身性塞栓症／一過性脳虚血発作の

既往歴(使用経験あり vs 使用経験なし:25.1% vs. 18.6%, 以下同様), 糖尿病を有する患者(24.2% vs. 22.5%), 65 歳以上で冠動脈疾患を有する患者(27.0% vs. 21.4%) の割合も, 使用経験のある患者の方が使用経験のない患者よりも高かった。また, 使用経験のある患者の方が, 使用経験のない患者よりも, デバイスを装着している患者(ペースメーカー:13.4% vs. 8.0%, 除細動器:2.9% vs. 1.5%) と房室結節アブレーション歴のある患者(3.5% vs. 0.8%) の割合が高かった。ビタミン K 拮抗薬の使用経験がない患者の方が, 新規に心房細動を発現(ランダム化割付け前 3 カ月以内に診断)した患者の割合が高く(5.8% vs. 55.9%), 使用経験のある患者の 67.5% がランダム化割付けの 2 年以上前に心房細動と診断されていた。ビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者と使用経験のない患者の CHADS2 スコアの平均はほぼ同じであった(2.2 vs. 2.1) [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.16]。

表 2.7.4.1.3.4: 4 試験 1160.26 におけるビタミン K 拮抗薬の使用経験別のベースライン時の特性

	VKA naïve ^{a)} (N=9126)	VKA experienced ^{b)} (N=8984)
Male	58.8%	68.4%
Age (mean, years)	71.5	71.4
Ethnicity		
White	66.2%	73.8%
Asian	19.8%	11.9%
Region		
USA, Canada	29.5%	42.8%
Central Europe	14.7%	8.6%
Western Europe	24.0%	27.4%
Asia	19.4%	11.3%
Weight (Mean, kg)	80.1	85.2
BMI (Mean, kg/m ²)	28.3	29.2
CrCL (Mean, mL/min)	71.0	74.8
AF duration		
< 3 month	55.9%	5.8%
3 months to 2 years	17.4%	26.6%
>2 years	26.6%	67.5%
Previous cardioversion	17.1%	38.1%
Previous AV nodal ablation	0.8%	3.5 %
Previous stroke/SEE/TIA	18.6%	25.1%
Diabetes mellitus	22.5%	24.2%
Hypertension	80.4%	77.3%
Age≥65 years and CAD	21.4%	27.0%
Pacemaker	8.0%	13.4%
Implantable defibrillator	1.5%	2.9%

a) ビタミン K 拮抗薬の使用経験 2 カ月以下の患者

b) ビタミン K 拮抗薬の使用経験 2 カ月超の患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.3.1.4, 1.3.1.6, 1.3.1.8, 1.3.1.10, 1.3.1.12, 1.3.1.14 ; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.1.4: 10

2.7.4.1.3.4.1 ベースライン時および試験期間中の併用薬剤

ベースライン時における使用薬剤

抗血栓薬以外の併用薬は薬剤分類別に分類した。アスピリンについては、用量、開始日、終了日を記録し、クロピドグレルについては、開始日と終了日を記録した。その他の薬剤については使用状況を各来院時に調査した。ベースライン時（ランダム化割付け前の 1 カ月間）の、安

全性評価に影響を及ぼすと考えられた薬剤を投与群別に表 2.7.4.1.3.4.1: 1 に示す。ベースライン時に使用されていた全薬剤は、CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.4.1.1 に要約している。

ベースライン時での使用頻度が高かった抗血栓薬は経口抗凝固薬およびアスピリンで、それぞれ 62.3%および 39.5%の患者に使用されていた。クロピドグレル、非経口の抗凝固薬およびアスピリン+クロピドグレルの使用例の割合は 5.6%, 5.3%および 3.6%であった。

ベースライン時に患者の 80.1%に降圧薬（利尿薬：51.0%, アンジオテンシン変換酵素阻害薬：44.9%, アンジオテンシン受容体遮断薬：23.9%, α 遮断薬/その他の血管拡張薬：13.3%）が投与されていた。

心房細動患者で汎用される β 遮断薬, Ca 拮抗薬およびジゴキシンの使用例は多く, β 遮断薬およびジゴキシンのそれぞれ 62.9%および 29.2%の患者に投与されていた。P-糖蛋白阻害剤については, アミオダロン, ベラパミルおよびキニジンが, それぞれ 10.9%, 5.9%および 0.5%の患者に投与されていた。これら強力な P-糖蛋白阻害剤としても知られる薬剤は, BIBR 1048 MS の吸収量を増加させ, それにより BIBR 1048 MS の曝露量を増加させることが報告されている。また, スタチン系薬剤, プロトンポンプ阻害薬, 非ステロイド性抗炎症薬, シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬が使用されていた患者の割合は, それぞれ 44.5%, 14.2%, 5.1%および 1.3%であった。

表 2.7.4.1.3.4.1: 1 試験 1160.26 におけるベースライン時の主な使用薬剤

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Randomised ^{a)}	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Antithrombotic Therapy	5286 (87.9)	5356 (88.2)	5355 (88.9)	15997 (88.3)
Oral Anticoagulant	3783 (62.9)	3789 (62.4)	3708 (61.6)	11280 (62.3)
ASA	2385 (39.7)	2338 (38.5)	2431 (40.4)	7154 (39.5)
Clopidogrel	338 (5.6)	337 (5.5)	345 (5.7)	1020 (5.6)
Parenteral anticoagulant	310 (5.2)	310 (5.1)	332 (5.5)	952 (5.3)
ASA+Clopidogrel	214 (3.6)	211 (3.5)	228 (3.8)	653 (3.6)
Antihypertensive	4832 (80.3)	4896 (80.6)	4784 (79.4)	14512 (80.1)
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)
Alpha blocker or other vasodilator	793 (13.2)	802 (13.2)	806 (13.4)	2401 (13.3)
Beta-blocker, Ca channel blocker and other drugs used in AF	5407 (89.9)	5472 (90.1)	5368 (89.1)	16247 (89.7)
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)
Diltiazem	564 (9.4)	541 (8.9)	581 (9.6)	1686 (9.3)
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	3416 (56.8)	3459 (56.9)	3395 (56.4)	10270 (56.7)
Statin	2702 (44.9)	2682 (44.1)	2674 (44.4)	8058 (44.5)
Proton pump inhibitor	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)
H2 blocker	239 (4.0)	258 (4.2)	262 (4.4)	759 (4.2)
COX2 inhibitors	79 (1.3)	86 (1.4)	79 (1.3)	244 (1.3)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.4.1.1

- ・ ビタミン K 拮抗薬の使用経験別のベースラインにおける使用薬剤

ビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者と使用経験のある患者のベースライン時における使用薬剤の種類および使用率は、3 投与群でほぼ同様であった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.4.1.2]。ビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者の方が、使用経験のある患者よりも、ベースライン時にアスピリン (54.2% vs. 24.6%)、クロピドグレル (7.9% vs. 3.3%)、アスピリン+クロピドグレル (5.2% vs. 1.9%) が投与されていた患者の割合が高かった。ベースライン時におけるその他の大半の使用薬剤は、ビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者と使用経験のある患者で同様であった。

試験期間中の併用薬剤

試験期間中の併用薬の種類および使用率は3投与群ではほぼ同様であった。多く使用されていた併用薬を表 2.7.4.1.3.4.1: 2 に示す。

試験期間中にアスピリンが1回以上投与された患者の割合は39.7%であり、患者の20.5%に試験期間を通してアスピリンが投与されていた。クロピドグレルは患者の7.4%に1回以上、2.4%に試験期間を通して投与されていた。また、患者の1.2%に試験期間を通してアスピリン+クロピドグレルが投与されていた。シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬およびその他の非ステロイド性抗炎症薬を1回以上投与されていた患者の割合は、それぞれ2.7%および12.6%であった。試験期間においてこれらの薬剤を投与された患者の割合は、ベースライン時に投与されていた患者の割合よりもわずかに高かった。

試験期間中に経口抗凝固薬または非経口の抗凝固薬が1回以上併用された患者の割合は、試験全体で11.5%および9.9%であった。経口抗凝固薬および非経口の抗凝固薬は併用を禁止しており、経口抗凝固薬はBIBR 1048 MS から市販のワルファリンなどに切り替える場合に、非経口の抗凝固薬は脳卒中または全身性塞栓症発現時あるいは手術時に併用されたことによると考えられた。

試験期間中のいずれかの時点において、アミオダロン、ベラパミル、ジルチアゼム、キニジンなどのP-糖蛋白阻害剤を投与された患者の割合は、それぞれ14.9%, 7.2%, 11.8%, 0.7%であった。試験期間中のキニジンの使用は治験実施計画書を変更して禁止した（治験実施計画書の変更■による）。

試験期間にプロトンポンプ阻害薬が1回以上投与されていた患者の割合は23.5%であり、ベースライン時（14.2%）よりも10%近く高かった。BIBR 1048 MS 投与群においてプロトンポンプ阻害薬を投与された患者の割合がワルファリン投与群に比較してわずかに高かった。スタチン系薬剤が1回以上投与されていた患者の割合は50.2%であり、ベースライン時よりも約5%高かった。

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および α 遮断薬／他の血管拡張薬の併用率（1回以上）は、それぞれ59.7%, 50.0%, 29.2%および16.9%であった。

試験期間（患者を登録した時点から追跡調査までと定義）中に投与されたすべての併用薬をCTD 2.7.4, 付録1, Table 1.4.1.4 に示している。

表 2.7.4.1.3.4.1: 2 試験 1160.26 における試験期間中の主な使用薬剤 (1/2)

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Total randomised ^{a)}	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Antithrombotic therapy				
ASA				
Used at least one time	2400 (39.9)	2389 (39.3)	2407 (40.0)	7196 (39.7)
100% (always)	1274 (21.2)	1191 (19.6)	1249 (20.7)	3714 (20.5)
Clopidogrel				
Used at least one time	444 (7.4)	452 (7.4)	441 (7.3)	1337 (7.4)
100% (always)	143 (2.4)	133 (2.2)	152 (2.5)	428 (2.4)
ASA+ Clopidogrel				
Used at least one time	307 (5.1)	297 (4.9)	305 (5.1)	909 (5.0)
100% (always)	76 (1.3)	65 (1.1)	84 (1.4)	225 (1.2)
Oral Anticoagulant				
Used at least one time	733 (12.2)	753 (12.4)	605 (10.0)	2091 (11.5)
100% (always)	80 (1.3)	68 (1.1)	65 (1.1)	213 (1.2)
Parenteral anticoagulant				
Used at least one time	567 (9.4)	573 (9.4)	660 (11.0)	1800 (9.9)
100% (always)	83 (1.4)	89 (1.5)	102 (1.7)	274 (1.5)
Antihypertensives				
Diuretic				
Used at least one time	3597 (59.8)	3623 (59.6)	3593 (59.7)	10813 (59.7)
100% (always)	2725 (45.3)	2793 (46.0)	2776 (46.1)	8294 (45.8)
ACE inhibitors				
Used at least one time	3018 (50.2)	3043 (50.1)	2990 (49.7)	9051 (50.0)
100% (always)	2346 (39.0)	2369 (39.0)	2366 (39.3)	7081 (39.1)
ARB				
Used at least one time	1745 (29.0)	1790 (29.5)	1752 (29.1)	5287 (29.2)
100% (always)	1273 (21.2)	1286 (21.2)	1280 (21.3)	3839 (21.2)
Alpha blocker or other vasodilator				
Used at least one time	1014 (16.9)	1027 (16.9)	1029 (17.1)	3070 (16.9)
100% (always)	705 (11.7)	698 (11.5)	694 (11.5)	2097 (11.6)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.4.1.4

表 2.7.4.1.3.4.1: 2 試験 1160.26 における試験期間中の主な使用薬剤 (2/2)

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Beta-blocker, Ca channel blocker and other drugs used in AF				
Beta blocker				
Used at least one time	4146 (68.9)	4211 (69.3)	4044 (67.2)	12401 (68.5)
100% (always)	3448 (57.3)	3516 (57.9)	3369 (55.9)	10333 (57.0)
Digoxin				
Used at least one time	2069 (34.4)	2049 (33.7)	2055 (34.1)	6173 (34.1)
100% (always)	1503 (25.0)	1442 (23.7)	1507 (25.0)	4452 (24.6)
Amiodarone				
Used at least one time	881 (14.6)	899 (14.8)	922 (15.3)	2702 (14.9)
100% (always)	464 (7.7)	497 (8.2)	482 (8.0)	1443 (8.0)
Diltiazem				
Used at least one time	703 (11.7)	709 (11.7)	720 (12.0)	2132 (11.8)
100% (always)	432 (7.2)	400 (6.6)	446 (7.4)	1278 (7.1)
Verapamil				
Used at least one time	426 (7.1)	422 (6.9)	457 (7.6)	1305 (7.2)
100% (always)	269 (4.5)	253 (4.2)	281 (4.7)	803 (4.4)
Quinidine				
Used at least one time	41 (0.7)	40 (0.7)	43 (0.7)	124 (0.7)
100% (always)	22 (0.4)	22 (0.4)	24 (0.4)	68 (0.4)
Metabolic, anti-inflammatory and other				
Statin				
Used at least one time	3015 (50.1)	2998 (49.3)	3071 (51.0)	9084 (50.2)
100% (always)	2486 (41.3)	2479 (40.8)	2450 (40.7)	7415 (40.9)
Proton pump inhibitors				
Used at least one time	1480 (24.6)	1501 (24.7)	1270 (21.1)	4251 (23.5)
100% (always)	739 (12.3)	771 (12.7)	746 (12.4)	2256 (12.5)
Other NSAID				
Used at least one time	784 (13.0)	726 (11.9)	769 (12.8)	2279 (12.6)
100% (always)	225 (3.7)	211 (3.5)	238 (4.0)	674 (3.7)
H2 blockers				
Used at least one time	472 (7.8)	480 (7.9)	460 (7.6)	1412 (7.8)
100% (always)	188 (3.1)	204 (3.4)	223 (3.7)	615 (3.4)
COX2 inhibitor				
Used at least one time	158 (2.6)	164 (2.7)	164 (2.7)	486 (2.7)
100% (always)	64 (1.1)	62 (1.0)	66 (1.1)	192 (1.1)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.4.1.4

- ・ ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の試験期間中における使用薬剤

試験期間におけるビタミン K 拮抗薬の使用経験別の使用薬剤は、3 投与群でほぼ同じであった。試験期間におけるビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者と使用経験のある患者の使用薬剤の相違は、試験期間中の使用が禁止されていた治験薬以外の抗凝固薬の使用を除き、ベースライン時と同様であった。使用経験のない患者の約 50%、使用経験のある患者の約 29%にアスピリンが 1 回以上投与されていた。試験期間におけるビタミン K 拮抗薬の使用経験別（なし／あり）の使用薬剤を CTD 2.7.4, 付録 1, Table 1.4.1.5 に要約している。

全体的にみて、ビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者と使用経験のある患者別における使用薬剤は、3 投与群で同様であった。

2.7.4.1.3.5 日本人サブグループの人口統計学的特性およびその他の特性

本項では、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験（試験 1160.26）の日本人サブグループについて、ベースライン時の用量別の人口統計学的特性を記述し、必要に応じ、試験全体との比較検討を行った。

2.7.4.1.3.5.1 人口統計学的特性およびその他の特性（日本人サブグループ）

日本人サブグループにおける 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のベースライン時の主な人口統計学的特性、その他の特性を表 2.7.4.1.3.5.1: 1～表 2.7.4.1.3.5.1: 5 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性についての詳細は CTD 2.7.4, 付録 2, Table 1.3.2.3, Table 1.3.3.2, および CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 1～Table 15.1.4: 17 に記載している。

年齢

患者の平均年齢は 71.2 歳（範囲 29～89 歳）であり、試験全体（71.5 歳）とほぼ同じであった。3 つの投与群間でも平均年齢に差はなかった。年齢層別にみると、50.0%が 65 歳以上 75 歳未満、35.9%が 75 歳以上であり、試験全体と同様に 65 歳以上 75 歳未満の患者が最も多かった（試験全体では、65 歳以上 75 歳未満：43.6%、75 歳以上：40.0%）。

性別

全患者の 76.7%が男性であり、試験全体（63.6%）より男性の割合が高かった。男女の比率は 3 投与群ともにほぼ同じであった。

体重

患者の平均体重は 64.5 kg（範囲 32～104 kg）であり、試験全体（平均 82.6 kg、範囲 32～222 kg）より低かった。患者の 91.4%が 50 kg 以上 100 kg 未満であり 8.3%が 50 kg 未満、100 kg 以上は 1 例（0.3%）のみであった。男性の平均体重は 67.2 kg であり、女性は 55.4 kg であった。

クレアチニンクリアランス

患者のクレアチニンクリアランスの平均値は 63.3 mL/min、中央値は 62.7 mL/min であり、試験全体（平均値：72.9 mL/min、中央値：68.4 mL/min）よりやや低かった。また、投与群別（中央値）では、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が 64.7 mL/min、150 mg 1 日 2 回投与群が 62.6 mL/min、ワルファリン投与群が 59.6 mL/min であった。

全患者の 14.1%がクレアチニンクリアランス 80 mL/min 以上、63.5%が 50 mL/min 以上 80 mL/min

未満, 21.8%が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満, 0.3% (1 例) が 30 mL/min 未満であり, 0.3% (1 例) ではベースライン時のクレアチニンクリアランス値が欠測していた。

喫煙および飲酒状況

患者の 46.6%が元喫煙者であり, 次いで非喫煙者 (40.2%), 喫煙者 (13.2%) であった。患者の 54.6%に飲酒の習慣があった。喫煙状況は試験全体と同様であったが, 飲酒の習慣のある患者の割合が試験全体 (33.0%) より多かった。

表 2.7.4.1.3.5.1: 1 試験 1160.26 におけるベースライン時の人口統計学的特性およびその他の特性 (日本人サブグループ)

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Age [years]				
N	107	111	108	326
Mean (SD)	70.7 (8.2)	71.6 (7.6)	71.4 (7.9)	71.2 (7.9)
Min, Max	31,86	29,86	48,89	29,89
Age [years]				
<40	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)
40<= and <50	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.6)
50<= and <65	15 (14.0)	14 (12.6)	12 (11.1)	41 (12.6)
65<= and <75	55 (51.4)	55 (49.5)	53 (49.1)	163 (50.0)
>=75	35 (32.7)	41 (36.9)	41 (38.0)	117 (35.9)
Gender [N (%)]				
Male	80 (74.8)	89 (80.2)	81 (75.0)	250 (76.7)
Female	27 (25.2)	22 (19.8)	27 (25.0)	76 (23.3)
Weight [kg]				
N	107	111	108	326
Mean (SD)	65.8(11.2)	64.4(10.1)	63.2(12.7)	64.5(11.4)
Weight class [kg]				
<50	6 (5.6)	9 (8.1)	12 (11.1)	27 (8.3)
50<= and <100	101 (94.4)	102 (91.9)	95 (88.0)	298 (91.4)
>=100	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
CrCL (mL/min) [N (%)]				
N	106	111	108	325
Median (mL/min)	64.7	62.6	59.6	62.7
CrCL class (mL/min) [N (%)]				
<30	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
30<= and <50	18 (16.8)	25 (22.5)	28 (25.9)	71 (21.8)
50<= and <80	69 (64.5)	70 (63.1)	68 (63.0)	207 (63.5)
>=80	19 (17.8)	15 (13.5)	12 (11.1)	46 (14.1)
Missing	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Tobacco use [N (%)]				
Non-smoker	44 (41.1)	48 (43.2)	39 (36.1)	131 (40.2)
Smoker	12 (11.2)	14 (12.6)	17 (15.7)	43 (13.2)
Ex-smoker	51 (47.7)	49 (44.1)	52 (48.1)	152 (46.6)
Regular alcohol consumption [N (%)]				
No	52 (48.6)	44 (39.6)	52 (48.1)	148 (45.4)
Yes	55 (51.4)	67 (60.4)	56 (51.9)	178 (54.6)

ランダム化集団: 試験に組入れた全患者

引用元: CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 1, 15.1.4: 3

血圧

患者の収縮期血圧の平均は 129 mmHg，拡張期血圧の平均は 75.9 mmHg であり，試験全体（収縮期：131 mmHg，拡張期：77 mmHg）と同様であった。また，3 つの投与群間でもほぼ同様であった。

心房細動の病型

患者の 16.6%がランダム化割付け前 3 カ月以内に新規の心房細動を発現していた。また，16.9%がランダム化割付け前 3 カ月～2 年の間に心房細動と診断され，66.6%が試験登録の 2 年以上前に心房細動と診断されていた（CTD 2.7.3，付録 4，Table 15.1.4: 7）。試験全体に比べ，日本人サブグループではランダム化割付け前 2 年までの間に心房細動と診断された患者の割合が低く，試験登録の 2 年以上前に診断されていた患者の割合が高かった（試験全体では，ランダム化割付け前 3 カ月以内：31.1%，ランダム化割付け前 3 カ月～2 年：22.0%，試験登録の 2 年以上前：46.9%）。

また，日本人サブグループの 49.4%が持続性心房細動，20.2%が発作性心房細動，30.4%が持続性心房細動であり，試験全体と比べ，持続性心房細動が多く，発作性心房細動および持続性心房細動が少なかった（試験全体では，持続性：32.0%，発作性：32.8%，持続性：35.2%）。

投与群別にみると，ワルファリン投与群の発作性心房細動の割合が BIBR 1048 MS の 2 用量群に比べて高く，持続性心房細動の割合が低かった。

ビタミン K 拮抗薬の使用経験

日本人サブグループでは，使用経験なし（ビタミン K 拮抗薬の使用経験 2 カ月以下）の患者より，使用経験あり（ビタミン K 拮抗薬の使用経験 2 カ月超）の患者の割合がいずれの投与群でも高かった（使用経験あり：52.8～59.8%）。ランダム化割付けの時点で，ビタミン K 拮抗薬の使用経験なしの患者は 43.9%であり，ビタミン K 拮抗薬を 1 度も投与されたことのない患者は 33.4%あった [CTD 2.7.3，付録 4，Table 15.1.4: 5]。試験全体と比較してビタミン K 拮抗薬の使用経験なしの患者の割合はやや低かった（試験全体：50.4%）が，ビタミン K 拮抗薬を 1 度も投与されたことのない患者の割合はほぼ同じであった（試験全体：31.7%）。

デバイス装着，房室結節アブレーション治療歴，電氣的除細動歴

ペースメーカーを装着していた患者の割合は 5.2%であったが，植込み型除細動器を装着している患者はなかった [CTD 2.7.3，付録 4，Table 15.1.4: 9]。患者の 16.9%に電氣的除細動歴，1.5%に房室結節アブレーション歴があった。デバイスを装着していた患者，電氣的除細動歴および房室結節アブレーション治療歴のある患者のいずれも，日本人サブグループでは試験全体に比べて該当する患者の割合が少なかった（試験全体では，ペースメーカー装着：10.7%，植込み型除細動器：2.2%，電氣的除細動歴：27.6%，房室結節アブレーション治療歴：2.1%）。

なお、ペースメーカーを装着している患者の割合は、BIBR 1048 MS の 2 用量群に比べてワルファリン投与群で低かったが、それ以外の特性は投与群間でほぼ同じであった。

表 2.7.4.1.3.5.1: 2 試験 1160.26 におけるベースライン時の特性（日本人サブグループ）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Total Randomised ^{a)}	107(100.0)	111(100.0)	108(100.0)	326(100.0)
VKA naïve (%)	40.2	44.1	47.2	43.9
Never on VKA (%)	27.1	39.6	33.3	33.4
Systolic BP (mean, mmHg)	129.6	128.8	128.7	129.0
Diastolic BP (mean, mmHg)	77.3	75.5	75.0	75.9
AF type [N (%)]				
Persistent	54 (50.5)	52 (46.8)	55 (50.9)	161 (49.4)
Paroxysmal	17 (15.9)	20 (18.0)	29 (26.9)	66 (20.2)
Permanent	36 (33.6)	39 (35.1)	24 (22.2)	99 (30.4)
Previous cardioversion [N (%)]	18 (16.8)	18 (16.2)	19 (17.6)	55 (16.9)
Previous AV nodal ablation [N (%)]	3 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	5 (1.5)
Pacemaker [N (%)]	8 (7.5)	7 (6.3)	2 (1.9)	17 (5.2)
Implantable defibrillator [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 1, 15.1.4: 3, 15.1.4: 5, 15.1.7: 7, 15.1.4: 9

脳卒中の危険因子

選択基準に用いた各危険因子を有する患者の割合は、ランダム化割付け前の時点で、33.1%に脳卒中または一過性脳虚血発作、全身性塞栓症の既往歴があった。患者の 35.9%が 75 歳以上であり、62.0%が 65 歳以上で高血圧症を有していた（表 2.7.4.1.3.5.1: 3）。「脳卒中または一過性脳虚血発作、全身性塞栓症の既往歴を有する患者」の割合は試験全体（21.8%）より高く、「冠動脈疾患を有する 65 歳以上」の患者の割合は試験全体（24.2%）より低かった。また、同様の割合であった「症候性心不全」も NYHA クラスを比較したところ、試験全体では 4,904 例中、NYHA クラス IV が 119 例、NYHA クラス III が 1,140 例含まれており、より重症な症候性心不全を有する患者が多かったのに対し、日本人サブグループでは NYHA クラス III 以上の患者は含まれていなかった。これらのことから、脳卒中危険因子は、試験全体では複数の心血管系の危険因子、日本人サブグループは脳血管系の危険因子を有する患者の割合が高かったのではないかと推察される。

投与群別にみると、選択基準に用いた各危険因子を有する患者の割合は、試験全体では 3 投与群でほぼ同じであったが、日本人サブグループでは、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で、左室駆出率低下の患者の割合が高かった。それ以外の脳卒中危険因子を有する患者の割合は 3 投与群間で類似していた。

表 2.7.4.1.3.5.1: 3 試験 1160.26 の対象選択基準に用いたベースライン時の脳卒中の危険因子（日本人サブグループ）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Total randomised ^{a)}	107 (100.0)	111 (100.0)	108 (100.0)	326 (100.0)
Stroke/SEE/TIA	33 (30.8)	38 (34.2)	37 (34.3)	108 (33.1)
LVEF <40%	7 (6.5)	1 (0.9)	3 (2.8)	11 (3.4)
HF (NYHA>=II)	28 (26.2)	20 (18.0)	28 (25.9)	76 (23.3)
NYHA II	28 (26.2)	20 (18.0)	28 (25.9)	76 (23.3)
NYHA III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NYHA IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age>=75 years	35 (32.7)	41 (36.9)	41 (38.0)	117 (35.9)
Age>=65 years and DM	23 (21.5)	23 (20.7)	23 (21.3)	69 (21.2)
Age>=65 years and CAD	11 (10.3)	10 (9.0)	7 (6.5)	28 (8.6)
Age>=65 year & hypertension	67 (62.6)	68 (61.3)	67 (62.0)	202 (62.0)
None of the above	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 13, CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 11

患者の有する脳卒中の危険因子の数をみると、危険因子が 1 つであった患者は 43.3%, 2 つが 34.7%, 3 つ以上が 22.1%であり, 試験全体と比べて全体的に危険因子の少ない患者が多かった。3 投与群間では, それぞれの患者の割合はほぼ同様であった [CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 15]。

患者のベースライン時の CHADS2 スコアを表 2.7.4.1.3.5.1: 4 に示す。各投与群における患者の CHADS2 スコアの平均は 2.2~2.3（中央値は 2）であった。患者の約 1/3（34.7%）が CHADS2 スコア 3 以上であった。日本人サブグループの CHADS2 スコアの平均値と中央値, およびスコアごとの患者の割合は試験全体と同様であった。また, 投与群別にみても, 試験全体と同様に, 投与群間で同程度であった。

表 2.7.4.1.3.5.1: 4 試験 1160.26 におけるベースライン時の CHADS2 スコア（日本人サブグループ）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Total randomised ^{a)} [N (%)]	107 (100.0)	111 (100.0)	108 (100.0)	326 (100.0)
CHADS2 score [N (%)]				
0	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.6)
1	31 (29.0)	34 (30.6)	35 (32.4)	100 (30.7)
2	39 (36.4)	36 (32.4)	36 (33.3)	111 (34.0)
3+	35 (32.7)	41 (36.9)	37 (34.3)	113 (34.7)
CHADS2 score				
Mean	2.2	2.3	2.2	2.2
Median	2.0	2.0	2.0	2.0

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 17

既往歴

ベースライン時における脳卒中危険因子以外のその他重要な既往歴を CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 9 に示す。主な既往歴には、その他の心不整脈、心臓弁膜症、癌などが含まれ、試験全体と同様に、患者の約 10%に癌の既往歴があった。

ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の人口統計学的特性およびベースライン時特性の概要

ビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者と使用経験のない患者において、BMI、クレアチニンクリアランスの値は両者でほぼ同じであった（表 2.7.4.1.3.5.1: 5）。体重は使用経験のある患者の方が使用経験のない患者より若干高かった。性別については、ビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者では使用経験のない患者よりも男性が多く、この傾向は試験全体（それぞれ順に、68.4%、58.8%）と同様であった。

脳卒中／全身性塞栓症／一過性脳虚血発作の既往歴（使用経験あり 38.8% vs. 使用経験なし 25.9%）は使用経験のある患者の方が使用経験のない患者よりも高く、試験全体と同様であった（試験全体では、使用経験あり 25.1% vs. 使用経験なし 18.6%）。

65 歳以上で冠動脈疾患を有する患者の割合は、試験全体ではビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者の方が高かったが、日本人サブグループでは使用経験のない患者の方が若干高かった。それ以外の特性については、日本人サブグループにおけるビタミン K 拮抗薬の使用経験の有無による患者の割合の傾向は、試験全体と類似していた。

CHADS2 スコアの平均は、ビタミン K 拮抗薬の使用経験のある患者と使用経験のない患者でそれぞれ 2.1 および 2.3 であり（CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 18）、試験全体と同様であった（試験全体：2.1～2.2）。

表 2.7.4.1.3.5.1: 5 試験 1160.26 におけるビタミン K 拮抗薬の使用経験別のベースライン時の特性（日本人サブグループ）

	VKA naïve ^{a)} (N=143)	VKA experienced ^{b)} (N=183)
Male	72.7%	79.8%
Age (mean, years)	71.2	71.2
Weight (Mean, kg)	63.9	64.9
BMI (Mean, kg/m ²)	24.3	24.5
CrCL (Mean, mL/min)	63.2	63.3
AF duration		
< 3 month	31.5%	4.9%
3 months to 2 years	10.5%	21.9%
>2 years	58.0%	73.2%
Previous cardioversion	14.7%	18.6%
Previous AV nodal ablation	0.7%	2.2%
Previous stroke/SEE/TIA	25.9%	38.8%
Diabetes mellitus	23.1%	24.0%
Hypertension	71.3%	69.4%
Age≥65 years and CAD	9.8%	7.7%
Pacemaker	2.8%	7.1%
Implantable defibrillator	0%	0%

a) ビタミン K 拮抗薬の使用経験 2 カ月以下の患者

b) ビタミン K 拮抗薬の使用経験 2 カ月超の患者

引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 2, 15.1.4: 4, 15.1.4: 6, 15.1.4: 8, 15.1.4: 10, 15.1.4: 12, 15.1.4: 14

2.7.4.1.3.5.2 ベースライン時および試験期間中の併用薬剤（日本人サブグループ）

ベースライン時における使用薬剤

ベースライン時（ランダム化割付け前の 1 カ月間）に安全性評価に影響を及ぼすと考えられた薬剤を投与群別に表 2.7.4.1.3.5.2: 1 に示す。ベースライン時に使用されていた全薬剤は、CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 19 に要約している。

ベースライン時の使用薬剤の種類およびその使用率に、3 投与群で大きな違いはみられなかった。ベースライン時に患者の 89.6%に抗血栓薬が投与されており、経口抗凝固薬、アスピリンおよびクロピドグレルが、それぞれ 60.7%, 35.9%, および 0.6%の患者に投与されていた。アスピリン+クロピドグレルを投与されていた患者はいなかった。降圧薬（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）は、ベースライン時に患者の多く（70.6%）に投与されていた。心房細動患者で汎用される β 遮断薬、Ca 拮抗薬およびその他の薬剤がベースライン時に 75.8%の患者に投与されており、β 遮断薬およびジゴキシンが、それぞれ 18.7%および 39.0%の患者に投与されていた。P-糖蛋白阻害剤については、アミオダロンおよびベラパミルが、それぞれ 1.8%および 10.1%の患者に投与されていたが、キニジンを投与されていた患者はいなかった。患者の 19.3%がスタチン系薬剤, 8.0%がプロトンポンプ阻害薬, 17.2%が非ステロイド性抗炎症薬/シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬の投与を受けていた。

試験全体と比較して、日本人サブグループではジゴキシン、ベラパミルおよび非ステロイド性抗炎症薬／シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬を投与されていた患者（試験全体：順に 29.2%, 5.9%, 6.4%）の割合が高く、クロピドグレル、アスピリン+クロピドグレル、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、β 遮断薬、アミオダロン、キニジンおよびスタチン系薬剤を投与されていた患者（試験全体：順に 5.6%, 3.6%, 51.0%, 44.9%, 62.9%, 10.9%, 0.5%, 44.5%）の割合が低かった。

表 2.7.4.1.3.5.2: 1 試験 1160.26 におけるベースライン時の主な使用薬剤（日本人サブグループ）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Randomised ^{a)}	107 (100.0)	111 (100.0)	108 (100.0)	326 (100.0)
Antithrombotic Therapy	97 (90.7)	97 (87.4)	98 (90.7)	292 (89.6)
Oral Anticoagulant	69 (64.5)	61 (55.0)	68 (63.0)	198 (60.7)
ASA	42 (39.3)	42 (37.8)	33 (30.6)	117 (35.9)
Clopidogrel	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.6)
Parenteral anticoagulant	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (1.2)
ASA+Clopidogrel	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antihypertensive	77 (72.0)	80 (72.1)	73 (67.6)	230 (70.6)
Diuretic	24 (22.4)	20 (18.0)	34 (31.5)	78 (23.9)
ACE inhibitors	12 (11.2)	10 (9.0)	14 (13.0)	36 (11.0)
ARB	48 (44.9)	55 (49.5)	46 (42.6)	149 (45.7)
Alpha blocker or other vasodilator	30 (28.0)	33 (29.7)	33 (30.6)	96 (29.4)
Beta-blocker, Ca channel blocker and other drugs used in AF	87 (81.3)	79 (71.2)	81 (75.0)	247 (75.8)
Beta-blocker	18 (16.8)	15 (13.5)	28 (25.9)	61 (18.7)
Digoxin	44 (41.1)	40 (36.0)	43 (39.8)	127 (39.0)
Amiodarone	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.9)	6 (1.8)
Diltiazem	11 (10.3)	6 (5.4)	4 (3.7)	21 (6.4)
Verapamil	12 (11.2)	10 (9.0)	11 (10.2)	33 (10.1)
Quinidine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic, anti-inflammatory and other	43 (40.2)	42 (37.8)	42 (38.9)	127 (39.0)
Statin	22 (20.6)	19 (17.1)	22 (20.4)	63 (19.3)
Proton pump inhibitor	9 (8.4)	8 (7.2)	9 (8.3)	26 (8.0)
Other NSAID	18 (16.8)	19 (17.1)	18 (16.7)	55 (16.9)
H2 blockers	17 (15.9)	14 (12.6)	8 (7.4)	39 (12.0)
COX2 inhibitor	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 19

- ・ビタミン K 拮抗薬の使用経験別のベースライン時における使用薬剤

ビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者と使用経験のある患者のベースライン時の使用薬剤の種類および使用率は、3 投与群でほぼ同様であった [CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 20]。試験全体と同様に、ビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者の方が、使用経験のある患者よりも、ベースライン時にアスピリン（使用経験あり：22.4% vs. 使用経験なし：53.1%）を投与されていた患者の割合が高かった。

試験期間中の併用薬剤

試験期間中の併用薬の種類および使用率は、経口抗凝固薬を除き、3 投与群でほぼ同様であった。多く使用されていた併用薬を表 2.7.4.1.3.5.2: 2 に示す。

33.4%の患者に試験期間中にアスピリンが 1 回以上投与され（ベースライン時の使用状況と同様）、6.1%に試験期間を通してアスピリンが投与されていた。患者の 1.2%にクロピドグレルが 1 回以上投与され（ベースライン時 [0.6%] よりわずかに高い）、0.3%が試験期間を通してクロピドグレルが投与されていた。試験期間を通じてアスピリン＋クロピドグレルが投与されていた患者はなかった。シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬およびその他の非ステロイド性抗炎症薬を 1 回以上投与されていた患者の割合は、それぞれ 1.8%および 58.6%であった。試験期間においてこれらの薬剤を投与された患者の割合は、ベースライン時に投与されていた患者の割合よりも高かった。

経口抗凝固薬および非経口の抗凝固薬の併用は禁止されていたが、試験期間中に経口抗凝固薬が 1 回以上併用された患者の割合は、BIBR 1048 MS の 2 用量群で高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：41.1%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：38.7%，ワルファリン投与群：7.4%）。これは、BIBR 1048 MS の投与を永続的に中止または一時的に中止し、市販のワルファリン投与へ切り替える際に、ワルファリンによる抗凝固作用が発現するまで BIBR 1048 MS とワルファリンが一時的に併用されたこと、および BIBR 1048 MS の投与を永続的に中止した後、試験終了までの期間中に市販のワルファリンが使用されたことによると考えられた。

試験期間中のいずれかの時点において、P-糖蛋白阻害剤であるアミオダロン、ベラパミル、ジルチアゼムを投与された患者の割合は、それぞれ 2.5%，11.3%，8.0%であった。試験期間中のキニジンの使用は、治験実施計画書を変更して禁止した（治験実施計画書の変更  による）。日本人サブグループにはキニジンを投与された患者はなかった。

試験期間中にプロトンポンプ阻害薬が 1 回以上投与されていた患者の割合は 20.2%であり、ベースライン時（8.0%）よりも 10%以上高かった。試験全体では 10%程度であった（ベースライン時：14.2%，試験期間中：23.5%）。また、試験期間中にプロトンポンプ阻害薬を 1 回以上投与された患者の割合は、BIBR 1048 MS の 2 用量群（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：23.4%，

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：24.3%）がワルファリン投与群（13.0%）に比べて高かった。

試験全体と比較して、日本人サブグループでは非ステロイド性抗炎症薬およびアンジオテンシン受容体遮断薬を 1 回以上投与されていた患者の割合が高く（試験全体：順に 12.6%, 29.2%）、クロピドグレル、アスピリン+クロピドグレル、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、アミオダロンおよびスタチン系薬剤を 1 回以上投与されていた患者の割合が低かった（試験全体：順に 7.4%, 5.0%, 50.0%, 68.5%, 14.9%, 50.2%）。日本人サブグループで、アスピリン、ジルチアゼム、ベラパミルおよびキニジンを 1 回以上投与されていた患者の割合は、試験全体と同様であった（試験全体：順に 39.7%, 11.8%, 7.2%, 0.7%）。

試験期間（患者を登録した時点から追跡調査までと定義）中に投与されたすべての併用薬を CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 22 に示している。

表 2.7.4.1.3.5.2: 2 試験 1160.26 における試験期間中の使用薬剤（日本人サブグループ）
(1/2)

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Total randomised ^{a)}	107(100.0)	111(100.0)	108(100.0)	326(100.0)
Antithrombotic therapy				
ASA				
Used at least one time	38 (35.5)	41 (36.9)	30 (27.8)	109 (33.4)
100% (always)	11 (10.3)	8 (7.2)	1 (0.9)	20 (6.1)
Clopidogrel				
Used at least one time	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.8)	4 (1.2)
100% (always)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
ASA+ Clopidogrel				
Used at least one time	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
100% (always)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral Anticoagulant				
Used at least one time	44 (41.1)	43 (38.7)	8 (7.4)	95 (29.1)
100% (always)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Parenteral anticoagulant				
Used at least one time	8 (7.5)	12 (10.8)	9 (8.3)	29 (8.9)
100% (always)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antihypertensives				
Diuretic				
Used at least one time	30 (28.0)	27 (24.3)	38 (35.2)	95 (29.1)
100% (always)	22 (20.6)	18 (16.2)	28 (25.9)	68 (20.9)
ACE inhibitors				
Used at least one time	13 (12.1)	12 (10.8)	16 (14.8)	41 (12.6)
100% (always)	11 (10.3)	10 (9.0)	13 (12.0)	34 (10.4)
ARB				
Used at least one time	55 (51.4)	57 (51.4)	52 (48.1)	164 (50.3)
100% (always)	46 (43.0)	52 (46.8)	44 (40.7)	142 (43.6)
Alpha blocker or other vasodilator				
Used at least one time	35 (32.7)	34 (30.6)	35 (32.4)	104 (31.9)
100% (always)	26 (24.3)	28 (25.2)	29 (26.9)	83 (25.5)
Beta-blocker, Ca channel blocker and other drugs used in AF				
Beta blocker				
Used at least one time	21 (19.6)	15 (13.5)	30 (27.8)	66 (20.2)
100% (always)	16 (15.0)	13 (11.7)	27 (25.0)	56 (17.2)
Digoxin				
Used at least one time	46 (43.0)	45 (40.5)	43 (39.8)	134 (41.1)
100% (always)	39 (36.4)	40 (36.0)	41 (38.0)	120 (36.8)
Amiodarone				
Used at least one time	3 (2.8)	3 (2.7)	2 (1.9)	8 (2.5)
100% (always)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (0.9)
Diltiazem				
Used at least one time	10 (9.3)	9 (8.1)	7 (6.5)	26 (8.0)
100% (always)	9 (8.4)	5 (4.5)	3 (2.8)	17 (5.2)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 22

表 2.7.4.1.3.5.2: 2 試験 1160.26 における試験期間中の使用薬剤（日本人サブグループ）
(2/2)

	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)	Total N (%)
Verapamil				
Used at least one time	14 (13.1)	12 (10.8)	11 (10.2)	37 (11.3)
100% (always)	10 (9.3)	8 (7.2)	9 (8.3)	27 (8.3)
Quinidine				
Used at least one time	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
100% (always)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic, anti-inflammatory and other				
Statin				
Used at least one time	23 (21.5)	21 (18.9)	23 (21.3)	67 (20.6)
100% (always)	19 (17.8)	17 (15.3)	21 (19.4)	57 (17.5)
Proton pump inhibitors				
Used at least one time	25 (23.4)	27 (24.3)	14 (13.0)	66 (20.2)
100% (always)	7 (6.5)	7 (6.3)	8 (7.4)	22 (6.7)
Other NSAID				
Used at least one time	66 (61.7)	65 (58.6)	60 (55.6)	191 (58.6)
100% (always)	14 (13.1)	13 (11.7)	15 (13.9)	42 (12.9)
H2 blockers				
Used at least one time	25 (23.4)	33 (29.7)	16 (14.8)	74 (22.7)
100% (always)	12 (11.2)	9 (8.1)	7 (6.5)	28 (8.6)
COX2 inhibitor				
Used at least one time	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	6 (1.8)
100% (always)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
引用元：CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 22

・ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の試験期間中における使用薬剤

試験期間におけるビタミン K 拮抗薬の使用経験別の使用薬剤は、試験全体と同様に 3 投与群でほぼ同じであった。また、試験期間におけるビタミン K 拮抗薬の使用経験のない患者と使用経験のある患者の使用薬剤の相違は、上記の経口抗凝固薬の使用を除き、ベースライン時と同様であった。使用経験のない患者の約 50%、使用経験のある患者の約 21%にアスピリンが 1 回以上投与されていた。

試験期間におけるビタミン K 拮抗薬の使用経験別（なし／あり）の使用薬剤を CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.4: 23 に要約している。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の取り扱い

有害事象の解析では抗凝固薬の使用の際、最も留意すべき有害事象である出血とその他の有害事象に分けて行った。安全性情報の大半を占めた第 III 相試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] では、出血は主に独立イベント評価委員会による評価に基づき解析した。その他の有害事象は、治験担当医師から報告された有害事象である。ただし、すべての出血イベントは出血として集計されるため、報告された出血イベントのうち治験担当医師が治験薬との関連性があると判定した事象のみをその他の有害事象にも含めることとした。

なお、第 III 相試験 1160.26 以外の試験では治験薬との関連性の有無にかかわらず、治験担当医師から報告された有害事象をすべてその他の有害事象に含めた。有害事象の重症度は治験担当医師が軽度、中等度および高度の 3 段階で評価した。

有害事象は治験薬投与から投与終了（中止）6 日後までのあらゆる好ましくない事象とした。第 I 相試験では投与後 3 日までに発現したあらゆる好ましくない事象を有害事象とした。出血イベントおよびその他の有害事象では、MedDRA Version を用いてコーディングした器官別大分類および基本語で集計した。

2.7.4.2.1.2 試験 1160.26 におけるイベント報告時のバイアスを低減するための措置

本臨床的安全性の概要において、安全性情報の大半を占めた第 III 相試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] は、対象疾患および対照薬（ワルファリン）の特性を考慮して、PROBE (Prospective Randomised Open-label with Blind Endpoint Evaluation) デザインで実施した。試験 1160.26 において用いた PROBE デザインの要点は、盲検下の評価により試験での重要なアウトカムイベントの評価・分類におけるバイアスの可能性を低減することである。さらに、治験担当医師による事象報告時のバイアス（発現事象についての過小または過大な報告）が入る可能性を低減することが重要であり、そのための措置を導入することが必要となる。

以上のことから試験 1160.26 では次の措置を実施した。

a) 非盲検によるバイアスを低減するための措置

- 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, 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、試験中の投与群別集計結果を明かさない。
- 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工夫した症例報告書を設計

した。

b) 報告時のバイアスを低減するための措置

- 客観的に裏づ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。

2.7.4.2.2 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.2.1 出血イベント

抗凝固薬を使用している場合、出血は留意すべき重大な有害事象である。これらの薬剤関連有害事象の発現の評価では感度を高めるため、大出血に対する閾値が低い ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) の定義を参照した [CTD 5.4-40, R05-0344]。これに加えて、FDA の要請により、追加解析は他の出血定義に基づき実施した。

本項では心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験および静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験における出血イベントについて記載する。なお、第 I 相試験については、日本人被験者における出血イベントをその他の比較的良好にみられる有害事象の項で記載する (CTD 2.7.4.2.2.2.1 項)。

出血イベントの審査・確認

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た。本臨床的安全性の概要の安全性データの大半を占めた試験 1160.26 では、独立イベント評価委員会が設立され、主要・副次アウトカムイベントおよび大出血について盲検下における評価を実施した。本委員会の活動は Steering Committee (Operations Committee および National Coordinating Centre) とは別に管理され、治験依頼者および学術経験者グループのどちらも審査過程へ影響をおよぼすことがないようにした。審査マニュアルおよび他の問題となる事項を試験 1160.26 治験総括報告書 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01, Appendix 16.1.1.4] に示している。

大出血 (試験 1160.26 では、生命を脅かす出血およびその他の大出血に細分類) はすべて独立イベント評価委員会により審査・確認された。したがって、特に指定のない限り、本臨床的安全性の概要における大出血、生命を脅かす出血、その他の大出血について提示された成績は、

独立イベント評価委員会により審査・確認されたイベントに基づいている。小出血およびすべての出血は治験担当医師によって報告されたイベントである。

出血イベントの定義

次の出血の定義（大出血、生命を脅かす出血、臨床的に重要な／問題となる出血および小出血）は、本臨床的安全性の概要に記載した心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ／Ⅲ相試験および静脈血栓塞栓症予防の第Ⅱ相試験で使用したものである。特定の試験に特有の出血基準については以下で言及する。

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、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、脊髓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サブセット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

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ／Ⅲ相試験では、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、さらに、以下の基準をひとつでも満たす場合は臨床的に問題となる小出血に、それ以外の小出血はその他の小出血に細分類した。

- 25 cm² 以上の皮下血腫
- 5 分を超えて持続する自然発生的な鼻出血
- 肉眼的血尿（自然発生的またはインターベンションによる場合は 24 時間を超えて継続するもの）
- 自然発生的な直腸出血（トイレットペーパーに染みが付くより重度な）
- 5 分を超えて継続する歯肉出血
- 入院を必要とする出血
- 2 単位（日本での 4.5 単位に相当）未満の輸血（赤血球の成分輸血または全血輸血）を必

要とするもの

- その他、治験責任医師または治験分担医師により臨床的に問題があると判断された出血

静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験（試験 1160.19、試験 1160.50）では、大出血は下記の基準を少なくともひとつ満たした出血と定義した。

- 致死出血
- 症候性の後腹膜内、頭蓋内、眼内、または脊髄内の出血
- 治験薬投与を中止する必要がある出血
- 再手術を必要とする出血
- 臨床的に明らかな予想を上回る出血で、ヘモグロビン量が予想した低下よりさらに 20 g/L 以上の低下を伴う出血
- 臨床的に明らかな予想を上回る出血で、予想した輸血量よりもさらに 2 単位（日本での 4.5 単位に相当）以上の赤血球の成分輸血または全血輸血を必要とする出血

次の基準は、試験 1160.19 では臨床的に重要な出血、試験 1160.50 では臨床的に問題となる出血の基準であった。

- 創部以外の 25 cm² 超の皮下血腫
- 創部の 100 cm² 超の皮下血腫
- 5 分間を超えて持続する自然発生的な鼻出血
- 肉眼的血尿（自然発生的、導尿などインターベンションによる場合は 24 時間を超えて継続するもの）
- 自然発生的直腸出血（トイレットペーパーに染みが付くより重度な）
- 5 分を超えて継続する歯肉出血
- その他、治験責任医師または治験分担医師により臨床的に重要／問題であると判断された出血

静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験の両試験では、小出血を、大出血または臨床的に重要な／問題となる出血の基準に合致しないすべての出血と定義した。

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

表 2.7.4.2.2.1.1: 1 に、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験における用法・用量別および試験別の大出血の発現例数ならびに年間イベント率を示す。

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与では、6,438 例中計 356 例で大出血が発現し、年間イベント率は 3.25%であった。これらの大出血発現例のうち、1 例は試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126], 26 例は試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01], 329 例は試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] において報告された。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与では、大出血が 275 例で報告された。年間イベント率は 2.73% であり、すべてが試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] で発現した。

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], 試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126]）の患者数は、第 III 相試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] と比較して少なかったため、これらの成績だけで確定的な結論を出すことはできなかった。さらに、第 II 相試験には、第 III 相試験 1160.26 の最長 4 年間の実施期間と比較して短期間（12 週間）の試験が含まれていた（試験 1160.42 は実施期間が最長約 5 年であったが、対照が設定されていなかった）。

表 2.7.4.2.2.1.1: 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（試験 1160.20, 試験 1160.42, 試験 1160.49, 試験 1160.26）における用法・用量および試験別の大出血発現例：安全性解析集団

Dose	1160.20 (N=432)	1160.42 (N=361)	1160.49 (N=104)	1160.26 (N=12043)	Total	
					Subjects with event	Yearly event rate
DE 50 qd (N=1)	0	0	0	0	0	0.0
DE 50 bid (N=105)	0	0	0	0	0	0.0
DE 150 qd (N=102)	0	4	0	0	4	6.62
DE 110 bid (N=6030)	0	0	0	275	275	2.73
DE 150 bid (N=6438)	0	26	1	329	356	3.25
DE 300 qd (N=90)	0	2	0	0	2	0.83
DE 300 bid (N=161)	4	2	0	0	6	7.23

安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.1

表 2.7.4.2.2.1.1: 2 に心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験における用量別および試験別のすべての出血の発現例数を示す。

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与では、すべての出血を発現した患者は合計 2,032 例（試験 1160.49：20 例，試験 1160.20：27 例，試験 1160.42：105 例，試験 1160.26：1,888 例）で、年間イベント率は 18.56%であった。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与では、すべての出血が 1,678 例（試験 1160.49：10 例，試験 1160.26：1,668 例）で報告され、年間イベント率は 16.65%であった。

大出血の成績で既に述べたように、第 II 相試験では、患者数が比較的少なく、また追跡期間が比較的短かったため、これらの成績から確定的な結論を出すことはできなかった。

表 2.7.4.2.2.1.1: 2 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 1160.42, 試験 1160.49, 試験 1160.26)におけるすべての出血(用量別および試験別): 安全性解析集団

Dose	1160.20 (N=432)	1160.42 (N=361)	1160.49 (N=104)	1160.26 (N=12043)	Total	
					Subjects with event	Yearly event rate
DE 50 qd (N=1)	0	0	0	0	0	0.0
DE 50 bid (N=105)	6	0	0	0	6	25.32
DE 150 qd (N=102)	0	13	0	0	13	21.37
DE 110 bid (N=6030)	0	0	10	1668	1678	16.65
DE 150 bid (N=6438)	27	105	20	1888	2032	18.56
DE 300 qd (N=90)	0	36	0	0	36	14.86
DE 300 bid (N=161)	38	19	0	0	48	57.87

安全性解析集団: 治験薬を1回以上投与した全患者

試験 1160.20 および試験 1160.42 の患者は、用量を変更した場合は複数の投与群に含まれているが、合計数には1回のみ含めた。

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.2

2.7.4.2.2.1.1.1 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相試験を併合した場合の出血

試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U 1615-02] および試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U 3126] を併合した場合の大出血または臨床的に問題となる出血のイベント率を、BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群の双方について集計し、結果をアスピリンの投与状況別に分類して、表 2.7.4.2.2.1.1.1: 1 に示す。

アスピリン非併用での BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与では、大出血の発現例の報告はなく、大出血または臨床的に問題となる出血は 5.71% の患者でみられた(表 2.7.4.2.2.1.1.1: 1)。しかし、アスピリンを併用投与した場合、大出血および大出血または臨床的に問題となる出血のイベント率が上昇した。BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回とアスピリン 81 mg を併用投与した場合および BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回とアスピリン 325 mg を併用投与した場合、大出血はそれぞれ 2.94% および 10.00% の患者で認められ、大出血または臨床的に問題となる出血のイベント率は、それぞれ 14.71% および 20.00% に上昇した。

アスピリン非併用での BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与では、1 例 (0.63%) で大出血が発現し、8.86% の患者で大出血または臨床的に問題となる出血がみられた。アスピリンを併用投与した場合、大出血はアスピリンの 2 用量とともに 0%, 大出血または臨床的に問題となる出血はアスピリン 81 mg およびアスピリン 325 mg 併用投与例で、それぞれ 5.56% および 6.06% であった。

アスピリン非併用での BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与では、大出血および臨床的に問題となる出血は報告されなかった。アスピリンを併用投与した場合、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回+アスピリン 81 mg 投与および BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回+アスピリン 325 mg 投与で、イベント率はそれぞれ 4.76%および 3.70%であった。

BIBR 1048 MS とアスピリンを併用投与しない場合、大出血または臨床的に問題となる出血のイベント率は、BIBR 1048 MS 投与の全用量においてワルファリン投与群と同程度であるか、あるいは低かった。

BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与とアスピリンを併用投与した場合、大出血の発現数、および大出血または臨床的に問題となる出血の発現数がアスピリンの用量に伴い増加した。BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与および 150 mg 1 日 2 回投与でアスピリンを併用投与した場合に、大出血の発現例は認められなかった。大出血または臨床的に問題となる出血のイベント率は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回+アスピリン投与ではアスピリンの用量の増加によりわずかに上昇したが、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回+アスピリン投与では増加はみられなかった。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験における大出血および臨床的に問題となる出血（試験 1160.20 および試験 1160.49）

Study drug dose	ASA dose	No. of subjects	Major bleeds		Major or clinically relevant bleeds	
			Subjects with event	%	Subjects with event	%
DE 50 bid	0	59	0	0.00	0	0.00
	81	21	0	0.00	1	4.76
	325	27	0	0.00	1	3.70
DE 110 bid	0	46	0	0.00	2	4.35
DE 150 bid	0	158	1	0.63	14	8.86
	81	36	0	0.00	2	5.56
	325	33	0	0.00	2	6.06
DE 300 bid	0	105	0	0.00	6	5.71
	81	34	1	2.94	5	14.71
	325	30	3	10.00	6	20.00
Warfarin	0	132	2	1.52	11	8.33

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.2.1

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第II相試験における各試験の出血状況(試験 1160.20, 試験 1160.42, 試験 1160.49)

試験 1160.20

本試験における治験薬の投与期間は12週間であった。大出血は、BIBR 1048 MS 300 mg 1日2回投与のアスピリン併用例の4例にみられたが、BIBR 1048 MS 50 mg 1日2回および150 mg 1日2回投与ではアスピリンの併用の有無にかかわらず、大出血の発現はなかった(表 2.7.4.2.2.1.1.1: 2)。なお、ワルファリン投与群では大出血の発現はなかった。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 2 試験 1160.20 における大出血

Dose	ASA Dose	Number of patients ^{a)}	Event	%
50 mg bid	0	59	0	0
	81	21	0	0
	325	27	0	0
150 mg bid	0	101	0	0
	81	36	0	0
	325	33	0	0
300 mg bid	0	105	0	0
	81	34	1	2.9
	325	30	3	10.0
Warfarin	0	70	0	0

a) アスピリンの併用／非併用の切り替えを行った患者 14 例をそれぞれの群のアスピリン非併用およびアスピリン併用の dose に加えた延べ例数

引用元: CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.2.2.1: 1

大出血または臨床的に問題となる小出血の発現率を表 2.7.4.2.2.1.1.1: 3 に示す。BIBR 1048 MS 50 mg 1日2回ではアスピリン非併用で0例, 81 mg 併用で1例(4.8%), 325 mg 併用で1例(3.7%) 合計2例(1.9%)にみられた。BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与ではアスピリン非併用で9例(8.9%), 81 mg 併用で2例(5.6%), 325 mg 併用で2例(6.1%), 合計13例(7.6%)であった。BIBR 1048 MS 300 mg 1日2回投与ではアスピリン非併用で6例(5.7%), 81 mg 併用で5例(14.7%), 325 mg 併用で6例(20.0%) 合計17例(10.1%)であり、BIBR 1048 MS 300 mg 1日2回とアスピリン 81 mg 以上の併用投与により大出血または臨床的に問題となる小出血の発現率が増加する傾向がみられた。なお、ワルファリン投与群では4例(5.7%)であった。

BIBR 1048 MS 300 mg 1日2回投与でアスピリンを併用した場合に出血が多くみられたため、安全性データモニタリング委員会は BIBR 1048 MS 300 mg 1日2回投与でのアスピリンの併用投与を中止するよう勧告した。それを受けて、治験実施計画書を変更し、BIBR 1048 MS 300 mg 1日2回投与でのアスピリン(81 mg および 325 mg)の併用投与を中止した(治験実施計画書変更 [20 年 月 日])。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 3 試験 1160.20 における大出血または臨床的に問題となる小出血

Dose	ASA Dose	Number of patients ^{a)}	Event	%
50 mg bid	0	59	0	0
	81	21	1	4.8
	325	27	1	3.7
150 mg bid	0	101	9	8.9
	81	36	2	5.6
	325	33	2	6.1
300 mg bid	0	105	6	5.7
	81	34	5	14.7
	325	30	6	20.0
Warfarin	0	70	4	5.7

a) アスピリンの併用／非併用の切り替えを行った患者 14 例をそれぞれの群のアスピリン非併用およびアスピリン併用の dose に加えた延べ例数

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.2.2.2: 1

試験 1160.42（試験 1160.20 との併合）

試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U 3247-01] から得られたデータを評価する場合、試験 1160.42 の患者は試験期間中に用量を変更した場合があるため、本集計において複数の投与量に含まれている場合があることに注意する必要がある。また、本データには、先行した試験である試験 1160.20 から得られた成績が含まれている。試験 1160.20 から試験 1160.42 への移行による用量変更の詳細については、CTD 2.7.4.1.1.4.2 項に記載している。

本試験において患者の曝露量は投与量間で大きく異なっていた。アスピリンの併用投与の有無を問わない全 BIBR 1048 MS 投与例の患者は、合計 432 例であった。患者の 80%以上が BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回の投与を受けていたことがあった（表 2.7.4.2.2.1.1.1: 4）。致死性的出血の年間イベント率は、全体で 0.5%であった。致死性的出血は BIBR 1048 150 mg 1 日 2 回投与および 300 mg 1 日 1 回投与のみで観察された。

大出血、大出血または臨床的に問題となる小出血、およびすべての出血の年間イベント率が最も高かったのは BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与例であった。大出血の年間イベント率は、全体で 2.9%であった。大出血または臨床的に問題となる小出血の年間イベント率は 8.2%であり、最もイベント率が高かったのは、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与例（26.8%）であり、次いで BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与例（11.6%）であった。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 4 試験 1160.42^{a)}におけるアスピリンの投与の有無を問わない出血の年間イベント率

	DE 50 qd	DE 50 bid	DE 150 qd	DE 150 bid	DE 300 qd	DE 300 bid	Total
Subjects treated ^{b)}	1	105	102	356	90	161	432
Subject-years	0	24	60	842	242	82	1250
Fatal bleed [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.5)
Major bleed [N (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	26 (3.1)	2 (0.8)	6 (7.3)	36 (2.9)
Major/clinically relevant bleed [N(%)]	0 (0.0)	2 (8.5)	7 (11.6)	64 (7.6)	16 (6.6)	22 (26.8)	103 (8.2)
Any bleed [N (%)]	0 (0.0)	6 (25.5)	13 (21.5)	124 (14.7)	36 (14.9)	48 (58.5)	198 (15.8)

a) 試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
試験期間中に用量を変更した患者は複数の投与群に含まれている
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.2.2

試験 1160.42 の患者をアスピリンの投与状況別に分類すると、アスピリンを併用投与しなかった患者は 383 例、アスピリンを併用投与した患者は 220 例であった（表 2.7.4.2.2.1.1.1: 5；試験 1160.20 のデータも含む）。

致死出血はまれで、曝露量が多かった用法・用量（BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回および 300 mg 1 日 1 回）のみでみられた。

大出血の年間イベント率は、アスピリンを併用投与しなかった場合は 2.2%、アスピリンを併用投与した場合は 5.3%であった。最もイベント率が高かったのは、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回+アスピリン投与例（20.8%）であった。

大出血または臨床的に問題となる小出血の年間イベント率は、アスピリンを併用投与しなかった場合は 6.3%、アスピリンを併用投与した場合は 16.6%であった。最もイベント率が高かったのは、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回+アスピリン投与例（57.1%）であった。

すべての出血の年間イベント率は、アスピリンを併用投与しなかった場合は 13.2%、アスピリンを併用投与した場合は 32.4%であった。最もイベント率が高かったのは、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回+アスピリン投与例（135.1%）であり、次いで BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与例（39.8%）であった。

すべての出血カテゴリーにおいて、出血の年間イベント率はアスピリンを併用投与した場合に高かった。特に、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与でアスピリンを併用した場合に出血が多くみられたため、安全性データモニタリング委員会は BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与でのアスピリンの併用投与を中止するよう勧告した。それを受けて、治験実施計画書を変更し、BIBR

1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与でのアスピリン (81 mg および 325 mg) の併用投与を中止した (治験実施計画書変更 [20 年 月 日])。

さらに、安全性データモニタリング委員会が実施した試験 1160.20 の結果および試験 1160.42 の中間成績の評価の結果、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与では出血リスクが増加し、150 mg 1 日 1 回投与では脳卒中／血栓塞栓症イベントの予防効果がないことが示唆された。そのため、治験実施計画書を変更し、試験 1160.42 で 150 mg 1 日 1 回または 300 mg 1 日 2 回で投与を受けている患者は、1 日量として 300 mg 投与 (150 mg 1 日 2 回または 300 mg 1 日 1 回のいずれか) へ切り替えた (治験実施計画書変更 [20 年 月 日])。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 5 試験 1160.42^{a)}における出血の年間イベント率（アスピリンの併用投与状況別）

	DE 50 qd	DE 50 bid	DE 50 bid +ASA	DE 150 qd	DE 150 qd +ASA	DE 150 bid	DE 150 bid +ASA	DE 300 qd	DE 300 qd +ASA	DE 300 bid	DE 300 bid +ASA	DE without ASA total	DE+ASA total
Subjects treated ^{b)}	1	59	48	97	28	301	123	77	35	139	68	383	220
Subject-years	0	13	10	48	12	686	156	175	67	63	19	985	265
Fatal bleed [N (%)]	0	0	0	0	0	5 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	6 (0.6)	0
Major bleed [N (%)]	0	0	0	4 (8.3)	0	16 (2.3)	10 (6.4)	2 (1.1)	0	2 (3.2)	4 (20.8)	22 (2.2)	14 (5.3)
Major/clinically relevant bleed [N (%)]	0	0	2 (19.1)	6 (12.5)	1 (8.1)	41 (6.0)	23 (14.7)	9 (5.1)	9 (13.4)	12 (19.1)	11 (57.1)	62 (6.3)	44 (16.6)
Any bleed [N (%)]	0	2 (15.3)	4 (38.3)	9 (18.7)	4 (32.4)	90 (13.1)	42 (26.9)	23 (13.1)	16 (23.9)	25 (39.8)	26 (135.1)	130 (13.2)	86 (32.4)

a) 試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

b) 安全性解析集団：治療薬を 1 回以上投与した全患者

試験期間中に用量を変更した患者は複数の投与群に含まれている。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 I, Table 2.1.1.1.2.3

試験 1160.49

本試験における治験薬の投与期間は 12 週間であった。

大出血または臨床的に問題となる小出血の発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 4.3%、150 mg 1 日 2 回投与群で 8.6%であり、ワルファリン投与群での発現率（11.3%）に比較して低かった。また、アスピリンの併用では、併用した場合の大出血と臨床的に問題となる小出血が、非併用の場合に比べていずれの投与群においても高かった。すべての出血の発現率は、110 mg 1 日 2 回投与群で 21.7%、150 mg 1 日 2 回投与群で 34.5%であった。ワルファリン投与群での発現率は 24.2%であり、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の発現率よりも高く、150 mg 1 日 2 回投与群の発現率よりも低かった。BIBR 1048 MS の両投与群においては、アスピリンを併用した場合と非併用の場合ですべての出血の発現率は変わらなかったが、ワルファリン投与群ではアスピリンを併用した場合ですべての出血の発現率が高かった（表 2.7.4.2.2.1.1.1: 6）。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 6 試験 1160.49 における治験薬投与期間に発現した出血イベント（アスピリンの併用で層別）

ASA use		Subjects with bleeding / Subjects treated (%)					
		Major bleeding		Major or clinically relevant bleeding		Any bleeding	
DE 110 mg bid	No	0/36 (0)	0/46 (0)	1/36 (2.8)	2/46 (4.3)	8/36 (22.2)	10/46 (21.7)
	Yes	0/10 (0)		1/10 (10.0)		2/10 (20.0)	
DE 150 mg bid	No	0/45 (0)	1/58 (1.7)	1/45 (2.2)	5/58 (8.6)	15/45 (33.3)	20/58 (34.5)
	Yes	1/13 (7.7)		4/13 (30.8)		5/13 (38.5)	
Warfarin	No	0/39 (0)	2/62 (3.2)	2/39 (5.1)	7/62 (11.3)	5/39 (12.8)	15/62 (24.2)
	Yes	2/23 (8.7)		5/23 (21.7)		10/23 (43.5)	

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 12.2.1.1: 1, Table 12.2.2.1: 1, Table 12.2.2.2: 1, Table 12.2.2.3: 2

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験における各試験の器官別大分類別の出血（試験 1160.20, 試験 1160.42, 試験 1160.49）

試験 1160.20

試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U-1615-02]（試験期間：12 週間）において、出血の発現頻度は BIBR 1048 MS の用量増加に伴い増加した（表 2.7.4.2.2.1.1.1: 7）。投与法が様々で、各用法・用量に曝露した患者数も大きく異なるため、これらのデータの解釈には注意が必要である。なお、臨床的関連性を示すため、出血が認められた器官別に分類した。

発現率が高かった出血関連の有害事象は、器官別大分類で、胃腸障害、傷害、中毒および処置合併症、ならびに呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。出血関連有害事象は、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与例で 6.7%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例で 18.1%，BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与例で 24.2%，およびワルファリン投与例 17.1%であった。基本語で 3%以上の発現率の有害事象は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例で血尿（3.6%），BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与例で鼻出血（5.0%），挫傷（5.0%）および直腸出血（3.1%），ワルファリン投与例で挫傷（8.6%）および鼻出血（7.1%）であった。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 7 試験 1160.20 における発現率 2%以上（いずれかの用法・用量における器官別大分類または基本語）の出血関連の有害事象

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 50 qd N (%)	DE 50 bid N (%)	DE 150 qd N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 qd N (%)	DE 300 bid N (%)	Warfarin N (%)
患者数 ^{b)}	1 (100.0)	105 (100.0)	5 (100.0)	166 (100.0)	6 (100.0)	161 (100.0)	70 (100.0)
出血イベント発現例数	0 (0.0)	7 (6.7)	0 (0.0)	30 (18.1)	0 (0.0)	39 (24.2)	12 (17.1)
眼障害 (Eye disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)
血管障害 (Vascular disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	6 (3.6)	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)
血腫 (Haematoma)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	0 (0.0)	4 (2.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	9 (5.6)	6 (8.6)
鼻出血 (Epistaxis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	8 (5.0)	5 (7.1)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	4 (2.4)	0 (0.0)	17 (10.6)	1 (1.4)
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (3.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	0 (0.0)	4 (2.5)	1 (1.4)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
血尿 (Haematuria)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	8 (5.0)	7 (10.0)
挫傷 (Contusion)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	8 (5.0)	6 (8.6)

a) MedDRA Version 25.1

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
発現率は各投与群の患者数を分母として算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.2.4

試験 1160.42

試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01] (投与期間：最長 5 年間) において、出血関連の有害事象の発現率が最も高かったのは、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与例 (41.4%) であり、次いで BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例 (36.7%)、300 mg 1 日 2 回投与例 (15.2%) であった (表 2.7.4.2.2.1.1.1: 8)。

