

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

2.7.6 個々の試験のまとめ	1
2.7.6.1 生物薬剤学試験	34
2.7.6.1.1 試験1160.3	34
2.7.6.1.2 試験1160.5	36
2.7.6.1.3 試験1160.6	39
2.7.6.1.4 試験1160.31	42
2.7.6.1.5 試験1160.32	44
2.7.6.1.6 試験1160.33	46
2.7.6.1.7 試験1160.40	48
2.7.6.1.8 試験1160.52	50
2.7.6.1.9 試験1160.56	52
2.7.6.1.10 試験1160.66	55
2.7.6.1.11 試験1160.68	58
2.7.6.1.12 試験1160.70	60
2.7.6.1.13 試験1160.87	65
2.7.6.2 臨床薬物動態試験	67
2.7.6.2.1 試験1160.1	67
2.7.6.2.2 試験1160.2	69
2.7.6.2.3 試験1160.60	72
2.7.6.2.4 試験1160.11	74
2.7.6.2.5 試験1160.10	86
2.7.6.2.6 試験1160.28	90

2.7.6.2.7 試驗1160.29	98
2.7.6.2.8 試驗1160.23	110
2.7.6.2.9 試驗1160.51	112
2.7.6.2.10 試驗1160.55	114
2.7.6.2.11 試驗1160.61	121
2.7.6.2.12 試驗1160.7	131
2.7.6.2.13 試驗1160.14	136
2.7.6.2.14 試驗1160.15	138
2.7.6.2.15 試驗1160.16	140
2.7.6.2.16 試驗1160.17	142
2.7.6.2.17 試驗1160.34	145
2.7.6.2.18 試驗1160.57	147
2.7.6.2.19 試驗1160.58	152
2.7.6.2.20 試驗1160.59	158
2.7.6.2.21 試驗1160.74	163
2.7.6.2.22 試驗1160.75	175
2.7.6.2.23 試驗1160.78	183
2.7.6.2.24 試驗1160.82	188
2.7.6.2.25 試驗1160.83	194
2.7.6.2.26 試驗1160.90	216
2.7.6.2.27 試驗1160.100	224
2.7.6.2.28 試驗1160.101	233

2.7.6.3 臨床薬力学 (PD) 試験	241
2.7.6.3.1 試験1160.54	241
2.7.6.3.2 試験1160.30	244
2.7.6.4 有効性および安全性試験	246
2.7.6.4.1 試験1160.20	246
2.7.6.4.2 試験1160.42	286
2.7.6.4.3 試験1160.49	325
2.7.6.4.4 試験 1160.26	360
2.7.6.4.5 試験1160.19	445
2.7.6.4.6 試験 1160.50	473
2.7.6.4.7 試験1160.24	521
2.7.6.4.8 試験1160.25	551
2.7.6.4.9 試験1160.48	578
2.7.6.4.10 試験 1160.53	603

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (1/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.3 (5.3.1.1-1) (U-1231) (ドイツ)	I ・ 完了	200 mg 溶液として空腹時投与した場合と錠剤として食後および空腹時投与した場合を比較した相対バイオオアベイラビリティの検討	単回経口投与, 非盲検, 部分ランダム化, 3 期クロスオーバー試験	(6) 健康男性	BIBR 1048 MS 200 mg フィルムコー ト錠 (食後および空腹 時) BIBR 1048 MS 200 mg 溶液 (空腹時)	有効性・薬物動態 主要評価項目: フリー体/総 BIBR 953 ZW の AUC, C _{max} , t _{max} 副次評価項目: フリー体/総 BIBR 953 ZW の t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _d /F 薬力学 血液凝固検査: INR, aPTT 安全性 バイタルサイン, 一般臨床検査, 有害事象
1160.5 (5.3.1.1-2) (U-1807) (ドイツ)	I ・ 完了	0.1 mg, 1 mg および 5 mg の静脈内持続投与での忍容性, ならびに酸を含有しない錠剤 (フィルムコーティング, TF1) 100 mg と, 100 mg 経口溶液および 5 mg 静脈内持続投与の絶対/相対バイオオアベイラビリティの検討	サブスタディ-1: 単回静脈内持続投与, 部分盲検, プラセボ対照群間比較試験 サブスタディ-2: 単回静脈内持続投与, 非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験	(30) 健康男性	BIBR 1048 MS 100 mg フィルムコー ト錠 BIBR 1048 MS 100 mg 酒石酸溶液, BIBR 953 ZW アンブル (250 mg /50 mL) BIBR 953 ZW プラセボアンブル	有効性・薬物動態・薬力学 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の AUC ₀₋₂₄ , AUC ₀₋₁₂ , C _{max} (経口投与時), 尿中排泄量 副次評価項目: 血液凝固検査 (INR, aPTT) 安全性 バイタルサイン, 心電図, 一般臨床検査, 有害事象

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (2/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.6 (5.3.1.1-3) (U-1378) (スウェーデン)	I ・ 完了	¹⁴ C]でラベルされた BIBR 1048 MS および BIBR 953 ZW の静注または BIBR 1048 MS の経口投与における代謝と薬物動態の検討	単回経口投与, 単回静脈内持続投与, 非盲検, 群間比較試験	(10) 健康成人 男性	¹⁴ C]BIBR 953 ZW (5 mg, 2.8 MBq) ¹⁴ C]BIBR 1048 MS (塩フリー体として 200 mg, 2.8 MBq)	有効性・薬物動態 [¹⁴ C] BIBR 953 ZW 血漿中の総放射能濃度, 全血中の総放射能濃度, 排泄動態, 血漿蛋白の結合, 薬物動態パラメータ 安全性 臨床検査, 身体所見, バイタルサイン, 心電図, 有害事象
1160.31 (5.3.1.2-1) (U-1451) (ドイツ)	I ・ 完了	Pantoprazole 併用/非併用で 50 mg カプセル (4 種類) と 50 mg 溶液の 3 日間反復経口投与を比較した相対バイオアベイラビリティの検討	反復投与, 非盲検, 部分ランダム化, 5 期クロスオーバー試験および 3 期投与順序固定試験	(15) 健康男性	BIBR 1048 MS 50 mg カプセル (A, B, C, D) BIBR 1048 MS 50 mg 酒石酸溶液 Pantoprazole 40 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の尿中排泄 (Ae ₀₋₁₂) 安全性 一般臨床検査, 有害事象
1160.32 (5.3.1.2-2) (U-1611) (ドイツ)	I ・ 完了	Pantoprazole 併用/非併用で 50 mg カプセル (3 種類), 50 mg 錠剤と 50 mg 溶液の 3 日間反復経口投与を比較した相対バイオアベイラビリティの検討	反復投与, 非盲検, 部分ランダム化, 5 期クロスオーバー試験および 3 期投与順序固定試験	(15) 健康男性	BIBR 1048 MS 50 mg カプセル (E, F, G) BIBR 1048 MS 50 mg 錠 (H) BIBR 1048 MS 50 mg 酒石酸溶液 Pantoprazole 40 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の尿中排泄 Ae ₀₋₁₂ , AUC _{SS} 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の C _{max,SS} , t _{max,SS} 安全性 一般臨床検査, 有害事象

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (3/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.33 (5.3.1.2-3) (U-1069) (ドイツ)	I ・ 完了	Pantoprazole 併用/非併用 で1回投与量50 mgとした カプセル (2種類) と50 mg 溶液の3日間反復経口投与 を比較した相対バイオア ベイラビリティの検討	反復投与, 非盲検, 部分ランダム化, 3期 クロスオーバー試験お よび2期投与順序固定 試験	(12) 健康男性	BIBR 1048 MS 25 mg カプセル (I) BIBR 1048 MS 50 mg カプセル (K) BIBR 1048 MS 50 mg 酒石酸溶液 Pantoprazole 40 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の 尿中排泄 Ae_{0-12} , AUC_{0-24} 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$ 安全性 一般臨床検査, 有害事象
1160.40 (5.3.1.2-4) (U-1459 -01) (ドイツ)	I ・ 完了	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセルとゼラチ ンカプセルの単回経口投 与を比較, さらに HPMC カ プセルの食後投与を比較 した相対バイオアベイラ ビリティの検討	単回投与, 非盲検, ランダム化, 3期クロ スオーバー試験	(12) 健康男性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル BIBR 1048 MS 150 mg ゼラチン カプセル	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-24} , AUC_{0-12} , C_{max} , t_{max} 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の MRT, CL/F, $t_{1/2}$, V_z/F 安全性 心電図, バイタルサイン, 一般臨 床検査, 有害事象
1160.52 (5.3.1.2-5) (U-1125) (ドイツ)	I ・ 完了	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセルの単回経 口投与において, 結晶形 II を結晶形 I と比較した相対 バイオアベイラビリティ の検討	単回投与, 非盲検, ラ ンダム化, 2期クロス オーバー試験	(28) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 結晶形 I 150 mg を含有する HPMC カプセル BIBR 1048 MS 結晶形 II 150 mg を含有する HPMC カプセル	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-24} , AUC_{0-12} , C_{max} 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の MRT, CL/F, $t_{1/2}$, V_z/F , t_{max} 安全性 心電図, バイタルサイン, 一般臨 床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (4/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.56 (5.3.1.2-6) (U-1613) (ドイツ)	I ・ 完了	BIBR 1048 MS 150 mg カプセルの単回経口投与において、製剤バッチ A (第 III 相試験で使用、結晶形 I 約 83% および結晶形 II 約 17%) を、バッチ B (結晶形 I) と比較した生物学的同等性試験	単回投与, 二重盲検, ランダム化, 2 剤の反復デザイン, 4 期クロスオーバー試験	(66) 健康高齢者 (男性, 女性)	第 III 相試験用バッチの BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル (BIBR 1048 MS の結晶形 I を約 83% と結晶形 II を約 17% 含有) BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル (結晶形 I のみ含有)	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 副次評価項目: フリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , フリー体/総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-tz} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性
1160.66 (5.3.1.2-7) (U-1050-01) (ドイツ)	I ・ 完了	BIBR 1048 MS の 2 種の結晶多形の生物学的同等性試験	単回投与, 二重盲検, ランダム化, 2 剤の反復デザイン, 4 期クロスオーバー試験	(66) 健康男性, 健康女性 (60~85 歳)	BIBR 1048 MS 結晶形 I 150 mg を含有する HPMC カプセル BIBR 1048 MS 結晶形 II 150 mg を含有する HPMC カプセル	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 副次評価項目: フリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , フリー体/総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-tz} , $AUC_{0-\infty}$, t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F 安全性 身体所見, バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (5/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.68 (5.3.1.2-8) (U-3245-01) (ドイツ)	I ・ 完了	ワルファリンの 2 種類の製 剤 (ワルファリンナトリウム* 5 mg 錠, トリウム* 10 mg 錠) 間の生物学的同等性の確 認	単回投与, 非盲検, ラ ンダム化, 2 群, 2 期 クロスオーバー試験	(36) 健康男性	ワルファリンナトリウム* 5 mg 錠 (2 錠) ワルファリン 10 mg 錠 (ワルファリン* トリウム*)	有効性・薬物動態 主要評価項目: ワルファリンの AUC ₀₋₂₄ , C _{max} 副次評価項目: ワルファリンの AUC ₀₋₁₂ , t _{max} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F 安全性 身体所見, バイタルサイン, 12 誘 導心電図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性
1160.70 (5.3.1.2-9) (U-1051-01) (ドイツ)	I ・ 完了	異なる原薬合成法および 製剤工程を用いた 2 種類の BIBR 1048 MS の製剤間の 生物学的同等性試験	単回投与, 二重盲検, ランダム化, 2 剤の反 復デザイン, 4 期クロ スオーバー試験	(66) 健康男性, 健康女性 (60~85 歳)	第 2 世代の BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプ セル 第 1 世代の BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプ セル	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の AUC ₀₋₂₄ , C _{max} 副次評価項目: フリー体 BIBR 953 ZW の AUC ₀₋₂₄ , C _{max} , フリー体/ 総 BIBR 953 ZW の AUC ₀₋₁₂ , AUC ₀₋₁₂ , t _{max} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F 安全性 身体所見, バイタルサイン, 12 誘 導心電図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性
1160.87 (5.3.1.2-10) (U-1839-01) (ドイツ)	I ・ 完了	剤形の異なる 3 種類の BIBR 1048 MS 製剤間の相 対バイオアベイラビリティ の比較	単回投与, 非盲検, ラ ンダム化, 3 期クロス オーバー試験	(30) 健康男性, 健康女性	カプセル剤から取り出 した BIBR 1048 MS 150 mg ペレット BIBR 1048 MS 150 mg 粉末の再溶解液 BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル	有効性・薬物動態 主要評価項目: フリー体/総 BIBR 953 ZW の AUC ₀₋₂₄ , C _{max} 副次評価項目: フリー体/総 BIBR 953 ZW の AUC ₀₋₁₂ , t _{max} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F 安全性 身体所見, バイタルサイン, 12 誘 導心電図, 臨床検査 (血液学的候 査, 血液生化学検査, 尿検査), 有 害事象, 忍容性

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (6/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.1 (5.3.3.1-2) (U-1502) (ドイツ)	I ・ 完了	BIBR 1048 MS の安全性、 薬物動態および凝固パラ メータに対する効果の検 討	単回投与、ランダム化、 プラセボ対照、二重盲 検試験 (5 段階の投与 量ごとに漸増して実 施)	(40) 健康男性	BIBR 1048 MS 10 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 酒石酸溶液 BIBR 1048 MS プラセボ酒石酸溶液	有効性 主要評価項目: 血液凝固検査 (INR, aPTT) 副次評価項目: BIBR 953 ZW の血 漿中濃度-時間プロファイル、探 索的薬物動態 安全性 バイタルサイン、臨床検査、有害 事象
1160.2 (5.3.3.1-3) (U-1856) (ドイツ)	I ・ 完了	BIBR 1048 MS の安全性、 薬物動態および凝固パラ メータに対する効果の検 討	単回投与、ランダム化、 プラセボ対照、二重盲 検試験 (4 段階の投与 量ごとに漸増して実 施)	(40) 健康男性	BIBR 1048 MS 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 酒石酸溶液 BIBR 1048 MS プラセボ酒石酸溶液	有効性 主要評価項目: 血液凝固検査 (INR, aPTT) 副次評価項目: フリー体/総BIBR 953 ZW の血漿中濃度-時間プロ ファイル、薬物動態 安全性 バイタルサイン、一般臨床検査、 有害事象
1160.60 (5.3.3.1-4) (U-1614-01) (ドイツ)	I ・ 完了	QT 試験において高用量の BIBR 1048 MS 投与時する にあたり、高用量の BIBR 1048 MS 投与時の安全性、 薬物動態および凝固パラ メータに対する影響の評 価	単回投与、ランダム化、 プラセボ対照、二重盲 検試験 (3 段階の投与 量ごとに漸増して実 施)	(30) 健康男性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセ ル BIBR 1048 MS プラセボカプセル	有効性・薬力学 aPTT, ECT 有効性・薬物動態 C _{max} , t _{max} , AUC ₀₋₂₄ , %AUC ₀₋₂₄ , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _d /F, Ae _{t1-42} , fe _{t1-42} , CL _{R,t1-42} 安全性 身体所見、バイタルサイン、心電 図、臨床検査、 有害事象、忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (7/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.11 (5.3.3.2-1) (U-1716) (スウェーデン, ノルウェー)	II ・ 完了	静脈血栓塞栓症予防のため の漸増投与試験 (治療域 を明らかにすること)	非盲検, 漸増投与試験	(240) 人工股関節全 置換術施行患 者	BIBR 1048 MS 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 錠	有効性 各投与量の有効性の探索的な解 析, 静脈血栓塞栓症と本剤の薬物 動態および薬力学的評価 安全性 主要評価項目: 大出血イベントの 発現頻度, 有害事象
1160.10 (5.3.3.3-3) (U-1878) (ドイツ)	I ・ 完了	高齢被験者を対象とした BIBR 1048 MS の定常状態 における薬物動態の評価, および薬物動態における 性差の検討, また BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリ ティに対する pantoprazole 併用の影響の評価	非盲検, 群間比較試験	(36) 健康高齢者 (男性, 女性)	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル Pantoprazole 40 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: AUC_{0-24} , $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $t_{1/2,ss}$, $t_{max,ss}$, Ae_{t1-2} , $fe_{t,ss}$ 副次評価項目: $AUC_{0-24,ss}$, MRT_{ss} , $CL_{R,ss}$, CL/F_{ss} , V_z/F_{ss} 有効性・薬力学 ECT, aPTT 安全性 心電図, バイタルサイン, 一般臨 床検査, 有害事象
1160.28 (5.3.3.3-4) (U-3052) (イギリス)	I ・ 完了	日本人と白人を対象とし た漸増法による単回投与 したときの安全性, 薬物動 態および薬力学的特性の 比較検討	プラセボ対照, ランダ ム化, 二重盲検, 単回 漸増投与試験 (3 段階 の投与量ごとに漸増し て実施)	(40) 健康成人 男性, 日本人・ 白人 (各 20)	BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg HPMC カプセル BIBR 1048 MS プラセボ HPMC カプセル	有効性・薬物動態 C_{max} , t_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-24} , λ_{z} , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F , Ae_{t1-2} , fe_{t1-2} , $CL_{R,t1-2}$ 有効性・薬力学 aPTT, ECT, TT, INR 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 有害事象

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (8/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.29 (5.3.3.3-5) (U-3091) (フランス)	I ・ 完了	日本人と白人を対象とした漸増法による単回投与および反復投与したときの安全性、薬物動態および薬力学的特性の比較検討	非盲検、単回投与および反復投与試験	(42) 健康成人 男性、 日本人・ 白人 (各 21)	BIBR 1048 MS 110 mg, 150 mg HPMC カプセル	有効性・薬物動態 C_{max} , t_{max} , AUC_{0-24} , AUC_{0-48} , AUC_{0-72} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F , Ae_{t-1-2} , fe_{t-1-2} , $CL_{R,t-1-2}$, $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $AUC_{0-24,ss}$, $\lambda_{z,ss}$, $t_{1/2,ss}$, $MRT_{po,ss}$, CL/F_{ss} , V_z/F_{ss} , $Ae_{t-1-2,ss}$, $fe_{t-1-2,ss}$, $CL_{R,t-1-2,ss}$ 有効性・薬力学 aPTT, ECT, TT, INR 安全性 身体所見, バイタルサイン, 12 誘 導心電図, 臨床検査, 有害事象
1160.23 (5.3.3.3-6) (U-1704) (ドイツ)	I ・ 完了	種々の重症度の腎障害が、経口投与された BIBR 1048 MS の薬物動態および薬力学に与える影響の検討	単回投与, 非盲検, 群間比較試験	(36) 健康 被験者 6 例 腎障害 患者 30 例	BIBR 1048 MS 150 mg, 50 mg HPMC カプセル	有効性・薬物動態 フリー体/総 BIBR 953 ZW の C_{max} , t_{max} , AUC_{0-24} , $\%AUC_{0-24}$, AUC_{0-48} , CL/F , $CL_{R,t-1-2}$, λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , V_z/F , Ae_{t-1-2} , fe_{t-1-2} 有効性・薬力学 aPTT, ECT, INR, TT 安全性 バイタルサイン, 心電図, 臨床検査 値, 有害事象, 忍容性
1160.51 (5.3.3.3-7) (U-1705-01) (ドイツ)	I ・ 完了	中等度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 B) が、経口投与された BIBR 1048 MS の薬物動態および薬力学に与える影響の検討	単回投与, 非盲検, 並行群間比較試験	(24) 健康 被験者 12 例 肝障害 患者 12 例	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル	有効性・薬物動態 フリー体/総 BIBR 953 ZW の C_{max} , t_{max} , AUC_{0-24} , AUC_{0-48} , CL/F , $CL_{R,t-1-2}$, λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , V_z/F , Ae_{t-1-2} , fe_{t-1-2} 有効性・薬力学 aPTT, INR, ECT, TT 安全性 バイタルサイン, 心電図, 臨床検査 値, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (9/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.55 (5.3.3.3-8) (U-3334) (日本)	I ・ 完了	日本人健康成人男性を対象に BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセルの 7 日間反復投与したときの安全性、薬物動態および薬力学の検討	反復投与, 非盲検試験	(7) 健康成人 男性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル	有効性・薬物動態 初回投与後の C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , Ae_{0-t} , fe_{0-t} , $CL_{R,0-t}$, 最終投与 後の $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, AUC_{0-ss} , $\lambda_{z,ss}$, $t_{1/2,ss}$, $MRT_{po,ss}$, CL/F_{ss} , V_z/F_{ss} , $Ae_{0-t,ss}$, $fe_{0-t,ss}$, $CL_{R,0-t,ss}$, $C_{pre,N}$, $R_{A,Cmax}$, $R_{A,AUC}$ 有効性・薬力学 aPTT, ECT, TT, INR 安全性 有害事象, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 身体所見
1160.61 (5.3.3.3-9) (U-3420) (日本)	I ・ 完了	日本人および白人を対象に BIBR 1048 MS 110 mg, 150 mg カプセルを 7 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態および薬力学の検討	反復投与, 非盲検試験	(24) 健康成人 男性, 日本人・ 白人 (各 12)	BIBR 1048 MS 110 mg, 150 mg HPMC カプセル	有効性・薬物動態 初回投与後の C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , 最終回投与後の $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, AUC_{0-ss} , $\lambda_{z,ss}$, $t_{1/2,ss}$, $MRT_{po,ss}$, CL/F_{ss} , V_z/F_{ss} , $C_{pre,N}$, $R_{A,Cmax}$, $R_{A,AUC}$ 有効性・薬力学 aPTT, ECT 安全性 有害事象, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (10/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.7 (5.3.3.4-1) (U-1608) (ドイツ)	I ・ 完了	ジクロフェナクとの相互 作用の検討	反復投与, 非盲検, ラ ンダム化, 3 期クロス オーバー試験	(24) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル ジクロフェナク (XXXXXXXXXX) 50 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目： フリー体／総 BIBR 953 ZW： $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ ジクロフェナク／4-ヒドロキシジ クロフェナクの $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 副次評価項目： フリー体／総 BIBR 953 ZW：定常 状態の $AUC_{0-tz,ss}$, $t_{max,ss}$, CL/F_{ss} , CLR_{ss} , $C_{pre,ss}$, $t_{min,ss}$, $MRT_{po,ss}$, V_z/F_{ss} , $Ae_{\tau,ss}$, $fe_{\tau,ss}$ ジクロフェナク／4-ヒドロキシジ クロフェナクの単回投与の AUC_{0-tz} , $\%AUC_{tz-\infty}$, t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F 有効性・薬力学 aPTT, ECT (ジクロフェナク併用 ／非併用) の AUER $_{\tau,ss}$, および ER $_{max,ss}$ 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (11/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.14 (5.3.3.4-2) (U-1855) (ドイツ)	I ・ 完了	50 mg 錠と 200 mg 錠を反復経口投与したとき、または pantoprazole 併用/非併用で 200 mg 錠を反復経口投与した場合を比較した相対バイオアベイラビリティの検討	反復投与、非盲検、ランダム化、2 種類の 2 期クロスオーバー試験	(24) 健康男性	BIBR 1048 MS 50 mg, 200 mg フィルムコート錠 Pantoprazole () 40 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の尿中排泄量, AUC ₀₋₂₄ , C _{max,ss} (Day 3) 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の t _{max,ss} , PTF, CL/F, 血液凝固検査 (INR, aPTT) 安全性 バイタルサイン, 一般臨床検査, 有害事象
1160.15 (5.3.3.4-3) (U-1665) (ドイツ)	I ・ 完了	pantoprazole の併用/非併用での 12.5 mg 錠, 25 mg 錠, 50 mg 錠および 100 mg 錠の単回経口投与を比較した相対バイオアベイラビリティの検討	単回投与、非盲検、ランダム化 4 群、2 期クロスオーバー試験	(48) 健康男性	BIBR 1048 MS 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg フィルムコート錠 Pantoprazole () 40 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: AUC ₀₋₂₄ , AUC _{0-4h} 副次評価項目: C _{max} , t _{max} , MRT _{po} , CL/F, V _d /F 血液凝固検査: INR, aPTT 安全性 バイタルサイン, 心電図, 一般臨床検査, 有害事象
1160.16 (5.3.3.4-4) (U-1810) (ドイツ)	I ・ 完了	ラニチジン併用/非併用で 12.5 mg 錠, 50 mg 錠および 200 mg 錠の 2 日間にわたる単回経口投与を比較した相対バイオアベイラビリティの検討	単回投与、非盲検、ランダム化 2 群、3 期クロスオーバー試験	(30) 健康男性	BIBR 1048 MS 12.5 mg, 50 mg, 200 mg フィルムコート錠 ラニチジン 150 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: AUC ₀₋₁₂ , AUC ₀₋₂₄ 副次評価項目: C _{max} , t _{max} 有効性・薬力学 血液凝固検査: INR, aPTT 安全性 バイタルサイン, 心電図, 一般臨床検査, 有害事象

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (12/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.17 (5.3.3.4-5) (1160) (ドイツ)	I ・ 完了	Pantoprazole 併用/非併用 時で 50 mg カプセルと 50 mg 溶液の経口投与を比較 した相対バイオアベイラ ビリティの検討	単回投与, 非盲検, ランダム化 2 群, 3 期 クロスオーバー試験	(24) 健康男性	BIBR 1048 MS 50 mg カプセル (A および BI), BIBR 1048 MS 50 mg 酒石酸溶液 Pantoprazole 40 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の AUC ₀₋₂₄ , AUC ₀₋₁₂ 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の C _{max} , t _{max} , MRT _{po} , CL/F, V _d /F 有効性・薬力学 血液凝固検査: INR, aPTT 安全性 バイタルサイン, 心電図, 一般臨 床検査, 有害事象
1160.34 (5.3.3.4-6) (1160) (ドイツ)	I ・ 完了	Pantoprazole 併用/非併用, および食事の影響あり/ なしによる 150 mg カプセ ルの単回経口投与を比較 した相対バイオアベイラ ビリティの検討	単回投与, 非盲検, ランダム化, 3 期クロ スオーバー試験	(18) 健康男性	BIBR 1048 MS 150 mg ゼラチン カプセル Pantoprazole () 40 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の AUC ₀₋₂₄ , C _{max} , t _{max} 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の MRT, CL/F, t _{1/2} , V _d /F 安全性 心電図, バイタルサイン, 一般臨 床検査, 有害事象
1160.57 (5.3.3.4-7) (1160) (ドイツ)	I ・ 完了	アミオダロンとの相互作 用の検討	反復投与, 非盲検, 群 間比較試験	(24) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル アミオダロン () 200 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: フリ一体/総 BIBR 953 ZW の AUC _{τ,SS} , C _{max,SS} (Day 3 と Day 4), アミオダロン/デスエ チルアミオダロンの AUC ₀₋₂₄ , AUC ₀₋₁₂ , C _{max} 有効性・薬力学的 aPTT, ECT (アミオダロン併用/ 非併用) の AUEC _{τ,SS} および ER _{max,SS} 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (13/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.58 (5.3.3.4-8) (U-1611) (ドイツ)	I ・ 完了	アトルバスタチンとの相 互作用の検討	反復投与, 非盲検, ラ ンダム化, 3 期クロス オーバー試験	(24) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル アトルバスタチン [redacted] 錠) 80 mg	有効性・薬物動態 フリー一体/総 BIBR 953 ZW, アト ルバスタチンとその代謝物 主要評価項目: $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ 副次評価項目: $AUC_{0-tz,ss}$, $t_{z,ss}$, CL/F_{ss} , CLR_{ss} , $C_{min,ss}$, $C_{pre,ss}$, $MRT_{po,ss}$, $t_{max,ss}$, $t_{min,ss}$, V_z/F_{ss} , $Ae_{\tau,ss}$, $fe_{\tau,ss}$ 有効性・薬力学 aPTT, ECT の $AUEC_{\tau,ss}$ および $E_{max,ss}$, HMG-CoA 還元酵素阻害活 性 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性
1160.59 (5.3.3.4-9) (U-1612) (ドイツ)	I ・ 完了	ジゴキシンとの相互作用 の検討	反復投与, 非盲検, ラ ンダム化, 3 期クロス オーバー試験	(24) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセ ル ジゴキシン [redacted] 錠) 0.25 mg	有効性・薬物動態 主要評価項目: フリー一体/総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ ジゴキシンの AUC_{0-24} , C_{max} 副次評価項目: フリー一体/総 BIBR 953 ZW の CL/F_{ss} , CLR_{ss} , $C_{min,ss}$, $C_{pre,ss}$, $MRT_{po,ss}$, $t_{max,ss}$, $t_{min,ss}$, V_z/F_{ss} , $Ae_{\tau,ss}$, $fe_{\tau,ss}$ 有効性・薬力学 aPTT, ECT (ジゴキシン併用/非 併用) の $AUEC_{\tau,ss}$ および $E_{max,ss}$ 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (14/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.74 (5.3.3.4-10) (U-1052-01) (ドイツ)	I ・ 完了	ベラパミルルとの相互作用 の検討	パート1 単回投与, 非盲検化, 投与順序固定試験 パート2 単回投与, 非盲検化, ランダム化, 5 期クロ スオーバー試験	(40) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル ベラパミルル 120 mg IR (速放)錠 () ベラパミルル 240 mg ER (徐放)錠 ()	有効性・薬物動態 主要評価項目： 総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} および C _{max} 副次評価項目： ・ フリー体/総 BIBR 953 ZW の t _{max} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F, AUC ₀₋₂₄ , AUC _{0-tz} , A ₀₋₂₄ , f ₀₋₂₄ , CLR ₀₋₂₄ , フリー体 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} , C _{max} ・ パート 1: S-, R-ベラパミルル/ S-, R-ノルベラパミルルの AUC _{τ,ss} , AUC _{0-tz,ss} , C _{max,ss} , C _{min,ss} , t _{min,ss} , C _{avg} , CL/F _{ss} , V _z /F _{ss} , t _{max,ss} , t _{z,ss} , C _{pre,ss} , MRT _{po,ss} ・ パート 2: S-, R-ベラパミルル/ S-, R-ノルベラパミルルの AUC _{0-∞} , AUC _{0-tz} , AUC ₀₋₂₄ , λ _z , C _{max} , t _{max} , t _{1/2} , CL/F, V _z /F, MRT _{po} 有効性・薬力学 薬力学的パラメータ： ECT, TT の AUEC ₀₋₂₄ および ER _{max} 安全性： 身体所見, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (15/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.75 (5.3.3.4-11) (U-3299-01) (ドイツ)	I ・ 完了	キニジンとの相互作用の 検討, フェキソフェナジンの バイオアベイラビリティ イに対するキニジンの作 用の検討	反復投与および単回投 与, 非盲検, ランダム 化, 2 種類の 2 期クロ スオーバー試験	(56) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル キニジン 200 mg 錠 フェキソフェナジン 60 mg 錠 ()	有効性・薬物動態 パート 1 主要評価項目: フリ一体/総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{10,4}$, $C_{10,5}$ 副次評価項目: フリ一体/総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-tz,ss}$, $AUC_{0-24,ss}$, $AUC_{0-48,ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $t_{min,ss}$, C_{avg} , CL/F_{ss} , $MRT_{po,ss}$, Vz/F_{ss} , $t_{1/2,ss}$, $\lambda_{z,ss}$, $t_{z,ss}$, $C_{10,2}$, キニジン/3-ヒド ロキシキニジンの $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} , AUC_{0-24} , AUC_{0-48} , C_{max} , t_{max} , t_z , $t_{1/2}$, λ_z , CL/F , MRT_{po} , Vz/F (CL/F , Vz/F はキニジンのみ) パート 2 主要評価項目: フェキソフェナジンの $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 副次評価項目: フェキソフェナジンの AUC_{0-tz} , t_{max} , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , Vz/F 安全性 身体所見, バイタルサイン, 12 誘 導心電図, 臨床検査, 有害事象

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (16/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.78 (5.3.3.4-12) (U- XXXXXXXXXX 1230-01) (ドイツ)	I ・ 完了	エノキサパリンから BIBR 1048 MS への切り替え後と, BIBR 1048 MS の単回投与時における BIBR 953 ZW の薬物動態および薬力学パラメータの比較	単回投与, 非盲検, ランダム化, 2 期クロスオーバー試験	(24) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 110 mg カプセル エノキサパリン 40 mg 充填済みシリンジ (XXXXXXXXXX) (1 回 1 回 40 mg 皮下注射 3 日間)	有効性・薬物動態・薬力学 主要評価項目: AUC _{0-∞} , C _{max} , BIBR 953 ZW の抗 FXa/抗トロンピン (FIIa) 活性の AUEC ₀₋₄₈ および ER _{max} 副次評価項目: AUC _{0-tz} , t _{max} , λ _v , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _d /F, BIBR 953 ZW の aPTT, ECT, TT, 抗 FIIa 活性, エノキサパリンの抗 FXa/抗 FIIa 活性 安全性 有害事象の発現率, 身体所見, バイタルサイン, 12 誘導心電図, 臨床検査, 局所忍容性, 忍容性の総合評価

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (17/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.82 (5.3.3.4-13) (U-2188-01) (ドイツ)	I ・ 完了	クラリスロマイシンの 相互作用の検討	単回投与, 非盲検, 4 期投与順序固定試験	(20) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル クラリスロマイシン 500 mg 錠 ()	有効性・薬物動態・薬力学 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 副次評価項目: フリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , フリー体/ 総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-tz} , AUC_{t-12} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F , Ae_{0-24} , fe_{0-24} , CLR_{0-24} , クラリスロマイシンの C_{max} , AUC_{0-tz} , t_{max} , λ_z , AUC_{t-1} , AUC_{t-12} , AUC_{t-ss} , $AUC_{0-tz,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{pre,ss}$, $C_{min,ss}$, $t_{min,ss}$, C_{avg} , PTF , CL/F_{ss} , V_z/F_{ss} , $t_{1/2,ss}$, $t_{max,ss}$, $MRT_{po,ss}$, ECT , TT 安全性 身体所見, バイタルサイン, 12 誘 導心電図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (18/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.83 (5.3.3.4-14) (U-1547-01) (ドイツ)	I ・ 完了	クロピドグレルとの相互 作用の検討, パート1は安 全性, 忍容性, 薬物動態お よび薬力学の探索的評価, パート2および3はクロピ ドグレル単回投与時およ びクロピドグレル定常状 態下での検討	パート1: 反復投与, 非盲検, 2期投与順序 固定試験 パート2: 反復投与, 非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験 パート3: 反復投与, 非盲検, 2期投与順序 固定試験	(44) 健康男性	BIBR 1048 MS 75 mgHPMC カプセル クロピドグレル 75 mg 錠 () クロピドグレル 300 mg 錠 ()	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総BIBR 953 ZW/クロピドグレル /その不活性代謝物 SR26334 の $C_{max,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$, クロピドグレル/ SR26334 の C_{max} , AUC_{0-24} 副次評価項目: ・導入期のクロピドグレル/ SR26334 の $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-42} , λ_z , t_{max} , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F ・反復投与後のフリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ ・反復投与後のフリー体/総BIBR 953 ZW/クロピドグレル/ SR26334 の $AUC_{0-42,ss}$, $t_{z,ss}$, $t_{max,ss}$, $t_{min,ss}$, PTF , C_{avg} , $C_{pre,ss}$, $C_{min,ss}$, $MRT_{po,ss}$, CL/F_{ss} , Vz/F_{ss} 薬力学 主要評価項目: $AUEC_{IPA,0-24}$, $E_{max,IPA,0-24}$, $AUEC_{IPA,\tau,ss}$, $E_{max,IPA,ss}$ および ADP 誘発血小板凝集阻害 (IPA) 副次評価項目: ECT, aPTT, TT の $AUEC_{\tau,ss}$ および $ER_{max,ss}$ 安全性 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 心電図, 臨床検査 (凝固 パラメータを含む), 血小板凝集検 査, 毛細血管出血時間, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (19/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.90 (5.3.3.4-15) (U- XXXXXXXXXX 3246-01) (アメリカ)	I ・ 完了	キニジンとの相互作用の 検討 (再試験)	反復投与, 非盲検, ラ ンダム化, キニジン導 入期に続く2期クロス オーバー試験	(42) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル キニジン 200 mg 錠	有効性・薬物動態 主要評価項目: 有効性の主要評価 項目は設定しなかった 副次評価項目: フリー体/総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-12,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{0-2,ss}$, $AUC_{1-12,ss}$, $t_{max,ss}$, $t_{1/2,ss}$, C_{avg} , $C_{pre,ss}$, $C_{min,ss}$, $MRT_{po,ss}$, PTF , CL/F_{ss} , Vz/F_{ss} , キニジン5回投与 後のキニジン/3-OH-キニジンの $AUC_{0-2,5}$, $AUC_{0-1,5}$, $C_{max,5}$, $t_{max,5}$, $t_{1/2,5}$, $MRT_{po,5}$, $C_{pre,1-5}$, RAUC _{C_{1-12,Meq,5}} , BIBR 1048 MS/ BIBR 1087 SE/BIBR 951 BS の $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$ 薬力学パラメータ: aPTT, TT, ECT 安全性 主要評価項目: BIBR 1048 MS とキ ニジンとの併用投与時の収縮期血 圧プロファイルと BIBR 1048 MS 単独投与時との差, 症候性低血圧 または失神の発現率 副次評価項目: 身体所見, バイタ ルサイン, I2 誘導心電図, QT 延 長, 臨床検査, 有害事象

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (20/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.100 (5.3.3.4-16) (U-1349-01) (ドイツ)	I ・ 完了	リファンピシンの相互 作用の検討	単回投与, 非盲検, 4 期投与順序固定試験	(24) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル リファンピシン 600 mg コープレイン錠 ()	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 副次評価項目: フリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , BIBR 1048 MS/その中間代謝物である BIBR 1087 SE/BIBR 951 BS の C_{max} , t_{max} , フリー体/総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-24} , AUC_{11-24} , AUC_{0-24} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , Vz/F ; 総 BIBR 953 ZW の Ae_{0-24} , fe_{0-24} , CL_R , $0-24$, リファンピシンによる誘導の マーカールとしてコルチゾールに対 する 6β -ヒドロキシコルチゾール の尿中濃度比 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (21/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.101 (5.3.3.4-17) (U-1350-01) (ドイツ)	I ・ 完了	ケトコナゾールとの相互 作用の検討	単回投与, 非盲検, 3 期投与順序固定試験	(24) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル ケトコナゾール 200 mg 錠 ()	有効性・薬物動態 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} , C _{max} 副次評価項目: フリー体 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} , C _{max} , フリー体/ 総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-tz} , AUC _{0-t2} , AUC ₀₋₂₄ , t _{max} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _d /F, BIBR 1048 MS, BIBR 1087 SE/BIBR 951 BS の C _{max} , t _{max} , ケトコナゾールの薬物 動態パラメータ 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性
1160.54 (5.3.4.1-1) (U-1609) (ドイツ)	I ・ 完了	BIBR 1048 MS が QTc 間隔 に与える影響の検討	単回投与, 部分盲検, ランダム化, プラセボ 対照, 二重盲検, 4 期 クロスオーバー試験	(40) 健康男性, 健康女性	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル BIBR 1048 MS プラセボカプセル モキシフロキサシン 400 mg 錠 ()	有効性 主要評価項目: ベースラインから 1.5~3 時間の平均 QTc 間隔の変化 副次評価項目: ベースラインから 1~24 時間の平均 QTc 間隔の変化, ベースラインから各時点までの QTc 間隔の変化, 分類別の心電図 評価項目, 血漿中フリー体/総 BIBR 953 ZW の薬物動態 安全性 身体所見, バイタルサイン, 心電 図, 臨床検査, 有害事象, 忍容性

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (22/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.30 (5.3.4.2-2) (U-1309-01) (スウェーデン, ノルウェー)	II ・ 完了	人工股関節全置換術後の 患者における薬物動態学 的評価	単回投与, 非盲検試験	(60) 人工股関節 全置換術施行 患者	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル	有効性・薬物動態 総 BIBR 953 ZW の C _{max} , t _{max} , AUC ₀₋₂₄ および AUC _{0-tz} , 新規カプ セルを試験 1160.11 における錠剤 の薬物動態との比較 安全性 有害事象
1160.20 (5.3.5.1-1) (U-1615) (デンマーク, ス ウェーデン, オラ ンダおよび米国)	II ・ 完了	発作性, 持続性または永続 性の非リウマチ性心房細 動患者を対象に, BIBR 1048 MS 単独投与またはア スピリンと併用投与した とき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 ルファアリン), 3 x 3 要 因試験	(476) 非リウマチ性 心房細動患者	BIBR 1048 MS 50 mg ゼラチンカプセ ル, 150 mg ゼラチンカ プセル BIBR 1048 MS ブラセボカプセル アスピリン 81 mg 錠, 325 mg 錠 ワルファアリンナトリウ ム 1 mg 錠, 2 mg 錠, 2.5 mg 錠, 5 mg 錠	有効性 主要評価項目: 有効性の主要評価項目は設定しな かった 副次評価項目: ・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 ・脳卒中/一過性脳虚血発作/全 身性塞栓症/心筋梗塞/死亡/ 大出血からなる複合エンドポイ ントで評価した Net clinical cost ・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 トの発現頻度

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (23/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.20 (5.3.5.1-1) (U-1615) (デンマーク, スウェーデン, オランダおよび 米国) (続き)						・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 BIBC 953 ZW の 血漿中濃度 安全性 主要評価項目: 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]) その他の安全性評価項目: 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

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (24/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.42 (5.3.5.1-2) (U-3247-01) (デンマーク, ス ウェーデン, オラ ンダおよび米国)	II ・ 完了	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	(361) 非リウマチ性 心房細動患者	BIBR 1048 MS 150 mg ゼラチンカプ セル, 150 mg HPMC カ プセル	有効性 主要評価項目: ・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, 死亡 からなる複合エンドポイント 副次評価項目: ・脳卒中/一過性脳虚血発作/全 身性塞栓症/心筋梗塞/死亡 /大出血からなる複合エンド ポイントで評価した Net clinical cost ・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 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]) その他の安全性評価項目: 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

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (25/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.49 (5.3.5.1-3) (U-3126) (日本)	II ・ 完了	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 BIBR 1048 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事象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	(150) 非弁膜症性心房細動患者	BIBR 1048 MS 110 mg, 150 mg HPMC カプセル ワルファリンカリウム 1 mg 錠	有効性 主要評価項目： 有効性の主要評価項目は設定しなかった 副次評価項目： ・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

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (26/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.26 (5.3.5.1-4) (U-3249-01) (日本ほか44カ 国)	III ・ 完了	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	(18000) 非弁膜症性心 房細動患者	BIBR 1048 MS 110 mg, 150 mg HPMC カプセル ワルファリンナトリウ ム 1 mg 錠, 3 mg 錠, 5 mg 錠 (日本ではワルファリ ンカリウム 1 mg 錠)	有効性 主要評価項目： 全脳卒中 (出血性を含む) または 全身性塞栓症の発生 副次評価項目： ・全脳卒中 (出血性を含む), 全身 性塞栓症または全死亡の発生 ・全脳卒中 (出血性を含む), 全身 性塞栓症, 肺塞栓症, 急性心筋 梗塞, 血管死 (出血死を含む) の発生 安全性 出血イベント (大出血および小出 血), 肝機能検査 (AST, ALT, ビ リルビン, ALP の異常値 (1, 2, 3, 5 x ULN) 発現頻度), 有害事象, 臨 床検査 (血液学的検査, 血液生化学 検査, 尿検査: 中央臨床検査機 関で実施), 心電図, 血圧・脈拍数, 身体所見検査

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (27/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.19 (5.3.5.4-3) (U-1195-01) (欧州 11 カ国, 南アフリカ)	II ・ 完了	人工股関節または人工膝 関節全置換術施行者に 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, 二重盲検, 並行群間, 実薬対照, 用量反応試験	(2000) 人工股関節ま たは人工膝関 節全置換術施 行患者	BIBR 1048 MS 50 mg, 75 mg, 150 mg カプセル BIBR 1048 MS プラセボカプセル エノキサパリン 40 mg 皮下注射剤 エノキサパリン プラセボ皮下注射剤	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

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (28/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.50 (S.3.5.4-4) (U- XXXXXXXXXX 3436-01) (日本)	II ・ 完了	経口投与時の人工膝関節 全置換術施行患者に対す る術後静脈血栓症の 予防効果と安全性につい てプラセボ対照として検 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	(500) 人工膝関節全 置換術施行患 者	BIBR 1048 MS 75 mg, 110 mg HPMC カプセル BIBR 1048 MS プラセボカプセル	有効性 主要評価項目： treatment 期間の全静脈血栓症 と死亡の発現頻度 副次評価項目： treatment 期間の以下のそれぞれの 発現頻度 ・ 主要な静脈血栓症と静脈血 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

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (29/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.24 (5.3.5.4-5) (U-1616) (北米3カ国, お よびイギリス)	III ・ 完了	BIBR 1048 MS カプセル2 用量 (150 mg または 220 mg) 経口投与の待機的人工 膝関節全置換術施行患者 に対する静脈血栓塞栓症 予防効果および安全性を, エノキサパリン 30 mg 1 日 2 回皮下投与を対照として 比較検討する。	ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比 較試験	(2610) 人工膝関節全 置換術施行患 者	BIBR 1048 MS 75 mg, 110 mg カプセル BIBR 1048 MS アラセボカプセル エノキサパリン 30 mg 皮下注射剤 エノキサパリン アラセボ注射剤	有効性 主要評価項目 : treatment 期間の全静脈血栓塞栓症 と死亡の発生頻度 副次評価項目 : 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 follow up 期間の全静脈血栓塞栓症 と死亡を評価 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 (treatment 期間中, follow up 期間 中, 試験終了後すべてを対象)

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (30/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.25 (S.3.5.4-6) (U-1617) (欧州 13 カ国, オーストラリア および南アフリ カ)	III ・ 完了	BIBR 1048 MS カプセル 2 用量経口投与の特機的人 工膝関節全置換術施行患 者に対する静脈血栓症 症予防効果および安全性 をエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回皮下注射と比較検討 する。	ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比 較試験	(2010) 人工膝関節全 置換術施行患 者	BIBR 1048 MS 75 mg, 110 mg カプセル, BIBR 1048 MS プラセボカプセル エノキサパリン 40 mg 皮下注射剤 エノキサパリン プラセボ注射剤	有効性 主要評価項目： treatment 期間の全静脈血栓症 と死亡の発現頻度 副次評価項目： treatment 期間の以下のそれぞれの 発現頻度 ・ 主要な静脈血栓症と静脈血 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 ・ 肺血栓症 ・ 死亡 follow up 期間の全静脈血栓症 と死亡を評価 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 (treatment 期間中, follow up 期間 中, 試験終了後すべてを対象)

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (31/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.48 (S.3.5.4-7) (U-1618) (欧州 14 カ国, 南アフリカおよび オーストラリア)	III ・ 完了	BIBR 1048 MS・カプセル 2 用量経口投与の待機的人 工股関節全置換術施行患 者における静脈血栓症 症予防効果および安全性 をエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回皮下投与と比較検討 する。	ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比 較試験	(3330) 人工股関節全 置換術施行患 者	BIBR 1048 MS 75 mg, 150 mg カプセル BIBR 1048 MS ブラセボカプセル エノキサパリン 40 mg 皮下注射剤 エノキサパリン ブラセボ注射剤	有効性 主要評価項目： treatment 期間の全静脈血栓症 と死亡の発生頻度 副次評価項目： treatment 期間の以下のそれぞれの 発現頻度 ・ 主要な静脈血栓症と静脈血 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 ・ 肺血栓症 ・ 死亡 follow up 期間の全静脈血栓症 と死亡を評価 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 (treatment 期間中, follow up 期間中, 試験終了後すべてを対象)

表 2.7.6: 1 臨床試験一覧表 (32/32)

試験番号 (資料番号) (U-Number) (実施国)	相 ・ 進行状況	試験の目的	試験デザイン	被験者の 種類 (目標 症例数)	試験薬剤	評価項目
1160.53 (5.3.5.4-8) (U-1400-01) (欧州, 北南米, アジア, 豪州, 南 アフリカなど全 29 カ国)	III ・ 完了	近位静脈を含む脚の片側 または両側の急性症候性 深部静脈血栓症およびま たは肺塞栓症を有する患 者において、非経口抗凝固 薬による初期治療 (5~10 日間) 後に、BIBR 1048 MS 経口投与 (1 回 150 mg 1 日 2 回) とワルファリン (目 標 INR : 2.0~3.0) を 6 カ 月間投与した場合の急性 症候性静脈血栓塞栓症に 対する両剤の安全性およ び有効性を比較検討する。	ランダム化、二重盲検、 実薬対照、並行群間比 較試験	(2550 以上) 急性症候性深 部静脈血栓症 および/または 肺塞栓症患者	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル BIBR 1048 MS プラセボカプセル ワルファリンナトリウ ム 1 mg 錠, 3 mg 錠, 5 mg 錠 ワルファリンナトリウ ムプラセボ錠	有効性 主要評価項目： 症候性静脈血栓塞栓症の再発、静 脈血栓塞栓症に関連した死亡の複 合エンドポイント 副次評価項目： ・症候性静脈血栓塞栓症の再発、 全死亡の複合エンドポイント ・症候性深部静脈血栓症 ・症候性肺塞栓症 ・静脈血栓塞栓症に関連した死亡 ・全死亡 安全性 出血イベントの発現頻度、有害事 象 (理学的検査所見を含む)、有害 事象に起因する治療の投与中 止、臨床検査 (特に肝機能検査)、 急性冠動脈症候群、心電図、バイ タルサイン

2.7.6.1 生物薬剤学試験

2.7.6.1.1 試験 1160.3



[CTD 5.3.1.1-1]

表 2.7.6.1.1: 1 試験方法の概略

目的	BIBR 1048 MS を溶液として空腹時投与した場合と、錠剤として食後および空腹時投与した場合の薬物動態の比較
試験の種類	非盲検, 部分ランダム化, 3 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 50 歳までの健康男性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 200 mg フィルムコート錠, BIBR 1048 MS 200 mg 溶液
用法・用量	以下のいずれかの治験薬を単回経口投与した。 食後／錠剤投与期：BIBR 1048 MS 200 mg 錠 空腹時／錠剤投与期：BIBR 1048 MS 200 mg 錠 空腹時／溶液投与期：BIBR 1048 MS 200 mg 酒石酸溶液
評価項目 評価基準	薬物動態： 主要評価項目：フリー体および総 BIBR 953 ZW : AUC, C _{max} , t _{max} 副次評価項目：フリー体および総 BIBR 953 ZW : t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _d /F 有効性・薬物動態：血液凝固検査：INR, aPTT 安全性：脈拍数, 収縮期および拡張期血圧, 一般臨床検査, 有害事象
症例数	目標症例数：6 例 実施症例数：6 例
解析方法	記述統計
治験責任医師	Dr [REDACTED]
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月

薬物動態

血漿中総 BIBR 953 ZW (グルクロン酸抱合体とフリー体 BIBR 953 ZW の和) 濃度から求めた薬物動態パラメータおよび溶液に対する錠剤の相対バイオアベイラビリティを表 2.7.6.1.1: 2 に示した。

表 2.7.6.1.1: 2 血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度から求めた薬物動態パラメータおよび相対バイオアベイラビリティ

AUC [ng·h/mL]	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6
空腹時／溶液	1813	1391	1624	1149	1475	1725
空腹時／錠剤	1838	278.8	147.4	870.8	1055	1251
相対バイオアベイラビリティ	101%	20%	9%	76%	71.5%	72.5%
食後／錠剤	1417	411.1	1273	1085	1218	587.3
相対バイオアベイラビリティ	78%	29.5%	78%	94%	82.5%	34%
C _{max} [ng/mL]	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6
空腹時／溶液	217	141	205	147	175	185
空腹時／錠剤	205	23.1	12.1	109	144	121
相対バイオアベイラビリティ	94%	16%	6%	74%	82%	65%
食後／錠剤	152	28.0	144	127	145	48.0
相対バイオアベイラビリティ	70%	20%	70%	86%	83%	26%

引用元：CTD 5.3.1.1-1, 試験 1160.3, U [REDACTED] 1231, Synopsis

薬力学

BIBR 1048 MS 200 mg 酒石酸溶液投与後の最大 aPTT 延長は、平均で 1.81 倍となった。また、BIBR 1048 MS 200 mg 錠投与後では、最大 aPTT 延長の平均値が空腹時投与の場合 1.58 倍、食後投与の場合 1.59 倍となった。溶液投与、空腹時の錠剤投与および食後の錠剤投与で認められた最大 INR の平均値はそれぞれ 1.53、1.37 および 1.38 であった。

安全性

BIBR 1048 MS 200 mg の単回経口投与時の忍容性は良好であった。有害事象はみられなかった。

まとめ

BIBR 1048 MS 200 mg を単回経口投与したところ、忍容性は良好であった。健康男性被験者 6 例に BIBR 1048 MS 200 mg を酒石酸溶液として空腹時に単回投与したところ、速やかに吸収され、BIBR 953 ZW が血漿中に検出された。総 BIBR 953 ZW (試料をアルカリ処理し、BIBR 953 ZW グルクロン酸抱合体を加水分解した後に定量) の C_{max} の幾何平均値は 176 ng/mL であり、 t_{max} (中央値) は治験薬服用後 2 時間であった。総 BIBR 953 ZW の AUC の幾何平均値は、1513 ng·h/mL であった。薬物動態パラメータの被験者間の変動は小さく、被験者間における C_{max} と AUC の変動係数は約 17% であった。総 BIBR 953 ZW の消失半減期の平均値は約 9 時間であった。

酸を含有しない錠剤として空腹時に BIBR 1048 MS 200 mg を投与した場合の溶液に対する錠剤の相対バイオアベイラビリティは、6 例中 4 例の AUC の平均で 82% であった。残りの 2 例 (被験者 2、被験者 3) については、吸収不良を示した。この事象が発現した理由は不明である。酸を含有しない錠剤を投与した際に吸収不良となる頻度、およびその機序に関しては、さらなる検討が必要である。今回検討した酸を含有しない錠剤は、今後の臨床試験での使用に適していないと考えられた。また、錠剤として食後に BIBR 1048 MS 200 mg を投与した場合の溶液に対する錠剤の相対バイオアベイラビリティは、外れ値にあたる 2 例 (被験者 2、被験者 6) の値を除いた 6 例中 4 例の AUC の平均で空腹時と同じく 82% であった。

全体として、食後投与では総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータの被験者間の変動が小さくなる結果が得られた。また、外れ値にあたる 2 例の値を除いた相対バイオアベイラビリティ同様であることから、食後投与が薬物吸収を妨げる影響は与えないことが示唆された。

2.7.6.1.2 試験 1160.5

[CTD
5.3.1.1-2]

表 2.7.6.1.2: 1 試験方法の概略

目的	以下の項目について評価することを目的とする。 (1) BIBR 953 ZW 0.1 mg, 1 mg および 5 mg 静脈内持続投与での忍容性 (2) 可溶化剤としての酸を含有しない錠剤（フィルムコート錠, TF1）として投与した際の BIBR 1048 MS 100 mg の絶対バイオアベイラビリティ (3) BIBR 1048 MS 100 mg 酒石酸溶液に対する BIBR 1048 MS 100 mg 錠の相対バイオアベイラビリティ (4) 酒石酸溶液として投与した場合の BIBR 1048 MS 100 mg の絶対バイオアベイラビリティ
試験の種類	サブスタディ 1：部分盲検, プラセボ対照, 群間比較試験 サブスタディ 2：非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 50 歳までの健康男性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 100 mg フィルムコート錠 BIBR 953 ZW アンプル (250 mg/50 ml) BIBR 1048 MS 100 mg 酒石酸溶液 BIBR 953 ZW プラセボアンプル
用法・用量	サブスタディ 1： 30 分間の BIBR 953 ZW 単回静脈内持続投与 (0.1 mg, 1 mg, 5 mg およびプラセボ) サブスタディ 2： BIBR 953 ZW 単回静脈内持続投与, BIBR 1048 MS 錠の単回経口投与および溶液単回経口投与のクロスオーバー
評価項目 評価基準	有効性： 主要評価項目：静脈内投与後における総 BIBR 953 ZW（グルクロン酸抱合体加水分解後）の $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} , C_{max} （経口投与時）および尿中排泄量 副次評価項目：血液凝固検査（INR, aPTT） 安全性：脈拍数, 収縮期および拡張期血圧, 心電図, 一般臨床検査, 有害事象
症例数	目標症例数：30 例（サブスタディ 1：18 例, サブスタディ 2：12 例） 実施症例数：30 例（サブスタディ 1：18 例, サブスタディ 2：12 例）
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月 [REDACTED] 月

有効性（薬物動態）

BIBR 953 ZW を 0.1 mg, 1 mg および 5 mg 静脈内持続投与したときの忍容性および薬物動態学的特性（サブスタディ 1）について検討した。また, 可溶化剤としての酸を含有しない錠剤（TF1）または酒石酸溶液として投与された場合の BIBR 1048 MS 100 mg の絶対バイオアベイラビリティ,

および酒石酸溶液投与に対する錠剤 (TF1) 投与の相対バイオアベイラビリティ (サブスタディ 2) について検討した。すべての血漿および尿検体について、総 BIBR 953 ZW の濃度 (グルクロン酸抱合体をアルカリ加水分解処理後に定量) を測定した。また BIBR 953 ZW 静脈内投与後に採取した血漿および尿検体では、さらにフリー体 BIBR 953 ZW (アルカリ加水分解処理なし) を測定した。BIBR 953 ZW 濃度の測定にはバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法) アッセイ法を用いた。血漿中 BIBR 953 ZW 濃度の測定と同時に aPTT と INR を測定した。1 mg および 5 mg の BIBR 953 ZW を静脈内投与したとき、濃度-時間推移曲線は平行で、本薬の薬物動態は用量依存的であり、いずれの投与量でも消失半減期 ($t_{1/2}$) の幾何平均値は約 6.5 時間と極めて類似していた。薬物動態の主要評価項目である総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ と C_{29} (持続静注終了直前の濃度) において用量比例性が示され、用量補正後の $AUC_{0-\infty}$ の比較からも用量比例性が確認された。BIBR 953 ZW 5 mg 投与の場合、 $AUC_{0-\infty}$ と C_{29} のいずれも被験者間変動は小さく (gCV が 20%未滿)、2つのサブスタディにおいて $AUC_{0-\infty}$ は 758~770 ng·h/mL、 C_{29} は 233~265 ng/mL と同程度であった。いずれのサブスタディにおいても、消失半減期の幾何平均値は 6.46~7.82 時間、分布容積 (V_d) の幾何平均値は 61.5~73.3 L であった。

BIBR 953 ZW は主に腎臓から尿排泄によって消失し、総 BIBR 953 ZW の尿中排泄率は投与量の最大約 80% を占めていた。総クリアランス (CL_{tot}) および腎クリアランス (CL_R) の幾何平均値は、それぞれ 108~110 mL/min および 87~92 mL/min であった。尿中排泄量は用量比例的であった。BIBR 1048 MS の錠剤および溶液の経口投与後は、吸収は共に速やかで、投与後最初の採血時点である 30 分後には代謝物である BIBR 953 ZW が定量可能な濃度で血漿中に存在した。錠剤および溶液投与後の総 BIBR 953 ZW の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は同様で、錠剤投与後の中央値は 2 時間、溶液投与後は 1.5 時間であった。また、溶液に比べて錠剤は高いバイオアベイラビリティを示した。BIBR 1048 MS 100 mg の錠剤および溶液投与後の総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値はそれぞれ 587 および 520 ng·h/mL、 C_{max} の幾何平均値は 83.4 および 75.2 ng/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} のいずれも錠剤の方が高かった。溶液投与後に対する錠剤投与後の相対バイオアベイラビリティを幾何平均値 (%) で表したとき、 $AUC_{0-\infty}$ は 113%、 C_{max} は 111% となった。絶対バイオアベイラビリティについては両剤とも低く、錠剤の幾何平均値は 5.1% (2.80~7.45%)、溶液では 4.5% (3.13~5.69%) であった。

aPTT 延長と INR 上昇はいずれも血漿中 BIBR 953 ZW 濃度に関連しており、このことは aPTT および INR と、直接トロンビン阻害剤である血漿中 BIBR 953 ZW 濃度との間に、高い相関があることを示している。aPTT は用量依存的に延長し、BIBR 953 ZW 0.1 mg、1 mg および 5 mg 静脈内投与後の最大 aPTT 延長 (対ベースライン比) はそれぞれ 1.08、1.32 および 1.97 (幾何平均値) であった。また、BIBR 953 ZW 0.1 mg、1 mg および 5 mg 静脈内投与後の最大 INR はそれぞれ 1.25、1.31 および 1.84 であった。12 例の健康男性に BIBR 953 ZW 5 mg を静脈内投与したとき、aPTT の最大延長は 1.83 倍となった。BIBR 1048 MS 100 mg を溶液として経口投与したときの最大 aPTT 延長の幾何平均値は 1.49、錠剤 (TF1) 投与したときの最大 aPTT 延長の幾何平均値は 1.44 であった。最大 INR の幾何平均値は注射剤 5 mg で 1.72、錠剤 100 mg で 1.33、溶液 100 mg で 1.31 であった。

安全性 (MedDRA を使用)

30 例中 5 例に各 1 件ずつ 5 件の有害事象がみられた。その程度はすべて軽度で、治療を必要とせずに回復した。治験薬との因果関係はすべて否定された。スクリーニング時に鼻咽頭炎が 1 例、ウォッシュアウト時に頭痛が 1 例、治験薬投与後に筋痛が 1 例、プラセボ投与群で眼圧上昇が 1 例、BIBR 953 ZW 5 mg 静注後に頭痛が 1 例みられた。

まとめ

BIBR 953 ZW を静脈内に投与した後、用量依存的な血漿中濃度の上昇が観察された。30 分間の持続投与終了後、血漿中濃度は二相性の消失を示し、終末相の平均半減期は 6-8 時間であった。投

与量の 80%が尿中に排泄されたことから、腎排泄が BIBR 953 ZW の主要な排泄経路であることが示された。分布容積は 60~70 L であり、体内の水分量 (0.6 L/kg) を上回っていたことから、BIBR 953 ZW の組織分布は中程度であることが示唆された。

BIBR 1048 MS 100 mg の錠剤 (TF1) および酒石酸溶液の絶対バイオアベイラビリティは低く、それぞれ幾何平均値で 5.1%および 4.5%であった。

個体内変動は gCV で $AUC_{0-\infty}$ では 14~24%、 C_{max} では 21%であった。

BIBR 1048 MS 100 mg 酒石酸溶液に対する BIBR 1048 MS 100 mg 錠の相対バイオアベイラビリティを幾何平均値の比として%で示すと、 $AUC_{0-\infty}$ は 113%、 C_{max} は 111%となり、錠剤のバイオアベイラビリティがやや高かった。

BIBR 953 ZW 5 mg までの単回静脈内投与および BIBR 1048 MS 100 mg の経口投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.1.3 試験 1160.6



表 2.7.6.1.3: 1 試験方法の概略

目的	男性を対象とした B1BR 1048 MS と B1BR 953 ZW の代謝および薬物動態の検討
試験の種類	非盲検, 群間比較試験
対象	30 歳から 55 歳までの健康成人男性
試験薬剤	[¹⁴ C]B1BR 953 ZW, [¹⁴ C]B1BR 1048 MS
用法・用量	経口投与群: [¹⁴ C]B1BR 1048 MS (塩フリー体として 200 mg, 2.8 MBq) を単回経口投与 静脈内投与群: [¹⁴ C]B1BR 953 ZW (5 mg, 2.8 MBq) を 30 分間単回静脈内持続投与
評価項目 評価基準	安全性: <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査) 身体所見 バイタルサインおよび心電図 有害事象 薬物動態: <ul style="list-style-type: none"> 血漿中および血液中の 168 時間までの総放射能 尿中および糞便中の 168 時間まで, または 24 時間の尿/糞便中への排泄が 1%未満になるまでの総放射能 (排泄バランス) 168 時間までの血漿中 B1BR 953 ZW 濃度, 消化管吸収の程度の推定 168 時間までの B1BR 953 ZW 尿中濃度 血球と血漿での放射能比率 (C_E/C_P) in vitro での [¹⁴C] B1BR 953 ZW の血漿蛋白結合率 B1BR 953 ZW の絶対バイオアベイラビリティ 薬物動態パラメータ
症例数	目標症例数: 12 例 (各投与群: 6 例) 実施症例数: 10 例 (各投与群: 5 例)
解析方法	記述統計
治験責任医師	Dr. [Redacted]
治験実施施設	[Redacted] スコットランド
治験実施期間	西暦 20[Redacted] 年 [Redacted] 月 ~ [Redacted] 月

薬物動態

血漿中の総放射能濃度：

[¹⁴C]BIBR 1048 MS を経口投与後、[¹⁴C]BIBR 953 ZW の平均血漿中濃度の最高値は投与 1.5 時間後に観察された (244.4 ng eq/mL)。その後、総放射能濃度は徐々に低下し、投与 3 時間後には 168.4 ng eq/mL、投与 12 時間後には 35.81 ng eq/mL となった。静脈内投与においては、[¹⁴C]BIBR 953 ZW の平均血漿中濃度の最高値が投与開始から 31 分後 (静脈内持続投与終了の 1 分後) に観察された (258.23 ng eq/mL)。その後、総放射能濃度は徐々に低下し、投与 3 時間後には 60.95 ng eq/mL、投与 12 時間後には 17.86 ng eq/mL となった。

全血中の総放射能濃度：

経口投与後の全血中の総放射能濃度は、いずれの検体採取時点においてもバックグラウンドレベル未満の測定値となる検体が存在し、信頼できる平均値は得られなかった。静脈内投与後には、全血中の総放射能濃度は投与 31 分後 (静脈内持続投与終了の 1 分後) に最高値 (152.99 ng eq/g) に到達した。総放射能濃度はその後経時的に低下し、静脈内持続投与開始 12 時間後に 9.48 ng eq/g となった。残りの時点の検体から得た総放射能濃度は定量下限値未満であった。

[¹⁴C]BIBR 1048 MS 経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは、総 BIBR 953 ZW では 7.16%、フリー体 BIBR 953 ZW では 5.97%であった。静脈内投与および経口投与後の総 BIBR 953 ZW についての薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3: 2 に示した。

排泄動態：

経口投与では、総放射能は主に糞便中に排泄され、投与量の約 85%を占めた。また、約 7%は尿中に排泄された。経口投与された薬物の回収は採取時間内にほぼ完了し、投与量の約 93%が回収された。

静脈内投与では、総放射能は主に尿中に排泄され、投与 168 時間後までに投与量の約 85%を占めた。また、約 6%は糞便中から回収された。静脈内投与後の回収は採取期間内に完了せず、投与量の約 91%が投与後 168 時間までに回収された。

血漿蛋白の結合：

血漿蛋白への BIBR 953 ZW の結合は、検討したいずれの濃度でも低かった (34~35%)。血漿蛋白への結合の程度は濃度依存的ではなかった。

表 2.7.6.1.3: 2 静脈内投与および経口投与後の総 BIBR 953 ZW についての薬物動態パラメータの平均値と範囲

パラメータ	静脈内投与群	経口投与群
	5 mg [¹⁴ C] BIBR 953 ZW	200 mg [¹⁴ C] BIBR 1048 MS
C _{max} (ng/mL)	172 (146 – 217)	158 (135 – 219)
t _{max} (h)	0.510 (0.483 – 0.517)	1.50 (1.00 – 2.00)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	493 (461 – 556)	1040 (836 – 1410)
AUC _{0-tz} (ng·h/mL)	524 (484 – 593)	1130 (880 – 1540)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	542 (496 – 618)	1150 (902 – 1560)
t _{1/2} (h)	8.27 (7.29 – 9.08)	8.76 (7.37 – 10.1)
CL (mL/min)	149 (130 – 163)	N/A
CL/F (mL/min)	N/A	2430 (1780 – 2920)
V _{ss} (L)	76.9 (68.9 – 89.6)	N/A
V _z /F (L)	N/A	1810 (1440 – 2020)
MRT (h)	8.59 (7.80 – 9.65)	N/A
MRT _{0-p0} (h)	N/A	9.74 (8.24 – 11.5)

N/A: not applicable

引用元：CTD 5.3.1.1-3, 試験 1160.6, U ■ 1378, Table 11.8.2.3: 1

安全性 (MedDRA ■■■■ を使用)

重篤な有害事象はなく、報告された有害事象はすべて軽度であった。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3 例、浮動性めまい 2 例、頭痛 1 例および上腹部痛 1 例であった。複数の有害事象がみられたのは 1 例だけで、浮動性めまいおよび上腹部痛の 2 件が 1 例にみられた。

血液検査、尿検査、バイタルサインおよび心電図では、臨床的に問題となる変化はなかった。

まとめ

[¹⁴C]BIBR 1048 MS 200 mg の経口投与および [¹⁴C]BIBR 953 ZW 5 mg の静脈内投与は、すべての被験者において忍容性は良好であった。

血漿中および全血中の総放射能濃度は経時的に減衰し、投与約 24~36 時間後までには全検体でバックグラウンドレベル未満となった。全血中の総放射能濃度は血漿中の総放射能濃度と比例していたが、より低い値であった。

[¹⁴C]BIBR 1048 MS を経口投与した場合、総放射能の大部分は糞便中に比較的遅い速度で排出された。 [¹⁴C]BIBR 953 ZW を静脈内投与した場合、総放射能の大部分は尿中に比較的速やかに排出された。

血漿蛋白への BIBR 953 ZW の結合は、検討したいずれの濃度でも低く、血漿蛋白への結合の程度は濃度依存的ではなかった。

2.7.6.1.4 試験 1160.31



[CTD 5.3.1.2-1]

表 2.7.6.1.4: 1 試験方法の概略

目的	パントプラゾール 40 mg の併用または非併用下で BIBR 1048 MS 1 回 50 mg を 1 日 2 回, 3 日間 4 種類のカプセルを用いて経口投与した場合と酒石酸溶液を用いて経口投与した場合の総 BIBR 953 ZW 尿中排泄の比較																														
試験の種類	非盲検, 部分ランダム化, 5 期クロスオーバー試験および 3 期投与順序固定試験																														
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性																														
試験薬剤	BIBR 1048 MS 50 mg カプセル (カプセル A 処方, カプセル B 処方, カプセル C 処方およびカプセル D 処方) (以下, カプセル A, カプセル B, カプセル C, カプセル D) BIBR 1048 MS 50 mg 酒石酸溶液, パントプラゾール 40 mg 錠																														
用法・用量	<p>サブスタディ 1 :</p> <p>BIBR 1048 MS 投与開始 2 日前および 1 日前にパントプラゾール 1 回 40 mg を 1 日 2 回経口投与した。その後, BIBR 1048 MS 服薬 1 日目から 15 日目までは, パントプラゾール 1 回 40 mg を 1 日 2 回経口投与 (BIBR 1048 MS 投与の 1 時間前) し, 併せて, BIBR 1048 MS 50 mg の 5 種の製剤のうちいずれか (カプセル A, B, C, D または酒石酸溶液) を 1 日 2 回 3 日間ずつ連続して投与した (計 15 日間 : 5 種類の製剤を 3 日間ずつ)。</p> <p>サブスタディ 2 :</p> <p>サブスタディ 1 終了後 7 日間以上のウォッシュアウト期間後に開始した。パントプラゾールを投与せず, カプセル D, カプセル C, 溶液の順に 1 日 2 回 3 日間ずつ連続して投与した (計 9 日間 : 3 種類の製剤を 3 日間ずつ)。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>時刻</th> <th>サブスタディ 1 (Visit 2)</th> <th>サブスタディ 2 (Visit 3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Day -2</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td rowspan="6" style="text-align: center; vertical-align: middle;">/</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Day -1</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Day 1~15^{a)}</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>8:00</td> <td>BIBR 1048 MS</td> <td>BIBR 1048 MS</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>20:00</td> <td>BIBR 1048 MS</td> <td>BIBR 1048 MS</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) サブスタディ 2 においては Day 1~9</p>				時刻	サブスタディ 1 (Visit 2)	サブスタディ 2 (Visit 3)	Day -2	7:00	パントプラゾール	/	19:00	パントプラゾール	Day -1	7:00	パントプラゾール	19:00	パントプラゾール	Day 1~15 ^{a)}	7:00	パントプラゾール	—	8:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS	19:00	パントプラゾール	—	20:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS
	時刻	サブスタディ 1 (Visit 2)	サブスタディ 2 (Visit 3)																												
Day -2	7:00	パントプラゾール	/																												
	19:00	パントプラゾール																													
Day -1	7:00	パントプラゾール																													
	19:00	パントプラゾール																													
Day 1~15 ^{a)}	7:00	パントプラゾール		—																											
	8:00	BIBR 1048 MS		BIBR 1048 MS																											
	19:00	パントプラゾール	—																												
	20:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS																												
評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態 :</p> <p>主要評価項目 : 総 BIBR 953 ZW の Ae_{0-12} (時間 0 から時間 12 までの尿中排泄量)</p> <p>副次評価項目 : 該当なし</p> <p>安全性 : 一般臨床検査, 有害事象</p>																														
症例数	<p>目標症例数 : 15 例</p> <p>実施症例数 : 16 例 (サブスタディ 1 あるいはサブスタディ 2 を実施した例数)</p> <p>サブスタディ 1 の実施例数 : 14 例, 完了例数 : 11 例</p> <p>中止例は, 有害事象の発現が 1 例, 中止基準に該当したものが 2 例であった。</p> <p>サブスタディ 2 の実施例数 : 13 例, 完了例数 : 12 例</p> <p>中止例は, 中止基準に該当した 1 例であった。</p>																														
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間																														
治験責任医師	Dr. [REDACTED]																														
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ																														
治験実施期間	西暦 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 ~ [REDACTED]月																														

薬物動態

12～13 例の健康男性を対象として、BIBR 1048 MS を 1 回 50 mg (塩フリー体として) 1 日 2 回、計 15 日間反復投与した。BIBR 1048 MS について、4 種類の試験製剤 (カプセル) および対照製剤としての酒石酸溶液の計 5 種類の製剤を、それぞれ 3 日間ずつ投与した。カプセル A, B, C, D と命名された 4 種類の試験カプセルは、薬物含有率と外側のコーティングの有無が異なる。各製剤について、3 日間の投与期間中に 12 時間間隔で蓄尿した。対照とした酒石酸溶液に対する相対バイオアベイラビリティを評価するため、総 BIBR 953 ZW の平均尿中排泄率 (投与量に対する%) を製剤ごとに算出した。サブスタディ 1 では、高い胃内 pH が薬物吸収に及ぼす効果を検討するため、BIBR 1048 MS の各製剤とパントプラゾール (BIBR 1048 MS 投与の 2 日前からサブスタディ 1 の最終投与日まで 1 回 40 mg 1 日 2 回) を併用投与した。酒石酸溶液投与後の総 BIBR 953 ZW の尿中排泄率は、投与量の平均 3.77% であった。一方、カプセル A, B, C, D 投与後の総 BIBR 953 ZW の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 1.75%, 2.34%, 4.49% および 3.52% であり、カプセル A および B の尿中排泄率は低かった。そこで、サブスタディ 2 では、カプセル C および D のみを選択し、パントプラゾール非併用時の相対バイオアベイラビリティをさらに検討した。溶液を投与したときの平均排泄率は 4.05% であった。一方、BIBR 1048 MS カプセル C および D をパントプラゾール非併用で投与したときの尿中排泄率は、それぞれ 4.83% と 4.34% であった。サブスタディ 2 におけるカプセル D の投与 3 日目には血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の連続的な測定が行われ、総 BIBR 953 ZW の $t_{\max,ss}$ は、薬物服用後 2 時間 (中央値) であった。 $C_{\max,ss}$ および AUC_{ss} の幾何平均値および gCV は、それぞれ 58.5 ng/mL (34.85%) および 368 ng·h/mL (33.8%) であった。

安全性 (MedDRA を使用)

6 例に感冒または感冒様症状がみられた。また、頭痛および胃腸症状がそれぞれ 3 例にみられた。2 例に軽度出血がみられ、うち 1 例は鼻出血、もう 1 例はトイレットペーパーに血液の付着を認めた。さらに、接触性皮膚炎、ざ瘡、麦粒腫、眼内異物、動悸または肛門周囲膿瘍が各 1 例にみられた。頭痛 1 件および肛門周囲膿瘍 1 件を除き、すべてが軽度～中等度であった。また、すべての有害事象は回復した。出血を含めてすべての有害事象は、治験薬との因果関係はなしと判定された。本試験で用いた用法用量 (BIBR 1048 MS 50 mg を 1 日 2 回の反復投与) では出血を招く可能性は低く、これら出血に関係する有害事象は自然発生によるものと思われた。

まとめ

相対バイオアベイラビリティの比較により、カプセル C と D は、カプセル A, B に比べ今後の臨床試験の使用に適すと考えられた。カプセル D は、カプセル C より小型のカプセルであることから、BIBR 1048 MS に関する今後の臨床試験により適した製剤であると考えられた。

BIBR 1048 MS を 1 回 50 mg で 1 日 2 回、最高 15 日間反復経口投与したときの忍容性は、パントプラゾール併用時または非併用時のいずれにおいても良好であった。

2.7.6.1.5 試験 1160.32



[CTD 5.3.1.2-2]

表 2.7.6.1.5: 1 試験方法の概略

目的	パントプラゾール 40 mg の併用または非併用下で BIBR 1048 MS 1 回 50 mg を 1 日 2 回 3 日間 3 種類のカプセルおよび 1 種類の錠剤を用いて経口投与した場合と酒石酸溶液を経口投与した場合の総 BIBR 953 ZW 尿中排泄の比較																														
試験の種類	非盲検, 部分ランダム化, 5 期クロスオーバー試験および 3 期投与順序固定試験																														
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性																														
試験薬剤	BIBR 1048 MS 50 mg カプセル (カプセル E 処方, カプセル F 処方, カプセル G 処方) および錠剤 H 処方 (以下, カプセル E, カプセル F, カプセル G, 錠剤 H) BIBR 1048 MS 50 mg 酒石酸溶液, パントプラゾール 40 mg 錠																														
用法・用量	<p>サブスタディ 1 :</p> <p>BIBR 1048 MS 投与開始 2 日前および 1 日前にパントプラゾール 1 回 40 mg を 1 日 2 回経口投与した。その後, BIBR 1048 MS 服薬 1 日目から 15 日目までは, パントプラゾール 1 回 40 mg を 1 日 2 回経口投与 (BIBR 1048 MS 投与の 1 時間前) し, 併せて, BIBR 1048 MS 50 mg の 5 種の製剤のうちいずれか (カプセル E, F, G, 錠剤 H, 酒石酸溶液) を 1 日 2 回 3 日間ずつ連続して投与した (計 15 日間 : 5 種類の製剤を 3 日間ずつ)。</p> <p>サブスタディ 2 :</p> <p>サブスタディ 1 終了後 7 日間以上のウォッシュアウト期間後に開始した。パントプラゾールを投与せず, カプセル E, 錠剤 H, 溶液の順に 1 日 2 回 3 日間ずつ連続して投与した (計 9 日間 : 3 種類の製剤を 3 日間ずつ)。</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>時刻</th> <th>サブスタディ 1 (Visit 2)</th> <th>サブスタディ 2 (Visit 3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Day -2</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td rowspan="6" style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Day -1</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Day 1~15^{a)}</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>8:00</td> <td>BIBR 1048 MS</td> <td style="text-align: center;">BIBR 1048 MS</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>20:00</td> <td>BIBR 1048 MS</td> <td style="text-align: center;">BIBR 1048 MS</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) サブスタディ 2 においては Day 1~9</p>				時刻	サブスタディ 1 (Visit 2)	サブスタディ 2 (Visit 3)	Day -2	7:00	パントプラゾール	/	19:00	パントプラゾール	Day -1	7:00	パントプラゾール	19:00	パントプラゾール	Day 1~15 ^{a)}	7:00	パントプラゾール	-	8:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS	19:00	パントプラゾール	-	20:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS
	時刻	サブスタディ 1 (Visit 2)	サブスタディ 2 (Visit 3)																												
Day -2	7:00	パントプラゾール	/																												
	19:00	パントプラゾール																													
Day -1	7:00	パントプラゾール																													
	19:00	パントプラゾール																													
Day 1~15 ^{a)}	7:00	パントプラゾール		-																											
	8:00	BIBR 1048 MS		BIBR 1048 MS																											
	19:00	パントプラゾール	-																												
	20:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS																												
評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態 :</p> <p>主要評価項目 : 総 BIBR 953 ZW の Ae_{0-12} (時間 0 から時間 12 までの尿中排泄量), AUC_{ss}</p> <p>副次評価項目 : 総 BIBR 953 ZW の $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$</p> <p>安全性 : 一般臨床検査, 有害事象</p>																														
症例数	<p>目標症例数 : 15 例</p> <p>実施症例数 : 15 例 (サブスタディ 1, 2 とも完了例 : 12 例, サブスタディ 1 期間中に発現した有害事象, サブスタディ 1 終了後のウォッシュアウト期間中に発現した有害事象, また, サブスタディ 2 期間中に同意撤回のため, 各 1 例が試験を中止した。)</p>																														
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間																														
治験責任医師	Dr. [REDACTED]																														
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ																														
治験実施期間	西暦 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 ~ [REDACTED]月																														

薬物動態

健康男性を対象として、BIBR 1048 MS を 1 回 50 mg (塩フリー体として) 1 日 2 回、計 15 日間反復投与した。BIBR 1048 MS について、3 種類のカプセル、1 種類の錠剤、および対照製剤としての酒石酸溶液の計 5 種類の製剤を、それぞれ 3 日間ずつ投与した。カプセル E, F, G と命名した 3 種類のカプセルは酒石酸またはコハク酸を含有し、錠剤 H はフマル酸を含有していた。各製剤について、3 日間の投与期間中に 12 時間間隔で蓄尿した。対照とした酒石酸溶液に対する相対バイオアベイラビリティを評価するため、総 BIBR 953 ZW の平均尿中排泄率 (投与量に対する%) を製剤ごとに算出した。サブスタディ 1 では、高い胃内 pH が薬物吸収に及ぼす影響を検討するため、BIBR 1048 MS の各製剤とパントプラゾール (BIBR 1048 MS 投与の 2 日前からサブスタディ 1 の最終投与日まで 1 回 40 mg を 1 日 2 回) を併用投与した。酒石酸溶液投与後の総 BIBR 953 ZW の尿中排泄率は、投与量の 3.38% (幾何平均値) であった。カプセル E, F, G を投与後の総 BIBR 953 ZW の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 2.89, 3.27 および 2.94% であった。錠剤 H 投与後の総 BIBR 953 ZW 尿中排泄率は、投与量の 3.25% であった。尿中排泄率のデータおよび被験薬の安定性に関する予備情報から、サブスタディ 2 では、カプセル E および錠剤 H を選択し、パントプラゾール非併用時の相対バイオアベイラビリティをさらに検討した。カプセル E および錠剤 H の平均排泄率がそれぞれ 3.39 および 3.71% であったのに対して、酒石酸溶液での尿中排泄率は 3.95% であった。サブスタディ 2 におけるカプセル E の投与 3 日目には血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の連続的な測定が行われ、総 BIBR 953 ZW の $t_{\max,ss}$ は、薬物服用後 2 時間 (中央値) であった。 $C_{\max,ss}$ の幾何平均値 (および gCV) は 45.1 ng/mL (34.8%), AUC_{ss} は 288 ng·h/mL (30.2%) であった。

安全性 (MedDRA を使用)

4 例の被験者に鼓腸がみられ、いずれも BIBR 1048 MS とパントプラゾールの併用時であった。感冒または感冒様症状は、4 例にみられた。頭痛が 3 例、胃腸症状および筋骨格系症状がそれぞれ 2 例の被験者にみられ、睡眠障害が 1 例にみられた。なお、1 例の被験者で血中ブドウ糖増加が発現し試験を中止した。鼓腸以外の有害事象はすべて、治験薬との因果関係なしと判定された。

まとめ

BIBR 1048 MS を 1 回 50 mg で 1 日 2 回、最高 15 日間反復経口投与したときの忍容性は、パントプラゾールの併用時または非併用時のいずれにおいても良好であった。カプセル E および錠剤 H は、今後の臨床試験に適した製剤であると考えられた。

2.7.6.1.6 試験 1160.33

[CTD 5.3.1.2-3]

表 2.7.6.1.6: 1 試験方法の概略

目的	パントプラゾール 40 mg の併用または非併用下で、BIBR 1048 MS 1 回 50 mg を 1 日 2 回 3 日間、2 種類のカプセルを用いて経口投与した場合と酒石酸溶液を経口投与した場合の総 BIBR 953 ZW 尿中排泄の比較と血漿中濃度の検討																														
試験の種類	非盲検、部分ランダム化、3 期クロスオーバー試験および 2 期投与順序固定試験																														
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性																														
試験薬剤	脂質アマルガム Gelucire® を含有する BIBR 1048 MS 25 mg カプセル (カプセル I 処方) および BIBR 1048 MS 50 mg カプセル (カプセル K 処方) (以下、カプセル I、カプセル K) BIBR 1048 MS 50 mg 酒石酸溶液、パントプラゾール 40 mg 錠																														
用法・用量	<p>サブスタディ 1 :</p> <p>BIBR 1048 MS 投与開始 2 日前および 1 日前にパントプラゾール 1 回 40 mg を 1 日 2 回経口投与した。その後、BIBR 1048 MS 服薬 1 日目から 9 日目までは、パントプラゾール 1 回 40 mg を 1 日 2 回経口投与 (BIBR 1048 MS 投与の 1 時間前) し、併せて、BIBR 1048 MS の 3 種類の製剤のうちいずれか (カプセル I : 1 回 2 カプセル、カプセル K : 1 回 1 カプセル、酒石酸溶液) を 1 日 2 回 3 日間ずつ反復投与した (計 9 日間 : 3 種類の製剤を 3 日間ずつ)。</p> <p>サブスタディ 2 :</p> <p>サブスタディ 1 終了後 7 日間以上のウォッシュアウト期間の後に開始した。パントプラゾールを投与せず、カプセル K、溶液の順に 1 日 2 回 3 日間ずつ連続して投与した (計 6 日間 : 2 種類の製剤を 3 日間ずつ)。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>時刻</th> <th>サブスタディ 1 (Visit 2)</th> <th>サブスタディ 2 (Visit 3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Day -2</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td rowspan="6" style="text-align: center; vertical-align: middle;">/</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Day -1</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Day 1~9^{a)}</td> <td>7:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>8:00</td> <td>BIBR 1048 MS</td> <td>BIBR 1048 MS</td> </tr> <tr> <td>19:00</td> <td>パントプラゾール</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>20:00</td> <td>BIBR 1048 MS</td> <td>BIBR 1048 MS</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) サブスタディ 2 においては Day 1~6</p>				時刻	サブスタディ 1 (Visit 2)	サブスタディ 2 (Visit 3)	Day -2	7:00	パントプラゾール	/	19:00	パントプラゾール	Day -1	7:00	パントプラゾール	19:00	パントプラゾール	Day 1~9 ^{a)}	7:00	パントプラゾール	—	8:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS	19:00	パントプラゾール	—	20:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS
	時刻	サブスタディ 1 (Visit 2)	サブスタディ 2 (Visit 3)																												
Day -2	7:00	パントプラゾール	/																												
	19:00	パントプラゾール																													
Day -1	7:00	パントプラゾール																													
	19:00	パントプラゾール																													
Day 1~9 ^{a)}	7:00	パントプラゾール		—																											
	8:00	BIBR 1048 MS		BIBR 1048 MS																											
	19:00	パントプラゾール	—																												
	20:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS																												
評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態 :</p> <p>主要評価項目 : 総 BIBR 953 ZW の Ae_{0-12} (時間 0 から時間 12 までの尿中排泄量), AUC_{ss}</p> <p>副次評価項目 : 総 BIBR 953 ZW の $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$</p> <p>安全性 : 一般臨床検査, 有害事象</p>																														
症例数	<p>目標症例数 : 12 例</p> <p>実施症例数 : 12 例 (サブスタディ 1, 2 とも完了例 : 10 例, サブスタディ 1 終了後に 1 例が同意撤回のため、試験を中止した。1 例はサブスタディ 1 期間中に有害事象のため、投与を中止したが、その後サブスタディ 2 には参加完了した。)</p>																														
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間																														
治験責任医師	Dr. [REDACTED]																														
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Biberach, Boehringer Ingelheim Pharma KG, ドイツ																														
治験実施期間	西暦 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 ~ [REDACTED]月																														

薬物動態

サブスタディ 1 では健康男性を対象として、BIBR 1048 MS を 1 回 50 mg (塩フリー体として) 1 日 2 回、9 日間反復投与した。BIBR 1048 MS について、2 種類のカプセルおよび対照製剤としての酒石酸溶液の計 3 種類の製剤を、それぞれ 3 日間ずつ投与した。カプセル I と命名した BIBR 1048 MS 25 mg のカプセルと、カプセル K と命名した 50 mg のカプセルは、いずれも脂質アマルガムを含んでいるが、薬物と添加物との比率が異なる。各製剤について、3 日間の投与期間中に 12 時間間隔で蓄尿した。BIBR 1048 MS 酒石酸溶液に対する相対バイオアベイラビリティを評価するため、総 BIBR 953 ZW の平均尿中排泄率 (投与量に対する%) を製剤ごとに算出した。サブスタディ 1 では、高い胃内 pH が薬物吸収に及ぼす効果を検討するため、BIBR 1048 MS の各製剤とパントプラゾール (BIBR 1048 MS 投与の 2 日前からサブスタディ 1 の最終投与日まで 1 回 40 mg を 1 日 2 回) を併用投与した。BIBR 1048 MS 酒石酸溶液投与後の総 BIBR 953 ZW の尿中排泄率は、投与量の 3.86% (幾何平均値) であった。カプセル I およびカプセル K の総 BIBR 953 ZW の尿中排泄率の幾何平均値は、それぞれ投与量の 4.62 および 4.49% であった。カプセル K は薬物含有率が高く、さらにパントプラゾールとの併用時の相対バイオアベイラビリティも許容されるものであったため、カプセル K を選択してさらに検討を行った。サブスタディ 2 では、カプセル K と BIBR 1048 MS 酒石酸溶液を 1 日 2 回で 3 日間ずつ、パントプラゾール非併用で投与した。カプセル K 投与の Day 3 には、尿採取に加えて血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の測定が行われ、血漿濃度-時間プロファイルを得た。パントプラゾール非併用で BIBR 1048 MS のカプセル K を投与したとき、総 BIBR 953 ZW の尿中排泄率の幾何平均値は 4.58% であった (パントプラゾール非併用時の酒石酸溶液の幾何平均値は 4.06%)。カプセル K 投与後の総 BIBR 953 ZW の $t_{max,ss}$ は 1.5 時間 (中央値) であった。 $C_{max,ss}$ の幾何平均値 (および gCV) は 69.1 ng/mL (37.7%)、AUC の幾何平均値 (および gCV) は 352 ng·h/mL (34.9%) であった。

安全性 (MedDRA を使用)

5 例の被験者に頭痛 (うち 1 例は浮動性めまいを併発) がみられ、3 例に胃腸症状がみられた。紅斑、眼乾燥および眼刺激、左膝と関節の創傷、鼻閉および鼻出血が、それぞれ 1 例の被験者にみられた。すべての症状は軽度から中等度で、完全に回復した。すべての有害事象は、治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬の投与量が低く、自然発生的な軽度の鼻出血はよくみられる症状であることから、鼻出血も治験薬との関連がないと判定された。

まとめ

BIBR 1048 MS 1 回 50 mg を 1 日 2 回、最高 9 日間反復経口投与したときの忍容性は、パントプラゾール併用時または非併用時共に良好であった。カプセルサイズおよび安定性の面で問題がなければ、カプセル K は薬物動態学的な視点から、今後の臨床試験への使用に適すると考えられた。

2.7.6.1.7 試験 1160.40

[CTD
5.3.1.2-4]

表 2.7.6.1.7: 1 試験方法の概略

目的	150 mg の BIBR 1048 MS ゼラチンカプセル投与後と 150 mg の BIBR 1048 MS HPMC カプセル投与後の総 BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティの比較 BIBR 1048 MS HPMC カプセル投与後の総 BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティへの食事の影響についての検討
試験の種類	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル, BIBR 1048 MS 150 mg ゼラチンカプセル
用法・用量	空腹時/HPMC カプセル投与期: 10 時間以上の絶食の後, 240 mL の水と共に BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセルを 1 カプセル投与。投与 1.5 時間後に朝食。 空腹時/ゼラチンカプセル投与期: 10 時間以上の絶食の後, 240 mL の水と共に BIBR 1048 MS 150 mg ゼラチンカプセルを 1 カプセル投与。投与 1.5 時間後に朝食。 食後/HPMC カプセル投与期: 10 時間以上の絶食の後, 高脂肪高カロリーの朝食を提供。朝食後直ちに 240 mL の水と共に BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセルを 1 カプセル投与。投与後 4 時間絶食。 それぞれの投与期の間には 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態: 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および AUC_{0-tz} , C_{max} , t_{max} 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の MRT, CL/F, $t_{1/2}$, V_z/F 安全性: 心電図, 収縮期および拡張期血圧, 一般臨床検査, 有害事象
症例数	目標症例数: 12 例 実施症例数: 12 例 (完了例 10 例)
解析方法	記述統計, 試験群/対照群 (Test/Reference) の比, およびその 90%信頼区間
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月

薬物動態

ゼラチンカプセルまたは HPMC カプセルとして BIBR 1048 MS 150 mg を経口投与した場合の総 BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティは類似していた。HPMC カプセルにて投与した場合の総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ は、ゼラチンカプセルよりも平均で約 9% 低かった。 $AUC_{0-\infty}$ の群間比の 90% 信頼区間が 64%~130% と広がったことから、被験者内変動が大きいと考えられた。HPMC カプセル投与時の $AUC_{0-\infty}$ はゼラチンカプセルに比べ平均 9% 低かったが、これは臨床的に問題になる差とは考えられなかった。 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の試験群/対照群の比の点推定値と、その 90% 信頼区間を表 2.7.6.1.7: 2 に示した。

表 2.7.6.1.7: 2 BIBR 1048 MS をゼラチンカプセルおよび HPMC カプセルで投与したときの相対バイオアベイラビリティの比較

パラメータ	対照群 (Reference) N=11	試験群 (Test) N=12	点推定値 [%]	両側 90% 信頼区間	
				下限値 [%]	上限値 [%]
$AUC_{0-\infty}$	ゼラチンカプセル, 空腹時	HPMC カプセル, 空腹時	91.0	63.59	130.36
C_{max}	ゼラチンカプセル, 空腹時	HPMC カプセル, 空腹時	94.6	62.11	144.17

引用元: CTD 5.3.1.2-4, 試験 1160.40, U [REDACTED]-1459-01, Table 11.5.2: 1

高脂肪高カロリーの朝食後に BIBR 1048 MS HPMC カプセルを投与したところ、総 BIBR 953 ZW の平均 $AUC_{0-\infty}$ は 27% 増加した。試験群（食後）／対照群（空腹時）の比の点推定値および 90% 信頼区間を表 2.7.6.1.7: 3 に示した。

表 2.7.6.1.7: 3 BIBR 1048 MS を HPMC カプセルで投与したときの食事の影響

パラメータ	対照群 (Reference) N=12	試験群 (Test) N=11	点推定値 [%]	両側 90%信頼区間	
				下限値 [%]	上限値 [%]
$AUC_{0-\infty}$	HPMC カプセル, 空腹時	HPMC カプセル, 食後	127.4	99.96	162.35
C_{max}	HPMC カプセル, 空腹時	HPMC カプセル, 食後	108.5	75.95	154.87

[CTD 5.3.1.2-4, 試験 1160.40, U04-1459-01, Table 11.5.2: 2

なお、 $AUC_{0-\infty}$ の被験者間変動 (gCV) は、食後投与では 32% であったのに対し、空腹時投与では 51% であった。

安全性 (MedDRA を使用)

本試験において、重篤な有害事象および死亡はみられなかった。本試験期間中に合計 8 例の被験者に有害事象がみられた。スクリーニング中に 1 例の被験者に頭痛がみられた。第 1 期または第 2 期の後のウォッシュアウト期間中に、2 例の被験者にインフルエンザもしくはインフルエンザ様疾患がみられた。投与期（第 1 期、第 2 期および第 3 期）中に 6 例の被験者に有害事象がみられた（頭痛 3 件、消化不良 2 件、嘔吐 1 件、鼻出血 1 件）。1 例の被験者に治験の最終投与期の最終検査時、咽喉頭疼痛がみられた。試験終了後すべての有害事象は回復した。

まとめ

食後に BIBR 1048 MS HPMC カプセルを投与したところ、総 BIBR 953 ZW の平均 $AUC_{0-\infty}$ は 27% 増加した。 $AUC_{0-\infty}$ の被験者間変動 (gCV) は、食後投与では 32% であったのに対し、空腹時投与では 51% であった。また、試験 1160.34 [CTD 5.3.3.4-6, U -1353] では高脂肪高カロリーの食後投与で総 BIBR 953 ZW の平均 $AUC_{0-\infty}$ は 8% 増加し、 $AUC_{0-\infty}$ の被験者間変動 (gCV) は、空腹時投与では 53% であったが、食後投与では 22% に低下した。これらから食後投与では総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ の被験者間変動の程度は小さくなると考えられた。

BIBR 953 ZW のプロドラックとして BIBR 1048 MS をゼラチンカプセルで投与した場合と HPMC カプセルで投与した場合の BIBR 953 ZW の薬物動態的特性はほぼ同様であった。

ゼラチンカプセルまたは HPMC カプセルとして 150 mg の BIBR 1048 MS を投与したときの忍容性は良好であった。

BIBR 1048 MS HPMC カプセルは、今後の臨床試験の使用に適すると考えられた。

2.7.6.1.8 試験 1160.52



表 2.7.6.1.8: 1 試験方法の概略

目的	結晶形 I と結晶形 II として BIBR 1048 MS 150 mg を HPMC カプセルで投与したときの相対バイオアベイラビリティの検討
試験の種類	非盲検, ランダム化, 2 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性および女性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 結晶形 I HPMC カプセル 150 mg, BIBR 1048 MS 結晶形 II HPMC カプセル 150 mg
用法・用量	10 時間以上の絶食後に, 結晶形 I または II として BIBR 1048 MS 150 mg を単回投与。投与の 1.5 時間後に朝食, 4 時間後に昼食を摂取。投与期間のウォッシュアウト期間は 7 日とした。
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態: 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ と AUC_{0-tz} , C_{max} 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の MRT, CL/F, $t_{1/2}$, V_z/F , t_{max} 安全性: 心電図, 収縮期および拡張期血圧, 一般臨床検査, 有害事象, 治験責任医師による忍容性の評価
症例数	目標症例数: 28 例 実施症例数: 28 例 (男性 5 例, 女性 23 例)
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間
治験責任医師	Dipl. [Redacted]
治験実施施設	[Redacted], ドイツ
治験実施期間	西暦 20[Redacted] 年 [Redacted] 月 ~ [Redacted] 月

薬物動態

BIBR 1048 MS の結晶形 I に対する結晶形 II の総 BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティの調整幾何平均比は, C_{max} が 90%, $AUC_{0-\infty}$ が 87.5% であった。結晶形 II / 結晶形 I の調整幾何平均比の 90% 信頼区間は, C_{max} が 73.7~109.9%, $AUC_{0-\infty}$ が 73.0~104.9% であった (表 2.7.6.1.8: 2)。

表 2.7.6.1.8: 2 結晶形 I に対する結晶形 II の相対バイオアベイラビリティの比較

パラメータ	単位	N	試験	対照	個体内 gCV [%]	調整幾何平均比 (結晶形 II/結晶形 I)	両側 90% 信頼区間	
							下限値 [%]	上限値 [%]
C _{max}	[ng/mL]	28	結晶形 II	結晶形 I	46.05	0.900	0.737	1.099
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	28	結晶形 II	結晶形 I	41.46	0.875	0.730	1.049

引用元：CTD 5.3.1.2-5, 試験 1160.52, U-1125, Table 11.5.2: 2

C_{max} および AUC_{0-∞} の被験者内変動は大きく、gCV はそれぞれ 46.1 および 41.5% であった。被験者間変動については総 BIBR 953 ZW の C_{max} の gCV は、結晶形 I 投与後には 51%、結晶形 II 投与後には 83% であり、AUC_{0-∞} の gCV は、結晶形 I 投与後には 59%、結晶形 II 投与後には 80% であった。いずれの BIBR 1048 MS 結晶形投与後においても、総 BIBR 953 ZW の t_{max} の中央値は 2 時間で、その t_{1/2} の平均値は 11 時間であった。

安全性 (MedDRA を使用)

8 例の被験者に有害事象がみられた。スクリーニング期間もしくはウォッシュアウト期間に発現した有害事象が各 1 例、結晶形 I および結晶形 II の投与期に有害事象が各 3 例にみられた。5 例の被験者に疲労がみられた。頭痛、背部痛、坐骨神経痛がそれぞれ 1 例にみられた。投与期にみられた頭痛 1 件以外は、治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。いずれの有害事象も、軽度から中等度であった。すべての有害事象は回復した。

まとめ

BIBR 1048 MS の結晶形 II および結晶形 I を投与した後では、BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティにわずかな差が認められたが、これは臨床的に問題ない範囲であると考えられた。

BIBR 1048 MS 150 mg を最大 2 回投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

2.7.6.1.9 試験 1160.56

[CTD 5.3.1.2-6]

表 2.7.6.1.9: 1 試験方法の概略

目的	BIBR 1048 MS 製剤バッチ間の生物学的同等性の確認 (第 III 相試験で使用されるバッチ [BIBR 1048 MS 結晶形 I のほかに結晶形 II を 17%含有] の製剤と、BIBR 1048 MS 結晶形 I のみを含有する製剤との生物学的同等性の検証を行う)
試験の種類	二重盲検, ランダム化, 2 剤の反復デザイン, 4 期クロスオーバー試験
対象	65 歳から 85 歳までの健康成人男性および女性
試験薬剤	被験製剤: 第 III 相試験用バッチ (BIBR 1048 MS の結晶形 I を約 83%と結晶形 II を約 17%含有), BIBR 1048 MS 150 mg, HPMC カプセル 対照製剤: BIBR 1048 MS の結晶形 I のみ含有, BIBR 1048 MS 150 mg, HPMC カプセル
用法・用量	治験薬 (被験製剤または対照製剤) は二重盲検法にて第 1 期から第 4 期の各投与期に単回投与された。各投与期では, 10 時間以上の絶食の後, 約 240 mL の水と共に, 治験薬 1 カプセルを経口投与した。なお, 被験製剤および対照製剤は, 各被験者に計 4 期の投与中に 2 回ずつ投与されるよう割り当てられた。投与順序は, RTRT または TRTR のいずれかとした。また, 各投与期の間には 6 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態: 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 副次評価項目: フリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 両対象物質の AUC_{0-tz} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F 安全性: 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性
症例数	目標症例数: 66 例 実施症例数: 66 例 (男性 29 例, 女性 37 例) (完了例: 64 例, 第 1 期の投与終了後に, 1 例が有害事象の発現により, 1 例がプロトコル不遵守により試験を中止した。)
解析方法	統計解析方法: 主要: scaled average bioequivalence approach: 信頼区間が生物学的同等性の許容域 (80~125%, Scaling variability である 0.25 の二乗で割る) を満たすかどうかを明らかにするため, 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} それぞれの被験者内での比 (比の幾何平均値により推定) の二乗を対照製剤の被験者内変動の二乗で割ったものの片側 90%信頼区間を求めた。さらに, この被験者内での比の中央値に相当する点推定値 (幾何平均値) を求めた。 副次: unscaled average bioequivalence approach: 信頼区間が生物学的同等性の許容範囲である 80~125%を満たすかどうかを明らかにするため, 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} それぞれの被験者内での比 (比率の幾何平均値により推定) の両側 90%信頼区間を求めた。さらに, この被験者内での比の中央値に相当する点推定値 (幾何平均値) を求めた。 統計モデルは, 対数変換したパラメータに関する ANOVA とし, モデルに「順序」, 「順序内被験者」, 「時期」および「製剤」の効果を含めた。信頼区間は ANOVA の残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについて記述統計を算出した。
治験責任医師	Dr.med [redacted]
治験実施施設	[redacted] ドイツ
治験実施期間	西暦 20 [redacted] 年 [redacted] 月 ~ [redacted] 月

薬物動態

BIBR 1048 MS の被験製剤および対照製剤の投与後におけるフリー体および総 BIBR 953 ZW の算術平均血漿中濃度－時間推移は類似していた。BIBR 1048 MS 被験製剤（83%結晶形 I+17%結晶形 II）投与後における総 BIBR 953 ZW の最高血漿中濃度（ C_{max} ）の調整幾何平均値は 104.6 ng/mL であったのに対し、対照製剤（結晶形 I のみ）では 103.9 ng/mL であった。また $AUC_{0-\infty}$ の調整幾何平均値はそれぞれ 1090.2 および 1075.6 ng·h/mL であった。

フリー体および総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} について、被験製剤／対照製剤の比率は 1.0 に近く、その 90%信頼区間は、生物学的同等性の許容基準である 80～125%の範囲内に入っていた。よって、83%結晶形 I と 17%結晶形 II の混合物である被験製剤について、結晶形 I のみを含む対照製剤との生物学的同等性が示された。反復デザインのアノVA に基づいた、総 BIBR 953 ZW の生物学的同等性に関する結果を表 2.7.6.1.9: 2 に示した。

表 2.7.6.1.9: 2 被験製剤と対照製剤の相対バイオアベイラビリティの比較

パラメータ	被験製剤 結晶形 I と II 混合物 調整幾何平均値 (gCV [%])	対照製剤 結晶形 I 調整幾何平均値 (gCV [%])	比 被験／対照 調整幾何平均値 [%] (gSE)	両側 90% 信頼区間	
				下限[%]	上限[%]
C_{max} (ng/mL)	104.6 (55.0)	103.9 (63.6)	100.65 (1.07)	89.93	112.65
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1090.2 (49.7)	1075.6 (55.6)	101.36 (1.06)	91.62	112.14

引用元：CTD 5.3.1.2-6, 試験 1160.56, U-1613, Table 11.4.1.1.3: 1

主要解析である scaled average bioequivalence approach による検証では、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の被験者内の対照内標準偏差は、あらかじめ規定した基準である 0.25 より大きいことが示された。よって、scaled average bioequivalence approach の基準における限界値は広がった。2 種類のアプローチ、すなわちブートストラップ法と、フリー体および総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} に関する被験製剤／対照製剤比の 90%信頼限界の近似計算により、scaled average bioequivalence approach による生物学的同等性が示された。

対照製剤と被験製剤の投与後 2 時間（中央値）で C_{max} に達し、それぞれの範囲は 1.00～6.00 時間と 1.48～4.02 時間であった。総 BIBR 953 ZW の $t_{1/2}$ の幾何平均値は両剤で 10.7 時間であった。総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータの被験者間の変動は大きかった。対照製剤と被験製剤の幾何変動係数（gCV）は、 $AUC_{0-\infty}$ についてはそれぞれ 75.2%と 72.1%、 C_{max} はそれぞれ 82.3%と 78.8%であった。性差もみられ、全体として、女性被験者では血漿中濃度が高かった。両剤について、女性の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} は男性の約 1.5 倍であった。この血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の性差は、過去の試験と同じであった。男女被験者における BIBR 953 ZW のグルクロン酸抱合体の幾何平均値の割合は、両剤とも 15.9%であった。

安全性（MedDRA を使用）

11 例の被験者に有害事象がみられ、スクリーニング期に 1 例、BIBR 1048 MS 150 mg の投与中には 10 例に発現した。有害事象はいずれも、軽度または中等度であり、すべて回復した。頭痛の 5 件中 2 件が治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。また、悪心、嘔吐、出血性関節症および異常感覚（各 1 件）も、治験薬に関連ありと判定された。鼻咽頭炎、鼻炎および背部痛（各 1 件）は、治験薬との因果関係がなしと判定された。

まとめ

BIBR 1048 MS の 2 種類のバッチ(結晶形 I のみ含有および結晶形 I のほかに結晶形 II を 17%含有)の生物学的同等性が確認された。

BIBR 1048 MS 150 mg を最大 4 回投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

2.7.6.1.10 試験 1160.66

[CTD 5.3.1.2-7]

表 2.7.6.1.10: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	BIBR 1048 MS の 2 種類の結晶形 (結晶形 I および結晶形 II) からなる製剤間の生物学的同等性の確認
試験の種類	二重盲検, ランダム化, 2 剤の反復デザイン, 4 期クロスオーバー試験
対象	60 歳から 85 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~32.0 kg/m ²
試験薬剤	被験製剤: BIBR 1048 MS 結晶形 II のみを含有する BIBR 1048 MS 150 mg カプセル 対照製剤: BIBR 1048 MS 結晶形 I のみを含有する BIBR 1048 MS 150 mg カプセル
症例数	目標症例数: 66 例 実施症例数: 66 例 (完了例: 64 例)
投与方法 投与期間	治験薬 (被験製剤または対照製剤) は二重盲検法にて第 1 期から第 4 期の各投与期に単回投与された。各投与期では, 10 時間以上の絶食の後, 約 240 mL の水と共に, 治験薬 1 カプセルを経口投与した。なお, 被験製剤および対照製剤は, 各被験者に計 4 期の投与期中に 2 回ずつ投与されるよう割り当てられた。投与順序は, RTRT または TRTR のいずれかとした。また, 各投与期の間には 6 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態: 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} および C _{max} 副次評価項目: フリー体 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} および C _{max} フリー体および総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-tz} , AUC _{t1-t2} , t _{max} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F 安全性: 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 12 誘導心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性
解析方法	先行した試験で生物学的同等性の評価対象パラメータ (AUC _{0-∞} および C _{max}) の変動が大きいことが示された。一般的に, 被験者内変動の大きな薬剤では, 従来の average 法で生物学的同等性を示すためには, 多くの被験者を対象とした試験を実施する必要がある。このため, より少ない被験者数で被験者内変動の大きい薬物の生物学的同等性を適切に評価できる統計手法が検討されてきた。本薬のように被験者内変動が 30% 以上の薬剤について, scaled average 法の有用性が報告されている [CTD 5.4-55, R08-5349]。本試験では scaled average 法を生物学的同等性の主解析とし, 従来の average 法での生物学的同等性の評価も副次解析として評価した。Scaled average 法での生物学的同等性の評価にあたっては, 対照製剤の被験者内変動に基づき行った。なお, 変動性の限界値は 0.25 とした。 国内の後発医薬品の生物学的同等性のガイドラインでは C _{max} と AUC _{0-tz} が主評価パラメータであるため, AUC _{0-tz} についても, 評価を行った。 <u>主要解析 (scaled average 法):</u> 総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} と C _{max} それぞれの被験者内の製剤間の比 (比の幾何平均値により推定) の二乗を対照製剤の被験者内変動の二乗で除した値の片側 95% 信頼区間を算出し, 生物学的同等の許容域 (scaling variability とした 0.25 の二乗で除すと 80~125% となる範囲) の範囲内か否かを検討した。さらに, この被験者内の比の中央値に相当する点推定値 (幾何平均値) を算出した。 <u>副次解析 (unscaled average 法):</u> 総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} と C _{max} それぞれの被験者内の製剤間の比 (比の幾何平均値により推定) の両側 90% 信頼区間を算出し, 生物学的同等の許容域である 80~125% を満たすか否かを検討した。さらに, この被験者内の比の中央値に相当する点推定値 (幾何平均値) を算出した。 フリー体 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} と C _{max} に対しては, 主要評価項目と同様の解析を行った。統計モデルは, 対数変換した薬物動態パラメータに関する ANOVA とし, 「順序」, 「被験者」, 「時期」 および 「処置」 を要因として含めた。モデルでは 「被験者」 は変量効果, その他は固定効果とした。信頼区間は ANOVA の残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。

表 2.7.6.1.10: 1 試験方法の概略 (2/2)

治験責任医師	MD
治験実施施設	, ドイツ
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月

薬物動態

被験製剤（結晶形 II）および対照製剤（結晶形 I）の投与後の総 BIBR 953 ZW の平均血漿中濃度－時間推移は類似していた。被験製剤における総 BIBR 953 ZW の C_{max} の幾何平均値は 103 ng/mL であったのに対し、対照製剤では 108 ng/mL であった。また、被験製剤および対照製剤の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値はそれぞれ 1090 ng·h/mL および 1110 ng·h/mL であった。

なお、被験製剤および対照製剤共に、投与後の総 BIBR 953 ZW は中央値では 2 時間、範囲としてはそれぞれ 1.22~4.00 時間と 1.22~3.46 時間で最高血漿中濃度に達した。総 BIBR 953 ZW の $t_{1/2}$ の幾何平均値は両製剤とも約 11 時間であった。両製剤とも、女性被験者の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} は男性被験者の約 1.2~1.5 倍であった。男女被験者における BIBR 953 ZW のグルクロン酸抱合体の割合の幾何平均値は、両製剤とも 19.3% であった。本試験における BIBR 953 ZW の薬物動態の結果は、先に行われた第 I 相試験と同様であった。

従来 of average 法による生物学的同等性の評価の結果を表 2.7.6.1.10: 2 に示す。総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-tz} および C_{max} について、被験製剤と対照製剤の調整幾何平均値比は 100% に近く、調整幾何平均値の比の両側 90% 信頼区間は事前に定めた許容基準である 80%~125% の範囲内であった。フリー体 BIBR 953 ZW についても同様であった。

表 2.7.6.1.10: 2 繰り返し投与のあるデザインを考慮した ANOVA に基づく総 BIBR 953 ZW に関する average 法による生物学的同等性の評価 (PPS 集団)

薬物動態 パラメータ	N	試験 調整幾何平均値 (gCV[%])	対照 調整幾何平均値 (gCV[%])	T/R 比 調整幾何平均値 [%] (gSD)	両側 90% 信頼区間	
					下限値 (%)	上限値 (%)
C_{max} (ng/mL)	64	102.3 (45.8)	107.1 (44.7)	95.5 (1.22)	86.55	105.37
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	64	1077.5 (38.9)	1102.2 (39.7)	97.8 (1.15)	89.89	106.32
AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	64	1036.3 (41.3)	1069.4 (41.0)	96.9 (1.17)	88.71	105.85

引用元：CTD 5.3.1.2-7, 試験 1160.66, U-1050-01, Table 11.4.1.1.2: 1 および 11.4.1.2.2: 1

本薬の被験者内変動を考慮して主要解析と位置づけた scaled average 法において、総 BIBR 953 ZW の薬物動態の評価項目 (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz}) で被験製剤と対照製剤、つまり BIBR 1048 MS の 2 種類の結晶形、結晶形 I と結晶形 II の生物学的同等性が確認された (表 2.7.6.1.10: 3)。フリー体 BIBR 953 ZW についても同様であった。なお、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-tz} および C_{max} の被験者内の対照製剤投与時の標準偏差が、あらかじめ定めた変動性限界値の 0.25 を上回っていたため、scaled average 法の適用が妥当であることが確認された。

表 2.7.6.1.10: 3 Hyslop 近似に基づく総 BIBR 953 ZW に関する scaled average 法による生物学的同等性の評価 (対数変換値, PPS 集団)

薬物動態 パラメータ	平均の差	標準誤差	対照製剤で の被験者内 標準偏差	σ_{w0}	Scaled average 法 の限界値	自由度	線形化した基準 の 95% 信頼区間 上限
C_{max} (ng/mL)	-0.0461	0.059	0.427	0.25	0.893	62.0	-0.104
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	-0.0226	0.051	0.383	0.25	0.893	62.0	-0.086
AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	-0.0315	0.053	0.395	0.25	0.893	62.0	-0.091

引用元：CTD 5.3.1.2-7, 試験 1160.66, U-1050-01, Table 11.4.1.1.1: 1 および Table 11.4.1.2.1: 1

総BIBR 953 ZWの C_{max} と AUC_{0-tz} の被験者内変動は両製剤間で同程度であった(被験製剤では C_{max} は46%, AUC_{0-tz} は41%, 対照製剤では C_{max} は45%, AUC_{0-tz} は41%)。被験者間変動は被験製剤が対照製剤より高かった(被験製剤では C_{max} は79%, AUC_{0-tz} は70%, 対照製剤では C_{max} は59%, AUC_{0-tz} は55%) [CTD 5.3.1.2-7, 試験 1160.66, U-1050-01, Table 11.4.3.2: 1]。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

治験薬が投与された被験者 66 例中 37 例に軽度から中等度の有害事象がみられた。本試験中死亡または重篤な有害事象の発現はなかった。なお、1 例に第 2 期の投与期終了後に血便排泄が認められ試験を途中で中止した。この事象は治験薬との因果関係はないと判定された。

有害事象を発現した被験者の割合は、被験製剤と対照製剤間で差はなかった。最も多く報告された有害事象は器官別大分類で神経系障害に部類される頭痛であった。頭痛は第 I 相試験で報告の多い有害事象であり、治験薬との因果関係は認められなかった。3 例の被験者で血腫がみられ、いずれも治験薬との因果関係があると判断された。すべての有害事象は試験終了時には消失した。

臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図

臨床検査では、1 例に第 1 期の投与期終了後に血小板数の低値が認められた。本治験薬が抗凝固薬であるため、安全性の観点から以後の試験を中止した。なお、バイタルサインや心電図については、安全性に問題となる所見はなかった。

まとめ

BIBR 1048 MS の 2 種類の結晶形 (結晶形 I および結晶形 II) からなる製剤間の生物学的同等性が主要解析および副次解析の両方で一貫して確認された。

また、男女の高齢の健康被験者において BIBR 1048 MS 150 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性は良好であった。この結果は、他の試験結果から得られている BIBR 1048 MS の安全性に関する知見と異なるものではなかった。

2.7.6.1.11 試験 1160.68



表 2.7.6.1.11: 1 試験方法の概略

目的	ワルファリンの2種類の製剤（ワルファリンナトリウム ^{V*} 5 mg 錠、ワルファリンナトリウム ^{W*} 10 mg 錠）間の生物学的同等性の確認
試験の種類	非盲検，ランダム化，単回投与，2群，2期クロスオーバー試験
対象	18歳から45歳までの健康男性，BMIは18～30 kg/m ²
試験薬剤	被験製剤（T）：ワルファリンナトリウム ^{V*} 5 mg 錠（2錠） 対照製剤（R）：ワルファリン 10 mg 錠（ワルファリンナトリウム ^{W*} ）
症例数	目標症例数：36例 実施症例数：36例（第1期から第2期の投与期を完了したのは34例）
投与方法 投与期間	治験薬（被験製剤または対照製剤）は第1期または第2期の各投与期に非盲検下で単回投与された。各投与期では，10時間以上の絶食の後，約240 mLの水と共に，治験薬（被験製剤2錠または対照製剤1錠）を経口投与した。なお，被験製剤および対照製剤は，各被験者に計2期の投与期中に1回ずつ投与されるよう割り当てられた。投与順序はTRまたはRTのいずれかとした。また，各製剤の投与の間には21日間のウォッシュアウト期間を設けた。
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態： 主要評価項目：ワルファリンのAUC _{0-∞} およびC _{max} 副次評価項目：ワルファリンのAUC _{0-tz} ，t _{max} ，λ _z ，t _{1/2} ，MRT _{po} ，CL/F，V _z /F 安全性： 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），12誘導心電図，臨床検査，有害事象および忍容性
解析方法	ワルファリンのAUC _{0-∞} とC _{max} それぞれの被験者内での製剤間の比（比の幾何平均値により推定）の両側90%信頼区間を算出し，生物学的同等の許容域である80～125%を満たすか否かを検討した。さらに，この被験者内の比の中央値に相当する点推定値（幾何平均値）を算出した。 統計モデルに，対数変換した薬物動態パラメータに関するANOVAを用い，「順序」，「被験者」，「時期」および「処置」を要因として含めた。「被験者」は変量効果，その他は固定効果とした。信頼区間はANOVAの残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。
治験責任医師	MD
治験実施施設	，アメリカ
治験実施期間	西暦20 年 月 ～ 月

薬物動態

男性被験者36例が本試験に参加し，2種類の投与順序のいずれかに割り当てられた。このうち1例が併用禁止薬違反，もう1例が同意撤回により第1期の投与期終了後に途中で試験を中止した。この2例は安全性解析対象に含めたが，PPS（治験実施計画書に適合した対象集団）からは除外した。よって，34例が主要評価項目の解析に組み入れられた。

試験製剤 [ワルファリンナトリウム^{V*} 5 mg 錠 2錠] 投与時のAUC_{0-∞}の幾何平均値と幾何変動係数は，64300 ng・h/mL および22.3%であり，対照製剤 [ワルファリン 10 mg 錠] 投与時には65100 ng・h/mL および22.4%と両製剤で同等であった。最高血漿中濃度到達時間は，被験製剤は中央値で1.5時間，対照製剤は1時間であり，被験製剤の方が全般的に遅かった。C_{max}の幾何平均値は，被験製剤（1380 ng/mL）の方が対照製剤（1520 ng/mL）より低かったが，被験者内変動（幾何変動係数）は被験製剤の方が27.2%と，対照製剤の19.3%より大きかった。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

被験製剤および対照製剤の投与後の被験製剤／対照製剤の比、つまり製剤間の比の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の調整幾何平均値は、それぞれ 99%、92%であった。製剤間の比の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の両側 90%信頼区間は、それぞれ 97.6～101.1%、86.9～97.5%であった。いずれの信頼区間も、一般的に生物学的同等の許容域とされる 80～125%の範囲内であった。 AUC_{0-tz} については、製剤間の比の調整幾何平均は 99%であり、その信頼区間（97～100%）も生物学的同等の許容域の範囲内であった。

安全性

有害事象（MedDRA を使用）

各被験者の試験開始から最終来院まで、あらゆる有害事象をモニタリングした。治験薬が投与された被験者 36 例中 5 例から、合計 9 件の有害事象が報告され、9 件とも投与期に発現したものであった。有害事象の程度は、9 件のうち 7 件が軽度、2 件が中等度であった。治験薬との関連性では、3 件（上腹部痛 2 件、悪心 1 件）は因果関係ありと判定され、6 件は因果関係なしと判定された。重篤な有害事象または死亡の報告はなかった。

最も多く報告された有害事象は胃腸障害であり、上腹部痛 2 件（被験製剤投与後および対照製剤投与後に各 1 件、同一被験者での報告）、悪心 2 件（いずれも被験製剤投与後）、および嘔吐 1 件（対照製剤投与後）であった。

製剤別では、被験製剤投与後に被験者 4 例から 6 件、対照製剤投与後に 2 例から 3 件の有害事象が報告された（1 例の被験者から両製剤投与後に 1 件ずつ、計 2 件が報告された）。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

まとめ

ワルファリンの 2 種類の製剤（ワルファリンナトリウム^{V*} および ^{ワルファリンナトリウム^{W*}}）間の生物学的同等性が確認された。

なお、治験薬との因果関係のある特異なまたは予測できない有害事象はみられなかった。また、臨床検査、心電図、身体所見のいずれにおいても、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.1.12 試験 1160.70

[CTD 5.3.1.2-9]

表 2.7.6.1.12: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	異なる原薬合成法および製剤工程を用いた 2 種類の BIBR 1048 MS の製剤間の生物学的同等性の確認
試験の種類	二重盲検, ランダム化, 2 剤の反復デザイン, 4 期クロスオーバー試験
対象	60 歳から 85 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~30.0 kg/m ²
試験薬剤	被験製剤 (T) : 第 2 世代の BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル 第 2 世代の原薬合成法および製剤工程を使用して製造し, 今後の最終市販用に予定している製剤 対照製剤 (R) : 第 1 世代の BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル 第 1 世代の原薬合成法および製剤工程を使用して製造し, 第 III 相試験で使用した製剤で, 現行の市販用製剤
症例数	目標症例数 : 66 例 実施症例数 : 66 例 (完了例 : 65 例)
投与方法 投与期間	治験薬 (被験製剤または対照製剤) は二重盲検法にて第 1 期から第 4 期の各投与期に単回投与された。各投与期では, 10 時間以上の絶食の後, 約 240 mL の水と共に, 治験薬 1 カプセルを経口投与した。なお, 被験製剤および対照製剤は, 各被験者に計 4 期の投与中に 2 回 (2 期) ずつ投与されるよう割り当てられた。投与順序は, RTRT または TRTR のいずれかとした。また, 各投与期の間には 6 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態 : 主要評価項目 : 総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} および C _{max} 副次評価項目 : フリー体 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} および C _{max} フリー体および総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-tz} , AUC _{t1-t2} , t _{max} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F 安全性 : 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 12 誘導心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性

表 2.7.6.1.12: 1 試験方法の概略 (2/2)

解析方法	<p>先行した試験で生物学的同等性の評価対象パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ および C_{max}) の変動が大きいことが示された。一般的に、被験者内変動の大きな薬剤では、従来の average 法で生物学的同等性を示すためには、多くの被験者を対象とした試験を実施する必要がある。このため、より少ない被験者数で被験者内変動の大きい薬物の生物学的同等性を適切に評価できる統計手法が検討されてきた。本薬のように被験者内変動が 30%以上の薬剤について、scaled average 法の有用性が報告されている [CTD 5.4-55, R08-5349]。本試験では scaled average 法を生物学的同等性の主解析とし、従来の average 法での生物学的同等性の評価も副次解析として評価した。Scaled average 法での生物学的同等性の評価にあたっては、対照薬剤の被験者内変動に基づき行った。なお、変動性の限界値は 0.25 とした。</p> <p>国内の後発医薬品の生物学的同等性のガイドラインでは C_{max} と AUC_{0-tz} が主評価パラメータであるため、AUC_{0-tz} についても、評価を行った。</p> <p><u>主要解析 (scaled average 法) :</u></p> <p>総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} それぞれの被験者内の製剤間の比 (比の幾何平均値により推定) の二乗を対照薬剤の被験者内変動の二乗で除した値の片側 95%信頼区間を算出し、生物学的同等の許容域 (scaling variability とした 0.25 の二乗で除すと 80~125%となる範囲) の範囲内か否かを検討した。さらに、この被験者内の比の中央値に相当する点推定値 (幾何平均値) を算出した。</p> <p><u>副次解析 (unscaled average 法) :</u></p> <p>総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} それぞれの被験者内の製剤間の比 (比の幾何平均値により推定) の両側 90%信頼区間を算出し、生物学的同等の許容域である 80~125%を満たすか否かを検討した。さらに、この被験者内の比の中央値に相当する点推定値 (幾何平均値) を算出した。</p> <p>フリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max}, ならびにフリー体および総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-tz} に対しては、主要評価項目と同様の解析を行った。</p> <p>統計モデルは、対数変換した薬物動態パラメータに関する ANOVA とし、「順序」、「被験者」、「時期」および「処置」を要因として含めた。モデルでは「被験者」は変量効果、その他は固定効果とした。信頼区間は ANOVA の残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。</p>
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	[REDACTED], ドイツ
治験実施期間	西暦 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月

薬物動態

投与順序の異なる 2 つの被験者群間で、人口統計学的特性およびベースラインでの特性に大きな差はみられなかった。すべての被験者は白人で、年齢は 60~77 歳、BMI は 20.3~30.5 kg/m² であった^(注)。被験者数は男性が 22 名、女性が 44 名で、女性の方が多かったが、男女構成比は 2 つの被験者群間で同じであった。

(注 : BMI がスクリーニング時に 30.5 kg/m² であった被験者は、9 日後の再測定時に BMI が選択基準内の 29.8 kg/m² であったことから、選択基準違反としなかった。)

被験薬剤 (第 2 世代製剤) 投与後における総 BIBR 953 ZW の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、それぞれ 116 ng/mL, 1210 ng·h/mL であったのに対し、対照薬剤 (第 1 世代製剤) 投与後の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、それぞれ 103 ng/mL, 1080 ng·h/mL であった。

なお、被験薬剤および対照薬剤共に、投与後の総 BIBR 953 ZW は 2 時間 (中央値) で最高血漿中濃度に達し、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は被験薬剤で 10.7 時間、対照薬剤で 10.6 時間と近似していた。両薬剤とも、女性被験者の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} は男性被験者の約 1.4~1.5 倍であった。男女被験者における BIBR 953 ZW のグルクロン酸抱合体の割合の幾何平均値は、両薬剤とも 17.2% であった。

従来の average 法を用いた生物学的同等性の検討の結果ならびに $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} および C_{max} に関して被験薬剤と対照薬剤を比較した結果を表 2.7.6.1.12: 2 に示す。被験薬剤投与後における総 BIBR 953 ZW の C_{max} の調整幾何平均値は対照薬剤投与後に比べて 13% 高く、また、 $AUC_{0-\infty}$ およ

び AUC_{0-tz} の調整幾何平均値は 12%~13%高かった。総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ の被験製剤/対照製剤の比、つまり製剤間の比の信頼区間は、unscaled average 法の生物学的同等の標準的な許容域の 80~125%の範囲内に入っていたが (123.86%)、 AUC_{0-tz} および C_{max} の製剤間の比の信頼区間の上限は、生物学的同等の許容域である 125%をわずかに超えていた (125.44%および 126.23%)。パラメータの試験/対照比は 112%から 113%であったため、国内のガイドライン「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 18 年 11 月 24 日付、薬食審査発 1124004 号)」の記載「判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性判定パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90)\sim\log(1.11)$ であり、且つ、第 3 章、A. V. に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定する」にも合致しなかった。

表 2.7.6.1.12: 2 繰り返し投与のあるデザインを考慮した ANOVA に基づく総 BIBR 953 ZW に関する average 法による生物学的同等性の評価 (PPS 集団)

薬物動態 パラメータ	N	被験 調整幾何平均値 (gCV[%])	対照 調整幾何平均値 (gCV[%])	T/R 比 調整幾何平均値 [%] (gSD)	両側 90%信頼区間	
					下限値 (%)	上限値 (%)
C_{max} (ng/mL)	65	115.8 (39.3)	102.3 (54.3)	113.15 (1.32)	101.43	126.23
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	65	1205.4 (35.6)	1073.1 (51.6)	112.33 (1.24)	101.88	123.86
AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	65	1169.2 (37.7)	1033.6 (55.0)	113.11 (1.25)	102.00	125.44

gCV は個人内および同一製剤内の変動を示し、gSD は被験者と製剤の相互作用を示す。

引用元：CTD 5.3.1.2-9, 試験 1160.70, U■■-1051-01, Table 11.4.1.1.2: 1 および 11.4.1.2.2: 1

従来の average 法では生物学的同等性の基準をわずかに満たさなかったが、被験者ごとに曝露量の製剤間比較をすると、一定の傾向はみられず、被験者内変動が大きいことから信頼区間の上限が基準を上回ったと考えられた。また、曝露量の幾何平均は被験製剤の方が 12~13%高かったが、90 パーセンタイルは両製剤で差がなかった (図 2.7.6.1.12: 1)。

被験製剤および対照製剤ともに、 C_{max} および AUC_{0-tz} の変動は中等度から高度であった。しかし被験製剤は被験者内変動 (それぞれ 39.3%および 37.7%) および被験者間変動 (それぞれ 67.6%および 65.5%) のいずれも対照製剤の被験者内変動 (それぞれ 54.3%および 55.0%) および被験者間変動 (それぞれ 75.5%および 76.1%) と比べて小さかった [CTD 5.3.1.2-9, 試験 1160.70, U■■ 1051-01, Table 11.4.3.2: 1]。

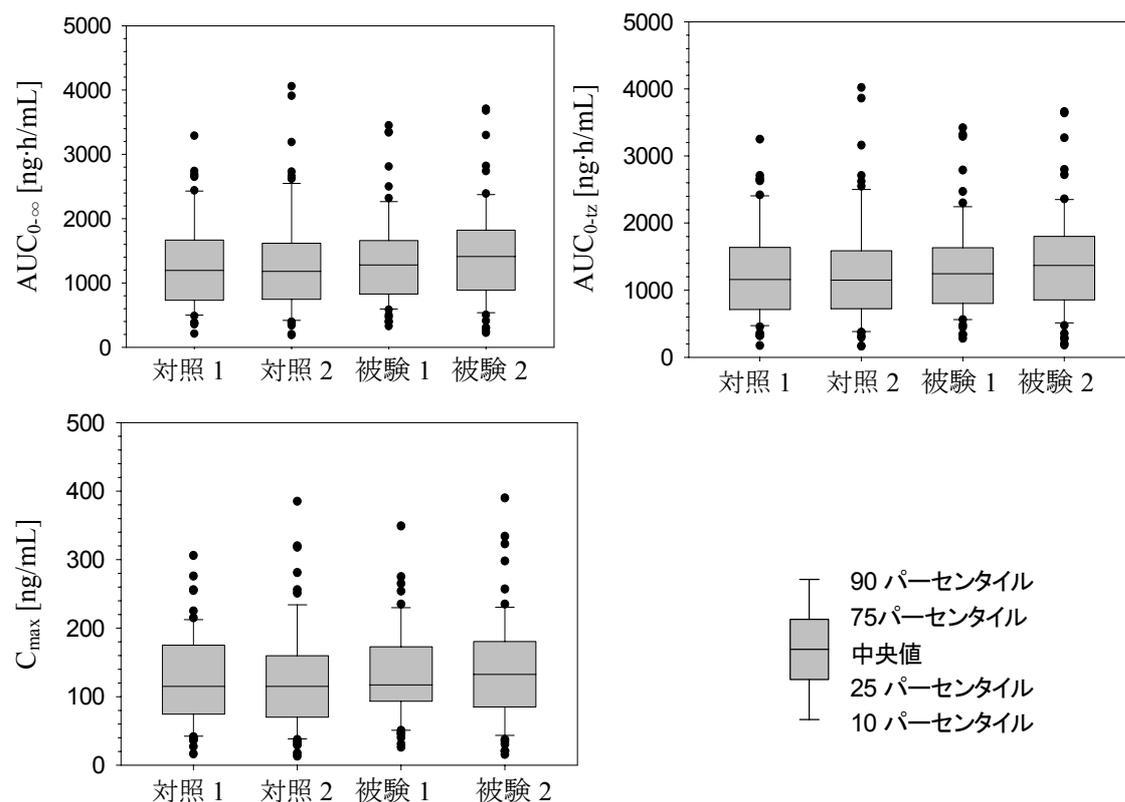


図 2.7.6.1.12: 1 被験者ごとの曝露量の製剤間比較

引用元：CTD 5.3.1.2-9, 試験 1160.70, U-1051-01, Table 15.6.2.1: 3 および 4 を用いて作成

本薬の被験者内変動を考慮して主要解析と位置づけた scaled average 法において、総 BIBR 953 ZW の薬物動態の評価項目 (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz}) で被験製剤と対照製剤、つまり、第 2 世代製剤と第 1 世代製剤の生物学的同等性が確認された (表 2.7.6.1.12: 3)。フリー体 BIBR 953 ZW についても同様であった。

なお、 $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} および C_{max} の被験者内の対照製剤投与時の標準偏差が、あらかじめ定めた変動性限界値の 0.25 を上回っていたため、scaled average 法の適用が妥当であることが確認された。

表 2.7.6.1.12: 3 Hyslop 近似に基づく総 BIBR 953 ZW に関する scaled average 生物学的同等性の評価 (対数変換値, PPS 集団)

薬物動態パラメータ	平均の差	標準誤差	対照製剤での被験者内標準偏差	σ_{wo}	Scaled average 法の限界値	自由度	線形化した基準の 95%信頼区間上限
C_{max} (ng/mL)	0.1235	0.066	0.508	0.25	0.893	63.0	-0.128
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	0.1163	0.059	0.485	0.25	0.893	63.0	-0.119
AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	0.1232	0.062	0.514	0.25	0.893	63.0	-0.134

引用元：CTD 5.3.1.2-9, 試験 1160.70, U-1051-01, Table 11.4.1.1.1: 1 および 15.5.2.3: 2

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

被験者番号 41 の被験者は、本試験期間中に治験薬の投与を 1 回のみ受けた後、試験開始前から顕微鏡的血尿があったことが 1 回目の投与を受けた後にわかったため、以後の試験を中止した。

本試験中、死亡または重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象の発現頻度は、先に行われた第 I 相試験と同様であった。治験薬が投与された被験者 66 例中 22 例 (33.3%) から有害事象が報告され、全有害事象が治験薬の投与期に発現したものであった。MedDRA 器官別大分類で神経系障害に部類される有害事象の発現が 17 例 (25.8%) と最も多く、すべて頭痛であった。次いで、胃腸障害 (3 例, 4.5%), 眼障害 (2 例, 3.0%), 傷害, 中毒および処置合併症 (2 例, 3.0%) の順に有害事象の報告が多かった。高度の有害事象は 1 件 (橈骨骨折) のみで治療を必要としたが、治験薬との因果関係はないと判定された (被験者番号 23)。本被験者は有害事象 (橈骨骨折) から回復しなかったが、以後の調査は必要ないと判断されるまで追跡調査が実施された。その他の有害事象の程度はすべて軽度または中等度で、いずれの被験者も有害事象から完全に回復した。治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、7 例 (10.6%) の被験者から報告された (頭痛が 5 例, 眼充血, 歯肉出血, 悪心, 嘔吐および丘疹が各 1 例)。このうち、治療を必要としたのは 1 例 (頭痛) のみであり、本被験者には paracetamol による治療が行われた。

臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図

臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

忍容性

投与期の最終 2 回の Visit (Visit 4 および Visit 5) で有害事象のため、治験責任医師により忍容性が「満足」、次いで「不満 (十分でない)」と評価された被験者が 1 例 (被験者番号 13 : Visit 4 で頭痛, Visit 5 で頭痛, 悪心および嘔吐を報告) あったが、その他の被験者では全試験期間を通して全般的忍容性評価は「良好」と判定された。

まとめ

フリー体および総 BIBR 953 ZW のいずれも、被験製剤 (第 2 世代製剤) 投与後における C_{max} の幾何平均値は、対照製剤 (第 1 世代製剤) 投与後に比べて 13% 高く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 12% 高かった。

従来の average 法による評価では、総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ の被験製剤/対照製剤の比、つまり製剤間の比の信頼区間は、生物学的同等の許容域 80~125% の範囲内に入っていたが、 AUC_{0-tz} および C_{max} の製剤間の比の信頼区間の上限は、生物学的同等の許容域をわずかに超えていた。

一方で、本薬の被験者内変動を考慮して主要解析と位置づけた scaled average 法による評価では、総 BIBR 953 ZW の薬物動態の評価項目 (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz}) で被験製剤と対照製剤、つまり、第 2 世代製剤と第 1 世代製剤の生物学的同等性が確認された。

第 2 世代の製剤 (被験製剤) では C_{max} および $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} の被験者内変動および被験者間変動が第 1 世代の製剤 (対照製剤) より小さく、第 2 世代の製剤は、より好ましい *in vivo* での特性を有していると考えられた。

なお、いずれの製剤も、BIBR 1048 MS を単回投与したときの忍容性は良好であり、死亡または重篤な有害事象の報告もなかった。全体として、被験者 22 例 (33.3%) で有害事象が報告され、すべての有害事象が治験薬の投与期に発現したものであった。有害事象の発現頻度は、先に行われた第 I 相試験と同様であった。また、臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

2.7.6.1.13 試験 1160.87



表 2.7.6.1.13: 1 試験方法の概略

目的	剤形の異なる3種類のBIBR 1048 MS製剤間のバイオアベイラビリティの比較 (BIBR 1048 MSのペレット剤を食物と共に投与した場合およびBIBR 1048 MSの粉末を再溶解させた液剤で投与した場合の、カプセル剤での投与に対する相対バイオアベイラビリティの検討)
試験の種類	非盲検, 単回投与, ランダム化, 3期クロスオーバー試験
対象	18歳から50歳までの健康男性および女性, BMIは18.5~29.9 kg/m ²
試験薬剤	被験製剤1 (T1): カプセル剤から取り出したBIBR 1048 MS 150 mg ペレット 被験製剤2 (T2): BIBR 1048 MS 150 mg 粉末の再溶解液 対照製剤 (R): BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル
症例数	目標症例数: 30例 (男女各10例以上) 実施症例数: 30例 (男性20例, 女性10例)
投与方法 投与期間	治験薬 (T1, T2, またはR) は非盲検下にて第1期から第3期の各投与期に単回投与された。各投与期では, 10時間以上の絶食の後, 約240 mLの水と共に, 治験薬を経口投与した ^{a)} 。なお, 被験者30例はランダムに5例ずつの6群に分け, 全6通りの投与順序 (T1, T2, Rの延べ6通りの順列) のいずれかに割り当てられた。また, 各投与期の間には7日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 a) 各被験製剤の投与方法は次のとおり。 T1: GERBER [®] Cereal for Baby, RICE single grain とその4倍量の水を混合して茶さじに取り, その上にペレット剤を置いて経口投与する T2: Baxa社のExacta-Med [®] オーラルディスペンサーを用いて経口投与する
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態: 主要評価項目: フリー体および総BIBR 953 ZWのAUC _{0-∞} およびC _{max} 副次評価項目: フリー体および総BIBR 953 ZWのAUC _{0-tz} , t _{max} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F 安全性: 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 12誘導心電図, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査), 有害事象および忍容性
解析方法	AUC _{0-∞} とC _{max} それぞれの被験者内の製剤間の比の中央値に相当する点推定値 (幾何平均値) とその両側90%信頼区間を算出した。統計モデルは, 対数変換した薬物動態パラメータに関するANOVAとし, 「順序効果」, 「個体 (変動)」, 「時期効果」および「治療効果」を要因として含めた。信頼区間はANOVAの残差誤差に基づいて算出した。カプセル剤 (対照製剤) に対するペレット剤 (被験製剤1) および粉末再溶解液剤 (被験製剤2) のそれぞれの相対バイオアベイラビリティを, 各製剤間の薬物動態パラメータ (AUC _{0-∞} およびC _{max}) の比の平均値を比較する生物学的同等性試験の方法を用いて検討した。 その他の全パラメータについては記述統計 (例数, 算術平均, 標準偏差, 最小値, 中央値, 最大値, 算術変動係数, 幾何平均および幾何変動係数) を算出した。
治験責任医師	
治験実施施設	, ドイツ
治験実施期間	西暦20 年 月 ~ 月

薬物動態

ペレット剤および粉末再溶解液剤は, 対照製剤のカプセル剤に比べて有意に高いバイオアベイラビリティを示した。総BIBR 953 ZWのAUC_{0-∞}およびC_{max}のカプセル剤に対するペレット剤の比は, それぞれ175.1%および186.9%であり, その90%信頼区間はそれぞれ141.9~216.1%および147.7~236.7%であった。同様に, 総BIBR 953 ZWのAUC_{0-∞}およびC_{max}のカプセル剤に対する粉

末再溶解液剤の比は、それぞれ 154.8%および 166.6%であり、その 90%信頼区間はそれぞれ 127.4~188.2%および 133.2~208.3%であった。

総 BIBR 953 ZW の C_{max} および AUC の被験者間変動係数は、カプセル剤では極めて高かった (93.3~110%) が、ペレット剤および粉末再溶解液剤ではカプセル剤に比べて低かった (ペレット剤では 33.8~37.8%, 粉末再溶解液剤では 32.8~37.0%)。カプセル剤で被験者間変動が高かったのは、総 BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティが低い被験者が数例みられたことに関連している可能性がある。カプセル剤では、被験者 30 例中 6 例で $AUC_{0-\infty}$ が平均値から標準偏差を引いた値 (766 ng·h/mL - 474 ng·h/mL=292 ng·h/mL) より低く、5 例で C_{max} が平均値から標準偏差を引いた値 (100 ng/mL - 66.3 ng/mL=33.7 ng/mL) より低かった。しかし、これらの被験者にペレット剤および粉末再溶解液剤を投与した場合にはバイオアベイラビリティは改善し、被験者内変動は大幅に小さくなった。なお、ほとんどの被験者では、 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は 3 つの製剤間でほぼ同じであった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

全被験者 30 例が、計画どおり、総投与量 450 mg の BIBR 1048 MS の投与を受けた。死亡、重篤な有害事象、あるいは試験中止に至ったその他の重要な有害事象は認められなかった。全体で、被験者 30 例中 15 例 (50%) から 25 件の有害事象が報告された。このうち 19 件 (76%) の有害事象は治験薬との因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係のある最も発現頻度の高い有害事象は神経系障害 (15 件) であり、特に頭痛が多かった。治験薬と因果関係ありと判定された神経系障害の発現は、粉末再溶解液剤の投与後が最も多く、15 件中 8 件 (53%) であり、ペレット剤投与後は 5 件 (33%)、カプセル剤投与後は 2 件 (13%) であった。すべての有害事象の程度は軽度~中等度であり、いずれも試験終了時までには消失した。頭痛の 4 例 (いずれも治験薬との因果関係あり) および筋骨格硬直の 1 例 (治験薬との因果関係なし) に対して、paracetamol による治療が必要となった。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図

バイタルサイン、心電図および臨床検査に、臨床的に問題となる異常や治験薬に関連した影響はみられなかった。

忍容性

全般的忍容性評価は、いずれの被験者においても各投与期で「良好」と判定された。

まとめ

カプセル剤から取り出したペレット剤および新たに開発した粉末再溶解液剤は、対照製剤であるカプセル剤より有意に高いバイオアベイラビリティを示した。しかし、ペレット剤および粉末再溶解液剤投与後の個々の C_{max} および AUC の測定値は、先にカプセル剤および液剤を用いて実施した試験でみられた曝露の範囲内であった。

なお、本試験で使用した BIBR 1048 MS の 3 種類の製剤は、150 mg 単回投与では安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.2 臨床薬物動態試験

2.7.6.2.1 試験 1160.1



[CTD 5.3.3.1-2]

表 2.7.6.2.1: 1 試験方法の概略

目的	BIBR 1048 MS の安全性, 薬物動態および凝固パラメータに対する効果の検討
試験の種類	プラセボ対照, ランダム化, 二重盲検試験 (5 段階の投与量ごとに漸増して実施)
対象	18 歳から 45 歳までの健康男性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 10 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg 酒石酸溶液, BIBR 1048 MS プラセボ酒石酸溶液
投与方法 投与期間	各投与量の治験薬を一晩絶食の後, 酒石酸溶液製剤として単回経口投与した。
評価項目 評価基準	有効性: 主要評価項目: 血液凝固検査 副次評価項目: BIBR 953 ZW の血漿中濃度-時間プロファイル, 探索的薬物動態 安全性: 脈拍数, 収縮期および拡張期血圧, 臨床検査, 有害事象
症例数	目標症例数: 合計 40 例, 5 段階の投与量ごとに: 6 例 (BIBR 1048 MS), 2 例 (プラセボ) 実施症例数: 合計 40 例 (完了例: 40 例)
解析方法	記述統計
治験責任医師	Dr. [Redacted]
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 19 [Redacted] 年 [Redacted] 月 ~ [Redacted] 月

薬物動態・薬力学

健康男性に対して BIBR 1048 MS 酒石酸溶液を単回経口投与したとき, 血漿中 BIBR 953 ZW 濃度は速やかに上昇した。10, 30, 100, 200 および 400 mg の BIBR 1048 MS を単回経口投与したところ, 最高血漿中濃度 (C_{max}) の平均値はそれぞれ 8.3, 21.5, 79.3, 126 および 243 ng/mL であった。最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 1.25~1.75 時間であった。BIBR 953 ZW の消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は 8~10 時間であった (表 2.7.6.2.1: 2)。血漿中濃度が投与量に比例して上昇したことから, BIBR 953 ZW の薬物動態は線形であることが示唆された。BIBR 953 ZW の累積尿中排泄率は投与量の 5%未満であった。

BIBR 1048 MS の投与量が 100 mg 以上の場合, 血漿中に BIBR 953 ZW アシルグルクロン酸抱合体が比較的高い濃度で存在していた。総 BIBR 953 ZW に対するアシルグルクロン酸抱合体の割合は, 血漿中で平均 10~30%であった。

表 2.7.6.2.1: 2 BIBR 1048 MS 酒石酸溶液を単回経口投与したときのフリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ (算術平均)

パラメータ	単位	例数	BIBR 1048 MS				
			10 mg	30 mg	100 mg	200 mg	400 mg
C_{max}	ng/mL	6	8.27	21.5	79.3	126	243
$t_{max}^{a)}$	h	6	1.25	1.25	1.50	1.50	1.75
$t_{1/2}$	h	6	NA	NA	8.20	9.83	10.4
AUC_{0-12}	ng·h/mL	6	40.0	107	375	638	1240
$AUC_{0-\infty}$	ng·h/mL	6	NA	NA	495	895	1800
$AUC_{tz-\infty}$	%	6	NA	NA	1.21	2.40	2.81
MRT_{po}	h	6	NA	NA	9.05	10.6	11.2
CL/F	mL/min	6	NA	NA	2750	2980	3100
V_z/F	L	6	NA	NA	1930	2470	2770

a) 中央値

引用元：CTD 5.3.3.1-2, 試験 1160.1, U 1502, Synopsis および Amendment 2 Tables 13: 7-9

aPTT 延長と INR の効果－時間推移, BIBR 953 ZW の血漿中濃度－時間推移と平行であった。BIBR 1048 MS の投与量が増加するに従って aPTT が延長し, INR が上昇した (表 2.7.6.2.1: 3)。血漿中濃度と薬力学的作用との間には線形の相関が認められた。投与量が 100 mg 以上の場合, aPTT 延長の最大値は 1.5 倍～2.4 倍であった。投与 8 時間後における aPTT 延長の平均値は, BIBR 1048 MS の投与量が 100 および 200 mg の場合はいずれも 1.24 倍, 400 mg の場合は 1.51 倍であった。これに対応する投与 8 時間後における INR の平均値は, 投与量が 100, 200 および 400 mg の場合にそれぞれ 1.13, 1.19 および 1.33 であった。

表 2.7.6.2.1: 3 BIBR 1048 MS 酒石酸溶液を単回経口投与したときの薬力学的パラメータ

BIBR 1048 MS	E_{max} , aPTT 延長 (範囲)	E_{max} , INR (範囲)
10 mg	1.10 – 1.25	1.09 – 1.29
30 mg	1.15 – 1.46	1.17 – 1.32
100 mg	1.48 – 1.69	1.11 – 1.39
200 mg	1.67 – 2.03	1.31 – 1.63
400 mg	1.79 – 2.41	1.61 – 2.18

引用元：CTD 5.3.3.1-2, 試験 1160.1, U 1502, Synopsis

安全性

健康男性に対し, BIBR 1048 MS を 10, 30, 100, 200 および 400 mg の各投与量で酒石酸溶液として単回経口投与したところ, 忍容性は良好であった。出血事象は認められなかった。

まとめ

プロドラッグである BIBR 1048 MS を酒石酸溶液として投与したところ, BIBR 953 ZW の血漿中濃度は用量依存的に上昇した。本薬のトロンビン阻害作用が aPTT の延長および INR の上昇によって確認された。薬力学的パラメータはいずれも BIBR 953 ZW の血漿中濃度との間に高い相関がみられた。

2.7.6.2.2 試験 1160.2

[CTD 5.3.3.1-3]

表 2.7.6.2.2: 1 試験方法の概略

目的	BIBR 1048 MS の安全性、薬物動態および凝固パラメータに対する効果の検討
試験の種類	プラセボ対照、ランダム化、反復投与、二重盲検試験（4段階の投与量ごとに漸増して実施）
対象	18 歳から 45 歳までの健康男性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 50, 100, 200, 400 mg 酒石酸溶液および BIBR 1048 MS プラセボ酒石酸溶液
投与方法 投与期間	各投与量の BIBR 1048 MS 溶液またはプラセボ溶液を 8 時間間隔で 1 日 3 回 6 日間投与、7 日目は朝のみ 1 回投与した。
評価項目 評価基準	有効性： 主要評価項目：血液凝固検査 副次評価項目：フリー体および総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度－時間プロファイル、薬物動態 安全性：脈拍数、収縮期および拡張期血圧、一般臨床検査、有害事象
症例数	目標症例数：合計 40 例、4 段階の投与量ごとに：8 例（BIBR 1048 MS）、2 例（プラセボ） 実施症例数：合計 40 例（完了例：39 例、投与量 BIBR 1048 MS 50 mg にて、BIBR 1048 MS 投与群の 1 例が同意撤回にて中止）
解析方法	記述統計
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 月

有効性

血液凝固パラメータ aPTT および INR は、BIBR 1048 MS の投与量の増加に応じて延長、上昇した（表 2.7.6.2.2: 2）。定常状態におけるトラフ時の平均 aPTT 比（対ベースライン比）は、BIBR 1048 MS を 1 回 50, 100, 200 および 400 mg の各投与量で 1 日 3 回投与した場合、それぞれ 1.16, 1.38, 1.63 および 1.91 であった [CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.2, U [REDACTED]-1856, Tables 16.3.2: 51]。定常状態におけるトラフ時の平均血漿中 BIBR 953 ZW 濃度は、BIBR 1048 MS の投与量が 50, 100, 200 および 400 mg の場合、それぞれ 20, 58, 109 および 242 ng/mL であった [CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.2, U [REDACTED]-1856, Tables 16.3.2: 52]。定常状態における最大 aPTT 比の平均値は 1.46, 1.92, 2.33 および 3.12 であった [CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.2, U [REDACTED]-1856, Tables 16.3.2: 51]。最大 aPTT 比の被験者間のばらつきは小さく、変動係数は 6～11% であった [CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.2, U [REDACTED] 1856, Tables 11.5: 1]。

血液凝固パラメータと血漿中 BIBR 953 ZW 濃度には高い相関がみられた。血漿中 BIBR 953 ZW 濃度と INR は線形の相関がみられた。aPTT は血漿中 BIBR 953 ZW 濃度データの平方根との間に直線的な相関がみられた。

血漿中 BIBR 953 ZW 濃度と aPTT 延長に相関がみられたことおよび血漿中 BIBR 953 ZW 濃度が用量依存的であったことから、aPTT の延長も用量依存的であった。

表 2.7.6.2.2: 2 BIBR 1048 MS 酒石酸溶液を反復経口投与したときの薬力学的パラメータ

BIBR 1048 MS 1 日 3 回	aPTT 延長				INR			
	トラフ, 6 日目 [120.0 h]		E _{max} , 6 日目 [121.5 h]		トラフ, 6 日目 [120.0 h]		E _{max} , 6 日目 [121.5 h]	
	幾何平均	範囲	幾何平均	範囲	幾何平均	範囲	幾何平均	範囲
プラセボ	0.99	0.93–1.06	0.98	0.92–1.05	1.10	1.01–1.21	1.12	1.03–1.22
50 mg	1.17	1.12–1.23	1.46	1.35–1.61	1.16	1.08–1.24	1.28	1.20–1.40
100 mg	1.42	1.19–1.59	1.85	1.70–2.07	1.30	1.20–1.37	1.59	1.44–1.71
200 mg	1.67	1.43–1.89	2.31	2.02–2.52	1.31	1.15–1.39	1.71	1.40–1.88
400 mg	2.02	1.73–2.23	3.02	2.51–3.72	1.51	1.30–1.79	2.99	2.03–5.50

引用元: CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.2, U 1856, Tables 11.4.1.1: 1 および 2

薬物動態

BIBR 1048 MS 酒石酸溶液を反復経口投与したときの総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ（幾何平均）を表 2.7.6.2.2: 3 に示す。

BIBR 1048 MS 酒石酸溶液を経口投与後、1.5 時間（中央値）までにフリー体および総 BIBR 953 ZW の最高血漿中濃度に到達したことから、本薬は速やかに吸収され、プロドラッグから活性代謝物へ変換されることが示唆された。

血漿中 BIBR 953 ZW 濃度および定常状態における薬物動態パラメータ ($C_{max,ss}$ および AUC_{ss}) は、投与量に比例して上昇した。50, 100, 200 および 400 mg の BIBR 1048 MS を初回投与（1 日目）したときの総 BIBR 953 ZW（50 mg ではフリー体 BIBR 953 ZW）の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 39, 120, 196 および 291 ng/mL であった。定常状態における $C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 61, 187, 355 および 663 ng/mL であり、反復投与により総 BIBR 953 ZW が血漿中に蓄積することが示唆された。蓄積比 ($C_{max,ss}/C_{max,day 1}$) は 1.6 から 2.3 の範囲にあった。初回投与後から 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-8}) の幾何平均値は、BIBR 1048 MS の投与量が 50, 100, 200 および 400 mg の場合にそれぞれ 157, 517, 812 および 1230 ng·h/mL であった。定常状態における AUC_{ss} （7 日目）はそれぞれ 291, 876, 1600 および 3130 ng·h/mL であった。蓄積比は 1.7 から 2.5 であった。BIBR 1048 MS 50 mg 投与後の血漿中 BIBR 953 ZW の半減期の幾何平均値は 7.25 時間と算出された。これは BIBR 1048 MS を 100, 200 および 400 mg 投与した後の半減期の幾何平均値（それぞれ 13.3, 17.0 および 16.2 時間）に比べて明らかに短かった。これは、50 mg 投与後の半減期算出において、終末相における回帰直線の勾配を求める際に使用可能な時点が限られていたためと考えられた。50 mg より高い投与量を投与した後の血漿中濃度は投与 72 時間後でも測定可能であったため、より信頼性の高い結果が得られた。BIBR 953 ZW の血漿中濃度のピーク値とトラフ値との変動を示す PTF は 112~123% であり、用量非依存的であった。

BIBR 953 ZW はグルクロン酸と抱合してアシルグルクロン酸抱合体を形成する。BIBR 953 ZW のグルクロン酸との抱合は用量依存的であると考えられた。BIBR 1048 MS の 100, 200 および 400 mg 投与群から得られた検体中の抱合体を加水分解した結果、血漿中総 BIBR 953 ZW に対するグルクロン酸抱合体の割合は、100, 200 および 400 mg 投与群でそれぞれ 0.4~76%, 0~57% および 2.3~73% であった。

表 2.7.6.2.2: 3 BIBR 1048 MS 酒石酸溶液を反復経口投与したときの総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ (幾何平均)

パラメータ	単位	50 mg ^{b)}	100 mg	200 mg	400 mg
C _{max}	[ng/mL]	39.2	120	196	291
t _{max} ^{a)}	[h]	1.25	1.5	1.5	1.25
AUC ₀₋₈	[ng·h/mL]	157	517	812	1230
C _{max,ss}	[ng/mL]	61.1	187	355	663
C _{min,ss}	[ng/mL]	17.4	53.5	103	214
C _{avg}	[ng/mL]	37.0	111	203	398
PTF	[%]	118	118	123	112
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	145.5	145.5	145.5	145.5
t _{1/2,ss}	[h]	7.25 ^{c)}	13.3	17.0	16.2
AUC _{ss}	[ng·h/mL]	291	876	1600	3130
MRT _{po,ss}	[h]	8.93	10.6	10.1	10.9
CL/F _{ss}	[mL/min]	2150	1430	1570	1600
V _d /F _{ss}	[L]	1350	1650	2300	2250

a) 中央値

b) フリー体 BIBR 953 ZW

c) 終末相において濃度が定量限界を下回った。

引用元: CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.2, U 1856, Tables 11.4.2.2: 1 - 4

安全性 (MedDRA を使用)

本試験中、治験薬との因果関係が否定されなかった出血事象は、BIBR 1048 MS 1回 200 mg を1日3回反復投与した被験者では8例中2例に、また、1回 400 mg を1日3回反復投与した被験者では8例中6例に発現した。これらの被験者では、静脈穿刺部位に血腫または出血がみられた。出血事象の重症度は、中等度の血腫の1例以外はいずれも軽度であった。また、いずれも治験薬の作用機序から因果関係は否定されないが、穿刺の手技にも関連すると判断された。プラセボ投与群でも1例で静脈穿刺部位に血腫がみられた。その他有害事象として頭痛が5例、胃腸障害が3例、および単純ヘルペス、無力症と浮動性めまい、多尿、疼痛がそれぞれ1例ずつ報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

まとめ

BIBR 953 ZW の薬物動態に再現性がみられ、血漿中濃度と薬力学的効果 (aPTT 延長) に相関がみられたことから、aPTT は用量依存的に延長すると考えられた。

BIBR 1048 MS 溶液を1回 50 mg, 100 mg および 200 mg の各投与量で1日3回、7日間反復経口投与した場合の忍容性は良好であった。静脈穿刺部位における血腫および出血は治験薬との因果関係があると判断された。1日3回投与の場合、200 mg より高い投与量を反復投与すると出血のリスクが増加するため、これ以上の投与量は推奨しないことにした。

2.7.6.2.3 試験 1160.60



[CTD 5.3.3.1-4]

表 2.7.6.2.3: 1 試験方法の概略

目的	QT 試験において高用量の BIBR 1048 MS を投与するにあたり、高用量の BIBR 1048 MS 投与時の安全性、薬物動態および凝固パラメータに対する影響を評価すること。
試験の種類	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験（3 段階の投与量ごとに漸増して実施）
対象	18 歳から 55 歳の健康男性被験者
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル、BIBR 1048 MS プラセボ HPMC カプセル
用法・用量	10 時間以上絶食の後、BIBR 1048 MS 150 mg カプセル 4 カプセル（600 mg）またはプラセボ カプセル 4 カプセルを 240 mL の水と共に単回経口投与した。 600 mg の投与量段階の試験後、750mg および 900mg の投与量段階の試験を実施する予定であったが、600 mg で最大限度の効果が認められたため、実施しなかった。
評価項目 評価基準	有効性・薬力学的評価：aPTT および ECT 薬物動態パラメータ： C_{max} , t_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $\%AUC_{12-\infty}$, λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F , Ae_{t1-t2} （時間 t1 から時間 t2 までの尿中排泄量）, fe_{t1-t2} （時間 t1 から時間 t2 までの尿中排泄率）, $CL_{R,t1-t2}$ 安全性：身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、心電図、臨床検査、有害事象および忍容性
症例数	目標症例数：30 例（600 mg, 750mg および 900mg の投与量段階ごとに 10 例） 実施症例数：10 例（600 mg 投与例：8 例、プラセボ投与例：2 例）
解析方法	安全性と薬物動態の評価項目について、記述統計を算出した。
治験責任医師	Dr. [Redacted]
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 20[Redacted] 年 [Redacted] 月 ~ [Redacted] 月

薬力学・薬物動態

薬力学的評価項目：aPTT および ECT は、血漿中 BIBR 953 ZW 濃度と高い相関がみられた。ベースライン値と比較した最大延長時間の平均は、aPTT と ECT についてそれぞれ 2.3 倍と 3.9 倍であった。

薬物動態学的パラメータ：BIBR 1048 MS 600 mg を投与したときの総 BIBR 953 ZW に関する薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3: 2 に示した。

表 2.7.6.2.3: 2 BIBR 1048 MS 600 mg を投与したときの総 BIBR 953 ZW に関する薬物動態パラメータ

総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ					
	$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	C_{max} [ng/mL]	t_{max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	CL/F [mL/min]
例数	8	8	8	8	8
平均値	2430	289	2.50	11.2	3920
SD	1070	117	0.88	1.98	2420
最小値	823	93.6	1.50	8.38	1860
中央値	2500	298	2.50	11.6	3010
最大値	4050	429	3.97	14.4	9120
CV[%]	43.9	40.5	35.0	17.7	61.6
幾何平均	2190	262	2.37	11.1	3430
gCV[%]	56.4	55.2	37.0	18.3	56.4

引用元：CTD 5.3.3.1-4, 試験 1160.60, U[Redacted]-1614-01, Table 11.5.2: 1

血漿中 BIBR 953 ZW グルクロン酸抱合体は、総 BIBR 953 ZW のうち 19%であった。プロドラッグである BIBR 1048 MS と中間代謝物である BIBR 951 および BIBR 1087 は、非常に低い血漿中濃度で服用後 6 時間まで検出され、プロドラッグおよび中間代謝物の AUC は総 BIBR 953 ZW の AUC に対して 0.14~0.45%であった。総 BIBR 953 ZW の腎排泄率が 2.8%であったことは、静脈内投与された場合に BIBR 953 ZW の 85%が腎排泄されることを考えると、バイオアベイラビリティが低いことを示している。

BIBR 1048 MS 600 mg の単回投与後の平均 C_{max} は 289 ng/mL であり、これは、海外 BISTRO II 試験 [CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01] において最高用量である 225 mg の 1 日 2 回投与後の C_{max} の平均値 310 ng/mL に近い値であった。

安全性 (MedDRA を使用)

2 例の被験者がそれぞれ 1 件の有害事象を報告した。1 例は投与中に悪心を、もう 1 例は投与後に穿刺部位での静脈炎を発現した。治験責任医師はこれらについて治験薬と因果関係なしと判定した。いずれの被験者も完全に回復した。

まとめ

海外で実施された用量設定試験 [CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01] では、BIBR 1048 MS 225 mg が 1 日 2 回投与された場合の C_{max} の平均値が 310 ng/mL となったが、これは、本試験で BIBR 1048 MS 600 mg の単回投与後に認められた C_{max} の平均値 289 ng/mL (94~429 ng/mL) に近い値である。深部静脈血栓症の一時予防のために BIBR 1048 MS 220 mg 1 日 1 回 (予定している最高臨床用量) を投与した場合の C_{max} は 200 ng/mL を超えることはなく、本試験で得られた C_{max} はその 1.4 倍に達すると推測される。心房細動患者における BIBR 1048 MS の予定最高臨床用量は、1 回 150 mg の 1 日 2 回投与である。母集団薬物動態解析に基づくと、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与で達する $C_{max,ss}$ の平均は、中等度の腎障害患者 (CrCL が 50 mL/min) であっても 200 ng/mL を大きく超えることはないと思われた。この条件での総 BIBR 953 ZW の $C_{max,ss}$ の 95%信頼区間上限は約 450 ng/mL と推定され、これは本試験で得られた C_{max} の範囲内であった。したがって、BIBR 1048 MS 600 mg の単回投与で観察された C_{max} は、QT 間隔に対する BIBR 953 ZW の影響を評価する上で、十分な曝露であると考えられる。

BIBR 1048 MS 600 mg の単回投与は、安全であり、かつ忍容性が良好であった。600 mg で既に最大限の効果 (aPTT が 2~3 倍延長) となったことから、予定していた 750 mg および 900 mg の投与は実施しなかった。さらに高用量を投与した場合、健康被験者において出血リスクが増大すると考えたためである。

2.7.6.2.4 試験 1160.11

[CTD 5.3.3.2-1]

表 2.7.6.2.4: 1 試験方法の概略

目的	以降の治験で検討する BIBR 1048 MS の投与量を選択するため, BIBR 1048 MS の治療域を明らかにすること。複数の投与量について 1 日 2 回の処方を検討し, 1 日 1 回投与についても適宜評価した。
試験の種類	多施設共同, 非盲検, BIBR 1048 MS 漸増投与試験
対象	待機的人工股関節全置換術を初めて受ける予定の男女患者, 年齢 18 歳以上, 体重 40 kg 以上, 試験参加に同意した患者, 妊娠の可能性のある女性は除外。
試験薬剤	BIBR 1048 MS (錠剤)
投与方法 投与期間	BIBR 1048 MS 12.5 mg 1 日 2 回投与から開始し, 1 回 25 mg 1 日 2 回, 1 回 50 mg 1 日 2 回, 1 回 100 mg 1 日 2 回, 150 mg 1 日 1 回, 1 回 150 mg 1 日 2 回, 1 回 200 mg 1 日 2 回, 300 mg 1 日 1 回, 1 回 300 mg 1 日 2 回投与を検討した。投与期間は 6~10 日 (手術後 11 日以内) であった。
評価項目 評価基準	有効性: 6~10 日間投与を受けた投与群あたり 25 例の評価可能患者のうち, 静脈血栓塞栓症を発現した患者が最大 8 例であれば, その投与量の有効性は許容できると考えられた。静脈血栓塞栓症は, 治験薬投与中の肺塞栓症と, 術後 8 ± 2 日後の両下肢静脈造影検査で確認された深部静脈血栓症, または静脈造影検査前に臨床的に疑われて確認された深部静脈血栓症とした。本剤の薬物動態および薬力学的評価も, すべての用法用量群で実施した。 安全性: あらかじめ規定した大出血事象の発現率を, 安全性の主要評価項目とした。出血事象判定委員会が, 静脈血栓塞栓症および出血事象評価のため, 静脈造影/CT スキャン像を検討した。運営委員会は, さらに高用量を試験すべきか否か, また, 次に用いるべき投与量を決定した。
目標症例数	登録者数 314 例 組入れ被験者数 300 例 投与被験者数 289 例 1 日 25 mg 投与: 1 回 12.5 mg 1 日 2 回, 27 例 1 日 50 mg 投与: 1 回 25 mg 1 日 2 回, 28 例 1 日 100 mg 投与: 1 回 50 mg 1 日 2 回, 30 例 1 日 150 mg 投与: 150 mg 1 日 1 回, 41 例 1 日 200 mg 投与: 1 回 100 mg 1 日 2 回, 40 例 1 日 300 mg 投与: 1 回 150 mg 1 日 2 回, 29 例, 300 mg 1 日 1 回, 46 例 1 日 400 mg 投与: 1 回 200 mg 1 日 2 回, 28 例 1 日 600 mg 投与: 1 回 300 mg 1 日 2 回, 20 例
解析方法	有効性, 安全性, 薬物動態および薬力学に関する主要評価項目を, 探索的に解析した。
治験責任医師	■■■■■■■■■■, MD
治験実施施設	18 施設, スウェーデンおよびノルウェー
治験実施期間	西暦 20■■年■■月 ~ 20■■年■■月

有効性, 薬物動態

図 2.7.6.2.4: 1 に治験薬投与期間中における全深部静脈血栓症と近位型深部静脈血栓症の投与量別 (1 回 12.5~300 mg 1 日 2 回投与群 7 群) の発現率を示した。

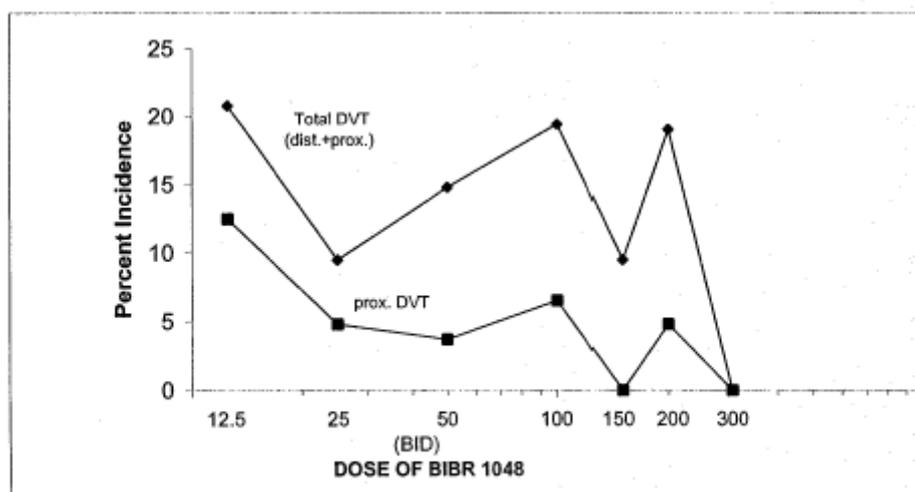


図 2.7.6.2.4: 1 治験薬投与期間中における全深部静脈血栓症と近位型深部静脈血栓症の投与量別発現率

引用元: CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Figure 11.4.1.1: 1

人工股関節全置換術を受けた患者における BIBR 1048 MS の経口投与での治療域は, 1 回 12.5 mg 1 日 2 回よりも高用量と考えられた。1 回 12.5 mg 1 日 2 回投与では aPTT と ECT が延長せず, 近位型深部静脈血栓症発現率が比較的高かったことから, この投与量は「無効」もしくはそれに近い投与量であることが示唆された。BIBR_1048_MS の活性代謝物である血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度のピーク値とトラフ値および AUC は, 投与量に比例して増加した。ECT および aPTT には, 血漿中濃度と高い相関性がみられた。BIBR 1048 MS の投与量と, 静脈造影検査により確認された深部静脈血栓症の発現率との間には, 用量反応性は認められなかった。血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度には, 大きな被験者間変動がみられたが, 本試験で用いた試験用錠剤の初回投与分で吸収不良が多くみられたことが一因と考えられた。

安全性

出血

出血は全投与群にみられ, 投与量と関連して増加し高投与量群の方が多くみられた (表 2.7.6.2.4: 2)。これは薬力学パラメータの aPTT, ECT が投与量に伴って延長していることから, BIBR 1048 MS の抗凝固作用の影響が考えられた。輸血を必要とした出血は全体で 6.6%にみられたが, 100 mg/日以下の 3 投与群ではみられなかった。

表 2.7.6.2.4: 2 すべての出血と輸血を必要とした出血の発現率

BIBR 1048 MS (mg)	N	Any bleeding event		Bleedings requiring transfusion	
		Incidence	%	Incidence	%
12.5 b.i.d.	27	2	7.4	0	0.0
25 b.i.d.	28	9	32.1	0	0.0
50 b.i.d.	30	18	60.0	0	0.0
150 q.d.	41	39	95.1	1	2.4
100 b.i.d.	40	33	82.5	4	10.0
150 b.i.d.	29	26	89.7	5	17.2
300 q.d.	46	41	89.1	5	10.9
200 b.i.d.	28	22	78.6	2	7.1
300 b.i.d.	20	16	80.0	2	10.0
All	289	206	71.3	19	6.6

引用元 : CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Table 12.2.3: 1

300 mg b.i.d.群の 20 例中 2 例に複数部位からの出血が認められた (表 2.7.6.2.4: 3)。これら 2 例は血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度が他の患者に比して高かった。これら 2 例の血漿中濃度が高かった理由は、CrCL が比較的 low だったためであることが考えられた。これらの複数部位からの出血がみられた患者が報告されたため、運営委員会は治験の中止を決定した。

表 2.7.6.2.4: 3 複数部位からの出血が認められた患者 (1 回 300 mg 1 日 2 回投与群)

Patient	Geom. mean trough conc BIBR 953 ZW[ng/mL]	CrCL(mean) [mL/min]	Bleeding events	PD ratios at steady state (trough)	
				aPTT	ECT
120	535	44.6	吐血(haematemesis) 血尿(haematuria) 出血延長(prolonged bleeding)	2.91	5.81
341	823	42.7	吐血(haematemesis) 血尿(haematuria) 出血延長(prolonged bleeding) 創部出血(wound bleeding) 鼻出血(nose bleed) 貧血(anaemia)	2.69	9.78

引用元 : CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Table 12.2.3: 2

有害事象 (MedDRA を使用)

以下の安全性の記載中の集計は、BIBR 1048 MS の 1 日投与量に応じて、150 mg 未満投与群、150 mg 投与群、150 mg 超～220 mg 投与群、および 220 mg 超投与群の 4 区分で示した。

本試験で対象となった 289 例のうち、治験薬投与期間に有害事象を発現した患者は 278 例 (96.2%) であった (表 2.7.6.2.4: 4)。

有害事象全般：治験薬投与期間の有害事象の発現率は、4 つの BIBR 1048 MS 投与群間にわずかな差が認められた。発現率は、150 mg 未満投与群では 95.3%，150 mg 投与群では 100.0%，150 mg 超～220 mg 投与群では 95.0%，220 mg 超投与群では 95.9% であった。

高度の有害事象：治験薬投与期間に高度の有害事象を発現した患者は少なかった (4.8%，14 例 / 289 例)。150 mg 超～220 mg 投与群に認められた 1 件 (2.5%) の重篤な高度の有害事象を除き、ほかの高度の有害事象はすべて 150 mg 未満投与群と 220 mg 超投与群に認められた：発現率は、150 mg 未満投与群では 5.9%，220 mg 超投与群では 6.5% であった。

治験薬と因果関係が否定できなかった有害事象：治験薬との因果関係があると治験責任医師に判断された有害事象は、21.5% (62 例 / 289 例) に認められた。150 mg 未満投与群を除外した場合、投与量が高いほど発現率も高かった。発現率は、150 mg 未満投与群では 18.8%，150 mg 投与群では 12.2%，150 mg 超～220 mg 投与群では 22.5%，220 mg 超投与群では 26.0% であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象：有害事象が治験薬の投与中止につながった患者は、少なかった (6.2%，18 例 / 289 例)。220 mg 超投与群を除き、有害事象のため治験薬の投与中止に至った患者の発現率は低かった。発現率は、150 mg 未満投与群では 2.4%，150 mg 投与群では 0%，150 mg 超～220 mg 投与群では 5.0%，220 mg 超投与群では 11.4% であった。

重篤な有害事象：治験薬投与期間の重篤な有害事象の発現率は 6.9% (20 例 / 289 例) であった。重篤な有害事象の件数は少ないが、一度でも重篤な有害事象を発現した患者の発現率は、BIBR 1048 MS 投与量の増量に伴い発現率の増加が認められた。発現率は、150 mg 未満投与群では 3.5%，150 mg 投与群では 4.9%，150 mg 超～220 mg 投与群では 10.0%，220 mg 超投与群では 8.9% であった。

重篤な有害事象を発現した患者の多く (17 例 / 20 例) は、治療のための病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるものであった。重篤な有害事象のうち、死亡につながるおそれのあるものが 1 件、障害 (永続的または顕著な障害もしくは機能不能に陥るもの) / 障害につながるおそれのあるものが 1 件、「その他」(治験責任医師が規定した重篤な有害事象で、他のサブカテゴリーには属さないもの) が 3 件であった。この試験では、死亡に至る重篤な有害事象はなかった。

有害事象の主要なサブカテゴリー別の発現率では、150 mg から 220 mg 超まで投与量が増加するに従って有害事象の発現率が増加するという傾向がみられたほか、150 mg 未満を投与した患者は 150 mg を投与した患者よりも発現率が高かった (ただし、重篤な有害事象は除く)。

表 2.7.6.2.4: 4 静脈血栓塞栓症予防を目的とする第 II 相非盲検試験で、治験薬投与期間に発現した有害事象の要約 (試験 1160.11)

	BIBR 1048 MS			
	<150 mg	150 mg	>150 mg～ 220 mg	>220 mg
	件数(%)			
投与患者数	85 (100.0)	41 (100.0)	40 (100.0)	123 (100.0)
有害事象発現例	81 (95.3)	41 (100.0)	38 (95.0)	118 (95.9)
高度の有害事象を認めた患者発現例	5 (5.9)	0	1 (2.5)	8 (6.5)
治験薬と因果関係が否定されない有害事象発現例	16 (18.8)	5 (12.2)	9 (22.5)	32 (26.0)
その他の重要な有害事象発現例 (ICH E3 に準拠)	2 (2.4)	0	1 (2.5)	10 (8.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例	2 (2.4)	0	2 (5.0)	14 (11.4)
重篤な有害事象発現例	3 (3.5)	2 (4.9)	4 (10.0)	11 (8.9)
死亡につながるおそれのあるもの	0	0	0	1 (0.8)
障害 (永続的または顕著な障害もしくは機能不能に陥るもの) / 障害につながるおそれのあるもの	1 (1.2)	0	0	0
治療のための病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされるもの	3 (3.5)	2 (4.9)	4 (10.0)	8 (6.5)
その他	0	0	0	3 (2.4)

注) 患者が複数のカテゴリーないしサブカテゴリーに含まれている場合がある。

引用元: CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Appendix 16.1.9.2, Table 7.2.2., 3, 4 および 5

治験薬投与期間に発現した有害事象の器官別大分類および基本語別データ

治験薬投与期間の有害事象発現率は 96.2% (278 例/289 例) であった (表 2.7.6.2.4: 5)。有害事象を発現した患者の発現率は、4 つの BIBR 1048 MS 投与群間にはほとんど差は認められなかった。発現率は、150 mg 未満投与群では 95.3%、150 mg 投与群では 100.0%、150 mg 超～220 mg 投与群では 95.0%、220 mg 超投与群では 95.9% であった。

器官別大分類のうち有害事象の発現率が最も高かったのは、以下の 3 つであった。血管障害 70.9% (205 例/289 例)、胃腸障害 49.8% (144 例/289 例)、全身障害および投与局所様態 33.2% (96 例/289 例)。器官別大分類の血管障害と全身障害および投与局所様態の有害事象の発現率は、投与群間で顕著な差が認められたが、器官別大分類の胃腸障害の有害事象の発現率にこのような差はみられなかった。血管障害の発現率は、150 mg 未満投与群では 44.7%、150 mg 投与群では 92.7%、150 mg 超～220 mg 投与群では 75.0%、220 mg 超投与群では 80.5% であった。この器官別大分類に属する有害事象のうち、最も多かったのは出血であった。全身障害および投与局所様態の発現率は、150 mg 未満投与群では 35.3%、150 mg 投与群では 46.3%、150 mg 超～220 mg 投与群では 35.0%、220 mg 超投与群では 26.8% であった。この器官別大分類に属する有害事象のうち、最も多かったのは治療不良であった。胃腸障害の発現率は、150 mg 未満投与群では 51.8%、150 mg 投与群では 46.3%、150 mg 超～220 mg 投与群では 45.0%、220 mg 超投与群では 51.2% であった。この器官別大分類に属する有害事象のうち、最も多かったのは悪心と嘔吐であった。

貧血と不眠症も比較的良好に認められたが、いずれも BIBR 1048 MS 投与群間に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2.4: 5 静脈血栓塞栓症予防を目的とする第II相非盲検試験において、いずれかの治験薬投与群で治験薬投与例の1.0%以上に認められた基本語をもとに、試験治療下で発現した有害事象を器官別大分類および基本語別に示したデータ（試験1160.11）（1/4）

器官別大分類(System organ class)／ 基本語(Preferred term)	BIBR 1048 MS			
	<150 mg	150 mg	>150 mg～ <220 mg	>220 mg
	件数 (%)			
投与患者数	85 (100.0)	41 (100.0)	40 (100.0)	123 (100.0)
有害事象の総数	81 (95.3)	41 (100.0)	38 (95.0)	118 (95.9)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	4 (4.7)	2 (4.9)	6 (15.0)	6 (4.9)
細菌感染(Bacterial infection)	0	1 (2.4)	0	2 (1.6)
膀胱炎(Cystitis)	1 (1.2)	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (1.6)
感染(Infection)	1 (1.2)	0	1 (2.5)	1 (0.8)
尿路感染(Urinary tract infection)	1 (1.2)	0	2 (5.0)	1 (0.8)
眼感染(Eye infection)	0	0	1 (2.5)	0
真菌感染(Fungal infection)	1 (1.2)	0	1 (2.5)	0
鼻炎(Rhinitis)	0	0	1 (2.5)	0
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	17 (20.0)	10 (24.4)	8 (20.0)	18 (14.6)
貧血(Anaemia)	17 (20.0)	9 (22.0)	8 (20.0)	18 (14.6)
血小板血症(Thrombocythaemia)	0	1 (2.4)	0	0
免疫系障害(Immune system disorders)	1 (1.2)	0	0	0
過敏症(Hypersensitivity)	1 (1.2)	0	0	0
代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)	1 (1.2)	1 (2.4)	0	5 (4.1)
血液量減少症(Hypovolaemia)	1 (1.2)	0	0	2 (1.6)
食欲不振(Anorexia)	0	1 (2.4)	0	1 (0.8)
精神障害(Psychiatric disorders)	23 (27.1)	8 (19.5)	12 (30.0)	12 (9.8)
不眠症(Insomnia)	18 (21.2)	7 (17.1)	10 (25.0)	11 (8.9)
不安(Anxiety)	2 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)	3 (2.4)
錯乱状態(Confusional state)	2 (2.4)	0	2 (5.0)	1 (0.8)
うつ病(Depression)	1 (1.2)	0	0	0
幻覚(Hallucination)	0	0	1 (2.5)	0
神経系障害(Nervous system disorders)	13 (15.3)	4 (9.8)	6 (15.0)	16 (13.0)
浮動性めまい(Dizziness)	7 (8.2)	3 (7.3)	4 (10.0)	8 (6.5)
失神(Syncope)	2 (2.4)	0	0	5 (4.1)
頭痛(Headache)	1 (1.2)	0	2 (5.0)	2 (1.6)
感覚鈍麻(Hypoaesthesia)	1 (1.2)	1 (2.4)	0	1 (0.8)
錯感覚(Paraesthesia)	2 (2.4)	0	0	1 (0.8)
神経痛(Neuralgia)	1 (1.2)	0	0	0
傾眠(Somnolence)	0	0	1 (2.5)	0

引用元：CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Appendix 16.1.9.2, Table 7.2.2., 3, 4 および 5

表 2.7.6.2.4: 5 静脈血栓塞栓症予防を目的とする第 II 相非盲検試験において、いずれかの治験薬投与群で治験薬投与例の 1.0%以上に認められた基本語をもとに、試験治療下で発現した有害事象を器官別大分類および基本語別に示したデータ（試験 1160.11）（2/4）

器官別大分類(System organ class)／ 基本語(Preferred term)	BIBR 1048 MS			
	<150 mg	150 mg	>150 mg～ <220 mg	>220 mg
件数 (%)				
眼障害(Eye disorders)	0	1 (2.4)	0	2 (1.6)
複視(Diplopia)	0	1 (2.4)	0	2 (1.6)
耳および迷路障害(Ear and labyrinth disorders)	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
回転性めまい(Vertigo)	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
心臓障害(Cardiac disorders)	6 (7.1)	0	2 (5.0)	4 (3.3)
狭心症(Angina pectoris)	0	0	0	2 (1.6)
心房細動(Atrial fibrillation)	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
心筋梗塞(Myocardial infarction)	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
動悸(Palpitations)	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
不整脈(Arrhythmia)	1 (1.2)	0	0	0
徐脈(Bradycardia)	1 (1.2)	0	0	0
期外収縮(Extrasystoles)	1 (1.2)	0	0	0
頻脈(Tachycardia)	1 (1.2)	0	1 (2.5)	0
血管障害(Vascular disorders)	38 (44.7)	38 (92.7)	30 (75.0)	99 (80.5)
出血(Haemorrhage)	21 (24.7)	37 (90.2)	28 (70.0)	98 (79.7)
深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis)	10 (11.8)	1 (2.4)	4 (10.0)	8 (6.5)
血腫(Haematoma)	6 (7.1)	2 (4.9)	2 (5.0)	7 (5.7)
低血圧(Hypotension)	8 (9.4)	1 (2.4)	1 (2.5)	6 (4.9)
血栓性静脈炎(Thrombophlebitis)	1 (1.2)	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (0.8)
ほてり(Hot flush)	1 (1.2)	0	0	0
蒼白(Pallor)	1 (1.2)	0	0	0
静脈炎(Phlebitis)	0	0	1 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	6 (7.1)	3 (7.3)	7 (17.5)	9 (7.3)
鼻出血(Epistaxis)	1 (1.2)	1 (2.4)	0	5 (4.1)
呼吸障害(Respiratory disorder)	1 (1.2)	0	3 (7.5)	2 (1.6)
呼吸困難(Dyspnoea)	0	1 (2.4)	2 (5.0)	1 (0.8)
無呼吸(Apnoea)	0	0	1 (2.5)	0
徐呼吸(Bradypnoea)	0	0	1 (2.5)	0
咳嗽(Cough)	0	0	2 (5.0)	0
しゃっくり(Hiccups)	1 (1.2)	0	0	0
低酸素症(Hypoxia)	3 (3.5)	1 (2.4)	1 (2.5)	0

引用元：CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Appendix 16.1.9.2, Table 7.2.2., 3, 4 および 5

表 2.7.6.2.4: 5 静脈血栓塞栓症予防を目的とする第II相非盲検試験において、いずれかの治験薬投与群で治験薬投与例の1.0%以上に認められた基本語をもとに、試験治療下で発現した有害事象を器官別大分類および基本語別に示したデータ（試験1160.11）（3/4）

器官別大分類(System organ class)／ 基本語(Preferred term)	BIBR 1048 MS			
	<150 mg	150 mg	>150 mg～ <220 mg	>220 mg
	件数 (%)			
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	44 (51.8)	19 (46.3)	18 (45.0)	63 (51.2)
悪心(Nausea)	31 (36.5)	12 (29.3)	12 (30.0)	48 (39.0)
嘔吐(Vomiting)	15 (17.6)	8 (19.5)	6 (15.0)	24 (19.5)
消化不良(Dyspepsia)	4 (4.7)	2 (4.9)	2 (5.0)	8 (6.5)
便秘(Constipation)	13 (15.3)	1 (2.4)	3 (7.5)	6 (4.9)
下痢(Diarrhoea)	3 (3.5)	0	2 (5.0)	4 (3.3)
胃炎(Gastritis)	2 (2.4)	1 (2.4)	0	4 (3.3)
吐血(Haematemesis)	0	0	0	4 (3.3)
腹痛(Abdominal pain)	2 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (0.8)
口内乾燥(Dry mouth)	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
鼓腸(Flatulence)	1 (1.2)	0	2 (5.0)	1 (0.8)
異常便(Abnormal faeces)	1 (1.2)	0	0	0
胃腸出血(Gastrointestinal haemorrhage)	0	0	1 (2.5)	0
胃食道逆流性疾患 (Gastrooesophageal reflux disease)	0	1 (2.4)	0	0
痔核(Haemorrhoids)	0	0	1 (2.5)	0
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	16 (18.8)	3 (7.3)	5 (12.5)	19 (15.4)
水疱性皮膚炎(Dermatitis bullous)	3 (3.5)	1 (2.4)	1 (2.5)	7 (5.7)
多汗症(Hyperhidrosis)	5 (5.9)	0	2 (5.0)	4 (3.3)
そう痒症(Pruritus)	3 (3.5)	1 (2.4)	0	3 (2.4)
発疹(Rash)	2 (2.4)	0	0	3 (2.4)
紅斑性皮疹(Rash erythematous)	1 (1.2)	1 (2.4)	2 (5.0)	2 (1.6)
眼窩周囲浮腫(Periorbital oedema)	1 (1.2)	0	0	0
紫斑(Purpura)	1 (1.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	12 (14.1)	1 (2.4)	3 (7.5)	4 (3.3)
背部痛(Back pain)	1 (1.2)	0	1 (2.5)	2 (1.6)
関節痛(Arthralgia)	8 (9.4)	0	0	1 (0.8)
筋痙縮(Muscle spasms)	3 (3.5)	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (0.8)
滑液包炎(Bursitis)	0	0	1 (2.5)	0
筋痛(Myalgia)	1 (1.2)	0	0	0
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)	15 (17.6)	7 (17.1)	1 (2.5)	24 (19.5)
乏尿(Oliguria)	8 (9.4)	2 (4.9)	1 (2.5)	9 (7.3)
血尿(Haematuria)	0	1 (2.4)	0	5 (4.1)
尿閉(Urinary retention)	7 (8.2)	2 (4.9)	0	5 (4.1)
排尿異常(Micturition disorder)	0	1 (2.4)	0	3 (2.4)
糖尿(Glycosuria)	0	1 (2.4)	0	2 (1.6)
排尿困難(Dysuria)	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
アルブミン尿(Albuminuria)	0	1 (2.4)	0	0

引用元：CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Appendix 16.1.9.2, Table 7.2.2., 3, 4 および 5

表 2.7.6.2.4: 5 静脈血栓塞栓症予防を目的とする第 II 相非盲検試験において、いずれかの治験薬投与群で治験薬投与例の 1.0%以上に認められた基本語をもとに、試験治療下で発現した有害事象を器官別大分類および基本語別に示したデータ（試験 1160.11）（4/4）

器官別大分類(System organ class)／ 基本語(Preferred term)	BIBR 1048 MS			
	<150 mg	150 mg	>150 mg～ <220 mg	>220 mg
	件数 (%)			
全身障害および投与局所状態 (General disorders and administration site conditions)	30 (35.3)	19 (46.3)	14 (35.0)	33 (26.8)
治癒不良(Impaired healing)	12 (14.1)	13 (31.7)	9 (22.5)	25 (20.3)
発熱(Pyrexia)	7 (8.2)	2 (4.9)	2 (5.0)	5 (4.1)
末梢性浮腫(Oedema peripheral)	4 (4.7)	3 (7.3)	1 (2.5)	4 (3.3)
胸痛(Chest pain)	3 (3.5)	1 (2.4)	0	2 (1.6)
疲労(Fatigue)	1 (1.2)	1 (2.4)	0	1 (0.8)
悪寒(Chills)	1 (1.2)	0	2 (5.0)	0
重力性浮腫(Gravitational oedema)	0	0	1 (2.5)	0
注射部位反応(Injection site reaction)	1 (1.2)	0	0	0
倦怠感(Malaise)	1 (1.2)	0	0	0
疼痛(Pain)	9 (10.6)	1 (2.4)	2 (5.0)	0
臨床検査(Investigations)	10 (11.8)	5 (12.2)	3 (7.5)	18 (14.6)
出血時間延長(Bleeding time prolonged)	1 (1.2)	0	1 (2.5)	9 (7.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (Alanine aminotransferase increased)	8 (9.4)	4 (9.8)	1 (2.5)	7 (5.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Aspartate aminotransferase increased)	3 (3.5)	3 (7.3)	0	5 (4.1)
血中尿素増加(Blood urea increased)	1 (1.2)	1 (2.4)	1 (2.5)	5 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加 (Blood alkaline phosphatase increased)	3 (3.5)	1 (2.4)	0	3 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	0	1 (2.4)	0	0
転倒(Fall)	0	1 (2.4)	0	0

引用元：CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Appendix 16.1.9.2, Table 7.2.1

静脈血栓塞栓症予防を目的とする第 II 相非盲検試験において、治験薬投与期間で発現した有害事象を器官別大分類および基本語別に列挙した全リストは、CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Appendix 16.1.9.2, Table 7.2.1 に示した。

治験薬投与期間に発現した有害事象の重症度別データ

治験薬を投与した 289 例のうち、高度の有害事象を発現した患者は 4.8% (14 例/289 例)、中等度の有害事象を発現した患者は 44.3% (128 例/289 例)、軽度の有害事象を発現した患者は 47.1% (136 例/289 例)であった[CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Appendix 16.1.9.2, Table 7.2.2]。

高度の有害事象: 150 mg 超～220 mg 投与群に認められた 1 件の高度有害事象(無呼吸)を除けば、ほかの高度有害事象はすべて 150 mg 未満投与群と 220 mg 超投与群に認められたものであった。発現率は、150 mg 未満投与群では 5.9%, 220 mg 超投与群では 6.5%であった。高度の有害事象のうち、複数の患者に認められた特定の有害事象はなかった。3 例以上の患者が高度の有害事象を発現している器官別大分類は神経系障害と心臓障害のみであり、患者数はそれぞれ 3 例であった。

