

(4) 健康成人における薬物動態

1) 単回皮下投与試験

①国内 137 試験 (添付資料 5.3.3-1)

日本人健康成人男性 18 例に本薬 30、60 及び 90mg を単回皮下投与した時、血漿中抗 Xa 活性はそれぞれ投与 2.0～2.5、2.0～4.0 及び 1.5～4.0 時間後に $A_{\max}$ 0.457±0.054、0.764±0.091 及び 1.110±0.193 IU/mL (平均値±標準偏差、以下同様) に達した。 AUC_{0-4} はそれぞれ 3.37±0.44、7.57±0.71 及び 11.89±2.15 h·IU/mL と、投与量に依存して増加したが、分布容積 (Vd/F)、消失半減期 ($t_{1/2}$) 並びにクリアランス (CL/F) の平均値は、それぞれ 4.82、5.00 及び 5.10 L、3.90、4.47 及び 4.72 時間、並びに 0.87、0.78 及び 0.75 L/h と、投与量にかかわらずほぼ一定であった。

血漿中抗 IIa 活性は投与 2.0～4.0、3.0～6.0 及び 2.5～4.0 時間後に $A_{\max}$ 0.061±0.015、0.110±0.022 及び 0.180±0.058 IU/mL に達した。 AUC_{0-4} はそれぞれ 0.23±0.08、0.68±0.07 及び 1.26±0.39 h·IU/mL であり、投与量に依存して増加した。なお、血漿中抗 IIa 活性は低く、その他の薬物動態パラメータを算出するために必要な測定点数が得られなかった。

一方、aPTT は本薬投与 2.3、3.0 及び 3.0 時間後 (平均値) にそれぞれ、最大値 45.8±8.3、49.6±6.0 及び 55.9±7.5 秒 (平均値±標準偏差) に達し、投与前値からの aPTT の最大延長幅は 10.8、15.7 及び 22.3 秒 (平均値) であり、いずれも本薬の投与量に応じて増加した。

②日本人と外国人の薬物動態の比較 (添付資料 5.3.3-5)

日本人健康成人男性 18 例に本薬 30、40 及び 90mg を単回皮下投与した時、投与 2.0～2.5、2.0～3.0 及び 1.5～4.0 時間後に、血漿中抗 Xa 活性の $A_{\max}$ 0.457、0.547 及び 1.110 IU/mL に達した。 AUC_{0-4} はそれぞれ 3.37、4.54 及び 11.89 h·IU/mL、 $t_{1/2}$ は 3.9、4.0 及び 4.7 時間であった。一方、外国人健康成人男性に本薬 30mg (12 例)、40mg (18 例) 又は 1.25mg/kg (投与量の平均値±標準偏差：88.2±11.4mg) (11 例) を単回皮下投与した時、 $t_{\max}$ の範囲は、それぞれ 2.0～2.5、1.5～4.5 及び 3.0～4.5 時間で、血漿中抗 Xa 活性 $A_{\max}$ は 0.455、0.510 及び 1.279 IU/mL に達した。 AUC_{0-4} はそれぞれ 3.06、3.99 及び 13.67 h·IU/mL、 $t_{1/2}$ は 3.4、3.8 及び 5.2 時間であった。以上のように、初回投与後の抗 Xa 活性の推移、 $A_{\max}$ 及び AUC は日本人と外国人で概ね類似していた。

2) 反復皮下投与試験

①国内 138 試験 (添付資料 5.3.3-2)

日本人健康成人男性 12 例に、本薬 20 又は 30mg を 1 日 2 回 9 日間反復皮下投与 (1 及び 9 日目は 1 日 1 回投与) した時、1 及び 9 日目投与後の血漿中抗 Xa 活性の $A_{\max}$ は 20mg 群で 0.247±0.029 及び 0.353±0.076、30mg 群で 0.390±0.036 及び 0.575±0.0396 IU/mL であり、1 日目に対する 9 日目の $A_{\max}$ の比はそれぞれ 1.47 及び 1.51 であった。また、1 及び 9 日目の AUC_{0-12} は 20mg 群で 1.62±0.179 及び 2.38±0.516、30mg 群で 2.98±0.333 及び 4.17±0.169 h·IU/mL であり、1 日目に対する 9 日目の AUC_{0-12} の比は 1.49 及び 1.48 であった。

