

## 審議結果報告書

平成 23 年 3 月 1 日  
医薬食品局審査管理課

[販売名] リクシアナ錠15mg、同錠30mg

[一般名] エドキサバントシル酸塩水和物

[申請者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 29 日

### [審議結果]

平成 23 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

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

審査報告書

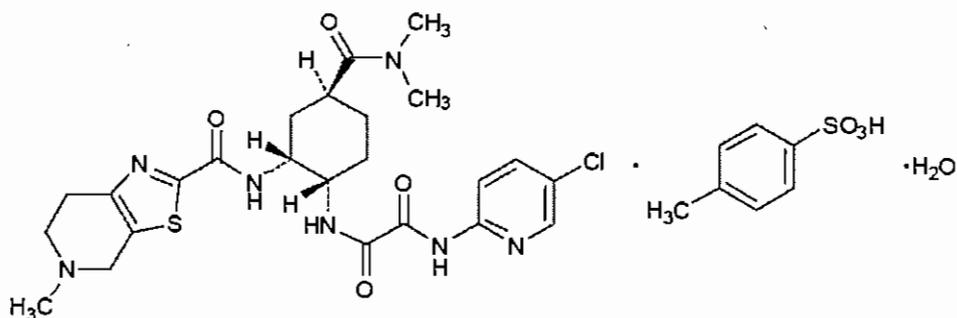
平成 23 年 2 月 9 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg  
[一般名] エドキサバントシル酸塩水和物  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 29 日  
[剤形・含量] 1 錠中、エドキサバンとして 15 又は 30 mg を含有するフィルムコーティング錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式 :  $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

分子量 : 738.27

化学名 :

(日本名) *N*- (5-クロロピリジン-2-イル) -*N'*- [(1*S*,2*R*,4*S*) -4- (ジメチルカルバモイル) -2- (5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ [1,3] チアゾロ [5,4-*c*] ピリジン-2-カルボキサミド) シクロヘキシル] オキサミド - (4-メチルベンゼンスルホン酸) 塩一水和物

(英名) *N*- (5-Chloropyridin-2-yl) -*N'*- [(1*S*,2*R*,4*S*) -4- (dimethylcarbamoyl) -2- (5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido) cyclohexyl]oxamide mono (4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 23 年 2 月 9 日

[販売名] リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg

[一般名] エドキサバントシル酸塩水和物

[申請者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 29 日

[審査結果]

提出された資料から、リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg の膝関節全置換術、股関節全置換術及び股関節骨折手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、出血性有害事象の発現や、出血性有害事象の発現に及ぼす年齢、術式、用量、腎機能等の要因の影響について検討できるような情報を収集すること等が重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制  
膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

[用法・用量] 通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。

## 審査報告 (1)

平成 23 年 1 月 19 日

### I. 申請品目

[販売名]	リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg
[一般名]	エドキサバントシル酸塩水和物
[申請者名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中、エドキサバンとして 15 又は 30 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術
[申請時用法・用量]	通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。
[特記事項]	なし

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エドキサバン（以下、「本薬」）トシル酸塩水和物は、第一三共株式会社が創製した、経口投与可能な活性化血液凝固第 X 因子（以下、「Xa」、以下同様）の阻害薬である。本薬は、血液凝固カスケードにおいて重要な因子である Xa を選択的かつ可逆的に阻害することにより、血栓形成を阻害する。

海外では、2010 年より本薬の臨床開発が開始され、「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」、「心房細動における脳梗塞症、全身性塞栓症の発症抑制」及び「静脈血栓塞栓症の再発抑制」の効能取得を目指した開発が進められている。

国内では、2010 年より本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績を基に製造販売承認申請がなされた。2010 年 12 月現在、本薬は、日本を含むいずれの国及び地域でも承認されていない。

#### 2. 品質に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本薬 15 及び 30 mg 錠（以下、「本剤」）は、1 錠中に本薬トシル酸塩水和物（分子式  $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$ 、分子量 738.27）20.2 及び 40.4 mg（本薬として 15 及び 30 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。

## (1) 原薬

### 1) 特性

#### ①構造

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、水素核磁気共鳴スペクトル（以下、「<sup>1</sup>H-NMR」）、炭素核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。

#### ②一般特性

一般特性として、性状、結晶性、溶解性、吸湿性、旋光度、融点、熱分析、解離定数（以下、「pKa」）、分配係数及び結晶多形が検討されている。本薬トシル酸塩水和物は白色から微黄白色の粉末であり、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水、アセトニトリル又はエタノール（99.5）に溶けにくく、アセトンに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸エチルにほとんど溶けない。吸湿性は認められない。溶解度は、pH 約 4.5 以下の酸性溶液では 4 mg/mL 以上で、pH の上昇とともに低下し、pH 8 以上のアルカリ性溶液では約 0.08 mg/mL であった。旋光度は、 $[\alpha]_D^{20}$  : -93°（約 1 mg/mL の ██████████ 溶液中）であった。融点は約 249°C（分解）であり、熱分析では、██████████により約 ████████°C までに本薬トシル酸塩水和物中の ████████に相当する質量減少が観測された。██████████の ████████由来の pKa は 6.7 であり、分配係数は、1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液（pH 4.0）では -0.91、1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液（pH 8.0）では 1.72 であった。結晶多形として 2 種類の結晶形（form I 及び form II）の存在が確認され、原薬の製造方法の条件下では form II の生成は認められていない。

### 2) 製造方法

原薬は、以下の 4 つの Step により製造される。

Step1 : ██████████  
██████████及び  
██████████に ██████████を加えて反応させ、██████████  
██████████を得る。

Step2 : ██████████を含む反応液を冷却し、██████████、██████████  
██████████、██████████  
██████████塩及び ██████████を添加後、██████████  
██████████を加えて反応させた後、██████████及び ██████████を加えて冷却し結晶を析出させる。結晶をろ取り、██████████を得る。

Step3 : ██████████を ██████████、██████████及び ██████████と混合し、溶解する。溶解液をろ過した後、冷却し、██████████及び ██████████を加える。冷却後、析出したエドキサバントシル酸塩水和物の結晶をろ取り、粉碎して原薬とする。

Step4 : 原薬を ██████████のポリエチレン袋に入れ、プラスチックドラムに詰める。

Step 1 が重要工程とされ、Step 2 が重要中間体とされた。Step 3 の管理項目及び管理値がそれぞれ設定されている。

### 3) 原薬の管理

原薬の規格（試験方法）として、性状（外観、溶解性）、確認試験（IR）、純度試験〔重金属（呈色試験）、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、エナンチオマー（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））〕、水分（カールフィッシャー法）、強熱残分（質量測定）、粒子径（レーザー回折法）及び含量（HPLC）が設定されている。

### 4) 原薬の安定性

パイロットスケールで製造されたロットを用いて表 1 に示した安定性試験が実施された。

表 1：原薬の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び測定項目

試験	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 / プラスチックドラム	0、3、6、9、12、18、24、36 カ月 18 カ月まで終了し、現在継続中	外観 確認試験 a) b) c) 類縁物質 エナンチオマー c) 立体異性体 a) c) 水分 微生物限度 a) b) d) 粒子径 a) 含量
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋 / プラスチックドラム	0、3、6 カ月	
苛酷試験（温度・湿度）	25°C/93%RH	シヤールレ開放	0、2 カ月	
	40°C/75%RH	シヤールレ開放	0、2 カ月	
苛酷試験（温度）	60°C	ガラス瓶（気密）	0、2 カ月	
苛酷試験（光）	120 万 lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	シヤールレ開放	0、120 万 lx・h <sup>e)</sup>	

- a：長期保存試験は 0、3、6、9、12、18、24、36 カ月で実施  
b：加速試験は 0、3、6 カ月のみ実施  
c：苛酷試験は 0、2 カ月又は 0、120 万 lx・h のみ実施  
d：微生物限度試験では実施せず  
e：総照度 120 万 lx・h 時、総近紫外放射エネルギーは 200 W・h/m<sup>2</sup> 以上

いずれの試験においても経時的な変化は認められなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審査発 0603004 号）に基づき、室温で保存するときの原薬のリテスト期間は 30 カ月と設定された。なお、実生産スケールでの製造ロットを用いて長期保存試験及び加速試験が実施される予定である。

### (2) 標準品又は標準物質

原薬の標準物質の規格（試験方法）として、性状（外観）、確認試験（IR、<sup>1</sup>H-NMR）、純度試験（類縁物質（HPLC）、エナンチオマー（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分（カールフィッシャー法）、強熱残分（質量測定）及び純度（ $\alpha$ -D-グルコース）が設定されている。

### (3) 製剤

本剤では従来の経験に基づくアプローチに加え、体系的な QbD（Quality by Design）アプロー

チに基づく製剤開発が行われた。

### 1) 製剤及び処方

本剤は、原薬、**■** (D-マンニトール及び部分アルファー化デンプン)、**■** (クロスボビドン)、**■** (ヒドロキシプロピルセルロース) 及び **■** (ステアリン酸マグネシウム) からなる **■** と **■** (ヒプロメロース、酸化チタン、タルク及びマクロゴール 6000)、着色剤 (15 mg 錠：黄色三二酸化鉄、30 mg 錠：三二酸化鉄)、**■** (カルナウバロウ及びタルク) からなるコーティング部より構成されるフィルムコーティング錠である。なお、30 mg 錠の片面に割線が付されている。

### 2) 製剤設計

15 及び 30 mg 錠の処方、**■** であり、**■**

### 3) 製造方法

製剤は以下の 6 工程により製造される。

第一工程 (造粒工程) : 精製水に **■** を加え、攪拌機にて溶解し、結合液とする。**■**、**■**、**■** 及び **■** を **■** にて混合する。混合終了後、結合液を **■** し造粒する。**■** 後、乾燥し、造粒顆粒とする。乾燥した顆粒を整粒機にて整粒し、整粒顆粒とする。

第二工程 (混合工程) : 整粒顆粒に **■** を加えて **■** にて混合し、打錠用顆粒を製する。

第三工程 (打錠工程) : 打錠用顆粒をロータリー打錠機にて圧縮成型し、素錠を製する。

第四工程 (コーティング工程) :

15 mg 錠 : **■**、**■**、**■**、**■** 及び **■** を **■** にて混合し、コーティング用分散末とする。

30 mg 錠 : **■** 及び **■** を **■** にて混合した後、**■** にて **■** し、**■** とする。**■**、**■**、**■**、**■** 及び **■** を **■** にて混合し、コーティング用分散末とする。

15 及び 30 mg 錠共通 : 精製水にコーティング用分散末を溶解・分散し、コーティング液とする。素錠に、パンコーティング機にてコーティング液を噴霧し、乾燥する。乾燥後、カルナウバロウとタルクの混合末を散布し、錠剤を製する。

第五工程 (検査工程) : 錠剤の検査を行う。

第六工程 (包装工程) :

Press Through Pack (以下、「PTP」) 包装 : PTP 包装機を用い、Polypropylene (以下、「PP」) フィルムを加熱成型後、錠剤を充てんし、アルミニウム箔で加熱シール後、裁断し PTP 包装品とする。

プラスチックボトル包装 : High Density Polyethylene (以下、「HDPE」) プラスチックボトルに錠剤を充てん後、HDPE 又は PP キャップにてキャップ締めし、プラスチックボトル包装品とする。

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

#### 4) 製剤の管理

製剤の規格（試験方法）として、性状（外観）、確認試験（HPLC-紫外可視吸光度測定法（以下、「UV」））、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（パドル法、UV）及び含量（HPLC）が設定され、■に対し、■試験として実施される代替試験又はリアルタイムリリース試験（以下、「RTRT」）が本剤の出荷判定として以下のように設定されている。

性状：代替試験として、■の本剤を試料とし、実施

確認試験：代替試験として、■の本剤を試料とし、近赤外吸収スペクトル法により実施

製剤均一性：RTRTとして、以下に示す■の組み合わせにより構築された製剤均一性を確保するためのデザインスペースにより管理。■の■試験で測定■  
■の■試験で測定■の■試験で測定■  
■の■試験で測定■

溶出性：RTRTとして、以下に示す■の組み合わせにより構築された溶出性を確保するためのデザインスペースにより管理。■の■試験による結果■  
■の■試験で測定■の■試験で測定■

含量：RTRTとして、以下に示す■の組み合わせにより構築された含量を確保するためのデザインスペースにより管理。■

代替試験又はRTRTが出荷判定に適用できない場合、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づいて、規格試験が実施され、出荷判定がなされる。

#### 5) 製剤の安定性

パイロットスケールで製造されたロットを用いて表2に示した安定性試験が実施された。

表 2：製剤の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び測定項目

試験	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装 プラスチックボトル包装	0、3、6、9、12、18、 24、36 カ月 12 カ月まで終了し、 現在継続中	性状 確認試験 <sup>a)</sup> 製剤均一性 <sup>b)</sup> 溶出性 含量 類縁物質 [ ] <sup>c)</sup> 立体異性体 <sup>c)</sup> [ ] [ ] 微生物限度試験 <sup>d)</sup>
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装 プラスチックボトル包装	0、3、6 カ月	
苛酷試験（温度・湿度）	[ ]°C/[ ]%RH	[ ]	0、[ ]、[ ] カ月	
	[ ]°C/[ ]%RH	[ ]	0、[ ]、[ ] カ月	
	40°C/75%RH	シャーレ開放	0、[ ]、[ ] 3 カ月	
苛酷試験（温度）	60°C	ガラス瓶包装	0、[ ]、2 カ月	
苛酷試験（光）	[ ] lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	シャーレ開放	0、[ ] 万、120 万 lx・h <sup>e)</sup>	

- a：長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の [ ] ( [ ] カ月もしくは [ ] lx・h) のみ実施。  
b：長期保存試験及び加速試験の [ ] ( [ ] カ月) のみ実施。 [ ] 試験では実施せず。  
c：長期保存試験では [ ] 年毎、加速試験では [ ] 時点、苛酷試験では [ ] ( [ ] カ月) 及び [ ] 時点のみ実施。  
d：長期保存試験では [ ] 年毎、加速試験では [ ] ( [ ] カ月) 及び [ ] 時点のみ実施。 [ ] 試験では実施せず。  
e：総照度 120 万 lx・h 時、総近紫外放射エネルギーは 200 W・h/m<sup>2</sup> 以上

長期保存試験及び加速試験において、両包装形態で類縁物質の増加、PTP 包装で [ ] の低下及び [ ] が認められた。苛酷試験（温度・湿度）において、[ ]°C/[ ]%RH の条件では経時的な変化は認められず、40°C/75%RH の条件では類縁物質の増加、[ ] の低下及び [ ] が認められ、[ ]°C/[ ]%RH の条件では類縁物質の増加、[ ] の低下、[ ] の低下及び [ ] が認められた。苛酷試験（温度）及び苛酷試験（光）において、類縁物質の増加が認められた。

以上、長期保存試験 12 カ月及び加速試験 6 カ月までに認められた経時変化は規格の範囲内であったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審査発 0603004 号）に基づき、PTP 包装又はプラスチックボトル包装で室温保存するときの本剤の有効期間は 24 カ月間と設定された。なお、実生産スケールでの製造ロットを用いて長期保存試験及び加速試験が実施される予定である。

## <審査の概要>

### (I) 溶出試験について

RTRT の適用が不適と判定された場合に実施される規格及び試験方法の溶出試験では、申請時には試験液として [ ] が選択されていたが、本剤の [ ] における溶出性は、[ ] の試験液における溶出性よりも [ ] ことから、溶出性の RTRT の適合性基準と設定されている [ ] での [ ] 分間の溶出率 [ ]% が担保されていることが確認できない可能性が考えられたため、機構は、溶出試験の試験液を [ ] とし、溶出性の規格を変更する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。溶出液の試験液として [ ] を用いた場合、[ ] での [ ] 分間の溶出率 [ ]% が担保されていないことを確認できない可能性があることから、溶出試験の試験液として [ ] の試験液を選択することとし、規格及び試験方法を変更する。

機構は、溶出試験の規格及び試験方法の変更を了承し、規格及び試験方法における溶出試験の試験液が変更されたことを踏まえ、[ ] の緩衝液を用いた場合の本剤の溶出性の経時変化について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の溶出性について、[ ] の試験液での安定性評価を

追加で実施したところ、加速試験 6 ヶ月及び長期保存試験 12 ヶ月までの結果において、試験開始時と比較して溶出挙動に経時的な変化はないことを確認したことから、追加で実施された安定性試験の成績（「2. <提出された資料の概略> (3) 5) 製剤の安定性」の表 2 参照）に基づいて本剤の有効期間を設定する。

機構は、[ ] の試験液を用いた安定性試験の成績に基づいた本剤の有効期間の設定について特段の問題はないと判断した。

## (2) 溶出性を確保するためのデザインスペースについて

溶出性を確保するためのデザインスペースについて、申請者は以下のように説明した。申請時には、[ ] から実生産スケールでの製造結果を [ ] した結果から、[ ] が溶出性に影響する因子であると結論付けていたが、申請後に、溶出性の管理戦略の概念を、[ ] ではなく、[ ] に変更し、溶出性に関するリスク評価を再度実施した結果、[ ] の計 [ ] 因子が溶出性に影響を及ぼす因子として抽出された。続いて上記の [ ] 因子について実験計画法に基づいた体系的な検討を実施した結果、[ ] を入力変数に持つ溶出率計算式が得られた。なお、[ ] は、当該計算式の変数には含まれず、検討範囲内では溶出性に影響を与えないことが示された。以上の検討結果も踏まえ、[ ] を溶出性を確保するためのデザインスペースを構成する因子とし、溶出性を確保するためのデザインスペースを再構築した。

再構築された本剤の溶出性を確保するためのデザインスペースは、数学的モデルに基づき設定されていることを踏まえると、適切な溶出率を示す製剤が期待通りに製造されていることを確認することにより当該モデルの性能を保証することは有用であることから、機構は、市販開始直後から規格及び試験方法で設定されている溶出試験を出荷時に実施することが必要と考え、本剤の生産計画も踏まえた上で、承認後の市販用生産ロットについて、溶出試験を同時実施することにより、市販後も溶出率計算式の性能を確認することを検討するよう求めた。

申請者は、本剤の溶出率計算式については、メンテナンスプログラムを制定し、製品ライフサイクルを通じて溶出率計算式の性能を以下に示した予定で確認すると回答した。

- ①現時点での生産計画では、プロセスバリデーション 3 ロットを製造した後は、[ ] ことから、プロセスバリデーション 3 ロットと最初の市販用生産ロットにおいて、溶出率計算結果と溶出試験結果を比較し、溶出率計算式の性能を確認する。
- ②上記①の確認作業において両者に乖離が認められなければ、溶出率計算式の定期チェックとして、最初は [ ] ヶ月後、それ以降は [ ] ヶ月毎に同様の比較を実施し、当該期間に [ ] には [ ] の生産ロットについて、実施する。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、再構築された本剤の溶出性を確保するためのデザインスペースは、申請時と比較して溶出性の変動因子がより網羅的にかつ体系的に検討され、抽出された各変動因子と溶出性の関係も適切に検討されていると考えられることから、申請時より深い工程理解に基づき設定されていると考える。さらに、[ ] に保証するためのメンテナンスプログラムが制定されており、本剤の溶出性の RTRT について、今後も継続的な維持管理と改善が適切に実施されていくものと考えられることから、再構築された溶出性を確保するためのデザインスペース及び溶出性の管理戦略は、現時点で妥当



### ③プロトロンビナーゼ複合体阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-3)

プロトロンビナーゼ複合体 (ヒト Xa、ヒト Va、ホスファチジルコリン/ホスファチジルセリンリポソーム、CaCl<sub>2</sub>) 及び本薬トシル酸塩水和物 (本薬として 0.4、0.8 及び 1.2 nM) と S-2222 を反応させた後、遊離した発色基の吸光度から、プロトロンビナーゼ複合体に対する本薬の K<sub>i</sub> を算出した。また、プロトロンビナーゼ複合体及び本薬トシル酸塩水和物 (本薬として 2、4 及び 6 nM) とプロトロンビンを反応させた後、産生したトロンビン量から、プロトロンビナーゼ複合体に対する本薬の K<sub>i</sub> を算出した。S-2222 を基質とした場合、本薬はプロトロンビナーゼ複合体のプロトロンビナーゼ活性を競合的に阻害し、K<sub>i</sub> は 0.903 nM であった。プロトロンビンを基質とした場合、本薬はプロトロンビナーゼ活性を非競合/混合型で阻害し、K<sub>i</sub> は 2.98 nM であった。

### 2) 抗凝固作用 (添付資料 4.2.1.1-1)

ヒト、ラット、ウサギ及びカニクイザル血漿に本薬トシル酸塩水和物 (本薬として 0.05、0.1、0.2、0.4、0.8 及び 1.6 µM) を加えてプロトロンビン時間 (以下、「PT」) を測定した。本薬は、ヒト、ラット、ウサギ及びカニクイザルの PT を延長させ、凝固時間 2 倍延長濃度 (以下、「CT<sub>2</sub>」) はそれぞれ 0.256、0.647、0.149 及び 0.320 µM であった。また、ヒト血漿に本薬トシル酸塩水和物 (活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「APTT」) : 本薬として 0.125、0.25、0.5 及び 1 µM、トロンビン時間 (以下、「TT」) : 2、4、8 及び 16 µM) を加えて APTT 及び TT を測定した。本薬は APTT 及び TT を延長し、APTT 及び TT に対する本薬の CT<sub>2</sub> は、0.508 及び 4.95 µM であった。

### 3) 変異血液凝固第 X 因子由来の Xa に対する阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-4)

野生型のヒト遺伝子組換え血液凝固第 X 因子 (以下、「野生型 X」) 並びにアミノ酸置換を伴う変異 (Ala 112 Thr あるいは Gly 152 Arg) を有するヒト遺伝子組換え血液凝固第 X 因子 (以下、「Ala 112 Thr 変異型 X」及び「Gly 152 Arg 変異型 X」) を蛇毒由来 X 活性化酵素 (以下、「RVV-X」) で活性化したところ、各 Xa (野生型 Xa、Ala 112 Thr 変異型 Xa 及び Gly 152 Arg 変異型 Xa) に対する本薬の K<sub>i</sub> は 0.89、0.85 及び 1.1 nM であった。また、ヒト血液凝固第 X 因子欠損血漿に、野生型 X、Ala 112 Thr 変異型 X 及び Gly 152 Arg 変異型 X 及び本薬トシル酸塩水和物 (本薬として 0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 µM) を添加したところ、本薬は PT 及び APTT を延長し、PT に対する本薬の CT<sub>2</sub> は 0.12、0.12 及び 0.11 µM、APTT に対する本薬の CT<sub>2</sub> は 0.50、0.45 及び 0.46 µM であった。

### 4) 代謝物 D21-2393 の薬理活性

#### ①Xa 阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-5)

S-2222、本薬トシル酸塩水和物の代謝物 D21-2393 (本薬の *N,N*-ジメチルカルバモイル基の加水分解によるカルボン酸体) (ヒト : 1、2 及び 3 nM、ラット : 4、8 及び 12 nM) 又は媒体並びにヒト及びラット Xa を反応させた後、吸光度の変化からヒト及びラット Xa に対する D21-2393 の K<sub>i</sub> を算出した。D21-2393 はヒト及びラット Xa を競合的に阻害し、K<sub>i</sub> は 0.767 及び 6.88 nM であった。

## ②抗凝固作用 (添付資料 4.2.1.1-5)

ヒト及びラット血漿に D21-2393 (ヒト PT : 0.0625、0.125、0.25 及び 0.5  $\mu$ M、ヒト APTT : 0.188、0.375、0.75 及び 1.5  $\mu$ M、ラット PT : 0.25、0.5、1 及び 2  $\mu$ M、ラット APTT : 0.75、1.5、3 及び 6  $\mu$ M) 又は媒体を加え、PT 及び APTT を測定した。D21-2393 はヒト及びラット血漿における PT 及び APTT を延長し、PT に対する D21-2393 の CT<sub>2</sub> は 0.258 及び 0.898  $\mu$ M、APTT に対する D21-2393 の CT<sub>2</sub> は 0.811 及び 3.63  $\mu$ M であった。

## 5) ラット血栓モデルにおける抗血栓作用

### ①ラット静脈血栓モデル (添付資料 4.2.1.1-6)

雄 Wistar ラット (10 週齢、n=8) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与 30 分後に腹部大静脈に白金線を留置した。白金線留置 60 分後 (投与 90 分後) に白金線に付着した血栓重量を測定したところ、血栓重量は、本薬の用量依存的に減少し、本薬 2.5 mg/kg 群で媒体群に比し有意に低かった。投与 90 分後の血漿では、本薬 0.5 及び 2.5 mg/kg 群でヒト Xa 活性の抑制が認められたが、いずれの本薬群でも PT の延長は認められなかった。本薬 2.5 mg/kg 群における投与 30 及び 90 分後の血漿中本薬濃度は 188 及び 106 ng/mL であった。

### ②ラット静脈うっ血血栓モデル (添付資料 4.2.1.1-7)

雄 Wistar ラット (10 週齢、n=8) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与 30 分後に低張食塩水 5 mL/kg/min (0.225%) を 2 分間静脈内投与した。低張食塩水投与後に左腎静脈下で下大静脈を結紮し、10 分後に結紮部位の 1.5 cm 下の下大静脈をさらに結紮した。2 回目の結紮の 60 分後 (投与 102 分後) に結紮部位の血栓重量を測定したところ、血栓重量は、本薬の用量依存的に減少し、すべての本薬群で媒体群に比し有意に低かった。投与 29 分後の血漿では、本薬 2.5 及び 12.5 mg/kg 群でヒト Xa 活性の抑制が、本薬 12.5 mg/kg 群で PT の延長が認められた。本薬 0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg 群における投与 29 分後の血漿中本薬濃度は、20.5、194 及び 449 ng/mL であった。

### ③ラット動静脈シャントモデル (添付資料 4.2.1.1-8)

雄 Wistar ラット (10 週齢、n=6) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与 13 分後に、銅線を通したポリエチレンカテーテルを用いて頸動脈と頸静脈との間に動静脈シャントを作製した。投与 30 分後からシャント内に血流を 12 分間循環させた後、シャントを摘出し、シャント内に形成した血栓の蛋白質量を測定したところ、血栓蛋白質量は本薬の用量依存的に減少し、本薬 2.5 及び 12.5 mg/kg 群で媒体群に比し有意に低かった。投与 42 分後の血漿では、本薬 2.5 及び 12.5 mg/kg 群でヒト Xa 活性の抑制が、本薬 12.5 mg/kg 群で PT の延長が認められた。本薬 2.5 及び 12.5 mg/kg 群における投与 42 分後の血漿中本薬濃度は、172 及び 396 ng/mL であった。

#### ④ラット播種性血管内凝固モデル (添付資料 4.2.1.1-9)

雄 Wistar ラット (11 週齢, n=6) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与 30 分後に Thromboplastin C Plus (2.48 U/kg) を 1 分間大腿静脈内投与した。被験薬投与 41 分後の血小板数及びフィブリンノーゲン濃度は、本薬の用量依存的に増加し、すべての本薬群で媒体群に比し有意に高く、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 (以下、「TAT」) 濃度は、本薬の用量依存的に低下し、すべての本薬群で媒体群に比し有意に低かった。また、被験薬投与 41 分後の血漿では、本薬 0.5 及び 2.5 mg/kg 群でヒト Xa 活性の抑制が認められた。本薬 0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg 群における被験薬投与 41 分後の血漿中本薬濃度は、定量下限 (5 ng/mL) 未満、16.2 及び 163 ng/mL であった。

#### 6) ラット静脈血栓モデルにおける本薬及び類似薬効薬の抗血栓作用 (添付資料 4.2.1.1-10)

雄 Wistar ラット (10 週齢, n=8) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.30、1.0 及び 3.0 mg/kg 又は媒体を単回経口投与、あるいはエノキサパリンナトリウム (以下、「エノキサパリン」) 100、300 及び 1,000 IU/kg 又は媒体を単回皮下投与した。被験薬投与 30 分後に下大静脈に白金線を留置し、白金線留置 60 分後 (被験薬投与 90 分後) に白金線に付着した血栓の蛋白質量を測定したところ、本薬及びエノキサパリンの用量依存的に血栓の蛋白質量は低下し、血栓形成の 50%抑制用量 (以下、「ED<sub>50</sub>」) は 1.9 mg/kg 及び 500 IU/kg であった。また、被験薬投与 27 分後の血漿では、本薬 3.0 mg/kg 群で PT が媒体群に比し有意に長かったが、APTT には影響が認められなかった。エノキサパリン群では、300 IU/kg 以上の群の APTT 及び 1,000 IU/kg 群の PT が媒体群に比し有意に長かった。

### (2) 副次的薬理試験

#### 1) 血小板凝集に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.2-1)

コラーゲン、U46619 又は ADP 存在下、ヒト多血小板血漿に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.01、1 及び 100 µM 又は媒体、あるいはトロンビン存在下、ヒト洗浄血小板懸濁液に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.1、1 及び 10 µM 又は媒体を加え、各刺激による血小板凝集に対する本薬の抑制作用を検討した。コラーゲン、U46619、ADP 及びトロンビン刺激による血小板凝集に対する本薬の IC<sub>50</sub> は、>100、>100、>100 及び 2.90 µM であった。

#### 2) 出血時間に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.2-2)

雄 Wistar ラット (10 週齢, n=8) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 3.0、10 及び 20 mg/kg 又は媒体を単回経口投与、あるいはエノキサパリン 800、1,600 及び 3,200 IU/kg 又は媒体を単回皮下投与し、被験薬投与 30 分後に作製した尾動脈の切創からの出血時間を測定した (30 分以内に止血しなかった場合は出血時間を 30 分とした)。本薬 10 及び 20 mg/kg 群並びにエノキサパリン 3,200 IU/kg 群の出血時間は、媒体群に比し有意に長く、本薬群及びエノキサパリン群の出血時間は最大で媒体群の 1.72 及び 6.52 倍に延長した。被験薬投与 27 分後では、PT は本薬及びエノキサパリンの用量依存的に延長し、APTT はエノキサパリンの用量依存的に延長した。

### 3) rVIIa による本薬の抗凝固活性の抑制 (添付資料 4.2.1.2-3)

ヒト血漿に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0、150 及び 450 ng/mL 並びに rVIIa 0、5、50 及び 500 ng/mL を加え、Thromboplastin C Plus (0.25 U/mL) 存在下で反応させた。本薬単独群の PT は媒体群に比し有意に長かったが、rVIIa の併用群では、PT はそれぞれの本薬単独群に比し有意に短かった。