全例で発現率が高かった出血関連の有害事象は器官別大分類で、呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害、ならびに傷害、中毒および処置合併症であった。発現が高かった出血関連有害事象 (基本語) は、鼻出血 (BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回, 150 mg 1 日 2 回, 300 mg 1 日 1 回および 300 mg 1 日 2 回投与で、それぞれ 2.9%, 8.1%, 11.5% および 5.6%), 血尿 (それぞれ, 2.0%, 8.1%, 4.6% および 1.6%), 血腫 (それぞれ, 1.0%, 4.9%, 11.5% および 1.6%), 挫傷 (それぞれ, 1.0%, 4.2%, 3.4% および 1.6%) であった。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 8 試験 1160.42 における発現率 2%以上（いずれかの用法・用量における器官別大分類または基本語）の出血関連の有害事象

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 150 qd N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 qd N (%)	DE 300 bid N (%)
患者数 ^{b)}	102 (100.0)	283 (100.0)	87 (100.0)	125 (100.0)
出血イベント発現例数	13 (12.7)	104 (36.7)	36 (41.4)	19 (15.2)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	0 (0.0)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血 (Anaemia)	0 (0.0)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害 (Nervous system disorders)	1 (1.0)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害 (Eye disorders)	3 (2.9)	10 (3.5)	4 (4.6)	3 (2.4)
眼出血 (Eye haemorrhage)	3 (2.9)	8 (2.8)	4 (4.6)	0 (0.0)
血管障害 (Vascular disorders)	3 (2.9)	18 (6.4)	14 (16.1)	2 (1.6)
血腫 (Haematoma)	1 (1.0)	14 (4.9)	10 (11.5)	2 (1.6)
創傷出血 (Wound haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	3 (2.9)	25 (8.8)	11 (12.6)	7 (5.6)
鼻出血 (Epistaxis)	3 (2.9)	23 (8.1)	10 (11.5)	7 (5.6)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	4 (3.9)	26 (9.2)	8 (9.2)	4 (3.2)
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	0 (0.0)	9 (3.2)	4 (4.6)	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	0 (0.0)	4 (1.4)	4 (4.6)	3 (2.4)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	2 (2.0)	23 (8.1)	4 (4.6)	2 (1.6)
血尿 (Haematuria)	2 (2.0)	23 (8.1)	4 (4.6)	2 (1.6)
臨床検査 (Investigations)	0 (0.0)	10 (3.5)	4 (4.6)	0 (0.0)
便潜血 (Occult blood)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (2.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	1 (1.0)	28 (9.9)	9 (10.3)	5 (4.0)
挫傷 (Contusion)	1 (1.0)	12 (4.2)	3 (3.4)	2 (1.6)
皮膚裂傷 (Skin laceration)	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)

a) MedDRA Version

b) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与した全患者
発現率は各投与群の患者数を分母として算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.2.5

試験 1160.49

試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126] (試験期間：12 週間) において、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の出血関連の有害事象の発現率は 34.5%であり、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の 21.7%に比較して高かった。ワルファリン投与群の出血関連有害事象の発現率は 24.2%であり、BIBR 1048 MS 2 用量のそれぞれの発現率の間であった (表 2.7.4.2.2.1.1.1: 9)。

発現率が高かった出血関連の有害事象は、器官別大分類で、呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害、ならびに皮膚および皮下組織障害であった。発現率が高かった出血関連有害事象（基本語）は、皮下出血（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群、ワルファリン投与群で、それぞれ 2.2%、12.1%および 4.8%）、鼻出血（それぞれ、4.3%、8.6%および 4.8%）および歯肉出血（それぞれ、4.3%、3.4%および 4.8%）であった。

表 2.7.4.2.2.1.1.1: 9 試験 1160.49 における発現率 2%以上（いずれかの用法・用量における器官別大分類または基本語）の出血関連の有害事象

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
患者数 ^{b)}	46 (100.0)	58 (100.0)	62 (100.0)
出血イベント発現例数	10 (21.7)	20 (34.5)	15 (24.2)
眼障害 (Eye disorders)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.2)
結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	3 (6.5)	6 (10.3)	4 (6.5)
鼻出血 (Epistaxis)	2 (4.3)	5 (8.6)	3 (4.8)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	3 (6.5)	6 (10.3)	3 (4.8)
歯肉出血 (Gingival bleeding)	2 (4.3)	2 (3.4)	3 (4.8)
痔出血 (Haemorrhoidal haemorrhage)	1 (2.2)	2 (3.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	2 (4.3)	7 (12.1)	3 (4.8)
皮下出血 (Haemorrhage subcutaneous)	1 (2.2)	7 (12.1)	3 (4.8)
色素沈着障害 (Pigmentation disorder)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑 (Purpura)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	2 (4.3)	1 (1.7)	1 (1.6)
血尿 (Haematuria)	2 (4.3)	1 (1.7)	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	1 (2.2)	2 (3.4)	3 (4.8)
処置後出血 (Post procedural haemorrhage)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.6)

a) MedDRA Version

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
発現率は各投与群の患者数を分母として算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.2.6

2.7.4.2.2.1.1.2 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 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] における出血イベントの概要を発現頻度（年間イベント率）、ハザード比、出血の分類と出血部位別に記載する。出血イベントのサブグループ解

析を行い、ベースライン時の人口統計学的特性、脳卒中の危険因子、併用薬の使用が出血の発現に影響したか否かなどを評価した。

出血イベントの概要

ランダム化から初回大出血発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2.2.1.1.2: 1 に、大出血および他の出血の頻度と年間イベント率を表 2.7.4.2.2.1.1.2: 1 に、また、出血のハザード比と 95%信頼区間を表 2.7.4.2.2.1.1.2: 2 に示す。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群ともに、生命を脅かす出血、出血性脳卒中、頭蓋内出血の発現リスクはワルファリン投与群よりも有意に低かった ($p < 0.05$)。大出血のリスクは、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のほうがワルファリン投与群に比較して有意（ハザード比 0.79 [95%信頼区間 0.68~0.92 ; $p = 0.0021$]) に低かった。また、小出血またはすべての出血の年間イベント率も、いずれの BIBR 1048 MS 投与群もワルファリン投与群よりも低かった。

治験担当医師が報告したすべての出血の年間イベント率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が 150 mg 1 日 2 回投与群より有意に低かった ($p < 0.0001$)。

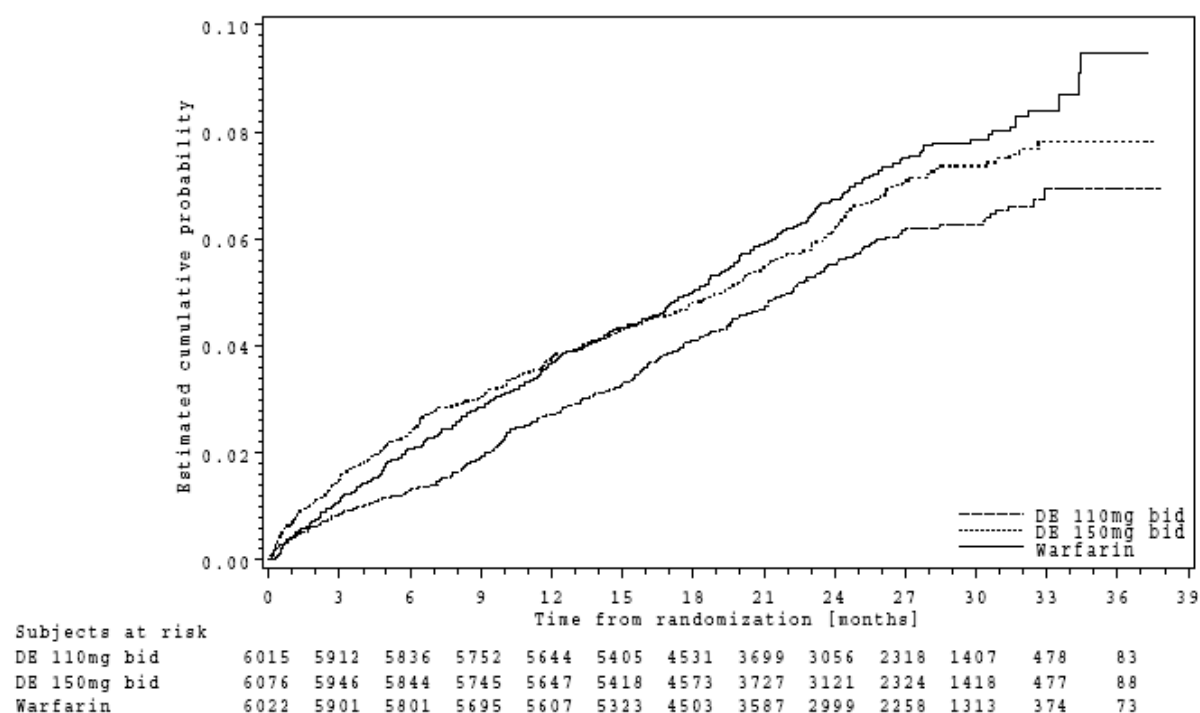


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 1 試験 1160.26 における初回の大出血が発現するまでの期間の Kaplan-Meier 推定値（ランダム化集団）

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.1.9

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 1 試験 1160.26 における大出血および他の出血イベントの頻度と年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）

	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)
ICH ^{b)}	25 (0.21)	36 (0.30)	85 (0.72)
Minor bleeds ^{c)}	1566 (13.16)	1787 (14.84)	1930 (16.36)
Any bleeds ^{c)}	1749 (14.70)	1990 (16.53)	2152 (18.24)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

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

c) 治験担当医師が報告した出血イベント。独立イベント評価委員会による小出血の審査は行わなかった。同じ出血イベントが複数回発現した場合は，初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.1.1.3 および Table 2.1.1.1.1.6

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 2 試験 1160.26 におけるハザード比および 95%信頼区間（ランダム化集団^{a)}）

		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	<.0001	0.0029	<.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	0.6743
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	<.0001	<.0001	0.1738

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

同じ出血イベントが複数回発現した場合は，初回のイベントで解析した。

引用元：CTD 2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.1.1.14

独立イベント評価委員会により審査・確認された出血イベントと治験担当医師により報告された出血イベントの比較

試験 1160.26 では、ランダム化集団において治験担当医師により報告された大出血の解析も行った。また、安全性解析集団における出血イベントについても解析を行った。治験担当医師により報告された大出血についての解析の結果は、ランダム化集団における独立イベント評価委員会により審査・確認された出血イベントの解析（出血イベントの主要解析）の結果と類似していた。

独立イベント評価委員会により審査・確認された出血と同様に、治験担当医師により報告された大出血（生命を脅かす出血を含む）の BIBR 1048 MS の 2 用量群の年間イベント率は、ともにワルファリン投与群に比較して低かった。また、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群は 150 mg 1 日 2 回投与群よりも出血の年間イベント率が低かった（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 3）。安全性解析集団における大出血、生命を脅かす出血、その他の大出血、頭蓋内出血の解析結果は、ランダム化集団の結果と同様であった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.5]。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 3 試験 1160.26 における治験担当医師により報告された大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Investigator reported bleeds			
Number of subjects	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Major Bleeds	333 (2.80)	402 (3.34)	420 (3.56)
Life threatening MBEs	173 (1.45)	226 (1.88)	257 (2.18)
Symptomatic intracranial	28 (0.24)	43 (0.36)	89 (0.75)
Other life threatening MBE	145 (1.22)	185 (1.54)	170 (1.44)
Other MBEs	189 (1.59)	208 (1.73)	192 (1.63)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.6

出血性脳卒中、頭蓋内出血、大出血のうち生命を脅かす出血

出血性脳卒中および頭蓋内出血は重要な出血としている。試験 1160.26 では、頭蓋内出血は出血性脳卒中、くも膜下出血および硬膜下出血を複合した出血とした。これらの 2 種類の出血（頭蓋内出血および出血性脳卒中）は、抗凝固作用による臨床的に最も問題となる有害な転帰であ

るため特に注意する必要がある。頭蓋内出血は抗凝固薬で予防すべき虚血性脳卒中と同程度か、またはそれ以上の障害を引き起こす出血性合併症である。

試験 1160.26 における生命を脅かす出血、出血性脳卒中、頭蓋内出血の年間イベント率は、いずれの BIBR 1048 MS 投与群においても、ワルファリン投与群より有意に低かった（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 1 および表 2.7.4.2.2.1.1.2: 2）。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群における生命を脅かす出血の年間イベント率は 1.20%であり、ワルファリン投与群の 1.78%に比較して、有意に低かった（ハザード比 0.67 [p=0.0003]）。同様に BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群における生命を脅かす出血の年間イベント率は 1.45%であり、ワルファリン投与群に比較して有意に低かった（ハザード比 0.82 [p=0.0470]）。

出血性脳卒中のリスクは、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群（ハザード比 : 0.31 [p<0.0001]）および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群（ハザード比 : 0.26 [p<0.0001]）がワルファリン投与群に比較して有意に低かった。また、頭蓋内出血のリスクも同様に BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群（ハザード比 : 0.29 [p<0.0001]）および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群（ハザード比 : 0.41 [p<0.0001]）がワルファリン投与群より有意に低かった。脳卒中を 1 回再発した患者は合計 20 例（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 10 例、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 : 4 例、ワルファリン投与群 : 6 例）であり、脳卒中を 2 回以上再発した患者は 5 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 : 3 例、ワルファリン投与群 : 1 例）であった [CTD 2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.8.1]。本試験では頭蓋内出血の再発は認められなかった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.58]。

出血性脳卒中および頭蓋内出血の初回発現までの Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ図 2.7.4.2.2.1.1.2: 2 および図 2.7.4.2.2.1.1.2: 3 に示す。

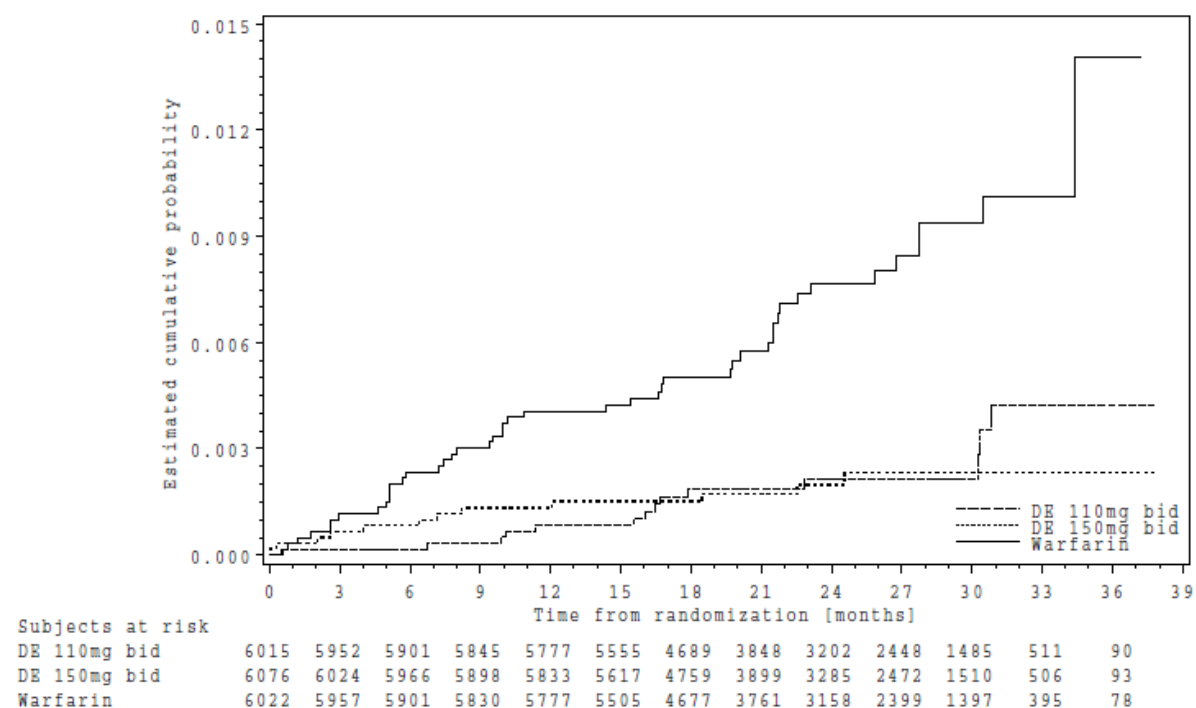


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 2 試験 1160.26 における出血性脳卒中の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 推定値 (ランダム化集団)

引用元: CTD 2.7.3, 付録 1, Figure 2.1.1.1.14

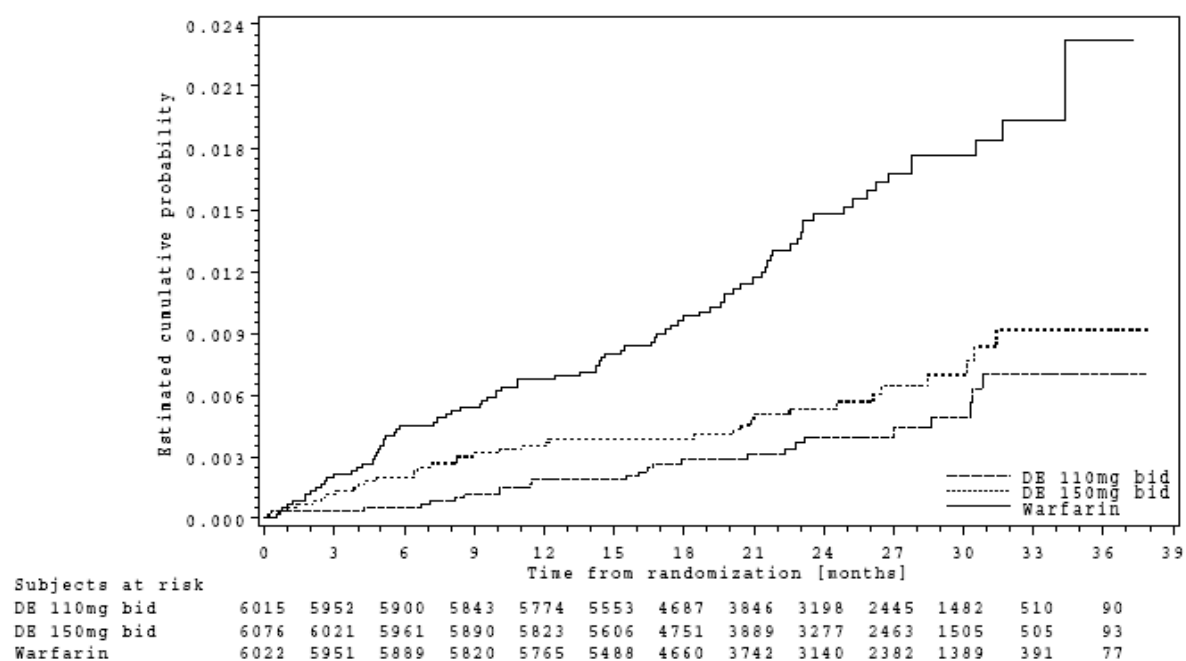


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 3 試験 1160.26 における頭蓋内出血の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 推定値 (ランダム化集団)

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.1.12

大出血による中止

大出血による中止のリスクは、投与開始から約 18 カ月間は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群が 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比較して高かった。それ以後は、患者数は減少しているものの、大出血による中止のリスクはほぼ同程度であった。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群を比較すると、大出血による中止のリスクは、投与開始から 18 カ月間はあまり変わらなかったが、その後はワルファリン投与群が高かった（図 2.7.4.2.2.1.1.2: 4）。

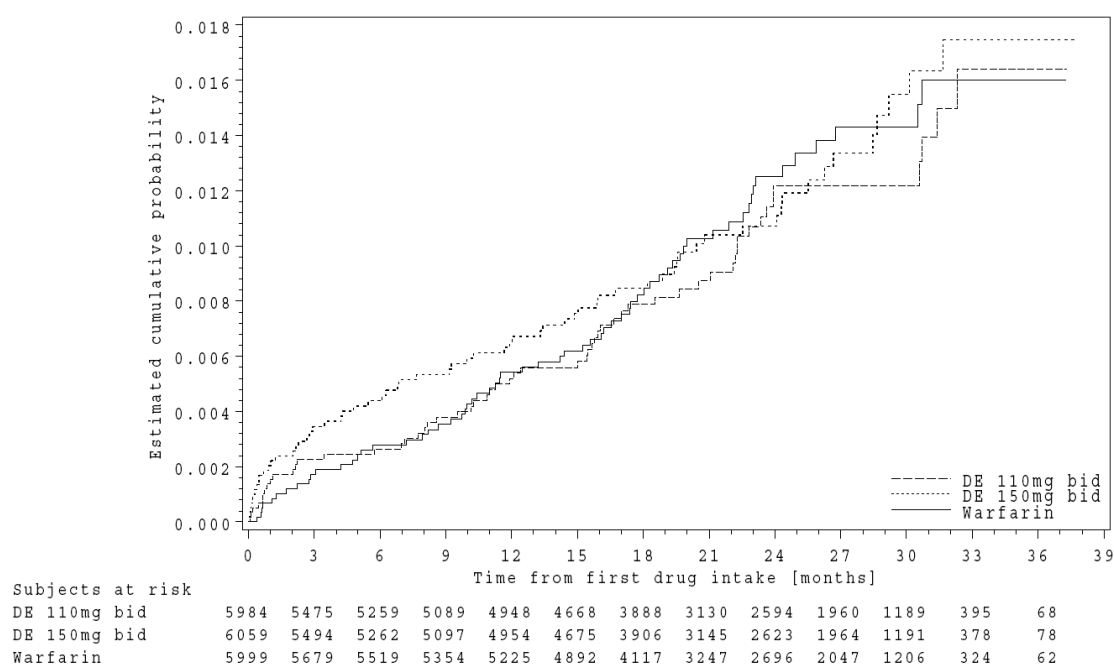


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 4 試験 1160.26 における投与中止に至った大出血が初発するまでの期間の Kaplan-Meier 推定値（安全性解析集団）

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Figure 15.3.2.3: 1

出血基準別および出血部位別の大出血

CTD 2.7.4.2.2.1 項で述べたように、独立イベント評価委員会が大出血を審査・確認した。試験 1160.26 の実施期間中に合計 1,288 件（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：377 件，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：460 件，ワルファリン投与群：451 件）の大出血が独立イベント評価委員会で審査・確認された。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 4 に大出血を出血基準および出血部位別に示す。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（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。重要な器官のうち出血イベントが観察されたいずれの器官においても、割合は一貫して BIBR 1048 MS 投与群のほうがワルファリン投与群より低かった。ただし、例外として、心嚢内出血は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群の割合は等しかった。症候性頭蓋内出血の割合はワルファリン投与群が BIBR 1048 MS 投与群の 2 倍以上であった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：8.2%，150 mg 1 日 2 回投与群：7.8%，ワルファリン投与群：18.8%）。また、致死的な出血の割合もワルファリン投与群が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群より高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：6.6%，150 mg 1 日 2 回投与群：6.1%，ワルファリン投与群：8.6%）。

ヘモグロビンが 20 g/L 以上低下した大出血、および全血もしくは濃縮血液 2 単位（日本における 4.5 単位）以上の輸血を必要とした大出血の割合はワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS 投与群が高かった。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 4 試験 1160.26 における出血基準および出血部位別の大出血（ランダム化集団^{a)}）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin
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 ≥ 20 g/L	251 (66.6)	310 (67.4)	270 (59.9)
Required transfusion ≥ 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 ^{b)}	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)
Death	25 (6.6)	28 (6.1)	39 (8.6)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) コンパートメント症候群を伴う

引用元：CTD 2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.1.1.7

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年間イベント率が高かった。また、生命を脅かす消化管出血の年間イベント率も、ワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS 投与群が高かった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 0.57%, 150 mg 1 日 2 回投与群 : 0.76%, ワルファリン投与群 : 0.48%) (表 2.7.4.2.2.1.1.2: 5)。

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, $p=0.0004$)。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]。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 5 試験 1160.26 における消化管出血イベントの発現頻度および年間イベント率 (ランダム化集団 ^{a)})

	DE 110 bid N (%)	DE 150 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 ^{b)}	600 (5.41)	680 (6.11)	449 (3.99)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) 消化管のすべての出血には、独立イベント評価委員会により審査・確認された消化管の大出血および委員会により審査されない消化管の小出血が含まれている。

イベントが再発した場合は、初回のイベントを含めた。

イベント発現例の場合、患者年 = (最初のイベント発現日 - ランダム化された日 + 1) / 365.25

イベント非発現例の場合、患者年 = (試験終了日 - ランダム化された日 + 1) / 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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.48

ベースライン時の人口統計学的特性別の出血イベント

ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の大出血

ビタミン K 拮抗薬使用経験の有無別の最初の大出血が起こるまでの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2.2.1.1.2: 5 に、またビタミン K 拮抗薬使用経験別の大出血の年間イベント率を表 2.7.4.2.2.1.1.2: 6 に示す。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群においてビタミン K 拮抗薬使用経験ありの患者の大出血の年間イベント率が使用経験なしの患者に比較してやや低かったが、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は同様であり、全体的にみれば各投与群内の大出血の年間イベント率はビタミン K 拮抗薬使用経験の有無でほとんど変わらなかった。

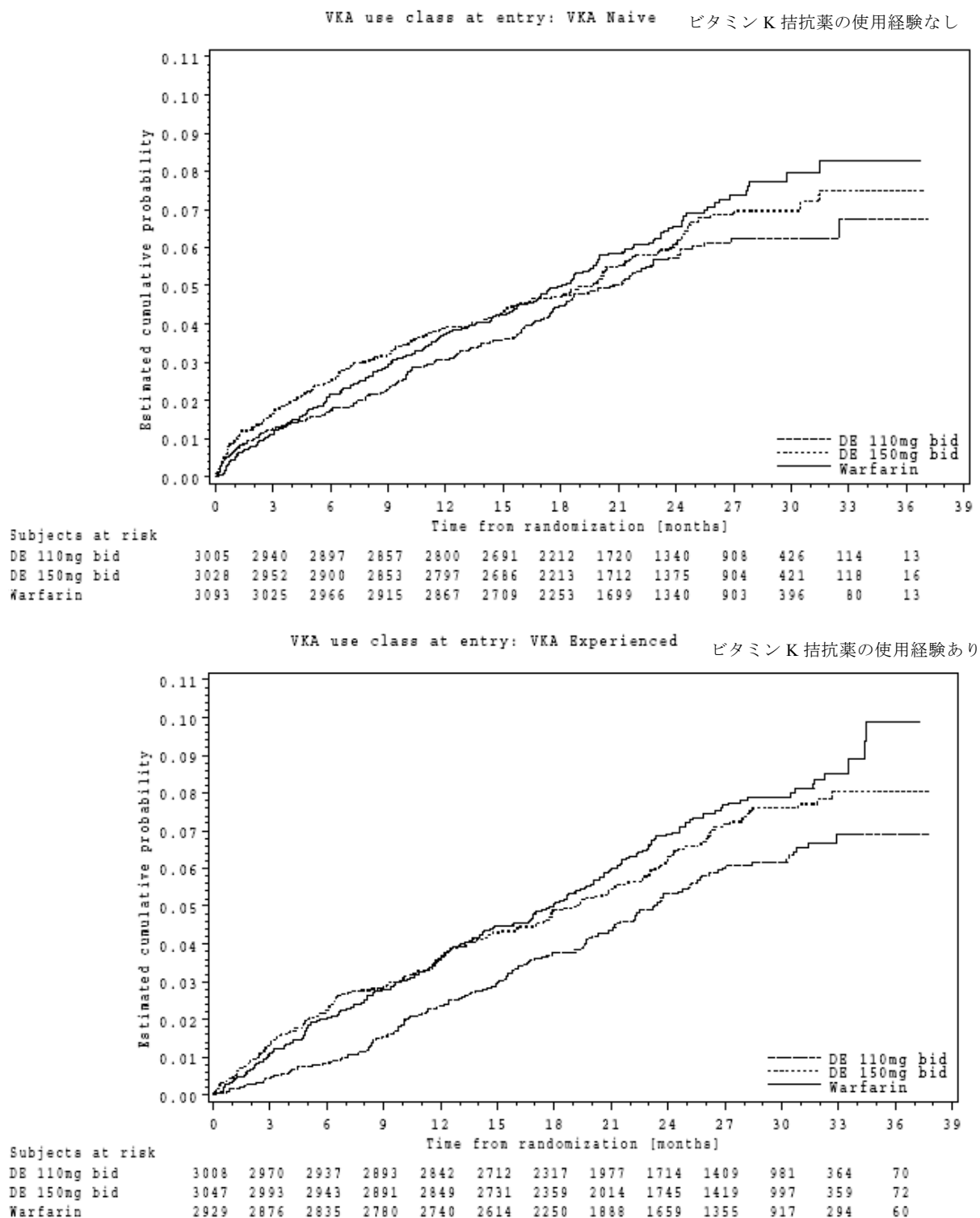


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 5 試験 1160.26 における最初の大出血が発現するまでの期間の
Kaplan-Meier 推定 (ビタミン K 拮抗薬使用経験別) (ランダム化集団)

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.1.19

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 6 試験 1160.26 におけるビタミン K 拮抗薬使用経験別の大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
VKA use class ^{b)}						
Naïve	3005	2.81	3028	3.12	3093	3.34
Experienced	3008	2.55	3047	3.11	2929	3.37
Total duration of VKA use at entry (months)						
0 (never used)	1868	2.56	1909	2.99	1972	3.09
0< and ≤1	824	3.30	817	3.11	811	4.06
1< and ≤2	310	3.05	300	3.99	307	2.92
2< and ≤3	186	3.32	183	3.92	171	4.99
3< and ≤6	356	2.25	338	4.39	332	3.16
6< and ≤12	376	1.42	423	2.10	434	3.67
>12	2090	2.73	2103	3.04	1992	3.21
VKA use status at randomization						
Not on VKA	2264	2.77	2316	3.12	2344	3.20
On VKA	3751	2.62	3760	3.11	3678	3.45
Bleed on VKA in the past ^{c)}						
No	2993	2.62	3046	2.98	2943	3.26
Yes	395	3.93	394	3.49	396	4.92
Major bleed	45	9.53	43	5.70	44	7.75
Minor bleed	341	3.36	338	3.07	335	4.71
Unknown	8	0.00	13	7.77	17	2.87
Difficulty with INR control in the past ^{c)}						
No	2676	2.95	2735	2.91	2638	3.55
Yes	472	2.17	476	3.75	470	3.49
Unknown	242	2.01	231	3.15	232	2.56

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) Naïve（使用経験なし）：ランダム化までのビタミン K 拮抗薬の投与期間が 2 カ月以下

Experienced（使用経験あり）：ランダム化までのビタミン K 拮抗薬の投与期間が 2 カ月間超

c) 出血および INR コントロール不良には、ランダム化前にビタミン K 拮抗薬を使用した患者のみを含めている。

イベントが再発した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.17

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 7 に、ランダム化集団におけるベースライン時特性別の大出血の年間イベント率を示す。図 2.7.4.2.2.1.1.2: 6 および図 2.7.4.2.2.1.1.2: 7 に、ランダム化集団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（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治験薬投与との有意な交互作用がみられたのは年齢だけであった（ $p < 0.0001$ ）。患者の年齢が高いほど、大出血の年間イベント率が高く、これはすべての投与群で同様であった。投与群内で性別で大出血の年間イベント率にわずかな影響がみられた。いずれの投与群でも、腎機能障害により出血の発現リスクが上昇した。民族および試験実施地域によっても投与群間に差が認められた。

年齢

年齢に関して大出血のリスクと投与群との間に統計学的に有意な交互作用が認められた（ $p < 0.0001$ ）[CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.2.8]。75 歳未満の患者では、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群でワルファリン投与群に比較して大出血の年間イベント率が低かった。しかし、75 歳以上では、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でワルファリン投与群よりも大出血の年間イベント率がわずかに高かった。

性別

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群の男性および女性患者における大出血の年間イベント率は、いずれもワルファリン投与群に比較して低かった。また、大出血の年間イベント率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群では女性に比べて男性で低く、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群では逆に女性での年間イベント率が男性に比べてわずかに低かった。

人種

白人、黒人およびその他の人種において、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の大出血の年間イベント率は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群より低かった。黒人では大出血の年間イベント率は各投与群で大きく異なり、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群（1.01%）で最も低く、続いて BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群（4.99%）、ワルファリン投与群（8.23%）であった（ハザード比 BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群：0.11, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群：0.60）。ただし、黒人の患者数は少なかった。人種と治療群の交互作用の p 値は 0.0891 であった。

アジア人における大出血の年間イベント率は BIBR 1048 MS の両用量群で同程度であり、アジアの施設では INR が相対的に低かったにもかかわらず、ワルファリン投与群に比較して有意に

低かった（ハザード比 BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群：0.63, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群：0.62）。

試験実施地域

本試験に組入れられた患者数が最も多かった北米および西欧州において、大出血の年間イベント率は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が最も低かったが、ワルファリン投与群との間に統計学的な有意差はなかった（ハザード比 北米：0.88, 西欧州：0.70）。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群での年間イベント率は同程度であった。

アジアでは、大出血の年間イベント率が BIBR 1048 MS の両用量群で同程度であった。大出血のリスクはワルファリン投与群のほうが高かった（ハザード比 BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群：0.62, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群：0.60）。

クレアチンクリアランス

クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満, 30～50 mL/min, 50～80 mL/min, 80 mL/min 以上のサブグループに分けて検討した。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。クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者については、患者数が少なかったため結論を出すことはできなかった。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 7 ベースライン時の特性別にみた、試験 1160.26 における大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
Age (years)						
<70	2733	1.35	2267	1.41	2194	2.29
≥70	3782	3.46	3809	4.14	3828	3.97
Age (years)						
<75	3666	1.73	3610	1.98	3599	2.86
≥75	2349	4.18	2466	4.82	2423	4.11
Age (years)						
<50	120	0.00	112	0.00	102	0.50
50≤ and <60	434	0.82	450	0.45	439	2.47
60≤ and <70	1679	1.58	1705	1.75	1653	2.35
70≤ and <80	2811	2.93	2752	3.52	2840	3.79
≥80	971	5.04	1057	5.84	988	4.49
Gender						
Male	3865	2.72	3840	3.09	3809	3.41
Female	2149	2.58	2236	3.16	2213	3.27
Ethnicity						
White	4208	2.83	4268	3.24	4203	3.17
Black	52	1.01	57	4.99	67	8.23
Asian	955	2.14	965	2.10	955	3.36
Other	799	2.55	786	3.50	797	3.98
Region						
USA, Canada	2166	3.92	2200	4.61	2167	4.45
Central Europe	707	1.53	706	1.69	706	1.77
Western Europe	1544	1.74	1555	2.07	1552	2.46
Latin America	320	1.82	320	2.73	316	3.18
Asia	923	2.10	933	2.01	926	3.35
Other	355	3.30	362	4.13	355	3.64
CrCL (mL/min)						
<30	15	0.00	32	13.31	30	0.00
30≤ and <50	1136	5.42	1157	5.08	1050	5.28
50≤ and <80	2714	2.59	2777	3.17	2807	3.63
≥80	1899	1.40	1882	1.86	1877	2.27

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.24, CTD 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.4.1

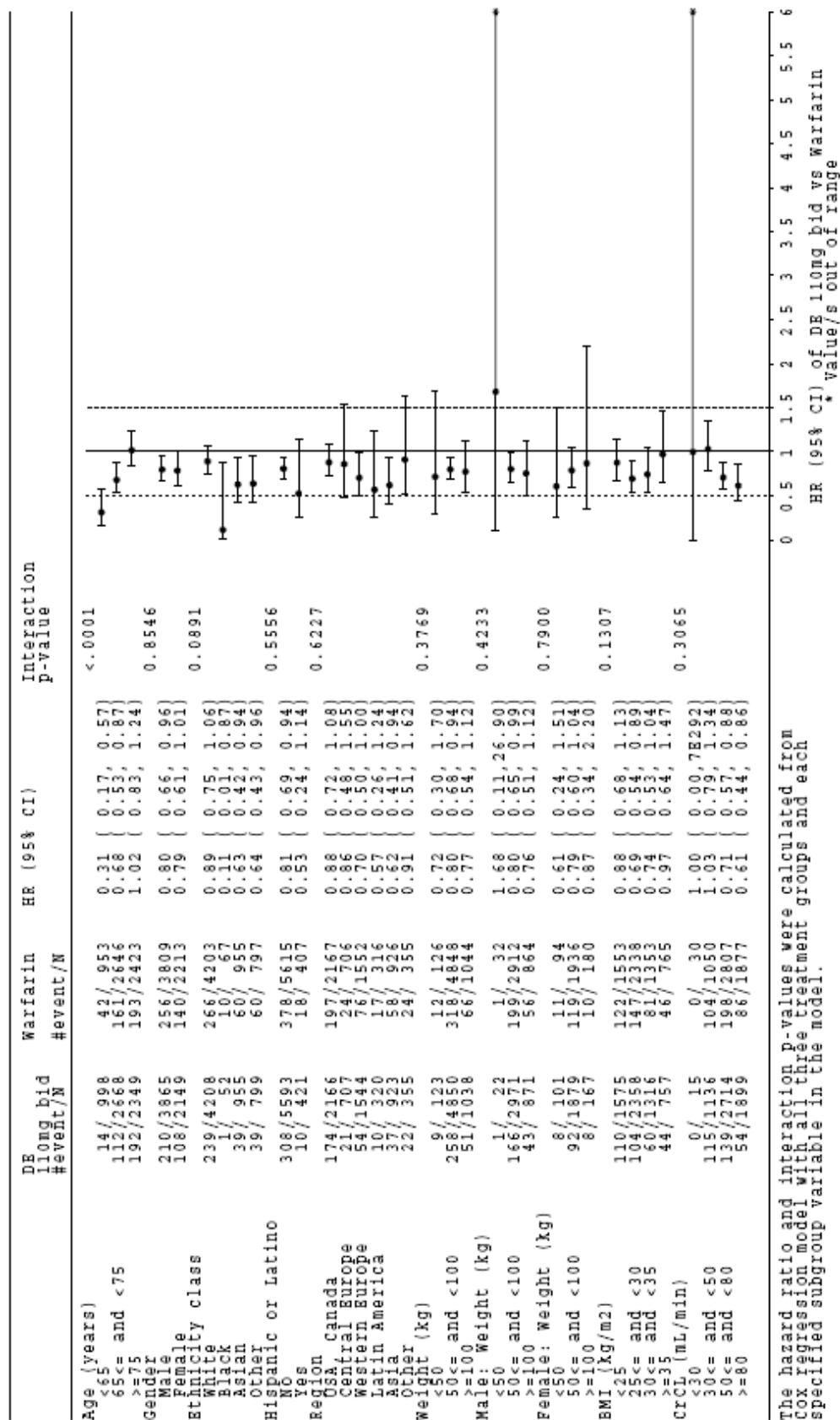


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 6 試験 1160.26 における人口統計学的特性別の大出血のハザード比および 95%信頼区間の比較 (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群) (ランダム化集団)

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.1.26

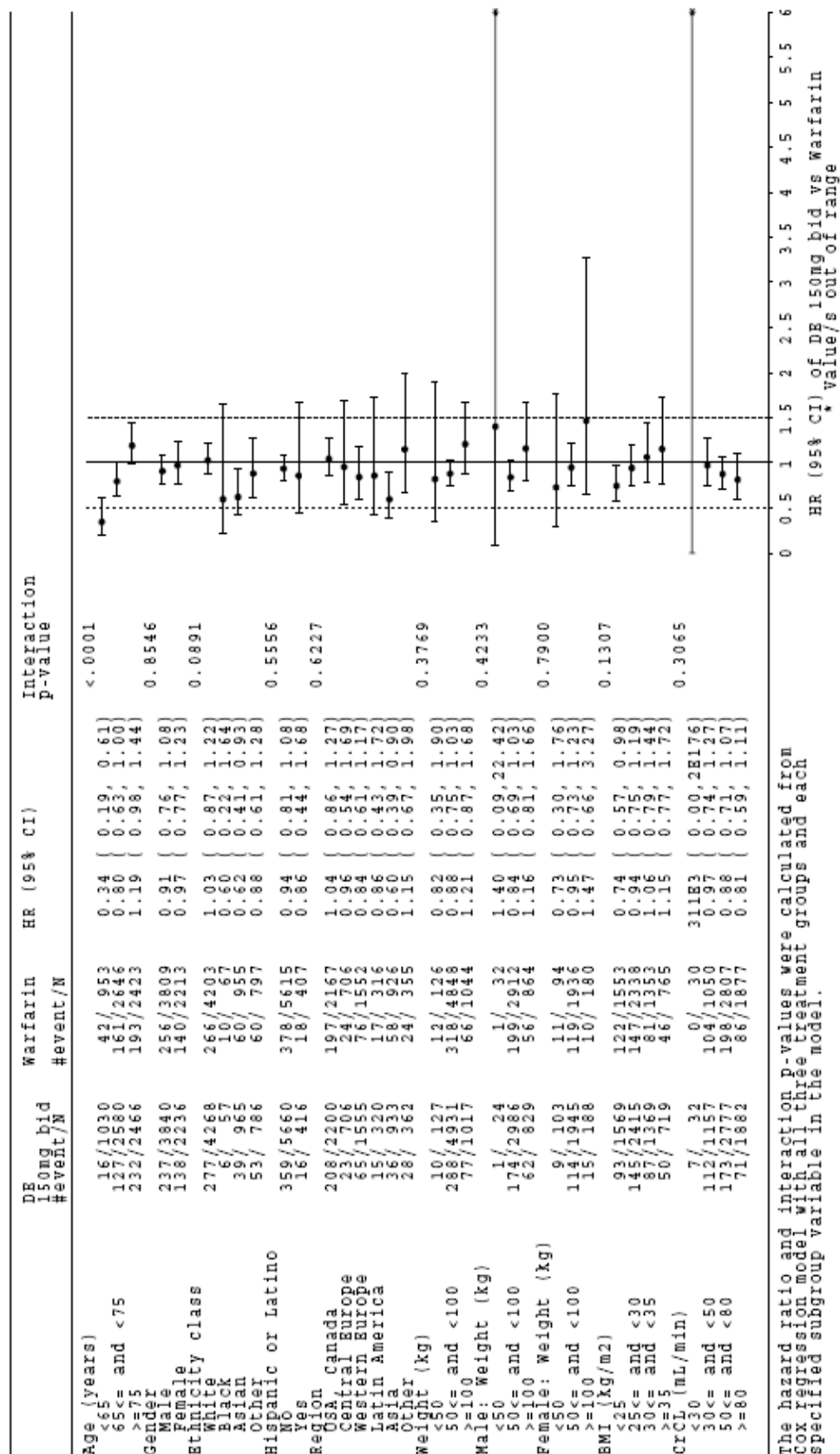


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 7 試験 1160.26 における人口統計学的特性別の大出血のハザード比および 95%信頼区間の比較 (BIBR 1048 MS 150 mg
1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群) (ランダム化集団)

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.1.27

試験 1160.26 実施中の年齢、クレアチニークリアランス、性別、アスピリン使用別の大出血（共変量交互作用）

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ークリアランス (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]。年齢とクレアチニークリアランスは、計量値とした。

図 2.7.4.2.2.1.1.2: 8 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、クレアチニークリアランス値を 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 のクレアチニー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、クレアチニークリアランス値が 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、クレアチニー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。

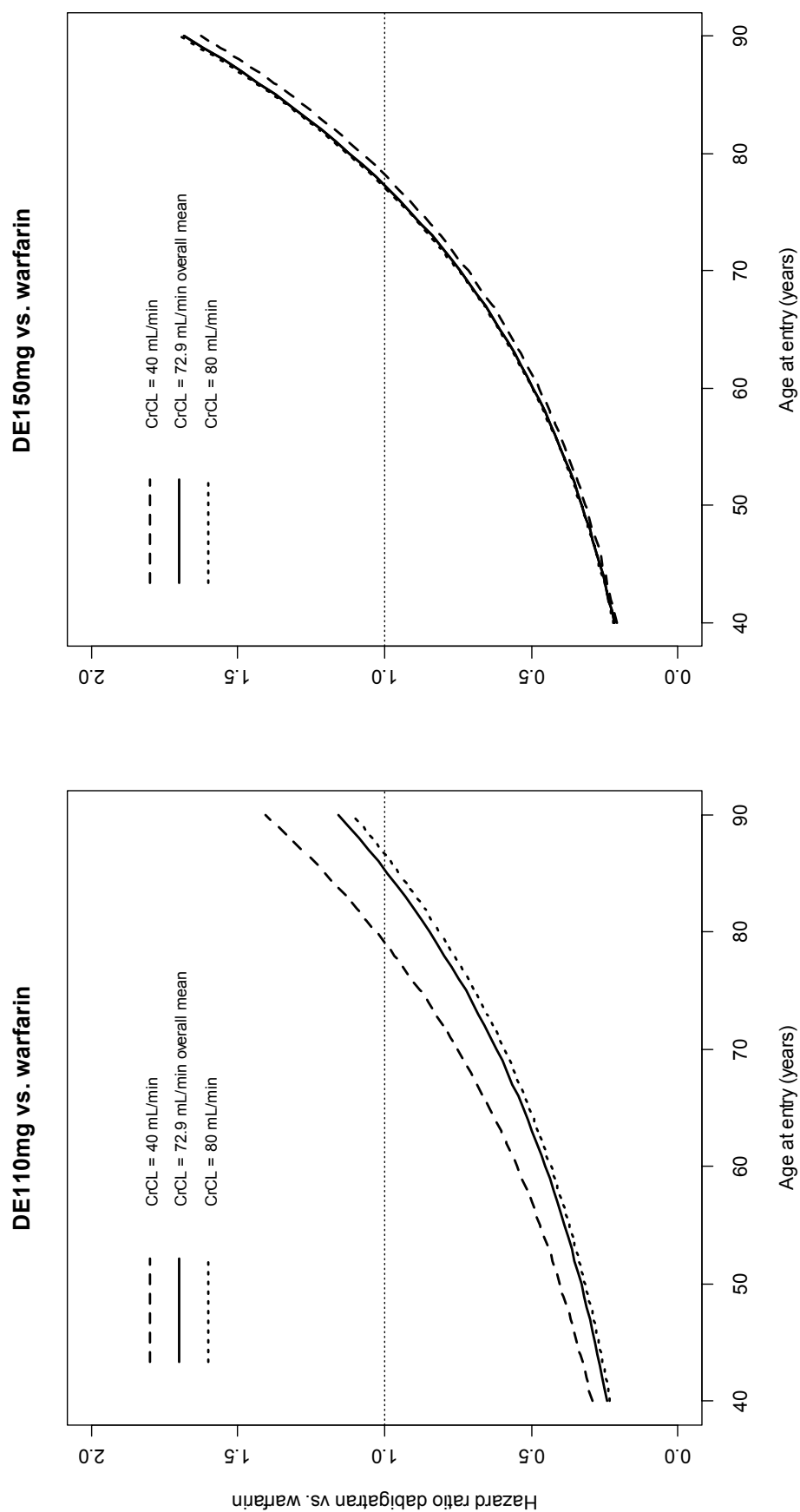


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 8 試験 1160.26 における特定のクレアチニンクリアランス値での年齢に対する大出血のハザード比 (ランダム化集団)
引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.7.3

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、投与群との有意な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 2 用量群の大出血に関するハザード比は減少する（図 2.7.4.2.2.1.1.2: 9, 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 2.7.4.2.2.1.1.2: 9, 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 2.7.4.2.2.1.1.2: 9, 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およぼした。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 の 2 用量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]。

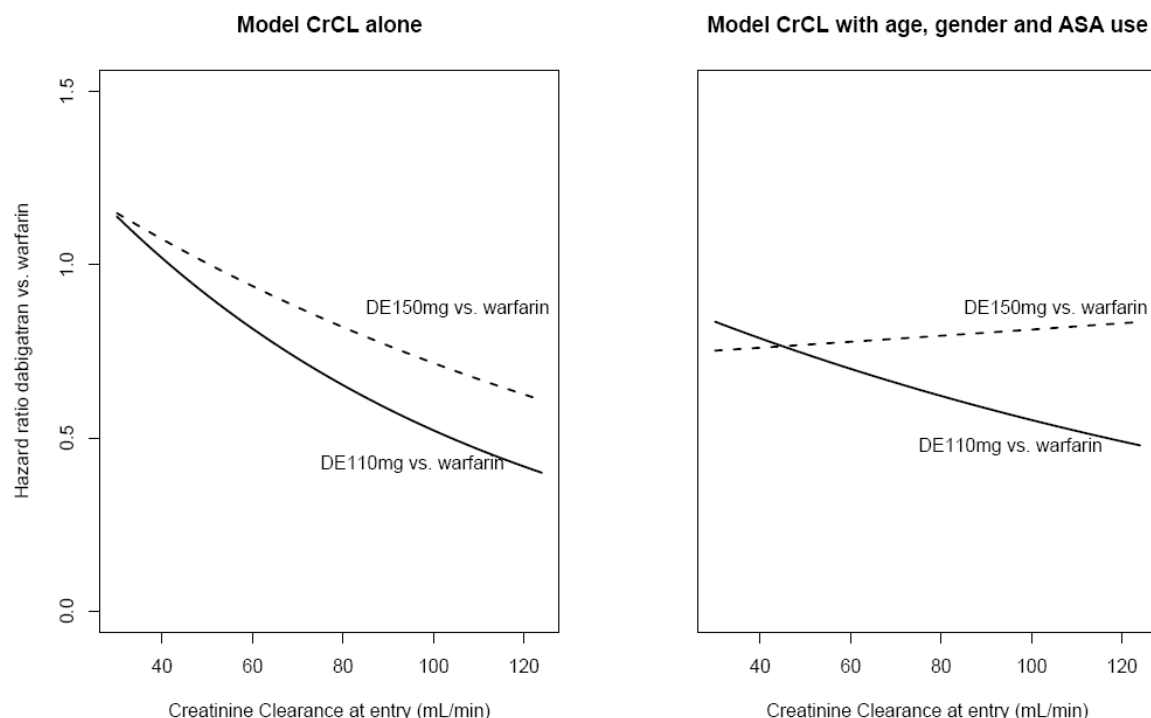


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 9 試験 1160.26 における 2 つのモデルから推定したパラメータを用いたクレアチニンクリアランス値に対する大出血のハザード比（BIBR 1048 MS 投与群 vs ワルファリン投与群）：左図は投与群および投与群とクレアチニンクリアランスとの交互作用のみのモデル，右図は年齢，クレアチニンクリアランス，性別，試験期間中のアスピリン併用／非併用，および投与群と各共変量との交互作用を用いたモデル（ランダム化集団）

引用元：CTD 2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.1.7.2，Table 2.1.1.1.7.3

脳卒中の危険因子別の出血イベント

試験 1160.26 におけるベースライン時の脳卒中の危険因子，心房細動の病型，CHADS2 スコア別の大出血の頻度を以下に示す。

脳卒中リスクを増加させる危険因子のうち，特に 75 歳以上もしくは糖尿病または冠動脈疾患を有する 65 歳以上の患者で，大出血の年間イベント率が大きく増加した（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 8）。

図 2.7.4.2.2.1.1.2: 10 および図 2.7.4.2.2.1.1.2: 11 に示すように，投与群と危険因子との間にいくつかの有意な交互作用が認められた。

特に，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では，すべての大出血のハザード比（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群）が 1.05 未満であり，複数の危険因子において 95%信頼区間の上限が 1.00 未満となったことから，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群はワルファリン投与群よりも大出血が少ないことが示された（図 2.7.4.2.2.1.1.2: 10）。ただし，危険因子を有する患者は危険因子がない患者と比較して群間差が小さかった（ハザード比が 1.00 に

近かった)。脳卒中, 75 歳以上, もしくは糖尿病を有する 65 歳以上の危険因子のある患者では, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群でハザード比が 1.00 付近に集中し, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群では脳卒中, 75 歳以上, 糖尿病を有する 65 歳以上, 高血圧を有する 65 歳以上, 冠動脈疾患を有する 65 歳以上の患者でハザード比が 1.00 を超えていた(図 2.7.4.2.2.1.1.2: 11)。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 8 ベースライン時の脳卒中の危険因子別にみた, 試験 1160.26 における大出血の年間イベント率 (ランダム化集団 ^{a)})

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
Stroke/SEE/TIA						
No	4706	2.70	4718	2.85	4735	3.29
Yes	1308	2.57	1358	4.01	1287	3.61
LVEF <40%						
No	2299	2.48	2326	3.17	2337	3.58
Yes	649	3.10	652	2.00	630	3.00
Symptomatic heart failure (NYHA ≥2)						
No	4372	2.54	4434	3.18	4397	3.23
Yes	1641	3.04	1640	2.91	1623	3.71
Age ≥75 years						
No	3666	1.73	3610	1.98	3599	2.86
Yes	2349	4.18	2466	4.82	2423	4.11
Age ≥65 years and diabetes mellitus						
No	4837	2.39	4952	2.66	4827	3.14
Yes	1177	3.83	1124	5.15	1195	4.24
Age ≥65 years and CAD						
No	4553	2.16	4617	2.64	4565	2.96
Yes	1461	4.26	1459	4.59	1457	4.56
Age ≥65 years and hypertension						
No	1976	2.00	2003	1.78	1943	2.85
Yes	4038	3.00	4073	3.78	4079	3.60

a) ランダム集団: 試験に組入れた全患者
 同じ出血イベントが複数回発現した場合は, 初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の (試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.35

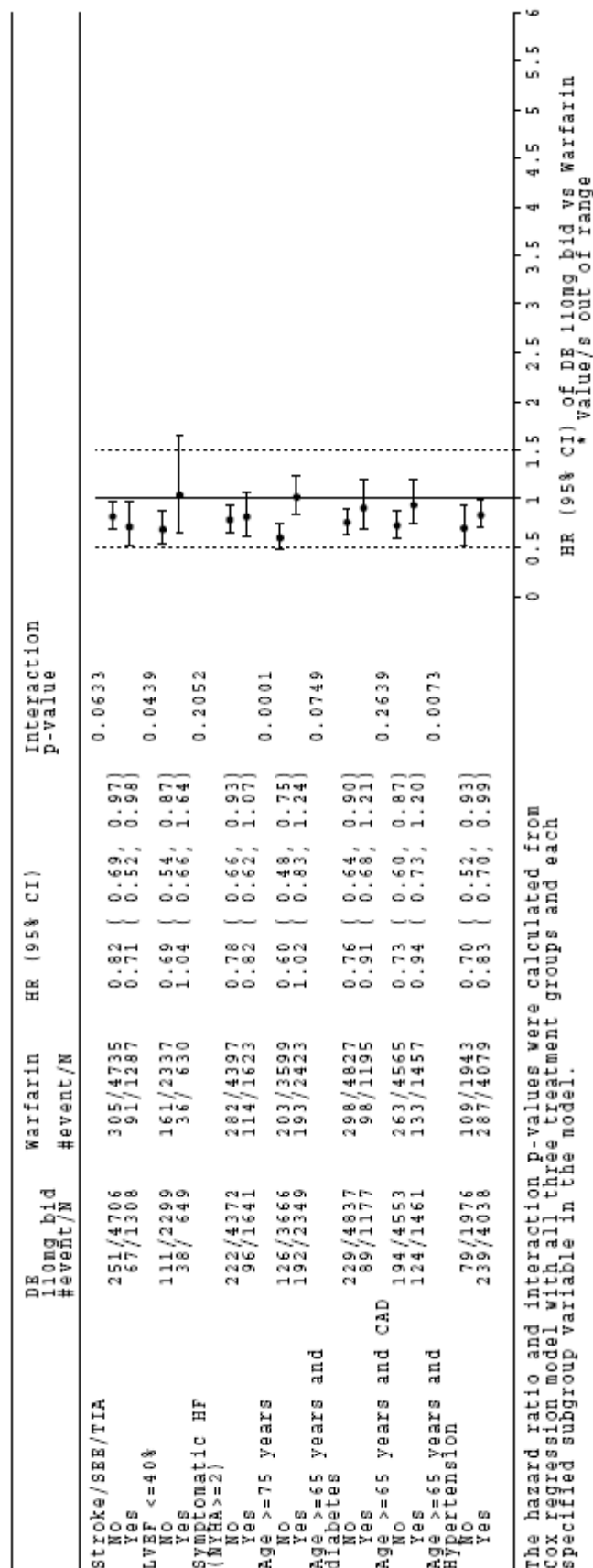


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 10 試験 1160.26 における脳卒中の危険因子別の大出血のハザード比および 95%信頼区間の比較 (BIBR 1048 MS 110 mg
1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群) (ランダム化集団)

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.1.37

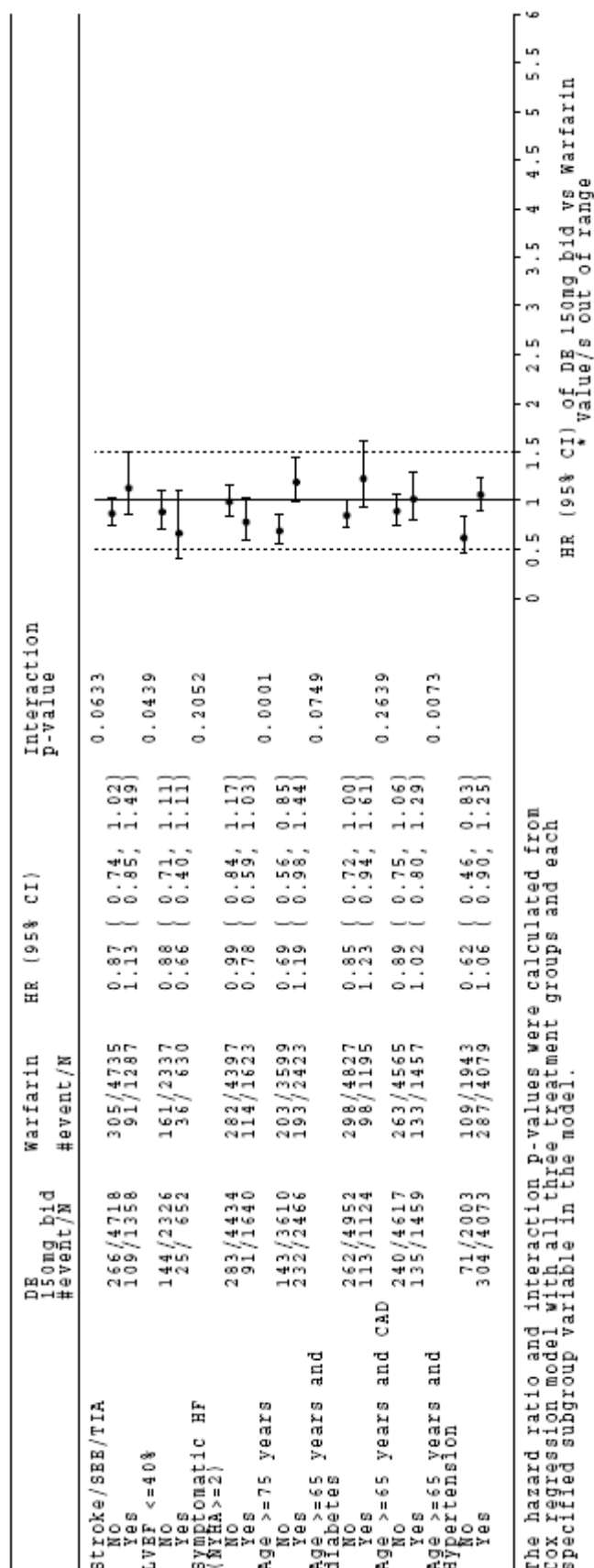


図 2.7.4.2.2.1.1.2: 11 試験 1160.26 における脳卒中の危険因子別の大出血のハザード比および 95%信頼区間の比較 (BIBR 1048 MS 150 mg
1 日 2 回投与群 vs ワルファリン投与群) (ランダム化集団)

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.1.38

本試験の患者の約 1/3 は永続性心房細動を有していた。各病型の心房細動における大出血の年間イベント率は、各投与群とも同様であった（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 9）。すべての出血イベントについても同様の傾向が認められた [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.2.4: 7]。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 9 試験 1160.26 におけるベースライン時の心房細動の病型別の大出血の発現頻度と年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）

AF type	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
Paroxysmal	1929	2.89	1978	3.53	2036	3.70
Persistent	1950	2.61	1909	2.95	1930	3.70
Permanent	2132	2.55	2188	2.87	2055	2.72

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.2.4: 5

各投与群で大出血の年間イベント率は CHADS2 スコアの増加に従い増加した。CHADS2 スコアが 0 の患者は少数例であったが、その患者を除きすべての CHADS2 スコアを通じて、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群における大出血の年間イベント率が最も低かった。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の CHADS2 スコア 3 以上の患者の大出血の年間イベント率が最も高かった（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 10）。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 10 試験 1160.26 におけるベースライン時の CHADS2 スコア別の大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）

CHADS2 Score	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
0	151	1.59	146	1.00	155	2.16
1	1809	1.83	1815	2.04	1707	2.75
2	2088	2.64	2136	2.80	2229	3.14
3+	1966	3.60	1979	4.64	1931	4.26

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.41

ベースライン時の使用薬剤別の出血イベント

大出血

P-糖蛋白阻害剤を除いて、ベースライン時に使用していた薬剤（抗血栓薬、降圧薬、 β 遮断薬・Ca拮抗薬・心房細動で用いられるその他の薬剤、代謝作用薬・抗炎症薬）の有無にかかわらず、BIBR 1048 MS 投与群ではワルファリン投与群に比較して大出血のリスクが低かった（ハザード比<1.0）。P-糖蛋白阻害剤を含めた薬剤一覧はCTD 2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.1.1.33 に示している。

P-糖蛋白阻害剤を使用していない例におけるワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群のハザード比は1未満であったが（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群 vs ワルファリン投与群：0.72, BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群 vs ワルファリン投与群：0.89）、P-糖蛋白阻害剤の使用例ではワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群のハザード比は1を超え（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群 vs ワルファリン投与群：1.07, BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群 vs ワルファリン投与群：1.09）、大出血のリスクは高かった [CTD 2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.1.1.54]。なお、P-糖蛋白阻害剤の使用の有無と治療群との交互作用のp値は0.0658であった。

その他の使用薬剤に関しては、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群の大出血のハザード比と同様の結果であり、ハザード比に統計学的に有意な差が認められたベースライン時の使用薬剤はなかった。

すべての出血

ベースライン時の使用薬剤の有無別で、すべての出血のリスクを BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン投与群で比較すると、BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群の心房細動で用いられる β 遮断薬・Ca拮抗薬・心房細動で用いられるその他の薬剤の不使用例におけるハザード比1.05（ $p=0.3432$ ）を除いて、BIBR 1048 MS 投与群ではワルファリン投与群に比較してすべての出血のリスクが低かった [CTD 2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.1.1.55]。

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、ベースライン時にこれらの薬剤の不使用例で0.66~0.82, 薬剤の使用例で0.76~0.85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、薬剤の不使用例で0.87~1.05, 使用例で0.89~0.94であった。

試験期間中の併用薬別の出血イベント

大出血

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 11 に、試験 1160.26 における試験期間中の併用薬別の大出血の年間イベント率を示す。特に注意すべき併用薬として、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-糖蛋白阻害剤（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。この解析はランダム化集団に基づいており、治験薬の一時的な中止中（経口抗凝固薬などの使用）や永続的な中止後に使用された薬剤を含めた。

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注射の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率は非併用例に比較して高かった。

いずれの投与群ともに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率は非併用例に比較して高かった。

P-糖蛋白阻害剤との併用については、BIBR 1048 MS 投与群、ワルファリン投与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率は各投与群で明らかな違いがみられなかったため、これらの薬剤の併用で出血リスクが高くなったかどうかは不明であった。アミオダロンの併用（1 回以上）では大出血の年間イベント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、併用例数および大出血発現例が少なく、十分な検討はできなかった。

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率は非併用例に比較して高かった。ただし、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群の大出血の年間イベント率を、これらの薬剤を併用した場合と併用しなかった場合で比較すると、ほぼすべての場合で BIBR 1048 MS 投与群の年間イベント率が低かった。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 11 試験 1160.26 における治験薬投与期間中の併用薬使用別の大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）(1/2)

	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 (%)
% of time taking concomitant medication									
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
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
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
Parenteral anticoagulant									
0% (never)	5448	240	2.23	5503	271	2.49	5362	288	2.75
Used at least one time	567	78	6.87	573	104	8.94	660	108	8.19
Anti hypertensive									
Diuretic									
0% (never)	2418	82	1.72	2453	89	1.83	2429	95	2.00
Used at least one time	3597	236	3.31	3623	286	3.98	3593	301	4.27
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
ARB									
0% (never)	4270	210	2.50	4286	254	2.99	4270	268	3.21
Used at least one time	1745	108	3.09	1790	121	3.41	1752	128	3.71
Alpha blocker or other vasodilator									
0% (never)	5001	231	2.33	5049	283	2.83	4993	301	3.08
Used at least one time	1014	87	4.34	1027	92	4.55	1029	95	4.70

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.31

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 11 試験 1160.26 における治験薬投与期間中の併用薬使用別の大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）(2/2)

% 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 (%)
Beta-blocker, Calcium channel blockers and drugs used in AF									
Beta blocker									
0% (never)	1869	95	2.60	1865	89	2.47	1978	116	3.04
Used at least one time	4146	223	2.70	4211	286	3.39	4044	280	3.51
Digoxin									
0% (never)	3946	187	2.40	4027	228	2.87	3967	221	2.85
Used at least one time	2069	131	3.18	2049	147	3.58	2055	175	4.34
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
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
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
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 and other									
Statin									
0% (never)	3000	137	2.35	3078	167	2.79	2951	170	2.99
Used at least one time	3015	181	2.98	2998	208	3.44	3071	226	3.70
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
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
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
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

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.31

すべての出血

大出血と同様に、すべての出血の年間イベント率を併用薬の有無で解析した（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 12）。この解析はランダム化集団に基づいており（表 2.7.4.1.1.4.5: 1 を参照）、治験薬の一時的な中止中（経口抗凝固薬などの使用）や永続的な中止後に使用された薬剤を含めた。

いずれの投与群においても、アスピリン併用例（1 回以上）のすべての出血の年間イベント率は、アスピリン非併用例に比較して高かった（アスピリン併用例 vs. 非併用例における年間イベント率 BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：17.71% vs. 12.74%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：19.85% vs. 14.42%，ワルファリン投与群：21.92% vs. 15.86%）。また、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注射の抗凝固薬の併用例におけるすべての出血の年間イベント率は、いずれの投与群においても非併用例に比較して高かった。

いずれの投与群ともに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）におけるすべての出血の年間イベント率は非併用例に比較して高かった。

P-糖蛋白阻害剤との併用については、ジルチアゼム併用例（1 回以上）は、すべての投与群で非併用例に比較して、高いすべての出血の年間イベント率を示したが、併用期間に応じて、すべての出血の年間イベント率が上昇する傾向はなかった。ベラパミル併用例（1 回以上）は、いずれの投与群においても非併用例に比較してわずかに高いすべての出血の年間イベント率を示したが、試験期間を通じて併用した例では、逆に非併用例よりすべての出血の年間イベント率は低かった。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）およびキニジン併用（1 回以上）はすべての出血の年間イベント率に明らかな影響はみられなかった。

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）におけるすべての出血の年間イベント率は非併用例に比較して高かった。ただし、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群のすべての出血の年間イベント率を、これらの薬剤を併用した場合と併用しなかった場合で比較すると、ほぼすべての場合で BIBR 1048 MS 投与群の年間イベント率が低かった。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 12 試験 1160.26 における治験薬投与期間中の併用薬使用別のすべての出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（1/2）

% 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	920	12.74	3687	1062	14.42	3615	1136	15.86
Used at least one time	2400	829	17.71	2389	928	19.85	2407	1016	21.92
0% < and ≤ 50%	850	298	17.81	903	378	21.23	915	382	21.72
50% < and < 100%	276	149	27.16	295	155	26.08	243	143	28.71
100% (always)	1274	382	15.53	1191	395	17.17	1249	491	20.64
Clopidogrel									
0% (never)	5571	1576	14.27	5624	1789	16.10	5581	1933	17.68
Used at least one time	444	173	20.22	452	201	21.75	441	219	25.35
ASA+ Clopidogrel									
0% (never)	5708	1633	14.44	5779	1843	16.11	5717	1992	17.80
Used at least one time	307	116	19.55	297	147	24.67	305	160	26.44
Oral anticoagulant									
0% (never)	5282	1438	13.79	5323	1640	15.61	5417	1847	17.46
Used at least one time	733	311	21.10	753	350	22.88	605	305	25.02
0% < and ≤ 50%	377	162	21.31	390	184	22.86	444	241	26.23
50% < and < 100%	276	121	21.45	295	144	24.44	96	43	23.80
100% (always)	80	28	18.66	68	22	16.23	65	21	17.59
Parenteral anticoagulant									
0% (never)	5448	1493	13.87	5503	1701	15.64	5362	1805	17.23
Used at least one time	567	256	22.56	573	289	24.83	660	347	26.31
Anti hypertensive									
Diuretic									
0% (never)	2418	608	12.77	2453	694	14.28	2429	815	17.15
Used at least one time	3597	1141	15.99	3623	1296	18.06	3593	1337	18.98
ACE inhibitors									
0% (never)	2997	860	14.46	3033	990	16.44	3032	1134	19.19
Used at least one time	3018	889	14.93	3043	1000	16.62	2990	1018	17.29
ARB									
0% (never)	4270	1175	13.97	4286	1385	16.31	4270	1468	17.60
Used at least one time	1745	574	16.44	1790	605	17.06	1752	684	19.80
Alpha blocker or other vasodilator									
0% (never)	5001	1405	14.20	5049	1590	15.87	4993	1697	17.36
Used at least one time	1014	344	17.18	1027	400	19.78	1029	455	22.52

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
再発イベントの場合は、初回イベントを集計
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.32

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 12 試験 1160.26 における治験薬投与期間中の併用薬使用別のすべての出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）(2/2)

