

度のベースライン値は肝機能正常者に比べ中等度肝機能低下者で低い傾向にあったが、本薬投与により両群で、ともに増加傾向がみられた（投与後 24 時間それぞれ 2 及び 5%）。PT は中等度肝機能低下者に比べ肝機能正常者で有意な延長がみられたが、臨床上問題となるものではなかった。中等度肝機能低下者の血小板数のベースライン値（ $111.4 \times 10^9/L$ ）は肝機能正常者（ $246.3 \times 10^9/L$ ）に比べ低かったが、本薬投与による変動はみられなかった。なお、便潜血検査結果は両群ともに陰性であった。

## 6) 薬物相互作用

本薬の薬物相互作用については、ワルファリン、アスピリン、ピロキシカム、ジゴキシリン、遺伝子組み換え第 VIIa 因子、並びにブドウ糖液及びフロセミドとの相互作用について検討された。

### ① ワルファリンとの相互作用（海外 63108 試験）

欧米人健康成人男性 12 例を対象に、本薬単独、ワルファリン単独及び本薬とワルファリンの併用投与の 3 期クロスオーバー法（休薬期間：2 週間）により、薬物相互作用が検討された。本薬 4mg 又は本薬のプラセボを 1 日 1 回 5 日間皮下投与し、投与第 4 日及び第 5 日にワルファリン又はワルファリンのプラセボを経口投与した時、本薬の薬物動態パラメータ（ $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{max}$  及び AUC）は、本薬単独及びワルファリン併用投与時で同程度であり、ワルファリン併用による本薬の薬物動態への影響は認められなかった。血液凝固に対する影響について、ワルファリン単独及び本薬とワルファリンの併用投与時の PT は同程度で、本薬単独、ワルファリン単独及び本薬とワルファリンの併用投与時の APTT の延長も、それぞれベースライン値に対し平均 3.10、3.24 及び 4.96 秒であり、有意差は認められなかった。本薬単独投与時に第 VII 因子及び第 VIIa 因子への影響は認められなかったが、ワルファリン単独及び本薬とワルファリンの併用投与時には、有意に減少した。プロトロンビンフラグメント 1+2（以下、 $F_{1+2}$ ）又は出血時間への影響はいずれの投与群でも認められなかった。

### ② アスピリンとの相互作用（海外 INT2767 試験）

欧米人健康成人男性 16 例を対象に、アスピリン 975mg を単回投与後 8 日間休薬し、本薬 10mg を 1 日 1 回 8 日間皮下投与し、アスピリン 975mg 又はプラセボを第 4 日に単回経口投与する 2 期クロスオーバー法（休薬期間：8 日間）により、薬物相互作用が検討された。投与 4 及び 8 日後の薬物動態パラメータ（ $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、AUC 及び最低血漿中濃度（以下、 $C_{min}$ ））は、本薬単独及び本薬とアスピリンの併用投与時で同程度であり、アスピリン併用による薬物動態への影響は認められなかった。アスピリン単独及び本薬とアスピリンの併用投与後 2 及び 8 時間の出血時間は、投与前と比べ有意に延長したが、本薬の単独投与では延長せず、出血時間の延長はアスピリンの薬理作用によると考えられた。本薬単独及び本薬とアスピリン併用群の PT 比に顕著な差は認められなかった。アラキドン酸又はコラーゲン誘発による血小板凝集はアスピリンにより阻害されるが、アスピリン単独及び本薬とアスピリンの併用投与で血小板凝集阻害に差は認められず、アスピリンの血小板凝集阻害作用に対して本薬は影響を及ぼさないと考えられた。また、ADP 誘発による血小板凝集能への影響は、本薬単独、アスピリン単独及び本薬とアスピリンの併用のいずれにおいても差は認められなかった。

### ③ 遺伝子組換え第VIIa因子（以下、rVIIa）との相互作用（海外 63128 試験）

欧米人健康成人男性 16 例を対象に、本薬 10mg 単回皮下投与、rVIIa 90 $\mu$ g/kg 単回静脈内投与、及び本薬と rVIIa を併用投与する並行群間試験により薬物相互作用が検討された。本薬と rVIIa 併用投与は、本薬の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{max}$ 、AUC、平均滞留時間、CL 及び Vd) に影響を及ぼさず、第VIIa 因子の薬物動態パラメータでは  $C_{max}$  のみが 33%低下した。本薬の単独投与に比べ本薬と rVIIa の併用投与により  $F_{1+2}$  は 34%増加し、TAT は 60%増加したが、これはトロンビン生成に対する rVIIa の促進作用によると考えられた。また、本薬単独投与では投与前に比べ PT 及び APTT の延長がみられたが、rVIIa の併用投与により有意に短縮した。採取した血液に TF を添加した時の *ex vivo* トロンビン生成能は、本薬単独投与により低下したが、その後 rVIIa を併用投与することにより有意に改善した。一方、rVIIa を併用しない場合には 8 時間以上にわたりトロンビン生成を阻害し続けた。また、rVIIa の作用は本薬併用投与による影響を受けなかった。

### ④ その他

ピロキシカム、ジゴキシン、並びにブドウ糖液及びフロセミドとの併用投与について検討されたが、いずれも本薬との薬物相互作用はないと考えられた。

## (4) 患者における薬物動態/薬力学

### 1) 待機的股関節全置換術（以下、THR）施行患者を対象とした用量反応性試験（海外 DRI2643 試験）

欧米の THR 施行患者に VTE 予防のため本薬 0.75、1.5、3.0、6.0 及び 8.0mg を 1 日 1 回 5~10 日間反復皮下投与した時、定常状態（第 4 日、第 5 日又は最終投与日）における血漿中本薬濃度は、それぞれ定量下限 (0.042mg/L) 未満→0.085 (投与前→投与 1~3 時間後、以下同様)、0.057→0.2、0.112→0.395、0.228→0.695 及び 0.331→0.82mg/L であり、用量の増加に伴い上昇した。

本薬を投与した 610 例の患者から得られた 2,865 点の血漿中本薬濃度データについて、母集団薬物動態解析を実施した結果、2-コンパートメントモデルが最も適切であり、共変量として性別（男性 327 例、女性 283 例）、年齢 (64.7 $\pm$ 11.9 歳)、体重 (80.7 $\pm$ 17.6kg)、身長 (169.7 $\pm$ 10.6cm) 及び投与量について検討した結果、体重が CL/F の共変量であった ( $CL/F=0.0043\times$ 体重+0.1152)。最終モデルから得られた母集団 CL/F は 0.462L/hr (変動係数 28%、以下同様)、Vd/F は 5.34L (18%)、輸送速度係数  $k_{12}$  は 0.085hr<sup>-1</sup> (73%)、 $k_{21}$  は 0.201hr<sup>-1</sup> (66%)、吸収速度定数  $k_a$  は 0.680hr<sup>-1</sup> (39%) であり、個体内変動は 19.5%であった。最終モデルを用いて算出した本薬 3.0mg 投与時の定常状態における  $C_{max}$  (以下、 $C_{maxSS}$ ) 及び  $C_{min}$  (以下、 $C_{minSS}$ ) は 0.425 $\pm$ 0.101 及び 0.122 $\pm$ 0.065mg/L、AUC は 5.93 $\pm$ 1.87mg $\cdot$ h/L であった。

本薬の各投与量において VTE (DVT 又は肺血栓塞栓症 (以下、PE)) と診断された症例数は少なく、本薬の曝露量 (AUC、 $C_{maxSS}$  及び  $C_{minSS}$ ) と VTE 発現との関係は認められなかった。

### 2) THR 施行患者を対象とした第III相試験（海外 63118 試験）

欧米の THR 施行患者に VTE 予防のため本薬 2.5mg を 1 日 1 回 5~9 日間反復皮下投与し

た時、最終投与日の投与1～3時間後の血漿中本薬濃度（742例）は $0.429\pm 0.153\text{mg/L}$ であった。最終投与日の投与1～3時間後の血漿中本薬濃度と Major bleeding 又は VTE の発現に関連性は認められなかった。

### 3) THR 施行患者を対象とした第Ⅲ相試験（海外 EFC2442 試験）

欧米の THR 施行患者に VTE 予防のため本薬 2.5mg を 1 日 1 回 5～9 日間反復皮下投与した時、第 4 日の投与前（59 例）、投与 1～3 時間後（65 例）、投与 4～6 時間後（58 例）及び投与 8～12 時間後（59 例）の血漿中本薬濃度は、0.111、0.317、0.302 及び  $0.219\text{mg/L}$  であった。

本薬を投与した 65 例の患者から得られた 359 点の血漿中本薬濃度データについて、母集団薬物動態解析を実施した結果、2-コンパートメントモデルが最も適切であり、最終モデルから得られた母集団 CL/F は  $0.435\text{L/hr}$ （33%）、Vd/F は  $4.08\text{L}$ （19%）、輸送速度係数  $k_{12}$  は  $0.181\text{hr}^{-1}$ （30%）、 $k_{21}$  は  $0.0758\text{hr}^{-1}$ （87%）、吸収速度定数  $k_a$  は  $0.457\text{hr}^{-1}$ （44%）であり、個体内変動は 8.16%であった。なお、性別（男性 33 例、女性 32 例）、年齢（ $66.2\pm 12.5$  歳）、体重（ $81.2\pm 18.2\text{kg}$ ）、身長（ $168.2\pm 10.1\text{cm}$ ）及び  $\text{CL}_{\text{cr}}$ （ $89.3\pm 34.1\text{mL/min}$ ）はいずれも共変量ではなかった。最終モデルを用いて算出した本薬 2.5mg 投与時の  $\text{C}_{\text{maxSS}}$  は  $0.390\pm 0.119\text{mg/L}$ 、AUC は  $5.71\pm 2.46\text{mg}\cdot\text{h/L}$  であった。本薬の曝露量（AUC 又は  $\text{C}_{\text{maxSS}}$ ）と VTE 発現との関係性は認められなかった。また、血漿中本薬濃度が測定された症例において Major bleeding は発現しなかった。

### 4) 股関節骨折手術患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC2698 試験）

欧米の股関節骨折手術施行患者に VTE 予防のため本薬 2.5mg を 1 日 1 回 5～9 日間反復皮下投与した時、第 4 日の投与前（109 例）、投与 1～3 時間後（97 例）、投与 4～6 時間後（96 例）及び投与 8～12 時間後（101 例）の血漿中本薬濃度は、0.184、0.473、0.426 及び  $0.312\text{mg/L}$  であった。

本薬を投与した 141 例の患者から得られた 740 点の血漿中本薬濃度について、母集団薬物動態解析を実施した結果、2-コンパートメントモデルが最も適切であり、最終モデルから得られた母集団 CL/F は  $0.310\text{L/hr}$ （41%）、Vd/F は  $3.86\text{L}$ （20%）、輸送速度係数  $k_{12}$  は  $0.1421\text{hr}^{-1}$ （42%）、 $k_{21}$  は  $0.1068\text{hr}^{-1}$ （79%）、吸収速度定数  $k_a$  は  $0.5767\text{hr}^{-1}$ （40%）であり、個体内変動は 14.0%であった。なお、性別（男性 35 例、女性 106 例）、年齢（ $76.1\pm 12.0$  歳）、体重（ $65.7\pm 13.1\text{kg}$ ）、身長（ $166\pm 9\text{cm}$ ）及び  $\text{CL}_{\text{cr}}$ （ $61.3\pm 25.7\text{mL/min}$ ）はいずれも共変量ではなかった。最終モデルを用いて算出した本薬 2.5mg 投与時の定常状態における  $\text{C}_{\text{max}}$  は  $0.500\pm 0.161\text{mg/L}$ 、AUC は  $7.58\pm 3.19\text{mg}\cdot\text{h/L}$  であった。本薬の曝露量（AUC 又は  $\text{C}_{\text{maxSS}}$ ）と Major bleeding 又は VTE 発現に明らかな関係は認められなかった。

## <審査の概要>

### (1) 腎機能低下患者への投与について

申請者は、対象疾患の患者集団における薬物動態に関し、腎機能低下の影響を以下のように説明した。欧米の THR 又は股関節骨折手術施行患者を対象とした VTE 予防試験（DRI2643、EFC2442、EFC2698 試験）について、腎機能を  $\text{CL}_{\text{cr}}$  により 3 段階（中等度低下： $50\text{mL/min}$  未

満、軽度低下：50～80mL/min、正常：80mL/min 超）に分けて母集団薬物動態解析を実施した結果、軽度及び中等度腎機能低下者の CL/F は腎機能正常者に比べ約 20～28%及び約 37～57% 低下した。なお、DRI2643 試験では血清クレアチニンが 1.6mg/dL より高い患者、EFC2442 及び EFC2698 試験では 2.0mg/dL より高い患者は除外された。一方、欧米人の VTE 予防試験（63118、EFC2442 及び EFC2698 試験）では、2.5mg 皮下投与時の本薬の  $C_{maxSS}$  は、腎機能の低下に伴い増加する傾向がみられたが、ばらつきが大きく、出血性有害事象と  $C_{maxSS}$  に明らかな関係は認められなかった。また、Major bleeding が発現した患者の割合は、腎機能の低下に伴いやや増加する傾向がみられた ( $CL_{cr} < 30\text{mL/min}$  : 4.8%、 $30 \leq CL_{cr} < 50\text{mL/min}$  : 3.8%、 $50 \leq CL_{cr} < 80\text{mL/min}$  : 2.4%、 $CL_{cr} \geq 80\text{mL/min}$  : 1.6%)。しかしながら、本薬の血漿中濃度と安全性（出血性有害事象）及び有効性（VTE 発現の有無）の間に明らかな関係は認められなかったことから、中等度腎機能低下者（ $30 \leq CL_{cr} < 50\text{mL/min}$ ）において用法・用量を調整する必要はないと考えられた。一方、重度腎機能低下者（ $CL_{cr} < 30\text{mL/min}$ ）については、使用経験が少なく、本薬の血漿中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあることから投与しないことが望ましいとした。