日本人健康成人男性 12 例に、本薬 40 又は 60mg を 1 日 1 回 9 日間反復皮下投与した時、1 及び 9 日目投与後の血漿中抗 Xa 活性の $A_{\max}$ は 20mg 群で 0.547±0.033 及び 0.614±0.055、30mg 群で 0.728±0.065 及び 0.884±0.049 IU/mL であり、1 日目に対する 9 日目の $A_{\max}$ の比は

それぞれ 1.12 及び 1.22 であった。また、1 及び 9 日目の AUC_{0-24} は 20mg 群で 4.69 ± 0.427 及び 5.52 ± 0.525 、30mg 群で 7.44 ± 0.673 及び 8.66 ± 1.26 h·IU/mL であり、1 日目に対する 9 日目の AUC_{0-24} の比はそれぞれ 1.18 及び 1.16 であった。

1 日目の Vd/F 、 $t_{1/2}$ 及び CL/F に投与量による相違はみられず、それぞれ 4.89～5.37L、3.19～4.53 時間及び 0.792～1.14L/h であった。

一方、血漿中抗 Xa 活性のトラフ値の推移より、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与のいずれにおいても反復投与開始後 72 時間までに定常状態に達しているものと考えられたが、40 及び 60mg/日でのトラフ値は、1 日 1 回投与より 1 日 2 回投与である 20mg 1 日 2 回群、30mg 1 日 2 回群の方がそれぞれ高値を示した。

また、血漿中抗 IIa 活性については、 t_{max} は 2.5～4.0 時間（中央値）であり、 A_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量の増加に伴い増加し、いずれのパラメータも単回投与時と反復投与時に大きな違いは認められず、反復投与開始後 3 日までに定常状態に達しているものと考えられたが、血漿中抗 IIa 活性は低いため、その他の薬物動態パラメータを算出するのに必要な測定点数が得られなかった。

最大 aPTT 及び最大延長幅に用量の増加に伴う増加は認められたが、反復投与による影響はわずかであった。

②国内 144 試験（添付資料 5.3.3-3）

日本人健康成人男性 12 例に、本薬 1.0mg/kg を 1 日 2 回 4 日間反復投与した時、1 及び 4 日目の血漿中抗 Xa 活性の A_{max} は 0.893 及び 1.268IU/mL、AUC は 8.35 及び 15.62h·IU/mL、 $t_{1/2}$ は 4.2 及び 7.2 時間であった。また、1 及び 4 日目の血漿中抗 IIa 活性の A_{max} は 0.119 及び 0.148IU/mL、AUC は 0.88 及び 1.09 h·IU/mL であった。

1 及び 4 日目の aPTT の t_{max} （中央値）はともに 2.5 時間、 A_{max} は 21.7 及び 27.3 秒であった。

③海外 155 試験（添付資料 5.3.3-4）

外国人健康成人男性 12 例に、本薬 1.0mg/kg を 1 日 2 回 4 日間反復投与した時、1 及び 4 日目の血漿中抗 Xa 活性の A_{max} は 0.770 及び 1.234IU/mL、AUC は 7.98 及び 15.39h·IU/mL、 $t_{1/2}$ は 5.1 及び 6.9 時間であった。また、1 及び 4 日目の血漿中抗 IIa 活性の A_{max} は 0.090 及び 0.126IU/mL、AUC は 0.79 及び 1.01 h·IU/mL、 $t_{1/2}$ は 3.2 及び 2.8 時間であった。

1 及び 4 日目の aPTT の t_{max} （中央値）は 3.0 及び 2.5 時間、 A_{max} は 14.0 及び 20.0 秒であった。

3) 特殊集団における薬物動態

①腎機能が低下した成人における薬物動態（海外 146 試験、添付資料 5.3.3-7）

腎機能が正常又は低下した外国人成人男女計 48 例に、本薬 40mg を 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与した時、腎機能正常（クレアチニークリアランス（以下、 CL_{CR} ） >80 mL/min）、軽度腎機能低下（ $50 < CL_{CR} \leq 80$ mL/min）、中等度腎機能低下（ $30 < CL_{CR} \leq 50$ mL/min）、重度腎機能低下（ $CL_{CR} \leq 30$ mL/min）の被験者における投与 4 日目の抗 Xa 活性の CL/F は 0.98、0.87、0.76 及び 0.58L/h、 $t_{1/2}$ （中央値）は 6.87、9.94、11.3 及び 15.9 時間、最小血漿中活性