中等度の有害事象：中等度の有害事象の発現率では、4つの治験薬投与群間にほとんど差はみられず、150 mg 未満投与群では45.9%、150 mg 投与群では43.9%、150 mg 超～220 mg 投与群では47.5%、220 mg 超投与群では42.3%であった。器官別大分類のうち、中等度の有害事象が最も多く認められたのは、胃腸障害（特に悪心と嘔吐）、血管障害（出血、低血圧および深部静脈血栓症）、血液およびリンパ系障害（特に貧血）であった。器官別大分類および中等度の特定の有害事象のいずれも、投与量との明らかな関係は認められなかった。

軽度の有害事象：150 mg 投与群を除けば、いずれの治験薬投与群も軽度の有害事象の発現率はほぼ同程度であり、150 mg 未満投与群では43.5%、150 mg 投与群では56.1%、150 mg 超～220 mg 投与群では45.0%、220 mg 超投与群では47.2%であった。150 mg 投与群で軽度有害事象の発現率が高かったのは、血管障害（特に出血）と全身障害および投与局所様態（特に治癒不良）の発現率が高かったことに起因している。血管障害に次いで軽度有害事象が最も多く認められた器官別大分類は胃腸障害（特に悪心）であったが、いずれの治験薬投与群も発現率にほとんど差はなかった。

治験薬投与期間に発現した治験薬と因果関係が否定できない有害事象

この試験で、治験責任医師が治験薬との因果関係があると判定した有害事象の発現率は21.5%（62例/289例）であった（表2.7.6.2.4:6）。150 mg 未満投与群を除き、投与量の増加に伴って治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現率が増加した。発現率は、150 mg 未満投与群では18.8%、150 mg 投与群では12.2%、150 mg 超～220 mg 投与群では22.5%、220 mg 超投与群では26.0%であった。

62件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象全体のうち半数強の32件が器官別大分類の血管障害に属していた。最も高い発現率で認められた血管系の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は出血であり、150 mg 未満投与群から150 mg 超～220 mg 投与群までの範囲では、BIBR 1048 MSの投与量増加に伴って出血の発現率が増加していた。それぞれの具体的な発現率は、150 mg 未満投与群では4.7%、150 mg 投与群では7.3%、150 mg 超～220 mg 投与群では15.0%、220 mg 超投与群では8.9%であった。深部静脈血栓症は、治験薬との因果関係があるとみなされた血管障害の中で2番目に発現率が高かったが、この有害事象が認められたのは主に150 mg 未満投与群であった。その他のタイプの有害事象のうち明らかな用量反応性が確認されたのは貧血のみであった。発現率は、150 mg 未満投与群では1.2%、150 mg 投与群では2.4%、150 mg 超～220 mg 投与群では5.0%、220 mg 超投与群では8.1%であった。

表 2.7.6.2.4: 6 静脈血栓塞栓症予防を目的とする第II相非盲検試験において、治験薬投与例全体を対象に試験治療下で発現した治験薬に関連した有害事象を器官別大分類別および基本語別に示したデータ (試験 1160.11)

器官別大分類/ 基本語	BIBR 1048 MS			
	<150 mg	150 mg	>150 mg~ 220 mg	>220 mg
	件数 (%)			
投与患者数	85 (100.0)	41 (100.0)	40 (100.0)	123 (100.0)
有害事象の総数	16 (18.8)	5 (12.2)	9 (22.5)	32 (26.0)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	1 (1.2)	1 (2.4)	2 (5.0)	10 (8.1)
貧血(Anaemia)	1 (1.2)	1 (2.4)	2 (5.0)	10 (8.1)
精神障害(Psychiatric disorders)	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
不眠症(Insomnia)	1 (1.2)	0	0	0
不安(Anxiety)	0	0	0	1 (0.8)
神経系障害(Nervous system disorders)	0	0	0	1 (0.8)
失神(Syncope)	0	0	0	1 (0.8)
心臓障害(Cardiac disorders)	1 (1.2)	0	0	0
心房細動(Atrial fibrillation)	1 (1.2)	0	0	0
血管障害(Vascular disorders)	9 (10.6)	3 (7.3)	7 (17.5)	13 (10.6)
出血(Haemorrhage)	4 (4.7)	3 (7.3)	6 (15.0)	11 (8.9)
血腫(Haematoma)	0	1 (2.4)	0	0
深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis)	5 (5.9)	0	1 (2.5)	2 (1.6)
低血圧(Hypotension)	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0	0	0	3 (2.4)
鼻出血(Epistaxis)	0	0	0	3 (2.4)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	4 (4.7)	0	3 (7.5)	8 (6.5)
悪心(Nausea)	3 (3.5)	0	2 (5.0)	2 (1.6)
嘔吐(Vomiting)	2 (2.4)	0	1 (2.5)	1 (0.8)
下痢(Diarrhoea)	1 (1.2)	0	0	0
胃炎(Gastritis)	0	0	0	1 (0.8)
吐血(Haematemesis)	0	0	0	3 (2.4)
変色便(Faeces discoloured)	0	0	0	1 (0.8)
直腸出血(Rectal haemorrhage)	0	0	0	1 (0.8)
胃腸出血(Gastrointestinal haemorrhage)	0	0	1 (2.5)	0
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	0	0	0	2 (1.6)
発疹(Rash)	0	0	0	2 (1.6)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)	0	1 (2.4)	0	4 (3.3)
血尿(Haematuria)	0	1 (2.4)	0	4 (3.3)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	0	0	0	1 (0.8)
治癒不良(Impaired healing)	0	0	0	1 (0.8)
臨床検査(Investigations)	3 (3.5)	0	2 (5.0)	3 (2.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (Alanine aminotransferase increased)	2 (2.4)	0	1 (2.5)	0
出血時間延長(Bleeding time prolonged)	1 (1.2)	0	1 (2.5)	3 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Aspartate aminotransferase increased)	1 (1.2)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加 (Blood alkaline phosphatase increased)	2 (2.4)	0	0	0

引用元: CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U 1716, Appendix 16.1.9.2, Table 7.2.2., 3, 4 および 5

BIBR 1048 MS は直接トロンビン阻害薬であることから予想されたように、出血事象は用量依存的に増加した。しかし、本試験では、治験実施計画書の定義に当てはまる大出血事象は発現しなかった。最高用量群（BIBR 1048 MS 1 回 300 mg 1 日 2 回）の 20 例中 2 例に、複数部位からの出血が認められ、出血時間の延長がみられた。出血事象を除けば、有害事象または臨床的に問題となる検査値異常には、用量に関連する発現率の増加はないと考えられた。今回の結果では、直接トロンビン阻害薬としては許容できる安全性が示唆された。

治験実施計画書の定義に基づいた大出血事象は発現しなかったが、最高用量では、薬力学的に高い抗凝固作用とともに 10% の患者に多臓器出血が臨床的に観察されたことから、人工股関節全置換術を受けた患者に対する治療域の上限に近づいていることが示唆された。また、多臓器出血を示した 2 例の患者では、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度がこの投与量群の中央値の 3~5 倍となっていた。これらの患者では、CrCL が 50 mL/min 未満と比較的低かったことが原因と考えられた。その一方、出血傾向のなかった他の患者でも、低い CrCL が認められた。本剤は比較的低用量のときの忍容性は良好であった。本剤の初回投与を受けた患者の 18% は、吸収が不十分であった。これはおそらく、手術直後の患者は錠剤の嚥下および吸収が難しかったことと、錠剤自体の吸収が pH 依存性であることの両方が吸収不十分の原因と考えられる。

まとめ

BIBR 1048 MS の活性代謝物である血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度および AUC が投与量に伴って増加したこと、また、それに伴って出血事象も増加したことから、BIBR 1048 MS に対する用量反応性が示唆された。人工股関節全置換術を受けた患者において、1 回 12.5 mg 1 日 2 回は無効用量とみなされ、1 回 300 mg 1 日 2 回は最大耐容量を超えていると考えられた。

2.7.6.2.5 試験 1160.10



[CTD 5.3.3.3-3]

表 2.7.6.2.5: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	高齢健康男性および女性被験者にBIBR 1048 MSを投与したときのBIBR 953 ZWの定常状態における薬物動態の評価, および薬物動態における性差の検討 BIBR 953 ZWのバイオアベイラビリティに対するパントプラゾール併用の影響の評価										
試験の種類	非盲検, 群間比較試験										
対象	65歳以上の健康男性および女性, BMIは18.5~29.9 kg/m ²										
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル パントプラゾール 40 mg 錠 ()										
目標症例数	36例										
投与方法 投与期間	パントプラゾール併用投与群: <ul style="list-style-type: none"> • BIBR 1048 MSとして1回150 mgを1日2回, Day 1~7の7日間投与 • パントプラゾールとして1回40 mgを1日2回, Day -2~7の9日間投与 BIBR 1048 MS 単独投与群: <ul style="list-style-type: none"> • BIBR 1048 MSとして1回150 mgを1日2回, Day 1~7の7日間投与 いずれの投与群も最終投与日 (Day 7) は朝のみ投与										
観察項目 観察時期	治験期間はスクリーニング期, 投与期 (併用投与群はDay -2~7, BIBR 1048 MS 単独投与群はDay 1~7) および治験終了期からなる。投与期における薬物動態および薬力学的パラメータ測定用に以下の時間に採血した。薬物動態測定用蓄尿はDay -1に24時間, Day 4およびDay 7は朝の治験薬投与後から12時間行った。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Day</th> <th>採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 1~3</td> <td>朝と夕の治験薬投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 4</td> <td>朝の治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間</td> </tr> <tr> <td>Day 5~6</td> <td>朝と夕の治験薬投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 7</td> <td>朝の治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72時間</td> </tr> </tbody> </table> なお, 治験薬は食後に投与された。 また, その他の主な観察項目としては, 血圧, 脈拍数, 心電図, 身体所見, 臨床検査および有害事象の評価を行った。	Day	採血時間	Day 1~3	朝と夕の治験薬投与前	Day 4	朝の治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間	Day 5~6	朝と夕の治験薬投与前	Day 7	朝の治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72時間
Day	採血時間										
Day 1~3	朝と夕の治験薬投与前										
Day 4	朝の治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間										
Day 5~6	朝と夕の治験薬投与前										
Day 7	朝の治験薬投与前, 投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72時間										
評価項目 評価基準	有効性: 薬物動態パラメータ: フリー体および総BIBR 953 ZW 主要評価項目: $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $t_{1/2,ss}$, $t_{max,ss}$, $Ae_{\tau,ss}$, $fe_{\tau,ss}$ 副次評価項目: $AUC_{0-tz,ss}$, MRT_{ss} , $CL_{R,ss}$, CL/F_{ss} , V_z/F_{ss} 薬力学的パラメータ: パントプラゾール併用または非併用時のエカリン凝固時間 (ECT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 安全性: 心電図, 収縮期および拡張期血圧, 臨床検査, 有害事象										
解析方法	$AUC_{\tau,ss}$, $Ae_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側90%信頼区間を算出した。評価項目のパラメータにおいては, 対数変換後にANOVAを用いて解析した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。										
治験責任医師	Dr ()										

表 2.7.6.2.5: 1 試験方法の概略 (2/2)

治験実施施設	ドイツ
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 20 年 月

治験対象

合計 36 例（男性 18 例，女性 18 例）の高齢健康被験者が本試験に組み入れられ，全例が治験薬の投与を受けた。このうち 35 例で試験を完了し，1 例は途中脱落した。併用投与群として BIBR 1048 MS およびパントプラゾール，BIBR 1048 MS 単独投与群として BIBR 1048 MS が各々 18 例（男性 9 例，女性 9 例）に投与された。なお，本試験に組み入れられた 36 例のうち，併用投与群の男性被験者 1 例はアジア人種であり，残りは白人であった。また，全例の年齢は平均 68.4 歳（65 歳～87 歳），体重は平均 73.4 kg（54～90 kg）そして BMI は平均 26.2 kg/m²（21.1～29.7 kg/m²）であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS として 1 回 150 mg を 12 時間ごとに 7 日間投与したところ，フリー体および総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度は，ほとんどの被験者で投与 2～3 日目に定常状態に達した。これは本薬の消失半減期（10～15 時間）からの予想と一致した。投与 4 日目において，フリー体および総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度は，次回投与までの 12 時間の間，被験者全員についてすべての採血時点で定量可能であった。7 日目の最終投与後，血漿中濃度は 48 時間後まで被験者全員で定量可能であり，ほとんどの被験者で最終サンプリング時点である最終投与の 72 時間後まで定量可能であった。

7 日目における総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータの幾何平均値を，BIBR 1048 MS 単独投与／パントプラゾール併用別に表 2.7.6.2.5: 2 に示した。

表 2.7.6.2.5: 2 BIBR 1048 MS 単独投与およびパントプラゾール併用下で BIBR 1048 MS 150 mg を反復経口投与したときの総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

パラメータ	BIBR 1048 MS 単独投与	パントプラゾール併用
	幾何平均値[gMean] (幾何変動係数[gCV%]) N=17	幾何平均値[gMean] (幾何変動係数[gCV%]) N=18
AUC _{τ,ss} [ng·h/mL]	1760 (26.5)	1410 (37.9)
AUC _{0-tz,ss}	2960 (28.3)	2440 (39.5)
C _{max,ss} [ng/mL]	245 (27.6)	188 (41.7)
C _{min,ss} [ng/mL]	78.1 (25.7)	64.6 (40.2)
t _{1/2,ss} [h]	12.7 (15.8)	12.2 (8.7)
MRT _{ss} [h]	14.0 (10.4)	14.7 (10.6)
CL/F _{ss} [mL/min]	1070 (26.5)	1330 (37.9)
CL _{R,ss} [mL/min]	69.2 (29.3)	53.9 (23.8)
V _Z /F _{ss} [L]	1180 (22.4)	1410 (35.4)
t _{max,ss} [h] (中央値)	3.00	3.02
Ae _{τ,ss} [μg]	7300 (24.0)	4550 (37.2)
fe _{τ,ss} [%]	6.48 (24.0)	4.04 (37.2)

引用元：CTD5.3.3.3-3, 試験 1160.10, U 1878, Tables 15.5.2.1: 6 および 8

BIBR 1048 MS 単独投与時の総 BIBR 953 ZW に関する薬物動態パラメータの被験者間変動は，10～30% (gCV) と低～中程度であり，おおむね 25%前後であった。フリー体 BIBR 953 ZW では，総 BIBR 953 ZW に関する値と比べて，AUC_{τ,ss}，C_{max,ss} および C_{min,ss} は 10～20%低く，CL/F_{ss} は 14%高かった。パントプラゾール併用時では 7 日目の総 BIBR 953 ZW のパラメータの被験者間変動は，約 10～40% (gCV) であった。

AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の幾何平均値について、フリー体または総 BIBR 953 ZW, BIBR 1048 MS 単独投与またはパントプラゾール併用, 4 日目または 7 日目の延べ 8 つの組合せにおいて男女被験者間で比較したところ, 8 つのうち 6 つの組合せにおいて, AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} のいずれの幾何平均値も女性被験者の方が平均 20~40% 高値であった。BIBR 1048 MS 単独投与群の 4 日目における薬物動態パラメータは, フリー体および総 BIBR 953 ZW 濃度共に, 男女間で極めて類似していた。しかし, 同じ群の被験者において 7 日目には男女間の差異が認められた。

フリー体または総 BIBR 953 ZW の AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の幾何平均値について, BIBR 1048 MS 単独投与とパントプラゾール併用ごとに 4 日目と 7 日目の値を比較したところ, 定常状態におけるこの 2 時点の間の差は小さかった (10%未満)。

BIBR 1048 MS 単独投与群とパントプラゾール併用群の 2 群を比較すると, 4 日目または 7 日目のフリー体または総 BIBR 953 ZW の AUC_{τ,ss} と C_{max,ss} の幾何平均値は, BIBR 1048 MS 単独投与群の方が被験者間の平均で約 25~45% 高値であった。また, BIBR 1048 MS 単独投与群内では被験者間変動は小さく, gCV でみると, パントプラゾール併用群の 35~45% に対し, BIBR 1048 MS 単独投与群では 20~30% であった。

全被験者において BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与時の総 BIBR 953 ZW の AUC_{τ,ss} を比較したところ, BIBR 1048 MS 単独投与時に対するパントプラゾール併用時の相対バイオアベイラビリティは, 4 日目では 75.9%, 7 日目では 79.6% であった。パントプラゾール併用群における 4 日目および 7 日目の最高血漿中濃度 (C_{max,ss}) は, BIBR 1048 MS 単独投与時における C_{max,ss} のそれぞれ約 72% と 75.9% であった。パントプラゾール併用群における 4 日目および 7 日目の総 BIBR 953 ZW 尿中排泄量 (Ae_{τ,ss}) は, BIBR 1048 MS 単独投与時のそれぞれ 70.6% と 62.1% であった。

薬力学

- 血液凝固パラメータである aPTT および ECT に対する BIBR 953 ZW の効果は BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与開始 2, 3 日後に定常状態となった。
- BIBR 1048 MS 投与開始後 4 日目および 7 日目において, aPTT および ECT に対する BIBR 953 ZW の効果は投与間隔 (12 時間) を通じて維持されていた。
- パントプラゾールの併用により, 定常状態での aPTT および ECT 値の低下がみられた。
- 総 BIBR 953 ZW の血中濃度の平方根と aPTT との間には再現性のある相関がみられ, パントプラゾールの併用の有無または投与日 (投与 4 日目と投与 7 日目) による明らかな影響は認められなかった。
- 総 BIBR 953 ZW の血中濃度と ECT との間には再現性のある相関がみられ, パントプラゾールの併用の有無または投与日 (投与 4 日目と投与 7 日目) による明らかな影響は認められなかった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

BIBR 1048 MS 単独投与群で 5 例の被験者に有害事象がみられ, それらは, 血腫 (2 例), 鼓腸 (1 例), 軟便 (1 例), 背部痛 (1 例), 静脈炎 (1 例) であった。

パントプラゾール併用群では 3 例の被験者に有害事象がみられ, それらは, 軟便 (2 例) 血腫 (1 例), 歯肉出血 (1 例), 鼓腸 (1 例) であった。

有害事象の程度は, 背部痛は中等度であったが, その他は軽度であった。背部痛以外の有害事象は, 治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。

重篤な有害事象または治験の中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図

臨床検査, バイタルサインおよび心電図に, 臨床的に問題となる異常はみられなかった。

まとめ

本試験において酒石酸ペレットを含有するカプセル製剤にて投与したときの BIBR 953 ZW の AUC は、BISTROI 試験 [CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U■■-1716] で同じ投与量の BIBR 1048 MS の試験製剤（錠剤）を投与した場合に比べて約 60%高かった。さらに、プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールの併用による BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティの低下については、 $AUC_{\tau,ss}$ の低下は 30%未満に抑えられており、これは試験 1160.15 において試験製剤投与時にみられた最大 80%というバイオアベイラビリティの低下に比べて有意に小さかった [CTD 5.3.3.4-3, 試験 1160.15, U■■-1665]。被験者内および被験者間の変動は、BIBR 1048 MS 単独投与時では小さく、パントプラゾール併用時では中程度であった。

男女間の性差の評価では、 $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ は男性に比べて女性の方が 20~40%高値であった。パントプラゾール併用時および非併用時共に、BIBR 1048 MS を 1 回 150 mg 1 日 2 回、7 日間投与したときの安全性に懸念はみられなかった。

2.7.6.2.6 試験 1160.28

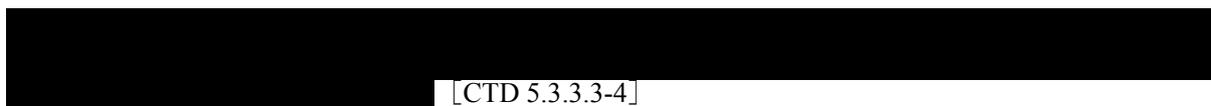


表 2.7.6.2.6: 1 試験方法の概略

目的	日本人および白人の健康成人男性に対して BIBR 1048 MS をカプセルとして 50 mg から 350 mg 漸増法により単回経口投与したときの本剤の安全性、薬物動態および薬力学的特性の比較検討。本試験は、日本人被験者に本剤を初めて投与した試験である。
試験の種類	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、単回漸増投与試験（3 段階の投与量ごとに漸増して実施）
対象	20 歳から 45 歳までの日本人または白人の健康成人男性、BMI : 18~25 kg/m ² 日本人は両親が共に日本人で、日本国の旅券を有し、海外での生活が 8 年以内とした。
試験薬剤	BIBR 1048 MS 50 mg HPMC カプセル, BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル BIBR 1048 MS 50 mg プラセボ HPMC カプセル, BIBR 1048 MS 150 mg プラセボ HPMC カプセル
用量	BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg, 350 mg, プラセボ
投与方法 投与期間	10 時間以上の絶食の後、240 mL の水と共に BIBR 1048 MS あるいはプラセボの単回経口投与を行った。BIBR 1048 MS は投与量 50 mg から投与開始し、13 日以上ウォッシュアウト期間の後、同一被験者に次の投与量 150 mg を投与した。なお、BIBR 1048 MS 150 mg 投与期終了時点で試験を中止したため BIBR 1048 MS 350 mg の投与は行わなかった。
観察項目 観察時期	別途表示
評価項目 評価基準	有効性： 薬物動態パラメータ： C_{max} , t_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F , Ae_{t1-t2} , fe_{t1-t2} , $CL_{R,t1-t2}$ 薬力学的パラメータ： aPTT, ECT, TT, INR 安全性： 身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数および体温）、心電図、臨床検査、有害事象
目標症例数	40 例（日本人 20 例、白人 20 例（それぞれ BIBR 1048 MS 16 例、プラセボ 4 例））
解析方法	記述統計、回帰分析、ANCOVA
治験責任医師	Dr. [Redacted]
治験実施施設	[Redacted], イギリス
治験実施期間	西暦 20 [Redacted] 年 [Redacted] 月 ~ [Redacted] 月

観察項目・観察時期

Day	-14 to-3		-2		-1		1										
			PM	AM	PM	-1:00	0:00	0:30	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00	12:00
投与後経過時間 [h:min]																	
身体所見	X	X															
Gastric pH			X														
薬物動態測定用採血						X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態測定用採尿						X	X	←-----→					X	←--→	X	←--→	X
薬力学測定用採血						X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
便潜血検査					←-----→												
臨床検査	X		X									X		X			X
バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温)	X		X		X					X				X			
医師の診察	X	X			X					X				X			
12 誘導心電図	X			X						X							

Day	2				3	10-14
	24:00	28:00	34:00	36:00	48:00	216:00
投与後経過時間 [h:min]						
身体所見					X	X
Gastric pH						
薬物動態測定用採血	X			X	X	
薬物動態測定用採尿	→X	←-----→		X	→X	
薬力学測定用採血	X			X	X	
便潜血検査	←-----→					
臨床検査	X			X	X	X
バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温)	X				X	X
医師の診察	X				X	X
12 誘導心電図					X	X

治験対象

日本人 20 例の年齢は 21~36 歳で、体重は 63.2 ± 7.2 kg (平均値±SD) であった。白人 20 例の年齢は 20~37 歳で、体重は 70.4 ± 5.3 kg (平均値±SD) であった。BIBR 1048 MS 50 mg 投与実施後、白人 1 例が血小板数低値により、また日本人 1 例が同意撤回により中止・脱落したため、BIBR 1048 MS 150 mg 投与は日本人 19 例 (BIBR 1048 MS 15 例, プラセボ 4 例) および白人 19 例 (BIBR 1048 MS 15 例, プラセボ 4 例) に対して実施した。最高用量の 350 mg は以下の理由により投与されなかった。

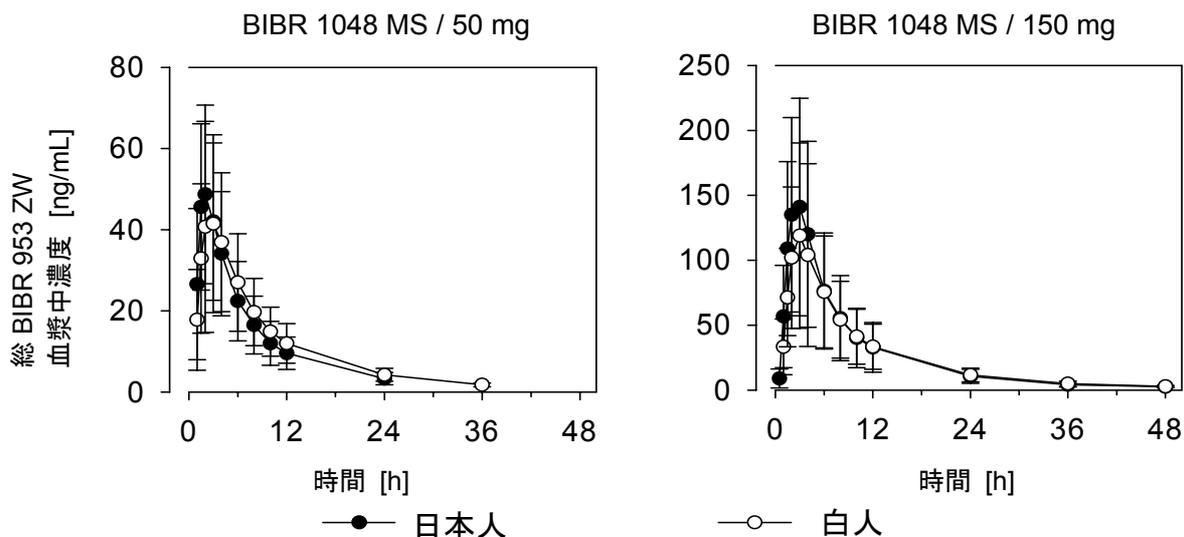
- 治験責任医師から、BIBR 1048 MS 150 mg 投与時の結果から予測して、BIBR 1048 MS 350 mg を投与した際の aPTT 延長は健康成人男性にとって高すぎる可能性があり、BIBR 1048 MS を 150 mg から 350 mg に増量する前に 200 mg や 250 mg をまず投与すべきとの意見が出された。
- 便潜血検査 (便ヒトヘモグロビン検査: ██████████) で、BIBR 1048 MS 150 mg 投与時の日本人 2 例、白人 1 例の計 3 例に陽性反応が認められた。このうち日本人 1 例では前値が陽性、また、白人 1 例では前値が欠測であったが、医学専門家により、治験実施計画書の用量増量の基準を厳密に考え、350 mg への増量は行わないように勧告された。
- BIBR 1048 MS 350 mg を 200 mg もしくは 250 mg に変更するための治験実施計画書等の変更手続きには数カ月を要する。本治験では同一被験者に 3 用量すべてを投与する計画であったため、同一の被験者を変更手続き後に再度参加させることは実現困難と判断した。

薬物動態

BIBR 1048 MS の経口投与後、総 BIBR 953 ZW は速やかに血漿中に検出され、投与約 2 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した (図 2.7.6.2.6: 1, 図 2.7.6.2.6: 2)。血漿中薬物濃度および薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC) の個体間変動は大きかった。

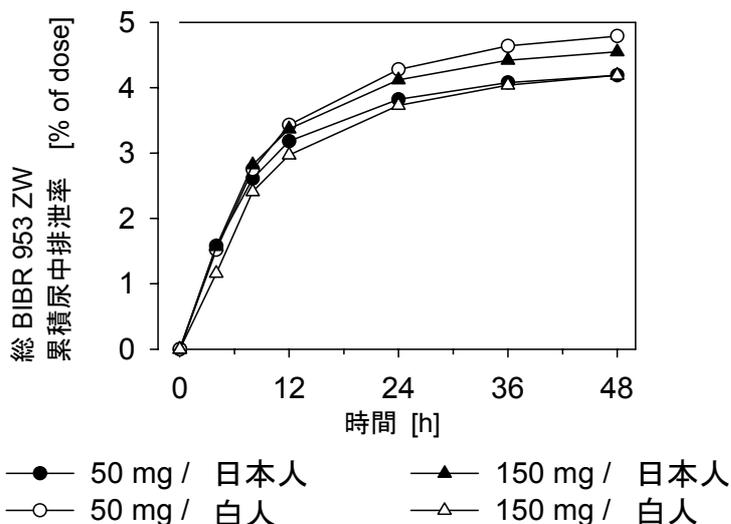
BIBR 1048 MS 50 および 150 mg 投与において投与量に応じた C_{max} および AUC の増加がみられた。一方、尿中排泄率は低かった (図 2.7.6.2.6: 2, 表 2.7.6.2.6: 2)。これは、BIBR 953 ZW を静脈内投与後、投与量の約 80% が尿中に排泄されることを考慮すると、本薬のバイオアベイラビリティの低さに起因するものと考えられた。

これらの結果は日本人と白人で同様であり、用量補正した C_{max} および AUC で人種間に統計的に有意な差は認められなかった (表 2.7.6.2.6: 3)。



引用元 : CTD 5.3.3.3-4, 試験 1160.28, U-3052, Figures 11.5.2: 1 および 2

図 2.7.6.2.6: 1 BIBR 1048 MS 単回経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の経時推移 (算術平均±SD)



引用元 : CTD 5.3.3.3-4, 試験 1160.28, U-3052, Figure 11.5.2: 3

図 2.7.6.2.6: 2 BIBR 1048 MS 単回経口投与後の総 BIBR 953 ZW の累積尿中排泄率の経時推移 (算術平均)

表 2.7.6.2.6: 2 BIBR 1048 MS 単回経口投与後の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

総 BIBR 953 ZW		単回投与後の薬物動態パラメータ 幾何平均 (%gCV)					
		AUC _{0-tz}	AUC _{0-∞}	C _{max}	t _{max} ^{a)}	t _{1/2}	fe ₀₋₄₈ ^{b)}
		[ng·h/mL]	[ng·h/mL]	[ng/mL]	[h]	[h]	[%]
日本人	50 mg	328	348	44.1	2.00	8.07	3.89
	N=16	(58.8)	(55.4)	(70.5)	(1.50-3.02)	(15.8)	(44.5)
	150 mg	1010	1050	123	2.02	9.78	3.88
	N=15	(82.1)	(79.7)	(88.2)	(1.50-3.00)	(14.2)	(70.7)
白人	50 mg	366	389	38.8	2.00	9.22	4.27
	N=16	(64.8)	(57.9)	(73.6)	(1.50-4.00)	(13.4)	(59.7)
	150 mg	988	1030	105	2.00	10.5	3.50
	N=15	(73.0)	(68.8)	(96.0)	(2.00-4.00)	(21.8)	(77.2)

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) fe₀₋₄₈ は投与後 48 時間までの累積尿中排泄率
[CTD 5.3.3.3-4, Tables 11.5.2: 2 および 4]

表 2.7.6.2.6: 3 BIBR 1048 MS 単回経口投与後の総 BIBR 953 ZW の用量補正した薬物動態パラメータの人種間比較

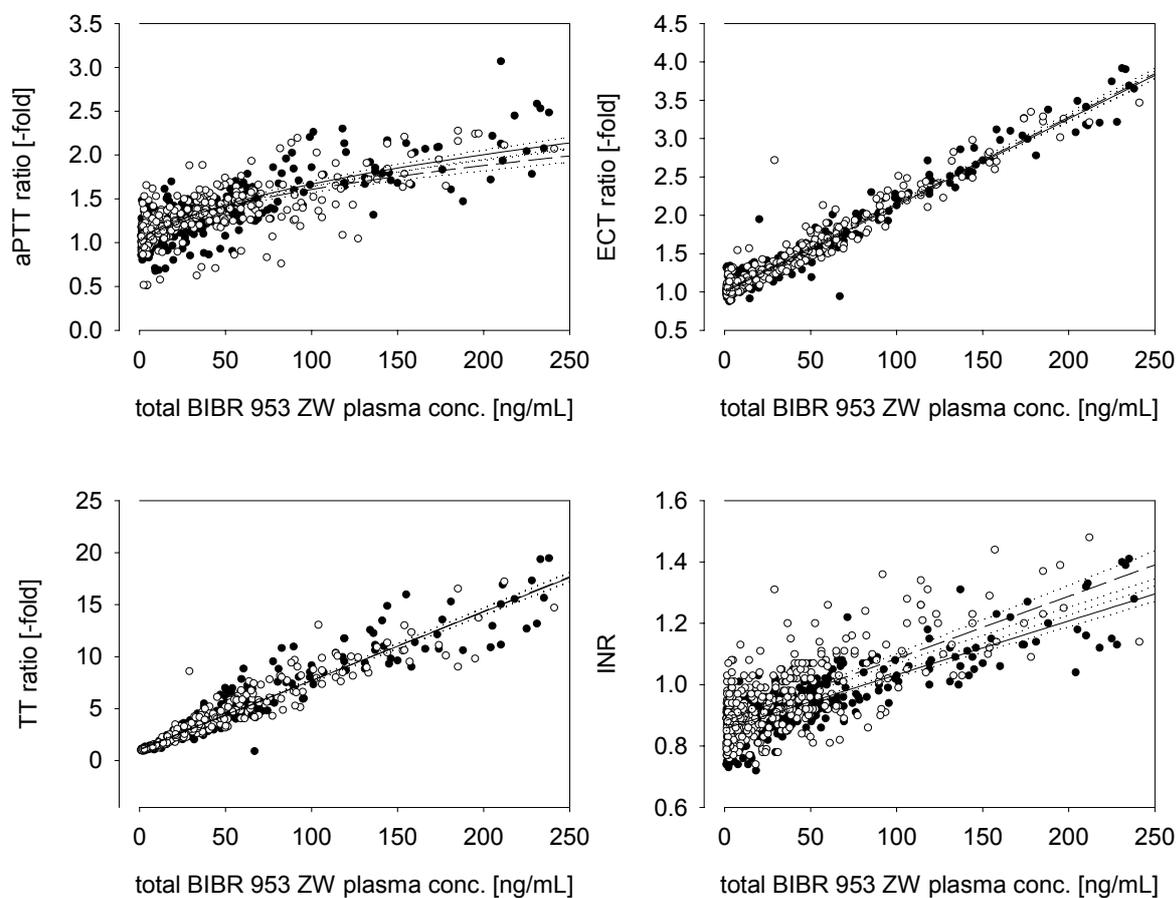
総 BIBR 953 ZW	日本人 / 白人	
薬物動態パラメータ	点推定値	90% 信頼区間
C _{max, norm}	1.1494	0.7999 – 1.6517
AUC _{0-tz, norm}	0.9469	0.6874 – 1.3045
AUC _{0-∞, norm}	0.9408	0.6933 – 1.2767

[CTD 5.3.3.3-4, Table 15.5.3: 7]

薬物動態／薬力学の検討

BIBR 1048 MS 単回経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と血液凝固パラメータとの関係を図 2.7.6.2.6: 3 に、個々の被験者における血液凝固パラメータの最大値の記述統計量を表 2.7.6.2.6: 4 に示した。血液凝固パラメータとして aPTT, ECT, TT の投与前値との比, および INR の評価を行った。すべての血液凝固パラメータで BIBR 1048 MS の投与量の増加と共に延長がみられた。これら血液凝固パラメータの中には、日本人の平均値が白人に比べてわずかに高いものもみられたが、血漿中薬物濃度と抗凝固作用の関係には人種間で明らかな差は認められなかった。

BIBR 1048 MS
 single oral administration



● — Japanese ○ — Caucasian 95% confidence interval

注) aPTT, ECT, TT は投与前値との比で表している。

引用元: CTD 5.3.3.3-4, 試験 1160.28, U-3052, Figure 11.5.3: 1

図 2.7.6.2.6: 3 BIBR 1048 MS 単回経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と血液凝固パラメータとの関係

表 2.7.6.2.6: 4 BIBR 1048 MS 単回経口投与後の個々の被験者における血液凝固パラメータの最大値の記述統計量

		aPTT 比 [倍]		ECT 比 [倍]		TT 比 [倍]		INR	
		50 mg	150 mg	50 mg	150 mg	50 mg	150 mg	50 mg	150 mg
日本人	N	16	15	16	15	16	15	16	15
	平均	1.39	2.07	1.55	2.71	4.16	11.8	0.987	1.16
	SD	0.129	0.500	0.253	0.981	1.51	5.32	0.0755	0.151
	最小値	1.17	1.08	1.14	1.34	1.52	3.42	0.920	0.920
	中央値	1.40	2.14	1.62	2.78	4.58	12.3	0.960	1.15
	最大値	1.70	3.07	1.95	3.92	6.21	19.5	1.22	1.41
白人	N	16	15	16	15	16	15	16	15
	平均	1.46	1.78	1.47	2.49	3.67	9.58	0.964	1.19
	SD	0.150	0.354	0.221	0.771	1.30	4.56	0.0770	0.172
	最小値	1.15	1.09	1.11	1.23	1.39	1.57	0.850	0.930
	中央値	1.47	1.72	1.47	2.48	4.08	10.1	0.955	1.17
	最大値	1.76	2.28	1.85	3.75	5.82	18.0	1.08	1.48

注) aPTT, ECT, TT は投与前値との比で表している

引用元: CTD 5.3.3.3-4, 試験 1160.28, U-3052, Tables 15.6.1: 17-20

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

50 mg 投与群の日本人 1 例に、軽度のインフルエンザが 1 件認められた。本有害事象は特に治療することなく消失した。治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査所見

便潜血検査において、ヘモカルト法 () では BIBR 1048 MS 50 mg 投与群および 150 mg 投与群のすべての被験者で陽性反応は認められなかった。便ヒトヘモグロビン検査 () では、150 mg 投与群の日本人 15 例中 2 例、白人 15 例中 1 例の計 3 例に陽性反応が認められた。このうち日本人 1 例では前値が陽性、また、白人 1 例では前値が欠測であった。

尿潜血検査において、50 mg 投与群では、日本人 16 例中 1 例に陽性 (1+)、1 例に擬陽性 (±)、白人 16 例中 1 例に陽性 (1+) がみられた。150 mg 投与群では、日本人 15 例中 1 例、白人 15 例中 2 例に擬陽性 (±) がみられたが、このうち日本人 1 例および白人 1 例は治験薬投与前も擬陽性 (±) であった。これらの便潜血検査および尿潜血検査結果は、臨床的に問題となるものではないと判断された。その他、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査において、基準値を軽度に逸脱した値がみられたが、特定の検査項目に偏りがなく、日本人と白人でこれら検査項目が大きく異なることはなかった。また、いずれも臨床上特に問題となる変動ではないと考えられた。

バイタルサイン／心電図所見

バイタルサイン，12誘導心電図では，いずれの投与量でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

まとめ

BIBR 1048 MS 単回経口投与後の薬物動態および薬力学的特性については，日本人被験者と白人被験者との間で明確な差はみられなかった。

最高 150 mg を単回経口投与したときの BIBR 1048 MS の忍容性は良好であった。日本人および白人において，150 mg の単回投与により，臨床的に問題となる事象は発現しなかった。また，日本人被験者と白人被験者の間に，安全性に関する顕著な人種差はなかった。

白人被験者を対象とした過去の試験 [CTD 5.3.3.1-2，試験 1160.1，U■■ 1502；CTD 5.3.3.1-3，試験 1160.2，U■■-1856] と本試験の結果から判断すると，日本人被験者および白人被験者における安全性，薬物動態および薬力学的特性を評価する目的で，BIBR 1048 MS の 150 mg 以上の漸増単回投与試験を新たに実施することは適当であると考えられた。

2.7.6.2.7 試験 1160.29



表 2.7.6.2.7: 1 試験方法の概略

目的	日本人および白人の健康成人男性に対して、BIBR 1048 MS カプセルを単回投与（150 mg, 220 mg または 300 mg）後に反復投与（150 mg 1 日 1 回, 220 mg 1 日 1 回, または 150 mg 1 日 2 回）した場合の漸増法による経口投与の安全性, 薬物動態および薬力学的特性の比較検討。
試験の種類	非盲検, 単回投与および反復投与試験
対象	20 歳から 45 歳までの日本人または白人の健康成人男性, BMI : 18~25 kg/m ² 日本人は両親が共に日本人で, 日本国の旅券を有し, 海外での生活が 8 年以内とした。
試験薬剤	BIBR 1048 MS 110 mg HPMC カプセル, BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル
用量	BIBR 1048 MS 150 mg/日投与群: 150 mg 単回投与後 (Day 1), 150 mg 1 日 1 回 7 日間投与 (Day 6-12) BIBR 1048 MS 220 mg/日投与群: 220 mg 単回投与後 (Day 1), 220 mg 1 日 1 回 7 日間投与 (Day 6-12) BIBR 1048 MS 300 mg/日投与群: 300 mg 単回投与後 (Day 1), 150 mg 1 日 2 回 7 日間投与 (Day 6-12) なお, 先に低い用量の投与群の忍容性が確認し後に, 次の投与群の投与は開始するようにした。
投与方法 投与期間	一晩の絶食の後, 朝食を提供し, その後直ちに 240 mL の水と共に治験薬を単回経口投与した。6 日目から投与を再開し, 12 日目まで朝食後に 1 回, 反復経口投与した。1 回 150 mg 1 日 2 回投与群は 6 日目から 11 日目までは朝食後に加え, 夕食後も経口投与した。
観察項目 観察時期	別途表示
評価項目 評価基準	有効性: 薬物動態パラメータ: C _{max} , t _{max} , AUC _{τ,1} , AUC _{0-tz} , AUC _{0-∞} , λ _z , t _{1/2} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F, Ae _{t1-t2} , fe _{t1-t2} , CL _{R,t1-t2} , C _{max,ss} , t _{max,ss} , C _{min,ss} , AUC _{t,ss} , λ _{z,ss} , t _{1/2,ss} , MRT _{po,ss} , CL/F _{ss} , V _z /F _{ss} , Ae _{t1-t2,ss} , fe _{t1-t2,ss} , CL _{R,t1-t2,ss} 薬力学的パラメータ: aPTT, ECT, TT, INR 安全性: 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 呼吸数および鼓膜温), 12 誘導心電図, 臨床検査 (血液検査, 血液化学検査, 尿検査, 便潜血検査), 有害事象
目標症例数	42 例 (日本人 21 例および白人 21 例), 各投与群 14 例 (日本人 7 例, 白人 7 例)
解析方法	記述統計, 回帰分析, ANOVA, ANCOVA
治験責任医師	Dr. [Redacted]
治験実施施設	[Redacted], フランス
治験実施期間	西暦 20 [Redacted] 年 [Redacted] 月 ~ 20 [Redacted] 年 [Redacted] 月

観察項目・観察時期

Day	スクリーニング期		単回投与期												
	-14 to -2	-1	1												
投与後経過時間 [h:min]			-1:00	0:00	0:30	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00	12:00	
身体所見	X	X													
治験薬投与				X											
薬物動態測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態測定用採尿			X	X	←-----→						X	←--→	X	←--→	X
薬力学測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
便潜血検査			←-----→												
臨床検査	X	X								X	X	X		X	
バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温)	X	X	X					X				X			
医師の診察	X	X	X					X				X			
12 誘導心電図	X	X						X							

Day	単回投与期					反復投与期								
	2	3	4	5	6	7	8							
投与後経過時間 [h:min]	24:00	36:00	48:00	72:00	96:00	-1:00	0:00	12:00	23:00	24:00	36:00	47:00	48:00	60:00
身体所見			X											
治験薬投与						X	X		X	X		X	X	
薬物動態測定用採血	X	X	X	X		X			X			X		
薬物動態測定用採尿	→X	←--→	X	←X										
薬力学測定用採血	X	X	X	X		X			X			X		
便潜血検査	←-----→													
臨床検査	X	X	X			X			X			X		
バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温)	X		X	X	X	X			X			X		
医師の診察	X		X	X	X	X			X			X		
12 誘導心電図			X											

Day	反復投与期					
	9			10		
投与後経過時間 [h:min]	71:00	72:00	84:00	95:00	96:00	108:00
身体所見						
治験薬投与		X	X		X	X
薬物動態測定用採血		X			X	X
薬物動態測定用採尿						
薬力学測定用採血		X			X	X
便潜血検査						
臨床検査	X			X		
バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 呼吸数および体温)	X			X		
医師の診察	X			X		
12 誘導心電図						

Day	反復投与期																			
	11			12																
投与後経過時間[h:min]	119:00	20:00	132:00	143:00	144:00	144:30	145:00	145:30	146:00	147:00	148:00	150:00	152:00	154:00	156:00					
身体所見																				
治験薬投与		X	X		X															
薬物動態測定用採血		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
薬物動態測定用採尿					X	←	-----	-----	-----	-----	-----	-----	X	←	-----	X	←	-----	X	←
薬力学測定用採血		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
便潜血検査				←	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----					
臨床検査	X			X																
バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数および体温）	X			X																
医師の診察	X			X																
12 誘導心電図																				

Day	反復投与期							事後検査期		
	13			14			15	22-26		
投与後経過時間 [h:min]	168:00	178:00	180:00	192:00	196:00	202:00	216:00			
身体所見							X	X		
治験薬投与										
薬物動態測定用採血		X	X	X			X			
薬物動態測定用採尿	→	X	←	-----	-----	-----	-----	-----	→	X
薬力学測定用採血		X	X	X			X			
便潜血検査	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----		
臨床検査				X				X		
バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数および体温）	X			X			X	X		
医師の診察	X			X			X	X		
12 誘導心電図				X				X		

治験対象

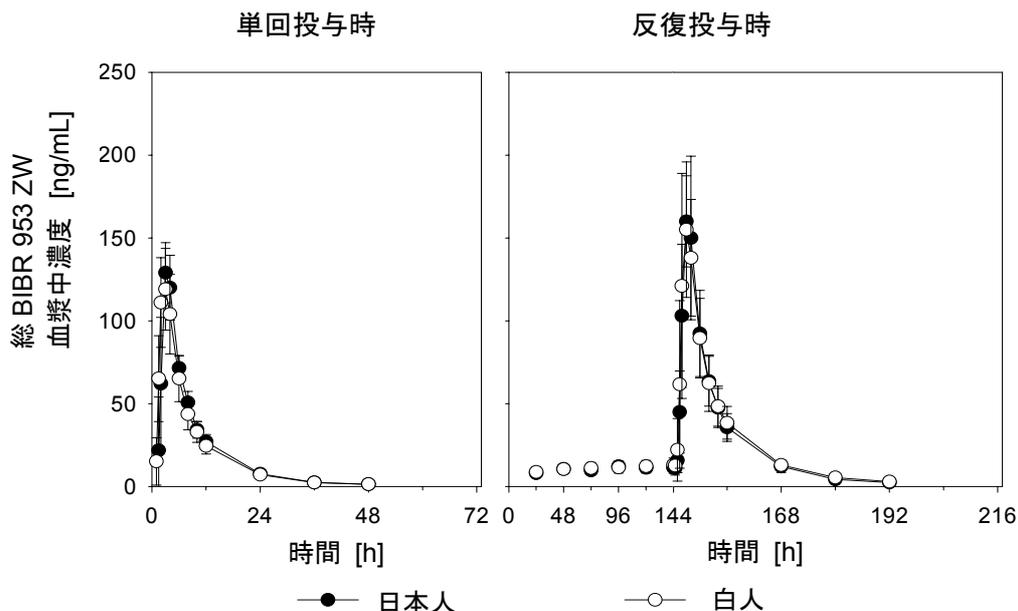
日本人 21 例の年齢は 20～45 歳，白人 21 例の年齢は 21～45 歳であった。被験者の体重は表 2.7.6.2.7: 4 に示した。BIBR 1048 MS の 150 mg/日投与群（150 mg 単回投与後，150 mg 1 日 1 回 7 日間投与）において，日本人 1 例が同意撤回のため反復投与期へ移行することなく脱落した。300 mg/日投与群（300 mg 単回投与後，150 mg 1 日 2 回 7 日間投与）において，日本人 1 例が有害事象（尿潜血）発現のため反復投与期へ移行することなく中止した。また，反復投与 7 日目の朝（最終日投与）において，日本人被験者 6 例全員および白人被験者 7 例中 5 例に対し，1 回 150 mg が投与されるべきところを治験実施施設の誤解により，1 回 300 mg が誤投与された。なお，反復投与 1 日目から 6 日目までは 1 回 150 mg 1 日 2 回の投与を受けていた。残りの白人被験者 2 例については，治験実施計画書どおり反復投与 7 日目の朝も 1 回 150 mg が投与された。

薬物動態

図 2.7.6.2.7: 1 および図 2.7.6.2.7: 2 に BIBR 1048 MS 150 mg および 220 mg を単回投与および 1 日 1 回反復投与した際の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度推移を図 2.7.6.2.7: 3 に、300 mg 単回投与および 150 mg 1 日 2 回反復投与した際の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度推移を示した。また、図 2.7.6.2.7: 4 に総 BIBR 953 ZW の累積尿中排泄率の経時推移を、表 2.7.6.2.7: 2 および表 2.7.6.2.7: 3 に総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを示した。

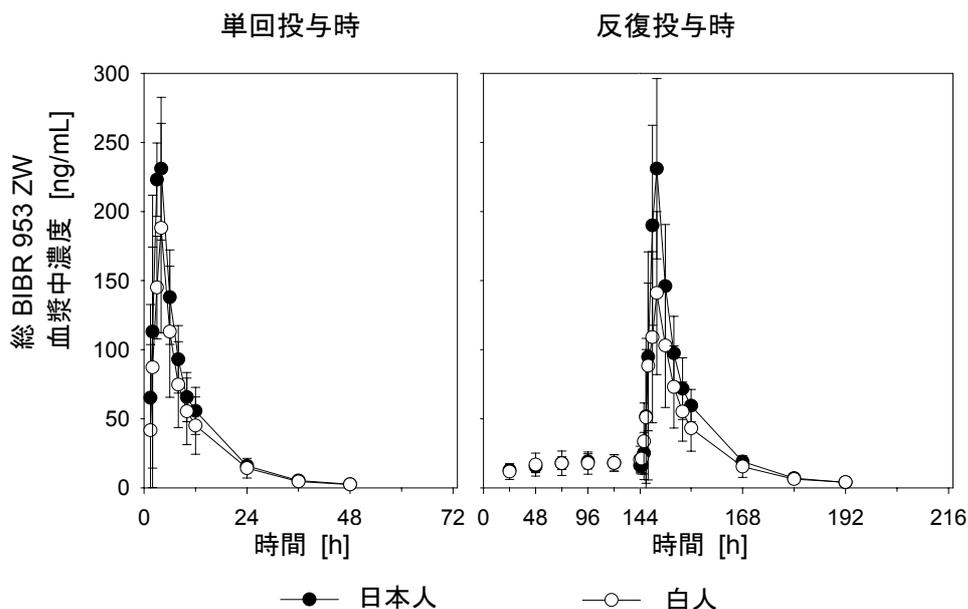
食後に BIBR 1048 MS を経口投与した場合、総 BIBR 953 ZW の最高血漿中濃度 (C_{max}) は投与後 3~4 時間に観察された。また、尿中排泄率は低かった (投与量の 2.69~5.22%)。トラフの血漿中フリー体および総 BIBR 953 ZW 濃度は、72 時間以内に定常状態に達した。日本人被験者では、1 日 2 回投与 (300 mg/日投与群) において、夜投与の前のトラフ濃度は、朝投与前のトラフ濃度に比べて有意に低かった。グルクロン酸抱合体の AUC および C_{max} は、総 BIBR 953 ZW の AUC および C_{max} の幾何平均値の 8~26%であった。

BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与後および反復投与後においては、血漿中濃度推移ならびに薬物動態パラメータに日本人と白人の間で明確な差は認められなかった。220 mg/日投与群および 300 mg/日投与群では、単回投与、反復投与後共に、白人の方が日本人よりも曝露が低い結果であった。なお、300 mg/日投与群の反復投与後については、ほとんどの被験者が最終日に 1 回 300 mg を誤投与されたため、用法用量違反の被験者のみで集計した。150 mg/日投与群では両人種間の体重に差はみられなかったものの、220 mg/日投与群および 300 mg/日投与群には体格差を認めた (表 2.7.6.2.7: 4) ため、薬物動態パラメータの体重補正を行った。体重補正後も両人種間には曝露の差が残存したが、その程度は縮小したことから、人種間でみられた薬物動態パラメータにおける差の原因のひとつとして体格差が考えられた (表 2.7.6.2.7: 5)。BIBR 1048 MS の 1 日 1 回反復投与による蓄積の程度は低く、反復投与後において 150 mg/日投与群よりも低曝露であった白人 220 mg/日投与群を除いて、蓄積率 (R_A) は 0.974~1.39 倍であった。また、尿中排泄率は 2.69~5.22% と低く、本薬のバイオアベイラビリティの低さが反映されたと考えられた。



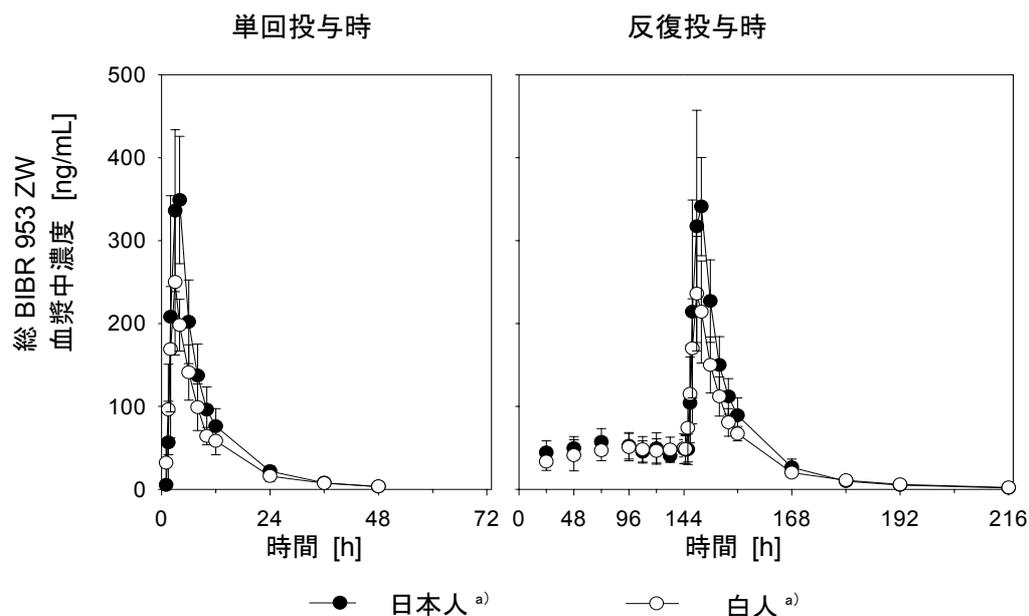
引用元 : CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Figure 11.5.2: 1

図 2.7.6.2.7: 1 BIBR 1048 MS を 150 mg 単回および 1 日 1 回反復経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の経時推移 (算術平均±SD)



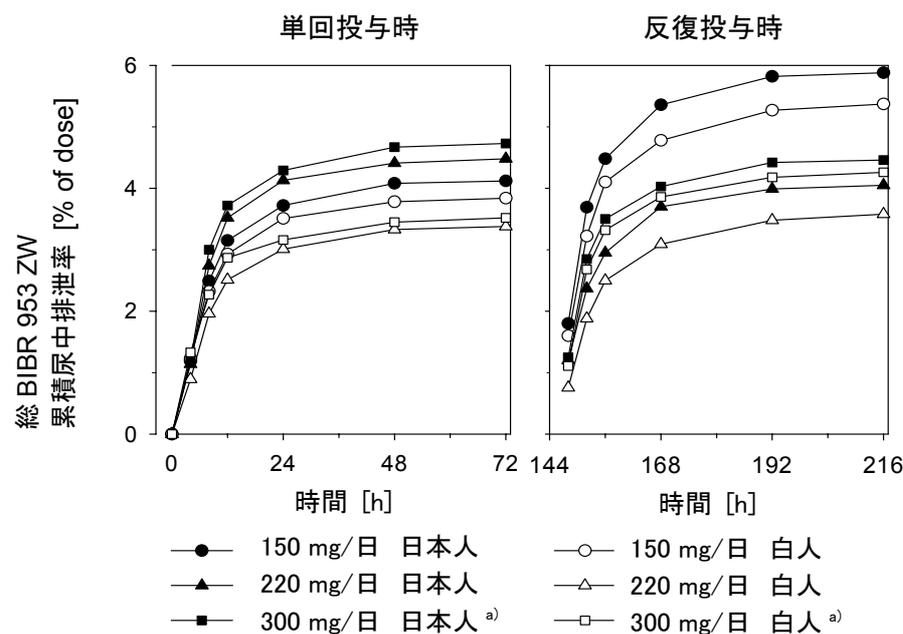
引用元 : CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Figure 11.5.2: 2

図 2.7.6.2.7: 2 BIBR 1048 MS を 220 mg 単回および 1 日 1 回反復経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の経時推移 (算術平均±SD)



a) 反復投与期の最終回投与後（144 時間以降）は、最終日に 300 mg を誤投与された日本人 6 例，白人 5 例のデータの推移 引元元：CTD 5.3.3.3-5，試験 1160.29，U-3091，Figure 11.5.2: 3

図 2.7.6.2.7: 3 BIBR 1048 MS を 300 mg 単回および 150 mg 1 日 2 回反復経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の経時推移（算術平均±SD）



a) 反復投与期は最終日に 300 mg を誤投与された日本人 6 例，白人 5 例のデータの推移 引元元：CTD 5.3.3.3-5，試験 1160.29，U-3091，Figure 11.5.2: 4

図 2.7.6.2.7: 4 BIBR 1048 MS 単回および反復経口投与後の総 BIBR 953 ZW 累積尿中排泄率の経時推移（算術平均）

表 2.7.6.2.7: 2 BIBR 1048 MS 単回経口投与後の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

総 BIBR 953 ZW		単回投与後の薬物動態パラメータ 幾何平均 (%gCV)					
		AUC _{0-tz} [ng·h/mL]	AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} ^{a)} [h]	t _{1/2} [h]	fe ₀₋₇₂ ^{b)} [%]
日本人	150 mg N=7	948 (14.9)	964 (14.6)	131 (11.8)	3.00 (3.00-4.00)	8.71 (13.9)	3.85 (48.1)
	220 mg N=7	1850 (24.5)	1880 (24.2)	245 (17.2)	3.00 (2.00-4.00)	11.0 (36.6)	3.96 (67.8)
	300 mg N=7	2670 (23.7)	2710 (23.3)	382 (19.4)	4.00 (2.00-4.00)	10.3 (18.5)	4.64 (20.4)
白人	150 mg N=7	929 (17.5)	946 (17.2)	122 (23.8)	3.00 (2.00-4.00)	9.72 (8.63)	3.73 (27.0)
	220 mg N=7	1450 (32.5)	1480 (32.0)	198 (33.3)	3.00 (2.00-4.00)	10.6 (33.9)	3.13 (44.1)
	300 mg N=7	1950 (26.3)	1990 (26.4)	252 (28.5)	3.00 (2.00-4.00)	11.7 (20.2)	3.44 (24.3)

a) 中央値 (最小値-最大値), b) fe₀₋₇₂ は投与後 72 時間までの累積尿中排泄率
引用元: CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Table 11.5.2: 1

表 2.7.6.2.7: 3 BIBR 1048 MS 反復経口投与後の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

総 BIBR 953 ZW		反復投与後の薬物動態パラメータ 幾何平均 (%gCV)						
	1 日量	AUC _{τ,ss} ^{b)} [ng·h/mL]	C _{max,ss} [ng/mL]	t _{max,ss} ^{c)} [h]	t _{1/2,ss} [h]	R _{A,AUC}	R _{A,Cmax}	fe _{τ,ss} ^{b)} [%]
日本人	150 mg N=6	1170 (20.1)	168 (20.7)	3.00 (2.00-4.00)	9.15 (18.6)	1.35 (20.6)	1.30 (21.0)	5.22 (24.6)
	220 mg N=7	1730 (22.6)	238 (28.5)	3.00 (3.00-4.00)	11.7 (30.1)	1.04 (19.1)	0.974 (26.1)	3.38 (49.5)
	300 mg ^{a)} N=6	2720 (19.4)	391 (16.2)	3.00 (3.00-4.00)	11.4 (18.0)	---	---	3.87 (33.5)
白人	150 mg N=7	1190 (22.2)	161 (25.1)	3.00 (2.00-4.00)	12.5 (20.4)	1.39 (16.0)	1.32 (15.3)	4.64 (25.9)
	220 mg N=7	1170 (45.7)	138 (56.2)	4.00 (1.50-4.00)	13.7 (28.5)	0.900 (54.7)	0.700 (64.4)	2.69 (64.9)
	300 mg ^{a)} N=5	2010 (14.9)	234 (29.5)	3.00 (1.50-3.00)	13.1 (24.8)	---	---	3.48 (56.4)

a) 反復投与最終日に 300 mg を誤投与された被験者のみのデータを集計した。
b) AUC と累積尿中排泄率 (fe) における τ は 150 mg/日, 220 mg/日投与群では 24 時間。300 mg/日投与群の誤投与群に対しても 24 時間とした。
c) 中央値 (最小値-最大値)
引用元: CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Table 11.5.2: 2

表 2.7.6.2.7: 4 被験者の体重

体重 (kg)	150 mg/日投与群	220 mg/日投与群	300 mg/日投与群
日本人	65.43 ± 6.45	64.71 ± 5.79	62.86 ± 5.73
白人	68.07 ± 3.30	72.07 ± 5.93	74.50 ± 8.28

平均±SD, 各群 N=7

引用元: CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Table 15.1.4: 1

表 2.7.6.2.7: 5 薬物動態パラメータの人種間での比較

総 BIBR 953 ZW	単回投与後			反復投与後 ^{a)}	
日本人/白人 (調整平均)	AUC _{0-tz}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{τ,ss} ^{b)}	C _{max,ss}
150 mg/日投与群	1.02	1.02	1.07	0.99	1.04
体重補正後	0.98	0.98	1.03	0.92	0.97
220 mg/日投与群	1.27	1.27	1.24	1.47	1.72
体重補正後	1.15	1.14	1.12	1.32	1.55
300 mg/日投与群	1.37	1.36	1.52	1.35	1.67
体重補正後	1.17	1.16	1.29	1.12	1.38

a) 300 mg/日投与群は反復投与最終日に 300 mg を誤投与された日本人 6 例, 白人 5 例のデータを集計した。

b) τ は 150 mg/日投与群, 220 mg/日投与群では 24 時間。300 mg/日投与群の誤投与群に対しても 24 時間とした。

引用元: CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Tables 15.5.6: 19, 20, 23 および 24

薬力学

表 2.7.6.2.7: 6 および表 2.7.6.2.7: 7 に BIBR 1048 MS を単回投与および反復投与したときの血液凝固パラメータ (aPTT, ECT) の投与前値との比の最大値の記述統計量を示した。150 mg/日投与群では, 日本人と白人との間に単回および反復投与後の血液凝固パラメータに明らかな違いはみられなかった。220 mg/日および 300 mg/日投与群では投与後の血液凝固時間延長効果は日本人と比較して白人が低い傾向が認められ, これは日本人よりも白人の方が血漿中薬物濃度が低いことが影響していると考えられた。日本人と白人の両方で, 血漿中濃度 (フリー体または総 BIBR 953 ZW) と血液凝固パラメータ (aPTT または ECT) との間に, 高い相関が認められた。

表 2.7.6.2.7: 6 BIBR 1048 MS 単回経口投与後の個々の被験者における血液凝固パラメータの最大値の記述統計量

		aPTT 比 [倍]			ECT 比 [倍]		
		150 mg	220 mg	300 mg	150 mg	220 mg	300 mg
日本人	N	7	7	7	7	7	7
	平均	1.83	2.16	2.59	2.66	3.72	4.88
	SD	0.138	0.386	0.305	0.439	0.361	0.778
	最小値	1.67	1.75	2.18	2.33	3.26	3.81
	中央値	1.80	1.99	2.66	2.56	3.68	4.61
	最大値	2.11	2.71	2.94	3.60	4.14	5.87
白人	N	7	7	7	7	7	7
	平均	1.89	1.90	2.28	2.74	3.32	4.31
	SD	0.223	0.199	0.230	0.381	0.814	0.964
	最小値	1.60	1.67	2.06	2.14	2.28	3.36
	中央値	1.86	1.89	2.16	2.78	3.29	3.98
	最大値	2.30	2.27	2.71	3.24	4.90	5.85

注) aPTT, ECT は投与前値との比で表している。

引用元: CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Table 11.5.3: 1

表 2.7.6.2.7: 7 BIBR 1048 MS 反復経口投与後の個々の被験者における血液凝固パラメータの最大値の記述統計量

	1 日量	aPTT 比 [倍]			ECT 比 [倍]		
		150 mg	220 mg	300 mg ^{a)}	150 mg	220 mg	300 mg ^{a)}
日本人	N	6	7	6	6	7	6
	平均	1.94	2.35	2.48	3.13	3.61	5.05
	SD	0.224	0.197	0.327	1.07	0.501	0.653
	最小値	1.63	2.06	2.12	2.53	2.76	4.32
	中央値	1.96	2.32	2.49	2.68	3.68	5.05
	最大値	2.29	2.62	2.91	5.28	4.44	6.06
白人	N	7	7	5	7	7	5
	平均	1.97	1.82	2.07	3.22	2.81	4.16
	SD	0.288	0.346	0.238	0.711	0.823	0.389
	最小値	1.69	1.31	1.88	2.41	1.72	3.69
	中央値	1.83	1.86	1.99	2.90	2.88	4.31
	最大値	2.34	2.22	2.48	4.44	3.87	4.58

注) aPTT, ECT は投与前値との比で表している。

a) 最終日に 300 mg を誤投与された日本人 6 例, 白人 5 例のデータを集計した。

引用元: CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Table 11.5.3: 2

安全性

有害事象 (MedDRA ■■■ を使用)

本試験でみられた有害事象を人種別にそれぞれ表 2.7.6.2.7: 8 および表 2.7.6.2.7: 9 に示した。

日本人

試験薬と因果関係が否定できない有害事象は、220 mg/日投与群で、反復投与開始 2 日目に 5 例で軽度の鼓腸がみられ、そのうち 1 例に反復投与開始 6 日目に鼓腸による軽度の腹痛がみられた。これら有害事象は投与終了により消失した。300 mg/日投与群では、投与直前の尿潜血が陽性 (1+) であった 1 例について、300 mg 単回投与後に尿潜血の悪化 (3+) がみられた。試験実施計画書に従い、当該被験者の反復投与期への移行は中止した。血尿は特に治療することなく消失した。

白人

試験薬と因果関係が否定できない有害事象は、150 mg/日投与群の 1 例で、反復投与 6 日目に軽度の鼻出血がみられた。本有害事象は特に治療することなく消失した。

表 2.7.6.2.7: 8 日本人健康男性で投与期間に発現した有害事象の種類と頻度

器官別大分類(System Organ Class)/ 基本語(Preferred term)	150 mg/日投与群		220 mg/日投与群		300 mg/日投与群	
	単回投与	1日1回 反復投与	単回投与	1日1回 反復投与	単回投与	1日2回 反復投与
被験者数	7	6	7	7	7	6
試験薬との因果関係	有 +	有 +	有 +	有 +	有 +	有 +
有害事象発現例数	0	1	0	0	5	5
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	腹痛(Abdominal pain)	0	0	0	0	0
	上腹部痛(Abdominal pain upper)	0	0	0	0	0
	鼓腸(Flatulence)	0	0	0	0	5
神経系障害(Nervous system disorders)	頭痛(Headache)	0	1	0	0	0
	血尿(Haematuria)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)					1	1

引用元：CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U ■■■-3091, Table 12.2.2: 1

表 2.7.6.2.7: 9 白人健康男性で投与期間に発現した有害事象の種類と頻度

器官別大分類(System Organ Class)／ 基本語(Preferred term)	150 mg/日投与群				220 mg/日投与群				300 mg/日投与群			
	単回投与		1日1回 反復投与		単回投与		1日1回 反復投与		単回投与		1日2回 反復投与	
被験者数	7		7		7		7		7		7	
治験薬との因果関係	有	有 +	有	有 +	有	有 +	有	有 +	有	有 +	有	有 +
有害事象発現例数	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	2
感染症および寄生虫症(Infektions and infestations)	鼻炎 (Rhinitis)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	鼻出血 (Epistaxis)		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders)	発疹(Rash)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

引用元：CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Table 12.2.2: 2

臨床検査所見

臨床検査値の基準値を逸脱するものが散見されたが、特定の検査項目に偏ることなく、日本人と白人で異常値の発現した検査項目が大きく異なることはなかった。また、いずれも臨床に特に問題となる異常変動ではないと考えられた。便潜血検査の結果はすべて陰性であった。表 2.7.6.2.7: 10 に単回投与および反復投与後の尿潜血検査結果の変動を示した。尿潜血陽性は日本人では単回投与後に 150 mg/日投与群で 1 例が (1+)、220 mg/日投与群で (1+) および (2+) が各 1 例、300 mg/日投与群で 1 例が (3+) であったが、反復投与後ではいずれの投与群においても陽性はなかった。白人では単回投与後に 220 mg 投与群で 3 例が (1+)、1 例が (2+)、300 mg/日投与群で 3 例が (1+) であり、反復投与後では 220 mg/日投与群で 3 例が (1+)、300 mg/日投与群で 2 例が (1+) であった。日本人で単回投与後 (3+) となった 1 例は、投与直前の尿潜血検査でも陽性 (1+) であった。この被験者については、治験実施計画書の中止基準 [血尿 (3+) 以上] に該当したことから、反復投与期への移行は中止した。その他の尿潜血検査陽性例はいずれも臨床的に問題ないと判断された。

表 2.7.6.2.7: 10 単回投与および反復投与後の尿潜血検査結果 (最大値)

投与群	人種	N	単回投与後					N	反復投与後				
			NG	TR	1+	2+	3+		NG	TR	1+	2+	3+
150 mg/日 投与群	日本人	7	6		1		6	6					
	白人	7	7				7	7					
220 mg/日 投与群	日本人	7	4	1	1	1	7	7					
	白人	7	3		3	1	7	4		3			
300 mg/日 投与群	日本人	7	6			1	6	5	1				
	白人	7	4		3		7	5		2			

N：被験者数，NG：陰性，TR：擬陽性

引用元：CTD 5.3.3.3-5, 試験 1160.29, U-3091, Table 12.4 : 1

バイタルサイン／心電図

バイタルサイン，心電図所見では異常所見および異常変動はなかった。

まとめ

BIBR 1048 MS 150 mg/日投与群では、単回および反復投与後で、日本人と白人の間に薬物動態パラメータの明らかな差は認められなかった。220 mg/日投与群および 300 mg/日投与群では、単回および反復投与後に、日本人と比べて白人での曝露が低かったが、これは体格の差が一因であると考えられた。総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度に応じて、日本人では血液凝固時間が延長していた。

1例の日本人被験者で300 mgの単回投与後に血尿が報告されたものの、BIBR 1048 MSの7日間反復経口投与は、日本人被験者および白人被験者において、検討したすべての投与量について忍容性が良好であった。健康な日本人被験者と白人被験者の間で、安全性に関して臨床的に問題となる差は認められなかった。

2.7.6.2.8 試験 1160.23

[CTD 5.3.3.3-6]

表 2.7.6.2.8: 1 試験方法の概略

目的	種々の重症度の腎障害が、経口投与された本薬の薬物動態および薬力学に与える影響を検討する。
試験の種類	経口、非盲検、群間比較試験
対象	18 歳から 75 歳までの男性および女性（健康人、軽度・中等度・重度腎障害患者、末期腎障害患者（透析療法を要する尿毒症患者））
試験薬剤	BIBR 1048 MS HPMC カプセル
投与方法 投与期間	グループごとに以下の用量を単回投与 グループ 1：健康対照群（CrCL>80 mL/min） 150 mg グループ 2：軽度腎障害群（CrCL>50～≤80 mL/min） 150 mg グループ 3：中等度腎障害群（CrCL>30～≤50 mL/min） 150 mg グループ 4：重度腎障害群（CrCL≤30 mL/min） 150 mg グループ 5：末期腎障害群（透析療法を要する尿毒症） 50 mg
評価項目 評価基準	有効性： 薬物動態：フリー体および総 BIBR 953 ZW の C_{max} , t_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $\%AUC_{tz-\infty}$, AUC_{0-tz} , CL/F , CL_{R1-12} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , V_z/F , Ae_{t1-t2} （時間 t1 から時間 t2 までの尿中排泄量）, fe_{t1-t2} （時間 t1 から時間 t2 までの尿中排泄率） 薬力学：血液凝固検査 aPTT, ECT, INR および TT 安全性：収縮期および拡張期血圧、脈拍数、心電図、臨床検査値、有害事象、忍容性
症例数	目標症例数：36 例 実施症例数：35 例（グループ 1：6 例、グループ 2：6 例、グループ 3：6 例、グループ 4：11 例、グループ 5：6 例）
解析方法	記述統計
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	[REDACTED], ドイツ
治験実施期間	西暦 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月

薬物動態

BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 1 回経口投与した後の血漿中 BIBR 953 ZW 濃度は、腎障害の程度が重いほど高かった。CrCL が 80 mL/min より高い健康被験者に比べ、軽度、中等度および重度の腎障害患者における総 BIBR 953 ZW の血中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) の幾何平均値はそれぞれ 1.5 倍、3.2 倍および 6.3 倍であった（表 2.7.6.2.8: 2）。尿毒症患者においては、用量補正した AUC は、対照群のほぼ 2 倍であった。総 BIBR 953 ZW の腎クリアランスと算出した CrCL との間には線形の相関が認められた。健康被験者の半減期の幾何平均値は 13.4 時間であり、これは健康被験者を対象とした過去の試験で得られた半減期とほぼ一致していた。半減期の幾何平均値は、軽度、中等度および重度の腎障害患者でそれぞれ 15.3, 18.4 および 27.2 時間であった。4 時間の透析時間の始めに BIBR 1048 MS が投与された末期腎障害患者では、消失半減期の幾何平均値は 32.3 時間であった。総 BIBR 953 ZW は血液透析によって血液から消失した。透析器の入口側と出口側における総 BIBR 953 ZW の濃度差を測定したところ、透析により 61~68%の総 BIBR 953 ZW が血液から除去された。BIBR 953 ZW はグルクロン酸との抱合を受けて、薬理的に活性のあるアシルグルクロン酸抱合体を形成する。本試験の健康被験者群では、血漿中総 BIBR 953 ZW の 35%がグルクロン酸抱合体であった。腎障害のある被験者では、血漿中総 BIBR 953 ZW の 25~31%がアシルグルクロン酸抱合体であり、腎障害がグルクロン酸抱合に影響しないことが示唆された。総 BIBR 953 ZW の 20%未満が抱合体であった過去の試験に比べ、本試験では BIBR 953 ZW グルクロン酸抱合体の割合が高くなっていたが原因は不明であった。しかしながら、グルクロン酸抱合体

も十分なトロンビン阻害活性を有することが明らかにされているため、アシルグルクロン酸抱合体の割合が高いことは、臨床的に問題とならないと考えられた。健康被験者と腎障害患者において、血漿蛋白に結合していた BIBR 953 ZW の割合は 26~28%であった。蛋白との結合は、腎障害によって影響を受けなかった。健康被験者および腎障害患者において、プロドラッグである BIBR 1048 MS (<11 ng/mL)、中間代謝物である BIBR 1087 (<3.8 ng/mL) および BIBR 951 (<5.4 ng/mL) が投与 0.5~2.0 時間後に非常に低濃度で検出された。このことから、腎障害はプロドラッグから BIBR 953 ZW への速やかで完全な変換に影響することはないことが示された。血漿中 BIBR 953 ZW 濃度が上昇するため、腎機能の低下に伴い血液凝固時間が延長した。健康被験者と腎障害患者との間で、薬物動態/薬力学の関係について大きな差は認められなかった。本試験の血漿中濃度と薬物動態パラメータは、BIBR 1048 MS 150 mg を単回投与した過去の試験で得られた値と同様であった。

表 2.7.6.2.8: 2 腎障害の程度による相対バイオアベイラビリティ (AUC_{0-∞}および C_{max})

パラメータ	Test: 腎障害患者		Refenece: 健康人		Test/Refenece 比 [%]	90% 信頼区間	
	軽度 (CrCL >50~≤80 mL/min)	幾何平均	CrCL >80 mL/min	幾何平均		下限[%]	上限[%]
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	6	1171.87	6	780.65	150.11	77.79	289.67
C _{max} [ng/mL]	6	87.573	6	78.610	111.40	61.036	203.332
	中等度 (CrCL >30~≤50 mL/min)	幾何平均	CrCL >80 mL/min	幾何平均	Test/Refenece 比 [%]	90% 信頼区間	
	例数		例数			下限[%]	上限[%]
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	6	2461.49	6	780.65	315.31	163.41	608.44
C _{max} [ng/mL]	6	133.312	6	78.610	169.59	92.914	309.530
	重度 (CrCL ≤30 mL/min)	幾何平均	CrCL >80 mL/min	幾何平均	Test/Refenece 比 [%]	90% 信頼区間	
	例数		例数			下限[%]	上限[%]
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	11	4926.37	6	780.65	631.06	354.10	1124.65
C _{max} [ng/mL]	11	166.408	6	78.610	211.69	124.736	359.255

引用元: CTD 5.3.3.3-6, 試験 1160.23, U-1704, Table 11.5.2: 2

安全性 (MedDRA を使用)

13 例の被験者に有害事象の発現がみられた。スクリーニング中では 2 例 (頭痛, 注入部位腫脹), 投与中では 6 例 (頭痛 2 例, 下痢, 消化不良, 鼓腸, 処置後出血), 投与後では 5 例 (睡眠障害, 浮動性めまい, 頭痛, 振戦, 関節腫脹) に認められた。1 件が中等度であったことを除き, 他の全事象は軽度であった。すべての有害事象は回復した。

まとめ

腎機能が正常である対照群に比べて腎障害患者では BIBR 953 ZW の腎クリアランスが低下しているため, BIBR 1048 MS 経口投与後の BIBR 953 ZW の曝露は顕著に高く, 半減期は長くなっていた。

重度腎障害患者では総 BIBR 953 ZW 曝露が 6.3 倍に増加しており, このことは BIBR 1048 MS の用量調整または投与間隔の延長が必要であることが示唆された。体内からの BIBR 953 ZW の主な排泄経路は腎排泄であることから, 末期腎障害患者 (尿毒症患者) において総 BIBR 953 ZW のクリアランスが低下することが予測された。本試験で血液透析を受けている末期腎障害患者 (尿毒症患者) に対して BIBR 1048 MS を投与した結果, 大部分の血漿中総 BIBR 953 ZW は透析によって除去された。よって, 腎障害または腎不全の患者では薬物濃度を低下させるために, 透析は有効な手段と考えられた。

50 mg または 150 mg で単回投与された BIBR 1048 MS は, 腎障害を有する患者に対しても安全であり, かつ忍容性が良好であった。

2.7.6.2.9 試験 1160.51

[CTD 5.3.3.3-7]

表 2.7.6.2.9: 1 試験方法の概略

目的	主要目的：BIBR 1048 MS を経口投与した後の BIBR 953 ZW の薬物動態および薬力学に対する、中等度肝障害（Child-Pugh 分類 B）の影響を評価する。 副次目的：肝障害患者と健康被験者に BIBR 1048 MS を投与し、その安全性および忍容性を明らかにする。
試験の種類	非盲検、並行群間比較試験
対象	18 歳から 75 歳までの男性および女性（健康人、肝障害患者（重症度 Child-Pugh 分類 B））
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mgHPMC カプセル
投与方法 投与期間	10 時間以上の夜間の絶食の後、240 mL の水と共に 150 mg の BIBR 1048 MS を単回経口投与した。
評価項目 評価基準	有効性： 薬物動態：フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する C_{max} , t_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} , CL/F , $CL_{R,t1-t2}$, λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , V_z/F , Ae_{t1-t2} （時間 t1 から時間 t2 までの尿中排泄量）, fe_{t1-t2} （時間 t1 から時間 t2 までの尿中排泄率） 薬力学：血液凝固検査, aPTT, INR, ECT および TT 安全性：収縮期および拡張期血圧, 脈拍数, 心電図, 臨床検査値, 有害事象, 忍容性
症例数	目標症例数：24 例（健康人被験者 12 例, 肝障害患者 12 例） 実施症例数：24 例（健康人被験者 12 例, 肝障害患者 12 例）
解析方法	記述統計
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	[REDACTED], ドイツ
治験実施期間	西暦 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

薬物動態

BIBR 1048 MS の吸収および活性代謝物である BIBR 953 ZW への代謝は、健康被験者、肝障害患者のいずれも速やかであった。BIBR 953 ZW は投与 2 時間後に最高血漿中濃度に到達した。総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) の幾何平均値は、健康被験者で 695 ng·h/mL、中等度肝障害患者（Child-Pugh 分類 B）で 656 ng·h/mL であった（表 2.7.6.2.9: 2）。

表 2.7.6.2.9: 2 総 BIBR 953 ZW に関する薬物動態パラメータの比較

		健康被験者, 男女				肝障害被験者, 男女			
		幾何平均	最小値	最大値	例数	幾何平均	最小値	最大値	例数
$AUC_{0-\infty}$	[ng·h/mL]	695	131	1990	12	656	256	3440	12
C_{max}	[ng/mL]	79.4	12.9	225	12	55.7	20.7	260	12
		健康被験者, 男性				肝障害被験者, 男性			
$AUC_{0-\infty}$	[ng·h/mL]	447	131	1150	7	628	306	3440	7
C_{max}	[ng/mL]	51.2	12.9	126	7	55.9	25.6	260	7
		健康被験者, 女性				肝障害被験者, 女性			
$AUC_{0-\infty}$	[ng·h/mL]	1290	450	1990	5	697	256	2270	5
C_{max}	[ng/mL]	147	56.3	225	5	55.5	20.7	166	5

引用元：CTD 5.3.3.3-7, 試験 1160.51, U [REDACTED]-1705-01, Table 11.5.2: 2

消失半減期の幾何平均値は健康被験者群と肝障害患者群のいずれでも 11.4 時間であり、腎クリアランスはそれぞれ 62 および 59 mL/min であった。これは、総 BIBR 953 ZW の消失に慢性肝機能障害が影響しないことを示唆している。健康被験者群では、プロドラッグである BIBR 1048 MS、中間代謝物である BIBR 951 と BIBR 1087 の血漿中濃度は非常に低かったが、肝障害患者では中間代謝物 BIBR 1087 の濃度は BIBR 1048 MS の投与 8 時間後まで定量可能であった。BIBR 1048 MS も血漿中に存在していたが、比較的低い濃度であり、投与 2 時間後までのみ検出可能であった。薬力学的に活性を有する中間代謝物である BIBR 951 の濃度は、検討した 4 種類の測定対象物質の中で最も低く、薬物服用後 2 時間まで検出可能であった。血漿中総 BIBR 953 ZW の AUC に比べて、BIBR 1087 の AUC は 8.5% であり、次いでプロドラッグが 2.6%、BIBR 951 が 0.44% であった。健康被験者においてはプロドラッグである BIBR 1048 MS および中間代謝物 (BIBR 1087 と BIBR 951) の AUC は、総 BIBR 953 ZW の AUC の 0.4% 未満であった。健康被験者群では、BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティは女性被験者の方が高かった。健康女性被験者における AUC の幾何平均値は、健康男性被験者の AUC の約 2.9 倍であった。肝障害患者の男女における AUC はほぼ同じであり、BIBR 1048 MS 150 mg を単回投与した他の試験で得られた BIBR 953 ZW の AUC と類似していた。健康被験者においては男女共に BIBR 953 ZW の 29% が血漿蛋白に結合していた。肝障害患者での BIBR 953 ZW の平均血漿蛋白結合率は 35% であった。BIBR 953 ZW グルクロン酸抱合体の AUC が総 BIBR 953 ZW の AUC に占める割合は、健康被験者で 15.3%、肝障害患者では 15.2% であり、このことはグルクロン酸抱合の程度はいずれの被験者群でも低く、慢性肝機能障害によっても影響を受けないことが示唆された。肝障害患者群のベースラインでの血液凝固時間は健康被験者群に比べて長かった。INR で表されるプロトロンビン時間に対する作用が最も顕著であり、健康被験者では 1.02 (幾何平均値) であったのに対して、肝障害患者では 1.40 であった。肝障害患者群における INR の反応は健康被験者群よりも高かったが、これはおそらくビタミン K 依存性凝固因子の活性がわずかに変化したためと考えられた。血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と、aPTT、ECT および TT との相関関係は基本的に健康被験者と肝障害患者で一致していた。

安全性 (MedDRA を使用)

9 例の被験者が少なくとも 1 件の有害事象を報告した。スクリーニング時には 4 例 (会話障害、聴力低下および嚥下障害の 3 件を併発した 1 例、乾癱、耳不快感、鼻閉が各 1 例)、投与中には 4 例 (背部痛、頭痛 2 例、紅斑)、投与後には 1 例 (低血糖症) に認められた。中等度の事象が 2 件 (背部痛、低血糖症) 発現したことを除き、すべてが軽度であった。被験者全員が完全に回復した。

まとめ

BIBR 1048 MS 経口投与後の BIBR 953 ZW の薬物動態特性および薬力学的特性には、肝障害患者と健康被験者との間に大きな差はなかった。この所見は、中等度の肝障害患者には用量調整の必要がないことを示唆している。

BIBR 1048 MS 150 mg を単回投与したときの安全性は特に問題なく、忍容性も良好であった。

2.7.6.2.10 試験 1160.55

[CTD 5.3.3.3-8]

表 2.7.6.2.10: 1 試験方法の概略

目的	日本人健康成人男性に対して BIBR 1048 MS を 1 回 150 mg 1 日 2 回, 7 日間反復経口投与したときの安全性, 薬物動態および薬力学を検討すること。
試験の種類	非盲検, 反復投与試験
対象	20 歳から 35 歳までの日本人健康成人男性, BMI : 18~25 kg/m ²
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル
用量	BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回
投与方法 投与期間	朝食後および夕食後すぐ (食後 30 分以内) に 12 時間間隔 (午前および午後 9:00~9:30 の同時刻) で水 150 mL と共に治験薬を Day 1 から Day 6 まで経口投与した。Day 7 では朝食後のみ経口投与した。朝の投薬約 4 時間後に, 標準食 (昼食) を被験者に与えた。治験薬投与後 4 時間は絶食とした。
観察項目 観察時期	別途表示
評価項目 評価基準	有効性 : 薬物動態パラメータ : 初回投与後 : C_{max} , t_{max} , $AUC_{\tau,1}$, Ae_{t1-t2} , fe_{t1-t2} , $CL_{R,t1-t2}$ 最終投与後 : $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$, $\lambda_{z,ss}$, $t_{1/2ss}$, $MRT_{po,ss}$, $CL/F_{,ss}$, $V_z/F_{,ss}$, $Ae_{t1-t2,ss}$, $fe_{t1-t2,ss}$, $CL_{R,t1-t2,ss}$, $C_{pre,N}$, $R_{A,Cmax}$, $R_{A,AUC}$ 薬力学的パラメータ : aPTT, ECT, TT, INR で表したプロトロンビン時間 安全性 : 有害事象, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査, 身体所見
目標症例数	7 例
解析方法	記述統計, 回帰分析, ANCOVA
治験責任医師	██████████
治験実施施設	████████████████████, 日本
治験実施期間	西暦 20██ 年 ███ 月 ~ ███ 月

観察項目・観察時期

スクリーニングおよび Day 1 :

Day	-14~-2		-1		1										
投与後経過時間 [h:min]			-13:00	-2:00	0:00	0:30	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00	12:00
身体所見	X	X		X					X				X		
治験薬投与					X										X
薬物動態測定用採血				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態測定用採尿				X	X	←-----→					X	←-----→	X	←-----→	X
薬力学測定用採血				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
便潜血検査			←-----→												
臨床検査, 尿検査	X			X											
バイタルサイン	X			X					X				X		
有害事象	←-----→														→-----←
12 誘導心電図	X			X					X						

Day 2~Day 5 :

Day	2					3					4					5						
投与後経過時間 [h:min]	23:00	24:00	26:00	28:00	36:00	47:00	48:00	50:00	52:00	60:00	71:00	72:00	74:00	76:00	84:00	95:00	96:00	98:00	100:00	108:00		
身体所見	X					X					X					X						
治験薬投与		X			X		X			X		X			X		X			X		
薬物動態測定用採		X					X					X					X			X		
薬力学測定用採血		X					X					X					X			X		
便潜血検査	←-----→										←-----→											
臨床検査, 尿検査	X					X					X					X						
バイタルサイン	X					X					X					X						
有害事象	←-----→										←-----→											→-----←
12 誘導心電図			X					X					X					X				

Day 6~Day 7 :

Day	6				7												
投与後経過時間 [h:min]	119:00	120:00	122:00	132:00	143:00	144:00	144:30	145:00	145:30	146:00	147:00	148:00	150:00	152:00	154:00	156:00	
身体所見	X				X												
治験薬投与		X		X		X											
薬物動態測定用採血		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
薬物動態測定用採尿						X	←-----→					X	←-----→	X	←-----→	X	
薬力学測定用採血		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
便潜血検査					←-----→												
臨床検査, 尿検査	X				X												
バイタルサイン	X				X												
有害事象	←-----→																→-----←
12 誘導心電図			X								X						

Day 8～Day 10 および事後検査：

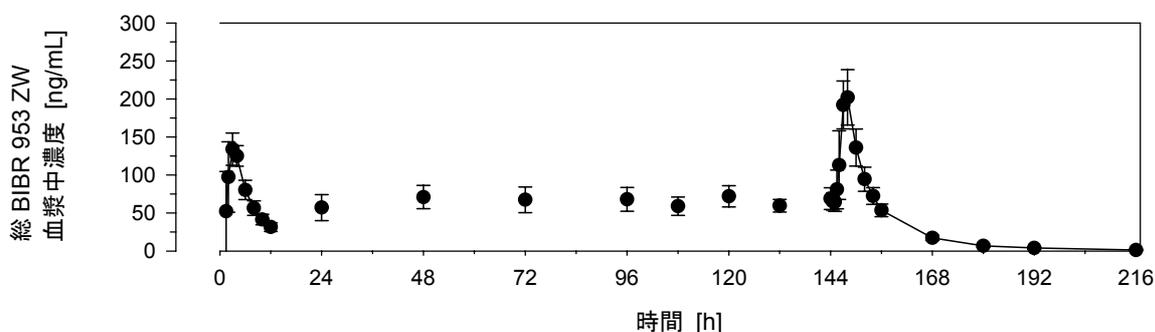
Day	8			9	10	14-18
投与後経過時間 [h:min]	168:00	172:00	180:00	192:00	216:00	
身体所見	X			X	X	X
薬物動態測定用採血	X		X	X	X	
薬物動態測定用採尿	→ X ←	-----		→ X ←	→ X	
薬力学測定用採血	X		X	X	X	
便潜血検査	←-----→					
臨床検査, 尿検査	X			X		X
バイタルサイン	X			X	X	X
有害事象	←-----			-----		-----→
12誘導心電図				X		X

試験対象

被験者 7 例の年齢は 21～30 歳で、体重は 59.8 ± 7.5 kg (平均値±SD) であった。中止・脱落例はなく、全例が投与期間を完了した。

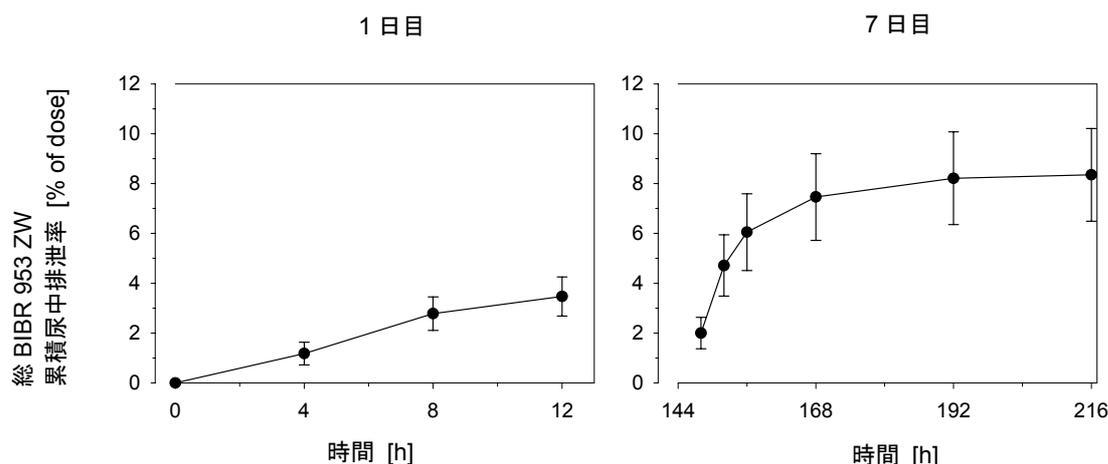
薬物動態

図 2.7.6.2.10: 1 に BIBR 1048 MS を 1 回 150 mg 1 日 2 回 7 日間投与した際の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度推移を、図 2.7.6.2.10: 2 に総 BIBR 953 ZW の投与量に対する累積尿中排泄率を示した。また表 2.7.6.2.10: 2 に総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを示した。被験者に BIBR 1048 MS を食後経口投与した場合、活性代謝物である BIBR 953 ZW は投与後 3～4 時間に最高血漿中濃度に到達した。AUC および C_{max} の幾何平均値を用いて算出した総 BIBR 953 ZW に対するフリー体 BIBR 953 ZW の割合は 85～90% であった。フリー体および総 BIBR 953 ZW のトラフ濃度は、3 日目に定常状態に達した。これは、 $t_{1/2}$ が 10.3～13.3 時間であることから、妥当なものであった。総 BIBR 953 ZW の AUC および C_{max} の蓄積率の幾何平均値はそれぞれ 1.68 と 1.48 であった。7 日目の投与後 12 時間 (1 回分の投与間隔) での総 BIBR 953 ZW の累積尿中排泄率は、投与量の 5.88% であった。



引用元：CTD 5.3.3.3-8, 試験 1160.55, U-3334, Figure 11.5.2: 1

図 2.7.6.2.10: 1 BIBR 1048 MS を 150 mg 初回および 1 日 2 回反復経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の経時推移 (算術平均±SD)



引用元：CTD 5.3.3.3-8，試験 1160.55，U-3334，Figure 11.5.2: 2

図 2.7.6.2.10: 2 BIBR 1048 MS を 150 mg 初回および 1 日 2 回 7 日間反復経口投与後の総 BIBR 953 ZW 累積尿中排泄率の経時推移（算術平均±SD）

表 2.7.6.2.10: 2 BIBR 1048 MS を 150 mg 初回および 1 日 2 回 7 日間反復経口投与後の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

		AUC _τ ^{a)}	R _{A,AUC} ^{b)}	C _{max}	R _{A,Cmax} ^{b)}	t _{max} ^{c)}	t _{1/2}	fe ₀₋₁₂ ^{d)}
		[ng·h/mL]		[ng/mL]		[h]	[h]	[%]
1 日目	幾何平均	799	---	140	---	3.00	---	3.40
(初回)	%CV	16.0	---	11.7	---	2.00-4.00	---	20.9
7 日目	幾何平均	1340	1.68	206	1.48	4.00	13.3	5.88
	%CV	15.2	10.1	18.7	12.3	3.00-4.00	8.41	26.0

a) AUC_τ は投与間隔（0-12 時間）の AUC

b) R_{A,AUC} および R_{A,Cmax} は AUC_τ および C_{max} の 1 日目に対する 7 日目の比。蓄積率。

c) 中央値および最小値-最大値

d) fe₀₋₁₂ は投与後 12 時間までの累積尿中排泄率

引用元：CTD 5.3.3.3-8，試験 1160.55，U-3334，Table 11.5.2: 2

薬力学

本試験では 4 種類の血液凝固パラメータ（aPTT，ECT，TT および INR）を測定した。表 2.7.6.2.10: 3 に BIBR 1048 MS を初回および反復投与した後の血液凝固パラメータの投与前値との比の最大値の記述統計量を示した。図 2.7.6.2.10: 3，図 2.7.6.2.10: 4 に血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と血液凝固パラメータ（aPTT，ECT の投与前値との比）との関係を示した。血液凝固パラメータの最大延長は 1 日目より 7 日目で大きかった。単回投与試験 [CTD 5.3.3.3-4，試験 1160.28，U-3052] で得られた結果と同様に，曝露の増加に応じた血液凝固パラメータの延長がみられた。

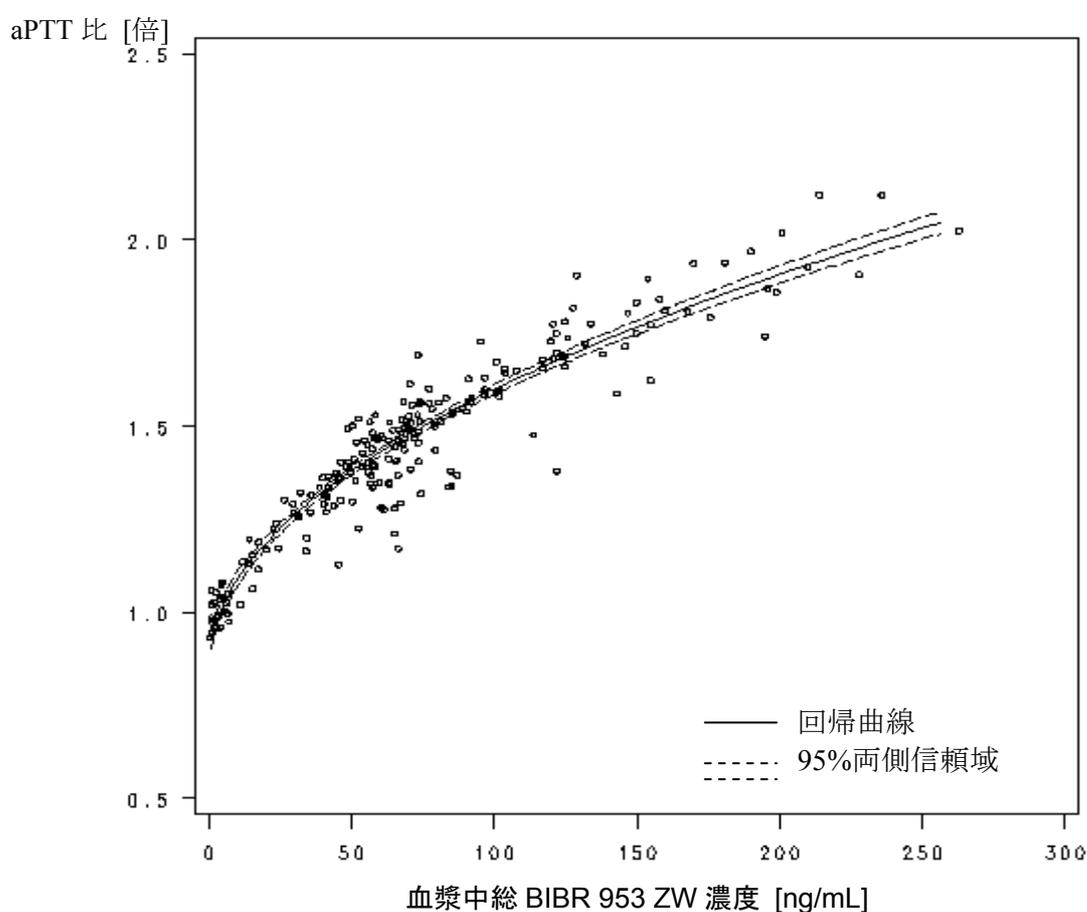
表 2.7.6.2.10: 3 BIBR 1048 MS を 150 mg 初回および 1 日 2 回 7 日間反復投与後の個々の被験者における血液凝固パラメータの最大値の記述統計量

	aPTT 比 [倍]		ECT 比 [倍]	
	1 日目 (初回)	7 日目	1 日目 (初回)	7 日目
N	7	7	7	7
平均	1.77	1.94	2.74	3.46
SD	0.0730	0.157	0.205	0.427
最小値	1.69	1.62	2.45	2.87
中央値	1.78	1.94	2.67	3.59
最大値	1.90	2.12	3.07	3.96

注) aPTT, ECT は投与前値との比で表している。

引用元 : CTD 5.3.3.3-8, 試験 1160.55, U-3334, Table 11.5.3: 1

血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度 [ng/mL] vs aPTT 比 [倍]

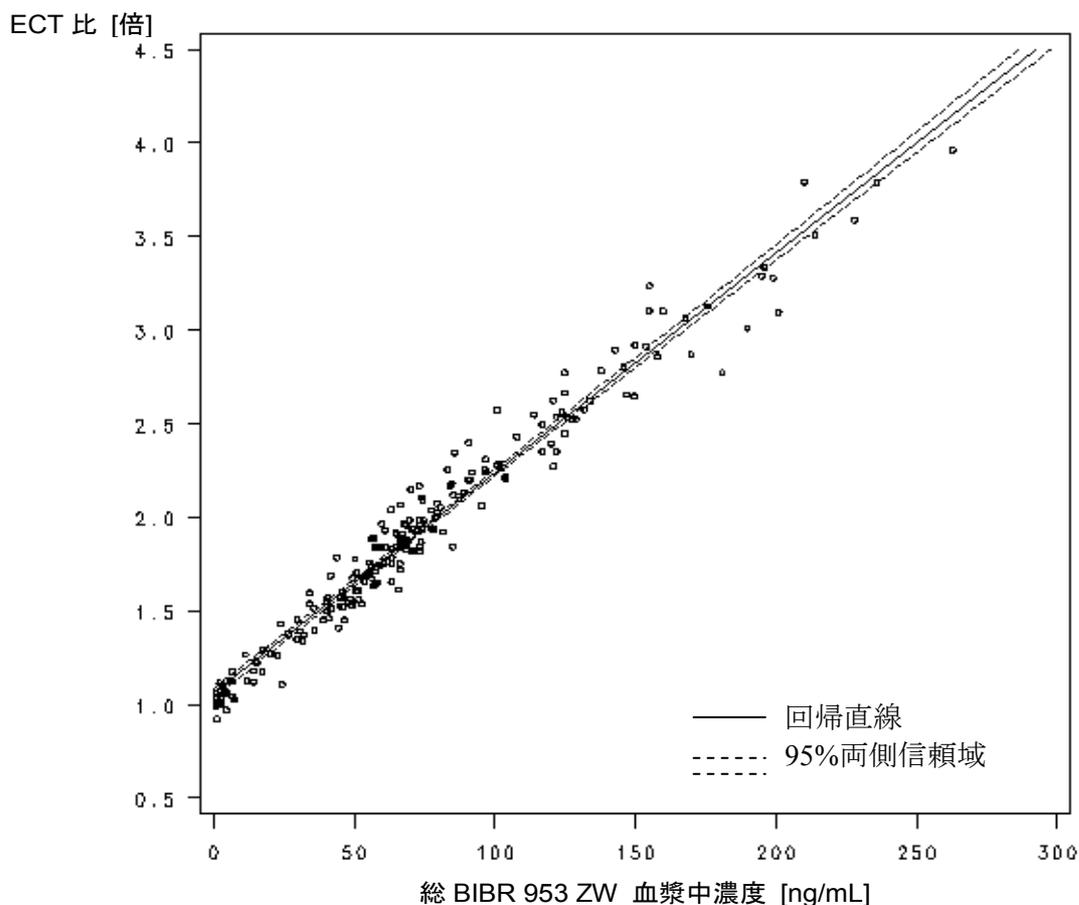


注) aPTT は投与前値との比で表している。

引用元 : CTD 5.3.3.3-8, 試験 1160.55, U-3334, Figure 15.6.5: 2

図 2.7.6.2.10: 3 BIBR 1048 MS 経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と aPTT 延長との関係

総 BIBR 953 ZW 血漿中濃度 [ng/mL] vs ECT 比 [倍]



注) ECT は投与前値との比で表している。
引用元 : CTD 5.3.3.3-8, 試験 1160.55, U-3334, Figure 15.6.5: 4

図 2.7.6.2.10: 4 BIBR 1048 MS 経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と ECT 延長との関係

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

全例で有害事象はなかった。出血に関する事象もみられなかった。

臨床検査

尿潜血については、1 例で投与 2 日目に尿潜血 (±) がみられただけであり、便潜血結果はすべて陰性であった。臨床検査値の基準値からの軽微な逸脱が数件みられたが、特定の検査項目に偏ることなく、事後検査時に過度の運動による CK 上昇がみられた 1 例を除いては、いずれも臨床上特に問題となる変動ではないと考えられた。

心電図所見, バイタルサイン

異常所見および異常変動はなかった。

まとめ

過去の試験 [CTD 5.3.3.3-4, 試験 1160.28, U 3052] と同様に、本試験においても血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と血液凝固パラメータの延長との間に高い相関がみられた。健康日本人被験者に対する BIBR 1048 MS カプセル反復経口投与後の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.11 試験 1160.61

[CTD 5.3.3.3-9]

表 2.7.6.2.11: 1 試験方法の概略

目的	日本人および白人健康成人男性に BIBR 1048 MS カプセル 110 mg または 150 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態, 安全性および薬力学について人種間で比較検討すること。
試験の種類	非盲検, 反復投与試験
対象	20 歳から 45 歳までの日本人または白人の健康成人男性, BMI : 18.5~29.9 kg/m ² 白人は両親が共に白人で, 日本での在住年数が 8 年以内, 英語で記載された同意説明文書の内容を理解できるものとした。
試験薬剤	BIBR 1048 MS 110 mg HPMC カプセルおよび 150 mg HPMC カプセル
用量	BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群 : BIBR 1048 MS 110 mg を 1 日 2 回 BIBR 1048 MS 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 : BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回
投与方法 投与期間	朝食後および夕食後 30 分以内に 12 時間間隔(午前および午後 9:00~9:45 の同時刻)で水 150 mL と共に治験薬を経口投与した。なお, Day 1 から Day 6 は治験薬 1 回 1 カプセルを 1 日 2 回(朝および夕), Day 7 では 1 回 1 カプセルを 1 日 1 回(朝のみ) 経口投与した。朝の投薬の約 4 時間後に, 標準食(昼食)を被験者に与えた。治験薬投与後 4 時間は絶食とした。治験薬の投与は BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群から開始し, 本投与群の事後検査が終了した後に, BIBR 1048 MS 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群の投与を開始した。
観察項目 観察時期	別途表示
評価項目 評価基準	有効性 : 薬物動態パラメータ : 初回投与後 : C_{max} , t_{max} , $AUC_{\tau,1}$ 最終投与後 : $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$, $\lambda_{z,ss}$, $t_{1/2,ss}$, $MRT_{po,ss}$, CL/F_{ss} , V_z/F_{ss} , $C_{pre,N}$, $R_{A,Cmax}$, $R_{A,AUC}$ 薬力学的パラメータ : aPTT, ECT 安全性 : 有害事象, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査
目標症例数	48 例, 各投与群 24 例(日本人 12 例, 白人 12 例)
解析方法	記述統計, 回帰分析, ANOVA, 信頼区間
治験責任医師	
治験実施施設	
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月

観察項目・観察時期

スクリーニングおよび Day 1 :

Day	-28~-2	-1	1											
投与後経過時間 [h]		-13	-2	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12
身体所見	X	X	X					X				X		
治験薬投与				X										X
薬物動態測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬力学測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
便潜血検査		←-----→												
臨床検査, 尿検査	X		X											
バイタルサイン	X		X					X				X		
有害事象	←-----→													
12 誘導心電図	X		X ¹					X						

Day 2~Day 5 :

Day	2				3				4				5			
投与後経過時間 [h]	23	24	26	36	47	48	50	60	71	72	74	84	95	96	98	108
身体所見	X				X				X				X			
治験薬投与		X		X		X		X		X		X		X		X
薬物動態測定用採血		X				X				X				X		X
薬力学測定用採血		X				X				X				X		X
便潜血検査					←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→
臨床検査, 尿検査	X				X				X				X			
バイタルサイン	X				X				X				X			
有害事象	←-----→				←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→
12 誘導心電図			X				X				X				X	

Day 6~Day 7 :

Day	6					7										
投与後経過時間 [h]	119	120	122	132	143	144	144.5	145	145.5	146	147	148	150	152	154	156
身体所見	X				X											
治験薬投与		X		X		X										
薬物動態測定用採血		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬力学測定用採血		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
便潜血検査					←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→
臨床検査, 尿検査	X				X											
バイタルサイン	X				X											
有害事象	←-----→				←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→	←-----→
12 誘導心電図			X							X						

Day 8～Day 10 および事後検査：

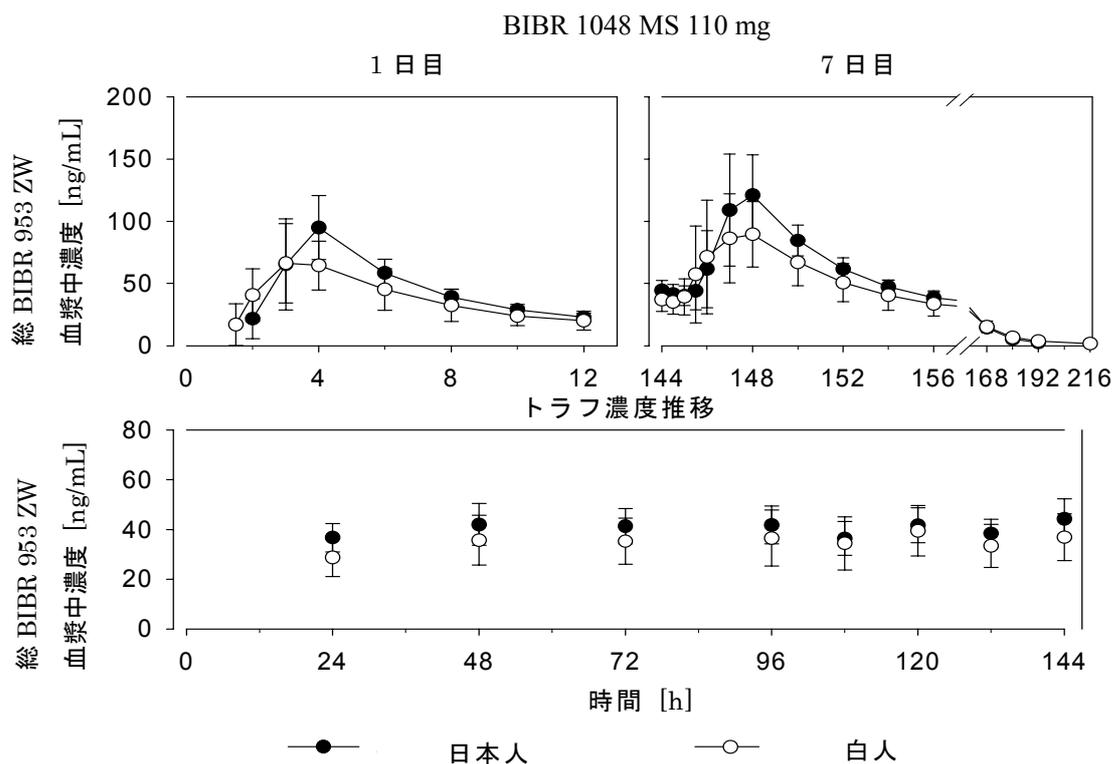
Day	8			9		10	14-18
投与後経過時間 [h]	168	172	180	192	202	216	
身体所見	X			X		X	X
薬物動態測定用採血	X		X	X		X	
薬力学測定用採血	X		X	X		X	
便潜血検査	←-----→						
臨床検査, 尿検査	X			X			X
バイタルサイン	X			X		X	X
有害事象	←-----→						
12 誘導心電図				X			X

治験対象

日本人 24 例の年齢は 20～33 歳で、体重は 67.9 ± 4.9 kg (平均値 \pm SD) であった。白人 24 例の年齢は 22～43 歳で、体重は 72.6 ± 7.9 kg (平均値 \pm SD) であった。BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群で、日本人 1 例で投与 3 日目に中等度の急性歯周炎がみられ、被験者の希望により投与 4 日目で治験中止となった。それ以外の被験者はすべて投与期間を完了した。

薬物動態

図 2.7.6.2.11: 1 に BIBR 1048 MS 110 mg 投与群、図 2.7.6.2.11: 2 に 150 mg 投与群の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度推移を示した。表 2.7.6.2.11: 2 には総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを示した。150 mg 投与群では両人種において曝露に明らかな差は認められなかった (図 2.7.6.2.11: 2, 表 2.7.6.2.11: 2)。一方、110 mg 投与群では日本人の方が白人より幾何平均値で約 30%高い曝露を示した (表 2.7.6.2.11: 2) が、個別データの分布は重なり合っていた (図 2.7.6.2.11: 3)。海外の健康男性を対象とした試験 [CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.2, U-1856] では 400 mg 1 日 3 回投与までの範囲で線形性が認められた。今回の試験では 110 mg と 150 mg の間 (投与量 1.36 倍) で、日本人においては投与量に応じた曝露の上昇が認められたが ($C_{max,ss}$: 1.36 倍, $AUC_{\tau,ss}$: 1.34 倍), 白人では用量比以上に曝露が上昇した ($C_{max,ss}$: 1.85 倍, $AUC_{\tau,ss}$: 1.83 倍)。薬物動態パラメータの被験者間変動を比較すると、白人 110 mg 投与群では他の 3 群よりも大きいものであった。このことから少数例の試験であったため、外れ値によって結果が影響を受けた可能性が考えられた。



引用元 : CTD 5.3.3.3-9, 試験 1160.61, U-3420, Figure 11.5.2: 1

図 2.7.6.2.11: 1 BIBR 1048 MS を 110 mg 初回および 1 日 2 回反復経口投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の経時推移 (算術平均±SD)

表 2.7.6.2.11: 2 BIBR 1048 MS 経口投与後の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

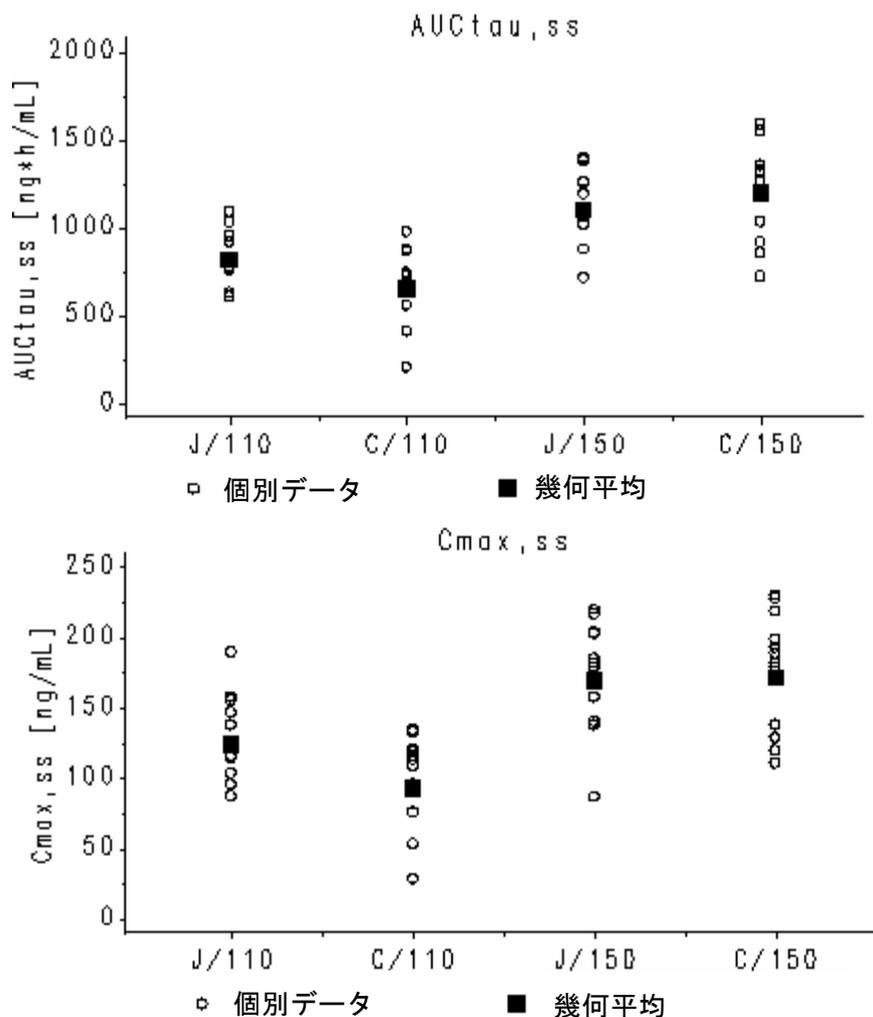
総 BIBR 953 ZW		日本人			白人		
110 mg b.i.d.		N	幾何平均	gCV [%]	N	幾何平均	gCV [%]
1 日目							
AUC _{τ,1}	[ng·h/mL]	12	485	19.6	12	392	41.0
C _{max}	[ng/mL]	12	94.4	26.3	12	68.6	41.7
t _{max} ^{a)}	[h]	12	4.00	(3.00-4.00)	12	3.00	(2.00-6.00)
7 日目							
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	11	818	18.8	12	652	44.4
C _{max,ss}	[ng/mL]	11	124	25.5	12	92.2	47.3
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	11	4.00	(3.00-6.00)	12	3.00	(1.50-4.00)
t _{1/2,ss}	[h]	11	10.7	19.8	12	13.7	27.6
R _{A,AUC,13} ^{b)}		11	1.71	23.6	12	1.66	21.7
R _{A,Cmax,13} ^{c)}		11	1.33	31.0	12	1.35	28.2
150 mg b.i.d.							
1 日目							
AUC _{τ,1}	[ng·h/mL]	12	623	23.0	12	696	25.6
C _{max}	[ng/mL]	12	116	27.9	12	118	26.2
t _{max} ^{a)}	[h]	12	4.00	(2.00-6.00)	12	3.00	(2.00-4.00)
7 日目							
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	12	1100	19.1	12	1190	26.0
C _{max,ss}	[ng/mL]	12	169	26.3	12	171	26.1
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	12	4.00	(2.00-4.00)	12	4.00	(3.00-4.00)
t _{1/2,ss}	[h]	12	11.8	13.7	12	12.4	9.88
R _{A,AUC,13} ^{b)}		12	1.77	19.0	12	1.72	10.4
R _{A,Cmax,13} ^{c)}		12	1.46	23.1	12	1.46	14.8

a) 中央値 (最小値-最大値)

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

c) 13 回投与後と単回投与後の AUC の比として表した, 13 回投与後の 1 投与間隔 τ の蓄積比

引用元: CTD 5.3.3.3-9, 試験 1160.61, U-3420, Tables 11.5.2: 3 および 4

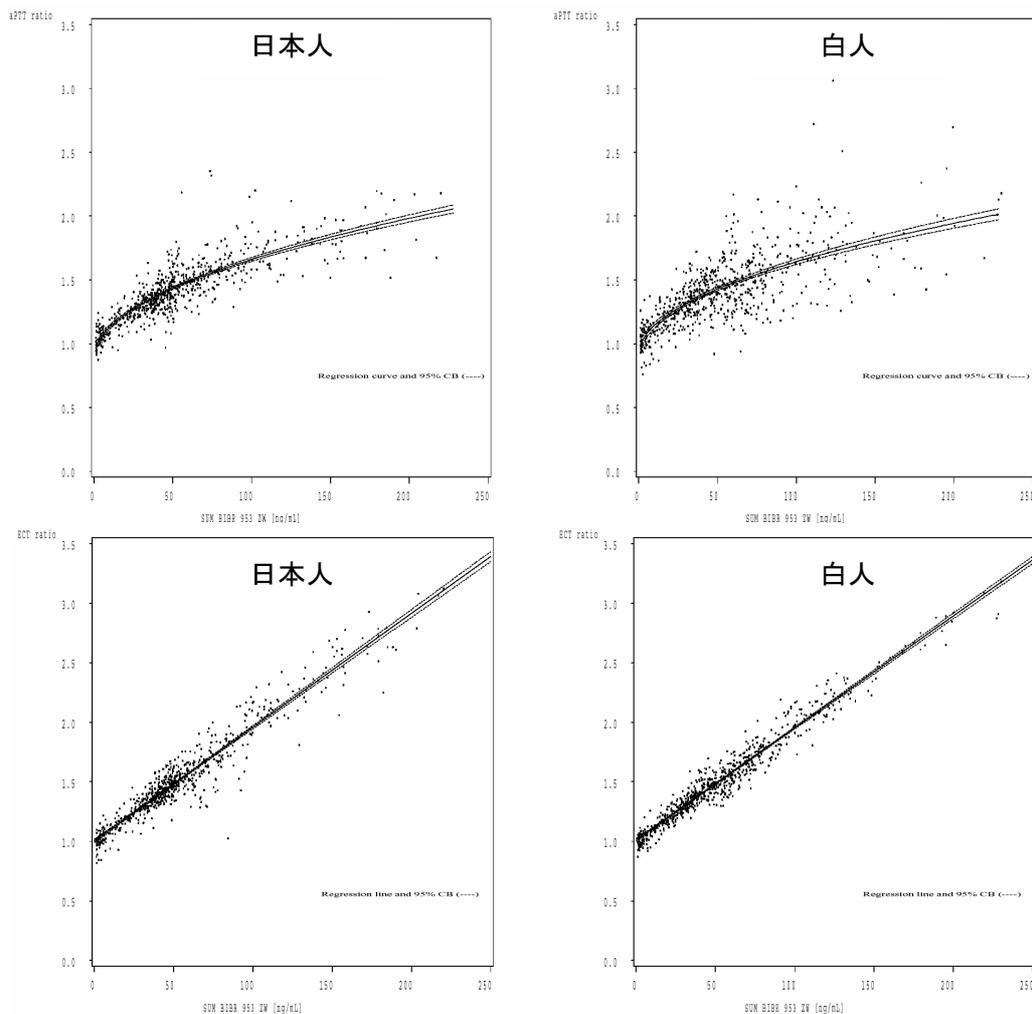


J: 日本人, C: 白人, 110: 110 mg b.i.d., 150: 150 mg b.i.d.
 引用元: CTD 5.3.3.3-9, 試験 1160.61, U-3420, Figure 15.5.5.4: 2

図 2.7.6.2.11: 3 Bibr 1048 MS を 1 日 2 回 7 日間健康成人に経口投与した際の総 Bibr 953 ZW の薬物動態パラメータ

薬物動態／薬力学の検討

血漿中総 Bibr 953 ZW 濃度と血液凝固マーカーとの相関は高く、日本人と白人で薬物動態／薬力学の関係に違いは認められなかった (図 2.7.6.2.11: 4)。血液凝固マーカーの最大延長を人種間で比較した結果、薬物動態と同様に Bibr 1048 MS 150 mg 投与群では大きな違いはなかった。110 mg 投与群では ECT が日本人で若干長くなる傾向があったが、その差は比較的小さく、薬物濃度が多少変動しても薬力学的反応は大きな影響を受けないことが示唆された (表 2.7.6.2.11: 3)。



上段：aPTT，下段：ECT
aPTT，ECT は対ベースライン比
引用元：CTD 5.3.3.3-9，試験 1160.61，U-3420，Figure 15.6.5: 2 および 4

図 2.7.6.2.11: 4 血漿中総 Bibr 953 ZW 濃度と血液凝固パラメータとの相関

表 2.7.6.2.11: 3 Bibr 1048 MS を 1 日 2 回 7 日間経口投与したときの血液凝固パラメータ

	日本人			白人		
	N	算術平均	SD	N	算術平均	SD
110 mg b.i.d.						
aPTT 比 ^{a)} [倍]	11	1.83	0.144	12	1.85	0.222
ECT 比 ^{a)} [倍]	11	2.22	0.295	12	2.05	0.305
150 mg b.i.d.						
aPTT 比 ^{a)} [倍]	12	1.97	0.185	12	1.94	0.315
ECT 比 ^{a)} [倍]	12	2.69	0.377	12	2.62	0.404

a) 対ベースライン比
引用元：CTD 5.3.3.3-9，試験 1160.61，U-3420，Table 11.5.3: 2

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

本試験で投与期間にみられた有害事象を表 2.7.6.2.11: 4 に示した。

試験薬との因果関係が否定できない有害事象は、日本人被験者の BIBR 1048 MS 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群の 2 例でみられ、軽度の腹痛 1 例および軽度の歯肉出血 1 例であった。腹痛は投与 9 日目から出現し、特に処置することなく 10 日目に消失した。歯肉出血は投与 7 日目の昼から夜にかけて計 3~4 回発現した。血の味を感じ、出血は毎回、特に処置することなく 10 分ぐらいで止まった。

投与中止に至った有害事象 (試験薬との因果関係なし) として、BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回投与群の日本人 1 例で、投与 3 日目に中等度の歯周炎がみられ、被験者の希望により投与 4 日目で試験中止となった。本有害事象は事後検査時には消失していた。

表 2.7.6.2.11: 4 投与期間に発現した有害事象

器官別大分類(System Organ Class) ／基本語(Preferred term [程度])	日本人				白人			
	110 mg 1 日 2 回 反復投与		150 mg 1 日 2 回 反復投与		110 mg 1 日 2 回 反復投与		150 mg 1 日 2 回 反復投与	
被験者数	12		12		12		12	
試験薬との因果関係	有	有+無	有	有+無	有	有+無	有	有+無
有害事象発現例数	0	2	2	2	0	0	0	0
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	腹痛(Abdominal pain) [軽度]		1 1		0 0		0 0	
	歯肉出血(Gingival bleeding) [軽度]		1 1		0 0		0 0	
	悪心(Nausea) [中等度]		0 0		0 0		0 0	
	歯周炎(Periodontitis) [中等度]		0 0		0 0		0 0	

引用元 : CTD 5.3.3.3-9, 試験 1160.61, U-3420, Table 12.2.2 : 1

臨床検査所見

臨床検査値の基準値をわずかに逸脱するものが散見されたが、特定の検査項目に偏ることなく、日本人と白人で異常値の発現した検査項目が大きく異なることはなかった。事後検査時にみられた白人 1 例におけるトリグリセリドの上昇および日本人 1 例における白血球数の上昇を除いては、臨床的に問題となる異常変動ではないと考えられた。尿潜血検査および便潜血検査で陽性はみられなかった。

バイタルサイン／心電図所見

バイタルサイン、12 誘導心電図では、いずれの投与量でも臨床的に問題となる変動は認められなかった。

まとめ

BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回投与時の曝露は日本人の方が白人より約 30%高かったが、被験者間のばらつきの違いや薬力学的応答性を考慮すると、臨床的に問題となる差である可能性は低いと考えられた。1 回 150 mg 1 日 2 回投与時の日本人と白人間の薬物動態および薬力学的応答の差は、1 回 110 mg 1 日 2 回投与時の差より小さいものであった。これらの結果は本薬の薬物動態および薬力学の人種差を示唆するものではないと考えられた。

日本人および白人健康成人における BIBR 1048 MS 1 回 110 mg 1 日 2 回, および 1 回 150 mg 1 日 2 回反復投与での安全性は特に問題ないと考えられた。

2.7.6.2.12 試験 1160.7



表 2.7.6.2.12: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	BIBR 1048 MS とジクロフェナク併用またはジクロフェナク非併用時の BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティの比較, およびジクロフェナクと BIBR 1048 MS との併用または BIBR 1048 MS 非併用時のジクロフェナクのバイオアベイラビリティの比較																	
試験の種類	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験																	
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~29.9 kg/m ²																	
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル ジクロフェナク 50 mg 錠 ()																	
目標症例数	24 例 (男性 12 例, 女性 12 例)																	
投与方法 投与期間	<p>投与期において投与される治験薬は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> • BIBR 1048 MS とジクロフェナク併用投与 (投与期間は Day 1~4 の 4 日間) : BIBR 1048 MS 150 mg を 1 回 1 カプセル 1 日 2 回 3 日間, および 4 日目朝に BIBR 1048 MS 150 mg 1 カプセル+ジクロフェナク 50 mg 1 錠を単回投与 • BIBR 1048 MS 単独投与 (投与期間は Day 1~4 の 4 日間) : BIBR 1048 MS 150 mg を 1 回 1 カプセル 1 日 2 回 3 日間および 4 日目朝に 1 回投与 • ジクロフェナク単独投与 (投与期間は Day 1 の 1 日間) : ジクロフェナク 50 mg 1 錠を単回投与 																	
観察項目 観察時期	<p>治験期間はスクリーニング期, 投与期 (BIBR 1048 MS とジクロフェナク併用投与は Day 1~7, BIBR 1048 MS 単独投与は Day 1~7, ジクロフェナク単独投与は Day 1~4) および治験終了期からなる。投与期における薬物動態および薬力学的パラメータ測定用に以下の時間に採血した。BIBR 953 ZW の薬物動態測定用蓄尿は, 治験薬投与前日, Day 4 の治験薬投与後から 12 時間, 治験薬投与後 12~24 時間に行った。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>治験薬</th> <th>Day</th> <th>採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与</td> <td>Day 1~3</td> <td>各日の朝の投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 4~7^{a)}</td> <td>Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BIBR 1048 MS 単独投与</td> <td>Day 1~3</td> <td>各日の朝の投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 4~7^{a)}</td> <td>Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間</td> </tr> <tr> <td>ジクロフェナクの単独投与</td> <td>Day 1~4</td> <td>Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Day 1 からの Day で記載。 なお, 投与期において, 朝の投薬は 10 時間以上絶食した空腹時にて, 夜の投薬は食後に行った。 また, その他の観察項目として, 身体所見の観察, 血圧, 脈拍数, 12 誘導心電図の測定, 臨床検査 (尿検査を含む), 有害事象の観察および忍容性の評価を行った。</p>		治験薬	Day	採血時間	BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与	Day 1~3	各日の朝の投与前	Day 4~7 ^{a)}	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間	BIBR 1048 MS 単独投与	Day 1~3	各日の朝の投与前	Day 4~7 ^{a)}	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間	ジクロフェナクの単独投与	Day 1~4	Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間
治験薬	Day	採血時間																
BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与	Day 1~3	各日の朝の投与前																
	Day 4~7 ^{a)}	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間																
BIBR 1048 MS 単独投与	Day 1~3	各日の朝の投与前																
	Day 4~7 ^{a)}	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間																
ジクロフェナクの単独投与	Day 1~4	Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間																
評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態: 薬物動態パラメータ: フリー体および総 BIBR 953 ZW の主要評価項目: AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} ジクロフェナクおよび 4-ヒドロキシジクロフェナクの主要評価項目: AUC_{0-∞} および C_{max}</p> <p>フリー体および総 BIBR 953 ZW の副次評価項目: 定常状態の薬物動態パラメータ AUC_{0-tz,ss}, t_{max,ss}, CL/F_{ss}, CL_{R,ss}, C_{pre,ss}, t_{min,ss}, MRT_{po,ss}, V_{Z/F,ss}, Ae_{τ,ss}, fe_{τ,ss}, C_{min,ss}, t_{Z,ss} ジクロフェナクおよび 4-ヒドロキシジクロフェナクの副次評価項目: 単回投与での薬物動態パラメータ AUC_{0-tz}, %AUC_{tz-∞}, t_{max}, λ_Z, t_{1/2}, MRT_{po}, CL/F, V_{Z/F}, t_Z</p>																	

表 2.7.6.2.12: 1 試験方法の概略 (2/2)

評価項目 評価基準 (続き)	薬力学的パラメータ： aPTT およびエカリン凝固時間 (ECT) 延長 (ジクロフェナク併用/非併用), AUEC _{τ,ss} (定常状態における 1 投与間隔の効果 [秒] - 時間曲線下面積), ER _{max,ss} (定常状態における最大効果) 安全性： 身体所見, バイタルサイン (BP, PR), 12 誘導心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性
解析方法	フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する AUC _{τ,ss} および C _{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90% 信頼区間を算出し, またジクロフェナクおよび代謝物に関する AUC _{0-∞} および C _{max} の被験者内比の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90% 信頼区間を算出した。 統計モデルは対数変換したパラメータに関する ANOVA とし, 「順序」, 「被験者/順序」, 「時期」 および 「処置」 の効果を含めた。信頼区間は, ANOVA の残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについては記述統計量を算出した。
治験責任医師	MD, MD
治験実施施設	ドイツ
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月

治験対象

合計 24 例 (男性 12 例, 女性 12 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ, 全例に BIBR 1048 MS およびジクロフェナクが治験実施計画書に従って投与され, 本試験を完了した。なお, 全例が白人で, 年齢は平均 38.7 歳 (21 歳~54 歳), 体重は平均 72.7 kg (61~96 kg) そして BMI は平均 23.96 kg/m² (18.8~29.7 kg/m²) であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.12: 2 に示した。

表 2.7.6.2.12: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

フリー体 BIBR 953 ZW N=24	BIBR 1048 MS 単独投与		BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{τ,ss} [ng·h/mL]	685	63.1	685	51.3
C _{max,ss} [ng/mL]	108	70.6	106	56.6
t _{max,ss} ^{a)} [h]	2.0	(1.5-5.0)	2.0	(1.05-4.02)
fe _{τ,ss} [%]	2.25	70.3	2.23	47.1
総 BIBR 953 ZW N=24	BIBR 1048 MS 単独投与		BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{τ,ss} [ng·h/mL]	881	62.2	889	46.9
C _{max,ss} [ng/mL]	138	71.4	136	53.1
t _{max,ss} ^{a)} [h]	2.0	(1.5-5.0)	2.0	(1.5-4.02)
fe _{τ,ss} [%]	2.8	66.8	2.85	48.2

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-1, 試験 1160.7, U 1608, Table 11.5.2.1: 1

ジクロフェナク単独投与時または BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与時のジクロフェナクおよび4-ヒドロキシジクロフェナクの薬物動態パラメータを表 2.7.6: 3 に示した。

表 2.7.6.2.12: 3 ジクロフェナク単独投与時または BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与時のジクロフェナクおよび 4-ヒドロキシジクロフェナクの薬物動態パラメータ

ジクロフェナク	N=24/23	ジクロフェナク単独投与		BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	1080	29.4	960	40.0
C _{max}	[ng/mL]	836	64.6	724	62.2
t _{max} ^{a)}	[h]	2.0	(1.0-6.0)	2.0	(0.983-4.97)
4-ヒドロキシジクロフェナク		ジクロフェナク単独投与		BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与	
N=24		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	1390	22.5	1220	27.2
C _{max}	[ng/mL]	246	44.0	204	47.1
t _{max} ^{a)}	[h]	2.01	(1.0-6.0)	2.98	(0.983-12.0)

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-1, 試験 1160.7, U 1608, Table 11.5.2.2: 1, および 11.5.2.3: 1

解析による評価

フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間, さらに, ジクロフェナクおよび 4-ヒドロキシジクロフェナクに関する AUC_{0-∞} および C_{max} の被験者内比の点推定値とその両側 90%信頼区間を表 2.7.6: 4 に示した。なお, フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は, BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与時を Test とし, 同じく BIBR 1048 MS 単独投与時を Reference として比を算出した。ジクロフェナクおよび 4-ヒドロキシジクロフェナクに関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用投与時を Test とし, ジクロフェナク単独投与時を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.12: 4 BIBR 1048 MS およびジクロフェナクを単独もしくは併用投与したときの相対バイオアベイラビリティ

対象物質	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
フリー体 BIBR 953 ZW	AUC _{τ,ss}	99.93	79.144	126.179
	C _{max,ss}	98.49	75.255	128.902
総 BIBR 953 ZW	AUC _{τ,ss}	100.95	80.329	126.868
	C _{max,ss}	98.21	75.382	127.955
ジクロフェナク	AUC _{0-∞}	88.89	78.987	100.031
	C _{max}	85.13	65.737	110.252
4-ヒドロキシジクロ フェナク	AUC _{0-∞}	87.87	82.973	93.062
	C _{max}	82.72	71.536	95.660

引用元: CTD 5.3.3.4-1, 試験 1160.7, U 1608, Table 11.5.2.1: 3 および 11.5.2.3: 2

フリー体および総 BIBR 953 ZW の AUC_{τ,ss} と C_{max,ss} の 90%信頼区間上限および下限は, 「相互作用なし」と判断される 80~125%の許容域からわずかに外れていた。また, ジクロフェナクの薬物動態パラメータも 90%信頼区間の下限が 80%を下回っていた。

BIBR 953 ZW の薬物動態

- BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与したとき、初回投与後 48 時間から 72 時間において総 BIBR 953 ZW 血漿中トラフ濃度の幾何平均値が増加しなかったことから Day 3 の朝には定常状態に達したと考えられた。
- BIBR 1048 MS 150 mg とジクロフェナク 50 mg 単回投与の併用投与時において、ジクロフェナクの併用はフリー体および総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度や腎を介して排泄される BIBR 953 ZW の量を変化させず、フリー体および総 BIBR 953 ZW の $C_{max,ss}$ と $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はジクロフェナクの併用により変化しなかった。
- フリー体および総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ と $C_{max,ss}$ の 90%信頼区間上限および下限は、「相互作用なし」と判断される 80~125%の許容域からわずかに外れていたが、これは中等度から高度の BIBR 1048 MS の被験者内および被験者間変動によると考えられる。
- BIBR 953 ZW のアシルグルクロン酸抱合体は、血漿中総 BIBR 953 ZW の平均 18.7-21.5%を占めており、先に行われた第 I 相試験の結果と同程度であった。

ジクロフェナクの薬物動態

- ジクロフェナク単独投与時および BIBR 1048 MS 併用時のジクロフェナクの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値はそれぞれ 1080 ng·h/mL および 960 ng·h/mL であり、BIBR 1048 MS 併用により、約 11% 低下した。
- ジクロフェナク単独投与時および BIBR 1048 MS 併用時のジクロフェナクの C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 836 ng/mL および 724 ng/mL であり、BIBR 1048 MS 併用によりわずかに低下した。
- ジクロフェナクの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ の被験者内比の 90%信頼区間の下限は「相互作用なし」と判断される 80%を下回った。

4-ヒドロキシジクロフェナクの薬物動態

- ジクロフェナク単独投与時と BIBR 1048 MS 併用投与時の 4-ヒドロキシジクロフェナクの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、それぞれ 1390 ng·h/mL および 1220 ng·h/mL であり、BIBR 1048 MS 併用投与により約 12%低下した。
- ジクロフェナク単独投与時と BIBR 1048 MS 併用投与時の 4-ヒドロキシジクロフェナクの C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 246 ng/mL および 204 ng/mL であり、BIBR 1048 MS 併用投与によりもわずかに低下した。
- 4-ヒドロキシジクロフェナクの C_{max} の 90%信頼区間の下限は 71.5%であり、「相互作用なし」と判断される許容域下限を下回っていたが、 $AUC_{0-\infty}$ の 90%信頼区間の上限および下限は、「相互作用なし」と判断される 80~125%の許容域内であったことから、BIBR 1048 MS 併用はジクロフェナクの水酸化を担う CYP2C9 に影響しないことが示された。

薬力学

- BIBR 1048 MS の ex vivo で測定した血液凝固時間 aPTT と ECT は、ジクロフェナク併用により変化しなかった。
- 血液凝固時間の延長と血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度との間には、高い相関がみられた。BIBR 1048 MS 単独投与時と BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用時の間で、血漿中薬物濃度と ECT および aPTT との相関関係に差は認められなかった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

BIBR 1048 MS 単独投与期間中に、24 例の被験者中 6 例から合計 7 件の有害事象がみられた。これらの有害事象のうち、4 例 5 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、浮動性めまい、鼻出血、歯肉出血、

悪心およびざ瘡様皮膚炎であった。浮動性めまいと悪心は中等度と判定され、その他の有害事象は軽度と判定された。ざ瘡様皮膚炎は投与開始後約 1 時間で始まり、その他の治験薬に関連する有害事象は投与から 48～57 時間後に発現した。治験責任医師が治験薬と因果関係なしと判定した有害事象は、ウォッシュアウト期間に発現した軽度の鼻咽頭炎および耳痛であった。

ジクロフェナク単独投与期間中に、24 例の被験者中 2 例から合計 2 件の有害事象がみられた。いずれの有害事象も、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判定された。この 2 件の有害事象は、軽度の頭痛（ウォッシュアウト期間に発現）および中等度の背部痛（投与 9 時間後に発現）であった。

BIBR 1048 MS とジクロフェナク併用投与期間中に、24 例の被験者中 4 例から合計 8 件の有害事象がみられた。これらの有害事象のうち、2 例 3 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、軽度の上腹部痛、消化不良および歯肉出血であった。上腹部痛は投与から 25 時間後に発現し、投与 49 時間後まで持続した。消化不良は投与から 73 時間後に報告され、その後 1 時間持続した。歯肉出血は投与から 48 時間後に発現し、その後 1 時間持続した。治験責任医師が治験薬と因果関係なしと判定した有害事象は、血腫、背部痛、骨痛、出血性関節症および関節腫脹であった。因果関係なしと判定された採血部位の血腫と出血性関節症は、BIBR 1048 MS とジクロフェナク併用投与 102 時間後のウォッシュアウト期間に発現した。

すべての有害事象は治験終了時までには消失した。なお、重篤な有害事象はみられなかった。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図

臨床検査、バイタルサインおよび心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

忍容性

BIBR 1048 MS とジクロフェナクの忍容性は、それぞれの単独投与時および併用時共に良好であった。

まとめ

薬物相互作用の評価では、BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回 3 日間投与し、その後 BIBR 1048 MS 150 mg を単回投与した場合と BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回 3 日間投与し、その後 BIBR 1048 MS 150 mg とジクロフェナク 150 mg を単回投与して併用した場合を比較したところ、BIBR 953 ZW の薬物動態および薬力学に明らかな変化はみられなかった。

また、ジクロフェナク 150 mg を単回投与した場合と BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回 3 日間投与し、その後 BIBR 1048 MS 150 mg とジクロフェナク 150 mg を単回投与して併用した場合を比較したところ、BIBR 1048 MS との併用によるジクロフェナクの 4-OH 代謝物の減少はわずかであり、未変化体の減少と同程度であったため、BIBR 1048 MS はジクロフェナクの代謝に影響を及ぼさないと考えられた。ジクロフェナクは CYP2C9 に対するモデル薬剤とされており、BIBR 1048 MS は CYP2C9 が関わる代謝性の薬物相互作用はないと考えられた。

安全性の評価では、BIBR 1048 MS の反復投与時（定常状態）に併用されるジクロフェナク 50 mg の単回併用投与時の安全性および忍容性は良好であった。

本試験の結果から、BIBR 1048 MS は臨床においてジクロフェナクと安全に併用できることが示された。BIBR 1048 MS とジクロフェナクの併用による臨床的に問題となる相互作用は認められなかったことから、両剤併用時にいずれの薬物も用量調整は不要であると考えられた。

2.7.6.2.13 試験 1160.14

[CTD
5.3.3.4-2]

表 2.7.6.2.13: 1 試験方法の概略

目的	1. BIBR 1048 MS 50 mg および 200 mg のフィルムコート錠を反復投与したときの薬物動態およびバイオアベイラビリティの検討 2. パントプラゾール併用時および非併用時において BIBR 1048 MS 200 mg のフィルムコート錠を反復投与したときの吸収に及ぼす影響の検討
試験の種類	非盲検, ランダム化, 2 種類の 2 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 50 歳までの健康男性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 50 mg および 200 mg フィルムコート錠 パントプラゾール () 40 mg 錠
用法・用量	サブスタディ 1 : BIBR 1048 MS 50 mg 錠および 200 mg 錠をクロスオーバー法で各 1 回 1 錠 1 日 2 回 3 日間反復経口投与する。 サブスタディ 2 : BIBR 1048 MS 200 mg 錠をクロスオーバー法で単独またはパントプラゾール 40 mg 錠 (前投与) との併用で, 各 1 回 1 錠 1 日 2 回 3 日間反復経口投与する。
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態 : 主要評価項目 : 総 BIBR 953 ZW の尿中排泄量, AUC_{ss} , $C_{max,ss}$ (Day 3) 副次評価項目 : 総 BIBR 953 ZW の $t_{max,ss}$, PTF, CL/F, 血液凝固検査, INR, aPTT 安全性 : 脈拍数, 収縮期および拡張期血圧, 一般臨床検査, 有害事象
症例数	目標症例数 : 24 例 (各サブスタディ : 12 例) 実施症例数 : 26 例 (サブスタディ 1 実施 : 14 例, サブスタディ 2 実施 : 12 例)
解析方法	記述統計, ANOVA, 回帰分析
治験責任医師	Dr
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 19 年 月 ~ 20 年 月

薬物動態

BIBR 1048 MS は溶解性が低くかつ pH 依存的という物理化学的特性を有する。健康被験者を対象とした初期の第 I 相臨床試験 [CTD 5.3.3.1-2, 試験 1160.1, U-1502 ; CTD 5.3.3.1-3, 試験 1160.2, U-1856] では, 本薬の溶解性を改善するため, 酒石酸溶液として BIBR 1048 MS を投与した。本試験は, 新たに開発した酸を含有しない製剤である BIBR 1048 MS 50 mg フィルムコート錠 (BIBR 1048 MS 50 mg 錠) および 200 mg フィルムコート錠 (BIBR 1048 MS 200 mg 錠) について, 反復投与したときの BIBR 1048 MS の吸収を検討することを目的とした。

胃内 pH の上昇が BIBR 1048 MS の吸収に与える影響を, プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールを併用投与 (前投与) することにより検討した。パントプラゾール非併用時に対する併用時の相対的な吸収の程度を, 総 BIBR 953 ZW の累積尿中排泄量, 薬物血漿中濃度の頻回測定, aPTT と INR のモニタリングによって評価した。また, 総 BIBR 953 ZW の累積尿中排泄量が, 全被験者の平均値の 30%未満であれば「吸収不良イベント」と定義した。血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と aPTT 延長により, 尿排泄データから導かれた吸収・曝露に関する結論の検証を行った。

BIBR 1048 MS 50 mg 錠が投与された被験者全員 (12 例) において, 治験薬は十分に吸収され, 各回の投与における吸収不良, または反復投与における一貫した吸収不良は認められなかった。24 例に対して BIBR 1048 MS 200 mg 錠を延べ 144 回投与したところ, 4 例が Day 1 の初回投与後に吸収不良を示したが, 2 回目の投与では十分な吸収を示した。Day 2 には「吸収不良イベント」が 2 例 (うち 1 例は初回投与後に吸収不良であった被験者) に 1 回ずつ認められた。さらに別の 1

例の被験者は、初回投与後の BIBR 1048 MS 吸収が不良であり、その後の投与での累積尿中排泄量も「吸収不良イベント」の境界に近かった。また、別の BIBR 1048 MS の試験で 200 mg 錠を服用し、BIBR 1048 MS が吸収不良であった被験者が本試験にも参加していた。この被験者は今回の試験でも一貫して「吸収不良イベント」を示した。この被験者は、無症候性の無酸症のために胃内 pH が高かった可能性が疑われた。高い胃内 pH が BIBR 1048 MS の吸収不良につながる可能性は、BIBR 1048 MS 200 mg 錠とパントプラゾール 40 mg 錠との併用によって BIBR 1048 MS の吸収の著しい低下が観察されたことから支持されたが、当該被験者がその後の検査を拒否したために、吸収不良が胃内 pH によるものかどうかを確認できなかった。総 BIBR 953 ZW の AUC_{ss} の幾何平均値は、パントプラゾール非併用時で 1070 ng·h/mL、併用時で 375 ng·h/mL であった。

安全性 (MedDRA を使用)

感冒／インフルエンザ様症状が、最も多く報告された有害事象であった (5 例)。これは、試験期間中にドイツでインフルエンザが流行していたことが影響したと考えられた。出血性事象としては唯一、BIBR 1048 MS 50 mg 錠投与期に、軽度の顕微鏡的血尿が発現した。治験薬と因果関係はありと判定された。四肢痛と頭痛がそれぞれ 1 例の被験者でみられたが、治験薬と因果関係はないと判定された。顕微鏡的血尿以外の有害事象は、すべて治験薬と因果関係はないと判定された。

まとめ

12 例の健康男性において、BIBR 1048 MS 50 mg 錠の投与後、BIBR 1048 MS は十分に吸収された。24 例に BIBR 1048 MS 200 mg 錠を投与したとき、1 例は薬物が十分に吸収されず、別の 1 例も累積尿中排泄量平均値の 30%未満という「吸収不良イベント」の境界に近い低吸収を示した。6 件の単発の「吸収不良イベント」が認められ、その 6 件中 4 件は初回投与後に発現した。BIBR 1048 MS 200 mg 錠を投与したとき、BIBR 1048 MS の吸収はパントプラゾール投与により 65%低下したことから、薬物吸収は胃内 pH に依存することが示唆された。

BIBR 1048 MS の 50 mg 錠および 200 mg 錠は、臨床開発を進めていく上で適した固形製剤であるが、胃内 pH が高いと BIBR 1048 MS の吸収量が低くなる可能性がある。

なお、パントプラゾール (前投与) の併用時および非併用時のいずれも、BIBR 1048 MS フィルムコート錠 1 回 200 mg を 1 日 2 回 3 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.14 試験 1160.15

[CTD 5.3.3.4-3]

表 2.7.6.2.14: 1 試験方法の概略

目的	パントプラゾール 40 mg の併用時および非併用時において塩フリー体として 12.5 mg, 25 mg, 50 mg および 100 mg 相当の BIBR 1048 MS を投与した際のバイオアベイラビリティの評価		
試験の種類	非盲検, ランダム化 4 群, 2 期クロスオーバー試験		
対象	18 歳から 50 歳までの健康男性		
試験薬剤	BIBR 1048 MS 12.5 mg, 25 mg, 50 mg または 100 mg フィルムコート錠 パントプラゾール () 40 mg 錠		
用法・用量	パントプラゾール 40 mg 錠 1 回 1 錠 1 日 2 回の 2.5 日併用時および非併用時に BIBR 1048 MS 12.5 mg, 25 mg, 50 mg または 100 mg フィルムコート錠を単回経口投与する (BIBR 1048 MS 12.5 mg, 25 mg, 50 mg または 100 mg フィルムコート錠の 4 投与群, パントプラゾール併用, 非併用の 2 期のクロスオーバー)。		
		時刻	
			パントプラゾール併用 (Visit 2/3)
			パントプラゾール非併用 (Visit 2/3)
	Day -2	7:00	パントプラゾール
		19:00	パントプラゾール
	Day -1	7:00	パントプラゾール
		19:00	パントプラゾール
	Day 1	7:00	パントプラゾール
		8:00	BIBR 1048 MS
			BIBR 1048 MS
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態：主要評価項目パラメータ：AUC _{0-∞} , AUC _{0-tz} 副次評価項目：C _{max} , t _{max} , MRT _{po} , CL/F, V _z /F (薬物動態については, 12.5, 25 および 50 mg 投与群はフリー体 BIBR 953 ZW, 100 mg 投与群は総 BIBR 953 ZW) 血液凝固検査：INR, aPTT 安全性：脈拍数, 収縮期および拡張期血圧, 心電図, 一般臨床検査, 有害事象		
症例数	目標症例数：48 例 (各投与群 12 例) 実施症例数：48 例 (各投与群 12 例)		
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間		
治験責任医師	Dr. ()		
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ		
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月		

薬物動態

BIBR 1048 MS 12.5, 25, 50 および 100 mg フィルムコート錠 (以下「錠」と略) の吸収プロファイルおよびバイオアベイラビリティに関する詳細な情報を入手し, 今後の臨床試験においてそれらを用いることが適当であるか否かを評価するために本試験を実施した。BIBR 1048 MS はメタンスルホン酸塩であるが, 12.5, 25, 50 および 100 mg という投与量は, 本薬を塩フリー体に換算したものである。また, 本試験では, BIBR 1048 MS 12.5, 25, 50 および 100 mg 錠の相対バイオアベイラビリティにパントプラゾールが与える影響についても評価した。パントプラゾールの前投与により, BIBR 1048 MS 12.5, 25, 50 および 100 mg の各投与量を投与した際に得られるフリー体 (12.5, 25, 50 mg 投与群) または総 (100 mg 投与群) BIBR 953 ZW の血漿中濃度は著しく低下した。また, パントプラゾール前投与によって被験者間変動が大幅に増大し, BIBR 1048 MS の 4 投与量すべてにおいて, C_{max} と AUC_{0-tz} は共に大幅に減少した。BIBR 1048 MS 12.5, 25, 50 および 100 mg 錠投与群での C_{max} の幾何平均値はそれぞれパントプラゾール前投与後では 2.85, 5.19, 8.17 および 27.4 ng/mL であり, 前投与なしでは 7.54, 15.7, 35.6 および 48.5 ng・h/mL であった。

同様に、BIBR 1048 MS の 12.5, 25, 50 および 100 mg 錠投与群での AUC_{0-tz} の幾何平均値は、パントプラゾール前投与後ではそれぞれ 9.08, 25.3, 43.0 および 178 ng·h/mL であり、前投与なしでは 39.6, 95.7, 240 および 318 ng·h/mL であった。BIBR 1048 MS 12.5, 25, 50 および 100 mg 投与群でのパントプラゾール非併用時に対する併用時の AUC_{0-tz} の被験者内比 (%) の幾何平均値はそれぞれ 22.1, 26.4, 18.0, 55.8% であった。トロンビン阻害活性の評価は、血液凝固パラメータである INR および aPTT により行った。これらのパラメータは、血漿中 BIBR 953 ZW 濃度と同じ時点で採血を行い、評価した。aPTT については、薬剤投与後に測定した aPTT とベースライン時 (投与前) の aPTT との比を「aPTT 延長」として報告している。パントプラゾール非併用で BIBR 1048 MS 12.5, 25, 50 および 100 mg 錠を投与した場合の最大 aPTT 延長の算術平均は、それぞれ 1.07, 1.17, 1.34 および 1.43 であった。パントプラゾールを前投与後に BIBR 1048 MS の 12.5, 25, 50 および 100 mg 錠を投与した場合の最大 aPTT 延長の算術平均値は、それぞれ 1.06, 1.08, 1.13 および 1.33 であった。

安全性 (MedDRA を使用)

本試験期間中 (スクリーニング後) に被験者 48 例中 12 例に有害事象がみられた。4 例で上気道感染、1 例で発声障害、他の例で発熱、鼓腸および下痢が報告された。頭痛が 3 例で報告され、精巣炎、背部痛、発疹、鼓腸、呼吸困難、錯感覚、浮動性めまい、および無力症が、各 1 例で報告された。背部痛 (中等症) 以外はすべて軽度であり、また、全例の有害事象が回復した。すべての有害事象は治験薬と因果関係がないと判定された。

まとめ

プロトンポンプ阻害薬であるパントプラゾールを前投与した場合、BIBR 1048 MS フィルムコート錠を経口投与した後の BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティは著しく低下した。このことから、BIBR 1048 MS の吸収が胃内 pH に強く依存することが示唆された。BIBR 1048 MS を 100 mg まで単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.15 試験 1160.16

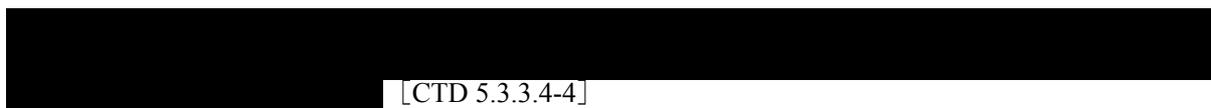


表 2.7.6.2.15: 1 試験方法の概略

目的	ラニチジン 150 mg 併用時および非併用時において BIBR 1048 MS 12.5 mg, 50 mg および 200 mg を投与したときの吸収の評価			
試験の種類	非盲検, ランダム化 3 群, 2 期クロスオーバー試験			
対象	18 歳から 50 歳までの健康男性			
試験薬剤	BIBR 1048 MS 12.5 mg, 50 mg, 200 mg フィルムコート錠 ラニチジン () 150 mg 錠			
用法・用量	ラニチジンの併用時および非併用時に BIBR 1048 MS 12.5 mg, 50 mg または 200 mg フィルムコート錠を単回経口投与する (BIBR 1048 MS 12.5 mg, 50 mg または 200 mg フィルムコート錠の 3 投与群, ラニチジン併用, 非併用の 2 期クロスオーバー)。			
	時刻	ラニチジン併用 (Visit 2, 3)	ラニチジン非併用 (Visit 2, 3)	
	Day -2	22:00	ラニチジン	—
	Day -1	22:00	ラニチジン	—
	Day 1	20:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS
		22:00	ラニチジン	—
	Day 2	8:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態: 主要評価パラメータ: AUC ₀₋₁₂ , AUC _{0-tz} 副次評価パラメータ: C _{max} , t _{max} (薬物動態については, 12.5 mg, 50 mg 投与群はフリー体 BIBR 953 ZW, 200 mg 投与群は総 BIBR 953 ZW) 血液凝固検査: INR, aPTT 安全性: 脈拍数, 収縮期および拡張期血圧, 心電図, 一般臨床検査, 有害事象			
症例数	目標症例数: 30 例 (各投与群: 10 例) 実施症例数: 29 例 (BIBR 1048 MS 12.5 mg 投与群: 10 例, 50 mg 投与群: 10 例, 200 mg 投与群: 9 例)			
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間			
治験責任医師	Dr. ()			
治験実施施設	Human Pharmacological Centre, Biberach, ドイツ			
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月			

薬物動態

本試験は, 2 期クロスオーバーデザインで, BIBR 1048 MS の 3 投与量それぞれにおいてサブスタディを行い, 各サブスタディでは被験者 10 例を対象とした。BIBR 1048 MS (12.5, 50 または 200 mg) を Day 1 の午後 8 時頃 (午後投与), および Day 2 の午前 8 時頃 (午前投与) に投与した。また, 期間中, 被験者はラニチジン併用もしくは非併用にランダムに割付けられ, ラニチジンの併用 (前投与) がある場合は, Day -2~Day 1 の午後 10 時頃にラニチジン 150 mg が投与された (就寝時投与が 3 回)。Day 1 の午後 6 時頃 (BIBR 1048 MS の投与 2 時間前) に夕食, Day 2 の午前 8 時頃 (BIBR 1048 MS の投与時) に軽い朝食を被験者全員に提供した。BIBR 1048 MS とラニチジンの両剤を 230 mL の水で服用させた。BIBR 1048 MS の Day 1 の午後投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 4 および 6 時間, ならびに BIBR 1048 MS の Day 2 の午前投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 および 12 時間に薬物動態解析用の血液検体を採取した。BIBR 1048 MS の活性代謝物であるフリー体 (12.5 および 50 mg 投与群) または総 (200 mg 投与群) BIBR 953 ZW の血漿中濃度を, バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法) により測

定した。夜または朝に BIBR 1048 MS を投与した際の相対バイオアベイラビリティ、およびラニチジン併用の有無における相対バイオアベイラビリティは、12.5 および 50 mg 投与群ではフリー体 BIBR 953 ZW, 200 mg 投与群では血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度を比較することにより評価した。また、薬物動態の主要評価パラメータである AUC_{0-12} 、副次評価パラメータの C_{max} および t_{max} の値についても比較した。BIBR 1048 MS とラニチジンの両剤を夜に投与した場合の AUC_{0-12} を比較したところ、BIBR 1048 MS の薬物動態に対してラニチジンはほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。BIBR 1048 MS 12.5, 50 および 200 mg 投与後の AUC_{0-12} の幾何平均値はそれぞれラニチジン非併用で 31.0, 177 および 820 ng·h/mL, ラニチジン併用で 32.2, 162 および 1030 ng·h/mL であった。同様に、BIBR 1048 MS 12.5, 50 および 200 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値は、ラニチジン非併用でそれぞれ 5.22, 28.6 および 130 ng/mL, ラニチジン併用で 5.49, 25.8 および 163 ng/mL であった。全投与群で gCV は 30~60% の範囲であり、両パラメータの被験者間変動は中程度であった。

軽い朝食と共に投与を行った朝の投与 (Day 2) では、BIBR 1048 MS 12.5 mg を投与した際の AUC_{0-12} と C_{max} は、ラニチジン前投与により有意に減少した (約 35% の減少)。ラニチジン非併用または併用での AUC_{0-12} の幾何平均値はそれぞれ 31.0 および 19.3 ng·h/mL, C_{max} は 5.17 および 3.54 ng/mL であった。BIBR 1048 MS 50 mg 投与群では相対バイオアベイラビリティに対するラニチジンの影響は比較的弱く、 AUC_{0-12} の幾何平均値はラニチジン前投与により 141 から 118 ng·h/mL に、 C_{max} は 21.7 から 17.8 ng/mL に減少した (約 20% の減少)。一方、BIBR 1048 MS 200 mg 投与後の AUC_{0-12} は両投与群で同様であり、ラニチジンの非併用および併用での幾何平均値はそれぞれ 762 および 774 ng·h/mL であった。 C_{max} も同程度であり、ラニチジンの非併用および併用での幾何平均値はそれぞれ 120 および 119 ng/mL であった。これらのパラメータの gCV は 39~69% の範囲であり、ラニチジンの前投与によって BIBR 1048 MS 12.5 mg および 50 mg 投与後では増加し、BIBR 1048 MS 200 mg 投与後では減少した。

安全性 (MedDRA を使用)

頭痛および咳嗽が各 2 例にみられた。鼻出血、下痢、食中毒、発熱、関節痛および鼻咽頭炎が各 1 例の被験者でみられた。これらの症状の重症度は軽度~高度であり、すべて回復した。治療を要した有害事象としては、1 例の被験者 (被験者番号 17) がウォッシュアウト期間中に高度の食中毒で入院した。すべての有害事象は治験薬と因果関係なしと判定された。

まとめ

BIBR 1048 MS とラニチジンの両剤を夜に投与した場合、BIBR 1048 MS の薬物動態に対してラニチジンはほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。

一方、軽い朝食と共に投与を行った朝の投与では、BIBR 1048 MS 12.5 mg を投与した際の AUC_{0-12} と C_{max} は、ラニチジン前投与により減少した (約 35% の減少)。BIBR 1048 MS 50 mg 投与ではラニチジンの影響は比較的弱く (約 20% の減少)、BIBR 1048 MS 200 mg 投与では、ラニチジンの併用による BIBR 1048 MS の吸収量への影響はみられなかった。

BIBR 1048 MS を 2 日間で 400 mg まで経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.16 試験 1160.17

[CTD 5.3.3.4-5]

表 2.7.6.2.16: 1 試験方法の概略

目的	パントプラゾール 40 mg を併用および非併用下で, BIBR 1048 MS 50 mg の 2 種類の試験用カプセルを投与したときの吸収の評価			
試験の種類	非盲検, ランダム化 2 群, 3 期クロスオーバー試験			
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性			
試験薬剤	溶解押出し技術を利用した BIBR 1048 MS の 50 mg カプセル (サブスタディ 1 : カプセル A, サブスタディ 2 : カプセル B) BIBR 1048 MS 50 mg の酒石酸溶液 パントプラゾール 40 mg 錠			
用法・用量	パントプラゾール 40 mg の併用および非併用下での BIBR 1048 MS 50 mg のカプセル (A または B) または酒石酸溶液の経口単回投与する (BIBR 1048 MS 50 mg カプセル A または B の 2 投与群, BIBR 1048 MS カプセル単独, BIBR 1048 MS 酒石酸溶液, BIBR 1048 MS カプセルとパントプラゾール併用の 3 期のクロスオーバー)。			
	時刻	カプセル A または B	溶液	カプセル (A または B) パントプラゾール併用
	Day -2	7:00	—	—
		19:00	—	—
	Day -1	7:00	—	—
		19:00	—	—
	Day 1	7:00	—	—
		8:00	BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS
			BIBR 1048 MS	BIBR 1048 MS
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態 : 主要評価パラメータ : 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} 副次評価パラメータ : 総 BIBR 953 ZW の C_{max} , t_{max} , MRT_{po} , CL/F , V_z/F 血液凝固検査 : INR, aPTT 安全性 : 脈拍数, 収縮期および拡張期血圧, 心電図, 一般臨床検査, 有害事象			
症例数	目標症例数 : 24 例 (各サブスタディ 12 例) サブスタディ 1 : カプセル A をパントプラゾールと併用および非併用, 酒石酸溶液 サブスタディ 2 : カプセル B をパントプラゾールと併用および非併用, 酒石酸溶液 実施症例数 : 24 例 (各サブスタディ 12 例)			
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間			
治験責任医師	Dr. [REDACTED]			
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ			
治験実施期間	西暦 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月			

薬物動態

非盲検ランダム化 3 期クロスオーバーデザイン試験 (BIBR 1048 MS の 50 mg 溶液, 50 mg カプセル単独, および 50 mg カプセルとパントプラゾール併用のそれぞれを被験者 12 例に投与するクロスオーバー) を, 溶解押出造粒法により製造した 2 種類の薬物含有率の異なるカプセル (A および B) についてそれぞれ行い, BIBR 1048 MS 50 mg 単回投与での薬物動態を比較した。Day 1 の午前 8 時頃に 230 mL の水で BIBR 1048 MS 50 mg を服用させた。また, パントプラゾール併用の場合には, Day -2 および Day -1 の午前 7 時および午後 7 時, ならびに Day 1 の午前 7 時 (BIBR 1048 MS 投与の 1 時間前) の計 5 回, パントプラゾール 1 回 40 mg を 230 mL の水で服用させた。薬物投与前ならびに投与 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間後に血漿中総 BIBR 953 ZW 濃

度測定用の血液検体を採取した。治験薬投与前、ならびに投与 1, 2, 6, 12, 24 時間後に血液凝固パラメータである aPTT および INR の測定用血液検体を採取した。BIBR 953 ZW のグルクロン酸抱合体の加水分解後、総 BIBR 953 ZW 濃度について、血漿検体をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC-MS/MS 法で定量した。WinNonlin プログラムを用いてノンコンパートメント解析を行い、薬物動態パラメータを算出した。

カプセル A として BIBR 1048 MS を 50 mg 投与した場合、血漿中濃度の被験者間変動は大きく、gCV は 70~153% の範囲であった。パントプラゾールを前投与した場合のカプセル A 投与後の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は、すべての検体採取時点において顕著に低下した。被験者 1 例では血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度が定量下限値未満であった。AUC_{0-tz} の幾何平均値は、単剤投与では 115 ng·h/mL であったが、パントプラゾール前投与によって 24.8 ng·h/mL に低下した。また、C_{max} の幾何平均値は、パントプラゾールの非併用および併用でそれぞれ 19.1 および 5.35 ng/mL であった。AUC_{0-tz} および C_{max} の両パラメータの被験者間変動は大きく、gCV は 97~156% の範囲であった。各被験者の AUC_{0-tz} および C_{max} のパントプラゾール非併用時に対する併用時の比 (%) の幾何平均値は、それぞれ 21.05 および 27.45% であり、パントプラゾール併用後には、AUC_{0-tz} および C_{max} の値はそれぞれ 12 例中 10 例の被験者で低下した。パントプラゾール前投与はカプセル A の相対バイオアベイラビリティを著しく低下させたが、吸収および排泄については同様の経過をたどると考えられた。

BIBR 1048 MS カプセル B の薬物動態はカプセル A と同様であり、活性代謝物である BIBR 953 ZW が投与後の初回検体採取時である 0.5 時間の時点から検出され、その濃度は 24 時間後には定量下限値未満まで低下した。

パントプラゾール非併用時の濃度の被験者間変動は、カプセル A でみられたものよりも小さいものの、中程度~高度であり、gCV の範囲は 46~100% であった。パントプラゾール前投与によって、カプセル B として BIBR 1048 MS を 50 mg 投与した場合の血漿中濃度は、投与後のいずれの検体採取時点においても低下した。カプセル B においても 1 例の被験者で血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度が定量下限値未満であった。AUC_{0-tz} はパントプラゾール非併用では 217 ng·h/mL であったが、投与後では 47.9 ng·h/mL に減少した。同様に、C_{max} の幾何平均値は、カプセル B 単剤投与群では 31.4 ng/mL、カプセル B とパントプラゾール併用群では 8.06 ng/mL であった。パントプラゾール非併用時に対するパントプラゾール併用時の AUC_{0-tz} の比 (%) の幾何平均値は 25.78%、C_{max} では 28.47% であった。これらのパラメータの被験者間変動 (gCV) は、パントプラゾール投与によって増加した。

BIBR 1048 MS 溶液の薬物動態は、カプセル A および B を用いた両サブスタディで一致していた。溶液の被験者間変動は両カプセルでみられたよりも顕著に小さく、gCV は 20~51% であった。各被験者のプロファイルは幾何平均値付近に均等に分布した。2 件のサブスタディを比較すると、サブスタディ 1 (カプセル A) およびサブスタディ 2 (カプセル B) では、溶液の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 42.9 および 31.5 ng/mL、AUC_{0-tz} は 276 および 215 ng·h/mL であった。カプセルと溶液の相対バイオアベイラビリティを比較すると、AUC_{0-tz} の比 (カプセル/溶液) の幾何平均値は、カプセル A およびカプセル B でそれぞれ 41.54 および 100.89% であった。また、C_{max} の比の幾何平均値は、カプセル A およびカプセル B でそれぞれ 44.55 および 99.65% であった。溶液投与で得られた最大 aPTT 比 (対ベースライン) の算術平均 (範囲) は、サブスタディ 1 (カプセル A) では 1.28 (1.10~1.43)、サブスタディ 2 (カプセル B) では 1.27 (1.14~1.66) であった。パントプラゾール非併用下でカプセル A を投与した場合の最大 aPTT 比の平均は 1.17 (1.05~1.34) であったが、パントプラゾール併用での最大 aPTT 比の平均は 1.04 (0.987~1.16) に減少した。パントプラゾール非併用下でカプセル B を投与したときの最大 aPTT 比の平均は 1.23 (1.07~1.40) であったが、パントプラゾール併用での最大 aPTT 比の平均は 1.06 (0.969~1.22) であった。

安全性 (MedDRA を使用)

2例の被験者に高度の腹痛 (1例で下痢を併発) がみられた。中等度のスズメ蜂刺傷が1例, 原因不明の軽度の全身性皮疹が1例, 軽度の疲労が1例にみられた。これらはすべて完全に回復した。また, すべて治験薬との関連がないと判定された。BIBR 1048 MS を 50 mg まで単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

まとめ

溶融押出し技術を利用して新規に開発された2種類のカプセルのうち, カプセル B はカプセル A よりも大幅に高い相対バイオアベイラビリティを示した。しかし, BIBR 1048 MS をこれらのカプセルで投与した場合, パントプラゾール前投与によって相対バイオアベイラビリティが著しく低下した。

2.7.6.2.17 試験 1160.34



表 2.7.6.2.17: 1 試験方法の概略

目的	パントプラゾール 40 mg の併用または非併用下で BIBR 1048 MS 150 mg カプセルを投与したときの吸収量の検討, および吸収速度と吸収量に対する食事の影響の検討
試験の種類	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル (試験 1160.31 [CTD 5.3.1.2-1, U-1451] にて選択したカプセル D と同様の製法, 薬剤含有率を有するカプセル) パントプラゾール () 40 mg 錠
用法・用量	空腹時/パントプラゾール非併用: 10 時間以上の絶食後に 150 mg の BIBR 1048 MS を単回投与。投与後さらに 4 時間絶食。 空腹時/パントプラゾール併用: 150 mg の BIBR 1048 MS を単回投与する 2 日前からパントプラゾール 1 回 40mg を 1 日 2 回投与した。BIBR 1048 MS 投与 1 時間前にも 40 mg のパントプラゾールを投与。BIBR 1048 MS の投与は 10 時間以上の絶食後とし, 投与後さらに 4 時間絶食。 食後/パントプラゾール非併用: 10 時間以上の絶食後に高脂肪, 高カロリーの朝食を摂取。朝食後直ちに 150 mg の BIBR 1048 MS を単回投与し, 投与後 4 時間絶食。
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態: 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , t_{max} 副次評価項目: 総 BIBR 953 ZW の MRT_{po} , CL/F , $t_{1/2}$, V_z/F 安全性: 心電図, 収縮期および拡張期血圧, 一般臨床検査, 有害事象
症例数	目標症例数: 18 例 実施症例数: 18 例
解析方法	記述統計, ANOVA, 90%信頼区間
治験責任医師	Dr.
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月

薬物動態

本試験は 3 期クロスオーバー試験であり, プロドラッグである BIBR 1048 MS と酒石酸を含むペレットを充填した BIBR 1048 MS 150 mg カプセルについて, 投与後の総 BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティをパントプラゾール併用および非併用で評価し, また, 高脂肪高カロリーの朝食後に投与することにより食事の影響を評価した。18 例の被験者を投与群にランダムに割付け, その全員がそれぞれ 3 種類の投与期を完了した。パントプラゾールの前投与により, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz} および C_{max} が低下した。パントプラゾール非併用時の $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値) は 813 ng·h/mL であったが, 併用時では 607 ng·h/mL に低下した。同様に, パントプラゾール非併用と併用後の C_{max} (幾何平均値) はそれぞれ 101 および 60.4 ng/mL であった。これらのパラメータについては, いずれも被験者間変動が非常に大きく, gCV は 52.7~80.2% であった。被験者ごとの $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} の比 (パントプラゾール併用/非併用) の幾何平均値はそれぞれ 0.68 および 0.60 であった。総 BIBR 953 ZW の t_{max} の中央値に差はなく, 両投与群とも 2 時間であった。また, 消失半減期の幾何平均値も類似しており, パントプラゾール非併用時の幾何平均値は 8.48 時間, パントプラゾール併用時では 7.71 時間であった。経口投与時の平均滞留時間 (MRT_{po}) はパントプラゾール投与によって変化しなかった。みかけのクリアランス (CL/F) およびみかけの分布容積 (V_z/F) はある程度増加し, パントプラゾール非併用ではそれぞれ 2310 mL/min および 1690 L であったが, 併用した場合はそれぞれ 3090 mL/min および 2020 L であった。 CL/F と V_z/F の被験者間変動は, 両

投与群とも中程度であった（両投与群の gCV は 48～62.3%）。食事の摂取によって総 BIBR 953 ZW の吸収はわずかに遅延した。大多数の被験者では、食事摂取後投与の場合、BIBR 1048 MS 投与 1 時間後に初めて定量可能な濃度が観察され、72 時間後には定量下限値未満の濃度となった。AUC_{0-∞}の幾何平均値は、空腹時では 813 ng·h/mL であったが、食事によって 876 ng·h/mL にまで増加した。C_{max} の幾何平均値は、空腹時では 101 ng/mL、食後では 103 ng/mL であった。総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞}の空腹時に対する食後の比の幾何平均値は 1.08 であり、C_{max} については 1.02 であった。AUC_{0-∞}の被験者間変動（gCV）は、空腹時投与では 53%であったが、食後投与では 22%に低下した。

安全性（MedDRA ■■■ を使用）

3 例の被験者に頭痛がみられ、1 例に筋痛がみられた。また、ほか 1 例の被験者に、四肢損傷（スクリーニング時）、血腫、胃腸症状、悪寒および発熱がみられた。高度の頭痛 1 件を除き、すべての症状は軽度から中等度であった。有害事象はすべて治験薬との因果関係はなしと判定された。

まとめ

BIBR 1048 MS を食後に投与した場合、吸収はわずかに遅れたが、総 BIBR 953 ZW の空腹時に対する食後の比の幾何平均値は AUC_{0-∞}が 1.08、C_{max} が 1.02 であり、全体的な相対バイオアベイラビリティは変化しなかった。BIBR 1048 MS 150 mg を単回経口投与したときの忍容性は、パントプラゾール併用時または非併用時、もしくは高脂肪食の摂取後において、良好であった。

BIBR 1048 MS のカプセルの投与に際しパントプラゾールを前投与した場合、総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞}は約 30%低下し、C_{max} は約 40%低下した。これは、以前実施した臨床第 I 相試験 [CTD 5.3.3.4-3, 試験 1160.15, U■■■-1665 など] で試験用錠剤（フィルムコート錠）を投与したとき認められた約 80%の低下に比べて、顕著に小さいものであった。これは、本試験で使用した酒石酸を核とするペレットを含有するカプセル剤では、BIBR 1048 MS のバイオアベイラビリティに対する胃内の pH 環境の影響が小さくなるためと考えられた。また、パントプラゾールを前投与した場合の AUC の低下は臨床的に問題にはならない程度と考えられた。

2.7.6.2.18 試験 1160.57



表 2.7.6.2.18: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	BIBR 1048 MS とアミオダロン併用またはアミオダロン非併用時の BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティの比較, およびアミオダロンと BIBR 1048 MS との併用または BIBR 1048 MS 非併用時のアミオダロンおよびその活性代謝物であるデスエチルアミオダロンのバイオアベイラビリティの比較																				
試験の種類	非盲検, 群間比較試験																				
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~29.9 kg/m ²																				
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル アミオダロン 200 mg 錠 ()																				
目標症例数	24 例 (男性 12 例, 女性 12 例)																				
投与方法 投与期間	<ul style="list-style-type: none"> 併用投与群 (投与期間は Day 1~4 の 4 日間) : Day 1 から 3 の 3 日間は BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与 (BIBR 1048 MS 単独投与), 続いて Day 4 に BIBR 1048 MS 150 mg およびアミオダロンとして 600 mg を単回投与 (アミオダロン併用) アミオダロン単独投与群 (投与期間は Day 1 の 1 日間) : Day 1 にアミオダロン 600 mg を単回投与 (アミオダロン単独投与) <p>なお, 各投与期での朝の治験薬の投与は 10 時間以上の絶食の後に行った。</p>																				
観察項目 観察時期	<p>治験期間はスクリーニング期, 投与期 (併用投与群は Day 1~9, アミオダロン単独投与群は Day 1~6) および治験終了期からなる。投与期における薬物動態および薬力学的パラメータ測定用に以下の時間に採血した。薬物動態測定用蓄尿は併用投与群のみにて Day 1 の前日, Day 3 および 4 にて治験薬投与後から 12 時間, 治験薬投与 12~24 時間に行った。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th></th> <th>Day</th> <th>採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">併用投与群 (Group 1)</td> <td rowspan="2">BIBR 1048 MS 単独投与 (アミオダロン非併用)</td> <td>Day 1~2</td> <td>Day 1 および Day 2 の朝投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 3</td> <td>Day 3 の朝投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 時間</td> </tr> <tr> <td></td> <td>BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用投与</td> <td>Day 4~9</td> <td>Day 4 の朝投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間</td> </tr> <tr> <td>アミオダロン 単独投与群 (Group 2)</td> <td>アミオダロン 単独投与</td> <td>Day 1~6</td> <td>Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお, 投与期において食事は適宜摂食させた。 また, その他の主な観察項目としては, 身体所見の観察, 血圧, 脈拍数, 12 誘導心電図の測定, 臨床検査 (尿検査を含む), 有害事象の観察および忍容性の評価を行った。</p>			投与群		Day	採血時間	併用投与群 (Group 1)	BIBR 1048 MS 単独投与 (アミオダロン非併用)	Day 1~2	Day 1 および Day 2 の朝投与前	Day 3	Day 3 の朝投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 時間		BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用投与	Day 4~9	Day 4 の朝投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間	アミオダロン 単独投与群 (Group 2)	アミオダロン 単独投与	Day 1~6	Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間
投与群		Day	採血時間																		
併用投与群 (Group 1)	BIBR 1048 MS 単独投与 (アミオダロン非併用)	Day 1~2	Day 1 および Day 2 の朝投与前																		
		Day 3	Day 3 の朝投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 時間																		
	BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用投与	Day 4~9	Day 4 の朝投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間																		
アミオダロン 単独投与群 (Group 2)	アミオダロン 単独投与	Day 1~6	Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間																		
評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態:</p> <p>薬物動態パラメータ: フリー体および総 BIBR 953 ZW の主要評価項目: Day 3 と Day 4 における AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンの主要評価項目: AUC_{0-∞}, AUC_{0-tz} および C_{max}</p> <p>薬力学的パラメータ: アミオダロン併用または非併用時の aPTT および ECT の延長, AUEC_{τ,ss} (定常状態における 1 投与間隔の効果 [秒] -時間曲線下面積), ER_{max,ss} (定常状態における最大効果)</p> <p>安全性: 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性</p>																				

表 2.7.6.2.18: 1 試験方法の概略 (2/2)

解析方法	フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を算出し, またアミオダロンおよび代謝物に関する $AUC_{0-\infty}$ または AUC_{0-tz} および C_{max} の被験者間比の点推定値とその両側 90%信頼区間を算出した。 評価項目のパラメータにおいては, 対数変換後に ANOVA を用いて解析した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。		
治験責任医師	MD,		MD
治験実施施設	, ドイツ		
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月		

治験対象

合計 24 例 (男性 12 例, 女性 12 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ, 全例が治験薬の投与を受けた。併用投与群として BIBR 1048 MS およびアミオダロン, アミオダロン単独投与群としてアミオダロンが各々 12 例 (男性 6 例, 女性 6 例) に投与された。なお, 本試験に組み入れられた 24 例のうち, 併用投与群の男性被験者 1 例はアジア人種であり, 残りは白人であった。また, 全例の年齢は平均 30.8 歳 (19 歳~49 歳), 体重は平均 69.3 kg (55~85 kg) そして BMI は平均 23.63 kg/m² (18.4~28.4 kg/m²) であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.18: 2 に示した。

表 2.7.6.2.18: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

フリー体 BIBR 953 ZW	N=12	BIBR 1048 MS 単独投与 (Day 3)		BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用 (Day 4)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
$AUC_{\tau,ss}$	[ng·h/mL]	638	46.4	970	58.9
$C_{max,ss}$	[ng/mL]	102	51.8	144	62.0
$t_{max,ss}$ ^{a)}	[h]	1.50	(1.50-2.03)	2.03	(2.00-3.02)
総 BIBR 953 ZW	N=12	BIBR 1048 MS 単独投与 (Day 3)		BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用 (Day 4)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
$AUC_{\tau,ss}$	[ng·h/mL]	753	45.5	1190	60.1
$C_{max,ss}$	[ng/mL]	125	51.6	187	62.8
$t_{max,ss}$ ^{a)}	[h]	1.50	(1.50-2.03)	2.03	(2.00-3.02)

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-7, 試験 1160.57, U-1610, Table 11.5.2: 1

アミオダロン単独投与時または BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用時のアミオダロンおよびデスエチルアミオダロンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.18: 3 に示した。

表 2.7.6.2.18: 3 アミオダロン単独投与時またはBIBR 1048 MS とアミオダロンの併用時のアミオダロンおよびデスエチルアミオダロンの薬物動態パラメータ

アミオダロン		アミオダロン単独投与		BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用	
N=12		gMean	gCV (幾何変動	gMean	gCV (幾何変動
		(幾何平均値)	係数) [%]	(幾何平均値)	係数) [%]
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	7440	28.1	8200	50.7
AUC _{0-tz}	[ng·h/mL]	6870	28.0	7580	50.5
C _{max}	[ng/mL]	312	29.5	350	59.9
t _{max} ^{a)}	[h]	6.00	(3.00-12.0)	5.98	(3.98-7.98)
デスエチルアミオダロン		アミオダロン単独投与		BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用	
N=12		gMean	gCV (幾何変動	gMean	gCV (幾何変動
		(幾何平均値)	係数) [%]	(幾何平均値)	係数) [%]
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	12300	27.3	11500	70.9
AUC _{0-tz}	[ng·h/mL]	5100	22.1	4730	50.8
C _{max}	[ng/mL]	73.1	20.9	65.9	50.2
t _{max} ^{a)}	[h]	8.00	(6.00-12.0)	12.0	(7.98-12.0)

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-7, 試験 1160.57, U-1610, Table 15.5.2.1: 9, 10, 13, 14

解析による評価

フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間, さらに, アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンに関する AUC_{0-∞} (デスエチルアミオダロンについては AUC_{0-tz}) および C_{max} の被験者間比の点推定値とその両側 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.18: 4 に示した。なお, フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は, 併用投与群の BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用投与時を Test とし, 同じく併用投与群の BIBR 1048 MS 単独投与時を Reference として比を算出した。アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンに関する被験者間比 (Test/Reference ratio) は併用投与群の BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用投与時を Test とし, アミオダロン単独投与群のアミオダロン単独投与時を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.18: 4 BIBR 1048 MS およびアミオダロンを単独もしくは併用投与したときの相対バイオアベイラビリティ

対象物質	薬物動態パラメータ	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
フリー体 BIBR 953 ZW	AUC _{τ,ss}	151.97	122.125	189.104
	C _{max,ss}	140.45	108.187	182.332
総 BIBR 953 ZW	AUC _{τ,ss}	158.19	128.442	194.827
	C _{max,ss}	149.52	117.363	190.487
対象物質	薬物動態パラメータ	被験者間比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
アミオダロン	AUC _{0-∞}	110.20	83.81	144.89
	C _{max}	112.24	82.348	152.971
デスエチルアミオダロン	AUC _{0-tz}	92.73	71.42	120.41
	C _{max}	90.16	69.770	116.518

引用元: CTD 5.3.3.4-7, 試験 1160.57, U-1610, Table 11.5.2: 4

総 BIBR 953 ZW の AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の幾何平均値は 158.19% および 149.52% であった。これはアミオダロンの存在下でそれぞれが約 60% および 50% 増加したことを示す。また, アミオダロンと BIBR 1048 MS の併用によって, アミオダロンおよびデスエチルアミオダロンに関する薬物動態パラメータは, それぞれわずかに上昇および低下し, 薬物動態パラメータの被験者間比の 90%信頼区間の上限と下限も, 許容域を超えていた。しかし, 臨床使用において, アミ

オダロンの投与量には患者の状態に応じ2倍量の幅があることから、本試験で認めたアミオダロンおよびデスエチルアミオダロン曝露のわずかな変化は、臨床上問題にならないと考えられた。

BIBR 953 ZW の薬物動態

- BIBR 1048 MS 1回150 mgを1日2回投与したとき、初回投与から48時間から72時間において総BIBR 953 ZW血漿中トラフ濃度の幾何平均値は増加せず、このことからDay 3の朝には定常状態に達したと考えられた。
- BIBR 1048 MS 150 mgとアミオダロン600 mg単回投与の併用時においてアミオダロンの併用はBIBR 953 ZWの血漿中濃度および腎を介して排泄される総BIBR 953 ZWの量を増加させたことが示された。
- BIBR 1048 MS単独投与時の総BIBR 953 ZWの $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、アミオダロンの併用によって125 ng/mLから187 ng/mLと1.5倍に増加した。
- アミオダロン非併用時の総BIBR 953 ZWの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は753 ng·h/mLであったのに対し、BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時では1190 ng·h/mLと総BIBR 953 ZWの曝露を1.58倍増加させた。
- フリー体および総BIBR 953 ZWの $AUC_{\tau,ss}$ と $C_{max,ss}$ の90%信頼区間上限および下限は、「相互作用なし」と判断される80~125%の許容域から外れていた。
- BIBR 953 ZWのアシルグルクロン酸抱合体は、血漿中総BIBR 953 ZWの平均13~17%を占めており、他の試験の結果と同程度であった。

アミオダロンの薬物動態

- アミオダロン単独投与を受けた12例でのアミオダロンの C_{max} の幾何平均値は312 ng/mLであり、BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用投与を受けた12例での幾何平均値350 ng/mLよりも低値であった。
- BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時におけるアミオダロンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は8200 ng·h/mLと、対照であるアミオダロン単独投与時の7440 ng·h/mLと比べ、アミオダロンの曝露を約1.10倍に増加させた。
- アミオダロンの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ の90%信頼区間の上限は、「相互作用なし」と判断される125%の許容域から外れていた。
- BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時におけるアミオダロンの $t_{1/2}$ の幾何平均値は40.6 hで、アミオダロン単独投与時の38.6 hとほぼ同様であった。

デスエチルアミオダロンの薬物動態

- デスエチルアミオダロンの C_{max} の幾何平均値はアミオダロン単独投与時で73.1 ng/mL、定常状態におけるBIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時で65.9 ng/mLであり、アミオダロン単独投与時でわずかに高値であった。
- アミオダロン単独投与時におけるデスエチルアミオダロンの AUC_{0-tz} の幾何平均値は5100 ng·h/mLであったのに対し、BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時では4730 ng·h/mLであった。
- デスエチルアミオダロンの C_{max} と AUC_{0-tz} の90%信頼区間の下限は、「相互作用なし」と判断される80%の許容域から外れていた。
- BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時におけるデスエチルアミオダロンの $t_{1/2}$ の幾何平均値は158 hで、アミオダロン単独投与時の157 hと同様であった。

薬力学

- 血液凝固時間の延長と総BIBR 953 ZWの血漿中濃度との間には、高い相関がみられた。BIBR 1048 MS単独投与時とBIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時の間で、血漿中薬物濃度とECTおよびaPTTとの相関関係に差は認められなかった。

- BIBR 1048 MS 単独投与時の定常状態での1投与間隔のaPTT-時間曲線下面積(AUEC_{τ,ss})の幾何平均値は138 s·h(幾何変動係数75%)で、BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時では208 s·h(幾何変動係数57%)であった。このAUEC_{τ,ss}の増加はアミオダロン併用により高くなった総BIBR 953 ZWの曝露によって説明できると考えられた。
- BIBR 1048 MS 1回150 mgの1日2回3日間の投与によって、定常状態におけるaPTTの最大延長、つまりER_{max,ss}が幾何平均値で1.68倍になったことが観察された。アミオダロン併用時(Day 4)では総BIBR 953 ZWの最高血漿中濃度が上昇することによって、aPTTは1.90倍に延長した。
- BIBR 1048 MS 単独投与時の定常状態での1投与間隔のECT-時間曲線下面積(AUEC_{τ,ss})の幾何平均値は246 s·h(幾何変動係数43%)で、BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用時では387 s·h(幾何変動係数63%)であった。aPTTのAUEC_{τ,ss}の増加と同様にこれは説明できると考えられた。
- BIBR 1048 MS 単独投与を受けた被験者のECTの最大延長(ER_{max,ss})は2.23倍、BIBR 1048 MSとアミオダロンの併用投与を受けた被験者では2.83倍であった。それぞれの幾何変動係数は24~34%であった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

BIBR 1048 MS 単独投与期間中に、12例の被験者中2例から合計3件の有害事象がみられた。2件が軽度の頭痛で、1件が軽度の悪心であった。この3件の有害事象は、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。

BIBR 1048 MS とアミオダロンの併用投与後の有害事象は、1例に1件、中等度の歯痛がみられた。この歯痛は、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判定された。

アミオダロン単独投与後では、12例中1例で2件の有害事象がみられた。中等度の悪心と中等度の嘔吐が、間欠的に投与当日に発現した。いずれの有害事象も、治験責任医師により、治験薬と因果関係ありと判定された。すべての有害事象は治験終了時までには消失した。

臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図

臨床検査, バイタルサインおよび心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

忍容性

BIBR 1048 MS とアミオダロン併用時の忍容性は、全被験者について良好であった。また、アミオダロン単独投与時の忍容性は、治験責任医師が十分でないとして判定した1例を除き、良好と判断された。

まとめ

薬物相互作用の評価では、BIBR 1048 MS 1回150 mgを1日2回3日間投与し、その後BIBR 1048 MS 150 mgとアミオダロン600 mgを単回投与して併用した場合、アミオダロンとその活性代謝物のデスエチルアミオダロンの吸収率と吸収速度は基本的に変化しなかった。総BIBR 953 ZWのAUCおよびC_{max}はそれぞれ60%および50%増加した。BIBR 1048 MSとアミオダロンは、脳卒中の予防を検討する第III相臨床試験で併用される可能性がある。併用時に何らかの用量調整が必要であるかどうか、今後検討する必要があると考えられた。

安全性の評価では、BIBR 1048 MSの定常状態におけるアミオダロン600 mgの単回併用投与時の安全性および忍容性は良好であった。

2.7.6.2.19 試験 1160.58



表 2.7.6.2.19: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	BIBR 1048 MS とアトルバスタチン併用またはアトルバスタチン非併用時の BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティの比較, およびアトルバスタチンと BIBR 1048 MS との併用または BIBR 1048 MS 非併用時のアトルバスタチンのバイオアベイラビリティの比較																										
試験の種類	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験																										
対象	18 歳から 65 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~29.9 kg/m ²																										
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル アトルバスタチン 80 mg 錠 ( フィルムコート錠)																										
目標症例数	24 例 (男性 12 例, 女性 12 例)																										
投与方法 投与期間	<p>投与期において投与される治験薬は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BIBR 1048 MS 単独投与 Day 1 から 3 の 3 日間は BIBR 1048 MS として 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与, 続いて Day 4 朝に BIBR 1048 MS として 150 mg を投与 ・ BIBR 1048 MS およびアトルバスタチン併用投与 朝に, BIBR 1048 MS 150 mg 1 カプセル+アトルバスタチン 80 mg 1 錠を Day 1 から 4 の 4 日間投与。夕に, BIBR 1048 MS 150 mg 1 カプセルを Day 1 から 3 の 3 日間投与 ・ アトルバスタチン単独投与 Day 1 から 4 の 4 日間の朝にアトルバスタチン 80 mg を単回投与 <p>なお, 各投与での朝の治験薬の投与は 10 時間以上の絶食の後に行った。</p>																										
観察項目 観察時期	<p>治験期間はスクリーニング期, 投与期 (各投与の間は, 6 日間以上のウォッシュアウトを行った) および治験終了期からなる。投与期における薬物動態および薬力学的パラメータ測定用として以下の時間に血液および尿検体を採取した。薬物動態測定用蓄尿は併用投与期のみにて Day 1 の前日, Day 4 の治験薬投与から 12 時間および 12~24 時間に行った。</p> <table border="1" data-bbox="387 1160 1401 1608"> <thead> <tr> <th>各投与期</th> <th>Day</th> <th>採取時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">薬物動態パラメータ</td> <td rowspan="2">採血</td> <td>Day 1~3</td> <td>各日の朝投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 4~7</td> <td>Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">採尿</td> <td>Day 1</td> <td>投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 4</td> <td>投与後 0~12 時間および 12~24 時間 (蓄尿)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">薬力学的パラメータ (aPTT, ECT)</td> <td rowspan="2">採血</td> <td>Day 1~3</td> <td>各日の朝投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 4~7</td> <td>Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間</td> </tr> <tr> <td>薬力学的パラメータ (HMG-CoA)</td> <td>採血</td> <td>Day 4~6</td> <td>Day 4 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお, 投与期において食事は適宜摂食させた。 また, その他の主な観察項目としては, 身体所見の観察, 血圧, 脈拍数, 12 誘導心電図の測定, 臨床検査 (尿検査を含む), 有害事象の観察および忍容性の評価を行った。</p>			各投与期	Day	採取時間	薬物動態パラメータ	採血	Day 1~3	各日の朝投与前	Day 4~7	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間	採尿	Day 1	投与前	Day 4	投与後 0~12 時間および 12~24 時間 (蓄尿)	薬力学的パラメータ (aPTT, ECT)	採血	Day 1~3	各日の朝投与前	Day 4~7	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間	薬力学的パラメータ (HMG-CoA)	採血	Day 4~6	Day 4 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間
各投与期	Day	採取時間																									
薬物動態パラメータ	採血	Day 1~3	各日の朝投与前																								
		Day 4~7	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間																								
	採尿	Day 1	投与前																								
		Day 4	投与後 0~12 時間および 12~24 時間 (蓄尿)																								
薬力学的パラメータ (aPTT, ECT)	採血	Day 1~3	各日の朝投与前																								
		Day 4~7	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間																								
薬力学的パラメータ (HMG-CoA)	採血	Day 4~6	Day 4 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間																								
評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態: 薬物動態パラメータ: フリー体および総 BIBR 953 ZW, アトルバスタチンおよびその代謝物 (2-OH-アトルバスタチン, 4-OH-アトルバスタチン) 主要評価項目: $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ 副次評価項目: $AUC_{0-tz,ss}$, $t_{z,ss}$, CL/F_{ss}, $CL_{R,ss}$, $C_{min,ss}$, $C_{pre,ss}$, $MRT_{po,ss}$, $t_{max,ss}$, $t_{min,ss}$, V_z/F_{ss}, $Ae_{\tau,ss}$, $fe_{\tau,ss}$</p>																										