機構は、 $CL_{cr}$  が 30mL/min 未満の腎障害患者を禁忌としなくても、当該患者の安全性が担保されると考えた根拠を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。重度の腎障害を有する患者においても VTE 予防の必要性は高いと考えられ、 $CL_{cr}$  値が 30mL/min 未満の患者への本薬投与を一律に禁忌とすることは、VTE の発現リスクが高い患者が予防措置を受ける機会をなくすことになると考えられた。そこで、腎障害患者における薬物動態シミュレーションから、重度腎障害患者に対する用法・用量は 2.5mg 隔日投与が適当であると考え、20 年 月に欧州で一部変更承認申請を行ったが、審査過程において、推奨用量の変更を承認することは困難であり、 $CL_{cr}$  値が 20mL/min 未満の患者には、本薬を投与しないこととし、 $CL_{cr}$  値が 20～50mL/min の患者には、本薬の用量を 1.5mg とする旨の見解が示された。そのため、20 年 月に当該申請を取り下げるとともに、本薬 1.5mg 製剤開発の検討が開始された。欧州での決定を受け、本邦では、 $CL_{cr}$  値が 20mL/min 未満の重度の腎障害のある日本人患者での使用経験がないことから、これを禁忌とし、また、 $CL_{cr}$  値が 20mL/min 以上の腎障害患者については、推奨用量を 1.5mg に変更する。

機構は、 $CL_{cr}$  値 20～50mL/min の患者に本薬 1.5mg を 1 日 1 回投与する場合と 2.5mg を 2 日に 1 回投与する場合の血漿中濃度推移と本薬の有効性及び安全性の関係について説明した上で、腎機能低下患者に対する用量調節について、投与間隔を延ばすのではなく、用量を減量することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。腎機能低下患者における用量調節の検討にあたり、皮下投与で検討した海外臨床試験（DRI2643、EFC2442、EFC2698 試験）に参加した下肢整形外科手術施行患者 756 例 ( $CL_{cr}$  : 23.5～231.5mL/min) の血漿中濃度 (3,413 点) を用いて母集団薬物動態モデルを構築し、 $CL_{cr}$  20～30mL/min の患者における血漿中濃度推移のシミュレーションを実施した。その結果、2.5mg 隔日投与は 1.5mg 1 日 1 回投与に比べ、 $C_{max}$  が高く、また、投与間隔が長いことから  $C_{min}$ （投与 24 又は 48 時間後の血漿中本薬濃度）は低くなり、 $C_{max}/C_{min}$  の比は、2.5mg 隔日投与に比べ 1.5mg 1 日 1 回投与の方が小さくなった。また、2.5mg 隔日投与は、1.5mg 1 日 1 回投与に比べ反復投与による蓄積が少ないことが示唆された。63107 試験における  $CL_{cr}$  10～30mL/min の被験者の  $t_{1/2}$  が 71.5 時間であったことから、 $t_{1/2}$  の 5 倍である投与後約 15 日には定常状態に到達すると予測され、投与後 27～28 日の血漿中本薬濃度推移のシミュレーシ

ョンの比較からも 1.5mg 1 日 1 回投与の方が  $C_{max}$  は低く、 $C_{max}/C_{min}$  の比は小さくなると考えられたが、両投与方法による血漿中本薬濃度推移に大きな差は認められず、これらの投与方法の違いが本薬の安全性及び有効性に影響するものではないと推察される。したがって、 $CL_{cr}$  20～50mL/min の患者において、本薬 2.5mg の隔日投与及び 1.5mg の 1 日 1 回投与の違いが本薬の安全性及び有効性に影響しないと推察される。しかしながら、本薬 2.5mg の隔日投与は海外においても推奨用量として承認されておらず、国内外の臨床試験でも検討されていないこと、投与間隔で調節するよりも投与間隔を変えずに用量で調節する方がコンプライアンスにも望ましいと考えられることから、本邦においても腎障害患者に対し 2.5mg 隔日投与ではなく 1.5mg 1 日 1 回を推奨用量とすることが妥当と考える。

機構は、 $CL_{cr}$  値が 20mL/min 未満の重度の腎機能障害患者に対する本薬の投与を禁忌とすることは妥当と考える。また、申請者が示した  $CL_{cr}$  20～30mL/min の患者におけるシミュレーションの根拠となった母集団薬物動態モデルは  $CL_{cr}$  の影響が考慮されており、予測された  $CL/F$  が 63107 試験において算出された各腎機能における  $CL/F$  と同程度であったこと、及び腎機能が重度に低下した患者においても定常状態に到達すると考えられる 27 日後では、両投与法の  $C_{max}/C_{min}$  の比の差が小さく、血中濃度推移も大きな差が認められないが、投与 1 日目では 2.5 mg 隔日投与と 1.5mg 1 日 1 回投与で  $C_{max}/C_{min}$  の比は異なっており、シミュレーションが妥当と判断できることから、機構は、 $CL_{cr}$  値 20～50mL/min の患者に本薬 1.5mg 1 日 1 回投与することは、薬物動態の面からは、ある程度妥当と考える。腎機能低下患者に対する用法・用量については、専門協議での議論を踏まえ更に検討したい（「4 (ii) <審査の概要> (5) 2) 腎障害患者に対する影響」参照）。

## (2) 体重の影響

申請者は、本薬の薬物動態に対する体重の影響について以下のように説明した。本薬の薬物動態特性から体重は薬物動態に対する影響因子の一つと考えられたが、母集団薬物動態解析の結果、DRI2463 試験でのみ体重が  $CL/F$  に有意な影響を及ぼす共変量であり、他の試験では示されなかった。その影響の程度を  $CL/F$  の平均値 (0.462L/hr) からの変化率 (%) で表すと、体重 10kg の増加に対し  $CL/F$  の増加は 9.3%であった。また、各試験について体重別 (<50kg、50～100kg、>100kg) に背景因子及び薬物動態パラメータを比較したところ、体重の増加に伴う  $CL/F$  の増加がみられた。なお、欧米では VTE (DVT 又は PE) の予防投与において体重による用法・用量の調整は行われていない。

機構は、米国では体重 50kg 未満の患者は投与禁忌とされ、欧州では体重 50kg 未満の患者で本薬の  $CL/F$  が低下する旨の具体的な注意喚起がなされていること、及び日本人では体重 50kg 未満の患者が多く存在することを踏まえ、体重 40～120kg まで 10kg 毎の各体重における薬物動態パラメータを比較検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。体重増加に伴い、 $CL_{cr}$  及び  $CL/F$  の増加が認められたが、 $t_{1/2\beta}$  及び  $Vd_{ss}/F$  に変化は認められなかった。また、いずれも 50kg 毎の体重別で示した成績と同様であった。なお、 $CL_{cr}$  は Cockcroft and Gault の式 ( $CL_{cr}=[(140-\text{年齢})\times\text{体重(kg)}]/[72\times\text{血清クレアチニン(mg/dL)}]$ ) で算出したために、体重に比例して増加したと考えられる。

機構は、海外では DRI2643 試験において本薬の  $CL/F$  は体重の減少に伴い低下していること、EFC2442 試験では体重 47.7kg の 1 例を除いたすべて患者の体重が 50kg を超えており、体重 50kg

未満と 50kg 以上の比較はできないこと、EFC2698 試験では、体重 50kg 以下の患者の CL/F が体重 50～80kg の患者に比べて低い傾向が認められること、及び国内臨床試験では体重 50kg 未満を含む患者の血中濃度は測定されていないことから、50kg 未満で減量投与が必要である可能性は否定できないと考える。一方、国内臨床試験において 50kg 未満の症例数は限られているものの、本薬の有効性及び安全性に対する懸念を示唆する成績は認められておらず、低体重患者における本剤の減量投与の必要性及び注意喚起等については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい（「4 (ii) <審査の概要> (5) 3) 低体重患者における投与」参照）。

### (3) 年齢の影響

機構は、患者を対象とした EFC2698 試験において、本薬の CL/F が加齢に伴い低くなる傾向が見られるのに対して、国内臨床試験では健康成人及び健康高齢者における本薬の薬物動態は類似していることから、患者と健康被験者間で本薬の薬物動態に差異がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。股関節骨折手術施行患者を対象とした EFC2698 試験では、母集団薬物動態解析の結果、65 歳未満に比べ 75 歳超の高齢者で CL/F が低くなっていることから、加齢に伴う腎機能の低下が影響していると考察した。一方、健康な日本人を対象とした若年者（21～23 歳）と高齢者（69～79 歳）の薬物動態の比較（TDU4089 及び TDU4289 試験）では、本薬 2.5mg を皮下投与した時の薬物動態が CL/F を含め類似していること、欧米人の THR 又は股関節骨折手術施行患者の母集団薬物動態解析の結果、いずれの試験においても年齢が有意な共変量とならなかったことから、本薬 2.5mg の皮下投与時の薬物動態は年齢にかかわらず類似していると考えられる。欧米人患者及び健康成人、並びに日本人健康成人の CL/F を比較すると、欧米人健康成人と日本人健康成人における CL/F は類似しており、欧米人の健康成人と患者の CL/F も類似している。また、本薬の対象は整形外科手術施行患者であり、主に薬物動態に影響を及ぼす疾患の少ない高齢者が対象となることから、日本人の患者でも健康被験者と同様の薬物動態を示すと推察される。

機構は、EFC2698 試験の  $CL_{cr}$  は患者の年齢、体重及び性別から Cockcroft and Gault の式を用いて推定された値であるため、年齢と  $CL_{cr}$  は相関するのに対し、TDU4289 試験における  $CL_{cr}$  は 24 時間法で測定され、高齢被験者の腎機能がほぼ正常であったことも一因として考えられ、EFC2698 試験における加齢に伴う本薬の CL/F の低下は、加齢に伴う腎機能の低下に起因するとの申請者の説明は十分なものではないと考える。しかしながら、高齢による生理機能の低下から腎機能が低下した場合は、本薬の CL/F は低下すると考えられ、高齢者に関する情報提供及び注意喚起については、専門協議における議論も踏まえ、更に検討したい。

### (4) 生物学的同等性試験について

機構は、国内第Ⅲ相試験（AR3106335 試験）で使用した 2.5mg 製剤（8.3mg/mL）と市販製剤（5mg/mL）の生物学的同等性及び海外データで生物学的同等性を評価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、以下のように回答した。本薬は水に溶けやすく、添加剤として塩化ナトリウム（等張化剤）及び pH 調整剤（塩酸及び水酸化ナトリウム）のみを含有する等張の水溶液製剤であり、製剤処方はいずれの濃度も類似している。本剤の投与経路である皮下投与時の F は約 100% と静脈内投与時と同程度の吸収が認められており、また、未変化体の尿中排泄率も静脈内投与

時及び皮下投与時で類似していることから (81 及び 89%)、本剤皮下投与時の薬物動態は静脈内投与時とほぼ同様と考えられる。なお、本薬 5mg/mL 注射剤 (0.5mL) と 10mg/mL 注射剤 (0.25mL) は生物学的同等性が示されており、製剤濃度及び投与容量の違いが本剤の薬物動態に与える影響は少ないことが推察される。また、日本人と欧米人における本薬の薬物動態は、人種にかかわらず類似していることが確認されていることから、日本人でも欧米人と同様に製剤濃度 5~10mg/mL 及び投与容量 0.25~0.5mL の範囲において、製剤濃度及び投与容量の違いが本薬の薬物動態に与える影響は少ないと考えられる。以上から、6mg/mL 及び 8.3mg/mL 注射剤は、市販予定の 5mg/mL 注射剤及び国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で使用した製剤の 10mg/mL 注射剤と生物学的に同等であると推察される。

機構は、以上の回答を了承した。

## (ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人での薬物動態に関する国内臨床試験 4 試験、特殊患者集団での薬物動態に関する海外臨床試験 1 試験、生物学的同等性に関する海外臨床試験 1 試験、薬物相互作用に関する海外臨床試験 6 試験、下肢整形外科手術患者を対象とした国内臨床試験 4 試験が提出された。また、参考資料として、健康成人での薬物動態に関する国内臨床試験 2 試験、海外臨床試験 2 試験、特殊患者集団での薬物動態に関する海外臨床試験 2 試験、下肢整形外科手術患者を対象とした用量反応関係を示す海外臨床試験 4 試験、効能・効果を裏付ける海外臨床試験 5 試験の成績が提出された。(薬物動態については「4. (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」参照)

### (1) 国内第Ⅰ相試験

#### 1) 単回静脈内投与試験 (TDU3085 試験) 実施期間 19■■年■■月~19■■年■■月

日本人健康成人男性 40 例 (年齢の組み入れ基準: 20~55 歳) に、本薬 2、4、8、12、16mg (各 6 例) 又はプラセボ (各ステップ 2 例) を静脈内投与するプラセボ対照二重盲検用量漸増並行群間比較試験で、本薬の安全性及び薬物動態が検討された。有害事象は本薬群 5 例、プラセボ群 1 例報告され、16mg 群の 1 例 (出血時間測定のための切創部位からの再出血) 及び 12mg 群の 2 例 (APTT 延長) は本薬との関連性ありと判断され、4mg 群の 1 例 (外傷後の皮膚剥脱)、2mg 群の 1 例 (APTT 延長及びフィブリノゲン減少)、プラセボ群の 1 例 (膿尿) は本薬との関連性が否定された。なお、いずれの有害事象も消失した。

#### 2) 単回投与試験 (TDU4089 試験) 実施期間 19■■年■■月~20■■年■■月

日本人若年健康男性 18 例 (年齢の組み入れ基準: 20~35 歳) に、本薬 0.75、2.5 及び 8mg (各 6 例) を前腹壁に皮下投与する非盲検用量漸増試験、及び本薬 2.5mg の単回皮下投与と 2 時間静脈内点滴投与の 2 期クロスオーバー試験 (投与間隔は 10 日間) で、本薬の安全性と薬物動態が検討された。有害事象は 12 例報告されたが、すべて血液凝固パラメータの異常であり、その内訳は、0.75mg 皮下投与群 2 例 (APTT 延長 1 例、ATⅢ活性減少 1 例)、2.5mg 皮下投与群 2 例 (APTT 延長 1 例、ATⅢ活性減少及び ATⅢ抗原増加 1 例)、2.5mg 静脈内投与群 3 例 (APTT 延長 3 例で、1 例は 2.5mg 皮下投与群の APTT 延長と同一症例)、及び 8mg 皮下投与群 6 例 (APTT 延長及び PT 延長 3 例、APTT 延長 1 例、PT 延長 2 例) であった (クロスオーバー試験における重複カウントを含む)。いずれの有害事象も治験責任医師により

軽度と判定され、完全に消失した。APTT 延長、PT 延長及びATⅢ活性減少は治験薬との関連性ありと判断され、ATⅢ抗原増加は、治験薬との関連性は多分なしと判断された。

