審議結果報告書

令 和 4 年 3 月 22 日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「販売名」 オンデキサ静注用200mg

[一 般 名] アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

「申請者名 アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和3年2月15日

「審議結果]

令和3年8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。

その後、申請者より、ANNEXA-4 試験 (CTD 5.3.5.1-3) の有効性主要評価項目の一つである抗 FXa 活性の測定データの信頼性に関する懸念事項が報告されたことから、医薬品医療機器総合機構において本申請の承認申請資料に係る適合性調査が追加実施された。その結果、総括報告書の根拠資料に不備が認められた抗 FXa 活性の測定データを除いた承認申請資料に基づき審査を行うことが適切と判断され、当該データを除いた上で有効性が評価された結果、令和4年3月9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の審議結果に影響しないとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬 及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] オンデキサ静注用 200 mg

[一般名] アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和3年2月15日

令和3年8月6日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
58*	27	ANNEXA-4 試験の 2020 年 6 月 <u>30</u>	ANNEXA-4 試験の 2020 年 6 月 <u>20</u>
		日のデータカットオフ以降	日のデータカットオフ以降
70*	20	ANNEXA-4 試験の 2020 年 6 月 <u>30</u>	ANNEXA-4 試験の 2020 年 6 月 <u>20</u>
70*	30	日のデータカットオフ以降	日のデータカットオフ以降

^{*}審査報告(1)

(下線部変更)

以上

審查報告書

令和3年8月6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] オンデキサ静注用 200 mg

[一般名] アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和3年2月15日

[剤形・含量] 1 バイアル中にアンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) 207 mg を含有する用時 溶解注射剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

[本 質] アンデキサネット アルファは、遺伝子組換えヒト活性型血液凝固第X因子 (FXa) 類縁体であり、L鎖は、FXaのL鎖の1~5番目及び40~139番目のアミノ酸に相当し、H鎖の185番目のアミノ酸残基はAlaに置換されている。アンデキサネット アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンデキサネット アルファは105個のアミノ酸残基からなるL鎖及び254個のアミノ酸残基からなるH鎖で構成される糖タンパク質(分子量:約41,000)である。

Andexanet Alfa is a recombinant activated human blood coagulation factor X (FXa) analog whose L-chain corresponds to amino acids at positions 1-5 and 40-139 of L-chain of FXa, and whose amino acid residue at position 185 of H-chain is substituted by Ala. Andexanet Alfa is poroduced in Chinese hamster ovary cells. Andexanet Alfa is a glycoprotein (molecular weight; ca. 41,000) composed of an L-chain consisting of 105 amino acid residues and an H-chain consisting of 254 amino acid residues.

[構 造]

L鎖

ANSFLFWNKY KDGDQCETSP CQNQGKCKDG LGEYTCTCLE GFEGKNCELF
TRKLCSLDNG DCDQFCHEEQ NSVVCSCARG YTLADNGKAC IPTGPYPCGK
QTLER

H鎖

IVGGQECKDG ECPWQALLIN EENEGFCGGT ILSEFYILTA AHCLYQAKRF

KVRVGDRNTE QEEGGEAVHE VEVVIKHNRF TKETYDFDIA VLRLKTPITF

RMNVAPACLP ERDWAESTLM TQKTGIVSGF GRTHEKGRQS TRLKMLEVPY

VDRNSCKLSS SFIITQNMFC AGYDTKQEDA CQGDAGGPHV TRFKDTYFVT

GIVSWGEGCA RKGKYGIYTK VTAFLKWIDR SMKTRGLPKA KSHAPEVITS

SPLK

ジスルフィド結合: L鎖 C98-H鎖 C108

部分的 β-ヒドロキシ化: L鎖 D29 糖鎖結合: L鎖 S72、H鎖 T249 部分的 R 又は RK 付加: L鎖 R105 部分的プロセシング: H鎖 K254

主な糖鎖の推定構造

L鎖 S72

Glc

H鎖 T249

分子式: C₁₇₅₀H₂₇₀₇N₄₈₉O₅₄₀S₂₇ (2 本鎖)

L鎖: $C_{490}H_{738}N_{138}O_{165}S_{13}$ H鎖: $C_{1260}H_{1971}N_{351}O_{375}S_{14}$

分子量:40,101.93

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品(指定番号: (31 薬)第 445 号、令和元年 11 月 19 日付け薬生薬審 発 1119 第 1 号)

[審查担当部] 新薬審查第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時における直接作用型第 Xa 因子阻害剤の抗凝固作用の中和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判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本薬の投与に伴う血栓塞栓症、infusion reaction 等のリスクについては、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

[用法及び用量]

通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。

A 法: $400 \,\mathrm{mg}$ を $30 \,\mathrm{mg}/\mathrm{分}$ の速度で静脈内投与し、続いて $480 \,\mathrm{mg}$ を $4 \,\mathrm{mg}/\mathrm{分}$ の速度で 2 時間静脈内投与する。

B 法: $800 \, \mathrm{mg}$ を $30 \, \mathrm{mg}$ /分の速度で静脈内投与し、続いて $960 \, \mathrm{mg}$ を $8 \, \mathrm{mg}$ /分の速度で $2 \, \mathrm{時間静脈内投与}$ る。

[承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和3年7月6日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] アンデキサ静注用 200 mg (オンデキサ静注用 200 mg に変更予定)

[一般名] アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

「申 請 者 アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和3年2月15日

[剤形・含量] 1 バイアル中にアンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) 207 mg を含有する用時 溶解注射剤

「申請時の効能又は効果」

FXa 阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン)投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

[申請時の用法及び用量]

通常、成人にはアンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) として $400\,\mathrm{mg}$ を $30\,\mathrm{mg}/$ 分の速度で静脈内投与し、続いて $480\,\mathrm{mg}$ を $4\,\mathrm{mg}/$ 分の速度で $2\,\mathrm{時間静脈内投与}$ する。 (通常用量: A 法)

ただし、FXa 阻害剤の最終投与から 8 時間未満または不明の場合、下表に示した FXa 阻害剤の種類及び最終投与時の 1 回投与量に応じて、アンデキサネット アルファ(遺伝子組組換え)として 800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。(高用量: B法)

FXa 阻害剤	FXa 阻害剤の最終投与時	FXa 阻害剤の最終投与からの経過時間		
の種類	の1回投与量	8 時間未満又は不明	8 時間以上	
アピキサバン	2.5 mg、 5 mg	A 法		
ノしイリハン	10 mg、不明	B 法		
リバーロキサバン	10 mg、15 mg、不明	B 法		
	下肢整形外科手術施行患者にお		A 法	
	ける静脈血栓塞栓症の発症抑制	A 法		
エドキサバン	に対して:	ALA		
エトイリハン	15 mg、30 mg			
	非弁膜症性心房細動患者におけ	B 法		
	る虚血性脳卒中及び全身性塞栓	D 伝		

症の発症抑制、静脈血栓塞栓症	
(深部静脈血栓症及び肺血栓塞	
栓症) の治療及び再発抑制:	
30 mg、60 mg	
不明	

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	22
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	37
8.	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	73
9.	審査報告(1)作成時における総合評価	.73

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

直接作用型 FXa 阻害薬は、FXa を選択的かつ可逆的に阻害することで、血液凝固系を阻害し血栓形成を抑制する。本邦においては、「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」、「静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制」等の効能・効果で、アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバントシル酸塩水和物が承認されている。

本薬は、米国の Portola Pharmaceuticals Inc.により創製された、直接作用型 FXa 阻害薬に高い結合親和性を有するヒト FXa の遺伝子組換え改変デコイタンパク質であり、血中の FXa 阻害薬に結合することで FXa と FXa 阻害薬との結合を阻害し、FXa 阻害薬の抗凝固作用を中和する。

海外においては、20 年より臨床試験が開始され、FXa 阻害薬(アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物、エノキサパリンナトリウム)による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第IIIb/IV相試験(ANNEXA-4 試験)の中間集計結果を含む臨床試験成績に基づき、アピキサバン又はリバーロキサバンによる治療中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時における抗凝固作用の中和に係る効能・効果で、米国では 2018 年 5 月(迅速承認制度による)に、欧州では 2019 年 4 月にそれぞれ承認を取得し、2021 年 6 月現在、30 カ国以上で承認されている。また、米国では、ANNEXA-4 試験の 2020 年 6 月 30 日時点の中間集計結果を含む臨床試験成績に基づき、エドキサバントシル酸塩水和物又はエノキサパリンナトリウムによる治療中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時における抗凝固作用の中和に係る効能・効果で、2020 年 12 月に申請され、20 年 月時点で審査中である。

国内では、20 年 ■ 月からブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社により臨床試験が開始され、今般、申請者により、上記 ANNEXA-4 試験の日本人のデータも含む 2020 年 6 月 30 日時点の中間集計結果と海外臨床試験成績等に基づき、医薬品製造販売承認申請がなされた。

なお、本薬は、「直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」を予定される効能・効果として、2019 年 11 月 19 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号: (31 薬) 第 445 号、令和元年 11 月 19 日付け薬生薬審発 1119 第 1 号)。

以下の記載においては、特に断りのない限り、FXa 阻害薬であるアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバントシル酸塩水和物、エノキサパリンナトリウム及びフォンダパリヌクスナトリウムは、別記に示すとおり Api、Riv、Edo、Eno 及び Fon と略語記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト胎児肝臓由来の cDNA ライブラリーからクローニングされた全長ヒト FX cDNA をコードする配列に対して γ-カルボキシグルタミン酸ドメインの欠失、セリンプロテアーゼドメインの活性部位のセリンのアラニンへの置換、活性化ペプチドの除去及び重鎖と軽鎖を繋ぐトリペプチドを導入するための変異を行った上で発現ベクターに挿入することにより、本薬前駆体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を導入した CHO 細胞に、リンカーのプロセシング向上を目的として、セリンプロ

テアーゼであるフーリンの遺伝子発現構成体を導入し、本薬の製造に最適なクローンを起原として MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOP に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、いずれも製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて 更新される。

2.1.2 製造方法

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOP について純度試験が実施されている(「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察及び外来性ウイルス試験(*in vitro*)が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くこれらの試験は、ハーベスト前の未精製バルクに対する工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示されている(表 1)。

衣 1 ワイルヘクリナノン へ い 映							
	ウイルスクリアランス指数(log ₁₀)						
製造工程	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス			
ウイルス不活化(
アフィニティークロマトグラフィー							
■イオン交換クロマトグラフィー							
クロマトグラフィー							
ウイルスろ過							
総ウイルスクリアランス指数	≥20.78	≧23.67	≧15.67	11.07			

表1 ウイルスクリアランス試験結果

a:総ウイルスクリアランス指数の算出には用いられなかった。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである(それぞれの製法を、製法 I、製法 I、製法 I、製法 I 、製法 I 、製法 I 及び申請製法とする)。なお、16-508 試験には申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用され、14-505 試験には製法 I 、製法 I 、製法 I 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 I から製法 II: の処方の変更等

グラフィー工程の追加等

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- 本薬とTFPIとの結合親和性は、 測定法により確認された。
- 本薬の直接力価は、ヒト FXa 及び直接作用型 FXa 阻害薬である betrixaban の混合液中で、本薬が betrixaban に直接結合しヒト FXa に対する阻害を中和する作用を評価することにより確認された。
- 本薬の間接力価は、ヒト FXa、ATIII及び間接作用型 FXa 阻害薬である Eno の混合液中で、本薬が Eno と ATIII の複合体に結合することで、Eno によるヒト FXa に対する間接的な阻害を中和する作用を評価することにより確認された。
- 本薬の TFPI 阻害活性は、ヒト FXa 及び TFPI の混合液中で、本薬が TFPI によるヒト FXa に対する 阻害を中和する作用を評価することにより確認された。
- 本薬の直接作用型 FXa 阻害薬誘発性のトロンビン生成阻害活性は、ヒト血漿中に TF を添加した溶液中で、本薬が用量依存的に直接作用型 FXa 阻害薬(Api、Riv、Edo 及び betrixaban)による TF 誘発性トロンビン生成阻害を中和する作用を評価することにより確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、*関連物質A、*関連物質B、*関連物質C及び*関連物質D が目的物質関連物質とされた。また、凝集体が目的物質由来不純物とされた。凝集体は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(ペプチドマップ)、pH、浸透圧、電荷プロファイル(CEX-HPLC)、純度試験(SDS-PAGE(還元、非還元)、SE-HPLC、RP-HPLC(還元)、HCP、宿主細胞由来 DNA、*不純物E、 *不純物B 、 *不純物F)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性(直接力価、間接力価)及び定量法(紫外可視吸光度測定法)が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

	ロット数 a	保存条件	実施期間	保存形態				
長期保存試験	4	-75±15℃	48 カ月 b					
加速試験	4	5±3℃	3 カ月	製キャップ				
苛酷試験	4	25±2°C/60%RH	1 カ月	及び				
光安定性試験	1		n 以上及び総近紫外 200 W·h/m²以上	製ボトル				

表3 原薬の主な安定性試験の概略

a:申請製法で製造された原薬

b: ■カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、CEX-HPLCでの のピークグループ1及び2の増加傾向及び のピークグループ3の減少、SDS-PAGE (の の の の の の の の の の の 低下傾向及び SE-HPLCでの の 増加が認められた。

苛酷試験では、CEX-HPLCでの のピークグループ 1 及び 2 の増加及び のピークグループ 3 の減少、SDS-PAGE (の低下傾向、SDS-PAGE (の低下、SE-HPLC での の減少及び の増加が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、

製ボトルを用い、-75±15℃で保存するとき、48カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (20 mL) あたり本薬 207 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖、D-マンニトール及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 20 mL を用いて溶解(溶解後のタンパク質濃度は 10 mg/mL)した際に本薬の表示量 200 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、プール・混合、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻締め及び包装・表示・ 保管・試験工程からなる。

重要工程は、 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。なお、当該変更は、いずれも原薬の製法変更(「2.1.4 製造工程の開発の経緯」を参照)と同時期に実施された(原薬の製法変更と同様に、それぞれの製法を、製法 I、製法 I 、製法 I 、

- 製法 I から製法 II: 、処方、、等の変更
- 製法Ⅲから申請製法: 処方及び の変更

製法変更に伴い、品質特性、毒性及び PK に関する同等性/同質性評価が実施され、処方に関するものを除き変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(直接力価)、浸透圧、pH、電荷プロファイル (CEX-HPLC)、純度試験(溶状、SDS-PAGE(還元、非還元)、SE-HPLC、RP-HPLC(還元))、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間、生物活性(直接力価、間接力価)及び定量法(紫外可視吸光度測定法)が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表4のとおりである。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数 a	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	5±3°C	36 カ月 b	
加速試験	4	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	クロロブチルゴム栓及び
苛酷試験	4	40±2°C/75±5%RH	3 カ月	ガラスバイアル
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上		N / N/ V / / V

a:申請製法で製造された製剤

b: ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、本剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、2~8℃で保存するとき、36カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1.1 In vitro 試験

3.1.1.1 直接作用型 FXa 阻害薬に対する結合親和性(CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

ヒトFXa 及びFXa の発色基質を含む液相試験系を用いて、本薬($0\sim250~\text{nmol/L}$)の Api ($0\sim7.5~\text{nmol/L}$)、Riv ($0\sim7.5~\text{nmol/L}$) 及び Edo ($0\sim7.5~\text{nmol/L}$) に対する結合親和性を検討した。その結果、本薬は各 FXa 阻害薬による FXa 活性の低下を濃度依存的に回復させ、 K_d 値はそれぞれ 0.58、1.53 及び 0.95~nmol/L であった。FXa 阻害薬非添加条件では本薬の FXa 活性への影響はみられなかった。

3.1.1.2 直接作用型 FXa 阻害薬による FXa 阻害作用の中和(CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

ウシ FXa 及び FXa の発色基質を含むヒト血漿を用いて、本薬 $(0\sim2.5~\mu\text{mol/L})$ の Api (218~nmol/L) 、 Riv (229~nmol/L) 及び Edo (182~nmol/L) による FXa 阻害に対する中和作用を検討した。その結果、本薬は各 FXa 阻害薬による抗 FXa 活性 11 を濃度依存的に低下させ、EC $_{50}$ 値はそれぞれ 56.2、56.5 及び 71.9~nmol/L であった。

TF 及びトロンビンの蛍光基質を含むヒト血漿を用いて、本薬 $(0\sim1.0~\mu\text{mol/L})$ の Api (200~nmol/L) 及び Riv (200~nmol/L) による FXa 阻害に起因するトロンビン産生阻害に対する中和作用を、トロンビン生成反応開始 10~分後におけるトロンビン産生量を指標に検討した。その結果、本薬は各 FXa 阻害薬により低下したトロンビン産生量を濃度依存的に回復させた。FXa 阻害薬非添加条件下では本薬のトロンビン産生量への影響はみられなかった。

TF 及びトロンビンの発色基質を含むヒト乏血小板血漿を用いて、本薬 $(0\sim3.0 \,\mu\text{mol/L})$ の Edo $(0\sim1.0 \,\mu\text{mol/L})$ による FXa 阻害に起因するトロンビン産生阻害に対する中和作用を TF-CAT アッセイによ

¹⁾ 各 FXa 阻害薬に対して一定過剰量の FXa を添加した試験系において、FXa 活性を測定することにより、段階希釈した 濃度既知の各 FXa 阻害薬を含む標準液の吸光度から標準曲線を作成し、算出した。

り検討した。その結果、Edo は濃度依存的に CAT パラメータ 2)を阻害し、本薬は Edo により低下した CAT パラメータを濃度依存的に回復させた。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 直接作用型 FXa 阻害薬による出血に対する治療的投与

3.1.2.1.1 ウサギ肝臓創傷出血モデルに対する治療的投与(CTD 4.2.1.1-12)

雄性ウサギ(各群 5~15 例)に Riv(0.5 mg/kg)又は溶媒(85% PEG300、8%水、5%グリセリン、2% DMSO) を静脈内ボーラス投与し、30 分経過後に2つの肝葉の計10カ所に1cmの創傷を施し、腹腔内 に配置したガーゼに血液を10分間採取した。次に、ガーゼを交換して本薬(5、15、35又は75 mg)又 は溶媒³⁾ を 5 分間かけて静脈内ボーラス投与し、その後 30 分間血液を採取し、出血量、抗 FXa 活性、 Riv の血漿中総濃度、及び本薬の血漿中濃度を評価した。その結果、最初の 10 分間の出血量(平均値) は、Riv 単独投与群及び Riv と本薬の併用投与群で溶媒のみ投与群と比較して約2倍であった。続く35 分間の出血量(平均値±標準偏差)は、Rivと本薬 5、15、35 又は 75 mg の併用投与群でそれぞれ 12.9 ±8.2、12.6±7.4、7.3±2.6 及び 8.4±3.5 g であり、Riv 単独投与群の 14.0±6.4 g と比較して本薬 35 及び 75 mg 群で有意に少なく、溶媒のみ投与群の 5.1±1.9 g と同程度であった。本薬投与終了時点での抗 FXa 活性(平均値)は、Riv 単独投与群で152 ng/mL、Riv と本薬5、15、35 又は75 mg の併用投与群でそれ ぞれ 81、38、5.2 及び 1.5 ng/mL であり、本薬投与による抗 FXa 活性の低下は出血の評価終了時まで持 続した。Riv の血漿中総濃度(平均値)は、本薬 35 mg の投与前後でそれぞれ 0.61 及び 4.71 μmol/L、本 薬 75 mg の投与前後でそれぞれ 0.68 及び 4.28 μmol/L であった。 本薬 35 及び 75 mg 投与群の投与終了時 点の本薬の血漿中濃度(平均値)は、それぞれ 6.0 及び 13.8 μmol/L であった。本試験において出血量を 溶媒のみ投与群と同程度まで減少させるのに必要な本薬の血漿中 Riv 総濃度に対するモル比は約 1.3:1 であった。

3.1.2.1.2 ブタ多発性外傷出血モデルに対する治療的投与(CTD 4.2.1.1-13、Br J Anaesth. 2019; 123: 186-95(参考資料))

雄性ブタ (各群 7 例) に Api(20 mg/day)又は溶媒(生理食塩水)を 4 日間反復経口投与した後、左右大腿骨骨折及び 1 つの肝葉に挫滅創傷を施した。創傷から 12 分経過後に①本薬(1000 mg)を静脈内ボーラス投与、②本薬(1000 mg)静脈内ボーラス投与後 2 時間持続静脈内投与(10 mg/min)、又は③溶媒を静脈内投与し、創傷 300 分後までの腹腔内の出血量、生存率及び凝固系パラメータを評価した。その結果、Api 単独投与群では全例が失血死に至り、評価終了時又は死亡時までの出血量(平均値土標準偏差)は 3403±766 mL、平均生存時間は 135 分であった。Api と本薬の併用投与群では全例が評価終了時まで生存し、評価終了時までの出血量(平均値生標準偏差)は、本薬ボーラス投与群で 1264±205 mL、本薬ボーラス+持続投与群で 1202±95 mL であり、溶媒のみ投与群では 658±98 mL であった。本薬ボーラス投与群では抗 FXa 活性及び血漿中非結合形 Api 濃度は低下し(ベースライン比でそれぞれ 98 及び 95%の低下)、投与終了 2 時間後には Api 単独投与群と同程度まで回復した。本薬ボーラス+持続投与群では抗 FXa 活性及び血漿中非結合形 Api 濃度は本薬の持続静脈内投与期間中低値で推移し、投与終了後は約 2 時間かけて Api 単独投与群と同程度となった。PT 及び血漿中フィブリノーゲン濃度は、Api

²⁾ 内因性トロンビン産生能 (ETP) (nmol·min)、トロンビンピーク値 (nmol/L)、ラグタイム (min)、トロンビンピークまでの時間 (min)、Velocity index (nmol/min)

³⁾ 10 mmol/L トリス(pH 7.8)、95 mmol/L L-アルギニン塩酸塩、4%スクロース、0.01%ポリソルベート 80

単独投与群で持続的に増加したが、Api と本薬併用のいずれの投与群においても変化はみられず、評価終了時まで溶媒のみ投与群と同程度で推移した。トロンビンピーク値、D-ダイマー及び TAT は、Api 単独投与群で溶媒のみ投与群と比較して低値で推移し、Api と本薬併用のいずれの投与群においても本薬投与開始後に溶媒のみ投与群と同程度となり、評価期間中は本薬ボーラス+持続投与群で本薬ボーラス投与群と比較して高い傾向を示した。

雄性ブタ(各群8例)を用いて、上記の検討よりも低用量の本薬の作用を検討した。同様の手順でApi の投与及び創傷を施した後、①本薬(250 又は 500 mg)を静脈内ボーラス投与、②本薬(250 mg)静脈 内ボーラス投与後2時間持続静脈内投与(300 mg)、③本薬(500 mg)静脈内ボーラス投与後2時間持 続静脈内投与(600 mg)、又は④溶媒(生理食塩水)を静脈内投与し、創傷 300 分後までの腹腔内の出 血量及び生存率を評価した。その結果、評価終了時又は死亡時までの出血量(平均値生標準偏差)は、 Api 単独投与群で 3464±719 mL、本薬 (250 又は 500 mg) ボーラス投与群でそれぞれ 3155±364 及び 1427±119 mL、本薬(250 mg) ボーラス+持続投与(300 mg) 群で2113±297 mL、本薬(500 mg) ボー ラス+持続投与 (600 mg) 群で 1312 ± 213 mL であった。Api 単独投与群では全例が死亡し、本薬 250 mg ボーラス投与群の生存率は62%で、それ以外のApiと本薬併用投与群では全例が生存した。抗FXa活性 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時(外傷前)に 178.2±52.7 ng/mL であり、本薬投与開始 5 分後 に本薬(250 又は500 mg) ボーラス投与群でそれぞれ84.3±28.9 及び40.7±14.6 ng/mL、本薬(250 mg) ボーラス+持続投与(300 mg) 群で 65.9±14.9 ng/mL、本薬(500 mg) ボーラス+持続投与(600 mg) 群 で 33.8±10.1 ng/mL であった。出血量が顕著に少なかった本薬(500 mg)ボーラス投与群及び本薬(500 mg) ボーラス+持続投与(600 mg) 群の抗 FXa 活性(外傷後 20 分及び 30 分の平均値)は溶媒のみ投与群と 比較してそれぞれ 74.1%及び 78.6%低く、本薬(250 mg) ボーラス投与群及び本薬(250 mg) ボーラス+ 持続投与(600 mg)群では溶媒のみ投与群と比較してそれぞれ52.3%及び60.8%低かった。

3.1.2.2 直接作用型 FXa 阻害薬による出血に対する予防的投与

3.1.2.2.1 ウサギ肝臓創傷出血モデルに対する予防的投与(CTD 4.2.1.1-10)

雄性ウサギ (各群 5~12 例) に Edo (1 mg/kg) 又は溶媒 (90% PEG300、8%水、8%グリセリン、2% DMSO) を静脈内投与し、20 分経過後に本薬 (75 mg) 又は溶媒 ³⁾ を 5 分間かけて静脈内ボーラス投与した。次に 2 つの肝薬の計 10 カ所に 1 cm の創傷を施し、腹腔内に配置したガーゼに血液を 15 分間採取し、出血量、抗 FXa 活性、PT、aPTT、Edo の血漿中総濃度及び非結合形濃度、並びに本薬の血漿中濃度を評価した。その結果、出血量 (平均値±標準偏差) は Edo 及び本薬併用投与群で 11.9±3.7 g であり、Edo 単独投与群の 22.2±8.9 g と比較して有意に小さく、溶媒のみ投与群の 9.3±3.0 g と同程度であった。本薬投与終了時点及び評価終了時点の抗 FXa 活性 (平均値±標準偏差) は、Edo 及び本薬併用投与群で それぞれ 99.5±40.94 及び 419.7±99.77 ng/mL であり、Edo 単独投与群での 446.5±64.27 及び 392.1±39.87 ng/mL と比較して本薬投与終了時点で有意に小さく、評価終了時点では差はみられなかった。本薬投与終了時点及び評価終了時点の PT (平均値) は、Edo 及び本薬併用投与群でそれぞれ 8.28 及び 10.38 秒であり、Edo 単独投与群での 11.98 及び 11.43 秒と比較して小さかったが、評価終了時点ではその差は減少した。本薬投与終了時点及び評価終了時点の aPTT (平均値) は、Edo 及び本薬併用投与群でそれぞれ 32.45 及び 30.48 秒であり、Edo 単独投与群での 37.13 及び 33.92 秒と比較して小さかったが、評価終了時点ではその差は減少した。Edo 及び本薬併用投与群の Edo の血漿中総濃度(平均値)は、本薬投与開始直前と投与終了時で 0.64 μmol/L から 6.7 μmol/L に増加した一方で、Edo の血漿中非結合形濃度(平

均値) は、本薬投与開始直前と投与終了時で 0.18 nmol/mL から 0.04 nmol/mL に減少した。Edo 及び本薬 併用投与群の本薬投与終了時点の血漿中本薬濃度は約 10.8 μmol/L であった。本試験において出血量を溶媒のみ投与群と同程度まで減少させるのに必要な本薬の血漿中 Edo 総濃度に対するモル比は約 1.6:1 であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ATIII依存性 FXa 阻害薬に対する作用

3.2.1.1 ATIII依存性 FXa 阻害薬に対する結合親和性(CTD 4.2.1.2-1)

ヒト FXa、ATIII及び FXa の発色基質を含む液相試験系を用いて、本薬 $(0\sim5.0~\mu mol/L)$ の ATIII-Fon $(0\sim100~nmol/L)$ 複合体に対する結合親和性を検討した。その結果、本薬は ATIII-Fon 複合体による FXa 活性の低下を濃度依存的に回復させ、 K_d 値は 53 nmol/L であった。

3.2.1.2 ATIII依存性 FXa 阻害薬による FXa 阻害作用の中和(CTD 4.2.1.2-2~4、4.2.1.2-5(参考資料))

ヒトトロンビン、ATIII及びトロンビンの発色基質を含む液相試験系を用いて、本薬($0\sim1.0~\mu mol/L$)の ATIII $-\sim$ パリン(0.02~IU/mL)複合体によるトロンビン産生阻害に対する中和作用を抗トロンビン活性 4)を指標に検討した。その結果、本薬は ATIII $-\sim$ パリン複合体による抗トロンビン活性を濃度依存的に回復させた。

ウシFXa 及びFXa の発色基質を含むヒト血漿を用いて、本薬 $(0\sim5.0~\mu mol/L)$ の Eno $(0.5~\chi ti 1.0~IU/mL)$ 又は Fon $(1.0~\mu g/mL)$ による FXa 阻害に対する中和作用を検討した。その結果、本薬は Eno 及び Fon による抗 FXa 活性を濃度依存的に低下させた。

TF 及びトロンビンの蛍光基質を含むヒト血漿を用いて、本薬 $(0\sim3.3~\mu\text{mol/L})$ の Eno (1.0~IU/mL) 及び Fon $(1.0~\text{Z}は~2.0~\mu\text{g/mL})$ によるトロンビン産生阻害に対する中和作用を、トロンビン産生反応開始 10~分後におけるトロンビン産生量を指標に検討した。その結果、本薬は Eno 及び Fon により減少したトロンビン産生量を濃度依存的に回復させた。

TF 及びトロンビンの発色基質を含むヒト正常血漿及びヒト乏血小板血漿を用いて、本薬 $(0\sim 3.3 \, \mu mol/L)$ の Eno $(0\sim 1 \, IU/mL)$ 及び Fon $(0\sim 2.0 \, \mu g/mL)$ によるトロンビン産生阻害に対する作用を TF-CAT アッセイにより検討した。その結果、Fon は直接作用型 FXa 阻害薬と同様にすべての CAT パラメータ $^{2)}$ を阻害したが、Eno はラグタイム及びトロンビンピークまでの時間に対する影響は小さかった。 本薬は Eno 及び Fon により阻害された CAT パラメータすべてを濃度依存的に回復させた。

3.2.1.3 ATIII依存性 FXa 阻害薬による出血に対する治療的投与

3.2.1.3.1 ラット尾部出血モデルに対する治療的投与(CTD 4.2.1.2-21(参考資料))

雄性ラット(各群 7~10 例)に Eno(4.5 mg/kg)又は溶媒(生理食塩水)を静脈内ボーラス投与し、5 分後に尾の先端を切断して 10 分間生理食塩水に浸けて出血させた。次に本薬(0.5、1.0、2.0 又は 4.0 mg) 又は溶媒 $^{3)}$ を 2 分間かけて静脈内ボーラス投与し、その後 45 分間生理食塩水に浸けて出血させ、出血量及び抗 FXa 活性を評価した。その結果、評価終了時の出血量(平均値±標準偏差)は、Eno 及び本薬 0.5、1.0、2.0 又は 4.0 mg 併用投与群でそれぞれ 1310±371、593±437、720±396 及び 599±400 μ L であ

⁴⁾ ヘパリンに対して一定過剰量のヒトトロンビンを添加した試験系において、トロンビン活性を測定することにより、 段階希釈した濃度既知のヘパリンを含む標準液の吸光度から標準曲線を作成し、算出した。

り、本薬 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 以上の用量群で Eno 単独投与群の $1186\pm543 \, \mu\mathrm{L}$ と比較して有意に小さく、溶媒のみ投与群では $109\pm165 \, \mu\mathrm{L}$ であった。本薬投与終了時の抗 FXa 活性(平均値 \pm 標準偏差)は、Eno 及び本薬 0.5、1.0、 $2.0 \, \mathrm{Z}$ は $4.0 \, \mathrm{mg}$ 併用投与群でそれぞれ 4.08 ± 0.32 、 3.04 ± 0.95 、 $2.25\pm0.90 \, \mathrm{D}$ び $0.89\pm44 \, \mathrm{IU/mL}$ であり、本薬 $1.0 \, \mathrm{mg}$ 以上の用量群で Eno 単独投与群の $4.66\pm0.64 \, \mathrm{IU/mL}$ と比較して有意に小さかったが、評価終了時の抗 FXa 活性は、本薬のいずれの用量群においても Eno 単独投与群との有意な差はみられなかった。

3.2.2 血漿中凝固関連タンパクとの相互作用(CTD 4.2.1.2-6~8)

本薬の各種血漿中凝固関連タンパク(TFPI、ATIII、 α -2-Macroglobulin、 α -1-Antitrypsin、FVII、FX、プロトロンビン、FV)との結合親和性を、表面プラズモン共鳴アッセイにより内因性 FXa と比較検討した。その結果、本薬は TFPI に対して FXa と同程度の結合親和性を示し(本薬及び FXa に対する K_d 値は、それぞれ $0.64\sim0.70$ 及び $0.85\sim14.5$ nmol/L)、TFPI 以外に本薬との顕著な結合親和性を示すものはなかった。