% 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 (%)
Beta-blocker, Calcium channel blockers and drugs used in AF									
Beta-blocker									
0% (never)	1869	501	13.71	1865	587	16.26	1978	666	17.45
Used at least one time	4146	1248	15.14	4211	1403	16.64	4044	1486	18.62
Digoxin									
0% (never)	3946	1138	14.62	4027	1316	16.59	3967	1429	18.41
Used at least one time	2069	611	14.85	2049	674	16.41	2055	723	17.92
Amiodarone									
0% (never)	5134	1449	14.25	5177	1700	16.55	5100	1790	17.87
Used at least one time	881	300	17.35	899	290	16.41	922	362	20.34
Diltiazem									
0% (never)	5312	1500	14.33	5367	1685	15.94	5302	1836	17.75
Used at least one time	703	249	17.37	709	305	20.78	720	316	21.74
0% < and ≤50%	170	75	21.58	196	94	22.85	186	101	26.36
50% < and <100%	101	37	17.91	113	64	28.19	88	45	25.14
100% (always)	432	137	15.58	400	147	17.73	446	170	19.07
Verapamil									
0% (never)	5589	1619	14.67	5654	1841	16.47	5565	1972	18.14
Used at least one time	426	130	15.10	422	149	17.31	457	180	19.42
0% < and ≤50%	100	35	17.14	107	41	19.07	115	53	22.36
50% < and <100%	57	21	16.95	62	29	22.81	61	28	22.47
100% (always)	269	74	13.88	253	79	15.23	281	99	17.52
Quinidine									
0% (never)	5974	1736	14.68	6036	1977	16.55	5979	2141	18.29
Used at least one time	41	13	16.93	40	13	14.19	43	11	11.88
Metabolic and anti inflammatory and other									
Statin									
0% (never)	3000	771	13.23	3078	911	15.20	2951	998	17.56
Used at least one time	3015	978	16.10	2998	1079	17.85	3071	1154	18.88
Proton pump inhibitors									
0% (never)	4535	1158	12.87	4575	1335	14.65	4752	1559	16.74
Used at least one time	1480	591	20.37	1501	655	22.37	1270	593	23.89
0% < and ≤50%	378	185	24.07	352	195	26.68	297	189	30.43
50% < and <100%	363	155	21.31	378	189	25.30	227	122	26.59
100% (always)	739	251	17.86	771	271	18.68	746	282	20.11
Other NSAID									
0% (never)	5231	1436	13.91	5350	1651	15.64	5253	1762	17.14
Used at least one time	784	313	19.81	726	339	22.84	769	390	25.67
0% < and ≤50%	402	170	20.56	352	175	23.84	375	201	26.62
50% < and <100%	157	57	18.07	163	76	22.60	156	84	27.84
100% (always)	225	86	19.65	211	88	21.27	238	105	22.69
H2 blockers									
0% (never)	5543	1558	14.19	5596	1783	16.06	5562	1918	17.59
Used at least one time	472	191	20.75	480	207	22.03	460	234	26.13
0% < and ≤50%	189	92	24.25	170	83	23.81	170	102	30.00
50% < and <100%	95	35	19.52	106	49	24.11	67	40	31.44
100% (always)	188	64	17.69	204	75	19.35	223	92	21.49
COX2 inhibitor									
0% (never)	5857	1673	14.48	5912	1910	16.33	5858	2071	18.06
Used at least one time	158	76	21.88	164	80	23.16	164	81	24.31

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
再発イベントの場合は、初回イベントを集計
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.32

手術／治療のための抗凝固薬の一時的な中止

試験 1160.26において全投与群で延べ合計 7,637 例の手術／治療のための治験薬の一時的中止があり、一時的中止が多かった理由は日帰りの治療処置（57.5%）および入院（42.5%）であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.5: 8]。これらは 3 投与群間で同程度であった。

全体として、手術または治療処置による BIBR 1048 MS の一時的な中止期間はワルファリンで要した一時的中止期間よりも短期間であった。さらに、これらの処置前後の抗凝固療法の切替（皮下投与の低分子量ヘパリンまたは未分画ヘパリンによる）はワルファリン投与群より BIBR 1048 MS 投与群のほうが少なかった。

BIBR 1048 MS の両用量群について、BIBR 1048 MS 投与中止から処置までに要した期間は約 30%の患者で 2 日以下であったが、約 21%は 2 超～5 日以下、約 8%は 5 日超を要した。ワルファリン投与群では逆の傾向がみられ、ワルファリン投与中止から処置までに要した期間は 6.4%が 2 日以下であったが、26.2%は 2 超～5 日以下、約 25%は 5 日超を要した。

手術または処置で治験薬を一時的に中止した患者のうち BIBR 1048 MS の両用量群では約 10%で、ワルファリン投与群では約 13%で、処置前の抗凝固療法の切替が実施されていた。また、BIBR 1048 MS の両用量群で一時的に中止した患者の 13%で、ワルファリン投与群では 23.5%で、処置後の抗凝固療法の切替が行われていた。

出血イベントの再発

投与期間中に大出血が発現した患者の 85.1%（927/1,089 例）で、出血イベントの発現は 1 回のみであった（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 13）。投与期間中にすべての出血が発現した患者の 58.4%

（3,441/5,891 例）で、出血イベントの発現は 1 回のみであった。治験担当医師により報告されたすべての出血イベント数は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群に比較して一貫して少なかった。また、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群における出血イベントは 4 回発現例を除きワルファリン投与群より少なかった。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 13 試験 1160.26 における投与期間中の発現回数別の出血イベント（ランダム化集団^{a)}）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Total randomised	6015	6076	6022	18113
Adjudicated Major bleeds				
Total subjects with major bleeds	318	375	396	1089
Total number of major bleeds	380	460	455	1295
Number of subjects with occurrences				
1	269	314	344	927
2	36	43	48	127
≥3	13	18	4	35
Investigator-reported any bleeds^{b)}				
Total subjects with any bleeds	1749	1990	2152	5891
Total number of any bleeds	3001	3652	3951	10604
Number of subjects with occurrences				
1	1046	1132	1263	3441
2	412	456	475	1343
3	151	196	218	565
4	80	116	94	290
≥5	60	90	102	252

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) 独立イベント評価委員会により審査・確認された大出血と審査されない小出血（治験責任医師または治験分担医師判定）を含む。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.56, Table 2.1.1.1.1.57

小出血およびすべての出血イベント

ワルファリン投与群に比べて BIBR 1048 MS 投与群で、治験担当医師により報告された小出血の年間イベント率が低かった（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 14）。治験担当医師により報告されたすべての出血イベントについても同様の傾向が認められた。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 14 試験 1160.26 における小出血の年間イベント率(%) (ランダム化集団^{a)})

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Investigator-reported bleeds			
Minor bleeds	1566 (13.16)	1787 (14.84)	1930 (16.36)
Any bleeds	1749 (14.70)	1990 (16.53)	2152 (18.24)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

治験責任医師または治験分担医師が報告した出血イベント。独立イベント評価委員会による小出血の審査は行わなかった。

同じイベントが複数回した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.6

実施医療機関の INR コントロール（治療域内時間 [TTR]）別に示した大出血

各実施医療機関でのワルファリン投与群の患者におけるワルファリンの平均治療域内時間（TTR, INR 2～3）に基づき、事前に規定した TTR が 60%未満と 60%以上、65%未満と 65%以上、67%未満と 67%以上（試験中央値）のいずれかの実施医療機関に分類した。BIBR 1048 MS 投与群の大出血の年間イベント率を実施医療機関の TTR で分類したワルファリン投与群と比較した。実施医療機関の分類を因子として加えてサブグループ解析を実施した（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 15）。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の大出血の年間イベント率は、実施医療機関の INR コントロールレベルにかかわらず BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群より低かった。

ワルファリン投与群に比較して、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の大出血の年間イベント率は、INR コントロール時間が 60%未満の実施医療機関で低く、INR コントロールが良好な実施医療機関でワルファリン投与群と同程度であった。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 15 試験 1160.26 における実施医療機関 INR コントロール別の大出血の年間イベント率 (%) (ランダム化集団^{a)})

Centre INR (%) time in range 2-3)	DE 110 bid N (%)				DE 150 bid N (%)				Warfarin N (%)			
	# of subjects		Subject with event		Yearly event rate (%)		# of subjects		Subject with event		Yearly event rate (%)	
<60	1699	70	2.13	1709	78	2.36	1707	114	3.53			
≥60	4278	243	2.85	4324	295	3.41	4307	280	3.27			
<65	2571	125	2.48	2587	140	2.76	2574	175	3.53			
≥65	3406	188	2.77	3446	233	3.39	3440	219	3.21			
<67	3022	151	2.53	3043	184	3.07	3023	212	3.62			
≥67	2955	162	2.76	2990	189	3.17	2991	182	3.07			

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の (試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.6.1

2.7.4.2.2.1.1.3 Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 基準および Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) 基準を用いた試験 1160.26 における出血イベントの追加解析

CTD 2.7.4, 付録 1, Table および Figure 2.1.1.1.4.1~2.1.1.1.4.40 に, TIMI および GUSTO の定義する出血の追加解析, およびビタミン K 拮抗薬の使用, 人口統計学的因子, ベースライン時の使用薬剤, 脳卒中の危険因子, 実施医療機関の INR コントロールのサブグループ解析結果を示している。

TIMI の大出血および小出血の分類に使用した基準は次のとおりである。

TIMI の大出血

- 独立イベント評価委員会で審査・確認した頭蓋内出血
- ヘモグロビンの 5 g/dL 以上の減少を伴う独立イベント評価委員会で審査・確認した大出血。ヘモグロビンの減少は, ヘモグロビンの減少 (g/dL) + 輸血単位数として算出する。

TIMI の小出血

- 3 g/dL 以上 5 g/dL 未満のヘモグロビンの減少を伴う独立イベント評価委員会で審査・確認した大出血

GUSTO の重度の出血イベントの分類に使用した基準は次のとおりである。

- 独立イベント評価委員会で審査・確認した頭蓋内出血イベント
- 心収縮増強剤の静注投与を要する低血圧を伴う独立イベント評価委員会で審査・確認した大出血
- 止血に外科的処置を要する独立イベント評価委員会で審査・確認した大出血

ワルファリン投与群と比較すると, BIBR 1048 MS 投与群で TIMI の大出血の年間イベント率が低かった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群: 1.40%, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群: 1.69%, ワルファリン投与群: 1.97%) [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.4.3]。ワルファリン投与群に比較して TIMI の大出血のリスクは, 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低かった。しかし, 前者は有意であったが (ハザード比: 0.71 [95%信頼区間: 0.57~0.87, $p=0.0013$]), 後者は有意ではなかった (ハザード比: 0.85 [95%信頼区間: 0.70~1.04, $p=0.1227$]) [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.4.7]。BIBR 1048 MS の 2 用量を比較すると, TIMI の大出血のリスクは BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群より BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のほうが低かったが, 有意な差はなかった (ハザード比: 0.83 [95%信頼区間: 0.66~1.03, $p=0.0934$])。

TIMI の大出血が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 分析で, 治験薬投与開始後の 18 カ月間では, 大出血のリスクは BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群では

ば同じであることが示された [CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.4.4]。その後、ワルファリン投与群ではリスクが高率で増加し続け、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群も増加し続けたが、リスクはワルファリン投与群に比較して低かった。投与期間を通じて、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のリスクは低くとどまり、その増加は他の投与群に比較して緩やかであった。試験終了まででは、ワルファリン投与群は BIBR 1048 MS のいずれの投与群よりもかなり高い TIMI の大出血のイベント率を示した。

GUSTO の重度の出血の年間イベント率も BIBR 1048 MS 投与群よりワルファリン投与群で高かった。ワルファリン投与群の年間イベント率は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の 2 倍を超えていた (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 0.50%, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 : 0.73%, ワルファリン投与群 1.20%) [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.4.2]。ワルファリン投与群に比較して、BIBR 1048 MS 両投与群の GUSTO の重度の出血イベントのリスクは有意に低かった (ハザード比 BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 0.43 [95%信頼区間 : 0.31~0.59, $p<0.0001$], BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 : 0.60 [95%信頼区間 : 0.45~0.80, $p=0.0005$]) [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.4.7]。BIBR 1048 MS の 2 用量を比較すると、GUSTO の重度の出血のリスクは BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が 150 mg 1 日 2 回投与群より低く、その差は有意に近かった (ハザード比 : 0.71 [95%信頼区間 : 0.50~1.01, $p=0.0546$])。

GUSTO の重度の出血が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 分析において、GUSTO の重度の出血のリスクは、投与期間を通じて BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群がワルファリン投与群より低かった [CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.1.4.5]。

2.7.4.2.2.1.1.4 試験 1160.26 における主要な心血管イベント (MACE) の追加解析

心血管死、脳卒中、非致死性心筋梗塞からなる MACE の解析を、CTD 2.7.4, 付録 1, Table および Figure 2.1.3.3.1~2.1.3.3.24 に示す。これには、ビタミン K 拮抗薬の使用、人口統計学的因子、ベースライン時の使用薬剤、脳卒中の危険因子、INR コントロール別のサブグループ解析が含まれている。

MACE の年間イベント率は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 (2.96%) とワルファリン投与群 (2.91%) で同程度であったが、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 (2.32%) はワルファリン投与群に比較して有意に低かった ($p=0.0076$) [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.3.2, Table 2.1.3.3.5]。

心血管死および脳卒中の年間イベント率はワルファリン投与群で最も高く、脳卒中は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のほぼ 2 倍であった (1.41% vs 0.78%)。心筋梗塞の年間イベント率は BIBR 1048 MS の両投与群で同程度で、ワルファリン投与群より高かった (それぞれ 0.68%, 0.69%, 0.49%)。

Kaplan-Meier 分析において、MACE のリスクが経時的にともに徐々に増加し、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群のイベント率は同程度で、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群より高かったことが示された。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の MACE のイベント率と、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群ならびにワルファリン投与群のイベント率の差は経時的により大きくなった [CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.3.3.3]。

2.7.4.2.2.1.2 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験における出血

試験 1160.19

試験 1160.19 で、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群の大出血のイベント率 (0.26%) はエノキサパリン投与群 (2.04%) より有意に低かった [CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U 1195-01, Table 15.3.1: 3]。しかし、これより高用量の BIBR 1048 MS 投与群では、大出血のイベント率はエノキサパリン投与群より高かった (エノキサパリン投与群 : 2.04%, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 : 4.10%, BIBR 1048 MS 225 mg 1 日 2 回投与群 : 3.82%)。また、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群、および 225 mg 1 日 2 回投与群の大出血のイベント率は BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群より有意に高かった。

すべての出血のイベント率は、BIBR 1048 MS 225 mg 1 日 2 回投与群で 18.3% で最も高く、50 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群およびエノキサパリン投与群は、それぞれ 6.9%, 17.4%, 16.6% および 11.5% であった (表 2.7.4.2.2.1.2: 1)。

全例で発現率が高かった出血関連の有害事象は器官別大分類で、傷害、中毒および処置合併症、血管障害、胃腸障害であった。基本語で発現率が高かった有害事象 (基本語) は BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与群、225 mg 1 日 2 回投与群で多く報告された血腫、処置後血腫、処置後出血、術中出血であった。

表 2.7.4.2.2.1.2: 1 試験 1160.19 において 2%以上（いずれかの用法・用量における器官別大分類または基本語）の出血関連の有害事象

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 50 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 qd N (%)	DE 225 bid N (%)	Enox 40 qd N (%)
全患者 (Total treated) ^{b)}	389 (100.0)	390 (100.0)	385 (100.0)	393 (100.0)	392 (100.0)
出血イベント発現例数 (Total with bleeding events)	27 (6.9)	68 (17.4)	64 (16.6)	72 (18.3)	45 (11.5)
血管障害 (Vascular disorders)	11 (2.8)	24 (6.2)	22 (5.7)	29 (7.4)	11 (2.8)
血腫 (Haematoma)	8 (2.1)	14 (3.6)	14 (3.6)	21 (5.3)	5 (1.3)
出血 (Haemorrhage)	1 (0.3)	8 (2.1)	3 (0.8)	5 (1.3)	1 (0.3)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	11 (2.8)	6 (1.6)	6 (1.5)	2 (0.5)
吐血 (Haematemesis)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	10 (2.5)	3 (0.8)
損傷、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	14 (3.6)	22 (5.6)	32 (8.3)	26 (6.6)	29 (7.4)
処置後血腫 (Post procedural haematoma)	8 (2.1)	7 (1.8)	15 (3.9)	15 (3.8)	10 (2.6)
処置後出血 (Post procedural haemorrhage)	3 (0.8)	6 (1.5)	12 (3.1)	5 (1.3)	10 (2.6)
術中出血 (Operative haemorrhage)	1 (0.3)	6 (1.5)	5 (1.3)	3 (0.8)	8 (2.0)

Enox：エノキサパリン

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.3.1

試験 1160.50

国内で実施したプラセボ対照試験である試験 1160.50 では、投与期間中に大出血が報告された患者は 2.5%未満であった。大出血の解析で、BIBR 1048 MS の各群とプラセボ群との間で統計的な有意差は認められなかった [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U■■-3436-01, Table 15.3.2.2: 1]。全体的に、BIBR 1048 MS の用量間で出血イベントの発現に明らかな違いはみられなかった。すべての出血イベントの発現率はいずれの投与群もほぼ同じ (8.1~10.9%) であったが、BIBR 1048 MS の用量増加でわずかな発現率の増加がみられた (表 2.7.4.2.2.1.2: 2)。

発現率が高かった出血関連の有害事象は、器官別大分類で、血管障害、皮膚および皮下組織障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、腎および尿路障害であった。発現率が高かった出血関連の有害事象（基本語）は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与群や 220 mg 1 日 1 回投与群で多く

報告された皮下出血, 鼻出血, 創傷出血, 血尿であった [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 15.3.2.1: 2]。

表 2.7.4.2.2.1.2: 2 試験 1160.50 において 2%以上（いずれかの用法・用量における器官別大分類または基本語）の出血関連の有害事象

器官別大分類／基本語 ^{a)}	Placebo N (%)	DE 110 qd N (%)	DE 150 qd N (%)	DE 220 qd N (%)
全患者 (Total treated) ^{b)}	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)
出血イベント発現例数 (Total with bleeding events)	10 (8.1)	13 (9.8)	13 (10.3)	14 (10.9)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
血管障害 (Vascular disorders)	4 (3.2)	3 (2.3)	3 (2.4)	3 (2.3)
創傷出血 (Wound haemorrhage)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.3)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	2 (1.6)	1 (0.8)	6 (4.8)	3 (2.3)
皮下出血 (Haemorrhage subcutaneous)	2 (1.6)	0 (0.0)	5 (4.0)	3 (2.3)
臨床検査 (Investigations)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)

a) MedDRA (Version)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.3.2

2.7.4.2.2.2 その他の比較的良好にみられる有害事象

有害事象の全体的な要約と, BIBR 1048 MS または対照薬（実薬またはプラセボ）に曝露された患者に発現したすべての有害事象を, 投与群別（または用法・用量別）に器官別大分類および基本語で示す。

第 I 相試験については 41 試験の併合および 4 試験で日本人被験者での有害事象を示す。また, 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 [CTD 5.3.5.1-1, U-1615-02], 試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01], 試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126]) および 静脈血栓塞栓症予防プログラムの試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U-1195-01] ならびに試験 1160.50 [CTD 5.3.5.4-4, U-3436-01] における有害事象について個々の試験別に示す。
試験 1160.26 については, 1%以上に発現した有害事象（ただし, 治験担当医師が治験薬と関連しないと判定した出血は有害事象に含めていない）に加え, 比較的発現頻度の高かった有害事象, 治験薬に関連する有害事象, 重症度別の有害事象も示す。

2.7.4.2.2.2.1 第Ⅰ相試験において発現した有害事象

第Ⅰ相試験 41 試験において BIBR 1048 MS を投与した計 1,218 例で発現した有害事象の概略を表 2.7.4.2.2.2.1: 1 に示す。各用量における有害事象発現率は 20.3～32.8%であった。重篤な有害事象が 2 例に発現した（CTD 2.7.4.2.2.4.1 第Ⅰ相試験におけるその他の重篤な有害事象参照）。

表 2.7.4.2.2.2.1: 1 第Ⅰ相試験における有害事象の概要

	BIBR 1048 MS daily dose				
	<150 mg N (%)	150 mg N (%)	>150-<220 mg N (%)	220 mg N (%)	>220 mg N (%)
Total treated ^{a)}	232 (100.0)	606 (100.0)	26 (100.0)	61 (100.0)	381 (100.0)
Subjects with any AE	47 (20.3)	199 (32.8)	7 (26.9)	13 (21.3)	109 (28.6)
Subjects with severe AEs	3 (1.3)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	8 (3.4)	71 (11.7)	0 (0.0)	6 (9.8)	75 (19.7)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	2 (0.9)	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	9 (2.4)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	2 (0.9)	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	9 (2.4)
Subjects with serious AEs	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Disability/incapacitating	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Required hospitalization	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prolonged hospitalization	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全被験者用量別では重複して集計した。
各投与量の被験者の総数を分母として割合を算出した。
有害事象は MedDRA（Version 25.0）に基づく
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.2.5

いずれかの投与量において、基本語で発現率 1.0%以上の有害事象を表 2.7.4.2.2.2.1: 2 に示す。全体的にみて器官別大分類の胃腸障害の有害事象の発現頻度が高く、1 日 220 mg 以上の投与量での発現率が 1 日 220 mg 未満に比較して高かった。なお、心電図 QT 延長が 10 例（試験 1160.75 [CTD 5.3.3.4-11, U 3299-01]：9 例、試験 1160.90 [CTD 5.3.3.4-15, U 3246-01]：1 例）に認められたが、いずれもキニジンによるもので、BIBR 1048 MS との関連性はないと治験担当医師は判定した。

表 2.7.4.2.2.2.1: 2 第Ⅰ相試験における有害事象（いずれかの投与量で基本語で発現率 1.0% 以上）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	BIBR 1048 MS daily dose				
	<150 mg N (%)	150 mg N (%)	>150-<220 mg N (%)	220 mg N (%)	>220 mg N (%)
被験者数 (Number of subjects) ^{b)}	232 (100.0)	606 (100.0)	26 (100.0)	61 (100.0)	381 (100.0)
有害事象発現例数 (Total with AEs)	47 (20.3)	199 (32.8)	7 (26.9)	13 (21.3)	109 (28.6)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	7 (3.0)	5 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
咽頭炎 (Pharyngitis)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害 (Vascular disorders)	2 (0.9)	12 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (4.2)
血腫 (Haematoma)	1 (0.4)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.4)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	14 (6.0)	57 (9.4)	1 (3.8)	8 (13.1)	48 (12.6)
鼓腸 (Flatulence)	8 (3.4)	1 (0.2)	1 (3.8)	5 (8.2)	5 (1.3)
悪心 (Nausea)	1 (0.4)	24 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	16 (4.2)
下痢 (Diarrhoea)	5 (2.2)	9 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	14 (3.7)
嘔吐 (Vomiting)	2 (0.9)	15 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.6)
消化不良 (Dyspepsia)	2 (0.9)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.1)
歯肉出血 (Gingival bleeding)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)
腹痛 (Abdominal pain)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (0.8)
歯周炎 (Periodontitis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	5 (2.2)	11 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.3)	8 (2.1)
発疹 (Rash)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (0.3)
多汗症 (Hyperhidrosis)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	5 (2.2)	19 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.3)	4 (1.0)
背部痛 (Back pain)	1 (0.4)	8 (1.3)	0 (0.0)	2 (3.3)	3 (0.8)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	7 (3.0)	18 (3.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	17 (4.5)
疲労 (Fatigue)	1 (0.4)	15 (2.5)	1 (3.8)	0 (0.0)	9 (2.4)
インフルエンザ様疾患 (Influenza like illness)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
臨床検査 (Investigations)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	19 (5.0)
心電図 QT 延長 (Electrocardiogram QT prolonged)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.6)
血沈亢進 (Red blood cell sedimentation rate increased)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.4)

a) MedDRA (Version ■■■)

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全被験者

BIBR 1048 MS 投与後 3 日までの有害事象

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.2.6

第 I 相試験の日本人被験者において発現した有害事象

日本人被験者を含む第 I 相 4 試験（試験 1160.28 [CTD 5.3.3.3-4, U-3052], 試験 1160.29 [CTD 5.3.3.3-5, U-3091], 試験 1160.55 [CTD 5.3.3.3-8, U-3334] および試験 1160.61 [CTD 5.3.3.3-9, U-3420]）で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.2.2.2.1: 3 に示す。発現頻度が比較的高かった有害事象は胃腸障害で、いずれも BIBR 1048 MS 1 日 220 mg 以上の用量で認められた。なお、出血イベントは、歯肉出血および血尿が各 1 例に発現した（血尿は投与直前の尿潜血が陽性（1+）であった被験者が、BIBR 1048 MS 300 mg 単回投与後に尿潜血の悪化（3+）を示したものの）。

表 2.7.4.2.2.2.1: 3 第 I 相試験の日本人被験者において発現したすべての有害事象

器官別大分類／基本語 ^{a)}	BIBR 1048 MS daily dose			
	<150 mg N (%)	150 mg N (%)	220 mg N (%)	>220 mg N (%)
被験者数 (Number of subjects) ^{b)}	16 (100.0)	22 (100.0)	19 (100.0)	26 (100.0)
有害事象発現例数 (Total with AEs)	1 (6.3)	1 (4.5)	7 (36.8)	4 (15.4)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ (Influenza)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害 (Vascular disorders)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛 (Headache)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (36.8)	3 (11.5)
鼓腸 (Flatulence)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (26.3)	0 (0.0)
腹痛 (Abdominal pain)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (3.8)
悪心 (Nausea)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
歯周炎 (Periodontitis)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
上腹部痛 (Abdominal pain)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
歯肉出血 (Gingival bleeding)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
血尿 (Haematuria)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)

a) MedDRA (Version)

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全被験者

BIBR 1048 MS 投与後 3 日までの有害事象

日本人被験者を含む第 I 相試験：試験 1160.28, 試験 1160.29, 試験 1160.55 および試験 1160.61

引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.15.1

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

試験 1160.20

試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02] は、心房細動および脳卒中の危険因子ひとつ以上を有する患者で3用量（50 mg 1日2回，150 mg 1日2回，300 mg 1日2回）の BIBR 1048 MS 単剤投与またはアスピリンとの併用投与をワルファリン投与と比較する12週間投与の BIBR 1048MS 用量間の二重盲検試験であった。

投与例数が少数であった投与群（BIBR 1048 MS 1日1回投与の3群）以外の用法・用量で比較すると，BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回および300 mg 1日2回投与例の有害事象発現率は，それぞれ65.1%および67.1%であり，BIBR 1048 MS 50 mg 1日2回投与例（59.0%）に比べてわずかに高かった（表 2.7.4.2.2.2.2: 1）。なお，ワルファリン投与群における有害事象発現率は50.0%であった。

高度の有害事象の発現は BIBR 1048 MS 50 mg，150 mg，300 mg 1日2回投与例，およびワルファリン投与例で，それぞれ4.8%，4.2%，5.6%および2.9%の患者に発現した。また，治験薬に関連すると治験担当医師により判定された有害事象の発現率は，それぞれ11.4%，27.7%，24.8%および15.7%であった。投与中止に至った有害事象は，BIBR 1048 MS 50 mg，150 mg および300 mg 1日2回投与例で，それぞれ4.8%，4.2%および9.3%に発現した。重篤な有害事象は，BIBR 1048 MS 50 mg 1日2回投与例で8例（7.6%），150 mg 1日2回投与例で16例（9.6%），300 mg 1日2回投与例で11例（6.8%）に，また，ワルファリン投与群では2例（2.9%）に発現した。

表 2.7.4.2.2.2.2: 1 試験 1160.20 におけるアスピリン使用の有無を問わない有害事象の概要

	DE 50 qd N (%)	DE 50 bid N (%)	DE 150 qd N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 qd N (%)	DE 300 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{a)}	1 (100.0)	105 (100.0)	5 (100.0)	166 (100.0)	6 (100.0)	161 (100.0)	70 (100.0)
Subjects with any AE	0 (0.0)	62 (59.0)	1 (20.0)	108 (65.1)	4 (66.7)	108 (67.1)	35 (50.0)
Subjects with severe AEs	0 (0.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	7 (4.2)	0 (0.0)	9 (5.6)	2 (2.9)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	0 (0.0)	12 (11.4)	0 (0.0)	46 (27.7)	2 (33.3)	40 (24.8)	11 (15.7)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	5 (3.0)	1 (16.7)	9 (5.6)	3 (4.3)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	0 (0.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	7 (4.2)	1 (16.7)	15 (9.3)	0 (0.0)
Subjects with serious AEs	0 (0.0)	8 (7.6)	0 (0.0)	16 (9.6)	0 (0.0)	11 (6.8)	2 (2.9)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disability/incapacitating	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Required hospitalization	0 (0.0)	7 (6.7)	0 (0.0)	14 (8.4)	0 (0.0)	10 (6.2)	1 (1.4)
Prolonged hospitalization	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.4)

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者
1例が複数の重篤性基準に、また試験期間中の投与方法変更により複数の投与群に計上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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.12

患者全体を器官別大分類でみると、胃腸障害、全身障害および投与局所様態、神経系障害の有害事象が多かった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.13]。基本語で発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい、下痢、疲労、消化不良であり、これらの有害事象は下痢を除いて、BIBR 1048 MS 300 mg 1日2回投与例で最も多く報告された。

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 [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U■■-1615-02, Table 12.2.2.4: 3]。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、ワルファリン投与群では認められなかった。

試験 1160.42

試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U■■ 3247-01] は、試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02] で BIBR 1048 MS の投与を終了した患者を対象にした非盲検長期継続投与試験であった。患者はアスピリンと併用または非併用で（治験担当医師の判断）BIBR 1048 MS の投与を受けた。

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 (CTD 2.7.4.1.2.2.2 項参照) 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、以下の解析では、患者 1 例が複数の有害事象の重篤性基準または複数の用法・用量に集計されている場合がある。また、試験 1160.42 の投与期間 (5 年間) は他の心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験 (12 週間) に比較してかなり長期であった。

年換算しない全体の有害事象発現率は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与例 (68.6%) および 300 mg 1 日 2 回投与例 (61.6%) に比較して 150 mg 1 日 2 回投与例 (92.9%) および 300 mg 1 日 1 回投与例 (96.6%) で高かった。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例と 300 mg 1 日 1 回投与例は、高度な有害事象、治験薬に関連すると治験担当医師により判定された有害事象、重篤な有害事象等のいずれの発現率においてもほぼ同様であった (表 2.7.4.2.2.2.2: 2)。

表 2.7.4.2.2.2.2: 2 試験 1160.42 における有害事象の概略

	DE 150 qd N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 qd N (%)	DE 300 bid N (%)
Total treated ^{a)}	102 (100.0)	283 (100.0)	87 (100.0)	125 (100.0)
Subjects with any AE	70 (68.6)	263 (92.9)	84 (96.6)	77 (61.6)
Subjects with severe AEs	13 (12.7)	91 (32.2)	28 (32.2)	7 (5.6)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	12 (11.8)	83 (29.3)	28 (32.2)	17 (13.6)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	3 (2.9)	27 (9.5)	7 (8.0)	5 (4.0)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	8 (7.8)	75 (26.5)	17 (19.5)	7 (5.6)
Subjects with serious AEs	19 (18.6)	145 (51.2)	39 (44.8)	11 (8.8)
Fatal	0 (0.0)	24 (8.5)	4 (4.6)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	7 (2.5)	1 (1.1)	0 (0.0)
Disability/incapacitating	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
Required hospitalization	19 (18.6)	130 (45.9)	37 (42.5)	10 (8.0)
Prolonged hospitalization	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	16 (5.7)	3 (3.4)	0 (0.0)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者
試験期間中に用法・用量を変更している患者もあるため、患者 1 例が複数の有害事象の重篤性基準または複数の投与群に重複している場合がある。
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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.14

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 [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.15]。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、背部痛であり、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例と 300 mg 1 日 1 回投与例で多く発現した。

試験 1160.49

試験 1160.49[CTD 5.3.5.1-3, U-3126]は、日本人の心房細動患者を対象に BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与、150 mg 1 日 2 回投与およびワルファリン投与を比較する 12 週間投与の非盲検試験であった。

有害事象の発現率は、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 63.0%、84.5%および 66.1%であった（表 2.7.4.2.2.2.2: 3）。高度の有害事象は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で 2 例（3.4%）、ワルファリン投与群で 2 例（3.2%）で発現したが、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群ではなかった。多くの有害事象は治験薬に関連しないと治験担当医師により判定され、投与中止に至った有害事象は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群で、それぞれ 6.5%および 13.8%に発現し、ワルファリン投与群では 6.5%に発現した。

重篤な有害事象は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で 6 例（10.3%）およびワルファリン投与群で 5 例（8.1%）に発現したが、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では認められなかった。

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で発現した重篤な有害事象は「直ちに生命を脅かすもの」「入院が必要となるもの」または「その他」に該当し、ワルファリン投与群の重篤な有害事象は「障害・機能不全に陥るもの」または「入院が必要となるもの」に該当した。

表 2.7.4.2.2.2.2: 3 試験 1160.49 における有害事象の概略

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{a)}	46 (100.0)	58 (100.0)	62 (100.0)
Subjects with any AE	29 (63.0)	49 (84.5)	41 (66.1)
Subjects with severe AEs	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.2)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	9 (19.6)	21 (36.2)	14 (22.6)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	3 (6.5)	6 (10.3)	2 (3.2)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	3 (6.5)	8 (13.8)	4 (6.5)
Subjects with serious AEs	0 (0.0)	6 (10.3)	5 (8.1)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
Disability/incapacitated	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Required hospitalisation	0 (0.0)	5 (8.6)	5 (8.1)
Prolonged hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者
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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.16

患者全体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（表 2.7.4.2.2.2.2: 4）。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、消化不良に関連する症状（上腹部痛、消化不良、腹部不快感、胃不快感および胃炎）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 6.5%、13.8%および 1.6%であった。

表 2.7.4.2.2.2.2: 4 試験 1160.49 における有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 3.0%以上）（1/2）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
患者数 (Number of subjects) ^{b)}	46	58	62
有害事象発現例数 (Total with AEs)	29 (63.0)	49 (84.5)	41 (66.1)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	10 (21.7)	14 (24.1)	13 (21.0)
鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)	5 (10.9)	10 (17.2)	8 (12.9)
慢性副鼻腔炎 (Chronic sinusitis)	2 (4.3)	0	0
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	1 (2.2)	3 (5.2)	0
凝血異常 (Coagulopathy)	0	2 (3.4)	0
代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)	1 (2.2)	2 (3.4)	2 (3.2)
糖尿病 (Diabetes mellitus)	1 (2.2)	2 (3.4)	0
精神障害 (Psychiatric disorders)	1 (2.2)	3 (5.2)	1 (1.6)
不眠症 (Insomnia)	1 (2.2)	3 (5.2)	0
神経系障害 (Nervous system disorders)	2 (4.3)	5 (8.6)	6 (9.7)
頭痛 (Headache)	0	2 (3.4)	2 (3.2)
眼障害 (Eye disorders)	1 (2.2)	5 (8.6)	6 (9.7)
結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)	0	2 (3.4)	1 (1.6)
心臓障害 (Cardiac disorders)	1 (2.2)	4 (6.9)	0
心不全 (Cardiac failure)	0	2 (3.4)	0
血管障害 (Vascular disorders)	1 (2.2)	4 (6.9)	1 (1.6)
高血圧 (Hypertension)	1 (2.2)	2 (3.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	8 (17.4)	10 (17.2)	7 (11.3)
鼻出血 (Epistaxis)	2 (4.3)	5 (8.6)	3 (4.8)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	10 (21.7)	23 (39.7)	9 (14.5)
下痢 (Diarrhoea)	1 (2.2)	4 (6.9)	2 (3.2)
消化不良に関連する症状 ^{c)} (“Abdominal pain/dyspepsia”)	3 (6.5)	8 (13.8)	1 (1.6)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	0	3 (5.2)	0
消化不良 (Dyspepsia)	2 (4.3)	1 (1.7)	0
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	0	2 (3.4)	0
胃不快感 (Atomach discomfort)	1 (2.2)	2 (3.4)	0
胃炎 (Gastritis)	0	0	1 (1.6)
便秘 (Constipation)	2 (4.3)	2 (3.4)	3 (4.8)
歯肉出血 (Gingival bleeding)	2 (4.3)	2 (3.4)	3 (4.8)
口内炎 (Stomatitis)	2 (4.3)	0	0
痔出血 (Haemorrhoidal haemorrhage)	1 (2.2)	2 (3.4)	0

a) MedDRA (Version ■■■)

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者

c) 消化不良に関連する症状；消化器系への影響を過小評価しないため、上腹部痛、消化不良、腹部不快感、胃不快感および胃炎の 5 事象をまとめて集計

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：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U■■ 3126, Table 12.2.2.5:1, Table 15.3.1.2: 2

表 2.7.4.2.2.2: 4 試験 1160.49 における有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 3.0%以上）(2/2)

器官別大分類／基本語	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	2 (4.3)	11 (19.0)	6 (9.7)
皮下出血 (Haemorrhage subcutaneous)	1 (2.2)	7 (12.1)	3 (4.8)
そう痒症 (Pruritus)	0	2 (3.4)	1 (1.6)
発疹 (Rash)	0	2 (3.4)	0
ざ瘡 (Acne)	0	0	2 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	3 (6.5)	5 (8.6)	5 (8.1)
関節痛 (Arthralgia)	0	1 (1.7)	2 (3.2)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	2 (4.3)	2 (3.4)	2 (3.2)
血尿 (Haematuria)	2 (4.3)	2 (3.4)	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	1 (2.2)	4 (6.9)	3 (4.8)
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	0	0	2 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	3 (6.5)	4 (6.9)	7 (11.3)
擦過傷 (Excoriation)	0	0	2 (3.2)

a) MedDRA (Version ■■■)

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者

c) 消化不良に関連する症状；消化器系への影響を過小評価しないため、上腹部痛、消化不良、腹部不快感、胃不快感および胃炎の 5 事象をまとめて集計

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：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U■■■ 3126, Table 12.2.2.5:1, Table 15.3.1.2: 2

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

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U■■■-3249-01] では、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。本試験においては、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%) で同程度で、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 2.7.4.2.2.2.3: 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。BIBR 1048 MS の投与量と有害事象または重篤な有害事象の発現率との間に、明らかな用量反応関係はみられなかった。

表 2.7.4.2.2.2.3: 1 試験 1160.26 における有害事象の概要

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Number of subjects ^{a)}	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	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) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者
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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.1

比較的发現頻度が高かった有害事象

本試験の対象集団を考慮すると、試験 1160.26 で発現した有害事象は予測できない事象ではなかった。試験対象集団は、高齢者（ベースライン時の平均年齢は 71.5 歳）の割合が高く、多くは抗凝固薬および複数の併用薬を投与されており、また併発疾患を有していた。全般的にみて BIBR 1048 MS 投与群の有害事象のプロファイルは胃腸障害の有害事象を除きワルファリン投与群と類似していた。胃腸障害の有害事象発現率は BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン投与群と比較して高かった。胃腸障害の有害事象および貧血以外には、いずれの BIBR 1048 MS 投与群において発現率がワルファリン投与群よりも明らかに高い有害事象はなかった。有害事象の発現率は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群で概ね同程度であった（表 2.7.4.2.2.2.3: 2）。

BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群における有害事象の発現率が高かった器官別大分類は、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 110 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群、ワルファリン投与群において発現率が高かった有害事象は、呼吸困難（それぞれ 8.3%, 8.7%, 9.2%）、浮動性めまい（7.6%, 7.6%, 9.3%）、末梢性浮腫（7.5%, 7.3%, 7.6%）であった。

BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群に比較して胃腸障害の有害事象の発現率が高かった（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:24.0%）。特に下痢、消化不良、悪心の発現率が高く、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。特に消化不良の発現率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 6.1%および 150 mg 1 日 2 回投与群で 5.7%であり、ワルファリン投与群（1.4%）よりも高かった。BIBR 1048 MS 投与群における発現率がワルファリン投与群より高かった他の胃腸障害の有害事象は、上腹部痛、胃炎、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、鼓腸であった。なお、胃腸障害の有害事象に関して、BIBR 1048 MS で一貫した用量反応関係は認められなかった。

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、貧血の発現率が高く（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%）、また、胃腸出血の発現率もわずかに高かった（BIBR 1048 110 mg 1 日 2 回投与群：1.1%，150 mg 1 日 2 回投与群：1.3%，ワルファリン投与群：0.9%）。これは独立イベント評価委員会で審査・確認した出血イベントの結果と一致していた。一方、BIBR 1048 MS 投与群ではワルファリン投与群に比較して、小出血に関連した有害事象（血腫、鼻出血、斑状出血、転倒・転落および挫傷）の発現率は低かった。

表 2.7.4.2.2.2.3: 2 試験 1160.26 における有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 1.0%以上）（1/4）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
患者数 (Number of subjects) ^{b)}	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
有害事象発現例数 (Total with AEs)	4706 (78.6)	4745 (78.3)	4552 (75.9)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	1822 (30.4)	1855 (30.6)	1975 (32.9)
鼻咽喉炎 (Nasopharyngitis)	314 (5.2)	309 (5.1)	327 (5.5)
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)
気管支炎 (Bronchitis)	261 (4.4)	277 (4.6)	284 (4.7)
肺炎 (Pneumonia)	226 (3.8)	221 (3.6)	235 (3.9)
インフルエンザ (Influenza)	138 (2.3)	144 (2.4)	132 (2.2)
副鼻腔炎 (Sinusitis)	80 (1.3)	98 (1.6)	120 (2.0)
蜂巣炎 (Cellulitis)	108 (1.8)	114 (1.9)	114 (1.9)
帯状疱疹 (Herpes zoster)	81 (1.4)	71 (1.2)	62 (1.0)
膀胱炎 (Cystitis)	70 (1.2)	63 (1.0)	73 (1.2)
胃腸炎 (Gastroenteritis)	58 (1.0)	58 (1.0)	54 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）(Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps))	386 (6.5)	400 (6.6)	394 (6.6)
基底細胞癌 (Basal cell carcinoma)	55 (0.9)	64 (1.1)	65 (1.1)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	293 (4.9)	306 (5.1)	277 (4.6)
貧血 (Anaemia)	181 (3.0)	207 (3.4)	164 (2.7)
代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)	624 (10.4)	649 (10.7)	683 (11.4)
痛風 (Gout)	125 (2.1)	116 (1.9)	162 (2.7)
糖尿病 (Diabetes mellitus)	91 (1.5)	91 (1.5)	65 (1.1)
低カリウム血症 (Hypokalaemia)	62 (1.0)	71 (1.2)	85 (1.4)
食欲不振 (Anorexia)	58 (1.0)	52 (0.9)	50 (0.8)
精神障害 (Psychiatric disorders)	350 (5.8)	339 (5.6)	321 (5.4)
不眠症 (Insomnia)	112 (1.9)	93 (1.5)	106 (1.8)
うつ病 (Depression)	88 (1.5)	91 (1.5)	72 (1.2)
不安 (Anxiety)	62 (1.0)	46 (0.8)	41 (0.7)
神経系障害 (Nervous system disorders)	1211 (20.2)	1247 (20.6)	1247 (20.8)
浮動性めまい (Dizziness)	457 (7.6)	458 (7.6)	555 (9.3)
頭痛 (Headache)	252 (4.2)	236 (3.9)	243 (4.1)
失神 (Syncope)	155 (2.6)	151 (2.5)	155 (2.6)
感覚鈍麻 (Hypoaesthesia)	84 (1.4)	87 (1.4)	70 (1.2)
錯覚感 (Paraesthesia)	74 (1.2)	50 (0.8)	68 (1.1)
眼障害 (Eye disorders)	425 (7.1)	394 (6.5)	452 (7.5)
白内障 (Cataract)	109 (1.8)	113 (1.9)	106 (1.8)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.2

表 2.7.4.2.2.2.3: 2 試験 1160.26 における有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 1.0%以上）(2/4)

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)	206 (3.4)	201 (3.3)	207 (3.5)
回転性めまい (Vertigo)	104 (1.7)	112 (1.8)	103 (1.7)
心臓障害 (Cardiac disorders)	1139 (19.0)	1113 (18.4)	1223 (20.4)
心房細動 (Atrial fibrillation)	303 (5.1)	313 (5.2)	326 (5.4)
うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)	197 (3.3)	187 (3.1)	210 (3.5)
心不全 (Cardiac failure)	169 (2.8)	171 (2.8)	201 (3.4)
動悸 (Palpitations)	141 (2.4)	138 (2.3)	162 (2.7)
狭心症 (Angina pectoris)	124 (2.1)	113 (1.9)	124 (2.1)
徐脈 (Bradycardia)	114 (1.9)	108 (1.8)	99 (1.7)
血管障害 (Vascular disorders)	680 (11.4)	642 (10.6)	712 (11.9)
高血圧 (Hypertension)	252 (4.2)	234 (3.9)	266 (4.4)
低血圧 (Hypotension)	119 (2.0)	126 (2.1)	130 (2.2)
血腫 (Haematoma)	55 (0.9)	65 (1.1)	108 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	1242 (20.8)	1319 (21.8)	1345 (22.4)
呼吸困難 (Dyspnoea)	497 (8.3)	525 (8.7)	550 (9.2)
咳嗽 (Cough)	319 (5.3)	310 (5.1)	345 (5.8)
鼻出血 (Epistaxis)	109 (1.8)	127 (2.1)	178 (3.0)
労作性呼吸困難 (Dyspnoea exertional)	110 (1.8)	120 (2.0)	116 (1.9)
慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease)	81 (1.4)	62 (1.0)	87 (1.5)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	2073 (34.6)	2088 (34.5)	1443 (24.1)
下痢 (Diarrhoea)	355 (5.9)	367 (6.1)	328 (5.5)
消化不良 (Dyspepsia)	367 (6.1)	345 (5.7)	83 (1.4)
悪心 (Nausea)	245 (4.1)	259 (4.3)	208 (3.5)
便秘 (Constipation)	187 (3.1)	177 (2.9)	167 (2.8)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	178 (3.0)	170 (2.8)	80 (1.3)
胃炎 (Gastritis)	147 (2.5)	127 (2.1)	87 (1.5)
腹痛 (Abdominal pain)	130 (2.2)	137 (2.3)	141 (2.4)
嘔吐 (Vomiting)	132 (2.2)	124 (2.0)	117 (2.0)
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	119 (2.0)	112 (1.8)	64 (1.1)
胃食道逆流性疾患 (Gastroesophageal reflux disease)	117 (2.0)	99 (1.6)	46 (0.8)
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	64 (1.1)	86 (1.4)	46 (0.8)
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	65 (1.1)	78 (1.3)	56 (0.9)
痔核 (Haemorrhoids)	75 (1.3)	81 (1.3)	53 (0.9)
嚥下障害 (Dysphagia)	61 (1.0)	74 (1.2)	24 (0.4)
結腸ポリープ (Colonic polyp)	61 (1.0)	50 (0.8)	51 (0.9)
鼓腸 (Flatulence)	53 (0.9)	61 (1.0)	25 (0.4)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.2

表 2.7.4.2.2.2.3: 2 試験 1160.26 における有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 1.0%以上）（3/4）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	673 (11.2)	688 (11.4)	747 (12.5)
発疹 (Rash)	114 (1.9)	142 (2.3)	159 (2.7)
そう痒症 (Pruritus)	101 (1.7)	106 (1.7)	101 (1.7)
斑状出血 (Ecchymosis)	34 (0.6)	24 (0.4)	85 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	1311 (21.9)	1341 (22.1)	1365 (22.8)
関節痛 (Arthralgia)	249 (4.2)	313 (5.2)	328 (5.5)
背部痛 (Back pain)	295 (4.9)	289 (4.8)	331 (5.5)
四肢痛 (Pain in extremity)	226 (3.8)	228 (3.8)	212 (3.5)
骨関節炎 (Osteoarthritis)	129 (2.2)	140 (2.3)	142 (2.4)
筋骨格痛 (Musculoskeletal pain)	120 (2.0)	122 (2.0)	116 (1.9)
筋骨格痛 (Muscle spasms)	93 (1.6)	89 (1.5)	96 (1.6)
筋肉痛 (Myalgia)	68 (1.1)	79 (1.3)	77 (1.3)
関節炎 (Arthritis)	52 (0.9)	70 (1.2)	65 (1.1)
関節腫脹 (Joint swelling)	53 (0.9)	64 (1.1)	74 (1.2)
頸部痛 (Neck pain)	49 (0.8)	51 (0.8)	60 (1.0)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	535 (8.9)	497 (8.2)	518 (8.6)
血尿 (Haematuria)	108 (1.8)	112 (1.8)	111 (1.9)
腎不全 (Renal failure)	86 (1.4)	68 (1.1)	78 (1.3)
急性腎不全 (Renal failure acute)	64 (1.1)	57 (0.9)	65 (1.1)
生殖系および乳房障害 (Reproductive system and breast disorders)	213 (3.6)	236 (3.9)	208 (3.5)
良性前立腺肥大症 (Benign prostatic hyperplasia)	54 (0.9)	63 (1.0)	47 (0.8)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	1373 (22.9)	1451 (23.9)	1402 (23.4)
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)
胸痛 (Chest pain)	288 (4.8)	355 (5.9)	342 (5.7)
無力症 (Asthenia)	164 (2.7)	157 (2.6)	161 (2.7)
胸部不快感 (Chest discomfort)	129 (2.2)	110 (1.8)	88 (1.5)
発熱 (Pyrexia)	82 (1.4)	92 (1.5)	97 (1.6)
浮腫 (Oedema)	67 (1.1)	62 (1.0)	71 (1.2)
医薬品副作用 (Adverse drug reaction)	52 (0.9)	63 (1.0)	33 (0.6)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.2

表 2.7.4.2.2.2.3: 2 試験 1160.26 における有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 1.0%以上）(4/4)

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
臨床検査 (Investigations)	667 (11.1)	677 (11.2)	702 (11.7)
INR 増加 (International normalised ratio increased)	6 (0.1)	12 (0.2)	88 (1.5)
肝機能検査異常 (Liver function test abnormal)	73 (1.2)	53 (0.9)	59 (1.0)
体重減少 (Weight decreased)	61 (1.0)	50 (0.8)	52 (0.9)
損傷, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	821 (13.7)	872 (14.4)	979 (16.3)
転倒・転落 (Fall)	183 (3.1)	178 (2.9)	234 (3.9)
挫傷 (Contusion)	149 (2.5)	152 (2.5)	197 (3.3)
皮膚裂傷 (Skin laceration)	62 (1.0)	87 (1.4)	88 (1.5)
外科および内科処置 (Surgical and medical procedures)	411 (6.9)	432 (7.1)	461 (7.7)
抜歯 (Tooth extraction)	86 (1.4)	78 (1.3)	86 (1.4)
白内障手術 (Cataract operation)	60 (1.0)	63 (1.0)	63 (1.1)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.2

消化不良および胃炎

消化不良の発現率は、BIBR 1048 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。胃炎は、それぞれ 2.5%, 2.1%, 1.5% の患者でみられた (表 2.7.4.2.2.2.3: 2)。Kaplan-Meier 分析によると、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 2.7.4.2.2.2.3: 1)。

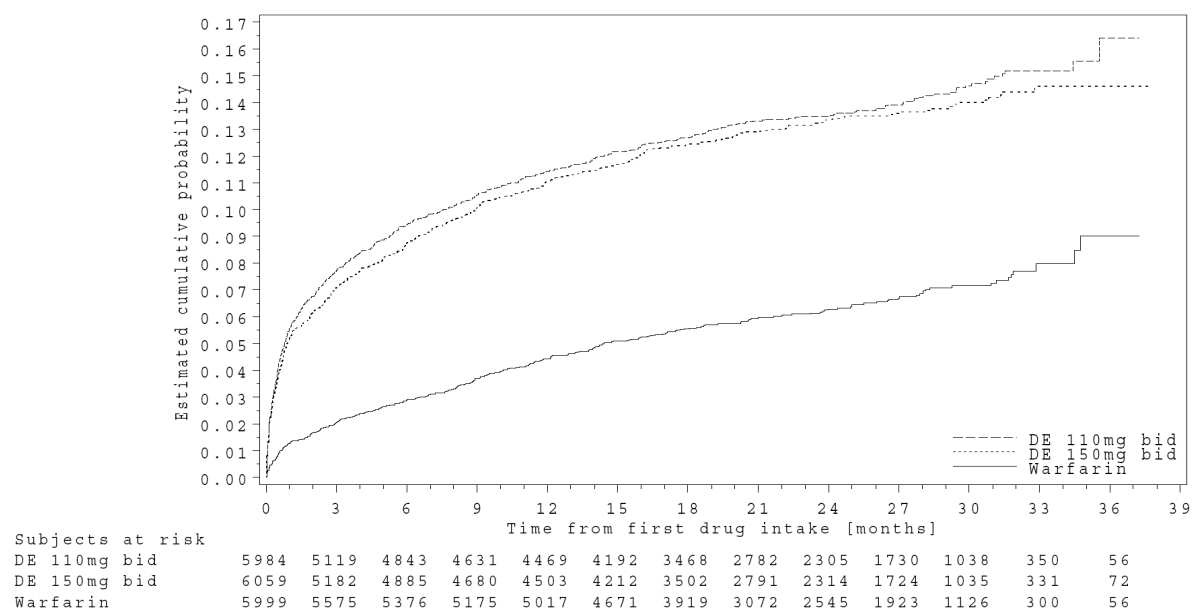


図 2.7.4.2.2.2.3: 1 試験 1160.26 における消化不良の最初の発現までの時間の Kaplan-Meier 推定値（安全性解析集団）

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 2.1.1.2.3.6

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 2.7.4.2.2.2.2: 3）。

表 2.7.4.2.2.2.3: 3 試験 1160.26 における消化不良および胃炎に関連する症状の発現頻度

治験依頼者が統合した用語／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid 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 回以上投与された全患者
各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.3.1

胃炎に関連する症状により、全投与群で消化管の大出血の発現の可能性が 3~4 倍、すべての出血発現の可能性が 2~3 倍増加した（表 2.7.4.2.2.2.2: 4）。消化不良に関連する症状により BIBR 1048 MS 投与群で大出血の頻度は増加しなかったが、すべての出血発現の可能性がわずかに増加した。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 [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.2.3.1: 5, Figure 2.1.1.2.3.6 および 7]。

表 2.7.4.2.2.2.3: 4 試験 1160.26 において消化不良および胃炎に関連する症状を有する患者で発現した消化管出血（安全性解析集団^{a)}）

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	Number of subjects N	Subjects with events N(%)	Number of subjects N	Subjects with events N(%)	Number of subjects N	Subjects with events N(%)
Subjects with GI major bleed	5984	116 (1.9)	6059	156 (2.6)	5999	104 (1.7)
Subjects with any GI bleed	5984	556 (9.3)	6059	636 (10.5)	5999	425 (7.1)
Subjects with dyspepsia-like symptoms						
and GI major bleeds	762	13 (1.7)	738	18 (2.4)	354	11 (3.1)
and any GI bleeds	762	96 (12.6)	738	82 (11.1)	354	45 (12.7)
Subjects with gastritis-like symptoms						
and GI major bleeds	297	19 (6.4)	257	25 (9.7)	142	11 (7.7)
and any GI bleeds	297	58 (19.5)	257	65 (25.3)	142	32 (22.5)
Subjects with dyspepsia/gastritis-like symptoms						
and GI major bleeds	984	28 (2.8)	940	40 (4.3)	470	21 (4.5)
and any GI bleeds	984	136 (13.8)	940	136 (14.5)	470	71 (15.1)

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者
引用元：CTD 2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.2.3.5

消化不良による投与の中止例の頻度は高くなかったが、BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群に比較すると、消化不良による投与の中止例が多かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：2.1%, 150 mg 1 日 2 回投与群：2.0%, ワルファリン投与群：0.6%）[CTD 2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.2.3.3]。重篤な有害事象としての消化不良または胃炎の報告はまれであったが、重篤な有害事象としての胃炎は、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において、それぞれ0.4%, 0.3%および0.2%の患者でみられた[CTD 2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.2.3.2]。

治験薬に関連する有害事象

試験 1160.26 では、BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群と比較して、治験薬に関連すると治験担当医師により判定された有害事象の発現率が高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：20.8%, 150 mg 1 日 2 回投与群：22.0%, ワルファリン投与群 15.8%）（表 2.7.4.2.2.2.3: 1）。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群において発現率が高かった治験薬に関連する有害事象は、消化不良（それぞれ 3.1%および 2.9%）、下痢（それぞれ 1.2%および 1.1%）、悪心（それぞれ 1.0%および 1.2%）、上腹部痛（それぞれ 1.1%および 1.1%）などの胃腸障害であった。ワルファリン投与群では、治験薬に関連すると判定されたこれらの胃腸障害の有害事象の発現率は 0.2%以下であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.6: 9]。

その他、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群、またはワルファリン投与群のいずれかにおいて基本語で発現率が 1%以上の治験薬に関連する有害事象は、鼻出血（それぞれ 1.1%, 1.1%, 1.8%）、貧血（それぞれ 0.8%, 1.1%, 0.8%）、挫傷（それぞれ 0.7%, 0.7%, 1.1%）、INR 増加（それぞれ 0.1%, 0.1%, 1.2%）、血尿（それぞれ 0.8%, 1.0%, 1.1%）、血腫（それぞれ 0.4%, 0.5%, 1.0%）であった。貧血を除き、これらの事象の発現率は BIBR 1048 MS 投与群よりもワルファリン投与群が高かった。

BIBR 1048 MS 投与群またはワルファリン投与群で 1%以上の治験薬に関連する肝機能検査関連の有害事象はなかった。

治験薬に関連すると治験担当医師により判定されたすべての有害事象を CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.5 に示している。

重症度別の有害事象

試験 1160.26 では、発現した有害事象の約 2/3 の重症度は軽度ないし中等度であった。高度の有害事象の発現率は 3 群ともほぼ同じであった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群:28.8%, 150 mg 1 日 2 回投与群: 28.9%, ワルファリン投与群: 28.4%)。

試験期間中に高度と報告された貧血の発現率は低く、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 0.6%, 150 mg 1 日 2 回投与群で 0.5%, ワルファリン投与群で 0.5%であった。高度の血小板減少症、出血性貧血、出血、凝血異常の発現率は、BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群ともいずれも 0.1%以下であった。

BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群と比較して、高度の胃腸障害（器官別大分類）の発現率が高かった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群:5.0%, 150 mg 1 日 2 回投与群:5.5%, ワルファリン投与群: 4.2%)。しかし、試験期間中に胃腸障害の器官別大分類に属する事象で BIBR 1048 MS 投与群またはワルファリン投与群において、1.0%以上の高度の有害事象（基本語）はなかった。

重症度別のすべての有害事象を CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.4 に示している。

2.7.4.2.2.2.4 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験におけるその他のよくみられる有害事象

試験 1160.19

試験 1160.19 は、人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術を受けた患者を対象にして BIBR 1048 MS（50 mg 1 日 2 回、150 mg 1 日 2 回、225 mg 1 日 2 回、300 mg 1 日 1 回）をエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回と比較する二重盲検実薬対照用量設定試験であった。投与期間は 5 ～10 日間であった。

有害事象、高度の有害事象、治験薬と関連すると判定された有害事象、投与中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は、やや低かった BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群を除いて、BIBR 1048 MS の各投与群ともにほぼ同様であり、エノキサパリン投与群と大きな差はなかった（表 2.7.4.2.2.2.4: 1）。

表 2.7.4.2.2.2.4: 1 試験 1160.19 における有害事象の概略

	DE 50 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 qd N (%)	DE 225 bid N (%)	Enox 40 qd N (%)
Total treated ^{a)}	389 (100.0)	390 (100.0)	385 (100.0)	393 (100.0)	392 (100.0)
Subjects with any AE	312 (80.2)	325 (83.3)	325 (84.4)	320 (81.4)	332 (84.7)
Subjects with severe AEs	9 (2.3)	27 (6.9)	20 (5.2)	18 (4.6)	21 (5.4)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	55 (14.1)	73 (18.7)	65 (16.9)	68 (17.3)	54 (13.8)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	13 (3.3)	30 (7.7)	16 (4.2)	21 (5.3)	17 (4.3)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	16 (4.1)	36 (9.2)	27 (7.0)	25 (6.4)	17 (4.3)
Subjects with serious AEs	16 (4.1)	17 (4.4)	25 (6.5)	19 (4.8)	21 (5.4)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (1.6)	5 (1.3)	5 (1.3)
Disability/incapacitating	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
Required hospitalization	15 (3.9)	13 (3.3)	19 (4.9)	14 (3.6)	19 (4.8)
Prolonged hospitalization	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)

Enox：エノキサパリン

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者
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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.2.1

試験 1160.50

試験 1160.50 [CTD 5.3.5.4-4, U■■-3436-01] は、人工膝関節全置換術を受けた日本人患者を対象に BIBR 1048 MS（110 mg 1 日 1 回、150 mg 1 日 1 回、220 mg 1 日 1 回）をプラセボと比較する二重盲検プラセボ対照用量設定試験であった。投与期間は 11～14 日間であった。

有害事象の発現率は全投与群を通じて同程度であった（68.3%～75.0%）（表 2.7.4.2.2.2.4: 2）。高度の有害事象は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与群および 220 mg 1 日 1 回投与群にのみ発現したが、その発現頻度は低かった（1.6%以下）。有害事象の多くは治験薬に関連しないと治験責任医師により判定された。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与群および 220 mg 1 日 1 回投与

群における投与中止に至った有害事象の発現率は、約 7%であり、プラセボ群（5.6%）および BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 1 回投与群（5.3%）に比較してやや高かった。重篤な有害事象の発現率はプラセボ群を含めた 4 投与群でほぼ同じであった（1.6%～2.4%）。

表 2.7.4.2.2.2.4: 2 試験 1160.50 における有害事象の概略

	Placebo	DE 110 qd N (%)	DE 150 qd N (%)	DE 220 qd N (%)
Total treated ^{a)}	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)
Subjects with any AE	95 (75.0)	95 (71.4)	86 (68.3)	93 (72.1)
Subjects with severe AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	20 (16.1)	17 (12.8)	21 (16.7)	21 (16.3)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	7 (5.6)	7 (5.3)	7 (5.6)	9 (7.0)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	7 (5.6)	7 (5.3)	9 (7.1)	9 (7.0)
Subjects with serious AEs	2 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.4)	2 (1.6)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediately life-threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disability/incapacitating	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Required hospitalization	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prolonged hospitalization	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (0.8)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者
患者 1 例が複数の有害事象の重篤性基準に計上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 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.2.3

2.7.4.2.2.3 死亡

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02] および試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U■■-3247-01], 第 III 相試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01] および静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U■■-1195-01] において死亡例の報告があった。すべての死亡について、各試験の治験総括報告書に記述している。なお、国内で実施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 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U■■-3126] および静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験 1160.50 [CTD 5.3.5.4-4, U■■-3436-01] においては死亡例の報告はなかった。各試験での死亡例の概略を以下に示す。

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

試験 1160.20

本試験における死亡例は1例であった。BIBR 1048 MS 1日1回300 mg＋アスピリン 81 mg の投与55日後に腹痛、悪心および嘔吐により投与中止となった患者（患者番号1662）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、治験薬または出血イベントとの関連性はないと判断された。

試験 1160.42（試験 1160.20 との併合）

本試験における BIBR 1048 MS 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（表 2.7.4.2.2.3.1: 1）。さらに試験後の死亡例が1例あった。治験担当医師が BIBR 1048 MS 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，胃腸出血：1例，心原性ショック／心停止：1例）。致死性的出血イベントとして，他に大動脈瘤破裂，虚血性脳卒中，大動脈解離（心原性ショック／心停止が発現した例と同一患者）がみられた。その他の死因の多くは感染症，および心臓疾患の合併症であった。

表 2.7.4.2.2.3.1: 1 試験 1160.42 における発現時用量別の死亡例（安全性解析集団）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	On-treatment			Post treatment (>6 days after treatment)	Drug Related
	150 mg b.i.d. N (%)	300 mg q.d. N (%)	Washout period (≤6 days post treatment)		
例数 Number of subjects	356 (100)	90 (100)	-	-	-
累積曝露量 Cumulative exposure (patient years)	842	242	-	-	-
感染症および寄生虫症 (Infections and Infestations)					
肺炎 (Pneumonia)	2	-	-	1	No
敗血症 (Sepsis)	2	-	-	2 ^{b)}	No
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Neoplasms benign, malignant and unspecified [incl cysts and polyps])					
転移性結腸癌 (Colon cancer metastatic)	1	-	-	-	No
肺の悪性新生物 (Lung neoplasm malignant)	1	-	-	-	No
神経系障害 (Nervous system disorders)					
脳出血 (Cerebral haemorrhage)	1	-	2	-	Yes
虚血性脳卒中 (Ischaemic stroke)	-	1	-	-	No
心臓障害 (Cardiac disorders)					
心停止 (Cardiac arrest)	3	-	1 ^{c)}	-	No/Yes ^{c)}
心不全 (Cardiac failure)	4	1	-	-	No
心原性ショック (Cardiogenic shock)	-	-	1	-	Yes
心肺停止 (Cardio-respiratory arrest)	1	-	1	-	No
心筋梗塞 (Myocardial infarction)	-	-	-	1	No
心筋虚血 (Myocardial ischaemia)	1	-	-	-	No
心室細動／心室性頻脈 (Ventricular fibrillation / Ventricular tachycardia)	1	-	1	-	No
血管障害 (Vascular disorders)					
大動脈瘤破裂 (Aortic aneurysm rupture)	-	-	1	-	No
大動脈解離 (Aortic dissection)	-	-	1	-	No
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)					
慢性閉塞性肺疾患／肺線維症 (Chronic obstructive pulmonary disease / pulmonary fibrosis)	3	-	-	-	No
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)					
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	-	-	1	-	Yes
腸管虚血 (Intestinal ischaemia)	1	-	-	-	No
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)					
急性腎不全 (Renal failure acute)	1	-	-	-	No
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)					
多臓器不全 (Multi-organ failure)	-	-	-	1	No
突然死 (Sudden death)	1	1	2	-	No

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

治験薬投与終了後 6 日以内（ウォッシュアウト期間）に死亡した場合は、投与期間中の死亡とした。投与終了後 6 日を超えた死亡は、試験後の死亡とした。同一患者が複数のカテゴリーにカウントされる場合がある。

a) MedDRA (Version 25.1)

b) 敗血症と好中球減少性敗血症の用語を結合して示した。

c) 心停止の 1 例は、治験薬との因果関係ありと判定された。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 12.3.1: 1

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

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] では、独立イベント評価委員会により審査・確認される有効性の評価項目としてアウトカムイベント（脳卒中、心筋梗塞、死亡、全身性塞栓症、肺塞栓症、一過性脳虚血発作）を収集したため、緊急安全性報告についていくつかの例外を設けた。抗凝固療法に伴って予測されるアウトカムイベントまたは有害事象（出血など）、もしくは本試験の対象集団に多くみられる疾患に関連する事象は、緊急安全性報告の対象外とした。これらの特定のアウトカムイベントまたは事象は、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。

本資料においては、アウトカムイベントおよび出血イベントについては治験薬に因果関係のある有害事象のみ、それ以外の重篤な有害事象については治験薬との因果関係を問わず重篤な有害事象として要約した。

試験 1160.26 では、すべての死亡例について死因を審査・確認した。
ランダム化集団において、死亡に至った有害事象を以下に要約する。

BIBR 1048 MS 投与群における死亡率は、ワルファリン投与群に比較して低かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：7.4%，150 mg 1 日 2 回投与群：7.2%，ワルファリン投与群：8.1%）（表 2.7.4.2.2.3.2: 1）。死亡の約 60%は血管死であった。血管死の中で、心血管死が半数をやや上回っていた。その他の血管死の全発現率はワルファリン投与群が BIBR 1048 MS の両群よりわずかに高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：1.7%，150 mg 1 日 2 回投与群：1.5%，ワルファリン投与群：2.1%）。

血管死以外は各投与群で同程度（2.7～2.9%）であった。血管死以外の死因には癌，呼吸不全，外傷，感染などが含まれた。これらの死亡の約 40%は癌と報告された。

表 2.7.4.2.2.3.2: 1 試験 1160.26 において治験担当医師から報告された死因別の試験期間中の全死亡

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total randomised ^{a)}	6015	6076	6022
Total death	445 (7.4)	437 (7.2)	487 (8.1)
Vascular death	267 (4.4)	247 (4.1)	285 (4.7)
Cardiovascular death	160 (2.7)	151 (2.5)	156 (2.6)
Sudden/arrhythmic death	89 (1.5)	75 (1.2)	87 (1.4)
Pump failure death	71 (1.2)	76 (1.3)	69 (1.1)
Other vascular death	105 (1.7)	93 (1.5)	125 (2.1)
Stroke	30 (0.5)	23 (0.4)	44 (0.7)
Pulmonary embolus	2 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)
Peripheral embolus	2 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
Aortic dissection/Rupture	4 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.0)
Haemorrhage	11 (0.2)	13 (0.2)	18 (0.3)
Unknown cause	46 (0.8)	41 (0.7)	46 (0.8)
Other	10 (0.2)	13 (0.2)	8 (0.1)
Missing/Unknown	2 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.1)
Non-vascular death	163 (2.7)	173 (2.8)	177 (2.9)
Cancer	64 (1.1)	68 (1.1)	61 (1.0)
Respiratory failure	32 (0.5)	28 (0.5)	30 (0.5)
Trauma	3 (0.0)	6 (0.1)	6 (0.1)
Infection	22 (0.4)	23 (0.4)	21 (0.3)
Other	41 (0.7)	46 (0.8)	57 (0.9)
Missing/Unknown	1 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
Missing/Unknown	15 (0.2)	17 (0.3)	25 (0.4)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.2.1.2

安全性解析集団では、365 例に致死の有害事象がみられた。

BIBR 1048 MS 投与群（安全性解析集団）はワルファリン投与群に比較して致死の有害事象の発現率は低かった（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%）。肺炎（0.1%）および心不全（0.2%）を除き、致死の有害事象（基本語）はいずれも 0.1%未満の発現率であった。各致死の有害事象の発現頻度は全体的にみて 3 投与群でほぼ同じであった。CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.2.1.1 および試験 1160.26 治験総括報

告書にいずれかの投与群における発現率 0.1%以上の致死的不利益有害事象を示している [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01, Section 12.3.1]。

2.7.4.2.2.3.3 静脈血栓塞栓症予防の第Ⅱ相試験における死亡

試験 1160.19 で、試験治療下で発現し死亡に至った有害事象（結腸癌）が 1 件あった。本患者は BIBR 1048 MS 225 mg を 1 日 2 回投与されていた。本患者の詳細については、試験 1160.19 治験総括報告書に記述している [CTD 5.3.5.4-3, U■■-1195-01]。