### 3) 高齢者における単回投与試験 (TDU4289 試験) 実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月

日本人健康高齢男性 6 例 (年齢の組み入れ基準: 65～85 歳) を対象に本薬 2.5mg の非盲検単回皮下投与試験で、本薬の安全性と薬物動態が検討された。有害事象として APTT 延長 1 例及び切創による蜂巣炎 (右足親指) 1 例が報告され、いずれも回復した。前者は本薬との関連性あり、後者は本薬との関連性なしと判断された。血液凝固系パラメータは、有害事象として報告された上記の APTT 延長例以外に、基準値を外れる値はみられなかった。

### 4) 高齢者における反復投与試験 (PKM5053 試験) 実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月

日本人健康高齢者 24 例 (男性 12 例、女性 12 例、組み入れ基準: 年齢 65～85 歳、 $CL_{cr}$  が 50mL/min 以上) を対象に、本薬 0.75、1.5、2.5 及び 3.0mg (各 6 例) が 1 日 1 回 7 日間皮下投与され、安全性及び薬物動態が検討された。有害事象は 0.75mg 群及び 2.5mg 群でみられた水様便の計 2 例で、いずれも本薬との関連性ありと判断されたが、症状は消失した。臨床検査値に臨床上問題となる異常値はみられなかった。

## (2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

### 1) 膝関節全置換術 (以下、TKR) 後試験 (DRI4757 試験) 実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月

本薬皮下投与によるTKR後のVTE (DVT又はPE) の予防に対する有効性の用量反応関係を検討する目的で、20歳以上のTKR施行患者あるいは過去に全置換された人工膝関節の再置換術施行患者465例 (目標症例数425例) を対象に、本薬0.75、1.5、2.5、3.0mg又はプラセボを1日1回皮下投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主な除外基準は、重篤な肝機能障害のある患者、重篤な腎機能障害 (血清クレアチニン $>2.0$ mg/dL) のある患者、体重40kg未満の患者等であった。手術前14日以内のスクリーニング期間の後、治験薬の初回投与は術創縫合後 $24\pm 2$ 時間 (ただし、午前11時以前) に行い、それ以降は午前9時 $\pm 2$ 時間 (ただし、初回投与時から12時間以上間隔を空ける) に投与することとされた。治験薬投与期間は10～14日間、静脈造影は最終投与後2日以内 (手術後10～16日) に実施することと規定され、治験薬投与開始から静脈造影実施までが処置期間とされた。追跡観察日が手術後 $21\pm 2$ 日設けられた。ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、抗トロンビン剤、ワルファリン、血栓溶解薬及びデキストラン製剤は併用禁止とされた。非薬物療法では、弾性ストッキング、弾性包帯及び下肢挙上は併用可能とされたが、間欠的空気圧迫法 (以下、IPC) は手術から処置期間終了又は治験薬投与終了24時間後のいずれか遅い日まで、持続硬膜外麻酔及び持続脊椎麻酔 (くも膜下腔内又は硬膜外腔内カテーテルの留置) は治験薬投与2時間前から処置期間終了まで、それぞれ併用禁止とされた。

同意取得例は 465 例であり、治験薬が割り付けられた患者数は 432 例 (プラセボ群: 87 例、本薬 0.75mg 群: 86 例、1.5mg 群: 87 例、2.5mg 群: 86 例、3.0mg 群: 86 例) であった。治験薬が投与されなかった 6 例 (除外基準の抵触: 2 例、同意の撤回、治験責任 (分担) 医師の判断、併用禁止薬の投与及びその他: 各 1 例) を除いた、治験薬が少なくとも 1 回投与さ

れた 426 例（プラセボ群：87 例、本薬 0.75mg 群：86 例、1.5mg 群：85 例、2.5mg 群：84 例、3.0mg 群：84 例）が安全性の評価対象とされた。426 例のうち 49 例（有効性評価（静脈造影）が未実施：30 例、有効性評価が不能：19 例）を除外した 377 例（プラセボ群：75 例、本薬 0.75mg 群：79 例、1.5mg 群：75 例、2.5mg 群：74 例、3.0mg 群：74 例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、「有効性評価（静脈造影）が未実施」の主な理由は、同意の撤回及び有害事象に関係するものであり、静脈造影が実施されたが、評価に必要なすべての深部静脈が撮影されていないか画像が不鮮明な症例は「有効性評価不能」とされた。

有効性の主要評価項目である VTE (DVT 又は PE) の発現頻度は、プラセボ群、本薬 0.75mg、1.5mg、2.5mg 及び 3.0mg 群でそれぞれ 65.3% (49/75 例)、34.2% (27/79 例)、21.3% (16/75 例)、16.2% (12/74 例) 及び 9.5% (7/74 例)（以下同順）であり、有意な用量反応性が認められ ( $p < 0.0001$ 、Cochran-Armitage の傾向性検定)、また、ステップダウン法によりプラセボ群との対比較を行ったところ、すべての本薬群の VTE 発現頻度がプラセボ群より有意に低かった (3.0mg 群： $p < 0.0001$ 、2.5mg 群： $p < 0.0001$ 、1.5mg 群： $p < 0.0001$ 、0.75mg 群： $p = 0.0002$ 、Fisher の直接確率計算)。本試験中に非致死性又は致死性 PE の発現は認められなかったため、VTE はすべて DVT によるものであった。副次評価項目である近位 DVT の発現頻度は、14.3% (11/77 例)、2.5% (2/81 例)、1.3% (1/75 例)、0.0% (0/75 例) 及び 0.0% (0/75 例) であり、遠位 DVT のみの発現頻度は、56.0% (42/75 例)、32.9% (26/79 例)、19.7% (15/76 例)、16.0% (12/75 例) 及び 9.5% (7/74 例) であった。

安全性に関し、出血性有害事象について、「Major bleeding」は、致死性の出血、後腹膜出血、頭蓋内出血、重要部位（眼球、副腎、心膜、脊椎等）の出血、再手術を要する術創部位の出血/血腫、発現後 48 時間以内に測定した Hb 値が出血発現前の値に比較して 2g/dL 以上の減少を伴う出血、発現後 48 時間以内に 900mL 以上全血ないし 900mL 以上の全血に由来する赤血球の輸血を要する出血、及び Bleeding Index（出血発現後 48 時間以内に行われた輸血量（単位数）+ 出血発現前の Hb 値 (g/dL) - 出血発現後 48 時間以内の Hb 値 (g/dL)）が 2 以上の出血のいずれかに該当する臨床的に明らかに異常と考えられる出血と規定された。また、「Minor bleeding」は、Major bleeding の定義に該当せず、予期されない臨床的に明らかな出血とされた。安全性解析対象 426 例における処置期間中の Major bleeding の発現率は、プラセボ群、本薬 0.75mg、1.5mg、2.5mg 及び 3.0mg 群でそれぞれ 1.1% (1/87 例)、0.0% (0/86 例)、0.0% (0/85 例)、1.2% (1/84 例) 及び 1.2% (1/84 例)（以下同順）であり、プラセボ群の 1 例は胃潰瘍に伴う消化管出血、本薬群の 2 例は術創部位の出血であった。Minor bleeding の発現率は、3.4% (3/87 例)、0.0% (0/86 例)、5.9% (5/85 例)、2.4% (2/84 例) 及び 3.6% (3/84 例) であり、出血部位は、プラセボ群では術創部位 2 例、その他（貧血のみで明らかな出血部位は確認されず）1 例、本薬群では術創部位 4 例、術創部位及び硬膜外カテーテル挿入部位 1 例、その他 5 例であった。全出血性有害事象の発現率は、4.6% (4/87 例)、0.0% (0/86 例)、5.9% (5/85 例)、3.6% (3/84 例) 及び 4.8% (4/84 例) であった。

処置期間中の有害事象の発現率は、74.7% (65/87 例)、70.9% (61/86 例)、78.8% (67/85 例)、81.0% (68/84 例) 及び 72.6% (61/84 例) であった。本薬のいずれかの投与量群で 5.0% 以上に出現した有害事象は、貧血、肝機能異常、不眠症、便秘、術後出血、血小板血症、出血、背部痛、発熱、術後痛、上気道感染、紅斑性皮疹、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、 $\gamma$ -GTP）増加、C-反応性蛋白陽性、下痢、筋痛、頭痛及び胸痛であった。

重篤な有害事象は2例に発現し、本薬 3.0mg 群の1例は、治験薬の投与開始8日後に術創部位に発現した皮膚壊死で、治験担当医師によって治験薬に関連するものではないと判断され、プラセボ群の1例は、治験薬の投与開始2日後に発現した胃腸出血と胃潰瘍であり、胃潰瘍は治験薬との関連はないと判断されたが、胃腸出血は治験薬に関連する可能性があるとして判断された。なお、いずれも回復した。

有害事象による治験薬の中止は17例にみられ、その内訳は、プラセボ群4例（肝機能異常及び術後出血（同一症例）、貧血、胃腸出血及び胃潰瘍（以上同一症例）、出血、術後出血）、本薬 0.75mg 群4例（貧血及び肝機能異常（同一症例）、発熱、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT））増加、発疹）、本薬 1.5mg 群3例（関節炎発熱、リンパ管炎及び末梢性浮腫（以上同一症例）、出血及び術後出血（同一症例）、肝機能異常）、本薬 2.5mg 群2例（肝機能異常、血腫）並びに本薬 3.0mg 群4例（激越及び発熱（同一症例）、肝機能異常、血腫、術後出血）であった。なお、いずれも治験薬の中止後に回復又は軽快した。重篤な有害事象と判断されたプラセボ群の貧血、胃腸出血及び胃潰瘍の1例及び高度と判断された本薬 1.5mg 群の出血及び術後出血（硬膜外カテーテルの挿入部位及び手術創からの出血）の1例を除く15例は、いずれも中等度又は軽度と判断された。

臨床検査値異常変動について、血液学的検査では、血小板数が  $50 \times 10^9/L$  以上  $100 \times 10^9/L$  未満に減少した症例は、プラセボ群、本薬 0.75mg、1.5mg、2.5mg 及び 3.0mg 群でそれぞれ 2/87 例 (2.30%)、2/86 例 (2.33%)、1/83 例 (1.20%)、5/84 例 (5.95%) 及び 1/84 例 (1.19%)（以下同順）であり、 $50 \times 10^9/L$  未満に減少した症例はいずれの群でも認められなかった。Hb 値が 2g/dL 以上減少した症例は、17/87 例 (19.5%)、8/86 例 (20.9%)、16/83 例 (19.3%)、20/84 例 (23.8%) 及び 37/84 例 (44.0%) であった。APTT が正常域の上限の 1.5 倍を超えて延長した症例は、プラセボ群 2/85 例 (2.4%)（うち1例は 2.0 倍を超えて延長）、本薬 2.5mg 群 2/83 例 (2.4%) であり、PT が正常域の上限の 1.5 倍を超えて延長した症例はいずれの群においても認められなかった。生化学的検査では、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST））の正常域の上限以上 3 倍未満の増加を認めた症例は、17/87 例 (19.5%)、22/86 例 (25.6%)、16/83 例 (19.3%)、17/84 例 (20.2%) 及び 17/84 例 (20.2%) であり、3 倍以上の増加を認めた症例は、2/87 例 (2.3%)、2/86 例 (2.3%)、2/83 例 (2.4%)、2/84 例 (2.4%) 及び 3/84 例 (3.6%) であった。また、ALT の正常域の上限の 3 倍以上の増加を認めた症例は、3/87 例 (3.4%)、3/86 例 (3.5%)、3/83 例 (3.6%)、5/84 例 (6.0%) 及び 5/84 例 (6.0%)、 $\gamma$ -GTP の正常域の上限の 3 倍以上の増加を認めた症例は、4/87 例 (4.6%)、3/86 例 (3.5%)、4/83 例 (4.8%)、7/84 例 (8.3%) 及び 5/84 例 (6.0%) であった。クレアチニンが 1.7mg/dL を超えて増加した症例はいずれの群においても認められなかった。総ビリルビンがグレード1 (1.6 以上 3.0 mg/dL 未満) となった症例は、6/87 例 (6.9%)、1/86 例 (1.2%)、1/83 例 (1.2%)、8/84 例 (9.5%) 及び 3/84 例 (3.6%) であり、グレード2 (3.0 以上 10 mg/dL 未満) となった症例は、0/87 例 (0.0%)、1/86 例 (1.2%)、3/83 例 (3.6%)、0/84 例 (0.0%) 及び 1/84 例 (1.2%) であった。以上より、申請者は、1.5mg 以上の本薬の皮下投与は、TKR 施行患者の手術後の VTE (DVT 又は PE) を予防する上で有効な用量であり、安全性に関しては、本薬は検討されたすべての用量において忍容性が高いと考えられたと説明した。

## 2) 股関節全置換術後試験 (DRI4090 試験) 実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月

本薬皮下投与によるTHR後のVTE (DVT又はPE) の予防に対する有効性の用量反応関係を検討する目的で、20歳以上のTHR施行患者あるいは過去に全置換された人工股関節の再置換術施行患者442例 (目標症例数400例) を対象に、本薬0.75、1.5、2.5、3.0mg又はプラセボを1日1回皮下投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。スクリーニング期間、治験薬の投与時期、治験薬投与期間、処置期間、追跡観察日、併用禁止薬及び併用禁止療法についての規定は、DRI4757試験と同様とされた。

