

審議結果報告書

平成 24 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エリキューズ錠2.5 mg、同錠5 mg

[一 般 名] アピキサバン

[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社

[申請年月日] 平成23年12月21日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

審査報告書

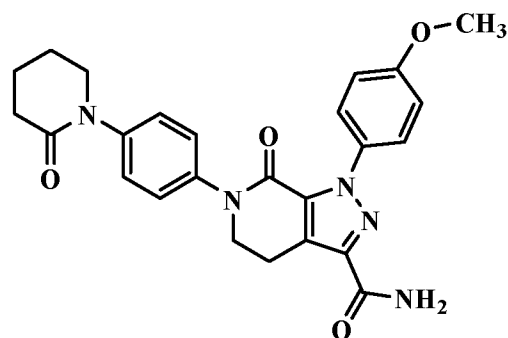
平成 24 年 11 月 15 日

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] エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] アピキサバン
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 21 日
[剤形・含量] 1 錠中、アピキサバン 2.5 mg 又は 5 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：C₂₅H₂₅N₅O₄

分子量：459.50

化学名：

(日本名) 1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピラゾロ [3,4-*c*] ピリジン-3-カルボキサミド

(英 名) 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo [3,4-*c*] pyridine-3-carboxamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 11 月 15 日

[販 売 名] エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg

[一 般 名] アピキサバン

[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 12 月 21 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg の非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、低用量投与患者での背景因子、安全性及び有効性に関する情報、腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板薬併用患者における安全性に関する情報、本剤の中止時や他の抗凝固薬との切替え時の安全性及び有効性に関する情報等を収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身塞栓症の発症抑制

[用法・用量] 通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、体重、腎機能に応じてアピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。

審査報告 (1)

平成 24 年 10 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	アピキサバン
[申 請 者 名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 21 日
[剤形・含量]	1 錠中、アピキサバンを 2.5 mg 又は 5 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、必要に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び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、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

アピキサバン（以下、「本薬」）は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が創製した、経口投与可能な活性型血液凝固第 X 因子（以下、「FXa」）の阻害薬である。本薬は FXa を選択的に阻害することにより、血液凝固系を阻害し、血栓形成を抑制する。

海外では、「静脈血栓塞栓症の発症抑制」、「静脈血栓塞栓症の治療（急性深部静脈血栓症及び肺塞栓症）」及び「心房細動に伴う脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」の効能・効果について、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と米国ファイザー社によって共同開発が行われ、「股関節全置換術、膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の効能・効果では、2011 年 5 月に EU で承認されたのを始めとして、2011 年 12 月現在、EU を含む 14 の国又は地域で承認されている。本申請適応症である「心房細動に伴う脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」については、日本も参加した国際共同治験の成績を主要な根拠として 2012 年 12 月に承認申請されている。

国内では、2012 年よりブリストル・マイヤーズ株式会社により本薬の臨床開発が開始され、今般、上記国際共同治験の成績を主要な根拠として製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～微黄色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、溶液の pH、解離定数、分配係数、粒子径、結晶多形、強制分解物が明らかにされている。

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）（以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れた原薬をファイバードラムで室温保存するとき、〇ヵ月と設定された。

(2) 製劑

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬2.5 mg又は5 mg含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、添加剤として無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン及びトリアセチン、並びに黄色三二酸化鉄（2.5 mg錠）又は三二酸化鉄（5 mg錠）が含まれる。

2) 製造方法

製剤は主として[REDACTED]からなる工程により製造される。
なお、ObD の手法により以下の検討がなされている。

- CQA として、[redacted] [redacted] の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく、CQA に影響を及ぼす製造工程パラメータの特定
- リアルタイムリリース試験（以下、「RTRT」）を [redacted] の出荷判定に適用することの可否
- [redacted] 工程において、[redacted] [redacted] による [redacted] [redacted] の開発

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。また、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの出荷判定試験として RTRT が以下のように設定されている。

- [redacted]: [redacted]工程において、[redacted]で測定する
- [redacted]: [redacted]工程において、[redacted]で測定する

RTRT が出荷試験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。

審査の過程で、規格及び試験方法として溶出性が設定された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験として表 2 に示す試験を実施した。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2：製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	5℃	—	PVC/PVDC ^{a)} ブリスター包装	36 ヶ月
				HDPE ^{b)} ボトル包装	
		25℃	60%RH	PVC/PVDC ^{a)} ブリスター包装	
				HDPE ^{b)} ボトル包装	
		30℃	75%RH	PVC/PVDC ^{a)} ブリスター包装	
				HDPE ^{b)} ボトル包装	
加速試験	40℃	75%RH	PVC/PVDC ^{a)} ブリスター包装	6 ヶ月	
			HDPE ^{b)} ボトル包装		

—：規定せず

a)：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン

b)：高密度ポリエチレン

製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PVC/PVDC ブリスター又は HDPE ボトルに包装した製剤を室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

(1) 原薬の製造工程における製造工程パラメータについて

機構は、一部変更承認申請事項又は軽微変更届出事項とする工程パラメータをどのような基準で選択したのか、工程リスクアセスメントの結果を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。開発段階で、品質に影響を及ぼす可能性があるパラメータを特定する目的で実施した[]リスクアセスメントに基づき、各工程パラメータについて多変量実験を行った。工程の十分な理解と開発で得られた知識を通じて、品質に影響を及ぼすパラメータを特定し、そのパラメータのうち、「[]」によりリスクを軽減できるパラメータをキー工程パラメータ（以下、「KPP」）、KPP 以外のパラメータを重要工程パラメータ（以下、「CPP」）とし、KPP を軽微変更届出事項、CPP を一部変更承認申請事項とした。

機構は、以下のように考える。[]におけるデザインスペースの境界で製造した場合、不純物である 類縁物質A* の量は工程内限度値付近となることから、類縁物質A* の量を管理するためには、デザインスペースの範囲内で工程パラメータを制御するだけでなく、申請者が実施した欠陥モード影響解析（以下、「FMEA」）の結果を踏まえると、申請者が KPP と定義した[]後の[]及び[]を制御することも重要である。また、「[]」に基づき工程パラメータを制御したとしても、品質に影響を及ぼすパラメータが変動すれば原薬の CQA が影響を受けることに変わりはない。したがって、CPP のうち、「[]」に基づき制御することが可能と申請者が判断したパラメータを KPP と定義し、KPP を一律に軽微変更届出事項とする申請者の対応は適切ではない。

以上より、機構は、原薬の品質に影響を及ぼす[]後の[]及び[]を一部変更承認申請事項とするよう求めた。

申請者は、[]における[]後の[]及び[]を一部変更承認申請事項とすると回答した。

(2) 原薬の製造工程におけるデザインスペースについて

及びにおいて設定されたデザインスペースは原薬の CQA に影響を及ぼす不純物を管理するためのものであることから、機構は、これらのデザインスペースを構成するパラメータを明確にした上で、各デザインスペースを一部変更承認申請事項とするよう求めた。

申請者は、及びにおけるデザインスペースを構成するパラメータを明確にした上で、各デザインスペースを一部変更承認申請事項とすると回答した。

(3) 溶出性について

申請者は、エリキユース錠（以下、「本剤」）の溶出率はにより予測可能であると主張し、申請時には規格及び試験方法として溶出性を規定しなかった。

機構は、本剤の溶出性に関する品質特性は、本剤の CQA であるため、出荷時に担保される必要があると考え、溶出試験により規格適合性を判定せずにのみからの予測に基づき本剤を出荷する管理戦略をとるのであれば、本剤の溶出率の予測モデル式を示し、当該モデル式をどのように構築したのか詳細に説明した上で、のみを変数として本剤の溶出性を予測することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。製剤の溶出特性に影響を及ぼす可能性のあるすべての潜在的な要因について FMEA に基づきリスク評価を行ったところ、最も溶出性に影響を及ぼす要因はであり、次いでであった。さらに、の範囲の原薬を用いて製造したの本剤 2.5 mg 又はの本剤 5 mg を用いて、溶出性に関する回帰分析を行ったところ、本剤 2.5 mg では、本剤 5 mg では、及びが、製剤の溶出性に統計的に有意な影響を及ぼす要因であることが示された。以上の検討結果を踏まえた上で、及び以外は実生産の製造条件の管理範囲内で製造された本剤 2.5 mg 又は 5 mg のデータ 分間の平均溶出率：(%) を用いて、申請当初は、本剤 2.5 mg についてはのみを、本剤 5 mg については及びをそれぞれ変数とするモデル式を構築した。しかしながら、その後の検討において、本剤 5 mg のの交互作用項の物理的意義を勘案し、さらにモデル式の改良を行ったところ、とを変数として構築した本剤 5 mg のモデル式は、及びがともに大きい場合に溶出率が最大となるという、実際には起こりえない事象を表した式であることが明らかとなった。そこで、実生産の製造条件の管理範囲内で製造された本剤 2.5 mg と 5 mg のデータを組み合わせたデータセット 分間の平均溶出率：(%) に基づき、を以下に限定し、再度モデル式の検討を行い、のみを変数とするモデル式を再構築した。さらに、再構築したモデル式のバリデーションを 分間の平均溶出率がである実生産ロットを用いて実施した結果、当該モデル式は、今後製造される実生産ロットの溶出率を予測するための適切な式であると考えられた。

機構は、以下のように考える。溶出率のモデル式を構築するにあたり、規格限度値 分間の平均溶出率：(%) 付近のロットや規格不適合となるロットを用いた検討が実施されていないこと、再構築された溶出率のモデル式から算出される予測値と溶出率の実測値を見る限り、再構築された溶出率のモデル式の精度が高いとは言えないこと、交互作用を含め、以外の

FXa と本薬の複合体を、合成基質含有溶液中で 100 倍希釈したときの FXa 活性の経時的な回復から算出した、本薬と FXa の結合における解離速度定数 (k_{off}) は 0.0034 sec^{-1} であった。

ヒト FXa、ヒトトロンビン及びヒトトリプシンに、各酵素の合成基質、複数濃度のヒトにおける本薬の血中主代謝物である *O*-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体 (M1) を反応させたところ、M1 は、20 μM 未満の濃度ではヒト FXa に対する明らかな阻害作用を示さず (K_i は約 58 μM)、30 μM の濃度までヒトトロンビン及びヒトトリプシンに対する阻害作用を示さなかった。

②プロトロンビナーゼ活性の阻害 (添付資料 4.2.1.1.1)

リン脂質小胞、FVa、カルシウムイオン及びトロンビン合成基質をインキュベーションし、さらに FXa 及びプロトロンビンを添加することによるトロンビン合成基質の分解に伴い変化する吸光度を指標に、プロトロンビナーゼ複合体における FXa によるプロトロンビンからトロンビンへの変換 (プロトロンビナーゼ活性) を検出した。本薬は、プロトロンビナーゼ活性を非競合的に阻害し、 K_i は 25°C で 0.63 nM、37°C で 0.62 nM であった。

③動物種由来の FXa に対する親和性 (添付資料 4.2.1.1.4)

ラット、ウサギ及びイヌの血液凝固第 X 因子をラッセルクサリヘビの蛇毒で FXa に活性化し、合成基質の分解に伴い変化する吸光度を指標に、FXa に対する本薬の阻害作用を検討した。ラット、ウサギ及びイヌ FXa に対する本薬の K_i は 1.4、0.16 及び 1.8 nM であった。

④トロンビン産生の抑制 (添付資料 4.2.1.1.1)

ヒト乏血小板血漿における組織因子 (以下、「TF」) 誘発性トロンビン産生に対する本薬の阻害作用について、トロンボグラム法 (Hemker HC et al. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33:4-15, 2003) を用いて検討した。本薬 50 nM でトロンビン産生速度は約 50%抑制され、本薬 100 nM でトロンビン産生の最大値は約 50%抑制された。

⑤ヒト血漿を用いた血液凝固検査 (添付資料 4.2.1.1.5)

ヒト血漿において、プロトロンビン時間国際標準比 (以下、「PT-INR」)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「aPTT」) 及び HEPTEST 試験の凝固時間が 2 倍になる本薬濃度は 1.9、7.6 及び 0.19 μM であった。また、本薬 20 μM までトロンビン時間の延長は認められなかった。

⑥凝血塊に結合した FXa の活性阻害 (添付資料 4.2.1.1.6)

凝血塊に結合した FXa の活性に対する本薬の阻害作用をプロトロンビンフラグメント 1+2 量を指標に検討した。ヒト乏血小板血漿にカルシウムを添加して凝血塊を作成し、本薬の存在下又は非存在下で FVa 及びプロトロンビンを含む緩衝液中でインキュベートしたとき、本薬によりプロトロンビンフラグメント 1+2 量は最大で 73~78%減少し、50%阻害濃度 (以下、「 IC_{50} 」) は 1.3 nM であった。

⑦組織因子誘発性ヒト血小板凝集の抑制（添付資料 4.2.1.1.7）

ヒト多血小板血漿において、本薬は、TF 誘発性の外因性凝固経路を介した血小板凝集を濃度依存的に抑制したが（ IC_{50} ：3.5 nM）、直接的な血小板凝集惹起剤であるアデノシン二リン酸（以下、「ADP」）、 α -トロンビン、トロンビン受容体活性化ペプチド（SFLLRN-NH₂）及びコラーゲンによる血小板凝集に対して抑制作用を示さなかった。

2) *In vivo* 試験

①糖尿病/肥満マウスにおける血栓バイオマーカーの発現に対する作用（添付資料 4.2.1.1.8）

雄 *db/db* マウス（12 週齢、38.3～56.7 g、*n*=8）に本薬 5 及び 50 mg/kg 又は媒体を 1 日 2 回、あるいは本薬 10 及び 100 mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回、それぞれ 3 日間経口投与した。血漿中トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体及び可溶性 CD40 リガンド濃度は、本薬 1 日 1 回投与と比べ、1 日 2 回投与でより低下した。

②ラットを用いた血栓及び出血モデルにおける作用（添付資料 4.2.1.1.9）

雄 Sprague-Dawley（以下、「SD」）ラット（12 週齢、290～460 g）を用いて以下の血栓及び出血モデルにおける本薬の作用について検討した。

i) 抗血栓作用

抗血栓作用は、以下に示す 4 種類のモデルで検討した。

ア) 動静脈シャント血栓モデル

雄 SD ラット（*n*=6）に、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、投与開始 1 時間後に、頸動脈及び頸静脈間に絹糸を挿入したタイゴンチューブで動静脈シャントを作成し、15 分間血液灌流した後に絹糸に付着した血栓重量を測定した。

イ) TF 誘発うつ滞性静脈血栓モデル

雄 SD ラット（*n*=6～8）に、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、投与開始 1 時間後に大静脈を露出し左腎静脈直下を結紮した。さらに、大腿静脈よりトロンボプラスチン-C 試薬（0.1 mL）を投与した 10 分後に大腿静脈分枝直上を結紮し、すぐに大静脈内の血栓重量を測定した。

ウ) 塩化鉄誘発大静脈血栓モデル

雄 SD ラット（*n*=5～7）に、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、投与開始 1 時間後に、腹部大静脈の上に 15%塩化鉄溶液で浸したろ紙を 1 分間静置し、1 時間後に血栓重量を測定した。

エ) 頸動脈血栓モデル

雄 SD ラット（*n*=5～13）に、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、投与開始 1 時間後に、右頸動脈の上に 50%塩化鉄溶液で浸したろ紙を 10 分間静置し、1 時間後に血栓重量を測定した。

ア) ～エ) の検討の結果、各血栓モデルにおける血栓重量は、本薬の用量依存的に減少し、本薬 0.3 mg/kg/h 以上の群で媒体群に比べ有意な減少が認められた。動静脈シャント血栓モデル、TF 誘発うつ滞性静脈血栓モデル、塩化鉄誘発大静脈血栓モデル及び塩化鉄

誘発頸動脈血栓モデルにおける本薬の血栓重量を 50%抑制する用量（以下、「ID₅₀」）は、1.20、1.55、0.39 及び 0.72 mg/kg/h であった。

ii) 出血への影響

出血への影響は、以下に示す 3 種類のモデルで検討した。

ア) 表皮出血モデル

雄 SD ラット (n=5~14) に、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、本薬又は媒体の投与前及び投与開始 1 時間後に、左右の後肢の爪上皮先端を切断し、37℃リンゲル液の表面灌流下で止血するまでの時間を測定した。

イ) 腎皮質出血モデル

雄 SD ラット (n=6~8) に、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、本薬又は媒体の投与前及び投与開始 1 時間後に、腎被膜除去により露出した左右の腎皮質を 37℃リンゲル液で表面灌流し、腎皮質に切創を作製してから止血するまでの時間を測定した。

ウ) 腸間膜出血モデル

雄 SD ラット (n=5~10) に、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、本薬又は媒体の投与前及び投与開始 1 時間後に、空腸を 37℃リンゲル液で表面灌流し、腸間膜動脈から垂直に分枝し空腸表面を走行する動脈を針で穿刺後、止血するまでの時間を測定した。

ア) ~ウ) の検討の結果、本薬 3 mg/kg/h 群では各出血モデルにおいて媒体群に比べ出血時間が 1.9~3.0 倍となる有意な延長が認められ、本薬 1 mg/kg/h 群では腸間膜出血モデルのみで出血時間の有意な延長が認められ、本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg/h 群では、いずれのモデルにおいても出血時間の有意な延長は認められなかった。

iii) 血液凝固パラメータに対する作用

雄 SD ラット (n=9~16) において、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体の静脈内持続投与開始 75~120 分後の血漿中本薬濃度及び PT を測定した。本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/h 群の血漿中本薬濃度は 0.48 ± 0.07 、 1.38 ± 0.11 、 4.96 ± 0.39 及び 12.35 ± 0.48 μM であり、PT は、それぞれ媒体群の 1.24 ± 0.09 、 1.93 ± 0.12 、 2.75 ± 0.11 及び 3.98 ± 0.18 倍に延長しており、本薬 0.3 mg/kg/h 以上の群での延長は有意であった。

③ウサギを用いた血栓及び出血モデルにおける作用（添付資料 4.2.1.1.10）

麻酔下の雄 New Zealand White（以下、「NZW」）ウサギ（13 週齢、2~4 kg）を用いて、複数の血栓及び出血モデルにおける本薬の作用について検討した。

i) 動静脈シャント血栓モデル

雄 NZW ウサギ (n=3~7) に、本薬 0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、投与開始 1 時間後に、大腿動脈と大腿静脈間に絹糸を挿入したタイゴンチューブで動静脈シャントを作成した。40 分間血液を灌流した後に絹糸に付着した血栓

重量と投与開始 80 分後の血漿中本薬濃度を測定したところ、本薬の投与量及び血漿中濃度依存的に血栓形成は抑制され、ID₅₀ は 0.27 mg/kg/h、IC₅₀ は 357 nM であった。

ii) 電気刺激頸動脈血栓モデル

雄 NZW ウサギ (n=6) に、本薬 0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、投与開始 1 時間後に頸動脈に電気刺激 (4 mA、3 分間) した後の閉塞性血栓の形成を血流量のモニタリングにより 90 分間観察した後、血栓重量を測定した。また、投与前及び試験終了時に PT 及び aPTT を測定した。本薬の静脈内投与により、頸動脈の開存時間に用量依存的な延長が認められ、本薬 1 mg/kg/h 群では血栓形成が 67%抑制された。90 分間の平均血流量に基づく本薬の抗血栓作用の ID₅₀ 及び IC₅₀ は 0.07 mg/kg/h 及び 106 nM であった。また、本薬 0.3 mg/kg/h 以上の群で aPTT の軽度の延長及び PT の中等度の延長が認められた。

iii) 絹糸誘発大静脈血栓モデル

雄 NZW ウサギ (n=6) に、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、投与開始 1 時間後に大腿静脈を介して腹部大静脈に絹糸を留置して血栓を誘発し、その 90 分後に絹糸に付着した血栓重量を測定した。本薬の静脈内投与により用量依存的な血栓形成の抑制作用が認められ、ID₅₀ は 0.11 mg/kg/h であった。また、絹糸留置 30 分後に本薬又は媒体を静脈内に負荷投与し、続いて 2 時間維持投与 (本薬の負荷投与量 (mg/kg) +維持投与量 (mg/kg/h) は、0.018+0.026、0.06+0.09、0.18+0.26 及び 0.6+0.87) して、静脈内投与開始 2 時間後に絹糸に付着した血栓重量を測定した (対照群では、絹糸留置 30 分後に血栓重量を測定)。媒体群の血栓重量は、対照群に比べ 53 mg 増加したが、本薬群の血栓重量の増加は用量依存的に抑制され、IC₅₀ は 105 nM であった。本薬 0.6 mg/kg+0.87 mg/kg/h 群の血栓重量は、対照群よりも少なかった。

iv) 表皮 (爪上皮) 出血モデル

雄 NZW ウサギ (n=6) に、本薬 1、3 mg/kg/h 又は媒体を静脈内持続投与し、投与開始 1 時間後に後肢の爪上皮先端を切断し、37℃リンゲル液の表面灌流下で止血するまでの時間を測定した。本薬 3 mg/kg/h 群の出血時間は 228±14 秒であり、媒体群 (172±2 秒) と比較して有意に延長したが、本薬 1 mg/kg/h 群では媒体群との間に有意差はなかった。

④イヌを用いた血栓及び出血モデルにおける作用 (添付資料 4.2.1.1.11)

雌雄雑種イヌ (7~14 月齢、8~15 kg、n=6~14) に、本薬又は媒体を静脈内に 10 分間負荷投与後、試験終了まで維持投与 (本薬の負荷投与量 (mg/kg) +維持投与量 (mg/kg/h) は、0.14+0.014、0.28+0.028、0.56+0.056、1.12+0.112、2.24+0.224 及び 4.48+0.448) し、動静脈シャント及び電気刺激大腿動脈血栓モデルにおいて本薬の作用を検討した。また、本薬又は媒体の投与前及び維持投与開始 1 時間後に血漿中本薬濃度、PT、aPTT 及び出血時間 (舌に切創を作製後、ろ紙に血液が付着しなくなるまでの時間) を測定した。

動静脈シャント血栓モデルでは、本薬又は媒体の投与前及び投与開始 1 時間後に、頸動脈と頸静脈の間に絹糸を挿入したタイゴンチューブで動静脈シャントを作成し、30 分間血液

灌流した後に絹糸に付着した血栓重量を測定した。本薬群では血栓重量の用量依存的な減少が認められ、血栓形成抑制の IC_{50} は $3.3 \mu M$ であった。

電気刺激大腿動脈血栓モデルでは、本薬又は媒体の投与開始 1 時間後に、血流量が 50% になるよう大腿動脈を狭窄し、さらに大腿動脈内に電極刺入して最長 3 時間の低電流刺激 ($100 \mu A$) を持続的に行い、電気刺激開始後 120 分間の総動脈血流量及び 10 分以上の血流停止 (閉塞) が認められるまでの開存時間を測定した。本薬群では、媒体群に比べ、開存時間の有意な延長及び総動脈血流量の有意な増加が認められ、開存時間を 2 倍延長したときの血漿中本薬濃度は $1.2 \mu M$ であった。また、本薬投与により、PT、aPTT 及び出血時間の用量依存的な延長がみられた。

(2) 副次的薬理試験

1) *In vitro* 受容体、イオンチャネル等に対する結合性 (添付資料 4.2.1.3.1、参考資料)

63 種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及びヒトプロテアーゼを除く酵素に対する本薬の結合性について検討したところ、本薬 (1 及び $10 \mu M$) は検討したいずれの受容体、イオンチャネル等に対する放射リガンドの結合も阻害しなかった。

(3) 安全性薬理試験

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の影響について、安全性薬理試験及び毒性試験の一部で評価した。

1) 心血管系

① *In vitro* 試験 (添付資料 4.2.1.3.2~5、参考資料 (非 GLP) : 4.2.1.3.2、3)

雄 NZW ウサギ (16~20 週齢、2.5~3.0 kg) から摘出したプルキンエ線維を 1 秒間隔で刺激したときの心筋の 50%再分極時における活動電位持続時間 (以下、「 APD_{50} 」、以下同様)、 APD_{90} 、オーバーシュート、静止膜電位及び最大立ち上がり速度に対し、本薬 3、10 及び $30 \mu M$ ($n=3$) は影響を及ぼさなかった。

雌 NZW ウサギ (19~20 週齢、2.9~3.1 kg) から摘出したプルキンエ線維を 1 又は 0.5 秒間隔で刺激したときの心筋の APD_{60} 、 APD_{90} 、静止膜電位、活動電位幅及び最大立ち上がり速度に対し本薬 3、10 及び $30 \mu M$ ($n=5$) は影響を及ぼさなかった。

雄 NZW ウサギ (2.5~3.0 kg) から摘出したプルキンエ線維を 1 秒間隔で刺激したときの心筋の APD_{50} 、 APD_{90} 、オーバーシュート、静止膜電位及び最大立ち上がり速度に対し、M1 3、10 及び $30 \mu M$ ($n=3$) は影響を及ぼさなかった。

ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 (以下、「hERG」) チャネルを発現させた HEK293 細胞においてパッチクランプ法により測定した hERG カリウム電流を本薬及び M1 はともに $30 \mu M$ までほとんど抑制しなかった。

② *In vivo* 試験 (添付資料 4.2.1.3.6~8、参考資料 (非 GLP) : 4.2.1.3.7、8)

雌雄ビーグルイヌ (15~24 月齢、9~13 kg、各 $n=2$) に本薬 50 mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、全身血圧及び心電図を投与 20 時間後までテレメトリー法で測定した。また、投与 24 時間後における血液学的及び血液生化学的パラメータ、並びに投与 4 時間後における

血液凝固パラメータを測定した。症状、血圧、心拍数、心収縮力、心電図、血液学的及び血液生化学的パラメータに、本薬の投与に関連した影響は認められなかったが、PT 及び aPTT は投与前に比べ 4.6 倍及び 2.9 倍に延長した。

雌雄ビーグルイヌ（27～44 月齢、7.5～12.2 kg、各 n=3）に本薬 1.25 及び 4.0 mg/kg 又は媒体を単回静脈内投与し、心拍数、全身血圧及び心電図パラメータ（P 幅、PR、RR、QRS 及び QT 間隔）を投与後約 20 時間までテレメトリー法で測定したところ、本薬の投与に関連した症状は認められず、血行動態及び心電図パラメータの変化も認められなかった。

ペントバルビタールによる麻酔下の雌雄雑種イヌ（6.5～11.6 kg、各 n=2）に本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 又は媒体を 30 分間隔で静脈内漸増投与したとき、本薬 3 mg/kg 群において本薬投与後に 2 例の死亡が認められ、死亡前に平均動脈圧、心拍数及び心筋収縮の上昇がみられたことから、心筋虚血が死因と考えられた。

2) 中枢神経系及び呼吸系（添付資料 4.2.3.2.7）

雌雄ビーグルイヌ（約 5～6 月齢、6.4～9.8 kg、各 n=6）に本薬 5、10 及び 20 mg/kg/日又は媒体を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与し、精神状態、歩行、姿勢、中枢神経機能及び末梢神経機能の観察並びに体温の測定を行ったところ、神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。また、呼吸数及び動脈血酸素飽和度の測定並びに胸部（肺音）聴診を行ったところ、呼吸系への影響を示唆する変化は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用

1) 抗血小板薬併用による抗血栓作用及び出血時間への影響（添付資料 4.2.1.4.1）

雄 NZW ウサギ（13 週齢、2～4 kg）の電気刺激頸動脈血栓モデル（n=6）及び表皮（爪上皮）出血モデル（n=6）を用いて、本薬とアスピリン又はクロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」）を併用投与したときの、血栓重量及び表皮出血時間について検討した。本薬は、公表論文での報告（Wong PC et al. *J Thromb Haemost* 6:1736-41, 2008）から算出した血栓重量を 20、50 及び 80%減少させる用量である 0.04、0.3 及び 2.1 mg/kg/h を、アスピリンは臨床相当用量である 1 mg/kg/h を、いずれも電気刺激又は表皮出血の 1 時間前から試験終了まで静脈内持続投与した。クロピドグレルは臨床相当用量である 3 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間経口投与し、最終投与は電気刺激又は表皮出血の 2 時間前とした。血栓重量は、頸動脈に双極型電極による電気刺激（4 mA、3 分間）により血栓を誘発した 90 分後に測定し、表皮出血時間は、爪上皮先端を切断し、37℃ リンゲル液で表面灌流して止血までの時間を測定した。

本薬 0、0.04 又は 0.3 mg/kg/h とアスピリン併用投与群の血栓重量はそれぞれ 7.4 ± 0.5 、 5.3 ± 0.3 及び 3.6 ± 0.3 mg であり、アスピリン併用投与群の血栓重量はアスピリン単独投与群に比べ有意に少なかった。一方、本薬 0、0.04 又は 0.3 mg/kg/h とアスピリン併用投与群の表皮出血時間はそれぞれ 190 ± 7 、 181 ± 9 及び 225 ± 11 秒であり、アスピリン単独投与群とアスピリン併用投与群との間に有意差は認められなかった。

アスピリン、クロピドグレル及び本薬 0.04 mg/kg/h の 3 剤での検討では、血栓重量はアスピリンとクロピドグレルの 2 剤併用群で 5.3 ± 0.3 mg、3 剤併用群で 0.7 ± 0.1 mg であり、2 剤併用群に比べ有意に少なかった。また、アスピリン、クロピドグレル及び本薬 0.04、0.3 又は 2.1 mg/kg/h の 3 剤併用群の出血時間は、本薬の用量依存的に延長し、すべての用量群で媒体群に比べ、表皮

出血時間の有意な延長が認められた。

<審査の概略>

申請者は、ペントバルビタールによる麻酔下のイヌに本薬 3 mg/kg を静脈内投与したときに認められた死亡例について、以下のように考察した。本薬投与のため有機溶媒 (*N,N*-ジメチルアセトアミド (以下、「DMA」))、エタノール及びプロピレングリコール (以下、「PG」)) を用いており、本薬 3 mg/kg まで静脈内漸増投与したイヌにおける DMA 及び PG の累積投与量はそれぞれ約 240 及び 950 mg/kg であるが、イヌ及びネコに DMA 236 mg/kg を静脈内投与したときに低血圧が認められたとの報告 (Kim S-N. *Drug Metab Rev* 19:345-68, 1988)、イヌに PG 160~800 mg/kg を静脈内投与したときに心拍数減少及び血圧低下が認められた後、心拍数増加が認められたとの報告 (Al-Khudhairi D et al. *Br J Anaesth* 58:897-902, 1986) がある。また、麻酔薬として用いたペントバルビタール (30 mg/kg) をイヌに静脈内投与したときに心血管系及び呼吸器系の活動が低下し、特に頻脈及び心筋抑制がみられたとの報告 (Manders WT et al. *Circulation Res* 39:512-7, 1976) もある。さらに、無麻酔イヌに、有機溶媒を用いずに本薬を 50 mg/kg 経口投与及び 4.0 mg/kg 静脈内投与したときの最高血漿中濃度 (以下、「C_{max}」) は 29.1 及び 22.1 µg/mL であり、麻酔下のイヌに本薬 3 mg/kg まで静脈内漸増投与したときの C_{max} (15.8 µg/mL) に比べて高かったにもかかわらず、心血管系への影響は認められなかったことも踏まえると、麻酔下のイヌに本薬 3 mg/kg を静脈内投与したときに認められた死亡及び心血管系の変化は本薬投与とは関連しないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬に起因して死亡例が認められた可能性は低いと考えるものの、臨床試験における有害事象として心筋虚血を含む虚血性心疾患が認められていることから、ヒトにおける本薬の虚血性心疾患リスクについては臨床試験の成績からも検討する必要があると考える (「4. (iii) <審査の概略> (4) 11) 虚血性心疾患リスクについて」の項参照)。

機構は、本薬の抗血栓作用について、以下のように考える。提出された資料から、本薬は FXa 活性の阻害を介して血栓形成を抑制することが示されており、ヒトにおいて本薬が血栓抑制作用を示すことが期待できるものと判断した。ただし、本薬の抗血栓作用により易出血性となる可能性も十分に予想されることから、適切な用法・用量が選択されることが不可欠であり、ヒトにおける本薬の抗血栓作用に関するリスクとベネフィットのバランスについては臨床試験の成績から検討する必要がある。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の ¹⁴C-標識体投与後のマウス、ラット、イヌ及びサルの実験動物中放射能濃度は液体シンチレーションカウンタにより測定され、本薬換算値として記した。

試料中の本薬濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法で測定された。本薬の血漿中濃度の定量下限はマウスで 2 ng/mL、ラットで 2 又は 5 ng/mL、ウサギで 2 ng/mL、イヌで 2 又は 5 ng/mL であった。マウス及びラットの尿抽出液中本薬濃度の定量下限は 2 ng/mL であった。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示す。

(1) 吸収

1) *In vitro* 試験

① LLC-PK1 細胞を用いた膜透過性の検討 (添付資料 4.2.2.2.3)

P-糖たん白 (以下、「P-gp」) 発現 LLC-PK1 細胞及び P-gp 非発現 LLC-PK1 細胞に本薬 2.5 ~100 μM (最終濃度) を添加したとき、見かけの流出比 (側底膜側から頂側膜側への透過係数/頂側膜側から側底膜側への透過係数) は 23~36 及び 1.4~4.4 であった。P-gp 発現 LLC-PK1 細胞に本薬を 5 及び 50 μM (最終濃度) 添加し、P-gp 阻害剤であるケトコナゾールを添加したとき、 IC_{50} は 5.4 及び 2.9 μM であった。

② 摘出消化管を用いた消化管透過性の検討 (添付資料 4.2.2.2.1)

ラットの十二指腸、空腸、回腸及び結腸の摘出切片を用いて検討したそれぞれの粘膜から漿膜への本薬の透過係数は 33、73、51 及び 31 nm/sec であり、空腸の漿膜から粘膜への透過係数は 170 nm/sec であった。

2) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2.1、6、4.2.3.7.3)

雄ラット (n=2) に本薬 0.5 mg/kg を 60 分間静脈内持続投与したとき、本薬の総血漿クリアランス (以下、「CLTp」) は 4.3 mL/min/kg、定常状態における分布容積 (以下、「 V_{ss} 」) は 0.31 L/kg であった。雄イヌ (n=2) に本薬 0.2 mg/kg を 60 分間静脈内持続投与したとき、本薬の CLTp は 0.87 mL/min/kg、 V_{ss} は 0.30 L/kg であった。

本薬を 0.5%メチルセルロース/Tween80 (99:1、v/v) に懸濁し、本薬 2 mg/kg を雄ラット (n=2) に単回経口投与したとき、及び 0.5 mg/kg を雄イヌ (n=2) に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 34 及び 88% であった。

反復投与毒性試験のトキシコキネティクスの検討で使用された Labrafil/Tween80 (99:1、v/v) に懸濁した本薬 100 mg/kg を雄ラット (n=2) に単回経口投与したときの本薬の投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{inf} 」) は、0.5%メチルセルロース/Tween80 (99:1、v/v) を媒体として同用量投与したときの AUC_{inf} より 580%高くなり、最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) は延長した。

雌雄イヌ (各 n=2) に原薬の粒子径 $\bullet$ 、 $\bullet$ 及び $\bullet$ μm の本薬 20 mg/kg を単回経口投与したとき、原薬の粒子径を $\bullet$ μm から $\bullet$ μm にすることで、 C_{max} 及び本薬の投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は 102~155%増加した。

3) 反復投与 (添付資料 4.2.3.2.4、8)

ラット及びイヌに本薬を反復経口投与したときの薬物動態のデータとして、反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータが提出された。

雌雄ラット (各 n=3 又は 4) に本薬 50、200 及び 600 mg/kg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、雄での 1 日目の C_{max} は 1.94、1.94 及び 3.27 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は 9.78、12.5 及び 16.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、181 日目の C_{max} は 2.13、3.05 及び 4.48 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は 16.6、21.6 及び 35.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、雌での 1 日目の C_{max} は 2.13、2.13 及び 2.93 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は 11.7、16.0 及び 18.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、

181 日目の $C_{\max}$ は 3.93、2.95 及び 3.98 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は 26.4、27.2 及び 34.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

雌雄イヌ（各 $n=3\sim6$ ）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 1 年間反復経口投与したとき、雄での 1 日目の $C_{\max}$ は 7.87、9.44 及び 10.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は 48.6、66.5 及び 93.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、360 日目の $C_{\max}$ は 9.73、10.4 及び 10.2 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は 71.8、92.2 及び 99.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、雌での 1 日目の $C_{\max}$ は 8.70、13.7 及び 12.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は 55.5、90.6 及び 128.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、360 日目の $C_{\max}$ は 5.90、9.97 及び 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は 40.8、96.5 及び 137.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

(2) 分布

1) たん白結合及び血漿/血球移行（添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.3.3）

ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びチンパンジーのプール血清に本薬 0.46～4.59 $\mu\text{g/mL}$ （最終濃度）を添加したとき、本薬のたん白結合率はそれぞれ 95～96、62～66、91～94、52～64 及び 94～95%であった。マウスの血清に本薬 0.1～2.0 $\mu\text{g/mL}$ （最終濃度）を添加したとき、本薬のたん白結合率は 33～56%であった。

イヌの血液に本薬を添加したとき、本薬の血液中濃度に対する血漿中濃度の比は 1.03 であった。

2) 単回投与後の組織分布（添付資料 4.2.2.3.1、2）

雄有色ラット（ $n=3/\text{時点}$ ）に本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1、4、12、24、48、96 及び 168 時間後の組織内放射能濃度を組織摘出法により測定した。ほとんどの組織において放射能は投与 4 時間後までに最高濃度に達し、骨格筋（胸）及び脾臓では投与 1 時間後に、盲腸及び大腸では投与 12 時間後に、心臓では投与 24 時間後にそれぞれ最高濃度に達した。組織又は臓器 1 g あたりの投与後 0 時間から無限大時間までの放射能濃度-時間曲線下面積は、胃、小腸、膀胱、甲状腺、盲腸、大腸、副腎の順に高く、心臓、骨髄及び脳では最も低値であった。有色及び非有色皮膚での放射能濃度-時間曲線下面積は同程度であった。算出された各組織での放射能の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は、眼（64.1 時間）、盲腸（63.5 時間）、肝臓（57.6 時間）、有色皮膚（52.4 時間）の順に長く、ほとんどの組織で血漿の 4.8 時間に比べて長かった。非有色皮膚の $t_{1/2}$ は 30.0 時間であった。

雌雄アルビノラット（各 $n=1/\text{時点}$ ）に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、1、4、8、24、72、96 及び 168 時間後の組織内放射能濃度を全身オートラジオグラフィ法により測定した。血液中放射能は投与 1 時間後で最高濃度に達し、投与 8 時間後まで定量下限（0.037 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、以下同様）を上回った。多くの組織においても血液と同様、投与 1 時間後に放射能濃度は最高濃度となり、投与 1 時間後において、雄又は雌で血液中より放射能濃度が高かった組織は消化管内容物、尿及び胆汁を除き、膀胱、肝臓、腎臓（髄質）、腎臓（皮質）、副腎、胃、小腸及び大腸であった。大腸、盲腸及び小腸を除くすべての組織で投与 24 時間では定量下限未満となった。投与 8 時間後までに放射能濃度の組織対血液比が 10 を超えたのは、消化管内容物、尿及び胆汁を除き、胃、小腸、盲腸、肝臓及び膀胱であった。中枢神経系組織の放射能濃度は最も低値を示し、投与 4 時間後までに定量下限未満となった。放射能分布に明らかな性差は認められなかった。

3) 胎盤移行性 (添付資料 4.2.2.3.2、4.2.3.5.2.6、8)

妊娠 18 日目のラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、胎盤及び羊膜並びに胎児の血液、脳、腎臓及び肝臓での放射能は投与 4 時間後に最高濃度に達し、胎児血中放射能の最高濃度は母体血中放射能の最高濃度の 36%であった。投与 8 時間後では胎児脳の放射能が定量下限 (0.037 $\mu\text{g-eq/g}$ 、以下同様) 未満となり、投与 24 時間後では羊膜に放射能が検出されたが、胎児の全組織で放射能が定量下限未満となった。

妊娠 6 日目のラット (n=6/時点) に本薬 3,000 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、妊娠 15 日目の胚における本薬の C_{max} は母動物血漿中本薬の C_{max} の 9%に相当した。

妊娠 7 日目のウサギ (n=5/時点) に本薬 5 mg/kg を 1 日 1 回 13 日間反復静脈内投与したとき、妊娠 19 日目の胎児血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は母動物血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の 0.9 及び 1%に相当した。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.4.1、2)

