

審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] エリキ्यूース錠2.5 mg、同錠5 mg
[一 般 名] アピキサバン
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は残余期間（平成 32 年 12 月 24 日まで）とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
62	35	AMPLIFY 試験では	<u>AMPLIFY-J</u> 試験では

(下線部修正)

以上

審査報告書

平成 27 年 11 月 13 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] アピキサバン
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 18 日
[剤形・含量] 1 錠中、アピキサバンを 2.5 又は 5 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 11 月 13 日

[販 売 名] エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg

[一 般 名] アピキサバン

[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 2 月 18 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg の静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制について、有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえ、安全性は許容可能と判断する。なお、投与初期の高用量投与時の安全性、出血リスクが高まるおそれのある背景因子を有する患者における安全性等については、製造販売後調査においてさらなる検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身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

（下線部追加）

[用法・用量] 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

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

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

通常、成人にはアピキサバンとして1回 10 mg を1日2回、7日間経口投与した後、1回 5 mg を1日2回経口投与する。

（下線部追加）

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 9 月 9 日

I. 申請品目

[販売名]	エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一般名]	アピキサバン
[申請者名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 2 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中、アピキサバンを 2.5 mg 又は 5 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	<u>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</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>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</u> 通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。 <u>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</u> <u>治療の場合：通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、 7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。</u> <u>再発抑制の場合：静脈血栓塞栓症の治療終了後、通常、成人にはアピキサ バンとして 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。</u> (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち毒性に関する資料は提出されていない。また、「非臨床に関する資料」のうち効力を裏付ける試験、及び吸収、分布、代謝、排泄に関する資料は、初回承認申請時に提出され、既に評価済みであり、更なる検討の必要はないと判断した。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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

静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）は、下肢、骨盤又は上肢の大静脈の血栓症である深部静脈血栓症（以下、「DVT」）と、主に近位の下肢静脈に発症した DVT の塞栓形成に起因する肺血管系内の血栓症である肺血栓塞栓症（PE）の総称である。VTE 患者の管理における治療目標は、急性発症において血栓を安定させ内因性線溶系による分解を促進すること、及び再発を防ぐことであり、本薬は既承

認のXa因子阻害薬と同様、Xa因子阻害による抗凝固作用を介して、VTEの治療及び再発抑制に寄与すると考えられる。

本薬は、海外では、「待機的人工股関節又は膝関節置換術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の効能・効果について2011年に、「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の効能・効果について2012年に、「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療、並びに深部静脈血栓症及び肺塞栓症の再発抑制」の効能・効果について2014年に、欧州でそれぞれ初めて承認され、2015年8月現在、効能・効果は一様でないが、欧米を含む90以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、2012年12月にエリキユース錠2.5mg及び同錠5mgが「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」の効能・効果で承認されている。今般、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）患者を対象とした国内外の臨床試験成績を主要な根拠として、「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」の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 分布

本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 代謝

本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

(4) 排泄

本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。

(5) その他の薬物動態試験

1) 腸管排出（添付資料4.2.2.7.1-2）

胆管カニューレを施した雄Sprague-Dawley（以下、「SD」）ラット及び雄イヌ（以下、「BDCラット」及び「BDCイヌ」）に、¹⁴C標識したアピキサバン（以下、「¹⁴Cアピキサバン」）2及び1mg/kgをそれぞれ静脈内投与した（ラット：n=3、イヌ：n=2）。BDCラットでは投与24時間までに投与量の約20%、BDCイヌでは投与72時間後までに投与量の約50%が糞便中に排泄された。

雄BDCラット及びBDCイヌに¹⁴Cアピキサバン2及び1mg/kgをそれぞれ静脈内投与後、活性炭250mg/kgを投与した（ラット：n=3、イヌ：n=2）。BDCラット及びBDCイヌの糞便中への放射能の排泄量は、活性炭非投与時よりもそれぞれ約8%及び23%増加した。

雄BDCラットに、乳癌耐性たん白（以下、「BCRP」）及びP糖たん白（以下、「P-gp」）の阻害剤であるGF-120918 10mg/kgを経口投与し、¹⁴Cアピキサバン2mg/kgを静脈内投与した後、GF-120918 10mg/kgを再度経口投与した（n=3）。糞便中への放射能の排泄量は、GF-120918非投与

時よりも約7%低下した。

2) 排出トランスポーターの検討 (添付資料 4.2.2.7.2)

雄 P-gp ノックアウト SD ラット、BCRP ノックアウト SD ラット及び野生型 SD ラットに、アピキサバン (以下、「本薬」) 4 mg/kg を経口投与した (n=3)。野生型 SD ラットにおける本薬の投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{inf}」) と比較して、P-gp ノックアウト SD ラットの AUC_{inf} は約 2 倍、BCRP ノックアウト SD ラットの AUC_{inf} は約 4 倍であった。雄野生型 SD ラットに GF-120918 10 mg/kg を投与した後、本薬 4 mg/kg を投与したときの本薬の AUC_{inf} は、本薬を単独投与したときの AUC_{inf} の約 5 倍であった (n=3)。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態に関して新たな注意喚起を必要とするような問題は認められないと判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

国内第Ⅲ相試験 (以下、「AMPLIFY-J 試験」) で用いられた 5 mg 錠については、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) に則った溶出試験により、国内市販製剤の 5 mg 錠との生物学的同等性 (以下、「BE」) が示されている。

アピキサバン (以下、「本薬」) の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法で測定され、定量下限は 1 ng/mL であった。

(1) 経口服液剤の経口投与と経鼻胃管投与との相対的バイオアベイラビリティ (CV185091 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

外国人健康成人男女 21 例を対象に、本薬 5 mg 液剤 (0.4 mg/mL×12.5 mL) を単独で経口投与する方法、デキストロース 5% 溶液 (以下、「D5W」) 60 mL とともに経鼻胃管 (以下、「NGT」) 投与する方法及び幼児用液体ミルク 60 mL とともに NGT 投与する方法の 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 4 日間)。本薬液剤を経口投与した場合に対する本薬の最高血漿中濃度 (以下、「C_{max}」) 及び投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{0-t}」) の幾何平均値の比 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] は、D5W とともに NGT 投与した場合は 0.953 [0.873, 1.040] 及び 0.966 [0.924, 1.010]、幼児用液体ミルクとともに NGT 投与した場合は 0.805 [0.749, 0.865] 及び 0.919 [0.896, 0.942] であった。

(2) 流動食とともに経口服液剤を経鼻胃管投与した場合及び粉砕した錠剤を経鼻胃管投与した場合の、経口服液剤の経口投与に対する相対的バイオアベイラビリティ (CV185111 試験、添付資料 5.3.1.2-2)

外国人健康成人男女 21 例を対象に、本薬 5 mg 液剤 (0.4 mg/mL×12.5 mL) を単独で経口投与する方法、本薬 5 mg 液剤 (0.4 mg/mL×12.5 mL) を流動食 (Boost Plus) 240 mL とともに NGT 投与する方法及びエリキユース錠 (以下、「本剤」) 5 mg 錠を粉砕して D5W 60 mL に懸濁したものを NGT

投与方法の3群3期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4日間）。本薬液剤を経口投与した場合に対する本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬 5 mg 液剤を流動食とともに NGT 投与した場合は 0.682 [0.621, 0.748] 及び 0.810 [0.764, 0.860]、粉碎した錠剤を NGT 投与した場合は 0.884 [0.830, 0.942] 及び 0.947 [0.903, 0.994] であった。

<審査の概略>

申請者は、CV185111 試験の成績を基に、粉碎した本薬の錠剤を D5W に懸濁して NGT 投与した場合、経口液剤と同じ曝露量が得られると説明しているが、機構は、粉碎した本薬の錠剤の NGT からの投与時と粉碎前の錠剤の経口投与時との BE は示されていないこと、及び市販製剤の経口投与時と経口液剤の経口投与時の BE も示されていないことから、粉碎した本薬の錠剤の NGT からの投与時に、本剤経口投与時と同等の有効性及び安全性が得られるとはいえないと考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 患者における薬物動態及び薬力学

1) 国内外 11 試験の母集団薬物動態解析（添付資料 5.3.3.5.1）

健康成人、腎機能障害患者及び静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）患者を対象に国内外で実施された 11 試験（CV185002A、CV185013、CV185018、CV185022、CV185046、CV185058、CV185059、CV185074、CV185017、CV185056（以下、「AMPLIFY 試験」）及び CV185057 試験（以下、「AMPLIFY-EXT 試験」）の被験者 970 例から得られた 8323 点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。上記 11 試験における本剤の用法・用量は、2.5、10、20、25 及び 50 mg の単回投与、並びに 10 mg 1 日 1 回（以下、「QD」）、20 mg QD、25 mg QD、2.5 mg 1 日 2 回（以下、「BID」）、5 mg BID、10 mg BID 及び 25 mg BID の反復投与であった。

解析対象被験者の背景因子の分布は、年齢は 56 [18~89] 歳（中央値 [最小値~最大値]）、以下同様）、体重は 80 [37.7~210] kg、Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス（以下、「 CL_{CR} 」）は 102.80 [15~322] mL/min、性別は男性 603 例及び女性 367 例、民族は白人 817 例、アジア人 57 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 46 例、その他 28 例及び不明 22 例、健康状態は健康被験者 270 例及び VTE 患者 700 例であった。また、VTE 患者の併用薬に関する背景因子の分布は、シトクロム P450（以下、「CYP」）3A4 と P 糖たん白（以下、「P-gp」）の両方を強力に阻害する薬剤、又は CYP3A4 若しくは P-gp の中等度の阻害薬¹の併用「無」の被験者 664 例、「有」の被験者 36 例、CYP3A4 と P-gp の両方を強力に誘導する薬剤の併用「無」の被験者 684 例、「有」の被験者 16 例であった。

人工股関節全置換術及び人工膝関節全置換術後の VTE 発症抑制を目的として本剤が投与された患者集団のデータを用いて構築された PPK モデル及び非弁膜症性心房細動（以下、「NVAf」）の患者集団のデータを用いて構築された PPK モデルに基づき、本薬の薬物動態は 1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。見かけの経口クリアランス（以下、「 CL/F 」）は、見かけの腎クリアランス（以下、「 CL_R/F 」）と見かけの腎外クリアランス（以下、「 CL_{NR}/F 」）に分けて推定するモデルとされた。基本モデルでは、 CL_{CR} の影響が CL_R/F に対して組み込まれ、用

¹ CYP3A4 と P-gp の両方を中等度に阻害する薬剤も含む。

量増加に応じて相対バイオアベイラビリティ（以下、「 F_{rel} 」）が低下する inhibitory sigmoid E_{max} モデルで用量の影響が F_{rel} に対して組み込まれた。

CL_{NR}/F に対する共変量の候補として、年齢及び性別が検討され、最終モデルでは共変量として年齢及び性別が選択された。 CL/F に対する共変量の候補として、民族（アジア人）、健康状態（VTE 患者）、及び CYP3A4 と P-gp の両方を強力に阻害する薬剤、CYP3A4 又は P-gp の中等度の阻害薬のいずれかの併用が検討され、最終モデルでは共変量として民族（アジア人）及び CYP3A4 と P-gp の両方を強力に阻害する薬剤、CYP3A4 又は P-gp の中等度の阻害薬のいずれかの併用が選択された。中心コンパートメントの見かけの分布容積（以下、「 V_c/F 」）に対する共変量の候補として、ベースライン時の体重及び健康状態（VTE 患者）が検討され、最終モデルではベースライン時の体重が共変量として選択された。1 次吸収速度定数（以下、「 KA 」）に対する共変量の候補として、投与時間が検討され、最終モデルでは投与時間が共変量として選択された。

最終モデルより、典型的な VTE 患者（60 歳、非アジア人、男性、体重 85 kg、 CL_{CR} 100 mL/min）の CL_R/F 及び CL_{NR}/F は 1.83 及び 2.52 L/h と推定され、 V_c/F は 32.1 L、見かけのコンパートメント間のクリアランスは 1.62 L/h、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（ V_p/F ）は 19.8 L と推定された。

CL_{NR}/F は、60 歳に比べて 40 歳で 11% 上昇し、80 歳で 7% 低下すると推定され、男性に比べて女性で 22.3% 低下すると推定された。 CL/F は、非アジア人に比べてアジア人で 16.8% 低下すると推定され、CYP3A4 と P-gp の両方を強力に阻害する薬剤、若しくは CYP3A4 又は P-gp の中等度の阻害薬の非併用者に比べて併用者で 20.3% 低下すると推定された。 V_c/F は、体重 85 kg に比べて 50 kg で 24% 低下し、120 kg で 20% 上昇すると推定された。 KA は、昼間投与に比べて夜間投与で 46% 低下すると推定された。

2) 国内第Ⅲ相試験（AMPLIFY-J 試験）の PPK 解析（添付資料 5.3.3.5.2）

AMPLIFY-J 試験の日本人 VTE 患者 40 例から得られた 222 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。解析対象被験者の背景因子の分布は、年齢は 66 [27~86] 歳、体重は 63.8 [42~95] kg、 CL_{CR} は 80.1 [28.3~161.6] mL/min、性別は男性 22 例及び女性 18 例であった。

AMPLIFY-J 試験から得られたデータを用いて、国内外 11 試験のデータを用いて構築された最終 PPK モデルの CL/F に対する共変量として選択されたアジア人を、日本人及び日本人以外のアジア人（以下、「その他アジア人」）に分けて CL/F の共変量に組み込んだモデルに更新された。これらを用いて推定された、本薬の定常状態における 1 日あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{ss} 」）の中央値は、全集団では 2579 及び 4717 ng · h/mL（5 mg BID 及び 10 mg BID 投与時、以下同順）（ $n=519$ 及び 159）、日本人集団では 3816 及び 7127 ng · h/mL（ $n=37$ 及び 37）、非アジア人集団では 2470 及び 4394 ng · h/mL（ $n=475$ 及び 122）であった。 CL/F は、日本人では非アジア人に比べ 25.8% 低かった。

3) PPK/薬力学解析（添付資料 5.3.3.5.1）

健康成人、腎機能障害患者及び VTE 患者を対象に国内外で実施された 8 試験（CV185018、CV185046、CV185058、CV185059、CV185074、CV185017、AMPLIFY 及び AMPLIFY-EXT 試験）の被験者 795 例から得られた 3139 点の血漿中本薬濃度データ及び活性型血液凝固第 X 因子（以下、「Xa 因子」）阻害活性のデータを用いて、血漿中本薬濃度と抗 Xa 因子活性との関係を検討するた

めの PPK/薬力学（以下、「PD」）解析が実施された。PPK/PD モデルでは、薬物動態パラメータは最終 PPK モデルにおける母集団パラメータ推定値に固定され、臨床試験 8 試験から得られた抗 Xa 因子活性データを線形モデルに当てはめて記述された。PPK/PD モデルにおける血漿中本薬濃度と抗 Xa 因子活性との関係は直線的な線形モデルで表され、その傾き [95%CI] は 0.0159 IU/ng [0.0157, 0.0161] であった。

(2) 内因性要因の検討

1) 末期腎疾患及び血液透析が本薬の薬物動態に及ぼす影響（CV185087 試験、添付資料 5.3.3.3.1）

外国人の腎機能正常被験者（ CL_{CR} の推定値 80 mL/min 超）及び血液透析療法中の末期腎機能障害者各 8 例に本剤 5 mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。末期腎機能障害者は、第 1 期には、本剤投与 2 時間後に 4 時間の血液透析を行い、第 2 期には、4 時間の血液透析終了直後に本剤を投与した（休薬期間：7 日間以上）。末期腎機能障害者の AUC_{0-t} は腎機能正常被験者と比べて 39% 大きく、 C_{max} （幾何平均）は約 10% 小さかった。血液透析により、末期腎機能障害者において本薬の AUC_{0-t} 及び C_{max} は約 14% 小さくなった。

表 1：腎機能正常者及び末期腎機能障害者に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ
(提出資料一部改変)

パラメータ	腎機能正常者 (n=8)	末期腎機能障害者 第 1 期 (n=8)	末期腎機能障害者 第 2 期 (n=8)
C_{max}^a (ng/mL)	125.6 (29)	98.9 (29)	113.6 (31)
t_{max}^b (h)	2.00	2.00	2.00
$t_{1/2}^c$ (h)	20.0 (14.45)	12.5 (3.14)	12.7 (3.40)
AUC_{0-t}^a (ng·h/mL)	1205 (29)	1430 (41)	1673 (24)

a：幾何平均値（変動係数%）、b：中央値、c：平均値（標準偏差）

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期

(3) 薬物相互作用

1) プラスグレル塩酸塩（CV185073 試験、添付資料 5.3.3.4.1）

外国人健康成人男女 53 例を対象に、1～4 日目に本剤 5 mg を BID 経口投与する方法、1 日目にプラスグレル塩酸塩 60 mg（プラスグレルとして、以下同様）を投与し、2～4 日目にプラスグレル塩酸塩 10 mg を QD 経口投与する方法、1～4 日目に本剤 5 mg を BID 経口投与し、1 日目にはプラスグレル塩酸塩 60 mg を投与、2～4 日目にはプラスグレル塩酸塩 10 mg を QD 経口投与する方法の 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：3～14 日間）。本剤単独投与時に対するプラスグレル塩酸塩併用時の本薬の C_{max} 及び 1 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{tau} 」）の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.045 [0.975, 1.122] 及び 1.041 [0.979, 1.107] であった。また、プラスグレル塩酸塩単独投与時に対する本剤併用時のプラスグレルの活性代謝物 R-138727 の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比 [90%CI] は 0.885 [0.789, 0.991] 及び 0.978 [0.940, 1.017] であった。24 時間の試料採取期間中の抗 Xa 因子活性、並びに投与 1 日目及び 4 日目のアデノシン二リン酸誘発性血小板凝集能について、両剤の併用による影響は認められなかった。

出血に関連する有害事象は、本剤単独投与時は 3 例（7.0%）、プラスグレル塩酸塩単独投与時は 4 例（9.1%）、本剤とプラスグレル塩酸塩併用時は 18 例（34.0%）に認められた。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態の国内外差について

申請者は、日本人VTE患者に対して海外と同一用量の本剤を投与することの妥当性について、薬物動態の観点から以下のように説明した。VTE患者を対象としたPPK解析ではアジア人はCL/Fに対する共変量として選択され、非アジア人と比べCL/Fが16.8%低下し、AUCが20%増加すると推定された。AMPLIFY-J試験で得られた日本人VTE患者のデータを追加した解析データセットを用い、民族間差について検討したところ、更新されたPPKモデルにおいて、CL/Fは非アジア人と比較して、日本人で25.8%、その他アジア人では18.2%低下すると推定された。その他の共変量効果の大きさは、モデル更新前後ではほぼ同様だった。更新されたPPKモデルを用いたシミュレーションでは、典型的な日本人VTE患者（66歳、体重64 kg、CL_{CR} 80 mL/min）及び非アジア人VTE患者（60歳、体重85 kg、CL_{CR} 100 mL/min）に本剤10 mgをBID投与したときのAUC_{ss}は6462及び4305 ng・h/mL（日本人VTE患者及び非アジア人VTE患者、以下同様）、C_{max}は335.8及び236.3 ng/mLであり、本剤5 mgをBID投与したときのAUC_{ss}は3409及び2271 ng・h/mL、C_{max}は177.1及び124.7 ng/mLであった。典型的な日本人VTE患者では、典型的な非アジア人VTE患者と比べて、AUC_{ss}及びC_{max}はそれぞれ1.50及び1.42倍になると推定された。このように、アジア人では非アジア人よりもクリアランスが低値を示す傾向にあるものの、AUC_{ss}の推定値の分布は日本人、非アジア人及びその他アジア人で重なっていた。初回申請時に提出した複数の第I相試験での検討結果から、本薬の曝露量と抗Xa因子活性の関係に民族の影響は認められていないことも踏まえると、対象の患者集団において本剤の効果に臨床的に問題となる民族差はないと考える。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY-J試験のデータを用いたPPK解析において、日本人VTE患者では非アジア人と比較してCL/Fが低下すること、本剤5 mg BID投与時及び10 mg BID投与時ともに、日本人VTE患者のAUC_{ss}は非アジア人よりも約50%増加することが示されている。申請者はAUC_{ss}の推定値の分布は日本人と非アジア人で重なっていると主張しているが、日本人VTE患者に対して外国人VTE患者と同一の用量を投与することについて、薬物動態の観点からは、妥当であるとまでは判断する根拠はなく、同一の用法・用量で実施された国内外第III相試験の成績等を踏まえて判断する必要がある。日本人における用法・用量の妥当性については、「(iii) <審査の概略> (3) 本剤の用法・用量について」の項で引き続き検討する。

(2) 既承認のNVAFの承認用法・用量において減量基準の条件とされていた項目（年齢、体重、腎機能）の薬物動態に対する影響について

申請者は、年齢、体重及び腎機能が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。VTE患者を対象とした外国第II相試験（CV185017試験）及び外国第III相試験（AMPLIFY試験及びAMPLIFY-EXT試験）で得られたデータを用いたPPK解析において、60歳の男性患者と比較して、80歳の男性患者でCL_{NR}/Fは7%低くなり、AUCは5%高くなると推定されており、年齢が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であった。VTE患者を対象としたPPK解析において、体重85 kgの患者と比較して、体重50 kgの患者ではV_d/Fが24%減少するが、AUCは変化しないと推定された。腎機能については、CV185087試験において、血液透析療法中の末期腎機能障害を有する被験者でのAUCは、正常腎機能の被験者と比較して39%大きく、腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（CV185018試験、既承認時提出資料）の結果と整合していた。また、VTE患者を

対象とした PPK モデルを用いて腎機能障害が本薬の曝露量に及ぼす影響を検討したところ、CL_{CR} 65 mL/min、40 mL/min 及び 15 mL/min の患者における AUC_{ss} の推定値は、腎機能が正常な患者と比較して、それぞれ 17、34 及び 56% 大きかった。VTE 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (CV185017 試験) では CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者が除外され、第Ⅲ相試験 (AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-EXT 試験) では 25 mL/min 未満の患者が除外されていたことから、重度の腎機能障害を有する患者の臨床データは限られていたものの、AMPLIFY 試験の中等度から重度の腎機能障害を有する被験者を対象とした、有効性及び安全性評価項目の事前に規定した部分集団解析の結果は、全体集団の結果と一致していた。

以上より、年齢及び体重については、曝露量に対する影響は小さいこと、並びに年齢又は体重に関する減量規定を設けずに実施された AMPLIFY 試験で良好な安全性及び有効性プロファイルが確認されたことを踏まえると、高齢及び低体重のみを理由として用量変更を行う必要はないと考える。また、AMPLIFY 試験の部分集団解析の結果等を踏まえると、腎機能についても、VTE 患者集団のうち、CL_{CR} が 15 mL/min 以上の血液透析を受けていない患者においては、腎機能低下のみを理由に用量を変更する必要はないと考える。一方、CL_{CR} が 15 mL/min 未満の重度の腎機能障害を有する被験者及び血液透析療法中の末期腎機能障害を有する被験者では、本薬の曝露量の増加は限定的であると考えられるが、これらの患者集団における臨床経験は限られていることから、これらの患者への本剤の投与は推奨しない。

機構は、既承認効能・効果と同様の減量規定を設定しなかったことの妥当性について、薬物動態の観点から、投与初期7日間とそれ以降に分けて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認効能・効果である NVAF の承認用法・用量における減量基準 (年齢80歳以上、血清クレアチニン1.5 mg/dL以上、体重60 kg以下のいずれか2つ以上に該当) が VTE 患者での薬物動態に及ぼす影響について検討するために、日本人 VTE 患者データを含めて更新された PPK モデル (「<提出された資料の概略> (1) 1) 国内外11試験の母集団薬物動態解析」及び「<提出された資料の概略> (1) 2) 国内第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-J 試験) の PPK 解析」の項参照) を用いたシミュレーションにより、NVAF の減量基準に合致する VTE 患者での曝露量の増加を推定した。NVAF の減量基準に合致する VTE 患者について、非アジア人では典型的な VTE 患者と比較して AUC_{ss} 及び C_{max} はそれぞれ 1.42~1.66 倍及び 1.39~1.56 倍と推定された。一方、NVAF の減量基準に合致する日本人 VTE 患者では、典型的な日本人患者と比較して 1.29~1.49 倍及び 1.25~1.41 倍と推定された。日本人 VTE 患者の方が NVAF の減量基準に合致する場合の曝露量の増加率が低いのは、典型的な VTE 患者の患者背景が非アジア人 VTE 患者よりも低体重、高齢であり、CL_{CR} も低い傾向にあるためと考える。

以上のように、VTE 患者においても NVAF の減量基準に合致する場合には曝露量が上昇する可能性はあるが、NVAF 患者とは異なり、VTE 患者は既に生命を脅かす可能性のある塞栓症が発生した状態であり、急性の凝固亢進状態を改善するために有効な治療を直ちに施し、更なる致死的な塞栓症の発生を防止する必要があることも踏まえ、深部静脈血栓症 (以下、「DVT」) 又は肺血栓塞栓症 (以下、「PE」) の治療及び再発抑制においては、複数の因子が重複した場合でも、重複しない場合と同一の用量にて治療を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。典型的な日本人 VTE 患者では、非アジア人 VTE 患者と比べて本薬の曝露量が約 1.5 倍に増加する可能性があるが、NVAF の減量基準に合致する VTE 患者ではさら

に最大 1.5 倍程度増加する可能性がある。NVAF と VTE 治療でのリスク・ベネフィットバランスは異なるとの申請者の説明も理解はできるものの、薬物動態の観点からは、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験を NVAF の減量基準に合致する患者に減量規定を設けない用法・用量で実施したことが適切であったとまでは判断できない。また、PPK モデルを用いた解析結果、CV185018 試験及び CV185087 試験において、正常腎機能の被験者と比較して腎機能障害を有する被験者では本薬の曝露量が多いことが示されており、NVAF の既承認用法・用量において腎機能が減量基準の条件の一つとされていることも踏まえると、特に重度の腎機能障害を有する VTE 患者（ CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者も含む）においては、本薬の曝露量が増加することにより、本剤投与による出血リスクが増加する可能性がある。一方で、これらの患者における本剤の有効性及び安全性は曝露量のみを反映するものではないと考えることから、NVAF における減量基準に合致する日本人 VTE 患者での用法・用量の妥当性、並びに腎機能障害を有する VTE 患者に対する投与の可否及び注意喚起の妥当性については、国内外の臨床試験成績等を踏まえて引き続き検討する必要がある（「(iii) <審査の概略> (3) 本剤の用法・用量について」及び「(iii) <審査の概略> (6) 2) 腎機能障害患者に対する投与について」の項参照）。