同意取得例は 442 例であり、治験薬が割り付けられた患者数は 411 例 (プラセボ群 : 82 例、本薬 0.75mg 群 : 82 例、1.5mg 群 : 82 例、2.5mg 群 : 82 例、3.0mg 群 : 83 例) であった。治験薬が投与されなかった 5 例 (同意の撤回、治験責任 (分担) 医師の判断 : 各 2 例、除外基準の抵触 : 1 例) を除いた、治験薬が少なくとも 1 回投与された 406 例 (プラセボ群 : 82 例、本薬 0.75mg 群 : 80 例、1.5mg 群 : 80 例、2.5mg 群 : 81 例、3.0mg 群 : 83 例) が安全性の評価対象とされた。このうち 67 例 (有効性評価 (静脈造影) が未実施 : 29 例、有効性評価が不能 : 36 例、手術の術式が不適切 : 2 例) を除外した 339 例 (プラセボ群 : 74 例、本薬 0.75mg 群 : 62 例、1.5mg 群 : 65 例、2.5mg 群 : 68 例、3.0mg 群 : 70 例) が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である VTE (DVT 又は PE) の発現頻度は、プラセボ群、本薬 0.75mg、1.5mg、2.5mg 及び 3.0mg 群でそれぞれ 33.8% (25/74 例)、24.2% (15/62 例)、4.6% (3/65 例)、7.4% (5/68 例) 及び 14.3% (10/70 例) (以下同順) であり、有意な用量反応性が認められ ( $p=0.0001$ 、Cochran-Armitage の傾向性検定)、ステップダウン法によりプラセボ群との対比較を行ったところ、0.75mg 群を除いた本薬群で VTE の発現頻度がプラセボ群より有意に低かった (3.0mg 群 :  $p=0.0069$ 、2.5mg 群 :  $p=0.0001$ 、1.5mg 群 :  $p<0.0001$ 、0.75mg 群 :  $p=0.26$ 、Fisher の直接確率計算)。

副次評価項目である全DVTの発現頻度は、プラセボ群、本薬0.75mg、1.5mg、2.5mg及び3.0mg群でそれぞれ33.8% (25/74例)、24.2% (15/62例)、4.6% (3/65例)、7.4% (5/68例) 及び14.3% (10/70例) (以下同順)、近位DVTの発現頻度は、11.8% (9/76例)、3.0% (2/66例)、0.0% (0/70例)、0.0% (0/72例) 及び1.4% (1/72例)、遠位DVTのみの発現頻度は、23.3% (17/73例)、20.6% (13/63例)、4.6% (3/65例)、7.4% (5/68例) 及び12.9% (9/70例) であった。

PEが疑われる症状や徴候が6例に認められ、プラセボ群の2例及び本薬1.5mgの1例では肺血流スキャンによりno defectと判定され、治験薬の投与が続行されたが、プラセボ群の1例は静脈造影が未実施であったため有効性の評価から除外された。本薬0.75mg群の1例ではヘパリンが投与され、本薬の投与は中止されたが、肺血流スキャンではnon high probability defectと判定され、静脈造影も陰性であった。本薬3.0mg群の2例のうち1例は、肺血流スキャンによりno defectと判定されたが、PEに対する治療 (ヘパリン、ワルファリン投与) が行われ、また、もう1例は、肺血流スキャンやCTが未実施であるが、PEに対する治療 (パミテプラーゼ、アスピリン投与) が行われた。2例ともに本薬の投与が中止され、静脈造影が未実施であったことから、有効性の評価から除外された。

安全性解析対象 406 例における処置期間中の Major bleeding の発現率は、プラセボ群、本薬 0.75mg、1.5mg、2.5mg 及び 3.0mg 群でそれぞれ 0.0% (0/82 例)、1.3% (1/80 例)、0.0%

(0/80 例)、2.5% (2/81 例) 及び 0.0% (0/83 例) (以下同順) であった。Major bleeding が発現した 3 症例のうち、明らかな出血は認めないものの Hb 値の低下 (術後 3 日目 Hb6.5g/dL) のみられた本薬 0.75mg 群の 1 例、及び術創部位の出血のみられた本薬 2.5mg 群の 1 例で、2 単位以上の輸血を必要とした。本薬 2.5mg 群の他の 1 例は、術創部位の出血がみられ、2g/dL 以上の Hb 値の減少がみられた。また、Minor bleeding の発現率は、0.0% (0/82 例)、3.8% (3/80 例)、2.5% (2/80 例)、4.9% (4/81 例) 及び 0.0% (0/83 例) であり、出血部位は、本薬群では術創部位 3 例、メレナ 1 例、臀部血腫 1 例、その他 (貧血のみで明らかな出血部位は確認されず) 4 例であった。全出血性有害事象の発現率は、0.0% (0/82 例)、5.0% (4/80 例)、2.5% (2/80 例)、7.4% (6/81 例) 及び 0.0% (0/83 例) であった。

処置期間中の有害事象の発現率は、74.4% (61/82 例)、75.0% (60/80 例)、85.0% (68/80 例)、75.3% (61/81 例) 及び 81.9% (68/83 例) であった。本薬のいずれかの投与群で 5.0% 以上に出現した有害事象は、便秘、不眠症、血小板血症、 $\gamma$ -GTP 増加、背部痛、筋痛、血清 ALT 増加、浮腫、術後痛、貧血、紅斑性皮疹、術後出血、アルカリフォスファターゼ (以下、ALP) 増加、嘔吐、局所性皮膚反応、C-反応性蛋白陽性、末梢性浮腫、発疹、肝機能異常、腹痛、消化不良、腹部腫脹、関節痛、頭痛、血清 AST 増加、発熱及び水疱であった。

重篤な有害事象は本薬 0.75mg 群の 2 例 3 件に発現し、いずれも回復したが、治験薬の投与開始 3 日後に発現した肝機能異常 (1 例 1 件) は、治験薬に関連する可能性は低いと判断され、治験薬の投与開始 4 日後に発現した脳血管障害及び上室性頻脈 (1 例 2 件) は、ともに治験薬に関連する可能性があるとして判断された。

有害事象による治験薬の中止は 21 例にみられ、その内訳は、プラセボ群 2 例 (発熱及び C-反応性蛋白陽性 (同一症例)、浮腫)、本薬 0.75mg 群 6 例 (肝機能異常 2 例、肝機能異常と胆石症 (同一症例)、出血、肝機能異常及び創面排液増加 (同一症例)、上室性頻脈及び脳血管障害 (同一症例)、血清 AST、ALT、ALP 及び  $\gamma$ -GTP 増加 (同一症例))、本薬 1.5mg 群 5 例 (肝機能異常 2 例、 $\gamma$ -GTP 増加、メレナ、接触性皮膚炎)、本薬 2.5mg 群 3 例 (術後出血 2 例、貧血)、本薬 3.0mg 群 5 例 (肝機能異常 2 例、血清 ALT、ALP 及び  $\gamma$ -GTP 増加 (同一症例)、血清 AST、ALT、ALP 及び  $\gamma$ -GTP 増加 (同一症例)、倦怠感と悪心 (同一症例)) であった。重篤な有害事象と判断された本薬 0.75mg 群の肝機能異常 1 例並びに脳血管障害及び上室性頻脈 1 例を除き、いずれも中等度又は軽度と判断された。なお、いずれも治験薬の中止後に回復または軽快した。

臨床検査値異常変動について、血液学的検査では、血小板が  $50 \times 10^9/L$  以上  $100 \times 10^9/L$  未満に減少した症例は、プラセボ群、本薬 0.75mg、1.5mg、2.5mg 及び 3.0mg 群でそれぞれ 1/82 例 (1.22%)、1/79 例 (1.27%)、1/80 例 (1.25%)、0/81 例 (0.0%) 及び 0/83 例 (0.0%) (以下同順) であり、 $50 \times 10^9/L$  未満に減少した症例はいずれの群でも認められなかった。Hb 値が 2g/dL 以上減少した症例は、2/82 例 (2.4%)、9/79 例 (11.4%)、5/80 例 (6.3%)、14/81 例 (17.3%) 及び 6/83 例 (7.2%) であった。APTT あるいは PT が正常域の上限の 1.5 倍を超えて延長した症例は、いずれの投与群においても認められなかった。生化学的検査では、AST の正常域の上限以上 3 倍未満の増加を認めた症例は、16/82 例 (19.5%)、18/79 例 (22.8%)、12/80 例 (15.0%)、11/81 例 (13.6%) 及び 23/83 例 (27.7%) であり、3 倍以上の増加を認めた症例は、3/82 例 (3.7%)、6/79 例 (7.6%)、4/80 例 (5.0%)、0/81 例 (0.0%) 及び 5/83 例 (6.0%) であった。また、ALT、ALP 及び  $\gamma$ -GTP の異常変動に関して、本薬の用量との関連は示唆さ

れなかった。クレアチニンが 1.7mg/dL を超えて増加した症例はいずれの群においても認められなかった。総ビリルビンがグレード 1 (1.6 以上 3.0 mg/dL 未満) となった症例は、1/82 例 (1.2%)、2/80 例 (2.5%)、2/80 例 (2.5%)、1/81 例 (1.2%) 及び 3/83 例 (3.6%) であり、グレード 2 (3.0 以上 10 mg/dL 未満) となった症例は、0/82 例 (0.0%)、1/80 例 (1.3%)、1/80 例 (1.3%)、0/81 例 (0.0%) 及び 0/83 例 (0.0%) であった。

以上より、申請者は、有効性及び安全性の結果を考慮し、本薬 1.5mg 及び 2.5mg のいずれも臨床推奨用量となりえると判断し、第Ⅲ相試験での投与量とした。

### (3) 国内第Ⅲ相試験

#### 1) 股関節全置換術後追加臨床試験 (AR3106333) 実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月

本薬皮下投与によるTHR後のVTE (DVT又はPE) の予防に対する有効性及び安全性について、本薬1.5mg群と2.5mg群で検討する目的で、20歳以上のTHR施行患者あるいは過去に全置換された人工股関節の再置換術施行患者115例 (目標症例数100例) を対象に、本薬1.5mg又は2.5mgを1日1回皮下投与する無作為化二重盲検試験が実施された。主な除外基準は、股関節全置換術後試験 (DRI4090試験) と同様であったが、治療を必要とした動脈あるいは静脈の血栓塞栓症の既往を有する患者も除外され、抗血小板薬 (チクロピジン、アスピリン等) が併用禁止薬剤とされた。スクリーニング期間、治験薬の投与時期、治験薬投与期間、処置期間、追跡観察日、上記以外の併用禁止薬及び併用禁止療法についての規定は、DRI4090試験と同様とされた。

同意取得例は 121 例であり、治験薬が割り付けられた患者数は 115 例 (本薬 1.5mg 群 : 59 例、2.5mg 群 : 56 例) であった。術中、術後の出血が多いため、治験対象として不適当と判断され、治験薬が投与されなかった 1 例を除いた、治験薬が少なくとも 1 回投与された 114 例 (本薬 1.5mg 群 : 58 例、2.5mg 群 : 56 例) が安全性の評価対象とされた。このうち、「有効性評価が不能 (13 例)」、「有効性評価 (静脈造影) が未実施 (7 例)」の理由により本薬 1.5mg 群と 2.5mg 群各 10 例を除外した、94 例が有効性の主要な解析対象集団とされた。静脈造影が未実施であった理由は、「有害事象 (5 例)」、「被験者が拒否 (本薬 1.5mg 群の 1 例)」及び「静脈確保不能 (本薬 1.5mg 群の 1 例)」であった。

有効性の主要評価項目である VTE (DVT 又は PE) の発現頻度は、本薬 1.5mg 群が 4 例 (8.3%、95%信頼区間 : 2.3~20.0%、以下同様)、2.5mg 群が 1 例 (2.2% : 0.1~11.5%) であった。本試験では PE が疑われた症例はなく、DVT はすべて遠位であった。

安全性解析対象 114 例において、処置期間中に Major bleeding の発現はみられなかった。Minor bleeding は、本薬 1.5mg 群 1 例 (1.7% : 0.0~9.2%)、2.5mg 群 2 例 (3.6% : 0.4~12.3%) の計 3 例に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。本薬 1.5mg 群の 1 例は、手術部位の出血 (創部出血) で、治験薬の投与中止後に回復した。本薬 2.5mg 群の出血は、無処置で回復した結膜出血の 1 例と、治験薬の投与中止後に回復した貧血 (術後貧血以外の明らかな出血源は不明) の 1 例であった。

処置期間中の有害事象の発現率は、1.5mg 群が 84.5% (49/58 例)、2.5mg 群が 80.4% (45/56 例) であった。本薬のいずれかの投与量群で 5.0% 以上に出現した有害事象は、筋痛、不眠症、便秘、そう痒症、血小板数増加、四肢痛、 $\gamma$ -GTP 増加、頭痛、浮動性めまい、上腹部痛、背部痛、下痢、悪心及び発熱であった。

死亡、その他の重篤な有害事象はいずれの群においても発現しなかった。

有害事象による中止例は、本薬 1.5mg 群の創部出血、2.5mg 群の貧血（いずれも上記の Minor bleeding と同一症例）、並びに 2.5mg 群の出血性素因（採血時の止血等に長時間が必要）、蕁麻疹及び甲状腺機能低下症の計 5 例であった。蕁麻疹は中等度と判断されたが本薬との因果関係は否定され、その他の 4 例はいずれも軽度で投与中止後に回復したが本薬との因果関係は否定されなかった。

臨床検査値異常変動について、血液学的検査では、血小板が  $100 \times 10^9/L$  未満に減少した症例は両群ともにみられず、Hb 値が 2g/dL 以上減少した症例は、本薬 1.5mg 群 2/58 例 (3.4%)、本薬 2.5mg 群 3/56 例 (5.4%) であった。APTT あるいは PT が正常域の上限の 1.5 倍を超えて延長した症例は、いずれの投与群においても認められなかった。生化学的検査では、AST の正常域の上限以上 3 倍未満の増加を認めた症例は、本薬 1.5mg 群 9/58 例 (15.5%)、本薬 2.5mg 群 11/56 例 (19.6%) であり、3 倍以上の増加を認めた症例は、本薬 1.5mg 群 0/58 例 (0.0%)、本薬 2.5mg 群 1/56 例 (1.8%) であった。また ALT 及び ALP が基準値の 3 倍を超えて上昇した症例はなく、 $\gamma$ -GTP の基準値の 3 倍を超える上昇は本薬 2.5mg 群の 1/56 例 (1.8%) で発現した。クレアチニンが 1.7mg/dL を超えて増加した症例は認められず、総ビリルビンがグレード 1 (1.6 以上 3.0 mg/dL 未満) となった症例は、本薬 2.5mg 群の 1/56 例 (1.8%) のみであり、グレード 2 又は 3 となった症例は認められなかった。

申請者は、本薬 2.5mg 群は 1.5mg 群より優れた VTE 予防効果を示し、安全性の面では両群ともに忍容性が高いと考えられたことから、本薬の臨床推奨用量は 2.5mg と判断し、股関節骨折手術後における投与量とした。