2.7.4.2.2.4 その他の重篤な有害事象

第Ⅰ相、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ相、第Ⅲ相、および静脈血栓塞栓症予防の第Ⅱ相の各試験における器官別大分類および基本語別の重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象を以下に示す。

2.7.4.2.2.4.1 第Ⅰ相試験におけるその他の重篤な有害事象

第Ⅰ試験 41 試験の計 1,218 例において 2 例に重篤な有害事象が発現した。

1 例は、人工股関節全置換術後の患者における薬物動態学的特性の評価を行った試験 1160.30 [CTD 5.3.4.2-2, U■■-1309-01] の被験者であった。本被験者は人工股関節置換術後の 75 歳（女性）の患者で、BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与を受けた。輸血を要するヘモグロビン減少と中等度の低血圧が発現し、入院期間の延長のため重篤な有害事象とされた。治験担当医師はこれらの事象は術後の創傷による出血によるもので、BIBR 1048 MS との関連性はないと判定した。他の 1 例（試験 1160.75 [CTD 5.3.3.4-11, U■■-3299-01]）は、24 歳（男性）の健康成人で BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回、2 日間投与後、次の日のキニジン 600 mg 投与後に高度の迷走神経性失神と低血圧が発現した。これらは生命を脅かす有害事象であり、重篤な有害事象とされた。治験担当医師はこれらの有害事象はキニジンによるもので、BIBR 1048 MS との関連性はないと判定した。

2.7.4.2.2.4.2 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ相試験におけるその他の重篤な有害事象

試験 1160.20

試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02] では、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 回で、それぞれ 7.6%、9.6%および 6.8%であり、ワルファリンで 2.9%であった（表 2.7.4.2.2.4.2: 1）。

比較的発現頻度が高かった重篤な有害事象は器官別大分類で、心臓障害、胃腸障害、神経系障害に属する事象であった。発現率が高かった重篤な有害事象（基本語）は、心不全（BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与のみ）、心房細動（BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与、150 mg 1 日 2 回投与、ワルファリン投与群）、胃腸出血（BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与のみ）であった。

表 2.7.4.2.4.2.1 試験 1160.20 における重篤な有害事象 (いずれかの用法・用量の基本語で発現率 1%以上) (1/2)

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 50 mg qd		DE 50 mg bid		DE 150 mg qd		DE 150 mg bid		DE 300 mg qd		DE 300 mg bid		Warfarin	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
患者数 (Number of subjects) ^{b)}	1 (100.0)		105 (100.0)		5 (100.0)		166 (100.0)		6 (100.0)		161 (100.0)		70 (100.0)	
重篤な有害事象発現例数 (Total with SAEs)	0 (0.0)		8 (7.6)		0 (0.0)		16 (9.6)		0 (0.0)		11 (6.8)		2 (2.9)	
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		4 (2.4)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
肺炎 (Pneumonia)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (1.8)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
憩室炎 (Diverticulitis)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps))	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (1.2)		0 (0.0)		1 (0.6)		0 (0.0)	
基底細胞癌 (Basal cell carcinoma)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (1.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
神経系障害 (Nervous system disorders)	0 (0.0)		2 (1.9)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (1.2)		0 (0.0)	
脳血管発作 (Cerebrovascular accident)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
錯感覚 (Paraesthesia)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
心臓障害 (Cardiac disorders)	0 (0.0)		2 (1.9)		0 (0.0)		6 (3.6)		0 (0.0)		3 (1.9)		1 (1.4)	
心不全 (Cardiac failure)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (1.8)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
心房細動 (Atrial fibrillation)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.6)		0 (0.0)		2 (1.2)		1 (1.4)	
急性冠動脈症候群 (Acute coronary syndrome)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.6)		0 (0.0)	
心房血栓症 (Atrial thrombosis)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
血管障害 (Vascular disorders)	0 (0.0)		2 (1.9)		0 (0.0)		1 (0.6)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
循環虚脱 (Circulatory collapse)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
末梢血管塞栓症 (Peripheral embolism)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	

a) MedDRA (Version XXXXXXXXXX)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.1.9

表 2.7.4.2.4.2: 1 試験 1160.20 における重篤な有害事象 (いずれかの用法・用量の基本語で発現率 1%以上) (2/2)

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 50 mg qd		DE 50 mg bid		DE 150 mg qd		DE 150 mg bid		DE 300 mg qd		DE 300 mg bid		Warfarin	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)														
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		2 (1.2)		0 (0.0)		5 (3.1)		0 (0.0)	
イレウス (Ileus)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (1.2)		0 (0.0)	
肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)														
胆嚢炎 (Cholecystitis)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		1 (0.6)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)														
皮膚変色 (Skin discolouration)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)														
腎梗塞 (Renal infarct)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)														
橈骨骨折 (Radius fracture)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.6)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (1.4)	
外科および内科処置 (Surgical and medical procedures)														
股関節形成 (Hip arthroplasty)	0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	

a) MedDRA (Version XXXXXXXXXX)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.1.9

試験 1160.42 (試験 1160.20 を含む)

試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01] では、重篤な有害事象が、試験 1160.20 を含む安全性解析集団 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。

BIBR 1048 MS の用法・用量別にみると、重篤な有害事象は 150 mg 1 日 1 回、150 mg 1 日 2 回、300 mg 1 日 1 回および 300 mg 1 日 2 回で、それぞれ 18.6%、51.2%、44.8%および 8.8%に発現した。各用法・用量において基本語で 3%以上に発現した重篤な有害事象は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例で、肺炎 (4.6%)、胸痛 (4.6%)、心不全 (3.9%)、心房細動 (3.9%) および呼吸困難 (3.2%)、300 mg 1 日 1 回投与例で、心不全 (8.0%)、呼吸困難 (4.6%)、失神 (3.4%)、心房細動 (3.4%)、うっ血性心不全 (3.4%) であった。ただし、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与例 (87 例) は他の投与例 (102~283 例) よりも例数が少なく、また BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与の曝露期間は他の用法・用量の数倍であった (表 2.7.4.2.2.4.2: 2)。

表 2.7.4.2.2.4.2: 2 試験 1160.42 における重篤な有害事象（いずれかの用法・用量の基本語で発現率 1.5%以上）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 150 qd N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 qd N (%)	DE 300 bid N (%)
患者数 (Total treated) ^{b)}	102 (100.0)	283 (100.0)	87 (100.0)	125 (100.0)
重篤な有害事象発現例数 (Total with SAEs)	19 (18.6)	145 (51.2)	39 (44.8)	11 (8.8)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	1 (1.0)	31 (11.0)	7 (8.0)	2 (1.6)
肺炎 (Pneumonia)	1 (1.0)	13 (4.6)	2 (2.3)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）(Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps))	4 (3.9)	19 (6.7)	4 (4.6)	0 (0.0)
膀胱癌 (Bladder cancer)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	1 (1.0)	9 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
貧血 (Anaemia)	1 (1.0)	9 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
神経系障害 (Nervous system disorders)	5 (4.9)	25 (8.8)	11 (12.6)	0 (0.0)
失神 (Syncope)	1 (1.0)	7 (2.5)	3 (3.4)	0 (0.0)
虚血性脳卒中 (Ischaemic stroke)	3 (2.9)	2 (0.7)	2 (2.3)	0 (0.0)
浮動性めまい (Dizziness)	0 (0.0)	6 (2.1)	2 (2.3)	0 (0.0)
心臓障害 (Cardiac disorders)	4 (3.9)	65 (23.0)	16 (18.4)	3 (2.4)
心不全 (Cardiac failure)	2 (2.0)	11 (3.9)	7 (8.0)	0 (0.0)
心房細動 (Atrial fibrillation)	0 (0.0)	11 (3.9)	3 (3.4)	0 (0.0)
うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)	2 (2.0)	2 (0.7)	3 (3.4)	0 (0.0)
心筋梗塞 (Myocardial infarction)	0 (0.0)	7 (2.5)	1 (1.1)	0 (0.0)
不安定狭心症 (Angina unstable)	0 (0.0)	6 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
徐脈 (Bradycardia)	1 (1.0)	6 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.6)
狭心症 (Angina pectoris)	0 (0.0)	5 (1.8)	1 (1.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0 (0.0)	20 (7.1)	7 (8.0)	1 (0.8)
呼吸困難 (Dyspnoea)	0 (0.0)	9 (3.2)	4 (4.6)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease)	0 (0.0)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	3 (2.9)	26 (9.2)	6 (6.9)	2 (1.6)
鼠径ヘルニア (Inguinal hernia)	1 (1.0)	7 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)	1 (1.0)	4 (1.4)	2 (2.3)	0 (0.0)
胆石症 (Cholelithiasis)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害 (Reproductive system and breast disorders)	1 (1.0)	7 (2.5)	2 (2.3)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症 (Benign prostatic hyperplasia)	1 (1.0)	5 (1.8)	1 (1.1)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	2 (2.0)	22 (7.8)	6 (6.9)	2 (1.6)
胸痛 (Chest pain)	1 (1.0)	13 (4.6)	1 (1.1)	2 (1.6)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.1.10

試験 1160.49

国内で実施した試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126] では、安全性解析集団の全 166 例中重篤な有害事象が BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で 6 例 (10.3%)、ワルファリン投与群で 5 例 (8.1%) に発現した (表 2.7.4.2.2.4.2: 3)。なお、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では重篤な有害事象は認められなかった。

複数の患者に発現した唯一の重篤な有害事象は肺炎であった (150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群)。ワルファリン投与群の 1 例の有害事象 (出血性脳梗塞) を除いて、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

表 2.7.4.2.2.4.2: 3 試験 1160.49 における重篤な有害事象

	Patient No	Gender	Age (yrs)	Serious adverse events (MedDRA preferred term)
BIBR 1048 MS 150 mg bid (6 patients, 10.3%)	1144	男性	65	肺炎 (Pneumonia)
	1012	男性	73	前立腺癌 (Prostate cancer)
	1143	男性	83	第三度房室ブロック (Atrioventricular block third degree), 心停止 (Cardiac arrest), 心不全 (Cardiac failure)
	1282	男性	72	うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)
	1039	男性	75	筋肉疲労 (Muscle fatigue)
	1018	男性	50	前立腺出血 (Prostatic haemorrhage)
Warfarin (5 patients, 8.1%)	1206	男性	71	肺炎 (Pneumonia), 喘息 (Asthma), 大腿骨骨折 (Femur fracture)
	1164	男性	61	浮動性めまい (Dizziness)
	1258	男性	79	出血性脳梗塞 (Haemorrhagic cerebral infarction)
	1263	男性	70	歯痛 (Toothache)
	1030	男性	61	喉頭損傷 (Laryngeal injury)

引用元: CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 12.3.2: 1

2.7.4.2.2.4.3 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験におけるその他の重篤な有害事象

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] において、治験担当医師から報告された重篤な有害事象のうち、いずれかの投与群の基本語で発現率が 0.2%以上の事象を表 2.7.4.2.2.4.3: 1 に示す。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 (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群: 21.2%, 150 mg 1 日 2 回投与群: 21.3%, ワルファリン投与群 22.6%)。また、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群の間で、重篤な有害事象の種類と発現率にも明らかな違いはみられなかった。

重篤な有害事象を器官別大分類でみると、心臓障害、感染症および寄生虫症、胃腸障害に属する事象が多かった。発現率が高かった主な重篤な有害事象は、うっ血性心不全 (BIBR 1048 MS

110 mg 1 日 2 回投与群：1.4%，150 mg 1 日 2 回投与群：1.0%，ワルファリン投与群：1.2%），肺炎（それぞれ，1.2%，1.2%，1.0%），心房細動（それぞれ，1.1%，0.9%，1.2%），心不全（それぞれ，0.9%，1.0%，1.1%）であった。

器官別大分類の胃腸障害に属する重篤な有害事象の発現率は，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群（3.5%）またはワルファリン投与群（3.6%）に比べ BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群（4.0%）が高かった。胃腸出血は最も発現率が高かった胃腸障害の重篤な有害事象であり，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群（0.6%）またはワルファリン投与群（0.7%）よりも BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群（0.9%）の発現率がわずかに高かった。胃腸出血は出血イベントであるため，治験薬に関連すると判定された場合に限り重篤な有害事象として収集した。胃腸障害の重篤な有害事象に該当する腹痛，下痢，嘔吐，悪心の発現率は全投与群を通じて患者の 0.3%以下であり，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群におけるこれらの重篤な有害事象の発現率は，ワルファリン投与群よりも低かった。

重篤な有害事象として報告された貧血の発現率は，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 0.6%，150 mg 1 日 2 回投与群で 0.8%，ワルファリン投与群で 0.6%であった。一方，重篤な有害事象として報告された出血性貧血の発現率は，それぞれ 0.1%，0.1%，0.2%であった。重篤な有害事象として報告された凝血異常の発現率は，それぞれ 0.1%，0.05%未満，0.2%であった。

本試験中，肝機能検査値上昇に分類された重篤な有害事象の発現率も低かった。肝酵素異常の重篤な有害事象の発現率はいずれの投与群も 0.1%であり，肝酵素上昇は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で 0.1%の患者で報告された。ALT 上昇の重篤な有害事象は BIBR 1048 MS の 2 つの投与群とともに 0.02%の患者で報告された [CTD 2.7.4，付録 1，Table 2.1.3.1.1]。

治験薬の一時的中止中に発現した重篤な有害事象は，重篤な有害事象全体のプロファイルを概ね反映していた [CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U■■-3249-01，Table 15.3.2.6: 3]。重篤な有害事象が発現した患者に関する叙述を治験総括報告書に示している。

表 2.7.4.2.2.4.3: 1 試験 1160.26 における重篤な有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 0.2%以上）（1/3）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
患者数 (Total treated) ^{b)}	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
重篤な有害事象発現例数 (Total with SAEs)	1266 (21.2)	1291 (21.3)	1356 (22.6)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	238 (4.0)	236 (3.9)	245 (4.1)
肺炎 (Pneumonia)	74 (1.2)	71 (1.2)	62 (1.0)
蜂巣炎 (Cellulitis)	21 (0.4)	23 (0.4)	20 (0.3)
尿路感染 (Urinary tract infection)	18 (0.3)	13 (0.2)	21 (0.4)
敗血症 (Sepsis)	19 (0.3)	17 (0.3)	19 (0.3)
虫垂炎 (Appendicitis)	5 (0.1)	11 (0.2)	7 (0.1)
気管支炎 (Bronchitis)	11 (0.2)	13 (0.2)	11 (0.2)
憩室炎 (Diverticulitis)	5 (0.1)	5 (0.1)	12 (0.2)
胃腸炎 (Gastroenteritis)	11 (0.2)	13 (0.2)	8 (0.1)
敗血症性ショック (Septic shock)	10 (0.2)	6 (0.1)	3 (0.1)
尿路性敗血症 (Urosepsis)	10 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）(Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps))	207 (3.5)	218 (3.6)	204 (3.4)
前立腺癌 (Prostate cancer)	25 (0.4)	31 (0.5)	29 (0.5)
乳癌 (Breast cancer)	13 (0.2)	17 (0.3)	10 (0.2)
結腸癌 (Colon cancer)	19 (0.3)	17 (0.3)	8 (0.1)
肺の悪性新生物 (Lung neoplasm malignant)	20 (0.3)	8 (0.1)	13 (0.2)
膀胱癌 (Bladder cancer)	8 (0.1)	13 (0.2)	14 (0.2)
扁平上皮癌 (Squamous cell carcinoma)	10 (0.2)	15 (0.2)	10 (0.2)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	68 (1.1)	69 (1.1)	71 (1.2)
貧血 (Anaemia)	34 (0.6)	47 (0.8)	33 (0.6)
凝血異常 (Coagulopathy)	4 (0.1)	3 (0.0)	12 (0.2)
出血性貧血 (Haemorrhagic anaemia)	6 (0.1)	5 (0.1)	10 (0.2)
代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)	68 (1.1)	76 (1.3)	104 (1.7)
脱水 (Dehydration)	15 (0.3)	22 (0.4)	31 (0.5)
高カリウム血症 (Hyperkalaemia)	18 (0.3)	4 (0.1)	12 (0.2)
低血糖症 (Hypoglycaemia)	10 (0.2)	11 (0.2)	12 (0.2)
低カリウム血症 (Hypokalaemia)	3 (0.1)	5 (0.1)	10 (0.2)
低ナトリウム血症 (Hyponatraemia)	9 (0.2)	9 (0.1)	10 (0.2)
精神障害 (Psychiatric disorders)	23 (0.4)	35 (0.6)	32 (0.5)
錯乱状態 (Confusional state)	7 (0.1)	8 (0.1)	10 (0.2)
精神状態変化 (Mental status changes)	4 (0.1)	9 (0.1)	6 (0.1)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.1.1, Table 2.1.18.1

表 2.7.4.2.2.4.3: 1 試験 1160.26 における重篤な有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 0.2%以上）(2/3)

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
神経系障害 (Nervous system disorders)	120 (2.0)	130 (2.1)	135 (2.3)
失神 (Syncope)	33 (0.6)	31 (0.5)	34 (0.6)
浮動性めまい (Dizziness)	15 (0.3)	18 (0.3)	18 (0.3)
脳出血 (Cerebral haemorrhage)	2 (0.0)	2 (0.0)	13 (0.2)
出血性卒中 (Haemorrhagic stroke)	1 (0.0)	2 (0.0)	9 (0.2)
眼障害 (Eye disorders)	29 (0.5)	21 (0.3)	30 (0.5)
白内障 (Cataract)	7 (0.1)	6 (0.1)	11 (0.2)
耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)	11 (0.2)	10 (0.2)	16 (0.3)
回転性めまい (Vertigo)	5 (0.1)	6 (0.1)	14 (0.2)
心臓障害 (Cardiac disorders)	311 (5.2)	291 (4.8)	321 (5.4)
うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)	84 (1.4)	58 (1.0)	73 (1.2)
心房細動 (Atrial fibrillation)	64 (1.1)	55 (0.9)	74 (1.2)
心不全 (Cardiac failure)	51 (0.9)	62 (1.0)	65 (1.1)
狭心症 (Angina pectoris)	29 (0.5)	30 (0.5)	22 (0.4)
徐脈 (Bradycardia)	20 (0.3)	21 (0.3)	20 (0.3)
不安定狭心症 (Angina unstable)	7 (0.1)	13 (0.2)	5 (0.1)
心房粗動 (Atrial flutter)	5 (0.1)	10 (0.2)	5 (0.1)
冠動脈疾患 (Coronary artery disease)	9 (0.2)	10 (0.2)	11 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症 (Mitral valve incompetence)	6 (0.1)	4 (0.1)	10 (0.2)
心室性頻脈 (Ventricular tachycardia)	6 (0.1)	3 (0.0)	10 (0.2)
血管障害 (Vascular disorders)	105 (1.8)	96 (1.6)	102 (1.7)
高血圧 (Hypertension)	16 (0.3)	10 (0.2)	10 (0.2)
低血圧 (Hypotension)	16 (0.3)	9 (0.1)	14 (0.2)
大動脈瘤 (Aortic aneurysm)	8 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.2)
大動脈狭窄 (Aortic stenosis)	11 (0.2)	5 (0.1)	8 (0.1)
血腫 (Haematoma)	4 (0.1)	7 (0.1)	13 (0.2)
出血 (Haemorrhage)	7 (0.1)	9 (0.1)	8 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	154 (2.6)	164 (2.7)	180 (3.0)
呼吸困難 (Dyspnoea)	38 (0.6)	43 (0.7)	45 (0.8)
慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease)	24 (0.4)	14 (0.2)	20 (0.3)
胸水 (Pleural effusion)	22 (0.4)	17 (0.3)	21 (0.4)
鼻出血 (Epistaxis)	6 (0.1)	10 (0.2)	17 (0.3)
呼吸不全 (Respiratory failure)	9 (0.2)	15 (0.2)	15 (0.3)
喀血 (Haemoptysis)	5 (0.1)	7 (0.1)	9 (0.2)
肺水腫 (Pulmonary oedema)	7 (0.1)	7 (0.1)	9 (0.2)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	212 (3.5)	241 (4.0)	214 (3.6)
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	38 (0.6)	55 (0.9)	41 (0.7)
腹痛 (Abdominal pain)	11 (0.2)	8 (0.1)	17 (0.3)
下痢 (Diarrhoea)	8 (0.1)	7 (0.1)	20 (0.3)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.1.1, Table 2.1.18.1

表 2.7.4.2.2.4.3: 1 試験 1160.26 における重篤な有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 0.2%以上）(3/3)

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
鼠径ヘルニア (Inguinal hernia)	15 (0.3)	16 (0.3)	12 (0.2)
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	15 (0.3)	13 (0.2)	9 (0.2)
嘔吐 (Vomiting)	17 (0.3)	6 (0.1)	9 (0.2)
下部消化管出血 (Lower gastrointestinal haemorrhage)	8 (0.1)	12 (0.2)	3 (0.1)
メレナ (Melaena)	7 (0.1)	10 (0.2)	6 (0.1)
悪心 (Nausea)	11 (0.2)	7 (0.1)	9 (0.2)
上部消化管出血 (Upper gastrointestinal haemorrhage)	8 (0.1)	13 (0.2)	12 (0.2)
肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)	25 (0.4)	28 (0.5)	25 (0.4)
胆嚢炎 (Cholecystitis)	8 (0.1)	8 (0.1)	9 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	90 (1.5)	79 (1.3)	93 (1.6)
骨関節炎 (Osteoarthritis)	22 (0.4)	13 (0.2)	21 (0.4)
背部痛 (Back pain)	14 (0.2)	17 (0.3)	9 (0.2)
関節痛 (Arthralgia)	2 (0.0)	7 (0.1)	11 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症 (Lumbar spinal stenosis)	9 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	103 (1.7)	94 (1.6)	113 (1.9)
急性腎不全 (Renal failure acute)	41 (0.7)	38 (0.6)	35 (0.6)
腎不全 (Renal failure)	15 (0.3)	19 (0.3)	27 (0.5)
血尿 (Haematuria)	16 (0.3)	14 (0.2)	15 (0.3)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	99 (1.7)	104 (1.7)	127 (2.1)
胸痛 (Chest pain)	30 (0.5)	45 (0.7)	46 (0.8)
無力症 (Asthenia)	12 (0.2)	10 (0.2)	15 (0.3)
疲労 (Fatigue)	3 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.2)
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	10 (0.2)	3 (0.0)	13 (0.2)
発熱 (Pyrexia)	11 (0.2)	13 (0.2)	14 (0.2)
臨床検査 (Investigations)	43 (0.7)	48 (0.8)	62 (1.0)
INR 増加 (International normalised ratio increased)	0 (0.0)	1 (0.0)	19 (0.3)
ヘモグロビン減少 (Haemoglobin decreased)	7 (0.1)	12 (0.2)	10 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	119 (2.0)	131 (2.2)	157 (2.6)
転倒・転落 (Fall)	22 (0.4)	29 (0.5)	43 (0.7)
硬膜下血腫 (Subdural haematoma)	5 (0.1)	11 (0.2)	20 (0.3)
治療薬毒性 (Therapeutic agent toxicity)	6 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.2)
外科および内科処置 (Surgical and medical procedures)	46 (0.8)	36 (0.6)	52 (0.9)
心臓ペースメーカー挿入 (Cardiac pacemaker insertion)	9 (0.2)	7 (0.1)	10 (0.2)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.1.1, Table 2.1.18.1

2.7.4.2.2.4.4 静脈血栓塞栓症予防の第Ⅱ相試験におけるその他の重篤な有害事象

試験 1160.19

試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U■■-1195-01] では、重篤な有害事象が発現した患者の割合は、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群、300 mg 1 日 1 回投与群、225 mg 1 日 2 回投与群およびエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群で、それぞれ 4.1%、4.4%、6.5%、4.8%および 5.4%であり、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与群およびエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群が他の群に比しやや高かった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.2.1]。

患者全体を器官別大分類でみると、傷害、中毒および処置合併症、心臓障害、血管障害、感染症および寄生虫の重篤な有害事象が多かった。基本語で発現率が高かった重篤な有害事象は、深部静脈血栓症 (BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 1 回投与群およびエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群が高く、いずれも 1.3%)、創傷感染 (BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与群、225 mg 1 日 2 回投与群およびエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群が高く、いずれも 0.5%)、処置後血腫 (各投与群が 0.3%)、処置後出血 (BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 1 回投与群：0.3%、300 mg 1 日 1 回投与群および 225 mg 1 日 2 回投与群：いずれも 0.5%) であった。

試験 1160.50

試験 1160.50 [CTD 5.3.5.4-4, U■■-3436-01] では、重篤な有害事象が発現した患者の割合は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 1 回投与群、150 mg 1 日 1 回投与群、220 mg 1 日 1 回投与群およびプラセボ群で、それぞれ 2.3%、2.4%、1.6%および 1.6%であった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.3.2.2]。

全体で重篤な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、血管障害、臨床検査、筋骨格系障害の有害事象が各 2 例にみられた。基本語で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

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

試験 1160.20

試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02] における発現時用量別の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.2.4.5: 1 に示す。

有害事象による発現時用量別の投与中止例は、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与で 5 例 (4.7%)、150 mg 1 日 2 回投与で 9 例 (5.3%)、300 mg 1 日 2 回投与で 15 例 (8.9%)、ワルファリンで 0 例 (0%) であった。投与中止に至った主な有害事象は、胃腸障害が 17 例 (上腹部痛、悪心、胃腸出血および消化不良が 2 例以上の患者で発現) であり、続いて腎および尿路障害 (うち 3 例は血尿) が 5 例であった。出血による投与中止例は 11 例であった (BIBR 1048 MS 150 mg 1

日 2 回投与：4 例，300 mg 1 日 2 回投与：7 例）[CTD 5.3.5.1-1，試験 1160.20，U-1615-02，Table 12.2.2.5: 2]。

表 2.7.4.2.2.4.5: 1 試験 1160.20 における発現時用量別の投与中止に至った有害事象

器官別大分類／基本語 ^{a)}	BIBR 1048 MS			Warfarin	Total	
	50 mg bid	150 mg bid	300 mg bid	N	N	%
患者数 (Total treated) ^{b)}	107	170	169	70	502	100.0
投与中止に至った有害事象発現例 (Total with AEs leading to treatment discontinuation) (%)	5 4.7	9 5.3	15 8.9	0 0	29 5.8	5.8 -
心臓障害 (Cardiac disorders)	1	1	1	0	3	
心不全 (Cardiac failure)	0	1	0	0	1	
急性冠動脈症候群 (Acute coronary syndrome)	1	0	1	0	2	
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	2	3	12	0	17	
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	1	0	2	0	3	
腹痛 (Abdominal pain)	0	0	1	0	1	
悪心 (Nausea)	1	1	1	0	3	
嘔吐 (Vomiting)	0	0	1	0	1	
消化不良 (Dyspepsia)	0	1	1	0	2	
胃腸出血 (Gastrointestinal Haemorrhage)	0	0	2	0	2	
下部消化管出血 (Lower gastrointestinal Haemorrhage)	0	0	1	0	1	
口腔内出血 (Mouth haemorrhage)	0	0	1	0	1	
食道痛 (Oesophageal pain)	0	0	1	0	1	
食道潰瘍 (Oesophageal ulcer)	0	0	1	0	1	
神経系障害 (Nervous system disorders)	1	1	0	0	2	
浮動性めまい (Dizziness)	1	1	0	0	2	
血管障害 (Vascular disorders)	2	0	0	0	2	
末梢血管塞栓症 (Peripheral embolism)	1	0	0	0	1	
脳血管発作 (Cerebrovascular accident)	1	0	0	0	1	
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	1	3	1	0	5	
腎梗塞 (Renal infarct)	1	0	0	0	1	
血尿 (Haematuria)	0	3	0	0	3	
腎臓痛 (Renal pain)	0	0	1	0	1	
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	1	1	1	0	3	
疲労 (Fatigue)	1	0	0	0	1	
胸痛 (Chest pain)	0	1	1	0	2	
眼障害 (Eye disorders)	0	0	2	0	2	
眼出血 (Eye haemorrhage)	0	0	1	0	1	
視覚障害 (Visual disturbance)	0	0	1	0	1	
呼吸器，胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0	0	3	0	3	
喀血 (Haemoptysis)	0	0	1	0	1	
鼻出血 (Epistaxis)	0	0	1	0	1	
呼吸困難 (Dyspnoea)	0	0	1	0	1	
臨床検査 (Investigations)	0	0	1	0	1	
ALT/AST 増加 (ALT /AST increased)	0	0	1	0	1	

a) MedDRA (Version 16.1)

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者

引用元：CTD 5.3.5.1-1，試験 1160.20，U-1615-02，Table 12.2.2.5: 1

試験 1160.42 (試験 1160.20 との併合)

試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U-3247-01] における, 試験 1160.20 を含む投与中止に至った有害事象 (計で 2%以上の器官別大分類とその器官別大分類に属して, 基本語で発現率 0.7%以上の有害事象) を発現時用量別に表 2.7.4.2.2.4.5: 2 に示す。

有害事象によって治験薬の投与を中止した患者は計 432 例中 135 例 (31.3%) であった。発現時用量別では, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与および 300 mg 1 日 1 回投与時に発現した有害事象の頻度が高かった (それぞれ 23.0%および 20.0%)。

高い頻度でみられた投与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。基本語で, 発現率が 1%以上の有害事象は貧血 (2.3%), 血尿 (1.2%), 呼吸困難 (1.2%) および虚血性脳卒中 (1.2%) であった。

表 2.7.4.2.2.4.5: 2 試験 1160.42 における発現時用量別の投与中止に至った有害事象（計で 2%以上の器官別大分類とその器官別大分類に属して、基本語で 0.7%以上の有害事象）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	BIBR 1048 MS						Total N (%)
	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	
患者数 (Total treated) ^{b)}	1 (100)	105 (100)	102 (100)	356 (100)	90 (100)	161 (100)	432 (100)
総曝露量 (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
投与中止に至った有害事象発現例 (Total with any AE leading to treatment discontinuation)	0 (0.0)	5 (4.8)	8 (7.8)	82 (23.0)	18 (20.0)	22 (13.7)	135 (31.3)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	13 (3.7)	4 (4.4)	12 (7.5)	31 (7.2)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (0.7)
消化不良 (Dyspepsia)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (0.7)
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	4 (0.9)
悪心 (Nausea)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.7)
メレナ (Melaena)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
心臓障害 (Cardiac disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	22 (6.2)	2 (2.2)	1 (0.6)	27 (6.3)
心停止 (Cardiac arrest)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.9)
心不全 (Cardiac failure)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
心筋梗塞 (Myocardial infarction)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.7)
急性冠動脈症候群 (Acute coronary syndrome)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.7)
神経系障害 (Nervous system disorders)	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	10 (2.8)	5 (5.6)	1 (0.6)	21 (4.9)
虚血性脳卒中 (Ischaemic stroke)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.2)
脳血管発作 (Cerebrovascular accident)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.7)
脳出血 (Cerebral haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	8 (2.2)	2 (2.2)	1 (0.6)	14 (3.2)
胸痛 (Chest pain)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.7)
突然死 (Sudden death)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
臨床検査 (Investigations)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	7 (2.0)	3 (3.3)	1 (0.6)	12 (2.8)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	12 (2.8)
血尿 (Haematuria)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.5)	12 (2.8)
呼吸困難 (Dyspnoea)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (1.2)
鼻出血 (Epistaxis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (0.7)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	10 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.5)
貧血 (Anaemia)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	9 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.3)
血管障害 (Vascular disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (1.4)	2 (2.2)	1 (0.6)	9 (2.1)
末梢血管塞栓症 (Peripheral embolism)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.1)	1 (0.6)	4 (0.9)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

a) MedDRA (Version 25.1)

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 15.3.2.2: 3, Table 15.1.5: 2

試験 1160.49

試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126] における投与中止に至ったすべての有害事象を投与群別に表 2.7.4.2.2.4.5: 3 に示す。

有害事象によって治験薬の投与を中止した患者は、BIBR 1048 MS 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%）およびワルファリン投与群で 4 例（6.5%）であった。基本語でみると BIBR 1048 MS 投与群の計 104 例において、凝血異常（BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で 2 例）および血尿（BIBR 1048 MS の投与群で各 1 例）を除いて、いずれの投与中止に至った有害事象も 1 例のみの発現であった。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の 2 例で投与中止に至った凝血異常は投与中に実施医療機関で測定した INR が上昇（いずれも 6.2）したため、治験担当医師が出血リスクを考慮して投与中止を判断した症例であった。なお、これらいずれの患者も投与中止時に出血イベントはみられなかった。

表 2.7.4.2.2.4.5: 3 試験 1160.49 における投与中止に至った有害事象

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
患者数 (Total treated) ^{b)}	46	58	62
投与中止に至った有害事象発現例 (Total with AEs leading to treatment discontinuation)	3 (6.5)	8 (13.8)	4 (6.5)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
凝血異常 (Coagulopathy)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
神経系障害 (Nervous system disorders)	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (3.2)
浮動性めまい (Dizziness)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性脳梗塞 (Haemorrhagic cerebral infarction)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
白質病変 (Leukoaraiosis)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
眼障害 (Eye disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
黄斑変性 (Macular degeneration)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
網膜出血 (Retinal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
心臓障害 (Cardiac disorders)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
第三度房室ブロック (Atrioventricular block third Degree)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
心停止 (Cardiac arrest)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
心不全 (Cardiac failure)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭不快感 (Pharyngolaryngeal discomfort)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	1 (2.2)	3 (5.2)	0 (0.0)
腹部膨満 (Abdominal distension)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良 (Dyspepsia)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心 (Nausea)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐 (Vomiting)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
食道炎 (Oesophagitis)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	1 (2.2)	1 (1.7)	0 (0.0)
血尿 (Haematuria)	1 (2.2)	1 (1.7)	0 (0.0)
腎機能障害 (Renal impairment)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害 (Reproductive system and breast disorders)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
前立腺出血 (Prostatic haemorrhage)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
臨床検査 (Investigations)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加 (Blood bilirubin increased)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
大腿骨骨折 (Femur fracture)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)

a) MedDRA (Version 25.1)

b) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Table 12.2.2.6: 1

2.7.4.2.2.4.6 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 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] における 0.5%以上の患者で投与中止に至った有害事象の例数を器官別大分類／基本語別に表 2.7.4.2.2.4.6: 1 に示す。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（心臓障害，感染症および寄生虫症，胃腸障害）を反映していた。頭蓋内出血による投与中止例は少なかったが，BIBR 1048 MS 投与群よりワルファリン投与群で比較的多かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：2 例，150 mg 1 日 2 回投与群：1 例，ワルファリン投与群：4 例）[CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.4.1.1]。胃腸障害による投与中止はワルファリン投与群よりも BIBR 1048 MS 投与群のほうが多く，消化不良による投与中止例が最も多かった。BIBR 1048 MS 投与群において投与中止に至る割合が高かったその他の胃腸障害の有害事象は，胃腸出血，悪心，上腹部痛，下痢および直腸出血であった。

表 2.7.4.2.2.4.6: 1 試験 1160.26 における投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群の基本語で発現率 0.5%以上）

器官別大分類／基本語 ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{b)}	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
Total with AEs leading to treatment discontinuation	1138 (19.0)	1241 (20.5)	935 (15.6)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	129 (2.2)	112 (1.8)	127 (2.1)
肺炎 (Pneumonia)	33 (0.6)	24 (0.4)	22 (0.4)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	68 (1.1)	93 (1.5)	72 (1.2)
貧血 (Anaemia)	43 (0.7)	61 (1.0)	39 (0.7)
神経系障害 (Nervous system disorders)	136 (2.3)	129 (2.1)	97 (1.6)
浮動性めまい (Dizziness)	32 (0.5)	27 (0.4)	14 (0.2)
心臓障害 (Cardiac disorders)	144 (2.4)	140 (2.3)	119 (2.0)
うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)	29 (0.5)	20 (0.3)	25 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	120 (2.0)	135 (2.2)	126 (2.1)
呼吸困難 (Dyspnoea)	37 (0.6)	43 (0.7)	33 (0.6)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	386 (6.5)	421 (6.9)	232 (3.9)
消化不良 (Dyspepsia)	57 (1.0)	57 (0.9)	2 (0.0)
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	39 (0.7)	54 (0.9)	37 (0.6)
悪心 (Nausea)	41 (0.7)	42 (0.7)	20 (0.3)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	31 (0.5)	36 (0.6)	7 (0.1)
下痢 (Diarrhoea)	36 (0.6)	36 (0.6)	20 (0.3)
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	20 (0.3)	29 (0.5)	15 (0.3)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	128 (2.1)	119 (2.0)	84 (1.4)
血尿 (Haematuria)	27 (0.5)	36 (0.6)	25 (0.4)
腎不全 (Renal failure)	27 (0.5)	26 (0.4)	12 (0.2)
急性腎不全 (Renal failure acute)	29 (0.5)	21 (0.3)	18 (0.3)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	96 (1.6)	142 (2.3)	108 (1.8)
胸痛 (Chest pain)	17 (0.3)	29 (0.5)	21 (0.4)
臨床検査 (Investigations)	88 (1.5)	114 (1.9)	78 (1.3)
INR 増加 (INR increased)	2 (0.0)	3 (0.0)	28 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	70 (1.2)	92 (1.5)	104 (1.7)
転倒・転落 (Fall)	14 (0.2)	18 (0.3)	32 (0.5)

a) MedDRA (Version ■■■)

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

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.4.1.1

2.7.4.2.2.4.7 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験における投与中止に至った有害事象

試験 1160.19

試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U■■-1195-01] において、有害事象のため治験薬投与を中止した患者の割合は、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群、300 mg 1 日 1 回投与群、225 mg 1 日 2 回投与群およびエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群で、それぞれ 4.1%、9.2%、7.0%、6.4%および 4.3%であり、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群および 300 mg 1 日 1 回投与群が他の投与群に比較して高かった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.4.2.1]。

患者全体で器官別大分類でみると、胃腸障害、傷害、中毒および処置合併症、心臓障害の有害事象で投与中止に至った患者が多かった。基本語で発現率が高かった投与中止に至った有害事象は、悪心 (BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群 : 0.3%, 150 mg 1 日 2 回投与群 : 2.8%, 300 mg 1 日 1 回投与群 : 0.5%, 225 mg 1 日 2 回投与群 : 1.5%およびエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群 : 0.8%), 嘔吐 (それぞれ, 0.8%, 1.8%, 0.8%, 1.8%および 0.8%), 吐血 (それぞれ, 0.0%, 0.8%, 0.0%, 0.0%および 0.5%), 処置後出血 (それぞれ, 0.3%, 0.0%, 0.5%, 0.3%および 0.3%) であった。

試験 1160.50

有害事象のため治験薬投与を中止した患者の割合は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 1 回投与群、150 mg 1 日 1 回投与群、220 mg 1 日 1 回投与群およびプラセボ群で、それぞれ 5.3%、7.1%、7.0%および 5.6%であった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.4.2.2]。

有害事象のため投与を中止した患者の割合が高かった器官別大分類は、血管障害、胃腸障害、臨床検査であった。基本語で発現率が高かった投与中止に至った有害事象は、深部静脈血栓症 (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 1 回投与群 : 1.5%, 150 mg 1 日 1 回投与群 : 0.8%, 220 mg 1 日 1 回投与群 : 0.8%およびプラセボ群 : 1.6%), 下痢 (それぞれ, 0.0%, 0.0%, 0.8%および 0.8%) および肝機能検査異常 (それぞれ, 0.0%, 1.6%, 0.0%および 0.8%) であった。

2.7.4.2.2.5 器官別または症候群別有害事象の解析

器官別の出血

器官別の出血イベントは「2.7.4.2.2.1 出血イベント」に試験別に示している。BIBR 1048 MS 投与患者における出血イベントを器官別大分類でみると、胃腸障害の発現率が高かった。

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01] では、消化管の大出血は、大出血発現例中、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 39.8%、45.5%および 29.3%で発現した (表

2.7.4.2.2.1.1.2: 4)。消化管の大出血の年間イベント率は、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 1.12%、1.53%および 1.01%であり、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の発現率が 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比較して高かった（表 2.7.4.2.2.1.1.2: 5）。消化管のすべての出血の年間イベント率も同様に BIBR 1048 MS 投与群がワルファリン投与群に比較して高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：5.41%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：6.11%，ワルファリン投与群：3.99%）。

器官別のその他の有害事象

器官別のその他の有害事象は「2.7.4.2.2.2 その他の比較的良好とみられる有害事象」に試験別に示している。なお、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] では、治験担当医師が治験薬と関連ないと判定した出血は有害事象に含めていない。

試験 1160.26 において、BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群における有害事象の発現率が高かった器官別大分類は、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 投与群における胃腸障害の発現率はワルファリン投与群に比較して高かったが（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：34.6%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：34.5%，ワルファリン投与群：24.1%），その他の器官別大分類の有害事象発現率はほぼ類似していた（表 2.7.4.2.2.2.3: 2）。

2.7.4.2.3 日本人サブグループにおける有害事象

本項では、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01] における日本人サブグループの有害事象を示す。また、必要に応じ、試験全体との比較検討を行った。

2.7.4.2.3.1 日本人サブグループにおける有害事象の解析

日本人サブグループにおける有害事象について、試験全体と同様の方法で解析した。

2.7.4.2.3.2 日本人サブグループにおける比較的良好とみられる有害事象

2.7.4.2.3.2.1 日本人サブグループにおける出血イベント

試験 1160.26 の日本人サブグループについて、試験全体と同様に出血イベントの概要を発現頻度（年間イベント率）、ハザード比、出血の分類と出血部位別に記載した。また、出血イベントのサブグループ解析を行い、ベースライン時の人口統計学的特性、脳卒中の危険因子、併用薬の使用が出血の発現に影響したか否かなどを評価した。

出血イベントの概要

ランダム化から初回大出血発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2.3.2.1: 1 に、大出血および他の出血の頻度と年間イベント率を表 2.7.4.2.3.2.1: 1 に、また、出血のハザード比と 95%信頼区間を表 2.7.4.2.3.2.1: 2 に示す。

大出血

試験実施地域別の大出血の年間イベント率、ハザード比とその信頼区間を表 2.7.4.2.3.2.1: 3 に示す。また、試験実施地域別の大出血のハザード比と実施例数、それに応じた 95%信頼区間を図 2.7.4.2.3.2.1: 2 および図 2.7.4.2.3.2.1: 3 に示す。

日本人サブグループでの 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の大出血発現例数は 8 例、5 例、および 5 例であり、年間イベント率は、それぞれ 5.53%、3.33%および 3.31%であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 1）。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、150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、それぞれ 1.68 および 1.02 であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 2）。

試験全体の大出血の年間イベント率は、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 2.67%、3.11%および 3.36%であった。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、150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、それぞれ 0.79 および 0.93 であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 3）。

日本人サブグループでは大出血の年間イベント率はワルファリン投与群が最も低く、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が最も高かったが、各試験実施地域のハザード比は、日本を含

む東アジアを除き，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群より 110 mg 1 日 2 回投与群が小さかった。また，各試験実施地域のハザード比はすべて，いずれの BIBR 1048 MS の用量群でも 95% 信頼区間内であった（図 2.7.4.2.3.2.1: 2 および図 2.7.4.2.3.2.1: 3）。日本人サブグループのハザード比は実施例数に応じて算出した 95% 信頼区間内であったことから，試験全体，あるいは他の試験実施地域の結果と異なる傾向を示唆するものでないと考えられた。

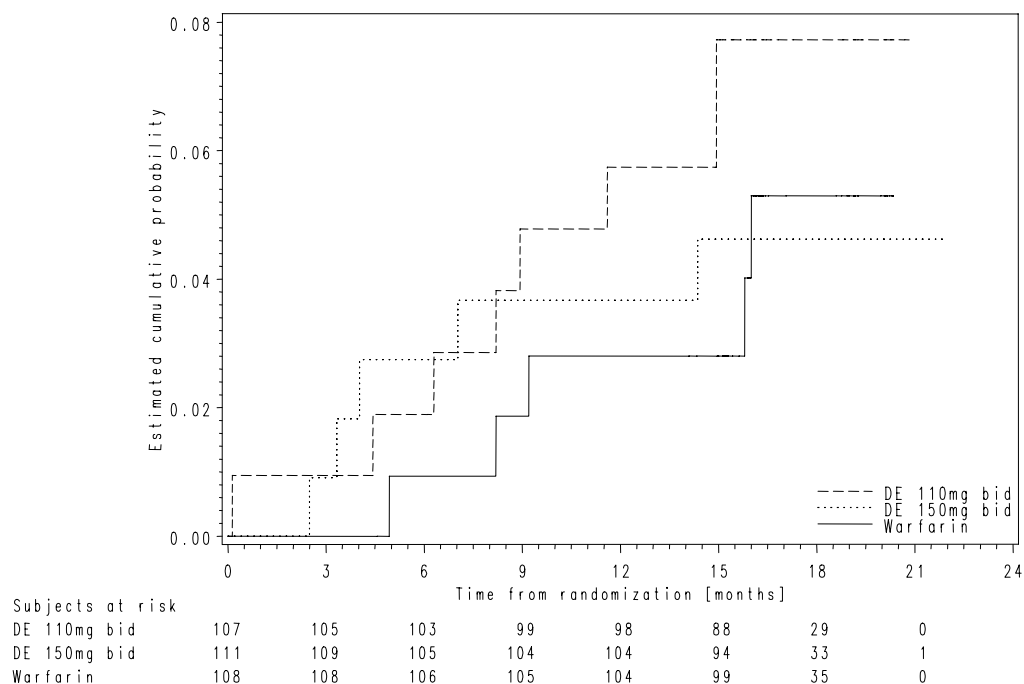


図 2.7.4.2.3.2.1: 1 試験 1160.26 における最初の大出血が発現するまでの期間の
Kaplan-Meier 推定値（ランダム化集団）（日本人サブグループ）

引用元：CTD 2.7.4，付録 4，Figure 15.3.2.1: 1

表 2.7.4.2.3.2.1: 1 試験 1160.26 における大出血および他の出血イベントの頻度と年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Adjudicated Bleeds			
Number of subjects	107	111	108
Subject-years	145	150	151
Major bleeds	8 (5.53)	5 (3.33)	5 (3.31)
Life threatening MBEs	1 (0.69)	3 (2.00)	2 (1.33)
Other MBEs	7 (4.84)	2 (1.33)	3 (1.99)
ICH ^{b)}	1 (0.69)	1 (0.67)	1 (0.66)
Minor bleeds ^{c)}	35 (24.19)	50 (33.26)	50 (33.14)
Any bleeds ^{c)}	40 (27.64)	52 (34.59)	51 (33.81)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

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

c) 治験責任医師または治験分担医師が報告した出血イベント。独立イベント評価委員会による小出血の審査は行わなかった。

同じ出血イベントが複数回発現した場合は，初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4，付録 4，Table 15.3.2.1: 1，Table 15.3.2.1: 2

表 2.7.4.2.3.2.1: 2 試験 1160.26 におけるハザード比および 95%信頼区間(ランダム化集団^{a)})
(日本人サブグループ)

		DE 110 bid vs Warfarin	DE 150 bid vs Warfarin	DE 110 bid vs DE 150 bid
Adjudicated major bleeds	Hazard ratio (SE)	1.68 (0.96)	1.02 (0.64)	1.66 (0.95)
	95% CI	0.55, 5.15	0.29, 3.51	0.54, 5.07
	P-value	0.3608	0.9808	0.3750
Investigator reported any bleeds	Hazard ratio (SE)	0.79 (0.17)	1.06 (0.21)	0.74 (0.16)
	95% CI	0.52, 1.19	0.72, 1.57	0.49, 1.12
	P-value	0.2604	0.7497	0.1530
Adjudicated hemorrhagic strokes	Hazard ratio (SE)	0.00 (0.00)	1.00 (1.41)	0.00 (0.00)
	95% CI	0.00, 1	0.06, 15.91	0.00, 1
	P-value	0.9968	0.9974	0.9968
Adjudicated life-threatening bleeds	Hazard ratio (SE)	0.52(0.64)	1.52 (1.39)	0.34 (0.39)
	95% CI	0.05, 5.72	0.25, 9.10	0.04, 3.28
	P-value	0.5922	0.6462	0.3518
Adjudicated ICH	Hazard ratio (SE)	1.04(1.46)	1.00 (1.41)	1.04 (1.47)
	95% CI	0.06, 16.56	0.06, 15.94	0.06, 16.61
	P-value	0.9802	0.9983	0.9785

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントで解析した。
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.1: 9

表 2.7.4.2.3.2.1: 3 試験実施地域別の大出血の年間イベント率, ハザード比と信頼区間

地域または国	Subjects with event / Number of randomized subjects (Yearly event rate %)			Hazard ratio (95% CI)	
	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	DE 110 bid vs Warfarin	DE 150 bid vs Warfarin
Total	318 / 6015 (2.67)	375 / 6076 (3.11)	396 / 6022 (3.36)	0.79 (0.68, 0.92)	0.93 (0.81, 1.07)
North America	174 / 2166 (3.92)	208 / 2200 (4.61)	197 / 2167 (4.45)	0.88 (0.72, 1.08)	1.04 (0.86, 1.27)
Latin America	10 / 320 (1.82)	15 / 320 (2.73)	17 / 316 (3.18)	0.57 (0.26, 1.24)	0.86 (0.43, 1.72)
Central Europe	21 / 707 (1.53)	23 / 706 (1.69)	24 / 706 (1.77)	0.86 (0.48, 1.55)	0.96 (0.54, 1.69)
Western Europe	54 / 1544 (1.74)	65 / 1555 (2.07)	76 / 1552 (2.46)	0.70 (0.50, 1.00)	0.84 (0.61, 1.17)
Southeast Asia	11 / 378 (1.60)	15 / 381 (2.09)	24 / 375 (3.56)	0.44 (0.22, 0.91)	0.59 (0.31, 1.13)
Eastern Asia	26 / 545 (2.43)	21 / 552 (1.95)	34 / 551 (3.22)	0.74 (0.45, 1.24)	0.60 (0.35, 1.03)
Other	22 / 355 (3.30)	28 / 362 (4.13)	24 / 355 (3.64)	0.91 (0.51, 1.62)	1.15 (0.67, 1.98)
Japan	8 / 107 (5.53)	5 / 111 (3.33)	5 / 108 (3.31)	1.68 (0.55, 5.15)	1.02 (0.29, 3.51)

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.3, Table 2.1.1.1.1.14, Table 2.1.1.1.1.24, Figure 2.1.1.1.1.26, Figure 2.1.1.1.1.27 ; 付録 3, Table 15.3.5.3: 3, Table 15.3.2.1: 9 ; 付録 4, Table 15.3.2.1: 2, Table 15.3.2.1: 9 ; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.5.3: 3, Table 15.3.5.3: 6

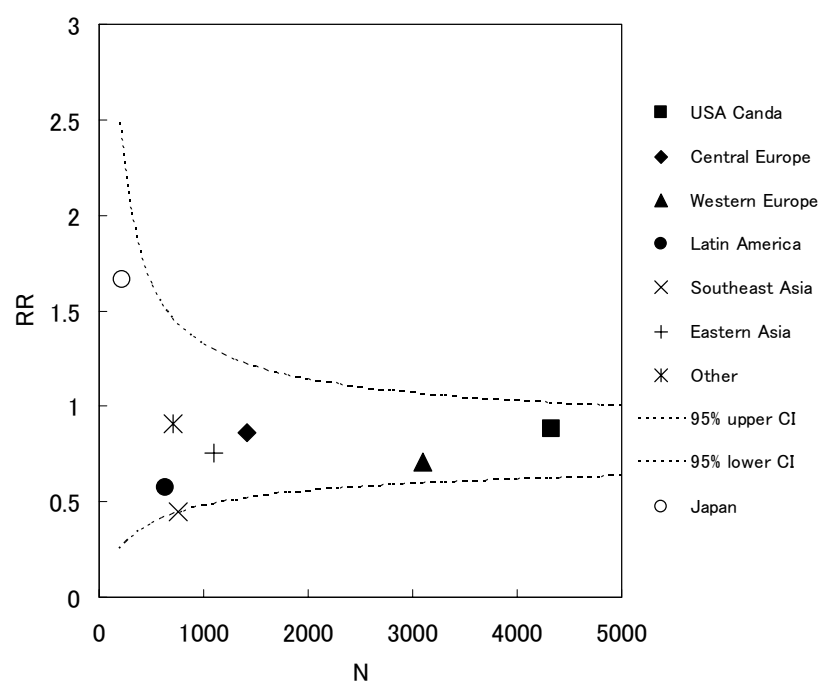


図 2.7.4.2.3.2.1: 2 試験実施地域別の大出血のハザード比と実施例数
(DE 110 bid vs Warfarin)

RR : 相対リスク, N : 実施例数

注 : 95%信頼区間は, 全患者データから算出した 95%信頼区間 (対数値) をそれぞれの実施地域における実施例数の平方根で補正したもの。

引用元 : CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.3, Table 2.1.1.1.1.24 ; 付録 3, Table 15.3.5.3: 3 ; 付録 4, Table 15.3.2.1: 2, CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.5.3: 3

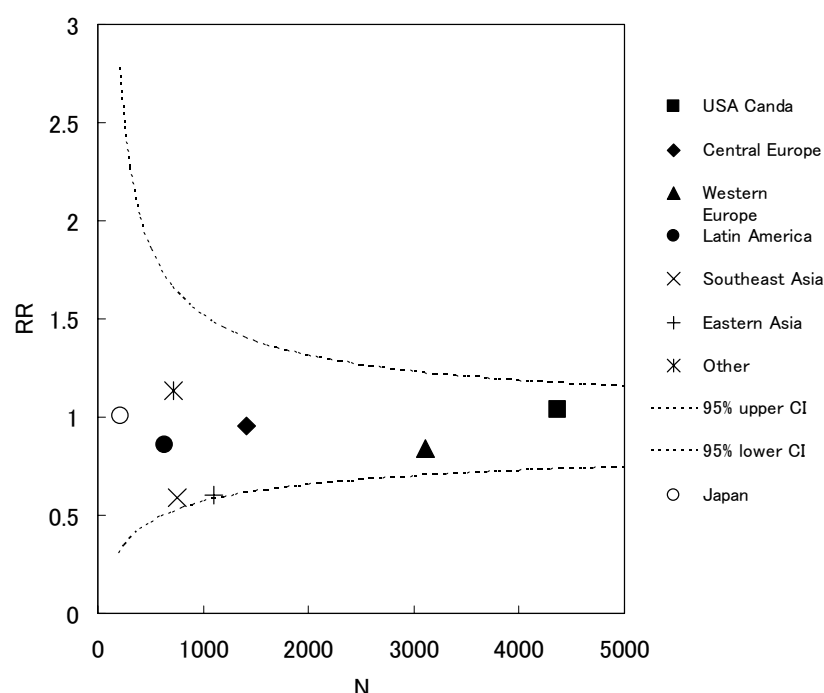


図 2.7.4.2.3.2.1: 3 試験実施地域別の大出血のハザード比と実施例数
(DE 150 bid vs Warfarin)

RR：相対リスク，N：実施例数

注：95%信頼区間は，全患者データから算出した 95%信頼区間（対数値）をそれぞれの実施地域における実施例数の平方根で補正したもの。

引用元：CTD 2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.1.1.3，Table 2.1.1.1.1.24；付録 3，Table 15.3.5.3: 3；付録 4，Table 15.3.2.1: 2；CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U■■-3249-01，Table 15.3.5.3: 3

なお，日本人サブグループの 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，そしてワルファリン投与群で 5 例にみとめられた大出血の発現患者の患者情報の一覧を表 2.7.4.2.3.2.1: 4～6 に示す。

本試験において大出血は，その発現時期が治験薬投与期間中であつたか否かに関わらず，イベントとして取り扱い，ランダム化集団を解析対象集団，つまり母数として発現頻度を評価した。一方，有害事象は治験薬投与中止 6 日後までに発現したものを治験薬投与期間中に発現した有害事象として取り扱い，ランダム化集団中，1 回以上治験薬の投与を受けた患者で構成される安全性解析集団を解析対象集団として発現頻度を評価した。そのため，前述の大出血の中には有害事象として取り扱った場合には，治験薬投与中止 6 日を超えて発現しているため，治験薬に関連した有害事象に該当しないものが含まれた。また，明らかな原因となる基礎疾患や有害事象などにより発現したものも含まれると考えられた。

これらの患者について，重篤な有害事象報告書などで判明している詳細を基に検討し，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群においてワルファリン投与群および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群を上回る大出血の発現がみとめられた理由について考察した。

なお，これら治験薬投与中止 6 日を超えて発現した，あるいは明らかな原因となる基礎疾患や

有害事象などにより発現したと考えられる大出血の症例は、日本人サブグループの BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 5 例、150 mg 1 日 2 回投与群で 2 例、そしてワルファリン投与群で 2 例であった。以下に詳細を示す。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：

患者番号 1191002

本患者は治験薬投与期間中に閉塞性動脈硬化症を発症し、治療のため、治験薬の永続的中止がされた（20 年 月 日）。その後、閉塞性動脈硬化症にはシロスタゾール、そして心房細動に伴う脳塞栓の発症抑制のためにワルファリンに切り替えて治療が行われていたが、閉塞性動脈硬化症の症状進行のため、末梢血管形成術（バイパス術）の処置が必要となり手術施行（

173 日後*）。その手術後にヘモグロビンの 2g/dL 以上（3.2 g/dL）の低下を認めたため、手術後の出血（Postoperative bleeding）が大出血として報告された。なお、その後ヘモグロビンの低下は軽快し、患者は退院した（205 日後*）。

本症例において発現した大出血は、治験薬投与中止 6 日を超えての発現であった。また、末梢血管形成術（バイパス術）という出血原因が考えられる。

患者番号 1203004

本患者は治験薬投与 4 日後、下血がみられて入院、肛門鏡にて腸の内部に凝血塊が確認され、大腸出血（Large intestinal haemorrhage）と診断、さらにヘモグロビンの 2g/dL 以上（2.0 g/dL）の低下を認めたため、大出血として報告された（永続的中止日*）。なお、治験薬の永続的中止もされた（20 年 月 日）。その後、大腸ファイバー検査にて出血源と思われる大腸ポリープ（Colonic polyp）が確認され切除された。なお、その後ヘモグロビンの低下は回復し、患者は退院した（14 日後*）。

本症例において発現した大出血は、治験薬投与 4 日後の発現であり、治験開始前から合併していたと推測される大腸ポリープが出血原因と考えられる。

患者番号 1209002

本患者は治験薬投与約 14 カ月後、健康診断の便潜血検査にて陽性の検査結果を認めたため、治験薬を一時中断（20 年 月 日）した後、大腸ファイバーを実施し、大腸ポリープ（Colonic polyp）が確認され切除された（1 日後*）。大腸ポリープ切除の翌日から治験薬投与を再開したところ、再開 6 日後、下血を発現し入院、ヘモグロビンの 2g/dL 以上（2.2 g/dL）の低下を認めたため、S 字結腸出血（Large intestinal haemorrhage）が大出血として報告された（

7 日後*）。その後、内視鏡的止血術などによる治療を施行、止血およびヘモグロビンの低下の回復を確認した後、治験薬の投与を再開した（19 日後*）。

本症例において発現した大出血は、大腸ポリープ切除術の翌日から治験薬の投与を再開したことによると考えられる。

患者番号 1238012

本患者は治験薬投与約 4 カ月後、軽度の息苦しさの訴えおよび臨床検査より、貧血と診断された（13 日前*）。消化管からの出血が疑われたため、治験薬を一時中断した後（3 日前*

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

), 下部消化管内視鏡検査を実施, 右側横行結腸に進行大腸癌, 横行結腸中部および左横行結腸に大腸ポリープが確認され, 治験薬の永続的中止が決定された (20 年 月 日)。また, ヘモグロビンの 2g/dL 以上 (2.4 g/dL) の低下を認めたため, 大腸ポリープ (Colonic polyp) が大出血として報告された (永続的中止日*)。なお, その後患者は大腸癌の横行結腸とリンパ節の切除の手術を受けた (16日後*)。治験の終了まで観察を行ったが, 貧血は未回復であった (307日後*)。本症例において発現した大出血は, 治験開始前から合併していたと推測される大腸ポリープが出血原因と考えられる。

患者番号 1243008

本患者は治験薬投与期間中に胃もたれが発現したため, 治験薬の永続的中止がされた (20 年 月 日)。中止後は心房細動に伴う脳塞栓の発症抑制のためにはワルファリンに切り替えて治療が行われていた。その後, 有痛性排尿困難が発現 (175日後*), 前立腺肥大悪化と診断された (176日後*)。そして, 前立腺肥大に対して手術を実施 (322日後*), 術後血尿が続き, ヘモグロビンの 2g/dL 以上 (2.8 g/dL) の低下を認めたため, 術後血尿 (Postprocedural hematuria) が大出血として報告された (322日後*)。なお, 患者は退院し (332日後*), その後ヘモグロビンの低下の軽快を確認した (342日後*)。本症例において発現した大出血は, 治験薬投与中止 6 日を超えての発現であった。また, 前立腺肥大に対しての手術という出血原因が考えられる。

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群:

患者番号 1197013

本患者は治験薬投与開始翌日にクレアチニークリアランスが 28 mL/min であることが判明したため, ワルファリンに切り替えて治療が行うことが決定され, 治験薬の永続的中止がされた (20 年 月 日)。その後, 心房細動に伴う脳塞栓の発症抑制のため引き続きワルファリンが投与されていたが, 113日後* に皮膚科受診後, 左片麻痺, 嘔気, その後意識障害が発現, 頭部 CT により右頭頂葉から右中心傍小葉皮質下白質に皮質下出血急性期の所見を確認, 皮質下出血 (Subcortical hemorrhage) が大出血として報告された (113日後*)。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤* および トラネキサム酸* 投与, そして血圧高値に対しニカルジピン塩酸塩製剤* 静注などがされた。その後, 頭部 CT により新たな出血, 梗塞などが無いことを確認した (120日後*)。しかし, 患者は治験参加の同意を撤回したため追跡不能となった (140日後*)。本症例において発現した大出血は, 治験薬投与中止 6 日を超えての発現であった。

患者番号 1198004

本患者は治験薬投与約 3 カ月後, 前立腺肥大のため留置していた尿道バルーンを自己抜去してしまい出血したが, 出血は軽度であったためバルーンを再挿入, 治験薬は継続投与した (2日前*)。再度, 尿道バルーンを自己抜去し出血したが, 泌尿器科にて出血は軽度であったためバルーンを再挿入したが, 帰宅前に意識消失, 尿道損傷が確認され, 血圧 60/40, ヘモグロビン 12.6 g/dL であり, 出血による症状と考えられたため, 入院した (永続的中止日*)。出血に対する処置として, 洗浄赤血球 6 単位輸血, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤* が投与され, 治験薬の永続的中止が決

定された(20■■年■■月■■日)。また、創部出血(Wound haemorrhage)が大出血として報告された(永続的中止日*)。なお、その後患者は退院(4日後*)し、症状の回復を確認した(48日後*)。

本症例において発現した大出血は、前立腺肥大のため留置していた尿道バルーンを自己抜去したことによると考えられる。

ワルファリン投与群：

患者番号 1215002

本患者は治験薬投与約5カ月後よりヘモグロビンが低下傾向にあり、治験薬投与約8カ月後、息切れがあり、血液検査にて、ヘモグロビン7.5g/dL、ヘマトクリット26.6%を確認(1日前*)、治験薬のワルファリンの投与を永続的中止とした(20■■年■■月■■日)。その後、内視鏡検査を実施(28日後*)、胃癌が診断された(34日後*)。ヘモグロビンの2g/dL以上(3.2g/dL)の低下を認めたため、胃癌からの出血(Gastric haemorrhage)が大出血として報告された(1日前*)。なお、その後患者は他院にて抗癌剤による治療を開始した(65日後*)。治験の終了時の観察にて、ヘモグロビンの低下の回復を確認した(357日後*)。

本症例において発現した大出血は、治験開始前から合併していたと推測される胃癌が出血原因と考えられる。

患者番号 1227002

本患者は治験薬投与約8カ月後より血小板の減少を $6.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ (21日前*)、 $5.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ (20日前*)のように認め、血小板減少症(Thrombocytopenia)と診断された。その後、血痰が発現(14日前*)し、血小板の減少も $2.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ (4日前*)、 $1.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ (1日前*)のように続き、自宅で咯血した(1日前*)。胸部CTにて広範囲に肺出血を認め、治験薬のワルファリンの投与を永続的中止とした(20■■年■■月■■日)。中止の前日から発現していると判断され、肺出血(Lung bleeding)が大出血として報告された。そして特発性血小板減少性紫斑病疑いで他院転院(永続的中止日*)。治療としてプレドニゾロン*投与が開始、その後心房細動に伴う脳塞栓の発症抑制のためには市販薬のワルファリン投与開始、他院を退院した(27日後*)。しかし、右上肢筋力低下が発現(28日後*)。頭部MRIにて左頭頂葉部にくも膜下出血を認め他院へ入院(30日後*)、ワルファリン投与中止。くも膜下出血の発症後、意識レベル不安定となり、全身状態が徐々に悪化。脊髄MRIにて胸髄レベルの硬膜外血腫(6×1cm程度)の発症を認める(41日後*)。その後患者は死亡した(44日後*)。大出血として、くも膜下出血(Subarachnoid haemorrhage)(30日後*)および脊髄硬膜外血腫(Extradural haematoma [Epidural spinal])(41日後*)が報告された。

本症例において発現した大出血は、治験薬投与中止6日を超えての発現であった。また、治験中に発症した血小板減少症が原因と考えられる。

以上のように有害事象と同様に治験薬投与中止6日後までに発現したものを大出血として取り扱った場合、大出血に該当しないものがBIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群で2例(患者番

号：1191002 および 1243008), 150 mg 1 日 2 回投与群で 1 例 (患者番号 1197013), そしてワルファリン投与群で 1 例 (患者番号 1227002) であった。さらに大出血の原因となる基礎疾患や有害事象などがあると考えられた例 (患者番号: 1203004, 1209002, 1238012, 1198004, 1215002) を除くと, 治験薬と関連すると考えられる大出血の発現は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 3 例, 150 mg 1 日 2 回投与群で 3 例, そしてワルファリン投与群で 3 例の発現と考えられた。

なお, これらの出血イベントは他の大出血とともに, CTD 2.7.4.2.4 個別有害事象の文章による説明の項にも示した。

表 2.7.4.2.3.2.1: 4 大出血の発現症例の一覧 (日本人サブグループ, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群, 8 例) (1/2)

患者番号 性別 年齢(歳)	ピタミン K 拮抗剤 使用経歴 (使用期間[月], 使用時の 出血の発現)	心房細動 の病型 脳卒中の危険因子 (CHADS2 スコア) 関連するその他 の既往歴など	主な併用薬			治療開始日 ^{a)} 治療終了日 投与開始日 投与最終日 (投与期間 [日数])	イベント 発現日 (投与開始 からの日数) 投与期間中 のイベント 発現の該当 (投与最終日 からの日数)	出血部位 (出血の内容)	出血の カテゴリー [転帰]	出血源 出血に 関連する 事象など
			薬剤の分類	治療期間 中の併用 の割合(%)	治療薬 投与期間 中の併用 の割合(%)					
1191002 Male 66	Experienced (120, Yes)	Permanent Hypertension (1) None	ASA	82.94	0.00	20	20	Other (Postoperative bleeding)	Drop in haemoglobin (3.2 g/dL drop) [Remission]	Peripheral angioplasty surgery Arteriosclerosis obliterans
			Warfarin	84.62	3.16	20	20			
			ARB	100.0	100.0	20	20			
			Digoxin	100.0	100.0	20	20			
			Diltiazem	100.0	100.0	20	20			
			NSAID	84.62	3.16	20	20			
1199007 Male 82	Naïve	Persistent HF (2) Other cardiac arrhythmia	H2 blockers	13.88	3.16	20	20			
			Warfarin	21.70	20.17	20	20			
			ARB	22.69	26.22	20	20			
			Diuretic	100.0	100.0	20	20			
			Beta blocker	84.04	92.22	20	20			
			Digoxin	21.70	20.17	20	20			
			Verapamil	79.30	77.81	20	20			
			NSAID	21.70	20.17	20	20			
			Statin	90.77	100.0	20	20			
			ASA	98.09	100.0	20	20			
1203004 Male 78	Naïve (1, Yes)	Paroxysmal MI HF CAD Hypertension (3) None	ARB	100.0	100.0	20	20	Gastrointestinal (Large intestinal haemorrhage)	Drop in haemoglobin (2.0 g/dL drop) Symptomatic bleeding [Recovered]	Colonic polyp
			Beta blocker	100.0	100.0	20	20			
			Diltiazem	100.0	100.0	20	20			
			Other antiarrhythmic	100.0	100.0	20	20			
			Verapamil	100.0	100.0	20	20			
			NSAID	67.65	0.0	20	20			
			Statin	18.78	100.0	20	20			
			H2 blockers	2.96	100.0	20	20			
			Warfarin	0.00	0.00	20	20			
			Other antiarrhythmic	81.07	55.01	20	20			
1207007 Male 71	Experienced (6, No)	Paroxysmal HF (1) None	Warfarin	0.00	0.00	20	20	Intracranial (Subdural hematoma)	Symptomatic intracranial ^{b)} [Recovered]	
			Other antiarrhythmic	81.07	55.01	20	20			

a) ランダム化割付け日; b) 生命を脅かす出血の基準に該当
引用元: CTD 5.3.7.1; CTD 5.3.5.1-4, U 3249-01, Section 15.4.3

表 2.7.4.2.3.2.1: 4 大出血の発現症例の一覧 (日本人サブグループ, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群, 8 例) (2/2)