### 4) 血液凝固因子抗体迂回活性複合体、血液凝固第 IX 因子複合体及び rVIIa による本薬の抗凝固活性の抑制 (添付資料 4.2.1.2-4)

ヒト血漿に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0、150 及び 300 ng/mL 並びに血液凝固因子抗体迂回活性複合体 0、0.15、0.5 及び 1.5 U/mL、血液凝固第 IX 因子複合体 0、0.15、0.5 及び 1.5 U/mL あるいは rVIIa 0、100、300 及び 1,000 ng/mL を加え、HemosIL PT-fibrinogen HS PLUS 存在下で反応させた。本薬単独群の PT は媒体群に比し有意に長かったが、血液凝固因子抗体迂回活性複合体、血液凝固第 IX 因子複合体及び rVIIa との併用により、PT は本薬単独群に比し有意に短かった。

## (3) 安全性薬理試験

### 1) 中枢神経系

#### ①マウス (添付資料 4.2.1.3-1)

雄 ddY マウス (4~5 週齢、n=3~10) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 20、60 及び 200 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与 30 分後から 6 時間後までの一般症状及び行動を観察したところ、20 mg/kg 群で群居性の欠如、200 mg/kg 群の 1/3 例で異常発声が認められ、また、本薬は、投与 1 時間後から 60 分間の自発運動量並びに投与 1 時間後の運動協調性に影響を及ぼさなかった。

雄 ddY マウス (4~5 週齢、n=10) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 20、60 及び 200 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、投与 1 時間後に、耳介電極を介して電流パルスを与えた際の痙攣閾値電流 (強直性伸展発現時の電流値) を測定したところ、本薬は電撃誘発痙攣における発作閾値電流に影響を及ぼさなかった。また、雄 ddY マウス (4~5 週齢、n=10) に、ペンチレンテトラゾール (以下、「PTZ」) で誘発される myoclonic jerk (顔面、前肢等の細かい間代性痙攣)、clonicconvulsion (全身性の間代性痙攣)、tonic flexion (後肢の屈曲を特徴とする強直性痙攣) 及び tonic extension (後肢の伸展を特徴とする強直性痙攣) の各痙攣相の発現時間を測定したところ、本薬は PTZ 誘発痙攣における各発作閾値用量に影響を及ぼさなかった。

#### ②カニクイザル (添付資料 4.2.1.3-2)

雌雄カニクイザル (4 年齢、各 n=2) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 20、60 及び 200 mg/kg 又は媒体を単回経口投与 (各用量の投与間隔 6 日間としたクロスオーバー法、投与前約 18 時間絶食) したところ、本薬は投与後 24 時間までの一般症状及び行動並びに投与後 8 時間までの自発運動量及び体温に影響を及ぼさなかった。

## 2) 心血管系

### ① *In vitro* 試験

#### i) hERG 試験 (添付資料 4.2.1.3-3)

hERG (human ether-a-go-go related gene) を発現させたヒト胎児腎臓 293 (HEK293) 細胞において、本薬は 20 µg/mL まで hERG K<sup>+</sup>チャンネル電流に影響を及ぼさなかった。

#### ii) モルモット右心室乳頭筋 (添付資料 4.2.1.3-4)

雄 Hartley モルモット (4~6 週齢) の右心室乳頭筋標本 (n=4) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 6 及び 20 µg/mL、E-4031 (第Ⅲ群抗不整脈薬、陽性対照) 0.1 µM 又は媒体を添加し、電気刺激 (矩形波: 周波数 1 Hz で 1 msec 及び収縮閾値の約 1.3~1.5 倍の強度の電圧) により誘発される心筋活動電位を記録した。また、本薬 6 及び 20 µg/mL は、いずれの心筋活動電位パラメータ項目 (静止膜電位、活動電位振幅、オーバーシュート、20%再分極時における活動電位持続時間 (以下、「APD<sub>20</sub>」、以下同様)、APD<sub>50</sub>、APD<sub>90</sub> 及び最大立ち上がり速度) にも有意な影響を及ぼさなかった。E-4031 は APD<sub>20</sub>、APD<sub>50</sub> 及び APD<sub>90</sub> を有意に延長させた (15.5、35.0 及び 35.0%)。

### ② *In vivo* 試験

#### i) カニクイザル (添付資料 4.2.1.3-2)

雌雄カニクイザル (4 年齢、各 n=2) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 20、60 及び 200 mg/kg 又は媒体を単回経口投与 (各用量の投与間隔 6 日間としたクロスオーバー法、投与前約 18 時間絶食) したところ、本薬は 200 mg/kg まで、投与 15 分~8 時間後までの収縮期、拡張期及び平均血圧、心拍数及び心電図パラメータ (PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QT<sub>ci</sub>) 並びに投与 1 及び 4 時間後の血漿中ヒスタミン濃度に影響を及ぼさなかった。

## 3) 呼吸器系 (添付資料 4.2.1.3-2)

雌雄カニクイザル (4 年齢、各 n=2) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 20、60 及び 200 mg/kg 又は媒体を単回経口投与 (各用量の投与間隔 6 日間としたクロスオーバー法、投与前約 18 時間絶食) したところ、本薬は 200 mg/kg まで、投与 1、2、4 及び 8 時間後の呼吸数、血液 pH、血液ガス (pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>) 及びヘモグロビン酸素飽和度に影響を及ぼさなかった。

## 4) 腎 (添付資料 4.2.1.3-5)

雄 CD (SD) IGS ラット (6 週齢、n=8) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0、60 及び 200 mg/kg 又は媒体を単回経口投与したところ、本薬は 200 mg/kg まで、尿中電解質 (Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> 及び Cl<sup>-</sup>) 排泄、投与 5 時間後までの尿量に影響を及ぼさなかった。

## (4) 薬力学的薬物相互作用

提出されていない。

## <審査の概要>

機構は、以下のように考える。提出された薬効薬理試験の成績から、本薬の Xa 阻害活性は示されており、各血栓動物モデル等で血栓形成の抑制が確認されていることから、本薬がヒトにおいて血栓塞栓症の発症抑制を示すことは期待できると判断した。また、非臨床薬理試験の成績から、本薬の薬理作用に起因する出血が既承認の薬剤に比べて著しく助長される懸念は少ないと考えられるものの、本薬の有効用量の範囲内で出血が助長されることから、本薬のリスクとベネフィットのバランスについては臨床試験成績から判断することが重要と考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を動物に投与後、あるいは *in vitro* 試験系に添加後の血漿、組織及び排泄物中放射能は、液体シンチレーション計測法 (LSC 法) により測定され、全身へ分布する放射能は、全身オートラジオグラフィ法により測定された。

ラット、カニクイザル、ウサギ及びマウスの血漿中本薬濃度、代謝物の D21-3231 及び D21-2393 濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法 (以下、「LC-MS/MS 法」) にて測定された。なお、ラット、ウサギ及びマウス血漿中濃度は、本薬の血漿中での分解を抑制するため、血漿にフッ化ナトリウムを添加した上で測定された。本薬の定量範囲は概ね 5 ~ 3,000 ng/mL であった。

### (1) 吸収

#### 1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-1~3、4.2.2.2-5)

雄ラット (n=4) に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.3、1、3 及び 10 mg/kg 単回経口投与したとき、血漿中本薬濃度の最高濃度 (以下、「 $C_{\max}$ 」) 及び投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 」) は概ね投与量に比例して増加した。雄ラット (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 0.67 時間後に最高値を示し、2 相性に減衰した。血液中放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示し、概ね血漿中放射能濃度と並行して推移した。

雄ラット (n=4) に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.3 及び 1 mg/kg 単回静脈内投与したとき、本薬の消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 0.694 及び 1.32 時間であった。全身クリアランス (以下、「CL」) は、1.97 及び 1.86 L/h/kg、定常状態下の分布容積 (以下、「 $V_{\text{ss}}$ 」) は、1.60 及び 2.14 L/kg であった。ラットに本薬 0.3 及び 1 mg/kg 単回経口投与したときの本薬の絶対バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 40.6 及び 38.9% であった。

雄カニクイザル (n=4) に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.3、1、3 及び 10 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 1.13~3.25 時間後で血漿中本薬濃度は  $C_{\max}$  に達し、 $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は投与量に伴って増加したが、いずれの増加率も投与量の増加率に比べて低かった。また、雄カニクイザル (n=4) に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 0.3 及び 1 mg/kg 単回静脈内投与したとき、本薬の  $t_{1/2}$  は 1.50 及び 2.22 時間であった。CL は 0.432 及び 0.462 L/h/kg、 $V_{\text{ss}}$  は、0.833 及び 0.988 L/kg であった。カニクイザルに本薬 0.3 及び 1 mg/kg 単回経口投与したときの BA は 53.6 及び 55.6% であった。

雄カニクイザル (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 1 mg/kg 単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 2.3 時間後に最高値を示し、終末相の  $t_{1/2}$  は 5.3 日であった。

## 2) 反復投与 (添付資料 4.2.2.2-4、4.2.3.7.5-8、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-6)

雄ラット (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 3 mg/kg/日 14 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目と投与 14 日目の血漿中放射能濃度の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  に有意差は認められなかった。

雌雄ラット (雌雄各 n=5、ただし\*は n=4) に本薬トシル酸塩水和物を本薬として 54 mg/kg/日 14 日間反復経口投与したとき、エドキサバンの  $C_{\max}$  は、雄及び雌で投与 1 日目 1,140 及び 2,600 ng/mL (以下同順)、投与 14 日目 1,240 及び 1,960\* ng/mL、エドキサバンの  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は、投与 1 日目 4,020 及び 8,170 ng·h/mL、投与 14 日目 4,260 及び 7,590\* ng·h/mL であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

雌雄ラット (雌雄各 n=3) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 6、12、18、20、60 及び 200 mg/kg/日 28 日間反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度は投与量の増加に伴い増加したが、本薬の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  の増加率は投与量の増加率と比べて低かった。 $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は 60 mg/kg/日以上では雌で雄より高く、反復投与により増加傾向を示した。

雌雄カニクイザル (雌雄各 n=4、ただし\*\*は n=2) に本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与したとき、本薬の  $C_{\max}$  は、投与 1 日目 397、722 及び 1,630 ng/mL (雄)、457、688 及び 1,646 ng/mL (雌)、投与 27 日目 358、495 及び 701 ng/mL (雄)、328、553 及び 691\*\* ng/mL (雌) であり、本薬の  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は、投与 1 日目 4,061、10,051 及び 21,206 ng·h/mL (雄)、4,187、6,860 及び 23,365 ng·h/mL (雌)、投与 27 日目 3,273、5,963 及び 11,307 ng·h/mL (雄)、3,269、6,213 及び 10,229\*\* ng·h/mL (雌) であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

## (2) 分布

### 1) 組織内分布 (添付資料 4.2.2.3-1~3、4.2.2.2-5)

雄アルビノラット (n=1/時点) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 1 時間後の全身オートラジオグラムでは、消化管内容物及び膀胱尿中で最も放射能濃度が高く、次いで腸管、腎臓、肝臓、包皮腺、ハーダー腺、下垂体及び鼻腔中で高かった。投与 24 時間後では、組織中の放射能は著しく減少し、最も高い放射能が認められたのは腸管内容物中であった。

雄アルビノラット (n=3/時点) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したときの摘出組織中放射能濃度は、大腸では投与 8 時間後に、大腸以外の組織では投与 1 時間後に最高値を示した。組織中放射能濃度の最高値は小腸、胃、膀胱、腎臓及び肝臓中では血漿中の 6~24 倍と高く、大脳及び小脳中の放射能濃度の最高値は血漿中の 0.05 倍であった。組織中放射能濃度は概ね血漿中放射能濃度と並行して減衰した。投与 168 時間後の組織中放射能濃度は、小脳中ではその最高値の 5.8%であり、大脳、白色脂肪組織、甲状腺、褐色脂肪組織、皮膚、精巣及び眼球中ではそれぞれの最高値の 2.4%以下、他の組織中放射能濃度はそれぞれの最高値の 0.6%以下であった。

雄有色ラット (n=1/時点) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、眼球以外の組織ではいずれも投与 1 時間後に最高値を示し、最も高い放射能が認められたのは腎臓であった。眼球中放射能濃度は投与 96 時間後に最高値を示し、腎臓の最高値よりも高かった。眼球中放射能濃度は、投与 96 時間後以降緩やかに減少し ( $t_{1/2}$ : 約 260 時間)、投与 336 時間後においても血液及び他の組織と比較して高かった。これらの結果から、本薬あるいは本薬の代謝物のメラニン含有組織への親和性が示唆された。

雄カニクイザル (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 336 時間後の放射能濃度は、眼球で最も高く、次いで皮膚で高く、その他、肝臓、腎臓、肺及び心臓等の放射能濃度は血液中放射能濃度よりも高かった。

## 2) 胎盤移行 (添付資料 4.2.2.3-4)

妊娠 13 日目のラット (n=3/時点) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 0.5 時間後の放射能濃度は、胎盤で親動物の血漿中に比べ高く、胎児及び卵黄嚢液では血漿中に比べ低かった。妊娠 18 日目のラット (n=3/時点) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 0.5 時間後の放射能濃度は、胎盤で血漿中に比べ高く、胎児の各組織 (肝臓、腎臓、心臓、肺、血液及び脳) 並びに親動物の羊水では、親動物の血漿中に比べ低かった。投与 24 時間後の放射能濃度は全身で減少したが、親動物の胎盤、子宮及び卵巣並びに胎児の肝臓、腎臓、肺及び心臓で親動物の血漿中に比べ高かった。投与 48 時間後の放射能濃度は全身でさらに減少した。

## 3) 血漿蛋白結合率及び血球への分布 (添付資料 4.2.2.3-5、4.2.2.3-6)

本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体 (最終濃度: 本薬として 0.2~5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の血漿蛋白結合率は、ラットで 31.6~34.5%、イヌで 44.9~46.4%、カニクイザルで 48.0~50.2%、ヒトで 54.3~56.6%であった。

本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体 (最終濃度: 本薬として 0.2~5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を加えた血液中では、血球への放射能の分布率は、ラットで 56.3~57.8%、イヌで 52.3~55.4%、カニクイザルで 38.0~38.2%、ヒトで 45.7~47.4%であった。

## (3) 代謝

### 1) ラット (添付資料 4.2.2.2-3、4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-4、4.2.2.5-1)

雄ラット (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の  $^{14}\text{C}$ -標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 1 及び 4 時間後の血漿中放射能のそれぞれ 50.9 及び 52.7%を未変化体が占め、32.4 及び 26.7%を D21-3231 (本薬の加水分解による脱クロロピリジニルアミン体) が占めた。本薬はラット血漿中で不安定であることから、ラット血漿中に認められた D21-3231 の一部は、血漿試料採取後に本薬が加水分解されたものと考えられた。

投与 24 時間後まで採取したラット尿試料中では、未変化体が放射能の 70.7%を占め、D21-3231 が 19.7%を、D21-1402 (本薬のテトラヒドロチアゾロピリジン環 5 位の *N*-脱メチル体) が 1.4%を占めた。

投与 24 時間後まで採取したラット糞試料中では、未変化体が放射能の 69.7%を占め、D21-3231 が 5.8%を、D21-1402 が 3.9%を占めた。

投与 24 時間後まで採取したラット胆汁試料中では、未変化体が放射能の 35.5%を占め、D21-3231、D103-2684(本薬のテトラヒドロチアゾピリジン環 5 位の *N*-オキシド体)、D21-1402 及び D21-2135 (本薬の *N,N*-ジメチルカルバモイル基の *N*-脱メチル体) は、放射能のそれぞれ 17.5、5.4、6.8 及び 1.3%を占めた。

投与 1 及び 4 時間後のラット肝臓中では、未変化体が放射能のそれぞれ 63.3 及び 55.5%を占めた。D21-3231 はそれぞれ 4.5 及び 8.2%、D21-1402 はそれぞれ 11.1 及び 11.5%を占めた。

投与 1 及び 4 時間後のラット腎臓中では、未変化体が放射能のそれぞれ 71.8 及び 56.4%を占め、D21-3231 はそれぞれ 12.8 及び 15.0%、D21-1402 はそれぞれ 2.6 及び 3.6%を占めた。

ラット代謝試験では、投与 24 時間後までに排泄された総放射能は尿中、糞中及び胆汁中でそれぞれ投与量の 25.3、64.0 及び 23.1%であり、未変化体は、尿中、糞中及び胆汁中でそれぞれ投与量の 17.9、44.6 及び 8.3%であった。

## 2) カニクイザル (添付資料 4.2.2.2-5、4.2.2.4-1、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4)

雄カニクイザル (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の <sup>14</sup>C-標識体を本薬として 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 2 及び 4 時間後の血漿中放射能のそれぞれ 60.7 及び 56.0%を未変化体が占め、投与 2 時間後では 3.1~5.0%、投与 4 時間後では 3.0~5.4%を代謝物 (D21-3231、D103-2684 及び D21-1402) が占めた。

投与 0~8 及び 8~48 時間後に採取された尿中では、未変化体が放射能のそれぞれ 52.7 及び 58.5%を占め、投与 0~8 時間後では 1.0~5.5%、投与 8~48 時間後では 1.7~5.6%を代謝物 (D21-3231、D103-2684、D21-1402 及び D21-2135) が占めた。

投与 0~24 及び 24~72 時間後に採取された糞中では、未変化体が放射能のそれぞれ 34.6 及び 27.8%を占め、代謝物 (D21-3231、D21-1402 及び D21-2135) は、投与 0~24 時間後の糞中放射能の 4.7~12.1%、投与 24~72 時間後の糞中放射能の 4.0~13.5%を占めた。

カニクイザルでは、投与 0~8 及び 8~48 時間後に尿中に排泄された総放射能はそれぞれ投与量の 30.6 及び 11.2%であり、これらのうち未変化体由来の放射能は投与量の 16.6 及び 6.6%であった。また、投与 0~24 及び 24~72 時間後に糞中に排泄された総放射能はそれぞれ投与量の 18.0 及び 25.7%であり、これらのうち未変化体由来の放射能は投与量の 6.0 及び 7.5%であった。

## (4) 排泄

### 1) 糞尿中排泄 (添付資料 4.2.2.5-1、4.2.2.2-5)

雄ラット (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の <sup>14</sup>C-標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに、投与放射能の 72.5%が糞中に、24.8%が尿中に、0.3%が呼気中に排泄された。

雄カニクイザル (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の <sup>14</sup>C-標識体を本薬として 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 336 時間後までに、投与放射能の 51.0%が糞中に、42.0%が尿中に排泄された。

## 2) 胆汁中排泄 (添付資料 4.2.2.5-2、4.2.2.5-3)

胆管カニューレを施した雄ラット (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の <sup>14</sup>C-標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに、投与放射能の 24.9%は胆汁中、35.0%は尿中、24.4%は糞中に排泄された。

胆管カニューレを施した雄ラット (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の <sup>14</sup>C-標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与し、投与 8 時間後まで採取した胆汁試料を、胆管カニューレを施した別の雄ラット (n=3) の十二指腸内に投与したとき、投与 48 時間後までに、投与した放射能の 11.2%は胆汁中に、13.2%は尿中に、55.7%は糞中に排泄され、胆汁中に排泄された本薬及び代謝物は、再吸収されることが示唆された。

## 3) 乳汁移行 (添付資料 4.2.2.5-4)

出産後 9 日目の授乳期の雌ラット (n=3) に本薬トシル酸塩水和物の <sup>14</sup>C-標識体を本薬として 3 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 1 時間後の乳汁中の放射能濃度は 894.20 ng eq./mL であり、以降経時的に減衰した。投与 48 時間後の乳汁中放射能濃度は 53.54 ng eq./mL であった。投与 1 時間後の母体血漿中の放射能濃度は 321.26 ng eq./mL であり、以降経時的に減衰した。いずれの採取時点においても乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高かった。

## (5) その他の薬物動態試験 (添付資料 4.2.2.7-1、4.2.2.7-2)

マウス多剤耐性遺伝子 (*mdr1a/1b*) のノックアウト (以下、「KO」) マウス及び野生型 (以下、「WT」) マウス (n=3/時点) に本薬トシル酸塩水和物の <sup>14</sup>C-標識体を本薬として 1 mg/kg 単回静脈内投与したとき、KO マウスにおける投与 0.5 及び 1 時間後の脳中の本薬の組織中/血漿中濃度比 (以下、「T/P 比」) は WT マウスの約 18 及び 11 倍であった。肝臓及び腎臓では、いずれにおいても KO マウス及び WT マウス間の T/P 比に顕著な差は認められなかった。

*mdr1a/1b* KO 及び WT マウス (n=1/時点) に本薬トシル酸塩水和物の <sup>14</sup>C-標識体を本薬として 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの放射能の組織中分布を全身オートラジオグラフィで定量したところ、KO マウスにおける投与 0.5 時間後の大脳、小脳及び副腎の組織中/血液中濃度比 (以下、「T/B 比」) はそれぞれ WT マウスの 6.0、3.8 及び 1.8 倍であった。しかし、KO マウスにおける肝臓及び腎臓の T/B 比は WT マウスのそれぞれ 0.83 及び 1.3 倍であり、顕著な差は認められなかった。

## <審査の概略>

機構は、有色ラット及びカニクイザルにおいて本薬の眼球への残留性が高いことに関連する注意喚起や情報提供を行う必要はないのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は紫外・可視吸収スペクトル (波長: 290~700 nm) で光吸収性を示すことから、2 種の *in vitro* 光安全性試験を実施した。その結果、BALB/3T3 細胞を用いた光細胞毒性試験及び CHL 細胞を用いた光染色体異常試験において、本薬による細胞毒性の増強及び光染色体異常誘発作用は認められなかった (「3. (iii) <提出された資料の概略> (6) 1) 光安全性試験」の項参照)。また、カニクイザルを用いた 4、13 及び 52 週間の反復投与毒性試験において、いずれの動物でも眼科学的検査及び眼の組織学的検査において、異常は認められなかった (「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 4) カニクイザル 4 週間反復経口投与毒性

試験、5) カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験、6) カニクイザル 52 週間反復経口投与毒性試験」の項参照)。さらに、カニクイザル 39 週間反復経口投与眼機能試験において、眼科学的検査、眼圧検査、網膜電図及び眼の剖検に投薬に関連した所見は認められなかった(「3. (iii) <提出された資料の概略> (6) 3) 眼機能試験」の項参照)。国内外で実施した本薬の臨床試験では、眼の安全性評価に特化した検討は実施していないため、各臨床試験で報告された有害事象のうち、MedDRA の器官別大分類が眼障害に分類されたものについて検討した。本薬のメラニン親和性に起因して懸念される有害事象は、網膜障害であると考えられる。糖尿病を基礎疾患として有する患者での糖尿病性網膜症以外で網膜障害を直接示唆するものは、国内外の非弁膜症性心房細動(以下、「NVAF」)患者を対象とした臨床試験で 2 件発現しているが、いずれも本薬投与との因果関係は担当医により否定されている。また、網膜障害を直接示唆するものではないものの、網膜障害に伴って発現することが知られている症状として霧視や複視があり、霧視は日本人人工股関節全置換術(以下、「THR」)施行患者を対象とした第Ⅲ相試験(以下、「日本 THR 第Ⅲ相試験」)で 1 例、国内外の NVAF 患者を対象とした臨床試験で 2 例に認められ、複視は日本 THR 第Ⅲ相試験で 1 例に認められた。霧視が認められた 3 例は、いずれも無処置又は抗菌薬点眼で症状が消失し、担当医により本薬投与との因果関係は否定されている。複視が認められた 1 例は、担当医により本薬投与との因果関係を否定できず、関連があるかもしれないと判断されたが、軽度であり、投薬治療による軽快が確認されている。以上より、国内外で実施した本薬の臨床試験では、メラニン親和性に起因した網膜障害が発現する可能性を強く示唆する結果は得られておらず、本薬の眼球への残留性について、特段の注意喚起や情報提供を行う必要はないと判断している。

機構は、本薬が下肢整形外科手術後の静脈血栓塞栓症(以下、「VTE」)の発現リスクが低減するまでの限られた期間投与される薬剤であることを考慮し、また、非臨床毒性試験及び臨床試験の成績を踏まえ、動物で見られた本薬の眼球への残留性が安全性上問題となる可能性は低いと判断し、現時点で特段の注意喚起や情報提供を行う必要はないとした申請者の説明を了承した。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、代謝物の毒性試験、光安全性試験及び眼機能試験が実施された。

#### (1) 単回投与毒性試験(添付資料 4.2.3.1-1、4.2.3.1-3)

雌雄 SD ラット及び雌カニクイザルにおける単回経口投与毒性試験が実施された。概略の致死量は、ラットでは雌雄とも 2,000 mg/kg 超、雌カニクイザルでは 400 mg/kg 超と判断された。本薬に関連した変化として、カニクイザルで 200 mg/kg 以上の投与群で PT 及び APTT の延長、Xa 活性の減少、400 mg/kg 群で血小板数の減少が認められた。

#### (2) 反復投与毒性試験

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

雌雄 SD ラット(各 n=10)に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 20、60 及び 200 mg/kg/日又は媒体を 4 週間反復経口投与したとき、20 mg/kg/日以上投与群の雄で脾臓の出血及び炎

症、60 mg/kg/日群以上の投与群の雄及び200 mg/kg/日群の雌でヘモグロビン結晶を有する肺炎巣、200 mg/kg/日群の雌でヘモグロビン結晶を有する胸腺の出血が観察された。以上より、無毒性量は雄で20 mg/kg/日未満、雌で60 mg/kg/日と判断された。

2) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (添付資料 4.2.3.2-3)

雌 SD ラット (n=10) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 6、12 及び 18 mg/kg/日又は媒体を 4 週間反復経口投与したとき、本薬に起因する変化は認められず、無毒性量は 18 mg/kg/日と判断された。

3) ラット 26 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験 (添付資料 4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラット (各 n=10) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 6、18 及び 54 mg/kg/日又は媒体を 26 週間反復経口投与したとき、媒体群の雄及び 54 mg/kg/日群の雌各 1 例が投与 101 及び 163 日に死亡したが、これら 2 例の死因は投与過誤と推察された。その他、本薬投与に起因する変化は認められず、無毒性量は雌雄ともに 54 mg/kg/日と判断された。

4) カニクイザル 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-6)

雌雄カニクイザル (各 n=4) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 10、30 及び 100 mg/kg/日又は媒体を 4 週間反復経口投与したとき、100 mg/kg/日群の雌が投与 3 及び 27 日に 1 例ずつ死亡又は切迫屠殺された。病理組織学的検査において、消化管腔内暗赤色物貯留並びに肺、甲状腺、心臓、胸腺及び気管周囲の出血、腎臓の褪色、尿細管拡張が認められ、強制経口投与時等の機械的損傷による出血が本薬の抗凝固作用により持続し、瀕死・死亡に至ったと推察されたが、死因は特定できなかった。生存例では、30 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で PT 及び APTT の延長が認められ、100 mg/kg/日群の雄で副腎の出血が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断された。

5) カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-7)

雌雄カニクイザル (各 n=4) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 6、18 及び 54 mg/kg/日又は媒体を 13 週間反復経口投与したとき、18 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で PT 及び APTT の延長が認められ、54 mg/kg/日群の雌で、投与 28 日目に、一過性の貧血 (赤血球数の減少、ヘモグロビンの減少、ヘマトクリットの減少等) が認められた。以上より、無毒性量は雄で 54 mg/kg/日、雌で 18 mg/kg/日と判断された。

6) カニクイザル 52 週間反復経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験 (添付資料 4.2.3.2-8)

雌雄カニクイザル (各 n=4) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 5、15 及び 45 mg/kg/日又は媒体を 52 週間反復経口投与したとき、5 mg/kg/日群の雌 1 例が 178 日目に、15 mg/kg/日群の雌雄各 1 例が 364 及び 314 日目に、45 mg/kg/日群の雌 2 例が 72 及び 197 日に死亡又は切迫屠殺された。死亡・屠殺例のうち、5 mg/kg/日群の雌 1 例及び 15 mg/kg/日群の雄 1 例の死因は強制経口投与時の機械的損傷等による出血に起因した全身状態の悪化と推察された。15 mg/kg/日群の雌の死亡例では肺の出血及び炎症が認められた。45 mg/kg/日群の雌 2 例では瀕死状態発現を特定する病理組織学所見は認められなかったが、うち 1 例では月経期 (出血期

間)の延長、重度の貧血(赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の減少等)及び貧血による蒼白が認められたことから本薬に関連した死亡と推察されたが、他の1例が瀕死状態となった原因は特定できなかった。生存例では、15 mg/kg/日以上(PT及びAPTTの延長、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の軽度減少、網状赤血球数の増加、軽度から中等度の赤血球大小不同と赤血球の変形、平均赤血球容積の高値及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値が認められ、骨髄球/赤血球系細胞比がやや低値を示し、軽度の赤血球系細胞の増加及びヘモジリン貧食マクロファージが認められた。これら血液学的パラメータの変化は、13週間の回復期間後は認められなかった。以上より、無毒性量は雌雄ともに5 mg/kg/日と判断された。

なお、無毒性量(5 mg/kg/日)とヒトに臨床推奨用量30 mg/日を投与した時の曝露量、 $C_{max}$ 及びAUCを比較すると、雄で263 ng/mL及び3,370 ng·h/mL、雌で327 ng/mL及び3,237 ng·h/mL、ヒトで219 ng/mL及び1,240 ng·h/mLであり、 $C_{max}$ で約1.2~1.5倍、AUCで約2.6~2.7倍であった。

### (3) 遺伝毒性試験(添付資料4.2.3.3.1-1~4、4.2.3.3.2-1~3、4.2.3.3.2-6)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(使用細胞:チャイニーズハムスター肺組織由来線維芽細胞(以下、「CHL細胞」))、ヒト末梢血リンパ球倍数性試験、ヒト末梢血リンパ球小核試験、ラット単回経口投与骨髄小核試験、ラット単回経口投与肝臓小核試験、カニクイザル4週間反復経口投与骨髄小核試験及びラット単回経口投与不定期DNA合成試験が実施された。CHL細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化6時間処理の1,250 µg/mL以上で倍数体の有意な増加が認められた。また、ヒト末梢血リンパ球倍数性試験において、非代謝活性化3又は46時間処理及び代謝活性化3時間処理の313 µg/mL以上で倍数体の有意な増加が認められた。染色体異常試験の陽性結果は高濃度処理のみで認められたこと、その他の試験では陰性結果が得られたことから、本薬は生体内で遺伝毒性を発現する可能性は低いと判断された。