(3) CYP3A4 及び P-gp の両方を強力に阻害する薬剤との併用について

機構は、CYP3A4 と P-gp の両方を強力に阻害する薬剤との併用時に、既承認効能・効果と同様に、減量を考慮する、又は治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しない旨の注意喚起を行う必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。VTE患者を対象とした第Ⅱ相試験（185017試験）及び第Ⅲ相試験（AMPLIFY試験及びAMPLIFY-EXT試験）ではCYP3A4の強力な阻害薬は併用禁止とされており、また、薬物動態試料が採取された被験者でCYP3A4の強力な阻害薬を併用していた被験者は非常に少なかったため、PPK解析では、併用薬カテゴリーとしてのCYP3A4及びP-gpの両方の強力な阻害薬とCYP3A4又はP-gpの中等度の阻害薬を統合して評価した。PPK解析の結果、これらの阻害薬の併用により本薬のCL/F [95%CI] は20.3% [10.3, 30.3%] 低下し、曝露量は25%増加すると予測された。ただし、解析にはCYP3A4とP-gpの両方の強力な阻害薬を併用していた被験者はほとんど含まれなかったため、影響を過小評価している可能性があると考えた。そのため、CYP3A4とP-gpの両方を強力に阻害するケトコナゾールとの相互作用試験で認められた本薬の曝露量の増加の程度（AUCは2倍、 C_{max} は1.6倍に増加）と、PPK解析で推定した典型的な日本人VTE患者の曝露量を参考に、本剤10 mg BID投与時の典型的な日本人VTE患者に、ケトコナゾールを併用したときの本薬の曝露量を予測したところ、 AUC_{ss} は12924 ng・h/mL、 C_{max} は537.28 ng/mLであった。この曝露量は、非日本人の健康成人に本剤25 mgをBID投与したときの曝露量（ AUC_{ss} は11240.14 ng・h/mL、 C_{max} は709.38 ng/mL）と同程度であった。これまでに実施された臨床薬理試験における反復投与での最高用量は50 mg QDであり、当該試験で安全性及び忍容性に問題は認められていない（ AUC_{ss} は6082.1±1906.5 ng・h/mL、 C_{max} は585.5±162.8 ng/mL）。

VTE患者は、既に生命を脅かす可能性のある塞栓症が発生した状態であり、急性の凝固亢進状態を改善するために有効な治療を継続することが重要であることから、VTEの治療においては、十分な曝露量を維持した状態での抗凝固療法を継続するため、安易な減量を行うべきではないと考える。しかしながら、CYP3A4とP-gpの両方を強力に阻害する薬剤との併用時に10 mg BID及び5 mg BIDから、5 mg BID及び2.5 mg BIDに減量した場合に予想される曝露量は、10 mg BID投与時及び5 mg BID

投与時と同程度の曝露量と考えられることから、10 mg BID投与時及び5 mg BID投与時に得られている有効性及び安全性データを考慮すると、これらの薬剤との併用時には、本剤をそれぞれ半量に減量することを考慮することは有用な選択肢と考える。

以上を踏まえ、添付文書の「併用注意」の項に、これらの薬剤と併用する場合には、本剤の減量（5 mgの場合は2.5 mg、10 mgの場合は5 mg）を考慮すること、又は治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、併用が適切と考えられない場合は併用しないこととする旨注意喚起する。

機構は、以下のように考える。薬物相互作用試験において、ケトコナゾールと本剤を併用したとき、本薬の曝露量が約2倍となることが示されており、CYP3A4とP-gpの両方を強力に阻害する薬剤を併用し、曝露量が約2倍に増加した際に、出血のリスクが増加する可能性は否定できない。特に、日本人VTE患者に本剤10 mg BIDを超える用量を投与した経験はなく、本剤10 mg BID投与中にCYP3A4とP-gpの両方を強力に阻害する薬剤を併用した場合、どの程度出血リスクが増加するかは不明と考える。これらの薬剤との併用時に本剤をそれぞれ半量に減量（5 mgの場合は2.5 mg、10 mgの場合は5 mg）した場合に得られる曝露量から想定される有効性に関する申請者の説明も踏まえると、CYP3A4とP-gpの両方を強力に阻害する薬剤との併用時は、本剤10 mg BID投与時及び5 mg BID投与時のいずれにおいても、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、患者の背景によっては、併用しないことや、半量へ減量することも選択肢として考慮すべきであることを注意喚起する必要がある。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験、並びに国外で実施された第Ⅰ相試験 4 試験、第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の計 8 試験の成績が提出された。主な試験成績を以下に示す（PK 及び PD については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

(1) 第Ⅱ相試験

1) 外国人急性DVT患者を対象とした第Ⅱ相試験(治験実施計画書番号:CV185017、添付資料5.3.5.1.4、実施期間 2005年12月～2007年2月)

外国人の急性深部静脈血栓症（以下、「DVT」）患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する目的で、本剤 5 mg BID、本剤 10 mg BID、本剤 20 mg QD を 12 週間経口投与又はビタミン K 拮抗薬（以下、「VKA」）（ワルファリン、acenocoumarol、phenprocoumon）を 12 週間経口投与（低分子量ヘパリン（以下、「LMWH」）を 5 日間以上併用）する無作為化非盲検並行群間比較試験が、海外 11 カ国計 64 施設で実施された（目標症例数：各群約 130 例、計約 520 例）。なお、本剤群の用量は盲検化された。

主な選択基準は、急性近位静脈血栓症又は下腿静脈の上部 3 分の 1（3 分岐部）に進展する急性下腿静脈血栓症が確認され、症候性肺血栓塞栓症（以下、「PE」）を合併していない 18 歳以上 90 歳以下の患者とされた。除外基準として、出血のハイリスク患者等が設けられた。

無作為化された 520 例（5 mg BID 群 130 例、10 mg BID 群 134 例、20 mg QD 群 128 例、LMWH 及び VKA 併用群（以下、「LMWH+VKA 群」）128 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 511 例（128 例、133 例、124 例、126 例）が治験薬投与集団とされ、安全性の解析対象とされた。治験

薬投与集団のうち、ベースライン時又は投与 12 週目の静脈圧迫超音波検査（以下、「CUS」）及び肺血流スキャン（以下、「PLS」）の画像が評価不能と判定された 35 例を除いた 476 例（117 例、125 例、116 例、118 例）が主要有効性評価可能集団とされ、有効性の主要な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、症候性再発性 VTE（再発性 DVT 又は致死性若しくは非致死性 PE）及び両下肢 CUS と PLS により評価した血栓による負荷の増悪（増加）の複合評価項目とされ、独立中央判定委員会（以下、「CIAC」）により判定された。症候性再発性 VTE 又は血栓増悪の複合評価項目の発現割合は、5 mg BID 群 6.0%（7/117 例）、10 mg BID 群 5.6%（7/125 例）、20 mg QD 群 2.6%（3/116 例）、LMWH+VKA 群 4.2%（5/118 例）であった。複合評価項目の内訳（致死性 PE、非致死性 PE、症候性再発性 DVT、画像評価による血栓の増悪、以下同順）は、5 mg BID 群で 0 例、0 例、3 例、4 例、10 mg BID 群で 0 例、0 例、4 例、3 例、20 mg QD 群で 1 例、0 例、1 例、1 例、LMWH+VKA 群で 0 例、1 例、2 例、2 例であった。

安全性の主要評価項目は、CIAC により判定された大出血又は臨床的に重要な非大出血（clinically relevant non-major bleeding、以下、「CRNM」）（以下、「大出血/CRNM」）の複合評価項目とされ、安全性の主要解析には、Treatment Period²に発現した有害事象を用いた。「大出血」は、「ヘモグロビン減少幅が 2 g/dL 以上」、「2 単位以上の濃縮赤血球輸血」、「重要器官、頭蓋内、後腹膜、心嚢内の 1 ヶ所以上に出血が発生」、「致死性出血」の条件に 1 つ以上該当する、臨床的に明らかな急性出血とされた。「CRNM」は、大出血の基準を満たさず、「100 cm²を上回る皮下血腫」、「5 分以上継続する鼻出血」、「自然発生した肉眼的血尿あるいは尿生殖器器具の使用に伴って 24 時間以上続く血尿」、「被験者に臨床的な影響を与えると思われる、その他の出血」のいずれかに至る、急性で臨床的に明らかな出血とされた。大出血/CRNM の発現割合は、5 mg BID 群 8.6%（11/128 例）、10 mg BID 群 4.5%（6/133 例）、20 mg QD 群 7.3%（9/124 例）、LMWH+VKA 群 7.9%（10/126 例）であった。

Treatment Period の有害事象の発現割合は、5 mg BID 群 60.2%（77/128 例）、10 mg BID 群 54.1%（72/133 例）、20 mg QD 群 66.1%（82/124 例）、LMWH+VKA 群 57.1%（72/126 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、下痢（5 mg BID 群 2.3%、10 mg BID 群 3.0%、20 mg QD 群 7.3%、LMWH+VKA 群 1.6%、以下同順）、鼻咽頭炎（6.3%、2.3%、0.8%、2.4%）、四肢痛（1.6%、9.0%、4.0%、2.4%）、頭痛（8.6%、6.8%、8.9%、3.2%）であった。

Treatment Period の重篤な有害事象の発現割合は、5 mg BID 群 12.5%（16/128 例）、10 mg BID 群 8.3%（11/133 例）、20 mg QD 群 16.1%（20/124 例）、LMWH+VKA 群 12.7%（16/126 例）であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないとされた重篤な有害事象の発現割合は、5 mg BID 群 1.6%（2/128 例）、10 mg BID 群 0.8%（1/133 例）、20 mg QD 群 6.5%（8/124 例）、LMWH+VKA 群 4.8%（6/126 例）であった。その内訳は、5 mg BID 群で血胸、特発性血腫・出血各 1 例、10 mg BID 群で薬効欠如 1 例、20 mg QD 群で貧血、直腸出血、過敏症、肝機能検査異常、浮動性めまい、腎不全、腔出血、喀血各 1 例、LMWH+VKA 群で凝固時間延長、出血性関節症、筋肉内出血、血尿、腎出血、子宮出血各 1 例であった。

試験期間中の死亡は、5 mg BID 群で 4 例（癌 2 例、自殺、腺癌の進行各 1 例）、10 mg BID 群で 2 例（膀胱癌の腫瘍進行再発、癌各 1 例）、20 mg QD 群で 2 例（肺塞栓、癌各 1 例）認められた。治験責任医師は、すべての死亡例について治験薬と関連なしと判断した。

² 治験薬の初回投与から最終投与後 2 日（重篤な有害事象に関しては最終投与後 30 日）までの期間

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 mg BID 群で9例（胃炎、嘔吐、血胸、B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、不安、四肢壊死、出血各1例）、10 mg BID 群で6例（薬効欠如、悪性新生物、腭新生物、腔出血、紫斑、深部静脈血栓症各1例）、20 mg QD 群で11例（浮動性めまい2例、心房細動、過敏症、股関節部骨折、滑液嚢腫、結腸癌、脳出血、糖尿病性昏睡、腎不全、腔出血、全身そう痒症、発疹各1例（重複あり））、LMWH+VKA 群で5例（腭癌、血尿、子宮出血、発疹、深部静脈血栓症各1例）に認められた。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験（AMPLIFY-J 試験）（治験実施計画書番号：CV185160、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 2013 年 1 月～2014 年 9 月）

日本人の急性症候性 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者を対象に、本剤と未分画ヘパリン（以下、「UFH」）及びワルファリンの併用（以下、「UFH+ワルファリン」）の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された（目標症例数：本剤群 40 例、UFH+ワルファリン群 40 例、計 80 例、登録被験者の少なくとも約 3 分の 1 が PE となるように規定された。）。

本剤群では、本剤 10 mg を BID で 7 日間経口投与した後、本剤 5 mg を BID で 23 週間経口投与することとされた。UFH+ワルファリン群では、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）がコントロール値の 1.5～2.5 倍になるように UFH を持続静注し、プロトロンビン時間国際標準比（以下、「PT-INR」）が 1.5 以上になるまで 5 日間以上ワルファリンと併用した後、ワルファリンのみを投与することとされた。ワルファリンは、PT-INR が 1.5～2.5 となるように、計 24 週間経口投与することとされた。被験者は、組入れ時の対象イベント（症候性 DVT、あるいは症候性 PE、いずれにも該当する患者は症候性 PE の患者とする）及び無作為化時の下大静脈フィルター（以下、「IVC フィルター」）の使用の有無により層別割付けされた。

主な組入れ基準は、CUS（カラードプラー法も含む）あるいはコンピュータ断層撮影静脈造影（以下、「CTV」）の画像により血栓の存在が確認されている急性症候性近位 DVT 患者、又はコンピュータ断層撮影肺動脈造影（以下、「CTPA」）画像により血栓の存在が確認されている急性症候性 PE 患者とされた。除外基準として、対象イベントに対し血栓摘出術、血栓溶解剤による治療が行われた患者、ワルファリンの長期投与が必要となる機械弁や心房細動等の全身性塞栓症の発症リスクを有する患者、治験薬初回投薬前に対象イベントの治療のために 2 回を超えてフォンダパリヌクス又はワルファリンを投与、あるいは 36 時間を超えて UFH を持続静注した患者、CL_{CR} 25 mL/min 未満の患者等が設定された。

すべての有効性及び安全性の評価対象イベントは、イベント判定委員会（以下、「CEC」）が盲検下で評価した。血栓評価では、DVT は CTV 及び CUS の画像データ、PE は CTPA の画像データを用い、CEC によって、2 週（CTV 以外）、12 週及び 24 週時（CTV 以外）の画像と 0 週又は 1 日目時点の画像が比較され、その結果は「改善」、「不変」、「悪化」に分類された。

無作為化された 80 例（本剤群 40 例、UFH+ワルファリン群 40 例、以下同順）全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、有効性の主要な解析対象とされた。また、そのうち治験薬が 1 回以上投与された 79 例（40 例、39 例）が安全性解析対象集団とされた。FAS のうち治験薬投与未完了例は 9 例（3 例、6 例）であり、その主な理由は、有害事象 4 例（0 例、4 例）、同意撤回 2 例（2 例、0 例）、その他 3 例（1 例、2 例）であった。

UFH+ワルファリン群における、ワルファリン投与期間中の PT-INR が目標範囲内 (PT-INR1.5～2.5) であった期間割合 (以下、「TTR」) の平均値は、63.5%であった。

本試験では安全性を主に評価することとされ、有効性について主要評価項目は設定されず、副次評価項目のみが設定された。有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性の副次評価項目は、Intended Treatment Period³の「症候性 VTE (非致死性 DVT 及び非致死性 PE) の再発又は VTE 関連死」(以下、「症候性 VTE/VTE 関連死」) の発現割合及び「投与後 2、12、24 週時の血栓評価での悪化」の発現割合とされた。Intended Treatment Period において VTE 関連死は認められなかった。また、症候性 VTE の再発は本剤群では認められず、UFH+ワルファリン群では 1 例に PE の再発が認められた。投与後 2、12、24 週時の血栓評価について、本剤群で「悪化」と判定された被験者は、投与後 2 週時の CUS による評価で 2 例 (5.0%) 認められた。UFH+ワルファリン群で「悪化」と判定された被験者は、投与後 2、12、24 週の CUS 評価でそれぞれ 5 例 (12.8%)、0 例及び 3 例 (7.7%)、CTPA 評価で 2 例 (5.3%)、0 例、1 例 (2.8%)、CTV 評価 (投与後 12 週のみ実施) で 1 例 (2.7%) であった。投与後 2、12、24 週時の対象イベント別 (DVT、PE) の血栓評価は、表 2 のとおりであった。

³ 治験薬投与例では投与第 1 日目から最終投与 2 日後又は第 168 日目のいずれか遅い時点まで、無作為化されたが治験薬が投与されなかった例では無作為化から 168 日目まで

表 2 : 投与後 2、12、24 週時の対象イベント別血栓評価 : FAS (提出資料一部改変)

	本剤群 (N=40)		UFH+ワルファリン群 (N=40)	
	DVT 層	PE 層	DVT 層	PE 層
2 週				
CUS				
改善	10/22 (45.5)	8/18 (44.4)	7/22 (31.8)	2/17 (11.8)
不変	11/22 (50.0)	9/18 (50.0)	13/22 (59.1)	12/17 (70.6)
悪化	1/22 (4.5)	1/18 (5.6)	2/22 (9.1)	3/17 (17.6)
CTPA				
改善	9/22 (40.9)	17/18 (94.4)	3/21 (14.3)	16/17 (94.1)
不変	13/22 (59.1)	1/18 (5.6)	16/21 (76.2)	1/17 (5.9)
悪化	0/22 (0)	0/18 (0)	2/21 (9.5)	0/17 (0)
12 週				
CTV				
改善	18/20 (90.0)	9/18 (50.0)	21/21 (100.0)	8/16 (50.0)
不変	2/20 (10.0)	9/18 (50.0)	0/21 (0)	7/16 (43.8)
悪化	0/20 (0)	0/18 (0)	0/21 (0)	1/16 (6.3)
CUS				
改善	14/21 (66.7)	11/18 (61.1)	17/22 (77.3)	6/16 (37.5)
不変	7/21 (33.3)	7/18 (38.9)	5/22 (22.7)	10/16 (62.5)
悪化	0/21 (0)	0/18 (0)	0/22 (0)	0/16 (0)
CTPA				
改善	11/20 (55.0)	17/18 (94.4)	5/21 (23.8)	15/16 (93.8)
不変	9/20 (45.0)	1/18 (5.6)	16/21 (76.2)	1/16 (6.3)
悪化	0/20 (0)	0/18 (0)	0/21 (0)	0/16 (0)
24 週 (投与終了時)				
CUS				
改善	15/20 (75.0)	8/18 (44.4)	17/22 (77.3)	6/17 (35.3)
不変	5/20 (25.0)	10/18 (55.6)	4/22 (18.2)	9/17 (52.9)
悪化	0/20 (0)	0/18 (0)	1/22 (4.5)	2/17 (11.8)
CTPA				
改善	11/19 (57.9)	15/16 (93.8)	5/21 (23.8)	14/15 (93.3)
不変	8/19 (42.1)	1/16 (6.3)	16/21 (76.2)	0/15 (0)
悪化	0/19 (0)	0/16 (0)	0/21 (0)	1/15 (6.7)

n/N (%)

安全性の主要評価項目は、Treatment Period⁴の「大出血/CRNM」の発現割合とされ、安全性の副次評価項目は、Treatment Period の「大出血」の発現割合及び「全出血 (ISTH 基準での大出血、CRNM 及び小出血)」の発現割合とされた。「大出血」は、「ヘモグロビン減少幅が 2 g/dL 以上」、「2 単位以上の濃厚赤血球輸血 (本邦では 4 単位以上の濃厚赤血球に相当 : 1 単位の濃厚赤血球 = 約 200 mL)」、「頭蓋内、脊髄内、眼内、心嚢内、関節内、筋肉内 (コンパートメント症候群を伴うもの)、後腹膜の少なくとも 1 ヶ所以上に出血が発生」、「致死性出血」の条件に 1 つ以上該当する、臨床的に明らかな急性出血とされた。「CRNM」は、大出血の基準を満たさず、「血行動態に影響を与える出血」、「出血による入院」、「25 cm²以上の皮下出血 (外傷が原因である場合は 100 cm²以上の皮下出血)」、「超音波によって確認された筋肉内血腫」、「5 分以上継続する鼻出血」、「自然発生した歯肉出血あるいは 5 分以上継続する歯肉出血」、「自然発生した肉眼的血尿あるいは尿生殖器器具の使用に伴って 24 時間以上続く血尿」、「肉眼で確認可能な消化管出血」、「トイレットペーパーに 2~3 ヶ所以上染みるような直腸からの失血」、「喀痰中に数すじ以上の血液が混じって

⁴ 治験薬の投与第 1 日目から最終投与 2 日後までの期間

いる喀血」、「被験者に臨床的な影響を与えると思われる、その他の出血（医学的介入、予定されていない医師との連絡や治験薬の一時的な中止が必要になった出血や日常生活の行動に苦痛や支障を来す出血）」のいずれかに至る、急性で臨床的に明らかな出血とされた。出血性イベントの発現割合は表3のとおりであった。

表3：Treatment Period に発現した出血性イベントの発現割合：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	本剤群 (N=40)	UFH+ワルファリン群 (N=39)
大出血/CRNM		
全被験者	3/40 (7.5)	11/39 (28.2)
DVT 層	0/22 (0)	5/22 (22.7)
PE 層	3/18 (16.7)	6/17 (35.3)
大出血		
全被験者	0/40 (0)	2/39 (5.1)
DVT 層	0/22 (0)	0/22 (0)
PE 層	0/18 (0)	2/17 (11.8)
CRNM		
全被験者	3/40 (7.5)	9/39 (23.1)
DVT 層	0/22 (0)	5/22 (22.7)
PE 層	3/18 (16.7)	4/17 (23.5)
小出血		
全被験者	6/40 (15.0)	10/39 (25.6)
DVT 層	2/22 (9.1)	3/22 (13.6)
PE 層	4/18 (22.2)	7/17 (41.2)
全出血 ^a		
全被験者	7/40 (17.5)	17/39 (43.6)
DVT 層	2/22 (9.1)	7/22 (31.8)
PE 層	5/18 (27.8)	10/17 (58.8)

n/N (%)、a：大出血、CRNM 及び小出血

Treatment Period の有害事象の発現割合は、本剤群 85.0% (34 例)、UFH+ワルファリン群 94.9% (37 例) であり、いずれかの群で 10%以上に発現した事象は、表4のとおりであった。

表 4：いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA (version 17.0) 器官別大分類 基本語	本剤群 (N=40)	UFH+ワルファリン群 (N=39)
胃腸障害		
便秘	5 (12.5)	7 (17.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	4 (10.0)	4 (10.3)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	1 (2.5)	4 (10.3)
鼻咽頭炎	5 (12.5)	4 (10.3)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	2 (5.0)	4 (10.3)
転倒	4 (10.0)	4 (10.3)
精神障害		
不眠症	4 (10.0)	4 (10.3)
皮膚および皮下組織障害		
接触性皮膚炎	3 (7.5)	5 (12.8)
皮下出血	1 (2.5)	4 (10.3)

n (%)

Treatment Period の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 7.5% (3 例)、UFH+ワルファリン群 17.9% (7 例) であり、本剤群で好酸球増加症、乳癌、パーキンソニズム、UFH+ワルファリン群で不安定狭心症、膀胱炎、肺炎、食欲減退、結腸癌、胃癌、視床出血、月経過多、肺塞栓症、深部静脈血栓症（重複あり）が認められた。このうち、視床出血は治験薬との因果関係が否定されなかった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では認められず、UFH+ワルファリン群では 4 例（胃癌、不安定狭心症、深部静脈血栓症・肺塞栓症、視床出血）に認められた。

2) 外国第Ⅲ相試験 (AMPLIFY 試験) (治験実施計画書番号：CV185056、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2008 年 8 月～2013 年 3 月)

外国人の VTE 患者（急性症候性 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者）を対象に、本剤の有効性に関して、エノキサパリンナトリウム（以下、「エノキサパリン」）及びワルファリンの有効性に対する非劣性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 28 カ国の計 358 施設で実施された（目標症例数：試験計画時の設定は計 4816 例、試験開始後計 5400 例に変更⁵⁾）。本試験では、ベースライン時の疾患（症候性 DVT のみ、症候性 PE（症候性 DVT の有無は問わない））を因子とした層別割付が実施された。

本剤群では、本剤 10 mg を BID で 7 日間経口投与した後、本剤 5 mg を BID で 6 ヶ月間経口投与することとされた。エノキサパリン+ワルファリン群では、エノキサパリン 1 mg/kg とワルファリンを投与開始して 5 日間以上併用投与し、PT-INR が 2.0 以上になった後、ワルファリンのみを投与することとされた。ワルファリンは、PT-INR が 2.0～3.0 となるように 6 ヶ月間経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、CUS（カラードプラー法も含む）あるいは CTV の画像により血栓の存在が確

⁵⁾ 80%の被験者が無作為化された段階で主要評価項目のイベントの発現状況が運営委員会により盲検下でレビューされた結果、事前に規定していた症例数の上限である計 5400 例に変更された。

認められている急性症候性近位 DVT、又はスパイラル CT、CTPA あるいは肺換気/血流スキンの画像により血栓の存在が確認されている急性症候性 PE を発症している患者とされた。除外基準として、対象イベントに対し血栓摘出術、IVC フィルター留置、血栓溶解剤による治療が行われた患者、ワルファリンの長期投与が必要となる機械弁や心房細動等の全身性塞栓症の発症リスクを有する患者、治験薬初回投与前に対象イベントに対し QD の用量で 2 回を超えてフォンダパリヌクス又は LMWH を投与、BID の用量で 3 回を超えて LMWH を投与、2 回を超えて VKA を投与、あるいは 36 時間を超えて UFH を持続静注した患者、CL_{CR} 25 mL/min 未満の患者等が設定された。

有効性及び安全性のすべてのイベントは、独立中央イベント判定委員会（以下、「ICAC」）が盲検下で評価した。

無作為化された 5395 例（本剤群 2691 例、エノキサパリン+ワルファリン群 2704 例、以下同順）が無作為化集団とされ、このうち治験薬が投与された 5365 例（2676 例、2689 例）が安全性解析対象集団とされた。無作為化集団のうち評価対象とする評価項目の結果に欠測のない 5244 例（2609 例、2635 例）が主要評価項目の評価可能集団（有効性評価可能集団）とされた。治験薬の投与中止例は 790 例（377 例、413 例）であり、主な中止理由は、有害事象（150 例、182 例）、同意撤回又は同意せず（49 例、49 例）であった。