($A_{\min}$) (中央値) は 0.036、0.046、0.071 及び 0.132IU/mL、 AUC_{0-24} は 4.31、5.20、5.53 及び 7.88h·IU/mL であり、腎機能障害の程度に依存して、CL/F の低下、 $t_{1/2}$ の延長、 $A_{\min}$ の上昇及び AUC_{0-24} の増加が認められた。一方、 $A_{\max}$ はそれぞれ 0.421、0.562、0.497 及び 0.584IU/mL であり、吸収過程に腎機能の障害が与える影響は少ないと考えられた。

②高齢者における薬物動態 (海外 100539 試験、海外 141 試験、添付資料 5.3.3-6、9)

70 歳以上 (73~85 歳) の外国人健康高齢男女 12 例 (男性 5 例、女性 7 例) に、本薬 40mg を 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与した時、投与 1 及び 10 日目の抗 Xa 活性の $t_{\max}$ (中央値) はいずれも 4 時間であった。 AUC 及び $A_{\max}$ における 10 日目に対する 1 日目の比 (10 日目 / 1 日目) はそれぞれ 1.03 及び 1.08 であった。

これらを健康若年男性 (20~30 歳) を対象とした海外 100537 試験の成績と比較すると、抗 Xa 活性の $A_{\max}$ 、 AUC 、 $t_{\max}$ 、CL/F 及び Vd/F に大きな違いは認められなかったが、 $t_{1/2}$ は、若年者の 4.4 時間に比し、高齢者では 6.8 (1 日目) 及び 7.3 時間 (10 日目) と長かった。

60 歳以上 (61~78 歳) の外国人健康高齢男女 24 例 (男性 12 例、女性 12 例) に、本薬 1.0mg/kg を 1 日 2 回 4 日間反復皮下投与した時 (海外 141 試験)、血漿中抗 Xa 活性の薬物動態パラメータは、若年者 (20~28 歳) を対象とした海外 155 試験におけるパラメータと類似していた。抗 IIa 活性を指標とした場合、海外 141 試験における高齢者の $t_{1/2}$ は 4.4 時間と、155 試験における 2.8 時間より長かったが、他の薬物動態パラメータは高齢者と若年者で類似していた。なお、抗 Xa 活性の $A_{\max}$ と AUC に性差は認められなかった。

③低体重被験者における薬物動態 (海外 150 試験、添付資料 5.3.3-8)

外国人健康低体重男女 28 例 (男性 14 例：体重 57kg 以下、BMI 18kg/m² 以上、女性 14 例：体重 45kg 以下、BMI 18kg/m² 以上) 及び外国人健康普通体重男女被験者 28 例 (男性 14 例：体重 72kg 以上、BMI 18~28kg/m²、女性 14 例：体重 60kg 以上、BMI 18~28kg/m²) に、本薬 40mg を単回皮下投与した時、低体重男性及び普通体重男性における抗 Xa 活性の $A_{\max}$ は 0.571 及び 0.445IU/mL、 AUC は 5.24 及び 4.24h·IU/mL、 $t_{1/2}$ は 6.0 及び 6.0 時間であった。また、CL/F は 0.75 及び 0.97L/h (0.014 及び 0.012L/h/kg)、Vd/F は 6.04 及び 8.10L (0.110 及び 0.100L/kg) であった。低体重女性及び普通体重女性における抗 Xa 活性の $A_{\max}$ は 0.701 及び 0.483IU/mL、 AUC は 5.99 及び 3.96h·IU/mL、 $t_{1/2}$ は 5.6 及び 4.7 時間であった。また、CL/F は 0.65 及び 0.99L/h (0.015 及び 0.014L/h/kg)、Vd/F は 4.65 及び 6.78L (0.104 及び 0.097L/kg) であった。低体重の男性及び女性は、普通体重の男性及び女性に比べ、血漿中抗 Xa 活性の $A_{\max}$ が 1.31 及び 1.45 倍、 AUC が 1.27 及び 1.52 倍高値であり、男女とも体重又は BMI の低下に伴い増加した。CL/F 及び Vd/F は普通体重男女に比べ低体重の男女で低値を示したが、体重で補正することによって両パラメータの差はわずかになった。

血漿中抗 IIa 活性においては、普通体重の女性及び男性に比べ低体重の女性及び男性が $A_{\max}$ では 1.82 及び 1.48 倍、 AUC では 2.49 及び 1.48 倍高値を示した。