3.2.2.1 TFPI に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.2-9)

FXa の発色基質を含む液相試験系に種々の濃度のヒト FXa、TFPI 及び本薬を添加し、本薬の存在下及び非存在下における FXa 活性への影響並びに FXa 活性を指標とした FXa 及び本薬と TFPI の結合親和性を検討した。その結果、TFPI は濃度依存的に FXa 活性を低下させ、本薬は TFPI により低下した FXa 活性を濃度依存的に回復させた。各条件における TFPI の FXa に対する K_i 値及び TFPI の本薬に対する K_d 値は表 5 のとおりであった。

	FXa	TFPI	本薬	TFPI-FXa K _i	TFPI-本薬 Kd
	(nmol/L)	(nmol/L)	(nmol/L)	(nmol/L)	(nmol/L)
FXa+TFPI	0.5, 1.0	0~12	0	0.021 ± 0.001	_
FXa+TFPI+本薬	0.5, 1.0	1.0	0~50	0.026 ± 0.005	0.070 ± 0.017
FXa+TFPI+本薬	1.0	0~12	0、1.0、5.0	0.033 ± 0.004	0.155 ± 0.021

表 5 FXa 及び本薬と TFPI の結合親和性

3.2.2.2 TFPI との結合による FVIIa-TF 複合体への影響(CTD 4.2.1.2-9、4.2.1.2.-10、4.2.1.2-11)

TFPIの主な生理的機能である FVIIa—TF 複合体活性の阻害への影響を検討するため、TFPI (2.4 nmol/L) 及び FVIIa—TF 複合体の蛍光基質を含む液相試験系において、本薬 $(0\sim0.5 \text{ nmol/L})$ 、ヒト FXa $(0\sim0.5 \text{ nmol/L})$ 又は FVIIa—TF 複合体活性の阻害に必要な γ -カルボキシグルタミン酸(Gla)ドメインを欠失している des-Gla FXa $(0\sim0.5 \text{ nmol/L})$ の影響を検討した。その結果、ヒト FXa の濃度依存的に TF—FVIIa 複合体活性は低下したが、本薬及び des-Gla FXa はいずれの濃度においても TF—FVIIa 複合体活性への影響はみられなかった。

フローサイトメトリーにより TFPI を発現することが確認されたヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に、本薬(1 μ mol/L)及び Riv(0~3 μ mol/L)を添加し、抗ヒト FX/FXa 抗体を用いて本薬の TFPI への結合を評価した。その結果、本薬と TFPI の結合は Riv の濃度依存的に阻害され、3 μ mol/L では完全に阻害された。

トロンビンの蛍光基質を含む乏血小板血漿に種々の濃度の TFPI、Riv 及び本薬を添加し、トロンビン 産生への影響を検討した結果、各条件における内因性トロンビン産生能(ETP)及び溶媒群に対する内 因性トロンビン産生能の比は表 6 のとおりであった。一方で、トロンビンの蛍光基質を含む TFPI 除去血漿に Riv $(0.5 \ \mu mol/L)$ 単独、Riv $(1.0 \ \mu mol/L)$ 及び本薬 $(0.5 \ \mu mol/L)$ を共添加して内因性トロンビン産生能を同様に評価した結果、溶媒群に対する比でそれぞれ 125.2 及び 130.3% と違いは認められなかった。

X • // []							
TFPI Riv 本薬 内因性トロンビン産生 (nmol/L) (μmol/L) (μmol/L) 能 (ETP) (平均値)		溶媒群に対する内因性 トロンビン産生能の比					
	(IIIIOI/L)	(µmoi/L)	(µmoi/L)				
				(μmol∙min)	(%)		
溶媒 (乏血小板血漿)	0	0	0	811.2	100.0		
Riv	0	0.5	0	228.7	28.2		
Riv+本薬	0	1.0	0.5	617.8	76.2		
TFPI	60	0	0	42.6	5.2		
Riv+TFPI	60	0.5	0	0.0	0.0		
Riv+TFPI+本薬	60	1.0	0.5	372.7	45.9		

表 6 外因性 TFPI 添加時の本薬と TFPI の相互作用

3.2.3 本薬単独投与による凝固促進及び抗凝固作用への影響

3.2.3.1 プロトロンビナーゼ複合体によるプロトロンビン活性化への影響 (CTD 4.2.1.2-14 (参考資料))

ヒト FVa 及びプロトロンビンを含む液相試験系にヒト FXa(0.25 nmol/L)又は本薬($0\sim12.5 \text{ nmol/L}$)を添加し、プロトロンビナーゼ複合体によるプロトロンビン活性化を経時的に測定した。その結果、ヒト FXa は経時的にプロトロンビンを活性化させたが、本薬はいずれの濃度においてもプロトロンビン活性に影響しなかった。また、プロトロンビナーゼ複合体に対する本薬($0\sim5 \text{ }\mu\text{mol/L}$)の影響を検討した結果、本薬は濃度依存的にプロトロンビン活性化をわずかに阻害した(K_i 値 $>8.0 \text{ }\mu\text{mol/L}$)。この K_i 値は、プロトロンビンの活性化に必要な γ -カルボキシグルタミン酸ドメインを有するヒト FXa のプロトロンビン活性化に対する K_i 値($0.3 \text{ }\mu\text{mol/L}$)(Protein Expr Purif. 1992; 3:518-24)の $25000 \text{ }\theta\text{ }\mu\text{mol/L}$)。

3.2.3.2 TF 誘導性トロンビン産生への影響 (CTD 4.2.1.2-16)

TF を含むヒト全血に本薬 $(0\sim2~\mu\text{mol/L})$ を添加し、37°Cで 60 分間インキュベーションしながら TF 誘導性トロンビン産生の指標として F1+2 及び TAT を経時的に測定した。その結果、本薬はいずれの濃度においても F1+2 及び TAT の生成に影響を及ぼさなかった。

3.2.3.3 各種細胞を用いたプロテアーゼ活性型受容体シグナルへの影響(CTD 4.2.1.2-17)

ヒト血小板を含む液相試験系にトロンビン (500 nmol/L)、FXa (500 nmol/L) 又は本薬 (0.5~1 μmol/L) を添加して 37℃で 60 分間インキュベーション後、血小板活性化の指標として Pーセレクチン量を測定した結果、トロンビン及び FXa は Pーセレクチン量を増加させたが、本薬はいずれの濃度においても Pーセレクチン量への影響を及ぼさなかった。ヒト白血球 (TF-1 細胞) にトロンビン (100 nmol/L)、FXa (100 nmol/L) 又は本薬 (100 nmol/L) を添加して 37℃で 60 分間インキュベーション後、細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定した結果、トロンビン及び FXa は細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させたのに対し、本薬による細胞内 Ca^{2+} 濃度への影響はみられなかった。ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)にトロンビン(500 nmol/L)、FXa (500 nmol/L) 又は本薬 (0.5~1 μmol/L)を添加して 37℃で 60 分間インキュベーション後、細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定した結果、本薬はいずれの濃度においても細胞内 Ca^{2+} 濃度への影響を及ぼさなかった。

3.2.3.4 ラット尾部出血モデルの出血に対する影響 (CTD 4.2.1.2-25)

雄性ラット(各群 4 例)に本薬(4.0 mg)又は溶媒(生理食塩水)を 5 分間かけて静脈内ボーラス投 与後、尾の先端を切断して生理食塩水に浸けて出血させるとともに本薬(4 mg/h)又は溶媒(生理食塩 水)を 15 分間かけて持続静脈内投与した結果、本薬群と対照群の出血量に有意差はなかった。

3.2.3.5 FVIII欠損 (FVIII---) マウスの出血に対する影響 (CTD 4.2.1.2-23)

C57BL/6 マウスに生理食塩水、FVIII野生型マウス(C57BL/6 と 129S1 F1 の交配による F2 ハイブリッド)に生理食塩水、FVIII欠損(FVIII-)マウスに本薬($0.6\,\mathrm{mg}$)、生理食塩水又は溶媒 $^{3)}$ を静脈内ボーラス投与し、2 分後に尾の先端を切断して生理食塩水中で出血させた(各群 $9\sim11$ 例)。その結果、FVIII欠損(FVIII-)マウスの生理食塩水投与群の出血量は、C57BL/6 マウス及び FVIII野生型マウスと比較して約 3 倍であり、FVIII欠損(FVIII-)マウスの各投与群の出血量に有意差はなかった。

3.2.3.6 ウサギトロンビン阻害肝臓創傷出血モデルの出血に対する影響(予防的投与)(CTD 4.2.1.2-27 (参考資料))

雄性ウサギ (各群 5~8 例) に直接作用型トロンビン阻害薬である bivalirudin (1.62 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩水)を 10 分間持続静脈内投与した後、本薬 (75 mg) 又は溶媒 ³⁾を 5 分間かけて静脈内ボーラス投与した。次に 2 つの肝葉の計 10 カ所に 1 cm の創傷を施し、腹腔内に配置したガーゼに血液を 15 分間採取し、出血量を評価した。その結果、出血量は bivalirudin 単独投与群で溶媒のみ投与群と比較して約 3 倍であり、bivalirudin 及び本薬の併用投与群と bivalirudin 単独投与群の出血量に有意差はなかった。

3.2.3.7 ラット抗凝固モデルの血液凝固系パラメータに対する影響(CTD 4.2.1.2-26)

雄性ラット(各群 $5\sim6$ 例)に PT 及び aPTT 延長作用並びに抗血栓作用をもたらす不活化 FXa である EGR-FXa(0.5 mg/kg/h)又は溶媒(20 nmol/L HEPES、150 mmol/L NaCl、pH 7.4)を 45 分間持続静脈内 投与し、PT 及び aPTT を約 $30\%\sim50\%$ 延長させた。次に本薬(1 mg)静脈内ボーラス投与後 45 分間持続静脈内投与(1.5 mg/h)又は溶媒 3)を同様に投与し、PT \sim の影響を評価した。その結果、EGR-FXa 単独 投与群並びに EGR-FXa 及び本薬併用投与群で溶媒のみ投与群と比較して有意な PT 延長を示し、EGR-FXa 及び本薬併用投与群と EGR-FXa 単独投与群の PT に有意差はなかった。

3.2.3.8 ラット血栓症モデルの血栓に対する影響(CTD 4.2.1.2-24)

雄性ラット Wessler 静脈うっ血性血栓症モデル(各群 12~14 例)に、本薬(3 µmol/L)、溶媒 ³⁾ 又は陽性対照のヒト FXa(50 nmol/L)を混合した希釈トロンボプラスチン含有ラット全血を静脈内投与した後、血管枝を結紮した。30 分間血栓が生じる状態を維持し、頸静脈の該当部位を回収した後、補正血栓重量を測定した。その結果、補正血栓重量(%)は、陽性対照群で溶媒群と比較して有意に大きく、本薬群と溶媒群には有意差はなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表7のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・ 方法等	投与量	投与 経路	所見	CTD
中枢 神経系	SD ラット (1 群雄 6 例)	一般行動(Irwin 変法)	本薬 0 ^a 、3、10、30 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-2
心血管系	カニクイザル (1 群雌雄各 5 例)	麻酔下: 心電図(8誘導) 無麻酔下: 血圧、心電図(テレメ トリー法)	本薬 0 ^a 、6、20、 60 mg/kg/day 3 日ごとに 1 日 2 回、計 10 回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-3
呼吸系	SD ラット (1 群雄 8 例)	一回換気量、呼吸数、 分時換気量(プレチス モグラフ法)	本薬 0 ^a 、3、10、30 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-1

a:10 mmol/Lトリス (pH7.8) 、95 mmol/L L-アルギニン塩酸塩、4%スクロース、0.01%ポリソルベート 80

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。本薬は、105 個のアミノ酸残基からな る L 鎖及び 254 個のアミノ酸残基からなる H 鎖で構成されるヒト FXa の遺伝子組換え改変デコイタン パク質であり、直接作用型 FXa 阻害薬への高い結合親和性を有する一方、FXa の活性部位のセリンがア ラニンに置換されているためプロトロンビンを活性化させる触媒活性がなく、内因性 FXa が有する凝固 促進作用が除かれている。また、本薬は内因性 FXa が有する γ-カルボキシグルタミン酸ドメインを欠失 しており、プロトロンビナーゼ複合体への取込みが起こらず、FXa によるプロトロンビンの活性化を阻 害しないため、抗凝固活性も示さない。In vitro 試験において、本薬は直接作用型 FXa 阻害薬である Api、 Riv 及び Edo に結合し、抗 FXa 活性及びトロンビンピーク値を指標とした各 FXa 阻害薬の抗凝固作用を 濃度依存的に中和することが示された。In vivo 試験では、Api 又は Riv を投与したウサギ肝臓創傷出血 モデル及びブタ多発性外傷出血に本薬を治療的に投与した検討、並びに Edo を投与したウサギ肝臓創傷 出血モデルに本薬を予防的に投与した検討で、抗 FXa 活性の低下、PT 及び aPTT の短縮が示され、また 直接作用型 FXa 阻害薬に対して十分なモル等量以上の本薬が存在する場合に出血量が十分減少するこ とが示された。これらのモデルにおいて、本薬投与後に各 FXa 阻害薬の血漿中非結合形濃度の減少及び 血漿中総薬物濃度の増加が一貫して認められたことから、本薬投与により FXa 阻害薬の血漿中非結合形 濃度が低下することで非結合形 FXa 阻害薬の組織及び血管内コンパートメント間の平衡関係が崩れ、組 織に分布していた FXa 阻害薬が血管内コンパートメントへ再分布することで、抗凝固作用の中和効果が 発揮され、その結果出血量の減少効果がもたらされると考える。

直接作用型 FXa 阻害薬による抗凝固作用の中和効果以外の凝固系への影響について、in vitro 試験において、プロトロンビナーゼ複合体活性、トロンビン産生及びトロンビン受容体を介するシグナル伝達に対して本薬単独で影響を及ぼさないことが示され、in vivo 試験では、ラット抗凝固モデル、ラット血栓症モデル、ラット尾部出血モデル及びウサギトロンビン阻害肝臓創傷出血モデルを用いた検討において、本薬単独では血液凝固系パラメータ、出血量及び血栓形成に影響を及ぼさないことが示された。したがって、本薬単独投与では凝固促進作用及び抗凝固作用を示さないことが確認された。

以上より、本薬は凝固促進作用又は抗凝固作用を示すことなく、Api、Riv 及び Edo の投与を受けた患者における抗凝固作用の中和効果及び出血の抑制効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験の結果から、本薬は Api、Riv 及び Edo に結合し、各 FXa 阻害薬により低下した FXa 活性を濃度依存的に回復させることが示された。*In vivo* 試験では複数のモデル動物において、本薬投与により FXa 阻害薬の血漿中非結合形濃度が減少し、FXa 阻害薬により低下した FXa 活性の回復とともにトロンビン産生の回復が示され、それぞれの FXa 阻害薬に対して十分なモル等量以上の本薬が存在する場合に組織損傷時の出血量の減少が認められ、生存率の改善が認められた。また、本薬単独投与時の影響を検討した *in vitro* 及び *in vivo* 試験では、検討された範囲において本薬に凝固促進作用及び抗凝固作用は認められないことが確認された。以上より、本薬は Api、Riv 及び Edo 投与中の出血患者における抗凝固作用の中和効果が期待できると判断する。

3.R.2 TFPI との相互作用について

申請者は、本薬と TFPI が複合体を形成することにより本薬の薬理作用及び TFPI の機能にもたらす影響について、以下のように説明した。 TFPI の主な生理的機能は、FXa と複合体を形成することで TF-FVIIa 複合体活性を阻害し、必要以上の FXa の産生を抑制することであり、生体内で必要以上の凝固反応を抑える役割を担っている(図 1)。

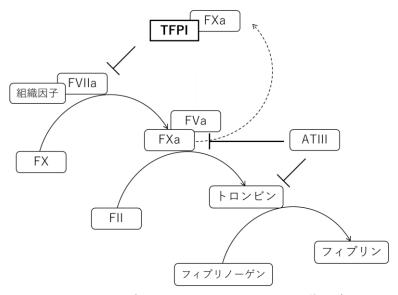


図1 外因系凝固カスケード及び TFPI の作用点

本薬は、FXa と同程度の結合親和性で TFPI と複合体を形成することが示され、TFPI による FXa 活性 阻害を濃度依存的に回復させた。FXa - TFPI 複合体は TF- FVIIa 複合体活性を阻害した一方で、本薬 - TFPI 複合体は TF- FVIIa 複合体活性を阻害しなかった。これは、本薬が γ -カルボキシグルタミン酸ドメインを欠失しているためと考えた。Riv 及び本薬の種々の濃度を用いて血漿中でのトロンビン産生への影響を検討した試験では、Riv($1 \mu mol/L$)及び本薬($0.5 \mu mol/L$)共添加時の内因性トロンビン産生能は 76.2%(溶媒群に対する比、以下同様)であり、Riv 単独($0.5 \mu mol/L$)添加時の 28.2%と比較して内因性トロンビン産生能が亢進していた。一方で、TFPI 除去血漿を用いた検討では Riv($1 \mu mol/L$)及び本薬 ($0.5 \mu mol/L$) 共添加時と Riv($0.5 \mu mol/L$)単独添加時の内因性トロンビン産生能はそれぞれ 130.3 及び 125.2%と違いは認められなかったことから、血漿検体を用いた Riv 及び本薬共添加時の内因性トロンビ

ン産生能の亢進は本薬-TFPI 複合体により生じたものと考えた。以上より、本薬の FXa 阻害薬の抗凝固作用に対する中和効果は、本薬と TFPI の相互作用に阻害されることなく達成されることが示唆された。

機構は、本薬と TFPI の相互作用により FXa 活性の増大や内因性トロンビン産生能の亢進が認められたことを踏まえ、FXa 阻害薬及び本薬の臨床推奨用量投与時における本薬と TFPI の相互作用の影響や、本薬-TFPI 複合体の消失までの時間も考慮した上で、臨床上問題となる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。外国人健康被験者を対象とした臨床試験(12-502 試験)では、Api(5 mg BID)が投与された被験者において、本薬 90 mg を静脈内ボーラス投与したときの血漿中遊離型 TFPI が定量下限(3.3 ng/mL)未満となり、FXa 活性及び内因性トロンビン産生能をベースライン付近まで回復させるのに必要な用量(420 mg 静脈内ボーラス投与)とは明らかな乖離があることが示された。また、日本人健康被験者を対象とした臨床試験(16-508 試験)では、血漿中遊離型 TFPI は、本薬投与後24 時間にわたり低値を維持し、48 時間までにはベースライン付近まで回復したが、内因性トロンビン産生能への影響は本薬の持続静脈内投与終了後4時間程度で本薬が血漿中FXa 阻害薬に対するモル等量を下回るとともに消失した。以上より、本薬によるFXa 活性及び内因性トロンビン産生能の回復は、主に本薬によるFXa 阻害薬の捕捉によるものであり、本薬投与終了後に一定期間にわたり本薬-TFPI複合体が残存してもトロンビン産生に対する影響は早期に消失することが当該結果から示唆されているため、本薬と TFPI の相互作用が凝固能の亢進をもたらして臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。FXa 阻害薬が投与された被験者における本薬によるFXa 活性及び内因性トロンビン産生能の回復は、主に本薬によるFXa 阻害薬の捕捉によるものであることが示唆されており、本薬による抗凝固作用の中和効果に対する本薬と TFPI の相互作用の影響は小さいものと判断する。一方で、本薬が TFPI と複合体を形成することで、内因性の FXa-TFPI 複合体が有する凝固反応に対するネガティブフィードバックを減弱させ、凝固亢進に働く可能性は否定できないことから、血栓形成リスクについては引き続き検討する必要がある(「5.R.1 D-ダイマー及び TAT の高値、並びに血栓について」、「7.R.5.1 血栓塞栓症について」の項参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びサルにおける本薬の血漿中濃度は ELISA 法又は ECL 法によって測定され、定量下限は 2及び 2.4 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PKパラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.7-2)

雄性サルに本薬を単回静脈内投与したとき、本薬のPKパラメータは表8のとおりであった。

表 8 サルに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (μg•h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1	3	9.5 ± 0.7	12.2 ± 0.8	3.7±2.1	82.9±5.3	164.2 ± 20.0
5	3	61.1±9.3	64.3 ± 20.8	2.7 ± 1.1	84.5 ± 31.3	123.1 ± 17.6
10	12	165 ± 19.6	144 ± 29.1	12.7 ± 7.3	72.3 ± 14.1	79.6 ± 11.2

正常雄性ラット、片側若しくは両側腎摘出した雄性ラット、又は偽手術を施した雄性ラットに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。片側及び両側腎摘 出したラットにおける本薬の CL は、偽手術を施したラットと比較してそれぞれ 29.4%及び 50.6%低下した。

表 9 ラットに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

_	-			
	$AUC_{0-\infty}$	t _{1/2}	CL	V_{ss}
	$(\mu g \cdot h/mL)$	(h)	(mL/h/kg)	(mL/kg)
正常ラット	22.8 ± 0.967	4.30 ± 0.507	132 ± 5.69	222 ± 41.0
片側腎摘出ラット	42.5 ± 7.88	4.49 ± 1.39	72.6 ± 14.0	83.6 ± 13.6
両側腎摘出ラット	60.3 ± 10.1	4.68 ± 1.08	50.6 ± 7.32	73.6 ± 20.8
偽手術を施したラット	30.0 ± 5.65	4.85 ± 2.44	103 ± 18.0	142 ± 53.2

各 4 例

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄ラットに本薬を 1 日 2 回 2 週間反復静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 ラットに本薬を1日2回2週間反復静脈内投与したときの本薬のPKパラメータ

投与量	測定時点	C _{max} (µ	g/mL)	AUC a ($\mu g \cdot h/mL$)		
(mg/kg/day)	(目目)	雄	雌	雄	雌	
6	1	37.2	26.7	31.4	22.0	
6	14	35.6	29.4	30.3	25.9	
20	1	98.0	98.8	72.6	67.6	
20	14	150	121	114	91.3	
60	1	439	375	318	258	
00	14	393	349	350	293	

雌雄各9例/時点

a:1 目目は AUC_{0-∞}、14 目目は AUC_{0-24h}

4.2 分布

本薬の分布に関する試験は実施されていないが、申請者は、本薬の分布に関して、以下のように説明した。雄性ラット及び雄性サルを用いた単回静脈内投与試験で得られた本薬の V_{ss} は、各動物種の血漿容量と細胞間液の総和(Pharm Res 1993; 10: 1093-5)と大きな違いは認められていないことを踏まえると、本薬の分布は細胞外液に限定される。なお、申請者は、高分子である本薬(41 kDa)の胎盤通過性は低いと説明している。

4.3 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄について検討した試験は実施されていないが、申請者は、本薬は他のタンパク質製剤と同様に異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えると説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の分布、代謝及び排泄について検討した非臨床試験は実施されていないものの、既存の情報から推測可能であり、吸収について検討した非臨床試験及び申請者の説明により、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として急性毒性試験、反復投与毒性試験の成績が提出された。

5.1 急性毒性試験

急性毒性試験として、サルを用いた静脈内投与毒性試験が実施された(表 11、D-ダイマー及び TAT の増加については、「5.R.1 D-ダイマー及び TAT の高値、並びに血栓について」の項参照)。

				X 11 心上毋上的X		
試験系		投与 用量		主な所見	概略の致死量	添付資料
	时被大尔	経路	(mg/kg/day)	(mg/kg/day) 土なり元		CTD
			60 ^a	D-ダイマー及び TAT の増加	60 超	
	カニクイザル	静脈内	液剤	D-9年、 及O·TAT の追加		4.2.3.1-1
	<i>A-7197</i> 0		60 ^a 凍結乾燥製剤	D-ダイマー及び TAT の増加	60 超	7.2.3.1-1

表 11 急性毒性試験

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験、サルを用いた 2 週間反復投与毒性試験が実施された (表 12、D ダイマー及び TAT の増加については、「5.R.1 D-ダイマー及び TAT の高値、並びに血栓について」の項参照)。ラット(2 週間)及びサル(2 週間)の反復投与毒性試験での無毒性量(ラット: $60 \, \text{mg/kg/}$ 日、サル: $60 \, \text{mg/kg/}$ 日)における曝露量($AUC_{0-\infty}$)は、 $317839 \, \text{ng·h/mL}$ (雄性ラット)、 $257685 \, \text{ng·h/mL}$ (雌性ラット)、 $786339 \, \text{ng·h/mL}$ (雄性サル)、 $692883 \, \text{ng·h/mL}$ (雌性サル)であり、臨床最大用量(本薬 1760 mg)投与時の曝露量($AUC_{0-\infty}$)と比較して、ラットで $0.60\sim0.74$ 倍及びサルで $1.62\sim1.83$ 倍であった。

a:1回30 mg/kgを4時間間隔で2回投与

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg/day)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)			0 ^b 、6、20、60	≧6: PT 延長 ^c 回復性: あり		4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	静脈内	2 週 (2 回/日) ^a + 4 週休薬	0/60、60/60(本薬/ Riv) 【Api 併用群】 0/0.75、60/0.75(本薬	≥6: 肺微小動脈の血栓 ^d 60: TAT 及び D-ダイマーの増加 ^e 、アナフィラキシー反応 併用群では毒性と判断すべき所見なし 回復性: あり 毒性と判断すべき所見なし	60	4.2.3.2-2 ^d 4.2.3.2-3
			注)	60 (製法Ⅲ、申請製法): TAT 及び	太薬 f	4.2.3.2-4

- a:3 日ごとに本薬又は溶媒を1日2回に分けて約4時間間隔で投与した。
- b: 10 mmol/L トリス、95 mmol/L アルギニン、4%スクロース及び 0.01% ポリソルベート 80 を含む注射用水
- c: サルを用いた毒性試験では認められなかったことから、本事象はラット特異的な変化と示唆され、ヒトへの外挿性はない可能性が高い変化であると申請者は説明した。
- d:溶媒群の1/6例、本薬6mg/kg 投与群の1/6例、本薬60mg/kg 投与群の1/6例に認められた。
- e: 追加検討の結果、最初の測定に用いた D-ダイマー及び TAT 測定法はサルのタンパク質フラグメントと交差反応性がないことが判明したため、測定法を変更し対照群及び本薬 60 mg/kg 群の試料を用いて、D-ダイマー及び TAT を再測定した。
- f:製造方法の異なる2種類の本薬(製法Ⅲ、申請製法)が用いられた。
- g: 本薬 60mg/kg (申請製法) 投与群の 2/6 例、本薬 60mg/kg (申請製法) + Api 投与群の 2/6 例に認められた。

5.3 遺伝毒性試験

申請者は、本薬はヒト FXa の遺伝子組換え改変デコイタンパク質であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用する可能性は極めて低いことから、ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき遺伝毒性試験は実施していないと説明した。

5.4 がん原性試験

申請者は、本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であり、ICH S1A ガイドライン、ICH S1C (R2) ガイドライン及び ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき標準的ながん原性試験を実施せずにがん原性を評価し、以下の点から、本薬のがん原性リスクは低いと説明した。

- 本薬は FXa に類似するタンパク質製剤であることから、DNA 反応性がないこと
- FXa には免疫調整作用や細胞増殖活性はなく、本薬の薬理作用は FXa が有する作用以上のものはないと予測されることから、本薬が免疫調節作用や細胞増殖活性を有する可能性は低く、発がんリスクの上昇をもたらす可能性は低いと考えられること
- 本薬の非臨床試験において、前がん病変等のがん原性を示唆する所見は認められていないこと
- 臨床において本薬の予定される用法は単回投与であること

• 本薬の消失半減期は用量に応じて 4~5 時間であり、分布容積が血管内コンパートメントと同程度であることから、曝露が限定的であること

5.5 生殖発生毒性試験

以下の検討結果を踏まえると、本薬が生殖発生毒性の潜在的リスクを有する可能性は低いことから、 生殖発生毒性試験は実施しなかったと申請者は説明した。

- 本薬の分子量は約41kDaであり、胎盤の能動及び受動移行の可能性は低いこと
- 本薬の非臨床試験において、生殖発生毒性を示唆する所見は認められなかったこと
- 本薬の消失半減期は用量に応じて 4~5 時間であり、分布容積が血管内コンパートメントと同程度であることから、曝露が限定的であること
- 直接作用型 FXa 阻害薬は、出血のリスクがあるため妊婦又は妊娠している可能性のある女性への 投与は禁忌とされていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬が投与される 可能性は極めて低いこと

5.6 局所刺激性試験

サルを用いた急性毒性試験(「5.1 急性毒性試験」の項参照)、サル及びラットを用いた反復投与毒性試験(「5.2 反復投与毒性試験」の項参照)において評価され、本薬の局所刺激性はないと申請者は判断した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、以下の検討で注意喚起の必要性を検討する必要があると判断した所見を除き、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められていないと判断した。

5.R.1 D-ダイマー及び TAT の高値、並びに血栓について

機構は、サルを用いた反復投与毒性試験(「5.2 反復投与毒性試験」の項参照)で認められた、D-ダイマー及びTATの高値、並びに血栓について、想定される発現機序とヒトで安全性上問題となる可能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。D-ダイマー及び TAT の高値は、本薬と TFPI の相互作用がトロンビン産生等の凝固反応へ影響したことに起因したものと想定されるが(「3.R.2 TFPI との相互作用について」の項参照)、回復期終了時までにいずれも投与前値付近まで回復したこと、臨床において本薬の予定される用法は単回投与であり、サルを用いた反復投与毒性試験と比較して曝露期間は限定的であることを踏まえると、ヒトで安全性上問題となる可能性は低い。

また、血栓の発現率は、サルを用いた本薬単独及び Api 併用反復投与毒性試験においては実施施設の背景値を上回った。一方で、対照群の動物でも血栓が認められており、頻回の注射刺激による血管損傷に起因して微量のトロンビンが形成され、そのポジティブフィードバックによって FVIII 及び FV が活性化して血栓が形成されたと考える。以上より、非臨床毒性試験で認められた血栓は、本薬に起因した所見ではないと考える。加えて、以下の点を踏まえると、血栓がヒトで安全性上問題となる可能性は低い。

- 回復性が認められていること
- 非臨床毒性試験において血栓に起因した重篤な所見が認められていないこと
- サルを用いた試験での無毒性量($60 \, \mathrm{mg/kg/H}$)での本薬の曝露量($\mathrm{AUC}_{0-\infty}$)は、臨床最大用量での 曝露量($\mathrm{AUC}_{0-\infty}$)と比較して、 $1.62 \sim 1.83$ 倍であったこと。
- 臨床において本薬の予定される用法・用量は単回投与であり、サルを用いた反復投与毒性試験と比較して曝露期間は限定的であること

なお、血栓が認められた個体と認められなかった個体の間で、D-ダイマー及び TAT の値に差異は認められなかったことから、血栓の発現と D-ダイマー及び TAT の高値に関連性はないと考える。

機構は、以下のように考える。D-ダイマー及び TAT の高値の発現機序に関する申請者の説明は妥当と判断する。その上で、本薬が TFPI と複合体を形成することで、内因性の FXa-TFPI 複合体が有する凝固反応に対するネガティブフィードバックを減弱させること、施設背景値を上回る発現率の血栓が認められた試験もあること、D-ダイマー及び TAT は凝固活性化状態や血栓溶解時において高値を示すことを踏まえると、本薬に起因して血栓形成が認められた可能性は否定できず、本薬投与の影響により血栓がヒトで発現する可能性も否定できない。また、12-502 試験では Api が投与された被験者において臨床推奨用量よりも明らかに低い用量で血漿中遊離型 TFPI が測定下限未満となっていたこと(「3.R.2 TFPIとの相互作用について」の項参照)を踏まえると、曝露量の観点からは本薬-TFPI複合体がヒトで安全性上問題となる可能性が低いとは判断できない。非臨床毒性試験において認められた D-ダイマー及びTAT の高値、並びに血栓が、臨床使用時に安全性上の懸念となる可能性及び注意喚起の必要性については、「7.R.5.1 血栓塞栓症について」の項で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値生標準偏差で示す。また、以下の記載においては、特に断りのない限り、下記の用法・用量を A 法及び B 法と記載する。

A 法: 本薬 400 mg を 30 mg/min の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/min の速度で 2 時間静脈 内投与する。

B 法:本薬 800 mg を 30 mg/min の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/min の速度で 2 時間静脈 内投与する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発過程において、原薬及び製剤の製造方法の変更が行われたが、いずれの変更の前後でも品質特性に関する同等性及び同質性が確認されている(「2.1.4 製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項参照)。本申請において提出された主な臨床試験で使用された製剤は表 13 のとおりであった(製法 I、製法 II、製法 II 及び申請製法で製造された原薬を用いた製剤を、それぞれ製剤 I、製剤 II、製剤 II 、製剤 II 、製剤 II 及び申請製剤とする)。