患者番号 性別 年齢(歳)	ビタミン K 拮抗剤 使用経緯 (使用期間[月], 使用時の 出血の発現)	心房細動 の病型 脳卒中の危険因子 (CHADS2 スコア) 関連するその他 の既往歴など	主な併用薬			試験開始日 ^{a)} 試験終了日 投与開始日 投与最終日 (投与期間 [日数])	イベント 発現日 (投与開始 からの日数) 投与期間中 のイベント 発現の該当 (投与最終日 からの日数)	出血部位 (出血の内容)	出血の カテゴリー [転帰]	出血源 出血に 関連する 事象など
			薬剤の分類	試験期間 中の併用 の割合(%)	試験薬 投与期間 中の併用 の割合(%)					
1209002 Male 71	Experienced (60, No)	Persistent DM Hypertension (2)	Warfarin	16.55	16.55	20	20	Gastrointestinal (Large intestinal haemorrhage)	Drop in haemoglobin (2.2 g/dL drop), Symptomatic bleeding [Recovered]	Colonic polyp
			ARB	100.0	97.59	20	(448)			
			COX2 Inhibitor	16.72	16.72	20	Yes			
			Hypoglycemic	100.0	97.59	20				
			NSAID	65.86	63.45	20				
			Statin	100.0	97.59	(580)				
1210001 Female 71	Experienced (11, No)	Persistent CAD (0) None	ASA	100.0	100.0	20	20	Other (Haematuria)	Drop in haemoglobin (2.1 g/dL drop) [Remission]	
			Warfarin	0.00	0.00	20	(189)			
			Other antiarrhythmic	100.0	100.0	20	Yes			
			NSAID	99.49	100.0	20				
			Statin	100.0	100.0	(195)				
			ASA	63.38	0.77	20	20	Gastrointestinal (Colonic polyp)	Drop in haemoglobin (2.4 g/dL drop), Symptomatic bleeding [Not Recovered]	Colonic polyp Anaemia, Advanced colon cancer
1238012 Male 82	Experienced (26, No)	Stroke CAD Hypertension (4) Pacemaker	Warfarin	79.82	29.23	20	20			
			ARB	100.0	100.0	20	(133)			
			Alpha blocker or other vasodilator	100.0	100.0	20	No (3)			
			Diuretic	79.82	29.23	20				
			Beta blocker	100.0	100.0	(130)				
			NSAID	100.0	100.0					
1243008 Male 74	Experienced (92, Yes)	Persistent TIA HF DM (4) None	Statin	100.0	100.0	20	20	Other (Postprocedural hematuria)	Drop in haemoglobin (2.8 g/dL drop) [Remission]	Trans-urethral resection of prostate Benign prostatic hyperplasia
			H2 blockers	100.0	100.0	20	(448)			
			Warfarin	0.00	0.00	20				
			ARB	19.96	0.00	20				
			Digoxin	100.0	55.56	20	No (322)			
			Cox 2 inhibitor	19.96	0.00	(126)				

a) ランダム化割付け日 ; b) 生命を脅かす出血の基準に該当
引用元 : CTD 5.3.7.1 ; CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01, Section 15.4.3

表 2.7.4.2.3.2.1.5 大出血の発現症例の一覧（日本人サブグループ、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群、5 例）（1/2）

患者番号 性別 年齢（歳）	ビタミン K 拮抗剤 使用経緯 (使用期間[月], 使用時の 出血の発現)	心房細動 の病型 脳卒中の危険因子 (CHADS2 スコア) 関連するその他 の既往歴など	主な併用薬			治療開始日 ^{a)} 治療終了日 投与開始日 投与最終日 (投与期間 [日数])	イベント 発現日 (投与開始 からの日数) 投与期間中 のイベント 発現の該当 (投与最終日 からの日数)	出血部位 (出血の内容)	出血の カテゴリー [転帰]	出血源 出血に 関連する 事象など
			薬剤の分類	治療期間 中の併用 の割合(%)	治療薬 投与期間 中の併用 の割合(%)					
1196010 Male 77	Naive	Permanent DM Hypertension (3) None	ASA	16.74	0.56	20	20	Gastrointestinal (Diverticulum bleeding)	Drop in haemoglobin (2.4 g/dL drop) ^{b)} [Remission]	
			ARB	100.0	97.50	20	(75)			
			Diuretic	40.70	46.11	20	Yes			
			Amiodarone	99.77	97.50	20				
			Beta blocker	16.28	0.00	20				
			Other Ca+blocker	16.28	0.00	(360)				
			Oral hypoglycemic	0.00	0.00					
			ASA	0.22	0.48	20				
1197012 Male 61	Naive	Permanent TIA Hypertension (3) None	Alpha blocker or other vasodilator	59.57	100.0	20	20	Gastrointestinal (Duodenal ulcer haemorrhage)	Drop in haemoglobin (2.2 g/dL drop), Symptomatic bleeding [Recovered]	
			Other antiarrhythmic	0.00	0.00	20	No			
			Verapamil	100.0	100.0	20	(1)			
			NSAID	53.70	87.14	20				
			H2 blockers	19.78	12.86	20				
			Proton pump inhibitors	60.22	12.86	20				
			ASA	27.82	100.0	20	20	Intracranial (Subcortical hemorrhage)	Symptomatic intracranial ^{b)} [Not Recovered]	
			Warfarin	0.00	0.00	20	(121)			
1197013 Female 86	Experienced (18, No)	Persistent Stroke HF Hypertension (5) None	Alpha blocker or other vasodilator	23.68	0.00	20	No			
			Diuretic	100.0	100.0	20	(113)			
			Digoxin	100.0	100.0	20				
			Diltiazem	100.0	100.0	20				
			Verapamil	100.0	100.0	20				
			NSAID	12.64	0.00	20				
			H2 blockers	33.79	100.0	20				
						(8)				

a) ランダム化割付け日；b) 生命を脅かす出血の基準に該当。なお、患者番号 1196010 は出血によりヘモグロビン値が最終的に 6.6 g/dL まで低下した。
引用元：CTD 5.3.7.1；CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01, Section 15.4.3

表 2.7.4.2.3.2.1: 5 大出血の発現症例の一覧 (日本人サブグループ, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群, 5 例) (2/2)

患者番号 性別 年齢 (歳)	ビタミン K 拮抗剤 使用経緯 (使用期間[月], 使用時の 出血の発現)	心臓細動 の病型 脳卒中の危険因子 (CHADS2 スコア) 関連するその他 の既往歴など	主な併用薬			治療開始日 ^{a)} 治療終了日 投与開始日 投与最終日 (投与期間 [日数])	イベント 発現日 (投与開始 からの日数) 投与期間中 のイベント 発現の該当 (投与最終日 からの日数)	出血部位 (出血の内容)	出血の カテゴリー [転帰]	出血源 出血に 関連する 事象など
			薬剤の分類	治療期間 中の併用 の割合(%)	治療薬 投与期間 中の併用 の割合(%)					
1198004 Male 78	Experienced (14, No)	Persistent None (1) None	Warfarin	0.00	0.00	20	20	Other (Wound haemorrhage)	Drop in haemoglobin (2.1 g/dL drop), Required transfusion, Associated with hypotension ^{b)} [Recovered]	Urethral injury
			Beta blocker	100.0	100.0	20	20			
			Digoxin	100.0	100.0	20	20			
			Verapamil	100.0	100.0	20	20			
			NSAID	100.0	100.0	20	20			
			H2 blockers	19.74	15.00	(100)	Yes			
1230001 Male 71	Naïve	Persistent Stroke Hypertension (3) None	ASA	2.39	0.85	20	20	Intraocular (Vitreous haemorrhage)	Intraocular, Symptomatic bleeding [Recovered]	
			Warfarin	16.58	10.77	20	20			
			ACE inhibitor	16.75	10.94	20	20			
			ARB	83.08	81.20	20	20			
			Alpha blocker or other vasodilator	100.0	92.14	(585)	Yes			
			Diuretic	100.0	92.14					
			Other Ca+blocker	99.83	91.97					
			Digoxin	100.0	92.14					
			Verapamil	0.34	0.34					
			NSAID	47.35	45.47					
			Statin	16.75	10.94					
			Proton pump inhibitors	16.75	10.94					

a) ランダム化割付け日 ; b) 生命を脅かす出血の基準に該当
引用元 : CTD 5.3.7.1 ; CTD 5.3.5.1.4, U 3249-01, Section 15.4.3

表 2.7.4.2.3.2.1: 6 大出血の発現症例の一覧 (日本人サブグループ, ワルファリン投与群, 5 例) (1/2)

患者番号 性別 年齢(歳)	ビタミン K 拮抗剤 使用経緯 (使用期間[月], 使用時の 出血の発現)	心房細動 の病型 脳卒中の危険因子 (CHADS ₂ スコア) 関連するその他 の既往歴など	主な併用薬			治療開始日 a) 治療終了日 投与開始日 投与終了日 (投与期間 [日数])	イベント 発現日 (投与開始 からの日数) 投与期間中 のイベント 発現の該当日 (投与最終日 からの日数)	出血部位 (出血の内容)	出血の カタゴリー [転帰]	出血源 出血に 関連する 事象など
			薬剤の分類	治療期間 中の併用 の割合(%)	治療薬 投与期間 中の併用 の割合(%)					
1199004 Female 72	Experienced (3, No)	Paroxysmal Stroke TIA HF Hypertension (4) Valvular disease	Warfarin	0.00	0.00	20 [redacted]	20 [redacted] (480) Yes	Other (Haemorrhage subcutaneous)	Drop in haemoglobin (5.5 g/dL drop) ^{b)} [Recovered]	
			ARB	100.0	98.51	20 [redacted]				
			Alpha blocker or other vasodilator	100.0	98.51	20 [redacted]				
			Diuretic	100.0	98.51	20 [redacted] (603)				
			Beta blocker	100.0	98.51					
			Digoxin	100.0	98.51					
			Other antiarrhythmic	100.0	98.51					
			NSAID	31.51	31.34					
1203005 Male 77	Experienced (96, No)	Persistent Hypertension (2) None	Warfarin	0.00	0.00	20 [redacted]	20 [redacted] (148) Yes	Intraocular (Major bleeding [Intraocular])	Intraocular, Symptomatic bleeding [Recovered]	
			ACE inhibitor	100.0	99.65	20 [redacted]				
			ARB	100.0	99.65	20 [redacted]				
			Diuretic	38.03	38.10	20 [redacted] (567)				
			Beta blocker	100.0	99.65					
			Other Ca+blocker	100.0	99.65					
			Verapamil	100.0	99.65					
			Statin	100.0	99.65					
1208005 Male 80	Naïve	Paroxysmal CAD Hypertension (2) None	ASA	99.59	99.17	20 [redacted]	20 [redacted] (474) Yes	Other (Minor bleeding [Urinary tract])	Drop in haemoglobin (3.0 g/dL drop) [Remission]	
			Clopidogrel	0.62	0.21	20 [redacted]				
			Beta blocker	100.0	99.17	20 [redacted]				
			Other Ca+blocker	24.38	23.55	20 [redacted]				
			Other antiarrhythmic	100.0	99.17	20 [redacted] (484)				
			Verapamil	0.00	0.00					
			NSAID	20.04	20.04					
			H2 blockers	24.38	23.55					

a) ランダム化割付け日; b) 生命を脅かす出血の基準に該当
引用元: CTD 5.3.7.1; CTD 5.3.5.1-4, U [redacted] 3249-01, Section 15.4.3

表 2.7.4.2.3.2.1: 6 大出血の発現症例の一覧 (日本人サブグループ, ワルファリン投与群, 5 例) (2/2)

患者番号 性別 年齢(歳)	ビタミン K 拮抗剤 使用経緯 (使用期間[月], 使用時の 出血の発現)	心房細動 の病型 脳卒中の危険因子 (CHADS2 スコア) 関連するその他 の既往歴など	主な併用薬			治療開始日 a) 治療終了日 投与開始日 投与最終日 (投与期間 [日数])	イベント 発現日 (投与開始 からの日数) 投与期間中 のイベント 発現の該当 (投与最終日 からの日数)	出血部位 (出血の内容)	出血の カテゴリー [転帰]	出血源 出血に 関連する 事象など
			薬剤の分類	治療期間 中の併用 の割合(%)	治療薬 投与期間 中の併用 の割合(%)					
1215002 Male 82	Naïve	Persistent HF CAD Hypertension (3) None	ASA	0.00	0.17	20	20 (245) Yes	Gastrointestinal (Gastric haemorrhage)	Drop in haemoglobin (3.2 g/dL drop), Symptomatic bleeding [Recovered]	Gastric cancer
			ARB	100.0	100.0	20				
			Alpha blocker or other vasodilator	100.0	100.0	20				
			Diuretic	100.0	100.0	20				
			Digoxin	100.0	100.0	20				
			NSAID	29.80	29.80	20				
			H2 blockers	15.89	15.89	20				
1227002 Male 79	Naïve	Persistent Hypertension (2) None	ASA	0.37	0.64	20	20 (275) No (8)	Other (Lung bleeding)	Drop in haemoglobin (5.8 g/dL drop) ^{b)} , Required transfusion (≥4 units) ^{b)} , Symptomatic bleeding [Recovered]	Thrombo- cytopenia
			Warfarin	0.00	13.78	20				
			Diuretic	100.0	99.68	20				
			Other Ca+blocker	100.0	99.68	20				
						20				
						20				
						20				
						20	20 (297) No (30)	Intracranial (Subarachnoid haemorrhage)	Symptomatic intracranial ^{b)} , Associated with hypotension ^{b)} , Death ^{b)} [Fetal]	
						20				
						20				
						20	20 (308) No (41)	Other (Extradural haematoma [Epidural spinal])	Drop in haemoglobin (3.7 g/dL drop), Symptomatic bleeding, Associated with hypotension ^{b)} , Death ^{b)} [Fetal]	
						20				

a) ランダム化割付け日; b) 生命を脅かす出血の基準に該当
引用元: CTD 5.3.7.1; CTD 5.3.5.1-4, U 3249-01, Section 15.4.3

大出血のうち生命を脅かす出血は、日本人サブグループの 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 1 例（患者番号 1207007）、3 例（患者番号 1196010、患者番号 1197013、患者番号 1198004）および 2 例（患者番号 1199004、患者番号 1227002）にみられ、年間イベント率は、それぞれ 0.69%、2.00%および 1.33%であった。また、出血性脳卒中または頭蓋内出血（ICH）は、各投与群で 1 例ずつにみられ、年間イベント率は、それぞれ 0.69%、0.67%および 0.66%であった。

試験全体では、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群ともに、生命を脅かす出血、出血性脳卒中、頭蓋内出血の発現リスクはワルファリン投与群よりも有意に低かった。日本人サブグループでは統計学的な検討はできないものの、試験全体の成績と明らかに異なる傾向はみられなかった。

すべての出血

試験実施地域別のすべての出血の年間イベント率、ハザード比とその信頼区間を表 2.7.4.2.3.2.1: 7 に示す。また、試験実施地域別のすべての出血のハザード比と実施例数、それに応じた 95% 信頼区間を示したものを図 2.7.4.2.3.2.1: 4 および図 2.7.4.2.3.2.1: 5 に示す。

日本人サブグループでは、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のすべての出血の年間イベント率は、それぞれ 27.64%、34.59%および 33.81%であり、ワルファリン投与群に比べて BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で低く、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でわずかに高かった。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、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、それぞれ 0.79、1.06 であった。

試験全体のすべての出血の年間イベント率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、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 14.70%、16.53%、18.24%であった。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、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は、それぞれ 0.79、0.91 であった。

各試験実施地域のハザード比は、すべて BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群より BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が小さかった。また、各試験実施地域のハザード比は東アジアおよび東南アジアを除き、いずれの BIBR 1048 MS の用量群でも 95%信頼区間内であった（図 2.7.4.2.3.2.1: 4 および図 2.7.4.2.3.2.1: 5）。日本人サブグループのハザード比は実施例数に応じて算出した 95%信頼区間内であったことから、試験全体、あるいは他の試験実施地域の結果と異なる傾向を示唆するものでないと考えられる。

表 2.7.4.2.3.2.1: 7 試験実施地域別のすべての出血の年間イベント率, ハザード比と信頼区間

地域または国	Subjects with event / Number of randomized subjects (Yearly event rate %)			Hazard ratio (95% CI)	
	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	DE 110 bid vs Warfarin	DE 150 bid vs Warfarin
Total	1749 / 6015 (14.70)	1990 / 6076 (16.53)	2152 / 6022 (18.24)	0.79 (0.74, 0.84)	0.91 (0.86, 0.97)
North America	846 / 2166 (19.04)	964 / 2200 (21.36)	948 / 2167 (21.41)	0.88 (0.80, 0.96)	1.03 (0.94, 1.12)
Latin America	75 / 320 (13.68)	83 / 320 (15.08)	102 / 316 (19.06)	0.68 (0.50, 0.92)	0.76 (0.57, 1.02)
Central Europe	103 / 707 (7.48)	117 / 706 (8.59)	118 / 706 (8.71)	0.85 (0.65, 1.11)	1.00 (0.77, 1.29)
Western Europe	417 / 1544 (13.43)	443 / 1555 (14.10)	492 / 1552 (15.99)	0.83 (0.73, 0.95)	0.88 (0.78, 1.01)
Southeast Asia	65 / 378 (9.46)	78 / 381 (10.87)	120 / 375 (17.78)	0.49 (0.36, 0.67)	0.59 (0.45, 0.79)
Eastern Asia	140 / 545 (13.07)	172 / 552 (15.99)	256 / 551 (24.27)	0.47 (0.39, 0.58)	0.61 (0.50, 0.74)
Other	103 / 355 (15.43)	133 / 362 (19.60)	114 / 355 (17.28)	0.91 (0.70, 1.19)	1.23 (0.95, 1.57)
Japan	40 / 107 (27.64)	52 / 111 (34.59)	51 / 108 (33.81)	0.79 (0.52, 1.19)	1.06 (0.72, 1.57)

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.3, Table 2.1.1.1.1.14, Table 2.1.1.1.1.25, Table 2.1.1.1.1.29; 付録 3, Table 15.3.5.3: 4, Table 15.3.2.1: 9; 付録 4, Table 15.3.2.1: 2, Table 15.3.2.1: 9; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.5.3: 4, Table 15.3.5.3: 7

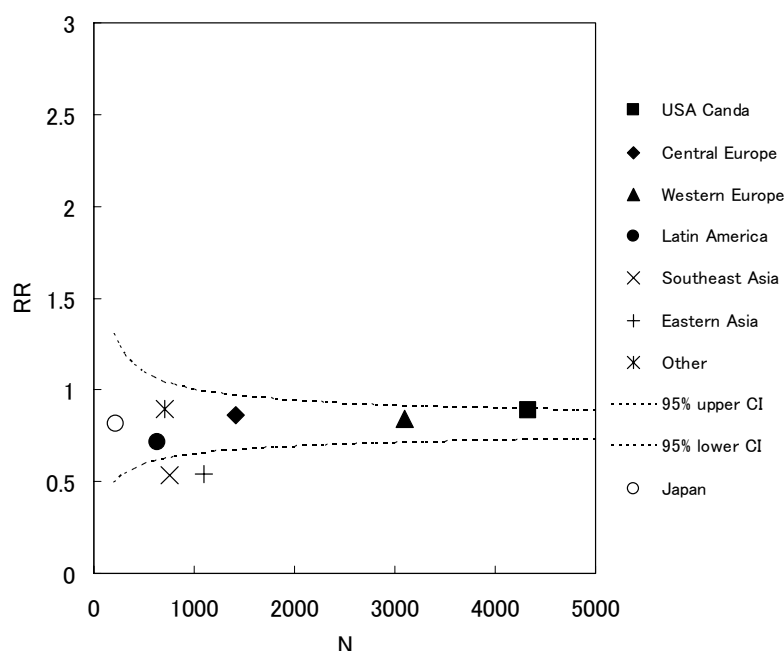


図 2.7.4.2.3.2.1: 4 試験実施地域別のすべての出血のハザード比と実施例数
(DE 110 bid vs Warfarin)

RR: 相対リスク, N: 実施例数

注: 95%信頼区間は, 全患者データから算出した 95%信頼区間 (対数値) をそれぞれの実施地域における実施例数の平方根で補正したもの。

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.3, Table 2.1.1.1.1.25; 付録 3, Table 15.3.5.3: 4; 付録 4, Table 15.3.2.1: 2; CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.5.3: 4

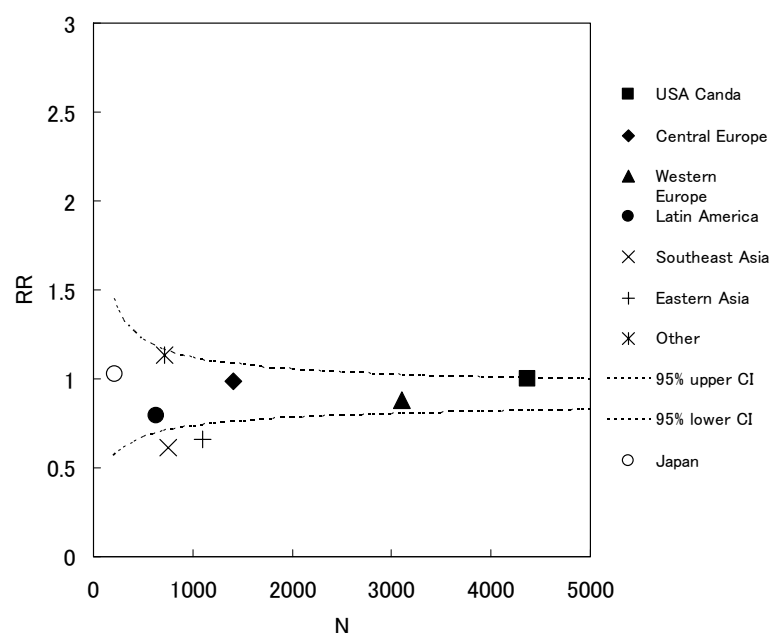


図 2.7.4.2.3.2.1: 5 試験実施地域別のすべての出血のハザード比と実施例数
(DE 150 bid vs Warfarin)

RR：相対リスク，N：実施例数

注：95%信頼区間は，全患者データから算出した 95%信頼区間（対数値）をそれぞれの実施地域における実施例数の平方根で補正したもの。

引用元：CTD 2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.1.1.3，Table 2.1.1.1.1.25；付録 3，Table 15.3.5.3: 4；付録 4，Table 15.3.2.1: 2；CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U-3249-01，Table 15.3.5.3: 4

独立イベント評価委員会により審査・確認された出血イベントと治験医師により報告された出血イベントの比較

日本人サブグループにおいて，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の治験担当医師により報告された大出血発現例数は，8 例，5 例，および 5 例であり，独立イベント評価委員会により審査・確認された出血イベントの解析（出血イベントの主要解析）の結果と一致していた（表 2.7.4.2.3.2.1: 8）。また，日本人サブグループでの安全性解析集団における大出血発現例数は，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 6 例，4 例，4 例であった [CTD2.7.4，付録 4，Table 15.3.2.1: 3]。

表 2.7.4.2.3.2.1: 8 試験 1160.26 における治験責任医師により報告された大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Investigator reported bleeds			
Subject-years	145	150	151
Major Bleeds	8 (5.33)	5 (3.33)	5 (3.31)
Life threatening MBEs	1 (0.69)	2 (1.33)	1 (0.66)
Symptomatic intracranial	1 (0.69)	1 (0.67)	1 (0.66)
Other life threatening MBE	0	1 (0.67)	1 (0.66)
Other MBEs	7 (4.84)	3 (2.00)	4 (2.65)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.1: 2

出血性脳卒中，頭蓋内出血，大出血のうち生命を脅かす出血

試験全体での出血性脳卒中の年間イベント率は，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群，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 0.12%，0.10%，および 0.38%であり [CTD 2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1.1]，いずれの BIBR 1048 MS 投与群においてもワルファリン投与群より有意に発現率が低かった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.14]。
 日本人サブグループでの出血性脳卒中は，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各 1 例にみられ，年間イベント率は，それぞれ 0.67%，および 0.66%であった [CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.2.1.1: 1]。ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のハザード比は 1.00 であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 2）。

試験全体での頭蓋内出血の年間イベント率は，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群，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 0.21%，0.30%，および 0.72%であり [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.3]，いずれの BIBR 1048 MS 投与群においてもワルファリン投与群より有意に発現率が低かった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.1.1.14]。
 日本人サブグループでの頭蓋内出血は，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群，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各 1 例にみられ，年間イベント率は，それぞれ 0.69%，0.67%，および 0.66%であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 1）。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 回投与群のハザード比は 1.04 および 1.00 であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 2）。

試験全体での生命を脅かす出血の年間イベント率は，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群，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 1.20%，1.45%，

および1.78%であり [CTD 2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.1.1.3], いずれのBIBR 1048 MS 投与群においてもワルファリン投与群より有意に発現率が低かった [CTD 2.7.4, 付録1, Table 2.1.1.1.1.14]。

日本人サブグループでの生命を脅かす出血は, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群, 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1例 (患者番号 1207007), 3例 (患者番号 1196010, 患者番号 1197013, 患者番号 1198004), および2例 (患者番号 1199004, 患者番号 1227002) にみられ, 年間イベント率は, それぞれ0.69%, 2.00%, および1.33%であった (表 2.7.4.2.3.2.1: 1, 表 2.7.4.2.3.2.1: 4~6)。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 回投与群のハザード比は0.52 および1.52であった (表 2.7.4.2.3.2.1: 2)。

大出血による中止

日本人サブグループで大出血による中止例はなかった。

出血基準別および出血部位別の大出血

日本人サブグループで試験 1160.26 の実施期間中に合計20件 (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群: 8件, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群: 5件, ワルファリン投与群: 7件) の大出血が独立イベント評価委員会で審査・確認された。

表 2.7.4.2.3.2.1: 9 に, 大出血を出血基準別に示す。大出血に合致した基準として, いずれの投与群においても20 g/L 以上のヘモグロビン低下が多かった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群: 8件中7件, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群: 5件中3件, ワルファリン投与群: 7件中5件)。

重要な部位または器官における大出血の発生は, BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群, 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1件 (症候性頭蓋内出血), 2件 (眼内出血および症候性頭蓋内出血が各1件), および2件 (眼内出血および症候性頭蓋内出血が各1件) であった。致死的な大出血は, ワルファリン投与群のみに2件みられた。

表 2.7.4.2.3.2.1: 9 試験 1160.26 における出血基準別の大出血（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin
Total number of major bleeds	8 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)
Hospitalized for the event	7 (87.5)	4 (80.0)	3 (42.9)
Bleeding criteria			
Drop of Haemoglobin ≥ 20 g/L	7 (87.5)	3 (60.0)	5 (71.4)
Required transfusion ≥ 2 units	0	1 (20.0)	1 (14.3)
Symptomatic bleeding in critical area/organ	1 (12.5)	2 (40.0)	2 (28.6)
Intraocular	0	1 (20.0)	1 (14.3)
Intraspinal	0	0	0
Intramuscular	0	0	0
Retroperitoneal	0	0	0
Intra-anticular	0	0	0
Pericardial	0	0	0
Symptomatic intracranial	1 (12.5)	1 (20.0)	1 (14.3)
Subdural	1 (12.5)	0	1 (14.3)
Intracerebral	0	1 (20.0)	0
Gastrointestinal	3 (37.5)	1 (20.0)	1 (14.3)
Other area/organs	0	0	2 (28.6)
Associated with hypotension	0	1 (20.0)	2 (28.6)
Required surgical intervention	0	0	0
Death	0	0	2 (28.6)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.1: 24

日本人サブグループにおいて、消化管の大出血の発生は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、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、3 例、1 例、1 例であった。これらは、生命を脅かす出血ではなかった（表 2.7.4.2.3.2.1: 10）。

消化管の大出血は試験全体において BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン投与群より年間イベント率が高かったが（それぞれ 1.12%, 1.53%, 1.01%），日本人サブグループでは、明らかな傾向は確認できなかった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 10 試験 1160.26 における消化管出血の発現頻度および年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	107	111	108
GI Major bleeds	3 (2.11)	1 (0.67)	1 (0.67)
GI Life threatening MBEs	0	0	0
Any GI bleeds ^{b)}	5 (3.56)	12 (8.54)	7 (4.77)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) 消化管のすべての出血には、独立イベント評価委員会により審査・確認された消化管の大出血および委員会により審査されない消化管の小出血が含まれている。

イベントが再発した場合は、初回のイベントを含めた。

イベント発現例の場合、患者年=（最初のイベント発現日－ランダム化された日＋1）／365.25

イベント非発現例の場合、患者年=（試験終了日－ランダム化された日＋1）／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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.8: 1

ベースライン時の人口統計学的特性別の出血イベント

ビタミン K 拮抗薬の使用経験別の出血

日本人サブグループにおけるビタミン K 拮抗薬使用経験別の大出血およびすべての出血の年間イベント率を表 2.7.4.2.3.2.1: 11 および表 2.7.4.2.3.2.1: 12 に示す。ビタミン K 拮抗薬使用経験なしの患者の大出血の年間イベント率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、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、3.43%、4.51%、4.16%、ビタミン K 拮抗薬使用経験ありの患者の大出血の年間イベント率は、それぞれ、6.94%、2.39%、2.54%であった。ビタミン K 拮抗薬使用経験なしの患者のすべての出血の年間イベント率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、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、22.31%、30.07%、33.31%、ビタミン K 拮抗薬使用経験ありの患者のすべての出血の年間イベント率は、それぞれ、31.23%、38.19%、34.26%であった。試験全体の成績と同様、日本人サブグループにおいてもビタミン K 拮抗薬使用経験の有無による大出血の年間イベント率への明らかな影響はみられなかったが、すべての出血では、ビタミン K 拮抗薬使用経験ありの患者の年間イベント率がビタミン K 拮抗薬使用経験なしの患者に比べてやや高かった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 11 試験 1160.26 におけるビタミン K 拮抗薬使用経験別の大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)
VKA use class ^{b)}									
Naïve	43	2	3.43	49	3	4.51	51	3	4.16
Experienced	64	6	6.94	62	2	2.39	57	2	2.54
Total duration of VKA use at entry (months)									
0 (never used)	29	1	2.45	44	3	5.01	36	3	5.97
0< and ≤1	10	1	8.12	3	0	0.00	11	0	0.00
1< and ≤2	4	0	0.00	2	0	0.00	4	0	0.00
2< and ≤3	0	0	0.00	1	0	0.00	4	1	17.31
3< and ≤6	6	1	12.21	5	0	0.00	2	0	0.00
6< and ≤12	8	1	9.47	7	0	0.00	6	0	0.00
>12	50	4	5.91	49	2	2.99	45	1	1.61
VKA use status at randomisation									
Not on VKA	39	3	5.73	49	3	4.50	40	3	5.35
On VKA	68	5	5.42	62	2	2.39	68	2	2.11
Bleed on VKA in the past ^{c)}									
No	65	4	4.67	54	2	2.75	63	2	2.25
Yes	13	3	16.46	13	0	0.00	9	0	0.00
Major bleed	0	0	0.00	1	0	0.00	0	0	0.00
Minor bleed	12	3	17.75	12	0	0.00	9	0	0.00
Unknown	1	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
Difficulty with INR control in the past ^{c)}									
No	67	6	6.67	65	2	2.28	64	2	2.24
Yes	3	1	23.06	2	0	0.00	2	0	0.00
Unknown	8	0	0.0	0	0	0.00	6	0	0.00

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) Naïve（使用経験なし）：ランダム化までのビタミン K 拮抗薬の投与期間が 2 カ月以下

Experienced（使用経験あり）：ランダム化までのビタミン K 拮抗薬の投与期間が 2 カ月間超

c) 出血および INR コントロール不良には、ランダム化前にビタミン K 拮抗薬を使用した患者のみを含めている。

イベントが再発した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.1: 1

表 2.7.4.2.3.2.1: 12 試験 1160.26 におけるビタミン K 拮抗薬使用経験別のすべての出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)
VKA use class ^{b)}									
Naïve	43	13	22.31	49	20	30.07	51	24	33.31
Experienced	64	27	31.23	62	32	38.19	57	27	34.26
Total duration of VKA use at entry (months)									
0 (never used)	29	9	22.01	44	17	28.40	36	18	35.84
0< and ≤1	10	3	24.36	3	2	52.55	11	4	25.07
1< and ≤2	4	1	19.74	2	1	35.19	4	2	34.07
2< and ≤3	0	0	0.00	1	0	0.00	4	3	51.93
3< and ≤6	6	4	48.85	5	1	14.82	2	1	34.33
6< and ≤12	8	5	47.35	7	3	34.14	6	2	25.60
>12	50	18	26.59	49	28	41.79	45	21	33.71
VKA use status at randomisation									
Not on VKA	39	14	26.72	49	19	28.48	40	20	35.66
On VKA	68	26	28.16	62	33	39.48	68	31	32.71
Bleed on VKA in the past ^{c)}									
No	65	23	26.87	54	27	37.18	63	25	28.14
Yes	13	8	43.89	13	8	44.91	9	8	67.76
Major bleed	0	0	0.00	1	0	0.00	0	0	0.00
Minor bleed	12	8	47.34	12	8	48.57	9	8	67.76
Unknown	1	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
Difficulty with INR control in the past ^{c)}									
No	67	26	28.89	65	35	39.93	64	28	31.36
Yes	3	1	23.06	2	0	0.00	2	2	77.06
Unknown	8	4	42.08	0	0	0.00	6	3	34.30

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) Naïve（投与歴なし）：生まれてからランダム化までの経口凝固薬の投与期間が 2 カ月以下

Experienced（投与歴あり）：生まれてからランダム化までの経口凝固薬の投与期間が 2 カ月間超

c) 出血および INR コントロール不良には、ランダム化前にビタミン K 拮抗薬を使用した患者のみを含めている。

イベントが再発した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.1: 2

表 2.7.4.2.3.2.1: 13 表 2.7.4.2.3.2.1: 14 に、日本人サブグループのランダム化集団におけるベースライン時特性格別の大出血およびすべての出血の年間イベント率を示す。

年齢

CTD 2.7.4.2.2.1.1.2 項で述べたように、試験全体では、年齢に関して大出血のリスクと投与群との間に統計学的に有意な交互作用が認められた ($p < 0.0001$)。70 歳未満および 75 歳未満の患者では、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大出血の年間イベント率が低かった。しかし、70 歳以上および 75 歳以上では、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群がワルファリン投与群よりも大出血の年間イベント率がわずかに高かった。なお、日本においてワルファリン投与時の目標 INR は 70 歳以上で「2.0～3.0」から「1.6～2.6」に切り替わるため、年齢のカットオフ値として 75 歳に加えて 70 歳についても検討した。

日本人サブグループでは、大出血の発現例数が少なく、大出血の年間イベント率と年齢の関係は明らかでなかった (表 2.7.4.2.3.2.1: 13)。

試験全体のすべての出血の年間イベント率は、50 歳未満、50～60 歳未満、60～70 歳未満、70～80 歳未満、80 歳以上の年齢区分、70 歳未満、70 歳以上の年齢区分、そして 75 歳未満、75 歳以上の年齢区分のいずれでみても、年齢が高くなるにつれ、いずれの投与群においても年間イベント率が高くなる傾向がみとめられた。70 歳未満では、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、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 11.78%、13.04%および 16.48%、70 歳以上の年齢区分では、それぞれ 16.43%、18.64%および 19.26%とワルファリン投与群と比べ、いずれの BIBR 1048 MS の用量群でも年間イベント率は低かったが、75 歳以上の年齢区分では、それぞれ 17.44%、20.37%および 19.58%とワルファリン投与群と比べ、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の年間イベント率が高くなった (表 2.7.4.2.3.2.1: 15)。

日本人サブグループのすべての出血の年間イベント率は、70 歳未満では、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、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 23.97%、27.12%および 32.58%、75 歳未満の年齢区分では、それぞれ 25.88%、29.47%および 35.42%とワルファリン投与群と比べ、いずれの BIBR 1048 MS の用量群でも年間イベント率は低かったが、70 歳以上あるいは 75 歳以上の年齢区分では、ワルファリン投与群と比べ、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の年間イベント率が高くなった (70 歳以上：それぞれ 29.84%、38.51%および 34.58%、75 歳以上：それぞれ 31.17%、43.39%および 31.20%)。しかし、日本人サブグループのワルファリン投与群のすべての出血の年間イベント率は、70 歳未満、70 歳以上の年齢区分、そして 75 歳未満、75 歳以上の年齢区分でみたところ、年齢が高くなるにつれ、高くなる傾向はみとめられなかった (表 2.7.4.2.3.2.1: 14)。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 コントロールにおいて 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る (図 2.7.4.2.3.2.1: 6)。

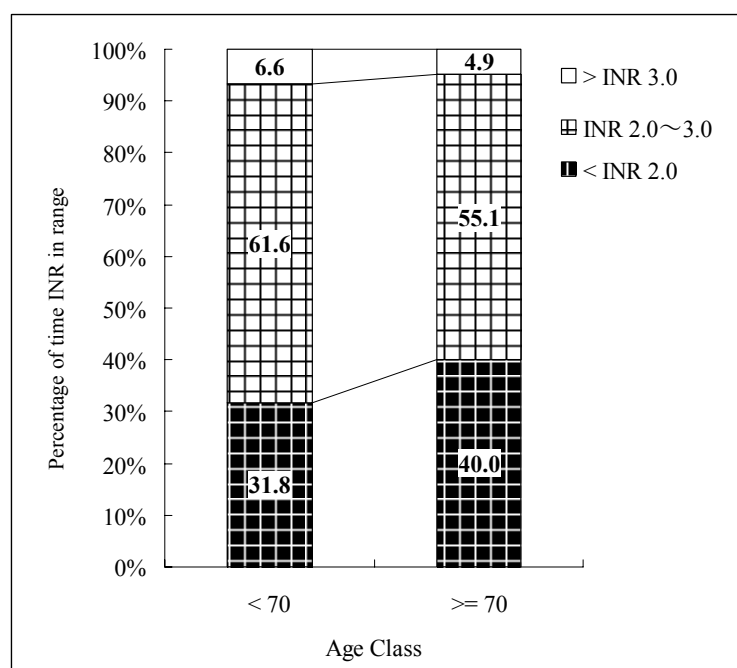


図 2.7.4.2.3.2.1: 6 年齢別（70 歳未満，70 歳以上）の INR 区分ごとの治療域内の時間の割合（日本人サブグループ中のワルファリン投与群に割付けられた患者）

引用元：CTD 2.7.4，付録 2，Table 1.3.5.3，Table 1.3.6.3

性別

試験全体での大出血の年間イベント率は，男性と女性で明らかな違いはみられなかった。日本人サブグループでのすべての出血の年間イベント率はいずれの投与群においても女性に比べて男性で高かったが，ワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS 投与群のすべての出血の年間イベント率は，男性および女性患者ともほぼ同じか低かった（表 2.7.4.2.3.2.1: 14）。

クレアチニンクリアランス

クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満，30～50 mL/min，50～80 mL/min，80 mL/min 以上のサブグループに分けて検討した。

表 2.7.4.2.2.1.1.2: 7 に示したように，試験全体において，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率が高かった。

日本人サブグループでは大出血の発現例数が少なく，大出血のリスクと腎機能障害との影響は検討できなかった（表 2.7.4.2.3.2.1: 13）。また，すべての出血のリスクについても腎機能との明らかな関係はみられなかった。BIBR 1048 MS 群のすべての出血のリスクは，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のクレアチニンクリアランス 50～80 mL/min の患者を除いて，ワルファリン投与群に比べて同程度または低かった（表 2.7.4.2.3.2.1: 14）。

表 2.7.4.2.3.2.1: 13 ベースライン時の特性別にみた、試験 1160.26 における大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)
Age (years)									
<70	40	1	1.84	38	1	1.94	42	0	0.00
≥70	67	7	7.74	73	4	4.05	66	5	5.40
Age (years)									
<75	72	5	5.18	70	2	2.11	67	1	1.07
≥75	35	3	6.23	41	3	5.42	41	4	6.93
Age (years)									
<50	2	0	0.00	1	0	0.00	2	0	0.00
50≤ and <60	5	0	0.00	6	0	0.00	6	0	0.00
60≤ and <70	33	1	2.22	31	1	2.35	34	0	0.00
70≤ and <80	57	5	6.52	63	3	3.55	53	3	4.04
80≤	10	2	14.56	10	1	7.03	13	2	10.96
Gender									
Male	80	7	6.42	89	4	3.33	81	4	3.51
Female	27	1	2.80	22	1	3.30	27	1	2.71
CrCL (mL/min)									
<30	0	0	0.00	1	1	83.97	0	0	0.00
30≤ and <50	18	3	11.96	25	0	0.00	28	3	7.68
50≤ and <80	69	5	5.43	70	4	4.24	68	2	2.12
≥ 80	19	0	0.00	15	0	0.00	12	0	0.00

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.4.3；CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.2: 1

表 2.7.4.2.3.2.1: 14 ベースライン時の特性別にみた、試験 1160.26 におけるすべての出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	#of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)
Age (years)									
<70	40	13	23.97	38	14	27.12	42	19	32.58
≥70	67	27	29.84	73	38	38.51	66	32	34.58
Age (years)									
<75	72	25	25.88	70	28	29.47	67	33	35.42
≥75	35	15	31.17	41	24	43.39	41	18	31.20
Age (years)									
<50	2	1	37.69	1	0	0.00	2	1	34.56
50≤ and <60	5	3	45.92	6	1	12.65	6	2	25.02
60≤ and <70	33	9	19.98	31	13	30.57	34	16	33.73
70≤ and <80	57	20	26.06	63	34	40.25	53	26	35.00
80≤	10	7	50.96	10	4	28.12	13	6	32.89
Gender									
Male	80	34	31.19	89	46	38.33	81	42	36.87
Female	27	6	16.80	22	6	19.79	27	9	24.36
CrCL (mL/min)									
<30	0	0	0.00	1	1	83.97	0	0	0.00
30≤ and <50	18	10	39.87	25	11	32.61	28	16	40.94
50≤ and <80	69	20	21.72	70	35	37.09	68	28	29.62
≥80	19	10	38.13	15	5	23.79	12	7	40.62

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.11.3；CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.2: 2

表 2.7.4.2.3.2.1: 15 年齢別でみた, 試験 1160.26 におけるすべての出血の年間イベント率(ランダム化集団^{a)}) (試験全体)

	Subjects with event / Number of randomized subjects (Yearly event rate %)					
	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
Total	1749 / 6015	(14.70)	1990 / 6076	(16.53)	2152 / 6022	(18.24)
Age Class (years) :						
<50	17 / 120	(7.49)	19 / 112	(8.90)	25 / 102	(12.57)
50≤ and <60	88 / 434	(10.31)	84 / 450	(9.49)	115 / 439	(13.53)
60≤ and <70	417 / 1679	(12.44)	488 / 1705	(14.21)	572 / 1653	(17.49)
70≤ and <80	867 / 2811	(15.48)	950 / 2752	(17.32)	1050 / 2840	(18.87)
≥80	360 / 971	(19.30)	449 / 1057	(22.21)	390 / 988	(20.38)
Age Class (years) :						
<70	522 / 2233	(11.78)	591 / 2267	(13.04)	712 / 2194	(16.48)
≥70	1227 / 3782	(16.43)	1399 / 3809	(18.64)	1440 / 3828	(19.26)
Age Class (years) :						
<75	947 / 3666	(12.97)	1010 / 3610	(13.97)	1232 / 3599	(17.36)
≥75	802 / 2349	(17.44)	980 / 2466	(20.37)	920 / 2423	(19.58)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.11.1

脳卒中の危険因子別の出血イベント

試験 1160.26 における日本人サブグループのベースライン時の脳卒中の危険因子、心房細動の種類、CHADS2 スコア別の大出血およびすべての出血の頻度を以下に示す。

日本人サブグループにおける脳卒中危険因子別の大出血およびすべての出血の年間イベント率を、それぞれ表 2.7.4.2.3.2.1: 16 および表 2.7.4.2.3.2.1: 17 に示す。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群では、75 歳以上もしくは糖尿病または冠動脈疾患を有する 65 歳以上の患者で、すべての出血の年間イベント率が増加した。試験全体では、特に 75 歳以上もしくは糖尿病または冠動脈疾患を有する 65 歳以上の患者で、大出血の年間イベント率が大きく増加しており、日本人サブグループのすべての出血でみられた傾向は、試験全体と同様であった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 16 ベースライン時の脳卒中の危険因子別にみた、試験 1160.26 における大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
Stroke/SEE/TIA						
No	74	5.96	73	2.04	71	4.08
Yes	33	4.55	38	5.75	37	1.90
LVEF <40%						
No	29	2.53	41	5.41	45	3.14
Yes	7	0.00	1	0.00	3	23.59
Symptomatic heart failure (NYHA≥2)						
No	79	4.68	91	3.25	80	2.69
Yes	28	7.91	20	3.69	28	5.08
Age ≥75 years						
No	72	5.18	70	2.11	67	1.07
Yes	35	6.23	41	5.42	41	6.93
Age ≥65 years and diabetes mellitus						
No	84	5.25	88	3.41	85	4.25
Yes	23	6.56	23	3.04	23	0.00
Age ≥65 years and CAD						
No	96	3.83	101	3.64	101	2.14
Yes	11	21.00	10	0.00	7	19.03
Age ≥65 years and hypertension						
No	40	7.48	43	3.47	41	0.00
Yes	67	4.39	68	3.24	67	5.35

a) ランダム集団：試験に組入れた全患者
 同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.4: 1

表 2.7.4.2.3.2.1: 17 ベースライン時の脳卒中の危険因子別にみた、試験 1160.26 におけるすべての出血の年間イベント率(ランダム化集団^{a)})(日本人サブグループ)

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
Stroke/SEE/TIA						
No	74	26.81	73	37.69	71	31.60
Yes	33	29.55	38	28.77	37	37.92
LVEF <40%						
No	29	22.79	41	27.05	45	32.93
Yes	7	39.77	1	0.00	3	23.59
Symptomatic heart failure (NYHA≥2)						
No	79	24.35	91	37.33	80	34.09
Yes	28	36.89	20	22.15	28	33.00
Age ≥75 years						
No	72	25.88	70	29.47	67	35.42
Yes	35	35.17	41	43.39	41	31.20
Age ≥65 years and diabetes mellitus						
No	84	26.26	88	31.51	85	36.53
Yes	23	32.80	23	45.63	23	24.14
Age ≥65 years and CAD						
No	96	25.30	101	33.52	101	33.49
Yes	11	48.99	10	45.89	7	38.06
Age ≥65 years and hypertension						
No	40	31.78	43	39.88	41	38.37
Yes	67	25.22	68	31.31	67	31.01

a) ランダム集団：試験に組入れた全患者
同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.4: 2

日本人サブグループにおけるベースライン時の心房細動の種類別の大出血およびすべての出血の年間イベント率を、それぞれ表 2.7.4.2.3.2.1: 18 および表 2.7.4.2.3.2.1: 19 に示す。

日本人サブグループで、心房細動の種類と大出血の年間イベント率との関係に一定の傾向は認められなかった。すべての出血についても同様であった。

試験全体でも、各種の心房細動の患者における大出血およびすべての出血の年間イベント率は、各投与群ともほぼ同様であり、ベースライン時の心房細動の種類別の出血について、試験全体と日本人サブグループで明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 18 試験 1160.26 におけるベースライン時の心房細動の種類別の大出血の発現頻度と年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

AF type	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
Paroxysmal	17	8.67	20	0.00	29	4.90
Persistent	54	6.92	52	4.16	55	3.92
Permanent	36	2.03	39	3.76	24	0.00

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.4: 5

表 2.7.4.2.3.2.1: 19 試験 1160.26 におけるベースライン時の心房細動の種類別のすべての出血の発現頻度と年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

AF type	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
Paroxysmal	17	17.35	20	27.95	29	36.73
Persistent	54	33.19	52	33.30	55	33.94
Permanent	36	24.32	39	39.48	24	29.93

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.4: 7

日本人サブグループにおけるベースライン時の CHADS2 スコア別の大出血およびすべての出血の年間イベント率を、それぞれ表 2.7.4.2.3.2.1: 20 および表 2.7.4.2.3.2.1: 21 に示す。

日本人サブグループでは、CHADS2 スコアと大出血またはすべての出血の年間イベント率との関係に一定の傾向は認められなかった。CHADS2 スコアが 0 の患者は少数例であったが、その患者を除きすべての CHADS2 スコアを通じて、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群におけるすべての出血の年間イベント率が最も低かった。

試験全体では、各投与群で大出血の年間イベント率は CHADS2 スコアの増加に従い、増加を示した。日本人サブグループと同様に、CHADS2 スコアが 0 の患者を除き、すべての CHADS2 スコアを通じて、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群における大出血の年間イベント率が最も低かった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 20 試験 1160.26 におけるベースライン時の CHADS2 スコア別の大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

CHADS2 Score	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
0	2	53.56	0	0.00	0	0.00
1	31	4.71	34	2.18	35	0.00
2	39	3.82	36	0.00	36	5.86
3+	35	6.24	41	7.06	37	3.80

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.5: 1

表 2.7.4.2.3.2.1: 21 試験 1160.26 におけるベースライン時の CHADS2 スコア別のすべての出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

CHADS2 Score	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)	# of subjects	Yearly event rate (%)
0	2	53.56	0	0.00	0	0.00
1	31	18.84	34	32.74	35	36.19
2	39	28.67	36	37.65	36	31.24
3+	35	33.30	41	33.52	37	34.18

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.5: 2

ベースライン時の使用薬剤別の出血イベント

日本人サブグループにおける大出血およびすべての出血の年間イベント率について、交互作用の有意水準を 5%とした場合、ベースライン時に使用していた薬剤の有無と治療群との間に有意な交互作用は認められなかった [CTD 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.9.2, Table 2.1.10.3]。交互作用の p 値が比較的小さかったのは、すべての出血に関するベースライン時の降圧薬の使用の有無であり（p=0.0789）、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 回投与群のハザード比は、降圧薬を使用していない例で 0.43 および 0.67、降圧薬の使用例では 1.08 および 1.39 であった [CTD 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.10.3]。試験全体における大出血およびすべての出血の年間イベント率についても、交互作用の有意水準を 5%とした場合、ベースライン時に使用していた薬剤の有無と治療群との間に有意な交互作用は認められていない。

試験期間中の併用薬剤別の出血イベント

表 2.7.4.2.3.2.1: 22 および表 2.7.4.2.3.2.1: 23 に、試験 1160.26 の日本人サブグループにおける試験期間中の併用薬剤別の出血およびすべての出血の年間イベント率を示す。試験全体と同様に特に注意すべき併用薬として、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-糖蛋白阻害剤（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。この解析はランダム化集団に基づいており、治験薬の一時的な中止中（経口抗凝固薬などの使用）や永続的な中止後に使用された薬剤を含めた。

日本人サブグループの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率が上昇した（併用例：7.88%，7.18%および7.17%，非併用例：4.26%，1.06%および1.83%）。また、すべての出血の年間イベント率もアスピリンの併用（1回以上）により上昇した（併用例：29.55%，37.69%および40.64%，非併用例：26.61%，32.77%および31.19%）。試験全体において、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率はアスピリン非併用に比べて約2倍に上昇し（併用例：3.74%，4.51%，4.77%，非併用例：1.98%，2.23%，2.44%），また、すべての出血の年間イベント率も上昇した（併用例：17.71%，19.85%，21.92%，非併用例：12.74%，14.42%，15.86%）。アスピリンの併用により出血リスクが上昇する傾向は、試験全体と日本人サブグループで同様であった。

日本人サブグループのいずれの投与群においても、その他の非ステロイド性抗炎症薬の併用例（1回以上）の大出血の年間イベント率は非併用例に比べて高かった（併用例：6.55%，4.40%，3.54%，非併用例：3.76%，1.68%，3.03%）。また、すべての出血の年間イベント率も非併用例に比べて高かった（併用例：29.48%，38.52%，34.18%，非併用例：24.47%，28.59%，33.32%）。試験全体でも、非ステロイド性抗炎症薬の併用例（1回以上）における大出血およびすべての出血の年間イベント率は非併用例に比べて高く、試験全体と日本人サブグループで同様の傾向がみられた。

P-糖蛋白阻害剤との併用については、日本人サブグループにおいては、アミオダロン、ジルチアゼム、ベラパミルの併用例が少なく、これらの薬剤の併用による出血リスクへの影響について明らかな結論は得られなかった。また、試験期間中にキニジンを併用した例はなかった。試験全体では、ベラパミルあるいはジルチアゼム併用時の本薬の出血リスクへの影響について、大出血およびすべての出血の年間イベント率の結果からも明らかな結論は得られなかった。アミオダロンの併用（1回以上）あるいはキニジンの併用（1回以上）は、大出血およびすべての出血の年間イベント率に明らかな影響はみられなかった。

日本人サブグループのプロトンポンプ阻害薬併用例では、本薬の大出血の年間イベント率に明らかな影響はみられなかった。すべての出血の年間イベント率はプロトンポンプ阻害薬併用例（1回以上）で非併用例に比べて高かったが、併用例（1回以上）の年間イベント率は、ワルファリン投与群と BIBR 1048 MS 投与群で大きく違わなかった（併用例：30.09%，41.31%，35.33%，非併用例：26.91%，32.45%，33.58%）。日本人サブグループのいずれの投与群においても、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率は非併用例に比べて高かったが、併用例（1回以上）の年間イベント率は、ワルファリン投与群に比べて BIBR 1048 MS 投与群で低かった（併用例：8.80%，6.67%，9.36%，非併用例：4.52%，1.90%，2.32%）。また、すべての出血の年間イベント率には明らかな影響はみられなかった（併用例：35.18%，28.91%，51.48%，非併用例：25.32%，37.02%，30.89%）。

試験全体では、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）における大出血およびすべての出血の年間イベント率は非併用例に比較して高かった。ただし、ワルファリン投与群に対する BIBR 1048 MS 投与群のすべての出血の年間イベント率を、これらの薬剤を併用した場合と併用しなかった場合で比較す

ると、ほぼすべての場合で BIBR 1048 MS 投与群の年間イベント率が低かった。プロトンポンプ阻害薬あるいは H2 受容体拮抗薬の併用による出血リスクへの影響は、試験全体と日本人サブグループで大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 22 試験 1160.26 における試験期間中の併用薬使用別の大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）（1/2）

% of time taking concomitant medication	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)
Antithrombotic therapy									
ASA									
0% (never)	69	4	4.26	70	1	1.06	78	2	1.83
Used at least one time	38	4	7.88	41	4	7.18	30	3	7.17
Clopidogrel									
0% (never)	107	8	5.53	110	5	3.36	105	4	2.72
Used at least one time	0	0	0.00	1	0	0.00	3	1	26.20
ASA+ Clopidogrel									
0% (never)	107	8	5.53	111	5	3.33	107	4	2.67
Used at least one time	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	75.46
Oral anticoagulant									
0% (never)	63	4	4.75	68	4	4.49	100	4	2.86
Used at least one time	44	4	6.60	43	1	1.63	8	1	9.16
Parenteral anticoagulant									
0% (never)	99	6	4.48	99	1	0.74	99	4	2.87
Used at least one time	8	2	18.32	12	4	25.61	9	1	8.54
Anti hypertensive									
Diuretic									
0% (never)	77	6	5.74	84	2	1.75	70	1	1.02
Used at least one time	30	2	4.97	27	3	8.29	38	4	7.58
ACE inhibitors									
0% (never)	94	8	6.32	99	4	3.01	92	4	3.12
Used at least one time	13	0	0.00	12	1	5.81	16	1	4.42
ARB									
0% (never)	52	2	2.82	54	3	4.15	56	2	2.58
Used at least one time	55	6	8.13	57	2	2.57	52	3	4.09
Alpha blocker or other vasodilator									
0% (never)	72	7	7.27	77	2	1.94	73	3	2.97
Used at least one time	35	1	2.06	34	3	6.36	35	2	4.01
Beta-blocker, Calcium channel blockers and drugs used in AF									
Beta-blocker									
0% (never)	86	5	4.28	96	3	2.30	78	2	1.83
Used at least one time	21	3	10.71	15	2	9.99	30	3	7.19
Digoxin									
0% (never)	61	5	6.13	66	2	2.24	65	3	3.36
Used at least one time	46	3	4.75	45	3	4.93	43	2	3.25
Amiodarone									
0% (never)	104	8	5.70	108	4	2.73	106	5	3.38
Used at least one time	3	0	0.00	3	1	27.78	2	0	0.00

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.3: 3

表 2.7.4.2.3.2.1: 22 試験 1160.26 における試験期間中の併用薬使用別の大出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）（2/2）

% of time taking concomitant medication	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)
Diltiazem									
0% (never)	97	6	4.59	102	4	2.88	101	5	3.56
Used at least one time	10	2	14.39	9	1	8.61	7	0	0.00
Verapamil									
0% (never)	93	6	4.77	99	1	0.74	97	4	2.95
Used at least one time	14	2	10.59	12	4	25.33	11	1	6.63
Quinidine									
0% (never)	107	8	5.53	111	5	3.33	108	5	3.31
Used at least one time	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
Metabolic and anti inflammatory and other									
Statin									
0% (never)	84	3	2.64	90	4	3.31	85	4	3.38
Used at least one time	23	5	16.14	21	1	3.40	23	1	3.08
Proton pump inhibitors									
0% (never)	82	7	6.28	84	3	2.63	94	5	3.82
Used at least one time	25	1	3.01	27	2	5.51	14	0	0.00
Other NSAID									
0% (never)	41	2	3.76	46	1	1.68	48	2	3.03
Used at least one time	66	6	6.55	65	4	4.40	60	3	3.54
H2 blockers									
0% (never)	82	5	4.52	78	2	1.90	92	3	2.32
Used at least one time	25	3	8.80	33	3	6.67	16	2	9.36
COX2 inhibitor									
0% (never)	104	6	4.28	109	5	3.39	107	5	3.35
Used at least one time	3	2	45.49	2	0	0.00	1	0	0.00

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.3: 3

表 2.7.4.2.3.2.1: 23 試験 1160.26 における試験期間中の併用薬使用別のすべての出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）（1/3）

% of time taking concomitant medication	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)
Antithrombotic therapy									
ASA									
0% (never)	69	25	26.61	70	31	32.77	78	34	31.19
Used at least one time	38	15	29.55	41	21	37.69	30	17	40.64
0% < and ≤50%	19	4	14.79	32	16	36.23	26	15	41.65
50% < and <100%	8	8	66.64	1	1	63.74	3	1	23.56
100% (always)	11	3	25.64	8	4	40.03	1	1	63.52
Clopidogrel									
0% (never)	107	40	27.64	110	51	34.23	105	50	34.00
Used at least one time	0	0	0.00	1	1	75.62	3	1	26.20
ASA+ Clopidogrel									
0% (never)	107	40	27.64	111	52	34.59	107	50	33.44
Used at least one time	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	75.46
Oral anticoagulant									
0% (never)	63	24	28.52	68	27	30.31	100	47	33.59
Used at least one time	44	16	26.41	43	25	40.83	8	4	36.63
0% < and ≤50%	39	13	24.21	36	19	37.34	7	4	42.83
50% < and <100%	5	3	43.62	7	6	58.02	1	0	0.00
100% (always)	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
Parenteral anticoagulant									
0% (never)	99	35	26.16	99	43	31.92	99	47	33.78
Used at least one time	8	5	45.81	12	9	57.62	9	4	34.15
Anti hypertensive									
Diuretic									
0% (never)	77	25	23.93	84	39	34.17	70	36	36.69
Used at least one time	30	15	37.26	27	13	35.92	38	15	28.44
ACE inhibitors									
0% (never)	94	38	30.04	99	48	36.06	92	44	34.31
Used at least one time	13	2	10.98	12	4	23.25	16	7	30.97
ARB									
0% (never)	52	16	22.55	54	26	35.94	56	29	37.45
Used at least one time	55	24	32.53	57	26	33.35	52	22	29.97
Alpha blocker or other vasodilator									
0% (never)	72	29	30.13	77	34	32.96	73	40	39.63
Used at least one time	35	11	22.70	34	18	38.17	35	11	22.04
Beta-blocker, Calcium channel blockers and drugs used in AF									
Beta-blocker									
0% (never)	86	30	25.70	96	42	32.24	78	32	29.33
Used at least one time	21	10	35.71	15	10	49.95	30	19	45.52

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.3: 5

表 2.7.4.2.3.2.1: 23 試験 1160.26 における試験期間中の併用薬使用別のすべての出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）（2/3）

% of time taking concomitant medication	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)
Digoxin									
0% (never)	61	26	31.89	66	28	31.32	65	29	32.46
Used at least one time	46	14	22.16	45	24	39.41	43	22	35.76
Amiodarone									
0% (never)	104	38	27.09	108	50	34.08	106	51	34.46
Used at least one time	3	2	45.06	3	2	55.55	2	0	0.00
Diltiazem									
0% (never)	97	35	26.76	102	47	33.89	101	47	33.47
Used at least one time	10	5	35.98	9	5	43.05	7	4	38.38
0% < and ≤ 50%	0	0	0.00	3	2	61.13	1	1	63.52
50% <	10	5	35.71	6	3	33.33	6	3	33.33
Verapamil									
0% (never)	93	31	24.64	99	43	31.97	97	45	33.14
Used at least one time	14	9	47.64	12	9	56.98	11	6	39.77
0% < and ≤ 50%	2	1	33.54	3	1	23.50	1	1	79.58
50% <	12	8	50.00	9	8	72.73	10	5	35.71
Quinidine									
0% (never)	107	40	27.64	111	52	34.59	108	51	33.81
Used at least one time	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
Metabolic and anti inflammatory and other									
Statin									
0% (never)	84	31	27.26	90	42	34.75	85	45	38.00
Used at least one time	23	9	29.05	21	10	33.97	23	6	18.49
Proton pump inhibitors									
0% (never)	82	30	26.91	84	37	32.45	94	44	33.58
Used at least one time	25	10	30.09	27	15	41.31	14	7	35.33
0% < and ≤ 50%	13	6	33.33	11	8	51.52	5	4	56.37
50% < and < 100%	5	2	28.52	9	3	27.96	1	1	78.89
100% (always)	7	2	24.33	7	4	39.81	8	2	17.47
Other NSAID									
0% (never)	41	13	24.47	46	17	28.59	48	22	33.32
Used at least one time	66	27	29.48	65	35	38.52	60	29	34.18
0% < and ≤ 50%	37	11	21.18	38	18	32.89	28	12	29.14
50% < and < 100%	15	10	46.63	14	8	42.89	17	10	43.45
100% (always)	14	6	32.98	13	9	51.53	15	7	33.92

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.3: 5

表 2.7.4.2.3.2.1: 23 試験 1160.26 における試験期間中の併用薬使用別のすべての出血の年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）（3/3）

% of time taking concomitant medication	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subjects with event	Yearly event rate (%)
H2 blockers									
0% (never)	82	28	25.32	78	39	37.02	92	40	30.89
Used at least one time	25	12	35.18	33	13	28.91	16	11	51.48
0% < and ≤ 50%	11	7	44.54	15	7	34.03	9	7	58.75
50% < and < 100%	2	0	0.00	9	3	23.55	0	0	0.00
100% (always)	12	5	31.61	9	3	25.73	7	4	42.32
COX2 inhibitor									
0% (never)	104	37	26.37	109	51	34.56	107	50	33.51
Used at least one time	3	3	68.23	2	1	36.31	1	1	60.57

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 同じイベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.3: 5

手術／治療のための抗凝固薬の一時的な中止

試験 1160.26 の日本人サブグループでは全投与群で延べ合計 112 例の手術／治療のための治験薬の一時的中止があり、一時的中止が多かった理由は日帰りの治療処置（57.1%）および入院（42.9%）であった [CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.5: 8]。これらは、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の日帰りの治療処置がやや多かったことを除き、3 投与群間でほぼ同程度であった。

試験全体と同様に日本人サブグループにおいても、手術または治療処置による BIBR 1048 MS の一時的な中止期間はワルファリンで要した一時的中止期間よりも短期間であった。BIBR 1048 MS の両用量群について、BIBR 1048 MS 投与中止から処置までに要した期間は約 17%~20%の患者で 2 日以下であったが、約 13%~23%は 2~5 日以下、約 4%~10%は 5 日以上を要した。ワルファリン投与群では逆の傾向がみられ、ワルファリン投与中止から処置までに要した期間は 6.1%が 2 日以下であったが、約 18%は 2~5 日以下、約 27%は 5 日以上を要した。

手術または処置で治験薬を一時的に中止した患者のうち BIBR 1048 MS の両用量群では 4.2%~9.7%で、ワルファリン投与群では 3.0%で、処置前の抗凝固療法の切替（未分画ヘパリンによる）が実施されていた。また、BIBR 1048 MS の両用量群で一時的に中止した患者の 2.1%~9.7%で、ワルファリン投与群では 9.1%で、処置後の抗凝固療法の切替（未分画ヘパリンによる）が行われていた。

出血イベントの再発

日本人サブグループで投与期間中に大出血が発現した患者の 94.4%（17/18 例）で、出血イベントの発現は 1 回のみであった（表 2.7.4.2.3.2.1: 24）。投与期間中にすべての出血が発現した患者の 56.6%（81/143 例）で、出血イベントの発現は 1 回のみであった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 24 試験 1160.26 における試験期間中の発現回数別の出血イベント（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin	Total
Total randomised	107	111	108	326
Adjudicated Major bleeds				
Total subjects with major bleeds	8	5	5	18
Total number of major bleeds	8	5	7	20
Number of subjects with occurrences				
1	8	5	4	17
2	0	0	0	0
≥3	0	0	1	1
Investigator-reported any bleeds^{b)}				
Total subjects with any bleeds	40	52	51	143
Total number of any bleeds	63	105	126	294
Number of subjects with occurrences				
1	23	26	32	81
2	14	15	6	35
3	1	4	7	12
4	1	5	1	7
≥5	1	2	5	8

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

b) 独立イベント評価委員会により審査・確認された大出血と審査されない小出血（治験責任医師または治験分担医師判定）を含む

引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.5.4: 10, Table 15.3.5.4: 11

小出血およびすべての出血

日本人サブグループにおいて、治験担当医師により報告された小出血の年間イベント率は、ワルファリン投与群（33.14%）に比べて、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で低く（24.19%）、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でほぼ同じ（33.26%）であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 25）。すべての出血の年間イベント率は、ワルファリン投与群（33.81%）に比べて、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で低く（27.64%）、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でわずかに高かった（34.59%）。

試験全体でのすべての出血の年間イベント率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、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 14.70%、16.53%、および 18.24%であり、ワルファリン投与群に比べていずれの BIBR 1048 MS 投与群でも低かった。試験全体および日本人サブグループとも、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群ですべての出血の年間イベント率が最も低かった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 25 試験 1160.26 における小出血の年間イベント率 (%) (ランダム化集団^{a)})
(日本人サブグループ)

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Investigator-reported bleeds			
Minor bleeds	35 (24.19)	50 (33.26)	50 (33.14)
Any bleeds	40 (27.64)	52 (34.59)	51 (33.81)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

治験責任医師または治験分担医師が報告した出血イベント。独立イベント評価委員会による小出血の審査は行わなかった。

同じイベントが複数回した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の (試験終了日-ランダム化日+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 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.1: 2

すべての出血の年間イベント率は、日本人サブグループにおいて試験全体と比べ BIBR 1048 MS の 2 用量群およびワルファリン投与群ともに高かった。これは、日本において本試験を実施するにあたり、患者の安全性の確保のため、以下に示すように観察項目および観察時期を追加したことで、すべての出血の検出感度が高くなったためと考えられた。

観察項目としては、肝機能検査に γ -GTP、そして、出血の兆候を見逃さないために尿検査を追加した。観察時期としては、海外ではランダム化割付け 1, 3, 6, 9, 12 カ月後、1 年目以降は 4 カ月毎に来院させたが、日本では試験終了まで毎月来院させた。また、一般臨床検査は、海外ではスクリーニング時、ランダム化割付け 3, 6, 12 カ月後、1 年目以降は 1 年毎に実施したが、日本ではスクリーニング時、ランダム化割付け 1, 3, 6, 9, 12 カ月後、1 年目以降は 4 カ月毎に実施した。追加した項目である γ -GTP を含む肝機能検査および尿検査はランダム割付け後、試験終了まで毎月実施した。

なお、試験全体の平均治験期間は約 24 カ月、日本は約 16 カ月であった。この治験期間に当てはめると、海外の参加患者の平均来院回数は計 11 回で、うち 1 回は電話連絡となり、日本の参加患者の平均来院回数は計 19 回で、海外と比べほぼ 2 倍であった。また、海外の参加患者の受ける一般臨床検査は計 6 回、日本は計 8 回、日本でのみ実施した尿検査は計 19 回であった。

実施医療機関の INR コントロール（治療域内時間 [TTR]）別に示した出血

各実施医療機関でのワルファリン投与群の患者におけるワルファリンの平均治療域内時間（TTR, INR 2～3）に基づき、事前に規定した TTR が 60%未満と 60%以上, 65%未満と 65%以上, 67%未満と 67%以上（試験中央値）のいずれかの実施医療機関に分類した。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率を実施医療機関の TTR で分類したワルファリン投与群と比較した。実施医療機関の分類を因子として加えてサブグループ解析を実施した（表 2.7.4.2.3.2.1: 26, 表 2.7.4.2.3.2.1: 27）。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のすべての出血の年間イベント率は, 実施医療機関の INR コントロールレベルにかかわらず BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群より低かった。

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のすべての出血の年間イベント率は, 実施医療機関の INR コントロールレベルにかかわらずワルファリン投与群と同程度またはわずかに高かった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 26 試験 1160.26 における実施医療機関 INR コントロール別の大出血の年間イベント率 (%) (ランダム化集団^{a)}) (日本人サブグループ)

Centre INR (% time in range 2-3)	DE 110 bid N (%)			DE 150 bid N (%)			Warfarin N (%)		
	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)
<60	66	4	4.43	67	1	1.09	64	3	3.31
≥60	41	4	7.36	43	4	6.99	44	2	3.32
<65	81	6	5.46	81	3	2.73	78	4	3.62
≥65	26	2	5.75	29	2	5.16	30	1	2.47
<67	87	7	5.92	88	3	2.51	85	4	3.33
≥67	20	1	3.79	22	2	6.83	23	1	3.24

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の (試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.12.2

表 2.7.4.2.3.2.1: 27 試験 1160.26 における実施医療機関 INR コントロール別のすべての出血の年間イベント率 (%) (ランダム化集団^{a)})
(日本人サブグループ)

Center INR (% time in range 2-3)	DE 110 bid			DE 150 bid			Warfarin		
	N (%)			N (%)			N (%)		
	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)	# of subjects	Subject with event	Yearly event rate (%)
<60	66	28	30.98	67	31	33.87	64	30	33.14
≥60	41	12	22.08	43	21	36.68	44	21	34.81
<65	81	32	29.10	81	39	35.44	78	38	34.43
≥65	26	8	23.02	29	13	33.56	30	13	32.10
<67	87	34	28.73	88	40	33.47	85	39	32.51
≥67	20	6	22.75	22	12	40.98	23	12	38.84