表 2.7.6.2.19: 1 試験方法の概略 (2/2)

評価項目 評価基準 (続き)	薬力学的パラメータ： アトルバスタチン併用または非併用時の aPTT および ECT の延長，AUEC _{τ,ss} （定常状態における1投与間隔の効果 [秒] -時間曲線下面積），ER _{max,ss} （定常状態における最大効果） BIBR 1048 MS 併用または非併用時のアトルバスタチンの HMG-CoA 還元酵素阻害活性 安全性： 身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），心電図，臨床検査，有害事象および忍容性
解析方法	AUC _{τ,ss} および C _{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値（幾何平均値）とその両側 90%信頼区間を算出した。評価項目のパラメータにおいては，対数変換後に ANOVA を用い解析した。モデルに「順序」，「被験者/順序」，「時期」および「処置」を要因として含めた。信頼区間は ANOVA の残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。
治験責任医師	，MD， MD
治験実施施設	ドイツ
治験実施期間	西暦 20 年 月 ～ 月

治験対象

合計 24 例（男性 12 例，女性 12 例）の健康被験者が本試験に組み入れられ，全例が治験薬の投与を受けた。試験を完了した 22 例は BIBR 1048 MS およびアトルバスタチンが投与されたが，途中脱落した 2 例のうち 1 例は BIBR 1048 MS のみ投与され，もう 1 例はアトルバスタチンのみ投与された。なお，本試験に組み入れられた 24 例は全員白人であった。また，全例の年齢は平均 43.3 歳（19 歳～64 歳），体重は平均 73.0 kg（50～94 kg）そして BMI は平均 25.1 kg/m²（18.4～29.7 kg/m²）であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.19: 2 に示した。

表 2.7.6.2.19: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

フリー体 BIBR 953 ZW		BIBR 1048 MS 単独投与 (Day 4) (N=23)		BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用 (Day 4) (N=22)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	904	41.2	786	46.0
C _{max,ss}	[ng/mL]	144	36.6	122	49.6
総 BIBR 953 ZW		BIBR 1048 MS 単独投与 (Day 4) (N=23)		BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用 (Day 4) (N=22)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	1130	39.2	940	47.3
C _{max,ss}	[ng/mL]	178	37.1	145	49.4

引用元：CTD 5.3.3.4-8，試験 1160.58，U-1611，Table 11.5.2.1: 1

アトルバスタチン単独投与時または BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用時のアトルバスタチン，2-OH-アトルバスタチン，および 4-OH-アトルバスタチンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.19: 3 に示した。

表 2.7.6.2.19: 3 アトルバスタチン単独投与時またはBIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用時のアトルバスタチン, 2-OH-アトルバスタチン, および 4-OH-アトルバスタチンの薬物動態パラメータ

アトルバスタチン		アトルバスタチン単独投与 (N=23)		BIBR 1048 MS とアトルバスタチン の併用 (N=22)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	187	71.4	220	75.5
AUC _{0-∞,4}	[ng·h/mL]	206	69.6	239	74.1
C _{max,ss}	[ng/mL]	42.1	69.7	43.5	74.4
2-OH-アトルバスタチン		アトルバスタチン単独投与 (N=23)		BIBR 1048 MS とアトルバスタチン の併用 (N=22)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	247	56.8	247	45.3
AUC _{0-∞,4}	[ng·h/mL]	279	52.8	280	43.2
C _{max,ss}	[ng/mL]	38.4	59.1	32.6	47.0
4-OH-アトルバスタチン		アトルバスタチン単独投与 (N=21/23)		BIBR 1048 MS とアトルバスタチン の併用 (N=22)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	31.0	61.8	35.7	57.5
AUC _{0-∞,4}	[ng·h/mL]	47.9	67.6	56.7	63.7
C _{max,ss}	[ng/mL]	3.58	58.6	3.81	64.3

引用元: CTD 5.3.3.4-8, 試験 1160.58, U-1611, Tables 11.5.2.2: 1, 11.5.2.2: 2 および 11.5.2.2: 3

解析による評価

フリー体および総 BIBR 953 ZW, さらにアトルバスタチンとその代謝物に関する AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.19: 4 に示した。なお, フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は, BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用投与時を Test とし, BIBR 1048 MS 単独投与時を Reference として比を算出した。また, アトルバスタチンおよびその代謝物に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用投与時を Test とし, アトルバスタチン単独投与時を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.19: 4 BIBR 1048 MS およびアトルバスタチンを単独もしくは併用投与したときの相対バイオアベイラビリティ

対象物質 (n=22)	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
フリー体 BIBR 953 ZW	AUC _{τ,ss}	86.68	76.327	98.433
	C _{max,ss}	82.77	72.465	94.533
総 BIBR 953 ZW	AUC _{τ,ss}	82.10	72.583	92.854
	C _{max,ss}	80.04	70.113	91.370
アトルバスタチン	AUC _{τ,ss}	117.79	105.256	131.814
	C _{max,ss}	105.95	89.834	124.953
2-OH-アトルバスタチン	AUC _{τ,ss}	97.85	85.918	111.441
	C _{max,ss}	84.00	68.616	102.829
4-OH-アトルバスタチン	AUC _{τ,ss}	115.41	101.989	130.603
	C _{max,ss}	106.71	89.536	127.175

引用元: CTD 5.3.3.4-8, 試験 1160.58, U-1611, Table 11.5.2.1: 4 および 11.5.2.2: 4

BIBR 953 ZW の薬物動態

- BIBR 1048 MS 1回 150 mg を1日2回投与したとき、初回投与後46時間から70時間においては総BIBR 953 ZW 血漿中トラフ濃度の幾何平均値は増加せず、このことからDay 3の朝には定常状態に達したと考えられた。
- BIBR 1048 MS 1回 150 mg 1日2回とアトルバスタチン 80 mg 1日1回の併用により、総BIBR 953 ZW およびフリー体BIBR 953 ZW の血漿中濃度が15~20%減少した。
- BIBR 1048 MS 単独投与では総BIBR 953 ZW の $C_{\max,ss}$ の幾何平均値は178 ng/mLであったが、アトルバスタチンの併用により145 ng/mLに低下した。
- BIBR 1048 MS 単独投与では総BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は1130 ng·h/mLであったが、アトルバスタチンの併用により940 ng·h/mLに低下した。
- アトルバスタチンとの併用により、総BIBR 953 ZW の $C_{\max,ss}$ および $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ18%、20%減少した。フリー体および総BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ と $C_{\max,ss}$ の90%信頼区間下限は、「相互作用なし」と判断される80%を下回った。
- BIBR 953 ZW のアシルグルクロン酸抱合体は、血漿中の総BIBR 953 ZW の平均14~18%（幾何平均値）を占めており、先に行われた第I相試験の結果と同程度であった。
- BIBR 953 ZW の体内動態に臨床的に問題となる性差は認められなかった。

アトルバスタチンの薬物動態

- アトルバスタチン単独投与時におけるアトルバスタチンの $C_{\max,ss}$ の幾何平均値は42.1 ng/mLであり、BIBR 1048 MS とアトルバスタチン併用投与時の43.5 ng/mLと同程度であった。
- BIBR 1048 MS とアトルバスタチン併用時におけるアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty,4}$ の幾何平均値は239 ng·h/mLであり、アトルバスタチン単独投与時(206 ng·h/mL)に比べ曝露が約16%増加した。
- アトルバスタチンの $AUC_{\tau,ss}$ の90%信頼区間の上限は、「相互作用なし」と判断される125%を上回った。

2-OH-アトルバスタチンの薬物動態

- アトルバスタチン単独投与時における2-OH-アトルバスタチンの $C_{\max,ss}$ の幾何平均値は38.4 ng/mLであり、BIBR 1048 MS とアトルバスタチン併用投与時の32.6 ng/mLよりやや高かった。
- アトルバスタチン単独投与時における2-OH-アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty,4}$ の幾何平均値は279 ng·h/mLであり、BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用時では280 ng·h/mLであった。
- 2-OH-アトルバスタチンの $AUC_{\tau,ss}$ の90%信頼区間の上限および下限は、「相互作用なし」と判断される80~125%の許容域に入ったが、 $C_{\max,ss}$ の90%信頼区間の下限は外れていた。

4-OH-アトルバスタチンの薬物動態

- アトルバスタチン単独投与時における4-OH-アトルバスタチンの $C_{\max,ss}$ の幾何平均値は3.58 ng/mLであり、BIBR 1048 MS とアトルバスタチン併用投与時の3.81 ng/mLと同程度であった。
- アトルバスタチン単独投与時における4-OH-アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty,4}$ の幾何平均値は47.9 ng·h/mLであり、BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用時では56.7 ng·h/mLであった。
- 4-OH-アトルバスタチンの $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{\max,ss}$ の90%信頼区間の上限は、「相互作用なし」と判断される125%を上回った。

薬力学

- 血液凝固時間の延長と総BIBR 953 ZW の血漿中濃度との間には、高い相関がみられた。BIBR 1048 MS 単独投与時とBIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用時の間で、血漿中薬物濃度とECTおよびaPTTとの相関関係に差は認められなかった。
- BIBR 1048 MS 単独投与時の定常状態での1投与間隔の変化を終えるまでのaPTT-時間曲線下面積($AUEC_{\tau,ss}$)の幾何平均値は251 s·h（幾何変動係数60%）で、BIBR 1048 MS とアトルバ

- スタチンの併用時では 223 s·h (幾何変動係数 74%) であった。この AUEC_{τ,ss} の減少はアトルバスタチン併用により低くなった総 BIBR 953 ZW の曝露によって説明できると考えられた。
- BIBR 1048 MS 単独投与時の定常状態での 1 投与間隔の変化を終えるまでの ECT -時間曲線下面積 (AUEC_{τ,ss}) の幾何平均値は 345 s·h (幾何変動係数 38%) で、BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用時では 295 s·h (幾何変動係数 44%) であった。aPTT と同様に、この AUEC_{τ,ss} の減少はアトルバスタチン併用により低くなった総 BIBR 953 ZW の曝露によって説明できると考えられた。
 - 血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性は、アトルバスタチン単独投与時と比較して、BIBR 1048 MS との併用により AUC で約 5.5%増加した。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

BIBR 1048 MS 単独投与中に 23 例の被験者中 8 例に計 12 件の有害事象がみられた。浮動性めまい (2 例)、頭痛 (2 例)、錯感覚 (1 例)、血腫 (1 例)、便秘 (1 例)、背部痛 (1 例)、疲労 (3 例)、および心房細動 (1 例) であった。有害事象の程度は、頭痛と背部痛は中等度、ほかは軽度であった。浮動性めまい (1 例) と心房細動以外の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。

アトルバスタチン単独投与中には 23 例の被験者中 6 例に 8 件の有害事象がみられた。頭痛、耳痛、鼻出血、腹部不快感、ざ瘡様皮膚炎、疲労、鼻咽頭炎、および関節炎がそれぞれ 1 件であった。有害事象の程度は、関節炎は中程度、ほかはすべて軽度であった。鼻咽頭炎および関節炎以外の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。

BIBR 1048 MS+アトルバスタチン併用時に 22 例の被験者中 6 例に 7 件の有害事象がみられた。浮動性めまい (1 例)、腹痛 (1 例)、頭痛 (2 例)、および疲労 (3 例) であった。これら有害事象はすべて軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。

すべての有害事象は試験終了時に消失していた。比較的発現率の高かった有害事象は、浮動性めまいや頭痛などの神経系障害と、疲労などの全身障害および投与局所様態であった。

有害事象による投与中止例は 2 例であった。1 例は軽度の心房細動、もう 1 例は中等度の関節炎により中止した。心房細動は第 1 期に BIBR 1048 MS を単独投与した後のウォッシュアウト期間に発現し、また関節炎は第 1 期にアトルバスタチンを単独投与した後、第 2 期の治験薬投与直前に発現したものであったが、いずれの有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

重篤な有害事象はみられなかった。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図

身体所見、バイタルサイン、心電図および安全性の臨床検査のいずれについても、安全性に関わる問題はみられなかった。

忍容性

忍容性は、良好/満足/十分でない/不良および評価不能で判断されたが、全体の忍容性はおおむね「良好」と評価された。

まとめ

薬物相互作用の評価では、BIBR 1048 MS 1 回 150 mg 1 日 2 回およびアトルバスタチン 80 mg 1 日 1 回を併用して 3 日間投与し、その後 BIBR 1048 MS 150 mg およびアトルバスタチン 80 mg を併用して 1 回投与した場合と、それぞれ単独投与した場合の比較において、AUC および C_{max} の比の 90%信頼区間のほとんどが「相互作用なし」とみなされる許容域である 80~125%から外れたが、フリー体と総 BIBR 953 ZW およびアトルバスタチンとその代謝物の曝露に生じた変化はわずかであり、臨床的に問題にならない程度と考えられた。

安全性の評価では、定常状態の BIBR 1048 MS とアトルバスタチンの併用投与およびそれぞれの単独投与は安全で、忍容性は良好であった。

本試験の結果から、BIBR 1048 MS は臨床においてアトルバスタチンと安全に併用できることが示唆された。BIBR 1048 MS にはアトルバスタチンの代謝に関与する CYP3A4/5 に対して問題となる抑制作用が認められないことから、BIBR 1048 MS は CYP3A4/5 の基質となるような他剤の代謝にも影響を及ぼさないと推測された。よって、BIBR 1048 MS には、CYP3A4/5 が関わる代謝性の薬物相互作用はないと考えられた。

2.7.6.2.20 試験 1160.59

[CTD 5.3.3.4-9]

表 2.7.6.2.20: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	BIBR 1048 MS とジゴキシン併用または非併用時の BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティの比較, およびジゴキシンと BIBR 1048 MS との併用または非併用時のジゴキシンのバイオアベイラビリティの比較								
試験の種類	非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験								
対象	18 歳から 65 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~29.9 kg/m ²								
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル ジゴキシン 0.25 mg 錠 ()								
目標症例数	24 例 (男性 12 例, 女性 12 例)								
投与方法 投与期間	投与期において投与される治験薬は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> • BIBR 1048 MS 単独投与： Day 1 から Day 3 の 3 日間は BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与, 続いて Day 4 の朝に BIBR 1048 MS 150 mg を単回投与 • BIBR 1048 MS とジゴキシン併用投与： Day 1 の朝に BIBR 1048 MS 150 mg およびジゴキシン 0.5 mg 投与, Day 1 の夕から Day 4 の朝まで BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回 (朝, 夕) 投与および Day 1 の夕および Day 2 から Day 4 までジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回 (朝) 投与 • ジゴキシン単独投与： Day 1 の朝にジゴキシン 0.5 mg 投与, Day 1 の夕および Day 2 から Day 4 までジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回 (朝) 投与 なお, 各投与での朝の治験薬の投与は 10 時間以上の絶食の後に行った。								
観察項目 観察時期	治験期間はスクリーニング期, 投与期および治験終了期からなる。投与期における薬物動態および薬力学的パラメータ測定用に以下の時間に採血した。薬物動態測定用蓄尿は Day 4 にて治験薬投与後~12 時間, 治験薬投与 12~24 時間に行った。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Day</th> <th style="width: 85%;">採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 1</td> <td>朝投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 2, 3</td> <td>Day 2 および Day 3 の朝投与前</td> </tr> <tr> <td>Day 4</td> <td>Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間</td> </tr> </tbody> </table> なお, 投与期において食事は薬剤投与後 4, 7, 10 時間目に摂食させた。 各投与の間は 10 日以上ウォッシュアウトを行った。 また, その他の主な観察・測定項目としては, 身体所見の観察, 血圧, 脈拍数, 12 誘導心電図の測定, 臨床検査 (尿検査を含む) および有害事象の観察を行った。	Day	採血時間	Day 1	朝投与前	Day 2, 3	Day 2 および Day 3 の朝投与前	Day 4	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間
Day	採血時間								
Day 1	朝投与前								
Day 2, 3	Day 2 および Day 3 の朝投与前								
Day 4	Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間								
評価項目 評価基準	有効性・薬物動態： 薬物動態パラメータ： フリー体および総 BIBR 953 ZW の主要評価項目：AUC _{τ,ss} および C _{max,ss} ジゴキシンの主要評価項目：AUC _{τ,ss} および C _{max,ss} 副次評価項目：AUC _{0-tz,ss} , t _{z,ss} , t _{max,ss} , CL/F _{ss} , CL _{R,ss} , C _{min,ss} , t _{min,ss} , C _{pre,ss} , MRT _{po,ss} , Vz/F _{ss} , Ae _{τ,ss} , fe _{τ,ss} 薬力学的パラメータ： ジゴキシン併用または非併用時の aPTT および ECT の延長, AUEC _{τ,ss} (定常状態における 1 投与間隔の効果 [秒] - 時間曲線下面積), E _{max,ss} (定常状態における最大効果) 安全性： 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 12 誘導心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性								
解析方法	AUC _{τ,ss} および C _{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90% 信頼区間を算出した。 評価項目のパラメータにおいては, 対数変換後に ANOVA を用い解析した。信頼区間は ANOVA の残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。								

表 2.7.6.2.20: 1 試験方法の概略 (2/2)

治験責任医師	MD
治験実施施設	, ドイツ
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月

治験対象

合計 24 例 (男性 12 例, 女性 12 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ, 23 例が治験実施計画書とおりに治験薬の投与を完了した。女性被験者の 1 例は第 1 期のジゴキシン単独投与後に同意を撤回し途中中止した。なお, 本試験に組み入れられた 24 例のうち, 1 例は黒人であり, 残りは白人であった。また, 全例の年齢は平均 39.3 歳 (19 歳~58 歳), 体重は平均 73.9 kg (59~97 kg), BMI は平均 24.09 kg/m² (19.9~29.6 kg/m²) であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とジゴキシン併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.20: 2 に示した。

表 2.7.6.2.20: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

フリー体 BIBR 953 ZW		BIBR 1048 MS 単独投与 (Day 4)		BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用投与 (Day 4)	
N=23		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	821	51.8	839	34.0
C _{max,ss}	[ng/mL]	124	56.9	132	35.4
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	1.52	(1.00-3.00)	2.00	(1.00-3.00)
総 BIBR 953 ZW		BIBR 1048 MS 単独投与 (Day 4)		BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用投与 (Day 4)	
N=23		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	1010	53.5	1030	29.5
C _{max,ss}	[ng/mL]	149	57.7	159	30.6
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	2.00	(1.00-3.02)	1.97	(1.00-3.00)

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-9, 試験 1160.59, U-1612, Table 11.5.2.1: 1

ジゴキシン単独投与時または BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用時のジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.20: 3 に示した。

表 2.7.6.2.20: 3 ジゴキシン単独投与時または BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用時のジゴキシンの薬物動態パラメータ

ジゴキシン		ジゴキシン単独投与 (N=24)		BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用投与 (N=23)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	16.3	22.3	16.3	25.9
C _{max,ss}	[ng/mL]	1.81	35.0	2.02	32.6
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	1.00	(0.450-3.00)	0.983	(0.433-1.98)

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-9, 試験 1160.59, U-1612, Table 11.5.2.2: 1

解析による評価

フリー体および総 BIBR 953 ZW およびジゴキシンに関する $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ の被験者内比の中央値の点推定値(幾何平均値)とその両側 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.20: 4 に示した。なお、フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は、BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用投与時を Test とし、同じく BIBR 1048 MS 単独投与時を Reference として比を算出した。ジゴキシンに関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用投与時を Test とし、ジゴキシン単独投与時を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.20: 4 BIBR 1048 MS およびジゴキシンを単独もしくは併用投与したときの相対バイオアベイラビリティ

対象物質	薬物動態パラメータ	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
フリー体 BIBR 953 ZW	$AUC_{\tau,ss}$	102.12	85.813	121.514
	$C_{max,ss}$	105.91	86.644	129.448
総 BIBR 953 ZW	$AUC_{\tau,ss}$	102.65	86.335	122.045
	$C_{max,ss}$	106.60	87.333	130.128
ジゴキシン	$AUC_{\tau,ss}$	100.69	96.883	104.655
	$C_{max,ss}$	113.58	104.976	122.881

引用元: CTD 5.3.3.4-9, 試験 1160.59, U-1612, Table 11.5.2.1: 4 および 11.5.2.2: 2

総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ の被験者内比の幾何平均値は 102.65% および 106.60% であった。これはジゴキシンの存在下ではそれぞれがほとんど増加しなかったことを示す。

BIBR 953 ZW の薬物動態

- BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与したとき、初回投与後の 48 時間から 72 時間において総 BIBR 953 ZW 血漿中トラフ濃度の幾何平均値は増加しなかったことから Day 3 の朝には定常状態に達したと考えられた。
- BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回とジゴキシン 0.25 mg の併用時において、ジゴキシンの併用は総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度に大きな影響を及ぼさなかった。BIBR 1048 MS 単独投与時における総 BIBR 953 ZW の $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、149 ng/mL であったのに対して、ジゴキシンの併用によって 159 ng/mL とわずかに 7% 増加した。ジゴキシンの非併用時における総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は 1010 ng·h/mL であったのに対し、ジゴキシンとの併用時では 1030 ng·h/mL と総 BIBR 953 ZW の曝露を 2% 増加した。
- フリー体および総 BIBR 953 ZW の $C_{max,ss}$ の 90% 信頼区間上限は、ジゴキシンの併用により総 BIBR 953 ZW の $C_{max,ss}$ が平均 7% 増加したことおよび幾何変動係数が約 41% と高い被験者内変動のために、「相互作用なし」と判断される 125% をわずかに上回った。
- 男女被験者での BIBR 953 ZW のアシルグルクロン酸抱合体は血漿中総 BIBR 953 ZW の平均 13~18% を占めており、先に行われた第 I 相試験の結果と同様であった。
- 総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータに男女被験者間に顕著な差はなかった。

ジゴキシンの薬物動態

- ジゴキシン単独投与時のジゴキシンの $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 1.81 ng/mL であり、BIBR 1048 MS との併用投与時の幾何平均値 2.02 ng/mL と同程度であった。
- ジゴキシンの $C_{max,ss}$ と $AUC_{\tau,ss}$ に関して、BIBR 1048 MS と併用投与時のジゴキシン単独投与時に対する比の 90% 信頼区間は、「相互作用なし」と判断される許容域内 (80~125%) であった。

薬力学

- BIBR 1048 MS 投与時の aPTT と ECT は、ジゴキシンの併用による影響を受けなかった。
- BIBR 1048 MS 1 回 150 mg の 1 日 2 回 3 日間の投与によって、定常状態における aPTT の最大延長、つまり $ER_{max,ss}$ の幾何平均値が 4 日目の最終投与後に、幾何平均値で 1.81 倍になったことが観察された。ジゴキシン併用時 (Day 4) でも $ER_{max,ss}$ の幾何平均値は 1.83 倍と変化しなかった。
- BIBR 1048 MS 単独投与時の定常状態における 1 投与間隔の aPTT-時間曲線下面積 ($AUEC_{\tau,ss}$) の幾何平均値は 199 s·h (幾何変動係数 51%) で、BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用時では 207s·h (幾何変動係数 28%) であった。
- BIBR 1048 MS 単独投与時の ECT の最大延長 ($ER_{max,ss}$) は 2.48, BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用投与時では 2.49 であった。それぞれの幾何変動係数は 29%および 18%であった。
- BIBR 1048 MS 単独投与時の定常状態における 1 投与間隔の ECT-時間曲線下面積 ($AUEC_{\tau,ss}$) の幾何平均値は 311 s·h (幾何変動係数 56%) で、BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用時では 304 s·h (幾何変動係数 36%) であった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

試験期間中、24 例の被験者中 15 例に有害事象がみられた。これらすべての有害事象は治験責任医師により軽度と判定され、試験終了時までには消失した。

BIBR 1048 MS 単独投与時では、23 例中 11 例に 15 件、BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用投与時では、23 例中 8 例に 12 件、ジゴキシン単独投与時では、24 例中 6 例に 11 件の有害事象がみられた。有害事象のほとんどは、全身障害および投与局所様態、胃腸障害および神経系障害であった。

BIBR 1048 MS 単独投与時に治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、疲労 (3 例)、消化不良、鼓腸および動悸 (各 2 例)、口内乾燥、悪心、胃不快感および頭痛 (各 1 例) であった。その他、治験薬と因果関係なしと判定されたものは、鼻咽頭炎、筋固縮 (各 1 例) であった。

BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用投与時に治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、疲労 (2 例)、浮動性めまい、頭痛、傾眠、鼓腸、排便回数増加、歯肉出血、悪心、動悸およびざ瘡様皮膚炎 (各 1 例) であり、治験薬と因果関係なしと判定されたものは、咽喉頭疼痛 (1 例) であった。

ジゴキシン単独投与時に治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、悪心および疲労 (各 2 例)、頭痛、動悸、腹痛、下痢、鼓腸、無力症および熱感 (各 1 例) であった。

臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図

臨床検査, バイタルサインおよび心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

忍容性

忍容性は、24 例中 20 例が BIBR 1048 MS 単独投与、ジゴキシン単独投与、BIBR 1048 MS とジゴキシン併用投与のすべてで「良好」と評価された。残り 4 例のうち、1 例は BIBR 1048 MS 単独投与に対する忍容性は「満足」、ジゴキシン単独投与および BIBR 1048 MS とジゴキシン併用投与に対する忍容性は「良好」と評価された。2 例はジゴキシン単独投与に対する忍容性は「満足」と評価された。このうち、1 例は第 1 期のジゴキシン単独投与後に同意撤回のため試験を中止し、他の 1 例は、BIBR 1048 MS 単独投与、および BIBR 1048 MS とジゴキシン併用投与に対する忍容性ならびに事後検査時の総合評価で「良好」と評価された。残りの 1 例はすべての投与群に対して「満足」と評価された。

まとめ

BIBR 1048 MS 1回 150 mg を1日2回とジゴキシン 0.25 mg 1日1回4日間投与の結果、BIBR 953 ZW の薬物動態および薬力学的特性はジゴキシンの併用によって影響を受けないことが示された。ジゴキシンの薬物動態も BIBR 1048 MS 併用によって影響を受けなかった。また、BIBR 1048 MS とジゴキシンの併用は、安全かつ忍容性も良好であった。これらの成績から、BIBR 1048 MS をジゴキシンと併用した場合、薬物動態学的相互作用は認められないと考えられた。また、総 BIBR 953 ZW およびそのプロドラッグである BIBR 1048 MS は、臨床的に問題となる P-糖蛋白阻害剤として作用しないことが示された。従って、BIBR 1048 MS とジゴキシンの両剤を服用する患者に対して、いずれの薬物についても用量調整の必要はないと考えられた。

2.7.6.2.21 試験 1160.74

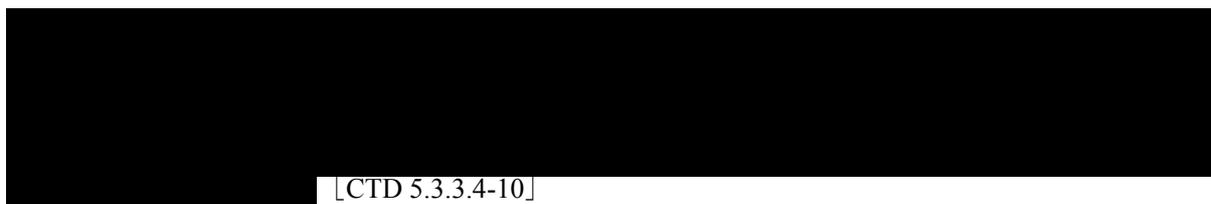


表 2.7.6.2.21: 1 試験方法の概略 (1/4)

目的	P-糖蛋白阻害剤であるベラパミルを投与量(120 mg 単回投与, 240 mg/日反復投与および480 mg/日反復投与), 製剤(速放錠 [IR] および徐放錠 [ER]) および BIBR 1048 MS に対する投与のタイミングを変えて BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与と併用した際の BIBR 1048 MS の薬物動態パラメータ(総 BIBR 953 ZW の AUC _{0-∞} および C _{max}) に及ぼす影響の検討
試験の種類	Part 1 (Treatment A-E) 非盲検化, 投与順序固定試験 Part 2 (Treatment F-J) 非盲検化, ランダム化, 5 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~29.9 kg/m ²
試験薬剤	Part 1 (Treatment A-E) BIBR 1048 MS 150 mg カプセル ベラパミル 120 mg IR (速放) 錠 () Part 2 (Treatment F-J) BIBR 1048 MS 150 mg カプセル ベラパミル 120 mg IR (速放) 錠 () ベラパミル 240 mg ER (徐放) 錠 ()
目標症例数	40 例 (男性 24 例, 女性 16 例) Part 1 (Treatment A-E) 20 例 (男女共に 8 例以上) Part 2 (Treatment F-J) 20 例 (男女共に 8 例以上)
投与方法 投与期間	Part 1 (Treatment A-E): ベラパミル反復投与時 (ベラパミル定常状態) での BIBR 1048 MS 150 mg 単回併用投与の検討 Treatment A から Treatment E の投与期順に投与 - Treatment A: BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 - Treatment B: ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR を 1 日 2 回, 3 日間投与) - Treatment C: ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR を 1 日 2 回投与), BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の 1 時間前にベラパミル 120 mg IR の朝の投与 (その後, ベラパミル 120 mg IR の 1 日 2 回投与を 3 日間継続) - Treatment D: ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回投与), BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の 2 時間後にベラパミル 120 mg IR の朝の投与 (その後, ベラパミル 120 mg IR の 1 日 3 回投与を 1 日間, 1 日 4 回投与を 2 日間継続) - Treatment E: ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR 1 日 4 回投与), BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の 1 時間前にベラパミル 120 mg IR の朝の投与 なお, Treatment A と Treatment B の間に 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 Part 2 (Treatment F-J): ベラパミルの単回投与時での BIBR 1048 MS 150 mg 単回併用投与の検討 Treatment F~Treatment J の 5 つの投与期のクロスオーバー - Treatment F: BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 - Treatment G: ベラパミル 120 mg IR 単回投与 - Treatment H: BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の 1 時間前にベラパミル 120 mg IR を単回投与 - Treatment I: BIBR 1048 MS 150 mg+ベラパミル 120 mg IR 単回投与 (同時投与) - Treatment J: BIBR 1048 MS 150 mg+ベラパミル 240 mg ER 単回投与 (同時投与) なお, 各投与期に間に 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

表 2.7.6.2.21: 1 試験方法の概略 (2/4)

観察項目 観察時期	本試験は、独立した異なる2つの投与方法 (Part 1 (投与順序固定試験) と Part 2 (5期クロスオーバー試験)) からなり、それぞれ異なる被験者が組み入れられた。各 Part の治験期間は、それぞれスクリーニング期、投与期および治験終了期からなる。				
	Part 1 (投与順序固定試験)				
	投与期	治験薬	Day	採血時間	
				BIBR 1048 MS 測定用	ベラパミル測定用
	Treatment A	BIBR 1048 MS 単回投与	Day 1~2	Day 1 の BIBR 1048 MS 投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	—
	ウォッシュアウト		4 日以上	—	—
	Treatment B	ベラパミル 120 mg IR を 1 日 2 回反復投与	Day 1 (以下, Treatment B からの Day)	—	Day 1 のベラパミル投与前
			Day 2	—	—
			Day 3	—	Day 3 のベラパミル朝投与前および朝投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 ^{a)} 時間
	Treatment C (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回反復投与による定常状態)	BIBR 1048 MS 単回投与の 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 投与 (朝)	Day 4~5	Day 4 のベラパミル朝投与前および BIBR 1048 MS 投与後 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11 ^{a)} , 12, 24, 34 時間	Day 4 のベラパミル朝投与前および朝投与後 0.5, 1 ^{a)} , 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 ^{a)} , 24 ^{a)} 時間
		ベラパミル 120 mg IR を 1 日 2 回反復投与	Day 6~7	-	-
	Treatment D (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2~3 回反復投与による定常状態)	BIBR 1048 MS 単回投与 2 時間後にベラパミル 120 mg IR 投与 (朝)	Day 8~9	Day 8 の BIBR 1048 MS 投与前および投与後 0.5, 1, 2 ^{a)} , 3, 4, 6, 8, 10, 12 ^{a)} , 24, 34 時間	Day 8 のベラパミル朝投与前および朝投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 ^{a)} , 12, 24 時間
		ベラパミル 120 mg IR を 1 日 4 回反復投与	Day 10~11	—	—
	Treatment E (ベラパミル 120 mg IR 1 日 4 回反復投与による定常状態)	BIBR 1048 MS 単回投与の 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 投与 (朝)	Day 12~13	Day 12 のベラパミル朝投与前および BIBR 1048 MS 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 7, 9, 11 ^{a)} , 12, 24, 34 時間	Day 12 のベラパミル朝投与前および朝投与後 0.5, 1 ^{a)} , 2, 3, 4, 5, 6 ^{a)} 時間
	a) 表記時間の 5 分前に実施 薬物動態用採尿および蓄尿は、BIBR 1048 MS 投与日 (Treatment A の Day 1, Treatment B~E の Day 4, 8, 12) の BIBR 1048 MS 投与前、投与後から 12 時間および投与後 12~24 時間 (12 時間)、ならびに Treatment B のベラパミル投与前に行った。 また、BIBR 1048 MS の薬物動態測定用採血ポイントにて、薬力学的パラメータも測定した。				

表 2.7.6.2.21: 1 試験方法の概略 (3/4)

観察項目 観察時期 (続き)	Part 2 (5期クロスオーバー試験)			
	投与期 (治験薬)	Day	採血時間	
			BIBR 1048 MS 測定用	ベラパミル測定用
	Treatment F (BIBR 1048 MS 単回投与)	Day 1~2	Day 1 の BIBR 1048 MS 投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	—
	Treatment G (ベラパミル 120 mg IR 単回投与)	Day 1~2	—	Day 1 のベラパミル投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間
	Treatment H (BIBR 1048 MS 単回投与 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 単回投与)	Day 1~2	Day 1 の BIBR 1048 MS 投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	Day 1 のベラパミル投与前および投与後 0.5, 1 ^{a)} , 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 25 時間
	Treatment I (BIBR 1048 MS とベラパミル 120 mg IR を同時に単回投与)	Day 1~2	Day 1 の BIBR 1048 MS+ベラパミル併用投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	Day 1 の BIBR 1048 MS+ベラパミル併用投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間
Treatment J (BIBR 1048 MS とベラパミル 240 mg ER を同時に単回投与)	Day 1~2	Day 1 の BIBR 1048 MS+ベラパミル併用投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	Day 1 の BIBR 1048 MS+ベラパミル併用投与前および投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間	
<p>a) 表記時間の 5 分前に実施 各投与期の間は、4 日間以上のウォッシュアウトを行った。 薬物動態用採尿および蓄尿は、各投与期の BIBR 1048 MS 投与前、投与後から 12 時間および 12~24 時間 (12 時間) に行った。ただし、Treatment G ではベラパミル投与前の採尿のみ行った。</p> <p>すべての薬物動態プロファイル測定時の治験薬投与は一晩絶食した空腹時にて行った。 また、その他の主な観察項目としては、身体所見の観察、血圧、脈拍数、12 誘導心電図の測定、臨床検査 (尿検査を含む)、有害事象の観察および忍容性の評価を行った。</p>				
評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態： 薬物動態パラメータ： 主要評価項目：総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 副次評価項目： —フリー体および総 BIBR 953 ZW の t_{max}, λ_z, $t_{1/2}$, MRT_{po}, CL/F, V_z/F, AUC_{0-24}, AUC_{0-tz}, Ae_{0-24}, fe_{0-24}, CLR_{0-24}, およびフリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} —Part 1 (Treatment A-E) : S-および R-ベラパミルならびに S-および R-ノルベラパミルの $AUC_{t,ss}$, $AUC_{0-tz,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $t_{min,ss}$, C_{avg}, CL/F_{ss}, V_z/F_{ss}, $t_{max,ss}$, $t_{z,ss}$, $C_{pre,ss}$, $MRT_{po,ss}$ —Part 2 (Treatment F-J) : S-および R-ベラパミルならびに S-および R-ノルベラパミルの $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz}, AUC_{0-24}, λ_z, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, V_z/F, MRT_{po} 薬力学的パラメータ： ベラパミル併用または非併用時のエカリン凝固時間 (ECT) およびトロンビン時間 (TT) の延長, $AUEC_{0-24}$ (投与 0 から 24 時間後の効果 [比] -時間曲線下面積), ER_{max} (最大効果比) 安全性： 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性</p>			
解析方法	<p>薬物動態パラメータの被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90% 信頼区間を、比較する各投与期間で算出した。Part 2 では、対数変換後に ANOVA を用い解析し、「順序」, 「被験者/順序」, 「時期」 および 「処置」 を要因として含めた。信頼区間は、ANOVA の残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。</p>			
治験責任医師				

表 2.7.6.2.21: 1 試験方法の概略 (4/4)

治験実施施設	■■■■■■■■■■, ドイツ
治験実施期間	西暦 20■■ 年 ■■ 月 ~ ■■ 月

治験対象

試験全体で 40 例の健康被験者 (男性 24 例, 女性 16 例) が本試験に組み入れられた。

Part 1 :

合計 20 例 (男性 12 例, 女性 8 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ, 全例が治験薬の投与を受けた。全例が白人であり, 年齢は平均 38.3 歳 (20~55 歳), 体重は平均 73.0 kg (58~92 kg), BMI は平均 23.9 kg/m² (19.9~28.7 kg/m²) であった。

Part 2 :

合計 20 例 (男性 12 例, 女性 8 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ, 全例が治験薬の投与を受けた。男性被験者 1 例が黒人であり, 残り 19 例は白人であった。年齢は平均 40.1 歳 (19~55 歳), 体重は平均 72.9 kg (55~99 kg), BMI は平均 23.9 kg/m² (19.7~29.0 kg/m²) であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

Part 1

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とベラパミルの併用時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.21: 2 に示した。

表 2.7.6.2.21: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とベラパミルの併用時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ (Part 1)

	BIBR 1048 MS 150 mg 投与 単独 (Treatment A) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 投与 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 投与 (ベラパミル 1 日 2 回反復投与時) (Treatment C) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 投与 2 時間後にベラパミル 120 mg IR 投与 (ベラパミル 1 日 2 回反復投与時) (Treatment D) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 投与 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 投与 (ベラパミル 1 日 4 回反復投与時) (Treatment E) (N=19)	
	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	854	61.8	1310	54.7	1010	74.7	1190	74.1
C _{max} [ng/mL]	99.2	75.3	162	60.4	111	87.3	132	85.9
t _{max} ^{a)} [h]	2.00	1.50-3.02	2.00	1.00-3.00	1.92	1.92-3.00	3.00	1.00-3.02
t _{1/2} [h]	8.38	12.0	8.08	11.7	8.91	17.0	8.92	13.6
f _{e0-24} [%]	2.86	71.1	3.98	69.1	3.26 ^{b)}	62.7 ^{b)}	3.31	71.6
CL _{R0-24} [mL/min]	71.2	38.1	64.0	29.4	65.1 ^{b)}	26.4 ^{b)}	60.3	24.9

a) 中央値 (範囲)

b) N=19

引用元 : CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U■■ 1052-01, Table 11.5.2.1.2: 1

ベラパミル単独投与時または BIBR 1048 MS とベラパミルの併用時のベラパミルおよびノルベラパミルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.21: 3 に示した。

表 2.7.6.2.21: 3 ベラパミル単独投与時または BIBR 1048 MS とベラパミルの併用時のベラパミルおよびノルベラパミルの薬物動態パラメータ (Part 1)

	ベラパミル 120 mg IR 投与 単独 (Treatment B) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 投与 1 時間前に ベラパミル 120 mg IR 投与 (ベラパミル 1 日 2 回反復投与時) (Treatment C) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 投与 2 時間後に ベラパミル 120 mg IR 投与 (ベラパミル 1 日 2 回反復投与時) (Treatment D) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 投与 1 時間前に ベラパミル 120 mg IR 投与 (ベラパミル 1 日 4 回反復投与時) (Treatment E) (N=19)	
	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]
R/S ベラパミル :								
AUC _{t,ss} [ng·h/mL]	1030	39.3	1090	40.4	1010	40.0	1510	37.1
C _{max,ss} [ng/mL]	246	48.1	260	48.3	231	45.7	443	45.1
t _{max,ss} ^{a)} [h]	1.00	0.50-2.00	0.71	0.50-2.00	1.00	0.50-1.02	0.50	0.50-2.00
t _{1/2,ss} [h]	5.21	25.6	4.74	28.4	4.85	24.0	4.03	30.5
R/S ノルベラパミル :								
AUC _{t,ss} [ng·h/mL]	1290	26.5	1370	28.3	1310	28.2	1590	26.4
C _{max,ss} [ng/mL]	170	23.7	180	23.5	169	25.1	311	26.4
t _{max,ss} ^{a)} [h]	1.00	0.50-3.00	0.92	0.50-2.00	1.00	0.50-3.00	0.92	0.50-3.00
t _{1/2,ss} [h]	7.15	22.7	6.82	33.9	7.42	24.3	12.6	81.5
R-ベラパミル :								
AUC _{t,ss} [ng·h/mL]	841	38.4	884	39.6	818	39.6	1220	35.6
C _{max,ss} [ng/mL]	202	45.9	212	45.9	189	44.5	359	42.7
S-ベラパミル :								
AUC _{t,ss} [ng·h/mL]	191	44.1	205	44.3	190	42.9	288	44.4
C _{max,ss} [ng/mL]	45.1	57.4	48.6	59.8	42.4	53.6	84.5	56.4

a) 中央値 (範囲)

引用元 : CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U 1052-01, Table 11.5.2.1.2: 2, 15.6.3: 3, 15.6.3: 4

解析による評価

総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間, およびベラパミルとノルベラパミルの AUC_{t,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の点推定値とその両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2.21: 4 および表 2.7.6.2.21: 5 に示した。なお, 総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は, BIBR 1048 MS とベラパミルの併用投与時を Test, BIBR 1048 MS 単独投与時 (Treatment A) を Reference とし算出した。ベラパミルおよびノルベラパミルの被験者内比 (Test/Reference ratio) は, BIBR 1048 MS とベラパミルの併用投与時を Test, ベラパミル単独投与時 (Treatment B) を Reference とし算出した。なお, ベラパミルおよびノルベラパミルの被験者内比は, 全般に BIBR 1048 MS 併用投与による影響は小さかったことから, 最も影響がみられた Treatment C (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回反復投与による定常状態にてベラパミルの朝投与 1 時間後に BIBR 1048 MS を単回投与) の結果を示す。

表 2.7.6.2.21: 4 BIBR 1048 MS を単独もしくはベラパミルと併用投与時の総 BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティ (Part 1)

test	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
Treatment C	AUC _{0-∞}	154	119	199
	C _{max}	163	122	217
Treatment D	AUC _{0-∞}	118	91	152
	C _{max}	112	84	149
Treatment E	AUC _{0-∞}	139	107	181
	C _{max}	134	100.4	180

引用元 : CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U 1052-01, Table 11.5.2.1.3: 1~11.5.2.1.3: 3

表 2.7.6.2.21: 5 ベラパミルを単独もしくは BIBR 1048 MS と併用投与時のベラパミルおよびノルベラパミルの相対バイオアベイラビリティ（ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回反復投与による定常状態にて BIBR 1048 MS の投与 1 時間前にベラパミルの朝の投与 [Treatment C]）

対象物質	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
R/S ベラパミル	AUC _{τ,ss}	106	101	110
	C _{max,ss}	106	95.2	118
R/S ノルベラパミル	AUC _{τ,ss}	106	103	109
	C _{max,ss}	106	101	111
R-ベラパミル	AUC _{τ,ss}	105	101	110
	C _{max,ss}	105	94.8	117
S-ベラパミル	AUC _{τ,ss}	107	101	113
	C _{max,ss}	108	95.3	122

引用元：CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U 1052-01, Table 11.5.2.1.3: 4

Part 2

BIBR 1048 MS 単独単回投与時または BIBR 1048 MS とベラパミルの単回併用時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.21: 6 に示した。

表 2.7.6.2.21: 6 BIBR 1048 MS 単独単回投与時または BIBR 1048 MS とベラパミルの単回併用時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ (Part 2)

	BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 単独 (Treatment F) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 単回投与 (Treatment H) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 同時にベラパミル 120 mg IR 単回投与 (Treatment I) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 同時にベラパミル 240 mg ER 単回投与 (Treatment J) (N=20)	
	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]
	AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	668	93.3	1620	52.2	1390	74.9	1140
C _{max} [ng/mL]	75.9	108	211	51.8	173	70.6	145	58.9
t _{max} ^{a)} [h]	2.00	1.50-3.00	2.00	1.50-4.02	2.00	1.50-3.00	2.00	1.50-3.00
t _{1/2} [h]	8.36	15.1	7.82	12.6	7.96	11.7	7.98	13.6
fe ₀₋₂₄ [%]	2.12 ^{b)}	112 ^{b)}	5.54	53.6	4.65	71.7	3.69 ^{b)}	56.4 ^{b)}
CLR ₀₋₂₄ [mL/min]	66.3 ^{b)}	52.2 ^{b)}	71.2	38.9	70.0	31.4	66.1 ^{b)}	34.9 ^{b)}

a) 中央値（範囲）

b) N=19

引用元：CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U 1052-01, Table 11.5.2.2.2: 1

ベラパミル単独単回投与時または BIBR 1048 MS とベラパミルの単回併用時のベラパミルおよびノルベラパミルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.21: 7 に示した。

表 2.7.6.2.21: 7 ベラパミル単独単回投与時または BIBR 1048 MS とベラパミルの単回併用時のベラパミルおよびノルベラパミルの薬物動態パラメータ (Part 2)

	ベラパミル 120 mg IR 単回投与 単独 (Treatment G) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 単回投与 (Treatment H) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 同時にベラパミル 120 mg IR 単回投与 (Treatment I) (N=20)		BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 同時にベラパミル 240 mg ER 単回投与 (Treatment J) (N=20)	
	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]
R/S ベラパミル :								
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	448	52.8	503	52.2	470	50.4	- ^{b)}	- ^{b)}
C _{max} [ng/mL]	109	58.1	125	58.8	111	56.3	93.4	49.2
t _{max} ^{a)} [h]	1.00	0.50-1.50	0.92	0.50-1.50	1.00	0.50-2.00	6.00	3.00-12.0
t _{1/2} [h]	6.64	57.8	6.31	51.1	6.69	53.5	- ^{b)}	- ^{b)}
R/S ノルベラパミル :								
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	1010	25.1	1080	28.7	1020	28.1	- ^{b)}	- ^{b)}
C _{max} [ng/mL]	96.7	35.7	104	31.4	97.3	31.8	99.1	34.2
t _{max} ^{a)} [h]	1.01	0.50-3.00	0.917	0.50-2.50	1.00	0.50-3.00	6.00	3.00-12.0
t _{1/2} [h]	10.6	26.8	10.8	21.1	10.4	19.7	- ^{b)}	- ^{b)}
R-ベラパミル :								
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	397	50.4	439	49.7	414	48.1	- ^{b)}	- ^{b)}
C _{max} [ng/mL]	92.8	56.5	106	56.7	94.7	54.5	78.0	48.9
S-ベラパミル :								
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	75.6 ^{c)}	54.3 ^{c)}	91.7 ^{c)}	51.7 ^{c)}	81.0 ^{c)}	44.3 ^{c)}	- ^{b)}	- ^{b)}
C _{max} [ng/mL]	16.0	70.5	19.7	71.5	16.4	67.8	15.5	52.7

a) 中央値 (範囲)

b) ベラパミル 240 mg ER の半減期は長時間であるため、AUC_{0-∞}を算出できず。

c) N=19

引用元 : CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U 1052-01, Table 11.5.2.2.2: 2, 15.6.3: 36~15.6.3: 37

解析による評価

総 BIBR 953 ZW およびベラパミルとノルベラパミルに関する AUC_{0-∞}および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2.21: 8 および表 2.7.6.2.21: 9 に示した。なお、総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は、BIBR 1048 MS とベラパミルの併用投与時を Test, BIBR 1048 MS 単独投与時 (Treatment F) を Reference とし算出した。ベラパミルおよびノルベラパミルの被験者内比 (Test/Reference ratio) は、BIBR 1048 MS とベラパミルの併用投与時を Test, ベラパミル単独投与時 (Treatment G) を Reference とし算出した。なお、ベラパミルおよびノルベラパミルに関する被験者内比は、全般に BIBR 1048 MS 併用投与による大きな影響は少なかったことから、最も影響がみられた Treatment H (ベラパミル 120 mg IR を単回投与 1 時間後に BIBR 1048 MS 単回投与) の結果を示す。

表 2.7.6.2.21: 8 BIBR 1048 MS を単独単回投与もしくはベラパミルと単回併用投与したときの
総 BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティ (Part 2)

test	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
Treatment H	AUC _{0-∞}	243	191	308
	C _{max}	279	215	362
Treatment I	AUC _{0-∞}	208	164	264
	C _{max}	229	176	297
Treatment J	AUC _{0-∞}	171	134	217
	C _{max}	191	147	248

引用元 : CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U 1052-01, Table 11.5.2.2.3: 1~11.5.2.2.3: 3

表 2.7.6.2.21: 9 ベラパミルを単独もしくは BIBR 1048 MS と併用投与したときのベラパミルお
よびノルベラパミルの相対バイオアベイラビリティ
(BIBR 1048 MS 単回投与 1 時間前にベラパミル 120 mg IR を単回投与
[Treatment H])

対象物質	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
R/S ベラパミル	AUC _{0-∞}	112	102	124
	C _{max}	115	96.9	137
R/S ノルベラパミル	AUC _{0-∞}	107	102	112
	C _{max}	108	96.2	121
R-ベラパミル	AUC _{0-∞}	111	100.4	122
	C _{max}	114	95.8	135
S-ベラパミル	AUC _{0-∞}	121	106	138
	C _{max}	123	102	148

引用元 : CTD 5.3.3.4-10, 試験 1160.74, U 1052-01, Table 11.5.2.2.3: 4

BIBR 953 ZW の薬物動態

Part 1

- ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回反復投与) にて, BIBR 1048 MS をベラパミルの朝の投与の 1 時間後に単回投与した場合 (Treatment C) の総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の幾何平均値 (90%信頼区間) は, BIBR 1048 MS 単独単回投与時 (Treatment A) の 154% (119~199%) および 163% (122~217%) であった。BIBR 1048 MS の血漿中濃度は, 2.78 ng/mL から 5.59 ng/mL に増加し, 中間代謝物である BIBR 951 BS および BIBR 1087 SE は, それぞれ 2.64 ng/mL から 5.30 ng/mL, 1.78 ng/mL から 2.83 ng/mL と増加した。
- ベラパミルの 1 日投与量を 480 mg (ベラパミル 120 mg IR を 1 日 4 回投与) に倍増しても (Treatment E), 併用した BIBR 1048 MS のバイオアベイラビリティへの影響は増大しなかった。総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の幾何平均値 (90%信頼区間) は, それぞれ BIBR 1048 MS 単独単回投与時 (Treatment A) の 139% (107~181%) および 134% (100.4~180%) であった。
- Part 1 のいずれの投与期 (Treatment C, D, E) においても, 総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の最大値は, BIBR 1048 MS の単独投与時 (Treatment A) の最大値から, それぞれ 68% および 48% を超える増加は示さなかった。
- ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回反復投与) にて, ベラパミル 120 mg IR の朝の投与 2 時間前に BIBR 1048 MS 単回投与した場合 (Treatment D) には, 総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の幾何平均値の増加は, それぞれ 20% 未満であった。
- 全般に, BIBR 1048 MS のグルクロン酸抱合および腎クリアランス共に, ベラパミル併用投与の影響はみられなかった。

Part 2

- BIBR 1048 MS をベラパミル 120 mg IR 単回投与の 1 時間後に単回投与した場合 (Treatment H), 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値 (90%信頼区間) は, それぞれ BIBR 1048 MS 単回投与時 (Treatment F) の 243% (191~308%) および 279% (215~362%) であった。この増加作用は, 全般に, BIBR 1048 MS 単回投与時の総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 値が低い被験者において顕著であった。
- BIBR 1048 MS とベラパミル 120 mg IR を同時に単回投与した場合 (Treatment I) には, 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} に対する増加作用は, BIBR 1048 MS をベラパミル 120 mg IR 単回投与の 1 時間後に単回投与した場合 (Treatment H) より小さかった。Treatment I における総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値 (90%信頼区間) は, BIBR 1048 MS 単回投与時 (Treatment F) のそれぞれ 208% (164~264%) および 229% (176~297%) であった。Treatment I の BIBR 1048 MS および BIBR 1087 SE の C_{max} の幾何平均値は, それぞれ 13.1 ng/mL および 7.18 ng/mL であり, ベラパミル併用の影響が最も顕著であった (BIBR 1048 MS 単回投与時 [Treatment F] と比較し, それぞれ 4.5 倍および 3.6 倍の増加) が, その量は依然として微量 (C_{max} の幾何平均値の BIBR 1048 MS と総 BIBR 953 ZW の比および BIBR 1087 SE と総 BIBR 953 ZW は, それぞれ 7.6% および 4.2%) であり, BIBR 1048 MS 投与後 4 時間には, BIBR 1048 MS および BIBR 1087 SE 共に血漿中に検出されなかった。
- Part 2 のいずれの投与期 (Treatment H, I, J) においても, 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の最大値は, それぞれ BIBR 1048 MS 単回投与時 (Treatment F) の最大値の 90% および 123% を超える増加は示さなかった。
- BIBR 1048 MS をベラパミル 240 mg ER と同時に単回投与した場合 (Treatment J), 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値 (90%信頼区間) は, BIBR 1048 MS 単回投与時 (Treatment F) のそれぞれ 171% (134~217%) および 191% (147~248%) であった。
- 全般に, ベラパミルの併用は, BIBR 1048 MS の腎クリアランスに明らかな影響は及ぼさなかったが, バイオアベイラビリティの増加に伴い, 24 時間にわたる尿中への排泄率は増加した。グルクロン酸抱合は, BIBR 1048 MS 単回投与時の 19.8% から, ベラパミル 240 mg ER の併用により 24.7% へわずかな増加を示した。

BIBR 953 ZW の薬力学

- 総 BIBR 953 ZW 血漿中濃度と血液凝固時間の相関関係に, ベラパミル併用投与は影響しなかった。
- BIBR 1048 MS の薬力学的マーカー (TT および ECT の延長) に対するベラパミル併用投与 (1 日投与量 240 mg または 480 mg) の影響は, ベラパミル併用投与の薬物動態に対する影響と高い相関を示した。

R/S ベラパミルおよび R/S ノルベラパミルの薬物動態

- Part 1 において, ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回反復投与) での BIBR 1048 MS 単回投与は, ベラパミルおよびノルベラパミルの各光学異性体の薬物動態に影響しなかった。ベラパミルおよびノルベラパミルの各光学異性体の $AUC_{t,ss}$ および $C_{max,ss}$ の幾何平均の 90% 信頼区間の上限と下限は, すべて「相互作用なし」と判断される許容域である 80~125% の範囲内であった。
- Part 2 において BIBR 1048 MS がベラパミルの薬物動態に及ぼした最も大きな影響は, BIBR 1048 MS 単回投与 1 時間前にベラパミル 120 mg IR を投与した場合 (Treatment H) であり, ベラパミルの光学異性体である S-ベラパミルをわずかに増加させた (ベラパミル 120 mg IR 単回投与時 [Treatment G] に比べ, $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値をそれぞれ 22% および 24% 増加)。この作用は統計学的に有意であり, $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 90% 信頼区間の下限は 100% を超えていた。しかしながら, BIBR 1048 MS とベラパミル 120 mg IR を同時に単回投与した場合には, S-ベラパミルの増加はみられなかった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

本試験期間中に重篤な有害事象または死亡例はなかった。40 例の被験者が試験に組み入れられ、全員が治験薬の投与を受けた。Part 1 において 2 例が有害事象 (心室性期外収縮, 第二度房室ブロック) のため、1 例は Treatment D 後のベラパミルの反復投与中に、もう 1 例は Treatment E にてそれぞれ試験を中止した。

両 Part 共に、重篤な有害事象は発現しなかった。両 Part で 40 例の被験者中 35 例 (88%) から 81 件の有害事象がみられた。両 Part において、治験薬と因果関係ありと判定された最も多い有害事象は、神経系障害 (特に頭痛) (32 件) であり、次いで胃腸障害 (10 件) であった。

Part 1 では、20 例の被験者中 17 例 (85%) から合計 42 件の有害事象がみられた。このうち 34 件 (81%) の有害事象は治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。すべての有害事象が軽度から中等度であり、スクリーニング期およびウォッシュアウト期での発現はなかった。治験薬と因果関係ありと判定された 1 例の頭痛でパラセタモールが使用されたが、それ以外の被験者では併用薬の投与はなかった。

被験者 2 例に治験薬と因果関係ありと判定された起立性低血圧を認めた。直近の BIBR 1048 MS 投与は、有害事象発現のそれぞれ 73 時間および 47 時間前であり、本有害事象はいずれもベラパミルによるものと考えられた。

- BIBR 1048 MS 単独投与 (Treatment A) 期間中に、20 例の被験者中 5 例から合計 6 件の有害事象がみられた。このうち 4 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛 (3 件) および疲労 (1 件) であった。
- ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回単独投与 (Treatment B) 期間中に、20 例の被験者中 8 例から合計 11 件の有害事象がみられた。このうち 9 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛 (5 件)、悪心 (2 件)、嘔吐および視覚障害 (各 1 件) であった。
- ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回反復投与) にて、BIBR 1048 MS 単回投与の 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 投与 (Treatment C) 期間中に、20 例の被験者中 7 例から合計 8 件の有害事象がみられた。すべての有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。その内訳は、頭痛 (4 件)、悪心、便秘、浮動性めまいおよび疲労 (各 1 件) であった。
- ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR 1 日 2 回反復投与) にて、BIBR 1048 MS 単回投与の 2 時間後にベラパミル 120 mg IR 投与 (Treatment D) 期間中に、20 例の被験者中 10 例から合計 12 件の有害事象がみられた。このうち 10 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、浮動性めまい、頭痛、傾眠、起立性低血圧、血腫、上腹部痛、嘔吐、皮膚乾燥、疲労および熱感 (各 1 件) であった。血腫は、Treatment D (Day 5) に発現し、83 時間持続した。この血腫は治験薬と因果関係ありと判定されたが、直近の BIBR 1048 MS 150 mg 投与は、有害事象発現の 44 時間前であり、直近のベラパミル投与も有害事象発現の 23 時間前に行われていることから、治験薬との因果関係はないと考えられる。また、1 例が心室性期外収縮のため試験を中止したが、有害事象と治験薬との因果関係は否定された。本有害事象は、試験中止後も継続した唯一の有害事象であった。
- ベラパミル定常状態 (ベラパミル 120 mg IR 1 日 4 回反復投与) にて、BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 投与 (Treatment E) 期間中に、20 例の被験者中 3 例から合計 5 件の有害事象がみられた。このうち 3 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛、第二度房室ブロックおよび起立性低血圧 (各 1 件) であった。第二度房室ブロックを発現した被験者は、本有害事象により試験を中止した。直近のベラパミル投与は有害事象発現の 1 時間前であり、BIBR 1048 MS の投与は発現 25 時間前であったこと、またベラパミルでは心

電図異常は既知の有害事象であることから、第二度房室ブロックはベラパミルに因果関係ありと考えられた。

Part 2 では、20 例の被験者中 18 例（90%）から合計 39 件の有害事象がみられた。このうち 27 件（69%）の有害事象は、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。すべての有害事象が軽度から中等度であり、すべて試験終了までに緩解した。治験薬との因果関係を否定された 1 例の歯痛でパラセタモールが使用されたが、それ以外の被験者では併用薬の投与はなかった。

治験薬と因果関係ありと判定された出血が 1 件発現した。本有害事象は、ベラパミル投与の 14 時間後、かつ BIBR 1048 MS 投与の 13 時間後に発現していることから、BIBR 1048 MS との関連が考えられ、ベラパミル併用による BIBR 1048 MS の作用増強の可能性も否定できない。

- スクリーニング期間中に 1 例の被験者に 1 件の有害事象（頭痛）がみられた。治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。
- BIBR 1048 MS 単独投与（Treatment F）期間中に、20 例の被験者中 4 例から合計 4 件の有害事象がみられた。このうち 3 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛、下痢および疲労（各 1 件）であった。
- ベラパミル 120 mg IR 単独投与（Treatment G）期間中に、20 例の被験者中 6 例から合計 9 件の有害事象がみられた。このうち 5 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛（3 件）、多汗症および疲労（各 1 件）であった。
- BIBR 1048 MS 投与の 1 時間前にベラパミル 120 mg IR 投与（Treatment H）期間中に、20 例の被験者中 8 例に合計 8 件の有害事象がみられた。このうち 6 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛（3 件）、出血、浮動性めまいおよび疲労（各 1 件）であった。
- ベラパミル 120 mg IR と BIBR 1048 MS 同時投与（Treatment I）期間中に、20 例の被験者中 5 例から合計 6 件の有害事象がみられた。すべての有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。その内訳は、頭痛（3 件）、腹痛、下痢およびレッチング（各 1 件）であった。
- ベラパミル 240 mg ER と同時に BIBR 1048 MS 投与（Treatment J）期間中に、20 例の被験者中 6 例から合計 9 件の有害事象がみられた。このうち 7 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛（4 件）、腹痛、頸部痛および疲労（各 1 件）であった。
- 1 回目のウォッシュアウト期間中に 1 例の被験者に 1 例の有害事象（疲労）、2 回目のウォッシュアウト期間中に 1 例の被験者に 1 例の有害事象（腹部膨満）がみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図に、治験薬に関連し、臨床的に問題となる一定の変動はみられなかった。

Part 1 で被験者 2 例に臨床的に問題のある心電図変化（心室期外収縮および第二度房室ブロック各 1 例）がみられた。これらの心電図変化は有害事象として報告され、2 例の被験者は治験薬の投与を中止した。

本治験での心電図測定は、各被験者の安全性確保のために実施し、治験薬の影響を分析する予定はなかったが、薬物動態の解析にて、ベラパミル 120 mg IR 単回投与 1 時間後に BIBR 1048 MS を投与した Treatment H では、S-ベラパミル値の約 20% の増加がみられたため、心電図の事後解析（心拍数および PR 間隔）を実施した。その結果、ベラパミル 120 mg IR 単回投与 1 時間後に BIBR 1048 MS 投与（Treatment H）した時のベラパミル投与 4 時間後まで、ベラパミル単独投与（Treatment G）と比較し、心拍数および PR 間隔に臨床的もしくは統計学的に有意な変動はみられなかった。

忍容性

BIBR 1048 MS とベラパミルの忍容性は、3 例を除き良好 (good) と判断された。良好と判断されなかったのは Part 1 の 3 例であり、1 例が十分 (satisfactory) と判断され、有害事象により治験薬投与中止となった 2 例が不十分 (not satisfactory) と判断された。

まとめ

BIBR 1048 MS 150 mg を経口投与のベラパミルと併用した場合、総 BIBR 953 ZW の C_{max} および AUC は上昇した。その程度はベラパミル投与のタイミングおよび剤形によって異なった。BIBR 1048 MS の投与 1 時間前にベラパミル速放錠を併用した場合、総 BIBR 953 ZW の曝露の大幅な上昇が認められた (C_{max} は約 180%, AUC は約 150%の上昇)。この上昇の程度はベラパミル徐放錠の併用では抑制された (C_{max} は約 90%, AUC は約 70%の上昇)。また、ベラパミルを反復併用投与した場合、本薬の曝露は上昇したが、その程度は単回併用投与時よりも小さかった (C_{max} は約 60%, AUC は約 50%の上昇)。ベラパミルの長期の曝露による消化管での P-糖蛋白の誘導が原因として考えられる。

BIBR 1048 MS の投与 2 時間後にベラパミルを併用した場合、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった (C_{max} は約 10%, AUC は約 20%の上昇)。これは投与 2 時間後で BIBR 1048 MS の吸収が終わっていることによると考えられる。また、非経口投与のベラパミル投与時の有用なデータはないが、相互作用の機序からは、意味ある相互作用はないと推測される。

ベラパミル併用投与は総 BIBR 953 ZW 血漿中濃度と血液凝固時間の相関関係に影響せず、BIBR 1048 MS の薬力学的パラメータ (TT および ECT の延長) に対するベラパミル併用投与 (1 日投与量 240 mg もしくは 480 mg) の影響は、その薬物動態への影響によるものであった。

一方、BIBR 1048 MS の併用投与により、ベラパミル薬物動態への臨床的に意味ある影響はみられなかった。

安全性の評価では、BIBR 1048 MS およびベラパミルを健康被験者に併用投与した本試験において、安全性および忍容性は良好であった。

2.7.6.2.22 試験 1160.75



[CTD 5.3.3.4-11]

表 2.7.6.2.22: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	Part 1 : BIBR 1048 MS の相対バイオアベイラビリティに対する P-糖蛋白阻害剤のキニジンの作用を評価する。 Part 2 : P-糖蛋白基質のフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティに対するキニジンの作用を評価する。
試験の種類	非盲検, ランダム化, 2 種類の 2 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~30.0 kg/m ²
試験薬剤	Part 1 : BIBR 1048 MS 150 mg カプセル, キニジン 200 mg 錠 Part 2 : フェキソフェナジン 60 mg 錠 (), キニジン 200 mg 錠
症例数	目標症例数 Part 1 : 完了例 36 例 (男女 42 例を組み入れ) Part 2 : 完了例 12 例 (男女 14 例を組み入れ) 実施症例数 Part 1 : 42 例 (男女各 21 例) Part 2 : 試験中止のため症例なし
投与方法 投与期間	<u>Part 1</u> : BIBR 1048 MS 単独投与および BIBR 1048 MS とキニジン併用投与をクロスオーバー法で投与 BIBR 1048 MS 単独投与 : BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回 (朝, 夕) 2 日間投与。 3 日目の朝に 150 mg を最終投与。 BIBR 1048 MS とキニジン併用投与 : BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回 (朝, 夕) 2 日間投与。3 日目の朝にキニジン 600 mg を単回投与, その 1 時間後に BIBR 1048 MS 150 mg を最終投与。 <u>Part 2</u> : フェキソフェナジン単独投与およびフェキソフェナジンとキニジン併用投与をクロスオーバー法で投与 フェキソフェナジン単独投与 : フェキソフェナジン 120 mg を単回投与。 フェキソフェナジンとキニジン併用投与 : キニジン 600 mg を単回投与, その 1 時間後にフェキソフェナジン 120 mg を単回投与。 ただし, Part 2 は Part 1 の途中に試験中止したため, 実施しなかった。

表 2.7.6.2.22: 1 試験方法の概略 (2/2)

<p>観察項目 観察時期</p>	<p>Part 1 および Part 2 の治験期間は、それぞれスクリーニング期、投与期および治験終了期からなる。</p> <p>Part 1 では、BIBR 1048 MS の 2.5 日間反復経口投与（5 回）とキニジンの経口単回投与の併用における薬物動態検討用に以下の時間に採血した。</p> <p>Part 2 では、フェキソフェナジンの経口単回投与とキニジンの経口単回投与の併用における薬物動態検討用に以下の時間に採血することとした。しかし、Part 1 の第 1 期終了後、安全性の観点から本試験を中止した。そのため、Part 2 は実施しなかった。</p> <table border="1" data-bbox="387 454 1407 750"> <thead> <tr> <th colspan="2">検体</th> <th>採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Part 1</td> <td>BIBR 953 ZW 測定用 採血</td> <td>投与前, BIBR 1048 MS 初回投与後 22, 46, 48.5, 49, 49.5, 50, 51, 52, 54, 56, 58, 60, 72, 96 時間</td> </tr> <tr> <td>キニジン測定用 採血^{a)}</td> <td>46 (キニジン投与 1 時間前), 47.5, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 58, 60, 72, 96 時間</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Part 2</td> <td>フェキソフェナジン 測定用採血^{b)}</td> <td>投与前, 投与後 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 25, 49 時間</td> </tr> <tr> <td>キニジン測定用 採血^{b)}</td> <td>投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 13, 25, 49 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) BIBR 1048 MS 初回投与からの時間, b) キニジン初回投与投与からの時間 朝の投与は 10 時間以上の絶食の後に実施した。 なお、投与期において食事は適宜摂食させた。 また、その他の主な観察・測定項目としては、身体所見の観察、血圧、脈拍数、12 誘導心電図の測定、臨床検査（尿検査を含む）および有害事象の観察を行った。</p>	検体		採血時間	Part 1	BIBR 953 ZW 測定用 採血	投与前, BIBR 1048 MS 初回投与後 22, 46, 48.5, 49, 49.5, 50, 51, 52, 54, 56, 58, 60, 72, 96 時間	キニジン測定用 採血 ^{a)}	46 (キニジン投与 1 時間前), 47.5, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 58, 60, 72, 96 時間	Part 2	フェキソフェナジン 測定用採血 ^{b)}	投与前, 投与後 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 25, 49 時間	キニジン測定用 採血 ^{b)}	投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 13, 25, 49 時間
検体		採血時間												
Part 1	BIBR 953 ZW 測定用 採血	投与前, BIBR 1048 MS 初回投与後 22, 46, 48.5, 49, 49.5, 50, 51, 52, 54, 56, 58, 60, 72, 96 時間												
	キニジン測定用 採血 ^{a)}	46 (キニジン投与 1 時間前), 47.5, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 58, 60, 72, 96 時間												
Part 2	フェキソフェナジン 測定用採血 ^{b)}	投与前, 投与後 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 25, 49 時間												
	キニジン測定用 採血 ^{b)}	投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 13, 25, 49 時間												
<p>評価項目 評価基準</p>	<p>有効性・薬物動態： 薬物動態パラメータ： Part 1 主要評価項目：フリー体および総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$, $C_{10,4}$, $C_{10,5}$ 副次評価項目：フリー体および総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-tz,ss}$, $AUC_{0-24,ss}$, $AUC_{0-48,ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $t_{min,ss}$, C_{avg}, CL/F_{ss}, $MRT_{po,ss}$, Vz/F_{ss}, $t_{1/2,ss}$, $\lambda_{z,ss}$, $t_{z,ss}$, $C_{10,2}$ キニジンおよび 3-ヒドロキシ-キニジンの $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz}, AUC_{0-24}, AUC_{0-48}, C_{max}, t_{max}, t_z, $t_{1/2}$, λ_z, CL/F, MRT_{po}, Vz/F (CL/F および Vz/F はキニジンのみ) Part 2 主要評価項目：フェキソフェナジンの $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 副次評価項目：フェキソフェナジンの AUC_{0-tz}, t_{max}, $t_{1/2}$, MRT_{po}, CL/F および Vz/F 安全性： 身体所見, バイタルサイン（血圧, 脈拍数）, 12 誘導心電図, 臨床検査および有害事象</p>													
<p>解析方法</p>	<p>BIBR 953 ZW およびフェキソフェナジンの $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値（幾何平均値）ならびにこれらの両側 90%信頼区間を算出した。 統計モデルは「順序」, 「被験者/順序」, 「時期」 および 「処置」 の効果を含む対数変換パラメータの ANOVA とした。両側 90%信頼区間は、ANOVA からの残差誤差に基づいて算出した。 その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。</p>													
<p>治験責任医師</p>	<p>MD</p>													
<p>治験実施施設</p>	<p>米国</p>													
<p>治験実施期間</p>	<p>西暦 20 年 月 ~ 20 年 月</p>													

試験対象

Part 1 では、合計 42 例（男性 21 例、女性 21 例）の健康被験者が本試験に組み入れられ、少なくとも 1 回試験薬の投与を受けた。このうち、40 例は白人であり、2 例が黒人であった。全例の年齢は平均 37.1 歳（19～54 歳）であり、体重は平均 73.1 kg（56～99 kg）、BMI は平均 26.56 kg/m²（20.9～30.4 kg/m²）であった。

第 1 期に BIBR 1048 MS 単独投与に割付けられた被験者は、21 例（男性 8 例、女性 13 例）あり、年齢は平均 36.9 歳（21～53 歳）、体重は平均 74.0 kg（56～91 kg）、BMI は平均 26.97 kg/m²（23.2～30.4 kg/m²）であった。また、キニジン併用投与に割付けられた被験者は、21 例（男性 13 例、女性 8 例）あり、年齢は平均 37.3 歳（19～54 歳）、体重は平均 72.2 kg（56～99 kg）、BMI は平均 26.16 kg/m²（20.9～30.0 kg/m²）であった。

なお、Part 1 第 1 期の投与を終了した時点で有害事象発現のために本試験を中止した。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とキニジン併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.22: 2 に示した。

表 2.7.6.2.22: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とキニジン併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

フリー体 BIBR 953 ZW	BIBR 1048 MS 単独投与 (N=9)		BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与 (N=3)	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{τ,ss} [ng·h/mL]	1030	57.1	2060	15.8
C _{max,ss} [ng/mL]	167	54.1	361	17.5
t _{max,ss} ^{a)} [h]	2.00	(1.50-3.00)	3.00	(3.00-4.00)
t _{1/2,ss} ^{b)} [h]	9.77	22.1	7.75	4.08
総 BIBR 953 ZW	BIBR 1048 MS 単独投与 (N=9)		BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与 (N=3)	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{τ,ss} [ng·h/mL]	1220	51.0	2390	18.9
C _{max,ss} [ng/mL]	195	47.3	407	19.4
t _{max,ss} ^{a)} [h]	2.00	(1.50-3.00)	3.00	(3.00-4.00)
t _{1/2,ss} ^{b)} [h]	10.0	24.0	8.19	1.38

a) 中央値（範囲）

b) キニジン併用は N=5

引用元：CTD 5.3.3.4-11, 試験 1160.75, U-3299-01, Table 11.5.2.2: 1 および 11.5.2.2: 2

キニジン併用群において、キニジン投与後に BIBR 1048 MS 最終投与（5 回目）を実施または実施しなかった被験者でのキニジンおよび 3-OH-キニジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.22: 3 に示した。なお、キニジン併用下で BIBR 1048 MS 最終投与後の完全な血漿中一時間プロファイルが得られた被験者は、3 例のみであった。

表 2.7.6.2.22: 3 キニジン併用時の BIBR 1048 MS 最終投与（5 回目）の未実施または実施例のキニジンおよび 3-OH-キニジンの薬物動態パラメータ

キニジン	BIBR 1048 MS 最終投与 未実施 (N=7)			BIBR 1048 MS 最終投与 実施 (N=3)		
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	34200	26.8		29500	9.22	
C _{max} [ng/mL]	2650	23.3		2580	8.32	
t _{max} ^{a)} [h]	2.00	(0.967-3.00)		2.00	(2.00-3.00)	
t _{1/2} [h]	9.98 ^{b)}	12.7 ^{b)}		8.92 ^{c)}	7.41 ^{c)}	
3-OH-キニジン	BIBR 1048 MS 最終投与 未実施 (N=7)			BIBR 1048 MS 最終投与 実施 (N=3)		
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	4880	16.6		6020	38.5	
C _{max} [ng/mL]	275	17.0		358	44.3	
t _{max} ^{a)} [h]	2.00	(0.967-4.00)		4.00	(2.00-4.00)	
t _{1/2} [h]	12.0 ^{b)}	11.9 ^{b)}		10.3 ^{c)}	7.93 ^{c)}	
metabolic ratio ^{d)}	0.136	17.9		0.195	47.4	

a) 中央値（範囲）

b) N=11

c) N=5

d) metabolic ratio=AUC_{0-∞} 3-OH-キニジン/AUC_{0-∞}キニジン

引用元：CTD 5.3.3.4-11, 試験 1160.75, U-3299-01, Table 11.5.2.2: 3 および 11.5.2.2: 4

解析による評価

第 1 期の投与を終了した時点で有害事象の発現のために本試験を中止したため、フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する AUC_{t,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値（幾何平均値）とその両側 90%信頼区間ならびにキニジンおよび 3-OH-キニジンに関する AUC_{0-∞} および C_{max} の被験者間比の点推定値とその両側 90%信頼区間の算出はできなかった。

BIBR 953 ZW の薬物動態

- BIBR 1048 MS 単独投与例および BIBR 1048 MS とキニジン併用投与例の比較から、キニジンの単回経口投与によって、総 BIBR 953 ZW およびフリー体 BIBR 953 ZW の AUC_{t,ss} および C_{max,ss} は約 2 倍に増大した。
- BIBR 1048 MS の 4 回目投与時と最終（5 回目）投与時の総 BIBR 953 ZW 血漿中濃度を個体内比較すると、BIBR 1048 MS 最終投与前にキニジン 600 mg を投与した被験者では、総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度が平均 64.8%増大したのに対して、キニジンを投与しなかった被験者では、29.8%低下した。
- 総 BIBR 953 ZW に占めるグルクロン酸抱合体の割合はキニジンの影響を受けなかった。
- キニジンの併用投与により、フリー体および総 BIBR 953 ZW の t_{1/2,ss} が短縮した。
- BIBR 1048 MS および中間プロドラッグの BIBR 1087 SE の最大濃度測定値は、BIBR 1048 MS 単独投与と比較してキニジン併用投与例で高かったが、別の中間プロドラッグの BIBR 951 BS では差はなかった。

キニジンおよび 3-OH-キニジンの薬物動態

- BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与群で BIBR 1048 MS を最終投与した被験者では、最終投与しなかった被験者と比較して、キニジンの曝露量（C_{max} および AUC_{0-∞}）が増大せず、t_{max} の遅延ならびに t_{1/2} の延長もなかった。
- 3-OH-キニジンの AUC および C_{max} ならびにキニジンの AUC_{0-∞} に対する 3-OH-キニジンの AUC_{0-∞} の代謝比は、BIBR 1048 MS 最終投与しなかった被験者よりも最終投与した被験者で

高かった。これに対して、 $t_{1/2}$ はBIBR 1048 MSの最終投与によって平均値でわずかに短縮した。

安全性

Part 1 の治験薬の曝露

Part 1 での治験薬の曝露は、第 1 期に BIBR 1048 MS 単独投与に割付けられた被験者では、21 例中 9 例が計画どおりに BIBR 1048 MS の投与（1 回 150 mg 合計 5 回）を完了したが、残りの 12 例は BIBR 1048 MS の 4 回投与後、キニジン併用投与による安全性に対する懸念のため試験が中止された。

第 1 期にキニジン併用投与に割付けられた被験者では、21 例中 6 例が計画通りに BIBR 1048 MS（5 回）およびキニジンの投与（600 mg 単回投与）を完了し、11 例は BIBR 1048 MS の 4 回投与後キニジンを投与されたのち BIBR 1048 MS の最終（5 回目）前に中止した。そのため、キニジンを投与された例数は、合計 17 例であった。残りの 4 例は BIBR 1048 MS の 4 回投与後に試験が中止されたため、キニジンは投与されなかった。

有害事象（MedDRA を使用）

BIBR 1048 MS 単独投与および BIBR 1048 MS とキニジン併用投与中に発現した有害事象（発現率 5%以上）を表 2.7.6.2.22: 4 に示す。

表 2.7.6.2.22: 4 有害事象（発現率 5%以上）（1/2）

器官別大分類（SOC） / 基本語（PT） （MedDRA version ■■■）	BIBR 1048 MS 単独投与		BIBR 1048 MS と キニジンの併用投与	
	N	(%)	N	(%)
投与例数	21	(100.0)	17	(100.0)
有害事象発現例数	6	(28.6)	17	(100.0)
神経系障害 (Nervous system disorders)				
浮動性めまい (Dizziness)	0	(0.0)	11	(64.7)
頭痛 (Headache)	0	(0.0)	10	(58.8)
振戦 (Tremor)	0	(0.0)	4	(23.5)
感覚鈍麻 (Hypoesthesia)	0	(0.0)	1	(5.9)
錯感覚 (Paraesthesia)	0	(0.0)	1	(5.9)
下肢静止不能症候群 (Restless legs syndrome)	0	(0.0)	1	(5.9)
傾眠 (Somnolence)	0	(0.0)	1	(5.9)
血管迷走神経性失神 (Syncope vasovagal)	0	(0.0)	1	(5.9)
精神障害 (Psychiatric disorders)				
錯乱状態 (Confusional state)	0	(0.0)	3	(17.6)
不安 (Anxiety)	0	(0.0)	1	(5.9)
失見当識 (Disorientation)	0	(0.0)	1	(5.9)
心臓障害 (Cardiac disorders)				
動悸 (Palpitations)	1	(4.8)	4	(23.5)
洞性頻脈 (Sinus tachycardia)	0	(0.0)	3	(17.6)
徐脈 (Bradycardia)	0	(0.0)	1	(5.9)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)				
悪心 (Nausea)	0	(0.0)	11	(64.7)
下痢 (Diarrhoea)	0	(0.0)	9	(52.9)
嘔吐 (Vomiting)	0	(0.0)	6	(35.3)
腹痛 (Abdominal pain)	0	(0.0)	1	(5.9)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	0	(0.0)	1	(5.9)
口内乾燥 (Dry mouth)	0	(0.0)	1	(5.9)
消化不良 (Dyspepsia)	0	(0.0)	1	(5.9)
臨床検査 (Investigations)				
心電図 QT 延長 (Electrocardiogram QT prolonged)	0	(0.0)	9	(52.9)
血沈亢進 (Red blood cell sedimentation rate increased)	6	(28.6)	1	(5.9)
血圧上昇 (Blood pressure increased)	0	(0.0)	1	(5.9)
血管障害 (Vascular disorders)				
低血圧 (Hypotension)	0	(0.0)	2	(11.8)
高血圧 (Hypertension)	0	(0.0)	1	(5.9)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)				
多汗症 (Hyperhidrosis)	0	(0.0)	5	(29.4)
冷汗 (Cold sweat)	0	(0.0)	1	(5.9)
生殖系および乳房障害 (Reproductive system and breast disorders)				
外陰膣そう痒症 (Vulvovaginal pruritus)	0	(0.0)	2	(11.8)
膣分泌物 (Vaginal discharge)	0	(0.0)	1	(5.9)
眼障害 (Eye disorders)				
霧視 (Vision blurred)	0	(0.0)	3	(17.6)
眼刺激 (Eye irritation)	0	(0.0)	1	(5.9)

引用元：CTD 5.3.3.4-11, 試験 1160.75, U■■-3299-01, Table 12.2.2: 1, Table 15.3.2: 3

表 2.7.6.2.22: 4 有害事象（発現率 5%以上）(2/2)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version ■■■)	BIBR 1048 MS 単独投与		BIBR 1048 MS と キニジンの併用投与	
	N	(%)	N	(%)
投与例数	21	(100.0)	17	(100.0)
有害事象発現例数	6	(28.6)	17	(100.0)
全身障害および投与局所様態				
(General disorders and administration site conditions)				
無力症 (Asthenia)	0	(0.0)	2	(11.8)
胸部不快感 (Chest discomfort)	0	(0.0)	1	(5.9)
疲労 (Fatigue)	0	(0.0)	1	(5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
(Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders)				
鼻閉 (Nasal congestion)	0	(0.0)	2	(11.8)
呼吸困難 (Dyspnoea)	0	(0.0)	1	(5.9)
咽頭浮腫 (Pharyngeal Oedema)	0	(0.0)	1	(5.9)
喘鳴 (Wheezing)	0	(0.0)	1	(5.9)

引用元：CTD 5.3.3.4-11, 試験 1160.75, U■■-3299-01, Table 12.2.2: 1, Table 15.3.2: 3

BIBR 1048 MS 単独投与では、治療期に 21 例中 6 例で 7 件の有害事象がみられた。有害事象が発現したすべての例で血沈亢進がみられ、その他 1 例に動悸がみられた。すべての有害事象は、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。なお、重篤な有害事象および試験の中止を必要としたものはみられなかった。

BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与では、キニジンが投与された 17 例全例に 109 件の有害事象がみられた。そのうち 2 件の有害事象（外陰膺そう痒症、膺分泌物）は、治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判定され、それら以外はすべて治験薬と因果関係ありと判定された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、キニジン投与前では見られず Day 3 のキニジン投与後 8～60 分以内に発現した。主な有害事象は、浮動性めまいおよび悪心各 11 例、頭痛 10 例、下痢および心電図 QT 延長各 9 例、嘔吐 6 例、多汗症 5 例、振戦および動悸各 4 例、錯乱状態、洞性頻脈および霧視各 3 例であった。これらの有害事象はキニジンの投与と時間的に関連すると考えられた。また、これらの有害事象の多くは軽度であり、すべて発現後 5 日以内に消失した。重篤な有害事象は、1 例に高度の血管迷走神経性失神および低血圧がみられた。これらは生命を脅かすものであり、キニジンの投与と関連があると考えられた。また、試験の中止を必要とした有害事象は、重篤な有害事象発現例を除き 5 例にみられ、ほとんどの有害事象は軽度でキニジンの投与と関連があると考えられた。

なお、BIBR 1048 MS とキニジン併用投与で、BIBR 1048 MS を 4 回投与した時点では、有害事象はみられなかった。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図

臨床検査値、バイタルサインおよび心電図所見のいずれにも、平均値または中央値にベースラインからの臨床的に問題となる変化はみられなかったが、BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与例で、キニジンの投与後に 2 例に低血圧、9 例に心電図 QT 延長がみられ、有害事象として報告された。これら臨床検査およびバイタルサインの平均値および中央値は、健康な被験者集団で予想される値とほぼ同様であった。

なお、BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与で、BIBR 1048 MS 150 mg の 4 回投与後のキニジン投与により報告された有害事象の発現率が高かったことから、本試験を早期に中止した。このため、本試験の Part 2 は実施しなかったため、試験中止までに得られた臨床検査値、バイタルサインおよび心電図所見を評価した。

まとめ

キニジン 600mg の単回投与 1 時間後に BIBR 1048 MS (定常状態) の投与を行ったところ, BIBR 953 ZW の曝露が増大した (約 2 倍)。

BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与では, キニジンが投与された 17 例全例に有害事象が発現した。これら報告された有害事象は, キニジンにより発現することが知られている有害事象とほぼ同様のものであった。発現時期はほとんどがキニジン投与後 60 分以内であり, BIBR 1048 MS の最終投与前であった。なお, キニジン併用投与を行い, さらに薬物動態の検討を実施できた被験者では治療域を超えるキニジンおよび 3-OH-キニジンの高い血漿中濃度は検出されなかった。

キニジンは, P-糖蛋白の最も強力な最も選択的な *in vivo* プローブ阻害剤 [CTD 5.4-11, R05-0172 ; CTD 5.4-12, R07-4436 ; CTD 5.4-13, R06-2665] の 1 つである。BIBR 1048 MS 投与の 1 時間前に高用量 (600 mg) のキニジンを投与する本試験のデザインは, BIBR 1048 MS のバイオアベイラビリティに対する P-糖蛋白阻害の最大作用を反映していると考えられる。また, アミオダロン (CYP および P-糖蛋白阻害剤) と BIBR 1048 MS との薬物相互作用が既に確認されているが, その発現メカニズムについては完全に解明されていない。

2.7.6.2.23 試験 1160.78

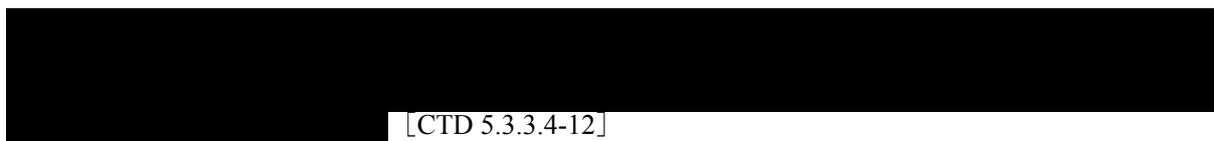


表 2.7.6.2.23: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	エノキサパリンから BIBR 1048 MS への切り替え後と、BIBR 1048 MS の単回投与時における BIBR 953 ZW の薬物動態および薬力学パラメータの比較																									
試験の種類	非盲検、2 期クロスオーバー試験																									
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性および女性、BMI は 18.5~29.9 kg/m ²																									
試験薬剤	BIBR 1048 MS 110 mg カプセル (Pradaxa [®]) エノキサパリン 40 mg 充填済みシリンジ ()																									
目標症例数	24 例																									
投与方法 投与期間	<p>投与期において投与される治験薬は以下のとおり (BIBR 1048 MS 単回投与およびエノキサパリン前投与の 2 期のクロスオーバー)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BIBR 1048 MS 単回投与 (投与期間は Day 1 のみ) : Day 1 の朝に BIBR 1048 MS 1 回 220 mg を単回経口投与する。 ・ エノキサパリン前投与 (投与期間は Day -3~1 の 4 日間) : Day -3 から Day -1 の朝にエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回 3 日間皮下投与、その翌日 (Day 1) の朝に BIBR 1048 MS 220 mg 単回経口投与する。 <p>なお、治験薬の投与は 10 時間以上の絶食の後に行った。</p>																									
観察項目 観察時期	<p>治験期間はスクリーニング期、投与期および治験終了期からなる。投与期における薬物動態および薬力学的パラメータ測定用に以下の時間に採血した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与方法</th> <th>Day</th> <th>採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">BIBR 1048 MS 単回投与</td> <td>Day 1</td> <td>投与前 1 時間、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間</td> </tr> <tr> <td>Day 2</td> <td>投与後 24, 32 時間</td> </tr> <tr> <td>Day 3</td> <td>投与後 48 時間</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">エノキサパリン 前投与^{a)}</td> <td>Day -3</td> <td>投与前 73 時間 (エノキサパリン投与前 1 時間)</td> </tr> <tr> <td>Day -2</td> <td>投与前 48 時間 55 分^{b)}</td> </tr> <tr> <td>Day -1</td> <td>投与前 24 時間 55 分^{b)}, 22^{b)}, 20^{b)}時間</td> </tr> <tr> <td>Day 1</td> <td>投与前 1 時間、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間</td> </tr> <tr> <td>Day 2</td> <td>投与後 24, 32 時間</td> </tr> <tr> <td>Day 3</td> <td>投与後 48 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) BIBR 1048 MS 投与からの時間、b) 抗 FXa/抗 FIIa 活性測定用のみの採血 また、その他の主な観察項目としては、身体所見の観察、血圧、脈拍数、12 誘導心電図の測定、臨床検査 (尿検査を含む)、有害事象および忍容性の観察を行った。</p>			投与方法	Day	採血時間	BIBR 1048 MS 単回投与	Day 1	投与前 1 時間、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間	Day 2	投与後 24, 32 時間	Day 3	投与後 48 時間	エノキサパリン 前投与 ^{a)}	Day -3	投与前 73 時間 (エノキサパリン投与前 1 時間)	Day -2	投与前 48 時間 55 分 ^{b)}	Day -1	投与前 24 時間 55 分 ^{b)} , 22 ^{b)} , 20 ^{b)} 時間	Day 1	投与前 1 時間、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間	Day 2	投与後 24, 32 時間	Day 3	投与後 48 時間
投与方法	Day	採血時間																								
BIBR 1048 MS 単回投与	Day 1	投与前 1 時間、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間																								
	Day 2	投与後 24, 32 時間																								
	Day 3	投与後 48 時間																								
エノキサパリン 前投与 ^{a)}	Day -3	投与前 73 時間 (エノキサパリン投与前 1 時間)																								
	Day -2	投与前 48 時間 55 分 ^{b)}																								
	Day -1	投与前 24 時間 55 分 ^{b)} , 22 ^{b)} , 20 ^{b)} 時間																								
	Day 1	投与前 1 時間、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間																								
	Day 2	投与後 24, 32 時間																								
	Day 3	投与後 48 時間																								
評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態 :</p> <p>薬物動態パラメータ :</p> <p>主要評価項目 : AUC_{0-∞}および C_{max} 副次評価項目 : AUC_{0-tz}, t_{max}, λ_z, t_{1/2}, MRT_{po}, CL/F, V_z/F</p> <p>薬力学的パラメータ :</p> <p>主要評価項目 : BIBR 953 ZW の抗 FXa/抗 トロンビン (FIIa) 活性の AUEC₀₋₄₈ (効果 [比]-時間曲線下面積) および ER_{max} (最大効果比) 副次評価項目 : BIBR 953 ZW の aPTT, ECT, TT, 抗 FIIa 活性 (Hemoclot assay[®]) エノキサパリンの抗 FXa/抗 FIIa 活性</p> <p>安全性 :</p> <p>有害事象の発現率、身体所見、バイタルサイン (血圧、脈拍数)、12 誘導心電図、臨床検査、局所忍容性および忍容性の総合評価</p>																									

表 2.7.6.2.23: 1 試験方法の概略 (2/2)

解析方法	AUC _{0-∞} , C _{max} , AUEC ₀₋₄₈ および ER _{max} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) ならびにこれらの両側 90%信頼区間を算出した。統計モデルは「順序」, 「被験者/順序」, 「時期」および「処置」の効果を含む対数変換パラメータの ANOVA であった。両側 90%信頼区間は ANOVA からの残差誤差に基づいた。他の全パラメータについて記述統計量を算出した。
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Human Pharmacology Centre, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月

治験対象

合計 24 例 (男性 13 例, 女性 11 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ, 23 例 (男性 12 例, 女性 11 例) が治験実施計画書どおりに治験薬の投与を完了した。男性被験者の 1 例は治験薬の初回投与前に有害事象のため途中中止した。そのため, 薬物動態, 薬力学および安全性の評価は, 23 例で実施した。なお, 本試験に組み入れられた 23 例は白人であった。また, 全例の年齢は平均 38.4 歳 (23 歳~51 歳), 体重は平均 72.5 kg (55~101 kg) そして BMI は平均 23.38 kg/m² (19.4~26.1 kg/m²) であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単回投与時またはエノキサパリン前投与後に BIBR 1048 MS を投与したときのフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.23: 2 に示した。

表 2.7.6.2.23: 2 BIBR 1048 MS 単回投与時またはエノキサパリン前投与後に BIBR 1048 MS を投与したときのフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

フリー体 BIBR 953 ZW		BIBR 1048 MS 単回投与		エノキサパリン前投与	
N=23		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{0-tz}	[ng·h/mL]	671	79.0	565	94.8
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	697	76.3	591	91.3
C _{max}	[ng/mL]	90.5	89.1	78.4	98.5
t _{max} ^{a)}	[h]	2.00	(1.48-3.00)	2.00	(1.50-3.02)
t _{1/2}	[h]	9.32	24.5	8.50	18.2
総 BIBR 953 ZW		BIBR 1048 MS 単回投与		エノキサパリン前投与	
N=23		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
AUC _{0-tz}	[ng·h/mL]	884	81.8	742	91.9
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	917	79.4	773	89.2
C _{max}	[ng/mL]	115	92.3	99.1	96.1
t _{max} ^{a)}	[h]	2.00	(1.48-3.00)	2.00	(1.50-2.12)
t _{1/2}	[h]	10.0	19.8	9.89	16.1

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-12, 試験 1160.78, U [REDACTED] 1230-01, Table 11.5.2.2: 1

解析による評価

フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する AUC_{0-∞} および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.23: 3 に示した。なお, フリー体および総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference 比) は, エノキサパリン前投与後の BIBR 1048 MS 投与時を Test とし, BIBR 1048 MS 単回投与時を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.23: 3 BIBR 1048 MS 単回投与時またはエノキサパリン前投与後に BIBR 1048 MS を投与したときの相対バイオアベイラビリティ

対象物質	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference 比) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
フリー体 BIBR 953 ZW	AUC _{0-∞}	84.52	67.475	105.860
	C _{max}	86.46	67.450	110.816
総 BIBR 953 ZW	AUC _{0-∞}	84.00	67.211	104.971
	C _{max}	85.85	67.002	109.996

引用元：CTD 5.3.3.4-12, 試験 1160.78, U 1230-01, Table 11.5.2.3: 1

BIBR 953 ZW の薬物動態

- エノキサパリンを3日間前投与した後に BIBR 1048 MS 投与した場合, フリー体および総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} は BIBR 1048 MS 単回投与時に比べ約 15% 低下した。総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の Test/Reference 比はそれぞれ 84% および約 86% であり, フリー体 BIBR 953 ZW ではそれぞれ約 85% および約 86% であった。
- 被験者内比の 90% 信頼区間は, 総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} で 67.2~105.0%, C_{max} で 67.0~110.0% であり, フリー体 BIBR 953 ZW では, AUC_{0-∞} で 67.5~105.9%, C_{max} で 67.5~110.8% であった。いずれの 90% 信頼区間も 100% を含んでいた。

薬力学

BIBR 1048 MS 単回投与時またはエノキサパリン前投与後に BIBR 1048 MS 投与したときの薬力学パラメータを表 2.7.6.2.23: 4 に示した。

表 2.7.6.2.23: 4 BIBR 1048 MS 単回投与時またはエノキサパリン前投与後に BIBR 1048 MS 投与したときの薬力学パラメータ

N=23	BIBR 1048 MS 単回投与		エノキサパリン前投与	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
抗 FXa/抗 FIIa ^{a)}				
AUEC ₀₋₄₈ [h]	14.6	112	23.8	60.4
ER _{max}	2.53	33.0	2.92	30.0
aPTT				
AUEC ₀₋₄₈ [h]	5.65	106	6.56	131
ER _{max}	2.40	47.9	2.07	47.6
ECT				
AUEC ₀₋₄₈ [h]	7.28	123	7.30	94.3
ER _{max}	2.25	37.7	2.05	38.1
TT				
AUEC ₀₋₄₈ [h]	44.8	84.3	42.0	83.7
ER _{max}	7.32	57.2	6.06	47.4
抗 FIIa (Hemoclot assay [®])				
AUEC ₀₋₄₈ [h]	4.01	84.2	3.61	99.5
ER _{max}	1.64	26.6	1.55	28.2

a) N=21

引用元：CTD 5.3.3.4-12, 試験 1160.78, U 1230-01, Table 11.5.3.2: 1

解析による評価

薬力学的パラメータに関する AUEC₀₋₄₈ および ER_{max} の被験者内比の中央値の点推定値（幾何平均値）とその両側 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.23: 5 に示した。なお、薬力学的パラメータに関する被験者内比（Test/Reference 比）は、エノキサパリン前投与後の BIBR 1048 MS 投与時を Test とし、BIBR 1048 MS 単回投与時を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.23: 5 BIBR 1048 MS 単回投与時またはエノキサパリン前投与後に BIBR 1048 MS を投与したときの薬力学パラメータの相対比較

解析対象	薬力学パラメータ		被験者内比 (Test/Reference 比) [%]	90%信頼区間	
				下限値[%]	上限値[%]
抗 FXa/抗 FIIa	AUEC ₀₋₄₈	[h]	163.67	114.318	234.343
	ER _{max}		115.20	101.802	130.357
aPTT	AUEC ₀₋₄₈	[h]	114.15	75.085	173.528
	ER _{max}		84.88	70.267	102.531
ECT	AUEC ₀₋₄₈	[h]	99.15	67.814	144.965
	ER _{max}		90.99	80.003	103.479
TT	AUEC ₀₋₄₈	[h]	91.77	71.528	117.733
	ER _{max}		82.43	68.576	99.091
抗 FIIa (Hemoclot assay [®])	AUEC ₀₋₄₈	[h]	88.41	66.843	116.925
	ER _{max}		94.97	87.404	103.191

引用元：CTD 5.3.3.4-12, 試験 1160.78, U 1230-01, Table 11.5.3.3: 1

- エノキサパリンを3日間前投与した後に BIBR 1048 MS を投与したとき (Test) と BIBR 1048 MS 単回単回投与したとき (Reference) を比較した場合、抗 FXa/抗 FIIa 活性の AUEC₀₋₄₈ および ER_{max} の Test/Reference 比は、それぞれ 163.7% および 115.2% であった。また、抗 FXa/抗 FIIa 活性の Test/Reference 比の 90% 信頼区間は、AUEC₀₋₄₈ で 114.3~234.3%、ER_{max} で 101.8~130.4% であった。エノキサパリンの前投与によって抗 FXa/抗 FIIa 活性は増大したが、これは、前投与されたエノキサパリンの抗凝固作用が BIBR 1048 MS 投与時にもある程度残存しているためと考えられた。
- 他の凝固パラメータは前投与されたエノキサパリンの影響を特に受けなかった。エノキサパリンの前投与によって aPTT の AUEC₀₋₄₈ は、約 14% 増加したが、他の凝固パラメータ (ECT, TT および抗 FIIa 活性の AUEC₀₋₄₈ ならびに aPTT, ECT, TT および抗 FIIa 活性の ER_{max}) は変化しないか、わずかな低下を示した。
- 総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度とすべての凝固パラメータとの関係に著明な変化はなかった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

治験期間中、23 例全例に計画どおりに BIBR 1048 MS 計 440 mg (単回経口投与 2 回) およびエノキサパリン計 120 mg (皮下投与 3 回) の投与を完了した。

治験薬が投与された 23 例の被験者中 8 例に 12 件の有害事象が投与期にみられた。

BIBR 1048 MS 単回投与時では、23 例中 3 例に 3 件 (頭痛, 下痢, 背部痛), エノキサパリン投与時では、23 例中 4 例に 6 件 (頭痛 2 件, 疲労 2 件, 血腫, 鼻出血), エノキサパリン前投与後の BIBR 1048 MS 投与時では、23 例中 3 例に 3 件 (発疹, 背部痛, 肝酵素上昇) の有害事象がみられた。肝酵素上昇 (中等度) を除いたすべての有害事象は、軽度で治療を必要とするものではなく、治験終了までには回復した。治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、BIBR 1048 MS 投与前のエノキサパリン投与時に発現した鼻出血とエノキサパリン前投与後の BIBR 1048 MS 投与時に発現した肝酵素上昇であった。肝酵素上昇は、BIBR 1048 MS 投与後 2 日目に実施した検査で AST 79.0 U/L, ALT 157.0 U/L であり、ALT は基準範囲上限の約 3 倍であった。なお、10 日後の検査では、両検査値ともベースライン値に回復した。

重篤な有害事象は、試験後期間に 1 例に虚血性脳卒中がみられ、治療のための入院が必要で、生命を脅かすものであると判断された。なお、本事象は、治験薬の最終投与から約 7 週間後に発現しており発現までの期間が長いことから、治験薬との因果関係はないと判定された。

臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図

1 例の肝酵素上昇を除いて、臨床検査, バイタルサインおよび心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

忍容性

忍容性は、全例で両投与方法共に「良好」と評価された。

まとめ

エノキサパリンの 3 日間前投与後に 24 時間ウォッシュアウト期間を設け、次に BIBR 1048 MS を投与したとき、BIBR 1048 MS の曝露量がわずかに減少したが、これは臨床的に問題となる程度ではなかった。エノキサパリンの前投与後に抗 FXa/抗 FIIa 活性の増大が観察されたが、臨床的に問題となる程度ではなかった。他の凝固パラメータはエノキサパリン投与の影響をまったく受けないか、わずかしかなかった。BIBR 1048 MS を単回投与、エノキサパリン前投与を行い、その翌日に BIBR 1048 MS を単回投与する投与法のいずれも安全であり、被験者全例での忍容性も優れていた。

以上より、24 時間ウォッシュアウト期間を設けたエノキサパリンから BIBR 1048 MS への切り替えは安全に行うことができると考えられる。

2.7.6.2.24 試験 1160.82



表 2.7.6.2.24: 1 試験方法の概略 (1/3)

目的	P-糖蛋白阻害剤であるクラリスロマイシン併用が BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティに及ぼす影響の有無と程度の検討				
試験の種類	非盲検, 4 期投与順序固定試験				
対象	18 歳から 50 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~29.9 kg/m ²				
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル クラリスロマイシン 500 mg 錠 ()				
目標症例数	20 例				
投与方法 投与期間	<p>Treatment A (BIBR 1048 MS 単独投与期) : BIBR 1048 MS として 150 mg を単回, 10 時間以上の絶食後の朝に投与</p> <p>Treatment B (クラリスロマイシン単独投与期) : クラリスロマイシンとして 1 回 500 mg を 1 日 2 回, 1 日間, 10 時間の絶食後の朝および夕に投与</p> <p>Treatment C (BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用期) : <u>Day 1</u> ・ クラリスロマイシンとして 1 回 500 mg を 1 日 2 回, 10 時間以上の絶食後の朝および夕に投与 ・ BIBR 1048 MS として 150 mg を, クラリスロマイシンの朝の投与の 1 時間後 (絶食下) に投与</p> <p><u>Day 2~4</u> クラリスロマイシンとして 500 mg を 1 日 2 回, 10 時間以上の絶食後の朝および夕に投与</p> <p>Treatment D (BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用期 [クラリスロマイシン定常状態時での併用]) : ・ クラリスロマイシンとして 500 mg を 1 日 2 回, 1 日間, 10 時間以上の絶食後の朝および夕に投与 ・ BIBR 1048 MS として 150 mg をクラリスロマイシンの朝の投与の 1 時間後 (絶食下) に投与</p>				
投与方法 投与期間	Visit	期間	BIBR 1048 MS 投与	クラリスロマイシン投与	
	2	Treatment A	1 日	9:00	—
			1 日	—	—
		ウォッシュアウト	5 日以上	—	—
	3	Treatment C	1 日	9:00	8:00, 20:00
			3 日	—	8:00, 20:00
	4	Treatment B	1 日	—	8:00, 20:00
	5	Treatment D	1 日	9:00	8:00, 20:00
			1 日	—	—

表 2.7.6.2.24: 1 試験方法の概略 (2/3)

観察項目 観察時期	治験期間はスクリーニング期, 4 つの投与期および後観察期からなる。各投与期における薬物動態および薬力学的パラメータの測定は以下のとおり行った。					
	Visit	投与期	治験薬投与		薬物動態パラメータ測定	
		BIBR 1048 MS	クラリスロマイシン	BIBR 1048 MS (血液・尿)	クラリスロマイシン (血液)	
1	スクリーニング					
2	Treatment A	X	—	X		X
	ウォッシュアウト					
3	Treatment C	X	X	X	X	X
4	Treatment B	—	X	—	X	—
5	Treatment D	X	X	X	X	X
6	後観察期					
各投与期における薬物動態および薬力学的パラメータ測定用の血液および尿検体は以下の時間に採取した。						
測定対象		投与期		採取時間		
薬物動態 (BIBR 1048 MS)	採血	Treatment A		BIBR 1048 MS 投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間		
		Treatment C		BIBR 1048 MS 投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 35 時間		
		Treatment D		BIBR 1048 MS 投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間		
	採尿	Treatment A		BIBR 1048 MS 投与後 0~12 時間および 12~24 時間 (蓄尿)		
		Treatment C		BIBR 1048 MS 投与後 0~12 時間および 12~24 時間 (蓄尿)		
		Treatment D		BIBR 1048 MS 投与後 0~12 時間および 12~24 時間 (蓄尿)		
測定対象		投与期		採取時間		
薬物動態 (クラリスロマイシン)	採血	Treatment B		クラリスロマイシン投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13 時間		
		Treatment C		クラリスロマイシン投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 25 時間		
		Treatment D		クラリスロマイシン投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 25 時間		
薬力学的パラメータ	採血	Treatment A		BIBR 1048 MS 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間		
		Treatment C		BIBR 1048 MS 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間		
		Treatment D		BIBR 1048 MS 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間		
また, その他の主な観察項目としては, 身体所見の観察, 血圧, 脈拍数, 12 誘導心電図の測定, 臨床検査 (尿検査を含む), 有害事象の観察および忍容性の評価を行った。						

表 2.7.6.2.24: 1 試験方法の概略 (3/3)

評価項目 評価基準	有効性・薬物動態： 薬物動態パラメータ：フリー体および総 BIBR 953 ZW, クラリスロマイシン 主要評価項目：総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 副次評価項目： フリー体 BIBR 953 ZW : $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} フリー体および総 BIBR 953 ZW : AUC_{0-tz} , AUC_{t1-t2} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{po} , CL/F , V_z/F , Ae_{0-24} , fe_{0-24} , CLR_{0-24} クラリスロマイシン : C_{max} , AUC_{0-tz} , t_{max} , λ_z , $AUC_{\tau,1}$, AUC_{t1-t2} , $AUC_{\tau,ss}$, $AUC_{0-tz,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{pre,ss}$, $C_{min,ss}$, $t_{min,ss}$, C_{avg} , PTF , $CL/F_{,ss}$, $V_z/F_{,ss}$, $t_{1/2,ss}$, $t_{max,ss}$, $MRT_{po,ss}$ 薬力学的パラメータ： クラリスロマイシン併用または非併用時のトロンビン時間 (TT) およびエカリン凝固時間 (ECT) 安全性： 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 12 誘導心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性
解析方法	$AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90% 信頼区間を算出した。評価項目のパラメータにおいては, 対数変換後に ANOVA を用い解析し, 「被験者」および「処置」を要因として含めた。「被験者」は変量効果, 「処置」は固定効果とした。信頼区間は ANOVA の残差誤差に基づいて算出した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月 [REDACTED] 月

治験対象

合計 20 例 (男性 10 例, 女性 10 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ, 全例が治験薬の投与を受けた。全例に BIBR 1048 MS およびクラリスロマイシンが治験実施計画書に従って投与され, 本試験を完了した。なお, 本試験に組み入れられた 20 例はすべて白人であった。また, 全例の年齢は平均 35.2 歳 (22 歳~49 歳), 体重は平均 75.6 kg (54~99 kg) そして BMI は平均 24.5 kg/m² (19.1~28.6 kg/m²) であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.24: 2 に示した。

表 2.7.6.2.24: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

総 BIBR 953 ZW	BIBR 1048 MS 単独投与 (Treatment A)		BIBR 1048 MS とクラリス ロマイシンの併用 (Treatment C)		BIBR 1048 MS とクラリス ロマイシンの併用 (Treatment D)	
	N=19		N=19		N=20	
	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	615	106	557	45.3	734	64.0
C_{max} [ng/mL]	77.6	120	67.5	44.9	90.0	66.3

引用元 : CTD 5.3.3.4-13, 試験 1160.82, U [REDACTED] 2188-01, Table 11.5.2.2: 1

クラリスロマイシン単独投与時および BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用時のクラリスロマイシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.24: 3 に示した。

表 2.7.6.2.24: 3 クラリスロマイシン単独投与時または BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用時のクラリスロマイシンの薬物動態パラメータ

クラリスロマイシン	クラリスロマイシン 単独投与 (Treatment B)		BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用 (Treatment C)		BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用 (Treatment D)	
	N=20		N=19		N=20	
	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]
AUC _{τ,1} [μg·h/mL]	—	—	8.72 ^{a)}	35.3 ^{a)}	—	—
AUC _{τ,ss} [μg·h/mL]	16.0	38.2	—	—	16.3	30.8
C _{max} [μg/mL]	—	—	1.40	39.7	—	—
C _{max,ss} [μg/mL]	2.17	34.9	—	—	2.33	31.3

a) N=18

引用元：CTD 5.3.3.4-13, 試験 1160.82, U 2188-01, Table 11.5.2.2: 2

解析による評価

総 BIBR 953 ZW は AUC_{0-∞} および C_{max}, クラリスロマイシンは AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.24: 4 に示した。なお, 総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は, BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用投与時 (Treatment C および Treatment D) を Test とし, BIBR 1048 MS 単独投与時 (Treatment A) を Reference として比を算出した。クラリスロマイシンに関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用投与時 (Treatment D) を Test とし, クラリスロマイシン単独投与時 (Treatment B) を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.24: 4 BIBR 1048 MS およびクラリスロマイシンを単独もしくは併用投与したときの相対バイオアベイラビリティ

対象物質	薬物動態パラメータ (N=19/20)	被験者内比 (Test/Reference ratio) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
総 BIBR 953 ZW (Treatment C : N=19)	AUC _{0-∞}	90.7	62.4	131.9
	C _{max}	87.0	57.7	131.3
総 BIBR 953 ZW (Treatment D : N=20)	AUC _{0-∞}	119.1	89.8	158.0
	C _{max}	115.0	84.2	157.2
クラリスロマイシン (Treatment D : N=20)	AUC _{τ,ss}	101.5	94.5	108.9
	C _{max,ss}	107.4	98.2	117.5

引用元：CTD 5.3.3.4-13, 試験 1160.82, U 2188-01, Table 11.5.2.3: 1, 11.5.2.3: 2 および 11.5.2.3: 3

BIBR 953 ZW の薬物動態

- クラリスロマイシン 1 回 500 mg の 1 日 2 回投与の初回投与 1 時間後に BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を投与したときの総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞}, C_{max} は, BIBR 1048 MS 単独投与時に比べてそれぞれ 9%, 13%減少した。
- クラリスロマイシン 1 回 500 mg の 1 日 2 回, 反復投与後に BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を投与したときの総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞}, C_{max} は, BIBR 1048 MS 単独投与時に比べてそれぞれ 19%, 15%増加した。総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比の両側 90%信頼区間は AUC_{0-∞}は 89.8%~158.0%, C_{max} は 84.2%~157.2%であり, いずれのパラメータの上限も「相互作用なし」と判断される 80~125%の許容域から外れていた。
- P-糖蛋白阻害剤であることが知られているクラリスロマイシンとの併用投与による総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} への影響は臨床的に問題とならない程度であった。

クラリスロマイシンの薬物動態

- BIBR 1048 MS 1回 150 mg の単回投与時のクラリスロマイシンの $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ はそれぞれ 1.88%, 7.4%増加した。
- クラリスロマイシンの $AUC_{\tau,ss}$ と $C_{max,ss}$ の 90%信頼区間は、「相互作用なし」と判断される 80～125%の範囲内であった。
- BIBR 1048 MS 1回 150 mg の単回投与はクラリスロマイシンの体内動態に影響をおよぼさなかった。

薬力学

- 血液凝固時間の延長と総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度との間には、高い相関がみられた。BIBR 1048 MS 単独投与時と BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用時の間で、血漿中薬物濃度と ECT および TT との相関関係に差は認められなかった。
- クラリスロマイシンの初回投与後に BIBR 1048 MS を投与したときに比べて、クラリスロマイシンの連続投与後に BIBR 1048 MS を投与したとき、総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} は増加するが、薬力学的パラメータ値には反映されなかった。BIBR 1048 MS 単独投与時との比較からは明確な結論は得られなかった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

被験者 20 例の全例が、クラリスロマイシンとして 1回 500 mg の 1日 2回を 6日間継続して計 12回、BIBR 1048 MS として 150 mg の 1日 1回投与により計 3回投与された。

BIBR 1048 MS 単独投与中 (Treatment A) に被験者 20 例中 8 例 (40.0%) に 8 件の有害事象がみられた。頭痛 (4 例)、咽喉頭疼痛 (1 例)、下痢 (1 例)、歯痛 (1 例)、および嘔吐 (1 例) であった。有害事象の程度は、頭痛 (1 例) と嘔吐は中等度で、ほかは軽度であった。すべての有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。軽度の頭痛 (1 例) のみ治療が施されたが、ほかは治療なしで回復した。

BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用時 (Treatment B, Treatment D) に、被験者 20 例中 8 例 (40.0%) に 9 件の有害事象がみられた。味覚異常 (6 例)、腹痛 (1 例)、消化不良 (1 例)、嘔吐 (1 例) であった。有害事象の程度は、腹痛および嘔吐は中等度で、ほかは軽度であった。すべての有害事象は治療なしで回復した。

クラリスロマイシン単独投与時 (Treatment C) に、被験者 20 例中 1 例 (5.0%) に 2 件の有害事象がみられた (味覚異常および疲労)。有害事象の程度は、すべて軽度であった。すべての有害事象は治療なしで回復した。

味覚異常はクラリスロマイシンの副作用として広く知られており、BIBR 1048 MS とクラリスロマイシンの併用時 (Treatment B, Treatment D)、およびクラリスロマイシン単独投与時 (Treatment C) に発現した味覚異常 (7 例) はすべて治験薬との因果関係ありと判断された。その他の有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

すべての有害事象は試験終了時までには消失した。

有害事象による投与中止例および重篤な有害事象はなかった。

臨床検査、バイタルサイン、身体所見および心電図

身体所見、バイタルサイン、心電図および安全性の臨床検査のいずれについても、安全性に関する問題はみられなかった。

忍容性

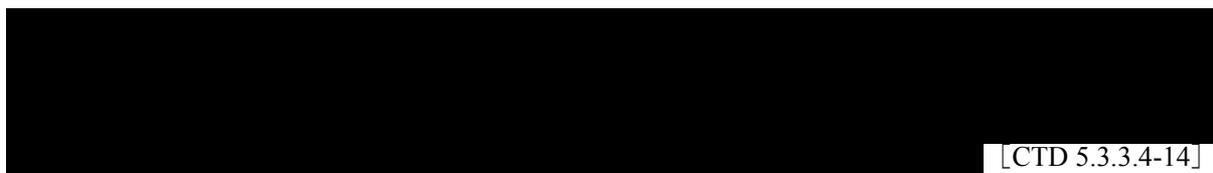
忍容性は、良好/満足/十分でない/不良および評価不能で判断されたが、すべての被験者で「良好」と評価された。

まとめ

薬物相互作用の評価では、BIBR 1048 MS 150 mg を単独単回投与した場合と、クラリスロマイシン 1回 500 mg の 1日 2回投与の初回投与後に BIBR 1048 MS 1回 150 mg を併用投与した場合およびクラリスロマイシン 1回 500 mg の 1日 2回投与を 6日間連続投与した後に BIBR 1048 MS 1回 150 mg を併用投与した場合の比較において、クラリスロマイシン併用による総 BIBR 953 ZW の AUC および C_{max} への影響は、臨床的に問題とならない程度と考えられた。また、臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった。

安全性の評価では問題となる懸念はなく、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.25 試験 1160.83



[CTD 5.3.3.4-14]

表 2.7.6.2.25: 1 試験方法の概略 (1/4)

<p>目的</p>	<p><u>Part 1 (パイロット試験)</u> 安全性、忍容性、薬物動態および薬力学の探索的評価。パラメータは本試験と同じパラメータ (下記参照) を用いた。ただし、Part 1 は被験者が本試験中に危険にさらされないことを確認することを目的として実施し、本試験より低用量でより少数の被験者を対象とした。</p> <p><u>Parts 2 および 3 (本試験)</u> 主要目的： クロピドグレル単回投与時およびクロピドグレル定常状態下において、クロピドグレルが総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ に与える影響を評価する。 BIBR 1048 MS 定常状態下において、BIBR 1048 MS がクロピドグレルおよびその不活性代謝物 SR26334 の AUC および C_{max}, $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ に与える影響を評価する。 クロピドグレル単回投与時および反復投与時の $AUEC_{IPA,0-24}$ (時間ゼロから投与後 24 時間までの血小板凝集阻害作用の効果-時間曲線下面積) および $E_{max,IPA,0-24}$ (投与前と比較した時間ゼロから投与後 24 時間までの血小板凝集阻害作用の最大の変化率) から、BIBR 1048 MS がクロピドグレルの血小板凝集阻害作用に与える影響を評価する。 副次目的： BIBR 1048 MS の作用と関連がある薬力学的パラメータにクロピドグレルが与える影響を評価する (aPTT, ECT および TT)。 BIBR 953 ZW (総およびフリー体 BIBR 953 ZW) ならびにクロピドグレルおよびその不活性代謝物のその他の薬物動態パラメータの評価。 BIBR 1048 MS 単独投与, クロピドグレル単独投与, BIBR 1048 MS およびクロピドグレル併用投与が毛細血管出血時間に与える影響を評価する。</p>
<p>試験の種類</p>	<p>Part 1 : 非盲検, 2 期投与順序固定試験 Part 2 : 非盲検, ランダム化, 3 期クロスオーバー試験 Part 3 : 非盲検, 2 期投与順序固定試験</p>
<p>対象</p>	<p>18 歳から 40 歳までの健康男性, BMI は 18.5~29.9 kg/m²</p>
<p>試験薬剤</p>	<p>BIBR 1048 MS 75 mg カプセル クロピドグレル 75 mg 錠 () クロピドグレル 300 mg 錠 ()</p>
<p>症例数</p>	<p>目標症例数： 44 例 (Part 1 [パイロット試験] : 8 例 ; Part 2 [本試験] : 24 例 ; Part 3 [本試験] : 12 例) 実施症例数 : 同意取得 ; 44 例 ・ Part 1 (Treatment D, E) : 投与 ; 8 例, 完了 ; 8 例, 主要評価項目解析 ; 8 例 ・ Part 2 (Treatment A, B, C) : 投与 ; 24 例, 完了 ; 21 例, 主要評価項目解析 ; 24 例 ・ Part 3 (Treatment F, G) : 投与 ; 12 例, 完了 ; 11 例, 主要評価項目解析 ; 12 例</p>

表 2.7.6.2.25: 1 試験方法の概略 (2/4)

投与方法 投与期間	<p><u>Part 1 (パイロット試験) :</u> 下記の Treatment D と Treatment E を順に行った。Treatment D と Treatment E の間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Treatment D : Day 1 から 3 に BIBR 1048 MS 75 mg を 1 日 2 回 3 日間投与, 続いて Day 4 に BIBR 1048 MS 75 mg とクロピドグレル 300 mg を 1 日 1 回 1 日間投与 (Reference) ・Treatment E : Day 1 から 3 に BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回 3 日間投与, 続いて Day 4 に BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 300 mg を 1 日 1 回 1 日間投与 (Test) <p><u>Part 2 (本試験) :</u> 下記の 3 つの Treatment をクロスオーバーデザインで行った。各 Treatment の間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Treatment A (クロピドグレル + BIBR 1048 MS) : Day -2 にクロピドグレル 300 mg を 1 日 1 回 1 日間投与, 続いて Day -1 にクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 1 日間投与, 続いて Day 1 から Day 2 にクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回と BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回 2 日間投与, Day 3 はクロピドグレル 75 mg と BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 1 回 1 日間投与 (Test) ・Treatment B (クロピドグレル単独) : Day -2 にクロピドグレル 300 mg を 1 日 1 回 1 日間投与, 続いて Day -1 から Day 3 にクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 4 日間投与 (Reference) ・Treatment C (BIBR 1048 MS 単独) : Day 1 から Day 2 に BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回 2 日間投与, 続いて Day 3 に BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 1 回 1 日間投与 (Reference) <p><u>Part 3 (本試験) :</u> 下記の Treatment F と Treatment G を順に行った。Treatment F と Treatment G の間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Treatment F : Day 1 にクロピドグレル 600 mg を 1 日 1 回 1 日間投与 (Reference) ・Treatment G : Day 1 から Day 3 に BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 2 回 3 日間投与, 続いて Day 4 に BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg を 1 日 1 回 1 日間投与 (Test) 1 日 1 回投与では朝 (AM 8:00, 空腹時) に, 1 日 2 回投与では朝 (AM 8:00, 空腹時) および晩 (PM 8:00) に投与を行った。
--------------	---

表 2.7.6.2.25: 1 試験方法の概略 (3/4)

観察項目 観察時期	<u>Part 1 (パイロット試験):</u>		
	治験期間はスクリーニング期, 投与期および治験終了期からなる。投与期における薬物動態および薬力学的パラメータ測定用に以下の時間に採血した。なお, 投与期において食事は適宜摂食させた。		
	<u>Treatment</u>	<u>Day</u>	<u>採血時間</u>
	Treatment DおよびE	Day 1~5	<u>BIBR 1048 MS</u> Day 1 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 12 ^{a)} 時間, Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>クロピドグレル</u> Day 1 の投与前, Day 4 の投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day 1 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 12 ^{a)} 時間, Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 時間 <u>IPA</u> Day 1 の投与前, Day 4 の投与後 2, 4, 6, 8, 12 時間
	a) BIBR 1048 MS 投与前に採取		
<u>Part 2 (本試験):</u>			
<u>Treatment</u>	<u>Day</u>	<u>採血時間</u>	
Treatment A	Day -2~4	<u>BIBR 1048 MS</u> Day 1 および 2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>クロピドグレル</u> Day -2, -1, 1 および 2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day -2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 時間 <u>IPA</u> Day -2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12 時間	
Treatment B	Day -2~4	<u>クロピドグレル</u> Day -2, -1, 1 および 2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day -2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 時間 <u>IPA</u> Day -2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12 時間	
Treatment C	Day 1~4	<u>BIBR 1048 MS</u> Day 1 および 2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day 1 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 時間	

表 2.7.6.2.25: 1 試験方法の概略 (4/4)

<p>観察項目 観察時期 (続き)</p>	<p>Part 3 (本試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Day</th> <th>採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F</td> <td>1~2</td> <td> <p><u>クロピドグレル</u> Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間 <u>IPA</u> Day 1 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間</p> </td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>1~6</td> <td> <p><u>BIBR 1048 MS</u> Day 1 および 2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12^{a)}, Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>クロピドグレル</u> Day 4 の投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day 1 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12^{a)}, Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>IPA</u> Day 1 の投与前, Day 4 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a) BIBR 1048 MS 投与前に採取 また, その他の主な観察項目としては, 身体所見の観察, 血圧, 脈拍数, 12 誘導心電図の測定, 臨床検査 (尿検査を含む), 有害事象の観察および忍容性の評価を行った。</p>	Treatment	Day	採血時間	F	1~2	<p><u>クロピドグレル</u> Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間 <u>IPA</u> Day 1 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間</p>	G	1~6	<p><u>BIBR 1048 MS</u> Day 1 および 2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12^{a)}, Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>クロピドグレル</u> Day 4 の投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day 1 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12^{a)}, Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>IPA</u> Day 1 の投与前, Day 4 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間</p>
Treatment	Day	採血時間								
F	1~2	<p><u>クロピドグレル</u> Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間 <u>IPA</u> Day 1 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間</p>								
G	1~6	<p><u>BIBR 1048 MS</u> Day 1 および 2 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12^{a)}, Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>クロピドグレル</u> Day 4 の投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>血液凝固検査</u> Day 1 の投与前, Day 3 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12^{a)}, Day 4 の投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間 <u>IPA</u> Day 1 の投与前, Day 4 の投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間</p>								
<p>評価項目 評価基準</p>	<p>薬物動態: 薬物動態パラメータ: 主要評価項目: 総 BIBR 953 ZW およびクロピドグレルとその不活性代謝物 SR26334 の $C_{max,ss}$ および $AUC_{\tau,ss}$, クロピドグレルおよび SR26334 の C_{max} および AUC_{0-24} 副次評価項目: ・ 導入期のクロピドグレルおよび SR26334 の $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-tz}, λ_z, t_{max}, $t_{1/2}$, MRT_{po}, CL/F および V_z/F ・ 反復投与後のフリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ ・ 反復投与後のフリー体および総 BIBR 953 ZW ならびにクロピドグレルおよび SR26334 の $AUC_{0-tz,ss}$, $t_{z,ss}$, $t_{max,ss}$, $t_{min,ss}$, PTF, C_{avg}, $C_{pre,ss}$, $C_{min,ss}$, $MRT_{po,ss}$, CL/F_{ss} および V_z/F_{ss} 薬力学的パラメータ: 主要評価項目: $AUEC_{IPA,0-24}$ および $E_{max,IPA,0-24}$ (単回投与時) または $AUEC_{IPA,\tau,ss}$ (= $AUEC_{IPA,0-24,ss}$) および $E_{max,IPA,ss}$ (反復投与時) をパラメータとしたクロピドグレル単回投与および反復投与時のアデノシン二リン酸 (ADP) 誘発血小板凝集阻害 (IPA) 副次評価項目: 凝固マーカー (ECT, aPTT, TT) の投与前値に対する比の薬力学的パラメータ ($AUEC_{\tau,ss}$ および $ER_{max,ss}$) 安全性: 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 心電図, 臨床検査 (凝固パラメータを含む), 血小板凝集検査, 毛細血管出血時間 (Part 2 および 3), 有害事象および忍容性</p>									
<p>解析方法</p>	<p>薬物動態に関しては, 解析対象物質の AUC および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90% 信頼区間を算出し, 単独投与時と併用投与時を比較した。評価項目のパラメータにおいては, 対数変換後に「順序」, 「被験者/順序」, 「時期」 および 「処置」 を効果とした分散分析 (ANOVA) を用い解析した。薬力学に関しては, クロピドグレル単独投与, BIBR 1048 MS 単独投与およびこれらの薬剤の併用投与が凝固マーカーおよび血小板凝集に及ぼす影響を評価した。また, 線形最小二乗回帰分析を行い, 血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と薬力学的指標 (ECT, aPTT, TT) の関係を検討した。</p>									
<p>治験責任医師</p>	<p>D. [redacted]</p>									
<p>治験実施施設</p>	<p>[redacted], ドイツ</p>									
<p>治験実施期間</p>	<p>西暦 20 [redacted] 年 [redacted] 月 ~ [redacted] 月</p>									

治験対象

Part 1 (パイロット試験) では、8 例が組み入れられ、全員が投与を完了した。Part 2 (本試験) では、24 例が組み入れられ、21 例が投与を完了した。3 例が投与を中止したが、中止理由は、有害事象発現 2 例、同意撤回 1 例であった。Part 3 (本試験) では、12 例が組み入れられ、11 例が投与を完了した。1 例が同意撤回のため投与を中止した。

すべての被験者は男性であり、Part 3 に組み入れられたアメリカ先住民 (アラスカ先住) の民族的起源の 1 例を除いてすべての被験者が白人であった。Part 1 では、平均年齢は 28.9 歳 (22 歳~33 歳)、Part 2 では、平均年齢は 31.5 歳 (23 歳~40 歳)、Part 3 では、平均年齢は 32.8 歳 (22 歳~40 歳) であった。Part 1 および Part 2 の大部分の被験者が喫煙未経験者または元喫煙者であったが、Part 3 では半数が喫煙者であった。治験参加に支障をきたす飲酒歴を有する被験者はいなかった。本治験では、スクリーニング時に合併症を有する被験者および薬物動態および薬力学の解析に影響を与える併用薬を使用していた被験者はいなかった。治験薬の服薬遵守状況が不良であった被験者はいなかった。

Part 1 (パイロット試験) :

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時と BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用投与時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.25: 2 に示した。

BIBR 1048 MS 75 mg 投与時 (Treatment D) には、BIBR 1048 MS 単独投与時と比較してクロピドグレル併用時に総 BIBR 953 ZW 曝露量がわずかに減少したが、変動が非常に大きかった。BIBR 1048 MS 150 mg 投与時 (Treatment E) には、BIBR 1048 MS 単独投与時と比較してクロピドグレル併用時に総 BIBR 953 ZW 曝露量が約 35%増加した。

表 2.7.6.2.25: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用投与時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

	BIBR 1048 MS 75 mg 単独投与 (Treatment D) (N=8)		BIBR 1048 MS 75 mg とクロピドグレル 300 mg の併用投与 (Treatment D) (N=8)		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Treatment E) (N=8)		BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 300 mg の併用投与 (Treatment E) (N=8)	
	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]
AUC _{τ,ss} [ng·h/mL]	494	32.3	359	91.1	727	54.7	979	43.6
AUC _{0-tz,ss} [ng·h/mL]	492	32.3	498	83.6	724	54.7	1270	45.0
C _{max,ss} [ng/mL]	73.6	35.0	52.9	102	109	53.0	184	23.2
C _{min,ss} [ng/mL]	17.9	40.0	16.5	84.0	28.7	64.1	32.2	66.2
C _{avg} [ng/mL]	41.2	32.3	29.9	91.1	60.6	54.7	81.6	43.6
C _{pre,ss} [ng/mL]	21.7	54.3	21.2	71.1	32.5	74.0	39.4	69.0
t _{z,ss} ^{a)} [h]	11.9	(11.9-11.9)	24.0	(24.0-24.0)	11.9	(11.9-11.9)	24.0	(24.0-24.0)
t _{max,ss} ^{a)} [h]	2.00	(2.00-4.00)	2.00	(1.50-3.00)	2.00	(2.00-4.00)	2.00	(1.50-3.00)
t _{min,ss} ^{a)} [h]	0.500	(0-11.9)	4.27	(0-12.0)	0.250	(0-11.9)	6.25	(0-12.0)
t _{1/2,ss} [h]	---	---	11.9	55.4	---	---	8.26	12.7
PTF [%]	134	15.3	121	17.1	130	22.4	182	34.2
MRT _{po,ss} [h]	9.27	14.6	15.0	46.6	11.1	29.3	10.5	8.52
CL/F _{ss} [mL/min]	1900	32.3	2620	91.1	2580	54.7	1920	43.6
V _z /F _{ss} [L]	959	34.9	2690	186	1690	102	1370	50.3

a) 中央値 (範囲)

--- : 未測定

引用元: CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U-1547-01, Table 11.5.2.1.2: 2, Table 15.6.3: 2, Table 15.6.3: 32, Table 15.6.2.1: 2, Table 15.6.2.1: 5, Table 15.6.2.1: 10, Table 15.6.2.1: 13

BIBR 1048 MS の C_{max,ss} は、両用量 (75 mg および 150 mg) で、クロピドグレルの併用投与時に BIBR 1048 MS 単独投与時と比較して増加した。しかし、いずれの被験者においても、観察された最大値 (C_{max,ss}) は非常に小さく (<17 ng/mL), BIBR 1048 MS は一過性に存在したのみであった (t_{max,ss} <4 時間)。

BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用投与時のクロピドグレルと SR26334 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.25: 3 に示した。

クロピドグレルおよびその不活性代謝物 SR26334 の薬物動態は BIBR 1048 MS 75 mg 投与時と 150 mg 投与時で差はみられず、クロピドグレルまたは SR26334 の薬物動態に BIBR 1048 MS が与える影響は観察されなかった。

表 2.7.6.2.25: 3 BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用投与時のクロピドグレルおよび SR26334 の薬物動態パラメータ

	BIBR 1048 MS 75 mg とクロピドグレル 300 mg の併用投与 (Treatment D) (N=8)		BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 300 mg の併用投与 (Treatment E) (N=8)	
	gMean (幾何平均 値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均 値)	gCV (幾何変動係数) [%]
クロピドグレル				
AUC ₀₋₂₄ [pg·h/mL]	9250	217	8580	171
AUC _{0-∞} [pg·h/mL]	9840	204	8870	168
AUC _{0-tz} [pg·h/mL]	9250	217	8580	171
C _{max} [pg/mL]	3390	258	2920	189
t _{max} ^{a)} [h]	0.759	(0.500-1.50)	1.25	(0.500-2.00)
t _{1/2} [h]	7.63	47.1	6.43	25.4
λ _z [1/h]	0.0908	47.1	0.108	25.4
MRT _{po} [h]	5.68	54.2	4.85	30.1
CL/F [mL/min]	508000	204	564000	168
V _z /F [L]	335000	307	314000	164
SR26334				
AUC ₀₋₂₄ [ng·h/mL]	39600	13.2	35400	21.0
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	44200	14.6	39200	21.3
AUC _{0-tz} [ng·h/mL]	39600	13.2	35400	21.0
C _{max} [ng/mL]	9650	20.4	8270	17.8
t _{max} ^{a)} [h]	1.00	(0.517-1.50)	1.00	(0.500-2.00)
t _{1/2} [h]	8.28	29.4	8.36	26.9
λ _z [1/h]	0.0837	29.4	0.0829	26.9
MRT _{po} [h]	9.13	26.3	8.70	22.0

a) 中央値 (範囲)

引用元 : CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U ■ 1547-01, Table 11.5.2.1.2: 3, Table 15.6.3: 4, Table 15.6.3: 5

解析による評価

BIBR 1048 MS 75 mg 投与時 (Treatment D) および BIBR 1048 MS 150 mg 投与時 (Treatment E) において、総 BIBR 953 ZW に関する $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2.25: 4 および表 2.7.6.2.25: 5 に示した。なお、総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は、BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用投与時を Test とし、BIBR 1048 MS 単独投与時を Reference として比を算出した。

BIBR 1048 MS 75 mg 投与 (Treatment D) では、クロピドグレル 300 mg 単回投与により、バイオアベイラビリティ ($AUC_{\tau,ss}$) が BIBR 1048 MS 75 mg 単独投与時と比較してわずかに減少したが、被験者内変動は大きかった。

BIBR 1048 MS 150 mg 投与 (Treatment E) では、クロピドグレル 300 mg 単回併用投与により BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時と比較して、バイオアベイラビリティは 35%増加し、明らかな増加がみられた。

表 2.7.6.2.25: 4 BIBR 1048 MS 75 mg 単独投与時 (D75) と BIBR 1048 MS 75 mg とクロピドグレル 300 mg の併用投与時 (D75+C300) の相対バイオアベイラビリティ (Treatment D)

対象物質	パラメータ	単位	BIBR 1048 MS 75 mg + クロピドグレル 300 mg		BIBR 1048 MS 75 mg		比 D75+C300 : D75 [%]	90%信頼区間		被験者内変動 gCV (幾何変動係数) [%]
			N	gMean (幾何平均値)	N	gMean (幾何平均値)		下限値 [%]	上限値 [%]	
総 BIBR 953 ZW	$AUC_{\tau,ss}$	[ng·h/mL]	8	359	8	494	72.7	48.0	110	45.9
	$C_{max,ss}$	[ng/mL]	8	52.9	8	73.6	71.9	45.4	114	51.7

引用元 : CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.2.1.3: 1

表 2.7.6.2.25: 5 BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時 (D150) と BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 300 mg の併用投与時 (D150+C300) の相対バイオアベイラビリティ (Treatment E)

対象物質	パラメータ	単位	BIBR 1048 MS 150 mg + クロピドグレル 300 mg		BIBR 1048 MS 150 mg		比 D150+C300 : D150 [%]	90%信頼区間		被験者内変動 gCV (幾何変動係数) [%]
			N	gMean (幾何平均値)	N	gMean (幾何平均値)		下限値 [%]	上限値 [%]	
総 BIBR 953 ZW	$AUC_{\tau,ss}$	[ng·h/mL]	8	979	8	727	135	107	169	24.4
	$C_{max,ss}$	[ng/mL]	8	184	8	109	169	135	212	24.0

引用元 : CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.2.1.3: 2

薬力学

凝固パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時と BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用投与時の凝固マーカー（TT, aPTT および ECT）の比の薬力学的パラメータを表 2.7.6.2.25: 6 および表 2.7.6.2.25: 7 に示した。凝固マーカー（TT, aPTT および ECT）に関して、概して総 BIBR 953 ZW の薬物動態について観察された変化と同様の変化がみられた。

表 2.7.6.2.25: 6 BIBR 1048 MS 75 mg 単独投与時と BIBR 1048 MS 75 mg とクロピドグレル 300 mg の併用投与時の凝固マーカー（TT, aPTT および ECT）の比の薬力学的パラメータ（Treatment D）

パラメータ	単位	BIBR 1048 MS 75 mg			BIBR 1048 MS 75 mg + クロピドグレル 300 mg			
		N	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	N	gMean (幾何平 均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	
TT	AUEC _{τ,ss}	[h]	8	1.46	52.3	8	1.22	122
	ER _{max,ss}		8	1.22	7.26	8	1.24	14.7
aPTT	AUEC _{τ,ss}	[h]	8	3.97	46.8	8	3.46	87.4
	ER _{max,ss}		8	1.52	9.71	8	1.50	19.0
ECT	AUEC _{τ,ss}	[h]	8	5.00	31.3	8	3.28	91.8
	ER _{max,ss}		8	1.70	12.4	8	1.52	24.9

引用元：CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.3.1: 1

表 2.7.6.2.25: 7 BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時と BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 300 mg の併用投与時の凝固マーカー（TT, aPTT および ECT）の比の薬力学的パラメータ（Treatment E）

パラメータ	単位	BIBR 1048 MS 150 mg			BIBR 1048 MS 150 mg + クロピドグレル 300 mg			
		N	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	N	gMean (幾何平 均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	
TT	AUEC _{τ,ss}	[h]	8	5.61	141	8	6.35	139
	ER _{max,ss}		8	1.80	32.1	8	1.92	31.4
aPTT	AUEC _{τ,ss}	[h]	8	5.52	59.0	8	7.15	39.0
	ER _{max,ss}		8	1.76	14.2	8	1.88	12.4
ECT	AUEC _{τ,ss}	[h]	8	6.84	62.6	8	8.39	53.9
	ER _{max,ss}		8	2.03	26.0	8	2.30	25.7

引用元：CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.3.1: 2

血小板凝集阻害

BIBR 1048 MS 75 mg 併用投与時に IPA の $AUEC_{0-tz}$ および E_{max} の幾何平均値（幾何変動係数）は、378 h・% (65.7%) および 51.7% (42.0%)、BIBR 1048 MS 150 mg 併用投与時では 488 h・% (35.0%) および 63.4% (18.9%) であった。

IPA の $AUEC$ および E_{max} は、BIBR 1048 MS 75 mg 併用投与時と比較して、BIBR 1048 MS 150 mg 併用投与時で増加がみられ、算術平均値ではそれぞれ 17.5% および 16.5% 高かった。

Part 2 (本試験) :

薬物動態

薬物動態パラメータ

クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時 (Treatment A) と BIBR 1048 MS 150 mg 単独反復投与時 (Treatment C) の総およびフリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.25: 8 に示した。

フリー体および総 BIBR 953 ZW の曝露量は、BIBR 1048 MS 単独反復投与時 (Treatment C) と比較して、クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時 (Treatment A) に顕著な変化はみられなかった。

その他の薬物動態パラメータ (フリー体および総 BIBR 953 ZW の $t_{1/2,ss}$, $t_{max,ss}$ または $MRT_{po,ss}$) は、クロピドグレル 75 mg 併用投与の影響を受けなかった。さらに、BIBR 1048 MS 単独投与時 (Treatment C) のフリー体および総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 778 ng·h/mL および 983 ng·h/mL、BIBR 1048 MS およびクロピドグレル併用投与時 (Treatment A) のフリー体および総 BIBR 953 ZW の $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 700 ng·h/mL および 886 ng·h/mL であり、定常状態でのフリー体と総 BIBR 953 ZW の曝露量の差は、クロピドグレル併用投与時 (Treatment A) では BIBR 1048 MS 単独投与時 (Treatment C) と比較して変化しなかった。

表 2.7.6.2.25: 8 クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時 (Treatment A) と BIBR 1048 MS 150 mg 単独反復投与時 (Treatment C) の総およびフリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

		総 BIBR 953 ZW				フリー体 BIBR 953 ZW			
		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Treatment C) (N=23)		BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 75 mg, 併用投与 (Treatment A) (N=21)		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Treatment C) (N=23)		BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 75 mg, 併用投与 (Treatment A) (N=21)	
		gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	983	41.6	886	53.6	778	41.4	700	57.4
AUC _{0-tz,ss}	[ng·h/mL]	1310	40.9	1200	51.2	1040	41.3	944	55.3
C _{max,ss}	[ng/mL]	141	43.4	132	60.8	112	43.9	104	63.6
C _{min,ss}	[ng/mL]	38.1	36.6	36.7	42.9	30.7	41.6	29.3	48.8
C _{avg}	[ng/mL]	81.9	41.6	73.8	53.6	64.9	41.4	58.3	57.4
C _{pre,ss}	[ng/mL]	47.4	35.4	40.9 ^{b)}	45.7 ^{b)}	37.7	42.0	32.9 ^{b)}	52.1 ^{b)}
t _{z,ss} ^{a)}	[h]	24.0	(24.0-24.1)	24.0	(24.0-24.0)	24.0	(24.0-24.1)	24.0	(24.0-24.0)
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	2.00	(1.50-3.00)	2.00	(1.00-3.00)	2.00	(1.50-3.00)	2.00	(1.50-3.00)
t _{min,ss} ^{a)}	[h]	12.0	(0-12.0)	0.500	(0-12.0)	12.0	(0-12.0)	12.0	(0-12.0)
t _{1/2,ss}	[h]	9.09	17.1	9.59	14.5	8.84	19.4	9.19	13.3
PTF	[%]	124	13.7	127	19.3	124	16.1	126	21.1
MRT _{po,ss}	[h]	11.9	12.3	12.4	13.0	11.7	13.5	12.1	13.4
CL/F _{ss}	[mL/min]	1910	41.6	2120	53.6	2410	41.4	2680	57.4
V _z /F _{ss}	[L]	1500	45.6	1760	63.9	1850	45.6	2130	65.6

a) 中央値 (範囲)

b) N=22

引用元: CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U-1547-01, Table 11.5.2.2.2: 1, Table 15.6.2.1: 17, Table 15.6.2.1: 18, Table 15.6.2.1: 24, Table 15.6.2.1: 25, Table 15.6.3: 6, Table 15.6.3: 7, Table 15.6.3: 36, Table 15.6.3: 37

クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg 併用反復投与時 (Treatment A) とクロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) 単独反復投与時 (Treatment B) のクロピドグレルおよび SR 26334 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.25: 9 に示した。

クロピドグレルおよび SR 26334 の曝露量 (AUC_{τ,ss} および C_{max,ss}) はクロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時 (Treatment A) とクロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) 単独反復投与時 (Treatment B) で同程度であり, BIBR 1048 MS 併用投与によるクロピドグレルおよび SR 26334 の薬物動態への影響は観察されなかった。

表 2.7.6.2.25: 9 クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時 (Treatment A) とクロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) 単独反復投与時 (Treatment B) のクロピドグレルおよび SR 26334 の薬物動態パラメータ

	クロピドグレル 75 mg 単独投与 (Treatment B) (N=23)		クロピドグレル 75 mg と BIBR 1048 MS 150 mg の併用投与 (Treatment A) (N=21)	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
クロピドグレル				
AUC _{τ,ss} [pg·h/mL]	1490 ^{b)}	74.1 ^{b)}	---	---
AUC _{0-tz,ss} [pg·h/mL]	1090	91.6	1220	93.2
C _{max,ss} [pg/mL]	607	114	660	118
C _{min,ss} [pg/mL]	14.1	29.8	14.2	19.7
C _{avg} [pg/mL]	62.2 ^{b)}	74.1 ^{b)}	---	---
C _{pre,ss} [pg/mL]	---	---	---	---
t _{z,ss} ^{a)} [h]	12.0	(4.00-24.0)	12.0	(6.00-24.0)
t _{max,ss} ^{a)} [h]	0.500	(0.250-1.00)	0.500	(0.250-1.50)
t _{min,ss} ^{a)} [h]	10.0	(0-24.0)	8.00	(0-24.0)
t _{1/2,ss} [h]	---	---	---	---
PTF [%]	1180 ^{b)}	46.8 ^{b)}	---	---
MRT _{po,ss} [h]	---	---	---	---
CL/F _{ss} [mL/min]	837000 ^{b)}	74.1 ^{b)}	---	---
V _z /F _{ss} [L]	---	---	---	---
SR26334				
AUC _{τ,ss} [ng·h/mL]	8060	18.8	8880	20.4
AUC _{0-tz,ss} [ng·h/mL]	8030	19.1	8880	20.4
C _{max,ss} [ng/mL]	2690	23.3	2790	27.6
C _{min,ss} [ng/mL]	59.0	46.4	66.0	49.0
C _{avg} [ng/mL]	336	18.8	370	20.4
C _{pre,ss} [ng/mL]	70.9	46.4	77.8 ^{c)}	42.2 ^{c)}
t _{z,ss} ^{a)} [h]	24.0	(12.0-24.0)	24.0	(24.0-24.0)
t _{max,ss} ^{a)} [h]	0.500	(0.500-1.00)	0.500	(0.500-1.03)
t _{min,ss} ^{a)} [h]	24.0	(0-24.0)	24.0	(0-24.0)
t _{1/2,ss} [h]	8.81	35.9	8.36	21.1
PTF [%]	782	24.6	734	26.0
MRT _{po,ss} [h]	8.16	34.3	7.91	19.9

a) 中央値 (範囲)

b) N=17

c) N=20

--- : 未測定

引用元 : CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U-1547-01, Table 11.5.2.2.2: 2, Table 15.6.2.1: 20, Table 15.6.2.1: 21, Table 15.6.2.1: 22, Table 15.6.2.1: 23, Table 15.6.3: 9, Table 15.6.3: 10, Table 15.6.3: 39, Table 15.6.3: 40

解析による評価

総 BIBR 953 ZW に関する $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ の被験者内比の中央値の点推定値（幾何平均値）とその両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2.25: 10 に示した。なお、総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比（Test/Reference ratio）は、クロピドグレル 75 mg（導入用量 300 mg）と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時（Treatment A）を Test とし、BIBR 1048 MS 150 mg 単独反復投与時（Treatment C）を Reference として比を算出した。

クロピドグレル併用投与が総 BIBR 1048 MS の $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ に顕著な影響を及ぼすことはなかった。

表 2.7.6.2.25: 10 クロピドグレル 75 mg（導入用量 300 mg）と BIBR 1048 MS 150 mg の併用投与時（C75+D150, Treatment A）と BIBR 1048 MS 150 mg 単独反復投与時（D150, Treatment C）の BIBR 1048 MS の相対バイオアベイラビリティ

物質	パラメータ	単位	クロピドグレル 75 mg + BIBR 1048 MS 150 mg		BIBR 1048 MS 150 mg		比 C75+D150 : D150 [%]	90%信頼区間		被験者内変動 gCV (幾何変動係数) [%]
			N	gMean (幾何平均値)	N	gMean (幾何平均値)		下限値 [%]	上限値 [%]	
総 BIBR 953 ZW	$AUC_{\tau,ss}$	[ng·h/mL]	21	906	23	986	91.9	78.7	107	29.2
	$C_{max,ss}$	[ng/mL]	21	134	23	141	95.1	79.4	114	34.5

引用元：CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.2.2.3: 1

また、クロピドグレルおよび SR26334 に関する被験者内比（Test/Reference ratio）を、クロピドグレル 75 mg（導入用量 300 mg）と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時（Treatment A）を Test、クロピドグレル 75 mg（導入用量 300 mg）単独反復投与時（Treatment B）を Reference として比を算出した。表 2.7.6.2.25: 11 に示す。

BIBR 1048 MS 併用投与によりクロピドグレルの $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ がわずかに増加したが、SR26334 への影響はみられなかった。

表 2.7.6.2.25: 11 クロピドグレル 75 mg（導入用量 300 mg）と BIBR 1048 MS 150 mg の併用投与時（C75+D150, Treatment A）とクロピドグレル 75 mg（導入用量 300 mg）単独反復投与時（C75, Treatment B）のクロピドグレルの相対バイオアベイラビリティ

物質	パラメータ	単位	クロピドグレル 75 mg+ BIBR 1048 MS 150 mg		クロピドグレル 75 mg		比 C75 +D150 : C75 [%]	90%信頼区間		被験者内変動 gCV (幾何変動係数) [%]
			N	gMean (幾何平均値)	N	gMean (幾何平均値)		下限値 [%]	上限値 [%]	
クロピドグレル	$AUC_{\tau,ss}$	[pg·h/mL]	14	1607	17	1400	115	104	127	13.8
	$C_{max,ss}$	[pg/mL]	21	677	23	625	108	87.3	134	41.2
SR26334	$AUC_{\tau,ss}$	[ng·h/mL]	21	8807	23	8008	110	104	117	11.1
	$C_{max,ss}$	[ng/mL]	21	2760	23	2689	103	90.5	116	23.8

引用元：CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.2.2.3: 2

薬力学

凝固パラメータ

クロピドグレル 75 mg（導入用量 300 mg）と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時（Treatment A）と BIBR 1048 MS 150 mg 単独反復投与時（Treatment C）の凝固マーカー（TT, ECT および aPTT）の比の薬力学的パラメータを表 2.7.6.2.25: 12 に示した。

クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時 (Treatment A) では、クロピドグレルは、トロンビン阻害と関連がある凝固マーカー (TT, aPTT および ECT) に影響を与えなかった。

表 2.7.6.2.25: 12 クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時 (Treatment A) と BIBR 1048 MS 150 mg 単独反復投与時 (Treatment C) の凝固マーカー (TT, aPTT および ECT) の比の薬力学的パラメータ

パラメータ	単位	BIBR 1048 MS 150 mg			BIBR 1048 MS 150 mg + クロピドグレル 75 mg ^{a)}			
		N	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	N	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	
TT	AUEC _{τ,ss}	[h]	23	3.42	32.6	21	3.00	56.9
	ER _{max,ss}		23	1.51	13.1	21	1.48	16.3
aPTT	AUEC _{τ,ss}	[h]	23	6.30	42.2	21	6.48	40.7
	ER _{max,ss}		23	1.78	12.6	21	1.82	14.9
ECT	AUEC _{τ,ss}	[h]	23	9.17	42.0	21	8.21	56.6
	ER _{max,ss}		23	2.32	24.9	21	2.23	27.2

a) クロピドグレル 300 mg 導入投与後

引用元: CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.3.1: 3

血小板凝集阻害

クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) 単独反復投与時 (Treatment B) の IPA の AUC_{E_{0-tz}} および E_{max} の幾何平均値 (幾何変動係数) は、369 h・% (121%) および 53.0% (52.7%), クロピドグレル 75 mg (導入用量 300 mg) と BIBR 1048 MS 150 mg の併用反復投与時 (Treatment A) では 362 h・% (106%) および 48.9% (58.3%) であった。

BIBR 1048 MS の併用投与はクロピドグレルによる ADP 誘発血小板凝集阻害に影響を及ぼさなかった。

薬物動態および薬力学の関係

凝固マーカーに対する BIBR 1048 MS の作用はクロピドグレル併用投与時と単独投与時で同様であり、BIBR 1048 MS の薬物動態/薬力学の関係は、BIBR 1048 MS がクロピドグレルと併用投与されたか単独投与されたかにかかわらず、基本的に同じであった。

Part 3 (本試験):

薬物動態

薬物動態パラメータ

Treatment G において、BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時と BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時の総およびフリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.25: 13 に示した。

フリー体および総 BIBR 953 ZW の AUC_{τ,ss} は、BIBR 1048 MS 単独投与時と比較してクロピドグレル併用投与時にわずかに増加した (それぞれ 23% および 32%)。その他の薬物動態パラメータ (t_{1/2,ss} および MRT_{po,ss}) に関しては、BIBR 1048 MS 単独投与時とクロピドグレル併用投与時で意味のある差はみられなかった。

表 2.7.6.2.25: 13 BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時と BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時のフリー体および総 BIBR 1048 MS の薬物動態パラメータ (Treatment G)

		総 BIBR 953 ZW				フリー体 BIBR 953 ZW			
		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Treatment G) (N=11)		BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与 (Treatment G) (N=11)		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Treatment G) (N=11)		BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与 (Treatment G) (N=11)	
		gMean (幾何 変動係数 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 変動係数 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 変動係数 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 変動係数 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	894	68.1	1180	39.8	710	68.4	875	41.9
AUC _{0-tz,ss}	[ng·h/mL]	891	68.1	1550	38.8	707	68.4	1150	42.0
C _{max,ss}	[ng/mL]	131	68.2	188	39.3	105	68.0	137	42.1
C _{min,ss}	[ng/mL]	37.7	68.6	35.6	115	29.7	65.2	28.2	120
C _{avg}	[ng/mL]	74.5	68.1	98.4	39.8	59.1	68.4	72.9	41.9
C _{pre,ss}	[ng/mL]	56.0 ^{b)}	33.3 ^{b)}	45.0	134	43.6 ^{b)}	31.5 ^{b)}	35.1	129
t _{z,ss} ^{a)}	[h]	11.9	(11.9-11.9)	24.0	(24.0-24.2)	11.9	(11.9-11.9)	24.0	(24.0-24.2)
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	2.00	(2.00-3.00)	2.00	(1.50-3.00)	2.00	(2.00-3.00)	2.00	(1.50-3.00)
t _{min,ss} ^{a)}	[h]	11.9	(0-11.9)	12.0	(0-12.0)	11.9	(0.500-11.9)	12.0	(0-12.0)
t _{1/2,ss}	[h]	---	---	8.41	18.2	---	---	8.15	15.7
PTF	[%]	125	12.0	150	11.8	128	10.4	144	13.3
MRT _{po,ss}	[h]	9.80	9.83	11.1	9.14	10.1	10.7	11.1	9.75
CL/F _{ss}	[mL/min]	2100	68.1	1590	39.8	2650	68.4	2150	41.9
V _z /F _{ss}	[L]	1180	64.2	1160	39.9	1560	73.6	1510	43.8

a) 中央値 (範囲)

b) N=10

--- : 未測定

引用元 : CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U-1547-01, Table 11.5.2.3.2: 1, Table 15.6.2.1: 29, Table 15.6.2.1: 30, Table 15.6.2.1: 32, Table 15.6.2.1: 33, Table 15.6.3: 11, Table 15.6.3: 12, Table 15.6.3: 41, Table 15.6.3: 42

BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時 (Treatment G) とクロピドグレル 600 mg 単独投与時 (Treatment F) のクロピドグレルおよび SR26334 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.25: 14 に示した。

クロピドグレルおよび SR26334 の曝露量 (AUC₀₋₂₄ および C_{max}) は、クロピドグレル単独投与時 (Treatment F) と BIBR 1048 MS 併用投与時 (Treatment G) で同様であった

表 2.7.6.2.25: 14 BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時 (Treatment G), クロピドグレル 600 mg 単独投与時 (Treatment F) のクロピドグレルおよび SR26334 の薬物動態パラメータ

	クロピドグレル 600 mg (N=12) (Treatment F)		クロピドグレル 600 mg と BIBR 1048 150 mg の併用投与 (N=11) (Treatment G)	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
クロピドグレル				
AUC ₀₋₂₄ [pg·h/mL]	10600	88.3	10300	96.7
AUC _{0-∞} [pg·h/mL]	11000	89.4	10700	98.0
AUC _{0-tz} [pg·h/mL]	10600	88.3	10300	97.0
C _{max} [pg/mL]	4010	90.1	3870	120
t _{max} ^{a)} [h]	1.00	(0.500-1.50)	1.00	(0.500-2.00)
t _{1/2} [h]	6.29	29.5	6.39	36.4
λ _z [1/h]	0.110	29.5	0.109	36.4
MRT _{po} [h]	4.61	41.0	5.15	46.3
CL/F [mL/min]	911000	89.4	931000	98.0
V _z /F [L]	496000	82.6	515000	85.3
SR26334				
AUC ₀₋₂₄ [ng·h/mL]	84300	21.7	82600	44.7
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	91100	21.1	90900	42.7
AUC _{0-tz} [ng·h/mL]	84300	21.7	82600	44.7
C _{max} [ng/mL]	21600	21.8	18500	49.4
t _{max} ^{a)} [h]	1.50	(0.500-2.00)	1.50	(1.00-2.00)
t _{1/2} [h]	7.66	20.9	8.25	24.4
λ _z [1/h]	0.0905	20.9	0.0840	24.4
MRT _{po} [h]	7.59	24.8	8.37	26.7

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.2.3.2: 2, Table 15.6.3: 14, Table 15.6.3: 15

解析による評価

Treatment G において, 総 BIBR 953 ZW に関する AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90% 信頼区間を表 2.7.6.2.25: 15 に示した。なお, 総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は, BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時を Test とし, BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時を Reference として比を算出した。高い導入用量 (600 mg) でのクロピドグレルの投与により, BIBR 1048 MS のバイオアベイラビリティが増加 (32%) した。

表 2.7.6.2.25: 15 BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時 (D150+C600) と BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時 (D150) の BIBR 1048 MS の相対バイオアベイラビリティ (Treatment G)

物質	パラ メータ	単位	BIBR 1048 MS		BIBR 1048 MS 150		比 D150+C600 : D150 [%]	90%信頼区間		被験者内 変動 gCV (幾 何変動係 数) [%]
			150 mg + クロピド グレル 600 mg		mg			下限値 [%]	上限値 [%]	
			N	gMean (幾何平 均值)	N	gMean (幾何 平均値)				
総 BIBR	AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	11	1180	11	894	132	112	156	21.9
953 ZW	C _{max,ss}	[ng/mL]	11	188	11	131	143	120	170	23.1

引用元 : CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.2.3.3: 1

また、クロピドグレルおよび SR26334 に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) を、BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時 (Treatment G) を Test, クロピドグレル 600 mg 単独投与時 (Treatment F) を Reference として比を算出した。表 2.7.6.2.25: 16 に示した。

BIBR 1048 MS 150 mg 反復投与はクロピドグレルおよび SR26334 の AUC₀₋₂₄ および C_{max} に顕著な影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.2.25: 16 BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時 (D150+C600, Treatment G) とクロピドグレル 600 mg 単独投与時 (C600, Treatment F) のクロピドグレルの相対バイオアベイラビリティ

物質	パラ メータ	単位	BIBR 1048 MS		クロピドグレル		比 D150+C600 : C600 [%]	90%信頼区間		被験者内 変動 gCV (幾何変 動係数) [%]
			150 mg + クロピド グレル 600 mg		600 mg			下限値 [%]	上限値 [%]	
			N	gMean (幾何平 平均値)	N	gMean (幾何 平均値)				
ク ロ ピ ド グ レ ル	AUC ₀₋₂₄	[pg·h/mL]	11	10840	12	10574	103	80.3	131	32.5
	C _{max}	[pg/mL]	11	4003	12	4013	99.8	67.4	148	54.6
SR26334	AUC ₀₋₂₄	[ng·h/mL]	11	82.5	12	84.3	97.8	83.5	115	20.8
	C _{max}	[ng/mL]	11	18505	12	21604	85.7	68.3	107	30.4

引用元 : CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.2.3.3: 2

薬力学

凝固パラメータ

Treatment G において、BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時と BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時の凝固マーカー (TT, aPTT および ECT) の比の薬力学的パラメータを表 2.7.6.2.25: 17 に示した。

高用量 (600 mg) でのクロピドグレルの導入投与は、トロンビン関連凝固マーカー (TT, aPTT および ECT) のいずれにも影響を示さなかった。

表 2.7.6.2.25: 17 BIBR 1048 MS 150 mg とクロピドグレル 600 mg の併用投与時, BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時の凝固マーカー (TT, aPTT および ECT) の比の薬力学的パラメータ (Treatment G)

パラメータ	単位	BIBR 1048 MS 150 mg			BIBR 1048 MS 150 mg+ クロピドグレル 600 mg			
		N	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	N	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何変 動係数) [%]	
TT	AUEC _{τ,ss}	[h]	11	3.03	78.2	11	3.99	46.8
	ER _{max,ss}		11	1.53	17.2	11	1.64	13.8
aPTT	AUEC _{τ,ss}	[h]	11	6.18	38.8	11	7.37	22.3
	ER _{max,ss}		11	1.84	14.8	11	1.97	10.9
ECT	AUEC _{τ,ss}	[h]	11	7.01	104	11	9.57	44.2
	ER _{max,ss}		11	2.21	27.3	11	2.54	20.3

引用元: CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 11.5.3.1: 4

血小板凝集阻害

クロピドグレル 600 mg 単独投与時 (Treatment F) の IPA の AUEC₀₋₂₄ および E_{max} の幾何平均値 (幾何変動係数) は, 1230 h·% (27.1%) および 64.7% (22.1%), クロピドグレル 600 mg と BIBR 1048 MS 150 mg の併用投与時 (Treatment G) では 1090 h·% (44.8%) および 64.6% (28.6%) であった。BIBR 1048 MS の併用投与はクロピドグレルの血小板凝集阻害に影響を及ぼさなかった。

薬物動態および薬力学の関係

血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と aPTT, ECT および TT の関係は, クロピドグレルの投与により変化しなかった。

安全性

治験薬の曝露

Part 1 でのクロピドグレルおよび BIBR 1048 MS の曝露量は, 8 例全例でそれぞれ 600 mg, 1575 mg であった。

Part 2 でのクロピドグレルの曝露量は, 3 例を除く 21 例の被験者で 1200 mg であり, 投与を中止した 3 例の曝露量はそれぞれ 1050 mg, 600 mg, 0 mg であった。また, BIBR 1048 MS の曝露量は, 1 例を除き 23 例の被験者で 1500 mg であり, 投与を中止した 1 例の曝露量は 1050 mg であった。

Part 3 でのクロピドグレルおよび BIBR 1048 MS の曝露量は, 1 例を除く 11 例の被験者でそれぞれ 1200 mg, 1050 mg であり, 投与を中止した 1 例のクロピドグレルの曝露量は曝露 600 mg, BIBR 1048 MS の曝露量は 0 mg であった。

有害事象 (MedDRA を使用)

この試験では重篤な有害事象および死亡は観察されなかった。

Part 1 (パイロット試験) での有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.25: 18 に示した。

Part 1 では, 有害事象は BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与中に 1 例 (12.5%), BIBR 1048 MS 150 mg + クロピドグレル 300 mg 併用投与中に 1 例 (12.5%) の被験者にみられた。BIBR 1048 MS 75 mg 単独投与中, BIBR 1048 MS 75 mg + クロピドグレル 300 mg 併用投与中, スクリーニング期間中および治験終了後追跡調査期間中に有害事象が報告された被験者はいなかった。Part 1 で報告された有害事象は, 器官別大分類別ではすべて神経系障害であり, 頭痛が BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与中に 1 例, BIBR 1048 MS 150 mg + クロピドグレル 300 mg 併用投与中に 1 例報告された。いずれも程度は軽度であり, 試験終了時まで消失し, 治験薬と因果関係はなしと判定された。

表 2.7.6.2.25: 18 Part 1 (パイロット試験) 中の有害事象発現状況

器官別大分類(SOC)/ 基本語(PT)	BIBR 1048 MS 75 mg 単独投与 ^{a)}		BIBR 1048 MS 75 mg + クロピド グレル 300 mg 併用投与 ^{b)}		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 ^{c)}		BIBR 1048 MS 150 mg + クロピ ドグレル 300 mg 併用投与 ^{d)}	
被験者数, N (%)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
有害事象発現例数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
神経系障害 (Nervous system disorders)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
頭痛(Headache)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)

注：発現率は、各投与が行われた被験者数を分母として算出した。

a) Treatment D Day 1 の BIBR 1048 MS 75 mg 初回投与時から Day 4 の BIBR 1048 MS 75 mg およびクロピドグレル 300 mg 併用投与時まで

b) Treatment D Day 4 の BIBR 1048 MS 75 mg およびクロピドグレル 300 mg 併用投与時から Treatment E Day 1 の BIBR 1048 MS 150 mg 投与時まで。

c) Treatment E Day 1 の BIBR 1048 MS 150 mg 投与時から Day 4 の BIBR 1048 MS 150 mg および クロピドグレル 300 mg 併用投与時まで

d) Treatment E Day 4 の BIBR 1048 MS 150 mg およびクロピドグレル 300 mg 併用投与時から最終来院時（最終来院より後の場合は最終追跡調査来院時）まで。

引用元：CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 12.2.2: 1

Part 2 (本試験) での有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.25: 19 に示した。

Part 2 では、有害事象はクロピドグレル単独投与中に 10 例 (43.5%)、BIBR 1048 MS 単独投与中に 2 例 (8.7%)、クロピドグレル + BIBR 1048 MS 併用投与中に 4 例 (18.2%) の被験者にみられた。スクリーニング期間中および治験終了後追跡調査期間中では有害事象はみられなかった。器官別大分類別では神経系障害が最も頻度が高かった。神経系障害では、頭痛 (クロピドグレル単独投与中 4 例, BIBR 1048 MS 単独投与中 1 例, クロピドグレル + BIBR 1048 MS 併用投与中 1 例) がみられた。その他の有害事象は、消化不良 (クロピドグレル単独投与中 1 例, クロピドグレル + BIBR 1048 MS 併用投与中 1 例), 痔核 (BIBR 1048 MS 単独投与中 1 例), 背部痛 (クロピドグレル単独投与中 2 例), 口腔咽頭痛 (クロピドグレル単独投与中 1 例, BIBR 1048 MS 単独投与中 1 例), 血腫 (クロピドグレル単独投与中 1 例, クロピドグレル+BIBR 1048 MS 併用投与中 1 例), 鼻炎 (クロピドグレル単独投与中 1 例), 回転性めまい (クロピドグレル単独投与中 1 例), 血尿 (クロピドグレル+BIBR 1048 MS 併用投与中 1 例; 当該被験者では試験紙法による検査で尿潜血の 4+が 1 回あった) が報告された。これらの程度は、血腫, 口腔咽頭痛, 血尿および痔核は中等度であったが、その他はいずれも軽度であった。

治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、クロピドグレル 75 mg 投与中および最初の Treatment の後のウォッシュアウト期間中に各 1 例でみられた血腫, クロピドグレル+BIBR 1048 MS 併用投与中に 1 例でみられた血尿であった。その他の重要な有害事象 (ICH E3 に従う) に該当する有害事象および治験薬投与中止に至った有害事象は、BIBR 1048 MS 単独投与中の 1 例 (痔核) およびクロピドグレル + BIBR 1048 MS 併用投与中の 1 例 (血尿) にみられた。痔核の転帰は未回復であったが、それ以外のすべての有害事象は試験終了時までには消失した。

表 2.7.6.2.25: 19 Part 2 (本試験) 中の有害事象発現状況

器官別大分類(SOC)/ 基本語(PT)	クロピドグレル 300 mg + クロピドグレル 75 mg 併用投与 ^{a)}	BIBR 1048 MS 150 mg 単 独投与 ^{b)}	クロピドグレル 75 mg + BIBR 1048 MS 150 mg 併 用投与 ^{c)}
被験者数, N (%)	23 (100.0)	23 (100.0)	22 (100.0)
有害事象発現例数	10 (43.5)	2 (8.7)	4 (18.2)
神経系障害 (Nervous system disorders)	4 (17.4)	1 (4.3)	1 (4.5)
頭痛(Headache)	4 (17.4)	1 (4.3)	1 (4.5)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.5)
消化不良(Dyspepsia)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
痔核(Haemorrhoids)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛(Back pain)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
口腔咽頭痛 (Oropharyngeal pain)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)
血管障害(Vascular disorders)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
血腫(Haematoma)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎(Rhinitis)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい(Vertigo)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血尿(Haematuria)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

注：発現率は、各投与が行われた被験者数を分母として算出した。

a) Treatment A または B Day -2 のクロピドグレル 300 mg 初回投与時から、Treatment A では Day 1 のクロピドグレル 75 mg および BIBR 1048 MS 150 mg 併用投与時まで、Treatment B では続いて行われた Treatment の投与時まであるいは最終来院（最終来院より後の場合は最終追跡来院）まで

b) Treatment C Day 1 の BIBR 1048 MS 150 mg 初回投与時から続いて行われた Treatment の投与時まであるいは最終来院（最終来院より後の場合は最終追跡来院）まで

c) Treatment A Day 1 のクロピドグレル 75 mg および BIBR 1048 MS 150 mg 初回投与時から続いて行われた Treatment の投与時まであるいは最終来院（最終来院より後の場合は最終追跡来院）まで

引用元：CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 12.2.2: 2

Part 3 (本試験) での有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.25: 20 に示した。

Part 3 では、有害事象はクロピドグレル単独投与中に 3 例 (25.0%)、BIBR 1048 MS 単独投与中に 5 例 (45.5%)、BIBR 1048 MS + クロピドグレル併用投与中に 2 例 (18.2%) の被験者にみられた。スクリーニング期間中または治験終了後追跡調査期間中では有害事象はみられなかった。器官別大分類別では、神経系障害が最も頻度が高く、頭痛がクロピドグレル単独投与中に 1 例、BIBR 1048 MS 単独投与中に 3 例でみられた。その他の有害事象は、鼻咽頭炎 (BIBR 1048 MS + クロピドグレル併用投与中 1 例)、発疹 (BIBR 1048 MS + クロピドグレル併用投与中 1 例)、背部痛 (BIBR 1048 MS + クロピドグレル併用投与中 1 例)、消化不良 (BIBR 1048 MS 単独投与中 2 例)、異常な夢 (BIBR 1048 MS 単独投与中 1 例)、歯痛 (クロピドグレル単独投与中 1 例)、末梢性浮腫 (クロピドグレル単独投与中 1 例) が報告された。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は、BIBR 1048 MS + クロピドグレル併用投与中の 1 例でみられた発疹のみであった。すべての有害事象は治験終了時まで消失した。

表 2.7.6.2.25: 20 Part 3 (本試験) 中の有害事象発現状況

器官別大分類(SOC)/ 基本語(PT)	クロピドグレル 600 mg 単独投与 ^{a)}	BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 ^{b)}	BIBR 1048 MS 150 mg + クロピドグレル 600 mg 併用投与 ^{c)}
被験者数, N (%)	12 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)
有害事象発現例数	3 (25.0)	5 (45.5)	2 (18.2)
神経系障害 (Nervous system disorders)	1 (8.3)	3 (27.3)	0 (0.0)
頭痛(Headache)	1 (8.3)	3 (27.3)	0 (0.0)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	1 (8.3)	2 (18.2)	0 (0.0)
消化不良(Dyspepsia)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
歯痛(Toothache)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
鼻咽頭炎(Nasopharyngitis)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
精神障害 (Psychiatric disorders)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
異常な夢(Abnormal dreams)	0 (0.0)	1 (9.1)	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)	1 (9.1)
発疹(Rash)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
背部痛(Back pain)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：発現率は、各投与が行われた被験者数を分母として算出した。

a) Treatment F Day 1 のクロピドグレル 600 mg 初回投与時から Treatment G Day 1 の BIBR 1048 MS 150 mg 投与時まで

b) Treatment G Day 1 の BIBR 1048 MS 150 mg 初回投与時から Day 4 の BIBR 1048 MS 150 mg およびクロピドグレル 600 mg 併用投与時まで

c) Treatment G Day 4 の BIBR 1048 MS 150 mg およびクロピドグレル 600 mg 併用投与時から最終来院（最終来院より後の場合は最終追跡来院）まで

引用元：CTD 5.3.3.4-14, 試験 1160.83, U 1547-01, Table 12.2.2: 3

臨床検査, バイタルサインおよび心電図

臨床検査, バイタルサインおよび心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

忍容性

忍容性は、Part 2 で有害事象（血尿）のため治験薬の投与を中止した 1 例で「十分でない」と判定されたが、他のすべての被験者の忍容性は「良好」と判断された。

毛細血管出血時間

Part 2 :

30 分を超える毛細血管出血時間を示した被験者は、BIBR 1048 MS+クロピドグレル併用投与時では 11 例 (50.0%)、クロピドグレル単独投与時では 12 例 (52.2%) であり、BIBR 1048 MS 単独投与時 (0 例) と比較して多かった。しかし、クロピドグレル単独投与時とクロピドグレル+BIBR 1048 MS 併用投与時で差は認められなかった。

Part 3 :

30分を超える毛細血管出血時間を示した被験者は、クロピドグレル単独投与時では9例(75.0%)であり、BIBR 1048 MS+クロピドグレル併用投与時(8例, 72.7%)とほとんど同じであった。

まとめ

クロピドグレル 75 mg を連日投与し、定常状態到達後に BIBR 1048 MS を投与 (150 mg 1 日 2 回) したところ、BIBR 1048 MS の薬物動態は影響を受けず、本薬の薬物動態と薬力学 (aPTT, ECT または TT) の関係は変化しなかった。同様に、クロピドグレルの薬物動態とその薬力学的作用 (血小板凝集阻害) は、BIBR 1048 MS の反復投与により変化しなかった。また、BIBR 1048 MS とクロピドグレルの併用投与で、クロピドグレル単回投与と比較して、毛細血管出血時間の延長はみられなかった。BIBR 1048 MS の定常状態に導入用量 (300 または 600 mg) のクロピドグレルを単回併用投与すると、BIBR 1048 MS の薬物動態は中等度の影響 (C_{max} および AUC が 30~35% 増加) を受けた。クロピドグレルの薬物動態および薬力学は影響を受けなかった。

BIBR 1048 MS は、単独投与した場合、導入用量または標準的な維持用量のクロピドグレルと併用投与した場合のいずれにおいても忍容性が良好であった。全体的な安全性プロファイルはいずれの投与期でも良好であった。臨床検査値は安定しており、有害事象の発現率は概して低かった。有害事象の程度は軽度または中等度であった。重篤な有害事象および死亡はみられなかった。2 例は有害事象 (痔核および血尿) のため投与を中止した。BIBR 1048 MS とクロピドグレルを健康男性に投与した本試験では、安全性に関する新たな問題は認められなかった。

2.7.6.2.26 試験 1160.90



5.3.3.4-15]

表 2.7.6.2.26: 1 試験方法の概略 (1/3)

目的	1) BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与の安全性を評価する。 2) キニジンと BIBR 1048 MS の薬物動態学的相互作用を評価する。
試験の種類	非盲検, ランダム化, キニジン導入期に続く 2 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 55 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5 kg/m ² 以上 30.0 kg/m ² 未満
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル, キニジン 200 mg 錠
症例数	目標症例数 48 例 (うち, 導入期完了 24 例以上) 実施症例数 42 例 ・キニジン導入投与 登録: 42 例, 投与: 42 例, 主要評価項目解析: 32 例 ・BIBR 1048 MS とキニジン併用投与 登録: 42 例, 投与: 32 例, 主要評価項目解析: 31 例 ・BIBR 1048 MS 単独投与 登録: 42 例, 投与: 29 例, 主要評価項目解析: 29 例
投与方法 投与期間	治験期間はスクリーニング期を除き, キニジン導入期およびクロスオーバー期 (休薬期間を含む) で 23~25 日間とした。なお, スクリーニング期は 2 週間とした。 <u>キニジン導入期</u> キニジン導入投与: 1 日目にキニジン 1 回 200 mg を 2 時間おきに 5 回投与 (10 時間) し, その後, 6 日間休薬する。 <u>クロスオーバー期</u> : キニジン併用投与および BIBR 1048 MS 単独投与をクロスオーバー法で投与する。 キニジン併用投与: BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回 (朝, 夕) 2 日間および 3 日目の朝に 1 回投与し, その 3 時間後からキニジン 1 回 200 mg を 2 時間おきに 5 回投与 (10 時間) する。さらに 1 時間後に BIBR 1048 MS 150 mg を 1 回投与し, その後, 6 日間休薬する。 BIBR 1048 MS 単独投与: BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 2 回 3 日間投与する。その後 2 日間以上休薬する。

表 2.7.6.2.26: 1 試験方法の概略 (2/3)

観察項目 観察時期	<p>治験期間は、スクリーニング期、キニジン導入期、クロスオーバー期（キニジン併用投与および BIBR 1048 MS 単独投与）および治験終了期からなる。なお、治験終了期の前にも 2～3 日間の休薬期間を設けた。</p> <p>キニジン導入期、キニジン併用投与および BIBR 1048 MS 単独投与における血圧、脈拍数を以下の時間に測定した。また、薬物動態検討用および薬力学検討用として以下の時間に採血した。</p>		
	投与期	測定、採血時間	
	キニジン導入投与	血圧、脈拍数の測定 ^{a)}	スクリーニング期、 投与 15 分前、投与後 2 時間までは 15 分ごと、投与後 4, 6, 8 時間
		キニジン測定用採血	2 時間おきのキニジン投与 1～4 回目の投与前、投与後 15 分, 0.5, 1, 1.5 時間, キニジン投与 5 回目は投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間
	キニジン併用投与	血圧、脈拍数の測定 ^{b)}	投与 15 分前、投与後 2 時間までは 15 分ごと、投与後 12, 24, 27, 36, 48, 投与後 48 から 60 時間までは 15 分ごと、60, 63, 64, 72 時間
		BIBR 953 ZW 測定および薬力学用採血 ^{b)}	投与前, 投与後 24, 48, 51 ^{c)} , 53 ^{c)} , 55 ^{c)} , 57 ^{c)} , 60 時間, 投与後 60.5, 61, 61.5, 62, 63, 64, 66, 68, 70, 72, 84 時間
		キニジン測定用採血 ^{b)}	投与後 51 ^{c)} , 53 ^{c)} , 55 ^{c)} , 57 ^{c)} , 59, 59.5, 60 時間, 投与後 60.5, 61, 61.5, 62, 63, 64, 66, 68, 70, 72, 84 時間
	BIBR 1048 MS 単独投与	血圧、脈拍数の測定 ^{b)}	投与 15 分前、投与後 2 時間までは 15 分ごと、投与後 12, 24, 27, 36, 48, 投与後 48 から 60 時間までは 15 分ごと、60, 63, 64, 72 時間
		BIBR 953 ZW 測定および薬力学用採血 ^{b)}	投与前, 投与後 24, 48, 60 時間, 投与後 60.5, 61, 61.5, 62, 63, 64, 66, 68, 70, 72, 84 時間
	<p>a) キニジン初回投与からの時間, b) BIBR 1048 MS 初回投与からの時間 c) その時点での治験薬服用直前, 投与後 15 分, 0.5, 1, 1.5 時間を含む</p> <p>なお、各投与期において食事は適宜摂食させた。</p> <p>また、その他の主な観察項目としては、身体所見の観察、12 誘導心電図の測定、臨床検査（尿検査を含む）および有害事象の観察を行った。</p>		

表 2.7.6.2.26: 1 試験方法の概略 (3/3)

評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態： 薬物動態パラメータ： 主要評価項目：本試験の主要目的は、BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与の安全性を評価することであったため、設定しなかった。 副次評価項目：フリー体および総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-t,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{0-t,ss}$, $AUC_{t1-t2,ss}$, $t_{max,ss}$, $t_{1/2,ss}$, C_{avg}, $C_{pre,ss}$, $C_{min,ss}$, $MRT_{po,ss}$, PTF, $CL/F_{,ss}$, $Vz/F_{,ss}$ キニジン 5 回投与後のキニジンおよび 3-OH-キニジンの $AUC_{0-t,5}$, $AUC_{0-t,5}$, $C_{max,5}$, $t_{max,5}$, $t_{1/2,5}$, $MRT_{po,5}$, $C_{pre,1-5}$, $RAUC_{t1-t2,Met,5}$ BIBR 1048 MS, BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$ 薬力学パラメータ：aPTT, TT, ECT 安全性： 主要評価項目：BIBR 1048 MS とキニジンとの併用投与時の収縮期血圧プロファイル (area under the systolic blood pressure time curve normalized time : BPAUC) と BIBR 1048 MS 単独投与時との差、症候性低血圧^{a)}または失神の発現率 a)：収縮期血圧が、測定当日の任意の時点での血圧と比較して 20 mmHg 低下した場合、あるいは、頭部ふらふら感、失神 (fainting, syncope)、浮動性めまい、霧視または悪心がみられた場合。 副次評価項目：キニジン単独投与時の有害事象のプロファイル、キニジン単独投与時の収縮期血圧プロファイルと BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与時との差、身体所見、バイタルサイン (血圧、脈拍数)、12 誘導心電図、QT 延長、臨床検査、有害事象</p>
解析方法	<p>安全性および薬物動態パラメータについては記述統計量を算出した。BPAUC の解析に用いる統計モデルは、未変換値に基づく ANOVA とした。薬物動態および薬力学パラメータに基づくバイオアベイラビリティの決定についても同様とした。ただし、薬物動態パラメータについては対数変換値を用いた。</p>
治験責任医師	
治験実施施設	米国
治験実施期間	西暦 20 年 月 月 ~ 20 年 月 月

治験対象

合計 42 例 (男性 31 例, 女性 11 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。なお、28 例が試験計画どおりに本試験を完了し、残りの 14 例は有害事象 (11 例)、同意撤回 (2 例) および追跡不能 (1 例) により途中中止した。42 例中 19 例は白人、22 例が黒人であり、残りの 1 例はアメリカ/アラスカ先住民であった。被験者の年齢は平均 33.3 歳 (18~53 歳)、体重は平均 77.9 kg (49~99 kg)、BMI は平均 25.98 kg/m² (18.6~30.1 kg/m²) であった。キニジン導入期を完了し、クロスオーバー期に移行したのは 42 例中 32 例であった。残りの 10 例は、おもに心電図 QT 延長、症候性低血圧のためキニジン導入期中止した。クロスオーバー期に移行した 32 例は、男性 26 例、女性 6 例であり、人種は白人 13 例、黒人 18 例、アメリカ/アラスカ先住民 1 例であった。年齢は平均 33.7 歳 (18~53 歳)、体重は平均 80.3 kg (50~99 kg)、BMI は平均 26.37 kg/m² (18.6~30.1 kg/m²) であった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とキニジン併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.26: 2 に示した。

表 2.7.6.2.26: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時またはキニジン併用時のフリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

フリー体 BIBR 953 ZW		BIBR 1048 MS 単独投与 (N=28)		BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与 (N=30)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	899	33.0	1390	31.5
C _{max,ss}	[ng/mL]	127	34.9	204	31.9
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	4.0	(2.0-6.0)	6.0	(3.0-8.0)
t _{1/2,ss}	[h]	9.01	13.5	8.19	9.05

総 BIBR 953 ZW		BIBR 1048 MS 単独投与 (N=28)		BIBR 1048 MS とキニジンの併用投与 (N=30)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	1070	31.4	1630	32.1
C _{max,ss}	[ng/mL]	147	33.0	230	32.7
t _{max,ss} ^{a)}	[h]	4.0	(2.0-6.0)	6.0	(3.0-8.0)
t _{1/2,ss}	[h]	9.73	12.2	8.62	9.35

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U 3246-01, Table 11.5.2.2: 1, Table 15.6.3: 3, Table 15.6.3: 17

キニジン単独投与時 (導入期) と BIBR 1048 MS とキニジンを併用投与時のキニジンおよび 3-OH-キニジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.26: 3 に示した。

表 2.7.6.2.26: 3 キニジン単独投与時 (導入期) と BIBR 1048 MS とキニジンを併用投与時のキニジンおよび 3-OH-キニジンの薬物動態パラメータ

キニジン		キニジン単独投与 (N=31)		BIBR 1048 MS とキニジン併用投与 (N=30)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{0-tz, 5} ^{a)}	[ng·h/mL]	22200	31.7	23700	28.5
C _{max, 5} ^{a)}	[ng/mL]	1880	21.2	1860	20.6
C _{pre, 2} ^{b)}	[ng/mL]	450	58.2	632	28.9
t _{1/2, 5} ^{a)}	[h]	9.46	11.4	9.94	13.6

3-OH-キニジン		キニジン単独投与 (N=31)		BIBR 1048 MS とキニジン併用投与 (N=30)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC _{0-tz, 5} ^{a)}	[ng·h/mL]	6720	25.0	6910	26.8
C _{max, 5} ^{a)}	[ng/mL]	442	30.0	401	35.1
C _{pre, 2} ^{b)}	[ng/mL]	62.2	71.8	73.4	40.1
t _{1/2, 5} ^{a)}	[h]	11.4	12.1	11.9	11.1
metabolic ratio ^{c)}		0.288	41.5	0.277	43.9

a) キニジン 5 回目 (最終) 投与後

b) キニジン 2 回目投与前 (併用投与においては BIBR 1048 MS 5 回目投与の 5 時間後に相当)

c) metabolic ratio=AUC_{0-∞} 3-OH-キニジン/AUC_{0-∞} キニジン

引用元: CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U 3246-01, Tables 11.5.2.2: 2, 11.5.2.2: 3

解析による評価

総 BIBR 953 ZW に関する AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.26: 4 に示した。なお, 総 BIBR 953 ZW に関する被験

者内比 (Test/Reference 比) は、キニジン併用投与時を Test とし、BIBR 1048 MS 単独投与時を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.26: 4 BIBR 1048 MS 単独投与時とキニジン併用投与時での総 BIBR 953 ZW の相対バイオアベイラビリティ

対象物質	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference 比) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
総 BIBR 953 ZW	AUC _{τ,ss}	152.75	144.392	161.600
	C _{max,ss}	156.28	146.423	166.800

引用元：CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U 3246-01, Table 11.5.2.3: 1

キニジンに関する AUC_{0-tz,5} および C_{max,5} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.26: 5 に示した。なお、キニジンに関する被験者内比 (Test/Reference 比) は、キニジン併用投与時を Test とし、キニジン導入投与時を Reference として比を算出した。

表 2.7.6.2.26: 5 キニジン単独投与時と BIBR 1048 MS 併用投与時でのキニジンの相対バイオアベイラビリティ

対象物質	薬物動態 パラメータ	被験者内比 (Test/Reference 比) [%]	90%信頼区間	
			下限値[%]	上限値[%]
キニジン	AUC _{0-tz,5}	110.50	103.69	117.77
	C _{max,5}	99.26	92.700	106.291

引用元：CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U 3246-01, Table 11.5.2.3: 2

BIBR 953 ZW の薬物動態

- BIBR 1048 MS 単独投与時と BIBR 1048 MS とキニジン併用投与時の比較から、キニジンの前投与 (1 回 200 mg を 2 時間ごとに 5 回投与) によって、総 BIBR 953 ZW の AUC_{τ,ss} および C_{max,ss} は、それぞれ 53% および 56% 上昇した。
- 総 BIBR 953 ZW の被験者内比の 90% 信頼区間は、AUC_{τ,ss} で 144.4~161.6%、C_{max,ss} で 146.4~166.8% であった。
- 被験者間および被験者内変動の程度はキニジン併用投与の影響を受けなかった。
- 総 BIBR 953 ZW の消失半減期は、キニジンの投与により延長しなかったが、最高濃度到達時間はキニジン投与により 2 時間遅延した。
- グルクロン酸抱合率はキニジンの影響を受けなかった。
- BIBR 1048 MS ならびに中間プロドラッグの BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS は、キニジン併用投与により BIBR 953 ZW と同程度の影響を受け、その結果、C_{max,ss} がそれぞれ、38.7%、42.5% および 48.4% 上昇した。

キニジンおよび 3-OH-キニジンの薬物動態

- BIBR 1048 MS の併用投与によって、キニジンおよび 3-OH-キニジンの薬物動態パラメータに臨床的に意味のある差はみられなかった。
- キニジンの被験者内比の 90% 信頼区間は、AUC_{0-tz,5} で 103.7~117.8%、C_{max,5} で 92.7~106.3% であり、いずれも「相互作用なし」と判断される 80~125% の範囲内であった
- キニジン初回投与の 3 時間前に BIBR 1048 MS を投与した場合、キニジンの AUC₀₋₂ (2 回目のキニジン投与までの AUC) が 51% 増加した。しかし、3-OH-キニジンについては影響はみられなかった。

薬力学

BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とキニジン併用時の薬力学パラメータの AUEC_{0-24,ss} (効果 [比] - 時間曲線下面積) および ER_{max,ss} (最大効果比) を表 2.7.6.2.26: 6 に示した。

表 2.7.6.2.26: 6 BIBR 1048 MS 単独投与時またはキニジン併用時の薬力学パラメータ

	BIBR 1048 MS 単独投与 (N=28)		BIBR 1048 MS とキニジン併用投与 (N=30)	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
aPTT:				
AUEC _{0-24,ss} [h]	33.0	10.7	36.0	9.12
ER _{max,ss} [.]	1.90	29.2	2.08	35.1
TT:				
AUEC _{0-24,ss} [h]	28.3	9.22	29.9	11.1
ER _{max,ss} [.]	1.44	12.8	1.57	17.1
ECT:				
AUEC _{0-24,ss} [h]	38.0	12.0	48.0	14.6
ER _{max,ss} [.]	2.34	17.7	3.22	21.4

引用元：CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U 3246-01, Table 11.5.3: 1

解析による評価

薬力学パラメータに関するキニジン併用投与時と BIBR 1048 MS 単独投与時との AUEC_{0-24,ss} および ER_{max,ss} の差とその 90%信頼区間を以下の表 2.7.6.2.26: 7 に示した。なお、薬力学パラメータに関する差 (Test - Reference) は、キニジン併用投与時を Test とし、BIBR 1048 MS 単独投与時を Reference として差を算出した。

表 2.7.6.2.26: 7 キニジン併用投与時と BIBR 1048 MS 単独投与時との AUEC_{0-24,ss} および ER_{max,ss} の差とその 90%信頼区間

解析対象	薬力学パラメータ		差 (Test - Reference)	90%信頼区間	
				下限値[%]	上限値[%]
aPTT	AUEC _{0-24,ss} [h]		2.92	2.039	3.805
	ER _{max,ss} [.]		0.211	- 0.236	0.657
TT	AUEC _{0-24,ss} [h]		1.88	1.281	2.485
	ER _{max,ss} [.]		0.158	0.094	0.222
ECT	AUEC _{0-24,ss} [h]		10.3	8.813	11.698
	ER _{max,ss} [.]		0.912	0.743	1.082

引用元：CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U 3246-01, Table 11.5.3: 2

- キニジンの併用投与によりすべての薬力学パラメータ (aPTT, TT, ECT) で抗凝固活性の上昇がみられた。
- 3 種類の薬力学パラメータでは、抗凝固活性の感度が異なっており、感度が最も高かった ECT を最も低かった TT と比較すると、キニジン併用投与時と BIBR 1048 MS 単独投与時との差が約 5~6 倍であった。
- キニジンの併用投与によって、いずれの薬力学パラメータに関しても PK/PD の相関は影響を受けなかった。

安全性

治験薬の曝露

42 例がキニジン導入期に入り、少なくとも 1 回キニジンの投与を受けた。これら 42 例を安全性評価対象とした。

また、キニジン導入期を完了した 32 例がクロスオーバー期に移行しランダム化され、BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とキニジン併用投与時での少なくとも 1 回の安全性の主要評価項目 (BPAUC_{D5-D6}) の解析のためのデータが得られた。これら 32 例を安全性の主要評価項目の解析対象集団とした。

有害事象 (MedDRA [] を使用)

キニジン導入投与, BIBR 1048 MS 単独投与およびキニジン併用投与期間中に発現した主な有害事象 (5%以上の発現率) を表 2.7.6.2.26: 8 に示す。