### (4) がん原性試験

#### 1) ラット経口中期肝発がん性試験(添付資料4.2.3.4.2-1、参考資料)

雄F344系ラット(n=10~20)に、肝発がんイニシエーター*N*-nitrosodiethylamine(以下、「DEN」)200 mg/kg又は生理食塩水(DEN無処置)を単回腹腔内投与し、2週間後に、DEN処置動物には本薬トシル酸塩水和物を本薬として5、10及び20 mg/kg/日又は媒体、DEN無処置動物には本薬トシル酸塩水和物を本薬として20 mg/kg/日又は媒体を6週間反復経口投与した。陽性対照群では、DEN処置後、肝発がんプロモーターsodium phenobarbital(PB)を500 ppm含む飼料を自由に摂取させた。本薬の投与開始1週間後、すべての動物に2/3肝部分切除を施した。20 mg/kg/日(DEN処置)群の2例、陽性対照群の1例が、それぞれ肝切除日、DEN処置後55日及び肝切除翌日に死亡したが、死因は肝切除術のミスと推察された。本薬投与終了後の病理組織学的検査では、肝臓の胎盤型グルタチオンS-転移酵素(GST-P)陽性細胞巢の数及び面積が、DEN処置後に本薬を投与したいずれの群においても対照群(媒体投与群)と比較して高値ではなかったことから、本薬は20 mg/kg/日でも肝発がんに対する修飾作用を持たないと判断された。

## (5) 生殖発生毒性試験

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

雌雄 SD ラット (各 n=19~20) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 100、300 及び 1,000 mg/kg/日又は媒体を、雄では交配前 2 週から交尾成立まで、雌では交配前 2 週から妊娠 7 日まで経口投与したとき、親動物の一般毒性及び生殖並びに次世代の発生に、本薬の影響は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖並びに次世代の発生ともに 1,000 mg/kg/日と判断された。

### 2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-2)

妊娠 SD ラット (n=20) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 30、100 及び 300 mg/kg/日又は媒体を妊娠 7 日~17 日まで反復経口投与したとき、300 mg/kg/日群で立毛、全身蒼白、膈分泌物、下腹部汚染及び膈口出血が認められ、対照群に比べ着床後死亡率の軽度な増加が認められた。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖並びに次世代の発生ともに 100 mg/kg/日と判断された。

### 3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-4)

妊娠 NZW ウサギ (n=21~23) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 60、200 及び 600 mg/kg/日妊娠 7 日から 20 日まで経口投与したとき、200 mg/kg/日群で 3 例、600 mg/kg/日群で 4 例の死亡が、200 mg/kg/日以上の投与群で早期産が認められたが、これらは本薬による出血に関連すると推察された。200 mg/kg/日以上の投与群で、排糞量の減少、体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少が認められ、着床後死亡率の増加、生存胎児数及び体重の減少、胆嚢変異 (欠損又は小型) 出現率の増加傾向が認められた。600 mg/kg/日群では骨格変異として完全 13 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 の出現率の増加が認められた。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖並びに次世代の発生ともに 60 mg/kg/日と判断された。

### 4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.3-2)

妊娠ラット (n=21~22) に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 3、10 及び 30 mg/kg/日又は媒体を妊娠 7 日から出産 20 日まで反復経口投与したとき、30 mg/kg/日群の 2 例に妊娠後期の膈口出血が認められ、出生児の学習能検査 (シャトルボックス検査) において雌出生児で検査 1 日目での条件回避行動の低値が認められた。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に関して 30 mg/kg/日、生殖及び次世代発生に関して 10 mg/kg/日と判断された。

## (6) その他の毒性試験

### 1) 代謝物の毒性試験

#### ①代謝物 D21-2393 のラット 2 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.5-1)

雌雄 SD ラット (各 n=10) に、代謝物 D21-2393 200、600 及び 2,000 mg/kg/日又は媒体を 2 週間反復経口投与したとき、被験薬の影響は認められず、無毒性量は雌雄ともに 2,000 mg/kg/日と判断された。

#### ②代謝物 D21-2393 の遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-2～6）

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（CHL 細胞）を用いる染色体異常試験、ヒト末梢血リンパ球倍数性試験、ラット単回経口投与骨髄小核試験及びラット 2 週間反復経口投与骨髄小核試験が実施された。染色体異常試験では、代謝活性化の有無によらず 6 時間処理での 2,500 µg/mL 以上並びに非代謝活性化 24 時間処理での 1,250 及び 2,500 µg/mL の添加により倍数体の有意な増加が認められたが、その他の試験では陰性結果が得られたことから、代謝物 D21-2393 は生体内で遺伝毒性を発現する可能性は低いと判断された。

#### ③代謝物 D21-2393 のラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.7.5-7）

妊娠 SD ラット（n=19～21）に、代謝物 D21-2393 200、600 及び 1,000 mg/kg/日又は媒体を妊娠 7 日から 17 日まで経口投与したとき、親動物の一般毒性及び生殖並びに次世代の発生に影響は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖並びに次世代の発生ともに 1,000 mg/kg/日と判断された。

#### ④ラット 2 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験（添付資料 4.2.3.7.5-8）

本薬の反復経口投与毒性試験における、代謝物 D21-3231 の全身曝露を確認する目的で、雌雄 SD ラット（各 n=5）に、本薬トシル酸塩水和物を本薬として 54 mg/kg/日 2 週間反復経口投与し、血漿中 D21-3231 濃度を測定した。投与 14 日における D21-3231 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は、雄で 778 ng/mL 及び 2,750 ng·h/mL、雌で 612 及び 2,880 ng·h/mL であり、ヒトに臨床推奨用量（30 mg）の 2 倍である 60 mg を単回経口投与したときの D21-3231 の全身曝露（DU176b-PRT019 試験、 $C_{max}$ ：14.9 ng/mL、 $AUC_{0-inf}$ ：95.8 ng·h/mL）と比較して、それぞれ約 40～70 倍及び約 30 倍高かった。これらの成績から、本薬の反復経口投与毒性試験において代謝物 D21-3231 の毒性も評価されたと判断された。

#### 2) 光安全性試験（添付資料 4.2.3.7.7-1、4.2.3.7.7-2）

本薬は紫外線可視領域（290 nm 付近）に吸収スペクトルを有すること並びに有色動物の眼及び皮膚等のメラニン含有組織への残存性を示すことから、BALB/3T3 細胞を用いた光細胞毒性試験及び CHL 細胞を用いた光染色体異常試験が実施されたが、いずれも陰性と判断された。

#### 3) 眼機能試験（添付資料 4.2.3.7.7-3）

本薬は有色動物の眼に残存性を示すことから、眼機能（眼圧及び網膜電位図）に及ぼす影響を雌雄カニクイザルに本薬トシル酸塩水和物を本薬として 15 mg/kg/日 39 週間反復経口投与して評価した結果、眼機能に対する影響は認められなかった。

#### <審査の概要>

機構は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験でみられた着床後死亡率の増加の発現機序について、本薬の染色体の数的異常誘発との関連も含め説明した上で、ラットにおける胎盤移行性や生殖発生毒性における胎児での毒性所見を踏まえ、添付文書において、注意喚起や情報提供をする必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット胚・胎児発生に関する試験でみられた着床後死亡率

増加については、国内 48 施設における CD (SD) 系ラットの着床後死亡率の背景データを調査したところ、上限値が 7.5%を超えている施設が 31 施設あったと報告されていることから (Nakatsuka T et al. *Cong Anom* 37: 47-138, 1997)、今回の増加率 (7.5%) は自然発生でも起こり得る程度のものであるが、その発現機序は明確ではない。ウサギ胚・胎児発生に関する試験でみられた着床後死亡率は母動物の毒性発現に伴う変化と推察され、染色体数的異常との関連性は低いと考えられる。本薬は、CHL 細胞を用いる染色体異常試験及びヒトリンパ球を用いる倍数性試験においてそれぞれ 1,250 及び 313  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の高濃度で倍数体を有意に増加させたが、その他の遺伝毒性試験では陰性であり異数性を誘発する可能性は極めて低いと判断している。ウサギ胚・胎児発生に関する試験で着床後死亡の増加がみられた 200  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  群の  $C_{\text{max}}$  は 8.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、また、ラット胚・胎児発生に関する試験では血漿中薬物濃度は測定していないが、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験等における本薬濃度から、着床後死亡がみられた 300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  群の  $C_{\text{max}}$  は、3~4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  程度と推察される。以上より、ウサギ及びラットともに着床後死亡がみられた投与量での  $C_{\text{max}}$  と倍数体誘発濃度 (313  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上) との間には大きな乖離があることから、曝露の観点からもラット及びウサギで認められた着床後死亡率の増加に *in vitro* 数的異常 (倍数性) 誘発性が関連する可能性はないと判断した。

着床後死亡率に関する無毒性量はラットで 100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、ウサギで 60  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  と判定されており、ラット胚・胎児発生に関する試験の血漿中本薬濃度を、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における 30  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  群の母動物の血漿中本薬濃度 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) を参考に、臨床推奨投与量 (30  $\text{mg}$ ) をヒトに単回投与したときの曝露量 (それぞれ 218.9  $\text{ng}/\text{mL}$ 、1,240  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) と比較すると、それぞれ 11.0 及び 6.1 倍以上、ウサギではそれぞれ 26.6 及び 12.5 倍の安全域があると考えられる。さらに、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験においては、胎児の出血や催奇形性は認められていないことから、本薬が胎児に直接的な影響を及ぼす可能性は低いと考え、添付文書への記載は必要ないと判断した。なお、妊娠ラットにおいて本薬は胎盤を通過し胎児へ分布することが確認されていることから、添付文書において「動物実験 (ラット) で胎児への移行が確認されている」と追記し、注意を喚起する。

機構は、ラット及びウサギで認められた着床後死亡率の増加については、いずれの動物種においても 6.1 倍以上の安全域があること、並びに本剤が適用される下肢整形外科手術実施時及びそれに伴う投薬時等に妊娠可能な女性に対して払われる通常の注意の範囲において臨床的に問題となる可能性は低いと考えられることから、以上の申請者の回答を了承した。その他、毒性試験において発現した所見は、本薬の薬理作用に起因した出血に関連する変化あるいは当該出血による二次的な変化であると考えられることから、本薬の安全性に大きく関わるような毒性所見は認められていないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血漿及び尿中本薬濃度並びに主たる代謝物の血漿中濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法にて測定された (定量下限: 未変化体は 0.764  $\text{ng}/\text{mL}$ 、D21-2393 は 0.0792  $\text{ng}/\text{mL}$ 、D21-3231、D21-1402 及び D21-2135 は 0.1  $\text{ng}/\text{mL}$ )。

なお、以降の試験で使用した製剤は、本薬トシル酸塩水和物の製剤であり、用量は本薬の用量

として示されている。

### (1) 生物学的同等性

日本での治験（台湾との国際共同試験を含む）では、本薬の含有量が 5、15 及び 30 mg の 3 種類のフィルムコーティング錠が使用され、15 mg 錠と 30 mg 錠は [REDACTED] である。市販予定製剤は、1 錠中に本薬 30 mg 含有し片面に割線のあるフィルムコーティング錠及び本薬 15 mg 含有するフィルムコーティング錠である。

#### 1) 市販予定製剤 15 mg 錠と 30 mg 錠の生物学的同等性

市販予定製剤 15 mg 錠と 30 mg 錠の処方変更の程度は、「「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」別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）」に基づく [REDACTED] 水準であり、ガイドラインで規定された溶出試験の成績から、両製剤は生物学的に同等と判断された。

#### 2) 市販予定製剤 30 mg 錠と第Ⅲ相試験用製剤 30 mg 錠の生物学的同等性

市販予定製剤 30 mg 錠と第Ⅲ相試験用製剤 30 mg 錠の処方変更の程度は、「「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」別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）」に基づく [REDACTED] 水準であり、ガイドラインで規定された溶出試験の成績から、両製剤は生物学的に同等と判断された。

### (2) 食事の影響

#### 1) 日本人における検討（治験実施計画書番号：DU176b-A-J135、添付資料 5.3.1.1-1）

日本人健康成人男性 34 例（各群 17 例）を対象に、市販予定製剤を用いて、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5～7 日間）。市販予定製剤 30 mg 錠を空腹時又は高脂肪食摂取 30 分後に単回経口投与したとき、 $C_{max}$  は、空腹時投与では  $230.2 \pm 70.6$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）ng/mL、食後投与では  $257.4 \pm 77.0$  ng/mL、 $AUC_{0-24h}$  は、空腹時投与で  $1,213.6 \pm 260.8$  ng·h/mL、食後投与では  $1,163.4 \pm 202.2$  ng·h/mL であり、 $t_{max}$  の中央値は、空腹時投与で 1.0 時間、食後投与で 1.5 時間、 $t_{1/2}$  は空腹時投与で  $5.0 \pm 1.0$  時間、食後投与で  $5.4 \pm 0.7$  時間であった。

$C_{max}$  の幾何最小二乗平均値の空腹時投与に対する食後投与の比は 1.125（90%信頼区間：1.005～1.259、以下同様）であり、 $AUC_{0-24h}$  の幾何最小二乗平均値の空腹時に対する食後投与の比は 0.965（0.931～1.001）であった。

#### 2) 外国人における検討（治験実施計画書番号：DU176b-PRT008、添付資料 5.3.1.1-2、参考資料）

日本人及び白人の健康成人男性各 16 例（各群 8 例）を対象に、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：6 日間以上）。本

薬 60 mg (フィルムコーティング錠 30 mg 錠を 2 錠) を空腹時又は高脂肪食摂取 30 分後に単回経口投与したとき、日本人での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何最小二乗平均値の空腹時投与に対する食後投与の比はそれぞれ 1.06 (0.879~1.27) 及び 1.15 (1.07~1.24)、白人ではそれぞれ 1.22 (0.960~1.55) 及び 1.15 (1.05~1.27) であった。 $t_{max}$  の中央値は、日本人では空腹時投与に比べ食後投与で 1 時間、白人では 0.5 時間遅れが認められ、 $t_{1/2}$  は空腹時投与と食後投与で日本人及び白人ともに大きな差は認められなかった。

### 3) 胃酸分泌抑制の影響 (治験実施計画書番号: DU176b-PRT012、添付資料 5.3.1.1-3、参考資料)

外国人健康成人 32 例 (錠剤 16 例、液剤 16 例) を対象に、本薬の薬物動態に及ぼす胃酸分泌抑制の影響をプロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾール (以下、「EMZ」) の併用により検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 10 日間)。本薬のフィルムコーティング錠又は液剤を単独で 60 mg 単回経口投与したときと、EMZ 20 mg 1 日 1 回で 4 日間反復投与した 4 日目に本薬の錠剤又は液剤 60 mg を単回経口投与したとき、 $C_{max}$  及び定量可能な最終時点までの血中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{last}$ 」) の幾何最小二乗平均値の比 (EMZ 併用/本薬単独) は、フィルムコーティング錠投与時ではそれぞれ 1.016 (0.77695~1.3293) 及び 1.027 (0.91017~1.1593)、液剤投与時ではそれぞれ 0.921 (0.79564~1.0651) 及び 1.058 (0.98559~1.1364) であった。

#### <審査の概要>

日本人を対象にした市販予定製剤を用いた食事の影響を検討する試験 (DU176b-A-J135 試験) では、空腹時投与時と食後投与時で本薬の AUC に違いは認められなかったのに対し、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析の結果 (「4. (i) <提出された資料の概略> (2) 1) 日本人における検討」の項参照) では、食後投与時の本薬のバイオアベイラビリティ (F) が空腹時投与時に比べ 25%増加することが示された理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PPK 解析では、反復投与した臨床薬理試験及び日本人下肢整形外科手術施行患者を含む臨床試験で得られた幅広いデータを併合して、通常摂取される食事が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価することを計画し、高脂肪食を用いて食事の影響を検討した試験 (国内 DU176b-A-J135 試験及び海外 DU176b-PRT008 試験) は、解析対象から除外した。PPK 解析の結果で食事の影響が認められた理由として、被験者が摂取した食事の内容や分量が、市販予定製剤を用いた DU176b-A-J135 試験時とは異なることが一因と推定されるが、本薬の消化管吸収に食物が影響を及ぼす要因については解っていない。なお、下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験は、いずれも入院下で実施されており、PPK 解析の対象となった被験者の背景データによると、投与 7 日目及び終了時 (中止時) の薬物動態解析用サンプルは、約 93%の被験者で食後投与時のサンプルであったことから、投与期間を通じて本薬の投与は主に食後に行われていたと考えられる。

機構は、以下のように考える。下肢整形外科手術施行患者を対象とした PPK 解析において食事の影響の検討を試みたことは意義があると考えますが、結果として、大部分の患者のデータが食後投与時であったなら、食事の有無が本薬のバイオアベイラビリティに及ぼした影響の程度の解釈も限定的であると考えます。市販予定製剤を用いた DU176b-A-J135 試験で食前と食後の曝露量にほ

とんど差が認められなかったことから、本薬の薬物動態及ぼす食事の影響が臨床的に問題となる可能性は低いと考え、用法・用量に食事の規定を行わなくても差し支えないと考える。

## (ii) 臨床薬理試験の概要

### <提出された資料の概略>

#### (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

##### 1) 血漿蛋白結合率及び血球分布率 (添付資料 4.2.2.3-5、4.2.2.3-6)

ヒト血漿に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.2、1 及び 5  $\mu\text{g/mL}$  (最終濃度) 添加し、37°C で 10 分間インキュベーションしたとき、本薬の血漿蛋白結合率は 54.3、54.4 及び 56.6% であった。

ヒト血液に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.2、1 及び 5  $\mu\text{g/mL}$  (最終濃度) 添加し、37°C で 10 分間インキュベーションしたとき、血液中における血球への放射能の分布は 45.7、45.9 及び 47.4% であった。

##### 2) ヒト肝における *in vitro* 代謝 (添付資料 5.3.2.2-1~4)

###### ①本薬の代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒトチトクローム P450 (以下、「CYP」) 分子種のうち CYP3A4 発現ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を添加し、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (以下、「NADPH」) 存在下で 37°C で 120 分間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として D21-1402、D21-3231、D103-2684、D21-2393 及び D21-2135 が同定され、ヒドロキシメチル体 (本薬の *N,N*-ジメチルカルバモイル基のヒドロキシメチル体) が推定された。このうち、D21-2393 及び D21-3231 は NADPH 非存在下でも生成した。また、D21-1402、D103-2684 及びヒドロキシメチル体の生成には、主に CYP3A4 が関わることを示された。D21-2135 は、一般的な *N*-脱アルキル化反応の機序から考え、本薬ヒドロキシメチル体から非酵素的に生成すると推定された。

###### ②CYP 代謝活性への影響

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬が各 CYP 分子種の特異的代謝活性 (CYP1A2 : 7-ethoxyresorufin *O*-deethylase 活性、CYP2A6 : coumarin 7-hydroxylase 活性、CYP2B6 : 7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin *O*-deethylase 活性、CYP2C8/9 : tolbutamide 4-methylhydroxylase 活性、CYP2C19 : (*S*)-mephenytoin 4-hydroxylase 活性、CYP2D6 : bufuralol 1-hydroxylase 活性、CYP2E1 : chlorzoxazone 6-hydroxylase 活性、CYP3A4 : testosterone 6 $\beta$ -hydroxylase 活性) に及ぼす影響が検討された。NADPH 生成系非存在下でヒト肝ミクロソームと 37°C で 5 分間プレインキュベーション後、NADPH 生成系を添加してさらに 37°C でインキュベーションしたとき、本薬 1 及び 10  $\mu\text{M}$  の代謝活性の阻害率は、対照 (溶媒) を 0% とした場合、9.7% 以下であった。本薬 100  $\mu\text{M}$  は CYP2C19 活性を 40.2%、CYP2C8/9 活性を 11.1%、CYP1A2 活性を 10.8% 阻害したが、他の CYP 分子種はほとんど阻害しなかった。検討したすべての CYP 分子種に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  値は 100  $\mu\text{M}$  超であった。NADPH 生成系存在下で本薬 10  $\mu\text{M}$  とヒト肝ミクロソームを 15 分間プレインキュベーションした後では、本薬は CYP 各分子種に対して阻害作用を示さなかった。

### ③薬物代謝酵素誘導への影響

本薬 0.3~100  $\mu\text{M}$ 、D21-2393 及び D21-3231 0.1~30  $\mu\text{M}$  を、ヒト肝細胞と 72 時間インキュベーションし、CYP1A2、CYP3A4 及び P-gp (multidrug resistance 1 (human) : 以下、「MDR1」) の mRNA 量と酵素活性を測定した。CYP1A2 について、陽性対照のオメプラゾール 50  $\mu\text{M}$  添加時には mRNA 量及び酵素活性は 13.6 及び 12.7 倍となったのに対し、本薬及び代謝物ではいずれの濃度でも 0.9 倍以下及び 2.6 倍以下であった。CYP3A4 について、陽性対照のリファンピシン 10  $\mu\text{M}$  添加時には mRNA 量及び酵素活性は 48.2 及び 29.6 倍となったのに対し、本薬及び代謝物ではいずれの濃度でも 2.4 倍以下及び 3.1 倍以下であった。MDR1 について、陽性対照のリファンピシン 10  $\mu\text{M}$  添加時には mRNA 量は 1.9 倍、本薬 100  $\mu\text{M}$  添加時には 1.7 倍となったが、本薬 30  $\mu\text{M}$  までの濃度及び代謝物のいずれの濃度でも誘導は認められなかった。

## 3) 経細胞輸送 (添付資料 4.2.2.6-1、4.2.2.6-2)

### ①本薬の経細胞輸送

ヒト結腸癌由来の Caco-2 細胞における本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1  $\mu\text{M}$  の basal 側から apical 側方向 (B to A) 及び apical 側から basal 側方向 (A to B) への見かけの透過係数 (以下、「 $P_{\text{app}}$ 」) の比 ( $[B \text{ to } A] / [A \text{ to } B]$ ) は 4.53 であり、方向性輸送が観察された。この方向性輸送は、MDR1 阻害剤であるベラパミル 100  $\mu\text{M}$  ( $P_{\text{app}}$  比=1.04) あるいはシクロスポリン 10  $\mu\text{M}$  ( $P_{\text{app}}$  比=0.62) 存在下で阻害された。なお、MDR1 の基質ジゴキシンの  $^3\text{H}$ -標識体 1  $\mu\text{M}$  の  $P_{\text{app}}$  は 8.23 であり、この方向性輸送は MDR1 阻害剤ベラパミル 100  $\mu\text{M}$  存在下で完全に阻害された ( $P_{\text{app}}$  比=0.98)。本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体の経細胞輸送の  $P_{\text{app}}$  比は、基質濃度の上昇に従って減少し、方向性輸送に飽和性が示された。このときの見かけのミカエリス定数 ( $K_m$ ) は、74.9  $\mu\text{M}$  であった。

### ②ジゴキシシン輸送阻害作用

Caco-2 細胞におけるジゴキシシンの  $^3\text{H}$ -標識体 1  $\mu\text{M}$  の方向性輸送 ( $P_{\text{app}}$  比=4.60) は、本薬 1、3、10、30 及び 100  $\mu\text{M}$  の存在下、濃度依存的に阻害され、 $P_{\text{app}}$  比はそれぞれ、4.50、4.15、3.95、3.24 及び 2.44 であり、 $\text{IC}_{50}$  値は 53.7  $\mu\text{M}$  であった。なお、MDR1 阻害剤であるベラパミル 100  $\mu\text{M}$  は、 $^3\text{H}$ -ジゴキシシンの方向性輸送を完全に阻害した ( $P_{\text{app}}$  比=0.94)。

## (2) 健康成人における薬物動態

### 1) 日本人における検討

#### ①日本人及び白人を対象とした単回投与試験 (治験実施計画書番号 : DU176b-01、添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性 45 例 (各群 9 例) に本薬 30、60、90、120 及び 150 mg を空腹時単回経口投与したとき、本薬の  $t_{\text{max}}$  の中央値は 1~2 時間、 $C_{\text{max}}$  は  $181.80 \pm 54.51$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 $257.38 \pm 95.68$ 、 $394.26 \pm 92.45$ 、 $519.33 \pm 107.28$  及び  $655.24 \pm 129.61$  ng/mL、 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$  は  $923.50 \pm 174.36$ 、 $1,599.18 \pm 411.84$ 、 $2,271.63 \pm 381.69$ 、 $2,914.38 \pm 469.39$  及び  $3,708.64 \pm 770.69$  ng-h/mL であった。各用量投与時の  $t_{1/2}$  の平均値は 7.2~9.1 時間であった。また、本薬 60 mg を普通食 (脂質含量 28.7 g) 摂取後に単回経口投与したときの  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$  は、

435.50±118.18 ng/mL 及び 1,812.20±211.97 ng·h/mL であり、幾何最小二乗平均値の空腹時に  
対する食後投与の比は 1.77 及び 1.19 であった。

白人健康成人男性 27 例（各群 9 例）に本薬 60、90 及び 120 mg を空腹時単回経口投与し  
たとき、 $t_{max}$  の中央値は 1～1.5 時間、 $C_{max}$  は 245.77±78.71、304.40±91.48 及び 429.36±172.10  
ng/mL、 $AUC_{0-48h}$  は 1,580.40±295.62、1,943.69±379.73 及び 2,778.10±860.02 ng·h/mL であった。  
各用量投与時の  $t_{1/2}$  の平均値は 10.5～10.9 時間であった。

投与 48 時間後までの本薬の累積尿中排泄率の平均値は、日本人（30～150 mg）で 32.86  
～35.04%、白人（60～120 mg）で 28.22～31.99%、腎クリアランス（以下、「 $CL_R$ 」）の平  
均値は、日本人で 192.0～230.9 mL/min、白人で 204.6～241.2 mL/min であった。また、本薬  
60 mg を食後投与又は空腹時投与したときの投与 48 時間後までの本薬の累積尿中排泄率は  
41.38 及び 34.74%であった。

## ②日本人を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：DU176b-02、添付資料 5.3.3.1-2）

日本人健康成人男性 18 例（各群 9 例）に、本薬 60 及び 120 mg を食後に単回経口投与し  
（1 日目）、3 日目から 9 日目まで本薬 60 mg 1 日 2 回及び 120 mg 1 日 1 回を食後に反復経  
口投与、10 日目に本薬 60 及び 120 mg を食後に単回経口投与したとき、 $t_{max}$  の中央値は 60 mg  
群で 1 及び 10 日目ともに 1.00 時間、120 mg 群で 1 日目が 1.00 時間、10 日目が 1.50 時間  
であった。60 及び 120 mg 群における 1 日目の  $C_{max}$  は 520.42±114.62 及び 872.98±190.95 ng/mL、  
10 日目の  $C_{max}$  は 533.14±298.74 及び 1,091.19±389.27 ng/mL、1 日目の反復投与の投与間隔に  
おける血中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{tau}$ 」）は 1,780.72±264.40 及び 4,212.92±576.90  
ng·h/mL、10 日目の  $AUC_{tau}$  は 2,108.74±344.91 及び 4,763.44±861.26 ng·h/mL であった。1 日  
目の  $AUC_{tau}$  に対する 10 日目の  $AUC_{tau}$  の比は、それぞれ 1.19 及び 1.14、1 日目の  $C_{max}$  対  
する 10 日目の  $C_{max}$  の比は、それぞれ 1.01 及び 1.26 であった。 $t_{1/2}$  の平均値は、60 mg 群で  
は 1 日目が 8.1 時間、10 日目が 7.7 時間、120 mg 群では 1 日目が 7.1 時間、10 日目が 9.7 時  
間であった。血漿中本薬濃度は、トラフ時では 5 日目以降、投与 4 時間後では 3 日目から  
10 日目までほぼ同様の値で推移した。

1 日目の投与 48 時間後までの本薬の尿中排泄率は、60 mg 群で 38.30%、120 mg 群で 44.23%  
であった。

## 2) 外国人における検討

### ①英国人を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：DU176-E-PRT001、添付資料 5.3.3.1-5、参考資料）

白人健康成人男性 18 例（各群 9 例）に、本薬 60 及び 120 mg を食後に単回経口投与し（1  
日目）、3 日目から 9 日まで本薬 60 mg 1 日 2 回及び 120 mg 1 日 1 回食後に反復経口投与、  
10 日目に本薬 60 及び 120 mg を食後に単回経口投与したとき、 $t_{max}$  の中央値は 60 mg 群で 1  
日目が 2.00 時間、10 日目が 3.00 時間、120 mg 群で 1 日目が 1.50 時間、10 日目が 3.50 時間  
であった。60 及び 120 mg 群における 1 日目の  $C_{max}$  は 274±74.0 及び 636±179 ng/mL、10 日  
目の  $C_{max}$  は 309±54.9 及び 686±264 ng/mL、1 日目の  $AUC_{tau}$  は 1,250±169 及び 3,277±372 ng·h/mL、  
10 日目の  $AUC_{tau}$  は 1,827±309 及び 3,713±511 ng·h/mL であった。 $t_{1/2}$  の平均値は 60 mg 群で 1  
日目が 10.8 時間、10 日目が 9.7 時間、120 mg 群では 1 及び 10 日目ともに 10.0 時間であっ

た。

②中国人を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：DU176b-A-A123、添付資料 5.3.3.1-3）

中国人健康成人男性 8 例に、本薬 60 mg を食後に単回経口投与し（1 日目）、3 日目から 9 日まで本薬 60 mg 1 日 2 回食後に反復経口投与、10 日目に本薬 60 mg 1 回食後に経口投与したとき、投与 1 日目及び 10 日目の  $t_{max}$  の中央値は 1.5 及び 1.75 時間、 $C_{max}$  は  $493.55 \pm 182.68$  及び  $474.76 \pm 99.30$  ng/mL、 $AUC_{0-12h}$  は  $1,761.86 \pm 184.48$  及び  $2,081.58 \pm 308.12$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  の平均値は 7.7 及び 12.6 時間であった。