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者
 複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。
 患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.21.2

Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 分類および Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) 分類を用いた試験 1160.26 における出血イベントの追加解析

TIMI 分類および GUSTO 分類の出血イベントの定義を使い、日本人サブグループで発現した出血イベントの追加解析を行った。

TIMI 分類の定義にもとづくと、日本人サブグループでの 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の TIMI の大出血発現例数は各 1 例であり、年間イベント率は、それぞれ 0.69%、0.67%および 0.66%であった。TIMI の小出血発現例数は 1 例、1 例、および 3 例であり、年間イベント率は、それぞれ 0.69%、0.67%および 1.99%であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 28）。

GUSTO 分類の定義にもとづくと、日本人サブグループでの 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の GUSTO の重度の出血発現例数は 1 例、2 例、および 1 例であり、年間イベント率は、それぞれ 0.69%、1.33%および 0.66%であった（表 2.7.4.2.3.2.1: 28）。

日本人サブグループでの 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における大出血発現例数は、ISTH 分類の出血イベントの定義を使った場合、それぞれ 8 例、5 例、および 5 例であり、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で最も多かったが（表 2.7.4.2.3.2.1: 1）、TIMI 分類および GUSTO 分類の出血イベントの定義を使った場合、TIMI の大出血および GUSTO の重度の出血の発現例数は投与群間でほぼ同様であった。

表 2.7.4.2.3.2.1: 28 試験 1160.26 における TIMI 分類および GUSTO 分類の定義にもとづいた出血イベントの年間イベント率（ランダム化集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid	DE 150 bid	Warfarin
	N (%)	N (%)	N (%)
Subjects randomized	107	111	108
Subject-years	145	150	151
TIMI major	1 (0.69)	1 (0.67)	1 (0.66)
TIMI minor	1 (0.69)	1 (0.67)	3 (1.99)
GUSTO severe	1 (0.69)	2 (1.33)	1 (0.66)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

同じ出血イベントが複数回発現した場合は、初回のイベントを含めた。

患者年=全ランダム化例の（試験終了日-ランダム化された日+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 2.7.4, 付録 2, Table 2.1.19

2.7.4.2.3.2.2 日本人サブグループにおけるその他の比較的良好にみられる有害事象

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] の日本人サブグループについて、試験全体と同様に、有害事象の全体的な要約と、BIBR 1048 MS およびワルファリンに曝露された日本人患者において発現した有害事象を、投与群別、器官別大分類および基本語別に示す。

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 96.2%、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 93.6%、ワルファリン投与群 93.5%と、3 投与群でほぼ同程度であった。高度の有害事象が発現した患者の割合も 3 投与群でほぼ同じであった。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は、ワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS の両投与群で高かった。重篤な有害事象の発現率も BIBR 1048 MS の 2 投与群がワルファリン投与群よりやや高かった（表 2.7.4.2.3.2.2: 1）。

試験全体と比較すると、有害事象の発現率は全体的に日本人サブグループの方が高かった（試験全体では、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：78.6%、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：78.3%、ワルファリン投与群：75.9%）。

表 2.7.4.2.3.2.2: 1 試験 1160.26 における有害事象の全体的な要約（安全性解析集団^{a)}（日本人サブグループ）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{a)}	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
Subjects with any AE	102 (96.2)	103 (93.6)	101 (93.5)
Subjects with severe AEs	8 (7.5)	7 (6.4)	6 (5.6)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	42 (39.6)	44 (40.0)	19 (17.6)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	22 (20.8)	25 (22.7)	10 (9.3)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	31 (29.2)	32 (29.1)	16 (14.8)
Subjects with SAEs	29 (27.4)	29 (26.4)	26 (24.1)
Fatal	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.8)
Immediately life-threatening	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
Disability/incapacitating	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
Required hospitalization	29 (27.4)	27 (24.5)	26 (24.1)
Prolonged hospitalization	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
Congenital anomaly	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (2.8)	7 (6.4)	2 (1.9)

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者
患者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4, Table 15.3.2.6: 1

比較的発現頻度が高かった有害事象

BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群, BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群およびワルファリン投与群のいずれの群においても有害事象の発現率が高かった器官別大分類は、胃腸障害、感染症および寄生虫症であった（表 2.7.4.2.3.2.2: 2）。

基本語でいずれの群でも比較的発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群：45.3%, BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群：50.9%, ワルファリン投与群：49.1%）および背部痛（それぞれ 10.4%, 17.3%, 13.0%）であった。

BIBR 1048 MS 投与群で有害事象の発現率が最も高かった器官別大分類は胃腸障害（110 mg 1日2回投与群：51.9%, 150 mg 1日2回投与群：62.7%, ワルファリン投与群：38.0%）であった。これは、試験全体と同様の傾向であった。日本人サブグループにおいて発現率の高かった主な胃腸障害の有害事象は、下痢、消化不良、上腹部痛および悪心であり、下痢を除き、いずれも BIBR 1048 MS 両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。特に消化不良の発現率は、BIBR 1048 110 mg 1日2回投与群で9.4%および150 mg 1日2回投与群で12.7%であり、ワルファリン投与群（1.9%）よりも高かった。BIBR 1048 MS 投与群における発現率がワルファリン投与群より高かった他の胃腸障害の有害事象は、心窩部不快感、萎縮性胃炎、

歯痛，胃食道逆流性疾患，痔核，嚥下障害，びらん性胃炎，裂孔ヘルニアおよび食道炎であった。

日本人サブグループにおいて発現率の高かった器官別大分類および比較的发現率の高い有害事象（基本語）は試験全体と同様であり，試験全体と日本人サブグループにおいて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。

表 2.7.4.2.3.2.2: 2 試験 1160.26 における発現率 1.0%以上（いずれかの投与群の基本語）の有害事象（日本人サブグループ）（1/4）

器官別大分類（SOC）／ 基本語（PT） （MedDRA version ■■■）	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mgbid N (%)	Warfarin N (%)
例数	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
有害事象発現例数	102 (96.2)	103 (93.6)	101 (93.5)
感染症および寄生虫症（Infections and infestations）	63 (59.4)	70 (63.6)	60 (55.6)
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	48 (45.3)	56 (50.9)	53 (49.1)
気管支炎（Bronchitis）	5 (4.7)	5 (4.5)	1 (0.9)
上気道感染（Upper respiratory tract infection）	0 (0.0)	5 (4.5)	1 (0.9)
肺炎（Pneumonia）	4 (3.8)	1 (0.9)	3 (2.8)
帯状疱疹（Herpes zoster）	0 (0.0)	4 (3.6)	3 (2.8)
膀胱炎（Cystitis）	3 (2.8)	2 (1.8)	3 (2.8)
胃腸炎（Gastroenteritis）	3 (2.8)	1 (0.9)	3 (2.8)
トリコフィトン感染症（Trichophytosis）	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.8)
麦粒腫（Hordeolum）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症（Onychomycosis）	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
口腔ヘルペス（Oral herpes）	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)
白癬感染（Tinea infection）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
足部白癬（Tinea pedis）	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
尿路感染（Urinary tract infection）	2 (1.9)	2 (1.8)	2 (1.9)
蜂巣炎（Cellulitis）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
膣感染（Vaginal infection）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） （Neoplasms benign, malignant and unspecified [incl cysts and polyps]）	4 (3.8)	6 (5.5)	7 (6.5)
皮膚乳頭腫（Skin papilloma）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
結腸癌（Colon cancer）	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害 （Blood and lymphatic system disorders）	3 (2.8)	2 (1.8)	2 (1.9)
貧血（Anaemia）	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
免疫系障害（Immune system disorders）	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
季節性アレルギー（Seasonal allergy）	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害 （Metabolism and nutrition disorders）	7 (6.6)	14 (12.7)	14 (13.0)
糖尿病（Diabetes mellitus）	2 (1.9)	3 (2.7)	4 (3.7)
痛風（Gout）	0 (0.0)	2 (1.8)	4 (3.7)
食欲不振（Anorexia）	3 (2.8)	3 (2.7)	1 (0.9)
脱水（Dehydration）	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
高脂血症（Hyperlipidaemia）	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
精神障害（Psychiatric disorders）	6 (5.7)	6 (5.5)	3 (2.8)
不眠症（Insomnia）	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)
うつ病（Depression）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害（Nervous system disorders）	19 (17.9)	19 (17.3)	26 (24.1)
頭痛（Headache）	6 (5.7)	5 (4.5)	8 (7.4)
浮動性めまい（Dizziness）	4 (3.8)	4 (3.6)	5 (4.6)
感覚鈍麻（Hypoaesthesia）	3 (2.8)	1 (0.9)	5 (4.6)
肋間神経痛（Intercostal neuralgia）	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)
坐骨神経痛（Sciatica）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者
各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。
有害事象は MedDRA（Version ■■■）に基づく
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 7

表 2.7.4.2.3.2.2: 2 試験 1160.26 における発現率 1.0%以上（いずれかの投与群の基本語）
の有害事象（日本人サブグループ）（2/4）

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version ■■■)	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
例数	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
有害事象発現例数	102 (96.2)	103 (93.6)	101 (93.5)
眼障害 (Eye disorders)	12 (11.3)	12 (10.9)	16 (14.8)
白内障 (Cataract)	4 (3.8)	5 (4.5)	7 (6.5)
結膜炎 (Conjunctivitis)	3 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
緑内障 (Glaucoma)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.9)
黄斑変性 (Macular degeneration)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
眼乾燥 (Dry eye)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
眼脂 (Eye discharge)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)	6 (5.7)	7 (6.4)	7 (6.5)
回転性めまい (Vertigo)	4 (3.8)	3 (2.7)	1 (0.9)
耳鳴 (Tinnitus)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.8)
心臓障害 (Cardiac disorders)	16 (15.1)	9 (8.2)	5 (4.6)
心不全 (Cardiac failure)	5 (4.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈 (Bradycardia)	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
動悸 (Palpitations)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
血管障害 (Vascular disorders)	13 (12.3)	8 (7.3)	11 (10.2)
高血圧 (Hypertension)	8 (7.5)	4 (3.6)	7 (6.5)
閉塞性動脈硬化症 (Arteriosclerosis obliterans)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	17 (16.0)	28 (25.5)	18 (16.7)
口腔咽頭痛 (Oropharyngeal pain)	2 (1.9)	5 (4.5)	1 (0.9)
アレルギー性鼻炎 (Rhinitis allergic)	0 (0.0)	5 (4.5)	0 (0.0)
咳嗽 (Cough)	4 (3.8)	4 (3.6)	3 (2.8)
胸水 (Pleural effusion)	2 (1.9)	3 (2.7)	1 (0.9)
上気道の炎症 (Upper respiratory tract inflammation)	0 (0.0)	3 (2.7)	1 (0.9)
喘息 (Asthma)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血 (Epistaxis)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.9)
胸膜炎 (Pleurisy)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
鼻漏 (Rhinorrhoea)	2 (1.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
上気道分泌増加 (Increased upper airway secretion)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	55 (51.9)	69 (62.7)	43 (39.8)
下痢 (Diarrhoea)	3 (2.8)	15 (13.6)	6 (5.6)
消化不良 (Dyspepsia)	10 (9.4)	14 (12.7)	2 (1.9)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	6 (5.7)	10 (9.1)	2 (1.9)
便秘 (Constipation)	5 (4.7)	4 (3.6)	9 (8.3)
歯周炎 (Periodontitis)	5 (4.7)	2 (1.8)	9 (8.3)
逆流性食道炎 (Reflux oesophagitis)	6 (5.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
嘔吐 (Vomiting)	2 (1.9)	6 (5.5)	5 (4.6)
結腸ポリープ (Colonic polyp)	5 (4.7)	3 (2.7)	4 (3.7)
胃炎 (Gastritis)	5 (4.7)	5 (4.5)	5 (4.6)
悪心 (Nausea)	5 (4.7)	5 (4.5)	2 (1.9)
齲歯 (Dental caries)	1 (0.9)	5 (4.5)	4 (3.7)
心窩部不快感 (Epigastric discomfort)	4 (3.8)	4 (3.6)	1 (0.9)
萎縮性胃炎 (Gastritis atrophic)	4 (3.8)	4 (3.6)	0 (0.0)
歯肉炎 (Gingivitis)	4 (3.8)	3 (2.7)	4 (3.7)

安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者
各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。
有害事象は MedDRA (Version ■■■) に基づく
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 7

表 2.7.4.2.3.2.2: 2 試験 1160.26 における発現率 1.0%以上（いずれかの投与群の基本語）
の有害事象（日本人サブグループ）（3/4）

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version ■■■)	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
例数	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
有害事象発現例数	102 (96.2)	103 (93.6)	101 (93.5)
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	3 (2.8)	4 (3.6)	4 (3.7)
腹痛 (Abdominal pain)	1 (0.9)	4 (3.6)	2 (1.9)
歯痛 (Toothache)	2 (1.9)	4 (3.6)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患 (Gastroesophageal reflux disease)	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
痔核 (Haemorrhoids)	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
嚥下障害 (Dysphagia)	1 (0.9)	3 (2.7)	0 (0.0)
びらん性胃炎 (Gastritis erosive)	2 (1.9)	3 (2.7)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア (Hiatus hernia)	2 (1.9)	3 (2.7)	0 (0.0)
食道炎 (Oesophagitis)	1 (0.9)	3 (2.7)	0 (0.0)
胃ポリープ (Gastric polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
胃潰瘍 (Gastric ulcer)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
大腸出血 (Large intestinal haemorrhage)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道潰瘍 (Oesophageal ulcer)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病 (Periodontal disease)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水 (Ascites)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorder)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
単径ヘルニア (Inguinal hernia)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
口内炎 (Stomatitis)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)	6 (5.7)	3 (2.7)	6 (5.6)
肝機能異常 (Hepatic function abnormal)	4 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
胆石症 (Cholelithiasis)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
胆管結石 (Bile duct stone)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	25 (23.6)	24 (21.8)	23 (21.3)
湿疹 (Eczema)	7 (6.6)	6 (5.5)	10 (9.3)
発疹 (Rash)	3 (2.8)	6 (5.5)	2 (1.9)
皮膚乾燥 (Dry skin)	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (0.9)
皮下出血 (Haemorrhage subcutaneous)	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (2.8)
蕁麻疹 (Urticaria)	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
そう痒症 (Pruritus)	2 (1.9)	3 (2.7)	2 (1.9)
皮膚炎 (Dermatitis)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎 (Dermatitis contact)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑 (Erythema)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
皮膚剥脱 (Skin exfoliation)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	27 (25.5)	44 (40.0)	26 (24.1)
背部痛 (Back pain)	11 (10.4)	19 (17.3)	14 (13.0)
関節痛 (Arthralgia)	6 (5.7)	10 (9.1)	7 (6.5)
四肢痛 (Pain in extremity)	5 (4.7)	4 (3.6)	3 (2.8)
腰部脊柱管狭窄症 (Lumbar spinal stenosis)	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)
骨関節炎 (Osteoarthritis)	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
筋痙攣 (Muscle spasms)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)
筋肉痛 (Myalgia)	2 (1.9)	2 (1.8)	2 (1.9)
頸部痛 (Neck pain)	2 (1.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
関節周囲炎 (Periarthritis)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格痛 (Musculoskeletal pain)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
脊椎すべり症 (Spondylolisthesis)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
腱鞘炎 (Tenosynovitis)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)

安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者
各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。
有害事象は MedDRA (Version ■■■) に基づく
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 7

表 2.7.4.2.3.2.2: 2 試験 1160.26 における発現率 1.0%以上（いずれかの投与群の基本語）
の有害事象（日本人サブグループ）（4/4）

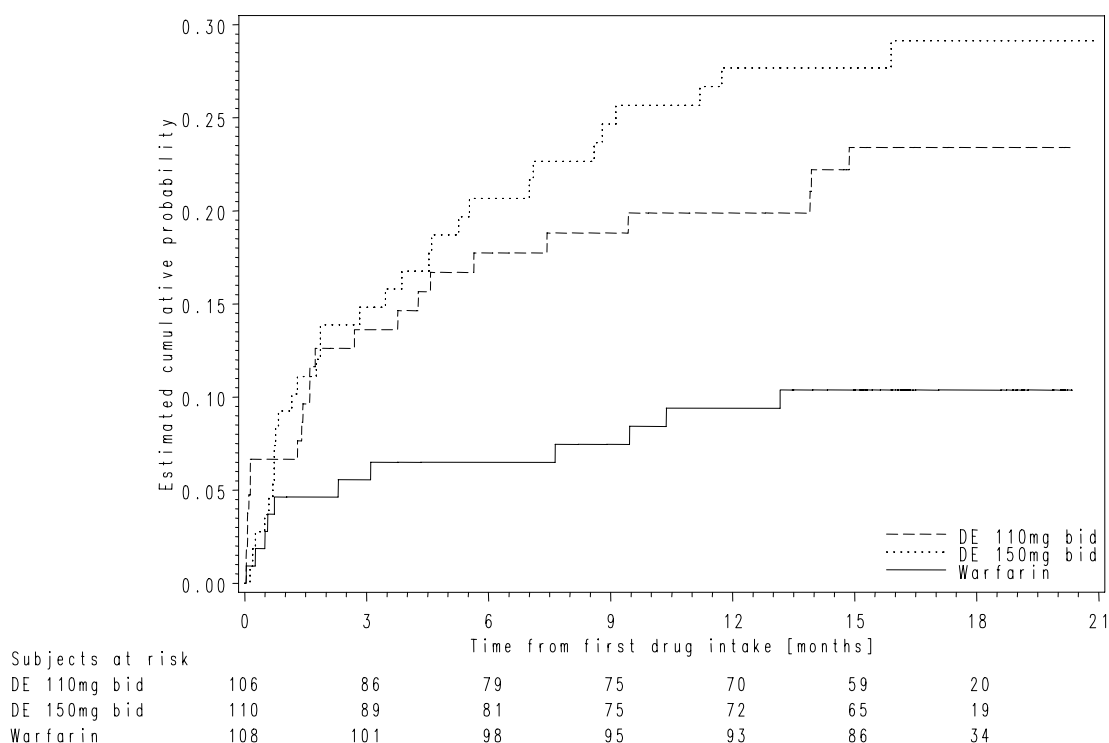
器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version ■■■)	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
例数	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
有害事象発現例数	102 (96.2)	103 (93.6)	101 (93.5)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	6 (5.7)	6 (5.5)	7 (6.5)
腎結石症 (Nephrolithiasis)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)
尿路結石 (Calculus urinary)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
腎機能障害 (Renal impairment)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
頻尿 (Pollakiuria)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害 (Reproductive system and breast disorders)	4 (3.8)	5 (4.5)	4 (3.7)
良性前立腺肥大症 (Benign prostatic hyperplasia)	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (0.9)
女性化乳房 (Gynaecomastia)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	14 (13.2)	28 (25.5)	15 (13.9)
胸痛 (Chest pain)	5 (4.7)	8 (7.3)	3 (2.8)
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	5 (4.7)	4 (3.6)	6 (5.6)
浮腫 (Oedema)	2 (1.9)	3 (2.7)	3 (2.8)
歩行障害 (Gait disturbance)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)
発熱 (Pyrexia)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
無力症 (Asthenia)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
胸部不快感 (Chest discomfort)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
疲労 (Fatigue)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
倦怠感 (Malaise)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
臨床検査 (Investigations)	9 (8.5)	7 (6.4)	6 (5.6)
尿中血陽性 (Blood urine present)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
血圧低下 (Blood pressure decreased)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
血圧上昇 (Blood pressure increased)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	23 (21.7)	26 (23.6)	19 (17.6)
挫傷 (Contusion)	5 (4.7)	9 (8.2)	3 (2.8)
転倒・転落 (Fall)	4 (3.8)	5 (4.5)	3 (2.8)
節足動物咬傷 (Arthropod bite)	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
凍瘡 (Chillblains)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
関節捻挫 (Joint sprain)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
熱傷 (Thermal burn)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
胸椎骨折 (Thoracic vertebral fracture)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器電氣的不具合 (Device electrical finding)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
擦過傷 (Excoriation)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)

安全性解析集団：治験薬を1回以上投与された全患者
各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。
有害事象は MedDRA (Version ■■■) に基づく
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 7

消化不良および胃炎

消化不良の発現率は、BIBR 1048 110 mg 1日2回投与群 (9.4%) および 150 mg 1日2回投与群 (12.7%) でワルファリン投与群 (1.9%) より高かった (表 2.7.4.2.3.2.2: 2)。Kaplan-Meier 分析によると、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2~2.5倍以上の発現率で推移した (図 2.7.4.2.3.2.2: 1)。試験全体においても、消化不良の発現率は BIBR 1048 MS の2つの投与群でワルファリン群より高く (BIBR

1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：6.1%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：5.7%，ワルファリン投与群：1.4%），消化不良が BIBR 1048 MS 投与群で多くみられる傾向は日本人サブグループと試験全体で同様であった。



引用元：CTD 2.7.4，付録 4，Figure 15.3.2.8: 2

図 2.7.4.2.3.2.2: 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 推定値（安全性解析集団）（日本人サブグループ）

また，胃炎の発現率は日本人サブグループでは 3 投与群で同程度（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：4.7%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：4.5%，ワルファリン投与群：4.6%）であった（表 2.7.4.2.3.2.2: 2）が，試験全体では，ワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS の 2 用量群で高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：2.5%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：2.1%，ワルファリン投与群：1.5%）。

消化不良および胃炎に類似し，同じ症状を指すと思われる MedDRA の基本語を，「消化不良に関連する症状」（消化不良，上腹部痛，心窩部不快感，腹部不快感，腹痛を含む）と「胃炎に関連する症状」（胃炎，胃食道逆流性疾患，びらん性胃炎，食道炎，胃出血，出血性胃炎を含む）の 2 つに分けてまとめた（表 2.7.4.2.3.2.2: 3）。その結果，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（それぞれ 21.7%，27.3%，10.2%）。胃炎に関連する症状でも同じ傾向が認められた（それぞれ 8.5%，10.9%，6.5%）。これらの結果は，試験全体と同様の傾向であった（試験全体ではそれぞれ，消化不良に関連する症状：12.7%，12.2%，5.9%，胃炎に関連する症状：5.0%，4.2%，2.4%）。

BIBR 1048 MS の 2 用量群間では、日本人サブグループでは、消化不良に関連する症状および胃炎に関連する症状のいずれも、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群に比較して BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群においてやや高い傾向がみられた。

表 2.7.4.2.3.2.2: 3 試験 1160.26 における消化不良および胃炎に関連する症状の発現頻度
(日本人サブグループ)

基本語／医師記載用語	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
患者数 (Number of subjects) ^{a)}	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (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)	28 (26.4)	37 (33.6)	17 (15.7)
消化不良に関連する症状 (Dyspepsia-like symptoms)	23 (21.7)	30 (27.3)	11 (10.2)
消化不良 (Dyspepsia)	10 (9.4)	14 (12.7)	2 (1.9)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	6 (5.7)	10 (9.1)	2 (1.9)
心窩部不快感 (Epigastric discomfort)	4 (3.8)	4 (3.6)	1 (0.9)
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	3 (2.8)	4 (3.6)	4 (3.7)
腹痛 (Abdominal pain)	1 (0.9)	4 (3.6)	2 (1.9)
胃炎に関連する症状 (Gastritis-like symptoms)	9 (8.5)	12 (10.9)	7 (6.5)
胃炎 (Gastritis)	5 (4.7)	5 (4.5)	5 (4.6)
胃食道逆流性疾患 (Gastroesophageal reflux disease)	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
びらん性胃炎 (Gastritis erosive)	2 (1.9)	3 (2.7)	0 (0.0)
食道炎 (Oesophagitis)	1 (0.9)	3 (2.7)	0 (0.0)
胃出血 (Gastric haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
出血性胃炎 (Gastritis haemorrhagic)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者
各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。
有害事象は MedDRA (Version ■■■) に基づく
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.8: 1

消化不良に関連する症状を有する患者では、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で消化管の大出血の発現の可能性が増加した (2.8%→4.3%)。また、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おいて、すべての出血の発現率が増加した (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：4.7%→8.7%，ワルファリン投与群：6.5%→27.3%) (表 2.7.4.2.3.2.2: 4)。胃炎に関連する症状を有する患者では、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おいて消化管大出血の発現率が増加した (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：2.8%→11.1%，ワルファリン投与群：0.9%→14.3%)。また、いずれの投与群においても、すべての出血の発現率が増加した (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：4.7%→33.3%，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群：10.0%→33.3%，ワルファリン投与群：6.5%→28.6%)。

試験全体においても、消化不良に関連する症状を有する患者で、すべての出血の発現率が BIBR 1048 MS 投与群でわずかに増加し、胃炎に関連する症状を有する患者の全投与群で消化管の大出血、すべての出血のいずれも発現率が増加したことから、消化不良に関連する症状および胃炎に関連する症状を有する患者で出血の可能性が増加する傾向は、試験全体および日本人サブグループの両者において同様であった。

表 2.7.4.2.3.2.2: 4 試験 1160.26 において消化不良および胃炎に関連する症状を有する患者で発現した消化管出血イベント（安全性解析集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	Number of subjects N	Subjects with events N(%)	Number of subjects N	Subjects with events N(%)	Number of subjects N	Subjects with events N(%)
Subjects with GI major bleed ^{a)}	106	3 (2.8)	110	1 (0.9)	108	1 (0.9)
Subjects with any GI bleed	106	5 (4.7)	110	11 (10.0)	108	7 (6.5)
Subjects with dyspepsia-like symptoms						
and GI major bleeds	23	1 (4.3)	30	0	11	0
and any GI bleeds	23	2 (8.7)	30	3 (10.0)	11	3 (27.3)
Subjects with gastritis-like symptoms						
and GI major bleeds	9	1 (11.1)	12	0	7	1 (14.3)
and any GI bleeds	9	3 (33.3)	12	4 (33.3)	7	2 (28.6)
Subjects with dyspepsia/gastritis-like symptoms						
and GI major bleeds	28	2 (7.1)	37	0	17	1 (5.9)
and any GI bleeds	28	4 (14.3)	37	5 (13.5)	17	5 (29.4)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与された全患者
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.8: 5

消化不良に関連する症状による投与の中止例は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群でワルファリン投与群に比較すると多かった（それぞれ 0.9%, 4.5%, 0%）。この傾向は試験全体と同様であった（試験全体：それぞれ 2.1%, 2.0%, 0.6%）。一方、胃炎に関連する症状による中止例は、BIBR 1048 MS の 2 群のいずれもワルファリン投与群に比較して少なく（それぞれ 0.9%, 0%, 1.9%）[CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.8: 3], 試験全体とは異なる傾向であった（試験全体：それぞれ 0.6%, 0.6%, 0.3%）。
重篤な有害事象としての胃炎に関連する症状の報告は、ワルファリン投与群の 1 例（0.9%）のみでみられ、重篤な有害事象としての消化不良に関連する症状はいずれの投与群でも認められなかった [CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.8: 2]。試験全体と比較すると、重篤な有害事象としての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率は、日本人サブグループの方が少なかった。

アスピリンの併用使用により、消化不良に関連する症状の年間イベント率はいずれの群でも増加し（それぞれ 18.20%→18.35%, 19.69%→27.74%, 6.54%→9.99%）、胃炎に関連する症状の年間イベント率も BIBR 1048 MS の 2 用量群では増加した（それぞれ 5.69%→10.49%, 8.75%→9.25%）が、ワルファリン投与群では減少した（5.60%→2.50%）[CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.8: 4]。胃炎に関連する症状の年間イベント率がワルファリン投与群で減少した点を除き、アスピリン併用使用によ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率の増加は、試験全体および日本人サブグループで同様であった。

治験薬に関連する有害事象

日本人サブグループにおいても、BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群と比較して、治験薬に関連すると治験担当医師により判定された有害事象の発現率が高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：39.6%, 150 mg 1 日 2 回投与群：40.0%, ワルファリン投与群 17.6%）

（表 2.7.4.2.3.2.2: 1）。これは試験全体と同様の傾向であった。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群において発現率が高かった治験薬に関連する有害事象は、主に胃腸障害で、消化不良（それぞれ 4.7%, 6.4%）、上腹部痛（0.9%, 4.5%）、悪心（3.8%, 3.6%）、腹部不快感（2.8%, 1.8%）、心窩部不快感（2.8%, 1.8%）、嚥下障害（0%, 2.7%）、胃炎（1.9%, 0.9%）、大腸出血（1.9%, 0%）、食道潰瘍（1.9%, 0%）、逆流性食道炎（1.9%, 0%）、嘔吐（1.9%, 0.9%）、下痢（0.9%, 1.8%）、びらん性胃炎（0.9%, 1.8%）であった。ワルファリン投与群では治験薬に関連すると判定されたこれらの胃腸障害の有害事象の発現率は、いずれも 0.9%以下であった [CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 9]。日本人サブグループにおいて治験薬に関連すると治験担当医師により判定された有害事象の種類は、試験全体と類似していた。

その他、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 2 回投与群、またはワルファリン投与群のいずれかにおいて基本語で発現率が 1%以上（2 例以上）の治験薬に関連する有害事象は、貧血（それぞれ 1.9%, 0%, 0%）、感覚鈍麻（それぞれ 0%, 0%, 1.9%）、鼻出血（それぞれ 0.9%, 0.9%, 1.9%）、口腔咽頭痛（それぞれ 0%, 1.8%, 0%）、皮下出血（それぞれ 1.9%, 0.9%, 1.9%）、胸痛（それぞれ 2.8%, 3.6%, 0%）、末梢性浮腫（それぞれ 0.9%, 1.8%, 0%）であった。試験全体では、いずれかの群で発現率 1%以上の治験薬に関連する有害事象のうち、貧血のみがワルファリン投与群より BIBR 1048 MS 群で発現率が高く、それ以外の有害事象はワルファリン投与群よりも発現率が低かったが、日本人サブグループでは、貧血、口腔咽頭痛、胸痛および末梢性浮腫は BIBR 1048 MS において発現率が高く、感覚鈍磨および鼻出血はワルファリン投与群よりも発現率が低かった。

試験全体と同様に、日本人サブグループで BIBR 1048 MS 投与群またはワルファリン投与群で 1%以上の治験薬に関連する肝機能検査関連の有害事象はなかった。

治験薬に関連すると治験医師により判定された日本人サブグループのすべての有害事象を CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 9 に示している。

重症度別の有害事象

試験全体では、発現した有害事象の約 2/3 の重症度は軽度～中等度であったのに対し、日本人サブグループでは、90%以上が軽度～中等度の有害事象であった。高度の有害事象がみられた患者の割合は、試験全体では3投与群で同程度（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群：28.8%，150 mg 1日2回投与群：28.9%，ワルファリン投与群 28.4%）であったが、日本人サブグループでは、BIBR 1048 MS 群でワルファリン投与群に比べやや高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群：7.5%，BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群：6.4%，ワルファリン投与群：5.6%）[CTD 2.7.4，付録 4，Table 15.3.2.6: 8]。

試験期間中に高度と報告された貧血は、試験全体ではいずれの群でも 0.5～0.6%発現したが、日本人サブグループでは BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群で 1 例 (0.9%) のみにみられた。器官別大分類で高度な胃腸障害は、試験全体においてはいずれの群でも発現し、発現率は BIBR 1048 MS 群でわずかに高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群：5.0%，BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群：5.5%，ワルファリン投与群：4.2%）。日本人サブグループでは、高度の胃腸障害は BIBR 1048 MS の 2 用量群のみで発現したが、発現は試験全体に比べて少なく、各 1 例 (0.9%) のみであった（BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回投与群：大腸出血および血便排泄，BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群：下部消化管出血）。

重症度別のすべての有害事象を CTD 2.7.4，付録 4，Table 15.3.2.6: 8 に示している。

2.7.4.2.3.2.3 日本人サブグループにおける死亡

試験 1160.26 では、日本人サブグループにおいても、試験全体と同様にすべての死亡転帰について死因を審査・確認した。ランダム化集団で死亡に至った有害事象を以下に要約する。死亡の頻度は、CTD 2.7.3 において、脳卒中／全身性塞栓症／死亡の複合アウトカムイベントとしても解析した。

試験 1160.26 では、独立イベント評価委員会により審査・確認される有効性の評価項目としてアウトカムイベント（脳卒中，心筋梗塞，死亡，全身性塞栓症，肺塞栓症，一過性脳虚血発作）を収集したため、緊急安全性報告についていくつかの例外を設けた。

海外では、抗凝固療法に伴って予測されるアウトカムイベントまたは有害事象（出血など），もしくは本試験の対象集団に多くみられる疾患に関連する事象は，緊急安全性報告の対象外とした。これらの特定の転帰または事象は，治験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。

一方，日本では，「BIBR 1048 の緊急報告の対象外とする事象の取り決め願い（20██年██月██日付）」により，アウトカムイベントのうち，虚血性脳卒中，全身性塞栓症および一過性脳虚血発作の 3 事象のみを緊急安全性報告の対象外とし，それ以外の事象で重篤な有害事象の定義に該当する事象は，すべて通常の重篤な有害事象として収集した。

本項においては、重篤であるが治験薬に関連しない有害事象（緊急安全性報告の対象でない）も、重篤な有害事象として要約した。

日本人サブグループにおける死亡はランダム化集団中計 7 例であり、BIBR 1048 MS 投与群における死亡率は、ワルファリン投与群に比較して低かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：1 例 [0.9%]，150 mg 1 日 2 回投与群：2 例 [1.8%]，ワルファリン投与群：4 例 [3.7%]）（表 2.7.4.2.3.2.3: 1）。

死亡の 7 例のうち 5 例は血管死であり、試験全体（約 60%）とほぼ同様であった。血管死のカテゴリーでは、心血管死（突然死／不整脈死）が 1 例，脳卒中による死亡が 4 例であった。血管死を投与群別にみると，BIBR 1048 MS 群が 2 例（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回群および 150 mg 1 日 2 回群 各 1 例），ワルファリンが 3 例であった（表 2.7.4.2.3.2.3: 1）。

血管死以外の死亡 2 例は，癌による死亡が 1 例（BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群），および原因不明の死亡が 1 例（ワルファリン投与群）であった。

表 2.7.4.2.3.2.3: 1 試験 1160.26 において治験担当医師から報告された死因別の試験期間中の全死亡（日本人サブグループ）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total randomised ^{a)}	107 (100.0)	111 (100.0)	108 (100.0)
Total death	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (3.7)
Vascular death	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.8)
Cardiovascular death	0	1 (0.9)	0
Sudden/arrhythmic death	0	1 (0.9)	0
Pump failure death	0	0	0
Other Vascular death	1 (0.9)	0	3 (2.8)
Stroke	1 (0.9)	0	3 (2.8)
Pulmonary Embolus	0	0	0
Peripheral Embolus	0	0	0
Aortic Dissection/Rupture	0	0	0
Haemorrhage	0	0	0
Unknown Cause	0	0	0
Other	0	0	0
Missing/Unknown	0	0	0
Non-vascular death	0	1 (0.9)	0
Cancer	0	1 (0.9)	0
Respiratory Failure	0	0	0
Trauma	0	0	0
Infection	0	0	0
Other	0	0	0
Missing/Unknown	0	0	0
Missing/Unknown	0	0	1 (0.9)

a) ランダム化集団：試験に組み入れた全患者
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.4: 1

2.7.4.2.3.2.4 日本人サブグループにおけるその他の重篤な有害事象

試験 1160.26 において日本人患者にみられた器官別大分類および基本語別の重篤な有害事象を以下に示す。

2.7.4.2.3.2.4.1 その他の重篤な有害事象（日本人サブグループ）

試験 1160.26 における重篤な有害事象の発現率は、試験全体では 3 投与群でほぼ同じであった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：21.2%，150 mg 1 日 2 回投与群：21.3%，ワルファリン投与群：22.6%）が、日本人サブグループではワルファリン投与群に比べて BIBR 1048 MS 投与群でやや高かった（それぞれ 27.4%，26.4%，24.1%）（表 2.7.4.2.3.2.4.1: 1）。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群において、うっ血性心不全の発現率が他の投与群に比べて高かったが（それぞれ 3.8%，0%，0%），その他の重篤な有害事象の種類とその頻度に投与群間で明らかな違いはみられなかった（表 2.7.4.2.3.2.4.1: 1）。

重篤な有害事象を器官別大分類でみると、胃腸障害、心臓障害、新生物に属する重篤な有害事象が多かった。器官別大分類で胃腸障害の重篤な有害事象は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群、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 6 例（5.7%），6 例（5.5%），および 7 例（6.5%）であった（表 2.7.4.2.3.2.4.1: 1）。

基本語で比較的发現頻度が高かった重篤な有害事象（3 例以上で発現）は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群では肺炎（2.8%）およびうっ血性心不全（3.8%），BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群では白内障（2.7%），ワルファリン投与群では白内障および結腸ポリープ（いずれも 2.8%）であった。

日本人サブグループで発現した重篤な有害事象の種類は、試験全体と比べて大きな違いはないと考えられた。

重篤な有害事象としての肝機能検査異常は、試験全体では各群 0.1%ずつ発現があったが、日本人サブグループではいずれの投与群でもみられなかった [CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 2]。

重篤な有害事象が発現した患者に関する叙述は試験 1160.26 の治験総括報告書に示す [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01]。

表 2.7.4.2.3.2.4.1: 1 試験 1160.26 におけるその他の重篤な有害事象（いずれかで 2 例以上）
（安全性解析集団）（日本人サブグループ）

器官別大分類（SOC）／ 基本語（PT） （MedDRA version ■■■）	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
例数	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
重篤な有害事象発現例数	29 (27.4)	29 (26.4)	26 (24.1)
感染症および寄生虫症（Infections and infestations）	3 (2.8)	2 (1.8)	2 (1.9)
肺炎（Pneumonia）	3 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（Neoplasms benign, malignant and unspecified [incl cysts and polyps]）	3 (2.8)	6 (5.5)	4 (3.7)
結腸癌（Colon cancer）	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
眼障害（Eye disorders）	2 (1.9)	3 (2.7)	3 (2.8)
白内障（Cataract）	2 (1.9)	3 (2.7)	3 (2.8)
心臓障害（Cardiac disorders）	11 (10.4)	4 (3.6)	2 (1.9)
うっ血性心不全（Cardiac failure congestive）	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈（Bradycardia）	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
心不全（Cardiac failure）	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 （Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）	5 (4.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
胸水（Pleural effusion）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜炎（Pleurisy）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害（Gastrointestinal disorders）	6 (5.7)	6 (5.5)	7 (6.5)
結腸ポリープ（Colonic polyp）	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.8)
大腸出血（Large intestinal haemorrhage）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎（Periodontitis）	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)
肝胆道系障害（Hepatobiliary disorders）	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
胆管結石（Bile duct stone）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害 （Musculoskeletal and connective tissue disorders）	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症（Lumbar spinal stenosis）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症 （Injury, poisoning and procedural complications）	4 (3.8)	2 (1.8)	2 (1.9)
医療機器電気の不具合（Device electrical finding）	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)

引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 2

2.7.4.2.3.2.4.2 投与中止に至った有害事象（日本人サブグループ）

有害事象により投与中止に至った患者は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 29.2%、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で 29.1%あり、試験全体と同様に、ワルファリン投与群（14.8%）に比較して高かった（試験全体では、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%）。中止に至った有害事象は、胃腸障害および心臓障害に属する事象が多く（表 2.7.4.2.3.2.4.2: 1）、試験全体と同様に、本試験で発現率が高かった重篤な有害事象の種類（心臓障害、胃腸障害）を反映していた。

基本語で比較的頻度の高かった中止に至った有害事象（いずれかの群で 3 例以上で発現）は、心不全（それぞれ 3 例（2.8%）、1 例（0.9%）、0 例（0%））および結腸ポリープ（それぞれ 3 例（2.8%）、0 例（0%）、2 例（1.9%））であった。

表 2.7.4.2.3.2.4.2: 1 試験 1160.26 における（いずれかの投与群の基本語で 2 例以上）投与中止に至った有害事象（日本人サブグループ）

器官別大分類（SOC）／ 基本語（PT） （MedDRA version 25.1）	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
例数 ^{a)}	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
中止に至った有害事象発現例数	31 (29.2)	32 (29.1)	16 (14.8)
感染症および寄生虫症（Infections and infestations）	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.9)
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害 （Blood and lymphatic system disorders）	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
貧血（Anaemia）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害 （Metabolism and nutrition disorders）	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.7)
痛風（Gout）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
眼障害（Eye disorders）	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
白内障（Cataract）	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
心臓障害（Cardiac disorders）	8 (7.5)	3 (2.7)	0 (0.0)
心不全（Cardiac failure）	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)
徐脈（Bradycardia）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害（Gastrointestinal disorders）	12 (11.3)	13 (11.8)	6 (5.6)
結腸ポリープ（Colonic polyp）	3 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
便秘（Constipation）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
大腸出血（Large intestinal haemorrhage）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛（Abdominal pain upper）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
消化不良（Dyspepsia）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害 （Musculoskeletal and connective tissue disorders）	2 (1.9)	5 (4.5)	1 (0.9)
背部痛（Back pain）	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症（Lumbar spinal stenosis）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態 （General disorders and administration site conditions）	3 (2.8)	5 (4.5)	0 (0.0)
浮腫（Oedema）	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛（Chest pain）	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症 （Injury, poisoning and procedural complications）	3 (2.8)	4 (3.6)	3 (2.8)
医療機器電氣的不具合（Device electrical finding）	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
各投与群の患者の総数を分母として割合を算出した。
引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 15.3.2.6: 4

2.7.4.2.4 個別有害事象の文章による説明

全身性塞栓症, 死亡, 大出血, 重篤な有害事象, 有害事象による投与中止, potential Hy's Law case, 基準値上限の 10 倍を超えるトランスアミナーゼ活性, 特異な有害事象 (発疹, 過敏症など) が発現したすべての被験者について, 各治験総括報告書に叙述している。

本項では, 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1160.26 において発現した日本人患者の脳卒中／全身性塞栓症発現例, 大出血発現例および死亡例について, その一覧を表 2.7.4.2.4: 1 に示すとともに, 各患者の詳細を記載する。なお, 各患者の詳細は, 試験 1160.26 総括報告書 [CTD 5.3.5.1-4, U■■-3249-01, Section 15.4.3], および治験実施医療機関から独立イベント評価委員会へ提出されたイベントに関する原資料に基づき記載した。

表 2.7.4.2.4: 1 試験 1160.26 における脳卒中／全身性塞栓症発現例，大出血発現例，死亡例
(日本人サブグループ)

治験薬	患者番号	イベントの種類			
		脳卒中	全身性塞栓症	大出血	死亡
BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回	1191002			○	
	1199007	○		○	○
	1203004			○	
	1207007			◎	
	1209002			○	
	1210001			○	
	1232004	○			
	1238012			○	
	1243008			○	
BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回	1196010			◎	
	1197012			○	
	1197013	○		◎	
	1198003				○
	1198004			◎	
	1215005				○
	1230001			○	
ワルファリン	1196006	○	○		○
	1199004			◎	
	1203005			○	
	1208005			○	
	1212002				○
	1215002			○	
	1222006		○		
	1227002	○		◎	○
	1233004	○			○

◎：独立イベント評価委員会にて大出血のうち生命を脅かす出血と審査・確認された。

引用元：CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U 3249-01，Section 15.4.3；Section 16.2.6，Listing 6

<BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群>

患者番号 1191002 (男性，66 歳)

イベントの種類：大出血

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は高血圧および高脂血症を合併していた。 19日後* の
来院時に患者は閉塞性動脈硬化症と診断され，治療のため，治験薬は 94日後* に永続的に中止

*:新薬承認情報提供時に置き換え

された。その後、閉塞性動脈硬化症にはシロスタゾール、そして心房細動に伴う脳塞栓の発症抑制のためにワルファリンに切り替えて治療が行われていたが、閉塞性動脈硬化症の症状進行のため、末梢血管形成術（バイパス術）の処置が必要となった。^{267日後*}（治験薬投与中止約6カ月後）手術施行したところ、手術後にヘモグロビンの2 g/dL以上（3.2 g/dL）の低下を認めたことから、手術後の出血は大出血として報告された。その後ヘモグロビンの低下は軽快し、^{299日後*}患者は退院した。出血原因として、末梢血管形成術（バイパス術）が考えられた。

患者番号 1199007（男性、82歳）

イベントの種類：脳卒中、大出血、死亡

20■■年■■月■■日治験薬服薬開始。患者には、重要な既往歴として、うっ血性心不全、拡張型心筋症および腎機能障害があった。^{345日後*}、労作性呼吸困難の増悪により救急室に収容され、拡張型心筋症の悪化、COPD および胸水などの重篤な有害事象を呈し、入院。

^{346日後*}、経口摂取が困難になったため治験薬を含めたすべての経口薬投与を中止した。翌日（^{347日後*}）、ICUにて圧制御従量式換気（PRVC）を開始。同日（治験薬投与開始約1年後）の採血でヘモグロビン値が2 g/dL以上（2.5 g/dL）低下したことから、血性～淡血性の胸水が大出血として報告された。また、トランスアミナーゼ値は基準値上限の10倍を超える上昇を示した。^{348日後*}、緊張性気胸と診断されたが、アルブミン製剤投与により^{351日後*}の胸部X線検査にて気胸症状は回復を示したため、抗生物質を含め、治験薬以外の薬剤の経口投与を再開し、市販のワルファリンを投与開始した。また、食事を再開して酸素療法を中止し、翌日HCUに移った。^{366日後*}気胸を再発したが、左胸腔排液法で脱気し、抗生物質投与の継続により呼吸は安定した。患者は以前から頻脈が続いていたが、^{375日後*}心拍数は172拍/分となり、心室性頻拍症と診断された。頭部不快感を訴え、脳循環・代謝改善を目途に薬物治療を行った。

^{378日後*}（治験薬投与中止約1カ月後）、12時に悪心と頭痛を訴え、16時に腕のしびれ感を示した。16時30分に頭部CTスキャンにより虚血性脳梗塞が認められたが、その他の部位には出血はなかった。呼吸抑制および意識レベル低下があったため、16時40分に気道挿管した。神経脱落症候が急速に発現し24時間以上続いたことから脳卒中と診断された。治験実施施設での最終診断は出血性変化の続発がない虚血性脳卒中であった。血圧93/66 mmHg、心拍数150拍/分、SPO₂ 98%のため、翌日ICUに移された。神経学的改善は認められず、^{380日後*}連続頭部CTスキャンにて実質性脳幹梗塞を示し、機能的回復の見込みはなかった。^{391日後*}家族の要請によりHCUに移されたが、^{396日後*}全身性浮腫を呈し、血液ガスレベルが著明に悪化。^{398日後*}日から血圧・脈拍数および全身機能が低下した。^{400日後*}（治験薬投与中止約2カ月後）患者は死亡した。死因は治験責任医師により心原性脳塞栓症と判定された。

患者番号 1203004（男性、78歳）

イベントの種類：大出血

20■■年■■月■■日治験薬服薬開始。患者は心筋梗塞の既往があり、高血圧、高脂血症、慢性胃炎および狭心症を合併していた。■■月■■日（治験薬投与開始4日目）、患者は下血があり入院。肛門鏡にて腸の内部に凝血塊が確認され、大腸出血と診断。さらにヘモグロビンの2 g/dL以上（2.0 g/dL）の低下を認めたため、大腸出血は大出血として報告された。同日、治験薬は永続的

に中止された。その後、大腸ファイバー検査にて出血源と思われる大腸ポリープが確認され切除された。また、その後ヘモグロビンの低下は回復し、17日後* 患者は退院した。治験開始前から合併していたと推測される大腸ポリープが出血原因と考えられた。

患者番号 1207007 (男性, 71 歳)

イベントの種類：大出血（生命を脅かす出血）

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は心不全および気管支喘息を合併していた。215日後*

患者は頭痛（左こめかみ痛）を発現したが、218日後* 他院での頭部 CT で異常は認められなかった。245日後* （治験薬投与開始約 8 カ月後）時点で頭痛が持続していたため、CT 検査施行し、両側性硬膜下血腫が認められた。頭蓋内からの症候性出血であることから、硬膜下血腫は大出血（生命を脅かす出血と審査・確認）として報告された。同日のヘモグロビン値は 12.9 g/dL（正常範囲は 13.5～17.5 g/dL）であった。同日、治験薬の投与は中止された。246日後*

両側穿頭ドレナージ術が施行され、術後に頭痛は軽減した。CT では血腫の減少が認められ、脳圧迫もほぼ消失していたが、左側に高濃度の硬膜下貯留液が残存していた。頭部 MRI で左後大脳動脈に重度の狭窄が認められたが、脳梗塞は認められず、258日後* 退院した。その後、301日後* の CT 画像診断で硬膜下血腫の再発が認められたため、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤* を投与した。308日後* および 329日後* に実施された CT で左側の硬膜下血腫の縮小が認められ、357日後* に再度行われた CT で血腫の消失が確認された。なお、患者は治験薬の投与を 364日後* に再開し、治験の計画どおり 448日後* に投与を終了した。

患者番号 1209002 (男性, 71 歳)

イベントの種類：大出血

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者の主な合併症は高血圧、高脂血症、糖尿病および前立腺肥大症であった。391日後* 、健康診断の便潜血検査にて陽性の検査結果を認めたため、440日後* （治験薬投与開始約 1 年 2 カ月後）治験薬を一時中断した。441日後* 大腸ファイバーを実施し、大腸ポリープが確認され切除された。翌日から治験薬投与を再開したところ、再開 6 日後の 447日後* （治験薬投与開始約 1 年 2 カ月後）、下血を認め入院。ヘモグロビンの 2 g/dL 以上（2.2 g/dL）の低下を認め、また重要な部位または器官（胃腸）からの症候性出血であったことから、S 字結腸出血は大出血として報告された。その後、内視鏡的止血術などによる治療を施行し、止血およびヘモグロビンの低下の回復を確認した後、459日後* 治験薬の投与を再開した。

本患者での大出血は、大腸ポリープ切除術の翌日から治験薬の投与を再開したことによると考えられる。

患者番号 1210001 (女性, 71 歳)

イベントの種類：大出血

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者の主な合併症は心筋梗塞、狭心症、胃炎および骨粗鬆症であった。186日後* （治験薬投与開始約 6 カ月後）血尿あり、泌尿器科にて膀胱炎と診断される。ヘモグロビンの 2 g/dL 以上（2.1 g/dL）の低下を認めたことから、血尿は大出血として報告された。翌日、顔面浮腫および左下肢浮腫の訴えがあり、循環器科にて腹部超音波検査

*:新薬承認情報提供時に置き換え

にて大腿部の血管に異常はないと診断された。193日後* 泌尿器科にて採血の結果、膀胱炎は改善傾向にあるものの、血尿は持続しているため、194日後* 腹部および胸部のCTを実施した。胸部CTにより胸水貯留を認め、心不全と診断されたため、翌日入院した。フロセミド製剤*、日本薬局方 エナラプ[®] および スピロノラクトン* にて治療するも胸水が改善しないため、199日後* 注射用カルベリチド(遺伝子組換え)* の点滴を開始し、心不全は改善。208日後* 退院した。

患者番号 1232004 (女性, 81 歳)

イベントの種類：脳卒中

2011年11月1日治験薬服薬開始。患者は、脳梗塞の既往があり、狭心症、高血圧、高脂血症、慢性閉塞性動脈硬化症および心不全を合併していた。13日後* 来院時、吐き気および腎機能障害のため、治験薬服用の中断を指示された。24日後* (治験薬投与開始約1カ月後)の来院時、吐き気および腎機能障害の改善をみないため、治験薬の永続的中止を決定し、シロスタゾールの投与を開始した。52日後* , 吐き気および腎機能障害は回復した。401日後*

(治験薬投与中止約1年後)、頭部CTにて右前頭葉の脳梗塞と診断され、入院加療(ヘパリンナトリウム)を開始した。405日後* modified Rankin Scaleにてスコアは2と判断された。427日後* 患者の状態は軽快し、退院した。治験の終了時の506日後* に再度回復を確認した(modified Rankin Score 2)。

患者番号 1238012 (男性, 82 歳)

イベントの種類：大出血

2011年11月1日治験薬服薬開始。患者の主な合併症は高血圧、高脂血症および不眠症であった。患者は、119日後* (治験薬投与約4カ月後)、軽度の息苦しさの訴えおよび臨床検査より貧血と診断された。消化管からの出血が疑われたため、129日後* 治験薬を一時中断した後、下部消化管内視鏡検査を実施。132日後* 右側横行結腸に進行大腸癌、横行結腸中部および左横行結腸に大腸ポリープが確認され、治験薬の永続的中止が決定された。同日(治験薬投与中止から3日後)の採血でヘモグロビンの2 g/dL以上(2.4 g/dL)の低下を認め、また重要な部位または器官(胃腸)からの症候性出血であることから、大腸ポリープからの出血は大出血として報告された。その後、148日後* (治験薬投与中止2週間以上後)患者は大腸癌の横行結腸とリンパ節の切除の手術を受けた。貧血については、治験の終了まで観察を行ったが、

455日後* 時点で未回復であった。

本症例において発現した大出血は、治験開始前から合併していたと推測される大腸ポリープおよび手術に伴う出血が原因と考えられる。

患者番号 1243008 (男性, 74 歳)

イベントの種類：大出血

2011年11月1日治験薬服薬開始。患者は一過性脳虚血発作の既往があり、主な合併症は慢性心不全、僧帽弁閉鎖不全および糖尿病であった。患者は、治験薬投与期間中に胃もたれが発現したため、125日後* 治験薬を永続的に中止された。中止後は心房細動に伴う脳塞栓の発症抑制のためにワルファリンに切り替えて治療が行われていた。その後、300日後* 有痛性排尿困難が発現し、301日後* 前立腺肥大悪化と診断された。441日後* 他院に入院

*:新薬承認情報提供時に置き換え

し、^{447日後*}（治験薬投与中止 10 カ月後）前立腺肥大に対して手術を実施したところ、術後血尿が続いた。同日の採血にてヘモグロビンの 2 g/dL 以上（2.8 g/dL）の低下を認めたことから、術後血尿は大出血として報告された。^{457日後*} 患者は退院し、^{467日後*} ヘモグロビンの低下の軽快を確認した。
出血原因は、前立腺肥大に対しての手術と考えられた。

<BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群>

患者番号 1196010（男性，77 歳）

イベントの種類：大出血（生命を脅かす出血）

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は高血圧および糖尿病を合併していた。^{74日後*} 治験薬投与開始約 2.5 カ月後）排便時に大量の下血あり。強度の脱力感および悪寒を訴え、消化器科受診。ヘモグロビン値は 11.5 g/dL に低下（正常範囲は 13.5～17 g/dL）。腹部超音波検査にて大腸憩室からの出血と判断された。ヘモグロビン値の 2 g/dL 以上（2.4 g/dL）の低下を認めたことから、憩室からの出血は大出血として報告された。同日、治験薬の投与は中断され、ヘパリン療法を開始した。^{75日後*}、再び下血があり、ヘモグロビン値が 6.6 g/dL と低値のため、赤血球濃厚液を^{77日後*}までに計 10 単位輸血した。その後徐々にヘモグロビン値は改善し、^{86日後*}ヘパリンを投与中止し、治験薬の投与を再開した。同日、症状が安定するのを待って実施された下部内視鏡検査により、上行結腸から S 状結腸にかけて多数の大きな憩室が認められ、憩室からの出血（下部消化管出血）と診断された。^{88日後*} 患者は回復して退院した。下部消化管出血は、独立イベント評価委員会にて生命を脅かす出血と審査・確認された。

患者番号 1197012（男性，61 歳）

イベントの種類：大出血

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は高血圧および高尿酸血症を合併していた。^{210日後*}（治験薬投与開始約 7 カ月後）黒色便があり、胃がむかむかするとの訴えがあり。同日より治験薬の服薬を中止した。ヘモグロビン値は 13.3 g/dL（正常範囲は 13.9～16.8 g/dL）、BUN 高値（41 mg/dL）となり、上部内視鏡検査により十二指腸からの出血を認めたため、緊急入院となった。^{211日後*}、上部内視鏡検査の結果、十二指腸潰瘍および慢性胃炎と診断された。ヘモグロビン値の 2 g/dL 以上（2.2 g/dL）の低下を認め、また重要な部位または器官（胃腸）からの出血であるため、出血性十二指腸潰瘍は大出血として報告された。^{217日後*}の上部内視鏡検査で変化はなかったが、生検の結果、悪性所見はなかった。^{218日後*}のヘモグロビン値は 12.8 g/dL。患者は^{219日後*}退院した。

患者番号 1197013（女性，86 歳）

イベントの種類：脳卒中、大出血（生命を脅かす出血）

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者には脳梗塞の既往があり、主な合併症は心不全、高血圧および高脂血症であった。治験薬投与開始翌日、クレアチニンクリアランスが 28 mL/min であることが判明したため、ワルファリンに切り替えて治療が行うことが決定され、^{7日後*} 治験薬は永続的に中止された。その後、心房細動に伴う脳塞栓の発症抑制のため引き続きワルフ

*:新薬承認情報提供時に置き換え

ァリンが投与されていたが、120日後* 治験薬投与中止3カ月以上後)皮膚科受診後、左片麻痺、嘔気、その後意識障害が発現、頭部CTにより右頭頂葉から右中心傍小葉皮質下白質に皮質下出血急性期の所見を確認した。症候性頭蓋内出血であることから、皮質下出血が大出血(生命を脅かす出血と審査・確認)として報告された。^{カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤*}およびトラネキサム酸* 投与、そして血圧高値に対し^{ニカルジピン塩酸塩製剤*}静注などがなされた。127日後* 頭部CTにより新たな出血、梗塞などがないことを確認した。しかし、147日後* 患者は治験参加の同意を撤回したため追跡不能となった。

本症例において発現した大出血は、治験薬投与中止6日を超えての発現であった。

患者番号 1198003 (男性, 58 歳)

イベントの種類: 死亡

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者には高血圧、高尿酸血症および一過性脳虚血発作の既往または合併があった。20 年 月の定期来院時(治験薬投与開始約1年1カ月後)、患者の血圧は140/80 mmHg、脈拍数は104/分であり、愁訴もなかった。395日後*、患者はゴルフ中に心室細動を発現し、突然どさっと倒れた。ゴルフ場のスタッフが自動体外除細動器(AED)を3回適用し、心肺蘇生術を行った。救急隊到着後にもAEDを2回試みた。救急ヘリコプター内にて治療を開始したが、心肺停止を呈した。心室細動に対しアドレナリンおよび硫酸アトロピンを静脈内投与したが奏効せず、心肺蘇生術を施行しながら病院に搬送された。病院にて心室細動に対し直流電気ショックを行い、アドレナリンおよび塩酸リドカインの静脈内投与などの治療を行ったが、同日患者は死亡した。死因は心室細動と報告された。剖検は実施されなかった。

患者番号 1198004 (男性, 78 歳)

イベントの種類: 大出血(生命を脅かす出血)

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者の重要な合併症は前立腺肥大であった。患者は、97日後* 前立腺肥大のため留置していた尿道バルーンを自己抜去してしまい出血したが、出血は軽度であったためバルーンを再挿入し、治験薬の投与は継続した。99日後* (治験薬投与約3カ月後)再度尿道バルーンを自己抜去し出血したが、出血は軽度であったため泌尿器科にてバルーンを再挿入したところ、帰宅前に意識消失、尿道損傷が確認され、血圧60/40、ヘモグロビン12.6 g/dLとなり、出血による症状と考えられたため、同日入院した。出血に対する処置として、洗浄赤血球6単位輸血、^{カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤*}が投与され、治験薬の永続的中止が決定された。ヘモグロビン値の2 g/dL以上(2.1 g/dL)の低下を認め、洗浄赤血球6単位の輸血が必要となり、また心収縮増強剤の静脈内投与を必要とする血圧低下を伴ったことから、創部出血(Wound haemorrhage)は大出血(生命を脅かす出血と審査・確認)として報告された。103日後* 患者は退院し、147日後* 症状の回復を確認した。

本症例において発現した大出血は、前立腺肥大のため留置していた尿道バルーンを自己抜去したことによると考えられる。

*:新薬承認情報提供時に置き換え

患者番号 1215005 (男性, 78 歳)

イベントの種類：死亡

20 年 月 日 治験薬服薬開始。患者は末梢神経障害、高血圧、高脂血症および白内障を合併していた。194日後*、食欲減退および体重減少があるため来院。治験開始時より体重が 10 kg 減少しており、精査が必要と判断し、治験薬の投与を中止した。206日後* 腹部超音波検査および上部消化管内視鏡検査を受け、また病巣の生検も実施。212日後* 胃癌と診断された。211日後* に実施した CT および 214日後* に実施した X 線検査の結果からも胃癌の診断は変わらず、精査および加療のため 217日後* 他院に入院し、癌性腹膜炎も発症していることがわかった。手術の適応はなく、パクリタキセルによる化学療法を受けた。267日後* 退院し、2 週間に 1 度外来にて化学療法を受けることとなった。323日後* 来院し、治験継続の意思があったため規定の診察と検査を実施したが、治験薬の投与は再開せず、治験終了まで患者を追跡することとした。344日後* 脚に浮腫を認め、他院を受診し、両側腎不全と診断され入院。尿管ステントを挿入し、補液のみで治療。413日後* (治験薬投与中止約 6 カ月後) 患者は死亡した。死因は胃癌と報告された。剖検は実施されなかった。

患者番号 1230001 (男性, 71 歳)

イベントの種類：大出血

20 年 月 日 治験薬服薬開始。患者は、白内障の既往があり、高血圧、高尿酸血症、狭心症および低カリウム血症を合併していた。430日後* (治験薬投与開始約 1 年 2 カ月後) 眼の痛みと右眼からの出血あり。重要な部位または器官 (眼内) からの症候性出血であったことから、硝子体出血は大出血として報告された。442日後* 眼科受診し、右眼虹彩新生血管・前房出血および硝子体出血を認め、頸動脈の動脈閉塞などによる右眼動脈の閉塞の疑いあり。445日後* 他院にて頸動脈超音波検査実施し、同様に内頸動脈狭窄および右眼動脈の閉塞が疑われた。446日後* 入院し、緑内障の手術施行。翌日退院した。452日後* 他院脳神経外科を受診し、右内頸動脈高度狭窄症および右眼動脈高度狭窄症と診断された。麻痺や失語はなく、頭部 MRI にても脳梗塞は認められなかった。465日後*、右内頸動脈高度狭窄症および右眼動脈高度狭窄症は未回復であるが、経過観察することとされ、治験薬の投与は継続された。584日後* 治験の計画どおり治験薬の投与を終了し、同日からワルファリンを投与開始した。602日後* 検査結果に問題はなかった。

<ワルファリン投与群>

患者番号 1196006 (男性, 68 歳)

イベントの種類：脳卒中、全身性塞栓症、死亡

20 年 月 日 治験薬投与開始。患者は、高度の高血圧を合併していた。129日後* 治験薬投与開始約 4 カ月後) 患者は上肢血圧測定不能のため受診した。11 時 35 分、左橈骨動脈は触診できず、チアノーゼのため四肢の冷感を呈し、左肩疼痛も認められた。12 時 10 分、大動脈 CT にて左鎖骨下動脈血栓塞栓症が認められた。15 時 4 分、カテーテルによる左側の血栓溶解は成功した。15 時 50 分、意識不明 (Japan Coma Scale スコア 300) となり、瞳孔が散大した。18 時、血管造影にて血栓溶解術を実施するも、終了時の造影にて閉塞部は部分的に開通したが脳底動脈内右側に血栓残存を確認した。治験薬の投与は中止された。130日後* 患者の血

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

圧は薬物でコントロールしたが、瞳孔は開いたままで、光に対する反応はなく、意識不明のままであった（Japan Coma Scale スコア は 300 で変化なし）。それ以降も症状に変化なく、24 時間以上の神経脱落症候のため、脳梗塞と診断された。136日後*（治験薬投与中止 7 日後）患者は徐脈を呈し、同日死亡した。死因は脳卒中（血管性）と記録された。

患者番号 1199004（女性、72 歳）

イベントの種類：大出血（生命を脅かす出血）

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は、心不全、僧帽弁閉鎖不全および高血圧を合併していた。1年3ヶ月後* 頃より、膝関節痛および右足趾痛あり。469日後* より内服薬（ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤*、ベンズプロマロン*、テルビナフィン塩酸塩錠*）の投与を開始した。472日後* 四肢に皮下出血が出現し、歩行時に喘鳴および倦怠感あり。日常生活は行えるため、受診せず。479日後*（治験薬投与開始約 1 年 4 カ月後）本治験の visit での血液検査にて INR 測定不能、ヘモグロビン値が 6.9 g/dL（正常範囲は 11.0～16.1 g/dL）となり、治験薬と上記内服薬との相互作用が疑われ、治験薬の投与を中断し、ビタミン K を投与した。ヘモグロビン値が 2 g/dL 以上の低下（5.5 g/dL）を示したことから、皮下出血は大出血として報告された。その後、心超音波、上部消化管内視鏡および胸部 CT を順に実施したが、特に異常所見なし。488日後* には治験薬の投与を再開した。足部白癬を生じたため、493日後* テルビナフィン塩酸塩錠* の投与を再開した。500日後* の血液検査にてデータに改善がみられ、翌日退院となった。514日後* の治験での visit 時、皮下出血の軽快を認めた。523日後* には膝関節痛および足部白癬は消失し、542日後* の visit 時には皮下出血の消失を認めた。皮下出血は、独立イベント評価委員会にて生命を脅かす出血と審査・確認された。

患者番号 1203005（男性、77 歳）

イベントの種類：大出血

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は、高血圧、心不全、小脳髄膜腫、陳旧性肺結核および高脂血症を合併していた。20 年 月 日（治験薬投与開始約 5 カ月後）ものもらい様症状があったため他院眼科受診し、右眼底出血を指摘された。レボフロキサシン水和物製剤* およびフルオロメトロン* の点眼での治療開始。重要な部位または器官（眼内）からの症候性出血であったことから、眼底出血は大出血として報告された。

240日後* 眼科受診し、右眼底出血は消失していることが確認された。

患者番号 1208005（男性、80 歳）

イベントの種類：大出血

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は、労作性狭心症、高血圧、胃炎および痛風を合併していた。また、3年前* から胸部および腹部大動脈の拡大があり、半年毎に心臓血管外科にて経過観察中であった。治験薬投与開始前から腹部大動脈瘤の手術施行が予定されており、388日後* 入院した。翌日に手術前の全身評価を行うため、この日の治験薬内服は中止された。翌日の冠動脈および大動脈造影にて、4年前* にカテーテル治療時に挿入した右冠状動脈のステント内狭窄（90%）が発見された。同日夕方から治験薬の投与を再開した。394日後* 腹部大動脈瘤の手術は延期すると判断され、循環器内科への入院を予約し、396日後* いったん退院した。414日後*、翌日の冠動脈カテーテル手術のため循環器科に入院し、治験薬の投与は中断され

*:新薬承認情報提供時に置き換え

た。手術により狭窄は0%となり、胸部症状もなく、417日後* 退院し、治験薬の投与も再開された。442日後* の診察にて、年内に腹部大動脈瘤の手術を行うことが決定され、470日後* 入院。473日後* （治験薬投与開始約1年4カ月後）ステントグラフト内挿術を施行した。手術終了直後の検査にて、ヘモグロビン値が11.2 g/dL（正常範囲は14～18 g/dL）となり、尿路からの出血が認められた。しかし、出血に関して特に治療は必要とされなかった。ヘモグロビン値が2 g/dL以上の低下（3.0 g/dL）であったことから、尿路出血は大出血として報告された。481日後* 患者は退院した。483日後* 治験の最終 visit にて治験薬の投与は終了した。なお、その後、517日後* 頃から患者は胸部違和感が増強し、翌日救急車にて搬送されたが、ヘパリン投与およびワルファリン増量により当日帰宅となった。535日後* 朝自宅で死亡しているのが発見されたが、剖検なく、死因は不明であった。

患者番号 1212002（男性，82 歳）

イベントの種類：死亡

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は高血圧，白内障，前立腺肥大症，不眠症および鉄欠乏性貧血を合併し，胃癌の既往歴があった。129日後* 白内障の悪化が発現したため，治験薬の投与は中断された。134日後* 患者は入院し，左眼白内障手術実施した。137日後* 退院し，治験薬の投与は再開された。357日後* 患者は腰部の痛みを自覚し，381日後* 整形外科にて胸腰椎への癌転移の所見を認め，緊急入院。放射線治療およびオキシコドン塩酸塩徐放錠* などによる疼痛コントロールを開始した。患者の申し出により，20 年 月 日（治験薬投与開始約1年1カ月後）にて治験薬の投与は中止され， 月 日（治験薬投与中止約20日後）患者は死亡した。死因は胃癌の全身転移と報告された。剖検は実施されなかった。

患者番号 1215002（男性，82 歳）

イベントの種類：大出血

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は高血圧，前立腺肥大，心不全および狭心症を合併していた。患者は，治験薬投与約5カ月後よりヘモグロビンが低下傾向にあったが，244日後* （治験薬投与約8カ月後）息切れがあり，血液検査にて，ヘモグロビン7.5g/dL，ヘマトクリット26.6%を確認した。翌日，治験薬のワルファリンの投与を永続的中止とした。その後内視鏡検査を実施し，279日後* 胃癌と診断された。244日後* の採血で，ヘモグロビンの2 g/dL以上の低下（3.2 g/dL）を認めたため，胃癌からの出血が大出血として報告された。310日後* 患者は他院にて抗癌剤による治療を開始した。治験の終了時の602日後* にヘモグロビンの低下の回復を確認した。出血原因は，治験開始前から合併していたと推測される胃癌と考えられた。

患者番号 1222006（男性，73 歳）

イベントの種類：全身性塞栓症

20 年 月 日治験薬投与開始。患者は一過性脳虚血発作，脳梗塞および右下肢急性動脈閉塞などの既往があり，主な合併症は高血圧，腰部脊柱管狭窄症，慢性下肢動脈閉塞症，廃用症候群および糖尿病であった。430日後* INR 3.09 のため，治験薬であるワルファリンの1日量を1.5 mg から1.0 mg に減量した。 月 日（治験薬投与開始約1年3カ月後），両下腿