エノキサパリン+ワルファリン群における TTR の割合の平均値は 60.93%であった。

有効性の主要評価項目は、Intended Treatment Period⁶の「症候性 VTE/VTE 関連死」の発現割合とされ、副次評価項目は、Intended Treatment Period（大出血/CRNM は Treatment Period⁷）の「症候性 VTE の再発又は全死亡」、「症候性 VTE の再発又は心血管死」、「症候性 VTE の再発、VTE 関連死又は大出血」、「非致死性症候性 DVT」、「非致死性症候性 PE」、「VTE 関連死」、「心血管死」、「全死亡」の発現割合とされた。有効性評価項目の結果は表 5 のとおりであった。主要評価項目について、本剤群のエノキサパリン+ワルファリン群に対する相対リスク（以下、「RR」）

[95%CI]⁸は 0.8390 [0.5965, 1.1802] であり、95%CI の上限値は事前に設定された非劣性限界値⁹である 1.8 を下回っていたこと、本剤群とエノキサパリン+ワルファリン群のリスク差 [95%CI]¹⁰は -0.0044 [-0.0128, 0.0040] であり、95%CI の上限値は事前に設定された非劣性限界値⁹である 0.035 を下回っていたことから、本剤群のエノキサパリン+ワルファリン群に対する非劣性が検証された。

⁶ 治験薬投与例では投与第 1 日目から最終投与 2 日後又は第 168 日目のいずれか遅い時点まで、無作為化されたが治験薬が投与されなかった例では無作為化から 168 日目まで

⁷ 治験薬の投与第 1 日目から最終投与 2 日後（重篤な有害事象に関しては最終投与 30 日後）までの期間

⁸ ベースライン時の疾患（症候性 DVT のみ、症候性 PE（症候性 DVT の有無は問わない））を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づき算出された。

⁹ 過去の VTE 患者を対象とした臨床試験成績、臨床専門家の意見等に基づき設定された。

¹⁰ 逆分散法に基づいて算出された。

表 5：有効性評価項目の発現割合：有効性評価可能集団（提出資料一部改変）

	本剤群	エノキサパリン+ワルファリン群
症候性 VTE/VTE 関連死	59/2609 (2.26)	71/2635 (2.69)
症候性 VTE の再発又は全死亡	84/2609 (3.22)	104/2635 (3.95)
症候性 VTE の再発又は心血管死	61/2609 (2.34)	77/2635 (2.92)
症候性 VTE の再発、VTE 関連死又は大出血	73/2610 (2.80)	118/2635 (4.48)
非致死性症候性 DVT	22/2608 (0.84)	35/2633 (1.33)
非致死性症候性 PE	27/2606 (1.04)	25/2632 (0.95)
VTE 関連死	12/2608 (0.46)	16/2630 (0.61)
心血管死	15/2608 (0.58)	23/2630 (0.87)
全死亡	41/2608 (1.57)	52/2630 (1.98)

n/N (%)

また、主要評価項目の発現状況を図 1 の Kaplan-Meier 曲線に示す。

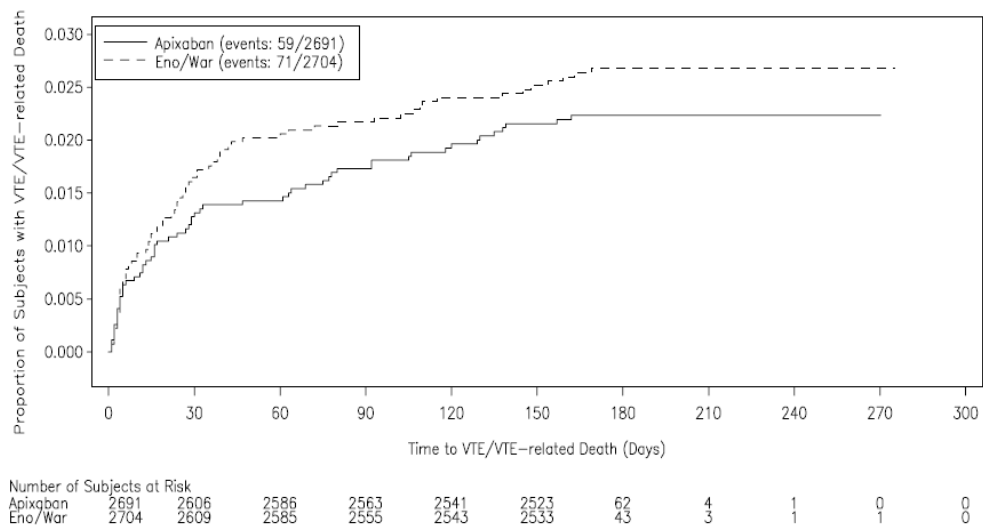


図 1：症候性 VTE/VTE 関連死の Kaplan-Meier 曲線：無作為化集団

安全性の主要評価項目は、Treatment Period の「大出血」の発現割合とされ、副次評価項目は、Treatment Period の「大出血/CRNM」、「CRNM」、「小出血」、「大出血、CRNM 又は小出血と判定された全出血」の発現割合とされた。「大出血」及び CRNM の定義は、AMPLIFY-J 試験と同様であった。出血性イベントの発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6：出血性イベントの発現割合：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	本剤群 (N=2676)	エノキサパリン+ワルファリン群 (N=2689)
大出血	15 (0.56)	49 (1.82)
大出血/CRNM	115 (4.30)	261 (9.71)
CRNM	103 (3.85)	215 (8.00)
小出血	313 (11.70)	505 (18.78)
大出血、CRNM 又は小出血と判定された全出血	402 (15.02)	676 (25.14)

n (%)

Treatment Period の有害事象の発現割合は、本剤群 67.1% (1795/2676 例)、エノキサパリン+ワル

ファリン群 71.5% (1923/2689 例) であり、いずれかの群で 2%超発現した事象は、表 7 のとおりであった。

表 7：いずれかの群で 2%超発現した有害事象：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA (version 15.1) 器官別大分類 基本語	本剤群 (N=2676)	エノキサパリン+ワルファリン群 (N=2689)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	104 (3.9)	98 (3.6)
尿路感染	95 (3.6)	85 (3.2)
気管支炎	55 (2.1)	57 (2.1)
胃腸障害		
下痢	100 (3.7)	106 (3.9)
悪心	81 (3.0)	107 (4.0)
便秘	74 (2.8)	87 (3.2)
嘔吐	50 (1.9)	70 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	122 (4.6)	131 (4.9)
背部痛	80 (3.0)	88 (3.3)
関節痛	75 (2.8)	86 (3.2)
筋骨格系胸痛	58 (2.2)	50 (1.9)
神経系障害		
頭痛	169 (6.3)	168 (6.2)
浮動性めまい	66 (2.5)	69 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	77 (2.9)	146 (5.4)
呼吸困難	72 (2.7)	77 (2.9)
咳嗽	61 (2.3)	58 (2.2)
肺塞栓症	44 (1.6)	56 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	96 (3.6)	113 (4.2)
疲労	58 (2.2)	50 (1.9)
発熱	56 (2.1)	57 (2.1)
臨床検査		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	38 (1.4)	57 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	33 (1.2)	78 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (1.2)	105 (3.9)
血管障害		
高血圧	71 (2.7)	69 (2.6)
深部静脈血栓症	42 (1.6)	66 (2.5)
血腫	35 (1.3)	76 (2.8)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	49 (1.8)	97 (3.6)
腎および尿路障害		
血尿	46 (1.7)	102 (3.8)

n (%)

Treatment Period の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 15.6% (417/2676 例)、エノキサパリン+ワルファリン群 15.2% (410/2689 例) であり、これらのうち、いずれかの群で 1%超発現した事象は、肺塞栓症 (本剤群 0.9%、エノキサパリン+ワルファリン群 1.4%、以下同順)、深部静脈血栓症 (0.7%、1.2%) であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 1.8% (49/2676 例)、エノキサパリン+ワルファリン群 3.3% (89/2689 例) であり、これらのうち、

いずれかの群で0.1%超発現した事象は、消化管出血(0.2%、0.4%)、血尿(0.1%、0.4%)であった。

Treatment Periodの死亡の発現割合は、本剤群1.4%(37/2676例)、エノキサパリン+ワルファリン群1.6%(44/2689例)であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った重篤な有害事象は、本剤群で3例(出血性卒中、急性心筋梗塞・肺塞栓症、心筋梗塞各1例)、エノキサパリン+ワルファリン群で2例(出血性ショック、消化管出血各1例)に認められた。

Treatment Periodの投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群6.1%(162/2676例)、エノキサパリン+ワルファリン群7.4%(199/2689例)であり、これらのうち、いずれかの群で0.2%以上発現した事象は、深部静脈血栓症(0.5%、0.9%)、血腫(0.1%未満、0.2%)、肺塞栓症(0.4%、0.6%)、消化管出血(0.2%、0.4%)、INR増加(0%、0.2%)、血尿(0.2%、0.3%)であった。

3) 外国第Ⅲ相試験 (AMPLIFY-EXT 試験) (治験実施計画書番号: CV185057、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2008年5月～2012年8月)

外国人の症候性近位DVT及び症候性PEに対し、約6～12ヵ月間の抗凝固療法を施行した患者を対象に、本剤2.5又は5mgをBIDで12ヵ月間経口投与したときの有効性に関して、プラセボに対する優越性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外28ヵ国計328施設で実施された(目標症例数:計2430例)。本試験では、治療した疾患(症候性DVTのみ、症候性PE(症候性DVTの有無は問わない))及び前治療(AMPLIFY試験での本剤及びエノキサパリン+ワルファリン、AMPLIFY試験以外での抗凝固療法)を因子とした層別割付が実施された。

主な組入れ基準は、症候性近位DVT又は症候性PEに対し、約6～12ヵ月の抗凝固療法を完了又はAMPLIFY試験に参加し治験薬の投与を完了した患者で、対象イベント後に症候性VTEの再発が認められていない患者とされた。除外基準として、ワルファリンの長期投与が必要となる機械弁や心房細動等の全身性塞栓症の発症リスクを有する患者等が設定された。

すべての有効性及び安全性の評価項目イベントはICACが盲検下で評価した。

無作為化された2482例(2.5mg群840例、5mg群813例、プラセボ群829例、以下同順)が無作為化集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、無作為化集団のうち治験薬が投与された2477例(840例、811例、826例)が安全性解析対象集団とされた。治験薬の投与中止例は431例(114例、129例、188例)であり、主な中止理由は、有害事象(65例、58例、126例)、同意撤回又は同意せず(7例、12例、6例)、服薬不遵守(5例、12例、3例)であった。

有効性の主要評価項目は、Intended Treatment Period¹¹の「症候性VTEの再発及び全死亡」の発現割合とされた。なお、主要評価項目の情報が欠測である場合は、有効性の主要評価項目のイベントを発現したものとして取り扱うこととされた。

主要評価項目について、2.5mg群及び5mg群のプラセボ群に対するRR [95%CI]¹²は0.3283 [0.2225, 0.4844] 及び0.3615 [0.2475, 0.5281] であった(いずれも $p < 0.0001$ 、治療した疾患(症候性DVTのみ、症候性PE(症候性DVTの有無は問わない))を因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、用量間の検定の多重性はHochbergの方法により調整)。主要評価項目の発現状況を図2のKaplan-Meier曲線に示す。

¹¹ 治験薬の投与有無に関わらず、無作為化後から予定した治験薬投与期間の終了まで

¹² 治療した疾患(症候性DVTのみ、症候性PE(症候性DVTの有無は問わない))を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定に基づき算出された。

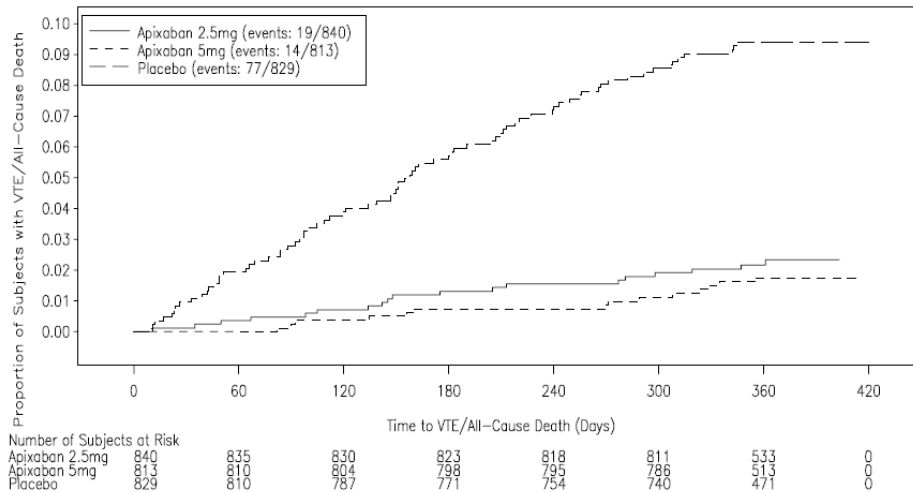


図 2 : 症候性 VTE の再発又は全死亡の Kaplan-Meier 曲線 : 無作為化集団

欠測データは補完せず

安全性の主要評価項目は、Treatment Period の「大出血」の発現割合とされ、副次評価項目は、Treatment Period の「大出血/CRNM」、「CRNM」、「小出血」、「大出血、CRNM 又は小出血と判定された全出血」の発現割合とされた。出血性イベントの発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 : 出血性イベントの発現割合 : 安全性解析対象集団 (提出資料一部改変)

	2.5 mg 群 (N=840)	5 mg 群 (N=811)	プラセボ群 (N=826)
大出血	2 (0.24)	1 (0.12)	4 (0.48)
大出血/CRNM	27 (3.21)	35 (4.32)	22 (2.66)
CRNM	25 (2.98)	34 (4.19)	19 (2.30)
小出血	75 (8.93)	98 (12.08)	58 (7.02)
大出血、CRNM 又は小出血と判定された全出血	94 (11.19)	121 (14.92)	74 (8.96)

n (%)

Treatment Period の有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 71.0% (596/840 例)、5 mg 群 66.8% (542/811 例)、プラセボ群 73.4% (606/826 例) であり、いずれかの群で 2% 超発現した事象は、表 9 のとおりであった。

表 9：いずれかの群で 2%超発現した有害事象：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA (version 15.0) 器官別大分類 基本語	2.5 mg 群 (N=840)	5 mg 群 (N=811)	プラセボ群 (N=826)
感染症および寄生虫症			
気管支炎	25 (3.0)	32 (3.9)	14 (1.7)
鼻咽頭炎	41 (4.9)	31 (3.8)	40 (4.8)
尿路感染	29 (3.5)	31 (3.8)	35 (4.2)
インフルエンザ	18 (2.1)	20 (2.5)	20 (2.4)
上気道感染	18 (2.1)	18 (2.2)	18 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	44 (5.2)	52 (6.4)	54 (6.5)
背部痛	27 (3.2)	45 (5.5)	24 (2.9)
関節痛	32 (3.8)	22 (2.7)	23 (2.8)
変形性関節症	15 (1.8)	16 (2.0)	18 (2.2)
筋痙縮	21 (2.5)	16 (2.0)	13 (1.6)
胃腸障害			
下痢	37 (4.4)	24 (3.0)	24 (2.9)
悪心	20 (2.4)	18 (2.2)	20 (2.4)
便秘	18 (2.1)	12 (1.5)	14 (1.7)
神経系障害			
頭痛	44 (5.2)	42 (5.2)	42 (5.1)
浮動性めまい	20 (2.4)	18 (2.2)	15 (1.8)
呼吸器、胸部および縦隔障害			
鼻出血	13 (1.5)	29 (3.6)	9 (1.1)
咳嗽	21 (2.5)	21 (2.6)	18 (2.2)
呼吸困難	18 (2.1)	15 (1.8)	19 (2.3)
肺塞栓症	7 (0.8)	4 (0.5)	24 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫	28 (3.3)	25 (3.1)	34 (4.1)
疲労	17 (2.0)	14 (1.7)	11 (1.3)
血管障害			
高血圧	34 (4.0)	19 (2.3)	14 (1.7)
深部静脈血栓症	15 (1.8)	17 (2.1)	62 (7.5)
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26 (3.1)	20 (2.5)	21 (2.5)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	18 (2.1)	8 (1.0)	12 (1.5)
腎および尿路障害			
血尿	11 (1.3)	17 (2.1)	9 (1.1)

n (%)

Treatment Period の重篤な有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 13.3% (112/840 例)、5 mg 群 13.2% (107/811 例)、プラセボ群 19.1% (158/826 例) であり、これらのうち、いずれかの群で 1%超発現した事象は、深部静脈血栓症 (2.5 mg 群 0.4%、5 mg 群 1.1%、プラセボ群 4.8%、以下同順)、肺塞栓症 (0.6%、0.4%、2.4%) であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 0.7% (6/840 例)、5 mg 群 1.4% (11/811 例)、プラセボ群 1.2% (10/826 例) であり、これらのうち、いずれかの群で 0.1%超発現した事象は、吐血 (0.2%、0%、0%)、貧血 (0%、0.2%、0%)、血尿 (0%、0.2%、0.1%)、眼出血 (0%、0%、0.2%)、深部静脈血栓症 (0%、0%、0.2%) であった。

Treatment Period の死亡の発現割合は、2.5 mg 群 0.4% (3/840 例)、5 mg 群 0.5% (4/811 例)、プラセボ群 1.2% (10/826 例) であった。死亡に至った重篤な有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 0.4%

(3/840 例)、5 mg 群 0.5% (4/811 例)、プラセボ群 1.2% (10/826 例) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

Treatment Period の投与中止に至った有害事象の発現割合は、2.5 mg 群 8.0% (67/840 例)、5 mg 群 7.5% (61/811 例)、プラセボ群 16.2% (134/826 例) であり、これらのうち、いずれかの群で 0.5% 超発現した事象は、深部静脈血栓症 (0.5%、1.0%、6.7%)、頭痛 (0.2%、0.6%、0.1%)、肺塞栓症 (0.5%、0.2%、2.3%) であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、DVT 及び PE の治療における本剤の臨床的位置付けについて、既存治療薬との関係を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PE の多くは DVT に起因する血栓塞栓症であることから、PE と DVT は一連の病態と考えられ、VTE と総称される。VTE の薬物治療は血栓溶解療法と抗凝固療法に大別され、血行動態が不安定な患者又は右心系の拡大が認められる広範な急性 PE 患者に対しては、閉塞した静脈を迅速に開存する必要性から血栓溶解療法が有用とされているものの、VTE の薬物療法の第一選択肢は抗凝固療法であり、本邦においては初期治療として UFH の 5~7 日間の投与とワルファリンの併用、若しくは UFH 投与後のワルファリンの投与開始が標準治療として日本循環器学会の治療ガイドライン (肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009 年改訂版)、以下、「国内ガイドライン」) で推奨されている。

AMPLIFY 試験において標準治療に対する本薬の非劣性及び優れた安全性が示され、AMPLIFY-J 試験において AMPLIFY 試験の成績と一貫した安全性及び有効性が示唆されたことから、抗凝固療法の適応となる日本人 VTE 患者において、本剤は、UFH のようにモニタリングを必要とせず、非経口抗凝固薬での急性期治療に代わり、経口投与による急性期治療を可能とする、現行の標準治療に代わる経口抗凝固薬として位置付けられることが期待される。しかし、現時点では、本剤を含む経口 Xa 因子阻害剤について過度の抗凝固作用の指標となる有用な凝固パラメータ等は見出されておらず、中和剤もない。よって、本剤はワルファリンとリスク・ベネフィットを比較した上で選択されるものとする。また、対象 VTE に対する 6~12 ヶ月間の抗凝固療法を完了し、これまでは、標準的には抗凝固療法が継続されていなかった患者のうち、抗凝固療法によるリスクとベネフィットが臨床的に均衡している状態 (clinical equipoise) にあると患者を治療する医師により判断された VTE 患者 (以下、「clinical equipoise にある VTE 患者」) を対象とした AMPLIFY-EXT 試験において、本剤はプラセボとの比較で、出血リスクの増加なしに再発抑制効果を示した。当該試験で、clinical equipoise にある VTE 患者において、12 ヶ月間でプラセボ群に 8.8% の VTE/VTE 関連死が発現したことは、抗凝固療法開始後 6 ヶ月以降も生命を脅かす VTE 再発のリスクが存在していることを示している。AMPLIFY 試験と AMPLIFY-J 試験を比較した結果、安全性及び有効性の一貫性が確認されたことを踏まえると、AMPLIFY-EXT 試験結果は日本人にも適応可能であり、当該試験結果に基づき、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者に、本剤 2.5 mg BID を投与することは日本人にも推奨可能である。

本邦では、VTE の治療及び再発抑制の適応のある経口 Xa 因子阻害剤として 2014 年にエドキサバン トシル酸塩水和物 (以下、「エドキサバン」) が承認されているが、エドキサバンと本剤では用法・用量調整の要否及び非経口抗凝固療法による初期治療の要否に違いがあり、本剤は医療現場に

においてエドキサバンとは異なる治療選択肢となると考える。

以上より、本剤は、急性期から経口投与による治療が可能で、治療域を得るためのモニタリングや用量調整が不要であることから、本邦においても、抗凝固療法の適応となる VTE 患者における初期治療、長期治療の全過程に対し投与可能な、新しい治療の選択肢になり得ると考える。

機構は、本剤の臨床試験における抗凝固薬の初期治療の規定及び実施状況を踏まえ、本邦においては本剤に先行して UFH 又はフォンダパリヌクスによる前治療を行う必要はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。VTE が強く疑われるものの確定診断に至っていない急性期の患者に対する現時点での世界的な標準治療は、抗凝固薬による治療であることから、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、試験参加への同意取得及びスクリーニング検査を実施する上での十分な期間を確保するために、試験薬初回投与前の一部の抗凝固薬投与を許容した。AMPLIFY 試験において、試験薬投与開始前に前治療としてヘパリン製剤又はフォンダパリヌクスを投与されていた被験者の割合は、本剤群 86.5% (2327/2691 例) 及びエノキサパリン+ワルファリン群 85.7% (2317/2704 例) (以下同順) であった。無作為割付け前のヘパリン製剤又はフォンダパリヌクスの使用時間別の有効性主要評価項目である症候性 VTE/VTE 関連死の発現割合は、「前治療なし」では 1.7% (6/350 例) 及び 3.2% (12/374 例)、「12 時間まで前治療あり」では 1.9% (7/361 例) 及び 3.0% (10/329 例)、「12 時間を超える前治療あり」では 2.4% (46/1893 例) 及び 2.5% (49/1927 例) であった。安全性主要評価項目である大出血の発現割合は、「前治療なし」では 0.8% (3/353 例) 及び 1.3% (5/379 例)、「12 時間まで前治療あり」では 0.8% (3/370 例) 及び 1.2% (4/340 例)「12 時間を超える前治療あり」では 0.5% (9/1949 例) 及び 2.0% (40/1966 例) であった。

一方、AMPLIFY-J 試験で認められた症候性 VTE/VTE 関連死は、UFH+ワルファリン群の「前治療あり」¹³の被験者 1 例に認められた VTE のみであった。また、血栓評価についても、PE 層では、「前治療なし」の被験者が本剤群で 2 例、UFH+ワルファリン群で 5 例と少なかったため、前治療の有無別の比較は難しい。しかしながら、全般的に、DVT 層及び PE 層のいずれも、血栓評価で「不変」、「改善」又は「悪化」と評価された被験者の割合について、本剤群と UFH+ワルファリン群で前治療の有無による大きな差はなかったことから、前治療の有無が血栓評価に与えた影響はないと考える。一方、大出血/CRNM の発現割合は、「前治療あり」では本剤群 10.7% (3/28 例) 及び UFH+ワルファリン群 36.4% (8/22 例) (以下同順)、「前治療なし」では 0% (0/12 例) 及び 17.7% (3/17 例)、小出血の発現割合は、「前治療あり」では 21.4% (6/28 例) 及び 27.3% (6/22 例)、「前治療なし」では 0% (0/12 例) 及び 23.5% (4/17 例)、全出血の発現割合は、「前治療あり」では 25.0% (7/28 例) 及び 50.0% (11/22 例)、「前治療なし」では 0% (0/12 例) 及び 35.3% (6/17 例) であった。いずれの投与群においても、前治療なしの被験者と比較して前治療ありの被験者で、出血事象の発現割合が高く、前治療の有無が出血事象の発現割合に影響を与えた可能性は否定できない。しかしながら、各評価例数が少数であること、前治療の有無で評価例数に差があること（「前治療あり」は 28 例及び 22 例、「前治療なし」は 12 例及び 17 例）を踏まえると、AMPLIFY-J 試験において、前治療としての抗凝固薬の投与の有無が出血事象の発現に与えた影響を結論付けることは難しい。

¹³ AMPLIFY-J 試験では、AMPLIFY 試験と同様の「前治療なし」、「12 時間以内の前治療あり」、「12 時間を超える前治療あり」別の部分集団解析を実施するために必要な情報を収集しなかったため、AMPLIFY-J 試験の無作為化前の抗凝固療法については「前治療あり」及び「前治療なし」別に検討した。

以上より、AMPLIFY 試験の有効性及び安全性の結果は、ヘパリン製剤又はフォンダパリヌクスの前投与の有無で大きな差異はないこと、AMPLIFY-J 試験において、無作為化前の抗凝固療法の前治療の有無に関わらず、いずれの出血事象の発現割合も UFH+ワルファリン群と比較して本剤群で低いという結果については全集団での結果と一致していたことから、急性 PE 及び急性 DVT 患者において、非経口抗凝固薬による初期治療を実施することなく本剤で治療を開始することは妥当である。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、対照である標準治療に劣らない本剤の有効性及び許容可能な安全性が期待できる成績が示されていることから（「(4) 本剤の有効性について」及び「(6) 本剤の安全性について」の項参照）、本邦において、VTE の現行の標準治療である UFH+ワルファリンの適応があると判断されている患者集団で、本剤により現行の抗凝固療法に劣らない有効性及び安全性が得られることが想定され、本剤を VTE の治療における選択肢の一つと位置付けることは可能である。