③マスバランス試験（治験実施計画書番号：DU176b-PRT019、添付資料 5.3.3.1-4）

白人健康成人男性 6 例に、本薬の  $^{14}C$  標識体 60 mg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度の無限大時間までの血漿中濃度-曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-inf}$ 」）に対する血漿中本薬濃度の  $AUC_{0-inf}$  の比は 0.8126 であり、血漿中の放射能は主に未変化体由来と考えられた。血漿中には未変化体の他に D21-3231、本薬のグルクロン酸抱合体、D21-2393、D103-2684、D21-1402 及び D21-2135 が認められた。未変化体の  $AUC_{0-inf}$  に対する代謝物の  $AUC_{0-inf}$  の比は、D21-2393 が 9.2% と最も多く、次いで D21-3231 が 6.0% であった。

投与された総放射能は、投与 168 時間後までに糞便中で 62.23%、尿中で 35.36% 回収された。尿中には主に未変化体が認められ、投与 48 時間後までに投与量の 23.79% が未変化体として尿中に排泄された。その他に D21-3231（投与量に対する割合：1.85%、以下同様）、本薬のグルクロン酸抱合体（0.22%）、D21-2393 又は D103-2684（共溶出ピーク、1.56%）及び D21-1402（0.45%）の排泄が認められた。糞便中にも未変化体が主に認められ、投与 144 時間後までに投与量の 53.37% が未変化体として糞便中に排泄された。その他に D21-2393 又は D103-2684（共溶出ピーク、2.08%）、D21-1402（1.77%）及び D21-2135（0.34%）の排泄が認められた。

(3) 下肢整形外科手術施行患者における薬物動態

1) 各試験における血漿中濃度

①DU176b-04 試験（添付資料 5.3.5.1-3）

日本人人工膝関節全置換術（以下、「TKR」）施行患者に本薬 5、15、30 及び 60 mg を 1 日 1 回 11～14 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の本薬投与前及び投与 1～3 時間後並びに投与終了日の投与前の血漿中本薬濃度は、表 3 のとおりであった。

表 3：日本人 TKR 施行患者における血漿中本薬濃度

投与群	測定時期		評価例数	薬物濃度 (ng/mL) 平均値±標準偏差
5 mg	投与 7 日目	投与前	86	2.39±1.63
		投与 1~3 時間後	86	27.84±15.87
	投与終了日	投与前	85	3.48±6.84
15 mg	投与 7 日目	投与前	89	8.28±6.41
		投与 1~3 時間後	89	82.84±50.57
	投与終了日	投与前	90	10.38±8.08
30 mg	投与 7 日目	投与前	87	16.90±12.27
		投与 1~3 時間後	87	173.75±97.82
	投与終了日	投与前	85	19.73±18.65
60 mg	投与 7 日目	投与前	86	41.03±36.64
		投与 1~3 時間後	87	354.18±244.40
	投与終了日	投与前	84	49.21±78.86

②DU176b-B-J209 試験 (添付資料 5.3.5.1-4)

日本人及び台湾人の THR 施行患者に本薬 15 及び 30 mg を 1 日 1 回 11~14 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の本薬投与前及び投与 1~3 時間後並びに投与終了日の投与前の血漿中本薬濃度は、表 4 のとおりであった。

表 4：日本人及び台湾人 THR 施行患者における血漿中本薬濃度

投与群	測定時期		評価例数	薬物濃度 (ng/mL) 平均値±標準偏差
15 mg	投与 7 日目	投与前	76	7.61±4.56
		投与 1~3 時間後	77	85.89±47.47
	投与終了日	投与前	76	7.54±4.22
30 mg	投与 7 日目	投与前	71	17.16±19.87
		投与 1~3 時間後	71	204.03±84.12
	投与終了日	投与前	68	16.12±10.60

③DU176b-B-J302 試験 (添付資料 5.3.5.1-1)

日本人及び台湾人の TKR 施行患者に本薬 30 mg 1 日 1 回 11~14 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の本薬投与前の血漿中本薬濃度 (評価対象 282 例) は、17.23±10.32 (平均値±標準偏差、以下同様) ng/mL であった。

④DU176b-B-J304 試験 (添付資料 5.3.5.1-2)

日本人 THR 施行患者に本薬 30 mg 1 日 1 回 11~14 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の本薬投与前の血漿中本薬濃度 (評価対象 250 例) は、17.48±11.81 ng/mL であった。

⑤DU176b-B-J303 試験 (添付資料 5.3.5.1-5)

日本人股関節骨折手術 (以下、「HFS」) 施行患者に本薬 30 mg 1 日 1 回 11~14 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の本薬投与前及び投与 1~3 時間後の血漿中本薬濃度は、24.14±12.46 ng/mL (評価対象 41 例) 及び 129.12±110.21 ng/mL (評価対象 42 例) であった。投与終了日の本薬投与前の血漿中本薬濃度は、23.22±11.04 ng/mL (評価対象 39 例) であった。

## 2) 母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.3.5-1)

国内外の臨床薬理試験 6 試験 (DU176-E-PRT001、DU176b-A-A123、DU176b-02、DU176b-01、DU176-E-PRT002 及び DU176b-A-U120) の被験者 242 例並びに下肢整形外科手術施行患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 2 試験 (DU176b-04 及び DU176b-B-J209) の被験者 591 例の計 833 例から得た 7,693 点の血漿中本薬濃度データを用いて PPK 解析が実施された。

解析対象の主な背景は、年齢 58.4±19.0 歳 (平均値±標準偏差、以下同様)、体重 63.2±11.8 kg、クレアチニンクリアランス (以下、「CL<sub>CR</sub>」) 92.1±32.5 mL/min、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 21.3±6.6 IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 19.3±9.6 IU/L、総ビリルビン 0.7±0.3 mg/dL、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「γ-GTP」) 25.2±22.5 IU/L であり、性別の比率は男性 39.6%、女性 60.4%、人種の比率は白人 20.5%、日本人 77.8%、中国人 1.7%、食事と投与のタイミングは空腹時投与の比率が 20.9% であった。以上の背景因子が共変量として検討された。

血漿中本薬濃度は、一次吸収過程と一次消失過程をもつ 2-コンパートメントモデルで記述された。個体間変動誤差、残差変動誤差には相対誤差を仮定した。共変量モデル選択の結果、見かけの全身クリアランスに対しては CL<sub>CR</sub> 及び人種 (日本人を含むアジア人、白人) が、中心コンパートメントの見かけの分布容積に対しては体重及び集団 (下肢整形外科手術施行患者、健康成人) が、吸収速度定数に対しては集団が、並びに相対的バイオアベイラビリティに対しては食事の有無がそれぞれ影響を及ぼす共変量として選択された。母集団パラメータの最終モデル式は以下のとおりであった。

$$CL/F_i(L/h) = 37.7 \times (CL_{CRi}/92)^{0.437} \times \exp(Asian_i \times -0.284) \times \exp(\eta_1)$$

$$Vc/F_i(L) = 175 (WT_i/63)^{0.950} \times \exp(Population_i \times -0.269) \times \exp(\eta_2)$$

$$Q/F_i(L/h) = 10.6 \times \exp(\eta_3)$$

$$Vp/F_i(L) = 112 \times \exp(\eta_4)$$

$$ka_i(1/h) = 1.63 \times \exp(Population_i \times -0.960) \times \exp(\eta_5)$$

$$FI_i = 1 \times \exp(Food_i \times 0.227)$$

$$C_{ij} = C_{ij}^* \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$$

CL/F: 見かけの全身クリアランス

Vc/F: 中心コンパートメントの見かけの分布容積

WT: 体重

Q/F: 見かけのコンパートメント間クリアランス

Vp/F: 末梢コンパートメントの見かけの分布容積

ka: 吸収速度定数

FI<sub>i</sub>: 相対的バイオアベイラビリティ (空腹時投与は 1 とした)

Asian: 白人は 0, アジア人は 1 とする。

Population<sub>i</sub>: 健康成人は 0, 下肢整形外科手術施行患者は 1 とする。

Food: 空腹時は 0, 食後は 1 とする。

C<sub>ij</sub>: 被験者 i における j 番目の実測血漿中濃度, C<sub>ij</sub><sup>\*</sup>: 被験者 i における j 番目の予測血漿中濃度

η<sub>i</sub>: 平均 0, 分散 σ<sup>2</sup> の正規分布に従う確率変数, ε<sub>ij</sub>: 平均 0, 分散 σ<sup>2</sup> の正規分布に従う確率変数

CL/F、Vc/F、Q/F、Vp/F 及び ka の個体間変動の変動係数 (以下、「CV 値」) は 26.1、36.6、30.8、31.9 及び 93.8% であり、個体内変動の CV 値は 27.5% であった。

#### (4) 内因性要因の検討

##### 1) 高齢者及び閉経後女性の薬物動態 (治験実施計画書番号: DU176-E-PRT002、添付資料 5.3.3.3-1)

白人高齢男性 (65 歳以上) 9 例に、本薬 90 mg を食後に単回経口投与し (1 日目)、3 日目から 10 日目まで本薬 90 mg 1 日 1 回食後に反復経口投与したとき、投与 1 及び 10 日目の  $C_{max}$  は  $514 \pm 150$  及び  $525 \pm 78.8$  ng/mL、 $AUC_{tau}$  は  $3,056 \pm 410$  及び  $3,598 \pm 357$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $10.6 \pm 1.9$  及び  $11.9 \pm 2.2$  時間であった。また、閉経後又は不妊術後の女性 9 例に同様に本薬を投与したとき、投与 1 及び 10 日目の  $C_{max}$  は  $579 \pm 92.9$  及び  $522 \pm 102$  ng/mL、 $AUC_{tau}$  は  $3,079 \pm 413$  及び  $3,128 \pm 362$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $11.2 \pm 2.0$  及び  $12.4 \pm 2.9$  時間であった。

なお、白人健康成人男性 (18 歳以上 51 歳以下) 9 例に、同様に本薬を投与したときの投与 1 及び 10 日目の  $C_{max}$  は  $553 \pm 150$  及び  $514 \pm 83.4$  ng/mL、 $AUC_{tau}$  は  $2,574 \pm 374$  及び  $2,836 \pm 448$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $9.0 \pm 2.2$  及び  $9.6 \pm 3.2$  時間であった (DU176-E-PRT001 試験、添付資料 5.3.3.1-5)。

##### 2) 欧州腎機能障害者の薬物動態 (治験実施計画書番号: DU176b-A-U120、添付資料 5.3.3.3-2)

健康成人 ( $CL_{CR}$  80 mL/min 超、Cockcroft-Gault 式を用いて算出、以下同様)、軽度腎機能障害者 ( $CL_{CR}$  50 mL/min 以上 80 mL/min 以下)、中等度腎機能障害者 ( $CL_{CR}$  30 mL/min 以上 50 mL/min 未満)、重度腎機能障害者 ( $CL_{CR}$  30 mL/min 未満かつ未透析患者) 又は末期腎不全患者 (腹膜透析患者)、各 8 例に本薬 15 mg を単回経口投与したとき、 $C_{max}$  は  $84.7 \pm 26.4$ 、 $113 \pm 48.9$ 、 $115 \pm 42.3$ 、 $91.9 \pm 32.8$  及び  $103 \pm 51.6$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $453 \pm 102$ 、 $636 \pm 152$ 、 $816 \pm 209$ 、 $857 \pm 199$  及び  $1,031 \pm 377$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $8.6 \pm 3.8$ 、 $8.2 \pm 2.8$ 、 $9.4 \pm 2.1$ 、 $16.9 \pm 10.4$  及び  $12.2 \pm 5.3$  時間であった。

健康成人、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び重度腎機能障害者 (各 8 例、中等度腎機能障害者は 7 例) における本薬の  $CL_R$  は、 $199 \pm 31.3$ 、 $128 \pm 42.8$ 、 $71.6 \pm 28.6$  及び  $35.4 \pm 14.6$  mL/min、投与後 48 時間までの尿中排泄率は、 $35.1 \pm 8.2$ 、 $30.1 \pm 6.2$ 、 $20.6 \pm 5.4$  及び  $10.8 \pm 3.9\%$  であった。

##### 3) 欧州肝機能障害者の薬物動態 (治験実施計画書番号: DU176b-A-E134、添付資料 5.3.3.3-3、参考資料)

軽度肝機能障害患者の被験者背景とマッチングさせた健康成人及び軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 グレード A、スコア 5~6) 並びに中等度肝機能障害患者の被験者背景とマッチングさせた健康成人及び中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 グレード B、スコア 7~9) 各 8 例に本薬 15 mg を単回経口投与したとき、本薬の  $C_{max}$  は  $77.85$  及び  $70.17$ 、並びに  $88.84$  (幾何平均値、以下同様) 及び  $60.34$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $494.2$  及び  $473.6$ 、並びに  $482.1$  及び  $459.0$  ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は  $5.5$  及び  $6.2$ 、並びに  $5.2$  及び  $7.2$  時間であり、血漿中 D21-2393 濃度の  $C_{max}$  は  $6.3$  及び  $6.7$ 、並びに  $6.6$  及び  $4.9$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $40.1$  及び  $51.3$ 、並びに  $43.8$  及び  $43.8$  ng·h/mL であった。

## (5) 薬物相互作用

### 1) ジゴキシン (治験実施計画書番号：DU176b-PRT014、添付資料 5.3.3.4-1、参考資料)

健康成人 24 例を対象に、ジゴキシンを 7 日間反復経口投与 (0.25 mg 1 日 2 回を 2 日間及び 0.25 mg 1 日 1 回を 5 日間) 後に、ジゴキシン (0.25 mg 1 日 1 回) と本薬 (60 mg 1 日 1 回) を 7 日間併用 (23 例) したとき、ジゴキシンの  $C_{max}$  は 28% 増加した (幾何最小二乗平均値の比較、以下同様) が、 $AUC_{tau}$  に影響はなかった。

健康成人 23 例に、本薬 (60 mg 1 日 1 回) を 7 日間反復経口投与後にジゴキシンと 7 日間併用 (0.25 mg 1 日 2 回を 2 日間及び 0.25 mg 1 日 1 回を 5 日間) したとき、本薬の  $C_{max}$  は 16% 上昇したが、 $AUC_{tau}$  に影響はなかった。

### 2) ケトコナゾール (治験実施計画書番号：DU176b-PRT016、添付資料 5.3.3.4-2、参考資料)

健康成人 40 例 (各群 20 例) を対象に、ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回を 7 日間反復経口投与し、ケトコナゾール投与 4 日目に本薬 60 mg を単回併用経口投与する方法と、7 日間の投与期の 4 日目に本薬 60 mg を単回単独経口投与する方法の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：14 日間)。本薬単独投与に比べ、ケトコナゾールとの併用投与により、本薬の  $C_{max}$  は 89%、 $AUC_{0-inf}$  は 87% 増加した。ケトコナゾールとの併用投与と本薬単独投与で  $t_{1/2}$  に差は認められなかった。D21-2393 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、併用によりそれぞれ 56 及び 46% 増加した。

### 3) キニジン (治験実施計画書番号：DU176b-U129、添付資料 5.3.3.4-3、参考資料)

健康成人 42 例 (各群 21 例) を対象に、キニジン 300 mg を 1 日 3 回 4 日間反復経口投与 (1 及び 4 日目は 300 mg 1 日 1 回) し、3 日目に本薬 60 mg を単回併用経口投与する方法 (方法 1) と、本薬 60 mg 1 日 1 回を 4 日間反復経口投与し、3 日目にキニジン 300 mg を単回併用経口投与する方法 (方法 2) の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 7~10 日間)。本薬単独投与 (方法 2 の 1 日目) に比べ、キニジンとの併用投与 (方法 1 の 3 日目) により、本薬の  $C_{max}$  は 85%、 $AUC_{0-24h}$  は 77% 増加した。キニジンとの併用投与と本薬単独投与で  $t_{1/2}$  に大きな差は認められなかった。D21-2393 の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24h}$  もキニジンとの併用投与により 82 及び 72% 上昇した。キニジン単独投与時 (方法 1 の 1 日目) と本薬との併用投与時 (方法 2 の 3 日目) で、キニジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  に差は認められなかった。

### 4) ベラパミル (治験実施計画書番号：DU176b-A-U130、添付資料 5.3.3.4-4、参考資料)

健康成人 34 例 (各群 17 例) を対象に、ベラパミル 240 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、10 日目に本薬 60 mg を単回併用経口投与する方法 (方法 1) と、本薬 60 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、3 日目にベラパミル 240 mg を単回併用経口投与する方法 (方法 2) の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：7 日間)。本薬単独投与 (方法 2 の 1 日目) と比較して、ベラパミルとの併用投与 (方法 1 の 10 日目) により本薬の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24h}$  はいずれも 53% 増加した。ベラパミルとの併用投与と本薬単独投与で  $t_{1/2}$  に差は認められなかった。D21-2393 の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24h}$  もベラパミルとの併用により 28 及び 31% 増加した。

一方、本薬との併用投与によりベラパミルの  $C_{max}$  は 15%、 $AUC_{0-24h}$  は 16% 減少し、ノルベラパミルの  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24h}$  に変化はなかった。

5) アミオダロン (治験実施計画書番号 : DU176b- A-U131、添付資料 5.3.3.4-5、参考資料)

健康成人 30 例を対象に、本薬 60 mg を単回投与後、アミオダロン 400 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、アミオダロンの投与 4 日目に本薬 60 mg を単回併用経口投与したとき、本薬単独投与と比較して、アミオダロン併用投与により本薬の  $C_{max}$  は 66%、 $AUC_{0-inf}$  は 40%増加した。本薬単独投与とアミオダロンとの併用投与で  $t_{1/2}$  に差は認められなかった。アミオダロンとの併用により D21-2393 の  $C_{max}$  が 35%、 $AUC_{0-inf}$  が 22%増加した。

6) エリスロマイシン (治験実施計画書番号 : DU176b- A-U132、添付資料 5.3.3.4-6、参考資料)

健康成人 36 例を対象に、エリスロマイシン 500 mg を 1 日 4 回 8 日間反復経口投与し、7 日目に本薬 60 mg を単回併用経口投与する方法と、本薬 60 mg を単回経口投与する方法の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 7 日間)。本薬単独投与と比較して、エリスロマイシンとの併用投与により本薬の  $C_{max}$  は 68%、 $AUC_{0-inf}$  は 85%増加した。エリスロマイシンとの併用投与と本薬単独投与で  $t_{1/2}$  に差は認められなかった。エリスロマイシンとの併用により D21-2393 の  $C_{max}$  が 75%、 $AUC_{0-inf}$  が 78%増加した。

7) アトルバスタチン (治験実施計画書番号 : DU176b- A-U133、添付資料 5.3.3.4-7、参考資料)

健康成人 32 例を対象に、アトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与し、7 日目に本薬 60 mg を単回併用経口投与する方法と、本薬 60 mg を単回経口投与する方法の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 7 日間以上)。アトルバスタチンとの併用投与により本薬の  $C_{max}$  は 14%低下したが、 $AUC_{0-inf}$  や  $t_{1/2}$  への影響はなかった。アトルバスタチンとの併用により D21-2393 の  $C_{max}$  が 19%、 $AUC_{0-inf}$  が 10%低下した。

## (6) 薬力学

### 1) 健康成人における検討

#### ①日本人単回投与試験 (治験実施計画書番号 : DU176b-01、添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性 60 例 (プラセボ群 15 例、本薬群各 9 例) にプラセボ又は本薬 30、60、90、120 及び 150 mg を空腹時単回経口投与したとき、PT 及び APTT が最大値に到達した時間の中央値はいずれも 1.00~2.00 時間であり、PT 及び APTT は用量増加に伴い延長した。PT の平均値は、30 mg 群では投与 8 時間後まで、60~150 mg の投与群では投与 12 時間後まで基準値上限 (14.8 秒) を上回り、APTT 平均値は、30 mg 群では投与 1 時間後から 4 時間後まで、60~120 mg の投与群では投与 12 時間後まで、150 mg 群では投与 24 時間後まで基準値上限 (40.0 秒) を上回った。PT 及び APTT のベースラインからの差、プロトロンビン時間国際標準化比 (以下、「PT-INR」) 並びに抗 Xa 活性は、いずれも血漿中本薬濃度の上昇に伴い増加した。

#### ②日本人反復投与試験 (治験実施計画書番号 : DU176b-02、添付資料 5.3.3.1-2)

日本人健康成人男性 18 例 (各群 9 例) に、本薬 60 及び 120 mg を食後に単回経口投与し (1 日目)、3 日目から 9 日目まで本薬 60 mg 1 日 2 回及び 120 mg 1 日 1 回を食後に反復経口投与、10 日目に本薬 60 及び 120 mg を食後に単回経口投与したとき、PT と APTT は投与

1 及び 10 日目の測定で延長が認められた。PT 及び APTT が最大値に到達した時間の中央値は、いずれの投与群でも 1 日目、10 日目ともに投与 1.0 時間後であった。PT 及び APTT の延長は、いずれの投与群でも 1 日目と 10 日目に明らかな差は認められなかった。抗 Xa 活性は投与後速やかに上昇し、抗 Xa 活性が最大値に到達した時間の中央値は、60 mg 投与群では 1 日目、10 日目ともに投与 1.0 時間後、120 mg 投与群では 1 日目が投与 1.0 時間後、10 日目が投与 2.0 時間後であり、いずれの投与群でも 1 日目と 10 日目の抗 Xa 活性の最大値に明らかな差は認められなかった。

③ 外国人単回投与試験（治験実施計画書番号：DU176b-E-PRT003、176A-PRT005、DU176b-PRT009、添付資料 5.3.4.1-6～8、参考資料）

白人健康成人男性 100 例（各群 20 例）にプラセボ又は本薬 30、60 及び 120 mg を空腹時単回経口投与、あるいはフォンダパリヌクス 2.5 mg を空腹時単回皮下投与したとき、上腕部を加圧し血液凝固系が活性化された状態での採血試料中の TAT、プロトロンビンフラグメント F1+2（以下、「F1+2」）及び  $\beta$ -トロンボグロブリン（以下、「 $\beta$ -TG」）は、本薬投与群で、投与 1.5 時間後に最も低下し、投与 12 時間後でもベースラインより低下していた。フォンダパリヌクス群でも、採血試料中の TAT、F1+2 及び  $\beta$ -TG は緩徐に低下したが、その程度は本薬に比べ小さかった。

外国人健康成人 12 例に、本薬 60 mg を空腹時単回経口投与したとき、本薬の *Ex vivo* での抗血栓作用は投与 1.5 時間後に認められ、12 時間持続した。また、内因性トロンビン産生能は投与 1.5 及び 5 時間後に低下していた。

外国人高齢健康成人 40 例（平均年齢 67 歳、各群 10 例）に、本薬 60 mg を 1 日 2 回 4 日間食後反復経口投与、ダルテパリンナトリウム（以下、「ダルテパリン」）5,000 IU を 1 日 1 回 4 日間食後反復皮下投与、キシメラガトラン 24 mg を 1 日 2 回 4 日間食後反復経口投与、又は飲料水 250 mL を 4 日間飲水したとき、本薬群では、無処置群（飲料水）と比較して、TAT、F1+2 及び D-dimer の低下が認められた。さらに、投与 1.5 時間後から内因性トロンビン産生能の低下が認められ、投与 72 時間後に最も大きな低下を示した。ダルテパリン群では、投与開始 1.5 及び 4 時間後に顕著な内因性トロンビン産生能の低下が認められたものの、変化量は本薬群よりも小さかった。キシメラガトラン群と無処置群では、内因性トロンビン産生能に明らかな影響は認められなかった。

2) Thorough QT 試験（治験実施計画書番号：DU176b-PRT021、添付資料 5.3.4.1-2）

外国人健康成人 64 例（各群 16 例）に本薬 90 及び 180 mg、プラセボ並びにモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間）。本薬 90 及び 180 mg を投与したときの本薬の  $t_{max}$  の中央値は 1.5 及び 1.0 時間、 $C_{max}$  は  $293.0 \pm 134.6$ （平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様）及び  $414.6 \pm 197.1$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $2,570.7 \pm 686.9$  及び  $4,185.3 \pm 1119.9$  ng·h/mL であり、D21-2393 の  $C_{max}$  は  $21.7 \pm 12.0$  及び  $29.7 \pm 19.3$  ng/mL、 $AUC_{0-inf}$  は  $190.5 \pm 87.3$  及び  $324.3 \pm 171.6$  ng·h/mL であった。

QTcI（被験者固有のべき数により補正した QTc 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボ群との最小二乗平均値の差は、本薬 90 及び 180 mg 群では投与 0.5 から 48 時間後のいず

れの時点でも片側 95%信頼区間の上限が 4 msec より小さく、モキシフロキサシン 400 mg 群では投与 1 から 24 時間後で片側 95%信頼区間の下限が 5 msec より大きかった。

### 3) 薬物相互作用 (出血への影響)

#### ①アスピリン (治験実施計画書番号: DU176b-A-U127、DU176b-PRT017、添付資料 5.3.4.1-1、5.3.4.1-3、参考資料 5.3.4.1-3)

外国人健康成人 36 例 (各群 6 例) に、アスピリン 100 mg と本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間併用反復経口投与する方法、アスピリン 100 mg を 1 日 1 回 5 日間単独反復経口投与する方法、及び本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間単独反復経口投与する方法の 3 つの投与方法を 6 通りの順序で投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 17 日間)。各投与方法での投与 1 日目の投与前値に対する投与 5 日目の投与後の出血時間は、本薬とアスピリンの併用では 2.0 倍であり、本薬及びアスピリンの単独投与では、それぞれ 1.2 及び 1.5 倍であった。本薬単独投与時とアスピリンとの併用投与時の本薬及び D21-2393 の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-inf}$  に差は認められなかった。

外国人健康成人 56 例 (各コホート 28 例) に、コホート 1 ではアスピリン 325 mg と本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間併用反復経口投与及びアスピリン 325 mg を 1 日 1 回 5 日間単独反復経口投与、コホート 2 ではアスピリン 325 mg と本薬を 60 mg 1 日 1 回 5 日間併用反復経口投与及び本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間単独反復経口投与する各コホート 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間)。投与 1 日目に対する投与 5 日目の出血時間は、本薬とアスピリンの併用では 1.8~2.0 倍であり、本薬及びアスピリンの単独投与では、それぞれ 1.4 及び 1.3 倍であった。一方、本薬はアスピリンによる血小板凝集に影響を及ぼさなかった。アスピリンとの併用投与により本薬の  $C_{max}$  は 35%、 $AUC_{0-12h}$  は 30%増加した。

#### ②ナプロキセン (治験実施計画書番号: DU176b-A-U128、添付資料 5.3.4.1-4、参考資料)

外国人健康成人 34 例 (各群 5 又は 6 例) に、ナプロキセン 500 mg を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与し 2 日目に本薬 60 mg を単回併用経口投与する方法、ナプロキセン 500 mg 1 日 2 回を 2 日間単独反復経口投与する方法、及び本薬 60 mg を単回単独投与する方法の 3 つの投与方法を 6 通りの順序で投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。本薬とナプロキセンを併用したときの出血時間は、本薬単独投与時と比較して 1.7 倍に延長した。本薬はナプロキセンによる血小板凝集抑制に影響を及ぼさなかった。ナプロキセンとの併用投与により本薬と D21-2393 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は影響を受けなかった。

#### ③ワルファリン (治験実施計画書番号: DU176b-C-U122、添付資料 5.3.4.1-5、参考資料)

白人健康成人 63 例 (本薬群 43 例、プラセボ群 20 例) に、ワルファリンを PT-INR が 2.0 ~3.0 の範囲となるように 6~16 日間反復経口投与した後、本薬 60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、PT-INR (算術平均) は本薬投与開始前の 2.31 から、投与 1 時間後に 3.83 に上昇し、投与 24 時間後にプラセボ群と同程度 (1.81) まで減少した。本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ 215.8 ng/mL 及び 1,843.4 ng·h/mL であった。

#### 4) 下肢整形外科手術施行患者における検討

##### ①DU176b-04 試験 (添付資料 5.3.5.1-3)

日本人 TKR 施行患者に本薬 5、15、30 及び 60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 11~14 日間経口投与したとき、PT、PT-INR 及び APTT に用量増加に伴う延長が認められ、投与 7 日目のトラフ時よりも投与 1~3 時間後で大きく延長した。D-dimer 及び F1+2 は、投与 7 日目トラフ時及び投与 1~3 時間後並びに投与終了日のトラフ時で本薬の用量増加に伴う中央値の低下傾向が認められた。TAT には、いずれの時点でも明確な用量反応関係は認められなかった。可溶性フィブリンは、いずれの群でも術前検査時と比較して術後の投与前に上昇し、投与 7 日目には低下した。

##### ②DU176b-B-J209 試験 (添付資料 5.3.5.1-4)

日本人及び台湾人の THR 施行患者に本薬 15 及び 30 mg を 1 日 1 回 11~14 日間反復経口投与、又はエノキサパリン 20 mg 1 日 2 回 11~14 日間反復皮下投与したとき、本薬群の PT、PT-INR 及び APTT は、投与 7 日目のトラフ時及び投与 1~3 時間後並びに投与終了日のトラフ時のいずれの時点においても用量増加に伴う延長が認められた。D-dimer、F1+2 及び可溶性フィブリンは、本薬 15 mg 群及びエノキサパリン群と比較して本薬 30 mg 群での低下の割合が大きかった。

##### ③DU176b-B-J302 試験 (添付資料 5.3.5.1-1)

日本人及び台湾人の TKR 施行患者に本薬 30 mg を 1 日 1 回 11~14 日間反復経口投与、又はエノキサパリン 20 mg 1 日 2 回 11~14 日間反復皮下投与したとき、本薬群の PT、PT-INR 及び APTT は、投与開始前、投与 7 日目及び投与終了日のトラフ時において同程度で推移したが、エノキサパリン群では投与 7 日目以降短縮傾向にあった。D-dimer、F1+2、TAT 及び可溶性フィブリンは、両群で投与開始後に低下した。

##### ④DU176b-B-J304 試験 (添付資料 5.3.5.1-2)

日本人 THR 施行患者に本薬 30 mg を 1 日 1 回 11~14 日間反復経口投与、又はエノキサパリン 20 mg 1 日 2 回 11~14 日間反復皮下投与したとき、本薬群の PT 及び PT-INR は、投与開始前、投与 7 日目及び投与終了時のトラフ時において同程度で推移したが、エノキサパリン群では投与 7 日目以降短縮傾向にあった。APTT は本薬群では投与開始後に若干延長したが、エノキサパリン群では若干短縮した。本薬群の F1+2 の中央値は投与 7 日目及び投与終了日で低下し、D-dimer、F1+2、TAT 及び可溶性フィブリンの中央値には、投与開始後に低下傾向が認められた。