## 2) 股関節骨折手術後臨床試験 (AR3106335) 実施期間 20██年██月~20██年██月

本薬皮下投与による股関節骨折手術後の VTE (DVT 又は PE) の予防に対する有効性及び安全性について検討する目的で、20歳以上の股関節（大腿骨近位部）骨折発生時期から 10 日以内に股関節骨折手術を受ける患者 57 例（目標症例数 50 例）を対象として、本薬 2.5mg を 1 日 1 回皮下投与する非盲検試験が実施された。治験薬投与スケジュールや治験薬投与期間、処置期間、静脈造影実施、併用禁止薬、併用禁止療法等に関する規定は股関節全置換術後追加臨床試験 (AR3106333) と同様とされた。

同意取得例は 57 例であったが、スクリーニングで脱落した症例が 9 例（除外基準に該当することが判明/治験実施計画書からの逸脱：4 例、治験責任医師が治験の対象として適当ではないと判断：4 例、同意撤回：1 例）あり、治験薬は 48 例に投与された。治験薬が少なくとも 1 回投与された 48 例が安全性の評価対象集団とされた。48 例のうち 11 例（静脈造影が未実施：5 例、深部静脈の一部の描出不良あるいは未撮影：4 例、静脈確保不能により片側のみ撮影：2 例）を除いた 37 例が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である VTE (DVT 又は PE) の発現頻度は、21.6% (8/37 例、95% 信頼区間：9.8~38.2%) であった。DVT の発現部位は、7 例が遠位 DVT のみ、1 例が近位 DVT 及び遠位 DVT であり、PE はみられなかった。

安全性解析対象 48 例において、処置期間中の有害事象発現率は、77.1% (37/48 例) であり、出血性有害事象はみられなかった。5.0% 以上に出現した有害事象は、便秘、不眠症、末梢性浮腫、擦過傷、接触性皮膚炎、落ち着きのなさ、発熱及び血中 ALP 増加であった。

重篤な有害事象は、イレウスと右大腿部骨折の2例にみられたが、治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による治験薬の中止例は3例（イレウス、大腿骨骨折及び倦怠感）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

臨床検査値異常変動について、血液学的検査では、血小板が  $100 \times 10^9/L$  未満に減少した症例はなく、Hb 値が 2g/dL 以上減少した症例は 4/48 例（8.3%）であった。APTT あるいは PT が正常域の上限の 1.5 倍を超えて延長した症例は、いずれの投与群においても認められなかった。生化学的検査では、肝機能に関する指標について、正常域の上限以上 3 倍未満の増加を認めた症例は、AST で 2/48 例（4.2%）、ALT で 4/48 例（8.3%）、ALP で 25/48 例（52.1%）、 $\gamma$ -GTP で 3/48 例（6.3%）あり、正常域の 3 倍以上の増加を認めた症例は  $\gamma$ -GTP の 1/48 例（2.1%）のみであった。クレアチニンが 2mg/dL を超えて上昇した症例が 1 例（2.1%）あったが、治験薬投与終了（中止）時には回復した。総ビリルビンがグレード 1（1.6 以上 3.0 mg/dL 未満）となった症例は、1/48 例（2.1%）であり、グレード 2 又は 3 となった症例はなかった。

#### (4) 海外臨床試験（参考資料）

海外臨床試験は、第 II 相試験が 4 試験（ACT1840、ACT2545、095-001、DRI2643）と、第 III 相試験が 4 試験（095-002、63118、EFC2442、EFC2698）、及び長期投与試験が 1 試験（EFC4582）実施され、参考資料として提出された。

第 III 相試験は、いずれも本薬と enoxaparin との二重盲検比較試験であった。095-002 試験では、TKR 施行患者を対象として、本薬 2.5mg 1 日 1 回術後投与と enoxaparin 30mg 1 日 2 回術後投与が比較され、VTE 発現率は本薬群 12.5%、enoxaparin 群 27.8% であり、本薬群の発生率が有意に低かった。Major bleeding 発現率は本薬群 2.1%、enoxaparin 群 0.2% であり、本薬群で有意に高く、Any bleeding 発現率は、本薬群 4.8%、enoxaparin 群 3.9% であり、有意差はみられなかった。

63118 試験では、THR 施行患者を対象として、本薬 2.5mg 1 日 1 回術後投与と enoxaparin 40mg 1 日 1 回術前投与が比較され、VTE 発現率は本薬群 4.1%、enoxaparin 群 9.2% であり、本薬群の発生率が有意に低かった。Major bleeding 発現率は本薬群 4.1%、enoxaparin 群 2.8%、Any bleeding 発現率は、本薬群 8.0%、enoxaparin 群 6.2% であり、有意差はみられなかった。

EFC2442 試験では、THR 施行患者を対象として、本薬 2.5mg 1 日 1 回術後投与と enoxaparin 30mg 1 日 2 回術後投与が比較され、VTE 発現率は本薬群 6.1%、enoxaparin 群 8.3% であり、有意差はみられなかった。Major bleeding は本薬群 1.8%、enoxaparin 群 1.0%、Any bleeding 発現率は、本薬群 3.3%、enoxaparin 群 3.1% であり、有意差はみられなかった。

EFC2698 試験では、股関節骨折手術患者を対象として、本薬 2.5mg 1 日 1 回術後投与と enoxaparin 40mg 1 日 1 回術前投与が比較され、VTE 発現率は本薬群 8.3%、enoxaparin 群 19.1% であり、本薬群の発生率が有意に低かった。Major bleeding は本薬群 2.2%、enoxaparin 群 2.3%、Any bleeding 発現率は、本薬群 6.3%、enoxaparin 群 4.4% であり、有意差はみられなかった。

以上 4 試験の結果より、申請者は、有効性に関しては、EFC2442 試験を除く 3 試験において、主要評価項目である Day11 までに発現した VTE の発現頻度で、本薬は対照薬の enoxaparin に比べて有意な低下が認められ、安全性に関しては、095-002 試験を除く 3 試験において、主要評価項目である Day11 までの Major bleeding の発現頻度で、enoxaparin に比べて有意差は認められな

かったと説明した。

## <審査の概要>

機構での審査の概要については、以下のとおりである。

### (1) 下肢整形外科手術施行患者での VTE の予防における本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の国内での臨床的な位置付けについて以下のように説明した。American College of Chest Physicians (以下、ACCP) の予防ガイドライン (Chest 126: S338-400, 2004) では、TKR と THR において、本薬、低分子ヘパリン及びビタミン K 拮抗薬 (ワルファリン等) による VTE 予防は grade 1A として推奨され、股関節骨折手術に対しては本薬のみが grade 1A として推奨されている。国内の 10 学会・研究会により策定された肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン (肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会 メディカルフロントインターナショナルリミテッド p1-96, 2004) では、リスクレベルに応じた推奨予防法が示されており、高リスク (DVT 発現率 20~40%) には、THR、TKR 及び股関節骨折手術が含まれ、IPC あるいは低用量未分画ヘパリンが推奨されている。最高リスク (DVT 発現率 40~80%) は、「高リスク」の手術を受ける患者に、VTE の既往、血栓性素因が存在する場合とされ、低用量未分画ヘパリンと IPC の併用、あるいは低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用が推奨されている。現在、本邦において VTE 予防の効能・効果を有する抗凝固薬は未分画ヘパリン及びワルファリンのみであるが、日本人において使用法 (投与時期、投与量及び投与期間) が検証されているとは言い難い。本薬については、日本人を対象とした臨床試験において、その有効性及び安全性が検証され、モニタリングによる用量調節の必要がなく、1 日 1 回の投与が可能である。本薬と理学的予防法については、それぞれの特徴を考慮した使い分けや併用が行われると考える。例えば、付加的な危険因子を有していない患者では IPC のみの予防が行われ、複数の危険因子を有する患者では本薬が投与されるまでの間に理学的予防法が実施されることが考えられる。また、重大な危険因子を有する患者では、離床時期までの本薬と IPC 又は弾性ストッキングの併用が望ましいと考えられる。

また、申請者は海外の標準的薬剤である低分子ヘパリン (enoxaparin) を対照とした海外第Ⅲ相試験の結果について、以下のように説明した。海外では、TKR、THR 及び股関節骨折手術施行患者に対する 4 つの海外第Ⅲ相試験 (095-002、63118、EFC2442 及び EFC2698 試験) が実施され、有効性に関しては、EFC2442 試験を除く 3 試験において、主要評価項目である Day11 までに発現した VTE の発現頻度で、本薬は enoxaparin に比べて有意な低下効果を示した。EFC2442 試験においても、有意差はなかったものの、本薬群の VTE 発現頻度は enoxaparin 群よりも低かった。一方、安全性に関しては、095-002 試験を除く 3 試験において、主要評価項目である Day11 までの Major bleeding の発現頻度で、enoxaparin との間に有意差は認められず、また、Major bleeding と Minor bleeding を合わせた Any bleeding では、すべての試験で有意差は認められなかった。以上のことから enoxaparin と比べて優れた有効性と同等の安全性が確認された。

機構は、海外における他の血栓症予防薬と比較した本薬の位置付けについて以下のように考える。海外第Ⅲ相試験 (63118、EFC2698) において、enoxaparin は術前 12±2 時間前に投与開始し、2 回目は術後 12 から 24 時間後と規定されていたにもかかわらず、74.4%は術後になって初めて投与されており、この投薬スケジュールが enoxaparin の有効性と安全性の評価に影響した可能性は否定できず、また、本薬の症候性の DVT や PE の発現率は enoxaparin 群よりも高く、

大出血のリスクも高い可能性を指摘した報告がある（Lancet 362: 504-505, 2003）等、現時点では、症候性の DVT や PE という臨床的に重要な有効性のエンドポイントと大出血のリスクについて、他の血栓症予防薬と比較した本薬の評価は、必ずしも明確ではない。

以上を踏まえ、機構は、以下のように考える。本薬にはモニタリングに適した指標がなく、また、未分画ヘパリンを対照とした臨床試験成績はないことから、未分画ヘパリンと比較した本薬の有効性及び安全性の評価は現時点では困難である。一方、国内において、現在のガイドラインで推奨されている未分画ヘパリンやワルファリンによる下肢整形外科手術施行患者の静脈血栓塞栓症の予防に関する標準的な投与方法が確立されているとは言い難く、また、海外で頻用されている低分子ヘパリンは、現時点で承認されておらず、製造販売後の情報収集は必要であるが、国内臨床試験における有効性及び安全性に関する成績から、本剤には下肢整形外科手術後の患者における VTE の予防の選択肢を増やす臨床的な意義はあると考える。また、IPC や弾性ストッキングなどの理学的予防法との併用や使い分けにより、より適切な VTE 予防法の実施が可能になるとも考えられ、本剤が臨床現場に提供される意義はあると考える。

## (2) 有効性について

機構は、本薬の有効性の主要評価項目として静脈造影による VTE の発現頻度を用いたことの妥当性、静脈造影による VTE の発現頻度と症候性の VTE 及び PE との関連、並びに近位 DVT 及び遠位 DVT と PE との関連について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。海外の調査では、急性 PE の塞栓源の 90%以上は下肢・骨盤内の DVT であるとされ、DVT 患者の 50～60%に PE が認められ（Chest 95: 498-502, 1989、JAMA 271: 223-225, 1994;）、PE 患者の 50～80%に DVT が認められている（Ann Intern Med 98: 891-899, 1983）。抗凝固療法を実施しなかった場合には、下腿（遠位）静脈血栓の約 20%が中枢（近位）に進展すると報告されており（Lancet 2: 230-232, 1969）、PE と DVT は一つの連続した病態として扱われるべきとの考えから、VTE と総称される。DVT は無症候性であっても PE へ進展する可能性があることから、無症候性 DVT を含めた VTE の発現頻度を主要評価項目として有効性を検討することは適当であると考え。なお、症候性 VTE や死亡をエンドポイントとした場合、本薬の用量反応性を含めた予防効果の検討には症例数が少なくとも数千例以上の規模の臨床試験が必要となり、国内でそれぞれ年間 3～4 万例程度と推定される TKR 施行患者、THR 施行患者を対象に治験を実施することは不可能と考える。

機構は、症候性 PE の発現率や症例数等から国内試験の実施可能性を考えると、本薬の国内における開発の段階で症候性 PE の予防効果を評価することは困難であることは理解する。また、米国ガイドラインにおいて、無症候性の DVT と VTE の間には強い相関がみられ、例外はあるものの、無症候性の DVT を減少させる治療法は、症候性の VTE に同様の相対リスク減少をもたらすとされていることを踏まえ、本薬の TKR 及び THR を対象とした国内臨床試験において、プラセボと比較して無症候性 VTE の予防効果が認められたことから、一定の臨床的な有効性は示されていると考える。一方、未分画ヘパリン等の既存治療との有効性及び安全性の比較はなされておらず、また、股関節骨折試験は対照薬が設定されていないため、国内臨床試験成績に基づく評価には限界はあるが、海外における、THR、TKR 及び股関節骨折患者を対象とした臨床試験（参考資料）の成績並びに多くの使用実績も、本邦における本薬の有効性及び安全性に関する試験成績を支持するものと考えられ、適正に使用されれば、本剤の有効性は期待

できるものとする。

### (3) 効能・効果について

機構は、申請効能・効果に TKR、THR 及び股関節骨折手術施行患者を含めたことに関し、これらの手術における VTE 発現頻度並びに本薬の有効性及び安全性を比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TKR、THR 及び股関節骨折手術は、患者背景や VTE の危険因子に共通点が多く、いずれも VTE の発現リスクが高い下肢整形外科手術の代表と考えられる。

国内ガイドラインで引用されている VTE の発現頻度調査結果を下表に示す。股関節骨折手術施行患者で、近位型 DVT や PE がやや高頻度であるが、これは股関節骨折手術を受ける患者は待機的置換術に比べて年齢がやや高く、歩行訓練の開始等がやや遅いという患者背景の違いが反映されているためと考えられる。

下肢整形外科手術における DVT 及び PE の発現頻度

対象	発現頻度	DVT		PE	
		全 DVT	近位型 DVT	症候性	致死性
TKR	平均	50.5%	13.3%	1.1%	0
	95%信頼区間	43.5~57.5%	8.9~18.8%	0.5~2.1%	0~0.5%
THR	平均	27.3%	12.5%	0.7%	0.2%
	95%信頼区間	22.2~32.9%	8.8~17.0%	0.5~1.0%	0.1~0.3%
股関節骨折手術	平均	43.7%	30.6%	1.6%	0.3%
	95%信頼区間	29.3~57.8%	16.3~48.1%	0.9~2.6%	0.1~0.9%