結果として、AMPLIFY 試験において 9 割程度、AMPLIFY-J 試験において 7 割程度の症例で、治療薬投与に先行して抗凝固薬が使用されていたことについて、これらの前治療は DVT 及び PE の確定診断前に通常の治療の一環として実施が考慮されるものであることを踏まえると、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験を前治療が行われた患者も組み入れられる試験デザインとしたことはやむを得ない。両試験における「前治療なし」の症例割合は低く、前治療の有無別の部分集団間の比較検討に限界はあるものの、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の結果について検討した範囲では、無作為割付け前に非経口抗凝固薬を使用していた患者において明らかな出血リスクの増大は認められず、有効性にも大きな差は認められなかった。さらに、海外では、一定の前治療を規定しない Xa 因子阻害薬（リバーロキサバン及び本薬）が VTE の治療及び再発抑制の効能・効果で承認されており、治療法の一つとして大きな問題なく実施されていることも踏まえると、一定の前治療を規定せずに本剤による VTE 治療を開始することは可能である。ただし、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験のいずれにおいても、無作為割付け前に 36 時間を超えて非経口抗凝固薬が使用された患者は組み入れられていないこと等から、実臨床において、本剤投与開始前に様々な方法で非経口抗凝固薬を使用した場合の有効性及び安全性への影響が十分に明らかにされたとは言い難い。実臨床において、様々な方法で前治療が実施された患者に本剤投与を考慮する際に AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験での前治療の実施状況は临床上の判断材料として重要であると考えことから、これらの臨床試験での前治療の実施状況等については医療現場に適切に情報提供する必要がある。

また、本剤には血液凝固モニタリングにより用量を調節する薬剤ではないといった、現行の標準治療である UFH+ワルファリンとは異なる特徴があるが、薬効をモニタリングできる適切な指標がなく、本剤の抗凝固作用を中和可能な薬剤も現時点では存在しないことにも留意して十分な観察を行う必要がある。このような本剤の特徴に加え、AMPLIFY-J 試験では被験者数及び被験者背景が極めて限られていたことも踏まえると、より多様な患者背景が想定される実臨床においては、患者毎に、出血リスク等を十分評価し、リスクをベネフィットが上回るものが想定されるのかといった観点から、本剤の適用の是非を慎重に判断する必要がある。

なお、申請者は、VTE に対する抗凝固療法が 6～12 ヶ月間行われ、clinical equipoise にある外国人 VTE 患者を対象に海外で実施されたプラセボ対照試験（AMPLIFY-EXT 試験）の成績を再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な日本人 VTE 患者にもあてはめた解釈に基づき、「6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者」に対して本剤 2.5

mg BID を投与することは日本人にも推奨可能と主張している。しかし、AMPLIFY-EXT 試験に相当する国内臨床試験（現行の標準治療の終了後、標準的には抗凝固療法が継続されていなかった患者に本剤を継続投与することの是非を検討した試験）は実施されておらず、日本人 VTE 患者に本剤 2.5 mg BID を投与した成績はないこと、AMPLIFY-EXT 試験においても 2.5 mg BID を投与されたのはプラセボ投与も許容可能な clinical equipoise にある VTE 患者のみで、「6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者」を投与対象として、本剤 2.5 mg BID 投与時の有効性及び安全性を検討した成績はないこと、実臨床において VTE に対する抗凝固療法の施行期間についての判断に国内外差がある可能性が否定できないこと等から、日本人の「6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者」の患者に対して本剤 2.5 mg BID を投与したときの有効性及び安全性を AMPLIFY-EXT 試験の成績をあてはめて説明することは妥当ではない。以上より、現時点では、国内において、「6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者」という集団を対象として本剤 2.5 mg BID を投与することが妥当とは判断できない。

VTE 治療における、本剤と同様の Xa 因子阻害薬であるエドキサバンとの臨床的位置付けの違いについては、有効性及び安全性を直接比較した臨床試験が実施されていないことから、現時点では十分に検討できない。しかしながら、本剤では、初期治療としての非経口抗凝固薬投与を規定せずに行われた臨床試験で有効性及び安全性を評価していること、投与開始後最初の 7 日間では 8 日目以降より高用量が設定されていること等の、実施された臨床試験における投与方法や得られたエビデンスの違いを認識し、想定されるリスクやその患者の固有のリスクを考慮した上で、症例毎に薬剤選択が適切になされるものと考えられる。

本剤の臨床的位置付けに関わる情報提供等については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(2) 臨床データパッケージについて

申請者は、以下のように説明した。本剤の国内での開発を開始した当初は、日本では欧米よりも急性 VTE の発現率が低いことから、日本での VTE を対象とした開発は想定していなかった。他の効能の開発が中止された際に、改めて日本での VTE の開発の可能性を検討したが、既に AMPLIFY-EXT 試験の症例組入れがほぼ終了するタイミングであり、また、AMPLIFY 試験も症例登録終了が約 1 年半後と予測されていた。したがって、日本での VTE 患者の組入れに関する調査結果、日本の目標症例数を完了するまで AMPLIFY 試験の登録締め切りを延長する予定がなかったことも踏まえ、登録終了までの期間内に、日本の開発戦略を確定した上でグローバル試験に参加することは時間的にもリソースの観点からも困難であると判断した。以上のような状況を踏まえ、国内で第Ⅲ相試験を実施することで申請データパッケージを構築していくことを主体とした開発戦略を策定した。

VTE 患者における本剤の有用性は、サロゲートマーカーが確立していないため、VTE の再発等のイベントで評価する必要があるが、年間発現率が低率であり、極めて大規模な臨床試験が必要となる。しかし、国内のみで大規模な臨床試験を実施することは、VTE 患者数の少なさや臨床試験への組入れの困難さ等の実施可能性から困難であった。したがって、AMPLIFY 試験と同様の試験デザインである AMPLIFY-J 試験を実現可能な規模で実施し、AMPLIFY-J 試験と AMPLIFY 試験の成績を比較した結果、安全性及び有効性に一貫性が確認されれば、国内第Ⅲ相試験（AMPLIFY-J 試験）に加えて、外国第Ⅱ相試験（CV185017 試験）及び外国第Ⅲ相試験 2 試験（AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-

EXT 試験)の結果も含めて国内承認申請のための臨床データパッケージの構築が可能であると考えた。なお、AMPLIFY-J 試験に先立ち、本邦における用量設定試験の実施可能性について検討したが、症候性の VTE の再発と血栓の増悪の複合エンドポイントを有効性の評価項目とした CV185017 試験の規模であっても、本邦の医療環境では評価可能な被験者数の組入れが非常に難しく、長期の期間がかかることから、実施困難と判断した。内因性及び外因性民族的要因の検討から、本剤のリスク・ベネフィットバランスに影響を与えるような民族的要因の差異があるとは考えにくいこと、本邦において NVAF の効能・効果では海外の NVAF 患者での用法・用量と同一の用法・用量にて本剤が承認されたことを踏まえると、日本人に対する用法・用量の変更の必要性は示唆されず、AMPLIFY-J 試験の検討用法・用量を AMPLIFY 試験と同じ設定とすることは妥当と判断した。

機構は、日本人 VTE 患者での有効性及び安全性を説明する上で AMPLIFY 試験成績を利用することが可能と判断した理由について、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同、並びに AMPLIFY 試験と AMPLIFY-J 試験のデザインの異同に関する検討内容を具体的に示して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性民族的要因のうち、本薬の薬物動態及び薬力学的反応に臨床的に問題となる民族差はないと考える。VTE の予後については、外国 CV185017 試験では 12 週間における症候性再発性 VTE の発現割合が 1.3%~3.2%であった。一方、本邦における長期予後のデータは少ないが、肺塞栓症研究会協同作業部会が急性 PE の症例 219 例について追跡調査を行った結果(児島正純他., *Therapeutic research* 23:635-7, 2002)、再発例は 12 例(5.5%)、急性期を除く再発例は 5 例(2.3%)であったことから、再発率が日本人と欧米人とで大きく異なるとは考えにくい。出血プロファイルについては、NVAF 患者を対象とした本剤の国際共同治験(ARISTOTLE 試験)において欧米人と日本人の出血プロファイルに民族的要因による差異を認めなかったことから、ワルファリンの PT-INR コントロール目標値には国内外差があるものの、欧米人と日本人 VTE 患者で明らかな差はないと考える。以上のとおり、国内外の内因性民族的要因の異同を検討した結果、有効性及び安全性の結論に明らかに影響を与える内因性民族的要因の差異は認められなかった。

外因性民族的要因については、次のように考える。アメリカ胸部疾患学会(The American College of Chest Physicians、以下、「ACCP」)の「VTE 治療ガイドライン」(以下、「ACCP ガイドライン」)等で推奨されている VTE の確定診断の診断方法と、国内ガイドラインが推奨する診断方法は同様である。PE 及び DVT 急性期の患者に対する治療方法については、ACCP ガイドラインでは、LMWH、UFH 又はフォンダパリヌクスの短期間投与と並行してワルファリン(PT-INR 2.0~3.0)を少なくとも 3 ヶ月以上投与を継続することが推奨されている。国内ガイドラインでは、急性期治療として UFH (APTT がコントロール値の 1.5~2.5 倍となるように持続注入)とワルファリン(PT-INR 1.5~2.5)の組み合わせが推奨され、危険因子が可逆的でない場合、少なくとも 3 ヶ月間、その後はリスク・ベネフィットを勘案して期間を決定するとされ、特に癌患者や再発をきたした場合はより長期間とされている。投与期間は、いずれの地域でも少なくとも 3 ヶ月で、リスク・ベネフィットを勘案して決定するとされている。ワルファリンのコントロール目標値の差異が本剤の有効性及び安全性に対してどの程度の影響を及ぼす因子となるかは不明であるが、本邦では出血への危惧から海外と比べて低いコントロール値が推奨されていること、本邦の VTE 患者を対象とした疫学研究(Nakamura M et al., *Circ J* 78: 708-17, 2014)では 85%の患者で PT-INR 1.5~2.5 の範囲にコントロールされていたという治療実態を踏まえると、日本人における本剤のリスク・ベネフィットを評価する上では、本邦の実臨床に合わせた PT-INR コントロール目標値を採用することが重要と考えた。また、本邦ではエノキサパリンを VTE 治療に用いることができないが、エノキサパリンは、VTE 治療の初期

治療で用いる非経口抗凝固薬として、海外において UFH と同程度の有効性及び安全性を示すと報告されている（Gould MK et al., *Ann Intern Med* 130: 800-9, 1999、Dolovich LR et al., *Arch Intern Med* 160: 181-8, 2000）。したがって、AMPLIFY-J 試験では国内の実臨床を踏まえ AMPLIFY 試験の対照群とは異なる対照群を設定したが、いずれの対照群も各地域の標準療法であり、標準療法と本剤との有効性及び安全性の比較結果に基づき AMPLIFY 試験と AMPLIFY-J 試験の成績を比較することは可能と考える。以上より、これらの外因性民族的要因の差異が外国試験成績と本邦の試験成績の比較に影響を及ぼすことはほとんどないと考える。

AMPLIFY-J 試験は、AMPLIFY 試験と可能な限り同様の試験デザインとしたが、AMPLIFY 試験は二重盲検試験であった一方、AMPLIFY-J 試験は非盲検試験で Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint（以下、「PROBE」）法のデザインを採用したという違いがあった。しかしながら、AMPLIFY-J 試験では、CEC を設置し、主要評価項目を独立した第 3 者が盲検下で評価することにより、評価へのバイアスを防ぎ、判定者間の判定のばらつきを最小化するように計画されており（「(4) 1) ①AMPLIFY-J 試験を非盲検試験として実施したことについて」の項参照）、両試験のデザインにおいて二重盲検法と PROBE 法の違いはあるものの、有効性及び安全性の評価は、同様の基準を用いて CEC により判定されたことから、両試験の結果の比較は可能であると考え。以上、試験デザインの相違は、AMPLIFY 試験と AMPLIFY-J 試験の結果の比較に大きな影響を与えるものではないと考えた。

機構は、以下のように考える。本剤の VTE に係る開発で申請者は十分な規模で実施された国際共同試験に日本は参画せず、別途、国内臨床試験を実施する計画を選択したが、実施可能性の観点から日本人 VTE 患者での用量設定試験及び検証試験を行うことは困難であると考えられることを踏まえると、国内臨床試験のみでは日本人での有効性が十分には評価できないため、本邦での開発において、AMPLIFY-J 試験の成績に基づいて AMPLIFY 試験の本剤の用法・用量が日本人でも妥当であることを説明した上で、AMPLIFY 試験成績を利用して日本人での本剤の有効性を説明する開発方針が選択されたことはやむを得ない。

外因性民族的要因のうち、VTE の疾患概念や抗凝固療法に関する基本的な診断方法及び治療方針については、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすような大きな国内外差はないと判断する。国内外第Ⅲ相試験の試験デザインに関しては、AMPLIFY-J 試験のデザインを AMPLIFY 試験と可能な限り同様にすることにより、AMPLIFY 試験の利用が可能となるように配慮されている。対照群については、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験で異なる対照群が設定されたが、いずれもそれぞれの地域における標準的な治療であると判断できることから妥当な設定であり、AMPLIFY 試験の成績を日本人における有効性の説明において参照することは可能と判断する。また、AMPLIFY 試験と異なり、AMPLIFY-J 試験は非盲検試験として実施されたものの、その差異については実施可能性上やむを得ず、バイアス低減のために考え得る方策が講じられていたこと（「(4) 1) ①AMPLIFY-J 試験を非盲検試験として実施したことについて」の項参照）から、AMPLIFY 試験と AMPLIFY-J 試験の成績の比較は可能と判断した。内因性民族的要因に関する、本薬の曝露量に大きな国内外差はないとの申請者の主張については、「(ii) <審査の概略> (1) 本薬の薬物動態の国内外差について」の項で検討したとおり妥当ではないと考えるが、「(3) 2) AMPLIFY-J 試験における検討用法・用量の設定根拠について」の項で検討したとおり、AMPLIFY-J 試験において AMPLIFY 試験と同じ用法・用量を設定したことは許容できる。

以上を踏まえ、AMPLIFY 試験と AMPLIFY-J 試験の成績から本剤と標準治療の位置関係が国内外で同様であると判断できたことから（「(4) 本剤の有効性について」の項参照）、AMPLIFY 試験の成績を臨床データパッケージに含めた上で、日本人 VTE 患者での本剤の有効性及び安全性を説明することは可能である。なお、「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項で述べたとおり、提出された試験成績のみから 6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な日本人 VTE 患者に対して本剤 2.5 mg BID を投与した際の有効性及び安全性を説明することはできないものと判断する。

(3) 本剤の用法・用量について

1) AMPLIFY 試験における検討用法・用量の設定根拠について

申請者は、AMPLIFY 試験における検討用法・用量の設定根拠及び妥当性について、以下のように説明した。用量設定の根拠とした外国第 II 相試験 (CV185017 試験) で、有効性主要評価項目である症候性 VTE 再発及び 12 週時の画像評価による血栓の増悪の発現割合は、本剤 5 mg BID 群 6.0%、10 mg BID 群 5.6%、20 mg QD 群 2.6%、対照薬 (LMWH+VKA) 群 4.2% (以下同順) であった。安全性主要評価項目である大出血/CRNM の発現割合は、8.6%、4.5%、7.3%、7.9% であった。以上の結果から、急性期の VTE 治療を対象とした抗凝固薬の試験では治療初期に VTE 再発率が高く、これは血液凝固系が亢進している状態を反映したものと考えられることも踏まえ (Büller HR et al., *Ann Intern Med* 140: 867-873, 2004; The MATISSE Investigators, *N Engl J Med* 349: 1695-1702, 2003)、AMPLIFY 試験での投与初期 7 日間の用量を 10 mg BID とした。海外では、多くの抗凝固薬 (エノキサパリン、フォンダパリヌクス、ダルテパリンナトリウム、tinzaparin 等) は VTE 治療の効能・効果が下肢整形外科手術施行患者における VTE 発症抑制 (以下、「VTEp」) より、2~4 倍の用量の用法・用量で承認されている。なお、欧米で承認されている本剤の VTEp で用いられている用量は 2.5 mg BID である。本剤 20 mg QD 群の有効性及び安全性は 10 mg BID 群と同程度であったが、QD 投与開始 7 日間後に BID 投与に切り替える投与方法は誤投与が生じやすいと考え、AMPLIFY 試験では本剤 20 mg QD の用法・用量は設定しなかった。また、VTE の標準治療として使用される非経口抗凝固薬 (ヘパリン製剤) の投与期間は少なくとも 5 日間とされていること (英国国立医療技術評価機構 (The National Institute for Health and Care Excellence、以下、「NICE」) ガイドライン等)、現在の標準治療ガイドライン (Kearon C et al., *Chest* 141:e419S-494S, 2012) では VTE の急性期治療を通常最初の 7 日間、長期治療を 7 日目から 3 ヶ月まで、延長治療を 3 ヶ月から無制限としている、との報告 (European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Concept paper on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease (CPMP/EWP/563/98)) 等を踏まえると、最初の 7 日間は本剤 10 mg を BID 投与するとして設定は適切であると考え。なお、海外の VTE の再発についてのデータベース研究によれば、VTE 患者の再発率は最初の 1 週間及び 2 週間が、それ以降と比較し高いことが示されており (Laliberté F et al., *Curr Med Res Opin* 30: 1513-20, 2014)、非経口抗凝固薬の効果発現はワルファリンよりも早いことを踏まえると、本剤において最初の 7 日間を高用量の投与期間として設定したことは治療戦略の上からも支持されるものと考え。

最初の 7 日間以降の用量については、経時的に再発リスクは低下するため、減量することとした。AMPLIFY 試験に参加した地域での、VTE の治療目的で承認されている VKA の投与時の目標 PT-INR は、NVAF における脳卒中の発症抑制で用いる場合とほぼ同一であることから、NVAF での通

常用量（5 mg BID）の投与により VTE の適応でも同程度の有効性及び安全性が得られると考え、VTE に対する最初の 7 日間以降の本剤の用量は 5 mg BID と設定した。

なお、AMPLIFY 試験の治験計画段階で実施した、VTE を対象とした他の抗凝固薬での試験結果を用いたメタアナリシスによる用量反応モデルに基づく検討の結果からも、本剤 10 mg BID を 7 日間投与し、その後は 5 mg BID を 6 ヶ月まで投与するレジメンはエノキサパリン+ワルファリンと同程度以上の有効性及び安全性であると推測された。また、モデルを用いた同検討から、上記のレジメンでは大出血リスクを大幅に増やすことなく、全投与期間で 5 mg を BID 投与するより高い有効性が得られると推測された。NVAF の用法・用量では、年齢、体重及び腎機能に応じた減量規定を設定したが、VTE は、NVAF のように血栓形成予防を生涯にわたり行う必要がある病態とは異なり、既に生命を脅かす可能性のある塞栓症が発生しており、かつ VTE イベント再発抑制の観点からは 6 ヶ月と比較的短期的な抗凝固療法が必要な病態である。また、VTE 治療の適応となる患者集団は、発症抑制が投与目的である本剤の既承認効能・効果の対象患者（心房細動があるような脆弱な患者等）とは患者背景も異なる。したがって、本効能・効果では、安全に投与できる最大の投与量での抗凝固療法を行うことを重視する必要があると考え、初期投与の 7 日間及びそれ以降の期間について、年齢、体重、腎機能に応じて減量する規定を設定しなかった。なお、減量基準を設けていない 3 ヶ月間投与の CV185017 試験で本剤 10 mg BID 群での忍容性は良好であり、CV185017 試験及び同様に減量基準を設けていない CV185023 試験（急性冠動脈症候群患者を対象とした本剤の外国第 II 相試験）において、大出血/CRNM は 3～6 ヶ月の本剤投与により増加しなかった。

機構は、以下のように考える。外国人の VTE 患者を対象とした AMPLIFY 試験における検討用法・用量は、VTE 患者における症候性 VTE 再発の発現割合に明らかな用量反応関係が認められたことに基づいて設定されたものではない。しかしながら、有効性の指標とすべき血栓塞栓イベントの発現割合が低いこと、VTE の疾患領域においてはサロゲートマーカーが確立していないことを考慮すると、DVT 患者を対象とした用量設定試験（CV185017 試験）の成績等に基づいて初期用量を設定したことはやむを得ず、当該試験の成績及び疾患の重篤性を踏まえると、イベント発現リスクの高い VTE 発症初期の用量として 10 mg BID は選択可能な用量であると判断できる。また、NVAF の用量及び VTE 患者を対象とした他の抗凝固薬での試験結果を用いたメタアナリシスによる用量反応モデルの結果を参考に設定した初期投与期間後の 5 mg BID は選択可能な用量であった。初期用量投与期間を 7 日間としたことについても頑健な根拠はないが、VTE 発症後 7 日間は VTE の再発率が特に高い期間であるとの報告、現在の標準治療ガイドラインでの VTE の急性期治療とされる期間、及びこれまでに得られている情報を踏まえると、初期投与期間として 7 日間は選択可能な用法であった。また、NVAF 患者に対する用法・用量と異なり、年齢、体重及び腎機能に応じた減量規定を設定しなかったことについても頑健な根拠はないが、VTE では NVAF と異なり既に塞栓症が発生しているといった病態の差があるとの申請者の説明も理解はでき、CV185017 試験の結果も踏まえると、選択可能な用法・用量であった。なお、CV185017 試験では、症候性 PE を合併していない VTE 患者が対象とされていた一方で、AMPLIFY 試験では、急性症候性の近位部 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者（近位部 DVT 及び PE 患者）が対象とされた。PE と DVT は、病態、治療アプローチ、予後等が必ずしも同一とはいえないものの、下肢の深部静脈血栓を起点とする一連の疾患であり、基本的に同様の抗凝固療法が実施されていること等も踏まえると、CV185017 試験の結果を参考に AMPLIFY 試験の用法・用量を設定することは可能と判断した。

以上のように、AMPLIFY 試験の用法・用量は、初期投与量、初期投与期間後の用量、初期投与期間、減量規定のいずれについても、CV185017 試験の結果等の限られた情報を参考に設定したことはやむを得ず、申請者の説明にある用法・用量の設定に関する周辺情報の内容も踏まえると本剤の検証試験の検討用量として設定し得る用法・用量の一つである。

2) AMPLIFY-J 試験の検討用法・用量の設定根拠について

機構は、以下のように考える。「(2) 臨床データパッケージについて」の項の申請者の説明を踏まえると、日本人を対象とした用量設定試験が実施困難であったことは理解でき、AMPLIFY-J 試験計画時までには得られていた情報（他の対象疾患における臨床成績からの申請者の考察等）から、AMPLIFY-J 試験の検討用量を AMPLIFY 試験の用法・用量と同じとすることは選択し得る設定ではあった。しかしながら、本剤の薬物動態には国内外差があることが否定できず、ワルファリンの PT-INR コントロール目標値についても国内外差があることから、AMPLIFY-J 試験で設定した用法・用量が日本人 VTE 患者において適切であるかは、最終的に、AMPLIFY-J 試験成績等を踏まえて判断する必要がある。

3) 申請時用法・用量の妥当性について

申請者は、申請時用法・用量について、以下のように説明した。VTE 治療に対して推奨される本剤の投与レジメンは、AMPLIFY 試験の成績により裏付けられている。本試験の結果から、本剤 10 mg BID の 7 日間投与後、5 mg を BID 投与する用法・用量が、エノキサパリン+ワルファリンによる治療と同等の有効性を示し、出血プロファイルが優れていることが示された。また、本剤 10 mg BID が投与された初期治療期間を評価する目的で、初期の 9 日間の有効性及び安全性イベントを検討した結果、症候性 VTE/VTE 関連死に関する本剤群の対照群に対する RR は 0.7661 [0.4228, 1.3879] で点推定値は 1 未満であり、さらに解析されたすべての分類の出血について良好な出血プロファイルを示した。AMPLIFY 試験について、既承認効能・効果である NVAf の減量基準（以下の 3 つのうち 2 つ以上の基準に合致する集団：年齢 80 歳以上、体重 60 kg 以下、血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上）への該当の有無の影響について検討したところ、症候性 VTE/VTE 関連死は本剤群（45 例）では認められず、エノキサパリン+ワルファリン群（49 例）では 5 例認められた。大出血の発現割合は、本剤群で 6.67% (3/45 例)、エノキサパリン+ワルファリン群で 9.62% (5/52 例) であり、症例数が限られるため解釈に限界はあるものの、対照群に比較しリスク増加は認められなかった。このように、AMPLIFY 試験では、減量規定を設けない用法・用量で、既承認効能・効果での減量規定に該当する患者集団も含めて臨床的に良好なリスク・ベネフィットが示された。疾患の重篤性から、安全に投与できる最大の投与量での抗凝固療法を行う必要があることを踏まえると、VTE 治療及び再発抑制に対して既承認効能・効果と同様の減量基準を設定する必要はないと考える。

また、AMPLIFY-EXT 試験において本剤 2.5 mg BID は、プラセボに対し、有効性について優越性を示し、出血プロファイルには統計的有意差が認められず、本剤 5 mg BID と比較して出血事象の発現割合が少なかった。したがって、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者に対しては、本剤 2.5 mg BID が推奨され、当該用法・用量は VTE の再発抑制を最小限の出血リスク上昇で実現する良好なリスク・ベネフィットバランスを示すと考える。

以上のように、AMPLIFY 試験の結果より、PE 及び DVT の治療期に対しては、本剤 10 mg BID 7

日間の後、5 mg BID の用量が推奨され、AMPLIFY-EXT 試験の結果より、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者に対しては本剤 2.5 mg BID の用量が推奨されると考える。また、UFH+ワルファリンを対照とし、AMPLIFY 試験と同一の用法・用量を設定した AMPLIFY-J 試験では、安全性及び有効性ともに AMPLIFY 試験と一貫した結果が示されたことから（「(4) 2) ②AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の有効性成績について」及び「(6) 本剤の安全性について」の項参照）、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-EXT 試験の結果に基づく推奨用法・用量を日本人 VTE 患者にも適応することは可能であると考えられる。