##### ⑤DU176b-B-J303 試験 (添付資料 5.3.5.1-5)

日本人 HFS 施行患者に本薬 30 mg を 1 日 1 回 11~14 日間反復経口投与、又はエノキサパリン 20 mg 1 日 2 回 11~14 日間反復皮下投与したとき、本薬群の PT、PT-INR 及び APTT は投与前と比較して、投与開始前、投与 7 日目及び投与終了時のトラフ時において同程度で推移したが、投与 7 日目及び投与 1~3 時間後で延長した。D-dimer、F1+2、TAT 及び可溶性フィブリンの中央値は、術後投与前と比較して投与 7 日目トラフ時以降に低下した。

## <審査の概要>

### (1) 薬物動態の民族差について

申請者は、本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明した。日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験及び中国人健康成人男性を対象とした反復投与試験で得られた本薬の反復経口投与時（1日目と10日目は60 mg 1日1回、3～9日目は1日2回）の薬物動態パラメータは類似していた。一方、日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験では、60～120 mgの用量範囲において日本人での $C_{max}$ 及びAUCは白人より高く、また、PPK解析では見かけの全身クリアランスの共変量として人種（日本人を含むアジア人、白人）が選択され、日本人を含むアジア人の見かけの全身クリアランスは白人と比較して25%小さいと推定された。

機構は、薬物動態の民族差について、以下のように考える。申請者は、THR 施行患者を対象とした第Ⅱ相試験及びTKR 施行患者を対象とした第Ⅲ相試験を日本と台湾の国際共同試験とするに当たり、中国人を対象とした第Ⅰ相試験を実施し、日本人との薬物動態比較を行っているが、その試験成績を見る限り、上記臨床試験を日本と台湾の国際共同試験とすることの妥当性を否定するような薬物動態の差異は見られていないと考える。

### (2) 腎機能障害患者やP-gp 阻害剤との併用時の減量の妥当性

機構は、申請時の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、腎機能障害のある患者では本薬の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるとし、減量を考慮する $CL_{CR}$ のカットオフ値を50 mL/minとした理由を説明した上で、中等度～重度腎機能障害者と同程度に本薬のAUCが増加するP-gp阻害剤との併用時には減量を考慮する旨注意喚起する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験の併合解析で、 $CL_{CR}$  50 mL/min未満の患者では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率が、 $CL_{CR}$  50 mL/min以上の患者の2倍を上回り、また、本薬30 mg群全体の2倍も上回っていたため、 $CL_{CR}$  50 mL/minを本薬の減量を考慮する腎機能のカットオフ値とした。PPKパラメータと経験ベイズ推定に基づいて算出した $AUC_{0-24h, ss}$ 、 $C_{max, ss}$ 及び $C_{min, ss}$ について、 $CL_{CR}$  50 mL/min以上の患者に本薬30 mgを1日1回投与した場合に対する $CL_{CR}$  50 mL/min未満の患者に本薬15 mgを1日1回投与した場合の比は、0.66、0.60及び0.81であり、安全性の観点からは、これらパラメータの比が1を超えないことから、 $CL_{CR}$  50 mL/min未満の患者に15 mgを1日1回投与した場合、 $CL_{CR}$  50 mL/min以上の患者に30 mgを1日1回投与した場合と比較して出血リスクが高まることはないと考えられる。また、有効性の観点からは、これらパラメータの比が0.5を超えていることから、 $CL_{CR}$  50 mL/min未満の患者に15 mgを1日1回投与した場合に、50 mL/min以上の患者に15 mgを1日1回投与した場合と同程度以上の曝露が確保される。本薬15 mgを1日1回投与した場合、日本人TKR施行患者を対象とした第Ⅱ相試験（以下、「日本TKR第Ⅱ相試験」）ではプラセボと比較して有意なVTE発現率の低下が認められており、日本人及び台湾人THR施行患者を対象とした第Ⅱ相試験（以下、「日台THR第Ⅱ相試験」）成績よりエノキサパリンと同程度の効果が期待できるため、問題はないと考える。一方、日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験で、P-gp阻害薬が併用された被験者で大出血又は臨床的に重要な出血の発現率が明らかに上昇するという結果は得られていないこと、P-gp阻害薬併用時の血漿中本薬濃度が

ら、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は臨床的に許容できる程度にあると予想されること等から、P-gp 阻害薬の併用が必要な患者については、積極的に減量を考慮するのではなく、併用注意を注意喚起することに留めることで差し支えないと考えた。

申請者は、 $CL_{CR}$  50 mL/min 未満の患者に減量を考慮する理由として、本薬の血漿中濃度が高値を示すことに加えて、出血性イベントの発現頻度も増加することを挙げ、腎機能障害患者と同様に本薬の血漿中濃度が上昇する P-gp 阻害剤との併用時に積極的に減量を考慮する必要はない理由として、出血性イベント発現が明確に増加しなかったことを挙げており、減量の必要性を曝露量のみから判断していないことを踏まえ、機構は、臨床試験でほとんど投与経験のない  $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の患者に対し、曝露量の考察に基づき減量により投与可能と判断することは困難と考え、 $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の患者（血液透析患者を含む）への本薬投与の可否を改めて検討した上で、投与可能と考えるのであれば、必要な注意喚起についても再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧州での腎機能障害患者における薬物動態試験では、 $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の被験者に本薬 15 mg を単回経口投与したとき、 $CL_{CR}$  30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の被験者と比較して、AUC や  $C_{max}$  に大きな差は認められなかったが、 $t_{1/2}$  の延長及び投与 24 時間後の血漿中本薬濃度の上昇が認められ、PPK 解析の最終モデルをもとに経験ベイズ推定値から算出した定常状態での  $C_{min, ss}$  は、重度腎機能障害患者では、軽度腎機能障害患者（ $CL_{CR}$  50 mL/min 以上 80 mL/min 以下）に本薬 15 mg を単回経口投与したときの約 2 倍であった。次に、日本 TKR 及び日台 THR 第Ⅱ相試験 2 試験を対象に、出血性イベント（大出血、臨床に重要な出血及び小出血）を目的変数、PPK 解析の最終モデルの経験ベイズ推定値から算出した  $AUC_{0-24h, ss}$ 、 $C_{max, ss}$  又は  $C_{min, ss}$  を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った結果、これらの薬物動態パラメータの上昇に伴い出血性イベントの発現率は上昇すると推定された。したがって、重度腎機能障害患者で出血リスクを低減するためには、本薬の投与量を減量する必要があると考える。重度腎機能障害患者への本薬の投与は、投与量を減量することにより、曝露量の観点からは不可能ではないと考える。しかし、これらの患者に対する使用経験は少ないことから、VTE リスク及び出血リスクを勘案して投与の可否を慎重に判断することが必要であり、本薬を投与するベネフィットがリスクを上回ると判断される場合のみ、減量して投与すべきと考える。しかしながら、血液透析患者を対象とした臨床試験は実施していないため、推奨し得る用法・用量を示すことは困難であり、血液透析患者での使用経験がないこと、及び用法・用量が確立していないことを医療現場に情報提供していくこととする。一方、P-gp 阻害薬との併用に関し、本薬 30 mg 群での小出血を含む出血性イベントの発現率は、P-gp 阻害薬を併用していない被験者で 20.9% (185/887 例)、併用した被験者で 41.2% (7/17 例) と、被験者数は少ないものの併用した被験者で高かった。本薬の曝露量の増加に伴い、出血性イベント発現率が上昇することが示されていること、P-gp 阻害剤を併用すると本薬の  $C_{max}$  及び AUC は約 1.4~1.9 倍に上昇することから、P-gp 阻害剤を併用すると出血リスクが高まると考えられ、投与量の減量を考慮するよう注意喚起するべきと判断した。したがって、P-gp 阻害剤を併用する際には減量を考慮することが望ましい旨を併用注意の項に追記することとする。

機構は、以下のように考える。腎機能低下患者や P-gp 阻害剤併用時には、本薬の減量を考慮する旨注意喚起することは、本薬の曝露量が増加するとの観点からは、理解できるが、臨床試験で検討された腎機能低下患者における有効性及び安全性を踏まえて、引き続き「4. (iii) <審

査の概要> (7) 1) 腎機能障害患者」の項において適切な注意喚起について検討する。また、P-gp 阻害剤併用時には、本薬の減量を考慮する旨の注意喚起の方法、及び本薬との併用投与により本薬の  $C_{max}$  を 66%、 $AUC_{0-inf}$  を 40%増加させるアミオダロンを併用注意としていないことが妥当であるか否かは、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。また、臨床試験での使用経験が非常に限られている  $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の患者への本薬の投与の可否は慎重に判断すべきと考える。本剤の投与が可能な腎機能の範囲、腎機能低下患者に本剤を投与する際の用量の妥当性、及び注意喚起の内容について、「4. (iii) <審査の概要> (7) 1) 腎機能障害患者」の項において引き続き検討し、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断する。

### (3) PPK 解析の妥当性について

申請者が本薬の減量が必要となる患者について PPK 解析を利用した考察もしていること、また、本 PPK 解析により日本人の本薬の適応患者における薬物動態を明らかにできる可能性があることから、機構は、PPK 解析の妥当性について以下の検討を行った。

機構は、本薬の  $CL/F$  や  $Vc/F$  に影響を及ぼす共変量として、 $CL_{CR}$  及び患者か否かが選択されていることから、腎機能低下患者や高齢者での第 I 相試験の対象はすべて白人であること、及び下肢整形外科手術患者はすべて日本人であることが、本解析の結果に影響を及ぼしている可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。最終モデルにおける薬物動態パラメータの経験ベイズ推定値と被験者背景の散布図より、 $CL/F$  は、いずれの民族においても  $CL_{CR}$  が低い被験者で小さい傾向が認められた。 $Vc/F$  は、いずれの民族においても体重が軽い被験者で小さい傾向が認められ、日本人の同じ体重の被験者では健康成人よりも患者で小さい傾向が認められた。 $k_a$  は、日本人及び中国人において健康成人より患者で小さい傾向が認められ、健康成人の間では民族間に違いは認められなかった。以上より、 $CL/F$  に及ぼす  $CL_{CR}$  の影響、及び  $Vc/F$  に及ぼす集団（下肢整形外科手術施行患者と健康成人の別、以下同様）の影響は、日本人データを適切に反映されていると考える。なお、PPK 解析における最終モデルを用い、日本人データのみを用いて推定したパラメータは、表 5 に示すとおり、白人及び中国人データを含むデータセットを用いた場合とほぼ等しい値であった。

表 5：各データセットを用いた母集団パラメータ推定値

母集団 パラメータ	日本人データ		日本人、中国人及び白人の併合データ	
	推定値	相対的標準誤差 (%)	推定値	相対的標準誤差 (%)
CL/F (L/h)	38.7	4.3	37.7	2.4
Vc/F (L)	180	4.5	175	3.3
Q/F (L/h)	12.0	9.2	10.6	6.1
Vp/F (L)	116	10.6	112	4.8
ka (1/h)	1.92	12.2	1.63	6.5
CL/F~CLCR	0.497	8.4	0.437	7.0
CL/F~Asian Race	-0.284 (固定)	-	-0.284	7.9
Vc/F~WT	0.923	16.7	0.950	11.9
Vc/F~Population	-0.344	18.4	-0.269	16.4
ka~Population	-1.18	10.6	-0.960	8.1
F1~Food	0.243	20.4	0.227	14.7
$\omega^2$ CL/F	0.0764	13.4	0.068	10.6
$\omega^2$ Vc/F	0.0872	21.8	0.134	10.8
$\omega^2$ Q/F	0.0889	87.7	0.095	39.2
$\omega^2$ Vp/F	0.100	40.0	0.102	15.1
$\omega^2$ ka	0.846	19.4	0.880	10.4
$\sigma^2$	0.0898	6.4	0.076	4.3

また、日本人データのみにおいて、全体集団の最終モデルの共変量として選択されたそれぞれの背景因子が各薬物動態パラメータに及ぼす影響を変数減少法で検討した結果、いずれの背景因子の影響も統計的に有意であることが確認された。

以上より、CL/F に及ぼす CL<sub>CR</sub> の影響、及び Vc/F に及ぼす集団の影響は、日本人データを適切に反映していると考えられる。

機構は、母集団平均パラメータでは下肢整形外科手術施行患者の Vc/F が健康成人より小さいにもかかわらず、推定 C<sub>max,ss</sub> は、健康成人の方が高くなっている理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。集団は Vc/F の共変量であるとともに、ka の共変量でもあり、母集団パラメータの最終モデル式及び母集団平均パラメータに示したとおり、下肢整形外科手術施行患者では、Vc/F が健康成人より 23.6% 小さいものの、ka が 61.7% 小さいと推定されたことから、健康成人の推定 C<sub>max,ss</sub> は患者よりも高くなっている。最終母集団平均パラメータの共変量となった背景因子毎に推定した、定常状態時の AUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub> 及び C<sub>min</sub> を算出すると表 6 のとおりとなった。

表 6：定常状態における本薬の薬物動態パラメータに及ぼす共変量の影響

共変量	AUC <sub>0-24h,ss</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	C <sub>min,ss</sub> (ng/mL)
Base case <sup>a)</sup>	1,410	163.7	12.9
集団 Healthy	1,410	177.9	14.3
食事 Fasted	1,124	130.5	10.3
民族 Caucasian	1,061	146.1	6.8
体重 40 kg	1,410	201.3	10.8
80 kg	1,410	140.9	15.4
CL <sub>CR</sub> 30 mL/min	2,164	196.8	31.4
120 mL/min	1,181	152.5	8.7

a：アジア人の下肢整形外科手術施行患者、CL<sub>CR</sub> 80 mL/min、体重 60 kg、食後投与

機構は、以下のように考える。今回の解析で、集団が有意な共変量として選択されたが、下肢

整形外科手術患者に白人が含まれていないことから、患者と健康成人の違いに起因するのか、民族の違いに起因するのかを明らかにすることは困難である。日本人のみを対象として、最終モデルの各共変量が薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討した結果、いずれの影響も統計的に有意であることが確認されたものの、得られたパラメータの推定値は、必ずしも全体集団のデータからの推定値と同様とは言えないと考える。下肢整形外科手術施行患者と健康成人で吸収速度とみかけの分布容積が異なっているが、表 6 において結果として同程度の AUC となっており、PPK 解析で得られた定量的な各母集団パラメータが、日本人下肢整形外科手術患者と健康成人の違いを表わす妥当な数値であるかには疑問が残る。しかしながら、申請者が示した散布図によると、日本人下肢整形外科手術施行患者にも腎機能が低下した患者も含まれていたこと、日本人の推定血中濃度は実測値によくあてはまっていたこと、日本人のみのデータを用いた PPK 解析結果と全体の結果に齟齬がないこと等から、申請者が行った PPK 解析に基づき、臨床試験の対象となった日本人下肢整形外科手術施行患者の血漿中濃度を推定し、薬物動態と有効性及び安全性の関係を検討することは可能と判断した。

### (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、薬物動態及び臨床薬理試験 9 試験（国内試験 3 試験、海外試験 6 試験）、第 II 相及び第 III 相試験 5 試験（国内試験 3 試験、日本及び台湾で実施された試験 2 試験）の成績が提出された（BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照）。

#### (1) 第 I 相試験

##### 1) 日本人単回投与試験（治験実施計画書番号：DU176b-01、添付資料 5.3.3.1-1<20 年 月>）

日本人及び白人に本薬を単回経口投与した際の安全性、薬物動態及び薬力学等を検討する目的で、健康成人男性 96 例（日本人 60 例、白人 36 例）を対象に、本薬 30、60、90、120 及び 150 mg 又はプラセボ（白人には 60、90 及び 120 mg 又はプラセボ）の空腹時単回経口投与による無作為化単盲検比較試験が実施された（各ステップとも本薬群 9 例、プラセボ群 3 例）。また、日本人 60 mg 投与群では、クロスオーバー法により、食後投与群も設定された。治験を中止した被験者はいなかった。

有害事象の発現割合は、日本人では、30 mg 群で 22.2% (2/9 例)、60 mg (空腹時) 群で 11.1% (1/9 例)、60 mg (食後) 群で 11.1% (1/9 例)、90 mg 群で 11.1% (1/9 例)、120 mg 群で 0% (0/9 例)、150 mg 群で 11.1% (1/9 例)、プラセボ (空腹時) 群で 20.0% (3/15 例) であり、白人では、60 mg 群で 22.2% (2/9 例)、90 mg 群で 11.1% (1/9 例)、120 mg 群で 11.1% (1/9 例)、プラセボ群で 22.2% (2/9 例) であった。いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、日本人 30 mg 群の白血球数減少 (2 例 2 件) であり、いずれも非重篤であった。

2) 日本人反復投与試験（治験実施計画書番号：DU176b-02、添付資料 5.3.3.1-2<20■■年■■月>）

本薬を反復経口投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学について検討する目的で、日本人健康成人男性 24 例（各ステップとも本薬群 9 例、プラセボ群 3 例）を対象に、無作為化単盲検比較試験が実施された。ステップ 1 では本薬 60 mg 又はプラセボを 1 及び 10 日目に朝 1 回、3～9 日目に朝夕 2 回投与し、ステップ 2 では本薬 120 mg 又はプラセボを 1 及び 3～10 日目に朝 1 回投与した（8 日間反復投与）。治験を中止した被験者はいなかった。

有害事象はプラセボ 2 回群で 1 例 1 件（腹痛）認められた。

3) 中国人を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：DU176b-01、添付資料 5.3.3.1-3<20■■年■■月～20■■年■■月>）

本薬を反復経口投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学について検討する目的で、中国人健康成人男性 11 例（本薬とプラセボの割付比は 3：1）を対象として、無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。治験を中止した被験者はいなかった。

本薬 60 mg 又はプラセボを 1 日目に朝 1 回投与し、3～9 日目に 12 時間間隔で 1 日 2 回投与し、10 日目に朝 1 回投与した。いずれも食後に投与した。

有害事象は、プラセボ群 1 例 1 件、本薬群 4 例 14 件認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、傾眠（プラセボ群 1/3 例、本薬群 2/8 例）及び胸痛（プラセボ群 0/3 例、本薬群 2/8 例）であった。重篤な有害事象は認められなかった。

4) 日本人を対象とした食事の影響の試験（治験実施計画書番号：DU176b-A-J135、添付資料 5.3.1.1-1<20■■年■■月～■■月>）

本薬 30 mg 錠を単回経口投与したときの本薬及び活性代謝物 D21-2393 の薬物動態、並びに本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人男性 34 例を対象として、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー比較試験が実施された（休薬期間 5～7 日）。治験を中止した被験者はいなかった。

有害事象は、空腹時投与で 1 例（鼻咽頭炎）、食後投与で 5 例（便潜血陽性 4 例、ALT 増加 1 例）であった。重篤な有害事象は認められなかった。

5) 本薬の <sup>14</sup>C-標識体の溶液の単回投与試験（治験実施計画書番号：DU176b-PRT019、添付資料 5.3.3.1-4<20■■年■■月～■■月>）

本薬の <sup>14</sup>C-標識体（2.2 MBq [0.57 mSv]、60 mg）を単回経口投与し、本薬及び代謝物の体内動態を検討する非盲検試験が外国人健康成人男性 6 例を対象に、実施された。治験を中止した被験者はいなかった。

有害事象は 3 例 8 件認められ、2 例以上で認められた事象は腹痛 2 例であった。重篤な有害事象は認められなかった。

6) アスピリンとの薬物相互作用試験 (治験実施計画書番号: DU176b-A-U127、添付資料 5.3.4.1-1 <20■■年■■月～■■月>)

低用量アスピリンと本薬を併用投与したときの、出血時間への影響、薬物動態、安全性等を検討することを目的に、外国人健康成人男女 36 例 (各群 6 例) を対象に、無作為化非盲検 6 群 3 期クロスオーバー比較試験が実施された。各群では、A: アスピリン 100 mg 及び本薬 60 mg、B: 本薬 60 mg、C: アスピリン 100 mg が 6 種類の順序で 1 日 1 回 5 日間投与された (休薬期間 17 日間)。中止例は 2 例で、1 例は、投与順 ACB の第 3 期投与開始前日に ALT、AST 及びクレアチンキナーゼ (以下、「CK」) 上昇が認められたため中止した。もう 1 例は、投与順 BAC の第 2 期投与開始前日に同意を撤回したため中止した。

有害事象の発現割合は、アスピリン及び本薬の併用投与時で 17.6% (6/34 例)、本薬単独投与時で 22.9% (8/35 例)、アスピリン単独投与時で 20.0% (7/35 例) であった。いずれかの投与時で 2 例以上に認めた事象は、頭痛 (アスピリン及び本薬の併用投与時 3 例、本薬単独投与時 2 例、アスピリン単独投与時 1 例、以下同順)、そう痒症 (2 例、3 例、0 例) であった。重篤な有害事象は認められなかった。

7) Thorough QTc 試験 (治験実施計画書番号: DU176b-PRT021、添付資料 5.3.4.1-2 <20■■年■■月～■■月>)

本薬 90 及び 180 mg を単回投与し、臨床で想定される血漿中曝露及びそれを超える血漿中曝露となった際の、QTc 間隔を評価するとともに、安全性と忍容性を評価する目的で、外国人健康成人男女 64 例 (各群 16 例) を対象に、無作為化 4 群 4 期クロスオーバー比較試験が実施された。陽性対照はモキシフロキサシン 400 mg とされた。A: 本薬 90 mg、B: 本薬 180 mg、C: プラセボ、D: モキシフロキサシン 400 mg が、1 群: ABDC、2 群: BCAD、3 群: DACB、4 群: CDBA の順で投与された。いずれも単回経口投与で、休薬期間は 7 日間とされた。なお、本薬の各用量及びプラセボは盲検下で投与されたが、モキシフロキサシンは非盲検下で投与された。中止例は 3 例で、1 例 (3 群) は、B 期の投与後に同意を撤回した。1 例 (4 群) は B 期投与前にアンフェタミンが検出されたため中止した。1 例 (4 群) は D 期投与前の血管穿刺が困難であったため中止した。

有害事象の発現割合は、本薬 90 mg 投与時で 33.9% (21/62 例)、180 mg 投与時で 29.0% (18/62 例)、モキシフロキサシン投与時で 31.7% (20/63 例)、プラセボ投与時で 25.0% (16/64 例) であった。

8) 高齢者及び閉経後女性の薬物動態試験 (治験実施計画書番号: DU176-E-PRT002、添付資料 5.3.3.3-1 <20■■年■■月～■■月>)

閉経後又は不妊手術後の外国人女性及び外国人高齢男性に本薬を反復投与したときの安全性と忍容性、薬物動態、薬力学等を評価することを目的に、24 例 (高齢男性及び女性各 12 例) を対象に、プラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。本薬 90 mg 又はプラセボは、1 及び 3～10 日目に朝 1 回投与された (8 日間反復投与)。

有害事象の発現割合は、本薬投与の高齢男性及び女性ではいずれも 88.9% (8/9 例)、プラセボ投与の高齢男性及び女性ではいずれも 100.0% (3/3 例) であった。いずれかの群において 2 例以上で認めた事象は、鼻咽頭炎 (本薬高齢男性 4 例、プラセボ高齢男性 1 例、本薬閉経後

女性 0 例、プラセボ閉経後女性 0 例、以下同順)、頭痛 (5 例、1 例、2 例、3 例)、咳嗽 (3 例、0 例、0 例、0 例)、咽喉頭疼痛 (2 例、0 例、0 例、0 例)、口内乾燥 (2 例、2 例、1 例、1 例)、歯肉出血 (0 例、0 例、2 例、0 例)、悪心 (0 例、0 例、2 例、1 例)、多汗症 (2 例、0 例、0 例、0 例)、背部痛 (2 例、0 例、2 例、0 例)、筋痛 (1 例、0 例、2 例、1 例) であった。重篤な有害事象は認められなかった。

9) 欧州腎機能障害者の薬物動態 (治験実施計画書番号: DU176b-A-U120、添付資料 5.3.3.3-2 <20■■年■■月～■■月>)

種々の程度の腎機能での本薬の薬物動態を検討すること、及び本薬の薬物動態に対する腹膜透析の影響を検討することを主要目的に、40 例 (健康成人、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者、重度腎機能障害者及び腹膜透析を実施している末期腎不全患者、各 8 例) を対象に、非盲検試験が実施された。本薬 15 mg が単回投与された。治験を中止した被験者はいなかった。

有害事象の発現割合は、健康成人で 12.5% (1/8 例)、軽度腎機能障害者で 50.0% (4/8 例)、中等度腎機能障害者で 75.0% (6/8 例)、重度腎機能障害者で 37.5% (3/8 例)、腹膜透析を受けている末期腎不全患者で 100% (8/8 例) であった。いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、PT-INR 増加 (健康成人 0 例、軽度腎機能障害者 1 例、中等度腎機能障害者 2 例、重度腎機能障害者 2 例、腹膜透析を受けている末期腎不全患者 6 例、以下同順)、PT 延長 (0 例、1 例、2 例、2 例、5 例)、APTT 延長 (0 例、1 例、4 例、1 例、1 例)、血中乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) 増加 (0 例、0 例、2 例、0 例、2 例) であった。重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 第 II 相臨床試験

1) 日本人 TKR 施行患者を対象とした後期第 II 相試験 (治験実施計画書番号: DU176b-B-J303、添付資料 5.3.5.1-3 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

日本人 TKR 施行患者を対象とし、本薬の深部静脈血栓症 (以下、「DVT」)、肺塞栓症 (以下、「PE」) の予防効果 (有効性) の用量反応性及び安全性について検討する目的で、本薬 5、15、30 及び 60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、11～14 日間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内の計 63 施設で実施された (目標症例数: 各群 100 例、計 500 例)。

20～84 歳の初めての片側 TKR 施行患者が組み入れられ、除外基準として「血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超える」「AST (GOT) 又は ALT (GPT) が施設基準値上限の 2 倍以上」、「総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以上」等が設けられた。併用禁止薬として、手術施行日から治験薬投与終了日もしくは中止日から 1 日 (24 時間) 後までの間、抗血栓薬 (抗凝固薬・抗血小板薬・血栓溶解薬) 及びその他血栓形成に影響を及ぼす薬剤が設定された。また、治験開始前に硬膜外麻酔を使用した場合は、治験薬投与開始 2 時間前までに留置カテーテルを抜去することとされ、治験薬投与期間中の術後硬膜外麻酔は併用禁止療法とされた。

治験薬の初回服用時期は手術後 6～24 時間とされ、翌日以降は原則として朝に服用することとされた。

無作為化された 523 例のうち、治験薬が投与された 520 例 (プラセボ群 102 例、本薬 5 mg 群 103 例、15 mg 群 106 例、30 mg 群 103 例、60 mg 群 106 例、以下同順) が安全性解析対象集団とされた。このうち 75 例 (静脈造影読影不能 33 例、両側の静脈造影未実施 18 例、中止

のため静脈造影未実施 24 例)を除いた 445 例(89 例、88 例、92 例、88 例、88 例)が Full Analysis Set (以下、「FAS」)とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始後から治験薬投与終了時の静脈造影検査実施までに、血栓塞栓性イベント (VTE) として「DVT (治験薬投与終了時の両側下肢の静脈造影によって評価された DVT) 」又は「確定診断された症候性の PE」又は「規定の静脈造影前に確認された症候性の DVT」が 1 つ以上認められた被験者の割合 (VTE 発現率) とされ、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した血栓塞栓性イベント評価委員会が、各実施医療機関から回収した検査結果の写し (フィルム等) をもとに盲検下で評価したものを最終評価とした。VTE 発現率は、プラセボ群 48.3% (43/89 例)、本薬 5 mg 群 29.5% (26/88 例)、15 mg 群 26.1% (24/92 例)、30 mg 群 12.5% (11/88 例)、60 mg 群 9.1% (8/88 例) であり、用量反応性が認められた ( $p < 0.001$ 、Cochran-Armitage 検定、有意水準片側 0.025)。また、エドキサバンの用量増加に対して VTE 発現率が単調減少であると仮定し Shirley-Williams 法によりプラセボ群と本薬各用量群の VTE 発現率を比較した結果、いずれの検定においても有意差が認められた (いずれも  $p \leq 0.005$ 、有意水準片側 0.025)。

症候性 PE はいずれの群でも発現せず、症候性 DVT は本薬 5 mg 群で 1 例に認められた。近位 DVT の発現率は、プラセボ群 4.5% (4/89 例)、本薬 5 mg 群 0.0% (0/88 例)、15 mg 群 0.0% (0/92 例)、30 mg 群 1.1% (1/88 例)、60 mg 群 1.1% (1/88 例) であった。

安全性に関し、「大出血」は、「致命的な出血」、「2 g/dL を超えるヘモグロビン量の低下を伴う、臨床的に明らかな出血」、「4 単位を超える輸血 (貯血した自己血輸血を除く) を要する臨床的に明らかな出血」、「後腹膜出血、頭蓋内出血、眼内出血または髄腔内出血」、「再手術を要する出血」のいずれかの出血と定義され、「臨床的に重要な出血」は、大出血には該当しない出血で、「長径が 5 cm 以上の血腫」、「外的な要因がなく発現し、5 分以上継続する鼻出血あるいは歯茎の出血」、「消化管出血」、「24 時間以降も消失しない肉眼的血尿」、「その他、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要な出血と判断した出血」のいずれかの出血と定義された。「小出血」は、大出血にも臨床的に重要な出血にも該当しないすべての出血事象と定義された。なお、出血性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した出血性イベント評価委員会が、報告された出血性イベントの妥当性を盲検下で再評価したものを最終評価とした。出血性イベントの発現率の集計対象期間は、本薬の薬理作用を考慮し、投与開始日から投与終了翌日とした。