表 13 主な臨床試験で使用された製剤一覧

使用製剤	臨床試験							
製剤I	11-501 試験、12-502 試験							
製剤Ⅱ	12-502 試験、14-506 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-512 試験、							
表月11	ANNEXA-4 試験(14-505 試験)							
製剤Ⅲ	16-512 試験、19-514 試験、ANNEXA-4 試験(14-505 試験)							
申請製剤	16-512 試験、19-514 試験、16-508 試験、ANNEXA-4 試験(14-505 試験)							

本薬の血漿中濃度は ECL 法により測定され、定量下限は 12 ng/mL であった。血漿中の本薬に対する ADA は ECL 法により測定され、定量下限は 454 ng/mL であった。また、血漿試料中の ADA の本薬に対する中和活性は、血漿試料中に各 FXa 阻害薬を単独で添加したときの各 FXa 阻害薬の回収率と、血漿試料中に各 FXa 阻害薬及び本薬を添加したときの各 FXa 阻害薬の回収率との差を以て評価された。ADA の本薬に対する中和活性を評価するにあたって、各 FXa 阻害薬の血漿中濃度50 の定量下限は、Api で 3.988 ng/mL、Riv で 3.228 ng/mL、Edo で 3.305 ng/mL であった。

6.1.1 製剤Ⅱ、製剤Ⅲ及び申請製剤投与時の比較(16-512 試験、CTD 5.3.1.2-1(参考資料)、実施期間 2017 年 2 月~9 月)

16-512 試験は3パートで構成され、本項ではパート1の結果を記載する。

外国人健康被験者を対象に、FXa 阻害薬(Api 又は Riv)を 4 日間反復経口投与し、FXa 阻害薬の最終投与後に、本薬(製剤 II、製剤 III 又は申請製剤)を A 法又は B 法で投与したとき(コホート $1\sim5$)、本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであり、製剤 II 投与時に対する申請製剤投与時、及び製剤 III 投与時に対する申請製剤投与時の曝露量比は表 15 のとおりであった。

表 14 本薬を A 法又は B 法で投与したときの本薬の PK パラメータ

	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1									
コホート	FXa 阻害薬	製剤	用法・用量	例数	$\begin{array}{c} C_{max} \\ (\mu g/mL) \end{array}$	t _{max} ^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/mL$)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (mL)
1	Api 5 mg BID	製剤Ⅲ	A 法 b	10	81.8 ± 19.1	0.27	209±41.1	4.63 ± 2.57	4380±948	5570±3120
2	Riv 20 mg QD	製剤Ⅲ	B 法 c	11	153 ± 37.3	0.53	455 ± 120	4.16±0.99	4090±924	4200±989
3	Api 5 mg BID	製剤Ⅱ	A 法 b	10	64.9 ± 17.6	0.32	162 ± 36.2	5.20 ± 3.44	5700±1300	7000 ± 2340
4	Api 5 mg BID	申請製剤	A 法 b	11	77.7 ± 13.8	0.30	203 ± 32.9	3.36 ± 0.46	4440±720	4470±761
5	Riv 20 mg QD	申請製剤	B 法 c	10	210±41.0	0.53	580±95.1	2.79 ± 0.52	3110±483	3030 ± 790

a:中央值、b:FXa 阻害薬最終投与3時間後、c:FXa 阻害薬最終投与4時間後

表 15 製剤間での本薬の曝露量比

2 10 20/13/19		4 = - 0
	C _{max}	$AUC_{0-\infty}$
コホート4/コホート1	1.02	1.04
(申請製剤/製剤Ⅲ)	[0.90, 1.15]	[0.94, 1.14]
コホート4/コホート3	1.37	1.40
(申請製剤/製剤Ⅱ)	[1.15, 1.62]	[1.22, 1.61]
コホート5/コホート2	1.39	1.30
(申請製剤∕製剤Ⅲ)	[1.26, 1.54]	[1.17, 1.45]

幾何平均比 [90%CI]

製剤Ⅲ投与時に対する申請製剤投与時、及び製剤Ⅲ投与時に対する申請製剤投与時の抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率の比は、表 16 のとおりであった。

⁵⁾ LC-MS/MS により測定された。

表 16 製剤間での抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率の比

コホート4/コホート1	1.04
(申請製剤/製剤Ⅲ)	[0.96, 1.11]
コホート4/コホート3	1.01
(申請製剤/製剤Ⅱ)	[0.99, 1.02]
コホート5/コホート2	0.99
(申請製剤/製剤Ⅲ)	[0.98, 1.01]

幾何平均比「90%CI]

本薬投与前及び投与後において、コホート 1 では 0/11 例及び 1/11 例、コホート 2 では 1/11 例及び 2/11 例、コホート 3 では 0/10 例及び 2/10 例、コホート 4 では 1/14 例及び 0/14 例に ADA が検出されたが、中和抗体は認められなかった。なお、コホート 5 では ADA が検出されなかった。

ADA が検出された被験者における本薬の AUC_{0-∞}(コホート 1:210 μ g·h/mL、コホート 2:361、431 及び 513 μ g·h/mL、コホート 3:154 及び 175 μ g·h/mL、コホート 4:200 μ g·h/mL)は、各コホートでの AUC_{0-∞}の平均値(表 14)と大きく異ならなかった。

6.1.2 製剤Ⅲ及び申請製剤投与時の比較(19-514 試験、CTD 5.3.1.2-2(参考資料)、実施期間 20**■** 年 **■** 月~**■** 月)

外国人健康被験者を対象に、製剤Ⅲ投与時と申請製剤投与時の本薬の PK を比較する目的で、製剤Ⅲ及び申請製剤を用いて本薬 400 又は 800 mg を単回静脈内投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間:400 mg の場合は 7 日間、800 mg の場合は 14 日間)。各製剤投与時の本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであり、製剤Ⅲ投与時に対する申請製剤投与時の曝露量比は表 18 のとおりであった。

表 17 本薬を静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

製剤	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)
生日 夕川 111	400	49	63.3 ± 14.6	0.0500	64.2±15.1 b	63.4 ± 14.8	6.52 ± 11.1^{b}	6570±1530 b	13700±21100 b
製剤Ⅲ	800	49	123±26.9	0.0300	130±28.7 °	129 ± 28.2	4.52 ± 1.16^{c}	6500±1690 °	8890±2400 °
由主集中刘	400	49	62.4 ± 13.2	0.0300	62.7 ± 13.6 d	63.0 ± 13.6	3.90 ± 0.994^{d}	6660 ± 1400 d	9780±2490 d
申請製剤	800	50	122±28.1	0.0300	131±31.2 °	131 ± 30.9	4.32±0.806°	6500±1790 °	9310±2960 °

a:中央值、b:43例、c:46例、d:42例

表 18 製剤Ⅲ投与時に対する申請製剤投与時の本薬の曝露量比

投与量 (mg)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	AUClast
400	0.99 [0.96, 1.03]	1.00 [0.96, 1.03]	1.00 [0.97, 1.03]
800	0.99 [0.95, 1.04]	1.00 [0.96, 1.05]	1.02 [0.98, 1.06]

幾何平均比 [90%CI]

本薬 400 mg 投与群における第 1 期終了後の製剤Ⅲ及び申請製剤が投与された 1/24 例及び 0/24 例並びに第 2 期(申請製剤)終了後の 10/48 例、本薬 800 mg 投与群における第 1 期(製剤Ⅲ)終了後の製剤Ⅲ及び申請製剤が投与された 3/25 例及び 0/25 例並びに第 2 期(申請製剤)終了後の 9/48 例に ADA が検出されたが、いずれの被験者においても中和抗体は認められなかった。なお、本薬 400 及び 800 mg 投与群で本薬投与前(第 1 期開始前)に ADA は検出されなかった。

本薬 400 及び 800 mg 投与群の第 1 期(製剤III)終了後に ADA が検出された 1 及び 3 例について、第 2 期(申請製剤)における本薬の $AUC_{0-\infty}$ (本薬 400 mg : $60.5~\mu g \cdot h/m L$ 、本薬 800 mg : 109、111 及び $117~\mu g \cdot h/m L$)は、本薬 400 及び 800 mg 投与終了後に ADA が検出されなかった集団での $AUC_{0-\infty}$ の幾何 平均値(本薬 400 mg : $62.9~\mu g \cdot h/m L$ 、本薬 800 mg : $124~\mu g \cdot h/m L$)と大きく異ならなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 外国人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験(11-501 試験、CTD 5.3.1.1-1 (参考資料)、 実施期間 2012 年 6 月~8 月)

外国人健康被験者を対象に、本薬 30、90、300 又は 600 mg を 10 分間かけて単回静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。なお、本薬 600 mg を投与した最初の 1 例に注入に伴う反応が認められたことから、本薬 600 mg 群については、投与速度を $60 \, \text{mg}/\text{分から} 30 \, \text{mg}/\text{分に変更し}$ 、20 分間かけて投与することとされた。

	1 17	77米と十四日	1./1/(1.11)	70/2200	/T-/K-V// 1 11 /	////	
投与量	例数	C _{max}	t _{max} a	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	CL	V_{ss}
(mg)	的数	$(\mu g/mL)$	(h)	$(\mu g \cdot h/mL)$	(h)	(L/h)	(L)
30	6	3.08 ± 0.39	0.21	4.71 ± 0.51	7.25 ± 2.14	6.30 ± 0.68	25.0 ± 5.58
90	6	10.8 ± 4.11	0.23	12.6 ± 3.45	7.38 ± 2.21	6.24 ± 0.92	14.8 ± 4.16
300	6	52.8 ± 13.2	0.26	61.4 ± 15.4	7.46 ± 1.58	5.13 ± 1.16	8.27 ± 2.40
600	6	93.3 ± 14.2	0.51	118 ± 17.3	6.40 ± 1.88	5.18 ± 0.64	7.82 ± 1.81

表 19 本薬を単同静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

a:中央值

本薬投与前後で、いずれの被験者においても ADA は検出されなかった。

6.2.1.2 日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験(16-508 試験、CTD 5.3.5.1-4、5.3.5.1-5、実施期間 2017 年 9 月~2019 年 8 月)

日本人及び外国人健康被験者を対象に、FXa 阻害薬(Api、Riv 又は Edo)を表 20 に示す用法・用量で 6 日間反復経口投与し、FXa 阻害薬の最終投与後に本薬又はプラセボを A 法又は B 法で投与したとき、本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであり(コホート $1\sim10$)、各 FXa 阻害薬の血漿中濃度推移は表 $21\sim23$ のとおりであった(コホート $1\sim3$)。また、コホート $1\sim10$ における抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率は表 24 のとおりであった。

表 20 FXa 阻害薬投与後に本薬を A 法又は B 法で投与したときの本薬の PK パラメータ

コホー	対象	FXa 阻害薬	用法・用量	例数	Cmax	t _{max} a	AUC₀-∞	t _{1/2}	CL	V_{ss}
1	刈家	FXa 阻音楽	用法·用重	例级	$(\mu g/mL)$	(h)	$(\mu g \cdot h/mL)$	(h)	(L/h)	(L)
1	日本人	Api 5 mg BID	A 法 b	6	97.5 ± 17.1	0.28	265 ± 35.8	3.57 ± 0.32	3.38 ± 0.49	3.68 ± 0.53
2	日本人	Riv 15 mg BID	B 法 c	6	162 ± 29.6	0.88	458 ± 147	3.20 ± 0.51	4.10 ± 1.00	4.77 ± 1.71
3	日本人	Edo 60 mg QD	B 法 b	8	178 ± 25.4	0.53	520 ± 75.9	3.62 ± 0.36	3.45 ± 0.53	3.44 ± 0.37
4	日本人	Edo 60 mg QD	B 法 d	8	168 ± 24.3	0.53	479 ± 59.1	4.46 ± 0.59	3.72 ± 0.44	3.71 ± 0.69
5	外国人	Api 5 mg BID	A 法 b	6	107 ± 25.6	0.28	275 ± 58.0	3.21 ± 0.44	3.34 ± 0.83	3.33 ± 1.21
6	日本人	Api 10 mg BID	B 法 b	6	139 ± 14.2	0.48	364 ± 8.51	11.7 ± 20.6	4.83 ± 0.11	8.44 ± 8.43
7	日本人	Edo 30 mg QD	A 法 d	8	101 ± 11.5	0.30	241 ± 29.0	19.4 ± 22.3	3.71 ± 0.46	6.62 ± 5.18
8	日本人	Api 10 mg BID	A 法 e	6	103 ± 15.7	0.30	261 ± 45.8	5.70 ± 7.09	3.46 ± 0.67	3.69 ± 0.94
9	日本人	Riv 15 mg BID	A 法 e	10	89.5 ± 14.6	0.28	222 ± 26.5	23.3 ± 45.1	4.00 ± 0.43	14.9 ± 29.1
10	日本人	Edo 60 mg QD	A 法 e	8	103 ± 23.9	0.25	244 ± 49.1	2.13 ± 0.61	3.74 ± 0.81	3.12 ± 0.88

a:中央値、b:FXa阻害薬最終投与3時間後、c:FXa阻害薬最終投与4時間後、d:FXa阻害薬最終投与90分後、e:FXa阻害薬最終投与8時間後

表 21 血漿中 Api 濃度の推移 (コホート 1)

	血漿中濃度	(ng/mL)		
総湯	農度	非結合形濃度		
本薬 (A 法)	プラセボ	本薬(A法)	プラセボ	
(6例)	(3 例)	(6例)	(3例)	
58.7 ± 14.4	65.8 ± 22.9	15.550 ± 4.48	13.433 ± 1.75	
437.2 ± 75.8	166.7 ± 48.0	1.106 ± 0.27	12.167 ± 0.91	
471.8 ± 101.6	165.0 ± 48.2	1.211 ± 0.30	12.167 ± 0.21	
481.7 ± 87.7	155.3 ± 38.6	1.600 ± 0.20	12.533 ± 1.56	
433.3 ± 73.9	139.7 ± 34.9	1.265 ± 0.21	9.500 ± 1.73	
415.5 ± 61.2	121.7 ± 31.7	1.139 ± 0.22	10.127 ± 2.86	
400.3 ± 90.3	131.7 ± 32.2	1.187 ± 0.29	10.957 ± 1.27	
389.5 ± 71.5	125.1 ± 33.5	1.261 ± 0.26	10.000 ± 2.83	
357.8 ± 43.1	121.2 ± 40.7	2.170 ± 0.52	9.993 ± 1.57	
343.8 ± 58.0	121.7 ± 27.1	3.960 ± 1.02	10.240 ± 3.44	
273.3 ± 64.5	98.3 ± 14.5	5.918 ± 1.01	8.043 ± 1.47	
209.8 ± 48.8	80.7 ± 15.9	7.200 ± 1.53	6.413 ± 0.65	
159.2 ± 32.8	74.1 ± 20.9	7.363 ± 1.89	5.253 ± 0.31	
99.8±31.1	52.0 ± 16.3	4.783 ± 2.06	4.090 ± 0.70	
83.5±23.3	48.2±7.5	5.198±1.22	3.673 ± 0.81	
67.3±22.7	37.7±7.3	4.448±1.49	2.753 ± 0.57	
36.7±11.8	22.3±4.5	2.600 ± 0.86	1.523 ± 0.25	
27.4±9.7	20.0 ± 3.6	1.956±0.88	1.233 ± 0.15	
7.8±5.6	3.1±0.3	0.861±0.19 a	0.259 b	
	本薬 (A 法) (6 例) 58.7±14.4 437.2±75.8 471.8±101.6 481.7±87.7 433.3±73.9 415.5±61.2 400.3±90.3 389.5±71.5 357.8±43.1 343.8±58.0 273.3±64.5 209.8±48.8 159.2±32.8 99.8±31.1 83.5±23.3 67.3±22.7 36.7±11.8 27.4±9.7	総濃度 本薬 (A 法) プラセボ (6 例) (3 例) 58.7±14.4 65.8±22.9 437.2±75.8 166.7±48.0 471.8±101.6 165.0±48.2 481.7±87.7 155.3±38.6 433.3±73.9 139.7±34.9 415.5±61.2 121.7±31.7 400.3±90.3 131.7±32.2 389.5±71.5 125.1±33.5 357.8±43.1 121.2±40.7 343.8±58.0 121.7±27.1 273.3±64.5 98.3±14.5 209.8±48.8 80.7±15.9 159.2±32.8 74.1±20.9 99.8±31.1 52.0±16.3 83.5±23.3 48.2±7.5 67.3±22.7 37.7±7.3 36.7±11.8 22.3±4.5 27.4±9.7 20.0±3.6	本薬(A法) プラセボ 本薬(A法) (6例) (6例) (3例) (6例) (6例) (6例) (6例) (6例) (6例) (6例) (6	

a:3例、b:1例の個別値

表 22 血漿中 Riv 濃度の推移 (コホート 2)

	血漿中濃度(ng/mL)				
和今中上	総獲	農度	非結合形濃度		
測定時点	本薬 (B 法)	プラセボ	本薬 (B法)	プラセボ	
	(6例)	(3例)	(6例)	(3例)	
ベースライン	89.6 ± 29.5	90.3 ± 40.8	21.200 ± 2.92	22.467 ± 3.39	
ボーラス投与終了2分後	907.3 ± 209.6	263.0 ± 130.0	0.627 ± 0.30	16.600 ± 3.15	
ボーラス投与終了5分後	978.2 ± 158.6	281.7 ± 124.5	0.647 ± 0.27	17.600 ± 3.51	
持続投与 45 分後	866.3 ± 199.5	290.7 ± 134.8	0.555 ± 0.29	13.767 ± 3.70	
持続投与90分後	770.8 ± 182.4	252.7 ± 104.2	0.421 ± 0.24	11.510 ± 3.95	
持続投与110分後	765.0 ± 196.4	212.3 ± 77.2	0.532 ± 0.51	12.460 ± 4.58	
持続投与終了2分前	747.8 ± 180.6	203.3 ± 68.3	0.378±0.19 a	12.157 ± 3.19	
持続投与終了5分後	730.0 ± 212.5	206.0 ± 86.4	0.418 ± 0.21	12.927 ± 4.64	
持続投与終了30分後	729.3 ± 189.3	208.7 ± 106.0	0.827 ± 0.55	11.540 ± 2.84	
持続投与終了60分後	718.0 ± 183.6	153.5 ± 62.2	2.698 ± 2.00	12.430 ± 3.16	
持続投与終了90分後	559.5 ± 180.8	108.1 ± 26.7	5.905 ± 3.38	12.340 ± 3.18	
持続投与終了 150 分後	362.7 ± 120.1	79.0 ± 28.9	11.285 ± 3.50	12.347 ± 4.55	
持続投与終了210分後	253.8 ± 102.5	72.0 ± 21.8	11.267 ± 3.21	9.453 ± 3.09	
持続投与終了330分後	133.1 ± 47.2	43.3 ± 14.6	8.647 ± 2.54	6.537 ± 2.42	
持続投与終了390分後	105.0 ± 34.2	35.1 ± 12.9	7.352 ± 2.25	4.907 ± 1.84	
持続投与終了510分後	74.2 ± 28.2	26.9 ± 10.1	5.652 ± 2.09	3.297 ± 1.18	
持続投与終了870分後	44.6 ± 22.2	18.1 ± 9.2	2.843 ± 1.47	1.360 ± 0.41	
最終投与24時間後	31.1 ± 14.6	13.0 ± 7.1	2.233 ± 1.07	0.970 ± 0.41	
最終投与 48 時間後	3.9 ± 4.2	1.4 ± 1.1	$0.578\pm0.29^{\ b}$	0.395 °	

a:5例、b:2例、c:1例の個別値

表 23 血漿中 Edo 濃度の推移 (コホート 3)

		K/X·/IED			
	血漿中濃度(ng/mL)				
測定時点	総濃		非結合形濃度		
侧足时点	本薬 (B 法)	プラセボ	本薬 (B法)	プラセボ	
	(8例)	(4 例)	(8例)	(4例)	
ベースライン	9.8±5.3	13.8 ± 4.8	89.138 ± 13.70	97.225 ± 27.71	
ボーラス投与終了2分後	1580.0 ± 201.8	119.5 ± 26.7	24.375 ± 13.77	82.375 ± 11.30	
ボーラス投与終了5分後	1666.3 ± 176.7	118.9 ± 27.5	27.075 ± 14.76	79.325 ± 18.40	
持続投与 45 分後	1635.0 ± 170.5	103.4 ± 31.5	27.475 ± 14.72	70.550 ± 21.58	
持続投与90分後	1460.0 ± 197.8	88.6 ± 22.4	18.413 ± 10.55	61.350 ± 11.83	
持続投与110分後	1443.8 ± 227.5	79.3 ± 23.0	15.108 ± 9.72	53.875 ± 14.17	
持続投与終了2分前	1403.8 ± 188.8	81.5 ± 22.7	16.910 ± 12.50	55.125 ± 16.74	
持続投与終了5分後	1285.0 ± 197.5	77.2 ± 14.9	19.676 ± 13.23	53.300 ± 10.87	
持続投与終了30分後	1000.5 ± 97.0	74.5 ± 20.1	24.263 ± 12.90	48.600 ± 12.76	
持続投与終了60分後	743.0 ± 112.8	67.0 ± 16.8	28.200 ± 11.11	47.825 ± 10.02	
持続投与終了90分後	514.8 ± 87.8	60.1 ± 17.7	28.850 ± 9.13	38.800 ± 11.84	
持続投与終了 150 分後	300.5 ± 58.3	58.3 ± 20.0	29.836 ± 7.15	39.425 ± 14.83	
持続投与終了 210 分後	181.1 ± 37.8	46.5 ± 13.2	26.888 ± 6.11	30.425 ± 9.96	
持続投与終了330分後	90.5 ± 19.2	32.5 ± 8.7	21.913 ± 5.17	21.675 ± 6.12	
持続投与終了 390 分後	70.0 ± 17.7	27.8 ± 9.2	19.900 ± 5.10	19.250 ± 7.01	
持続投与終了510分後	45.4 ± 10.5	22.7 ± 7.1	16.000 ± 3.95	15.175 ± 5.35	
持続投与終了870分後	19.8 ± 5.0	16.7 ± 9.1	8.663 ± 2.62	11.298 ± 6.09	
最終投与24時間後	16.0 ± 5.6	14.8 ± 6.3	7.493 ± 2.64	9.860 ± 4.61	
最終投与 48 時間後	2.5 ± 2.1	3.3 ± 1.2	4.140 ^a	_	

- : 算出せず

a:1例の個別値

表 24 FXa 阻害薬投与後に本薬を A 法又は B 法で投与したときの

抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率

コホート	FXa 阻害薬の 用法・用量	長数型 5 かん(/)		抗 FXa 活性のベースラインから EOI 最低値までの変化率(%) (平均値)		
川広・川重	経過時間	用法・用量	本薬群 (例数)	プラセボ群 (例数)	p 値 ^a	
1	Api 5 mg BID	3 時間	A 法	-93.83 (6)	-26.33 (3)	0.0275
2	Riv 15 mg BID	4 時間	B 法	-97.83 (6)	-41.33 (3)	0.0250
3	Edo 60 mg QD	3 時間	B 法	-77.25 (8)	-47.75 (4)	0.0136
4	Edo 60 mg QD	90分	B 法	-70.50 (8)	-34.00 (4)	0.0136
5	Api 5 mg BID	3 時間	A 法	-93.00 (6)	-37.00(3)	0.0250
6	Api 10 mg BID	3 時間	B 法	-97.17 (6)	-32.00(3)	0.0119
7	Edo 30 mg QD	90分	A 法	-51.88 (8)	-39.50(4)	0.2667
8	Api 10 mg BID	8 時間	A 法	-92.33 (6)	-25.33(3)	0.0238
9	Riv 15 mg BID	8 時間	A 法	-94.00 (10)	-41.20(5)	0.0007
10	Edo 60 mg QD	8 時間	A 法	-65.63 (8)	-28.67(3)	0.0121

a: Wilcoxon 順位和検定、有意水準両側 0.05

コホート2及び3において、本薬投与後の1/6及び1/8例にADAが検出されたが、中和抗体は認められなかった。なお、本薬投与前、並びに本薬投与後のコホート2及び3以外のコホートではいずれの被験者においてもADAは検出されなかった。

ADA が検出された被験者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ (コホート 2:336 μ g·h/mL、コホート 3:570 μ g·h/mL) は、各コホートでの $AUC_{0-\infty}$ の平均値(表 20)と大きく異ならなかった。

6.2.1.3 PK-PD解析(CTD 5.3.3.5-1)

FXa 阻害薬 (Api、Riv 又は Edo) を使用した外国人健康被験者を対象とした臨床試験 (12-502 試験 6) の PK データ (Api: 36 例、Riv: 30 例、Edo: 18 例)を用いて、本薬の血漿中濃度と各 FXa 阻害薬に対する本薬の抗 FXa 活性の低下作用の用量反応性を明らかにすることを目的とした PK-PD 解析を実施した (NONMEM version 7.2)。

本薬及び FXa 阻害薬の結合モデルは、図 2 のとおりであり、本薬の PK は線形 2-コンパートメントモデルで、FXa 阻害薬の PK は本薬投与後の血漿中総濃度の上昇に関与する末梢コンパートメントを追加で考慮した 1 次吸収過程を伴う線形 3-コンパートメントモデルで記述した。なお、共変量探索は実施していない。

^{6) 12-502} 試験は 4 つのモジュールから構成される。いずれのモジュールでも FXa 阻害薬を 6 日間反復経口投与し、本薬の初回ボーラス投与は FXa 阻害薬最終投与 3 時間後(モジュール 4 の③のみ 5 時間後)に終了するよう実施した。

モジュール 1: Api 5 mg BID 投与後、本薬又はプラセボを以下の①~⑥の用法・用量で静脈内投与した。

①90 mg ボーラス投与、②210 mg ボーラス投与、③420 mg ボーラス投与、④420 mg ボーラス投与し、続いて 180 mg を 4 mg/min の速度で 45 分間点滴静脈内投与、⑤420 mg ボーラス投与し、45 分後に 180 mg 再度ボーラス投与、⑥420 mg ボーラス投与し、続いて 480 mg を 4 mg/min の速度で 2 時間点滴静脈内投与

モジュール 2: Riv 20 mg QD 投与後、本薬又はプラセボを以下の①~⑤の用法・用量で静脈内投与した。

①210 mg ボーラス投与、②420 mg ボーラス投与、③600 mg ボーラス投与、④720 mg ボーラス投与し、続いて 240 mg を 4 mg/min の速度で 1 時間点滴静脈内投与、⑤800 mg ボーラス投与し、続いて 960 mg を 8 mg/min の速度で 2 時間点滴静脈内投与

モジュール 3: Eno 40 mg QD 投与後、本薬又はプラセボを以下の①~③の用法・用量で静脈内投与した。

①210 mg ボーラス投与、②420 mg ボーラス投与、③210 mg ボーラス投与(①とは異なる製剤を使用)

モジュール4: Edo 60 mg QD 投与後、本薬又はプラセボを以下の①~③の用法・用量で静脈内投与した。

① $600 \, \text{mg}$ ボーラス投与、② $800 \, \text{mg}$ ボーラス投与し、続いて $480 \, \text{mg}$ を $8 \, \text{mg/min}$ の速度で $1 \, \text{時間点滴静脈内投与、}$ $3 \, 800 \, \text{mg}$ ボーラス投与

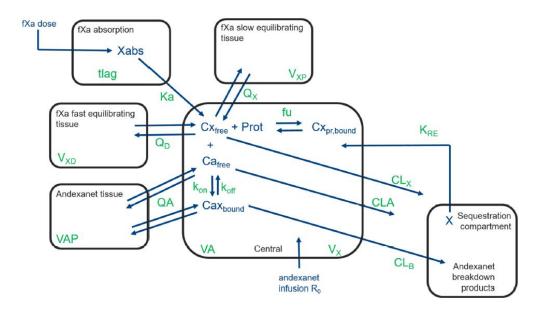


図2 本薬及びFXa 阻害薬の結合モデル

Cafree:本薬の血漿中非結合形濃度、Caxbound:本薬-FXa 阻害薬複合体の血漿中濃度、CLA:本薬(非結合形)の中央コンパートメントのクリアランス、CLB:本薬-FXa 阻害薬複合体の中央コンパートメントから隔離コンパートメントへのクリアランス、CLx: FXa 阻害薬(非結合形)の中央コンパートメントのクリアランス、Cxfree: FXa 阻害薬の血漿中非結合形濃度、Cxpr,bound: FXa 阻害薬の血漿中結合型濃度、fu:血漿タンパク非結合率、fXa: FXa 阻害薬、Ka: 吸収速度定数、koff:本薬と FXa 阻害薬の血漿中結合型濃度、fu:血漿タンパク非結合率、fXa: FXa 阻害薬、Ka: 吸収速度定数、koff:本薬と FXa 阻害薬間の解離速度定数、kon:本薬と FXa 阻害薬間の結合速度定数、Prot:血漿タンパク濃度、QA=本薬の中央コンパートメントー末梢コンパートメント間の移行クリアランス、QD=FXa 阻害薬(非結合形)の中央コンパートメントー末梢コンパートメントの間の移行クリアランス、KRE: FXa 阻害薬(非結合形)の隔離コンパートメントから中央コンパートメントへの移行速度、Qx: FXa 阻害薬(非結合形)の中央コンパートメントー末梢コンパートメント②間の移行クリアランス、Ro: 投与速度、tlag: 遅滞時間、VA:本薬の中央コンパートメントの分布容積、VAP:本薬の末梢コンパートメントの分布容積、Vx: FXa 阻害薬の末梢コンパートメントの分布容積、Vx: FXa 阻害薬の末梢コンパートメントの分布容積、VxD: FXa 阻害薬の末梢コンパートメントの分布容積、VxD: FXa 阻害薬の末梢コンパートメントの分布容積、X: 隔離コンパートメントにおける FXa 阻害薬の量、Xabs: 吸収組織コンパートメントにおける FXa 阻害薬の量、Xabs: 吸収組織コンパートメントにおける FXa 阻害薬の量、Xabs: 吸収組織コンパートメントにおける FXa 阻害薬の量

6.2.1.4 PPK解析(CTD 5.3.3.5-2)

PK-PD 解析(「6.2.1.3 PK-PD 解析」の項参照)に用いられた 12-502 試験と、日本人及び外国人健康被験者を対象とした臨床試験(11-501 試験、14-506 試験、16-508 試験及び 16-512 試験)における計 260 例から得られた 4911 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析を実施した。

PK-PD 解析で用いた構造モデルに基づき、PPK 解析における基本モデルを構築した。PPK 解析対象被験者の背景因子の分布として、性別は男性 169 例、女性 91 例、人種は白人 154 例、黒人・アフリカ系アメリカ人 50 例、アジア人 43 例(うち日本人 28 例)、アメリカ人・ネイティブアメリカ人 6 例、ハワイ人・Other Pacific Islander 1 例、使用された FXa 阻害薬は併用なし 24 例、Api110 例、Riv67 例、Edo59 例、使用製剤は製剤 I 90 例、製剤 II 48 例、製剤 III 22 例、申請製剤 100 例、年齢は 36 [19,70] 歳(中央値[最小値,最大値]、以下同様)、体重は 73.9 [51.1,109] kg、ベースライン時における CLcr は 128 [64.1,224] mL/min であった。最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対する体重、CLcr、使用製剤及び本薬 100 mg 超のボーラス投与の影響を、 V_d に対する体重、FXa 阻害薬の併用の有無及び本薬のボーラス投与時における 100 mg 毎の増加の影響を選択した。

最終モデルを用いたシミュレーションの結果、本薬を A 法又は B 法で投与したときの体重(四分位区分)別、使用製剤別、FXa 阻害薬の併用の有無別、腎機能別の PK パラメータ(AUC_{0-24h})はそれぞれ表 25 のとおりであった。

AUC_{0-24h} (µg·h/mL) 例数 A 法 B法 51.10~67.50 kg 66 244 (22.0%) 488 (22.0%) 67.50~73.90 kg 220 (23.5%) 体重 (四分位区分) 65 441 (23.5%) 别 73.90~82.95 kg 64 219 (22.4%) 439 (22.5%) 82.95~109.00 kg 189 (22.0%) 65 378 (22.0%) 製剤I 90 204 (20.6%) 408 (20.7%) 製剤Ⅱ 48 197 (23.3%) 395 (23.3%) 使用製剤別 製剤Ⅲ 22 214 (22.0%) 429 (22.0%) 申請製剤 100 242 (23.4%) 485 (23.5%) 併用なし 24 175 (18.5%) 351 (18.5%) 110 218 (25.1%) 436 (25.2%) FXa 阻害薬の併用 Api の有無別 Riv 67 225 (24.0%) 451 (24.1%) Edo 59 228 (20.1%) 457 (20.1%) 271 (30.0%) 腎機能別 (CLcr) 60 以上 90 未満 18 542 (30.0%) 90 以上 (mL/min) 242 214 (22.4%) 429 (22.4%)