<審査の概要>

機構は、以下の点について検討した。

腎機能障害者において、本薬の消失が遅延し、高度の腎機能障害者 ($CL_{CR} \leq 30\text{mL/min}$) における抗 Xa 活性の AUC は、腎機能正常の健康成人と比較して 65% 増加することから、腎機能障害者に本薬を投与する場合は、出血リスクの増加等、安全性に関する懸念が増加する。申請者もこの点を認識し、腎機能障害者における本薬の消失の遅延及び抗 Xa 活性の AUC の増大に加え、TKR 施行患者を対象とした国内臨床試験における、 $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ の患者 7 例のうち、本薬 40mg 1 日 1 回投与群の 3 例中 1 例に大出血（手術部位：切開部出血）がみられたことから、 $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ の患者においては出血リスクが増大するおそれがあり、安全性面を考慮して当該患者では、1 回 20mg 1 日 1 回に減量することが適切と説明した。

米国での通常用量である 1 回 30mg、1 日 2 回に対し、 $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ の高度の腎機能障害者に 1 回 30mg、1 日 1 回投与を行った際のシミュレーション結果から抗 Xa 活性の適切な曝露量が得られ、蓄積も認められず定常状態に早く達した旨の申請者の説明について、機構は、当該シミュレーションの結果を示すよう申請者に求めた。機構は、シミュレーション結果より、外国人健康成人に 1 回 30mg、1 日 2 回及び高度腎機能障害者に 1 回 30mg、1 日 1 回投与したときの A_{max} は、第 1 日はほぼ同程度、第 8 日では高度の腎機能障害者がやや増加したものの、第 1 日及び第 8 日の健康成人の投与 12 時間後までの AUC は 2.30 及び 3.12h·IU/mL、高度の腎機能障害者の投与 24 時間後までの AUC は 4.04 及び 5.91h·IU/mL であり、24 時間あたりの曝露量はほぼ同様であること、高度の腎機能障害者の第 1 日及び第 8 日の A_{min} は健康成人に投与したときより低かったことは理解する。しかしながら、日本人の重度の腎機能障害者に 20mg 1 日 1 回投与した際の安全性について、抗 Xa 活性に基づく本薬の曝露量のみから説明するには限界があり、当該患者にも減量すれば投与が可能であるか否か、慎重に検討すべきと考える（「4. (ii) <審査の概略> (4) 用法・用量の妥当性について」参照）。

また、本薬投与後の抗 Xa 活性は、低体重の被験者では増大することが示され、体重差による薬効への影響は、性差及び年齢差よりも大きいことが示唆されたことから、低体重の患者では出血等に注意しながら注意深く投与する必要があると考えられ、低体重の患者を慎重投与とすることは妥当と考える。

(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、国内第 I 相試験 2 試験、欧州で実施された生物学的同等性試験 1 試験、国内後期第 II 相/第 III 相試験 4 試験の成績が提出された。

参考資料として、特殊集団における臨床薬理試験 4 試験、日本人と外国人の薬物動態比較試験 2 試験、BA 試験 2 試験、海外第 II 相試験と第 III 相試験 6 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）なお、本薬 1mg は約 100IU に相当する。

(1) 第 I 相試験・単回皮下投与試験（試験番号：Study 137（以下、137 試験）、添付資料 5.3.3-1 <19■■年■■月>）

日本人成人男性 24 例に、本薬 30、60、90mg（各 6 例）又はプラセボ（各ステップ 2 例、計 6 例）を単回皮下投与した時の本薬の安全性、薬物動態及び薬力学が検討された。有害事象は、本薬 30mg 群 50.0%（3/6 例）、60mg 群 33.3%（2/6 例）、90mg 群 50.0%（3/6 例）、プラセボ群

16.7% (1/6 例) に認められた。本薬投与群では、注射部位疼痛が 8 例、リンパ球減少が 2 例、頭痛、下痢、aPTT 延長、プロトロンビン時間 (以下、PT) 延長及び白血球増加が各 1 例であり、全て本薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 第 I 相試験・反復皮下投与試験 (試験番号 : Study 138 (以下、138 試験)、添付資料 5.3.3-2 <19■■年■■月>)