マウス、ラット、イヌ及びサル肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 1 及び 10 μM (最終濃度) を添加し、37°Cで 4 時間インキュベートしたとき、放射能の 74~93%が本薬の未変化体であり、本薬以外に 7 種の代謝物と考えられる *O*-脱メチルアピキサバン (M2)、M1、ヒドロキシアピキサバン (M4)、3-ヒドロキシアピキサバン (M7)、アピキサバンカルボン酸 (M6) 並びに酸化及び加水分解を介したラクタム環開裂代謝物である M3 及び M5 が同定された。各動物種において最も多く生成した代謝物は、イヌでは M2 (総放射能の 1.4%、以下同様)、マウス及びサルでは M5 (1.0 及び 7.6%)、ラットでは M2 及び M7 (ともに 0.6%) であった。M2 はいずれの種でも検出され、M1 はラット及びサルでのみ検出された。

Aroclor 1254 により代謝酵素を誘導したラット肝 S9 画分に本薬の ^{14}C -標識体 50 μM (最終濃度) を添加し、37°Cで 4 時間インキュベートしたとき、総放射能の 37%を M2 が占めた。M2 以外に M4、M7、M6、ヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-1 (M8)、アピキサバン酸化物-1 (M9) 及びヒドロキシ *O*-脱メチルアピキサバン-2 (M13) の 6 種の代謝物が同定されたが、これらの各代謝物由来の放射能はいずれも総放射能の 7%未満であった。

グルタチオン存在下で、イヌ及びラットの肝細胞に本薬 10 及び 50 μM (最終濃度) を添加したとき、本薬のグルタチオン付加体は検出されなかった。

2) *In vivo* 代謝 (添付資料 4.2.2.4.5~9)

雄マウス (n=5) に本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 4 時間後の血漿中総放射能の 97.25 及び 75.15%を本薬の未変化体が占めた。血漿中に検出された代謝物 M2、M7、M13 及び *O*-脱メチルアピキサバングルクロニド-1 (M14) の血漿中放射能の血漿中総放射能に対する割合は、投与 1 時間後で 1%未満、投与 4 時間後で 2.42~5.83%であった。投与 48 時間後までに尿中から回収された代謝物はいずれも投与した放射能の 1%未満であった。投与 48 時間後までに糞中から回収された M2 及び M7 は投与した放射能の 5.87 及び 3.48%であり、その他の代謝物はいずれも 1%未満であった。

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与 (n=15) 又は 15 mg/kg を単回静脈内投与 (n=3) したとき、経口投与 48 時間後までの各時点で血漿中の主な放射能成分は本薬の未

変化体であり、血漿中に検出された代謝物はいずれも血漿中総放射能の 1.3%以下であった。経口投与 168 時間後までに尿中から回収された代謝物はいずれも投与した放射能の 1%未満であった。経口投与 168 時間後までに糞中から回収された M2 及び M7 は投与した放射能の 2.9 及び 2.2%であり、その他の代謝物はいずれも 1%未満であった。静脈内投与 24 時間後までに尿中から回収された代謝物は投与した放射能の 1%未満であった。静脈内投与 24 時間後までに糞中から回収された M2 及び M7 は投与した放射能の 1.89 及び 1.14%であり、その他の代謝物はいずれも 1%未満であった。

胆管カニューレ挿入（以下、「BDC」）雄ラット（n=3）に本薬の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中から回収された M1、M2、M7 及び M9 は投与した放射能の 2.27、2.07、2.42 及び 1.29%であり、その他の代謝物はいずれも 1%未満であった。

雌ウサギ（n=3）に本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 4 時間後の血漿中総放射能に占める本薬の未変化体の割合は 9.06 及び 8.85%であった。血漿中の主な代謝物 M1、M2 及び M14 は投与 1 時間後で血漿中総放射能の 23.40、29.17 及び 37.74%、投与 4 時間後では 4.18、17.44 及び 53.32%であった。投与 48 時間後までに尿中から回収された M2 は投与した放射能の 1.34%であり、その他の代謝物はいずれも 1%未満であった。投与 48 時間後までに糞中から回収された M2 は投与した放射能の 13.40%であり、その他の代謝物はいずれも 1%未満であった。雌ウサギ（n=3）に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 4 時間後までの各時点で血漿中総放射能に占める本薬の未変化体の割合は 35.46～66.12%であった。血漿中の主な代謝物 M1、M2 及び M14 は投与 1 時間後で血漿中総放射能の 9.63、23.74 及び 24.47%であり、投与 4 時間後では 0.85、3.12 及び 85.85%であった。投与 48 時間後までに尿中から回収された M1、M2 及び M14 は投与した放射能の 1.85、10.84 及び 1.37%であり、その他の代謝物はいずれも 1%未満であった。投与 48 時間後までに糞中から回収された M1、M2 及び M4 は 2.22、43.88 及び 1.91%であり、その他の代謝物はいずれも投与した放射能の 1%未満であった。

雄イヌ（n=3）に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの各時点で血漿中総放射能に占める本薬の未変化体の割合は 78.2～95.9%であり、血漿中の主な代謝物 M2 は投与 48 時間後までの各時点で血漿中総放射能の 1.1～2.5%であった。投与 168 時間後までに尿中から回収された代謝物はいずれも投与した放射能の 1%未満であった。投与 168 時間後までに糞中から回収された M2 及び M7 は投与した放射能の 9.4 及び 2.5%であり、その他の代謝物はいずれも 1%未満であった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄（添付資料 4.2.2.4.5～7、9、4.2.2.5.2）

雄マウス（n=5）に本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中及び糞中から投与した放射能の 15.15 及び 83.89%が回収され、尿中及び糞中から投与した放射能の 13.64 及び 73.24%が本薬の未変化体として回収された。

雄ラット（各 n=3）に本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中から投与した放射能の 13.4 及び 74.0%が回収され、尿中及び糞中から投与した放射能の 12.1 及び 65.9%が本薬の未変化体として回収された。BDC ラット（n=3）では投

与 48 時間後までに尿中及び糞中から投与した放射能の 10.5 及び 69.8%が回収され、尿中及び糞中から投与した放射能の 9.4 及び 64.6%が本薬の未変化体として回収された。

雄ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに尿中及び糞中から投与した放射能の 20.72 及び 12.71%が回収され、尿中及び糞中から投与した放射能の 19.04 及び 7.89%が本薬の未変化体として回収された。BDC ラット (n=3) では投与 24 時間後までに尿中及び糞中から 46.55 及び 24.91%が回収され、尿中及び糞中から投与した放射能の 43.34 及び 21.75%が本薬の未変化体として回収された。

雌ウサギ (n=3) に本薬 ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中及び糞中から投与した放射能の 1.76 及び 54.26%が回収され、尿中及び糞中から投与した放射能の 0.04 及び 39.38%が本薬の未変化体として回収された。雌ウサギ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに尿中及び糞中から投与した放射能の 24.80 及び 62.44%が回収され、尿中及び糞中から投与した放射能の 9.58 及び 12.28%が本薬の未変化体として回収された。

雄イヌ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中から投与した放射能の 8.8 及び 73.7%が回収され、尿中及び糞中から投与した放射能の 7.2 及び 58.6%が本薬の未変化体として回収された。

2) 胆汁中排泄 (添付資料 4.2.2.4.7、4.2.2.4.6)

BDC 雄ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに、胆汁中から投与した放射能の 2.6%が回収された。BDC 雄ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 15 mg/kg を単回静脈内投与したとき、24 時間後までに、胆汁中から投与した放射能の 23.03%が回収された。

3) 乳汁への移行 (添付資料 4.2.2.3.4)

哺育 10 又は 11 日目の母ラット (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び乳汁中放射能の $t_{\max}$ は 0.5 及び 6 時間、 $t_{1/2}$ は 4.32 及び 3.67 時間であり、乳汁中放射能の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は血漿中放射能の 8.6 及び 30 倍であった。本薬は乳汁中の放射能の 96.0~99.4%を占め、乳汁中に代謝物は検出されなかった。

(5) その他の薬物動態試験

1) 活性炭投与の影響 (添付資料 4.2.2.7.1、2)

絶食した雄イヌ (n=4) に本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、0.25、1 又は 3 時間後に活性炭 250 mg/kg を単回経口投与する方法、及び本薬 5 mg/kg を単回経口投与後に活性炭を投与しない方法の 4 群 4 期クロスオーバー試験を実施した (休薬期間: 3 日間以上)。本薬投与 0.25、1 及び 3 時間後に活性炭を単回経口投与したとき本薬の $C_{\max}$ の変化はみられなかったが、 AUC_{0-24} は 24.3、18.7 及び 37.4%低下した。本薬の $t_{\max}$ は活性炭非投与時には 4.0 時間、活性炭投与時にはいずれも 2.5 時間であった。

絶食した雄イヌ (n=5) に本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、本薬投与 3 時間後に活性炭 250 mg/kg を単回経口投与する方法、本薬投与 5 時間後に活性炭 250 mg/kg を単回経口投与する方法、本薬投与 3 及び 5 時間後に活性炭 250 mg/kg を 2 回経口投与する方法、本薬投与 3 時間後

に活性炭 2,500 mg/kg を単回経口投与する方法、並びに本薬投与後に活性炭を投与しない方法の 5 群 5 期クロスオーバー試験を実施した（休薬期間：2 日間以上）。本薬の $C_{\max}$ にはいずれの投与方法でも活性炭投与による変化はみられなかったが、本薬の AUC_{0-24} は本薬投与 3 時間後の活性炭 250 mg/kg 投与により 15.5%、本薬投与 5 時間後の活性炭 250 mg/kg 投与により 6.9%、3 及び 5 時間後の活性炭 250 mg/kg 投与により 21.5%、本薬投与 3 時間後の活性炭 2,500 mg/kg 投与により 45.7%低下した。本薬の $t_{\max}$ は活性炭非投与時には 4.5 時間、活性炭投与時には、いずれの条件でもほぼ同様に、2.6～3.5 時間であった。

2) 透析の影響（添付資料 4.2.2.7.3）

絶食した頸静脈カテーテル処置雄イヌ（ $n=4$ ）に本薬 5 mg/kg を単回経口投与又は 1 mg/kg を静脈内投与し、本薬投与 5 分後から 4 時間血液透析を実施する方法、本薬 5 mg/kg を単回経口投与又は 1 mg/kg を静脈内投与した後に透析を実施しない方法の 4 群 4 期クロスオーバー試験を実施した（休薬期間：2 日間以上）。経口及び静脈内投与での投与後 0 時間から 4 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積は非透析時に比べて透析時に 20 及び 6%減少したが、いずれの投与経路でも本薬の AUC_{0-24} に上記透析の実施による顕著な変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の吸収について

使用する媒体により本薬の BA が異なっており、申請者は反復投与毒性試験で使用了 Labrafil/Tween80 (99:1,v/v) を媒体とすることで本薬の吸収が改善されたと説明していることに、機構は、ラットの 6 ヶ月間反復投与毒性試験及びイヌの 1 年間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータでは、本薬の用量の 10 倍以上の増加に対する本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の増加が 2 倍未満と極めて小さかった理由と、50～600 mg/kg (ラット) 及び 10～100 mg/kg (イヌ) の用量範囲の本薬の薬物動態を適切に評価できているのか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。各種動物に本薬を経口投与したときの本薬の吸収は速やかで、 $t_{\max}$ は 0.5～2 時間であり、本薬を経口投与したときの絶対的 BA は、ラット (2 mg/kg) で 34%、イヌ (0.5 mg/kg) で 88%であり、本薬を低用量で経口投与したときの吸収性は良好であることが示された。一方、用量を増加させると、ラット及びイヌでの曝露量の増加の程度は用量比を下回った。イヌに粒子径の大きい原薬を用いた本薬を投与すると、本薬の曝露量は約 50%減少したことから、本薬の吸収では溶解速度が律速になることが示唆され、ラットの 6 ヶ月間反復投与毒性試験及びイヌの 1 年間反復投与毒性試験において、曝露量の増加の程度が用量比を下回った理由として考えられた。

ラットにおける検討から、0.5%メチルセルロース/Tween80 (99:1,v/v) を媒体とした場合に比べて Labrafil/Tween80 を媒体とした場合に本薬の吸収率が向上することが示された。また、イヌにおいて、本薬を 0.5%メチルセルロース/Tween80 (99:1,v/v) に懸濁して 0.5 mg/kg の用量で経口投与したときの $t_{\max}$ は 1.0 時間であったのに対し、本薬を Labrafil/Tween80 (99.5:0.5,v/v) に懸濁し、より高用量 (20 又は 30 mg/kg) で経口投与したときの $t_{\max}$ は 1～4 時間と延長する傾向がみられ、本薬がより長い時間にわたって吸収されることが示唆された。以上から、ラットの 6 ヶ月間反復投与毒性試験及びイヌの 1 年間反復投与毒性試験において、Labrafil/Tween80 (99.5:0.5,v/v) を媒体とすることにより、本薬の用量と曝露量との相関性を適切に評価できたも

のと考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬の溶解速度が律速となって、本薬の吸収量が制限されるのであれば、非臨床薬物動態試験での反復投与時の薬物動態プロファイルの検討は、本薬の溶解性の低さが影響しない程度の適切な用量で行うべきであった。ヒトにおける本薬の薬物動態を評価する際には、高用量投与時に本薬の溶解性の低さに起因した吸収の低下が起こることにも留意する必要があると考える。

(2) 本薬のメラニン含有組織への分布について

有色ラットにおいて本薬投与後の放射能の半減期が最も長かった組織は眼であったことから、機構は、組織摘出法による有色ラットでの組織分布を検討した試験における眼等の有色組織への分布も踏まえ、本薬のメラニン親和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。本薬の眼球内分布については非臨床薬物動態試験において検討され、有色ラットでの組織分布試験では眼、有色皮膚及び非有色皮膚の放射能曝露量は、それぞれ 57.6、55.4 及び 50.0 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/g}$ と類似した値であった。一方、これら組織における放射能の $t_{1/2}$ はそれぞれ 64.1、52.4 及び 30.0 時間であり、血漿中の $t_{1/2}$ (4.8 時間) と比較して長いものの、有色ラットの有色皮膚及びアルビノラットの皮膚の放射能濃度は投与 1 時間後で 0.692 及び 0.675 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、投与 4 時間後で 1.01 及び 0.370 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ であり、顕著な差は認められなかった。有色ラットの試験の投与量 (20 mg/kg) はアルビノラットの試験の投与量 (5 mg/kg) の 4 倍であること、及び組織摘出法の放射能定量下限は定量的全身オートラジオグラフィー法よりも低値であることを考慮すると、有色ラットの有色皮膚とアルビノラットの皮膚での投与後の放射能濃度に顕著な差が認められていないことは本薬がメラニンに結合しないことを示唆するものと考えられる。また、有色ラットの眼及び有色皮膚における放射能の $t_{1/2}$ (64.1 及び 52.4 時間) は、肝臓のような血流の速い器官の $t_{1/2}$ (57.6 時間) と類似しており、胃 (38.5 時間)、大腸 (46.8 時間) 及び腎臓 (25.1 時間) の $t_{1/2}$ よりもわずかに長いのみである。眼での放射能の $t_{1/2}$ が他の組織に比べて顕著に大きくないことから、本薬がメラニンに結合しないことが示唆される。以上の有色ラットにおける組織分布試験から、本薬はメラニン親和性を有さないことが示唆された。

機構は、以下のように考える。申請者の説明した有色ラットにおける有色組織への分布や消失速度を踏まえると、本薬に高いメラニン親和性はないと考えるが、ヒトに本薬を投与した際の眼に対する安全性については、引き続き臨床の項で検討する (「4. (iii) <審査の概略> (4) 1) ③眼球内出血について」の項参照)。

(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、がん原性試験、生殖発生毒性試験、粉碎原薬の比較試験、光毒性試験及び代謝物のトキシコキネティクス評価が実施された。本薬の代謝物 M1 の曝露量について、イヌではヒトの臨床曝露量と同等であったが、サルでは血漿中濃度が概して定量下限未満と低かったことから、毒性試験の非げっ歯類の動物種としてイヌが選択された。なお、粉碎原薬の比較試験 (添付資料 4.2.3.7.7.3) の結果、原薬の粒子径が $\bullet\bullet\bullet\mu\text{m}$ 以下の原薬投与時の AUC は、 $\bullet\bullet\bullet\mu\text{m}$ の原薬投与時の約 2 倍であったことから、開発初期に実施した単回投与毒性試験、3 ヶ月間反復投与毒性試験、細菌を用いる復帰突然変異試験

及びラット小核試験以降に実施した試験では粒子径 $\leq 10\mu\text{m}$ 未満の粉碎原薬が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1.1~4)

単回投与毒性試験として、CD-1 マウス (最高投与量: 4,000 mg/kg、以下同様)、SD ラット (4,510 mg/kg)、ビーグルイヌ (1,500 mg/kg) 及びカニクイザル (300 mg/kg) における経口投与毒性試験が実施された。マウス、ラット及びイヌでは死亡は認められず、一般状態に変化は認められなかった。

雌雄カニクイザル (各 n=3) に本薬 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与したとき、300 mg/kg 群で投与日及び投与 2 日後に雌各 1 例が死亡し、100 mg/kg 群で投与翌日に雄 1 例が状態悪化により切迫屠殺された。これらの死亡例では死亡に先立ち活動性低下が認められ、歯肉の蒼白化、鼠径部の出血並びに骨盤管、生殖器周囲、腹腔及び陰囊に達する広範な血腫等が認められたことから、死因は採血時の不慮の大腿動脈損傷及び本薬の FXa 阻害作用による採血部位からの重篤な出血と考えられた。すべての投与群で PT 及び aPTT の延長が認められ、30 mg/kg 群の雄を除く投与群に採血部位及びその周囲の腫脹・変色が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット (投与期間: 3 及び 6 ヶ月間) 及びイヌ (投与期間: 3 ヶ月及び 1 年間) における反復経口投与毒性試験が実施された。いずれの動物種においても、PT、aPTT 及び出血時間の延長が認められたが、標的器官毒性及び投与に関連した明らかな出血性病変は認められなかったことから毒性所見とは判断されなかった。ラット (投与期間: 6 ヶ月間) 及びイヌ (投与期間: 1 年間) に無毒性量 (ラット: 600 mg/kg、イヌ: 100 mg/kg) を投与したときの本薬の AUC₀₋₂₄ (ラット: 雄 35.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌 34.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、イヌ: 雄 99.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌 137.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、ヒトに臨床推奨用量 10 mg/日を投与したときの AUC₀₋₂₄ (3.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して、ラットでは雌雄ともに 11 倍、イヌでは雄で 32 倍、雌で 44 倍であった。各試験の成績は以下に示すとおりである。

1) ラットにおける反復投与毒性試験

① 3 ヶ月間経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラット (各 n=25) に本薬 75、150 及び 300 mg/kg/日又は媒体を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、媒体群の雄 1 例、75 mg/kg/日群の雌雄各 1 例、150 mg/kg/日群の雌雄各 1 例、300 mg/kg/日群の雄 1 例が死亡したが、すべて誤投与による死亡と判断された。75 mg/kg/日以上の群の雌雄で PT 及び aPTT の延長、カリウムの低下、雄でフィブリノゲンの増加、150 mg/kg/日以上群の雌雄で出血時間の延長が認められたが、変化の程度が軽微であったことから毒性学的意義の乏しい変化と判断された。これらの変化はいずれも 1 ヶ月間の休薬により回復性を示した。その他、血液学的パラメータ及び臓器重量の変動が認められたが、実血球数及び臓器比重量に変動はなく病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断された。以上より、無毒性量は雌雄ともに 300 mg/kg/日と判断された。

② 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラット (各 n=25) に本薬 50、200 及び 600 mg/kg/日又は媒体あるいは蒸留水を 6 ヶ月間経口投与したとき、媒体群の雄 2 例、蒸留水群の雌 4 例、50 mg/kg/日群の雌 1 例、200

mg/kg/日群の雄 1 例、雌 4 例、600 mg/kg/日群の雌 2 例が死亡し、50 mg/kg/日群の雌 1 例は頭蓋骨骨折・陥没に伴う局所性脳損傷が認められたことから本薬投与との関連はないと判断され、200 mg/kg/日群の雄 1 例、雌 2 例は採血に伴う出血死と判断された。その他の死亡例は、剖検において複数の組織に軽度の出血が認められたものの直接的な死因を特定できなかったが、いずれも採血後数日以内に死亡していることから、採血操作との関連性が示唆された。50 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で PT 及び aPTT の延長が認められた。これらの変化はいずれも 1 ヶ月間の休薬により回復性を示した。また、腸間膜リンパ節の赤血球貪食像及びヘモジデリン沈着の発現頻度が対照群と比較して増加したが、軽度で用量依存性がないことから、毒性学的意義は低いと判断された。その他、アルブミン/グロブリン (A/G) 比上昇、赤血球パラメータ低下等が認められたがいずれも一過性の軽微な変化であることから毒性学的意義の乏しい変化と判断された。以上より、無毒性量は雌雄ともに 600 mg/kg/日と判断された。

2) イヌにおける反復投与毒性試験

①3 ヶ月間経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.7)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=6) に、本薬 5、10 及び 20 mg/kg/日又は媒体を 3 ヶ月間経口投与したとき、5 mg/kg/日以上以上の群の雌雄でフィブリノゲンの増加、10 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で PT 及び出血時間の延長、20 mg/kg/日群の雌雄で aPTT の延長が認められた。また、赤血球パラメータの低下等が認められたが、フィブリノゲンの増加も含めいずれも投与 2 週目のみの一過性の変化であったことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断された。以上より、無毒性量は雄雌ともに 20 mg/kg/日と判断された。

②1 年間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.8)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=6) に、本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日又は媒体を 1 年間経口投与したとき、10 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で PT 及び aPTT の延長が認められた。その他、軽微で一過性の赤血球パラメータの低下等が認められたが、正常値の範囲内であり、投与期間に相関した変化では無かったため、毒性学的意義の乏しい変化と判断された。以上より、無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断された。

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

遺伝毒性試験について、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞 (CHO 細胞) を用いる染色体異常試験、ラットを用いる骨髓小核試験及びラット末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験が実施された。CHO 細胞を用いる染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下 20 時間処理で染色体構造異常を有する細胞の出現頻度の有意な増加が認められたが背景値の範囲内であり、再試験において再現性は認められなかった。その他の試験結果はいずれも陰性と判定され、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

(4) がん原性試験

がん原性について、マウス及びラットを用いた 104 週間のがん原性試験が実施された。いずれの試験においても本薬投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められず、本薬はがん原性を示さな

いと判断された。

1) マウス 104 週間がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.1)

CD-1 マウス (各 n=60) に、雄は本薬 0 (2 群)、150、500 及び 1,500 mg/kg/日を 105 週間、雌は本薬 0 (2 群)、150、500 及び 3,000 mg/kg/日を、対照群 2 は 98 週間、3,000 mg/kg/日群は 97 週間、その他の群は 100 週間混餌投与した。3,000 mg/kg/日群の雌で子宮内膜ポリープの有意な増加 (対照群 1 で 2 例、対照群 2 で 3 例、150 mg/kg/日群で 3 例、500 mg/kg/日群で 2 例、3,000 mg/kg/日群で 6 例) が認められたが、CD-1 マウスに比較的好くみられる良性腫瘍であり、発現割合 (3,000 mg/kg/日群で 10%) は施設背景値 (0%~20%) の範囲内であった。以上より、本薬はがん原性を示さないと判断された。なお、雄で瘰癧が多く認められたが、発現割合と用量及び曝露量との間に関連性はみられず、1,500 mg/kg/日群における瘰癧の発現例数は対照群 1 及び 2 の雄と同程度であり、雄に比べて雌では本薬の曝露量が高いものの、3,000 mg/kg/日群では瘰癧は認められなかった。また、加齢のマウスはハンドリングの頻度が低い長期投与試験において瘰癧を発症しやすいことが知られている (*Lab Animal Sci* 49: 468-9, 1999 等)。これらのことから、瘰癧と本薬投与との関連性はないものと判断された。

2) ラット 104 週間がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.2)

雌雄 SD ラット (各 n=60) に本薬 0 (2 群)、50、200 及び 600 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)、胚・胎児発生に関する試験 (マウス、ラット及びウサギ)、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 (ラット) が実施された。胚・胎児発生に関する試験では、ウサギの経口投与において十分な曝露量が得られなかったため、ウサギの静脈内投与及びマウスの経口投与試験も実施された。マウス胚・胎児発生に関する試験において、母動物で PT 及び aPTT の延長が認められたが、薬理作用に基づく変化で明らかな出血性病変は認められなかったことから毒性所見と判断されなかった。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いて、F₁ 雌動物の交尾率の低下及びそれに伴う妊娠率の低下が認められたが、催奇形性は認められなかった。なお、ラットにおいて本薬の胎児移行性及び乳汁移行性が認められている (「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1.1)

雌雄 SD ラット (各 n=25) に、本薬 50、200 及び 600 mg/kg/日又は媒体を、雄には交配 14 日前から剖検前日まで、雌には交配 15 日前から妊娠 7 日まで経口投与したとき、媒体群の雌 1 例及び 600 mg/kg/日群の雄 1 例が死亡したが、いずれも誤投与が原因と判断された。また、600 mg/kg/日群の雄 1 例に後肢麻痺、冷感及び無便がみられたため、切迫屠殺し剖検した結果、脾臓の肥大が認められた。これらの変化の原因は不明であるが、後肢麻痺は切迫屠殺前日の投与後 3 分以内に突然発症したことから、何らかの外傷によると判断された。すべての投与群で

投与 10 日目に PT 及び aPTT の延長が認められたが、親動物の生殖能及び初期胚発生に関して本薬投与の影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性及び生殖能並びに初期胚発生に関する無毒性量は、いずれも 600 mg/kg/日と判断された。

2) マウス胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.5）

妊娠 CD-1 マウス（n=25）に、本薬 600、900 及び 1,500 mg/kg/日又は生理食塩液あるいは媒体を妊娠 6～15 日まで経口投与したとき、生理食塩液群の 1 例、媒体群の 1 例、600 mg/kg/日群の 1 例、900 mg/kg/日群の 1 例、1,500 mg/kg/日群の 2 例が死亡し、600 mg/kg/日群の 1 例が一般状態悪化により切迫屠殺されたが、いずれも誤投与が原因と判断された。すべての投与群で、妊娠 15 日目に PT 及び aPTT の延長が認められたが、一般状態等に変化は認められず、胎児に本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 1,500 mg/kg/日と判断された。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.6）

妊娠 SD ラット（n=25）に、本薬 100、300、1,000 及び 3,000 mg/kg/日又は媒体を妊娠 6～15 日まで経口投与したとき、1,000 mg/kg/日群の 1 例に消瘦、体重減少、活動性低下、努力性呼吸等が認められ、妊娠 15 日目に切迫屠殺された。原因は不明であったが、他の群で同様の所見は認められなかったことから本薬投与との関連性はないと判断された。100 mg/kg/日以上群で膈周囲に出血を示唆する赤色物質の発現頻度が増加したが、本薬の薬理作用により胎盤微候が亢進したものと判断された。1,000 mg/kg/日以上群で糞の変化（未吸収の投与物質が原因と考えられる糞の白色又は淡褐色化、粘液便）が認められたが、胎児に本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に関する無毒性量は、3,000 mg/kg/日と判断された。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.7）

妊娠 NZW ウサギ（n=20）に、本薬 60、180、500 及び 1,500 mg/kg/日又は媒体を妊娠 7～19 日まで経口投与したとき、180 及び 1,500 mg/kg/日群の各 1 例で流産が認められたが、用量依存性はないことから、本薬投与との関連性はないと判断された。胎児に本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に関する無毒性量は、1,500 mg/kg/日と判断された。

5) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.8）

妊娠 NZW ウサギ（n=27）に、本薬 1.25、2.5 及び 5 mg/kg/日又は媒体を妊娠 7～19 日まで静脈内投与したとき、2.5 mg/kg/日群の 1 例で流産が認められたが、最高用量では認められなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。1.25 mg/kg/日以上群の母動物で PT の延長が認められたが、胎児に本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に関する無毒性量は、5 mg/kg/日と判断された。

6) 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 SD ラット (n=25) に、本薬 25、200 及び 1,000 mg/kg/日又は媒体を妊娠 6 日から哺育 20 日まで経口投与したとき、媒体群及び 1,000 mg/kg/日群の各 1 例が死亡したが、いずれも誤投与が原因と判断された。25 mg/kg/日以上以上の群で PT の延長、200 mg/kg/日以上以上の群で aPTT の延長、妊娠後期に膈分泌物（赤色水様・粘液様）の発現頻度の増加（胎盤徴候の亢進）が認められたが、妊娠期間、母性行動及び出生児生存率への影響は認められなかった。F₁ 雌動物では、200 mg/kg/日以上以上の群において交尾率の低下及びそれに伴う妊娠率の低下が認められたが（交尾率：対照群 95.7%、本薬群 73.9%～79.2%、妊娠率：対照群 95.7%、本薬群 65.2%～79.2%）、施設背景値の下限（交尾率：75%、妊娠率：62.5%）と同程度又はそれをわずかに下回る程度であること、200 mg/kg/日投与時の母動物の AUC (43.4 µg·h/mL) は、ヒトに臨床推奨用量 10 mg/日を投与したときの AUC (3.1 µg·h/mL) の 14 倍以上に相当することから、ヒトへの外挿性は低いと判断された。以上より、母動物及び F₁ 雌雄動物の一般毒性並びに F₁ 雄動物の生殖能に関する無毒性量は 1,000 mg/kg/日、F₁ 雌動物の生殖能に関する無毒性量は 25 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 代謝物のトキシコキネティクス評価（添付資料 4.2.3.7.7.1、2）

雌雄 SD ラット（最高投与量：600 mg/kg/日）及び雌雄ビーグルイヌ（最高投与量：100 mg/kg/日）に、本薬を 1 週間経口投与し、投与 7 日目に本薬及び M1 の血漿中濃度を測定した。ラット及びイヌに最高投与量を投与したときの M1 の AUC₀₋₂₄（ラット：雄 0.197 µg·h/mL、雌 0.095 µg·h/mL、イヌ：雄 0.529 µg·h/mL、雌 1.20 µg·h/mL）は、臨床推奨用量をヒトに投与したときの M1 の AUC₀₋₂₄ (0.94 µg·h/mL)（添付資料 5.3.3.1.9）に比べ、ラットでは低かったがイヌではほぼ等量であった。

2) 不純物の毒性評価

本薬の不純物のうち、原薬における 類縁物質B* の規格値が、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成14年12月16日付 医薬審発第1216001号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日付 医薬審発第0624001号）に示されている安全性の確認が必要とされる閾値（0.15%）を超えるが、類縁物質B* 含有ロットを用いて実施した毒性試験の無毒性量から算出した安全域は67～334倍であり、類縁物質B* の安全性は評価されていると判断された。

3) 光毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7.4）

本薬は波長 278 nm に極大吸収が観測され、モル吸光係数は $1.5894 \times 10^4 \text{ (mol/L)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ であり、紫外可視吸収スペクトルは pH の変化に影響を受けない。In vitro 3T3 NRU 光毒性試験が実施され、本薬に光毒性はないと判断された。

<審査の概略>

機構は、毒性試験において本薬による出血傾向が認められていないことから、毒性試験に用い

た動物種は適切であったのか、特に単回投与毒性試験においてサルでは本薬の薬理作用（出血）が認められているにもかかわらず、反復投与毒性試験の非げっ歯類として、薬理活性が認められない M1 の曝露量がヒトと同程度であることをもってイヌを選択したことが妥当であったのか説明するよう求めた。また、上記を踏まえ、実施した毒性試験から本薬の毒性が適切に評価できたとと言えるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット、マウス及びイヌの毒性試験では、曝露飽和がみられる量まで本薬が投与され、ラット及びイヌでは組織・器官の出血は認められていないが、出血時間、PT 及び aPTT の延長（対照群の 2～3.2 倍）といった出血に準ずる変化が認められていることから、ラット及びイヌを用いた毒性試験により適切に毒性評価ができたものとする。また、イヌでは臨床推奨用量を投与したヒトに比べ本薬の曝露量が高く、M1 のイヌにおける曝露量はヒトと同程度であった（添付資料 4.2.3.7.7.2）ことから、M1 の影響を評価することが可能であったと考えられる。一方、サルを用いた単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験における本薬の曝露量は、投与可能な最高用量 300 mg/kg/日においてもヒトと同程度であり、イヌ 1 年間経口投与毒性試験の最高用量 100 mg/kg/日における曝露量の 7%未満で、PT 及び aPTT の延長もイヌより軽度であった。また、M1 の血漿中濃度は概して測定下限未満であったことから、M1 による影響を評価できないと考えられた。以上のことから、サルは必ずしも本薬の毒性評価に適した動物種ではないと考える。なお、死亡した 3 例の死因はいずれも採血時の不慮の大腿動脈損傷による重篤な出血と考えられ、本薬の薬理活性によって出血が増強された可能性も否定できないが、本薬の直接的な毒性変化とは異なるものと判断している。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本薬による出血に関する有害事象が認められているにもかかわらず、毒性試験においては本薬の FXa 活性阻害作用を反映した出血傾向はほとんど認められなかったことから、毒性試験に使用した動物種とヒトでは本薬の主薬理作用に対する感受性に種差がある可能性があり、他の動物種を用いることが適切であった可能性もあると考えるが、実施した毒性試験においては曝露飽和に達する量まで投与されていることからある程度の毒性評価は可能と考えられる。しかし、本薬の主薬理作用に対する感受性の差を考慮すると、毒性試験において懸念すべき所見は認められていないものの、本薬の安全性については臨床試験の成績を踏まえて十分に検討する必要があると考える。

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>

本薬及び O-脱メチルアピキサバン硫酸抱合体 (M1) の試料中濃度は、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 (LC-MS/MS) 法を用いて測定された。血漿及び尿における本薬の定量下限値は 1 ng/mL、M1 の定量下限値は 5 ng/mL であった。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

(1) 生物学的同等性

国際共同第Ⅲ相試験 (CV185030 試験) で使用された製剤 (2.5 mg 錠及び 5 mg 錠) と市販予定製剤 (2.5 mg 錠及び 5 mg 錠) では、同一含量の製剤間で内核の処方は同一であり、フィルム

層の成分及び組成が異なっている。

1) 溶出試験

①国際共同第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤の溶出挙動の同等性

国際共同第Ⅲ相試験用製剤 2.5 mg 錠と市販予定製剤 2.5 mg 錠、及び国際共同第Ⅲ相試験用製剤 5 mg 錠と市販予定製剤 5 mg 錠は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号、以下、「処方変更 BE ガイドライン」）で求められる溶出試験条件で実施された溶出試験において、いずれの試験条件でも処方変更 BE ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。

②フィルムコーティング錠と内核錠の溶出挙動の同等性

国際共同第Ⅲ相試験用製剤 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠、並びに市販予定製剤 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠の 4 つの製剤は、いずれの製剤も、処方変更 BE ガイドラインに従った試験条件において、内核錠とフィルムコーティング錠の溶出挙動が同等であった。

2) 市販予定製剤 2.5 mg 錠と市販予定製剤 5 mg 錠の BE

市販予定製剤 2.5 mg 錠と 5 mg 錠の処方の違いは、「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、以下、「含量違い BE ガイドライン」）における処方変更水準の●水準に該当し、含量違い BE ガイドラインに従って実施した溶出試験の成績に基づき、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

(2) 食事の影響

1) 市販予定製剤（B0661019 試験、添付資料 5.3.1.1.2、実施期間 2011 年 9～10 月）

外国人健康成人 22 例を対象に、市販予定製剤 5 mg 錠を空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与したときの本薬の薬物動態を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。空腹時及び高脂肪食後に本薬 5 mg 錠 1 錠を単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」）の中央値は 3.0 及び 2.0 時間、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）は 121.3（28%）及び 103.2（20%）ng/mL（幾何平均値（変動係数）、以下同様）、本薬の投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）は 1,229（22%）及び 971（21%）ng・h/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 9.9 ± 2.3 及び 10.7 ± 3.0 時間であり、 C_{max} 及び AUC_{inf} の空腹時に対する高脂肪食後の幾何平均値の比（90%信頼区間、以下同様）は 0.8513（0.7932～0.9135）及び 0.7993（0.7519～0.8497）であった。

2) 海外第Ⅱ相試験用製剤（CV185008 試験、添付資料 5.3.1.1.1、実施期間 20●●年●●～●●月）

外国人健康成人 24 例を対象に、海外第Ⅱ相試験用製剤 5 mg 錠を空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与したときの本薬の薬物動態を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。本薬 5 mg 錠 2 錠を投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{inf} の空腹時に対する高脂肪食後の幾何平均値の比は 1.10（1.004～1.197）及び 1.04（1.004～1.086）であった。

<審査の概略>

機構は、国際共同第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性（以下、「BE」）について、以下のように考える。同一含量の国際共同第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤のフィルム層の処方変更水準は、申請時の処方変更 BE ガイドラインに従うと 2.5 mg 錠、5 mg 錠いずれも●水準に該当する。しかしながら、いずれの含量の製剤でも内核錠とフィルムコーティング錠の溶出挙動は、処方変更 BE ガイドラインにおける溶出試験条件のいずれにおいても同等であり、フィルム層の違いが溶出には影響を及ぼさないことが示されたと判断できること、同一含量の国際共同第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤の内核の処方は同一であること、及び同一含量の国際共同第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤の溶出挙動は同等であったことから、同一含量の国際共同第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤は生物学的に同等であると判断した。また、市販予定製剤の含量違いの製剤間の BE については、含量違い BE ガイドラインに従った溶出試験の成績に基づき BE が示されていると判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿たん白結合及び血漿/血球分配（添付資料 4.2.2.2.1）

ヒト血清に本薬 0.46 µg/mL（最終濃度）を添加したとき、本薬のたん白結合率は 87%であった。1 mg/mL ヒト α₁-酸性糖たん白溶液に本薬 0.46～4.59 µg/mL（最終濃度）を添加したとき、本薬のたん白結合率は 9%であり、40 mg/mL ヒト血清アルブミン溶液に本薬 0.46～4.59 µg/mL（最終濃度）を添加したとき、本薬のたん白結合率は 66%であった。

ヒトの血液に本薬を添加したとき、本薬の血液中濃度に対する血漿中濃度の比は 1.09 であった。

2) *In vitro* 代謝（添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.4.1、3）

ヒト肝細胞に本薬の ¹⁴C-標識体 1 及び 10 µM を添加して 37°C で 4 時間インキュベートしたとき、総放射能の 79 及び 93%が本薬の未変化体であり、6 種の代謝物（O-脱メチルアピキサバン（M2）、M1、ヒドロキシアピキサバン（M4）、3-ヒドロキシアピキサバン（M7）、酸化を介したラクタム環開裂代謝物（M3）及び加水分解を介したラクタム環開裂代謝物（M5））が同定された。最も多く生成された代謝物は、M2（総放射能の 0.8%）であった。

ヒト肝臓、腎臓及び小腸由来のミクロソーム並びにヒト小腸 S9 画分に本薬の ¹⁴C-標識体 2.5 及び 25 µM（最終濃度）を添加して 37°C で 1 時間インキュベートしたとき、肝ミクロソーム及び小腸ミクロソームでは M2、M4 及び M7 が検出されたが、代謝物の生成量は少なかった。腎ミクロソーム及び小腸 S9 画分では代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 1～300 µM（最終濃度）を添加して 37°C で 20 分間インキュベートしたとき、M2、M4 及び M7 の生成速度は本薬の濃度依存的に増加し、300 µM でも代謝物生成に飽和は認められなかった。

ヒト CYP3A4 遺伝子発現系に本薬 1～300 µM（最終濃度）を添加して 37°C で 1 時間インキュベートしたとき、M7 の生成速度は本薬の濃度に依存して増加し、検討された濃度の範囲で飽和が確認され、酵素-基質複合体の解離定数（K_m）は 28.6 µM であった。

グルタチオン存在下で、ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームに本薬を添加して 37℃で 1 時間インキュベートしても、本薬のグルタチオン付加体は検出されなかった。

3) 代謝に関与する酵素の検討 (添付資料 4.2.2.4.3、4、5.3.2.3.1)

ヒト CYP 遺伝子発現系 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5 及び 3A7) を用いて各 CYP 分子種による代謝物の生成速度を検討した試験、ヒト肝ミクロソーム中での CYP 各分子種 (CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の阻害剤による阻害率を検討した試験、CYP 各分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 及び 4A11) の発現量が既知であるヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種の活性と代謝物生成速度との相関係数を検討した試験により、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。これらの結果より、M2、M4 及び M7 の生成は主に CYP3A4/5 を介すること、M2 の生成には CYP1A2 及び 2J2 も介することが示唆された。