表 25 本薬を A 法又は B 法で投与したときの PK パラメータ

平均值(CV%)

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の PK について

肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした本薬の臨床薬理試験は実施されていないが、申請者は、以下の点を考慮すると、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨説明している。

- ・ タンパク質製剤である本薬は肝代謝酵素により代謝されることはないと考えること。
- ・ 11-501 試験及び 12-502 試験で採取したすべての尿検体中において本薬未変化体は検出されなかったことから、未変化体としての本薬の消失に対する腎排泄の関与は小さいと考えられること。
- ・ PPK 解析において、ベースライン時の CL_{cr} は本薬の PK パラメータ (CL) に対して有意な影響を及ぼす共変量として選択されたが、PPK 解析により腎機能別の本薬の PK パラメータを推定した結果、集団間で大きな違いは認められなかったこと (「6.2.1.4 PPK 解析」の項参照)。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 製剤間の PK 及び PD について

ANNEXA-4 試験では製造工程の異なる原薬を用いた製剤(製剤 II、製剤 III 及び申請製剤)が用いられた(表 13)。申請者は、それらの製剤の違いによる本薬の PK 及び PD への影響について、以下のように説明した。製剤 II から製剤 III への変更については、原薬の製造工程等に大きな変更はなく、品質特性に関する同等性/同質性が確認されている。一方、製剤 III から申請製剤への変更については、原薬の製造工程の大幅な変更であったことから、製剤間の PK 及び PD の同等性を評価することを目的としてそれぞれ適切に症例数設計された臨床試験(19-514 試験及び 16-512 試験)を実施することとした。19-514 試験では、製剤 III 投与時に対する申請製剤投与時の本薬の PK パラメータ(C_{max} 、AU $C_{0-\infty}$ 、AU C_{last})の幾何平均比の 90% CI が、16-512 試験では、製剤 III 投与時に対する申請製剤投与時の本薬の PK パラメータ(C_{max} 、AU $C_{0-\infty}$ 、AU C_{last})の表の下均比の 90% CI が、16-512 試験では、製剤 III 投与時に対する申請製剤投与時の抗 FX a 活性のベースラインから最低値までの変化率の比が、事前に規定した基準($0.8\sim1.25$)の範囲内であり(表 16 及び表 18)、製剤 III と申請製剤の PK 及び PD の同等性が示された。

また、ANNEXA-4 試験における製剤Ⅱ/製剤Ⅲ投与例及び申請製剤投与例での主要評価項目(抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率及び有効な止血効果が認められた被験者割合)の結果(表 26)及び有害事象の発現割合(表 27)は、製剤間で大きく異ならなかった。

表 26 ANNEXA-4 試験の製剤 II / 製剤 III 投与例及び申請製剤投与例における主要評価項目の結果 (有効性解析対象集団)

		製剤Ⅱ/製剤Ⅲ	申請製剤
サロン 近世のか コニノンのと見ば	Api	-89.7±12.75 (87 例)	-92.1±6.64 (85 例)
抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率(%) 平均値±標準偏差(解析対象例数)	Riv	-81.7±24.66 (75 例)	-92.6±10.38 (55 例)
十均但工保华佣左(胜例对象例数)	Edo	-60.9±30.31 (2 例)	-66.2±27.74 (26 例)
有効な止血効果が認められた被験者	Api	83.5 (71/85)	75.0 (63/84)
割合 (%)	Riv	80.0 (60/75)	80.8 (42/52)
(発現例数/解析対象例数)	Edo	50.0 (1/2)	80.8 (21/26)

表 27 ANNEXA-4 試験の製剤 II / 製剤 III 投与例及び申請製剤投与例における有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	製剤Ⅱ/製剤Ⅲ (236 例)	申請製剤 (241 例)
すべての有害事象	67.8 (160)	77.2 (186)
本薬との関連ありと判断された有害事象	10.6 (25)	13.3 (32)
重篤な有害事象	38.6 (91)	45.2 (109)
本薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	5.5 (13)	8.7 (21)
血栓性事象	10.6 (25)	10.4 (25)
重度又は重篤な注入に伴う反応	0.4 (1)	0 (0)
死亡	14.0 (33)	19.9 (48)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。FXa 阻害薬の投与中に急性大出血を発現した患者を対象とした ANNEXA-4 試験では、製造工程の異なる原薬を用いた複数の製剤(製剤II、製剤III及び申請製剤)が使用されたが、製剤間のPKの同等性を評価することを目的として計画された 19-514 試験では製剤IIIと申請製剤の間で PK の同等性が示されたこと、16-512 試験では製剤IIIと申請製剤の間及び製剤IIIと申請製剤の間で抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率の同等性が示されたこと、及び ANNEXA-4 試験における主要評価項目の結果に製剤間で大きな違いはなく、ANNEXA-4 試験における有害事象の発現割合に製剤間で臨床的に問題となる違いは認められなかったことを踏まえ、ANNEXA-4 試験において製造工程の異なる原薬を用いた製剤が用いられたことは当該試験における有効性及び安全性の結果を評価する上で大きな問題とはならないと判断する。

6.R.2 PK 及び **PD** の国内外差について

申請者は、本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。本薬の PK について、16-508 試験のコホート 1 及びコホート 5 における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\infty}$ の幾何平均値は類似しており(「6.2.1.2 日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験」の項参照)、本薬の PK について日本人と外国人の間で大きな差異は認められなかった。また、PPK 解析を用いて日本人及び外国

人に本薬を A 法又は B 法で投与したときの本薬の PK パラメータの推定値を比較検討した結果から、日本人と外国人の間で本薬の曝露量 ($AUC_{0.24h}$) に大きな差異は認められなかった(表 28)。 PD について、 16-508 試験のコホート 1 及びコホート 5 における抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率は類似しており(「6.2.1.2 日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験」の項参照)、限られた条件下での検討であるものの本薬の PD について日本人と外国人の間で大きな差異は認められなかった。

以上より、本薬の PK 及び PD に国内外差はないと考える。

表 28 本薬を A 法又は B 法で投与したときの本薬の PK パラメータ(推定値)

	例数	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)		
	りり女人	A 法	B 法	
日本人	28	245 ± 41.5	492 ± 83.2	
外国人	232	215 ± 53.0	430 ± 106	

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の PK 及び PD について国内外差は示されていないと判断する。

6.R.3 本薬投与後の FXa 阻害薬の血漿中濃度推移について

申請者は、本薬投与後の FXa 阻害薬の血漿中濃度推移について、以下のように説明した。16-508 試験のコホート 1~3 において、各 FXa 阻害薬の血漿中総濃度は本薬のボーラス投与終了後以降の測定時点のほとんどでプラセボ群よりも本薬群で高い値を示したが(表 21~23)、これは本薬投与後に FXa 阻害薬の血漿中非結合形濃度が低下した結果、末梢組織と血漿における FXa 阻害薬の濃度平衡が崩れ、末梢組織から血漿へ FXa 阻害薬の再分布が生じたことによるものと考えた。また、16-508 試験のコホート 1~3 において、各 FXa 阻害薬の血漿中非結合形濃度は本薬持続投与終了数時間後に上昇し、プラセボ群と比較して本薬群で高値となる時点が認められたが(表 21~23)、これは本薬の血漿中からの消失が FXa 阻害薬よりも速やかであるために、本薬と結合できない非結合形の FXa 阻害薬が経時的に増加したこと、及び本薬と複合体を形成している FXa 阻害薬は代謝や排泄を受けないことが原因と考えた。

本薬投与後にこのような FXa 阻害薬の濃度推移が認められたことに関して、以下の点を踏まえると、安全性上問題とはならないと考える。

- ・ 本薬投与後にみられた各 FXa 阻害薬の血漿中総濃度のベースライン時からの増加については、FXa 阻害薬の血漿中非結合形濃度は本薬投与後に速やかに低下していること
- ・ 本薬の消失に伴ってみられた FXa 阻害薬の血漿中非結合形濃度の上昇については、一度安定した血 栓が形成されれば抗 FXa 活性が再上昇しても再出血につながることはないと考えること

機構は、以下のように考える。本薬投与後のFXa 阻害薬の濃度推移の機序に関する申請者の考察には一定の合理性があると判断する。その上で、本薬と複合体を形成しているFXa 阻害薬はFXa に結合できず抗凝固作用を示さないと考えられることから、本薬投与後にみられたFXa 阻害薬の血漿中総濃度の上昇に安全性上の問題は想定されない。一方、FXa に結合して抗凝固作用を発揮する非結合形のFXa 阻害薬は、血漿中で本薬投与後に速やかに低下した後、本薬の消失に伴い抗FXa 活性とともにプラセボ投与時と同程度以上まで上昇することが示されていることから、本薬投与後の出血の継続及び再出血のリスクについては「7.R.2.2 ANNEXA-4 試験における本薬の有効性について」の項で引き続き検討する。

6.R.4 ANNEXA-4 試験における用法・用量の設定根拠について

6.R.4.1 用法の設定根拠について

申請者は、ANNEXA-4試験における本薬の用法としてボーラス投与と持続投与を組み合わせた根拠について、以下のように説明した。各FXa阻害薬の血中濃度やFXa活性をリアルタイムに評価する方法が確立されていない現在の医療環境下において、ボーラス投与による速やかな効果発現に加え、持続投与によりFXa阻害薬に対して十分なモル等量以上の本薬が存在する状態を維持することで、実臨床における患者の多様な状況への対応が可能となると考えた。実際に、外国人健康被験者にApi、Riv及びEdo投与後に、本薬をボーラス投与のみ又はボーラス投与後に持続投与したとき、ボーラス投与のみでは投与終了後に抗FXa活性が速やかに回復した一方で、ボーラス投与後に持続投与した場合では持続投与終了時まで抗FXa活性の低下が維持されていた(12-502試験のモジュール16)、14-503試験及び14-504試験か)。また、FXa阻害薬が投与された健康被験者を対象とした臨床試験の併合解析®において、有害事象の発現割合は、ボーラス投与併合群で58.7%(84/143例)、ボーラス投与+持続投与併合群で40.5%(111/274例)であり、用法間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いは認められなかった。以上より、FXa阻害薬の抗凝固作用を速やかにかつ確実に中和することがより期待できる用法として、ボーラス投与と持続投与を組み合わせたことは妥当と考える。

ボーラス投与の投与速度については、外国人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験 (11-501 試験) において、本薬 600 mg を 10 分間かけてボーラス投与したときに忍容できない有害事象 (注入に伴う反応) が発現したが、投与速度を 60 mg/分から 30 mg/分に変更することで症状が軽減したことから、速やかな中和効果の発現と忍容性のバランスを考慮し、最大 30 mg/分とした。また、本薬の持続投与の投与時間については、臨床現場で想定される止血のために必要な処置を完了するまでの間、本薬のボーラス投与による抗 FXa 活性の中和効果を維持できるよう 2 時間とした。

機構は、致死的又は重篤な出血を呈している患者に対して緊急時に使用し速やかな効果発現が必要な中和剤という本薬の臨床的位置付け、直接作用型 FXa 阻害薬投与時の出血リスクを適切に評価できる凝固パラメータは確立していない医療環境、実臨床下での患者の多様性等を踏まえて、本薬の用法について、抗凝固作用の中和効果を速やかに発揮し、かつ一定期間維持する目的でボーラス投与と持続投与を組み合わせたことには一定の合理性があると考える。

6.R.4.2 用量の設定根拠について

申請者は、ANNEXA-4 試験における本薬の検討用量の設定根拠について、以下のように説明した。ANNEXA-4 試験(改訂第4版)における本薬の検討用量は、米国での既承認の FXa 阻害薬の承認用法・用量に対して確実な中和効果を発揮することに加え、緊急時の投与が想定される実臨床において必要以上に複雑な用法となることを回避するため、2 種類の用法・用量を設定することとした。その上で、構築した本薬の PK-PD モデル (「6.2.1.3 PK-PD 解析」の項参照)に基づき、①本薬のボーラス投与の投

^{7) 14-503} 試験: Api が投与された外国人健康被験者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験、14-504 試験: Riv が投与された外国人健康被験者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験

 $^{^{8)}}$ FXa 阻害薬が投与された外国人健康被験者を対象とした 6 試験(14-506 試験、12-502 試験、14-503 試験、14-504 試験、16-512 試験及び 16-508 試験)について、プラセボ群(156 例)、本薬のボーラス投与併合群(90 mg 又は 210 mg(30 例)、 400 (62 例)、 600 (800 mg(51 例))、本薬のボーラス+持続投与併合群(400 (400~ 420 mg +持続投与(128 例))別の解析が実施された。

与量(50~1200 mg)、本薬の 2 時間点滴静注時の投与速度(0~12 mg/min)をそれぞれ変更した様々な条件下で、FXa 阻害薬投与後の抗 FXa 活性に対する本薬の中和効果を予測したシミュレーションの結果、及び②抗 FXa 活性をベースラインから 80%又は 90%低下、トラフレベル以下及び 20 ng/mL 以下に低下させるために必要な本薬のボーラス投与の投与量及び 2 時間点滴静注時の投与速度を、各 FXa 阻害薬の投与量(Api 5 mg BID 及び 10 mg BID、Riv 10 mg QD、20 mg QD 及び 15 mg BID、並びに Edo 30 mg QD 及び 60 mg QD)及び各 FXa 阻害薬の最終投与からの経過時間(3~16 時間)ごとに予測したシミュレーションの結果を踏まえ、ANNEXA-4 試験における本薬の検討用法・用量として、各 FXa 阻害薬の投与量及び各 FXa 阻害薬の最終投与からの経過時間ごとに、表 29 のとおり設定することが適切と考えた。

表 29 各 FXa 阻害薬に対する本薬の用法・用量

	FXa阻害薬の最終搭	と与からの経過時間					
	8 時間未満	8 時間以上					
Api 5 mg BID	A 法						
Api 10 mg BID	B 法						
Riv 10 mg QD	A 法						
Riv 20 mg QD	B 法	A 法					
Riv 15 mg BID	B 法						
Edo 30 mg QD	B 法						
Edo 60 mg QD	B 法						

さらに、PK-PD モデルを用いて、外国人健康被験者に各 FXa 阻害薬最終投与 3、4、5、6、8、10、12、14 及び 16 時間後⁹⁾ に本薬を表 29 に示す用法・用量で静脈内投与したときの EOB 及び EOI での抗 FXa 活性のベースラインからの低下率をそれぞれシミュレーションし、各 FXa 阻害薬に対して十分な抗 FXa 活性が得られるか検討した。当該シミュレーションを実施するにあたり、本薬投与による抗 FXa 活性のベースラインからの低下率の目標値については、健康被験者を対象とした 12-502 試験において、各 FXa 阻害薬の投与により低下した内因性トロンビン産生能が大部分の被験者で本薬投与後にベースライン値 まで回復したときの抗 FXa 活性のベースラインからの低下率(表 30)に基づき、Api 及び Riv では 80% 以上、Edo では 70%以上と設定した。なお、トロンビンはフィブリン生成に至る凝固経路の最終段階に働くプロテアーゼであり、内因性トロンビン産生能は凝固能に関する生理学的に重要な指標であること から、内因性トロンビン産生能の回復を指標として、本薬投与による抗 FXa 活性のベースラインからの低下率の目標値を設定することは妥当と考える。その結果、いずれの FXa 阻害薬投与群においても、各 FXa 阻害薬に対して目標とする抗 FXa 活性のベースラインからの低下率を達成することが示唆された。

 $^{^{9}}$ PK-PD モデル解析の結果、Api 及び Riv の t_{max} はいずれも 3 時間、Edo の t_{max} は 1.5 時間であることが示されており、各 FXa 阻害薬の薬理作用(抗 FXa 活性)はそれぞれの t_{max} 以後の時点で最大に達することが想定されたことから、各 FXa 阻害薬の投与量に対する本薬の必要投与量を推定するために、各 FXa 阻害薬の投与 3 時間以後でのシミュレーションが 実施された。

表 30 各 FXa 阻害薬の投与 3 時間後に本薬を A 法又は B 法で投与したときの 抗 FXa 活性のベースラインからの変化率 (12-502 試験 ⁶⁾)

	本薬の用法・用量	ボーラス投与終了時(EOB) におけ る抗 FXa 活性の変化率(%)	内因性トロンビン産生能がベースラ イン値まで回復した被験者割合(%)	
	在来。7011A 711重	(平均値±標準偏差)	(達成被験者数/解析対象例数)	
	90 mg	-67.79 ± 7.73	67 (4/6)	
	210 mg	-78.51 ± 3.82	83 (5/6)	
Api	420 mg	-95.04 ± 1.38	100 (6/6)	
5 mg BID	$420 \text{ mg} + 4 \text{ mg/min} \times 45 \text{ min}$	-94.03 ± 1.87	100 (6/6)	
DID	420 mg + 180 mg	-93.07 ± 1.77	83 (5/6)	
	$420 \text{ mg} + 4 \text{ mg/min} \times 2 \text{ h}$	-92.82 ± 1.27	100 (6/6)	
	210 mg	-18.09 ± 23.92	0 (0/6)	
Riv	420 mg	-50.59 ± 22.06	33 (2/6)	
20 mg	600 mg	-75.26 ± 19.07	50 (3/6)	
QD	$720 \text{ mg} + 4 \text{ mg/min} \times 1 \text{ h}$	-88.91 ± 6.10	100 (6/6)	
	$800 \text{ mg} + 8 \text{ mg/min} \times 2 \text{ h}$	-92.72 ± 3.08	83 (5/6)	
Edo	600 mg	-51.71 ± 15.95	17 (1/6)	
60 mg	$800 \text{ mg} + 8 \text{ mg/min} \times 1 \text{ h}$	-72.60 ± 8.35	100 (6/6)	
QD	800 mg	-82.04 ± 6.66	100 (6/6)	

以上より、ANNEXA-4 試験(改訂第 4 版)の非日本人における本薬の用法・用量を表 31 のとおり設定した。

FXa 阻害薬の最終投与からの経過時間 FXa 阻害薬 FXa 阻害薬の用量 の種類 8 時間未満又は不明 8 時間以上 5 mg 以下 A 法 Api 5 mg 超又は不明 B 法 10 mg 以下 A 法 A 法 Riv 10 mg 超又は不明 B 法 30 mg 未満 A 法 Edo 30 mg 以上又は不明 B 法

表 31 ANNEXA-4 試験の非日本人における本薬の用法・用量

また、日本人における各 FXa 阻害薬に対する本薬の用法・用量については、以下のように検討した。 Api について、その PK に臨床的に意味のある国内外差はないことが示されており(CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2018; 7: 728-38)、国内外で承認用法・用量は同様であることから、Api に対する本薬の用法・用量は ANNEXA-4 試験の全体集団と同一の用法・用量とした。なお、16-508 試験において、Api 5 mg BID の最終投与 3 時間後若しくは Api 10 mg BID の最終投与 8 時間後に本薬を A 法で、又は Api 10 mg BID の最終投与 3 時間後に本薬を B 法で投与したとき(コホート 1、6 及び 8)、EOB 時点で抗 FXa 活性の低下が認められ、EOI まで持続した。

Riv について、日本人 NVAF 患者に 15 mg QD 投与したときの Riv の曝露量が白人に 20 mg QD で投与したときの曝露量に相当することが示されており (Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28: 59-70)、国内外での承認用法・用量は異なっている。しかしながら、ANNEXA-4 試験では FXa 阻害薬の最終投与からの経過時間が 8 時間未満の場合は Riv 10 mg 超に対して本薬の用法・用量として B 法を選択することから、Riv の PK の国内外差は本薬の用量設定に影響しないと考えた。また、本邦における Riv の用法・用量として、腎機能障害を有する患者に対しては、腎機能の程度に応じて 10 mg QD に減量することが規定されており、腎機能障害を有する日本人患者に Riv 10 mg を投与したときの曝露量は腎機能が正常な日本

人患者に 15 mg を投与したときに相当することが示されていることから (Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28: 321-31) 、10 mg に減量して投与されている場合も本薬の用法・用量は B 法とすることが適切と考える。したがって、日本人においては Riv のいずれの承認用法・用量に対しても、最終投与から 8 時間未満では B 法、8 時間以上では A 法を選択することとした。なお、16-508 試験において、Riv 15 mg BID の最終投与 4 時間後に本薬を B 法で、又は Riv 15 mg BID の最終投与 8 時間後に本薬を A 法で投与したとき (コホート 2 及び 9) 、EOB 時点で抗 FXa 活性の低下が認められ、EOI まで持続した。

Edo について、NVAF及び VTEt に対する国内外の承認用法・用量は同様であり、国内ではこれらの適 応症において体重、腎機能及び P 糖タンパク質阻害剤との併用を考慮して 30 mg QD が投与され、その ときの Edo の曝露量は減量因子を有さない患者に 30 mg QD を投与した場合と比較して増加することが 報告されている。したがって、VTEp(下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制)以外の適 応症に対して Edo 30 mg 以上が投与され、Edo の最終投与からの経過時間が 8 時間未満の場合は、本薬 の用法・用法として B 法が推奨される。なお、16-508 試験において、Edo 60 mg QD の最終投与 3 時間後 又は 90 分後に本薬を B 法で(コホート 3 及び 4)、Edo 30 mg QD の最終投与 90 分後に本薬を A 法で (コホート7)、Edo $60 \, \text{mg} \, \text{QD} \,$ の最終投与 $8 \, \text{時間後に本薬を A 法で (コホート <math>10) \,$ 投与したとき、コホ ート 3、4 及び 10 においては EOB 時点で抗 FXa 活性の低下が認められ、EOI まで持続した。一方で、 コホート 7 の本薬群では主要評価項目である EOI 最低値では抗 FXa 活性低下率についてはプラセボ群 との間に統計学的有意差が認められなかったが、EOB 最低値ではプラセボ群より抗 FXa 活性が有意に 低く、いずれのコホートの本薬群においても全例で内因性トロンビン産生能がベースライン以上に回復 した。また、Edo については本邦でのみ VTEp (下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制) の適応を有し、当該患者では入院中に限って使用されると考えられ、ANNEXA-4 試験では VTEp(下肢 整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制) に対して Edo 30 mg を使用している患者は登録されな いことが想定されたため、NVAF又は VTEt に対して通常用量(60 mg)又は減量用量(30 mg)を投与 されている患者を想定し、Edo の最終投与時の投与量が 30 mg 以上の場合 (8 時間未満又は不明) の本 薬の用法・用量はB法を用いることとした。

機構は、以下のように考える。本薬の用法・用量について、構築した本薬のPK-PDモデル(「6.2.1.3 PK-PD解析」の項参照)に基づき、既承認の直接作用型FXa阻害薬の主な承認用法・用量に対して確実な中和効果が期待でき、かつ不要な曝露を可能な限り避ける観点から、2種類の用法・用量を設定したことは妥当と判断する。また、本薬のPK-PDモデル(「6.2.1.3 PK-PD解析」の項参照)に基づくシミュレーションの結果、各FXa阻害薬の最終投与時の1回投与量及び最終投与時からの経過時間に応じてA法及びB法を選択したこと、非日本人及び日本人のそれぞれにおいて各FXa阻害薬のtmax付近で設定された用法・用量の本薬を投与したときに、概ね目標とする抗FXa活性の低下が認められると推測されたこと等から、試験計画時点において利用可能な情報に基づき、ANNEXA-4試験の非日本人及び日本人患者における検討用法・用量を設定したことには一定の合理性があると考える。しかしながら、健康被験者における内因性トロンビン産生能のベースラインへの回復を目安に設定した抗FXa活性変化率の目標値と止血達成等の臨床的有用性との関連性は不明であることから、設定された用法・用量の妥当性については、ANNEXA-4試験の結果も踏まえて「7.R.3 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 32 に示す 3 試験が提出された (PK 及び PD については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照)。

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
参考	海外	11-501 試験	I	健康成人		本薬 $30~\rm mg$ 、 $90~\rm mg$ 、 $300~\rm mg$ 、 $600~\rm mg$ 、 $990~\rm mg$ 又はプラセボを単回静脈内投与。	安全性 PK、PD
評価	海外	16-508 試験	II	健康成人	108 例	FXa 阻害薬の最終投与 1.5、3、4 又は 8 時間後に、本薬又はプラセボを以下の用法・用量で投与。 ・ A 法:本薬 400 mg 又はプラセボを静脈内ボーラス投与後、本薬 480 mg 又はプラセボを 120 分間かけて点滴静脈内投与 ・ B 法:本薬 800 mg 又はプラセボを静脈内ボーラス投与後、本薬 960 mg 又はプラセボを 120 分間かけて点滴静脈内投与	安全性 PK、PD
	国際 共同	14-505 試験 (2020 年 6 月 30 日デ ータカット オフ)	IIIb/ IV	FXa 阻害薬による治療中に急性大出血を発現した患者	477 例	FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、本薬を以下の用法・用量で投与。 A 法:本薬 400 mg を静脈内ボーラス投与後、本薬 480 mg を 120 分間かけて点滴静脈内投与 B 法:本薬 800 mg を静脈内ボーラス投与後、本薬 960 mg を 120 分間かけて点滴静脈内投与	有効性 安全性 PK

表 32 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

また、以下の記載においては、特に断りのない限り、下記の用法・用量を A 法及び B 法と記載する。

A 法: 本薬 400 mg を 30 mg/min の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/min の速度で 2 時間静脈 内投与する。

B 法: 本薬 800 mg を 30 mg/min の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/min の速度で 2 時間静脈 内投与する。

7.1 海外第I相試験(11-501 試験、CTD 5.3.1.1-1(参考資料)、実施期間 2012 年 6 月~8 月)

本薬の静脈内投与時の安全性、PK及びPDの検討を目的として、外国人健康被験者を対象に、本薬30 mg、90 mg、300 mg、600 mg、990 mg又はプラセボを10分間かけて単回静脈内投与する無作為化二重盲検比較試験が、米国1施設で実施された(目標被験者数:40例(各コホート本薬群6例、プラセボ群2例))。

組み入れられた 32 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。なお、本薬 600 mg までの投与で D-ダイマー、F1+2 及び TAT の増加が認められたことから、本薬 990 mg 投与コホートへの移行は行われなかった。

安全性について、プラセボ群の 4/8 例(顔面骨骨折、カテーテル留置部位紅斑・血管穿刺部位血腫、血管穿刺部位疼痛・血管穿刺部位血腫、上気道感染)、本薬 30 mg 群の 3/6 例(体位性めまい・体温変動感・頭痛、肺炎、カテーテル留置部位浮腫・カテーテル留置部位関連反応・カテーテル留置部位疼痛・頭痛・悪心)、90 mg 群の 5/6 例(頭痛、注入に伴う反応・背部痛、注入に伴う反応、筋肉痛、カテーテル留置部位出血)、300 mg 群の 3/6 例(頭痛・発熱、血管穿刺部位血腫、傾眠・下腹部痛・好中球数減少)、600 mg 群の 2/6 例(注入に伴う反応・血管穿刺部位血腫・腹痛・悪心・嘔吐、ALT 増加・AST 増

加・血中クレアチンホスホキナーゼ増加・自然流産)に認められた。重篤な有害事象は、本薬 30 mg 群 の 1/6 例 (肺炎) に認められたが、治験薬との関連はなしと判断された。死亡に至った有害事象は認められなかった。

注入に伴う反応が 3 例 15 件に認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断された。本薬 90 mg 群の 2 例はいずれも治験薬の投与中止に至り、本薬 600 mg 群の最初の 1 例は治験薬の投与速度の変更を要し (60 mg/分→30 mg/分)、以降の被験者では 20 分間かけて静脈内投与することに変更された。

7.2 海外第II相試験(16-508 試験、CTD 5.3.5.1-4、5.3.5.1-5、実施期間 2017 年 9 月~2019 年 8 月)

16-508 試験は、2 パートで構成され、日本人及び白人健康成人を対象に米国 1 施設で実施された。

パート1は、日本人における本薬の静脈内投与時の安全性、PK及びPD並びに外国人との類似性の検討を目的として、本薬又はプラセボを投与する無作為化二重盲検比較試験とされた(目標被験者数:日本人42例、外国人9例)。パート2は、パート1とは異なる用量又は投与時期で本薬を投与した場合の日本人における安全性、PK及びPDの検討を目的として、本薬又はプラセボを投与する無作為化二重盲検比較試験とされた(目標被験者数:57例)。いずれのコホートにおいてもFXa阻害薬をDay 1~6に経口投与し、Day 6の朝投与後に本薬(A法又はB法)又はプラセボを静脈内投与することとされ、各コホートにおける用法・用量は、表33のとおりであった。

パート	コホート	対象	FXa 阻害薬の用法・用量	FXa 阻害薬最終投与	本薬の	被験者数
ハート	コホート		「FAa 阻舌楽の用伝・用里	からの経過時間	用法・用量	(本薬群、プラセボ群)
	1	日本人	Api 5 mg BID	3 時間	A 法	6 例、3 例
	2	日本人	Riv 15 mg BID	4 時間	B 法	6 例、3 例
1	3	日本人	Edo 60 mg QD	3 時間	B 法	8 例、4 例
	4	日本人	Edo 60 mg QD	90分	B 法	8 例、4 例
	5	白人	Api 5 mg BID	3 時間	A 法	6 例、3 例
	6	日本人	Api 10 mg BID	3 時間	B 法	6 例、3 例
	7	日本人	Edo 30 mg QD	90分	A 法	8 例、4 例
2	8	日本人	Api 10 mg BID	8 時間	A 法	6 例、3 例
	9	日本人	Riv 15 mg BID	8 時間	A 法	10 例、5 例
	10	日本人	Edo 60 mg QD	8 時間	A 法	8 例、4 例

表 33 16-508 試験における本薬の用法・用量

パート1に組み入れられた51例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例はコホート4の本薬群の1例(被験者の判断)であった。パート2に組み入れられた57例のうち56例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は、コホート6の本薬群の1例(追跡不能)であった。

パート1における有害事象は、コホート1の本薬群(A 法)の 1/6 例(嘔吐)、プラセボ群の 2/3 例(カテーテル留置部位疼痛、四肢痛・片頭痛)、コホート2の本薬群(B 法)の 3/6 例(膿疱性皮疹、変形性関節症、口腔咽頭痛・静脈炎・肉離れ・筋痙縮・肋軟骨炎)、プラセボ群の 1/3 例(接触性皮膚炎)、コホート3の本薬群(B 法)の 1/8 例(頭痛)、プラセボ群の 1/4 例(皮膚乾燥)、コホート4の本薬群(B 法)の 3/8 例(上咽頭炎、咽頭炎、足骨折)、プラセボ群の 1/4 例(口腔ヘルペス)、コホート5の本薬群(A 法)の 4/6 例(頭痛、注入部位疼痛・副鼻腔炎、関節痛、頭痛・腎結石症)、プラセボ群の 0/3 例に認められた。重篤な有害事象がコホート5の本薬群の 1/6 例(腎結石症)に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

パート 2 における有害事象は、コホート 6 の本薬群(B 法)の 2/6 例(上腹部痛、上気道感染・浮動性めまい)、プラセボ群の 1/3 例(末梢性ニューロパチー)、コホート 7 の本薬群(A 法)の 2/8 例(カテーテル留置部位疼痛、発疹)、プラセボ群の 0/4 例、コホート 8 の本薬群(A 法)の 3/6 例(下痢・アフタ性潰瘍・湿疹、血管穿刺部位出血、下痢)、プラセボ群 0/3 例、コホート 9 の本薬群(A 法)の 2/10 例(筋肉痛、頭痛)、プラセボ群 0/5 例、コホート 10 の本薬群(A 法)の 1/8 例(点状出血)、プラセボ群の 0/4 例に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3 国際共同第IIIb/IV相試験(ANNEXA-4 試験)(14-505 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2015 年 4 月 ~継続中、データカットオフ日:2020 年 6 月 30 日)

FXa 阻害薬の抗凝固作用に対する本薬の中和効果及び止血効果、並びに安全性等の評価を目的として、 非盲検非対照試験が、9 カ国 102 施設で実施中である。承認申請時には、2020 年 6 月 30 日時点のデータ を基にした中間集計結果が提出された。なお、目標被験者数¹⁰⁾ は、500 例とされた。

主な選択基準は、本薬投与前 18 時間以内に、Api、Riv、Edo 又は Eno¹¹⁾ のいずれか 1 剤を投与された 又は投与されたと考えられ、以下のうち 1 つ以上を満たし、緊急に抗凝固作用の無効化を要する急性の 顕性大出血を呈する 18 歳以上の患者とされた。なお、出血が頭蓋内又は脊髄内の患者は CT 又は MRI 検査で出血が確認されていることとされ、頭蓋内出血の患者では画像評価後 2 時間以内に本薬の投与開始が見込めることとされた。