以上より、申請時用法・用量を「治療の場合：通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。」とした。また、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者に関しては、申請時用法・用量を「再発抑制の場合：静脈血栓塞栓症の治療終了後、通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する。」とし、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項で「静脈血栓塞栓症の再発抑制に本剤を投与する場合、原則 6 ヶ月以上の静脈血栓塞栓症の治療終了後に開始すること。」との注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。日本人における検討には限界があるものの、得られた成績の範囲では、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の結果から、本剤群で対照群に劣らない有効性が期待でき（「(4) 本剤の有効性について」の項参照）、安全性についても対照群に劣らない成績である（「(6) 本剤の安全性について」の項参照）と判断できた。投与開始後 7 日までの用量は既承認効能・効果での用量を超える 10 mg BID であったが、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験における初期治療期間（本剤 10 mg BID 投与時）の出血リスクについて検討した結果（「(6) 1) 出血リスクについて」の項参照）、検討された範囲では、本剤群で対照群よりも出血イベントの発現割合が増加する傾向は認められず、現時点では、大きな問題となることは想定されない。

既承認効能・効果での減量規定に該当する患者集団に本剤を減量せずに投与することについては、AMPLIFY-J 試験において当該患者集団は本剤群の 3 例のみであり、それら 3 例では出血事象の発現は認められていないものの、当該患者集団での安全性を評価することは困難である。有効性の観点から当該規定で実施した AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験での用法・用量以外を設定することはできないことに加え、AMPLIFY 試験において当該患者集団に減量せずに本剤を投与した際に大きな安全性の問題は示唆されていないことから、現時点では、既承認効能・効果での減量規定に該当する患者集団に本剤を減量せずに投与することは可能である。ただし、AMPLIFY-J 試験では既承認効能・効果での減量規定に該当する患者は 3 例と極めて少数であり、安全性についての情報は極めて限られていることも踏まえると、製造販売後に十分な情報収集を行い、得られた情報を適切に医療現場にフィードバックする必要がある。

以上より、本剤 10 mg を 7 日間 BID 投与した後に、本剤 5 mg を BID 投与するとの AMPLIFY-J 試験の用法・用量が、日本人 VTE 患者において適切であることを支持する結果が得られたと判断した。

一方、申請者は、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者に対する申請時用法・用量として、clinical equipoise にある外国人 VTE 患者を対象とした AMPLIFY-EXT 試験の成績を再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な日本人 VTE 患者にもあてはめた解釈に基づき、6 ヶ月以上の抗凝固療法終了後に本剤 2.5 mg を BID 投与する用

法・用量を設定している。しかしながら、「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項で検討したとおり、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な日本人 VTE 患者においても当該用法・用量を推奨可能と判断する根拠となる国内臨床試験成績 (AMPLIFY-EXT 試験の成績を、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な日本人 VTE 患者にあてはめることを説明可能とする国内臨床試験成績) はないこと等から、提出された資料からは、当該用法・用量が 6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な日本人 VTE 患者において妥当であるとは判断できない。

以上より、VTE の治療及び再発抑制に係る用法・用量は、以下のように設定することが適切であると判断した。

【用法・用量】

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

日本人での検討は極めて限られていることから、製造販売後調査においては、患者背景や投与量と安全性 (特に出血事象の発現状況) との関係も十分評価できるような情報、6 ヶ月を超えて投与した時の安全性に関する情報等を収集し、得られた情報を適宜検討し、必要に応じて適切に医療現場に提供することが重要である。本剤の用法・用量及び関連する注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

4) 本剤の投与期間について

申請者は以下のように説明した。抗凝固薬の投与期間は、ACCP、NICE、及び欧州心臓病学会 (The European Society of Cardiology、以下、「ESC」) のガイドラインでは、外科手術、外傷、妊娠等の一過性の要因によって生じた誘発性の VTE 患者では 3 ヶ月間、発症原因・誘因が確定できない非誘発性の VTE 患者では少なくとも 3 ヶ月間とし、個々の患者のリスク・ベネフィットを定期的に勘案しながら投与継続を判断することが推奨されている。また、ACCP 等の主要なガイドラインでは、一過性要因の患者を除き、急性症候性 VTE 患者に対して、最長 6 ヶ月の抗凝固療法を行うことが推奨されている。さらに、VTE は、初回イベントの後、最初の数ヶ月間に高頻度に再発することが報告されており (White RH, *Circulation* 107(Suppl 1): I4-8, 2003; Schulman S et al., *N Engl J Med* 332: 1661-5, 1995; Kearon C, *Circulation* 110(9 suppl 1): I10-8, 2004)、これらの知見に基づくと、再発リスクは VTE イベント発現後の最初の 6 ヶ月間に最も高いため、イベント再発リスクを低下させるためには、この期間に十分な強度の抗凝固療法を行うことが必要と考える。以上を踏まえて、AMPLIFY 試験では治療期間を 6 ヶ月間と固定した上で、再発リスクがより高いと考えられる非誘発性 VTE 患者、若しくは継続する再発リスクを有している誘発性 VTE 患者を対象とした。

機構は、VTE 患者における本剤の有効性及び安全性を検討するための期間として、論文報告やガイドラインに基づいて、再発リスクが高いとされる VTE イベント発現後の最初の 6 ヶ月間を設定したとの申請者の説明を踏まえると、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の試験期間を一律に 6 ヶ月間としたことについて一定の妥当性はあるものとする。

一方、本邦における VTE 患者に対する抗凝固療法の実施期間の実態としては、AMPLIFY-J 試験で投与期間とされた 6 ヶ月間よりも長い患者が少なくないと考えられること、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の投与期間は 6 ヶ月間であったことを踏まえ、機構は、医療現場で抗凝固療法を 6 ヶ月以上続ける必要があると判断され、実際に抗凝固療法が継続されているような日本人 VTE 患者に、本剤 5 mg BID を 6 ヶ月以上投与する場合の有効性及び安全性について説明した上で、当該患者に本剤を投与することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、抗凝固療法を 6 ヶ月以上継続して行うことが必要な患者に対する用法・用量について、以下のように回答した。AMPLIFY-EXT 試験は、主治医が抗凝固療法の継続を迷う VTE 患者を対象にした試験であり、AMPLIFY 試験で 6 ヶ月間の抗凝固療法を受けた患者の一部にさらに 1 年間本剤あるいはプラセボが投与された。AMPLIFY 試験で本剤を投与されていた被験者のうち、AMPLIFY-EXT 試験に移行した患者（無作為化例）は本剤 5 mg BID 群 129 例及びプラセボ群 134 例（以下同順）であった。これら被験者での VTE/全死亡の発現割合は 3.88%（5/129 例）及び 10.45%（14/134 例）であり、プラセボ群に比べて本剤 5 mg BID 群で低く、AMPLIFY-EXT 試験での全体の結果と同様の結果であった。プラセボ群に対する本剤 5 mg BID 群の VTE/全死亡に関する RR の点推定値 [95%CI] は 0.3638 [0.1349, 0.9810] と 1 未満であり、リスク差 [95%CI] は -0.0669 [-0.1282, -0.0056] であった。AMPLIFY-EXT 試験の安全性解析対象集団（811 例及び 826 例）のうち、AMPLIFY 試験で本剤を投与されていた被験者は 128 例及び 134 例であった。大出血の発現例数は少なく、0 例及び 2 例であった。大出血/CRNM の発現例数は 7 例及び 4 例であり、プラセボ群に対する本剤 5 mg BID 群の大出血/CRNM に関する RR の点推定値 [95%CI] は 1.8231 [0.5449, 6.0989]、リスク差 [95%CI] は 0.0226 [-0.0254, 0.0707] であったが、統計学的な有意差はなかった。本剤 5 mg BID 群ではプラセボ群に比べて大出血/CRNM の発現割合が高かったものの、著しい発現割合の上昇は認められず、AMPLIFY-EXT 試験の全体集団と同様の結果であった。

以上のように、非誘発性 VTE 及び再発リスク因子が不可逆な誘発性 VTE 患者に対する 6 ヶ月間の臨床試験（AMPLIFY 試験、AMPLIFY-J 試験）で、本剤が標準療法に劣らない成績が示されており、更に本剤を 1 年間継続した場合（AMPLIFY-EXT 試験）も、プラセボ群より VTE 再発率は低く、安全性に大きな問題はなかったことから、ガイドラインに沿ってリスク・ベネフィット評価を行った上で、抗凝固療法の継続を必要とする患者に本剤 5 mg BID を 6 ヶ月間以上投与することに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外ともに、6 ヶ月間を超える抗凝固療法が必要と判断される VTE 患者を対象に、6 ヶ月を超えて本剤と既存の抗凝固療法との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績はない。さらに、日本人 VTE 患者では 6 ヶ月を超えて本剤を投与した経験もない。申請者は、clinical equipoise にある VTE 患者を対象に実施された海外の AMPLIFY-EXT 試験の結果等に基づいて、6 ヶ月間を超える抗凝固療法が必要と判断される日本人 VTE 患者へ本剤 5 mg BID を投与することの妥当性を説明しているが、AMPLIFY-EXT 試験の対象患者とは背景が異なること、現行の標準治療との比較検討が行われていないことから、十分な根拠に基づいた説明とはいえない。しかしながら、6 ヶ月間を超える抗凝固療法後に再発リスクに変化がなく、抗凝固療法の継続が必要と判断される VTE 患者において、投与 6 ヶ月時点で用量を変更せず 6 ヶ月以降も同じ用量で投与するという投与方法は、既承認の抗凝固薬（ワルファリンやエドキサバン）による VTE 患者に対する既存治療と同様の投与方法であること、AMPLIFY 試験の本剤群で AMPLIFY-EXT 試験に移行して

本剤 5 mg BID が投与された患者集団において大きな安全性上の懸念は認められなかったことも踏まえると、6 ヶ月間を超える抗凝固療法が必要と判断される日本人 VTE 患者に対して本剤 5 mg BID を継続的に投与することは可能と判断する。したがって、現時点では、現行の標準治療と同様に、患者毎に本剤投与によるリスク・ベネフィットを判断した上であれば、投与開始後 6 ヶ月を目処に一律に本剤投与を中止する必要ではなく、本剤 5 mg BID を必要と判断される期間継続して投与することは可能である。ただし、本剤を漫然と投与しないこと及び 6 ヶ月間を超える抗凝固療法が必要と判断される VTE 患者に 6 ヶ月を超えて本剤を投与した経験がないことについては、添付文書で注意喚起する必要がある。また、6 ヶ月を超えて本剤を投与した際の安全性について、製造販売後調査等において情報収集することが必要である。

機構は、再発リスク因子が可逆的な誘発性 VTE 患者に対しては国内外ガイドラインにおいて 3 ヶ月間の抗凝固療法が推奨されていること等から、これらの患者への本剤の投与についてどのように考えるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。再発リスク因子が可逆的な誘発性 VTE 患者は、治療ガイドラインにおいて 3 ヶ月間の抗凝固療法のみでよい場合があるとされている。AMPLIFY 試験は、治療期間を 6 ヶ月間と固定した上で、再発リスクがより高いと考えられる非誘発性 VTE 又は再発リスク因子が不可逆な誘発性 VTE が認められた被験者を対象とした試験であったことから、これらの患者を組み入れなかった。しかしながら、VTE 治療を目的に承認されているすべての薬剤で誘発性及び非誘発性イベントに対する投与方法は同一であることから、AMPLIFY 試験の 90 日（3 ヶ月）時点において投与 6 ヶ月での有効性の主要解析で認められた結果と同様に本剤の有効性を示唆する結果が得られれば、再発リスク因子が可逆的な誘発性 VTE に対しても有効性が十分に期待できると考える。投与 90 日後の症候性 VTE/VTE 関連死に関する追加解析の結果は、本剤群 1.76% (46/2609 例)、エノキサパリン+ワルファリン群 2.20% (58/2635 例) であり、対照薬と比較した本剤の有効性が示唆され、Kaplan-Meier 曲線からも投与 90 日後までの対照薬と比較した本剤の有効性が示唆された。安全性については、Treatment Period における大出血のリスクは、本剤群でエノキサパリン+ワルファリン群と比べて 69% 低く、発現割合はいずれの期間でもエノキサパリン+ワルファリン群よりも本剤群で低かった。また、AMPLIFY 試験の再発リスク因子が不可逆な誘発性 VTE の部分集団について、有効性及び安全性ともに、全体の成績と同様の結果が認められた（VTE/VTE 関連死の発現割合は、6 ヶ月後：本剤群 2.68% (7/261 例) 及びエノキサパリン+ワルファリン群 3.42% (9/263 例)（以下同順）、90 日後：2.25% (6/267 例) 及び 2.66% (7/263 例) であり、大出血の発現割合は、6 ヶ月後：1.11% (3/270 例) 及び 2.61% (7/268 例)、90 日後：0.74% (2/270 例) 及び 1.87% (5/268 例) であった。なお、AMPLIFY-J 試験は非誘発性 VTE のみを対象として実施し、VTE 再発が 1 例のみにしか認められなかったため、AMPLIFY-J 試験成績に基づく検討はできなかった。以上のように、AMPLIFY 試験において投与 6 ヶ月での有効性の主要解析で認められた結果と同様、投与 90 日（3 ヶ月）時点までのデータを対象にした追加解析においても本剤の有効性及び安全性を示唆する結果が得られており、かつ、再発リスク因子が不可逆な誘発性 VTE の部分集団でも、有効性及び安全性ともに全体の成績と同様な結果であったことから、再発リスク因子が可逆的な誘発性 VTE 患者を本剤の投与対象とすることは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、再発リスク因子が可逆

的な誘発性 VTE 患者は除外されていたが、再発リスク因子が可逆的な誘発性 VTE、再発リスク因子が不可逆な誘発性 VTE 及び非誘発 VTE は発症原因が異なる一方で抗凝固療法の目的は同様であると判断でき、AMPLIFY 試験における 90 日後までの有効性及び安全性の成績も踏まえると、再発リスク因子が可逆的な誘発性 VTE 患者においても、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の検討用法・用量により標準治療に劣らない本剤の有効性が期待できる。ただし、再発リスク因子が可逆的な誘発性 VTE 患者での投与経験はないことから、製造販売後調査等において当該患者での安全性及び有効性について情報収集する必要がある。

本剤の投与期間、及び再発リスクが可逆的な誘発性 VTE 患者への投与の可否、並びにこれらに関連する注意喚起等の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(4) 本剤の有効性について

1) AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験デザインの妥当性について

① AMPLIFY-J 試験を非盲検試験として実施したことについて

機構は、AMPLIFY 試験は二重盲検のデザインで実施されたのに対し、AMPLIFY-J 試験では非盲検のデザインを採用した理由及び非盲検のデザインで得られた結果の評価に生じ得るバイアスを軽減するために講じた方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AMPLIFY 試験はエノキサパリン及びワルファリンを対照薬とした二重盲検比較試験であった。本剤群では、本剤の実薬とエノキサパリン+ワルファリンのプラセボを投与し、エノキサパリン+ワルファリン群では、エノキサパリン+ワルファリンの実薬と本剤のプラセボを投与した。本剤及びエノキサパリンは作用の個人差が少なくモニタリングを必要としないが、ワルファリンは INR 測定によるモニタリングを必要とする。したがって、盲検性の確保と INR コントロールを両立させるために、INR 測定用機器として暗号化された数値が表示される POC (Point of Care) 機器が使用された。当該 POC 機器を使用することにより、エノキサパリン+ワルファリン群には真の INR 値が提供され、本剤群には事前に妥当性が検証されたアルゴリズムに基づく偽の INR 値が提供された。一方、AMPLIFY-J 試験の対照薬としては、本邦で VTE 治療の適応を有し、実臨床で汎用されている UFH+ワルファリンを採用した。UFH の使用には APTT のモニタリングが必要となるため、二重盲検デザインを採用する場合、ワルファリンのための偽 INR 値に加え、UFH のための偽 APTT 値の提供を含めたダブルダミー方式の採用が不可欠となり、試験の実施とその精度維持が非常に困難であると予想された。したがって、AMPLIFY-J 試験では非盲検のデザインのもと第 3 者が盲検下でエンドポイントを評価する PROBE 法を採用した。PROBE 法では、第 3 者として CEC を設置し、CEC が盲検下で独立して有効性及び安全性評価項目を評価・判定することにより、評価でのバイアスを排除する。AMPLIFY-J 試験では、すべての出血イベント（安全性評価項目）と VTE の再発及び死亡（有効性評価項目）並びに画像による血栓の評価項目は、CEC 及びその分科会である読影会で判定された。データの質を担保するため、判定は事前に定めた手順書に従って実施された。治験実施計画書に規定されたとおり、治験期間中、治験担当医師からはあらゆるイベントが疑われる事象（血栓塞栓症イベント、死亡、出血事象の疑い）が報告されたが、治験担当医師による各評価項目に関するイベント情報の報告内容が CEC に開示される前には、盲検性が確保されていることを確認した。また、検査値については、INR や APTT を除いた検査値が CEC へ開示された。VTE の再発の判定では、読影会による血栓評価の判定結果もあわせて CEC へ開示された。

AMPLIFY-J 試験は非盲検試験ではあったものの、上記の対策により、有効性及び安全性の判定に

バイアスが混入する可能性は極めて低く、AMPLIFY-J 試験の群間比較結果に基づき本剤の有効性及び安全性を適切に評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY-J 試験で PROBE 法が採用されたことについて、二重盲検試験と比較すれば、治験担当医師等による被験者管理や有効性及び安全性の評価の際にバイアスが生じやすい状況となっていたことは否定できない。しかしながら、対照群が UFH からワルファリンへ切り替える設定であり、いずれも凝固モニタリングによる用量調節が必要な薬剤であったこと等を踏まえるとやむを得ず、本剤の有効性及び安全性の評価について、バイアスの低減のために考え得る方策が講じられていたと判断できることから、AMPLIFY-J 試験の成績に基づいた本剤の有効性及び安全性の一定の評価は可能である。

②対照群の妥当性について

申請者は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験での対照薬について、以下のように説明した。「(2) 臨床データパッケージについて」の項で述べたとおり、両試験で使用された対照薬はそれぞれの地域における適切な標準療法と判断でき、AMPLIFY 試験成績と AMPLIFY-J 試験成績の比較に影響を及ぼすことはほとんどないと考える。また、UFH と同程度の有効性及び安全性を示す薬剤として位置付けが確立しているエノキサパリンとワルファリンの併用に対して、同程度の有効性及び良好な安全性を示した AMPLIFY 試験の成績は、UFH とワルファリンの併用に対して同様の結果を示した AMPLIFY-J 試験の成績を支持するものであり、それぞれの試験実施地域における標準療法と本剤との適切な比較の結果、本剤の臨床的有用性が認められたものと考えられる。

機構は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験における PT-INR 値の管理状況はそれぞれの地域における実臨床と同様であったのか説明し、実臨床と異なる場合は、各試験結果及び結果の解釈に及ぼす影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AMPLIFY 試験において、欧米で推奨される基準である PT-INR 2.0~3.0 に従いワルファリンの投与を受けた被験者の TTR は平均 60.9% であり、AMPLIFY-J 試験において、本邦で推奨される基準である PT-INR 1.5~2.5 に従いワルファリンの投与を受けた被験者の TTR は平均 63.5% であった (表 10)。1990 年 1 月から 2012 年 5 月までに公表された VTE 患者を対象とした臨床試験に関する論文のメタアナリシスによると、6 ヶ月間の VKA 投薬群における TTR はおよそ 60% と見積もられ (Erkens PM et al., *PLoS One* 7: e42269, 2012)、投与期間が 6 ヶ月であった AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験において TTR は平均 60% を超えていたことから、VTE 患者を対象とした臨床試験における PT-INR コントロールとしては妥当であったと考える。また、VTE 患者を対象に本剤以外の新規経口抗凝固薬の有効性及び安全性をワルファリンと比較した最近の臨床試験において、TTR は 58% (EINSTEIN-DVT) (Bauersachs R et al., *N Engl J Med* 363: 2499-510, 2010)、60% (RECOVER) (Schulman S et al., *N Engl J Med* 361: 2342-52, 2009)、62.7% (EINSTEIN-PE) (Buller HR et al., *N Engl J Med* 366: 1287-97, 2012) 及び 63.5% (Hokusai-VTE) (The Hokusai-VTE Investigators et al. *N Engl J Med* 369: 1406-15, 2013) であり、いずれも 60% 前後であった。したがって、VTE 治療の目的で実施される臨床試験において平均的な TTR は 60% であり、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験における対照群の PT-INR コントロールは、本剤の有効性及び安全性を評価する上で妥当であったと考える。

表 10：国内外第Ⅲ相試験における PT-INR 値範囲別の平均期間割合：無作為化集団（提出資料一部改変）

AMPLIFY 試験 (%)		AMPLIFY-J 試験 (%)	
範囲別 PT-INR	平均 (%)	範囲別 PT-INR	平均 (%)
2.0 未満	22.9	1.5 未満	12.4
2.0～3.0	60.9	1.5～2.5	63.5
3.0 超	16.1	2.5 超	24.1

2004 年 1 月から 2012 年 3 月までの電子健康記録のデータベースに基づき米国で実施された VTE 患者を対象としたコホート研究では、ワルファリン投与開始 5 日目から最終フォローアップまでの期間の TTR の平均値は 43.2%、PT-INR が 2.0 未満の期間の割合は 41.4%、PT-INR が 3.0 を上回っていた期間の割合は 15.3%であった（Nordstrom BL et al., *Curr Med Res Opin* 31: 439-47, 2015）。本コホート研究では、短期間のワルファリン治療症例を含むこと、調査対象医療機関以外で外来治療している可能性があり、それらがデータに反映されないといった限界があることから、AMPLIFY 試験との直接の比較は困難である。しかしながら、この結果から、実臨床においても AMPLIFY 試験で目標とした PT-INR 2.0～3.0 でのコントロールが多い傾向にあること、及び実臨床では AMPLIFY 試験と比較するとワルファリンの管理状況が悪いことが示された。本邦の VTE 患者での TTR について調べられた疫学データはなく、本邦の実臨床でのワルファリンの管理状況については不明である。ただし、2009 年 4 月から 2010 年 3 月までに治療された 63 の医療機関の VTE 患者を対象としたレジストリー研究では、PT-INR コントロールの目標値として 1.5～2.5 で治療された症例の割合は 84.9%、PT-INR が 1.5 未満の割合は 6.8%、2.5 以上の割合は 5.1%であったとの報告がある（Nakamura M et al., *Circ J* 78: 708-17, 2014）。これらの値は TTR ではないことから AMPLIFY-J 試験との比較はできないものの、本邦では PT-INR 1.5～2.5 を目標にコントロールされる場合がほとんどである傾向が示された。以上を踏まえると、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験のいずれにおいても、各地域の実臨床での目標範囲内で PT-INR 値がコントロールされていたと考える。

以上より、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の対照群での治療方法は、初期治療から長期治療まで、各地域における適切な標準療法であったと考える。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の結果、並びに VTE の治療実態等に関する申請者の説明を踏まえると、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験における対照群の治療方法はそれぞれの地域における標準治療として適切であった。したがって、両試験における対照群は異なるものの臨床的位置付けが同様の標準治療であると判断できる。

2) AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の評価について

①PE 患者及び DVT 患者を一纏めにして評価することの妥当性について

機構は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験を計画するにあたり、PE 患者及び DVT 患者を一纏めにして本剤の有効性及び安全性を評価することが可能と考えた理由を説明した上で、両試験成績に基づき、その妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DVT では、主に下肢、骨盤、又は上肢の大静脈に血栓が形成

される。PE は、その血栓が肺血管系に詰まり肺血流を閉塞させることによって発症するため、PE と DVT は、臨床症状及び発現部位は異なるものの、下肢で形成された血栓を起点とする一連の疾患と考えられ、治療としては基本的に同一の抗凝固療法（同一薬剤、同一用量）が推奨されている。しかし、血行動態が不安定な PE 患者の初期治療では血栓溶解療法が推奨される等、重症度に応じて抗凝固療法、血栓溶解療法及び外科的療法を使い分ける必要がある（国内ガイドライン）。以上を踏まえ、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、血栓摘出術、VTE に対して血栓溶解剤を使用した患者を除外することで、1 つの試験で PE と DVT それぞれの患者集団を一纏めにして抗凝固薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。なお、両試験における「症候性 PE（症候性 DVT の有無は問わない）」（以下、「PE 層」）又は「症候性 DVT のみ」（以下、「DVT 層」）の比率が実臨床で報告されている有病率に近くなるよう、AMPLIFY 試験では登録患者の少なくとも約 3 分の 1 を PE 層、約 3 分の 2 を DVT 層とする旨の事前規定を設け、AMPLIFY-J 試験では登録患者の少なくとも約 3 分の 1 を PE 層とする旨の事前規定を設けた。

AMPLIFY 試験では、有効性主要評価項目である症候性 VTE/VTE 関連死の発現割合は、PE 層では本剤群 2.33% (21/900 例) 及びエノキサパリン+ワルファリン群 2.60% (23/886 例)（以下同順）、DVT 層では 2.24% (38/1698 例) 及び 2.71% (47/1736 例) であり、いずれの層においても本剤群のエノキサパリン+ワルファリン群に対する RR の点推定値は 1 未満で、95%CI の上限値は事前に設定した非劣性マージン 1.8 を下回っており、全体集団の結果と一致していた。大出血の発現割合は、PE 層では 0.4% (4/928 例) 及び 2.8% (25/902 例)、DVT 層では 0.6% (11/1738 例) 及び 1.4% (24/1773 例) と、いずれも本剤群ではエノキサパリン+ワルファリン群と比べて大出血のリスクが小さかった。