ヒト硫酸転移酵素 (以下、「SULT」) 遺伝子発現系 (SULT1A1*2、1A2*1、1A3、1E 及び 2A1) に M2 を添加したとき、SULT1A1*2 により最も多くの M1 が生成された。

4) Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討 (添付資料 4.2.2.2.1、2)

Caco-2 細胞に本薬を 3~200 µM (最終濃度) 添加したとき、見かけの流出比 (側底膜側から頂側膜側への透過係数/頂側膜側から側底膜側への透過係数) は 12~37 であった。P-糖たん白 (以下、「P-gp」) 阻害剤であるシクロスポリン A 50 µM 及びケトコナゾール 50 µM を添加したとき、見かけの流出比が 84 及び 93%低下した。多剤耐性関連たん白質阻害剤であるプロベネシドの添加により、本薬の見かけの流出比は変化しなかった。

5) MDCK II 細胞と HEK-293 細胞を用いた有機アニオントランスポーター及び有機アニオン輸送ポリペプチドによる本薬の輸送の検討 (添付資料 4.2.2.2.4)

有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1 発現及び非発現 MDCK II 細胞、並びに OAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、1B3、2B1 発現及び非発現 HEK-293 細胞に本薬の ¹⁴C-標識体 1 µM を添加したとき、本薬 ¹⁴C-標識体の輸送速度はいずれの発現細胞と非発現細胞との比較でもほとんど違いは認められなかった。

6) MDCK II 細胞を用いたヒト乳癌耐性たん白質による本薬の輸送の検討 (添付資料 4.2.2.2.5)

ヒト乳癌耐性たん白質 (以下、「BCRP」) 発現 MDCK II 細胞に本薬の ¹⁴C-標識体 1~100 µM (最終濃度) を添加したとき、見かけの流出比 (側底膜側から頂側膜側への透過係数/頂側膜側から側底膜側への透過係数) は 11~19 であった。BCRP 非発現 MDCK II 細胞で同様の検討を行ったとき、見かけの流出比は 1~3 であった。

BCRP 発現 MDCK II 細胞に本薬の ¹⁴C-標識体 5 µM (最終濃度) を添加したとき、見かけの流出比は 12.6 であり、BCRP 阻害剤である Ko134 1 µM 存在下では 1.49 であった。

(2) 健康被験者における薬物動態

1) 単回投与試験

①日本人及び白人健康成人における検討 (CV185013 試験、添付資料 5.3.3.1.6、実施期間 20

年()月～2()年()月)

日本人及び白人健康成人男性に 5 日間以上の休薬期間を設けて本薬の各用量を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ及びマスバランス試験における血漿中の主代謝物である M1 の薬物動態パラメータは、表 3 及び 4 のとおりである。

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

	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人	2.5	12	53.16±8.39	3.50	472.21±79.77 ^b	6.12±1.21 ^b
	10	12	181.33±40.71	3.00	1,659.30±294.97	8.11±4.18
	25	12	373.42±60.57	3.00	3,453.88±533.82	8.25±2.47
	50	11	502.27±141.99	4.00	4,962.69±1,690.88	8.47±1.71
白人	2.5	12	45.60±8.91	3.50	451.71±69.53	8.87±2.95
	10	12	220.17±96.81	3.00	1,966.71±291.01	13.39±6.15
	25	12	350.67±62.38	3.50	3,890.33±731.63	12.70±3.90
	50	12	508.08±119.29	3.50	6,259.80±1,473.22 ^b	16.12±7.77 ^b

平均値±標準偏差、a：中央値、b：n=10

表 4：本薬を単回投与したときの M1 の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人	2.5	12	9.66±3.68	7.00	NC	NC
	10	12	32.53±10.61	8.00	765.68±213.70 ^b	9.99±2.23 ^b
	25	12	60.39±17.67	8.00	1,237.79±340.02 ^c	10.62±2.81 ^c
	50	11	83.75±26.80	8.00	1,792.57±628.76	11.21±2.54
白人	2.5	12	9.76±2.78	8.00	NC	NC
	10	12	33.58±10.68	8.00	883.92±403.60 ^d	12.89±3.57 ^d
	25	12	65.71±21.81	9.00	1,501.29±650.06	13.53±3.48
	50	12	83.29±28.65	9.00	2,162.32±854.82 ^e	16.39±6.09 ^e

平均値±標準偏差、a：中央値、b：n=6、c：n=11、d：n=8、e：n=9

NC：算出せず。

②外国人健康成人における検討（CV185001 試験、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 2()年()月～2()年()月)

外国人健康成人に本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりである。

表5：本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	投与 タイミング	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
液剤	空腹時	0.5	6	9.28±1.89	1.50	62.50±9.91	3.57±1.07
		1	6	24.59±8.57	1.75	182.19±57.14	4.25±1.64
		2.5	6	55.52±19.22	1.50	464.58±188.56	6.79±1.95
錠剤	空腹時	5	6	107.79±27.35	3.25	1,082.36±404.60	15.19±8.53
		10	6	190.60±80.36	3.00	1,387.90±549.49	11.06±5.75
		25	6	369.08±62.48	3.00	4,072.46±785.70	26.80±33.72
		50	7	700.25±152.62	2.50	7,785.15±1,959.40	19.72±15.34
	食後	10	6	189.88±38.82	3.50	1,990.78±639.40	23.10±18.85

平均値±標準偏差、a：中央値

10 mg 食後投与は、10 mg 空腹時投与後に休薬期間 7 日間以上を設けて同一被験者に投与した。

③外国人健康成人における静脈内投与の検討（CV185020 試験、添付資料 5.3.3.1.7、実施期間 20()年()月～()月)

外国人健康成人 30 例（各群 6 例）に本薬 0.5、1.25、2.5、3.75 及び 5 mg を単回静脈内投与したとき、本薬の AUC_{inf} は 147.10±21.70、373.09±87.31、736.72±152.51、1,176.19±124.87 及び 1,446.16±184.99 ng・h/mL、全身クリアランスは 3.47±0.54、3.49±0.71、3.51±0.67、3.22±0.31 及び 3.50±0.41 L/h、定常状態における分布容積 (V_{ss}) は 17.09±3.50、19.36±2.33、21.99±3.41、23.71±4.27 及び 25.93±4.26 L、尿中排泄率は 29.76±7.65、30.14±6.05、17.40±9.05、27.15±5.81 及び 27.48±5.07%であった。

2.5 mg 群に割り付けられた被験者は 7 日間以上の休薬後、本薬 5 mg を単回経口投与された。単回経口投与後の本薬の AUC_{inf} は 1,041.07±447.29 ng・h/mL であり、絶対的バイオアベイラビリティは 67.52±14.92%であった。

2) 反復投与試験

①日本人健康成人における検討（CV185046 試験、添付資料 5.3.3.1.9、実施期間 20()年()月～20()年()月)

日本人健康成人男性に本薬を 1 日 2 回（12 時間毎）7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び 7 での本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりである。

表6：本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用法・用量	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
2.5 mg 1 日 2 回	1	6	52.50±12.97	3.00	350.19±73.67	—
	7	6	85.07±17.45	2.00	599.97±102.56	8.41±2.92
5 mg 1 日 2 回	1	6	129.58±33.87	4.00	852.39±197.23	—
	7	6	206.33±26.36	3.50	1,556.67±178.17	10.10±4.13
10 mg 1 日 2 回	1	6	196.67±45.62	3.00	1,429.79±316.41	—
	7	6	368.00±61.43	4.00	2,789.37±315.05	7.91±1.32

平均値±標準偏差、a：中央値

t_{1/2} は Day7 の午後投与後の血漿中本薬濃度から算出し、C_{max}、t_{max}、AUC_{tau} は Day1 及び Day7 の午前投与後の血漿中本薬濃度から算出した。

—：反復投与期間中であるため、記載せず。

AUC_{tau}：投与間隔における AUC

②外国人健康成人における検討（CV185002A 試験、添付資料 5.3.3.1.2、実施期間 20()年()月～()月)

外国人健康成人に本薬を 1 日 1 回又は 2 回（12 時間毎）7 日間反復経口投与したときの Day 1 及び 7 での本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりである。

表 7：本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用法・用量	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
2.5 mg 1 日 2 回	1	6	52.75±14.36	3.50	363.79±90.15	NC
	7	5	66.92±25.02	3.00	491.23±172.25	8.08±1.80
5 mg 1 日 2 回	1	6	83.22±15.17	3.50	611.04±123.01	NC
	7	6	129.03±12.78	4.00	1,055.45±93.19	11.70±3.32
10 mg 1 日 2 回	1	6	239.53±91.3	4.00	1,673.42±497.21	NC
	7	6	360.55±162.15	3.00	2,670.65±1,261.98	10.95±2.92
25 mg 1 日 2 回	1	6	436.94±106.50	3.50	3,193.93±800.37	NC
	7	6	728.7±149.67	3.50	5,908.77±925.47	15.25±7.15
10 mg 1 日 1 回	1	6	181.13±35.28	4.00	1,615.74±321.76	NC
	7	6	203.36±29.87	3.50	2,040.03±325.16	14.87±7.23
25 mg 1 日 1 回	1	6	311.99±38.09	4.00	2,873.71±197.77	NC
	7	6	435.83±89.12	3.00	4,307.70±807.66	15.34±4.32

平均値±標準偏差、a：中央値

NC：算出せず。

1 日 2 回投与群での t_{1/2} は Day7 の午後投与後の血漿中本薬濃度から算出し、C_{max}、t_{max}、AUC_{tau} は Day1 及び Day7 の午前投与後の血漿中本薬濃度から算出した。

③中国人健康成人における検討（CV185058 試験、添付資料 5.3.3.1.10、実施期間 20()年()月～()月)

中国人健康成人 12 例に本薬 10 mg を単回投与し、2 日間休薬後、本薬 10 mg を 1 日 2 回 6 日間（6 日目は午前投与のみ）反復経口投与したとき、単回投与後の本薬の t_{max} の中央値は 3.0 時間、C_{max} は 241.25 ± 61.88 ng/mL、AUC_{inf} は 2,381.65 ± 645.20 ng・h/mL、t_{1/2} は 11.44 ± 3.57 時間、反復投与後（6 日目の午前投与後）の本薬の t_{max} の中央値は 3.50 時間、C_{max} は 345.83 ± 83.19 ng/mL、AUC_{tau} は 2,774.38 ± 658.79 ng・h/mL、t_{1/2} は 10.84 ± 4.90 時間であった。

3) マスバランス試験（CV185006 試験、添付資料 5.3.3.1.4、実施期間 20()年()月～()月)

外国人健康成人男性 10 例（うち 4 例が胆汁採取例）に本薬の ¹⁴C-標識体 20 mg（液剤）を単回経口投与した。胆汁採取例では、本薬の ¹⁴C-標識体投与 3 時間後から 8 時間後まで胆汁を持続的に採取し、胆嚢収縮を刺激するために投与 7 時間後にコレシストキニン 20 ng/kg を静脈内投与した。血漿中ではすべての試料採取時点（投与 1、6、12、24 及び 48 時間後）で本薬の未変化体が最も多く存在し、主な代謝物は M1 であった。血漿中総放射能に占める本薬の未変化体の割合は投与 1 時間後に最も高く、胆汁非採取例及び採取例でともに 98.4%であった。投与 48 時間後に血漿中総放射能に占める本薬の未変化体の割合は胆汁非採取例及び採取例で 58.5 及び 53.2%となり、M1 が 41.5 及び 46.8%を占めていた。血漿中のその他の代謝物は M2、M7 及び O-脱メチルアピキサパン硫酸抱合体-1（M10）が認められたが、すべての時点において血漿中総放射能に占める割合は 1%未満であった。胆汁非採取例及び採取例では、投与 216 時間後までに、投与した放射能の 24.5 及び 28.8%が尿中から、56.0 及び 46.7%が糞便中から回

収され、胆汁採取例では投与 3 時間後から 8 時間後までに投与した放射能の 2.4%が胆汁中から回収された。投与 216 時間後までに尿中からは本薬の未変化体が最も多く回収され、投与した放射能のうち胆汁非採取例では 21.5%、胆汁採取例では 23.9%が本薬の未変化体として回収された。尿中から回収された代謝物は M1 及び M7 であり、投与した放射能に対する M1 の割合は胆汁非採取例で 1.58%、胆汁採取例で 2.55%、M7 の割合は胆汁非採取例で 1.46%、胆汁採取例で 1.85%であった。投与 216 時間後までに糞便中からは本薬の未変化体が最も多く回収され、投与した放射能のうち胆汁非採取例で 34.0%、胆汁採取例で 34.5%が本薬の未変化体として回収された。糞便中から回収された主な代謝物は M2 及び M7 であり、投与した放射能に対する M2 の割合は胆汁非採取例で 12.2%、胆汁採取例で 5.09%、M7 の割合は胆汁非採取例で 3.70%、胆汁採取例で 2.76%であった。投与 3 時間後から 8 時間後までに胆汁中からは本薬の未変化体が最も多く回収され、投与した放射能のうち 0.84%が本薬の未変化体として回収された。胆汁中から回収された主な代謝物は M1 であり、投与した放射能に対する M1 の割合は 0.96%であった。

(3) 患者における薬物動態及び薬力学

1) 母集団薬物動態解析（添付資料 5.3.3.5.1、2）

①母集団薬物動態解析

健康成人、腎機能障害患者、非弁膜症性心房細動患者及び急性冠症候群を発症した患者を対象に国内外で実施された 12 試験 (CV185002、CV185013、CV185018、CV185022、CV185023、CV185030、CV185046、CV185058、CV185959、CV185067、CV185070 及び CV185074 試験) の被験者 4,385 例から得られた血漿中本薬濃度データ 11,968 点を用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。上記 12 試験における本薬の用法・用量は、2.5、10、20、25 及び 50 mg の単回投与、並びに 10 mg 1 日 1 回、20 mg 1 日 1 回、25 mg 1 日 1 回、2.5 mg 1 日 2 回、5 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回及び 25 mg 1 日 2 回の反復投与であった。

解析対象被験者の背景因子の分布は、年齢 68 [18~94] 歳 (中央値 [最小値~最大値]、以下同様)、体重 81.4 [32~198.2] kg、クレアチニンクリアランス (以下、「CL_{CR}」) 79.3 [11.9~319.7] mL/min、性別は男性 3,080 例、女性 1,305 例、民族は白人 3,649 例、アジア人 652 例 (日本人 157 例、韓国人 69 例、その他 426 例)、黒人又はアフリカ系アメリカ人 61 例、その他 23 例、健康成人 270 例、心房細動 3,071 例、急性冠症候群 1,044 例であった。また、強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤併用「無」の被験者 4,382 例、「有」の被験者 3 例、中等度の CYP3A4 又は P-gp 阻害剤併用「無」の被験者 3,667 例、「有」の被験者 718 例、強力な CYP3A4 又は P-gp 誘導剤併用「無」の被験者 4,317 例、「有」の被験者 68 例であった。

PPK モデルは 2 段階で構築された。第 1 段階では、基本モデルの検討、及び上記 12 試験のうち国際共同第Ⅲ相試験 (CV185030 試験) を除いた 11 試験のデータ (1,543 例、9,036 点) をデータセットとして共変量が検討され、第 1 段階でのモデルが構築された。第 2 段階では第 1 段階で用いられたデータセットに CV185030 試験のデータ (2,932 例、2,932 点) を加え、第 1 段階で構築されたモデルを用いて CYP3A4 又は P-gp 阻害剤及び誘導剤についても共変量として検討され、最終モデルが構築された。本薬の薬物動態の基本モデルは 1 次の吸収及び 1 次の消失を伴う 2-コンパートメントモデルとされた。最終モデルより、典型的な

心房細動患者（65 歳、非アジア人、男性、体重 70 kg、 CL_{CR} 80 mL/min）の見かけの腎クリアランス（以下、「 CL_R/F 」）及び見かけの腎外クリアランス（以下、「 CL_{NR}/F 」）は 1.35 及び 1.74 L/h と推定され、見かけの中心コンパートメントの分布容積（以下、「 V_c/F 」）は 30 L、見かけのコンパートメント間のクリアランスは 1.91 L/h、末消コンパートメントの見かけの分布容積は 27 L と推定された。

CL_{NR}/F に対する共変量の候補として、年齢、性別及びベースライン時の体重が検討され、最終モデルでは共変量として年齢及び性別が選択された。 CL_{NR}/F は 65 歳に比べて、50 歳では 11.9%増加し、80 歳では 8.5%低下すると推定され、女性では男性に比べて 21.6%低下すると推定された。

見かけの経口クリアランス（以下、「 CL/F 」）に対する共変量の候補として、民族（白人、黒人、アジア人、その他）、疾患（急性冠症候群、心房細動）、投与時間（午前 0 時～午前 11 時、午前 11 時～午後 5 時、午後 5 時～午前 11 時）、CYP3A4 又は P-gp 阻害薬の併用、及び CYP3A4 又は P-gp 誘導薬の併用が検討され、最終モデルでは共変量として民族（アジア人）、疾患（心房細動）、及び CYP3A4 又は P-gp 阻害薬の併用が選択された。 CL/F は、非アジア人に比べてアジア人で 11.9%、健康成人に比べて心房細動患者で 13.9%、中等度 CYP3A4 又は P-gp 阻害薬の非併用者に比べて併用者で 14.6%、それぞれ低下すると推定された。

V_c/F に対する共変量の候補として、ベースライン時の体重及び疾患が検討され、いずれも最終モデルにおいて共変量として選択された。 V_c/F は体重 70 kg に比べて、50 kg では 23.3%減少し、90 kg では 22%増加すると推定され、健康成人に比べて急性冠症候群及び心房細動の患者では 18 及び 4%低下すると推定された。

吸収速度定数（以下、「 K_a 」）に対する共変量の候補として、投与時間が検討され、投与時間は最終モデルに共変量として選択された。夜間投与では昼間投与に比べて K_a が 43%低下すると推定された。

なお、上記解析の最終モデルを構築した時と同一のデータセットを対象として、アジア人を日本人、韓国人及びその他のアジア人に分け、 CL/F の共変量として民族（日本人、韓国人、その他のアジア人）を含めたモデルによる追加の解析が実施され、日本人では非アジア人に比べて CL/F が 22.2%低下すると推定された。

②曝露-応答モデル

CV185067 試験の被験者 139 例及び CV185030 試験の被験者 2,932 例の計 3,071 例のデータを対象に、有効性及び安全性の曝露-応答解析が実施された。解析対象となった被験者のうち、年齢 80 歳以上の症例は 389 例、体重 60 kg 以下の症例は 313 例、血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上の症例は 216 例、アスピリン併用例は 861 例、非アスピリン抗血小板薬併用例は 108 例、非アスピリン非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）併用例は 401 例、抗凝固薬併用例は 229 例であった。PPK 解析の最終モデルを用いて経験的ベイズ推定により求めた被験者毎の 1 日あたりの定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{ss} 」）を解析に用いた。

安全性についての曝露-応答解析では、曝露量と初回の出血イベント（大出血及び大出血又は臨床的に重要な非大出血）までの時間との関係が検討された。バックグラウンドハザー

ドを一定（経時変化しない）とし、本薬の1日あたりの AUC_{ss} に対する効果を線形とした比例ハザードモデルにより、安全性評価項目についての曝露量と臨床反応との関係が解析された結果、本薬の曝露量の増加に伴って大出血のリスク及び大出血又は臨床的に重要な非大出血のリスクが上昇する傾向が認められた。

年齢 80 歳以上、体重 60 kg 以下、血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上、アスピリン含有製剤併用、非アスピリン抗血小板薬併用、非アスピリン NSAID 併用、抗凝固薬併用の、大出血のハザード比に対する影響が検討され、結果は図 1 のとおりであった。

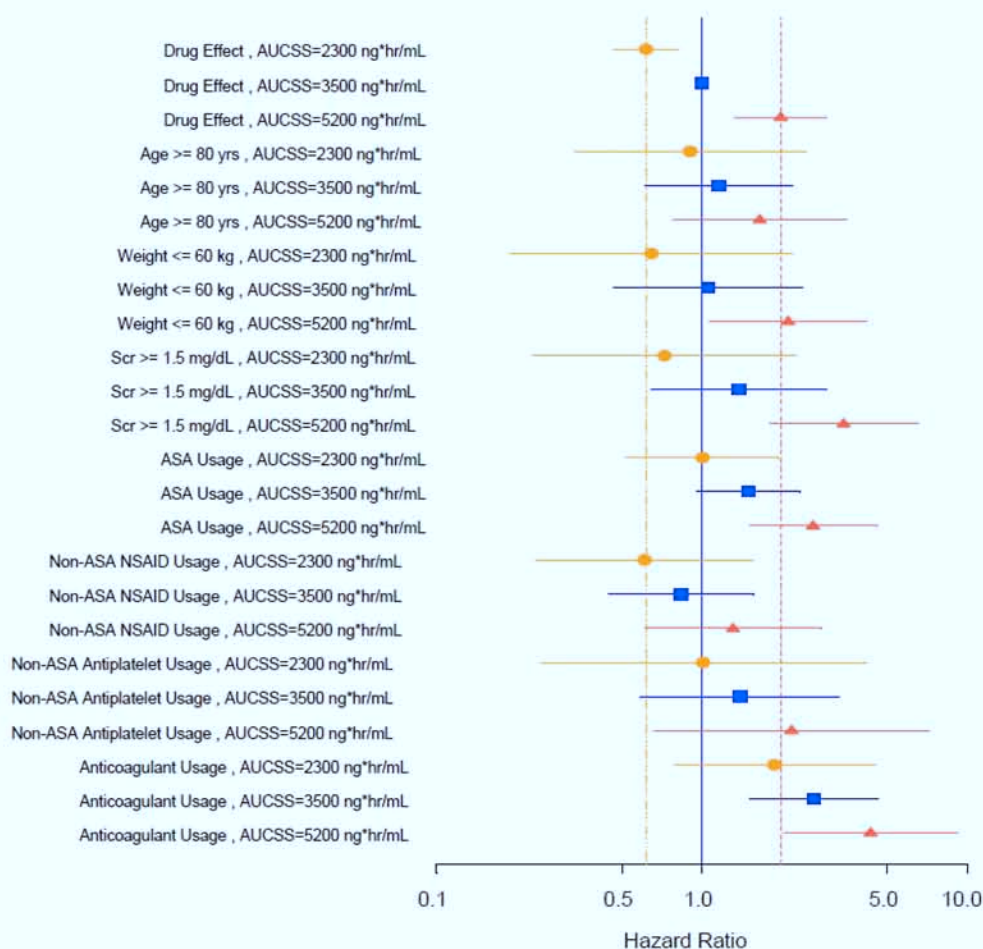


図 1：曝露-応答解析でのフルモデルを使用した大出血についてのハザード比の推定値

■：対象集団での中央値の曝露量 ($AUC_{ss}=3,500 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$) に対するハザード比の推定値（実線垂線はハザード比1を表す。）
●：対象集団での第10百分位の曝露量 ($AUC_{ss}=2,300 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$) に対するハザード比の推定値（鎖線垂線は対照集団での第10百分位の曝露量でのハザード比）
▲：対象集団での第90百分位の曝露量 ($AUC_{ss}=5,200 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$) に対するハザード比の推定値（破線垂線は対照集団での第90百分位の曝露量でのハザード比）
対照集団：本薬の曝露量が対象集団の中央値 ($AUC_{ss}=3,500 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$) と同じであり、年齢80歳未満、体重60 kg超、血清クレアチニン値1.5 mg/dL未満、かつアスピリン、NSAID、抗血小板薬又は抗血液凝固薬を使用していない患者。

なお、有効性については、本薬の曝露量の上昇に伴って脳卒中又は全身性塞栓症の発症リスクが低下する傾向があったが、解析データ内でのイベント数が限られていたことから、本薬の曝露との明確な関係を確認することはできなかった。

(4) 特殊患者集団における薬物動態

1) 腎機能障害者における薬物動態 (CV185018 試験、添付資料 5.3.3.3.1、実施期間 20()年()月～20()年()月)

外国人の腎機能正常被験者 (Cockcroft-Gault 式による CL_{CR} の推定値 80 mL/min 超、以下同様) 8 例、軽度腎機能障害者 (CL_{CR} 50 mL/min 超 80 mL/min 以下) 10 例、中等度腎機能障害者 (CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下) 7 例及び重度腎機能障害者 (CL_{CR} 30 mL/min 未満で透析をしていない) 7 例に本薬 10 mg を単回経口投与したとき、本薬の t_{max} の中央値は 2.75、4.00、4.00 及び 4.00 時間、 C_{max} は 230.13 ± 57.25 、 241.40 ± 79.39 、 291.86 ± 52.97 及び 226.57 ± 83.54 ng/mL、 AUC_{inf} は $2,592.35 \pm 677.12$ 、 $3,487.38 \pm 1,284.77$ 、 $4,577.67 \pm 1,064.70$ 及び $3,708.35 \pm 1,832.96$ ng·h/mL、腎クリアランスは 7.20 ± 2.36 、 4.35 ± 2.32 、 2.66 ± 2.36 及び 2.14 ± 0.96 mL/min、投与 96 時間後までの累積尿中排泄率は 10.42 ± 2.66 、 9.36 ± 6.23 、 7.18 ± 6.53 及び $4.65 \pm 3.34\%$ 、 $t_{1/2}$ は 15.14 ± 7.56 、 14.60 ± 7.27 、 17.59 ± 5.99 及び 17.25 ± 7.39 時間であった。

2) 肝機能障害者における薬物動態 (CV185025 試験、添付資料 5.3.3.3.3、実施期間 20()年()月～20()年()月)

外国人の肝機能正常被験者 16 例、Child-Pugh 分類 A 及び B の肝硬変患者各 8 例に本薬 5 mg を単回経口投与したとき、本薬の t_{max} の中央値は 3.25、3.00 及び 2.50 時間、 C_{max} は 108.49 ± 31.91 、 119.25 ± 30.13 及び 127.15 ± 33.24 ng/mL、 AUC_{inf} は $1,130.79 \pm 335.58$ 、 $1,203.33 \pm 335.73$ 及び $1,117.33 \pm 396.40$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 14.74 ± 7.03 、 17.10 ± 16.76 及び 14.83 ± 10.19 時間であった。肝機能正常被験者、Child-Pugh 分類 A 及び B の肝硬変患者から本薬投与 3 時間後に採取した血清における本薬のたん白非結合型分率は 7.1 ± 1.3 、 6.8 ± 1.4 及び $7.9 \pm 1.8\%$ であった。

3) 年齢及び性別による影響の検討 (CV185022 試験、添付資料 5.3.3.3.2、実施期間 20()年()月～()月)

外国人の健康な若年 (18～40 歳) 男性 20 例、若年女性 20 例、高齢 (65 歳以上) 男性 20 例及び高齢女性 19 例に本薬 20 mg を単回経口投与したとき、本薬の t_{max} の中央値はいずれも 3.00 時間、 C_{max} は 301.40 ± 85.84 、 362.50 ± 129.69 、 321.30 ± 79.74 及び 377.58 ± 102.18 ng/mL、 AUC_{inf} は $3,230.31 \pm 846.20$ 、 $3,954.24 \pm 1,322.45$ 、 $4,461.33 \pm 1,109.90$ 及び $4,847.81 \pm 1,018.28$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.86 ± 2.98 、 14.20 ± 6.03 、 15.33 ± 6.89 及び 15.58 ± 8.07 時間であった。

4) 体重による影響の検討 (CV185059 試験、添付資料 5.3.3.3.4、実施期間 20()年()月～20()年()月)

外国人健康成人 55 例 (体重 50 kg 以下 : 18 例、65 kg 以上 85 kg 以下 : 18 例、120 kg 以上 : 19 例) に本薬 10 mg を単回経口投与したとき、体重 50 kg 以下、65 kg 以上 85 kg 以下及び 120 kg 以上の被験者での本薬の t_{max} の中央値は 3.0、3.0 及び 4.0 時間、 C_{max} は 275.72 ± 70.76 、 213.31 ± 51.62 及び 148.81 ± 40.98 ng/mL、 AUC_{inf} は $2,525.76 \pm 653.74$ 、 $2,068.36 \pm 487.72$ 及び $1,640.00 \pm 512.96$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 15.75 ± 9.78 、 11.98 ± 5.35 及び 8.76 ± 3.15 時間であった。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) ケトコナゾール (CV185026 試験、添付資料 5.3.3.4.3、実施期間 20()年()月)

外国人健康成人 18 例に、1 日目に本薬 10 mg を単回経口投与、4 日目から 6 日目にケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回を反復経口投与、7 日目に本薬 10 mg 及びケトコナゾール 400 mg を併用経口投与、8 及び 9 日目にケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回を反復経口投与した。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間、以下同様) は、1.62 (1.47~1.78) 及び 1.99 (1.81~2.18) であった。

2) ジルチアゼム塩酸塩 (CV185032 試験、添付資料 5.3.3.4.5、実施期間 20()年()月)

外国人健康成人 18 例に、1 日目に本薬 10 mg を単回経口投与、4 日目から 10 日目にジルチアゼム塩酸塩 (以下、「ジルチアゼム」) 360 mg 1 日 1 回を反復経口投与、11 日目に本薬 10 mg 及びジルチアゼム 360 mg を併用経口投与、12 及び 13 日目にジルチアゼム 360 mg 1 日 1 回を反復経口投与した。本薬単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、1.31 (1.16~1.49) 及び 1.40 (1.23~1.59) であった。

3) ナプロキセン (CV185054 試験、添付資料 5.3.3.4.9、実施期間 20()年()月~20()年()月)

外国人健康成人 21 例を対象に、1 日目に本薬 10 mg を単回経口投与後、2 群に無作為に割り付け、4 及び 11 日目にナプロキセン 500 mg 単独経口投与と本薬 10 mg 及びナプロキセン 500 mg 併用経口投与でクロスオーバーする 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 7 日間)。本薬単独投与時に対するナプロキセン併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、1.61 (1.42~1.83) 及び 1.54 (1.39~1.69) であった。

4) リファンピシン (CV185045 試験、添付資料 5.3.3.4.7、実施期間 20()年()月)

外国人健康成人 20 例を対象に、1 日目に本薬 5 mg を単回静脈内投与、3 日目に本薬 10 mg を単回経口投与、5 日目から 15 日目にリファンピシン 600 mg 1 日 1 回反復経口投与し、12 及び 14 日目に本薬 5 mg 静脈内投与と本薬 10 mg 経口投与でクロスオーバーする 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 2 日間)。本薬単独静脈内投与時に対するリファンピシン併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、0.87 (0.77~0.98) 及び 0.61 (0.58~0.63)、本薬単独経口投与時に対するリファンピシン併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、0.58 (0.52~0.65) 及び 0.46 (0.42~0.49) であった。本薬単独経口投与時及びリファンピシン併用時の本薬の絶対的 BA は 49 及び 37% であった。

5) ジゴキシシン (CV185028 試験、添付資料 5.3.3.4.4、実施期間 20()年()月)

外国人健康成人 24 例に、1 日目にジゴキシシン 0.25 mg を 1 日 4 回経口投与、2 日目から 10 日目にジゴキシシン 0.25 mg を 1 日 1 回反復経口投与、11 日目から 20 日目に本薬 20 mg とジゴキシシン 0.25 mg を 1 日 1 回反復経口投与で併用投与した。ジゴキシシンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ は本薬の併用による影響を受けなかった。

6) アテノロール (CV185033 試験、添付資料 5.3.3.4.6、実施期間 2(●)年●(●)月)

外国人健康成人 15 例を対象に、本薬 10 mg を単回経口投与する方法、アテノロール 100 mg を単回経口投与する方法、本薬 10 mg とアテノロール 100 mg を併用経口投与する方法の 6 群 3 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 4 日間)。本薬単独投与時に対するアテノロール併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、0.82 (0.75~0.89) 及び 0.85 (0.78~0.92) であった。

7) ファモチジン (CV185060 試験、添付資料 5.3.3.4.10、実施期間 2(●)年●(●)月)

外国人健康成人 18 例を対象に、本薬 10 mg を単回経口投与する方法、ファモチジン 40 mg 単回経口投与 3 時間後に本薬 10 mg を単回経口投与する方法の 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 3 日間)。本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ はファモチジンによる影響を受けなかった。

本薬とアスピリン併用時の本薬、アスピリン及びサリチル酸の薬物動態、本薬とクロピドグレル硫酸塩 (以下、「クロピドグレル」) 併用時の本薬の薬物動態、本薬とアスピリンとクロピドグレルの併用時のクロピドグレル代謝物 SR26334、サリチル酸の薬物動態、本薬とエノキサパリンナトリウム (以下、「エノキサパリン」) 併用時の本薬の薬物動態が検討されたが、いずれの併用によっても、検討された薬物動態パラメータはほとんど影響を受けなかった (薬力学的相互作用については、「4. (ii) <提出された資料の概略> (7) 薬力学的相互作用」の項参照)。

(6) 薬力学

1) 日本人及び白人健康成人における単回投与 (CV185013 試験、添付資料 5.3.3.1.6、実施期間 2(●)年●(●)月~2(●)年●(●)月)

日本人及び白人健康成人男性にプラセボ又は本薬 2.5、10、25 及び 50 mg を漸増で単回経口投与した (休薬期間: 5 日間以上)。プロトロンビン時間国際標準比 (以下、「PT-INR」)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「aPTT」) 及び修正プロトロンビン時間 (以下、「mPT」) のいずれにも用量依存的な増加が認められた。日本人及び白人における本薬 2.5~50 mg 投与後の最高 PT-INR は 1.17~1.85 及び 1.35~2.23 であり、いずれの用量でも日本人より白人で高かった。日本人と白人ではいずれの用量でも本薬投与後の aPTT 及び mPT の最大値に明らかな差は認められず、50 mg 投与時にはプラセボと比較して aPTT は約 20%延長し、mPT は 200%を超えて延長した。本薬投与後に、トロンビン生成のピーク到達時間の延長、ピーク値の低下、内因性トロンビン生成能の低下及び遅延時間の延長が認められたが、いずれのパラメータの変化にも、日本人と白人との間で明らかな差は認められなかった。

2) 日本人健康成人における反復投与 (CV185046 試験、添付資料 5.3.3.1.9、実施期間 2(●)年●(●)月~2(●)年●(●)月)

日本人健康成人男性に本薬 2.5、5 及び 10 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。各群で PT-INR の投与前値の平均は 1.05~1.14 であり、投与 7 日目における PT-INR の投与前値からの最大増加率は、2.5、5 及び 10 mg 1 日 2 回群で 11 ± 3 、 21 ± 3 及び $32 \pm 6\%$ であった。各群での

aPTT の投与前値は 36～38 秒であり、投与 7 日目における aPTT の投与前値からの最大増加率は、 13 ± 3 、 16 ± 3 及び $25\pm 4\%$ であった。各群での mPT の投与前値の平均は 54～57 秒であり、投与 7 日目における mPT の投与前値からの最大増加率は、 57 ± 20 、 111 ± 29 及び $173\pm 19\%$ であった。血漿中活性型血液凝固第 X 因子（以下、「FXa」）阻害活性（低分子量ヘパリン単位、以下同様）の投与前値はすべて定量下限未満であったが、本薬投与により増加し、投与 7 日目における FXa 阻害活性の最大値は 1.25 ± 0.35 、 3.26 ± 0.47 及び 5.48 ± 1.09 IU/mL であった。

(7) 薬力学的相互作用

1) アスピリン（CV185002B 試験、添付資料 5.3.3.1.3、実施期間 20()年()～()月)

外国人健康成人 17 例にアスピリン 325 mg 1 日 1 回を 5 日間反復経口投与した後、2 群に無作為化し、アスピリン 325 mg 1 日 1 回と本薬 5 mg の併用又はアスピリン 325 mg 1 日 1 回とプラセボ 1 日 2 回の併用を 7 日間反復経口投与した。PT-INR、mPT 及び aPTT は、アスピリンにより影響を受けなかったが、本薬併用時には増加し、併用時のベースラインからの最大変化率は 18、56 及び 12% であった。アラキドン酸誘発性血小板凝集はアスピリン 5 日間反復経口投与によりほぼ完全に阻害され、本薬の併用による影響は認められなかった。

2) クロピドグレル（CV185005 試験、添付資料 5.3.3.4.1、実施期間 20()年()～()月)

外国人健康成人 35 例にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 5 日間反復経口投与した後、3 群に無作為化し、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回と本薬 5 mg 1 日 2 回の併用、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回と本薬 10 mg 1 日 1 回の併用、又はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回とプラセボの併用を 5 日間反復経口投与した。クロピドグレルとプラセボの併用時に比べてクロピドグレルと本薬の併用時にアデノシン二リン酸（以下、「ADP」）誘発性血小板凝集、アラキドン酸誘発性血小板凝集及びコラーゲン誘発性血小板凝集への影響は認められなかった。また、5 日間併用投与後の出血時間の平均値に群間差は認められなかった。

3) アスピリン及びクロピドグレル（CV185015 試験、添付資料 5.3.3.4.2、実施期間 20()年()～()月)

外国人健康成人 30 例にクロピドグレル 75 mg とアスピリン 162 mg と本薬 20 mg の併用又はクロピドグレル 75 mg とアスピリン 162 mg とプラセボ（いずれも 1 日 1 回）の併用を 10 日間反復経口投与した。本薬の併用は、クロピドグレルとアスピリンによる ADP 誘発性血小板凝集及びアラキドン酸誘発性血小板凝集の阻害作用に影響を及ぼさなかった。

4) エノキサパリン（CV185055 試験、添付資料 5.3.3.4.8、実施期間 20()年()～()月)

外国人健康成人 20 例を対象に、本薬 5 mg を単回経口投与する方法、エノキサパリン 40 mg を単回皮下投与する方法、本薬 5 mg の単回経口投与とエノキサパリン 40 mg の単回皮下投与を併用投与する方法、又は本薬 5 mg 単回経口投与の 6 時間後にエノキサパリン 40 mg 単回皮下投与する方法の、4 群 4 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：3 日間以上）。いずれの処置でも PT-INR はほとんど変化しなかった。本薬単独投与時の抗 FXa 活性の最大値は 1.36 U/mL、エノキサパリン単独投与時では 0.42 U/mL、併用投与時では 1.92 U/mL、本薬投与 6 時間後のエノキサパリン投与時には 1.56 U/mL であり、併用投与時はそれぞれの単独投与

時に比べて高かった。併用投与時の抗 FXa 活性の最大値及び効果-時間曲線下面積は本薬単独投与時より 42 及び 52%高値を示し、本薬投与 6 時間後にエノキサパリンを投与したとき、本薬投与時より 15 及び 58%高値を示した。

(8) QTc 間隔に及ぼす影響 (CV185031 試験、添付資料 5.3.3.1.8、実施期間 20()年()月)

外国人健康成人 40 例を対象に、本薬 10 及び 50 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を検討する目的で、モキシフロキサシン 400 mg (1 及び 2 日目にプラセボ投与、3 日目にモキシフロキサシン 400 mg 投与) 及びプラセボを対照とする、4 群 4 期 (4 投与順序) のクロスオーバー二重盲検試験が実施された (休薬期間: 7 日間以上)。

本薬 10 及び 50 mg 投与時の $t_{\max}$ の中央値は 4 及び 3 時間、 $C_{\max}$ は 228.1 ± 62.5 及び 585.5 ± 162.8 ng/mL、 AUC_{τ} は $2,313.6 \pm 731.6$ 及び $6,082.1 \pm 1,906.5$ ng·h/mL であった。QTcF (Fridericia 補正法を用いて補正した QTc 間隔) のベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本薬の 10 及び 50 mg 投与とプラセボ投与との差はともに投与 24 時間後に最大となり、その差 (両側 90%信頼区間) は 1.36 (-0.83~3.54) 及び 1.51 (-0.69~3.71) msec であった。なお、モキシフロキサシン投与とプラセボ投与との最大の差 (両側 90%信頼区間) は、10.2 (8.1~12.4) msec であった。

(9) 本薬の薬物動態に及ぼす活性炭の影響 (CV185104 試験、添付資料 5.3.3.1.12、実施期間 20()年()月)

外国人健康成人 18 例を対象に、本薬 20 mg を単回経口投与する方法、本薬 20 mg 単回経口投与 2 時間後に活性炭水性懸濁液を投与する方法、本薬 20 mg 単回経口投与 6 時間後に活性炭水性懸濁液を投与する方法の、6 群 3 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 4 日間以上)。本薬単独投与時に対する本薬投与 2 時間後の活性炭投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間、以下同様) は、0.999 (0.903~1.105) 及び 0.496 (0.450~0.547) であり、本薬単独投与時に対する本薬投与 6 時間後の活性炭投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比は、1.030 (0.939~1.130) 及び 0.723 (0.661~0.792) であった。