- ・ 生命を脅かす可能性のある急性の顕性出血。例えば、血行動態悪化の徴候又は症状として、他に説明のつかない重度の低血圧、皮膚灌流圧低下、精神錯乱、尿量減少等を呈する場合。
- ・ ヘモグロビン値の2g/dL以上の減少又はヘモグロビンのベースライン値が不明な場合にはヘモグロビン値8g/dL以下の急性の顕性出血。
- 重要部位又は臓器(心囊内、頭蓋内又は脊髄内等)での急性出血。

主な除外基準は、侵襲性がごくわずかな手術又は手技を除き、本薬投与終了後 12 時間以内に手術を受ける予定の患者、視認できる出血、筋骨格系出血又は関節内出血を有する患者¹²⁾、Glasgow Coma Scale スコア 7 点未満又は脳内血腫容積の推定値が CT 又は MRI 評価で 60 cc 超の頭蓋内出血患者、スクリーニング前 2 週間以内に血栓性事象(静脈血栓塞栓症、心筋梗塞、播種性血管内凝固、脳血管発作、一過性脳虚血発作、不安定狭心症による入院又は重度の末梢血管疾患)の診断を受けた患者、スクリーニング前 7 日以内にビタミン K 拮抗薬、ダビガトラン、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VIIa 因子製剤、全血製剤又は血漿分画製剤のいずれかを投与された患者等とされた。

39

¹⁰⁾ 主要評価項目の1つである有効な止血効果が得られる被験者割合を61%と仮定し、両側95%CIの下限が50%を上回る確率が80%となる被験者数は162例、約35%が有効性解析対象集団から除外されると予想して必要登録被験者数を250例とした。試験実施中(20■年 ■ 月 ■ 日、改訂第4版)に、頭蓋内出血患者を110例以上登録するために目標被験者数が350例に変更され、さらに20■ 年 ■ 月 ■ 日(改訂第6版)に、Edo及びEno投与患者並びに日本人被験者をより多く登録するために目標被験者数が500例に変更された。

¹¹⁾ 本試験ではベースライン時に十分な抗 FXa 活性を有する患者を組み入れるため、Eno の投与量が 1 mg/kg/日以上の患者が対象とされ、当該用量は本邦では未承認であることから、本邦では Eno 投与後の急性大出血患者は組み入れられなかった。また、本邦では、Edo の最終投与時の1回投与量が 30 mg 以上の患者が対象とされた。

^{12) 20} 年 ■ 月 ■ 日 (改訂第 4 版) において、主観によるバイアスをより排除するために、主観的評価への依存度が高いと考えられた視認できる出血、筋骨格系出血又は関節内出血を有する患者は除外することとされた。

用法・用量は、FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量及び最終投与からの経過時間に応じて、本薬をA 法又はB 法で投与することとされた¹³ (表 34)。また、最初の本薬投与(ボーラス投与+持続投与)を完了した後に、組入れ時の出血と同じ部位又は別の部位で出血し、かつ追加投与の開始が最初の本薬投与終了後 24 時間以内になる場合には、本薬の追加投与の検討が可能とされた¹⁴⁾。追加投与時の本薬の用法・用量は、非日本人被験者では表 34 に従うこととされ、日本人被験者では A 法とされた。

		非日本人		日本人			
FXa 阻害 薬の種	FXa 阻害薬 の最終投与時	FXa 阻害薬の最終投与からの 経過時間		FXa 阻害薬 の最終投与時の	FXa 阻害薬の最 経過	最終投与からの 時間	
無り性類	の1回投与量	8 時間未満 又は不明	8 時間以上	1回投与量	8 時間未満 又は不明	8 時間以上	
	5 mg 以下	A 法		5 mg 以下	A 法		
Api	5 mg 超 又は不明	B法		5 mg 超 又は不明	B法		
	10 mg 以下	A 法	A 法	10 mg 以上 又は不明	B 法	A 法	
Riv	10 mg 超 又は不明	B法					
	30 mg 未満	A 法		30 mg 以上			
Edo	30 mg 以上 又は不明	I B / /- I		又は不明	B法		
	40 mg 以下	A 法					
Eno	40 mg 超 又は不明	B法					
不明	不明	B 法		不明	B 法	A 法	

表 34 本薬の用法・用量の選択基準

主要評価項目は、「抗 FXa 活性のベースライン(本薬投与直前の測定値)から最低値(本薬の静脈内ボーラス投与終了 5 分後から点滴静脈内投与終了 10 分後までの間の測定値のうち最低値)までの変化

■ 頭蓋内出血:

・ 脳内血腫:ベースラインに比べて、CT 又は MRI 反復スキャンによる血腫容積の 35% 超の増加

- ・ くも膜下出血:ベースラインに比べて、再密度部位を用いた最大厚の35%超の増加
- ・ 硬膜下血腫:ベースラインに比べて最大厚35%超の増加
- 心嚢内出血:反復エコー像に基づくベースラインに比べて、心嚢液貯留容積の10%以上の増加
- 脊髄出血:ベースラインに比べて、CT 又は MRI 反復スキャンによる血腫容積の 10%以上の増加
- 消化管/泌尿生殖器出血:補正ヘモグロビン及びヘマトクリット両方のベースラインからの 20%超の減少、かつ 1) 持続収縮期血圧が 90 mmHg 未満及び持続心拍数が 120 bpm 超の血行動態の悪化、又は 2) 内視鏡又は膀胱鏡手技中に肉眼で確認できる活動性出血のいずれか
- その他の視認できない出血: 反復画像診断に基づき、血腫容積のベースラインより 10%以上の増加、かつ補正へモグロビン及びヘマトクリット両方のベースラインからの 20%超の減少

¹³⁾ 試験計画時点において、Api 投与例及び Riv 投与例(最終投与からの経過時間が 7 時間超)では本薬 A 法、Riv 投与例(最終投与からの経過時間が 7 時間以下又は不明)及び Eno 投与例では本薬 B 法を投与することとされた。20 年 月 日 (改訂第 2 版) において、Edo 投与例が対象に追加され、Edo 投与例では本薬 B 法を投与することとされた。20 年 日 月 日 (改訂第 4 版) において、PK-PD モデルの更新に基づき、FXa 阻害薬の最終投与時からの経過時間のカットオフが 7 時間から 8 時間に変更され、各 FXa 阻害薬の最終投与時の 1 回投与量別の本薬の用法・用量が設定された。この時点での Edo 投与例に対する本薬の用法・用量は、Edo の最終投与時の 1 回投与量が 30 mg 以下では本薬 A 法、30 mg 超又は不明では本薬 B 法であった。20 乗 年 ■ 月 ■ 日 (改訂第 6 版) において、Edo 投与例に対する本薬の用法・用量が、Edo の最終投与時の 1 回投与量が 30 mg 未満では本薬 A 法、30 mg 以上又は不明では本薬 B 法に変更された。

^{14) 20■}年 目 月 目 日 (改訂第 4 版) において、本薬の初回投与終了後 24 時間以内に認められた以下の再出血に対する本薬の追加投与について規定が追加された。

率¹⁵⁾」及び「止血効果」の2つの項目とされた。止血効果については、下記の判定基準に基づき独立エンドポイント判定委員会が判定した「Excellent」又は「Good」が「有効」と定義された。

- 頭蓋内出血
- ・ Excellent: 点滴静脈内投与終了1及び12時間後両方の血腫容積/最大厚のベースラインからの20%以下の増加
- Good: 点滴静脈内投与終了 12 時間後の血腫容積/最大厚のベースラインからの 20%超 35%以下の増加
- ・ Poor/None: 点滴静脈内投与 12 時間後の血腫容積/最大厚のベースラインから 35%超の増加
- 消化管出血
- ・ Excellent: 点滴静脈内投与終了 12 時間後の補正ヘモグロビン/ヘマトクリット両方のベースラインより 10%以下の減 小
- Good:点滴静脈内投与終了 12 時間後の補正ヘモグロビン/ヘマトクリット両方のベースラインより 10%超 20%以下の減少
- ・ Poor/None: 点滴静脈投与終了 12 時間後の補正へモグロビン/ヘマトクリット両方の 20%超の減少すべての種類の出血に関して、本薬を追加投与した場合や、血漿又は血液製剤及び/又は凝固因子製剤を 2 単位を超える用量で実施した場合、止血効果は「Poor/None」とみなす。

血栓性事象16)、再出血17)及び死亡については独立エンドポイント判定委員会により判定された。

本薬が投与された 477 例(日本人 17 例)全例が安全性解析対象集団とされた。有効性解析対象集団は、独立エンドポイント判定委員会によって出血に関する選択基準に合致すると判定され、ベースライン時の抗 FXa 活性データを有し、ベースライン時の抗 FXa 活性が、Api 及び Riv 投与例では 75 ng/mL 以上、Edo 投与例では 40 ng/mL 以上、Eno 投与例では 0.25 IU/mL 以上の被験者とされ、477 例中 347 例(日本人 14 例)が有効性解析対象集団とされた。2020 年 6 月 30 日時点で、392 例(日本人 16 例)が治験を完了し、3 例が継続中で、82 例(日本人 1 例)が治験を中止した。中止理由は、死亡 78 例(日本人 1 例)、追跡不能 1 例、早期中止 2 例、同意撤回 1 例であった。

安全性解析対象集団の患者背景は、表 35 のとおりであった。

_

^{15) 20■} 年 🛮 月 🔳 日 (改訂第 1 版) において、主要評価項目に抗 FXa 活性変化率が追加され、副次評価項目に抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成の関連性が設定された。

¹⁶⁾ 治験担当医師が血栓性事象が疑われると報告したすべての事象について、独立エンドポイント判定委員会により、「脳血管発作」、「深部静脈血栓症」、「心筋梗塞」、「肺塞栓症」、「一過性脳虚血発作」及び「全身性動脈塞栓症」に分類された。

^{17) 20} 年 ■ 月 ■ 日 (改訂第 4 版) において、再出血が探索的評価項目として追加された。再出血は、本薬の初回投与終了後 24 時間以内に、有効な止血効果 (Good/Excellent) が最初に認められた後に同一部位で発生した再出血又は別の部位で発生した新たな出血と定義された。

表 35 患者背景(安全性解析対象集団)

		全体集団 (477 例)	日本人集団(17 例)
年齢(歳)(中央値	[[最小,最大])	79.0 [20.0, 97.0]	78.0 [58.0, 91.0]
性別	男性	54.3 (259)	58.8 (10)
1生5月	女性	45.7 (218)	41.2 (7)
	頭蓋内出血	69.0 (329/477)	100 (17)
出血部位	消化管出血	22.9 (109/477)	0 (0)
	その他	8.2 (39/477)	0 (0)
体重(kg)(中央値	[[最小, 最大])	74.7 [38.9, 158.8]	56.2 [38.9, 90.0]
	< 30	9.0 (43)	5.9 (1)
	≥30、<60	37.7 (180)	47.1 (8)
CL _{cr} (mL/min)	≥60、<90	28.7 (137)	35.3 (6)
	≧90	19.1 (91)	11.8 (2)
	不明	5.5 (26)	0 (0)
	Api	51.4 (245)	35.3 (6)
 FXa 阻害薬の種類	Riv	36.5 (174)	35.3 (6)
「Aa 阻音架V/埋規	Edo	7.5 (36)	29.4 (5)
	Eno	4.6 (22)	_
FXa 阻害薬の最終す (中央値 [最小, 最	投与からの経過時間 大])	11.4 [2.6, 33.4]	10.0 [3.8, 17.5]
ベースライン時の	Api (ng/mL)	114.3 [103.4, 133.5]	153.1 [34.7, 335.0]
抗 FXa 活性	Riv (ng/mL)	165.3 [145.7, 198.3]	141.2 [14.7, 392.3]
(中 央 値	Edo (ng/mL)	95.1 [61.9, 160.2]	80.6 [35.9, 131.5]
[95%CI])	Eno (IU/mL)	0.48 [0.37, 0.61]	_
	心房細動	81.1 (387)	94.1 (16)
FXa 阻害薬の投与	心房内血栓症	4.2 (20)	5.9 (1)
目的	静脈血栓塞栓症	17.6 (84)	5.9 (1)
	その他	3.8 (18)	5.9 (1)
本薬の用法・用量	A法	79.9 (381)	76.5 (13)
本来の角伝・角里	B法	20.1 (96)	33.5 (4)

被験者割合%(被験者数)、一:該当せず

また、FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間別の被験者割合は、表36のとおりであった。なお、治験実施計画書で規定された用法・用量で本薬を投与されなかった7例(いずれもA法で投与されるべきであったApi 5 mg が投与され経過時間8時間未満又は不明であった症例(非日本人))については、実際の投与量に基づき解析された。

表 36 FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間別の被験者割合

		非日本人		日本人			
FXa 阻害薬	FXa 阻害薬 の最終投与時	FXa 阻害薬の最終投与からの 経過時間		FXa 阻害薬 の最終投与時		最終投与からの 時間	
の種類	の1回投与量	8 時間未満 又は不明	8 時間以上	の1回投与量	8 時間未満 又は不明	8 時間以上	
	5 mg 以下	5.2 (25)		5 mg 以下	5.9 (1)		
Api	5 mg 超 又は不明	6.5 (31)		5 mg 超 又は不明	11.8 (2)		
	10 mg 以下	0.2 (1)		10 mg 以上 又は不明	11.8 (2)		
Riv	10 mg 超 又は不明	11.1 (53)				70.6 (12)	
	30 mg 未満	0 (0)	70.0 (334)	30 mg 以上 又は不明			
Edo	30 mg 以上 又は不明	2.3 (11)			0 (0)		
	40 mg 以下	0 (0)					
Eno	40 mg 超 又は不明	1.0 (5)					
不明	不明	0 (0)		不明	0 (0)	0 (0)	

被験者割合%(被験者数)

有効性について、1 つ目の主要評価項目である抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率及び 2 つ目の主要評価項目である止血効果の結果は、表 37 及び表 38 のとおりであった。はじめに 1 つ目の主要評価項目である抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率について、中央値の両側 95%CI(ノンパラメトリックな方法により算出)が 0 を含まないことが 1 つ目の有効性の目標とされた。続いて、2 つ目の主要評価項目である止血効果について、有効な止血効果が得られる被験者割合の両側 95%CI(正確な信頼区間)の下限が閾値である 50%180 を上回ることが 2 つ目の有効性の目標とされた190。本試験の結果、全体集団において、1 つ目の主要評価項目である抗 FXa 活性変化率の中央値の両側 95%CI はいずれの FXa 阻害薬投与群についても 0 を含まなかった。また、2 つ目の主要評価項目である止血効果について、有効な止血効果が認められた被験者割合 [95%CI は 80.0 [75.3,84.1] %であり、<math>95%CI 下限は閾値である 50%を上回った。したがって、事前に設定された 2 つの有効性の目標を達成した。

¹⁸⁾ 本試験の計画時は FXa 阻害薬による出血に対する中和剤は国内外で承認されておらず、急性大出血に対する中和剤の 意義のある奏効率は 50%超であるとの医学専門家の見解を踏まえて、本試験における止血効果の閾値は 50%と設定された。

¹⁹⁾ 第 I 種の過誤を制御するために、1 つ目の有効性の目標が達成された場合に、2 つ目の有効性の目標を評価することとされた。

表 37 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率(有効性解析対象集団)

	Api (ng/mL)	Riv (ng/mL)	Edo (ng/mL)	Eno (IU/mL)
全体集団	172 例	130 例	28 例	17 例
ベースライン	146.9 [132.6, 163.9]	213.5 [180.8, 245.3]	121.1 [79.7, 160.9]	0.48 [0.41, 0.61]
最低値 ^a	10.0 [8.3, 11.6]	10.8 [8.8, 13.5]	24.4 [18.0, 57.5]	0.11 [0.10, 0.16]
変化量	-136.2	-175.3	-65.4	-0.37
多 11里	[-148.1, -121.3]	[-197.6, -149.9]	[-104.4, -45.2]	[-0.47, -0.29]
変化率(%)	-93.3	-94.1	-71.3	-75.41
友化平 (%)	[-94.2, -92.5]	[-95.1, -93.0]	[-82.3, -65.2]	[-79.17, -66.67]
日本人集団	5 例	5 例	4 例	
ベースライン	215.1 [86.4, 335.0]	180.8 [79.9, 392.3]	87.9 [51.5, 131.5]	
最低値 a	12.7 [4.0, 18.3]	4.4 [4.0, 17.7]	14.8 [11.2, 18.3]	
変化量	-201.7	-173.9	-73.1	
多 11里	[-322.3, -82.4]	[-374.6, -75.5]	[-113.2, -40.3]	
変化率(%)	-95.4	-96.1	-82.2	
发化学(%)	[-96.2, -93.7]	[-97.8, -94.5]	[-87.9, -77.7]	

中央值 [95%CI]

a: 本薬の静脈内ボーラス投与終了 5 分後 (EOB) 及び点滴静脈内投与終了 10 分後 (EOI) までの間の測定値のうち最低値。EOB と EOI がいずれも欠測の場合はベースライン値、いずれかが欠測の場合は LOCF (得られている時点のデータ) で補完することとされた。

表 38 本薬の投与終了 12 時間後の止血効果 (有効性解析対象集団)

	解析対象例数 a	有効	Excellent	Good	Poor/None
全体集団	340 例	80.0 (272)	68.2 (232)	11.8 (40)	20.0 (68)
Api	169 例	79.3 (134)	68.0 (115)	11.2 (19)	20.7 (35)
Riv	127 例	80.3 (102)	64.6 (82)	15.7 (20)	19.7 (25)
Edo	28 例	78.6 (22)	78.6 (22)	0 (0)	21.4 (6)
Eno	16 例	87.5 (14)	81.3 (13)	6.3 (1)	12.5 (2)
日本人集団	14 例	85.7 (12)	78.6 (11)	7.1 (1)	14.3 (2)
Api	5 例	100 (5)	100 (5)	0 (0)	0 (0)
Riv	5 例	80.0 (4)	60.0 (3)	20.0 (1)	20.0 (1)
Edo	4 例	75.0 (3)	75.0 (3)	0 (0)	25.0 (1)

割合% (例数)

a: 有効性解析対象集団のうち評価不能と判断された 7 例(日本人 3 例)を除く 340 例(日本人 14 例)が解析対象集団とされた。

なお、抗 FXa 活性の経時推移は、図3のとおりであった。

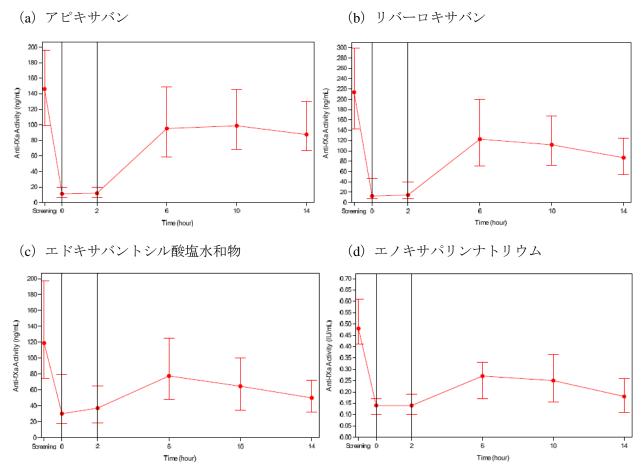
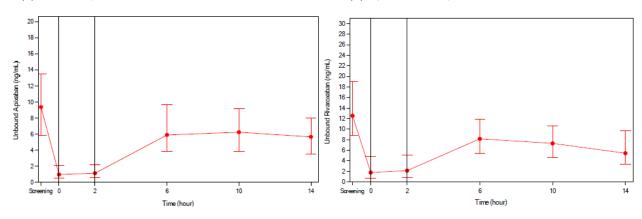


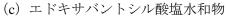
図3 抗 FXa 活性の経時推移(全体集団、有効性解析対象集団) (各時点の中央値と第一四分位数及び第三四分位数)

主な探索的評価項目とされた血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度及び内因性トロンビン産生能(ETP)の経時推移は、図 4 及び図 5 とおりであった。なお、血漿中非結合形 Eno 濃度を測定する分析法はないため、血漿中非結合形 Eno 濃度は測定していない。

(a) アピキサバン

(b) リバーロキサバン





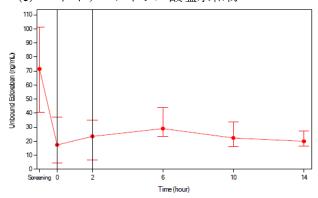


図 4 血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度の経時推移(全体集団、有効性解析対象集団) (各時点の中央値と第一四分位数及び第三四分位数)

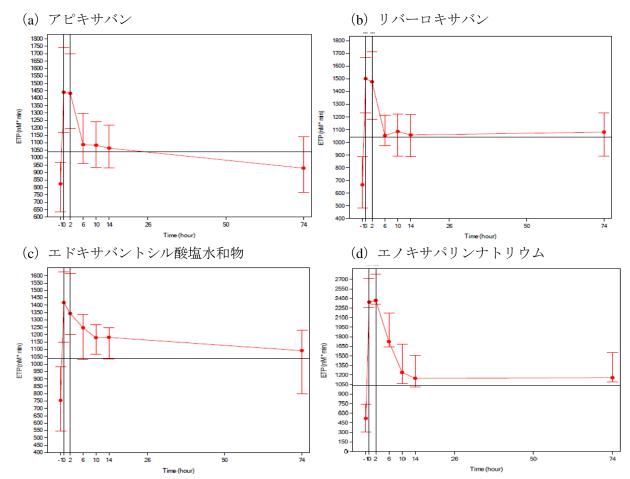


図 5 内因性トロンビン産生能(ETP)の経時推移(全体集団、有効性解析対象集団)

(各時点の中央値と第一四分位数及び第三四分位数)

実線の水平線: ETP の基準範囲下限値(健康被験者を対象とした 14-503 試験及び 14-504 試験 7 における ETP の平均値-標準偏差: $1269-230~\text{nmol/L}\cdot\text{min}$)

安全性について、本薬投与後30日目 20 までに認められた有害事象の発現割合は、全体集団において 72.5% (346/477例) であり、3%以上に認められた有害事象は、表39のとおりであった。

表 39 3%以上に認められた有害事象(全体集団、安全性解析対象集団)

	477 例
尿路感染	10.5 (50)
肺炎	8.2 (39)
譫妄	4.4 (21)
低血圧	4.0 (19)
発熱	4.0 (19)
頭痛	3.8 (18)
高血圧	3.6 (17)
悪心	3.4 (16)
誤嚥性肺炎	3.4 (16)
便秘	3.1 (15)

発現割合% (発現例数)

²⁰⁾ 20■年 ■ 月 ■ 日 (改訂第 2 版) において、フォローアップ期間が本薬投与後 45 日目から 30 日目に変更された。

本薬投与後30日目までに認められた有害事象の発現割合は、日本人集団において76.5%(13/17例)であり、2例以上に認められた有害事象は、肝機能異常23.5%(4/17例)、便秘17.6%(3/17例)、低ナトリウム血症11.8%(2/17例)、尿路感染11.8%(2/17例)であった。

死亡に至った有害事象は、全体集団では 17.0%(81/477 例)に認められ、0.5%以上に認められた事象は、呼吸不全、誤嚥性肺炎、心不全各 1.3%(6/477 例)、虚血性脳卒中、肺炎、多臓器不全各 1.0%(5/477 例)、脳血管発作、敗血症各 0.8%(4/477 例)、心停止、心原性ショック各 0.6%(3/477 例)であった。独立エンドポイント判定委員会により、死因は心血管系事象 61 例(出血関連 41 例、非出血関連 20 例)、非心血管系事象 15 例、不明 3 例、未判定 2 例に分類された。治験薬との関連ありと判断された死亡に至った有害事象は、1.9%(9/477 例:虚血性脳卒中 3 例、脳血管発作 2 例、心停止、突然死、脳虚血、心不全各 1 例)に認められた。死亡に至った有害事象は、日本人集団では 5.9%(1/17 例:呼吸不全)に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。

重篤な有害事象は、全体集団では 41.9%(200/477 例)に認められ、1%以上に認められた事象は、肺炎 4.2%(20/477 例)、呼吸不全 2.5%(12/477 例)、虚血性脳卒中 2.1%(10/477 例)、脳血管発作、誤嚥性肺炎、肺塞栓症及び硬膜下血腫各 1.7%(8/477 例)、頭蓋内出血及び敗血症各 1.5%(7/477 例)、心不全 1.3%(6/477 例)、脳出血、脳梗塞、痙攣発作、急性心筋梗塞、心筋梗塞、深部静脈血栓症及び多臓器不全各 1.0%(5/477 例)であった。治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は、虚血性脳卒中 5 例、脳血管発作 4 例、脳梗塞、脳虚血、心筋梗塞、急性心筋梗塞、肺塞栓症各 2 例、肺塞栓症・深部静脈血栓症・心筋梗塞・虚血性脳卒中、肺塞栓症・深部静脈血栓症、意識レベルの低下・脳梗塞、徐脈・低血圧、心不全・心筋梗塞、心停止、急性腎不全、突然死、頭蓋内静脈洞血栓症、心房血栓症、トロポニンI増加、塞栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、注入に伴う反応、腸骨動脈閉鎖各 1 例に認められた。重篤な有害事象は、日本人集団では 29.4%(5/17 例:脳梗塞、てんかん重積状態、くも膜下出血、硬膜下血腫、肺炎・呼吸不全)に認められ、脳梗塞の 1 例は治験薬との関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団では 0.8% (4/477 例:突然死、脳血管発作、急性心筋梗塞、注入に伴う反応) に認められた。日本人集団では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

血栓性事象は、全体集団において 10.5%(50/477 例)に認められ、主な事象は深部静脈血栓症 13 例、虚血性脳卒中 9 例、肺塞栓症 7 例、急性心筋梗塞、脳梗塞各 5 例、脳血管発作 4 例(重複あり)であった。治験薬との関連ありと判断された血栓性事象は、4.4%(21/477 例:虚血性脳卒中 4 例、脳血管発作、脳梗塞各 3 例、急性心筋梗塞 2 例、肺塞栓症・深部静脈血栓症・心筋梗塞・虚血性脳卒中、深部静脈血栓症・肺塞栓症・頸静脈血栓症、深部静脈血栓症・肺塞栓症、心筋梗塞、頭蓋内静脈洞血栓症、肺塞栓症、脳虚血、塞栓性脳卒中、一過性脳虚血発作各 1 例)に認められた。血栓性事象は、日本人集団において 11.8%(2/17 例:脳梗塞、一過性脳虚血発作)に認められ、脳梗塞の 1 例は治験薬との関連ありと判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明した。抗凝固療法施行中に出血が一定の割合で発現することは現時点では不可避である。既承認の経口 FXa 阻害薬投与下では、NVAF 患者を対象とした第III相試験における大

出血の発現率は ARISTOTLE 試験(Api)で 2.13%/年(N Engl J Med 2011; 365: 981-92)、ROCKET AF 試 験(Riv)で 3.6/100 人・年(N Engl J Med 2011; 365: 883-91)、ENGAGE AF-TIMI 48 試験(Edo)(N Engl J Med 2013; 369: 2093-104) で 2.75%/年と報告されている。また、各 FXa 阻害薬の国内の製造販売後調査 では、大出血の発現率は Api で 2.36%/年(J Arrhythm 2019; 35: 506-14)、Riv で 1.8/100 人・年(J Cardiol 2019; 74: 60-6) 、Edo で 1.02%/年(J Arrhythm 2021; 37: 370-83)と報告されている。不整脈薬物治療ガイ ドライン(2020年改訂版)において、抗凝固療法中に発現した出血に対する既存治療として、中等度か ら重度の出血では抗血栓薬の中止、止血処置、適切な点滴による循環動態の安定化等を図ることが推奨 されている(クラス I:手技・治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く 一致している)。また、直接阻害型経口抗凝固薬による治療中の出血性合併症に対しては、重症度に応 じた経口抗凝固薬の中止と、利尿による体外排出の促進とともに、早急に経口抗凝固薬の効果を是正す る必要がある場合の遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製 剤の投与が考慮できるとされている(適応外、クラス IIb:エビデンス、見解から有効性、有用性がそれ ほど確立されていない)。さらに、経口抗凝固薬内服後早期の出血時の胃洗浄や活性炭投与による薬剤 除去が考慮される(クラスIIb)。このように、FXa 阻害薬による抗凝固療法中に生命を脅かす出血又は 止血困難な出血が発現した際に、FXa 阻害薬の抗凝固作用を速やかに中和する薬剤は存在せず、そのメ ディカルニーズは極めて高い。

本薬は、ヒト FXa の遺伝子組換え改変デコイタンパク質であり、直接作用型 FXa 阻害薬に結合してFXa と FXa 阻害薬との結合を阻害し、プロトロンビン活性化に必要なプロトロンビナーゼ複合体中のFXa 活性を回復させる FXa 阻害薬に対する中和剤である。本薬の有効性及び安全性は、いずれも日本人を含む、健康被験者を対象にした第II相試験(16-508 試験)、及び Api、Riv、Edo 又は Eno による治療中に急性大出血を発現した患者に本薬を投与した国際共同第IIIb/IV相試験(ANNEXA-4 試験)によって示されており、本邦では本薬は Api、Riv 及び Edo の抗凝固作用に対する中和剤として新たな治療選択肢になると考える。不整脈薬物治療ガイドライン(2020 年改訂版)では、早急に FXa 阻害薬の効果を是正する必要がある場合の本薬の投与が推奨されている(未承認、クラス IIa: エビデンス、見解から有効、有用である可能性が高い)。既存治療との位置付けについて、止血処置、全身管理、輸血等は本薬と併用して実施することが想定されるが、FXa 阻害薬の効果の是正に関する処置はいずれも推奨クラスIIb とされており、FXa 阻害薬に対する中和効果を示す本薬の投与が優先されると考える。また、本薬は Eno等の低分子へパリンのような間接作用型 FXa 阻害薬と結合した ATIIIにも結合して FXa と FXa 阻害薬との結合を阻害することで、ATIII依存性 FXa 阻害薬の抗凝固作用に対する中和剤としても有用な可能性がある。

なお、FXa 阻害薬投与中の重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時における本薬の医療ニーズも高いと考え、日本人を含む当該患者集団を対象とした国際共同治験を実施中である。また、2021年1月にRiv の小児における静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の効能・効果及び用法・用量が本邦で承認されたことから、今後小児でのRiv 使用に対する本薬の医療ニーズを検討し、本薬の開発の必要性を検討する。

機構は、Eno、Fon等のATIII依存性FXa阻害薬投与中の出血に対する抗凝固作用の中和に関する本邦での本薬の医療ニーズ及び開発予定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。ANNEXA-4 試験は海外で先行して開始されており、Eno 投与例に関しては、米国における急性期深部静脈血栓症の治療等に対する承認用法・用量である 1 mg/kg/日以上

が投与されている患者が対象とされ、深部静脈血栓症の発症抑制(承認用法・用量は30 mg 1日2回又は40 mg 1日1回)の目的でEnoが投与されている患者は除外された。本邦におけるEnoの効能・効果は整形外科手術及び腹部手術施行患者におけるVTE の発症抑制であり、急性期深部静脈血栓症の治療は含まれておらず、当該効能・効果に対する通常用法・用量は1回2000 IU(20 mg に相当)を1日2回投与することとされており、抗 FXa 活性の最高値が ANNEXA-4 試験での有効性解析対象の閾値である0.25 IU/mL と同程度になると想定された。また、投与期間の目安は14日間であり、本邦では整形外科手術及び腹部手術施行患者を対象として実施された Enoの特定使用成績調査における重篤な出血性副作用の発現率は0.9%(24/2649 例)と、Enoに関連する大出血のリスクは直接作用型 FXa 阻害薬と比べて低いと考えられること(クレキサン皮下注キット2000 IU 再審査報告書(平成30年2月8日)より算出)、さらに中和剤としてプロタミン硫酸塩が使用可能であることも考慮すると、本薬の医療ニーズは低いと考え、日本人でのEno投与時の出血に関してはANNEXA-4試験及び本申請の対象には含めなかった。現時点で、Enoについて本邦での開発の計画はない。また、Fonについては、米国における効能・効果の範囲がさらに限定的で、また大出血のリスクが低いと考え、国内外のいずれにおいても開発の計画はない。