大出血の発現割合は、プラセボ群 0.0% (0/102 例)、本薬 5 mg 群 0.0% (0/103 例)、15 mg 群 0.0% (0/106 例)、30 mg 群 0.0% (0/103 例)、60 mg 群 0.9% (1/106 例、創傷出血)、臨床的に重要な出血の発現割合は、プラセボ群 3.9% (4/102 例)、本薬 5 mg 群 2.9% (3/103 例)、15 mg 群 3.8% (4/106 例)、30 mg 群 3.9% (4/103 例)、60 mg 群 3.8% (4/106 例) であった。出血性イベント全体の発現割合は、プラセボ群 9.8% (10/102 例)、本薬 5 mg 群 10.7% (11/103 例)、15 mg 群 18.9% (20/106 例)、30 mg 群 19.4% (20/103 例)、60 mg 群 24.5% (26/106 例) であった。

全ての有害事象の発現割合は、プラセボ群で 65.7% (67/102 例)、本薬 5 mg 群で 75.7% (78/103 例)、15 mg 群で 80.2% (85/106 例)、30 mg 群で 75.7% (78/103 例)、60 mg 群で 74.5% (79/106 例) であり、本薬群のいずれかで発現率が 5% 以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、不眠症、頭痛、創傷出血、便秘、下痢、接触性皮膚炎、紅斑、皮下出血、そう痒症、血尿、ALT 増加、

AST 増加、血中 LDH 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例（脛骨骨折、直腸出血、頭位性回転性めまい、靭帯断裂、血小板数減少）、本薬 5 mg 群 2 例（発熱、圧迫骨折）、15 mg 群 1 例（脊椎圧迫骨折）、30 mg 群 1 例（心筋梗塞）、60 mg 群 3 例（鼻咽頭炎、関節脱臼、喘息）で発現し、プラセボ群の血小板数減少及び本薬 60 mg 群の喘息以外は治験薬との因果関係が否定された。

中止の原因となった有害事象は、プラセボ群 2 例（術後貧血・出血性関節症、皮下出血・貧血）、5 mg 群 7 例（坐骨神経痛、悪心、靭帯断裂、DVT、血尿、ALT 増加、胃炎）、15 mg 群 4 例（動悸、皮下出血、出血性関節症、処置後出血）、30 mg 群 2 例（創傷出血、ヘモグロビン減少・潜血陽性）、60 mg 群 4 例（鼻出血、創傷出血・貧血、浮動性めまい・頭痛、創傷出血）であった。

2) 日本人及び台湾人 THR 施行患者を対象とした後期第 II 相試験（治験実施計画書番号：DU176b-04、添付資料 5.3.5.1-4<20 年 月～ 月>）

日本人及び台湾人 THR 施行患者を対象に、本薬投与時の有効性、安全性及び用法・用量を検討するとともに、有効性及び安全性に関してエノキサパリンとの位置関係を把握する目的で、本薬 15 及び 30 mg 1 日 1 回経口投与又はエノキサパリン 2,000 IU 1 日 2 回を皮下投与（投与期間：11～14 日間）する、無作為化並行群間比較試験が日本及び台湾の計 35 施設で実施された（目標症例数：各群 70 例、計 210 例）。なお、本試験では施設を因子とした動的割付が実施された。

20～84 歳の片側 THR 施行患者が組み入れられ、除外基準として「重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者」、「AST (GOT) 又は ALT (GPT) が施設基準値上限の 2 倍以上」、「総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以上」等が設けられた。併用禁止薬及び併用禁止療法は、日本 TKR 第 II 相試験に準じた規定とされた。

治験薬の投与方法について、本薬 15 mg 群及び 30 mg 群については、用量間で二重盲検性を確保したうえで治験薬を経口投与することとされ、初回服用時期は手術後 6～24 時間、翌日以降は原則として朝に服用することとされた。エノキサパリン群については非盲検下で治験薬を皮下投与することとされ、初回投与時期は手術後 24～36 時間、初回投与以降は原則として 12 時間毎に投与することとされた。

無作為化された 264 例のうち、治験薬が投与された 261 例（本薬 15 mg 群 89 例、30 mg 群 85 例、エノキサパリン群 87 例、以下同順）が安全性評価対象集団とされた。このうち静脈造影評価不能（中止した被験者での静脈造影未実施を含む）37 例を除外した 224 例（78 例、72 例、74 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始後から治験薬投与終了時の静脈造影検査実施までに、血栓塞栓性イベント（VTE）として「無症候性 DVT（治験薬投与終了時の両側下肢の静脈造影によって評価された DVT）」又は「確定診断された症候性の PE」又は「規定の静脈造影前に確認された症候性の DVT」が 1 つ以上認められた被験者の割合（VTE 発現率）とされ、血栓塞栓性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した血栓塞栓性イベント評価委員会、各実施医療機関から回収した検査結果の写し（フィルム等）

をもとに盲検下で評価したものを最終評価とした。VTE 発現率は、本薬 15 mg 群 3.8% (3/78 例)、30 mg 群 2.8% (2/72 例)、エノキサパリン群 4.1% (3/74 例) であった。

VTE の内訳は、いずれも遠位無症候性 DVT であった。

安全性に関して、出血性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した出血性イベント評価委員会が、報告された出血性イベントの妥当性を盲検下で再評価したものを最終評価とした。出血性イベントの発現率の集計対象期間は、本薬の薬理作用を考慮し、投与開始日から投与終了翌日とした。

大出血の発現割合は、本薬 15 mg 群 0.0% (0/89 例)、30 mg 群 1.2% (1/85 例)、エノキサパリン群 0.0% (0/87 例) であり、臨床的に重要な出血の発現割合は、15 mg 群 2.2% (2/89 例)、30 mg 群 0.0% (0/85 例)、エノキサパリン群 2.3% (2/87 例) であった。出血性イベント全体の発現割合は、15 mg 群 11.2% (10/89 例)、30 mg 群 18.8% (16/85 例)、エノキサパリン群 17.2% (15/87 例) であった。

全ての有害事象の発現割合は、本薬 15 mg 群で 65.2% (58/89 例)、30 mg 群で 70.6% (60/85 例)、エノキサパリン群で 82.8% (72/87 例) であった。本薬群のいずれかで発現割合が 5%以上であった有害事象は、ALT 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、尿中血陽性、下痢、AST 増加、鼻咽頭炎であった。

重篤な有害事象は、本薬 15 mg 群 1 例 (人工骨頭関節脱臼)、30 mg 群 2 例 (頭位性回転性めまい及び人工骨頭関節脱臼が各 1 例)、エノキサパリン群で 1 例 (大腸炎) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止の原因となった有害事象は、15 mg 群 3 例 (ALT 増加 1 例、AST 増加・ALT 増加 1 例、処置後血腫 1 例)、30 mg 群 1 例 (処置後血腫 1 例)、エノキサパリン群 6 例 (紅斑、AST 増加、そう痒症、皮下出血、AST 増加・ALT 増加・血中 LDH 増加・ $\gamma$ -GTP 増加、貧血、各 1 例) であった。

なお、日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

本試験に無作為化された日本人の 254 例のうち、治験薬が投与された 251 例 (本薬 15 mg 群 86 例、30 mg 群 82 例、エノキサパリン群 83 例) が安全性解析対象集団とされた。このうち、「静脈造影評価不能」の 36 例を除いた 215 例 (本薬 15 mg 群 75 例、30 mg 群 70 例、エノキサパリン群 70 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

日本人部分集団における有効性について、VTE 発現率は本薬 15 mg 群 4.0% (3/75 例)、30 mg 群 2.9% (2/70 例)、エノキサパリン群 4.3% (3/70 例) であった。

日本人部分集団における安全性について、大出血の発現割合は、本薬 15 mg 群 0.0% (0/86 例)、30 mg 群 1.2% (1/82 例)、エノキサパリン群 0.0% (0/83 例)、臨床的に重要な出血の発現率は、それぞれ、2.3% (2/86 例)、0.0% (0/82 例)、2.4% (2/83 例)、出血性イベントの発現率は、11.6% (10/86 例)、18.3% (15/82 例)、18.1% (15/83 例) であった。有害事象の発現割合は、本薬 15 mg 群 66.3% (57/86 例)、30 mg 群 72.0% (59/82 例)、エノキサパリン群 83.1% (69/83 例) であった。

### (3) 第Ⅲ相試験

1) 日本人及び台湾人 TKR 施行患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (治験実施計画書番号 :

DU176b-B-J302、添付資料 5.3.5.1-1<20■年■月～■月>)

日本人及び台湾人 TKR 施行患者を対象に、術後 VTE 発症の抑制効果について、エノキサパリン 20 mg 1 日 2 回投与に対する本薬 30 mg 1 日 1 回投与の非劣性を検証すること、本薬 30 mg 1 日 1 回投与の安全性について、エノキサパリン 2,000 IU 1 日 2 回投与と比較することを目的として、本薬 30 mg を 1 日 1 回経口投与、又はエノキサパリン 20 mg を 1 日 2 回皮下投与（投与期間：11～14 日間）する、無作為化二重盲検並行群間比較試験（以下、「日台 TKR 第Ⅲ相試験」）が日本及び台湾の計 71 施設で実施された（目標症例数：各群 260 例、計 520 例）。

20～84 歳の片側 TKR 施行患者が組み入れられ、除外基準、併用禁止薬、併用禁止療法は、日台 THR P2b 試験に準じて設定された。

本薬又は本薬プラセボの初回投与時期は手術後 6～24 時間とされ、翌日以降は原則として朝に投与することとされた。エノキサパリン又はエノキサパリンプラセボの初回投与時期は手術後 24～36 時間とされ、初回投与以降は原則として 12 時間毎に投与することとされた。

無作為化された 716 例のうち、治験薬が投与された 703 例（本薬群 354 例、エノキサパリン群 349 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。このうち、「静脈造影評価不能」の 109 例（55 例、54 例）を除いた 594 例（299 例、295 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始後から治験薬投与終了時の静脈造影検査実施までに、血栓塞栓性イベント（VTE）として「無症候性 DVT（治験薬投与終了時の術側下肢の静脈造影によって評価された DVT）」又は「確定診断された症候性の PE」又は「規定の静脈造影前に確認された症候性の DVT」が 1 つ以上認められた被験者の割合（VTE 発現率）とされ、血栓塞栓性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した血栓塞栓性イベント評価委員会が、各実施医療機関から回収した検査結果の写し（フィルム等）をもとに盲検下で評価したものを最終評価とした。VTE 発現率は、本薬群で 7.4% (22/299 例)、エノキサパリン群で 13.9% (41/295 例) であり、発現率の群間差（本薬群の発現率－エノキサパリン群の発現率、以下同様）は -6.5% (95%信頼区間：-11.5%～-1.6%) であった。非劣性限界値 5% をエノキサパリン群に上乘せし、有意水準片側 0.025 で Z 検定を行ったところ、本薬群がエノキサパリン群を有意に下回り ( $p < 0.001$ )、本薬のエノキサパリンに対する非劣性が検証された。

症候性 PE は発現せず、症候性 DVT の発現率は、本薬群 1.3% (4/299 例)、エノキサパリン群 0.3% (1/295 例) であった。無症候性の近位 DVT の発現率は、本薬群 0.0% (0/299 例)、エノキサパリン群 0.3% (1/295 例) であった。

安全性に関し、出血性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した出血性イベント評価委員会が、報告された出血性イベントの妥当性を盲検下で再評価したものを最終評価とした。出血性イベントの発現率の集計対象期間は、本薬の薬理作用を考慮し、投与開始日から投与終了翌日とした。

大出血の発現割合は、本薬群 1.1% (4/354 例)、創傷出血 2 例、皮下出血及び小腸出血各 1 例)、エノキサパリン群 0.3% (1/349 例、出血性関節症) であり、臨床的に重要な出血の発現割合は、本薬群 5.1% (18/354 例)、エノキサパリン群 3.4% (12/349 例)、出血性イベントの発現割合は、本薬群 22.3% (79/354 例)、エノキサパリン群 18.9% (66/349 例) であった。

有害事象の発現割合は、本薬群 66.9% (237/354 例)、エノキサパリン群 73.4% (256/349 例) であった。本薬群で 5%以上に発現した有害事象は、 $\gamma$ -GTP 増加 (本薬群 9.3%、エノキサパリン群 18.3%、以下同順)、尿中血陽性 (9.6%、8.9%)、ALT 増加 (7.1%、26.9%)、皮下出血 (6.2%、8.0%)、創傷出血 (5.1%、2.9%) であった。

重篤な有害事象は、本薬群の 2.8% (10/354 例、術後創感染、縫合糸膿瘍、小脳梗塞、心筋梗塞、メレナ、蕁麻疹、出血性関節症、腰椎骨折、創合併症、靭帯断裂) で認められ、出血性関節症の他は、治験薬との因果関係が否定された。エノキサパリン群では 3.2% (11/349 例、頸動脈狭窄・網膜動脈閉塞、痙攣、失神・低血圧、チアノーゼ・大腿骨頸部骨折、DVT、胃腸出血、壊疽性膿皮症、関節拘縮、発熱、ALT 増加・AST 増加、C-反応性蛋白増加) で認められた。

治験中止の原因となった有害事象は、本薬群 28 例 38 件、エノキサパリン群 24 例 45 件であった。これらのうちいずれかの群で 2 件以上認めた事象は、AST 増加 (本薬群 1 例 1 件、エノキサパリン群 8 例 8 件、以下同順)、創傷出血 (6 例 6 件、2 例 2 件)、ALT 増加 (1 例 1 件、6 例 6 件)、 $\gamma$ -GTP 増加 (0 例 0 件、6 例 6 件)、血中 ALP 増加 (0 例 0 件、3 例 3 件)、皮下出血 (5 例 5 件、1 例 1 件)、DVT (3 例 3 件、1 例 1 件)、出血性関節症 (2 例 2 件、2 例 2 件)、赤血球数減少 (2 例 2 件、1 例 1 件)、ヘモグロビン減少 (2 例 2 件、1 例 1 件)、ヘマトクリット減少 (2 例 2 件、1 例 1 件)、血圧上昇 (2 例 2 件、0 例 0 件)、血尿 (2 例 2 件、0 例 0 件)、血中 LDH 増加 (0 例 0 件、2 例 2 件)、処置後腫脹 (0 例 0 件、2 例 2 件) であった。

なお、日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

無作為化された日本人 656 例のうち、治験薬が投与された 646 例 (本薬群 323 例、エノキサパリン群 323 例) が安全性解析対象集団とされた。このうち、「静脈造影評価不能」の 103 例を除いた 543 例 (本薬群 273 例、エノキサパリン群 270 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

日本人部分集団における有効性について、VTE 発現率は、本薬群 7.3% (20/273 例)、エノキサパリン群 12.2% (33/270 例) であった。

日本人部分集団における安全性について、大出血の発現割合は、本薬群 0.9% (3/323 例)、エノキサパリン群 0.3% (1/323 例)、臨床的に重要な出血の発現割合は、それぞれ、5.3% (17/323 例) 及び 3.7% (12/323 例)、出血性イベントは、23.2% (75/323 例) 及び 20.1% (65/323 例) であった。有害事象の発現割合は、本薬群 65.6% (212/323 例)、エノキサパリン群 73.7% (238/323 例) であった。

## 2) 日本 THR 第Ⅲ相試験 (治験実施計画書番号: DU176b-B-J304、添付資料 5.3.5.1-2<20 年 月~20 年 月>)

日本人 THR 施行患者を対象とし、術後 VTE 発症の抑制効果について、エノキサパリン 20 mg 1 日 2 回投与に対する本薬 30 mg 1 日 1 回投与の非劣性を検証すること、本薬 30 mg 1 日 1 回投与の安全性について、エノキサパリンと比較することを目的として、本薬 30 mg を 1 日 1 回経口投与又はエノキサパリン 2,000 IU を 1 日 2 回皮下投与 (投与期間: 11~14 日間) する、

無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内の計 58 施設で実施された（目標症例数：各群 300 例、計 600 例）。

20～84 歳の片側 THR 施行患者が組み入れられ、除外基準、併用禁止薬、併用禁止療法は、日台 THR P2b 試験に準じて設定された。

本薬又は本薬プラセボの初回投与時期は手術後 6～24 時間とされ、翌日以降は原則として朝に投与することとされた。エノキサパリン又はエノキサパリンプラセボの初回投与時期は手術後 24～36 時間とされ、初回投与以降は原則として 12 時間毎に投与することとされた。

無作為化された 610 例のうち、治験薬を投与された 604 例（本薬群 303 例、エノキサパリン群 301 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。このうち静脈造影評価不能であった 101 例（48 例、53 例）を除いた 503 例（255 例、248 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始後から治験薬投与終了時の静脈造影検査実施までに、血栓塞栓性イベント（VTE）として「無症候性 DVT（治験薬投与終了時の両側下肢の静脈造影によって評価された DVT）」又は「確定診断された症候性の PE」又は「規定の静脈造影前に確認された症候性の DVT」が 1 つ以上認められた被験者の割合（VTE 発現率）とされ、血栓塞栓性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した血栓塞栓性イベント評価委員会が、各実施医療機関から回収した検査結果の写し（フィルム等）をもとに盲検下で評価したものを最終評価とした。VTE 発現率は、本薬群 2.4%（6/255 例）、エノキサパリン群 6.9%（17/248 例）であり、非劣性限界値 8%、有意水準片側 0.025 で Farrington & Manning の方法で検定を行ったところ、本薬のエノキサパリンに対する非劣性が検証された（ $p < 0.001$ ）。

症候性 PE 及び症候性 DVT はいずれの群でも発現しなかった。無症候性の近位 DVT の発現率は、本薬群 0.4%（1/255 例）、エノキサパリン群 0.8%（2/248 例）であった。

安全性に関し、出血性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した出血性イベント評価委員会が、報告された出血性イベントの妥当性を盲検下で再評価したものを最終評価とした。出血性イベントの発現率の集計対象期間は、本薬の薬理作用を考慮し、投与開始日から投与終了翌日とした。

大出血の発現割合は、本薬群 0.7%（2/303 例、皮下出血、創傷出血各 1 例）、エノキサパリン群 2.0%（6/301 例、皮下出血及び出血性十二指腸潰瘍各 2 例、出血性関節症及び創傷出血各 1 例）、臨床的に重要な出血の発現割合は、本薬群 2.0%（6/303 例）、エノキサパリン群 1.7%（5/301 例）であった。出血性イベントの発現割合は、本薬群 20.5%（62/303 例）、エノキサパリン群 15.9%（48/301 例）であった。

全ての有害事象の発現割合は、本薬群 65.0%（197/303 例）、エノキサパリン群 77.1%（232/301 例）であった。本薬群で 5%以上に認められた有害事象は、 $\gamma$ -GTP 増加（本薬群 14.5%、エノキサパリン群 26.2%、以下同順）、ALT 増加（11.9%、41.9%）、AST 増加（5.6%、32.2%）、尿中血陽性（12.5%、11.3%）であった。また、エノキサパリン群のみで発現率が 5%以上であった有害事象は、血中 ALP 増加（4.6%、13.3%）、皮下出血（4.0%、7.0%）であった。

重篤な有害事象は、本薬群の 3.0%（9/303 例、大腿骨骨折、人工骨頭関節脱臼が各 2 例、帯状疱疹、ラクナ梗塞、起立性低血圧、DVT、骨盤骨折が各 1 例）、エノキサパリン群の 3.0%（9/301 例、胃腸炎、術後創感染、顎膿瘍、くも膜下出血、一過性脳虚血発作、DVT・腸閉塞、

大腿骨骨折、股関節部骨折、人工骨頭関節脱臼が各1例)で認められ、本薬群の9例では、全て治験薬との因果関係が否定された。

治験中止の原因となった有害事象は、本薬群11例13件、エノキサパリン群21例36件であった。これらのうちいずれかの群で、2件以上認めた事象は、ALT増加(本薬群1例1件、エノキサパリン群8例8件)、AST増加(0例0件、6例6件)、創傷出血(3例3件、1例1件)、ヘモグロビン減少(1例1件、3例3件)、皮下出血(2例2件、0例0件)、血性分泌物(2例2件、0例0件)、ヘマトクリット減少(1例1件、2例2件)、赤血球数減少(1例1件、2例2件)、十二指腸潰瘍(0例0件、2例2件)、出血性十二指腸潰瘍(0例0件、2例2件)であった。

### 3) 日本人 HFS 施行患者を対象とした第Ⅲ相試験(治験実施計画書番号:DU176b-B-J303、添付資料 5.3.5.1-5<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人 HFS 施行患者を対象に、本薬 30 mg 1 日 1 回を 11~14 日間投与した時の安全性及び有効性を検討すること、エノキサパリン\*との安全性及び有効性に関する位置関係を把握することを目的として、無作為化非盲検試験(以下、「日本 HFS 第Ⅲ相試験」)が国内の計 24 施設で実施された(目標症例数:本薬群 60 例、エノキサパリン群 30 例、計 90 例)。なお、本試験では、受傷から手術までの日数(「7 日未満」又は「7 日以上」)を因子とした動的割付が実施された。

20 歳以上の、大腿骨頸部骨折、大腿骨頸部外側(大腿骨転子部、転子下)骨折で 10 日以内に手術をする患者が組み入れられ、除外基準、併用禁止薬、併用禁止療法は、日台 THR 第Ⅱ相試験に準じて設定された。

本薬の初回投与時期は手術後 6~24 時間とされ、翌日以降は原則として朝に投与することとされた。エノキサパリンの初回投与時期は手術後 24~36 時間とされ、初回投与以降は原則として 12 時間毎に投与することとされた。

無作為化された 92 例のうち、治験薬が投与された 88 例(本薬群 59 例、エノキサパリン群 29 例)が、安全性解析対象集団とされた。このうち、静脈造影評価不能であった 15 例(13 例、2 例)を除く 73 例(本薬群 46 例、エノキサパリン群 27 例)が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、治験薬投与開始後から事後検査実施日までに認められた「大出血又は臨床的に重要な出血」及び「出血性イベント(大出血、臨床的に重要な出血又は小出血)」とされ、出血性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した出血性イベント評価委員会が、報告された出血性イベントの妥当性を盲検下で再評価したものを最終評価とした。治験薬投与開始後から事後検査実施日までに認められた「大出血又は臨床的に重要な出血」の発現割合は、本薬群 6.8%(4/59 例、胃腸出血 2 例、硬膜下血腫及び処置後血腫各 1 例)、エノキサパリン群 10.3%(3/29 例、処置後血腫 3 例)であり、「出血性イベント」の発現割合は、本薬群 32.2%(19/59 例)、エノキサパリン群 31.0%(9/29 例)であった。なお、大出血の発現割合は、本薬群 3.4%(2/59 例)、エノキサパリン群 6.9%(2/29 例)であった。

\*本試験では参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

また、治験薬投与開始後から投与終了翌日までに認められた「大出血又は臨床的に重大な出血」の発現割合は、本薬群 3.4% (2/59 例、胃腸出血 2 例)、エノキサパリン群 6.9% (2/29 例、処置後血腫 2 例) であり、「出血性イベント」の発現割合は、本薬群 25.4% (15/59 例)、エノキサパリン群 17.2% (5/29 例) であった。なお、大出血の発現割合は、本薬群 1.7% (1/59 例)、エノキサパリン群 3.4% (1/29 例) であった。

有効性に関して、血栓塞栓性イベントについては、治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した血栓塞栓性イベント評価委員会が、各実施医療機関から回収した検査結果の写し（フィルム等）をもとに盲検下で評価したものを最終評価とした。VTE 発現率は、本薬群 6.5% (3/46 例)、エノキサパリン群 3.7% (1/27 例) であり、いずれも遠位無症候性 DVT で、症候性 PE 及び症候性 DVT は認められなかった。

安全性について、全ての有害事象の発現割合は、本薬群で 72.9% (43/59 例)、エノキサパリン群で 82.8% (24/29 例) であり、本薬群で発現割合が 10%以上であった有害事象は、尿中血陽性及び尿路感染であった。

重篤な有害事象は、本薬群で 3 例（転位骨折 2 例、硬膜下血腫 1 例）、エノキサパリン群で 3 例（転位骨折、術後創感染、胸椎骨折各 1 例）であった。本薬群の硬膜下血腫及びエノキサパリン群の術後創感染の他は、治験薬との因果関係が否定された。

治験中止の原因となった有害事象は、本薬群 3 例 3 件（胃腸出血 2 例 2 件、DVT 1 例 1 件）、エノキサパリン群 1 例 1 件（術後創感染）であった。

## <審査の概要>

### (1) 本薬の臨床的位置づけについて

申請者は、本薬の開発の経緯について、以下のように説明した。一般的に、手術全般が凝固能亢進を起しやすいが、特に下肢整形外科手術施行患者では、下肢の運動が制限されるため、術後の臥床期間に他の手術以上に下肢静脈の血流うっ滞を生じる可能性が高い。また、多くの患者で高齢や肥満等の VTE リスク因子を合併することにより、VTE 発症頻度が高くなると考えられる。下肢整形外科手術のうち、TKR、THR 及び HFS は、「American College of Chest Physicians: ACCP ガイドライン第 8 版」(Chest. 133: 381S-453S, 2008) (以下、「ACCP ガイドライン第 8 版」)、 「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会）」(以下、「国内ガイドライン」) 及び「静脈血栓塞栓症予防ガイドライン（日本整形外科学会肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン改訂委員会）」(以下、「日整会ガイドライン」) のいずれにおいても VTE 発症の「高リスク」に分類されており、これらの施行患者における VTE 予防に抗凝固療法が推奨されている。薬物的予防法として、国内ガイドライン、日整会ガイドラインでは、未分画ヘパリン、ワルファリン、フォンダパリヌクス又はエノキサパリンが推奨されている。しかし、未分画ヘパリンは注射剤であるため、投与に際しての患者の身体的及び精神的な負担や、それを投与する医療従事者の負担が大きい。一方、経口剤のワルファリンでは、抗凝固作用が至適治療域に到達するまでに時間を要すること、安全域が狭いこと、薬効発現に個人差があること、他の薬剤や食物の影響を受けやすいことから、頻回の薬効モニタリングが必要となること等の使い難さがある。そのため、未分画ヘパリンやワルファリンは、日本の臨床現場では術後の VTE 予防にあまり使用されてこなかった。近年承認されたフォンダパリヌクスやエノキサパリンは、

血液凝固能のモニタリングは必要ないものの、連日の皮下投与が必要で、患者と医療従事者の負担が大きい。以上のように、現在、VTE 予防に使用されている抗凝固薬には問題点が多いことから、経口投与が可能で、速やかに効果を発揮し、頻回の薬効モニタリングが不要な抗凝固薬を開発する意義は高いと考える。また、本薬の位置づけについて、申請者は、VTE 発現リスクが高リスク以上に分類される TKR、THR 又は HFS 施行患者で、抗凝固療法の適応と考えられる場合には、第一選択薬として推奨されると考えると説明した。

機構は、以下のように考える。下肢整形外科手術後の VTE 予防に関しては、申請者が説明しているように、ACCP ガイドライン第 8 版において、THR、TKR 及び HFS 施行患者に対する抗凝固薬（フォンダパリヌクス、エノキサパリン等）の投与が推奨されている。国内ガイドラインの発行当時には、本邦ではフォンダパリヌクス及びエノキサパリンが未承認であったため、これらの薬剤の例示はないものの、THR、TKR 及び HFS は VTE のリスクが「高リスク」の術式とされ、低用量ヘパリンの使用も推奨されている。本邦では、本剤の申請効能効果に該当する患者における、フォンダパリヌクス及びエノキサパリンの使用が 2007 及び 2008 年にそれぞれ承認され、2008 年に発刊された日整会ガイドラインにおいては、抗凝固療法を行う場合にはこれらの薬剤の使用が推奨されている。以上より、THR、TKR 及び HFS 施行患者に対する抗凝固薬の投与は、術後の VTE 発症抑制の選択肢として既に臨床現場で認識されていると考える。したがって、少なくとも類薬に劣らない有効性及び安全性が示されたと評価できれば、本剤を第一選択薬の一つとすることは可能と考える。また、本剤は経口薬であり、皮下注射と比較して投与時の患者負担の軽減が想像でき、患者の利便性の点で有用と考えるが、その一方で、本剤投与による出血リスクは常に併せ持つ点であることには留意すべきであり、経口薬であるために、退院後の服薬、患者管理による服薬が安易に行われうること等も踏まえ、適正使用と適切なリスクマネジメントについても検討すべきと考える。

## (2) 国際共同試験として実施することの妥当性について

日台 THR 第Ⅱ相試験及び日台 TKR 第Ⅲ相試験は、日本及び台湾で実施され、日台 THR 第Ⅱ相試験では 264 例中 10 例が、日台 TKR 第Ⅲ相試験では 716 例中 60 例が、台湾で試験に組み入れられ、ランダム化された。

申請者は、日本及び台湾における内因性民族的要因の差異について、以下のように説明した。日本人成人（平成 15 年国民健康・栄養調査報告）及び台湾人成人（台湾行政院衛生署ホームページ）の平均身長及び平均体重はほぼ同様であった。また、TKR 及び THR 施行患者の年齢を考慮した上で身長及び体重を比較しても、日本人と台湾人で同様と考えられた。また、本薬の薬物動態の民族差は小さいと推定された（「4. (ii) <審査の概略> (1) 薬物動態の民族差について」の項参照）。さらに、日本人健康成人男性及び中国人健康成人男性における本薬の反復経口投与時の血漿中本薬濃度と薬力学的指標（PT 及び APTT）の関係についても類似していた。

次に申請者は、日本及び台湾における外因性民族的要因の差異について、以下のように説明した。日本と台湾での平均寿命は同程度であり、主な死因も類似していた。TKR 施行患者数の全人口に占める割合は、台湾で約 0.04%、日本で約 0.03%であり、THR 施行患者数は、いずれも約 0.03%であると推定される。台湾の TKR 施行後の平均的な入院期間は 5~7 日間であり、日本の入院期間の 14~28 日間とは異なったが、手術時の麻酔方法、手術時間及び手術からリハビリ開始までの日数に関しては、日本と台湾で大きな差異はなかった。また、日本と台湾を含むアジア

各国との TKR 又は THR 施行患者における VTE 発現率に大きな差異はなく、診断方法も異ならなかった。当該患者における VTE の薬物的予防法については、日本ではフォンダパリヌクス及びエノキサパリンが承認され、台湾ではエノキサパリン及びダルテパリンが承認されており、エノキサパリンは共通して使用できた。日本及び台湾のいずれでも、間欠的空気圧迫法、フットポンプ、弾性ストッキング及び弾力性包帯等の理学的予防法が行われていた。

以上に加えて、台湾では ICH-GCP に準拠した臨床試験が実施できる施設を選定することで、日台 TKR 第Ⅲ相及び日台 THR 第Ⅱ相試験を国際共同試験として実施して評価することは妥当と判断した。