<審査の概略>

(1) 薬物動態及び薬力学の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態及び薬力学に関する民族差について、以下のように説明した。非アジア人、日本人及び中国人における本薬単回投与後の $AUC_{\inf}$ は投与量と体重で補正した場合に民族間で類似していることが確認された。また、複数の第 I 相試験から得られた結果を統合し、本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ を民族間 (アジア人、白人、黒人、その他) で比較した結果、本薬の曝露量は類似していた。薬力学についても、中国人、日本人及び非アジア人被験者を組み入れた複数の第 I 相試験を通して、抗 FXa 活性と血漿中本薬濃度との関係は一貫して同じ傾向を示していた。

機構は、CV185030 試験において国内外の非弁膜症性心房細動患者で同一の用量を選択したことが薬物動態の観点からは妥当であったのか、国内第 II 相試験 (CV185067 試験) での薬物動態の解析結果から説明するよう求めた。

申請者は、PPK モデルより予測した非アジア人非弁膜症性心房細動患者における血漿中本薬濃

度推移と CV185067 試験での日本人非弁膜症性心房細動患者における血漿中本薬濃度の実測値を図2に示した上で、以下のように説明した。CV185067 試験で観測された各用量における血漿中本薬濃度は非アジア人での予測値よりも若干高値を示す傾向にあったものの、非アジア人で予測された血漿中本薬濃度の 95%信頼区間を超えるものはわずかであった。この傾向は、PPK 解析における民族間差の検討において、非アジア人と比較して日本人の CL/F が約 20%低値を示したことと一致するものであった。しかしながら、CV185030 試験に組み入れられた日本人部分集団での有効性及び安全性についてのイベント発現率は試験全体と一貫した傾向にあり、有害事象に関しても、本薬特異的に日本人部分集団において多く発現する有害事象はなく、試験全体と日本人部分集団で有害事象プロファイルに大きな違いはみられなかった。以上より、上述の日本人と非アジア人の曝露量の差は、臨床的に影響を与えるものではないと考えられる。

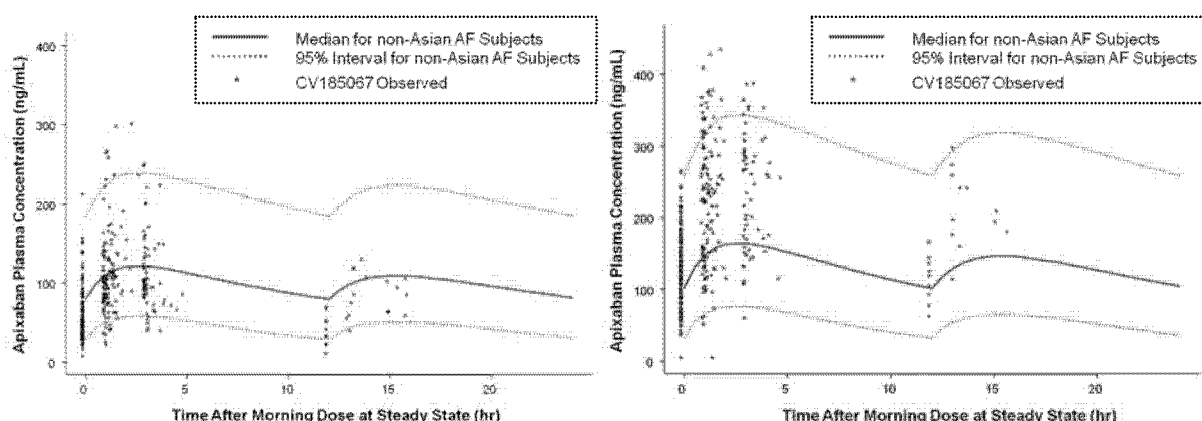


図2：CV185067 試験での日本人非弁膜症性心房細動患者の血漿中本薬濃度の実測値と非アジア人非弁膜症性心房細動患者での PPK 解析モデルによる血漿中本薬濃度の信頼区間（左：2.5 mg BID、右：5 mg BID）

機構は、以下のように考える。健康成人を対象とした薬物動態及び薬力学の検討結果からは大きな国内外差は示唆されていないものの、図2のとおり、日本人非弁膜症性心房細動患者に 5 mg 投与したときの血漿中本薬濃度の分布は非アジア人非弁膜症性心房細動患者でのシミュレーション結果と比較し高い範囲に分布しており、また、日本人患者での 2.5 mg 投与時と 5 mg 投与時の曝露量の差は、非アジア人患者より大きいと考える。加えて、本薬は曝露量への影響が示唆されている背景因子に基づき用量調節を行うよう用量設定された薬剤であることを考慮すると、海外の臨床試験成績に基づき設定された CV185030 試験での用量設定が妥当と判断できたとしても、日本人に当該用量を適用することが薬物動態の観点からは最適とまでは言えない可能性があると考えられる。

CV185030 試験の成績から導き出された推奨用法・用量が日本人患者に適用可能であるかについては、CV185030 試験における日本人非弁膜症性心房細動患者の有効性及び安全性について、詳細な検討を行った上で判断する必要がある（「4. (iii) <審査の概略> (3) 本薬の有効性及び用法・用量について」及び「4. (iii) <審査の概略> (4) 安全性について」の項参照）。

(2) 腎機能障害患者に対する注意喚起について

機構は、曝露-応答関係の解析結果より、「典型的な心房細動患者」（男性、非アジア人、65 歳、体重 70 kg、CL_{CR} 80 mL/min）における大出血イベントのハザード比が、腎機能障害のみの

影響により減量基準に 2 つ以上該当する患者よりも高くなる場合があると推定されていることを踏まえて、腎機能低下患者を禁忌又は慎重投与とする必要や、 CL_{CR} の程度毎に本薬の減量を規定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。曝露-応答関係の解析において、重度腎機能障害 ($CL_{CR}=15$ mL/min) を有する場合は、共変量のない「典型的な心房細動患者」に対する大出血イベントのハザード比が 2.0 と推定され、減量基準の 2 つ以上に該当する場合の 1 つの条件である「高齢及び低体重」の 1.7 よりも高値であったが、他の減量基準の組み合わせである「低体重及び高血清クレアチニン値」及び「高齢及び高血清クレアチニン値」での 2.7 及び 2.9、減量基準すべてに該当する場合である「高齢、低体重及び高血清クレアチニン値」での 2.9 よりも低値であった。なお、本薬の総 CL の 27%が腎からの排泄によるものであるが、軽度から重度の腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 (CV185018 試験) での重度の腎機能障害を有する被験者 (CL_{CR} 15.7~28.0 mL/min) の本薬の曝露量の上昇率は 50%未満であった。PPK 解析では CL/F の推定に 48%のシュリンケージが生じ、 CL/F の個別推定値の標準偏差が、 CL/F の個体間変動 (標準偏差) の推定値よりも 48%低いことが示された。その原因として、CV185030 試験における血液試料採取の頻度が低かったことが考えられる。曝露 - 応答関係の解析における曝露量の影響は線形モデルで組み込まれていることから、個別推定値を使用すると高曝露量側の曝露量がシュリンケージが起こっていない場合の値よりも低く見積もられていることにより、曝露量が出血に与える影響は過大評価されることとなる。また、曝露-応答モデルの構築には患者に 5 mg 1 日 2 回投与を超える用量を投与したデータは含まれていないため、曝露-応答モデルによる高曝露量での出血リスクの評価には不確実性が伴うことも考慮する必要がある。以上より、本薬投与時の出血リスクについての腎機能障害の影響は、CV185030 試験の部分集団解析の結果に基づき評価を行うことが適切と考える。CV185030 試験の部分集団解析の結果から、 CL_{CR} 15 mL/min 以上の腎機能障害患者においては、腎機能の程度のみを考慮した減量の必要性はないと考えるが、重度の腎機能障害 (CL_{CR} 15 mL/min 以上 30mL/min 未満) のある患者は「慎重投与」とし、注意喚起を行うことが妥当であるとする。また、 CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者については、非弁膜症性心房細動患者での投与経験が得られていないことから禁忌とすることが妥当であるとする。

機構は、以下のように考える。限られたデータに基づく解析では、高曝露領域での曝露-応答モデルによる出血リスクの定量的評価には限界があることは理解できるが、本薬の臨床試験成績より検討された PPK 解析や曝露-応答モデルによる解析には、使用されたデータやモデル構築の過程を踏まえると臨床的意義はあると判断でき、これらの解析から腎機能障害の程度が重くなるほど出血リスクが増加することが推測できる点には注意を払うべきである。安全性の観点では、 CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者を禁忌とすることは妥当と考えるが、腎機能障害患者では本薬の曝露量が増加することが明らかになっていることも踏まえると、中等度腎機能障害に対しても注意喚起が必要と考える。また、用量調節の必要性については本薬の有効性の観点からの検討も重要であり、CV185030 試験の結果も踏まえて詳細な検討を行った上で判断する (「4. (iii) <審査の概略> (3) 本薬の有効性及び用法・用量について」及び「4. (iii) <審査の概略> (4) 安全性について 2) 腎機能障害者への投与について」の項参照)。

(3) CYP3A4 又は P-gp 阻害剤との併用について

機構は、併用により本薬の曝露量を増加させる薬剤（ケトコナゾール、ジルチアゼム、ナプロキセン）を併用注意や併用禁忌に設定する必要性、及び併用時に本薬の減量を考慮する必要性について、曝露-応答モデルでは、「典型的な心房細動患者」に本薬を投与した場合に対する「典型的な心房細動患者」に2倍量の本薬を投与した場合の大出血イベントのハザード比が3.5と推定されていることも踏まえて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。曝露-応答モデルを利用した検討には、上記(2)で説明したように、個別推定値を使用したことにより、高曝露量側の曝露量が低く見積もられている恐れがあり、曝露量が出血に与える影響は過大評価されている可能性があると考ええる。薬物相互作用試験において、併用により本薬の曝露量が増加することが確認されている薬剤は、CYP3A4 又は P-gp 阻害剤であるため、CV185030 試験及び海外で実施されたアスピリン対照の CV185048 試験における本薬群の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率、及び国際血栓止血学会（以下、「ISTH」）基準による大出血イベントの発現率（併用した被験者でのイベント発現率は、該当する併用薬を併用している期間のみに対して算出）について、中等度 CYP3A4 又は P-gp 阻害剤（ジルチアゼム、ナプロキセン等）もしくは強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤（ケトコナゾール等）の併用の有無別の集計を行ったところ、中等度もしくは強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤を併用した被験者（CV185030 試験：2,716 例、CV185048 試験：728 例）での有効性及び安全性は、両試験ともこれらの阻害剤を併用していない被験者での成績と同様であった。なお、いずれの試験でもプロトコルで強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤の併用を禁止しており、強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤を併用した被験者は、CV185030 試験の本薬群で日本人5例を含む165例のみであったため、併用期間中に全身性塞栓症、大出血のいずれも発現しなかったものの、CYP3A4 と P-gp を同時に強力に阻害する薬剤を併用したときの本薬の有効性及び安全性への影響を評価することはできなかった。

以上より、中等度の CYP3A4 又は P-gp 阻害剤の併用は、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられ、注意喚起を行う必要はないと考える。一方、強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤の併用は、CYP3A4 と P-gp を同時に強力に阻害するケトコナゾールとの薬物相互作用試験において本薬の AUC_{inf} が約2倍に増加しており、CV185030 試験においてもイベント発現率を評価するには十分なデータが得られていないため、併用により大出血のリスクが上昇する可能性は否定できない。添付文書（案）の「併用注意」の項において、すでに強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤との併用について注意喚起を行っているが、さらに臨床症状・措置方法に「これらの薬剤との併用時には患者の状態を十分に観察するなど注意すること。」と追記することにより、適切な注意喚起を行うことができると考える。

機構は、本薬 2.5 mg 1 日 2 回投与への減量基準（80 歳以上、体重 60 kg 以下、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上）に1つ又は2つに該当し、かつ CYP3A4 又は P-gp 阻害剤を併用する患者に本薬を投与することの可否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。曝露量の上昇のみが安全性に関するイベント発現率に及ぼす影響について、大出血の曝露-応答モデルでの定量的な評価には限界があると考えられるため、本薬の曝露量を増加させる薬剤との併用時の注意喚起について、CV185030 試験の部分集団解析の結果及び投与経験、並びに薬物相互作用試験の結果より検討することが妥当と考える。減量基準に1つ該当し、本薬の曝露量を増加させる薬剤と併用する場合に本薬を減量することなく投与

することが可能であり、中等度の CYP3A4 又は P-gp 阻害剤との併用について注意喚起する必要はないと考える。また、強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤との併用については、添付文書の相互作用の「併用注意」の項にて注意喚起を行うことにより、適切な注意喚起を行うことができると考える。また、減量基準を 2 つ以上有する場合、中等度の CYP3A4 又は P-gp 阻害剤の併用については、2.5 mg 1 日 2 回投与に減量することにより投与が可能であり、強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤との併用については、添付文書の相互作用の「併用注意」の項にて注意喚起を行うことにより、適切な投与を行うことができると考える。

機構は、以下のように考える。曝露-応答解析でのフルモデルを使用した大出血についてのハザード比の推定値によると本薬の曝露量の増加に伴った出血リスクの増加が示唆されており、曝露量の増加が示されている薬剤との併用を注意喚起しないとの申請者の主張が妥当とは判断できない。本薬の曝露量を増加させることが示されている CYP3A4 又は P-gp 阻害剤については併用注意とし、これらの薬剤との併用時には患者の状態を十分に観察する旨注意喚起を行うことが必要と考える。強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤との併用については、少数ではあるものの、CV185030 試験での投与経験があり、併用時に重大な出血イベントが起こっていないことを踏まえると、現時点で本薬との併用を禁忌とすることが必須とは言えない。しかしながら、CV185026 試験の成績から、ケトコナゾール併用時の本薬の曝露量が非併用時の約 2 倍になることが示されていることから、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、患者の背景によっては強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤と本薬を併用しないことや本薬を減量することも選択肢として考慮すべきであることを注意喚起する必要があると考える。CYP3A4 又は P-gp 阻害剤との併用に関する適切な注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 1 試験、第 II 相試験 1 試験、海外で実施された第 I 相試験 29 試験、第 II 相試験 2 試験、第 III 相試験 1 試験、日本が参加した国際共同の第 III 相試験 1 試験の計 35 試験の成績が提出され、参考資料として、国内及び海外で実施された 7 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」の項参照)。主な試験成績を以下に示す。

(1) 第 I 相試験

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 : CV185013、添付資料 5.3.3.1.6<2(●●年●●月~2(●●年●●月>)

日本人及び白人における本薬の薬物動態を検討する目的で、日本人及び白人の健康成人男性 32 例 (日本人 16 例、白人 16 例) を対象に、本薬 2.5、10、25 及び 50 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与する無作為化二重盲検用量漸増試験 (休薬期間 : 5 日間以上) が米国の 1 施設で実施された。

有害事象は、日本人被験者では、2.5 mg 投与時に 2 例 (注入部位疼痛、口内乾燥・頭痛)、10 mg 投与時に 4 例 (注入部位疼痛、感覚鈍麻、咽喉頭疼痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 上昇・ γ -グルタミナーン酸トランスフェラーゼ (以下、「 γ -GTP」) 上

昇・咽喉頭疼痛・筋緊張）、25 mg 投与時に 1 例（口唇乾燥）、プラセボ投与時に 2 例（ヘルペスウイルス感染・頭痛・下痢・鼻漏・失神・転倒、下痢・悪心・肝酵素上昇）で認められ、米国人被験者では、2.5 mg 投与時に 3 例（注入部位疼痛、嘔吐・頭痛、浮動性めまい）、10 mg 投与時に 6 例（浮動性めまい、筋痙攣、感覚鈍麻・疲労、頭痛、消化不良・頭痛、頭痛）、25 mg 投与時に 5 例（頭痛・無力症・頸部痛・出血時間延長、感覚鈍麻・悪心、背部痛、適用部位皮膚炎、眼そう痒症）、50 mg 投与時に 1 例（胸痛）、プラセボ投与時に 4 例（疲労・頭痛・上部腹痛・注意力障害・消化不良、疲労、筋攣縮・傾眠・鼻漏・浮動性めまい・歯痛・耳垢栓塞・胃腸炎、筋痛・肩部痛・浮動性めまい）で認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

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：CV185046、添付資料 5.3.3.1.9<2(●●年●月～2(●●年●月)>）

本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康成人男性 24 例を対象に、本薬 2.5、5 及び 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（朝：10 時間絶食後、夕：3 時間絶食後）7 日間反復経口投与する無作為化二重盲検試験が国内の 1 施設で実施された。

有害事象は、5 mg 群で 2 例（四肢痛、血中トリグリセリド増加）、プラセボ群で 1 例（浮動性めまい）に認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 日本人非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅱ相試験（治験実施計画書番号：CV185067、添付資料 5.3.5.1.7<2008 年 6 月～2009 年 9 月>）

本薬の安全性を検討する目的で、日本人非弁膜症性心房細動患者を対象に、本薬 2.5 及び 5 mg を 1 日 2 回朝夕食後又はワルファリン（目標 PT-INR：70 歳未満 2.0～3.0、70 歳以上 2.0～2.6）を 1 日 1 回朝食後、12 週間反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験（ワルファリン群のみ非盲検）が国内の 23 施設で実施された（目標症例数：計 210 例、各群 70 例）。

前治療としてワルファリンが投与されていた被験者は、休薬もしくは投与量調整を行い、PT-INR が 2.0 未満であることが確認されてから、12 週間の治療期に移行することとされた。

主な選択基準は、観察期の心電図に可逆的な原因によるものではない心房細動が認められるか、観察期開始日より過去 12 ヶ月間に心房細動が 2 週間以上の間隔を空けて 2 回認められた非弁膜症性心房細動と診断された 20 歳以上の外来患者であり、さらに脳卒中のリスク因子（うっ血性心不全、薬物治療を必要とする高血圧症、75 歳以上、糖尿病、脳梗塞（一過性脳虚血発作（以下、「TIA」）を含む）の既往）のうち 1 つ以上有する患者とされた。除外基準として、脳梗塞（治療期移行日前 4 週間以内）、僧帽弁狭窄症、感染性心内膜炎、弁膜症による人工弁置換、100 mg/日を超えるアスピリンの継続又はアスピリンと他の抗血小板薬の併用が必要な非心原性脳梗塞の既往等が規定された。本試験では、治験実施施設及びワルファリンの治療歴の有無を考慮した割付けが実施された。

無作為化された 222 例（2.5 mg 群 74 例、5 mg 群 74 例、ワルファリン群 74 例、以下同順）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。このうち

少なくとも 1 回治験薬が投与された 218 例（72 例、71 例、75 例）が治験薬投与集団とされ、安全性解析対象集団とされた。

安全性の評価期間は、評価項目毎に定められており、出血評価項目、出血関連の重篤もしくは非重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図記録は、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 2 日まで、有害事象又は重篤な有害事象の転帰としての死亡は、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 30 日まで、有害事象（肝機能検査値関連、神経学的事象を含む）は、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与 2 日後（非重篤な有害事象の場合）又は 30 日後（重篤な有害事象の場合）までの期間で評価することとされた。

安全性の主要評価項目は、「大出血又は臨床的に重要な非大出血（以下、「CRNM」）の複合エンドポイント」とされた。「大出血」は、「24 時間以内のヘモグロビン 2 g/dL 以上の減少」、「2 単位以上の濃縮赤血球輸血」、「頭蓋内、脊髄内、眼球内、心嚢内、関節内、筋肉内（コンパートメント症候群を伴うもの）、後腹膜の重要部位の少なくとも 1 つに出血が発生」、「致死性出血」の条件に 1 つ以上該当する臨床的に明らかな急性出血とされた。「CRNM」は、大出血の基準を満たさず、「出血による入院」、「出血に対する医師の指示による内科的又は外科的治療」、「抗血栓療法の変更」のいずれか 1 つに至る臨床的に明らかな急性又は亜急性出血とされた。大出血又は CRNM の発現割合は、2.5 mg 群 1.4%（1/72 例、内訳：鼻出血）、5 mg 群 1.4%（1/71 例、内訳：胃腸出血）、ワルファリン群 5.3%（4/75 例、内訳：鼻出血、くも膜下出血、尿中血陽性、結膜出血）であった。全出血の発現割合は、2.5 mg 群 12.5%（9/72 例、内訳：鼻出血 4 例、痔出血、皮下出血、歯肉出血、尿中血陽性、貨幣状湿疹各 1 例）、5 mg 群 23.9%（17/71 例、内訳：鼻出血 4 例、尿中血陽性 3 例、血尿 2 例、胃腸出血、結膜出血、痔出血、便潜血、挫傷、紫斑、歯肉出血、血便排泄、咬刺傷、外傷性出血各 1 例）、ワルファリン群 17.3%（13/75 例、内訳：鼻出血及び尿中血陽性各 4 例、クモ膜下出血、網膜出血、口腔内出血、血尿、結膜出血、挫傷各 1 例）であった。

有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 51.4%（37/72 例）、5 mg 群 59.2%（42/71 例）、ワルファリン群 46.7%（35/75 例）であり、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 8 のとおりである。

表 8：いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象の発現割合：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 12.0)	2.5 mg 群 (N=72) n (%)	5 mg 群 (N=71) n (%)	ワルファリン群 (N=75) n (%)
有害事象発現例数	37 (51.4)	42 (59.2)	35 (46.7)
心臓障害	3 (4.2)	2 (2.8)	0 (0)
心房細動	0 (0)	2 (2.8)	0 (0)
徐脈	2 (2.8)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	12 (16.7)	9 (12.7)	2 (2.7)
下痢	3 (4.2)	1 (1.4)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	3 (4.2)	4 (5.6)	1 (1.3)
疲労	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	2 (2.8)	0 (0)
感染症および寄生虫症	11 (15.3)	10 (14.1)	10 (13.3)
鼻咽頭炎	8 (11.1)	8 (11.3)	7 (9.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0)	6 (8.5)	4 (5.3)
挫傷	0 (0)	2 (2.8)	1 (1.3)
転倒・転落	0 (0)	2 (2.8)	0 (0)
臨床検査	8 (11.1)	7 (9.9)	4 (5.3)
血中ビリルビン増加	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.8)	2 (2.8)	0 (0)
尿中血陽性	1 (1.4)	3 (4.2)	4 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.2)	3 (4.2)	1 (1.3)
背部痛	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0)
神経系障害	2 (2.8)	4 (5.6)	8 (10.7)
脳梗塞	0 (0)	0 (0)	2 (2.7)
腎および尿路障害	0 (0)	2 (2.8)	2 (2.7)
血尿	0 (0)	2 (2.8)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (12.5)	5 (7.0)	6 (8.0)
咳嗽	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0)
鼻出血	4 (5.6)	4 (5.6)	4 (5.3)
口腔咽頭痛	2 (2.8)	0 (0)	0 (0)
血管障害	1 (1.4)	0 (0)	3 (4.0)
コントロール不良の血圧	0 (0)	0 (0)	2 (2.7)

重篤な有害事象は、2.5 mg 群で 1 例（四肢動脈狭窄）、5 mg 群で 5 例（背部痛、直腸癌、良性前立腺肥大症、過量投与・低血糖症、偶発的過量投与）、ワルファリン群で 4 例（偶発的過量投与、くも膜下出血、脳梗塞、脳梗塞 2 件）に認められた。死亡例は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.5 mg 群で 4 例（腹部不快感、コントロール不良の糖尿病、下痢、便秘）、5 mg 群で 4 例（胃腸出血、良性前立腺肥大症、心房細動、三叉神経痛）、ワルファリン群で 4 例（くも膜下出血、脳梗塞、脳梗塞、胃潰瘍）に認められた。

有効性の評価項目である無作為化の日から有効性のカットオフ日（治験薬の最終投与後 2 日目あるいは無作為割付けした日から 85 日目又は 12 週目のいずれか遅い日）までに発現した「脳卒中又は全身性塞栓症の複合エンドポイント」の発現割合は、2.5 mg 群 0% (0/74 例)、5 mg 群 0% (0/74 例)、ワルファリン群 4.1% (3/74 例) であった。また、「脳卒中、全身性塞栓症又は全死亡の複合エンドポイント」の発現割合は、2.5 mg 群 0% (0/74 例)、5 mg 群 0% (0/74 例)、ワルファリン群 4.1% (3/74 例) であった。ワルファリン群の 3 例で発現したイベントはいずれも脳卒中であり、心筋梗塞又は全死亡は、いずれの群でも認められなかった。

2) 外国人待機的人工膝関節全置換術後の患者を対象とした第Ⅱ相試験（治験実施計画書番号：CV185010、添付資料 5.3.5.1.1＜2004 年 10 月～2005 年 11 月＞）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、待機的人工膝関節全置換術後の外国人患者を対象に、本薬、エノキサパリン又はワルファリンを 12±2 日間反復投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験（ワルファリン群は非盲検）が海外の 100 施設で実施された（目標症例数：各群 150 例）。本薬の用法・用量は、皮膚創閉鎖後 12～24 時間後に初回経口投与、その後は 5、10 及び 20 mg を 1 日 1 回又は 2.5、5 及び 10 mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。エノキサパリンの用法・用量は、皮膚創閉鎖後 12～24 時間後に初回皮下投与、その後は 30 mg を 1 日 2 回皮下投与することとされた。ワルファリンの用法・用量は、手術当日の夜に 5 mg を初回経口投与、その後は PT-INR が 1.8～3.0 となるように用量を調節して 1 日 1 回経口投与することとされた。

主な選択基準は、待機的人工膝関節全置換術を受ける予定の 18～90 歳の患者で、遺伝性又は後天性の出血性素因あるいは凝固障害の既往歴又は疑いがなく、血栓塞栓イベントのリスクが高くない患者とされた。

無作為化された 1,238 例（5 mg QD 群 157 例、10 mg QD 群 156 例、20 mg QD 群 156 例、2.5 mg BID 群 153 例、5 mg BID 群 157 例、10 mg BID 群 154 例、エノキサパリン群 152 例、ワルファリン群 153 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 1,217 例（151 例、155 例、151 例、154 例、153 例、153 例、149 例、151 例）が治験薬投与集団とされ、安全性解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与終了後に両側の静脈造影を実施、又は無作為化から治験薬最終投与 2 日後までに有効性の主要評価項目のイベントを発現又は死亡した 856 例（97 例、105 例、110 例、111 例、105 例、110 例、109 例、109 例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、無作為化から治験薬最終投与 2 日後までに発現した「静脈血栓塞栓症イベント（無症候性又は症候性の深部静脈血栓症、非致命的肺塞栓症）又は全死亡の複合エンドポイント」とされた。静脈血栓塞栓症イベント又は全死亡の発現割合は、5 mg QD 群 11.3%（11/97 例）、10 mg QD 群 12.4%（13/105 例）、20 mg QD 群 8.2%（9/110 例）、2.5 mg BID 群 9.9%（11/111 例）、5 mg BID 群 4.8%（5/105 例）、10 mg BID 群 5.5%（6/110 例）、エノキサパリン群 15.6%（17/109 例）、ワルファリン群 26.6%（29/109 例）であった。

安全性について、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与 2 日後までに発現した出血に関連するイベントの発現割合は、表 9 のとおりである。

表 9：出血に関連するイベントの発現割合：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

	5 mg QD 群 (N=151)	10 mg QD 群 (N=155)	20 mg QD 群 (N=151)	2.5 mg BID 群 (N=154)	5 mg BID 群 (N=153)	10 mg BID 群 (N=153)	エノキサパリン 群 (N=149)	ワルファリン 群 (N=151)
大出血	4 (2.6)	1 (0.6)	5 (3.3)	0 (0)	4 (2.6)	4 (2.6)	0 (0)	0 (0)
小出血	1 (0.7)	9 (5.8)	10 (6.6)	6 (3.9)	6 (3.9)	11 (7.2)	6 (4.0)	8 (5.3)
潜在的に重要な 出血	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
血小板減少症	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n (%)

無作為化から治験薬の最終投与 2 日後までに発現した有害事象の発現割合は、5 mg QD 群 85.4% (129/151 例)、10 mg QD 群 88.4% (137/155 例)、20 mg QD 群 88.1% (133/151 例)、2.5 mg BID 群 87.0% (134/154 例)、5 mg BID 群 86.3% (132/153 例)、10 mg BID 群 86.3% (132/153 例)、エノキサパリン群 86.6% (129/149 例)、ワルファリン群 88.7% (134/151 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は表 10 のとおりである。

表 10：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 8.1)	5 mg QD 群 (N=151) n (%)	10 mg QD 群 (N=155) n (%)	20 mg QD 群 (N=151) n (%)	2.5 mg BID 群 (N=154) n (%)	5 mg BID 群 (N=153) n (%)	10 mg BID 群 (N=153) n (%)	エノキサパ リン群 (N=149) n (%)	ワルファ リン群 (N=151) n (%)
有害事象発現例数	129 (85.4)	137 (88.4)	133 (88.1)	134 (87.0)	132 (86.3)	132 (86.3)	129 (86.6)	134 (88.7)
血液およびリンパ系障害	11 (7.3)	19 (12.3)	25 (16.6)	13 (8.4)	20 (13.1)	17 (11.1)	16 (10.7)	18 (11.9)
貧血	11 (7.3)	17 (11.0)	24 (15.9)	13 (8.4)	18 (11.8)	17 (11.1)	16 (10.7)	16 (10.6)
心臓障害	12 (7.9)	9 (5.8)	4 (2.6)	13 (8.4)	10 (6.5)	9 (5.9)	7 (4.7)	18 (11.9)
頻脈	7 (4.6)	6 (3.9)	4 (2.6)	5 (3.2)	7 (4.6)	7 (4.6)	7 (4.7)	8 (5.3)
胃腸障害	69 (45.7)	76 (49.0)	71 (47.0)	68 (44.2)	83 (54.2)	77 (50.3)	74 (49.7)	59 (39.1)
便秘	26 (17.2)	37 (23.9)	32 (21.2)	15 (9.7)	26 (17.0)	28 (18.3)	36 (24.2)	29 (19.2)
消化不良	5 (3.3)	1 (0.6)	6 (4.0)	4 (2.6)	11 (7.2)	3 (2.0)	8 (5.4)	5 (3.3)
悪心	40 (26.5)	37 (23.9)	44 (29.1)	45 (29.2)	41 (26.8)	47 (30.7)	43 (28.9)	39 (25.8)
嘔吐	21 (13.9)	19 (12.3)	19 (12.6)	24 (15.6)	29 (19.0)	32 (20.9)	23 (15.4)	16 (10.6)
全身障害および投与局所様 態	47 (31.1)	66 (42.6)	56 (37.1)	59 (38.3)	49 (32.0)	59 (38.6)	59 (39.6)	47 (31.1)
疲労	7 (4.6)	6 (3.9)	9 (6.0)	6 (3.9)	4 (2.6)	6 (3.9)	7 (4.7)	4 (2.6)
末梢性浮腫	17 (11.3)	28 (18.1)	23 (15.2)	17 (11.0)	14 (9.2)	20 (13.1)	26 (17.4)	14 (9.3)
発熱	27 (17.9)	28 (18.1)	21 (13.9)	31 (20.1)	23 (15.0)	23 (15.0)	28 (18.8)	22 (14.6)
障害、中毒および処置合併症	43 (28.5)	51 (32.9)	52 (34.4)	44 (28.6)	38 (24.8)	47 (30.7)	47 (31.5)	49 (32.5)
挫傷	3 (2.0)	4 (2.6)	5 (3.3)	6 (3.9)	5 (3.3)	3 (2.0)	7 (4.7)	9 (6.0)
処置による疼痛	27 (17.9)	26 (16.8)	29 (19.2)	30 (19.5)	22 (14.4)	30 (19.6)	31 (20.8)	27 (17.9)
臨床検査	36 (23.8)	39 (25.2)	32 (21.2)	49 (31.8)	34 (22.2)	42 (27.5)	32 (21.5)	44 (29.1)
体温上昇	10 (6.6)	15 (9.7)	15 (9.9)	16 (10.4)	10 (6.5)	14 (9.2)	8 (5.4)	12 (7.9)
ヘモグロビン減少	12 (7.9)	10 (6.5)	9 (6.0)	10 (6.5)	8 (5.2)	11 (7.2)	7 (4.7)	11 (7.3)
筋骨格系および結合組織障 害	28 (18.5)	36 (23.2)	32 (21.2)	37 (24.0)	39 (25.5)	31 (20.3)	32 (21.5)	34 (22.5)
関節痛	13 (8.6)	18 (11.6)	16 (10.6)	20 (13.0)	23 (15.0)	18 (11.8)	13 (8.7)	18 (11.9)
四肢痛	7 (4.6)	9 (5.8)	8 (5.3)	8 (5.2)	5 (3.3)	4 (2.6)	10 (6.7)	8 (5.3)
神経系障害	27 (17.9)	22 (14.2)	31 (20.5)	38 (24.7)	32 (20.9)	26 (17.0)	24 (16.1)	26 (17.2)
浮動性めまい	12 (7.9)	9 (5.8)	13 (8.6)	12 (7.8)	15 (9.8)	14 (9.2)	11 (7.4)	12 (7.9)
頭痛	5 (3.3)	8 (5.2)	11 (7.3)	9 (5.8)	8 (5.2)	10 (6.5)	5 (3.4)	9 (6.0)
精神障害	25 (16.6)	19 (12.3)	21 (13.9)	27 (17.5)	29 (19.0)	20 (13.1)	21 (14.1)	20 (13.2)
不眠症	11 (7.3)	11 (7.1)	16 (10.6)	20 (13.0)	21 (13.7)	10 (6.5)	13 (8.7)	12 (7.9)
腎および尿路障害	14 (9.3)	17 (11.0)	15 (9.9)	18 (11.7)	23 (15.0)	23 (15.0)	17 (11.4)	18 (11.9)
尿閉	5 (3.3)	8 (5.2)	10 (6.6)	6 (3.9)	6 (3.9)	8 (5.2)	11 (7.4)	7 (4.6)
皮膚および皮下組織障害	29 (19.2)	28 (18.1)	28 (18.5)	28 (18.2)	30 (19.6)	37 (24.2)	28 (18.8)	31 (20.5)
紅斑	10 (6.6)	4 (2.6)	7 (4.6)	6 (3.9)	11 (7.2)	14 (9.2)	10 (6.7)	9 (6.0)
そう痒症	5 (3.3)	10 (6.5)	9 (6.0)	7 (4.5)	8 (5.2)	13 (8.5)	7 (4.7)	13 (8.6)
血管障害	38 (25.2)	39 (25.2)	32 (21.2)	32 (20.8)	27 (17.6)	30 (19.6)	26 (17.4)	38 (25.2)
深部静脈血栓症	20 (13.2)	21 (13.5)	12 (7.9)	17 (11.0)	12 (7.8)	12 (7.8)	16 (10.7)	26 (17.2)

無作為化から治験薬の最終投与 2 日後までに発現した重篤な有害事象は、5 mg QD 群で 20 例、10 mg QD 群で 14 例、20 mg QD 群で 13 例、2.5 mg BID 群で 12 例、5 mg BID 群で 9 例、10 mg BID 群で 12 例、エノキサパリン群で 10 例、ワルファリン群で 9 例に認められた。2.5 mg

BID 群で 2 例（肺塞栓症・心停止、心筋梗塞）、20 mg QD 群で 1 例（悪液質）の死亡が認められた。

3) 外国人急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした第Ⅱ相試験（治験実施計画書番号：CV185017、添付資料 5.3.5.4.1<2005 年 12 月～2007 年 2 月>）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人急性症候性深部静脈血栓症患者を対象に、本薬を 12 週間反復経口投与、あるいはビタミン K 拮抗薬（以下、「VKA」）を低分子ヘパリン（以下、「LMWH」）又はフォンダパリヌクスとの併用（フォンダパリヌクス投与例はいなかった）（以下、「LMWH/VKA」）で 12 週間反復投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験（LMWH/VKA 群は非盲検）が海外の 64 施設で実施された（目標症例数：各群 130 例）。本薬の用法及び用量は、5 及び 10 mg を 1 日 2 回、又は 20 mg 1 日 1 回経口投与することとされた。VKA の用法及び用量は、PT-INR が 2.5（範囲：2.0～3.0）となるように用量を調節して 1 日 1 回 12 週間経口投与することとされ、LMWH が 1 日 1 回又は 2 回で皮下投与（VKA の投与開始から最短で 5 日間）することとされた。

主な選択基準は、急性近位静脈血栓症又は下腿静脈の上部 3 分の 1（3 分岐部）に進展する急性下腿静脈血栓症が確認され、症候性肺塞栓症を合併していない 18～90 歳の患者とされた。また、活動性の出血がなく、出血のハイリスク患者ではなく、LMWH 又は VKA の投与が禁忌となる他の疾患の既往歴のない患者とされた。

無作為化された 520 例（5 mg 群 130 例、10 mg 群 134 例、20 mg 群 128 例、LMWH/VKA 群 128 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 511 例（128 例、133 例、124 例、126 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、ベースライン及び治験薬投与 12 週時に静脈圧迫超音波検査又は肺血流スキャンが実施され有効性について判定可能とされた症例、及び治験薬投与後に深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症を発症した 476 例（117 例、125 例、116 例、118 例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、無作為化の日から治験薬の最終投与 2 日後までに発現した「症候性再発性静脈血栓塞栓症（再発性深部静脈血栓症又は致死性もしくは非致死性肺塞栓症）並びに両下肢静脈圧迫超音波検査及び肺血流スキャンにより評価した血栓による負荷の増悪（増加）の複合エンドポイント」とされた。症候性再発性静脈血栓塞栓症及び血栓による負荷の増悪の発現割合は、5 mg 群 6.0%（7/117 例）、10 mg 群 5.6%（7/125 例）、20 mg 群 2.6%（3/116 例）、LMWH/VKA 群 4.2%（5/118 例）であった。

安全性の評価期間は、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与 2 日後（非重篤な有害事象の場合）又は 30 日後（重篤な有害事象の場合）までとされた。

安全性について、「大出血又は CRNM の複合エンドポイント」の発現割合は、5 mg 群 8.6%（11/128 例）、10 mg 群 4.5%（6/133 例）、20 mg 群 7.3%（9/124 例）、LMWH/VKA 群 7.9%（10/126 例）であった。

有害事象の発現割合は、5 mg 群 60.2%（77/128 例）、10 mg 群 54.1%（72/133 例）、20 mg 群 66.1%（82/124 例）、LMWH/VKA 群 57.1%（72/126 例）であった。いずれかの群で 3%超に認められた有害事象は表 11 のとおりである。

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

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 10)	5 mg 群 (N=128) n (%)	10 mg 群 (N=133) n (%)	20 mg 群 (N=124) n (%)	LMWH/VKA 群 (N=126) n (%)
有害事象発現例数	77 (60.2)	72 (54.1)	82 (66.1)	72 (57.1)
胃腸障害	21 (16.4)	17 (12.8)	23 (18.5)	16 (12.7)
便秘	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)
下痢	3 (2.3)	4 (3.0)	9 (7.3)	2 (1.6)
悪心	4 (3.1)	2 (1.5)	5 (4.0)	2 (1.6)
嘔吐	2 (1.6)	4 (3.0)	4 (3.2)	1 (0.8)
全身障害および投与局所様態	13 (10.2)	11 (8.3)	10 (8.1)	9 (7.1)
疲労	4 (3.1)	0 (0)	2 (1.6)	1 (0.8)
末梢性浮腫	5 (3.9)	3 (2.3)	2 (1.6)	3 (2.4)
感染症および寄生虫症	22 (17.2)	13 (9.8)	17 (13.7)	24 (19.0)
蜂巣炎	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)	5 (4.0)
鼻咽頭炎	8 (6.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.4)
臨床検査	5 (3.9)	4 (3.0)	10 (8.1)	11 (8.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	2 (1.5)	4 (3.2)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	10 (7.8)	23 (17.3)	15 (12.1)	18 (14.3)
背部痛	2 (1.6)	2 (1.5)	2 (1.6)	5 (4.0)
四肢痛	2 (1.6)	12 (9.0)	5 (4.0)	3 (2.4)
神経系障害	16 (12.5)	16 (12.0)	22 (17.7)	8 (6.3)
浮動性めまい	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (4.8)	1 (0.8)
頭痛	11 (8.6)	9 (6.8)	11 (8.9)	4 (3.2)
腎および尿路障害	5 (3.9)	6 (4.5)	3 (2.4)	7 (5.6)
血尿	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.7)	9 (6.8)	10 (8.1)	8 (6.3)
呼吸困難	1 (0.8)	4 (3.0)	0 (0)	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	8 (6.3)	5 (3.8)	13 (10.5)	11 (8.7)
そう痒症	2 (1.6)	0 (0)	4 (3.2)	1 (0.8)
血管障害	6 (4.7)	10 (7.5)	6 (4.8)	7 (5.6)
血腫	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (3.2)