表 2.7.6.2.26: 8 有害事象 (5%以上の発現率)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version [])	キニジン 導入投与		BIBR 1048 MS 単独投与		BIBR 1048 とキニジン併用投与				合計 ^{a)}	
					キニジン 投与前		キニジン 投与後			
安全性評価対象例数	42	(100.0)	29	(100.0)	32	(100.0)	31	(100.0)	42	(100.0)
有害事象発現例数	16	(38.1)	2	(6.9)	1	(3.1)	5	(16.1)	25	(59.5)
神経系障害 (Nervous system disorders)	7	(16.7)	2	(6.9)	0	(0.0)	4	(12.9)	14	(33.3)
頭痛 (Headache)	7	(16.7)	2	(6.9)	0	(0.0)	2	(6.5)	12	(28.6)
失神寸前の状態 (Presyncope)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	2	(4.8)
臨床検査 (Investigations)	6	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	8	(19.0)
心電図 QT 延長 (Electrocardiogram QT prolonged)	6	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	7	(16.7)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	5	(11.9)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	7	(16.7)
悪心 (Nausea)	4	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(9.5)
嘔吐 (Vomiting)	4	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(9.5)
血管障害 (Vascular disorders)	3	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.1)
低血圧 (Hypotension)	3	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.1)

a) スクリーニング期間, 休薬期間および治験終了期間に発現した有害事象を含む。

引用元: CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U [] 3246-01, Table 12.2.2: 1, Table 15.3.2: 2

42 例中 25 例 (59.5%) に試験期間中有有害事象が発現した。このうち, 16 例がキニジン導入期に発現した。その後のキニジン併用投与時では, キニジン投与前に 1 例, キニジン投与後に 5 例発現した。また, BIBR 1048 MS 単独投与では 2 例に発現した。なお, 治験終了期にも 1 例発現した。キニジン導入期を含む治験薬の投与期間中に発現した有害事象で最も発現率が高かったものは, 頭痛および失神寸前の状態を含む神経系障害であった。また, 心電図 QT 延長が 7 例に発現し, 悪心および嘔吐が各 4 例, 低血圧が 3 例に発現した。これらの有害事象のほとんどはキニジン導入期またはキニジン併用投与時のキニジン投与後に発現した。その他, BIBR 1048 MS 単独投与時では 2 例に頭痛, 悪寒, 発熱および感覚鈍麻が発現し, キニジン併用投与のキニジン投与前 (BIBR 1048 MS のみ投与) では 1 例に歯痛が発現した。これらの有害事象の程度は, 軽度 (18 例; 42.9%) または中等度 (7 例; 16.7%) であり, 中等度の有害事象を発現した 7 例のうち, 5 例 (低血圧 3 例, 頭痛, 嘔吐各 1 例) はキニジン導入期に発現した。

治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は, 42 例中 15 例 (35.7%) に発現した。そのうち, キニジン導入期では 14 例 (33.3%) に, 頭痛, 心電図 QT 延長 (各 6 例; 14.3%), 低血圧 (3 例; 7.1%) 悪心, 嘔吐 (各 4 例; 9.5%), 動悸, 下腹部痛, 下痢, 多汗症 (各 1 例; 2.4%) が発現した。また, キニジン併用投与時では, 1 例に心電図 QT 延長が発現した。

なお, BIBR 1048 MS との因果関係があると考えられた有害事象はなかった。

42 例中 11 例 (26.2%) が有害事象のために中止した。このうち, 9 例がキニジン導入期に, 2 例が治験終了期に中止した。キニジン導入期に発現したものは, 心電図 QT 延長 (14.3%), 低血圧 (7.1%), 悪心, 嘔吐, 頭痛, 下腹部痛 (各 2.4%) であった。また, 治験終了期に発現したものは, 歯痛および肝機能検査異常 (各 1 例; 2.4%) であった。なお, 重篤な有害事象および高度な有害事象は発現しなかった。

臨床検査, バイタルサイン, 身体所見および心電図

臨床検査値のうち, 有害事象として1例に報告された肝機能検査異常以外に, 一定の傾向を示す所見は認められなかった。なお, 肝機能検査異常は, 治験終了期に認められたものであり治験薬の投与と関係はないと考えられた。

キニジン併用投与時と BIBR 1048 MS 単独投与時との収縮期血圧プロファイル (BPAUC_{D5-D6}) の差および差の90%信頼区間を表 2.7.6.2.26: 9 に示す。キニジン併用投与時と BIBR 1048 MS 単独投与時の BPAUC_{D5-D6} の平均値の差は, 1.142 mmHg であり, 差の90%信頼区間は, 下限が-0.204 mmHg, 上限が 2.488 mmHg であった。このことから, キニジンは血圧に影響を与えないことが確認された。

表 2.7.6.2.26: 9 キニジン併用投与時と BIBR 1048 MS 単独投与時との BPAUC_{D5-D6}^{a)} の差および差の90%信頼区間

キニジン併用投与 (Test)			BIBR 1048 MS 単独投与 (Reference)			差 (Test - Reference)		差の90%信頼区間	
例数 ^{b)}	平均 [mmHg]	SD	例数 ^{b)}	平均 [mmHg]	SD	[mmHg]	SE	下限値 [mmHg]	上限値 [mmHg]
30	110.878	5.497	27	109.736	5.393	1.142	0.787	-0.204	2.488

a) BIBR 1048 MS 5 回目から 6 回目の投与期間 (BIBR 1048 MS 初回投与後 48~60 時間目) での収縮期血圧-時間曲線下面積 (BPAUC)。なお, キニジン併用投与では, その間にキニジンの 5 回の投与を含む。

b) キニジン併用投与で 1 例, BIBR 1048 MS 単独投与で 2 例が BPAUC を算出できなかった。

引用元: CTD 5.3.3.4-15, 試験 1160.90, U 3246-01, Table 12.5: 1

また, キニジン導入投与 (キニジン単独投与) でのキニジン 1 回目から 5 回目 (最終) までの投与期間の収縮期血圧-時間曲線下面積 (BPAUC_{Q1-Q5}) をキニジン併用投与と比較した。その結果, BPAUC_{Q1-Q5} の平均は, キニジン併用投与で 111 mmHg, キニジン単独投与で 106 mmHg であり, キニジン併用投与の方がキニジン単独投与よりわずかに高かった。しかし, この差は臨床的に問題ないと考えられた。さらに, 症候性低血圧についても別途評価した。その結果, キニジン導入期のみ 3 例の症候性低血圧がみられた。しかし, クロスオーバー期ではみられなかった。なお, 心電図の異常所見はすべて有害事象 (心電図 QT 延長) として報告された。

まとめ

BIBR 953 ZW 自体は血圧に対する作用を示さず, キニジン硫酸塩との併用投与時にも相加的な降圧作用は認められなかった。

BIBR 1048 MS はキニジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

キニジンは, 最も強力かつ最も選択的な *in vivo* の P-糖蛋白阻害剤の 1 つである。本試験は, 高用量のキニジン硫酸塩を投与し (200 mg を 2 時間ごとに 5 回), 最終投与の 1 時間後に BIBR 1048 MS を投与するという試験デザインであるため, 本試験でみられた影響 (AUC は 53% 増加, C_{max} は 56% 上昇) は, ベラパミルやキニジンなどの強力な P-糖蛋白阻害剤を長期に併用した場合の本薬のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を反映していると考えられた。

2.7.6.2.27 試験 1160.100



表 2.7.6.2.27: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	P-糖蛋白誘導剤であるリファンピシン併用が BIBR 953 ZW のバイオアベイラビリティに及ぼす影響の有無と程度の検討																
試験の種類	非盲検, 4 期投与順序固定試験																
対象	18 歳から 45 歳までの健康男性および女性, BMI は 18.5~29.9 kg/m ²																
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル (Pradaxa®) リファンピシン 600 mg コーティング錠 ([REDACTED] 600)																
目標症例数	24 例 (男性および女性各 8 例以上)																
投与方法 投与期間	Treatment A から Treatment D の投与期順に投与 <ul style="list-style-type: none"> ・Treatment A : Day 1 に BIBR 1048 MS 150 mg を朝 (AM 8:00) の空腹時に単回経口投与 (Reference) ・Treatment B : Day 2 から 8 の 7 日間はリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回夜 (PM 8:00) に経口投与, 続いて Day 9 に BIBR 1048 MS 150 mg を朝 (AM 8:00) の空腹時に単回経口投与 (Test 1) ・Treatment C : リファンピシンを 7 日間ウォッシュアウトした後, Day 16 に BIBR 1048 MS 150 mg を朝 (AM 8:00) の空腹時に単回経口投与 (Test 2) ・Treatment D : リファンピシンを 14 日間 (リファンピシン最終投与日 [Day 8] から起算) ウォッシュアウトした後, Day 23 に BIBR 1048 MS 150 mg を朝 (AM 8:00) の空腹時に単回経口投与 (Test 3) 																
観察項目 観察時期	<p>治験期間はスクリーニング期, 投与期および治験終了期からなる。投与期における BIBR 1048 MS の薬物動態パラメータ測定用として以下の時間に採血した。BIBR 1048 MS の薬物動態測定用蓄尿は Day 1 および 9 にて治験薬投与 0~24 時間に行った。6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比測定用に, スクリーニング期, Day 1, 9, 16 および 23 の治験薬投与前, Day 5 朝に尿を採取した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Day</th> <th>採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment A</td> <td>Day 1~2</td> <td>Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間</td> </tr> <tr> <td>Treatment B</td> <td>Day 9~10</td> <td>Day 9 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間</td> </tr> <tr> <td>Treatment C</td> <td>Day 16~17</td> <td>Day 16 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間</td> </tr> <tr> <td>Treatment D</td> <td>Day 23~24</td> <td>Day 23 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお, 投与期において食事は適宜摂食させた。 また, その他の主な観察項目としては, 身体所見の観察, 血圧, 脈拍数, 12 誘導心電図の測定, 臨床検査 (尿検査を含む), 有害事象の観察および忍容性の評価を行った。</p>		Treatment	Day	採血時間	Treatment A	Day 1~2	Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	Treatment B	Day 9~10	Day 9 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	Treatment C	Day 16~17	Day 16 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	Treatment D	Day 23~24	Day 23 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間
Treatment	Day	採血時間															
Treatment A	Day 1~2	Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間															
Treatment B	Day 9~10	Day 9 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間															
Treatment C	Day 16~17	Day 16 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間															
Treatment D	Day 23~24	Day 23 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間															

表 2.7.6.2.27: 1 試験方法の概略 (2/2)

評価項目 評価基準	<p>有効性・薬物動態： BIBR 1048 MS の薬物動態パラメータ： 主要評価項目：総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 主要比較：リファンピシン 600 mg 反復投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment B) と Reference である BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment A) を比較した。$AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の 90% 信頼区間は多重比較を考慮し α-調整した。 さらに、リファンピシン 600 mg 最終投与後 7 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment C) と Reference (Treatment A), リファンピシン 600 mg 最終投与後 14 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment D) と Reference (Treatment A) を、$AUC_{0-\infty}$ および C_{max} に基づいて比較した。 副次評価項目：フリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max}, BIBR 1048 MS ならびにその中間代謝物である BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の C_{max} および t_{max}, 総およびフリー体 BIBR 953 ZW の AUC_{0-tz}, AUC_{t1-t2}, AUC_{0-24}, t_{max}, λ_z, $t_{1/2}$, MRT_{po}, CL/F および Vz/F, 総 BIBR 953 ZW の Ae_{0-24}, fe_{0-24} および $CL_{R, 0-24}$, リファンピシンによる誘導のマーカーとしてコルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾールの尿中濃度比</p> <p>安全性： 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性</p>
解析方法	<p>AUC および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90% 信頼区間を算出した。評価項目のパラメータにおいては、対数変換後に「処置」および「被験者」を効果とした分散分析 (ANOVA) を用い解析した。信頼区間は、Treatment 間の比較から得られ残差誤差に基づき算出した。その他の全パラメータについて記述統計量を算出した。</p>
治験責任医師	Dr. [REDACTED]
治験実施施設	[REDACTED], ドイツ
治験実施期間	西暦 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月

治験対象

合計 24 例 (男性 10 例, 女性 14 例) の健康被験者が本治験に組み入れられ, 全例が治験薬の投与を受けた。2 例が同意撤回のため Treatment B 終了後に投与を中止したが, これらの被験者は治験終了時検査を受けた。残りの 22 例は, BIBR 1048 MS 150 mg を 4 日間 (各投与期に各 1 日) およびリファンピシン 600 mg を 7 日間 (Treatment B) 投与された。なお, 本治験に組み入れられた 24 例は全例が白人であった。また, 全例の年齢は平均 32.9 歳 (22 歳~44 歳) であった。被験者の半数以上 (54.2%) は喫煙未経験者であり, 治験参加に支障をきたす飲酒歴を有する被験者はいなかった。スクリーニング時に合併症を有する被験者および BIBR 1048 MS のバイオアベイラビリティの解析に影響を与える併用薬を使用していた被験者および治験薬の服薬遵守状況が不良であった被験者はいなかった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 単回投与時 (Treatment A), リファンピシン 7 日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment B), リファンピシン最終投与後 7 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment C) またはリファンピシン最終投与後 14 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment D) の総およびフリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2.27: 2 および表 2.7.6.2.27: 3 に示した。

リファンピシン 7 日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment B) には, Reference (BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与: Treatment A) と比較して, 総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値がそれぞれ 67% および 66% 低かった。 t_{max} および $t_{1/2}$ はリファンピシン投与の影響を受けなかった。リファンピシン最終投与後 7 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment C) には, $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値は Reference (Treatment A) と比較してそれぞれ 18% および 20% 低かった。リファンピシン最終投与後 14 日間ウォッシュアウト後 BIBR

1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment D) には、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値は Reference (Treatment A) と比較してそれぞれ 15% および 20% 低かった。

フリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータについても、総 BIBR 953 ZW と同様のリファンピシン投与による影響がみられた。 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の総 BIBR 953 ZW のフリー体 BIBR 953 ZW に対する比は、Treatment A, B, C および D で 1.26, 1.36, 1.30 および 1.24, C_{max} の比はそれぞれ 1.26, 1.28, 1.29 および 1.22 であり、リファンピシンの投与はフリー体と総 BIBR 953 ZW の比に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.2.27: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時またはリファンピシン投与後 BIBR 1048 MS 投与時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Treatment A) (N=24)		リファンピシン 7 日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回経口投与 (Treatment B) (N=24)		リファンピシン最終投与後 7 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Treatment C) (N=22)		リファンピシン最終投与後 14 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Treatment D) (N=22)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC_{0-24}	[ng·h/mL]	813	61.5	265	52.3	668	69.6	690	69.6
AUC_{0-tz}	[ng·h/mL]	862	61.8	274	57.2	705	71.5	734	69.8
$AUC_{0-\infty}$	[ng·h/mL]	899	60.0	297	48.3	736	70.1	767	68.5
% $AUC_{tz-\infty}$	[%]	3.80	42.0	5.94	65.5	3.92	40.4	3.95	36.8
C_{max}	[ng/mL]	110	69.0	37.9	72.0	87.7	68.6	88.4	75.6
$t_{max}^a)$	[h]	2.00	(1.50-3.00)	2.00	(1.50-4.00)	2.00	(1.00-3.00)	2.50	(1.50-6.00)
λ_z	[1/h]	0.0936	10.6	0.0893	17.8	0.0972	14.0	0.0950	11.8
$t_{1/2}$	[h]	7.40	10.6	7.76	17.8	7.13	14.0	7.30	11.8
MRT_{po}	[h]	10.1	11.6	10.3	19.7	10.0	12.8	10.6	11.3
CL/F	[mL/min]	2090	60.0	6320	48.3	2550	70.1	2450	68.5
V_z/F	[L]	1340	66.0	4250	59.0	1570	68.1	1550	73.5
Ae_{0-24}	[μg]	3350	65.3	1100	67.1	-	-	-	-
fe_{0-24}	[%]	2.97	65.3	0.981	67.1	-	-	-	-
$CL_{R,0-24}$	[mL/min]	68.6	29.7	69.5	25.5	-	-	-	-

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U 1349-01, Table 11.5.2.2: 1, 15.6.2.1: 1, 15.6.2.1: 3, 15.6.2.1: 5, 15.6.2.1: 7 および 15.6.3: 1

表 2.7.6.2.27: 3 BIBR 1048 MS 単独投与時またはリファンピシン投与後 BIBR 1048 MS 投与時のフリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Treatment A) (N=24)		リファンピシン7日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Treatment B) (N=24)		リファンピシン最終投与後 7日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Treatment C) (N=22)		リファンピシン最終投与後 14日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Treatment D) (N=22)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC ₀₋₂₄	[ng·h/mL]	649	62.4	199	55.5	511	75.6	561	70.0
AUC _{0-tz}	[ng·h/mL]	685	62.9	195	69.1	539	77.5	596	70.3
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	712	60.8	218	52.9	564	74.9	620	69.0
%AUC _{tz-∞}	[%]	3.42	43.1	7.19	79.0	4.03	47.4	3.62	37.8
C _{max}	[ng/mL]	87.2	67.7	29.7	69.0	67.8	75.7	72.4	74.4
t _{max} ^{a)}	[h]	2.00	(1.50-4.00)	2.00	(1.00-4.00)	2.00	(1.50-4.00)	2.00	(1.50-6.00)
λ _z	[1/h]	0.0969	9.60	0.0991	19.6	0.0953	11.5	0.0982	11.1
t _{1/2}	[h]	7.15	9.60	6.99	19.6	7.27	11.5	7.06	11.1
MRT _{po}	[h]	9.89	10.6	9.42	23.0	10.1	11.6	10.4	11.7
CL/F	[mL/min]	2640	60.8	8600	52.9	3330	74.9	3030	69.0
V _z /F	[L]	1630	66.4	5210	61.6	2090	80.8	1850	75.0

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U-1349-01, Table 15.6.2.1: 9, 15.6.2.1: 11, 15.6.2.1: 13, 15.6.2.1: 15, 15.6.3: 4 および 15.6.3: 6

BIBR 1048 MS 単独投与時 (Treatment A), リファンピシン7日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment B), リファンピシン最終投与後 7日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment C) またはリファンピシン最終投与後 14日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment D) の, BIBR 1048 MS ならびに中間代謝物 BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.27: 4 に示した。

表 2.7.6.2.27: 4 BIBR 1048 MS 単独投与時またはリファンピシン投与後 BIBR 1048 MS 投与時の BIBR 1048 MS, BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の薬物動態パラメータ

		BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Treatment A)			リファンピシン7日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Treatment B)			リファンピシン最終投与後 7日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Treatment C)			リファンピシン最終投与後 14日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Treatment D)		
		N	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	N	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	N	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	N	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
BIBR 1048 MS													
C _{max}	[ng/mL]	23	3.64	72.0	19	2.32	43.7	21	3.38	59.3	17	3.58	60.3
t _{max} ^{a)}	[h]	23	1.00	(0.500-2.00)	19	0.500	(0.500-1.50)	21	1.00	(0.500-1.50)	17	1.00	(0.500-2.00)
BIBR 1087 SE													
C _{max}	[ng/mL]	19	2.07	40.7	-	-	-	15	1.67	35.6	15	1.93	37.0
t _{max} ^{a)}	[h]	19	1.00	(1.00-2.00)	-	-	-	15	1.00	(0.500-1.50)	15	1.50	(0.500-2.00)
BIBR 951 BS													
C _{max}	[ng/mL]	22	2.75	67.2	-	-	-	18	1.86	44.6	17	2.14	28.1
t _{max} ^{a)}	[h]	22	1.50	(1.00-3.00)	-	-	-	18	1.50	(1.00-2.00)	17	1.50	(1.00-2.00)

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U-1349-01, Table 11.5.2.2: 2

解析による評価

総 BIBR 953 ZW に関する $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値（幾何平均値）とその両側 90%信頼区間を表表 2.7.6.2.27: 5～表 2.7.6.2.27: 7 に示した。なお、総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比（Test/Reference ratio）は、リファンピシン 7 日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時（Treatment B）、リファンピシン最終投与後 7 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時（Treatment C）およびリファンピシン最終投与後 14 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時（Treatment D）を Test（それぞれ Test 1, 2 および 3）とし、BIBR 1048 MS 単回投与時を Reference として比を算出した。

リファンピシン 7 日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時（Treatment B）と BIBR 1048 MS 単回投与時（Treatment A）の比較（主要比較）では、比の調整幾何平均値は $AUC_{0-\infty}$ で 33.0%（90%信頼区間：26.5%, 41.2%）、 C_{max} で 34.5%（90%信頼区間：26.9%, 44.1%）であった。主要比較では、90%信頼区間は多重比較のため α -調整を行った。多重比較調整済み 90%信頼区間の下限および上限は $AUC_{0-\infty}$ でそれぞれ 25.9% および 42.1%、 C_{max} で 26.2% および 45.2% であった。これらの結果から、P-糖蛋白誘導剤であるリファンピシンは総 BIBR 953 ZW 曝露量に統計学的に有意な影響を与えることが示された。

表 2.7.6.2.27: 5 BIBR 1048 MS 単回投与（Reference, Treatment A）およびリファンピシン 7 日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与（Test 1, Treatment B）したときの相対バイオアベイラビリティ

	Treatment B (Test 1)		Treatment A (Reference)		被験者内比の 調整済み幾何 平均値 ^{a)} (Test 1/Ref.) [%]	90%信頼区間 ^{a, b)}		被験者 内 gCV (幾何 変動係 数) [%]
	N	gMean (幾 何平均値)	N	gMean (幾何 平均値)		下限 値[%]	上限 値[%]	
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	24	297	24	899	33.0	26.5	41.2	47.1
C_{max} [ng/mL]	24	37.9	24	110	34.5	26.9	44.1	53.4

a) 「被験者」および「処置」を因子とした ANOVA

b) 未調整 90%信頼区間

引用元：CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U-1349-01, Table 11.5.2.3: 1

リファンピシン最終投与後 7 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時（Treatment C）と Reference（Treatment A）の比較では、比の調整幾何平均値は、 $AUC_{0-\infty}$ で 82.3%（90%信頼区間：65.3%, 103.9%）であり、 C_{max} で 81.4%（90%信頼区間：65.2%, 101.5%）であった。また、リファンピシン最終投与後 14 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時（Treatment D）と Reference（Treatment A）の比較では、比の調整幾何平均値は、 $AUC_{0-\infty}$ で 85.7%（90%信頼区間：67.7%, 108.5%）、 C_{max} で 81.6%（90%信頼区間：63.1%, 105.6%）であり、リファンピシン最終投与 7 日後（Treatment C）および 14 日後（Treatment D）のいずれでも総 BIBR 953 ZW のベースラインに対する相対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は 100%を含んでいた。

表 2.7.6.2.27: 6 BIBR 1048 MS 単独投与 (Reference, Treatment A) およびリファンピシン最終投与後 7 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Test 2, Treatment C) したときの相対バイオアベイラビリティ

		Treatment C (Test 2)		Treatment A (Reference)		被験者内比の調整済み幾何 平均値 ^{a)} (Test 2/Ref.) [%]	90%信頼区間 ^{a)}		被験者 内 gCV (幾何 変動係 数) [%]
		N	gMean (幾何 平均値)	N	gMean (幾何 平均値)		下限 値[%]	上限 値[%]	
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	22	740	24	899	82.3	65.3	103.9	47.7
C _{max}	[ng/mL]	22	89.5	24	110	81.4	65.2	101.5	45.0

a) 「被験者」および「処置」を因子とした ANOVA

引用元：CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U-1349-01, Table 11.5.2.3: 2

表 2.7.6.2.27: 7 BIBR 1048 MS 単独投与 (Reference, Treatment A) およびリファンピシン最終投与後 14 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与 (Test 3, Treatment D) したときのバイオアベイラビリティの相対比較

		Treatment D (Test 3)		Treatment A (Reference)		被験者内比の調整済み幾何 平均値 ^{a)} (Test 3/Ref.) [%]	90%信頼区間 ^{a)}		被験者 内 gCV (幾何 変動係 数) [%]
		N	gMean (幾何 平均値)	N	gMean (幾何 平均値)		下限 値[%]	上限 値[%]	
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	22	771	24	899	85.7	67.7	108.5	48.6
C _{max}	[ng/mL]	22	89.8	24	110	81.6	63.1	105.6	53.7

a) 「被験者」および「処置」を因子とした ANOVA

引用元：CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U-1349-01, Table 11.5.2.3: 3

男女別の検討

男女別の総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の幾何平均値を表 2.7.6.2.27: 8 に示した。BIBR 1048 MS 単独投与時 (Reference, Treatment A) には、男性被験者の AUC_{0-∞} は女性の約 76%, C_{max} は 67% であった。リファンピシン 7 日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment B) では、総 BIBR 953 ZW の曝露量の減少は男女で同様であった。

表 2.7.6.2.27: 8 男女別の総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の幾何平均値

		女性		男性	
		gMean (幾何平均 値)	gCV (幾何変動係 数) [%]	gMean (幾何平均 値)	gCV (幾何変動係 数) [%]
Treatment A (BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与)					
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	1010	49.4	768	72.7
C _{max}	[ng/mL]	130	63.8	87.0	69.8
Treatment B (リファンピシン 7 日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与)					
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	307	60.1	284	30.0
C _{max}	[ng/mL]	40.5	95.7	34.6	34.4
Treatment C (リファンピシン最終投与後 7 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与)					
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	883	65.9	592	69.6
C _{max}	[ng/mL]	108	68.1	68.5	60.3
Treatment D (リファンピシン最終投与後 14 日間ウォッシュアウト後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与)					
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	818	70.3	709	69.6
C _{max}	[ng/mL]	94.1	73.6	82.1	81.9

引用元：CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U-1349-01, Table 11.5.2.2: 3

薬力学

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比

Day 9 の尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比 (CYP3A4 活性のマーカー) (幾何平均値 : 22.0 [幾何変動係数 : 48.5%]) は, Day 1 (ベースライン) (幾何平均値 : 3.93 [幾何変動係数 : 59.3%]) と比較して 5.6 倍増加し, これはリファンピシン投与により CYP 3A が誘導されたことを示す。尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比は, Day 16 (幾何平均値 : 4.71 [幾何変動係数 : 50.5%]) に Day 1 と比較してわずかに高かったが, Day 23 (幾何平均値 : 3.96 [幾何変動係数 : 51.7%]) にベースライン (Day 1) に戻った。

薬理遺伝学的性質

遺伝子型別にリファンピシン7日間投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment B) と BIBR 1048 MS 単独投与時 (Reference, Treatment A) の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の比 ($AUC_{0-\infty, Test 1} / AUC_{0-\infty, Reference}$ および $C_{max, Test 1} / C_{max, Reference}$) を比較した場合, 遺伝子型による重要な差はみられなかった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

投与期中の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.27: 9 に示した。1 件以上の有害事象がみられた被験者は, BIBR 1048 MS 単独投与中に 2 例 (8.3%), BIBR 1048 MS + リファンピシン併用投与中に 4 例 (16.7%), リファンピシン単独投与中に 2 例 (8.3%), Treatment C 投与終了後ウォッシュアウト中に 1 例 (4.5%) であった。スクリーニング期間中および治験終了後追跡調査期間中には有害事象は報告されなかった。最も頻度が高い有害事象は, 器官別大分類別では神経系障害であり, このうち最も頻度の高い有害事象は基本語別では頭痛 (BIBR 1048 MS 投与中 : 2 例, リファンピシン投与中 : 1 例, BIBR 1048 MS + リファンピシン併用投与中 : 3 例) であった。BIBR 1048 MS 単独投与中に他の有害事象は報告されなかった。その他の有害事象は, 基本語別では BIBR 1048 MS + リファンピシン投与中に回転性めまいおよび多汗症 (各 1 例), リファンピシン単独投与中に浮動性めまい, 悪心, 口腔咽頭痛, 嘔吐および疲労 (各 1 例), Treatment C 投与終了後ウォッシュアウト中に悪心 (1 例) がみられた。いずれも程度は軽度または中等度であった。すべての有害事象は治験終了時までには消失した。リファンピシン単独投与中に 1 例 (4.2%) にみられた悪心および嘔吐は, 治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判定された。本治験では, 死亡, その他の重篤な有害事象, その他の重要な有害事象および中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.2.27: 9 投与期中の有害事象発現状況

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	投与期					
	BIBR 1048 MS 単独投与 ^{a)}	BIBR 1048 MS + リファンピシン 併用投与 ^{b)}	リファンピシン 単独投与 ^{c)}	Treatment B 投 与終了後のウ オッシュュアウ ト ^{d)}	Treatment C 投 与終了後のウ オッシュュアウ ト ^{e)}	
被験者数, N (%)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	22 (100.0)	
有害事象発現例数	2 (8.3)	4 (16.7)	2 (8.3)	0 -	1 (4.5)	
神経系障害 (Nervous system disorders)	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (8.3)	0 -	0 -	
頭痛(Headache)	2 (8.3)	3 (12.5)	1 (4.2)	0 -	0 -	
浮動性めまい(Dizziness)	0 -	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	
耳および迷路障害 (Ear and labyrinth disorders)	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	0 -	
回転性めまい(Vertigo)	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	0 -	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0 -	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	
口腔咽頭痛 (Oropharyngeal pain)	0 -	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 -	0 -	1 (4.2)	0 -	1 (4.5)	
悪心(Nausea)	0 -	0 -	1 (4.2)	0 -	1 (4.5)	
嘔吐(Vomiting)	0 -	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	0 -	
多汗症(Hyperhidrosis)	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	0 -	
全身障害および投与局所様 態(General disorders and administration site conditions)	0 -	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	
疲労(Fatigue)	0 -	0 -	1 (4.2)	0 -	0 -	

a) Day 1 の BIBR 1048 MS 投与時から Day 2 のリファンピシン投与時まで, Day 16 の BIBR 1048 MS 投与時から投与後 72 時間まで, または Day 23 の BIBR 1048 MS 投与時から投与後 72 時間まで

b) Day 2 のリファンピシン初回投与時から Day 1 の BIBR 1048 MS 投与後 72 時間まで, または Day 9 の BIBR 1048 MS 投与時から投与後 72 時間まで

c) Day 1 の BIBR 1048 MS 投与後 72 時間から Day 9 の BIBR 1048 MS 投与時まで

d) Day 9 の BIBR 1048 MS 投与後 72 時間から Day 16 の BIBR 1048 MS 投与時まで

e) Day 16 の BIBR 1048 MS 投与後 72 時間から Day 23 の BIBR 1048 MS 投与時まで

引用元: CTD 5.3.3.4-16, 試験 1160.100, U-1349-01, Table 12.2.2:1

臨床検査, バイタルサインおよび心電図

臨床検査, バイタルサインおよび心電図に, 臨床的に問題となる異常はみられなかった。

忍容性

忍容性は, すべての投与期で全被験者「良好」と評価された。

まとめ

健康被験者において, P-糖蛋白誘導剤であるリファンピシンの 7 日間の反復投与により, BIBR 1048 MS 150 mg の単独経口投与のバイオアベイラビリティの有意な低下 (総 BIBR 953 ZW の

AUC_{0-∞}は67%、C_{max}は66%減少)がみられた。バイオアベイラビリティは、リファンピシン投与終了後7日以内におおむねリファンピシンを投与する前の値に戻った。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、本薬の曝露がさらに上昇することはなかった。フリー体BIBR 953 ZWの薬物動態パラメータでは、総BIBR 953 ZWと同様のリファンピシン投与による影響がみられた。

BIBR 1048 MSは、単独投与およびリファンピシンとの併用投与のいずれにおいても忍容性が良好であった。全体的な安全性プロファイルはいずれの投与期でも良好であった。BIBR 1048 MSとリファンピシンを健康被験者に併用投与した本治験では新たな安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.2.28 試験 1160.101

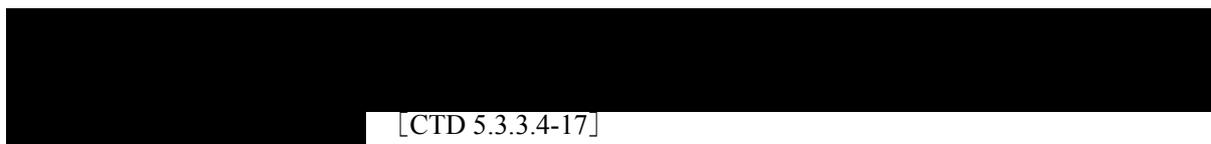


表 2.7.6.2.28: 1 試験方法の概略 (1/2)

目的	P-糖蛋白質阻害剤であるケトコナゾール併用が BIBR 953 ZW のパイオアペイラビリティに及ぼす影響の有無と程度の検討													
試験の種類	非盲検, 3 期投与順序固定試験													
対象	21 歳から 50 歳までの健康成人男性および女性, BMI は 18.5~29.9 kg/m ²													
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル (Pradaxa®) ケトコナゾール 200 mg 錠 ()													
目標症例数	24 例 (男性および女性各 8 例以上)													
投与方法 投与期間	Treatment A から Treatment C の投与期順に投与 <ul style="list-style-type: none"> ・Treatment A : Day 1 に BIBR 1048 MS 150 mg を軽い朝食を摂取してから 30 分後に単回経口投与 (Reference), Day 2~7 はウォッシュアウト期間とした ・Treatment B : Day 8 に BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg を軽い朝食を摂取してから 30 分後に単回経口投与 (Test 1), Day 9 にケトコナゾール 400 mg を軽い朝食を摂取してから 30 分後に単回投与 ・Treatment C : Day 10~16 にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回軽い朝食を摂取してから 30 分後に投与してケトコナゾールの定常状態に到達させ, Day 15 に BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg を軽い朝食を摂取してから 30 分後に単回経口投与 (Test 2) 													
観察項目 観察時期	<p>治験期間はスクリーニング期, 投与期および治験終了期からなる。投与期における薬物動態パラメータ測定用に以下の時間に採血した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Day</th> <th>採血時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment A</td> <td>Day 1</td> <td>BIBR 1048 MS Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間</td> </tr> <tr> <td>Treatment B</td> <td>Day 8</td> <td>BIBR 1048 MS Day 8 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24^{a)}, 34 時間 ケトコナゾール Day 8 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 7, 12, 24^{a)} 時間</td> </tr> <tr> <td>Treatment C</td> <td>Day 15</td> <td>BIBR 1048 MS Day 15 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24^{a)}, 34 時間 ケトコナゾール Day 15 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 7, 12, 24^{a)} 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 投与後 24 時間の採血はケトコナゾール投与前に行った。 なお, 投与期において食事は治験薬投与 30 分前の朝食を除き, 適宜摂食させた。 また, その他の主な観察項目としては, 身体所見の観察, 血圧, 脈拍数, 12 誘導心電図の測定, 臨床検査 (尿検査を含む), 有害事象の観察および忍容性の評価を行った。</p>		Treatment	Day	採血時間	Treatment A	Day 1	BIBR 1048 MS Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間	Treatment B	Day 8	BIBR 1048 MS Day 8 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ^{a)} , 34 時間 ケトコナゾール Day 8 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 7, 12, 24 ^{a)} 時間	Treatment C	Day 15	BIBR 1048 MS Day 15 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ^{a)} , 34 時間 ケトコナゾール Day 15 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 7, 12, 24 ^{a)} 時間
Treatment	Day	採血時間												
Treatment A	Day 1	BIBR 1048 MS Day 1 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 34 時間												
Treatment B	Day 8	BIBR 1048 MS Day 8 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ^{a)} , 34 時間 ケトコナゾール Day 8 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 7, 12, 24 ^{a)} 時間												
Treatment C	Day 15	BIBR 1048 MS Day 15 の投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ^{a)} , 34 時間 ケトコナゾール Day 15 の投与前, 投与後 1, 2, 4, 7, 12, 24 ^{a)} 時間												

表 2.7.6.2.28: 1 試験方法の概略 (2/2)

評価項目 評価基準	有効性・薬物動態： BIBR 1048 MS の薬物動態パラメータ： 主要評価項目：総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} 主要比較：ケトコナゾール 400 mg 反復投与後 BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment C) と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment A) を比較した。 また、BIBR 1048 MS 150 mg およびケトコナゾール 400 mg 併用単回投与時 (Treatment B) と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment A) を比較した。 副次評価項目：フリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} ；フリー体および総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-t_2} , $AUC_{t_1-t_2}$, AUC_{0-24} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, MRT_{p0} , CL/F , V_z/F ；BIBR 1048 MS, BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の C_{max} , t_{max} ；ケトコナゾールの薬物動態パラメータ 安全性： 身体所見, バイタルサイン (血圧, 脈拍数), 心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性
解析方法	総 BIBR 953 ZW に関する AUC および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) を算出した。評価項目のパラメータにおいては、対数変換後に「処置」および「被験者」を効果とした分散分析 (ANOVA) を用い解析した。信頼区間は、Treatment 間の比較から得られた残差誤差に基づき算出した。その他の全パラメータについて記述統計を算出した。
治験責任医師	Dr [REDACTED]
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Ingelheim, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, ドイツ
治験実施期間	西暦 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 月 ~ [REDACTED] 月 [REDACTED] 月

治験対象

合計 24 例 (男性 12 例, 女性 12 例) の健康被験者が本試験に組み入れられ, 全例が治験薬の投与を受け, 試験を完了した。24 例全例が白人であった。全例の年齢は平均 35.1 歳 (22 歳~49 歳) であった。スクリーニング時に合併症を有する被験者および BIBR 1048 MS のバイオアベイラビリティの解析に影響を与える併用薬を使用していた被験者はいなかった。

被験者は BIBR 1048 MS 150 mg を 3 日間 (各 treatment で各 1 日) およびケトコナゾール 400 mg を 9 日間 (Treatment B に 2 日間, Treatment C に 7 日間) 投与された。治験薬の服薬遵守状況が不良であった被験者はいなかった。

薬物動態

薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時 (Treatment A), BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) またはケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) の総およびフリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2.28: 2 および表 2.7.6.2.28: 3 に示した。

総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値は, それぞれ, BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時 (Treatment A) に 1100 ng·h/mL (幾何変動係数: 31.2%) および 135 ng/mL (幾何変動係数: 39.4%), BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) に 2610 ng·h/mL (幾何変動係数: 36.4%) および 317 ng/mL (幾何変動係数: 44.5%), ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) では 2770 ng·h/mL (幾何変動係数: 34.7%) および 336 ng/mL (幾何変動係数: 43.7%) であった。

ケトコナゾール反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用時 (Treatment C) の総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値は, BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時 (Reference, Treatment A) のそれぞれ 2.52 倍および 2.49 倍であった。BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) の総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値は, Reference (Treatment A) のそれぞれ 2.37 倍および 2.35 倍であった。 t_{max} , $t_{1/2}$ および MRT はケトコナゾールの影響を受けなかった。 t_{max} は, Treatment B では, Treatment A と比較して約 0.5 時間 (差の中央値: 0.49 時間) 長かったが, Treatment A と Treatment C では t_{max} に差 (差の中央値: 0 時間) は

なかった。フリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータにおいても、総 BIBR 953 ZW と同様のケトコナゾール投与による影響がみられた。

総およびフリー体 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} の幾何平均値から算出したグルクロン酸抱合体とフリー体 BIBR 953 ZW の比は、Reference (Treatment A) で 15.5%であったが、BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) には 26.7%、ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) では 30.7%であった。

表 2.7.6.2.28: 2 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とケトコナゾールの併用時の総 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

		BIBR 1048 MS 150 mg 単回併用投与 (Treatment A) (N=24)		BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg 単回併用投与 (Treatment B) (N=24)		ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) (N=24)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC ₀₋₁₂	[ng·h/mL]	762	32.6	1800	39.6	1920	38.3
AUC ₀₋₂₄	[ng·h/mL]	989	31.2	2360	37.4	2500	35.4
AUC _{0-tz}	[ng·h/mL]	1050	31.2	2510	36.9	2670	34.9
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	1100	31.2	2610	36.4	2770	34.7
C _{max}	[ng/mL]	135	39.4	317	44.5	336	43.7
t _{max} ^{a)}	[h]	2.99	(1.48-4.00)	3.93	(2.98-5.98)	2.99	(1.98-5.98)
t _{1/2}	[h]	7.31	7.69	7.17	8.22	7.25	6.52
MRT _{po}	[h]	10.7	9.44	11.0	9.81	10.9	8.47
CL/F	[mL/min]	1710	31.2	719	36.4	678	34.7
V _d /F	[L]	1080	30.8	446	39.6	425	34.5

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 11.5.2.2: 1

表 2.7.6.2.28: 3 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とケトコナゾールの併用時のフリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータ

		BIBR 1048 MS 150 mg 単回併用投与 (Treatment A) (N=24)		BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg 単回併用投与 (Treatment B) (N=24)		ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) (N=24)	
		gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動係数) [%]
AUC ₀₋₁₂	[ng·h/mL]	678	34.2	1430	36.2	1490	38.2
AUC ₀₋₂₄	[ng·h/mL]	871	33.9	1870	35.4	1930	36.4
AUC _{0-tz}	[ng·h/mL]	922	34.0	1980	35.3	2050	36.2
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	952	34.3	2060	35.4	2120	36.3
C _{max}	[ng/mL]	121	41.8	246	37.4	256	41.8
t _{max} ^{a)}	[h]	3.00	(1.48-5.98)	3.48	(2.93-5.98)	3.00	(1.98-5.98)
t _{1/2}	[h]	6.89	7.69	7.08	9.86	7.08	7.68
MRT _{po}	[h]	10.2	11.2	10.9	10.1	10.7	8.78
CL/F	[mL/min]	1970	34.3	911	35.4	885	36.3
V _d /F	[L]	1180	32.4	558	35.3	542	35.2

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 15.6.3: 4 および 15.6.3: 6

BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時 (Treatment A), BIBR 1048 MS 150 mg およびケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) またはケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg

単回投与の併用時 (Treatment C) の BIBR 1048 MS ならびに中間代謝物 BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.28: 4 に示した。

ケトコナゾール投与によりプロドラッグである BIBR 1048 MS ならびに BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の血漿中濃度が増加したが、いずれの物質も C_{max} の幾何平均値はすべての測定時点で 20 ng/mL 未満であった。

表 2.7.6.2.28: 4 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とケトコナゾールの併用時の BIBR 1048 MS, BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の薬物動態パラメータ

	BIBR 1048 MS 150 mg 単回単回投与 (Treatment A) (N=24)		BIBR 1048 MS 150 mg とケ トコナゾール 400 mg 単回 併用投与 (Treatment B) (N=24)		ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) (N=24)	
	gMean (幾 何平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]	gMean (幾何 平均値)	gCV (幾何 変動係数) [%]
BIBR 1048 MS						
C_{max} [ng/mL]	4.85 ^{b)}	112 ^{b)}	18.3	94.7	18.7	97.4
t_{max} ^{a)} [h]	1.50 ^{b)}	(0.983-3.02) ^{b)}	1.98	(0.983-4.00)	1.98	(0.983-3.98)
BIBR 1087 SE						
C_{max} [ng/mL]	2.72 ^{c)}	80.0 ^{c)}	7.72	93.7	8.06	94.6
t_{max} ^{a)} [h]	1.49 ^{c)}	(0.983-3.02) ^{c)}	1.98	(1.48-2.98)	1.98	(0.983-3.98)
BIBR 951 BS						
C_{max} [ng/mL]	NC	NC	9.31	76.5	9.31	82.0
t_{max} ^{a)} [h]	NC	NC	2.47	(1.50-4.00)	2.02	(1.48-3.98)

a) 中央値 (範囲)

b) N=23

c) N=16

引用元: CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 11.5.2.2: 3

BIBR 1048 MS 150 mg およびケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) またはケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用時 (Treatment C) のケトコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.28: 5 に示した。

BIBR 1048 MS 150 mg およびケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) のケトコナゾールの $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の幾何平均値は、それぞれ、46800 ng·h/mL (幾何変動係数: 39.3%) および 7340 ng/mL (幾何変動係数: 37.5%) であった。ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用時 (Treatment C) のケトコナゾールの $AUC_{\tau,ss}$ および $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 70500 ng·h/mL (幾何変動係数: 43.0%) および 9240 ng/mL (幾何変動係数: 38.6%) であった。

単回投与後と比較して、反復投与後のケトコナゾールの AUC は 51%, C_{max} は 26% 高かった。

Treatment C では、BIBR 1048 MS 併用投与前 (ケトコナゾールの定常状態) のケトコナゾール血漿中濃度 (幾何平均値: 224 ng/mL [幾何変動係数: 102%]) は、併用投与から 24 時間後 (幾何平均値: 249 ng/mL [幾何変動係数: 108%]) と同様であり、BIBR 1048 MS はケトコナゾールの薬物動態に重要な影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.6.2.28: 5 BIBR 1048 MS 単独投与時または BIBR 1048 MS とケトコナゾールの併用時のケトコナゾールの薬物動態パラメータ

BIBR 1048 MS 150 mg と ケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) (N=24)				ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) (N=24)			
		gMean (幾何平均 値)	gCV (幾何変 動係数) [%]			gMean (幾何平均 値)	gCV (幾何変 動係数) [%]
AUC ₀₋₂₄	[ng·h/mL]	46300	38.9	R _{A,AUC}	-	1.52	20.7
AUC _{0-tz}	[ng·h/mL]	46100	39.2	R _{A,Cmax}	-	1.26	25.1
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	46800	39.3	AUC _{τ,ss}	[ng·h/mL]	70500	43.0
C _{max}	[ng/mL]	7340	37.5	C _{max,ss}	[ng/mL]	9240	38.6
t _{max} ^{a)}	[h]	3.96	(0.933-4.02)	t _{max,ss} ^{a)}	[h]	3.01	(0.983-4.00)
t _{1/2}	[h]	3.31	21.9	t _{1/2,ss}	[h]	4.13	24.3
MRT _{po}	[h]	6.01	19.5	MRT _{po,ss}	[h]	7.34	20.7
CL/F	[mL/min]	142	39.3	CL/F _{ss}	[mL/min]	94.5	43.0
V _Z /F	[L]	40.8	39.7	V _Z /F _{ss}	[L]	33.8	39.8

a) 中央値 (範囲)

引用元: CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 11.5.2.2: 4

解析による評価

総 BIBR 953 ZW に関する AUC および C_{max} の被験者内比の中央値の点推定値 (幾何平均値) とその両側 90%信頼区間を表 2.7.6.2.28: 6 および表 2.7.6.2.28: 7 に示した。なお、総 BIBR 953 ZW に関する被験者内比 (Test/Reference ratio) は、BIBR 1048 MS 150 mg およびケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) およびケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) を Test (それぞれ Test 1 および 2) とし、BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時 (Treatment A) を Reference として比を算出した。

ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用時 (Treatment C) と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment A) の比較 (主要比較) では、比の調整幾何平均値は、AUC_{0-∞} で 253% (90%信頼区間: 233%, 275%), C_{max} で 249% (90%信頼区間: 223%, 279%) であった。主要比較では、90%信頼区間は多重比較のため α-調整を行った。調整済み 90%信頼区間の下限および上限は AUC_{0-∞} でそれぞれ 230% および 277%, C_{max} で 220% および 282% であった。これらの結果から、ケトコナゾール反復投与後の BIBR 1048 MS 投与時には、総 BIBR 953 ZW 曝露量は BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時と比較して約 2.5 倍になり、統計学的に有意に増加したことが示された。

BIBR 1048 MS 150 mg およびケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与時 (Treatment A) の比較では、比の調整幾何平均値は、AUC_{0-∞} で 238% (90%信頼区間: 217%, 261%), C_{max} で 235% (90%信頼区間: 205%, 270%) であった。

表 2.7.6.2.28: 6 BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Reference, Treatment A) およびケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Test 2, Treatment C) の相対バイオアベイラビリティ

	Treatment C (Test 2)		Treatment A (Reference)		被験者内比 の調整幾何 平均値 ^{a)} (Test 2/Ref.) (%)	90%信頼区間 ^{a, b)}		被験者 内 gCV (幾何 変動係 数) (%)
	N	gMean (幾何 平均値)	N	gMean (幾何 平均値)		下限 (%)	上限 (%)	
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	24	2772	24	1096	253	233	275	17.1
C _{max} [ng/mL]	24	336	24	135	249	223	279	23.1

a) 「被験者」および「処置」を因子とした ANOVA

b) 未調整 90%信頼区間

引用元：CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 11.5.2.3: 1

表 2.7.6.2.28: 7 BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与 (Reference, Treatment A) と BIBR 1048 MS 150 mg およびケトコナゾール 400 mg 単回併用投与 (Test 1, Treatment B) したときの相対バイオアベイラビリティ

	Treatment B (Test 1)		Treatment A (Reference)		被験者内比 の調整幾何 平均値 ^{a)} (Test 1/Ref.) (%)	90%信頼区間 ^{a)}		被験者 内 gCV (幾何 変動係 数) (%)
	N	gMean (幾何 平均値)	N	gMean (幾何 平均値)		下限 (%)	上限 (%)	
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	24	2612	24	1096	238	217	261	18.8
C _{max} [ng/mL]	24	317	24	135	235	205	270	28.1

a) 「被験者」および「処置」を因子とした ANOVA

引用元：CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 11.5.2.3: 2

男女別の検討

男女別の総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の幾何平均値を表 2.7.6.2.28: 8 に示した。女性被験者では、男性被験者と比較して総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} が高かった。BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与時 (Treatment A) には、男性と比較して女性で AUC_{0-∞} は 36%, C_{max} は 39% 高かった。BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg 単回併用投与時 (Treatment B) には、男性と比較して女性で AUC_{0-∞} は 56%, C_{max} は 78% 高かった。ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用 (Treatment C) では、男性と比較して女性で AUC_{0-∞} は 56%, C_{max} は 69% 高かった。

表 2.7.6.2.28: 8 男女別の総 BIBR 953 ZW の AUC_{0-∞} および C_{max} の幾何平均値

	男性		女性	
	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]	gMean (幾何平均値)	gCV (幾何変動 係数) [%]
Treatment A (BIBR 1048 MS 150 mg 単独投与)				
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	942	32.2	1280	21.5
C _{max} [ng/mL]	114	42.2	159	28.6
Treatment B (BIBR 1048 MS 150 mg とケトコナゾール 400 mg 単回併用投与)				
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	2090	29.3	3270	26.6
C _{max} [ng/mL]	238	33.3	423	31.3
Treatment C (ケトコナゾール 400 mg 反復投与と BIBR 1048 MS 150 mg 単回投与の併用)				
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	2220	32.6	3460	17.1
C _{max} [ng/mL]	259	42.4	437	22.4

引用元：CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 11.5.2.2: 2

バイオアベイラビリティの男女の比較を表 2.7.6.2.28: 9 に示した。男女別の曝露パラメータの統計学的解析では、BIBR 1048 MS 単独投与時 (Treatment A) に対する BIBR 1048 MS とケトコナゾール併用投与時 (Treatment B) およびケトコナゾール反復投与と BIBR 1048 MS 投与時 (Treatment C) の BIBR 953 ZW 曝露量の増加の程度は、男性と女性で同程度であった。

表 2.7.6.2.28: 9 BIBR 1048 MS 単独投与時および BIBR 1048 MS とケトコナゾールの併用時のバイオアベイラビリティの男女の比較

	調整済み gMean (幾何平均値) ^{a)}				交互作用効果		
	曝露量の gMean (幾何平均値) ^{b)}		被験者内比の gMean (幾何平均値) (Test/Reference) (%)		比 ^{c)} (%)	p 値 ^{d)}	
	男性 (N=12)	女性 (N=12)	男性 (N=12)	女性 (N=12)			
Treatment B (Test 1) と Treatment A (Reference) の比較							
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	1402	2041	222	256	116	0.1823
C _{max}	[ng/mL]	165	259	208	266	128	0.1276
Treatment C (Test 2) と Treatment A (Reference) の比較							
AUC _{0-∞}	[ng·h/mL]	1445	2101	236	272	115	0.1515
C _{max}	[ng/mL]	172	264	226	275	122	0.1370

a) 性別について調整しないおよび調整した「処置」を効果とした ANOVA を用いたところ、曝露パラメータの点推定値および信頼区間は同様であった (処置と性別の交互作用は考慮に入れなかった)。

b) BIBR 1048 MS 単独投与時および BIBR 1048 MS とケトコナゾール併用投与時の曝露量の幾何平均値

c) 女性の比の調整幾何平均値と男性の比の調整幾何平均値の比

d) 女性の比の調整幾何平均値と男性の比の調整幾何平均値の比が 100% であると仮説を立てた場合の p 値

引用元: CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 11.5.2.3: 3

ケトコナゾールに関しては、ケトコナゾールを投与した Treatment B および Treatment C いずれにおいても、ケトコナゾールへの曝露量 (AUC および C_{max}) は男性被験者と比較して女性被験者で高かった。

安全性

有害事象 (MedDRA を使用)

投与期中の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.28: 10 に示した。有害事象は BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中の 10 例 (41.7%)、ケトコナゾール単独投与中の 1 例 (4.2%) にみられた。BIBR 1048 MS 単独投与中、ウォッシュアウト中および投与終了後には有害事象はみられなかった。スクリーニング期間中に 1 例 (4.2%) で有害事象が報告された。治験終了期間中には有害事象が報告された被験者はいなかった。報告された有害事象は、器官別大分類別では、神経系障害 (スクリーニング期: 1 例 [4.2%], BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 7 例 [29.2%]) および胃腸障害 (BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 4 例 [16.7%], ケトコナゾール単独投与中: 1 例 [4.2%]) であった。基本語別では、頭痛 (スクリーニング期: 1 例 [4.2%], BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 6 例 [25.0%]), 錯感覚 (BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 1 例 [4.2%]), 下痢 (BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 2 例 [8.3%]) および悪心 (BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 2 例 [8.3%], ケトコナゾール投与中: 1 例 [4.2%]) であった。

治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は、頭痛 (BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 5 例), 錯感覚 (BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 1 例), 悪心 (BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 2 例, ケトコナゾール単独投与中: 1 例) および下痢 (BIBR 1048 MS + ケトコナゾール併用投与中: 2 例) であった。

いずれも程度は軽度または中等度であり、治験終了時までには消失した。

死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象および中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.2.28: 10 投与期中の有害事象発現状況

器官別大分類(SOC) ／基本語(PT)	投与期									
	BIBR 1048 MS 単独投与 ^{a)}		BIBR 1048 MS + ケトコナゾール 併用投与 ^{b)}		ケトコナゾール 単独投与 ^{c)}		ウォッシュアウト ^{d)}		投与終了後 ^{e)}	
被験者数, N (%)	24	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)	24	(100.0)
有害事象発現例数	0	-	10	(41.7)	1	(4.2)	0	-	0	-
神経系障害 (Nervous system disorders)	0	-	7	(29.2)	0	-	0	-	0	-
頭痛(Headache)	0	-	6	(25.0)	0	-	0	-	0	-
錯感覚(Paraesthesia)	0	-	1	(4.2)	0	-	0	-	0	-
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0	-	4	(16.7)	1	(4.2)	0	-	0	-
下痢(Diarrhoea)	0	-	2	(8.3)	0	-	0	-	0	-
悪心(Nausea)	0	-	2	(8.3)	1	(4.2)	0	-	0	-

a) Day 1 の BIBR 1048 MS 投与時から投与後 72 時間まで

b) Day 8 の BIBR 1048 MS およびケトコナゾール併用投与時から Day 11 のケトコナゾール投与時まで、または Day 15 の BIBR 1048 MS およびケトコナゾール併用投与時から投与後 72 時間まで

c) Day 11 のケトコナゾール投与時から Day 15 の BIBR 1048 MS およびケトコナゾール併用投与時まで

d) Day 1 の BIBR 1048 MS 投与後 72 時間から Day 8 の BIBR 1048 MS およびケトコナゾール併用投与時まで

e) Day 15 の BIBR 1048 MS およびケトコナゾール併用投与後 72 時間から最終来院まで

引用元：CTD 5.3.3.4-17, 試験 1160.101, U-1350-01, Table 12.2.2: 1

臨床検査, バイタルサインおよび心電図

臨床検査, バイタルサインおよび心電図に、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

忍容性

忍容性は、すべての投与期で全被験者「良好」と評価された。

まとめ

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 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} は非併用時に比べてそれぞれ 2.37, 2.35 倍に上昇した。ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回の反復投与と併用した場合、総 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} は非併用時に比べてそれぞれ 2.52, 2.49 倍に上昇した。なお、 t_{max} , $t_{1/2}$, MRT_{po} はケトコナゾールの併用によって影響を受けなかった。フリー体 BIBR 953 ZW の薬物動態パラメータについても、ケトコナゾール投与による影響が総 BIBR 953 ZW と同様にみられた。ケトコナゾール投与によりプロドラッグである BIBR 1048 MS ならびに 2 つの中間代謝物 BIBR 1087 SE および BIBR 951 BS の血漿中濃度が増加したが、これら 3 つの物質の C_{max} の幾何平均値はいずれも 20 ng/mL 未満であった。総 BIBR 953 ZW への $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} は、男性と比較して女性で高かった。BIBR 1048 MS 単独投与時に対する BIBR 1048 MS およびケトコナゾール併用投与時とケトコナゾール反復投与後 BIBR 1048 MS 投与時の BIBR 953 ZW 曝露量の増加の程度は、男性と女性で同程度であった。

本試験に組み入れた男性および女性健康成人被験者において、BIBR 1048 MS とケトコナゾールの併用投与での安全性に関して予測できない所見はみられなかった。

2.7.6.3 臨床薬力学 (PD) 試験

2.7.6.3.1 試験 1160.54

[CTD 5.3.4.1-1]

表 2.7.6.3.1: 1 試験方法の概略

目的	QTc 間隔に与える BIBR 1048 MS の影響を検討
試験の種類	部分盲検 (実薬対照 (モキシフロキサシン) のみ非盲検), ランダム化, プラセボ対照, 4 期クロスオーバー試験
対象	18 歳から 65 歳までの健康男性および女性
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg HPMC カプセル BIBR 1048 MS プラセボ HPMC カプセル モキシフロキサシン () 400 mg 錠
用法・用量	10 時間以上の絶食の後, 以下のいずれかの治験薬を 240 mL の水で単回経口投与した。 プラセボ投与期: プラセボ 4 カプセル BIBR 1048 MS 150 mg 投与期: BIBR 1048 MS 150 mg カプセル 1 カプセル+プラセボ 3 カプセル BIBR 1048 MS 600 mg 投与期: BIBR 1048 MS 150 mg カプセル 4 カプセル モキシフロキサシン投与期: モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠
評価項目 評価基準	有効性 主要評価項目: ベースラインから 1.5~3 時間の平均 QTc 間隔の変化 副次評価項目: ベースラインから 1~24 時間の平均 QTc 間隔の変化, ベースラインから各時点までの QTc 間隔の変化, 分類別の心電図評価項目, 血漿中フリー体および総 BIBR 953 ZW の薬物動態 安全性: 身体所見, バイタルサイン (BP, HR), 心電図, 臨床検査, 有害事象および忍容性
目標症例数	40 例
解析方法	ANOVA モデル。共変量として「群または持越し」, 「群内被験者」, 「投与」, 「期間」および「ベースライン」の因子を用い, ベースラインから 1.5~3 時間の平均 QTc 間隔の変化を評価する。その後, 投与群間で対比較をするため, 平均値の差の両側 95%信頼区間およびベースラインについて補正した平均値の差の点推定値を算出する。
治験責任医師	Dr.
治験実施施設	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, ドイツ
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月

有効性

合計 40 例の被験者（健康男性および女性各 20 例，年齢 24～53 歳の白人）を割付け，本試験に組入れた。被験者全員が治験実施計画書に準じて治験を完了した。被験者はスクリーニング検査により選定されており，人口統計学的特性および臨床検査のデータについて被験者間に大きな差は認めなかった。

薬物動態

健康男性および女性各 20 例を対象に BIBR 1048 MS 150 mg を空腹時単回投与した場合，総 BIBR 953 ZW は， t_{max} は 2.0 時間（中央値）で， C_{max} は 87.8 ng/mL（幾何平均，範囲：17.4～281 ng/mL）に達した。 $AUC_{0-\infty}$ は 703 ng·h/mL であった。総 BIBR 953 ZW のみかけのクリアランス（CL/F）および見かけの分布容積（ V_z/F ）の幾何平均値は，それぞれ 2670 mL/min および 1610 L であった。BIBR 1048 MS 600 mg 投与では 3.0 時間（中央値）後に， C_{max} は 383 ng/mL（幾何平均，範囲：146～769 ng/mL）が観察された。 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 3070 ng·h/mL であった。総 BIBR 953 ZW の CL/F と V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 2450 mL/min と 1440 L であった。BIBR 1048 MS 150 mg 投与後の C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ について，72～77%（gCV）という高い被験者間変動が認められたが，600 mg 投与後の被験者間変動は 38～42% と大きく減少した。BIBR 1048 MS 150 mg 投与後の総 BIBR 953 ZW およびフリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は，女性は男性の 1.36 倍，1.35 倍であった。600 mg 投与後の総 BIBR 953 ZW およびフリー体 BIBR 953 ZW の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は，男性に比べて女性の方が，それぞれ 29% および 31% 高かった。BIBR 1048 MS 150 mg および 600 mg 投与後には，総曝露が用量依存的に増加した。血漿中 BIBR 953 ZW の 21～24%（幾何平均の範囲）はグルクロン酸抱合され，薬理学的活性を有するアシルグルクロン酸抱合体を形成した。被験者間でのグルクロン酸抱合の程度は 7～59% と変動が大きかった。プロドラッグである BIBR 1048 MS とその中間代謝物である BIBR 1087 および BIBR 951 は，治験薬投与後わずかの間しか検出されず（投与後 0.5～3 時間），投与後 1～2 時間（中央値）に C_{max} に達したが，その幾何平均値は，非常に低い値（BIBR 1048 MS で 13.7 ng/mL 未満）であった。プロドラッグと中間代謝物の AUC の幾何平均値は，総 BIBR 953 ZW の AUC の 0.35% 未満であった。このことから，プロドラッグの BIBR 1048 MS は，速やかに，かつ完全に代謝されることが示唆された。

安全性（MedDRA ■ を使用）

本試験の主要目的は，臨床用量および臨床用量以上の BIBR 1048 MS が，プラセボと比較して QT 間隔を延長させないことを確認することであり，非劣性仮説の検証により実施した。

2 用量の BIBR 1048 MS（150 mg と 600 mg）およびプラセボを被験者に単回投与した。さらに，実薬対照として，モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。心電図は，4 つの投与期それぞれにおいて，治験薬投与日（Day 1）およびその前日（Day -1）（ベースライン）の同時刻に記録を行った。

主要評価項目（ベースラインから 1.5～3 時間の間における同一時間平均 QTc 間隔の変化）は，いずれの投与量（150 および 600 mg）の BIBR 1048 MS でもプラセボに比べて非劣性であることが

明らかになった。95%信頼区間の上限は約 1.5 ms であり、あらかじめ非劣性マージンと規定した 10 ms より短かった。

副次評価項目（ベースラインから 1～6 時間の QTc 変化と、ベースラインから試験日全体にわたる同一時間での最大変化）を解析したところ、95%信頼区間の上限は 4 ms 未満であり、非劣性マージンの 10 ms よりはるかに短かった。主要および副次評価項目の平均値はゼロに近く、用量依存性は示さなかった。

さらに、他のパラメータの解析（異常値分析など）を行ったところ、いずれの BIBR 1048 MS 投与量についても QT 延長および催不整脈作用はみられなかった。

なお、陽性対照としたモキシフロキサシンの QTc 間隔の差（プラセボによる調整）は 14.2 ms であり、今回の結果の妥当性が確認された。

心拍数の変化は全投与群について、また全間隔についてごくわずかであり、すべて ± 2.0 bpm の範囲内であった。心拍数変化がないことは、実施した QT 解析の結果を裏づけするものである。心電図は非常に適正に記録されていた。記録した 6840 回の心電図のうち、QT 間隔に影響した所見はなかった。

15 例の被験者にスクリーニング期間中またはウォッシュアウト期間中において有害事象がみられた。スクリーニング期間中に発現した有害事象は、頭痛（3 例）、背部痛および過敏症（それぞれ 1 例）であった。ウォッシュアウト期間中の有害事象は、単純ヘルペス（2 例）、頭痛（2 例）、鼓腸、穿刺部位疼痛、インフルエンザ様疾患、季節性アレルギー（花粉症）、および下痢（それぞれ各 1 例）であった。

治験薬投与期間中、9 例の被験者に有害事象がみられた。その内訳は、BIBR 1048 MS 150 mg 投与で頭痛、消化不良および血管穿刺部位血腫、BIBR 1048 MS 600 mg 投与で血管穿刺部位血腫、月経過多、適用部位過敏反応（電極接触部位）、消化不良および頭痛、モキシフロキサシン投与で異常感、プラセボ投与で浮動性めまいと胸痛がみられた。

すべての出血事象とモキシフロキサシンにより発現した有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。

まとめ

本治験では、BIBR 1048 MS は、予想される臨床用量と考えられる 150 mg およびその 4 倍の 600 mg を単回投与しても、心電図の QT 間隔に延長はみられなかった。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 E14 ガイドラインによれば、この結果は明らかに「negative thorough QT-study（QT 試験で陰性）」を示している。

本試験では、BIBR 1048 MS 600 mg 単回投与の C_{max} の幾何平均値は 383 ng/mL であったが、これは QT 間隔に BIBR 1048 MS が作用を及ぼすか否かを評価するには十分な曝露であると考えられる。BIBR 1048 MS を 150 mg または 600 mg を単回投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

2.7.6.3.2 試験 1160.30

[CTD 5.3.4.2-2]

表 2.7.6.3.2: 1 試験方法の概略

目的	人工股関節全置換術を受けた患者に対して、手術の 1~3 時間後に単回投与した BIBR 1048 MS 150 mg (新規カプセル) の薬物動態プロファイルを明らかにすること。
試験の種類	単回投与,非盲検試験
対象	待機的人工股関節全置換術を初めて受ける予定の男女, 年齢 18 歳以上, 体重 40 kg 以上
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル
投与方法 投与期間	手術当日を除き, 標準的診療に従って低分子量ヘパリン (LMWH) 皮下投与薬を処方した。手術当日は, BIBR 1048 MS 150 mg (1 カプセル) を手術の 1~3 時間後に経口投与した。薬物動態用採血は, 手術当日, BIBR 1048 MS の投与前および投与 1, 2, 4, 6~8, 10~18 および 24 時間後に行った。その後に LMWH の皮下投与を再開した。全有害事象の徴候および症状を, 同意取得時点から, BIBR 1048 MS 投与の 24 時間後までモニターした。
評価項目 評価基準	有効性/薬物動態解析 被験薬の服用後, 適切な時期に薬物動態用採血を行うこととし, 一定の時間枠内に, 最低 5 つの検体を採取することとした。試験 1160.11 [CTD 5.3.3.2-2, U-1571] で TF1 錠剤として BIBR 1048 MS 150 mg を 1 日 1 回投与したときに観察された定常状態での AUC の幾何平均 (1020 ng·h/mL) に対して, 患者の AUC ₀₋₂₄ が 50%未満であった場合は, 「吸収不良者」と分類することとした。試験製剤 (新規カプセル) を更なる開発に使用するのに適していることと判断する基準は以下のとおりとした。 <ul style="list-style-type: none"> ・「吸収不良者」に分類される患者の割合が, 30%未満であること。 ・BIBR 1048 MS 投与後 6 時間以内に吸収が開始されること。 ・t_{max} が BIBR 1048 MS 投与後 10 時間未満であること。 安全性: 同意取得時点から BIBR 1048 MS 投与 24 時間後までに患者から報告された全有害事象の徴候および症状を記録して分析した。
目標症例数	60 例
解析方法	探索的解析, 薬物動態パラメータおよび「吸収不良者」の割合についての記述統計
治験責任医師	MD, PhD ほか
治験実施施設	他計 12 機関 (スウェーデン 9 機関およびノルウェー 3 機関)
治験実施期間	西暦 20 年 月 ~ 月

薬物動態

投与患者の22% (13例/59例) は、AUC値が基準AUC (1020 ng・h/mL) の50%未満であったため、「吸収不良者」に分類された。吸収開始のタイムラグは患者全員について6時間未満であり、 t_{\max} 中央値は6時間であった。

安全性 (MedDRA を使用)

1例の患者に重篤な有害事象 (輸血を要する高度のヘモグロビン減少と入院期間の延長を要した手術による中等度の低血圧) が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。深部静脈血栓症は報告されなかった。被験薬投与後に試験を中止した患者はなかった。最も多くみられた有害事象は悪心で、18例にみられ、そのうち9例は嘔吐も伴った。その他、処置による疼痛が5例、低血圧が5例みられた。

まとめ

単回投与されたBIBR 1048 MS 150 mg カプセルの薬物動態プロファイルは、試験開始前に規定した吸収に関する基準を満たしていた。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は、試験期間内には発現しなかった。

2.7.6.4 有効性および安全性試験

2.7.6.4.1 試験 1160.20



[CTD 5.3.5.1-1]

表 2.7.6.4.1: 1 試験方法の概略 (1/7)

目的	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（以下 ASA）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の検討
試験の種類	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（ASA およびワルファリン）、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ァリン投与群を設けるので投与群としては 10 投与群
対象	<p><u>選択基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過去 6 カ月以内に心電図所見により非リウマチ性心房細動（発作性、持続性、永続性）と診断された患者 2) 以下の脳卒中の危険因子をひとつ以上有する患者 <ol style="list-style-type: none"> a) 降圧薬による治療が必要な高血圧症（収縮期血圧が 140 mmHg を超えるまたは拡張期血圧が 90 mmHg を超える） b) 糖尿病（1 型または 2 型） c) 症候性心不全または左心室機能不全（駆出率 40%未満） d) 虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作の既往 e) 年齢 75 歳超 f) 冠動脈疾患の既往^注（例：心筋梗塞の既往、狭心症の既往、運動負荷試験で冠動脈疾患が疑われる、冠動脈インターベンションまたは冠動脈バイパス手術の既往、冠動脈造影により診断されたアテローム硬化性病変がみとめられるもの） <p>注）冠動脈疾患の既往は、当初必ず満たすことが必要な選択基準としていたが、治験実施計画書変更■（20■年■月■日）により危険因子のひとつに変更した。</p> 3) 組入れ前 8 週間以上、ワルファリンまたは他のビタミン K 拮抗剤による治療を受けていて、Visit 1 で INR が治療域（2.0~3.0）の患者 4) 年齢 18 歳以上 5) 文書による同意が本人から得られた患者

表 2.7.6.4.1: 1 試験方法の概略 (2/7)

対象	<p><u>除外基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 過去 12 カ月以内に血栓塞栓症イベントリスクが高い心臓弁膜疾患の既往（例：臨床的に問題となる僧帽弁狭窄症あるいは人工心臓弁置換術）が心エコーにより確認された患者 2) 治験期間中に電氣的除細動または薬理的除細動の実施が予定されている患者 3) 過去 1 カ月以内に心筋梗塞，脳卒中または一過性脳虚血発作を発症した患者，あるいは過去 6 カ月以内に冠動脈ステントを受けた患者 4) 冠動脈疾患がある場合，ASA に対して不耐容または ASA の投与が禁忌の患者 5) 以下のような抗凝固療法が禁忌の患者 <ol style="list-style-type: none"> a) 頭蓋内出血の既往がある患者 b) 過去 3 カ月以内に消化管出血があった患者 c) 過去に治療域の INR でワルファリンの投与により大出血を起こした患者 d) 継続的な非ステロイド系抗炎症薬の服薬が必要な患者 e) 出血素因を有する患者 6) 過去前 6 カ月以内に大出血を起こした患者（消化管出血を除く） 7) 重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 以下） 8) 血圧値のコントロールが不能な高血圧患者（収縮期血圧 180 mmHg 超または拡張期血圧 100 mmHg 超） 9) AST, ALT, 血清ビリルビン値が基準値を超えた肝機能異常患者または肝疾患の既往のある患者 10) 妊娠中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（妊娠の可能性のある女性患者に対しては，治験参加前に妊娠テストが陰性であることを確認） 11) 過去 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 12) 大手術あるいは出血を起こす侵襲的な処置が予定されている患者（経皮的冠動脈インターベンション [PCI]，結腸鏡検査あるいは末梢動脈へのステント留置など），または組入れ 6 週間以内に大手術あるいは PCI を受けた患者 13) 追跡調査ができない患者または指示した時間に治験薬の服薬が遵守できない患者 14) 他の治療目的で抗凝固療法を必要とする患者（例：深部静脈血栓症または肺塞栓症） 15) 貧血症の患者（ヘモグロビン値 70 g/L 未満） 16) 血小板減少症の患者（血小板数 100,000 /μL 未満） 17) その他，治験責任医師または治験分担医師が安全性の見地から本治験参加にふさわしくないと判断した患者 18) ASA 以外の抗血小板薬の併用中または併用する予定の患者 19) 最近発症・診断された悪性腫瘍患者または過去 6 カ月以内に放射線療法を受けている患者
試験薬剤	<p>BIBR 1048 MS 50 mg カプセル， 150 mg カプセル， BIBR 1048 MS プラセボカプセル ASA 81 mg 錠， 325 mg 錠 ワルファリンナトリウム 1 mg 錠， 2 mg 錠， 2.5 mg 錠， 5 mg 錠</p>

表 2.7.6.4.1: 1 試験方法の概略 (3/7)

被験者数	目標症例数：476 例				
	BIBR 1048 MS (bid dosing)			ワルファリン	
	ASA (mg/day)	50 mg	150 mg	300 mg	INR 2.0-3.0
	0	34	51	51	68
	81	34	51	51	-
	325	34	51	51	-
	小計	102	153	153	68
	合計	476			
	<p>試験期間中に BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与の ASA 併用群で出血が多くみられたため、安全性データモニタリング委員会により BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与群での ASA の併用投与の中止の勧告があった。治験実施計画書変更 20 年 月 日) により、BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与群の ASA との併用を中止した。</p>				
	スクリーニング例：593 例，割付け例：502 例，投与例：502 例				
	投与群		割付け例	投与例	
	BIBR 1048 MS 50 mg bid		58	58	
	BIBR 1048 MS 50 mg bid+ASA 81mg qd		20	20	
	BIBR 1048 MS 50 mg bid+ASA 325 mg qd		27	27	
	BIBR 1048 MS 150 mg bid		99	99	
	BIBR 1048 MS 150 mg bid+ASA 81mg qd		34	34	
	BIBR 1048 MS 150 mg bid+ASA 325 mg qd		33	33	
	BIBR 1048 MS 300 mg bid		98	98	
	BIBR 1048 MS 300 mg bid+ASA 81mg qd		33	33	
	BIBR 1048 MS 300 mg bid+ASA 325 mg qd		30	30	
	Warfarin (INR 2.0-3.0)		70	70	
	合計		502	502	
投与方法	以下の投与方法で治験薬を 12 週間投与した。				
投与期間	<p><u>BIBR 1048 MS</u> 経口投与，1 日 2 回，朝・夕の食後に服用</p> <p>Visit 1 あるいは 2 で腎機能の低下がみとめられた患者（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下）で Visit 3 あるいは 4 で測定した aPTT が施設基準値の 2.5 倍以上に延長した場合は，BIBR 1048 MS の減量（1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与 [朝もしくは夕方]）を行うこととした。</p> <p><u>ASA</u> 1 日 1 回，朝食後 BIBR 1048 MS と同時に経口投与</p> <p><u>ワルファリン</u> 1 日 1 回（朝もしくは夕方）経口投与</p> <p>INR 2.0 以上 3.0 以下を目標として投与量を調節した。</p>				

表 2.7.6.4.1: 1 試験方法の概略 (4/7)

併用薬 併用療法	<p><u>併用禁止薬 (治験薬投与中の緊急時以外)</u></p> <ul style="list-style-type: none">・ワルファリンおよび他のビタミン K 依存性抗凝固薬・ASA 含有 OTC 製剤・クロピドグレル, チクロピジン, ジピリダモール・ヘパリン・血栓溶解剤 <p><u>併用制限療法 (治験薬投与中の緊急時以外)</u></p> <ul style="list-style-type: none">・ステロイド製剤の慢性使用・非ステロイド系抗炎症薬 (COX-2 阻害薬を除く)。ただし, 投与期間が 1 週間以内であれば併用可能とする。
-------------	---

表 2.7.6.4.1: 1 試験方法の概略 (5/7)

観察項目 観察時期	主な観察, 検査スケジュール							
	スクリーニング期間		治験薬投与期間					追跡調査 ^{a)}
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8
日数	-7~-4	0	4~7 ^{b)}	10~14	28	56	84	+7
週数	-1	0	~1	2	4	8	12	13
文書同意取得	○							
既往歴	○							
選択/除外基準	○	○						
胸部 X 線 ^{c)}	○							
患者背景	○							
身体所見	○						○ ^{d)}	○ ^{e)}
12 誘導心電図	○				○		○ ^{d)}	○ ^{e)}
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○ ^{d)}	○ ^{e)}
血球計数検査を含む臨床検査	○		○		○	○	○ ^{d)}	○ ^{e)}
妊娠テスト	○						○ ^{d)}	
ランダム化割付け		○						
クレアチンクリアランス (施設内)	○	○						
aPTT, ECT, D ダイマー 検体用採血	○	○	○	○	○	○	○ ^{d)}	
可溶性フィブリン, 11-デヒドロトロンボキサン B2 検体用採血および採尿	○	○					○ ^{d)}	
予備検体用採血	○				○		○ ^{d)}	
PK 用採血		○	○	○	○	○	○ ^{d)}	
aPTT (施設内)	○ ^{f)}	○ ^{f)}	○ ^{g)}	○ ^{g)}	○ ^{g)}			
INR (施設内)	○ ^{f)}	○ ^{f)}	○ ^{h)}	○ ^{h)}	○ ^{h)}	○ ^{h)}		
治験薬の交付		○			○	○		
服薬遵守の確認			○	○	○	○	○ ^{d)}	
ワルファリン用量の調整			○	○	○	○		
BIBR 1048 MS の用量の調整			○	○				
併用薬の確認	○	○	○	○	○	○	○ ^{d)}	○
有害事象, 出血および血栓塞栓症イベントの観察		○	○	○	○	○	○ ^{d)}	○
治験薬投与の終了							○ ^{d)}	
治験の終了								○ ^{d)}

a) 治験薬の服薬を途中で中止した患者を含め, すべての患者はこの Visit を実施
b) 腎機能の低下がみとめられた患者は Visit 3 の day 5 に来院
c) 施設の標準的検査として実施が定められ, 過去前 6 カ月以内に実施していない場合
d) 中止例に対しても実施
e) Visit 7 で臨床的に問題となる異常変動あるいは異常所見がみられた場合
f) すべての患者で実施
g) Visit 1 あるいは 2 のクレアチンクリアランスにて腎機能の低下がみとめられた患者で, BIBR 1048 MS の投与を割付けられた場合のみ実施
h) ワルファリン投与群の患者のみで実施

表 2.7.6.4.1: 1 試験方法の概略 (6/7)

評価項目 評価基準	<p><u>有効性の主要評価項目：</u></p> <p>本試験の主要な目的は安全性を指標として用量を探索することであるため、有効性の主要評価項目は設定しなかった。</p> <p><u>有効性の副次評価項目：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・凝固系活性化の指標である血漿中 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（致死性または非致死性）、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症、心筋梗塞（致死性または非致死性）、他の重大な心イベント、すべての死亡からなる複合エンドポイント ・脳卒中／一過性脳虚血発作／全身性塞栓症／心筋梗塞／死亡／大出血からなる複合エンドポイントで評価した Net clinical cost ・次の血栓塞栓症イベントの発現率 <ul style="list-style-type: none"> 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 ・薬物動態／薬力学的パラメータ：総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度、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 <p><u>安全性評価項目：</u></p> <p>安全性の主要評価項目は、出血イベントの発現率とした。</p> <p>出血イベントの定義</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大出血 <p>以下の基準をひとつでも満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> - 死亡または死亡につながるおそれのある出血 - 後腹膜内、頭蓋内、眼内、または脊髄・脊髄腔内の出血（他覚所見により確認された） - 手術が必要となる出血 - 臨床的に明らかな出血で、2 単位（日本での 4.5 単位に相当）以上の輸血（赤血球の成分輸血または全血輸血）を必要とするもの - 臨床的に明らかな出血で、ヘモグロビン量が 20 g/L 以上の低下を伴うもの <ul style="list-style-type: none"> ・小出血 <p>大出血の基準にあてはまらないものは小出血に分類する。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分類する。それ以外の小出血はその他の小出血に分類する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
--------------	---

表 2.7.6.4.1: 1 試験方法の概略 (7/7)

<p>評価項目 評価基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>その他の安全性評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・すべての有害事象（特に出血イベント）の発現率 <p>出血イベントは大出血と小出血に分類した。小出血はさらに、独立した機関（独立出血イベント評価委員会）によって盲検下で評価し、「臨床的に問題となる小出血」と「その他の小出血」に分類した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一般臨床検査（肝機能検査など） ・身体所見の変化 ・有害事象による投与の中止 <p>独立出血イベント評価委員会（Bleeding Adjudication Committee）による評価</p> <p>出血イベントは盲検下で独立出血イベント評価委員会が審査し、出血イベントを大出血、臨床的に問題となる小出血、およびその他の小出血に分類した。</p>
<p>解析方法</p>	<p>記述統計量とイベントの発現頻度を算出した。BIBR 1048 MS と ASA の投与量と、安全性および有効性との関係、ならびに薬力学的データおよび薬物動態データの関係について、探索的に検討した。</p>
<p>目標症例数の設定の根拠</p>	<p>BIBR 1048 MS の ASA 非併用、併用の各群の解析例を 34 例とした。BIBR 1048 MS 300 mg bid では減量例（1 日 1 回投与）を考慮して、ASA 非併用、併用の各群で 51 例必要とした。BIBR 1048 MS 150 mg bid では減量例は比較して少ないと考えられるが、300 mg bid と同様の症例数での結果を得ること、および第 III 相試験での予定用量（150 mg bid）を考慮して、BIBR 1048 MS 150 mg bid の各群の目標例数を 51 例とした。したがって、BIBR 1048 MS 50, 150, 300 mg bid の目標例数は、それぞれ 102 例、153 例および 153 例となった。各群の例数が少数であるため、出血リスクの差が検出できるのは差が大きい場合のみである。上記で設定した BIBR 1048 MS の ASA 非併用、併用の各群 34 例では、出血イベント率が 3%と 27%と 9 倍異なる場合において、有意水準 5%（片側）で検出力は約 80%となる。BIBR 1048 MS の用量で分類した各群 102 例では検出力約 80%で 15%と 30%のイベント率の有意差を検出できる。</p>
<p>治験調整医師</p>	<p>██████ M.D., Ph.D.</p>
<p>治験実施施設</p>	<p>55 施設（デンマーク、スウェーデン、オランダおよび米国）</p>
<p>治験実施期間</p>	<p>20██年██月 ~ 20██年██月</p>

患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.4.1: 1 に示す。登録患者数は 593 例で、502 例に対して要因デザインを用いて、BIBR 1048 の 3 群と ASA の併用の組合せ群、およびワルファリン群に割付けを行った。割付け例は BIBR 1048 MS 50 mg bid 群、150 mg bid 群および 300 mg bid 群が、それぞれ 105 例、166 例および 161 例であり、ワルファリン群は 70 例であった。BIBR 1048 MS の各群の ASA 併用／非併用の例数および中止例数を表 2.7.6.4.1: 2 に示す。

試験中止例は BIBR 1048 MS 50 mg bid 群、150 mg bid 群、300 mg bid 群およびワルファリン群でそれぞれ、5 例、11 例、20 例および 2 例であった。BIBR 1048 MS の 3 用量群における主な中止理由は有害事象であった。中止例の割合は、BIBR 1048 MS 300 mg bid 群の ASA 81 mg および 325 mg/日の併用例が高く、BIBR 1048 MS 300 mg bid 群の ASA 非併用例を含めた他の群の中止例の割合はいずれもほぼ同じであった（表 2.7.6.4.1: 2）。

本試験において、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 以下で、投与後に aPPT が施設基準値の 2.5 倍以上に延長した場合は、BIBR 1048 MS の減量（1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与）を考慮することとしていた。ベースラインにおいて、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以下であった患者は 55 例（BIBR 1048 MS 50 mg bid 群：13 例、150 mg bid 群：17 例、300 mg bid 群：18 例、ワルファリン群：7 例）（表 2.7.6.4.1: 4）であった。試験期間中、BIBR 1048 MS 群の 12 例（BIBR 1048 MS 50 mg bid 群：1 例、150 mg bid 群：5 例、300 mg bid 群：6 例）で、BIBR 1048 MS が 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に減量された。うち、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群の 1 例（患者番号 1532）は、減量後、再度、1 日 2 回投与に戻された。なお、ASA の併用／非併用の切り替えは、14 例（BIBR 1048 MS 50 mg bid 群：2 例、150 mg bid 群：4 例、300 mg bid 群：8 例）で行われた。

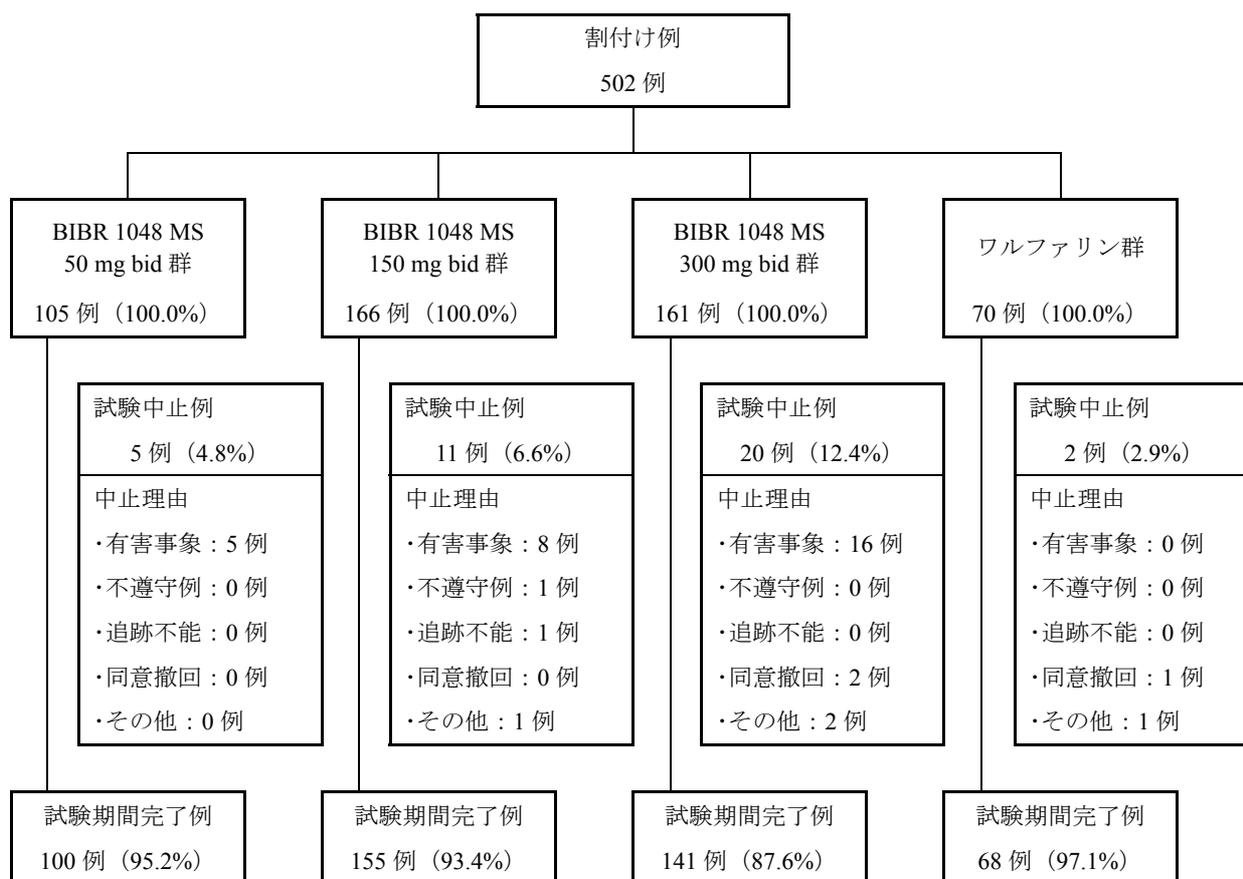


図 2.7.6.4.1: 1 患者の内訳

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 15.1.1.1: 2

表 2.7.6.4.1: 2 各群における ASA 併用例と非併用例, および中止例

ASA (mg/day)	BIBR 1048 MS						Warfarin INR 2.0-3.0	
	50 mg bid		150 mg bid		300 mg bid		70	(2)
0	58	(2)	99	(8)	98	(8)		
81	20	(2)	34	(2)	33	(6)		
325	27	(1)	33	(1)	30	(6)		
Total	105	(5)	166	(11)	161	(20)		

(): 中止例数

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 15.1.1.1: 1

・ ASA 投与を中止した例

安全性データモニタリング委員会の勧告 (表 2.7.6.4.1: 1 参照) または有害事象により ASA の投与を中止した例は, BIBR 1048 MS 50 mg bid 群, 150 mg bid 群および 300 mg bid 群において, それぞれ 1 例, 4 例および 8 例であった。なお, これらの ASA 投与中止例のうち, 4 例 (それぞれ, 1 例, 2 例および 1 例) は, ASA 非併用群に割付けられた症例であった。

治験実施計画書逸脱例

治験実施計画書からの重要な逸脱が9例(1.8%)にみられた。その内訳は、脳卒中の危険因子「なし」が2例、投与開始前での禁止併用薬の使用が7例であった。これら9例はPPS集団から除外した。

解析対象集団

各投与群別の解析集団を表2.7.6.4.1: 3に示した。FAS集団は割付けられた患者すべて、安全性解析集団は治験薬の投与を1回以上受けたもの、PPS集団はFAS集団から治験実施計画書の重大な逸脱があった患者を除いたものと定義した。なお、PPS集団は薬力学パラメータおよび薬物動態パラメータの解析時にのみ関係する。FAS集団および安全性解析集団は502例、PPS集団は493例であった。

表 2.7.6.4.1: 3 解析集団

	BIBR 1048 MS 50 mg bid			BIBR 1048 MS 150 mg bid			BIBR 1048 MS 300 mg bid			Warfarin	Total
ASA (mg)	0	81	325	0	81	325	0	81	325		
ランダム化例数	58	20	27	99	34	33	98	33	30	70	502
FAS 集団	58	20	27	99	34	33	98	33	30	70	502
		105			166			161			
安全性解析集団	58	20	27	99	34	33	98	33	30	70	502
		105			166			161			
PPS 集団 (PPS)	58	19	26	97	32	33	97	32	29	70	493
		103			162			158			

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Appendix 16.1.9.2, Table 3.1

人口統計学的特性および他の基準値の特性

FAS 集団 502 例の人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 2.7.6.4.1: 4 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。危険因子として冠動脈疾患を有している患者が 61.0% と多かったが、これは治験開始時の対象患者選択基準のひとつとして、冠動脈疾患の既往のある患者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とした危険因子のひとつとした (表 2.7.6.4.1: 1)。

表 2.7.6.4.1: 4 人口統計学的特性および他の基準値の特性

		BIBR 1048 MS			Warfarin	Total
		50 mg bid	150 mgbid	300 mg bid		
例数	(%)	105 (100)	166 (100)	161 (100)	70 (100)	502 (100)
性別	男性 (%)	84 (80.0)	135 (81.3)	133 (82.6)	59 (84.3)	411 (81.9)
	女性 (%)	21 (20.0)	31 (18.7)	28 (17.4)	11 (15.7)	91 (18.1)
人種	白人 (%)	103 (98.1)	164 (98.8)	161 (100.0)	67 (95.7)	495 (98.6)
	黒人 (%)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	5 (1.0)
	アジア人 (%)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	69.9 (8.8)	70.2 (8.1)	69.5 (8.4)	69.0 (8.3)	69.7 (8.3)
身長 (cm)	平均値 (SD)	175.5 (9.0)	175.7 (9.1)	175.5 (8.8)	175.3 (8.2)	175.5 (8.9)
体重 (kg)	平均値 (SD)	88.57 (17.18)	89.43 (17.02)	90.01 (17.29)	91.98 (21.05)	89.79 (17.73)
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	28.76 (5.27)	28.97 (5.14)	29.16 (4.84)	29.94 (6.67)	29.12 (5.31)
クレアチニンクリアランス (mL/min)	平均値 (SD)	71.0 (17.6)	72.4 (18.9)	73.3 (19.7)	73.8 (17.9)	72.6 (18.7)
	≤50	13 (12.4)	17 (10.2)	18 (11.2)	7 (10.0)	55 (11.0)
	>50 - 70	41 (39.0)	67 (40.4)	59 (36.6)	23 (32.9)	190 (37.8)
	>70 - 90	35 (33.3)	52 (31.3)	56 (34.8)	28 (40.0)	171 (34.1)
	>90 - 110	15 (14.3)	23 (13.9)	21 (13.0)	9 (12.9)	68 (13.5)
	>110 - 130	0 (0.0)	7 (4.2)	6 (3.7)	3 (4.3)	16 (3.2)
心房細動の病型	持続性 (%)	39 (37.1)	66 (39.8)	63 (39.1)	27 (38.6)	195 (38.8)
	永続性 (%)	43 (41.0)	62 (37.3)	61 (37.9)	26 (37.1)	192 (38.2)
	発作性 (%)	23 (21.9)	38 (22.9)	37 (23.0)	17 (24.3)	115 (22.9)
脳卒中中の危険因子の種類 (%)						
脳卒中または一過性脳虚血発作の既往	無	86 (81.9)	137 (82.5)	135 (83.9)	57 (81.4)	415 (82.7)
	有	19 (18.1)	29 (17.5)	26 (16.1)	13 (18.6)	87 (17.3)
高血圧症	無	35 (33.3)	48 (28.9)	42 (26.1)	21 (30.0)	146 (29.1)
	有	70 (66.7)	118 (71.1)	119 (73.9)	49 (70.0)	356 (70.9)
症候性心不全または左心室機能不全	無	59 (56.2)	87 (52.4)	97 (60.2)	34 (48.6)	277 (55.2)
	有	46 (43.8)	79 (47.6)	64 (39.8)	36 (51.4)	255 (44.8)
糖尿病	無	78 (74.3)	121 (72.9)	122 (75.8)	55 (78.6)	376 (74.9)
	有	27 (25.7)	45 (27.1)	39 (24.2)	15 (21.4)	126 (25.1)
年齢 75 歳超	75 歳超	69 (65.7)	115 (69.3)	109 (67.7)	51 (72.9)	344 (68.5)
	75 歳以下	36 (34.3)	51 (30.7)	52 (32.3)	19 (27.1)	158 (31.5)
冠動脈疾患の既往	無	41 (39.0)	62 (37.3)	65 (40.4)	28 (40.0)	196 (39.0)
	有	64 (61.0)	104 (62.7)	96 (59.6)	42 (60.0)	306 (61.0)

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

服薬コンプライアンス

BIBR 1048 MS 投与群の 432 例中、397 例で服薬コンプライアンスのデータが得られ、うち 387 例 (97.5%) の服薬率は 80~120%であった。

ワルファリン群の服薬コンプライアンスは INR の目標範囲 (2.0~3.0) の時間の割合 (%) で評価した。ワルファリン投与群の 70 例の平均で、INR の目標範囲内の時間の割合は投与期間の 57.2%であった。

有効性に関する成績：

本試験では有効性の主要評価項目は設定しなかった。

血栓塞栓症イベントとして、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群の 4 例 (全身性塞栓症、虚血性脳卒中、急性冠症候群、狭心症) の報告があった。本試験の Steering Committee で評価した結果、急性冠症候群および狭心症を除く 2 イベント (全身性塞栓症、虚血性脳卒中) を本試験における血栓塞栓症イベントとして採用した。結果として、12 週間の投与期間中に発現した血栓塞栓症イベントは、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群 (ASA 非併用および 81 mg 併用例) における 2 例のみであった (表 2.7.6.4.1: 5)。

表 2.7.6.4.1: 5 血栓塞栓症イベント

ASA (mg/day)	BIBR 1048 MS			Warfarin INR 2.0-3.0
	50 mg bid	150 mg bid	300 mg bid	
0	1 / 58	0 / 99	0 / 98	0 / 70
81	2 ^{a)} / 20	0 / 34	0 / 33	
325	1 ^{b)} / 27	0 / 33	0 / 30	

a) 治験担当医師より報告されたイベントの 2 例中 1 例のイベント (急性冠症候群) は、本試験の Steering Committee で血栓塞栓症イベントではないと判定された。

b) 治験担当医師より報告された 1 例のイベント (狭心症) は、本試験の Steering Committee で血栓塞栓症イベントではないと判定された。

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 11.4.1.2: 1

薬物動態に関する成績：

総 BIBR 953 ZW の血漿中トラフ濃度を解析したところ、総 BIBR 953 ZW の平均血漿中トラフ濃度は、初回評価時から 12 週間の投与期間中ほぼ一定で増加がみられず、投与後 4~7 日目の初回評価時まで定常状態に到達していることが示された。平均血漿中トラフ濃度は投与量の増加に比例して上昇した (表 2.7.6.4.1: 6)。女性被験者では、トラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度が平均して男性より 12~20%高値であった (図 2.7.6.4.1: 2)。BMI が総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度に及ぼす影響はみとめられなかった。BIBR 953 ZW は主に腎臓から排泄されることから、クレアチニンクリアランスが低下していた患者では、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は高値であった。本治験でのクレアチニンクリアランスの中央値は 71 mL/min であった。

表 2.7.6.4.1: 6 男女の非弁膜性心房細動患者に対し BIBR 1048 MS 50, 150 および 300 mg を 1 日 2 回経口投与後の総 BIBR 953 ZW の定常状態トラフ濃度 (C_{pre,ss})

	総 BIBR 953 ZW の C _{pre,ss} [ng/mL]								
	50 mg 1 日 2 回			150 mg 1 日 2 回			300 mg 1 日 2 回		
Visit	3	5	7	3	5	7	3	5	7
N	95	91	83	143	140	122	136	135	121
平均値	29.6	30.0	30.2	87.2	95.1	92.7	185	194	207
SD	17.7	20.0	19.0	59.3	67.5	66.3	108	118	129
最小値	4.72	2.99	5.19	9.40	9.83	12.7	26.7	29.9	42.9
中央値	25.3	23.7	24.0	70.1	70.2	72.9	173	166	179
最大値	95.8	106	97.3	379	306	334	682	644	742
CV [%]	59.6	66.6	62.9	68.0	70.9	71.5	58.5	60.6	62.4
gMean	25.1	24.4	24.8	70.8	74.4	74.0	155	163	173
gCV [%]	65.7	75.1	72.5	74.5	83.6	76.4	69.1	67.5	67.8

Visit 3 : 4~7 日目, Visit 5 : 4 週目, Visit 7 : 12 週目

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Table 15.5.2.1: 1~3

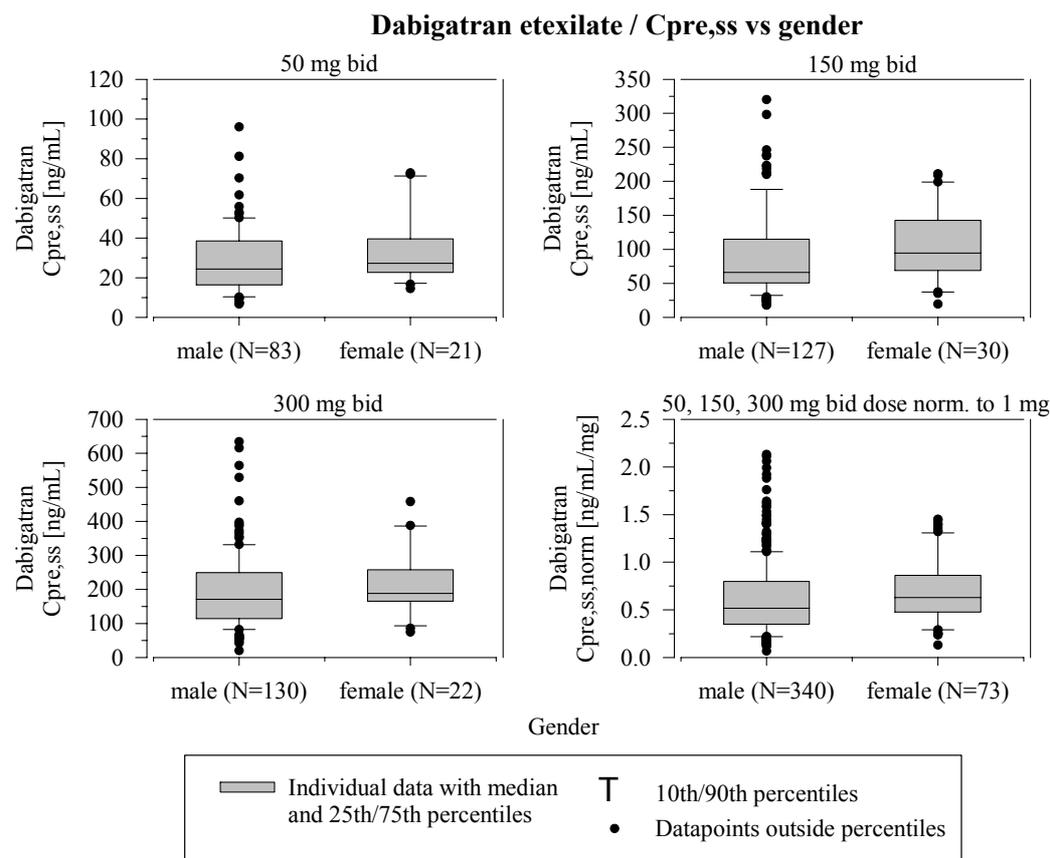


図 2.7.6.4.1: 2 BIBR 1048 MS を 50, 150 または 300 mg 1 日 2 回投与した心房細動患者における男女別および投与量別の総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度 (C_{pre,ss})

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.2: 3

薬力学に関する成績 :

aPTT 延長

aPTT は血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の上昇に伴って非線形的な増加を示した。aPTT と血漿中濃度の関係は E_{max} モデルと線形モデルを組合せたモデル, すなわち

$$aPTT = \text{Baseline} + E_{\max} * \text{Conc} / (\text{EC}_{50} + \text{Conc}) + \text{Slope} * \text{Conc},$$

によって記述され, ベースライン aPTT は 33.9 秒, E_{max} (E_{max} モデルの aPTT の最大増加) は 51.4 秒, 最大効果の 50%を得るのに必要な薬剤濃度 EC₅₀ は 290 ng/mL および Slope (回帰直線の直線域の勾配) は 0.033 秒/[ng/mL] となった。

BIBR 1048 MS を投与後の総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度と aPTT との関係を図 2.7.6.4.1: 3 に示す。

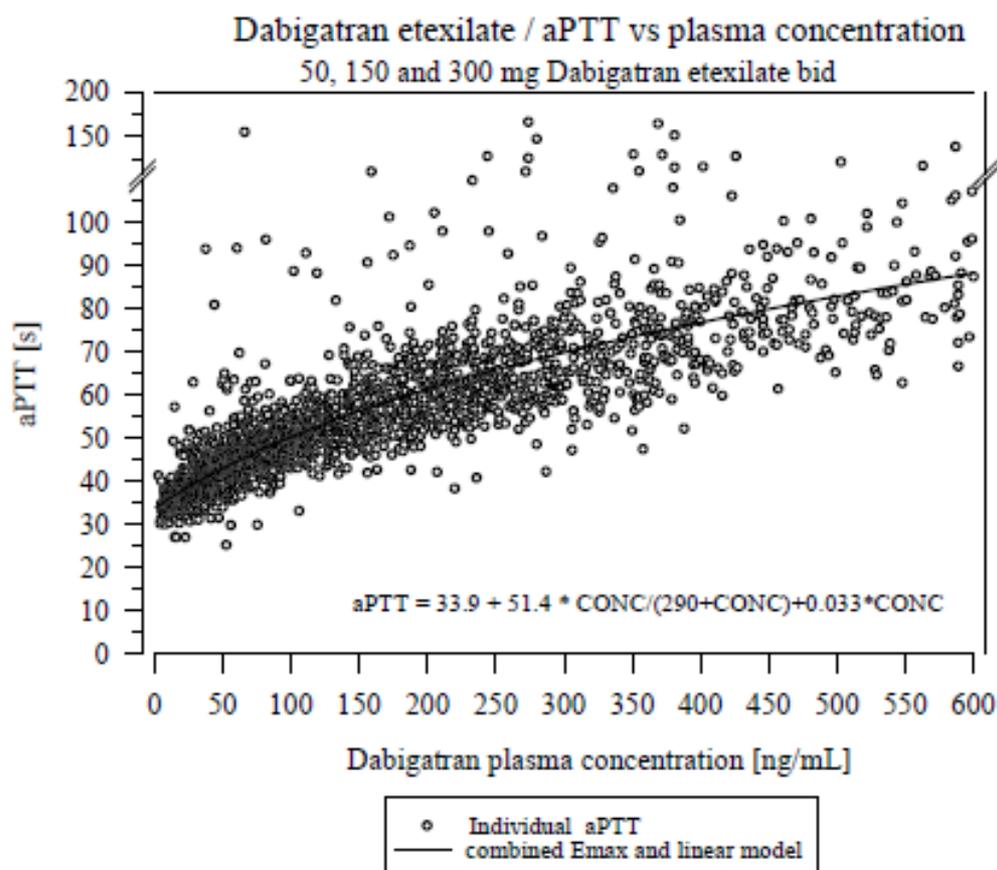


図 2.7.6.4.1: 3 BBR 953 953 ZW (ダビガトラン) 血漿中濃度と aPTT

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.3: 1

ベースラインからの aPTT の推移を BBR 1048 MS 投与群別に図 2.7.6.4.1: 4 に示す。Visit 1 での aPTT はワルファリンの投与により延長していたが、ワルファリン投与の中止により Visit 2 ではベースライン値に復した。BBR 1048 MS 投与開始 4~7 日後 (Visit 3) に、平均トラフ aPTT は用量依存的に延長し、その延長は投与 12 週後まで維持された。このようにトラフ aPTT の延長は BBR 1048 MS 投与開始 4~7 日後に定常状態に達していた。

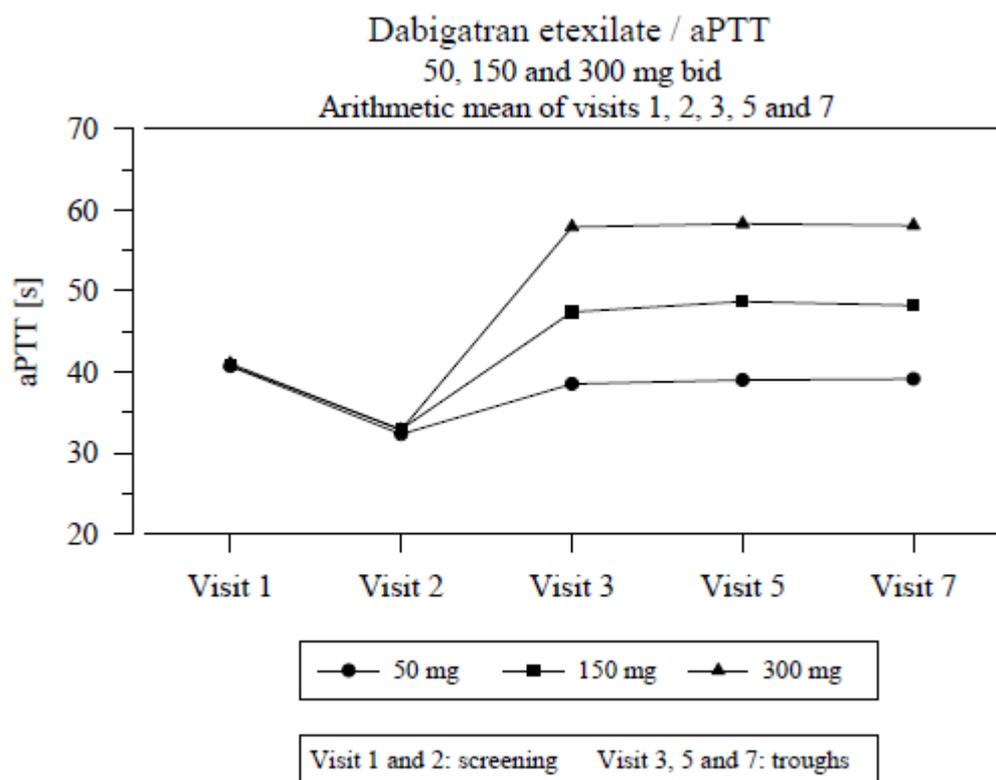


図 2.7.6.4.1: 4 BIBR 1048 MS 投与前 (Visit 1 および 2) 前と投与 1 週, 4 週および 12 週後 (Visit 3, 5 および 7) における平均 aPTT の推移

引用元: CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.3: 2

BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg および 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態 (Visit 3, 5 および 7) における平均トラフ aPTT を図 2.7.6.4.1: 5 に示す。平均トラフ aPTT はスクリーニング時 (Visit 2) で 32.8 秒 (N=466) であり, BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg および 300 mg 1 日 2 回投与時で, それぞれ 38.9 秒 (N=104), 48.6 秒 (N=157) および 58.6 秒 (N=152) であった。平均 aPTT はスクリーニング時 (Visit 2) に比較して, それぞれ 1.19 倍, 1.48 倍および 1.79 倍延長した。トラフ aPTT の被験者間変動は小さく, 変動係数は 13.0~21.1%であった。

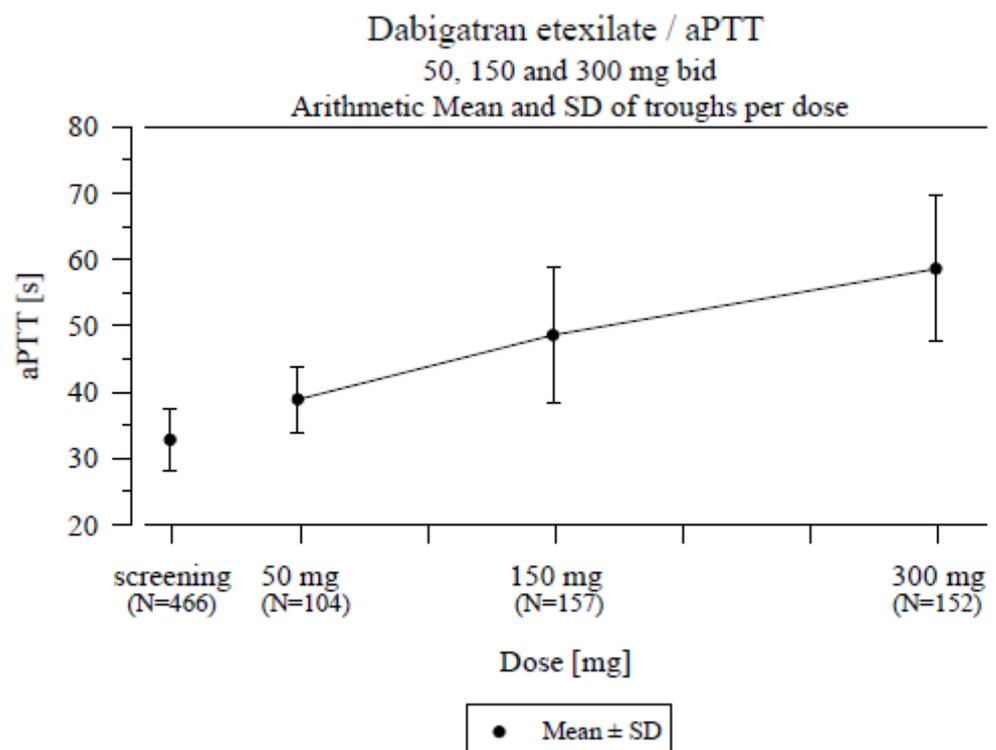


図 2.7.6.4.1: 5 BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg および 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態における平均 aPTT (±標準偏差)

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.3: 2

用量群別のトラフ aPTT の分布

BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg および 300 mg 1 日 2 回投与時におけるトラフ aPTT の分布を表 2.7.6.4.1: 7 に示す。

表 2.7.6.4.1: 7 BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg および 300 mg 1 日 2 回投与時におけるトラフ aPTT の分布

aPTT (秒)	BIBR 1048 MS 50 mg bid		BIBR 1048 MS 150 mg bid		BIBR 1048 MS 300 mg bid	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
≤32	1	(0.962)	0	(0.0)	0	(0.0)
>32-35	22	(21.2)	3	(1.91)	0	(0.0)
>35-40	44	(42.3)	21	(13.4)	2	(1.32)
>40-48	33	(31.7)	69	(43.9)	20	(13.2)
>48-64	3	(2.88)	52	(33.1)	86	(56.6)
>64-80	1	(0.962)	9	(5.73)	38	(25.0)
>80	0	(0.0)	3	(1.91)	6	(3.95)

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Table 11.5.3: 2

ECT の延長

ECT と血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の関係は線形モデル, すなわち

$$ECT = \text{Slope} * \text{Conc} + \text{Baseline}$$

で記述され, Slope (回帰直線の勾配) は 0.32 秒/ [ng/mL] および baseline (モデルから推定したベースライン値) は 36.6 秒となった。

総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度と ECT との関係を図 2.7.6.4.1: 6 に示す。

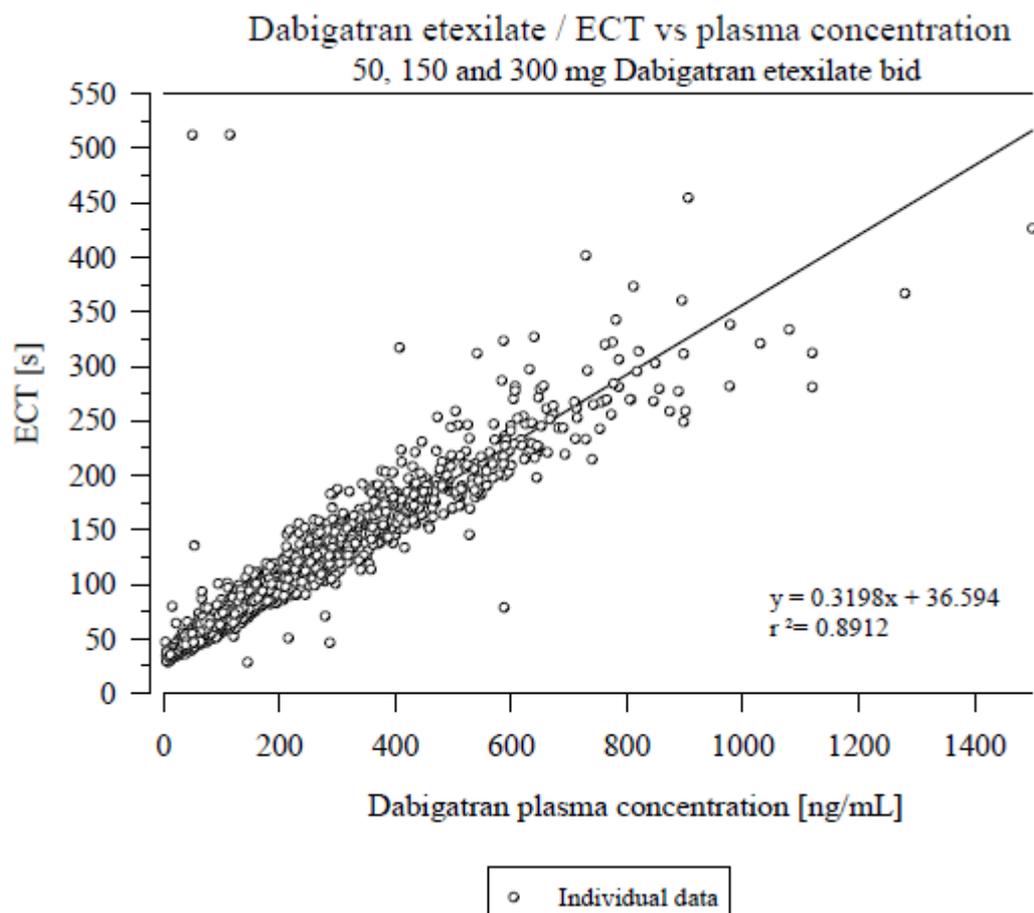


図 2.7.6.4.1: 6 血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と ECT

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.3: 5

ベースラインからの ECT の推移を BIBR 1048 MS 投与群別に図 2.7.6.4.1: 7 に示す。ワルファリンは ECT にほとんど影響を示さなかった (Visit 1 と Visit 2 でほとんど変動なし)。BIBR 1048 MS 投与開始 4~7 日後 (Visit 3) には平均 ECT は延長しており、その後、投与 12 週までほとんど変動しなかった。

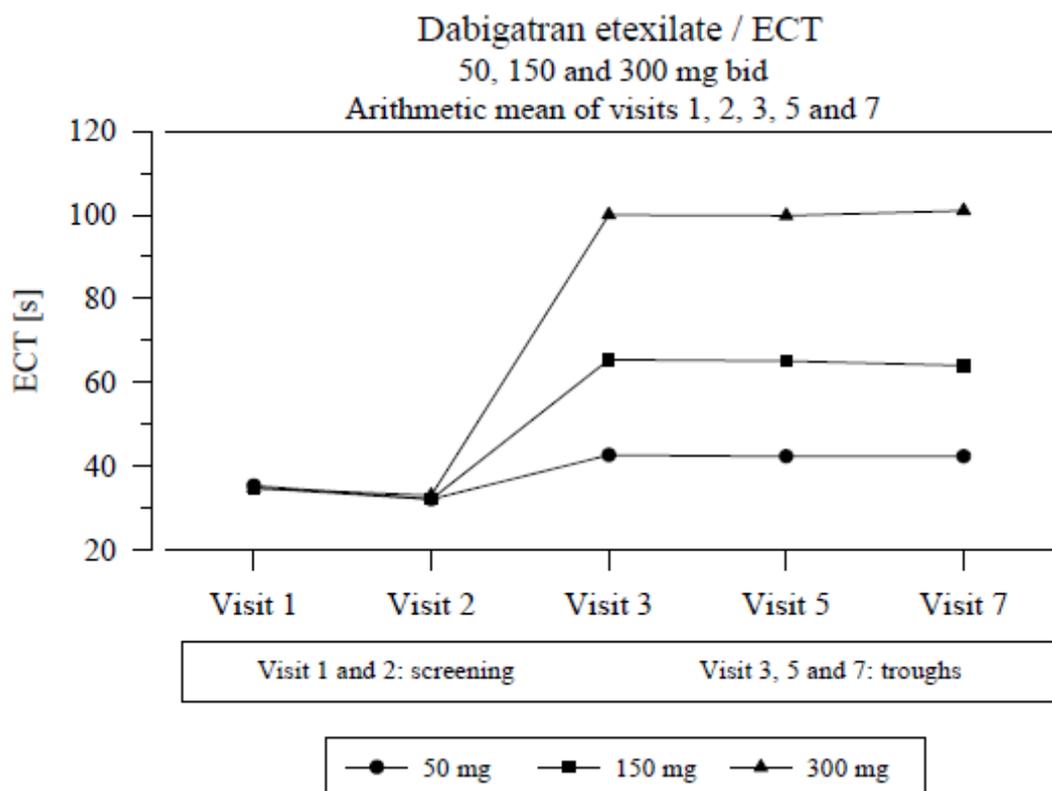


図 2.7.6.4.1: 7 BIBR 1048 MS 投与前 (Visit 1 および 2) 前と投与 1 週, 4 週および 12 週後 (Visit 3, 5 および 7) における平均 ECT の推移

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.3: 6

BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg および 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態 (Visit 3, 5 および 7) における平均トラフ ECT を図 2.7.6.4.1: 8 に示す。平均トラフ ECT はスクリーニング時 (Visit 2) で 32.4 秒 (N=465) であり, BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg および 300 mg 1 日 2 回投与時で, それぞれ 42.4 秒 (N=104), 65.5 秒 (N=157) および 102 秒 (N=150) であった。平均 ECT はスクリーニング時 (Visit 2) に比較して, それぞれ 1.31 倍, 2.02 倍および 3.15 倍延長した。トラフ ECT の被験者間変動は比較的小さく, 変動係数は 20~40% であった。

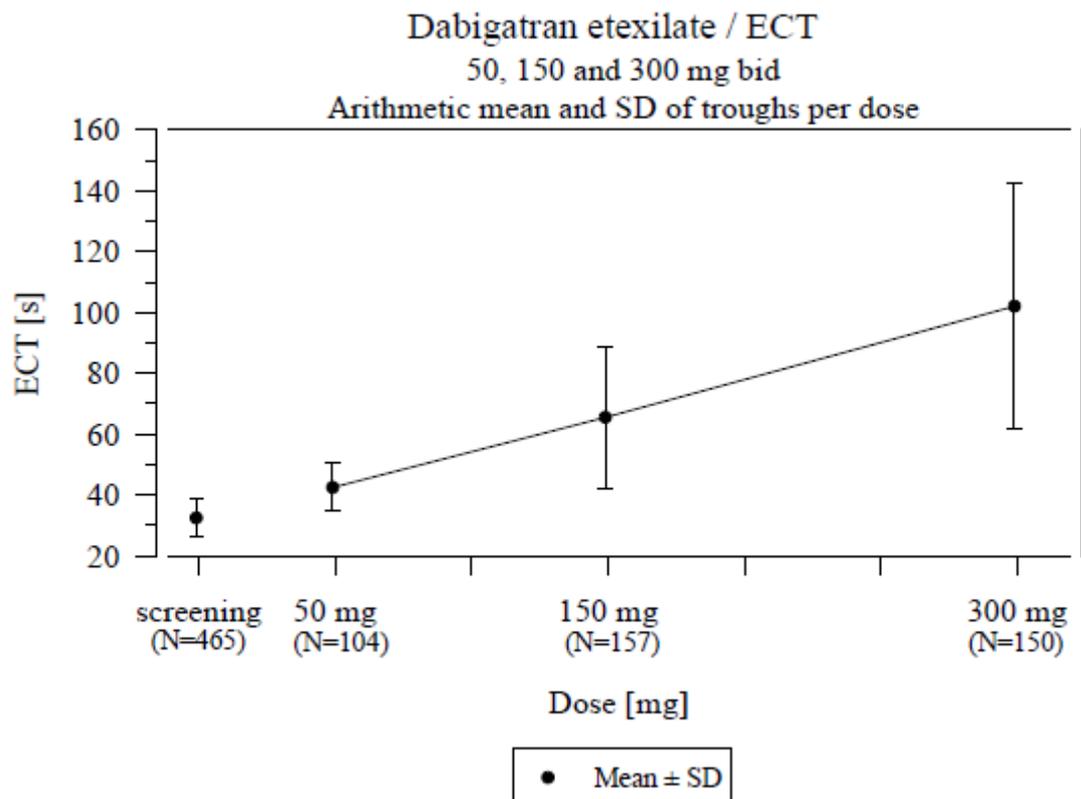


図 2.7.6.4.1: 8 BIBR 1048 MS 50 mg, 150 mg および 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態における平均 ECT (±標準偏差)

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.3: 7

血漿中 D ダイマー濃度

BIBR 1048 MS およびワルファリン投与におけるベースラインからの血漿中 D ダイマー濃度の中央値の推移を図 2.7.6.4.1: 9 に示す。血漿中 D ダイマー濃度は、ワルファリンのウォッシュアウト期間である Visit 1 (幾何平均値 : 76.5 ng/mL) から Visit 2 (幾何平均値 : 83.6 ng/mL) にかけて有意に増加した (p<0.0001)。

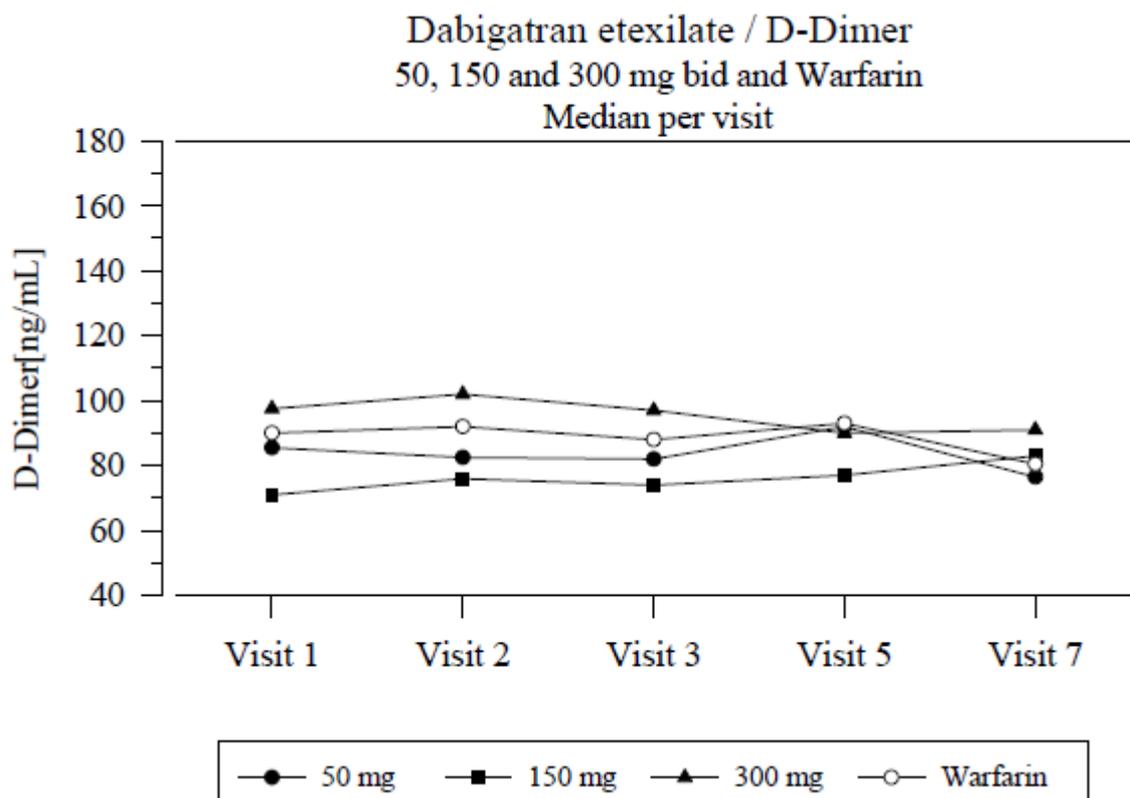


図 2.7.6.4.1: 9 BIBR 1048 MS およびワルファリン投与前 (Visit 1 および 2) 前と投与 1 週, 4 週および 12 週後 (Visit 3, 5 および 7) における血漿中 D ダイマー濃度 (中央値) の推移

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.3: 8

BIBR 1048 MS およびワルファリンの定常状態における D ダイマー濃度 (投与 1 週, 4 週および 12 週後の被験者内平均) を図 2.7.6.4.1: 10 に示す。定常状態における平均トラフ血漿中 D ダイマー濃度は, ワルファリン投与群では 104 ng/mL (中央値 : 83.3 ng/mL), BIBR 1048 MS 投与群では 104~124 ng/mL (中央値 : 75.8~88.0 ng/mL) であった。ベースライン (Visit 1) と比較した Visit 7 の D ダイマー濃度は BIBR 1048 MS の投与量に依存した。50 mg, 150 mg, 300 mg 1 日 2 回投与の順に, 17%, 9%および 1%の上昇であった。一方, ワルファリン群では 7%の低下であった。平均トラフ D ダイマー濃度の被験者間変動は非常に大きく, 変動係数は, ワルファリン群で 63.7%, BIBR 1048 MS 投与群で 81.0~120%であった。なお, D ダイマー濃度は, ASA の併用投与によって影響を受けなかった。冠動脈疾患患者と非冠動脈疾患患者との間でも, D ダイマー濃度の差はみとめなかった。

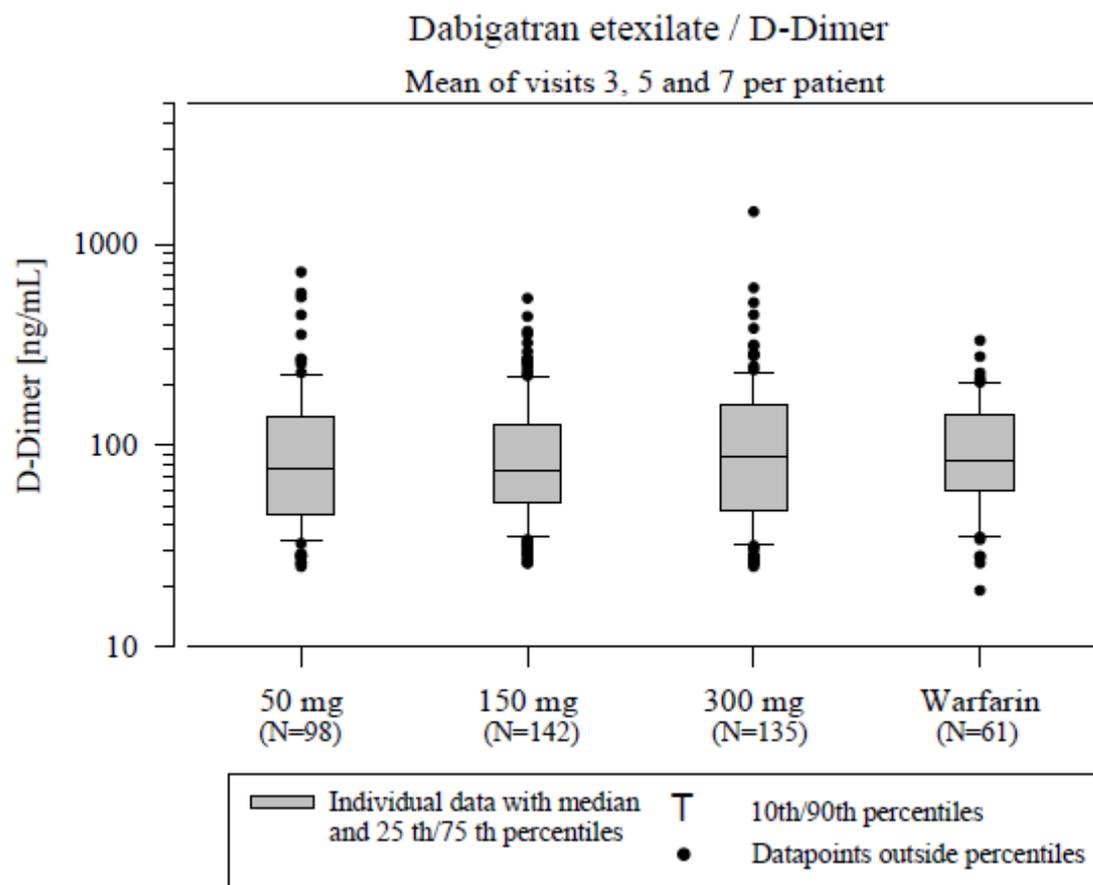


図 2.7.6.4.1: 10 BIBR 1048 MS およびワルファリンの定常状態（投与 1 週, 4 週および 12 週後の被験者内平均）における D ダイマーの箱ひげ図

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 11.5.3: 9

尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 濃度

投与 12 週後における ASA 非併用の BIBR 1048 MS 投与群では, ワルファリン投与群に比べて尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 濃度が約 20%高値であった (図 2.7.6.4.1: 11)。ASA 非併用の BIBR 1048 MS 群の中で, 用量反応関係はみられなかった。各用量の BIBR 1048 MS に ASA を併用した場合, 尿中のトロンボキサン B2 (TXB2) が 39~64%にまで低下した。尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 濃度の被験者間変動は大きくなく, 変動係数は ASA 非併用時に 38~55%, 併用時に 34~86%であった。

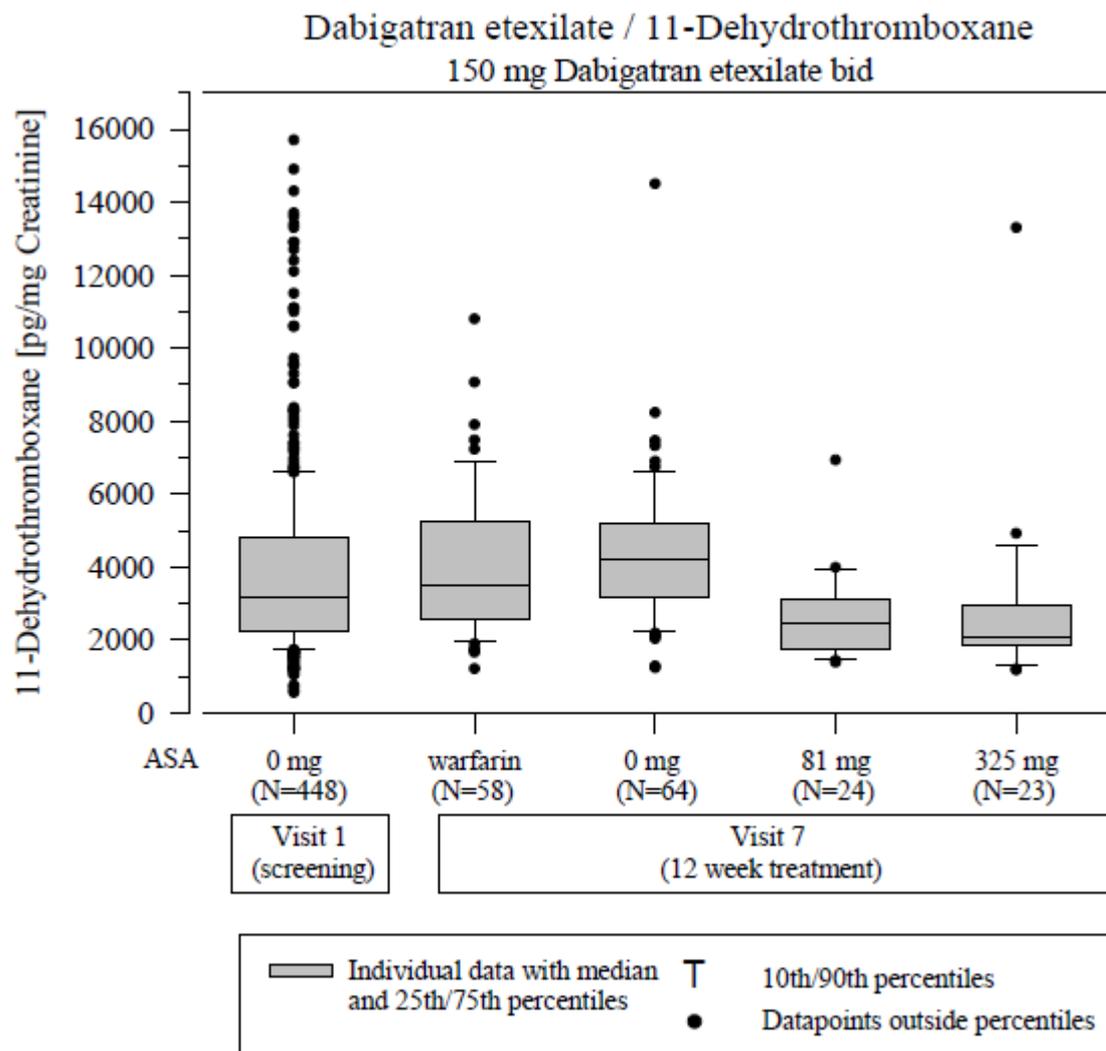


図 2.7.6.4.1: 11 BIBR 1048 MS 150 mg bid 群およびワルファリン群の投与 12 週後 (Visit 7) における尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 濃度の箱ひげ図

引用元 : D 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Figure 11.5.3: 10

血漿中可溶性フィブリン濃度

血漿中可溶性フィブリン濃度は定量法の定量下限 (3 $\mu\text{g/mL}$) 未満であることが多かった。BIBR 1048 MS またはワルファリンを投与して 12 週間後の測定において、明らかな変化はみとめられなかった。可溶性フィブリン濃度の変動性は高かったことから (変動係数 : 61~170%), このデータに関する考察はできなかった。

安全性に関する成績：

治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間を表 2.7.6.4.1: 8 に示す。治験薬投与例 502 例のうち、432 例の患者が BIBR 1048 MS の投与を受け、70 例の患者がワルファリンの投与を受けた。平均曝露日数は BIBR 1048 MS 50 mg bid 群、150 mg bid 群および 300 mg bid 群が、それぞれ 83 日、81 日および 77 日であり、ワルファリン群が 82 日であった。

表 2.7.6.4.1: 8 治験薬への曝露期間

	BIBR 1048 MS 50 mg bid	BIBR 1048 MS 150 mg bid	BIBR 1048 MS 300 mg bid	Warfarin	Total
Total randomised and treated (N)	105	166	161	70	502
Total dose of trial medication (mg)	8253	23920	45701	404.4	
Mean of days on drug	83 days	81 days	77 days	82 days	
Range of days on drug	7 – 94 days	3 – 93 days	1 – 95 days	10 – 94 days	
Patient years of exposure ^{a)}	23.7	36.8	34.1	15.8	

a) 1 年 365.25 日で計算

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.1: 1

有害事象

本試験における主要評価項目である出血について記載し、次に全体の有害事象について要約した。有害事象は MedDRA (Version) を用いてコード化して、基本語で示した。

出血イベント

- ・大出血

大出血は、BIBR 1048 MS 300 mg bid の ASA 併用例の 4 例にみられた (表 2.7.6.4.1: 9)。

表 2.7.6.4.1: 9 大出血

BIBR 1048 MS treatment at onset	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) ASA 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 ASA 非併用および ASA 併用の dose に加えた延べ例数 (516 例)

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

大出血がみられた4例についての詳細を表2.7.6.4.1: 10に示す。これら4例のベースラインにおける平均クレアチニンクリアランスは、いずれも50 mL/min超であった。また、BIBR 1048 MS投与中におけるaPPTはBIBR 1048 MS 300 mg bid群の他の患者と比較して長くはなかった。

表 2.7.6.4.1: 10 大出血の詳細

Treatment at onset	Pat. No.	Sex	Age (years)	Mean GFR (mL/min) at baseline	Major Bleeding Event (MBE) (MedDRA preferred term)	Treatment duration to onset of AE	Drug-related-ness
BIBR 1048 MS 300 mg bid + 81 mg ASA	1550	F	73	65.15	胃腸出血/胃潰瘍 (Gastrointestinal haemorrhage /Ulcus ventriculi)	45 days	Yes
BIBR 1048 MS 300 mg bid + 325 mg ASA	1236	M	52	87.50	直腸出血 (Rectal haemorrhage)	25 days	Yes
BIBR 1048 MS 300 mg bid + 325 mg ASA	1826	M	72	76.15	下部消化管出血 (Lower gastrointestinal haemorrhage)	3 days	Yes
BIBR 1048 MS 300 mg bid + 325 mg ASA	1737	F	83	61.60	胃腸出血 (Gastrointestinal bleed)	36 days	Yes

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.2.2.1: 2, Table 12.2.2.1: 3

・大出血および臨床的に問題となる小出血

大出血または臨床的に問題となる小出血の発現率を表2.7.6.4.1: 11に示す。BIBR 1048 MS 50 mg bid群ではASA非併用で0例、ASA 81 mg併用で1例(4.8%)、ASA 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 bid群ではASA非併用で9例(8.9%)、ASA 81 mg併用で2例(5.6%)、ASA 325 mg併用で2例(6.1%)、合計13例(7.6%)であった。BIBR 1048 MS 300 mg bid群ではASA非併用で6例(5.7%)、ASA 81 mg併用で5例(14.7%)、ASA 325 mg併用で6例(20.0%)合計17例(10.1%)であり、BIBR 1048 MS 300 mg bidとASAの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。

表 2.7.6.4.1: 11 大出血または臨床的に問題となる小出血

BIBR 1048 MS Dose	ASA Dose	Number of patients ^{a)}	イベント発現例	発現率 (%)
50 mg bid	0	59	0	0
	81	21	1	4.8
	325	27	1	3.7
150 mg bid	0	101	9	9.0
	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) ASA 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 ASA 非併用および ASA 併用の dose に加えた延べ例数 (516 例)

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

・すべての出血

すべての出血の発現状況を表 2.7.6.4.1: 12 に示す。独立出血イベント評価委員会は治験担当医師が報告した 135 の出血イベントのうち 10 イベント (7.4%) を出血イベントでないと判定し、出血イベント例数は 6 例少なくなった。独立出血イベント評価委員会判定において、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群では ASA 非併用で 2 例 (3.4%), ASA 81 mg 併用で 2 例 (9.5%), ASA 325 mg 併用で 3 例 (11.1%), 合計 7 例 (6.5%) に出血イベントがみられた。BIBR 1048 MS 150 mg bid 群では ASA 非併用で 15 例 (14.9%), ASA 81 mg 併用で 8 例 (22.2%), ASA 325 mg 併用で 7 例 (21.2%), 合計 30 例 (17.6%) であった。BIBR 1048 MS 300 mg bid 群では ASA 非併用で 14 例 (13.3%), 81 mg 併用で 11 例 (32.4%), 325 mg 併用で 14 例 (46.7%), 合計 39 例 (23.1%) であった。ワルファリン投与群では 12 例 (17.1%) であった。このように BIBR 1048 MS の用量の増加とともに出血イベントの発現率が増加したが、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群および 150 mg bid 群では ASA の併用の有無にかかわらず、また、BIBR 1048 MS 300 mg bid 群の ASA 非併用例では、出血イベントの発現率はワルファリン群とほぼ同じであった。

表 2.7.6.4.1: 12 すべての出血（治験担当医師の報告および独立出血イベント評価委員会判定）

BIBR 1048 MS Dose	ASA Dose (mg/day)	Number of patients ^{a)}	治験担当医師報告		独立出血イベント評価委員会判定	
			イベント発現例	発現率 (%)	イベント発現例	発現率 (%)
50 mg bid	0	59	5	8.5	2	3.4
	81	21	2	9.5	2	9.5
	325	27	3	11.1	3	11.1
150 mg bid	0	101	16	15.8	15	14.9
	81	36	8	22.2	8	22.2
	325	33	7	21.2	7	21.2
300 mg bid	0	105	14	13.3	14	13.3
	81	34	11	32.4	11	32.4
	325	30	15	46.7	14	46.7
Warfarin	0	70	13	18.6	12	17.1

a) ASA 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 ASA 非併用および ASA 併用の dose に加えた延べ例数 (516 例)

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U■■ 1615-02, Table 12.2.2.3: 2

・出血イベントの種類

出血イベントを MedDRA の基本語で分類した場合の主な出血イベント（試験全体での発現例数が 8 例超，または発現率が 1.7%超のもの）を表 2.7.6.4.1: 13 に示した。主な出血イベントは挫傷，鼻出血，血腫，血尿であり，挫傷および鼻出血の発現率は BIBR 1048 MS 300 mg bid 群で他の投与群に比較して高かった。

表 2.7.6.4.1: 13 主な出血イベント（試験全体での発現例数が 8 例超、または発現率が 1.7%超の出血イベント）

BIBR 1048 MS Dose	ASA Dose (mg/day)	Number of patients ^{a)}	Number of treated patients with bleeding events (incidence in %) ^{a)}			
			挫傷 (Contusion)	鼻出血 (Epistaxis)	血腫 (Haematoma)	血尿 ^{b)} (Haematuria)
50 mg bid	0	59	0	0	1 (1.7)	0
	81	21	0	0	0	0
	325	27	0	0	0	0
150 mg bid	0	101	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (5.0)
	81	36	0	0	1 (2.8)	2 (5.6) ^{b)}
	325	33	2 (6.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
300 mg bid	0	105	3 (2.9)	4 (3.8)	1 (1.0)	2 (1.9)
	81	34	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	0
	325	30	3 (10.0)	2 (6.7)	2 (6.7)	0
Warfarin	0	70	6 (8.6)	5 (7.1)	0	0
Total			17 (3.4)	16 (3.2)	9 (1.8)	9 (1.8)

a) ASA 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 ASA 非併用および ASA 併用の dose に加えた延べ例数 (516 例)。ただし、Total は割付け患者数 502 例に対する割合を示した。

b) 患者番号 1021 の”blood urine present”を含む

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Table 12.2.2.3: 1

出血発現率と血漿中 BIBR 953 ZW トラフ濃度との関連性をみると、ASA 非併用のとき、血漿中濃度の増加による出血発現率の増加は比較的フラット（血漿中濃度の 10 倍増加におけるオッズ比：1.941）であり、本試験における血漿中濃度の最高値付近（約 1000 ng/mL）での出血（すべての出血）発現率の推測値は 20%であった。ASA 81 mg 併用のときは、血漿中濃度の増加による出血発現率の増加の傾きは大きく（血漿中濃度の 10 倍増加におけるオッズ比：5.051）、血漿中濃度の最高値（約 500 ng/mL）での出血（すべての出血）発現率の推測値は 50%であった。ASA 325 mg 併用のときは、ASA 81 mg 併用の場合と同様の結果であった（オッズ比：3.839、血漿中濃度の最高値 [約 500 ng/mL] での出血 [すべての出血] 発現率の推測値：50%）（CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Figure 12.2.2.3: 1~3）。

以上のように、BIBR 1048 MS と出血イベントとの用量反応性は一貫したものではなく、出血イベントの発現には ASA 併用／非併用による影響がみられた。また、ASA の併用／非併用を問わず、150 mg 1 日 2 回までの BIBR 1048 MS 投与における出血イベント全体の発現率はワルファリン（INR 2.0~3.0）とほぼ同程度であった。BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回の ASA 非併用での出血イベントの発現率は、150 mg 1 日 2 回投与のときと同様であったが、300 mg 1 日 2 回投与で ASA を併用した場合の出血イベントの発現率は許容範囲を超えており、大出血発現のリスクが著しく高くなったことから、安全性データモニタリング委員会は ASA 併用の 300 mg bid 群の 2 群での ASA 併用投与中止を勧告した。

報告された有害事象

治験責任医師または治験分担医師から報告された有害事象を MedDRA (Version ■■■) を用いてコード化し、器官別大分類と基本語で示した。なお、治験薬の投与開始から最終投与 6 日目までに発現した好ましくない事象を有害事象として取り上げた。

有害事象の概略

有害事象の概要を表 2.7.6.4.1: 14 に示した。有害事象発現率は、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群, 150 mg bid 群, 300 mg bid 群で、それぞれ 58%, 65%, 67%であり、ワルファリン群で 50%であった。試験期間中の死亡例はなかったが、1 例が治験薬投与中止 40 日後に死亡した。重篤な有害事象の発現率は BIBR 1048 MS 50 mg bid 群, 150 mg bid 群, 300 mg bid 群およびワルファリン群で、それぞれ 7.5 %, 9.4%, 6.5%および 2.9%であった、中止に至った有害事象は BIBR 1048 MS 50 mg bid 群, 150 mg bid 群, 300 mg bid 群で、それぞれ 4.7%, 5.3%, 8.9%の患者に発現した。ワルファリン群では中止に至った有害事象の発現した患者はいなかった。

表 2.7.6.4.1: 14 有害事象の概要 (有害事象発現患者数 [%])

	BIBR 1048 MS 50 mg bid ^{a)}	BIBR 1048 MS 150 mg bid ^{a)}	BIBR 1048 MS 300 mg bid ^{a)}	Warfarin ^{a)}	Total
Total Treated	107 (100)	170 (100)	169 (100)	70 (100)	502 (100)
Any adverse event	62 (58)	111 (65)	114 (67)	35 (50)	326 (65)
Drug related adverse events	12 (11)	46 (27)	39 (23)	11 (16)	107 (21.3)
Deaths	0	0	1 ^{b)} (0.6)	0	0
Serious adverse events	8 (7.5)	16 (9.4)	11 (6.5)	2 (2.9)	41 (8.2)
Adverse events leading to treatment discontinuation	5 (4.7)	9 (5.3)	15 (8.9)	0	29 (5.8)

a) ASA の併用/非併用の切り替えを行った患者 14 例を集計に加えた延べ患者数 (516 例) での各投与群に対する割合を示した。ただし、Total は割付け患者数 502 例に対する割合を示した。

b) 試験終了後に死亡した 1 例

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U■■ 1615-02, Table 12.2.1.2: 1

比較的発現頻度が高かった有害事象

502 例 (試験全体) で 3%を超えて発現した有害事象は、浮動性めまい 6.0% (30 例)、疲労 4.8% (24 例)、下痢 4.2% (21 例)、消化不良 4.2% (21 例)、挫傷 3.8% (19 例)、頭痛 3.6% (18 例)、悪心 3.2% (16 例) および鼻出血 3.2% (16 例) であった [CTD 5.3.5.1-1, 試験 116.0.20, U■■ 1615-02, Table 15.3.1.4: 1 参照]。

BIBR 1048 MS の各用量間で発現率を比較すると、投与量の増加に従って挫傷 (50 mg bid 群: 0%, 150 mg bid 群: 2.4%, 300 mg bid 群: 4.7%) および鼻出血 (それぞれ、0%, 1.2%, 4.8%) の発現率が上昇した。浮動性めまい、下痢、悪心および頭痛については、投与量の増加による発現率の上昇はみられなかった。浮動性めまいの発現率は BIBR 1048 MS 300 mg bid 群の ASA 325 mg 併用

例で 16.7%と最も高かったが、50 mg bid 群および 150 mg bid 群では ASA 81 mg または 325 mg 併用で発現率が高い傾向はみられなかった。

有害事象の多くは軽度であり、治験薬との関連性はないと判定された事象であった。治験責任医師または治験分担医師によって治験薬との因果関係があると判定された有害事象は 21.3% (107 例/502 例) であり [CTD 5.3.5.1-1, 試験 116.0.20, U 1615-02, Table 15.3.1.4:3 参照], 主なものは、挫傷 (3.2%), 消化不良 (2.6%) および鼻出血 (2.4%) であった。BIBR 1048 MS の各用量群での挫傷の発現頻度は高くはなかったが、300 mg bid 群での発現率が最も高く、ASA 併用で発現率が高くなったため、挫傷は治験薬との関連性がある事象と思われる。

・胃腸障害の有害事象

胃腸障害に含まれる有害事象を 5 つのカテゴリー (A.出血, B.下痢/便秘/悪心/嘔吐, C.腹部不快感および疼痛/消化不良/胃炎, D.潰瘍/類似事象, E.その他) に分け、各有害事象の発現頻度を表 2.7.6.4.1: 15 に示す。

胃腸障害の有害事象の発現率は BIBR 1048 MS 50 mg bid 群および 150 mg bid 群 (ASA 併用/非併用) に比較して、ASA 併用の BIBR 1048 MS 300 mg bid 群で高かった。

下痢および悪心の発現頻度は BIBR 1048 MS はいずれの投与量においてもワルファリン群に比較して高かった。下痢の発現は BIBR 1048 MS 50 mg bid 群の ASA 併用で最も多く、下痢の発現頻度に用量反応性はみられなかった。便秘、悪心および嘔吐も同様に、BIBR 1048 MS 投与における発現頻度に用量反応性はみられなかった。

消化不良および上腹部痛はワルファリン群でみられず、BIBR 1048 MS 投与群のみで発現した。BIBR 1048 MS 150 mg bid 群および 300 mg bid 群における消化不良の発現頻度は、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群に比較して高かった。BIBR 1048 MS 投与における上腹部痛の用量間の発現頻度は消化不良と同様の傾向がみられた。カテゴリー C (腹部不快感および疼痛/消化不良/胃炎) の有害事象の合計での発現頻度に BIBR 1048 MS の用量反応性がみられた。

表 2.7.6.4.1: 15 胃腸障害のカテゴリー別有害事象 (1/2)

	スクリーニング	BIBR 50 mg bid	BIBR 50 mg +ASA ^{b)}	BIBR 150 mg bid	BIBR 150 mg +ASA ^{b)}	BIBR 300 mg bid	BIBR 300 mg bid +ASA ^{b)}	Warfarin	Post-treat/-study	Total ^{c)}	%
例数 ^{a)}	502	59	48	101	69	105	64	70	502	502	100.0
胃腸障害発現例数	4	14	19	19	20	24	27	5	3/1	130	
胃腸障害発現率 (%)	0.8	23.7	20.8	18.8	29.0	22.9	42.2	7.1	0.8	25.9	
A) 出血											
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3	0.6
血便排泄 (Haematochezia)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	3	0.6
痔出血 (Haemorrhoidal haemorrhage)	0	1	0	1	0	1	4	1	0/1	9	1.8
メラナ(Melaena)	0	0	0	0	0	0	0	0	1/0	1	0.2
口腔内出血 (Mouth haemorrhage)	0	0	2	1	1	1	4	0	0	9	1.8
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	0	0	2	0	1	2	3	0	0	8	1.6
B) 下痢/便秘/悪心/嘔吐											
下痢 (Diarrhoea)	0	3	5	3	4	3	2	1	0	21	4.2
便秘 (Constipation)	2	2	5	0	2	0	0	2	1/0	13	2.6
悪心 (Nausea)	1	2	2	4	2	1	4	0	0	16	3.2
嘔吐 (Vomiting)	1	1	2	0	0	0	1	0	1/0	6	1.2
C) 腹部不快感・疼痛/消化不良/胃炎											
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0.4
腹痛 (Abdominal pain)	0	1	0	1	1	2	1	1	0	7	1.4
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	0	2	0	1	4	3	1	0	0	11	2.2
消化不良 (Dyspepsia)	0	1	2	4	5	6	3	0	0	21	4.2
胃炎 (Gastritis)	0	0	1	1	1	1	1	0	0	5	1.0
食道痛 (Oesophageal pain)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.2

a) ASA の併用/非併用の切り替えを行った患者 14 例を集計に加えた延べ例数 (516 例)。ただし、Total は割付け患者数 502 例に対する割合を示した。

b) ASA 81 mg 併用+ ASA 325 mg 併用

c) スクリーニング時の胃腸障害の有害事象を含む (ただし、同一事象の有害事象が治験薬投与後に発現した場合は除いた)。

引用元: CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.2.2.4: 3

表 2.7.6.4.1: 15 胃腸障害のカテゴリ別有害事象 (2/2)

	スクリーニング	BIBR 50 mg bid	BIBR 50 mg +ASA ^{b)}	BIBR 150 mg bid	BIBR 150 mg +ASA ^{b)}	BIBR 300 mg bid	BIBR 300 mg bid +ASA ^{b)}	Warfarin	Post-treat/-study	Total ^{e)}	%
D) 潰瘍, 類似事象											
十二指腸潰瘍 (Duodenal ulcer)	0	0	0	0	0	0	0	0	1/0	1	0.2
胃潰瘍 (Gastric ulcer)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.2
食道潰瘍 (Oesophageal ulcer)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	0.4
胃食道逆流性疾患 (Gastroesophageal reflux disease)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	0.4
イレウス (Ileus)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0.2
膵炎 (Pancreatitis)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0.2
憩室 (Diverticulum)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0.4
E) その他	1	5	6	6	5	8	7	1	0	38	7.6

a) ASA の併用/非併用の切り替えを行った患者 14 例を集計に加えた延べ例数 (516 例)。ただし、Total は割付け患者数 502 例に対する割合を示した。

b) ASA 81 mg 併用+ ASA 325 mg 併用

c) スクリーニング時の胃腸障害の有害事象を含む (ただし、同一事象の有害事象が治験薬投与後に発現した場合は除いた)。

引用元: CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.2.2.4: 3

・心イベント

本試験でみとめられた心臓障害の有害事象を表 2.7.6.4.1: 16 に示す。安全性解析例数 502 例中 306 例 (61%) は冠動脈疾患の既往を有しており、心臓障害の有害事象発現例 36 例中 18 例 (50%) はベースラインにおいて心臓の異常がみとめられていた。

心臓障害の有害事象の発現率は、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群, 150 mg bid 群および 300 mg bid 群で、それぞれ 4.8%, 7.2%, 6.8%であり、ワルファリン群では 7.1%であった。心房細動の有害事象が 502 例中 7 例で報告されたが、いずれもベースラインでみられた心房細動の悪化であった。

表 2.7.6.4.1: 16 心臓障害^{a)}の有害事象

心イベント (MedDRA 基本語)	BIBR MS 50 mg bid	BIBR MS 150 mg bid	BIBR MS 300 mg bid	Warfarin	Total	発現率
安全性解析例数	105	166	161	70	502	
心臓障害発現例数	5	12	11	5	36 ^{b)}	
心臓障害発現率 (%)	4.8	7.2	6.8	7.1	7.2	
急性冠動脈症候群 (Acute coronary syndrome)	1	0	1	0	2	0.4
狭心症 (Angina pectoris)	1	2	3	1	7	1.4
心房細動 (Atrial fibrillation)	1	2	2	1	7	1.4
心房血栓症 (Atrial thrombosis)	1	0	0	0	1	0.2
徐脈 (Bradycardia)	0	0	0	1	2	0.4
心不全 (Cardiac failure)	1	5	0	1	8	1.6
うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)	0	2	0	1	3	0.6
心房拡張 (Dilatation atrial)	0	0	1	0	1	0.2
心臓内血栓 (Intracardiac thrombus)	0	0	1	0	1	0.2
僧帽弁閉鎖不全症 (Mitral valve incompetence)	0	1	0	0	1	0.2
動悸 (Palpitations)	0	1	1	0	3	0.6
上室性頻脈 (Supraventricular tachycardia)	0	1	0	0	1	0.2
頻脈 (Tachycardia)	0	1	1	0	3	0.6
三尖弁閉鎖不全症 (Tricuspid valve incompetence)	0	1	0	0	1	0.2
心室細動 (Ventricular fibrillation)	0	1	0	0	1	0.2
心室壁運動低下 (Ventricular hypokinesia)	0	1	0	0	1	0.2
心室性頻脈 (Ventricular tachycardia)	0	1	1	0	2	0.4

a) 心臓障害の有害事象発現例のうち 50%以上はベースラインでみられた冠動脈疾患の悪化

b) スクリーニング時でのイベント (心不全, 動悸, 頻脈) の 3 例, 中止後のイベント (心房細動) の 1 例, 試験終了後のイベント (狭心症) の 1 例を含む

引用元: CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.2.2.4: 4

投与中止に至った有害事象

発現時用量別の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.1: 17 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 bid 群で 5 例 (4.7%), 150 mg bid 群で 9 例 (5.3%), 300 mg bid 群で 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 (150 mg bid 群: 4 例, 300 mg bid 群: 7 例)。

表 2.7.6.4.1: 17 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(System Organ Class) / 基本語(Preferred Term)	Treatment at Onset				Total	
	BIBR 1048 MS			Warfarin		
	50 mg bid	150 mg bid	300 mg bid	N	N	%
投与例数	107	170	169	70	502	100.0
投与中止に至った有害事象発現例 (%)	5 4.7	9 5.3	15 8.9	0 0	29 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	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加/アスパラ ギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(ALT /AST increased)	0	0	1	0	1	

引用元: CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.2.2.5: 1

死亡,その他の重篤な有害事象

本試験において死亡例が1例あった(患者番号1662)。この患者は治験薬投与開始55日後に腹痛、嘔気および嘔吐のため治験薬の投与を中止した(治験担当医師の判断: 治験薬およびASAとの関連あり)。治験薬投与中止時のASTおよびALTは上昇していた。治験担当医師はこのASTおよびALTの上昇を中止理由としなかった。中止後5日目に呼吸困難の増悪を訴え、中止40日後に心停止のため死亡した。剖検では、心不全および心不全による肝うっ血が確認された。開鍵の結果、BIBR 1048 MS 300 mg 1日1回およびASA 81 mgが投与されていた(本患者は1回300 mg 1日2回で投与を開始したが、腎機能低下およびaPTT値延長のため、治験実施計画書の基準に従い300 mg 1日1回投与に減量していた)。治験担当医師は、死亡は治験薬および出血性合併症とは関係ないと判断した。

重篤な有害事象の一覧を表2.7.6.4.1: 18に示した。

治験薬の投与を受けた502例のうち、42例(8.4%)に重篤な有害事象が報告された(試験終了後に死亡した1例[患者番号1662]を含めた場合)。うち、37例は治験薬投与期間中に重篤な有害事象が発現した。1例(患者番号1669)はBIBR 1048 MS 300 mg bid投与中に重篤な有害事象が発現し、投与中止後にさらに新たな重篤な有害事象が発現した。

投与群別の重篤な有害事象の発現例はBIBR 1048 MS 50 mg bid群, 150 mg bid群および300 mg bid群がそれぞれ、9例, 17例および13例で、ワルファリン群が3例であった。

器官別大分類では心臓障害(14例)および胃腸障害(9例)が多かった。治験責任医師または治験分担医師により治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象は9件であった。

表 2.7.6.4.1: 18 重篤な有害事象一覧 (1/2)

Treatment	Pat. No.	Sex	Age (years)	Serious Adverse Event(s) (MedDRA preferred term(s))
BIBR 1048 MS 50 mg bid	1109	M	70	錯感覚, 皮膚変色, 末梢血管塞栓症(Paraesthesia, Skin discolouration, Peripheral embolism)
	1131	M	64	胆嚢炎(Cholecystitis)
	1153	M	70	股関節形成(Hip arthroplasty)
	1211	M	62	循環虚脱(Circulatory collapse)
	1687	M	71	憩室炎(Diverticulitis)
BIBR 1048 MS 50 mg bid + 81 mg ASA	1633	F	53	心房血栓症, 脳血管発作, 腎梗塞(Atrial thrombosis, Cerebrovascular accident, Renal infarct)
	1727	M	72	急性冠動脈症候群(Acute coronary syndrome)
BIBR 1048 MS 50 mg bid + 325 mg ASA	1453	M	82	イレウス(Ileus)
BIBR 1048 MS 150 mg bid	1036	M	71	狭心症(Angina pectoris)
	1056	M	76	胆石症, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(Cholelithiasis, Alanine aminotransferase increased)
	1083	M	58	胸痛(Chest pain)
	1184	M	71	肺炎(Pneumonia)
	1374	M	62	心不全(Cardiac failure)
	1408	F	71	消化不良(Dyspepsia)
	1573	M	63	肺炎(Pneumonia)
	1670	M	78	基底細胞癌(Basal cell carcinoma)
	1672	M	86	基底細胞癌(Basal cell carcinoma)
	1755	M	76	心室細動, 心室性頻脈(Ventricular fibrillation, Ventricular tachycardia)
BIBR 1048 MS 150 mg bid + 81 mg ASA	1195	M	78	心不全(Cardiac failure)
	1313	F	83	心房細動, 心不全(Atrial fibrillation, Cardiac failure)
	1636	F	73	うっ血性心不全, 腹痛, 膵炎, 無力症, 胆嚢炎, 尿路感染, 低カリウム血症, 頸部痛, 呼吸窮迫(Cardiac failure congestive, Abdominal pain, Pancreatitis, Asthenia, Cholecystitis, Urinary tract infection, Hypokalaemia, Neck pain, Respiratory distress)
	1480	M	76	肺炎(Pneumonia)
BIBR 1048 MS 150 mg bid + 325 mg ASA	1261	F	66	四肢痛(Pain in extremity)
	1715	M	61	植込み型除細動器誤作動, 吸気時収縮期血圧低下, 低血圧(Implantable defibrillator malfunction, Blood pressure systolic inspiratory decreased, Hypotension)

引用元: CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.3.2: 1

表 2.7.6.4.1: 18 重篤な有害事象一覧 (2/2)

Treatment	Pat. No.	Sex	Age (years)	Serious Adverse Event(s) (MedDRA preferred term(s))
BIBR 1048 MS 300 mg bid	1032	M	68	てんかん(Epilepsy)
	1433	F	62	心房細動(Atrial fibrillation)
	1584	M	79	失神(Syncope)
BIBR 1048 MS 300 mg bid + 81 mg ASA	1078	M	68	心房細動(Atrial fibrillation)
	1550	F	73	胃腸出血, 胃潰瘍(Gastrointestinal haemorrhage, Gastric ulcer)
	1551	F	74	急性冠動脈症候群(Acute coronary syndrome)
	1669	F	65	食道潰瘍(Oesophageal ulcer)
BIBR 1048 MS 300 mg bid + 325 mg ASA	1008	M	67	呼吸困難(Dyspnoea)
	1236	M	52	直腸出血(Rectal haemorrhage)
	1737	F	83	胃腸出血(Gastrointestinal haemorrhage)
	1826	M	72	下部消化管出血, 結腸癌(Lower gastrointestinal haemorrhage, Colon cancer)
Warfarin	1364	M	78	橈骨骨折(Radius fracture)
	1571	M	72	心房細動(Atrial fibrillation)
Post-treatment (Warfarin)	1134	F	80	メレナ(Melaena)
Post-treatment (BIBR 1048 MS 150 mg bid + 325 mg ASA)	1535	M	70	結腸癌(Colon cancer)
Post-treatment (BIBR 1048 MS 300 mg bid + 81 mg ASA)	1669	F	65	心房細動, 徐脈, 胸痛(Atrial fibrillation, bradycardia, chest pain)
Post-study (BIBR 1048 MS 300 mg bid + 81 mg ASA)	1662	F	87	心停止(Cardiac arrest)
Post-study (BIBR 1048 MS 300 mg bid)	1691	F	87	卵巣癌(Ovarian cancer)
Post-study (BIBR 1048 MS 50 mg bid + 325 mg ASA)	1714	F	74	狭心症(Angina pectoris)

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.3.2: 1

臨床検査値

・血液学的検査

事前に取り決めた基準 [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U ■ 1615-02, Appendix 16.1.9.2 listing 8.2.5] で、ヘマトクリット値が投与後に臨床的に意義のある低下を示した患者の割合は、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群、150 mg bid 群および 300 mg bid 群でそれぞれ 7.5% (8 例)、13.1% (22 例) および 14.3% (24 例) であり、ワルファリン群では 7.1% (5 例) であった。ASA 81 mg 併用で、わずかではあるがさらに低下した。ASA 325 mg の併用ではその影響はわずかであった。

ヘモグロビンが投与後に臨床的に意義のある低下を示した患者の割合は BIBR 1048 MS 50 mg bid 群、150 mg bid 群および 300 mg bid 群でそれぞれ 1.9% (2 例)、4.8% (8 例) および 9.9% (16 例) で、BIBR 1048 MS の用量との関連性が明らかにみられた。なお、ワルファリン群では 4.3% (3 例) であった。BIBR 1048 MS 300 mg bid 群で ASA 併用の影響をみると、臨床的に意義のある低下を示した患者の割合は ASA 非併用の 6.7%、ASA 81 mg 併用の 11.8% に対して、ASA 325 mg 併用では 16.7% であった。

BIBR 1048 MS の高用量群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。

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。

・肝機能検査

ALT, AST, アルカリホスファターゼ (ALP), ビリルビンについて、基準値上限を超える上昇がみられた患者の集計を表 2.7.6.4.1: 19～表 2.7.6.4.1: 22 に示した。

基準値上限の 3 倍を上回るトランスアミナーゼ (AST または ALT) 増加が、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。また、トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍を上回って増加し、さらにビリルビンが基準値上限の 1.5～2 倍を超えて増加した患者はみられなかった (Hy's Law の基準に該当する患者はいなかった)。

うっ血性心不全で死亡した 1 例 (患者番号 1662) において、トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍を上回って増加した後でビリルビンが 1.45 mg/dL に増加した。剖検からは、肝うっ血のみが確認された。他の 1 例の患者では、閉塞性膵炎による ALP 増加に続いてトランスアミナーゼが増加した。この患者は後に腸虚血により入院し、死亡した。いずれの症例についても、治験責任医師または治験分担医師により治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.6.4.1: 19 ALT の基準値上限を超える増加がみられた患者数

Elevation	BIBR 1048 MS dose (bid)			Total	Warfarin N=70
	50 mg N=105	150 mg N=166	300 mg N=161	BIBR 1048 MS N=432	
>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

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.4.2.1: 2

表 2.7.6.4.1: 20 AST の基準値上限を超える増加がみられた患者数

Elevation	BIBR 1048 MS dose (bid)			Total	Warfarin N=70
	50 mg N=105	150 mg N=166	300 mg N=161	BIBR 1048 MS N=432	
>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

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.4.2.1: 3

表 2.7.6.4.1: 21 ALP の基準値上限を超える増加がみられた患者数

Elevation	BIBR 1048 MS dose (bid)			Total	Warfarin N=70
	50 mg N=105	150 mg N=166	300 mg N=161	BIBR 1048 MS N=432	
>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 (0.6%)	0

引用元 : CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.4.2.1: 4

表 2.7.6.4.1: 22 ビリルビンの基準値上限を超える増加がみられた患者数

Elevation	BIBR 1048 MS dose (bid)			Total	
	50 mg N=105	150 mg N=166	300 mg N=161	BIBR 1048 MS N=432	Warfarin N=70
>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

引用元：CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U 1615-02, Table 12.4.2.1: 5

・尿検査

尿中に血球成分が高度にみとめられた患者の割合は、BIBR 1048 MS 50 mg bid 群の ASA 非併用例で 5.5% (3/55 例), ASA 併用例で 4.8% (2/42 例), BIBR 1048 MS 150 mg bid 群でそれぞれ 10.0% (10/100 例) および 5.0% (3/60 例), BIBR 1048 MS 300 mg bid 群でそれぞれ 9.6% (10/104 例) および 11.7% (7/60 例) であり, ワルファリン群では 3.2% (2/62 例) であった。

バイタルサイン, 身体所見および安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン (血圧, 脈拍数) に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

治験薬投与後に 12 誘導心電図においてベースラインと比較して異常所見がみられた場合は, いずれも有害事象として報告された。

まとめ

非リウマチ性心房細動患者において, BIBR 1048 MS の最大耐容量は 300 mg 1 日 2 回未満であると考えられた。BIBR 1048 MS と ASA の併用により, 出血イベントが増加する傾向がみられた。BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回に ASA を併用投与したときの大出血の発現率は, 臨床的に許容できないものであった。ASA 非併用時において, 本試験で検討した BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回, 150 mg 1 日 2 回および 300 mg 1 日 2 回を投与した場合の出血リスクは, ワルファリン (INR 2.0 ~3.0 を目標) と比較して高くなかった。

非リウマチ性心房細動患者において, 血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は薬力学パラメータ (aPTT および ECT) と良い相関がみとめられ, BIBR 1048 MS の投与量増量に伴い抗凝固活性が増大するという用量反応関係が確認された。

以上, 本試験で得られた BIBR 1048 MS の薬物動態, 薬力学および安全性データから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予防を目的にして BIBR 1048 MS の有効性および安全性を検討することは妥当であると判断した。

2.7.6.4.2 試験 1160.42

[CTD 5.3.5.1-2]

表 2.7.6.4.2: 1 試験方法の概略 (1/9)

目的	血栓塞栓症の危険因子を有する心房細動患者を対象に、BIBR 1048 MS とアスピリン(以下 ASA) を併用長期投与、または BIBR 1048 MS を単独長期投与したときの長期安全性および有効性の検討
試験の種類	非盲検、非ランダム化、BIBR 1048 MS 4 用法・用量 (150 mg 1 日 1 回, 150 mg 1 日 2 回, 300 mg 1 日 1 回, 300 mg 1 日 2 回) 試験、ASA の併用は医師の裁量により可とした。対照薬群は設けなかった
対象	<p><u>選択基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試験 1160.20 で BIBR 1048 MS の投与を受け、投与を中止しなかった患者。さらに、試験 1160.20 で BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群に割り当てられていた場合は、過度の出血傾向がなく治験を終了した患者。 2) 試験 1160.20 参加前の心電図所見により非リウマチ性心房細動 (発作性、持続性、永続性) と診断された患者 3) 以下の脳卒中の危険因子を 1 つ以上有する患者 <ol style="list-style-type: none"> a) 降圧薬による治療が必要な高血圧症 (収縮期血圧が 140 mmHg を越えるまたは拡張期血圧が 90 mmHg を越える) b) 糖尿病 (1 型または 2 型) c) 症候性心不全または左心室機能不全 (駆出率 40%未満) d) 虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作の既往 e) 年齢 75 歳超 f) 冠動脈疾患の既往 (例: 心筋梗塞の既往, 狭心症の既往, 運動負荷試験で冠動脈疾患が疑われる, 冠動脈インターベンションまたは冠動脈バイパス手術の既往, 冠動脈造影により診断されるアテローム硬化性病変がみとめられる) 4) 年齢 18 歳以上 5) 文書による同意が本人から得られた患者 <p><u>除外基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血栓塞栓症イベントの発症リスクを顕著に増加させる心臓弁膜疾患の既往 (例: 臨床的に問題となる僧帽弁狭窄症あるいは人工心臓弁置換術の施行) 2) 治験期間中に電氣的除細動または薬理的除細動の実施が予定されている患者 3) 以下のような抗凝固療法が禁忌の患者 <ol style="list-style-type: none"> a) 頭蓋内出血の既往がある患者 b) 過去 3 カ月以内に消化管出血があった患者 c) 過去に治療域の INR でワルファリンの投与により大出血を起こした患者 d) 継続的な非ステロイド系抗炎症薬の服薬が必要な患者 e) 出血素因を有する患者

表 2.7.6.4.2: 1 試験方法の概略 (2/9)

対象	<p>除外基準 (続き)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) 過去前 6 カ月以内に大出血を起こした患者 (消化管出血を除く) 5) 重度の腎機能障害を有する患者 (クレアチニンクリアランス : 30 mL/min 以下) 6) 血圧値のコントロールが不能な高血圧患者 (収縮期血圧 180 mmHg 超または拡張期血圧 100 mmHg 超) 7) 妊娠中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 (妊娠の可能性のある女性患者に対しては, 治験参加前に妊娠テストが陰性であることを確認すること。) 8) 過去 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 9) 追跡調査ができない患者または指示した時間に治験薬の服薬が遵守できない患者 10) 他の治療目的で抗凝固療法を必要とする患者 (例 : 深部静脈血栓症または肺塞栓症) 11) 臨床的に問題となる貧血の患者 (軽度または中度の貧血患者については, 胃腸部での出血源の評価, および貧血の原因を特定し, 適切な対応をとった後に登録した) 12) 血小板減少症の患者 (血小板数 100,000 /μL 未満) 13) その他, 治験責任医師または治験分担医師が安全性の見地から本治験参加にふさわしくないと判断した患者 14) ASA 以外の抗血小板薬の併用中または併用する予定の患者 15) 最近発症・診断された悪性腫瘍患者または過去 6 カ月以内に放射線療法を受けている患者
試験薬剤	<p>BIBR 1048 MS 150 mg カプセル</p> <p>なお, 試験開始当初はゼラチンカプセルを用いたが, 治験実施計画書変更 (20 年 月 日) により, それ以降はヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) カプセルを用いた。</p>
被験者数	<p>目標症例数 : 合計 361 例</p> <p>実施症例数 : 合計 361 例</p> <p>本試験では試験期間中に用法・用量の変更を行ったため, 多くの患者は複数の用法・用量で BIBR 1048 MS の投与を受けた。試験 1160.42 での開始用法・用量別の例数は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回 : 98 例 ・ BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回 : 89 例 ・ BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回 : 50 例 ・ BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回 : 124 例

表 2.7.6.4.2: 1 試験方法の概略 (3/9)

<p>投与方法 投与期間</p>	<p><u>投与期間</u></p> <p>当初2年間を予定していたが、治験実施計画書変更■(20■■年■■月■■日)で4年間に、さらに、治験実施計画書変更■(20■■年■■月■■日)で5-7年間に延長した。その後、試験1160.26 [CTD5.3.5.1-4, U■■-3249-01] のデータ量の増加を考慮し、本試験を20■■年■■月で終了した。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>経口投与、食後に服用。ASA の併用は医師の裁量で行った。</p> <p>試験1160.42 は試験1160.20 [CTD5.3.5.1-1, U■■1615-02] の長期継続投与試験であるため、試験1160.42 での治験薬の投与は試験1160.20 のデータが固定されるまでは盲検下で、その後は非盲検下で行った。</p> <p><u>開始時の用法・用量</u></p> <p>試験1160.42 での治験薬の投与は、次のとおり可能な限り試験1160.20 で割付けられた用法・用量で開始した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験1160.20 において BIBR 1048 MS 50 mg 1日2回投与群に割付けられた患者で、試験途中で50 mg 1日1回に減量した患者、および過度の出血傾向がみとめられた患者は、試験1160.42 への参加を不適格とした。 ・試験1160.20 で BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与群に割付けられた患者で、試験途中で150 mg 1日1回に減量しなかった患者は、試験1160.42 でも同じ用法・用量で投与を開始した。 ・試験1160.20 で BIBR 1048 MS 150 mg 1日1回投与、または、300 mg 1日1回に減量された患者は、試験1160.42 でも同じ用法・用量で投与を開始した。 ・試験1160.20 で300 mg 1日2回を投与されていた患者は、試験1160.42 でも同じ用法・用量で投与を開始した。 <p><u>投与期間中の用法・用量の変更</u></p> <p>試験期間中、以下の用法・用量の変更を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験実施計画書変更■(20■■年■■月■■日) <p>試験1160.20 で BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回の投与を受けていた患者が試験1160.42 に移行する場合は、300 mg 1日1回で投与を開始する。ただし、この変更はまだ試験1160.42 へ移行していなかった患者のみに適応し、既に試験1160.42 に移行して150 mg 1日2回の投与を受けている患者は、300 mg 1日1回への変更は行わないこととした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験実施計画書変更■(20■■年■■月■■日) <p>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、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。ただし、試験1160.20 または試験1160.42 で150 mg 1日1回に減量した患者は対象外とした。</p>
----------------------	---

表 2.7.6.4.2: 1 試験方法の概略 (4/9)

投与方法 投与期間 (続き)	試験1160.20での 最終用法・用量	試験1160.42での 開始用法・用量	試験1160.42での 用法・用量の変更
	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参加不適格とした。	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回投与を継続した。
	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で投与を開始した。	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。

なお、すべての患者に対し Visit 1 および Visit 2 で aPTT の測定を行った。Visit 2 で測定した aPTT が施設基準値の 2.5 倍を超えて延長した場合は、以下のルールで BIBR 1048 MS の減量または治験を中止した。Visit 2 で減量を行った患者は、Visit 3 で再度 aPTT を測定した。Visit 3 で測定した aPTT がまだ施設基準値の 2.5 倍を超えて延長していた場合は、治験を中止した。

BIBR 1048 MS 300 mg bid → BIBR 1048 MS 300 mg qd
 BIBR 1048 MS 300 mg qd → BIBR 1048 MS 150 mg qd
 BIBR 1048 MS 150 mg bid → BIBR 1048 MS 150 mg qd
 BIBR 1048 MS 150 mg qd → 治験中止

表 2.7.6.4.2: 1 試験方法の概略 (5/9)

併用薬	併用制限薬
併用療法	<ul style="list-style-type: none"> ・ワルファリンおよび他のビタミン K 依存性抗凝固薬 ・ASA 含有 OTC 製剤（治験責任医師または治験分担医師が処方した場合を除く） ・クロピドグレル，チクロピジン，ジピリダモール ・非ステロイド系抗炎症薬（COX-2 阻害薬を除く）。ただし，投与期間が 1 週間以内であれば慎重な併用を可能とするが，そのベネフィットが出血のリスクを上回る場合に限定する。 ・ステロイド製剤の慢性使用 ・ヘパリン ・血栓溶解剤 <p>試験期間中の併用制限薬の変更</p> <p>試験期間中，以下の併用制限薬の変更を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験実施計画書変更 (20 年 月 日) <p>BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与の ASA 併用時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の勧告により BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 2 回投与時の ASA の併用を中止した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験実施計画書変更 (20 年 月 日) <p>試験 1160.75 [CTD 5.3.3.4-11, U 3299-01, キニジンとの薬物相互作用試験] でみられた安全性上の問題により，キニジン製剤との併用を禁止した。また，中等度から高度の阻害活性を有する P-糖蛋白阻害剤との併用は，慎重に行うこととした。</p>

表 2.7.6.4.2: 1 試験方法の概略 (6/9)

観察項目 観察時期	おもな観察, 検査スケジュール													
	試験期間	スクリーニング期間	治験薬投与期間											
Visit	1 ^{a)}	2 ^{b)}	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
週数	-1	1 ^{c)}	2 ^{d)}											
月数				1	2	3	4,5	6	9	12	15	18	21	24
許容期間 (+/-日)	5	1	1	3	3	3	5	5	7	7	7	7	7	7
文書同意取得	○													
既往歴	○													
選択/除外基準	○													
患者背景	○													
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身体所見検査, 12誘導心電図	○									○				○
妊娠テスト ^{e)}	○					○	○	○	○	○	○	○	○	○
一般臨床検査	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
クレアチニンクリアランス	○													
aPTT, ECT 検体用採血 (中央臨床検査機関)	○			○		○		○		○		○		○
aPTT (施設内)	○	○	○											
PK 用採血	○			○		○		○		○		○		○
治験薬の交付	○					○		○	○	○	○	○	○	
服薬遵守の確認		○ ^{f)}	○ ^{f)}			○		○	○	○	○	○	○	○
併用薬の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象, 出血および血栓塞栓症イベントの観察		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験薬投与の終了														
治験の終了														

a) 試験 1160.42 の Visit 1 は, 試験 1160.20 の Visit 7 に一致する。
 b) 試験 1160.42 の Visit 2 は, 試験 1160.20 の Visit 8 に一致する。試験 1160.42 での最初の治験薬服用後に発現した有害事象, 重篤な有害事象, 出血イベント, 血栓塞栓症イベントは, 試験 1160.42 での発現として計上する。
 c) 試験 1160.42 での治験薬服用開始 3-5 日後
 d) BIBR 1048 MS の減量が必要な患者のみ Visit 2 の 3-5 日後に実施する。
 e) 妊娠可能な女性すべてに実施する。
 f) 口頭での確認

表 2.7.6.4.2: 1 試験方法の概略 (7/9)

観察項目 観察時期 (続き)	Trial Periods											
	治験薬投与期間										追跡調査	
	Visit	15	16	17	18	19	20	21	22	23-27	97	98
月数	27	30	33	36	39	42	45	48	54,60,66,72,78	84	84+	1-2 週
許容期間 (+/-日)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
文書同意取得												
既往歴												
選択/除外基準												
患者背景												
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○				
身体所見検査, 12 誘導心電図				○				○				
妊娠テスト ^{e)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{g)}		
一般臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{g)}	○ ^{h)}	
Repeat LFT ¹⁾									○	○ ^{g)}		
クレアチニンクリアランス		○					○					
aPTT, ECT 検体用採血 (中央臨床検査機関)		○		○		○		○				
aPTT (施設内)												
PK 用採血		○		○		○		○				
治験薬の交付	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
服薬遵守の確認	○	○	○	○	○	○	○	○				
併用薬の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{g)}	○	
有害事象, 出血および血栓塞栓症イベントの観察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{g)}	○	
治験薬投与の終了										○ ^{g)}		
治験の終了											○ ^{g)}	

e) 妊娠可能な女性すべてに実施する。
g) 中止例に対しても実施する。
h) Visit 97 で臨床的に問題となる異常変動あるいは異常所見がみられた場合のみ。
i) 中央臨床測定機関での肝機能検査の値が基準値上限の 5 倍を超えた場合にのみ施設内で再度肝機能検査を実施する。

評価項目 評価基準	有効性の主要評価項目:
	<ul style="list-style-type: none"> 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, 死亡から成る複合エンドポイント
	<p>有効性の副次評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 / 死亡からなる複合エンドポイント 次の各イベントの発現率 <ul style="list-style-type: none"> 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, 死亡 薬物動態, 薬力学的パラメータ (aPTT, ECT)

表 2.7.6.4.2: 1 試験方法の概略 (8/9)

<p>評価項目 評価基準 (続き)</p>	<p><u>安全性の主要評価項目:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血イベントの発現率 <p>出血イベントは大出血と小出血に分類した。小出血はさらに、「臨床的に問題となる小出血」と「その他の小出血」に分類した。</p> <p><出血イベントの定義></p> <p><u>大出血</u></p> <p>以下の基準をひとつでも満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡または死亡につながるおそれのある出血 ・ 後腹膜内、頭蓋内、眼内、または脊髄・脊髄腔内の出血（他覚所見により確認された） ・ 手術が必要となる出血 ・ 臨床的に明らかな出血で、2 単位（日本での 4.5 単位に相当）以上の輸血（赤血球の成分輸血または全血輸血）を必要とするもの ・ 臨床的に明らかな出血で、ヘモグロビン量が 20 g/L 以上の低下を伴うもの <p><u>小出血</u></p> <p>大出血の基準にあてはまらないものは小出血に分類する。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分類する。それ以外の小出血はその他の小出血に分類する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p><u>その他の安全性評価項目:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血以外のすべての有害事象の発現率および重症度 ・ 肝機能検査を含む一般臨床検査 ・ 身体所見, バイタルサイン, ECG ・ 有害事象による投与の中止
---	--

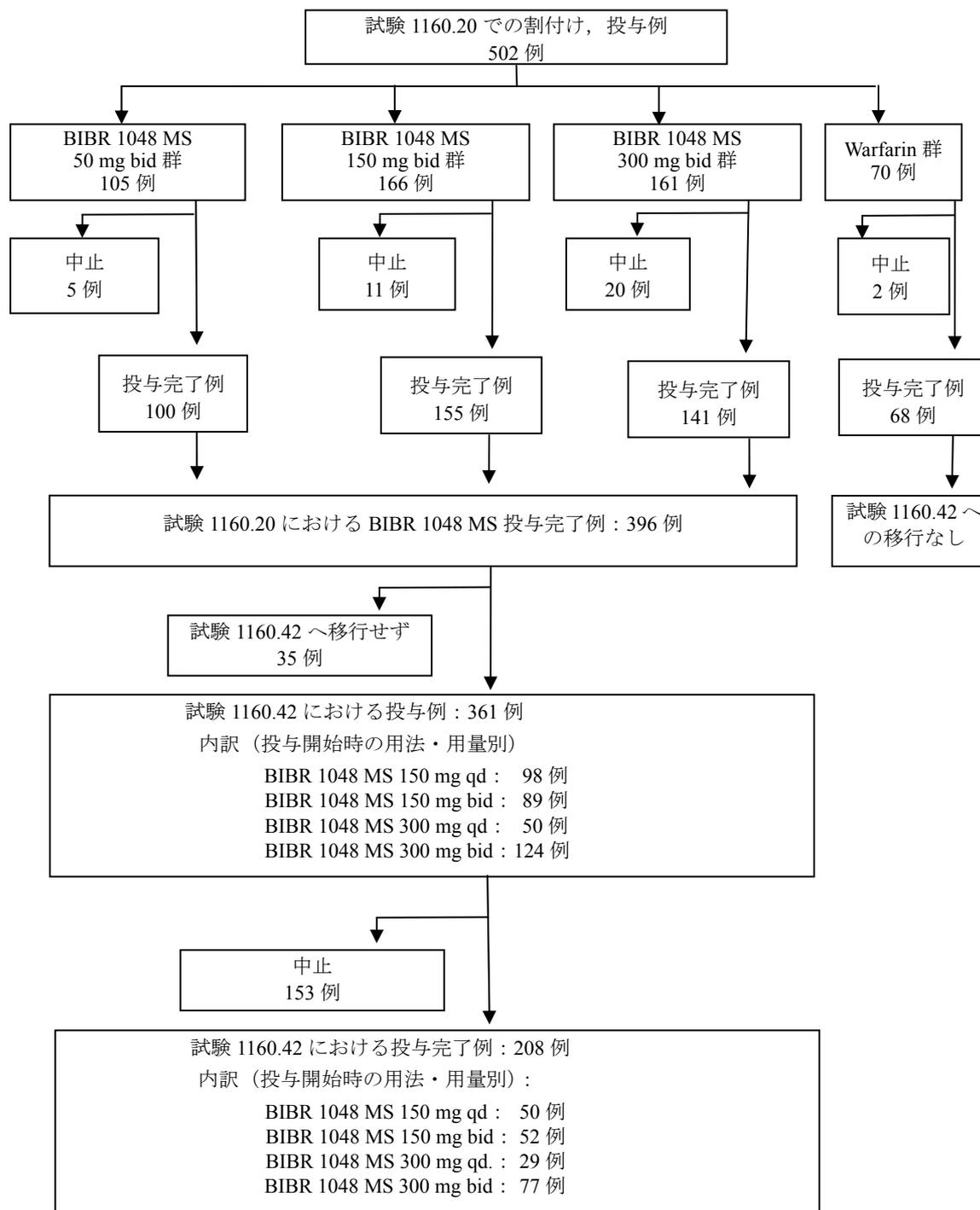


図 2.7.6.4.2: 1 患者の内訳の概略

引用元 : CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 15.1.1: 2 ; CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Table 15.1.1.1: 2

表 2.7.6.4.2: 2 試験 1160.42 における投与開始時用法・用量別の患者の内訳^{a)}

	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Treated	98 (100.0)	89 (100.0)	50 (100.0)	124 (100.0)	361 (100.0)
Not prematurely discontinued	50 (51.0)	52 (58.4)	29 (58.0)	77 (62.1)	208 (57.6)
Prematurely discontinued	48 (49.0)	37 (41.6)	21 (42.0)	47 (37.9)	153 (42.4)
Adverse events	36 (36.7)	25 (28.1)	13 (26.0)	33 (26.6)	107 (29.6)
Worsening of disease under study	2 (2.0)	2 (2.2)	1 (2.0)	3 (2.4)	8 (2.2)
Worsening of other pre-existing disease	4 (4.1)	2 (2.2)	4 (8.0)	0 (0.0)	10 (2.8)
Other adverse event	30 (30.6)	21 (23.6)	8 (16.0)	30 (24.2)	89 (24.7)
Administrative	5 (5.1)	5 (5.6)	5 (10.0)	5 (4.0)	20 (5.5)
Non compliant with protocol	4 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (1.6)	8 (2.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Consent withdrawn	1 (1.0)	4 (4.5)	3 (6.0)	3 (2.4)	11 (3.0)
Other	7 (7.1)	7 (7.9)	3 (6.0)	9 (7.3)	26 (7.2)

a) 各投与開始時用法・用量あたりの患者数とその割合%

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 15.1.1: 2

試験 1160.20 と試験 1160.42 を併合し、各患者の最終の用法・用量別に集計した患者の内訳を表 2.7.6.4.2: 3 に、また、有害事象発現時の用法・用量別に集計した有害事象による投与中止例を表 2.7.6.4.2: 4 に示した。有害事象による中止は、全体で 136 例であった。なお、表 2.7.6.4.2: 4 では、有害事象による中止例は 135 例となっているが、これは以下の症例において有害事象発現時と中止時の用法・用量が異なるためである。

症例 1002：150 mg bid 投与時に有害事象を発現し、150 mg qd に減量後、移行前に発現した有害事象によって中止に至った患者。

症例 1085：300 mg bid 投与時に有害事象を発現し、150 mg bid に減量後、移行前に発現した有害事象によって中止に至った患者。

症例 1742：150 mg bid 投与時に有害事象を発現し、300 mg qd に移行後、移行前に発現した有害事象によって中止に至った患者。

症例 1058：スクリーニング期に発現していた有害事象によって、150 mg bid 投与時に中止に至った患者。

表 2.7.6.4.2: 3 各患者の最終の用法・用量で集計した患者の内訳（試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合）

Event	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total
Entered	0	12	15	287	78	40	432
Treated	0	12	15	287	78	40	432
Not prematurely discontinued	0	0	2	157	49	0	208
Prematurely discontinued	0	5	13	115	28	28	189
Due to AE	0	5	9	82	19	21	136
Due to administrative reason	0	0	1	15	5	3	24
Due to other reasons	0	0	3	18	4	4	29
Regular end of 1160.20 but not enrolled in 1160.42	0	7	0	15	1	12	35

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

表 2.7.6.4.2: 4 発現時の用法・用量で集計した有害事象による投与中止例（試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合）

Event	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total
Treated	1	105	102	356	90	161	432
Patient with AEs leading to discontinuation of trial drug	0	5	8	82	18	22	135

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 10.1: 4

解析対象集団

試験 1160.20 で BIBR 1048 MS 投与群に割付けられた患者 432 例で有効性のすべての解析を行った。試験 1160.20 または試験 1160.42 で BIBR 1048 MS を 1 回以上投与を受けた患者（432 例）で安全性の解析を行った（安全性解析集団）。なお、人口学的特性および他の基準値の特性、用法・用量別の患者の内訳については、試験 1160.42 で治験薬の投与を受けた 361 例に対しても別途解析した。

人口統計学的特性および他の基準値の特性

試験 1160.42 で治験薬の投与を受けた 361 例の人口学統計的的特性および他の基準値の特性（試験 1160.20 のベースライン時）を表 2.7.6.4.2: 5 に示した。対象患者の 83.7%が男性であり、平均年齢は 69.7 歳であった。人種は、白人が 358 例、2 例が黒人、アジア人種が 1 例であった。試験 1160.42 の対象となった 361 例の患者の人口学統計的的特性および他の基準値の特性は、試験 1160.20 で BIBR 1048 MS の投与を受けた 432 例と同様であり、試験移行時のバイアスはみられなかった。

表 2.7.6.4.2: 5 試験 1160.42 における人口統計学的特性および他の基準値の特性

		BIBR 1048 MS								Total		
		150 mg qd		150 mg bid		300 mg qd		300 mg bid				
合計	N (%)	98	(100.0)	89	(100.0)	50	(100.0)	124	(100.0)	361	(100.0)	
性別	男性	N (%)	79	(80.6)	71	(79.8)	40	(80.0)	112	(90.3)	302	(83.7)
	女性	N (%)	19	(19.4)	18	(20.2)	10	(20.0)	21	(9.7)	59	(16.3)
人種	白人	N (%)	96	(98.0)	88	(98.9)	50	(100.0)	124	(100.0)	358	(99.2)
	黒人	N (%)	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	アジア人種	N (%)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	70.4	(8.6)	69.3	(8.2)	71.0	(6.8)	68.8	(8.5)	69.7	(8.2)	
身長 (cm)	平均値 (SD)	175.6	(9.0)	176.0	(10.4)	174.4	(8.2)	176.5	(8.6)	175.8	(9.1)	
体重 (kg)	平均値 (SD)	89.32	(17.08)	88.95	(18.04)	89.99	(18.53)	91.54	(18.00)	90.08	(17.80)	
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	28.93	(5.01)	28.67	(5.13)	29.56	(5.75)	29.31	(4.96)	29.08	(5.12)	
クレアチニン クリアランス (mL/min)	平均値 (SD)	69.493	(18.091)	74.896	(18.999)	67.388	(16.488)	75.745	(20.018)	72.681	(19.011)	
	≤30	N (%)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	>30 – 50	N (%)	15	(15.3)	7	(7.9)	7	(14.0)	11	(8.9)	40	(11.1)
	>50 – 70	N (%)	38	(38.8)	35	(39.3)	22	(44.0)	41	(33.1)	136	(37.7)
	>70 – 90	N (%)	31	(31.6)	26	(29.2)	17	(34.0)	45	(36.3)	119	(33.0)
	>90 – 110	N (%)	13	(13.3)	18	(20.2)	3	(6.0)	20	(16.1)	54	(15.0)
	>110 – 130	N (%)	0	(0.0)	3	(3.4)	1	(2.0)	6	(4.8)	10	(2.8)
>130	N (%)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(0.6)	
心房細動の病型	持続性	N (%)	40	(40.8)	38	(42.7)	15	(30.0)	46	(37.1)	139	(38.5)
	永続性	N (%)	40	(40.8)	28	(31.5)	25	(50.0)	47	(37.9)	140	(38.8)
	発作性	N (%)	18	(18.4)	23	(25.8)	10	(20.0)	31	(25.0)	82	(22.7)