日本人成人男性 32 例に、本薬 40、60mg (各 6 例) を 1 日 1 回、20、30mg (各 6 例) を 1 日 2 回又はプラセボ (各ステップ 2 例、計 8 例) を 7 日間反復皮下投与した時の本薬の安全性、薬物動態及び薬力学が検討された。有害事象は、本薬群 91.7% (22/24 例)、プラセボ群 62.5% (5/8 例) に認められ、本薬投与群では、注射部位疼痛が 22 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 上昇が 20 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) 上昇が 12 例、PT 延長が 7 例、aPTT 延長、トリグセライド上昇及び尿酸値上昇が各 1 例であった。AST 及び ALT 上昇については、いずれも異常値発現から 25 日以内に基準値内に回復した。本薬 20mg 1 日 2 回群の 1 例及び 30 mg 1 日 2 回群の 3 例では、AST 又は ALT が施設基準値上限の 3 倍程度の上昇を示したため、第 5～7 日目に投与中止とされた。重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 生物学的同等性試験 (試験番号 : Study 1001、添付資料 5.3.1-3 <20■■年■■月>)

外国人健康成人男性 18 例に、本薬の治験製剤及び市販予定製剤 20mg が単回皮下投与され、薬物動態の比較により生物学的同等性が評価された。有害事象は、55.6% (10/18 例) に認められ、頭痛 3 例、斑状出血 2 例、鼻炎 2 例、気管支炎、出血、頸部硬直、紫斑、咽頭炎、結膜炎及び下痢が各 1 例であった。重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 後期第 II 相/III 相試験・股関節全置換術 (試験番号 : Study 262 (以下、262 試験)、添付資料 5.3.5-1 <19■■年■■月～20■■年■■月>)

股関節全置換術 (Total Hip Replacement : 以下、THR) 施行後の VTE (DVT、PE) の防止における本薬の推奨用法・用量、用量反応関係及び安全性を検討する目的で、THR 施行患者 (目標症例数 : 各群 110 例、計 440 例) に、本薬 20mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、40mg を 1 日 1 回及びプラセボを 14 日間反復皮下投与 (手術後 24～36 時間に投与開始、投与部位 : 左右の前外側腹壁又は後外側腹壁) する無作為化二重盲検比較試験が実施された。除外基準には、「脳出血を有する、疑いのある又は既往のある患者、脳梗塞の既往のため抗凝固療法を続けている患者」「手術前 2 日以内にアスピリン、アスピリン含有薬剤、抗血小板剤又は抗凝固剤の投与を受けている患者」「中等度又は重篤な肝臓病 (凝固能低下状態又はその他の症候性の疾病)、もしくは腎疾患 (クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満又はクレアチニンが 1.5mg/dL を超えた場合) など、治験薬の作用・動態・評価を妨害する重篤な疾病、又は治療を受けている患者」等が設けられた。併用薬及び併用療法の禁止又は制限として、「手術後から静脈造影検査終了までの、アスピリン、アスピリン含有薬剤、抗血小板剤、抗凝固薬、デキストラン又は血栓溶解剤の投与を禁止」「手術後 72 時間以内の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与を制限」「手術後から静脈造影検査終了までの間歇式加圧式装置などの血栓形成を阻止する器具など

の使用を禁止（弾性包帯又は弾性ストッキングの使用は可）」等が設定された。また、硬膜外又は脊椎のカテーテルが治験薬投与開始 2 時間前までに取り外すことができない患者は除外された。