日台 TKR 第Ⅲ相試験の安全性解析対象集団での被験者背景は、日本人集団では、全体集団と同様の傾向を示していた。有効性の結果について、VTE 発現率は、全体集団では、本薬群 7.4% (22/299 例)、エノキサパリン群 13.9% (41/295 例)、日本人集団では、本薬群 7.3% (20/273 例)、エノキサパリン群 12.2% (33/270 例) であり、同様の結果であった。安全性の結果について、大出血の発現率は、全体集団では本薬群 1.1% (4/354 例)、エノキサパリン群 0.3% (1/349 例)、日本人集団では、本薬群 0.9% (3/323 例)、エノキサパリン群 0.3% (1/323 例)、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、全体集団では本薬群 6.2% (22/354 例)、エノキサパリン群 3.7% (13/349 例)、日本人集団では、本薬群 6.2% (20/323 例)、エノキサパリン群 4.0% (13/323 例) であり、いずれも同様の結果であった。出血性イベント（大出血、臨床的に重要な出血及び小出血）の発現率は、全体集団では本薬群 22.3% (79/354 例)、エノキサパリン群 18.9% (66/349 例)、日本人集団では、本薬群 23.2% (75/323 例)、エノキサパリン群 20.1% (65/323 例) であり、同様の結果であった。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因及び外因性民族要因には THR 及び TKR 施行後の VTE 発症抑制効果を検討する日台共同治験を実施することの妥当性を否定するような差異は認められていないと考える。また、日台 THR 第Ⅱ相試験において、組み入れられた台湾の被験者は各群 2~4 例と極めて少数であった。これらの症例では VTE 発現、大出血又は臨床的に重要な出血の発現は認められず、用量選択において特に重要視された事象について、発現率を大きく左右したとは考えられない。結果的に、日台 THR 第Ⅱ相試験全体の成績をもとに、第Ⅲ相試験の用量を決定し日本 THR 第Ⅲ相試験を実施したことに問題はないと考える。また、日台 TKR 第Ⅲ相試験の試験成績について、有効性評価項目及び安全性評価項目のいずれについても、日本人集団と全体集団で特に異なった傾向はみられておらず、日台 TKR 第Ⅲ相試験を本薬の本邦での TKR 施行患者に対する投与について判断するための検証的試験と位置づけて評価することは可能と判断する。

### (3) 有効性について

#### 1) 主要評価項目の妥当性について

THR 及び TKR 施行患者に対する評価資料の試験において、有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始後から治験薬投与終了時の静脈造影検査実施までに認められた以下の血栓塞栓性イベント（VTE）を 1 つ以上発現した被験者の割合（VTE 発現率）とされ、「血栓塞栓性イベント」は、①無症候性 DVT、②確定診断された症候性の PE、③規定の静脈造影前に確認された症候性の DVT とされたのに対し、第Ⅲ相臨床試験において、発現した VTE のほとんどが

無症候性の遠位 DVT であったことから、機構は遠位 DVT の臨床的意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦での致死性 PE 剖検例による検討では、PE による突然死例の塞栓源のほとんどが下腿型 DVT であり、その 90%は遠位部静脈の 1 つであるヒラメ静脈が血栓発生源であったとの報告(呂彩子 他 *静脈学* 17: 197-205, 2006)があること等から、抗凝固薬の VTE 発症抑制効果を評価する上では、近位部 DVT の抑制効果だけでなく、その発生源である遠位部 DVT の抑制効果も同様に臨床的意義が高く、重要であると考えられる。なお、症候性 VTE の発現率と静脈造影検査で確認される無症候性 DVT の発現率には一定の関係があり(Quinlan DJ et al. *J Thromb Haemost* 5(7): 1438-43, 2007)、ACCP ガイドライン第 8 版では、新しい血栓予防法の早期評価には、静脈造影検査等の感度の高い方法で検出した DVT が適切なアウトカムと考えられるとされている。

機構は、以下のように考える。術後の症候性 PE 発症に対する本薬の効果を国内臨床試験において評価することは、症候性 PE の発現率等を考慮すると、実施可能性の観点から困難であることは理解できる。また、ACCP ガイドライン第 8 版では、臨床的に重要な血栓のアウトカムとして、確定診断された症候性 VTE 又はそれと無症候性の近位 DVT を併せた事象を評価することを勧めていると解釈できるものの、申請者が主張するように、静脈造影等で検出された DVT についても一定の意義を認めており、本薬の臨床試験における有効性評価項目の設定は受け入れられると考える。

## 2) 非劣性限界値の妥当性と本薬の有効性について

申請者は、日台 TKR 第Ⅲ相試験及び日本 THR 第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目とされた VTE 発現率の、本薬のエノキサパリンに対する非劣性の許容限界値の設定根拠について、以下のとおり説明した。

日台 TKR 第Ⅲ相試験における本薬群のエノキサパリン群に対する非劣性の許容限界値は、本剤が 1 日 1 回投与の経口剤であり、1 日 2 回投与の注射剤であるエノキサパリンと比較して、患者及び医療従事者の負担軽減が可能であること等の臨床的意義を考慮し、5%と設定した。日台 TKR 第Ⅲ相試験の計画時、当該試験におけるエノキサパリン群の VTE 発現率を 21%と見積もり、仮に本薬の VTE 発現率がこれを 5%上回っても、日本 TKR 第Ⅱ相でのプラセボ群の VTE 発現率 48.3%と比較して十分な VTE 抑制効果があると考えられたことからこの非劣性の許容限界値の設定は妥当なものと考えた。一方、日本 THR 第Ⅲ相試験における本薬群のエノキサパリン群に対する非劣性の許容限界値は、国内ガイドラインに示されている日本人の THR 施行後の VTE 発現率 27.3% (95%信頼区間: 22.2%~32.9%) と、日台 THR 第Ⅱ相試験でのエノキサパリン群の VTE 発現率 4.1%を参考に、エノキサパリン投与による VTE 発現率の減少幅を約 18%以上と見積もり、その 2 分の 1 未満である 8%を臨床的にも許容できる非劣性の許容限界値と判断して設定した。

機構は、日台 TKR 第Ⅲ相試験及び日本 THR 第Ⅲ相試験における非劣性の許容限界値の設定及び本薬の有効性について、以下のように考える。患者及び医療従事者の負担軽減が可能であることの臨床的意義が、日台 TKR 第Ⅲ相試験における非劣性の許容限界値を 5%と設定することの根拠となるとは考えられないものの、日台 TKR 第Ⅲ相試験及び日本 THR 第Ⅲ相試験の主要評価項目において設定された本薬群のエノキサパリン群に対する非劣性の許容限界値の設

定は、各試験計画時に得られていた臨床試験成績等の情報からすると概ね妥当なものであったと考える。一方で、試験に組み入れられる患者の背景等に応じて VTE 発現リスクが変動する可能性も考えられたことから、本薬の有効性は、事前に規定された非劣性の許容限界値に基づき VTE 発現率について本薬群のエノキサパリン群に対する非劣性が示されたことに加えて、両試験における各群の VTE 発現率そのものの成績も考慮して評価したところ、日台 TKR 第Ⅲ相試験及び日本 THR 第Ⅲ相試験のいずれにおいても、得られた本薬群の VTE 発現率の値はエノキサパリン群で示された有効性との比較から臨床的に意義のあるものと考えられた。また、日本 HFS 第Ⅲ相試験については、限られた症例数において非盲検下で実施された試験であったため有効性の評価には限界があるものの、当該試験において本薬とエノキサパリンの有効性に明らかな差は認められなかったことに加え、日台 TKR 第Ⅲ相試験及び日本 THR 第Ⅲ相試験の成績、類薬の TKR、THR 及び HFS 施行患者での有効性の関係も考慮すると、日本人 HFS 施行患者に対しても本薬の有効性が期待できると考える。以上より、日本人の TKR、THR 及び HFS 施行患者に対する本薬の有効性は示されているものと考えられる。

#### (4) 出血リスクについて

日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験における出血関連有害事象の発現割合は、表 7 のとおりであり、申請者は、術式間で出血の発現割合に関して、明らかな差は無いと説明した。

表 7：日本及び台湾の下肢整形外科手術施行患者対象試験における出血関連有害事象の発現割合

		プラセボ	5 mg	15 mg	30 mg	60 mg	エノキサパリン
日本 TKR 第Ⅱ相試験	大出血	0.0 (0/102)	0.0 (0/103)	0.0 (0/106)	0.0 (0/103)	0.9 (1/106)	
	出血 イベント	9.8 (10/102)	10.7 (11/103)	18.9 (20/106)	19.4 (20/103)	24.5 (26/106)	
日台 THR 第Ⅱ相試験	大出血			0.0 (0/89)	1.2 (1/85)		0.0 (0/87)
	出血 イベント			11.2 (10/89)	18.8 (16/85)		17.2 (15/87)
日台 TKR 第Ⅲ相試験	大出血				1.1 (4/354)		0.3 (1/349)
	出血 イベント				22.3 (79/354)		18.9 (66/349)
日本 THR 第Ⅲ相試験	大出血				0.7 (2/303)		2.0 (6/301)
	出血 イベント				20.5 (62/303)		15.9 (48/301)
日本 HFS 第Ⅲ相試験	大出血				1.7 (1/59)		3.4 (1/29)
	出血 イベント				25.4 (15/59)		17.2 (5/29)

% (n/N)

申請者は、日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験全体での大出血又は臨床的に重要な出血の被験者背景因子別の発現割合について、以下のように説明した。実施地域別では、日本 4.0% (35/870 例)、台湾 5.9% (2/34 例) と、明らかな違いは認められなかった。年齢別では、75 歳未満での発現割合 3.1% (19/610 例) と比較して 75 歳以上では 6.1% (18/294 例) とや

や高かった。女性での発現割合 3.4% (26/757 例) と比較して男性では 7.5% (11/147 例) とやや高かったが、エノキサパリン群でも同様の傾向がみられた。性別の影響については、NVAF 患者を対象とした試験では同様の傾向は認められず、本薬の一貫した傾向ではないと考えられたこと等から、特段の注意喚起は不要と判断した。体重別では、50 kg 未満での発現割合 5.0% (9/179 例) と比較して 50 kg 以上では 3.9% (28/725 例) とやや低かった。腎機能別の発現割合は、CL<sub>CR</sub> が 50 mL/min 未満の被験者 9.3% (8/86 例)、50 mL/min 以上 80 mL/min 未満 5.0% (20/399 例)、80 mL/min 以上 2.1% (9/419 例) と CL<sub>CR</sub> の低下に伴って上昇する傾向が認められた。手術時間別 (2 時間以上及び未満)、手術時の総出血量別、原疾患別の大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合に明らかな差は認められなかった。非ステロイド性抗炎症薬 (以下、「NSAIDs」) はほとんどの被験者で併用されており、併用の影響を適切に評価することが困難であった。P-gp 阻害薬が併用された被験者は、30 mg 群 17 例、本薬群全体でも 26 例と少なく、併用の影響を十分評価することは困難であった。ただし、30 mg 群の P-gp 阻害薬が併用された 1 例で臨床的に重要な出血 (便潜血陽性) が認められた。

機構は、第Ⅲ相試験 3 試験において、本薬群での出血イベントの発現割合がエノキサパリン群より高い傾向があることを踏まえて、本薬による出血リスクを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。各第Ⅲ相試験での大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合がいずれかの群で高い等の一貫した傾向は認められなかった。また、本薬群に致死的な出血や、頭蓋内の出血、再手術を要する手術部位の出血は認められず、本薬群とエノキサパリン群で、大出血の発現部位及び重症度に差は認められなかった。一方、小出血の発現割合は、第Ⅲ相試験及び日台 THR 第Ⅱ相試験のいずれにおいても本薬群がエノキサパリン群を上回っていた。本薬群での小出血のうち、尿中血陽性、血尿及び創傷出血の発現割合はエノキサパリン群よりも高く、また、肛門出血及び痔出血の発現割合も本薬群でやや高い傾向にあった。一方、皮下出血は本薬群で低かった。本薬群に発現したこれらの事象は、いずれも軽度であり、詳細は以下のとおりであった。尿中血陽性は、投与中止を要するものではなかった。また、治療を必要としたものはなく、日本 THR 第Ⅲ相試験の 1 例 (尿沈査±) の転帰が未回復であったのを除き、症状の回復もしくは軽快が確認された。血尿は、治療又は投与中止を要するものはなく、いずれも被験者の回復が確認された。創傷出血は、日本 THR 第Ⅲ相試験の 1 例 (投与 2 日後に術創部からの出血があり、体重が 40 kg であること及び血算を考慮して中止された) を除き、投与中止を要するもの、特別な処置を必要とするものはなく、いずれの被験者でも回復が確認された。肛門出血又は痔出血は、5 例において痔疾用外用剤が投与されたが、その他には特別な処置を必要とするもの、投与中止を要するものはなく、いずれの被験者でも回復が確認された。本薬群ではエノキサパリン群と比較して小出血の発現割合が高い傾向が認められたものの、小出血と判定された個々のイベントの内訳を検討した結果、臨床的に大きな問題となる可能性を示唆するものではないと考える。

機構は、本薬による出血リスクについて、以下のように考える。示された臨床試験成績から、エノキサパリンとの間に、大出血及び臨床的に重要な出血の発現割合に差を生じるような、安全性の差異は認められないと考えられた。出血イベント全体の発現割合は、本薬でやや高い傾向が示されたものの、内訳の詳細な検討からは、本薬の安全性を問題視すべき明らかな内容は認められなかった。しかしながら、臨床試験で認められた出血イベント全体の発現割合の差が、本薬のエノキサパリンと比較した場合の出血リスクの増大を示唆している可能性を否定することはできず、市販後に多数の症例で使用された際には、大出血及び臨床的に重要な出血において、何ら

かのリスクの増大が明らかとなる可能性については完全には否定できないため、製造販売後調査において、引き続き出血事象の発現状況を注視していく必要があると考える。また、本薬の作用機序からも出血の発現については十分に配慮されるべきであり、本剤は、適切なリスク・ベネフィットの判断のもとで使用される必要があると考えられる。特に臨床試験で出血リスクを増大することが示された、腎機能、体重、年齢等の背景因子には留意すべきであり、注意喚起が必要と考える。さらに、本剤が経口剤であるが故に、既承認の注射剤と比較すると、退院後も含め、継続投与が行われ易いため、適切な投与期間や投与終了時期に関する注意喚起及び情報提供が必要であると考え。注意喚起の具体的内容及び製造販売後調査の詳細については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

#### (5) 効能・効果について

申請効能・効果「下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術」について、機構は以下のように考える。国内ガイドラインにおいて、整形外科手術後の VTE の発現リスクは、低リスク、中リスク、高リスク、最高リスクに分けられ、抗凝固薬による抗凝固療法は高リスク及び最高リスクで推奨されている。高リスクの手術は、THR、TKR、HFS とされ、最高リスクは、これらの手術を受ける患者に、VTE の既往又は血栓性素因が存在する場合とされていることから、本邦で下肢整形外科手術後の VTE 予防に使用する抗凝固薬として、臨床現場での使用範囲をほぼ満たすためには、少なくともこれら 3 つの術式が網羅されている必要があると考える。既承認薬と同様に、VTE 発現リスクと出血リスクのいずれもが必ずしも同じとは言えない上記 3 つの術式の手術施行後の患者それぞれを対象とした臨床試験を実施し、いずれの術式でも本薬の有効性及び安全性が示されたこと判断できることから、申請効能・効果は妥当と判断した。

#### (6) 用法・用量の妥当性について

##### 1) 推奨用法・用量について

申請者は、申請用法・用量「通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する」の設定根拠について以下のように説明した。

THR 施行患者で 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与での VTE 発症抑制効果と出血性イベント発現リスクを比較したところ、同一の 1 日用量では、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与とは VTE 発現率と出血性イベント発現率に明確な差はなく、服薬遵守の徹底しやすさも考慮し、投与回数として 1 日 1 回が適切と判断した。また、日本食事 PK 試験の結果から、本剤を食後に単回投与したときの本薬の  $C_{max}$  は、空腹時投与と比較して食後でわずかに上昇したものの、 $AUC_{0-4}$  は食事の影響は認められなかったことから、本剤は食事のタイミングに関わりなく投与可能であると判断した。

1 日用量は、対象患者別に以下のように検討した。TKR 施行患者について、日本 TKR 第 II 相試験における VTE 発現率は、プラセボ群 48.3% (43/89 例)、本薬 5 mg 群 29.5% (26/88 例)、15 mg 群 26.1% (24/92 例)、30 mg 群 12.5% (11/88 例)、60 mg 群 9.1% (8/88 例) であり、用量増加に伴って VTE 発現率は低下した。また、Shirley-Williams 法によりプラセボ群と本薬の各用量群の間で VTE 発現率の比較を実施した結果、プラセボ群に対する優越性は 5 mg 群から認められた。安全性に関しては、大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合に用量増加に伴

上昇は認められなかったが、出血性イベントの発現割合は、プラセボ群 9.8% (10/102 例)、本薬 5 mg 群 10.7% (11/103 例)、15 mg 群 18.9% (20/106 例)、30 mg 群 19.4% (20/103 例)、60 mg 群 24.5% (26/106 例) と用量増加に伴って上昇し、60 mg 群ではプラセボ群に対して有意に高かった。これらの結果から、TKR 施行患者での本薬の 1 日用量は 30 mg が妥当と判断し、本薬 30 mg を選択した日台 TKR 第Ⅲ相試験では、本薬 30 mg のエノキサパリンに対する非劣性が検証された。

THR 施行患者について、日本 TKR 第Ⅱ相試験の結果から TKR 施行患者の推奨用量と考えられた 30 mg とその半量の有効性及び安全性を日台 THR 第Ⅱ相試験で検討したところ、VTE 発現率は、15 mg 群 3.8% (3/78 例)、30 mg 群 2.8% (2/72 例)、エノキサパリン群 4.1% (3/74 例) であり、エノキサパリン群と本薬群の VTE 発現率は同程度であった。薬力学的指標とした PT、PT-INR 及び APTT の延長幅は、治験薬投与 7 日目の投与 1~3 時間後で、15 mg 群と比較して 30 mg 群の方が大きかった。D-ダイマーは、15 mg 群と比較して、30 mg 群でより低下した。以上の結果より、30 mg の方がより高い抗血栓効果が期待できると考えた。安全性に関しては、大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は、15 mg 群 2.2% (2/89 例)、30 mg 群 1.2% (1/85 例)、エノキサパリン群 2.3% (2/87 例) と同程度であった。出血性イベント発現割合は、本薬 15 mg 群 11.2% (10/89 例)、30 mg 群 18.8% (16/85 例)、エノキサパリン群 17.2% (15/87 例) であり、30 mg 群とエノキサパリン群で同程度であった。これらの結果から、THR 施行患者でも 30 mg が妥当と判断し、日本 THR 第Ⅲ相試験では、本薬 30 mg のエノキサパリンに対する非劣性が検証された。

HFS 施行患者について、日本 HFS 第Ⅲ相試験 1 試験が提出されたが、本薬は 30mg の 1 用量のみについての検討であった。しかしながら、TKR 及び THR の施行後の患者について、別途用量設定試験を実施した上で、いずれでも最終的に推奨用法・用量として 1 日 1 回 30mg が選択できたこと、日本 HFS 第Ⅲ相試験において、本薬 30 mg 群での VTE 発現率は 6.5% (3/46 例) であり、エノキサパリン群での VTE 発現率 3.7% (1/27 例) と比較して著しく劣るものではなく、安全性に関しても、大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合は、30 mg 群 3.4% (2/59 例)、エノキサパリン群 6.9% (2/29 例)、全ての出血性イベントの発現割合は、30 mg 群 25.4% (15/59 例)、エノキサパリン群 17.2% (5/29 例) であり、それぞれ群間に明確な差は認められなかったことから、HFS 施行患者に対しても本薬 30 mg の用量を選択することは可能と考えた。

以上より、TKR、THR 及び HFS 施行患者のいずれについても、用法・用量を「通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する」と設定した。

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。有効性の観点からは、VTE 発現リスクと出血リスクのいずれもが必ずしも同じとは言えない TKR 及び THR 施行後の患者について、30 mg 1 日 1 回投与とされた検証試験において本薬の有効性が検証され、HFS 施行後の患者についても当該用量で実施された試験で有効性が示唆されたことを踏まえると、当該用法・用量は下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制を目的とする本薬の臨床用量として妥当である。一方で、安全性の観点では、副作用、特に出血関連の事象の発現頻度が用量に依存して増加する傾向があることを踏まえると、本薬による出血等のリスクに留意した上で使用される必要はあり、特に、後述する腎機能低下、高齢、低体重等、出血関連事象の発生

頻度が高率になると考えられる背景を有する患者ではより一層の注意が必要であると考えますが、30 mg を 1 日 1 回を推奨用法・用量として本薬を臨床現場に提供することは妥当であると判断した。

## 2) 投与開始時期について

申請者は、本剤の投与開始時期について、早期に抗凝固療法を開始することが術後の VTE 発症抑制に重要と考えられること、日本及び台湾の下肢整形外科手術施行患者対象試験（日本 TKR 第Ⅱ相、日台 THR 第Ⅱ相、日台 TKR 第Ⅲ相、日本 THR 第Ⅲ相及び日本 HFS 第Ⅲ相試験）において、初回投与を 6～24 時間とし規定していたこと等を根拠として、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」で「本剤の初回投与は、術後 6 時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと」と規定すると主張した。

機構は、臨床試験での規定ではなく、臨床試験において実際に投与を開始された時期も踏まえて本剤の投与開始時期に関する規定の妥当性を判断すべきと考え、投与開始時間毎の有効性及び安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。上記 5 試験では、臨床推奨用量と考える本薬 30 mg 群で、術後 6 時間以上 12 時間未満に投与開始した被験者は 2 例と少なく、有効性と安全性を十分に検討することは困難であった。また、術後 12 時間以上経過してから投与開始となった 30 mg 群の被験者での VTE 発現率は、術後 12 時間以上 18 時間未満で 3.4% (3/87 例)、術後 18 時間以上 24 時間以下では 6.1% (41/671 例) であり、手術終了から投与開始までの時間が長いほど VTE 発現率が高くなる傾向が認められたが、エノキサパリン群でも同様の傾向であった。術後 12 時間以上経過してから投与開始となった 30 mg 群の被験者での出血性イベントの発現割合は、術後 12 時間以上 18 時間未満で 14.6% (14/96 例)、術後 18 時間以上 24 時間以下では 22.1% (178/804 例) であり、投与開始時期が早いサブグループでの発現割合が高い傾向は認められず、大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合も、それぞれ 4.2% (4/96 例) 及び 4.1% (33/804 例) であり、投与開始時期による差は認められなかった。以上のように、術後 12 時間以上経過した後に、手術創等からの出血がないことを確認した上で本薬の投与を開始することで、出血リスクを増大することなく、VTE 発現を最大限抑制できると考えられることを踏まえ、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を「本剤の初回投与は、手術後 12 時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。」と変更する。なお、術後 6 時間以上 12 時間未満に投与開始した被験者数が少なかった原因は、術後の抗凝固療法を開始する時期は、一般的に手術翌日に術創部の状態を確認した後であること、及び術直後の創部痛を緩和するために硬膜外麻酔を使用する場合には、手術翌朝に硬膜外カテーテルが抜去されるという日本の医療実態を反映したためと考える。

機構は、以下のように考える。下肢整形外科手術施行患者では、血栓形成のリスクが高まる時期には抗凝固作用が発揮されていることが望まれるため、術前又は術中から抗凝固薬を投与することが適切とも考えられる。しかしながら、術後出血のリスク及び硬膜外カテーテルの使用等に伴う出血リスク等を考慮すると、国内外の臨床試験において有効性及び安全性が評価でき、臨床上意義のある有効性と許容できる安全性が示された範囲を重視して、投与開始時間を設定せざるを得ない。したがって、申請者の本剤の投与開始時期に関する添付文書（案）の変

更案「本剤の初回投与は、手術後 12 時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。」は妥当と考える。

### 3) 投与期間について

申請者は、本薬の投与期間について、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」で「国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として 15 日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない」と記載した理由を以下のように説明した。日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験において、本薬の投与期間を ACCP ガイドライン第 8 版で推奨されている抗凝固薬の投与期間（最低 10 日間）を満たし、かつ類薬の投与期間とも大きな違いはない 11～14 日と設定した。一方、投与終了時期を判断するための明確な臨床的指標はなく、各臨床試験において、11 日未満で中止した患者では、有害事象発現、併用禁止薬や併用禁止療法が必要になったこと等の理由で中止されており、本薬が不要との判断により中止された症例はなかった。なお、14 日間を超える投与については、下肢整形外科手術施行患者を対象とした試験では検討されていないものの、ACCP ガイドライン第 8 版では、最大 35 日間までの投与を、THR 及び HFS 施行患者では Grade 1A、TKR 施行患者では Grade 2B との記載があること、THR 施行後の症候性 VTE のリスクは最大 3 ヶ月間持続するとの記載があることから、本邦でも 14 日間を超える本薬の投与が想定される。日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験で発現した大出血及び臨床的に重要な出血のうち、手術関連の出血の大部分は、投与 8 日目以内に発現していること、対象は異なるものの、外来通院の NVAf 患者に本薬を 3 ヶ月間投与した日本 NVAf 後期第 II 相試験での大出血又は臨床的に重要な出血の発現率について、長期間の投与により著しく高まる傾向は認めなかったこと等から、退院後に本剤投与を継続しても安全性上大きな問題が生じる可能性は低い。

機構は、以下のように考える。日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験では、本薬投与は全て入院下で行われ、投与期間は術後 14 日までであるため、退院後の使用及び術後 14 日を超える投与期間での有効性及び安全性については、現時点では判断できない。下肢整形外科手術施行患者に対して本邦で承認されているフォンダパリヌクス及びエノキサパリンについても、国内臨床試験で検討された投与日数は 14 日間までであり、注射剤であるため入院下で使用されていることが想定される。申請者が主張するように、ACCP ガイドライン第 8 版では、少なくとも 10 日間以上行うように勧められており、最大 35 日間を推奨しているが、本邦において本剤の投与期間として妥当と判断できる根拠はない。以上を踏まえると、本邦で、当該患者に対して、14 日間を超えて、あるいは、退院後に本薬を継続することについては、慎重になる必要があり、手術から日数が経過して日常生活動作が可能となり、血栓塞栓リスクが必ずしも高くはない状況となった後も、漫然と本剤の投与を継続することは回避すべきである。特に、本薬が経口薬であるため、退院後に内服が継続されうることについては、既承認の注射薬にはない新たなリスクと認識すべきと考える。仮に、本薬を退院後も継続使用した場合、入院中よりも副作用の発現に対する早期発見及び早期対処が難しくなる可能性があるため、リスク・ベネフィットを十分考慮した上で、必要と判断された場合にのみ行われるべきであるとする。本剤の投与期間に関して、審査の過程において、申請者は、用法及び用量に関連する使用上の注意について「本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しない

こと。なお、国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない」と注意喚起する案を提出した。機構は、現時点では、申請者の示す投与期間に関する注意喚起は受け入れ可能であると考えているが、投与日数に関する情報提供の適切性、経口薬であるという本薬の特徴を考慮し、漫然と投与されることに対する注意喚起の十分性、退院後の投与可能性に対する対処の妥当性については、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

(7) 特殊患者集団

1) 腎機能障害者

申請者は、申請時の添付文書（案）において、「腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある。クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満の患者では、減量を考慮することが望ましい」とし、減量を考慮した腎機能のカットオフを  $CL_{CR}$  50 mL/min 未満とした理由について、以下のように説明した。

本薬の臨床試験では、 $CL_{CR}$  80 mL/min 超を腎機能正常、50 mL/min 以上 80 mL/min 以下を軽度腎機能障害、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満を中等度腎機能障害、30 mL/min 未満を重度腎機能障害と区分し、DU176b-A-U120 試験で腎機能障害者での薬物動態を、下肢整形外科手術施行患者を対象とした試験で腎機能障害の程度による有効性及び安全性を検討した（薬物動態の検討結果については、「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 内因性の検討」の項参照）。日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験の併合解析で、30 mg 群の出血関連有害事象は表 8 及び 9 のとおりであり、 $CL_{CR}$  50 mL/min 以上の患者と比較して  $CL_{CR}$  50 mL/min 未満の患者では、大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合が 2 倍以上であり、30 mg 群全体での発現割合 4.1% (37/904 例) を上回った。一方、有効性については、日本及び台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者対象試験での VTE 発現率と  $CL_{CR}$  の間には明確な関係は認められなかった（表 10）。

表 8：日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験における  
本薬 30 mg 群の出血関連有害事象の発現割合（ $CL_{CR}$  別）

$CL_{CR}$ (mL/min)	大出血又は臨床的に重要な出血	出血性イベント
50 未満	9.3 (8/86)	25.6 (22/86)
50 以上	3.5 (29/818)	20.8 (170/818)

% (n/N)

表 9：日台 TKR、日本 THR 及び日本 HFS 第Ⅲ相試験における  
本薬 30 mg 群の出血関連有害事象の発現割合（ $CL_{CR}$  別）

$CL_{CR}$ (mL/min)	日台 TKR 第Ⅲ相試験 (大出血又は臨床的に重要な出血)	日本 THR 第Ⅲ相試験 (大出血又は臨床的に重要な出血)	日本 HFS 第Ⅲ相試験 (大出血又は臨床的に重要な出血)	日台 TKR 第Ⅲ相試験 (出血イベント)	日本 THR 第Ⅲ相試験 (出血イベント)	日本 HFS 第Ⅲ相試験 (出血イベント)
50 未満	8.6 (3/35)	11.1 (2/18)	4.2 (1/24)	22.9 (8/35)	33.3 (6/18)	25.0 (6/24)
50 以上	6.0 (19/319)	2.1 (6/285)	2.9 (1/35)	22.3 (71/319)	19.6 (56/285)	25.7 (9/35)

% (n/N)