引用元 : CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 15.1.4: 3, Table 15.1.4: 4

有効性に関する成績 :

主要評価項目である複合エンドポイント (脳卒中 [致死性, 非致死性], 一過性脳虚血発作, 全身性塞栓症, 心筋梗塞 [致死性, 非致死性], 他の重大な心イベント, 死亡からなる複合エンドポイント) の年間イベント率を表 2.7.6.4.2: 6 に示した。本試験は, 試験 1160.20 からの継続投与試験であり, 両試験で発現したイベントを併合して示した。年間イベント率は, 300 mg bid で最も低く (2.4%), 50 mg bid で最も高かった (17.0%)。1 日量が 150 mg または 300 mg での年間イベント率は, その中間であった (150 mg qd : 5.0%, 150 mg bid : 5.7%, 300 mg qd : 4.5%)。

表 2.7.6.4.2: 6 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の年間イベント率（試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合）

Event	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Number of events	0	4 ^{a)}	3	48	11	2	68
Per 100 patient-years ^{b)}	0.0	17.0	5.0	5.7	4.5	2.4	5.4

a) この内 2 例の患者については，試験 1160.20 の Steering Committee で血栓塞栓症イベントではないと判断された（試験 1160.20 の 11.4.1.2 参照）。

b) 100 患者年あたりの発現数（年間イベント率）

引用元：CTD 5.3.5.1-2，試験 1160.42，U■■ 3247-01，Table 11.4.1.1: 1，Table 15.1.5: 2

副次評価項目である，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，死亡による複合エンドポイント，および各イベントの年間イベント率を表 2.7.6.4.2: 7 に示した。脳卒中（すべての脳卒中）の年間イベント率は，300 mg bid が 0% で最も低く，次いで 150 mg bid が 1.1% であった。300 mg qd では 1.7% であり，150 mg qd と 50 mg bid では 4.3% 以上の年間イベント率であった。脳卒中または全身性塞栓症の年間イベント率は，300 mg bid および 150 mg bid でそれぞれ 1.2% および 1.3% であった。300 mg qd では 2.1% であり，150 mg bid より少ない用法・用量では 5% 以上の年間イベント率であった。

表 2.7.6.4.2: 7 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，死亡による複合エンドポイント，および各イベントの年間イベント率（試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合）

Event	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Any stroke							
Number of events	0	1	3	9	4	0	17
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	4.3	5.0	1.1	1.7	0.0	1.4
Ischaemic stroke							
Number of events	0	1	3	4	4	0	12
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	4.3	5.0	0.5	1.7	0.0	1.0
Haemorrhagic stroke							
Number of events	0	0	0	5	0	0	5
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.4
Any TIA							
Number of events	0	0	0	2	1	0	3
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	0.0	0.0	0.2	0.4	0.0	0.2
Non-CNS systemic thromboembolism							
Number of events	0	2	0	2	1	1	6
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	8.5	0.0	0.2	0.4	1.2	0.5
Myocardial infarction							
Number of events	0	0	0	9	1	0	10
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	0.0	0.0	1.1	0.4	0.0	0.8
Other major adverse cardiac event							
Number of events	0	2 ^{b)}	0	9	2	1	14
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	8.5	0.0	1.1	0.8	1.2	1.1
All cause death							
Number of events	0	0	0	23	5	0	28
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	0.0	0.0	2.7	2.1	0.0	2.2
Ischaemic stroke, TIA, non-CNS TE, MI, Major adverse cardiac event, death							
Number of events	0	4 ^{c)}	3	46	11	2	66
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	17.0	5.0	5.5	4.5	2.4	5.3
Stroke, non-CNS TE							
Number of events	0	2	3	11	5	1	22
Per 100 patient-years ^{a)}	0.0	8.5	5.0	1.3	2.1	1.2	1.8

a) 100 患者年あたりの発現数（年間イベント率）

b) この内 2 例の患者については，試験 1160.20 の Steering Committee で血栓塞栓症イベントではないと判断された（試験 1160.20 の 11.4.1.2 参照）。

c) 注釈 b の 2 例の患者を含む。

引用元：CTD 5.3.5.1-2，試験 1160.42，U 3247-01，Table 11.4.1.2: 1

薬物動態, 薬力学に関する成績 :

本試験では, トラフ血漿検体を投与期間中 51 カ月間 (試験 1160.20 [PETRO 試験] 開始からの累計) にわたり定期的に採取し, 総 BIBR 953 ZW の血漿中濃度および薬力学的パラメータ aPTT および ECT を測定した。最も患者数が多く, 第 III 相試験 1160.26 [RE-LY 試験] で検討された用量のひとつでもある 150 mg 1 日 2 回投与を継続的に受けた患者を対象に, 被験者内変動と長期投与の影響を評価した。

トラフ血漿中濃度の被験者内変動 (gCV) は 38.9% (ANOVA による) であった。また, 最長 51 カ月までの期間中, 平均トラフ血漿中濃度は大きく変動せず, BIBR 1048 MS の長期投与によっても薬物動態が変化しないことが示唆された (図 2.7.6.4.2: 2)。

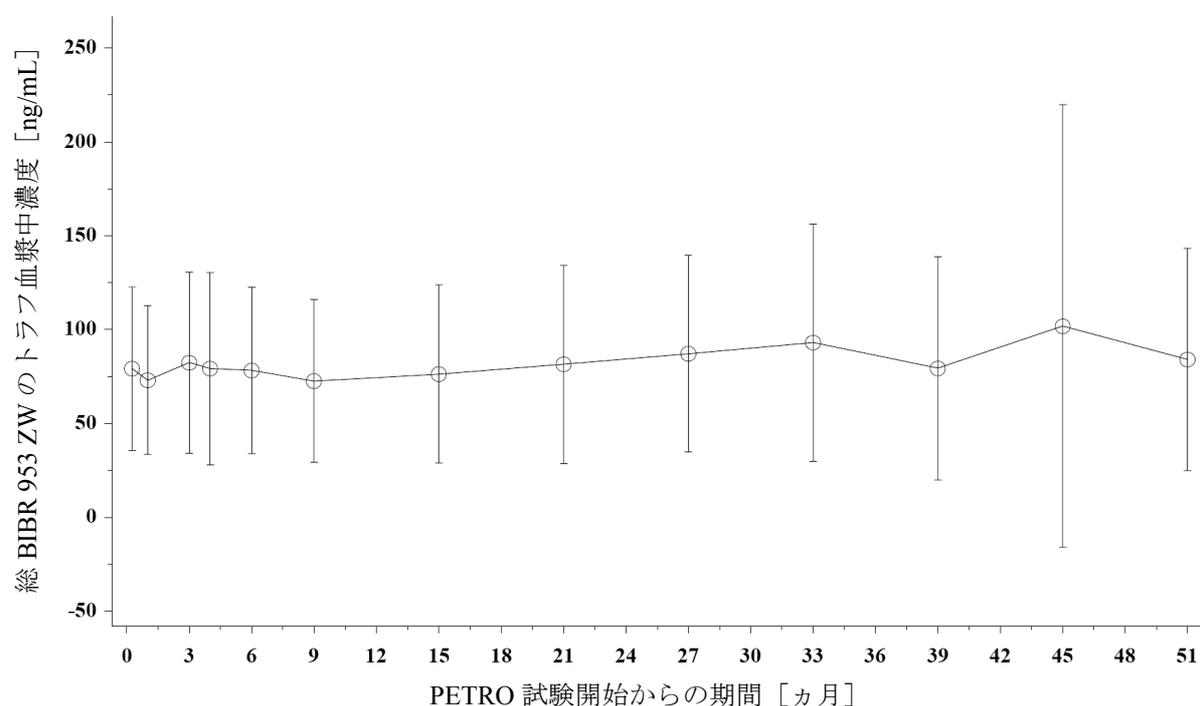


図 2.7.6.4.2: 2 BIBR 1048 MS 長期投与における総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度

試験 1160.20 開始時から 3 年以上継続的に BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与を受けた 40 例の患者の集計。

引用元 : CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Figure 11.5.2: 1

薬力学的マーカーについても同様に, BIBR 1048 MS の長期投与による影響はみられず, PK/PD 相関も変化しなかった。

安全性に関する成績：

治験薬の曝露状況

用法・用量別の曝露を表 2.7.6.4.2: 8 に示した。試験 1160.20 および試験 1160.42 の 2 試験で、432 例の患者が BIBR 1048 MS の投与を受けた。各用法・用量別の曝露例数は、50 mg qd が 1 例、50 mg bid が 105 例、150 mg qd が 102 例、150 mg bid が 356 例、300 mg qd が 90 例、300 mg bid が 161 例であった。治験期間中に用法・用量の変更を行ったため、多くの患者は複数の用法・用量で BIBR 1048 MS の投与を受けた。

BIBR 1048 MS の全例における総累積曝露期間は 1250 患者年であった。総曝露期間が長かった用法・用量は 150 mg bid および 300 mg qd であり、それぞれの総曝露期間は 842 患者年（試験全体の総曝露期間の 67%）および 242 患者年（試験全体の総曝露期間の 19%）であった。

表 2.7.6.4.2: 8 治験薬の曝露期間（試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合）

	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total
Number of patients	1	105	102	356	90	161	432
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Mean duration (days)	18	82	216	864	982	186	1057
Median duration (days)	18	83	139	1041	1380	206	1554

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

図 2.7.6.4.2: 3 に試験 1160.20 と試験 1160.42 での BIBR 1048 MS の投与期間を示した。投与開始から 90 日目までが試験 1160.20 での投与期間を示している。試験 1160.42 へ移行後、4 年間で参加患者数は経時的に減少した。試験 1160.42 に参加した患者の半数以上が、4 年超（1500-1700 日）にわたり BIBR 1048 MS の投与を受けた。

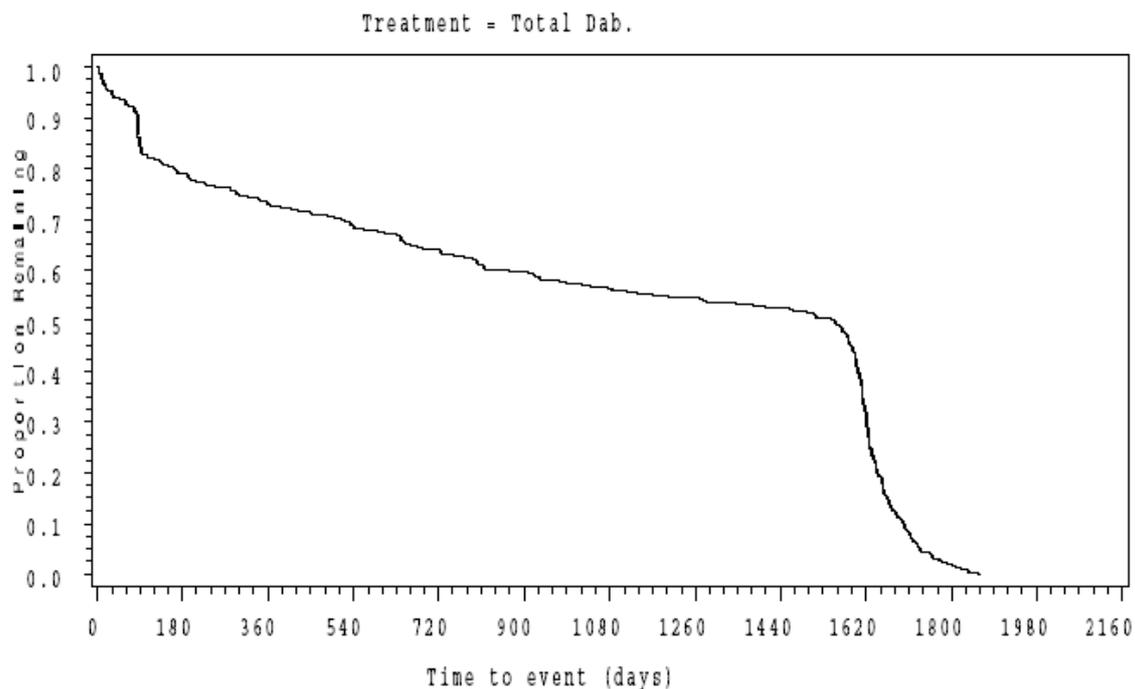


図 2.7.6.4.2: 3 BIBR 1048 MS の投与期間

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

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

有害事象

出血イベント

• 出血イベントの概略

出血イベント発現時の用法・用量別の出血イベントの年間イベント率を表 2.7.6.4.2: 9 に示した。試験全体ですべての出血が 198 例にみとめられた。すべての出血の年間イベント率は 15.8%であり、300 mg bid で最も高かった (58.5%)。大出血は 432 例中 36 例に発現し、うち 6 例の大出血は致死性であった (150 mg bid : 5 例, 300 mg qd : 1 例)。

表 2.7.6.4.2: 9 アスピリンの投与の有無を問わない出血イベントの年間イベント率（安全性解析集団）

Event	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total ^{b)}
# patients treated	1	105	102	356	90	161	432
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Any major bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	26 (3.1)	2 (0.8)	6 (7.3)	36 (2.9)
Fatal bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	1 (0.4)	0	6 (0.5)
Clinically relevant only ^{a)}	0 (0.0)	2 (8.5)	3 (5.0)	38 (4.5)	14 (5.8)	16 (19.5)	69 (5.5)
Any major or minor/relevant bleeding	0 (0.0)	2 (8.5)	7 (11.6)	64 (7.6)	16 (6.6)	22 (26.8)	103 (8.2)
Nuisance bleed only ^{a)}	0 (0.0)	4 (17.0)	6 (9.9)	60 (7.1)	20 (8.3)	26 (31.7)	109 (8.7)
Any bleeding	0 (0.0)	6 (25.5)	13 (21.5)	124 (14.7)	36 (14.9)	48 (58.5)	198 (15.8)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

出血イベント発現時の用法・用量別の集計

発現例数（100 患者年あたりの発現数 [年間イベント率]）

a) ひとりの患者が異なるカテゴリーの出血を同一用法・用量で複数発現した場合は、最も重いカテゴリーの出血イベントでのみカウントした。

b) 出血イベントの合計数は、各カテゴリーで 1 回以上の出血イベントを発現した患者数を示した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 12.2.2.2.1: 1

図 2.7.6.4.2: 4 に BIBR 1048 MS 投与で発現したすべての出血について Kaplan-Meier 曲線を示した。出血イベントのリスクは、本試験期間を通してほぼ一定していた。

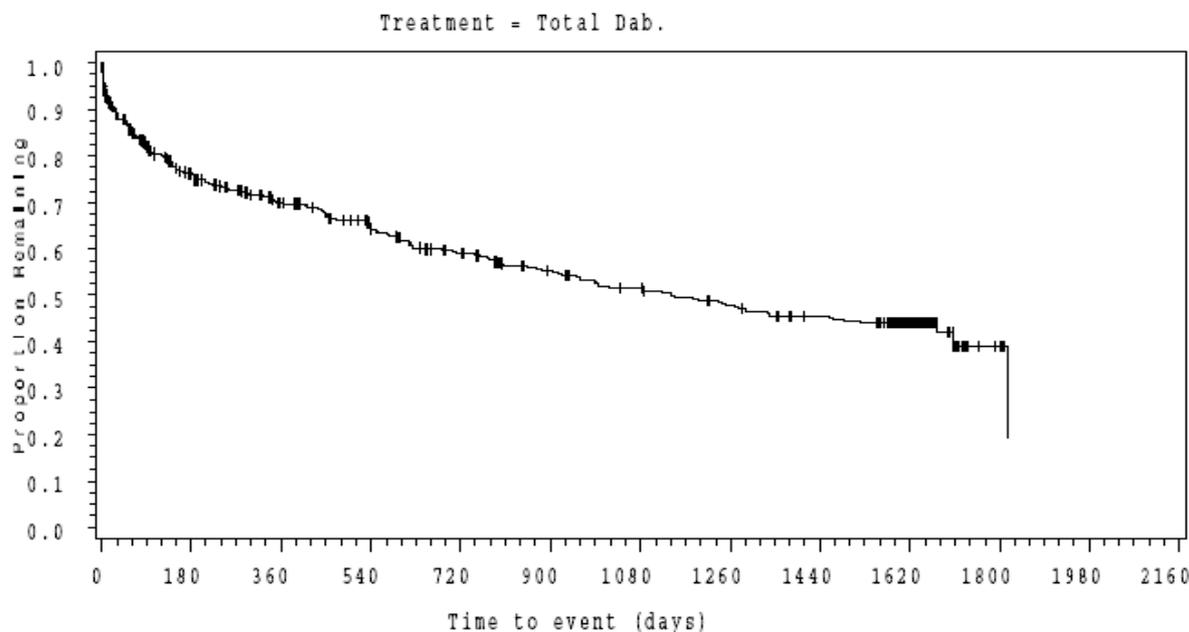


図 2.7.6.4.2: 4 出血イベント（すべての出血）発現までの時間

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Figure 12.2.2.1: 1

• アスピリン (ASA) の併用による影響

ASA 併用時および非併用時の出血の年間イベント率を出血イベント発現時の用法・用量別で表 2.7.6.4.2: 10 および表 2.7.6.4.2: 11 に示した。全体での大出血の年間イベント率は、ASA 併用時で 5.3%、ASA 非併用時で 2.2%であり、ASA の併用により大出血の年間イベント率は非併用時に比べてほぼ 2 倍に上昇した。特に 300 mg bid の ASA 併用時の大出血の年間イベント率が高かった (20.8%)。150 mg bid および 300 mg qd での大出血の年間イベント率は、ASA 併用時でそれぞれ 6.4%および 0%であり、ASA 非併用時でそれぞれ 2.3%および 1.1%であった。

全体でのすべての出血の年間イベント率は、ASA 併用時で 32.4%、ASA 非併用時で 13.2%であり、大出血と同様に ASA の併用によりすべての出血の年間イベント率が上昇した。150 mg bid および 300 mg qd でのすべての出血の年間イベント率は、ASA 併用時でそれぞれ 26.9%および 23.9%であり、ASA 非併用時では共に 13.1%であった。

表 2.7.6.4.2: 10 出血イベントの年間イベント率 (ASA 併用例) (安全性解析集団)

Event	50 mg qd + ASA	50 mg bid + ASA	150 mg qd + ASA	150 mg bid + ASA	300 mg qd + ASA	300 mg bid + ASA	Total + ASA ^{b)}
# patients treated	0	48	28	123	35	68	220
Cumulative exposure (patient years)	0	10	12	156	67	19	265
Any major bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (6.4)	0 (0.0)	4 (20.8)	14 (5.3)
Fatal bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clinically relevant only ^{a)}	0 (0.0)	2 (19.1)	1 (8.1)	13 (8.3)	9 (13.4)	7 (36.4)	30 (11.3)
Any major or minor/relevant bleeding	0 (0.0)	2 (19.1)	1 (8.1)	23 (14.7)	9 (13.4)	11 (57.1)	44 (16.6)
Nuisance bleed only ^{a)}	0 (0.0)	2 (19.1)	3 (24.3)	19 (12.1)	7 (10.5)	15 (77.9)	44 (16.6)
Any bleeding	0 (0.0)	4 (38.3)	4 (32.4)	42 (26.9)	16 (23.9)	26 (135)	86 (32.4)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

出血イベント発現時の用法・用量別の集計

発現例数 (100 患者年あたりの発現数 [年間イベント率])

a) ひとりの患者が異なるカテゴリーの出血を同一用法・用量で複数発現した場合は、最も重いカテゴリーの出血イベントでのみカウントした。

b) 出血イベントの合計数は、各カテゴリーで 1 回以上の出血イベントを発現した患者数を示した。

引用元: CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 12.2.2.1: 2

表 2.7.6.4.2: 11 出血イベントの年間イベント率 (ASA 非併用例) (安全性解析集団)

Event	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total ^{b)}
# patients treated	1	59	97	301	77	139	383
Cumulative exposure (patient years)	0.05	13	48	686	175	63	985
Any major bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	16 (2.3)	2 (1.1)	2 (3.2)	22 (2.2)
Fatal bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.6)
Clinically relevant only ^{a)}	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	25 (3.6)	7 (4.0)	10 (15.9)	42 (4.3)
Any major or minor/relevant bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.5)	41 (6.0)	9 (5.1)	12 (19.1)	62 (6.3)
Nuisance bleed only ^{a)}	0 (0.0)	2 (15.3)	3 (6.2)	49 (7.1)	14 (8.0)	13 (20.7)	76 (7.7)
Any bleeding	0 (0.0)	2 (15.3)	9 (18.7)	90 (13.1)	23 (13.1)	25 (39.8)	130 (13.2)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

出血イベント発現時の用法・用量別の集計

発現例数 (100 患者年あたりの発現数 [年間イベント率])

a) ひとりの患者が異なるカテゴリーの出血を同一用法・用量で複数発現した場合は、最も重いカテゴリーの出血イベントでのみカウントした。

b) 出血イベントの合計数は、各カテゴリーで 1 回以上の出血イベントを発現した患者数を示した。

引用元: CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 12.2.2.1: 3

• 出血イベントの内訳

150 mg qd, 150 mg bid, 300 mg qd, および 300 mg bid で計 36 例にみられた大出血を、出血イベント発現時の用法・用量別に器官別大分類および基本語 (MedDRA version) で表 2.7.6.4.2: 12 に示した。器官別大分類で胃腸障害に分類される大出血が 14 例と最も多かった。器官別大分類で神経系障害に分類される大出血が 7 例にみられた (脳出血, 出血性卒中, 脊髄実質内出血および頭蓋内出血)。

表 2.7.6.4.2: 12 大出血（安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	BIBR 1048 MS				Total
	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	
Number of patients	102 (100.0)	356 (100.0)	90 (100.0)	161 (100.0)	432 (100.0)
Total with major bleeding events	4 (3.9)	26 (7.3)	2 (2.2)	6 (3.7)	36 (8.3)
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)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
結腸癌 (Colon cancer)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害(Blood and lymphatic system disorders)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
貧血(Anaemia)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
神経系障害 (Nervous system disorders)	1 (1.0)	6 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.6)
脳出血(Cerebral haemorrhage)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
脊髄実質内出血(Haematomyelia)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頭蓋内出血 (Haemorrhage intracranial)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
出血性卒中 (Haemorrhagic stroke)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
眼障害(Eye disorders)	1 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.7)
眼出血(Eye haemorrhage)	1 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
網膜出血(Retinal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
血管障害(Vascular disorders)	1 (1.0)	3 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.9)
大動脈瘤(Aortic aneurysm)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
大動脈瘤破裂 (Aortic aneurysm rupture)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
大動脈解離(Aortic dissection)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
出血(Haemorrhage)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.7)
鼻出血(Epistaxis)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.7)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

出血イベント発現時の用法・用量別の集計

発現率は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 15.3.2.1: 5

表 2.7.6.4.2: 12 大出血（安全性解析集団）(2/2)

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	BIBR 1048 MS				Total
	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	
Number of patients	102 (100.0)	356 (100.0)	90 (100.0)	161 (100.0)	432 (100.0)
Total with major bleeding events	4 (3.9)	26 (7.3)	2 (2.2)	6 (3.7)	36 (8.3)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	1 (1.0)	8 (2.2)	1 (1.1)	4 (2.5)	14 (3.2)
出血性十二指腸潰瘍(Duodenal ulcer haemorrhage)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
変色便(Faeces discoloured)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃出血(Gastric haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃潰瘍(Gastric ulcer)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
出血性胃炎(Gastritis haemorrhagic)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血(Gastrointestinal haemorrhage)	1 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.7)
歯肉出血(Gingival bleeding)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
吐血(Haematemesis)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腸出血(Large intestinal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血(Lower gastrointestinal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
メレナ(Melaena)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
直腸出血(Rectal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
臨床検査(Investigations)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
ヘモグロビン減少(Haemoglobin decreased)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
便潜血(Occult blood)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
挫傷(Contusion)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
処置後出血 (Post procedural haemorrhage)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
硬膜下血腫 (Subdural haematoma)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

出血イベント発現時の用法・用量別の集計

発現率は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 15.3.2.1: 5

大出血基準別の大出血の年間イベント率を表 2.7.6.4.2: 13 に示した。致死性の大出血は 6 例でみられた（脳出血：3 例，胃腸出血，大動脈瘤破裂，大動脈解離が各 1 例）。これらの致死性の大出血は，いずれも 1 日量 300 mg の投与を受けていた患者で発現した（150 mg bid：5 例，300 mg qd：1 例）。

表 2.7.6.4.2: 13 大出血基準別の大出血の年間イベント率（安全性解析集団）

	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total ^{a)}
Number of patients	1	105	102	356	90	161	432
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Major Bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	26 (3.1)	2 (0.8)	6 (7.3)	36 (2.9)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (0.5)
Life-threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
Critical organ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	11 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.4)	15 (1.2)
Operation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	5 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	6 (0.5)
Transfusion ≥ 2 units	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	11 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.4)	15 (1.2)
Hgb drop ≥ 20 g/L	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	14 (1.7)	1 (0.4)	5 (6.1)	21 (1.7)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

出血イベント発現時の用法・用量別の集計

発現例数（100 患者年あたりの発現数 [年間イベント率]）

a) 投与を受けた患者総数および累積曝露量を最初の 2 行に示した。出血イベントの合計数は、各カテゴリーで 1 回以上の出血イベントを発現した患者数を示した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 12.2.2.1: 5

大出血または臨床的に問題となる小出血は、103 例の患者で発現した（表 2.7.6.4.2: 9）。器官別大分類では、胃腸障害が最も多く（8.6%）、続いて腎および尿路障害（5.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（4.4%）が多かった。胃腸障害の中で発現頻度の高かった基本語は、直腸出血（3.5%）、胃腸出血（1.2%）、メレナ（0.9%）、痔出血（0.7%）および歯肉出血（0.5%）であった。腎および尿路障害の中では血尿（5.1%）が、呼吸器、胸郭および縦隔障害の中では鼻出血（3.7%）の発現頻度が高かった [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 15.3.2.1: 4]。大出血または臨床的に問題となる小出血は、投与量の増加に応じて発現率が高くなった。

すべての出血は 198 例の患者で発現した（表 2.7.6.4.2: 9）。器官別大分類では、大出血または臨床的に問題となる小出血と同様に胃腸障害が最も多かった（14.6%）。続いて呼吸器、胸郭および縦隔障害（11.8%）、傷害、中毒および処置合併症（11.8%）および血管障害（10.0%）が多かった。胃腸障害の中で発現頻度の高かった基本語は、直腸出血（5.3%）、歯肉出血（2.5%）、痔出血（1.6%）、血便排泄（1.4%）およびメレナ（1.2%）であった。胃腸障害以外の器官別大分類の中で発現頻度の高かった基本語は、鼻出血（10.6%）、血尿（8.3%）、血腫（7.9%）および挫傷（6.0%）であった。基本的にいずれの器官別大分類においても、投与量の増加および治験薬の曝露期間の長さに応じて、出血イベントの発現率が高くなった。

報告された有害事象

試験 1160.20 および試験 1160.42 において、治験責任医師または治験分担医師から報告された有害事象を MedDRA (Version ■■■) を用いてコード化し、器官別大分類と基本語で示した。なお、治験薬の投与開始から最終投与 6 日目までに発現した好ましくない事象を有害事象として取り上げた。有害事象発現時の用法・用量で集計した。

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合による有害事象の概略を、表 2.7.6.4.2: 14 に示した。全体で 96.8% (418/432 例) の患者に有害事象がみられた。用法・用量別では、50 mg qd で 0%、50 mg bid で 57.1%、150 mg qd で 69.6%、150 mg bid で 89.0%、300 mg qd で 95.6%、300 mg bid で 80.7%であり、300 mg bid を除いて有害事象の発現率は用量依存的に増加した。高度の有害事象は 34.0% (147/432 例) の患者にみられた (50 mg qd : 0%、50 mg bid : 4.8%、150 mg qd : 12.7%、150 mg bid : 27.0%、300 mg qd : 31.1%、300 mg bid : 9.9%)。治験責任医師または治験分担医師により治験薬との因果関係があると判定された有害事象は、44.9% (194/432 例) であった。有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 31.3% (135/432 例) であった。重篤な有害事象は 51.4% (222/432 例) の患者に発現し、28 例が死亡した。

表 2.7.6.4.2: 14 有害事象の概略 (安全性解析集団)

	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100)	105 (100)	102 (100)	356 (100)	90 (100)	161 (100)	432 (100)
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Any AE	0 (0)	60 (57.1)	71 (69.6)	317 (89.0)	86 (95.6)	130 (80.7)	418 (96.8)
Severe AE	0 (0)	5 (4.8)	13 (12.7)	96 (27.0)	28 (31.1)	16 (9.9)	147 (34.0)
AEs classified as drug related	0 (0)	11 (10.5)	13 (12.7)	123 (34.6)	29 (32.2)	47 (29.2)	194 (44.9)
AE(s) leading to treatment discontinuation	0 (0)	5 (4.8)	8 (7.8)	82 (23.0)	18 (20.0)	22 (13.7)	135 (31.3)
SAEs	0 (0)	8 (7.6)	20 (19.6)	153 (43.0)	39 (43.3)	21 (13.0)	222 (51.4)
Fatal AEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (6.7)	4 (4.4)	0 (0)	28 (6.5)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合
有害事象発現時の用法・用量別の集計
有害事象の発現率は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。
引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U■■-3247-01, Table 12.2.1: 1

いずれかの用法・用量における基本語で発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.4.2: 15 に示した。

計 432 例において、発現率が高かった有害事象は器官別大分類で胃腸障害 56% (242 例)、感染症および寄生虫症 50% (216 例)、全身障害および投与局所様態 44.9% (194 例)、神経系障害 42.4% (183 例)、筋骨格系および結合組織障害 39.8% (172 例)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 38.4% (166 例)、心臓障害 38.0% (164 例)、および血管障害 31.3% (135 例) であった。胃腸障害の基本語で発現率が高かった有害事象は、悪心 (10.2%)、消化不良 (9.5%)、下痢 (9.0%)、便秘 (7.4%)、および上腹部痛 (6.9%) であった。これらの胃腸障害は、300 mg/日 (150 mg bid

および 300 mg qd) での発現率が高かった。神経系障害の基本語で発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい (17.4%) および頭痛 (9.7%) であり、150 mg bid および 300 mg qd での発現率が高かった。

表 2.7.6.4.2: 15 いずれかの用法・用量において基本語で 5%以上の発現率の有害事象 (安全性解析集団) (1/3)

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100.0)	105(100.0)	102(100.0)	356(100.0)	90(100.0)	161(100.0)	432(100.0)
Total with adverse events	0 (0.0)	60 (57.1)	71 (69.6)	317 (89.0)	86 (95.6)	130 (80.7)	418 (96.8)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	0 (0.0)	8 (7.6)	15 (14.7)	148 (41.6)	42 (46.7)	35 (21.7)	216 (50.0)
鼻咽喉炎(Nasopharyngitis)	0 (0.0)	3 (2.9)	5 (4.9)	43 (12.1)	13 (14.4)	7 (4.3)	66 (15.3)
大葉性肺炎(Pneumonia)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	35 (9.8)	5 (5.6)	2 (1.2)	45 (10.4)
インフルエンザ(Influenza)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	22 (6.2)	9 (10.0)	11 (6.8)	42 (9.7)
尿路感染 (Urinary tract infection)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	24 (6.7)	3 (3.3)	2 (1.2)	31 (7.2)
気管支炎(Bronchitis)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	20 (5.6)	5 (5.6)	3 (1.9)	30 (6.9)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	33 (9.3)	5 (5.6)	3 (1.9)	43 (10.0)
貧血(Anaemia)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	30 (8.4)	4 (4.4)	2 (1.2)	37 (8.6)
代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)	0 (0.0)	4 (3.8)	7 (6.9)	69 (19.4)	22 (24.4)	15 (9.3)	108 (25.0)
痛風(Gout)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	12 (3.4)	7 (7.8)	0 (0.0)	21 (4.9)
高コレステロール血症 (Hypercholesterolaemia)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.7)	6 (6.7)	3 (1.9)	16 (3.7)
糖尿病(Diabetes mellitus)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	13 (3.7)	5 (5.6)	6 (3.7)	28 (6.5)
精神障害 (Psychiatric disorders)	0 (0.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	41 (11.5)	8 (8.9)	8 (5.0)	59 (13.7)
不眠症(Insomnia)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	18 (5.1)	3 (3.3)	2 (1.2)	25 (5.8)
神経系障害 (Nervous system disorders)	0 (0.0)	17 (16.2)	17 (16.7)	105 (29.5)	35 (38.9)	31 (19.3)	183 (42.4)
浮動性めまい(Dizziness)	0 (0.0)	7 (6.7)	4 (3.9)	42 (11.8)	15 (16.7)	14 (8.7)	75 (17.4)
頭痛(Headache)	0 (0.0)	6 (5.7)	3 (2.9)	22 (6.2)	7 (7.8)	5 (3.1)	42 (9.7)
眼障害(Eye disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.9)	43 (12.1)	14 (15.6)	12 (7.5)	71 (16.4)
白内障(Cataract)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (5.3)	4 (4.4)	0 (0.0)	23 (5.3)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合
有害事象発現時の用法・用量別の集計
有害事象の発現率は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。
引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 15.3.2.2: 2

表 2.7.6.4.2: 15 いずれかの用法・用量において基本語で 5%以上の発現率の有害事象（安全性解析集団）(2/3)

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100.0)	105(100.0)	102(100.0)	356(100.0)	90(100.0)	161(100.0)	432(100.0)
Total with adverse events	0 (0.0)	60 (57.1)	71 (69.6)	317 (89.0)	86 (95.6)	130 (80.7)	418 (96.8)
心臓障害(Cardiac disorders)	0 (0.0)	5 (4.8)	8 (7.8)	119 (33.4)	27 (30.0)	17 (10.6)	164 (38.0)
狭心症(Angina pectoris)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	25 (7.0)	9 (10.0)	4 (2.5)	39 (9.0)
心不全(Cardiac failure)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	23 (6.5)	9 (10.0)	1 (0.6)	35 (8.1)
心房細動(Atrial fibrillation)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	20 (5.6)	3 (3.3)	3 (1.9)	26 (6.0)
血管障害(Vascular disorders)	0 (0.0)	6 (5.7)	12 (11.8)	83 (23.3)	34 (37.8)	17 (10.6)	135 (31.3)
高血圧(Hypertension)	0 (0.0)	2 (1.9)	5 (4.9)	33 (9.3)	14 (15.6)	5 (3.1)	54 (12.5)
血腫(Haematoma)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	17 (4.8)	10 (11.1)	6 (3.7)	34 (7.9)
間欠性跛行 (Intermittent claudication)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.6)	5 (5.6)	1 (0.6)	8 (1.9)
静脈瘤(Varicose vein)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (5.6)	0 (0.0)	8 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0 (0.0)	4 (3.8)	14 (13.7)	108 (30.3)	38 (42.2)	36 (22.4)	166 (38.4)
呼吸困難(Dyspnoea)	0 (0.0)	1 (1.0)	6 (5.9)	46 (12.9)	16 (17.8)	10 (6.2)	72 (16.7)
咳嗽(Cough)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	29 (8.1)	15 (16.7)	9 (5.6)	53 (12.3)
鼻出血(Epistaxis)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	25 (7.0)	10 (11.1)	12 (7.5)	46 (10.6)
慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	11 (3.1)	6 (6.7)	2 (1.2)	19 (4.4)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	31 (29.5)	22 (21.6)	141 (39.6)	40 (44.4)	60 (37.3)	242 (56.0)
悪心(Nausea)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	24 (6.7)	10 (11.1)	6 (3.7)	44 (10.2)
便秘(Constipation)	0 (0.0)	7 (6.7)	2 (2.0)	14 (3.9)	9 (10.0)	1 (0.6)	32 (7.4)
消化不良(Dyspepsia)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	23 (6.5)	3 (3.3)	11 (6.8)	41 (9.5)
下痢(Diarrhoea)	0 (0.0)	9 (8.6)	4 (3.9)	19 (5.3)	5 (5.6)	6 (3.7)	39 (9.0)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	21 (5.9)	2 (2.2)	4 (2.5)	30 (6.9)
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	0 (0.0)	6 (5.7)	4 (3.9)	49 (13.8)	17 (18.9)	16 (9.9)	90 (20.8)
発疹(Rash)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	12 (3.4)	8 (8.9)	3 (1.9)	24 (5.6)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

有害事象発現時の用法・用量別の集計

有害事象の発現率は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 15.3.2.2: 2

表 2.7.6.4.2: 15 いずれかの用法・用量において基本語で 5%以上の発現率の有害事象（安全性解析集団）(3/3)

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100.0)	105(100.0)	102(100.0)	356(100.0)	90(100.0)	161(100.0)	432(100.0)
Total with adverse events	0 (0.0)	60 (57.1)	71 (69.6)	317 (89.0)	86 (95.6)	130 (80.7)	418 (96.8)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders)	0 (0.0)	7 (6.7)	16 (15.7)	106 (29.8)	42 (46.7)	25 (15.5)	172 (39.8)
背部痛(Back pain)	0 (0.0)	2 (1.9)	7 (6.9)	28 (7.9)	14 (15.6)	3 (1.9)	53 (12.3)
関節痛(Arthralgia)	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	25 (7.0)	6 (6.7)	4 (2.5)	38 (8.8)
四肢痛(Pain in extremity)	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (3.9)	19 (5.3)	7 (7.8)	2 (1.2)	35 (8.1)
筋肉痛(Myalgia)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (1.4)	6 (6.7)	2 (1.2)	14 (3.2)
筋痙縮(Muscle spasms)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	12 (3.4)	5 (5.6)	2 (1.2)	19 (4.4)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	60 (16.9)	15 (16.7)	12 (7.5)	85 (19.7)
血尿(Haematuria)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	34 (9.6)	4 (4.4)	4 (2.5)	41 (9.5)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions)	0 (0.0)	10 (9.5)	16 (15.7)	126 (35.4)	37 (41.1)	30 (18.6)	194 (44.9)
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	0 (0.0)	3 (2.9)	6 (5.9)	49 (13.8)	11 (12.2)	8 (5.0)	71 (16.4)
疲労(Fatigue)	0 (0.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	40 (11.2)	13 (14.4)	10 (6.2)	66 (15.3)
胸痛(Chest pain)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	32 (9.0)	6 (6.7)	10 (6.2)	48 (11.1)
傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	0 (0.0)	4 (3.8)	5 (4.9)	76 (21.3)	21 (23.3)	23 (14.3)	118 (27.3)
挫傷(Contusion)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	19 (5.3)	3 (3.3)	11 (6.8)	33 (7.6)
転倒・転落(Fall)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	20 (5.6)	7 (7.8)	1 (0.6)	29 (6.7)
創傷(Wound)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (1.4)	6 (6.7)	1 (0.6)	13 (3.0)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合
有害事象発現時の用法・用量別の集計
有害事象の発現率は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。
引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 15.3.2.2: 2

死亡, その他の重篤な有害事象, および他の重要な有害事象

有害事象（致命的）発現時用法・用量別の死亡例を表 2.7.6.4.2: 16 に示した。治験薬投与期間中の死亡例は 28 例であった。さらに、追跡調査期間に 5 例が、試験後期間に 1 例（患者番号 1018 [CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 15.4.2: 1]）が死亡した。これらの死亡のうち、5 例は治験薬と因果関係がありと判定された（脳出血：3 例、胃腸出血：1 例、心原性ショック／心停止：1 例）。その他の致命的な出血イベントとして、大動脈瘤破裂（症例番号 1126）、虚血性脳卒中（症例番号 1543）、大動脈解離（症例番号 1530）がみられた。大動脈解離がみられた患者（症例番号 1530）は前述の心原性ショック／心停止がみられた患者と同一である。その他の死因の多くは、感染症および患者の心臓疾患の合併症であった。

表 2.7.6.4.2: 16 致死的な有害事象発現時投与量別の死亡例（安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	On-treatment		Washout period (≤6 days post treatment)	Post treatment (>6 days after treatment)	Drug Related	Patient Number
	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)				
Number of patients	356 (100)	90 (100)	-	-	-	-
Cumulative exposure (patient years)	842	242	-	-	-	-
感染症および寄生虫症 (Infections and Infestations)						
肺炎 (Pneumonia)	2	0	0	1	No	1218, 1363, 1005
敗血症 (Sepsis)	2	0	0	2 ^{a)}	No	1491, 1547, 1406, 1416
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	0	0	0	No	1378
肺の悪性新生物 (Lung neoplasm malignant)	1	0	0	0	No	1416
神経系障害 (Nervous system disorders)						
脳出血 (Cerebral haemorrhage)	1	0	2	0	Yes	1239, 1291, 1732
虚血性脳卒中 (Ischaemic stroke)	0	1	0	0	No	1543
心臓障害 (Cardiac disorders)						
心停止 (Cardiac arrest)	3	0	1 ^{b)}	0	No/Yes ^{b)}	1388, 1434, 1646, 1530 ^{b)}
心不全 (Cardiac failure)	4	1	0	0	No	1093 1189, 1363 1547, 1068, 1530
心原性ショック (Cardiogenic shock)	0	0	1	0	Yes	1530
心肺停止 (Cardio-respiratory arrest)	1	0	1	0	No	1670, 1726
心筋梗塞 (Myocardial infarction)	0	0	0	1	No	1417
心筋虚血 (Myocardial ischaemia)	1	0	0	0	No	1093
心室細動/心室性頻脈 (Ventricular fibrillation / Ventricular tachycardia)	1	0	1	0	No	1001, 1029
血管障害 (Vascular disorders)						
大動脈瘤破裂 (Aortic aneurysm rupture)	0	0	1	0	No	1126
大動脈解離 (Aortic dissection)	0	0	1	0	No	1530

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

有害事象（致死的）発現時の用法・用量別の集計

ウォッシュアウト期間を考慮し、治験薬投与終了後 6 日以内に死亡した場合は、投与期間中の死亡とした。投与終了後 6 日を越えた死亡は、追跡調査期間中の死亡とした。同一患者は、複数のカテゴリーにカウントされる場合がある。

a) 敗血症と好中球減少性敗血症 (Neutropenic sepsis) の用語を結合して示した。

b) 症例 1530 で発現した心停止は、治験薬との因果関係ありと判定されている。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 12.3.1: 1, Table 15.4.2: 1

表 2.7.6.4.2: 16 致死的な有害事象発現時投与量別の死亡例（安全性解析集団）(2/2)

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	On-treatment			Post treatment (>6 days after treatment)	Drug Related	Patient Number
	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	Washout period (≤6 days post treatment)			
Number of patients	356 (100)	90 (100)	-	-	-	-
Cumulative exposure (patient years)	842	242	-	-	-	-
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	0	0	0	No	1160, 1363, 1189
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)						
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	0	0	1	0	Yes	1670
腸管虚血 (Intestinal ischaemia)	1	0	0	0	No	1636
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)						
急性腎不全 (Renal failure acute)	1	0	0	0	No	1670
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)	0	0	0	1	No	1263
突然死 (Sudden death)	1	1	2	0	No	1137, 1147, 1722, 1741

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

有害事象（致死的）発現時の用法・用量別の集計

ウォッシュアウト期間を考慮し、治験薬投与終了後 6 日以内に死亡した場合は、投与期間中の死亡とした。投与終了後 6 日を越えた死亡は、追跡調査期間中の死亡とした。同一患者は、複数のカテゴリーにカウントされる場合がある。

a) 敗血症と好中球減少性敗血症 (Neutropenic sepsis) の用語を結合して示した。

b) 症例 1530 で発現した心停止は、治験薬との因果関係ありと判定されている。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 12.3.1: 1, Table 15.4.2: 1

重篤な有害事象が、222 例 (51.4%) の患者で発現した (表 2.7.6.4.2: 14)。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。器官別大分類が感染症および寄生虫症の重篤な有害事象の多くは肺炎 (4.4%) で、この器官別大分類で 0.7%超の頻度で報告された基本語は他になかった。器官別大分類が神経障害の重篤な有害事象は、失神 2.5%, 浮動性めまい 1.9%, 虚血性脳卒中 1.6%などであった。器官別大分類が胃腸障害の重篤な有害事象は、単径ヘルニア 1.9%, 胃腸出血 1.4%などであった。重篤な有害事象の発現頻度は、全体的に BIBR1048MS の用量依存的に増加した。

中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を器官別大分類で表 2.7.6.4.2: 17 に示した。

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

表 2.7.6.4.2: 17 治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類^{a)} (安全性解析集団)

器官別大分類(System organ class)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100)	105 (100)	102 (100)	356 (100)	90 (100)	161 (100)	432 (100)
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

有害事象発現時の用法・用量別の集計

割合は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。

a) 中止に至った有害事象の頻度が合計で 2%以上の器官別分類を示した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 12.2.2.3: 1

有効性評価のアウトカムイベントで BIBR 1048 MS の投与中止に至った事象を器官別大分類で表 2.7.6.4.2: 18 に示した。

アウトカムイベントによって治験薬の投与を中止した患者は 432 例中 48 例 (11.1%) であった。高頻度でみられた中止に至ったアウトカムイベントの器官別大分類は、心臓障害 (4.6%) および神経系障害 (3.7%) であった。基本語で発現率が高かったアウトカムイベント (発現例数の計が 3 例以上; 0.7%以上) は、虚血性脳卒中 (1.2%)、心停止 (0.9%)、心不全 (0.9%)、心筋梗塞 (0.7%)、

脳血管発作 (0.7%), 脳出血 (0.7%), 末梢血管塞栓症 (0.7%), および突然死 (0.7%) であった。なお, アウトカムイベントは死因となった有害事象を含む。

表 2.7.6.4.2: 18 治験薬の投与中止に至ったアウトカムイベントの器官別大分類 (安全性解析集団)

器官別大分類(System organ class)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100.0)	105 (100.0)	102 (100.0)	356 (100.0)	90 (100.0)	161 (100.0)	432 (100.0)
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Total with any outcome event leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.9)	33 (9.3)	8 (8.9)	1 (0.6)	48 (11.1)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害 (Nervous system disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	8 (2.2)	4 (4.4)	0 (0.0)	16 (3.7)
心臓障害 (Cardiac disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	17 (4.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	20 (4.6)
血管障害 (Vascular disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.1)	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)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (0.9)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合
アウトカムイベント発現時の用法・用量別の集計
割合は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。
引用元: CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 12.2.2.3: 2

治験薬の投与中止に至った出血イベントを器官別大分類および基本語で表 2.7.6.4.2: 19 に示した。出血イベントによって治験薬の投与を中止した患者は 432 例中 34 例 (7.9%) であった。高頻度でみられた中止に至った出血イベントの器官別大分類は, 胃腸障害 3.0% (13 例), 神経系障害 1.4% (6 例), 腎および尿路障害 1.2% (5 例) であった。基本語で発現率が高かった出血イベント (発現例数の計が 3 例以上; 0.7%以上) は, 血尿 (1.2%), 脳出血 (0.7%), 鼻出血 (0.7%), 胃腸出血 (0.7%), およびメレナ (0.7%) であった。

表 2.7.6.4.2: 19 治験薬の投与中止に至った出血イベント（安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100)	105 (100)	102 (100)	356 (100)	90 (100)	161 (100)	432 (100)
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Total with any bleeding AE leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	22 (6.2)	2 (2.2)	9 (5.6)	34 (7.9)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
貧血 (Anaemia)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
神経系障害 (Nervous system disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)
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)
頭蓋内出血 (Haemorrhage intracranial)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
出血性卒中 (Haemorrhagic stroke)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
眼障害 (Eye disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (0.7)
眼出血 (Eye haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)
網膜出血 (Retinal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
血管障害 (Vascular disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.5)
大動脈瘤破裂 (Aortic aneurysm rupture)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
大動脈解離 (Aortic dissection)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

出血イベント発現時の用法・用量別の集計

割合は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 12.2.2.3: 3

表 2.7.6.4.2: 19 治験薬の投与中止に至った出血イベント（安全性解析集団）（2/2）

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100)	105 (100)	102 (100)	356 (100)	90 (100)	161 (100)	432 (100)
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Total with any bleeding AE leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	22 (6.2)	2 (2.2)	9 (5.6)	34 (7.9)
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)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (0.9)
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)
咯血 (Haemoptysis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	7 (2.0)	1 (1.1)	4 (2.5)	13 (3.0)
変色便 (Faeces discoloured)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃出血 (Gastric haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸出血 (Gastrointestinal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.7)
歯肉出血 (Gingival bleeding)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
下部消化管出血 (Lower gastrointestinal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)
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)
口腔内出血 (Mouth haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (1.2)
血尿 (Haematuria)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (1.2)
臨床検査 (Investigations)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
ヘモグロビン減少 (Haemoglobin decreased)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
便潜血 (Occult blood)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合
出血イベント発現時の用法・用量別の集計
割合は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。
引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 12.2.2.3: 3

治験薬の投与中止に至った胃腸障害（消化管痛，消化不良，胃炎）を表 2.7.6.4.2: 20 に示した。
これらの胃腸障害によって治験薬の投与を中止した患者は 432 例中 9 例（2.1%）であった。

表 2.7.6.4.2: 20 治験薬の投与中止に至った胃腸障害（消化管痛，消化不良，胃炎）（安全性解析集団）

器 官 別 大 分 類 (System organ class)/ 基本語(Preferred term)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100)	105 (100)	102 (100)	356 (100)	90 (100)	161 (100)	432 (100)
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Total with any Gastrointestinal AE leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.1)	5 (3.1)	9 (2.1)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.1)	5 (3.1)	9 (2.1)
腹痛 (Abdominal pain)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
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)
胃炎 (Gastritis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道痛 (Oesophageal pain)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合
有害事象発現時の用法・用量別の集計
割合は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。
引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 12.2.2.3: 4

治験薬の投与中止に至った心イベントを表 2.7.6.4.2: 21 に示した。

心イベントによって治験薬の投与を中止した患者は 432 例中 34 例 (7.9%) であった。基本語で発現率が高かった心臓障害 (発現例数の計が 3 例以上; 0.7%以上) は, 心停止 (0.9%), 心不全 (0.9%), 心筋梗塞 (0.7%), 急性冠動脈症候群 (0.7%), 胸痛 (0.7%) および突然死 (0.7%) であった。

表 2.7.6.4.2: 21 治験薬の投与中止に至った心イベント（安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類 (System organ class)/ 基本語 (Preferred term)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100)	105 (100)	102 (100)	356 (100)	90 (100)	161 (100)	432 (100)
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Total with any cardiac AE leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	26 (7.3)	4 (4.4)	2 (1.2)	34 (7.9)
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)
心原性ショック (Cardiogenic shock)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
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)
第二度房室ブロック (Atrioventricular block second degree)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
僧帽弁閉鎖不全症 (Mitral valve incompetence)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
洞不全症候群 (Sick sinus syndrome)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性心筋梗塞 (Acute myocardial infarction)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
狭心症 (Angina pectoris)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
心房細動 (Atrial fibrillation)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

心イベント発現時の用法・用量別の集計

割合は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U-3247-01, Table 12.2.2.3: 5

表 2.7.6.4.2: 21 治験薬の投与中止に至った心イベント（安全性解析集団）（2/2）

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	50 mg qd N (%)	50 mg bid N (%)	150 mg qd N (%)	150 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	300 mg bid N (%)	Total N (%)
Number of patients	1 (100)	105 (100)	102 (100)	356 (100)	90 (100)	161 (100)	432 (100)
Cumulative exposure (patient years)	0.05	24	60	842	242	82	1250
Total with any cardiac AE leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	26 (7.3)	4 (4.4)	2 (1.2)	34 (7.9)
不安定狭心症 (Angina unstable)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
大動脈弁狭窄 (Aortic valve stenosis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心肺停止 (Cardio-respiratory arrest)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冠動脈狭窄 (Coronary artery stenosis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋虚血 (Myocardial ischaemia)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸 (Palpitations)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心室性不整脈 (Ventricular arrhythmia)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心室細動 (Ventricular fibrillation)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心室性頻脈 (Ventricular tachycardia)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
全身障害および投与局所 様態から抜粋した基本語 (Selected PTs from SOC “General disorders and administration site conditions”)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	2 (2.2)	1 (0.6)	7 (1.6)
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)
心突然死 (Sudden cardiac death)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
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)

試験 1160.20 および試験 1160.42 の併合

心イベント発現時の用法・用量別の集計

割合は各用法・用量の患者総数を母数にして計算した。

引用元：CTD 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U 3247-01, Table 12.2.2.3: 5

臨床検査値

試験 1160.20 および試験 1160.42 の試験期間中にみられた肝機能検査値異常例の要約を表 2.7.6.4.2: 22 に示した。基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ (AST または ALT) 増加は、全用法・用量の合計で 1.5% にみられた。AST または ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超えたのは 5 例であった。AST または ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えたのは 3 例のみであった。150 mg bid より低用量で、肝機能異常はみられなかった。膵癌/肝転移を有する患者を除き、患者の肝酵素は正常域に回復した。肝機能検査で増加がみられたため治験薬の投与を中止した患者は 5 例であった。

出血イベントに関連すると思われるヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の減少がみられた。その他の臨床検査値異常として、電解質の変動 (ナトリウム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。

表 2.7.6.4.2: 22 肝機能検査値異常例の要約

Event	50 mg qd	50 mg bid	150 mg qd	150 mg bid	300 mg qd	300 mg bid	Total
# patients 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)
AP > 3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (0.6)
BILI > 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 BILI > 1.2xULN within 30 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.4)
ALT or AST > 3xULN and BILI > 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
肝機能検査値異常時の用法・用量別の集計
発現例数 (100 患者年あたりの発現数 [年間イベント率])
a) 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 5.3.5.1-2, 試験 1160.42, U■■ 3247-01, Table 12.4: 1

バイタルサイン, 身体所見, およびその他の安全性に関する所見

バイタルサインや心電図について、臨床的に意義のある所見はみとめられなかった。

まとめ

最長5年間の本長期継続投与試験で、1日量300 mgのBIBR 1048 MSの忍容性は良好であった。登録患者の半数超が本治験の終了時まで本治験薬の投与を継続した。1日量150 mg未満のBIBR 1048 MSでは、血栓塞栓症の発生率が高く、出血の発現率が低かった。一方、1日量600 mgのBIBR 1048 MSでは、脳卒中の発生率は低かったものの、出血の発現率は高く許容できないものであった。BIBR 1048 MSとアスピリンを併用すると、大出血および小出血の発現率が非併用時と比べて約2倍に増加した。1日量300 mg（300 mgを1日1回、または150 mgを1日2回）の忍容性は良好であり、脳卒中の発生率は低かった。BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回投与により、リスク／ベネフィット比が最良になることが示唆された。

4年以上の長期間にわたり、血漿中トラフ濃度、およびトラフ時の凝固パラメータの延長は安定しており、薬物動態、薬力学およびPK/PD相関は、本治験薬の長期投与によって変化しなかった。

2.7.6.4.3 試験 1160.49

[CTD 5.3.5.1-3]

表 2.7.6.4.3: 1 試験方法の概略 (1/9)

目的	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 BIBR 1048 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。
試験の種類	ランダム化，非盲検，用量探索試験
対象	<p><u>選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得時（Visit 1）から過去 1 年以内に 1 週間以上の間隔をおいた 2 回以上の心電図所見により非弁膜症性心房細動（発作性，持続性，永続性）と診断された患者。ただし，心房細動の所見を示す直近（2 回目）の心電図検査は同意取得時（Visit 1）の 4 週間前以内に実施されたものとする。少なくとも 1 回の心房細動の所見を示す心電図記録は診療録で確認可能なものとする。また，直近は伝送心電図あるいは心電図記憶装置による所見でも可能とする。 ・ 以下の非弁膜症性心房細動患者における血栓塞栓症のリスクファクターをひとつ以上有する患者 <ul style="list-style-type: none"> - 高血圧症（収縮期血圧が 140 mmHg 以上または拡張期血圧が 90 mmHg 以上）または降圧薬による治療を受けている患者 - 糖尿病（1 型または 2 型） - 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） - 虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作の既往 - 年齢 75 歳以上 - 冠動脈疾患の既往（心筋梗塞の既往，狭心症の既往，運動負荷試験で冠動脈疾患が疑われる，冠動脈インターベンションまたは冠動脈バイパス手術の既往，冠動脈造影により診断されるアテローム硬化性病変が認められる） ・ 年齢 20 歳以上 ・ 文書による同意が本人から得られた患者 <p><u>除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓弁膜疾患（例：僧帽弁狭窄，高度の心臓弁膜疾患）が心エコーにより診断された患者，または人工心臓弁置換術あるいは心臓弁手術を受けた患者 ・ 治験期間中に電氣的除細動または薬理的除細動の実施が予定されている患者 ・ 同意取得（Visit 1）前 30 日以内に脳卒中または一過性脳虚血発作を発症した患者

表 2.7.6.4.3: 1 試験方法の概略 (2/9)

<p>対象 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得 (Visit 1) 前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症または急性冠症候群や経皮的冠動脈形成術のため入院した患者。また、6 カ月以内に冠動脈ステントを施行した患者 ・ 心房性粘液腫あるいは左室血栓を併発している患者 ・ 以下のような抗凝固療法が禁忌の患者 <ul style="list-style-type: none"> - 頭蓋内、眼内、脊髄・脊髄腔内、後腹膜内または非外傷性関節内出血の既往がある患者 - 同意取得 (Visit 1) 前 3 カ月以内に消化管出血があった患者 - 同意取得 (Visit 1) 前 30 日以内に消化性潰瘍が確認された患者 - 治療域にコントロールされたワルファリンの投与により大出血を起こした患者 - 継続的な経口の非ステロイド系抗炎症薬 (1 日量として 100 mg 以下のアスピリンは除く) の服薬が必要な患者 - 出血性疾患を併発している患者 ・ 大手術あるいは出血を起こす侵襲的な処置が予定されている患者 (経皮的冠動脈形成術 [PCI] など)、または同意取得 (Visit 1) 前 6 週間以内に大手術を受けた患者 ・ 同意取得 (Visit 1) 前 6 カ月以内に消化器以外からの大出血を起こした患者 ・ 血圧値のコントロールが不能な高血圧患者 (収縮期血圧 180 mmHg 超または拡張期血圧 100 mmHg 超) ・ 深部静脈血栓症や肺塞栓症などの治療で抗凝固療法を必要とする患者 ・ 血栓溶解剤の併用が必要な患者 ・ 心内膜炎を併発している患者 ・ 臨床的に問題となる腎疾患の既往または同意取得 (Visit 1) 時の中央測定によるクレアチニン値が基準値上限の 1.2 倍を超える患者 ・ 臨床的に問題となる肝疾患の既往または同意取得 (Visit 1) 時の中央測定による AST, ALT, 総ビリルビンあるいは ALP が基準値上限を逸脱する患者 ・ 同意取得 (Visit 1) 時の中央測定によるヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の患者 ・ 同意取得 (Visit 1) 時の中央測定による血小板数が $10 \times 10^4 /\mu\text{L}$ 未満の患者 ・ ワルファリンに対して過敏症のある患者またはワルファリンの使用上の注意 (警告, 禁忌, 慎重投与, 重要な基本的注意) に定められた事項を遵守できない患者 ・ 妊娠中または授乳中の患者, 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 (妊娠の可能性のある女性患者に対しては, Visit 1 での妊娠テストが陰性であることを確認した上で Visit 2 で無作為割付けを行うこと。また, Visit 7 で妊娠テストが陰性であることを確認すること。) ・ 薬物中毒またはアルコール症の既往のある患者 ・ 悪性腫瘍の患者 ・ 同意取得 (Visit 1) 前 30 日以内に他の治験薬を服薬した患者 ・ 追跡調査ができない患者または指示した時間に治験薬の服薬が遵守できない患者 ・ 治験責任医師または治験分担医師が本治験参加にふさわしくないと判断した患者
--------------------	--

表 2.7.6.4.3: 1 試験方法の概略 (3/9)

試験薬剤	被験薬：BIBR 1048 MS 110 mg カプセル，BIBR 1048 MS 150 mg カプセル 対照薬：ワルファリン 1 mg 錠
被験者数	目標症例数：合計 150 例（各投与群 50 例） スクリーニング例：211 例，割付け例：174 例 BIBR 1048 MS 110 mg bid 群：割付け例 53 例，投与例 46 例，解析対象例 46 例 BIBR 1048 MS 150 mg bid 群：割付け例 59 例，投与例 58 例，解析対象例 58 例 ワルファリン群：割付け例 62 例，投与例 62 例，解析対象例 62 例
投与方法 投与期間	患者を次の 3 投与群のいずれかにランダム割付けし，割付けた治験薬を以下の用法で 12 週間投与した。 <ul style="list-style-type: none"> ・BIBR 1048 MS 110 mg bid 群：BIBR 1048 MS 110 mg カプセルを 1 回 1 カプセル，1 日 2 回朝および夕方に服薬する。 ・BIBR 1048 MS 150 mg bid 群：BIBR 1048 MS 150 mg カプセルを 1 回 1 カプセル，1 日 2 回朝および夕方に服薬する。 ・ワルファリン群：原則として 1 日 1 回投与（朝または夕方）とする。なお，各医療機関における通常の方法に準じ，INR 2.0～3.0（ただし，年齢 70 歳以上の患者では INR1.6 以上 2.6 以下）を目標として，ワルファリンの投与量を調節する。 また，治験開始時の血栓塞栓症の発症に対する予防的治療の状況に応じ，以下のように割付けられた治験薬の投与を開始した。 <u>血栓塞栓症の発症に対する予防的治療を受けていない患者</u> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与開始日（Visit 2）の夕方から BIBR 1048 MS または治験薬としてのワルファリンの投与を開始する。 <u>抗血小板薬による血栓塞栓症の発症に対する予防的治療を受けている患者</u> <ul style="list-style-type: none"> ・同意取得日（Visit 1）から治験薬投与の終了（Visit 7）までの期間は抗血小板薬（アスピリン 100 mg/日以下を除く）の投与を中止する。 ・治験薬投与開始日（Visit 2）の夕方から BIBR 1048 MS または治験薬としてのワルファリンの投与を開始する。 <u>ワルファリンによる血栓塞栓症の発症に対する予防的治療を受けている患者</u> <ul style="list-style-type: none"> ・BIBR 1048 MS 群に割付けられた患者は，治験薬投与開始日（Visit 2）で INR が 2.0 以下であれば，BIBR 1048 MS の投与を当日の夕方から開始する。治験薬投与開始日（Visit 2）で INR が 2.0 超であれば，INR が 1.6 以上 2.0 以下となるようにワルファリンの投与量を調整し，後日来院させ，INR が 1.6 以上 2.0 以下であることを確認した上で BIBR 1048 MS の投与を当日の夕方から開始する。 ・ワルファリン群に割付けられた患者は，治験薬投与開始日（Visit 2）の夕方から治験薬としてのワルファリンの投与を開始する。

表 2.7.6.4.3: 1 試験方法の概略 (4/9)

<p>投与方法 投与期間 (続き)</p>	<p>治験薬の投与が終了した場合または途中で治験薬の投与を中止した場合は、各医療機関の通常の手順で通常治療を開始する。ただし、BIBR 1048 MS 投与群に割付けられた患者で治験責任医師あるいは治験分担医師が血栓塞栓症のリスクが高くワルファリンへの慎重な切り替えが必要であると判断した場合、ワルファリンによる抗凝固作用が発現する (INR 1.6 以上) まで治験薬投与の終了 (Visit 7) から治験の終了 (Visit 8) の間は BIBR 1048MS の併用を可能とした。この切り替え期間中は、INR を少なくとも 1 週間に 1 回測定し、INR が 1.6 以上になったことを確認できた時点で BIBR 1048 MS の併用は終了し、各医療機関の通常の手順によるワルファリン投与のみを継続することとした。</p>
<p>併用薬 併用療法</p>	<p><u>併用禁止薬</u> 以下の薬剤は緊急時以外、同意取得日 (Visit 1) から治験薬投与の終了 (Visit 7) までの併用を禁止した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 抗凝固薬 ワルファリンカリウム (BIBR 1048 MS 群に割付けられた患者での Visit 2 以降のみ)、アルガトロバン、バトロキシピン、ヘパリンおよび低分子ヘパリン • 抗血小板薬 イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、リマプロストアルファデクス、アルプロスタジルアルファデクス、硫酸クロピドグレル、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、トラピジル、塩酸ジラゼプ、オザグレルナトリウム、ジピリダモール • 血栓溶解療法 組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA) 製剤、ウロキナーゼ製剤 <p><u>併用制限療法</u> 以下のように同意取得日 (Visit 1) から治験薬投与の終了 (Visit 7) まで併用療法を制限した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • アスピリン製剤 同意取得前 (Visit 1) から 1 日 100 mg 以下のアスピリンを服薬している患者 (OTC 製剤を含む) は治験期間中も 1 日 100 mg 以下であれば継続使用可能とする。 • その他の非ステロイド系抗炎症薬 治験期間中 1 カ月に 7 日以内であれば経口の非ステロイド系抗炎症薬は併用可能とする。なお、外用の非ステロイド系抗炎症薬の使用は制限しない。 • ワルファリンとの相互作用がある薬剤の併用は、治験責任医師または治験分担医師の判断に基づいて行う。 • 鎮痛あるいは解熱の対症療法にはアセトアミノフェン製剤を使用する。

表 2.7.6.4.3: 1 試験方法の概略 (5/9)

観察項目 観察時期	主な観察, 検査スケジュール							
	スクリーニング期間		治験薬投与期間					追跡調査期間
Visit	1	2	3	4	5	6	7 ^{a)}	8 ^{b)}
日数 ^{c)}	-14~-7	0	7±3	14±3	28±5	56±7	84±7	+14+7
週数 ^{c)}	-2~-1	0	1	2	4	8	12	+2+1
文書同意取得	○							
既往歴	○							
選択・除外基準	○	○						
患者背景	○							
身体所見検査	○						○	○ ^{d)}
12誘導心電図	○	○			○		○	○ ^{d)}
バイタルサイン (血圧・脈拍数)	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{d)}
臨床検査 (尿検査を含む)	○	○			○	○	○	○ ^{d)}
便ヘモグロビン検査		○					○	
妊娠テスト	○						○	
ランダム化割付け		○						
aPTT, ECT, INR 検体用採血 ^{e)}		○	○	○	○	○	○	
Dダイマー, 可溶性フィブリン 検体用採血		○	○		○		○	
11-デヒドロトロンボキサン B2 検体用採尿		○					○	
血漿中薬物濃度測定用採血 ^{e)}		○	○	○	○	○	○	
施設内 aPTT, INR 測定 ^{f)}		○	○	○	○	○	○	
ワルファリンの用量調整 ^{g)}	○	○	○	○	○	○		
治験薬の交付		○	○	○	○	○		
服薬遵守の確認			○	○	○	○	○	
併用薬の確認	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象	←							→
出血イベントの評価	←							→
血栓塞栓症イベントの評価	←							→
治験薬投与の終了, 通常治療の開始							○	
治験の終了								○

a) 中止例に対しても可能な限り Visit 7での検査・評価を実施する。
b) 治験薬の服薬を中止した患者を含めすべての患者は Visit 8のために来院する。
c) スクリーニング期間および治験薬投与期間は治験薬投与開始, 追跡調査期間は治験薬投与終了を基準とした日数あるいは週数。
d) Visit 7で臨床的に問題となる異常変動もしくは異常所見がみられた場合に実施する。
e) BIBR 1048 MS 群に割付けられた場合に実施する。
f) 必要に応じ実施する。
g) ワルファリンによる前治療を受けている場合あるいはワルファリン群に割付けられた場合に実施する。

表 2.7.6.4.3: 1 試験方法の概略 (6/9)

評価項目 評価基準	<p><u>有効性主要評価項目</u></p> <p>本治験での主要な目的は安全性を評価することである。本治験では有効性（血栓塞栓症イベント）を検討するための十分な症例数を設定していないため、有効性に関する主要評価項目は設定しなかった。</p> <p><u>有効性副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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、死亡の複合エンドポイントとしての発現頻度 • 以下の血栓塞栓症イベントの発現頻度 <ul style="list-style-type: none"> - 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 • 抗凝固作用：D ダイマー、可溶性フィブリン、aPTT、ECT、INR、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2（aPTT、ECT および INR は BIBR 1048 MS の投与群のみで評価） • 定常状態における総 BIBR 953 ZW の薬物動態（血漿中薬物濃度） <p><u>血栓塞栓症イベントの定義</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 脳卒中（虚血性または出血性） 脳卒中は突然発生する血管性の局所神経症候が 24 時間以上持続するか、もしくはそれにより死亡に至るものと定義する。脳卒中は機能障害なし、軽度の機能障害、重度の機能障害に分類し、さらに頭部 X 線 CT、MRI、剖検により虚血性および出血性の分類を行う。 • 一過性脳虚血発作 一過性脳虚血発作は突然発生する血管性の局所神経症候が 24 時間未満に消失するものと定義する。この場合、頭部 X 線 CT または MRI を実施する。 • 全身性塞栓症 全身性塞栓症は回復、重度の後遺症、死亡を転帰とする突発性の血管塞栓症と定義する。全身性塞栓症は四肢、腎臓、腸間膜動脈、脾臓、網膜、移植片などで発生し、血管造影、手術、シンチグラフィ、剖検により確認される。 • 心筋梗塞 急性心筋梗塞は改訂 ACC/ESC の診断基準に従い、以下の 3 項目のうち 2 項目以上あてはまる場合をいう。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 急性心筋梗塞に典型的な胸痛が 15 分以上持続する。 2. 急性心筋梗塞に典型的な心電図の変動（ST 上昇） 3. 心筋由来酵素の上昇（CK-MB 分画またはトロポニン I または T）
--------------	---

表 2.7.6.4.3: 1 試験方法の概略 (7/9)

評価項目 評価基準 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> • 他の重大な心イベント 他の重大な心イベントは、不安定狭心症を含む急性冠症候群や血管再建術が必要となるイベントと定義する。 <p><u>安全性評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 以下の出血イベントの発現頻度 <ul style="list-style-type: none"> - 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） • 臨床検査，血圧および脈拍数，身体所見検査，心電図の臨床的に問題となる所見を含む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 • 臨床検査値の変動 <p><u>出血イベントの定義</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 大出血 以下の基準をひとつでも満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> - 死亡または死亡につながるおそれのある出血 - 後腹膜内，頭蓋内，眼内，または脊髄・脊髄腔内の出血（他覚所見により確認された） - 手術が必要となる出血 - 臨床的に明らかな出血で，4.5 単位以上の輸血（赤血球の成分輸血または全血輸血）を必要とするもの - 臨床的に明らかな出血で，ヘモグロビン量が 2 g/dL 以上の低下を伴うもの • 小出血 大出血の基準にあてはまらないものは小出血に分類する。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分類する。それ以外の小出血はその他の小出血（Nuisance bleeding event）に分類する。 <ul style="list-style-type: none"> - 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 - 4.5 単位未満の輸血（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 <p><u>安全性データモニタリング委員会による評価</u></p> <p>血栓塞栓症イベントおよび出血イベントは，盲検下で安全性データモニタリング委員会が評価し，血栓塞栓症イベントの判定の妥当性の確認および出血イベントの分類などを行った。</p>
----------------------	---

表 2.7.6.4.3: 1 試験方法の概略 (8/9)

<p>解析方法</p>	<p><u>副次評価項目の解析</u></p> <p>血栓塞栓症イベントの発現頻度を有害事象と同じ方法で集計した。抗凝固作用に関係するパラメータは記述統計的に検討した。必要に応じて、治験薬投与期間中のアスピリン併用または同意取得時 (Visit 1) のワルファリン使用 (抗凝固療法) で層別を行った。総 BIBR 953 ZW 濃度、投与量、凝固パラメータ (尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 を除くパラメータ、すなわち D ダイマー、可溶性フィブリン、aPTT、ECT および INR) および出血イベントを用いて、それらの間で関連性について探索した。総 BIBR 953 ZW 濃度における PK/PD 解析は、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と効果の関係を、海外で先行して行われた前期第 II 相試験 (CTD 5.3.3.2-1, 試験 1160.11, U■■ 1716)、後期第 II 相試験 (CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U■■ 1195-01) および第 II 相試験 (CTD 5.3.3.5-3, 試験 1160.20, U■■-1996) で得られた PK/PD モデルを用いて検討した。</p> <p><u>安全性に関する解析</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要な解析 <p>治験薬投与期間に発現した有害事象、出血イベント (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) の頻度を集計した。出血イベントの発現頻度は、治験薬投与期間中のアスピリン併用または同意取得時 (Visit 1) のワルファリン使用 (抗凝固療法)、年齢などで層別を行った。</p> <p>以下の基準をもって、すべての出血イベントの発現頻度が BIBR 1048 MS 投与群でワルファリン群よりも高いかどうかという判断をした。</p> <p>a) ワルファリン群での発現頻度が 10%以下で、BIBR 1048 MS 投与群の発現頻度がワルファリン群の 2 倍以下である場合、あるいは、ワルファリン群での発現頻度が 10%を超えており、BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン群の差が 10%以内である場合</p> <p>b) ワルファリン群での発現頻度が 10%以下で、BIBR 1048 MS 投与群の発現頻度がワルファリン群の 2 倍を超えている場合、あるいは、ワルファリン群での発現頻度が 10%を超えており、BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン群の差も 10%を超えている場合</p> <p>c) BIBR 1048 MS 投与群の発現頻度が著しくワルファリン群よりも高かった場合</p> <p>a)に該当する場合、BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン群で相違はないと判断する。b)に該当する場合、出血リスクの評価のため、さらなるデータの収集を必要とすると判断する。c)に該当する場合、BIBR 1048 MS 投与群とワルファリン群で相違があると判断し、日本における開発計画を考慮するとした。</p> • 有害事象 <p>治験薬の最初の投与から最終投与 6 日後までに発現した有害事象を治験薬投与期間中の事象とし、重篤度、重症度および治験薬との因果関係を考慮して集計した。また、重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象など) を集計した。</p> • 臨床検査値、バイタルサインなど <p>臨床検査値の変動を記述統計的に検討し、臨床的に問題のある臨床検査値変動の発現を集計した。ECG とバイタルサインを記述統計的に検討した。</p>
-------------	--

表 2.7.6.4.3: 2 患者の内訳

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)	合計 N (%)
登録例数				211
観察期脱落例				37
割付け例	53	59	62 ^{a)}	174 ^{a)}
割付け後治験薬未投与例	7	1	0	8
治験薬投与例	46 (100)	58 (100)	62 ^{a)} (100)	166 ^{a)} (100)
試験完了例	41 (89.1)	49 (84.5)	57 (91.9)	147 (88.6)
試験中止例	5 (10.9)	9 (15.5)	5 (8.1)	19 (11.4)
中止理由：				
有害事象の発現	4 (8.7)	8 (13.8)	4 (6.5)	16 (9.6)
内容：				
原疾患の悪化	0	1 (1.7)	0	1 (0.6)
その他の合併症の悪化	1 (2.2)	0	0	1 (0.6)
その他の有害事象	3 (6.5)	7 (12.1)	4 (6.5)	14 (8.4)
治験実施計画書の不遵守	1 (2.2)	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (1.8)

a) ランダム割付け前に治験薬のワルファリンを服用した1例を含む。

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Table 10.1: 1

治験実施計画書からの逸脱

割付け例における試験結果に影響する可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳を表 2.7.6.4.3: 3 に示した。110 mg 群では 10 例、150 mg 群では 2 例、そしてワルファリン群では 4 例にて治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた。これらの逸脱についてはデータベースロック前にレポートプランミーティングにて検討した。頻度の高い治験実施計画書の逸脱としては、「臨床的に問題となる肝疾患の既往」、「服薬コンプライアンス不良」であった。

表 2.7.6.4.3: 3 試験実施計画書からの重大な逸脱例

逸脱の 分類	試験実施計画書逸脱内容	投与群			合計
		BIBR 1048 MS 110 mg bid	BIBR 1048 MS 150 mg bid	ワルファ リン	
A1.1 ^{a)}	心房細動の所見を示す心電図なし	1	0	1	2
A2.1 ^{a)}	血栓塞栓症の高いリスク（心臓弁膜疾患の既往）	1	0	0	1
A2.3 ^{a)}	臨床的に問題となる肝疾患の既往	6	0	0	6
A2.5 ^{a)}	その他有効性評価に関する除外規定（悪性腫瘍）	0	1	0	1
C1.2	Visit2 より前に試験薬の投与（ランダム割付け前に試験薬のワルファリンを服用）	0	0	1	1
C3.1	服薬コンプライアンス不良（試験担当医師の指示によるものを除き、2 回以上の Visit で服薬率が 80%未満または 120%超のもの）	2	1	0	3
D2.1	併用禁止薬剤の使用（アルプロスタジル アルファデクス 使用）	0	0	1	1
D2.2	併用制限療法の使用（アセチルサリチル酸 330 mg 製剤を 1 日服用、ロキソプロフェンナトリウムを 9 日間服用）	0	0	2	2
内容の重複を除いた逸脱例数（うち試験薬が投与された例数）		10 (3)	2 (2)	4 (4)	16 (9)

a) 選択除外基準違反

引用元: CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 15.1.2: 1, Appendix 16.1.9.1 Trial statistical analysis plan, Appendix 16.2.1 Listing 1.2, Appendix 16.2.2 Listing 2.1

解析対象集団

本試験では、下記の 3 種類の解析対象集団で結果を検討した。

FAS (Full Analysis set) 集団	試験薬を割付けられ、試験薬を少なくとも 1 回服薬した患者の集団
PPS (Per Protocol set) 集団	FAS 集団から有効性評価に関わる試験実施計画書の重大な逸脱があった患者を除いた集団
安全性解析集団	試験薬を少なくとも 1 回服薬した患者の集団

引用元: CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Appendix 16.1.9.1 Trial statistical analysis plan]

安全性に関する解析は安全性解析集団、有効性副次評価項目の解析は FAS 集団を用いて行い、PPS 集団は薬力学的パラメータ（D ダイマー、可溶性フィブリン、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2）の解析時のみに用いた。解析対象集団の各投与群別例数を表 2.7.6.4.3: 4 に示した。安全性解析集団および FAS 集団は 166 例（110 mg 群: 46 例, 150 mg 群: 58 例, ワルファリン群: 62 例）、PPS 集団は 157 例（110 mg 群: 43 例, 150 mg 群: 56 例, ワルファリン群: 58 例）であった。

表 2.7.6.4.3: 4 解析対象集団

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)	合計 N (%)
割付け／治験薬投与例	53	59	62	174
安全性解析集団	46 (86.8)	58 (98.3)	62 (100.0)	166 (95.4)
FAS 集団	46 (86.8)	58 (98.3)	62 (100.0)	166 (95.4)
PPS 集団	43 (81.1)	56 (94.9)	58 (93.5)	157 (90.2)

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Table 11.1: 1

人口統計学的特性および他の基準値の特性

安全性解析集団および FAS 集団 166 例の人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 2.7.6.4.3: 5 に示した。また、血栓塞栓症のリスクファクターを表 2.7.6.4.3: 6 に示した。性別で、110 mg 群の女性の比率が他の投与群に比べて高かった（110 mg 群：21.7%，150 mg 群：8.6%，ワルファリン群：8.1%）。クレアチニンクリアランスではワルファリン群の平均値（82.1 mL/min）が他の投与群に比べて高かった（110 mg 群：69.0 mL/min，150 mg 群：75.6 mL/min）。治験薬投与期間中のアスピリン併用の有無について、ワルファリン群（37.1%）で他の投与群に比べて併用の比率が高かった（110 mg 群：21.7%，150 mg 群：22.4%）。リスクファクターの数は、投与群間で均等であったが、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、ワルファリン群（40.3%）で BIBR 1048 MS の両投与群に比べて高く（110 mg 群：30.4%，150 mg 群：20.7%），冠動脈疾患の既往をリスクファクターとしてもつ患者の割合は、110 mg 群（10.9%）で他の投与群に比べて低かった（150 mg 群：24.1%，ワルファリン群：24.2%）。

表 2.7.6.4.3: 5 人口統計学的特性および他の基準値の特性

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)	合計 N (%)
例数	46 (100)	58 (100)	62 (100)	166 (100)
年齢 (歳) :				
平均値 [標準偏差]	69.9 [7.5]	68.3 [9.1]	67.4 [8.8]	68.4 [8.6]
中央値	69.0	69.0	69.0	69.0
性別 :				
男性	36 (78.3)	53 (91.4)	57 (91.9)	146 (88.0)
女性	10 (21.7)	5 (8.6)	5 (8.1)	20 (12.0)
体重(kg) :				
平均値 [標準偏差]	64.8 [9.6]	68.8 [12.9]	68.2 [10.7]	67.4 [11.3]
中央値	66.0	66.5	69.0	66.0
BMI (kg/m ²) :				
平均値 [標準偏差]	24.3 [2.9]	25.2 [3.8]	25.1 [3.0]	24.9 [3.3]
中央値	24.0	25.0	25.0	25.0
クレアチニンクリアランス (mL/min) :				
平均値 [標準偏差]	69.0 [19.0]	75.6 [25.2]	82.1 [22.8]	76.2 [23.2]
中央値	67.8	73.6	80.4	73.2
心房細動の病型 :				
発作性	6 (13.0)	5 (8.6)	9 (14.5)	20 (12.0)
持続性	13 (28.3)	19 (32.8)	16 (25.8)	48 (28.9)
永続性	27 (58.7)	34 (58.6)	37 (59.7)	98 (59.0)
治験薬投与期間中のアスピリンの併用 :				
非併用	36 (78.3)	45 (77.6)	39 (62.9)	120 (72.3)
併用	10 (21.7)	13 (22.4)	23 (37.1)	46 (27.7)
同意取得時 (Visit 1) のワルファリン使用 (抗凝固療法) :				
無	7 (15.2)	7 (12.1)	6 (9.7)	20 (12.0)
有	39 (84.8)	51 (87.9)	56 (90.3)	146 (88.0)

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

表 2.7.6.4.3: 6 血栓塞栓症のリスクファクター

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)	合計 N (%)
例数	46 (100)	58 (100)	62 (100)	166 (100)
リスクファクターの数：				
1	14 (30.4)	21 (36.2)	24 (38.7)	59 (35.5)
2	19 (41.3)	23 (39.7)	22 (35.5)	64 (38.6)
3 以上	13 (28.3)	14 (24.1)	16 (25.8)	43 (25.9)
リスクファクターの種類：				
高血圧症：				
無	13 (28.3)	16 (27.6)	21 (33.9)	50 (30.1)
有	33 (71.7)	42 (72.4)	41 (66.1)	116 (69.9)
虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作の既往：				
無	32 (69.6)	46 (79.3)	37 (59.7)	115 (69.3)
有	14 (30.4)	12 (20.7)	25 (40.3)	51 (30.7)
糖尿病：				
無	31 (67.4)	42 (72.4)	48 (77.4)	121 (72.9)
有	15 (32.6)	16 (27.6)	14 (22.6)	45 (27.1)
左心不全：				
無	31 (67.4)	46 (79.3)	50 (80.6)	127 (76.5)
有	15 (32.6)	12 (20.7)	12 (19.4)	39 (23.5)
年齢 75 歳以上：				
無	34 (73.9)	44 (75.9)	50 (80.6)	128 (77.1)
有	12 (26.1)	14 (24.1)	12 (19.4)	38 (22.9)
冠動脈疾患の既往：				
無	41 (89.1)	44 (75.9)	47 (75.8)	132 (79.5)
有	5 (10.9)	14 (24.1)	15 (24.2)	34 (20.5)

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

服薬コンプライアンス：

BIBR 1048 MS 投与群では、治験薬投与 1 週後の 110 mg 群で 93.5%であったのを除き、治験薬投与期間中のいずれの時点においてもコンプライアンスは良好（服薬率：80～120%）の例の割合が 95%よりも高かった。

ワルファリン群の患者におけるワルファリンの用量調整などのために、施設内で測定した INR の状況を表 2.7.6.4.3: 7 に示した。治験薬投与開始前では治療域（2.0～3.0、ただし年齢 70 歳以上の患者では 1.6 以上 2.6 以下）であった例の割合は 47.5%であった。その後、治験薬投与 12 週後で 74.6%までに増加した。なお、治療域より高値であった例の割合は低値であった例よりも常に低かった。

表 2.7.6.4.3: 7 施設内で測定したワルファリン群の INR の状況

	測定例数	治療域より低値 N (%)	治療域内 ^{a)} N (%)	治療域より高値 N (%)
治験薬投与開始前 (Visit 2)	59	31 (52.5)	28 (47.5)	0 (0)
治験薬投与 1 週後 (Visit 3)	59	25 (42.4)	33 (55.9)	1 (1.7)
治験薬投与 2 週後 (Visit 4)	59	17 (28.8)	39 (66.1)	3 (5.1)
治験薬投与 4 週後 (Visit 5)	60	15 (25.0)	41 (68.3)	4 (6.7)
治験薬投与 8 週後 (Visit 6)	59	11 (18.6)	43 (72.9)	5 (8.5)
治験薬投与 12 週後 (Visit 7)	59	12 (20.3)	44 (74.6)	3 (5.1)

a) 治療域内 INR は 2.0~3.0 (ただし, 年齢 70 歳以上の患者では 1.6 以上 2.6 以下)

引用元: CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 15.1.5: 2

有効性に関する成績:

治験薬投与期間中に血栓塞栓症イベントは, ワルファリン群 1 例 (1.6%) に虚血性脳卒中が発現した (表 2.7.6.4.3: 8)。この症例は脳梗塞発症後に出血性変化を合併したため, 有害事象としては「出血性脳梗塞」と集計した。また, 本例はアスピリン併用例であった。治験薬投与期間中にその他の投与群で血栓塞栓症イベントはみられなかった。なお, 治験薬投与開始前のスクリーニング期間中に 110 mg 群 1 例に, 治験薬投与終了 10 日後の追跡調査期間中に 150 mg 群 1 例にそれぞれ虚血性脳卒中の発現があった。

表 2.7.6.4.3: 8 治験薬投与期間に発現した血栓塞栓症イベント

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)
治験薬投与例数	46	58	62
血栓塞栓症イベント:			
脳卒中	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)
脳卒中の分類:			
虚血性	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)
出血性	0 (0)	0 (0)	0 (0)
一過性脳虚血発作	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身性塞栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)
他の重大な心イベント	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)

引用元: CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 15.2.1: 1, Table 15.4: 3, Appendix 16.2.4 Listing 4.5

薬物動態に関する成績：

トラフ時の血漿試料を3回の来院時（Visit 3（試験 7 ± 3 日目）、Visit 5（試験 28 ± 5 日目）および Visit 7（試験 84 ± 7 日目）に各被験者から採取した。トラフ血漿中濃度の評価には、3回の来院時に測定した総 BIBR 953 ZW 濃度の被験者内平均値を用いた。これらのトラフ濃度値を表 2.7.6.4.3: 9 に要約する。

表 2.7.6.4.3: 9 日本人男女心房細動患者に BIBR 1048 MS 110 および 150 mg 1 日 2 回を経口投与後の総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度

総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度 [ng/mL]								
	110 mg 1 日 2 回				150 mg 1 日 2 回			
	Visit 3	Visit 5	Visit 7	平均 ^{a)}	Visit 3	Visit 5	Visit 7	平均 ^{a)}
N	41	40	39	43	55	50	49	55
gMean	53.1	55.6	63.0	58.3	78.1	78.2	75.1	82.0
gCV [%]	69.0	62.5	62.1	58.5	75.8	68.1	63.3	64.8
平均値	64.2	65.4	73.4	66.9	98.3	92.8	90.2	97.7
CV [%]	67.3	60.8	57.5	52.2	77.4	58.4	72.2	65.0
SD	43.2	39.7	42.2	34.9	76.1	54.2	65.2	63.5
最小値	14.0	20.6	18.0	19.7	17.1	15.0	25.1	26.8
中央値	51.4	53.3	63.8	64.5	79.1	77.8	70.5	80.1
最大値	201	200	227	159	463	242	329	340

Visit 3：4～10 日目， Visit 5：4 週目， Visit 7：12 週目

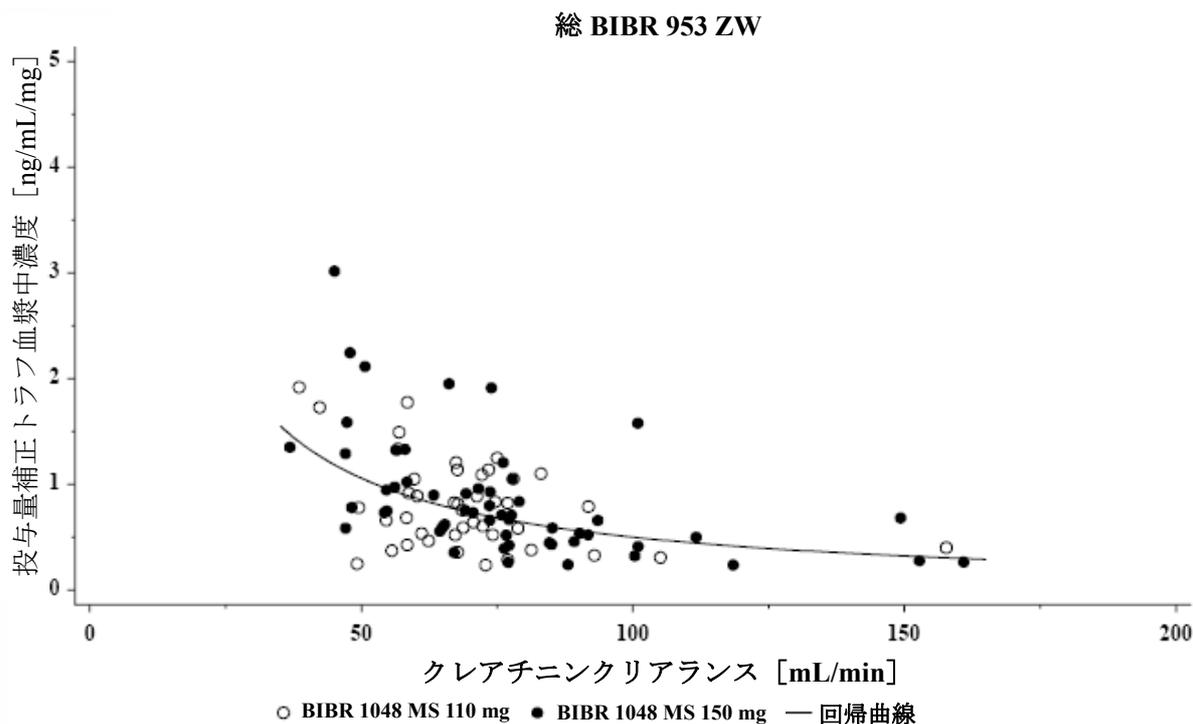
a) Visit 3, 5 および 7 の被験者内平均値

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Table 15.5.3: 1

総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度は Visit 3（試験 4～10 日目）から Visit 7（12 週目）まで一定しており， Visit 3 までに定常状態に到達していることが示唆された。トラフ血漿中濃度の幾何平均値は投与量を 110 mg から 150 mg に増量するに伴って 58.3 ng/mL から 82.0 ng/mL に上昇し，この投与量範囲での用量比例性が示唆された。被験者間変動は大きく， gCV は常に 50%を超えていた。

日本人患者において，トラフ濃度の幾何平均値は 110 mg 群では約 27%， 150 mg 群では約 7.5%女性のほうが高かった。

クレアチニンクリアランス低下に伴うトラフ濃度の上昇傾向が認められた（図 2.7.6.4.3: 1）。



$$Y=72.4 * X^{(-1.08)}$$

図 2.7.6.4.3: 1 BIBR 1048 MS 110 または 150 mg を 1 日 2 回投与した日本人男女心房細動患者における投与量補正した平均トラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度とクレアチニンクリアランスの関係

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Figure 15.5.5.4: 5

未変化体と中間代謝物の濃度は、検出限界未満または検出されても低濃度であり、プロドラッグ BIBR 1048 MS が速やかにかつ完全に活性代謝物 BIBR 953 ZW に変換されることが示唆された。

薬力学（凝固パラメータ）に関する成績：

BIBR 1048 MS 投与群のトラフ時の aPTT, ECT および INR の記述統計量を表 2.7.6.4.3: 10 に示した。BIBR 1048 MS のいずれの投与群においても投与前 (Visit 2) と比べて、投与 1 週後 (Visit 3) にはトラフ時の aPTT と ECT に延長がみられ、投与 12 週後 (Visit 7) まで安定していたことから、投与 1 週後 (Visit 3) には定常状態に達していると考えられた。なお、トラフ aPTT およびトラフ ECT とも 110 mg 群よりも 150 mg 群において、より長い延長が観察された。トラフ INR では 150 mg 群において、大きな値が散見された。また、D ダイマーは BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン群の測定した検体の 1/3 を超えるものが定量限界 (60 ng/mL) 未満であったため記述統計量は算出しなかった。可溶性フィブリンについても、BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン群共に大部分の測定データが定量限界 (3.1 μg/mL) 未満であったため、記述統計量は算出しなかった。尿中 11-デヒドロトロンボキササン B2 はアスピリン併用例においてアスピリンの非併用例よりも濃度が低かった (表 2.7.6.4.3: 11)。

表 2.7.6.4.3: 10 トラフ時の aPTT, ECT および INR の記述統計量

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群					BIBR 1048 MS 150 mg bid 群				
	投与前 (Visit 2)	1 週後 (Visit 3)	4 週後 (Visit 5)	12 週後 (Visit 7)	平均値 ^{a)}	投与前 (Visit 2)	1 週後 (Visit 3)	4 週後 (Visit 5)	12 週後 (Visit 7)	平均値 ^{a)}
評価対象例数	46	41	40	40 ^{b)}	43	58	55	50	48 ^{b)}	55
トラフ aPTT (s) :										
幾何平均値	32.4	40.2	40.9	41.8	41.0	34.0	45.0	45.0	44.1	45.3
幾何変動係数 (%)	12.7	16.4	16.2	17.3	14.8	25.0	20.7	17.9	18.2	17.6
平均値	32.6	40.8	41.5	42.4	41.5	35.7	46.0	45.7	44.8	46.0
変動係数 (%)	13.2	17.6	19.1	18.2	16.5	53.8	21.6	18.1	20.7	18.2
標準偏差	4.32	7.17	7.94	7.70	6.85	19.2	9.92	8.26	9.30	8.36
最小値	24.9	27.3	32.4	29.1	30.3	26.7	31.7	32.2	32.5	33.3
中央値	32.3	39.4	40.2	40.5	39.6	33.7	44.5	45.3	42.4	44.3
最大値	49.8	68.1	80.6	70.8	73.2	177	82.9	66.1	84.0	74.4
トラフ ECT (s) :										
幾何平均値	35.6	53.4	51.4	52.7	52.5	36.3	63.2	58.9	56.9	61.3
幾何変動係数 (%)	9.39	23.5	23.1	24.1	20.4	10.5	35.3	27.7	28.5	30.3
平均値	35.7	54.9	52.7	54.2	53.6	36.5	67.4	61.2	59.4	64.3
変動係数 (%)	9.22	25.5	24.5	25.6	21.3	11.1	42.2	29.8	34.1	34.7
標準偏差	3.29	14.0	12.9	13.9	11.4	4.06	28.5	18.2	20.3	22.3
最小値	28.5	37.1	36.5	36.6	37.5	30.4	35.9	36.4	36.8	40.1
中央値	35.8	50.7	49.6	50.8	51.5	36.6	60.9	57.1	53.6	58.4
最大値	43.0	101	91.0	98.2	86.2	54.7	199	117	148	151
トラフ INR :										
幾何平均値	1.87	1.35	1.35	1.43	1.38	2.03	1.49	1.46	1.49	1.50
幾何変動係数 (%)	35.7	14.0	16.6	21.2	13.7	33.4	20.0	18.0	25.2	19.2
平均値	1.98	1.36	1.37	1.46	1.40	2.14	1.52	1.48	1.55	1.53
変動係数 (%)	34.4	14.0	19.2	28.6	14.1	32.5	23.2	18.8	39.0	21.7
標準偏差	0.679	0.190	0.263	0.419	0.197	0.696	0.354	0.279	0.606	0.333
最小値	0.900	1.00	1.00	1.10	1.07	1.00	1.10	1.10	1.10	1.13
中央値	1.90	1.30	1.30	1.40	1.40	2.10	1.40	1.40	1.40	1.43
最大値	3.80	1.90	2.60	3.70	2.00	4.30	3.00	2.30	5.30	3.00

a) Visit 3, Visit 5 および Visit 7 の被験者内平均値

b) トラフ INR の評価対象例数は BIBR 1048 MS 110 mg bid 群が 39 例, BIBR 1048 MS 150 mg bid 群が 49 例
引用元 : CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Tables 11.5.3: 1, 11.5.3: 3 および 11.5.3: 5

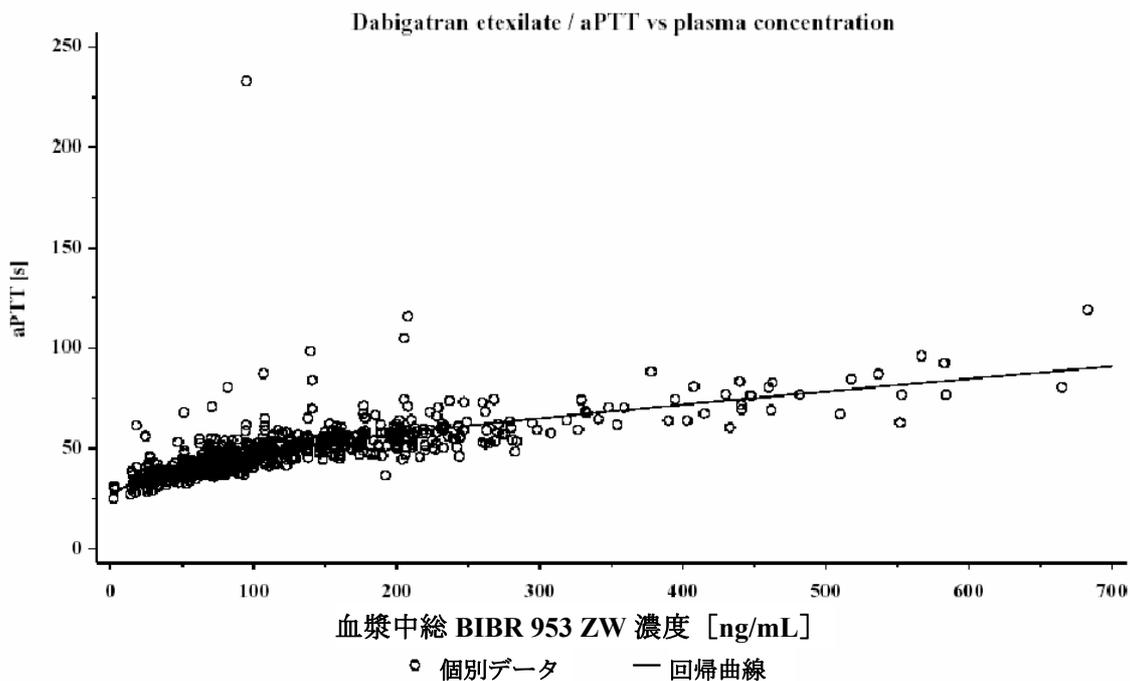
表 2.7.6.4.3: 11 尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 の記述統計量

投与群		アスピリン非併用		アスピリン併用	
		投与前 (Visit 2)	12 週後 (Visit 7)	投与前 (Visit 2)	12 週後 (Visit 7)
BIBR 1048 MS 110 mg bid	評価対象例数	34	34	9	9
	幾何平均値 ^{a)}	2730	3350	1890	2380
	幾何変動係数 (%)	80.5	62.8	49.5	71.2
	平均値 ^{a)}	3660	3970	2090	2810
	変動係数 (%)	117	64.6	51.2	58.1
	標準偏差 ^{a)}	4280	2560	1070	1630
	最小値 ^{a)}	456	1290	991	995
	中央値 ^{a)}	2600	3090	1650	3160
	最大値 ^{a)}	26000	12200	3940	5950
BIBR 1048 MS 150 mg bid	評価対象例数	43	42	12	13
	幾何平均値 ^{a)}	3190	3430	1480	1830
	幾何変動係数 (%)	65.5	56.5	49.9	30.4
	平均値 ^{a)}	3780	3960	1660	1900
	変動係数 (%)	61.5	63.8	56.8	28.6
	標準偏差 ^{a)}	2320	2530	945	543
	最小値 ^{a)}	726	1170	792	1100
	中央値 ^{a)}	3280	3360	1260	1940
	最大値 ^{a)}	12100	15600	4110	2770
ワルファリン	評価対象例数	37	37	20	21
	幾何平均値 ^{a)}	3080	3520	1660	1420
	幾何変動係数 (%)	52.3	53.9	54.3	55.3
	平均値 ^{a)}	3470	3990	1880	1610
	変動係数 (%)	52.4	54.8	55.0	56.1
	標準偏差 ^{a)}	1820	2190	1040	904
	最小値 ^{a)}	1260	1010	712	536
	中央値 ^{a)}	2710	3400	1510	1370
	最大値 ^{a)}	8220	11500	4100	4000

a) 尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 の測定濃度単位は pg/mg Creatinine
引用元 : CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Tables 15.6.1: 24-26

血漿中濃度と凝固パラメータの関係 :

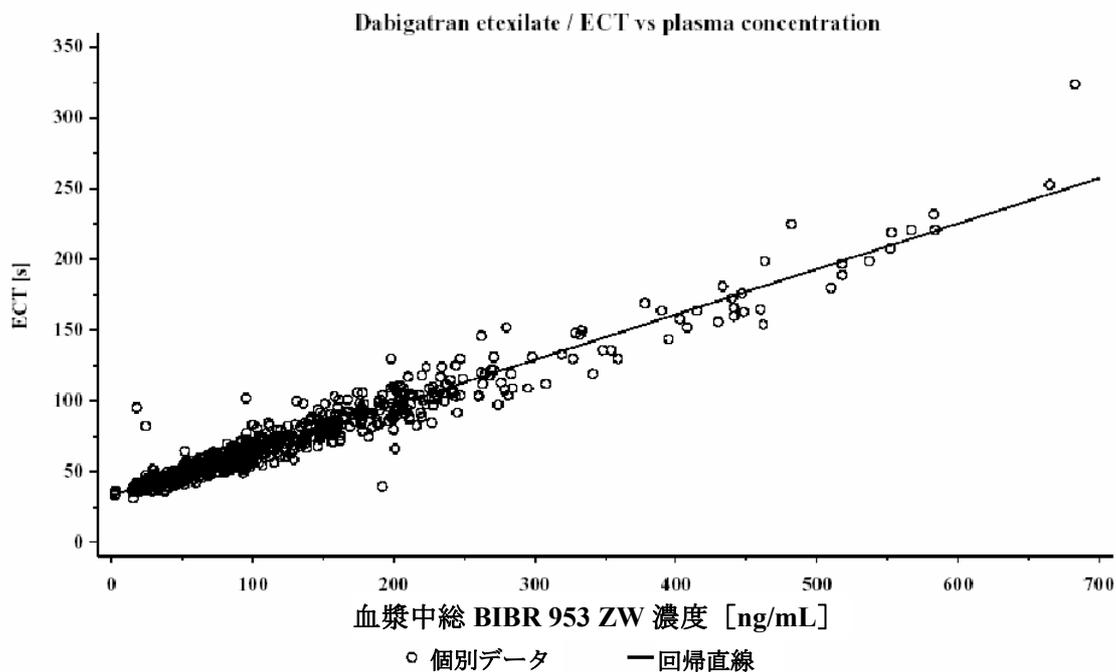
血漿中濃度と aPTT には密接な関係が認められ、試験した用量範囲における総 BIBR 953 ZW 濃度と aPTT の関係は、E_{max} モデルと線形モデルを組合せたモデルでよく記述でき、高濃度での関係についても良好に記述することができた (図 2.7.6.4.3: 2)。血漿中濃度と ECT の間には密接な線形の関係が認められた (図 2.7.6.4.3: 3)。



$$\text{aPTT} = 27.0 + 24.4 * \text{Cone} / (63.4 + \text{Cone}) + 0.0593 * \text{Cone}$$

図 2.7.6.4.3: 2 血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と aPTT の関係

引用元 : CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U ■ 3126, Figure 11.5.3: 3



$$\text{ECT} = 0.321 * \text{Cone} + 32.7$$

図 2.7.6.4.3: 3 血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と ECT の関係

引用元 : CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U ■ 3126, Figure 11.5.3: 6

安全性に関する成績：

治験薬の曝露状況

安全性解析集団 166 例の治験薬の曝露期間を表 2.7.6.4.3: 12 に示した。平均曝露日数は、110 mg 群が 76.8 日、150 mg 群が 75.3 日、ワルファリン群が 80.1 日であり、投与群間に大きな差はなかった。

表 2.7.6.4.3: 12 治験薬の曝露期間

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群	ワルファリン群
治験薬投与例数	46	58	62
平均投与期間	76.8 日	75.3 日	80.1 日
投与期間の中央値	84 日	84 日	84 日
投与期間の範囲	2 – 94 日	1 – 96 日	2 – 91 日

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

有害事象

出血イベント

治験薬投与期間に発現した出血イベントおよびそれを治験薬投与期間中のアスピリン併用で層別した結果を表 2.7.6.4.3: 13 および表 2.7.6.4.3: 14 に示した。

大出血は、150 mg 群で 1 例 (1.7% ; 前立腺出血)、ワルファリン群で 2 例 (3.2% ; 出血性脳梗塞 1 例、加齢黄斑変性による左眼底出血 1 例) にみられたが 110 mg 群にはみられなかった。このうち、150 mg 群の前立腺出血は、膀胱鏡検査の手技により前立腺動脈を傷つけたことによるものであった。ワルファリン群の出血性脳梗塞は、脳梗塞発症後に出血性変化を合併したものであった。なお、これら大出血がみられた 3 例はいずれもアスピリンを併用していた。

大出血と臨床的に問題となる小出血の発現率は、110 mg 群で 4.3%、150 mg 群で 8.6% であり、150 mg 群の発現率は 110 mg 群に比べて高かった。ワルファリン群での発現率は 11.3% であり、BIBR 1048 MS の両投与群よりも高かった。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 (110 mg 群 : アスピリン併用 10.0%、アスピリン非併用 2.8% ; 150 mg 群 : アスピリン併用 30.8%、アスピリン非併用 2.2% ; ワルファリン群 : アスピリン併用 21.7%、アスピリン非併用 5.1%)。

大出血、臨床的に問題となる小出血、その他の小出血のいずれか、すなわちすべての出血の発現率は、110 mg 群で 21.7%、150 mg 群で 34.5% であり、150 mg 群の発現率は 110 mg 群に比べて高かった。ワルファリン群での発現率は 24.2% であり、110 mg 群の発現率よりも高く 150 mg 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 2.7.6.4.3: 13 試験薬投与期間に発現した出血イベント

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)
試験薬投与例数	46	58	62
出血イベントの分類:			
大出血	0 (0)	1 ^{a)} (1.7)	2 ^{b)} (3.2)
大出血の基準への該当:			
死亡または死亡につながるおそれのある出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)
後腹膜内, 頭蓋内, 眼内, または脊髄・脊髄腔内の出血	0 (0)	0 (0)	2 ^{b)} (3.2)
手術が必要となる出血	0 (0)	1 ^{a)} (1.7)	0 (0)
臨床的に明らかな出血で, 4.5 単位以上の輸血を必要とするもの	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床的に明らかな出血で, ヘモグロビン量が 2 g/dL 以上の低下を伴うもの	0 (0)	1 ^{a)} (1.7)	0 (0)
臨床的に問題となる小出血	2 (4.3)	5 (8.6)	5 (8.1)
臨床的に問題となる小出血の基準への該当:			
25 cm ² 以上の皮下血腫	0 (0)	2 (3.4)	2 (3.2)
5 分を超えて持続する自然発生的な鼻出血	0 (0)	0 (0)	2 (3.2)
肉眼的血尿	2 (4.3)	1 (1.7)	1 (1.6)
自然発生的な直腸出血	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)
5 分を超えて継続する歯肉出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)
入院を必要とする出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4.5 単位未満の輸血を必要とするもの	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他, 試験担当医師により臨床的に問題があると判断された出血	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)
その他の小出血	9 (19.6)	17 (29.3)	12 (19.4)

a) 前立腺出血 (ヘモグロビン量が 2 g/dL 以上の低下, 手術が必要となる出血)

b) 出血性脳梗塞 (頭蓋内) 1 例, 加齢黄斑変性による左眼底出血 (眼内) 1 例

引用元: CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Table 15.3.1.4: 1-3, Table 15.3.1.7: 1-3, Table 15.3.1.8: 1-3, Appendix 16.2.1 Listing 1.2, Appendix 16.2.7.3 Listing 7.3.1

表 2.7.6.4.3: 14 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）

投与群	アスピリンの併用	出血イベント発現例数/治験薬投与例数（発現率%）					
		大出血	大出血と臨床的に問題となる小出血	すべての出血			
BIBR 1048 MS 110 mg bid	非併用	0/36 (0)	0/46 (0)	1/36 (2.8)	2/46 (4.3)	8/36 (22.2)	10/46 (21.7)
	併用	0/10 (0)		1/10 (10.0)		2/10 (20.0)	
BIBR 1048 MS 150 mg bid	非併用	0/45 (0)	1/58 (1.7)	1/45 (2.2)	5/58 (8.6)	15/45 (33.3)	20/58 (34.5)
	併用	1/13 (7.7)		4/13 (30.8)		5/13 (38.5)	
ワルファリン	非併用	0/39 (0)	2/62 (3.2)	2/39 (5.1)	7/62 (11.3)	5/39 (12.8)	15/62 (24.2)
	併用	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

主な出血イベント（いずれかの投与群で発現率が4%以上）の種類を表 2.7.6.4.3: 15 に示した。出血イベントの種類としては、皮下出血/創傷出血、鼻出血が多かった。なお、出血イベントによる投与中止例は、いずれの投与群においても少なく（110 mg 群:1 例[2.2%], 150 mg 群:2 例[3.4%], ワルファリン群:2 例 [3.2%]）、発現率は投与群間で同様であった。

すべての出血イベントの発現頻度を事前に定めた基準をもって、BIBR 1048 MS 群でワルファリン群よりも高いかどうか検討した。ワルファリン群での発現率が 24.2%で、150 mg 群とワルファリン群との差が 10.3%であったため、150 mg 群は事前に取り決めた出血イベント発生率の比較基準（表 2.7.6.4.3: 1, 解析方法）の b)に該当し、出血リスクの評価のためには日本人患者集団でさらなるデータの収集を必要とすると判断された。

表 2.7.6.4.3: 15 主な出血イベント（いずれかの投与群で発現率が4%以上）

投与群	治験薬投与例数	出血イベントの種類 N (%)			
		皮下出血/ 創傷出血 ^{a)}	鼻出血	歯肉出血	血尿
BIBR 1048 MS 110 mg bid	46	1 (2.2)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)
BIBR 1048 MS 150 mg bid	58	11 (19.0)	5 (8.6)	2 (3.4)	1 (1.7)
ワルファリン	62	4 (6.5)	3 (4.8)	3 (4.8)	1 (1.6)
合計	166	16 (9.6)	10 (6.0)	7 (4.2)	4 (2.4)

a) 皮膚出血、皮膚裂傷、創傷、擦過傷を含む。

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Table 12.2.2.3: 1

報告された有害事象

治験責任医師または治験分担医師から報告された有害事象を MedDRA（Version 20.0）を用いてコード化し、器官別大分類と基本語で示した。なお、治験薬の投与開始から最終投与 6 日目までに発現した好ましくない事象を有害事象として取り上げた。

有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.4.3: 16 に示した。

有害事象の発現率は、110 mg 群で 63.0%，150 mg 群で 84.5%，ワルファリン群で 66.1%であった。重篤な有害事象が 150 mg 群で 6 例（10.3%），ワルファリン群で 5 例（8.1%）に発現した。なお，死亡例はなかった。また，有害事象による投与中止例は，110 mg 群で 3 例（6.5%），150 mg 群で 8 例（13.8%），ワルファリン群で 4 例（6.5%）であった。

表 2.7.6.4.3: 16 有害事象の概略

	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)
安全性評価対象例数	46	58	62
有害事象発現例	29 (63.0)	49 (84.5)	41 (66.1)
因果関係が否定できない有害事象の発現例	9 (19.6)	21 (36.2)	14 (22.6)
死亡例	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象の発現例	0 (0)	6 (10.3)	5 (8.1)
有害事象による投与中止例	3 (6.5)	8 (13.8)	4 (6.5)

引用元：CTD 5.3.5.1-3，試験 1160.49，U-3126，Table 12.2.1.2: 1

比較的発現頻度が高かった有害事象主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 3%以上）を表 2.7.6.4.3: 17 に示した。BIBR 1048 MS の投与群のいずれかでワルファリン群に比べ発現率が 10%以上高かった器官別大分類は胃腸障害（110 mg 群：21.7%，150 mg 群：39.7%，ワルファリン群：14.5%）であった。

BIBR 1048 MS の投与群のいずれかでワルファリン群に比べ発現率が 5%以上高かった有害事象の種類は，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）と皮下出血であった。消化不良に関連する症状は，110 mg 群で 3 例（6.5%），150 mg 群で 8 例（13.8%），ワルファリン群で 1 例（1.6%）であった。BIBR 1048 MS の投与群でみられたこの消化不良に関連する症状は，BIBR 1048 MS カプセルに含まれる酒石酸が胃を刺激したことによる可能性が考えられた。治験責任医師または治験分担医師により治験薬との因果関係がありと判定された消化不良に関連する症状は，110 mg 群で 2 例（4.3%），150 mg 群で 3 例（5.2%），ワルファリン群で 0 例（0%）であった。また，同様に治験薬との因果関係がありと判定された皮下出血は，110 mg 群で 1 例（2.2%），150 mg 群で 7 例（12.1%），ワルファリン群で 3 例（4.8%）であった。

表 2.7.6.4.3: 17 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が3%以上）

器官別大分類 基本語	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)
安全性評価対象例数	46	58	62
有害事象発現例数	29 (63.0)	49 (84.5)	41 (66.1)
感染症および寄生虫症 (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 ^{a)} (“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 (Stomach 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
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) 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

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.3: 18 に示した。150 mg 群で 2 例 (3.4% ; 患者番号 1085 および患者番号 1033) が「凝血異常」のため投与中止に至った。これは投与中に施設で測定した INR が上昇 (患者番号 1085 の測定値 : 6.2, 患者番号 1033 の測定値 : 6.2) したため、治験責任医師または治験分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 2.7.6.4.3: 18 投与中止に至った有害事象

器官別大分類 基本語	BIBR 1048 MS 110 mg bid 群 N (%)	BIBR 1048 MS 150 mg bid 群 N (%)	ワルファリン群 N (%)
安全性評価対象例数	46	58	62
有害事象による投与中止例数	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	2 (3.4)	0
凝血異常 (Coagulopathy)	0	2 (3.4)	0
神経系障害 (Nervous system disorders)	1 (2.2)	0	2 (3.2)
浮動性めまい (Dizziness)	1 (2.2)	0	0
出血性脳梗塞 (Haemorrhagic cerebral infarction)	0	0	1 (1.6)
白質病変 (Leukoaraiosis)	0	0	1 (1.6)
眼障害 (Eye disorders)	0	0	1 (1.6)
黄斑変性 (Macular degeneration)	0	0	1 (1.6)
網膜出血 (Retinal haemorrhage)	0	0	1 (1.6)
心臓障害 (Cardiac disorders)	0	1 (1.7)	0
第三度房室ブロック (Atrioventricular block third Degree)	0	1 (1.7)	0
心停止 (Cardiac arrest)	0	1 (1.7)	0
心不全 (Cardiac failure)	0	1 (1.7)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	1 (2.2)	0	0
咽喉頭不快感 (Pharyngolaryngeal discomfort)	1 (2.2)	0	0
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	1 (2.2)	3 (5.2)	0
腹部膨満 (Abdominal distension)	1 (2.2)	0	0
消化不良 (Dyspepsia)	1 (2.2)	0	0
悪心 (Nausea)	1 (2.2)	0	0
嘔吐 (Vomiting)	1 (2.2)	0	0
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	0	1 (1.7)	0
食道炎 (Oesophagitis)	0	1 (1.7)	0
直腸出血 (Rectal haemorrhage)	0	1 (1.7)	0
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	1 (2.2)	1 (1.7)	0
血尿 (Haematuria)	1 (2.2)	1 (1.7)	0
腎機能障害 (Renal impairment)	0	1 (1.7)	0
生殖系および乳房障害 (Reproductive system and breast disorders)	0	1 (1.7)	0
前立腺出血 (Prostatic haemorrhage)	0	1 (1.7)	0
臨床検査 (Investigations)	0	1 (1.7)	0
血中ビリルビン増加 (Blood bilirubin increased)	0	1 (1.7)	0
傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	0	0	1 (1.6)
大腿骨骨折 (Femur fracture)	0	0	1 (1.6)

引用元 : CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Table 12.2.2.6: 1

重篤な有害事象

150 mg 群で 6 例，ワルファリン群で 5 例に発現した重篤な有害事象の内容を表 2.7.6.4.3: 19 に示した。これらの重篤な有害事象はワルファリン群で発現した「出血性脳梗塞」（患者番号 1258）を除いて，すべて治験責任医師または治験分担医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

表 2.7.6.4.3: 19 重篤な有害事象の内容

投与群	患者番号	性別	年齢 (歳)	MedDRA/J の基本語での重篤な有害事象名
BIBR 1048 MS 150 mg bid	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)
ワルファリン	1206	男性	71	喘息 (Asthma) , 大腿骨骨折 (Femur fracture) , 肺炎 (Pneumonia)
	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

BIBR 1048 MS の投与群で発現した重篤な有害事象の各症例の詳細を以下に記述した。

BIBR 1048 MS 150 mg bid 群

患者番号 1144 (男性, 65 歳)

重篤な有害事象名 : 肺炎 (報告語 : Pneumonia)

20 年 月 日 (Visit 1) 同意取得。10日後* にのどの痛み, 鼻汁が発現。13日後* (Visit 2) 治験薬投与開始。15日後* に全身倦怠感と 38.4 度の発熱あり。 (ロキソプロフェンナトリウム水和物) 服用後も完全には改善せず。18日後* 肺炎と診断され入院。 (スルピリン水和物), (ゲンタマイシン硫酸塩), (ミノサイクリン塩酸塩), (ブドウ糖電解質液), (耐性乳酸菌) 投与開始。胸部レントゲン検査にて左浸潤影を確認。喀痰培養検査の結果は, 正常細菌叢所見であった。20日後* , 体温 36 度, 粘調性の痰あり。呼吸雑音なし。CT 検査で右横隔膜挙上, 左心系の拡大あり。肺炎に関してはウイルス性あるいは非定型型肺炎と考えられた。22日後* 咳嗽など軽減。呼吸苦なし, 夕方から持続点滴抜針し, (ミノサイクリン塩酸塩) の内服へ変更。26日後* 退院。43日後* 肺炎は回復した。なお, 患者は 97日後* に治験薬の投与完了し, その後試験完了した。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

患者番号 1012 (男性, 73 歳)

重篤な有害事象名: 前立腺癌 (報告語: Prostate cancer)

20 年 月 日 (Visit 1) 同意取得。前立腺肥大の加療にて他院受診していることを患者から聴取していたため、他院宛に治験参加のレターを送付するも他院から連絡なし。14日後* に他院処方薬剤メモで問題ないことを確認し、治験薬の服用を開始。15日後* , 家族から、昨日患者本人が渡した薬剤メモは古く、現在は前立腺がんの治療を受けているとの情報を入手。他院の担当医師に確認し、患者が1年前から前立腺がんの治療を受けていることを確認したため、治験の中止を決定し、治験薬の投与中止。なお、28日後* 他院の担当医師から、患者は405日前* に前立腺がんと診断されたこと、現在の患者の状態は安定しており、悪化も認められていないことを確認した。

患者番号 1143 (男性, 83 歳)

重篤な有害事象名: 第三度房室ブロック, 心停止, 心不全 (報告語: Atrioventricular block complete, Cardiac arrest, Cardiac failure)

治験参加前から患者は徐脈がみられていた。20 年 月 日 (Visit 1) 同意取得。8日後* 治験薬の服薬開始。13日後* 運動時脈拍増加はないが、労作時に息切れありとの訴えあり。ジギタリス血中濃度 0.75 と高くないが (メチルジゴキシン) を中止。16日後* 頃から右眼瞼浮腫が出現し、19日後* 頃から下腿浮腫が出現。特に処置なく経過観察とする。29日後* 徐脈となり、治験実施医療機関へ緊急搬送される。脈拍数 40。脈拍数 17~20, 意識レベル 300 と一旦心停止状態 (1 分程度) となったため、用手的救急蘇生術を施行。緊急一時的ペーシングが必要と判断し心臓カテーテル検査を実施。体外式ペースメーカーを挿入 (VVI 60), 意識レベルはクリア。

30日後* 胸部レントゲンにてうっ血は増強。心エコー所見から右胸水あり。肺うっ血改善のため (カルペリチド) と (フロセミド) を注射。血行動態はやや安定傾向。31日後*

胸部レントゲンの所見から右肺のうっ血を確認。心エコーにて IVC 径低下と心不全改善傾向。

34日後* 心電図モニター上、洞調律を認めているため、体外式ペースメーカー抜去。自己レート 80 台を維持。39日後* 徐脈傾向あり。40日後* 心臓カテーテル検査を実施し、明らかな狭窄病変認めず、第三度房室ブロックの原因として虚血性疾患は否定された。42日後* ペースメーカー挿入。46日後* レートコントロールのために (カルベジロール) 開始。65日後* 心臓カテーテル検査を実施し問題なかったため、これらの重篤な有害事象は回復したと判断し、退院となる。治験責任医師のコメントとして、治験開始前から徐脈傾向にあり、また、心電図所見上第三度房室ブロックを認めていたため、高度の伝導障害による心停止と考えられた。心エコー所見から僧帽弁逆流、三尖弁逆流を著明に認め心不全症状もあることから合併症にはないが心不全の急性増悪であると考えられた。なお、治験薬は 29日後* の服用を最後に投与は中止していた。

患者番号 1282 (男性, 72 歳)

重篤な有害事象名: うっ血性心不全 (報告語: Congestive cardiac failure aggravated)

20 年 月 日 (Visit 1) 同意取得。7日後* 治験薬の服薬開始。21日後* 来院時に下肢浮腫を確認。35日後* 来院時には下肢浮腫持続、顔面浮腫あり。咳嗽、痰あり。心電図および胸部レントゲン実施し、心不全の悪化を確認。37日後* 入院。入院中指示として、安静度: 病棟内、水分制限 (700 mL), エネルギーコントロール食 (1600 kcal, 塩分 7 g), 酸素 2L/min 開始。38日後* ,

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

試験 1160.49

39日後* ██████████(フロセミド)投与。41日後* 顔面, 下肢浮腫軽減する。42日後* 下肢浮腫ほとんどなし。顔面浮腫軽度持続。43日後* 回復を確認し, 退院となる。なお, 患者は90日後* に治験薬の投与完了し, その後試験完了した。

患者番号 1039 (男性, 75 歳)

重篤な有害事象名: 筋肉疲労 (報告語: Leg fatigue)

20██年██月██日 (Visit 1) 同意取得。14日後* 治験薬の服薬開始。76日後* 患者は海外旅行に出発。80日後* 海外旅行中に下肢の痛みと気分が悪いという理由で動けなくなった。救急車で現地の病院に搬送され, 採血と点滴を受けた。その際尿失禁がみられた。処置後, 下肢の痛みもとれホテルに戻った。なお, 採血部位に 50 x 60 mm の皮下出血を確認。83日後* 日本へ帰国。97日後* 治験薬の投与完了。98日後* 治験担当医師は患者から本有害事象の内容の報告を受けた。バイタルは安定しており, 出血の徴候はみられなかった。治験担当医師は下肢の疲労は旅行中の長距離飛行によるものと判断した。

患者番号 1018 (男性, 50 歳)

重篤な有害事象名: 前立腺出血 (報告語: Prostatic haemorrhage)

20██年██月██日 (Visit 1) 同意取得。14日後* 治験薬服薬開始。自宅にて自然発生的な肉眼的血尿が2回発現した。36日後* 血尿認めず, 治験薬および██████████ (アスピリン) の服薬は継続。37日後* 尿検査での潜血陰性であったが, 本人希望により泌尿器科を受診し, 採血, 全腹部超音波検査を実施した。前立腺マーカーの上昇 (PSA 値: 5.220 ng/mL) と前立腺肥大を認めたため, 同日膀胱鏡検査を実施した。その際に膀胱鏡挿入に難渋し, 手技によるものと思われる出血を認めた。治験薬および██████████を休業し, ██████████ (レボフロキサシン) を処方し, 帰宅となった。帰宅後も血尿が改善せず, 38日後* の未明に泌尿器科へ入院となった。尿道カテーテルを挿入し, 膀胱内持続還流を施行した。39日後* 肉眼的血尿が残存していたため, 膀胱内持続還流を終了し, 膀胱洗浄を開始した。41日後* 血尿が軽減されたため, 膀胱洗浄は終了した。42日後* の採血の結果, ヘモグロビン値は 13.8 g/dL (同意取得時: 15.8 g/dL) と減少を認めた。44日後* MRI を施行した結果, 膀胱および前立腺に腫瘍は認められなかった。45日後* 出血源確認のため膀胱鏡を施行した。前立腺からの動脈性出血を認め, 止血のため 5° ~7° の前立腺 2 g を切除した。46日後* 肉眼的血尿が極軽度認められ, 膀胱洗浄を試行した。48日後* 尿道カテーテルを抜去した。56日後* 尿検査での潜血 (3+) は残存するも肉眼的血尿は消失しており, 翌日 57日後* に退院となった。65日後* 再び肉眼的血尿が出現したが, 安静が指示された。70日後* の追跡調査時に朝に肉眼的血尿を確認した (尿検査の潜血: 3+)。84日後* の追跡調査で, 肉眼的血尿の消失, 回復を確認した (尿検査の潜血: -)。なお, 治験薬は 37日後* の服用を最後に投与は中止していた。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

臨床検査値

血液学的検査および血液生化学検査での各臨床検査値の平均値では、いずれの投与群においても治験薬投与終了時で治験薬投与開始前（Visit 2）に比べて臨床的に問題となる変動はなかった。個々の症例において、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。

肝機能に係る臨床検査項目である ALT, AST, ALP および総ビリルビンについて、治験薬投与期間中に基準値上限を超えた例数の集計を表 2.7.6.4.3: 20 に示した。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群で同様であった。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 2.7.6.4.3: 20 治験薬投与期間中に ALT, AST, ALP あるいは総ビリルビンの基準値上限を超えた例数

検査例数		BIBR 1048 MS の投与群 N (%)			ワルファリン群 N (%)
		110 mg 群	150 mg 群	合計	
検査例数		46	58	104	60
ALT	基準値上限を超えた例	1 (2.2)	4 (6.9)	5 (4.8)	4 (6.7)
	基準値上限の 2 倍を超えた例	0	0	0	0
AST	基準値上限を超えた例	0	4 (6.9)	4 (3.8)	5 (8.3)
	基準値上限の 2 倍を超えた例	0	0	0	0
ALP	基準値上限を超えた例	2 (4.3)	3 (5.2)	5 (4.8)	1 (1.7)
	基準値上限の 2 倍を超えた例	0	0	0	0
総ビリルビン	基準値上限を超えた例	6 (13.0)	7 (12.1)	13 (12.5)	8 (13.3)
	基準値上限の 2 倍を超えた例	0	0	0	0

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]

尿検査において、潜血が投与前で「-」または「±」で、投与後に「1+」以上になった例数は、110 mg 群で 1 例 (2.2%)、150 mg 群で 7 例 (12.3%)、ワルファリン群で 7 例 (11.7%) であった。便潜血検査において、投与前に陰性であったのが投与後に陽性になった例数は、それぞれ 3 例 (7.1%)、7 例 (14.0%) および 4 例 (6.8%) であった。

血圧および脈拍数

収縮期、拡張期血圧および脈拍数について、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変動はみられなかった。

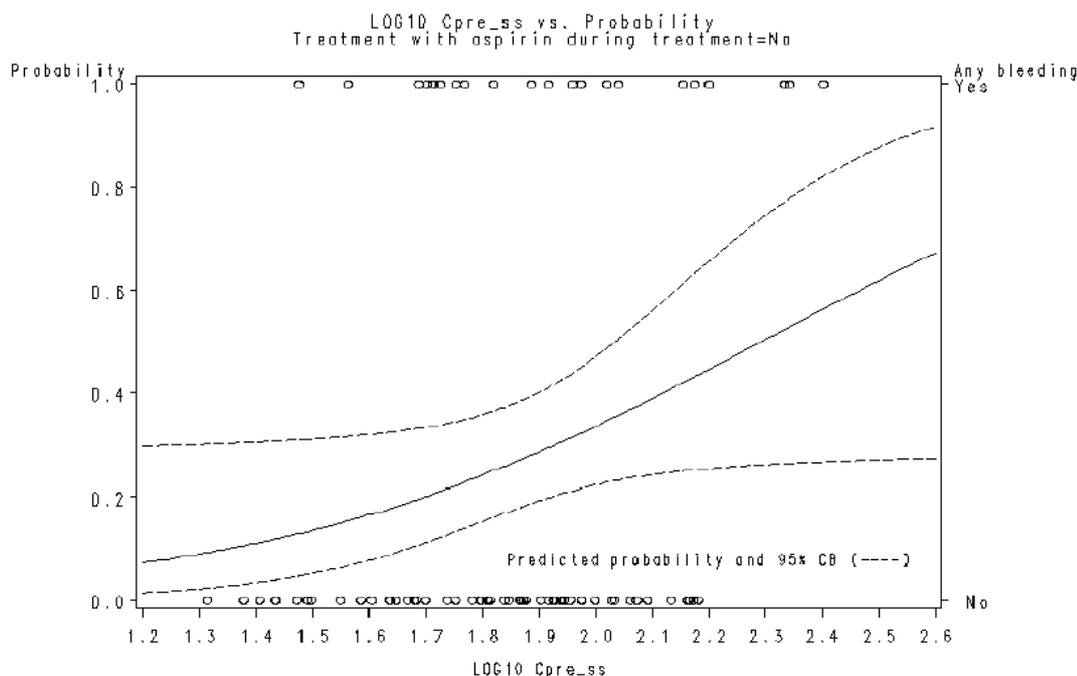
心電図所見

心電図所見について、異常所見がみられた患者数は BIBR 1048 MS の投与群とワルファリン群でほぼ同様であった。

出血イベントとトラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度および凝固パラメータの関係：

すべての出血の発現頻度とトラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の関係を、ロジスティック解析を用い検討した。アスピリン非併用の場合では、出血の発現頻度は、総 BIBR 953 ZW 濃度の上昇に応じ有意に増加していた ($p=0.0470$, 血漿中濃度の 10 倍の上昇に対して odds 比=10.3, $N=77$) (図 2.7.6.4.3: 4)。アスピリンを併用した場合も、出血の頻度は総 BIBR 953 ZW 濃度の上昇に応じ増加したが (血漿中濃度の 10 倍の上昇に対して odds 比=19.5, $N=21$), 有意ではなかった ($p=0.0988$) (図 2.7.6.4.3: 5)。アスピリンの併用と血漿中総 BIBR 953 ZW トラフ濃度間に交互作用はみとめられなかった ($p=0.7651$)。アスピリンの併用に関わらず、すべての出血の発現頻度はトラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度に有意に相関していた ($p=0.0088$)。

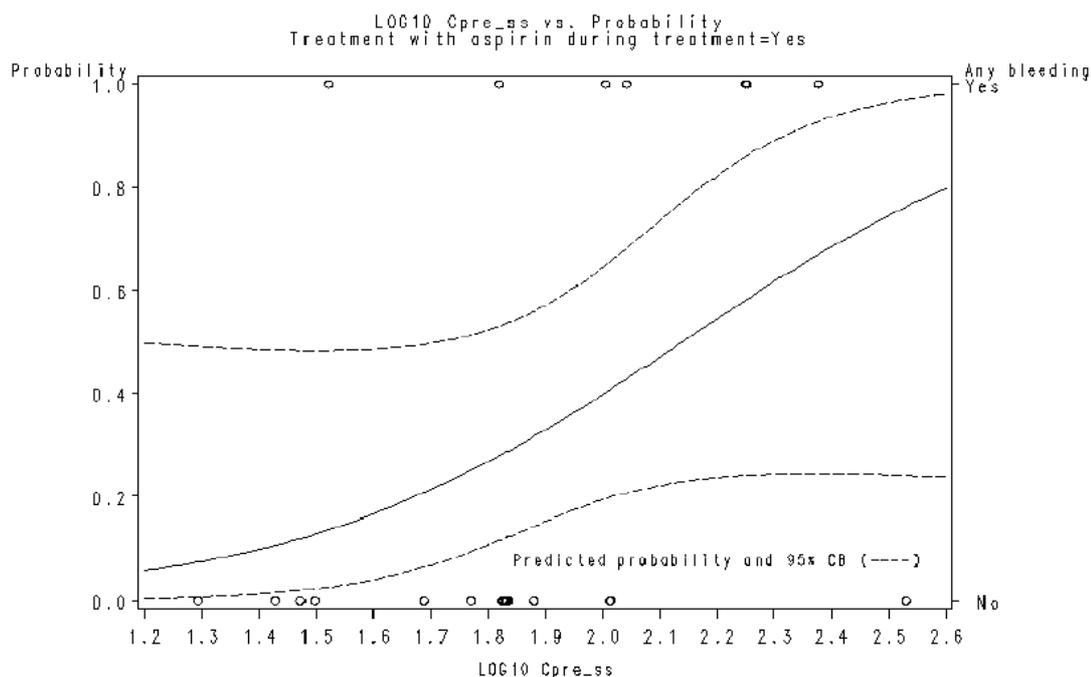
すべての出血の発現頻度とトラフ平均値の凝固パラメータ (aPTT, ECT) の関係を、ロジスティック解析を用い検討した。出血の発現頻度は、ECT の延長に応じ有意に増加していた ($p=0.0057$, ECT の 1 秒延長に対して odds 比=1.037, $N=98$)。aPTT ではこの関係は有意ではなかった ($p=0.0799$, aPTT の 1 秒延長に対して odds 比=1.049, $N=98$)。



Source data: Appendix 16.1.9.2, Figure 6.4.2

図 2.7.6.4.3: 4 すべての出血の発現頻度とトラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度との関係 (アスピリン非併用の場合)

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U 3126, Figure 12.2.2.3: 1



Source data: Appendix 16.1.9.2, Figure 6.4.2

図 2.7.6.4.3: 5 すべての出血の発現頻度とトラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度との関係（アスピリン併用の場合）

引用元：CTD 5.3.5.1-3, 試験 1160.49, U-3126, Figure 12.2.2.3: 2

薬物動態および薬力学的についての人種間の比較：

投与量と血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の関係

定常状態でのトラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度を投与量別に集計し、図 2.7.6.4.3: 6 に示した。海外で先行して行われた第 II 相試験 [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02] の結果についても併せて表示した。本試験で検討した BIBR 1048 MS 1 回 110 mg と 150 mg 1 日 2 回投与の用量—トラフ濃度の関係は、海外での試験 1160.20 で 50 mg から 300 mg まで（1 日 2 回投与）の検討で得られた関係と類似しており、対象疾患患者において同一投与量での曝露に日本人と外国人で薬物動態に差が無いことが示唆された。

トラフ血漿中濃度の比較

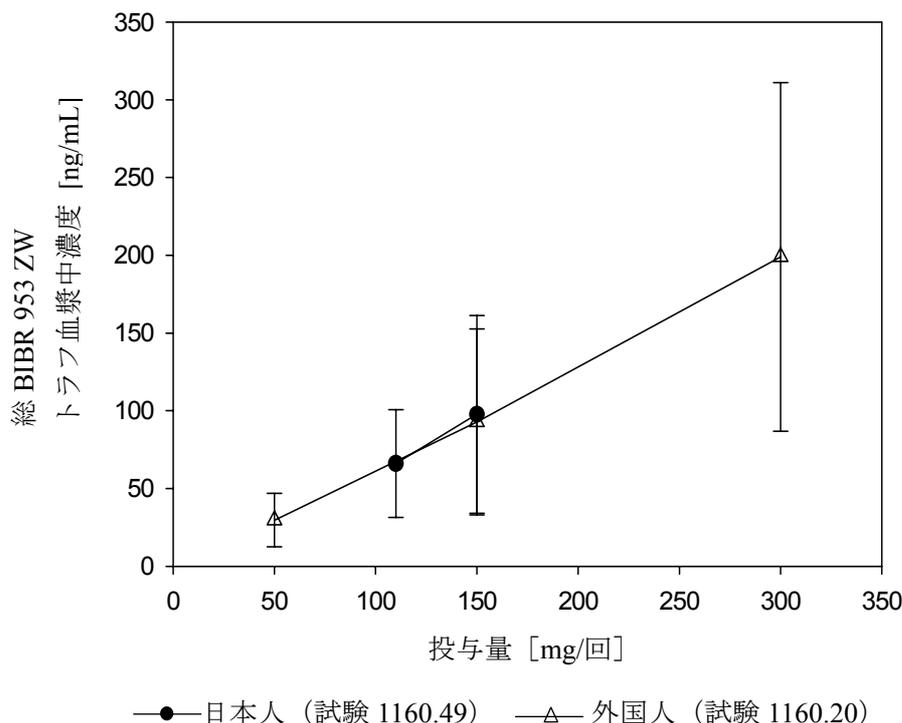


図 2.7.6.4.3: 6 心房細動患者に BIBR 1048 MS を 1 日 2 回経口投与した際のトラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の国内外試験間比較 (算術平均±SD)

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

投与量と凝固パラメータ (トラフ ECT) の関係

薬力学的反応として、トラフ ECT についても結果を比較した (図 2.7.6.4.3: 7)。本試験で検討した BIBR 1048 MS 1 回 110 mg と 150 mg 1 日 2 回の用量—トラフ ECT の関係は、海外での試験 1160.20 で BIBR 1048 MS 1 回 50 mg から 300 mg までの検討で得られた関係と類似しており、対象疾患患者における同一投与量での抗凝固作用に日本人と外国人で差が無いことが示唆された。

トラフ ECT の比較

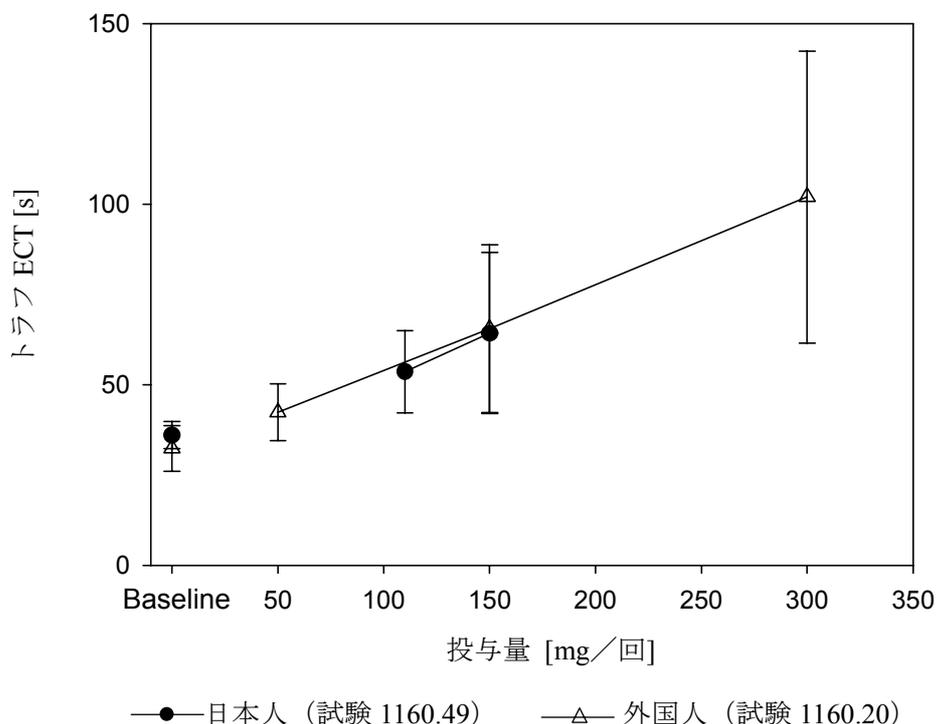


図 2.7.6.4.3: 7 心房細動患者に BIBR 1048 MS を 1 日 2 回経口投与した際のトラフ ECT の国内外試験間比較 (算術平均 \pm SD)

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

まとめ

高血圧症や冠動脈疾患の既往など、血栓塞栓症のリスクファクターをひとつ以上有する非弁膜症性心房細動患者を対象に、安全性および薬力学(凝固パラメータ)をワルファリンと比較し、投与量を探索することを目的として 12 週間投与の本第 II 相試験を実施した。本試験ではワルファリンを対照薬として BIBR 1048 MS 1 回 110 mg および 150 mg の 1 日 2 回投与を行った。ワルファリン群では INR 2.0~3.0 (ただし、年齢 70 歳以上は 1.6 以上 2.6 以下) を目標としてワルファリンの用量を調整した。合計 166 例に治験薬が投与された (110 mg 群: 46 例, 150 mg 群: 58 例, ワルファリン群: 62 例)。

BIBR 1048 MS は投与 1 週間後には定常状態に達していることが確認され、110 mg と 150 mg の投与量の範囲で、総 BIBR 953 ZW のトラフ血漿中濃度は用量に比例していた。血漿中濃度と凝固パラメータの反応の間には良い相関が認められた。薬物動態および凝固パラメータの反応に関して、本薬 1 回 150 mg 1 日 2 回投与までの投与量では日本人と外国人の間に有効性、安全性に影響を及ぼすような大きな差は無いと予測された。

血栓塞栓症イベントがワルファリン群でのみ 62 例中 1 例にみられた。大出血は、150 mg 群で 1 例 (1.7%)、ワルファリン群で 2 例 (3.2%) にみられた。大出血と臨床的に問題となる小出血は、BIBR 1048 MS の投与量に応じた発現の増加がみられたが、110 mg 群および 150 mg 群における発

現率は、いずれもワルファリン群に比べて低かった。大出血と臨床的に問題となる小出血の発現率は、アスピリンの併用により上昇した。

また、肝機能に関する臨床検査項目で基準値上限の2倍を超える上昇はすべての投与群でみられなかった。BIBR 1048 MSの投与群において、治験責任医師または治験分担医師により治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象はなかった。

これらの結果から、非弁膜症性心房細動患者に対するBIBR 1048 MS 1回110 mg 1日2回および1回150 mg 1日2回投与は、安全性に特に問題がなく、出血のリスクにおいてもワルファリンに比べて高いという所見は認められなかった。

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (2/11)

項目	内容
対象 (続き)	<p>e. 同意取得時 (Visit 1) の年齢が 65 歳以上で、以下の危険因子のいずれかを有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> i) 治療中の糖尿病 (<u>インスリン、経口血糖降下剤または食事療法</u>) ii) 冠動脈疾患 (心筋梗塞の既往、運動負荷試験で確認されたもの、心筋血流シンチグラフィで確認されたもの、冠動脈バイパス手術または経皮的冠動脈インターベンションの既往、もしくは冠動脈造影により 75%以上の狭窄が認められたもの) iii) 薬物治療を要する高血圧 <p>3) 同意取得時 (Visit 1) の年齢が 18 歳以上の患者 (日本では同意取得時 (Visit 1) の年齢が 20 歳以上の患者を対象とした)</p> <p>4) 文書による同意が本人から得られた患者</p> <p>・除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) <u>抗凝固療法が必要な人工心臓置換患者または治験期間中に外科的インターベンションが必要と考えられる血行力学的に問題となる弁膜疾患患者</u> 2) 同意取得時 (Visit 1) の過去 6 カ月以内に重度の機能障害を伴う脳卒中を発現した患者、または過去 14 日以内に脳卒中を発症した患者 3) 以下のような出血リスクが高い患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 同意取得時 (Visit 1) の過去 1 カ月以内に大手術を施行した患者 b. 今後 3 カ月以内に外科手術またはインターベンションが予定されている患者 c. 頭蓋内、眼内、脊髄内、後腹膜内または非外傷性関節内出血の既往がある患者、<u>ただし、原因となる要因が消失あるいは回復している場合は除く (例えば、外科手術による)</u> d. 同意取得時 (Visit 1) の過去 1 年以内に消化管出血を発現した患者、<u>ただし、原因が消失している場合は除く (例えば、外科手術による)</u> e. 同意取得時 (Visit 1) の過去 30 日以内に胃十二指腸潰瘍性疾患の症状を発現した患者、または内視鏡所見でそれが確認された患者 f. 出血性疾患または出血素因のある患者 g. 心房細動以外の抗凝固療法適応疾患のある患者 h. 同意取得 (Visit 1) 前 48 時間以内に血栓溶解療法を受けた患者 i. 血圧のコントロールが困難な高血圧症患者 (収縮期血圧 180 mmHg 超および/または拡張期血圧 100 mmHg 超) j. 治験責任医師または治験分担医師が、3 年間生存が期待できないと判断する、最近発症・診断された悪性腫瘍患者または 6 カ月以内に放射線療法を受けている患者 <p>4) ワルファリン治療が禁忌の患者</p> <p>5) 可逆性疾患が原因の心房細動患者 (例: 心臓手術、肺塞栓症、未治療の甲状腺機能亢進症)</p> <p>6) 心房細動治療のために肺静脈アブレーションまたは外科手術を施行予定の患者</p> <p>7) 重度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス計算値が 30 mL/min 以下)</p>

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (3/11)

項目	内容
<p>対 象 (続き)</p>	<p>8) 感染性心内膜炎を併発している患者</p> <p>9) 肝疾患を併発している患者 (およびそれに準ずると判断される患者も含む)</p> <p>a. 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</p> <p>b. 活動性の C 型肝炎患者^{a)} (Roche Monitor などの高感度 PCR 分析法または Bayer TMA アッセイにより HCV RNA 陽性)</p> <p>c. 活動性の B 型肝炎患者^{a)} (HBs 抗原陽性または抗 HBc IgM 陽性)</p> <p>d. 活動性の A 型肝炎患者</p> <p>10) 妊娠中の患者, または授乳中の女性患者, あるいは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 (注意: 妊娠可能な女性については, 治験登録前に妊娠反応陰性であることを確認すること)</p> <p>11) 貧血患者 (ヘモグロビン 10 g/dL 未満) または血小板減少症患者 (血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満)</p> <p>12) Ximelagatran 投与時にトランスアミナーゼ上昇を発現した患者</p> <p>13) 同意取得 (Visit 1) の過去 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた<u>あるいは他の治験に参加している患者</u></p> <p>14) 治験責任医師または治験分担医師が本治験参加にふさわしくないと判断した患者 (治験中のフォローアップや治験薬服用の遵守について信頼性を疑われる患者, 合併症のため余命が本治験の予想実施期間に満たない患者または薬物中毒やアルコール乱用など治験責任医師または治験分担医師によって安全な治験参加ができないと判断される患者)</p> <p>15) <u>ガラクトースが含まれたワルファリンを使用する場合には, ガラクトース過敏症の患者</u> (日本で使用したワルファリン錠はガラクトースを含有しないため, 除外基準 15) を削除した)</p> <p>a) B 型肝炎または C 型肝炎の既往のある患者については, 本治験登録前に, B 型肝炎および C 型肝炎の血清学的検査を実施すること。</p> <p>注) 選択基準および除外基準中の下線部は, 治験実施計画書変更 (20██年██月██日) で変更, 追加になった箇所</p>
<p>試験薬剤</p>	<p>被験薬: BIBR 1048 MS 110 mg カプセル, BIBR 1048 MS 150 mg カプセル, 対照薬: ワルファリンナトリウム 1 mg 錠, 3 mg 錠, 5 mg 錠 (日本ではワルファリンカリウム 1 mg 錠)</p>

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (4/11)

項目	内容
被験者数	<p>計画：18,000 例^{b)} スクリーニング例：20,377 例，割付け例：18,113 例</p> <p>BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回群： 割付け 6015 例，投与例 5984 例，主要評価項目解析例 6015 例</p> <p>BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回群： 割付け 6076 例，投与例 6059 例，主要評価項目解析例 6076 例</p> <p>ワルファリン群：割付け 6022 例，投与例 5999 例，主要評価項目解析例 6022 例</p> <p>b) 目標症例数を計 15000 例から 18000 例に変更（治験実施計画書変更：20■■年■■月■■日）</p> <p>日本では 300 例（各投与群 100 例）を目標症例数とした。 スクリーニング例：346 例，割付け例：326 例</p> <p>BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回群： 割付け 107 例，投与例 106 例，主要評価項目解析例 107 例</p> <p>BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回群： 割付け 111 例，投与例 110 例，主要評価項目解析例 111 例</p> <p>ワルファリン群： 割付け 108 例，投与例 108 例，主要評価項目解析例 108 例</p> <p>なお，本試験では抗凝固療法未経験患者（ビタミン K 拮抗剤の使用経験のない患者 [VKA naïve]）とは，ランダム化割付けまでのビタミン K 拮抗剤の投与期間が生涯を通じて 2 カ月以内の患者と定義し，実施医療機関において各投与群にビタミン K 拮抗剤の使用経験患者 (VKA experience) と未使用患者 (VKA naïve) が均衡配分されるようランダム化割付けを行った。（治験実施計画書変更：20■■年■■月■■日）</p>
投与方法	<p>BIBR 1048 MS：1 日 2 回，朝晩</p> <p>ワルファリン：1 日 1 回（INR 2.0～3.0 を目標に用量調整）（日本では年齢 70 歳以上の患者は INR 2.0 以上 2.6 以下を目標に用量を調整した）</p> <p>治験薬の投与は，以下の方法で開始した。</p> <p>・BIBR 1048 MS 投与群</p> <p>BIBR 1048 MS 投与群は，ランダム割付け時に経口抗凝固薬を服薬中でない患者または INR 2.0 未満の患者は，その当日に治験薬の投与を開始した。INR が 2.0 以上の患者は，服用開始の連絡があるまで服用しないよう指示した。その後の INR 測定は，INR が 2.0 未満に低下するまで 1～3 日間隔で行い，2.0 未満となったときに患者に対し治験薬の服用を開始するよう指示した。なお，ランダム割付け時に INR が 2.0～2.1 の患者については，ランダム割付け後 2～3 日以内に治験責任医師または治験分担医師の判断により 2.0 未満となったとされる時点からは，INR の再測定を行わずにランダム割付け後 2～3 日以内に治験薬の服用を開始できることとした。</p> <p>・ワルファリン投与群</p> <p>ワルファリン投与群は，INR 測定を実施しながらワルファリンを開始するか，現在の INR に従い用量調整したワルファリンを継続した。治験薬のワルファリンを開始できるのは INR 3.0 未満とした。INR が 3.0 以上の場合は，INR 3.0 未満になるまで治験薬のワルファリンを開始してはならないこととした。ただし，日本では 70 歳以上の患者の場合，INR が 2.6 未満になるまで治験薬のワルファリンを開始してはならないこととした。</p>

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (5/11)

項目	内容
投与方法 (続き)	<p>日本では、治験薬の投与が終了した場合または途中で治験薬の投与を中止した場合の通常治療への切り替えについて以下の手順を追加した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 治験責任医師あるいは治験分担医師が当該被験者の血栓塞栓症のリスクが高く BIBR 1048 MS からワルファリンへの慎重な切り替えが必要であると判断した場合、ワルファリンによる抗凝固作用が発現する (INR 2.0 以上、年齢 70 歳以上の患者については INR1.6 以上) まで BIBR 1048 MS の投与を可能とする (通常 3~5 日を目安として)。 • BIBR 1048 MS の投与回数 (1 日 1 回投与もしくは 1 日 2 回投与) および切り替えの期間は治験責任医師あるいは治験分担医師の判断で決定する。切り替え期間中は、INR を少なくとも 1 週間に 1 回測定し、INR が 2.0 以上、年齢 70 歳以上の患者については INR1.6 以上になったことを確認できた時点で BIBR 1048 MS の投与は終了し、各医療機関の通常の手順によるワルファリンの投与を継続する。
投与期間	BIBR 1048 MS またはワルファリンを 12 カ月~3 年間 (日本では 12 カ月~23 カ月) 投与した。
併用薬 併用療法	<p>• 併用禁止薬</p> <p>BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群においては、以下の薬剤は出血リスクの増強よりも重要な臨床的必要性がある場合を除き、治験薬投与中の併用を禁止した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治験薬以外のワルファリンまたはその他のビタミン K 依存性抗凝固薬 2) ASA を含有する (処方箋不要の) 市販薬 3) 全身性ステロイド薬の長期使用 (治験実施計画書変更 (20■■年■■月■■日) で「全身性」を追記) 4) ヘパリン 5) 血栓溶解療法 <p>なお、BIBR 1048 M 投与群においては、治験薬投与中のキニジンの併用を禁止した (治験実施計画書変更 (20■■年■■月■■日) で追加)。</p> <p>• 併用制限療法</p> <p>BIBR 1048 MS 投与群およびワルファリン投与群においては、ASA (100 mg/日以下)、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、シピリダモールと ASA の配合剤または非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は、現行の治療ガイドラインに従い、臨床的に適応となる疾患を合併している場合は併用可能とした。日本においては、不安定狭心症、安定労作性狭心症、心筋梗塞 (非急性期) を合併する患者あるいは PCI や冠動脈バイパス術などの血行再建術を行った心房細動患者に対して、治験責任医師または治験分担医師が必要と判断した場合に限定して 100 mg/日以下のアスピリン (アスピリンが禁忌の場合は、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモールなどの抗血小板薬) の併用を可能とした。NSAIDs については、1 カ月に 7 日以内であれば併用可能とした。</p> <p>BIBR 1048 MS 投与群においては、ベラパミルおよびクラリスロマイシンなどの中等度から高度の阻害活性を有する P-糖蛋白阻害剤を併用する場合は慎重に行う、あるいは治験責任医師または治験分担医師の判断により適切な代替薬へ切り替えることとした。</p>

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (6/11)

項目	内容										
観察項目 観察時期	・主な観察, 検査スケジュール										
		SCR ^{a)}	R ^{a)}	治験薬投与期 (中止の場合は追跡期)							最終追跡 ^{b)}
	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9,10,11, 12,13,14 ^{c)}	98
	ランダム化からの週数	-1	0	2							
	ランダム化からの月数				1	3	6	9	12	16,20,24, 28,32,36	
	同意文書取得	○									
	選択/除外基準	○	○								
	既往歴	○									
	患者背景	○									
	身体所見	○									○
	12誘導心電図	○							○	Visit 11,14	○
	バイタルサイン	○	○		○	○	○	○	○	○	○
	併用禁止薬の中止		○								
	妊娠テスト	○									
	一般臨床検査	○				○	○		○	年1回	○
	肝機能検査	○		月1回						4カ月ごと	○
	PK/PD				○						
	バイオマーカー	○									
	INR/ワルファリン用量調整 ^{d)}		○	月1回または必要に応じてそれ以上実施							
	治験薬の交付		○			○	○	○	○	○	
	服薬遵守の確認				○	○	○	○	○	○	○
	併用薬の確認		○	○	○	○	○	○	○	○	○
	脳卒中/出血に関する質問 ^{e)}			○	○	○	○	○	○	○	○
	エンドポイント, 他の有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○
	サブスタディ										
	バイオマーカー					○	○		○		
	PK/PD					○	○		○		
a) SCR:スクリーニング, R:ランダム割付け b) 治験薬の投与を中止した患者を含む治験終了時の最終追跡の観察, 検査を実施。治験薬の投与を途中中止した患者については, 試験期間終了まで, その後定期的に追跡調査を行い, エンドポイント (Vital status, 脳卒中/塞栓イベントおよび心筋梗塞など) を調査した。 c) 1年経過後は4カ月ごとに来院させ, 追跡調査。 d) 全患者のベースライン INR を測定。治験投与期における INR 測定は, ワルファリン群の患者のみ実施。 e) 質問票を用いて, 神経学的所見および出血状態の変化を評価。 ○:実施											

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (7/11)

項目	内 容														
観察項目 観察時期 (続き)	日本で追加した測定項目および測定時点を◎で示した。														
		SCR ^{a)}	R ^{a)}	治験薬投与期 (中止の場合は追跡期)											最終 追跡
	Visit (CRF 上の visit)	1	2	3 ^{b)}	4	5	6	7	8	9/10	98				
	ランダム化からの週数	-2	0	2											
	ランダム化からの月数				1	2 ^{b)}	3	4/5 ^{b)}	6	7/8 ^{b)}	9	10/11 ^{b)}	12	13-23 ^{b)}	
	文書同意取得	○													
	選択/除外基準	○	○												
	既往歴	○													
	患者背景	○													
	身体所見	○													○
	12 誘導心電図 ^{c)}	○				◎		◎				○	◎		○
	バイタルサイン ^{d)}	○	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○
	併用禁止薬の中止		○												
	妊娠テスト	○													
	一般臨床検査 ^{e)}	○			◎		○		○		◎		○	◎	○
	肝機能検査, 尿検査 ^{f)}	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎	○
	PK/PD				○										
	バイオマーカー	○													
	INR/ワルファリン用量調整		○	1 カ月に 1 回または必要に応じてそれ以上実施する											
	治験薬の交付		○			○		○		○		○		○	○
	服薬遵守の確認			○	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	○	○
	併用薬の確認		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	脳卒中/出血に関する質問			○	○		○		○		○		○	○	○
エンドポイント, 他の有害事象	○	○	○	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	○	○	
サブスタディ:															
PK/PD					○		○					○			
<p>a) SCR:スクリーニング, R:ランダム割付け</p> <p>b) ランダム割付け 2 週間後の観察日は, 海外では電話連絡で行ったが, 日本では来院させた。その後の来院は, 海外ではランダム割付け 1, 3, 6, 9, 12 カ月後, 1 年目以降は 4 カ月ごとに来院させたが, 日本では試験終了まで毎月来院させ, 医師の診察, 肝機能検査, 尿検査, 併用薬の確認, エンドポイント, 有害事象の評価を行った。</p> <p>c) 12 誘導心電図について, 海外ではスクリーニング時, ランダム割付け 12, 24, 36 カ月後および最終追跡時に実施したが, 日本ではスクリーニング時, ランダム割付け 3, 6, 12, 16, 20 カ月後および最終追跡時に実施した。</p>															

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (8/11)

項目	内容
<p>観察項目 観察時期 (続き)</p>	<p>d) バイタルサインについて、海外ではスクリーニング時、ランダム割付け時、ランダム割付け 1, 3, 6, 9, 12 カ月後、1 年目以降は 4 カ月ごとに実施したが、日本ではスクリーニング時、ランダム割付け時、ランダム割付け 2 週間後、それ以降は試験終了まで毎月実施した。</p> <p>e) 一般臨床検査について、海外ではスクリーニング時、ランダム割付け 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、ランダム割付け 1, 3, 6, 9, 12 カ月後、1 年目以降は 4 カ月ごとに実施した。</p> <p>f) 肝機能検査について、海外ではランダム割付け後 1 年間は毎月、1 年目以降は 4 カ月毎に実施した。ただし、20 年 月 日以降に割付けられた患者については、最初の 1 年間の検査をランダム割付け 1, 3, 6, 9, 12 カ月後に減らした。日本では、ランダム割付け後、試験終了まで毎月肝機能検査を実施した。さらに、γ-GTP および尿検査（蛋白、グルコース、ウロビリノゲン、潜血）をランダム割付け後、試験終了まで毎月実施した。</p>
<p>評価項目 評価基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性主要評価項目： 全脳卒中（出血性を含む）または全身性塞栓症の発生 ・有効性副次評価項目： -全脳卒中（出血性を含む）、全身性塞栓症または全死亡の発生 -全脳卒中（出血性を含む）、全身性塞栓症、肺塞栓症、急性心筋梗塞または血管死（出血死を含む）の発生 ・有効性に関するその他の評価項目： -虚血性脳卒中（致死性または非致死性）、全身性塞栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、血管死（出血死を含む）、全死亡および入院の個々の発生ならびにその複合エンドポイント -脳卒中、全身性塞栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、全死亡および大出血の複合エンドポイントにより測定した NCB（net clinical benefit） <p>アウトカムイベントの定義および評価</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 脳卒中は突然発生する血管性の局所神経症候が 24 時間以上持続するか、もしくはそれにより死亡に至るものと定義。脳卒中は頭部 X 線 CT, MRI, 剖検により虚血性、出血性または鑑別不能に分類する。致死性脳卒中とは、脳卒中発症から 30 日以内の死亡と定義する（死因は問わない）。脳卒中の重症度の評価として、Modified Rankin Score を退院時およびその 3~6 カ月後に実施する。 2) 全身性塞栓症は四肢または臓器（腎臓、腸間膜動脈、脾臓、網膜、移植片など）の急性の血管閉塞であり、血管造影、手術、シンチグラフィまたは剖検による裏付けを要する。 3) 心筋梗塞は PCI（経皮的冠形成術）または CABG（冠動脈バイパス術）の施行/未施行に応じて、エンドポイントを次のように定義する。 <ol style="list-style-type: none"> a. PCI または CABG 未施行の患者は、下記の 3 項目のうち 2 項目以上の基準を満たすこと。 <ol style="list-style-type: none"> i. 心筋梗塞を示唆する、典型的な持続性の重度の胸痛あるいは関連症状もしくは徴候（例：ECG 上の T 波逆転の ST 変化）がある場合

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (9/11)

項目	内容
<p>評価項目 評価基準 (続き)</p>	<p>ii. トロポニンまたは CK-MB^{a)} の基準値上限 (ULN) を超える上昇またはベースライン時の CK-MB 上昇例では、再評価時に前回測定値から 50%超の上昇がある場合</p> <p>iii. 2 つ以上の近接する ECG 誘導に異常 Q 波^{b)} が出現した場合</p> <p>b. PCI 後 (24 時間以内) に、トロポニンまたは CK-MB^{a)} が基準値上限の 3 倍を超える上昇を示した場合またはベースライン時の CK-MB 上昇例では、再評価時に ULN の 3 倍を超え、かつ前回測定値から 50%超の上昇がある場合、および/または 2 つ以上の近接する ECG 誘導に異常 Q 波^{b)} が出現した場合</p> <p>c. CABG 後 (72 時間以内) に、CK-MB^{a)} が基準値上限の 5 倍を超える上昇を示した場合またはベースライン時の CK-MB 上昇例では、再評価時に ULN の 5 倍を超え、かつ前回測定値から 50%超の上昇がある場合、および/または 2 つ以上の隣接する ECG 誘導に異常 Q 波^{b)} が出現した場合</p> <p>d. 無症候性心筋梗塞は、前回来院時に認められなかった新たな異常 Q 波の出現に基づき、レトロスペクティブに診断する。このときのイベントの日付は、該当する来院 2 回の (間隔の) 中間点の日付として記録する。</p> <p>e. 心筋梗塞は剖検により裏付けられる場合がある。</p> <p>a) CK-MB が測定不能の場合は総 CK</p> <p>b) 少なくとも近接する 2 回の誘導において、0.04 秒以上持続し、かつ対応する R 波の振幅の 4 分の 1 を超える深さがある新たな Q 波</p> <p>・安全性評価項目：</p> <p>・出血イベント (大出血および小出血)</p> <p>大出血とは、以下の基準をひとつ以上満たすものとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ヘモグロビン 20 g/L (2 g/dL) 以上の減少を示すもの、または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するもの ●重要部位または臓器の症候性出血：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 <p>大出血は、以下の基準のひとつ以上を満たす場合に、生命を脅かす出血に分類した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●致死的な症候性頭蓋内出血、ヘモグロビン 50 g/L (5 g/dL) 以上の減少を示すもの、全血もしくは濃縮血液 4 単位 (日本における 9 単位) 以上の輸血を必要とするもの、心収縮増強剤の静脈内投与を必要とする低血圧を伴うものまたは外科的処置を必要とするもの <p>大出血の基準にあてはまらない臨床的な出血は、小出血に分類した。さらに小出血は、治験薬の中止 (一時的または永続的) に至ったものと、それ以外に分類した。</p> <p>・肝機能検査 (中央臨床検査機関で実施)</p> <p>AST, ALT, ビリルビン, ALP の異常値 (1, 2, 3, 5 x ULN) 発現頻度</p>

表 2.7.6.4.4: 1 試験方法の概略 (10/11)

項目	内容
評価項目 評価基準 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> ・その他の安全性評価項目 有害事象, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査: 中央臨床検査機関で実施), 心電図, 血圧・脈拍数, 身体所見検査
試験のデザイン について	<p>本試験では前向き, ランダム化, 非盲検, 盲検下エンドポイント評価 (Prospective Randomised Open with Blinded outcome Evaluation, PROBE 法) のデザインを用いた。主要評価項目, 副次評価項目のアウトカムイベント, および大出血は, 盲検下で独立イベント評価委員会が審査・確認を行った。非盲検のバイアスを軽減するため, 以下の対策, 手順を組み込んだ。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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, 試験中の投与群別解析結果を明かさない。 ● 評価の管理監督は独立安全性データモニタリング委員会 (DSMB) が行う。 ● 治験実施施設で行う観察調査に基づきイベントを検出するよう症例報告書は設計した。 <p>また, 治験担当医師による報告のバイアスを軽減するため, 以下の対策, 手順も組み込んだ。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。
解析方法	<p>主要評価項目 (脳卒中/全身性塞栓症の発生) について, Cox 回帰モデルを用いて, BIBR 1048 MS 110 mg 1日2回と BIBR 1048 MS 150 mg 1日2回のワルファリンに対するハザード比とその両側信頼区間 (95%と97.5%) を算出し, 非劣性を評価した。多重性の調整には Hochberg の多重比較法を用い, 非劣性マージンは 1.46 としハザード比の上側信頼区間と比較した。非劣性が検証された場合に, 優越性についても検討した。また, 種々の感度分析とサブグループ解析を Cox 回帰モデルで実施した。投与群別に, 年間イベント率の算出と Kaplan-Meier 曲線を作成した。</p> <p>安全性は, 出血イベント (大出血, 小出血), 有害事象, 臨床検査などについて, Cox 回帰モデルによる解析や記述統計量の算出, 頻度表の作成を行った。</p> <p>薬物動態の解析は, 記述統計量の算出とロジスティック回帰分析を用いた。</p> <p>なお, 安全性データモニタリング委員会で無益性 (futility) に関する中間解析を2度実施した。日本人集団では, 全集団で実施した解析と同様の解析を実施した。</p>

BIBR 1048 MS 110 mg 1 日 2 回投与群（以下、DE 110 mg 群）が 6015 例、BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群（以下、DE 150 mg 群）が 6076 例、ワルファリン群が 6022 例の計 18113 例であった。国内での割付け例は計 326 例（DE 110 mg 群：107 例、DE 150 mg 群：111 例、ワルファリン群：108 例）であった。

治験薬投与例は計 18042 例であり、うち 17337 例（96.1%）が本試験を完了し、その内訳は 14034 例（77.8%）が治験薬投与完了であり、3303 例（18.3%）が治験薬投与は中止されたが、追跡調査が完了した例であった。ワルファリン群の治験薬投与完了例の割合は 80.5%であり、DE 110 mg 群（76.8%）および DE 150 mg 群（76.1%）に比べて高かった。試験完了例における主な治験薬投与中止理由は、アウトカムイベント発生、患者が治験薬の服用を好まず、有害事象であり、いずれもワルファリン群に比べて DE 110 mg 群および DE 150 mg 群でやや高かった。

試験途中で中止となり、追跡調査が完了しなかった例は、計 705 例（3.9%）であり、その割合は 3 投与群間で類似していた。

DE 110 mg 群および DE 150 mg 群では約 70%の症例が、またワルファリン群では 90.2%の症例が、割付け当日から治験薬の投与が行われた。

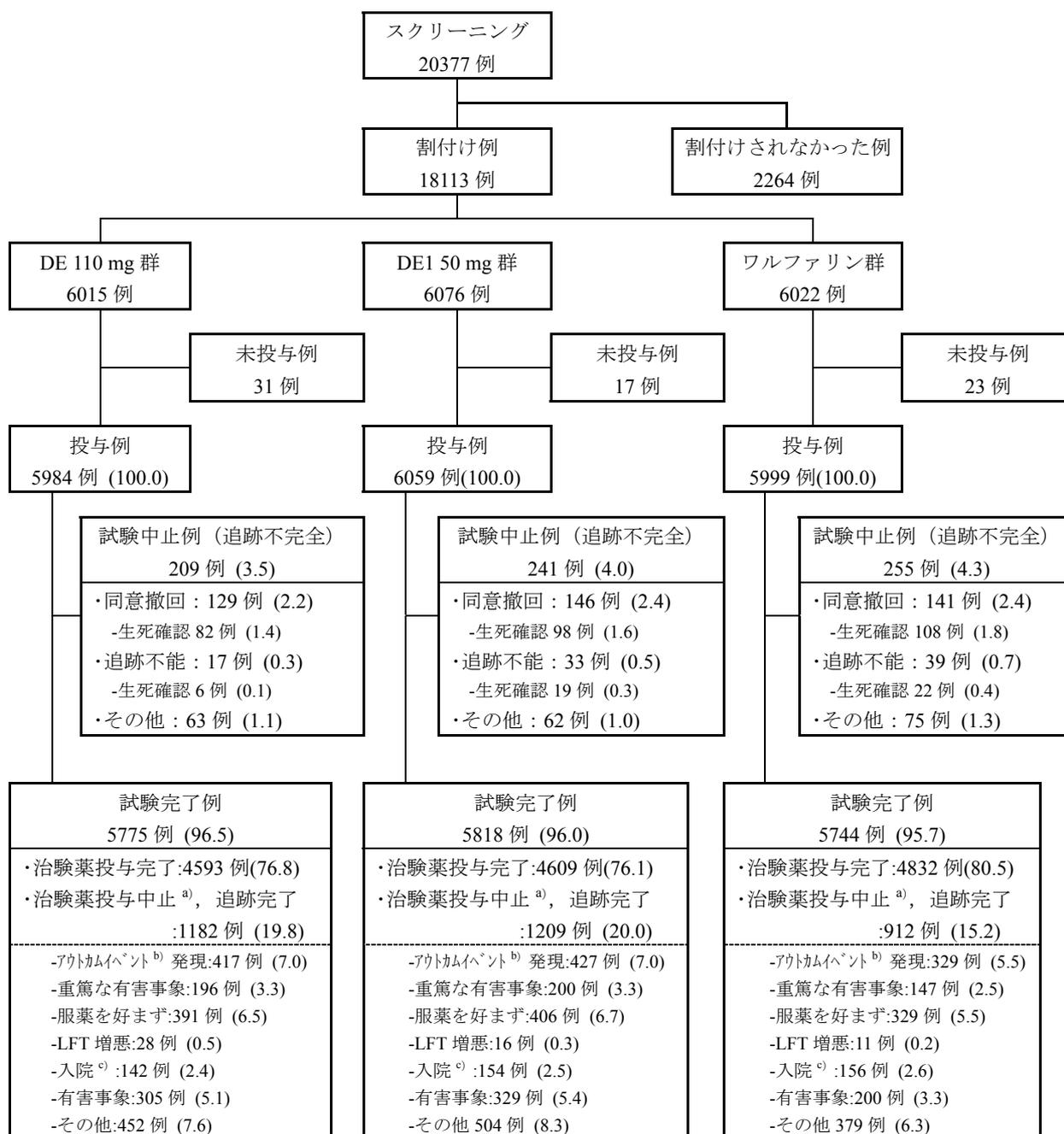


図 2.7.6.4.4: 1 症例の内訳

- a) 治験薬の中止理由は重複
- b) アウトカムイベント: 脳卒中, 全身性塞栓症, 心筋梗塞, 肺塞栓症, 一過性脳虚血発作, 出血および死亡
- c) 入院には待機的手術によるものを含む。

引用元: CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 10.1:2

(a) 治験薬投与中止例

治験薬投与中止例と中止理由を表 2.7.6.4.4: 2 に示す。最も頻度が高かった治験薬投与中止理由は「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による治験薬投与中止例の割合は、ワルファリン群の 3.0%に対して、DE 110 mg 群, DE 150 mg 群でそれぞれ 4.3%,

4.1%であった。大出血による治験薬投与中止例の割合は 3 投与群ともほぼ同じであった (0.9～1.1%)。

表 2.7.6.4.4: 2 治験薬投与中止例と中止理由^{a)} – 安全性解析対象集団

	DE 110 mg 群	DE 150 mg 群	Warfarin 群	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Subjects treated	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 didn't 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)
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)
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/hospitalisation/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) 治験薬投与中止理由は CRF (CRF 151 [Study Medication Discontinuation/Re-start]) の記入に基づく。死亡または早期中止の例で、中止理由が記入されていないものもあったため、図 2.7.6.4.4: 1 の例数と必ずしも一致しない。

注 複数の中止理由が記入されていた場合は、重複して集計した。

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 10.1.1.1:1

延べ計 13151 例 (DE 110 mg 群 : 4075 例, DE 150 mg 群 : 4510 例, ワルファリン群 : 4566 例) において治験薬投与の一時的中止がみられた [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.1:4]。主な理由は、処置または手術 (36.5%), アウトカムイベントに関連しない有害事象 (30.1%), 入院 (15.4%), アウトカムイベント (7.2%) であった。

(b) 治験実施計画書逸脱例

ランダム化割付け例における評価に影響する、または患者を危険な状態にする可能性のある重大な治験実施計画書逸脱例を表 2.7.6.4.4: 3 に示す。組入れ基準逸脱が 846 例 (4.7%) で、その内訳は選択基準逸脱が 554 例 (3.1%), 除外基準抵触が 299 例 (1.7%) にみられたが、治験実施計画書逸脱例および各逸脱項目の割合に、3 投与群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4.4: 3 重大な治験実施計画書逸脱例, ランダム化割付け例

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)	Total N (%)
Total randomised	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Entry criteria not met	282 (4.7)	304 (5.0)	260 (4.3)	846 (4.7)
Inclusion criteria	184 (3.1)	200 (3.3)	170 (2.8)	554 (3.1)
No documented AF	4 (0.1)	2 (0.0)	2 (0.0)	8 (0.0)
No additional risk factor	180 (3.0)	198 (3.3)	168 (2.8)	546 (3.0)
Exclusion criteria	101 (1.7)	107 (1.8)	91 (1.5)	299 (1.7)
History of valve disorders (Mitral Stenosis)	77 (1.3)	62 (1.0)	54 (0.9)	193 (1.1)
Disabling stroke within 6 months	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
Increase risk of bleeding	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.0)
Active liver disease	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
CrCL \leq 30mL/min (at screening)	15 (0.2)	32 (0.5)	30 (0.5)	77 (0.4)

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 10.2: 1

(c) 解析対象集団

本試験では下記の 5 種の解析対象集団で検討した。

- ・ランダム化集団： ランダム割付けされた症例
- ・安全性解析集団： ランダム化集団中, 1 回以上治験薬の投与を受けた症例
- ・治験薬投与集団： 治験薬投与期の 70%以上の期間で, または脳卒中/全身性塞栓症の発現までの期間の 70%以上の期間で治験薬の投与がなされた症例
- ・Per protocol 集団： 治験薬投与集団中, 重大な治験実施計画書逸脱のなかった症例
- ・PK/PD 解析集団： BIBR 1048 MS 群に割付けられ, 1 回以上血漿サンプルが採取された症例

ランダム化集団で有効性のすべての解析を行った。安全性解析集団, 治験薬投与集団および Per protocol 集団で主要有効性評価項目 (脳卒中/全身性塞栓症) の感度分析を行った。PK/PD 解析集団は 4.薬物動態の項での解析に用いた。各解析集団の例数を表 2.7.6.4.4: 4 に示す。

表 2.7.6.4.4: 4 解析対象集団

	DE 110 mg 群	DE 150 mg 群	Warfarin 群	Total
Randomized set	6015	6076	6022	18113
Safety set	5984	6059	5999	18042
Treated set	4982	4973	5275	15230
Per protocol set	4808	4782	5104	14694
PK/PD set	4992	5007	N/A	9999

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.1:1

なお、米国で実施された1例（患者番号31020）は試験参加の同意はあったが、”Health Insurance Portability and Accountability Act form”にサインをしなかった。データベースロック前に本患者を治験薬投与例として組み入れることが決定された。データベースロック後の外部法律専門家との協議の結果、本患者を治験薬投与例とし、死亡に関する解析においてのみイベント発生例として本報告書に含めるが、それ以外の情報は含めていない。

治験対象および有効性の記載においては、特に明示しない限り、ランダム化集団で解析を行った。

2. 治験対象

ランダム化集団 18113 例の人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 2.7.6.4.4: 5 に示す。各投与群の人口統計学的特性および基準値の特性は類似していた。対象患者の平均年齢は 71.5 歳で、男性が 63.6% を占めていた。人種では白人が 70.0% を占め、15.9% がアジア人であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■-3249-01, Table 15.1.4: 1]。平均体重は 82.6 kg であった。クレアチニンクリアランスの中央値は 68.4 mL/min であり、80 mL/min 以上、50~<80 mL/min、30~<50 mL/min の患者がそれぞれ 31.2%、45.8% および 18.5% であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■-3249-01, Table 15.1.4: 3]。30 mL/min 未満の患者が 77 例（0.4%）含まれていた。収縮期および拡張期血圧の平均値は、それぞれ 131.0 および 77.0 mmHg であった。心房細動は持続性、発作性および持続性の患者がそれぞれ、32.0%、32.8% および 35.2% であった。ランダム化割付け時点でそれまでのビタミン K 拮抗剤の使用期間が 2 カ月以下を含めた未使用患者（VKA naïve）が 50.4%、全くの未使用患者が 31.7% であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■-3249-01, Table 15.1.4: 5]。ペースメーカー、埋め込み型除細動器の装着患者はそれぞれ 10.7%、2.2% であった。過去に 27.6% の患者が電氣的除細動を、また、2.1% の患者が房室結節アブレーションを受けていた。

表 2.7.6.4.4: 5 人口統計学的特性および他の基準値の特性, ランダム化集団

	DE 110mg 群	DE 150mg 群	Warfarin 群	Total
Randomised [N(%)]	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Age (mean, years)	71.4	71.5	71.6	71.5
Male (%)	64.3	63.2	63.3	63.6
Race: white (%)	70.0	70.2	69.8	70.0
Weight (mean, Kg)	82.9	82.4	82.6	82.6
VKA naïve (%)	50.0	49.8	51.4	50.4
Never on VKA (%)	31.1	31.4	32.7	31.7
CrCL (median, mL/min)	68.7	67.9	68.5	68.4
Systolic BP (mean, mmHg)	130.8	130.9	131.2	131.0
Diastolic BP (mean, mmHg)	77.0	77.0	77.1	77.0
AF type [N(%)]				
Persistent	1950 (32.4)	1909 (31.4)	1930 (32.0)	5789 (32.0)
Paroxysmal	1929 (32.1)	1978 (32.6)	2036 (33.8)	5943 (32.8)
Permanent	2132 (35.4)	2188 (36.0)	2055 (34.1)	6375 (35.2)
Previous cardioversion	1658 (27.6)	1683 (27.7)	1651 (27.4)	4992 (27.6)
Previous AV nodal ablation	119 (2.0)	136 (2.2)	132 (2.2)	387 (2.1)
Pacemaker	613 (10.2)	679 (11.2)	646 (10.7)	1938 (10.7)
Implantable defibrillator	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)

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.2: 1

(a) 脳卒中危険因子

本試験で選択基準とした脳卒中危険因子の頻度は3投与群で類似していた(表 2.7.6.4.4: 6)。なお、本試験で選択基準とした脳卒中危険因子は AHA/ACC/ESC ガイドラインとわずかに異なっている(本試験では、高血圧、冠動脈疾患または糖尿病を有する 65 歳以上を危険因子としたが、AHA/ACC/ESC ガイドラインでは年齢の規定がない)。

表 2.7.6.4.4: 6 ベースラインでの脳卒中危険因子

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

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

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.2: 2

1 つおよび 2 つ危険因子を有した対象患者の割合は、それぞれ 31.1%、33.1%で、3 つ以上の危険因子を有していた患者は 32.8%であり、3 投与群で類似していた (表 2.7.6.4.4: 7 参照)。なお、対象患者の 3.0%は脳卒中危険因子を有していなかった (治験実施計画書逸脱例に該当)。

表 2.7.6.4.4: 7 ベースラインでの脳卒中危険因子数

	DE 110mg 群 N (%)	DE 150mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)	Total N (%)
Total randomised [N(%)]	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Number of risk factors [N(%)]				
0	180 (3.0)	198 (3.3)	168 (2.8)	546 (3.0)
1	1870 (31.1)	1927 (31.7)	1842 (30.6)	5639 (31.1)
2	1993 (33.1)	1946 (32.0)	2049 (34.0)	5988 (33.1)
3	1230 (20.4)	1224 (20.1)	1237 (20.5)	3691 (20.4)
4	523 (8.7)	546 (9.0)	525 (8.7)	1594 (8.8)
5	176 (2.9)	176 (2.9)	152 (2.5)	504 (2.8)
6	36 (0.6)	52 (0.9)	45 (0.7)	133 (0.7)
7	5 (0.1)	7 (0.1)	4 (0.1)	16 (0.1)
8	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Missing	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.4: 15

ベースラインでの平均 CHADS2 スコアは 3 投与群共に 2.1 (中央値: 2.0) であった (表 2.7.6.4.4: 8)。全対象患者の約 1/3 は CHADS2 スコアが 3 以上であった。

表 2.7.6.4.4: 8 ベースラインでの CHADS2 スコア

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)	Total N (%)
Total randomised [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

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.2: 3

(b) ベースラインでの使用薬剤

ベースラインで使用されていた主な薬剤を表 2.7.6.4.4: 9 に示す。対象患者の約 88% に抗血栓薬が使用されていた（経口凝固薬：62.3%，ASA：39.5%，クロピドグレル：5.6%など）。降圧薬は 80.1% の患者に、また、β遮断薬、Ca 拮抗薬、ジゴキシンなどの心房細動患者に通常使用される薬剤は約 90% の患者に使用されていた。また、プロトンポンプ阻害薬は 14.2% の患者で使用されていた。ベースラインでの薬剤の種類および頻度は 3 投与群で類似していた。

表 2.7.6.4.4: 9 ベースラインでの主な使用薬剤

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)	Total N (%)
Randomised	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Antithrombotic Therapy				
Oral Anticoagulant				
ASA	3783 (62.9)	3789 (62.4)	3708 (61.6)	11280 (62.3)
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)
ASA+Clopidogrel	214 (3.6)	211 (3.5)	228 (3.8)	653 (3.6)
Antihypertensive				
Diuretic	3049 (50.7)	3117 (51.3)	3073 (51.0)	9239 (51.0)
ACE inhibitors	2700 (44.9)	2755 (45.3)	2670 (44.3)	8125 (44.9)
ARB	1449 (24.1)	1470 (24.2)	1418 (23.5)	4337 (23.9)
Beta-blocker, Ca channel blocker and other drugs used in AF				
Beta-blocker	3790 (63.0)	3887 (64.0)	3722 (61.8)	11399 (62.9)
Digoxin	1781 (29.6)	1742 (28.7)	1767 (29.3)	5290 (29.2)
Amiodarone	647 (10.8)	672 (11.1)	657 (10.9)	1976 (10.9)
Verapamil	352 (5.9)	350 (5.8)	369 (6.1)	1071 (5.9)
Quinidine	28 (0.5)	25 (0.4)	31 (0.5)	84 (0.5)
Metabolic, anti-inflammatory and other				
Statin	2702 (44.9)	2682 (44.1)	2674 (44.4)	8058 (44.5)
Proton pump inhibitor	847 (14.1)	878 (14.5)	842 (14.0)	2567 (14.2)
NSAIDs	311 (5.2)	294 (4.8)	319 (5.3)	924 (5.1)
COX2	79 (1.3)	86 (1.4)	79 (1.3)	244 (1.3)

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.2: 4

(c) 治験薬投与期間中の併用薬

治験薬投与期間中の主な併用薬を表 2.7.6.4.4: 10 に示す。併用薬の種類および頻度は 3 投与群で類似していた。治験薬投与期間中に 39.7%の患者に ASA が 1 回以上併用され、治験薬投与期間を通じて併用された患者の割合は 20.5%であった。クロピドグレルは 7.4%の患者で 1 回以上併用され、2.4%の患者では治験薬投与期間を通じて併用された。ASA+クロピドグレルが治験薬投与期間を通じて併用された患者の割合は 1.2%であった。

プロトンポンプ阻害薬は 23.5%の患者で併用（1 回以上）され、BIBR 1048 MS の 2 用量群の併用率（DE 110 mg 群：24.6%，DE 150 mg 群：24.7%）は、ワルファリン群（21.1%）に比べてわずかであるが高かった。

アミオダロン、ベラパミル、ジルチアゼムおよびキニジンの併用率（1 回以上）は、それぞれ 14.9%，7.2%，11.8%および 0.7%であった。

表 2.7.6.4.4: 10 治験薬投与期間中の主な併用薬

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)	Total N (%)
Total randomised	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)	18113 (100.0)
Antithrombotic therapy				
ASA				
Used any 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 any 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 any 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)
Antihypertensives				
ARB				
Used any 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)
ACE inhibitors				
Used any 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)
Beta-blocker, Ca channel blocker and other drugs used in AF				
Diltiazem				
Used any 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)
Beta blocker				
Used any 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)
Amiodarone				
Used any 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)
Quinidine				
Used any 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)
Verapamil				
Used any 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)
Metabolic, anti-inflammatory and other				
Statin				
Used any 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)
Cox2				
Used any 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)
NSAIDs				
Used any 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)
Proton pump inhibitors				
Used any 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)

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.2: 5

(d) 服薬コンプライアンス

(i) BIBR 1048 MS

BIBR 1048 MS 群の95%以上の患者で、BIBR 1048 MS のコンプライアンスは良好（服薬率：80～120%）であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.5:9 参照]。

(ii) ワルファリン

ワルファリンのコンプライアンスは、INR のコントロール状況によって判断した。INR のコントロールは、ワルファリン服用中の INR が 2.0～3.0 の目標範囲にあった時間、いわゆる治療域内時間（time in therapeutic range, TTR）の割合（%）を指標とした。なお、この割合は Rosendaal 法による線形補間を INR の各測定間に行い計算した。

INR のコントロール

平均 INR 治療域内（2.0～3.0）時間の割合の推移を図 2.7.6.4.4: 2 に示す。平均 INR 治療域内時間の割合は治験期間を通じて増加した。治験薬投与期間における全平均 INR 治療域内時間の割合は 64.2%（中央値：67.1%）であった（U-3249-01, Table 15.1.5:10 参照）。治験期間を通じて INR 治療域内（2.0～3.0）時間の割合は単調増加し、INR 2 未満の時間の割合は単調減少した。これに対して INR 3 超の時間の割合はランダム化 6 カ月後から試験終了時まで 13.0～13.6% でほぼ一定であった。

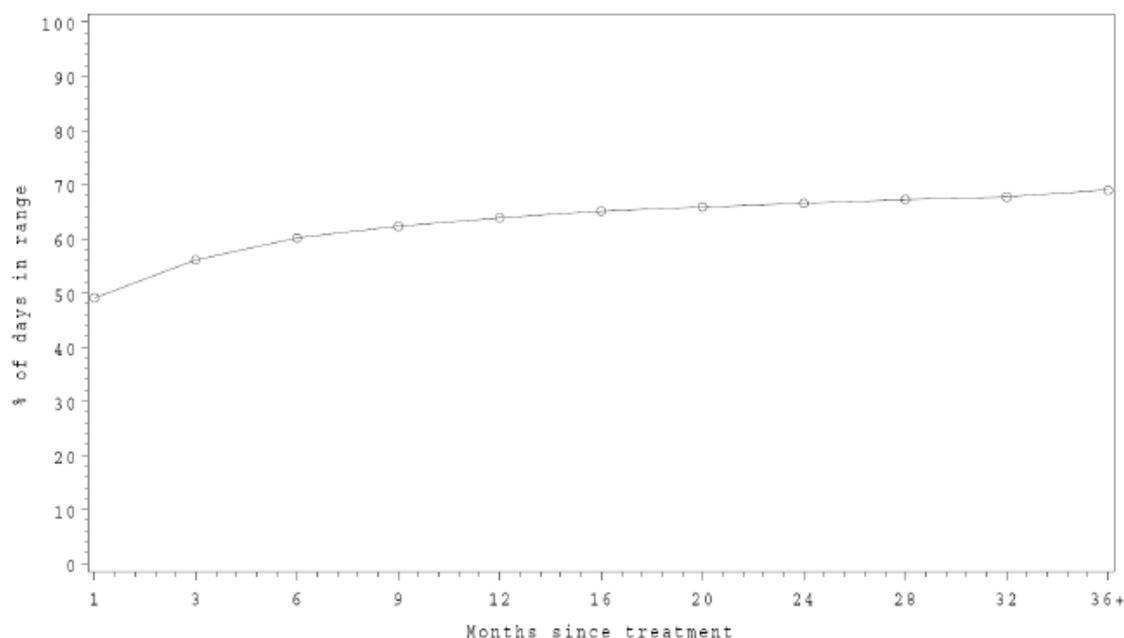


図 2.7.6.4.4: 2 平均 INR 治療域内（2.0～3.0）時間の割合の推移

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.3.2:1

ビタミン K 拮抗剤の使用経験の有無と INR コントロール

試験期間を通じてビタミン K 拮抗剤の使用経験患者における平均 INR 治療域内時間の割合は、ビタミン K 拮抗剤の使用期間が 2 カ月以下である未使用患者 (VKA naïve) に比べて高く推移した (図 2.7.6.4.4: 3)。ビタミン K 拮抗剤の使用経験患者における全平均 INR 治療域内時間の割合は 66.9% (中央値 : 69.2%) で、使用経験のない患者 (VKA naïve) は 61.6% (中央値 : 64.6%) であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.5:11]。

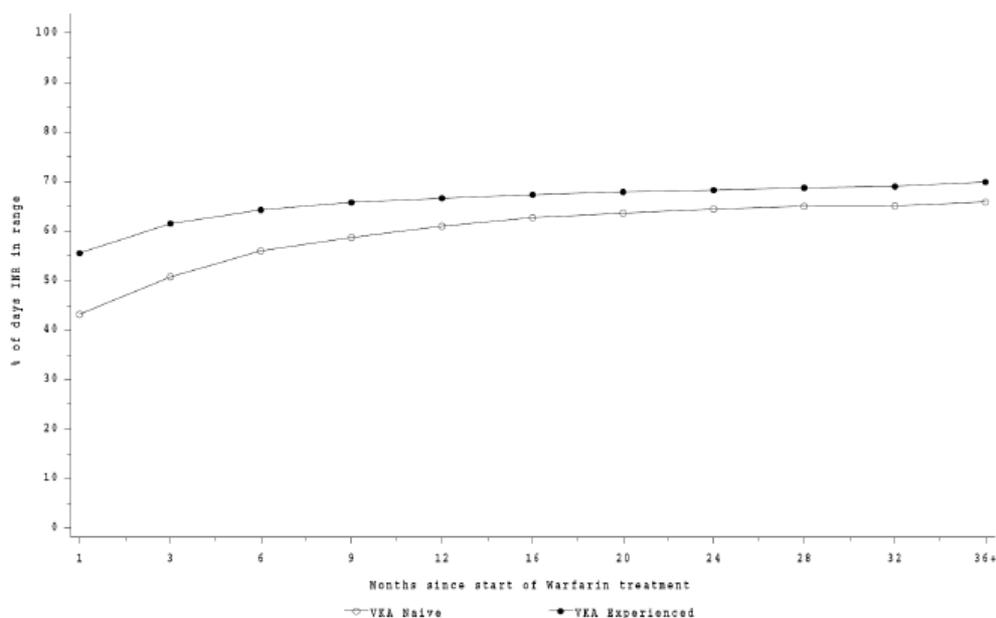


図 2.7.6.4.4: 3 ビタミン K 拮抗剤使用経験の有無別の平均 INR 治療域 (2.0~3.0) 内時間の割合の推移

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.3.2:2

試験実施地域および国別の INR コントロール

試験実施地域別の全平均 INR 治療域 (2.0~3.0) 内時間の割合は、西欧州 (1484 例) の 68.7% (中央値 : 71.8%) および米国/カナダ (2100 例) の 66.7% (中央値 : 68.4%) に対して、アジア (880 例) は 54.3% (中央値 : 56.3%) と低かった (図 2.7.6.4.4: 4, U-3249-01, Table 15.5:13 参照)。