また、ACCP ガイドラインの予防法ではビタミン K 拮抗薬や低分子ヘパリンの推奨レベルが TKR 又は THR では grade1A にて推奨されているのに対し、股関節骨折手術では、それぞれ 1C+、2B である等の違いがある。

しかし、海外で実施された股関節骨折手術を対象とした臨床試験成績について、TKR 及び THR を対象とした試験成績と比較した結果（下表）、股関節骨折手術施行患者に対して本剤を投与した時の有効性（VTE の発現頻度）及び安全性（Major bleeding の発現頻度）は、TKR 及び THR 試験における成績の範囲内であった。股関節骨折手術は、TKR や THR 等の待機的手術と比較して、骨折から手術までの経過時間が短いことに加え、転倒して骨折した場合には股関節以外の受傷も想定されるため、待機的手術とは異なる本薬の安全性への影響が考えられるが、海外臨床試験では出血性を含む有害事象の発現頻度に TKR 又は THR との差はみられなかった。

下肢整形外科手術施行患者における本薬 2.5mg 皮下投与時の有効性及び安全性の比較

対象手術	試験番号	VTE の発現頻度	Major bleeding の発現頻度
TKR	095-002	45/361 (12.5)	11/517 (2.1)
THR	63118、EFC2442	85/1695 (5.0)	67/2268 (3.0)
股関節骨折手術	EFC2698	52/626 (8.3)	18/831 (2.2)

例数 (%)

股関節骨折手術試験（EFC2698）において報告された出血性有害事象以外の有害事象を TKR 及び THR を対象とした試験成績と比較したところ（下表）、有害事象全体及び治験薬との関連性が否定されなかった有害事象の発現頻度は、TKR 及び THR を対象とした試験に比べてやや

低く、重篤な有害事象については TKR と同様であった。股関節骨折手術試験死亡例の発現頻度は TKR 及び THR よりやや高かったが、死亡した 11 例中 8 例が 80 歳以上であったことから、その原因として、より高齢の患者が多かったことが考えられた。死亡に至った重篤な有害事象で最も多かったものは心筋梗塞（3 例）で、致死性の出血と判定された症例はなく、死亡例はいずれも本薬との関連性が否定されている。以上のように、股関節骨折手術施行患者における本薬の安全性に関して特に問題はみられなかった。この成績に基づき、ACCP ガイドラインでは、本薬はいずれの手術に対しても grade 1A で推奨されている。

下肢整形外科手術施行患者における有害事象の発現頻度

対象手術	試験番号	例数	有害事象	治験薬との関連性が否定されなかった有害事象	重篤な有害事象	死亡
股関節骨折手術	EFC2698	831	415 (49.9)	74 (8.9)	58 (7.0)	11 (1.3)
THR	63118	1140	666 (58.4)	136 (11.9)	46 (4.0)	0
	EFC2442	1128	854 (75.7)	144 (12.8)	54 (4.8)	3 (0.3)
TKR	095-002	517	424 (82.0)	59 (11.4)	38 (7.4)	1 (0.2)

例数 (%)

これらのことより、本剤は、股関節骨折手術においても、待機的置換術と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられ、さらに、国内追加臨床試験（AR3106335 試験）で、それが確認されたことから、申請効能・効果にこれらを含めた。

機構は、申請効能・効果に、国内臨床試験における対象集団のみならず、VTE の発現リスクの高いその他の下肢整形外科手術施行患者も含める妥当性について、根拠を示した上で説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤による予防対象は、国内の予防ガイドラインにおいて VTE 発現リスクが高リスク以上に分類される TKR、THR 及び股関節（大腿骨近位部）骨折手術であると考えている。また、キアリ骨盤骨切り術と寛骨臼回転骨切り術は、手術侵襲や術後の安静期間が THR と同程度以上であることから、THR に準じた VTE の発現リスクがあり、THR に準じて VTE 予防を実施したほうが良いとされており、これらも本剤の対象と考えている。なお、キアリ骨盤骨切り術施行患者を対象とした国内の調査結果（臨整外 29:999-1006, 1994、骨・関節・靭帯 12: 877-882, 1999）を合わせると、症候性 PE と致死性 PE の発現頻度は、それぞれ 2.1%（15/714 例）、0.3%（2/714 例）であった。これらの手術を除くその他の下肢整形外科手術は中リスクに分類されるが、総合的なリスクレベルは、予防の対象となる疾患や手術のリスクに、付加的な危険因子（血栓性素因、VTE の既往、下肢麻痺、下肢ギプス包帯固定、中心静脈カテーテル留置、長期臥床）を加味して決定され、強い付加的な危険因子を持つ場合にはリスクレベルを一段階上げる必要があり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることを考慮するとされているため、このような患者も本剤の投与対象となると考えている。

股関節骨折手術を除く下肢骨折手術に対する本剤の有効性及び安全性については、欧州の下肢整形外科手術施行患者約 5,700 例を対象に本剤 2.5mg を投与した市販後臨床試験において検討され、TKR、THR 及び股関節骨折手術以外の手術を施行された患者も 148 例（2.6%）組み入れられた。手術部位としては、大腿と足首が多く、次いで膝、下腿、骨盤の順であり、術式の

割合では、骨盤では骨切り術が約半数を占めていたが、その他の部位では骨折手術が多くを占めていた。有効性の評価は症候性 VTE の発現を指標に行われたが、その他の手術においても、TKR、THR 及び股関節骨折手術と同様の有効性が認められており、出血性有害事象の発現頻度でも特に差は認められなかった。

以上から、股関節骨折手術以外の日本人の下肢骨折手術施行患者に対しても本薬の有効性及び安全性が期待できると考え、本剤の効能・効果については個々の術式を記載せず、国内ガイドラインにおける「高リスク」以上のリスクレベルに相当する「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の予防」とすることが妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。日本人における本薬の有効性及び安全性に関する検討は、TKR、THR 及び股関節骨折手術後のみで実施されたが、病態の類似性から、国内ガイドラインで THR に準じた予防が推奨されている高リスクの手術を受ける症例に対する本薬の有用性は期待でき、PE を生じた場合の重篤性等を考慮すると、本剤の適用を国内臨床試験の対象のみに限定することは不適切である。ただし、骨折原因に関連して主要臓器に損傷がみられる場合、止血が完了していない、あるいは再出血による合併症が懸念されるような場合には、他の抗凝固薬と同様、本薬は投与されるべきでない。特に比較的緊急の手術を要する骨折時には、合併損傷に注意して本剤の適応を検討する必要があるとあり、TKR、THR 等の待機的手術の場合と比較して、本剤投与によるリスクが異なる可能性に留意すべきである。

機構は、国内ガイドラインの最高リスク（高リスクの手術を受ける患者に、VTE の既往、血栓性素因が存在する場合）に分類される患者における本剤の有効性及び安全性に関する国内外の臨床試験成績から、最高リスクの患者に対する本剤投与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。国内外の臨床試験の患者集団において血栓性素因の検討は行わなかった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（DRI4757、DRI4090）での「動脈あるいは静脈の血栓塞栓症の既往」のある患者における VTE の発現頻度は、プラセボ群 4/4 例、本薬 0.75mg 群 0/6 例、1.5mg 群 1/3 例、2.5mg 群 1/3 例、3.0mg 群 2/3 例であった。国内第Ⅲ相試験では血栓塞栓症患者のうち治療を必要としなかった患者のみが組み入れ可能とされたが、AR3106335 試験では VTE の既往のある症例の 2/7 例（28.6%）、VTE の既往のない症例の 6/30 例（20.0%）に VTE が発現した。海外臨床試験（095-002、63118、EFC2442、EFC2698）では、EFC2698 試験を除く 3 試験において、VTE の既往ありの患者集団が VTE の既往なしの患者集団に比べて VTE の発現頻度が高かった。また VTE の既往ありの患者集団について、本薬群と enoxaparin 群を比較すると、EFC2442 試験を除く 3 試験において、本薬群の VTE の発現頻度は enoxaparin 群より低かった。安全性に関しては、VTE の既往を有する患者集団の出血性有害事象、全有害事象に対する影響は明らかではなかった。以上より、「最高リスク」に該当する患者に対して、本剤の有効性及び安全性は確認されていると考える。

機構は、最高リスクに分類される下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験は国内外で実施されていないが、VTE 発現の危険性がより高い患者では抗凝固療法の必要性もより高いと考えられ、本剤について一定の VTE 予防（発症抑制）効果が示されていることを踏まえると本剤投与を否定すべきではないと考える。なお、THR、TKR 及び股関節骨折以外の下肢整形外科手術については、国内では投与経験がないことから、投与対象を国内ガイドラインにおける「高リスク」以上のリスクレベルに相当する、静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い下肢整形外科

科手術施行患者における静脈血栓塞栓症とする場合には、他の術式による手術後の患者における VTE 発現のリスクが THR や TKR 後とは異なる可能性、手術に伴う出血のリスクが異なる可能性等にも留意した製造販売後の情報収集が必要と考える。本剤の効能・効果の設定等については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

#### (4) 用法・用量の妥当性について

##### 1) 推奨用量について

申請者は、本薬の推奨用量について、以下のように説明した。TKR 試験では、VTE の発現頻度は本薬の用量増加に伴い低下し、有意な用量反応性が認められたが、THR 試験では、1.5mg 及び 2.5mg 群に比較して 3.0mg 群における VTE の発現頻度がやや高い結果となり、本薬の推奨用量が 2.5mg であるとの根拠が十分に示されなかった。しかし、本薬の至適用量を明らかにする目的で、THR 施行患者を対象として、本薬 1.5mg 及び 2.5mg 投与時における有効性及び安全性を比較検討した AR3106333 試験では、VTE の発現頻度は、1.5mg 群で 8.3% (4/48 例)、2.5mg 群で 2.2% (1/46 例) であり、TKR 施行患者と THR 施行患者のいずれに対しても 2.5mg 群が 1.5mg 群よりも優れた VTE 予防効果を有することが確認された。出血性有害事象では、本薬 1.5mg 群と 2.5mg 群ともに Major bleeding の発現はなく、Minor bleeding の発現頻度は、1.5mg 群で 1.7% (1/48 例)、2.5mg 群で 3.6% (2/56 例) と大きな違いは認められず、本薬 1.5mg 群と 2.5mg 群はいずれも忍容性が高いと考えられたことから、本薬の推奨用量は 2.5mg であることが確認された。

また、申請者は AR3106335 試験の結果を踏まえて、股関節骨折手術施行患者に対する本薬の推奨用量について以下のように説明した。国内ガイドラインでは、股関節骨折手術の VTE のリスクレベルは高リスク（下腿 DVT 発現頻度 20~40%、中枢型 DVT4~8%、症候性 PE2~4%、致死性 PE 0.4~1.0%）と位置付けられているが、国内の疫学的調査における股関節骨折手術後の DVT の発現頻度は 43.7%、近位型 DVT では 30.6%とされており、DVT の発現頻度では最高リスク（下腿 DVT 発現頻度 40~80%、中枢型 DVT10~20%）に相当している。本薬 2.5mg を投与した AR3106335 試験では、VTE 発現頻度は 21.6% (8/37 例) であり、国内の疫学的調査における発現頻度と比べてリスクを 50%以上低下させており、また出血性有害事象の発現はなかったことから、忍容性に問題はないと考えられた。

機構は、国内股関節骨折手術患者を対象とした本薬 2.5mg の 1 用量のみの非対照試験の成績のみからは、当該患者における至適用量の判断はできないと考える。また、本試験の患者背景は、疫学調査の対象となった患者集団の背景とは必ずしも一致しないと考えられることから、本薬による VTE の発現頻度の減少効果について、臨床試験と疫学調査の成績を直接比較することは困難と考える。しかしながら、国内臨床試験成績は、日本人股関節骨折患者に対する本薬 2.5mg 投与の一定の有効性及び安全性を示すものであると判断され、米国及び欧州では下肢整形外科手術患者における VTE 予防を目的とした本薬の推奨用量は術式によらず単一用量であり、術式により用量が異なることに伴う誤投与の危険性等も考慮すると、機構は、股関節骨折患者も含め、DVT 発現リスクの高い下肢整形外科手術施行患者に対する本薬 2.5mg 投与に一定の妥当性はあるものとする。一方、日本人と欧米人とで DVT の発生頻度が異なり、凝固能にも民族差がある可能性が指摘されていること、国内には抗凝固薬による DVT 予防や VTE 発現頻度に関する信頼性の高いデータがなく、明確な VTE 予防の目標は

現時点では明らかとはいえないこと等に留意する必要があると考えられ、本薬の用法・用量の設定等については、専門協議における議論も踏まえて更に検討した上で、最終的に判断したい。

## 2) 投与開始時期について

機構は、海外臨床試験における症候性 VTE の発現時期、及び海外臨床試験では初回投与を術創縫合後 6±2 時間としていることを踏まえて、本邦における本薬の投与開始時期（手術後 24 時間以降）の設定根拠及び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。海外第Ⅲ相の 4 試験（095-002、63118、EFC2442 及び EFC2698 試験）において、手術の翌日までに症候性 VTE を発現した症例は 2 例のみであり、手術翌日（Day2）に脂肪塞栓による死亡と報告され、PE の可能性も否定できないと判定された症例（EFC2698 試験：ID.0000012\*）、及び手術の翌日に PE（非致死性）を発現し、症候性 DVT も確認された症例（095-002 試験：ID.0000191\*）であった。海外臨床試験において、症候性 VTE の多くは、治験薬（本薬又は enoxaparin）の投与終了後である投与開始 10 日後以降に発現しており、投与開始 10 日後までの発現時期に関しては一定の傾向はみられていない。VTE の発現リスクは手術中から高まり、VTE の予防は早期からの開始が望ましいと考えられているが、一方で、抗凝固療法の早期開始は出血性有害事象の発現リスクを増大させることが懸念される。海外第Ⅲ相試験（095-002、63118、EFC2442、EFC2698）の本薬 2.5mg 投与群における投与開始時期によって層別した出血性有害事象（Major bleeding）の発現頻度（下表）から、本薬の投与開始時期が手術後早期であるほど出血性有害事象の発現頻度が上昇する傾向がみられ、Major bleeding の発現リスクは手術後 6 時間以降に本薬を投与した場合には低下することが示された。