機構は、以下のように考える。本薬は、直接作用型 FXa 阻害薬による抗凝固作用を速やかに減弱させることが期待される FXa 阻害薬の中和剤である。提出された試験成績から、Api、Riv 又は Edo による治療中の生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に抗凝固作用を中和する効果は示されていると判断するが(「7.R.2 有効性について」の項参照)、本薬の投与により直接作用型 FXa 阻害薬の抗凝固作用が速やかに中和されるため、患者の基礎疾患に基づく血栓塞栓症リスクが高まる可能性が否定できないこと等から、本薬投与の是非は、患者背景、出血の状況等を考慮して患者毎に慎重に判断する必要がある。本薬の投与対象となる出血は、Api、Riv 又は Edo 投与中に生じた出血のうち、患者の臨床的な経過に影響を及ぼすような致死的又は重篤な出血で、かつ、FXa 阻害薬最終投与からの経過時間や血液検査所見等からも、FXa 阻害薬による抗凝固作用が発現している期間であることが推定され、当該作用が止血困難な状況に影響していると考えられる場合のみであると考える(「7.R.4 効能・効果及び投与対象の選択について」の項参照)。

既存治療との関係について、致死的出血又は重篤な出血を生じた患者が Api、Riv 又は Edo 投与中であっても、出血の発現又は悪化には様々な要因が影響していると考えられるため、本薬の投与により抗 FXa 活性を低減させることのみをもって、必ずしも止血できるとは限らない。また、本薬について当該患者における止血効果や予後の改善を示す比較試験の結果は存在しないことも踏まえ、FXa 阻害薬投与中に生じた致死的出血又は重篤な出血に対しては本薬投与に加え、基本的には、出血源が特定できれば止血を行い、全身管理、必要に応じた輸血等の処置を含めた既存の対処も行うべきである。

以上より、FXa 阻害薬の抗凝固作用の中和の必要性と患者毎のリスク・ベネフィットを勘案して適切な患者選択を行った上で、既存の治療・対処への上乗せとして本薬を使用することには臨床的な意義はあると考える。なお、本薬の用法・用量は、Api、Riv 又は Edo を既承認用法・用量で投与している患者で抗 FXa 活性を中和することを想定して設定されていることから、FXa 阻害薬過量投与時の処置に関する有用性は示されていないことを理解した上で使用する必要がある。

また、本薬の投与対象が致死的又は重篤な出血を発現した患者であり、緊急時に使用可能な FXa 阻害薬の中和剤の早期開発・承認が世界的に望まれていたこと等を踏まえると、まずは海外で先行して開始

された ANNEXA-4 試験に日本人についても参加可能と考えられた直接作用型 FXa 阻害薬である Api、Riv 又は Edo 投与患者を対象に開発を行ったことは妥当であるが(「7.R.2.1 臨床データパッケージについて」の項参照)、Eno の抗 FXa 活性はプロタミン硫酸塩により完全に中和されるわけではなく、Enoに対する中和剤の医療ニーズは依然として存在すると考えられること、本薬の作用機序を踏まえると、ATIII依存性 FXa 阻害薬に対しても中和効果を示すことが期待されることから(「3.2.1 ATIII依存性 FXa 阻害薬に対する作用」の項参照)、本邦で Eno 等の ATIII依存性 FXa 阻害薬投与患者を対象に開発することが検討されるべきと考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 臨床データパッケージについて

申請者は、国際共同治験として実施されたANNEXA-4試験に日本が参加したことの妥当性について、以下のように説明した。内因性民族的要因について、16-508試験の結果より本薬のPK及びPDに日本人と外国人で明らかな差異は認められなかった(「6.R.2 PK及びPDの国内外差について」の項参照)。外因性民族的要因について、FXa阻害薬投与中に急性大出血の発現した患者に対し推奨される対応は、FXa阻害薬の休薬、外科的止血、輸液、活性炭、血液製剤の使用等であり国内外で大きな違いはない(JAm Coll Cardiol 2020; 76: 594-622、不整脈薬物治療ガイドライン(2020年改訂版))。直接作用型FXa阻害薬の効能・効果及び用法・用量は表40のとおりであり、国内外で異なり、直接作用型FXa阻害薬のPKには一部国内外で差異が認められる。しかしながら、PKの差異も考慮された上で各FXa阻害薬の国内外の承認用法・用量で適切に調整されており、本薬の用法・用量は直接作用型FXa阻害薬の各地域の承認用法・用量に対し十分な中和効果を得られるよう設定されている(「6.R.4 ANNEXA-4試験における用法・用量の設定根拠について」の項参照)。以上の内因性及び外因性民族的要因の検討結果を踏まえ、日本が国際共同治験であるANNEXA-4試験に参加したことは妥当であると考える。なお、海外ではATIII依存性FXa阻害薬であるEno投与例も対象とされたが、Enoの承認効能・効果及び用法・用量に国内外差があり、また本邦ではEno投与時の出血は対象としなかった(「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項参照)。

表40 国内外における直接作用型FXa阻害薬の効能・効果及び用法・用量

	Ap	oi	Riv	V	Ed	lo
	通常用量	減量用量	通常用量	減量用量	通常用量	減量用量
米国						
NVAF	5 mg BID	2.5 mg BID	20 mg QD	15 mg QD	60 mg QD ^c	30 mg QD
VTEt	10 mg BID→ 5 mg BID ^a	_	15 mg BID→ 20 mg QD ^b	_	60 mg QD ^d	30 mg QD
VTEp (VTEの再発抑制)	2.5 mg BID		10 mg QD			
VTEp (下肢整形外科手 術施行患者における VTEの発症抑制)	2.5 mg BID	_	10 mg QD	_	_	_
日本						
NVAF	5 mg BID	2.5 mg BID	15 mg QD	10 mg QD	60 mg QD ^f	30 mg QD
VTEt	10 mg BID→ 5 mg BID ^a	_	15 mg BID→ 15 mg QD ^e		$60~{ m mg~QD^f}$	30 mg QD
VTEp (VTEの再発抑制)	10 mg BID→ 5 mg BID ^a	_	15 mg BID→ 15 mg QD ^e		60 mg QD ^f	30 mg QD
VTEp (下肢整形外科手 術施行患者における VTEの発症抑制)		_		_	30 mg QD	15 mg QD

- a:成人には1回10 mg BIDで7日間経口投与した後、1回5 mg BIDで経口投与
- b:成人にはVTEの初期3週間は1回15 mg BIDで食後に経口投与し、その後は20 mg QDで食後に経口投与
- c: CL_{cr}が95 mLを超える患者には使用しない。CL_{cr}が15~50 mLの患者では、30 mg QDに減量する。
- $d: CL_{cr}$ が15~50 mL、体重60 kg以下、又はP-gp阻害剤を使用している患者には、30 mg QDで投与することが推奨される。
- e:成人にはVTEの初期3週間は1回15 mg BIDで食後に経口投与し、その後は15 mg QDで食後に経口投与
- f: 体重60 kg以下では通常用量は30 mg

ANNEXA-4試験は、FXa阻害薬の抗凝固作用に対する本薬の中和効果及び止血効果を評価することを 主目的とする国際共同治験である。本試験の計画時点において、対象患者が死亡のリスクが高い集団で あること、比較対照となる確立した治療選択肢が存在しなかったこと、凝固因子補充療法(乾燥濃縮人 プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤等(適応外使用))については 出血リスクのある患者への投与時に血栓形成が促進される懸念があったこと等から、プラセボ又は標準 治療を対照とした比較試験とすることは困難と判断し、非盲検非対照試験とした。目標症例数は、治験 実施依頼者により、試験計画時に250例と設定されたが、頭蓋内出血患者における臨床転帰を把握するた め、評価可能な頭蓋内出血患者を110例以上登録するまで継続することとされ、350例に変更された。さ らに、Edo及びEno投与中の急性大出血患者における評価症例を増やすため、並びに日本人被験者の組入 れに対応するため、目標症例数が500例に変更された。本薬の投与対象は致死的又は重篤な出血を発現し ている集団であり、また海外ではApi及びRiv投与中の急性大出血患者に対して既に承認されている状況 下において、本邦での本薬の医療ニーズは高いこと、またANNEXA-4試験は非盲検非対照の症例集積試 験であることを踏まえると、各FXa阻害薬に対してそれぞれ複数例、かつ本薬のA法/B法でそれぞれ複数 例の日本人被験者のデータが集積された場合には日本人での中和効果について推測できると考え、結果 として計17例(Api 6例(A法6例)、Riv 6例(A法4例、B法2例)、Edo 5例(A法3例、B法2例))が集積 された2020年6月30日時点のカットオフデータを用いた中間集計結果をもって製造販売承認申請した。

機構は、以下のように考える。国内外における Api、Riv 及び Edo の効能・効果及び用法・用量は完全 には一致していないものの、ANNEXA-4 試験では国内外での各 FXa 阻害薬の承認用法・用量での投与時の PK 及び抗凝固作用を基に、十分な中和効果を示すように本薬の用法・用量を設定していること、本

薬投与時のPK及びPDに国内外差は認められていないこと(「6.R.2 PK及びPDの国内外差について」の項参照)等から、ANNEXA-4試験に日本が参加したことは妥当と考える。

ANNEXA-4 試験の対象患者は致死的又は重篤な出血を発現している集団であり確立した治療法がないこと、健康被験者を対象とした臨床試験において本薬の直接作用型 FXa 阻害薬の抗凝固作用に対する中和効果が示唆されていたこと、試験計画時に対照として設定可能な標準的な治療が存在しなかったこと等から、対照を設定した比較試験の実施が困難であり、本試験を非盲検非対照としたことはやむを得なかったと考える。また、FXa 阻害薬投与患者における大出血等が臨床的に問題となり、FXa 阻害薬投与時の出血リスクのモニタリングに適した凝固パラメータは確立していないことから、緊急時に使用可能な FXa 阻害薬の中和剤の早期開発・承認が世界的に望まれ、欧米では ANNEXA-4 試験の中間集計の成績(米国:2017年4月20日時点、欧州:2018年7月9日時点のカットオフデータ)等に基づき Api及び Riv 投与中の急性大出血に対して既に承認されている。対象疾患の重篤性や本薬の医療ニーズは本邦でも同様であり、本薬の薬理作用を反映する客観的な評価項目である抗 FXa 活性のベースラインからの変化率を主要評価項目の一つとした ANNEXA-4 試験の特徴等を考慮すると、日本人症例を含む中間集計結果に基づき本薬の日本人での有効性をある程度推定可能と判断でき、当該中間集計結果をもって承認審査を行うことは可能と判断した。また、本薬は緊急時に使用されるため ANNEXA-4 試験への被験者の組入れが非常に困難であり、日本人症例数が限られることはやむを得ないものと判断した。

以上より、ANNEXA-4 試験成績を日本人患者における本薬の有効性の評価に利用できる可能性はあると判断するが、ANNEXA-4 試験の結果も踏まえた有効性評価の詳細は、「7.R.2.2 ANNEXA-4 試験における本薬の有効性について」及び「7.R.2.3 ANNEXA-4 試験における日本人集団の有効性について」の項で引き続き検討する。

7.R.2.2 ANNEXA-4 試験における本薬の有効性について

申請者は、ANNEXA-4試験の有効性の主要評価項目を「抗FXa活性のベースラインから最低値までの変化率、及び止血効果の達成」とした根拠及び妥当性について、以下のように説明した。ANNEXA-4試験では、抗FXa活性は本薬のボーラス投与終了時及び点滴静脈内投与終了時の2時点で測定し、その最低値を評価に用いた。抗FXa活性を評価に用いた理由は以下のとおりであり、抗FXa活性は臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いバイオマーカーであると考えたこと、また、ベースライン値の被験者間のばらつきを考慮して変化率で評価した。抗FXa活性のベースラインから最低値までの変化率に関する成功基準は、中央値の両側95%CIが0を含まないこととした。

- ・ FXa活性阻害の直接的な指標であり、Api、Riv及びEdoの血中非結合形濃度と相関すること
- ・ 現在承認されている直接作用型FXa阻害薬の臨床試験で血漿中濃度と出血リスクの上昇との相関が 認められたこと
- ・ 非臨床試験及び臨床試験のいずれにおいても、抗FXa活性の上昇と内因性トロンビン産生能の低下と の相関が認められたこと
- ・ 臨床試験において、抗FXa活性と血漿中非結合形FXa阻害薬濃度、内因性トロンビン産生能、ACTとの相関に関していずれの直接作用型FXa阻害薬でも一貫性が認められたこと
- ・ FXa阻害薬の抗凝固作用によって出血が悪化したモデル動物では、抗FXa活性の低下と出血量の減少 との相関が認められたこと(「3.1.2.2.1 ウサギ肝臓創傷出血モデルに対する予防的投与」の項参照)

止血効果については、出血の不均一性(解剖学的部位、受傷機転、損傷の重症度等)により単一の測定法を用いて評価することはできないため、ワルファリン誘発性出血に対する中和剤での報告(Circulation 2013; 128: 1234-43)を参考に、主に客観的指標(CT/MRI測定、輸血用に補正したヘモグロビン)に基づき、出血部位毎に同等の止血効果を評価するための判定基準(「7.3 国際共同第IIIb/IV相試験(ANNEXA-4試験)」の項参照)及び成功基準(有効な止血効果が得られる被験者割合の両側95%CIの下限が50%を上回る)を設け、独立エンドポイント判定委員会が抗FXa活性の評価結果について盲検下で評価した。

ANNEXA-4試験の結果、抗FXa活性の変化率は表37のとおり、止血効果 [95%CI] は80.0 [75.3, 84.1] % であり、いずれの項目についても事前に設定された有効性の目標を達成した。

本試験は非盲検非対照試験であったことから、本薬を投与せず既存の止血治療・処置を実施した場合の臨床経過と比較したときの有用性を示す情報は得られていない。しかしながら、以下の点を踏まえると、少なくとも死亡率の観点から、本薬による良好な臨床経過を示唆する結果であると考える。

・ 米国の医療情報データベース(Department of Veteran Affairs: 2014年3月~2020年5月)から一定の選択除外基準を用いて、Api、Riv、Edo又はEno投与後に、大出血に対して本薬又は乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤が用いられている患者169例を抽出し、年齢、性別、出血部位(消化管出血、頭蓋内出血、その他等)等で調整された入院時死亡率及び30日間死亡率は、本薬投与患者39例で7.7%及び15.4%と、プロトロンビン複合体製剤投与患者130例の26.2%及び28.5%と比較して低かった(39th Annual emergencies in Medicine Conference 2021)。

探索的評価項目として、血漿中非結合形FXa阻害薬濃度及び内因性トロンビン産生能について検討した結果は、図4及び図5のとおりであった。いずれの直接作用型FXa阻害薬についても、血漿中非結合形FXa阻害薬濃度は本薬のボーラス投与開始と同時に速やかに低下し、点滴静脈内投与終了時まで低濃度の状態が維持され、点滴静脈内投与終了後は回復し、これらの推移は抗FXa活性の推移と類似していた。内因性トロンビン産生能について、ベースライン時のTF-ETPの中央値は基準範囲下限値(健康被験者を対象とした14-503及び14-504試験のTF-ETP(平均値ー標準偏差): 1269-230 nmol·min、NEJM 2016; 375: 1131-41)を下回り、本薬のボーラス投与開始後に速やかに上昇して基準範囲下限値を上回り、点滴静脈内投与終了時までそのレベルを維持していたが、点滴静脈内投与終了後は基準範囲下限付近まで低下した。

出血部位別の抗FXa活性変化率及び止血効果は表41のとおりであり、出血部位によらず同様の結果が認められた。

頭蓋内出血 消化管出血 その他 -93.0-93.7-91.5[-94.5, -92.9][-93.9, -87.9][-96.4, -42.3]Api (29例) (133例) (10例) ベースラインから -89.1-947-94.1最低値までの抗 [-95.9, -90.3][-94.3, -79.8]Riv [-95.5, -93.3]FXa 活性変化率 (9例) (81例) (40例) (%) -73.4 -70.9Edo [-84.4, -65.1][-98.2, 3.0](0例) (22例) (6例) 有効な止血効果が認められ 81.8 [59.7, 94.8] 79.1 [73.5, 84.0] 82.4 [71.8, 90.3] た被験者割合(%) (244例) (74例) (22例)

表41 出血部位別の抗FXa活性変化率及び止血効果

中央值「95%CI」(解析対象例数)

また、各FXa阻害薬に対し抗FXa活性変化率に基づき臨床的な止血効果が得られるかを検討するため、副次評価項目として抗FXa活性の低下と止血効果の達成との関連性をロジスティック回帰分析により評価した。その結果、止血効果が有効と判定され、かつ抗FXa活性が臨床上の閾値²¹⁾ 未満に低下していた被験者のオッズは、有効でないと判定された被験者のオッズと比較して有意に高かったが(オッズ比[95%CI]: 1.850[1.010, 3.388])、Receiver operating characteristic(ROC)のAUC[95%CI]は0.5551[0.4959,0.6144]であり、0.5をわずかに上回る程度であった。統計学的な相関関係を示すためには、抗FXa活性が臨床上の閾値未満に到達しなかった被験者数が十分必要であるが、有効性が期待できない用量での試験は倫理上実施できないため当該検討には限界がある。また、創傷解剖学的構造、抗血小板薬、ベースライン時の高い抗FXa活性、出血の種類に対する止血効果の判定方法等、複数の交絡因子が解析に影響した可能性もあると考える。

以上より、ANNEXA-4 試験の結果から、本薬が FXa 阻害薬の抗凝固作用を中和し、その結果止血機能を回復させることが示唆された。なお、本薬は米国における迅速承認時に、抗 FXa 活性が止血効果を反映するデータが十分ではなく、また本薬の安全性上の重大な懸念(動静脈の血栓症、心筋梗塞、虚血性脳梗塞等の虚血性事象、心停止、突然死等)があると判断され、臨床上の有用性を示す評価項目を用いた検証試験の実施が要求された。現在、Api、Riv 又は Edo で治療中に頭蓋内出血を発症した外国人患者を対象に、標準治療と比較する無作為化非盲検比較試験(ANNEXA-I 試験²²⁾)を 2019 年 6 月より実施中である。

さらに、再出血が探索的評価項目として追加された治験実施計画書の改訂(第4版)後に組み入れられた安全性解析対象集団158例における再出血の発現状況を検討した結果、再出血の疑い例は6例に認められ、このうち1例は独立エンドポイント判定委員会にて確定された。当該患者は7畳歳男性(NVAF)で、Api投与中に頭蓋内出血を発現し、本薬がA法で投与された。有効な止血効果(Excellent)が確認された後に、本薬投与開始の18.6時間後に再度頭蓋内出血の発現が認められたが、本薬の追加投与や、輸血及

²²⁾ 頭蓋内出血を発症した外国人患者(目標症例数 900 例)で、無作為化前 15 時間以内に Api(最終投与時の1回投与量が 2.5 mg 以上、以下同様)、Riv(10 mg)又は Edo(30 mg 以上)が投与された、又は最終投与時刻が不明な場合は同意取得2時間以内の抗 FXa 活性が100 ng/mL 超の患者を対象に、本薬の止血効果を標準治療(無作為化後3時間以内に実施される治験担当医師が適切と考えたあらゆる治療(無治療を含む))と比較する国際共同第IIIb/IV相試験。

²¹⁾ Api、Riv、Edo: 30 ng/mL 以上(International Society on Thrombosis and Haemostasis(ISTH)及び French Working Group on Perioperative Haemostasis(GIHP)の抗凝固療法のコントロールに関する小委員会によるガイドラインで、中和剤の投与を考慮すべきか否かの判断等に用いる値(J Thromb Haemost 2016; 14: 623-7、Arch Cardiovasc Dis 2013; 106: 382-93)) Eno: 0.10 IU/mL 以上(検出限界下限)

び止血剤を使用することなく回復した。ベースライン時に1つのコンパートメントの脳内出血が認められた頭蓋内出血患者127例を対象とした事後解析において、106/127例で本薬投与1時間後まで、100/127例で本薬投与12時間後まで血腫の増大は認められなかった。本薬の投与終了後には、抗FXa活性及び血漿中非結合形FXa阻害薬濃度はプラセボ投与時と同程度以上まで回復することが示されており(16-508試験等)、ベースライン時の抗FXa活性が上昇していた患者では本薬投与中止後に組織崩壊や損傷が生じた場合の再出血が起こりやすくなる可能性がある。しかしながら、抗FXa活性が増加した状況ではFXaによる血栓形成促進作用が阻害されるが、既に形成された血栓の溶解には影響しないと考えられること、ブタ多発性外傷出血モデルにおいて本薬のボーラス投与のみでもボーラス+持続投与と同程度の出血量の減少及び生存率が観察されたことから(「3.1.2.1.2 ブタ多発性外傷出血モデルに対する治療的投与」の項参照)、安定した止血栓が一旦形成されれば抗FXa活性が回復したとしても出血は増加しないと考えられ、ANNEXA-4試験においても本薬を投与して一定時間経過後の明らかな出血の遷延や再出血のリスクは認められていないと考える。なお、本薬の投与中止後の再出血の発現状況及び患者背景については、製造販売後に引き続き情報収集する予定である。

機構は、ANNEXA-4 試験における有効性解析対象集団からの除外例における本薬の有効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。有効性解析集団及び有効性解析対象集団からの除外例での抗 FXa 活性変化率及び止血効果を表 42 に示す。

表 42 有効性解析対象集団及び除外例での抗 FXa 活性変化率及び止血効果 (ANNEXA-4 試験、有効性解析対象集団及び除外例)

	抗 FXa 活性	変化率(%)	有効な止血効果		
FXa 阻害薬	(中央値 [95%CI]) (解析対象例数)		が認められた被験者割合(%)		
	有効性解析対象集団	有効性解析除外集団	有効性解析対象集団	有効性解析除外集団	
Api	-93.3 [-94.2, -92.5] (172 例)	-91.1 [-92.0, -89.7] (61 例)	79.3 (134/169)	80.3 (53/66)	
Riv	-94.1 [-95.1, -93.0] (130 例)	-87.3 [-90.1, -79.1] (40 例)	80.3 (102/127)	78.9 (30/38)	
Edo	-71.3 [-82.3, -65.2] (28 例)	-68.3 [-88.9, -42.9] (7 例)	78.6 (22/28)	100.0 (8/8)	

Api及びRivと比較して、Edo投与例の数は少なかったため、結果の解釈は困難ではあるが、有効性解析対象集団からの除外例においても抗FXa活性変化率及び止血効果に大きな違いはなかった。

機構は、抗FXa活性の低下が認められなかった被験者及び止血効果がPoor/Noneと判断された被験者の患者背景等から、特定の患者背景を有する集団で本薬の中和効果が期待できない可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。抗FXa活性の低下又は止血効果の有無別の患者背景を表43に示す。 なお、「抗FXa活性の低下が認められなかった被験者」を抗FXa活性の最低値が、Api、Riv、Edoでは30 ng/mL超、Enoは0.1 IU/mL超の被験者と定義した。

表43 抗FXa活性の低下又は止血効果の有無別の患者背景

(ANNEXA-4試験、有効性解析集団)

		抗FXa活性の低下		止血効果	
		なし (73例)	あり (274例)	Poor/None (68例)	Excellent/Good (272例)
年齢(歳)(平均値±標準編差)		76.2 ± 10.3	78.2 ± 10.7	78.6±9.8	77.6 ± 10.9
性別	男性	61.6 (45)	50.7 (139)	54.4 (37)	52.9 (144)
1生列	女性	38.4 (28)	49.3 (135)	45.6 (31)	47.1 (128)
体重(kg)(平	均値±標準編差)	82.4 ± 19.0	74.6 ± 18.8	76.9 ± 17.7	76.4 ± 19.5
CL _{cr} (mL/min)(平均値±標準編差)		62.7 ± 28.7	64.6 ± 33.7	63.0 ± 26.7	64.3 ± 34.2
肝機能(平均値	AST	26.6±30.3	26.7 ± 24.2	30.1 ± 36.5	25.8 ± 22.0
土標準編差)	ALT	20.8 ± 26.5	20.2 ± 14.4	20.0 ± 17.0	20.4 ± 17.6
出血の既往	出血の既往		10.2 (28)	13.2 (9)	12.1 (33)
	頭蓋内	58.9 (43)	74.5 (204)	75.0 (51)	71.0 (193)
出血部位	消化管内	30.1 (22)	20.4 (56)	19.1 (13)	22.4 (61)
	その他	11.0 (8)	5.1 (14)	5.9 (4)	6.6 (18)
	凝固因子補充療法ª	6.8 (5)	2.9 (8)	8.8 (6)	2.2 (6)
12時間後まで	止血処置b	4.1 (3)	0.7 (2)	4.4 (3)	0.7 (2)
12時間後までの止血処置	その他の輸血/凝固 療法	0 (0)	1.8 (5)	4.4 (3)	0.7 (2)
	PRBC補充療法	20.5 (15)	15.7 (43)	17.6 (12)	15.8 (43)
	Api (ng/mL)	256.3	134.4	154.4	146.3
ベースライン 時の抗 FXa 活 性 (中央値 [95%CI])		[203.8, 288.5]	[118.0, 152.1]	[118.0, 185.5]	[128.2, 163.9]
	Riv (ng/mL)	291.5	178.5	291.7	200.5
		[258.3, 327.3]	[153.5, 212.5]	[176.1, 309.4]	[172.7, 239.2]
	Edo (ng/mL) Eno (IU/mL)	196.8	74.7	162.4	110.5
		[125.4, 294.4]	[60.5, 95.6]	[61.9, 580.4]	[74.7, 160.9]
		0.55	0.40	0.50	0.48
 有効な止血が認められた被験者割合		[0.43, 1.02]	[0.27, 0.61]	[0.43, 0.57]	[0.40, 0.61]
有効な止血が認	められた彼験者割合	71.4 (50)	82.2 (222)		

割合% (例数)

a: 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤、ATIII製剤、アルブミン製剤、血漿分画製剤、血小板製剤、ビタミンK製剤

b: カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤、フェニレフリン、トラネキサム酸

抗 FXa 活性の低下が認められなかった集団では、抗 FXa 活性低下が認められた集団と比較してベースラインの抗 FXa 活性が高かったことを除き、患者背景に特段の違いはなかった。抗 FXa 活性の低下が認められなかった被験者においても、ベースラインからの明らかな抗 FXa 活性及び血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度の低下が認められており、本薬の中和効果が期待できない特定の患者背景を有する集団は認められなかった。止血効果が Poor/None と判断された集団では、Excellent/Good と判断された集団と比較して凝固因子製剤や止血剤の使用が多い傾向が認められたが、十分な止血効果が認められなかったことによる使用と考えられる。その他、集団間で患者背景に特段の違いはなく、本薬の止血効果が期待できない特定の背景を有する患者集団も認められなかった。また、抗 FXa 活性の推移、血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度推移及び内因性トロンビン産生能の推移に集団間で大きな違いは認められず、止血効果が認められなかった理由として、FXa 阻害薬以外の要因が出血に関与している可能性があると考えるが、現時点では明確ではない。

機構は、以下のように考える。ANNEXA-4 試験において、臨床転帰を反映する指標として抗 FXa 活性変化率を評価することについて、副次評価項目とされた抗 FXa 活性の低下と止血効果の達成との間に明確な関連性は示されず、抗 FXa 活性変化率の評価時期及び臨床的に意義のある変化の大きさも含めて適

切であると判断できる根拠はない。しかしながら、本薬の出血患者における FXa 阻害薬の抗凝固作用の 中和効果に関しては、16-508 試験等において本薬による FXa 阻害薬の抗凝固作用の中和効果が示されて いることも考慮し、血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度の推移とともに検討することで、出血患者における FXa 阻害薬の抗凝固作用の中和効果に関する一定の評価は可能である。その結果、主要評価項目の一つ である抗 FXa 活性は、いずれの FXa 阻害薬投与群でも本薬投与前の値と比較して本薬投与後に有意に 低下し、事前に設定された有効性の目標(中央値の両側 95%CIが 0 を含まない)を達成した。ベースラ インから最低値までの変化率(中央値)は Api、Riv 及び Edo でそれぞれ-93.3%、-94.1%及び-71.3% と、本薬により各 FXa 阻害薬で想定された程度の抗 FXa 活性の低下が確認された(「6.R.4.2 用量の設 定根拠について」の項参照)。また、血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度も、いずれの FXa 阻害薬投与群に おいても本薬投与後に速やかに低下した(図 4)。もう一つの主要評価項目である止血効果についても 事前に設定された有効性の目標(95%CI下限が50%を超える)を達成し、FXa阻害薬別でも大きな違い はなかった。以上より、本薬の Api、Riv 及び Edo の抗凝固作用に対する中和効果は示されたこと、抗 FXa 活性低下との関連は明確とは言い難いものの、事前に規定した閾値を上回る止血効果が確認された ことから、本薬が臨床的に有用であることを示唆する結果が得られたと考える。一方で、抗 FXa 活性の 低下により必ずしも十分な止血効果が得られるわけではなく、現時点で本薬による止血効果が期待でき ない集団の背景も特定されていないことを理解した上で使用する必要がある。

今後、海外で実施中のANNEXA-I試験において止血効果に関する本薬の有効性を検討し、その結果を踏まえて、本薬のリスク・ベネフィットバランスについて臨床現場に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 ANNEXA-4 試験における日本人集団の有効性について

申請者は、日本人患者における有効性について、以下のように説明した。ANNEXA-4 試験に登録された日本人患者 17 例のうち主要評価項目の評価対象となった 14 例で、主要評価項目である抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率及び止血効果について、全体集団と同様の結果が認められた(表37、表38)。なお、日本人集団では全例が頭蓋内出血の患者であり、消化管出血又はその他の部位の出血を有する患者は認められなかったが、全体集団において抗 FXa 活性の中和効果及び有効な止血が認められた被験者割合に出血部位による違いは認められなかったことから(表41)、頭蓋内出血以外の出血患者においても本薬による中和効果が期待できると考える。

また、ANNEXA-4 試験の 2020 年 6 月 20 日のデータカットオフ以降に得られた日本人被験者 2 例における有効性の結果は表 44 のとおりであり、いずれの症例においても抗 FXa 活性の低下及び有効な止血効果が認められた。

表 44 データカットオフ以降に得られた日本人被験者 2 例における有効性(ANNEXA-4 試験)

被験者番号		
年齢・性別	7▮歳・女性	6▮歳・男性
出血部位	頭蓋内出血	頭蓋内出血
体重(kg)	60.5	68.0
FXa阻害薬の種類、用法・用量	Riv 15 mg QD	Riv 15 mg QD
FXa 阻害薬の最終投与からの経過時間(時間)	7.3	8.0
本薬の用法・用量	B 法	A 法
ベースライン時の抗 FXa 活性 (ng/mL)	369.2	264.7
ベースラインから最低値までの抗FXa活性変	-98.32	-94.30
化率 (%)		
止血効果	Excellent	Excellent

以上より、日本人患者における本薬の投与例数は限られているものの、本薬の有効性について全体集団と日本人集団で一貫性が示されており、ANNEXA-4試験の成績に基づき、日本人患者においても本薬による直接作用型FXa阻害薬の抗凝固作用に対する中和効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。主要評価項目である抗 FXa 活性及び止血効果について全体集団と日本人集団で一貫した結果が得られていると判断できる。日本人集団では頭蓋内出血以外の部位の出血患者はいなかったが、全体集団では出血部位によらず本薬の有効性が示唆されていること、本薬の PK 及び PD に大きな国内外差が認められていないことから、頭蓋内出血以外の出血患者においても本薬による中和効果が期待できると考える。したがって、検討された症例数は十分とはいえないものの、得られた成績からは ANNEXA-4 試験の全体集団で認められた本薬による直接作用型 FXa 阻害薬の抗凝固作用に対する中和効果が日本人でも期待できると判断する。

7.R.3 用法・用量について

7.R.3.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について以下のように説明した。ANNEXA-4試験における本薬の検討用法・用量は、既承認のFXa阻害薬の主な承認用法・用量に対して確実な中和効果を発揮すること、緊急時の投与が想定される実臨床において必要以上に複雑な用法となることを回避することを目的として、FXa阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量及び最終投与時からの経過時間に応じて、A法又はB法で投与することとした(「6.R.4 ANNEXA-4試験における用法・用量の設定根拠について」の項参照)。ANNEXA-4試験における用法・用量別(A法又はB法)の有効性及び安全性の結果は、表45のとおりであった。