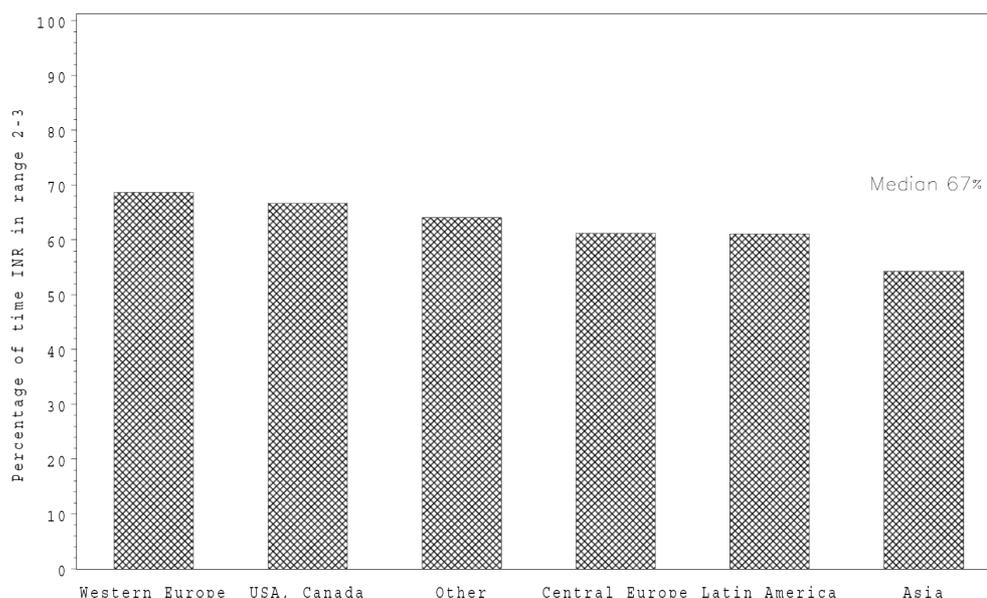


図 2.7.6.4.4: 4 試験実施地域別の平均 INR 治療域 (2.0~3.0) 内時間の割合 (%)

引用元: CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.3.2: 3

日本の試験においては、70歳以上の患者での目標 INR は 2.0~2.6 に設定され、日本での患者 (108 例) での全平均 INR 治療域 (2.0~3.0) 内時間の割合は 57.6% (中央値: 56.8%) であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.5: 12 参照]。

INR 治療域内の患者の割合

投与期間全体で INR 治療域内 (2.0~3.0) 時間が 55%以上、60%以上であった患者の割合は、それぞれ 73.0%および 64.8%であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.5.16, Table 15.1.5.20]。

ビタミン K 拮抗剤の使用経験患者では、使用経験のない患者に比較して、INR コントロールは良好であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.5: 18, Table 15.1.5: 22]。

広い INR 範囲 (1.8~3.2, 1.5~4.0) でのコントロール

1.8~3.2 の INR 範囲内の全平均時間は 78.6% (中央値: 83.3%) [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.5: 24], 1.5~4.0 の INR 範囲内の全平均時間は 92.9% (中央値: 97.3%) であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.1.5:27]。

3. 有効性

(a) 主要評価項目

ランダム割付け後の脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 11 に示す。治験期間においてランダム割付け後に発生した初回脳卒中/全身性塞栓症が独立イベント評価委員会で審査

され、確認された (DE 110 mg 群 : 182 例, DE 150 mg 群 : 133 例, ワルファリン群 : 198 例)。年間発生率は、それぞれ 1.53%、1.10%および 1.68%であった。

表 2.7.6.4.4: 11 脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率

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

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

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

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.1: 1

初回脳卒中／全身性塞栓症の発生の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4: 5 に示す。

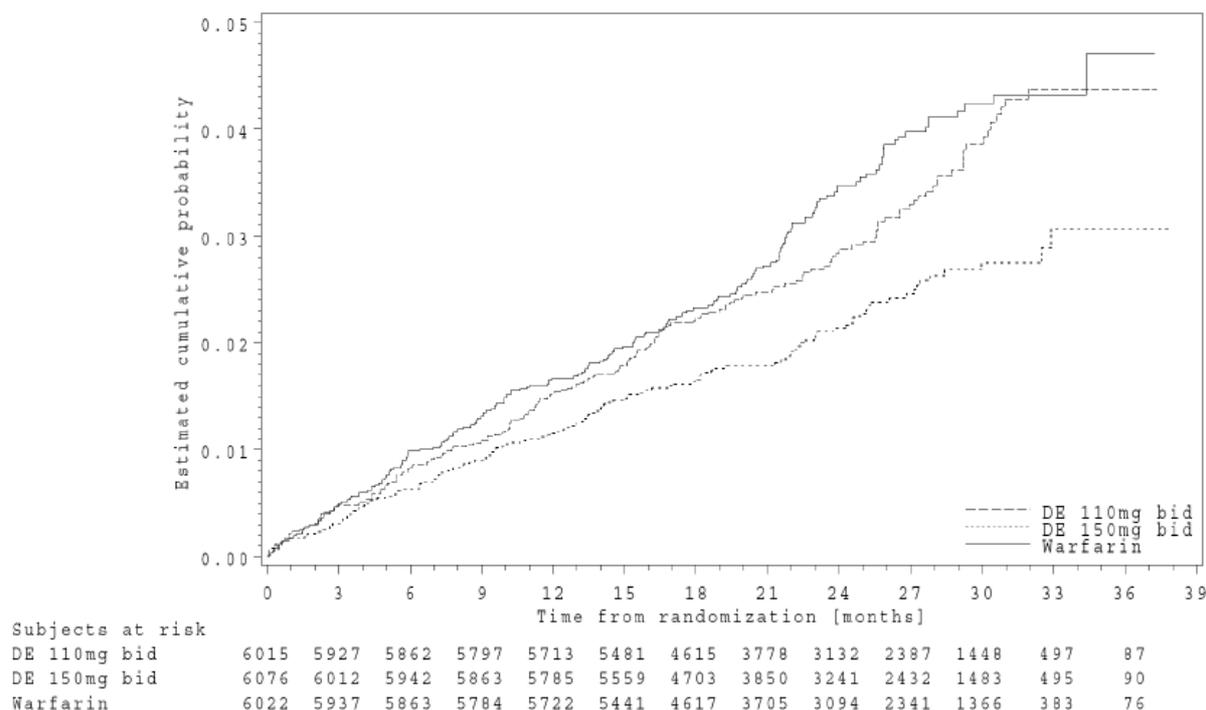


図 2.7.6.4.4: 5 初回脳卒中／全身性塞栓症の発生の Kaplan-Meier 曲線

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.1: 1

BIBR 1048 MS の 2 用量群は共にワルファリン群に対する非劣性を示した (表 2.7.6.4.4: 12)。ワルファリン群に対する DE 110 mg 群の複合エンドポイント (脳卒中／全身性塞栓症) についてのハ

ザード比は 0.91, その 95%信頼区間は 0.75~1.12 であった。2 用量群共に 95%信頼区間の上限は, 治験実施計画書で規定したマージンの 1.46 未満であり, 1.46 を用いた非劣性検定での p 値は, いずれも <0.0001 であった。DE 110 mg 群および DE 150 mg 群のワルファリン群と比較した相対リスクの低下は, それぞれ 9%および 34%であった。

DE 150 mg 群は複合エンドポイント (脳卒中/全身性塞栓症) において, ワルファリン群に対して優越性を示した。ワルファリン群に対する DE 150 mg 群の複合エンドポイントについてのハザード比は 0.66, その 95%信頼区間は 0.53~0.82 であった。DE 150 mg 群とワルファリン群間の p 値は両側 0.0002 であった。なお, DE 110 mg 群のワルファリン群に対する優越性は認められなかった (p=0.3701)。

また, 非劣性マージン 1.38 を用いた場合も, BIBR 1048 MS の 2 用量群は共にワルファリン群に対する非劣性を示した (p<0.0001)。

表 2.7.6.4.4: 12 脳卒中/全身性塞栓症の複合エンドポイントのハザード比と信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Non-Inferiority Analysis		
Hazard ratio (SE)	0.91 (0.09)	0.66 (0.07)
95% CI	0.75, 1.12	0.53, 0.82
97.5% CI	0.72, 1.15	0.51, 0.84
p-value for non-inferiority using 1.46	<.0001	<.0001
p-value for non-inferiority using 1.38	<.0001	<.0001
Superiority Analysis		
p-value for equality	0.3701	0.0002

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.1: 2

(i) 脳卒中/全身性塞栓症のイベントの感度分析

初回イベント数 450 についての解析

本試験での脳卒中/全身性塞栓症のイベント数は 450 と想定していたが, 試験終了時におけるそのイベント数は 513 となった。したがって, 感度分析として初回イベント数 450 について解析を行った (最終イベント : 2008 年 10 月 30 日)。

初回イベント数 450 に関する解析結果は, 初回イベント数 513 での結果と同様であり, 非劣性マージン 1.46 または 1.38 においても, ダビガトランの 2 用量群ともにワルファリンに対する非劣性が認められ, DE 150 mg 群のワルファリン群に対する優越性が認められた [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.1.2:1 および 2]。

INR コントロール状態別の解析

主要評価項目について BIBR 1048 MS 群と INR コントロール状態が良好なワルファリン投与例を試験期間中で比較した。この解析ではすべての BIBR 1048 MS 群と各患者レベルで INR を 2.0~3.0 に維持した時間が 65%未満または 65%以上のワルファリン投与例を比較した (表 2.7.6.4.4: 13)。なお, バイアスを最小限にするためベースライン時の CHADS2 スコアを投与群と共に Cox 回帰モ

デルに含め、解析には安全性解析対象集団を用いた。INR を 2.0~3.0 に維持した時間の割合の平均値が 65%未満のワルファリン投与例と比較すると、DE 110 mg 群のハザード比は 0.74 (95%信頼区間 : 0.56, 0.97)、DE 150 mg 群のハザード比は 0.49 (95%信頼区間 : 0.36, 0.67) であり、両群とも 95%信頼区間の上限が 1 未満でワルファリン投与例よりも有意に優れていた。これに対し、INR を 2.0~3.0 に維持した時間の割合の平均値が 65%以上のワルファリン投与例と比較すると、DE 110 mg 群のハザード比は 1.03 (95%信頼区間 : 0.77, 1.37)、DE 150 mg 群のハザード比は 0.69 (95%信頼区間 : 0.50, 0.93) であり、DE 110 mg 群は 95%信頼区間の上限が 1.46 未満でワルファリン投与例よりも劣らず、DE 150 mg 群は 95%信頼区間の上限が 1 未満でワルファリン投与例よりも有意に優れていた。

表 2.7.6.4.4: 13 ワルファリン投与例の INR コントロール状態別の脳卒中／全身性塞栓症の複合エンドポイントのハザード比と 95%信頼区間 : 安全性解析集団

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

解析には共変量として CHADS2 スコアを含む Cox 回帰モデルを用いた。
引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.1.1:2

治験担当医師の報告したイベントについての解析

治験担当医師から計 561 例で脳卒中の報告があり、うち 487 例が独立イベント評価委員会で確認された (表 2.7.6.4.4: 14)。また、治験担当医師の報告の全身性塞栓症のうち、約半数例の事象が独立イベント評価委員会で確認された。

治験担当医師報告の脳卒中／全身性肺塞栓症の解析結果は、独立イベント評価委員会で確認された脳卒中／全身性肺塞栓症の結果と一致していた。

表 2.7.6.4.4: 14 治験担当医師報告のイベント数と独立イベント評価委員会による確認のイベント数

	DE 110 mg 群		DE 150mg 群		Warfarin 群	
	# of events adjudicated N	# of events agreed N (%)	# of events adjudicated N	# of events agreed N (%)	# of events adjudicated N	# of events agreed N (%)
Stroke	196	173 (88.3)	154	129 (83.8)	211	185 (87.7)
Ischemic	153	137 (89.5)	109	91 (83.5)	124	108 (87.1)
Haemorrhagic	15	13 (86.7)	18	13 (72.2)	60	44 (73.3)
Uncertain	26	6 (23.1)	27	6 (22.2)	26	6 (23.1)
Missing type	2	0	0	0	1	0
SEE	33	15 (45.5)	36	14 (38.9)	29	19 (65.5)
PE	18	14 (77.8)	21	19 (90.5)	13	11 (84.6)
MI	103	89 (86.4)	112	103 (92.0)	91	71 (78.0)
TIA	94	81 (86.2)	102	99 (97.1)	120	112 (93.3)
Major bleeds	402	377 (93.8)	497	461 (92.8)	483	451 (93.4)
Vascular death	282	276 (97.9)	270	261 (96.7)	309	299 (96.8)
Non-vascular death	163	151 (92.6)	172	157 (91.3)	181	161 (89.0)

of events adjudicated : 審査のため独立イベント評価委員会に送られたアウトカムイベント数

of events agreed : 独立イベント評価委員会で確認されたイベント数

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.1.1: 4

安全性解析対象集団での解析

安全性解析対象集団における解析結果もランダム化集団での結果と一致していて、ワルファリン群に比較した BIBR 1048 MS の 2 用量群のハザード比は低かった (表 2.7.6.4.4: 15)。DE 110 mg 群および DE 150 mg 群は共にワルファリン群に対して非劣性を示し (p<0.001), DE 150 mg 群はワルファリン群に対して優越性が認められた。

表 2.7.6.4.4: 15 安全性解析対象集団での脳卒中／全身性塞栓症の複合エンドポイントのハザード比

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	0.85 (0.10)	0.56 (0.07)
95% CI	0.67, 1.07	0.43, 0.73
97.5% CI	0.65, 1.1	0.42, 0.76
p-value for non-inferiority ^{a)}	<.0001	<.0001

a) 治験実施計画書で予め定めた非劣性マージン 1.46 に基づく

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.1.1: 5

(b) 副次評価項目

(i) 脳卒中, 全身性塞栓症または全死亡の発生の解析

脳卒中／全身性塞栓症／全死亡の複合エンドポイントの解析結果は, BIBR 1048 MS の 2 用量群はともにワルファリン群に対して主要評価項目の結果と同様の傾向を示し, DE 150 mg 群はワルファリン群に対して優越性が認められた。

脳卒中／全身性塞栓症／全死亡の複合エンドポイントが計 1,703 例でみられた (DE 110 mg 群: 575 例, DE 150 mg 群: 518 例, ワルファリン群: 610 例) (表 2.7.6.4.4: 16)。

表 2.7.6.4.4: 16 脳卒中／全身性塞栓症／全死亡の複合エンドポイントの年間イベント率

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Randomised	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Subjects with Stroke/SEE/death	575 (4.83)	518 (4.30)	609 (5.16)
Stroke	171 (1.44)	121 (1.01)	184 (1.56)
SEE	14 (0.12)	13 (0.11)	19 (0.16)
Death	445 (3.74)	437 (3.63)	486 (4.12)

注 1) 患者番号 31020 (2.7.6.1.2, 1 (c) 項を参照) を加えると, ワルファリン群の脳卒中／全身性塞栓症／全死亡は 610 例, 全死亡は 487 例となる

注 2) 各イベント発生患者では, 複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計患者・年=全ランダム化症例 (試験終了日-ランダム化の日+1) の合計/365.25

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

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.2.1: 1

初回脳卒中／全身性塞栓症／全死亡の発生の Kaplan-Meier 曲線では，DE 150 mg 群は投与 1 カ月後からワルファリン群より低くなり，以後も最も低く推移した。DE 110 mg 群は投与 1 年後以降，ワルファリン群より低くなり，試験終了時までワルファリン群よりも低く推移した(図 2.7.6.4.4: 6)。

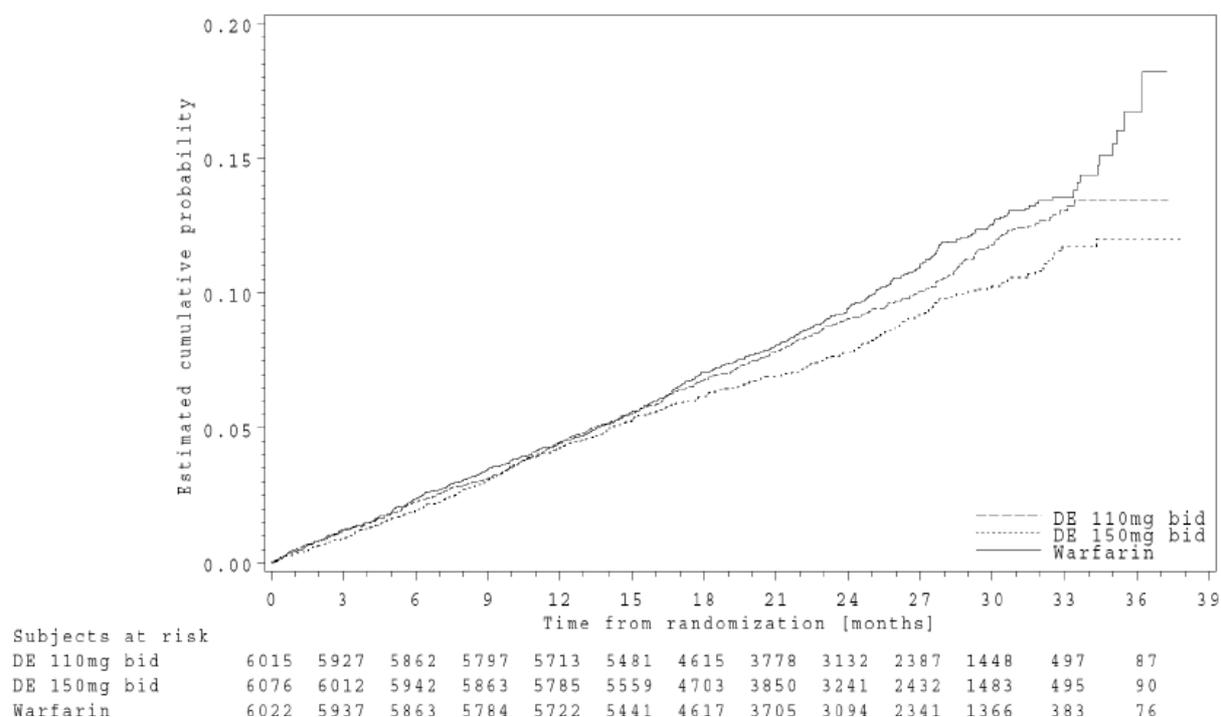


図 2.7.6.4.4: 6 初回脳卒中／全身性塞栓症／全死亡の発生の Kaplan-Meier 曲線

引用元：CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U-3249-01，Figure 11.4.1.2.1:1

脳卒中／全身性塞栓症／全死亡のリスクは DE 110 mg 群でワルファリン群と比較して 7%低下したが，両群間に有意な差はみられなかった。ワルファリン群に対する DE 150 mg 群の相対リスクは 17%の有意な低下を示した (p=0.0018) (表 2.7.6.4.4: 17)。

表 2.7.6.4.4: 17 脳卒中／全身性塞栓症／全死亡の複合エンドポイントのハザード比と 95%信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	0.93 (0.05)	0.83 (0.05)
95% CI	0.83, 1.05	0.74, 0.93
p-value	0.2448	0.0018

引用元：CTD 5.3.5.1-4，試験 1160.26，U-3249-01，Table 11.4.1.2.1: 2

(ii) 脳卒中，全身性塞栓症，肺塞栓症，心筋梗塞または血管死の発生の解析

脳卒中／全身性塞栓症／肺塞栓症／心筋梗塞／血管死の複合エンドポイントは，脳卒中／全身性塞栓症および脳卒中／全身性塞栓症／全死亡の複合エンドポイントの結果と同様の傾向であった。ワルファリン群と比較して，複合エンドポイントの年間イベント率は DE 110 mg 群はほぼ同じで

あり、DE 150 mg 群は低かった（表 2.7.6.4.4: 18）。血管死と脳卒中が複合エンドポイントに大きく影響した。

表 2.7.6.4.4: 18 脳卒中／全身性塞栓症／肺塞栓症／心筋梗塞／血管死の複合エンドポイントの年間イベント率

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Subjects randomised	6015	6076	6022
Subject-year	11900	12039	11797
Subjects with composite endpoint	493 (4.14)	433 (3.60)	496 (4.20)
Stroke	171 (1.44)	121 (1.01)	184 (1.56)
SEE	14 (0.12)	13 (0.11)	19 (0.16)
PE	14 (0.12)	18 (0.15)	11 (0.09)
MI	86 (0.72)	89 (0.74)	63 (0.53)
Vascular death	288 (2.42)	273 (2.27)	316 (2.68)

注 1) 患者番号 31020 (2.7.61.2, 1 (c) 項を参照) を加えると、ワルファリン群の複合エンドポイントは 497 例、血管死は 317 例となる

注 2) 各イベント発生患者では、複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計患者・年＝全ランダム化症例（試験終了日－ランダム化の日＋1）の合計/365.25

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

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.2.2: 1

DE 150 mg 群の脳卒中／全身性塞栓症／肺塞栓症／心筋梗塞／血管死の複合エンドポイントはワルファリン群比較して有意に低下した（相対リスクは 15%の低下, p=0.0164）。DE 110 mg 群とワルファリン群間には有意な差はみられなかった（表 2.7.6.4.4: 19）。

表 2.7.6.4.4: 19 脳卒中／全身性塞栓症／肺塞栓症／血管死の複合エンドポイントのハザード比と 95%信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	0.99 (0.06)	0.85 (0.06)
95% CI	0.87, 1.12	0.75, 0.97
p-value	0.8242	0.0164

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.2.2: 2

(c) その他の評価項目

(i) その他の複合エンドポイント

虚血性脳卒中, 全身性塞栓症, 肺塞栓症, 心筋梗塞, 一過性脳虚血発作, 入院および全死亡の発生の解析

この複合エンドポイントの年間イベント率に最も影響したイベントは入院であった（表 2.7.6.4.4: 20）。DE 110 mg 群および 150 mg 群のワルファリン群と比較したハザード比は、それぞれ 0.92

($p=0.0022$) および 0.97 ($p=0.3126$) であり、リスクの低下率は、それぞれ 8%, 3%であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.2.3: 2]。

表 2.7.6.4.4: 20 虚血性脳卒中／全身性塞栓症／肺塞栓症／心筋梗塞／一過性脳虚血発作／入院／全死亡の複合エンドポイントの年間イベント率 (%)

	DE 110mg 群 N (%)	DE 150mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Subjects randomised	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Subjects with composite endpoint	2471 (20.76)	2598 (21.58)	2625 (22.25)
Ischemic stroke	152 (1.28)	102 (0.85)	132 (1.12)
SEE	14 (0.12)	13 (0.11)	19 (0.16)
PE	14 (0.12)	18 (0.15)	11 (0.09)
MI	86 (0.72)	89 (0.74)	63 (0.53)
TIA	70 (0.59)	86 (0.71)	98 (0.83)
All-cause death	445 (3.74)	437 (3.63)	486 (4.12)
Vascular death	288 (2.42)	273 (2.27)	316 (2.68)
Hospitalizations	2311 (19.42)	2430 (20.18)	2458 (20.84)

注 1) 患者番号 31020 (2.7.61.2, 1 (c) 項を参照) を加えると、ワルファリン群の全死亡は 487 例、血管死は 317 例となる

注 2) 各イベント発生患者では、複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計患者・年＝全ランダム化症例 (試験終了日－ランダム化の日+1) の合計/365.25

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

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.1:1

Net clinical benefit (NCB : 脳卒中, 全身性塞栓症, 肺塞栓症, 心筋梗塞, 全死亡および大出血)

DE 110 mg および 150 mg 群の脳卒中, 全身性塞栓症, 肺塞栓症, 心筋梗塞, 全死亡および大出血の複合エンドポイントの年間イベント率 (7.08% および 6.89%) はワルファリン群 (7.63%) に比較して低かった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.2.3: 3]。DE 110 mg 群および 150 mg 群のワルファリン群と比較したハザード比は、それぞれ 0.93 ($p=0.1050$) および 0.91 ($p=0.0393$) であり、リスクの低下率は、それぞれ 7%, 9%であった (表 2.7.6.4.4: 21)。

表 2.7.6.4.4: 21 Net clinical benefit (NCB)のハザード比と 95%信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	0.93 (0.04)	0.91 (0.04)
95% CI	0.84, 1.02	0.82, 1.00
p-value	0.1050	0.0393

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.1:2

(ii) 複合エンドポイントの個々の評価項目

脳卒中

虚血性脳卒中、出血性脳卒中および分類不能の脳卒中（CT または MRI などの画像所見なし）別の年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 22 に示す。本試験において 1 回以上の脳卒中が発生した患者数は計 476 例であった。

表 2.7.6.4.4: 22 脳卒中分類別の年間イベント率 (%)

	DE 110mg 群 N (%)	DE 150mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Subjects randomised	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Stroke	171 (1.44)	121 (1.01)	184 (1.56)
Ischemic stroke	152 (1.28)	102 (0.85)	132 (1.12)
Haemorrhagic stroke	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Stroke of uncertain classifications	7 (0.06)	9 (0.07)	10 (0.08)

注 1) 各イベント発生患者では、複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれひとつとして集計患者・年=全ランダム化症例（試験終了日-ランダム化の日+1）の合計/365.25
年間イベント率 (%) = (イベント発生患者の例数/患者・年) × 100
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2:1

脳卒中の発生件数はワルファリン群が最も多かった（DE 110 mg 群：183 件、DE 150 mg 群：131 件、ワルファリン群：192 件）。脳卒中の発生が 1 件であった患者は計 451 例、2 件が計 20 例、3 件以上が計 5 例であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.5.4: 9]。

・虚血性脳卒中

DE 150 mg 群の虚血性脳卒中の年間イベント率はワルファリン群に比べて低く（0.85% vs 1.12%），ハザード比で有意な差が認められた（ $p=0.0337$ ）（表 2.7.6.4.4: 23）。DE 110 mg 群とワルファリン群間には有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.4: 23 虚血性脳卒中のハザード比と 95%信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	1.14 (0.14)	0.76 (0.10)
95% CI	0.91, 1.44	0.58, 0.98
p-value	0.2578	0.0337

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2: 2

Kaplan-Meier 曲線から投与開始初期から DE 150 mg 群における虚血性脳卒中の発生がワルファリン群および DE 150 mg 群に比較して低く、以後も維持されたことが認められた（図 2.7.6.4.4: 7）。

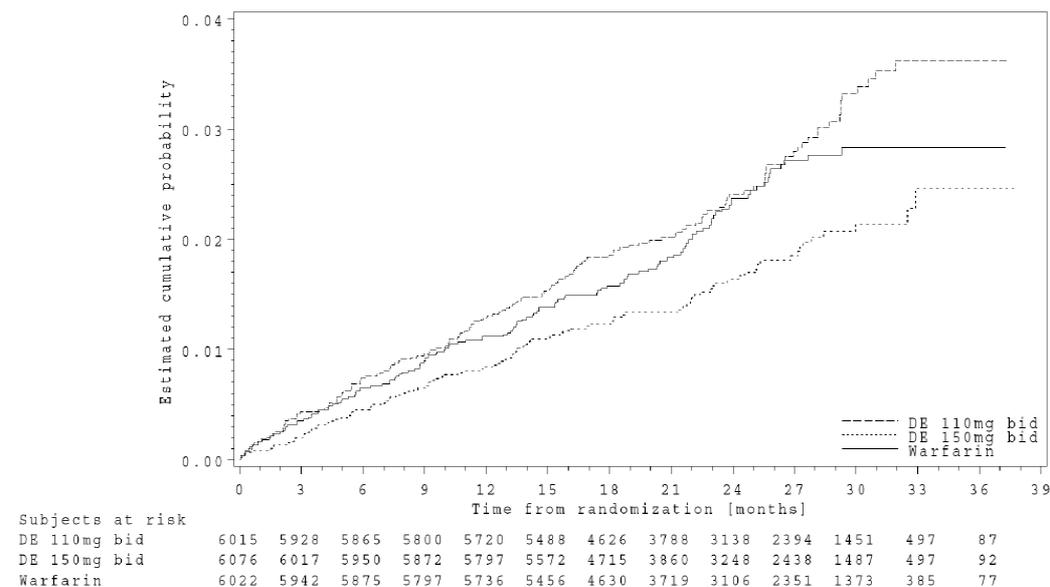


図 2.7.6.4.4: 7 虚血性脳梗塞の発生の Kaplan-Meier 曲線

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.3.2: 1

・ 出血性脳卒中

DE 110 mg 群および 150 mg 群における出血性脳卒中のリスクはワルファリン群に比較して、それぞれ 69%および 74%の有意な低下を示した(それぞれ, $p=0.0001$ および $p<0.0001$) (表 2.7.6.4.4: 24)。

表 2.7.6.4.4: 24 出血性脳卒中のハザード比と 95%信頼区間

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

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2: 3

DE 110 mg 群および 150 mg 群における出血性脳卒中の発生率はワルファリン群に比較して、投与開始直後から低くなり、その後もその差は拡大した (図 2.7.6.4.4: 8)。

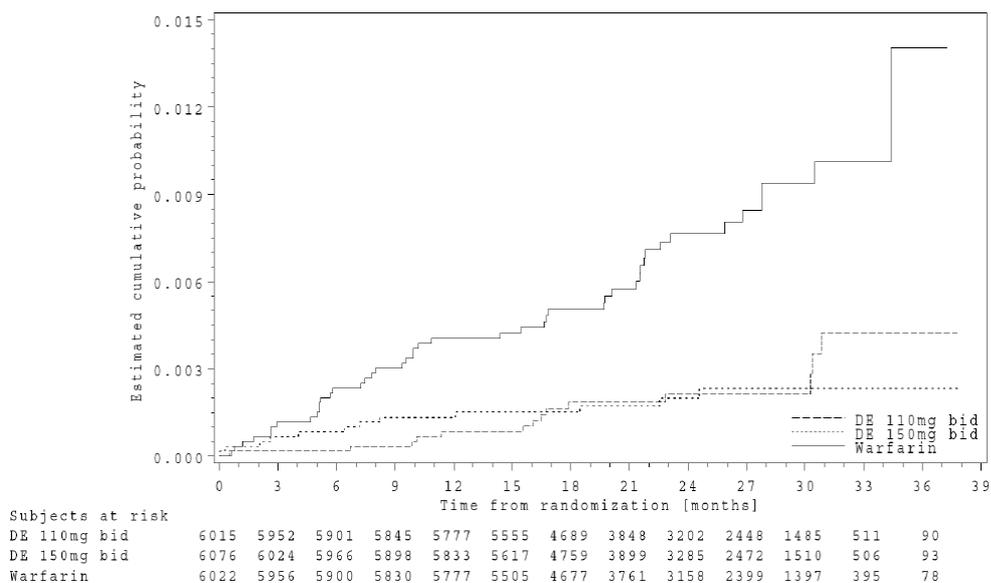


図 2.7.6.4.4: 8 出血性脳梗塞発生の Kaplan-Meier 曲線

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.3.2: 2

・頭蓋内出血

DE 110 mg 群および 150 mg 群における頭蓋内出血のリスクはワルファリン群に比較して、それぞれ 71%および 59%と有意に低下した（共に $p < 0.0001$ ）（表 2.7.6.4.4: 25）。

表 2.7.6.4.4: 25 頭蓋内出血のハザード比と 95%信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	0.29 (0.07)	0.41 (0.08)
95% CI	0.19, 0.45	0.28, 0.61
p-value	<0.0001	<0.0001

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2:4

DE 110 mg 群および 150 mg 群における頭蓋内出血の発生率はワルファリン群に比較して、投与開始直後から低くなり、その後もその差は拡大した（図 2.7.6.4.4: 9）。

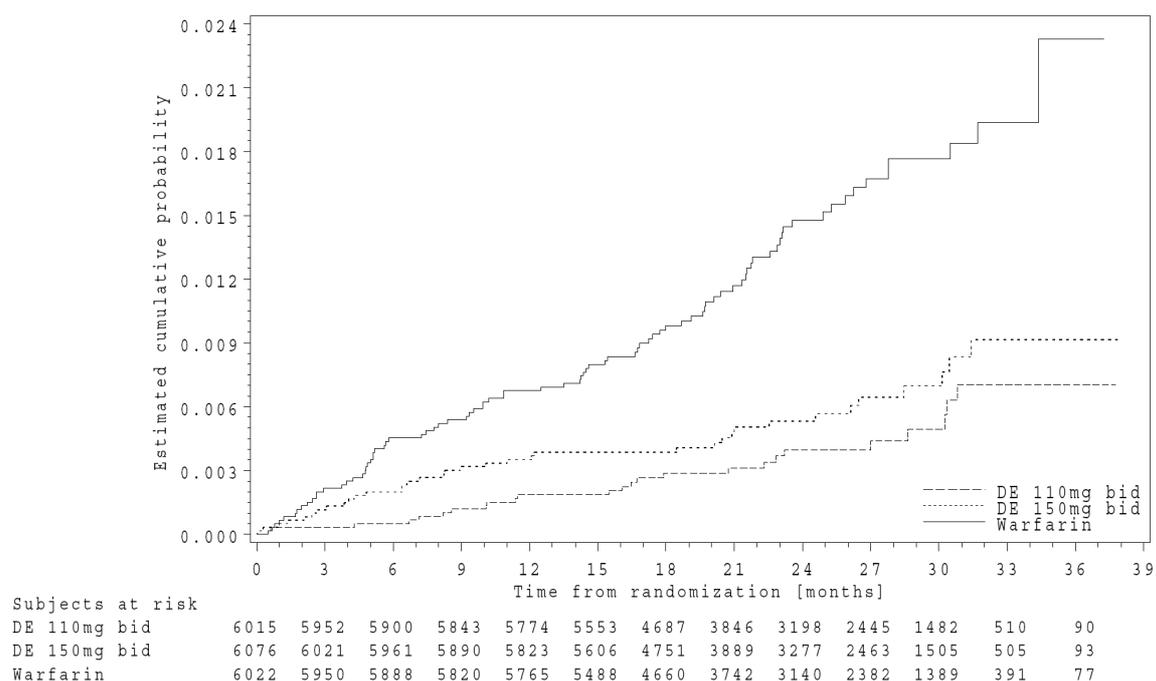


図 2.7.6.4.4: 9 頭蓋内出血発生の Kaplan-Meier 曲線

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.3.2: 3

全身性塞栓症

全身性塞栓症（非中枢系）の年間イベント率は、DE 110 mg 群、150 mg 群およびワルファリン群でそれぞれ、0.12、0.11 および 0.16 であった。

肺塞栓症、心筋梗塞および一過性脳虚血発作

ワルファリン群に比較して、DE 110 mg 群および 150 mg 群の肺塞栓症および心筋梗塞の年間イベント率は高かったが、一過性脳虚血発作の年間イベント率は低かった（表 2.7.6.4.4: 26）。

表 2.7.6.4.4: 26 肺塞栓症、心筋梗塞および一過性脳虚血発作の年間イベント率（%）

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Subjects randomised	6015	6076	6022
Subject-year	11900	12039	11797
PE	14 (0.12)	18 (0.15)	11 (0.09)
MI	86 (0.72)	89 (0.74)	63 (0.53)
TIA	70 (0.59)	86 (0.71)	98 (0.83)

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

年間イベント率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2:5

ワルファリン群と比較した DE 150 mg 群の心筋梗塞のハザード比は 1.38 であり、統計的に有意であった (p=0.0491) (表 2.7.6.4.4: 27))。

表 2.7.6.4.4: 27 心筋梗塞のハザード比と 95%信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	1.35 (0.22)	1.38 (0.23)
95% CI	0.98, 1.87	1.00, 1.91
p-values	0.0696	0.0491

注) 再発の心筋梗塞があった場合は、初回の心筋梗塞で解析
 引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2: 6

心筋梗塞発生の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4: 10 に示す。

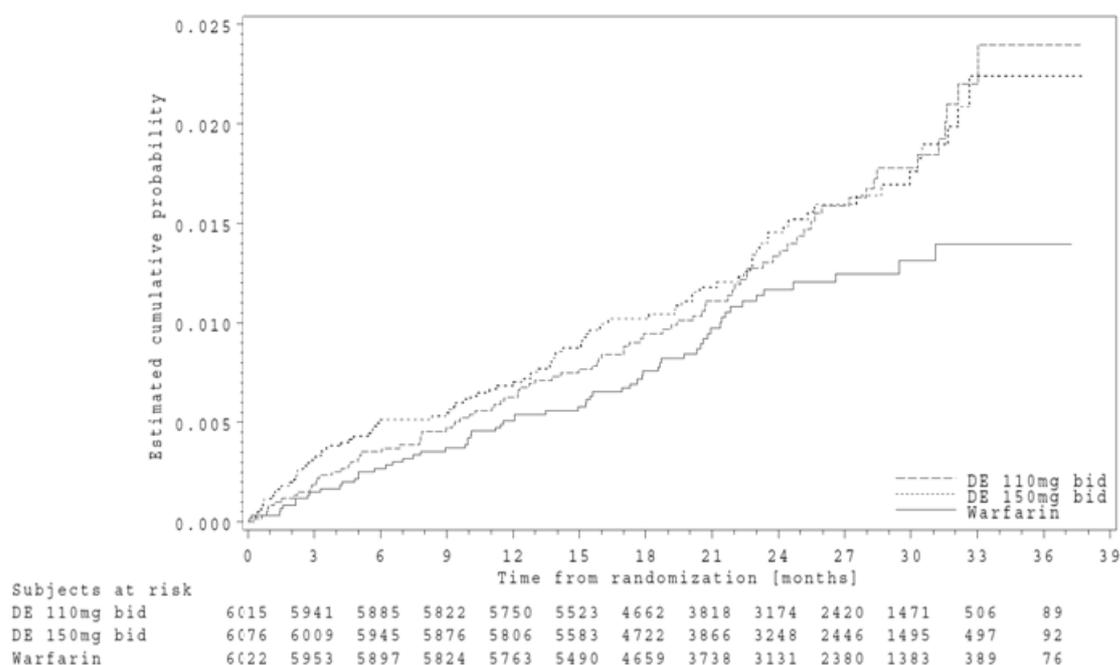


図 2.7.6.4.4: 10 初回心筋梗塞発生の Kaplan-Meier 曲線

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.3.2: 4

死亡

死亡の年間イベント率を死因別に表 2.7.6.4.4: 28 に示す。

表 2.7.6.4.4: 28 死亡の年間イベント率

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Randomised	6015	6076	6022
Subject-years	11900	12039	11797
Death	445 (3.74)	437 (3.63)	486 (4.12)
Vascular			
Sudden Cardiac	109 (0.92)	93 (0.77)	103 (0.87)
Non-Sudden Cardiac	68 (0.57)	68 (0.56)	71 (0.60)
Hemorrhagic	9 (0.08)	13 (0.11)	17 (0.14)
Other vascular	46 (0.39)	45 (0.37)	58 (0.49)
Unknown	56 (0.47)	54 (0.45)	67 (0.57)
Non-vascular	157 (1.32)	164 (1.36)	170 (1.44)

注 1) 患者番号 31020 (2.7.61.2, 1 (c) 項を参照) を加えると、ワルファリン群の全死亡は 487 例 (4.13%) となる。

注 2) 意各イベント発生患者では、複合エンドポイントおよび各エンドポイントでそれぞれ 1 つとして集計

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

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

引用元: CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2: 7

・全死亡

患者番号 31200 (ワルファリン群) を加えた全死亡の年間イベント率は、DE 110 mg 群、150 mg 群およびワルファリン群で、それぞれ 3.74%、3.63% および 4.13% であった (表 2.7.6.4.4: 28)。

DE 110 mg 群および 150 mg 群で、ワルファリン群に比較して全死亡リスク (相対リスク) は、それぞれ 10% および 12% 低下し、DE 150 mg 群とワルファリン群間に有意な差が認められた (p=0.0475) (表 2.7.6.4.4: 29)。

表 2.7.6.4.4: 29 全死亡のハザード比と 95% 信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	0.90 (0.06)	0.88 (0.06)
95% CI	0.79, 1.03	0.77, 1.00
p-value	0.1232	0.0475

注) 患者番号 31020 (2.7.61.2, 1 (c) 項を参照) を加えた解析

引用元: CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2: 8

Kaplan-Meier 曲線において、BIBR 1048 MS の 2 用量群の死亡率はランダム化の約 16 カ月後からワルファリン群に比較して低くなった (図 2.7.6.4.4: 11)。

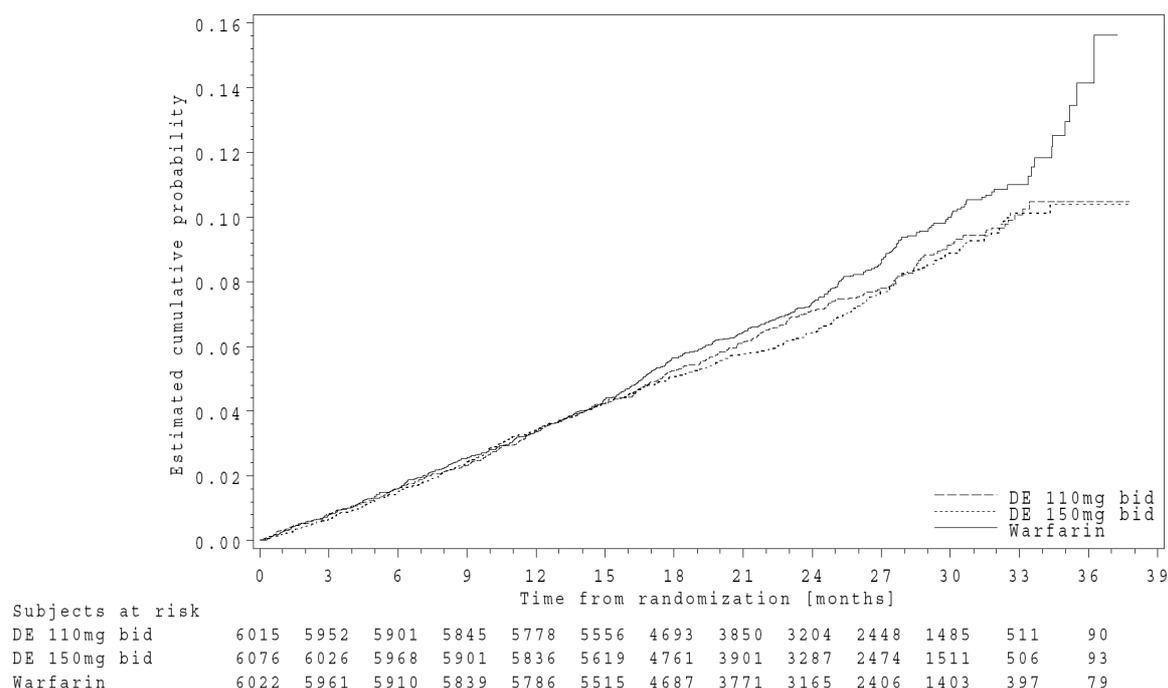


図 2.7.6.4.4: 11 全死亡の Kaplan-Meier 曲線

注) 患者番号 31020 (2.7.6.1.2, 1 (c) 項を参照) を加えた解析
 引用元: CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.3.2:5

・血管死

全死亡例の約 60%が血管死によるものであった (表 2.7.6.4.4: 28)。ワルファリン群と比較して血管死のリスクは DE 110 mg 群および 150 mg 群で、それぞれ 10%および 16%低下し、DE 150 mg 群とワルファリン群間に有意な差が認められた (p=0.0386) (表 2.7.6.4.4: 30)。

表 2.7.6.4.4: 30 血管死のハザード比と 95%信頼区間

	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE 150 mg 群 vs Warfarin 群
Hazard ratio (SE)	0.90 (0.07)	0.84 (0.07)
95% CI	0.77, 1.06	0.72, 0.99
p-value	0.1943	0.0386

注) 患者番号 31020 (2.7.6.1.2, 1 (c) 項を参照) を加えた解析
 引用元: CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2:9

3 投与群の血管死の Kaplan-Meier 曲線は、全死亡と同様であった。

治験担当医師により報告された治験期間中の死因別の死亡例を表 2.7.6.4.4: 31 に示す。血管死の中で頻度の高かった死因は、心血管死、突然死/不整脈死であり、血管死以外では癌による死亡が最も多かった。

表 2.7.6.4.4: 31 治験担当医師により報告された治験期間中の死因別の死亡例

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Randomised	6015 (100.0)	6076 (100.0)	6022 (100.0)
Total death	445 (7.4)	437 (7.2)	486 (8.1)
Vascular	267 (4.4)	247 (4.1)	284 (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)	124 (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)	45 (0.7)
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)

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2:10

入院

DE 110 mg 群の入院イベントの発生率が最も低く、ワルファリン群に比較して有意に低かった (p=0.0203) (表 2.7.6.4.4: 32)。

表 2.7.6.4.4: 32 入院イベントの発生率

	DE 110 mg 群	DE 150 mg 群	Warfarin 群
Event rate (per 100 subject years)	39.51	41.56	42.60
Rate ratio vs. Warfarin	0.93	0.98	
95% CI	0.87, 0.99	0.92, 1.04	
p-value	0.0203	0.4416	

すべての入院を解析対象とした

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2: 11

入院理由別の頻度を見ると、DE 150 mg 群の消化器関連イベントによる入院が、DE 110 mg 群およびワルファリン群に比較して高かった（表 2.7.6.4.4: 33）。

表 2.7.6.4.4: 33 入院理由別（主要理由）の入院頻度と年間イベント発生率（%）

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Subjects randomised	6015	6076	6022
Subjects hospitalized	2311	2430	2458
Total number of hospitalisations	4470 (37.56)	4773 (39.65)	4780 (40.52)
Outcome event	305 (2.56)	322 (2.67)	338 (2.87)
Other cardiovascular	611 (5.13)	721 (5.99)	693 (5.87)
New angina	135 (1.13)	171 (1.42)	167 (1.42)
Atrial fib/flutter	405 (3.40)	482 (4.00)	456 (3.87)
Non-fatal cardiac arrest	9 (0.08)	16 (0.13)	15 (0.13)
Supraventricular arrhythmia	12 (0.10)	20 (0.17)	18 (0.15)
Ventricular arrhythmia	50 (0.42)	32 (0.27)	37 (0.31)
Surgery	860 (7.23)	868 (7.21)	915 (7.76)
Valve	29 (0.24)	20 (0.17)	35 (0.30)
CABG	25 (0.21)	21 (0.17)	29 (0.25)
PTCA	47 (0.39)	42 (0.35)	60 (0.51)
Carotid endarterectomy	7 (0.06)	9 (0.07)	10 (0.08)
Peripheral angioplasty	34 (0.29)	34 (0.28)	20 (0.17)
Limb amputation	6 (0.05)	8 (0.07)	10 (0.08)
Other	712 (5.98)	734 (6.10)	751 (6.37)
Other non-cardiovascular	2630 (22.10)	2781 (23.10)	2747 (23.29)
Cancer	111 (0.93)	85 (0.71)	93 (0.79)
Injury	39 (0.33)	49 (0.41)	50 (0.42)
Fracture	69 (0.58)	61 (0.51)	48 (0.41)
Psychiatric	8 (0.07)	12 (0.10)	6 (0.05)
Hematologic	58 (0.49)	74 (0.61)	73 (0.62)
Genito-urinary	138 (1.16)	131 (1.09)	129 (1.09)
Gastrointestinal	329 (2.76)	405 (3.36)	331 (2.81)
Diabetic complications	41 (0.34)	56 (0.47)	51 (0.43)
Other	1837 (15.44)	1908 (15.85)	1966 (16.67)
Primary reason missing	64 (0.54)	81 (0.67)	87 (0.74)

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.3.2: 12

(d) サブグループ解析

サブグループ解析は、ランダム化集団を対象として投与群、サブグループ、投与群とサブグループの交互作用を因子とした Cox 回帰モデルを用いて行った。

(i) 主要評価項目のサブグループ解析

ビタミン K 拮抗剤使用経験の有無別のサブグループ解析

ビタミン K 拮抗剤使用経験のない患者 (VKA naïve) における脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率は、DE 110 mg 群、DE 150 mg 群およびワルファリン群で、それぞれ 1.57%、1.07%および 1.67%であった。ビタミン K 拮抗剤使用経験のあった患者では、脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率は、それぞれ 1.49%、1.14%および 1.69%であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.3.1: 1]。

ビタミン K 拮抗剤使用経験のない患者と使用経験のあった患者における脳卒中／全身性塞栓症の発生の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4: 12 に示す。DE 110 mg 群は使用経験あり、なしの患者で共にワルファリン群と同様の傾向を示した。DE 150 mg 群では両患者群においてワルファリン群に比べてリスクの低下がみられ、使用経験のない患者においてはランダム化直後からその効果がみられたが、使用経験のあった患者では効果の発現に遅れがみられた (図 2.7.6.4.4: 12)。

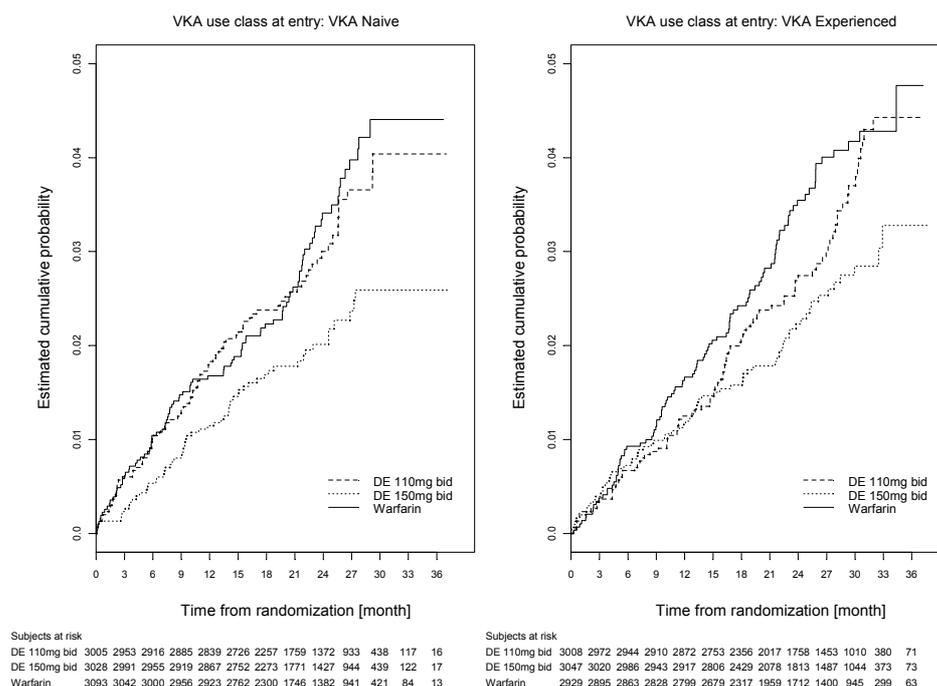


図 2.7.6.4.4: 12 ビタミン K 拮抗剤使用経験の有無別の脳卒中／全身性塞栓症の発生の Kaplan-Meier 曲線

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■-3249-01, Figure 11.4.1.4.1:1

人口統計学的特性、他の基準値によるサブグループ解析

人口統計学的特性および他の基準値別の脳卒中/全身系塞栓症の年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 34 に示した。ハザード比は CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■-3249-01, Table 15.2.3.2:2 に示している。各投与群共に全般的に対象患者の年齢の増加と共に脳卒中／全身系塞栓症の年間イベント率は増加した。ワルファリン群と比較して、BIBR 1048 MS 群でリスク比が 1 以上であったサブグループは DE 110 mg 群の 65 歳未満のみであった。最も年間イベント率が最も低かったサブグループは DE 150 mg 群の 65 歳未満であった。

性別では全般的に年間イベント率は大きく変わらず、男性、女性共に DE 150 mg 群の年間イベント率が最も低かった。

年間イベント率はクレアチニンクリアランスの低下とともに増加した。

脳卒中／全身性塞栓症のハザード比は DE 110 mg 群および 150 mg 群の黒人を除いて人種間に明らかな違いはみられなかった。ただし、各投与群における黒人はいずれも 100 例以下と比較的少数であった。

脳卒中/全身系塞栓症の年間イベント率は試験実施地域別で大きな相違がみられたが、ワルファリン群に比較して、DE 150 mg 群はいずれも低く、また、DE 110 mg 群は中央ならびに西欧州を除いていずれの地域も低かった。

なお、サブグループと投与群間に有意な交互作用はみられなかった。

表 2.7.6.4.4: 34 人口統計学的特性, 他の基準値別の脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント率 (%)

	DE 110 mg 群		DE 150mg 群		Warfarin 群	
	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate
Ages (years)						
<65	998	1.47	1030	0.69	953	1.35
≥65 and < 75	2668	1.26	2580	0.98	2646	1.41
≥75	2349	1.87	2466	1.41	2423	2.11
Gender						
Male	3865	1.35	3840	1.10	3809	1.49
Female	2149	1.86	2236	1.12	2213	2.01
Ethnicity class						
White	4208	1.35	4268	1.02	4203	1.34
Black	52	1.01	57	0.83	67	3.29
Asian	955	2.36	965	1.34	955	2.80
Other	799	1.57	786	1.32	797	2.12
CrCL (mL/Min)						
30≤ and <50	1136	2.36	1157	1.23	1050	2.64
50≤ and <80	2714	1.69	2777	1.21	2807	1.82
≥80	1899	0.86	1882	0.73	1877	1.03
Regions						
USA, Canada	2166	1.19	2200	1.11	2167	1.49
Central Europe	707	1.31	706	0.95	706	0.96
Western Europe	1544	1.45	1555	1.08	1552	1.42
Latin America	320	1.82	320	0.91	316	1.68
Asia	923	2.45	933	1.39	926	2.95
Other	355	1.95	362	0.88	355	2.27

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.4.1: 1

人口統計学的特性および他の基準値の特性別のワルファリン群と比較した脳卒中/全身性塞栓症のハザード比および95%信頼区間を図 2.7.6.4.4: 13 および図 2.7.6.4.4: 14 に示す。

ワルファリン群と比較して, DE 110 mg 群および 150 mg 群ともにいずれのサブグループにおいてほぼ一貫性のある効果がみられた。ほとんどのサブグループで DE 150 mg 群はワルファリン群に優る効果を示し, DE 110 mg 群のワルファリン群に対するハザード比の点推定値は 1.00 未満であった。

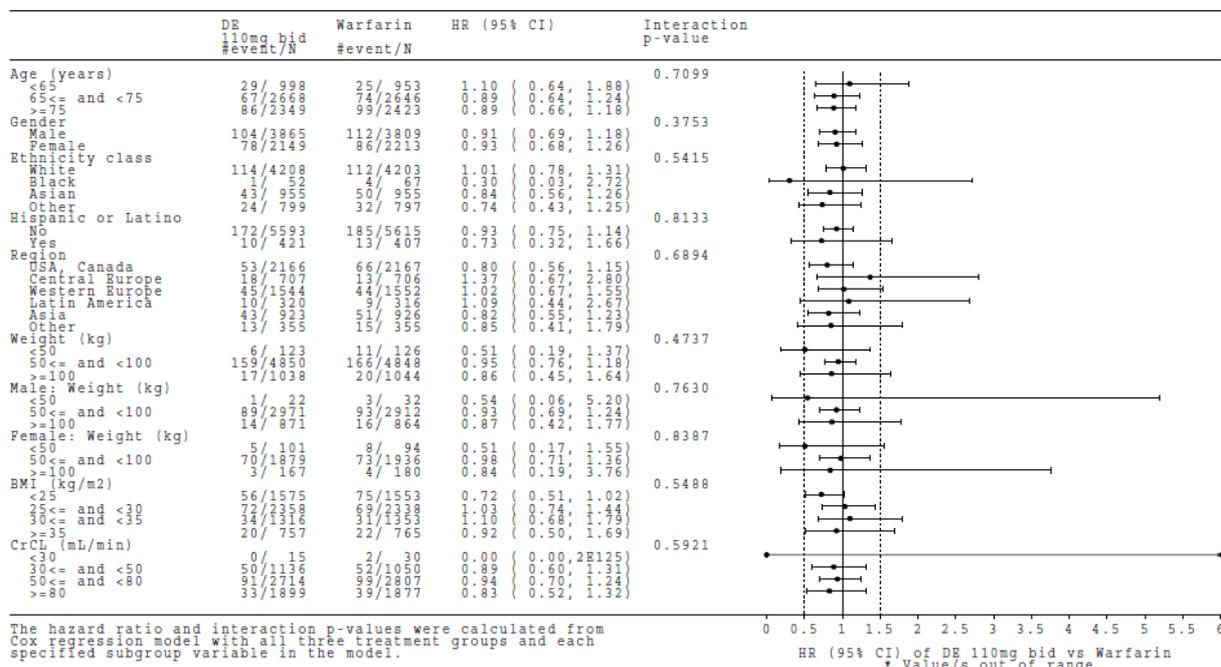


図 2.7.6.4.4: 13 人口統計学的特性および他の基準値の特性別のワルファリン群と比較した DE 110 mg 群の脳卒中／全身性塞栓症のハザード比および 95%信頼区間

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.4.1:2

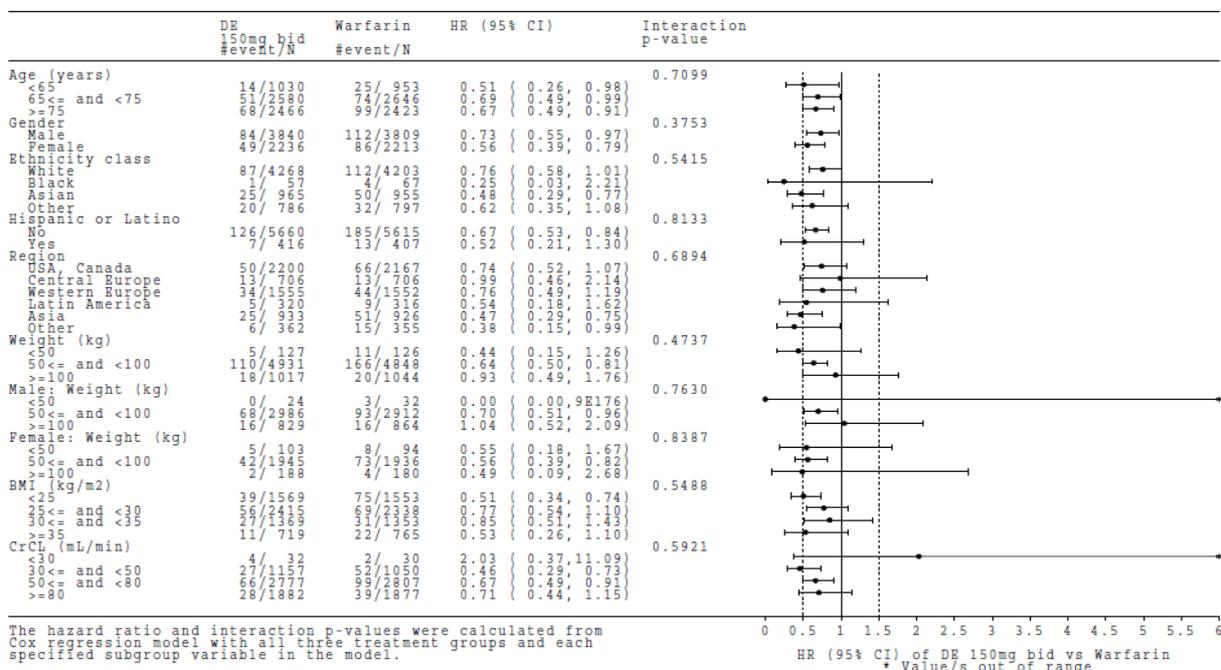


図 2.7.6.4.4: 14 人口統計学的特性および他の基準値の特性別のワルファリン群と比較した DE 150 mg 群の脳卒中／全身性塞栓症のハザード比および 95%信頼区間

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.4.1:3

脳卒中危険因子によるサブグループ解析

ワルファリン群と比較した脳卒中危険因子によるサブグループ解析結果を図 2.7.6.4.4: 15 および図 2.7.6.4.4: 16 に示す。DE 110 mg 群および 150 mg 群共に各危険因子を有する患者でほぼ一貫した効果がみられた。すべてのサブグループと投与群間に明らかな交互作用はみられなかった。DE 110 mg 群の効果はいずれの危険因子を有する患者においてもワルファリン群とほぼ同じであり、心不全を有する患者および高血圧症を有さない患者を除いて、ハザード比の 95%信頼区間の上限は 1.46 未満であった。DE 150 mg 群の効果は心不全、冠動脈疾患および脳卒中／全身性塞栓症／一過性脳虚血発作の危険因子を有する患者を除いて、いずれのサブグループにおいてもワルファリン群より優れていた。

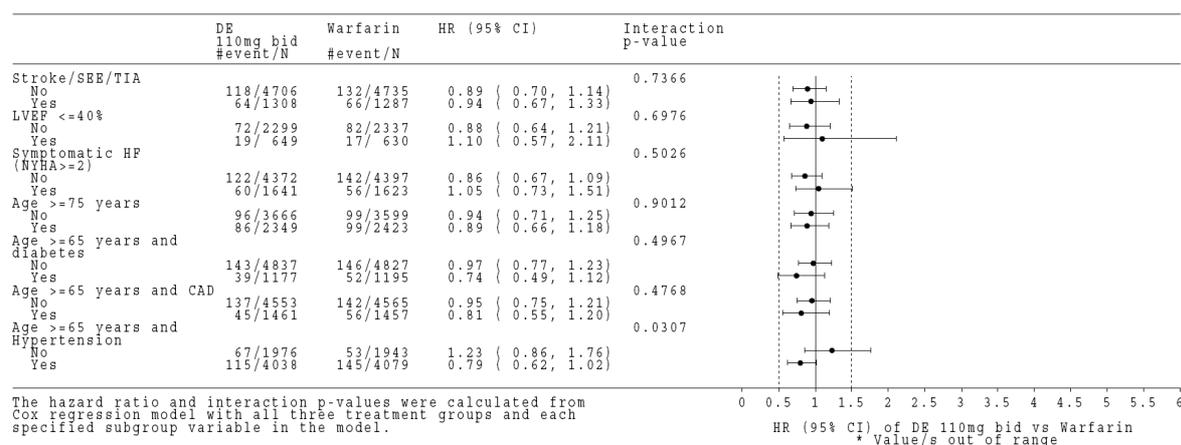


図 2.7.6.4.4: 15 脳卒中危険因子別のワルファリン群と比較した DE 110 mg 群の脳卒中／全身性塞栓症のハザード比および 95%信頼区間

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.4.1:4

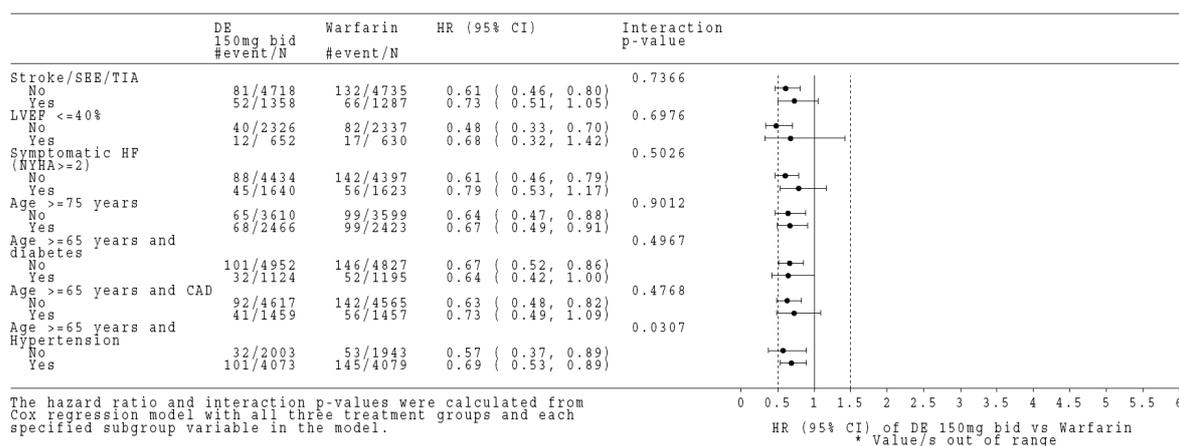


図 2.7.6.4.4: 16 脳卒中危険因子別のワルファリン群と比較した DE 150 mg 群の脳卒中／全身性塞栓症のハザード比および 95%信頼区間

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.4.1:5

CHADS2 スコア別の脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 35 に示す。いずれの投与群においても脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率は、CHADS2 スコアの増加と共に増加した。

表 2.7.6.4.4: 35 CHADS2 別の脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率 (%)

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

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.4.1: 2

ワルファリン群との比較で、DE 110 mg 群は CHADS2 が 3 以上の患者で、脳卒中／全身性塞栓症のハザード比は 0.79 であったが、CHADS2 が 1, 2 の患者ではワルファリン群と同程度であった。DE 150 mg 群は CHADS2 が 2, 3 の患者においてワルファリン群に比べて優れていて、CHADS2 が 1 の患者においてもハザード比は 0.61 であった (95%信頼区間: 0.37, 1.03) (表 2.7.6.4.4: 36)。なお、CHADS2 スコアと投与群間に交互作用はみられなかった。

表 2.7.6.4.4: 36 CHADS2 別の脳卒中／全身性塞栓症のハザード比と 95%信頼区間

CHADS2	DE 110 mg 群 vs Warfarin 群		DE 150 mg 群 vs Warfarin 群	
	Hazard ratio	95% CI	Hazard ratio	95% CI
1	1.05	(0.67, 1.65)	0.61	(0.37, 1.03)
2	1.06	(0.74, 1.52)	0.62	(0.41, 0.93)
3+	0.79	(0.59, 1.06)	0.70	(0.52, 0.95)

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.4.1: 3

試験期間中の併用薬によるサブグループ解析

試験期間中に使用した併用薬別の脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 37 に示す。いずれの投与群共に抗血小板剤 (ASA, クロピドグレル, ASA+クロピドグレル) の併用例における脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率は、抗血小板剤の併用がなかった例に比較して高かった。これはこれらの併用例は、脳卒中／全身性塞栓症リスクが高い患者であったことによると考えられた。ASA, クロピドグレルまたは ASA+クロピドグレルとワルファリンとの併用患者における年間イベント率が、すべての投与群において高かった。

BIBR 1048 MS と相互作用がみられるアミオダロン, ベラパミルおよびジルチアゼムの併用例については、ベラパミル併用例において DE 110 mg 群および DE 150 mg 群はワルファリン群に比較して、脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率は低かった。アミオダロン併用例においても同様に脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率が低い傾向がみられた。しかし、ジルチアゼムの併用例では、脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率の低下はみられなかった。

なお、P-糖蛋白阻害剤 (キニジン, シクロスポリン等) の併用例は少なく、影響は検討できなかった。

表 2.7.6.4.4: 37 試験期間中の併用薬別の脳卒中／全身性塞栓症の年間イベント率 (%)

	DE 110 mg 群		DE 150 mg 群		Warfarin 群	
	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate	Number of subject	Yearly event rate
ASA						
Never used	3615	1.12	3687	0.65	3615	1.35
Used at least once	2400	2.16	2389	1.82	2407	2.18
Clopidogrel						
Never used	5571	1.47	5624	0.98	5581	1.53
Used at least once	444	2.34	452	2.60	441	3.59
ASA+ Clopidogrel						
Never used	5708	1.49	5779	1.05	5717	1.60
Used at least once	307	2.19	297	2.18	305	3.14
Amiodarone						
Never used	5134	1.55	5177	1.11	5100	1.67
Used at least once	881	1.39	899	1.08	922	1.74
Verapamil						
Never used	5589	1.56	5654	1.12	5565	1.63
Used at least once	426	1.16	422	0.93	457	2.27
Diltiazem						
Never used	5312	1.56	5367	1.05	5302	1.66
Used at least once	703	1.33	709	1.50	720	1.79
Proton pump inhibitor						
Never used	4535	1.51	4575	0.88	4752	1.49
Used at least once	1480	1.59	1501	1.81	1270	2.38
Statin						
Never used	3000	1.36	3078	0.73	2951	1.57
Used at least once	3015	1.70	2998	1.47	3071	1.78
Other NSAIDs						
Never used	5231	1.45	5350	1.10	5253	1.64
Used at least once	784	2.03	726	1.15	769	1.91

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 11.4.1.4.1:4

各実施医療機関での INR コントロール状態によるサブグループ解析

ワルファリン群の患者の INR の治療域内 (2.0~3.0) 時間の割合が 60%未満 (コントロール不良), 60%以上 (コントロール良好) で分類した実施医療機関における脳卒中／全身性塞栓症のイベント率について検討した。

ワルファリン群において, INR コントロールが良好な実施医療機関の患者でのイベント率は不良な実施医療機関の患者に比較して低かった。ワルファリン群に対する DE 110 mg 群のハザード比は, 実施医療機関の INR コントロール状態にかかわらず同様であったが, DE 150 mg 群ではハザード比は INR コントロール状態によって異なっていた。しかし, DE 150 mg 群は INR コントロールが良好な実施医療機関および不良な実施医療機関においてもワルファリン群に優った。

Kaplan-Meier 曲線において, INR コントロールが不良な実施医療機関では DE 150 mg 群は投与開始 6 カ月後までに他群よりイベント発生が低下したが, INR コントロール良好例では投与開始 18 ~21 カ月後まで他群とほとんど変わらなかった (図 2.7.6.4.4: 17)

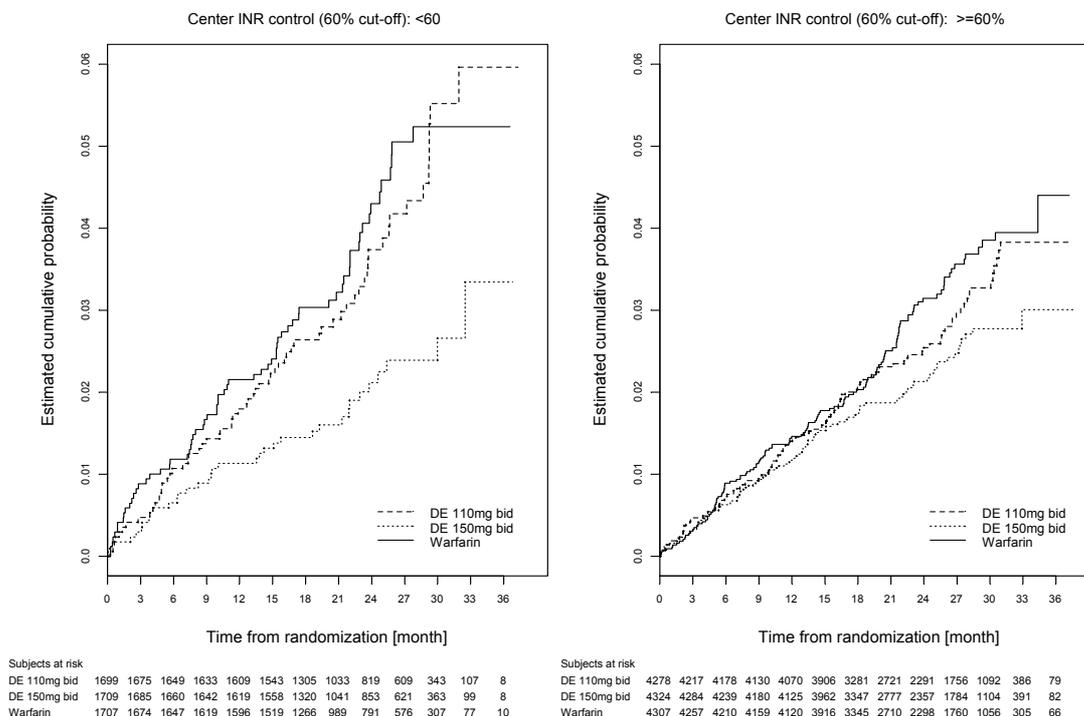


図 2.7.6.4.4: 17 INR コントロール状態別で分類した実施医療機関別 (<60%, ≥60%) の初回脳卒中／全身性塞栓症発生までの期間の Kaplan-Meier 曲線

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 11.4.1.4.1: 6

(ii) 脳卒中／全身性塞栓症／全死亡についてのサブグループ解析

脳卒中／全身性塞栓症／全死亡についてのサブグループ解析結果は、主要評価項目（脳卒中／全身性塞栓症）についての結果と一致していた。

4. 薬物動態

BIBR 1048 MS 経口投与後の定常状態におけるトラフおよび投与後（約 2 時間）の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は、DE 110 mg と DE 150 mg 間で用量比例性を示したが、患者間の変動は大きかった（74～82%）。

血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は加齢、体重の減少、クレアチニンクリアランスの低下と共に上昇した。血漿中濃度は男性に比べ女性で高かったが、人種の影響はみられなかった。

P-糖蛋白阻害剤との併用投与で血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は最大 20% 上昇した。ジルチアゼムとの併用投与では血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は 2%（トラフ濃度）から 5%（投与後濃度）の上昇にとどまった。

血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度の上昇は大出血、出血および投与中止に至る出血の増加と関連していた。血漿中濃度と虚血性脳卒中との関連性はほとんど認められなかった。血漿中濃度と出血性脳卒中の関連性は認められたが、出血性脳卒中の発生頻度は低かった。血漿中濃度と肝機能検査値

との間には関連性はみられなかった。大出血がみられた患者での aPTT は出血がみられなかった患者に比較してわずかに長かった。ロジスティック解析で aPTT と出血の間に明らかな関連性はみられなかった。

また、主要アウトカムイベントが発生した患者と発生しなかった患者間で血漿総 BIBR 953 ZW 中濃度と aPTT に明らかな関連性はみられなかった。

5. 安全性

抗凝固薬の長期投与を受けている患者にとって、出血は安全性に関する最も留意すべき問題点である。したがって、まず出血に関する事項について記載し、次にその他の有害事象について記載する。すべての大出血は独立イベント評価委員会で確認された事象である。なお、有害事象は治験薬投与中ならびに投与終了・中止 6 日後までの事象で評価した。

(a) 曝露状況

計 18042 例が治験薬の投与を受けた。治験薬への曝露は 3 投与群ともほぼ同じであり、平均曝露期間は 20.71 カ月（患者・年の計：31143.3）であった（表 2.7.6.4.4: 38）。

表 2.7.6.4.4: 38 治験薬への曝露期間：安全性解析対象集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)	Total N (%)
Total treated	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)	18042 (100.0)
Exposure category [N (%)]				
≤14 days	188 (3.1)	197 (3.3)	102 (1.7)	487 (2.7)
14 days < and ≤1 month	128 (2.1)	133 (2.2)	75 (1.3)	336 (1.9)
1 < and ≤3 months	202 (3.4)	248 (4.1)	154 (2.6)	604 (3.3)
3 < and ≤6 months	220 (3.7)	231 (3.8)	157 (2.6)	608 (3.4)
6 < and ≤9 months	167 (2.8)	167 (2.8)	168 (2.8)	502 (2.8)
9 < and ≤12 months	148 (2.5)	144 (2.4)	146 (2.4)	438 (2.4)
12 < and ≤16 months	706 (11.8)	723 (11.9)	771 (12.9)	2200 (12.2)
16 < and ≤20 months	875 (14.6)	872 (14.4)	936 (15.6)	2683 (14.9)
20 < and ≤24 months	969 (16.2)	945 (15.6)	1022 (17.0)	2936 (16.3)
24 < and ≤28 months	879 (14.7)	889 (14.7)	946 (15.8)	2714 (15.0)
28 < and ≤32 months	965 (16.1)	989 (16.3)	1033 (17.2)	2987 (16.6)
32 < and ≤36 months	512 (8.6)	495 (8.2)	474 (7.9)	1481 (8.2)
>36 months	25 (0.4)	26 (0.4)	15 (0.3)	66 (0.4)
Summary statistics (months)				
Mean	20.51	20.31	21.33	20.71
SD	9.62	9.76	8.79	9.41
Median	21.88	21.32	22.54	22.08
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
Maximum	36.7	37.3	36.7	37.3
Total subject-years	10229.2	10252.9	10661.2	31143.3

曝露期間 (月) : (治験薬投与最終日 - 治験薬投与開始日 + 1) × 12/365.25

全患者・年 = 全対象患者の曝露期間 (日) の計/365.25

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.1: 1

ビタミン K 拮抗剤使用経験の有無別で曝露期間について検討した。ビタミン K 拮抗剤使用経験が 2 カ月以下の患者 (VKA naïve) と 2 カ月超の使用経験の患者の割合は 3 投与群でほぼ同じであった。使用経験が 2 カ月超の患者における治験薬への曝露期間は、2 カ月以下の患者 (VKA naïve) に比較してやや長かった (表 2.7.6.4.4: 39)。

表 2.7.6.4.4: 39 試験組入れ時におけるビタミン K 拮抗剤使用経験の有無別の治験薬への曝露期間：安全性解析対象集団

	VKA naïve			VKA Experienced		
	DE 110 mg 群	DE 150 mg 群	Warfarin 群	DE 110 mg 群	DE 150 mg 群	Warfarin 群
Total treated	2990	3019	3082	2992	3039	2917
Mean, months	19.36	19.17	19.74	21.67	21.44	23.00
SD	9.09	9.20	8.50	10.00	10.16	8.77

曝露期間 (月) : (治験薬投与最終日 - 治験薬投与開始日 + 1) × 12/365.25

全患者・年 = 全対象患者の曝露期間 (日) の計/365.25

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.1: 2

(i) 治験薬投与の一時的中止の状況

治験期間中に治験薬投与の一時的中止は計 52.0%の患者でみられた。約 30%の患者での中断期間は 30 日未満であり、21.2%の患者では投与中止となった。投与中断期間が 1~<8 日の患者の割合は、3 投与群ともほぼ同じであったが、8~<30 日の中断期間の患者の割合は、ワルファリン群に比較して DE 110 mg 群および DE 150 mg 群が低かった。しかし、DE 110 mg 群および DE 150 mg 群の投与中止例の割合はワルファリン群に比べて高かった (表 2.7.6.4.4: 40)。

表 2.7.6.4.4: 40 治験薬投与の一時的中止例または中止例：安全性解析対象集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)	Total N (%)
Total treated	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)	18042 (100.0)
No interruption	2911 (48.6)	2875 (47.5)	2873 (47.2)	8659 (48.0)
With interruptions	3073 (51.4)	3184 (52.5)	3126 (52.1)	9383 (52.0)
Total Temporary interruption (days ^{a)})				
1 ≤ and <8	1096 (18.3)	1109 (18.3)	1108 (18.5)	3313 (18.4)
8 ≤ and <30	591 (9.9)	665 (11.0)	864 (14.4)	2120 (11.8)
30 ≤ and <60	209 (3.5)	199 (3.3)	225 (3.8)	633 (3.5)
≥60	239 (4.0)	236 (3.9)	208 (3.5)	683 (3.8)
Permanently discontinued	1338 (22.4)	1400 (23.1)	1084 (18.1)	3822 (21.2)

a) 投与の一時的中止回数が 2 回以上の例では、中断日数を累積した。

注) 投与の一時的中止と中止があった例では、一時的中止と中止の両方に加えた。

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.1: 3

(ii) 投与期間別の治験薬投与中止例数

DE 110 mg 群および DE 150 mg 群の投与中止例数は投与 9 カ月まで、ワルファリン群に比べて多かったが、以降の中止例数はワルファリン群とほぼ同じであった。なお、DE 110 mg 群および DE 150 mg 群の投与期間別の中止例数は類似していた (表 2.7.6.4.4: 41)。

表 2.7.6.4.4: 41 投与期間別の治験薬投与中止例数：安全性解析対象集団

Follow up visit	DE 110 mg 群		DE 150 mg 群		Warfarin 群	
	Number of subjects	Subjects with discontinuation N (%)	Number of subjects	Subjects with discontinuation N (%)	Number of subjects	Subjects with discontinuation N (%)
Total treated	5984		6059		5999	
Up to 1 month	5872	226 (3.8)	5958	243 (4.1)	5907	114 (1.9)
>1 to 3 months	5803	134 (2.3)	5884	184 (3.1)	5835	87 (1.5)
>3 to 6 months	5729	142 (2.5)	5782	160 (2.8)	5736	94 (1.6)
>6 to 9 months	5640	108 (1.9)	5670	120 (2.1)	5622	82 (1.5)
>9 to 12 months	5562	93 (1.7)	5593	85 (1.5)	5560	82 (1.5)
>12 to 16 month	5471	115 (2.1)	5525	111 (2.0)	5444	93 (1.7)
>16 to 20 months	4489	84 (1.9)	4546	79 (1.7)	4480	90 (2.0)
>20 to 24 months	3509	72 (2.1)	3566	76 (2.1)	3486	84 (2.4)
>24 to 28 months	2427	42 (1.7)	2454	59 (2.4)	2413	51 (2.1)
>28 to 32 months	1441	36 (2.5)	1452	46 (3.2)	1382	46 (3.3)
>32 to 36+ months	356	6 (1.7)	350	9 (2.6)	303	13 (4.3)

注) 投与例数には電話で確認された例を含めた。

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■-3249-01, Table 12.1:4

なお、ワルファリン群において、ビタミン K 拮抗剤使用経験のあった患者の中止例の割合は 15.4% で、使用経験のなかった患者 (VKA naïve) の中止例の割合 (20.6%) に比べて低かった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U■■ 3249-01, Table 15.1.5: 2]。BIBR 1048 MS の 2 用量群においては、中止例の割合はビタミン K 拮抗剤使用経験の有無でほとんど変わらなかった (使用経験のなかった患者：DE 110 mg 群および DE 150 mg 群共に 23.4%，使用経験のあった患者：DE 110 mg 群で 21.3%，DE 150 mg 群で 22.8%)。

(b) 有害事象

(i) 出血イベント

大出血イベント (独立イベント評価委員会で確認)

ランダム化から初回大出血発生までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4: 18 に、大出血および他の出血の頻度と年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 42 に、また、大出血および他の出血の頻度と年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 43 に示す。

DE 110 mg 群、DE 150 mg 群およびワルファリン群の大出血年間イベント率は、それぞれ 2.67%、3.11%および 3.36%であった。ワルファリン群に比較した DE 110 mg 群の大出血のハザード比は 0.79 で有意に低かった (p=0.0021)。DE 150 mg 群とワルファリン群間には有意な差はみられなかった (ハザード比 0.93, p=0.3218)。また、DE 150 mg 群の大出血年間イベント率は DE 110 mg 群に比較して低かった (p=0.0356)。

また、DE 110 mg 群および DE 150 mg 群における生命を脅かす出血、出血性脳卒中および頭蓋内出血の発生リスクはワルファリン群に比較して、いずれも有意に低かった (p<0.05)。

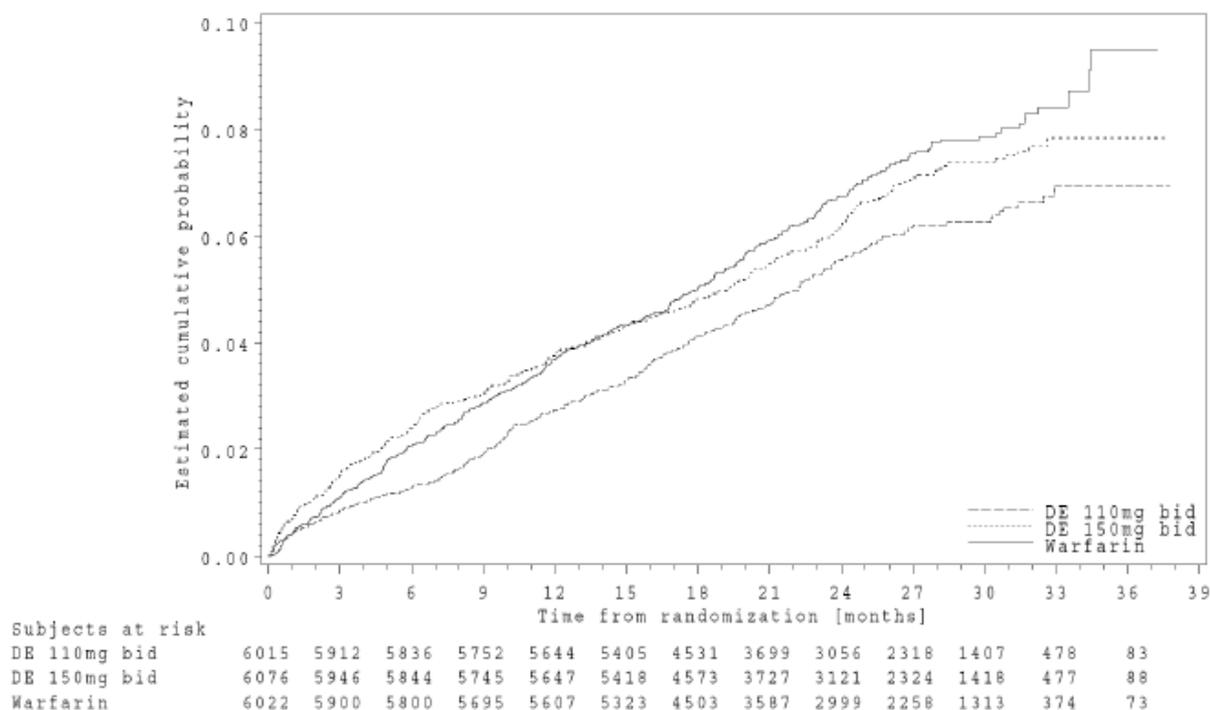


図 2.7.6.4.4: 18 初回大出血までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.2.2.1:1

表 2.7.6.4.4: 42 大出血および他の出血の頻度と年間イベント率 (%)：ランダム化集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 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	25 (0.21)	36 (0.30)	85 (0.72)
Minor bleeds ^{a)}	1566 (13.16)	1787 (14.84)	1930 (16.36)
Any bleeds ^{a)}	1749 (14.70)	1990 (16.53)	2152 (18.24)

注 1) 同じカテゴリーの再発の出血があった場合は、初回の出血で集計
 注 2) 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
 a) 治験担当医師からの報告事象であり、独立イベント評価委員会で審査されていない
 患者・年＝ランダム化全例の(治験薬投与最終日－治験薬投与開始日＋1)の計/365.25
 年間イベント率＝(イベント発生例/患者・年)×100
 引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.1: 1

表 2.7.6.4.4: 43 出血のハザード比と 95%信頼区間：ランダム化集団

		DE 110 mg 群 vs Warfarin 群	DE150 mg 群 vs Warfarin 群	DE 110 mg 群 vs DE 150 mg 群
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	0.3218	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

注 1) 再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

注 2) 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
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.1: 2

INR コントロール状態別の大出血

INR コントロール状態別の大出血の頻度と年間イベント率 (%) を表 2.7.6.4.4: 44 (上表) に示す。ワルファリン群における INR コントロール良好な患者 (INR 2.0~3.0 が期間の $\geq 65\%$) の大出血年間イベント率は INR コントロール不良な患者 (INR 2.0~3.0 が 3 期間の $< 65\%$) に比べて低かった (それぞれ 2.74%, 3.99%)。

表 2.7.6.4.4: 44 (下表) に安全性解析対象集団での BIBR1048 MS 投与群の大出血の頻度と年間イベント率 (%) を示した。

ワルファリン群の INR コントロール不良な患者での大出血年間イベント率 (3.99%) は、DE 110 mg 群 (2.69%) および DE 150 mg 群 (3.21%) に比較して高かった。ワルファリン群の INR コントロール良好な患者での大出血年間イベント率 (2.74%) は DE 110 mg 群に比較して高かったが、生命を脅かす大出血のイベント率はほぼ同じであり、また頭蓋内出血のイベント率は低かった。

表 2.7.6.4.4: 44 INR コントロール状態別の大出血の頻度と年間イベント率 (%) : 安全性解析対象集団

INR Range for Warfarin:	Warfarin 群 N (%)
INR in range 2-3 \geq65% of the time	
Number of subjects	3170
Subject-years	6133
Major bleeds	168 (2.74)
Life threatening MBEs	84 (1.37)
Other MBEs	88 (1.43)
ICH	39 (0.64)
INR in range 2-3 $<$65% of the time	
Number of subjects	2619
Subject-years	4489
Major bleeds	179 (3.99)
Life threatening MBEs	91 (2.03)
Other MBEs	97 (2.16)
ICH	37 (0.82)

BIBR 1048 MS 投与群の大出血の頻度と年間イベント率 (%) : 安全性解析対象集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)
Number of subjects	5984	6059
Subject-years	10229	10253
Major bleeds	275 (2.69)	329 (3.21)
Life threatening MBEs	117 (1.14)	136 (1.33)
Other MBEs	173 (1.69)	207 (2.02)
ICH	19 (0.19)	24 (0.23)

注 1) 再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

注 2) 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確認された事象

患者・年 : 投与全例の (治験薬投与最終日 - 治験薬投与開始日 + 1) の計/365.25

年間イベント率 : (イベント発生例/患者・年) \times 100

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.2:1

大出血イベントによる中止例

DE 150 mg 群は投与開始 18 カ月後まで, DE 110 mg 群およびワルファリン群に比較して大出血による中止のリスクが高かったが, 投与開始 18 カ月以降は全体的にみてほとんど変わらなかった。ワルファリン群の大出血による中止のリスクは, 投与開始 18 カ月後まで DE 110 mg 群とほぼ同じであったが, 以降はワルファリン群の大出血による中止のリスクが比較して高くなった (図 2.7.6.4.4: 19)。

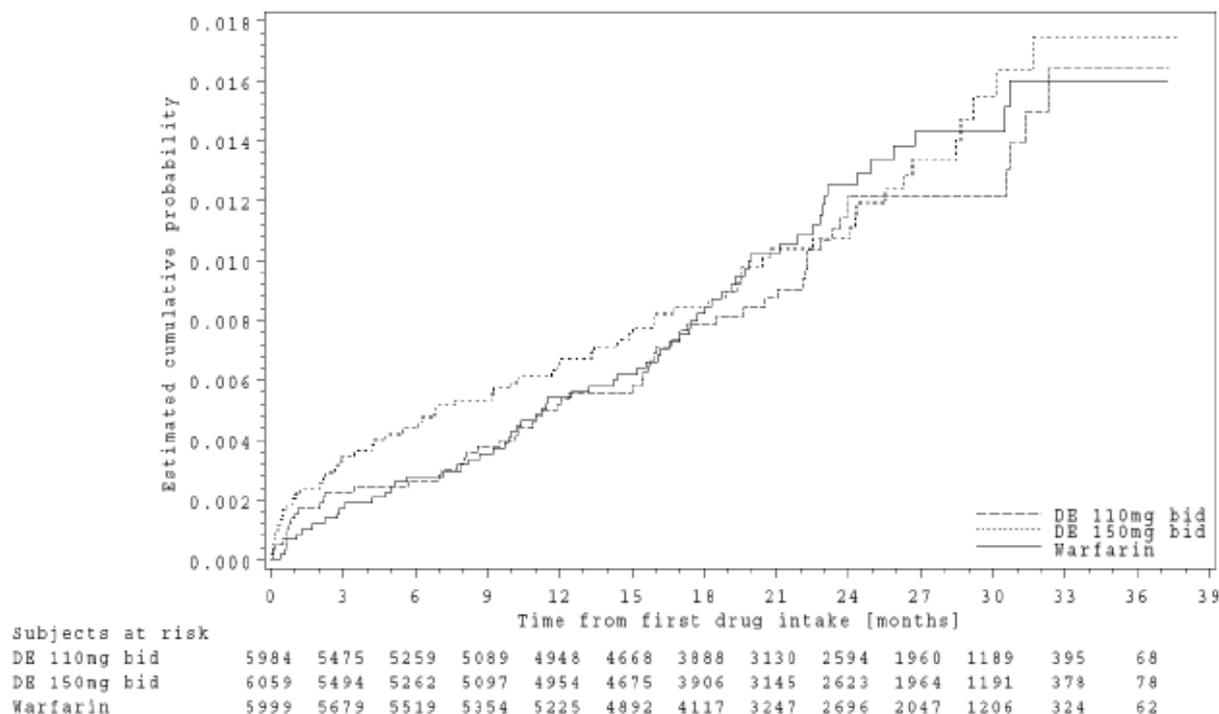


図 2.7.6.4.4: 19 投与中止に至った初回大出血までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線: 安全性解析対象集団

引用元: CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.2.2.3:1

出血基準および部位別の大出血イベント

出血基準, 部位別の大出血イベント数を表 2.7.6.4.4: 45 に示す。

試験期間中に計 1288 件の大出血 (独立イベント評価委員会で確認済み) が発生した (DE 110 mg 群: 377 件, DE 150 mg 群: 460 件, ワルファリン群: 451 件)。

大出血のうち, 重要部位/臓器での大出血発生率は, ワルファリン群が DE 110 mg 群および DE 150 mg 群の約 2 倍であった (それぞれ, 30.2%, 14.3% および 14.1%)。心膜を除いて, DE 110 mg 群および DE 150 mg 群で大出血が発生した重要臓器の発現率は, いずれもワルファリン群に比べて低かった。DE 110 mg 群および DE 150 mg 群での症候性頭蓋内出血の発生率はワルファリン群の半分以下であった。また, 大出血中の致死的大出血イベントの発生率もワルファリン群が高かった (DE 110 mg 群: 6.6%, DE 150 mg 群: 6.1%, ワルファリン群: 8.6%)。

大出血イベントが発生した患者において, 消化器系の大出血イベントの発生率はワルファリン群 (29.3%) に比べて DE 110 mg 群および DE 150 mg 群 (それぞれ 39.8% および 45.4%) で高かった。DE 150 mg 群の生命を脅かす消化管大出血の年間イベント率は 0.76% で, DE 110 mg 群 (0.57%) およびワルファリン群 (0.48%) に比較して高かった (表 2.7.6.4.4: 46)。

表 2.7.6.4.4: 45 出血基準, 部位別の大出血イベント数 (%) : ランダム化集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Total number of major bleeds	377 (100.0)	460 (100.0)	451 (100.0)
Hospitalisation 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	7 (1.9)	8 (1.7)	16 (3.5)
Retroperitoneal	2 (0.5)	9 (2.0)	12 (2.7)
Intra-articular	3 (0.8)	3 (0.7)	6 (1.3)
Pericardial	1 (0.3)	3 (0.7)	3 (0.7)
Symptomatic intracranial	31 (8.2)	36 (7.8)	85 (18.8)
Subdural	13 (3.4)	21 (4.6)	38 (8.4)
Intracerebral	16 (4.2)	15 (3.3)	45 (10.0)
Gastrointestinal	150 (39.8)	209 (45.4)	132 (29.3)
Other area/organs	38 (10.1)	28 (6.1)	39 (8.6)
Associated with hypotension	18 (4.8)	34 (7.4)	22 (4.9)
Required surgical intervention	35 (9.3)	56 (12.2)	62 (13.7)
Fatal bleeding events	25 (6.6)	28 (6.1)	39 (8.6)

大出血は複数の出血基準に分類されている。

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.4: 1

表 2.7.6.4.4: 46 消化管出血の頻度と年間イベント率 (%)

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

注 1) 再発の出血があった場合は, 初回の出血で集計

注 2) イベント発生患者では, 患者・年 = (初回の事象発生日 - ランダム化の日 + 1) / 365.25

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

年間イベント率 = (イベント発生患者数 / 患者・年) × 100

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

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.4: 2

人口統計学的特性および基準値の特性別の出血イベント

人口統計学的特性および基準値の特性別の大出血イベントの頻度と年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 47 に示す。いずれの投与群も大出血の年間イベント率は年齢と共に増加した。大出血発生率は 75 歳未満の患者では、ワルファリン群に比較して DE 110 mg 群および DE 150 mg 群で低かったが、75 歳以上の患者では、DE 150 mg 群がワルファリン群に比べてわずかに高かった。性別では大出血発生率にほとんど違いはみられなかった。

腎機能障害はいずれの投与群ともに大出血リスクに関連していた。中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30～50 mL/min）患者では大出血発生率は 3 投与群ともほぼ同じであったが、クレアチニンクリアランスが >50 mL/min の患者では、DE 110 mg 群および DE 150 mg 群はワルファリン群に比べて低かった。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者の例数は少なく、結論付けることはできなかった。

表 2.7.6.4.4: 47 人口統計学的特性および基準値の特性別の大出血イベントの頻度と年間イベント率 (%) : ランダム化集団

	DE 110 mg 群		DE 150 mg 群		Warfarin 群	
	Number of subjects	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Yearly event rate (%)
Age (years)						
<65	998	0.71	1030	0.79	953	2.26
65≤ and <75	2668	2.10	2580	2.45	2646	3.07
≥75	2349	4.18	2466	4.82	2423	4.11
Gender						
Male	3865	2.72	3840	3.09	3809	3.41
Female	2149	2.58	2236	3.16	2213	3.27
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

注 1) 再発の出血があった場合は、初回の出血で集計

注 2) 患者・年＝ランダム化全例の（試験終了日－ランダム化の日＋1）の計/365.25
年間イベント率＝（イベント発生患者数/患者・年）×100

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.5: 1

人口統計学的特性および基準値の特性別のワルファリン群と比較した DE 110 mg 群および DE 150 mg 群の大出血イベントのハザード比を、それぞれ図 2.7.6.4.4: 20 および図 2.7.6.4.4: 21 に示す。投与群との交互作用がみられた項目は年齢のみであった (p<0.0001)。

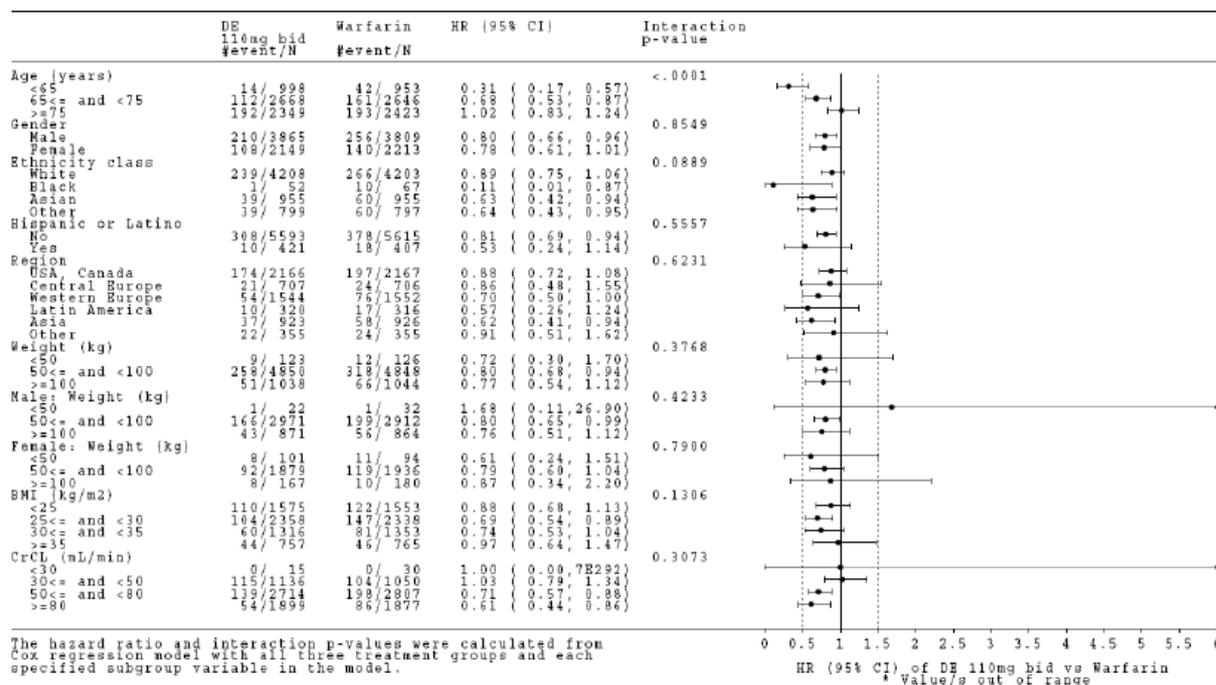


図 2.7.6.4.4: 20 人口統計学的特性および基準値特性別のワルファリン群と比較した DE 110 mg 群の大出血イベントのハザード比および 95%信頼区間：ランダム化集団
 引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-1160-3249-01, Figure 12.2.2.5: 1

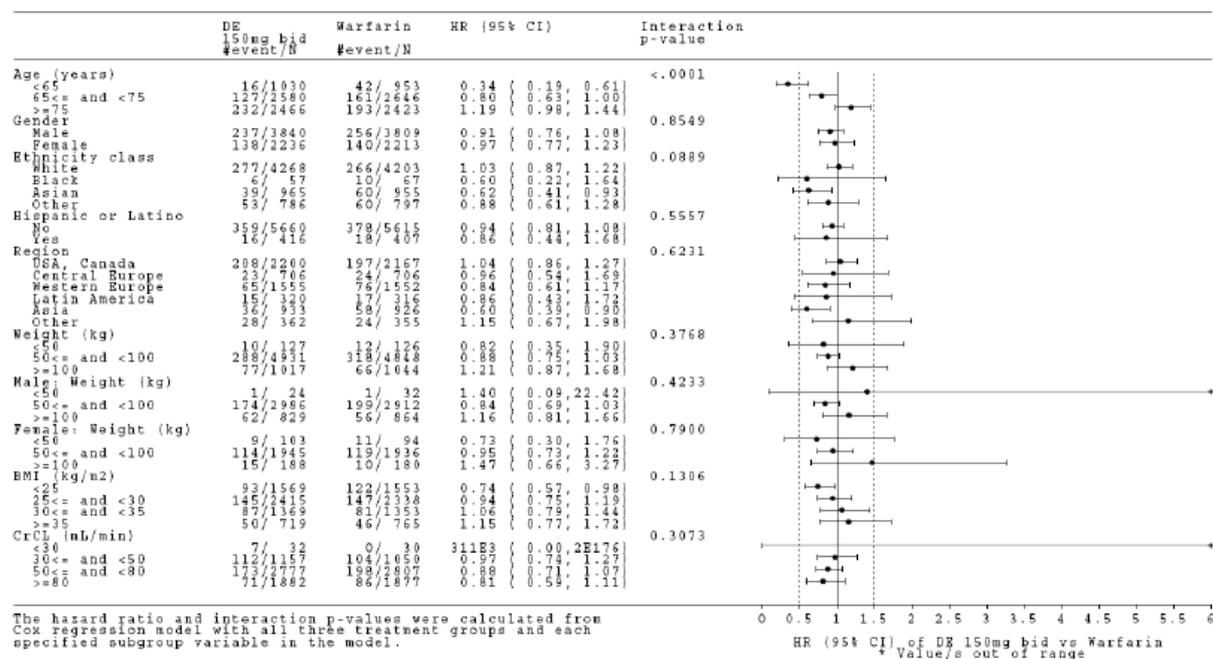


図 2.7.6.4.4: 21 人口統計学的特性および基準値特性別のワルファリン群と比較した DE 150 mg 群の大出血イベントのハザード比および 95%信頼区間：ランダム化集団
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.2.2.5: 2

脳卒中危険因子別の出血イベント

脳卒中危険因子別の出血の頻度と年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 48 に示す。各投与群共に 75 歳以上の患者、糖尿病または冠動脈疾患を有する 65 歳以上の患者が高い大出血の年間イベント率を示した。

表 2.7.6.4.4: 48 脳卒中危険因子別の大出血の頻度と年間イベント率：ランダム化集団

	DE 110 mg 群		DE 150 mg 群		Warfarin 群	
	Number of subjects	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Yearly event rate (%)	Number 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
Left ventricular ejection						
<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

注 1) 再発イベントの場合は、初回イベントを集計患者・年＝全ランダム化症例（最終日調査日－ランダム化の日＋1）の合計/365.25
年間イベント率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.6: 1

投与群と危険因子間に交互作用がみられた（図 2.7.6.4.4: 22 および図 2.7.6.4.4: 23）。特に、DE 110 mg 群のワルファリン群に対するすべてのハザード比は、1.05 未満であり、多くの危険因子でその 95%信頼区間の上限は 1.00 未満であった。しかし、危険因子を有する患者と有さない患者間の差はわずかであった。DE 150 mg 群のワルファリン群と比較したハザード比の多くは 1.00 付近であり、高齢（75 歳以上）などの危険因子ではハザード比は 1.00 を超えていた。

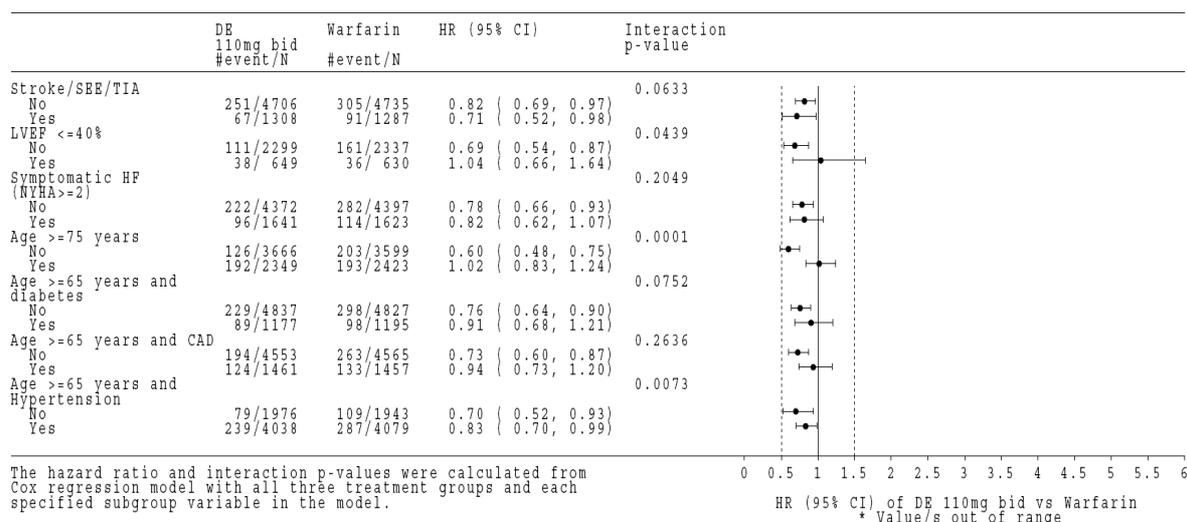


図 2.7.6.4.4: 22 脳卒中危険因子別のワルファリン群に対する DE 110 mg 群の大出血のハザード比および 95%信頼区間：ランダム化集団

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.2.2.6: 1

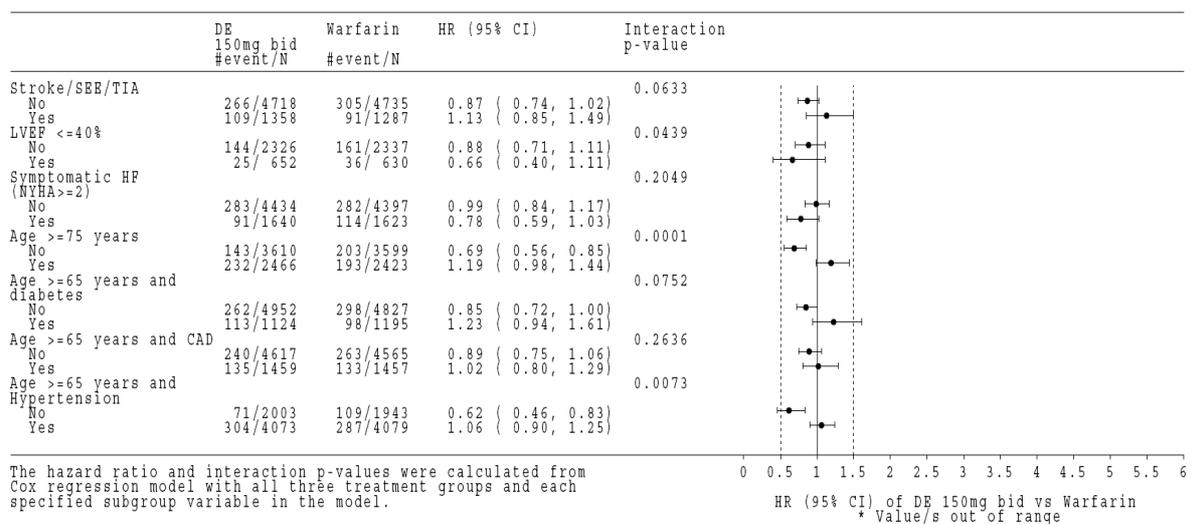


図 2.7.6.4.4: 23 脳卒中危険因子別のワルファリン群に対する DE 110 mg 群の大出血のハザード比および 95%信頼区間：ランダム化集団

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.2.2.6: 2

心房細動の病型別の大出血の頻度と年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 49 に示す。対象患者の約 1/3 が永続性心房細動患者であった。心房細動病型間の大出血イベント率のパターンは各投与群とも類似していた。

表 2.7.6.4.4: 49 心房細動の病型別の大出血の頻度と年間イベント率：ランダム化集団

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

注 1) 再発イベントの場合は、初回イベントを集計
患者・年＝全ランダム化症例（試験終了日－ランダム化の日＋1）の合計/365.25
年間イベント率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.6:2

CHADS2 スコア別の大出血の頻度と年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 50 に示す。いずれの投与群共に CHADS2 スコアの増加と共に大出血年間イベント率は増加した。いずれの CHADS2 スコアの患者においても、大出血年間イベント率は DE 110 mg 群が最も低かった。CHADS2 スコア 3 以上の患者における大出血年間イベント率は DE 150 mg 群が最も高かった。

表 2.7.6.4.4: 50 CHADS2 スコア別の大出血の頻度と年間イベント率：ランダム化集団

CHADS2 Score	DE 110 mg 群		DE 150 mg 群		Warfarin 群	
	Number of subjects	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Yearly event rate (%)	Number 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

注 1) 再発イベントの場合は、初回イベントを集計
患者・年＝全ランダム化症例（試験終了日－ランダム化の日＋1）の合計/365.25
年間イベント率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.6: 3

併用薬別の大出血イベント

併用薬（試験期間中 1 回以上の使用の有無）別の大出血の年間イベント率を表 2.7.6.4.4: 51 に示す。いずれの投与群においても ASA 併用例は、ASA 非併用例の約 2 倍の大出血年間イベント率を示した。また、クロピドグレル、ASA＋クロピドグレル、COX2 阻害薬、その他の NSAIDs の併用例の大出血年間イベント率は、投与群にかかわらず、非併用例に比較して高かった。これは危険因子の高い患者に、これらの併用薬が使用されていたことによる可能性があると考えられた。いずれの投与群共に、Ca 拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、H₂ ブロッカーの併用例は非併用例に比較して、大出血年間イベント率が高かった。しかし、これらの併用薬が出血リスクを高めるかどうかは明らかではなかった。

表 2.7.6.4.4: 51 併用薬別の大出血の年間イベント率：ランダム化集団

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

注 1) 再発イベントの場合は、初回イベントを集計

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

年間イベント率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.7: 1

ビタミン K 拮抗剤使用経験の有無と大出血イベント

DE 110 mg 群においてビタミン K 拮抗剤使用経験ありの患者の大出血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 (2.55% vs 2.81%), 全体的にみれば各投与群内の大出血年間イベント率はビタミン K 拮抗剤使用経験の有無でほとんど変わらなかった (表 2.7.6.4.4: 52)。

表 2.7.6.4.4: 52 ビタミン K 拮抗剤使用経験の有無別の大出血イベントの頻度と年間イベント率 : ランダム化集団

	DE 110 mg 群		DE 150 mg 群		Warfarin 群	
	Number of subjects	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Yearly event rate (%)	Number of subjects	Yearly event rate (%)
VKA use class						
Naïve ^{a)}	3005	2.81	3028	3.12	3093	3.34
Experienced ^{b)}	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
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	3.17
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 randomisation						
Not on VKA	2264	2.77	2316	3.12	2344	3.20
On VKA	3751	2.62	3760	3.11	3678	3.45
Bled 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

注 1) 再発イベントの場合は、初回イベントを集計

a) ランダム化以前に経口抗凝固薬の使用が 2 カ月以下の患者

b) ランダム化以前に経口抗凝固薬の使用が 2 カ月超の患者

c) ビタミン K 拮抗剤使用経験ありの患者のみを対象

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

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

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.8: 1

出血イベントの再発

試験期間中に大出血イベントが発生した患者の約 85%は、大出血の発生は 1 回のみであり、何らかの出血イベントがあった患者の約 58%は 1 回のみでの発生であった（表 2.7.6.4.4: 53）。出血の再発と投与群間に一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.6.4.4: 53 出血イベントの発生回数別の患者数：ランダム化集団

	DE 110 mg 群 N	DE 150 mg 群 N	Warfarin 群 N	Total N
Total randomised	6015	6076	6022	18113
Adjudicated Major bleeds				
Total with event	318	375	396	1089
Total number of major bleeds	380	460	455	1295
Number of occurrences				
1	269	314	344	927
2	36	43	48	127
≥3	13	18	4	35
Investigator-reported any bleeds ^{a)}				
Total with event	1749	1990	2152	5891
Total number of any bleeds	3001	3652	3951	10604
Number of 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) 独立イベント評価委員会で確認済みの大出血と審査されていない小出血を含む
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.9: 1

小出血イベント

DE 110 mg 群および DE 150 mg 群における治験担当医師から報告があった小出血の年間イベント率はワルファリン群に比較して低かった（表 2.7.6.4.4: 54）。また、治験担当医師が報告した各群のすべての出血の年間イベント率も同様の傾向を示した。

表 2.7.6.4.4: 54 小出血イベントの頻度と年間イベント率：ランダム化集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 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)

注 1) 同一カテゴリーの出血が再発した場合は、初回の出血のみを集計。小出血は審査されていない。

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

年間イベント率（%）＝（イベント発生患者の例数／患者・年）×100

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.2.10: 1

(ii) その他の有害事象

治験薬投与開始後から最終投与 6 日後までに発現した有害事象、およびスクリーニング期間にみられた事象で治験薬投与後にその程度が悪化した事象を有害事象として集計した。なお、出血を含むアウトカムイベント（脳卒中、心筋梗塞、死亡、全身性塞栓症、肺塞栓症および一過性脳虚血発作）は有効性または重要な安全性のエンドポイントとして解析しているため、それらの事象が治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断されたものを除いて、有害事象として集計しなかった。また、一人の患者で同一の有害事象が複数回発現してもひとつの有害事象として集計した。

その他の有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.4.4: 55 に示す。有害事象の発現率は DE 110 mg 群、DE 150 mg 群およびワルファリン群で、それぞれ 78.6%、78.3%および 75.9%とほぼ同程度であった。治験薬と関連する有害事象、投与中止に至った有害事象が発現した患者の割合は、ワルファリン群に比較して DE 110 mg 群および DE 150 mg 群で高かった。重篤な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。しかし、致死的な有害事象、生命を脅かす有害事象、入院を要した有害事象の発現率は、DE 110 mg 群および DE 150 mg 群でワルファリン群に比較して低かった。

表 2.7.6.4.4: 55 有害事象の概略：安全性解析対象集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Number of subjects	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
Subjects with any AE	4706 (78.6)	4745 (78.3)	4551 (75.9)
Subjects with severe AEs	1726 (28.8)	1749 (28.9)	1705 (28.4)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	1243 (20.8)	1332 (22.0)	949 (15.8)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	773 (12.9)	873 (14.4)	582 (9.7)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	1138 (19.0)	1241 (20.5)	935 (15.6)
Subjects with SAEs ^{a)}	1266 (21.2)	1291 (21.3)	1356 (22.6)
Fatal	108 (1.8)	100 (1.7)	120 (2.0)
Imm life-threatening	50 (0.8)	46 (0.8)	64 (1.1)
Disability/incap.	576 (9.6)	533 (8.8)	592 (9.9)
Req.hospitalisation	1076 (18.0)	1091 (18.0)	1178 (19.6)
Prol.hospitalisation	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) 重篤度の規定別では重複して集計

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.3.1: 1

比較的発現頻度が高かった有害事象

いずれかの群において基本語（MedDRA version ■■■）で 1%以上の有害事象を表 2.7.6.4.4: 56 に示す。

全体的にみてワルファリン群に比較して、BIBR 1048 MS 群で発現頻度が高かった胃腸障害の有害事象を除いて、BIBR 1048 MS とワルファリンの有害事象プロファイルは類似していた。

DE 110 mg 群、DE 150 mg 群およびワルファリン群で、発現率（いずれの群とも 7%以上）が高かった有害事象（MedDRA の基本語レベル）は、呼吸困難（それぞれ 8.3%、8.7%、9.2%）、浮動性めまい（それぞれ 7.6%、7.6%、9.3%）および末梢性浮腫（それぞれ 7.5%、7.3%、7.6%）であり、いずれもワルファリン群の発現率が最も高かった。

BIBR 1048 MS の 2 用量群で発現が多かった胃腸障害の有害事象では、下痢、消化不良および悪心の発現率が高く、いずれも DE 110 mg 群および DE 150 mg 群の発現率がワルファリン群よりも高かった。特に、消化不良の発現率はワルファリン群に比較して BIBR 1048 MS の 2 用量群で高かった（DE 110 mg 群：6.1%、DE 150 mg 群：5.7%、ワルファリン群：1.4%）。BIBR 1048 MS 群での胃腸障害の有害事象の発現率に特に用量との関連性はみられなかった。

DE 150 mg 群における貧血の発現率はワルファリン群に比較して高かった（DE 110 mg 群：3.0%、DE 150 mg 群：3.4%、ワルファリン群：2.7%）。これは、消化管出血の発現率（DE 110 mg 群：1.1%、DE 150 mg 群：1.3%、ワルファリン群：0.9%）の相違と共に、独立イベント評価委員会で確認された出血の結果と一致していた。

表 2.7.6.4.4: 56 有害事象 (いずれかの群で 1%以上の発現率) : 安全性解析対象集団 (1/3)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version [REDACTED])	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
例数	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
有害事象発現例数	4706 (78.6)	4745 (78.3)	4551 (75.9)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	1822 (30.4)	1855 (30.6)	1975 (32.9)
鼻咽頭炎 (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 (Hypoesthesia)	84 (1.4)	87 (1.4)	70 (1.2)
錯覚 (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)
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)

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-[REDACTED]-3249-01, Table 12.2.3.2: 1

表 2.7.6.4.4: 56 有害事象 (いずれかの群で 1%以上の発現率) : 安全性解析対象集団 (2/3)

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 (%)
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)	1442 (24.0)
下痢 (Diarrhoea)	355 (5.9)	367 (6.1)	327 (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)
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)
筋痙縮 (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)

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.3.2: 1

表 2.7.6.4.4: 56 有害事象（いずれかの群で 1%以上の発現率）：安全性解析対象集団（2/3）

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version [REDACTED])	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
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)
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)
傷害, 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)

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U[REDACTED]-3249-01, Table 12.2.3.2: 1

・消化不良および胃炎

DE 110 mg 群および DE 150 mg 群における消化不良の発現率はワルファリン群に比較して高かった（表 2.7.6.4.4: 56 参照）。DE 110 mg 群および DE 150 mg 群の消化不良の発現リスクは、投与開始数週間後からワルファリン群に比較して高く、以後もワルファリン群の約 2 倍のリスクで推移した（図 2.7.6.4.4: 24）。

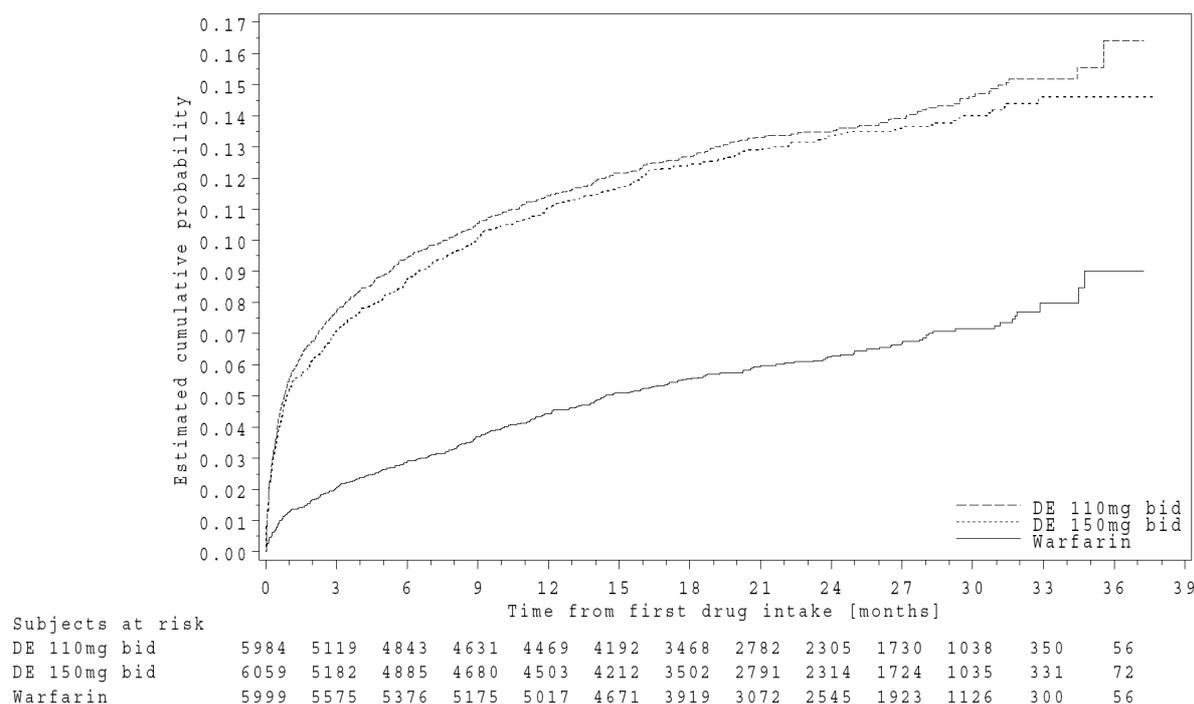


図 2.7.6.4.4: 24 初回の消化不良発現の Kaplan-Meier 曲線：安全性解析対象集団

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.2.3.2.:1

消化不良および胃炎の発現率は、ワルファリン群に比較して DE 110 mg 群および DE 150 mg 群で高かった（表 2.7.6.4.4: 56 参照）。そこで MedDRA の基本語で消化不良に関連する有害事象をまとめて「消化不良に関連する症状」、また、胃炎に関連した有害事象をまとめて「胃炎に関連する症状」として、それぞれの発現率を表 2.7.6.4.4: 57 に示した。DE 110 mg 群、DE 150 mg 群およびワルファリン群における消化不良に関連する症状の発現率は、それぞれ 12.7%、12.2% および 5.9%、また胃炎に関連する症状の発現率は、それぞれ 5.0%、4.2% および 2.4% であった。DE 110 mg 群における消化不良に関連する症状および胃炎に関連する症状は共に、DE 150 mg 群に比較してやや高い傾向がみられた。

いずれの投与群においても胃炎に関連する症状のあった患者では消化管大出血のイベント率が 3～4 倍、またいずれかの出血のイベント率が 2～3 倍増加した（表 2.7.6.4.4: 58）。DE 110 mg 群および DE 150 mg 群における消化不良に関連する症状のあった患者では消化管大出血のイベント率は増加しなかったが、いずれかの出血のイベント率はやや増加した。

DE 110 mg 群および DE 150 mg 群における消化不良に関連する症状による中止例はワルファリン群に比較すると多かった（それぞれ、2.1%、2.0% および 0.6%）[CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.8: 3]。重篤な有害事象として報告された胃炎に関連する症状の発現率は、DE 110 mg 群および DE 150 mg 群で 0.4% および 0.3% であり、ワルファリン群 (0.2%) に比較して高かった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.8: 2]。ASA との併用でいずれの投与群共に消化不良に関連する症状、胃炎に関連する症状の発現率はやや増加したが、相乗作用を示唆する徴候はみられなかった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.8: 4]。

表 2.7.6.4.4: 57 消化不良に関連する症状または胃炎に関連する症状：安全性解析対象集団

基本語 (PT)	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
例数	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
消化不良(dyspepsia)／胃炎(gastritis)の発現例数	984 (16.4)	940 (15.5)	470 (7.8)
消化不良に関連する症状	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	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)

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.3.2: 3

表 2.7.6.4.4: 58 消化不良に関連する症状または胃炎に関連する症状のあった患者における消化管出血イベントの発生率：安全性解析対象集団

	DE 110 mg 群		DE 150 mg 群		Warfarin 群	
	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)

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.2.3.2:4

治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、ワルファリン群（15.8%）に比較して、DE 110 mg 群（20.8%）および DE 150 mg 群（22.0%）で高かった。DE 110 mg 群および DE 150 mg 群で比較的発現率が高かった治験薬と関連のある有害事象は、胃腸障害で、消化不良（それぞれ 3.1%, 2.9%）、下痢（それぞれ 1.2%, 1.1%）、悪心（それぞれ 1.0%, 1.2%）、上腹部痛（それぞれ 1.1%, 1.1%）であった。ワルファリン群におけるこれらの治験薬と関連のある有害事象の発現率は、いずれも 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]。

他に DE 110 mg 群、DE 150 mg 群およびワルファリン群のいずれかで発現率が 1%以上であった治験薬と関連のある有害事象は、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 上昇（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 0.5%, 0.4%, 1.0%）であった。これらの治験薬と関連のある有害事象は貧血を除き、いずれもワルファリン群の発現率が DE 110 mg 群および DE 150 mg 群に比較して高かった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.6: 9]。

重症度別有害事象

有害事象がみられた患者の約 2/3 で発現した事象の程度は軽度ないし中等度であった。高度の有害事象がみられた患者の割合は 3 群ともほぼ同じであった（DE 110 mg 群 : 28.8%, DE 150 mg 群 : 28.9%, ワルファリン群 : 28.4%） [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.2.6: 8]。高度の貧血の発現率は、DE 110 mg 群、DE 150 mg 群およびワルファリン群で、それぞれ 0.6%, 0.5%および 0.5%であった。高度の血小板減少症、出血性貧血、出血および凝血障害の有害事象の発現率はいずれの群共に 0.1%以下であった。

DE 110 mg 群、DE 150 mg 群において器官別大分類で高度な胃腸障害がみられた患者の割合は、ワルファリン群に比較して高かったが（それぞれ 5.0%, 5.5%, 4.2%）、基本語でみると高度の事象はいずれの群共に 1.0%未満の発現率であった。

(c) 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

本試験では脳卒中、心筋梗塞、死亡、全身性塞栓症、肺塞栓症および一過性脳虚血発作はアウトカムイベントとして有効性評価の項目として取り扱ったため、アウトカムイベント、抗凝固療法で想定される有害事象（出血など）または本試験の対象疾患に多い疾患関連事象は通常の緊急安全性報告の対象外であった。これらのアウトカムイベントまたは事象は治験担当医師が治験薬に関連すると判断した場合のみ、重篤な有害事象として報告された。重篤であるが、治験薬と関連がない（通常の緊急安全性報告の対象外）事象は有害事象としてまとめた。

(i) 死亡（安全性解析対象集団）

本試験における死亡例はランダム化集団中、計 1368 例であった（表 2.7.6.4.4: 16 参照）。うち 365 例で致命的有害事象がみられた（安全性解析対象集団）。

いずれかの群で 0.1%以上の発現率の致命的有害事象を表 2.7.6.4.4: 59 に示す。DE 110 mg 群および DE 150 mg 群における致命的有害事象発現率は、それぞれ 2.0%および 1.8%でワルファリン群（2.2%）に比較して低かった。本試験におけるそれぞれの致命的有害事象（基本語）の発現率は

肺炎および心不全を除いて、いずれも 0.1%以下であった。致死的不利益事象の発現率は 3 投与群ともほぼ同じであり、抗凝固療法を受けている非弁膜性心房細動の高齢患者での発現頻度と一致していた。

器官別大分類では、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）、心臓障害、感染症および寄生虫症の致死的不利益事象の頻度が高かったが、3 投与群で発現率はほぼ同じであった。

全ての致死的不利益事象は CTD 5.3.5.1-4、試験 1160.26, U ■ 3249-01, Appendix 15, Table 15.3.2.6:5 に示した。

表 2.7.6.4.4: 59 致死性的有害事象 (いずれかの群で 0.1%以上の発現率) : 安全性解析対象集団

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT) (MedDRA version [redacted])	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
例数	5984 (100.0)	6059 (100.0)	5999 (100.0)
致死性的有害事象発現例数	122 (2.0)	110 (1.8)	133 (2.2)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	22 (0.4)	24 (0.4)	21 (0.4)
肺炎 (Pneumonia)	9 (0.2)	9 (0.1)	7 (0.1)
敗血症 (Sepsis)	6 (0.1)	7 (0.1)	8 (0.1)
敗血症性ショック (Septic shock)	3 (0.1)	3 (0.0)	2 (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)]	36 (0.6)	30 (0.5)	37 (0.6)
肺の悪性新生物 (Lung neoplasm malignant)	7 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
食道癌 (Oesophageal carcinoma)	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)
膵癌 (Pancreatic carcinoma)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
神経系障害 (Nervous system disorders)	7 (0.1)	9 (0.1)	19 (0.3)
脳出血 (Cerebral haemorrhage)	1 (0.0)	2 (0.0)	5 (0.1)
脳血管発作 (Cerebrovascular accident)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)
出血性卒中 (Haemorrhagic stroke)	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)
心臓障害 (Cardiac disorders)	26 (0.4)	23 (0.4)	35 (0.6)
心不全 (Cardiac failure)	6 (0.1)	6 (0.1)	9 (0.2)
心停止 (Cardiac arrest)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)
うっ血性心不全 (Cardiac failure congestive)	7 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.1)
心肺停止 (Cardio-respiratory arrest)	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.1)
心原性ショック (Cardiogenic shock)	2 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
心室性頻脈 (Ventricular tachycardia)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	12 (0.2)	19 (0.3)	22 (0.4)
呼吸困難 (Dyspnoea)	1 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.1)
胸水 (Pleural effusion)	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)
呼吸窮迫 (Respiratory distress)	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.1)
呼吸不全 (Respiratory failure)	5 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.1)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	14 (0.2)	6 (0.1)	10 (0.2)
腹痛 (Abdominal pain)	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
膵炎 (Pancreatitis)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)	4 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.1)
肝不全 (Hepatic failure)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	7 (0.1)	7 (0.1)	6 (0.1)
腎不全 (Renal failure)	1 (0.0)	6 (0.1)	1 (0.0)
急性腎不全 (Renal failure acute)	4 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	15 (0.3)	13 (0.2)	11 (0.2)
死亡 (Death)	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)
多臓器不全 (Multi-organ failure)	5 (0.1)	3 (0.0)	6 (0.1)
傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	6 (0.1)	7 (0.1)	8 (0.1)
転倒・転落 (Fall)	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)

引用元: CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U [redacted]-3249-01, Table 12.3.1:1

(ii) 他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は3投与群ともほぼ同じであった (DE 110 mg 群: 21.2%, DE 150 mg 群: 21.3%, ワルファリン群: 22.6%)。DE 110 mg 群と DE 150 mg 群間に重篤な有害事象の種類とその頻度に明らかな違いはみられなかった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U [redacted] 3249-01, U09-3249-01, Table 15.3.2.6: 2]。

器官別大分類で心臓障害, 感染症および寄生虫症, 胃腸障害に属する重篤な有害事象が多かった。DE 110 mg 群, DE 150 mg 群およびワルファリン群において, 発現率が高かった重篤な有害事象は, うっ血性心不全 (それぞれ, 1.4%, 1.0%, 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%) および心不全 (それぞれ, 0.9%, 1.0%, 1.1%) であった。

器官別大分類で胃腸障害の重篤な有害事象は DE 110 mg 群 (3.5%) およびワルファリン群 (3.6%) に比較して DE 150 mg 群 (4.0%) で多かった。重篤な胃腸障害の有害事象中, 胃腸出血が最も多く, 発現率は DE 150 mg 群 (0.9%) が DE 110 mg 群 (0.6%) およびワルファリン群 (0.7%) に比較して高かった。なお, 胃腸出血は出血イベントとして取り扱ったので, 治験担当医師が治験薬と関連があると判定した重篤な有害事象のみを集計している。その他, 腹痛, 下痢, 嘔吐, 悪心の重篤な事象の発現率はいずれの投与群とも低く, 0.3%以下であった。

重篤な有害事象として貧血の発現率は DE 110 mg 群, DE 150 mg 群およびワルファリン群で, それぞれ 0.6%, 0.8% および 0.6% であり, 出血性貧血は, それぞれ 0.1%, 0.1% および 0.2% であった。また, 重篤な凝血異常の発現率は, それぞれ 0.1%, <0.05% および 0.2% であった。

重篤な有害事象としての肝機能検査異常の発現率はいずれの投与群も 0.1% であり, 肝酵素上昇が DE 150 mg 群で 4 例 (0.1%), ワルファリン群で 2 例 (0.0%) に, また, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が DE 110 mg 群および DE 150 mg 群で各 1 例にみられた。

(iii) 重要な有害事象

有害事象による中止例

有害事象による中止率は, DE 110 mg 群で 19.0%, DE 150 mg 群で 20.5% であり, ワルファリン群 (15.6%) に比較して高かった。中止に至った有害事象は重篤な有害事象と同様に, 心臓障害, 感染症および寄生虫症および胃腸障害の事象が多かった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, U-3249-01, Table 15.3.2.6: 4]。

中止に至った有害事象のうち DE 110 mg 群および 150 mg 群で最も頻度が高かった消化不良の発現率は, それぞれ 1.0% および 0.9% であり, ワルファリン群 (0.03%) に比べて高かった。中止に至った比較的頻度の高かった他の胃腸障害は, 消化管出血 (DE 110 mg 群: 0.7%, DE 150 mg 群: 0.9%, ワルファリン群: 0.6%), 悪心 (それぞれ 0.7%, 0.7%, 0.3%), 上腹部痛 (それぞれ 0.5%, 0.6%, 0.1%) および下痢 (それぞれ 0.6%, 0.6%, 0.3%) であった。その他の中止に至った有害事象の多くはいずれの群とも 1 例または 2 例でみられたのみであった。

(d) 臨床検査値

臨床検査値は一般的な単位および基準値域で標準化して、検討した。

(i) 治験期間を通しての臨床検査値

いずれの投与群においてもベースラインから投与終了時において各血液学的検査値および臨床生化学的検査値の平均値に臨床的に意味のある変動はみられなかった。ヘモグロビンがいずれの投与群においてもベースラインから投与終了時で、平均値で 0.5 g/dL の低下を示したが、最終測定値の平均値は基準値域内であった (DE 110 mg 群, DE 150 mg 群およびワルファリン群でそれぞれ, 14.3, 14.3, 14.4 g/dL)。また、平均値でヘマトクリット値がそれぞれ 1.3% および 2.7%, 1.2%, 血小板数がそれぞれ 9, 8 および $10 \times 10^9/L$, 赤血球数が 3 投与群ともに $0.1 \times 10^{12}/L$ の減少を示したが、いずれも最終測定値の平均値は基準値域内であった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.3.2:1 参照]。

投与終了時の AST, ALT, ALP およびビリルビンの平均値はベースラインからわずかに低下した [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.3.2: 5]。

(ii) 個々の患者の変化

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値域外になった例数は少なかった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.3.2: 2]。DE 150 mg 群でヘモグロビンが基準値域内で、投与終了時に基準値域外の低値になった患者の割合は 8.9% であり、DE 110 mg 群 (7.8%) およびワルファリン群 (7.6%) に比較して高かった。同様の傾向がヘマトクリット値 (それぞれ 7.0%, 6.3%, 6.2%) においてもみられた。血小板数が基準値域内から基準値域外の低値になった患者の割合は、ワルファリン群 (4.4%) が DE 110 mg 群 (3.6%) および DE 150 mg 群 (3.9%) に比べて高かった。

AST, ALT および ALP については、基準値域内から基準値域外の高値になった患者の割合は、いずれも BIBR 1048 MS の 2 用量群に比較して、ワルファリン群で高かった。

(iii) 臨床的に問題となる臨床検査値

事前に取り決めた臨床的に問題と考えられる異常値の基準に従って、各臨床検査値の変動について検討した [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.3.3.2: 4]。

血液学的検査値

DE 110 mg 群, DE 150 mg 群およびワルファリン群において、臨床的に問題と考えられる変動 (低値) を示した患者の割合はヘモグロビンで、それぞれ 7.7%, 8.4% および 7.4%, ヘマトクリット値で、それぞれ 4.2%, 4.5% および 3.8% であった。血小板数が臨床的に問題と考えられる変動 (低値) を示した患者の割合は、いずれの投与群共に 0.1% であった。

肝機能検査値

肝機能検査値の解析には、治験薬投与開始から試験終了時まで（治験薬の投与中であるかないかにかかわらず）に発現した検査値上昇を含めた。

AST または ALT が規定基準以上の異常値（高値）を示した患者の割合を、ALP および総ビリルビンの異常を伴うものも含めて表 2.7.6.4.4: 60 に示す。なお、ベースラインで異常値（高値）であったものも含めた。ALT または AST が $>5xULN \sim \leq 10xULN$ 、またはビリルビン $>2xULN$ を伴う ALT/AST : $>3xULN$ を示した患者の割合は DE 110 mg 群、DE 150 mg 群およびワルファリン群において、それぞれ 0.7%、0.8% および 0.9% であった。規定基準の中で最も高度の肝機能検査値上昇（ALT または AST : $>20xULN$ 、またはビリルビン $>2xULN$ を伴う ALT/AST : $>3xULN$ ）を示した患者の割合は、それぞれ 0.2%、0.3% および 0.5% であった。

表 2.7.6.4.4: 60 肝機能検査異常値を示した患者の要約、例数 (%) : 安全性解析対象集団

LFT elevation	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 N (%)
Total treated	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 Alk. Phos $>2xULN$	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)

注 1) 治験薬の初回投与から試験終了時までに複数回発現した肝機能検査異常値はそれぞれのカテゴリーに集計した。

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.4.3.2: 1

肝機能検査値が上昇した患者の割合はワルファリン群が最も高かったが、ALT/AST が >3 、 $>5xULN$ 、または総ビリルビン $>2xULN$ を伴う $>3xULN$ のリスクでは、BIBR 1048 MS の 2 用量群と有意な差はみられなかった。また、BIBR 1048 MS の 2 用量群間のリスクにも有意な差はなかった（表 2.7.6.4.4: 61）。

表 2.7.6.4.4: 61 肝機能検査値上昇のハザード比と 95%信頼区間

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

注 1) 再発のイベントがあった場合は、初回のイベントで集計
引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.4.3.2: 2

肝機能検査値異常（総ビリルビン>2xULN を伴う ALT/AST >3 xULN）の初回発現の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4: 25 に示す。BIBR 1048 MS の 2 用量群共にワルファリン群に比較してこの肝機能検査値異常のリスクが低かった。

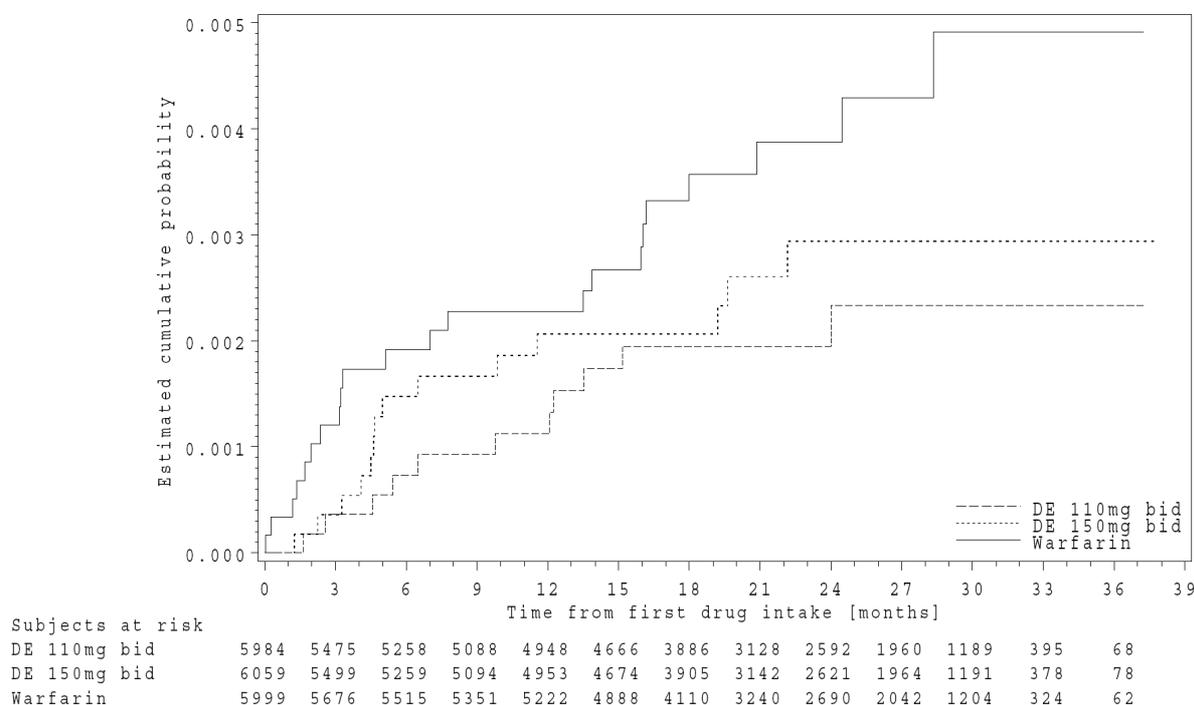


図 2.7.6.4.4: 25 肝機能検査値異常（総ビリルビン>2xULN, ALT/AST>3xULN）の初回発現の Kaplan-Meier 曲線：安全性解析対象集団

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.4.3.2: 1

総ビリルビン値と ALT/AST 増加の散布図を図 2.7.6.4.4: 26 および図 2.7.6.4.4: 27 に示す。対象患者の多くは肝機能検査値が基準値域内にあった。

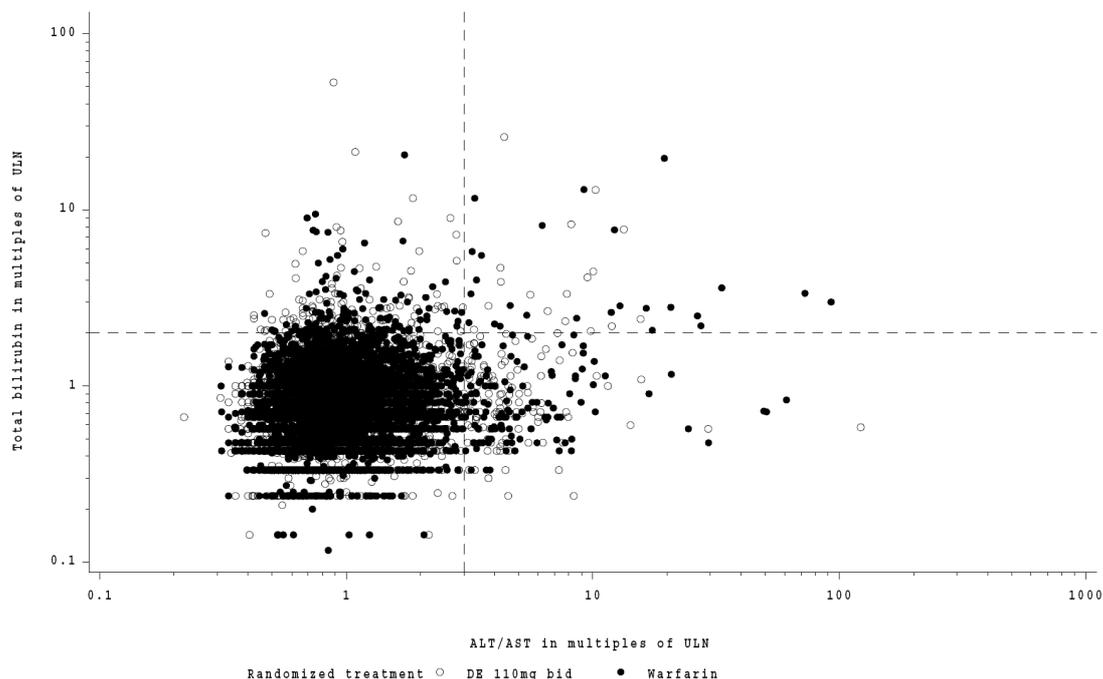


図 2.7.6.4.4: 26 DE 110 mg 群とワルファリン群における総ビリルビンの最高値および ALT/AST の最高値の散布図：安全性解析対象集団

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.4.3.2: 2

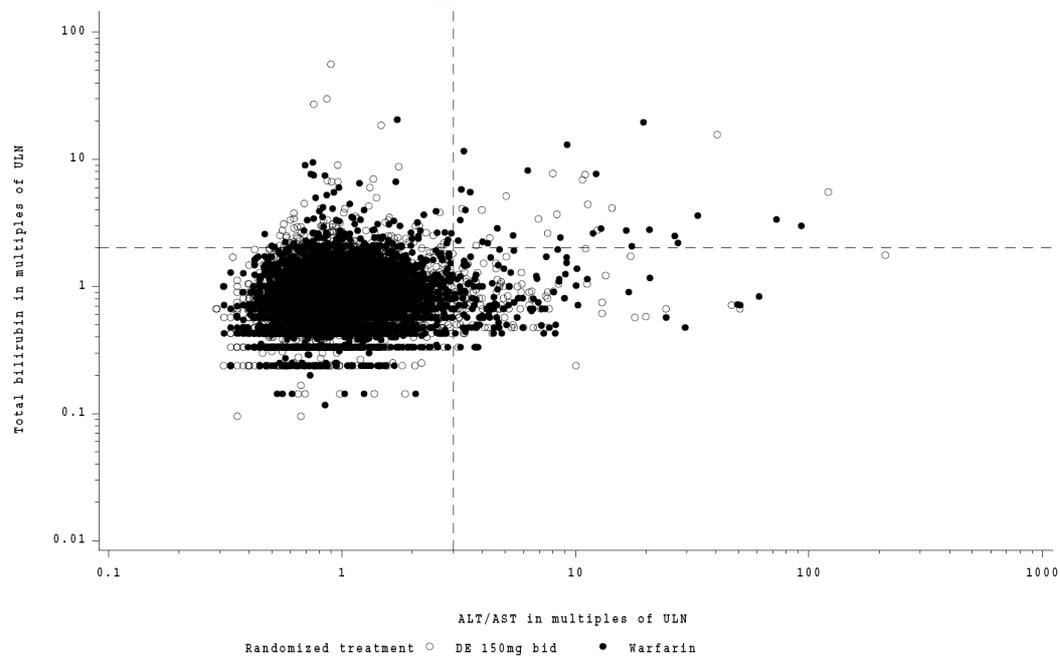


図 2.7.6.4.4: 27 DE 150 mg 群とワルファリン群における総ビリルビンの最高値および ALT/AST の最高値の散布図：安全性解析対象集団

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Figure 12.4.3.2: 3

(e) バイタルサイン，身体所見および安全性に関する他の観察項目

(i) 血圧

投与後の収縮期および拡張期血圧の平均値は，全体的にみてベースラインから1~2 mmHg 低下したが，投与群間に臨床的に意味のある差はなかった。

(ii) 心電図

ベースラインでの12誘導心電図において，対象患者の約73%が心房細動，約20%が正常洞調律であった。投与終了時では約67%が心房細動，約23%が正常洞調律であった。試験期間中に約7%の患者が電氣的または薬物的除細動を受けていて，その多くは除細動の前に血栓症治療を受けていた。除細動を受けた患者の割合は各投与群ともほぼ同じであった。

(iii) 心筋梗塞

心筋梗塞の発生率が低く，3投与群ともほぼ同じであった試験実施地域のアジアを除いて，年齢，性別，体重，試験実施地域にかかわらずダビガトランの2用量群における心筋梗塞の発生率はワルファリン群に比較して高かった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.5: 4]。

いずれの投与群共に ASA 併用例における心筋梗塞発生は ASA 非併用例に比較して高かった。また，ASA，クロピドグレル，ASA+クロピドグレル，ベラパミル，ジルチアゼムまたは β 受容体遮断薬の併用の有無にかかわらず，ダビガトランの2用量群はワルファリン群に比較して，心筋梗塞の年間イベント率は高かった [CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 15.2.5: 13]。

治験担当医師により報告された心筋梗塞の発生例は，DE 110 mg 群で103例，DE 150 mg 群で112例およびワルファリン群で91例であった (表 2.7.6.4.4: 62)。

心筋梗塞発生例において，Q波心筋梗塞およびST-T変化がみられた患者はDE 110 mg 群およびDE 150 mg 群に比較してワルファリン群が多かった。DE 150 mg 群で心筋梗塞のイベント前に侵襲的治療法が実施された患者は25例で，DE 150 mg 群およびワルファリン群に比較して多かった。心筋酵素の変動は3投与群ともほぼ同じであった。心筋梗塞のため入院した患者の割合は，ワルファリン群 (78.0%) に比較して，DE 110 mg 群 (87.4%) およびDE 150 mg 群 (88.4%) で高かった。

表 2.7.6.4.4: 62 治験担当医師により報告された心筋梗塞の例数 (%) : ランダム化集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 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
Other	3 (2.9)	4 (3.6)	3 (3.3)

引用元 : CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.5.3: 1

治験薬投与中に心筋梗塞が発生した患者の割合は、DE 110 mg 群および DE 150 mg 群（いずれも 1.1%）とワルファリン群（0.9%）とほぼ同じであり、心筋梗塞発生率の投与群間の相違は主に治験薬投与中止 6 日以内の発生率の違いによるものであった（表 2.7.6.4.4: 63）。治験薬の投与中止 6 日以内に心筋梗塞が発生した例数は、DE 110 mg 群で 13 例、DE 150 mg 群で 11 例、ワルファリン群で 6 例であった。

表 2.7.6.4.4: 63 治験薬投与中止から心筋梗塞発生までの期間：ランダム化集団

	DE 110 mg 群 N (%)	DE 150 mg 群 N (%)	Warfarin 群 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

引用元：CTD 5.3.5.1-4, 試験 1160.26, U-3249-01, Table 12.5.3:2

まとめ

本試験において、脳卒中の危険因子をひとつ以上有する非弁膜性心房細動患者の脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制においてワルファリンに対する BIBR 1048 MS（110 mg または 150 mg 1 日 2 回投与）の非劣性が示された。さらに、本薬（110 mg または 150 mg 1 日 2 回投与）は、ワルファリンと比較して対象患者の頭蓋内出血、すべての出血および死亡のリスクを低下させた。本薬群における心筋梗塞の発生はワルファリン群に比較して多かったが、その発現率自体は低かった。また、BIBR 1048 MS の 2 用量群における消化管出血のリスクはワルファリン群に比較して高かった。本薬投与の患者においてみられた全体的ベネフィットについて、BIBR 1048 MS の 2 用量間で比較すると、本薬 150 mg 1 日 2 回群では、虚血性および出血性脳卒中、全身性塞栓症、頭蓋内出血、すべての出血ならびに死亡のリスクが減少した。また、本薬 110 mg 1 日 2 回群では、出血性脳卒中、頭蓋内出血、大出血およびすべての出血のリスクが減少した。脳卒中の中等度～高リスクを有する心房細動患者において、ダビガトランは標準的な抗凝固療法でみられる大出血のリスクを臨床的に有意に減少させ、従来の抗凝固薬に少なくとも劣らないあるいは優れた効果を示すことが認められた。

表 2.7.6.4.5: 1 試験方法の概略 (2/4)

<p>対象 (続き)</p>	<p>10. 以下の a) ~c) のいずれかに該当する閉経前（最終月経が同意取得の1年以内）の女性患者</p> <p>a) 不妊手術を受けていない患者</p> <p>b) 授乳中の患者</p> <p>c) 妊娠の可能性のある患者で治験期間中に信頼性の高い避妊手段（IUD, 経口もしくは埋め込み型の避妊薬など）が取れない患者</p> <p>11. 造影剤アレルギー（ヨードアレルギー）の既往のある患者</p> <p>12. 血小板減少症の既往のある患者, 同意取得時の血小板数が 100,000 /μL 未満の患者</p> <p>13. ヘパリンアレルギーの既往のある患者</p> <p>14. 活動性の悪性腫瘍もしくは細胞増殖抑制治療中の患者</p> <p>15. 同意取得前 30 日以内に他の臨床試験に参加した患者</p> <p>16. 脚を切断している患者</p> <p>17. 薬物中毒またはアルコール中毒の既往のある患者</p>
<p>試験薬剤</p>	<p>被験薬</p> <p>BIBR 1048 MS 50 mg, 75 mg, 150 mg カプセル, BIBR 1048 MS プラセボカプセル</p> <p>対照薬</p> <p>エノキサパリン 40 mg 皮下注射剤, エノキサパリンプラセボ皮下注射剤</p>
<p>観察項目 観察時期</p>	<p>表 2.7.6.5.5: 2 参照</p> <p>治験薬投与期間: 治験薬の投与開始後, 治験薬の最終投与日から 6 日後まで</p> <p>追跡調査期間: 治験薬投与期間後, 2~4 週後 (Day 28~42) まで</p>
<p>投与方法 投与期間</p>	<p>BIBR 1048 MS またはプラセボ: 経口投与</p> <p>エノキサパリンまたはプラセボ: 皮下投与</p> <p>BIBR 1048 MS 50 mg 1 日 2 回投与群 (BIBR 1048 MS 50 mg b.i.d.群): 1 回 50 mg を 1 日 2 回 (1 日 100 mg) 経口投与, およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術前日から 1 日 1 回皮下投与</p> <p>BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 2 回投与群 (BIBR 1048 MS 150 mg b.i.d.群): 1 回 150 mg を 1 日 2 回 (1 日 300 mg) 経口投与, およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術前日から 1 日 1 回皮下投与</p> <p>BIBR 1048 MS 225 mg 1 日 2 回投与群 (BIBR 1048 MS 225 mg b.i.d.群): 1 回 225 mg を 1 日 2 回 (1 日 450 mg) 経口投与, およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術前日から 1 日 1 回皮下投与</p> <p>BIBR 1048 MS 300 mg 1 日 1 回投与群 (BIBR 1048 MS 300 mg q.d.群): 300 mg を 1 日 1 回 (1 日 300 mg) およびプラセボカプセルを 1 日 1 回経口投与, およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術前日から 1 日 1 回皮下投与</p> <p>エノキサパリン 40 mg 投与群: プラセボカプセルを 1 日 2 回経口投与, エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回皮下投与</p>

表 2.7.6.4.5: 1 試験方法の概略 (3/4)

<p>投与方法 投与期間 (続き)</p>	<p>5~10 日間投与 BIBR 1048 MS は手術終了後 1~4 時間以内に初回投与, 静脈造影検査当日まで投与 エノキサパリンは手術前日午後 8:00 (±1 時間) に初回投与, 静脈造影検査前日まで投与</p>
<p>併用薬 併用療法</p>	<p>血管の完全性, 線溶作用, 凝固能, もしくは血小板機能に影響する以下の薬剤は, 人工膝関節全置換術 7 日前から治験薬投与期間の併用を禁止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヘパリン (すべて) ・アスピリン (>160 mg/日), クロピドグレル, チクロピジン, abciximab ・ワルファリン ・デキストラン ・間欠的空気圧迫法 (IPC), 下肢の電気刺激
<p>評価項目 評価基準</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目は, 静脈血栓塞栓症の発現率とした。これには, Day 8±2 の両肢静脈造影検査で検出された深部静脈血栓症 (近位型および遠位型) と, 治療期間中に発現し静脈造影検査で確認された症候性深部静脈血栓症, もしくは客観的検査にて確認された肺塞栓症が含まれた。</p> <p>副次評価項目は, 追跡調査期間中に診断された静脈血栓塞栓症および治験薬投与期間中における近位型深部静脈血栓症の発現率であった。さらに, 深部静脈血栓症, 肺塞栓症および死亡を合わせた発現率, ならびに近位型深部静脈血栓症, 肺塞栓症および静脈血栓塞栓症に起因する死亡を合わせた発現率を複合評価項目とした。</p> <p><u>安全性</u> 主要な評価項目は, 治験薬投与期間の大出血の発現率とした。治験薬の安全性を評価するその他のパラメータを, 過剰な失血, 輸血, 出血事象 (臨床的に問題となる出血, 小出血, すべての出血) などの有害事象の発現率と重症度とした。</p> <p>大出血は以下のうちいずれかの出血事象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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もさらに 2 g/dL 以上の低下を伴うもの ・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もの ・後腹膜内, 頭蓋内, 眼内, もしくは脊髄内の出血 (他覚所見により確認された) ・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 ・死亡に至る出血

表 2.7.6.4.5: 1 試験方法の概略 (4/4)

目標症例数	2000 例 (1 群あたり 400 例)
解析方法	有効性の主要評価項目について、治療と実施機関を因子としたたロジスティック回帰モデルによる解析を実施した。 記述統計的な検討を行った。
治験調整医師	Dr [REDACTED] Sweden
治験実施施設	欧州 11 カ国 (オーストリア, チェコ, ハンガリー, フランス, ノルウェー, スウェーデン, ベルギー, デンマーク, フィンランド, イタリア, オランダ) および南アフリカ 合計 62 施設
治験実施期間	西暦 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

表 2.7.6.4.5: 2 観察項目・観察時期 (フローチャート)

治験期間	スクリーニング	治験薬投与期間				追跡調査期間
Visit	1	2		3	4	5
		手術前日	手術	術後, 入院中	退院	術後 4~6 週間
Day	-14~0	0	1	2-8 (±2)	8 (±2)	28-42
適格性確認	○					
文書同意	○					
人口統計学的特性/ 既往歴	○					
身体所見	○					
併用療法	○		○	○	○	○
選択/除外基準	○	○				
有害事象	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○				○	○
PK/PD 用採血		○	○	○	○	
12 誘導心電図	○				○	
ランダム割付け		○				
股関節/膝関節手術			○			
治験薬						
皮下注射		○	○	○		
経口カプセル剤			○	○	○	
静脈血栓塞栓症または出血の徴候および症状			○	○	○	○
静脈造影検査 (両肢)					○	
患者の試験参加終了						○

本試験に参加した患者の内訳を表 2.7.6.4.5: 3 に示した。同意取得後、2039 例がスクリーニング検査を受けた。そのうち 66 例が選択・除外基準を満たさず、1949 例（BIBR 1048 MS（以下、BIBR 1048 MS を省略）50 mg b.i.d.群 389 例、150 mg b.i.d.群 390 例、225 mg b.i.d.群 393 例、300 mg q.d.群 385 例、エノキサパリン 40 mg 投与群 392 例）がランダム割付け後に治験薬の投与を受けた（安全性解析集団）。

表 2.7.6.4.5: 3 患者の内訳

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total N (%)
	50 mg bid N (%)	150 mg bid N (%)	225 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	40 mg N (%)	
Enrolled						2039
Not entered						66
Entered	393	393	398	392	397	1973
Not treated	4	3	5	7	5	24
Treated	389 (100.0)	390 (100.0)	393 (100.0)	385 (100.0)	392 (100.0)	1949 (100.0)
Not Prematurely Discontinued From Trial Medication	351 (90.2)	334 (85.6)	355 (90.3)	333 (86.5)	361 (92.1)	1734 (89.0)
Prematurely Discontinued From Trial Medication	38 (9.8)	56 (14.4)	38 (9.7)	52 (13.5)	31 (7.9)	215 (11.0)
Adverse Event	13 (3.3)	31 (7.9)	18 (4.6)	23 (6.0)	14 (3.6)	99 (5.1)
Worsening of Disease Under Study	0	0	0	0	0	0
Worsening of Other Pre-existing Disease	2 (0.5)	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	10 (0.5)
Other Adverse Event	11 (2.8)	26 (6.7)	16 (4.1)	22 (5.7)	14 (3.6)	89 (4.6)
Non Compliant with Protocol	6 (1.5)	8 (2.1)	6 (1.5)	7 (1.8)	4 (1.0)	31 (1.6)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Consent Withdrawn (not due to AE)	6 (1.5)	7 (1.8)	7 (1.8)	11 (2.9)	6 (1.5)	37 (1.9)
Other	13 (3.3)	10 (2.6)	7 (1.8)	10 (2.6)	7 (1.8)	47 (2.4)

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.1: 2

手術の種類と治験薬の投与状況を表 2.7.6.4.5: 4 に示した。約 2/3 は人工股関節全置換術、残り約 1/3 は人工膝関節全置換術の施行患者であった。

表 2.7.6.4.5: 4 手術の種類と治験薬の投与状況

	BIBR 1048 MS				enoxaparin 40 mg N (%)	Total N (%)
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
Randomised patients	393 (100.0)	393 (100.0)	398 (100.0)	392 (100.0)	397 (100.0)	1973 (100.0)
Treated						
Not operated	9 (2.3)	5 (1.3)	7 (1.8)	5 (1.3)	2 (0.5)	28 (1.4)
Operated	380 (97.7)	385 (98.7)	386 (98.2)	380 (98.7)	390 (99.5)	1921 (98.6)
Treated and Operated						
Total hip replace	258 (67.9)	263 (68.3)	264 (68.4)	253 (66.6)	268 (68.7)	1306 (68.0)
Total knee replace	122 (32.1)	122 (31.7)	122 (31.6)	127 (33.4)	122 (31.3)	615 (32.0)
Operated						
At least one SC and one Oral drug	375 (98.2)	378 (98.2)	383 (98.5)	373 (97.4)	383 (98.2)	1892 (98.1)
Not treated	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.4)
Only Oral	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Only SC	5 (1.3)	6 (1.6)	3 (0.8)	7 (1.8)	7 (1.8)	28 (1.5)
Type of Surgery						
Total hip replace	260 (68.1)	263 (68.3)	267 (68.6)	256 (66.8)	268 (68.7)	1314 (68.1)
Total knee replace	122 (31.9)	122 (31.7)	122 (31.4)	127 (33.2)	122 (31.3)	615 (31.9)
Operated						
Left hip	116 (30.4)	112 (29.1)	132 (33.9)	125 (32.6)	125 (32.1)	610 (31.6)
Left knee	61 (16.0)	49 (12.7)	57 (14.7)	60 (15.7)	66 (16.9)	293 (15.2)
Right hip	144 (37.7)	150 (39.0)	135 (34.7)	131 (34.2)	143 (36.7)	703 (36.4)
Right knee	61 (16.0)	73 (19.0)	65 (16.7)	67 (17.5)	55 (14.1)	321 (16.6)
Both hip	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Both knee	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.1: 3

有効性の結果に重大な影響を与える逸脱を重要な治験実施計画書違反とし、PPS 集団から除外した (表 2.7.6.4.5: 5)。重要な治験実施計画書違反は合計 79 例に認められたが、投与群間に偏りはなかった。FAS 集団と PPS 集団の例数の差は 10%未満であり、PPS 集団での解析は行わなかった。

表 2.7.6.4.5: 5 重要な治験実施計画書違反

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of Randomised Patients	393 (100.0)	393 (100.0)	398 (100.0)	392 (100.0)	397 (100.0)	1973 (100.0)
Patients with at least an Important PV	16 (4.1)	20 (5.1)	11 (2.8)	18 (4.6)	14 (3.5)	79 (4.0)
Number of Important PV	16 (100.0)	24 (100.0)	11 (100.0)	18 (100.0)	15 (100.0)	84 (100.0)
PV Description						
Missing	0	0	0	0	0	0
Entrance criteria not met	2 (12.5)	2 (8.3)	3 (27.3)	6 (33.3)	2 (13.3)	15 (17.9)
Morning dose was not given as the first oral dose	1 (6.3)	4 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	7 (8.3)
First oral dose given >12 hours after surgery	1 (6.3)	1 (4.2)	2 (18.2)	2 (11.1)	0 (0.0)	6 (7.1)
Wrong medication kit used	7 (43.8)	6 (25.0)	2 (18.2)	2 (11.1)	5 (33.3)	22 (26.2)
No venography performed after 5 days of Rx	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.2)
Other important PV	5 (31.3)	11 (45.8)	4 (36.4)	7 (38.9)	6 (40.0)	33 (39.3)

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.2: 1

各解析集団の内訳と解析からの除外理由を表 2.7.6.4.5: 6 に示した。FAS 集団は、手術が施行され、治験薬の投与を受け、静脈血栓塞栓症の評価が可能な静脈造影画像を有する患者、症候性の深部静脈血栓症、肺塞栓症が確認された患者、もしくは治験薬投与期間に死亡したすべての患者集団と定義され、1881 例（50 mg b.i.d.群：372 例，150 mg b.i.d.群：375 例，225 mg b.i.d.群：381 例，300 mg q.d.群：371 例，エノキサパリン 40 mg 投与群：382 例）であった。

表 2.7.6.4.5: 6 解析集団内訳と除外理由

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Randomised patients	393 (100.0)	393 (100.0)	398 (100.0)	392 (100.0)	397 (100.0)	1973(100.0)
Safety Population	389 (99.0)	390 (99.2)	393 (98.7)	385 (98.2)	392 (98.7)	1949(98.8)
Not treated	4 (1.0)	3 (0.8)	5 (1.3)	7 (1.8)	5 (1.3)	24 (1.2)
Full analysis set (FAS)						
Population	372 (94.7)	375 (95.4)	381 (95.7)	371 (94.6)	382 (96.2)	1881 (95.3)
Not treated	4 (1.0)	3 (0.8)	5 (1.3)	7 (1.8)	5 (1.3)	24 (1.2)
No surgery	9 (2.3)	5 (1.3)	7 (1.8)	5 (1.3)	2 (0.5)	28 (1.4)
No oral intake	5 (1.3)	6 (1.5)	3 (0.8)	7 (1.8)	7 (1.8)	28 (1.4)
No venog. performed -No PE data	3 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	11 (0.6)
Non evaluable venog. -No PE data	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Per Protocol set (PPS)						
Population	344 (87.5)	331 (84.2)	349 (87.7)	325 (82.9)	351 (88.4)	1700 (86.2)
Excluded from FAS	21 (5.3)	18 (4.6)	17 (4.3)	21 (5.4)	15 (3.8)	92 (4.7)
With important PV	12 (3.1)	17 (4.3)	9 (2.3)	16 (4.1)	14 (3.5)	68 (3.4)
Not completed treatment -No VTE	16 (4.1)	27 (6.9)	23 (5.8)	30 (7.7)	17 (4.3)	113 (5.7)

引用元 : CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.3: 1

人口統計学的特性および手術関連特性

安全性解析集団の人口統計学的特性および手術関連特性を表 2.7.6.4.5: 7 に示した。患者の人口統計学的特性および手術時間や麻酔方法について全投与群間に大きな差はなかった。平均年齢は 65.9 歳で、36.4%は 70 歳以上であった。全体の 61.1%が女性で、男性が 38.9%であった。手術の 73%では局所麻酔が使用された。また、手術から BIBR 1048 MS の初回投与までの間隔は平均 86.8 分であった。

表 2.7.6.4.5: 7 人口統計学的特性および手術関連特性／安全性解析集団 (1/3)

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Population	389 (100.0)	390 (100.0)	393 (100.0)	385 (100.0)	392 (100.0)	1949 (100.0)
Age [years]						
Mean	66.07	65.86	65.87	66.47	65.03	65.86
SD	10.23	10.77	10.63	10.37	11.03	10.61
Median	68.00	68.00	67.00	68.00	67.00	67.00
Age : Class distribution [years]						
<=40	6 (1.5)	8 (2.1)	6 (1.5)	7 (1.8)	11 (2.8)	38 (1.9)
(40-50] ^{a)}	24 (6.2)	26 (6.7)	29 (7.4)	25 (6.5)	26 (6.6)	130 (6.7)
(50-60]	84 (21.6)	81 (20.8)	86 (21.9)	58 (15.1)	85 (21.7)	394 (20.2)
(60-70]	125 (32.1)	130 (33.3)	131 (33.3)	155 (40.3)	136 (34.7)	677 (34.7)
(70-80]	128 (32.9)	121 (31.0)	111 (28.2)	116 (30.1)	117 (29.8)	593 (30.4)
80<	22 (5.7)	24 (6.2)	30 (7.6)	24 (6.2)	17 (4.3)	117 (6.0)
Sex						
Male	166 (42.7)	138 (35.4)	164 (41.7)	139 (36.1)	151 (38.5)	758 (38.9)
Female	223 (57.3)	252 (64.6)	229 (58.3)	246 (63.9)	241 (61.5)	1191 (61.1)
Weight						
Mean	78.57	78.66	78.91	79.22	79.02	78.88
SD	14.01	16.55	16.81	15.23	14.15	15.38
Min	46	44	44	43	47	43
Max	125	130	130	128	125	130
Median	77	75	76	78	78	77
BMI						
Mean	27.76	27.97	28.07	28.15	27.92	27.97
SD	4.40	5.12	4.93	4.90	4.42	4.76
Min	19.29	15.78	16.30	13.88	17.36	13.88
Max	43.97	50.78	44.29	44.54	41.80	50.78
Median	27.11	27.13	27.74	27.77	27.47	27.47

a) 年齢範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，(40-50]は40歳超，50歳以下を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-3，試験 1160.19，U■■-1195-01，Table 15.1.4: 1，3

表 2.7.6.4.5: 7 人口統計学的特性および手術関連特性／安全性解析集団 (2/3)

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Operated population	380(100.0)	385(100.0)	386(100.0)	380(100.0)	390(100.0)	1921(100.0)
Surgery duration (min)						
Mean	86.2	87.9	86.4	86.1	87.5	86.8
SD	30.3	32.3	28.5	29.3	28.3	29.7
Median	83.0	85.0	85.0	82.0	85.0	85.0
General anesthesia						
No	280 (73.7)	280 (72.7)	280 (72.5)	282 (74.2)	281 (72.1)	1403 (73.0)
Yes	100 (26.3)	105 (27.3)	106 (27.5)	98 (25.8)	109 (27.9)	518 (27.0)
Epidural & spinal						
No	372 (97.9)	375 (97.4)	378 (97.9)	373 (98.2)	384 (98.5)	1882 (98.0)
Yes	8 (2.1)	10 (2.6)	8 (2.1)	7 (1.8)	6 (1.5)	39 (2.0)
Epidural						
No	370 (97.4)	374 (97.1)	375 (97.2)	366 (96.3)	381 (97.7)	1866 (97.1)
Yes	10 (2.6)	11 (2.9)	11 (2.8)	14 (3.7)	9 (2.3)	55 (2.9)
Spinal						
No	123 (32.4)	131 (34.0)	130 (33.7)	124 (32.6)	129 (33.1)	637 (33.2)
Yes	257 (67.6)	254 (66.0)	256 (66.3)	256 (67.4)	261 (66.9)	1284 (66.8)
Plexus lumbar block						
No	365 (96.1)	372 (96.6)	379 (98.2)	368 (96.8)	379 (97.2)	1863 (97.0)
Yes	15 (3.9)	13 (3.4)	7 (1.8)	12 (3.2)	11 (2.8)	58 (3.0)
Other						
No	373 (98.2)	376 (97.7)	378 (97.9)	373 (98.2)	385 (98.7)	1885 (98.1)
Yes	7 (1.8)	9 (2.3)	8 (2.1)	7 (1.8)	5 (1.3)	36 (1.9)
A Tourniquet Has Been Used ?						
Missing	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
No	277 (72.9)	281 (73.0)	282 (73.1)	270 (71.1)	286 (73.3)	1396 (72.7)
Yes	103 (27.1)	102 (26.5)	104 (26.9)	109 (28.7)	104 (26.7)	522 (27.2)
Blood loss during surgery (mL)						
N	369	374	367	366	377	1853
Mean	391.5	405.5	409.8	380.8	417.0	401.0
SD	360.2	370.3	356.1	327.9	359.9	355.1
Median	350.0	350.0	350.0	300.0	350.0	350.0
Transfusion Required						
Missing	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
No	229 (60.3)	220 (57.1)	211 (54.7)	222 (58.4)	224 (57.4)	1106 (57.6)
Yes	151 (39.7)	164 (42.6)	175 (45.3)	158 (41.6)	166 (42.6)	814 (42.4)

a) 年齢範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。
たとえば，(40-50]は40歳超，50歳以下を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.4: 1, 3

表 2.7.6.4.5: 7 人口統計学的特性および手術関連特性／安全性解析集団 (3/3)

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Delay Oral drug/Surgery (min)						
N	374	376	383	371	383	1887
Mean	155.1	162.6	159.2	155.9	154.0	157.4
SEM	4.56	6.65	5.74	4.35	4.96	2.38
SD	88.2	128.9	112.3	83.8	97.1	103.4
Median	140.0	150.0	141.0	140.0	144.0	144.0
Drainage until first oral dose (mL)						
N	339	333	343	329	344	1688
Mean	223.5	236.5	229.7	222.7	225.3	227.5
SD	220.5	205.6	235.5	240.3	189.4	218.7
Median	170.0	180.0	200.0	175.0	185.0	180.0
Drainage from first oral dose (mL)						
N	337	331	347	329	346	1690
Mean	473.0	486.1	499.5	495.9	438.0	478.3
SD	314.5	350.2	326.7	331.5	326.0	330.2
Median	400.0	420.0	450.0	430.0	350.0	401.5
Post-op total drainage (ml)						
N	342	339	353	335	353	1722
Mean	687.6	707.0	714.2	705.8	648.9	692.5
SD	439.4	463.7	446.2	455.6	423.2	445.7
Median	600.0	640.0	670.0	600.0	550.0	600.0

a) 年齢範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。
たとえば，(40-50]は40歳超，50歳以下を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-3，試験 1160.19，U-1195-01，Table 15.1.4: 1, 3

治験薬投与期間の中央値は経口投与，皮下投与いずれも 7 日間であった。本試験では注射剤を最低 5 日以上，内服薬を最低 10 回以上服薬することが求められたが，治験薬の投与状況は良好であった（表 2.7.6.4.5: 8）。

表 2.7.6.4.5: 8 治験薬の投与状況／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Population	389 (100.0)	390 (100.0)	393 (100.0)	385 (100.0)	392 (100.0)	1949 (100.0)
SC Treatment duration (days)						
Mean	7.08	6.86	7.07	6.92	7.14	7.02
SD	1.86	1.97	1.85	1.98	1.64	1.86
Min	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00	0.00
Max	12.00	10.00	12.00	12.00	12.00	12.00
Median	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
Oral treatment duration (days)						
Mean	6.99	6.75	6.98	6.82	7.06	6.92
SD	1.99	2.12	2.01	2.18	1.78	2.02
Min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Max	12.00	10.00	12.00	12.00	12.00	12.00
Median	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
Treatment completed						
No	35 (9.0)	52 (13.3)	39 (9.9)	49 (12.7)	31 (7.9)	206 (10.6)
Yes	354 (91.0)	338 (86.7)	354 (90.1)	336 (87.3)	361 (92.1)	1743 (89.4)

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.3.1: 1, 15.1.5: 1

手術の種類別（人工膝関節全置換術，人工股関節全置換術）の手術関連特性を表 2.7.6.4.5: 9 に示した。人工股関節全置換術患者では人工膝関節全置換術患者に比し，出血量，失血量が多く（失血量の中央値は人工股関節全置換術では 425～500 mL に対し，人工膝関節全置換術では 20～50 mL），輸血量も多く必要であった。

表 2.7.6.4.5: 9 手術関連特性（種類別）／安全性解析集団（1/2）

	BIBR 1048 MS				enoxaparin
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Total hip replace					
Operated population	258 (100.0)	263 (100.0)	264 (100.0)	253 (100.0)	268 (100.0)
Surgery duration (min)					
N	257	261	264	253	268
Mean	85.6	86.1	85.3	84.5	87.0
SD	31.2	34.1	30.2	30.0	30.0
Median	80.0	80.0	80.0	80.0	85.0
General anesthesia					
No	188 (72.9)	189 (71.9)	189 (71.6)	189 (74.7)	194 (72.4)
Yes	70 (27.1)	74 (28.1)	75 (28.4)	64 (25.3)	74 (27.6)
Epidural & spinal					
No	252 (97.7)	257 (97.7)	257 (97.3)	250 (98.8)	263 (98.1)
Yes	6 (2.3)	6 (2.3)	7 (2.7)	3 (1.2)	5 (1.9)
Epidural					
No	251 (97.3)	255 (97.0)	256 (97.0)	242 (95.7)	261 (97.4)
Yes	7 (2.7)	8 (3.0)	8 (3.0)	11 (4.3)	7 (2.6)
Spinal					
No	82 (31.8)	85 (32.3)	90 (34.1)	76 (30.0)	86 (32.1)
Yes	176 (68.2)	178 (67.7)	174 (65.9)	177 (70.0)	182 (67.9)
Plexus lumbar block					
No	247 (95.7)	254 (96.6)	259 (98.1)	245 (96.8)	260 (97.0)
Yes	11 (4.3)	9 (3.4)	5 (1.9)	8 (3.2)	8 (3.0)
A Tourniquet has been used ?					
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
No	256 (99.2)	260 (98.9)	263 (99.6)	249 (98.4)	266 (99.3)
Yes	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (0.7)
Blood loss during surgery (mL)					
N	250	256	253	244	258
Mean	515.2	503.8	526.0	504.3	533.3
SD	352.6	326.8	340.9	310.2	336.3
Median	450.0	425.0	450.0	465.0	500.0
Transfusion Required					
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	143 (55.4)	140 (53.2)	133 (50.4)	134 (53.0)	139 (51.9)
Yes	115 (44.6)	122 (46.4)	131 (49.6)	119 (47.0)	129 (48.1)
Delay oral drug/surgery (min)					
N	254	256	261	248	264
Mean	157.1	163.8	158.8	156.0	159.5
SD	92.6	120.0	85.9	86.5	101.5
Median	139.0	146.5	141.0	140.0	144.5
Drainage until first oral dose (mL)					
N	236	231	239	225	242
Mean	206.4	215.7	212.2	203.2	208.8
SD	211.3	196.9	204.9	227.0	169.3
Median	150.0	160.0	160.0	150.0	180.0
Drainage from first oral dose (mL)					
N	234	228	243	226	245
Mean	454.2	456.5	478.8	447.3	403.7
SD	292.4	310.7	319.3	287.4	287.6
Median	400.0	400.0	420.0	400.0	340.0
Post-op total drainage (mL)					
N	238	233	246	229	249
Mean	651.2	660.6	679.1	641.1	600.1
SD	417.2	413.4	417.0	400.9	366.9
Median	550.0	600.0	615.0	550.0	533.0

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.4: 3

表 2.7.6.4.5: 9 手術関連特性（種類別）／安全性解析集団（2/2）

	BIBR 1048 MS				enoxaparin
	50 mg bid N (%)	150 mg bid N (%)	225 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	40 mg N (%)
Total knee replace					
Operated population	122 (100.0)	122 (100.0)	122 (100.0)	127 (100.0)	122 (100.0)
Surgery duration (min)					
N	121	122	122	126	122
Mean	87.5	91.6	88.9	89.1	88.7
SD	28.4	27.8	24.3	27.6	24.4
Median	85.0	90.0	90.0	89.5	85.5
General anesthesia					
No	92 (75.4)	91 (74.6)	91 (74.6)	93 (73.2)	87 (71.3)
Yes	30 (24.6)	31 (25.4)	31 (25.4)	34 (26.8)	35 (28.7)
Epidural & spinal					
No	120 (98.4)	118 (96.7)	121 (99.2)	123 (96.9)	121 (99.2)
Yes	2 (1.6)	4 (3.3)	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)
Epidural					
No	119 (97.5)	119 (97.5)	119 (97.5)	124 (97.6)	120 (98.4)
Yes	3 (2.5)	3 (2.5)	3 (2.5)	3 (2.4)	2 (1.6)
Spinal					
No	41 (33.6)	46 (37.7)	40 (32.8)	48 (37.8)	43 (35.2)
Yes	81 (66.4)	76 (62.3)	82 (67.2)	79 (62.2)	79 (64.8)
Plexus lumbar block					
No	118 (96.7)	118 (96.7)	120 (98.4)	123 (96.9)	119 (97.5)
Yes	4 (3.3)	4 (3.3)	2 (1.6)	4 (3.1)	3 (2.5)
A Tourniquet Has Been Used ?					
Missing	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	21 (17.2)	21 (17.2)	19 (15.6)	21 (16.5)	20 (16.4)
Yes	101 (82.8)	100 (82.0)	103 (84.4)	106 (83.5)	102 (83.6)
Blood loss during surgery (mL)					
N	119	118	114	122	119
Mean	131.7	192.4	151.9	133.8	164.8
SD	204.5	370.7	233.0	196.9	269.4
Median	50.0	50.0	20.0	50.0	50.0
Transfusion Required					
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	86 (70.5)	80 (65.6)	78 (63.9)	88 (69.3)	85 (69.7)
Yes	36 (29.5)	42 (34.4)	44 (36.1)	39 (30.7)	37 (30.3)
Delay Oral drug/Surgery (min)					
N	120	120	122	123	119
Mean	150.9	160.0	160.2	155.7	142.0
SD	78.1	146.8	154.9	78.5	85.6
Median	146.5	165.0	137.5	135.0	140.0
Drainage until first oral dose (mL)					
N	103	102	104	104	102
Mean	262.8	283.5	270.0	265.0	264.3
SD	236.6	217.7	291.1	262.9	226.5
Median	200.0	200.0	212.5	215.0	200.0
Drainage from first oral dose (mL)					
N	103	103	104	103	101
Mean	515.8	551.8	547.7	602.6	521.3
SD	357.5	419.1	340.1	393.0	393.7
Median	430.0	480.0	542.5	600.0	400.0
Post-op total drainage (mL)					
N	104	106	107	106	104
Mean	771.0	809.0	794.8	845.6	765.6
SD	478.1	547.0	499.8	531.4	518.0
Median	690.0	700.0	730.0	792.5	665.0

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.4: 3

同意取得時の合併症を表 2.7.6.4.5: 10 に示した。血管障害が 58.1%と最も多く、筋骨格系および結合組織障害 34.9%、代謝および栄養障害 24%が続いた。

表 2.7.6.4.5: 10 合併症／安全性解析集団 (1/2)

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid N (%)	150 mg bid N (%)	225 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)	40 mg N (%)	N (%)
Safety Population	389 (100.0)	390 (100.0)	393 (100.0)	385 (100.0)	392 (100.0)	1949 (100.0)
Number of Patients with at least one concomitant diagnoses	324 (83.3)	337 (86.4)	337 (85.8)	338 (87.8)	330 (84.2)	1666 (85.5)
MedDRA 器官別大分類(System Organ Class)						
データなし(Missing)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	6 (1.9)	5 (1.5)	6 (1.8)	3 (0.9)	2 (0.6)	22 (1.3)
心臓障害(Cardiac disorders)	66 (20.4)	61 (18.1)	70 (20.8)	55 (16.3)	60 (18.2)	312 (18.7)
先天性、家族性および遺伝性障害(Congenital, familial and genetic disorders)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)	7 (2.1)	3 (0.9)	18 (1.1)
耳および迷路障害(Ear and labyrinth disorders)	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (1.8)	3 (0.9)	2 (0.6)	17 (1.0)
内分泌障害(Endocrine disorders)	20 (6.2)	23 (6.8)	19 (5.6)	18 (5.3)	22 (6.7)	102 (6.1)
眼障害(Eye disorders)	12 (3.7)	13 (3.9)	12 (3.6)	11 (3.3)	10 (3.0)	58 (3.5)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders)	45 (13.9)	60 (17.8)	53 (15.7)	53 (15.7)	47 (14.2)	258 (15.5)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	6 (1.9)	11 (3.3)	10 (3.0)	13 (3.8)	9 (2.7)	49 (2.9)
肝胆道系障害(Hepatobiliary disorders)	5 (1.5)	7 (2.1)	5 (1.5)	6 (1.8)	2 (0.6)	25 (1.5)
免疫系障害(Immune system disorders)	21 (6.5)	26 (7.7)	26 (7.7)	28 (8.3)	20 (6.1)	121 (7.3)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	24 (7.4)	23 (6.8)	27 (8.0)	24 (7.1)	33 (10.0)	131 (7.9)
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	15 (4.6)	14 (4.2)	10 (3.0)	10 (3.0)	10 (3.0)	59 (3.5)
臨床検査(Investigations)	7 (2.2)	8 (2.4)	10 (3.0)	9 (2.7)	7 (2.1)	41 (2.5)
代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)	74 (22.8)	82 (24.3)	89 (26.4)	71 (21.0)	84 (25.5)	400 (24.0)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	109 (33.6)	126 (37.4)	109 (32.3)	119 (35.2)	118 (35.8)	581 (34.9)
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))	22 (6.8)	14 (4.2)	14 (4.2)	20 (5.9)	14 (4.2)	84 (5.0)
神経系障害(Nervous system disorders)	43 (13.3)	25 (7.4)	29 (8.6)	37 (10.9)	23 (7.0)	157 (9.4)

引用元 : CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.4: 4

表 2.7.6.4.5: 10 合併症／安全性解析集団 (2/2)

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
妊娠、産褥および周産期の状態(Pregnancy, puerperium and perinatal conditions)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害(Psychiatric disorders)	44 (13.6)	51 (15.1)	54 (16.0)	55 (16.3)	44 (13.3)	248 (14.9)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)	16 (4.9)	13 (3.9)	12 (3.6)	13 (3.8)	12 (3.6)	66 (4.0)
生殖系および乳房障害(Reproductive system and breast disorders)	19 (5.9)	12 (3.6)	11 (3.3)	21 (6.2)	14 (4.2)	77 (4.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	43 (13.3)	40 (11.9)	33 (9.8)	35 (10.4)	20 (6.1)	171 (10.3)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders)	7 (2.2)	10 (3.0)	6 (1.8)	9 (2.7)	10 (3.0)	42 (2.5)
社会環境(Social circumstances)	4 (1.2)	6 (1.8)	4 (1.2)	3 (0.9)	5 (1.5)	22 (1.3)
外科および内科処置 (Surgical and medical procedures)	45 (13.9)	39 (11.6)	44 (13.1)	35 (10.4)	51 (15.5)	214 (12.8)
血管障害(Vascular disorders)	189 (58.3)	194 (57.6)	206 (61.1)	193 (57.1)	186 (56.4)	968 (58.1)

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.4: 4

併用禁止・併用制限薬剤の使用状況を表 2.7.6.4.5: 11 に示した。全体として各投与群での使用状況はほぼ同様で、有効性、安全性の評価に影響することはないと考えられた。

表 2.7.6.4.5: 11 併用禁止・併用制限薬剤の使用状況／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS				enoxaparin
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Safety Population	389 (100.0)	390 (100.0)	393 (100.0)	385 (100.0)	392 (100.0)
Acetic acid derivatives and related substances			1(0.25)		
Butylpyrazolidines	3 (0.77)				
Heparin group	3 (0.77)	9 (2.31)	7 (1.78)	6 (1.56)	8 (2.04)
Other antiinfl./antirheumatic agents, non-steroids	1 (0.26)		1 (0.25)		
Oxicams	3 (0.77)	4 (1.03)	3 (0.76)	3 (0.78)	2 (0.51)
Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	1 (0.26)	1 (0.26)	1 (0.25)	1 (0.26)	1 (0.26)
Preparations with salicylic acid derivatives		1 (0.26)	1 (0.25)	1 (0.26)	
Propionic acid derivatives	3 (0.77)	6 (1.54)	2 (0.51)	7 (1.82)	4 (1.02)
Salicylic acid and derivatives	10 (2.57)	13 (3.33)	8 (2.04)	12 (3.12)	11 (2.81)
Vitamin K antagonists	1 (0.26)	1 (0.26)			2 (0.51)

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.4: 6

薬物動態

術後早期の BIBR 1048 MS の吸収は、投与 4 日目または 5 日目に比べて約 2 時間遅かった。初回投与後の最高血漿中濃度は平均して術後 10 時間以内に観察された。総 BIBR 953 ZW の薬物動態は線形であった。CrCL が低下している患者では、薬物の排泄量が低下するため、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は増加した。血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は女性の方が顕著に高い傾向にあった ($C_{max,ss}$ の平均増加率は 44%)。ECT の延長と血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度との間には線形の相関が認められた。ロジスティック回帰分析を行ったところ AUC, C_{max} および $C_{pre,ss}$ は、静脈血栓塞栓症および出血事象の発現率と相関がみられた。

有効性

治験薬の投与された 75% (1464 例/1949 例) で主要評価項目の評価が可能であった (人工膝関節全置換術 452 例, 人工股関節全置換術 1012 例)。治験薬投与期間 (治験薬の投与開始後, 治験薬の最終投与日から 6 日後まで) の静脈血栓塞栓症の発現率は、50 mg b.i.d. 群 28.5%, 150 mg b.i.d. 群 17.4%, 300 mg q.d. 群 16.6%, 225 mg b.i.d. 群 13.1%, エノキサパリン投与群 24.0% であった (表 2.7.6.4.5: 12)。BIBR 1048 MS の投与量が高くなるに従い静脈血栓塞栓症発現率は用量反動的に有意に低下した (150 mg b.i.d. 群対 50 mg b.i.d. 群 : $p=0.0015$, odds ratio 0.518, 225 mg b.i.d. 群対 50 mg b.i.d. 群 : $p<0.0001$, odds ratio 0.375)。

エノキサパリン投与群との比較では、150 mg b.i.d. 群 (odds ratio 0.65, $p=0.04$)、および 225 mg b.i.d. 群 (odds ratio 0.47, $p=0.0007$) で静脈血栓塞栓症発現率が有意に低かった。50 mg b.i.d. 群とエノキサパリン投与群の間に有意差はなかった (odds ratio 1.25, $p=0.2446$)。1 日投与量が同じ場合、BIBR 1048 MS の 1 日 1 回投与 (1 回量 300 mg) と 1 日 2 回投与 (1 回量 150 mg) で、静脈血栓塞栓症発現率に差はみられなかった (odds ratio 0.940, 95%信頼区間, 0.60-1.47)。

表 2.7.6.4.5: 12 治験薬投与期間の静脈血栓塞栓症/FAS

	BIBR 1048 MS				enoxaparin 40mg	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd		
FAS population	372	375	381	371	382	1881
Number of patients	302	282	297	283	300	1464
All VTE Rate: N (%)	86 (28.48)	49 (17.38)	39 (13.13)	47 (16.61)	72 (24.00)	293 (20.01)
Comparison versus BIBR 1048 MS 50 mg bid						
P-value ^{a)}		0.0015	<.0001			
Odds ratio		0.518	0.375			
95% CI		(0.344, 0.778)	(0.244, 0.577)			
Comparison versus enoxaparin 40mg						
P-value ^{a)}	0.2446	0.0401	0.0007			
Odds ratio	1.249	0.647	0.469			
95% CI	(0.859, 1.817)	(0.427, 0.980)	(0.302, 0.727)			
Comparison versus BIBR 1048 MS 150 mg bid						
P-value ^{a)}				0.7856		
Odds ratio				0.940		
95% CI				(0.599, 1.473)		

a) Logistic regression with centre covariate

引用元 : CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 11.4.1: 1-2, 15.2.1: 1

人口統計学的特性と手術関連特性別の静脈血栓塞栓症の結果を表 2.7.6.4.5: 13 に示した。静脈血栓塞栓症の発現率は、全投与群で高齢の患者ほど高くなる傾向がみられた。また、BIBR 1048 MS の用量反応性は人工股関節全置換術患者および人工膝関節全置換術患者の各サブグループでも同様にみられた。

表 2.7.6.4.5: 13 静脈血栓塞栓症（人口統計学的特性，手術関連特性別）／VTE 評価

	BIBR 1048 MS				enoxaparin
	50 mg bid (N =302)	150 mg bid (N =282)	225 mg bid (N =297)	300 mg qd (N =283)	40 mg (N =300)
<70 years	169 (100.0)	172 (100.0)	183 (100.0)	182 (100.0)	178 (100.0)
VTE	40 (23.7)	20 (11.6)	23 (12.6)	23 (12.6)	32 (18.0)
≥ 70 years	133 (100.0)	110 (100.0)	114 (100.0)	101 (100.0)	122 (100.0)
VTE	46 (34.6)	29 (26.4)	16 (14.0)	24 (23.8)	40 (32.8)
Male	129 (100.0)	106 (100.0)	128 (100.0)	105 (100.0)	125 (100.0)
VTE	30 (23.3)	13 (12.3)	15 (11.7)	14 (13.3)	25 (20.0)
Female	173 (100.0)	176 (100.0)	169 (100.0)	178 (100.0)	175 (100.0)
VTE	56 (32.4)	36 (20.5)	24 (14.2)	33 (18.5)	47 (26.9)
<35 kg/m ²	279 (100.0)	264 (100.0)	270 (100.0)	256 (100.0)	281 (100.0)
VTE	74 (26.5)	48 (18.2)	34 (12.6)	40 (15.6)	66 (23.5)
≥ 35 kg/m ²	23 (100.0)	18 (100.0)	27 (100.0)	27 (100.0)	19 (100.0)
VTE	12 (52.2)	1 (5.6)	5 (18.5)	7 (25.9)	6 (31.6)
THR	208 (100.0)	201 (100.0)	204 (100.0)	191 (100.0)	208 (100.0)
VTE	49 (23.6)	27 (13.4)	17 (8.3)	25 (13.1)	31 (14.9)
TKR	94 (100.0)	81 (100.0)	93 (100.0)	92 (100.0)	92 (100.0)
VTE	37 (39.4)	22 (27.2)	22 (23.7)	22 (23.9)	41 (44.6)
>4 hrs before surgery	29 (100.0)	31 (100.0)	32 (100.0)	29 (100.0)	30 (100.0)
VTE	9 (31.0)	7 (22.6)	7 (21.9)	6 (20.7)	10 (33.3)
First intake before surgery or in the 4 h after surgery	271 (100.0)	248 (100.0)	265 (100.0)	253 (100.0)	270 (100.0)
VTE	77 (28.4)	41 (16.5)	32 (12.1)	41 (16.2)	62 (23.0)

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 11.4.1.1: 3

Post-hoc 解析を行ったところ、術後 2 時間以内に初回経口投与を受けた患者では、術後 2 時間以降に初回投与を受けた患者に比べて、静脈血栓塞栓症の発現率が低かった。これは、すべての BIBR 1048 MS 投与群で同様にみられた（表 2.7.6.4.5: 14）。

表 2.7.6.4.5: 14 静脈血栓塞栓症（術後経口投与までの時間別）／VTE 評価

		Hours after surgery		
		[0;2]	[2;4]	>4hours
		N (%)	N (%)	N (%)
BIBR 1048 MS 50 mg (N =302)				
Population		133 (100.0)	138 (100.0)	29 (100.0)
VTE	No	101 (75.9)	93 (67.4)	20 (69.0)
	Yes	32 (24.1)	45 (32.6)	9 (31.0)
BIBR 1048 MS 150 mg (N =282)				
Population		115 (100.0)	133 (100.0)	31 (100.0)
VTE	No	103 (89.6)	104 (78.2)	24 (77.4)
	Yes	12 (10.4)	29 (21.8)	7 (22.6)
BIBR 1048 MS 300 mg (N =283)				
Population		121 (100.0)	132 (100.0)	29 (100.0)
VTE	No	106 (87.6)	106 (80.3)	23 (79.3)
	Yes	15 (12.4)	26 (19.7)	6 (20.7)
BIBR 1048 MS 225 mg (N =297)				
Population		129 (100.0)	136 (100.0)	32 (100.0)
VTE	No	118 (91.5)	115 (84.6)	25 (78.1)
	Yes	11 (8.5)	21 (15.4)	7 (21.9)
enoxaparin 40 mg (N =300)				
Population		123 (100.0)	147 (100.0)	30 (100.0)
VTE	No	95 (77.2)	113 (76.9)	20 (66.7)
	Yes	28 (22.8)	34 (23.1)	10 (33.3)

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 11.4.1.1: 4

治験薬投与期間の近位型深部静脈血栓症の発現率は、50 mg b.i.d.群 5.0%、150 mg b.i.d.群 3.3%、300 mg q.d.群 2.1%、225 mg b.i.d.群 1.7%、エノキサパリン 40 mg 投与群 5.6%であった（表 2.7.6.4.5: 15）。近位型深部静脈血栓症の発現率は低かったが、BIBR 1048 MS 投与群で用量反応性が認められた。エノキサパリン 40 mg 投与群との比較では、BIBR 1048 MS 225 mg b.i.d.群で有意に低い発現率であった（ $p=0.0113$ ）。

表 2.7.6.4.5: 15 治験薬投与期間の近位型深部静脈血栓症/FAS

	BIBR 1048 MS				enoxaparin 40mg	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd		
FAS population	372	375	381	371	382	1881
Number of patients	299	275	297	283	302	1456
Prox. DVT Rate: N (%)	15 (5.02)	9 (3.27)	5 (1.68)	6 (2.12)	17 (5.63)	52 (3.57)
Comparison versus BIBR 1048 MS 50 mg bid						
P-value ^{a)}		0.3884	0.0360			
Odds ratio		0.687	0.332			
95% CI		(0.293, 1.611)	(0.118, 0.931)			
Comparison versus enoxaparin 40mg						
P-value ^{a)}	0.5663	0.1678	0.0113			
Odds ratio	0.809	0.556	0.269			
95% CI	(0.393, 1.668)	(0.242, 1.280)	(0.097, 0.743)			
Comparison versus BIBR 1048 MS 150 mg bid						
P-value ^{a)}				0.3674		
Odds ratio				0.616		
95% CI				(0.215, 1.766)		

a) Logistic regression with centre as covariate.