術創縫合後の治験薬初回投与時期別出血性有害事象

術創縫合後の治験薬 初回投与の時期 (hr)	本薬 2.5mg 投与症例 (N=3595)
	Major bleeding 発現例数 n/N (%)
不明	2/28(7.1)
<4	5/106(4.7)
4-<5	14/489(2.9)
5-<6	16/742(2.2)
6-<7	28/1403(2.0)
7-8	13/609(2.1)
8>-9	0/107
9>-10	0/23
>10	2/88(2.3)

海外臨床試験における本薬の初回投与時期は、対照薬とした低分子ヘパリンと同様に術創縫合後 6 時間と設定された ACT2545 試験において、安全性に特に問題がみられなかったことから、その後の臨床試験の投与時期はすべて術創縫合後 6±2（4～8）時間と設定された。しかし、国内では手術が午後から開始される場合も多く、術創縫合後 6±2 時間とした場合には

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

初回投与時期が深夜になる症例が多くなることが予想されたため、国内臨床試験では、全例同じ時期に初回投与が可能と考えられた術創縫合後 24±2 時間と設定した。また、海外において、TKR 又は THR 施行患者を対象に、本薬 2.5mg を術創縫合後 8±2 時間に初回投与した群（8 時間後投与群）と、手術の翌朝（午前 7～9 時）に初回投与した群（翌朝投与群）を比較した市販後臨床試験（L8518）では、症候性 VTE の予防効果は 8 時間後と翌朝投与の両群間で差がなく、出血性有害事象は、翌朝投与群の方が Major bleeding の発現頻度がわずかに低い傾向が示唆された（Organon Sanofi-Synthelabo LLC Clinical study report Study ID L8518. Flexibility in Administration of Arixtra for Prevention of Symptomatic Venous Thromboembolism in Orthopedic Surgery. Report Date [REDACTED] 20[REDACTED]）。翌朝投与群の投与開始時期の平均（±標準偏差）は術創縫合後 20 時間 19 分（±2 時間 44 分）であり、国内の DRI4757 試験の 23 時間 59 分（±0 時間 58 分）及び DRI4090 試験の 23 時間 59 分（±0 時間 55 分）と大きな差はなかった。以上の国内及び海外臨床試験成績の検討に基づき、本薬の投与開始時期は手術後 24±2 時間が適当であると考えた。

機構は、本剤の投与開始が遅いと VTE 予防効果が低下する懸念はあるものの、国内臨床試験は手術後 24 時間以降の投与で検討されたこと、及び申請者の説明は概ね妥当と考えられることから、本剤の投与開始時期は手術後 24 時間とすることが妥当と考える。一方、特に股関節骨折患者においては、骨折直後から VTE 発生のリスクがあるとされており（Injury 30: 605-607, 1999）、THR や TKR 施行予定の患者よりも手術前からの VTE 予防治療の必要性が高いと考えられている。また、VTE 予防のための抗凝固薬の開始時期については、欧州では手術中から VTE が生じる可能性があることを根拠に、低分子ヘパリン投与は手術の 10～12 時間前に開始されるのが一般的であるのに対し、北米では、出血のリスクを減らし、手術当日の入院を可能にするために、通常手術後 12～24 時間に投与を通常開始するとされており、ACCP ガイドラインにおいても、待機的な整形外科手術を行う患者では、低分子ヘパリンの初回投与は手術前あるいは手術後に開始することが勧められるが、手術前開始のメリットは無いかほとんどないとされている。手術後の低分子ヘパリンの開始による VTE の予防効果は手術前の開始と同等とする報告（Arch Int Med 162: 1451-1456, 2002）もあり、手術前開始のメリットは無いかほとんどないとされているなど海外においても違いがみられる。機構は、本剤の投与開始時期については、前述のとおり、手術後 24 時間とすることが妥当と考えるが、海外での状況等も含め、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 3) 投与量の調節について

申請者は、本薬の薬理作用及び国内外の臨床試験の結果を踏まえると、腎機能障害患者、低体重患者以外で、本剤の減量（1.5mg/日）投与を考慮することが適切と思われる対象は、添付文書（案）中の慎重投与の項に挙げている、出血症状を有する患者及び出血する可能性が高い患者（先天性又は後天性の血液凝固障害、活動性潰瘍性消化管障害、頭蓋内出血直後、脳脊髄あるいは眼科手術直後の患者等）、重度の肝障害のある患者、HIT II 型の既往のある患者、高齢者が該当するが、用量を減ずるよりも患者に対する細かい観察等を行うことが適切であると考えたと説明した。

機構は、米国のガイドラインでは、特に、高齢者や出血のリスクの高い患者に対する本剤の投与量は、腎機能障害を考慮して決めるべき（Grade 1C+）とされていることも踏まえ、腎

機能障害患者、低体重患者、高齢者及び出血のリスクの高い患者、重度の肝障害のある患者等ではその程度により、本剤 1.5mg/日の投与を考慮すべき（あるいは投与禁忌とすべき）と考えるが、腎機能障害患者以外の本薬 1.5mg/日への減量投与が適切な対象については、適切な注意喚起等も含め、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。（腎機能障害患者及び低体重患者における投与量の調節については、「(5) 2) 腎障害患者に対する投与及び 3) 低体重患者における投与」参照。）

#### 4) 投与期間について

機構は、本薬の投与期間に関連して、用法・用量に関連する使用上の注意の「十分な歩行が可能となり静脈血栓塞栓症のリスクが減少するまで本薬を継続投与すること。」との記載の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。国内の予防ガイドラインでは、抗凝固療法の施行期間について「少なくとも十分な歩行が可能となるまで継続する。」とされている。下肢整形外科手術後、自力荷重歩行ができるまで回復すると、下腿筋のポンプ作用が十分に働いて静脈還流が増加するため、VTE のリスクは低下すると考えられており、「十分な歩行が可能」となる時期は「自力荷重歩行が可能」となる時期を意味すると考えている。TKR 及び THR 施行後の標準的なクリティカル・パスでは、手術後数日以内に離床して歩行訓練が開始され、全荷重での自立歩行が可能となるまでに、通常は 2 週間程度が必要と考えられている（菊池他編、整形外科医のための周術期管理のポイント、2002）。国内臨床試験（DRI4757 及び DRI4090 試験）では、このような状況も踏まえて本薬の投与期間を術後 10～14 日とし、可能な限り 14 日投与するよう設定しており、TKR 及び THR 施行患者において一般的に十分な歩行が可能となる時期は、術後 2 週間程度であると考ええる。

機構は、本薬が 15 日以上継続して使用される可能性及び投与日数の上限を設ける必要性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。TKR 及び THR 施行患者の多くが高齢者であり、合併症などによる術後のリハビリテーションの遅れ等から、術後 14 日間では自力荷重歩行ができない患者も想定される。股関節骨折手術施行患者では、全般に歩行訓練の開始はやや遅くなり、平行棒内での荷重歩行が術後 2～3 週から開始される医療機関もある（整形外科医のための周術期管理のポイント、メジカルビュー社、菊池臣一他編、2002）。米国では添付文書において、THR、TKR、股関節骨折手術後の VTE の予防に関して、通常 5～9 日間継続するが、最大 11 日間の忍容性が認められているとの記載の他に、海外の股関節骨折手術施行患者を対象とする臨床試験（EFC4582 試験）の成績が記載されている。それによると、当該患者では、本薬 1 週間投与群に比べて 4 週間投与群の VTE 発現頻度（1 週間投与群 35.0%、4 週間投与群 1.4%、相対リスク減少 96%）が有意（ $p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率計算）に低下し、出血の頻度には有意な差がみられなかったことから、股関節骨折手術施行患者では、24 日間までの追加投与による長期予防的治療が推奨され、さらに、合計 32 日間（周術期及び長期予防的治療）の忍容性が示されているとのことである。欧州においても、主な下肢整形外科手術施行患者では、通常十分な歩行が可能となり VTE のリスクが減少するまで、術後少なくとも 5～9 日間継続すること、股関節骨折手術施行患者においては、VTE のリスクは術後 9 日間以上継続し、これらの患者において、更に 24 日間まで本薬投与の延長を考慮すべき旨添付文書に記載され

ている。また、ACCP ガイドラインでは、血栓予防の期間として THR、TKR 及び股関節骨折手術を施行する患者には少なくとも 10 日間、更に THR 及び股関節骨折手術を施行する患者には術後 28~35 日間とすることが推奨されている。以上から、本薬の投与日数に一律な上限を設けることは難しいと考えた。

機構は、国内ガイドラインでは、離床 11 日目以降に手術後の PE の 13%が発症すること、THR 全置換術後の VTE のリスクは退院後 2 ヶ月間続くとの報告も多いと記載されていること、米国ガイドラインにおいて、殆どの症候性の VTE は退院後に生じ、手術後少なくとも 2 ヶ月は危険性が高いとされていることから、15 日間以上の抗凝固療法が適切な患者は存在すると考えるが、国内臨床試験成績における本薬投与期間は 14 日間に限られている。一方、TKR 患者では THR に比べて退院後の VTE のリスクが低く (Arch Int Med 158: 1525-1531, 1998)、TKR では THR よりも投与期間が短くて済む可能性が考えられていることから、手術の種類によって VTE 発現の予防が必要な期間が異なる可能性があると考えられる。これらの点を踏まえて、本薬の適切な投与期間については専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。なお、製造販売後に本薬が長期投与された症例に関する情報収集は必要であり、さらに、国内ガイドラインでは、血栓形成のリスクが持続して長期予防が必要な場合、低用量（あるいは用量調節）未分画ヘパリンではワルファリンに切り換えて抗凝固療法を継続するとされていることから、注射剤である本剤から経口薬（ワルファリン）に切り替えられた症例に関する情報も収集する必要があると考える。

## (5) 安全性について

### 1) 出血のリスクについて

機構は、国内臨床試験において、出血を生じた患者集団における投与開始時期、投与期間、患者背景（基礎疾患、併用薬等）を整理し、出血の合併症を生じやすいと予想されるリスク因子について説明するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験（DRI4757、DRI4090）において出血性有害事象（Major bleeding 又は Minor bleeding）を発現した 28 例（プラセボ群 4 例を含む）について解析を行った。本薬が投与された 24 例の投与開始時期は、いずれも治験実施計画書で規定された時間内（術創縫合後 24±2 時間）であり、投与開始時期と出血性有害事象の発現頻度の関連性は示唆されなかった。出血性有害事象の発現時期については、国内臨床試験の本薬投与群において、Major bleeding は 5 例（0.75mg 群：1 例、2.5mg 群：3 例、3mg 群：1 例）で認められたが、このうち 4 例は投与 3 日目までに発現し（投与 2 日目：1 例、3 日目：3 例）、その他の 1 例（2.5mg 群）は 6 日目の発現であった。また、Minor bleeding が認められた本薬投与群の 19 例では、その多くが投与 4 日目までに発現していた（投与 2 日目：2 例、3 日目：8 例、5 日目：2 例、8 日目：2 例、9 日目：2 例、11 日目：1 例、13 日目：1 例、15 日目：1 例）。海外第Ⅲ相試験においても、本薬 2.5mg 投群では、Major bleeding の多く（80 例中 66 例）が投与 4 日目までに発現していたことから、本薬の投与期間中は十分な観察が必要であり、特に投与初期には出血や貧血について注意する必要があると考える。また、出血性有害事象を発現した症例の患者背景については、基礎疾患に一定の傾向はみられず、出血を生じやすいと予想される危険因子は見出せなかった。

機構は、便潜血検査、血算を定期的実施する必要性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験では、消化管潰瘍を合併する患者は除外したが、治験薬投与開始後に胃潰瘍及び胃腸出血が1例（プラセボ群）、十二指腸潰瘍が1例（1.5mg群）に発現した。また、国内臨床試験では便潜血検査の規定は設けていなかったが、有害事象として便潜血（メレナ）が2例（1.5mg群）に発現した。術後の経過や併用薬の影響等、個々の患者の状態に応じて十分な観察・検査を行う必要があると考えられることから、添付文書（案）の重要な基本的注意に「出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算（Hb値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい。」と、重大な副作用に「出血（8.4%）を生じることがあり、また、まれに後腹膜出血、頭蓋内・脳内出血を生じるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と記載し注意喚起する。

機構は、添付文書（案）において、重度の出血症状を有する患者が投与禁忌とされ、出血症状を有する患者及び出血する可能性が高い患者（先天性又は後天性の血液凝固障害、活動性潰瘍性消化管障害、頭蓋内出血、脳脊髄あるいは眼科手術直後の患者等）が慎重投与とされていることについて、それぞれの妥当性（特に、禁忌とすべき対象）を再検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。現行の企業中核データシート、欧州及び米国の添付文書において禁忌とされる患者は、臨床的に重大な出血を有する患者、Major bleedingを生じている患者となっており、海外での使用経験においては、現行の注意喚起にて問題は認められていないと考えられる。国内臨床試験においても、出血している患者及び出血する可能性のある患者を除外したため、これらの患者での使用経験はないものの、現行の添付文書（案）は適当と考える。

機構は、本薬には拮抗薬がなく、半減期が長いことから、出血を生じた場合の対応が困難であり、出血のリスクについては十分な注意喚起が必要と考える。出血症状を有する患者における本薬のリスク・ベネフィットの判断は容易ではなく、出血症状を有する患者への投与は避けるべきと考えられ、出血のリスクの高い患者（出血症状を有する患者及び出血する可能性が高い患者）に対する本剤投与については、禁忌、慎重投与の対象も含めて、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。また、本剤の投与対象として高齢者が特に多いと予想されることから、転倒による脳出血や硬膜下血腫を生じる危険性もあり、出血のリスクを考えると本剤は十分に管理された状況下で使用される必要があると考える。本薬による出血の有害事象は投与4日目までに多くみられているため、投与初期には十分な出血のリスクに関するモニタリングが必要であり、血算、便潜血検査も含めた適切なモニタリングの方法、具体的な注意喚起の詳細、患者背景も含めた製造販売後の情報収集については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

## 2) 腎障害患者に対する投与

申請者は、本薬は主に腎臓から排泄され、腎障害患者に投与した場合には血漿中薬物濃度が高くなることから、海外の臨床試験成績について、Cockcroft and Gaultの式を用いて算出した $CL_{cr}$ による層別解析を行い、腎障害患者における本薬の安全性について、以下のように説明した。海外臨床試験成績における出血性有害事象に関する層別解析（下表）では、 $CL_{cr}$ 値の低下に伴ってMajor Bleedingの発現頻度が上昇する傾向がみられた。重度の腎障害患者に