表45 用法・用量別の抗FXa活性変化率及び止血効果並びに有害事象の発現状況

		全体集団		日本人集団	
		A法	B法	A法	B法
		-93.2	-95.9	-95.4	
	Api	[-93.9, -92.3]	[-97.2, -92.7]	[-96.2, -93.7]	<u> </u>
抗 FXa 活 性 変 化 率		(162例)	(10例)	(5例)	
(%)	Riv	-91.8	-97.1	-95.8	-97.8
(中央値 [95%CI])		[-93.6, -89.1]	[-97.9, -96.3]	[-96.2, -94.5]	97.8 (1例)
(甲矢恒〔95%CI〕) (解析対象例数)		(91例)	(39例)	(4例)	(1/94)
(/J+VI /) 3/ (/J 5X)	Edo	-67.8	-83.4	-78.3	-86.1
		[-69.2, -57.2]	[-85.6, -73.4]	[-87.9, -77.7]	(1例)
		(16例)	(12例)	(3例)	(1/94)
有効な止血効果が認	Api	81.8 (130/159)	40.0 (4/10)	100 (5/5)	_
められた被験者割合	Riv	82.0 (73/89)	76.3 (29/38)	75.0 (3/4)	100 (1/1)
(%)	Edo	68.8 (11/16)	91.7 (11/12)	66.7 (2/3)	100 (1/1)
(70)	全体	81.0 (218/269)	76.1 (54/71)	83.3 (10/12)	100 (2/2)
有害事象		72.4 (276/381)	72.9 (70/96)	84.6 (11/13)	50.0 (2/4)
治験薬との関連ありと判断さ		10.2 (20/201)	18.8 (18/96)	7.7 (1/13)	25.0 (1/4)
れた有害事象		10.2 (39/381)	16.6 (16/90)	7.7 (1/13)	23.0 (1/4)
死亡に至った有害事象		17.3 (66/381)	15.6 (15/96)	7.7 (1/13)	0 (0/4)
重篤な有害事象		41.2 (157/381)	44.8 (43/96)	30.8 (4/13)	25.0 (1/4)
血栓性事象		10.2 (39/381)	11.5 (11/96)	7.7 (1/13)	25.0 (1/4)
Infusion reaction		0.5 (2/381)	0 (0/96)	0 (0/13)	0 (0/4)

被験者割合%(被験者数/解析対象例数)

一部の部分集団の検討例数が少なく結果の解釈に限界があるが、A法及びB法のいずれにおいてもFXa 阻害薬による抗凝固作用の中和効果が認められ、忍容性も良好であったことから、申請用法・用量は、FXa阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、「A法(低用量):400 mgを30 mg/分の速度で投与し、続いて480 mgを4 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。」又は「B法(高用量):800 mgを30 mg/分の速度で投与し、続いて960 mgを8 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。」のいずれかを選択するものとした。

機構は、以下のように考える。ANNEXA-4 試験において FXa 阻害薬投与中の急性大出血患者で本薬投与により抗 FXa 活性及び血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度の低下が認められたこと(「7.R.2 有効性について」の項参照)、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断できること(「7.R.5 安全性について」の項参照)、用法・用量別の有効性及び安全性に臨床的に問題となるような違いは認められなかったことから、本薬の用法をボーラス投与+持続投与とすること、用量を FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて選択する A 法(400 mg を 30 mg/分の速度で投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。)又は B 法(800 mg を 30 mg/分の速度で投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。)の 2 種類とすることは妥当と判断する。用法・用量に関しては、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

7.R.3.2 本邦の直接作用型 FXa 阻害薬 (種類、用法・用量) 毎に適用する本薬の用法・用量について

申請者は、本邦の直接作用型 FXa 阻害薬(種類、用法・用量)毎に適用する本薬の用法・用量について、以下のように説明した。16-508 試験において、本邦で既承認の直接作用型 FXa 阻害薬の通常用量で反復投与した定常状態下の、FXa 阻害薬の t_{max} 付近又は FXa 阻害薬の最終投与から 8 時間経過時点で、

本薬を A 法又は B 法で投与したときの抗 FXa 活性の低下率(ベースラインから本薬の点滴静脈内投与終了時までの変化率)について検討した。その結果、Api 5 mg BID(NVAF、VTEt(用法・用量に対応する効能・効果、以下同様))及び 10 mg BID(VTEt)、Riv 15 mg BID(NVAF、VTEt)、並びに Edo 60 mg QD(NVAF、VTEt)に対し、本薬群でプラセボ群と比較して有意な抗 FXa 活性の低下が認められた(「6.2.1.2 日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験」の項参照)。Edo 30 mg QD(VTEp(下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制))に対しては、本薬群でプラセボ群と比較して数値上抗 FXa 活性の低下が認められたものの、群間に有意差は認められなかった。なお、各 FXa 阻害薬には減量用量が設定されているが(表 40)、減量用量に対する本薬の中和効果については、各 FXa 阻害薬の通常用量に対する本薬の中和効果を確認することで網羅できると考えた。

ANNEXA-4 試験に日本人が参加するにあたり、16-508 試験のパート1の予備解析結果を踏まえて日本人における本薬の検討用法・用量を表 34 のとおり設定した(「6.R.4 ANNEXA-4 試験の用法・用量の設定根拠について」の項参照)。結果として、ANNEXA-4 試験において、全体集団及び日本人集団で用いられた、FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量及び最終投与からの経過時間に応じた本薬の用法・用量の分布は表 36 のとおりであった。設定された検討用法・用量により本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、VTEp(下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制)に対して Edo を投与する場合を除き、各直接作用型 FXa 阻害薬の用法・用量に対応する本薬の申請用法・用量は、ANNEXA-4 試験と同様とした。なお、VTEp(下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制)の適応では、Edo は入院中に限って使用されると考え、ANNEXA-4 試験に参加するにあたり選定した国内の医療機関では当該患者は登録されないと想定したため、VTEp(下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制)に対して Edo 30 mg 又は減量用量として 15 mg が投与されている患者に対する用法・用量を想定した本薬の検討用量は設定しなかった。

機構は、申請用法・用量の中で、Edo 投与例に対しては、Edo の投与量が同じであっても使用目的(適応症)により本薬の用法・用量が書き分けられていることについて、本薬が緊急時に使用される状況において Edo の適応症を確認した上で本薬の用量を選択することが可能であるのか説明するよう求めた。また、ANNEXA-4 試験で対象とされなかった VTEp(下肢整形外科手術施行後の静脈血栓症の発症抑制)を目的として Edo 30 mg 又は 15 mg が投与された患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。VTEp(下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制)に対する Edo 30 mg(減量用量では 15 mg)投与患者における本薬の用法・用量については、以下の点を踏まえ、A 法を選択することが妥当と考えた。

- ・ 16-508 試験のコホート 7 において、Edo 30 mg QD に対して、本薬群 (A 法) の抗 FXa 活性のベース ラインから EOI 最低値までの変化率について、プラセボ群と比較して有意差は認められなかったも のの、数値上は本薬群でプラセボ群より大きな低下が認められたこと
- ・ 16-508 試験のコホート 7 において、抗 FXa 活性のベースラインから EOB 最低値までの変化率及び 血漿中非結合形 Edo 濃度のベースラインからの変化率について、本薬群とプラセボ群との間で有意 差が認められ、また本薬の点滴静脈内投与終了時の内因性トロンビン産生能はすべての被験者で基 準値範囲下限値を上回っていたこと
- 本薬の用量を必要以上に高くすべきではないこと

しかしながら、実臨床では本薬が緊急時に使用される薬剤であり、可能な限り単純な用法・用量の選択を可能とすることが望ましいこと、また結果的に、本薬を高用量投与することによる明確なリスクは臨床試験から示されていないことから、確実な中和効果を得る観点からも、Edo については、最終投与時の1回投与量 $15\sim60~\mathrm{mg}$ 又は不明であり、最終投与からの経過時間が8時間未満又は不明の場合には本薬のB法を用いる用法・用量(案)に変更する。

なお、今後本邦で直接作用型 FXa 阻害薬の承認効能・効果又は用法・用量に変更が生じた場合は、当該変更内容に適した本剤の用法・用量を速やかに検討し、適切な対応を行う。

機構は、以下のように考える。ANNEXA-4 試験で認められた有効性及び安全性の結果を踏まえ(「7.R.2 有効性について」、「7.R.5 安全性について」の項参照)、ANNEXA-4 試験の日本人集団で直接作用型 FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量及び最終投与からの経過時間に応じて設定された用法・用 量を申請用法・用量とすることは適切と判断する。VTEp(下肢整形外科手術施行患者における VTE の 発症抑制)を対象とした Edo の通常用法・用量に応じた本薬の用法・用量について、ANNEXA-4 試験で は当該患者の出血時に本薬を投与したときの有効性及び安全性について検討されなかったものの、実臨 床では本薬が緊急時に使用される薬剤であり、Edo の使用目的を確認する余裕がない状況もあり得るこ と、臨床試験において本薬を高用量投与することにより血栓性事象等のリスクの増大は示されていない ことから(表 45)、現時点では、Edoの適応症及び最終投与時の1回投与量によらず、最終投与からの 経過時間が8時間未満又は不明の場合には本薬のB法を用いることが妥当と考える。以上より、本薬の 用法・用量及び用法・用量に関連する注意は以下のとおりとすることが適切と判断する。ただし、Edo を VTEp(下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制)に対して投与中の出血患者に対して本薬 を B 法で用いた検討はなされていないことから、製造販売後に引き続き当該患者集団における安全性等 について情報収集する必要がある。また、今後本邦で直接作用型 FXa 阻害薬の承認効能・効果又は用法・ 用量に変更が生じた場合は、当該変更内容に適した本薬の用法・用量を速やかに検討し、その検討結果 に応じた適切な対応を行う必要があると判断する。

「用法・用量]

通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。

A 法: 400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。

B 法: $800 \,\mathrm{mg}$ を $30 \,\mathrm{mg}$ /分の速度で静脈内投与し、続いて $960 \,\mathrm{mg}$ を $8 \,\mathrm{mg}$ /分の速度で $2 \,\mathrm{時間静脈内投与す}$ る。

[用法・用量に関連する注意]

本薬は、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおり投与すること。

直接作用型第Xa 因 子阻害剤の種類	直接作用型第Xa 因子阻害剤の最 終投与時の1回投与量	直接作用型第Xa 因子阻害剤の最終投与か らの経過時間		
丁阻音削り種類		8 時間未満又は不明	8 時間以上	
アピキサバン	2.5 mg、 5 mg	A 法		
	10 mg、不明	B 法	A >/+:	
リバーロキサバン	デーロキサバン 10 mg、15 mg、不明		A 法	
エドキサバン	15 mg、30 mg、60 mg、不明	B 法		

7.R.3.3 追加投与について

機構は、本邦の実臨床において本薬の追加投与が想定されるのか説明した上で、追加投与が想定される場合は、どのような場合に追加投与することが適切と考えられるのか、また追加投与時にどのような本薬の用法・用量が推奨されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ANNEXA-4試験では、最初の本薬点滴静脈内投与終了後に再出血し、本薬の点滴静脈内投与終了後24時間以内に追加投与が開始できる場合にのみ本薬の追加投与の検討を可能としたところ、4例で本薬の追加投与が実施されたが、1例は予定手術のため、3例は出血の持続のためであり、いずれも再出血のための追加投与ではなかった。出血の持続のため追加投与された症例について、1例は8■歳女性で、Api投与中に頭蓋内出血を発現し、本薬がB法で投与され、有効な止血が認められたが、止血効果を判定する前に本薬が追加投与されたことから、追加投与が止血にどの程度寄与していたかは不明である。残りの2例は8■歳男性(Edo、頭蓋内出血、A法)及び9■歳女性(Api、頭蓋内出血、A法)で、いずれも有効な止血は認められなかった(Poor/None)。追加投与時の安全性について、治験薬と関連のある重篤な脳卒中が1/4例に認められたものの、追加投与例数は少なく、明らかな安全性上の懸念は示されてないと考える。また、海外製造販売後(20■年■月■日から20■年■月■日まで)において、予定手術のために本薬が初回投与され、手術の延期に伴い手術開始時に本薬の2回目の投与が行われた1例(適応外使用)において、有害事象の発現は報告されていない。

以上のように、ANNEXA-4試験において治験実施計画書に定めた基準に合致する再出血による追加投与の経験はなく、実臨床でも初回の投与のみで対応可能な場合が多いと考えられること、本薬が投与されているにもかかわらず出血が持続している場合はFXa阻害薬の投与以外の影響(出血部位が広範囲であり、外科的処置が必要な場合等)が考えられることから、本薬の追加投与は推奨しない。なお、添付文書(案)において、再出血又は出血の持続による本薬の追加投与の有効性及び安全性が確立していないこと、リスク・ベネフィットを勘案して本薬の追加投与の可否を検討すること、他の止血処置も検討することを注意喚起する。

機構は、本薬の追加投与について、以下のように考える。ANNEXA-4 試験では再出血に対する追加投与例はおらず、予定手術又は出血の持続に対して本薬が追加投与された 4 例において追加投与の有用性は明確でなかったことから、本薬を推奨用法・用量で投与しても出血が持続している場合は、本薬の追加投与を行うことよりも、他の止血処置を検討することが妥当と判断する。また、添付文書においては、再出血又は出血の持続時の本薬追加投与の有効性及び安全性は確立していない旨、及び再出血又は出血の持続に対しては他の止血処置を検討することを促す注意喚起を行うことが適切と判断する。以上の機構の判断については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

申請者は、FXa 阻害薬による治療中に急性大出血を発現した患者を対象とした ANNEXA-4 試験において本薬の有用性が示されたことから、ANNEXA-4試験の日本人集団での対象集団(FXa阻害薬の種類)を踏まえ、申請効能・効果を「FXa 阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン)投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和」とした。

また、本薬の投与が検討される状況について、本薬投与の対象となる出血は、Api、Riv 又は Edo 投与 中に生じた出血のうち、患者の臨床的な経過に影響を及ぼすような致死的又は重篤な出血で、かつ、FXa 阻害薬による抗凝固作用が発現している期間であることが推定され、当該作用が止血困難な状況に影響 していると考えられる場合のみであると考える。しかしながら、直接作用型 FXa 阻害薬は、プロトロン ビン時間 (PT)、活性化プロトロンボプラスチン時間 (aPTT)、トロンビン時間 (TT) 等の各種凝固パ ラメータ検査に対して異なる影響を有する。Riv 及び Edo は PT を aPTT より延長させるが、TT には影 響を及ぼさず、Api は PT 及び aPTT にほとんど影響を及ぼさない。PT の反応性は試薬や薬剤によって 異なるため、PT を直接作用型 FXa 阻害薬の抗凝固作用を評価する一般的な検査として用いることはで きない。直接作用型 FXa 阻害薬の血中濃度は各 FXa 阻害薬に対して特異的な定量法を用いて定量する ことができ、50 ng/mL を超えている重篤な出血の患者、緊急処置が必要な 30 ng/mL を超えている出血 リスクが高い患者には中和剤の投与を考慮すべきとされているが(J Thromb Haemast 2016: 14: 623-7)、 FXa 阻害薬の血中濃度測定が臨床において一般的に使用されている状況ではなく、出血又は外科手術時 の出血のリスクを増加させる最小薬物濃度は不明である。なお、ANNEXA-4 試験では、抗 FXa 活性が低 値で止血のために抗 FXa 活性の中和を必要としない患者を除外し、有効性解析対象集団からの除外例が 多くなることを回避するため、FXa 阻害薬の最終投与時期が明らかな場合には最終投与 18 時間以内に 本薬の投与を開始可能な患者が対象とされた。実臨床下において、凝固パラメータ及び FXa 阻害薬の血 中濃度によって本薬投与の可否を判断することは適切ではなく、また実施可能性の観点からも困難であ るため、各 FXa 阻害薬の PK プロファイル及び最終投与からの経過時間を考慮して、血中 FXa 阻害薬に よる抗凝固作用が発現している期間か否かを推定して判断することが重要かつ現実的である。

以上より、添付文書の効能・効果に関連する注意において、本薬は直接作用型FXa阻害薬(Api、Riv又はEdo)の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間、患者背景(FXa阻害薬のPKに影響する可能性がある腎機能等)等から、FXa阻害薬による抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ投与する旨を注意喚起し、医療従事者向け資材において、各FXa阻害薬のPKに関する情報を提供する予定である。

機構は、ANNEXA-4試験で除外された患者集団について、除外した理由を示し、実臨床で本薬の投与が想定されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように述べた。ANNEXA-4試験では、有効性評価に影響を及ぼす可能性があること及び血栓性事象に関する安全性の懸念から、スクリーニング前7日以内に、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性型血液凝固VII因子製剤、全血製剤、新鮮凍結血漿又は血漿分画製剤を投与された患者を除外した。また、同様に血栓性事象に関する安全性の懸念から、スクリーニング前2週間以内に血栓塞栓症、播種性血管内凝固(DIC)を発症している患者を除外した。本薬の投与対象が生命を脅かす出血を呈している患者であることを勘案すると、実臨床においてこれら患者集団でもベネフィットがリスクを上回ると予想される場合には投与対象となりうることから、添付文書において、当該患者集

団では血栓塞栓症があらわれるおそれがあるため、リスク・ベネフィットを考慮して本薬投与の可否を 判断する旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績から、Api、Riv 又は Edo による治療中の生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に、これらの直接作用型 FXa 阻害薬の抗凝固作用に対する本薬の中和効果は示されていること(「7.R.2 有効性について」の項参照)、一方で本薬が当該患者における止血効果や予後改善効果を示す比較試験の結果は存在しないことから、申請効能・効果は妥当と判断する。本薬投与の対象となる出血は、Api、Riv 又は Edo 投与中に生じた出血のうち、患者の臨床的な経過に影響を及ぼすような致死的又は重篤な出血で、かつ、FXa 阻害薬による抗凝固作用が発現している期間であることが推定され、当該作用が止血困難な状況に影響していると考えられる場合のみである。血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度は投与から時間が経過するに伴い低下するが、本薬の作用機序を踏まえると、血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度が十分に低下した時点で本薬を投与したとしても、有効性は期待できない。しかしながら、FXa 阻害薬による抗凝固作用が発現している期間であることを判断する際に、FXa 阻害薬の効果を適切にモニタリングできる凝固パラメータは確立していないことや血中 FXa 阻害薬濃度の測定結果が得られるまで本薬の投与を遅らせることは、生命を脅かす出血のある患者の不利益となる可能性もあるため、各 FXa 阻害薬の PK プロファイル及び最終投与の時期等を考慮して推定することが現実的であるとの申請者の説明は妥当と判断する。

次に、ANNEXA-4 試験で投与対象外となった、スクリーニング前7日以内に乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、全血製剤、新鮮凍結血漿又は血漿分画製剤を投与された患者、及びスクリーニング前2週間以内に血栓塞栓症を発症した患者については、本薬の投与対象が生命を脅かす出血を呈している患者であることを踏まえると、本薬投与の妥当性に関する基準等を一律に定めることは困難であるが、患者毎に血栓塞栓症のリスクと出血リスクの相対的重要性を適切に評価し、それらと本薬により得られるベネフィットを勘案して慎重に患者選択を行った上で投与できる治療薬とすることが妥当と判断する。本薬の対象患者選択の具体的な注意点や判断材料となる情報等については、十分に周知する必要があると考えるが、具体的な内容や方策については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 安全性について

機構は、ANNEXA-4 試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、直接作用型 FXa 阻害薬(Api、Riv 又は Edo)投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が発現した患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。なお、海外における本薬の製造販売後に得られた安全性情報において、追加の措置を要する新たな安全性の懸念は特定されていないことを確認した。

7.R.5.1 血栓塞栓症について

申請者は、以下のように説明した。本薬は、ヒトFXaの遺伝子組換え改変デコイタンパク質であるが、 プロトロンビンをトロンビンに変換させる触媒活性を有さないため、本薬単独で凝固促進作用を有さない。また、本薬はTFPIを除く主要な血漿中凝固因子と相互作用しないことが示されている一方で、本薬と内因性抗凝固因子であるTFPIとの相互作用により、血液凝固を促進する可能性がある。

FXa 阻害薬が投与されていない外国人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験(11-501 試験)に おいて、概ね用量依存的な TFPI の減少並びに D-ダイマー、F1+2 及び TAT の増加が認められ、本薬 600 mg までを単回静脈内ボーラス投与した段階で、安全性上の懸念から治験を中断して非臨床毒性試験に おいて追加検討を行い(表 12)、計画されていた本薬 990 mg の投与は実施されなかった。しかしなが ら、いずれの指標も投与 7~28 日後にはベースライン値付近まで回復しており、PT や aPTT についてプ ラセボ群と大きな違いはなく、FXa 阻害薬非存在下で本薬が内因性トロンビン産生能に及ぼす影響は小 さいと考えた。また、直接作用型 FXa 阻害薬投与後の日本人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試 験(16-508 試験)においても、本薬投与後にプラセボ群と比較して TFPI 活性の低下、並びに D-ダイマ 一及び F1+2 の増加が認められたが、概ね投与 3 日後までにベースライン値付近まで回復しており、ま たその程度は11-501 試験よりも小さく、FXa 阻害薬存在下では本薬への結合に関して FXa 阻害薬と TFPI が競合することにより減弱したと考える。なお、健康被験者を対象としたすべての臨床試験で血栓性事 象は認められなかった。

ANNEXA-4 試験において、独立エンドポイント判定委員会が判定した血栓性事象は 10.5% (50/477 例) に認められ、主な事象は深部静脈血栓症 13 例、虚血性脳卒中 9 例、肺塞栓症 7 例、急性心筋梗塞、脳梗 塞各 5 例、脳血管発作 4 例(重複あり)であった。治験薬との関連ありと判断された血栓性事象は、4.4% (21/477 例)で認められ、虚血性脳卒中 4 例、脳血管発作、脳梗塞各 3 例、急性心筋梗塞 2 例、肺塞栓 症・深部静脈血栓症・心筋梗塞・虚血性脳卒中、深部静脈血栓症・肺塞栓症・頸静脈血栓症、深部静脈 血栓症・肺塞栓症、心筋梗塞、頭蓋内静脈洞血栓症、肺塞栓症、脳虚血、塞栓性脳卒中、一過性脳虚血 発作各 1 例であった。死亡に至った血栓性事象は 11 例(虚血性脳卒中 5 例、脳血管発作 2 例、心筋梗 塞、脳梗塞、脳虚血、脳底動脈血栓症各1例)に認められ、このうち虚血性脳卒中の3例、脳血管発作 の2例、脳虚血の1例は治験薬との関連ありと判断された。日本人集団においては2/17例(脳梗塞、一 過性脳虚血発作)に認められ、脳梗塞の1例は治験薬との関連ありと判断されたが、死亡に至った血栓 性事象は認められなかった。脳梗塞の1例は、8■歳女性(NVAF)で、Edo(30 mg QD)投与中に発現 した頭蓋内出血に対して本薬 (B法) が投与された翌日に脳梗塞を発現し、Edo の投与が再開されたが、 転帰は回復せず/消失せずと判断された。

本薬の用量別の血栓性事象の発現割合は、A 法で 10.2% (39/381 例)、B 法で 11.5% (11/96 例)、出 血部位別の発現割合は、頭蓋内出血で 10.6% (35/329 例)、消化管出血で 7.3% (8/109 例)、その他で 17.9% (7/39 例)、FXa 阻害薬の種類別の発現割合は、Api で 9.8% (24/245 例)、Riv で 12.1% (21/174 例)、Edo で 11.1%(4/36 例)と、各部分集団間で大きな違いはなかった。全体集団において、TFPI 活 性²³⁾ (中央値 [95%CI]) は、ベースライン時で 1.3 [1.2, 1.4] U/mL、本薬の投与終了時に 0.4 [0.4, 0.4] U/mL まで低下した後、投与終了 72 時間後にベースライン時と同程度の値(1.2 [1.2, 1.3] U/mL)となっ た。本薬投与から初回の血栓性事象発現までの期間(中央値)は10日であり、12時間以内が10/50例、 12 時間超 4 日未満が 9/50 例、4 日超が 31/50 例と、多くが TFPI 活性がベースライン時付近まで回復し た本薬投与後4日以降に発現していた。なお、本試験の対象は既に凝固系が亢進している出血患者であ り、測定意義が明確でないことから凝固パラメータは測定していない。

機構は、血栓性事象を発現した患者の背景から、血栓性事象の危険因子について検討するよう求めた。

²³⁾ 健康被験者における正常範囲は 0.58~1.94 U/mL、定量下限は 0.20 U/mL であった。

申請者は、以下のように説明した。血栓性事象の発現例(50例)の患者背景について、非発現例(427例)と比較した結果を表 46に示す。抗凝固療法が再開されていなかったことが最大のリスク要因と考えたが、それ以外は両集団間の患者背景は概ね類似しており、特段の傾向は認められなかった。

血栓性事象発現例 血栓性事象非発現例 (50 例) (427 例) Api 48.0 (24) 51.8 (221) FXa 阻害薬の種類 Riv 42.0 (21) 35.8 (153) Edo 7.5 (32) 8.0 (4) 心房細動 80.0 (40) 81.3 (347) FXa 阻害薬の投与対象 心房内血栓症 4.0 (2) 4.2 (18) 疾患 静脈血栓塞栓症 20.0 (10) 17.3 (74) その他 6.0 (3) 3.5 (15) 5 mg 以下 46.0 (23) 51.7 (221) Api 5 mg 超 2.0 (1) 0 (0)FXa 阻害薬の最終投与 10 mg 4.0 (2) 0.5 (2) Riv 時の1回投与量 10 mg 超 38.0 (19) 35.4 (151) 30 mg 未満 0 (0)0.2(1)Edo 30 mg 以上 8.0(4)7.2 (31) 8 時間未満 26.0 (13) 24.4 (104) FXa 阻害薬の最終投与 8 時間以上 15 時間未満 45.9 (196) 42.0 (21) からの経過時間

26.0 (13)

30.0 (15)

70.0 (35)

27.2 (116)

68.6 (293)

31.4 (134)

表 46 血栓性事象発現例及び非発現例における患者背景

被験者割合%(被験者数)

本薬投与後の抗凝固療

法の再開

15 時間以上

なし

FXa 阻害薬を投与されている患者は血栓塞栓症の予防又は治療を要する基礎疾患を有していること、さらに出血自体がトロンビン増加を伴う凝固亢進の要因となることから、一般に抗凝固療法を受けた患者で出血イベントが認められた場合は出血が認められない患者よりも血栓症の発現率が大幅に高いことが報告されている(Eur Heart J 2015; 36: 1264-72)。ANNEXA-4 試験で認められた血栓性事象と本薬との関連は不明であるが、16-508 試験における D-ダイマーや F1+2 の高値及び TFPI の減少、並びに ANNEXA-4 試験における TFPI 活性の低下は概ね投与 3 日後までにベースライン値付近に戻っている一方で、ANNEXA-4 試験で発現した血栓性事象の多くは 4 日目以降に発現していたことから、本試験で認められた血栓性事象は、対象患者の基礎疾患によるところが大きいと考える。したがって、血栓塞栓症の発現については添付文書で重大な副作用として注意喚起した上で、重要な基本的注意において患者の基礎疾患による血栓塞栓症のリスクを低減するため、止血後は患者の状態を十分に観察し、速やかに抗凝固療法の再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、抗凝固療法の再開を考慮する旨を注意喚起する必要があると考える。なお、製造販売後には、血栓塞栓症の発現状況等について情報収集する。

機構は、以下のように考える。本薬は内因性抗凝固因子である TFPI との相互作用により、血液凝固を促進する可能性がある旨が説明されているが、ANNEXA-4 試験の対象は、FXa 阻害薬の投与が必要とされる血栓塞栓症の発症リスクを有する患者であり、また ANNEXA-4 試験が非対照試験であることから本薬投与による血栓塞栓症発現のリスク評価には限界がある。一方で申請者の説明のとおり、FXa 阻害薬が投与されている患者では、抗凝固療法の中断が本薬投与の有無にかかわらず血栓塞栓症のリスクを高めることは推測可能である。したがって、出血の部位や程度によるリスクの大きさと、本薬投与によ

る FXa 阻害薬の抗凝固作用の中和に伴う血栓塞栓症発症リスク及びそれに上乗せされる本薬による血栓形成リスク増大の可能性の両者を考慮した上で、本薬の投与の必要性を慎重に判断し、本薬投与によるベネフィットが上回ると想定される症例及びタイミングのみで本薬が投与されることが重要と判断する。現時点では、血栓塞栓症が発現するおそれがある旨を添付文書の重大な副作用として注意喚起する申請者の方針は妥当であり、また、ANNEXA-4 試験において血栓塞栓症を発現した患者集団について、抗凝固療法の再開を除き特徴的な患者背景は検出されなかったことから、血栓塞栓症の発症予防のためには抗凝固療法の再開に関する注意喚起も必要と考えるが、本薬投与終了後の抗凝固療法の再開については、「7.R.6 本薬投与後の抗凝固療法の再開について」の項で引き続き検討する。今後、海外で実施中のANNEXA-I 試験において血栓塞栓症の発現状況について検討し、その結果を踏まえて、本薬のリスク・ベネフィットバランスについて臨床現場に情報提供することが必要であり、また臨床試験における日本人患者における検討症例数は限られていることから、本邦の製造販売後においても、血栓塞栓症の発現状況等について情報収集する必要があると判断する。

7.R.5.2 Infusion reaction について

申請者は、infusion reaction²⁴⁾ について以下のように説明した。FXa 阻害薬が投与された健康被験者を対象とした臨床試験の併合解析 8) において、軽度及び中等度の infusion reaction が本薬併合群で 9.8% (41/417 例 111 件) に認められ、97/111 件が本薬投与開始 30 分以内に認められた。このうち、中等度の infusion reaction が 4 例に 8 件認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断され、治験薬の中止や加療 により回復した。日本人健康被験者において infusion reaction の発現は認められなかった。また、FXa 阻 害薬を投与していない健康被験者を対象とした 11-501 試験では軽度及び中等度の注入に伴う反応が 3 例に 15 件(中等度の事象が 1 例 2 件) 認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断され、本薬 90 mg 群の 2 例ではいずれも治験薬の投与中止に至り、本薬 600 mg 群の 1 例では投与速度の変更を要した(60 mg/分→30 mg/分)。注入に伴う反応の内容は潮紅、発汗、温感、呼吸音減弱、腰痛、動悸、胸部絞扼感、錯感覚、咳嗽及び呼吸困難であり、本薬 90 mg 群の 1 例ではジフェンヒドラミンの投与が行われたが、その他の 2 例では追加の処置を必要とせず、いずれの症例でも投与中止又は投与速度の変更後に回復した

ANNEXA-4 試験では infusion reaction は 2/477 例に認められ、1 例は軽度の注射部位関連反応で、治験薬との関連ありと判断されたが、本薬の投与は変更せずに回復した。別の1 例は 8 歳の男性で、重篤かつ中等度の注射部位関連反応が発現し、治験薬との関連ありと判断された。当該患者では、Api 投与中に頭蓋内出血が発現し、本薬(A 法)のボーラス投与開始から 75 分後に重度の悪寒、高血圧、酸素飽和度の低下、発熱、興奮及び錯乱が認められた。Infusion reaction が発現した時点で、持続点滴が 45 分間行われており、予定投与量 480 mg のうち、約 180 mg の点滴静脈内投与が完了していたが、本薬の投与は中止され、ジフェンヒドラミン、プレドニゾロン、ハロペリドール、パラセタモール及び酸素補給による処置を受けた結果、投与開始から約 80 分後に回復した。日本人集団では、infusion reaction の発現は認められなかった。なお、国内外の臨床試験において、アナフィラキシー²⁵⁾ の発現は認められていない。海外製造販売後(20 年 月 日から 20 年 月 日まで)において、アナフィラキシーが 1 例に報告された。基礎疾患に重度の COPD を有する 8 歳男性で、Api が投与中であり、悪性鼠径ヘルニアに

²⁴⁾ 治験担当医師により「infusion reaction に関する事象」として報告された事象

²⁵⁾ MedDRA SMQ(狭域)「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態」、「アナフィラキシー反応」

対する術中のコントロール不能な出血リスクを低減するために本薬(A 法)が投与された(適応外使用)。本薬のボーラス投与開始 10 分後に、呼吸困難及びアナフィラキシーをきたし、この時点で本薬の投与は中止された。その後、気管支痙攣及び酸素飽和度低下のため挿管され、血行動態管理、ステロイド及び抗ヒスタミン薬等による処置が施され、アナフィラキシーは消失した。

以上より、添付文書の重要な基本的注意において、本薬の投与により infusion reaction を発現することがあること及び臨床試験における発現状況を注意喚起する。一方で、ANNEXA-4 試験において infusion reaction の発現割合は低く、発現例においても適切な処置により回復していることから、infusion reaction を重大な副作用として注意喚起する必要はなく、また国内外の臨床試験においてアナフィラキシーは認められておらず、海外製造販売後においても1例のみの報告であることから、現時点ではアナフィラキシーについて添付文書で注意喚起する必要もないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、重篤又は重症度が高度の infusion reaction の発現は 少なく、アナフィラキシーは認められていないが、治験薬と関連のある infusion reaction が認められていることから、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意する必要があることを、添付文書において適切に注意喚起することは重要である。また、臨床試験における日本人患者における検討症例数は限られていることから、infusion reaction 及びアナフィラキシーの発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.5.3 ADA について