重篤な有害事象は、5 mg 群で 16 例、10 mg 群で 11 例、20 mg 群で 20 例、LMWH/VKA 群で 16 例に認められた。死亡例は、5 mg 群で 4 例（自殺既遂、肺癌・脳転移、結腸癌、卵巣癌）、10 mg 群で 2 例（腭新生物、再発膀胱癌による多臓器不全）、20 mg 群で 2 例（セミノーマ・腎不全、腭癌）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 mg 群で 9 例、10 mg 群で 6 例、20 mg 群で 11 例、LMWH/VKA 群で 5 例に認められた。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験 (ARISTOTLE) (治験実施計画書番号：CV185030、添付資料 5.3.5.1.2<2006 年 12 月～2011 年 5 月>)

有効性について本薬の用量調節ワルファリンに対する非劣性を検討する目的で、国内外の非弁膜症性心房細動患者を対象に、本薬 5 mg を 1 日 2 回（①80 歳以上、②体重 60 kg 以下、③血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上のうち、2 つ以上に該当する患者は 2.5 mg を 1 日 2 回）又はワルファリンを 1 日 1 回 (PT-INR の目標範囲：2.0～3.0、70 歳以上の日本人被験者は 2.0～2.6)

反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本を含む 40 カ国の 1,053 施設で実施された（目標症例数：計 18,000 例、各群 9,000 例）。

無作為化前に VKA を使用していた場合、無作為化までに VKA の投与を中止するか、用量を減量し、PT-INR が 2.0 を下回るまで治験薬を投与しないこととされた。また、治験実施施設及び試験開始前の VKA 投与歴の有無を因子とした層別割付が行われた。

無作為化後、本薬+ワルファリンプラセボ又は本薬プラセボ+ワルファリンのいずれかを投与することとされた。

主要有効性イベントとされた脳卒中（虚血性、出血性又は特定不能）又は全身性塞栓症が 448 例集積した時点で試験を終了する計画とされた。主要有効性イベント 448 例の集積達成前に治験薬投与を中止した被験者では、3 ヶ月毎に電話による追跡調査を治験薬最終投与 30 日後又は有効性評価のカットオフ日（2011 年 1 月 30 日）のいずれか遅い日まで行った。

主な選択基準は、脳卒中のリスク因子（①75 歳以上、②脳卒中、TIA、全身性塞栓症のいずれかの病歴、③症候性うっ血性心不全又は左室駆出率（以下、「LVEF」）40%以下の左室機能不全、④糖尿病、⑤薬物治療を要する高血圧）を 1 つ以上有する 18 歳以上の心房細動患者とされた。主な除外基準は、臨床的に明らかな僧帽弁狭窄症（中等度又は重度）、他の理由で常時抗凝固療法が必要とされる状態（例：人工機械心臓弁）、165 mg/日を超えるアスピリン治療が必要、アスピリンとチエノピリジンの併用療法中、重度腎機能障害（血清クレアチニン値 2.5 mg/dL 超又は CL_{CR} の推定値 25 mL/min 未満）等であった。

①試験全体の成績

無作為化された 18,201 例（本薬群 9,120 例、ワルファリン群 9,081 例、以下同順）がランダム化集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。このうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 18,140 例（9,088 例、9,052 例）が治験薬投与集団とされ、安全性解析対象集団とされた。試験中止例は、4,803 例（2,310 例、2,493 例）であり、主な中止理由は、被験者からの治験中止依頼（921 例、989 例）、有害事象（679 例、738 例）であった。

ベースライン時の CHADS₂ スコア平均値はいずれの群でも 2.1 であり、VKA 投与歴なしの被験者の割合は、本薬群 42.9%（3,912/9,120 例）、ワルファリン群 42.8%（3,888/9,081 例）であった。

無作為化された被験者における本薬又は本薬プラセボの用法・用量及び関連する患者背景は表 12 のとおりであった。

表 12：本薬又は本薬プラセボの用法・用量及び関連する患者背景
：ランダム化集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=9,120)	ワルファリン群 (N=9,081)
本薬又は本薬プラセボの用法・用量 ^a		
5.0 mg 1 日 2 回投与	8,692 (95.3)	8,678 (95.6)
2.5 mg 1 日 2 回投与	428 (4.7)	403 (4.4)
減量投与規定因子		
年齢 80 歳以上	1,225 (13.4)	1,211 (13.3)
体重 60 kg 以下	1,018 (11.2)	967 (10.6)
血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上	626 (6.9)	615 (6.8)
減量投与規定因子保有数 ^a		
0 個	6,675 (73.2)	6,681 (73.6)
1 個	2,032 (22.3)	2,014 (22.2)
2 個	402 (4.4)	379 (4.2)
3 個	11 (0.1)	7 (<0.1)

n (%)

a：本薬又は本薬プラセボの用法・用量は、音声自動応答システム（以下、「IVRS」）への入力情報に基づいて施設が割付けした結果であり、減量投与規定因子保有数はベースライン時点での測定値として症例報告書（以下、「CRF」）に記載された項目の集計結果である。IVRS と CRF では、生年月日、体重、血清クレアチニン値の取扱いに差異があったことから、2.5 mg 1 日 2 回投与された症例数と減量投与規定因子を 2 個以上有する症例数は一致していない。

治験薬の平均投与期間は本薬群、ワルファリン群ともに約 1.7 年であり、総曝露期間は本薬群 15,534 人・年、ワルファリン群 15,184 人・年であった。すべての PT-INR 値（用量調整中、中断中又は投与中）を対象として、あらかじめ規定された解析において、ワルファリン群に割り付けられた被験者の治療域内時間（以下、「TTR」）の中央値は 60.5%、試験の最初の 7 日間及びワルファリンの中断を除外すると、66.0%であった。

i) 有効性

有効性の主要評価項目は、無作為化の日から有効性カットオフ日までにおける「脳卒中（出血性、虚血性又は特定不能）又は全身性塞栓症の複合エンドポイント」の初発までの期間、副次評価項目は、「脳卒中（出血性、虚血性又は特定不能）」、「全身性塞栓症」、「全死亡」、「脳卒中（出血性、虚血性又は特定不能）、全身性塞栓症又は大出血の複合エンドポイント」、「脳卒中（出血性、虚血性又は特定不能）、全身性塞栓症又は全死亡の複合エンドポイント」、「脳卒中（出血性、虚血性又は特定不能）、全身性塞栓症、大出血又は全死亡の複合エンドポイント」、「脳卒中（出血性、虚血性又は特定不能）、全身性塞栓症、心筋梗塞又は全死亡の複合エンドポイント」、「ワルファリン投与歴がない被験者での脳卒中（出血性、虚血性又は特定不能）、全身性塞栓症又は大出血の複合エンドポイント」の初発までの期間とされた。有効性評価項目の発現割合及び発現率は表 13 のとおりであった。ランダム化集団における有効性の主要評価項目のイベント発現率（発現割合）は、本薬群 1.27%/年（212/9,120 例）、ワルファリン群 1.60%/年（265/9,081 例）であり、Cox 比例ハザードモデル（治験実施施設及び VKA 投与歴の有無により層別、以下同様）に基づき求められた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（ハザード比の両側 95%信頼区間）は 0.79（0.66～0.95）であり、ハザード比の両側

95%信頼区間の上限は非劣性の許容限界値とされた 1.38 を下回った*。同様に、主要評価項目について、Cox 比例ハザードモデルに基づき求められた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（ハザード比の両側 99%信頼区間）は 0.79（0.62～1.00）であり、ハザード比の両側 99%信頼区間の上限は非劣性の許容限界値とされた 1.44 を下回った*。

表 13：無作為化の日から有効性カットオフ日までの有効性評価項目の発現割合及び発現率
：ランダム化集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=9,120)	ワルファリン群 (N=9,081)
脳卒中/全身性塞栓症（例数（%））	212 (2.32)	265 (2.92)
発現率（%/年）	1.27	1.60
虚血性又は特定不能の脳卒中（例数（%））	162 (1.78)	175 (1.93)
発現率（%/年）	0.97	1.05
出血性脳卒中（例数（%））	40 (0.44)	78 (0.86)
発現率（%/年）	0.24	0.47
全身性塞栓症（例数（%））	15 (0.16)	17 (0.19)
発現率（%/年）	0.09	0.10
全死亡（例数（%））	603 (6.61)	669 (7.37)
発現率（%/年）	3.52	3.94
心血管死（例数（%））	308 (3.38)	344 (3.79)
発現率（%/年）	1.80	2.02
非心血管死（例数（%））	196 (2.15)	208 (2.29)
発現率（%/年）	1.14	1.22
死因不明（例数（%））	99 (1.09)	117 (1.29)
発現率（%/年）	0.58	0.69
心筋梗塞（例数（%））	90 (0.99)	102 (1.12)
発現率（%/年）	0.53	0.61

Kaplan-Meier 曲線で示す無作為化の日から有効性カットオフ日までの時間に対する脳卒中又は全身性塞栓症の発現状況は図 3 のとおりである。

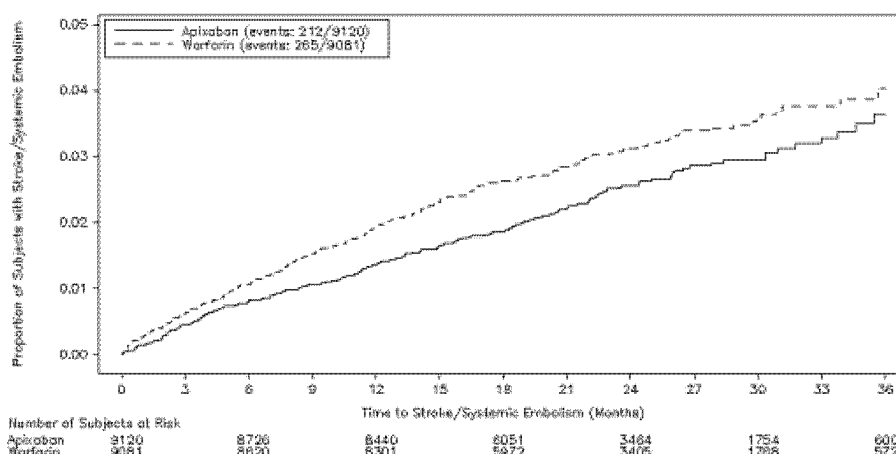


図 3：無作為化の日から有効性カットオフ日までの時間に対する脳卒中又は全身性塞栓症の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団（提出資料一部改変）

*主要な解析として、各地域の規制当局の異なる見解を反映した以下の 2 通りの解析が計画された。①本薬群のワルファリン群に対するハザード比の両側 95%信頼区間の上限が非劣性の許容限界値 1.38 を下回るか否かを検討する。②本薬群のワルファリン群に対するハザード比の両側 99%信頼区間の上限が非劣性の許容限界値 1.44 を下回るか否かを検討する。

ii) 安全性

安全性の各評価項目に対する評価期間は、国内第Ⅱ相試験（CV185067 試験）と同様とされた。安全性の主要評価項目は、「ISTH 基準による大出血」の初発までの期間、副次評価項目は、「ISTH 基準による大出血又は CRNM の複合エンドポイント」、「治験責任医師の報告によるすべての出血」の初発までの期間とされた。安全性評価項目の発現割合及び発現率は表 14 のとおりであった。

表 14：安全性評価項目の発現割合及び発現率：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=9,088)	ワルファリン群 (N=9,052)
ISTH 基準による大出血（例数 (%)）	327 (3.60)	462 (5.10)
発現率 (%/年)	2.13	3.09
出血による死亡及び致死性の出血性脳卒中（例数 (%)）	10 (0.11)	37 (0.41)
発現率 (%/年)	0.06	0.24
重要部位の出血（例数 (%)）	91 (1.00)	158 (1.75)
発現率 (%/年)	0.59	1.04
2 g/dL 以上のヘモグロビン減少（例数 (%)）	165 (1.82)	222 (2.45)
発現率 (%/年)	1.07	1.47
濃厚赤血球 2 単位以上の輸血（例数 (%)）	70 (0.77)	101 (1.12)
発現率 (%/年)	0.45	0.67
ISTH 基準による大出血又は CRNM（例数 (%)）	613 (6.75)	877 (9.69)
発現率 (%/年)	4.07	6.01
全出血（例数 (%)）	2,356 (25.92)	3,060 (33.80)
発現率 (%/年)	18.08	25.82

有害事象の発現割合は、本薬群 81.5% (7,406/9,088 例)、ワルファリン群 83.1% (7,521/9,052 例) であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15：いずれかの群で3%以上に発現した有害事象の発現割合：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 14.0)	本薬群 (N=9,088) n (%)	ワルファリン群 (N=9,052) n (%)
有害事象発現例数	7,406 (81.5)	7,521 (83.1)
感染症および寄生虫症	3,416 (37.6)	3,495 (38.6)
鼻咽頭炎	763 (8.4)	779 (8.6)
尿路感染	512 (5.6)	532 (5.9)
気管支炎	503 (5.5)	516 (5.7)
上気道感染	436 (4.8)	456 (5.0)
インフルエンザ	362 (4.0)	333 (3.7)
肺炎	324 (3.6)	385 (4.3)
胃腸障害	2,471 (27.2)	2,641 (29.2)
下痢	585 (6.4)	584 (6.5)
悪心	282 (3.1)	286 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2,115 (23.3)	2,245 (24.8)
呼吸困難	605 (6.7)	649 (7.2)
鼻出血	560 (6.2)	685 (7.6)
咳嗽	495 (5.4)	505 (5.6)
心臓障害	2,055 (22.6)	1,986 (21.9)
心房細動	496 (5.5)	473 (5.2)
心不全	481 (5.3)	453 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	1,984 (21.8)	2,071 (22.9)
関節痛	447 (4.9)	463 (5.1)
背部痛	433 (4.8)	506 (5.6)
四肢痛	320 (3.5)	325 (3.6)
神経系障害	1,972 (21.7)	2,044 (22.6)
浮動性めまい	663 (7.3)	709 (7.8)
頭痛	482 (5.3)	485 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1,912 (21.0)	1,912 (21.1)
末梢性浮腫	611 (6.7)	663 (7.3)
疲労	392 (4.3)	381 (4.2)
胸痛	347 (3.8)	357 (3.9)
傷害、中毒および処置合併症	1,540 (16.9)	1,839 (20.3)
転倒	321 (3.5)	395 (4.4)
挫傷	301 (3.3)	482 (3.3)
血管障害	1,212 (13.3)	1,440 (15.9)
高血圧	386 (4.2)	409 (4.5)
血腫	224 (2.5)	424 (4.7)
腎および尿路傷害	881 (9.7)	945 (10.4)
血尿	338 (3.7)	408 (4.5)
血液およびリンパ系障害	463 (5.1)	477 (5.3)
貧血	270 (3.0)	265 (2.9)

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 35.0% (3,182/9,088 例)、ワルファリン群 36.5% (3,302/9,052 例) であり、いずれかの群で 1%超に発現した事象は表 16 のとおりであった。

表 16：いずれかの群で 1%超に発現した重篤な有害事象の発現割合：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 14.0)	本薬群 (N=9,088) n (%)	ワルファリン群 (N=9,052) n (%)
有害事象発現例数	3,182 (35.0)	3,302 (36.5)
心臓障害	1,278 (14.1)	1,231 (13.6)
心不全	310 (3.4)	301 (3.3)
心房細動	301 (3.3)	287 (3.2)
うっ血性心不全	171 (1.9)	175 (1.9)
不安定狭心症	112 (1.2)	87 (1.0)
感染症および寄生虫症	598 (6.6)	622 (6.9)
肺炎	202 (2.2)	231 (2.6)
神経系障害	458 (5.0)	465 (5.1)
虚血性脳卒中	91 (1.0)	76 (0.8)

治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに、死亡例は、本薬群で 429/9,088 例 (4.7%)、ワルファリン群で 468/9,052 例 (7.9%) に認められ、いずれかの群で発現割合が 0.1%以上であった死亡に至った重篤な有害事象は、突然死（本薬群 0.6% (57/9,088 例)、ワルファリン群 0.6% (50/9,052 例)、以下同順）、心不全（0.4% (37/9,088 例)、0.5% (43/9,052 例)）、心筋梗塞（0.3% (29/9,088 例)、0.2% (21/9,052 例)）、心突然死（0.3% (30/9,088 例)、0.2% (18/9,052 例)）、心停止（0.3% (25/9,088 例)、0.2% (18/9,052 例)）、肺炎（0.3% (23/9,088 例)、0.3% (30/9,052 例)）、死亡（0.2% (16/9,088 例)、0.3% (26/9,052 例)）、虚血性脳卒中（0.2% (14/9,088 例)、0.2% (15/9,052 例)）、出血性脳卒中（0.1% (10/9,088 例)、0.3% (23/9,052 例)）、うっ血性心不全（0.1%未満 (9/9,088 例)、0.2% (17/9,052 例)）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 7.6% (688/9,088 例)、ワルファリン群 8.4% (758/9,052 例)であった。いずれかの群で 10 例以上に認められた事象は、虚血性脳卒中（本薬群 24 例、ワルファリン群 17 例、以下同順）、血尿（21 例、18 例）、胃腸出血（20 例、19 例）、心筋梗塞（19 例、10 例）、鼻出血（17 例、14 例）、TIA（17 例、5 例）、心不全（16 例、20 例）、貧血（15 例、16 例）、そう痒症（15 例、4 例）、直腸出血（12 例、6 例）、不安定狭心症（10 例、8 例）、肺炎（6 例、21 例）、硬膜下血腫（3 例、15 例）、血腫（4 例、13 例）であった。

②日本人部分集団の成績

国内では、本試験は、2017 年 1 月から 2018 年 12 月にかけて 40 施設で実施された（日本人の目標症例数：300 例）。計 336 例の日本人患者が無作為化され（本薬群 161 例、ワルファリン群 175 例、以下同順）、そのうち 335 例（160 例、175 例）に治験薬が投与された。試験中止例は、本薬群 29 例、ワルファリン群 53 例であり、主な中止理由は有害事象（17 例、30 例）、被験者からの治験中止依頼（7 例、17 例）であった。ベースライン時の CHADS₂ スコアの平均値は、いずれの群でも 2.0 であり、VKA 投与歴なしの被験者の割合は、本薬群 16.1% (26/161 例)、ワルファリン群 21.1% (37/175 例)であった。

無作為化された被験者における本薬又は本薬プラセボの用法・用量及び関連する患者背景は表 17 のとおりであった。

表 17：本薬又は本薬プラセボの用法・用量及び関連する患者背景：ランダム化集団における日本人部分集団
(提出資料一部改変)

	本薬群 (N=161)	ワルファリン群 (N=175)
本薬又は本薬プラセボの用法・用量 ^a		
5.0 mg 1 日 2 回投与	151 (93.8)	161 (92.0)
2.5 mg 1 日 2 回投与	10 (6.2)	14 (8.0)
減量投与規定因子		
年齢 80 歳以上	14 (8.7)	20 (11.4)
体重 60 kg 以下	58 (36.0)	67 (38.3)
血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上	8 (5.0)	6 (3.4)
減量投与規定因子保有数 ^a		
0 個	90 (55.9)	95 (54.3)
1 個	62 (38.5)	67 (38.3)
2 個	9 (5.6)	13 (7.4)
3 個	0 (0)	0 (0)

n (%)

a：本薬又は本薬プラセボの用法・用量は、IVRS への入力情報に基づいて施設が割付けした結果であり、減量投与規定因子保有数はベースライン時点での測定値として CRF に記載された項目の集計結果である。IVRS と CRF では、生年月日、体重、血清クレアチニン値の取扱いに差異があったことから、2.5 mg 1 日 2 回投与された症例数と減量投与規定因子を 2 個以上有する症例数は一致していない。

治験薬の平均投与期間の中央値は本薬群約 2.0 年、ワルファリン群約 1.8 年であり、総曝露期間は、本薬群 318.8 人・年、ワルファリン群 305.9 人・年であった。試験開始後 7 日間及びワルファリン投与の中断時期を除外したときのワルファリン群の TTR の中央値は、PT-INR の目標値 2.0～3.0 として算出すると 67.0%、70 歳以上の高齢者の目標値を 1.6～2.6 とすると 69.9% であった。

i) 有効性

無作為化の日から有効性カットオフ日までにおける有効性評価項目の発現割合及び発現率は表 18 のとおりであった。

表 18：無作為化の日から有効性カットオフ日までにおける有効性評価項目の発現割合及び発現率
：ランダム化集団における日本人部分集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=161)	ワルファリン群 (N=175)
脳卒中/全身性塞栓症（例数（%））	3 (1.86)	6 (3.43)
発現率（%/年）	0.87	1.67
虚血性又は特定不能の脳卒中（例数（%））	3 (1.86)	4 (2.29)
発現率（%/年）	0.87	1.11
出血性脳卒中（例数（%））	0 (0)	2 (1.14)
発現率（%/年）	0	0.55
全身性塞栓症（例数（%））	0 (0)	0 (0)
発現率（%/年）	0	0
全死亡（例数（%））	6 (3.73)	11 (6.29)
発現率（%/年）	1.74	3.02
心血管死（例数（%））	2 (1.24)	2 (1.14)
発現率（%/年）	0.58	0.55
非心血管死（例数（%））	3 (1.86)	6 (3.43)
発現率（%/年）	0.87	1.65
死因不明（例数（%））	1 (0.62)	3 (1.71)
発現率（%/年）	0.29	0.82
心筋梗塞（例数（%））	0 (0)	1 (0.57)
発現率（%/年）	0	0.28

ii) 安全性

安全性評価項目の発現割合及び発現率は表 19 のとおりであった。

表 19：安全性評価項目の発現割合及び発現率：治験薬投与集団における日本人部分集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=160)	ワルファリン群 (N=175)
ISTH 基準による大出血（例数（%））	4 (2.50)	18 (10.29)
発現率（%/年）	1.26	5.99
出血による死亡及び致死性の出血性脳卒中（例数（%））	0 (0)	2 (1.14)
発現率（%/年）	0	0.65
重要部位の出血（例数（%））	1 (0.63)	7 (4.00)
発現率（%/年）	0.31	2.30
24 時間以上の 2 g/dL 以上のヘモグロビン減少（例数（%））	2 (1.25)	9 (5.14)
発現率（%/年）	0.63	2.96
濃厚赤血球 2 単位以上の輸血（例数（%））	0 (0)	0 (0)
発現率（%/年）	0	0
ISTH 基準による大出血又は CRNM（例数（%））	6 (3.75)	23 (13.14)
発現率（%/年）	1.90	7.86
全出血（例数（%））	51 (31.88)	82 (46.86)
発現率（%/年）	20.95	40.13

有害事象の発現割合は、本薬群 96.3%（154/160 例）、ワルファリン群 96.6%（169/175 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20：いずれかの群で3%以上に発現した有害事象の発現割合
：治験薬投与集団における日本人部分集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA version 14.0）	本薬群 （N=160） n（%）	ワルファリン群 （N=175） n（%）
有害事象発現例数	154（96.3）	169（96.6）
感染症および寄生虫症	98（61.3）	99（56.6）
鼻咽頭炎	85（53.1）	78（44.6）
肺炎	2（1.3）	8（4.6）
胃腸炎	5（3.1）	4（2.3）
胃腸障害	80（50.0）	88（50.3）
下痢	14（8.8）	19（10.9）
悪心	5（3.1）	1（0.6）
便秘	14（8.8）	14（8.0）
嘔吐	5（3.1）	2（1.1）
上腹部痛	10（6.3）	6（3.4）
歯肉出血	3（1.9）	7（4.0）
歯周炎	9（5.6）	5（2.9）
結腸ポリープ	7（4.4）	12（6.9）
胃炎	7（4.4）	6（3.4）
逆流性食道炎	6（3.8）	2（1.1）
消化不良	5（3.1）	1（0.6）
痔核	5（3.1）	4（2.3）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36（22.5）	51（29.1）
鼻出血	14（8.8）	27（15.4）
咳嗽	1（0.6）	7（4.0）
口腔咽頭痛	5（3.1）	1（0.6）
心臓障害	19（11.9）	20（11.4）
心房細動	0（0）	4（2.3）
心不全	2（1.3）	6（3.4）
筋骨格系および結合組織障害	57（35.6）	55（31.4）
関節痛	7（4.4）	12（6.9）
背部痛	19（11.9）	21（12.0）
四肢痛	6（3.8）	3（1.7）
変形性関節症	3（1.9）	7（4.0）
筋骨格硬直	6（3.8）	4（2.3）
筋肉痛	6（3.8）	4（2.3）
関節周囲炎	5（3.1）	1（0.6）
変形性脊椎症	5（3.1）	4（2.3）
神経系障害	34（21.3）	44（25.1）
浮動性めまい	9（5.6）	9（5.1）
頭痛	5（3.1）	12（6.9）
一般・全身障害および投与部位の状態	30（18.8）	32（18.3）
末梢性浮腫	9（5.6）	12（6.9）
胸痛	5（3.1）	3（1.7）
浮腫	6（3.8）	1（0.6）
胸部不快感	5（3.1）	3（1.7）
傷害、中毒および処置合併症	46（28.8）	61（34.9）
挫傷	18（11.3）	20（11.4）
裂傷	3（1.9）	9（5.1）
擦過傷	2（1.3）	7（4.0）
血管障害	16（10.0）	19（10.9）
高血圧	10（6.3）	9（5.1）
代謝および栄養障害	30（18.8）	27（15.4）
糖尿病	8（5.0）	10（5.7）
食欲減退	6（3.8）	2（1.1）
高尿酸血症	5（3.1）	6（3.4）

表 20：いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象の発現割合
：治験薬投与集団における日本人部分集団（提出資料一部改変）

皮膚および皮下組織障害	42 (26.3)	57 (32.6)
発疹	3 (1.9)	11 (6.3)
そう痒症	8 (5.0)	5 (2.9)
皮下出血	11 (6.9)	14 (8.0)
湿疹	7 (4.4)	6 (3.4)
紫斑	1 (0.6)	6 (3.4)
腎および尿路障害	16 (10.0)	22 (12.6)
血尿	5 (3.1)	6 (3.4)
眼障害	26 (16.3)	29 (16.6)
白内障	10 (6.3)	8 (4.6)
結膜出血	8 (5.0)	7 (4.0)
臨床検査	27 (16.9)	22 (12.6)
便潜血陽性	6 (3.8)	2 (1.1)
血中尿酸増加	5 (3.1)	2 (1.1)
生殖系および乳房障害	15 (9.4)	10 (5.7)
良性前立腺肥大症	11 (6.9)	6 (3.4)
精神障害	8 (5.0)	8 (4.6)
不眠症	7 (4.4)	4 (2.3)

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 31.9% (51/160 例)、ワルファリン群 34.3% (60/175 例) であり、いずれかの群で 1%超に認められた事象は表 21 のとおりであった。

表 21：いずれかの群で 1%超に発現した重篤な有害事象の発現割合
：治験薬投与集団における日本人部分集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 14.0)	本薬群 (N=160) n (%)	ワルファリン群 (N=175) n (%)
有害事象発現例数	51 (31.9)	60 (34.3)
心臓障害	8 (5.0)	10 (5.7)
心不全	0 (0)	3 (1.7)
心房細動	0 (0)	2 (1.1)
うっ血性心不全	2 (1.3)	1 (0.6)
不安定狭心症	1 (0.6)	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	8 (5.0)	10 (5.7)
肺炎	2 (1.3)	6 (3.4)

治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに認められた死亡の発現割合は、本薬群 5/160 例（死因：外傷、心不全、悪性腫瘍、心筋梗塞、その他の非心血管死、不明各 1 例）、ワルファリン群 4/175 例（死因：悪性腫瘍、脳卒中、出血、心不全各 1 例）であった。死亡に至った重篤な有害事象の内訳は、本薬群で、心筋梗塞、心室細動、死亡、交通事故、転移性肝癌、くも膜下出血、自殺既遂であり、ワルファリン群で、不安定狭心症、うっ血性心不全、肺の悪性新生物、脳幹出血、上部消化管出血、肺炎、出血性ショックであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 10.6% (17/160 例)、ワルファリン群 17.7% (31/175 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、脳梗塞（本薬群 1 例、ワルファリン群 3 例、以下同順）、心不全（0 例、2 例）、うっ血性心不全（2 例、0 例）、血胸（0 例、2 例）、肺炎（0 例、2 例）であった。

2) VKA が無効又は不適応の非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験 (AVERROES)

(治験実施計画書番号：CV185048、添付資料 5.3.5.1.6<2007 年 8 月～実施中>)

有効性について本薬のアスピリンに対する優越性を検証する目的で、VKA が無効又は不適応の非弁膜症性心房細動患者を対象に、本薬 5 mg を 1 日 2 回 (①80 歳以上、②体重 60 kg 以下、③血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上のうち、2 つ以上に該当する患者は 2.5 mg を 1 日 2 回) 又はアスピリン 81～324 mg を 1 日 1 回反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 36 カ国の 526 施設で実施された (目標症例数：5,600 例、各群 2,800 例)。

本試験の二重盲検期間は、有効性の主要イベントとされた脳卒中 (虚血性、出血性又は特定不能) 又は全身性塞栓症が 226 例集積するまでとされた。なお、本試験では 2 回の中間解析が計画されており、1 回目の中間解析 (期待イベント数の約 50%が集積された時点で有効性の主要評価項目について有意水準両側 0.00006 (modified Haybittle-Peto boundary を用いて設定) で検定を実施) 及びその 3 ヶ月後に実施された解析のいずれにおいても本薬のアスピリンに対する優越性が認められたため、データモニタリング委員会は本薬が有効性において優れているとして 2010 年 3 月 31 日に本試験の早期中止を勧告した。その結果、本試験の二重盲検期間が 2010 年 9 月 20 日に終了した。

主な選択基準は、脳卒中のリスク因子 (①脳卒中又は TIA の病歴の既往、②75 歳以上、③治療中の高血圧症、④糖尿病、⑤心不全 (組入れ時に NYHA 心機能分類Ⅱ以上)、⑥組入れ 6 ヶ月以内に LVEF 35%以下、⑦末梢動脈疾患を 1 つ以上有し、スクリーニング時又は組入れ前 6 ヶ月以内に発作性、持続性又は永続性心房細動が確認された、VKA を服薬中でない 50 歳以上の患者とされた。

無作為化された 5,598 例 (本薬群 2,807 例、アスピリン群 2,791 例、以下同順) がランダム化集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。このうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 5,578 例 (2,798 例、2,780 例) が治験薬投与集団とされ、安全性解析対象集団とされた。本薬群に無作為化された被験者のうち、93.6% (2,628/2,807 例) が 5 mg 1 日 2 回投与、6.4% (179/2,807 例) が 2.5 mg 1 日 2 回投与とされた。試験中止例は、本薬群 558 例、アスピリン群 649 例であり、主な中止理由は有害事象 (174 例、260 例)、被験者からの治験中止依頼 (156 例、171 例) であった。無作為化された被験者のうち、VKA が不適応と確認された患者が 39.6%、VKA 投与歴はないが VKA 投与が不適応と予想された患者が 60.4%であった。無作為化された被験者における本薬又は本薬プラセボの用法・用量及び関連する患者背景は表 22 のとおりであった。

表 22：本薬又は本薬プラセボの用法・用量及び関連する患者背景：ランダム化集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=2,807)	アスピリン群 (N=2,791)
本薬又は本薬プラセボの用法・用量 ^a		
5.0 mg 1 日 2 回投与	2,628 (93.6)	2,609 (93.5)
2.5 mg 1 日 2 回投与	179 (6.4)	182 (6.5)
減量投与規定因子		
年齢 80 歳以上	455 (16.2)	499 (17.9)
体重 60 kg 以下	459 (16.4)	422 (15.1)
血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上	170 (6.1)	186 (6.7)
減量投与規定因子保有数 ^a		
0 個	1,911 (68.1)	1,872 (67.1)
1 個	714 (25.4)	735 (26.3)
2 個	176 (6.3)	180 (6.4)
3 個	6 (0.2)	4 (0.1)

n (%)

a：本薬又は本薬プラセボの用法・用量は、IVRS への入力情報に基づいて施設が割付けした結果であり、減量投与規定因子保有数はベースライン時点での測定値として CRF に記載された項目の集計結果である。IVRS と CRF では、生年月日、体重、血清クレアチニン値の取扱いに差異があったことから、2.5 mg 1 日 2 回投与された症例数と減量投与規定因子を 2 個以上有する症例数は一致していない。

二重盲検期間における治験薬の平均投与期間は本薬群 59.5 週間、アスピリン群 59.1 週間であり、総曝露期間は本薬群 3,192.8 人・年、アスピリン群 3,150.4 人・年であった。

有効性の主要評価項目は、無作為化の日から二重盲検期間の有効性カットオフ日（2010 年 5 月 28 日）までにおける「脳卒中（虚血性、出血性又は特定不能）又は全身性塞栓症の複合エンドポイント」の初発までの期間とされた。ランダム化集団における有効性の主要評価項目のイベント発現率は、本薬群 1.62%/年（51/2,807 例）、アスピリン群 3.63%/年（113/2,791 例）であり、log rank 検定により群間比較したところ、本薬群のアスピリン群に対する優越性が認められた（ $p < 0.00001$ 、中間解析時の有意水準は両側 0.00006）。Cox 比例ハザードモデルに基づき求められた本薬群のアスピリン群に対するハザード比（ハザード比の両側 95%信頼区間）は 0.45（0.32～0.62）であった。有効性評価項目の発現割合は表 23 のとおりであった。

表 23：無作為化の日から有効性カットオフ日までにおける有効性評価項目の発現割合：ランダム化集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=2,807)	アスピリン群 (N=2,791)
脳卒中/全身性塞栓症	51 (1.82)	113 (4.05)
虚血性脳卒中	31 (1.10)	86 (3.08)
出血を伴う虚血性脳卒中	4 (0.14)	9 (0.32)
出血性脳卒中	6 (0.21)	9 (0.32)
特定不能の脳卒中	9 (0.32)	4 (0.14)
全身性塞栓症	2 (0.07)	13 (0.47)

n (%)

Kaplan-Meier 曲線で示す無作為化の日から有効性カットオフ日までの時間に対する脳卒中又は全身性塞栓症の発現状況は図 4 のとおりである。

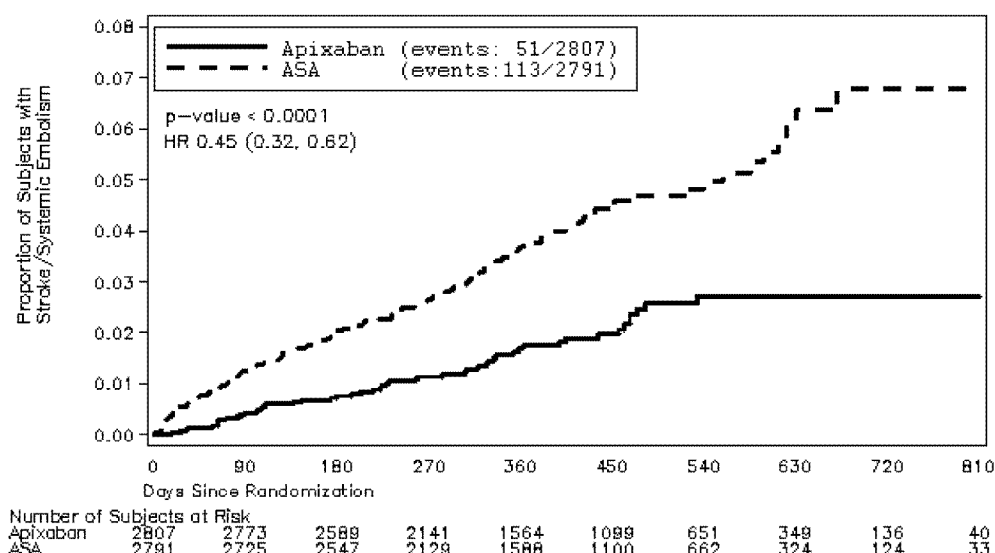


図4：無作為化の日から有効性カットオフ日までの時間に対する脳卒中又は全身性塞栓症の Kaplan-Meier 曲線：ランダム化集団（提出資料一部改変）

安全性の主要評価項目は、二重盲検期間における「大出血」の初発までの期間、副次評価項目は、「大出血又は CRNM の複合エンドポイント」、「全出血」の初発までの期間とされた。安全性評価項目の発現割合及び発現率は表 24 のとおりであった。

表 24：二重盲検期間における安全性評価項目の発現割合及び発現率：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=2,798)	アスピリン群 (N=2,780)
大出血（例数（%））	45（1.61）	29（1.04）
発現率（%/年）	1.41	0.92
大出血又は CRNM（例数（%））	140（5.00）	101（3.63）
発現率（%/年）	4.46	3.24
全出血（例数（%））	325（11.62）	250（8.99）
発現率（%/年）	10.85	8.32

二重盲検期間に発現した有害事象の発現割合は、本薬群 65.5%（1,833/2,798 例）、アスピリン群 69.2%（1,925/2,780 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は、心房細動（本薬群 4.7%、アスピリン群 4.6%、以下同順）、浮動性めまい（3.9%、5.2%）、呼吸困難（3.9%、5.1%）、頭痛（3.5%、3.3%）、心不全（3.2%、4.0%）、鼻咽頭炎（3.2%、2.9%）、末梢性浮腫（3.1%、3.8%）、咳嗽（3.0%、3.5%）、高血圧（2.9%、3.7%）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 23.5%（657/2,798 例）、アスピリン群 28.9%（804/2,780 例）であり、いずれかの群で 1%超に認められた事象は、心房細動（2.6%、2.5%）、心不全（2.1%、2.7%）、うっ血性心不全（1.4%、1.0%）、肺炎（1.3%、2.0%）、虚血性脳卒中（0.7%、1.7%）、脳血管発作（0.6%、1.4%）であった。

二重盲検期間の治験薬投与開始から治験薬最終投与 30 日後までに認められた死亡は、本薬群 91/2,798 例（3.3%）、アスピリン群 115/2,780 例（4.1%）であり、いずれかの群で 0.1%超に発現した死亡に至った重篤な有害事象は、死亡（本薬群 0.5%、アスピリン群 0.3%、以下同順）、突然死（0.3%、0.4%）、脳血管発作（0.3%、0.1%未満）、肺炎（0.3%、0.2%）、うっ血性心

不全（0.2%、0.1%未満）、心不全（0.2%、0.2%）、心筋梗塞（0.2%、0.3%）、急性心筋梗塞（0.1%、0.4%）、虚血性脳卒中（0.1%未満、0.3%）、心停止（0.1%未満、0.3%）、呼吸不全（0.1%未満、0.3%）であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 9.5%（266/2,798 例）、アスピリン群 13.0%（362/2,780 例）であり、主な中止に至った有害事象は、本薬群では、脳血管障害、虚血性脳卒中及び心房細動、アスピリン群では、脳血管障害、虚血性脳卒中及び TIA であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

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

申請者は、以下のように回答した。現在、本邦では、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法に用いる薬剤として、ワルファリン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（以下、「ダビガトラン」）及びリバーロキサバンが承認されており、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）」（*Circ J* 72 Suppl IV:1581-638, 2008）、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）」（2008 年度合同研究班報告）、「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント（2011 年）」（「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）」策定班 班長 小川聡、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）」策定班 班長 堀正二）において、非弁膜症性心房細動患者に対しては、塞栓症リスク（脳卒中あるいは TIA の既往、75 歳以上、うっ血性心不全、高血圧、冠動脈疾患及び糖尿病）に応じて、ワルファリンあるいはダビガトランによる抗凝固療法を基礎治療として行うことが推奨されている。なお、リバーロキサバンはいずれのガイドラインの公表時にも未承認であった。ワルファリンでは、PT-INR 測定によるモニタリングが不可欠となるが、年齢、合併症等の患者側の要因に加え、ビタミン K を含む飲食物や併用薬剤の影響を受ける、抗凝固作用の発現や消失には数日を要するといった特徴により、至適用量の個体差が大きく、個体内変動もあるため、PT-INR のコントロールは容易ではない。このような点が原因となり、ワルファリン治療が必要な病態の患者においても、ワルファリンの十分な使用がなされていない現状がある。本薬のメリットとして、CV185030 試験において、対照薬であるワルファリンと比較して、脳卒中及び全身性塞栓症の発現頻度が低く、大出血の発現頻度が低いという、有効性及び安全性の両面で優ることが示唆されたことが挙げられる。また、その他のメリットとして、①食事の影響や臨床的に問題となる薬物相互作用はなく、個体間での薬物動態のばらつきが小さい等の理由から投与中のモニタリングが必要ないこと、②固定の用法・用量での抗凝固療法が可能であること、③抗凝固作用の発現は、ワルファリンと比較して速やかであり、またその消失は血中濃度半減期から予測可能であること、④腎からの排泄が全身クリアランスに占める割合は約 27%であり、複数の代謝・排泄経路があることが挙げられる。一方、本薬のデメリットとしては、現時点において確立した本薬の抗凝固効果の中和手段がないことが挙げられる。なお、ダビガトラン及びリバーロキサバンに対する本薬の臨床的位置付けについては、各薬剤のワルファリンを対照薬とした臨床試験結果は得られているものの、ダビガトラン及びリバーロキサバンと本薬を同一試験内で直接比較したデータがないため現時点で判断するのは困難である。また、海外で実施された CV185048 試験の結果から、本薬群はアスピリン群と比較して頭蓋内出