AMPLIFY-J 試験における有効性の評価項目は、Intended Treatment Period の症候性 VTE/VTE 関連死及び「血栓評価での悪化」であった。VTE 関連死は認められず、VTE の再発は UFH+ワルファリン群でのみ（PE 層の 1 例）認められた。FAS における「血栓評価での悪化」の結果について、PE 層及び DVT 層のいずれでも、本剤群と UFH+ワルファリン群の結果に明らかな違いはないことが示唆された。主要安全性評価項目である大出血/CRNM の発現割合は、PE 層では本剤群 16.7% (3/18 例) 及び UFH+ワルファリン群 35.3% (6/17 例)（以下同順）、DVT 層では 0% (0/22 例) 及び 22.7% (5/22 例) であり、いずれでも本剤群より UFH+ワルファリン群で高かった。Treatment Period の有害事象については、PE 及び DVT を層別した場合も結果は概ね一致していた。

以上のように、いずれの試験においても、本剤 10 mg BID を 7 日間投与後に本剤 5 mg BID を 6 ヶ月間投与する用法・用量は、DVT 層及び PE 層の両方の治療に有効であり、両試験の結果に乖離は認められなかった。したがって、PE と DVT の疾患の違いによる評価への影響は認められず、両疾患の患者集団を一纏めにして、同一の投与レジメンで本剤の有効性及び安全性を評価することは妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。PE 及び DVT 患者を一纏めに評価するにあたっては、PE 及び DVT では、病態、治療アプローチ、予後等が必ずしも同一とはいえないことに留意すべきであるが、血栓に対する薬物療法の中心である抗凝固療法を適用することについては共通している。また、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、対象となる DVT 患者は急性症候性の近位部に血栓を有する患者に限定され、血栓摘出術を受けた患者又は VTE に対して血栓溶解剤を使用した患者は除外されていたことから、抗凝固療法に求められる効果は、両試験に組み入れられていた DVT 患者及び PE 患者で大きく異ならないと判断できる。さらに、両試験では、PE 層と DVT 層の有効性及び安全

性の主な結果に大きな乖離は認められなかったことから、両試験において PE 及び DVT 患者を一纏めに評価することは可能である。

②AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の有効性成績について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。AMPLIFY 試験において、有効性主要評価項目とした症候性 VTE/VTE 関連死の発現割合は本剤群 2.26%、エノキサパリン+ワルファリン群 2.69%であり、標準治療であるエノキサパリン+ワルファリン群に対する本剤群の非劣性が検証された。以上より、本剤の VTE に対する有効性は、国際的な標準治療に劣らないことが示された。

機構は、AMPLIFY-J 試験の症例数の設定根拠、及び計画した目標症例数で本剤の有効性についてどのような評価が可能と考えたのか具体的に説明した上で、実際に事前に想定したとおりの評価が可能であったのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内医療機関を対象に 2006 年に実施されたアンケートによると、DVT の新規発症数は年間 14674 症例、PE の新規発症数は 7864 症例と推計される (Sakuma M et.al., *Circ J* 73: 305-9, 2009)。これらのうち、AMPLIFY-J 試験の組入れ基準に適合する患者の割合を DVT は約 35%、PE は約 60%と見積もられることから、AMPLIFY-J 試験の組入れ基準に適合する患者数はそれぞれ年間約 5000 人と推定される。これらの患者が本邦における大学病院及び国立病院機構 (約 300 施設) にて治療を受けると仮定すると、1 施設当たりの患者数は DVT 及び PE でそれぞれ年間約 17 症例と非常に限られる。これらの患者は緊急の状態であることが多いことから同意を取得すること自体が難しく、特に広範囲型 PE は致死性が高く、緊急治療を要する病態であることから、試験に組み入れることが難しいと考えられる。本疾患に関する本邦の専門家 2 名に実施可能性を確認した結果、本邦における DVT 及び PE を対象としたこれまでの臨床試験の経験から、AMPLIFY-J 試験の組入れは「2~3 症例/施設・年になる」との回答を得た。以上の状況、及び本邦における VTE 治療の臨床試験の症例数 [フォンダパリヌクス : DVT 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (41 例) 及び PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (39 例)、リバーロキサバン : DVT 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (60 例) (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01516840) 及び PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (40 例) (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01516814)] も踏まえ、AMPLIFY-J 試験では 1 群あたり 40 例 (合計 80 例) が集積可能な症例数であると判断した。AMPLIFY 試験の症例数の設定根拠と同様、本試験における症候性 VTE/VTE 関連死の複合評価項目の発現率を 3%と仮定したところ、40 例において少なくとも 1 例の症候性 VTE/VTE 関連死発現例を 70.4%の確率で検出できると算出した。AMPLIFY-J 試験の有効性評価の結果、Intended Treatment Period に症候性 VTE/VTE 関連死は本剤群では認められず、UFH+ワルファリン群で PE 患者の 1 例に認められたのみであったことから、AMPLIFY-J 試験の結果は AMPLIFY 試験の結果と一貫していた。

AMPLIFY-J 試験では症例数が極めて限られ、「症候性 VTE/VTE 関連死」のイベント発現数は少ないことから、標準治療と比較して有効性を十分に評価することは難しいと考え、VTE 治療の目標の 1 つである「二次血栓の形成」及び「既存の血栓の伸展」に関する本剤と標準治療の比較を行うことを目的として下肢近位部血栓又は肺血栓の画像検査による血栓評価を評価した。CT や超音波エコー検査画像を用いた経時的な血栓像の伸展・消失の評価は、臨床エビデンスが少ないことから、抗凝固薬の有効性評価の評価項目としては確立されていない。しかしながら、PE は静脈系に生じた血栓塞栓子によって肺血流が閉塞する疾患であること、VTE では塞栓子の多くが下肢の DVT に由来すること、下腿型の DVT は静脈灌流障害が生じにくく臨床症状に乏しいが血栓が無症候性に中枢

側に進展すると大規模な血栓塞栓子の供給源となりうること、急性 PE 及び急性 DVT 患者に対する初期治療及び長期治療の目的は肺動脈に流入した血栓での二次血栓の形成抑制及び塞栓源である静脈血栓の伸展予防であることから、検査画像による静脈血栓の伸展評価は臨床的に重要であり、VTE に対する抗凝固療法の治療効果の一側面の評価を可能にすると考えた。したがって、「症候性 VTE/VTE 関連死」のイベント評価に加えて、下肢近位部血栓又は肺血栓の画像検査（CTV、CTPA 及び CUS）による血栓評価も行い、VTE 治療の治療目標の一つである「二次血栓の形成」及び「既存の血栓の伸展」に関して本剤と標準治療を比較することで、有効性イベントの群間比較結果の補足が可能と考えた。AMPLIFY-J 試験では、全ての被験者で統一的な画像評価を行ったことから、無症候性の血栓症についても群間比較が可能となった。

AMPLIFY-J 試験において、DVT 層の血栓評価（CUS 又は CTV）で「悪化」と判定された被験者は、本剤群では 2 週時の CUS 評価で 1 例（4.5%）のみであり、UFH+ワルファリン群では 2 週時、12 週時、24 週時（投与終了時）の CUS 評価でそれぞれ 2 例（9.1%）、0 例及び 1 例（4.5%）であった。PE 層の血栓評価（CTPA）で「悪化」と判定された被験者は、本剤群では認められず、UFH+ワルファリン群で 24 週時（投与終了時）に 1 例（6.7%）認められた。以上の結果から、血栓評価での悪化について、PE 層及び DVT 層のいずれにおいても、本剤群と UFH+ワルファリン群の結果に明らかな違いはないことが示唆された。なお、外国第Ⅱ相試験（CV185017 試験）でも画像評価を用いた有効性評価において対照薬と同様の結果が得られており、このことも AMPLIFY 試験において示された本剤の有効性が日本人 VTE 患者でも期待できるとことを支持する情報となりうる。

以上のように、VTE の病態を考えると血栓評価は臨床的に有意義であり、検査画像による血栓評価においては、PE 層及び DVT 層のいずれにおいても、既に臨床的な有用性が確立されている対照群と本剤群の「血栓評価での悪化の割合」の結果が同様であったことから、AMPLIFY 試験で示された本剤の有効性が日本人 VTE 患者でも期待できる。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。AMPLIFY 試験では、外国人における VTE 再発抑制効果について国外の標準治療に対する本剤の非劣性が示された。AMPLIFY-J 試験では実施可能性の観点から非常に限られた規模での検討となった点に留意する必要があるものの、本疾患領域の特徴や治療目的も踏まえて検討された範囲では、有効性主要評価項目の「症候性 VTE/VTE 関連死の発現割合」の結果及び有効性副次評価項目の「血栓評価での悪化の割合」の結果において本剤群と UFH+ワルファリン群の間に大きな差異は認められていない。評価可能な範囲では、概ね AMPLIFY-J 試験の成績と AMPLIFY 試験の成績に齟齬はないと判断できることから、「(2) 臨床データパッケージについて」の項での検討も踏まえ、日本人 VTE 患者における本剤の有効性の説明に、AMPLIFY 試験成績を利用することは可能と判断した。以上より、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の成績から、総合的に、日本人においても国外と同様に本剤の有効性が標準治療に劣らないことが期待できる。ただし、国内第Ⅲ相試験である AMPLIFY-J 試験での検討は、極めて限られた症例数であったことから、製造販売後調査等において、適切な有効性に関する項目を設定して結果を確認する必要がある。

(5) 本剤の対象患者及び効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象となる VTE 患者について、以下のように説明した。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、組入れ対象を、急性症候性 PE 患者並びに急性症候性かつ近位部に血栓を

有する DVT 患者に限定した。遠位部に血栓を有する DVT 患者は除外したが、一般的に近位部 DVT は遠位部 DVT よりも重症であると考えられ、AMPLIFY 試験の結果から近位部 DVT の患者集団に対して本剤の有効性が検証されていることから、遠位部 DVT 患者についても同等の有効性が期待できると考える。したがって、遠位部 DVT 患者も本剤の投与対象とし、同一の投与レジメンで治療することは妥当である。

AMPLIFY-J 試験では、安全性評価を主要目的としたため、本邦における VTE の治療で多用されている IVC フィルターによる治療は可とした。当該試験で IVC フィルターを留置した症例及び留置していた症例（以下、「IVC フィルター留置症例」）は本剤群で 5 例、UFH+ワルファリン群で 7 例であったが、当該症例における IVC フィルター留置時期、回収時期と治験薬投与期間の関係、及び患者背景について、群間に特徴的な差異は見出せなかった。IVC フィルター留置症例における VTE の再発は本剤群では認められず、UFH+ワルファリン群では PE 層の IVC フィルター留置症例 1 例に認められた。血栓評価で「悪化」と判定された被験者は、本剤群では 0 例、UFH+ワルファリン群では投与後 2、12 及び 24 週（投与終了時）の CUS 評価でそれぞれ 2 例、0 例及び 2 例、CTPA で 0 例、0 例及び 1 例、CTV 評価（投与後 12 週のみ実施）で 1 例であり、本剤群に比べ、「悪化」が多い傾向が認められた。治験薬と IVC フィルターの併用期間中の大出血/CRNM の発現割合は、本剤群が 20%（1/5 例）、UFH+ワルファリン群が 14.3%（1/7 例）であった。大出血はいずれの群でも認められなかったが、その他の出血カテゴリー（CRNM、小出血、全出血、以下同順）の発現割合は、本剤群ではそれぞれ 20%（1/5 例）、0%、20%（1/5 例）、UFH+ワルファリン群では 14.3%（1/7 例）、14.3%（1/7 例）、28.6%（2/7 例）であり、本剤群と UFH+ワルファリン群で明らかな違いはなかった。以上より、IVC フィルター留置症例における症候性 VTE/VTE 関連死及び出血イベントの発現傾向について、本剤群と UFH+ワルファリン群で明らかな違いはなく、血栓評価については本剤群で改善が多い傾向があると考えた。IVC フィルターの有無に関わらず、本剤の有効性又は安全性プロファイルは UFH+ワルファリンと比較して同程度又は良好であることが示唆されたことから、本剤と IVC フィルターとの併用は妥当であると考えられる。

臨床的転帰が不良な患者に対しては、抗凝固療法開始後に肺塞栓摘出術等の侵襲的処置又は血栓溶解剤の投与を行うことがあるため、一般に、急性期の抗凝固薬は半減期が短い UFH に限られる（Becattini C et al., *Eur Heart J* 32: 1657-63, 2011）。そのため、AMPLIFY 試験では血行動態が不安定な患者、又は血栓溶解剤の投与若しくは肺塞栓摘出術を受けた急性 PE 患者を除外しており、これらの患者における本剤のリスク・ベネフィットは不明であることから、本剤を UFH の代替治療として急性期に投与することは推奨されない。一方で、国内ガイドライン及び公表論文（Yamada N et al., *Circ J* 75: 2731-8, 2011）では、血栓溶解療法や外科的肺塞栓摘出術等の初期治療により循環動態の安定化を図り、循環動態が安定した後に抗凝固療法を開始することが推奨されている。血栓溶解剤の投与又は肺塞栓摘出術を受けた急性 PE 患者集団に対する本剤のリスク・ベネフィットは不明であるものの、これら高リスク患者集団を除いた PE 患者の治療及びその再発抑制に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから、血行動態が安定化し、より軽症化した PE 患者に対して、担当医師により経口の抗凝固療法が適応可能と判断される場合、本剤はその選択肢となりうるものと考えられる。

以上、AMPLIFY 試験、AMPLIFY-J 試験及び CV185017 試験から得られた結果に基づき、本剤は抗凝固療法による VTE の治療及び再発抑制の必要な患者集団において、現在の標準治療を上回る良好なリスク・ベネフィットを示すと考え、効能・効果（案）は「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」とした。また、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使

用上の注意」の項で「肺血栓塞栓症の場合、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者への本剤の投与は推奨されない。〔有効性及び安全性は確立していない。〕」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY-J 試験において少数であるが IVC フィルターを併用した患者での本剤の有効性及び安全性が評価され、その結果に大きな問題は認められておらず、申請者の説明を踏まえると、遠位部 DVT 患者に対しても有効性は期待できると考えられ、本剤の投与対象とすることは可能と判断される。しかしながら、IVC フィルターと本剤と併用することについての十分な情報が得られたとまではいえないことから、IVC フィルターが留置された患者における本剤の有効性及び安全性情報が十分に得られていないことに関する注意喚起、及び製造販売後の情報収集が必要である。一方、肺塞栓摘出術及び血栓溶解剤投与を必要とする患者は AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験から除外されていたが、当該患者集団には、これらの試験に組み入れられた患者と比較すると、肺動脈の血栓により血流が障害され血行動態が不安定な患者等のより重篤な病態の患者や、血栓溶解剤を投与した患者、侵襲的処置を受けた患者等のより出血リスクが高い患者も含まれると考えられる。これらの患者については、本剤を使用した際の有効性及び安全性を担保あるいは推測できる試験成績がなく、有効性及び安全性が不明であることから、本剤の投与対象とすることはできないと判断する。

以上を踏まえると、適切な投与対象に関する注意喚起を行った上で、本剤の効能・効果を申請時効能・効果のとおり「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」とすることは妥当である。また、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において肺塞栓摘出術及び血栓溶解剤投与を必要とする患者に関する注意喚起を行うとの申請者の方針は適切である。なお、「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項で述べたとおり、本邦での本剤の投与対象に、AMPLIFY-EXT 試験の対象であった clinical equipoise にある VTE 患者を含めることの妥当性は示されていない。本剤の「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項における注意喚起の具体的な記載については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(6) 本剤の安全性について

1) 出血リスクについて

申請者は、本剤の出血リスクについて、以下のように説明した。AMPLIFY 試験では、安全性の主要評価項目である Treatment Period の大出血の発現割合は、本剤群 0.56% (15/2676 例)、エノキサパリン+ワルファリン群 1.82% (49/2689 例) であり、本剤群のエノキサパリン+ワルファリン群に対する優越性が示された ($p < 0.0001$)¹⁴。治験実施施設を INR コントロールの程度の四分位点 (Q1 未満 (51.5% 未満)、Q1 以上かつ Q2 (中央値) 未満 (51.5%~59.0%)、Q2 (中央値) 以上かつ Q3 未満 (59.1%~68.0%) 及び Q3 以上 (68.0% を上回る)) によって 4 グループに分類したところ、各グループにおける本剤群のエノキサパリン+ワルファリン群に対する大出血の発現の RR は 0.1449~0.4976 であり、INR コントロールの程度によらず本剤がエノキサパリン+ワルファリンよりも大出血の発現について優れた安全性を示すことが確認された。また、大出血/CRNM、CRNM、小出血、

¹⁴ ベースライン時の疾患（症候性 DVT のみ、症候性 PE（症候性 DVT の有無は問わない））を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

全出血の発現割合は、いずれも本剤群でエノキサパリン+ワルファリン群よりも低かった。致死性出血の発現割合は、本剤群及びエノキサパリン+ワルファリン群のいずれも 0.1%未満だった。高用量（10 mg BID）の本剤投与時の出血性有害事象の発現状況を把握するために事後的に行った解析でも、投与開始から 9 日間（本剤 10 mg BID 群の 7 日間投与+2 日間）のいずれの出血イベントの発現割合も本剤群でエノキサパリン+ワルファリン群よりも低かった。大出血の発現割合は、本剤群 0.1%（3/2676 例）及びエノキサパリン+ワルファリン群 0.6%（17/2689 例）（以下同順）であり、投与開始 10 日目以降では 0.4%（12/2676 例）及び 1.19%（32/2689 例）であった。AMPLIFY-J 試験では、安全性の主要評価項目である Treatment Period の大出血/CRNM の発現割合は、本剤群 7.5%（3/40 例）、UFH+ワルファリン群 28.2%（11/39 例）であり、UFH+ワルファリン群より本剤群で低かった。大出血は UFH+ワルファリン群で 2 例に認められたが、本剤群では認められなかった。全出血（大出血、CRNM、小出血）や出血に関連した有害事象の発現割合も、UFH+ワルファリン群に比べて本剤群で低かった。

出血リスクの高い患者集団における本剤の安全性については、以下のように考える。大出血について、出血に関連する因子と考えられる、年齢、性別、体重、腎機能、ベースライン時の活動性の癌の有無、NVAF の承認用法・用量における減量基準（80 歳以上、体重 60 kg 以下、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上のうち、2 項目以上に該当）への該当の有無、並びに年齢 75 歳以上、体重 50 kg 以下及び CL_{CR} が 50 mL/min 以下のうち 1 項目以上への該当の有無による部分集団解析を実施し、リスク因子ごとに出血リスクが高いと考えられた集団とその対になる集団を比較したところ、投与群によらず、概ね出血リスクが高いと考えられた集団（75 歳以上、体重 65 kg 以下、重度又は中等度腎機能、活動性の癌あり、NVAF での減量規定への該当あり、並びに年齢 75 歳以上、体重 50 kg 以下及び CL_{CR} が 50 mL/min 以下のうち 1 項目以上への該当ありの患者集団）で大出血の発現割合は高かった。しかしながら、重度腎機能障害（ CL_{CR} 30 mL/min 以下）を有する被験者を除くすべての部分集団において、エノキサパリン+ワルファリン群に対する本剤群の大出血の RR は 1 未満であった。重度腎機能障害を有する被験者における大出血の発現割合は本剤群 14.29%（2/14 例）、エノキサパリン+ワルファリン群 13.33%（2/15 例）であり、RR は 1.1842 と高かったが、95%CI の幅は [0.1277, 10.9817] と広く、被験者数は少なかったことから、解釈には限界があると考えた。なお、重度又は中等度の腎機能障害（ CL_{CR} 50 mL/min 以下）を有する被験者での本剤群のエノキサパリン+ワルファリン群に対する RR は、0.5318 と 1 未満であった。また、出血リスクが高いと考えられた集団とその対になる集団の部分集団解析の結果、有効性では両集団で特筆すべき傾向は認められず、すべての部分集団で全体集団の結果と一貫した傾向が認められた。

以上のように、安全性では、出血リスクが高いと考えられた集団はその対になる集団と比較して出血イベントの発現割合は高い傾向が認められたものの、本剤群のエノキサパリン+ワルファリン群に対する有効性主要評価項目の RR は全体集団で得られた結果と概ね一貫していたことから、出血リスクによらず、本剤のリスク・ベネフィットは良好であると考えられる。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY 試験における本剤群の出血事象の発現状況からは、対照群と比較して出血リスクが高いことは示唆されておらず、VTE 患者における本剤投与期間全体での本剤の出血リスクは臨床的に許容可能と判断できる。AMPLIFY-J 試験では、症例数が限られていたことから、出血リスクの有無による出血事象の発現状況の比較は困難であるものの、検討された範

囲では対照群に比し本剤群で大きな懸念は認められていない。一方で、AMPLIFY 試験では、投与開始後 9 日目までの安全性プロファイルは本剤群でエノキサパリン+ワルファリン群よりも優れていたとはいえ、国内で実施された AMPLIFY-J 試験は極めて限られた症例数及び患者背景での検討であったことから、日本人患者のデータが十分蓄積しているとはいえ、また、実臨床では、臨床試験で対象とされなかった多様な背景を有する患者にも本剤が投与されることが想定される。したがって、投与初期の 7 日間に関しては、8 日目以降よりも高用量の本剤 10 mg BID で投与する用法・用量であることに留意し、出血事象について特に注意喚起することを検討する必要がある。また、活動性の癌ありの患者において、なしの患者と比較し出血事象の発現割合が高い傾向が認められたことについては、対照群と同様の傾向であり（本剤群はあり 2.3% (2/87 例) 及びなし 0.5% (12/2631 例)、対照群はあり 5.0% (4/80 例) 及びなし 1.72% (45/2609 例)、本剤特有のリスクではないと考えるが、VTE の好発因子として悪性腫瘍が知られていることも考慮すると、出血リスクが高い患者として注意喚起を行うことが適切と考える。なお、腎機能障害患者、高齢者、低体重患者、NSAIDs、抗血小板薬との併用時における安全性等については後述する（「2」腎機能障害患者に対する投与について、「3」低体重患者への投与について、「4」高齢者への投与について、「5」抗血小板薬との併用について」及び「6」NSAIDs との併用について」の項参照）。

本剤の使用実態下における出血リスク、投与初期の高用量投与時の安全性、出血事象の発現割合が高い傾向が認められた背景を有する患者での安全性については、製造販売後調査においても適切に情報収集する必要がある。

続いて、機構は、特に注目される出血部位について、以下の検討を行った。

① 頭蓋内出血について

機構は、臨床試験における頭蓋内出血の発現状況及び重篤度、好発する背景因子等を踏まえて、本剤による頭蓋内出血のリスクが臨床的に許容可能といえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AMPLIFY 試験で報告された頭蓋内出血 9 件はすべて大出血に分類され、そのうち 8 件（本剤群 3 件、エノキサパリン+ワルファリン群 5 件）が治験担当医に「重篤」と判定された。発現症例の平均年齢では両群に違いはなく、CL_{CR}（平均値±標準偏差）は本剤群で 75.9±14.2 mL/min（60 mL/min 未満 0 例）、エノキサパリン+ワルファリン群で 100.3±43.2 mL/min（60 mL/min 未満 1 例）であったが、既承認効能・効果での減量規定に該当する症例は両群ともに 1 例もいなかった。また、頭蓋内出血の既往を有する被験者は 1 例も含まれていなかった。このように、今回の追加検討からは、好発する背景因子の特徴的なパターンは認められなかった。一方、AMPLIFY-J 試験での頭蓋内出血は、UFH+ワルファリン群で 1 例が認められたのみで、本剤群では認められなかった。

以上より、本剤の頭蓋内出血のリスクは、既に VTE 治療として確立している標準治療と同様に許容可能と判断できる。AMPLIFY 試験で頭蓋内出血を認めた症例の検討からは、頭蓋内出血を好発する背景因子の特定には至っていないが、既承認効能・効果の添付文書では出血リスクの高い集団への投与に関して「慎重投与」の項で既に注意喚起しており、今回の検討の結果を踏まえると日本人 VTE 患者に対して更なる注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。頭蓋内出血は、臨床的に重大な事象であり、抗凝固薬である本剤の投与中は十分な注意が必要であるが、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の本剤群における頭蓋内出血の発現割合は対照群を上回るものではなかった。したがって、これらの試験成績からは、本剤投与による頭蓋内出血の発現リスクは VTE 患者への抗凝固療法のリスクとして臨床的に許容可能であり、また、現行の添付文書において、「重大な副作用」の項に頭蓋内出血が記載されており、出血リスクについては「警告」の項等で注意喚起されていることも踏まえると、現時点では既承認効能・効果と同様の注意喚起とすることは妥当である。しかしながら、AMPLIFY-J 試験は頭蓋内出血の発現リスクを十分に評価できるほどの症例数ではなかったことや、実臨床では、臨床試験で対象とされなかった多様な背景を有する患者に本剤が投与されることを考慮し、製造販売後調査において、頭蓋内出血の発現状況について十分情報収集する必要がある。

② 消化管出血について

機構は、臨床試験における消化管出血の発現状況を踏まえて、本剤による消化管出血のリスクが臨床的に許容可能と判断できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AMPLIFY 試験では、症例報告書において上部消化管出血と下部消化管出血に分けて収集していなかったことから、報告された消化管出血イベント 64 件を有害事象名等に基づき、上部消化管出血、下部消化管出血、不明の 3 つのカテゴリーに分類した。その結果、いずれの上記カテゴリー、事象の重篤度、有害事象発現時の用量、既承認効能・効果で減量が必要となる集団でも、出血イベント数は本剤群でエノキサパリン+ワルファリン群よりも少なく、本剤に特徴的な傾向は見出されなかった。また、両群ともに、消化管出血の発現が認められた集団の平均年齢はおよそ 65 歳で、男女比に特徴は認められなかった。本剤群で、大出血、CRNM、小出血を発現した症例の年齢分布及び男女比にも、特徴的なパターンは認められなかった。一方、AMPLIFY-J 試験では、UFH+ワルファリン群で 2 例の消化管出血イベント（いずれも CRNM）が認められたが、本剤群では消化管出血は認められなかった。