*:新薬承認情報提供時に置き換え

の痛みが発現し救急外来受診。両大腿以下の冷感を認め、左下肢の血圧測定できず。両下肢、特に左下肢の急性動脈閉塞と診断され、緊急手術を施行した。カテーテルにて血栓除去を実施し、両下肢とも血流は改善された。この日から治験薬の投与は中断した。翌日 HCU から一般病棟へ移り、翌日の 448 日後* には治験薬の投与 (1.0 mg/日) を再開した。449 日後* 経食道心エコー実施したが、血栓は認められなかった。450 日後* 治験薬を元の投与量 (1.5 mg/日) に戻した。その後も閉塞や狭窄は認められず、455 日後* 患者は急性動脈閉塞から回復したと判断された。なお、その後、456 日後* に治験薬の投与量を 2.0 mg/日に増量し、458 日後* 治験の計画どおり Visit 98 にて治験薬の投与を終了し、市販のワルファリンを 2.25 mg/日にて投与開始した。その後 INR が 3.50 と高めになったため 2.0 mg/日に減量したが、470 日後* 退院した。

患者番号 1227002 (男性, 79 歳)

イベントの種類：脳卒中、大出血 (生命を脅かす出血)、死亡

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者は高血圧、うっ血性心不全および甲状腺腫を合併していた。治験薬投与約 8 カ月後の 244 日後* より血小板の減少を $6.3 \times 10^4/\mu\text{L}$, $5.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ (245 日後*) のように認め、血小板減少症と診断された。251 日後* 血痰が発現し、血小板の減少も $2.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ (262 日後*), $1.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ (265 日後*) のように続いた。265 日後* 自宅で喀血し、翌 266 日後* 入院。胸部 CT にて広範囲に肺出血および右房内心臓腫瘍を認め、治験薬のワルファリンの投与を永続的に中止した。同日、特発性血小板減少性紫斑病の疑いで他院に転院。プレドニンによる治療を開始し、その後心房細動に伴う脳塞栓の発症抑制のために市販のワルファリンを投与開始した。274 日後* 右房内心臓腫瘍摘出術が実施された。同日 (治験薬投与中止後 8 日目) の採血でヘモグロビン値が 2 g/dL 以上 (5.8 g/dL) の低下を示し、また全血または濃縮血液 9 単位以上の輸血を要し、かつ症候性の出血であったことから、肺からの出血が大出血 (生命を脅かす出血と審査・確認) として報告された。出血に対しては、新鮮凍結血漿、ビタミン K、血小板など補正的治療が実施された。患者は 293 日後* 退院したが、294 日後* 右上肢筋力低下が発現したため、296 日後* (治験薬投与中止約 1 カ月後) 頭部 MRI にて左頭頂葉部にくも膜下出血を認め、他院へ入院した。297 日後* ワルファリンの投与を中止した。くも膜下出血の発症後、意識レベル不安定となり、全身状態が徐々に悪化。307 日後* (治験薬投与中止約 1.5 カ月後) 脊髄 MRI にて胸髄レベルの硬膜外血腫 (6×1 cm 程度) の発症を認めた。ヘモグロビン値は 8.5 g/dL (正常範囲 13.7~16.5 g/dL) と、2 g/dL 以上 (3.7 g/dL) の低下を示した。患者は心収縮増強剤の投与を必要とし、310 日後* 死亡した。くも膜下出血は、症候性頭蓋内出血であり、心収縮増強剤の投与が必要となり死亡したことから、また、硬膜外血腫は、ヘモグロビン値が 2 g/dL 以上 (3.7 g/dL) の低下を示し、症候性出血で、心収縮増強剤の投与が必要となり死亡したことから、いずれも大出血 (生命を脅かす出血と審査・確認) として報告された。

出血原因として、治験中に発症した血小板減少症が考えられた。

患者番号 1233004 (男性, 78 歳)

イベントの種類：脳卒中、死亡

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者の主な合併症は心不全、高血圧および僧帽弁閉鎖不全であった。449 日後* (治験薬投与開始約 1 年 2 カ月後) 血便および血液塊様物質が混

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

じる嘔吐を発現したため、この日から患者の独断で治験薬の投与を中断した。 455日後*
血便が消失したため、患者は独断で治験薬の投与を再開した。しかし翌日の 456日後*、不整脈
治療センターの定期受診時に上記症状を伝えたため、消化管出血が疑われ、検査実施まで治験
薬の中断が指示された。 458日後* 内視鏡検査にて3カ所に胃潰瘍が確認され、^{ラベプラゾールナトリウム製剤*} 処方
され、経過観察とされた。 461日後*（治験薬投与開始約1年3カ月後）患者はトイレで意識消
失の状態で見られ、入院した。頭部CTでは明確な病変は認められなかったが、24時間以上
続く神経脱落症候の急速な発現に基づき、脳梗塞と診断された。翌日、別の頭部CTで脳幹お
よび小脳に広範囲に及ぶ梗塞が認められた。患者は意識消失のまま、 468日後* 死亡した。死因
は脳幹梗塞と診断された。

*:新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価では、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験および参考資料の静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験におけるベースライン時からの投与中および／または投与終了時への変動、個々の患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。同効薬である抗凝固剤 ximelagatram において、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詳細な検討結果を記述し、続いて他の臨床検査値について記載する。

2.7.4.3.1 肝機能検査値への影響

2.7.4.3.1.1 肝機能異常の場合の対応

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1160.26 では、肝機能のモニタリングおよび肝疾患に随伴する症状の発現に特に注意を払い、異常な肝機能検査値や肝機能異常症状の対応にあたっては以下の手順に従った。なお、本資料に含めた心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験および静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験においてもほぼ同様の手順で実施した。

- 1) ALT, AST または ALP が基準値上限 (UNL, 以下同様) の 2 倍超
 - ALT, AST または ALP が UNL の 2 倍を超えた場合、これらが UNL の 2 倍未満に低下するまで週 1 回肝機能検査を繰り返して実施し、追跡することとした。
- 2) ALT または AST が UNL の 3 倍超あるいは総ビリルビンが UNL の 2 倍超
 - ALT または AST が UNL の 3 倍あるいは総ビリルビンが UNL の 2 倍（ジルベール症候群では UNL の 4 倍）を超えた場合は、これらが UNL の 2 倍未満に低下するまで週 1 回肝機能検査を繰り返して実施し、追跡することとした。
 - 発現した肝障害については、肝機能検査を繰り返し実施するとともにアルコール摂取量、投薬状況、合併症を評価することとした。さらに肝臓、胆道系および脾臓に注視した腹部超音波検査を実施することとした。
- 3) ALT または AST が UNL の 5 倍超、あるいは ALT または AST が UNL の 3 倍超かつ総ビリルビンが UNL の 2 倍超、あるいは肝疾患関連症状が発現
 - ALT または AST が UNL の 5 倍超、あるいは ALT または AST が UNL の 3 倍超かつ総ビリルビンが UNL の 2 倍超（ジルベール症候群では UNL の 4 倍超）となった場合は、直ちに治験薬の投与を中止し、治験依頼者に報告することとした。ただし、この検査値が患者の最初の異常値として発現した場合は、確認のため再検査を実施することとした。

- 患者に黄疸，または治験担当医師の判断により肝疾患に起因するとみなされる兆候または症状（例：疲労，悪心，嘔吐，食欲不振，そう痒の新規発現，上腹部痛〔特に右上腹部痛〕）が発現した場合は，治験薬の投与を中止し，肝機能検査を実施することとした。また，治験依頼者に直ちに連絡することとした。
- 2) に従い肝疾患について評価する。
- 治験担当医師と治験依頼者が同意した場合，治験薬の投与を再開してもよいこととした。

なお，週 1 回のモニタリングによる追跡患者については，4 週間のモニタリング後に肝機能検査値が安定もしくは改善を示すが，未だ UNL の 2 倍超となっている場合，または肝機能検査値異常が治験担当医師と治験依頼者により治験薬と関連なしと判断された場合は肝機能モニタリングの頻度を減らしてもよいこととした。

2.7.4.3.1.2 肝機能検査値の評価

安全性データベースを，ALT がそれぞれの基準（UNL の 3 倍，5 倍，10 倍，20 倍）を超えた患者の割合で評価した。また，ULN の 2 倍を超えるビリルビン増加を伴う ULN の 3 倍を超える ALT/AST 上昇がみられた症例を potential Hy's Law case と定義した。そして，これら ULN の 3 倍を超える ALT/AST 上昇が発現し，30 日以内に ULN 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（例えば，ALP 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，その症例は薬剤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]。

2.7.4.3.1.2.1 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

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II/III 相試験の併合解析において，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 BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群別に図 2.7.4.3.1.2.1: 1 に示す。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。

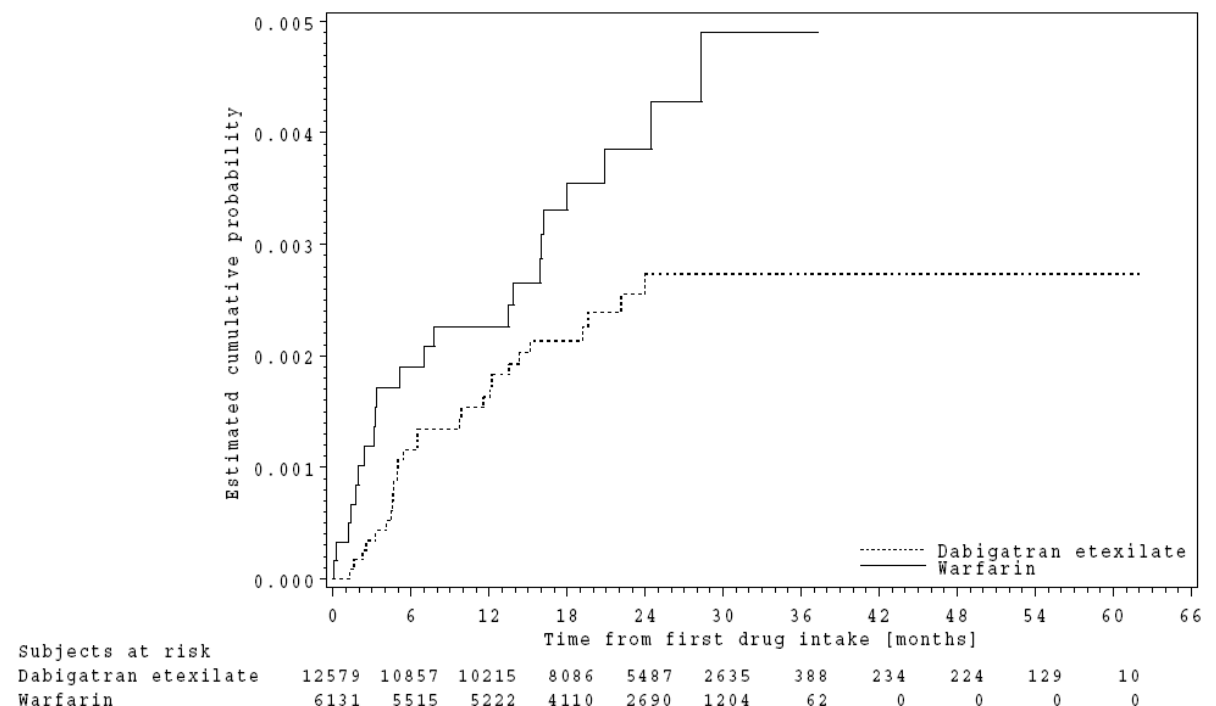


図 2.7.4.3.1.2.1: 1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第Ⅱ/Ⅲ相試験における肝機能検査値上昇例 (potential Hy's Law case) の累積発現率 (試験 1160.20, 試験 1160.49, 試験 1160.42, および試験 1160.26 データの併合)

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 3.1.1.1

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

試験 1160.20

試験 1160.20 [CTD 5.3.5.1-1, U 1615-02] における肝機能検査値異常例の要約を表 2.7.4.3.1.2.2: 1 に示す。AST または ALT > 3xUNL の上昇が、BIBR 1048 MS 投与群の 0.9% (432 例中 4 例) で発現したが、ワルファリン投与群ではみられなかった。総ビリルビン > 2xUNL の上昇は、すべての投与群において報告されなかった。また、AST または ALT が > 3xUNL、さらに総ビリルビンが > 2xUNL を示した患者 (potential Hy's Law case) はみられなかった。

表 2.7.4.3.1.2.2: 1 試験 1160.20 における肝機能検査値異常例の要約

Elevation		DE 50 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 bid N (%)	DE Total N (%)	Warfarin N (%)
Subject treated ^{a)}		105	166	161	432	70
ALT	>1xULN	6 (5.7%)	12 (7.2%)	7 (4.3%)	25 (5.8%)	7(10%)
	>2xULN	0	4 (2.4%)	3 (1.9%)	7 (1.6%)	0
	>3xULN	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (0.9%)	0
	>5xULN	0	2 (1.2%)	0	2 (0.5%)	0
AST	>1xULN	8 (7.6%)	12 (7.2%)	7 (4.3%)	27 (6.3%)	8 (11.0%)
	>2xULN	0	3 (1.8%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)	0
	>3xULN	0	2 (1.2%)	0	2 (0.5%)	0
	>5xULN	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
ALP	>1xULN	2 (1.9%)	8 (4.8%)	8 (5.0%)	18 (4.2%)	5 (7.1%)
	>2xULN	0	2 (1.2%)	0	2 (0.5%)	0
	>3xULN	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
	>5xULN	0	1 (0.6%)	0	1 (0.2%)	0
Total bilirubin	>1xULN	3 (2.9%)	10 (6.0%)	11 (6.8%)	24 (5.6%)	5 (7.1%)
	>2xULN	0	0	0	0	0
	>3xULN	0	0	0	0	0
	>5xULN	0	0	0	0	0

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与したすべての患者

肝機能検査値異常が治験薬の初回投与から試験終了 visit までに認められた患者。

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U■■ 1615-02, Table 12.4.2.1: 2, Table 12.4.2.1: 3, Table 12.4.2.1: 4, Table 12.4.2.1: 5

試験 1160.42 (試験 1160.42 との併合)

試験 1160.20 の長期継続投与試験 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U■■-3247-01] における肝機能検査値異常例 (100 患者年あたりの発現例) の要約を表 2.7.4.3.1.2.2: 2 に示す。AST または ALT>3xULN の上昇は、全投与量例の合計で 1.5%/年にみられた。AST または ALT>3xULN の上昇、かつ総ビリルビン>2xULN を示した患者 (potential Hy's Law case) は 3 例 (0.2%/年) のみであった。うち 2 例は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例で、1 例は BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与例であった [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U■■-3247-01, Table 15.3.3:1]。いずれも肝機能検査値上昇の原因 (胆石悪化、胆汁鬱滞、胆石症) が認められた。脾癌/肝転移を有する患者を除き、患者の肝酵素は正常域に回復した。肝機能検査で増加がみられたため BIBR 1048 MS の投与を中止した患者は 5 例であった。

表 2.7.4.3.1.2.2: 2 試験 1160.42 における肝機能検査値異常例 (100 患者年あたりの発現例) の要約

	DE 50 qd	DE 50 bid	DE 150 qd	DE 150 bid	DE 300 qd	DE 300 bid	Total
Total treated ^{a)}	1	105	102	356	90	161	432
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
ALT>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.1)	4 (1.7)	2 (2.4)	14 (1.1)
AST>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.2)	3 (1.2)	1 (1.2)	14 (1.1)
ALP>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.6)
Bilirubin>2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	7 (0.6)
ALT or AST>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (1.7)	4 (1.7)	2 (2.4)	19 (1.5)
ALT or AST>3xULN and bilirubin>2xULN within 30 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.2)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
発現例数 (100 患者年あたりの発現数)

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 12.4: 1

試験 1160.49

国内臨床試験の試験 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U-3126] における肝機能検査値異常例の要約を表 2.7.4.3.1.2.2: 3 に示す。肝機能検査値が基準値上限を超えた患者の割合は BIBR 1048 MS の投与群とワルファリン投与群ではほぼ同様であった。いずれの投与群においても、ALT, AST, ALP, 総ビリルビンについて、基準値上限の 2 倍を超えた例はみられなかった。

表 2.7.4.3.1.2.2: 3 試験 1160.49 における肝機能検査値異常例の要約

		DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	DE Total N (%)	Warfarin N (%)
Total subjects ^{a)}		46	58	104	60
ALT	>ULN	1 (2.2)	4 (6.9)	5 (4.8)	4 (6.7)
	>2xULN	0	0	0	0
AST	>UNL	0	4 (6.9)	4 (3.8)	5 (8.3)
	>2xULN	0	0	0	0
ALP	>UNL	2 (4.3)	3 (5.2)	5 (4.8)	1 (1.7)
	>2xULN	0	0	0	0
総ビリルビン	>UNL	6 (13.0)	7 (12.1)	13 (12.5)	8 (13.3)
	>2xULN	0	0	0	0

a) 肝機能検査実施例

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 12.4.1: 1, Table 12.4.1: 2, Table 12.4.1: 3, Table 12.4.1: 4

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

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] では、治験薬投与の有無にかかわらず、治験薬の初回投与から試験終了までに認められたすべての肝機能検査値上昇を肝機能検査異常の解析に含めた。

肝機能検査値上昇が認められた患者の大半では、ALT または AST の上昇は軽度であった。ワルファリン投与群は BIBR 1048 MS 投与群と比較して、ALT および／または AST が $>1xULN$, $>3xULN$ または $>5xULN$ を示した患者の割合は高かった。

試験期間中の AST および ALT 異常と、これに伴う (ALT または AST 上昇の 30 日以内) アルカリフォスファターゼ (ALP) および総ビリルビン異常例数とその割合を表 2.7.4.3.1.2.3: 1 に要約する。この解析にはベースライン時の肝機能検査値にかかわらず安全性解析集団の全患者が含まれているため、これらの異常例の一部はベースラインの時点で存在していた可能性がある。

表 2.7.4.3.1.2.3: 1 試験 1160.26 における肝機能検査異常例の要約

LFT elevation	DE 110 mg bid N (%)	DE 150 mg bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{a)}	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
ALT or AST $>1xULN$ and $\leq 2xULN$	1681 (28.1)	1645 (27.1)	1875 (31.3)
ALT or AST $>2xULN$ and $\leq 3xULN$, or ALP $>2xULN$	303 (5.1)	325 (5.4)	362 (6.0)
ALT or AST $>3xULN$ and $\leq 5xULN$, or Bilirubin $>2xULN$	223 (3.7)	195 (3.2)	217 (3.6)
ALT or AST $>5xULN$ and $\leq 10xULN$, or ALT/AST $>3xULN$ associated with Bilirubin $>2xULN$	41 (0.7)	48 (0.8)	53 (0.9)
ALT or AST $>10xULN$ and $\leq 20xULN$, or ALT/AST $>3xULN$ associated with Bilirubin $>2xULN$	14 (0.2)	22 (0.4)	29 (0.5)
ALT or AST $>20xULN$ or, ALT/AST $>3xULN$ associated with Bilirubin $>2xULN$	13 (0.2)	16 (0.3)	27 (0.5)
ALT or AST $>3xULN$ + Bilirubin $>2xULN$	11 (0.2)	14 (0.2)	22 (0.4)
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)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
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：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 3.1.1.2

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の 0.7%, 150 mg 1 日 2 回投与群の 0.8% およびワルファリン投与群の 0.9% の患者に、ALT または AST $>5xULN$ (または、総ビリルビン $>2xULN$ を伴う ALT または AST $>3xULN$) がみられた (表 2.7.4.3.1.2.3: 1)。最も高度の肝機能検査値上昇 (ALT または AST $>20xULN$, または総ビリルビン $>2xULN$ を伴う ALT または AST $>3xULN$) を示した患者の割合は、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 0.2%, 0.3%, 0.5% であり、ワルファリン投与群が最も高かった。総ビリルビン $>2xULN$ を示した患者の割合は、いずれの投与群もほぼ同じであった (1.9~2.1%)。

ALT または AST>3xULN かつ総ビリルビン>2xULN を示した患者（potential Hy's Law case）の割合は、ワルファリン投与群では BIBR 1048 MS の両投与群の 2 倍であった（0.4% vs. 0.2%）。

肝機能検査値上昇の発現率はワルファリン投与群で最も高かったが、AST/ATL>3xULN または >5x ULN の異常値、および総ビリルビン>2xULN を伴う AST/ATL>3xULN の異常値のリスクについては BIBR 1048 MS 投与各群とワルファリン投与群の間で有意な差は認められなかった（表 2.7.4.3.1.2.3: 2）。また、BIBR 1048 MS110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群の間においても、いずれの肝機能検査値上昇のリスクにも有意な差は認められなかった。

表 2.7.4.3.1.2.3: 2 試験 1160.26 における肝機能検査値上昇のハザード比および 95%信頼区間（安全性解析集団^{a)}）

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	0.9108	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

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
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: CTD 2.7.4, 付録 1, Table 3.1.1.5, Table 3.1.1.8, Table 3.1.1.11, CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.3.3.1: 4, Table 15.3.3.1: 8, Table 15.3.3.1: 12

BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群における総ビリルビン>2xULN を伴う ALT/AST>3xULN 上昇（potential Hy's Law case）のリスクの推移を図 2.7.4.3.1.2.3: 1 に示す。この肝機能検査値上昇のリスクは、ワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS 投与群が低かった。

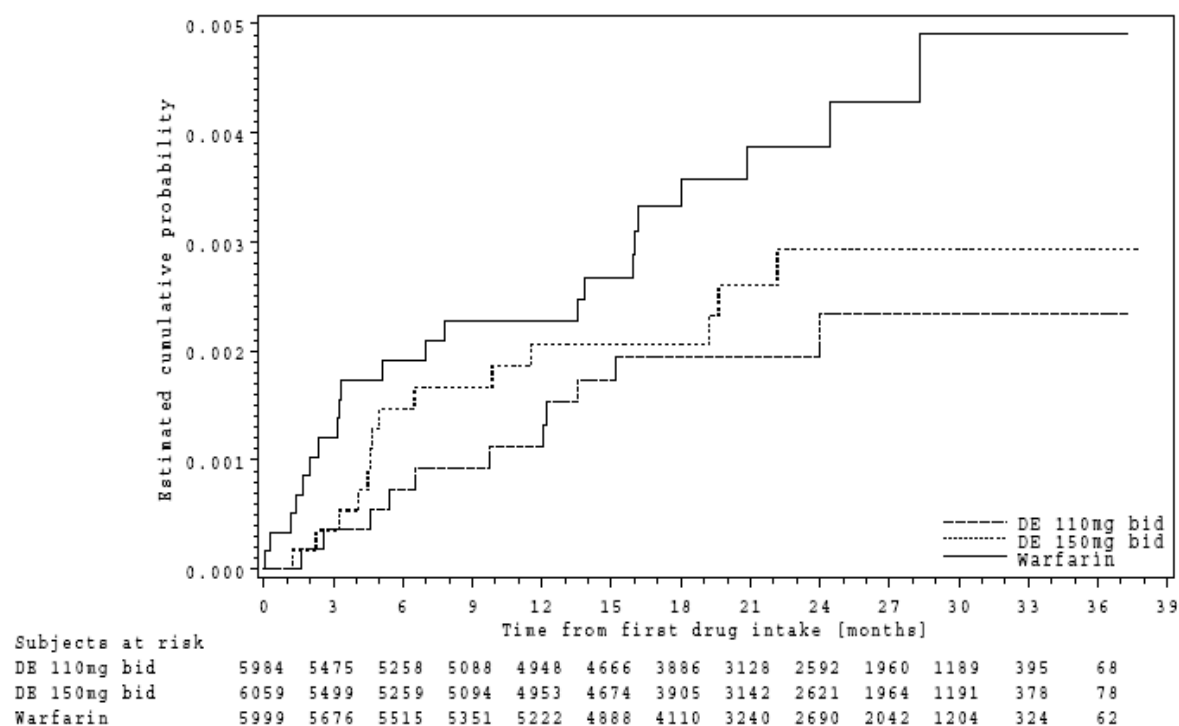


図 2.7.4.3.1.2.3: 1 試験 1160.26 における肝機能検査値異常 (potential Hy's Law case) の初回発現に関する Kaplan-Meier 推定 (安全性解析集団)

引用元 : CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 3.1.1.4

ALT/AST 上昇と総ビリルビン増加の関係を図 2.7.4.3.1.2.3: 2 および図 2.7.4.3.1.2.3: 3 に示す。大半の患者において、肝機能検査値は基準範囲内に維持されていた。

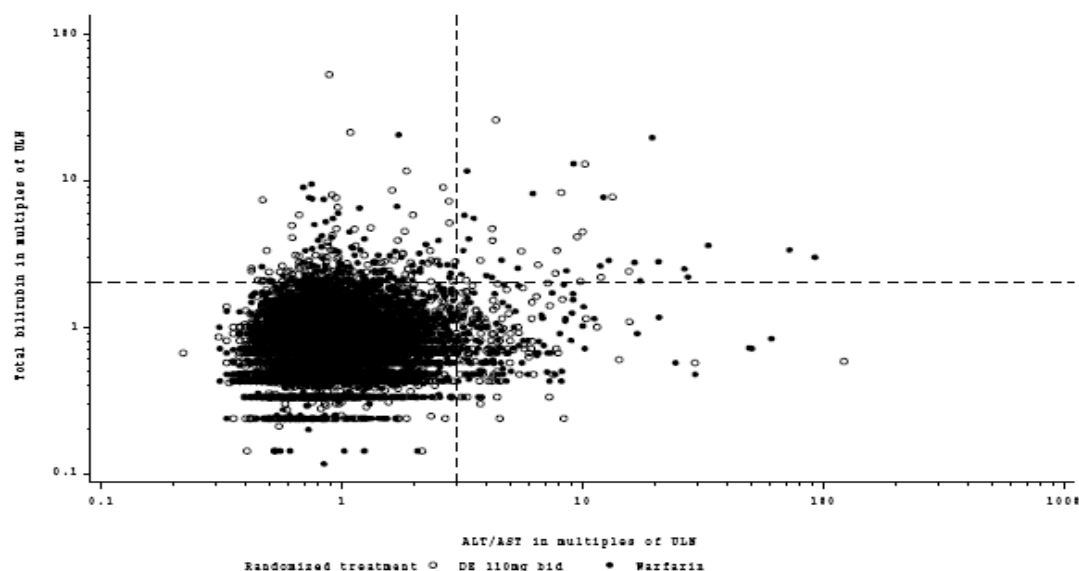


図 2.7.4.3.1.2.3: 2 試験 1160.26 の BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群における総ビリルビンの最高値および ALT/AST の最高値の散布図（安全性解析集団）

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 3.1.1.13

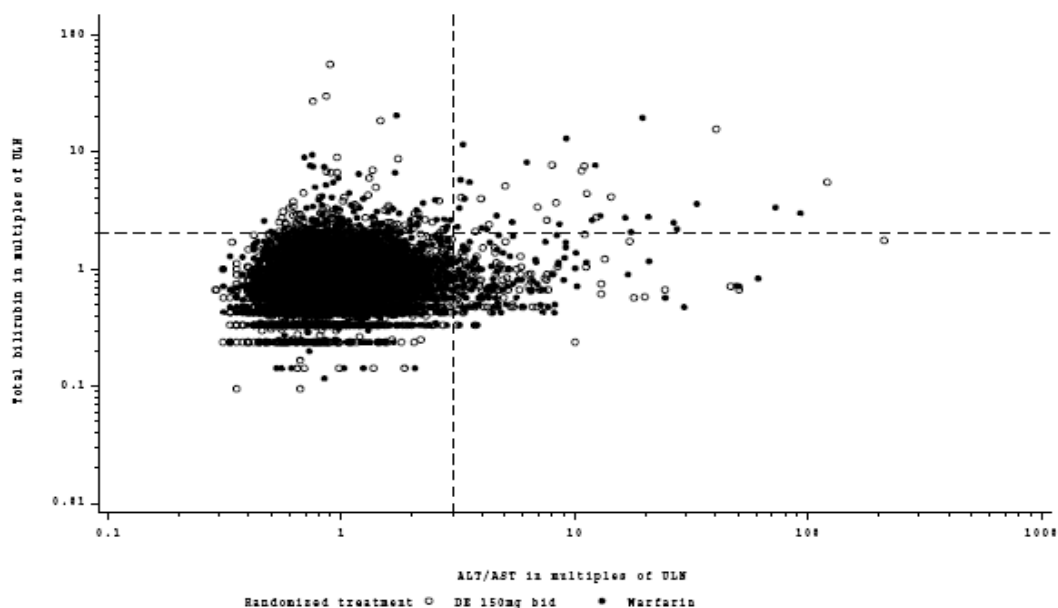


図 2.7.4.3.1.2.3: 3 試験 1160.26 の BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群における総ビリルビンの最高値および ALT/AST の最高値の散布図（安全性解析集団）

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Figure 3.1.1.14

なお、肝機能検査値である AST, ALT, ALP, 総ビリルビンの平均値は、いずれの投与群においてもベースラインに比較して投与終了時にわずかな低下を示した [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 3.2.1]。

試験 1160.26 において肝不全による死亡が 4 例生じた。1 例は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群, 3 例はワルファリン投与群であった [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.2.1.1]。本臨床的安全性の概要に含まれる他の試験では肝不全に関連する死亡の報告はなかった。

本試験において、potential Hy's Law case が 47 例でみられた。その内訳は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群が 11 例, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群が 14 例, ワルファリン投与群が 22 例であった。その大半の例は肝機能検査値上昇に関して、他の原因（主に胆石症, 心不全／心臓性ショック, および癌）が明らかに認められた。他の原因が明らかでなかった例は BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の 1 例（患者番号 1585006）, 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例（患者番号 1058005）およびワルファリン投与群（患者番号 0427001 および 1057028）の 2 例であった。これら 4 例の詳細を表 2.7.4.3.1.2.3: 3 に示す。

表 2.7.4.3.1.2.3: 3 他の原因が明らかでなかった potential Hy's Law case の詳細 (1/7)

BIBR MS 110 mg 1 日 2 回投与群：患者番号 1585006

患者	67 歳，男性，アジア人			
既往歴	心房細動，発作性頻脈，糖尿病，うっ血性心不全，良性前立腺肥大症			
併用薬 (事象発現時)	アンジオテンシン受容体遮断薬， α 遮断薬またはその他の血管拡張薬， β 遮断薬， 利胆薬，肝保護薬，コレステラミン樹脂，利尿薬，治験薬以外の経口抗凝固薬，オ ルニチンアスパラギン酸塩，経口血糖降下薬，ウルソデオキシコール酸			
事象の臨床経過	BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回の投与開始日：20 年 月 日 20 年 月 日（投与 74 日目）に右上腹部痛と黄疸のため，地元の診療所を受診。 投与77日目* に同症状のため本院を受診し，入院した。同日，BIBR 1048 MS 110 mg の 投与を中止した。20 年 月 日（治験開始 77 日目）の肝機能検査において，基 準値上限の 10 倍を超えるトランスアミナーゼ値，および基準値上限の 2 倍を超え る 30 日以内のビリルビン上昇を伴う基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナー ゼ上昇によりアラートレベル 3 と判定され，potential Hy's Law case とされた。			
肝機能検査	中央臨床検査値			
	来院日 (基準値)	ALT (6-48 U/L)	AST (10-45 U/L)	Total bilirubin (3-21 μ mol/L)
	投与13日前*	16	22	9
	投与77日目*	434	452	94
	投与90日目*	18	26	24
	投与181日目*	18	22	15
	*：ベースライン			
その他の検査	<u>臨床検査</u> ：以下の検査値で上昇が認められた。リパーゼ：128 (0~6 U/L)，間接ビ リルビン：55 (17~21 μ mol/L)，セルロプラスミン：350 (20~50 mg/L) <u>画像検査</u> ：上腹部（肝臓／胆嚢／膵臓）CT スキャンにより，肝臓における異常な 腫瘤を伴わない末梢管拡張，脾臓の軽度肥大，左腎嚢胞が認められた。肝臓の超 音波検査においてエコーの粗雑化と輝度上昇が認められたことから，びまん性肝細 胞疾患が示唆された。			
鑑別診断	一般的要因である炎症性，感染性，代謝性の病因に関する精密検査を実施した。画 像検査によりびまん性肝細胞疾患が示唆された。			
実施施設における 評価	BIBR 1048 MS による薬剤誘発性肝炎			
治験依頼者による 評価	薬剤誘発性肝炎；原因となった可能性のある薬剤：BIBR 1048 MS，ボグリボース (併用薬)			
その後の臨床経過	上昇した肝機能検査値は入院中に徐々に低下した。患者は 投与85日目* に退院 し，BIBR 1048 MS 110 mg の投与は永続的に中止された。ワルファリンが投与され， その後肝機能検査値上昇は認められなかった。			

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.3.1.2.3: 3 他の原因が明らかでなかった potential Hy's Law case の詳細 (2/7)

BIBR MS 150 mg 1 日 2 回投与群：患者番号 1058005

患者	70 歳，男性，南アジア人																																																										
既往歴	発作性心房細動，高血圧，過去における脳卒中／一過性脳虚血発作																																																										
併用薬	β遮断薬，プロトンポンプ阻害薬，利尿薬																																																										
事象の臨床経過	BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回の投与開始日：20 年 月 日 20 年 月 日（治験開始 665 日目，治験薬投与期間中）の時点で，食欲喪失と発熱が 1 週間持続していた。その他の症状としてそう痒が報告されている。眼の強膜および尿の変色を伴う黄疸が認められた。同日，患者は入院した。肝機能検査で AST が 1497 U/L，ALT が 1130 U/L，総ビリルビンが 15.7 mg/dL，アルカリホスファターゼが 112 U/L であり，アラートレベル 3 と判定された。ビリルビン分画の測定を行ったところ，直接ビリルビンが 11.13 mg/dL，間接ビリルビンが 4.62 mg/dL であった。臨床検査値のモニタリングを週 1 回実施し，^{投与701日目*}までにすべての肝機能検査値が基準範囲内に回復した。																																																										
肝機能検査	中央臨床検査値 <table border="1"> <thead> <tr> <th>来院日 （基準値）</th><th>ALT (6-48 U/L)</th><th>AST (10-45 U/L)</th><th>Total bilirubin (3-21 μmol/L)</th><th>ALP (45-145 U/L)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与1日前*</td><td>30</td><td>18</td><td>7</td><td>66</td></tr> <tr> <td>投与487日目*</td><td>16</td><td>22</td><td>5</td><td>64</td></tr> <tr> <td>投与731日目*</td><td>21</td><td>30</td><td>15</td><td>68</td></tr> <tr> <td>投与851日目*</td><td>14</td><td>20</td><td>5</td><td>75</td></tr> </tbody> </table> *：ベースライン 施設内臨床検査値 <table border="1"> <thead> <tr> <th>来院日 （基準値）</th><th>ALT (0-40 U/L)</th><th>AST (0-37 U/L)</th><th>Total bilirubin (0-1 mg/dL)</th><th>ALP (30-120 U/L)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与665日目*</td><td>1130</td><td>1497</td><td>15.7</td><td>112</td></tr> <tr> <td>投与669日目*</td><td>385</td><td>198</td><td>15.7</td><td>107</td></tr> <tr> <td>投与672日目*</td><td>187</td><td>74</td><td>9.8</td><td>88</td></tr> <tr> <td>投与677日目*</td><td>79</td><td>56</td><td>5.7</td><td>83</td></tr> <tr> <td>投与701日目*</td><td>17</td><td>27</td><td>2.0</td><td>68</td></tr> </tbody> </table>				来院日 （基準値）	ALT (6-48 U/L)	AST (10-45 U/L)	Total bilirubin (3-21 μmol/L)	ALP (45-145 U/L)	投与1日前*	30	18	7	66	投与487日目*	16	22	5	64	投与731日目*	21	30	15	68	投与851日目*	14	20	5	75	来院日 （基準値）	ALT (0-40 U/L)	AST (0-37 U/L)	Total bilirubin (0-1 mg/dL)	ALP (30-120 U/L)	投与665日目*	1130	1497	15.7	112	投与669日目*	385	198	15.7	107	投与672日目*	187	74	9.8	88	投与677日目*	79	56	5.7	83	投与701日目*	17	27	2.0	68
来院日 （基準値）	ALT (6-48 U/L)	AST (10-45 U/L)	Total bilirubin (3-21 μmol/L)	ALP (45-145 U/L)																																																							
投与1日前*	30	18	7	66																																																							
投与487日目*	16	22	5	64																																																							
投与731日目*	21	30	15	68																																																							
投与851日目*	14	20	5	75																																																							
来院日 （基準値）	ALT (0-40 U/L)	AST (0-37 U/L)	Total bilirubin (0-1 mg/dL)	ALP (30-120 U/L)																																																							
投与665日目*	1130	1497	15.7	112																																																							
投与669日目*	385	198	15.7	107																																																							
投与672日目*	187	74	9.8	88																																																							
投与677日目*	79	56	5.7	83																																																							
投与701日目*	17	27	2.0	68																																																							
その他の検査	<u>画像検査</u>：腹部超音波検査において，肝実質は均一で肝臓は正常（大きさおよび形状）であり，肝内および肝外胆管系，総胆管，門脈も正常であった。 <u>臨床検査</u>：オーストラリア抗原，抗 HAV (IgM)，抗 HEV (IgM)，抗 HCV はすべて non-reactive。INR：1.34，1 型および 2 型単純ヘルペスウイルス (IgG) 陽性。																																																										
鑑別診断	ウイルス性，化学物質誘発性または薬剤誘発性肝炎；胆嚢炎。A 型，C 型，G 型および E 型肝炎は除外された。 本評価では，延長された入院期間中に投与されたすべての薬剤に関する情報は入手できなかった。																																																										

*:新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.3.1.2.3: 3 他の原因が明らかでなかった potential Hy's Law case の詳細 (3/7)

BIBR MS 150 mg 1 日 2 回投与群：患者番号 1058005 (続き)

実施施設における 評価	本事象は治験薬と関連するかもしれないと判定された。
治験依頼者による 評価	本患者は最初に肝酵素値上昇が報告されるまでの 665 日間は事象が発現することなく治験薬 BIBR 1048 MS 150 mg の投与を受けていた。入院時点で、患者が来院前 1 週間に疾患の治療のためにどのような薬剤（漢方薬を含む）を服用していたかは不明である。ウイルス性肝炎のスクリーニングを実施しているが、疾患が急性で検査の時期が適当でなかったために診断ができなかった可能性も考えられる。現時点において、薬剤誘発性肝炎を除外するのに十分な情報はないが、治験期間中、長期にわたって同様の事象が発現していなかったことや、A 型肝炎または胆汁うっ滞性肝炎に伴うことが多い強度のそう痒が発現していることから、患者の症状および臨床経過をさらに説明することのできる情報が他にあると考えられる。
その後の臨床経過	肝機能検査値は回復し、治験薬の投与は中断したままであった。

表 2.7.4.3.1.2.3: 3 他の原因が明らかでなかった potential Hy's Law case の詳細 (4/7)

ワルファリン投与群：患者番号 0427001

患者	75 歳，男性，欧州人																																							
既往歴	発作性心房細動，高血圧，冠動脈疾患，アルコール乱用（エタノール乱用），高コレステロール血症，冠動脈バイパス移植術（CABG）2 回																																							
併用薬	アスピリン，β 遮断薬，ジゴキシン， アトルバスタチンカ ルシウム水和物錠* ，フロセミド製剤*，Toprol XL，塩化カリウム，プロトンポンプ阻害薬																																							
事象の臨床経過	ワルファリンの投与開始：20 年 月 日 20 年 月 日に治験薬の投与を開始し，数回の一時的な中断（ 投与開始738日後* ～ 742日後*， 投与開始792日後* ～ 793日後*， 投与開始840日後* ～ 845日後* ）を経て， 投与開始849日後* まで投与した。 投与開始849日後* に肝酵素値の上昇が認められた。投与開始850日後* に治験薬投与を永続的に中止した。 治験実施施設の治験コーディネーターにより提出された叙述によると，患者は事象発現の少し前に入院し，振戦譫妄の予防薬を投与されていた（総合ビタミン剤および Librium）。患者が 月 に入院した理由は，前失神状態があったためであり，入院中，上記の振戦譫妄の予防薬が投与された。叙述には少し前に心窩部不快感があったことも報告されている。患者の INR を基準範囲内に管理することが困難だったので，モニタリングを行うために来院回数を増やすよう求めた。治験実施施設は，患者の飲酒を強く疑ったが，患者は否定した。患者は来院または上昇した肝機能検査値の経過観察を行うことを拒むようになった。以下に報告した腹部超音波検査の実施後すぐに，来院の意志が認められないため治験中止となった。																																							
肝機能検査	中央臨床検査値 <table><tr><th>来院日 （基準値）</th><th>ALT (6-48 U/L)</th><th>AST (10-45 U/L)</th><th>Total bilirubin (3-21 μmol/L)</th><th>ALP (45-145 U/L)</th></tr><tr><td>投与開始12日前* *</td><td>26</td><td>56</td><td>14</td><td>114</td></tr><tr><td>投与開始728日後*</td><td>15</td><td>17</td><td>17</td><td>85</td></tr><tr><td>投与開始849日後*</td><td>170</td><td>118</td><td>116</td><td>637</td></tr><tr><td>投与開始853日後*</td><td>75</td><td>46</td><td>41</td><td>467</td></tr><tr><td>投与開始860日後*</td><td>42</td><td>35</td><td>24</td><td>260</td></tr><tr><td>投与開始867日後*</td><td>23</td><td>20</td><td>17</td><td>163</td></tr></table> *：ベースライン時					来院日 （基準値）	ALT (6-48 U/L)	AST (10-45 U/L)	Total bilirubin (3-21 μmol/L)	ALP (45-145 U/L)	投与開始12日前* *	26	56	14	114	投与開始728日後*	15	17	17	85	投与開始849日後*	170	118	116	637	投与開始853日後*	75	46	41	467	投与開始860日後*	42	35	24	260	投与開始867日後*	23	20	17	163
来院日 （基準値）	ALT (6-48 U/L)	AST (10-45 U/L)	Total bilirubin (3-21 μmol/L)	ALP (45-145 U/L)																																				
投与開始12日前* *	26	56	14	114																																				
投与開始728日後*	15	17	17	85																																				
投与開始849日後*	170	118	116	637																																				
投与開始853日後*	75	46	41	467																																				
投与開始860日後*	42	35	24	260																																				
投与開始867日後*	23	20	17	163																																				
その他の検査	<u>腹部超音波検査</u>：投与開始855日後* に検査を実施したところ，肝臓が高輝度を示し，脂肪肝が認められた。胆嚢は肥大していた。胆嚢炎のエビデンスは得られなかった。 <u>臨床検査</u>：肝機能検査値のモニタリングに加えて，他の臨床検査値についてのモニタリングも実施し，肝機能検査値上昇の原因の評価を行ったところ，以下の検査値の上昇が認められた。アミラーゼ：158 IU/L（20～112），リパーゼ：530 U/L（0～60），α1 アンチトリプシン：237 mg/dL（100～200），間接ビリルビン：21 μmol/L(2～17)																																							
鑑別診断	薬剤誘発性／化学物質誘発性／ウイルス性肝炎																																							

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.3.1.2.3: 3 他の原因が明らかでなかった potential Hy's Law case の詳細 (5/7)

ワルファリン投与群：患者番号 0427001（続き）

実施施設における 評価	不明。様々な理由（服薬遵守不良，INR を治療域に管理するのが次第に困難になった，予定来院日に来ない）により，施設スタッフが患者の飲酒を疑ったとの記録がある。
治験依頼者による 評価	事象発現の少し前に入院して振戦譫妄の予防薬を投与されていた記録があることから，患者は慢性的なエタノール乱用のエビデンスを有している（本人は慢性的なアルコールの摂取を否定している）。血清アミラーゼ，リパーゼおよび $\alpha 1$ アンチトリプシンが顕著に上昇しており，エタノールが肝酵素値を上昇させた原因である可能性が考えられるが，他の原因も除外できない。
その後の臨床経過	患者の治験中止となったため，治験薬投与を中止した。

表 2.7.4.3.1.2.3: 3 他の原因が明らかでなかった potential Hy's Law case の詳細 (6/7)

ワルファリン投与群：患者番号 1057028

患者	81 歳，男性，南アジア人			
既往歴	脳卒中／血栓塞栓症，糖尿病，高血圧，左室駆出率異常，腎機能障害			
併用薬	アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アミオダロン，β 遮断薬，クロピドグレル，ジゴキシン，利尿薬，H ₂ 遮断薬，インドメタシン，経口血糖降下薬，スタチン系薬剤			
事象の臨床経過	ワルファリンの投与開始日：20 年 月 日 20 年 月 日（治験開始 36 日目）に，肝機能検査で基準値上限の 10 倍を超えるトランスアミナーゼ値がみられ，基準値上限の 2 倍を超える 30 日以内のビリルビン上昇 を伴ったため potential Hy's Law case とされた。同日，治験薬の投与を中止した。			
肝機能検査	中央臨床検査値			
	来院日 （基準値）	ALT (6-48 U/L)	AST (10-45 U/L)	Total bilirubin (3-21 μmol/L)
	投与開始1日前*	18	25	9
	投与開始41日後*	263	53	38
	投与開始48日後*	56	23	21
	投与開始62日後*	17	18	14
	*：ベースライン			
	施設内臨床検査値			
	来院日 （基準値）	ALT (0-40 U/L)	AST (0-40 U/L)	Total bilirubin (0-1 mg/dL)
	投与開始1日前*	12	21	1.2
その他の検査	治験開始36日目*	280	830	2.8
	投与開始41日後*	240	80	2.8
	本事象発現時に超音波検査は実施しなかった。また，胆管，肝臓，胆嚢，脾臓をみるための他の画像検査も行わなかった。 投与開始64日後* に実施した腹部超音波検査において，肝臓，胆嚢，脾臓，脾臓，膀胱は正常であり，左腎の結石，腎周囲嚢胞，水腎症，および中間位尿管結石が示唆される 9 mm の左水尿管症のエビデンスが認められた。			
	-			
鑑別診断	-			
実施施設による評価	-			
治験依頼者による評価	不確定，治験薬による可能性は除外できない；スタチン系薬剤による可能性もある。			

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.3.1.2.3: 3 他の原因が明らかでなかった potential Hy's Law case の詳細 (7/7)

ワルファリン投与群：患者番号 1057028 (続き)

その後の臨床経過	20 年 月 日 (投与 35 日後) に治験薬投与を中止した。 投与開始41日後* に患者の症状について再評価を行った。肝機能検査値 (ALT, ビリルビン) は依然として基準値上限の 3 倍および基準値上限の 2 倍をそれぞれ超えていた。患者は治験薬を中止していた。 投与開始62日後* に臨床検査値は正常になった。20 年 月 日 (治験開始 718 日目, ワルファリン中止 682 日後) に患者は自宅で死亡した。死亡時の立会人はいなかった。剖検についての報告はない。施設は死因を「血管性, 原因不明」と記録している。治験担当医師による死亡の詳細: 投与開始741日後* の電話で, 患者の親類が 治験開始718日目* に患者が亡くなったことを知らせてきたとのことで, それ以上の詳細は不明である。死亡前 30 日以内に患者は入院しておらず, 本事象は原因不明の死亡と判定された。

2.7.4.3.1.2.4 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験における肝機能検査値上昇例

試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U-1195-01] は治験薬の投与期間が 5~10 日間であり, スクリーニング時および試験終了時に臨床検査を実施した。試験 1160.50 [CTD 5.3.5.4-4, U-3436-01] は治験薬の投与期間が 11~14 日間であり, 臨床検査はスクリーニング時と試験終了時または治験薬投与中止時に実施した。試験終了時または治験薬投与中止時に臨床的に重要な異常値が認められた場合は, 追跡調査で再検査を行った。

試験治療下で発現した肝機能検査値上昇が認められた患者の大半は, ALT または AST の軽度の上昇であった。BIBR 1048 MS 投与群はエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群と比較して, >1xUNL, 3xUNL, または 5xULN の ALT または AST 上昇がみられた患者の割合が低かった。AST または ALT 上昇の発現例と, これに伴う ALP および総ビリルビンの上昇例の頻度を表 2.7.4.3.1.2.4: 1 に要約する。この解析にはベースライン時の肝機能検査値にかかわらず安全性解析集団の全患者が含まれているため, これらの増加の一部はベースラインの時点で存在していた可能性がある。

BIBR 1048 MS 各投与群で ALT または AST >5xUNL が認められた患者の割合は 0.0~0.5% であり, プラセボ投与群 (1.6%) およびエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群 (1.3%) に比較して低かった。最も高度の肝機能検査値上昇 (ALT/AST>10xULN, もしくは ALT/AST>3x ULN かつ総ビリルビン>2xULN) を示した例は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与群, 300 mg 1 日 1 回投与群およびエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群に各 1 例にみられた。総ビリルビン>2xULN が発現した例は, 各投与群で 0~1 例 (0.0~0.3%) であった。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.3.1.2.4: 1 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験における, 試験治療下で発現した肝機能検査値異常例 (試験 1160.19 および試験 1160.50)

	PBO ^{a)} N (%)	DE 50 bid N (%)	DE 110 qd N (%)	DE 150 qd N (%)	DE 220 qd N (%)	DE 150 bid N (%)	DE 300 qd N (%)	DE 225 bid N (%)	Enox ^{b)} 40 qd N (%)
Total treated ^{c)}	124 (100.0)	389 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)	390 (100.0)	385 (100.0)	393 (100.0)	392 (100.0)
ALT or AST > 1xULN and ≤ 2xULN	8 (6.5)	95 (24.4)	8 (6.0)	7 (5.6)	4 (3.1)	70 (17.9)	78 (20.3)	75 (19.1)	123 (31.4)
ALT or AST > 2xULN and ≤ 3xULN or ALP > 2xULN	5 (4.0)	24 (6.2)	4 (3.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	23 (5.9)	23 (6.0)	16 (4.1)	44 (11.2)
ALT or AST > 3xULN and ≤ 5xULN or Bilirubin > 2xULN	3 (2.4)	7 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.3)	8 (2.1)	4 (1.0)	20 (5.1)
ALT or AST > 5xULN and ≤ 10xULN or ALT/AST > 3xULN associated with Bilirubin > 2xULN	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.3)
ALT or AST > 10xULN and ≤ 20xULN or ALT/AST > 3xULN associated with Bilirubin > 2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
ALT or AST > 3xULN + Bilirubin > 2xULN	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT or AST > 3xULN	2 (1.6)	7 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.3)	9 (2.3)	4 (1.0)	23 (5.9)
ALT or AST > 5xULN	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	5 (1.3)
Bilirubin > 2xULN	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) PBO=プラセボ

b) Enox=エノキサパリン

c) 安全性解析集団: 試験薬を 1 回以上投与した患者

引用元: CTD 2.7.4, 付録 1, Table 3.1.2.1

総ビリルビン>2xULN を伴う ALT/AST>3xUNL 上昇例（potential Hy's Law case）が 2 例みられた（表 2.7.4.3.1.2.4: 2）。いずれも試験 1160.19 の例であり，試験 1160.50 ではみられなかった。これらの上昇の発現時期は，1 例は BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群の例であり，治験薬の最終投与後の 3 日以内に発現していた。他の 1 例はエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与群で，エノキサパリン投与終了後 30 日超 60 日以内に発現した。

表 2.7.4.3.1.2.4: 2 静脈血栓塞栓症予防の第 II 相試験における ALT/AST >3xUNL かつ総ビリルビン>2xULN (potential Hy's Law case) の発現時期別の発現頻度 (試験 1160.19 および試験 1160.50)

	PBO ^{a)}		DE 50 bid		DE 110 qd		DE 150 qd		DE 220 qd		DE 150 bid		DE 300 qd		DE 225 bid		Enox ^{b)} 40 qd	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
Total treated ^{c)}	124 (100.0)		389 (100.0)		133 (100.0)		126 (100.0)		129 (100.0)		390 (100.0)		385 (100.0)		393 (100.0)		392 (100.0)	
Total number of subjects	0 (0.0)		1 (0.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)	
On study drug	0 (0.0)		1 (0.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
On study drug (within 30 days off study drug)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
≤3 days	0 (0.0)		1 (0.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
3< and ≤30 days	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
Occurrence >30 days off study drug	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)	
30< and ≤60 days	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)	

a) PBO=プラセボ

b) Enox=エノキサパリン

c) 安全性解析集団：試験薬を 1 回以上投与した患者
同じ事象が複数回発現した場合は、初回の事象で集計
試験薬の中止日から測定した発現時期（中止には永続的および一時的のいずれも含むが、発現日は試験薬中止）。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 3.1.2.2

2.7.4.3.2 その他の臨床検査値への影響

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以外の臨床検査値の解析結果を以下に示す。本臨床的安全性の概要に記載したその他の試験における臨床検査値の解析結果は、それぞれの治験総括報告書に記載されている。

2.7.4.3.2.1 心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II 相試験における肝機能検査値以外の臨床検査値

試験 1160.20

ヘマトクリット値が投与後にあらかじめ定義した臨床的に問題のある低下を示した患者の割合は、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与例、150 mg 1 日 2 回投与例および 300 mg 1 日 2 回投与例でそれぞれ 7.5%、13.1%および 14.3%であり、ワルファリン投与群では 7.1%であった。アスピリン 81 mg 併用で、わずかではあるがさらに低下した。アスピリン 325 mg の併用ではその影響は顕著ではなかった。

ヘモグロビンが投与後にあらかじめ定義した臨床的に問題のある低下を示した患者の割合は BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与例、150 mg 1 日 2 回投与例および 300 mg 1 日 2 回投与例でそれぞれ 1.9%、4.8%および 9.9%で、BIBR 1048 MS の用量との関連性が明らかにみられた。なお、ワルファリン投与群では 4.3%であった。BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与例でアスピリン併用の影響をみると、臨床的に問題のある低下を示した患者の割合はアスピリン非併用の 6.7%、アスピリン 81 mg 併用の 11.8%に対して、アスピリン 325 mg 併用では 16.7%であった。

BIBR 1048 MS の高用量例でのヘモグロビンおよびヘマトクリット値の低下は、出血イベントと関連していた。すなわち、大出血が発現した 4 例ではヘモグロビンの低下が、また大出血が発現した他の 3 例ではヘマトクリット値の低下がみられた。

白血球数および血小板数は臨床的に意義のある変動はみられなかった。

尿検査において、尿中に血球成分が認められた患者の割合は、BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与例のアスピリン非併用例で 5.5%、アスピリン併用例で 4.8%、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与例でそれぞれ 10.0%および 5.0%、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与例でそれぞれ 9.6%および 11.7%であり、ワルファリン投与群では 3.2%であった。

試験 1160.42

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の減少がみられたが、これは出血イベントに関連していると思われた。その他、あらかじめ定義した臨床的に問題がある変動として、電解質の変動(ナトリウムおよびリン酸塩の増減、カリウムおよびカルシウムの増加)、グルコースの増減、クレアチニン／血中尿素窒素、尿酸、トリグリセリドおよびコレステロールの増加がみられた。

試験 1160.49

血液学的検査および血液生化学検査において治験薬投与終了時の各臨床検査値は平均値で、いずれの投与群においても治験薬投与開始前に比べて臨床的に問題となる変動はなかった。個々の患者において、あらかじめ定義した臨床的に問題となる異常値が散見されたが、これらを示した例数は投与群間でほぼ同様であった。

尿検査において、潜血が投与前で「-」または「±」で、投与後に「1+」以上になった患者は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 1 例 (2.2%)、150 mg 1 日 2 回投与群で 7 例 (12.3%)、ワルファリン投与群で 7 例 (11.7%) であった。便潜血検査においては、投与前に陰性であったのが投与後に陽性になった患者は、それぞれ 3 例 (7.1%)、7 例 (14.0%) および 4 例 (6.8%) であった。

2.7.4.3.2.2 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以外の臨床検査値

臨床検査値の推移

試験 1160.26 では、全般的にいずれの投与群でも、血液学的検査および血液生化学検査の平均値において、ベースラインから投与終了までに臨床的に問題となる変動はほとんど認められなかった。ヘモグロビンの平均値はいずれの投与群ともに投与終了時にベースラインから 0.5 mg/dL 低下したが、最終的な平均値は基準範囲内であった (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 14.3 mg/dL, 150 mg 1 日 2 回投与群 14.3 mg/dL, ワルファリン投与群 14.4 mg/dL)。ヘマトクリット (それぞれ 1.3%, 2.7%, 1.2%)、血小板数 (それぞれ 9, 8, $10 \times 10^9/L$)、赤血球数 (それぞれ 0.2, 0.1, $0.1 \times 10^{12}/L$) の平均値の低下も観察されたが、投与終了時の平均値はすべて基準範囲内であった。

個々の患者の変化

ベースライン時に正常 (または低値または高値) であった臨床検査値が投与終了時に低値または高値 (または正常) へと変化した患者の割合を試験 1160.26 治験総括報告書に示している [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01, Table 15.3.3.2: 2]。この低値または高値への変化は、臨床検査値が基準範囲外である患者の存在を表しているが、必ずしも臨床的に問題となるベースラインからの変化を表すわけではない。

ほとんどの検査項目において、投与終了時に基準範囲外の臨床検査値が認められた患者の数は概して少なかった (ベースライン時に正常値を示した患者の割合に基づく)。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で、ヘモグロビンが投与終了時に正常値から低値へと変化した患者の数が他群に比較して多く (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 7.8%, 150 mg 1 日 2 回投与群 : 8.9%, ワルファリン投与群 : 7.6%)、ヘマトクリット値についても同様の傾向がみられた (それぞれ 6.3%, 7.0%, 6.2%)。ワルファリン投与群は BIBR 1048 MS 投与群と比較して、血小板数が投与終了時に正常値から低値へと変化した患者の数が多かった (それぞれ 3.6%, 3.9%, 4.4%)。

BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群と比較して、AST (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群:3.6%, 150 mg 1 日 2 回投与群:3.3%, ワルファリン投与群 3.8%), ALT (それぞれ 3.6%, 3.3%, 3.9%), ALP (それぞれ 3.7%, 3.8%, 4.0%) が正常値から高値へと変化した患者の数が少なかった。

臨床的に問題となる臨床検査値

事前に定めた臨床検査ガイドライン[CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Appendix 16.2.8, Listing 1.3]に基づき、臨床的問題別に基準範囲外の変化をさらに分析した。臨床的に問題となる可能性がある臨床検査値の変化を CTD 2.7.4, 付録 1, Table 3.2.2 に示している。この要約にはベースライン時の値が基準範囲内であった患者と基準範囲外であった患者が含まれる。

上述のガイドラインに基づくと、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群では 110 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群と比較して臨床的に問題となるヘモグロビンおよびヘマトクリットの変化が認められた患者の割合が高かった。臨床的に問題となりうるヘモグロビンの減少は、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、それぞれ患者の 7.7%, 8.4%および 7.4%に認められた。臨床的に問題となりうるヘマトクリットの減少が認められた患者の割合は、それぞれ 4.2%, 4.5%, 3.8%であった。臨床的に問題となりうる血小板数の減少は、いずれの投与群においても患者の 0.1%に発現した。

血液学的臨床検査値の臨床的に問題となる変化は 3 群間で同様であった。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群で、臨床的に問題となるヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少がみられた患者の割合が他群に比較して高かったのは、消化管の出血イベントの発現率が高いことが一因であると考えられる。

2.7.4.3.3 日本人サブグループにおける臨床検査値の評価

本章の臨床検査値の評価では、試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] の日本人サブグループにおけるベースライン時からの投与中および／または投与終了時の変動、個々の患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。試験全体のまとめと同様に日本人サブグループにおける BIBR 1048 MS の肝機能検査値への影響についての詳細な検討結果を記述し、続いて他の臨床検査値について記述する。なお、日本人患者を対象とした第 II 相試験における臨床検査値の評価は、CTD 2.7.4.3.1.2.1, 2.7.4.3.1.2.4 および 2.7.4.3.2.1 に示している。

2.7.4.3.3.1 日本人サブグループにおける肝機能検査値への影響

試験 1160.26 では、治験薬投与の有無にかかわらず、治験薬の初回投与から試験終了までに認められたすべての肝機能検査値上昇を肝機能検査異常の解析に含めた。

日本人サブグループについて、試験期間中の AST および ALT 異常と、これに伴う（ALT または AST 上昇の 30 日以内）アルカリフォスファターゼ（ALP）および総ビリルビン異常例数とその割合を表 2.7.4.3.3.1: 1 に要約する。また、試験 1160.26 で日本でのみ実施した γ -GTP について、その異常例数と割合を表 2.7.4.3.3.1: 2 に示す。この解析にはベースライン時の肝機能検査値が異常であった患者を含めた全患者での安全性解析集団であるため、これらの異常例の一部はベースラインの時点で存在していた可能性がある。

ALT または AST が基準値上限の 1 倍から 2 倍の範囲で上昇した患者の割合は、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 27 例 (25.5%), 29 例 (26.4%), 42 例 (38.9%) であり、ワルファリン投与群で最も高かった。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の 2 例 (1.9%), 150 mg 1 日 2 回投与群の 3 例 (2.7%) およびワルファリン投与群の 2 例 (1.9%) の患者に、ALT または AST > 5xULN（または、総ビリルビン > 2xULN を伴う ALT または AST > 3xULN）の上昇がみられた（表 2.7.4.3.3.1: 1）。最も高度の肝機能検査値上昇（ALT または AST > 20xULN, または総ビリルビン > 2xULN を伴う ALT または AST > 3xULN）を示した患者は、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例 (0.9%) であった。総ビリルビン > 2xULN を示した患者の割合は、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 3 例 (2.8%), 2 例 (1.8%), 3 例 (2.8%) であり、いずれの投与群もほぼ同じであった。 γ -GTP 値が上昇した患者の割合は、3 群間でほぼ同様であった。

日本人サブグループで肝不全による死亡の報告はなかった [CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 5]。

BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例にみられた Potential Hy's Law case 症例（総ビリルビン > 2xULN を伴う ALT/AST > 3xULN 上昇）の詳細を以下に示す。

Potential Hy's Law case 症例の詳細

患者番号 1193005（男性，73 歳）：

20 年 月 日治験薬服薬開始。患者には，重要な既往歴として，心不全，糖尿病および高血圧があった。20 年 月 日（治験開始 198 日目），患者は腹痛と嘔吐のため入院した。患者にうっ滞性黄疸も認められた。同日，BIBR 1048 MS の投与を一時的に中止した。肝機能検査で基準値上限の 10 倍を超えるトランスアミナーゼ値の上昇，および基準値上限の 2 倍を超える 30 日以内のビリルビン上昇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によりアラートレベル 3 と判定され，Potential Hy's Law case とされた。

腹部超音波検査，CT，および内視鏡的逆行性膵管造影の結果，総胆管結石症および胆嚢炎と診断された。患者の肝機能検査値は低下し，服用開始202日後* に基準範囲内となった。

服用開始206日後* に，腹腔鏡下胆嚢摘出術および総胆管切石術が施行された。服用開始213日後* に退院した。服用開始210日後* に BIBR 1048 MS 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を再開し，服用開始446日後* まで投与を継続した。

中央臨床検査値

来院日	ALT (6-48 U/L)	AST (10-45 U/L)	Total bilirubin (3-21 μmol/L)	ALP (36-118 U/L)
服用開始10日前* a)	24	40	14	68
服用開始173日後*	9	23	7	97
服用開始195日後	100	171	87	453
服用開始202日後*	44	52	14	204
服用開始210日後*	23	24	9	112

a) スクリーニング時

施設内臨床検査値

来院日	ALT (7-38 U/L)	AST (9-39 U/L)	Total bilirubin (0.4-1.3 μmol/L)	ALP ^{a)} (U/L)
治験開始198日目*	149	559	1	1270

a) 施設内基準値未記載

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.3.3.1: 1 試験 1160.26 における肝機能検査異常の要約（安全性解析集団^{a)}）（日本人サブグループ）

LFT elevation	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
ALT or AST > 1xULN and ≤ 2xULN	27 (25.5)	29 (26.4)	42 (38.9)
ALT or AST > 2xULN and ≤ 3xULN, or ALP> 2xULN	6 (5.7)	8 (7.3)	8 (7.4)
ALT or AST > 3xULN and ≤ 5xULN, or Bilirubin > 2xULN	8 (7.5)	4 (3.6)	5 (4.6)
ALT or AST > 5xULN and ≤ 10xULN, or ALT/AST > 3xULN associated with Bilirubin > 2xULN	2 (1.9)	3 (2.7)	2 (1.9)
ALT or AST > 10xULN and ≤ 20xULN, or ALT/AST > 3xULN associated with Bilirubin > 2xULN	1 (0.9)	2 (1.8)	0
ALT or AST > 20xULN or, ALT/AST > 3xULN associated with Bilirubin > 2xULN	0	1 (0.9)	0
ALT or AST > 3xULN + Bilirubin > 2xULN	0	1 (0.9)	0
ALT or AST > 3xULN	5 (4.7)	4 (3.6)	3 (2.8)
ALT or AST > 5xULN	2 (1.9)	3 (2.7)	2 (1.9)
Bilirubin > 2xULN	3 (2.8)	2 (1.8)	3 (2.8)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
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：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.3.1: 1

表 2.7.4.3.3.1: 2 試験 1160.26 における γ -GTP 値異常の要約（安全性解析集団^{a)}）（日本人サブグループ）

LFT elevation	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated	106 (100.0)	110 (100.0)	108 (100.0)
GGT > 1xULN and ≤ 2xULN	45 (42.5)	47 (42.7)	48 (44.4)
GGT > 2xULN and ≤ 3xULN	21 (19.8)	22 (20.0)	17 (15.7)
GGT > 3xULN and ≤ 5xULN	15 (14.2)	12 (10.9)	12 (11.1)
GGT > 5xULN	6 (5.7)	4 (3.6)	6 (5.6)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
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：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 3.1.2.1

ALT/AST 上昇と総ビリルビン増加の関係を図 2.7.4.3.3.1: 1 および図 2.7.4.3.3.1: 2 示す。大半の患者において、肝機能検査値は基準範囲内に維持されていた。

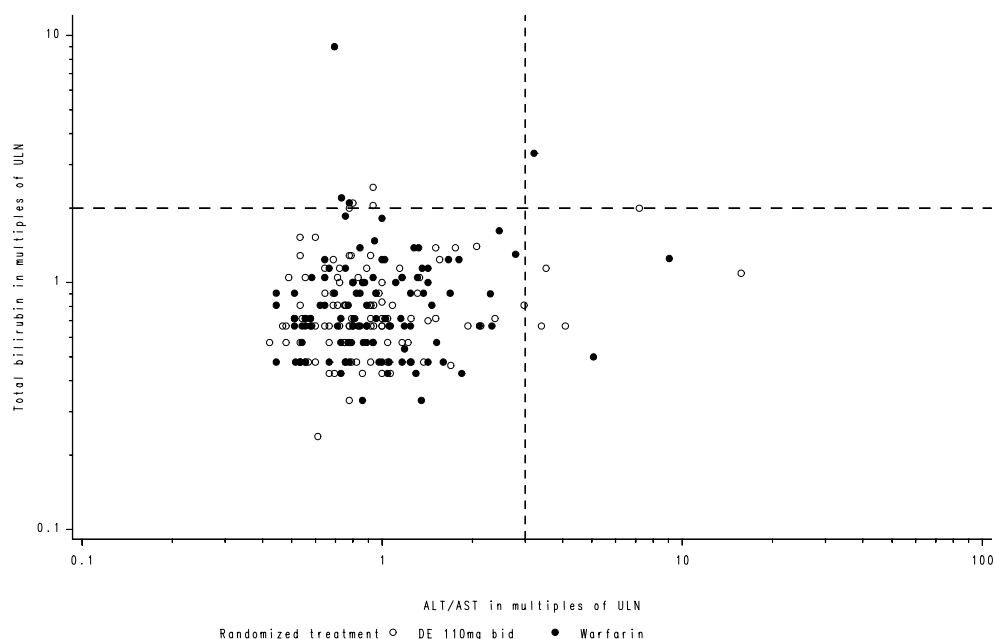


図 2.7.4.3.3.1: 1 試験 1160.26 の BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群における総ビリルビンの最高値および ALT/AST の最高値の散布図 (安全性解析集団) (日本人サブグループ)

引用元 : CTD 2.7.4, 付録 4, Figure 15.3.3.1: 6

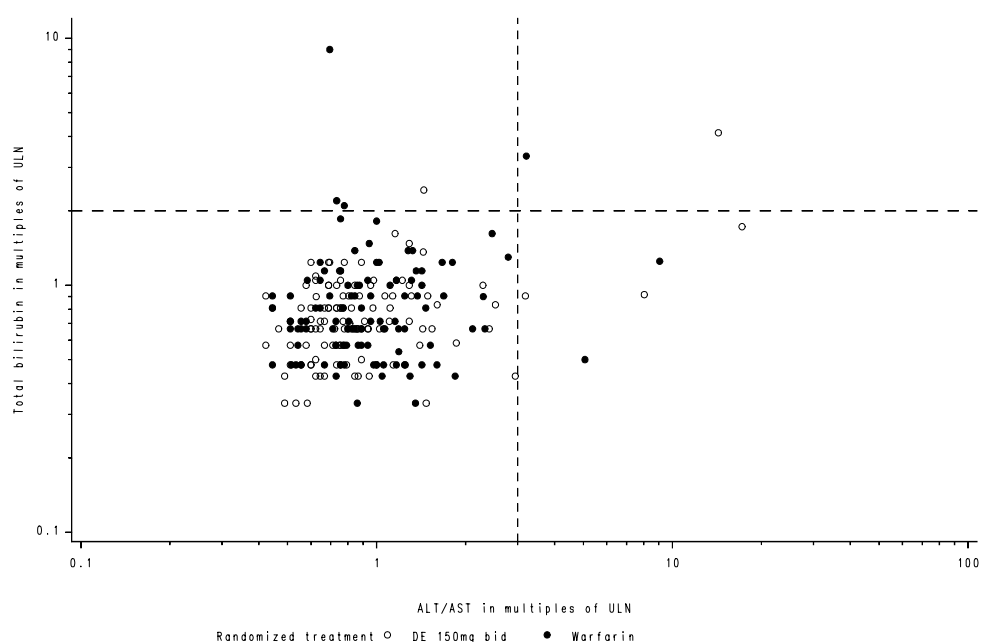


図 2.7.4.3.3.1: 2 試験 1160.26 の BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群とワルファリン投与群における総ビリルビンの最高値および ALT/AST の最高値の散布図 (安全性解析集団) (日本人サブグループ)