血リスクを増加させることなく脳卒中及び全身性塞栓症の発現頻度を有意に低下させることが示されたことを踏まえ、今後、より積極的な本薬による抗血栓治療が可能になると考えられる。以上より、本薬は非弁膜症性心房細動患者に対する脳卒中又は全身性塞栓症予防のための新たな選択肢の一つになると考える。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。CV185030 試験において、現在、非弁膜症性心房細動患者に標準的に使用されている抗凝固薬であるワルファリンと本薬の比較検討が行われており、当該試験の成績を踏まえて、ワルファリンに劣らない本薬の有効性及び安全性が期待できると考えられることから、本薬を本邦で非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法に用いることは可能と考える（「4. (iii) <審査の概略> (3) 本薬の有効性及び用法・用量について」及び「4. (iii) <審査の概略> (4) 安全性について」の項参照）。なお、CV185030 試験の主要な目的は有効性に関する本薬のワルファリンに対する非劣性の検証であることを踏まえ、本薬の臨床的位置付けは、主要評価項目において本薬のワルファリンに対する非劣性が示された結果を以て評価すべきであるとする。

一方で、CV185030 試験に組み入れられた日本人患者は少数であることから、日本人患者に本薬を適用するにあたり、出血等の副作用リスクが高いと考えられる患者への適用の可否を慎重に判断すること、製造販売後に収集される情報に応じて適宜注意喚起を見直すこと等、極めて限られた範囲でしか日本人患者における有効性及び安全性は検討されていないことに配慮した対応が必要である。また、本薬の薬効をモニターする適切な指標がないこと、本薬の抗凝固作用を中和する薬剤がないことにも留意して安全管理を行う必要がある。本薬には、ビタミン K を含む食事の制限が不要であり、PT-INR をモニターして用量調節する薬剤ではないといったワルファリンとは異なる特徴があるが、必ずしも本薬の安全性がワルファリンより優れていることを保証するわけではない。このような本薬の特徴により、本薬がワルファリンと比較して安全な薬剤であると臨床現場に受け止められ、本薬によるリスクが過小に評価されることがないよう配慮した安全対策が必要である。

ダビガトラン及びリバーロキサバンと本薬の臨床的位置付けについては、有効性及び安全性を同一試験内で直接比較した臨床試験が実施されていないことから、現時点では十分に検討できてはいないものの、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法を行う際に、ワルファリンと比較した上述のメリット、デメリットを考慮した上で選択する薬剤であるという点では同様と考える。

なお、申請者が、海外で実施されたアスピリン対照の CV185048 試験の成績に基づいて、ワルファリン不耐性の場合にアスピリン投与が選択される非弁膜症性心房細動患者に対する本薬の有効性を主張していることについて、ワルファリン不耐性の非弁膜症性心房細動患者における、ワルファリンの代替となる抗血栓薬の必要性は理解できるものの、本邦において非弁膜症性心房細動患者に対するアスピリン投与は確立した治療とまでは言い難いこと、CV185048 試験に日本人は参加していないことから、CV185048 試験の成績を日本人における本薬の有効性の説明にあたり重要な参考情報と位置付けることは困難であり、CV185048 試験の成績を根拠として、本邦で当該患者への本薬の投与を積極的に推奨することはできないと考える。

以上より、本薬のデメリットや日本人患者に対する安全性情報が限られている点にも配慮して、適切な安全対策を講じた上であれば、本薬を既承認薬と並ぶ非弁膜症性心房細動患者に対する抗

凝固療法の一つの選択肢として臨床現場に提供することは可能と考える。

(2) 本薬の効能・効果及び投与対象について

機構は、本薬の投与対象について、以下のように考える。検証試験とされた CV185030 試験の対象患者は、脳卒中のリスク因子として、①75 歳以上、②脳卒中、TIA 又は全身性塞栓症のいずれかの病歴、③症候性うっ血性心不全又は LVEF 40%以下の左室機能不全、④糖尿病、⑤薬物治療を要する高血圧のうち 1 つ以上のリスク因子を有する心房細動患者とされた。また、除外基準として、中等度又は高度の僧帽弁狭窄症、心房細動以外の理由で慢性的な抗凝固療法が必要とされている患者（例：人工機械心臓弁）等が規定されていた。なお、選択基準に「全身性塞栓症の病歴」及び「LVEF 40%以下の左室機能不全」が設定されたが、これらは CHADS₂ スコアと完全に合致していないため、これらのみを有する患者は CV185030 試験では CHADS₂ スコア 0 点の患者とされた。これらの基準等から、基本的には、国内外で抗凝固療法が推奨されている非弁膜症性心房細動患者集団と大きな乖離はなかったものとする。臨床現場において抗凝固療法の適応を判断する場合には、CHADS₂ スコアを考慮するとともに、それ以外の患者背景も含めて総合的に虚血性脳卒中のリスクを判断していると考えられること、上記の選択基準の個々の因子は、脳卒中のリスク因子として適切と考えられることから、CV185030 試験の対象患者は適切であったと考える。

以上より、日本人における本薬の「脳卒中」及び「非中枢神経系塞栓症」の発症抑制効果について、CV185030 試験でワルファリンに対する非劣性が検証されており、安全性も許容可能と判断できたことから（「4. (iii) <審査の概略> (3) 本薬の有効性及び用法・用量について」及び「4. (iii) <審査の概略> (4) 安全性について」の項参照）、有効である脳卒中は虚血性脳卒中であることを明らかにした既承認薬の効能・効果と同様、「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を本薬の効能・効果とすることが妥当と考える。本薬の効能・効果及び投与対象については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 本薬の有効性及び用法・用量について

申請者は、CV185030 試験で検討された用法・用量に基づいて、申請時用法及び用量、並びに添付文書（案）における減量に関する「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のとおりとした。

【用法及び用量】

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、必要に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5 mg 1日2回経口投与へ減量を考慮し、慎重に投与すること。

- ・ 80歳以上
- ・ 体重60 kg以下
- ・ 血清クレアチニン1.5 mg/dL以上

1) CV185030 試験における検討用量の設定根拠について

申請者は、CV185030 試験における本薬の通常用法・用量設定の経緯について、以下のように説明した。人工膝関節置換術後の患者を対象とした CV185010 試験及び深部静脈血栓症患者を対象とした CV185017 試験の中間解析結果、並びにこれらの患者集団を対象とした他の抗凝固薬の試験結果に基づき 5 mg 1 日 2 回投与と設定した。CV185010 試験において、本薬群 (2.5 mg 1 日 2 回、5 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回、5 mg 1 日 1 回、10 mg 1 日 1 回及び 20 mg 1 日 1 回の 6 群) と 2 種類の対照群 (エノキサパリン及びワルファリン) の成績を比較検討したところ、主要評価項目である静脈血栓症又は死亡の複合エンドポイントの発現割合は、エノキサパリン群と比較してすべての本薬群において少なく、大出血の発現割合は、本薬群 0~3.3%、エノキサパリン群及びワルファリン群 0%であった。これらの結果より、静脈血栓症予防のための用量として本薬 2.5 mg 1 日 2 回を選択したが、非弁膜症性心房細動患者では、有効性の減弱は重大な懸念となりうること、CV185017 試験における全出血イベントの発現割合は、本薬群 (5 mg 1 日 2 回、10 mg 1 日 2 回及び 20 mg 1 日 1 回の 3 群) 全体で 11.4% (44/385 例) と対照群 (LMWH+VKA) の 15.9% (20/126 例) より低かったこと等から、静脈血栓症予防よりも高用量である 5 mg 1 日 2 回を CV185030 試験の通常用法・用量として選択した。

機構は、CV185030 試験の通常用法・用量である 5 mg 1 日 2 回投与が、日本人でも妥当と判断した理由について、国内第Ⅱ相試験である CV185067 試験では、全出血の発現割合が本薬 5 mg 1 日 2 回群で、ワルファリン群を上回っていたことも踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CV185067 試験において、主要評価項目である「大出血又は CRNM」の発現割合は、ワルファリン群と比較して本薬 2.5 mg 1 日 2 回群及び 5 mg 1 日 2 回群のいずれも低かったが、全出血の発現割合は、本薬 5 mg 1 日 2 回群ではワルファリン群の発現割合を上回った。ワルファリン群と比較して本薬 5 mg 1 日 2 回群で全出血の発現割合が高かった理由は、本薬 5 mg 1 日 2 回群で小出血の発現割合が高かったことによるものであり、臨床的に重要な出血である大出血や CRNM の発現割合が、ワルファリン群と比較していずれの本薬群でも低かったこと、小出血は大出血や CRNM の予測因子とは言えないこと等から、出血に関していずれの本薬群でもワルファリン群と同等、あるいはそれ以上の安全性が期待できると判断した。また、CV185067 試験の本薬群では有効性評価項目に該当するイベントが発現しておらず、本薬 2.5 mg 1 日 2 回群と本薬 5 mg 1 日 2 回群の有効性の差異は見られなかった。以上より、安全性及び有効性を総合的に評価した結果、日本人においても海外と同様の 5 mg 1 日 2 回投与を CV185030 試験における通常用法・用量として選択することは妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。CV185030 試験における本薬の通常用法・用量 (5 mg 1 日 2 回) は、非弁膜症性心房細動とはリスクベネフィットの判断が異なる他疾患の第Ⅱ相試験である CV185010 試験及び CV185017 試験の結果を利用していること、有効性イベント及び出血関連の安全性イベントに明らかな用量反応関係が得られていない状況で設定されていることから、明確な根拠に基づいて通常用法・用量が設定されたとは言い難い。しかしながら、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中又は全身性塞栓症の発現率が低いこと及び脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に関して代替となる適切なサロゲートマーカーが確立していないことも

考慮すると、CV185010 試験及び CV185017 試験の成績から、まずは本薬の作用や投与目的等を踏まえて CV185030 試験における通常用法・用量を設定したことは受入れ可能と考える。

また、CV185030 試験における日本人の通常用法・用量も海外と同様に 5 mg 1 日 2 回と設定したことの適切性について、以下のように考える。本邦で非弁膜症性心房細動患者を対象として行われた CV185067 試験は、CV185030 試験における検討用法・用量を日本人患者に投与したときの安全性を確認することが主目的であり、本薬群とワルファリン群の有効性イベントの発現率を比較検討できる規模の試験ではなかったため、当該試験の成績を基に有効性の観点から日本人における本薬の通常用法・用量の設定の適切性を判断することはできない。一方で、CV185067 試験における大出血及び CRNM の発現割合は、本薬群ではワルファリン群を上回っていないこと等から、CV185030 試験において、当該試験の通常用法・用量を日本人被験者にも適用したことは、安全性の観点からは許容できると考える。ただし、小出血の発現が大出血や CRNM の発現リスクを直接的に予測する指標とは判断できないとはいえ、小出血の発現状況は易出血性の指標の一つとなるとも考えられるため、全出血の発現割合が本薬 5 mg 1 日 2 回群でワルファリン群を上回っていたことは軽視すべきではなく、本薬投与時の出血リスクが国内では海外よりも高まる可能性について留意する必要があると考える。

CV185030 試験における通常用法・用量が、日本人においても適切であると判断できるか否かは、CV185030 試験の成績と日本人におけるリスクベネフィットの判断を踏まえて判断せざるを得ないと考ええる。

2) CV185030 試験における本薬の有効性及び通常用法・用量について

CV185030 試験の有効性の主要評価項目として評価された脳卒中又は全身性塞栓症の複合エンドポイントの発現率及び発現割合は、本薬群で 1.27%/年及び 212/9,120 例、ワルファリン群では 1.60%/年及び 265/9,081 例であり、Cox 比例ハザードモデルに基づき求められた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（ハザード比の両側 95%信頼区間）は 0.79（0.66～0.95）と、ハザード比の両側 95%信頼区間の上限は非劣性の許容限界値とされた 1.38 を下回った。同様に、主要評価項目について、Cox 比例ハザードモデルに基づき求められた本薬群のワルファリン群に対するハザード比（ハザード比の両側 99%信頼区間）は 0.79（0.62～1.00）であり、ハザード比の両側 99%信頼区間の上限は非劣性の許容限界値とされた 1.44 を下回った。申請者は、CV185030 試験の主要評価項目において設定された非劣性の許容限界値の設定根拠について、以下のように説明した。これまでに実施されている心房細動患者を対象としたプラセボ対照試験 6 試験のメタアナリシスの結果、CV185030 試験における有効性主要評価項目について、ワルファリン投与により 64%の相対リスクの減少が認められることが推定され、相対リスクの減少率の両側 95%信頼区間の下限は 47%であった。このデータに基づき、ワルファリンに対するプラセボの過剰リスクは 2.78、過剰リスクの両側 95%信頼区間の下限は 1.88 と算出された。本薬がワルファリンに対して一定以上劣らないことを示すためには、ワルファリンに対する本薬の相対リスクの両側信頼区間の上限が 1.88 を超えないことを示す必要があるが、本試験においてはより厳しい非劣性の許容限界値を選択することとし、保守的な推定値に基づくワルファリンの効果の少なくとも半分を本薬が有することを示すことができるように、

非劣性の許容限界値として1.44及び1.38*を設定した。

機構は、CV185030試験で示された本薬の有効性について、以下のように考える。提示されたデータを見る限り、CV185030試験で設定された非劣性の許容限界値は、本薬の薬効を確認する上で妥当な値と考える。CV185030試験の結果、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に関してワルファリンに対する本薬5 mg 1日2回（減量規定に該当した場合2.5 mg 1日2回）の非劣性が検証された。本薬群及びワルファリン群における有効性主要評価項目の構成要素である各イベントの発現割合は、虚血性脳卒中が1.54%（140/9,120例）及び1.50%（136/9,081例）、出血性脳卒中が0.44%（40/9,120例）及び0.86%（78/9,081例）、いずれか不明の脳卒中が0.15%（14/9,120例）及び0.23%（21/9,081例）であり、各イベントでの有効性をみても、本薬がワルファリンに比べて劣らないことが確認でき、本薬の有効性が臨床的意義を持つことはCV185030試験の成績により示されている。また、安全性についても、後述する種々の注意喚起が必要と考えるものの、CV185030試験では、本薬群でワルファリン群を明らかに上回る出血リスクは認められていない。したがって、本薬の通常用法・用量を5 mg 1日2回とすることは妥当と考える。なお、申請者は、CV185030試験の主要な目的とされた有効性主要評価項目における本薬のワルファリンに対する非劣性が検証されたことに加えて、主要評価項目に関して本薬のワルファリンに対する優越性が示されたことを主張しているが、機構は、あくまでも主要な目的に基づき当該試験がデザインされたことを重視し、本薬の臨床的位置付けは、主要評価項目において本薬のワルファリンに対する非劣性が検証された結果をもって評価することが適切と考える。

3) 減量規定及び減量用量の設定根拠について

機構は、本薬の減量時の用法・用量を2.5 mg 1日2回としたこと及び減量する条件を①80歳以上、②体重60 kg以下、③血清クレアチニン1.5 mg/dL以上のうち、2つ以上に該当する患者としたことの根拠と妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。非弁膜症性心房細動患者の脳卒中発症抑制を目的とした抗凝固療法では、出血のハイリスク患者が存在すること、高齢、女性、低体重、腎機能低下等が出血のリスク因子であることが知られており、本薬の臨床試験実施に際し、出血のハイリスク患者に対し、出血リスクを可能な限り軽減し、かつ有効性を維持する方策が必要と考えた。本薬の曝露量には、臨床薬理試験の成績から、高齢、低体重、腎機能低下が影響を与えることが示されたが、これら3つの因子のうち1つの因子だけでは本薬の曝露量に出血リスクとなるほど大きな影響がないと考えた。しかし、これらのリスク因子が重複する場合には本薬の曝露量が増加することが懸念されたことに加え、これらのリスク因子を重複して有する患者では出血リスク自体が上昇していると考えられたため、高齢、低体重及び腎機能低下のうち2つ以上のリスク因子が重複する場合を減量基準とすることを定めた。また、CV185010試験での探索的なPPK解析の結果から、年齢（80歳以上）、体重（60 kg以下）及び血清クレアチニン値（1.5 mg/dL以上）の各因子が2つ組み合わされた場合の曝露量の上昇率は約28～37%と予測され、因子が3つ組み合わされた場合でも曝露量が2倍以上に上昇することはないと予測されたことから、曝

*各地域の規制当局の異なる見解を反映し、2つの非劣性の許容限界値が設定された。

露量の観点からは、減量用量を通常用量の半量にする必要はないと予想されたものの、これら因子を併せ持つ患者では臨床的に出血リスクが上昇することが懸念されることも加味し、リスク因子を2つ以上有する患者の用量を、通常用量の半量である2.5 mg 1日2回とした。

なお、それぞれのリスク因子のカットオフ値に関する参考データは、以下のとおりである。

年齢 80 歳以上：年齢は出血事象の発現に影響を及ぼす独立した因子とされている (Pisters R et al. *Chest* 138(5):1093-100, 2010)。また、心房細動患者でのワルファリンとアスピリンの脳卒中予防効果を比較した SPAF II 試験 (*Arch Intern Med* 156:409-16, 1996) において、ワルファリン群では 75 歳以下の部分集団と比較して 75 歳超の部分集団で頭蓋内出血の発現が上昇していたが、75 歳超の部分集団の平均年齢は 80 歳であった。このような臨床的経験を踏まえ、年齢のカットオフ値として「80 歳以上」を選択した。

体重 60 kg 以下：健康成人を対象とした CV185059 試験において、65～85 kg (参照として定義) の被験者と比較して体重 50 kg 以下 (低体重として定義) の被験者では本薬の AUC が 20% 増加していたことから、体重のカットオフ値として「60 kg 以下」を選択した。CV185030 試験の部分集団解析から、ワルファリン群では、体重 60 kg のカットオフ値でみると、「体重 60 kg 以下」は、有効性主要評価項目、大出血、大出血又は CRNM 及び全出血のいずれにおいてもリスク上昇がみられていることから、低体重 (体重 60 kg 以下) はリスク因子として適切であったと考えられた。

血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上：腎機能障害は、American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (*Chest* 119:1088S-121S, 2001)、European Heart Rhythm Association (EHRA) 及び European Society of Cardiology (ESC) の Working Group on Thrombosis の Position Paper (*Europace* 13:723-46, 2011) 等の報告で、出血リスクとして取り上げられていることから、中程度の腎機能障害の目安である血清クレアチニン値「1.5 mg/dL 以上」をカットオフ値として選択した。

機構は、以下のように考える。本薬の減量を考慮すべき要因として、曝露量の増加と出血リスクの増加のいずれの懸念もある高齢、低体重及び腎機能低下を選択したこと自体は妥当と考える。しかしながら、非弁膜症性心房細動患者における本薬の減量を判断するための各因子のカットオフ値及び減量用量の設定根拠は十分とは言い難い。また、各リスク因子が 1 つの場合は減量が不要とすることの根拠及び妥当性も明らかではない。これらの状況について、非弁膜症性心房細動患者における脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制に関する適切なサロゲートがないことからやむを得ない部分もあり、減量規定の妥当性については、CV185030 試験の減量規定に基づき選択された用量毎の結果を踏まえて判断せざるを得ないとする。

4) 減量規定及び減量用量の妥当性について

CV185030 試験における有効性主要評価項目の発現率は、通常用量 (本薬又は本薬プラセボ 5 mg 1日2回) 投与の部分集団 (以下、「通常用量適用集団」) では、本薬群 1.25%/年、ワルファリン群 1.53%/年、減量用量 (本薬又は本薬プラセボ 2.5 mg 1日2回) 投与の部分集団 (以下、「減量用量適用集団」) では、本薬群 1.70%/年、ワルファリン群 3.33%/年であり、いずれの部分集団の結果も試験全体の結果と大きくは異ならなかった。安全性についても、大出血の発現率は、通常用量適用集団では、本薬群 2.09%/年、ワルファリン群 2.95%/年、減量

用量適用集団では、本薬群 3.29%/年、ワルファリン群 6.71%/年、大出血又は CRNM の発現率は、通常用量適用集団では、本薬群 4.03%/年、ワルファリン群 5.86%/年、減量用量適用集団では、本薬群 4.97%/年、ワルファリン群 9.80%/年、全出血の発現率は、通常用量適用集団では、本薬群 17.84%/年、ワルファリン群 25.35%/年、減量用量適用集団では、本薬群 24.23%/年、ワルファリン群 38.77%/年であり、減量用量適用集団でも、本薬 2.5 mg 投与時の出血事象発現状況はワルファリン群と比較して上回るものではなかった。

機構は、以下のように考える。CV185030 試験において、減量用量適用集団は限られた症例数ではあるものの、当該患者集団において、有効性及び安全性のいずれについても試験全体の成績と大きく矛盾しない成績が得られている。また、本薬の有効性及び出血のリスクはともに本薬の抗凝固作用に由来し、その過剰も不足も本薬の有用性を損なうおそれがあるため、安易に臨床試験でリスクとベネフィットのバランスが評価されていない本薬の用法及び用量を推奨することは適切とは考えられない。そのため、CV185030 試験の成績が日本人の成績と位置付けることが可能であり、CV185030 試験の用法・用量を日本人にあてはめることが妥当と判断できた場合、現時点では、本薬を臨床現場に提供する際には、それぞれイベントの発現で有効性及び安全性を評価した CV185030 試験での用法・用量と同様の減量規定を設ける必要があるものとする。日本人における本薬の有効性及び減量規定の妥当性については、CV185030 試験における日本人部分集団の成績も踏まえて、「4. (iii) <審査の概略> (6) 日本人における本薬の有効性について」の項で検討する。

5) CV185030 試験における対照群の妥当性について

機構は、以下のように考える。国内外のガイドライン、診療実態及び試験実施時期を踏まえ、CV185030 試験における対照薬としてワルファリンを選定したことは妥当であったと考える。また、国内外のガイドラインに照らして、PT-INR の目標値を 2.0～3.0 と設定した上で、国内の 70 歳以上の被験者には PT-INR 1.6～2.6 を目標値とし、本薬群とワルファリン群の有効性及び安全性を比較するために無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施したことは妥当であったと考える。

ただし、CV185030 試験の評価にあたっては、ワルファリン群における日本人部分集団の大出血の年間発現率が 5.99%/年と比較的高率であったことには留意が必要であるとする。そのため、ワルファリン群における日本人部分集団が本邦における実臨床よりも大出血のリスクが高い状況にあった可能性について検討すべきと考え、CV185030 試験での実際のワルファリン管理状況の詳細を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。試験全体の TTR は 60.5%、治験薬投与開始 7 日目までの期間とワルファリンの中断期間を除いた場合の TTR は 66.0%であった。日本人においても、治験薬投与開始 7 日目までの期間とワルファリンの中断期間を除いた場合の TTR は 67.0%であった。日本人部分集団について、70 歳以上の被験者に関して、PT-INR 1.6～2.6 を治療域とした場合の TTR は 69.9%であり、治療域を 2.0～3.0 で算出したときの 67%と大きくは異なる結果であった。70 歳未満の被験者に関して、PT-INR 2.0～3.0 を治療域として算出した TTR は 68.2%であった。本邦における PT-INR コントロールは、出血への懸念から、実臨床では年齢にかかわらず 1.6～2.6 が適応される場合が多いとされる (Circ J 75:2087-94, 2011)。そのため、日本人部分集団の 70 歳未満の被験者を対象に PT-INR 1.6～2.6 を目標値としてみたところ、

TTR は 67.5%であった。試験全体で、PT-INR が 3.0 超であった期間は 10.8%であり、日本人部分集団について、目標値を超えた期間は 11.6%であった。

本邦において PT-INR の目標値が変わる 70 歳以上及び 70 歳未満の被験者での出血発現率は表 25 のとおりであった。

表 25 : CV185030 試験における年齢別の大出血又は CRNM の発現率 (提出資料一部改変)

大出血又は CRNM	70 歳未満		70 歳以上	
	本薬群	ワルファリン群	本薬群	ワルファリン群
試験全体	3.01 (225/4,340)	4.27 (315/4,371)	5.12 (388/4,748)	7.78 (562/4,681)
日本人部分集団	2.12 (3/71)	4.85 (7/79)	1.72 (3/89)	10.80 (16/96)

%/年 (n/N)

機構は、以下のように考える。CV185030 試験のワルファリン管理に関する規定は、国内外のガイドラインに沿っており、TTR に関する検討も踏まえて、CV185030 試験での対照群におけるワルファリンの管理は妥当であったと考える。一方、臨床現場においては、ワルファリン管理の難しさや出血への配慮から、ガイドラインどおりの管理は必ずしも行われていない実態もあることから、CV185030 試験では実臨床と比較して、PT-INR 値が高めにコントロールされていた可能性はある。特に、CV185030 試験の日本人部分集団については、被験者毎に PT-INR の目標値を超えた期間の割合を求めたところ、半数以上の被験者では 10%超であったこと、70 歳未満の患者については PT-INR 1.6～2.6 で管理される患者が多いとされる医療実態に対して、PT-INR 2.0～3.0 で管理された期間の中央値が約 70%であったこと等から、本邦の実臨床より PT-INR 値が高めに管理されていた可能性は否定できないと考える。したがって、CV185030 試験の成績における本薬群とワルファリン群との出血リスクの関係が、実臨床での本薬とワルファリンとの出血リスクの関係と同一ではない可能性はあり、本薬とワルファリンの出血リスクを比較する際には、この点に十分注意する必要があると考える。

6) 日本人における本薬の有効性について

①CV185030 試験における日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することの妥当性について

申請者は、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同を踏まえて、CV185030 試験における日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価し、試験全体の成績を日本人に外挿することの妥当性について、以下のように説明した。まず、内因性民族的要因の異同について、健康成人のデータ (CV185013 及び CV185046 試験)、非弁膜症性心房細動患者のデータ (CV185067 及び CV185030 試験) を踏まえると、日本人と欧米人の薬物動態及び薬力学的プロファイルの類似性が確認されており、民族の違いは本薬の薬物動態や薬力学に影響を及ぼさないことが確認された。なお、CV185067 試験での日本人非弁膜症性心房細動患者の薬物動態及び薬力学を外国人非弁膜症性心房細動患者と比較した結果、臨床的に問題となる差は認められなかった。

外因性民族的要因の異同について、疾患の定義と診断に関して、本邦及び欧米の代表的なガイドラインである「心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008 年改訂版)」及び「ACC/AHA/ESC 2006 Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation」(以下、「国内外ガイドライン」) に基づく比較から、国内外で疾病の定義に関する違いはない。また、国内外の心房細

動の診断及び有病率にも大きな差異はない。国内外ガイドラインにおいて、脳梗塞又は TIA の既往、糖尿病、高血圧、うっ血性心不全、高齢といった脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者に対し適切な抗血栓療法を行うことが推奨されており、この点において国内外で違いはない。ワルファリン療法の強度の指標として PT-INR を 2.0～3.0 にコントロールすることが脳梗塞及び脳出血の発現頻度の解析から至適治療範囲とされていることに国内外差はないが、本邦では国内の前向き研究の結果より、70 歳以上では PT-INR 1.6～2.6 と、欧米と比較して低い PT-INR 目標値が推奨されている。なお、CV185030 試験は国際共同治験であり、PT-INR の管理状況に若干の違いがみられると考えられたが、日本人部分集団では、治験薬投与開始後 4 日目から最終投与後 2 日目までにおける PT-INR 2.0 未満が 34.28%、2.0 以上 3.0 以下が 58.62%、3.0 超が 7.10%、試験全体では、それぞれ 29.20%、57.09%、13.71%であり、大きな違いはなかった。国内外で食生活習慣の違いは認められるものの、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を与える違いではないと考える。CV185030 試験の有効性主要評価項目、大出血、CRNM は、独立したイベント判定委員会が国内外を問わず一括して統一された定義のもとに評価していた。以上より、ワルファリン療法における PT-INR の目標値に関しては国内外に若干の違いがあるものの、CV185030 試験における PT-INR のコントロール状況は日本人部分集団と試験全体で大きな違いはなく、試験結果の解釈に大きく影響する外因性民族的要因の国内外差はないと考える。以上より、CV185030 試験の日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価し、試験全体の成績を日本人に外挿することが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因に関する申請者の主張について、本薬の曝露量については、「4. (ii) <審査の概略> (1) 薬物動態及び薬力学の国内外差について」の項で検討したとおり、日本人非弁膜症性心房細動患者に 5 mg 投与したときの血漿中本薬濃度は非アジア人より日本人で高いことが示唆されており、また、日本人患者での 2.5 mg 投与時と 5 mg 投与時の曝露量の差は、非アジア人患者より大きいことが示唆されていると考える。また、外因性民族的要因について、心房細動の疾患概念や抗凝固療法に関する治療方針に、評価に影響するような大きな国内外差はないと考えるが、本邦では、70 歳以上の非弁膜症性心房細動患者の目標 PT-INR 値が、海外よりも低めの 1.6～2.6 とされており、このような目標 PT-INR 値の国内外差には留意する必要がある。以上、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼし得る外因性民族的要因のうち、心房細動における抗凝固療法に関して、治療の方針や治療選択に大きな国内外差はなく、目標 PT-INR 値の国内外差についても、70 歳以上の日本人患者に対する配慮はなされて CV185030 試験が実施されていたこと、内因性民族的要因である本薬の曝露量には国内外でやや違いが見られるものの、適切なサロゲートマーカーも確立していないこと、CV185067 試験で検討され、安全性が許容可能と判断できた用量が CV185030 試験の検討用量として選択されていたことから、CV185030 試験を日本人を含めた国際共同治験として実施したことは許容できると考える。

②CV185030 試験における試験全体と日本人部分集団の成績の一貫性について

CV185030 試験における試験全体と日本人部分集団の成績は、以下のとおりであった。無作為化の日から有効性カットオフ日までの脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、本薬群及びワルファリン群で、試験全体では 1.27 及び 1.60%/年であり、日本人部分集団では 0.87 及び 1.67%/年であった。虚血性又は特定不能の脳卒中の発現率は、本薬群及びワルファリン群で、試験全

体では 0.97 及び 1.05%/年であり、日本人部分集団では 0.87 及び 1.11%/年であった。出血性脳卒中の発現率は、本薬群及びワルファリン群で、試験全体では 0.24 及び 0.47%/年であり、日本人部分集団では 0 及び 0.55%/年であった。安全性の主要評価項目である大出血の発現率は、本薬群及びワルファリン群で、試験全体では 2.13 及び 3.09%/年、日本人部分集団では 1.26 及び 5.99%/年であり、大出血又は CRNM の発現率は、試験全体では 4.07 及び 6.01%/年、日本人部分集団では 1.90 及び 7.86%/年であった。全出血の発現率は、本薬群及びワルファリン群で、試験全体では 18.08 及び 25.82%/年、日本人部分集団では 20.95 及び 40.13%/年であった。

機構は、日本人における本薬の有効性について、以下のように考える。申請者が実施可能性の観点から設定した日本人被験者の目標症例数は 300 例であり、実際に CV185030 試験に組み入れられた日本人被験者は 336 例（本薬群 161 例、ワルファリン群 175 例）、試験全体の 1.9% 程度と極めて少数であったため、CV185030 試験の試験全体の成績と日本人部分集団の成績の一貫性に関する判断は非常に難しいものの、得られた成績の範囲内では、有効性の主要評価項目である複合エンドポイント、複合エンドポイントの各構成要素、出血性イベントについて、本薬群とワルファリン群の関係という視点からは、試験全体の成績と日本人部分集団の成績に大きな齟齬は認められていない。また、CV185067 試験における脳卒中又は全身性塞栓症の発現割合は本薬 5 mg 1 日 2 回群で 0/74 例、ワルファリン群で 3/74 例であったことから、CV185030 試験で認められた本薬の有効性の成績を支持する結果が得られていると考えられる。以上より、試験全体で認められた成績と矛盾しない本薬の有効性は、日本人においても期待できるものと考ええる。したがって、日本人においても通常用法・用量を 5 mg 1 日 2 回とすることは妥当と考える。しかしながら、「4. (iii) <審査の概略> (3) 5) CV185030 試験における対照群の妥当性について」の項で述べたように、CV185030 試験におけるワルファリン群の PT-INR 値の管理状況が実臨床とやや乖離していた可能性を完全には否定できないこと、本審査では、日本人での有効性を極めて少数例の日本人部分集団に関する考察を根拠として判断せざるを得ないことを考慮し、製造販売後に日本人患者における本薬の有効性及び安全性に関する情報を収集し、適切に臨床現場に情報提供することが重要であると考ええる。

③日本人における減量規定の妥当性について

申請者は、CV185030 試験の日本人部分集団における減量用量適用集団について、以下のように説明した。CV185030 試験の日本人部分集団において減量された被験者の割合は、本薬群 6.2% (10/161 例)、ワルファリン群 8.0% (14/175 例) であった。本薬群で減量した被験者は、高齢及び低体重に合致した被験者が 8 例、低体重及び高齢の一方に合致したのみであったが、無作為化割付のために IVRS に入力する際の四捨五入処置によってもう一つの基準にも合致すると判断され減量された被験者が 2 例であった。日本人部分集団で、3 つすべての因子を有した被験者はいなかった。減量規定の対象となる被験者の割合は、試験全体の 4.6% (831/18,201 例) と比べ大きな違いは認められなかった。患者背景に関しては、年齢は平均年齢、分布ともに試験全体と日本人部分集団に大きな違いは認められなかったのに対し、体重は試験全体と比較して日本人部分集団で平均体重が約 19.5 kg 軽く、60 kg 以下の被験者の割合も試験全体の約 11% に対し、日本人部分集団では 36～38% であった。腎機能障害の程度は、日本人部分集団で軽度と中等度の割合が若干多く、正常の割合が少なかった。日本人部分集団で減量用量適用集

団におけるワルファリン群の有効性主要評価項目の発現率及び発現割合は 3.57%/年及び 1/14 例、大出血の発現率及び発現割合は 10.97%/年及び 2/14 例であったのに対し、本薬群（2.5 mg 投与）ではこれらの有効性及び安全性イベントは発現しなかった。日本人部分集団で減量規定を満たした被験者は少なく、有効性主要評価項目及び大出血のイベント発現数が限られるため、厳密な評価は難しいものの、日本人部分集団におけるワルファリン群に対する本薬群の有効性及び安全性の結果は、試験全体の結果と大きく異なる傾向が認められていると考えられ、日本人部分集団においても試験全体と同じ減量規定とすることは妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。出血リスクが高い患者で本薬を減量投与することは妥当と考えるが、減量規定の項目やカットオフ値は、海外臨床試験の成績を基に設定されており、日本人においても至適であるか判断するだけの十分な試験成績が得られているとは言い難い。また、CV185030 試験において、減量規定に基づいて本薬 2.5 mg 1 日 2 回投与が行われた日本人被験者は、わずか 10 例であり、有効性はもとより安全性についても十分に評価できたとは言い難い。一方で、心房細動は高齢になるほど多く認められる疾患であること及び日本人の平均寿命を踏まえると、本邦では 80 歳以上の患者に本薬の投与が考慮される可能性は十分想定される。また、日本人の平均体重を踏まえると、本邦では本薬が体重 60 kg 未満の患者に投与されることは大いにあり得る。したがって、本邦の医療現場で、減量規定に該当する患者は少なくないと考ええる。他の基準によって減量を推奨する根拠はないこと、他に推奨できる減量用量もないことから、現時点では、本薬の有効性及び安全性が検証された CV185030 試験と同様の減量規定を設定することが妥当と考えるが、本邦の医療現場で、減量を考慮すべき背景を有する日本人患者の割合が多いと想定されるにもかかわらず、試験全体でも 2.5 mg 投与時の有効性を示す頑健なデータが存在するとは言い難い上に、日本人においてほとんど検討されていない用法・用量を設定することを踏まえると、本薬 5 mg の投与で許容できない出血リスクを有すると判断される患者では、本剤を選択することの可否を慎重に判断する必要があるものと考ええる。製造販売後調査では、減量投与が選択された患者がいた場合には、当該患者における有効性及び安全性の情報を収集することは必須であり、得られた情報を適切に臨床現場に提供することが非常に重要と考える。

機構は、上記 1) ～6) の判断を踏まえ、本薬の通常用法・用量を 5 mg 1 日 2 回とすることは妥当と考える。また、減量投与の対象及び減量の用法・用量は CV185030 試験と同様に設定することは、現時点では受入れ可能であるが、製造販売後の情報収集は必須と考える。なお、用法・用量及び添付文書（案）における「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の記載については、以下のとおりとすべきと考える。

【用法及び用量】

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5 mgを1日2回経口投与する。

- ・ 80歳以上
- ・ 体重60 kg以下
- ・ 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上

「用法及び用量」並びに減量に関する「用法及び用量に関する使用上の注意」等の具体的な記載内容については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) 出血について

申請者は、本薬による出血リスクについて、以下のように説明した。CV185030 試験全体及び日本人部分集団のいずれにおいても、評価した出血イベント（大出血、大出血又は CRNM、全出血）について、本薬群でワルファリン群に比較して年間イベント発現率が高かった項目はなかった。大出血に該当する事象のうち、眼球内出血に関して本薬群でワルファリン群に比し発現率が高かった以外は、すべて本薬群の発現率がワルファリン群に比べ低かった。眼球内出血は、発現割合自体が両群で低く（CV185030 試験全体において、本薬群 0.31%、ワルファリン群 0.21%）、発現割合も両群で大きな差は認められていないことから、本薬特異的な出血事象の増加ではないと考える。出血に関連した有害事象の総発現割合は、試験全体では、本薬群 25.2%、ワルファリン群 32.7%、日本人部分集団では、本薬群 38.1%、ワルファリン群 51.4%であった。CV185030 試験の試験全体の本薬群において発現割合が 2%以上であった出血事象は、鼻出血（本薬群 6.2%、ワルファリン群 7.5%、以下同順）、挫傷（3.3%、5.3%）、血尿（3.7%、4.5%）、血腫（2.5%、4.7%）であり、いずれもワルファリン群に比較して本薬群の発現割合は低かった。CV185030 試験の日本人部分集団の本薬群において発現割合が 2%以上であった出血事象は、鼻出血（8.8%、15.4%）、挫傷（11.3%、11.4%）、血尿（3.1%、3.4%）、皮下出血（6.9%、8.0%）、結膜出血（5.0%、4.0%）、便潜血陽性（3.8%、1.1%）であった。なお、CV185067 試験の本薬 2.5 mg 群又は 5 mg 群において発現割合が 2%以上であった出血事象は、鼻出血（本薬 2.5 mg 群 5.6%、本薬 5 mg 群 5.6%、ワルファリン群 5.3%、以下同様）、尿中血陽性（1.4%、4.2%、5.3%）、血尿（0.0%、2.8%、1.3%）であった。以上の検討から、本薬投与により抗凝固薬として予想される出血事象は一定の割合で発現するものの、本薬特有に注意すべき出血部位や注意すべき所見等は認められなかった。

機構は、出血事象が発現しやすい患者背景について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CV185030試験において発現した大出血、大出血又は CRNM、全出血のそれぞれについて、内因性要因（年齢、性別、人種、民族、体重、Body Mass Index、腎機能障害の程度、脳卒中のリスク因子数、その他の疾患及び臓器機能不全の有無）及び外因性要因（地域、本薬の用量、ワルファリン/VKA投与歴、無作為化時点におけるアスピリン又はクロピドグレルの投与の有無）の計21個の背景因子が上記の3つの出血性評価項目の投与群間差に及ぼす影響を探索する目的で、各背景因子と投与群の交互作用を検定した。その結果、大出血については腎機能障害の程度及び糖尿病において、大出血又はCRNMについては地域及び糖尿病において、全出血については性別及び無作為化時点のクロピドグレル投与の有無において、それぞれ有意な交互作用（ $p<0.05$ ）が認められたが、いずれの背景因子に基づく部分集団においても各出血性評価項目に関する本薬のワルファリンに対するハザード比の