表 10：日本 TKR 及び日台 THR 第Ⅱ相試験における

VTE 発現率及び出血関連事象の発現割合

	日本 TKR 第Ⅱ相試験			日台 THR 第Ⅱ相試験		
	VTE 発現率	大出血又は臨床的に重要な出血	出血イベント	VTE 発現率	大出血又は臨床的に重要な出血	出血イベント
プラセボ群	48.3 (43/89)	3.9 (4/102)	9.8 (10/102)			
15 mg 群	26.1 (24/92)	3.8 (4/106)	18.9 (20/106)	3.8 (3/78)	2.2 (2/89)	11.2 (10/89)
30 mg 群	12.5 (11/88)	3.9 (4/103)	19.4 (20/103)	2.8 (2/72)	1.2 (1/85)	18.8 (16/85)
エノキサパリン群				4.1 (3/74)	2.3 (2/87)	17.2 (15/87)

% (n/N)

機構は、申請者の考える減量時の具体的な用量及び当該用量における有効性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。CL<sub>CR</sub>50 mL/min 未満の患者で減量する際の用量は 15 mg が適切であると考えている。PPK 解析に使用した日本 TKR 第Ⅱ相試験を対象とし、VTE 発現を目的関数、PPK 解析の最終モデルの経験ベイズ推定値から算出した AUC<sub>0-24h, ss</sub>、C<sub>max, ss</sub> 又は C<sub>min, ss</sub> を説明変数としたロジスティック回帰分析の結果、これらの薬物動態パラメータの上昇に伴う VTE 発現率の低下が認められた。腎機能低下患者又は P-gp 阻害剤併用時では、血漿中本薬濃度は 1.4~2 倍に上昇すると推定され、これらの患者に対して 15 mg に減量して投与した場合、VTE 発現率は通常の患者に 21~30 mg を投与した場合に相当すると考えられる。一方、日本 TKR 第Ⅱ相試験の 15 mg 群での VTE 発現率は、プラセボ群と比較して統計的に有意に低かった (Shirley-Williams 法、p<0.001)。また、日台 THR 第Ⅱ相試験の 15 mg 群での VTE 発現率は、エノキサパリン群と同程度であった。以上より、腎機能低下時又は P-gp 阻害薬併用時に本薬を 15 mg に減量した場合の有効性は、30 mg 投与時よりも低い可能性はあるものの、明らかな VTE 抑制効果が期待できるものと考えられる。

機構は、臨床試験に組み入れられた被験者のうち、申請者が考える減量対象となる腎機能低下患者における有効性及び安全性について尋ねたところ、腎機能別の VTE 発現率及び出血発現率が提出された。

申請者は、日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験における CL<sub>CR</sub> が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の被験者の成績 (表 11) を示し、以下のように説明した。本薬 15 mg 群及びプラセボ群の被験者数が少ないため、詳細な比較はできないものの、本薬 15 mg 群の VTE 発現率は、本薬 30 mg 群及びエノキサパリン群を上回り、プラセボ群を下回った。大出血及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、本薬 30 mg 群では 2.3 及び 9.3%、本薬 15 mg 群では 0.0 及び 0.0% であった。以上より、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の腎機能低下者では、個々の患者の VTE 及び出血のリスクを勘案して本薬を 15 mg 1 日 1 回投与に減量すること等により、一定の VTE 発現抑制効果が期待できるとともに、出血リスクも低減可能である。

表 11：日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験における

CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の被験者の VTE 発現率及び出血関連有害事象の発現割合

	プラセボ群	15 mg	30 mg 群	エノキサパリン群
VTE 発現率	50.0 (3/6)	33.3 (4/12)	5.9 (4/68)	13.7 (7/51)
大出血	0.0 (0/8)	0.0 (0/13)	2.3 (2/86)	0.0 (0/61)
大出血又は臨床的に重要な出血	0.0 (0/8)	0.0 (0/13)	9.3 (8/86)	0.0 (0/61)
出血性イベント	12.5 (1/8)	7.7 (1/13)	25.6 (22/86)	16.4 (10/61)

% (n/N)

機構は、本薬の投与経験がほとんどない CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者に対する本剤投与の妥当性について尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者を除外しなかった日本 TKR 第 II 相試験では、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者 4 例（5 mg 群 1 例、60 mg 群 3 例）に本薬が投与され、60 mg 群の 2 例で出血性イベント（鼻出血は臨床的に重要な出血、皮下出血は小出血）が認められた。60 mg 群の 3 例の定常状態における曝露量に関連する薬物動態パラメータ（経験ベイズ推定値に基づき算出）は、日本 TKR 第 II 相試験の 60 mg 群での平均値と比べて高い傾向があった。仮にこれらの被験者に本薬 15 mg を 1 日 1 回で投与したとすると、曝露量は 1/4 となり、30 mg 群での平均値と同程度又はそれ以下になると予想される。したがって、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者に対しても、減量することによって本薬の投与が可能と考えるが、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者の臨床試験成績はほとんどないことから、本薬投与の可否は VTE リスクと出血リスクを勘案して慎重に判断すべきであり、投与すべきと考えられる場合であっても、減量が必要と考える。このため、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を「腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるので、クレアチンクリアランス 30～50 mL/min の患者では、個々の患者の VTE 及び出血のリスクを勘案して減量を考慮することが望ましい。また、クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満の患者では投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には減量すること（クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満の患者に対する使用経験は少ない）。」と変更する。

機構は、以下のように考える。CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者における 15 mg への減量投与については、当該患者に対して行われた経験が極めて少ないため、臨床試験成績から有効性及び安全性を評価することには限界がある。しかしながら、得られている試験成績における腎機能別の出血関連有害事象の発現状況を検討すると、同用量の投与であれば、腎機能正常者に比べ腎機能障害者で出血リスクが増加する可能性はあると考えられた。まず、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者について、申請者が提示したように、「大出血及び臨床的に重要な出血」の発現頻度が高まる恐れがあることから、何らかの対策が必要であると判断した。対策の具体的内容として、申請者が本薬の用量を 1 日 15 mg とすることを提案していることについて、有効性については本薬の用量を 15 mg としてもプラセボを上回ること、安全性に関しては、薬物動態に関する予測も踏まえ、15 mg への減量することで出血リスクを減らすことが期待できることから、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者に、本薬を投与することは可能と考えられ、推奨用量を 15mg とすることも可能と考えられた。したがって、減量を考慮する際の用量として 15 mg が選択可能であることを情報提供することには意義がある

と考える。一方、減量を考慮する対象として、申請者は、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の患者を含めることを主張している。しかしながら、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者に対する本薬の安全性はほとんど不明であること、本薬による出血リスクについて曝露量に基づいたシミュレーションのみにより判断することの妥当性は不明である上に、得られるベネフィットに対し許容できないリスクが伴う可能性も想定されること、抗凝固療法以外にも、理学療法等により VTE のリスクを低減することは可能と考えられることを考慮すると、CL<sub>CR</sub> 30 mL/min 未満の患者への本剤の投与は禁忌とせざるを得ないと考え。以上の判断の妥当性及び適切な注意喚起等については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

## 2) 低体重患者

申請者は、低体重患者に対する本薬投与時の安全性について、以下のように説明した。日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験における、体重別の出血関連有害事象の発現割合を検討した結果、本薬の安全性に対する体重の影響は小さいものと考えた。一方、体重 40 kg 未満の低体重者に対する投与経験はなく、薬物動態については、体重が軽い場合には、AUC<sub>0-24h, ss</sub> 及び C<sub>min, ss</sub> は上昇しないものの、C<sub>max, ss</sub> は上昇すると予測されることから、出血の発現に注意して、慎重に投与すべきと考え、添付文書（案）の慎重投与に、「体重 40 kg 未満の患者（国内臨床試験において使用経験がない。低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある）」と記載することとした。

表 12：日台 TKR、日本 THR 及び日本 HFS 第Ⅲ相試験における  
本薬 30 mg 群の出血関連有害事象の発現割合（体重別）

	50 kg 未満	50 kg 以上
大出血又は臨床的に重要な出血		
日台 TKR 第Ⅲ相試験	9.2 (6/65)	5.5 (16/289)
日本 THR 第Ⅲ相試験	3.0 (2/66)	2.5 (6/237)
日本 HFS 第Ⅲ相試験	4.8 (1/21)	2.6 (1/38)
出血性イベント		
日台 TKR 第Ⅲ相試験	30.8 (20/65)	20.4 (59/289)
日本 THR 第Ⅲ相試験	27.3 (18/66)	18.6 (44/237)
日本 HFS 第Ⅲ相試験	28.6 (6/21)	23.7 (9/38)

%・(n/N)

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験における、体重別の出血関連有害事象の発現率割合をみると（表 12）、低体重の患者に対する投与においては、大出血又は臨床的に重要な出血及び出血性イベントのいずれも、体重 50 kg 未満の患者層では増加傾向にあると思われた。よって、低体重の患者に対しては、本薬投与のリスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与する場合には、出血関連有害事象の発現に十分留意しながら、慎重に投与することが望ましく、注意喚起の申請者（案）は受け入れ可能と考える。

### 3) 高齢者

申請者は、高齢者に対する本薬投与時の安全性について、以下のように説明した。日台 TKR、日本 THR 及び日本 HFS 第Ⅲ相試験における本薬 30 mg 群での年齢別の出血関連有害事象の発現割合は、表 13 のとおりであり、大出血又は臨床的に重要な出血は、65 歳未満に対して 65 歳以上で、また、75 歳未満に対して 75 歳以上で概ね高い傾向にあったが、30 mg 群全体での発現割合を大きく上回るものではなかった。また、個々の有害事象については、65 歳以上で、もしくは 75 歳以上で特に発現率が高いと考えられる有害事象は認められなかった。

表 13：日台 TKR、日本 THR 及び日本 HFS 第Ⅲ相試験における  
本薬 30 mg 群の出血関連有害事象の発現割合（年齢別）

	65 歳未満	65 歳以上	75 歳未満	75 歳以上
大出血又は臨床的に重要な出血				
日台 TKR 第Ⅲ相試験	4.9 (2/41)	6.4 (20/313)	5.3 (10/190)	7.3 (12/164)
日本 THR 第Ⅲ相試験	1.1 (2/174)	4.7 (6/129)	2.3 (6/258)	4.4 (2/45)
日本 HFS 第Ⅲ相試験	0.0 (0/11)	4.2 (2/48)	0.0 (0/20)	5.1 (2/39)
出血性イベント				
日台 TKR 第Ⅲ相試験	19.5 (8/41)	22.7 (71/313)	22.1 (42/190)	22.6 (37/164)
日本 THR 第Ⅲ相試験	17.8 (31/174)	24.0 (31/129)	19.0 (49/258)	28.9 (13/45)
日本 HFS 第Ⅲ相試験	18.2 (2/11)	27.1 (13/48)	15.0 (3/20)	30.8 (12/39)

% (n/N)

本薬の主薬理作用に基づく副作用である出血性イベントの発現は、血漿中本薬濃度依存的であると考えられ、PPK 解析からは、本薬の見かけの全身クリアランスの共変量として腎機能の指標である CL<sub>CR</sub> が選択されており、年齢の影響は認められていない。一般的に、CL<sub>CR</sub> と年齢は相関することから、高齢者での出血リスク上昇の一因として、腎機能の低下に伴う曝露量増加が考えられたが、当該対象については、前述のように減量投与を推奨している。また、高齢者では一般的に、各種生理機能の低下によって出血リスクが上昇する懸念があるため、高齢者への投与は慎重投与として注意喚起することとした。

機構は、出血関連有害事象は、高齢者で増加する傾向にあり、申請者が主張するように慎重投与として注意喚起することは妥当と考える。なお、高齢者で腎機能が低下し出血事象が増加する懸念については、各症例の腎機能に応じた対応（「4. (iii) <審査の概略> (5) 1) 腎機能障害者」の項参照）をとることによって安全性を担保するとの申請者の方針は妥当と考える。

### (8) その他の安全性について

#### 1) 脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置について

申請者は、脊椎・硬膜外麻酔の使用について、申請時の添付文書（案）において、警告として、「脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと」とし、用法・用量に関連する使用上の注意として、「本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも 2 時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行った場合、処置後の本剤の投与は、少なくとも処置から 2 時間以上経過後に行うこと」とした。

申請者は、これらの記載の根拠について、以下のように説明した。日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験の治験実施計画書の中では、術後の除外基準として「投与開始2時間前までに硬膜外の留置カテーテルを抜去できない患者」が規定され、併用禁止療法として「投与開始前に硬膜外麻酔を使用する場合は、投与開始2時間前までに留置カテーテルを抜去することとする。投与期間中の術後硬膜外麻酔は禁止する。」と規定されていた。その結果、硬膜外カテーテルが留置された患者は、日本 HFS 第Ⅲ相試験ではおらず、他の試験では、38.4～54.5%の被験者で行われ、カテーテル留置期間の平均値は手術終了から17～18.5時間であり、カテーテル抜去から投与開始までの時間の平均値は、3.3～4.5時間（最短2.0時間）であった。なお、これらの試験では、脊椎・硬膜外血腫は発現しなかった。以上の結果及び ACCP ガイドライン第8版の記載に従い、本薬の投与開始はカテーテル抜去から2時間以上経過した後と規定することとした。

また、審査の過程で申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意を、「初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から12時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次の投与の少なくとも2時間以上前に実施すること」と変更し、その理由を本薬30mg単回投与後の血漿中本薬濃度とPTが同様の推移を示し、PTは少なくとも投与12時間後には投与前値付近まで低下したためと説明した。

機構は、以下のように考える。本邦の臨床現場では、下肢整形外科手術施行後に脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置が行われる場合が多いと考えられることから、それらの処置と適切な本薬の投与タイミングについては十分に注意喚起されるべきと考える。これまでに得られている臨床試験成績を踏まえると、現時点では、初回投与のタイミングについては、臨床試験での規定を添付文書でも同様に設定することで差し支えないと考える。一方、本薬と脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置の併用及び初回投与以降の抜去については、臨床経験が無いため、安全性について十分な情報は無いものの、やむをえず行う場合については、申請者の提示する注意事項を参考に、不測の事態に対応出来る状況で処置等する必要があると考える。また、製造販売後調査においては、脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置に関連する有害事象の発生状況についても注意深く情報収集する必要がある。注意喚起の妥当性に関しては、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

## 2) 本薬による肝障害のリスクについて

申請者は、本薬投与時の肝機能検査値異常について、以下のように説明した。日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験における、肝機能検査値異常値の発現割合について、「ALTが基準値上限の3倍以上」は、本薬30mg群1.3%（12/904例）、エノキサパリン群7.4%（57/766例）、「ASTが基準値上限の3倍以上」は、本薬30mg群0.9%（8/904例）、エノキサパリン群5.2%（40/766例）、「総ビリルビンが基準値上限の2倍以上」は、本薬群0.9%（8/904例）、エノキサパリン群1.0%（8/766例）であった。重度肝機能障害と判定された事象はなかった。肝機能検査値異常の発現によって臨床試験を中止した被験者は、本薬群0.4%（5/1308例）、エノキサパリン群2.5%（19/766例）であり、本薬30mg群では2例で、いずれも中止後に基準値範囲内となった。これらの臨床試験成績からは、本薬群での肝機能検査異常値の発現頻度はエノキサパリン群よりも低く、その程度も本薬群の方が軽度であると考えられた。また、下肢整形外科手術による侵襲が肝機能検査値上昇の一因となっている可能性が考えられる

ものの、本薬の毒性試験の結果、肝機能障害を示唆する所見は認められておらず、本薬の肝機能障害の発現機序は不明である。しかしながら、日本及び台湾での下肢整形外科手術施行患者対象試験で、本薬投与時に認められた肝機能障害に関連する有害事象や肝機能検査値の推移を検討した結果、下肢整形外科手術施行後に通常実施される臨床検査で、AST、ALT及び総ビリルビン等の肝機能検査値を測定すること、肝機能検査値上昇時には医師が必要と判断した時点で投与を中止することで、本薬投与時の肝障害に関する有害事象のリスクは管理できると考えられた。

機構は、本薬投与時に肝機能検査値異常が生じる可能性はあるものの、臨床試験で認められた発現頻度及び重篤度からは、既存治療と比較し、特にリスクが高くないことから、現時点では、特段の注意喚起等の必要はなく、製造販売後調査の中で、引き続き情報収集していくことで差し支えないと考える。

#### (9) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する問題点の確認、並びに製造販売後使用実態下における新たな問題点の検出のため、調査予定例数 2,000 例、1 症例の標準的な観察期間を本薬投与開始後 2 ヶ月とした使用成績調査を計画しており、2,000 例の中には、中等度腎機能障害患者が 5% (約 100 例)、体重 40 kg 未満の低体重患者が 10% (約 200 例)、75 歳以上の高齢者が 40% (約 800 例) 以上、それぞれ含まれると見込んでいる。当該調査では、重点調査項目として出血性イベントに関する情報を収集することとし、性別、年齢別、術式、用量別に安全性及び有効性について検討すること、出血性有害事象に関連する要因の検討、出血に影響を与える可能性のある併用薬 (P-gp 阻害薬、抗血小板薬等) の影響の検討、低体重者及びハイリスク症例における安全性及び有効性を検討することを予定している。

機構は、申請者の製造販売後計画は、概ね受け入れ可能と考えるものの、本薬の投与期間、脊椎・硬膜外麻酔や硬膜外カテーテルの留置に関する有害事象の有無や本薬投与時期との関係についての情報等も含めて情報を収集し、本薬の有効性及び安全性との関係について、引き続き検討する必要があると考える。製造販売後の調査等の詳細については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験依頼者から業務を委託された登録センターが、治験責任医師等より連絡された登録用紙の内容をもとに患者背景等のデータを電子症例報告書に入力していた事例が認められたが、試験の信頼性あるいは結果の評価への影響は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) に対して GCP 調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (治験薬の投与規定の不遵守、臨床検査の実施規定の不遵守) が認められたが、提出された承

認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3. GMP 適合性調査申請について

申請者による GMP 適合性調査の申請が遅延したため、本品目の審査期間が延長した。

## IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、TKR、THR 及び HFS 施行後の VTE の発症抑制に関する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、出血リスクの上昇が懸念され、本薬の減量を考慮すべき対象患者集団、特に、腎障害患者への投与時の情報等については適切な製造販売後の情報収集が必要であると考え。本薬を適正に使用するための注意喚起の内容及び情報提供、並びに適切な製造販売後の調査の内容等については、専門協議における議論を行うが、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 2 月 9 日

### I. 申請品目

[販売名] リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg  
[一般名] エドキサバントシル酸塩水和物  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 29 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 本薬の臨床的位置づけについて

整形外科手術施行後の VTE 発症の予防について記載がある国内外の主なガイドラインにおいて、TKR、THR 及び HFS は、VTE 発現リスクが高リスクの術式として挙げられており、抗凝固薬による予防が提案されていること、本邦においても、フォンダパリヌクス、エノキサパリンがこれら 3 つの術式の術後 VTE 発症抑制に投与できる承認を取得し、術後の VTE 発症抑制の選択肢として既に臨床現場で認識されていることから、これら 3 つの術式の手術を施行した患者を対象にした臨床試験において、少なくとも類薬に劣らない有効性及び安全性が示されたと評価できれば、本剤を第一選択薬の一つとすることは可能とした機構の判断は、専門委員により支持され、申請者が臨床試験を行った 3 つの術式は VTE の発現リスクが異なり、出血量も全く異なるため、それぞれ別々に試験を実施したことの意義は高いとの意見も出された。一方、安全性について、専門委員より、本薬は、既承認のアンチトロンビンⅢを介した間接的な Xa 阻害薬と異なり、低分子の直接 Xa 阻害薬であることから、出血以外の未知の生体への悪影響の有無については不明である新しい薬剤であるため今後の情報の集積が重要であるとの意見、本薬の抗凝固作用をモニターする良い指標がないことが検査を行わなくても安全であるという誤解を招かないよう留意すべきであるとの意見等が出された。

本剤は経口薬であり、既承認薬の投与方法である皮下注射と比較して投与時の患者負担の軽減等が想定でき、利便性の点で有用と考えられるものの、本剤投与による出血リスクにも留意すべきであり、本剤が退院後の服薬、患者管理による服薬が可能な経口薬であることも特に考慮し、適正使用と適切なリスクマネジメントについて検討すべきとした機構の判断について、専門委員より、抗凝固と出血はいずれも本薬の主作用に起因するにもかかわらず、本薬の抗 Xa 作用を中和する薬剤が存在せず、薬効の過不足を評価できる指標もないことから、リスクマネジメントは重要との意見、本薬の安全性が既承認薬より高いわけではなく、臨床的経験が少ない現時点においては、リスク・ベネフィットを十分に検討しながら使用する必要があるとの意見等が出され、機構の判断は支持された。さらに、本邦では通常リハビリテーションあるいは歩行が可能となつて

から退院するため、入院中に比べ、退院後には血栓塞栓症の発症リスクが低下していると考えられ、既存の類薬と同様入院中の投与で十分であるとの意見、出血が起こったときに止める手立てがないことから、出血が発現した場合の対処が入院中以上に困難な退院後に本剤投与により高い出血リスクを患者に負わせ続ける必要はないとの意見等が出され、本剤は原則として入院下で投与されるべきとのことで専門委員の意見は一致した。

機構は、以上の議論を踏まえて、用法・用量に関連する使用上の注意として「原則として、術後の入院中に限って使用すること。」と記載するよう申請者に求めた。

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

## (2) 有効性について

提出された資料から、日本人と台湾人に、THR 及び TKR 施行後の VTE 発症抑制効果を検討する臨床試験を日台共同で実施することの妥当性を否定するような内因性民族的要因及び外因性民族的要因の差異は認められず、日台共同試験で認められた有効性及び安全性の成績に日本人部分集団と全体集団において一貫性が認められたことから、日台 THR 第Ⅱ相試験及び日台 TKR 第Ⅲ相試験の成績を日本人に外挿できるとした機構の判断、THR 及び TKR 施行患者を対象とした検証的試験において、VTE 発現率を有効性の主要評価項目として、本薬群のエノキサパリン群に対する非劣性が検証されたことから、日本人 THR 及び TKR 施行患者における本薬の VTE の発症抑制効果は示されたものとした機構の判断は、専門委員により支持された。HFS 施行患者における本薬の有効性について、日本 HFS 第Ⅲ相試験は限られた症例数を対象とした非盲検試験であったものの、当該試験において本薬とエノキサパリンの有効性に明らかな差は認められなかったことに加え、日台 TKR 第Ⅲ相試験及び日本 THR 第Ⅲ相試験の成績、日本人 TKR、THR 及び HFS 施行患者に対する類薬の有効性の関係も考慮すると、日本人 HFS 施行患者においても本薬の有効性が期待できるとした機構の判断について、専門委員より、日本 HFS 第Ⅲ相試験ではデザイン上、本薬の有効性のエノキサパリンに対する非劣性の検証を目的として目標症例数設計がなされておらず有効性については群間比較において十分な検出力が確保されていないと考えられることから、当該試験成績から HFS 施行患者における本薬とエノキサパリンの有効性に明らかな差がないと判断することは難しいとの意見が出された。これに対し、機構より、日本 HFS 第Ⅲ相試験は統計学的な対照薬との比較には十分な規模とは言えないものの、当該試験の成績、当該試験実施までに得られていた本薬の有効性及び安全性の情報、類薬の臨床試験成績、TKR 及び THR 施行患者を対象とした本薬の臨床試験成績も合わせて考察すると、得られた成績が偶然の結果とは考え難い旨説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

## (3) 効能・効果について

国内ガイドラインにおいて、THR、TKR 及び HFS の 3 つの術式は VTE の発現リスクが高リスクに、これらの手術を受ける患者に VTE の既往又は血栓性素因が存在する場合には最高リスクに分類され、抗凝固薬による抗凝固療法が推奨されていることから、本邦で下肢整形外科手術施行後の VTE の発症予防に使用する抗凝固薬として、臨床現場での使用範囲をほぼ満たすためには、少なくともこれら 3 つの術式に対して使用できる必要があり、本薬は、既承認薬と同様、VTE 発現リスクと出血リスクのいずれもが必ずしも同じとは言えない 3 つの術式の手術施行患

者を対象とした臨床試験がそれぞれ実施され、いずれの術式でも本薬の有効性及び安全性が示されたことと判断できることから、効能・効果を「下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術」とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (4) 用法・用量について

##### 1) 推奨用法・用量について

TKR 及び THR 施行後の患者を対象とした検証試験で、本薬 30 mg 1 日 1 回投与の有効性が検証されたこと、HFS 施行後の患者についても 30 mg 1 日 1 回投与で実施された試験において有効性が示唆されたこと、安全性の観点から、出血関連の有害事象の発現頻度が用量に依存して増加する傾向があることを踏まえ、本薬は出血のリスクに留意した上で使用される必要があるものの、臨床試験で認められた本薬群の出血関連の有害事象の発現状況は、エノキサパリン群との比較から、臨床上許容できるものと考えられることから、30 mg 1 日 1 回を推奨用法・用量とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

##### 2) 用法・用量に関連する使用上の注意について

###### ①投与開始時期について

下肢整形外科手術施行患者では、血栓形成のリスクが高まる時期には抗凝固作用が発揮されていることが望まれるため、有効性の観点からは、術前又は術中から抗凝固薬を投与することが適切とも考えられるものの、術後出血のリスク及び硬膜外カテーテルの使用等に伴う出血リスク等を考慮すると、臨床上意義のある有効性と許容できる安全性が示された範囲として、本薬の臨床試験に組み入れられた被験者における実際の投与開始時期を重視せざるを得ず、本薬の投与開始時期について、「本剤の初回投与は手術後 12 時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。」と規定することは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

###### ②投与期間について

臨床試験で評価された投与期間は最長でも術後 14 日までであり、それを超える投与期間での有効性及び安全性は検討されていないことから、手術から日数が経過して日常生活動作が可能となり、血栓塞栓リスクが必ずしも高くない状況となった後も漫然と本剤の投与を継続することは回避すべきであり、必要以上の長期投与や、退院後の必要以上の投与が行われることがないように、本剤が経口薬であることも踏まえて、適切な注意喚起が必要であり、国内臨床試験において申請効能・効果に対する 15 日間以上の投与経験がない旨注意喚起することが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

###### ③腎機能障害患者に対する本薬の投与について

腎機能の低下に伴い、本薬の血漿中濃度が増加し、出血リスクが上昇する懸念があることから、提出された試験成績における本薬 15 mg 群の有効性等を踏まえ、 $CL_{CR}$  30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の中等度腎機能障害患者では、本薬の 1 回 15 mg への減量を考慮することは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、 $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の重度腎機能障害患者について、臨床現場で  $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の患者が THR、TKR 又は HFS を受ける機会はあるにしても、 $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の患者では、本薬の安全性は不明であり、得られるベネフィットに対し許容できないリスクが伴う可能性もあること、抗凝固薬の投与以外にも、理学療法等により VTE のリスクを低減させることは可能と考えられること等を考慮すると、本剤の投与を禁忌とすることが適切とした機構の判断について、専門委員より、本薬の投与目的が THR、TKR 及び HFS の術後 VTE の一次予防であることを踏まえると、重篤な転帰をもたらすような出血の発現は許容され難いと考えられ、出血リスクが高い可能性のある患者にまで本薬を積極的に投与することには疑問があるとの意見、出血リスクが類薬より低いとは言えず、薬効の中和やモニタリングができない本薬を出血リスクが不明な重度の腎機能障害患者に対して選択させるような誘導をすべきではないとの意見等が出され、 $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の患者を禁忌とすべきとのことで専門委員の意見は一致した。

機構は、以上の議論を踏まえて、「高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者」を禁忌とし、用法・用量に関連する使用上の注意で「腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症の発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15 mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。」と注意喚起するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。 $CL_{CR}$  30 mL/min 未満の患者に本薬 15 mg 1 日 1 回投与した時の本薬の曝露量（AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ ）は、 $CL_{CR}$  50 mL/min 以上の患者に本薬 30 mg 1 日 1 回投与した時と同程度になると推定され、出血リスクは許容の範囲内と考えるが、高度に腎機能が低下した患者での出血リスクについては、曝露量に基づいたシミュレーションの結果を中心に評価しており、臨床試験での当該患者に対する本薬の投与経験は少なく、本薬投与による術後の VTE 発症抑制効果に対して許容できない出血リスクを伴う可能性は否定できないことから、これらの患者を禁忌に設定する。また、中等度の腎機能障害のある患者についても、添付文書に上記注意喚起を記載する。

機構は、申請者の対応を妥当なものとして判断した。

#### ④注意すべき併用薬について

併用時の本薬の  $C_{max}$  及び AUC がともに 53% 増加するベラパミルが併用注意とされていること、P-gp の阻害作用を有するアミオダロン併用時でも本薬の  $C_{max}$  が 66%、AUC が 40% 増加していたことを考慮すると、アミオダロンも併用注意とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、本薬の対象患者では非ステロイド性消炎鎮痛剤が投与されることが多いが、これらの薬剤との併用により抗血栓作用が過度に増強するおそれがあることから、併用注意とする必要があるとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、アミオダロン及び非ステロイド性消炎鎮痛剤を併用注意とするよう求めた。

申請者は、アミオダロン及び血小板凝集抑制作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤を併用注意とする旨回答し、機構は、申請者の対応を妥当なものとして判断した。

⑤脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置について

本薬と脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置の併用及び初回投与以降の抜去については、臨床経験が無く、安全性は不明であるため、推奨できる方法もないが、やむをえず行う場合は、申請者の提示した、前回投与から 12 時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次の投与の少なくとも 2 時間以上前に実施する旨の注意事項を参考に、不測の事態に対応出来る状況で処置等する必要があったとした機構の判断について、専門委員より、出血が生じた際に、重篤な後遺症につながるおそれがあるため、十分な注意が必要との意見、THR、TKR 及び HFS に伴い脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置が施行される症例は多いと考えられ、確固たる根拠があるとは言えないものの、現時点では申請者が再提示した注意事項以外に特段の方策はないとの意見等が出され、現時点で申請者が再提示した注意喚起を行うとともに製造販売後に引き続き情報を収集すべきとの機構の判断は専門委員により支持された。

(5) 製造販売後調査等について

申請者が提示した製造販売後調査計画案は概ね妥当と考えるものの、本薬の投与期間や、脊椎・硬膜外麻酔や硬膜外カテーテルの留置に関係する有害事象の有無や本薬投与時期との関係についての情報も収集し、本薬の有効性及び安全性との関係について、引き続き検討する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、製造販売後調査計画を再検討するよう求めた。

申請者は、調査項目等を修正した製造販売後調査計画（案）の骨子を提出した。

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

### Ⅲ. 総合評価

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

[効能・効果] 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

[用法・用量] 通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。