引用元 : CTD 2.7.4, 付録 4, Figure 15.3.3.1: 7

2.7.4.3.3.2 日本人サブグループにおけるその他の臨床検査値への影響

臨床検査値の推移

試験 1160.26 では日本人サブグループのいずれの投与群においてもベースラインから投与終了までに各血液学的検査値および臨床化学的検査値の平均値に臨床的に意味のある変動はほとんどみられなかった。ヘモグロビンの平均値はいずれの投与群ともに投与終了時にベースラインから低下したが (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 0.2 g/dL, 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 0.4 g/dL), 最終的な平均値は基準範囲内であった (それぞれ 14.5, 14.3, 14.1 g/dL)。ヘマトクリット値および赤血球数の平均値の低下 (ヘマトクリット値 : それぞれ 1.2%, 1.8% および 1.7%, 赤血球数 : BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群とともに $0.1 \times 10^{12}/L$) も観察されたが, 投与終了時の平均値はいずれも基準範囲内であった [CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.3.2: 1 参照]。

個々の患者の変化

ベースライン時に正常 (または低値または高値) であった臨床検査値が投与終了時に低値または高値 (または正常) へと変化した患者の割合を CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.3.2: 2 に示している。ほとんどの検査項目において, ベースラインで正常値の臨床検査値が投与終了時に基準範囲外になった例数は少なかった。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でヘモグロビンが基準範囲内で, 投与終了時に基準範囲外の低値になった患者の割合はそれぞれ, 4.9% および 4.7% であり, ワルファリン投与群 (9.3%) に比較して低かった。同様の傾向が血小板数 (それぞれ 1.0%, 1.9%, 6.7%) においてもみられた。ヘマトクリット値が基準範囲内から基準範囲外の低値になった患者の割合は, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 (6.7%) が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 (4.0%) およびワルファリン投与群 (4.7%) に比べて高かった。

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群での ALP を除き, BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群と比較して, AST (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 4.0%, 150 mg 1 日 2 回投与群 : 4.7%, ワルファリン投与群 4.6%), ALT (それぞれ 4.0%, 1.9%, 5.6%), ALP (それぞれ 4.0%, 1.9%, 1.9%) が正常値から高値へと変化した患者の割合がほぼ同様, あるいは低かった。

日本人サブグループについて追加測定を行った尿検査の結果を CTD 2.7.4, 付録 2, Table 3.2.1.1 に示している。尿潜血について, ベースラインと最終測定値の例数を表 2.7.4.3.3.2: 1 に示した。潜血が投与前で「-」または「±」で, 投与後に「1+」以上になった例数は, BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 (13 例 [12.4%]) が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 (8 例 [8.1%]) およびワルファリン投与群 (9 例 [8.5%]) に比べて高かった。

表 2.7.4.3.3.2: 1 試験 1160.26 の尿潜血のベースラインと最終測定値の例数 (%)

Treatment/ Baseline	Last value on treatment				
	-	+-	1+	2+	3+
DE 110 mg bid					
-	75 (75.8)	7 (7.1)	2 (2.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
+-	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0	0
1+	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0
2+	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
3+	0	0	0	0	1 (1.0)
DE 150 mg bid					
-	74 (70.5)	10 (9.5)	3 (2.9)	2 (1.9)	1 (1.0)
+-	2 (1.9)	0	3 (2.9)	3 (2.9)	1 (1.0)
1+	0	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0
2+	0	0	0	2 (1.9)	0
3+	0	0	0	0	0
Warfarin					
-	72 (67.9)	12 (11.3)	2 (1.9)	4 (3.8)	2 (1.9)
+-	5 (4.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0
1+	0	0	2 (1.9)	2 (1.9)	0
2+	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
3+	0	0	0	0	0

引用元 : CTD 2.7.4, 付録 2, Table 3.2.1.1

臨床的に問題となる臨床検査値

試験 1160.26 の日本人サブグループについて、事前に定めた基準に基づき臨床的に問題となる可能性がある臨床検査値の変化を CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.3.2: 4 に示している。この要約にはベースライン時の値が基準範囲内であった患者と基準範囲外であった患者が含まれる。

BIBR 1048 MS 投与群はワルファリン投与群と比較して、臨床的に問題となりうるヘモグロビン (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群 : 4.9%, 150 mg 1 日 2 回投与群 : 6.5%, ワルファリン投与群 : 6.5%), ヘマトクリット (それぞれ 0.0%, 2.8%, 4.6%), 血小板数 (それぞれ 0.0%, 0.0%, 1.9%) の減少が認められた患者の割合が同じか、あるいは低かった。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

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 [CTD 5.3.5.1-1, U■■-1615-02], 1160.42 [CTD 5.3.5.1-2, U■■-3247-01], 1160.49 [CTD 5.3.5.1-3, U■■ 3126]）において，収縮期血圧および拡張期血圧の平均値はベースラインから BIBR 1048 MS 投与中および／または投与終了時で臨床的に意味のある変動を示さなかった。

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1160.26 では，収縮期・拡張期血圧を投与群別に毎月測定した [CTD 2.7.4, 付録 1, Table 4.1.1]。試験期間を通じて，収縮期・拡張期血圧の平均値はベースライン時よりもおおむね 1～2 mmHg 低かったが，BIRBR 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の間に臨床的に意味のある差はなかった。

2.7.4.4.2 心電図

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綿密な（thorough）QT 試験（TQT）（試験 1160.54）を実施し，検討した。心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 II／III 相試験の 4 試験においては，ベースライン，投与中および投与終了時に 12 誘導心電図を実施して心電図所見を評価した。

QTc 間隔に与える影響

試験 1160.54 において，モキシフロキサシンを陽性対照として，BIRBR 1048 MS の QTc 間隔に及ぼす影響について検討した。BIRBR 1048 MS 150 mg，600 mg 単回投与における投与後 1.5～3 時間のベースラインからの QTcI 間隔の差（プラセボによる調整）の 95%信頼区間の上限は，BIRBR 1048 MS 150 mg で 1.4 ms，BIRBR 1048 MS 600 mg で 1.3 ms であり，事前に取り決めた非劣性マージンの 10 ms より短かった。したがって，BIRBR 1048 MS（150 mg および 600 mg）は QTcI 間隔を延長しないことが立証された。なお，陽性対照としたモキシフロキサシンの QTcI 間隔の差（プラセボによる調整）は 14.2 ms であり，結果の妥当性が確認された。

なお，第 I 相試験において，10 例で有害事象として QT 延長の報告があったが（試験 1160.75：9 例，試験 1160.90：1 例），いずれもキニジンによるもので，BIRBR 1048 MS との関連性はないと治験担当医師は判定した。

心電図所見

試験 1160.20 において，心電図所見に関する有害事象の報告はなかった。試験 1160.42 においては，心電図所見に関する有害事象は，器官別大分類で心臓障害として報告されている。

試験 1160.49 において、治験薬投与中または投与終了時の心電図所見にスクリーニング時に比較して悪化（異常）した患者の割合は、BIRBR 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の各群で 1～3 例みられたが、その割合は各群ともほぼ同じであった。

試験 1160.26 の対象患者の大半では、ベースライン時の 12 誘導心電図で不整脈（心房細動）が認められ（BIRBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：73.9%，150 mg 1 日 2 回投与群：73.0%，ワルファリン投与群：72.1%），正常洞調律を示していたのは、それぞれ 20.5%，21.4%，21.9% の患者であった。投与終了時には、心房細動を有する患者の割合は約 67%，正常洞調律を示す患者の割合は約 23% であり、各群ともにその割合はわずかに変化した。除細動（電氣的または薬理的）治療を受けた患者の割合は、試験中を通じて低く（約 7%），各群でほぼ同じであった。これらの患者の大半は、除細動前に抗凝固療法の切替を受けていた。ベースライン時の心拍数の平均値は各群ともにほぼ同じであり（76 拍/分），試験期間を通じておおむね安定していた。心電図所見の要約を試験 1160.26 治験総括報告書に示している [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01, Table 15.3.4: 1～5]。

2.7.4.4.3 心筋梗塞

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1160.26 で発現した心筋梗塞についての評価、検討結果を以下に示す。

心筋梗塞の年間イベント率はワルファリン投与群に比較して BIRBR 1048 MS 投与群が高かった。 [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.5: 1]。アジアにおいて心筋梗塞の年間イベント率が低く、各投与群で同程度であったことを除き、心筋梗塞の年間イベント率は用量、年齢、性、体重、試験実施地域にかかわらず、全体の成績と同様にワルファリン投与群に比較して BIRBR 1048 MS 投与群がおおむね高かった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.5: 4]。

全投与群において、アスピリン併用例は非併用例よりも心筋梗塞の年間イベント率が高かった。BIRBR 1048 MS 投与群における心筋梗塞の発現頻度はワルファリン投与群よりも高く、アスピリン、クロピドグレル、アスピリン+クロピドグレル、ベラパミル、ジルチアゼム、または β 遮断薬の使用の有無（1 回以上）にかかわらず、この傾向は同様であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.5: 13]。

ワルファリン投与群に比較した BIRBR 1048 MS 投与群の心筋梗塞の発現頻度の検討

独立イベント評価委員会で審査・確認された心筋梗塞の年間イベント率はワルファリン投与群（0.53%）に比較して BIRBR 1048 MS 投与群が高かった（BIRBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：0.72% [p=0.0696]，150 mg 1 日 2 回投与群：0.74% [p=0.0491]）ので、その原因について検討した。

BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン投与群の患者の人口統計学的特性は類似しており（表 2.7.4.1.3.4:1）、冠動脈疾患の合併、心不全の合併、心筋梗塞の既往の有無、およびベースライン時のアスピリンの使用の有無の割合もほぼ同じであった。人口統計学的特性（年齢、性別、BMI）、その他の基準値の特性（冠動脈疾患の合併、心不全の合併、および心筋梗塞の既往）およびアスピリン使用の有無を共変量として心筋梗塞について Cox 回帰モデルを用いて解析したところ、共変量の影響は認められなかった（表 2.7.4.4.3: 1）。また、forward 法を用い $p < 0.1$ の基準で共変量の変数選択を行った。選択された共変量（年齢、冠動脈疾患、心不全、心筋梗塞既往）のみをモデルに加えた解析においても、共変量の影響は認められなかった（表 2.7.4.4.3: 1）。

表 2.7.4.4.3: 1 多変量 Cox 回帰モデルによる心筋梗塞の解析（ランダム化集団）

	DE 110 bid vs Warfarin	DE 150 bid vs Warfarin
Model without baseline factors		
Hazard ratio	1.35	1.38
95% CI	0.98, 1.87	1.00, 1.91
p-values	0.0696	0.0491
Model including age, gender, BMI, CAD, HF, MI history, ASA use		
Hazard ratio	1.36	1.38
95% CI	0.98, 1.88	1.00, 1.91
p-values	0.0649	0.0480
Model including age, CAD, HF, MI history		
Hazard ratio	1.36	1.38
95% CI	0.98, 1.88	1.00, 1.91
p-values	0.0657	0.0492

引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 4.2.2.1, Table 4.2.2.2, および Table 4.2.2.3

人口統計学的特性およびその他の基準値の特性別の心筋梗塞の年間イベント率を表 2.7.4.4.3: 2 に示す。ほとんどのサブグループで全体の成績と同様に BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群の心筋梗塞の年間イベント率はワルファリン投与群に比較して高かった。

表 2.7.4.4.3: 2 人口統計学的特性およびその他の基準値の特性別の心筋梗塞の年間イベント率 (%)

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate
Total randomised ^{a)}	6015	0.72	6076	0.74	6022	0.53
Age (years)						
<65	998	0.46	1030	0.59	953	0.49
65≤ and < 75	2668	0.81	2580	0.71	2646	0.48
≥ 75	2349	0.74	2466	0.83	2423	0.62
Gender						
Male	3865	0.74	3840	0.81	3809	0.55
Female	2149	0.69	2236	0.62	2213	0.51
BMI (kg/m ²)						
<25	1575	0.76	1569	0.50	1553	0.71
25≤ and <30	2358	0.68	2415	0.82	2338	0.35
30≤ and <35	1316	0.79	1369	0.77	1353	0.56
≥ 35	757	0.66	719	0.90	765	0.71
CAD						
No	4353	0.47	4366	0.49	4359	0.33
Yes	1661	1.39	1710	1.36	1663	1.06
HF						
No	4077	0.64	4142	0.60	4100	0.51
Yes	1937	0.91	1934	1.05	1922	0.60
MI history						
No	5006	0.59	5047	0.52	5054	0.37
Yes	1008	1.38	1029	1.83	968	1.36
ASA use						
No	3630	0.66	3738	0.61	3591	0.46
Yes	2385	0.83	2338	0.95	2431	0.65

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 4.2.1.1

次に治験担当医師により報告された心筋梗塞について検討した。

報告された心筋梗塞の発現例数は、ワルファリン投与群よりも BIBR 1048 MS 投与群のほうが多かったが（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：103 例，150 mg 1 日 2 回投与群：112 例，ワルファリン投与群：91 例）（表 2.7.4.4.3: 3），臨床的有効性の概要（CTD 2.7.3）で示した独立イベント評価委員会により審査・確認された心筋梗塞の発現例（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：86 例，150 mg 1 日 2 回投与群：89 例，ワルファリン投与群：63 例）（CTD 2.7.3，表 2.7.3.3.2.1.5: 7）に比較すると BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン投与群の差は小さかった。これらの心筋梗塞に関して，ワルファリン投与群は BIBR 1048 MS 投与群に比較して Q 波心筋梗塞および ST-T 変化を有する患者の割合が高かった。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群は 110 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群と比較して，心筋梗塞の前に侵襲性手技が行

われていた患者が多かった。全体的な心筋酵素の異常値（高値）の発現率は、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。また、心筋梗塞による入院は、ワルファリン投与群よりも BIBR 1048 MS 投与群のほうが多かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：87.4%，150 mg 1 日 2 回投与群：88.4%，ワルファリン投与群：78.0%）。

表 2.7.4.4.3: 3 試験 1160.26 において治験担当医師により報告された心筋梗塞の要約（ランダム化集団^{a)}）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total number of MIs	103 (100.0)	112 (100.0)	91 (100.0)
Hospitalized for the event	90 (87.4)	99 (88.4)	71 (78.0)
Symptom compatible with acute MI	83 (80.6)	95 (84.8)	69 (75.8)
ECG changes	59 (57.3)	62 (55.4)	54 (59.3)
New Q-wave	11 (10.7)	7 (6.3)	14 (15.4)
ST-T changes	55 (53.4)	59 (52.7)	51 (56.0)
Cardiac enzymes/markers of myocardial necrosis completed	88 (85.4)	100 (89.3)	73 (80.2)
Peak CK	56 (54.4)	66 (58.9)	45 (49.5)
Within normal range	18 (17.5)	20 (17.9)	10 (11.0)
>ULN and ≤2xULN	11 (10.7)	18 (16.1)	15 (16.5)
>2xULN and ≤3xULN	8 (7.8)	5 (4.5)	4 (4.4)
>3xULN and ≤5xULN	6 (5.8)	5 (4.5)	4 (4.4)
>5xULN	13 (12.6)	18 (16.1)	12 (13.2)
Peak CK-MB	54 (52.4)	57 (50.9)	48 (52.7)
Within normal range	9 (8.7)	6 (5.4)	8 (8.8)
>ULN and ≤2xULN	13 (12.6)	12 (10.7)	7 (7.7)
>2xULN and ≤3xULN	4 (3.9)	6 (5.4)	6 (6.6)
>3xULN and ≤5xULN	9 (8.7)	7 (6.3)	7 (7.7)
>5xULN	19 (18.4)	26 (23.2)	20 (22.0)
Troponin	85 (82.5)	96 (85.7)	70 (76.9)
Within normal range	1 (1.0)	4 (3.6)	5 (5.5)
>ULN and ≤2xULN	16 (15.5)	14 (12.5)	9 (9.9)
>2xULN and ≤3xULN	4 (3.9)	3 (2.7)	5 (5.5)
>3xULN and ≤5xULN	10 (9.7)	8 (7.1)	4 (4.4)
>5xULN	54 (52.4)	67 (59.8)	47 (51.6)
Invasive procedure performed prior to the event			
Angio	7 (6.8)	11 (9.8)	8 (8.8)
PCI	5 (4.9)	10 (8.9)	3 (3.3)
CABG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (2.9)	4 (3.6)	3 (3.3)

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.2.5: 14

治験薬投与中に心筋梗塞が発現した患者の割合は、BIBR 1048 MS 投与群（1.1%）とワルファリン投与群（0.9%）で同程度であった。試験期間中の心筋梗塞発現例数の違いは、大部分が投与中止後 6 日以内に発現した心筋梗塞によるものであった（表 2.7.4.4.3: 4）。

治験薬の投与中止後 6 日以降に心筋梗塞が発現した患者の数は、ワルファリン投与群よりも BIBR 1048 MS 投与群のほうが多かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：17 例，150 mg 1 日 2 回投与群：21 例，ワルファリン投与群：11 例）（表 2.7.4.4.3: 4）。

表 2.7.4.4.3: 4 試験 1160.26 における治験薬投与中止から発現までの時期別に示した心筋梗塞発現患者（ランダム化集団^{a)}）

	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total randomised	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)
MIs occurred on study drug	68 (1.1)	68 (1.1)	52 (0.9)
On study drug	55 (0.9)	57 (0.9)	46 (0.8)
Within six days off study drug	13 (0.2)	11 (0.2)	6 (0.1)
1 ≤ and <2 days	8 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.0)
2 ≤ and <3 days	2 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)
3 ≤ and <4 days	2 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
4 ≤ and ≤6 days	1 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
MIs occurred > 6 days off study drug	17 (0.3)	21 (0.3)	11 (0.2)
6 < and ≤14 days	0	2 (0.0)	3 (0.0)
14 < and ≤30 days	2 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)
30 < and ≤60 days	2 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)
60 < and ≤90 days	0	0	1 (0.0)
>90 days	13 (0.2)	14 (0.2)	5 (0.1)
Prior to first drug intake	0	0	0
MIs occurred in subjects randomised but not treated	1 (0.0)	0	0

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U 3249-01, Table 15.2.5: 15

以上のように、試験 1160.26 の結果から、心筋梗塞発現の頻度は BIBR 1048 MS 投与群のほうがワルファリン投与群より高いことが示された。その差は主として投与を中止した患者での発現例数によるものだった。ただし、その数は少なく明確な結論は得られなかった。

心房細動患者を対象とした各種抗血栓療法 of 臨床試験における心筋梗塞の年間イベント率を表 2.7.4.4.3: 5 に示す。BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群における心筋梗塞の年間イベント率は、他の抗血栓剤および心筋梗塞の適応のあるアスピリンと比較して、ほぼ同じであった。これに対して試験 1160.26 におけるワルファリン投与群の心筋梗塞の年間イベント率は他の試験に比較して最も低かった。このことから本試験において、ワルファリンが心筋梗塞の発現に対して強い抑制効果が観察された可能性が考えられる。

表 2.7.4.4.3: 5 心房細動患者を対象とした抗血栓療法 of 臨床試験における心筋梗塞の年間イベント率 (%)

Trial	N	warfarin	BIBR 1048 MS		ximelagatran	clopidogrel+ ASA	ASA	idraparinux
			110 bid	150 bid				
RE-LY	18113	0.53	0.72	0.74				
ACTIVE-W ^{a)}	6706	0.55				0.86		
ACTIVE-A ^{b)}	7554					0.70	0.90	
AMADEUS ^{c)}	4576	0.6						0.8
SPORTIF III ^{d)}	3410	0.6			1.1			
SPORTIF V ^{e)}	3922	1.4			1.0			
BAFTA ^{f)}	973	1.1					1.2	
AFFIRM ^{g,h)}	4060	0.99						

a) CTD 5.4-15, P06-06455

b) CTD 5.4-16, R09-1514

c) CTD 5.4-17, P08-01644

d) CTD 5.4-18, R03-2719

e) CTD 5.4-19, P05-01352

f) CTD 5.4-20, P07-09739

g) CTD 5.4-21, R09-1282

h) 心筋梗塞発現例：140 例，平均曝露期間：3.5 年，推定粗年間イベント率=0.99%

2.7.4.4.4 虚血性冠動脈疾患に関連する有害事象

試験 1160.26 で，心筋梗塞と判定された患者以外で虚血性冠動脈疾患に関連する有害事象を評価した場合，BIBR 1048 MS の両投与群における事象の総数はワルファリン投与群と変わらず，BIBR 1048 MS 投与群の患者で虚血性冠動脈疾患に関連する有害事象が多いということはない（表 2.7.4.4.4: 1）。

表 2.7.4.4.4: 1 試験 1160.26 において心筋梗塞と判定されなかった患者で報告された基本語別の虚血性冠動脈疾患に関連する有害事象（いずれかの投与群で発現率 0.2%以上）

Preferred term ^{a)}	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{b)}	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
Total with coronary events	157 (2.6)	143 (2.4)	165 (2.8)
Angina pectoris	115 (1.9)	101 (1.7)	119 (2.0)
Angina unstable	19 (0.3)	25 (0.4)	20 (0.3)
Acute coronary syndrome	9 (0.2)	11 (0.2)	7 (0.1)
Myocardial ischaemia	8 (0.1)	1 (0.0)	9 (0.2)

a) MedDRA version XXXXXXXXXX

b) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
発現率は各投与群の患者数を分母として算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.4.3

2.7.4.4.5 肺塞栓症

心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1160.26 で発現した肺塞栓症についての検討結果を以下に示す。

BIBR 1048 MS 投与群における肺塞栓症の年間イベント率は、有意な差はないもののワルファリン投与群（0.009%）に比較してやや高かった（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：0.12% [p=0.5597], 150 mg 1 日 2 回投与群：0.15% [p=0.2143]）[CTD 2.7.3, 付録 1, Table 2.1.1.1.24 および Table 2.1.1.4.1]。

心筋梗塞の発現と同様に、人口統計学的特性（年齢、性別、BMI）、その他の基準値の特性（冠動脈疾患の合併、心不全の合併、および心筋梗塞の既往）およびベースライン時のアスピリンの使用の有無を共変量として肺塞栓症について Cox 回帰モデルを用いて解析したところ、共変量の影響は認められなかった（表 2.7.4.4.5: 1）。また、forward 法を用い p<0.1 の基準で共変量の変数選択を行った。選択された共変量（年齢およびアスピリンの使用）のみをモデルに加えた解析においても、共変量の影響は認められなかった（表 2.7.4.4.5: 1）。

表 2.7.4.4.5: 1 多変量 Cox 回帰モデルによる肺塞栓症の解析（ランダム化集団）

	DE 110 bid vs Warfarin	DE 150 bid vs Warfarin
Model without baseline factors		
Hazard ratio	1.26	1.61
95% CI	0.57, 2.79	0.76, 3.41
p-values	0.5597	0.2143
Model including age, gender, BMI, CAD, HF, MI history ASA use		
Hazard ratio	1.27	1.62
95% CI	0.58, 2.81	0.77, 3.43
p-values	0.5482	0.2075
Model including age and ASA use		
Hazard ratio	1.28	1.62
95% CI	0.58, 2.81	0.77, 3.44
p-values	0.5461	0.2055

引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 4.4.2.1, Table 4.4.2.2 および Table 4.4.2.3

人口統計学的特性およびその他の基準値の特性別の肺塞栓症の年間イベント率を表 2.7.4.4.5: 2 に示す。ほとんどのサブグループで全体の成績と同様に BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群の年間イベント率はワルファリン投与群に比較して高かった。

表 2.7.4.4.5: 2 人口統計学的特性およびその他の基準値の特性別の肺塞栓症の年間イベント率 (%) (ランダム化集団)

	DE 110 bid		DE 150 bid		Warfarin	
	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate
Total randomised ^{a)}	6015	0.12	6076	0.15	6022	0.09
Age (years)						
<65	998	0.05	1030	0.15	953	0.05
65 ≤ and < 75	2668	0.13	2580	0.12	2646	0.11
≥ 75	2349	0.13	2466	0.19	2423	0.09
Gender						
Male	3865	0.10	3840	0.13	3809	0.07
Female	2149	0.14	2236	0.18	2213	0.14
BMI (kg/m ²)						
<25	1575	0.20	1569	0.17	1553	0.00
25 ≤ and <30	2358	0.06	2415	0.10	2338	0.09
30 ≤ and <35	1316	0.08	1369	0.18	1353	0.15
≥35	757	0.20	719	0.21	765	0.19
CAD						
No	4353	0.12	4366	0.14	4359	0.09
Yes	1661	0.12	1710	0.17	1663	0.09
HF						
No	4077	0.15	4142	0.13	4100	0.07
Yes	1937	0.05	1934	0.19	1922	0.14
MI history						
No	5006	0.12	5047	0.14	5054	0.07
Yes	1008	0.10	1029	0.20	968	0.21
ASA use						
No	3630	0.08	3738	0.12	3591	0.08
Yes	2385	0.17	2338	0.20	2431	0.11

a) ランダム化集団：試験に組入れた全患者

引用元：CTD 2.7.4, 付録 2, Table 4.4.1.1

以上のように、患者の人口統計学的特性およびその他の基準値の特性の不均衡により BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群の肺塞栓症の年間イベント率がワルファリン投与群を上回った可能性は低いと考えられた。

各投与群ともに肺塞栓症の発現例がかなり少数 (BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：14 例, 150 mg 1 日 2 回投与群：18 例, ワルファリン投与群：11 例) であるため、本試験結果からは意味のある結論を導き出すことは困難であり、BIBR 1048 MS 投与群の肺塞栓症の年間イベント率がワルファリン投与群を上回った原因は不明であった。

2.7.4.4.6 日本人サブグループにおけるバイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.6.1 日本人サブグループにおけるバイタルサイン

試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] において，日本人サブグループではバイタルサインの測定をスクリーニング時，ランダム化割付け時，ランダム化割付け 2 週後，それ以降は試験終了まで毎月実施した（試験全体では，スクリーニング時，ランダム化割付け時，ランダム化割付け 1, 3, 6, 9, 12 カ月後，1 年目以降は 4 カ月毎に実施）。日本人サブグループで追加した測定時点の結果は，所見が有害事象に該当する場合に有害事象として報告された。試験全体での成績と同様に日本人サブグループの収縮期・拡張期血圧の平均値はベースライン時よりもわずかに低下したが，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の間に臨床的に意味のある差はなかった [CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.4: 1]。

2.7.4.4.6.2 日本人サブグループにおける心電図

試験 1160.26 において，日本人サブグループでは 12 誘導心電図をスクリーニング時，ランダム化割付け 3, 6, 12, 16, 20 カ月後および最終追跡時に実施した（試験全体では，スクリーニング時，ランダム化割付け 12, 24, 36 カ月後および最終追跡時に実施）。日本人サブグループで追加した測定時点の結果は，所見が有害事象に該当する場合に有害事象として報告された。

試験 1160.26 に参加した日本人サブグループの大半で，ベースライン時の 12 誘導心電図で不整脈（心房細動）が認められ（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：90.6%，150 mg 1 日 2 回投与群：86.4%，ワルファリン投与群：79.6%），正常洞調律を示していたのは，それぞれ 9.4%，11.8%，20.4%の患者であった。投与終了時には，心房細動を有する患者の割合はそれぞれ 84.9%，87.3%，79.6%で，正常洞調律を示す患者の割合はそれぞれ 10.4%，10.0%，19.4%であり，その割合はわずかに変化した。除細動（電氣的または薬理的）治療を受けた患者の数は，試験中を通じて少なく（BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群：2 例，150 mg 1 日 2 回投与群：4 例，ワルファリン投与群：1 例），これらの患者の全例は，除細動前に抗凝固療法の切替を受けていた。

ベースライン時の心拍数の平均値は各投与群ともにほぼ同じであり（約 72～75 拍/分），試験期間を通じておおむね安定していた。心電図所見の要約を CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.4: 2～4 に示している。

2.7.4.4.6.3 日本人サブグループにおける心筋梗塞

試験 1160.26 において，試験全体での心筋梗塞の発現頻度はワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS 投与群が高かったが，日本人サブグループで心筋梗塞の発現はなかった。

2.7.4.4.6.4 日本人サブグループにおける肺塞栓症

試験 1160.26 において、試験全体での肺塞栓症の発現頻度はワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS 投与群がやや高かったが、日本人サブグループで肺塞栓症の発現はなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、心房細動患者を対象とした脳卒中予防の第 III 相試験 1160.26 [CTD 5.3.5.1-4, U-3249-01] から得られた安全性データを下記の内因性要因に基づいて要約する。これらそれぞれの特性について、試験 1160.26 の試験全体と日本人サブグループにおける出血イベントおよび有害事象の発現率について検討した。

- 人種
- 年齢
- 性別（男性，女性）
- 腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス）
- 肝機能障害患者

人種

人種の分布は 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の 3 群でほぼ同じであった。全体で、患者の 70.1%が白人，16.2%がアジア人，1.0%が黒人で，12.7%がその他の人種であった。日本において本試験に参加した日本人（日本人サブグループ）は 326 例で，全体の 1.8%であった。

試験全体では，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群の大出血の年間イベント率は，BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群およびワルファリン投与群より低かった。

日本人サブグループでの大出血の発現は，BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群，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 8 例，5 例および 5 例であった。すべての出血の年間イベント率は，それぞれ 27.64%，34.59%および 33.81%，ワルファリン投与群に対するハザード比は，それぞれ 0.79 および 1.06 で，ワルファリン投与群よりも BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の年間イベント率はわずかに高かった。なお，日本人サブグループで INR が 2.0～3.0 の治療域内の時間にあった割合の平均は 57.6%で，試験全体（64.2%）と比較して低かった（表 2.7.4.5.1: 1）。

表 2.7.4.5.1: 1 試験全体および日本人サブグループにおける INR 区分ごとの治療域内の時間の割合（ワルファリン投与群に割付けられた患者）

INR 区分	Total N = 5789 Mean% (SD)	Japan N = 108 Mean% (SD)
> INR 3.0	13.5 (12.6)	5.6 (7.7)
INR 2.0～3.0	64.2 (19.9)	57.6 (19.0)
< INR 2.0	22.2 (19.1)	36.8 (19.6)

引用元：CTD 2.7.3, 付録 1, Table 1.2.5: 13, CTD 2.7.3, 付録 4, Table 15.1.5: 10

BIBR 1048 MS でよくみられた有害事象の発現頻度はこれらの人種間でほぼ同様であった[CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.8]。

日本人サブグループにおいて発現率の高かった器官別大分類および比較的发現率の高い有害事象（基本語）は試験全体と同様であり，試験全体と日本人サブグループにおいて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 [CTD 2.7.4.2.3.2.2.1 参照]。

白人以外の人種の割合が低かったため，BIBR 1048 MS の安全性に関して人種間の違いについて明確な結論を出すことは困難であったが，人種によって BIBR 1048 MS の用量を調整する必要はないと考えられる。日本人サブグループについても，試験全体と比べて安全性のプロファイルに大きな違いがなかったことから，日本人サブグループで特別な用量調整は不要であると考えられた。

年齢

試験全体でランダム化割付けされた患者の平均年齢は 71.5 歳（22～101 歳）であった。年齢分布は 65 歳未満が 2,981 例（16.5%），65 歳以上 75 歳未満が 7,894 例（43.6%），75 歳以上が 7,238 例（40.0%）であった。

日本人サブグループでは，患者の平均年齢は 71.2 歳（29～89 歳）であった。年齢分布は 65 歳未満が 46 例（14.1%），65 歳以上 75 歳未満が 163 例（50.0%），75 歳以上が 117 例（35.9%）であった。

表 2.7.4.5.1: 2 に，試験全体のランダム化集団における年齢（75 歳以上および未満）別の出血の頻度と年間イベント率を示す。試験全体で，大出血の年間イベント率は 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のいずれにおいても加齢とともに増加した。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 75 歳未満の患者での大出血の年間イベント率は，ワルファリン投与群に比較して低かったが，75 歳以上の患者での大出血の年間イベント率は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でワルファリン投与群に比較してやや高かった。すべての出血の年間イベント率も加齢とともに増加し，75 歳以

上の患者では、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のすべての出血の年間イベント率はワルファリン投与群に比してやや高かった。

表 2.7.4.5.1: 2 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率 : ランダム化集団

Age	DE 110 mg bid			DE 150 mg 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 (%)
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 2, Table 2.1.4.1, Table 2.1.11.1

一方、臨床的に最も重大な出血である頭蓋内出血に対する BIBR 1048 MS のベネフィットは 75 歳以上の患者においても認められ、ワルファリン投与群に比較して約 60%の頭蓋内出血のリスクの低下がみられた（表 2.7.4.5.1: 3, 表 2.7.4.5.1: 4）。

表 2.7.4.5.1: 3 試験 1160.26 における年齢別の頭蓋内出血の年間イベント率（%）

Age (years)	DE 110 mg bid		DE 150 mg bid		Warfarin	
	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate
<65	998	0.05	1030	0.20	953	0.59
65≤ and <75	2668	0.13	2580	0.29	2646	0.55
≥75	2349	0.37	2466	0.35	2423	0.96

引用元 : CTD 2.7.3, 付録 1, Table 3.2.19

表 2.7.4.5.1: 4 試験 1160.26 における年齢別の頭蓋内出血のハザード比と 95%信頼区間

Age (years)	DE 110 mg bid vs Warfarin		DE 150 mg bid vs Warfarin	
	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI
<65	0.09	(0.01, 0.66)	0.33	(0.11, 1.04)
65≤ and <75	0.24	(0.10, 0.54)	0.52	(0.28, 0.97)
≥75	0.38	(0.22, 0.67)	0.37	(0.21, 0.64)

引用元 : CTD 2.7.3, 付録 1, Table 3.2.22

表 2.7.4.5.1: 5 に、日本人サブグループのランダム化集団における年齢（75 歳以上および未満）別の出血の頻度と年間イベント率を示す。日本人サブグループにおけるすべての出血の年間イベント率は、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群とも、75 歳未満の患者に比べて 75 歳以上の患者で高かった。75 歳未満の患者では、ワルファリン投与群と比べ、いずれの BIBR 1048 MS の用量群でも年間イベント率は低かったが、75 歳以上の患者では、ワルファリン投与群と比べ、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の年間イベント率が高かった。

表 2.7.4.5.1: 5 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率 :ランダム化集団（日本人サブグループ）

Age	DE 110 mg bid			DE 150 mg 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 (%)
Major bleeds:									
<75 years	72	5	5.18	70	2	2.11	67	1	1.07
≥75 years	35	3	6.23	41	3	5.42	41	4	6.93
Any bleeds:									
<75 years	72	25	25.88	70	28	29.47	67	33	35.42
≥75 years	35	15	31.17	41	24	43.39	41	18	31.20

引用元 : CTD2.7.4, 付録 2, Table 2.1.4.3, Table 2.1.11.3

試験全体で、その他の有害事象、中止に至った有害事象および重篤な有害事象の年齢別の発現率を表 2.7.4.5.1: 6 に示す。大出血と同様にこれらの有害事象の発現率はいずれの投与群においても加齢とともに増加した。しかし、各年齢層における 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の各有害事象の発現率はほぼ同様に、75 歳以上の年齢層においても BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群の各有害事象の発現率はほとんど変わらなかった。

日本人サブグループで、その他の有害事象、中止に至った有害事象および重篤な有害事象の年齢別の発現率を表 2.7.4.5.1: 7 に示す。日本人サブグループでこれらの事象の発現率と年齢との間に明らかな関係は認められなかった。

表 2.7.4.5.1: 6 試験 1160.26 における有害事象の年齢別の概要（安全性解析集団^{a)}）

	< 65 years			≥ 65 and < 75 years			≥75 years		
	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{a)}	993	1028	950	2655	2574	2635	2336	2457	2414
Subjects with any AE	705 (71.0)	702 (68.3)	646 (68.0)	2095 (78.9)	2032 (78.9)	1990 (75.5)	1906 (81.6)	2011 (81.8)	1916 (79.4)
Subjects AEs leading to discontinuation of trial drug	132 (13.3)	136 (13.2)	125 (13.2)	467 (17.6)	478 (18.6)	398 (15.1)	539 (23.1)	627 (25.5)	412 (17.1)
Subjects with serious AEs	134 (13.5)	153 (14.9)	172 (18.1)	549 (20.7)	523 (20.3)	568 (21.6)	583 (25.0)	615 (25.0)	616 (25.5)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
発現率は年齢別の各投与群の患者数を分母として算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.1.2.1.6, Table 2.1.3.1.2, Table 2.1.4.1.2

表 2.7.4.5.1: 7 試験 1160.26 における有害事象の年齢別の概要（安全性解析集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	< 65 years			≥ 65 and < 75 years			≥75 years		
	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{a)}	17	15	14	54	54	53	35	41	41
Subjects with any AE	15 (88.2)	14 (93.3)	13 (92.9)	53 (98.1)	51 (94.4)	47 (88.7)	34 (97.1)	38 (92.7)	41 (100.0)
Subjects AEs leading to discontinuation of trial drug	1 (5.9)	4 (26.7)	2 (14.3)	16 (29.6)	16 (29.6)	9 (17.0)	14 (40.0)	12 (29.3)	5 (12.2)
Subjects with serious AEs	2 (11.8)	4 (26.7)	2 (14.3)	18 (33.3)	10 (18.5)	14 (26.4)	9 (25.7)	15 (36.6)	10 (24.4)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
発現率は年齢別の各投与群の患者数を分母として算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 10, Table 15.3.2.6: 16, Table 15.3.2.6: 22

以上のように、大出血およびすべての出血の年間イベント率はいずれの投与群においても加齢とともに増加する傾向がみられた。75 歳以上の患者では、頭蓋内出血に対する BIBR 1048 MS のベネフィットが認められたものの、ワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の大出血およびすべての出血の年間イベント率がやや高かったことから、加齢に伴い出血の危険性が高いと推測される 75 歳以上の患者に対しては、BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与が好ましいと考えられた。

性別

試験全体で患者の 63.6%が男性であり，男性と女性の割合は 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バランスがとれていた。群内での大出血の年間イベント率は性別でほとんど変わらなかった [CTD 2.7.4.2.2.1.1.2 参照]。

日本人サブグループでは患者の 76.7%が男性であり，男性と女性の割合は 3 群間でバランスがとれていた。すべての出血の年間イベント率はいずれの投与群においても女性に比べて男性で高かったが，ワルファリン投与群に比較して BIBR 1048 MS 投与群におけるすべての出血の年間イベント率は，男性および女性ともほぼ同じか低かった [CTD 2.7.4.2.3.2.1 参照]。

試験全体で，その他の有害事象，中止に至った有害事象および重篤な有害事象の性別の発現率を表 2.7.4.5.1: 8 に示す。男性および女性における各有害事象の発現率はいずれの投与群においても大きな違いはみられなかった。

日本人サブグループで，その他の有害事象，中止に至った有害事象および重篤な有害事象の性別の発現率を表 2.7.4.5.1: 9 に示す。BIBR 1048 MS 投与群での重篤な有害事象の発現率は，女性に比べて男性で高かったが，その他の有害事象および投与中止に至った有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.5.1: 8 試験 1160.26 における有害事象の性別の概要（安全性解析集団 ^{a)}）

	Male			Female		
	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{a)}	3853	3831	3796	2131	2228	2203
Subjects with any AE	3043 (79.0)	2998 (78.3)	2870 (75.6)	1663 (78.0)	1747 (78.4)	1682 (76.4)
Subjects AEs leading to discontinuation of trial drug	731 (19.0)	763 (19.9)	581 (15.3)	407 (19.1)	478 (21.5)	354 (16.1)
Subjects with serious AEs	856 (22.2)	831 (21.7)	893 (23.5)	410 (19.2)	460 (20.6)	463 (21.0)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
発現率は年齢別の各投与群の患者数を分母として算出した。

引用元：CTD 2.7.4，付録 1，Table 2.1.1.2.1.7, Table 2.1.3.1.3, Table 2.1.4.1.3

表 2.7.4.5.1: 9 試験 1160.26 における有害事象の性別の概要（安全性解析集団^{a)}）（日本人サブグループ）

	Male			Female		
	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)	DE 110 bid N (%)	DE 150 bid N (%)	Warfarin N (%)
Total treated ^{a)}	79	88	81	27	22	27
Subjects with any AE	77 (97.5)	82 (93.2)	76 (93.8)	25 (92.6)	21 (95.5)	25 (92.6)
Subjects AEs leading to discontinuation of trial drug	24 (30.4)	27 (30.7)	11 (13.6)	7 (25.9)	5 (22.7)	5 (18.5)
Subjects with serious AEs	25 (31.6)	25 (28.4)	17 (21.0)	4 (14.8)	4 (18.2)	9 (33.3)

a) 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与した全患者
発現率は年齢別の各投与群の患者数を分母として算出した。

引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 11, Table 15.3.2.6: 17, Table 15.3.2.6: 23

以上のことから、性別により BIBR 1048 MS の用量を調整する必要はないと考えられる。

腎機能障害患者

試験 1160.26 のランダム化集団におけるベースライン時のクレアチニンクリアランスは、患者の 31.2%が 80 mL/min 以上、45.8%が 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満、18.5%が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満であった。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）は試験対象から除外するとしたが、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者 77 例（0.4%）がランダム化割付けされた。

表 2.7.4.5.1: 10 に、試験全体のランダム化集団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率を示す。試験全体で、腎機能障害のある患者は BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群のいずれにおいても出血リスクが上昇した。中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30～50 mL/min）を有する患者においては、BIBR 1048 MS 投与群の大出血の年間イベント率はワルファリン投与群とほぼ等しかったが、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上の患者では BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群における大出血の年間イベント率はワルファリン投与群に比較して低かった。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者では、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の大出血の年間イベント率が他群に比較して高かったが、重度の腎機能障害を有する患者は少なかったため、結論付けることはできない。すべての出血の年間イベント率でも同様の傾向であった。

表 2.7.4.5.1: 10 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率 : ランダム化集団

CrCL(mL/min)	DE 110 mg bid			DE 150 mg 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 (%)
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, Table 2.1.1.1.1.25

表 2.7.4.5.1: 11 に、日本人サブグループのランダム化集団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率を示す。日本人サブグループの腎機能障害患者では大出血の発現例数が少なく、大出血のリスクと腎機能障害との影響について妥当性のある結論は得られなかった。また、すべての出血のリスクについても腎機能との明らかな関係はみられなかった。BIBR 1048 MS 投与群におけるすべての出血のリスクは、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群のクレアチニンクリアランス 50～80 mL/min の患者を除いて、ワルファリン投与群に比べて同程度または低かった。

表 2.7.4.5.1: 11 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率：ランダム化集団（日本人サブグループ）

CrCL (mL/min)	DE 110 mg bid			DE 150 mg 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 (%)
Major bleeds:									
<30	0	0	0.00	1	1	83.97	0	0	0.00
30≤ and <50	18	3	11.96	25	0	0.00	28	3	7.68
50≤ and <80	69	5	5.43	70	4	4.24	68	2	2.12
≥80	19	0	0.00	15	0	0.00	12	0	0.00
Any bleeds:									
<30	0	0	0.00	1	1	83.97	0	0	0.00
30≤ and <50	18	10	39.87	25	11	32.61	28	16	40.94
50≤ and <80	69	20	21.72	70	35	37.09	68	28	29.62
≥80	19	10	38.13	15	5	23.79	12	7	40.62

引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.2.2: 1, Table 15.3.2.2.2: 2

試験全体で、その他の有害事象、中止に至った有害事象および重篤な有害事象のベースライン時のクレアチニンクリアランス別の発現率を表 2.7.4.5.1: 12 に示す。少数例のクレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の患者を除いて、大出血と同様にこれらの有害事象の発現率はいずれの投与群においても、ベースライン時のクレアチニンクリアランスの低下に伴い増加したが、各クレアチニンクリアランスにおける BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群と 150 mg 1 日 2 回投与群での発現率はほぼ同じであった。

日本人サブグループで、その他の有害事象、中止に至った有害事象および重篤な有害事象のベースライン時のクレアチニンクリアランス別の発現率を表 2.7.4.5.1: 13 に示す。BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群の投与中止に至った有害事象を除いて、試験全体と同様にこれらの有害事象の発現率はいずれの投与群においても、ベースライン時のクレアチニンクリアランスの低下に伴い増加する傾向がみられた。

表 2.7.4.5.1: 12 試験 1160.26 における有害事象のベースラインクレアチニンクリアランス別の概要（安全性解析集団^{a)}）

Baseline CrCL (mL/min)	Treatment	# of Subjects	Subjects with any AE N (%)	Subjects AEs leading to discontinuation of trial drug N (%)	Subjects with serious AEs N (%)
<30	DE 110 bid	14	7 (50.0)	6 (42.9)	4 (28.6)
	DE 150 bid	31	18 (58.1)	5 (16.1)	4 (12.9)
	Warfarin	29	16 (55.2)	5 (17.2)	6 (20.7)
30 ~<50	DE 110 bid	1127	936 (83.1)	321 (28.5)	314 (27.9)
	DE 150 bid	1153	960 (83.3)	344 (29.8)	314 (27.2)
	Warfarin	1047	832 (79.5)	219 (20.9)	279 (26.6)
50~<80	DE 110 bid	2706	2131 (78.8)	501 (18.5)	566 (20.9)
	DE 150 bid	2770	2177 (78.6)	561 (20.3)	577 (20.8)
	Warfarin	2796	2112 (75.5)	438 (15.7)	646 (23.1)
≥80	DE 110 bid	1889	1463 (77.4)	273 (14.5)	339 (17.9)
	DE 150 bid	1880	1438 (76.5)	289 (15.4)	358 (19.0)
	Warfarin	1872	1415 (75.6)	234 (12.5)	369 (19.7)
missing	DE 110 bid	248	169 (68.1)	37 (14.9)	43 (17.3)
	DE 150 bid	225	152 (67.6)	42 (18.7)	38 (16.9)
	Warfarin	255	177 (69.4)	39 (15.3)	56 (22.0)

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与した全患者
発現率はベースライン CrCL (mL/min) 別の各投与群の患者数を分母として算出した。
引用元：CTD 2.7.4, 付録 1, Table 2.1.4.1.6, Table 2.1.3.1.7, 付録 2, Table 2.1.22.1

表 2.7.4.5.1: 13 試験 1160.26 における有害事象のベースラインクレアチニンクリアランス別の概要（安全性解析集団^{a)}）（日本人サブグループ）

Baseline CrCL (mL/min)	Treatment	# of Subjects	Subjects with any AE N (%)	Subjects AEs leading to discontinuation of trial drug N (%)	Subjects with serious AEs N (%)
<30	DE 110 bid	0	0	0	0
	DE 150 bid	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Warfarin	0	0	0	0
30 ~<50	DE 110 bid	18	18 (100.0)	10 (55.6)	8 (44.4)
	DE 150 bid	25	25 (100.0)	6 (24.0)	8 (32.0)
	Warfarin	28	27 (96.4)	6 (21.4)	7 (25.0)
50 ~<80	DE 110 bid	68	66 (97.1)	17 (25.0)	15 (22.1)
	DE 150 bid	69	64 (92.8)	21 (30.4)	17 (24.6)
	Warfarin	68	65 (95.6)	9 (13.2)	18 (26.5)
≥80	DE 110 bid	19	17 (89.5)	3 (15.8)	5 (26.3)
	DE 150 bid	15	14 (93.3)	5 (33.3)	4 (26.7)
	Warfarin	12	9 (75.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
missing	DE 110 bid	1	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
	DE 150 bid	0	0	0	0
	Warfarin	0	0	0	0

a) 安全性解析集団：治験薬を1回以上投与した全患者
発現率はベースライン CrCL (mL/min) 別の各投与群の患者数を分母として算出した。
引用元：CTD 2.7.4, 付録 4, Table 15.3.2.6: 15, Table 15.3.2.6: 21, Table 15.3.2.6: 27

以上のように、腎機能障害のある患者は BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群のいずれにおいても出血リスクが上昇した。

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）を有する患者に対しては、BIBR 1048 MS を推奨することはできない。中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30~50 mL/min）を有する患者においては、BIBR 1048 MS 投与群の大出血の年間イベント率はワルファリン投与群とほぼ等しかったが、腎機能の悪化とともに出血の頻度が上がり危険性が増大する可能性があるため、出血の危険性がある患者では、出血の徴候を十分観察した上で、BIBR 1048 MS の用量を調整する必要があると考えられた。

肝機能障害患者

中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 B）12 例と健康成人男女 12 例を対象に実施した BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与試験（試験 1160.51）の結果、薬物動態特性および薬力学的特性には、肝機能障害患者と健康被験者との間に大きな差はなく、中等度の肝機能障害患者には用量調整の必要がないことが示唆された。また、観察された有害事象はいずれも軽度か

ら中等度であり、いずれも回復しており、安全性に問題はなかった[CTD 5.3.3.3-7, 試験 1160.51, U-1705-01]。ただし、試験 1160.26 においては、肝疾患を併発している患者（ALT, AST またはアルカリホスファターゼが正常値基準の 2 倍を超える上昇が継続している患者、活動性肝炎患者（A 型, B 型, および C 型）、およびそれに準ずると判断される患者）は、対象除外基準としたので、このような患者における使用経験は限られている。

2.7.4.5.2 外因性要因

試験 1160.26 の試験全体において、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のいずれにおいても、アスピリンとの併用で大出血の年間イベント率は増加した。また、いずれの投与群においてもクロピドグレル, アスピリン+クロピドグレル, COX2 阻害薬, その他非ステロイド性抗炎症薬または抗凝固剤との併用により大出血の年間イベント率は増加した。

試験 1160.26 の日本人サブグループでは、併用例数が少なく出血の年間イベント率からその影響を検討できない併用薬（クロピドグレル, アスピリン+クロピドグレル, COX2 阻害薬）もあったが、アスピリン, その他非ステロイド性抗炎症薬または抗凝固剤との併用により大出血およびすべての出血の年間イベント率が非併用時に比べて上昇した。

以上のことから、これらの薬剤との併用により出血の危険性が増大することがあるので、併用する場合は出血の危険性と治療上の有益性のバランスを十分考慮する必要がある。

BIBR 1048 MS の最終製剤である HPMC カプセル剤を高脂肪食摂取後に服用した場合、AUC および C_{max} 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約 2 時間遅延したが、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考えられた [CTD 5.3.1.2-4, 試験 1160.40, U-1459-01]。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物動態学的相互作用

In vitro 薬物相互作用

BIBR 1048 MS（ダビガトランエテキシラート）および BIBR 953 ZW（ダビガトラン）はチトクローム P450 系による代謝を受けず、*in vivo* でヒトチトクローム P450 酵素に対して作用しないことから、BIBR 1048 MS はチトクローム P450 で代謝される薬物との相互作用はないと考えられる。

In vivo 薬物相互作用

CYP3A4, CYP2C9 および P-糖蛋白経路を検討する臨床試験において, BIBR 1048 MS はアミオダロン, アトルバスタチン, ジクロフェナク, ジゴキシン, パントプラゾールおよびラニチジンの薬物動態にあまり影響を与えなかった。

試験 1160.26 において, BIBR 953 ZW 測定用血漿試料を採取した。プロトンポンプ阻害薬, アミオダロン, ベラパミル, ジゴキシンまたは H₂ ブロッカーの併用投与で BIBR 953 ZW トラフ血漿中濃度は大きく変化することはなく, 出血のリスクを上げることはなかった。

BIBR 1048 MS と下記の薬物との薬物相互作用の検討結果を示す。

ケトコナゾール

BIBR 1048 MS をケトコナゾール 400 mg の単回投与と併用した場合, 総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} はそれぞれ 138%および 135%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 153%および 149%上昇した。なお, t_{max}, t_{1/2}, MRT_{po} はケトコナゾール併用によって影響されなかった。

ベラパミル

BIBR 1048 MS と経口ベラパミルを併用投与した際, 総 BIBR 953 ZW の C_{max} および AUC は上昇したが, その程度はベラパミルの投与タイミングおよび剤型により異なった。

BIBR 1048 MS 投与 1 時間前にベラパミル速放性錠 120 mg 単回投与した場合, 総 BIBR 953 ZW の AUC は 143%, C_{max} は 179%上昇した。

BIBR 1048 MS とベラパミル徐放性錠 240 mg を同時に単回経口投与した場合は, 総 BIBR 953 ZW の AUC は 71%, C_{max} は 91%上昇した。

ベラパミル速放性錠 120 mg 1 日 2 回, 3 日間反復投与で, 最終投与を BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の 1 時間前に行った場合は, 総 BIBR 953 ZW の AUC は 54%, C_{max} は 63%上昇した。ベラパミルの 1 日投与量を増して, 120 mg 1 日 4 回, 2 日間反復投与し, 最終投与を BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の 1 時間前に行った場合は, 総 BIBR 953 ZW の AUC は 39%, C_{max} は 34%上昇した。BIBR 1048 MS とベラパミルの投与順を変えて, ベラパミル 120 mg 1 日 2 回, 2 日間反復投与で, BIBR 1048 MS 投与 2 時間後にベラパミルを投与した場合は, 総 BIBR 953 ZW の AUC と C_{max} は 18%および 12%の増加であった。

また, 試験 1160.26 における BIBR 1048 MS とベラパミルの併用例では, BIBR 953 ZW のトラフ濃度は約 16.1%高くなったが, ワルファリンとベラパミル併用例と比較して出血リスクが増すことはなかった。

アミオダロン

BIBR 1048 MS をアミオダロン 600 mg の単回投与と併用投与した場合、総 BIBR 953 ZW の AUC と $C_{\max}$ は、それぞれ 58%および 50%上昇した。また、試験 1160.26 における BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用例では、総 BIBR 953 ZW のトラフ濃度は約 13.0%高くなったが、出血リスクが増すことはなかった。

キニジン

キニジンとの相互作用を検討する目的で、2 試験（試験 1160.75 および試験 1160.90）を実施した。

試験 1160.75 では、キニジン硫酸塩 600 mg 単回経口投与 1 時間後に BIBR 1048 MS を投与した。併用投与時の個人間比較で、BIBR 953 ZW の AUC と $C_{\max}$ は約 100%上昇した。しかし、有害事象の発現で、本試験は途中で中止となった。

試験 1160.75 の結果を受けて、試験 1160.90 では、キニジン硫酸塩 200 mg を 2 時間ごとに投与し、最大 1000 mg まで投与した。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。キニジン硫酸塩との併用投与で、総 BIBR 953 ZW の AUC および $C_{\max}$ は平均でそれぞれ 53%および 56%上昇した。

クロピドグレル

BIBR 1048 MS を高用量のクロピドグレル 300 mg または 600 mg（loading dose）と単回併用投与した場合、BIBR 953 ZW の AUC および $C_{\max}$ は、それぞれ約 30%および 40%上昇したが、クロピドグレルを反復併用投与した場合、BIBR 1048 MS およびクロピドグレルとも併用によって曝露量は基本的に変化しなかった。

BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用投与で、クロピドグレル単独投与と比較して、毛細血管出血時間（CBT）の延長はみられなかった。また、BIBR 1048 MS の作用を測定する凝固検査（aPTT, ECT, TT）やクロピドグレルの作用を測定する血小板凝集阻害（IPA）について併用投与と各単独投与を比較した場合、相乗的な作用を示唆する凝固パラメータの延長あるいは血小板凝集阻害の増強はみられなかった。

リファンピシン

リファンピシン 600 mg の 1 日 1 回 7 日間の反復投与の前投与で、総 BIBR 953 ZW の AUC および $C_{\max}$ は、それぞれ 67%および 66%低下した。リファンピシンの投与中止から 7 日目までにこの影響はほとんどなくなった。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。

2.7.4.5.4 妊婦および授乳時の使用

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 1160.42, 試験 1160.49 および試験 1160.26）においては、妊娠中の女性または妊娠の可能性のある患者で治験期間を通して適切な避妊法を行うことができない患者は除外基準とし、治験薬の投与を行わなかった。

妊婦への投与

BIBR 1048 MS の妊婦への投与に関する臨床データは得られていない。ヒトにおける潜在的な危険性は不明である。

動物での生殖発生毒性試験では、受胎能または新生仔の生後発育に対する有害な作用は認められなかった。

妊娠または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮することが必要と考えられた。

授乳婦への投与

BIBR 1048 MS が授乳に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。また、BIBR 1048 MS の活性代謝物 BIBR 953 ZW のヒト母乳への移行も検討されていない。

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させることが必要と考えられた。

2.7.4.5.5 過量投与

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り、過量投与により出血性合併症を起こす可能性がある。しかし、BIBR 1048 MS の過量投与に関する臨床データは限られている。試験 1160.26 では、有害事象として過量投与（Overdose）が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 3 例、150 mg 1 日 2 回投与群で 1 例、およびワルファリン投与群で 9 例、偶発的過量投与（Accidental overdose）が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 1 例、150 mg 1 日 2 回投与群で 1 例、およびワルファリン投与群で 6 例報告された [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.6: 6]。これら過量投与あるいは偶発的過量投与の有害事象が報告された症例のうち、いずれの BIBR 1048 MS 投与群でも大出血の発現例はなく、小出血の発現例が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群および 150 mg 1 日 2 回投与群で各 1 例であった。ワルファリン投与群では、大出血の発現例が 4 例、小出血の発現例が 9 例あった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, 16.2.7, Listing 2.1, 16.2.7, Listing 6 および 7]。また、これらのうち、重篤な有害事象として報告された BIBR 1048 MS 110

mg 1 日 2 回投与群の 2 例および 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例は、それぞれ本薬ではなくジキタリス、ジルチアゼム、およびオキシコドンの過量投与であった。なお、本薬の報告例での過量投与の用量は不明であった。

BIBR 1048 MS や BIBR 953 ZW に対する有効な中和剤は確認されていない。過量投与による出血性合併症が発現した場合には、適切な治療を開始して BIBR 1048 MS 投与を中止し、出血源を調べることで、出血の程度により外科的止血や新鮮凍結血漿または赤血球の輸血など、適切な治療を考慮することが他の抗凝固薬の場合と同様に必要と考えられた。また、BIBR 1048 MS は主として尿中に排泄されるため、十分な利尿を維持することも必要と推測される。なお、BIBR 1048 MS の活性代謝物 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]。

過量投与により出血性合併症を起こす可能性がある。BIBR 1048 MS や BIBR 953 ZW に対する中和剤はない。出血性合併症が発現した場合には、適切な処置を開始して BIBR 1048 MS 投与を中止し、出血源を調べることで、BIBR 1048 MS は主として尿中に排泄されるため、十分な利尿を維持しなければならない。外科的止血や新鮮凍結血漿または赤血球の輸血など、適切な処置を考慮すること。BIBR 1048 MS は透析されるが、その臨床経験は限られている。

2.7.4.5.6 薬物乱用

BIBR 1048 MS は薬物依存性の調査が必要な薬理学的分類の製品ではない。なお、試験 1160.26 で、有害事象として薬物乱用 (drug abuse) が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群で 1 例、ワルファリン投与群で 1 例、薬物依存 (drug dependence) が BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群でのみ 1 例報告された [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.6: 6]。しかし、これらの有害事象はそれぞれベンゾジアゼピン乱用、緩下薬乱用、およびベンゾジアゼピン依存であり、治験薬の薬物乱用あるいは薬物依存ではなく、治験担当医師により治験薬との関連はないと判定された [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, 16.2.7, Listing 2.1 および 2.5]。

2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象

BIBR 1048 MS の使用に伴う反跳現象 (リバウンド) は観察されなかった。また、試験 1160.26 で、有害事象として薬剤離脱症候群 (drug withdrawal syndrome) が BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群のみで 1 例報告された [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.6: 6]。しかし、この有害事象はベンゾジアゼピンの離脱症状であり、本薬の離脱症状ではなく、治験担当医師により本薬との関連はないと判定された [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, 16.2.7, Listing 2.1 および 2.5]。

2.7.4.5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

BIBR 1048 MS の自動車運転および機械操作に対する影響は検討されていない。また、精神機能障害に関する特別な試験も実施していない。

2.7.4.5.9 市販後データ

2.7.4.5.9.1 PSUR

2.7.4.5.9.1.1 推定患者数

現在、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承認されている国はない。

一方、人工膝関節・股関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制を適応症として、欧州においては 2007 年 2 月に承認申請が行われ、2008 年 3 月に承認された。2009 年 11 月時点で、同適応症でカナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど 65 カ国で承認され、47 カ国で Pradaxa[®]、Pradaxar[®]または Pradax[®]の名称で販売されている。販売剤型は BIBR 1048 MS 75 mg カプセルおよび BIBR 1048 MS 110 mg カプセルの 2 剤型である。

最新の Periodic Safety Update Report (PSUR) 3rd [CTD 5.3.6-3] によると、いずれの剤型についても、2 カプセルを 1 日用量として患者 1 人あたり 1 年使用した場合を 1 患者・年として換算すると、全世界における推定使用患者数は 7453.6 患者・年であった（表 2.7.4.5.9.1.1: 1）。臨床での通常の使用期間は、人工膝関節全置換術施行患者においては 10 日以下、股関節全置換術施行患者においては 28～35 日であることから、1 患者あたりの平均使用期間を 30 日と仮定すると、推定使用患者数は約 90,750 患者となる。

表 2.7.4.5.9.1.1: 1 推定使用患者数

PSUR	調査単位期間	推定使用患者数 (患者・年)
PSUR 1	2008 年 3 月 18 日～2008 年 9 月 18 日	334.9
PSUR 2	2008 年 9 月 19 日～2009 年 3 月 18 日	2581.6
PSUR 3	2009 年 3 月 19 日～2009 年 9 月 18 日	4537.1
Total	2008 年 3 月 18 日～2009 年 9 月 18 日	7453.6

引用元：CTD 5.3.6-1～3

2.7.4.5.9.1.2 全般的安全性評価

最新の Periodic Safety Update Report (PSUR) 3rd [CTD 5.3.6-3] の調査単位期間中に、安全性の事由による以下の事項はみられなかった。

- 販売中止あるいは販売停止
- 販売更新の不許可
- 流通制限
- 臨床試験の停止
- 使用制限
- 対象患者や適応症の変更
- 剤型や製剤の変更

また、安全性情報の変更もなかった。

ただし、PSUR 3rd の調査単位期間終了後（2009 年 9 月 24 日）、欧州医薬品庁（EMA）の欧州医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]）は、人工膝関節・股関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制の適応において、中等度の腎機能障害を有するベラパミル使用患者に対して、本剤の用法・用量として 75 mg 1 日 1 回を追加することを決定した。これを受け、欧州製品概要（Summary of Product Characteristics [SmPC]）に、中等度の腎機能障害を有するベラパミル使用患者では、本剤の 1 日量は 75 mg への減量を考慮する旨の記載を 2009 年 11 月 25 日付にて追加した。

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

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

2.7.5 参考文献	1

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要で参照した文献を下記に列挙する。文献のコピーは、第5部に添付した。

1. 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の参考文献

- R01-0476 Guidance for industry: bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 22.05.2001;1-22 [CTD 5.4-1]
- R05-0800 Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Evaluation of the bioequivalence of highly-variable drugs and drug products. Pharm Res 18 (6), 728 - 733 (2001) [CTD 5.4-2]
- R07-0475 Patterson SD, Zariffa NMD, Montague TH, Howland K. Non-traditional study designs to demonstrate average bioequivalence for highly variable drug products. Eur J Pharm Sci 2001;57:663-670 [CTD 5.4-53]
- R08-5349 Haidar SH, Davit B, Chen ML, Conner D, Lee L, Li QH, et al. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. Pharm Res 2007;25(1):237-241 [CTD 5.4-55]
- R09-4358 Shah VP, Yacobi A, Barr WH, Benet LZ, Breimer D, Dobrinska MR, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. Pharm Res 1996;13(11):1590-1594 [CTD 5.4-57]
- R09-4365 Taubert D, Beckerath N von, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, et al. Bioequivalence requirements for highly variable drugs and drug products (background information for Advisory Committee Meeting October 6, 2006) [CTD 5.4-58]
- R09-4366 Benet LZ. Impact of intraindividual variability of drugs on therapeutic outcomes: Lessons from outside transplantation. Transplant Proc 1998; 30;1650-1651 [CTD 5.4-52]
- R09-4367 Blume H, Midha KK. Report of Consensus Meeting: Biointernational '92. Conference on Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies. Bad Homburg, Germany, 20-22 May, 1992. Eur J Pharm Sci 1993; 1:165-171 [CTD 5.4-54]

2. 「2.7.2 臨床薬理試験」の参考文献

- P92-72669 Jude B, Amrouni N, Deguine I, Marey A, Asseman P, Watel A, et al. Coupled D dimer and fibrinogen levels during thrombolytic therapy of venous thromboembolism. Thromb Res 1992;65(3):457-462 [CTD 5.4-62]
- P93-76344 Nieuwenhuizen W. Soluble fibrin as a molecular marker for a pre-thrombotic state: a mini-review. Blood Coagul Fibrinolysis 1993;4(1):93-96 [CTD 5.4-61]
- P03-04724 Kakumoto M, Takara K, Sakaeda T, Tanigawara Y, Kita T, Okumura K. MDR1-mediated interaction of digoxin with antiarrhythmic or antianginal drugs. Biol Pharm Bull 2002;25(12):1604-1607 [CTD 5.4-56]

- P05-06155 Woodward M, Lowe GDO, Francis LMA, Rumley A, Cobbe SM. CADET Study Investigators. A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction: the CADET trial. *J Thromb Haemost* 2004;2(11):1934-1940 [CTD 5.4-63]
- P05-07430 Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res* 2005;22(1):11-23 [CTD 5.4-74]
- P06-05570 Shimizu M, Uno T, Sugawara K, Tateishi T. Effects of itraconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(5):538-544 [CTD 5.4-75]
- P06-09074 Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennernas H, Hussain AS, et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Mol Pharm* 1 2003;(1):85-96 [CTD 5.4-14]
- P07-09245 Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007;115(25):3156-3164 [CTD 5.4-66]
- 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). *American Journal of Cardiology*, Article in Press, doi:10.1016/j.amjcard.2007.06.034 *Am J Cardiol* 2007;100:1419-1426 [CTD 5.4-70]
- P08-12136 Zhang L, Zhang Y, Strong JM, Reynolds KS, Huang SM. A regulatory viewpoint on transporter-based drug interactions. *Xenobiotica* 2008;38(7/8):709-724 [CTD 5.4-73]
- R99-1150 Guidance for industry: population pharmacokinetics. Rockville: US Department of Health and Human Services, FDA 1999:1-31 [CTD 5.4-67]
- R02-1024 Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GYH. Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:828-833 [CTD 5.4-64]
- R03-1244 Kamath S, Blann AD, Chin BSP, Lip GYH. A prospective randomized trial of aspirin-clopidogrel combination therapy and dose-adjusted warfarin on indices of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):484-490 [CTD 5.4-65]
- R04-2464 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1227-1235 [CTD 5.4-60]
- R04-4663 Guideline for industry: dose-response information to support drug registration (ICH-E4, November 1994). 1994:1-15 [CTD 5.4-69]

- R04-4666 Guidance for industry: exposure-response relationships - study design, data analysis, and regulatory applications (April 2003). In: Rockville: U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2003;1-25 [CTD 5.4-68]
- R05-0172 Kim RB, Wandel C, Leake B, Cvetkovic M, Fromm MF, Dempsey PJ, et al. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. *Pharm Res* 1999;16(3):408-414 [CTD 5.4-11]
- R06-1237 Martin C, Berridge G, Higgins CF, Mistry P, Charlton P, Callaghan R. Communication between multiple drug binding sites on P-glycoprotein. *Mol Pharmacol* 2000;58(3):624-632 [CTD 5.4-72]
- R06-2665 Guidance for industry: drug interaction studies - study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER);2006 [CTD 5.4-13]
- R07-1054 Rengelshausen J, Goeggelmann C, Burhenne J, Riedel KD, Ludwig J, Weiss J, et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(1):32-38 [CTD 5.4-8]
- R07-1055 Tanaka H, Matsumoto K, Ueno K, Kodama M, Yoneda K, Katayama Y, et al. Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations. *Ann Pharmacother* 2003;37(2):178-181 [CTD 5.4-9]
- R07-4432 Lemma GL, Wang Z, Hamman MA, Zaheer NA, Gorski JC, Hall SD. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(3):218-230 [CTD 5.4-4]
- R07-4434 Collett A, Tanianis-Hughes J, Warhurst G. Rapid induction of P-glycoprotein expression by high permeability compounds in colonic cells in vitro: a possible source of transporter mediated drug interactions? *Pharm Res* 2001;18(6):728-733 [CTD 5.4-3]
- R07-4436 Kharasch ED, Hoffer C, Altuntas TG, Whittington D. Quinidine as a probe for the role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *J Clin Pharmacol* 2004;44:224-233 [CTD 5.4-12]
- R08-0145 Collste P, Nordlander R. Quinidine dosage, with special reference to an oral loading dose schedule. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:293-297 [CTD 5.4-5]
- R08-0146 Rakhit A, Holford NHG, Guentert TW, Maloney K, Riegelman S. Pharmacokinetics of quinidine and three of its metabolites in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984;12(1):1-21 [CTD 5.4-6]

- R08-0148 Ching MS, Elliott SL, Stead CK, Murdoch RT, Devenish-Meares S, Morgan DJ, et al. Quinidine single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics are unaltered by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5(5):523-531 [CTD 5.4-7]
- R08-2070 Eberl S, Renner B, Neubert A, Reisig M, Bachmakov I, Koenig J, et al. Role of P-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(12):1039-1049 [CTD 5.4-10]
- R09-4084 Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486-501 [CTD 5.4-59]

3. 「2.7.3 臨床的有効性」の参考文献

- 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]
- 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]
- 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]
- R08-1695 Rosendaal FR, Cannegieter SC, Meier FJM van der, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236-239 [CTD 5.4-27]
- 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]
- R09-2708 Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37-41 [CTD 5.4-28]
- R09-4831 Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki 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]

4. 「2.7.4 臨床的安全性」の参考文献

- 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]

- 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 randomised 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]
- P07-09739 Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, 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]
- 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]
- R02-1064 FDA Working Group. CDER-PhRMA-AASLD Conference 2000: clinical white paper, November 2000. CDER-PhRMA-AASLD Conf, 2000 [CTD 5.4-36]
- R03-2719 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]
- R05-0344 Schulman S, Kearon C, 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]
- 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]
- R09-1514 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]