点推定値は1未満であり、上記の3つの出血性評価項目すべてにおいて一貫して有意な交互作用が認められた背景因子はなかったことから、当該検討からは本薬特有に出血事象が発現しやすい背景因子は特定されなかったと判断した。

さらに、本薬群における全出血イベントの発現率を患者背景別の部分集団間で比較すると、「高齢」、「腎障害」、「アスピリンの併用」の各因子を有する患者では、本薬群でも各因子を有さない患者と比べて全出血イベントの発現率の上昇が認められたものの、この上昇率はワルファリン群ほど大きくなかった。したがって、これらの集団はワルファリンと比較して本薬で特に出血事象が発現しやすい集団ということではないが、これらの因子を有さない患者集団よりもリスクが高い可能性を考慮して、添付文書（案）の「使用上の注意」の項において注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。CV185030試験における出血事象の発現割合は、本薬群でワルファリン群より低いことから、CV185030試験に組み入れられた患者の背景の範囲内であれば、本薬による出血リスクは臨床的に許容されるものと考えられる。一方で、本薬投与時に注意すべき出血事象については、ワルファリンと共通した事象も含めて、臨床的に重要と思われる出血について十分に注意喚起されているのか判断するため、以下の検討を行った。

① 頭蓋内出血について

CV185030試験における頭蓋内出血の発現率及び発現割合は、試験全体では、本薬群 0.33%/年及び 52/9,088 例、ワルファリン群 0.80%/年及び 122/9,052 例、日本人部分集団では、本薬群 0%/年及び 0/160 例、ワルファリン群 1.97%/年及び 6/175 例であったこと、CV185067試験では、ワルファリン群のみにクモ膜下出血が 1 例認められたことを踏まえ、機構は、以下のように考える。頭蓋内出血は、臨床的に重大な事象であることから、本薬投与中は十分な注意が必要と考える。臨床試験の本薬群における頭蓋内出血の発現率は、ワルファリン群を上回るものではないことから、本薬による頭蓋内出血のリスクは非弁膜症性心房細動患者における抗凝固療法でのリスクとして臨床的に許容可能と考えるが、本薬を臨床現場に提供する場合には、CV185030試験には頭蓋内出血の発現リスクの十分な検討を行えるような日本人症例数が組み入れられていないことや、実臨床では、臨床試験では対象とされなかった多様な背景を有する患者もいることを考慮して、製造販売後も発現状況について情報収集する必要があると考える。

② 消化管出血について

申請者は、CV185030試験における消化管出血の発現状況について、以下のように説明した。消化管出血（上部消化管出血、下部消化管出血及び直腸出血）の発現割合は、試験全体では、本薬群 4.02%（365/9,088 例）、ワルファリン群 4.28%（387/9,052 例）、日本人部分集団では、本薬群 4.38%（7/160 例）、ワルファリン群 3.43%（6/175 例）であった。このうち大出血に該当した消化管出血の発現割合は、試験全体では、本薬群 1.30%（118/9,088 例）、ワルファリン群 1.44%（130/9,052 例）、日本人部分集団では、本薬群 1.25%（2/160 例）、ワルファリン群 3.43%（6/175 例）であった。事象の内訳をみると、便潜血陽性及びメレナは、試験全体及び日本人部分集団のいずれにおいても、本薬群の発現例数がワルファリン群よりも 2 例以上多かった。消化管出血を発現した被験者の背景を検討した結果、腎機能障害（重度及び中等度）を有する被験者、無作為化時にアスピリン又はクロピドグレルを投与し

ていた被験者、消化器疾患の既往歴を有する被験者の割合が高かったものの、投与群間で大きな差はなかった。好発時期について、「全出血」に関しては、投与初期の発現頻度が両投与群ともに高かったが、「大出血」及び「大出血又は CRNM」に関しては、特に発現頻度が高くなる時期は認められなかった。以上より、本薬投与時の消化管出血に関し、投与初期の小出血の発現リスクは多少高くなるものの、その他に特に注意すべき点はないと考える。

機構は、本薬投与中の消化管出血リスクについて、以下のように考える。CV185030 試験では、ワルファリンと比較し、本薬が特に消化管出血を起こしやすいという結果は得られていないものの、試験全体及び日本人部分集団において、本薬群でも消化管出血は発現しており、当該事象が注意喚起を要する重要な事象であることに変わりはない。また、CV185067 試験では、出血関連有害事象の胃腸障害の発現割合は、ワルファリン群で 1.3% (1/75 例)、本薬 2.5 mg 1 日 2 回群で 2.8% (2/72 例)、5 mg 1 日 2 回群で 5.6% (4/71 例) であった。消化管出血を早期に発見して対処するためには、患者教育も含めた医療者の認識や適切な検査等が重要であり、本薬投与中の消化管出血に対する注意喚起は必要と考える。また、製造販売後にも消化管出血の発現状況に関して情報収集を行う必要があると考える。

③ 眼球内出血について

機構は、CV185030 試験において発現した大出血のうち、眼球内出血の発現割合が、本薬群 0.31% (28/9,088 例)、ワルファリン群 0.21% (19/9,052 例) と、本薬群で多く発現していたことを踏まえ、眼球内出血が、本薬投与時の特徴的な副作用である可能性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CV185067 試験では、眼球内出血は報告されていない。CV185030 試験において、眼球内出血は、本薬群 49 例、ワルファリン群 63 例（日本人部分集団では、それぞれ 2 例及び 3 例）に発現した。大出血と判定された眼球内出血は、本薬群 32 例、ワルファリン群 22 例（日本人部分集団では、それぞれ 2 例及び 1 例）に発現し、いずれかの群で 4 例以上に発現した事象は、出血を伴う糖尿病性網膜症（本薬群 6 例、ワルファリン群 4 例、以下同順）、原因不明の硝子体出血（4 例、4 例）、網膜剥離又は網膜裂孔（4 例、1 例）であった。眼球内出血の発現割合に影響を及ぼすような患者背景の群間差は見出されず、また、大出血と判定された眼球内出血の発現割合は低く、本薬の薬理作用とは明確な関連性が示唆されない事象と考え、本薬がワルファリンに比較して、眼球内出血の発現を増加させることを示すものではないと考える。

機構は、現時点では、眼球内出血が本薬特有のリスクであることを強く示唆する成績等は得られていないと考えるが、日本人での検討は十分な症例数で行われていないこと、臨床的に重要な出血でもあることを踏まえ、製造販売後調査において、出血事象に関する情報収集の一環として眼球内出血の発現状況についても情報収集を行う必要があると考える。

機構は、上記①～③の判断も踏まえて、本薬投与時の出血関連有害事象の発現リスクに関して、以下のように考える。CV185030試験における大出血又はCRNMの発現割合及びその内訳からは、本薬群で、ワルファリン群と比較して、臨床的に大きな問題となるような出血のリスクが大きくなるとの結果は示されていないものの、本薬投与時には出血性有害事象の発現リスクがあること自体を重視すべきと考える。本薬投与時は、適切な頻度の経過観察が必要と考え

られ、診察時に各種の出血の症状の発現に注意するとともに、それらの検出に配慮した定期的な診察及び血液検査等により、貧血、出血が疑われる徴候、腎機能等の確認を行うこと、出血が発現した場合は、本薬の投与を中止する等の、速やかな対応が必要と考える。本薬投与時の出血リスクの管理に際しては、本薬の薬効をモニタリングする適切な指標が無いこと、本薬の抗凝固作用を中和する薬剤がないことに十分留意する必要があるとあり、本薬を臨床現場に提供する際には、これらの点や、本薬使用時の出血リスクに対してはワルファリンを含む類薬と同様に注意を払う必要があることを周知徹底することも重要と考える。審査の過程で、申請者は、出血に関して、類薬に倣い「警告」の項を設けて注意喚起を行うこととしたが、以上の検討を踏まえると、機構は、「警告」の項の注意喚起に加えて、より詳細な出血リスクに関する注意喚起を行う必要があると考える。本薬による出血リスクを増減させる因子について、現時点では、臨床試験での検討は限られた背景を有する患者での検討に留まることから、本薬の薬効又は出血リスクを反映する指標に関する情報の収集も含めて、製造販売後においても、引き続き検討すべき課題であるとする。本薬の出血リスクに関する注意喚起の妥当性については、後述する特殊集団及び抗血小板薬併用時における注意喚起や薬剤変更に伴う留意点等とともに、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

2) 腎機能障害者への投与について

CV185030 試験における、CL_{CR} の推定値による腎機能障害別（重度：30 mL/min 以下、中等度：30 mL/min 超 50 mL/min 以下、軽度：50 mL/min 超 80 mL/min 以下、正常：80 mL/min 超）の有効性及び出血事象に関する安全性の成績は、表 26 のとおりであった。

表 26：CV185030 試験における腎機能障害別の有効性主要評価項目及び安全性評価項目の発現率（提出資料一部改変）

	試験全体		日本人部分集団	
	本薬群	ワルファリン群	本薬群	ワルファリン群
有効性主要評価項目	N=9,120	N=9,081	N=161	N=175
重度	2.79 (6/137)	5.06 (10/133)	0.00 (0/4)	0.00 (0/4)
中等度	2.05 (48/1,365)	2.47 (59/1,382)	0.00 (0/37)	5.60 (4/40)
軽度	1.24 (87/3,817)	1.69 (116/3,770)	1.69 (3/85)	0.93 (2/101)
正常	0.99 (70/3,761)	1.12 (79/3,757)	0.00 (0/35)	0.00 (0/30)
安全性評価項目	N=9,088	N=9,052	N=160	N=175
大出血				
重度	3.75 (7/136)	11.94 (19/132)	0.00 (0/4)	25.79 (2/4)
中等度	3.16 (66/1,357)	6.01 (123/1,380)	1.35 (1/37)	11.94 (6/40)
軽度	2.45 (157/3,807)	3.21 (199/3,758)	1.25 (2/85)	4.16 (8/101)
正常	1.46 (96/3,750)	1.84 (119/3,746)	1.33 (1/34)	3.96 (2/30)
大出血又は CRNM				
重度	5.39 (10/136)	16.75 (26/132)	0.00 (0/4)	25.79 (2/4)
中等度	5.52 (113/1,357)	9.17 (185/1,380)	1.35 (1/37)	16.34 (8/40)
軽度	4.47 (281/3,807)	6.31 (381/3,758)	2.54 (4/85)	5.40 (10/101)
正常	3.18 (206/3,750)	4.46 (282/3,746)	1.33 (1/34)	5.94 (3/30)
全出血				
重度	36.23 (48/136)	47.29 (57/132)	47.59 (2/4)	32.12 (2/4)
中等度	23.51 (405/1,357)	34.16 (546/1,380)	19.34 (11/37)	63.10 (22/40)
軽度	18.97 (1,025/3,807)	26.97 (1,313/3,758)	20.86 (26/85)	36.37 (46/101)
正常	15.22 (870/3,750)	21.66 (1,130/3,746)	20.81 (12/34)	32.64 (12/30)

%/年 (n/N)

機構は、除外基準として血清クレアチニン値 2.5 mg/dL 超又は算出 CL_{CR} 25 mL/min 未満が設定されていた CV185030 試験について、腎機能障害別のカテゴリーでの出血発現状況をみると、腎機能が低下するに従って「大出血」「大出血又は CRNM」及び「全出血」のいずれも発現割合が増加傾向にあることを踏まえて、「クレアチニークリアランス 15 mL/min 未満の重度の腎障害患者及び透析患者」を禁忌とせず、投与が推奨されないとの注意喚起に留めることの妥当性、腎機能障害患者に対する注意喚起の妥当性について改めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CV185030 試験において、 CL_{CR} 25 mL/min 未満の患者は除外されており、重度の腎機能障害 (CL_{CR} 30 mL/min 以下) を有する非弁膜症性心房細動患者での本薬の投与経験は限られている。また、腎機能低下自体が出血リスクを上昇させる可能性がある因子であり、本薬投与時の血漿中本薬濃度は腎機能の低下に伴い上昇する傾向にある [腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (CV185018 試験) 及び PPK 解析結果]。したがって、 CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する患者については「慎重投与」の項で、注意喚起を行うことが妥当と考える。また、 CL_{CR} 15 mL/min 未満の腎不全患者については、非弁膜症性心房細動患者での投与経験が得られていないことから、禁忌とすることが妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者においては、本薬の血漿中濃度が増加するのみならず、一般的に出血のリスクが高まる可能性がある点に留意すべきである。本薬の臨床試験に組み入れられた腎機能障害を有する被験者数は少なく、限られた範囲での検討ではあるものの、CV185030 試験において、いずれの腎機能障害の部分集団においても、ワルファリン群と比較して、本薬群で明らかに出血リスクが増加する傾向は示唆されていないことから、当該患者集団における本薬の出血リスクは臨床的に許容可能と判断できるものと考ええる。一方で、血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上を本薬を減量する条件の 1 つとしていた CV185030 試験においても腎機能障害患者では腎機能正常患者より出血リスクが高いことが示されていることから、腎機能障害患者は本薬投与の是非を慎重に判断し、投与する場合は慎重に投与すべきである。以上より、提出された試験の成績も踏まえると、申請者が CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者を慎重投与としたことは妥当であり、正常～軽度腎機能障害患者、あるいは試験全体と比較して、出血事象の発現率が高いこと、血漿中本薬濃度は腎機能の低下にともない上昇する傾向にあることから、中等度腎機能障害患者も慎重投与とする必要があると考える。また、 CL_{CR} 15 mL/min 未満の重度腎機能障害患者を禁忌とした申請者の対応は妥当であると考ええる。製造販売後調査では、臨床試験における日本人腎機能障害患者が非常に限られていたことも踏まえ、日本人腎機能障害患者における有効性及び安全性についても、投与の実態や適用された用量も含めて情報を収集する必要があると考える。腎機能障害患者に対する適切な注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 低体重患者への投与について

CV185030 試験における、体重別 (体重 50 kg 以下、50 kg 超) の出血事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27：CV185030 試験における体重別の出血事象発現率：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

	試験全体		日本人部分集団	
	本薬群	ワルファリン群	本薬群	ワルファリン群
大出血				
全体	2.13 (327/9,088)	3.09 (462/9,052)	1.26 (4/160)	5.99 (18/175)
50 kg 以下	3.22 (13/271)	3.77 (13/239)	3.51 (1/14)	3.24 (1/16)
50 kg 超	2.11 (313/8,785)	3.07 (447/8,785)	1.04 (3/146)	6.30 (17/159)
大出血又は CRNM				
全体	4.07 (613/9,088)	6.01 (877/9,052)	1.90 (6/160)	7.86 (23/175)
50 kg 以下	3.73 (15/271)	7.00 (24/239)	3.51 (1/14)	6.48 (2/16)
50 kg 超	4.07 (595/8,785)	5.98 (850/8,785)	1.74 (5/146)	8.03 (21/159)
全出血				
全体	18.08 (2,356/9,088)	25.82 (3,060/9,052)	20.95 (51/160)	40.13 (82/175)
50 kg 以下	18.27 (63/271)	29.35 (81/239)	23.06 (5/14)	42.08 (9/16)
50 kg 超	18.10 (2,287/8,785)	25.72 (2,967/8,785)	20.75 (46/146)	39.90 (73/159)

%/年 (n/N)

申請者は、低体重患者に本薬を投与したときの出血に関するリスク管理について、以下のよう

に説明した。試験全体では、大出血、大出血又は CRNM、全出血事象の発現割合のいずれの項目においても、体重の部分集団によらず本薬群でワルファリン群と比較し、出血事象の発現率は低く、日本人部分集団についても全出血では発現率の大きな差はなく、試験全体と一貫した成績が得られていると考えるため、日本人患者で低体重患者が多く本薬の投与対象になる可能性を踏まえても、減量規定を設けることのみで十分である。

機構は、以下のように考える。体重 60 kg 以下を本薬を減量する条件の 1 つとしていた CV185030 試験において、試験全体では、本薬群における大出血の発現割合は、体重 50 kg 以下の部分集団で体重 50 kg 超の部分集団を上回っていた。日本人部分集団では、極めて限られた症例数での検討ではあるものの、本薬群における大出血、大出血又は CRNM、全出血のいずれについても、体重 50 kg 超の部分集団と比べて、体重 50 kg 以下の部分集団で高い傾向が認められている。CV185030 試験全体の本薬群の体重（平均±標準偏差）が 83.93±20.779 kg である一方、日本人部分集団では 64.71±11.634 kg であること、CV185030 試験における体重 50 kg 以下の被験者数は、本薬群では 3%程度と極めて少数であり、本邦の実臨床においては CV185030 試験よりも体重 50 kg 以下の低体重患者の割合が大きくなり得ることを考慮し、低体重患者で出血リスクが高い傾向には十分な注意が必要であると考え。以上より、低体重患者は、添付文書の「慎重投与」の項に記載する必要があると考える。また、低体重患者への投与時の有効性及び安全性の情報は極めて限られていることから、製造販売後調査では十分に関連する情報を収集する必要があると考える。

4) 高齢者への投与について

CV185030 試験における、年齢別の有害事象の発現状況は、表 28 のとおりであった。

表 28 : CV185030 試験における有害事象の発現状況（年齢別）：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

	本薬群			ワルファリン群		
	65 歳未満	65 歳以上、75 歳未満	75 歳以上	65 歳未満	65 歳以上、75 歳未満	75 歳以上
出血関連（%/年）						
試験全体	N=2,723	N=3,529	N=2,836	N=2,732	N=3,501	N=2,819
大出血	1.17	1.99	3.33	1.51	2.82	5.19
大出血又は CRNM	2.59	3.94	5.81	3.82	5.57	9.04
全出血	13.57	17.94	23.45	19.07	25.92	33.65
日本人部分集団	N=41	N=66	N=53	N=44	N=71	N=60
大出血	1.12	0.79	1.96	2.31	4.94	10.82
大出血又は CRNM	1.12	1.58	2.99	2.31	6.74	14.92
全出血	17.21	19.05	27.67	29.44	48.62	39.72
重篤な有害事象（%）						
試験全体	29.6	34.5	40.9	29.7	36.1	43.5
日本人部分集団	24.4	28.8	41.5	15.9	36.6	45.0
75 歳以上でいずれかの群の 10%以上に発現した有害事象（%）						
試験全体	N=2,723	N=3,529	N=2,836	N=2,732	N=3,501	N=2,819
鼻咽頭炎	8.3	8.8	8.0	8.5	8.8	8.5
挫傷	1.8	3.0	5.1	4.2	4.5	7.3
末梢性浮腫	5.1	6.3	8.7	5.0	7.0	10.0
便秘	1.2	1.8	3.8	1.6	2.4	3.4
皮下出血	0.1	0.1 未満	0.2	0.1	0.4	0.3
背部痛	4.0	5.1	5.1	5.1	5.9	5.7
鼻出血	4.8	6.1	7.5	6.5	8.1	7.9
下痢	5.3	6.1	8.0	5.0	6.1	8.3
日本人部分集団	N=41	N=66	N=53	N=44	N=71	N=60
鼻咽頭炎	43.9	57.6	54.7	45.5	53.5	33.3
挫傷	2.4	6.1	24.5	11.4	8.5	15.0
末梢性浮腫	2.4	0.0	15.1	2.3	5.6	11.7
便秘	0.0	10.6	13.2	9.1	9.9	5.0
皮下出血	9.8	1.5	11.3	2.3	11.3	8.3
背部痛	9.8	15.2	9.4	6.8	11.3	16.7
鼻出血	9.8	7.6	9.4	15.9	16.9	13.3
下痢	9.8	10.6	5.7	11.4	11.3	10.0

申請者は、以下のように説明した。出血事象に関しては、いずれの年齢区分、いずれの出血事象評価項目においても、本薬群ではワルファリン群と比較し、年間イベント発現率が低かった。また、日本人部分集団でも試験全体の結果と一貫しており、本薬群ではワルファリン群と比較し、発現率が低かった。有害事象及び重篤な有害事象に関して、高齢者において本薬群特有に認められた事象はなく、高齢者への本薬投与の際に特に注意すべき特定の事象は認められなかった。以上より、添付文書（案）においては、高齢者は慎重投与とせず、「高齢者への投与」の項において「一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。特に80歳以上の患者に対しては、腎機能低下（血清クレアチニン1.5 mg/dL以上）及び低体重（60 kg以下）に注意して本剤の減量を考慮すること。」と記載することのみとした。

機構は、以下のように考える。CV185030 試験では、高齢者において、本薬群でワルファリン群を上回る出血リスクが示唆されておらず、高齢者に対しても、十分な安全性上の注意を払った上であれば、本薬を投与することは可能と考える。一方、本薬群の75歳以上の部分集団では、大出血、大出血又はCRNM、全出血の発現率は、いずれについても75歳未満の部分

集団より高い傾向にあり、その傾向は、試験全体及び日本人部分集団で一貫していることには注意が必要であり、特に 75 歳以上で大出血の発現率が高まることは重要であると考え。したがって、高齢者では、非高齢者よりも出血リスクが更に高い可能性があることに留意し、患者毎に年齢以外の背景も考慮して、本薬投与の是非を慎重に検討し、本薬を投与する場合には出血に注意しながら経過観察することが必要と考える。高齢者では、一般的に腎機能低下が高率に認められるため、本薬投与前及び投与中の腎機能を注意して適切な頻度でモニタリングする必要があると考える。申請者は、高齢者については、80 歳以上で、なおかつ、体重又は腎機能についても一定基準を満たした患者に対して本薬の減量投与を考慮する旨のみを注意喚起する予定であると主張しているが、高齢者で出血リスクが高いことは臨床試験の成績からも示されており、高齢者への注意喚起を申請者が提示した「高齢者への投与」の項の記載のみとすることは不適切である。以上を踏まえ、高齢者は、80 歳以上に限らず、慎重投与とする必要があると考える。また、現在までに実施された臨床試験に組み入れられた 75 歳以上の高齢者の症例数は全体の 3 割程度であり、日本人部分集団においては、さらに少数例での検討しかできていないこと、臨床現場においては臨床試験よりも様々な投与状況及び合併症を併発した高齢者が投与対象となることが想定されることも踏まえ、製造販売後調査において十分な情報収集を行う必要があると考える。

5) 抗血小板薬の併用について

申請者は、本薬と抗血小板薬の併用時の安全性について、以下のように説明した。CV185030 試験で治験薬投与期間中にアスピリンを併用した被験者の割合は、本薬群が31.7% (2,883/9,088 例)、ワルファリン群が30.3% (2,746/9,052例) であった。CV185030試験における、アスピリンの併用状況毎の出血事象の発現状況は、表29のとおりであった。

表29：CV185030試験における出血評価項目の発現率（アスピリン併用の有無別）
：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

	本薬群		ワルファリン群	
	アスピリン 併用 %/年 (n/N*)	アスピリン 非併用 %/年 (n/N**)	アスピリン 併用 %/年 (n/N*)	アスピリン 非併用 %/年 (n/N**)
大出血	3.42 (112/3,521)	1.78 (215/7,345)	4.59 (140/3,417)	2.70 (322/7,342)
大出血又は CRNM	5.83 (187/3,511)	3.58 (426/7,334)	8.02 (238/3,406)	5.48 (639/7,333)
全出血	23.46 (637/3,457)	16.60 (1,719/7,259)	35.14 (805/3,349)	23.53 (2,255/7,232)

n/N*: (アスピリン併用時又はアスピリン最終投与2日後までに初発の各出血性イベントが発現した被験者数) / (治験薬投与開始から初発の各出血性イベントが発現するまでの期間又は最終投与2日後までの期間にアスピリンを併用した被験者数)

n/N**: (初発の各出血性イベント発現時にアスピリンを併用していなかった被験者数) / (治験薬投与開始から初発の各出血性イベントが発現するまでの期間又は最終投与2日後までの期間にアスピリン非併用期間が存在した被験者数)

日本人部分集団については、治験薬投与期間中にアスピリンを併用した被験者の割合は、本薬群 28.8% (46/160 例)、ワルファリン群 28.0% (49/175 例) であり、アスピリンの併用状況毎の出血事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表30：CV185030試験の日本人部分集団における出血評価項目の発現率（アスピリン併用の有無別）
：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

	本薬群		ワルファリン群	
	アスピリン 併用 %/年 (n/N*)	アスピリン 非併用 %/年 (n/N**)	アスピリン 併用 %/年 (n/N*)	アスピリン 非併用 %/年 (n/N**)
大出血	1.33 (1/48)	1.24 (3/131)	8.98 (6/53)	5.13 (12/139)
大出血又はCRNM	1.33 (1/48)	2.08 (5/131)	12.31 (8/53)	6.59 (15/139)
全出血	35.74 (18/48)	17.10 (33/125)	47.39 (22/52)	37.99 (60/136)

n/N*：（アスピリン併用時又はアスピリン最終投与2日後までに初発の各出血性イベントが発現した被験者数） / （治験薬投与開始から初発の各出血性イベントが発現するまでの期間又は最終投与2日後までの期間にアスピリンを併用した被験者数）

n/N**：（初発の各出血性イベント発現時にアスピリンを併用していなかった被験者数） / （治験薬投与開始から初発の各出血性イベントが発現するまでの期間又は最終投与2日後までの期間にアスピリン非併用期間が存在した被験者数）

チエノピリジン系薬剤の使用は試験登録時には禁止していたが、試験期間中に、急性冠症候群の発現や経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）の施行等、明らかな適応が生じた場合には、治験責任医師の判断で併用を認めていたため、アスピリン+チエノピリジン系薬剤+治験薬の併用は、本薬群の 2.3% (211/9,088 例)、ワルファリン群の 1.9% (170/9,052 例) で行われた。

CV185030 試験における、抗血小板薬の併用状況毎の出血事象の発現状況は、表 31 のとおりであった。

表31：CV185030試験における出血評価項目の発現率（アスピリン+チエノピリジン系薬物併用の有無別）
：治験薬投与集団（提出資料一部改変）

	本薬群		ワルファリン群	
	アスピリン+ チエノピリジン系 薬剤併用 %/年 (n/N*)	アスピリン+ チエノピリジン系 薬剤非併用 %/年 (n/N**)	アスピリン+ チエノピリジン系 薬剤併用 %/年 (n/N*)	アスピリン+ チエノピリジン系 薬剤非併用 %/年 (n/N**)
大出血	7.53 (4/208)	2.11 (323/9,084)	20.80 (8/165)	3.04 (454/9,043)
大出血又はCRNM	7.70 (4/204)	4.04 (609/9,084)	20.91 (8/161)	5.96 (869/9,043)
全出血	53.63 (21/178)	17.92 (2,335/9,083)	91.31 (23/143)	25.63 (3,037/9,042)

n/N*：（アスピリン及びチエノピリジン系薬剤併用時又はアスピリン又はチエノピリジン系薬剤最終併用投与2日後までに初発の各出血性イベントが発現した被験者数） / （治験薬投与開始から初発の各出血性イベントが発現するまでの期間又は最終投与2日後までの期間にアスピリン及びチエノピリジン系薬剤を併用した被験者数）

n/N**：（初発の各出血性イベント発現時にアスピリン又は/及びチエノピリジン系薬剤を併用していなかった被験者数） / （治験薬投与開始から初発の各出血性イベントが発現するまでの期間又は最終投与2日後までの期間にアスピリン又は/及びチエノピリジン系薬剤非併用期間が存在した被験者数）

日本人部分集団では、本薬群の 1 例、ワルファリン群の 2 例で抗血小板薬 2 剤の併用が行われたが、併用期間に大出血又は CRNM は発現しなかった。本薬群の 1 例は、抗血小板薬 2 剤併用開始後に PCI が施行され、その後の併用中に軽度の血尿が認められた。

以上より、抗血小板薬の併用集団では、いずれの出血評価項目についても本薬群でワルファリン群より発現率が低かったものの、非併用集団と比較し出血リスクの上昇がみられたことから、添付文書（案）の「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項に併用時の出血に関連する注意喚起を記載することとした。

機構は、本薬と抗血小板薬との併用時の安全性について、以下のように考える。非弁膜症性心房細動患者には高齢者が多く、冠動脈疾患合併症例も多いことから、本薬とアスピリン+チ

エノピリジン系薬剤の抗血小板薬 2 剤との併用も想定される。CV185030 試験では、これら抗血小板薬 2 剤が併用されている患者が組み入れられておらず、また、日本人被験者数は極めて限られていたことから、抗血小板薬併用時の安全性について十分な検討を行うことができない。しかしながら、得られた試験成績の範囲では、抗血小板薬の併用時には、出血事象の発現リスクが増加することが示されていることから、これらの併用では出血に十分注意する必要がある。さらに、本薬とアスピリン+チエノピリジン系薬剤の 2 剤を併用した時には出血事象が顕著に増加することが示唆されており、これらの併用が避けられない患者においては、アスピリン単剤併用患者より、さらに慎重に本薬の適用を判断する必要があると考える。一方、ワルファリン群でも抗血小板薬の併用により出血事象の発現割合は上昇しており、抗血小板薬の併用によって、本薬群で、ワルファリン群よりも出血リスクが明らかに増加するような傾向は示唆されなかった。なお、急性冠症候群の患者を対象とした本薬の臨床試験では、多くの患者で抗血小板薬 2 剤に加えて本薬が投与されたと考えられるが、安全性上の問題から治験が中止されるに至っている（「4. (iii) <審査の概略> (4) 6 急性冠症候群の患者を対象とした試験が安全性上の問題から中止に至った件について」の項参照）。以上より、本薬とアスピリン等の抗血小板薬併用時の出血リスクについては、特に注意が必要であり、本薬と抗血小板薬の併用は、明確にメリットがリスクを上回ると判断される患者でのみ慎重に行われるべきと考える。臨床試験において抗血小板薬と本薬を併用した症例数は限られていたことから、製造販売後調査において抗血小板薬併用例が認められた場合には十分な情報収集を行い、適時的にリスク管理に反映していく必要があると考える。また、PCI を施行する場合等では、本薬と抗血小板薬 2 剤を併用する場合も想定されるが、本薬と抗血小板薬 2 剤以上を併用したときの安全性については、本薬と抗血小板薬 1 剤の併用時より慎重に判断する必要があることについて十分に注意喚起する必要がある。また、製造販売後の情報収集も重要と考える。添付文書における抗血小板薬の併用に関する注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

6) 安全性上の問題から中止に至った急性冠症候群の患者を対象とした臨床試験について

申請者は、急性冠症候群の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CV185068 試験）が試験の途中で中止された経緯について、以下のように説明した。CV185068 試験では、発症後 7 日以内の急性冠症候群の患者に、本薬又はプラセボを投与した。発症後 7 日以内の急性冠症候群イベントに対する非経口抗凝固療法を終了した後、臨床的に安定しており、担当医の裁量による抗血小板療法（単剤投与（アスピリン又は P2Y₁₂ 拮抗薬）又は 2 剤併用（アスピリン+P2Y₁₂ 拮抗薬））を含む急性冠症候群の標準治療を受けている患者が登録された。目標症例数は、10,800 例とされたが、2010 年 11 月 14 日、7,392 例が無作為割り付けされた時点で、本薬群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等から、独立データモニタリング委員会が試験の早期中止を勧告し、CV185068 試験は終了となった。大出血又は CRNM の発現割合は、本薬群 3.19%（117/3,672 例）、プラセボ群 1.24%（45/3,643 例）であった。

機構は、CV185068 試験における本薬の通常用法・用量は 5 mg 1 日 2 回であり、本申請の通常用法・用量と同一であるため、CV185068 試験と同様のリスクが、非弁膜症性心房細動患者に対する本薬投与時に生じないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心房細動患者における脳塞栓及び全身塞栓症の発症抑制

ではワルファリンの有用性が確立されている。一方、急性冠症候群患者においては、再灌流療法後の再開塞又は再狭窄の予防として抗血小板薬の投与が、「急性冠症候群の診療に関するガイドライン（2007年改訂版）」（2006年度合同研究班報告）及び「急性心筋梗塞（ST上昇型）の診療に関するガイドライン（2008年）」（*Circ J* 72 Suppl IV:1347-443, 2008）で推奨されている。臨床試験デザインに関して、上記背景の下、急性冠症候群患者を対象にした2試験

（CV185068及びCV185070試験）では、対象を急性冠症候群発症後7日以内で、65歳以上、糖尿病、心筋梗塞の既往、虚血性脳血管疾患、末梢血管疾患、心不全又は左室収縮率40%未満、腎機能障害、血行再建未実施等のリスク因子を2つ以上有し、標準治療（アスピリン単剤投与、あるいはアスピリン+チエノピリジン系薬剤の2剤併用投与）を受けている患者としていた。したがって、組入れられた患者の多く（試験組入れ時でCV185068試験：81%、CV185070試験：97%）がアスピリン+チエノピリジン系薬剤の2剤を併用していた。一方、CV185030試験では、症例登録時には除外基準にてアスピリンとチエノピリジン系薬剤の2剤併用投与を受けている患者が除外され、治験薬投与開始後に抗血小板薬の2剤併用投与の必要が生じた場合は、患者毎のリスクベネフィットを担当医が勘案した上で2剤併用投与の可否が決定された。また、CV185068試験及びCV185070試験では、2つ以上のリスク因子を有する高リスク患者を組み入れたため、CV185030試験の対象患者と比較し、動脈硬化が進行している等の潜在的出血リスクの高い患者が組み入れられた可能性がある。試験デザインに関しては、急性冠症候群患者を対象にした試験では、プラセボを対照薬としている一方、心房細動患者を対象とした試験においては、ワルファリンを対照薬にしている点も、重要な相違点である。以上より、心房細動患者を対象とした試験と急性冠症候群患者を対象とした試験では試験デザインが異なり、また治療戦略も異なることから、心房細動患者における本薬のリスクベネフィットを検討する際は、心房細動患者を対象にした試験結果から考察することが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。対象患者が異なるとしても、本薬の安全性上の理由から中止に至った治験から得られた安全性に関する知見について、必要に応じて本申請の対象患者での安全確保にも反映させることは重要と考える。本申請の対象患者である非弁膜症性心房細動患者についても、実臨床、抗血小板薬が併用される可能性があり、実際に併用投与されたとき、出血リスクが高まることが臨床試験成績から示されている（「4. (iii) <審査の概略> (4) 5) 抗血小板薬の併用について」の項参照）ことから、急性冠症候群を合併した患者への本薬の投与及び抗血小板薬2剤と本薬との併用については、出血リスクの観点からは推奨できず、個別の症例で併用が必要と判断される場合は、リスクベネフィットを十分考慮して本薬適用の是非を慎重に判断する必要があると考える。抗血小板薬2剤と本薬との併用時の出血リスクの上昇に関連する注意喚起を適切に行う必要があると考えるが、具体的な内容については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

7) ワルファリンから本薬への切替えについて

申請者は、ワルファリンから本薬への切替えについて、以下のように説明した。CV185030試験では、無作為化割付け前にワルファリンを使用していた被験者では、割付け前にワルファリンの投与を中止するか減量し、PT-INRが2.0を下回るまで治験薬を投与しないこととした。試験全体で、ワルファリンから治験薬に切り替えた被験者のうち、治験薬初回投与から投与7

日後までに有効性イベントを発症した被験者の割合は、本薬群で2/4,451例、ワルファリン群で1/4,467例であった。日本人部分集団では該当する被験者はいなかった。試験全体で、ワルファリンから治験薬に切り替えた被験者の治験薬初回投与から投与7日後までに生じた出血性イベントの発現率（発現割合）について、大出血は、本薬群4.72%/年（4/4,443例）、ワルファリン群1.18%/年（1/4,457例）、大出血又はCRNMは、本薬群9.45%/年（8/4,443例）、ワルファリン群5.88%/年（5/4,457例）、全出血は、本薬群80.72%/年（68/4,443例）、ワルファリン群48.34%/年（41/4,457例）であり、本薬群ではワルファリン群と比較して、大出血、大出血又はCRNM、全出血のいずれの発現率も高かった。日本人部分集団では、大出血、大出血又はCRNMは認められず、全出血が本薬群4/131例、ワルファリン群2/133例で認められた。CV185030試験では本薬群、ワルファリン群ともにワルファリンを中止又は減量し、PT-INRが2.0未満となってから治験薬を開始したため、速やかに十分な抗凝固状態に達する本薬群では、出血性イベントの発現率が高くなった可能性がある。しかし、ワルファリン投与歴有の被験者において、ワルファリン群と比較した本薬群での投与初期（3ヵ月以内）の出血事象の発現リスクは低く、許容可能と考える。有効性及び安全性のいずれの観点からも、ワルファリンから本薬への切替えによる好ましくない影響はみられなかったことから、CV185030試験で規定されたワルファリンから本薬への切替えは、安全な切替え方法であると考えられる。以上の臨床試験データに基づくと、ワルファリンから本薬に切り替える際は、CV185030試験の規定に従いワルファリン中止後PT-INRが2.0を下回ってから本薬を投与することにより、比較的速やかにリスクを上回るベネフィットを提供できると考えられる。以上を踏まえて、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に、「ビタミンK拮抗剤（ワルファリン）から本剤に切り替える際には、ビタミンK拮抗剤の投与を中止し、INR 2.0未満となってから本剤の投与を開始すること」と記載した。

機構は、以下のように考える。ワルファリンから本薬への切替え時には、抗凝固作用の過剰な発現に伴う出血リスクと、抗凝固作用の不足に伴う血栓塞栓症のリスクの両方が大きなデメリットとなるため、添付文書における切替えの際の具体的な方法に関する情報提供は重要である。CV185067 及び CV185030 試験のいずれにおいても、PT-INR 値が 2.0 未満となった時点で本薬を開始しており、他の方法が検討されていないことから、CV185030 試験で、ワルファリンから本薬へ切り替えた症例において、出血事象の発現割合が、ワルファリンが継続された症例よりも高かったことには留意する必要があるものの、現時点では、CV185030 試験で行われ、有効性及び安全性の情報が得られている方法をとる以外の方策はないものとする。ワルファリンから本薬への切替え方法の添付文書における文言の詳細等については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。なお、製造販売後調査においても、前治療とワルファリンからの切替えタイミングについて情報収集し、ワルファリンからの切替え方法や切り替えた患者における有効性及び安全性について、適宜評価する必要があると考える。

8) 本薬からワルファリンへの切替えについて

申請者は、本薬からワルファリンへの切替えについて、以下のように説明した。CV185030試験における本剤から非盲検ワルファリンへの切替え方法は、最終投与来院日を切替え1日目として、切替え1～3日目の午後に、非盲検下でワルファリン（又はVKA）投与、切替え1～2日の午後及び2～3日目の午前に、盲検下で本剤1錠を投与し、切替え3日目又は4日目に

非盲検下で PT-INR を測定し、その後の方針を決めることが推奨された。ただし、ワルファリンの投与開始日及び終了日については情報収集しなかった。

機構は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、「本剤からビタミン K 拮抗薬（ワルファリン）に切り替える際には、ビタミン K 拮抗薬の初回投与後 48 時間までは本剤の投与を継続すること」と規定した設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CV185030 試験の規定に従い本薬 4 回分を継続して服用することを意図して「ビタミン K 拮抗薬の初回投与後 48 時間までは本剤の投与を継続すること」と記載した。しかしながら、CV185030 試験の本薬群では、切替えなしにワルファリンを投与し続けた群と比較して、有効性のカットオフ日から治験薬最終投与 30 日後までの期間における「脳卒中又は全身性塞栓症」の発現率は高い結果であった。この原因の一つとして十分な抗凝固療法に移行できなかったことが考えられること、PT-INR が治療域に達するまでの期間は個々の症例によって異なることから、本剤からワルファリンへの切替え時に PT-INR をモニターすることは重要であると考え、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項における注意喚起を「本剤からビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）に切り替える際には、INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。」と変更する。