申請者は、本薬に対する ADA の発現とその影響について以下のように説明した。本薬はタンパク質製剤であり免疫応答を引き起こす可能性があるが、内因性タンパク質であるFXaに免疫調節特性はなく、免疫原性のリスクは低いと考える。健康被験者における ADA 陽性例が少なく検討が困難ではあるものの、19-514 試験の結果を踏まえると、ADA が本薬のPKに及ぼす影響は小さいと考える(「6.1.2 製剤Ⅲ及び申請製剤投与時の比較」の項参照)。ANNEXA-4 試験において、ベースライン時、本薬投与後30日目又は45日目にADAを測定した結果、ADAが検出された被験者割合は、ベースライン時で2.4%(11/467例)、本薬投与後30/45日目で8.0%(25/314例)であった。このうち、ベースライン時の1.5%(7/467例)、本薬投与後30/45日目の2.9%(9/314例)では抗体価は10倍までであり、いずれの時点においても中和抗体は認められなかった。本薬投与後のADA陽性例のうち、2/25例はベースライン時においてもADAが検出された。日本人では、本薬投与後30/45日目にベースライン時で陰性であった1/16例にADA(抗体価1:10)が認められた。

また、ANNEXA-4 試験において、抗 FXa 抗体及び抗 FX 抗体が検出された被験者割合は、ベースライン時で 0.4% (2/467 例) 及び 0.4% (2/467 例)、本薬投与後 30/45 日目で 0.3% (1/287 例) 及び 0% (0/287 例) であり、いずれも抗体価は 20 倍までで、中和抗体は認められなかった。日本人では抗 FXa 抗体及び抗 FX 抗体は認められなかった。

ベースライン時に ADA が検出された被験者の有効性及び安全性について、該当する症例が少なく結果の解釈は困難であるが、ベースライン時の ADA の検出の有無別で抗 FXa 活性変化率及び止血効果に明らかな違いは認められなかった。また、有害事象の発現割合は、ベースライン時の ADA 陽性例で 90.9% (10/11 例) と、陰性例 (72.6% (331/456 例)) と比較して高かったが、ADA 陽性例で infusion reaction の発現は認められず、有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかった。なお、国内外の臨床試

験及び海外の製造販売後において、抗体産生が認められた症例への本薬再投与の経験は報告されていない。

以上より、本薬の消失半減期は短く単回の使用を想定していること、臨床試験における ADA 陽性例の割合は低く、概して低抗体価で中和抗体は認められていないことを踏まえると、ADA 産生が有効性の減弱に影響することは考えにくく、また臨床試験において ADA 産生に伴う明らかな安全性上の懸念は認められていないことから、本薬が免疫応答を惹起する可能性は低いと考える。しかしながら、ADA の産生により過敏反応が引き起こされる可能性があり、海外では ANNEXA-I 試験の一環としてさらなる評価を実施中であり、本邦においても、製造販売後に抗体産生の発現状況について引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。ADA について、本薬投与前に認められた被験者割合は低く、現時点では臨床上明らかに問題となる ADA に関連した事象は確認されていないこと等を考慮すると、現段階では、本薬の投与にあたって ADA を測定する必要はない。ADA が本薬投与後に認められた症例については、ADA が存在した状態で本薬を再投与した場合の有効性及び安全性は確認されていない。しかしながら、本薬投与後に ADA が認められた被験者割合は低く、本薬の臨床的位置付け(「7.R.1 臨床的位置付け」の項参照)を考慮すれば、FXa 阻害薬の適正使用下において、本薬投与後に生じた ADA が存在する状況で本薬が再投与されることは多くないと考えられる。現時点では、当該症例において FXa 阻害薬投与中に再度生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた場合、本薬を投与すべきでないとする根拠はないことから、本薬使用歴がある患者において本薬の使用を制限する必要はないと判断するが、製造販売後において、本薬が再投与された場合には再投与後の情報についても収集することが適切である。

7.R.5.4 ANNEXA-4 試験の日本人集団における安全性

申請者は、以下のように説明した。ANNEXA-4 試験の日本人集団における有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体集団と比較して同程度又は低かった。日本人集団で認められた有害事象の多くは非日本人集団においても認められ、日本人集団においてのみ認められ、かつ複数例に発現した有害事象は、肝機能異常 23.5% (4/17 例) のみであった。このうち 2 例(7 配 歳女性(B法)、7 成男性(A法))での事象は治験薬との関連なしと判断され、2 例(8 版女性(B法)、9 成女性(A法))での事象は関連ありと判断された。いずれも非重篤かつ軽度であり、現時点では肝機能異常に関する注意喚起を要するものとは考えていない。以上より、ANNEXA-4 試験において、有害事象の種類及び発現状況が全体集団と日本人集団で特に異なる傾向はなく、国内外で安全性上大きな問題となる違いはみられなかった。

なお、ANNEXA-4 試験の 2020 年 6 月 20 日のデータカットオフ以降に得られた日本人被験者 2 例 (表 44) の情報において有害事象の発現は報告されておらず、日本人で特有の安全性上の懸念は認められていない。

機構は、7.R.5.1~7.R.5.3 及び本項における申請者の説明を踏まえ、日本人で特有の安全性上の懸念は示されていないものと判断する。

7.R.6 本薬投与後の抗凝固療法の再開について

申請者は、本薬投与により止血への対応が完了した後の抗凝固療法再開の判断について、以下のように説明した。抗凝固療法実施中の急性大出血患者は、抗凝固療法を要する基礎疾患(心房細動、脳卒中の既往、深部静脈血栓症、肺塞栓症等)に起因する血栓形成リスクを有すること、大出血発現時は血液凝固能が亢進している状態であることから、血栓形成リスクは高い。大出血の治療のために抗凝固療法を中断することによって血栓症リスクが増加することが報告されており(Am J Gastroenterol 2015; 110: 328-35、Eur Heart J 2015; 36: 1264-72 等)、血栓性事象の発現リスクを低減するために、臨床的に実施可能であれば、抗凝固療法を再開する重要性が示されている(The Am J Cardiol 2014; 113: 662-8、N Engl J Med 2017; 377: 431-41 等)。ANNEXA-4 試験では、本薬投与後に血栓性事象に対する予防投与として治験担当医師により選択された抗凝固療法(本薬投与前に投与されていた直接作用型 FXa 阻害薬以外の抗凝固療法を含む)の再開を考慮することとされ、予防投与として抗凝固療法を再開した被験者の 4.9%(15/308 例)、抗凝固療法を再開しなかった被験者の 20.7%(35/169 例)に血栓性事象が発現した。本薬投与終了から抗凝固療法の開始までの期間及び期間別の血栓性事象の発現状況は表 47 のとおりであり、多くの患者で本薬投与終了の 2 又は 3 日後に抗凝固療法が再開されており、再開時期により血栓性事象の発現に特定の傾向は認められなかった。なお、予防投与として抗凝固療法を再開した被験者には、抗凝固療法再開前に血栓性事象の発現が認められた症例は含めていない。

表 47 本薬投与終了から抗凝固療法再開までの期間別の予防投与としての抗凝固療法再開例数及び 血栓性事象の発現状況

本薬投与終了から 抗凝固療法再開までの期間	例数	抗凝固療法再開後の 血栓性事象の発現割合 (%) (発現例数)
1日以内	19	5.3 (1)
1日超4日未満	132	6.1 (8)
4日以上8日未満	90	3.3 (3)
8日以上15日未満	39	2.6 (1)
15 日以上 22 日未満	16	12.5 (2)
22 日以上 30 日以下	8	0 (0)
30 日超	4	0 (0)

脳卒中治療ガイドライン 2015 (追補 2019) では、「抗血栓療法中に合併した脳出血症例において、血栓症および塞栓症発症の危険性が高い場合には、止血完了後に抗血栓療法の再開を考慮しても良いが、再開のタイミングについては十分な科学的根拠がない」とされている。また、不整脈薬物治療ガイドライン (2020 年改訂版) では、「止血治療や手術や手技後に出血源や述部の止血の様子を考慮に入れて、抗凝固薬再開の適応があると判断した場合は、可及的すみやかに抗凝固療法を再開し、血栓・塞栓症を予防することに注意を払うべきである」とされている。本薬投与終了後の抗凝固療法の再開時期について、本薬の消失半減期が5時間と比較的速やかに体内から消失することから、出血を発現した患者が医学的に良好な状態に回復すれば、直ちに抗凝固療法を再開することが可能であると考えるが、本薬の投与対象がFXa阻害薬投与中に重篤な出血を発現した患者であることから、一律に再開を推奨したり再開可能となる時期を規定することは適切ではなく、患者ごとに血栓形成リスクと出血リスクを考慮してリスク・ベネフィットを再度評価し、再開の有無及びそのタイミングを決定することが妥当である。

以上を踏まえ、添付文書の重要な基本的注意において、血栓塞栓症のリスクを低減するため、止血後は、患者の状態を十分に観察し、速やかに抗凝固療法の再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、 抗凝固療法の再開を考慮するよう注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。FXa 阻害薬が投与されている患者は、既に血栓塞栓症の発症リスクを有していることから、出血を理由とした抗凝固療法の中断が、本薬投与の有無にかかわらず当該患者の血栓リスクは高まる。したがって、臨床的に実施可能と判断されれば、可能な限り早期に基礎疾患に対する抗凝固療法を再開することは重要であり、ANNEXA-4 試験では、本薬投与終了後に血栓性事象に対する予防投与としての抗凝固療法を再開した集団で再開しなかった集団と比較して血栓性事象の発現リスクが低かった。臨床では、本薬の投与終了後、止血を確認した上で、患者毎に出血リスクと血栓形成リスク等を評価しながら、また、ヘパリン等の直接作用型 FXa 阻害薬以外の抗凝固療法の選択肢も考慮した上で、再開する抗凝固療法の種類及びそのタイミングを判断することが適切と考える。以上の点を添付文書にて注意喚起する申請者の方針は妥当と考えるが、添付文書の記載の詳細等については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の使用実態下における血栓性事象の発現状況及び再出血の患者背景等を確認する目的で、使用成績調査(全例調査方式)を実施する予定である。予定症例数は300例(安全性解析対象)と設定した。なお、ANNEXA-4 試験における血栓性事象の発現割合は10.5%であったが、仮に本調査における血栓性事象の発現割合が臨床試験の2倍(21.0%)となった場合には、閾値10.5%に対する有意なリスクの差(有意水準片側2.5%)として99%以上の確率で検出できる症例数設定となっている。本薬に対する抗体産生については、臨床試験において本薬の効果を中和する抗体の発現は認められず、抗体産生に伴う過敏反応の発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動により監視することが適当と考える。

機構は、以下のように考える。ANNEXA-4 試験に組み入れられた日本人症例数は少なく、FXa 阻害薬の種類や最終投与時の1回投与量別では検討例数は極めて限られており、頭蓋内出血以外の出血を呈した日本人患者及び Edo を VTEp (下肢整形外科手術施行患者における VTE の発症抑制)に対して投与されている患者への投与経験はなかったことから、一定症例数にかかるデータが集積されるまで使用患者の背景情報、安全性等に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、適正使用に必要な情報提供を速やかに行うことが重要と判断する。具体的には、以下に示す情報収集が必要と判断する。

- ・ FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与から本薬投与までの経過時間、本薬投与が 必要かつ適切と判断された理由、出血部位
- 本薬の有用性に関する情報(止血の詳細も含めた経過)、抗凝固療法の種類及び再開時期、再開後の安全性等に関する情報、血栓塞栓症及び infusion reaction の発現状況、併用薬、本薬の再投与例等に関する情報

また、本調査において基礎疾患以外の本薬投与時の血栓塞栓症リスクを上昇させる要因の探索を行うとともに、必要に応じて抗体産生に係る検討が実施できる体制を維持しておくことが適切と考える。以上を踏まえて、本調査の目的について再度検討した上で、予定症例数についても再検討する必要がある。

本調査からの結果に加え、海外で実施中の非盲検比較試験である ANNEXA-I 試験における有効性及び安全性の結果に基づき、適切な情報提供及び注意喚起の要否等を検討することも重要である。製造販売後調査の詳細については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の直接作用型 FXa 阻害薬(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和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。本品目は、アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物の投与中に発現した生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用に対する中和剤として、既存の処置に加えて使用を検討する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、用法・用量、投与対象の適切な選択方法、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の情報収集の具体的な方法等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えない と考える。

以上

審査報告(2)

令和3年8月6日

申請品目

[販 売 名] オンデキサ静注用 200 mg

[一般名] アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

「申請年月日 令和3年2月15日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 本薬の臨床的位置付けについて

本薬は、直接作用型 FXa 阻害薬の中和剤であり、致死的又は重篤な出血が発現し、かつ、Api、Riv 又は Edo による抗凝固作用が止血困難な状況に影響している期間に、直接作用型 FXa 阻害薬の抗凝固作用の中和の必要性と、血栓塞栓症リスクが高まる可能性を患者毎に勘案して適切な患者選択を行った上で、既存の治療・対処への上乗せとして本薬を使用することには臨床的な意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、FXa 阻害薬投与時の抗凝固作用のモニタリングに適した凝固パラメータは確立していないため、FXa 阻害薬の関与が疑われる致死的又は重篤な出血が発現した緊急時に使用可能な FXa 阻害薬の中和剤の医療ニーズは大きいとの意見が出された。

なお、エノキサパリンナトリウムに対する中和剤の医療ニーズ及び本薬の作用機序を踏まえると、本邦でエノキサパリンナトリウム等の ATIII依存性 FXa 阻害薬投与患者を対象に開発することが今後検討されるべきとの機構の判断も、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

ANNEXA-4 試験の主要評価項目の一つである抗 FXa 活性と止血効果や臨床転帰との関連は明らかではないが、血漿中非結合形 FXa 阻害薬濃度の推移とともに検討することで、出血患者における FXa 阻害薬の抗凝固作用の中和効果に関する一定の評価は可能であるとの機構の判断、ANNEXA-4 試験の中間集計結果及び日本人健康被験者を対象とした 16-508 試験等の結果も考慮すると、本薬の Api、Riv 及び Edo の抗凝固作用に対する中和効果は示されているとの機構の判断、及びもう一つの主要評価項目である止血効果でも事前に設定された有効性の目標を達成し、Api、Riv 及び Edo の抗凝固作用による出血に対して本薬が臨床的に有用である可能性は示唆されているとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、ANNEXA-4 試験の日本人集団において、全体集団と一貫した結果が得られており、ANNEXA-4

試験の全体集団で認められた本薬による直接作用型 FXa 阻害薬の抗凝固作用に対する中和効果が日本 人でも期待できるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 効能・効果及び投与対象について

提出された試験成績から、Api、Riv 又は Edo による治療中の生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時に、これらの直接作用型 FXa 阻害薬の抗凝固作用に対する本薬の中和効果は示されている一方で、本薬が当該患者における止血効果や予後改善効果を示す比較試験の結果は存在しないことから、下記の効能・効果とすることが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

[効能・効果]

直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

また、本薬投与の対象となる出血は、患者の臨床的な経過に影響を及ぼすような致死的又は重篤な出血で、かつ、Api、Riv 又は Edo による抗凝固作用が発現している期間であることが推定され、当該作用が止血困難な状況に影響していると考えられる場合のみであるとの機構の判断、FXa 阻害薬の抗凝固作用を適切にモニタリングできる凝固パラメータは確立していないこと、血中の FXa 阻害薬濃度の測定結果が得られるまで本薬の投与を遅らせることは患者の不利益となる可能性もあることから、Api、Riv 又は Edo による抗凝固作用が発現している期間であるか否かは、各 FXa 阻害薬の PK プロファイル及び最終投与の時期等を考慮して推定することが現実的であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項で「本剤は直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間、患者背景(直接作用型第 Xa 因子阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある腎機能等)等から、直接作用型第 Xa 因子阻害剤による抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。」と注意喚起するとともに、FXa 阻害薬服用時の通常の血中濃度推移、FXa 阻害薬の PK に影響を及ぼす背景因子に関する情報等を医療現場に提供するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.4 用法・用量について

ANNEXA-4 試験の中間集計結果及び日本人健康被験者を対象とした 16-508 試験等において、本薬による FXa 阻害薬の抗凝固作用の中和効果が示されていること、ANNEXA-4 試験において用法・用量別の有効性及び安全性に臨床的に問題となるような違いは認められなかったこと等から、本薬の用法をボーラス投与+持続投与とすること、用量を直接作用型 FXa 阻害薬の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて選択する A 法及び B 法の 2 種類とすること、ANNEXA-4 試験の日本人集団で設定された用法・用量を承認用法・用量とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

ANNEXA-4 試験では、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に Edo の通常用法・用量 (30 mg QD、減量要因を有する場合は 15 mg QD) を投与中の出血患者が対象に含まれなかったが、本薬は緊急時に使用される薬剤であり、Edo の使用目的を確認できない状況もあり得ること、臨

床試験において本薬を高用量投与することによる血栓性事象等の明確なリスクは示されていないことから、当該患者で、かつ最終投与からの経過時間が8時間未満又は不明の場合は、確実な中和効果を得る観点からも本薬のB法を用いることは可能と機構は判断した。これに対し、専門委員より、是非を議論する根拠となる情報がなく、必要以上の高用量を投与する可能性がある投与については慎重に判断すべきとの意見が出されたが、本薬の医療ニーズ及び提示された試験成績等を踏まえ、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は以下のとおりとすることが適切と判断 した。

「用法・用量】

通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。

A 法: $400 \,\mathrm{mg}$ を $30 \,\mathrm{mg}$ /分の速度で静脈内投与し、続いて $480 \,\mathrm{mg}$ を $4 \,\mathrm{mg}$ /分の速度で $2 \,\mathrm{時間静脈内投与す}$ る。

B 法: $800 \, \mathrm{mg}$ を $30 \, \mathrm{mg}$ /分の速度で静脈内投与し、続いて $960 \, \mathrm{mg}$ を $8 \, \mathrm{mg}$ /分の速度で $2 \, \mathrm{時間静脈内投与}$ る。

[用法・用量に関連する注意] (抜粋)

本剤は、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおり投与すること。

		直接作用型第X	a 因子阻害剤の	
直接作用型第Xa因	直接作用型第Xa 因子阻害剤の	最終投与から	うの経過時間	
子阻害剤の種類	最終投与時の1回投与量	8 時間未満	8 時間以上	
		又は不明	0 时间从上	
アピキサバン	2.5 mg、 5 mg	A 法		
ノしイリハン	10 mg、不明	B 法	A 3/±:	
リバーロキサバン	10 mg、15 mg、不明	B 法	A 法	
エドキサバン	15 mg、30 mg、60 mg、不明	B 法		

また、ANNEXA-4 試験では本薬が追加投与された症例は少なく、追加投与時の有用性は明確でなかったことから、本薬を推奨用法・用量で投与しても出血が継続している場合は、本薬の追加投与を行うことよりも、他の止血処置を検討すべきであり、添付文書においては、再出血又は出血継続時の本薬追加投与の有効性及び安全性は確立していない旨、及び再出血又は出血継続に対しては他の止血処置を検討することを促す注意喚起を行うことが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 安全性について

1.5.1 血栓塞栓リスク及び本薬投与後の抗凝固療法の再開について

本薬は内因性抗凝固因子である TFPI との相互作用により、血液凝固を促進する可能性があることが 示唆されていることに加え、本薬の投与対象が血栓塞栓症の発症リスクを有する患者であり、FXa 阻害薬の中断と本薬投与が血栓塞栓症のリスクを高めることは推測可能であること、ANNEXA-4 試験が非対 照試験であり、本薬投与による血栓塞栓症の発現リスク評価には限界があることから、本薬投与による ベネフィットが上回ると想定される症例及びタイミングのみで本薬が投与されることが重要との機構の 判断は、専門委員に支持された。また、止血後は、患者毎に出血リスクと血栓形成リスク等を評価した上で、抗凝固療法の再開が可能と判断された場合には、可能な限り速やかに適切な抗凝固療法を再開する必要がある旨、添付文書において注意喚起を行うことが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5.2 Infusion reaction について

国内外の臨床試験において、重篤又は重症度が高度の infusion reaction の発現は少なく、アナフィラキシーは認められていないものの、治験薬と関連のある infusion reaction が認められていること、ANNEXA-4 試験において治験薬と関連のある重篤な infusion reaction が認められていること、海外製造販売後において因果関係の否定できないアナフィラキシーの発現が報告されていること等から、添付文書においてinfusion reaction を「重大な副作用」として注意喚起するとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 49 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 50 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項			
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報	
・血栓性事象	・抗体産生	該当せず	
Infusion reaction	・再出血		
有効性に関する検討事項			
該当せず			

表 49 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供
• 一般使用成績調査	・医療従事者向け資材(適正使用ガイ
	ド)の作成と提供

表 50 一般使用成績調査(全例調査)計画の骨子(案)

目 的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式(レトロスペクティブ)
対象患者	本薬が投与された患者
観察期間	30 日間
登録期間	販売開始から承認条件解除まで
予定症例数	300 例(安全性解析対象例数)
主な調査項目	患者背景、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の投与情報、出血の状況、治療情報(本薬の投与状況、併用治療の状況)、本薬投与後の抗凝固薬の投与状況、転帰、有害事象(血栓塞栓症、infusion reaction、再出血等)等

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1-3 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験責任医師が内容を確認していないデータを一部含む症例報告書を用いて総括報告書を作成して いた
- ・統計解析に関する仕様書を適切に作成しなかったため、総括報告書における解析結果の記載に誤り が生じた

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

・重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に 通知されていなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、

原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

「効能又は効果」

直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物) 投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

[用法及び用量]

通常、成人には、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、最終投与時の 1 回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で静脈内投与する。

A 法: $400 \,\mathrm{mg}$ を $30 \,\mathrm{mg}$ /分の速度で静脈内投与し、続いて $480 \,\mathrm{mg}$ を $4 \,\mathrm{mg}$ /分の速度で $2 \,\mathrm{時間静脈内投与}$ る。

B 法: $800 \, \mathrm{mg}$ を $30 \, \mathrm{mg}$ /分の速度で静脈内投与し、続いて $960 \, \mathrm{mg}$ を $8 \, \mathrm{mg}$ /分の速度で $2 \, \mathrm{時間静脈内投与}$ る。

[承 認 条 件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語	
ACT	Activated Clotting Time	活性化凝固時間	
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体	
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ	
ANNEXA-I 試験	_	18-513 試験	
ANNEXA-4 試験	_	14-505 試験	
Api	Apixaban	アピキサバン	
аРТТ	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間	
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ	
ATIII	Anti-thrombin III	アンチトロンビン III	
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積	
AUC ₀₋₂₄	_	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC	
AUC _{0-∞}	_	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC	
BID	Twice daily	1日2回	
BMI	Body mass index	体格指数	
CAT	Calibrated automated thrombogram	自動校正トロンボグラム	
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA	
CEX-HPLC	Cation exchange high-performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラ	
СНО	Chinese hamster ovary	フィー チャイニーズハムスター卵巣	
CI	Confidence interval	信頼区間	
CL	Total body clearance	全身クリアランス	
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス	
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度	
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影	
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸	
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド	
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度	
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光	
Edo	Edoxaban tosilate hydrate	エドキサバントシル酸塩水和物	
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量	
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法	
Eno	Enoxaparin sodium	エノキサパリンナトリウム	
EOB	End of bolus	ボーラス投与終了時	
EOI	End of infusion	点滴静脈内投与終了時	
EOP	End of production	生産培養後	
ETP	Endogenous thrombin potential	内因性トロンビン産生能	
FV	Factor V	血液凝固第 V 因子	
FVa	Factor Va	活性型血液凝固第 V 因子	

FVII	Factor VII	血液凝固第 VII 因子	
FVIIa	Factor VIIa	活性型血液凝固第 VII 因子	
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子	
FVIIIa	Factor VIIIa	活性型血液凝固第 VIII 因子	
FX	Factor X	血液凝固第X因子	
FXa	Factor Xa	活性型血液凝固第X因子	
Fon	Fondaparinux sodium	フォンダパリヌクスナトリウム	
F1+2	Prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント 1+2	
НСР	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質	
HEPES	2-[4-(2-hydroxyethyl)pyperazin-1-yl]ethanesulfonic acid	_	
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度	
ICH Q5A(R1)ガイドライン	_	「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」 (平成12年2月22日付け医薬審第329号)	
ICH Q5B ガイドライン	_	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年1月6日付け医薬審第3号)	
ICH Q5D ガイドライン	_	「「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」(平成12年7月14日付け医薬審発第873号)	
ICH S1A ガイドライン	_	「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」 (平成9年4月14日付け薬審第315号)	
ICH S1C(R2)ガイドライン	_	「医薬品のがん原性試験のための用 量選択のガイダンスについて」(平成 8年8月6日付け薬審第544号)	
ICH S6 (R1) ガイドライン	_	「「バイオテクノロジー応用医薬品の 非臨床における安全性評価」につい て」(平成24年3月23日付け薬食審 査発0323第1号)	
K _d	Dissociation constant	解離定数	
K _i	Inhibition constant	酵素・阻害剤複合体の解離定数	
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質 量分析	
LOCF	Last observation carried forward		
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集	
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断	
NVAF	Non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動	
PD	Pharmacodynamics	薬力学	
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール	
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク	
- 			

PK	Pharmacokinetics	薬物動態	
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態	
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間	
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準化比	
QD	Once daily	1日1回	
RH	Relative humidity	相対湿度	
Riv	Rivaroxaban	リバーロキサバン	
RP-HPLC	Reverse phase-high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー	
SD	Sprague-Dawley	_	
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate poly- acrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリ ルアミドゲル電気泳動	
SE-HPLC	Size exclusion high-performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー	
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式	
TAT	Thrombin-antithrombin	トロンビン-アンチトロンビン複合 体	
TF	Tissue factor	組織因子	
TF-CAT	Tissue factor-calibrated automated thrombogram	組織因子をトリガーとした自動校正 トロンボグラム	
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター	
t _{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間	
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期	
V_d	Volume of distribution	分布容積	
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積	
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症	
VTEp	Prevention of venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症の発症抑制	
VTEt	Treatment of venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症の治療	
WCB	Working cell bank	-	
機構	_	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構	
本剤	_	アンデキサ静注用 200 mg	
本薬	_	アンデキサネット アルファ (遺伝子 組換え)	

審査報告書(2)

令和4年3月2日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] オンデキサ静注用 200 mg

[一般名] アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和3年2月15日

「審査結果]

令和3年8月30日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会後に、申請者よりANNEXA-4試験(CTD 5.3.5.1-3)の有効性主要評価項目の一つである抗 FXa 活性の測定データの信頼性に関する複数の潜在的懸念事項が報告され¹⁾、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、本申請の承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査の追加実施の依頼がなされた。

1. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性書面調査結果に対する機構の判断

機構は、「医薬品の承認申請資料に係る適合性調査の追加実施の依頼について」(令和4年2月8日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)を受け、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して追加の適合性書面調査を実施した。

その結果、CTD 5.3.5.1-3 において、治験依頼者は主要評価項目の一つである抗 FXa 活性の測定データの保存手順を文書で規定しておらず、総括報告書の根拠となった資料の一部を保存していなかった。このため、機構は提出された承認申請書に添付すべき資料から該当するデータを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると判断した。

また、同試験において、主要評価項目の一つである抗 FXa 活性の測定データについて、総括報告書に記載された解析結果へ影響を及ぼす可能性のある以下の事項が認められた。このため、機構は、当該事項について提出された承認申請書に添付すべき資料の解析結果への影響を確認する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると判断した。

- 抗 FXa 活性の測定データのベースライン値が欠測した場合の対応を規定した手順書を作成していなかったにも関わらず、当該ベースライン値が欠測した一部の被験者において異なる時点の検体を用いて測定したデータをベースライン値とした解析結果を総括報告書に記載していた
- 一部の検体において、予め規定していない方法で抗FXa活性の測定を実施し、当該測定により得られたデータを用いた解析結果を総括報告書に記載していた
- 抗 FXa 活性の測定データの一部について、測定データの根拠となる資料と整合しないデータを用いた解析結果を総括報告書に記載していた

¹⁾ ANNEXA-4 試験の治験依頼者である Portla Pharmaceuticals, Inc.から Alexion Pharmaceuticals, Inc.へのデータ移行を契機として、 Alexion Pharmaceuticals, Inc.により ANNEXA-4 試験において抗 FXa 活性の測定を行っていた ■ に対して監査が実施された結果、抗 FXa 活性の測定データの信頼性に関する複数の潜在的懸念事項が報告された。

その他、同試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、以下の事項が認められたため、承認 申請者に改善すべき事項として通知した。

- 治験依頼者は主要評価項目の一つである抗 FXa 活性の測定データの電磁的記録を取得するシステムに関し、セキュリティを保持する手順を規定しておらず、また、監査証跡を記録する機能を持たない測定機器を使用していた
- 治験依頼者は主要評価項目の一つである抗 FXa 活性の測定業務の品質管理及び品質保証について、適切な手順を文書で規定していなかった

2. 有効性について

機構は、適合性書面調査の結果、ANNEXA-4 試験において根拠資料に不備が認められた 5 例 6 検体から得られた抗 FXa 活性の測定データを除いた承認申請資料 (CTD 5.3.5.1-3) に基づき (「1. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照)、有効性主要評価項目の一つである抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率を確認した。根拠資料の不備が認められた 5 例のうち、1 例 (非日本人、FXa 阻害薬の種類:リバーロキサバン、最終投与時の 1 回投与量:20 mg、最終投与からの経過時間:9.83 h、本薬の用法・用量:A法、止血効果:Excellent)が承認申請時に提示された有効性解析対象集団²⁾ に含まれていた。当該 1 例を除外した有効性解析対象集団における、抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率は表 I のとおりであり、いずれの FXa 阻害薬投与群でも本薬投与前の値と比較して本薬投与後に有意に低下し、事前に設定された有効性の目標(中央値の両側 95% CI が 0 を含まない)を達成した。

	Api (ng/mL)	Riv (ng/mL)	Edo (ng/mL)	Eno (IU/mL)
全体集団	172 例	129 例	28 例	17 例
ベースライン	146.9 [132.6, 163.9]	212.5 [180.8, 245.3]	121.1 [79.7, 160.9]	0.48 [0.41, 0.61]
最低値 a	10.0 [8.3, 11.6]	10.7 [8.8, 13.5]	24.4 [18.0, 57.5]	0.11 [0.10, 0.16]
変化量	-136.2	-173.9	-65.4	-0.37
发 化里	[-148.1, -121.3]	[-195.8, -148.4]	[-104.4, -45.2]	[-0.47, -0.29]
変化率(%)	-93.3	-94.2	-71.3	-75.41
	[-94.2, -92.5]	[-95.1, -93.0]	[-82.3, -65.2]	[-79.17, -66.67]

表 I 抗 FXa 活性のベースラインから最低値までの変化率(有効性解析対象集団)

中央値「95%CI]

中央他 [95%CI

a: 本薬の静脈内ボーラス投与終了 5 分後 (EOB) 及び点滴静脈内投与終了 10 分後 (EOI) までの間の測定値のうち最低値。 EOB と EOI がいずれも欠測の場合はベースライン値、いずれかが欠測の場合は LOCF (得られている時点のデータ) で補完することとされた。

また、機構は、適合性書面調査の結果、ANNEXA-4 試験で認められた有効性主要評価項目の一つである抗 FXa 活性の測定データの解析結果に影響を及ぼす可能性のある事項について、以下の感度分析の結果を提示するよう申請者に求め(「1. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照)、表 I の結果と明らかに異ならないことを確認し、表 I の結果に基づき本剤の有効性を評価することに大きな問題はないと判断した。

 $^{^{2)}}$ 独立エンドポイント判定委員会によって出血に関する選択基準に合致すると判定され、ベースライン時の抗 FXa 活性データを有し、ベースライン時の抗 FXa 活性が、Api 及び Riv 投与例では 75 ng/mL 以上、Edo 投与例では 40 ng/mL 以上、Eno 投与例では 0.25 IU/mL 以上の被験者)

- 抗 FXa 活性のベースライン値の欠測を、手順書で規定されていないにも関わらず異なる時点の検 体を用いて測定したデータで補完して解析に用いていた 6 例 6 検体を除いた感度分析
- 抗 FXa 活性について、同一検体を同じ希釈倍率で2回測定したデータの平均値を報告値とする方法(以下、「2回測定法」という。)が予め文書で規定されていたにも関わらず、1回分の測定データを解析に用いていた79 例 113 検体のうち、希釈倍率を変えて2回測定法も実施されていた24 例 28 検体について、2回測定法で得られたデータを採用した感度分析
- 抗 FXa 活性について、測定データの根拠となる資料と整合しないデータを用いた解析結果を総括報告書に記載していた 13 例 17 検体を除いた感度分析

以上のとおり、追加の適合性書面調査において根拠資料の不備が認められた 5 例 6 検体から得られた f FXa 活性のデータを除いた承認申請資料に基づく検討の結果、審査結果を変更する必要はないと判断した。

以上