以上より、本剤の消化管出血のリスクは既に VTE 治療として確立している標準治療と同様に許容可能と判断できる。また、AMPLIFY 試験での検討からは、消化管出血を好発する背景因子の特定には至っていないが、消化管出血の発現については既に添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起を行っており、今回の検討の結果を踏まえると、更なる注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、対照群と比較して本剤群で消化管出血の発現割合は低く、VTE 患者において、消化管出血の重篤度や出血部位について本剤に特徴的な傾向は認められていない。したがって、VTE 患者に対する本剤の消化管出血リスクについても、既承認効能・効果と同様に、添付文書の「重大な副作用」で注意喚起するとの申請者の方針は、現時点では妥当である。ただし、AMPLIFY-J 試験は消化管出血の発現リスクを十分に評価できるほどの症例数設定ではなかったことや、実臨床では、臨床試験では対象とされなかった多様な背景を有する患者にも本剤が投与されることを考慮し、製造販売後調査において、消化管出血の発現状況について十分情報収集する必要がある。

2) 腎機能障害患者に対する投与について

機構は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では CL_{CR} 25 mL/min 未満の患者が除外されており、

本剤群に組み入れられた重度腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 以下）患者は非常に少なく、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 超 50 mL/min 以下）患者についても AMPLIFY-J 試験では 1 例のみであったことに加え、腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加すること、腎機能障害の程度が重くなると出血リスクが増加する可能性があること、及び本申請効能・効果では既承認効能・効果と異なり、腎機能の程度による減量ができないことも踏まえ、重度又は中等度腎機能障害を有する日本人 VTE 患者へ本剤を投与した際の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AMPLIFY 試験の重度腎機能障害患者（n=14）では、本剤群とエノキサパリン+ワルファリン群ともに、中等度及び軽度腎機能障害患者並びに腎機能が正常な患者と比べて大出血/CRNM の発現割合が高かったが、両群間では明らかな違いは認められなかった。また、中等度、軽度の腎機能障害を有する被験者では、全ての出血に関する評価項目に関して、本剤群でエノキサパリン+ワルファリン群と比較して発現割合が低かった（表 12）。AMPLIFY-J 試験においては、本剤群の重度腎機能障害患者（n=1）で大出血/CRNM は認められず、中等度腎機能障害患者 1 例中 1 例で CRNM が発現した。UFH+ワルファリン群では、重度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者のいずれでも大出血は認められず、重度腎機能障害患者 3 例中 1 例、中等度腎機能障害患者 5 例中 1 例で CRNM が発現した。

表 12：AMPLIFY 試験における腎機能障害の程度別の出血性イベントの発現割合
：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	腎機能障害の程度	本剤群	エノキサパリン+ワルファリン群
大出血	重度	2/14 (14.3)	2/15 (13.3)
	中等度	3/161 (1.9)	7/148 (4.7)
	軽度	5/549 (0.9)	10/544 (1.8)
	正常	5/1720 (0.3)	25/1756 (1.4)
大出血/CRNM	重度	4/14 (28.6)	5/15 (33.3)
	中等度	14/161 (8.7)	24/148 (16.2)
	軽度	27/549 (4.9)	58/544 (10.7)
	正常	60/1720 (3.5)	150/1756 (8.5)
CRNM	重度	2/14 (14.3)	3/15 (20.0)
	中等度	12/161 (7.5)	18/148 (12.2)
	軽度	22/549 (4.0)	48/544 (8.8)
	正常	57/1720 (3.3)	127/1756 (7.2)
小出血	重度	2/14 (14.3)	1/15 (6.7)
	中等度	22/161 (13.7)	32/148 (21.6)
	軽度	70/549 (12.8)	101/544 (18.6)
	正常	185/1720 (10.8)	333/1756 (19.0)
大出血、CRNM 又は小出血と判定された全出血	重度	5/14 (35.7)	5/15 (33.3)
	中等度	32/161 (19.9)	42/148 (28.4)
	軽度	91/549 (16.6)	141/544 (25.9)
	正常	234/1720 (13.6)	431/1756 (24.5)

n/N (%)、正常：CL_{CR} 80 mL/min 超、軽度：CL_{CR} 50 mL/min 超 80 mL/min 以下、中等度：CL_{CR} 30 mL/min 超 50 mL/min 以下、重度：CL_{CR} 30 mL/min 以下

CV185087 試験では、腎機能障害によって本剤の曝露量は増加するものの、腎機能がほとんど失われて血液透析を必要とする末期腎疾患患者においても曝露量の上昇は約 40% 程度であり、AMPLIFY 試験では、中等度以上の腎機能障害の有無に関わらず、本剤群ではエノキサパリン+ワルファリン群に対して大出血/CRNM の発現割合が低かった。一般に腎機能障害患者は多様なリスク因子を有して

いることが多く、慢性腎機能障害と動脈硬化、高血圧、心不全、急性冠症候群、弁膜症及び不整脈は密接な関連があることから、腎機能障害患者集団においても全体の結果との一貫性が示されたことには臨床的にも意義がある。これらの知見と、VTE 患者では NVAF 患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的とした投与よりも治療に重点を置いた用量選定がより重要である点を踏まえると、VTE 治療及び再発抑制については、重度の腎機能障害においても腎機能障害を有しない患者と同様に本剤を投与することにベネフィットがあり、また、リスク・ベネフィットバランスの観点から減量を行うべきではないと考える。ただし、腎機能障害の程度が重くなると出血リスクが増大するおそれがあることを踏まえ、重度及び中等度の腎機能障害に該当する CL_{CR} 15～50 mL/min の腎機能障害を有する患者については適切な注意喚起が必要と考え、添付文書（案）の「慎重投与」の項で「腎障害（クレアチニンクリアランス 15～50 mL/min）のある患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕」との注意喚起を行っている。

機構は、以下のように考える。腎機能に応じた減量規定を設けずに実施した AMPLIFY 試験では、中等度腎機能障害患者において本剤投与時の出血リスクは高まることが示されている。しかしながら、同様の傾向は対照群でも認められており、対照群を上回るリスクを示唆する結果ではないことから、VTE 発症後の中等度腎機能障害患者に対して腎機能正常及び軽度腎機能障害の患者と同じ用量の本剤を投与することは可能と判断できる。一方で、AMPLIFY-J 試験において本剤を投与された中等度腎機能障害患者は 1 例のみであり、日本人の中等度腎機能障害を有する患者については十分には検討できておらず、非日本人と比べて日本人では本薬の曝露量が増加することも考慮すると、出血リスクについては特に注意すべきである。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験で検討された用法・用量以外に推奨できる用法・用量はないため、本剤の投与が必要と判断される患者では、症例毎に患者背景を踏まえて治療上の有益性と危険性（出血リスク）を評価した上で投与の是非を慎重に判断する必要がある。また、日本人中等度腎機能障害患者での安全性が十分に検討できているとは言いがたいため、製造販売後調査において、投与症例の腎機能や中等度腎機能障害患者での安全性の情報を十分収集し、適宜検討した上で、リスク管理に反映していく必要がある。

一方、重度腎機能障害（ CL_{CR} 30 mL/min 以下）を有する VTE 患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性に関する臨床試験成績は国内外ともにほとんどなく、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の成績から有効性及び安全性を判断することは困難である。重度腎機能障害（ CL_{CR} 30 mL/min 以下）の VTE 患者でも抗凝固薬のニーズがあるとはいえ、重度腎機能障害（ CL_{CR} 30 mL/min 以下）の VTE 患者での有効性及び安全性は不明であることに加え、当該患者では、腎機能が正常な患者に比べ出血リスクが高い可能性も十分にあること、VTE 患者では腎機能を考慮した減量が設定されていないことも踏まえると、重度腎機能障害（ CL_{CR} 30 mL/min 以下）の VTE 患者が本剤投与により得られるベネフィットと負うリスクのバランスを類推することも困難であり、本効能においては、重度腎機能障害（ CL_{CR} 30 mL/min 以下）の患者を禁忌とせざるを得ない。

腎機能障害患者への本剤投与の可否及び注意喚起の具体的な記載については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 低体重患者への投与について

機構は、低体重の患者への本剤投与時の安全性及び添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験に関して、出血事象の発現割合を体重別（50 kg 以下、50 kg 超）に集計した。AMPLIFY 試験では、本剤群の 50 kg 以下の患者における大出血の発現割合（2.8%（1/36 例））は、本剤群の 50 kg 超の患者の発現割合（0.5%（14/2635 例））と比較して高いものの、エノキサパリン+ワルファリン群の発現割合（50 kg 以下の患者 2.4%（1/42 例）、50 kg 超の患者 1.8%（48/2643 例））と顕著な差は認められなかった。この傾向は、他の出血事象に関しても同様であった。さらに、全ての出血事象の評価項目（大出血、大出血/CRNM、CRNM、小出血、全出血）について、本剤群の 50 kg 以下の患者における発現割合は、エノキサパリン/ワルファリン群の 50 kg 以下の患者における発現割合と同程度又はそれ以下であった。AMPLIFY-J 試験では、例数は限られているものの、本剤群の 50 kg 以下の患者（5 例）で大出血/CRNM を発現した症例は認められなかった。また、全ての出血事象の評価項目について、本剤群の 50 kg 以下の患者における発現割合は、UFH+ワルファリン群の 50 kg 以下の患者（12 例）の発現割合と比較して低かった。以上の結果より、50 kg 以下の低体重の患者では 50 kg 超の患者と比べて出血事象の発現割合が高いものの、全体の結果と一貫して本剤群の方が対照群に比べて発現割合は低かったことから、その出血リスクは標準療法に比べ高くないと考える。低体重の患者については、既に添付文書の「慎重投与」の項で出血の危険性が增大するおそれがあることを注意喚起しており、更なる注意喚起の必要はないと判断している。

機構は、以下のように考える。体重に応じた減量規定を設けずに実施した AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、低体重患者において本剤群で対照群を大きく上回る出血リスクは示唆されていない。しかしながら、AMPLIFY 試験では低体重患者において出血リスクが増加する傾向が認められていること、体重が軽いほど分布容積が小さくなり本薬の曝露量が増加すること、非日本人と比べて日本人では本薬の曝露量が増加することに加え、低体重の VTE 患者への本剤の投与経験が限られていることから、低体重の患者を「慎重投与」としている既承認効能・効果での注意喚起を継続することは妥当である。なお、日本人の低体重患者への投与経験は極めて限られており、製造販売後調査では、低体重患者における安全性の情報収集が必要である。

4) 高齢者への投与について

機構は、高齢者への本剤投与時の安全性及び添付文書における注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AMPLIFY 試験における出血事象（大出血、大出血/CRNM、CRNM、小出血、全出血）の発現割合を高齢者（80 歳以上）及び非高齢者（80 歳未満）で比較した結果、各群ともいずれの出血評価項目についても、非高齢者に比べ、高齢者の出血割合は高い傾向がみられたものの、非高齢者及び高齢者のいずれの部分集団においても、すべての出血評価項目の発現割合はエノキサパリン+ワルファリン群に比べ本剤群で低く、試験全体の結果と一貫していた。AMPLIFY-J 試験では、本剤群に組み入れられた 80 歳以上の高齢者 4 例のうち大出血/CRNM を発現した被験者はおらず、UFH+ワルファリン群に組み入れられた 80 歳以上の高齢者 11 例のうち大出血を発現した被験者はおらず、3 例で CRNM の発現が認められた。全出血の発現割合は、本剤群では高齢者 25%（1/4 例）及び非高齢者 16.67%（6/36 例）であり、UFH+ワルファリン群では高齢者 45.45%（5/11 例）及び非高齢者 42.86%（12/28 例）であった。両群ともに、非高齢者よりも高齢者で全出血の発現割合が高い傾向が示唆された。以上より、高齢者の VTE 患者に対する本剤投与においては出

血の危険性が増大するおそれがあるが、高齢者への投与については添付文書の「慎重投与」の項で既に注意喚起しており、更なる注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。年齢に応じた減量規定を設けずに実施した AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、高齢者において本剤群で対照群を上回る出血リスクは示唆されていない。しかしながら、非高齢者と比較して高齢者で本剤による出血リスクが高い傾向は認められており、加齢による一般的な生理機能の変化に加えて、非日本人と比べて日本人では本薬の曝露量が増加することも考慮すると、日本人高齢者への投与時には出血リスクに特に注意を払う必要がある。したがって、既承認効能・効果と同様に高齢者を慎重投与とすることは妥当である。ただし、日本人の高齢患者への投与経験は極めて限られており、製造販売後調査では、高齢者における安全性の情報収集が必要である。

5) 抗血小板薬との併用について

機構は、抗血小板薬併用時の出血リスク、及び抗血小板薬 2 剤と本剤を併用した際の出血リスクが臨床的に許容可能と判断できるのか説明した上で、添付文書における注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AMPLIFY 試験における抗血小板薬の併用有無別の出血性イベントの発現割合は、表 13 のとおりであった。なお、本剤の半減期を考慮し、投与終了後 2 日目までの抗血小板薬投与を併用例とした。

表 13 : AMPLIFY 試験における抗血小板薬併用の有無別の出血性イベントの発現割合
: 安全性解析対象集団 (提出資料一部改変)

	本剤群		エノキサパリン+ワルファリン群	
	併用あり	併用なし	併用あり	併用なし
大出血	5/429 (1.17)	10/2247 (0.45)	17/435 (3.91)	32/2254 (1.42)
大出血又は CRNM	21/429 (4.90)	92/2247 (4.09)	69/435 (15.86)	191/2254 (8.47)
CRNM	17/429 (3.96)	84/2247 (3.74)	53/435 (12.18)	161/2254 (7.14)
小出血	56/429 (13.05)	251/2247 (11.17)	81/435 (18.62)	414/2254 (18.37)
大出血、CRNM 又は小出血と判定された全出血	72/429 (16.78)	323/2247 (14.37)	124/435 (28.51)	541/2254 (24.00)

n/N (%)

初期治療期間における本剤 10 mg BID 投与時に抗血小板薬を併用した際の出血リスクについて検討するため、AMPLIFY 試験での Treatment Period における抗血小板薬併用の有無別による出血事象の発現割合を、投与開始 9 日目まで (初期治療期間) と 10 日目以降とで比較した。本剤群での抗血小板薬併用ありの集団での出血事象の発現割合は、投与開始 9 日目まででは大出血/CRNM 0.93% (4/429 例)、小出血 3.03% (13/429 例) であり、10 日目以降 (大出血/CRNM 3.96% (17/429 例)、小出血 10.72% (46/429 例)) と比べて、著しく高いということにはなかった。エノキサパリン+ワルファリン群での抗血小板薬併用ありの集団での出血事象の発現割合は、投与開始 9 日目まででは大出血/CRNM 3.45% (15/435 例)、小出血 7.13% (31/435 例) であり、10 日目以降は大出血/CRNM 13.10% (57/435 例)、小出血 13.56% (59/435 例) であった。AMPLIFY-J 試験の Treatment Period に

おける本剤群での併用有無別の出血事象の発現割合は、大出血/CRNM は併用あり 16.67% (1/6 例) 及び併用なし 5.88% (2/34 例) (以下同順)、小出血は 33.33% (2/6 例) 及び 11.76% (4/34 例) であった。投与開始 9 日目までに発現したのは大出血/CRNM が 0 例及び 1 例、小出血が 1 例及び 1 例であり、10 日目以降に発現したのは大出血/CRNM が 1 例及び 1 例、小出血が 1 例及び 3 例であった。一方、UFH+ワルファリン群での併用有無別の出血事象の発現割合は、大出血/CRNM は 33.33% (2/6 例) 及び 27.27% (9/33 例)、小出血は 50.00% (3/6 例) 及び 21.21% (7/33 例) であった。以上より、本剤と抗血小板薬の併用により出血の危険性が增大する可能性は否定できないものの、国内外の標準療法と比較したとき、投与初期の高用量投与期間を含め、本剤での出血事象の発現割合は一貫して低く、臨床的に許容可能な範囲であると考えられる。

抗血小板薬 2 剤と本剤を併用した際の出血リスクについては、以下のように考える。AMPLIFY 試験では、除外基準に「アスピリンとチエノピリジン (クロピドグレル、チクロピジンなど) の併用投与といった抗血小板薬の 2 剤併用が必要な患者」を設定していたが、治験開始当初は、無作為化後に新たに発現した急性冠動脈症候群 (以下、「ACS」) 等に対するアスピリン (165 mg 以下) とチエノピリジンの慢性的な抗血小板薬の 2 剤併用は可能としていた。しかし、CV185023 試験 (ACS 患者を対象とした 6 ヶ月間の用量設定試験) で本剤と抗血小板薬 2 剤を併用投与した際に出血が多く認められたことから、2011 年 4 月 18 日に AMPLIFY 試験の治験実施計画書を修正し、抗血小板薬の 2 剤併用は治療期間を通してすべての被験者で禁止した。AMPLIFY 試験において、Treatment Period に抗血小板薬を 2 剤併用投与されたのは 36 例 (本剤群の 0.7% (19/2676 例) 及びエノキサパリン+ワルファリン群の 0.6% (17/2689 例)) であった。これらの被験者での出血事象の発現割合は、大出血が本剤群 0% 及びエノキサパリン+ワルファリン群 11.8% (2/17 例) (以下同順)、CRNM が 15.8% (3/19 例) 及び 11.8% (2/17 例)、小出血が 26.3% (5/19 例) 及び 17.6% (3/17 例) であり、AMPLIFY 試験全体での出血事象の発現割合 (大出血 : 0.56% 及び 1.82%、CRNM : 3.85% 及び 8.00%、小出血 : 11.70% 及び 18.78%) と比較して高かった。AMPLIFY 試験で Treatment Period に抗血小板薬を 2 剤併用投与された被験者における出血事象の発現時期は、本剤群において CRNM と小出血を発現した 1 例では CRNM が 167 日目、小出血が 162 日目、CRNM を発現した 2 例では 3 日目及び 78 日目、小出血を発現した 4 例では 2 日目、17 日目 (2 例) 及び 165 日目であり、エノキサパリン+ワルファリン群において大出血と CRNM を発現した 1 例ではいずれも 15 日目、大出血と小出血を発現した 1 例では大出血が 36 日目、小出血が 3 日目、CRNM を発現した 1 例では 107 日目、小出血を発現した 2 例では 5 日目及び 91 日目であった。なお、AMPLIFY-J 試験では、AMPLIFY 試験と同様に、組入れ時に抗血小板薬の 2 剤併用 (アスピリンとクロピドグレルあるいはチクロピジンを併用) が必要な患者は除外していた。AMPLIFY-J 試験において Treatment Period に抗血小板薬を 2 剤併用投与された被験者は、アスピリン及びイコサペント酸エチルを治験薬の投与開始前の期間に内服していた UFH+ワルファリン群の 1 例のみで、出血事象の発現は認められなかった。以上のように、AMPLIFY 試験で、Treatment Period に抗血小板薬を 2 剤併用投与された少数の被験者から得られた結果は、CV185023 試験で認められた結果と一致していた。なお、CV185023 試験では、本剤と抗血小板薬 2 剤を併用投与したときに小出血が多く認められたことから、本剤 10 mg BID 投与群が中止となった。また、AMPLIFY 試験で抗血小板薬 (1 剤又は 2 剤) を併用投与された被験者について行った解析では、大出血の発現割合は、抗血小板薬を併用投与されなかった被験者と比較して、本剤群で 3 倍、エノキサパリン+ワルファリン群で 2.9 倍であった (Cohen A et al., *Can J Cardiol* 30(10 suppl 1): S272, 2014)。ただし、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験で抗血小板薬 2 剤を併用投与した被験者が少

なかったため、血栓リスクが非常に高い状況下で、本剤と抗血小板薬 2 剤の併用投与が許容できるか否かを結論付けることはできない。

添付文書（案）では、本剤と抗血小板薬の併用投与について、既承認効能・効果と同様に「重要な基本的注意」の項に「抗血小板薬との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。抗血小板薬 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」と記載している。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の結果からは本剤と抗血小板薬 2 剤の併用投与時の出血リスクについて結論付けることはできないものの、抗血小板薬 2 剤の併用は本剤の出血リスクを高めることが示唆されたため、VTE 患者でも、添付文書において、抗血小板薬 2 剤と本剤の併用投与に関して、既承認効能・効果と同様の注意喚起を記載することが適当であると考えている。

機構は、以下のように考える。VTE 患者を対象とした AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、抗血小板薬との併用時に対照群と比較して本剤群で特に出血リスクが高いとの結果は認められていないことから、患者の病態、あるいは合併症により併用が必要と判断される場合には、本剤と抗血小板薬を併用することは可能であるが、抗血小板薬併用時には出血リスクが増加することが示されており、併用時には十分注意する必要があるため、現時点では、既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことが妥当である。抗血小板薬を 2 剤併用する場合はさらにそのリスクの増加が想定される。また、急性冠症候群の患者を対象とした本剤の臨床試験では、多くの患者で抗血小板薬 2 剤に加えて本剤が投与されたと考えられるが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等により治験が中止されるに至っている。したがって、本剤と抗血小板薬 2 剤との併用は基本的には推奨できず、個別の症例で併用が必要と判断される場合は、患者背景からリスクとベネフィットを評価して併用の可否を判断すべきであることを注意喚起する必要がある。したがって、少なくとも既承認の効能・効果に対する注意喚起と同様に、本剤と抗血小板薬 2 剤の併用については、さらに慎重に併用の可否を判断し、ベネフィットがリスクを上回る場合のみ併用するよう注意喚起を行うことが必要である。また、臨床試験において抗血小板薬を併用した症例は限られていたことから、製造販売後調査において、抗血小板薬が併用された場合は、できる限り漏らさず安全性の情報、特に抗血小板薬 2 剤との併用例に関する情報を収集することが重要であり、新たな知見が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供を行う必要がある。抗血小板薬併用時の注意喚起の具体的な記載については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

6) NSAIDs との併用について

機構は、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）を併用した際の出血リスクについて説明した上で、添付文書において注意喚起を追記する必要があるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。NSAIDs の併用に関しては、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験で共通した併用注意薬の規定として、「3 ヶ月を超える慢性的な NSAIDs の連日投与。NSAIDs は承認用量を超えた用量を投与してはならない。」を設定した。AMPLIFY 試験における本剤群の Treatment Period では、大出血の発現割合は NSAIDs 併用あり 0.18%（1/560 例）及び併用なし 0.66%（14/2116 例）（以下同順）であったが、CRNM の発現割合は 5.18%（29/560 例）及び 3.36%（71/2116

例)、小出血の発現割合は 12.68% (71/560 例) 及び 10.78% (228/2116 例) であり、NSAIDs 併用により発現割合の上昇が認められた。しかしながら、対照群に比べて本剤群の併用ありの集団で発現割合が高かった出血事象は、投与 9 日目 (初期治療期間: 投与終了後 2 日間を加えた 9 日間) までの NSAIDs 併用ありの集団での CRNM (本剤群 0.89%、対照群 0.54%) のみで、その他の出血事象は一貫して対照群に比べ本剤群の発現割合は低かった。AMPLIFY-J 試験における Treatment Period の出血事象の発現割合は、NSAIDs 併用ありの集団で高い傾向がみられたが、対照群との比較では本剤群で一貫して低かった。以上の臨床試験結果から、本剤と NSAIDs の併用により出血の危険性が增大する可能性は否定できず、また、NSAIDs との併用が出血リスクに含まれているガイドラインもあるが、国内外いずれの標準療法との比較においても、本剤で標準療法に比し過度な出血事象発現割合の上昇は認められていない。既に現行の添付文書の「相互作用」の項で「併用注意」としてワルファリン等の抗凝固剤や血栓溶解剤と同様に NSAIDs との併用についても「これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること」との注意喚起を行っていることから、併用時の出血リスクについて適切に注意喚起できており、更なる注意喚起の必要はないと判断している。

機構は、以下のように考える。AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験において、本剤と NSAIDs の併用時の出血リスクは、対照群と比較して本剤群で特に高くなるという傾向は認められていない。しかしながら、本剤と NSAIDs の併用によって出血リスクが高くなる結果ではあること、これらの試験では NSAIDs の併用に関する規定が設けられており、NSAIDs 併用時の出血リスクは実臨床より過小評価されている可能性が否定できないことから、添付文書の「併用注意」の項のみならず、「重要な基本的注意」等の項において、本剤と NSAIDs との併用時には出血リスクが増大するおそれがあることを追加で注意喚起する必要がある。また、臨床試験において NSAIDs を併用した症例は限られていたことから、製造販売後調査において、NSAIDs 併用時の安全性について情報収集する必要がある。

7) 肝機能障害のリスクについて

申請者は、本剤による肝機能障害について、以下のように説明した。CV185017 試験、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-EXT 試験の併合解析では、本剤群の 5.1% (212/4159 例) 及び対照群の 10.1% (339/3360 例) で肝機能検査値上昇に関連した有害事象が認められた。いずれの事象についても本剤群における発現割合は、対照群より低いか同程度であった。これらのうち重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 0.3% (13/4159 例)、対照群 0.5% (17/3360 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肝機能異常 (本剤群 2 例)、肝機能検査異常 (本剤群 2 例)、薬物性肝障害 (本剤群 2 例)、肝不全 (対照群 2 例) 及び肝炎 (対照群 2 例) であった。これらのうち、AMPLIFY 試験で発現した対照群の 2 件 (肝炎、薬物性肝障害)、AMPLIFY-EXT 試験で発現した本剤群の 2 件 (いずれも薬物性肝障害) は、独立した肝臓専門医により盲検下で評価され、治験薬の投与に関連している可能性があるとして判断された。AMPLIFY-J 試験における肝臓に関連する有害事象の発現割合は、本剤群が 10.0% (4/40 例)、UFH+ワルファリン群が 12.8% (5/39 例) と両群で同程度であり、いずれも非重篤であった。本剤群の肝機能検査異常 2 例、UFH+ワルファリン群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例 (同一被験者) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

以上のように、VTE 患者を対象とした臨床試験において、本剤群の肝臓に関連する有害事象（肝機能検査値上昇を含む）の発現頻度は対照群より低いか同程度であったことから、VTE 治療における本剤の肝機能障害に係る安全性プロファイルは良好であると考えられる。

機構は、VTE 患者を対象とした国内外臨床試験において、本剤群における肝機能障害が対照群と比較して高率に発現する等の一貫した傾向は認められていないことから、現時点では、現行の添付文書における注意喚起に加えて肝機能障害の発現に関する注意喚起を追加する必要はないと考える。