機構は、以下のように考える。臨床現場では、本薬からワルファリンへの切替えが必要となる場合も想定され、現時点で適切と考えられる方法を具体的に情報提供する必要がある。しかしながら、CV185030 試験において、ワルファリンの投与開始日及び本薬との併用期間が不明であるため、切替え症例における有効性及び安全性を評価するために必要な、本薬及びワルファリンを併用している期間を含む、切替え直後の有効性及び安全性に関するイベントの発現状況は評価されていない。また、治験薬から非盲検ワルファリンへの切替え時の血栓性イベント及び出血事象の発現割合が、いずれもワルファリン群と比較して本薬群で高かった理由が盲検下で切替えを行ったことであることを確認する手段はない。本来であれば、各被験者における非盲検ワルファリンの投与開始日を情報収集できるように試験を計画し、切替え時の有効性及び安全性の情報を評価すべきであったと考える。しかしながら、現状においては、ワルファリンから本薬への切替え時の考え方、本薬の薬効が消失すると考えられるまでの時間等を考慮し、申請者が添付文書に記載するとした「INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用」する方法をとる以外に妥当な方策はないものとする。ただし、実際の診療の中で、本薬からワルファリンへ切り替えた際の有効性及び安全性については情報が十分に得られていないため、本薬からワルファリンへ切り替えた症例については、製造販売後調査において一定期間の追跡を行い、切替えタイミングや切替え後の有効性及び安全性の情報を収集することが望ましいと考える。本薬からワルファリンへの切替えに関する注意喚起及び製造販売後調査における情報収集の詳細については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

9) 手術や侵襲的処置を行う場合の本薬の中止について

申請者は、手術や侵襲的処置の際の本薬の中止時期について、以下のように説明した。本薬が定常状態に達している状態で服薬を中止した場合、中止 2 日後に、血漿中本薬濃度は定常状態のトラフ値から約 80%低下するため、本薬の抗 FXa 活性は血漿中本薬濃度と直接的な線形関係にあることも考慮すると、待機的外科手術や侵襲的処置の 2 日前に投与を中止することに

より本薬に起因する出血リスクを低下させることができると考えた。以上より、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において「待機的手術・侵襲的手技を実施する患者では、処置日の2～3日前に本剤の投与を中止すること。」と規定した。

機構は、CV185030 試験における手術及び侵襲的処置に伴う治験薬中止時期の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CV185030 試験では、待機的手術の場合の本薬投与中止について、基本的に各地域の判断に任されていたが、参考基準として、血栓リスクの程度に応じた3通りの方法が提示されていた。参考基準では、ワルファリン又はワルファリンプラセボはいずれの血栓リスクでも処置の4日前から中止、本薬又は本薬プラセボは血栓リスクの程度によって処置の2～4日前に中止とされた。また、未分画ヘパリン又は低分子ヘパリンの術前後の使用法については、低リスクでは術後のみの使用を考慮、中等度及び高リスクでは術後INRが治療域になるまでの使用が提示された。CV185030 試験において、本薬投与の中断を行った症例の有効性について、中断期間中の有効性イベントの本薬群における発現割合は、中止時期が処置2日前で0.00% (0/273 例)、3日前で0.00% (0/285 例)、4日以上前で0.12% (1/822 例)、日本人部分集団では、処置2日前で0.00% (0/3 例)、3日前で0.00% (0/3 例)、4日以上前で0.00% (0/14 例)であった。安全性については、中断期間中の出血事象の本薬群における発現割合は、大出血は、中止時期が処置2日前で1.47% (4/273 例)、3日前で1.75% (5/285 例)、4日以上前で1.22% (10/822 例)、大出血又はCRNMは、処置2日前で2.20% (6/273 例)、3日前で2.46% (7/285 例)、4日以上前で1.82% (15/822 例)であった。日本人部分集団では、中止時期が処置2日前であった3例及び3日前であった3例において、大出血又はCRNMに該当する事象は発現せず、4日以上前に中止した14例のうち1例でCRNMが発現した。

機構は、以下のように考える。本来であれば、検証試験の中で、一定の規定を設け、該当した症例での有効性及び安全性を確認した上で、臨床現場に情報提供することが望ましいと考えるが、CV185030 試験において、手術や侵襲的処置の際に本薬の中止が必要となった症例数が限られており、さらに日本人部分集団の該当症例数は極めて少ないこと、当該試験における待機的手術の場合の本薬投与中止の参考基準の遵守状況も不明であることから、手術や侵襲的処置を行う場合の本薬の中止に関して有効性及び安全性が担保できるであろう明確な規定を見出すことは困難である。申請者は「処置日の2～3日前」の中止を提案しているが、CV185030 試験で設定されていた参考規定と異なっており、当該試験では、4日以上前に中止した症例が過半数であったことも考慮すると、処置日2～3日前の中止を積極的に推奨する根拠は乏しい。血漿中本薬濃度は本薬投与中止2日後に定常状態のトラフ値から約80%低下することを踏まえると、現時点では、待機的手術や侵襲的手技を実施する患者では、患者の血栓リスクを考慮した上で、処置日の2～4日前に本剤の投与を中止することは理論的には妥当と考えるが、本薬の投与中止後は代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮する旨の注意喚起も併せて行うことが望ましいと考える。臨床試験における手術や侵襲的処置に伴う本薬中止時に関する情報は非常に限られていることから、製造販売後には、手術や侵襲的処置の際の本薬の中止時期と有効性及び安全性の関係について十分に情報収集を行い、必要に応じて臨床現場に注意喚起等を行う

必要があると考える。手術や侵襲的処置の際の本薬の中止時期に関する注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

10) 肝胆道系障害について

申請者は、本薬投与時の肝機能障害について、以下のように説明した。CV185030 試験における肝に関連した有害事象の発現割合は、試験全体では、本薬群 4.9% (445/9,088 例)、ワルファリン群 5.2% (475/9,052 例)、日本人部分集団では、本薬群 5.0% (8/160 例)、ワルファリン群 6.3% (11/175 例) であった。肝に関連した重篤な有害事象の発現割合は、試験全体では、本薬群 0.6% (50/9,088 例)、ワルファリン群 0.5% (48/9,052 例)、日本人部分集団では、本薬群 0.6% (1/160 例) (転移性肝癌)、ワルファリン群 1.1% (2/175 例) (肝障害、INR 増加) であった。検査値異常は、AST が基準範囲上限の 3 倍超の上昇が、試験全体では、本薬群 1.2% (106/8,790 例)、ワルファリン群 1.1% (99/8,761 例)、日本人部分集団では、本薬群 2.5% (4/158 例)、ワルファリン群 2.9% (5/175 例)、ALT が基準範囲上限の 3 倍超の上昇が、試験全体では、本薬群 1.1% (100/8,790 例)、ワルファリン群 1.0% (89/8,759 例)、日本人部分集団では、本薬群 1.3% (2/158 例)、ワルファリン群 1.7% (3/175 例) であった。CV185030 試験の試験全体及び日本人部分集団の結果から、本薬群特有の肝に関連する事象は認められず、試験全体の結果と日本人部分集団の結果は一貫していた。また、CV185067 試験において、肝に関連した有害事象は、本薬 2.5 mg 群 4.2% (3/72 例、血中ビリルビン上昇 2 例、AST 上昇 1 例)、本薬 5 mg 群 2.8% (2/71 例、血中ビリルビン上昇及び AST 上昇各 1 例)、ワルファリン群 0.0% (0/75 例) で発現したが、いずれも軽度であった。以上より、日本人患者における本薬投与時の肝に対する安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、本薬投与時の肝機能障害について、以下のように考える。CV185030 試験全体では、肝機能障害について本薬特有のリスクがあることを示唆する結果は得られておらず、日本人部分集団の成績も、試験全体の成績と大きく異なる結果であった。したがって、現時点では、本薬投与時の肝機能障害のリスクに対する特段の対応は不要と考えるが、CV185030 試験で発現した肝機能障害に関連した副作用を添付文書の副作用の項に適切に記載し、注意喚起する必要があると考える。

11) 虚血性心疾患リスクについて

申請者は、CV1850030 試験における虚血性心疾患の発現状況について、以下のように説明した。CV185030 試験で報告された有害事象のうち、虚血性心疾患に含まれると考えられる事象の発現割合は、試験全体では、本薬群 5.1% (459/9,088 例)、ワルファリン群 4.6% (420/9,052 例)、日本人部分集団では、本薬群 4.4% (7/160 例)、ワルファリン群 1.7% (3/175 例) であった。試験全体における内訳は、狭心症が、本薬群 1.6% (145/9,088 例)、ワルファリン群 1.5% (133/9,052 例)、不安定狭心症が、本薬群 1.4% (127/9,088 例)、ワルファリン群 1.1% (98/9,052 例)、心筋梗塞が、本薬 0.9% (86/9,088 例)、ワルファリン群 0.8% (68/9,052 例) 等であった。日本人部分集団については症例数が少なく、内訳別の検討は困難であった。虚血性心疾患に含まれると考えられる有害事象の集計では、本薬群の発現割合がワルファリン群に比較して高かったものの、個々の事象では大きな差はなく、臨床イベント評価委員会により判定された

心筋梗塞の発現率は、本薬群 0.53%/年、ワルファリン群で 0.61%/年であった。以上を踏まえると、本薬群はワルファリン群と比較して虚血性心疾患の発現リスクが高い可能性は示唆されていないと考える。

機構は、CV185030 試験では、本薬群でワルファリン群を上回る虚血性心疾患リスクが生じることを明らかに示す結果は得られていないため、現時点で虚血性心疾患の発現に関連する注意喚起を追加する必要はないと考えるが、CV185030 試験における日本人症例数は極めて限られていたことから、製造販売後調査において、虚血性心疾患関連の副作用の発現状況に注意して情報収集する必要があると考える。

12) 凝固マーカーについて

申請者は、各種凝固パラメータに対する本薬の影響について、以下のように説明した。外国人健康成人を対象とした CV185001 試験において、本薬 0.5～50 mg を単回経口投与したときの PT-INR の最大値は、プラセボ投与時の平均値 1.22 に対し、1.16～1.71 であった。また、aPTT は、プラセボ投与時の最大値の平均値 32.6 秒に対し、本薬 25 mg 未満を単回投与したとき、35 秒未満であり、25 及び 50 mg を単回投与したときでも、基準値付近であった。また、日本人及び白人健康成人を対象とした CV185013 試験で本薬 2.5～50 mg を単回経口投与したとき、日本人での PT-INR の最大値の平均値はプラセボで 1.06、本薬 2.5 mg で 1.17、10 mg で 1.30、25 mg で 1.37、50 mg で 1.85 と用量依存的な増加は示すものの、プラセボ投与群と 10 mg 投与群での差は小さかった。第 I 相試験で得られたデータを統合し、血漿中本薬濃度と PT-INR、aPTT、mPT（修正プロトロンビン時間）及び出血時間との関係を検討したが、いずれも本薬投与時の臨床用量付近での抗凝固効果のマーカーとして十分な感度を有しないと考えられた。

CV185010 試験での 5 mg 1 日 2 回投与時の PT-INR の最大値の分布は、中央値が 1.6 付近、標準偏差値が 0.41 と大きく、個体差が大きいことから PT-INR 値から薬効を推定することは適切ではない。さらに、CV185030 試験の本薬投与集団について、頭蓋内出血、大出血、大出血又は CRNM 及び全出血を発現した被験者、並びに出血事象を発現していない被験者における PT-INR 値について検討したが、いずれの集団においても、First (Baseline) 及び Last の PT-INR 値の平均値及び中央値はともに 1.2 付近であった。日本人部分集団では、大幅な外れ値は認められず、出血事象発現時点でも、PT-INR の最大値は 1.6 程度であった。First に比較し Last の PT-INR 値が大きな変動（First PT-INR が 5 未満に対し、Last PT-INR が 5 を超える）を示した被験者は、出血事象を発現した被験者 4 例（大出血、全出血各 2 例）、出血事象を発現していない被験者 3 例であり、PT-INR 値による出血事象の予測は困難であると考ええる。なお、日本人部分集団で大出血又は CRNM が発現した 6 例において、出血事象発現時点でも PT-INR 値は 1.5 を超えておらず、PT-INR 値の推移と出血事象発現時期の相関は認められなかった。

以上の臨床試験のデータからは、PT-INR、aPTT 等の凝固パラメータは、臨床に用いられる本薬 5 mg 1 日 2 回投与時の薬理作用を測定するための十分な感度を有していないこと、PT-INR が出血事象の予測因子にはなりえないことが示された。また、抗 FXa 活性は本薬投与時の血漿中本薬濃度に依存して推移するものの、出血性イベントとの関係が認められないことから、現時点では、本薬の中止を考慮する際等の有用な目安とはならないと考える。

機構は、以下のように考える。現時点では、凝固パラメータを指標とした本薬投与時の出血リスクの管理が困難であることには、十分留意する必要がある、本薬投与時に凝固パラメータのモニタリングが規定されていない理由は、本薬がワルファリンより安全であることではないことと共に臨床現場に周知すべきであると考え。本薬の有効性及び安全性をモニターできる凝固パラメータは重要な検討事項であるため、CV185030 試験では、凝固パラメータに関して検討が行える十分な情報が収集されていなかったこと等も踏まえて、製造販売後において、測定された凝固パラメータと本薬の薬効又は出血事象との関係について検討が行えるような情報の収集も行うことが望ましいと考える。以上の判断については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、CV185030 試験に参加した日本人は、本薬群で 161 例と、極めて少数であることから、製造販売後調査において、引き続き本薬の有効性及び安全性の情報を収集していく必要があると考える。特に、2.5 mg 1 日 2 回投与例については、CV185030 試験全体でも 428/9,120 例（日本人では 10/161 例）と限られていたこと、減量規定に体重（60 kg 以下）が含まれていることにより、本邦の臨床現場では海外よりも 2.5 mg 1 日 2 回投与に該当する症例の割合が高い可能性も考慮し、1) 2.5 mg 1 日 2 回投与例における本薬の有効性及び安全性を適切に評価できること、2) 2.5 mg 1 日 2 回投与例において患者背景等による部分集団毎の検討が可能になる症例数を確保できることを目的として、全体の目標症例数を設定する必要があると考え、これらの点を踏まえた製造販売後調査等の計画を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。CV185030 試験において安全性評価項目とされた大出血、大出血又は CRNM、全出血のうち、年間発現率が最も低かった大出血に着目し、2.5 mg 1 日 2 回投与例及び 5 mg 1 日 2 回投与例のそれぞれにおいて大出血のリスク因子を検出可能な症例数として、2.5 mg 1 日 2 回投与例の調査収集目標症例数を 1,000 例、5 mg 1 日 2 回投与例の調査収集目標症例数を 1,600 例と設定した。なお、使用実態下での減量規定に該当する患者の割合を考慮すると、2.5 mg 1 日 2 回投与例が 1,000 例収集されるタイミングに、5 mg 1 日 2 回投与例は 4,495 例が登録されると見込んでいる。以上より、製造販売後調査において、2.5 mg 1 日 2 回投与例を 1,000 例確保するため、全体としての登録目標症例数を 5,500 例と設定し、5,500 例登録されたときに、2.5 mg 1 日 2 回投与例が 1,000 例に満たない場合は、1,000 例確保するまで調査を継続する。また、1 例あたりの標準的な観察期間は、CV185030 試験における日本人部分集団における平均観察期間と同様に 2 年間とした。

機構は、以下のように考える。製造販売後の使用実態下における出血関連有害事象全体の発現率とともに、事象の内訳や重症度、投与量及びリスクとなる背景因子との関係を検討できる情報を十分収集するとともに、適宜、製造販売後の安全対策を適切に行っていく必要があると考える。背景因子として、腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板薬併用患者についての検討は必須であり、それらの背景別の有効性及び安全性を検討する必要がある。また、本邦の臨床現場においては、高齢や低体重の患者の割合が治験での対象集団より多いと考えられ、低用量での投与が多く想定されることから、低用量（2.5 mg 1 日 2 回）での投与時の有効性及び安全性の情報は、低用量が選択された患者の背景因子とともに収集することが重要である。また、臨床試験

における検討が非常に限られていた、他の抗凝固薬から本薬への切替え、本薬から他の抗凝固薬への切替えのタイミングや切替え時及び切替え後の有効性及び安全性、手術又は侵襲的処置等が行われる場合の、手術や侵襲的処置の際の本薬の中止時期と有効性及び安全性の関係に関しても情報収集が必要と考える。本薬の薬物動態を変動させる CYP3A4 又は P-gp 阻害剤等が併用された場合の安全性についても情報収集が必要と考える。さらに、凝固パラメータに関しても、服薬時間と採血時間の関係にも配慮した情報収集が望ましいと考える。

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

(6) 治験薬の投与過誤について

CV185030 試験における治験実施計画書からの重大な逸脱のうち、治験薬投与過誤の割合が本薬群 7.3%、ワルファリン群 1.2%と両群間に大きな差があったことについて、申請者は、以下のように説明した。上記の治験薬投与過誤の割合は、本薬とワルファリンの実薬同士が重複投与された可能性（本薬群でワルファリンの実薬を投与された可能性及びワルファリン群で本薬の実薬が投与された可能性）を電子症例報告書（以下、「eCRF」）に記載された容器番号をもとに集計した。被験者に提供されるボトル数が本薬よりもワルファリンが多かったため、本薬群の治験薬投与過誤の割合が高くなった。eCRF 上の情報をもとに、実薬同士が重複投与された可能性に加えて、割り付けられた実薬が投与されなかった可能性（本薬群で本薬のプラセボを投与された可能性及びワルファリン群でワルファリンのプラセボが投与された可能性）を含めた治験薬投与過誤の割合を算出したところ、本薬群 8.6%、ワルファリン群 7.9%であった。この治験薬投与過誤が、すべて治験薬の誤投与であったと仮定し、治験薬投与過誤の症例を除外した場合の CV185030 試験の成績に及ぼす影響を感度分析で検討したところ、有効性の主要評価項目、大出血、全死亡のいずれの成績にも、治験薬投与過誤の影響がないことが確認された。

さらに、申請者は、CV185030 試験の eCRF 上の情報には、治験薬の配布エラーによる真の投与過誤のみならず治験薬回収時の治験薬ボトルの容器番号の eCRF への転記エラーも含まれていたことを踏まえて海外規制当局から求められた、治験薬ボトルに貼付されていた治験薬ラベルと割付け内容との照合結果、真の治験薬投与過誤率の推定結果、それらの情報をもとに実施した感度分析の結果を以下のように説明した。治験実施医療機関に保存されている治験薬ラベルを回収し、回収したラベルでの真の治験薬投与過誤率を調査した。試験全体の 32%の治験薬ラベルをサンプリング対象としたところ、回収可能かつ容器番号が判読可能であったラベル（以下、「利用可能ラベル」）はサンプリング全体の約 99.2%であった。回収不能あるいは容器番号が判読不能なラベル（以下、「不明ラベル」）は、本薬群 0.73%、ワルファリン群 0.85%であった。利用可能ラベルにおいては割付け内容との照合から投与過誤を判定し、不明ラベルにおいては 50%が投与過誤であったと仮定した集計により算出された治験薬投与過誤率は、本薬群 0.467%、ワルファリン群 0.538%であった。さらに、算出した治験薬投与過誤率を基に、治験薬投与過誤が CV185030 試験の成績に及ぼす影響を感度分析により検討した。その結果、有効性の主要評価項目、大出血、全死亡のいずれの成績にも、治験薬投与過誤の影響がないことが確認された。

機構は、以下のように考える。CV185030 試験における真の治験薬投与過誤率に係る調査結果、治験薬投与過誤が CV185030 試験の成績に及ぼす影響を検討した感度分析結果等から、CV185030 試験における治験薬投与過誤が本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼさないと判

断した。なお、申請者が実施した治験薬投与過誤に関する検討のうち、最も広範囲にわたり実施された治験薬ラベルと割付け内容との照合結果から推定した治験薬投与過誤率及び当該治験薬投与過誤率を基に実施した感度分析の結果も踏まえて CV185030 試験の成績や信頼性を評価する必要があったため、本品目の審査期間は、当該感度分析等の検討期間の影響により延長した。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1.2、5.3.5.1.7）に対して GCP 調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（誤った治験薬の交付・当該治験薬の被験者への投与及び被験者から回収された治験薬の紛失）、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与、スクリーニング期間外に測定された臨床検査値の使用、治験薬投与開始に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

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、本剤の非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。これまで非弁膜症性心房細動患者における抗凝固療法に標準的に用いられてきたワルファリンに比べ、本剤では定期的な血液凝固能のモニタリングによる用量調節がなく、他の薬剤や食物との相互作用が少ないこと等の特徴も考慮すると、本剤による出血リスクに対しては十分注意する必要があるものの、既承認薬に加え、非弁膜症性心房細動患者に対する抗凝固療法の選択肢の一つとなり得る薬剤として提供されることは有益であると考え。本剤は、個々の患者において本剤の適用の是非を十分に検討した上で、適切なリスク管理下で投与を行う必要があるため、本剤投与中の安全性を高めるための具体的な注意喚起の内容及び情報提供については、専門協議の議論も踏まえ、引き続き検討したい。また、減量対象及び減量投与時の有効性と安全性、本剤投与時の出血リスク、腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者における安全性等については、製造販売後の適切な情報収集が必要であると考え。

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 24 年 11 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名] エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] アピキサバン
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 21 日

II. 審査内容

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

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、CV185030 試験の成績を踏まえると、本薬にはワルファリンに劣らない有効性及び安全性が期待でき、本薬を非弁膜症性心房細動患者での抗凝固療法に用いることは可能ではあるものの、出血等の副作用リスクが高いと考えられる患者への適用の可否を慎重に判断すること、製造販売後に収集される情報に応じて適宜注意喚起を見直すこと等、検証試験における日本人被験者数が少なく、有効性及び安全性の情報が極めて限られていることに配慮した対応が必要であると判断した。また、機構は、本薬の薬効をモニターする適切な指標がないこと、本薬の抗凝固作用を中和する薬剤がないことにも留意した適切な安全対策を講じた上であれば、本薬を非弁膜症性心房細動患者での抗凝固療法の一つの選択肢として提供することに意義があると判断した。これに対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、検証試験における日本人被験者数が少ないこと、本薬はワルファリンとは異なる特徴を有する薬剤であることに留意して使用する必要があるとの意見、本薬がワルファリンと比較して安全な薬剤であると臨床現場に受け止められ、本薬のリスクが過小評価されないよう配慮した安全対策が必要との意見等が出され、機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 本薬の効能・効果及び投与対象について

臨床現場において抗凝固療法の適応を判断する場合には CHADS₂ スコアを考慮するとともに、それ以外の患者背景も含めて総合的に虚血性脳卒中のリスクを判断していること、CV185030 試験における選択基準の個々の因子は脳卒中のリスク因子として適切と考えられることから、CV185030 試験の対象患者は、検証試験の対象患者として適切であったとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、本薬が有効である脳卒中は虚血性脳卒中であることを明らかにすべきとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

【効能・効果】

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

(3) 本薬の有効性及び用法・用量について

1) CV185030 試験における通常用法・用量（5 mg 1 日 2 回）について

非弁膜症性心房細動患者における脳卒中又は全身性血栓塞栓症の発現率が低いこと及び脳卒中又は全身性血栓塞栓症の発症抑制に関して代替となる適切なサロゲートマーカーが確立していないこと等を考慮すると、CV185030 試験における本薬の通常用法・用量が、他疾患の外国人患者を対象とした第Ⅱ相試験である CV185010 及び CV185017 試験の結果から設定されたことは受入れ可能とした機構の判断、CV185030 試験の結果、試験全体で、有効性の主要評価項目とされた脳卒中又は全身性塞栓症の発現率について本薬のワルファリンに対する非劣性が検証され、安全性についてもワルファリンと比較し劣らない結果が示されたことから、本薬の通常用法・用量を 5 mg 1 日 2 回とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

2) 減量規定及び減量用量（2.5 mg 1 日 2 回）について

CV185030 試験で本薬の減量を考慮すべき要因として、高齢、低体重及び腎機能低下を選択したこと自体は妥当とした機構の判断、CV185030 試験の減量用量適用集団では、試験全体の成績と大きく矛盾しない成績であったこと、他の減量規定を設けるエビデンスがないことを踏まえると、現時点では、イベントの発現で有効性及び安全性を評価した CV185030 試験の用法・用量と同様の減量規定を設ける以外に用法・用量は設定できないとした機構の判断は、専門委員により支持された。

3) 日本人における有効性について

本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼし得る外因性及び内因性民族的要因の国内外差が一部示唆されているものの、CV185030 試験では、それらに配慮した規定等が設けられており、当該試験に日本人が参加したことは許容できるとした機構の判断は、専門委員により支持された。CV185030 試験に組み入れられた日本人被験者は極めて少数であったものの、得られた成績の範囲内では、本薬群とワルファリン群の関係から、試験全体の成績と日本人部分集団の成績に大きな齟齬は認められず、CV185067 試験の成績も CV185030 試験で認められた本薬の有効性の成績を支持する結果が得られているため、CV185030 試験の日本人部分集団と日本人以外の集団の成績を一纏めに評価することは可能であり、日本人においても試験全体で認められた成績と矛盾しない程度の本薬の有効性及び安全性は期待できるとした機構の判断についても、専門委員により支持された。減量規定の項目やカットオフ値が日本人においても適切であるのかを判断するためには更なる情報の集積を待つ必要があると考えられるため、本薬 5 mg 1 日 2 回の投与で許容できない出血リスクを有する恐れのある患者には投与の可否を慎重に判断する旨の注意喚起を検討する必要があり、製造販売後調査において、当該患者における有効性及び安全性の情報を収集するとともに、得られた情報を適切に臨床現場に提供することが非常に重要とした機構の判断は、専門委員により支持された。

4) 本薬の用法・用量について

以上の 1) ～3) の議論を踏まえ、用法・用量及び添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

【用法・用量】

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。

「用法・用量に関連する使用上の注意」

次の基準の 2 つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。（「臨床成績」の項参照）

- ・ 80 歳以上（「高齢者への投与」の項参照）
- ・ 体重 60 kg 以下
- ・ 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上

(4) 本薬の安全性について

1) 出血について

機構は、CV185030 試験では、本薬群で、ワルファリン群と比較して臨床的に大きな問題となるような出血のリスクは示されておらず、本薬に特徴的な出血事象も現時点では示唆されていないものの、本薬投与時には出血性有害事象の発現リスクがあること自体を重視すべきと判断した。また、本薬投与開始後は、診察時に各種の出血の症状の発現に配慮した定期的な診察・検査等を行うことが重要であり、出血が発現した場合は、本薬の投与を中止する等の速やかな対応が必要であると判断した。さらに、本薬の薬効をモニタリングする適切な指標が無いこと、本薬の抗凝固作用を中和する薬剤がないことに十分留意する必要性を周知徹底することが重要であり、臨床的に重大な意味を持つ頭蓋内出血、消化管出血、眼球内出血等の発現状況や、本薬による出血リスクを増減させる因子、本薬の薬効又は出血リスクを反映する指標に関しては、未だ情報が十分ではないため、製造販売後において、引き続き検討すべき課題であると判断した。これらに対し、専門委員より、本薬は出血に関してワルファリンよりも安全と考えることはできないため、十分な注意喚起を周知徹底することが重要との意見、製造販売後調査において、出血の発現状況や出血リスクに関する情報を収集するとともに、臨床現場に適宜情報提供していくことが重要との意見等が出され、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、本剤投与中の出血リスク管理について、添付文書において本薬投与開始後は、診察時に各種の出血の症状の発現に配慮した定期的な診察・検査等を行うことや患者に出血の徴候が認められた際に医師に連絡するよう指導することも注意喚起するよう求め、申請者は、適切に対応した。

2) 腎機能障害者への投与について

機構は、CV185030 試験の各腎機能の部分集団における出血事象の発現状況、腎機能の低下にともない血漿中本薬濃度が上昇する傾向にあること等を踏まえ、CL_{CR} 15 mL/min 未満の重度腎

機能障害患者を禁忌とすること、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度腎機能障害患者と CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の中等度腎機能障害患者を「慎重投与」とすることが妥当と判断した。また、製造販売後調査において、腎機能障害患者への投与時の有効性及び安全性について十分に情報収集する必要があると判断した。これらに対し、専門委員より、腎機能障害患者では出血事象に注意する必要がある、慎重投与とする CL_{CR} のカットオフ値を決定する十分な根拠はないものの、中等度腎機能障害患者が慎重投与となっている類薬のダビガトランやリバーロキサバンと比べて本薬が安全であるというデータもないことから、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の中等度腎機能障害患者も慎重投与とすることが妥当との意見等が出され、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、CL_{CR} 15 mL/min 以上 50 mL/min 以下の腎機能障害患者を慎重投与とするよう求め、申請者は、適切に対応した。

3) 低体重患者への投与について

CV185030 試験の本薬群における、体重 50 kg 以下の部分集団と体重 50 kg 超の部分集団の出血事象の発現状況及び試験全体と日本人部分集団の平均体重、並びに本邦の実臨床では CV185030 試験よりも体重 50 kg 以下の低体重患者の割合が大きくなると想定されることを踏まえ、低体重患者を「慎重投与」とするとともに、製造販売後調査において、低体重患者への本薬投与時の有効性及び安全性の情報を収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、低体重患者を慎重投与とするよう求め、申請者は、適切に対応した。

4) 高齢者への投与について

機構は、CV185030 試験の本薬群における、本薬群の 75 歳以上の部分集団と 75 歳未満の部分集団の出血事象の発現状況を踏まえると、高齢者を「慎重投与」とする必要がある、年齢以外の背景も考慮した上で、患者毎に本薬投与の是非を慎重に検討し、本薬を投与する場合には出血に注意しながら経過観察する必要があると判断した。また、臨床現場では臨床試験よりも多様な合併症を併発した高齢者が投与対象となることが想定されることも踏まえ、製造販売後調査において十分な情報収集を行う必要があると判断した。これに対し、専門委員より、日本人では本薬の投与対象の大部分が 65 歳以上と推測されることから、年齢を規定せず高齢者を「慎重投与」とすることにより、本剤が必要な高齢者への投与が躊躇される懸念があるとの意見が出された一方で、実臨床では高齢者への投与が多くなることから、状況に応じて慎重に投与すべきであるとの意見も出された。機構は、高齢者では出血リスクが高まること、類薬のダビガトランやリバーロキサバンでも年齢を規定せず高齢者を「慎重投与」としており、本薬のみ年齢を明記する理由がなく、高齢者を「慎重投与」としても本薬の有用性を損なう可能性も少ないと考える旨説明し、最終的に、高齢者を「慎重投与」とすることで、専門委員の意見は一致した。

機構は、以上の議論を踏まえ、高齢者を慎重投与とするよう求め、申請者は、適切に対応した。

5) 抗血小板薬の併用について

機構は、CV185030 試験で得られた試験成績の範囲では、抗血小板薬との併用により出血事象

が増加していたこと、日本人も参加し、多くの被験者で抗血小板薬 2 剤が併用された急性冠症候群の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CV185068 試験）が本薬群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等により、当該試験の独立データモニタリング委員会の試験の早期中止の勧告に基づき中止されたことを踏まえ、抗血小板薬 2 剤の併用が避けられない患者では、慎重に本薬の適用の可否を判断する必要があること、CV185068 試験が臨床的に重要な出血の増加により中止されたことを、添付文書に記載するとともに、製造販売後調査において、抗血小板併用例の情報を収集し、適宜リスク管理に反映していく必要があると判断した。これに対し、専門委員より、CV185068 試験が中止に至ったことを踏まえれば、抗血小板薬 2 剤を併用する患者は本薬の適用を認めないという選択肢もあり得るが、ワルファリン等では併用しても安全であるという根拠もないことから、機構の判断は妥当と考えるとの意見、機構の判断に賛成するとの意見等が出され、機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書において抗血小板薬 2 剤の併用が避けられない患者では、慎重に本薬の適用の可否を判断すること、及び CV185068 試験が臨床的に重要な出血の増加により早期中止されたことを記載し、注意喚起するよう求めた。

申請者は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、抗血小板薬との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意が必要であること及びこれらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すべきことを記載し注意喚起するとともに、「相互作用」の「併用注意」の項でも抗血小板薬との併用に関し注意喚起すると回答した。また、今回の適応症とは異なる患者集団ではあるものの、上記の日本人を含む急性冠症候群の患者を対象とした国際共同臨床試験において、アスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤との併用が行われており、本剤 5 mg 1 日 2 回群がプラセボ群に比べ臨床的に重要な出血の増加が認められ、早期に中止されたことを、「その他の注意」の項を設けて情報提供し、当該試験結果をまとめた社内資料を主要文献とする旨回答した。

機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

6) ワルファリンから本薬への切替えについて

現時点では、ワルファリンから本薬への切替え方法として、CV185067 及び CV185030 試験において規定されていた「ビタミン K 拮抗剤の投与を中止し、INR が 2.0 未満となってから本剤の投与を開始する」方法を添付文書に記載するという申請者の方針を受け入れる他に適切な方法はないとした機構の判断、製造販売後調査において、前治療とワルファリンからの切替えタイミングについて情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

7) 本薬からワルファリンへの切替えについて

臨床現場では、本薬からワルファリンへの切替えが必要となる場合も想定されるが、現時点で積極的に推奨できる切替え方法はなく、申請者が提案した「INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用」する方法を添付文書に記載すること以外に妥当な方策はないとした機構の判断、実際の診療の中で、本薬からワルファリンへの切替えが実施された症例については、製造販売後調査において一定期間の追跡を行い、切替えタイミングや切替え後の有効性及び安全性について、情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

8) 手術や侵襲的処置を行う場合の本薬の中止について

機構は、CV185030 試験における手術や侵襲的処置を行う場合の投与中止に係る参考基準の遵守状況が不明であることから、術前等の本薬の中止に関する適切な規定を設定することは困難であるものの、本薬の血漿中濃度の推移や、CV185030 試験において処置の4日以上前に中止した症例が過半数であったことを踏まえると、現時点では、患者の血栓リスクを考慮した上で、待機的手術や侵襲的手技を実施する2～4日前に本薬の投与を中止するよう規定することは可能であり、本薬の投与中止後は代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮する旨の注意喚起も併せて行うことが望ましいと判断した。これに対し、専門委員より、類薬のダビガトランやリバーロキサバンと同様の中止基準（可能であれば投与中止から処置まで24時間以上空ける）とすることが望ましいと考えるものの、CV185030 試験の参考基準に準じた中止基準とするより他に方法がないと考えるとの意見等が出され、機構の判断は、専門委員により支持された。また、製造販売後調査において、手術や侵襲的処置の際の本薬の中止時期と有効性及び安全性の関係について情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の項における記載を「待機的手術・侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、処置日の2～4日前に本剤の投与を中止し、代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。緊急を要する手術・侵襲的手技の場合は、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。」とすること等を求め、申請者は、適切に対応した。

(5) CYP3A4 又は P-gp 阻害剤との併用について

曝露-応答解析の結果、本薬の曝露量の増加に伴った出血リスクの増加が示唆されたことから、本薬の曝露量を増加させることが示されている CYP3A4 又は P-gp 阻害剤を併用注意とする必要があるとした機構の判断、強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤と本薬との併用時に重大な出血イベントが起こっていないことを踏まえると、現時点でそれらを併用禁忌とする必要はないものの、CV185026 試験でケトコナゾール併用時の本薬の曝露量が非併用時の約2倍になったことから、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、患者の背景によっては強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤と本薬を併用しないことや本薬の減量を考慮することも選択肢として考慮すべきであることを注意喚起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、本薬との併用により本薬の曝露量を増加させる薬剤である CYP3A4 又は P-gp 阻害剤を併用注意とし、さらに、強力な CYP3A4 又は P-gp 阻害剤と本薬を併用しないことや本薬の減量を考慮することも選択肢として考慮すべきであることを注意喚起するよう求め、申請者は、適切に対応した。

(6) 製造販売後調査等について

製造販売後の使用実態下における出血関連有害事象全体の発現率とともに、事象の内訳や重症度、投与量及びリスクとなる背景因子との関係を検討できる情報を収集するとともに、適宜、製造販売後の安全対策を適切に行っていく必要があるとした機構の判断、高齢や低体重の患者、低用量（2.5 mg 1日2回）が選択された患者、他の抗凝固薬から本薬に切り替えられた患者、本薬から他の抗凝固薬へ切り替えられた患者、手術や侵襲的処置の際に本薬が中止された患者、CYP3A4 又は P-gp 阻害剤等が併用された患者の情報を十分に収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員によ

り支持された。また、専門委員より、日本人の使用経験数が少ないこと、日本人では低体重患者や高齢患者が多く、低用量での使用例が多くなると想定されること、中和薬がなく薬効のモニタリングもできないこと、臨床現場において切替え等の様々な使用状況が想定されることから、十分な症例数での製造販売後調査が必要であるとの意見、現時点で特に情報が少ない、手術や侵襲的処置による投与中止時期と安全性及び有効性との関係、他の抗凝固薬との切替えの具体的な方法と安全性及び有効性との関係について、適切に情報収集するとともに、有益な情報を入手した際には、速やかに臨床現場に情報提供する必要があるとの意見、患者背景別の有効性及び安全性について、どの程度検討できると想定されるのかを踏まえて、症例数の妥当性を判断すべきであるとの意見等が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、出血関連有害事象について、全体の発現、事象の内訳、重症度、投与量及び減量理由（年齢、体重、腎機能等）との関係、リスクとなる背景因子の検討、特に、高齢患者、低体重患者及び腎機能障害患者における本薬の出血リスクを含めた安全性の検討、低用量（2.5 mg 1 日 2 回）投与時の安全性及び有効性の検討、低用量が選択された患者の背景因子に関する検討が可能となる製造販売後調査計画とするよう求めた。また、抗血小板剤の併用例があれば、それらの症例における安全性の検討（単剤又は 2 剤）が可能な情報収集、ワルファリンからの切替え症例及びワルファリンへの切替え症例における切替え時の安全性及び有効性等に関する情報収集、手術又は侵襲的処置等が行われる場合の、手術や侵襲的処置の際の本薬の中止時期や本薬中止後の抗凝固療法（ヘパリン等）と安全性及び有効性等に関する情報収集、「併用注意」とされている薬剤、特に本薬の薬物動態を変動させる CYP3A4 又は P-gp 阻害剤が併用された場合の安全性に関する情報収集、有効性イベント発現について、発現の有無、事象に対する処置・治療の内容、転帰に関する情報収集、凝固パラメータ測定時の服用時間と採血時間の情報収集を行えるよう、製造販売後調査を工夫するよう求めた。さらに、以上の調査や検討で、本薬の投与による懸念に関する新たなシグナルが見出された場合は、その懸念に焦点を絞った調査等の実施を検討すること、ワルファリンから本剤への切替え方法、本剤からワルファリンへの切替え方法及び手術・侵襲的手技による本剤の投与中止時期について、適切な情報収集並びに適切な切替え方法及び中止時期に関する検討を適宜行い、有用な情報があれば適切に医療現場に情報提供することを計画に盛り込むよう求めた。

申請者は、専門医からの助言及び機構の指摘事項を反映した特定使用成績調査計画書（案）の概要及び調査票案を提示した上で、以下のように回答した。現在計画している目標登録患者数 5,500 例、観察期間 2 年の特定使用成績調査においては、主な背景因子（年齢、体重、腎機能等）に基づく部分集団毎の大出血発現例の情報が集積可能と想定しており、これらの背景因子と出血リスクの関係について本薬の用量毎に検討を行うことが可能な計画となっている。さらに、本薬の投与による懸念に関する新たなシグナルが見出された場合は、その懸念点に焦点を絞った調査等の実施を検討する。また、他の凝固薬から本剤への切替え方法、本剤から他の凝固薬への切替え方法に関する情報の詳細も収集し、医療現場への適切な情報提供に努める。手術や侵襲的処置による本剤の一時的な投与中止についても、製造販売後調査における調査項目としており、有用な情報が得られた場合には、適切に医療現場に提供する。

機構は、製造販売後調査の実施計画書について、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の実施計画書（案）は妥当であると判断し、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。(下線部変更)

頁	行	訂正前	訂正後
7	35	●●●%	●●●%
34	13	10 mg 1 日 2 回 1 6 239.53±91.3	10 mg 1 日 2 回 1 6 239.53±91.30
34	16	25 mg 1 日 2 回 7 6 728.7±149.67	25 mg 1 日 2 回 7 6 728.71±149.67
40	29	本薬 2.5～50 mg 投与後の最高 PT-INR は	各群での最高 PT-INR の平均は
61	36	24 時間以上の 2 g/L のヘモグロビンの減少 (例数 (%))	2 g/L のヘモグロビンの減少 (例数 (%))
80	39	消化管出血を発現した被験者の背景を検討した結果、	消化管出血を発現した被験者の背景を検討した結果、試験全体の被験者の背景と比較し、
90	28	出血事象の発現割合が	治験薬初回投与から投与 7 日後までの出血事象の発現割合が

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤 2.5 mg、同 5 mg を承認して差し支えないと判断する。本剤 2.5 mg、同 5 mg の再審査期間は 8 年とすることが妥当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身塞栓症の発症抑制

[用法・用量] 通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、体重、腎機能に応じてアピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。