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.2.2: 1-3

治験薬投与期間に静脈血栓塞栓症を発現した患者の多くは遠位型深部静脈血栓症を発現しており、発現率には用量反応性がみられた（表 2.7.6.4.5: 16）。150 mg b.i.d.群もしくは225 mg b.i.d.群では、最低用量である 50 mg b.i.d.群に比し、静脈血栓塞栓症の発現率は有意に低下した（それぞれ $p=0.0014$, $p<0.0001$ ）。エノキサパリン投与群との比較では、50 mg b.i.d.群では有意な差がなく、225 mg b.i.d.群（odds ratio 0.47, $p=0.0011$ ）で遠位型深部静脈血栓症の発現率が有意に低かった。1日投与量と同じ場合、BIBR 1048 MS の1日1回投与（1回量 300 mg）と1日2回投与（1回量 150 mg）で、遠位型深部静脈血栓症の発現率に差はみられなかった。

表 2.7.6.4.5: 16 treatment 期間の遠位型深部静脈血栓症/FAS

	BIBR 1048 MS				enoxaparin 40mg	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd		
FAS population	372	375	381	371	382	1881
Number of patients	302	280	298	282	300	1446
Distal DVT Rate: N (%)	79 (26.16)	43 (15.36)	36 (12.08)	43 (15.25)	67 (22.33)	268 (18.53)
Comparison versus BIBR 1048 MS 50 mg bid						
P-value ^{a)}		0.0014	<.0001			
Odds ratio		0.501	0.384			
95% CI		(0.327, 0.766)	(0.247, 0.598)			
Comparison versus enoxaparin 40 mg						
P-value ^{a)}	0.2944	0.0281	0.0011			
Odds ratio	1.229	0.615	0.472			
95% CI	(0.836, 1.805)	(0.399, 0.949)	(0.300, 0.741)			
Comparison versus BIBR 1048 MS 150 mg bid						
P-value ^{a)}				0.9643		
Odds ratio				0.989		
95% CI				(0.618, 1.583)		

a) Logistic regression with centre as covariate.

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.2.3: 1-3

治験薬投与期間に症候性の静脈血栓塞栓症は5例に発現した（50 mg b.i.d.群2例, 150 mg b.i.d.群2例, エノキサパリン 40 mg 投与群1例で, 300 mg q.d.群, 225 mg b.i.d.群ではみられなかった）。また、追跡調査期間にも5例にみられたが、発現例数が少なく、意味のある結論は見出せなかった。また、肺塞栓症は治験薬投与期間中に150 mg b.i.d.群で2例みられたのみであった。

副次の複合評価項目は、近位型深部静脈血栓症、肺塞栓症および静脈血栓塞栓症に起因する死亡を合わせた発現率であるが、治験薬投与期間中に死亡例はなく、肺塞栓症が2件発現したのみで、近位型深部静脈血栓症の発現率と同程度であった。

深部静脈血栓症、出血と薬物動態パラメータの関連についてロジスティック回帰分析を実施した。Day 1 の C_{max} と定常状態での $C_{pre,ss}$, $C_{max,ss}$, AUC について検討した。深部静脈血栓症の発現率は定常状態での総 BIBR 953 ZW のトラフ濃度 ($C_{pre,ss}$), $C_{max,ss}$, AUC の増加に伴って減少した。大出血と臨床的に問題となる出血に対しては、手術当日の C_{max} の影響が最も顕著であった。 $C_{pre,ss}$ と深部静脈血栓症、出血との関連を図 2.7.6.4.5: 1, C_{max} と深部静脈血栓症、出血との関連を図 2.7.6.4.5: 2 に示した。

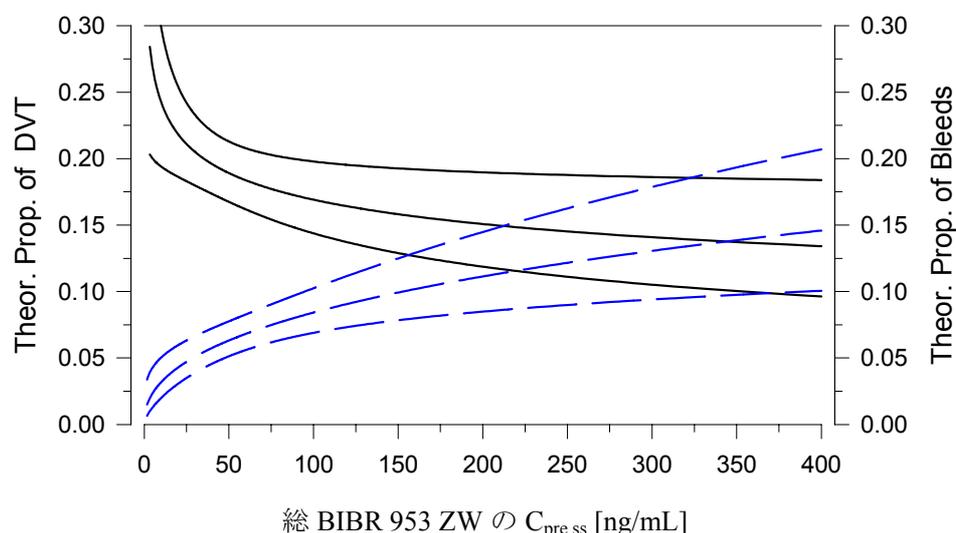
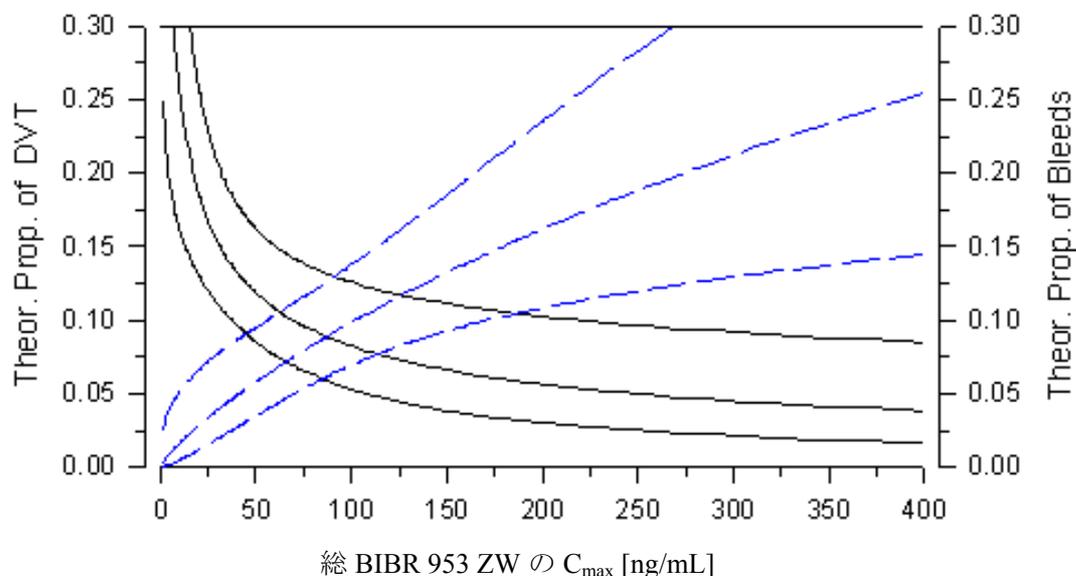


図 2.7.6.4.5: 1 深部静脈血栓症（実線）と大出血および臨床的に問題となる出血（破線）のロジスティック回帰。定常状態の平均トラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度との相関、理論値（Theor. Prop.）および 95%信頼区間（1439 例）

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U■■-1195-01, Figure 11.4.2: 3



PK/PD サブスタディに参加した 351 例の成績

図 2.7.6.4.5: 2 深部静脈血栓症（実線），大出血と臨床的に問題となる出血（破線）のロジスティック回帰。総 BIBR 953 ZW の C_{max} との相関，理論値（Theor. Prop.）および 95%信頼区間

引用元：CTD 5.3.5.4-3，試験 1160.19，U-1195-01，Figure 11.4.2: 1

安全性

治験薬投与期間（治験薬の投与開始後，治験薬の最終投与日から 6 日後まで）にみられた大出血の発現率は，50 mg b.i.d.群 0.3%，150 mg b.i.d.群 4.1%，225 mg b.i.d.群 3.8%，300 mg q.d.群 4.7%，エノキサパリン 40 mg 投与群 2.0%であった（表 2.7.6.4.5: 17）。エノキサパリン 40 mg 投与群に比し 50 mg b.i.d.群で有意に低かった（ $p=0.047$ ）。しかし，これより高用量ではいずれもエノキサパリン 40 mg 投与群に比べて高かった。

大出血の発現率は，50 mg b.i.d.群に比し，150 mg b.i.d.群（odds ratio 16.9, $p=0.0062$ ），225 mg b.i.d.群（odds ratio 15.8, $p=0.0077$ ）で，いずれも有意に高かった。また，1 日投与量が同じ場合，1 日 1 回投与（1 回量 300 mg）と 1 日 2 回投与（1 回量 150 mg）で，大出血の発現率に差はなかった（odds ratio 1.136, 95%信頼区間：0.57, 2.28）。

表 2.7.6.4.5: 17 大出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS				enoxaparin 40mg	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd		
Number of patients	389	390	393	385	392	1949
Major Bleeding rate: N (%)	1 (0.26)	16 (4.10)	15 (3.82)	18 (4.68)	8 (2.04)	58 (2.98)
Comparison versus BIBR 1048 MS 50 mg bid						
P-value ^{a)}		0.0062	0.0077			
Odds ratio		16.907	15.818			
95% CI		(2.229, 128.238)	(2.077, 120.474)			
Comparison versus enoxaparin 40mg						
P-value ^{a)}	0.0472	0.1043	0.1448			
Odds ratio	0.121	2.049	1.917			
95% CI	(0.015, 0.974)	(0.862, 4.868)	(0.799, 4.597)			
Comparison versus BIBR 1048 MS 150 mg bid						
P-value ^{a)}				0.7192		
Odds ratio				1.136		
95% CI				(0.567, 2.276)		

a) Logistic regression with centre as covariate.

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 12.2.2: 1-2, 15.3.1: 3

Post-hoc 解析を行ったところ、いずれの用量においても、初回投与時刻と出血事象との間に有意な相関はなかった（表 2.7.6.4.5: 18）。

表 2.7.6.4.5: 18 大出血（術後経口投与までの時間別）／安全性解析集団

		Hours after surgery		
		[0;2]	[2;4]	>4hours
		N (%)	N (%)	N (%)
BIBR 1048 MS 50 mg (N=389)				
Population		161 (100.0)	169 (100.0)	43 (100.0)
Major	No	161 (100.0)	168 (99.4)	43 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Major/CS	No	158 (98.1)	162 (95.9)	43 (100.0)
	Yes	3 (1.9)	7 (4.1)	0 (0.0)
BIBR 1048 MS 150 mg (N=390)				
Population		149 (100.0)	174 (100.0)	52 (100.0)
Major	No	143 (96.0)	167 (96.0)	49 (94.2)
	Yes ^{a)}	6 (4.0)	7 (4.0)	3 (5.8)
Major/CS	No	136 (91.3)	159 (91.4)	48 (92.3)
	Yes	13 (8.7)	15 (8.6)	4 (7.7)
BIBR 1048 MS 225 mg (N=393)				
Population		164 (100.0)	171 (100.0)	48 (100.0)
Major	No	158 (96.3)	165 (96.5)	46 (95.8)
	Yes	6 (3.7)	6 (3.5)	2 (4.2)
Major/CS	No	149 (90.9)	156 (91.2)	46 (95.8)
	Yes	15 (9.1)	15 (8.8)	2 (4.2)
BIBR 1048 MS 300 mg (N=385)				
Population		154 (100.0)	174 (100.0)	42 (100.0)
Major	No	148 (96.1)	166 (95.4)	38 (90.5)
	Yes	6 (3.9)	8 (4.6)	4 (9.5)
Major/CS	No	141 (91.6)	160 (92.0)	37 (88.1)
	Yes	13 (8.4)	14 (8.0)	5 (11.9)
enoxaparin 40 mg (N=392)				
Population		156 (100.0)	184 (100.0)	42 (100.0)
Major	No	155 (99.4)	181 (98.4)	38 (90.5)
	Yes	1 (0.6)	3 (1.6)	4 (9.5)
Major/CS	No	152 (97.4)	175 (95.1)	37 (88.1)
	Yes	4 (2.6)	9 (4.9)	5 (11.9)

CS; clinically significant

a) One patient experienced major bleeding before surgery.

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 12.2.2: 3

治験薬投与期間に発現したその他の出血（臨床的に問題となる出血，小出血）は，大出血と同様であった（表 2.7.6.4.5: 19）。すなわち 50 mg b.i.d.群に比し，150 mg b.i.d.群，225 mg b.i.d.群で用量反応的に増加した。エノキサパリンとの比較では，150 mg b.i.d.群および 225 mg b.i.d.群はエノキサパリン 40 mg 投与群より有意に高かった。また，1 日投与量が同じ場合，BIBR 1048 MS の 1 日 1 回投与（1 回量 300 mg）と 1 日 2 回投与（1 回量 150 mg）で発現率に差はなかった。

表 2.7.6.4.5: 19 その他の出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS				enoxaparin	Total
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of patients	389	390	393	385	392	1949
At least one bleeding						
No	363 (93.3)	329 (84.4)	328 (83.5)	323 (83.9)	349 (89.0)	1692(86.8)
Yes	26 (6.7)	61 (15.6)	65 (16.5)	62 (16.1)	43 (11.0)	257 (13.2)
Transfusion Required						
No	388 (99.7)	369 (94.6)	377 (95.9)	366 (95.1)	378 (96.4)	1878(96.4)
Yes	1 (0.3)	21 (5.4)	16 (4.1)	19 (4.9)	14 (3.6)	71 (3.6)
Major Bleeding rate						
No	388 (99.7)	374 (95.9)	378 (96.2)	367 (95.3)	384 (98.0)	1891(97.0)
Yes	1 (0.3)	16 (4.1)	15 (3.8)	18 (4.7)	8 (2.0)	58 (3.0)
Most severe bleeding						
NA (no bleeding)	363 (93.3)	329 (84.4)	328 (83.5)	323 (83.9)	349 (89.0)	1692(86.8)
Major bleeding event	1 (0.3)	16 (4.1)	15 (3.8)	18 (4.7)	8 (2.0)	58 (3.0)
Clinically signific.	9 (2.3)	16 (4.1)	18 (4.6)	14 (3.6)	10 (2.6)	67 (3.4)
Minor bleeding event	16 (4.1)	29 (7.4)	32 (8.1)	30 (7.8)	25 (6.4)	132 (6.8)
Total blood loss						
N	3	15	21	14	11	64
Mean	523.3	1538.4	631.4	910.3	945.5	953.9
SD	845.8	1474.5	720.9	918.3	651.3	1018.5
Median	40.0	1220.0	300.0	730.0	600.0	650.0
Number of bleeding						
Mean	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2
SD	0.3	0.4	0.5	0.5	0.3	0.4
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

引用元：CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.1.3: 4

平均輸血量は大出血発現と同様のパターンを示し、50 mg b.i.d.群で最も少量で（689 mL）、225 mg b.i.d.群で最も多量であった（839 mL）。

治験薬投与期間の死亡は1例もなく、追跡調査期間に2例が活動性悪性腫瘍のため死亡した。

本試験中に報告された有害事象を表 2.7.6.4.5: 20 に示した。器官別大分類では、胃腸障害（便秘，悪心，嘔吐）が57.0%と最も多く，次いで血管障害（血腫，低血圧，深部静脈血栓症）26.8%，傷害，中毒および処置合併症（処置後ドレナージ，処置後出血，創部分泌）24.9%，精神障害（不眠症）21.9%の順であった。

表 2.7.6.4.5: 20 有害事象／安全性解析集団 (1/2)

	BIBR 1048 MS				enoxaparin 40mg N (%)	Total N (%)
	50 mg bid	150 mg bid	225 mg bid	300 mg qd		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
Safety Population	389(100.0)	390(100.0)	393(100.0)	385(100.0)	392(100.0)	1949(100.0)
Number of Patients with at least one AE	316 (81.2)	328 (84.1)	324 (82.4)	328 (85.2)	333 (84.9)	1629 (83.6)
器官別大分類 (System Organ Class)						
血液およびリンパ系障害(Blood and lymphatic system disorders)	25 (7.9)	29 (8.8)	31 (9.6)	23 (7.0)	20 (6.0)	128 (7.9)
心臓障害(Cardiac disorders)	22 (7.0)	23 (7.0)	21 (6.5)	20 (6.1)	25 (7.5)	111 (6.8)
先天性, 家族性および遺伝性障害(Congenital, familial and genetic disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害(Ear and labyrinth disorders)	4 (1.3)	6 (1.8)	6 (1.9)	3 (0.9)	5 (1.5)	24 (1.5)
内分泌障害(Endocrine disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害(Eye disorders)	2 (0.6)	1 (0.3)	5 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (0.6)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders)	172 (54.4)	198 (60.4)	177 (54.6)	199 (60.7)	182 (54.7)	928 (57.0)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	61 (19.3)	64 (19.5)	62 (19.1)	62 (18.9)	60 (18.0)	309 (19.0)
肝胆道系障害(Hepatobiliary disorders)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.2)
免疫系障害(Immune system disorders)	3 (0.9)	6 (1.8)	3 (0.9)	4 (1.2)	2 (0.6)	18 (1.1)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	40 (12.7)	33 (10.1)	30 (9.3)	41 (12.5)	35 (10.5)	179 (11.0)
傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	65 (20.6)	77 (23.5)	91 (28.1)	92 (28.0)	81 (24.3)	406 (24.9)
臨床検査(Investigations)	38 (12.0)	60 (18.3)	51 (15.7)	43 (13.1)	50 (15.0)	242 (14.9)
代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)	7 (2.2)	12 (3.7)	13 (4.0)	12 (3.7)	7 (2.1)	51 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	31 (9.8)	25 (7.6)	28 (8.6)	38 (11.6)	42 (12.6)	164 (10.1)
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))	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	8 (0.5)
神経系障害(Nervous system disorders)	43 (13.6)	41 (12.5)	46 (14.2)	37 (11.3)	45 (13.5)	212 (13.0)
精神障害(Psychiatric disorders)	77 (24.4)	62 (18.9)	67 (20.7)	78 (23.8)	72 (21.6)	356 (21.9)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)	20 (6.3)	40 (12.2)	36 (11.1)	34 (10.4)	31 (9.3)	161 (9.9)

引用元: CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.3.1: 11

表 2.7.6.4.5: 20 有害事象／安全性解析集団 (2/2)

器 官 別 大 分 類 (System Organ Class)	BIBR 1048 MS				enoxaparin 40mg N (%)	Total N (%)
	50 mg bid N (%)	150 mg bid N (%)	225 mg bid N (%)	300 mg qd N (%)		
生殖系および乳房障害 (Reproductive system and breast disorders)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	10 (0.6)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	17 (5.4)	19 (5.8)	19 (5.9)	11 (3.4)	16 (4.8)	82 (5.0)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders)	21 (6.6)	22 (6.7)	29 (9.0)	28 (8.5)	31 (9.3)	131 (8.0)
社会環境(Social circumstances)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
外科および内科処置(Surgical and medical procedures)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.4)
血管障害(Vascular disorders)	104 (32.9)	84 (25.6)	83 (25.6)	79 (24.1)	86 (25.8)	436 (26.8)

引用元 : CTD 5.3.5.4-3, 試験 1160.19, U-1195-01, Table 15.3.1: 11

治験薬の投与を受けた 7.1% (139 例/1949 例) に治験期間中に重篤な有害事象が発現し, うち 50 例 (2.6%) は治験薬投与終了後に発現したが, そのほとんどが血栓塞栓症または出血関連であった。重篤な有害事象のうち 17 件は, 治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された (50 mg b.i.d.群 0 例, 150 mg b.i.d.群 2 例, 300 mg q.d.群 8 例, 225 mg b.i.d.群 5 例, エノキサパリン 40 mg 投与群 2 例)。治験薬が原因とされた重篤な有害事象のほとんどは, 出血関連性で, 高用量の BIBR 1048 MS 投与群で発現した。

出血関連以外の有害事象には, 用量反応的に増加したものはなかった。

全投与群で肝酵素 (ALT および AST) は軽度に増加したが, BIBR 1048 MS で用量反応性は示されなかった。BIBR 1048 MS 投与群での肝酵素の増加はエノキサパリン投与群に比べて低かった。

まとめ

BIBR 1048 MS は術後早期に経口投与したとき, 安全で忍容性が良好であった。1 日投与量の増加に伴い静脈血栓塞栓症発現率が低下したことで, BIBR 1048 MS の用量反応性が立証された。術後早期に開始された BIBR 1048 MS の経口投与は, 遅れて投与された場合に比べて有効性が高く, 安全性も損なわれないと考えられた。

BIBR 1048 MS は, 本治験で使用した最低用量である 50 mg 1 日 2 回投与を除くすべての投与量で, エノキサパリン 40 mg 投与群に比し, 有意な静脈血栓塞栓症の予防効果を示した。

BIBR 1048 MS の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与 (150 mg 1 日 2 回投与と 300 mg 1 日 1 回投与) では, ほぼ同等の有効性と出血に関する結果が得られたが, その薬物動態データのピーク値とトラフ値は異なっていた。

出血の発現率は, 直接トロンビン阻害薬という作用機序から予想されたように, 用量反応性であった。BIBR 1048 MS が高用量のとき, 出血の発現率が増加した。

出血関連以外の有害事象には, 用量反応的に増加するものは認められなかった。5%の患者が治験薬投与を中止したが, そのほとんどは悪心または嘔吐によるものであった。治験中に報告された重篤な有害事象は, ほとんど出血関連であった。

BIBR 1048 MS 投与による肝酵素の増加は、エノキサパリン投与に比し低頻度で、用量反応性はなかった。

2.7.6.4.6 試験 1160.50

[CTD 5.3.5.4-4]

表 2.7.6.4.6: 1 試験方法の概略 (1/4)

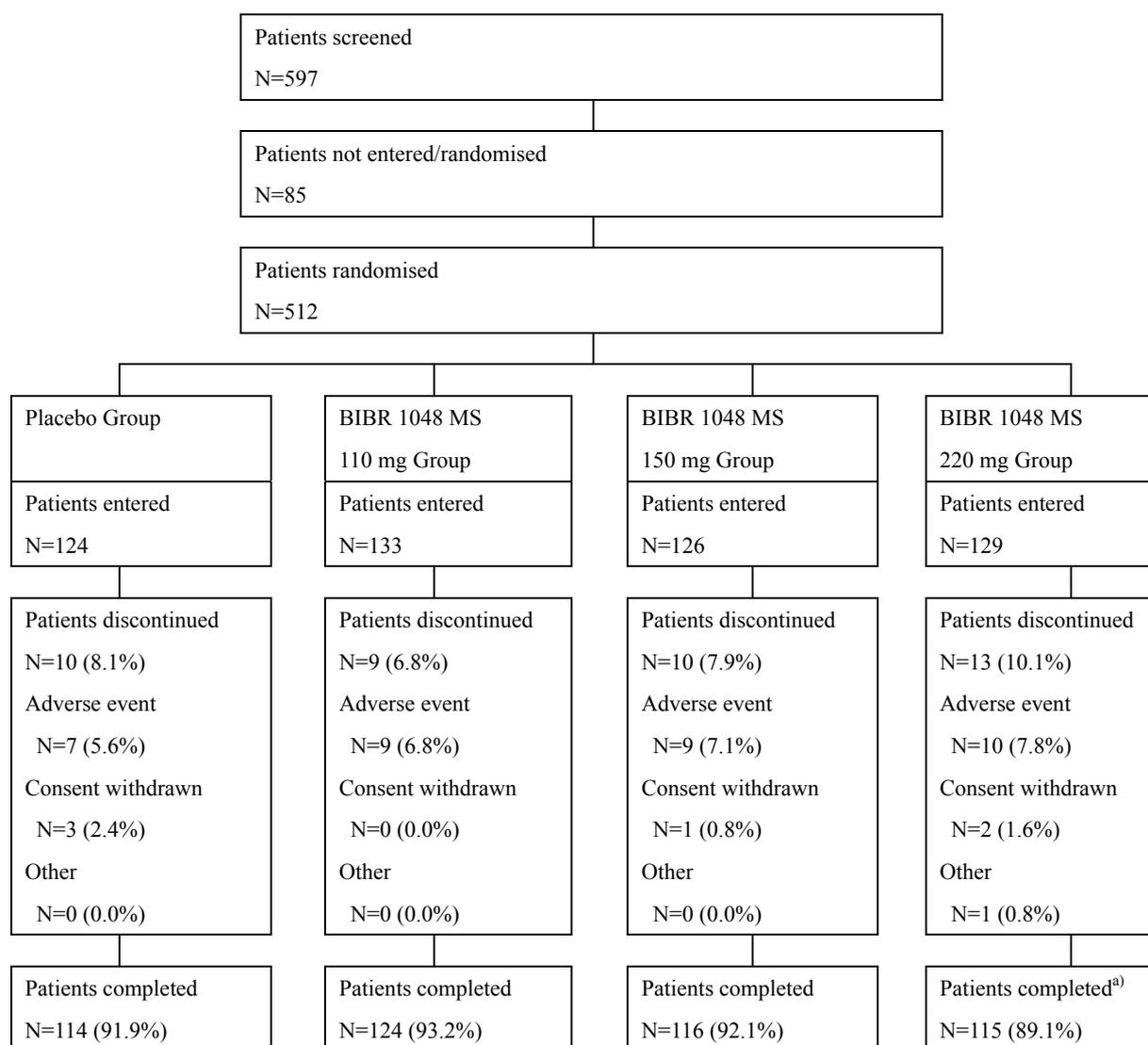
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ Bibr 1048 MS 1 日 1 回 (110 mg, 150 mg, 220 mg) 経口投与時の人工膝関節全置換術施行患者に対する術後静脈血栓塞栓症の予防効果と安全性についてプラセボを対照として検討する。併せて用量反応関係を検討する。 ・ 投与量ごとに凝固パラメータへの影響を検討し、血漿中薬物濃度/凝固パラメータ/静脈血栓塞栓症および出血事象の発現の関係を評価する。
試験の種類	無作為化, 並行群間比較, 二重盲検, プラセボ対照
対象	<p>選択基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 膝関節の全置換術 (片膝のみ) を受ける患者。ただし当該膝関節の置換術を初めて受ける患者 ・ 20 歳以上 ・ 体重 40 kg 以上 ・ 文書による同意が本人から得られる患者 <p>除外基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血性素因を持つ患者 ・ 治験責任医師により出血の危険性が高いと判断される先天性または後天性の凝固能異常のある患者 ・ 同意取得前 3 カ月以内に大手術を受けた患者, 骨折などの外傷を負った患者 ・ 同意取得前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症した患者。同意取得時, 血圧値のコントロールが不能な高血圧患者など臨床的に重要と考えられる循環器疾患を有する患者 (治験責任医師または治験分担医師の判断) ・ 出血性の脳卒中 (脳出血, くも膜下出血, その他の頭蓋内出血) の既往のある患者, 以下の頭蓋内病変のある患者: 出血, 腫瘍, 動静脈奇形, 動脈瘤 ・ 同意取得前 6 カ月以内に消化管, 呼吸器, 眼内または泌尿器に臨床的に問題となる出血の既往がある患者 ・ 同意取得前 6 カ月以内に胃潰瘍または十二指腸潰瘍の既往のある患者 ・ 静脈血栓塞栓症の既往のある患者, 同意取得時に抗凝固療法の必要がある静脈血栓塞栓症の患者 ・ 肝炎, 肝硬変など臨床的に問題となる肝疾患の既往のある患者あるいは同意取得 (Visit 1) 時の中央測定による AST, ALT が基準値上限の 2 倍を逸脱するような肝機能異常を有する患者 ・ 臨床的に問題となる腎疾患 (治験責任医師または治験分担医師の判断) のある患者あるいは同意取得 (Visit 1) 時の中央測定による血清クレアチニンが基準値上限を逸脱している患者

表 2.7.6.4.6: 1 試験方法の概略 (3/4)

<p>投与方法 投与期間</p>	<p>人工膝関節全置換術後 11～14 日間毎日午前 8 時 (±1 時間) に 2 カプセル経口投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BIBR 1048 MS 110 mg 投与群 1 日 1 回 110 mg カプセルを 1 カプセルおよびプラセボカプセルを 1 カプセル ・ BIBR 1048 MS 150 mg 投与群 1 日 1 回 75 mg カプセルを 2 カプセル ・ BIBR 1048 MS 220 mg 投与群 1 日 1 回 110 mg カプセルを 2 カプセル ・ プラセボ投与群 1 日 1 回プラセボカプセルを 2 カプセル <p>初回投与 手術翌日に硬膜外カテーテルを留置している場合は、午前 8 時 (±1 時間) に限らず、カテーテル抜去後 2 時間以上経過した後にドレナージの状況から異常な出血がないかを確認した上で、可能な限り早期に治験薬を 2 カプセル投与する。 初回投与と次の投与との間隔は、8 時間以上空ける。</p>
<p>評価項目 評価基準</p>	<p>有効性 主要評価項目: 以下の全静脈血栓塞栓症、死亡を複合した変数 (以下のいずれかが発現した症例の頻度)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 上行性静脈造影 (両下肢) により検出された深部静脈血栓症 (近位型, 遠位型) ・ 症候性の深部静脈血栓症 (高速造影 CT, 超音波または静脈造影で確認) ・ 肺塞栓症 (肺血流シンチグラム, 肺血管造影または造影 CT で確認) <p>副次評価項目: 以下のそれぞれの発現頻度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要な静脈血栓塞栓症 (近位型深部静脈血栓症, 肺塞栓症) 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 ・ 肺塞栓症 ・ 死亡 <p>安全性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血 <ol style="list-style-type: none"> 1) 大出血 2) 大出血および臨床的に問題となる出血 3) すべての異常出血 (大出血, 臨床的に問題となる出血および小出血) 2. 失血量 3. 輸血量 (同種血輸血) 4. 有害事象 5. 有害事象による中止 6. 臨床検査 7. 身体所見検査

患者の内訳

合計 597 例がスクリーニングを受け、そのうち 512 例がプラセボ投与群、BIBR 1048 MS 110 mg 投与群 (以下、BIBR 1048 MS を省略)、150 mg 投与群、220 mg 投与群のいずれかに割付けられた。治験薬割付け前の脱落例数は 85 例であった。治験薬が割付けられた患者数は、プラセボ投与群で 124 例、110 mg 投与群で 133 例、150 mg 投与群で 126 例、および 220 mg 投与群で 129 例であった。そのうち治験薬投与を完了し、観察期間を終了した患者はそれぞれ 91.9%、93.2%、92.1%、および 89.1%であった。中止例は、プラセボ投与群で 10 例、110 mg 投与群で 9 例、150 mg 投与群で 10 例、および 220 mg 投与群で 13 例であった。主な中止理由は、いずれの投与群でも有害事象の発現による中止であった (図 2.7.6.4.6: 1)。



a) One patient (patient 21001) completed study medication but did not receive follow-up examination due to consent withdrawn

図 2.7.6.4.6: 1 患者の内訳

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 10.1: 1

解析対象集団

本試験では、各評価項目の観察結果の有無に従い、6種の解析対象集団を規定した。6種の解析対象集団について、表 2.7.6.4.6: 2 に示した。最も大きな解析対象集団は、安全性解析集団 (randomised and treated) であり、1回でも治験薬を服用した患者を対象とした。プラセボ投与群で 124 例、110 mg 投与群で 133 例、150 mg 投与群で 126 例、220 mg 投与群で 129 例、合計 512 例が安全性解析集団に含まれた。また、FAS-op 集団 (手術が施行され、かつ 1回でも治験薬を服用した患者) も同じ患者数であった。

有効性の主要評価項目の解析に用いる FAS 集団は、FAS-op 集団のうち、読影委員会において、近位型および遠位型深部静脈血栓症の判読が可能な静脈造影画像が得られた患者、もしくは症候性深部静脈血栓症、肺塞栓症または死亡が確認された患者を含む患者集団と定義した。プラセボ投与群で 101 例、110 mg 投与群で 106 例、150 mg 投与群で 104 例、220 mg 投与群で 96 例、合計 407 例が FAS 集団に含まれた。

FAS-major 集団は、副次評価項目の主要な静脈血栓塞栓症（無症候性、症候性の近位型深部静脈血栓症、肺塞栓症）と静脈血栓塞栓症に起因する死亡の解析対象集団であり、FAS-op 集団のうち、読影委員会において近位型深部静脈血栓症の判読が可能であった静脈造影画像が得られた患者、もしくは、近位型症候性深部静脈血栓症、肺塞栓症または静脈血栓塞栓症に起因する死亡が確認された患者を含む患者集団と定義した。つまり、遠位型深部静脈血栓症の判読は不可であったが近位部の血栓の有無が判読された患者（FAS 集団には含まれていない）が含まれた。プラセボ投与群で 104 例、110 mg 投与群で 115 例、150 mg 投与群で 113 例、220 mg 投与群で 102 例、合計 434 例が FAS-major 集団に含まれた。

FAS-pDVT 集団は、FAS-op 集団のうち、読影委員会において、近位型深部静脈血栓症の判読が可能であった静脈造影画像が得られた患者、もしくは近位型症候性深部静脈血栓症が確認された患者を含む患者集団と定義した。本試験では治療期間中に死亡および肺塞栓症はみられなかったため、FAS-major 集団と同じ集団となった。

FAS-tDVT 集団には、FAS-op 集団のうち、読影委員会において、深部静脈血栓症（近位型および遠位型）の判読が可能であった静脈造影画像が得られた患者、もしくは症候性深部静脈血栓症が確認された患者を含む患者集団と定義した。本試験では FAS と同じ集団となった。

表 2.7.6.4.6: 2 各解析対象集団の患者数

Analysis set (criteria for inclusion)	BIBR 1048 MS				Total
	Placebo	110 mg	150 mg	220 mg	
Randomised, N	124	133	126	129	512
Treated set, N (randomised and treated)	124	133	126	129	512
FAS-op, N (%) (treated and operated)	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)	512 (100.0)
FAS, N (%)	101 (81.5)	106 (79.7)	104 (82.5)	96 (74.4)	407 (79.5)
FAS-major, N (%)	104 (83.9)	115 (86.5)	113 (89.7)	102 (79.1)	434 (84.8)
FAS-pDVT, N (%)	104 (83.9)	115 (86.5)	113 (89.7)	102 (79.1)	434 (84.8)
FAS-tDVT, N (%)	101 (81.5)	106 (79.7)	104 (82.5)	96 (74.4)	407 (79.5)
Per-protocol set, N (%)	99 (79.8)	104 (78.2)	102 (81.0)	93 (72.1)	398 (77.7)

FAS:evaluable venogram for distal and proximal DVT, or confirmed symptomatic DVT, PE, death

FAS-major: evaluable venogram for proximal DVT, or confirmed symptomatic proximal DVT, PE, VTE-related death

FAS-pDVT: evaluable venogram for proximal DVT or confirmed symptomatic proximal DVT

FAS-tDVT: evaluable venogram or confirmed symptomatic DVT

Per-protocol set: Patients in FAS without any efficacy-related important protocol violation

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.1: 1

PPS 集団を決定するにあたり、盲検下で治験実施計画書違反例について PPS 集団への採否について検討した。その結果、FAS 集団のうち、合計 9 例を PPS 集団には含めないこととした。その内訳（重複あり）は、治験薬の服薬回数が 10 回未満の患者が 3 例、静脈造影またはその他の方法で静脈血栓塞栓症を確認するまでの期間に併用禁止薬の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）が投与された患者 3 例、同様の期間に抗血小板薬が投与された患者 1 例、間欠的空気圧迫法（IPC）が使用された患者 1 例、最終投与から静脈造影検査実施までの時間が 12 時間を超えた患者 3 例であった [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 15.1.2: 1]。

FAS 集団への組み入れと除外の理由を表 2.7.6.4.6: 3 に示した。

FAS 集団に組み入れられた合計 407 例のうち 403 例は、全深部静脈血栓症の評価が可能な静脈造影画像が得られた患者であった。症候性静脈血栓塞栓症が超音波画像もしくは造影 CT で確認された患者は合計 4 例で、プラセボ投与群 2 例、150 mg 投与群 1 例、220 mg 投与群 1 例であった。FAS 集団から除外された 105 例の内訳は、プラセボ投与群 23 例（18.5%）、110 mg 投与群 27 例（20.3%）、150 mg 投与群 22 例（17.5%）、220 mg 投与群 33 例（25.6%）であった。そのうち最も多かった理由は、静脈造影画像の判読不能であり、220 mg 投与群で 21 例（16.3%）と最も多かった。その他、静脈造影画像がない中止例で症候性の静脈血栓塞栓症が疑われたが、超音波画像や造影 CT 画像がとれなかった患者や、画像が読影委員会で判読不能または深部静脈血栓症なしと判断された患者が合計 4 例、中止例で静脈造影画像がなかった患者が合計 27 例、治験薬投与を終了したが静脈造影画像が得られなかった患者が合計 6 例であった。

表 2.7.6.4.6: 3 FAS 集団への組み入れと除外の理由

	Placebo	BIBR 1048 MS			Total
		110 mg	150 mg	220 mg	
Randomised and treated	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)	512 (100.0)
Total included in FAS	101 (81.5)	106 (79.7)	104 (82.5)	96 (74.4)	407 (79.5)
Evaluable for total DVT by venogram	99 (79.8)	106 (79.7)	103 (81.7)	95 (73.6)	403 (78.7)
Evaluable by US, CT for sympt. DVT ^{a)}	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (0.8)
Total excluded from FAS	23 (18.5)	27 (20.3)	22 (17.5)	33 (25.6)	105 (20.5)
Unevaluable venogram for total DVT	14 (11.3)	20 (15.0)	13 (10.3)	21 (16.3)	68 (13.3)
No venogram due to unconfirmed DVT	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)
No venogram after premature disc. of med. ^{b)}	6 (4.8)	5 (3.8)	7 (5.6)	9 (7.0)	27 (5.3)
No venogram but completed treatment	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	6 (1.2)

a) evaluable by ultrasound, CT for symptomatic DVT

b) no venogram performed after premature discontinuation of the study medication

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Tables 15.1.3:1, 15.1.3:3

患者背景

本試験の安全性解析集団 512 例の人口統計学的特性を各投与群ごとに表 2.7.6.4.6: 4 に示した。いずれの背景因子に関しても投与群間に大きな差はみられなかった。

安全性解析集団 512 例の平均年齢±SD は 71.6±7.8 歳で 76 歳以上の患者が 31.6%であった。性別は女性が 83.0%であり、男性の 17.0%に比して多かった。平均体重±SD は 60.6±11.2kg, 平均 BMI±SD は 26.5±4.2kg/m²であった。平均 CrCL±SD は 83.8±26.8mL/min であり、50 mL/min 未満の患者は 4.5%であった。なお、FAS 集団 407 例と安全性解析集団の人口統計学的特性に大きな差はなかった。

表 2.7.6.4.6: 4 人口統計学的特性 (安全性解析集団)

	Placebo	BIBR 1048 MS			Total
		110 mg	150 mg	220 mg	
Treated	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)	512 (100.0)
Age [years]					
Mean (SD)	71.3 (8.5)	71.3 (7.9)	70.9 (7.7)	72.7 (6.8)	71.6 (7.8)
Median	73.0	73.0	72.0	74.0	73.0
min-max	26-86	44-89	43-85	53-93	26-93
<65 N (%)	22 (17.7)	21 (15.8)	21 (16.7)	15 (11.6)	79 (15.4)
65 to 75	62 (50.0)	70 (52.6)	70 (55.6)	69 (53.5)	271 (52.9)
>75	40 (32.3)	42 (31.6)	35 (27.8)	45 (34.9)	162 (31.6)
<70	42 (33.9)	43 (32.3)	51 (40.5)	34 (26.4)	170 (33.2)
≥70	82 (66.1)	90 (67.7)	75 (59.5)	95 (73.6)	342 (66.8)
Gender, N (%)					
Male	19 (15.3)	27 (20.3)	21 (16.7)	20 (15.5)	87 (17.0)
Female	105 (84.7)	106 (79.7)	105 (83.3)	109 (84.5)	425 (83.0)
Height [cm]					
Mean (SD)	151.0 (7.2)	151.5 (8.4)	151.5 (7.3)	150.7 (6.8)	151.2 (7.4)
Median	151.0	150.0	150.5	150.0	150.0
min-max	137-177	130-178	130-177	133-169	130-178
Weight [kg]					
Mean (SD)	60.8 (11.2)	61.4 (11.7)	59.8 (11.1)	60.3 (10.7)	60.6 (11.2)
Median	60.5	60.0	57.5	59.0	59.0
min-max	40-98	40-100	40-91	41-98	40-100
<50 N (%)	19 (15.3)	16 (12.0)	19 (15.1)	18 (14.0)	72 (14.1)
50 to 70	80 (64.5)	88 (66.2)	85 (67.5)	87 (67.4)	340 (66.4)
≥70	25 (20.2)	29 (21.8)	22 (17.5)	24 (18.6)	100 (19.5)
BMI [kg/m ²]					
Mean (SD)	26.6 (4.2)	26.7 (4.1)	26.0 (4.4)	26.5 (4.0)	26.5 (4.2)
Median	26.2	26.2	25.5	26.2	26.1
min-max	19-43	20-40	18-40	19-38	18-43
<25 N (%)	44 (35.5)	42 (31.6)	57 (45.2)	49 (38.0)	192 (37.5)
25 to <30	55 (44.4)	63 (47.4)	49 (38.9)	59 (45.7)	226 (44.1)
30 to 35	22 (17.7)	24 (18.0)	14 (11.1)	14 (10.9)	74 (14.5)
>35	3 (2.4)	4 (3.0)	6 (4.8)	7 (5.4)	20 (3.9)
Smoking status, N (%)					
Never smoked	105 (84.7)	106 (79.7)	108 (85.7)	106 (82.2)	425 (83.0)
Ex-smoker	11 (8.9)	15 (11.3)	9 (7.1)	17 (13.2)	52 (10.2)
Currently smokes	8 (6.5)	12 (9.0)	9 (7.1)	6 (4.7)	35 (6.8)
CrCL ^{a)} [mL/min]					
Mean (SD)	85.0 (29.4)	85.4 (27.5)	84.8 (25.9)	79.9 (24.2)	83.8 (26.8)
Median	80.4	82.3	80.0	75.7	79.5
min-max	33-229	38-185	35-186	39-158	33-229
<30 N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 to <50	7 (5.6)	5 (3.8)	5 (4.0)	6 (4.7)	23 (4.5)
50 to <80	53 (42.7)	57 (42.9)	58 (46.0)	73 (56.6)	241 (47.1)
≥80	64 (51.6)	71 (53.4)	63 (50.0)	50 (38.8)	248 (48.4)

a) creatinine clearance at screening

引用元: CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.2: 1

安全性解析集団 512 例の手術関連特性を各投与群ごとに表 2.7.6.4.6: 5 に示した。麻酔については、全身麻酔が最も多く全患者の 75.2% に使用された。硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔はそれぞれ 60.5%、55.7% であり、多くの患者に 2 種類以上の麻酔法が併用されていた。手術終了から治験薬の初回投与までの平均時間±SD は、プラセボ投与群で 21.9±4.9 時間、110 mg 投与群で 21.6±3.5 時間、150 mg 投与群で 21.7±3.3 時間、220 mg 投与群で 21.4±3.2 時間であり、すべての投与群でほぼ同じであった。いずれの投与群においても 12 時間以内に初回投与された患者はなかった。平均手術時間±SD は、プラセボ投与群で 108.8±46.9 分、110 mg 投与群で 110.8±46.2 分、150 mg 投与群で 109.2±44.2 分、220 mg 投与群で 108.9±44.2 分とほぼ同じであり、90 分超と 90 分以下の患者の割合も投与群間に大きな差はみられなかった。また、ほぼ全例で手術中に駆血帯を使用されていた。術中、術後に輸血された患者は全体で 64.1% であり、そのほとんどは自己血輸血であった。同種血輸血はプラセボ投与群で 5 例、110 mg 投与群で 4 例、150 mg 投与群で 4 例、220 mg 投与群で 5 例に実施され、220 mg 投与群の 5 例中 3 例は自己血輸血と同種血輸血が併用されていた。初回投与後ドレーンからの平均失血量±SD は、プラセボ投与群で 144.4±201.7mL、110 mg 投与群で 133.8±159.7mL、150 mg 投与群で 138.8±158.2mL、220 mg 投与群で 126.0±142.3mL であり、投与群間に大きな差はみられず、BIBR 1048 MS 投与群がプラセボ投与群に比して多いことはなかった。

表 2.7.6.4.6: 5 手術関連特性（安全性解析集団）（1/2）

	Placebo	BIBR 1048 MS			Total
		110 mg	150 mg	220 mg	
Treated	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)	512 (100.0)
Type of Anaesthesia, N (%)					
Epidural anaesthesia	72 (58.1)	86 (64.7)	76 (60.3)	76 (58.9)	310 (60.5)
Spinal anaesthesia	75 (60.5)	70 (52.6)	70 (55.6)	70 (54.3)	285 (55.7)
General anaesthesia	92 (74.2)	100 (75.2)	97 (77.0)	96 (74.4)	385 (75.2)
Anaesthesia, other	5 (4.0)	5 (3.8)	4 (3.2)	8 (6.2)	22 (4.3)
Time to first oral dose after surgery [hrs]					
Mean (SD)	21.9 (4.9)	21.6 (3.5)	21.7 (3.3)	21.4 (3.2)	21.6 (3.8)
Median	21.3	21.3	21.6	21.0	21.3
Min-max	15-63	12-31	15-30	15-29	12-63
≤12 N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12<to 24	95 (76.6)	97 (72.9)	92 (73.0)	96 (74.4)	380 (74.2)
>24	29 (23.4)	36 (27.1)	34 (27.0)	33 (25.6)	132 (25.8)
Duration of surgery [min]					
Mean (SD)	108.8 (46.9)	110.8 (46.2)	109.2 (44.2)	108.9 (44.2)	109.5 (45.3)
Median	100.0	100.0	102.0	100.0	100.0
Min-max	45-355	39-290	40-250	45-300	39-355
<90 N (%)	46 (37.1)	46 (34.6)	47 (37.3)	44 (34.1)	183 (35.7)
≥90	78 (62.9)	87 (65.4)	79 (62.7)	85 (65.9)	329 (64.3)

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 15.1.4: 2

表 2.7.6.4.6: 5 手術関連特性（安全性解析集団）（2/2）

	Placebo	BIBR 1048 MS			Total
		110 mg	150 mg	220 mg	
Use of tourniquet, N (%)					
No	3 (2.4)	3 (2.3)	3 (2.4)	1 (0.8)	10 (2.0)
Yes	121 (97.6)	130 (97.7)	123 (97.6)	128 (99.2)	502 (98.0)
Total blood transfusion, N (%)					
No	44 (35.5)	47 (35.3)	45 (35.7)	48 (37.2)	184 (35.9)
Autologous	75 (60.5)	82 (61.7)	77 (61.1)	76 (58.9)	310 (60.5)
Homologous	5 (4.0)	4 (3.0)	4 (3.2)	2 (1.6)	15 (2.9)
Autologous + Homologous	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (0.6)
Drainage until 1st dose [mL]					
N	118	128	122	124	492
Mean (SD)	541.5 (421.8)	528.6 (385.6)	489.6 (359.3)	504 (350.4)	515.8 (379.3)
Median	477.5	460	445	475	470
Min-Max	0-2520	0-1790	0-1614	0-1425	0-2520
Drainage from 1st dose [mL]					
N	118	128	122	124	492
Mean (SD)	144.4 (201.7)	133.8 (159.7)	138.8 (158.2)	126.0 (142.3)	135.6 (166.0)
Median	100.0	91.0	100.0	100.0	100.0
Min-Max	0-1833	0-870	0-990	0-770	0-1833
Total drainage [mL]					
N	118	128	122	124	492
Mean (SD)	685.8 (526.9)	662.4 (416.4)	628.4 (406.5)	630.0 (382.8)	651.4 (434.7)
Median	610.0	595.0	581.0	597.5	597.5
Min-Max	0-4353	35-2180	20-1900	10-1600	0-4353

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 15.1.4: 2

安全性解析集団 512 例の既往歴および合併症を表 2.7.6.4.6: 6 に示した。最も多かったのは高血圧症であり、全患者の 59.6%であった。続いて糖尿病が 15.8%、冠動脈疾患が 6.4%、静脈不全（静脈瘤など）が 5.3%であった。静脈血栓塞栓症の既往を有する患者はなかった。投与群間に大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.4.6: 6 既往歴および合併症（安全性解析集団）

Medical History	Placebo N (%)	BIBR 1048 MS			Total N (%)
		110 mg N (%)	150 mg N (%)	220 mg N (%)	
Treated	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)	512 (100.0)
History of VTE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
History of clinically relevant bleeding events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coagulation disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
History of non-hemorrhagic stroke or TIA	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.8)
History of Inflammatory bowel disease	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
History of venous insufficiency	8 (6.5)	9 (6.8)	4 (3.2)	6 (4.7)	27 (5.3)
Recent prolonged immobilization	5 (4.0)	6 (4.5)	4 (3.2)	2 (1.6)	17 (3.3)
History of liver disease	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
History of gastric or duodenal ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
History of rectal bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
History of frequent nose bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
History of haematuria	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	8 (1.6)
Hypertension	70 (56.5)	81 (60.9)	72 (57.1)	82 (63.6)	305 (59.6)
Diabetes mellitus	19 (15.3)	22 (16.5)	20 (15.9)	20 (15.5)	81 (15.8)
Coronary artery disease	7 (5.6)	7 (5.3)	8 (6.3)	11 (8.5)	33 (6.4)
Heart failure	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	9 (1.8)

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.2: 3

有効性

FAS 集団（407 例）における主要評価項目である治験薬投与期間中の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率、および解析結果を表 2.7.6.4.6: 7 に示した。全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率はプラセボ投与群で 56.4%、110 mg 投与群で 39.6%、150 mg 投与群で 32.7%、220 mg 投与群で 24.0%であり、BIBR 1048 MS のいずれの投与群もプラセボ投与群に対して有意にこれらの発現率を下げる事が確認された。プラセボ投与群に対するリスク比は、110 mg 投与群で 0.70、150 mg 投与群で 0.58、220 mg 投与群で 0.42 であった。

表 2.7.6.4.6: 7 主要評価項目（全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率）の解析結果（FAS）

	Placebo	BIBR 1048 MS		
		110 mg	150 mg	220 mg
FAS	101	106	104	96
Incidence, N (%)	57 (56.4)	42 (39.6)	34(32.7)	23(24.0)
95% confidence interval ^{a)}	(46.8, 66.1)	(30.3, 48.9)	(23.7, 41.7)	(15.4, 32.5)
Risk difference vs. placebo (%)	–	–16.8	–23.7	–32.5
95% confidence interval ^{b)}	–	(–30.2, –3.4)	(–37.0, –10.5)	(–45.4, –19.6)
p-value ^{c)}	–	0.0155	0.0006	<0.0001
Relative risk over placebo	–	0.70	0.58	0.42
95% confidence interval ^{b)}	–	(0.52, 0.94)	(0.42, 0.80)	(0.29, 0.63)

a) based on normal approximation of independent binomial distribution

b) based on normal approximation of log relative risk without continuity correction

c) p-value for a difference against the placebo group

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.4.1.1: 1, Table 15.2.1: 1

主要評価項目は治験薬投与期間中の全静脈血栓塞栓症と死亡であるが、治験薬投与期間後、つまり治験薬最終投与から4日目以降に静脈造影され、読影委員会で判読された患者が3例あった。150 mg 投与群に1例（深部静脈血栓なし）と220 mg 投与群に2例（共に深部静脈血栓あり）であった。これらの患者を含めて解析した結果、150 mg 投与群は32.4%（34例/105例）、220 mg 投与群では25.5%（25例/98例）となったが、これらの患者を含めてもそれぞれプラセボ投与群に対して有意に発現率を減少することが確認された（それぞれ $p=0.0005$, $p<0.0001$ ）。

主要評価項目の全静脈血栓塞栓症と死亡の多くは静脈造影で確認された無症候性深部静脈血栓症であり、発現率はプラセボ投与群で96.5%、110 mg 投与群で97.6%、150 mg 投与群で94.1%、220 mg 投与群で95.7%であった。症候性深部静脈血栓症はプラセボ投与群で2例、110 mg 投与群で1例、150 mg 投与群で2例、220 mg 投与群で1例であった。肺塞栓症および死亡はみられなかった。また、血栓の部位は遠位型が多く、それぞれ、遠位型深部静脈血栓症はプラセボ投与群で89.5%、110 mg 投与群で95.2%、150 mg 投与群で94.1%、220 mg 投与群で100.0%であった。一方、近位型深部静脈血栓症はプラセボ投与群で6例、110 mg 投与群、150 mg 投与群で各2例、220 mg 投与群ではみられなかった。（表 2.7.6.4.6: 8）

表 2.7.6.4.6: 8 主要評価項目（全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率）の内訳（FAS）

	Placebo	BIBR 1048 MS		
		110 mg	150 mg	220 mg
FAS, N (%)	101	106	104	96
Total VTE or death during treatment period, N (%)	57 (100.0)	42 (100.0)	34 (100.0)	23 (100.0)
Asymptomatic DVT	55 (96.5)	41 (97.6)	32 (94.1)	22 (95.7)
Symptomatic DVT	2 (3.5)	1 (2.4)	2 (5.9)	1 (4.3)
Non-fatal PE ^{a)}	0	0	0	0
Death VTE cannot be ruled out	0	0	0	0
Death not associated with VTE	0	0	0	0
Location of DVT during treatment period, N (%)				
Distal DVT	51 (89.5)	40 (95.2)	32 (94.1)	23 (100.0)
Proximal DVT	6 (10.5)	2 (4.8)	2 (5.9)	0

Patients were counted only once in the most severe category in subcategories of DVT, PE, and death.

a) symptomatic only

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.4.1.1: 2

FAS-major 集団（434 例）における副次評価項目の 1 つである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の発現率および解析結果を表 2.7.6.4.6: 9 に示した。プラセボ群では 6 例 (5.8%) に近位型深部静脈血栓塞栓症がみられたが、110 mg 投与群では 2 例 (1.7%)、150 mg 投与群では 2 例 (1.8%)、220 mg 投与群では 0 例であり、すべての BIBR 1048 MS 投与群でプラセボ投与群より少なかった。また、プラセボ投与群と 220 mg 投与群の間には有意な差がみられた (p=0.0138)。なお、本試験では、死亡および肺塞栓症の発現例はみられなかったことから、本副次評価項目はすべて近位型深部静脈血栓塞栓症である。

表 2.7.6.4.6: 9 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の解析結果 (FAS-major)

	Placebo	BIBR 1048 MS		
		110 mg	150 mg	220 mg
FAS-major	104	115	113	102
Incidence, N (%)	6 (5.8)	2 (1.7)	2 (1.8)	0
95% confidence interval ^{a)}	(1.3, 10.3)	(0.0, 4.1)	(0.0, 4.2)	–
Risk difference vs. Placebo (%)	–	–4.0	–4.0	–5.8
95% confidence interval ^{b)}	–	(–9.1, 1.0)	(–9.1, 1.1)	(–10.3, –1.3)
p-value ^{c)}	–	0.1124	0.1183	0.0138

a) based on normal approximation of independent binomial distribution

b) based on normal approximation of log relative risk without continuity correction

c) p-value for a difference against the placebo group

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.4.1.2: 1

本試験では、主に静脈造影画像に基づき読影委員会が判読して有効性の評価データとして用いている。静脈造影画像の質によって判読が不可能な場合があり、表 2.7.6.4.6: 3 に示したように、治

験薬投与例のうち判読不能例 68 例を含む合計 105 例が FAS 集団から除外されている。これら除外された患者の影響を検討すべく、最良の場合（除外例がすべて主要評価項目に関連するイベント [全静脈血栓塞栓症または死亡] を発現しない場合）と最悪の場合（除外例がすべて主要評価項目に関連するイベント [全静脈血栓塞栓症または死亡] を発現する場合）を仮定して解析した。結果を表 2.7.6.4.6: 10 に示した。いずれの方法においてもプラセボ群に対しすべての BIBR 1048 MS 投与群で有意な差が認められた。

表 2.7.6.4.6: 10 主要評価項目（全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率）に関する、欠測値を補填する感度分析：最良と最悪のシナリオ（FAS-op）

	Placebo	BIBR 1048 MS		
		110 mg	150 mg	220 mg
FAS-op, N	124	133	126	129
Difference from FAS, N	23	27	22	33
Best-case scenario				
Incidence, N (%)	57 (46.0)	42 (31.6)	34 (27.0)	23 (17.8)
95% confidence interval ^{a)}	(37.2, 54.7)	(23.7, 39.5)	(19.2, 34.7)	(11.2, 24.4)
Risk difference vs. placebo (%)		-14.4	-19.0	-28.1
95% confidence interval ^{b)}		(-26.2, -2.6)	(-30.7, -7.3)	(-39.1, -17.2)
p-value ^{c)}		0.0179	0.0018	<0.0001
Worst-case scenario				
Incidence, N (%)	80 (64.5)	69 (51.9)	56 (44.4)	56 (43.4)
95% confidence interval ^{a)}	(56.1, 72.9)	(43.4, 60.4)	(35.8, 53.1)	(34.9, 52.0)
Risk difference vs. placebo (%)		-12.6	-20.1	-21.1
95% confidence interval ^{b)}		(-24.6, -0.7)	(-32.2, -8.0)	(-33.1, -9.1)
p-value ^{c)}		0.0403	0.0014	0.0008

The best-case scenario assumed no event and the worst-case scenario assumed an event for patients with missing data in the FAS.

a) based on normal approximation of independent binomial distribution

b) based on normal approximation

c) p-value for a difference against the placebo group

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.4.1.1: 3

人口統計学的特性、手術関連特性の各々で層別したときの静脈血栓塞栓症の発現率を表 2.7.6.4.6: 11 に示した。70 歳未満と 70 歳超の年齢別では、BIBR 1048 MS 投与群で 70 歳超の発現率（110 mg 投与群：37.8%，150 mg 投与群：29.7%，220 mg 投与群，21.3%）が 70 歳未満（110 mg 投与群：43.8%，150 mg 投与群：37.5%，220 mg 投与群：33.3%）の発現率よりも低かった。220 mg 投与群では CrCL50 mL/min 以上 80 mL/min 未満の部分集団で 80 mL/min 以上の部分集団よりも発現率が低かった（16.4%，36.1%）が、他の投与群（110 mg 投与群および 150 mg 投与群）ではこのような傾向はみられなかった。手術関連特性では、手術時間が 90 分未満の方が 90 分以上の部分集団よりも BIBR 1048 MS 投与群で静脈血栓塞栓症の発現率が低く、輸血の有無では 110 mg 投与群を除くすべての投与群で輸血無しの部分集団の方が輸血ありの部分集団よりも発現率が低かった。

ロジスティック回帰分析の結果では、CrCL、手術時間および輸血の有無が、全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率に有意な影響を与えることが示唆された (p<0.05)。

表 2.7.6.4.6: 11 人口統計学的特性、手術関連特性での全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率の層別 (FAS) (1/2)

Subgroup	Placebo			BIBR 1048 MS								
				110 mg			150 mg			220 mg		
	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
FAS	101	57	(56.4)	106	42	(39.6)	104	34	(32.7)	96	23	(24.0)
Age [years]												
<65	17	8	(47.1)	16	8	(50.0)	15	3	(20.0)	8	4	(50.0)
65 to 75	53	33	(62.3)	53	24	(45.3)	61	25	(41.0)	55	11	(20.0)
>75	31	16	(51.6)	37	10	(27.0)	28	6	(21.4)	33	8	(24.2)
<70	34	18	(52.9)	32	14	(43.8)	40	15	(37.5)	21	7	(33.3)
≥70	67	39	(58.2)	74	28	(37.8)	64	19	(29.7)	75	16	(21.3)
Gender												
Male	14	7	(50.0)	19	7	(36.8)	17	2	(11.8)	13	2	(15.4)
Female	87	50	(57.5)	87	35	(40.2)	87	32	(36.8)	83	21	(25.3)
Weight [kg]												
<50	16	7	(43.8)	13	3	(23.1)	15	4	(26.7)	14	3	(21.4)
50 to 110	85	50	(58.8)	93	39	(41.9)	89	30	(33.7)	82	20	(24.4)
>110	0			0			0			0		
<50	16	7	(43.8)	13	3	(23.1)	15	4	(26.7)	14	3	(21.4)
50 to 70	67	42	(62.7)	71	31	(43.7)	72	24	(33.3)	68	15	(22.1)
≥70	18	8	(44.4)	22	8	(36.4)	17	6	(35.3)	14	5	(35.7)
BMI [kg/m ²]												
<25	35	17	(48.6)	33	11	(33.3)	44	12	(27.3)	37	8	(21.6)
25 to<30	47	32	(68.1)	52	23	(44.2)	43	15	(34.9)	46	10	(21.7)
30-35	16	7	(43.8)	17	7	(41.2)	12	5	(41.7)	9	1	(11.1)
>35	3	1	(33.3)	4	1	(25.0)	5	2	(40.0)	4	4	(100.0)
CrCL ^{a)} [mL/min]												
<30	0			0			0			0		
30 to<50	5	2	(40.0)	4	0		4	0		5	1	(20.0)
50 to<80	43	24	(55.8)	50	20	(40.0)	46	16	(34.8)	55	9	(16.4)
≥80	53	31	(58.5)	52	22	(42.3)	54	18	(33.3)	36	13	(36.1)

n : number of patients with an event

a) creatinine clearance at screening

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.4.1.1: 4

表 2.7.6.4.6: 11 人口統計学的特性, 手術関連特性での全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率の層別 (FAS) (2/2)

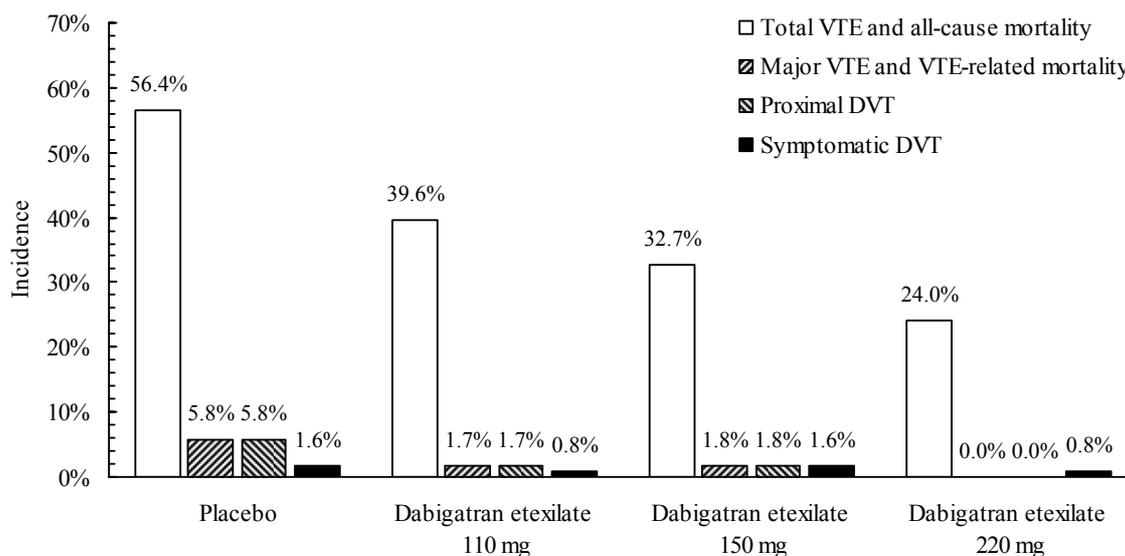
Subgroup	Placebo			BIBR 1048 MS								
	N	n	(%)	110 mg			150 mg			220 mg		
	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)	N	n	(%)
FAS	101	57	(56.4)	106	42	(39.6)	104	34	(32.7)	96	23	(24.0)
Time to first oral dose relative to surgery [hrs]												
≤12	0			0			0			0		
12<to 24	78	40	(51.3)	77	29	(37.7)	76	27	(35.5)	71	17	(23.9)
>24	23	17	(73.9)	29	13	(44.8)	28	7	(25.0)	25	6	(24.0)
Duration of surgery [min]												
<90	40	23	(57.5)	40	10	(25.0)	42	11	(26.2)	32	5	(15.6)
≥90	61	34	(55.7)	66	32	(48.5)	62	23	(37.1)	64	18	(28.1)
Use of tourniquet												
No	2	0		3	1	(33.3)	3	0		0		
Yes	99	57	(57.6)	103	41	(39.8)	101	34	(33.7)	96	23	(24.0)
Total blood transfusion												
No	36	15	(41.7)	39	16	(41.0)	36	9	(25.0)	39	7	(17.9)
Autologous	63	41	(65.1)	63	25	(39.7)	65	25	(38.5)	56	16	(28.6)
Homologous	2	1	(50.0)	4	1	(25.0)	3	0		1	0	
Autologous+ Homologous	0			0			0			0		

n : incidence of total VTE and all-cause mortality

a) creatinine clearance at screening

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 11.4.1.1: 4

図 2.7.6.4.6: 2 に主要評価項目 (全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率), 副次評価項目の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, 症候性深部静脈血栓症のそれぞれの発現率を投与群ごとに図示した。



Dabigatran etexilate: BIBR 1048 MS

Symptomatic DVTs included both proximal and distal DVTs

No patient experienced PE, or died, hence, major VTE and VTE-related mortality was identical to proximal DVT.

図 2.7.6.4.6: 2 有効性評価項目-用量反応 (FAS, FAS-major, FAS-pDVT, FAS-op)

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.4.2: 1

用量反応を検討するために、3種類の対比を用いた Cochran-Armitage test による最大対比法を実施した。3種類の対比のうち、線形が最良の当てはまりを示した (表 2.7.6.4.6: 12)。

表 2.7.6.4.6: 12 主要評価項目 (全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率) の用量反応関係の検討- FAS

Pattern of dose response	p-value	Contrast			
		Placebo	110 mg	150 mg	220 mg
Reaching a plateau at 110 mg	0.0000159	-3	1	1	1
Reaching a plateau at 150 mg	0.0000027	-5	-1	3	3
Linear	0.0000017	-3	-1	1	3

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 15.2.1: 4, Appendix 16.1.9.2, Statdoc 6.1.1

安全性

安全性解析集団は、治験薬が1回以上投与された患者で計512例であった。これらの患者の治験薬の曝露日数を表2.7.6.4.6: 13に示した。平均曝露日数±SDはプラセボ投与群で12.1±2.7日、110 mg投与群で12.0±2.5日、150 mg投与群で12.0±2.4日、220 mg投与群で11.8±2.9日であり、投与群間で差はなかった。

表 2.7.6.4.6: 13 治験薬の曝露日数（安全性解析集団）

	Placebo		BIBR 1048 MS					
			110 mg		150 mg		220 mg	
Treated, N (%)	124		133		126		129	
Exposure days, N (%)								
≥1	124	(100.0)	133	(100.0)	126	(100.0)	129	(100.0)
≥10	114	(91.9)	124	(93.2)	117	(92.9)	116	(89.9)
≥15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean (SD) [days]	12.1	(2.7)	12.0	(2.5)	12.0	(2.4)	11.8	(2.9)
Median (min, max) [days]	13.0	(1, 14)	13.0	(1, 14)	13.0	(1, 14)	13.0	(1, 14)

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.1: 1

出血事象

治験薬投与期間中に大出血が5例に7件みられた。プラセボ投与群1例、110 mg投与群1例、220 mg投与群3例であり、150 mg投与群ではみられなかった。治験薬投与前に1例で大出血がみられ、治験薬は投与されずに脱落した。

大出血の発現率について、プラセボ投与群と各BIBR 1048 MS投与群との間に有意な差はみられなかった（表2.7.6.4.6: 14）。

表 2.7.6.4.6: 14 大出血（安全性解析集団）

	Placebo		BIBR 1048 MS		
			110 mg	150 mg	220 mg
Treated, N	124		133	126	129
Patients with MBE, N(%)	1	(0.8)	1	0	3
95% CI ^{a)}	(0.0, 4.4)		(0.0, 4.1)	(-, -)	(0.5, 6.6)
Comparison vs. placebo p-value ^{b)}			1.0000	0.4960	0.6223

a) Confidence interval based on the F distribution method

b) p-value based on Fisher's exact test

MBE : major bleeding event

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.2.2.1: 1

大出血はすべて「治験薬投与を中止する必要がある出血」であった。220 mg投与群の1例（患者1037）は「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4.5単位以上の

赤血球の成分輸血または全血輸血を必要とするもの」にも該当した。また、他の1例（患者1053）は「再手術を必要とする出血」にも該当した。

出血部位は創部からの出血が3例（プラセボ投与群，110 mg 投与群，220 mg 投与群の各1例）にみられ，その他の部位の出血は，110 mg 投与群の1例に左前腕の皮下血腫（患者29004），220 mg 投与群に吐血およびタール便（患者1037），左大腿後部の皮下出血（患者39010）が報告された。死亡に至る出血や後腹膜内，頭蓋内，眼内，もしくは脊髄内などの重要臓器からの出血はみられなかった（表2.7.6.4.6:15）。

表 2.7.6.4.6: 15 大出血の分類，出血部位（安全性解析集団）

	Placebo	BIBR 1048 MS		
		110 mg	150 mg	220 mg
Treated patient, N(%)	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)
Patients with any MBE, N(%)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.3)
Number of MBEs	1	2	0	4
Bleeding criteria, N				
≥2 g/dL fall in haemoglobin	0	0	0	0
Transfusion of 4.5 or more units	0	0	0	1
Leading to re-operation	0	0	0	1
Requiring treatment cessation	1	2	0	4
Retroperitoneal, intracranial, intraocular, or intraspinal bleeding	0	0	0	0
Fatal bleeding	0	0	0	0
Site of bleeding				
Surgical site	1	1	0	1
Critical organ	0	0	0	0
Other site	0	1	0	3

MBE : major bleeding event

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.2.2.1: 2

以下にこれら患者の大出血発現の経過を簡単に記述した。これら患者の詳細は総括報告書に記載した [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, 12.2.2.1 項, 15.4.3 項]。

プラセボ投与群

患者 29003（女性，74 歳）

大出血事象：血腫（haematoma） [報告語：ecchymoma of the right femur]

20 年 月 日から 6日後* までプラセボが投与された。6日後* に 300 cm² の皮下血腫（右術肢の大腿部）がみられ，治験薬投与を中止した。中止が必要な大出血と判断された。有害事象の程度は中等度で治験薬との因果関係はありと判断された。15日後* に回復した。

BIBR 1048 MS 110 mg 投与群

患者 29004（女性，72 歳）

大出血事象：血腫（haematoma） [報告語：ecchymoma of the left femur（500 cm²）]

血腫（haematoma） [報告語：ecchymoma of the left forearm（15 cm²）]

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

試験 1160.50

20■■年■■月■■日から6日後*まで BIBR 1048 MS 110 mg が投与された。5日後* から 12日後* まで左術肢の大腿部に皮下血腫（500 cm²）（程度：中等度）がみとめられた。また 6日後* から 12日後* まで左前腕に皮下血腫（15 cm²）（程度：軽度）がみとめられた。6日後* の時点で両事象を考慮し治験を中止した。中止が必要な大出血と判断された。両事象共に治験薬との因果関係はありと判断された。

BIBR 1048 MS 220 mg 投与群

患者 1037（女性，67歳）

大出血事象：吐血（haematemesis）〔報告語：hematemesis〕

メレナ（melaena）〔報告語：stool tarry〕

20■■年■■月■■日から 8日後* まで BIBR 1048 MS 220 mg が投与された。8日後* に吐血（150 mL）とタール便（120 g）がみられた。吐血は重篤な有害事象と判断された。詳細は、重篤な有害事象の項に記述した。

患者 1053（女性，66歳）

大出血事象：創傷出血〔報告語：wound bleeding〕

20■■年■■月■■日に BIBR 1048 MS 220 mg が1回投与された後、創部からの出血がみられた。この有害事象は重篤な有害事象と判断された。詳細は、重篤な有害事象の項に記述した。

患者 39010（女性，82歳）

大出血事象：皮下出血〔報告語：subcutaneous bleeding（left back thigh）〕

20■■年■■月■■日から 6日後* まで BIBR 1048 MS 220 mg が投与された 6日後* に左大腿後部に皮下出血（程度：中等度）がみられ、治験薬投与を中止する必要がある大出血と判断された。治験薬との因果関係はありと判断された。17日後* に回復した。

*:新薬承認情報提供時に置き換え

大出血と臨床的に問題となる出血の発現例の合計は、プラセボ投与群で4例（3.2%）、110 mg 投与群、150 mg 投与群で各1例（それぞれ0.8%）、220 mg 投与群で5例（3.9%）であり、プラセボ投与群と各 BIBR 1048 MS 投与群との間に有意な発現率の差はみられなかった（表 2.7.6.4.6: 16）。

表 2.7.6.4.6: 16 大出血および臨床的に問題となる出血（安全性解析集団）

	Placebo	BIBR 1048 MS		
		110 mg	150 mg	220 mg
Treated, N	124	133	126	129
Patients with major or clinically-relevant bleeding event, N (%)	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.9)
95% CI ^{a)}	(0.1, 6.3)	(0.0, 2.2)	(0.0, 2.3)	(0.5, 7.2)
Absolute difference vs. placebo (%) estimate ^{a)}		-2.5	-2.4	0.7
95% CI ^{a)}		(-5.9, 1.0)	(-5.9, 1.0)	(-3.9, 5.2)
p-value ^{a)}		0.1513	0.1696	0.7802

a) Confidence interval and p-value based on normal approximation of independent binomial distributions

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.5, U-3436-01, Table 12.2.2.1: 5

すべての出血（大出血，臨床的に問題となる出血，小出血）の発現率は，プラセボ投与群で8.1%，110 mg 投与群で9.8%，150 mg 投与群で10.3%，220 mg 投与群で10.9%であり，プラセボ投与群と各 BIBR 1048 MS 投与群との間に有意な発現率の差はみられなかった [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.2.2.1: 7]。

有害事象

治験薬投与期間中の有害事象の発現率は、プラセボ投与群で 75.0%、110 mg 投与群で 71.4%、150 mg 投与群で 68.3%、220 mg 投与群で 72.1%であり、投与群間で大きな差はみられなかった。これら有害事象のほとんどが軽度から中等度であった。治験責任医師または治験分担医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、プラセボ投与群で 16.1%、110 mg 投与群で 12.8%、150 mg 投与群で 16.7%、220 mg 投与群で 16.3%であった。中止に至った有害事象は、それぞれ 5.6%、5.3%、7.1%、7.0%であり、発現率に大きな差はみられなかった。重篤な有害事象はプラセボ投与群で 2 例、110 mg 投与群で 3 例、150 mg 投与群で 3 例、220 mg 投与群で 2 例であり、ほとんどが入院または入院期間の延長が必要と判断されたものであった (表 2.7.6.4.6: 17)。

表 2.7.6.4.6: 17 治験薬投与期間に発現した有害事象の概要 (安全性解析集団)

	Placebo		BIBR 1048 MS							
			110 mg		150 mg		220 mg			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
Number of patients	124	(100.0)	133	(100.0)	126	(100.0)	129	(100.0)		
Patients with any AE	93	(75.0)	95	(71.4)	86	(68.3)	93	(72.1)		
Patients with severe AEs	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(1.6)		
Patients with investigator defined drug-related AEs	20	(16.1)	17	(12.8)	21	(16.7)	21	(16.3)		
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	7	(5.6)	7	(5.3)	9	(7.1)	9	(7.0)		
Patients with serious AEs	2	(1.6)	3	(2.3)	3	(2.4)	2	(1.6)		
Requird hospitalisation	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)		
Prolongation hospitalisation	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.4)	1	(0.8)		
Other	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)		

AE : adverse event

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.2.2.3: 1

主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) を MedDRA ver. の基本語で表 2.7.6.4.6: 18 に示した。器官別大分類では、胃腸障害が最も多く、プラセボ投与群で 28.2%、110 mg 投与群で 21.1%、150 mg 投与群で 23.0%、220 mg 投与群で 24.0%であり、投与群間で大きな差はみられなかった。胃腸障害の中では便秘が多く、220 mg 投与群で最も発現率が高かった (10.1%)。下痢も比較的多くみられ、プラセボ投与群で最も発現率が高かった (9.7%)。次に多い器官別大分類は皮膚および皮下組織障害であり、発現率はプラセボ投与群で 20.2%、110 mg 投与群で 18.8%、150 mg 投与群で 22.2%、220 mg 投与群で 20.9%であった。皮下出血については、プラセボ投与群は 1.6%であったが、150 mg 投与群で 4.8%、220 mg 投与群で 3.1%であり、BIBR 1048 MS 投与群の方がプラセボ投与群よりも発現率が高かった。血管障害では深部静脈血栓症が多く、プラセボ投与群で 24.2%、110 mg 投与群で 17.3%、150 mg 投与群で 7.9%、220 mg 投与群で 10.9%であり、BIBR 1048 MS 投与群の方がプラセボ投与群よりも少なかった。

本治験では、既に上述した出血事象についてすべて有害事象として記録することとしていた。出血事象に関連する有害事象の発現率はすべての出血事象の発現率と同じであり、プラセボ投与群で10例(8.1%)、110 mg 投与群で13例(9.8%)、150 mg 投与群で13例(10.3%)、220 mg 投与群で14例(10.9%)であった [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U■■ 3436-01, Table 15.3.2.2: 10]。これらの出血事象に関連する有害事象を器官別大分類別で見ると、血管障害が最も多く、プラセボ投与群で4例(3.2%)、110 mg 投与群、150 mg 投与群および220 mg 投与群でそれぞれ3例であった。そのうち、創傷出血が計7例であった。器官別大分類では血管障害の次に皮膚および皮下組織障害が多く、プラセボ投与群2例、110 mg 投与群、150 mg 投与群および220 mg 投与群の順に、1例、6例、3例であった。これらの結果から出血事象は創部もしくは術肢に多くみられていることがわかる。

表 2.7.6.4.6: 18 試験薬投与期間に発現した主な有害事象：いずれかの投与群で発現率が 2%以上（安全性解析集団）（1/2）

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	Placebo		BIBR 1048 MS					
	N	(%)	110 mg		150 mg		220 mg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
例数	124	(100.0)	133	(100.0)	126	(100.0)	129	(100.0)
有害事象発現例数	93	(75.0)	95	(71.4)	86	(68.3)	93	(72.1)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	2	(1.6)	14	(10.5)	13	(10.3)	12	(9.3)
鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)	2	(1.6)	6	(4.5)	8	(6.3)	4	(3.1)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	2	(1.6)	3	(2.3)	3	(2.4)	2	(1.6)
貧血 (Anaemia)	2	(1.6)	1	(0.8)	3	(2.4)	2	(1.6)
代謝および栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)	2	(1.6)	4	(3.0)	1	(0.8)	3	(2.3)
食欲不振 (Anorexia)	1	(0.8)	3	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.8)
精神障害 (Psychiatric disorders)	17	(13.7)	7	(5.3)	15	(11.9)	12	(9.3)
譫妄 (Delirium)	3	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症 (Insomnia)	14	(11.3)	7	(5.3)	15	(11.9)	12	(9.3)
神経系障害 (Nervous system disorders)	11	(8.9)	7	(5.3)	4	(3.2)	10	(7.8)
浮動性めまい (Dizziness)	2	(1.6)	2	(1.5)	1	(0.8)	4	(3.1)
頭痛 (Headache)	7	(5.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	5	(3.9)
血管障害 (Vascular disorders)	38	(30.6)	27	(20.3)	15	(11.9)	19	(14.7)
深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis)	30	(24.2)	23	(17.3)	10	(7.9)	14	(10.9)
創傷出血 (Wound haemorrhage)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(2.3)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	35	(28.2)	28	(21.1)	29	(23.0)	31	(24.0)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.4)	4	(3.1)
便秘 (Constipation)	7	(5.6)	8	(6.0)	7	(5.6)	13	(10.1)
下痢 (Diarrhoea)	12	(9.7)	3	(2.3)	4	(3.2)	4	(3.1)
胃炎 (Gastritis)	0	(0.0)	3	(2.3)	2	(1.6)	0	(0.0)
悪心 (Nausea)	3	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
胃不快感 (Stomach discomfort)	5	(4.0)	4	(3.0)	8	(6.3)	3	(2.3)
口内炎 (Stomatitis)	3	(2.4)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.6)
嘔吐 (Vomiting)	6	(4.8)	1	(0.8)	2	(1.6)	5	(3.9)

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.2.2.3: 2

表 2.7.6.4.6: 18 試験薬投与期間に発現した主な有害事象：いずれかの投与群で発現率が2%以上（安全性解析集団）(2/2)

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	Placebo N (%)	BIBR 1048 MS			
		110 mg N (%)	150 mg N (%)	220 mg N (%)	
皮膚および皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)	25 (20.2)	25 (18.8)	28 (22.2)	27 (20.9)	
水疱 (Blister)	7 (5.6)	5 (3.8)	10 (7.9)	8 (6.2)	
接触性皮膚炎 (Dermatitis contact)	4 (3.2)	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	
湿疹 (Eczema)	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.2)	0 (0.0)	
紅斑 (Erythema)	1 (0.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	
皮下出血 (Haemorrhage subcutaneous)	2 (1.6)	0 (0.0)	6 (4.8)	4 (3.1)	
そう痒症 (Pruritus)	4 (3.2)	3 (2.3)	3 (2.4)	7 (5.4)	
発疹 (Rash)	2 (1.6)	4 (3.0)	5 (4.0)	2 (1.6)	
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	10 (8.1)	10 (7.5)	7 (5.6)	8 (6.2)	
関節痛 (Arthralgia)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	
筋骨格痛 (Musculoskeletal pain)	3 (2.4)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	4 (3.2)	5 (3.8)	3 (2.4)	2 (1.6)	
血尿 (Haematuria)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	13 (10.5)	14 (10.5)	12 (9.5)	14 (10.9)	
治癒不良 (Impaired healing)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (1.6)	
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	3 (2.4)	1 (0.8)	9 (7.1)	4 (3.1)	
発熱 (Pyrexia)	5 (4.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	4 (3.1)	
臨床検査 (Investigations)	13 (10.5)	14 (10.5)	15 (11.9)	19 (14.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加 (Blood lactate dehydrogenase increased)	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	
血中尿素増加 (Blood urea increased)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	
肝機能検査異常 (Liver function test abnormal)	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (0.8)	
血小板数増加 (Platelet count increased)	4 (3.2)	4 (3.0)	5 (4.0)	5 (3.9)	
傷害、中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	7 (5.6)	4 (3.0)	5 (4.0)	8 (6.2)	
創合併症 (Wound complication)	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.2.2.3: 2

治験薬との因果関係があると判断された有害事象

治験責任医師または治験分担医師によって治験薬との因果関係があると判定された有害事象（各投与群のいずれかで合計2例以上に発現）を表2.7.6.4.6: 19に示した。プラセボ投与群で16.1%、110 mg 投与群で12.8%、150 mg 投与群で16.7%、220 mg 投与群で16.3%であり、投与群間に大きな差はみられなかった。出血に関連する有害事象のほかには特にBIBR 1048 MS投与群でプラセボ投与群よりも多くみられる有害事象はなかった。

表 2.7.6.4.6: 19 治験薬との因果関係があると判断された有害事象：計2例以上に発現（安全性解析集団）

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	Placebo		BIBR 1048 MS							
	N	(%)	110 mg		150 mg		220 mg			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
例数	124	(100.0)	133	(100.0)	126	(100.0)	129	(100.0)		
有害事象発現例数	20	(16.1)	17	(12.8)	21	(16.7)	21	(16.3)		
血管障害 (Vascular disorders)	5	(4.0)	3	(2.3)	3	(2.4)	4	(3.1)		
深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis)	2	(1.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)		
創傷出血 (Wound haemorrhage)	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	3	(2.3)		
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	2	(1.6)	1	(0.8)	2	(1.6)	2	(1.6)		
鼻出血 (Epistaxis)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.6)		
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	5	(4.0)	2	(1.5)	1	(0.8)	7	(5.4)		
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)		
胃不快感 (Stomach discomfort)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.6)		
嘔吐 (Vomiting)	2	(1.6)	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)	2	(1.6)	0	(0.0)	6	(4.8)	3	(2.3)		
皮下出血 (Haemorrhage subcutaneous)	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(4.0)	2	(1.6)		
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	1	(0.8)	3	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.6)		
血尿 (Haematuria)	1	(0.8)	3	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.6)		
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	2	(1.6)	2	(1.5)	4	(3.2)	3	(2.3)		
治癒不良 (Impaired healing)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.8)		
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(2.4)	2	(1.6)		
臨床検査 (Investigations)	6	(4.8)	6	(4.5)	6	(4.8)	7	(5.4)		
血中乳酸脱水素酵素素増加 (Blood lactate dehydrogenase increased)	2	(1.6)	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.8)		
尿中血陽性 (Blood urine present)	1	(0.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.8)		
肝機能検査異常 (Liver function test abnormal)	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(2.4)	1	(0.8)		
血小板数増加 (Platelet count increased)	3	(2.4)	1	(0.8)	2	(1.6)	2	(1.6)		

引用元：CTD 5.3.5.4.4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.2.2.3.2: 1

重篤な有害事象

重篤な有害事象がプラセボ投与群で2例、110 mg 投与群で3例、150 mg 投与群で3例、220 mg 投与群で2例にみられた。これらの重篤な有害事象のうち、治験責任医師または治験分担医師により治験薬との因果関係がありと判定されたものは、肝機能検査異常2例（プラセボ投与群：患者7036、150 mg 投与群：患者13008）、吐血（220 mg 投与群：患者1037）、創傷出血（220 mg 投与群：患者1053）であったが、すべて回復した（表2.7.6.4.6: 20）。なお、吐血と創傷出血は大出血と判定された [CTD 5.3.5.4-4, 試験1160.5, U-3436-01, 15.4.3 項]。

上記の重篤な有害事象のほかに1例で治験薬投与前に発熱（pyrexia）がみられ、重篤な有害事象として報告された。本患者は150 mg 投与群に割付けられ、治験薬投与期間終了後も発熱が回復せず入院期間の延長となった。

表 2.7.6.4.6: 20 重篤な有害事象（安全性解析集団）

Treatment group	Patient number	Adverse event [MedDRA preferred term]	Gender/Age [years]	Start day of adverse event/duration of event (study period)	Drug related per investigator	Outcome of event
Screening	14001	発熱 (Pyrexia)	F/69	3/29	No	Rcver
Placebo	7036	肝機能検査異常 (Liver function test abnormal)	M/80	7/30	Yes	Rcver
	34002	深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis)	F/80	13/38	No	Nrec
110 mg	23038	発疹 (Rash)	F/59	5/25	No	Rcver
	33007	筋拘縮 (Muscle contracture)	F/78	12/51	No	Nrec
	40019	処置後感染 (Post procedural infection)	M/44	7/28	No	Nrec
150 mg	33002	細菌性創感染 (Wound infection bacterial)	F/78	6/52	No	Rcver
	40002	腰部脊椎管狭窄 (Lumbar spinal stenosis)	M/80	2/1	No	Rcver
		両麻痺 (Diplegia)		2/106	No	Nrec
13008	創部分泌 (Wound secretion)	M/51	3/47	No	Rcver	
	肝機能検査異常 (Liver function test abnormal)		10/38	Yes	Rcver	
220 mg	1037	吐血 (Haematemesis)	F/67	9/2	Yes	Rcver
	1053	創傷出血 (Wound haemorrhage)	F/66	1/3	Yes	Rcver
		ラクナ梗塞 (Lacunar infarction)		3/40	No	Nrec

F : female, M : male, Rcver : recovered, Nrec : not recovered

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験1160.50, U-3436-01, Table 12.3.2: 1

以下に重篤な有害事象発現例について、投与量群ごとに有害事象を簡潔に叙述した。詳細については、総括報告書に記載した [CTD 5.3.5.4-4, 試験1160.50, U-3436-01, 15.4.3 項]。

プラセボ投与群

患者 7036 (男性, 80 歳)

重篤な有害事象：肝機能検査異常 (報告語：hepatic function test abnormal)

手術終了翌日 (Day 1), 治験薬 (プラセボ) 初回投与。Day 7 (治験薬投与期間中) に肝機能検査異常 (AST : 94 U/L [基準値 12-33 U/L], ALT : 170 U/L [基準値 5-35 U/L]) を示した。

グリチルリチン酸アノモニウム* 投与。Day 10 で AST 170 U/L, ALT 232 U/L に上昇した。Day 14, 治験薬投与終了。肝機能検査値の推移を表 2.7.6.4.6: 21 に示す。

表 2.7.6.4.6: 21 患者 7036 の AST 値, ALT 値, 総ビリルビン値の推移

Day		Baseline	7	10	14	22	29	36
AST	10-40 (Central)	32			137	36		
	12-33 (Local)		94	170				
ALT	5-45 (Central)	37			218	83	92	39
	5-35 (Local)		170	232				
T-Bil	0.2-1.0(mg/dL)	0.4			0.4	0.8		

(Central : U/L, Local : IU/L)

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Appendix 16.2.8, Listing 6

患者 34002 (女性, 80 歳)

重篤な有害事象：深部静脈血栓症 (報告語：deep vein thrombosis of left leg)

手術終了翌日 (Day 1), 治験薬 (プラセボ) 初回投与。治験薬投与を終了し Day 13 に静脈造影実施。左下肢に深部静脈血栓症が確認され, 以降, ヘパリン, ワルファリンによる処置のため入院期間を延長。軽快を確認し Day 53 に退院。

BIBR 1048 MS 110 mg 投与群

患者 23038 (女性, 59 歳)

重篤な有害事象：発疹 [報告語：rash]

手術終了翌日 (Day 1), 治験薬 (BIBR 1048 MS 110 mg) 初回投与。Day 5 に軽度の発疹 (報告語：rash (left instep)) がみられたが治験薬投与期間中の Day 9 に回復した。Day 12 に治験薬を最終投与し, 同日に静脈造影実施のため イオヘキソール* を計 150 mL 使用。終了後に, 頭痛, 悪心などなし。翌 Day 13 朝から膨疹が出現し, そう痒感の訴えあり (報告語：rash, 中等度)。夕方から発赤疹が右前胸部および右足首に出現し, 膨疹は左腰部と右足後部に広がった。Day 14, 左術肢大腿部にも膨疹が発現。塩酸エピナスチン錠 20 mg (1 錠/日), ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイクリーム 5 g を処方。予定どおり退院。翌 Day 15, 発赤疹, 膨疹が広がっていたことから再入院となる。Day 16, 腹部エコー検査異常所見なし。Day 17, 塩酸エピナスチンから (マレイン酸クロルフェニラミン) 2 mg 1 日 3 回に変更。その後 (プレドニゾロン) などの使用により消退してきたため Day 22 に退院。Day 33, 外来にて回復を確認。(表 2.7.6.5.1: 22 中の有害事象の持続期間は軽度の発疹が消失して, 中等度の発疹が発現するまでの 3 日間を除いて算出している)

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

患者 33007 (女性, 78 歳)

重篤な有害事象：筋拘縮 [報告語：right knee muscle contracture]

手術終了翌日 (Day 1), 治験薬 (BIBR 1048 MS 110 mg) 初回投与。Day 12 (治験薬投与期間中) に右膝筋拘縮の発現。治験薬投与は継続。Day 14, 治験薬最終投与。Day 21 に非観血的関節受動術を実施。Day 29, 退院。右膝関節の屈曲が回復したことを確認。有害事象は軽快と判断し、治験としての追跡調査期間は終了。

患者 40019 (男性, 44 歳)

重篤な有害事象：処置後感染 [報告語：post operative infection]

手術終了翌日 (Day 1), 治験薬 (BIBR 1048 MS 110 mg) 初回投与。治験投与期間中の Day 7 に左術肢下肢関節腫脹, 熱感, 発赤増悪のため [redacted] (セファゾリンナトリウム) を投与。Day 8, 発熱, 頭痛。 [redacted] (パニペネム) 投与開始 (CRP3.1 mg/dL : 院内基準 0.3 mg/dL 以下)。Day 10, 創部から MRSE (メチシリン耐性表皮ブドウ球菌) を検出。Day 13, 治験薬投与終了。CRP2.1 mg/dL。 [redacted] 終了, [redacted] (リン酸クリンダマイシン) 投与開始。Day 27, CRP0.3 mg/dL, [redacted] (ミノサイクリン塩酸塩) に切り替え。Day 28, 退院。Day 34, 軽快と判断し追跡調査期間終了。

BIBR 1048 MS 150 mg 投与群

患者 33002 (女性, 78 歳)

重篤な有害事象：細菌性創感染 [報告語：superficial infection of a wound]

手術終了翌日 (Day1), 治験薬 (BIBR 1048 MS 150 mg) 初回投与。Day6, 一般細菌検査のため検体採取。結果, MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) の増殖を確認。Day10 から Day16 までバンコマイシン 0.5 g 1 日 2 回点滴静注。Day11, 創部洗浄。Day25, 退院。以降 3 回の外来 (Day29, 34, 41)。Day42, 外来にて癒合不全の皮膚の新鮮化のため手術実施。Day57 の外来にて CRP1.6 mg/dL。回復と判断。

患者 40002 (男性, 80 歳)

重篤な有害事象：腰部脊椎管狭窄 [報告語：acute narrowing of lumber spinal canal stenosis]

両麻痺 [報告語：paralysis of the lower extremities]

手術終了日, 左術肢下肢しびれ, 足首運動不良。翌日 (Day 1), 左下肢と左足首に感覚鈍磨あり。硬膜外麻酔を 12 時半に抜去。14 時 42 分治験薬 (BIBR 1048 MS 150 mg) 初回投与。Day 2, 午前 8 時 20 分治験薬投与。16 時頃, 足関節運動なく神経症状あり。MRI 実施し硬膜外麻酔施行の L1/2 に硬膜外血腫の疑いと, L1/2, L3/4, L4/5 に著しい脊椎管狭窄を認めた。21 時から椎弓切除術を施行し脊椎管狭窄症は回復した。硬膜外血腫は認められず, 硬膜にも損傷は認められなかった。脊椎管狭窄症は以前から合併していた可能性が高く, 急性増悪したと考えられた。脊椎管狭窄症と両下肢不全麻痺はいずれも重篤な有害事象と判断された (いずれも程度は高度)。Day 2 に排尿障害 (非重篤, 程度は高度) が発現し治療が行われた。Day 3, 治験中止となった。Day 30 に両下肢不全麻痺と排尿障害について未回復ではあるものの, ゆっくりと回復することが予想されるため, 治験として追跡調査期間は終了となった。

患者 13008 (男性, 51 歳)

重篤な有害事象: 創部分泌 [報告語: Wound weeping]

肝機能検査異常 [報告語: Liver function test abnormal]

手術終了翌日 (Day 1), 治験薬 (BIBR 1048 MS 150 mg) 初回投与。Day 3, 少量の血性滲出液が認められた (報告語: wound weeping)。Day 4 に創部末梢からの淡血性滲出液の浸潤が認められた。Day 10, 院内検査にて AST 47 IU/L (院内基準値 5-25 IU/L), ALT 68 IU/L (院内基準値 5-20 IU/L) の値を示し, 肝機能検査異常 [報告語: liver function test abnormal] と判断された。Day 12, 中央測定の結果が AST 73 U/L (基準値 10-40 U/L), ALT 102 U/L (基準値 5-45 U/L) と高値を示したため治験薬投与を中止した。肝機能検査値の変動を以下に示した。Day 14 の創部細菌鏡検査の結果細菌は検出されず。Day 26 には併用していた [REDACTED] (メトトレキサート) を中止。Day 27, 消化器科を受診。好酸球数の増加も認められるためアレルギー性機序が関与した薬物性肝障害の可能性が考えられると診断された。治療はせず経過観察。Day 31, 創部滲出液と肝機能検査異常のため入院期間延長。Day 33, 腹部エコー実施。総胆管拡張症, 肝臓嚢胞, 右腎臓嚢胞が認められたが, 明らかな肝障害の原因は認められず。Day 47, 肝機能検査異常回復と判断。Day 49, 左膝ドレーン孔閉鎖部抜糸。創部滲出液浸潤も回復し, 追跡調査期間終了。肝機能検査異常については, 併用薬の [REDACTED] (メトトレキサート), [REDACTED] (レフルノミド) も被疑薬と考えられた。なお, アラバについては試験期間中投与を継続していた (表 2.7.6.4.6: 22)。

表 2.7.6.4.6: 22 患者 13008 の AST 値, ALT 値の推移

Day	Baseline	10	12	17	19	26	33	40	47
AST 5-25 (Local)		47		73		73	41		17
10-40 (Central)	46		73		77	78	44	18	17
ALT 5-20 (Local)		68		237		200	139		34
5-45 (Central)	44		102		185	207	138	44	34

(Central : U/L, Local : IU/L)

引用元: CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U [REDACTED]-3436-01, Appendix 16.2.8, Listing 6

BIBR 1048 MS 220 mg 投与群

患者 1037 (女性, 67 歳)

重篤な有害事象: 吐血 [報告語: hematemesis]

手術終了翌日 (Day 1), 治験薬 (BIBR 1048 MS 220 mg) 初回投与。Day 8, 午前 2 時 30 分嘔吐あり。その後も悪心続く。食欲不振のため朝食は摂取せずに 8 時 52 分に治験薬投与。Day 9, 午前 3 時胃部不快感および胃痛あり, 7 時 30 分血圧 194/104, 悪心あり。8 時 35 分治験薬投与。15 時 30 分起立時に浮動性めまいあり。血圧 60 台, 血糖 141 mg/dL, BUN 30.3 mg/dL, クレアチニン 1.10 mg/dL。内科診察にて脱水によるものと判断, 治験中止となる。浮動性めまいは持続し, 18 時 5 分吐血 (150 mL) (報告語: hematemesis), 18 時 30 分タール便 (120 g) (報告語 stool tarry)。他院に転院となる。Day 10, 内視鏡検査で胃角の前壁に露出血管を伴った潰瘍と拍動性の出血所見が認められ, 内視鏡下での止血処置を実施。吐血は回復した。1 日 400 mL の輸血を 3 日間実施。Day 20, 治験実施医療機関へ帰院。Day 22, 普通便となり, タール便の回復を確認。Day 28, 胃潰瘍

治療を受けている他院でヘリコーバクターピロリ菌陽性のため同菌の除菌療法を開始。Day 34, 胃潰瘍は軽快と判断。Day 35 に退院。

本患者は胃潰瘍からの出血が 20 年前にもあり、胃潰瘍は入院や手術などのストレス、もしくは他の併用薬 (██████ : ケトプロフェン, ██████ : ザルトプロフェン) の影響が考えられたが、治験薬の抗凝固作用が出血を助長したと考えられた。

患者 1053 (女性, 66 歳)

重篤な有害事象 : 創傷出血 [報告語 : wound bleeding]

ラクナ梗塞 [報告語 : cerebral infarction (lacunar infarction)]

手術終了翌日 (Day 1), 治験薬 (BIBR 1048 MS 220 mg) 初回投与 (12 時 30 分)。初回投与前に自己血輸血を実施。17 時 0 分創部からの出血あり。21 時 30 分創部からの出血持続。Hb 9.7 g/dL, ドレーンからの排液量は 145 mL。ドレーン閉塞気味のためドレーン抜去。圧迫止血にて経過観察。Day 2, 午前 6 時までのガーゼへの滲出重量は 370 g+。ガーゼ上層まで浸潤する出血が続く。Hb 6.7 g/dL まで低下し治験中止と判断 [報告語 : wound bleeding]。Day 3, 止血二次縫合手術を実施。術後に同種血輸血 (赤血球の成分輸血) を 800 mL 実施。術後は順調に回復。Day 5, 尿失禁 [報告語 : neurogenic bladder] があり, 異常行動 [報告語 : disorientation] もみられた。Day 6, 頭部 CT および MRI にて梗塞が 2 カ所みとめられ, ██████ (エダラボン) 投与開始。Day 7, 他院にてラクナ梗塞 [報告語 : cerebral infarction (lacunar infarction)] と診断される。病巣は古い病巣と新鮮病巣が認められた。軽度の意識レベル低下 [報告語 : decreased level of consciousness] と見当識障害が認められた。██████ (オザグレルナトリウム) 点滴静注を開始。Day 17, 他院にて見当識は正常と判断されたが, 担当医により入院期間の延長が判断された。Day 18, ██████ (ニセルゴリン) 投与開始。Day 21, ██████ (オザグレルナトリウム) 投与終了。Day 22, ██████ (アスピリン) 投与開始。Day 28 に他院脳神経外科受診。Day 5 の尿失禁は神経因性膀胱 [報告語 : neurogenic bladder] と診断される。尿沈渣に細菌確認されたため, Day 29 に ██████ (レボフロキサシン) 処方。

スクリーニング期発現

患者 14001 (女性, 69 歳)

重篤な有害事象 : 発熱 [報告語 : pyrexia of unknown origin]

手術終了 (15 時 50 分) 後, 23 時に発熱 (37.2°C) [報告語 : pyrexia of unknown origin]。以降, 一時的に 36°C 代に下がるものの Day 29 まで 37~38°C の発熱が断続的に継続した。手術翌日 (Day 1) に治験薬 (BIBR 1048 MS 150 mg) 初回投与。Day 11 に治験薬最終投与。Day 22, 頻回の下痢 (軽度), 37°C。創部穿刺し関節液培養を実施。Day 23, 下痢回復。Day 27, 関節液培養陰性。Day 29, 発熱消失 (回復) し, Day 30 に退院。

中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.1: 23 に示した。有害事象によって中止した患者は, プラセボ投与群で 7 例 (5.6%), 110 mg 投与群で 7 例 (5.3%), 150 mg 投与群で 9 例 (7.1%), 220 mg 投与群で 9 例 (7.0%) であった。最も多くみられた中止に至った有害事象は深部静脈血栓症であった。

表 2.7.6.4.6: 23 中止に至った有害事象 (安全性解析集団) (1/2)

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	Placebo N (%)	BIBR 1048 MS				
		110 mg N (%)		150 mg N (%)		220 mg N (%)
例数	124 (100.0)	133 (100.0)	126 (100.0)	129 (100.0)	129 (100.0)	129 (100.0)
中止に至った有害事象発現例数	7 (5.6)	7 (5.3)	9 (7.1)	9 (7.0)	9 (7.0)	9 (7.0)
感染症および寄生虫症 (Infections and infestations)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
術後創感染 (Postoperative wound infection)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
脱水 (Dehydration)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
精神障害 (Psychiatric disorders)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安 (Anxiety)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害 (Nervous system disorders)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)
脳血管障害 (Cerebrovascular disorder)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
両麻痺 (Diplegia)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい (Dizziness)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)
眼障害 (Eye disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
視覚障害 (Visual disturbance)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
心臓障害 (Cardiac disorders)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動 (Atrial fibrillation)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸 (Palpitations)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈 (Supraventricular tachycardia)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害 (Vascular disorders)	3 (2.4)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)
深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
血腫 (Haematoma)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷出血 (Wound haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	3 (2.3)
鼻出血 (Epistaxis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
低酸素症 (Hypoxia)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
肺塞栓症 (Pulmonary embolism)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
喘鳴 (Wheezing)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元: CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U 3436-01, Table 12.3.3: 1

表 2.7.6.4.6: 23 中止に至った有害事象 (安全性解析集団) (2/2)

器官別大分類(System organ class)/ 基本語(Preferred term)	Placebo	BIBR 1048 MS				
		110 mg		150 mg		220 mg
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.6)		
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)		
下痢 (Diarrhoea)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
十二指腸潰瘍 (Duodenal ulcer)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		
胃潰瘍 (Gastric ulcer)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
吐血 (Haematemesis)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
メレナ (Melaena)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
胃不快感 (Stomach discomfort)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		
嘔吐 (Vomiting)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
肝胆道系障害 (Hepatobiliary disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)		
肝機能異常 (Hepatic function abnormal)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	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)	1 (0.8)	1 (0.8)		
皮下出血 (Haemorrhage subcutaneous)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)		
筋骨格系および結合組織障害 (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)		
腰部脊椎管狭窄 (Lumbar spinal stenosis)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)		
筋骨格硬直 (Musculoskeletal stiffness)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
腎および尿路障害 (Renal and urinary disorders)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)		
血尿 (Haematuria)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)		
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)		
末梢性浮腫 (Oedema peripheral)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)		
圧痛 (Tenderness)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)		
臨床検査 (Investigations)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)		
血圧低下 (Blood pressure decreased)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
血圧上昇 (Blood pressure increased)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
血中尿素増加 (Blood urea increased)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
尿中血陽性 (Blood urine present)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		
ヘモグロビン減少 (Haemoglobin decreased)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)		
肝機能検査異常 (Liver function test abnormal)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)		
傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
術後貧血 (Anaemia postoperative)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		

引用元: CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U 3436-01, Table 12.3.3: 1

臨床検査

肝機能検査値

治験薬投与期間に ALT が基準値上限の 2 倍を超える高値を示した患者が、プラセボ投与群に 2 例（患者 23013, 患者 7036）、110 mg 投与群に 1 例（患者 6027）、150 mg 投与群に 1 例（患者 13008）みられた。220 mg 投与群にはみられなかった。

治験薬投与期間に AST が基準値上限の 2 倍を超える高値を示した患者は、プラセボ投与群に 2 例（症例 23013, 症例 7036）、110 mg 投与群に 2 例（症例 11023, 34004）、150 mg 投与群、220 mg 投与群にはみられなかった。

治験薬投与期間に総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える高値を示した患者は、プラセボ投与群に 1 例（患者 1030）、110 mg 投与群に 1 例（患者 20013）、220 mg 投与群に 1 例（患者 11016）、150 mg 投与群にはみられなかった。

これらの患者の概要について以下に示した [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Appendix 16.2.8, Listing 6]。

プラセボ投与群

患者 1030

投与開始前（手術後）から総ビリルビンが、基準値上限の 1.5 倍を超えており（1.9 mg/dL : 基準値 0.2-1.0 mg/dL）、手術翌日治験薬投与前でも 2.7 mg/dL の高値を示していた。Day 7 に 2.1 mg/dL、Visit 4（Day 13）に 1.5 mg/dL に低下した。追跡検査で Day 21 に 1.1 mg/dL に低下した。AST および ALT の値が基準値上限の 2 倍を超えることはなかった。

患者 23013

手術翌日に治験薬を 1 回服用した後に、肝機能検査異常のために治験薬投与を中止した。中止時（Day 2）の値は ALT 302 U/L（基準値 5-45 U/L）、AST 142 U/L（基準値 10-40 U/L）であったがいずれも Day 10 の再検査で基準値範囲内に回復していた。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えることはなかった。

患者 7036

投与期間中の Day 10 に実施された医療機関での臨床検査で ALT 232 U/L（基準値 5-35 U/L）、AST 170 U/L（基準値 12-33 U/L）を示し、最終投与日の Visit 4（Day 14）の中央測定でも ALT 218 U/L（基準値 5-45 U/L）、AST 137 U/L（基準値 10-40 U/L）の高値を示していた。AST は Day 22 に、ALT 値は Day 36 に基準値範囲内に復した。本事象は重篤な有害事象（Liver function test abnormal）として報告されている [CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Table 12.3.2: 1, 15.4.3 項]。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えることはなかった。

BIBR 1048 MS 110 mg 投与群

患者 6027

Day 6 に他の有害事象（十二指腸潰瘍）のために中止した患者で、中止時の検査（Day 7）で ALT が 99 U/L（基準値 5-45 U/L）に上昇していた。AST は 55 U/L（基準値 10-40 U/L）であった。AST は Day 14 で、ALT は Day 21 で基準値範囲内に復した。総ビリルビンが 1.5 倍を超えることはなかった。

患者 11023

ベースライン時の AST は 68 U/L(基準値 10-40U/L)であったが治験薬投与終了日の Visit 4 (Day 13) に基準値上限の 2 倍を超える 88 U/L に上昇していた。Day 20 の再検査でベースライン以下の 66 U/L に復した。ALT はベースラインから Day 20 までの期間、基準値上限の 2 倍を超えることはなかった。

患者 20013

ベースライン時の総ビリルビンは 1.1 mg/dL（基準値 0.2-1.0 mg/dL）と基準値上限を超えていた。治験薬投与終了日の Visit 4（Day 11）に総ビリルビンは基準値上限の 1.5 倍を超える 2.1 mg/dL であった。同日の ALT は 13 U/L（基準値 5-45 U/L），AST は 18 U/L（基準値 10-40 U/L）であった。

患者 34004

他の有害事象（動悸）のために Day 2 で中止した患者で、Day 3 の治験実施医療機関での臨床検査で AST が 89 U/L（基準値 14-38 U/L）と基準値上限の 2 倍を超えていた。ALT は 57 U/L（基準値 9-46 U/L）であった。Day 7 に医療機関で再検査したところ、それぞれ基準値範囲内（29 U/L, 41 U/L）に復していた。総ビリルビンが 1.5 倍以上になることはなかった。

BIBR 1048 MS 150 mg 投与群

患者 13008

ALT, AST 共に基準値上限の 2 倍超に上昇した患者である。ベースライン時の検査で ALT 44 U/L（基準値 5-45 U/L）,AST 46 U/L（基準値 10-40 U/L）共に基準値上限付近であった。Day 9 の医療機関での検査で ALT 68 U/L（基準値 5-20 U/L）,AST 47 U/L（基準値 5-25 U/L）と高値を示したため中止に至った。Day 16 の医療機関での検査で ALT が最高値 237 U/L（基準値 5-20 U/L）となった。以降、中央測定の結果で、Day 18 に 185 U/L, Day 25 に 207 U/L, Day 32 に 138 U/L と低下し、Day 39 に 44 U/L と基準値範囲内に復した。Day 46 は 34 U/L であった。AST も同様に Day 39 の検査で基準値範囲内に復した（18 U/L）。総ビリルビンは Day 18 まで異常値はなかった。（Day 18 以降検査なし）。

BIBR 1048 MS 220 mg 投与群

患者 11016

ベースライン時の総ビリルビンが 1.3 mg/dL (基準値 0.2-1.0 mg/dL) と基準値上限を超えていた。Visit 4 (Day 12) の検査時も 1.3 mg/dL であった, 翌日の Day 13 に 1.6 mg/dL と 1.5 倍を超えた。次の検査時の Day 37 では基準値範囲内に復していた (0.8 mg/dL)。ALT, AST が 2 倍超に上昇することはなかった。

その他の臨床検査値

表 2.7.6.5.1: 24 に主な臨床検査値 (中央値, 最小-最大) のベースライン時, 治験薬投与期間最終時, およびその間の変化量を標準化した値で示した。個々の値は元の測定値とは異なる可能性があるが, 投与群間での変化量の比較が可能である。

手術に伴う失血に関連すると考えられる, ヘマトクリット値, ヘモグロビン値および赤血球数の減少が全投与群でみられたが, 投与群間で差はみられなかった。

220 mg 投与群でベースライン時のヘモグロビン値が 12.6 g/dL (標準化した値: 基準値 12.5-18 g/dL) であった患者 (患者 11022) は, 術後 3 日目の医療機関の検査で 4.8 g/dL と非常に低値を示し, 有害事象「貧血」と診断され 2 日間で合計 800 mL の輸血を受けた。治験薬投与中に 12.2 g/dL まで回復した患者である [CTD 5.3.5.1-1, 試験 1160.20, U-1615-02, Appendix 16.2.7, Listing 12, Appendix 16.2.8, Listing 4]。また, ベースラインからヘモグロビン値が 9.5 g/dL 低下 (標準化した値でベースラインの 16.9 g/dL から 7.4 g/dL に低下) した患者は, 大出血患者 1053 であった。

血小板はいずれの投与群でも増加しており, BIBR 1048 MS 投与群の方がプラセボ投与群よりもベースラインからの変化量が大きかったが, 大きな差ではなかった。

AST, ALT, ALP および総ビリルビンについては, いずれの投与群もベースラインからの大きな変化はなく, 投与群間に大きな差はみられなかった。

血清クレアチニンおよび BUN にもプラセボ群と BIBR 1048 MS 投与群で大きな差はみられなかった。

表 2.7.6.4.6: 24 臨床検査値のベースライン値, 治験薬投与期間最終時の値, およびベースラインからの変化量 (中央値, 最小値, 最大値: 標準化した値) (1/2)

Parameter/ Treatment	Baseline		Last Value on Treatment			Difference from Baseline		
	N	Median (Min,Max)	N	Median (Min,Max)	N	Median (Min,Max)	N	Median (Min,Max)
HAEMATOLOGY								
Haematocrit[%]								
Placebo	120	41.1 (29.3,56.1)	120	33.7 (14,49.2)	120	-7.3 (-24.4,10.4)		
BIBR 1048 MS 110 mg	129	41.1 (27.6,55.9)	129	34.4 (18.3,47.2)	129	-7.0 (-20.1,12.7)		
BIBR 1048 MS 150 mg	122	41.6 (27.1,52.4)	122	34.2 (21.0,46.8)	122	-8.1 (-19.3,5.6)		
BIBR 1048 MS 220 mg	126	42.2 (30.0,52.8)	126	34.4 (19.1,50.5)	126	-7.8 (-30.3,6.8)		
Haemoglobin[g/dL]								
Placebo	120	13.5 (9.5,18.3)	120	11.1 (6.3,15.8)	120	-2.5 (-7.8,3.5)		
BIBR 1048 MS 110 mg	129	13.5 (8.6,19.0)	129	11.1 (6.5,15.5)	129	-2.6 (-6.6,4.3)		
BIBR 1048 MS 150 mg	122	13.7 (8.4,18.0)	122	11.1 (7.0,15.3)	122	-2.8 (-6.3,1.5)		
BIBR 1048 MS 220 mg	127	14.0 (10.2,16.9)	127	11.3 (4.8,16.2)	127	-2.8 (-9.5,2.2)		
Red blood cell ct. [$10^{12}/L$]								
Placebo	120	4.3 (3.0,6.2)	120	3.4 (0.8,5.6)	120	-0.9 (-3.0,1.2)		
BIBR 1048 MS 110 mg	129	4.3 (2.6,6.1)	129	3.6 (1.6,5.1)	129	-0.8 (-2.3,1.3)		
BIBR 1048 MS 150 mg	122	4.3 (2.3,5.5)	122	3.5 (1.9,5.0)	122	-0.9 (-2.3,0.7)		
BIBR 1048 MS 220 mg	126	4.5 (3.0,6.1)	126	3.5 (1.8,5.0)	126	-0.9 (-3.6,0.7)		
White blood cell ct. [$10^9/L$]								
Placebo	120	6.0 (3.4,14.8)	120	6.7 (3.4,16.9)	120	0.6 (-4.1,5.0)		
BIBR 1048 MS 110 mg	129	6.5 (3.9,11.5)	128	7.1 (3.8,12.5)	128	0.5 (-2.7,4.4)		
BIBR 1048 MS 150 mg	122	6.6 (3.3,13.5)	122	6.8 (3.0,13.7)	122	0.3 (-4.4,3.9)		
BIBR 1048 MS 220 mg	126	6.8 (3.1,12.1)	126	7.1 (3.0,17.4)	126	0.5 (-4.4,6.4)		
Platelets [$10^9/L$]								
Placebo	120	223 (127,432)	119	337 (127,630)	119	106 (-54,359)		
BIBR 1048 MS 110 mg	128	228 (143,419)	127	351 (156,621)	127	116 (-30,374)		
BIBR 1048 MS 150 mg	122	224 (114,481)	122	356 (166,640)	122	119 (-102,359)		
BIBR 1048 MS 220 mg	126	233 (116,431)	126	359 (123,663)	126	122 (-144,455)		

引用元: CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Appendix 16.1.9.2, Table 8.1]

表 2.7.6.4.6: 24 臨床検査値のベースライン値, 治験薬投与期間最終時の値, およびベースラインからの変化量 (中央値, 最小値, 最大値: 標準化した値) (2/2)

Parameter/ Treatment	Baseline		Last Value on Treatment		Difference from Baseline	
	N	Median (Min,Max)	N	Median (Min,Max)	N	Median (Min,Max)
ENZYMES						
AST/GOT, SGOT [U/L]						
Placebo	120	21 (2,279)	120	21 (0,233)	120	-2 (-231,212)
BIBR 1048 MS 110 mg	131	21 (5,106)	131	21 (5,166)	131	-1 (-77,161)
BIBR 1048 MS 150 mg	122	21 (2,72)	122	19 (2,111)	122	0 (-25,62)
BIBR 1048 MS 220 mg	126	19 (5,108)	126	18 (4,67)	126	-2 (-48,48)
ALT/GPT, SGPT [U/L]						
Placebo	120	18 (4,369)	120	18 (1,416)	120	-2 (-317,405)
BIBR 1048 MS 110 mg	131	17 (4,99)	131	15 (1,132)	131	-2 (-63,79)
BIBR 1048 MS 150 mg	122	17 (4,81)	122	15 (3,136)	122	-1 (-40,88)
BIBR 1048 MS 220 mg	126	15 (0,111)	126	15 (0,71)	126	-2 (-51,56)
Alkaline phosphatase [U/L]						
Placebo	120	182 (16,542)	120	198 (17,756)	120	11 (-105,605)
BIBR 1048 MS 110 mg	130	176 (65,378)	130	185 (90,457)	130	19 (-132,243)
BIBR 1048 MS 150 mg	122	186 (48,705)	122	197 (70,538)	122	16 (-245,313)
BIBR 1048 MS 220 mg	126	184 (68,459)	126	192 (54,629)	126	12 (-98,374)
SUBSTRATES						
Bilirubin, total [mg/dL]						
Placebo	120	0.4 (0.1,2.9)	120	0.4 (0.1,1.6)	120	0.0 (-1.3,0.7)
BIBR 1048 MS 110 mg	130	0.4 (0.2,1.2)	130	0.4 (0.1,2.2)	130	0.0 (-0.7,1.1)
BIBR 1048 MS 150 mg	122	0.4 (0.1,2.8)	122	0.4 (0.1,1.2)	122	0.0 (-2.4,0.5)
BIBR 1048 MS 220 mg	127	0.4 (0.1,2.4)	127	0.4 (0.2,1.7)	127	0.0 (-2.0,0.7)
Creatinine [mg/dL]						
Placebo	120	0.8 (0.5,1.2)	120	0.8 (0.4,1.4)	120	0.0 (-0.4,0.6)
BIBR 1048 MS 110 mg	130	0.8 (0.4,1.2)	130	0.8 (0.5,1.3)	130	0.0 (-0.3,0.4)
BIBR 1048 MS 150 mg	122	0.8 (0.4,1.2)	122	0.8 (0.4,1.5)	122	0.0 (-0.3,0.5)
BIBR 1048 MS 220 mg	126	0.9 (0.4,1.2)	126	0.8 (0.4,1.3)	126	0.0 (-0.5,0.4)
Blood urea nitrogen [mg/dL]						
Placebo	120	17.4 (7.9,36.3)	120	16.2 (7.7,29.0)	120	-0.5 (-11.7,8.9)
BIBR 1048 MS 110 mg	130	16.1 (9.3,34.2)	130	15.8 (8.9,31.8)	130	-0.8 (-14.2,8.5)
BIBR 1048 MS 150 mg	122	16.8 (7.0,32.6)	122	16.7 (9.1,29.0)	122	-0.4 (-18.3,12.9)
BIBR 1048 MS 220 mg	126	16.8 (9.5,37.3)	126	16.6 (2.9,30.1)	126	-0.8 (-18.4,13.5)

引用元: CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Appendix 16.1.9.2, Table 8.1

薬物動態

治験薬投与開始後に最低 1 回の採血を実施した患者を薬物動態、薬力学的検討の対象とした。薬物動態の解析対象症例数は、110 mg 投与群 100 例、150 mg 投与群 93 例、220 mg 投与群 99 例であり、各投与群の症例数は同様であった。

トラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度

治験薬投与 6 日目以降に 1 患者あたり 2 点のトラフ時の採血を実施した。また一部の患者では頻回採血を実施し、1 患者あたり 3 点のトラフ時の採血を実施した。6 日目以降のトラフ濃度は安定しており、定常状態に達しているものと考えられた。6 日目以降のトラフ濃度について患者ごとに平均して、定常状態におけるトラフ濃度 ($C_{pre,ss}$) を得た。 $C_{pre,ss}$ は投与量の増加と共に上昇した (図 2.7.6.4.6: 3)。

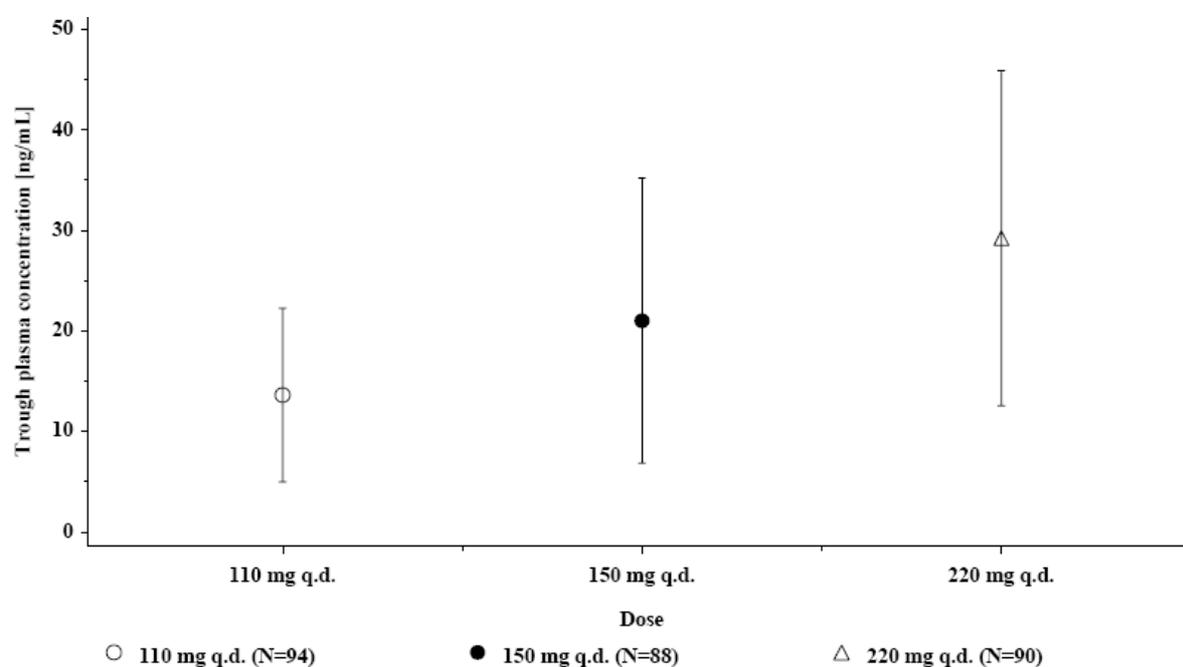
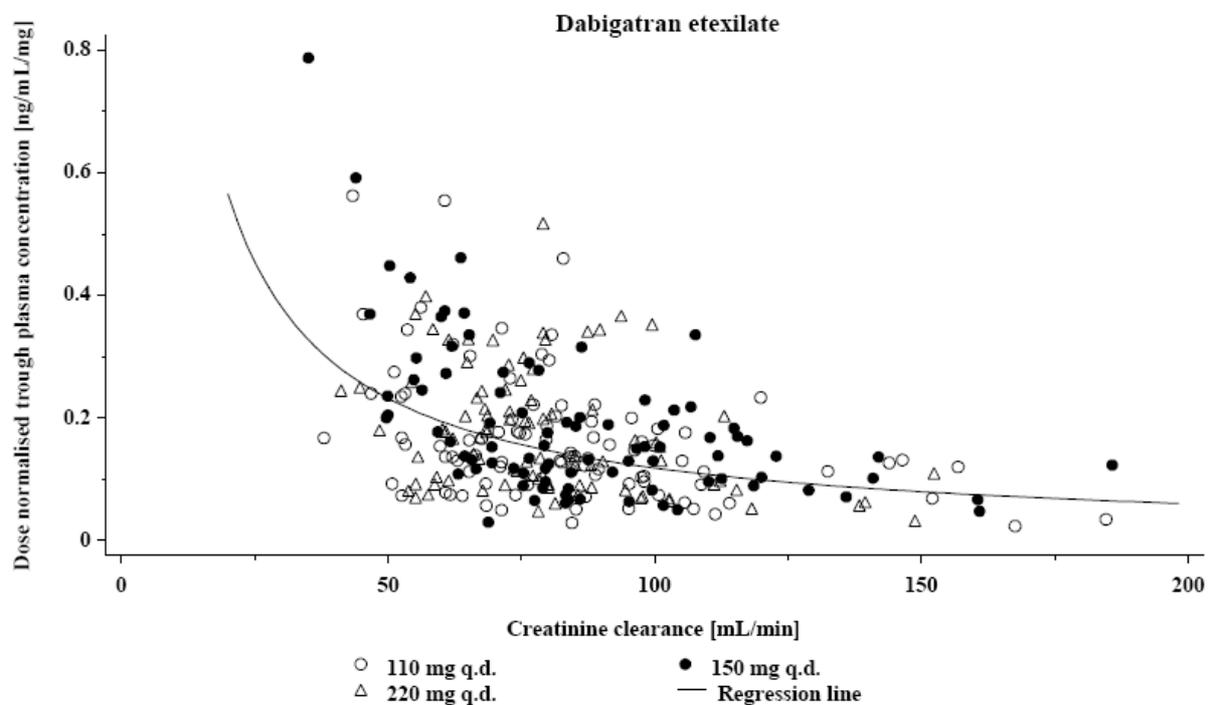


図 2.7.6.4.6: 3 BIBR 1048 MS 投与後、定常状態における総 BIBR 953 ZW の血漿中トラフ濃度 (算術平均 \pm SD)

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.5.2: 1

血漿中濃度とCrCLとの関係

BIBR 953 ZW は主に腎臓を介して尿中に排泄される。用量補正した定常状態におけるトラフ濃度はCrCL との間に相関が認められ、CrCL が低い患者では、トラフ濃度が高い傾向がみられた (図 2.7.6.4.6: 4)。



(Dose normalised trough concentration) = 10.4 x (Creatinine clearance)^{-0.972}
R² = 0.2189

図 2.7.6.4.6: 4 定常状態における用量補正した総 BIBR 953 ZW の血漿中トラフ濃度と患者のCrCL の相関

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.5.2: 2

血漿中濃度と性別との関係

男性患者と女性患者の $C_{pre,ss}$ は類似しており、臨床的に問題となるような差はみられなかった。被験者間変動は gCV で 60-80% であり、男女のデータの分布は広範囲に重なり合っていた。

表 2.7.6.4.6: 25 BIBR 1048 MS 投与後、定常状態における総 BIBR 953 ZW の血漿中トラフ濃度、男女別集計

$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	Trough plasma concentration of total BIBR 953 ZW								
	110 mg q.d.			150 mg q.d.			220 mg q.d.		
	Female	Male	All	Female	Male	All	Female	Male	All
N	79	15	94	75	13	88	74	16	90
gMean	11.7	9.83	11.4	17.4	17.4	17.4	25.1	23.7	24.8
gCV [%]	66.4	79.7	68.4	68.5	65.0	67.5	63.4	71.2	64.4

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-1195-01, Table 11.5.2: 1

試験 1160.19 との比較

海外で実施された試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U-1195-01] では、BIBR 1048 MS の投与量として 1 回 50 mg, 150 mg, 225 mg 1 日 2 回, および 1 日 1 回 300 mg が検討された。総 BIBR 953 ZW の薬物動態が用量依存的であることから、用量補正を行って、本試験（日本人）の結果と比較した。

1 日 1 回投与における定常状態でのトラフ時の用量補正した血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は、海外試験 1160.19 の 300 mg 投与群で 0.169 ng/mL/mg であったのに対し、本試験では 0.138~0.155 ng/mL/mg であった。また、一部の患者で定常状態における $AUC_{\tau,ss}$ を算出した。用量補正した $AUC_{\tau,ss}$ は海外試験 1160.19 では 9.32~11.3 ng·h/mL/mg であり、本試験では 10.1~11.3 ng·h/mL/mg であった。日本人と外国人で比較した薬物動態パラメータは類似しており、両者の間に臨床的に問題となる差はないと考えられた。

血漿中濃度とイベント発症との関係

全静脈血栓塞栓症と死亡の発現の有無によって定常状態におけるトラフ血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度 ($C_{pre,ss}$) を比較したところ、発現例では非発現例よりも $C_{pre,ss}$ が低く、発現例の非発現例に対する比は 0.657 であり、95%信頼区間は 0.544~0.792 と 1 を含まなかった。さらに、 $C_{pre,ss}$ と全静脈血栓塞栓症と死亡との関係をロジスティック回帰分析を用いて検討した。 $C_{pre,ss}$ の常用対数に対する全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率の推定値および 95%信頼区間を図 2.7.6.4.6: 5 に示した。同様に $C_{pre,ss}$ と全出血事象との関係を図 2.7.6.4.6: 6 に示した。 $C_{pre,ss}$ が上昇すると全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が低下することが推定された。一方、出血事象の発現については、 $C_{pre,ss}$ によって有意な変化は予測されなかった。

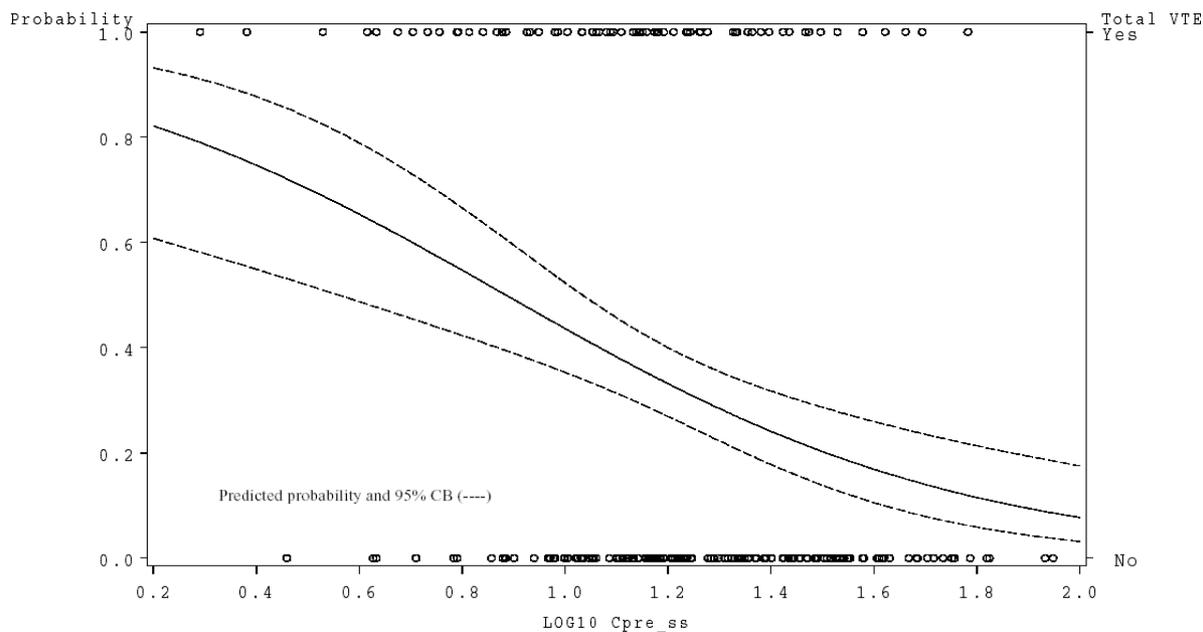


図 2.7.6.4.6: 5 定常状態における総 BIBR 953 ZW の血漿中トラフ濃度（常用対数軸）と全静脈血栓塞栓症と死亡との関係

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.5.2: 3

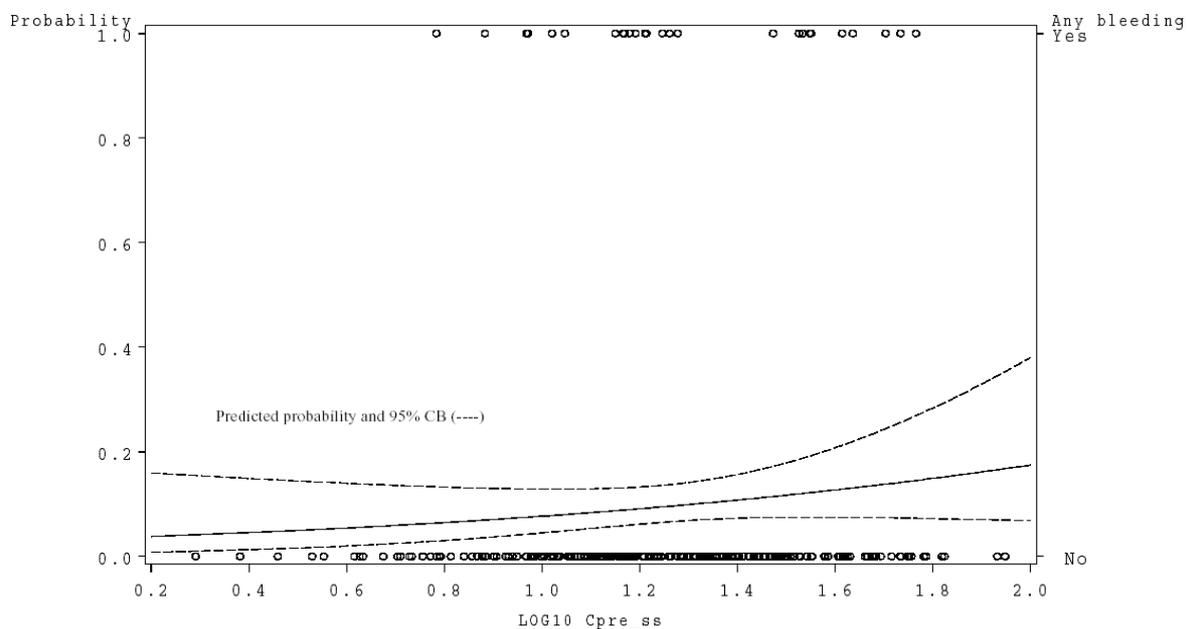


図 2.7.6.4.6: 6 定常状態における総 BIBR 953 ZW の血漿中トラフ濃度（常用対数軸）と全出血事象との関係

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.5.2: 4

薬力学

総 BIBR 953 ZW 血漿中濃度評価用の採血と同時点において、血液凝固マーカーである aPTT および ECT を評価するための血漿試料を採取した。

トランプ時の薬力学的指標

定常状態におけるトランプ時の aPTT および ECT を 1 患者あたり 2 時点または 3 時点の平均値 ($E_{pre,ss}$) として求めた。投与量の増加と共に $E_{pre,ss}$ の幾何平均値は増加した。図 2.7.6.4.6: 7 に投与群ごとの ECT の $E_{pre,ss}$ の算術平均および SD をした。

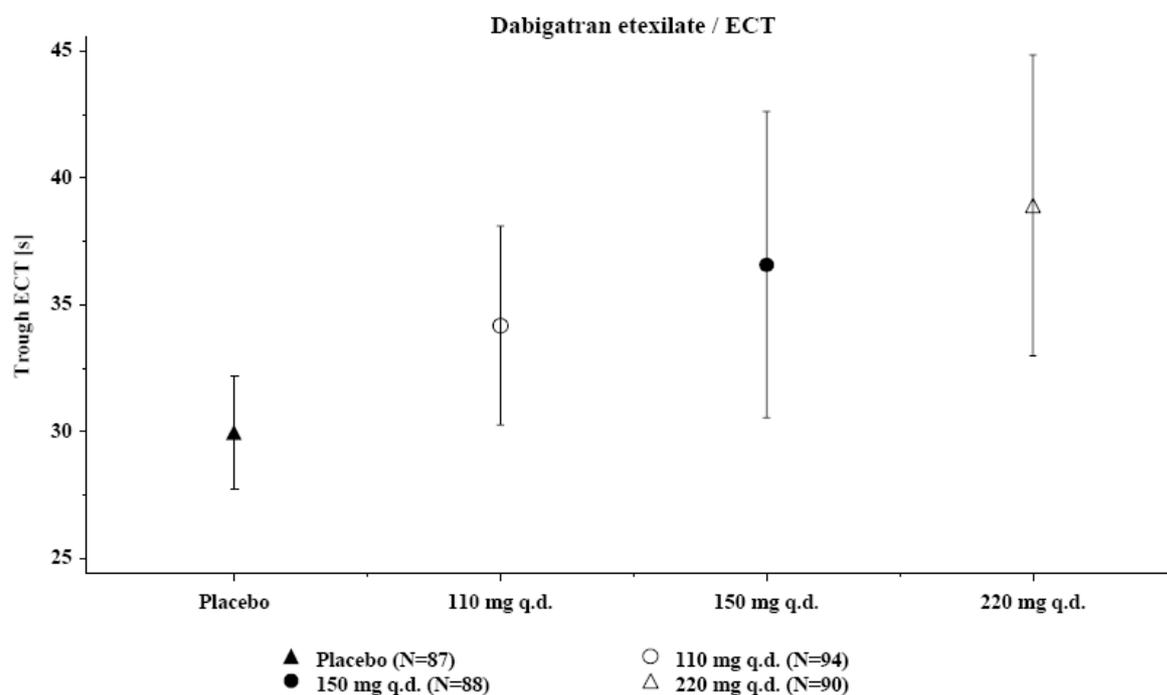
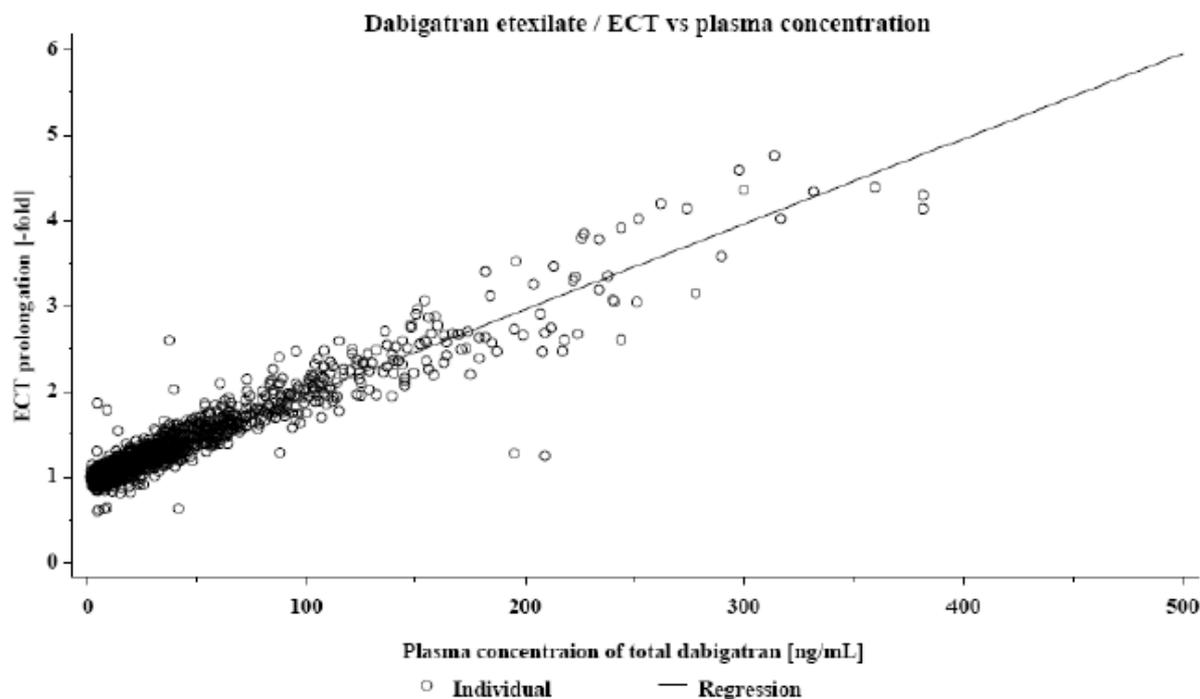


図 2.7.6.4.6: 7 BBR 1048 MS 投与後、定常状態におけるトランプ時の ECT (算術平均±SD)
引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.5.3: 2

血漿中濃度と薬力学的指標との関係

血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度とベースラインからの ECT 延長（倍）との間には、高い線形の相関が認められた（図 2.7.6.4.6: 8）。



$$(ECT \text{ prolongation}) = 0.00998 \times (\text{Concentration}) + 0.965$$
$$R^2 = 0.9064$$

図 2.7.6.4.6: 8 BIBR 1048 MS 投与後、血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度とベースラインからの ECT 延長 [倍] との相関

引用元：CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.5.4: 1

薬力学的指標とイベント発症との関係

定常状態におけるトラフ時の ECT ($E_{pre,ss}$) と主要評価項目（全静脈血栓塞栓症および死亡）との関係をロジスティック回帰分析を用いて検討した。ECT の $E_{pre,ss}$ に対する全静脈血栓塞栓症および死亡の発現率の推定値および 95%信頼区間を図 2.7.6.4.6: 9 に示した。同様に ECT の $E_{pre,ss}$ と全出血事象との関係を図 2.7.6.4.6: 10 に示した。定常状態におけるトラフ時の ECT が上昇すると全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が低下することが推定された。一方、出血事象の発現については、 $E_{pre,ss}$ との間に相関はみられなかった。

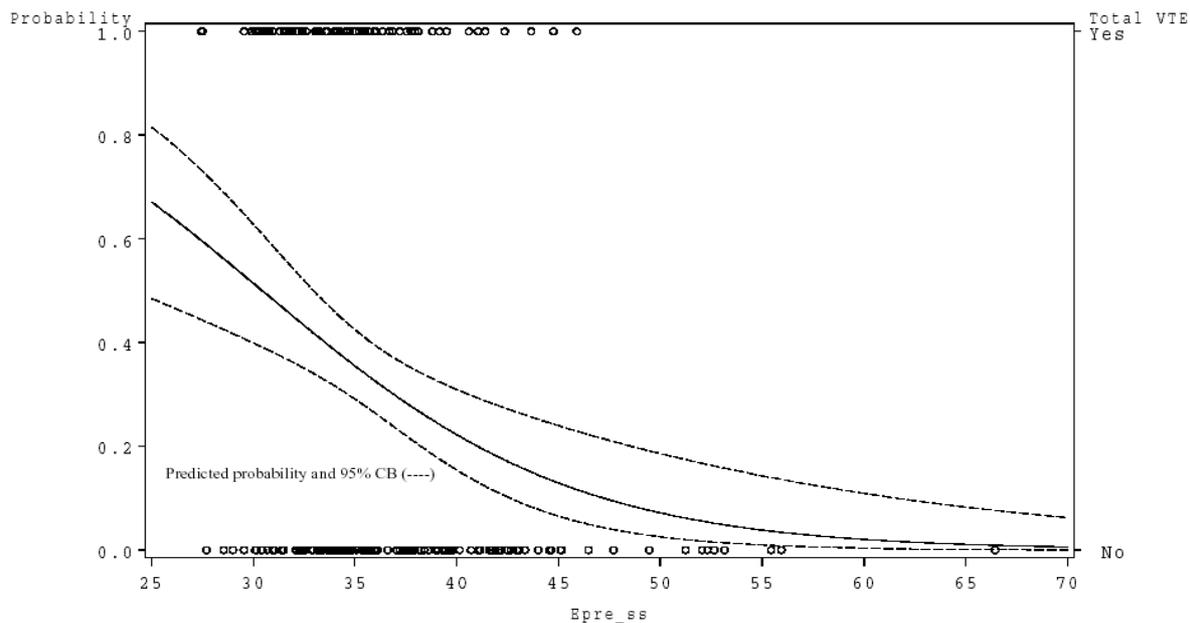


図 2.7.6.4.6: 9 定常状態におけるトラフ時の ECT (Epre,ss) と全静脈血栓塞栓症と死亡との関係

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.5.4: 3

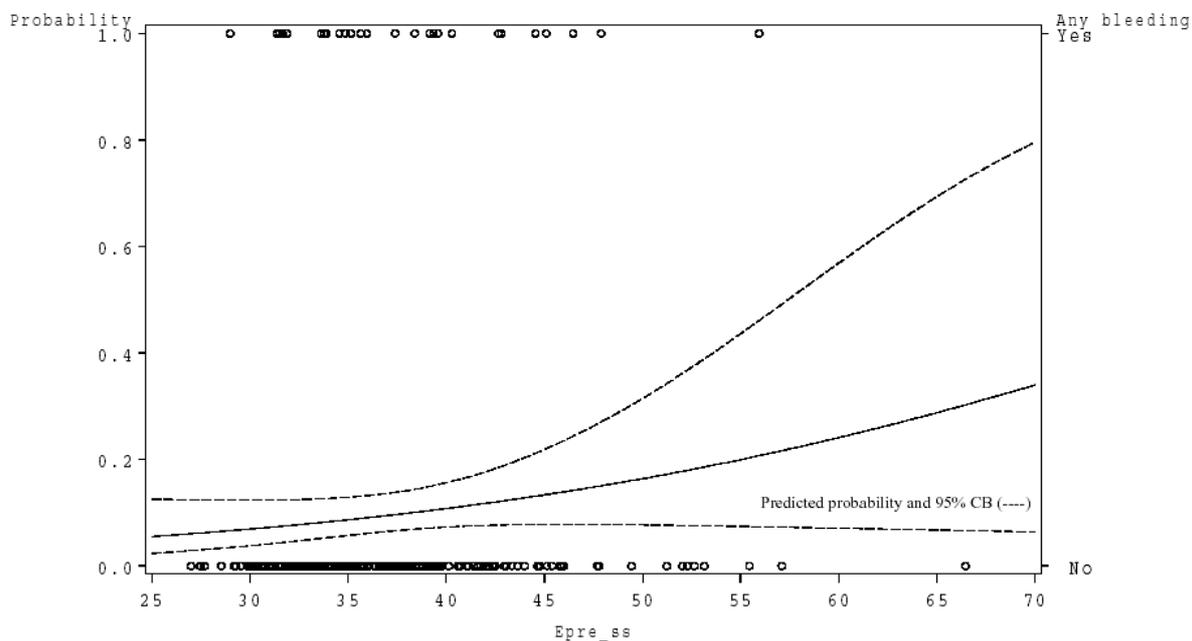


図 2.7.6.4.6: 10 定常状態におけるトラフ時の ECT (Epre,ss) と全出血事象との関係

引用元 : CTD 5.3.5.4-4, 試験 1160.50, U-3436-01, Figure 11.5.4: 5

まとめ

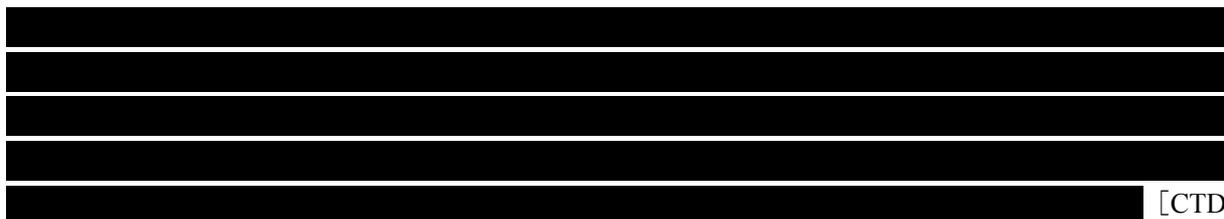
BIBR 1048 MS 110 mg, 150 mg および 220 mg 投与群すべてで、プラセボ投与群に対して有意に有効性の主要評価項目である全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が低下した（それぞれ $p=0.0155$, $p=0.0006$, $p<0.0001$ ）。また、有効性の主要評価項目の発現率には直線的な用量反応性がみられた（ $p<0.0001$, Cochran-Armitage test）。

死亡例はみられず、静脈血栓塞栓症のほとんどが遠位型深部静脈血栓症であった。臨床的により重要と考えられる近位型深部静脈血栓症はプラセボ投与群で最も多く発現し、最高用量である 220 mg 投与群ではみられず、プラセボ投与群に比して有意に発現率を低下させた（ $p=0.0138$ ）。

定常状態におけるトラフ時の血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度は投与量の増加と共に上昇した。トラフ濃度は被験者間変動が大きく、分布は投与群間で重なり合ったものの、トラフ濃度が上昇すると静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が低下する傾向がみられた。ECT は血漿中総 BIBR 953 ZW 濃度と良好な線形の相関を示した。用量補正したトラフ濃度と AUC の値について海外で実施された試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U-1195-01] と比較したところ、両試験の結果は類似しており、整形外科手術施行患者において BIBR 1048 MS 投与後の薬物動態に人種間で臨床的に問題となる差はないことが示唆された。

安全性では、出血事象（大出血，大出血および臨床的に問題となる出血，すべての出血）について、投与群間に有意な差はみられなかった。出血事象以外の有害事象には、特に BIBR 1048 MS 投与群で多く発現する臨床的に問題となるような事象はなかった。肝機能検査値を含む臨床検査結果についてもプラセボ投与群と BIBR 1048 MS 投与群との間に大きな差はみられなかった。

2.7.6.4.7 試験 1160.24



[CTD

5.3.5.4-5]

表 2.7.6.4.7: 1 試験方法の概略 (1/5)

目的	BIBR 1048 MS カプセル 2 用量 (150 mg または 220 mg) 経口投与の待機的人工膝関節全置換術施行患者に対する静脈血栓塞栓症予防効果および安全性を、エノキサパリン 30 mg 1 日 2 回皮下投与を対照として比較検討する (いずれも手術後 12~15 日間投与)
試験の種類	ランダム化, 並行群間, 二重盲検, 実薬対照試験
対象	<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 待機的人工膝関節全置換術を片脚のみ初めて受ける患者 2. 18 歳以上 3. 体重 40 kg 以上 4. 文書による同意が本人から得られた患者 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血性素因を持つ患者 2. 先天性または後天性の凝固能異常があり, 治験責任医師が出血の危険性が高いと判断した患者 3. 同意取得前 3 カ月以内に大手術を受けた患者, 股関節部骨折などの外傷を負った患者 4. 同意取得時に血圧コントロールの不能な高血圧などの循環器疾患を有し, 病状が安定していない患者 (治験責任医師の判断), もしくは同意取得前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症した患者 5. 脊髄または硬膜外麻酔が 3 カ所以上施行された場合, もしくは施行箇所が外傷となった場合。この基準により除外されなかった患者では, 手術終了時点でカテーテルを引くことに注意すること 6. 出血性の脳卒中発作の既往, もしくは頭蓋内疾患 (頭蓋内出血, 腫瘍, 動静脈奇形, 動脈瘤) の既往のある患者 7. 静脈血栓塞栓症の既往, もしくは抗凝固療法を必要とする患者 8. 同意取得前 6 カ月以内に消化管, 肺, 眼内または泌尿器に臨床的に問題となる出血の既往がある患者 9. 同意取得前 6 カ月以内に胃潰瘍または十二指腸潰瘍の既往のある患者 10. 生存に影響する肝障害を有する患者 (B 型肝炎, C 型肝炎, 肝硬変, ただし, ジルベール症候群および A 型肝炎の完治者を除く)

表 2.7.6.4.7: 1 試験方法の概略 (2/5)

<p>対象 (続き)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 11. 肝酵素上昇を示した患者 (同意取得前 1 カ月以内に中央もしくは施設測定による AST, ALT が基準値上限の 2 倍を逸脱) 12. 重篤な腎障害を有する患者 (CrCL が 30 mL/min 未満)。CrCL は血清クレアチニンの上昇もしくは腎障害が疑われる場合にのみ算出する。 13. 血清クレアチニンの上昇により、静脈造影ができないと治験責任医師が判断した患者 14. 抗凝固剤、クロピドグレル、チクロピジン、abciximab、アスピリン (162 mg/日を超える量)、または半減期が 12 時間を超える非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) を人工膝関節全置換術施行前 7 日間以内に使用、もしくは治験薬投与期間 (治験薬の投与開始後、治験薬の最終投与日から 3 日後まで) に必要となる患者 (COX-2 選択型拮抗剤は使用可能) 15. 間欠的空気圧迫法 (IPC)、下肢の電気刺激が必要となる患者 16. 以下の a) -c) のいずれかに該当する閉経前 (最終月経が同意取得の 1 年以内) の女性患者 <ol style="list-style-type: none"> a) 妊娠の可能性のある患者 b) 授乳中の患者 c) 妊娠の可能性のある患者で治験期間中に信頼性の高い避妊手段 (IUD, 経口, 埋め込み型, パッチもしくは注射の避妊薬, 不妊手術など) が取れない患者 17. 造影剤アレルギー (ヨードアレルギー) の既往のある患者 18. 血小板減少症の既往のある患者 (ヘパリンにより誘導される血小板減少症を含む)、スクリーニング時の血小板数が 100,000 /μL 未満の患者 19. ヘパリン、もしくは BIBR 1048 MS にアレルギーの既往のある患者 20. 活動性の悪性腫瘍もしくは細胞増殖抑制治療中の患者 21. 同意取得前 30 日以内に他の臨床試験に参加した患者 22. 脚を切断している患者 23. 薬物中毒またはアルコール中毒の既往があり、治験の完了が難しい患者 24. エノキサパリンが禁忌の患者 25. 本試験、試験 1160.48 [CTD 5.3.5.4-7, U-1618], もしくは試験 1160.25 [CTD 5.3.5.4-6, U-1617] の治験に参加した患者 26. 治験責任医師または治験分担医師が本治験参加にふさわしくないと判断した患者
<p>試験薬剤</p>	<p>被験薬 BIBR 1048 MS 75 mg, 110 mg カプセル, BIBR 1048 MS プラセボカプセル</p> <p>対照薬 エノキサパリン 30 mg 皮下注射剤 (), エノキサパリンプラセボ皮下注射剤</p>
<p>観察項目 観察時期</p>	<p>表 2.7.6.5.4: 2 参照</p> <p>治験薬投与期間: 治験薬の投与開始後、治験薬の最終投与日から 3 日後まで</p> <p>追跡調査期間: 治験薬投与期間後、3 カ月後 (Day 84-91) まで</p>

表 2.7.6.4.7: 1 試験方法の概略 (3/5)

<p>投与方法 投与期間</p>	<p>BIBR 1048 MS またはプラセボ：経口投与 手術後当日 6～12 時間以内に初回投与 (1 日量の半量), 2 日目から 1 回 2 カプセルを静脈造影検査当日まで 1 日 1 回投与 エノキサパリンまたはプラセボ：皮下投与 手術の 12～24 時間後に初回投与 (米国の添付文書に準拠)。大半の患者は手術の翌日に初回投与。静脈造影検査当日朝まで 1 日 2 回皮下投与。</p> <p>BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回投与群：BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 1 回 (手術当日のみ 75 mg, 2 日目から 1 日 150 mg) 経口投与, およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術 12～24 時間後から 1 日 2 回皮下投与 BIBR 1048 MS 220 mg 1 日 1 回投与群：BIBR 1048 MS 1 回 220 mg を 1 日 1 回 (手術当日のみ 110 mg, 2 日目から 1 日 220 mg) 経口投与, およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術 12～24 時間後から 1 日 2 回皮下投与 エノキサパリン 30 mg 1 日 2 回投与群：エノキサパリン 30 mg を 1 日 2 回 (手術 12～24 時間後から投与開始) 皮下投与, および BIBR 1048 MS プラセボカプセルを 1 日 1 回 (手術当日 1 カプセル, 2 日目から 1 日 2 カプセル) 経口投与</p> <p>手術当日を含め 12～15 日間投与</p>
<p>併用薬 併用療法</p>	<p>血管の完全性, 線溶作用, 凝固能, もしくは血小板機能に影響する以下の薬剤は, 人工膝関節全置換術 7 日前から最終の治験薬投与 24 時間後までの期間, 併用を禁止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヘパリン (すべて) ・非ステロイド性消炎鎮痛剤：ただし半減期 12 時間以内の薬剤の投与は可能 ・アスピリン (>160 mg/日), クロピドグレル, チクロピジン, abciximab ・経口ビタミン K 拮抗薬 (例：ワルファリン) ・デキストラン ・間欠的空気圧迫法 (IPC), 下肢の電気刺激
<p>評価項目 評価基準</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目： 治験薬投与期間の「全静脈血栓塞栓症」と死亡からなる複合評価項目。「全静脈血栓塞栓症」は, 静脈造影検査で検出された近位型および遠位型の深部静脈血栓症, 症候性深部静脈血栓症, および肺塞栓症を複合したものと定義する。</p> <p>副次評価項目 (治験薬投与期間)：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 主要な静脈血栓塞栓症 (近位型深部静脈血栓症と肺塞栓症) と静脈血栓塞栓症に起因する死亡の複合評価項目 2. 近位型深部静脈血栓症 3. 全深部静脈血栓症

表 2.7.6.4.7: 1 試験方法の概略 (4/5)

<p>評価項目 評価基準 (続き)</p>	<p>4. 症候性深部静脈血栓症 5. 肺塞栓症 6. 死亡 さらに追跡調査期間の全静脈血栓塞栓症と死亡の複合評価項目</p> <p><u>安全性</u></p> <p>1. 出血 A) 大出血 B) 大出血および臨床的に問題となる出血 C) すべての出血 (大出血, 臨床的に問題となる出血, および小出血)</p> <p>2. 失血量 3. 輸血 4. 有害事象 5. 有害事象による中止 6. 臨床検査 7. 身体所見</p> <p>大出血は以下のうちいずれかの出血事象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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もさらに 2 g/dL 以上の低下を伴うもの ・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もの ・後腹膜内, 頭蓋内, 眼内, もしくは脊髄内の出血 (他覚所見により確認された) ・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 ・死亡に至る出血 <p>安全性の評価項目はすべて, 治験薬投与期間を対象とした。</p>
<p>目標症例数</p>	<p>2610 例</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性の主要評価項目の発現率について, 非劣性マージンをリスク差で 9.2%として非劣性の検定を実施した。</p> <p>本試験の目的は, 有効性の主要評価項目において BIBR 1048 MS とエノキサパリンを比較して, 下記を証明することであった。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 高用量 BIBR 1048 MS の非劣性 (2) 低用量 BIBR 1048 MS の非劣性 (3) 高用量 BIBR 1048 MS の優越性 (4) 低用量 BIBR 1048 MS の優越性

表 2.7.6.4.7: 2 観察項目・観察時期（フローチャート）

試験期間 Visit	スクリーニング期間		ベースライン 3	治験薬投与期間		追跡調査期間	
	1	2		4	5	6	7
	スクリーニング	手術前日	手術	術後（入院退院）	投与終了	手術の4～6週間後	手術の12～13週間後（3カ月後）
Day	-30 - 1	0	1	2 - 15	12 - 15	28 - 42	84 - 91
適格性の確認	○	○	○				
文書同意	○						
人口統計学的特性および既往歴	○						
身体所見	○					○	
併用療法	○	○	○	○	○	○	○
選択／除外基準	○	○	○				
臨床検査	○				○	○	○
有害事象	○	○	○	○	○	○	○
ランダム割付け			○				
人工膝関節全置換術			○				
治験薬投与 - 皮下注射				○	○		
治験薬投与 - 経口カプセル			○	○	○		
静脈血栓塞栓症または出血の徴候と症状の確認	○	○	○	○	○	○	○
静脈造影検査（両肢）					○		
服薬状況の確認					○		
患者の試験参加の終了							○

本試験に参加した患者の内訳を図 2.7.6.4.7: 1 に示した。

同意取得後、3016 例がスクリーニング検査を受けた。401 例は選択・除外基準を満たさず、2615 例がランダム割付けされた。そのうち 19 例は治験薬が投与されず、2596 例（BIBR 1048 MS 220 mg 投与群（以下、BIBR MS 1048 を省略）857 例、150 mg 投与群 871 例、エノキサパリン 30 mg 1 日 2 回投与群 868 例）がランダム割付け後に治験薬の投与を受けた（安全性解析集団）。

治験薬投与期間に 214 例が中止または脱落し、有害事象の発現によるものが 143 例と最も多かった。出血によるものは 220 mg 投与群 12 例、150 mg 投与群 7 例、エノキサパリン投与群 17 例で、症候性の深部静脈血栓症または肺塞栓症による中止は、220 mg 投与群 13 例、150 mg 投与群 8 例、エノキサパリン投与群 9 例であった。治験薬投与期間中に 220 mg 投与群と 150 mg 投与群で各 1 例が死亡したが、エノキサパリン投与群での死亡例はなかった。148 例（220 mg 投与群 51 例、150 mg 投与群 48 例、エノキサパリン投与群 49 例）が追跡調査期間を完了しなかった。

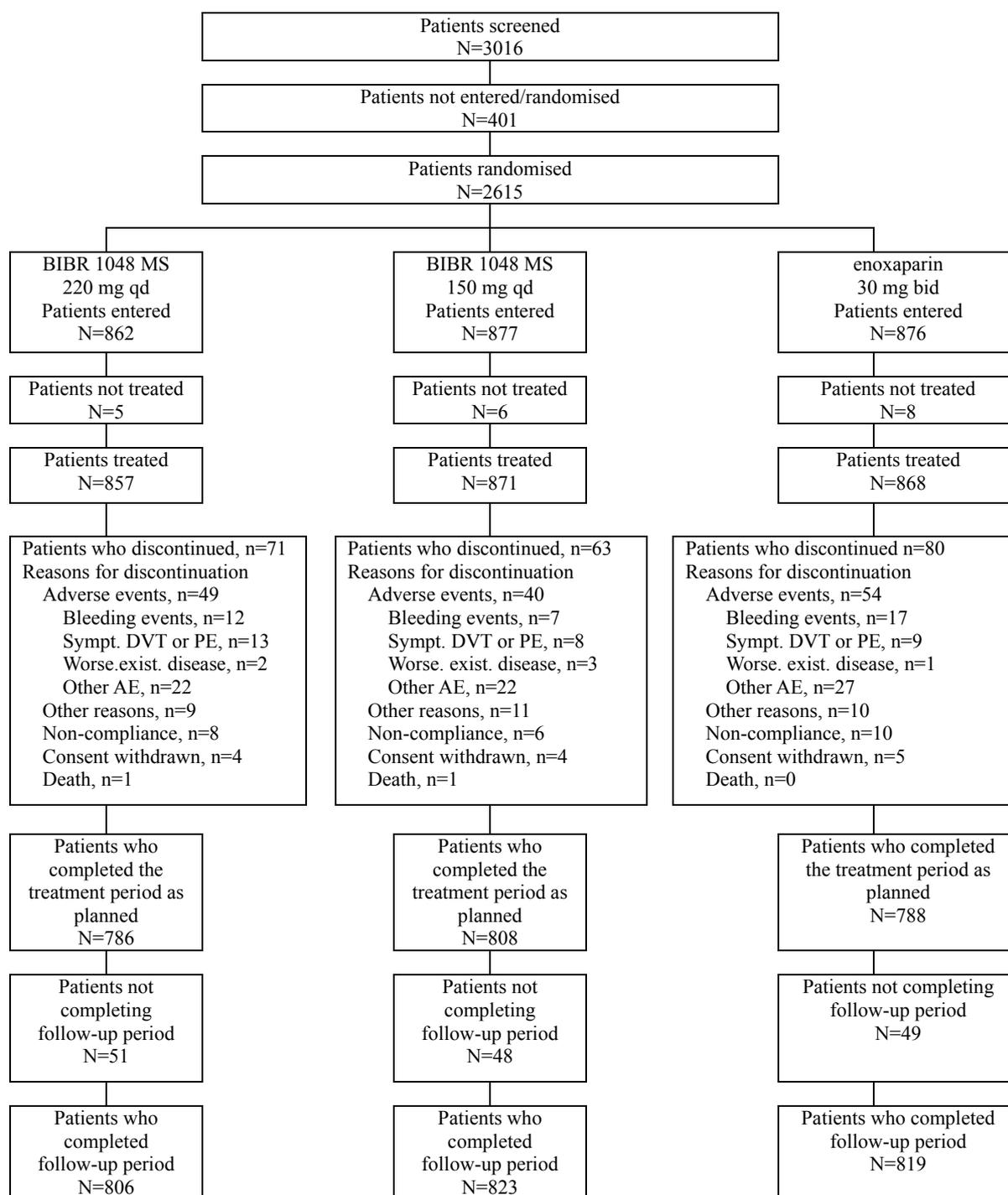


図 2.7.6.4.7: 1 患者の内訳

引用元 : CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Figure 10.1: 1

各解析集団の内訳を表 2.7.6.4.7: 3 に示した。

手術を受け、治験薬の投与を受けた患者は 2596 例であった (FAS-op 集団)。FAS 集団は、手術および治験薬の投与を受けた患者の中で、静脈血栓塞栓症の評価が可能な静脈造影画像を有する患者、症候性の深部静脈血栓症または肺塞栓症が確認された患者、もしくは治験薬投与期間に死亡した患者のすべてを含む集団と定義した。合計 1896 例で、220 mg 投与群 604 例、150 mg 投与群 649 例、エノキサパリン投与群 643 例であった。手術が施行され治験薬投与を受けた患者の 73.0% で主要評価項目の評価が可能であった (FAS 集団)。

表 2.7.6.4.7: 3 解析集団内訳

Analysis set (criteria for inclusion)	BIBR 1048 MS		enoxaparin 30 mg bid	Total
	220 mg	150 mg		
Randomised, N	862	877	876	2615
Safety set, N	857	871	868	2596
(Randomised and treated ^{a)})				
FAS-op, N (%)	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)	2596 (100.0)
(Treated and operated)				
Full analysis set (FAS), N (%)	604 (70.5)	649 (74.5)	643 (74.1)	1896 (73.0)
(evaluable venogram for distal and proximal DVT, or symptomatic DVT, PE, death)				
FAS-major, N (%)	618 (72.1)	656 (75.3)	668 (77.0)	1942 (74.8)
(evaluable venogram for proximal DVT, or confirmed symptomatic proximal DVT, PE, VTE-related death)				
FAS-pDVT, N (%)	614 (71.6)	656 (75.3)	664 (76.5)	1934 (74.5)
(evaluable venogram for proximal DVT or confirmed symptomatic proximal DVT)				
FAS-tDVT, N (%)	600 (70.0)	648 (74.4)	639 (73.6)	1887 (72.7)
(evaluable venogram or confirmed symptomatic DVT)				
Per-protocol set, N (%)	580 (67.7)	621 (71.4)	610 (70.3)	1811 (69.8)
(Patients in FAS without relevant protocol deviations)				

a) Received at least one dose of oral study medication or at least one subcutaneous injection

引用元 : CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.1: 1

FAS 集団のうち 85 例が有効性評価に関する治験実施計画書違反のために PPS 集団では除外された。除外の内訳を表 2.7.6.4.7: 4 に示した。

表 2.7.6.4.7: 4 PPS 集団からの除外理由/FAS

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 30mg bid	Total
	220 mg	150 mg		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
FAS	604 (100.0)	649 (100.0)	643 (100.0)	1896 (100.0)
Patients with at least one protocol violation leading to exclusion from the per-protocol population	24 (4.0)	28 (4.3)	33 (5.1)	85 (4.5)
Time between last oral dose/injection and routine venography is >12 hours	8 (1.3)	15 (2.3)	14 (2.2)	37 (2.0)
Treatment <10 days, no efficacy endpoint	6 (1.0)	7 (1.1)	8 (1.2)	21 (1.1)
Use of intermittent pneumatic compression or electric stimulation of lower limb	5 (0.8)	5 (0.8)	6 (0.9)	16 (0.8)
Patient received open-label anti-coagulants during treatment period	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	6 (0.3)
Patient did not undergo primary unilateral elective total knee replacement	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Patient had an active malignant disease or received concomitant cytostatic treatment	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)

引用元 : CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 10.2: 1

〈人口統計学的特性〉

安全性解析集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4.7: 5 に示した。人口統計学的特性は 3 群間で同様であった。全体の平均年齢は 66.1 歳，女性は 57.7% で，白人が 86.4%，黒人が 3.9%，アジア人が 9.8% であった。ほぼ半数の患者（47.3%）では腎機能が正常であり（CrCL 80 mL/min 以上），軽度の障害（CrCL 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）が 40.4%，および中等度の障害（CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）が 10.2% であった。

表 2.7.6.4.7: 5 人口統計学的特性／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 30 mg bid	Total
	220 mg	150 mg		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)	2596 (100.0)
Age [years]				
Mean (SD)	66.2 (9.5)	65.9 (9.5)	66.3 (9.6)	66.1 (9.5)
Median	67.0	66.0	67.0	67.0
Age categories [years]				
<65	350 (40.8)	358 (41.1)	340 (39.2)	1048 (40.4)
[65-75] ^{a)}	353 (41.2)	367 (42.1)	373 (43.0)	1093 (42.1)
>75	154 (18.0)	146 (16.8)	155 (17.9)	455 (17.5)
<70	526 (61.4)	535 (61.4)	519 (59.8)	1580 (60.9)
≥70	331 (38.6)	336 (38.6)	349 (40.2)	1016 (39.1)
Gender				
Male	371 (43.3)	364 (41.8)	364 (41.9)	1099 (42.3)
Female	486 (56.7)	507 (58.2)	504 (58.1)	1497 (57.7)
Race				
White	745 (86.9)	740 (85.0)	757 (87.2)	2242 (86.4)
Black	34 (4.0)	38 (4.4)	28 (3.2)	100 (3.9)
Asian	78 (9.1)	93 (10.7)	83 (9.6)	254 (9.8)
Height [cm]				
Mean (SD)	167.2 (10.5)	166.8 (10.8)	167.3 (10.8)	167.1 (10.7)
Median	166.0	165.0	168.0	166.5
Weight [kg]				
Mean (SD)	88.4 (19.1)	87.6 (20.0)	88.0 (19.2)	88.0 (19.4)
Median	86.0	85.7	86.2	86.0
BMI [kg/m ²]				
Mean (SD)	31.6 (6.0)	31.4 (6.1)	31.4 (6.0)	31.5 (6.0)
Median	30.6	30.3	30.5	30.5
CrCL at screening [mL/min]				
Missing	13 (1.5)	15 (1.7)	9 (1.0)	37 (1.4)
<30	5 (0.6)	6 (0.7)	5 (0.6)	16 (0.6)
[30-50] ^{a)}	86 (10.0)	89 (10.2)	91 (10.5)	266 (10.2)
[50-80)	327 (38.2)	374 (42.9)	349 (40.2)	1050 (40.4)
≥80	426 (49.7)	387 (44.4)	414 (47.7)	1227 (47.3)
Mean (SD)	83.6 (30.1)	82.3 (30.0)	82.9 (29.5)	82.9 (29.9)
Median	80.3	77.3	78.6	78.3

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.2: 1

a) 範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，CrCLで[30-50)は30 mL/min以上，50 mL/min未満を示す。

手術関連特性（FAS-op 集団）を表 2.7.6.4.7: 6 に示した。ほぼ半数の患者（46.5%）に脊髄麻酔が施行された。ほぼすべての患者で、治験薬の初回経口投与（術後 12 時間以内 89.8%）と初回皮下投与（術後 12～24 時間以内 96.6%）が治験実施計画書に従い実施された。

表 2.7.6.4.7: 6 手術関連特性／FAS-op

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 30 mg bid N (%)	Total N (%)
	220 mg N (%)	150 mg N (%)		
Treated and operated	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)	2596 (100.0)
Type of anaesthesia ^{a)}				
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.0)
Epidural	25 (2.9)	25 (2.9)	23 (2.6)	73 (2.8)
Spinal anaesthesia	397 (46.3)	399 (45.8)	412 (47.5)	1208 (46.5)
Plexus lumbar block	12 (1.4)	8 (0.9)	8 (0.9)	28 (1.1)
General	453 (52.9)	470 (54.0)	449 (51.7)	1372 (52.8)
Other	178 (20.8)	186 (21.4)	194 (22.4)	558 (21.5)
1 st oral dose relative to surgery [hrs]				
No oral dose taken	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Administration or surgical time missing	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	1 (0)
<1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
[1-2] ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
[2-4]	4 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)	9 (0.3)
(4-6)	27 (3.2)	33 (3.8)	28 (3.2)	88 (3.4)
[6-8]	257 (30.0)	258 (29.6)	269 (31.0)	784 (30.2)
(8-12]	481 (56.1)	492 (56.5)	476 (54.8)	1449 (55.8)
(12-24]	86 (10.0)	83 (9.5)	89 (10.3)	258 (9.9)
>24	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	7 (0.3)
Mean (SD)	9.6 (3.4)	9.5 (3.4)	9.7 (3.8)	
Median	9.0	8.8	8.8	
Min	3.0	3.3	3.6	
Max	24.2	24.2	43.4	
1 st s.c. dose relative to surgery [hrs]				
Dosing or surgery time missing	2 (0.2)	5 (0.6)	6 (0.7)	13 (0.5)
No s.c. injection given	2 (0.2)	0 (0)	1 (0.1)	3 (0.1)
<0 (pre-surgery)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
[0-6] ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
[6-12]	5 (0.6)	4 (0.5)	4 (0.5)	13 (0.5)
[12-24]	830 (96.8)	843 (96.8)	836 (96.3)	2509 (96.6)
>24	18 (2.1)	19 (2.2)	21 (2.4)	58 (2.2)
Mean (SD)	20.4 (2.8)	20.4 (3.1)	20.4 (3.3)	
Median	20.7	20.6	20.7	
Min	8.4	6.5	6.9	
Max	46.6	45.7	46.3	

a) Patients may be counted more than once within 'Type of anaesthesia'

b) 時間範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，[1-2]は1時間以上，2時間未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-5，試験 1160.24，U-1616，Table 11.2: 2

既往歴は3群間とも同様であり、最も多い既往歴は高血圧症で(62.6%)、次いで糖尿病(15.8%)が多く、冠動脈疾患は10.1%、静脈不全は8.2%であった。静脈血栓塞栓症の既往は0.7%と少なかった(表2.7.6.4.7: 7)。

表 2.7.6.4.7: 7 既往歴／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	30mg bid	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)	2596 (100.0)
History of hypertension	528 (61.6)	551 (62.3)	545 (62.8)	1624 (62.6)
Diabetes mellitus	142 (16.6)	123 (14.1)	145 (16.7)	410 (15.8)
Coronary artery disease	87 (10.2)	85 (9.8)	89 (10.3)	261 (10.1)
History of venous insufficiency	68 (7.9)	81 (9.3)	63 (7.3)	212 (8.2)
Heart failure	11 (1.3)	9 (1.0)	10 (1.2)	30 (1.2)
History of gastric or duodenal ulcer	5 (0.6)	8 (0.9)	7 (0.8)	20 (0.8)
History of rectal bleeding	9 (1.1)	5 (0.6)	7 (0.8)	21 (0.8)
History of VTE (DVT or PE)	4 (0.5)	4 (0.5)	10 (1.2)	18 (0.7)
History of non-hemorrhagic stroke or TIA	6 (0.7)	7 (0.8)	5 (0.6)	18 (0.7)
History of haematuria	8 (0.9)	6 (0.7)	3 (0.3)	17 (0.7)
History of inflammatory bowel disease	3 (0.4)	6 (0.7)	4 (0.5)	13 (0.5)
Recent prolonged immobilization	3 (0.4)	5 (0.6)	3 (0.3)	11 (0.4)
History of liver disease	0 (0.0)	5 (0.6)	6 (0.7)	11 (0.4)
History of frequent nose bleeds	5 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)	8 (0.3)
History of clinically-relevant bleeding events	3 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.2)
Coagulation disorder	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Malignancy	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
Recent surgery or major trauma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.2: 3

併用薬は抗凝固作用を有する薬剤(非ステロイド性消炎鎮痛剤 [NSAIDs], アスピリン, 血小板の作用に影響する薬剤)と心血管疾患治療薬に分けて検討を行った。併用薬は治験薬の初回投与から静脈造影の実施日まで投与された薬剤とした。

抗凝固作用を有する薬剤の使用は3群間とも同様であり、NSAIDsは全体の45.1%に使用された。抗血小板薬は6.8%, アスピリンは6.7%に使用され、その他の抗凝固剤の使用は5%未満であった。(表2.7.6.4.7: 8)。

表 2.7.6.4.7: 8 併用薬(抗凝固剤)／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	30 mg bid	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)	2596 (100.0)
NSAIDs	390 (45.5)	385 (44.2)	395 (45.5)	1170 (45.1)
Platelet inhibitors	57 (6.7)	56 (6.4)	64 (7.4)	177 (6.8)
Aspirin	58 (6.8)	53 (6.1)	63 (7.3)	174 (6.7)
Low-molecular-weight heparins	4 (0.5)	9 (1.0)	2 (0.2)	15 (0.6)
Unfractionated heparin	3 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.6)	10 (0.4)
Vitamin K antagonists	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Other antithrombotic agents	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
Direct Thrombin Inhibitors	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.2: 4

心血管疾患治療薬の使用状況も3群間で同程度であった(表 2.7.6.4.7: 9)。レニン・アンギオテンシン系薬剤が全体の40.1%と最も多く使用され、高脂血症薬の使用34.4%が続いた。

表 2.7.6.4.7: 9 併用薬(心血管疾患治療薬) / 安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	30 mg bid	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)	2596 (100.0)
Agents acting on the renin-angiotensin system	335 (39.1)	353 (40.5)	354 (40.8)	1042 (40.1)
Serum-lipid reducing agents	285 (33.3)	304 (34.9)	304 (35.0)	893 (34.4)
Diuretics	245 (28.6)	285 (32.7)	263 (30.3)	793 (30.5)
Beta-blocking agents	209 (24.4)	215 (24.7)	187 (21.5)	611 (23.5)
Calcium channel blockers	174 (20.3)	166 (19.1)	178 (20.5)	518 (20.0)
Cardiac therapy	119 (13.9)	135 (15.5)	139 (16.0)	393 (15.1)
Vasoprotectives	77 (9.0)	75 (8.6)	74 (8.5)	226 (8.7)
Other antihypertensives	58 (6.8)	50 (5.7)	67 (7.7)	175 (6.7)
Peripheral vasodilators	6 (0.7)	8 (0.9)	14 (1.6)	28 (1.1)

引用元: CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.2: 5

有効性

治験薬投与期間(治験薬の投与開始後、治験薬の最終投与日から3日後まで)の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は、220 mg 投与群31.1%、150 mg 投与群33.7%、エノキサパリン投与群25.3%であった(表 2.7.6.4.7: 10)。エノキサパリン投与群と比較したリスク差は、220 mg 投与群で5.8% (95%信頼区間: 0.8, 10.8)、150 mg 投与群で8.4% (95%信頼区間: 3.4, 13.3)であった。エノキサパリン投与群に対するodds ratioは、220 mg 投与群1.3 (95%信頼区間: 1.0, 1.7)、150 mg 投与群1.5 (95%信頼区間: 1.2, 1.9)であった。BIBR 1048 MS 両投与群とエノキサパリン投与群の比較では、対220 mg 投与群: $p=0.0234$ 、対150 mg 投与群: $p=0.0009$ であった。全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率の絶対的な差はあらかじめ定義された非劣性マージン9.2%を満たさず、非劣性は検証できなかった。

表 2.7.6.4.7: 10 治験薬投与期間の全静脈血栓塞栓症と死亡

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
FAS	604	649	643
Incidence, N (%)	188 (31.1)	219 (33.7)	163 (25.3)
95% CI ^{a)}	(27.4, 34.8)	(30.1, 37.4)	(22.0, 28.7)
Risk difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	5.8	8.4	-
95% CI ^{a)}	(0.8, 10.8)	(3.4, 13.3)	-
p-value ^{a)}	0.0234	0.0009	-
Relative risk over. enoxaparin (%) ^{b)}	1.23	1.33	-
95% CI	(1.03, 1.47)	(1.12, 1.58)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	1.3	1.5	-
95% CI	(1.0, 1.7)	(1.2, 1.9)	-

a) based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification

p-value tested the hypothesis of no difference between two treatment groups

b) based on normal approximation of log relative risk without continuity correction

c) based on logistic regression including the main factor of treatment derived from contrast that compared the two treatments

引用元: CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.4.1.1: 1

主要評価項目のうち、投与群の群間差が最も大きかったのは、静脈造影検査で検出された無症候性の遠位型深部静脈血栓症の発現率であった（表 2.7.6.4.7: 11）。各投与群の無症候性深部静脈血栓症の発現率は、220 mg 投与群 28.8%，150 mg 投与群 32.7%，エノキサパリン投与群 23.8%であった。深部静脈血栓症の多くは遠位型であった（220 mg 投与群 27.6%，150 mg 投与群 30.5%，エノキサパリン投与群 25.3%）。

表 2.7.6.4.7: 11 治験薬投与期間の全静脈血栓塞栓症と死亡（事象別）／FAS

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30mg bid
FAS, N (%)	604 (100.0)	649 (100.0)	643 (100.0)
Total VTE or death during treatment period ^{a)} , N (%)	188 (31.1)	219 (33.7)	163 (25.3)
asymptomatic DVT ^{d)}	174 (28.8)	212 (32.7)	153 (23.8)
symptomatic DVT	7 (1.2)	6 (0.9)	5 (0.8)
non-fatal PE	6 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.8)
death VTE cannot be ruled out	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
death not associated with VTE	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Symptomatic DVT, PE, or death during follow-up ^{a) b)} , N	5	6	6
Location of DVT during treatment period, N (%)			
distal DVT	167 (27.6)	198 (30.5)	148 (23.0)
proximal DVT ^{c)}	14 (2.3)	20 (3.1)	10 (1.6)

a) Treatment period: from administration of first dose of study medication and ending 3 days after administration of last dose of study medication. Follow-up is from the end of treatment period to the conclusion of patient participation.

b) For BIBR 1048 MS 220mg: 2 symptomatic DVTs, 2 PEs, and 1 death; for BIBR 1048 MS 150 mg: 4 symptomatic DVTs, 0 PE, and 2 deaths; for enoxaparin: 2 symptomatic DVTs, 2 PEs, 2 deaths.

c) Includes patients with confirmed proximal DVT as well as distal and proximal DVT

d) Note: patients were counted only once in the most severe category in subcategories of DVT, PE and death

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.4.1.1: 3

人口統計学的特性別、手術関連特性別の結果を表 2.7.6.4.7: 12 に示した。国、地域、年齢は、全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率に影響を及ぼすと考えられた ($p < 0.05$)。一方、性別、人種、民族、BMI、体重、CrCL、初回投与までの時間は、全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率に影響を与えないと考えられた ($p > 0.05$)。スクリーニング時に中等度の腎機能障害を有していた患者 (CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満) は、腎機能が正常な患者 (CrCL 80 mL/min 以上) と比較し、全静脈血栓塞栓症と死亡が若干少なかった。全身麻酔を受けた患者と局所麻酔を受けた患者では、全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率はすべての投与群で同程度であった。

表 2.7.6.4.7: 12 全静脈血栓塞栓症と死亡（人口統計学的特性，手術関連特性別）／FAS

Subgroup	BIBR 1048 MS						enoxaparin 30 mg bid		
	220 mg			150 mg			N	Incidence	(%)
FAS	604	188	(31.1)	649	219	(33.7)	643	163	(25.3)
Age [years]									
<65	257	72	(28.0)	266	89	(33.5)	254	51	(20.1)
[65-75] ^{a)}	255	82	(32.2)	278	89	(32.0)	282	80	(28.4)
>75	92	34	(37.0)	105	41	(39.0)	107	32	(29.9)
Age [years]									
<70	376	115	(30.6)	400	133	(33.3)	392	92	(23.5)
>=70	228	73	(32.0)	249	86	(34.5)	251	71	(28.3)
Gender									
Male	272	83	(30.5)	279	94	(33.7)	278	73	(26.3)
Female	332	105	(31.6)	370	125	(33.8)	365	90	(24.7)
Weight [kg]									
<50	2	0	(0.0)	5	1	(20.0)	4	0	(0.0)
[50-110] ^{a)}	527	171	(32.4)	568	197	(34.7)	560	132	(23.6)
>110	75	17	(22.7)	76	21	(27.6)	79	31	(39.2)
BMI [kg/m ²]									
<25	70	18	(25.7)	77	21	(27.3)	71	10	(14.1)
[25-30] ^{a)}	205	71	(34.6)	243	88	(36.2)	222	55	(24.8)
[30-35]	182	56	(30.8)	196	73	(37.2)	199	45	(22.6)
>35	147	43	(29.3)	133	37	(27.8)	151	53	(35.1)
CrCL [mL/min]									
Missing	8	1	(12.5)	8	1	(12.5)	7	1	(14.3)
<30	3	1	(33.3)	4	1	(25.0)	3	0	(0.0)
[30-50] ^{a)}	52	9	(17.3)	65	21	(32.3)	64	13	(20.3)
[50-80)	229	82	(35.8)	288	102	(35.4)	259	67	(25.9)
>=80	312	95	(30.4)	284	94	(33.1)	310	82	(26.5)
Time to 1 st oral dose relative to surgery [hrs]									
Time missing	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
<1	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
[1-2] ^{a)}	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
[2-4]	4	0	(0.0)	3	2	(66.7)	1	0	(0.0)
(4-6)	18	9	(50.0)	23	11	(47.8)	22	6	(27.3)
[6-8]	183	54	(29.5)	191	58	(30.4)	204	48	(23.5)
(8-12]	341	99	(29.0)	371	127	(34.2)	354	95	(26.8)
(12-24]	56	26	(46.4)	60	20	(33.3)	57	14	(24.6)
>24	2	0	(0.0)	1	1	(100.0)	4	0	(0.0)
Time to 1 st subcutaneous dose relative to surgery [hrs]									
Missing	2	2	(100.0)	2	1	(50.0)	4	2	(50.0)
[0-6) ^{a)}	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
[6-12)	3	1	(33.3)	3	2	(66.7)	2	0	(0.0)
[12-24]	585	183	(31.3)	631	214	(33.9)	622	155	(24.9)
>24	14	2	(14.3)	13	2	(15.4)	15	6	(40.0)
Type of anaesthesia ^{b)}									
Missing	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	2	(66.7)
non-general	292	97	(33.2)	297	98	(33.0)	313	75	(24.0)
general	310	91	(29.4)	352	121	(34.4)	327	86	(26.3)
Geographical region									
Western Europe	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
North America	545	164	(30.1)	587	194	(33.0)	586	145	(24.7)
Latin America	58	24	(41.4)	62	25	(40.3)	57	18	(31.6)

a) 時間範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，[1-2)は1時間以上，2時間未満を示す。

b) If for a patient general anaesthesia as well as non-general anaesthesia is reported, the patient is classified in the group general anaesthesia.

引用元：CTD 5.3.5.4-5，試験 1160.24，U-1616，Table 11.4.1.2: 1

症候性の深部静脈血栓症または肺塞栓症を発現した患者数および死亡者数は少なく、治験薬投与期間中では31例であった。また全試験期間中（治験薬の初回投与から追跡調査期間の最終日 [Visit 7] まで）に症候性の深部静脈血栓症または肺塞栓症を発現した患者は、220 mg 投与群 19 例、150 mg 投与群 13 例、エノキサパリン投与群 16 例であった。各投与群の発現数は同程度で発現率が低かったため、投与群間に何らかの結論を導くことはできなかった（表 2.7.6.4.7: 13）。

表 2.7.6.4.7: 13 症候性深部静脈血栓，肺塞栓症および死亡の発現例／FAS-op

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
	N	N	N
Treated	857	871	868
Treated and operated (FAS-op)	857	871	868
Entered the follow-up period ^{a)}	840	861	853
Patients with any symptomatic event ^{b)}			
Treatment period	14	7	10
Follow-up	5	6	6
Study period	19	13	16
Symptomatic DVT			
Treatment period	7	6	5
Follow-up	2	4	2
Study period	9	10	7
PE			
Treatment period	6	0	5
Follow-up	2	1	3
Study period	8	1	8
Death			
Treatment period	1	1	0
Follow-up	1	2	2
Study period	2	3	2
Death due to VTE cannot be ruled out			
Treatment period	1	0	0
Follow-up	0	1	1
Study period	1	1	1

a) Treatment period was from administration of first dose of study medication and ended 3 days after administration of last dose of study medication. Follow-up was from the end of treatment period to the conclusion of patient participation. Study period includes both.

b) Note: patients with events were counted at each period for each symptomatic event

引用元：CTD 5.3.5.4-5，試験 1160.24，U-1616，Table 11.4.1.1: 6

副次評価項目である治験薬投与期間の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，および症候性深部静脈血栓症の発現率は，おおむね有効性の主要評価項目の結果と一致した。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の発現率は，220 mg 投与群 3.4% (21 例)，150 mg 投与群 3.0% (20 例)，エノキサパリン投与群 2.2% (15 例) であった（表 2.7.6.4.7: 14）。肺塞栓症と死亡の発現率も低く，群間差は臨床的に問題にはならない程度と考えられた。人口統計学的特性やその他の要因は，年齢などの既知の要因を除き，主要評価項目および副次評価項目の発現率に大きな影響を与えないと考えられた。

表 2.7.6.4.7: 14 治験薬投与期間の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／FAS-major

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30mg bid
FAS-mDVT, N	618	656	668
Incidence, N (%)	21 (3.4)	20 (3.0)	15 (2.2)
95% CI ^{a)}	(2.0, 4.8)	(1.7, 4.4)	(1.1, 3.4)
Risk difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	1.2	0.8	-
95% CI ^{a)}	(-0.7, 3.0)	(-0.9, 2.5)	-
p-value ^{a)}	0.2129	0.3628	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	1.51	1.36	-
95% CI	(0.79, 2.91)	(0.70, 2.63)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	1.5	1.4	-
95% CI	(0.8, 3.0)	(0.7, 2.7)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification, p-value is for testing no difference between two treatment groups.

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction.

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments.

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.4.1.2: 2

治験薬投与期間の近位型深部静脈血栓症の発現数は、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の結果と類似し、220 mg 投与群 15 例 (2.4%)、150 mg 投与群 20 例 (3.0%)、エノキサパリン投与群 10 例 (1.5%) であった (表 2.7.6.4.7: 15)。

表 2.7.6.4.7: 15 治験薬投与期間の近位型深部静脈血栓症／FAS-pDVT

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
FAS-pDVT, N	614	656	664
Incidence, N (%)	15 (2.4)	20 (3.0)	10 (1.5)
95% CI ^{a)}	(1.2, 3.7)	(1.7, 4.4)	(0.6, 2.4)
Risk difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	0.9	1.5	-
95% CI ^{a)}	(-0.6, 2.5)	(-0.1, 3.2)	-
p-value ^{a)}	0.2309	0.0602	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	1.62	2.02	-
95% CI	(0.73, 3.58)	(0.95, 4.29)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	1.6	2.1	-
95% CI	(0.7, 3.7)	(1.0, 4.4)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification, p-value is for testing no difference between two treatment groups.

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction.

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments.