においては、血漿中薬物濃度の上昇による薬理作用の増強、腎疾患に関連した直接的な影響（止血障害）、腎障害患者に関連する背景因子（高齢等）等が影響し、Major Bleeding の発現頻度が上昇したものと考えられる。

CL<sub>cr</sub> 値で層別した海外臨床試験における Major bleeding の発現頻度

CL <sub>cr</sub> (mL/min)	海外第Ⅲ相 4 試験（併合） (095-002, 63118、 EFC2442, EFC2698)		長期予防投与試験（第 2 期） (EFC4582)	
	本薬 2.5mg	Enoxaparin (30mg1 日 2 回又 は 40mg1 日 1 回)	本薬 2.5mg	プラセボ
30 未満	4/83 (4.8)	2/87 (2.3)	1/28 (3.6)	0/25 (0.0)
30 以上 50 未満	19/504 (3.8)	18/586 (3.1)	3/104 (2.9)	0/84 (0.0)
50 以上 80 未満	31/1288 (2.4)	29/1447 (2.0)	3/125 (2.4)	1/131 (0.8)
80 以上	25/1565 (1.6)	25/1656(1.5)	1/68 (1.5)	1/88 (1.1)

n/N(%)

以上の解析結果に基づき、本薬の企業中核データシートには、CL<sub>cr</sub>30mL/min 未満の患者では Major bleeding 発現の危険性が増大し、VTE 発現の危険性も増大する旨の注意喚起が記載された。また、申請者は、腎障害患者への本薬の投与に関する米国及び欧州の添付文書上の記載について、以下のように説明した。米国においては、重度の腎障害のある患者で大出血の発現頻度が増大したことから、CL<sub>cr</sub>30mL/min 未満の患者に対して禁忌とされた。欧州では、CL<sub>cr</sub> 値が 20 以上 30 未満 (mL/min) の患者に本剤 1.5mg を投与することにより、CL<sub>cr</sub> 値が 30mL/min 以上の患者に本剤 2.5mg を投与した時と同程度の曝露量になると予想されたことを踏まえ、CL<sub>cr</sub>20mL/min 未満の患者において本薬は禁忌とされ、CL<sub>cr</sub>20 以上 30 未満 (mL/min) の患者においては本剤 1.5mg の使用が推奨された。また、CL<sub>cr</sub>30 以上 50 未満 (mL/min) の腎障害のある患者においても、本剤 1.5mg の使用が推奨された。

機構は、国内臨床試験（DRI4757 試験、DRI4090 試験、AR3106333 試験、AR3106335 試験）を併合して、Major bleeding、全出血性有害事象、すべての有害事象及び臨床検査値異常変動の発現頻度について、Cockcroft and Gault の式より算出した CL<sub>cr</sub> による層別解析を行った上で、腎障害患者における本薬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。国内 4 試験では、6 例の患者に Major bleeding が発現したが、その内訳は、プラセボ群 1 例(80mL/min 以上)、本薬 0.75mg 群 1 例(50mL/min 以上 80mL/min 未満)、2.5mg 群 3 例 (50mL/min 以上 80mL/min 未満 2 例、80mL/min 以上 1 例)、3.0mg 群 1 例 (80mL/min 以上) であり、50mL/min 未満の患者では 1 例もなかった（下表）。

CL<sub>cr</sub> 値で層別した Major bleeding の発現頻度（国内 4 試験併合）

CL <sub>cr</sub> (mL/min)	プラセボ	本薬群			
		0.75mg	1.5mg	2.5mg	3.0mg
	N=166	N=165	N=221	N=269	N=166
20 未満	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0
20 以上 30 未満	0/2	0/1	0/1	0/2	0/0
30 以上 50 未満	0/14	0/16	0/16	0/37	0/15
50 以上 80 未満	0/74	1/72 (1.4%)	0/88	2/106 (1.9%)	0/72
80 以上	1/76 (1.3%)	0/76	0/116	1/122 (0.8%)	1/79 (1.3%)

全出血性有害事象については、国内 4 試験において  $CL_{cr}$  値が 30mL/min 未満の症例数は少なかったものの、Any bleeding の発現した症例は 1 例もなかったが、本薬 0.75mg 群、1.5mg 群、及び 3.0 mg 群では、 $CL_{cr}$  値が 50mL/min 以上と比較して、30mL/min 以上 50mL/min 未満で Any bleeding の発現頻度が上昇する傾向がみられた（下表）。

$CL_{cr}$  値で層別した Any bleeding の発現頻度（国内 4 試験併合）

$CL_{cr}$ (mL/min)	プラセボ	本薬群			
		0.75mg	1.5mg	2.5mg	3.0mg
	N=166	N=165	N=221	N=269	N=166
20 未満	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0
20 以上 30 未満	0/2	0/1	0/1	0/2	0/0
30 以上 50 未満	0/14	1/16 (6.3%)	2/16 (12.5%)	0/37	1/15 (6.7%)
50 以上 80 未満	2/74 (2.7%)	1/72 (1.4%)	4/88 (4.5%)	8/106 (7.5%)	2/72 (2.8%)
80 以上	2/76 (2.6%)	2/76 (2.6%)	2/116 (1.7%)	3/122 (2.5%)	1/79 (1.3%)

国内 4 試験の併合成績から、 $CL_{cr}$  値と全有害事象の発現頻度に関連性はみられなかった。また、プラセボ群と各用量群の臨床検査値異常変動の発現頻度については、血小板数、総ビリルビン、ALT、AST、ALP 及び  $\gamma$ -GTP のいずれの項目においても、 $CL_{cr}$  との関連性はみられなかった。Hb 値 2g/dL 以上減少の発現頻度については、 $CL_{cr}$  の低下に伴って Hb 値減少の発現頻度が上昇する傾向が示唆されたが、この傾向はプラセボ群でも同様であり、本薬の用量による影響はみられなかった（下表）。

$CL_{cr}$  で層別した Hb 値 2g/dL 以上減少の発現頻度（国内 4 試験併合）

$CL_{cr}$ (mL/min)	プラセボ	本薬群			
		0.75mg	1.5mg	2.5mg	3.0mg
	N=169	N=166	N=223	N=269	N=167
欠損	0/3	0/1	0/2	0/0	1/1 (100.0%)
20 未満	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0
20 以上 30 未満	1/2 (50.0%)	0/1	0/1	1/2 (50.0%)	0/0
30 以上 50 未満	1/14 (7.1%)	5/16 (31.3%)	5/16 (31.3%)	6/37 (16.2%)	4/15 (26.7%)
50 以上 80 未満	14/74 (18.9%)	12/72 (16.7%)	10/88 (11.4%)	19/106 (17.9%)	23/72 (31.9%)
80 以上	3/76 (3.9%)	10/76 (13.2%)	8/116 (6.9%)	16/122 (13.1%)	15/79 (19.0%)

機構は、以上を踏まえて、投与禁忌とするべき腎機能障害の程度及び腎機能障害患者における減量を含めた本剤投与の規定等、添付文書（案）における腎機能障害患者に関する記載内容について再検討するよう求めた。また、本薬による出血等のリスクは腎機能低下に伴い増加するおそれがあることを踏まえて、本剤投与前及び投与中に腎機能を確認する必要性についても検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験成績を  $CL_{cr}$  値で層別した本薬の有効性及び安全性の検討結果は、外国人における臨床試験成績をもとにした薬物動態シミュレーションから設定した減量の目安と矛盾するものではなく、 $CL_{cr}$  20 以上 30 未満 (mL/min、以下同様)

の患者に対する用量としては、1.5mg と 2.5mg で有効性及び安全性に大きな差はないと考えられたことから、本薬の推奨用量としては、曝露量がより少ない 1.5mg が好ましいと考えた。CL<sub>cr</sub> 30 以上 50 未満及び 50 以上 80 未満の患者における VTE の発現頻度は 80mL/min 以上の患者と比べて差はみられず、また、CL<sub>cr</sub> 値と Any bleeding の発現頻度、すべての有害事象及び臨床検査値異常変動についても関連性はみられなかったことから、CL<sub>cr</sub>30 以上 50 未満の患者集団に対しては 2.5mg が推奨されると考えられるものの、医師の判断により患者の VTE の発現リスクと出血のリスクに応じて 1.5mg への減量が考慮できる記載が適切であると考えた。なお、CL<sub>cr</sub> 値が 20mL/min 未満の日本人患者に対する使用経験がなく、安全性が確認されていないことから、「禁忌」とすることが適切であると考えた。以上より、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に、腎障害のある患者では本薬の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある旨追記し、以下の表で CL<sub>cr</sub> に応じた減量の目安を示す。

CL <sub>cr</sub> (mL/min)	推奨用量
50 以上	2.5mg を 1 日 1 回
30 以上 50 未満	2.5mg を 1 日 1 回 (1.5mg 1 日 1 回を考慮)
20 以上 30 未満	1.5mg を 1 日 1 回
20 未満	禁忌

本剤投与前及び投与中の腎機能の確認に関する注意喚起については、本剤の投与対象は整形外科手術施行患者であるため、通常本剤投与前には手術前の検査として、また本剤投与中には手術直後の経過観察として臨床検査が実施され、入院管理下において十分な観察がなされるものと思われる。CL<sub>cr</sub> に応じて投与量を決定するよう定めること及び CL<sub>cr</sub>20mL/min 未満の腎障害患者が禁忌であることから、本剤投与前及び投与中には、現行の記載において腎機能は適切に評価されるものとする。

機構は、本薬の抗凝固作用の消失は腎からのクリアランスに依存し、出血のリスクも腎機能に依存すると考えられること、本薬の投与対象の多くは高齢者と予想され、既に腎機能が低下傾向にある可能性があること、周術期には合併症の発生等から予期せぬ腎機能低下を生じる可能性もあること、海外で市販後に腎機能障害に気付かずに本薬 2.5mg/日が投与され、大出血をきたした症例が報告されていること等から、本剤の投与前及び投与中には腎機能をモニタリングして、本剤投与あるいは投与継続の妥当性及び用量調節の必要性を検討するよう十分な注意喚起が必要と考える。禁忌又は投与中止とすべき基準等の規定も含めた適切な注意喚起、具体的な腎機能のモニタリング方法及び腎機能障害の程度に応じた投与量の調節等については専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

### 3) 低体重患者における投与

申請者は、体重 50kg 未満の患者に対する本薬投与に関し、米国では禁忌、欧州では警告及び使用上の注意で注意喚起されていることについて、以下のように説明した。海外の下肢整形外科手術施行患者における 3 試験 (DRI2643、EFC2442、EFC2698) の母集団薬物動態解析の結果、本薬の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられた。また下肢整形外科手術施行患者対象の海外第Ⅲ相試験 (63118、EFC2442、EFC2698、095-002) の併合

解析では、VTE 予防効果に体重の影響は認められなかったが、Major bleeding の発現頻度が体重 50kg 以上の患者で 2.1% (63/3030 例) であったのに対して、体重 50kg 未満の患者では 5.4% (7/130 例) と高かったことから、米国では体重 50kg 未満の患者が禁忌とされ、欧州では警告及び使用上の注意に設定された。

機構は、国内臨床試験 (DRI4757 試験、DRI4090 試験、AR3106333 試験、AR3106335 試験) を併合して、VTE、Major bleeding、全出血性有害事象、すべての有害事象及び臨床検査値異常変動の発現頻度について、体重で層別解析を行った上で、低体重患者における本薬の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。被験者のほとんどが含まれる体重 40~80kg における 10kg 毎の層別解析において、本薬投与時の VTE の発現頻度に対する体重の影響は認められなかった。

Major bleeding を発現した症例は、DRI4757 及び DRI4090 試験で認められた 6 例 (プラセボ群 : 70kg 以上 80kg 未満 1 例、本薬 0.75mg 群 : 70kg 以上 80kg 未満 1 例、2.5mg 群 : 40kg 以上 50kg 未満 2 例、50kg 以上 60kg 未満 1 例、3.0 mg 群 : 80 kg 以上 90kg 未満 1 例) のみであり、体重の Major bleeding への影響を明確にすることは困難であった。Any bleeding の発現頻度についても、一定の傾向はみられず、体重の影響は明らかではなかった (下表)。

体重で層別した Any bleeding 発現頻度 (国内 4 試験併合)

体重 (kg)	プラセボ	本薬群			
		0.75mg	1.5mg	2.5mg	3.0mg
	N=169	N=166	N=223	N=269	N=167
30 未満	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
30 以上 40 未満	0/0	0/0	0/0	1/1 (100.0%)	0/0
40 以上 50 未満	0/32	1/48 (2.1%)	2/33 (6.1%)	3/74 (4.1%)	0/33
50 以上 60 未満	0/68	1/57 (1.8%)	3/83 (3.6%)	6/111 (5.4%)	2/72 (2.8%)
60 以上 70 未満	2/46 (4.3%)	1/36 (2.8%)	2/78 (2.6%)	1/57 (1.8%)	1/41 (2.4%)
70 以上 80 未満	2/21 (9.5%)	1/24 (4.2%)	0/17	0/22	0/17
80 以上 90 未満	0/2	0/1	0/9	0/4	1/3 (33.3%)
90 以上 100 未満	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0
100 以上	0/0	0/0	1/1 (100.0%)	0/0	0/1

また、有害事象の発現頻度及び臨床検査値異常変動についても、体重の影響は認められなかった。以上より国内 4 試験の併合成績により、低体重 (40~50kg 未満) の患者集団とその他 (50kg 以上) の患者集団において、本薬の有効性 (VTE 発現頻度) と安全性 (出血性有害事象、有害事象及び臨床検査値異常変動の発現頻度) に差は認められなかった。

機構は、以上を踏まえて低体重患者における本薬の投与について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験においてほとんど投与経験のない「体重 40kg 未満の患者」を慎重投与と設定する。体重 40~50kg の患者については、国内 4 試験において 188 例の使用経験があり、出血性有害事象の発現頻度はより高体重の患者集団に比べて高いという傾向は示されなかった。しかし、海外において Major bleeding の発現頻度が高いとの結果が得られた体重 50kg 未満の患者に対する注意喚起も必要と考え、重要な基本的注