8) 間質性肺疾患のリスクについて

機構は、2015 年 2 月に本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に間質性肺疾患が追記されたことを踏まえ、VTE 患者では NVAF 患者への投与時を上回るリスクが生じる可能性がないのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 7 回 PBRER 調査単位期間終了日（2014 年 11 月 17 日）までに、本剤のすべての臨床試験（NVAF、VTE、ACS 等を含む）に登録された 64894 例（本剤曝露 35604 例）のうち、20 例（本剤群 10 例、対照薬又はプラセボ群 10 例）で「間質性肺疾患」の重篤な有害事象が報告され、そのうち 19 例は被験薬との関連がないと判断された。ACS を対象とした国内第 II 相試験の本剤 2.5 mg BID 群の 1 例が間質性肺炎の悪化として報告され、治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された。致死的な転帰は計 7 例（本剤群 3 例、対照薬又はプラセボ群 4 例）に認められた。適応症による意義のある違いは認められず、2.5～10 mg BID で用量反応関係は認められなかった。治療開始から症状発現までの時間は 7～450 日（平均 158.3 日）であり、症例間で差がみられた。

上記 PBRER のうち、VTE については、AMPLIFY 試験で間質性肺疾患が 3 例（本剤群 2 例、エノキサパリン+ワルファリン群 1 例）に報告され、本剤群の 1 例は重篤であったが、転帰は回復であった。AMPLIFY-EXT 試験では、2 例（いずれも本剤 2.5 mg 群、非重篤）で報告された。AMPLIFY-J 試験及び CV185017 試験では 1 例も報告されなかった。一方、NVAF については、第 III 相国際共同試験（ARISTOTLE 試験）で、間質性肺疾患が 14 例（本剤群 11/9088 例、ワルファリン群 3/9052 例）に報告されたが、日本人部分集団（本剤群 160 例、ワルファリン群 175 例）では 1 例も報告されなかった。また、以上の事象の因果関係はいずれも否定された。

リバーロキサバンの国内添付文書の重大な副作用に間質性肺疾患が追加されたことを受け、本剤について世界各国で綿密なモニタリングを開始した。その結果、2015 年 1 月時点で、製造販売後の自発報告、文献報告及び第 IV 相試験に基づく間質性肺疾患の報告 19 例はすべて日本の症例であった。本剤の薬理作用、薬剤の作用機序、PK/PD データを踏まえた検討も行っているが、現時点までに、経口抗凝固薬の治療を受けている患者における間質性肺疾患発現と本剤との関連性を明らかにすることはできていない。一方、製造販売後の因果関係が否定できない間質性肺疾患症例の集積等を踏まえ、添付文書の「重大な副作用」に間質性肺疾患を追加し、注意喚起することとした。

以上のように、現時点で利用可能な安全性データからは、本剤を PE 又は DVT の日本人患者に投与した場合の間質性肺疾患のリスクが NVAF 患者に投与した場合のリスクと同程度であるのか、あるいはそれよりも高いのかを結論付けることは極めて困難である。一方、国際的な比較では、本邦の薬剤誘発性の間質性肺疾患の発現率は外国よりも高いことが示唆されており（Kubo K et al., *Respir Invest.* 51: 260-77, 2013）、これは本剤にも当てはまると考えている。したがって、現時点において

VTE 患者では NVAF 患者への投与時を上回るリスクは特定されていないが、VTE 承認後も間質性肺疾患の発現状況について引き続き注意深く監視していく。

機構は、以下のように考える。VTE 患者を対象とした臨床試験で発現した間質性肺疾患は本剤との因果関係は否定されているものの、本邦において間質性肺疾患の発現率は海外より高いとの報告があること、NVAF 患者では製造販売後の因果関係が否定できない間質性肺疾患症例の集積に基づき「重大な副作用」に追記されたことも踏まえると、VTE 患者においても本剤投与時の間質性肺疾患の発現には十分な注意が必要である。現時点では、VTE 患者で NVAF 患者よりも間質性肺疾患に関するリスクが高まることを示唆する試験成績等はないことから、現行の「重大な副作用」の項での注意喚起に加えて間質性肺疾患の発現に関連する新たな注意喚起を追加する必要はないが、製造販売後調査においては、間質性肺疾患の発現状況について情報収集する必要がある。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。日本人の VTE 治療・再発抑制における本剤の安全性（特に出血）に影響を与えると考えられる要因を把握する目的、及び本剤の有効性を把握する目的で、DVT 患者及び PE 患者（調査予定症例数 425 例（治療 300 例、2.5 mg BID 投与の対象となる、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者 125 例））を対象に、特定使用成績調査を行う予定であり、重点調査項目として出血を評価する予定である。「治療」の調査のための調査予定症例数は、AMPLIFY 試験における「大出血/CRNM」の発現割合（4.3%）を参考に、発現割合 4.3%の事象を少なくとも 4 症例集積することが可能な規模として 300 例とし、「再発抑制」の調査のための調査予定症例数は、AMPLIFY-EXT 試験における「VTE/VTE 関連死/心筋梗塞/脳卒中/心血管疾患関連死/大出血」の発現割合（2.4%）を参考に、発現割合 2.4%の事象を 1 例集積することが可能な規模として 125 例とした。標準観察期間は、国内において 6 ヶ月を超えて投与した経験がないこと、また、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者において 1 年を超えて 2.5 mg BID を投与した経験がないことから、長期使用例に関し未知の副作用の検出及び現在得られていない長期投与時の情報を収集し注意すべきリスクの特定等を実施する目的で、2 年間とする。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床開発段階における日本人 VTE 患者での検討は、有効性の検証に必要な症例数と比較すると非常に少数であり、安全性に関しても十分に検討できる症例数設定とは言い難かった。したがって、製造販売後調査等において、本剤の安全性及び有効性に関して十分な情報収集を行うとともに、得られた情報を適宜医療現場にフィードバックすることが重要である。安全性については、使用実態下での出血関連有害事象全体の発現状況に加えて、事象の内訳や重症度、投与量及びリスクとなる背景因子（高齢、低体重、腎機能、抗血小板薬との併用、NSAIDs との併用等）との関係を検討できる情報を収集するとともに、適宜、安全対策を適切に行う必要がある。VTE では、発症初期の 7 日間は 8 日目以降より高用量の 10 mg BID で投与されることから、特に当該期間の安全性については、十分注意して情報収集する必要がある。さらに、投与期間を通して、既承認効能・効果とは異なり、減量を行わない用法・用量が設けられていることから、NVAF 患者の減量基準に該当する VTE 患者における安全性について情報収集し検討することは必須である。日本人 VTE 患者に対して 6 ヶ月を超える本剤の投与経験はないことから、6 ヶ月を超えて本剤

5 mg BID を投与した際の有効性及び安全性についても情報収集する必要がある。調査予定症例数については、以上の検討に必要な症例数を確保すべきである。また、使用実態下での有効性関連イベントの発現状況についても検討できるよう適切に情報を収集する必要がある。なお、申請者は、同調査において、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な VTE 患者に対する 2.5 mg BID 投与時の情報も収集することを計画しているが、「(3) 本剤の用法・用量について」の項で述べたとおり、日本人の当該患者に本剤 2.5 mg BID を投与する用法・用量の妥当性は示されていないことから、本剤 2.5 mg BID を投与する用法・用量は推奨できず、同調査の対象とはならないと判断している。製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

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

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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の VTE の治療及び再発抑制に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると VTE 患者における安全性は許容可能と考える。本剤は、これまで VTE 患者における抗凝固療法に長年にわたり標準的に用いられてきた UFH 及びワルファリンと異なる特徴があることから、本剤による出血リスクに対しては十分注意する必要があるものの、ワルファリンを含む既承認薬の抗凝固薬に加え、VTE 患者に対する抗凝固療法の選択肢の一つとして、臨床現場に提供する意義があると考え。本剤は個々の患者において患者背景を踏まえて適用の是非を慎重に検討した上で、適切なリスク管理下で投与を行う必要があるため、本剤投与中の安全性を高めるための具体的な注意喚起の内容及び情報提供については、専門協議での議論も踏まえ、引き続き検討が必要と考える。また、投与初期の高用量投与時の安全性、出血リスクが高まるおそれのある背景因子を有する VTE 患者における安全性等については、製造販売後調査において適切な情報収集が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 11 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名] エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] アピキサバン
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 18 日

II. 審査内容

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

1. 臨床的位置付けについて

深部静脈血栓症（以下、「DVT」）及び肺血栓塞栓症（以下、「PE」）の治療及び再発抑制について、現行の標準治療（非経口抗凝固薬及びワルファリンの併用療法）が選択される集団において、エリキュース錠（以下、「本剤」）を現行の標準治療と同様の位置付けで使用することは可能とした機構の判断、患者毎に出血リスク等を考慮して本剤適用の可否を慎重に判断する必要があるとした機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、ワルファリンと異なり本剤では薬効をモニタリングできる指標及び中和薬がないことに十分留意する必要があるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。また、本剤投与に先行して半数以上の被験者で非経口抗凝固薬が使用されていた国内外第Ⅲ相試験での前治療の実施状況等について、添付文書の「臨床成績」の項で情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。機構は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験における前治療の規定及び実施状況を添付文書の「臨床成績」の項において情報提供するよう求め、申請者は適切に対応した。

2. 用法・用量について

審査の過程で、機構は、AMPLIFY-J 試験は、実施可能性上の理由から有効性の検証に不十分な症例数で実施されたものの、AMPLIFY-J 試験と AMPLIFY 試験の結果に齟齬はなく、日本人においても本剤により対照薬に劣らない有効性が期待でき、最初の 7 日間は 10 mg 1 日 2 回、その後は 5 mg を 1 日 2 回投与するという用法・用量について日本人での適切性を支持する結果が得られたと判断した。また、申請者は、AMPLIFY-EXT 試験の成績を基に、「6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）患者」に「静脈血栓塞栓症の治療終了後、通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する」との用法・用量も申請していたが、機構は、AMPLIFY-EXT 試験の成績を日本人 VTE 患者にあてはめる根拠はないこと、VTE に対する抗凝固療法の施行期間についての実臨床での判断に国内外差が

ある可能性が否定できないこと等から、日本人では、当該患者に本剤 2.5 mg を 1 日 2 回投与するという申請時用法・用量を現時点で推奨することはできないと判断した。

申請者は、上記の機構の判断等を踏まえて新たな用法・用量案を提案し、以下のように説明した。

【申請者が新たに提案した用法・用量案】

通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて、1 回 5 mg 投与を 1 回 2.5 mg 投与に減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な患者で、本剤 1 回 5 mg 投与による出血のリスクが懸念される場合には、1 回 2.5 mg 投与を考慮すること。

申請時用法・用量は「治療の場合」と「再発抑制の場合」に分けて設定したが、VTE の治療及び再発抑制は患者に対する一連の治療行為であることから、用法・用量を明確に区別することは適切ではないと判断した。一方、国内外の内因性及び外因性民族的要因に大きな違いはないこと、AMPLIFY 試験と AMPLIFY-J 試験の成績は類似していたことから、AMPLIFY-EXT 試験の成績については、日本人においても類似した結果が得られると予想した。AMPLIFY-EXT 試験では、5 mg 群、2.5 mg 群とも有効性はプラセボより優れ、2.5 mg 群での出血リスクはプラセボと同様であった。再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要な患者に対して、安易な減量は避けるべきであるが、本剤 5 mg 1 日 2 回投与による出血のリスクが懸念される場合には、リスク・ベネフィットの観点から 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量して投与を継続する選択も考慮すべきと考えた。

機構は、申請者が新たに提案した用法・用量案について、以下のように考える。日本人 VTE 患者に本剤 2.5 mg を 1 日 2 回投与した成績はなく、さらに、AMPLIFY-EXT 試験でも 2.5 mg を 1 日 2 回投与されたのはプラセボ投与も許容可能な clinical equipoise にある VTE 患者のみで、申請者の説明にあるような、6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後「再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要」な VTE 患者に対して本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与した成績はない。また、「再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要」な VTE 患者には、現在実臨床ではワルファリンが標準的に投与されているものと考えますが、これらの患者において標準治療と本剤 2.5 mg 1 日 2 回を比較した臨床試験も実施されていない。以上より、日本人の「6 ヶ月以上の抗凝固療法を行った後、再発リスクのために抗凝固療法の継続が必要」な VTE 患者における本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与時の有効性及び安全性は不明であり、かつ具体的にどのような患者が減量規定の対象となるのかが不明であることから、2.5 mg 1 日 2 回投与に減量する規定を設定することはできない。出血リスクが高いと考えられる患者について減量規定（年齢 80 歳以上、体重 60 kg 未満、血清クレアチニンのうち 2 つ以上に該当する場合は、1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量）が設定された既承認効能・効果の非弁膜症性心房細動（以下、「NVAf」）とは異なり、確実な抗凝固効果を重視して敢えて減量規定を設定しない試験デザインで第Ⅲ相試験が実施されたこと、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験結果から減量が妥当である部分集団は示唆されていないとの主張が申請者によりなされていることも踏まえると、申請者の新たな用法・用量案も受け入れることはできないと判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、NVAf 患者では血漿中濃度

が上昇し出血リスクが増加するおそれがある集団に対して減量を規定したが、VTE 患者においても当該集団では血漿中濃度が上昇することや出血リスクが高いおそれがあることは同様であると考えられることから、VTE 患者であれば出血リスクが高い患者でも減量を行わないことが妥当であるのか疑問であるとの意見、日本人では外国人と比較し曝露量が高いこと、及び NVAF では減量投与が設定されていたことを考慮すると、安全性の観点からは減量の選択肢があってもよいのではないかとの意見等が出された。

機構は、以下のように説明した。まず、当該疾患領域では有効性を指標とした用量設定試験が実施困難であるため、推奨用量の妥当性は検証試験から説明するしかないと考えている。申請者は、NVAF とは異なり VTE の検証試験では減量規定を設けなかったが、VTE では、疾患の重篤性等を重視し、あえて減量規定を設けない用法・用量で検証試験を実施したことは選択可能な開発戦略であったと考える。また、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の成績では、全体集団及び NVAF で減量基準に該当する集団のいずれにおいても標準治療を上回る出血リスクは示唆されておらず、NVAF で減量基準に該当する患者においても減量せずに投与することは許容可能であると判断できる。ただし、NVAF の減量基準（高齢、低体重、腎機能障害）に該当する集団では、該当しない集団と比較すると出血リスクが増加する傾向が示されていることから、VTE においてもこれらの集団では出血リスクに注意を払う必要があり、添付文書上で注意喚起を行っている。また、上述のとおり、VTE 患者において 2.5 mg 1 日 2 回に減量しても標準治療に劣らない有効性が得られることを示すデータはないことから、2.5 mg 1 日 2 回を減量用量として承認することは困難である。以上の説明に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、VTE では 2.5 mg 1 日 2 回に減量することは推奨できないこと及びその理由、並びに本剤 5 mg 1 日 2 回投与による出血リスクに懸念がある場合には、本剤の減量以外の選択（本剤以外の治療選択肢を採用する等）を行う必要があることを医療現場に十分に周知するべきとの意見が出され、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、用法・用量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、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

3. 投与期間について

機構は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では再発リスク因子が可逆的な誘発性 VTE 患者（ガイドライン等で抗凝固療法の期間として 3 ヶ月が推奨されている患者）は除外されていたが、再発リスクがある期間の病態と必要な抗凝固療法は、非誘発性 VTE 及び再発リスク因子が不可逆な誘発性 VTE 患者と同様と判断でき、本剤の有効性も同様に期待できると判断した。また、国内外ともに 6 ヶ月間を超える抗凝固療法が必要と判断される VTE 患者を対象に、6 ヶ月を超えて本剤と既存の標準治療を比較した臨床試験は実施されておらず、また、日本人 VTE 患者では 6 ヶ月を超えて本剤を投与した経験自体がないものの、AMPLIFY 試験から AMPLIFY-EXT 試験にかけての本剤 5 mg 群の投与経験等を踏まえると、患者毎にリスク・ベネフィットを判断した上であれば 6 ヶ月を超えて抗凝固療法が必要な患者に本剤 5 mg 1 日 2 回の投与を継続することは可能であると判断した。さらに、標準治療と同様、症例毎に本剤投与によるリスク・ベネフィットを考慮して投与期間を決定し、漫然と投与しないこと、及び 6 ヶ月間を超える抗凝固療法が必要と判断される VTE 患者を対象とした国内

臨床試験が実施されていないことを、添付文書で注意喚起する必要があると判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。〔国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない〕」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

4. 有効性について

(1) AMPLIFY-J 試験の試験デザインについて

国内第Ⅲ相試験では対照薬が未分画ヘパリンからワルファリンに切り替えられる設定であり、いずれも凝固モニタリングによる用量調節が必要な薬剤であったこと等から Prospective Randomized Open Blind-Endpoint (PROBE) 法が採用されたが、バイアスの低減のための種々の方策がとられていたこと等から、当該試験の結果に基づいて本剤の有効性及び安全性について一定の評価を行うことは可能とした機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 本剤の有効性について

AMPLIFY-J 試験は実施可能性上の理由から症例数が制限されたものの、VTE の治療及び再発抑制効果について、標準治療に対する本剤の非劣性が検証された AMPLIFY 試験と AMPLIFY-J 試験での対照群と本剤群の有効性の関係について副次評価項目も含めて総合的に評価した結果、日本人における本剤の有効性は標準治療に劣らないことが推定できるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

5. 効能・効果について

機構は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験において対象とされた DVT 患者は急性症候性の近位部に血栓を有する患者に限定されていたものの、AMPLIFY 試験では遠位部 DVT よりも重篤な病態であることが多い近位部 DVT の患者において本剤の有効性が検証され、許容可能な安全性が期待できる成績が示されたことから、遠位部に血栓を有する DVT 患者についても本剤の投与対象に含めることは妥当と判断し、本剤の効能・効果は以下の申請時効能・効果のとおりとすることが妥当と判断した。

【効能・効果】

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

下大静脈（以下、「IVC」）フィルターを併用した患者は、AMPLIFY 試験では除外されていた一方、AMPLIFY-J 試験では組み入れられていた。AMPLIFY-J 試験では*当該患者において有効性及び安全性の結果に大きな問題は認められなかったものの、少数例での成績であったことから、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、当該患者における有効性及び安全性の情報が十分に得られていない旨注意喚起する必要があると判断した。一方、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では血栓摘除術及び血栓溶解剤投与を必要とする患者集団は除外されており、より出血リスクが高いそれら患者集団における本剤の有効性及び安全性は不明であることから、添付

* 薬事分科会上程時に訂正（訂正前：AMPLIFY 試験では）

文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、当該患者は本剤の投与対象とは判断できない旨注意喚起することが妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」において、IVCフィルターを併用した患者や血行動態が不安定となっている患者等のより重篤な病態の患者集団に関する注意喚起を追加するよう求め、申請者は以下のとおり注意喚起すると回答した。機構は、申請者の回答を了承した。

効能・効果に関連する使用上の注意

- ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。
- 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

6. 安全性について

(1) 出血リスクについて

機構は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験の成績は、対照群と比較して本剤群の出血リスクが高いことを示唆しておらず、本剤による出血リスクは許容可能と判断した。ただし、発症後の7日間は本剤 10 mg 1 日 2 回投与という高用量を投与する用法・用量については、日本人での検討が十分とまではいえないこと、実臨床では臨床試験で対象とされなかった多様な背景を有する患者に本剤が投与されると想定されることから、特に投与初期は出血リスクに注意するよう注意喚起する必要があると判断した。また、対照群と異なる本剤群特有のリスクは認められていないものの、出血リスクが高い傾向が認められた活動性悪性腫瘍を有する患者を「慎重投与」の対象とすることが適切と判断した。さらに、本剤投与時に注意すべき頭蓋内出血、消化管出血については添付文書で適切に注意喚起されていると判断した。以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、投与初期の出血リスクには注意する必要がある、製造販売後にも調査と情報提供を徹底する必要があるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において「特に深部静脈血栓塞栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期7日間の 10 mg 1 日 2 回投与中は、出血リスクに十分注意すること。」と注意喚起すること、「慎重投与」の項に「活動性悪性腫瘍の患者」を追記することを求め、申請者は適切に対応した。また、製造販売後調査において収集された（特に高用量投与時の）出血リスクに関する情報を適宜医療現場にフィードバックするよう求めた。申請者は、初期治療期（1 回 10 mg 1 日 2 回投与時）の安全性を早期に収集するため、調査開始時点から 11 ヶ月後の安全性定期報告時までまでに得られた 4 週時調査票の成績を用いて、中間評価を実施する旨説明し、機構はこれを了承した。

(2) 腎機能障害患者に対する投与について

機構は、中等度腎機能障害患者への投与について、AMPLIFY 試験では対照群を上回るリスクは示唆されていないとはいえ、本剤投与時の出血リスクが高まることが示されていること、AMPLIFY-J 試験では本剤が投与された中等度腎機能障害患者は 1 例のみであったこと等を踏まえ、当該患者

では、症例毎に治療上の有益性と危険性を判断した上で、本剤の投与の可否を判断する必要があると判断した。また、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では CL_{CR} 25 mL/min 未満の患者は除外されており、さらに、腎機能低下に伴って出血等のリスクが増大する可能性がある一方で、VTE の治療及び再発抑制では腎機能を考慮した減量ができないことを踏まえると、本効能においては重度腎機能障害 (CL_{CR} 30 mL/min 以下) のある患者を禁忌とせざるを得ないものと判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、臨床試験で除外されていた CL_{CR} 25 mL/min 以下の重度腎機能障害患者を禁忌とすることが妥当との意見、既承認効能である NVAf と禁忌の範囲を合わせることが望ましいとの意見等が出された。機構は、これらの意見に対し、NVAf と VTE では用法・用量や得られているデータ等が異なるため、今回は VTE に適切な禁忌の範囲を検討した上で、臨床的には重度の腎機能障害として 30 mL/min がカットオフ値として用いられることも考慮して判断した旨を説明した。この説明について、専門委員より、各効能で禁忌となる範囲及び禁忌となる範囲が各効能で異なる理由が適切に医療現場に情報提供されるようにする必要がありとの意見が出され、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、本効能において、重度腎機能障害 (CL_{CR} 30 mL/min 未満) のある患者を禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

(3) 抗血小板薬との併用について

機構は、AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験では、対照群と比較して本剤群で、抗血小板薬との併用時及び抗血小板薬 2 剤との併用時の出血リスクが高い結果は認められていないこと等から、現時点では、現行の添付文書の「重要な基本的注意」の項の抗血小板薬との併用に関する注意喚起を引き続き行うことは妥当と判断した。以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、出血リスクが増加することが明らかな抗血小板薬 2 剤との併用に関しては、抗血小板薬 1 剤との併用とは別に強調して注意喚起すべきとの意見等が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書において、抗血小板薬 2 剤との併用に関する注意喚起が強調されるように記載整備するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

(4) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用について

AMPLIFY 試験及び AMPLIFY-J 試験において、本剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下、「NSAIDs」）の併用時の出血リスクが非併用時より高かったこと等から、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、本剤と NSAIDs との併用時には出血リスクが増大するおそれがあること、本剤との併用の可否は治療上のリスクとベネフィットを考慮して慎重に判断する必要があることを注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に NSAIDs との併用に関する注意喚起を追記するよう求め、申請者は適切に対応した。

(5) CYP3A4 及び P-gp の両方を強力に阻害する薬剤との併用について

機構は、CYP3A4 及び P-gp の両方を強力に阻害する薬剤と本剤の併用について、既承認効能・効果と同様に、これら薬剤との併用時について、添付文書の「併用注意」の項において注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

7. 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II.2. (iii) <審査の概略>（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専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、臨床試験における日本人症例数や患者背景が限られていたことから、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 出血関連有害事象の発現率、事象の内訳、重症度、発現時の本剤の投与量、出血事象が発現した患者の背景因子
- ・ 有効性イベント（症候性 VTE）の発現状況、事象の内訳、重症度、発現時の本剤の投与量、有効性イベントが発現した患者の背景因子
- ・ 腎機能障害患者、高齢患者及び低体重患者並びに NVAF 患者の減量基準に該当する患者での安全性
- ・ 抗血小板薬、NSAIDs 併用患者での安全性
- ・ 6 ヶ月を超える 5 mg 1 日 2 回投与時の安全性及び有効性
- ・ 再発リスクが可逆的な誘発性 VTE 患者での安全性及び有効性
- ・ 肝機能障害、間質性肺疾患の発現状況
- ・ CYP3A4 及び P 糖蛋白の両方を強力に阻害する薬剤等との併用時の本剤の投与量、安全性及び有効性
- ・ 他の抗凝固薬との切替え時の安全性及び有効性
- ・ 本剤投与中の凝固パラメータの変動（最終服薬から採血までの時間と併せて）

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より表 14 に示す製造販売後調査の計画（案）が提出された。

表 14：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	長期使用実態下における安全性及び有効性プロファイルの把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	DVT 患者及び PE 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	1000 例
重点調査項目	出血
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 ・ 前治療（薬物療法/非薬物療法） ・ 本剤の投与状況 ・ 併用薬 ・ 有害事象（VTE 再発、出血）の発現状況

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 15 のとおり、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、並びに表 16 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が適切と判断し、申請者より、表 15 及び表 16 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 15：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
<ul style="list-style-type: none"> ・出血 ・抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用 ・間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝障害 ・CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝障害患者における安全性 ・腎障害患者における安全性 ・低体重患者における安全性 ・高齢患者における安全性 ・長期投与における安全性 ・他の抗凝固薬との切替え時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・除細動を実施する NVAF 患者に対する有効性 ・使用実態下の有効性 		

表 16：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
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び配布 ・患者向け資材の作成及び配布

III. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
29	36	1.5～2.5 の範囲にコントロールされ	1.5～2.5 の範囲をコントロールの目標とされ

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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（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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬に係る規定の不遵守）

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、エリキューズ錠 2.5 mg 及び同錠 5 mg について、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり整備して、承認して差し支えないと判断する。なお、今回追加する効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は既承認効能・効果等の残余期間（平成 32 年 12 月 24 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身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
(下線部追加)

[用法・用量] 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
通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。
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
通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。
(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。