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 11.4.1.2: 3

治験薬投与期間の全深部静脈血栓症の発現は FAS-tDVT 集団を対象として解析した（表 2.7.6.4.7: 16）。この解析集団は肺塞栓症を発現もしくは死亡した患者を含まないが、治験薬投与期間に肺塞栓症を発現もしくは死亡した患者は非常に少なかったため、全深部静脈血栓症の発現は主要評価項目と同様の結果であった。全深部静脈血栓症は、220 mg 投与群で 184 例（30.7%）、150 mg 投与群で 218 例（33.6%）、エノキサパリン投与群で 158 例（24.7%）であった。

表 2.7.6.4.7: 16 治験薬投与期間の全深部静脈血栓症／FAS-tDVT

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
FAS-tDVT, N	600	648	639
Incidence, N (%)	184 (30.7)	218 (33.6)	158 (24.7)
95% CI ^{a)}	(27.0, 34.4)	(30.0, 37.3)	(21.4, 28.1)
Risk difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	5.9	8.9	-
95% CI ^{a)}	(1.0, 10.9)	(4.0, 13.9)	-
p-value ^{a)}	0.0194	0.0004	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	1.24	1.36	-
95% CI	(1.03, 1.49)	(1.14, 1.62)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	1.3	1.5	-
95% CI	(1.0, 1.7)	(1.2, 2.0)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification, p-value is for testing no difference between two treatment groups

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U■■-1616, Table 11.4.1.2: 4

追跡調査期間中の全静脈血栓塞栓症と死亡は、220 mg 投与群 7 例、150 mg 投与群 7 例、エノキサパリン投与群 10 例にみられた（表 2.7.6.4.7: 17）。

表 2.7.6.4.7: 17 追跡調査期間の全静脈血栓塞栓症と死亡／FAS-op

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
	N	N	N
Treated and operated (FAS-op)	857	871	868
Entered the follow-up period ^{a)}	840	861	853
Number of patients observed for:			
<20 days	13	16	15
20 to 40 days	29	16	20
41 to 60 days	30	25	23
>60 days	768	804	795
Incidence ^{b)}	7	7	10
Asymptomatic DVT ^{c)}	2	1	4
Symptomatic DVT	2	4	2
PE	2	0	2
Death	1	2	2

a) includes the period from the end of treatment to the end of study (3 months follow-up)

b) Note: patients were counted only once in the most severe category in subcategories of DVT, PE and death

c) asymptomatic DVT detected by delayed routine venography

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U■■-1616, Table 11.4.1.2: 5

人工股関節全置換術または人工膝関節全置換術後に BIBR 1048 MS を一定範囲の用量を投与した場合の有効性が、試験 1160.19 [CTD 5.3.5.4-3, U■■-1195-01] で示されている。試験 1160.19 では、BIBR 1048 MS の初回経口投与を手術の 1～4 時間後に行ったが、本試験では、出血のリスクを抑えるために初回投与を術後 6～12 時間以内に行うことにした（手術当日に 1 日量の半分を投与）。

本試験で術後 1～6 時間以内に経口投与された患者数は 220 mg 投与群 22 例、150 mg 投与群 26 例のみであり、これらとエノキサパリン投与群を比較した発現率の差を解釈することは困難である。本試験のエノキサパリンの投与量は、米国で承認されている 30 mg 1 日 2 回（1 日量 60 mg）で、試験 1160.19 の 1 日量は 40 mg 1 日 1 回であるため、本試験の実薬対照群には、試験 1160.19 の患者よりも 1 日量にして 50%多いエノキサパリンが投与された。また、本試験でエノキサパリン投与後に観察された全静脈血栓塞栓症の発現率（25.3%）は予測（44.6%）よりもはるかに低く、エノキサパリン 30 mg 1 日 2 回投与は 40 mg 1 日 1 回投与よりも有効性が高いことが示された。

本試験の有効性の主要評価項目の結果から、人工膝関節全置換術を施行した患者における、全静脈血栓塞栓症と死亡の予防を目的とした BIBR 1048 MS 2 用量の経口投与は、エノキサパリン 30 mg 1 日 2 回の皮下注射に比しての非劣性が検証されなかった。

安全性

治験薬の曝露日数は、全投与群とも同程度で、薬効成分の平均曝露日数は 220 mg 投与群 13.4 日、150 mg 投与群 13.6 日、エノキサパリン投与群 12.5 日であった（表 2.7.6.4.7: 18）。

表 2.7.6.4.7: 18 治験薬の曝露日数／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)
Exposure days oral medication ^{a)}			
≥1	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)
≥10	801 (93.5)	823 (94.5)	807 (93.0)
≥15	295 (34.4)	348 (40.0)	310 (35.7)
Mean (SD)	13.4 (2.8)	13.6 (2.5)	13.3 (2.8)
Median (min, max)	14 (1,18)	14 (2,33 ^{b)})	14 (1,18)
Exposure days subcutaneous medication ^{a)}			
≥1	855 (99.8)	871 (100.0)	867 (99.9)
≥10	797 (93.0)	819 (94.0)	800 (92.2)
≥15	113 (13.2)	110 (12.6)	98 (11.3)
Mean (SD)	12.5 (2.7)	12.7 (2.5)	12.5 (2.7)
Median (min, max)	13 (1,17)	13 (1,32)	13 (1,17)
Total exposure for active trial medication [years]	31.4	32.5	29.6

a) Oral treatment exposure calculated as date of last oral intake minus date of first oral intake +1;

subcutaneous injection exposure calculated as date of last subcutaneous injection minus date of first subcutaneous injection +1.

b) Patient received half the required daily oral dose, 75 mg qd, for 33 days.

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 12.1: 1

〈出血〉

治験薬投与期間（治験薬の投与開始後，治験薬の最終投与日から3日後まで）にみられた大出血は少なかったが，エノキサパリン投与群の発現率（1.4%）が220 mg 投与群（0.6%）および150 mg 投与群（0.6%）よりも高かった（表 2.7.6.4.7: 19）。

BIBR 1048 MS を投与した場合，大出血が少ない一方で，全静脈血栓塞栓症の発現率が高くなったことから，安全性と有効性の両面から投与量の検討が必要であると考えられた。

表 2.7.6.4.7: 19 治験薬投与期間の大出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 30mg bid
	220 mg	150 mg	
Treated, N	857	871	868
No. patients with any MBE, N (%)	5 (0.6)	5 (0.6)	12 (1.4)
95% CI ^{a)}	(0.2, 1.4)	(0.2, 1.3)	(0.7, 2.4)
Comparison vs. enoxaparin p-value ^{a)}	0.1416	0.0942	

a) Exact 95% CI by Clopper and Pearson, p-value based on Fisher's exact test

引用元：CTD 5.3.5.4-5，試験 1160.24，U-1616，Table 12.2.2.1: 1

大出血のカテゴリー別，部位別頻度を表 2.7.6.4.7: 20 に示した。大出血に分類された出血のほとんどが，予想を上回る出血に伴う予想を上回るヘモグロビン減少（2 g/dL 以上の低下）または予想を上回る輸血量（2 単位 [日本での 4.5 単位に相当] 以上）のいずれかのカテゴリーであった。エノキサパリン投与群では 1 例が大出血のため再手術を実施し，別の 1 例が大出血のために治験薬を中止したが，BIBR 1048 MS 投与では出血による再手術および投与中止となる大出血はみられなかった。致死的な大出血は全投与群でみられなかった。大出血の多くは手術部位に発現した。220 mg 投与群の 1 例で危険臓器（眼内）に出血が発現したが，150 mg 投与群，エノキサパリン投与群では危険臓器での出血はなかった。

表 2.7.6.4.7: 20 大出血（カテゴリー別，部位別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 30 mg bid
	220 mg	150 mg	
Treated patients, N (%)	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)
Patients with any MBE, N (%)	5 (0.6)	5 (0.6)	12 (1.4)
Number of MBEs, N	5	5	14
Bleeding criteria			
>20 g/L fall in haemoglobin ^{a)}	4	5	13
Transfusion of 2 or more units ^{a)}	4	3	12
Leading to re-operation	0	0	1
Requiring treatment cessation	0	0	1
Retroperitoneal, intracranial, intraocular, or intraspinal bleeding	1	0	0
Fatal bleeding	0	0	0
Site of bleeding			
Surgical site	2	3	11
Critical organ	1	0	0
Other site	2	2	3

a) In excess of what the investigator expected

引用元：CTD 5.3.5.4-5，試験 1160.24，U-1616，Table 12.2.2.1: 2

大出血の発現時期別頻度を表 2.7.6.4.7: 21 に示した。エノキサパリン投与群では手術の2～3日後に，BIBR 1048 MS 両投与群では手術の2～6日後に多く発現した。

表 2.7.6.4.7: 21 試験薬投与期間の大出血（発現時期別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30mg bid
Treated, N (%)	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)
Patients with any MBE, N (%)	5 (0.6)	5 (0.6)	12 (1.4)
Number of MBEs, N	5	5	14
Onset day ^{a)}			
before surgery	0	0	0
day 1, onset time missing	0	0	0
day 1, during surgery	0	0	0
day 1, post-operative	0	1	1
day 2	1	1	5
day 3	1	2	6
days 4-6	2	1	0
days 7-15	1	0	2
Onset based on 1 st oral or subcutaneous dosing			
after subcutaneous and before oral dosing ^{b)}	0	0	0
after subcutaneous and after oral dosing	5	3	12
before subcutaneous and after oral dosing	0	2	2

a) Day 1 was defined as the day of surgery, includes bleeding of day 1 or before

b) Includes patients who did not receive any oral dosing

All patients with MBE received oral dose(s) in the BIBR 1048 MS 220 mg, BIBR 1048 MS 150 mg and enoxaparin treatment group

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 12.2.2.1: 3

患者ごとの最も重い出血では、臨床的に問題となる出血およびその他の小出血の発現率は、全投与群とも同程度であった（表 2.7.6.4.7: 22）。臨床的に問題となる出血は、220 mg 投与群 2.7%、150 mg 投与群 2.5%、エノキサパリン投与群 2.4%に発現し、その他の小出血は、220 mg 投与群 5.4%、150 mg 投与群 5.2%、エノキサパリン投与群 5.9%に発現した。BIBR 1048 MS の両投与群とエノキサパリン投与群の間に有意差はなかった。

表 2.7.6.4.7: 22 試験薬投与期間の最も重い出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
Treated, N (%)	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)
Patients with worst bleeding events, N (%)			
Major	5 (0.6)	5 (0.6)	12 (1.4)
Clinically relevant	23 (2.7)	22 (2.5)	21 (2.4)
Minor	46 (5.4)	45 (5.2)	51 (5.9)
None	783 (91.4)	799 (91.7)	784 (90.3)
p-value for the 3 categories of major, clinically relevant, and other vs. enoxaparin ^{a)}	0.2629	0.2243	-
p-value for the 4 categories of major, clinically-relevant, minor, and none vs. enoxaparin ^{a)}	0.2792	0.1955	-

a) Pair-wise comparison with enoxaparin using CMH test for ordered categories stratified by centre.

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 12.2.2.1: 4

大出血と臨床的に問題となる出血の発現率は、全投与群とも同程度で、220 mg 投与群 3.3%、150 mg 投与群 3.1%、エノキサパリン投与群 3.8%であった（表 2.7.6.4.7: 23）。BIBR 1048 MS 投与群とエノキサパリン投与群に有意差はみられなかった（対 220 mg 投与群：p=0.5475，対 150 mg 投与群：p=0.4226）。

表 2.7.6.4.7: 23 治験薬投与期間の大出血と臨床的に問題となる出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 30 mg bid
	220 mg	150 mg	
Treated, N (%)	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)
Patients with major / clinically- relevant bleeding, N (%)	28 (3.3)	27 (3.1)	33 (3.8)
95% CI ^{a)}	(2.1, 4.5)	(1.9, 4.3)	(2.5, 5.1)
Absolute difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	-0.5	-0.7	-
95% CI ^{a)}	(-2.3, 1.2)	(-2.4, 1.0)	-
p-value ^{a)}	0.5475	0.4226	-

a) Confidence interval and p-value based on normal approximation of independent binomial distributions.

引用元：CTD 5.3.5.4-5，試験 1160.24，U-1616，Table 12.2.2.1: 5

大出血と臨床的に問題となる出血の部位別集計を表 2.7.6.4.7: 24 に示した。全投与群で大出血と臨床的に問題となる出血は手術部位に発現しており、発現率は 220 mg 投与群 43.8%、150 mg 投与群 25.9%、エノキサパリン投与群 53.7%であり、エノキサパリン投与群で若干高かった。

表 2.7.6.4.7: 24 治験薬投与期間の大出血と臨床的に問題となる出血（部位別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 30 mg bid
	220 mg	150 mg	
	N (%)	N (%)	
Treated	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)
Patients with any major bleeding event	5 (0.6)	5 (0.6)	12 (1.4)
Patients with any clinically relevant bleeding event	24 (2.8)	22 (2.5)	25 (2.9)
Patients with any major or clinically relevant bleedings events	28 (3.3)	27 (3.1)	33 (3.8)
Number of major or clinically relevant bleedings ^{a)}	32 (100.0)	27 (100.0)	41 (100.0)
Site of bleeding ^{a)}			
Surgical site	14 (43.8)	7 (25.9)	22 (53.7)
Other site	17 (53.1)	20 (74.1)	19 (46.3)
Intraocular	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) Percentages are calculated using number of major or clinically-relevant bleedings as the denominator.

引用元：CTD 5.3.5.4-5，試験 1160.24，U-1616，Table 12.2.2.1: 6

術中および術後のドレナージにおける失血は、全投与群とも同程度であった。輸血を 1 回以上受けた患者も同程度であった。過剰な失血のため輸血を受けた患者数は、BIBR 1048 MS 投与群（220 mg 投与群 7 例，0.8%；150 mg 投与群 6 例，0.7%）の方がエノキサパリン投与群（13 例，1.5%）よりも少なかった。大出血を発現し輸血を受けた患者数も、BIBR 1048 MS 投与群（220 mg 投与群 4 例，0.5%；150 mg 投与群 4 例，0.5%）の方がエノキサパリン投与群（12 例，1.4%）よりも少なかった。大出血を発現した患者の平均輸血回数は、220 mg 投与群が 3.7 回であり、150 mg 投与群（2.3 回）とエノキサパリン投与群（2.7 回）より若干多かった。

〈有害事象〉

治験薬投与後に発現した有害事象の発現率は、全投与群とも同程度であり、220 mg 投与群 90.9%、150 mg 投与群 89.6%、エノキサパリン投与群 89.7%であった（表 2.7.6.4.7: 25）。

有害事象の多くは軽度から中等度であり、高度の有害事象を発現した患者は 220 mg 投与群 4.6%、150 mg 投与群 3.8%、エノキサパリン投与群 4.0%であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、エノキサパリン投与群で 9.9%と最も多く、220 mg 投与群 8.2%、150 mg 投与群 7.9%であった。

試験中止の原因となった有害事象の頻度は全投与群で同程度であったが、150 mg 投与群が 4.2%と最も低く、220 mg 投与群 5.4%、エノキサパリン投与群 5.9%であった。重篤な有害事象の発現率は全投与群で同程度であり、220 mg 投与群 6.9%、150 mg 投与群 6.5%、エノキサパリン投与群 5.2%であった。

表 2.7.6.4.7: 25 治験薬投与期間の有害事象の概要／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg N (%)	150 mg N (%)	30mg bid N (%)
Number of patients treated	857 (100.0)	871 (100.0)	868 (100.0)
Patients with adverse events (AE) ^{a)}	779 (90.9)	780 (89.6)	779 (89.7)
Patients with severe AEs	39 (4.6)	33 (3.8)	35 (4.0)
Patients with investigator defined drug-related AEs	70 (8.2)	69 (7.9)	86 (9.9)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	46 (5.4)	37 (4.2)	51 (5.9)
Patients with serious AEs	59 (6.9)	57 (6.5)	45 (5.2)

a) Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version ■■■ was used for reporting.

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U■■-1616, Table 12.2.2.3: 1

器官別大分類および基本語別の有害事象の発現率を表 2.7.6.4.7: 26 に示した。最も高頻度に発現した有害事象の器官別大分類は胃腸障害で、発現率は全投与群で同程度であった（220 mg 投与群 51.8%、150 mg 投与群 54.0%、エノキサパリン投与群 50.5%）。胃腸障害の中で高頻度に発現した有害事象は便秘（26.8～30.9%）、悪心（22.0～23.5%）、嘔吐（11.1～12.7%）で、発現率は全投与群で同程度であった。次に高頻度に有害事象が発現した器官別大分類は全身障害および投与局所様態であった（220 mg 投与群 47.4%、150 mg 投与群 49.7%、エノキサパリン投与群 48.6%）。

表 2.7.6.4.7: 26 主な有害事象（器官別大分類, 5%以上の発現率）／安全性解析集団

器官別大分類(System organ class)	BIBR 1048 MS				enoxaparin	
	220 mg		150 mg		30 mg bid	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
基本語(Preferred term)						
投与例数(Number of patients)	857	(100.0)	871	(100.0)	868	(100.0)
有害事象発現例数(Total with adverse events) ^{a)}	779	(90.9)	780	(89.6)	779	(89.7)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders)	444	(51.8)	470	(54.0)	438	(50.5)
便秘(Constipation)	230	(26.8)	269	(30.9)	245	(28.2)
悪心(Nausea)	200	(23.3)	205	(23.5)	191	(22.0)
嘔吐(Vomiting)	105	(12.3)	111	(12.7)	96	(11.1)
消化不良(Dyspepsia)	41	(4.8)	39	(4.5)	44	(5.1)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions)	406	(47.4)	433	(49.7)	422	(48.6)
末梢性浮腫(Oedema peripheral)	245	(28.6)	277	(31.8)	255	(29.4)
発熱(Pyrexia)	155	(18.1)	160	(18.4)	169	(19.5)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications)	294	(34.3)	313	(35.9)	306	(35.3)
処置による疼痛(Procedural pain)	111	(13.0)	114	(13.1)	83	(9.6)
処置後浮腫(Post procedural oedema)	60	(7.0)	61	(7.0)	52	(6.0)
術後貧血(Anaemia postoperative)	49	(5.7)	64	(7.3)	64	(7.4)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders)	183	(21.4)	194	(22.3)	199	(22.9)
そう痒症(Pruritus)	38	(4.4)	44	(5.1)	52	(6.0)
精神障害(Psychiatric disorders)	169	(19.7)	165	(18.9)	178	(20.5)
不眠症(Insomnia)	101	(11.8)	105	(12.1)	109	(12.6)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders)	165	(19.3)	197	(22.6)	209	(24.1)
四肢痛(Pain in extremity)	55	(6.4)	69	(7.9)	67	(7.7)
関節腫脹(Joint swelling)	40	(4.7)	36	(4.1)	44	(5.1)
関節痛(Arthralgia)	36	(4.2)	50	(5.7)	50	(5.8)
血管障害(Vascular disorders)	156	(18.2)	155	(17.8)	144	(16.6)
深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis)	97	(11.3)	105	(12.1)	72	(8.3)
臨床検査(Investigations)	146	(17.0)	150	(17.2)	164	(18.9)
体温上昇(Body temperature increased)	48	(5.6)	58	(6.7)	60	(6.9)
神経系障害(Nervous system disorders)	122	(14.2)	140	(16.0)	148	(17.1)
浮動性めまい(Dizziness)	55	(6.4)	58	(6.7)	80	(9.2)
頭痛(Headache)	37	(4.3)	46	(5.3)	37	(4.3)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	113	(13.2)	123	(14.1)	118	(13.6)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)	104	(12.1)	132	(15.2)	96	(11.1)
代謝および栄養障害(Metabolism and nutrition disorders)	89	(10.4)	78	(9.0)	87	(10.0)
血液およびリンパ系障害(Blood and lymphatic system disorders)	57	(6.7)	65	(7.5)	60	(6.9)
心臓障害(Cardiac disorders)	52	(6.1)	51	(5.9)	43	(5.0)
感染症および寄生虫症(Infections and infestations)	52	(6.1)	61	(7.0)	75	(8.6)

a) Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version [redacted] was used for reporting.

引用元 : CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U [redacted]-1616, Table 12.2.2.3: 2

有害事象の発現率はすべての年齢区分（64歳以下，65～75歳，および76歳以上）で同程度であった（表 2.7.6.4.7: 27）。

表 2.7.6.4.7: 27 有害事象（年齢別）／安全性解析集団（1/2）

器官別大分類(System organ class) ^{a)}	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg N (%)	150 mg N (%)	30 mg bid N (%)
投与例数(Number of patients)	857	871	868
Number of patients <65 years of age	350 (100.0)	358 (100.0)	340 (100.0)
Number of patients 65-75 years of age	353 (100.0)	367 (100.0)	373 (100.0)
Number of patients >75 years of age	154 (100.0)	146 (100.0)	155 (100.0)
Total with adverse events <65	317 (90.6)	335 (93.6)	309 (90.9)
Total with adverse events 65-75	321 (90.9)	319 (86.9)	329 (88.2)
Total with adverse events >75	141 (91.6)	126 (86.3)	141 (91.0)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) <65	170 (48.6)	188 (52.5)	160 (47.1)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) 65-75	196 (55.5)	202 (55.0)	198 (53.1)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) >75	78 (50.6)	80 (54.8)	80 (51.6)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) <65	175 (50.0)	179 (50.0)	166 (48.8)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) 65-75	154 (43.6)	185 (50.4)	177 (47.5)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) >75	77 (50.0)	69 (47.3)	79 (51.0)
傷害，中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) <65	112 (32.0)	134 (37.4)	124 (36.5)
傷害，中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) 65-75	119 (33.7)	121 (33.0)	133 (35.7)
傷害，中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) >75	63 (40.9)	58 (39.7)	49 (31.6)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) <65	77 (22.0)	93 (26.0)	92 (27.1)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) 65-75	66 (18.7)	72 (19.6)	76 (20.4)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) >75	40 (26.0)	29 (19.9)	31 (20.0)
精神障害(Psychiatric disorders) <65	61 (17.4)	59 (16.5)	54 (15.9)
精神障害(Psychiatric disorders) 65-75	70 (19.8)	73 (19.9)	78 (20.9)
精神障害(Psychiatric disorders) >75	38 (24.7)	33 (22.6)	46 (29.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) <65	45 (12.9)	40 (11.2)	38 (11.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) 65-75	33 (9.3)	60 (16.3)	46 (12.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) >75	35 (22.7)	23 (15.8)	34 (21.9)
血管障害(Vascular disorders) <65	57 (16.3)	62 (17.3)	51 (15.0)
血管障害(Vascular disorders) 65-75	64 (18.1)	65 (17.7)	66 (17.7)
血管障害(Vascular disorders) >75	35 (22.7)	28 (19.2)	27 (17.4)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) <65	71 (20.3)	91 (25.4)	82 (24.1)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) 65-75	70 (19.8)	74 (20.2)	86 (23.1)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) >75	24 (15.6)	32 (21.9)	41 (26.5)

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元：CTD 5.3.5.4-5，試験 1160.24，U-1616，Table 12.2.2.3.1: 1

表 2.7.6.4.7: 27 有害事象（年齢別）／安全性解析集団（2/2）

器官別大分類(System organ class) ^{a)}	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
	N (%)	N (%)	N (%)
神経系障害(Nervous system disorders) <65	53 (15.1)	65 (18.2)	67 (19.7)
神経系障害(Nervous system disorders) 65-75	53 (15.0)	52 (14.2)	55 (14.7)
神経系障害(Nervous system disorders) >75	16 (10.4)	23 (15.8)	26 (16.8)
臨床検査(Investigations) <65	52 (14.9)	49 (13.7)	55 (16.2)
臨床検査(Investigations) 65-75	66 (18.7)	66 (18.0)	67 (18.0)
臨床検査(Investigations) >75	28 (18.2)	35 (24.0)	42 (27.1)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)<65	36 (10.3)	43 (12.0)	33 (9.7)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) 65-75	45 (12.7)	63 (17.2)	35 (9.4)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) >75	23 (14.9)	26 (17.8)	28 (18.1)

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 12.2.2.3.1: 1

有害事象の発現率は腎機能障害の程度（中等度の腎機能障害：CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満，軽度の腎機能障害：50 mL/min 以上 80 mL/min 未満，正常：80 mL/min 以上）にかかわらず，全投与群とも同程度であった。ただし中等度の腎機能障害を有する患者は極めて少なく，差の検出や意義のある解釈はできなかった（表 2.7.6.4.7: 28）。

表 2.7.6.4.7: 28 有害事象（腎機能別）／安全性解析集団（1/2）

器官別大分類(System organ class) ^{a)}	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30 mg bid
	N (%)	N (%)	N (%)
投与例数(Number of patients in safety set)	857	871	868
Patients with CrCL ≥80 mL/min	426 (100.0)	387 (100.0)	414 (100.0)
Patients with CrCL 50-80 mL/min	327 (100.0)	374 (100.0)	349 (100.0)
Patients with CrCL 30-50 mL/min	86 (100.0)	89 (100.0)	91 (100.0)
Total with any AE, CrCL ≥80	394 (92.5)	359 (92.8)	384 (92.8)
Total with any AE, CrCL 50-<80	293 (89.6)	326 (87.2)	303 (86.8)
Total with any AE, CrCL 30-<50	76 (88.4)	77 (86.5)	81 (89.0)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL ≥80	220 (51.6)	210 (54.3)	190 (45.9)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL 50-<80	169 (51.7)	194 (51.9)	205 (58.7)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL 30-<50	41 (47.7)	56 (62.9)	39 (42.9)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL ≥80	210 (49.3)	201 (51.9)	209 (50.5)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL 50-<80	149 (45.6)	189 (50.5)	160 (45.8)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL 30-<50	38 (44.2)	36 (40.4)	50 (54.9)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL ≥80	140 (32.9)	144 (37.2)	152 (36.7)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL 50-<80	115 (35.2)	130 (34.8)	118 (33.8)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL 30-<50	31 (36.0)	27 (30.3)	31 (34.1)

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 12.2.2.3.1: 2

表 2.7.6.4.7: 28 有害事象（腎機能別）／安全性解析集団（2/2）

器官別大分類(System organ class) ^{a)}	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg N (%)	150 mg N (%)	30 mg bid N (%)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL ≥80	81 (19.0)	72 (18.6)	78 (18.8)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL 50-<80	65 (19.9)	70 (18.7)	77 (22.1)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL 30-<50	21 (24.4)	20 (22.5)	20 (22.0)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL ≥80	99 (23.2)	97 (25.1)	105 (25.4)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL 50-<80	63 (19.3)	74 (19.8)	70 (20.1)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL 30-<50	20 (23.3)	17 (19.1)	21 (23.1)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) CrCL ≥80	86 (20.2)	83 (21.4)	92 (22.2)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) CrCL 50-<80	59 (18.0)	89 (23.8)	89 (25.5)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) CrCL 30-<50	19 (22.1)	20 (22.5)	24 (26.4)
臨床検査(Investigations) CrCL ≥80	64 (15.0)	65 (16.8)	79 (19.1)
臨床検査(Investigations) CrCL 50-<80	59 (18.0)	65 (17.4)	61 (17.5)
臨床検査(Investigations) CrCL 30-<50	17 (19.8)	16 (18.0)	24 (26.4)
血管障害(Vascular disorders) CrCL ≥80	79 (18.5)	70 (18.1)	70 (16.9)
血管障害(Vascular disorders) CrCL 50-<80	59 (18.0)	68 (18.2)	60 (17.2)
血管障害(Vascular disorders) CrCL 30-<50	17 (19.8)	15 (16.9)	11 (12.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) CrCL ≥80	55 (12.9)	49 (12.7)	53 (12.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) CrCL 50-<80	41 (12.5)	60 (16.0)	50 (14.3)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) CrCL 30-<50	16 (18.6)	11 (12.4)	13 (14.3)
代謝および栄養障害(Metabolism and nutrition disorders) ≥80	33 (7.7)	31 (8.0)	39 (9.4)
代謝および栄養障害(Metabolism and nutrition disorders) 50-<80	41 (12.5)	34 (9.1)	40 (11.5)
代謝および栄養障害(Metabolism and nutrition disorders) 30-<50	14 (16.3)	8 (9.0)	8 (8.8)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL ≥80	51 (12.0)	56 (14.5)	44 (10.6)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL 50-<80	38 (11.6)	58 (15.5)	42 (12.0)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL 30-<50	13 (15.1)	13 (14.6)	9 (9.9)
神経系障害(Nervous system disorders) CrCL ≥80	68 (16.0)	65 (16.8)	72 (17.4)
神経系障害(Nervous system disorders) CrCL 50-<80	42 (12.8)	60 (16.0)	55 (15.8)
神経系障害(Nervous system disorders) CrCL 30-<50	12 (14.0)	12 (13.5)	19 (20.0)

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元：CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U-1616, Table 12.2.2.3.1: 2

治験薬投与期間に発現した重篤な有害事象の発現率は低く、全投与群とも同程度であった（表 2.7.6.4.7: 29）。220 mg 投与群で 59 例（6.9%）、150 mg 投与群 57 例（6.5%）、エノキサパリン投与群 45 例（5.2%）であった。最も高頻度に重篤な有害事象を発現したの器官別大分類は血管障害で、220 mg 投与群 1.8%、150 mg 投与群 1.6%、エノキサパリン投与群 0.9%に発現した。この器官別大分類で最も高頻度に発現した重篤な有害事象は深部静脈血栓症であった。

表 2.7.6.4.7: 29 治験薬投与期間の重篤な有害事象（器官別大分類, 2 例以上に発現）／安全性解析集団

器官別大分類(System organ class)	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	30mg bid
基本語(Preferred term) ^{a)}	N (%)	N (%)	N (%)
投与例数(Number of patients)	857 (100.0)	871 (100.0)	868(100.0)
重篤な有害事象発現例数(Patients with serious adverse events)	59 (6.9)	57 (6.5)	45 (5.2)
血管障害(Vascular disorders)	15 (1.8)	14 (1.6)	8 (0.9)
深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis)	10 (1.2)	9 (1.0)	5 (0.6)
血腫(Haematoma)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders)	11 (1.3)	8 (0.9)	2 (0.2)
イレウス(Ileus)	5 (0.6)	3 (0.3)	0 (0.0)
直腸出血(Rectal haemorrhage)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心(Nausea)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
心臓障害(Cardiac disorders)	9 (1.1)	10 (1.1)	9 (1.0)
心房細動(Atrial fibrillation)	6 (0.7)	2 (0.2)	4 (0.5)
狭心症(Angina pectoris)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
心筋梗塞(Myocardial infarction)	0 (0.0)	5 (0.6)	2 (0.2)
頻脈(Tachycardia)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	7 (0.8)	6 (0.7)	4 (0.5)
肺塞栓症(Pulmonary embolism)	4 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
喘息(Asthma)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症(Infections and infestations)	6 (0.7)	5 (0.6)	5 (0.6)
蜂巣炎 (Cellulitis)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
全身障害および投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)	5 (0.6)	7 (0.8)	5 (0.6)
発熱(Pyrexia)	0 (0.0)	3 (0.3)	2 (0.2)
胸痛(Chest pain)	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)
末梢性浮腫(Oedema peripheral)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
精神障害(Psychiatric disorders)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態(Confusional state)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害(Metabolism and nutrition disorders)	3 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
脱水(Dehydration)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害 (Blood and lymphatic system disorders)	2 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.5)
貧血(Anaemia)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)
傷害, 中毒および処置合併症 (Injury, poisoning and procedural complications)	2 (0.2)	4 (0.5)	6 (0.7)
切開部位出血(Incision site haemorrhage)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
臨床検査(Investigations)	2 (0.2)	4 (0.5)	3 (0.3)
ヘモグロビン減少(Haemoglobin decreased)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)	1 (0.1)	4 (0.5)	2 (0.2)
腎不全(Renal failure)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)

a) Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version [redacted] was used for reporting.

引用元 : CTD 5.3.5.4-5, 試験 1160.24, U [redacted]-1616, Table 12.3.2: 1

試験期間中に 8 例が死亡したが、治験責任医師により治験薬投与と因果関係ありと判断された死亡例はなかった。220 mg 投与群 2 例, 150 mg 投与群 2 例が治験薬投与期間中に有害事象を発現し、その後死亡した。一方, 220 mg 投与群 1 例, 150 mg 投与群 1 例, エノキサパリン投与群 2 例が投与終了後に発現した有害事象により死亡した。また, 220 mg 投与群 1 例, 150 mg 投与群 1 例がそれぞれ試験終了後に発現した有害事象により死亡した。

〈臨床検査〉

本試験の患者集団では、血液検査項目、電解質または基質に想定外の臨床検査値異常は認められなかった。また予測されたとおり、人工膝関節全置換術後にヘモグロビン量とヘマトクリット値が減少した。

肝酵素増加がみられた患者は少なく、発現例ではすべてベースライン値に回復した。220 mg 投与群 2 例およびエノキサパリン投与群 2 例で、ALT が基準値上限の 3 倍を超え、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた (Hy's law に該当) が、この 4 例の ALT は試験終了時までにはベースライン値に回復した。本試験では、同じ薬理作用 (抗トロンビン作用) を有する薬剤が肝障害の原因となることが報告された後に、広範囲の肝機能検査を設定した。肝機能検査は静脈造影のための来院時 (手術の 12~15 日後) に実施したため、術直後の観察はできなかった。ただし、ALT および AST 値異常の発現率は投与群間で同程度かエノキサパリン投与群で若干高く、また明らかな原因 (胆石症または癌) がなく Hy's Law の基準 (ALT が基準値上限の 3 倍超、およびビリルビンが基準値上限の 2 倍超) を満たした患者もなかったことから、BIBR 1048 MS 投与中 (少なくとも手術直後) の広範囲の肝機能検査が実施できなかったことは問題とはならないと考えられた。

まとめ

本試験の主目的は、人工膝関節全置換術を施行した患者を対象とし、BIBR 1048 MS 2 用量の経口投与の静脈血栓塞栓症予防効果が、エノキサパリン 30 mg 1 日 2 回皮下投与に比し非劣性である旨を検証することであった。

本試験で定義した非劣性マージン 9.2%は、過去の試験で観察されたエノキサパリンとプラセボとの深部静脈血栓症発現率の差の 66.7%を保持している。本試験で治験薬投与期間の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は、220 mg 投与群 31.1%、150 mg 投与群 33.7%、エノキサパリン投与群 25.3%であった。

また、本試験でエノキサパリンに対するリスク差は、220 mg 投与群で 5.8% (95%信頼区間：0.8, 10.8%)、150 mg 投与群で 8.4% (95%信頼区間：3.4, 13.3%) であり、各リスク差の 95%信頼区間上限はあらかじめ定義した非劣性マージン 9.2%を満たさなかった。しかし、BIBR 1048 MS の 220 mg 1 日 1 回投与および 150 mg 1 日 1 回投与は、想定上のプラセボに対する enoxaparin の有効性の 61.1%および 51.8%を確保したことから、BIBR 1048 MS (150 mg または 220 mg) を 1 日 1 回 12 ~15 日間投与した場合、プラセボより優れている可能性が示唆された。BIBR 1048 MS は本試験 1160.24 でエノキサパリン 30mg 1 日 2 回投与に比べて全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率で劣っていたが、本試験 1160.24 のデータは試験 1160.25 [CTD 5.3.5.4-6, U-1617] および試験 1160.48 [CTD 5.3.5.4-7, U-1618] の結果を否定するものではないと考えられる。

有害事象、重篤な有害事象、および投与中止の原因となった有害事象のプロファイルは、全投与群間で同程度であった。ただし大出血発現率は、エノキサパリン投与群 (1.4%) が、220 mg 投与群 (0.6%) および 150 mg 投与群 (0.6%) よりも多いと考えられた (エノキサパリン投与群との比較で、220 mg 投与群：p=0.1416, 150 mg 投与群：p=0.0942)。出血に関するその他のカテゴリーでの解析では、投与群間の差はみられなかった。

その他の安全性評価 (臨床検査やバイタルサインなど) においても、臨床的に問題となる群間差はみられなかった。

2.7.6.4.8 試験 1160.25

[CTD 5.3.5.4-6]

表 2.7.6.4.8: 1 試験方法の概略 (1/5)

目的	BIBR 1048 MS カプセル 2 用量経口投与の待機的人工膝関節全置換術施行患者に対する静脈血栓塞栓症予防効果および安全性を、エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回皮下注射と比較検討する (いずれも 8±2 日間投与)。
試験の種類	ランダム化, 並行群間, 二重盲検, ダブルダミー, 実薬対照試験
対象	<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 待機的人工膝関節全置換術を片脚のみ初めて受ける患者 2. 18 歳以上 3. 体重 40 kg 以上 4. 文書による同意が本人から得られた患者 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血性素因を持つ患者 2. 先天性または後天性の凝固能異常があり, 治験責任医師が出血の危険性が高いと判断した患者 3. 同意取得前 3 カ月以内に大手術を受けた患者, 股関節部骨折などの外傷を負った患者 4. 同意取得時に血圧コントロールの不能な高血圧などの循環器疾患を有し, 病状が安定していない患者 (治験責任医師の判断), もしくは同意取得前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症した患者 5. 脊髄または硬膜外麻酔が 3 カ所以上施行された場合, もしくは施行カ所が外傷となった場合 (この規定はスクリーニング時点では判断不可であることから, 治験実施計画書の変更 (20 年 月 日) により, 除外基準から削除され, 中止基準に追加された) 6. 出血性の脳卒中発作の既往, もしくは頭蓋内疾患 (頭蓋内出血, 腫瘍, 動静脈奇形, 動脈瘤) の既往のある患者 7. 静脈血栓塞栓症の既往のある, もしくは抗凝固療法を必要とする状態である患者 (この規定は治験実施計画書の変更 (20 年 月 日) の際, 「必要とする状態である」の記載が追加された)

表 2.7.6.4.8: 1 試験方法の概略 (2/5)

<p>対象 (続き)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 8. 同意取得前 6 カ月以内に消化管, 肺, 眼内または泌尿器に臨床的に問題となる出血の既往がある患者 9. 同意取得前 6 カ月以内に胃潰瘍または十二指腸潰瘍の既往のある患者 (この規定は治験実施計画書の変更 (20 年 月 日) の際, 「1 年以内」 から 「6 カ月以内」 に変更された) 10. 生存に影響する肝障害を有する患者 (B 型肝炎, C 型肝炎, 肝硬変, ただしジルベール症候群および A 型肝炎の完治者を除く) 11. 肝酵素上昇を示した患者 (同意取得前 1 カ月以内に中央もしくは施設測定による AST, ALT が基準値上限の 2 倍を逸脱) 12. 重篤な腎障害を有する患者 (CrCL が 30 mL/min 未満)。CrCL は血清クレアチニンの上昇もしくは腎障害が疑われる場合のみ算出する 13. 血清クレアチニンの上昇により, 静脈造影ができないと治験責任医師が判断した患者 14. 抗凝固剤, クロピドグレル, チクロピジン, abciximab, アスピリン (162 mg/日を超える量), または半減期が 12 時間を超える非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) を人工膝関節全置換術施行前 7 日間以内に使用したか, もしくは治験薬投与期間 (治験薬の投与開始後, 治験薬の最終投与日から 3 日後まで) に必要となる患者 (COX-2 選択型拮抗剤は使用可能) 15. 間欠的空気圧迫法 (IPC), 下肢の電気刺激が必要となる患者 16. 以下の a) ~c) のいずれかに該当する閉経前 (最終月経が同意取得の 1 年以内) の女性患者 <ol style="list-style-type: none"> a) 妊娠の可能性のある患者 b) 授乳中の患者 c) 妊娠の可能性のある患者で治験期間中に信頼性の高い避妊手段 (IUD, 経口, 埋め込み型もしくは注射の避妊薬, 不妊手術など) が取れない患者 17. 造影剤アレルギー (ヨードアレルギー) の既往のある患者 (治験実施計画書の変更 (20 年 月 日) の際, 「ヨードアレルギー」 が追加された) 18. 血小板減少症の既往のある患者 (ヘパリンにより誘導される血小板減少症を含む), スクリーニング時の血小板数が 100,000 /μL 未満の患者 19. ヘパリン, もしくは BIBR 1048 MS にアレルギーの既往のある患者 20. 活動性の悪性腫瘍もしくは細胞増殖抑制治療中の患者 21. 同意取得前 30 日以内に他の臨床試験に参加した患者 22. 脚を切断している患者 23. 薬物中毒またはアルコール中毒の既往があり, 治験の完了が難しい患者 24. エノキサパリンが禁忌の患者 25. 本試験, 試験 1160.48, もしくは試験 1160.24 に参加した患者
--------------------	---

表 2.7.6.4.8: 1 試験方法の概略 (3/5)

試験薬剤	被験薬 BIBR 1048 MS 75 mg, 110 mg カプセル, BIBR 1048 MS プラセボカプセル 対照薬 エノキサパリン 40 mg 皮下注射剤, エノキサパリンプラセボ皮下注射剤
観察項目 観察時期	表 2.7.6.5.2: 2 参照 治験薬投与期間: 治験薬の投与開始後, 治験薬の最終投与日から 3 日後まで 追跡調査期間: 治験薬投与期間後, 3 カ月後 (Day 91 ± 7 日) まで
投与方法 投与期間	BIBR 1048 MS またはプラセボ: 経口投与 手術後, 当日に初回投与 (1 日量の半量), 2 日目から 1 回 2 カプセルを静脈造影検査当日まで 1 日 1 回投与 エノキサパリンまたはプラセボ: 皮下投与 手術の前日に初回皮下投与。手術当日から静脈造影検査前日まで 1 日 1 回投与 BIBR 1048 MS 150 mg 投与群: BIBR 1048 MS 1 回 150 mg を 1 日 1 回 (初日のみ 75 mg, 2 日目から 1 日 150 mg) 経口投与, およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術前日から 1 日 1 回皮下投与 BIBR 1048 MS 220 mg 投与群: BIBR 1048 MS 1 回 220 mg を 1 日 1 回 (初日のみ 110 mg, 2 日目から 1 日 220 mg) 経口投与, およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術前日から 1 日 1 回皮下投与 エノキサパリン 40 mg 投与群: エノキサパリン 40 mg を 1 日 1 回 (手術の前日から投与開始) 皮下投与, および BIBR 1048 MS プラセボカプセルを 1 日 1 回 (手術当日 1 カプセル, 2 日目から 1 日 2 カプセル) 経口投与 投与期間: 8 ± 2 日間投与
併用薬 併用療法	血管の完全性, 線溶作用, 凝固能, もしくは血小板機能に影響する以下の薬剤および理学的療法は, 人工膝関節全置換術 7 日前から治験薬投与期間終了まで併用を禁止する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ヘパリン (すべて) ・非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs): ただし半減期 12 時間以内の薬剤の投与は可能 ・アスピリン (>160 mg/日), クロピドグレル, チクロピジン, abciximab ・経口ビタミン K 拮抗薬 (例: ワルファリン) ・デキストラン ・間欠的空気圧迫法 (IPC), 下肢の電気刺激

表 2.7.6.4.8: 1 試験方法の概略 (4/5)

評価項目 評価基準	<p><u>有効性</u></p> <p>有効性の主要評価項目： 治験薬投与期間の「全静脈血栓塞栓症」と死亡からなる複合評価項目。「全静脈血栓塞栓症」は、静脈造影検査で検出された近位型および遠位型の深部静脈血栓症，症候性深部静脈血栓症，および肺塞栓症を複合したものと定義する。</p> <p>有効性の副次評価項目（治験薬投与期間）：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 主要な静脈血栓塞栓症（近位型深部静脈血栓症と肺塞栓症）と静脈血栓塞栓症に起因する死亡の複合評価項目 2. 近位型深部静脈血栓症 3. 全深部静脈血栓症 4. 症候性深部静脈血栓症 5. 肺塞栓症 6. 死亡 <p>さらに追跡調査期間の全静脈血栓塞栓症と死亡の複合評価項目を評価</p> <p><u>安全性</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血 <ol style="list-style-type: none"> a) 大出血の頻度 b) 大出血と臨床的に問題となる出血 c) すべての出血（大出血と臨床的に問題となる出血，および小出血） 2. 失血量 3. 輸血 4. 有害事象 5. 有害事象による中止 6. 臨床検査 7. 身体所見 <p>大出血は以下のうちいずれかの出血事象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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もさらに 2 g/dL 以上の低下を伴うもの ・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もの ・後腹膜内，頭蓋内，眼内，もしくは脊髄内の出血（他覚所見により確認された） ・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 ・死亡に至る出血 <p>安全性の評価項目はすべて、治験薬投与期間、追跡調査期間および試験後期間を対象とした。</p>
--------------	--

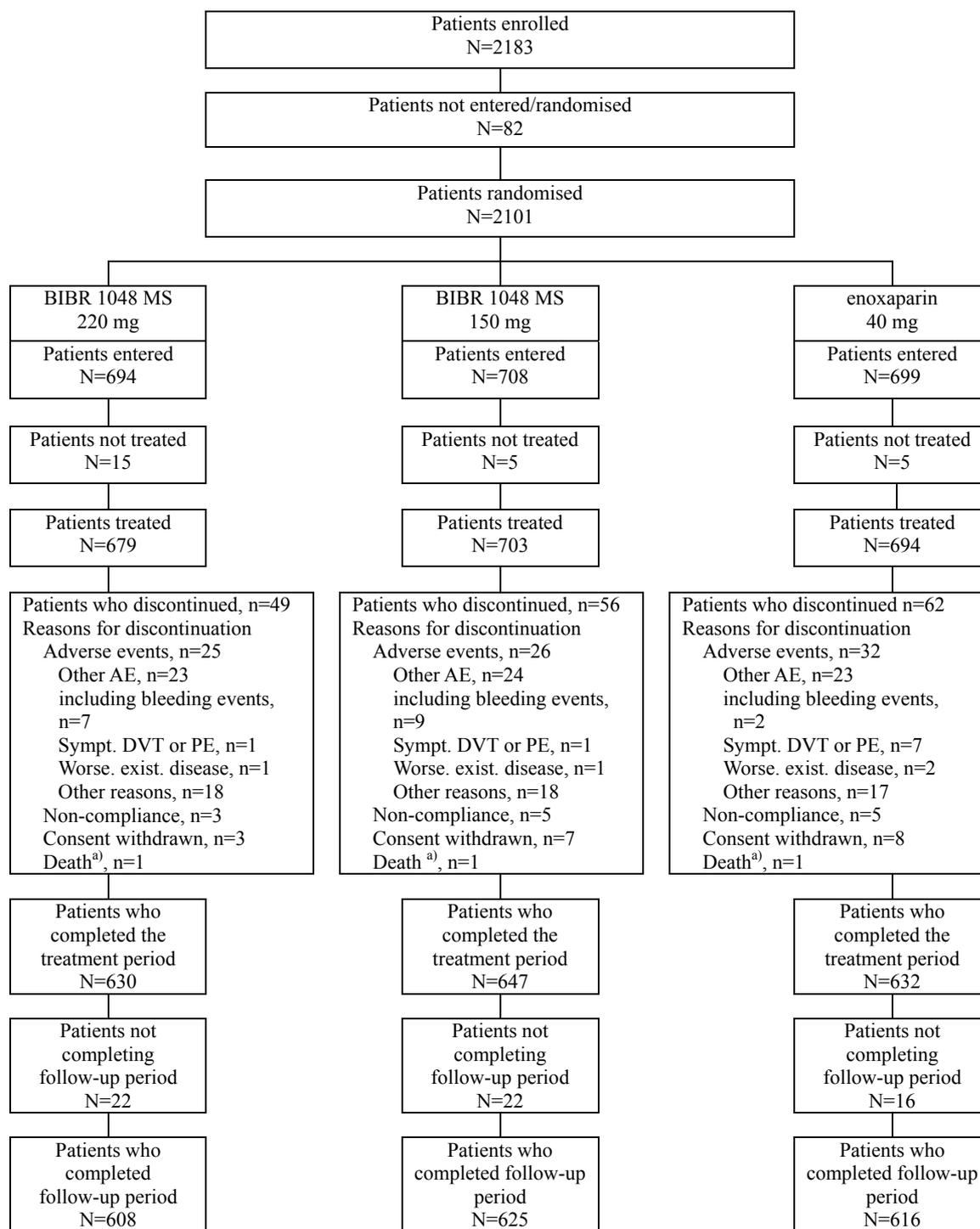
表 2.7.6.4.8: 2 観察項目・観察時期（フローチャート）

試験期間	スクリーニング期間	治験薬投与期間					追跡調査期間	
		1	2	3	4	5	6	7
Visit	1	2	3	4	5	6	7	
		手術前日	手術	術後	投与最終日	手術の4～6週間後	手術の13週間後	
Day	-7	0	1	Day 2から最終投与前日	8	35	91	
許容範囲（日数）	±7				±2	±7	±7	
患者情報および文書同意	○							
選択／除外基準（適格性の確認）	○	○						
人口統計学的特性および既往歴	○							
身体所見	○					○	○	
臨床検査	○				○	○	○	
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	
併用療法	○	○	○	○	○	○	○	
ランダム割付け		○						
人工膝関節全置換術			○					
治験薬投与：経口			○	○	○			
治験薬投与：皮下		○	○	○				
静脈血栓塞栓症または出血		○	○	○	○	○	○	
静脈造影検査（両肢）					○			
服薬状況の確認					○			
患者の試験参加の終了							○	

本試験に参加した患者の内訳を図 2.7.6.4.8: 1 に示した。

同意取得後、2183 例がスクリーニング検査を受けた。うち 82 例は選択・除外基準を満たさず、2101 例がランダム割付けされた。その内 25 例は、手術が施行されない、もしくは同意撤回などのため治験薬が投与されず、2076 例（BIBR 1048 MS 220 mg 投与群（以下、BIBR 1048 MS を省略）679 例、150 mg 投与群 703 例、エノキサパリン投与群 694 例）がランダム割付け後に治験薬を投与された（安全性解析集団）。

治験薬投与期間中に 167 例が中止または脱落した。有害事象の発現によるものが 83 例と最も多く、220 mg 投与群 25 例（3.7%）、150 mg 投与群 26 例（3.7%）、エノキサパリン投与群 32 例（4.6%）であった。そのうち出血によるものは 220 mg 投与群 7 例（1.0%）、150 mg 投与群 9 例（1.3%）、エノキサパリン投与群 2 例（0.3%）と少なく、症候性深部静脈血栓症または肺塞栓症による脱落は、220 mg 投与群 1 例、150 mg 投与群 1 例、エノキサパリン投与群 7 例にみられたのみであった。治験薬投与期間中の死亡は各投与群に 1 例ずつにみられた。60 例（220 mg 投与群 22 例、150 mg 投与群 22 例、エノキサパリン投与群 16 例）が追跡調査期間を完了しなかった。



a) during treatment period

図 2.7.6.4.8: 1 患者の内訳

引用元 : CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Figure 10.1.1

各解析集団の内訳を表 2.7.6.4.8: 3 に示した。

ランダム割付け後に治験薬の投与を受けた 2076 例中 2056 例が手術を受けた (FAS-op 集団)。FAS 集団は、手術および治験薬の投与を受けた患者の中で、静脈造影画像が評価可能であった患者、症候性の深部静脈血栓症または肺塞栓症が確認された患者、もしくは治験薬投与期間に死亡した患者すべての集団と定義した。合計 1541 例で、220 mg 投与群 503 例、150 mg 投与群 526 例、エノキサパリン投与群 512 例であった。手術が施行され、治験薬の投与を受けた患者の 75.0%で主要評価項目の評価が可能であった (FAS 集団)。

表 2.7.6.4.8: 3 解析集団内訳

Analysis set (criteria for inclusion)	BIBR 1048 MS		enoxaparin 40 mg	Total
	220 mg	150 mg		
Randomised, N	693	708	699	2101
Safety set, N (Randomised and treated ^{a)})	679	703	694	2076
FAS-op, N (%) (Treated and operated)	675 (100.0)	696 (100.0)	685 (100.0)	2056 (100.0)
Full analysis set (FAS), N (%) (evaluable venogram for distal and proximal DVT, or symptomatic DVT, PE, death)	503 (74.5)	526 (75.6)	512 (74.7)	1541 (75.0)
FAS-major, N (%) (evaluable venogram for proximal DVT, or confirmed symptomatic proximal DVT, PE, VTE-related death)	506 (75.0)	527 (75.7)	511 (74.6)	1544 (75.1)
FAS-pDVT, N (%) (evaluable venogram for proximal DVT or confirmed symptomatic proximal DVT)	506 (75.0)	525 (75.4)	510 (74.5)	1541 (75.0)
FAS-tDVT, N (%) (evaluable venogram or confirmed symptomatic DVT)	503 (74.5)	524 (75.3)	511 (74.6)	1538 (74.8)
Per-protocol set, N (%) (Patients in FAS without relevant protocol deviations)	475 (70.4)	494 (71.0)	470 (68.6)	1439 (70.0)

a) Received at least one dose of oral study medication or at least one subcutaneous injection

引用元 : CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.1: 1

FAS 集団のうち 102 例が有効性評価に関する治験実施計画書違反のために PPS 集団から除外された。除外の内訳を表 2.7.6.4.8: 4 に記載した。

表 2.7.6.4.8: 4 PPS 集団からの除外理由/FAS

	BIBR 1048 MS		enoxaparin		Total			
	220 mg		150 mg		40 mg			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)		
FAS	503	(100.0)	526	(100.0)	512	(100.0)	1541	(100.0)
Patients with at least one protocol violation leading to exclusion from the per-protocol population	28	(5.6)	32	(6.1)	42	(8.2)	102	(6.6)
Treatment < 6 days, no efficacy endpoint ^{a)}	10	(2.0)	13	(2.5)	20	(3.9)	43	(2.8)
Patient received open-label anti-coagulants during treatment period	10	(2.0)	13	(2.5)	12	(2.3)	35	(2.3)
Patient did not undergo primary unilateral elective total knee replacement	3	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)
Time between last oral dose/injection and routine venography is >24 hours	9	(1.8)	11	(2.1)	9	(1.8)	29	(1.9)
Patient had an active malignant disease or received concomitant cytostatic treatment	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)
Patient received more than 1 oral dose from another medication kit	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)

a) Patients with treatment of less than 6 days who had an evaluable venogram but did not have a distal or proximal DVT, or a symptomatic DVT, PE, and did not die.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 10.2: 1

〈人口統計学的特性〉

安全性解析集団の人口統計学的特性は3群間で同様であった(表 2.7.6.4.8: 5)。全体の平均年齢は67.7歳、女性は66.0%で、ほぼすべての患者(98.7%)が白人であった。腎機能に関しては、55.3%の患者が正常(CrCL 80 mL/min 以上)であり、軽度の障害(CrCL 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満)が34.9%、および中等度の障害(CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満)が6.3%にみられた。

表 2.7.6.4.8: 5 人口統計学的特性/安全性解析集団 (1/2)

	BIBR 1048 MS		enoxaparin		Total	
	220 mg		150 mg		40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	679(100.0)	703(100.0)	694(100.0)		2076(100.0)	
Age [years]						
Mean (SD)	67.3 (9.0)	67.5 (8.8)	68.3 (8.8)		67.7 (8.9)	
Median	68.0	68.0	69.0		68.0	
Age categories [years]						
<65	242 (35.6)	257 (36.6)	208 (30.0)		707 (34.1)	
[65-75] ^{a)}	304 (44.8)	312 (44.4)	337 (48.6)		953 (45.9)	
>75	133 (19.6)	134 (19.1)	149 (21.5)		416 (20.0)	
<70	373 (54.9)	388 (55.2)	354 (51.0)		1115 (53.7)	
≥70	306 (45.1)	315 (44.8)	340 (49.0)		961 (46.3)	
Gender						
Male	238 (35.1)	252 (35.8)	216 (31.1)		706 (34.0)	
Female	441 (64.9)	451 (64.2)	478 (68.9)		1370 (66.0)	

a) 範囲を示す場合, “[” または “(” を使用している。“[” は数字を含み, “(” は含まないことを示している。たとえば, CrCL で[30-50)は 30 mL/min 以上, 50 mL/min 未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.2:

表 2.7.6.4.8: 5 人口統計学的特性／安全性解析集団 (2/2)

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Race				
White	671 (98.8)	690 (98.2)	689 (99.3)	2050 (98.7)
Black	5 (0.7)	8 (1.1)	4 (0.6)	17 (0.8)
Asian	3 (0.4)	5 (0.7)	1 (0.1)	9 (0.4)
Height [cm]				
Missing, N	2	1	1	4
Mean, (SD)	166 (10)	166 (10)	166 (10)	166 (10)
Median	165.0	165.0	165.0	165.0
Weight [kg]				
Missing, N	0	0	1	1
Mean (SD)	82.4 (14.6)	83.3 (15.0)	82.0 (15.3)	82.6 (15.0)
Median	81.0	82.0	80.0	81.0
BMI [kg/m ²]				
Missing, N	2	1	2	5
Mean (SD)	29.9 (4.9)	30.1 (5.0)	29.8 (4.9)	29.9 (4.9)
Median	29.3	29.4	29.4	29.4
CrCL at screening [mL/min]				
Missing	26 (3.8)	26 (3.7)	17 (2.4)	69 (3.3)
<30	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
[30-50] ^{a)}	37 (5.4)	36 (5.1)	57 (8.2)	130 (6.3)
[50-80)	234 (34.5)	235 (33.4)	256 (36.9)	725 (34.9)
≥80	381 (56.1)	405 (57.6)	362 (52.2)	1148 (55.3)
Mean (SD)	89.4 (28.7)	89.6 (28.1)	86.2 (28.5)	88.4 (28.4)
Median	86.6	87.2	82.4	85.1

a) 範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，CrCLで[30-50)は30 mL/min以上，50 mL/min未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U-1617，Table 11.2:

手術関連特性（FAS-op 集団）を表 2.7.6.4.8: 6 に示した。患者の多く（54.8%）に脊髄麻酔が施行された。ほぼすべての患者で，治験薬の初回経口投与（術後 1~4 時間以内 82.1%）と初回皮下注射（術前 89.4%）が治験実施計画書に従い実施された。

表 2.7.6.4.8: 6 手術関連特性／FAS-op (1/2)

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated and operated	675 (100.0)	696 (100.0)	685 (100.0)	2056 (100.0)
Type of anaesthesia ^{a)}				
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
Spinal anaesthesia	374 (55.4)	380 (54.6)	373 (54.5)	1127 (54.8)
General anaesthesia	248 (36.7)	277 (39.8)	255 (37.2)	780 (37.9)
Other	181 (26.8)	173 (24.9)	179 (26.1)	533 (25.9)

a) Patients may be counted more than once within ‘Type of anaesthesia’

b) Surgery was delayed for >3 days after the first subcutaneous dose a day prior to planned surgery in 28 patients.

c) 時間範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，[1-2)は1時間以上，2時間未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U-1617，Table 11.2: 2

表 2.7.6.4.8: 6 手術関連特性/FAS-op (2/2)

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
1 st oral dose relative to surgery [hrs]				
No oral dose taken, N (%)	14 (2.1)	15 (2.2)	9 (1.3)	38 (1.8)
Administration or surgical time missing	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
<1	12 (1.8)	11 (1.6)	16 (2.3)	39 (1.9)
[1-2] ^{c)}	121 (17.9)	148 (21.3)	129 (18.8)	398 (19.4)
[2-4]	422 (62.5)	437 (62.8)	430 (62.8)	1289 (62.7)
(4-6)	67 (9.9)	54 (7.8)	50 (7.3)	171 (8.3)
[6-8]	6 (0.9)	5 (0.7)	13 (1.9)	24 (1.2)
(8-12]	6 (0.9)	6 (0.9)	6 (0.9)	18 (0.9)
(12-24]	25 (3.7)	17 (2.4)	30 (4.4)	72 (3.5)
>24	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
Mean (SD)	3.5 (2.9)	3.3 (3.3)	3.6 (3.4)	3.4 (3.2)
Median	3.0	2.8	3.0	3.0
Min	0.2	-12.6	-4.3	-12.6
Max	27.4	38.0	38.8	38.8
1 st s.c. dose relative to surgery [hrs] ^{b)}				
Dosing or surgery time missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
<0 (pre-surgery)	608 (90.1)	623 (89.5)	608 (88.8)	1839 (89.4)
[0-6] ^{c)}	15 (2.2)	17 (2.4)	21 (3.1)	53 (2.6)
[6-12]	42 (6.2)	41 (5.9)	42 (6.1)	125 (6.1)
[12-24]	9 (1.3)	12 (1.7)	9 (1.3)	30 (1.5)
>24	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.6)	8 (0.4)
Mean (SD)	-14.4 (30.3)	-14.2 (23.4)	-13.9 (33.5)	-14.2 (29.3)
Median	-14.2	-14.5	-14.4	-14.4
Min	-690.6	-520.3	-857.1	-857.1
Max	29.3	45.8	33.5	45.8

a) Patients may be counted more than once within ‘Type of anaesthesia’

b) Surgery was delayed for >3 days after the first subcutaneous dose a day prior to planned surgery in 28 patients.

c) 時間範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，[1-2]は1時間以上，2時間未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U-1617，Table 11.2: 2

既往歴は3群間で同様であった。最も多い既往歴は高血圧症（59.3%）で，静脈不全（25.3%），冠動脈疾患（11.2%），糖尿病（11.2%）が続いた（表 2.7.6.4.8: 7）。

表 2.7.6.4.8: 7 既往歴/安全性解析集団 (1/2)

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)	2076 (100.0)
History of hypertension	406 (59.8)	394 (56.0)	432 (62.2)	1232 (59.3)
History of venous insufficiency	161 (23.7)	187 (26.6)	177 (25.5)	525 (25.3)
Coronary artery disease	80 (11.8)	69 (9.8)	84 (12.1)	233 (11.2)
Diabetes mellitus	81 (11.9)	81 (11.5)	70 (10.1)	232 (11.2)
History of gastric or duodenal ulcer	32 (4.7)	25 (3.6)	33 (4.8)	90 (4.3)
History of VTE (DVT or PE)	25 (3.7)	25 (3.6)	27 (3.9)	77 (3.7)
Heart failure	16 (2.4)	19 (2.7)	21 (3.0)	56 (2.7)
History of liver disease	11 (1.6)	25 (3.6)	16 (2.3)	52 (2.5)
History of non-hemorrhagic stroke or TIA	12 (1.8)	14 (2.0)	15 (2.2)	41 (2.0)
History of rectal bleeding	11 (1.6)	6 (0.9)	10 (1.4)	27 (1.3)
History of inflammatory bowel disease	8 (1.2)	7 (1.0)	5 (0.7)	20 (1.0)

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U-1617，Table 11.2: 3

表 2.7.6.4.8: 7 既往歴／安全性解析集団 (2/2)

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)	2076 (100.0)
History of haematuria	3 (0.4)	8 (1.1)	5 (0.7)	16 (0.8)
History of clinically-relevant bleeding events	2 (0.3)	5 (0.7)	5 (0.7)	12 (0.6)
History of frequent nose bleeds	2 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.7)	8 (0.4)
Recent prolonged immobilization	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)
Malignancy	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Recent surgery or major trauma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
Coagulation disorder	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.2: 3

併用薬は非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) を含む抗凝固作用を有する薬剤と、心血管疾患治療薬に分けて検討を行った。併用薬は治験薬の初回投与から静脈造影実施日までに投与された薬剤とした。抗凝固剤の使用状況は3群間で同程度で、NSAIDsが63.7%と、最も多く使用されていた (表 2.7.6.4.8: 8)。

表 2.7.6.4.8: 8 併用薬 (抗凝固剤) / 安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)	2076 (100.0)
Any antithrombotic / anticoagulant medication	456 (67.2)	468 (66.6)	451 (65.0)	1375 (66.2)
NSAIDs	439 (64.7)	453 (64.4)	430 (62.0)	1322 (63.7)
Aspirin	23 (3.4)	21 (3.0)	25 (3.6)	69 (3.3)
Platelet inhibitors	23 (3.4)	22 (3.1)	22 (3.2)	67 (3.2)
Low-molecular-weight heparins	7 (1.0)	9 (1.3)	14 (2.0)	30 (1.4)
Unfractionated heparin	5 (0.7)	7 (1.0)	5 (0.7)	17 (0.8)
Vitamin K antagonists	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
Direct Thrombin Inhibitors	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other antithrombotic agents	1 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.2)

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.2: 4

心血管疾患治療薬の使用状況も3群間で同程度であり、全体の72.3%に使用された(表2.7.6.4.8: 9)。

表 2.7.6.4.8: 9 併用薬 (心血管疾患治療薬) / 安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Treated	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)	2076 (100.0)
Any cardiovascular medication	493 (72.6)	508 (72.3)	499 (71.9)	1500 (72.3)
Agents acting on the renin-angiotensin system	254 (37.4)	241 (34.3)	247 (35.6)	742 (35.7)
Beta-blocking agents	170 (25.0)	165 (23.5)	165 (23.8)	500 (24.1)
Diuretics	160 (23.6)	151 (21.5)	164 (23.6)	475 (22.9)
Cardiac therapy	144 (21.2)	147 (20.9)	146 (21.0)	437 (21.1)
Serum-lipid reducing agents	140 (20.6)	152 (21.6)	139 (20.0)	431 (20.8)
Calcium channel blockers	120 (17.7)	119 (16.9)	137 (19.7)	376 (18.1)
Vasoprotectives	85 (12.5)	84 (11.9)	80 (11.5)	249 (12.0)
Antihypertensives	38 (5.6)	40 (5.7)	44 (6.3)	122 (5.9)
Peripheral vasodilators	23 (3.4)	17 (2.4)	23 (3.3)	63 (3.0)

引用元 : CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.2: 5

有効性

有効性の主要評価項目は、治験薬投与期間(治験薬の投与開始後、治験薬の最終投与日から3日後まで)の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率で、220 mg 投与群 36.4%、150 mg 投与群 40.5%、エノキサパリン投与群 37.7%であった(表 2.7.6.4.8: 10)。エノキサパリンに対するリスク差は、220 mg 投与群-1.3% (95%信頼区間: -7.3, 4.6%)、150 mg 投与群 2.8% (95%信頼区間: -3.1, 8.7%)であった。また odds ratio は、それぞれ 0.9 (95%信頼区間: 0.7, 1.2)、1.1 (95%信頼区間: 0.9, 1.4)であった。このように BIBR 1048 MS 両投与群の治験薬投与期間の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は、あらかじめ定義された非劣性マージンの9.2%以下であった。

表 2.7.6.4.8: 10 治験薬投与期間の全静脈血栓塞栓症と死亡/FAS

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
FAS	503	526	512
Incidence, N (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
95% CI ^{a)}	(32.2, 40.6)	(36.3, 44.7)	(33.5, 41.9)
Risk difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	-1.3	2.8	-
95% CI ^{a)}	(-7.3, 4.6)	(-3.1, 8.7)	-
p-value ^{a)}	0.6648	0.3553	-
Relative risk over. enoxaparin (%) ^{b)}	0.97	1.07	-
95% CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	0.9	1.1	-
95% CI	(0.7, 1.2)	(0.9, 1.4)	-

a) based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification
p-value tested the hypothesis of no difference between two treatment groups

b) based on normal approximation of log relative risk without continuity correction

c) based on logistic regression including the main factor of treatment derived from contrast that compared the two treatments

引用元 : CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.4.1.1:

主要評価項目のうち最も発現率が高かったのは、静脈造影検査で検出された無症候性の深部静脈血栓症で、220 mg 投与群 36.0%、150 mg 投与群 39.5%、エノキサパリン投与群 35.9%であった。治験薬投与期間中の症候性深部静脈血栓症の発現は全投与群で少なく、220 mg 投与群で 1 例 (0.2%)、150 mg 投与群で 3 例 (0.6%)、エノキサパリン投与群で 8 例 (1.6%) であった。150 mg 投与群で 1 例に肺塞栓症がみられた。静脈血栓塞栓症に起因する死亡が 150 mg 投与群とエノキサパリン投与群に各 1 例みられ、静脈血栓塞栓症に起因しない死亡が 220 mg 投与群に 1 例みられた (表 2.7.6.4.8: 11)。

表 2.7.6.4.8: 11 治験薬投与期間の全静脈血栓塞栓症と死亡 (事象別) / FAS

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
FAS, N (%)	503 (100.0)	526 (100.0)	512 (100.0)
Total VTE or death during treatment period ^{a)} , N (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
asymptomatic DVT	181 (36.0)	208 (39.5)	184 (35.9)
symptomatic DVT	1 (0.2)	3 (0.6)	8 (1.6)
non-fatal PE	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
death VTE cannot be ruled out	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
death not associated with VTE	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Symptomatic DVT, PE, or death during follow-up ^{a) b)} , N	4	2	2
Location of DVT during treatment period, N (%)			
distal DVT	169 (33.6)	193 (36.7)	175 (34.2)
proximal DVT ^{c)}	13 (2.6)	18 (3.4)	17 (3.3)

a) Treatment period: from administration of first dose of study medication and ending 3 days after administration of last dose of study medication. Follow-up is from the end of treatment period to the conclusion of subject participation.

b) For BIBR 1048 MS 220 mg: 1 symptomatic DVT, 2 PE, and 1 death; for BIBR 1048 MS 150 mg: 2 symptomatic DVTs, 0 PE, and 0 death; for enoxaparin: 0 symptomatic DVT, 0 PE, 2 deaths.

c) Includes patients with confirmed proximal DVT as well as 1 patient with a distal and a proximal DVT.

Note: patients were counted only once in the most severe category in subcategories of DVT, PE and death

引用元 : CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.4.1.1:3

人口統計学的特性と手術関連特性の各因子別の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率を表 2.7.6.4.8: 12 に示した。全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は、いずれの投与群でも、69 歳以下の患者が 70 歳以上の患者よりも低かった。BMI 25 kg/m² 未満の非肥満患者は、肥満患者 (BMI 30~35 kg/m²) よりも全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が低かった。中等度の腎機能障害 (CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満) を有する患者は、腎機能が正常な患者 (CrCL 80 mL/min 以上) よりも全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が若干高いと考えられ、220 mg 投与群でより顕著であった。また投与群にかかわらず、男性は女性よりも全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が低かった。

表 2.7.6.4.8: 12 全静脈血栓塞栓症と死亡（人口統計学的特性，手術関連特性別）／FAS

Subgroup	BIBR 1048 MS						enoxaparin		
	220 mg			150 mg			40 mg		
	N	Incidence (%)		N	Incidence (%)		N	Incidence (%)	
FAS	503	183 (36.4)		526	213 (40.5)		512	193 (37.7)	
Age [years]									
<65	172	57 (33.1)		183	70 (38.3)		152	42 (27.6)	
[65-75) ^{a)}	230	90 (39.1)		239	100 (41.8)		261	111 (42.5)	
>75	101	36 (35.6)		104	43 (41.3)		99	40 (40.4)	
Age [years]									
<70	267	89 (33.3)		285	110 (38.6)		272	95 (34.9)	
≥70	236	94 (39.8)		241	103 (42.7)		240	98 (40.8)	
Gender									
Male	183	57 (31.1)		194	75 (38.7)		162	50 (30.9)	
Female	320	126 (39.4)		332	138 (41.6)		350	143 (40.9)	
Weight [kg]									
Missing	0	0 (0.0)		0	0 (0.0)		1	1 (100.0)	
<50	3	1 (33.3)		0	0 (0.0)		5	0 (0.0)	
[50-110) ^{a)}	483	173 (35.8)		504	207 (41.1)		482	183 (38.0)	
>110	17	9 (52.9)		22	6 (27.3)		24	9 (37.5)	
BMI [kg/m ²]									
Missing	2	2 (100.0)		1	0 (0.0)		1	1 (100.0)	
<25	76	19 (25.0)		78	25 (32.1)		86	24 (27.9)	
[25-30) ^{a)}	201	78 (38.8)		199	80 (40.2)		189	76 (40.2)	
[30-35]	154	64 (41.6)		155	77 (49.7)		158	59 (37.3)	
>35	70	20 (28.6)		93	31 (33.3)		78	33 (42.3)	
Creatinine clearance [mL/min]									
Missing	19	10 (52.6)		18	8 (44.4)		11	5 (45.5)	
<30	0	0 (0.0)		1	0 (0.0)		1	0 (0.0)	
[30-50) ^{a)}	27	12 (44.4)		27	12 (44.4)		38	15 (39.5)	
[50-80)	174	61 (35.1)		185	73 (39.5)		190	74 (38.9)	
≥80	283	100 (35.3)		295	120 (40.7)		272	99 (36.4)	
Time to 1 st oral dose relative to surgery [hrs]									
Time missing	1	0 (0.0)		0	0 (0.0)		0	0 (0.0)	
<1	10	4 (40.0)		8	4 (50.0)		13	4 (30.8)	
[1-2) ^{a)}	97	29 (29.9)		118	43 (36.4)		104	26 (25.0)	
[2-4]	321	116 (36.1)		339	137 (40.4)		329	124 (37.7)	
(4-6)	50	23 (46.0)		38	17 (44.7)		32	19 (59.4)	
[6-8]	3	1 (33.3)		3	2 (66.7)		9	5 (55.6)	
(8-12]	2	0 (0.0)		3	1 (33.3)		5	4 (80.0)	
(12-24]	18	10 (55.6)		15	7 (46.7)		20	11 (55.0)	
>24	1	0 (0.0)		2	2 (100.0)		0	0 (0.0)	

a) BMI などの範囲を示す場合，“[” または “(” を使用している。“[” は数字を含み，“(” は含まないことを示している。たとえば，BMI で[25-30)は 25 kg/m² 以上，30 kg/m² 未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U■■-1617，Table 11.4.1.2: 1

副次評価項目では，治験薬投与期間の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の発現率は全投与群とも同程度で，220 mg 投与群 2.6%，150 mg 投与群 3.8%，エノキサパリン投与群 3.5%であった（表 2.7.6.4.8: 13）。

表 2.7.6.4.8: 13 治験薬投与期間の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／FAS-major

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
FAS-mDVT, N	506	527	511
Incidence, N (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
95% CI ^{a)}	(1.2, 3.9)	(2.2, 5.4)	(1.9, 5.1)
Risk difference vs. enoxaparin ^{a)}	-1.0	0.3	-
95% CI ^{a)}	(-3.1, 1.2)	(-2.0, 2.6)	-
p-value ^{a)}	0.3760	0.8151	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	0.73	1.08	-
95% CI	(0.36, 1.47)	(0.58, 2.01)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	0.7	1.1	-
95% CI	(0.4, 1.5)	(0.6, 2.1)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification, p-value is for testing no difference between two treatment groups.

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction.

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.4.1.2: 2

治験薬投与期間の近位型深部静脈血栓症の発現率も全投与群とも同程度で、220 mg 投与群 2.6%、150 mg 投与群 3.4%、エノキサパリン投与群 3.3%であった（表 2.7.6.4.8: 14）。

表 2.7.6.4.8: 14 治験薬投与期間の近位型深部静脈血栓症／FAS-pDVT

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
FAS-pDVT, N	506	525	510
Incidence, N (%)	13 (2.6)	18 (3.4)	17 (3.3)
95% CI ^{a)}	(1.2, 3.9)	(1.9, 5.0)	(1.8, 4.9)
Risk difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	-0.8	0.1	-
95% CI ^{a)}	(-2.8, 1.3)	(-2.1, 2.3)	-
p-value ^{a)}	0.4715	0.9325	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	0.77	1.03	-
95% CI	(0.38, 1.57)	(0.54, 1.97)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	0.8	1.0	-
95% CI	(0.4, 1.6)	(0.5, 2.0)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification, p-value is for testing no difference between two treatment groups.

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction.

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.4.1.2: 3

治験薬投与期間の症候性深部静脈血栓症の発現は全投与群で少なく、FAS-op 集団では、220 mg 投与群 0.1% (1 例/675 例)、150 mg 投与群 0.4% (3 例/696 例)、エノキサパリン投与群 1.2% (8 例/685 例) であった。220 mg 投与群とエノキサパリン投与群の比較における p 値は 0.0385 で、150 mg 投与群とエノキサパリン投与群では 0.1414 であった。

治験薬投与期間の全深部静脈血栓症の発現は FAS-tDVT 集団を対象として解析した。この解析集団は肺塞栓症を発現または死亡した患者を含まないが、治験薬投与期間に肺塞栓症を発現または死亡した患者は非常に少なく、全深部静脈血栓症の発現は主要評価項目（全静脈血栓塞栓症と死亡）と同様に大部分が無症候性の遠位型深部静脈血栓症であった（表 2.7.6.4.8: 15）。全深部静脈

血栓症の発現率は、220 mg 投与群で 36.2%、150 mg 投与群で 40.3%、エノキサパリン投与群で 37.6%であった。

表 2.7.6.4.8: 15 治験薬投与期間の全深部静脈血栓症／FAS-tDVT

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
FAS-tDVT, N	503	524	511
Incidence, N (%)	182 (36.2)	211 (40.3)	192 (37.6)
95% CI ^{a)}	(32.0, 40.4)	(36.1, 44.5)	(33.4, 41.8)
Risk difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	-1.4	2.7	-
95% CI ^{a)}	(-7.3, 4.5)	(-3.2, 8.6)	-
p-value ^{a)}	0.6463	0.3740	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	0.96	1.07	-
95% CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	0.9	1.1	-
95% CI	(0.7, 1.2)	(0.9, 1.4)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification, p-value is for testing no difference between two treatment groups

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.4.1.2: 4

追跡投与期間の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現例は少なく、220 mg 投与群 4 例、150 mg 投与群 3 例、エノキサパリン投与群 2 例に発現した（表 2.7.6.4.8: 16）。

表 2.7.6.4.8: 16 追跡調査期間の全静脈血栓塞栓症と死亡／FAS-op

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N	N	N
Treated and operated (FAS-op)	675	696	685
Entered the follow-up period ^{a)}	658	679	665
Number of patients observed for:			
<20 days	8	13	13
20 to 40 days	31	19	22
41 to 60 days	33	36	31
>60 days	586	611	599
Incidence	4	3	2
Asymptomatic DVT ^{b)}	0	1	0
Symptomatic DVT	1	2	0
PE	2	0	0
Death	1	0	2

a) includes the period from the end of treatment to the end of study (3 months follow-up)

b) asymptomatic DVT detected by delayed routine venography

Note: patients were counted only once in the most severe category in subcategories of DVT, PE and death

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 11.4.1.2: 5

安全性

治験薬の曝露日数は全投与群とも同程度で、薬物成分の平均曝露日数は 220 mg 投与群 7.6 日、150 mg 投与群 7.6 日、エノキサパリン投与群 7.2 日であった（表 2.7.6.4.8: 17）。

表 2.7.6.4.8: 17 治験薬の曝露日数／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
Exposure days oral medication [days] ^{a)}			
≥1	661 (97.3)	681 (96.9)	677 (97.6)
≥6	634 (93.4)	649 (92.3)	635 (91.5)
≥11	23 (3.4)	26 (3.7)	19 (2.7)
Mean (SD)	7.6 (1.5)	7.6 (1.6)	7.4 (1.7)
Median (min, max)	8 (2, 14)	8 (1, 12)	8 (1, 13)
Exposure days subcutaneous medication ^{a)}			
≥1	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
≥6	629 (92.6)	630 (89.6)	618 (89.0)
≥11	20 (2.9)	23 (3.3)	18 (2.6)
Mean (SD)	7.4 (1.8)	7.3 (2.0)	7.2 (1.9)
Median (min, max)	8 (1, 13)	8 (1, 13)	7 (1, 13)
Total exposure for active trial medication [years]	13.8	14.2	13.6

a) For oral treatment calculated as date of last oral intake minus date of first oral intake +1; for subcutaneous injection calculated as date of last subcutaneous injection minus date of first subcutaneous injection +1 or day prior to surgery, whatever came later.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.1: 1

〈出血〉

治験薬投与期間（治験薬の投与開始後、治験薬の最終投与日から 3 日後まで）の大出血発現率は全投与群とも同程度で、220 mg 投与群 1.5%（10 例）、150 mg 投与群 1.3%（9 例）、エノキサパリン投与群 1.3%（9 例）であった（表 2.7.6.4.8: 18）。BIBR 1048 MS 投与群とエノキサパリン投与群に有意差はみられなかった（対 220 mg 投与群：p=0.8209, 対 150 mg 投与群：p=1.0000）。

表 2.7.6.4.8: 18 治験薬投与期間の大出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
Treated, N	679	703	694
Patients with any MBE, N (%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)
95% CI ^{a)}	(0.7, 2.7)	(0.6, 2.4)	(0.6, 2.4)
Comparison vs. enoxaparin			
p-value ^{a)}	0.8209	1.0000	

a) Exact 95% CI by Clopper and Pearson, p-value based on Fisher's exact test

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.1: 1

大出血のカテゴリー別、部位別頻度を表 2.7.6.4.8: 19, 発現時期別頻度を表 2.7.6.4.8: 20 に示した。ほとんどの大出血は手術部位に発現し、大半の大出血は手術日の Day 1 から Day 3 の間に発現した。

表 2.7.6.4.8: 19 大出血（カテゴリ一別，部位別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
Treated, N (%)	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
Patients with any MBE, N (%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)
Number of MBEs, N	11	9	9
Bleeding criteria ^{a)}			
>20 g/L fall in haemoglobin ^{b)}	7	7	7
Transfusion of 2 or more units ^{b)}	8	6	5
Leading to re-operation	3	1	1
Requiring treatment cessation	2	0	0
Retroperitoneal, intracranial, intraocular, or intraspinal bleeding	0	1	0
Fatal bleeding	0	0	0
Site of bleeding			
Surgical site	9	7	9
Critical organ	1	1	0
Other site	1	1	0

a) One event could have fulfilled several bleeding criteria

b) In excess of what the investigator expected

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U-1617，Table 12.2.2.1: 1

表 2.7.6.4.8: 20 治験薬投与期間の大出血（発現時期別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
Treated, N (%)	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
Patients with any MBE, N (%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)
Number of MBEs	11	9	9
Onset day ^{a)}			
before surgery	0	0	1
day 1, onset time missing	0	1	0
day 1, during surgery	1	2	1
day 1, post-operative	2	3	5
day 2	1	0	1
day 3	2	1	1
days 4-6	4	0	0
days 7-15	1	2	0
Onset based on 1 st oral or subcutaneous dosing			
after subcutaneous and before oral dosing ^{b) c)}	2	5	5
after subcutaneous and after oral dosing	9	4	3
before subcutaneous and after oral dosing	0	0	1

a) Day 1 was defined as the day of surgery, includes bleeding of day 1 or before

b) Includes patients who did not receive any oral dosing

c) 0, 1 and 0 patient(s) with MBE did not receive any oral dosing in the BIBR 1048 MS 220 mg, BIBR 1048 MS 150 mg and enoxaparin treatment group

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U-1617，Table 12.2.2.1:

患者ごとの治験薬投与期間に発現した最も重い出血では，臨床的に問題となる出血およびその他の小出血は全投与群とも同程度であった（表 2.7.6.4.8: 21）。臨床的に問題となる出血の発現率は，220 mg 投与群 5.9%，150 mg 投与群 6.8%，エノキサパリン投与群 5.3%であり，その他の小出血は220 mg 投与群 8.8%，150 mg 投与群 8.4%，エノキサパリン投与群 9.9%であった。BIBR 1048 MS 投与群とエノキサパリン投与群の発現率に群間差は認められなかった。

表 2.7.6.4.8: 21 治験薬投与期間の最も重い出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
Treated, N (%)	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
Patients with worst bleeding events, N (%)			
Major	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)
Clinically-relevant	40 (5.9)	48 (6.8)	37 (5.3)
Minor	60 (8.8)	59 (8.4)	69 (9.9)
None	569 (83.8)	587 (83.5)	579 (83.4)
p-value for the 3 categories of major, clinically relevant, and other vs. enoxaparin ^{a)}	0.6260	0.4235	-
p-value for the 4 categories of major, clinically-relevant, minor, and none vs. enoxaparin ^{a)}	0.8058	0.7435	-

a) Pair-wise comparison with enoxaparin using CMH test for ordered categories stratified by centre.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.1: 4

大出血と臨床的に問題となる出血の発現率は、220 mg 投与群 7.4%、150 mg 投与群 8.1%、エノキサパリン投与群 6.6%であった（表 2.7.6.4.8: 22）。BIBR 1048 MS 投与群とエノキサパリン投与群の発現率に有意差はなかった（対 220 mg 投与群：p=0.5933, 対 150 mg 投与群：p=0.2895）。

表 2.7.6.4.8: 22 治験薬投与期間の大出血と臨床的に問題となる出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
Treated, N (%)	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
Patients with major / clinically-relevant bleeding, N (%)	50 (7.4)	57 (8.1)	46 (6.6)
95% CI ^{a)}	(5.4, 9.3)	(6.1, 10.1)	(4.8, 8.5)
Absolute difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	0.7	1.5	-
95% CI ^{a)}	(-2.0, 3.4)	(-1.3, 4.2)	-
p-value ^{a)}	0.5933	0.2895	-

a) Confidence interval and p-value based on normal approximation of independent binomial distributions.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.1: 5

大出血と臨床的に問題となる出血は、220 mg 投与群の 50 例で 60 件、150 mg 投与群の 57 例で 59 件、エノキサパリン投与群の 46 例で 50 件に発現した。大出血と臨床的に問題となる出血の多くは全投与群で手術部位に発現し、手術部位の発現率は 220 mg 投与群 61.7%、150 mg 投与群 59.3%、エノキサパリン投与群 84.0%と、BIBR 1048 MS 投与群よりエノキサパリン投与群で高かった。

表 2.7.6.4.8: 23 治験薬投与期間の大出血と臨床的に問題となる出血（部位別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
Patients with any major bleeding event	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)
Patients with any clinically-relevant bleeding event	43 (6.3)	49 (7.0)	38 (5.5)
Patients with any major or clinically-relevant bleeding events	50 (7.4)	57 (8.1)	46 (6.6)
Number of major or clinically-relevant bleedings ^{a)}	60 (100.0)	59 (100.0)	50 (100.0)
Site of bleeding ^{a)}			
Surgical site	37 (61.7)	35 (59.3)	42 (84.0)
Other site	21 (35.0)	23 (39.0)	8 (16.0)
Retroperitoneal	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)

a) Percentages are calculated using number of major or clinically-relevant bleedings as the denominator.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.1: 7

〈有害事象〉

有害事象の発現率は全投与群において同程度であり, 220 mg 投与群 78.2%, 150 mg 投与群 79.7%, エノキサパリン投与群 80.0%であった (表 2.7.6.4.8: 24)。有害事象の多くは軽度または中等度で, 高度の有害事象は 220 mg 投与群 2.8%, 150 mg 投与群 2.6%, エノキサパリン投与群 1.9%であった。治験責任医師により治験薬と因果関係がありと判断された有害事象の発現率は全投与群とも同程度であり, 220 mg 投与群 10.2%, 150 mg 投与群 9.8%, エノキサパリン投与群 10.5%であった。試験中止の原因となった有害事象の発現率も全投与群で同程度であったが, エノキサパリン投与群が 4.6%と最も高く, 220 mg 投与群 3.7%, 150 mg 投与群 3.7%であった。重篤な有害事象の発現率も全投与群で同程度であったが, 220 mg 投与群が 4.6%と最も低く, 150 mg 投与群 6.3%, エノキサパリン投与群 6.2%であった。

表 2.7.6.4.8: 24 有害事象の概要／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of patients treated	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
Patients with adverse events (AE) ^{a)}	531 (78.2)	560 (79.7)	555 (80.0)
Patients with severe AEs	19 (2.8)	18 (2.6)	13 (1.9)
Patients with investigator defined drug-related AEs	69 (10.2)	69 (9.8)	73 (10.5)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	25 (3.7)	26 (3.7)	32 (4.6)
Patients with serious AEs	31 (4.6)	44 (6.3)	43 (6.2)

a) A patient may be counted in more than one seriousness criterion. Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version [redacted] was used for reporting.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.3: 1

器官別大分類別, 基本語別の有害事象の発現率は, 全体として全投与群で同程度であった (表 2.7.6.4.8: 25)。最も発現率が高かった有害事象の器官別大分類は胃腸障害で, 発現率は全投与群で同程度であった (220 mg 投与群 40.4%, 150 mg 投与群 41.1%, エノキサパリン投与群 44.1%)。胃腸障害で最も高頻度に発現した有害事象は悪心 (範囲: 19.6~24.9%), 嘔吐 (16.1~17.1%), 便秘 (9.2~11.1%) で, いずれの有害事象もエノキサパリン投与群の発現率が BIBR 1048 MS 投与群よ

り若干高かった。次に高頻度に有害事象が発現した器官別大分類は血管障害で（220 mg 投与群 24.0%，150 mg 投与群 29.9%，エノキサパリン投与群 29.8%），血管障害で最も高頻度に発現した有害事象はいずれの投与群でも深部静脈血栓症であった。

表 2.7.6.4.8: 25 主な有害事象（器官別大分類別，5%以上の発現率）／安全性解析集団

器官別大分類(System organ class) 基本語(Preferred term)	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg		40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
投与例数(Number of patients)	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
有害事象発現例数(Total with adverse events) ^{a)}	531 (78.2)	560 (79.7)	555 (80.0)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders)	274 (40.4)	289 (41.1)	306 (44.1)
悪心(Nausea)	136 (20.0)	138 (19.6)	173 (24.9)
嘔吐(Vomiting)	112 (16.5)	113 (16.1)	119 (17.1)
便秘(Constipation)	71 (10.5)	65 (9.2)	77 (11.1)
下痢(Diarrhoea)	27 (4.0)	41 (5.8)	24 (3.5)
血管障害(Vascular disorders)	163 (24.0)	210 (29.9)	207 (29.8)
深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis)	84 (12.4)	119 (16.9)	98 (14.1)
低血圧(Hypotension)	19 (2.8)	37 (5.3)	34 (4.9)
傷害，中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications)	152 (22.4)	145 (20.6)	165 (23.8)
処置後血腫(Post-procedural haematoma)	28 (4.1)	31 (4.4)	40 (5.8)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions)	146 (21.5)	156 (22.2)	136 (19.6)
発熱(Pyrexia)	54 (8.0)	66 (9.4)	62 (8.9)
末梢性浮腫(Oedema peripheral)	51 (7.5)	55 (7.8)	53 (7.6)
精神障害(Psychiatric disorders)	111 (16.3)	111 (15.8)	117 (16.9)
不眠症(Insomnia)	66 (9.7)	65 (9.2)	69 (9.9)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders)	68 (10.0)	84 (11.9)	64 (9.2)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders)	59 (8.7)	72 (10.2)	84 (12.1)
神経系障害(Nervous system disorders)	61 (9.0)	56 (8.0)	61 (8.8)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders)	58 (8.5)	46 (6.5)	41 (5.9)
臨床検査(Investigations)	44 (6.5)	52 (7.4)	48 (6.9)
感染症および寄生虫症(Infections and infestations)	42 (6.2)	31 (4.4)	48 (6.9)

a) Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version [redacted] was used for reporting.

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U [redacted]-1617，Table 12.2.2.3: 2

有害事象の発現率は高齢の患者で高い傾向がみられた（表 2.7.6.4.8: 26）。65 歳未満の患者での有害事象発現率は，220 mg 投与群 73.1%，150 mg 投与群 79.8%，エノキサパリン投与群 77.9%，65 歳以上 75 歳以下の患者ではそれぞれ 79.6%，79.8%，80.7%，76 歳以上の患者ではそれぞれ 85.0%，79.1%，81.2%であった。胃腸障害は，いずれの投与群においても同様に，高齢の患者で発現率が高く，特に 220 mg 投与群でその傾向が顕著であった。精神障害が 220 mg 投与群の 75 歳超の患者で高頻度にみられた。

表 2.7.6.4.8: 26 治験薬投与期間の有害事象（年齢別）／安全性解析集団（1/2）

器官別大分類(System org an class) ^{a)}	BIBR 1048 MS		enoxaparin	
	220 mg		40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
投与例数(Number of patients)	679	703	694	
Number of patients <65 years of age	242 (100.0)	257 (100.0)	208 (100.0)	
Number of patients 65-75 years of age	304 (100.0)	312 (100.0)	337 (100.0)	
Number of patients >75 years of age	133 (100.0)	134 (100.0)	149 (100.0)	
Total with adverse events <65	177 (73.1)	205 (79.8)	162 (77.9)	
Total with adverse events 65-75	242 (79.6)	249 (79.8)	272 (80.7)	
Total with adverse events >75	113 (85.0)	106 (79.1)	121 (81.2)	
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) <65	81 (33.5)	97 (37.7)	76 (36.5)	
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) 65-75	125 (41.1)	128 (41.0)	157 (46.6)	
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) >75	68 (51.1)	64 (47.8)	73 (49.0)	
血管障害(Vascular disorders) <65	51 (21.1)	76 (29.6)	48 (23.1)	
血管障害(Vascular disorders) 65-75	74 (24.3)	94 (30.1)	113 (33.5)	
血管障害(Vascular disorders) >75	38 (28.6)	40 (29.9)	48 (32.2)	
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) <65	51 (21.1)	46 (17.9)	49 (23.6)	
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) 65-75	73 (24.0)	69 (22.1)	77 (22.8)	
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) >75	28 (21.1)	30 (22.4)	39 (26.2)	
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) <65	44 (18.2)	51 (19.8)	40 (19.2)	
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) 65-75	72 (23.7)	76 (24.4)	63 (18.7)	
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) >75	31 (23.3)	29 (21.6)	33 (22.1)	
精神障害(Psychiatric disorders) <65	20 (8.3)	42 (16.3)	27 (13.0)	
精神障害(Psychiatric disorders) 65-75	57 (18.8)	46 (14.7)	59 (17.5)	
精神障害(Psychiatric disorders) >75	34 (25.6)	23 (17.2)	31 (20.8)	
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) <65	22 (9.1)	36 (14.0)	20 (9.6)	
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) 65-75	25 (8.2)	35 (11.2)	36 (10.7)	
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) >75	21 (15.8)	13 (9.7)	8 (5.4)	
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) <65	25 (10.3)	33 (12.8)	33 (15.9)	
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) 65-75	28 (9.2)	27 (8.7)	34 (10.1)	
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) >75	6 (4.5)	12 (9.0)	17 (11.4)	
神経系障害(Nervous system disorders) <65	18 (7.4)	20 (7.8)	15 (7.2)	
神経系障害(Nervous system disorders) 65-75	30 (9.9)	20 (6.4)	30 (8.9)	
神経系障害(Nervous system disorders) >75	13 (9.8)	16 (11.9)	16 (10.7)	
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) <65	15 (6.2)	20 (7.8)	7 (3.4)	
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) 65-75	27 (8.9)	15 (4.8)	26 (7.7)	
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) >75	16 (12.0)	11 (8.2)	8 (5.4)	
臨床検査(Investigations) <65	17 (7.0)	17 (6.6)	16 (7.7)	
臨床検査(Investigations) 65-75	17 (5.6)	23 (7.4)	17 (5.0)	
臨床検査(Investigations) >75	10 (7.5)	12 (9.0)	15 (10.1)	

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元 : CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.3.1: 1

表 2.7.6.4.8: 26 治験薬投与期間の有害事象（年齢別）／安全性解析集団（2/2）

器官別大分類(System organ class) ^{a)}	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
感染症および寄生虫症(Infections and infestations) <65	9 (3.7)	9 (3.5)	16 (7.7)
感染症および寄生虫症(Infections and infestations) 65-75	21 (6.9)	15 (4.8)	20 (5.9)
感染症および寄生虫症(Infections and infestations) >75	12 (9.0)	7 (5.2)	12 (8.1)

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.3.1: 1

腎機能別に有害事象の発現率を比較すると、220 mg 投与群では腎機能の低い患者で有害事象の発現率（主に胃腸障害）が高くなったが、150 mg 投与群およびエノキサパリン投与群ではその傾向はみられなかった（表 2.7.6.4.8: 27）。

表 2.7.6.4.8: 27 有害事象（腎機能別）／安全性解析集団（1/2）

器官別大分類(System organ class) ^{a)}	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
投与例数(Number of patients in safety set)	679	703	694
Patients with CrCL ≥80 mL/min	381 (100.0)	405 (100.0)	362 (100.0)
Patients with CrCL 50- <80 mL/min	234 (100.0)	235 (100.0)	256 (100.0)
Patients with CrCL 30- <50 mL/min	37 (100.0)	36 (100.0)	57 (100.0)
Total with any AE, CrCL ≥80	292 (76.6)	324 (80.0)	287 (79.3)
Total with any AE, CrCL 50- <80	186 (79.5)	185 (78.7)	206 (80.5)
Total with any AE, CrCL 30- <50	32 (86.5)	28 (77.8)	48 (84.2)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL ≥80	135 (35.4)	154 (38.0)	150 (41.4)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL 50- <80	109 (46.6)	110 (46.8)	124 (48.4)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL 30- <50	21 (56.8)	13 (36.1)	26 (45.6)
血管障害(Vascular disorders) CrCL ≥80	88 (23.1)	123 (30.4)	108 (29.8)
血管障害(Vascular disorders) CrCL 50- <80	58 (24.8)	72 (30.6)	71 (27.7)
血管障害(Vascular disorders) CrCL 30- <50	7 (18.9)	8 (22.2)	22 (38.6)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL ≥80	96 (25.2)	85 (21.0)	85 (23.5)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL 50- <80	46 (19.7)	46 (19.6)	60 (23.4)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL 30- <50	6 (16.2)	9 (25.0)	15 (26.3)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL ≥80	79 (20.7)	90 (22.2)	71 (19.6)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL 50- <80	54 (23.1)	49 (20.9)	47 (18.4)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL 30- <50	9 (24.3)	9 (25.0)	15 (26.3)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL ≥80	49 (12.9)	65 (16.0)	51 (14.1)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL 50- <80	49 (20.9)	35 (14.9)	50 (19.5)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL 30- <50	7 (18.9)	6 (16.7)	12 (21.1)

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.3.1: 2

表 2.7.6.4.8: 27 有害事象（腎機能別）／安全性解析集団（2/2）

器官別大分類(System organ class) ^{a)}	BIBR 1048 MS				enoxaparin	
	220 mg		150 mg		40 mg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) CrCL ≥80	42	(11.0)	46	(11.4)	52	(14.4)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) CrCL 50- <80	16	(6.8)	21	(8.9)	20	(7.8)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders) CrCL 30- <50	0	(0.0)	2	(5.6)	10	(17.5)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL ≥80	38	(10.0)	57	(14.1)	37	(10.2)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL 50- <80	22	(9.4)	21	(8.9)	23	(9.0)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL 30- <50	5	(13.5)	4	(11.1)	3	(5.3)
神経系障害(Nervous system disorders) CrCL ≥80	39	(10.2)	25	(6.2)	30	(8.3)
神経系障害(Nervous system disorders) CrCL 50- <80	17	(7.3)	24	(10.2)	26	(10.2)
神経系障害(Nervous system disorders) CrCL 30- <50	3	(8.1)	4	(11.1)	5	(8.8)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL ≥80	31	(8.1)	32	(7.9)	20	(5.5)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL 50- <80	19	(8.1)	10	(4.3)	17	(6.6)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL 30- <50	6	(16.2)	2	(5.6)	2	(3.5)

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元：CTD 5.3.5.4-6, 試験 1160.25, U-1617, Table 12.2.2.3.1: 2

治験薬投与期間に発現した重篤な有害事象の発現率は、220 mg 投与群が 4.6%と若干低く、150 mg 投与群 6.3%、エノキサパリン投与群 6.2%であった（表 2.7.6.4.8: 28）。最も高頻度に重篤な有害事象が発現した器官別大分類は血管障害で、220 mg 投与群 9 例(1.3%)、150 mg 投与群 16 例(2.3%)、エノキサパリン投与群 14 例(2.0%)に発現した。血管障害で最も高頻度に発現した重篤な有害事象は深部静脈血栓症であった。次に高頻度に発現した器官別大分類は心臓障害で、220 mg 投与群 5 例(0.7%)、150 mg 投与群 9 例(1.3%)、エノキサパリン投与群 5 例(0.7%)に発現した。

表 2.7.6.4.8: 28 治験薬投与期間に発現した重篤な有害事象（器官別大分類，2 例以上に発現）
／安全性解析集団

器官別大分類(System organ class) 基本語(Preferred term) ^{a)}	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg N (%)	150 mg N (%)	40 mg N (%)
投与例数(Number of patients)	679 (100.0)	703 (100.0)	694 (100.0)
重篤な有害事象発現例数(Patients with serious adverse events)	31 (4.6)	44 (6.3)	43 (6.2)
血管障害(Vascular disorders)	9 (1.3)	16 (2.3)	14 (2.0)
深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis)	6 (0.9)	13 (1.8)	9 (1.3)
血栓症(Thrombosis)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
創傷出血(Wound haemorrhage)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)
心臓障害(Cardiac disorders)	5 (0.7)	9 (1.3)	5 (0.7)
心不全(Cardiac failure)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症(Angina pectoris)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
心筋梗塞(Myocardial infarction)	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)
心房細動(Atrial fibrillation)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症(Injury, poisoning and procedural complications)	6 (0.9)	5 (0.7)	8 (1.2)
処置後血腫(Post procedural haematoma)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
創部分泌(Wound secretion)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害(Musculoskeletal and connective tissue disorders)	4 (0.6)	5 (0.7)	6 (0.9)
関節運動範囲減少(Joint range of motion decreased)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)
関節腫脹(Joint swelling)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)
四肢痛(Pain in extremity)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症(Infections and infestations)	3 (0.4)	5 (0.7)	4 (0.6)
丹毒(Erysipelas)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions)	4 (0.6)	4 (0.6)	2 (0.3)
発熱(Pyrexia)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	2 (0.3)	3 (0.4)	4 (0.6)
肺塞栓症(Pulmonary embolism)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
臨床検査(Investigations)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少(Haemoglobin decreased)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)

a) Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version ■■■ was used for reporting.

引用元：CTD 5.3.5.4-6，試験 1160.25，U■■-1617，Table 12.3.2:1

本試験で合計 9 例の死亡が確認された。3 例が治験薬投与期間，4 例が追跡調査期間，2 例が試験後期間に死亡した。治験薬投与期間中の 3 例は各投与群 1 例ずつで，追跡調査期間の 4 例は，220 mg 投与群 2 例とエノキサパリン投与群 2 例であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象による死亡例はなかった。

〈臨床検査〉

臨床検査については，血液検査項目，電解質および基質に想定外の所見は特にみられなかった。肝酵素増加がみられた患者は少なく，ALT が基準値上限の 5 倍を上回った患者が合計 18 例（各投与群 6 例ずつ）に認められ，うち 2 例（いずれも 150 mg 投与群）は基準値上限の 20 倍超であったが，これらの ALT 増加は 1 例を除きすべてベースライン値に回復した。AST 増加は ALT 増加よりも発現率が低かった。基準値上限の 5 倍を上回る AST 増加がみられたのは 220 mg 投与群 2

例, 150 mg 投与群 5 例, エノキサパリン投与群 2 例であった。AST 増加の多くは手術直後に発現し, すべての患者でベースライン値に回復した。

総ビリルビン増加は全投与群でほとんどみられなかった。手術直後でも総ビリルビン増加の発現例は少なく, 治験薬投与後における基準値上限の 2 倍を上回る総ビリルビン増加は 220 mg 投与群 2 例, 150 mg 投与群 2 例, エノキサパリン投与群 3 例に認められた。なお, 150 mg 投与群の 1 例が, 基準値上限の 2 倍を上回る総ビリルビン増加と基準値上限の 3 倍を上回る ALT 増加 (Hy's Law に該当) を発現した。

まとめ

BIBR 1048 MS 220 mg 1 日 1 回, および BIBR 1048 MS 150 mg 1 日 1 回経口投与を, 主要評価項目 (全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率) についてエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回皮下投与と比較したところ, あらかじめ定義された非劣性マージンを満たし, 非劣性が検証された。全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は, BIBR 1048 MS 220 mg 投与群が最も低く, 次いでエノキサパリン投与群, BIBR 1048 MS 150 mg 投与群であった。

血栓塞栓関連事象の発現は 220 mg 投与群で最も低い傾向がみられ, エノキサパリン投与群では若干高く, 150 mg 投与群はエノキサパリン投与群よりわずかに高かった。BIBR 1048 MS 220 mg 投与群ではわずかに大出血の発現頻度が高くなったが, BIBR 1048 MS の安全性プロファイルはエノキサパリンとおおむね一致し, BIBR 1048 MS 150 mg 投与群とエノキサパリン投与群はほぼ同じであった。

結論として, 人工膝関節全置換術を施行した患者に対する BIBR 1048 MS (150 mg および 220 mg) 1 日 1 回 6~10 日間投与による静脈血栓塞栓症予防効果は, エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与に対して非劣性であることが検証された。これらの 3 投与群の安全性プロファイルはほぼ同様であった。

表 2.7.6.4.9: 1 試験方法の概略 (2/5)

<p>対象 (続き)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 9. 同意取得前 6 カ月以内に胃潰瘍または十二指腸潰瘍の既往のある患者 (この規定は治験実施計画書の変更 (20 年 月 日) の際, 「1 年以内」 から 「6 カ月以内」 に変更された) 10. 生存に影響する肝障害を有する患者 (B 型肝炎, C 型肝炎, 肝硬変, ただし, ジルベール症候群および A 型肝炎の完治者を除く) 11. 肝酵素上昇を示した患者 (同意取得前 1 カ月以内に中央もしくは施設測定による AST, ALT が基準値上限の 2 倍を逸脱) 12. 重篤な腎障害を有する患者 (CrCL が 30 mL/min 未満)。CrCL は血清クレアチニンの上昇もしくは腎障害が疑われる場合のみ算出する 13. 血清クレアチニンの上昇により, 静脈造影ができないと治験責任医師が判断した患者 14. 抗凝固剤, クロピドグレル, チクロピジン, abciximab, アスピリン (162 mg/日を超える量), または半減期が 12 時間を超える非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) を人工股関節全置換術施行前 7 日間以内に使用, もしくは治験薬投与期間 (治験薬の投与開始後, 治験薬の最終投与日から 3 日後まで) に必要となる患者 (COX-2 選択型拮抗剤は使用可能) 15. 間欠的空気圧迫法 (IPC), 下肢の電気刺激が必要となる患者 16. 以下の a)~c)のいずれかに該当する閉経前 (最終月経が同意取得の 1 年以内) の女性患者 <ol style="list-style-type: none"> a) 妊娠の可能性のある患者 b) 授乳中の患者 c) 妊娠の可能性のある患者で治験期間中に信頼性の高い避妊手段 (IUD, 経口, 埋め込み型もしくは注射の避妊薬, 不妊手術など) が取れない患者 17. 造影剤アレルギー (ヨードアレルギー) の既往のある患者 (この規定は, 治験実施計画書の変更 (20 年 月 日) の際, 「ヨードアレルギー」 が追加された) 18. 血小板減少症の既往のある患者 (ヘパリンにより誘導される血小板減少症を含む), 同意取得時の血小板数が 100,000 /μL 未満の患者 19. ヘパリン, もしくは BIBR 1048 MS にアレルギーの既往のある患者 20. 活動性の悪性腫瘍もしくは細胞増殖抑制治療中の患者 21. 同意取得前 30 日以内に他の臨床試験に参加した患者 22. 脚を切断している患者 23. 薬物中毒またはアルコール中毒の既往があり, 治験の完了が難しい患者 24. エノキサパリンが禁忌の患者 25. 本試験, 試験 1160.25, もしくは試験 1160.24 の治験に参加した患者
<p>試験薬剤</p>	<p>被験薬 BIBR 1048 MS 75 mg, 110 mg カプセル, BIBR 1048 MS プラセボカプセル</p> <p>対照薬 エノキサパリン 40 mg 皮下注射剤, エノキサパリンプラセボ皮下注射剤</p>

表 2.7.6.4.9: 1 試験方法の概略 (3/5)

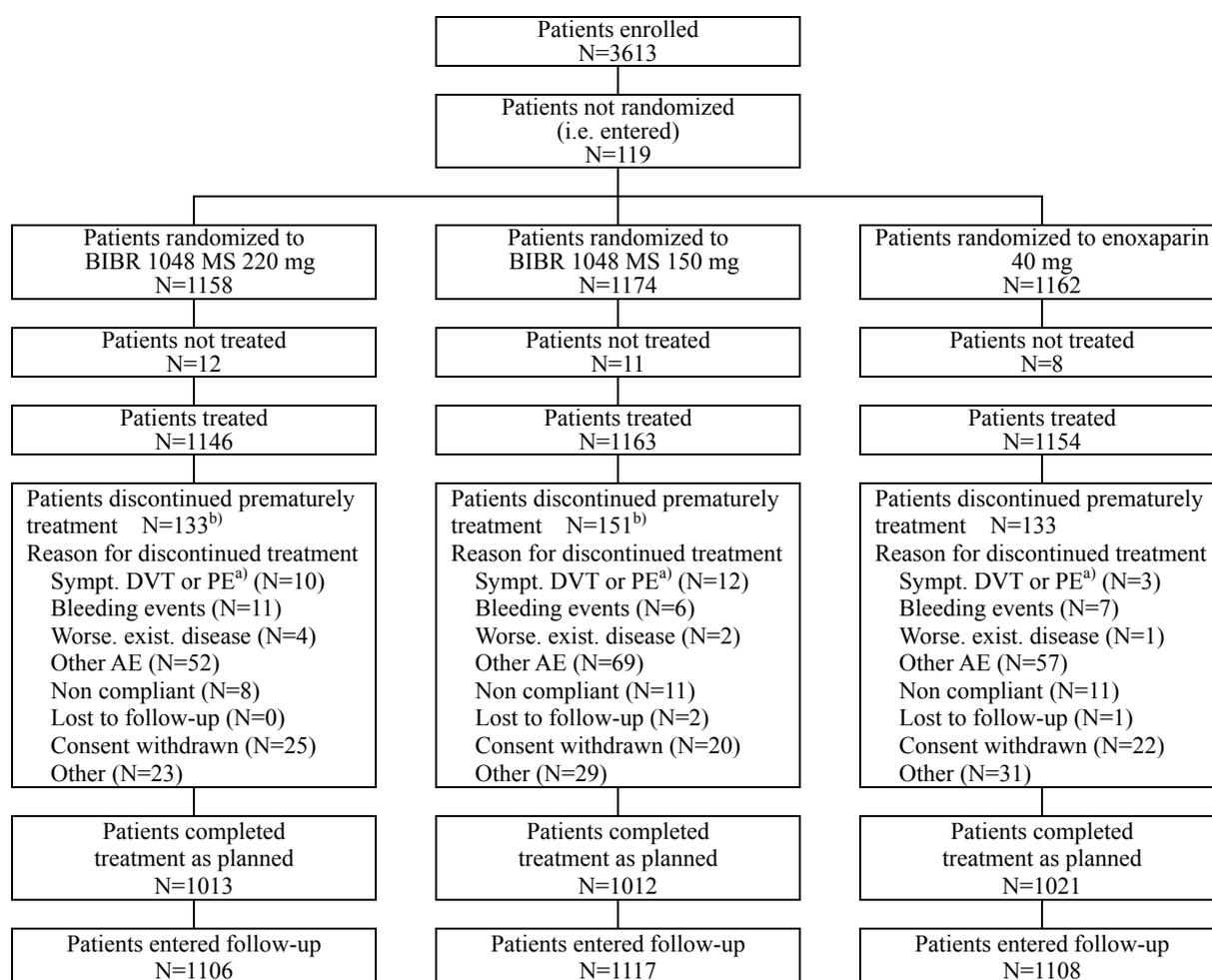
<p>観察項目 観察時期</p>	<p>表 2.7.6.5.3: 2 参照 治験薬投与期間：治験薬の投与開始後，治験薬の最終投与日から3日後まで 追跡調査期間：治験薬投与期間後，3カ月後（Day 91 ± 7日）まで</p>
<p>投与方法 投与期間</p>	<p>BIBR 1048 MS またはプラセボ：経口投与 手術後，当日に初回投与（1日量の半量），2日目から1回2カプセルを静脈造影検査当日まで1日1回投与 エノキサパリンまたはプラセボ：皮下投与 手術の前日に初回皮下投与。手術当日から静脈造影検査前日まで1日1回投与</p> <p>BIBR 1048 MS 150 mg 投与群：BIBR 1048 MS 1回150 mg を1日1回（手術当日75 mg，2日目から1日150 mg）経口投与，およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術前日から1日1回皮下投与</p> <p>BIBR 1048 MS 220 mg 投与群：BIBR 1048 MS 1回220 mg を1日1回（手術当日110 mg，2日目から1日220 mg）経口投与，およびエノキサパリンプラセボ皮下注射剤を手術前日から1日1回皮下投与</p> <p>エノキサパリン 40 mg 投与群：エノキサパリン 40 mg を1日1回（手術の前日から投与開始）皮下投与，およびBIBR 1048 MS プラセボカプセルを1日1回（手術当日1カプセル，2日目から1日2カプセル）経口投与</p> <p>手術当日を含め28～35日間（最長42日目まで）</p>
<p>併用薬 併用療法</p>	<p>血管の完全性，線溶作用，凝固能，もしくは血小板機能に影響する以下の薬剤は，人工股関節置換術7日前から治験薬投与期間終了まで併用を禁止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヘパリン（すべて） ・非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）：ただし半減期12時間以内の薬剤の投与は可能 ・アスピリン（>160 mg/日），クロピドグレル，チクロピジン，abciximab ・経口ビタミンK拮抗薬（例：ワルファリン） ・デキストラン ・間欠的空気圧迫法（IPC），下肢の電気刺激
<p>評価項目 評価基準</p>	<p><u>有効性</u> 有効性の主要評価項目： 治験薬投与期間の「全静脈血栓塞栓症」と死亡からなる複合評価項目。「全静脈血栓塞栓症」は，近位型および遠位型の深部静脈血栓症，症候性深部静脈血栓症ならびに肺塞栓症を複合したものと定義する。</p> <p>有効性の副次評価項目（治験薬投与期間）： 1. 主要な静脈血栓塞栓症（近位型深部静脈血栓症と肺塞栓症）と静脈血栓塞栓症に起因する死亡の複合評価項目 2. 近位型深部静脈血栓症 3. 全深部静脈血栓症</p>

表 2.7.6.4.9: 1 試験方法の概略 (4/5)

<p>評価項目 評価基準 (続き)</p>	<p>4. 症候性深部静脈血栓症 5. 肺塞栓症 6. 死亡</p> <p>さらに追跡調査期間の全静脈血栓塞栓症と死亡の複合評価項目を評価</p> <p><u>安全性</u></p> <p>1. 出血 A. 大出血 B. 大出血と臨床的に問題となる出血 C. すべての出血 (大出血, 臨床的に問題となる出血, および小出血)</p> <p>2. 失血量 3. 輸血 4. 有害事象 5. 有害事象による中止 6. 臨床検査 7. 身体所見</p> <p>大出血は以下のうちいずれかの出血事象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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もさらに 2 g/dL 以上の低下を伴うもの ・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もの ・後腹膜内, 頭蓋内, 眼内, もしくは脊髄内の出血 (他覚所見により確認された) ・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 ・死亡に至る出血 <p>安全性の評価項目はすべて, 治験薬投与期間, 追跡調査期間および試験後期間を対象とした。</p>
<p>目標症例数</p>	<p>3330 例</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性の主要評価項目の発現率について, 非劣性マージンをリスク差で 7.7% として非劣性の検定を階層的手順で実施した。</p> <p>本試験の目的は, 有効性の主要評価項目において BIBR 1048 MS とエノキサパリンを比較して, 下記を証明することであった。</p> <p>(1) 高用量 BIBR 1048 MS の非劣性 (2) 低用量 BIBR 1048 MS の非劣性 (3) 高用量 BIBR 1048 MS の優越性 (4) 低用量 BIBR 1048 MS の優越性</p>

同意取得後、3613 例がスクリーニング検査を受けた。119 例は選択・除外基準に不適合、同意撤回または割付けまでに発現した有害事象のためにランダム割付けされず、3494 例がランダム割付けされた。31 例は有害事象、プロトコル違反、同意撤回等により治験薬が投与されず、3463 例(BIBR 1048 MS 220 mg 投与群 (以下、BIBR 1048 MS を省略) 1146 例, 150 mg 投与群 1163 例, エノキサパリン投与群 1154 例) が割付け後に治験薬の投与を受けた (安全性解析集団)。

治験薬投与期間に 417 例が中止または脱落したが、有害事象の発現によるものが 234 例と最も多かった。そのうち出血によるものは 220 mg 投与群 11 例, 150 mg 投与群 6 例, エノキサパリン投与群 7 例で、症候性の深部静脈血栓症または肺塞栓症による脱落は、220 mg 投与群 10 例, 150 mg 投与群 12 例, エノキサパリン投与群 3 例にみられた。治験薬投与期間中の死亡は BIBR 1048 MS 投与群に各 3 例にみられた。追跡調査期間は 3331 例 (220 mg 投与群 1106 例, 150 mg 投与群 1117 例, エノキサパリン投与群 1108 例) で可能であった。



a) During treatment period

b) During the treatment period, three patient died in each BIBR 1048 MS groups including one fatal PE in the BIBR 1048 MS 150 mg group.

図 2.7.6.4.9: 1 患者の内訳

引用元: CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Figure 10.1: 1

各解析集団の内訳を表 2.7.6.4.9: 3 に示した。

ランダム割付け後に治験薬の投与を受けた 3463 例中 3435 例が手術を受けた (FAS-op 集団)。FAS 集団は、手術および治験薬の投与を受けた患者の中で、静脈造影画像などで静脈血栓塞栓症の評価が可能であった患者、症候性の深部静脈血栓症または肺塞栓症が確認された患者、もしくは治験薬投与期間に死亡した患者のすべてを含む集団と定義した。合計 2651 例で、220 mg 投与群 880 例、150 mg 投与群 874 例、エノキサパリン投与群 897 例であった。手術が施行され、治験薬の投与を受けた患者の 77.2% で主要評価項目の評価が可能であった (FAS 集団)。

表 2.7.6.4.9: 3 解析集団内訳

Reason for inclusion of patients into populations a)	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
Randomised, N	1157	1174	1162	3494
Randomised and treated, N	1146	1163	1154	3463
Treated and operated, N (%)	1137 (100.0)	1156 (100.0)	1142 (100.0)	3435 (100.0)
Full analysis set (FAS), N (%)				
Evaluable by venogram for total DVT	870 (76.5)	865 (74.8)	893 (78.2)	2628 (76.5)
Evaluable by CUS (symptomatic DVT or following PE) ^{b)}	4 (0.4)	6 (0.5)	1 (0.1)	11 (0.3)
Evaluable by PE, or death	6 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	12 (0.3)
Total in FAS	880 (77.4)	874 (75.6)	897 (78.5)	2651 (77.2)
FAS-major, N (%)				
Evaluable by venogram for proximal DVT	902 (79.3)	879 (76.0)	913 (79.9)	2694 (78.4)
Evaluable by CUS (symptomatic DVT or following PE) ^{b)}	3 (0.3)	6 (0.5)	1 (0.1)	10 (0.3)
Evaluable by PE or VTE- related death	4 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)	10 (0.3)
Total in FAS-major	909 (79.9)	888 (76.8)	917 (80.3)	2714 (79.0)
FAS-pDVT, N (%)				
Evaluable by venogram for proximal DVT	902 (79.3)	879 (76.0)	913 (79.9)	2694 (78.4)
Evaluable by CUS (symptomatic DVT or following PE) ^{b)}	3 (0.3)	6 (0.5)	1 (0.1)	10 (0.3)
Total in FAS-pDVT	905 (79.6)	885 (76.6)	914 (80.0)	2704 (78.7)
FAS-tDVT, N (%)				
Evaluable by venogram for total DVT	870 (76.5)	865 (74.8)	893 (78.2)	2628 (76.5)
Evaluable by CUS (symptomatic DVT or following PE) ^{b)}	4 (0.4)	6 (0.5)	1 (0.1)	11 (0.3)
Total in FAS-tDVT	874 (76.9)	871 (75.3)	894 (78.3)	2639 (76.8)

a) Reasons were checked from the top category without overlapping

b) Compression ultrasound

引用元 : CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.1: 2

FAS 集団のうち 199 例が有効性評価に関する治験実施計画書違反のために PPS 集団から除外された。除外の内訳を表 2.7.6.5.3: 4 に記載した。

表 2.7.6.4.9: 4 PPS 集団からの除外理由/FAS

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
FAS	880 (100.0)	874 (100.0)	897 (100.0)	2651 (100.0)
Time between last oral dose/injection and routine venography is >24h	55 (6.3)	52 (5.9)	59 (6.6)	166 (6.3)
Treatment <24 injections or <23 oral doses, no efficacy endpoint	13 (1.5)	11 (1.3)	14 (1.6)	38 (1.4)
Patient receives any open label anticoagulants during the treatment period	7 (0.8)	7 (0.8)	9 (1.0)	23 (0.9)
Patient has an active malignant disease or receives currently cytot. treatment	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
Patients with at least one violation leading to exclusion of the patient from the per-protocol set	64 (7.3)	62 (7.1)	73 (8.1)	199 (7.5)

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 10.2: 1

〈人口統計学的特性〉

安全性解析集団の人口統計学的特性は 3 群間で同様であった（表 2.7.6.4.9: 5）。全体の平均年齢は 63.9 歳，女性は 56.4%で，ほぼすべての患者（99.4%）が白人であった。全体として患者の多く（57.2%）は腎機能が正常であり（CrCL 80 mL/min 以上），軽度の障害（CrCL 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）が 34.1%，および中等度の障害（CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）が 6.0%であった。

表 2.7.6.4.9: 5 人口統計学的特性/安全性解析集団（1/2）

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)	3463 (100.0)
Age [years]				
<65	536 (46.8)	578 (49.7)	572 (49.6)	1686 (48.7)
[65-75] ^{a)}	448 (39.1)	437 (37.6)	425 (36.8)	1310 (37.8)
>75	162 (14.1)	148 (12.7)	157 (13.6)	467 (13.5)
<70	770 (67.2)	785 (67.5)	777 (67.3)	2332 (67.3)
≥70	376 (32.8)	378 (32.5)	377 (32.7)	1131 (32.7)
Mean (SD)	64.6 (10.4)	63.4 (11.1)	63.8 (10.8)	63.9 (10.8)
Median	65.0	65.0	65.0	65.0
Range	24 to 91	19 to 89	20 to 88	19 to 91
Gender				
Male	510 (44.5)	496 (42.6)	503 (43.6)	1509 (43.6)
Female	636 (55.5)	667 (57.4)	651 (56.4)	1954 (56.4)

a) 範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，CrCL で[30-50)は 30 mL/min 以上，50 mL/min 未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.2.1: 1

表 2.7.6.4.9: 5 人口統計学的特性／安全性解析集団 (2/2)

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 40 mg	Total
	220 mg	150 mg		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Race				
White	1137 (99.2)	1158 (99.6)	1146 (99.3)	3441 (99.4)
Black	4 (0.3)	2 (0.2)	8 (0.7)	14 (0.4)
Asian	5 (0.4)	3 (0.3)	0 (0.0)	8 (0.2)
Height [cm]				
Mean (SD)	168 (9)	168 (9)	168 (10)	168 (9)
Median	168.0	168.0	168.0	168.0
Range	135 to 196	146 to 195	140 to 213	135 to 213
Weight [kg]				
Mean (SD)	78.6 (14.9)	79.1 (15.4)	77.8 (14.9)	78.5 (15.1)
Median	78.0	78.0	77.0	78.0
Range	36.5 to 140.0	44.0 to 142.0	40.0 to 142.0	36.5 to 142.0
BMI [kg/m ²]				
Mean (SD)	27.7 (4.6)	27.8 (4.6)	27.5 (4.3)	27.7 (4.5)
Median	27.3	27.3	27.1	27.3
Range	16.4 to 50.8	17.1 to 48.2	16.2 to 48.9	16.2 to 50.8
CrCL at screening [mL/min]				
Missing	25 (2.2)	29 (2.5)	30 (2.6)	84 (2.4)
<30	4 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.6)	11 (0.3)
[30-50) ^{a)}	76 (6.6)	60 (5.2)	71 (6.2)	207 (6.0)
[50-80)	384 (33.5)	402 (34.6)	395 (34.2)	1181 (34.1)
≥80	657 (57.3)	672 (57.8)	651 (56.4)	1980 (57.2)
Mean (SD)	88.6 (28.7)	90.3 (31.0)	88.9 (30.0)	89.3 (29.9)
Median	85.9	86.4	85.5	85.9
Range	26.4 to 231.0	30.2 to 295.7	22.4 to 238.7	22.4 to 295.7

a) 範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。
たとえば，CrCL で[30-50)は 30 mL/min 以上，50 mL/min 未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-7，試験 1160.48，U-1618，Table 11.2.1: 1

手術関連特性（FAS-op 集団）を表 2.7.6.4.9: 6 に示した。患者の多く（69.0%）に脊髄麻酔が施行された。ほぼすべての患者で、治験薬の初回経口投与（術後 1~4 時間以内 85.0%）と初回皮下注射（術前 92.0%）が治験実施計画書に従い実施された。

表 2.7.6.4.9: 6 手術関連特性／FAS-op

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Treated and operated	1137 (100.0)	1156 (100.0)	1142 (100.0)	3435 (100.0)
Type of anaesthesia ^{a)}				
Missing	3 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.1)	8 (0.2)
Spinal	783 (68.9)	797 (68.9)	789 (69.1)	2369 (69.0)
General	359 (31.6)	352 (30.4)	337 (29.5)	1048 (30.5)
Epidural	60 (5.3)	84 (7.3)	76 (6.7)	220 (6.4)
Other	33 (2.9)	42 (3.6)	32 (2.8)	107 (3.1)
Plexus lumbar block	17 (1.5)	20 (1.7)	18 (1.6)	55 (1.6)
All non-general	777 (68.3)	803 (69.5)	802 (70.2)	2382 (69.3)
1 st oral dose relative to surgery [hrs]				
No oral dose taken	9 (0.8)	15 (1.3)	9 (0.8)	33 (1.0)
Administration or surgery time missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
<1	16 (1.4)	12 (1.0)	15 (1.3)	43 (1.3)
[1-2) ^{c)}	246 (21.6)	230 (19.9)	255 (22.3)	731 (21.3)
[2-4]	733 (64.5)	740 (64.0)	716 (62.7)	2189 (63.7)
(4-6)	75 (6.6)	92 (8.0)	81 (7.1)	248 (7.2)
[6-8]	17 (1.5)	12 (1.0)	20 (1.8)	49 (1.4)
(8-12]	4 (0.4)	9 (0.8)	7 (0.6)	20 (0.6)
(12-24]	37 (3.3)	45 (3.9)	37 (3.2)	119 (3.5)
>24	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Mean (SD)	3.3 (2.9)	3.5 (3.4)	3.4 (3.1)	3.4 (3.1)
Median	2.8	2.9	2.8	2.8
1 st s.c. dose relative to surgery [hrs] ^{b)}				
Dosing or surgery time missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
No subcutaneous injection given	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
<0 (pre-surgery)	1046 (92.0)	1067 (92.3)	1047 (91.7)	3160 (92.0)
[0-6) ^{c)}	20 (1.8)	17 (1.5)	16 (1.4)	53 (1.5)
[6-12]	63 (5.5)	58 (5.0)	67 (5.9)	188 (5.5)
[12-24]	6 (0.5)	7 (0.6)	8 (0.7)	21 (0.6)
>24	2 (0.2)	6 (0.5)	3 (0.3)	11 (0.3)
Mean (SD)	-14.5(27.7)	-13.7 (15.4)	-13.9 (17.5)	-14.0 (20.9)
Median	-14.2	-14.0	-14.3	-14.2

a) Patients may be counted more than once within 'type of anaesthesia'.

b) Surgery was delayed for >3 days after the first subcutaneous dose prior to planned surgery for 13 patients.

c) 時間範囲を示す場合，“[”または“(”を使用している。“[”は数字を含み，“(”は含まないことを示している。たとえば，[1-2)は1時間以上，2時間未満を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.2.2: 1

既往歴は3群間で同様であり、最も多い既往歴は高血圧症(46.2%)で、静脈不全(16.7%)、冠動脈疾患(8.4%)が続いた(表2.7.6.4.9:7)。胃および十二指腸潰瘍は、220 mg投与群で3.3%、エノキサパリン投与群で3.6%であり、150 mg投与群の1.7%より高かった(p<0.05)。肝疾患では、150 mg投与群(2.4%)は220 mg投与群(1.4%)およびエノキサパリン投与群(1.8%)より高値であった(有意差なし)。静脈血栓塞栓症の既往は220 mg投与群3.5%、150 mg投与群2.5%、エノキサパリン投与群2.6%であった。

表 2.7.6.4.9: 7 既往歴／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Treated	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)	3463 (100.0)
Hypertension	534 (46.6)	545 (46.9)	521 (45.1)	1600 (46.2)
Venous insufficiency	201 (17.5)	190 (16.3)	188 (16.3)	579 (16.7)
Coronary artery disease	103 (9.0)	94 (8.1)	93 (8.1)	290 (8.4)
Diabetes mellitus	73 (6.4)	76 (6.5)	98 (8.5)	247 (7.1)
Gastric or duodenal ulcer	38 (3.3)	20 (1.7)	42 (3.6)	100 (2.9)
VTE (DVT or PE)	40 (3.5)	29 (2.5)	30 (2.6)	99 (2.9)
Heart failure	31 (2.7)	21 (1.8)	28 (2.4)	80 (2.3)
Liver disease	16 (1.4)	28 (2.4)	21 (1.8)	65 (1.9)
Non-hemorrhagic stroke or TIA	16 (1.4)	15 (1.3)	16 (1.4)	47 (1.4)
Rectal bleeding	10 (0.9)	17 (1.5)	11 (1.0)	38 (1.1)
Inflammatory bowel disease	6 (0.5)	11 (0.9)	9 (0.8)	26 (0.8)
Haematuria	8 (0.7)	5 (0.4)	12 (1.0)	25 (0.7)
Clinically-relevant bleeding events	7 (0.6)	4 (0.3)	10 (0.9)	21 (0.6)
Frequent nose bleeds	6 (0.5)	6 (0.5)	2 (0.2)	14 (0.4)
Malignancy	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.1)
Recent prolonged immobilization	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.1)
Coagulation disorder	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.2.3: 1

併用薬は非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)を含む抗凝固作用を有する薬剤と、心血管疾患治療薬に分けて検討を行った。併用薬は治験薬の初回投与から最終投与もしくは静脈造影実施日までに投与された薬剤とした。

NSAIDsを含む抗凝固剤の併用に関しては、全体の58.0%に何らかの抗凝固剤が使用され、使用状況は3群間で同様であった。NSAIDsが55.2%と最も高頻度に使用され、抗血小板薬、アスピリンの使用は4.1%と少なく、その他の薬剤の使用はさらに少なかった(表2.7.6.4.9:8)。

表 2.7.6.4.9: 8 併用薬(抗凝固剤)／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin	Total
	220 mg	150 mg	40 mg	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Treated	1146(100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)	3463 (100.0)
Any antithrombotic / anticoagulant medication	649 (56.6)	698 (60.0)	663 (57.5)	2010 (58.0)
NSAIDs	615 (53.7)	660 (56.7)	638 (55.3)	1913 (55.2)
Platelet inhibitors	44 (3.8)	54 (4.6)	45 (3.9)	143 (4.1)
Aspirin	45 (3.9)	54 (4.6)	44 (3.8)	143 (4.1)
Unfractionated Heparin	5 (0.4)	10 (0.9)	9 (0.8)	24 (0.7)
Low-molecular weight heparin	6 (0.5)	9 (0.8)	6 (0.5)	21 (0.6)
Vitamin K antagonists	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Other antithrombotic agents	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
DTIs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.2.4: 2

心血管疾患治療薬の使用も3群間で同程度であり、全体の63.5%に使用された(表2.7.6.4.9:9)。

表 2.7.6.4.9: 9 併用薬（心血管疾患治療薬）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 40 mg	Total N (%)
	220 mg	150 mg		
	N (%)	N (%)	N (%)	
Treated	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)	3463 (100.0)
Any cardiovascular medication	734 (64.0)	730 (62.8)	736 (63.8)	2200 (63.5)
Agents acting on the renin-angiotensin system	316 (27.6)	316 (27.2)	335 (29.0)	967 (27.9)
Cardiac therapy	248 (21.6)	256 (22.0)	242 (21.0)	746 (21.5)
Beta-blocking agents	251 (21.9)	241 (20.7)	239 (20.7)	731 (21.1)
Diuretics	201 (17.5)	230 (19.8)	207 (17.9)	638 (18.4)
Serum-lipid reducing agents	177 (15.4)	171 (14.7)	181 (15.7)	529 (15.3)
Calcium channel blockers	165 (14.4)	135 (11.6)	147 (12.7)	447 (12.9)
Vasoprotectives	127 (11.1)	122 (10.5)	110 (9.5)	359 (10.4)
Other antihypertensives	34 (3.0)	45 (3.9)	32 (2.8)	111 (3.2)
Peripheral vasodilators	20 (1.7)	28 (2.4)	36 (3.1)	84 (2.4)

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.2.4: 1

有効性

治験薬投与期間（治験薬の投与開始から治験薬の最終投与日の3日後まで）の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は、220 mg 投与群 6.0%、150 mg 投与群 8.6%、エノキサパリン投与群 6.7%であった（表 2.7.6.4.9: 10）。エノキサパリンに対するリスク差は、220 mg 投与群で-0.7%（95%信頼区間：-2.9, 1.6%）、150 mg 投与群で 1.9%（95%信頼区間：-0.6, 4.4%）であった。またそれぞれの odds ratio は、0.9（95%信頼区間：0.6, 1.3）および 1.3（95%信頼区間：0.9, 1.9）で、BIBR 1048 MS 両投与群の全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は、あらかじめ定義された非劣性マージン 7.7%以下であり、エノキサパリンに対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.4.9: 10 治験薬投与期間中の全静脈血栓塞栓症と死亡

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 40 mg
	220 mg	150 mg	
FAS, N	880	874	897
Incidence, N (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
95% CI ^{a)}	(4.5, 7.6)	(6.7, 10.4)	(5.1, 8.3)
Risk difference (%) vs. enoxaparin ^{a)}	-0.7	1.9	-
95% CI	(-2.9, 1.6)	(-0.6, 4.4)	-
p-value for testing superiority	0.5648	0.1339	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	0.90	1.28	-
95% CI	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	0.9	1.3	-
95% CI	(0.6, 1.3)	(0.9, 1.9)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification, p-value is for testing no difference between two treatment groups.

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction.

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.4.1.1: 1

主要評価項目のうち最も発現率が高かったのは、静脈造影検査で検出された無症候性深部静脈血栓症であり、220 mg 投与群 4.5%、150 mg 投与群 7.2%、エノキサパリン投与群 6.2%であった（表 2.7.6.4.9: 11）。症候性深部静脈血栓症の発現は全投与群で極めて低く、220 mg 投与群 0.6%、150 mg 投与群 1.0%、エノキサパリン投与群 0.1%であった。また治験薬投与期間中に、220 mg 投与群で5例が非致死性の肺塞栓症を発現し、3例が死亡した。150 mg 投与群では非致死性の肺塞栓症の発

現はなかったが、3例が死亡した。エノキサパリン投与群では3例で非致死的な肺塞栓症が発現したが、死亡例はなかった。

表 2.7.6.4.9: 11 全静脈血栓塞栓症と死亡（事象別）／FAS

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg N (%)	150 mg N (%)	40 mg N (%)
FAS, N (%)	880 (100.0)	874(100.0)	897(100.0)
Total VTE / death during treatment period ^{a)} , N (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Asymptomatic DVT	40 (4.5)	63 (7.2)	56 (6.2)
Symptomatic DVT	5 (0.6)	9 (1.0)	1 (0.1)
Non-fatal PE	5 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.3)
Death VTE cannot be ruled out	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)
Death not associated with VTE	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Symptomatic DVT, PE, or death during follow up ^{a)b)} , N	1	3	2
Localisation of DVTs, N (%)			
Distal DVT	23 (2.6)	37 (4.2)	24 (2.7)
Proximal DVT	22 (2.5)	35 (4.0)	33 (3.7)

a) Treatment period: from administration of first dose of study medication and ending 3 days after administration of last dose of study medication. Follow-up is from the end of treatment period to the conclusion of subject participation. Study period included both.

b) For BIBR 1048 MS 220 mg: 1 symptomatic DVT, 0 PE, 0 death, for BIBR 1048 MS 150 mg: 1 symptomatic DVT, 0 PE, 2 death, for enoxaparin: 0 symptomatic DVT, 1 PE, 1 death.

Note: Patients were counted only once in the most severe category in subcategories of DVT, PE and death.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.4.1.1: 2

人口統計学的特性と手術関連特性別の結果を表 2.7.6.4.9: 12 に示した。全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は、220 mg 投与群とエノキサパリン投与群では高齢の患者ほど高くなる傾向がみられたが、150 mg 投与群ではこの傾向はみられなかった。性別、体重および BMI ではいずれの投与群でも関連性はみられなかった。腎機能障害を有する患者でも全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が高くなる傾向はなかったが、220 mg 投与群では、CrCL の低い患者に発現率が低い傾向がみられた。150 mg 投与群では、軽度の腎機能障害を有する患者（CrCL 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）で正常な患者（CrCL 80 mL/min 以上）より発現率が低い傾向が認められたが、エノキサパリン投与群ではみられなかった。初回経口投与の時期との関連性では、投与時期が早いほど全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率が低くなる傾向がみられた。全身麻酔を受けた患者は、局所麻酔を受けた患者よりも全投与群で発現率が高かった。

表 2.7.6.4.9: 12 全静脈血栓塞栓症と死亡（人口統計学的特性，手術関連特性別）／FAS

Subgroup	BIBR 1048 MS						enoxaparin 40 mg	
	220 mg			150 mg			N	Incidence (%)
	N	Incidence (%)	N	Incidence (%)	N	Incidence (%)	N	Incidence (%)
FAS	880	53 (6.0)	874	75 (8.6)	897	60 (6.7)		
Age [years]								
<65	423	17 (4.0)	448	40 (8.9)	463	27 (5.8)		
[65-75] ^{a)}	346	28 (8.1)	313	29 (9.3)	320	15 (4.7)		
>75	111	8 (7.2)	113	6 (5.3)	114	18 (15.8)		
Age [years]								
<70	611	35 (5.7)	588	52 (8.8)	625	35 (5.6)		
≥70	269	18 (6.7)	286	23 (8.0)	272	25 (9.2)		
Gender								
Male	417	27 (6.5)	389	37 (9.5)	400	21 (5.3)		
Female	463	26 (5.6)	485	38 (7.8)	497	39 (7.8)		
Weight [kg]								
<50	10	0 (0.0)	6	0 (0.0)	10	0 (0.0)		
[50-90] ^{a)}	700	43 (6.1)	698	58 (8.3)	728	54 (7.4)		
>90	170	10 (5.9)	170	17 (10.0)	159	6 (3.8)		
BMI [kg/m ²]								
Missing	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)		
<25	255	13 (5.1)	255	17 (6.7)	263	18 (6.8)		
[25-30] ^{a)}	387	27 (7.0)	384	34 (8.9)	388	27 (7.0)		
[30-35]	180	9 (5.0)	169	16 (9.5)	208	13 (6.3)		
>35	58	4 (6.9)	66	8 (12.1)	37	2 (5.4)		
CrCL [mL/min]								
Missing	16	0 (0.0)	23	3 (13.0)	21	2 (9.5)		
<30	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	0 (0.0)		
[30-50] ^{a)}	52	2 (3.8)	41	4 (9.8)	52	10 (19.2)		
[50-80)	284	17 (6.0)	299	19 (6.4)	297	18 (6.1)		
≥80	525	34 (6.5)	511	49 (9.6)	523	30 (5.7)		
Time to 1st oral dose relative to surgery [hrs]								
No oral dose taken	0	0 (0.0)	1	1 (100.0)	0	0 (0.0)		
<1	11	0 (0.0)	10	0 (0.0)	10	3 (30.0)		
[1-2] ^{a)}	200	4 (2.0)	178	6 (3.4)	210	17 (8.1)		
[2-4]	571	41 (7.2)	570	51 (8.9)	577	36 (6.2)		
(4-6)	53	4 (7.5)	61	6 (9.8)	59	2 (3.4)		
[6-8]	10	1 (10.0)	8	2 (25.0)	9	0 (0.0)		
(8-12]	4	0 (0.0)	9	1 (11.1)	3	0 (0.0)		
(12-24]	31	3 (9.7)	36	8 (22.2)	29	2 (6.9)		
>24	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)		
Type of anaesthesia b)								
Missing	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	0 (0.0)		
non-general	608	31 (5.1)	625	46 (7.4)	637	41 (6.4)		
general	271	22 (8.1)	249	29 (11.6)	259	19 (7.3)		

a) BMI などの範囲を示す場合，“[” または “(” を使用している。“[” は数字を含み，“(” は含まないことを示している。たとえば，BMI で[25-30)は 25 kg/m² 以上，30 kg/m² 未満を示す。

b) If for a patient general anaesthesia as well as non-general anaesthesia was reported, the patient was classified in the group general anaesthesia.

引用元：CTD 5.3.5.4-7，試験 1160.48，U■■-1618，Table 11.4.1.1.3: 1

副次評価項目では、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の発現率は220 mg 投与群が 3.1% (95%信頼区間: 2.0, 4.2%) と最も低く、次いでエノキサパリン投与群 3.9% (95%信頼区間: 2.7, 5.2%), 150 mg 投与群 4.3% (95%信頼区間: 2.9, 5.6%) であった (表 2.7.6.4.9: 13)。

表 2.7.6.4.9: 13 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/FAS-major

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
FAS-major, N	909	888	917
Incidence, N (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
95% CI ^{a)}	(2.0, 4.2)	(2.9, 5.6)	(2.7, 5.2)
Risk difference(%) vs. enoxaparin ^{a)}	-0.8	0.4	-
95% CI	(-2.5, 0.8)	(-1.5, 2.2)	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	0.78	1.09	-
95% CI	(0.48, 1.27)	(0.70, 1.70)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	0.8	1.1	-
95% CI	(0.5, 1.3)	(0.7, 1.7)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification.

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction.

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments.

引用元: CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.4.1.2.1: 1

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の多くは近位型深部静脈血栓症によるもので、近位型深部静脈血栓症の結果は、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の結果と類似した。220 mg 投与群の発現率が2.5%と最も低く、次いでエノキサパリン投与群3.6%, 150 mg 投与群4.0%であった (表 2.7.6.4.9: 14)。

表 2.7.6.4.9: 14 近位型深部静脈血栓症/FAS-pDVT

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
FAS-pDVT, N	905	885	914
Incidence, N (%)	23 (2.5)	35 (4.0)	33 (3.6)
95% CI ^{a)}	(1.5, 3.6)	(2.7, 5.2)	(2.4, 4.8)
Risk difference(%) vs. enoxaparin ^{a)}	-1.1	0.3	-
95% CI	(-2.7, 0.5)	(-1.4, 2.1)	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	0.70	1.10	-
95% CI	(0.42, 1.19)	(0.69, 1.75)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	0.7	1.1	-
95% CI	(0.4, 1.2)	(0.7, 1.8)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification.

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction.

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments

引用元: CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.4.1.2.2: 1

治験薬投与期間の全深部静脈血栓症の発現は FAS-tDVT 集団を対象として解析した。この解析集団は肺塞栓症を発現または死亡した患者を含まないが、治験薬投与期間に肺塞栓症を発現もしくは死亡した患者は非常に少なかったため、全深部静脈血栓症の発現は主要評価項目と同様であった（表 2.7.6.4.9: 15）。全深部静脈血栓症の発現率は、220 mg 投与群 5.3%、150 mg 投与群 8.3%、エノキサパリン投与群 6.4%であった。

表 2.7.6.4.9: 15 全深部静脈血栓症／FAS-tDVT

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
FAS-tDVT, N	874	871	894
Incidence, N (%)	46 (5.3)	72 (8.3)	57 (6.4)
95% CI ^{a)}	(3.8, 6.7)	(6.4, 10.1)	(4.8, 8.0)
Risk difference (%) vs. enoxaparin ^{a)}	-1.1	1.9	-
95% CI	(-3.3, 1.1)	(-0.5, 4.3)	-
Relative risk over enoxaparin ^{b)}	0.83	1.30	-
95% CI	(0.57, 1.20)	(0.93, 1.81)	-
Odds ratio over enoxaparin ^{c)}	0.8	1.3	-
95% CI	(0.5, 1.2)	(0.9, 1.9)	-

a) Based on normal approximation of independent binomial distribution without stratification.

b) Based on normal approximation of log relative risk without continuity correction.

c) Based on logistic regression including the main factor of treatment, derived from contrast that compared the two treatments.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.4.1.2.3: 1

追跡調査期間中の全静脈血栓塞栓症と死亡は少なく、220 mg 投与群 1 例、150 mg 投与群 4 例、エノキサパリン投与群 5 例であった（表 2.7.6.4.9: 16）。

表 2.7.6.4.9: 16 追跡調査期間中の全静脈血栓塞栓症と死亡／FAS-op

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N	N	N
Treated and operated (FAS-op)	1137	1156	1142
Any data available during the follow-up ^{a)}	1106	1117	1108
Number of patients observed for:			
<20 days	10	9	10
20 to 40 days	43	50	43
41 to 60 days	512	546	547
>60 days	541	512	508
Overall incidence	1	4	5
Asymptomatic DVT ^{b)}	0	1	3
Symptomatic DVT	1	1	0
PE	0	0	1
Death	0	2	1

Note: patients were counted only once in the most severe category in subcategories of DVT, PE, and death.

a) Includes the period from the end of treatment period to the end of study.

b) Asymptomatic DVT detected by delayed routine venography.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 11.4.1.2.7: 1

安全性

治験薬の曝露日数は全投与群とも同程度で、薬効成分の平均曝露日数は 220 mg 投与群 31.3 日、150 mg 投与群 31.0 日、エノキサパリン投与群 30.8 日であった（表 2.7.6.4.9: 17）。

表 2.7.6.4.9: 17 治験薬の曝露日数／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
Exposure days oral medication [days] ^{a)}			
≥1	1128 (98.4)	1141 (98.1)	1135 (98.4)
≥15	1040 (90.8)	1040 (89.4)	1049 (90.9)
≥28	1007 (87.9)	1004 (86.3)	1016 (88.0)
≥36	317 (27.7)	328 (28.2)	340 (29.5)
Mean (SD)	31.3 (8.4)	31.0 (9.1)	31.3 (8.5)
Median (min, max)	32 (1, 47)	33 (1, 44)	33 (1, 47)
Exposure days subcutaneous medication ^{a)}			
≥1	1146 (100.0)	1162 (99.9)	1154 (100.0)
≥15	1041 (90.8)	1041 (89.5)	1050 (91.0)
≥28	1000 (87.3)	1001 (86.1)	1012 (87.7)
≥36	318 (27.7)	325 (27.9)	336 (29.1)
Mean (SD)	30.8 (9.1)	30.4 (9.8)	30.8 (9.2)
Median (min, max)	32 (1, 47)	32 (1, 44)	32 (1, 47)
Total exposure for active trial medication [years]	96.5	96.7	97.4

a) For oral treatment calculated as date of last oral intake minus date of first oral intake +1; for subcutaneous injection calculated as date of last subcutaneous injection minus date of first subcutaneous injection +1 or day prior to surgery, whatever came later.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.1: 1

〈出血〉

治験薬投与期間（治験薬の投与開始後、治験薬の最終投与日から 3 日後まで）にみられた大出血の発現率は全投与群とも同程度で、220 mg 投与群 2.0%（23 例）、150 mg 投与群 1.3%（15 例）、エノキサパリン投与群 1.6%（18 例）であった（表 2.7.6.4.9: 18）。BIBR 1048 MS 投与群とエノキサパリン投与群に有意差はみられなかった（対 220 mg 投与群：p=0.4352, 対 150 mg 投与群：p=0.6037）。

表 2.7.6.4.9: 18 治験薬投与期間の大出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
Treated, N	1146	1163	1154
Patients with any MBE, N (%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
95% CI ^{a)}	(1.3, 3.0)	(0.7, 2.1)	(0.9, 2.5)
Comparison vs. enoxaparin			
p-value ^{a)}	0.4352	0.6037	

a) Exact 95% CI by Clopper and Pearson, p-value based on Fisher's exact test

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.1: 1

大出血のカテゴリ一別、部位別頻度を表 2.7.6.4.9: 19 に示した。大部分の大出血は手術部位に発現した。

表 2.7.6.4.9: 19 大出血（カテゴリ一別、部位別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		Enoxaparin 40 mg
	220 mg	150 mg	
Treated patients, N (%)	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
Patients with any MBE, N (%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
Number of MBEs	23	15	18
Bleeding criteria (central) ^{a)}			
>20 g/L fall in haemoglobin ^{b)}	18	12	12
Transfusion of 2 or more units ^{b)}	21	8	16
Leading to re-operation	2	3	3
Requiring treatment cessation	1	1	1
Intracranial, intraocular, or intraspinal bleeding	0	0	0
Fatal bleeding	1	1	0
Site of bleeding (local)			
Surgical site	20	14	17
Retroperitoneal	1	0	0
Other site	2	1	1

a) One event could have fulfilled several bleeding criteria

b) In excess of what the investigator expected

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.1: 2

大出血の発現時期別頻度を表 2.7.6.4.9: 20 に示した。大半の大出血は、Day 1（手術当日）の手術中（220 mg 投与群 12 例、150 mg 投与群 5 例、エノキサパリン投与群 7 例）または術後（220 mg 投与群 2 例、150 mg 投与群 6 例、エノキサパリン投与群 2 例）に発現した。術後 15 日以降に大出血を発現した患者はいずれの投与群でもみられなかった。

表 2.7.6.4.9: 20 治験薬投与期間の大出血（発現時期別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 40 mg
	220 mg	150 mg	
Treated, N (%)	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
Patients with any MBE, N (%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
Number of MBEs, N	23	15	18
Onset day ^{a)}			
before surgery	0	0	0
Day 1, during surgery	12	5	7
Day 1, post-operative	2	6	2
Day 2	3	0	2
Day 3	1	1	3
Days 4-6	4	0	2
Days 7-15	1	3	2
>Day 15	0	0	0
Onset based on 1 st oral or subcutaneous dosing			
after subcutaneous and before oral dosing ^{b)}	13	7	8
after subcutaneous and after oral dosing	9	8	10
before subcutaneous and after oral dosing	1	0	0

a) Day 1 was defined as the day of surgery, includes bleeding of Day 1 or before

b) Includes patients who did not receive any oral dosing

1, 1, and 1 patient(s) with MBE did not receive any oral dosing in the BIBR 1048 MS 220 mg, BIBR 1048 MS 150 mg, and enoxaparin treatment group

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.1: 3

患者ごとの最も重い出血では、臨床的に問題となる出血および小出血の発現率は全投与群で同程度であった（表 2.7.6.4.9: 21）。臨床的に問題となる出血の発現率は、220 mg 投与群 4.2%，150 mg 投与群 4.7%，エノキサパリン投与群 3.5%，小出血の発現率は、220 mg 投与群 6.1%，150 mg 投与群 6.2%，エノキサパリン投与群 6.4%であった。BIBR 1048 MS の両投与群とエノキサパリン投与群に群間差は認められなかった。

表 2.7.6.4.9: 21 治験薬投与期間の最も重い出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 40 mg
	220 mg	150 mg	
Treated, N (%)	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
Patients with worst bleeding events, N (%)			
Major	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
Clinically-relevant	48 (4.2)	55 (4.7)	40 (3.5)
Minor	70 (6.1)	72 (6.2)	74 (6.4)
None	1005 (87.7)	1021 (87.8)	1022 (88.6)
p-value for the 3 categories of major, clinically relevant, and other vs. enoxaparin ^{a)}	0.2691	0.6298	-
p-value for the 4 categories of major, clinically-relevant, minor, and none vs. enoxaparin ^{a)}	0.3895	0.5751	-

a) Pair-wise comparison with enoxaparin using CMH test for ordered categories stratified by centre.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.1: 5

大出血と臨床的に問題となる出血の発現率は、220 mg 投与群 6.2%，150 mg 投与群 6.0%，エノキサパリン投与群 5.0%で、BIBR 1048 MS 投与群の発現率はエノキサパリン投与群より少し高かった（表 2.7.6.4.9: 22）。BIBR 1048 MS 投与群とエノキサパリン投与群の比較では有意差はみられなかった（対 220 mg 投与群：p=0.2229，対 150 mg 投与群：p=0.2953）。

表 2.7.6.4.9: 22 治験薬投与期間の大出血と臨床的に問題となる出血／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin 40 mg
	220 mg	150 mg	
Treated, N (%)	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
Patients with major / clinically-relevant bleeding, N (%)	71 (6.2)	70 (6.0)	58 (5.0)
95% CI ^{a)}	(4.8, 7.6)	(4.7, 7.4)	(3.8, 6.3)
Absolute difference vs. enoxaparin (%) ^{a)}	1.2	1.0	-
95% CI ^{a)}	(-0.7, 3.1)	(-0.9, 2.9)	-
p-value ^{a)}	0.2229	0.2953	-

a) Confidence interval and p-value based on normal approximation of independent binomial distributions.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.1: 6

大出血と臨床的に問題となる出血の部位別集計を表 2.7.6.4.9: 23 に示した。大出血と臨床的に問題となる出血は、220 mg 投与群の 71 例で 76 件、150 mg 投与群の 70 例で 76 件、エノキサパリン投与群の 58 例で 59 件であった。大出血と臨床的に問題となる出血の多くは、いずれの投与群でも手術部位に発現しており、発現率は 220 mg 投与群 65.8%、150 mg 投与群 75.0%、エノキサパリン投与群 67.8%であった。

表 2.7.6.4.9: 23 治験薬投与期間の大出血と臨床的に問題となる出血（部位別）／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
Treated	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
Patients with any major bleeding event	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
Patients with any clinically-relevant bleeding event	48 (4.2)	59 (5.1)	40 (3.5)
Patients with any major or clinically-relevant bleeding events	71 (6.2)	70 (6.0)	58 (5.0)
Number of major or clinically-relevant bleedings ^{a)}	76 (100.0)	76 (100.0)	59 (100.0)
Site of bleeding ^{a)}			
Surgical site	50 (65.8)	57 (75.0)	40 (67.8)
Other site	25 (32.9)	18 (23.7)	19 (32.2)
Retroperitoneal	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intraocular	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

a) Percentages are calculated using number of major or clinically-relevant bleedings as the denominator.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.1: 8

〈有害事象〉

有害事象の発現率は全投与群とも同程度で、220 mg 投与群 76.7%、150 mg 投与群 77.0%、エノキサパリン投与群 77.3%であった（表 2.7.6.4.9: 24）。有害事象の多くは軽度または中等度で、高度の有害事象は 220 mg 投与群 3.6%、150 mg 投与群 4.0%、エノキサパリン投与群 2.9%のみであった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、220 mg 投与群 8.6%、150 mg 投与群 8.6%、エノキサパリン投与群 9.0%であった。試験中止の原因となった有害事象の頻度も全投与群とも同程度で、220 mg 投与群 6.5%、150 mg 投与群 7.6%、エノキサパリン投与群 5.7%であった。重篤な有害事象の発現率も全投与群とも同程度で、220 mg 投与群 7.8%、150 mg 投与群 7.8%、エノキサパリン投与群 7.1%であった。

表 2.7.6.4.9: 24 有害事象の概要／安全性解析集団

	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of patients treated	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
Patients with adverse events (AE) ^{a)}	879 (76.7)	895 (77.0)	892 (77.3)
Patients with severe AEs	41 (3.6)	47 (4.0)	33 (2.9)
Patients with investigator defined drug-related AEs	99 (8.6)	100 (8.6)	104 (9.0)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	74 (6.5)	88 (7.6)	66 (5.7)
Patients with serious AEs	89 (7.8)	91 (7.8)	82 (7.1)

a) A patient may be counted in more than one seriousness criterion. Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version U-1618 was used for reporting.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.3: 1

器官別大分類および基本語別の有害事象の発現率は、全投与群とも同程度であった(表 2.7.6.4.9: 25)。最も高頻度に発現した有害事象の器官別大分類は胃腸障害で、発現率は全投与群とも同程度であった(220 mg 投与群 44.2%, 150 mg 投与群 44.0%, エノキサパリン投与群 44.8%)。次に高頻度に発現した器官別大分類は傷害、中毒および処置合併症であった(220 mg 投与群 24.0%, 150 mg 投与群 24.3%, エノキサパリン投与群 23.1%)。

表 2.7.6.4.9: 25 有害事象 (器官別大分類, 5%以上の発現率) / 安全性解析集団

器官別大分類(System organ class)	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
基本語(Preferred term)			
投与例数(Number of patients)	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
有害事象発現例数(Total with adverse events) ^{a)}	879 (76.7)	895 (77.0)	892 (77.3)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders)	506 (44.2)	512 (44.0)	517 (44.8)
悪心(Nausea)	238 (20.8)	258 (22.2)	289 (25.0)
嘔吐(Vomiting)	194 (16.9)	186 (16.0)	191 (16.6)
便秘(Constipation)	146 (12.7)	141 (12.1)	150 (13.0)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications)	275 (24.0)	283 (24.3)	266 (23.1)
創部分泌(Wound secretion)	102 (8.9)	96 (8.3)	63 (5.5)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions)	228 (19.9)	269 (23.1)	254 (22.0)
発熱(Pyrexia)	123 (10.7)	141 (12.1)	162 (14.0)
末梢性浮腫(Oedema peripheral)	65 (5.7)	81 (7.0)	56 (4.9)
血管障害(Vascular disorders)	182 (15.9)	190 (16.3)	173 (15.0)
低血圧(Hypotension)	81 (7.1)	77 (6.6)	83 (7.2)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders)	141 (12.3)	124 (10.7)	123 (10.7)
精神障害(Psychiatric disorders)	134 (11.7)	145 (12.5)	133 (11.5)
不眠症(Insomnia)	77 (6.7)	88 (7.6)	80 (6.9)
神経系障害(Nervous system disorders)	123 (10.7)	121 (10.4)	133 (11.5)

a) Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version [redacted] was used for reporting.

引用元: CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U [redacted]-1618, Table 12.2.2.3: 2

有害事象の発現率は高齢者で高い傾向がみられた。65歳未満の患者での有害事象発現率は、220 mg 投与群 74.4%, 150 mg 投与群 72.0%, エノキサパリン投与群 73.6%であったのに対し、76歳以上の患者ではそれぞれ 80.2%, 86.5%, 85.4%と高かった。これは、主に胃腸障害ならびに傷害、中毒および処置合併症の発現率によるものであった(表 2.7.6.4.9: 26)。

表 2.7.6.4.9: 26 有害事象（年齢別）／安全性解析集団

器官別大分類(System organ class) ^{a)}	BIBR 1048 MS				enoxaparin
	220 mg		150 mg		40 mg
	N	(%)	N	(%)	N (%)
投与例数(Number of patients)	1146		1163		1154
Number of patients <65 years of age	536	(100.0)	578	(100.0)	572 (100.0)
Number of patients 65-75 years of age	448	(100.0)	437	(100.0)	425 (100.0)
Number of patients >75 years of age	162	(100.0)	148	(100.0)	157 (100.0)
Total with adverse events <65	399	(74.4)	416	(72.0)	421 (73.6)
Total with adverse events 65-75	350	(78.1)	351	(80.3)	337 (79.3)
Total with adverse events >75	130	(80.2)	128	(86.5)	134 (85.4)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) <65	209	(39.0)	222	(38.4)	224 (39.2)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) 65-75	213	(47.5)	210	(48.1)	214 (50.4)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) >75	84	(51.9)	80	(54.1)	79 (50.3)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) <65	120	(22.4)	117	(20.2)	120 (21.0)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) 65-75	109	(24.3)	119	(27.2)	105 (24.7)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) >75	46	(28.4)	47	(31.8)	41 (26.1)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) <65	102	(19.0)	132	(22.8)	133 (23.3)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) 65-75	93	(20.8)	105	(24.0)	95 (22.4)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) >75	33	(20.4)	32	(21.6)	26 (16.6)
血管障害(Vascular disorders) <65	79	(14.7)	85	(14.7)	73 (12.8)
血管障害(Vascular disorders) 65-75	68	(15.2)	81	(18.5)	72 (16.9)
血管障害(Vascular disorders) >75	35	(21.6)	24	(16.2)	28 (17.8)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) <65	60	(11.2)	53	(9.2)	53 (9.3)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) 65-75	51	(11.4)	50	(11.4)	50 (11.8)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) >75	29	(17.9)	21	(14.2)	20 (12.7)
精神障害(Psychiatric disorders) <65	52	(9.7)	67	(11.6)	54 (9.4)
精神障害(Psychiatric disorders) 65-75	58	(12.9)	49	(11.2)	55 (12.9)
精神障害(Psychiatric disorders) >75	24	(14.8)	29	(19.6)	24 (15.3)
神経系障害(Nervous system disorders) <65	58	(10.8)	59	(10.2)	71 (12.4)
神経系障害(Nervous system disorders) 65-75	44	(9.8)	49	(11.2)	45 (10.6)
神経系障害(Nervous system disorders) >75	21	(13.0)	13	(8.8)	17 (10.8)

a) Selection of system organ classes based on the system organ classes with the most frequent adverse events in the entire safety set.

引用元 : CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.3.1: 1

腎機能障害を有する患者では、有害事象の発現率が高い傾向がみられ、特に胃腸障害で顕著であった（表 2.7.6.4.9: 27）。この傾向は全投与群でみられたが、エノキサパリン投与群で顕著であった。

表 2.7.6.4.9: 27 有害事象（腎機能別）／安全性解析集団

器官別大分類(System organ class)	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
	N (%)	N (%)	N (%)
投与例数(Number of patients in safety set)	1146	1163	1154
Patients with CrCL ≥80 mL/min	657 (100.0)	672 (100.0)	651 (100.0)
Patients with CrCL 50-<80 mL/min	384 (100.0)	402 (100.0)	395 (100.0)
Patients with CrCL 30-<50 mL/min	76 (100.0)	60 (100.0)	71 (100.0)
Total with any AE, CrCL ≥80	485 (73.8)	494 (73.5)	490 (75.3)
Total with any AE, CrCL 50-<80	311 (81.0)	326 (81.1)	313 (79.2)
Total with any AE, CrCL 30-<50	62 (81.6)	52 (86.7)	60 (84.5)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL ≥80	269 (40.9)	262 (39.0)	265 (40.7)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL 50-<80	188 (49.0)	209 (52.0)	193 (48.9)
胃腸障害(Gastrointestinal disorders) CrCL 30-<50	38 (50.0)	32 (53.3)	45 (63.4)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL ≥80	169 (25.7)	150 (22.3)	156 (24.0)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL 50-<80	84 (21.9)	110 (27.4)	78 (19.7)
傷害, 中毒および処置合併症(Injury, poisoning, and procedural complications) CrCL 30-<50	16 (21.1)	17 (28.3)	23 (32.4)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL ≥80	137 (20.9)	151 (22.5)	160 (24.6)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL 50-<80	73 (19.0)	98 (24.4)	75 (19.0)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions) CrCL 30-<50	15 (19.7)	11 (18.3)	14 (19.7)
血管障害(Vascular disorders) CrCL ≥80	100 (15.2)	106 (15.8)	84 (12.9)
血管障害(Vascular disorders) CrCL 50-<80	63 (16.4)	73 (18.2)	70 (17.7)
血管障害(Vascular disorders) CrCL 30-<50	15 (19.7)	7 (11.7)	13 (18.3)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL ≥80	84 (12.8)	73 (10.9)	68 (10.4)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL 50-<80	42 (10.9)	44 (10.9)	42 (10.6)
皮膚および皮下組織障害(Skin and subcutaneous tissue disorders) CrCL 30-<50	9 (11.8)	6 (10.0)	11 (15.5)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL ≥80	70 (10.7)	80 (11.9)	75 (11.5)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL 50-<80	56 (14.6)	54 (13.4)	44 (11.1)
精神障害(Psychiatric disorders) CrCL 30-<50	7 (9.2)	10 (16.7)	11 (15.5)
精神障害(Nervous system disorders) CrCL ≥80	63 (9.6)	71 (10.6)	73 (11.2)
神経系障害(Nervous system disorders) CrCL 50-<80	49 (12.8)	42 (10.4)	46 (11.6)
神経系障害(Nervous system disorders) CrCL 30-<50	9 (11.8)	6 (10.0)	7 (9.9)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL ≥80	36 (5.5)	38 (5.7)	36 (5.5)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL 50-<80	23 (6.0)	29 (7.2)	31 (7.8)
腎および尿路障害(Renal and urinary disorders) CrCL 30-<50	9 (11.8)	3 (5.0)	6 (8.5)

引用元: CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U-1618, Table 12.2.2.3.1: 2

治験薬投与期間の重篤な有害事象の発現率は全投与群とも同程度で、治験薬投与期間に発現した重篤な有害事象は 220 mg 投与群 7.8%、150 mg 投与群 7.8%、エノキサパリン投与群 7.1%であった（表 2.7.6.4.9: 28）。最も重篤な有害事象を高頻度に発現した器官別大分類は傷害、中毒および処置合併症で、220 mg 投与群 2.1%、150 mg 投与群 2.2%、エノキサパリン投与群 2.7%に発現した。この器官別大分類で最も高頻度に発現した重篤な有害事象は創部分泌であった。

表 2.7.6.4.9: 28 治験薬投与期間の重篤な有害事象（器官別大分類, 1%以上に発現）／安全性解析集団

器官別大分類(System organ class)	BIBR 1048 MS		enoxaparin
	220 mg	150 mg	40 mg
基本語 Preferred term)	N (%)	N (%)	N (%)
投与例数(Number of patients)	1146 (100.0)	1163 (100.0)	1154 (100.0)
重篤な有害事象発現例数(Patients with serious adverse events) ^{a)}	89 (7.8)	91 (7.8)	82 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症(Injury, poisoning and procedural complications)	24 (2.1)	26 (2.2)	31 (2.7)
創部分泌(Wound secretion)	8 (0.7)	8 (0.7)	3 (0.3)
感染症および寄生虫症(Infections and infestations)	20 (1.7)	11 (0.9)	15 (1.3)
創傷感染(Wound infection)	7 (0.6)	3 (0.3)	7 (0.6)
全身障害および投与局所様態(General disorders and administration site conditions)	11 (1.0)	9 (0.8)	3 (0.3)
末梢性浮腫(Oedema peripheral)	3 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)
血管障害(Vascular disorders)	12 (1.0)	19 (1.6)	14 (1.2)
深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis)	6 (0.5)	13 (1.1)	9 (0.8)

a) Percentages were calculated using total number of patients per treatment as the denominator. MedDRA version [redacted] was used for reporting.

引用元：CTD 5.3.5.4-7, 試験 1160.48, U[redacted]-1618, Table 12.3.2: 1

本試験で合計 10 例の死亡が認められた（220 mg 投与群 3 例、150 mg 投与群 5 例、エノキサパリン投与群 2 例）。6 例（220 mg 投与群 3 例および 150 mg 投与群 3 例）が治験薬投与期間中に、3 例（220 mg 投与群 2 例およびエノキサパリン投与群 1 例）が追跡調査期間に、エノキサパリン投与群の 1 例が試験後期間に死亡した。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象による死亡例はなかった。

〈臨床検査〉

臨床検査では、血液検査項目、電解質および基質に想定外の所見は特にみられなかった。肝酵素増加がみられた患者は少なく、全投与群で手術直後に ALT 増加の発現率が最も高くなったが、大半の患者で基準値に回復した。ALT 増加の発現率はエノキサパリン投与群で最も高かった。基準値上限の 5 倍を上回る ALT 増加が 220 mg 投与群 9 例 (0.8%)、150 mg 投与群 18 例 (1.6%)、エノキサパリン投与群 20 例 (1.8%) に認められた。極めて高値の ALT 増加が 2 例の患者にみられた（150 mg 投与群の 1 例が Day 11 から 19 の期間に基準値上限の 20 倍まで増加、エノキサパリン投与群の 1 例は Day 20 から 56 の期間に基準値上限の 30 倍を上回る ALT 増加）が、いずれも試験終了時には基準値まで回復した。

AST 増加は ALT 増加よりも大幅に発現率が低かった。AST 増加の多くは手術直後に発現し、すべての患者でベースライン値まで回復した。

総ビリルビン増加がみられた患者はほとんどなく、手術直後でも少なかった。基準値上限の 2 倍を上回る総ビリルビン増加は、220 mg 投与群 1 例、150 mg 投与群 2 例に認められた。なお、220 mg 投与群と 150 mg 投与群の各 1 例に、基準値上限の 2 倍を上回る総ビリルビン増加と基準値上限の 3 倍を上回る ALT 増加が発現した (Hy's law に該当) が、いずれも試験終了時にはベースライン値まで回復した。

まとめ

BIBR 1048 MS の 220 mg 1 日 1 回および 150 mg 1 日 1 回経口投与の静脈血栓塞栓症予防効果についてエノキサパリン 40mg 1 日 1 回皮下投与と比較したところ、主要評価項目 (全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率) についてあらかじめ定義された非劣性マージンを満たし、非劣性が検証された。主要評価項目および副次評価項目の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の発現率は全投与群で予測よりも低く、本試験で使用された投与方法のいずれも、静脈血栓塞栓症予防に有効であることが示された。全静脈血栓塞栓症と死亡の発現率は、低い順に 220 mg 投与群、エノキサパリン投与群、150 mg 投与群であった。発現率が 1%以上であった副次評価項目 (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) の発現率も、主要評価項目と同じ順序であった。一方、発現がまれであった事象の発現率 (症候性深部静脈血栓症、肺塞栓症、死亡: 0.0~0.8%) には投与群間で一貫した傾向はみられなかった。肺塞栓症では 150 mg 投与群、症候性深部静脈血栓症ではエノキサパリン投与群の発現率が最も低かった。また、220 mg 投与群は、その他の投与群より出血の頻度が高かった。

このように BIBR 1048 MS の 2 投与量間には用量反応関係がみられ、高用量群では有効性が若干高い反面、出血の発現率も高かった。一方、エノキサパリンのデータはおおむねこれらの 2 用量の間であった。以上、人工股関節全置換術を施行した患者における BIBR 1048 MS (150 mg および 220 mg) 1 日 1 回 28~35 日間投与は、エノキサパリン 40 mg 1 日 1 回投与に対し非劣性であることが検証された。これらの 3 投与群の安全性プロファイルはほぼ同様であった。

2.7.6.4.10 試験 1160.53

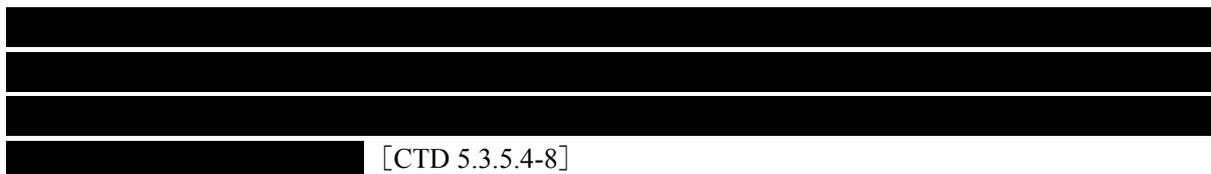


表 2.7.6.4.10: 1 試験方法の概略 (1/3)

目的	近位静脈を含む脚の片側または両側の急性症候性深部静脈血栓症および/または肺塞栓症を有する患者において、非経口抗凝固薬による初期治療（5～10 日間）後に、BIBR 1048 MS 経口投与（1 回 150 mg 1 日 2 回）とワルファリン（目標 INR：2.0～3.0）を 6 カ月間投与した場合の急性症候性静脈血栓塞栓症に対する両剤の安全性および有効性を比較する。
試験の種類	ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照試験 予定投与期間 6 カ月間で固定用量の BIBR 1048 MS（1 回 150 mg 1 日 2 回）とワルファリン（目標 INR 2.0～3.0）を比較する。
対象	<ul style="list-style-type: none"> ・客観的検査にて確認された近位静脈を含む脚の片側または両側の急性症候性深部静脈血栓症および/または肺塞栓症で、治験責任医師により少なくとも 6 カ月間の抗凝固療法が適切と判断された患者 ・年齢 18 歳以上 ・文書による同意が得られた患者
試験薬剤	BIBR 1048 MS 150 mg カプセル、BIBR 1048 MS プラセボカプセル ワルファリンナトリウム 1 mg 錠、3 mg 錠、および 5 mg 錠、ワルファリンナトリウムプラセボ錠
症例数	目標症例数：2550 例以上（最低でも 46 件の静脈血栓塞栓症を得るため） スクリーニング例：2630 例、割付け例：2564 例 BIBR 1048 MS 群 割付け例：1280 例、投与例：1273 例、解析対象例：1274 例 ワルファリン群 割付け例：1284 例、投与例：1266 例、解析対象例：1265 例
投与方法 投与期間	同意取得後、非経口療法（ヘパリンの静脈内または皮下投与）を開始し、同意取得から 72 時間以内に BIBR 1048 MS 群またはワルファリン群のいずれかの群に割付ける。割付け時点から BIBR 1048 MS 群にはワルファリンのプラセボを、ワルファリン群にはワルファリンの実薬を投与開始する。非経口療法を 5～10 日間継続し、連続して 2 回 INR が 2.0 以上になった時点で非経口療法を中止し、BIBR 1048 MS 群では BIBR 1048 MS 150 mg の 1 日 2 回とワルファリンプラセボを、ワルファリン群ではワルファリンと BIBR 1048 MS プラセボの 1 日 2 回を 6 カ月間投与する。なお、BIBR 1048 MS 群ではダミーの INR を発生させ用いた。

表 2.7.6.4.10: 1 試験方法の概略 (2/3)

	<p>Single dummy period: 非経口抗凝固薬に加えて、盲検下で経口抗凝固薬（ワルファリンあるいはワルファリンのプラセボ）を投与</p> <p>Double-dummy period: 盲査下で経口抗凝固薬（ワルファリンあるいは Bibr 1048 MS のプラセボ、あるいはワルファリンのプラセボおよび Bibr 1048 MS）を投与</p> <p>a) 客観的検査による深部静脈血栓症の確認は、同意取得前、あるいは遅くともランダム割付け前まで（非経口抗凝固薬の投与開始 72 時間以内）に行う。</p> <p>b) 試験への参加（同意取得）</p> <p>c) ランダム割付け</p>
<p>評価項目 評価基準</p>	<p><u>有効性主要評価項目</u></p> <p>症候性静脈血栓塞栓症の再発および静脈血栓塞栓症に関連した死亡の複合エンドポイント</p> <p>静脈血栓塞栓症は、深部静脈血栓症（静脈圧迫超音波または静脈造影を用いて検出）および肺塞栓症（肺換気血流スキャン、肺血管造影、またはスパイラル [ヘリカル] CT を用いて検出）の発現を合わせたものと定義した。</p> <p><u>有効性副次評価項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 症候性静脈血栓塞栓症の再発および全死亡の複合エンドポイント 2. 症候性深部静脈血栓症 3. 症候性肺塞栓症 4. 静脈血栓塞栓症に関連した死亡 5. 全死亡 <p>すべての静脈血栓塞栓症の再発は、他覚的に確認された所見に基づき、確立された基準により診断した。また、すべての静脈血栓塞栓症の再発および全死亡は、独立した委員会が盲検下で評価した。解析にはこの評価結果を用いた。</p>

表 2.7.6.4.10: 1 試験方法の概略 (3/3)

評価項目 評価基準 (続き)	<p><u>安全性評価項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血イベントの発現頻度 <ul style="list-style-type: none"> - 大出血 - 大出血および臨床的に問題となる小出血 - すべての出血（大出血，臨床的に問題となる小出血およびその他の出血） 2. 有害事象（理学的検査所見を含む） 3. 有害事象に起因する治験薬の投与中止 4. 臨床検査（特に肝機能検査） 5. 急性冠動脈症候群 6. 心電図およびバイタルサイン <p>すべての出血イベントおよび急性冠動脈症候群が疑われる例は，各中央委員会で評価・確認した。また，肝機能に関連するすべての安全性上の問題は，独立した委員会が盲検下で評価した。</p>
解析方法	<p>本試験の目的は，急性症候性静脈血栓塞栓症患者において主要評価項目（6 カ月以内の症候性静脈血栓塞栓症の再発および静脈血栓塞栓症に関連する死亡の複合エンドポイント）で，</p> <p>(1) ワルファリンに対する BIBR 1048 MS の非劣性を示すこと，および非劣性が確認された場合は，(2) ワルファリンに対する BIBR 1048 MS の優越性を示すことであった。全体の有意水準は，事前に設定した順序仮説により制御した。</p> <p>主要解析は非劣性の検定であり，非劣性マージンに，ハザード比で 2.75，かつリスク差で 3.6% を用いた。95%信頼区間の下限値を基に設定したこれらの非劣性マージンを用いることで，プラセボに対するワルファリンの効果をハザード比の観点から 57%以上，かつリスク差の観点から 75%以上保持することを保証した。</p> <p>ハザード比は，比例ハザードモデル（Cox 回帰）を用いて，主要評価項目の複合エンドポイントが最初に発現するまでの時間で算出した。リスク差は，ランダム割付けから 180 日目における累積リスクの層別 Kaplan-Meier 推定値を用いて算出した。</p>
治験調整医師	■■■■ MD
治験実施施設	228 施設（欧州，北南米，アジア，豪州，南アフリカなど全 29 カ国）
治験実施期間	西暦 20■■年 ■月 ~ 20■■年 ■月

患者の内訳

治験薬が投与された 2539 例の患者のうち，15.2%が投与を中止した（BIBR 1048 MS 群：16.0%，ワルファリン群：14.5%）。そのうち，有害事象により治験薬の投与を中止した患者は，BIBR 1048 MS 群が 9.9%，ワルファリン群が 8.1%であった。

人口統計学的特性および他の基準値の特性

治験薬が投与された患者の人口統計学的特性およびベースライン特性は，投与群間で同様であった。平均年齢は 54.7 歳であり，患者の 58.4%が男性であった。大半の患者（94.8%）は白人であり（黒人：2.6%，アジア人：2.6%），試験実施地域では過半数が欧州（西欧州：31.2%，中央欧州：29.9%）および北米（17.4%）であった。

ベースライン時に症候性深部静脈血栓症のみを有する患者は 68.9%，症候性肺塞栓症のみを有する患者は 21.3%，症候性肺塞栓症と深部静脈血栓症の両方を有する患者は 9.6%であった。ベースライン時の検査において、本試験の対象となる症候性深部静脈血栓症および肺塞栓症に加えて、無症候性静脈血栓塞栓症を併発していることが判明した患者の割合が高かった。全体で、患者の 61.8%は症候性または無症候性の肺塞栓症（深部静脈血栓症の有無を問わない）を、88.3%は症候性または無症候性の深部静脈血栓症（肺塞栓症の有無を問わない）を有していた。静脈血栓塞栓症が治験実施医療機関では確認されたが独立中央委員会では確認されなかった患者は 4 例 (0.2%) であった。

ベースライン時に患者が有していた静脈血栓塞栓症再発の危険因子は、静脈血栓塞栓症の既往 (25.6%)，静脈不全の既往 (19.4%)，手術／外傷 (19.1%)，身体固定期間の延長 (15.6%)，および最近のエストロゲン全身投与 (10.8%) であった。活動性癌がベースライン時または試験中に認められた患者は 6.9%であった (ベースラインでの活動性癌：4.8%，試験中に診断された活動性癌：2.2%)。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の治験薬との併用が報告された患者は、BIBR 1048 MS 群では 15.3%，ワルファリン群では 18.8%であり、アスピリン (ASA) を使用していた患者は、それぞれ 7.5%と 7.7%であった。P-糖蛋白阻害剤または誘導剤の使用はまれであった。BIBR 1048 MS またはワルファリンの投与期間中に併用制限薬 (抗凝固薬を含む) を少なくとも 1 種類使用していた患者は、患者全体の 8.3%であり (BIBR 1048 MS 群：6.7%，ワルファリン群：10.0%)，大半は低分子量ヘパリン (それぞれ 1.3%，2.4%) および半減期が 12 時間を超える NSAIDs (それぞれ 1.2%，2.2%) であった。2 例 (それぞれ 1 例) を除くすべての患者が非経口療法による症候性深部静脈血栓症および／または症候性肺塞栓症に対する治療を受けた。

服薬コンプライアンス

治験薬の服薬不遵守 (服薬率が 80%未満または 120%超) の患者の割合は低かった (BIBR 1048 MS 群：2.0%，ワルファリン群：2.5%)。ワルファリン群の試験中での INR 測定回数は平均 15.9 回であった。患者当たりの INR 測定回数はランダム割付け後の最初の月が最も多く (平均：8.2 回)，その後は減少した。INR 目標範囲 (2.0～3.0) にあった時間の割合は、全体として平均 59.9% (中央値：63.0%) であった。

有効性に関する成績

主要評価項目

有効性の解析は、FAS 集団 (2539 例；BIBR 1048 MS 群：1274 例，ワルファリン群：1265 例) で実施した。主要評価項目 (症候性静脈血栓塞栓症の再発および静脈血栓塞栓症に関連した死亡の複合エンドポイント) のイベントは BIBR 1048 MS 群では 34 例，ワルファリン群では 32 例で発現し、ハザード比は 1.05 (95%信頼区間 0.65, 1.70, 非劣性 $p < 0.0001$) であった。180 日目における主要評価項目の累積リスクは、BIBR 1048 MS 群が 2.4%，ワルファリン群が 2.2%であり、リスク差は 0.4% (95%信頼区間 -0.8%, 1.5%, 非劣性 $p < 0.0001$) であった。事前に定めたハザード

比 (2.75) およびリスク差 (3.6%) の非劣性マージンに基づいて、BIBR 1048 MS はワルファリンに対して非劣性であることが示された。ワルファリンに対する BIBR 1048 MS の優越性を示すことはできなかった。予測どおり、主要評価項目のイベント発現に、危険因子の「ベースライン時の活動性癌の罹患」および「初回症候性肺塞栓症の発現後」との関連性が認められた。

主要評価項目について、事前または事後に定めた感度分析を実施し、そのすべてから主要解析の結果が裏付けられ、結果の頑健性が示された。感度分析として実施したのは、投与期間中（ただし、最終投与の翌日まで）のデータを用いた解析（ハザード比 1.15, 95%信頼区間 0.67, 1.97）、PPS 集団での解析（ハザード比 1.03, 95%信頼区間 0.63, 1.69）、および静脈血栓塞栓症関連と考えられる原因不明の死亡の解析（ハザード比 1.11, 95%信頼区間 0.69, 1.78）である。

患者の部分集団での BIBR 1048 MS の治療効果は、概して一貫していた。主要評価項目の評価においてサブグループと治療薬剤の交互作用 ($p < 0.1$ で特定) があると考えられるものは、静脈血栓塞栓症の既往 ($p = 0.07$)、静脈血栓塞栓症に対する 2 回以上の非経口療法 ($p = 0.04$)、および NSAIDs の併用 ($p = 0.03$) であった。NSAIDs を併用していた患者における主要評価項目のリスクは、BIBR 1048 MS 群の方がワルファリン群よりも高かった（ハザード比 4.93, 95%信頼区間 1.05, 23.23）。NSAIDs を併用していなかった患者における主要評価項目のハザード比は 0.82 (95%信頼区間 0.48, 1.38) であった。その他のいずれのサブグループでも、サブグループ内の投与群間のハザード比の信頼区間は 1 を含んでいた。多くのサブグループで交互作用の評価を行ったため、交互作用が偶然に観察された可能性はある。

副次評価項目

BIBR 1048 MS 群は、ワルファリン群と比較して深部静脈血栓症および致死的な肺塞栓症の発現は少なかったが（深部静脈血栓症 BIBR 1048 MS 群：17 例、ワルファリン群：22 例、致死的な肺塞栓症 BIBR 1048 MS 群：1 例、ワルファリン群：3 例）、症候性肺塞栓症は多かった（BIBR 1048 MS 群：16 例、ワルファリン群：8 例）。しかし、いずれの副次評価項目の発現率においても投与群間に有意な差は認められなかった。症候性深部静脈血栓症ではハザード比 0.76 (95%信頼区間 0.40, 1.42)、致死的な肺塞栓症ではハザード比 0.33 (95%信頼区間 0.03, 3.15)、症候性静脈血栓塞栓症の再発と全死亡ではハザード比 1.00 (95%信頼区間 0.69, 1.46)、症候性非致死肺塞栓症ではハザード比 2.0 (95%信頼区間 0.86, 4.68)、全死亡ではハザード比 0.94 (95%信頼区間 0.54, 1.63) であった。症候性の非致死肺塞栓症と致死肺塞栓症の複合エンドポイントのハザード比は、1.54 (95%信頼区間 0.72, 3.30) であった（BIBR 1048 MS 群：17 例、ワルファリン群：11 例）。最終確認日までの、症候性静脈血栓塞栓症の再発と全死亡の複合エンドポイント、静脈血栓塞栓症関連の死亡、および全死亡を用いた感度分析でも同様であり、投与群間に有意な差は認められなかった。

薬物動態および薬力学に関する成績

BIBR 1048 MS 群の患者の Visit 4 (n=850) での血漿中総 BIBR 953 ZW トラフ濃度の幾何平均値は、59.7 ng/mL (Visit 9 : 59.5 ng/mL, 746 例) であった。高齢患者および腎機能障害を有する患者で

は、血漿中総 BIBR 953 ZW のトラフ濃度上昇が認められた。P-糖蛋白阻害剤の併用投与により BIBR 953 ZW のトラフ濃度上昇が認められた。

出血イベントの発現には、総 BIBR 953 ZW のトラフ濃度上昇と相関があると考えられた。大出血を発現した患者 (80.1 ng/mL) および大出血または臨床的に問題となる小出血を発現した患者 (73.0 ng/mL) は、出血イベントを発現しなかった患者 (58.5 ng/mL) と比較して、BIBR 953 ZW のトラフ濃度は高い傾向にあった。ロジスティック回帰曲線から、大出血およびすべての出血の発現率は総 BIBR 953 ZW 濃度に伴って上昇するのに対し、静脈血栓塞栓症の発現率は総 BIBR 953 ZW 濃度に伴って低下することが示唆された。イベント発生時に採取した血漿中の総 BIBR 953 ZW 濃度は、症候性深部静脈血栓症および症候性肺塞栓症を発現した患者で低く、大出血を発現した患者で高かった。

aPTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) および ECT (エカリン凝固時間) の結果は、これら凝固マーカーに対する総 BIBR 953 ZW の結果から予測されたものであった。患者サブグループ間の凝固パラメータ (aPTT, ECT) の差は、総 BIBR 953 ZW のトラフ濃度にみられた患者サブグループ間の差を概ね反映していた。

安全性に関する成績

治験薬の曝露状況

患者の観察期間の中央値は、BIBR 1048 MS 群では 193 日、ワルファリン群では 191 日であった。いずれかの治験薬 (BIBR 1048 MS または BIBR 1048 MS のプラセボ、およびワルファリンまたはワルファリンのプラセボ) への曝露期間の中央値は、両投与群において同一であった (181 日)。BIBR 1048 MS およびワルファリンの実薬への曝露期間の中央値はそれぞれ 174 日および 180 日であった。治験薬の投与を中断した患者は、BIBR 1048 MS 群では 11.2%、ワルファリン群では 13.7% であった。なお、非経口抗凝固薬による初期治療の曝露期間の中央値は 9 日であった。

出血イベント

大出血の発現率 (治験薬の投与開始から投与終了後 6 日目まで [ただし、投与終了後に非盲検の抗凝固薬を投与した場合はその前日まで] の発現) は、BIBR 1048 MS 群では 1.6%、ワルファリン群では 1.9% であり、ハザード比は 0.82 (95%信頼区間 0.45, 1.48) であった。中央委員会で致命的と判断された大出血を発現した患者は、いずれの投与群でも 1 例ずつ観察された (なお、致命的と判断されなかった大出血が原因で死亡した患者がワルファリン群で 1 例観察された)。重要部位または臓器の症候性出血は、BIBR 1048 MS 群で 1 件であったのに対し、ワルファリン群では 9 件であった。頭蓋内出血はそれぞれ 0 件、3 件であった。最も頻度が高い大出血は胃腸出血であった (BIBR 1048 MS 群 : 9 件, ワルファリン群 : 5 件)。

すべての出血の発現率は、BIBR 1048 MS 群で 16.3%、ワルファリン群で 22.1% であった。ハザード比は 0.71 (95%信頼区間 0.59, 0.85) であり、投与群間で有意な差が認められた。最も多く報告された出血部位または臓器は、泌尿生殖器 (BIBR 1048 MS 群 : 53 件, ワルファリン群 : 95 件)、鼻部 (それぞれ 40 件, 107 件) および胃腸 (それぞれ 53 件, 35 件) であった。すべての出血に関するサブグループ解析で、身体固定期間の延長の有無 ($p=0.03$)、手術/外傷の有無 ($p=0.03$)、

およびP糖蛋白阻害剤の投与の有無 ($p=0.07$) に、投与群とサブグループの交互作用 ($p<0.1$) が認められた。身体固定期間の延長または手術/外傷という危険因子を有していた患者の出血リスクは両投与群で同等であり、これらの危険因子を別途有していなかった患者での出血リスクは、ワルファリン群と比較してBIBR 1048 MS 群の方が低い傾向を示した。

出血イベントの解析（実薬の投与開始から投与終了後6日目まで〔ただし、投与終了後に非盲検の抗凝固薬を投与した場合はその前日まで〕の発現）では、大出血イベントの発現率はBIBR 1048 MS 群は1.4%、ワルファリン群は1.9%であり、ハザード比は0.70 (95%信頼区間 0.38, 1.31) であった。すべての出血イベントの発現率は、BIBR 1048 MS 群では14.7%、ワルファリン群では22.0%であり、ハザード比は0.62 (95%信頼区間 0.51, 0.75) であった。

有害事象 (MedDRA を使用)

有害事象の発現率（治験薬の投与開始から投与終了後6日目まで〔ただし、投与終了後に非盲検の抗凝固薬を投与した場合はその前日まで〕の発現）は、BIBR 1048 MS 群で66.3%、ワルファリン群で67.6%であった。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象（基本語）は、頭痛 (BIBR 1048 MS 群: 6.2%, ワルファリン群: 7.0%)、四肢痛 (それぞれ5.0%, 5.6%)、および鼻出血 (それぞれ2.8%, 6.3%) であった。治験責任医師が治験薬との因果関係ありと評価した有害事象が報告された患者は、BIBR 1048 MS 群では15.3%、ワルファリン群では18.1%であった。有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は、それぞれ9.0%, 6.8%であった。肺塞栓症 (それぞれ1.2%, 0.6%) および深部静脈血栓症 (それぞれ1.3%, 1.1%) の2つが、治験薬の投与中止に至る頻度が最も高い有害事象であった。

治験薬投与期間中に重篤な有害事象（致死的事象を含む）が報告された患者は、BIBR 1048 MS 群は13.0%、ワルファリン群は11.8%であった。生命を脅かす重篤な有害事象が報告された患者は、それぞれ0.9%, 0.5%であった。障害・機能不全に陥る重篤な有害事象が生じた患者は、それぞれ0.6%, 0.2%であった。報告の多かった重篤な有害事象（基本語）は、肺塞栓症 (BIBR 1048 MS 群1.1%, ワルファリン群0.6%)、深部静脈血栓症 (それぞれ0.8%, 0.7%)、呼吸困難 (それぞれ0.4%, 0.8%)、肺炎 (それぞれ0.4%, 0.6%)、および血尿 (それぞれ0.3%, 0.7%) であった。

本試験実施中、56例の患者が割付け後に死亡した。このうち27例 (2.1%) はBIBR 1048 MS 群、29例 (2.3%) はワルファリン群であった。BIBR 1048 MS 群の27例のうち25例は、BIBR 1048 MS の投与期間中（実薬の最終投与の翌日を含む）または投与終了後の有害事象により死亡した (それぞれ14例, 11例)。残りの2例はワルファリンのプラセボのみを1日だけ服用した患者であった。ワルファリン群の29例の患者のうち19例は、ワルファリン投与期間中（最終投与の翌日を含む）に発現した有害事象により死亡し、10例は投与終了後に発現した有害事象により死亡した。また、死亡した56例の患者のうち、3例は治験薬と因果関係があると考えられる有害事象（出血イベント）により死亡した (それぞれ1例, 2例)。

治験薬の投与中止に至った有害事象が発現（治験薬の投与開始から投与終了後 6 日目までの発現）するまでの時間を解析したところ、ハザード比は 1.24（95%信頼区間 0.95, 1.61）であり、その発現率は BIBR 1048 MS 群 9.7%、ワルファリン群 7.9%であった。

実薬の投与開始から最終投与 6 日後までに発現（ただし、投与終了後に非盲検の抗凝固薬を投与した場合はその前日まで）した有害事象に関する解析結果は、治験薬の投与開始から最終投与 6 日後までに発現（ただし、投与終了後に非盲検の抗凝固薬を投与した場合はその前日まで）した有害事象の解析結果と一貫しており、有害事象の発現率は BIBR 1048 MS 群では 62.8%、ワルファリン群では 67.5%であった。報告の多かった 3 つの有害事象（頭痛、四肢痛、鼻出血）も一致しており、発現率も同様であった。

急性冠動脈症候群

明確な急性冠動脈症候群と判定された急性冠動脈症候群イベント 14 件（心筋梗塞 12 件、虚血または不安定狭心症 2 件）が、実薬の初回投与後、すなわち実薬の投与期間中または投与終了後に発現した（BIBR 1048 MS 群：9 例、ワルファリン群：5 例）。このうち、BIBR 1048 MS 群の 5 例およびワルファリン群の 3 例の患者では、実薬投与期間中（最終投与の翌日を含む）に発現し、BIBR 1048 MS 群の 4 例およびワルファリン群の 2 例は投与終了後に発現した。実薬の最終投与から急性冠動脈症候群の発現までの期間は、BIBR 1048 MS 群の 4 例ではそれぞれ 4 日、14 日、24 日および 31 日であり、ワルファリン群の 2 例ではそれぞれ 15 日、16 日であった。急性冠動脈症候群を発現した 14 例のうち、ワルファリン群の 1 例の患者が急性冠動脈症候群（心筋梗塞および心臓死と判定）によりワルファリンの最終投与から 15 日後に死亡した。

臨床検査、バイタルサイン

ベースラインから投与期間中の最終値までの平均変化量および基準範囲からの変動の解析では、投与群間に有意な差は認められなかった。臨床的に問題となる検査値の低下で、多く報告されたのは、ヘマトクリット値の低下（BIBR 1048 MS 群：3.5%、ワルファリン群：3.8%）およびヘモグロビンの低下（それぞれ 3.5%、4.1%）であった。4 つ肝機能検査（ALT, AST, アルカリフォスファターゼ [ALP] および総ビリルビン）のいずれについても、臨床的に問題となる検査値異常は、ワルファリン群の方が BIBR 1048 MS 群に比べて発現頻度が高かった。実薬の投与期間中（最終投与後の 6 日間を含む）に、6 例の患者（BIBR 1048 MS 群：2 例、ワルファリン群：4 例）で、基準値上限の 3 倍超の ALT 増加後に 30 日以内に基準値上限の 2 倍超の総ビリルビン増加を伴う検査値異常が認められ、Hy's law 症例の可能性があったが、いずれの患者も胆管閉塞あるいはその他の有害事象から肝機能検査値上昇を生じたためと考えられた。バイタルサインについて、投与群間に差は認められなかった。

まとめ

本試験により、非経口抗凝固薬による初期治療後の急性症候性静脈血栓塞栓症の治療において、ワルファリンに対する BIBR 1048 MS の非劣性が示された。BIBR 1048 MS 群とワルファリン群との間に有意な差は、主要評価項目と大出血を含む副次評価項目のいずれにも認められなかった。すべての出血の発現率は、BIBR 1048 MS 群がワルファリン群と比較して有意に低く、頭蓋内出血は BIBR 1048 MS 群では発現がなかったのに対し、ワルファリン群では 3 件観察された。BIBR 1048

MS 群では、有害事象に起因する治験薬の投与中止例がワルファリン群に比べて多かったが、BIBR 1048 MS の忍容性は良好であった。