同意取得 436 例のうち、治験薬が割付けられた患者数は 421 例（プラセボ群 105 例、本薬 20mg 1 日 1 回群 104 例、本薬 40mg 1 日 1 回群 107 例、本薬 20mg 1 日 2 回群 105 例）であった。治験薬が投与されなかった 14 例（同意撤回 7 例、併用禁止薬又は併用禁止療法違反 2 例、血小板数低値 1 例、その他 4 例）を除いた 407 例（プラセボ群 101 例、本薬 20mg 1 日 1 回群 100 例、本薬 40mg 1 日 1 回群 102 例、本薬 20mg 1 日 2 回群 104 例）が安全性評価集団とされ、さらに 70 例（血栓評価検査欠測、不鮮明）を除外した 337 例（プラセボ群 86 例、本薬 20mg 1 日 1 回群 81 例、本薬 40mg 1 日 1 回群 80 例、本薬 20mg 1 日 2 回群 90 例）が Intent to Treat（以下、ITT）集団とされ、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）の発生率（解析対象例数のうち VTE が発生した例数の割合）は、プラセボ群、20mg 1 日 1 回群、40mg 1 日 1 回群及び 20mg 1 日 2 回群において、それぞれ 41.9%（36/86 例）、25.9%（21/81 例）、33.8%（27/80 例）及び 20.0%（18/90 例）であり、プラセボ群、20mg 1 日 1 回群及び 40mg 1 日 1 回群の間に用量反応関係は認められなかった（ $p=0.112$ ；Cochran-Armitage 検定、片側有意水準 5%（以下同様））。また、VTE の発生率について、プラセボ群と 20mg 1 日 1 回群との間に有意差が認められたが、プラセボ群と 40mg 1 日 1 回群との間には有意差は認められなかった（ $p=0.022$ 及び $p=0.188$ ；Dunnett 型多重比較、片側有意水準 2.5%（以下同様））。開鍵後に追加解析として 20 mg 1 日 2 回群とプラセボ群との対比較を実施した結果、20 mg 1 日 2 回群ではプラセボ群に比し有意な VTE の発生率の減少が認められた（ $p=0.001$ ；Fisher の直接確率法、片側有意水準 2.5%（以下同様））。

PE と確定診断された症例は 40mg 1 日 1 回群 の 1 例のみであり、副次的評価項目である、DVT の発生率は主要評価項目と同値であった。近位 DVT 及び PE の発生率は、プラセボ群、20mg 1 日 1 回群、40mg 1 日 1 回群及び 20mg 1 日 2 回群において、それぞれ、10.5%（9/86 例）、3.7%（3/81 例）、7.5%（6/80 例）及び 3.3%（3/90 例）であった。

安全性に関し、出血のうち、「死亡に至った場合」「2単位（400mL）以上の赤血球又は全血の輸血（ただし、自己血輸血は除く）」「治験薬投与前値と比較し 2g/dL 以上のヘモグロビン低下」「後腹膜出血（超音波検査、コンピューター断層撮影〔CT〕又は磁気共鳴画像診断〔MRI〕により確認）、頭蓋内出血（CT 又は MRI により確認）又は眼球内出血」「出血により重篤ないし生命を脅かす臨床的事象を来した場合（心筋梗塞、脳血管障害など）又は事象のコントロールに外科的、内科的処置を講じた場合」の 1 項目以上に該当する場合が「大出血」と定義された。さらに、大出血の基準に一致しない出血のうち、「5分以上継続又は処置を要した鼻出血」「最大径が 5cm を超える斑状出血又は血腫」「尿路カテーテルに起因しない血尿」「挿管又は鼻腔栄養チューブの設置と関連のない消化管出血」「大出血と認められない出血による創傷血腫又は出血性創傷合併症」「投与中止を要する結膜下出血」の 1 項目以上に該当する場合が「小出血」と定義された。

安全性評価集団 407 例における出血事象全体の発現率は、プラセボ群、20mg 1 日 1 回群、40mg 1 日 1 回群及び 20mg 1 日 2 回群でそれぞれ（以下同順）、2.0%（2/101 例）、2.0%（2/100 例）、8.8%（9/102 例）及び 6.7%（7/104 例）であった。大出血の発現率はそれぞれ、0%（0/101 例）、1.0%（1/100 例：眼球内出血）、2.0%（2/102 例：いずれも切開部血腫）及び 2.9%（3/104

例：消化管出血、ドレーン抜去部出血及び切開部血腫各 1 例）であった。小出血のみがみられた症例はそれぞれ、2.0%（2/101 例）、1.0%（1/100 例）、6.9%（7/102 例）及び 3.9%（4/104 例）であった。

全ての有害事象の発現率は、プラセボ群、20mg 1 日 1 回群、40mg 1 日 1 回群及び 20mg 1 日 2 回群でそれぞれ、98.0%（99/101 例）、100%（100/100 例）、100%（102/102 例）及び 100%（104/104 例）であった。本薬投与のいずれかの群で発現率が 10%を超えた有害事象は、貧血、便秘、下痢、消化不良、熱感、疼痛、発熱、鼻咽頭炎、術後発熱、処置後出血、AST 増加、ALT 増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、 γ -GTP）増加、血小板数増加、背部痛、筋痛、四肢痛、末梢腫脹、頭痛、感覚減退、不眠症、紅斑、そう痒症及び深部静脈血栓症であった。

重篤な有害事象はプラセボ群 1 例及び 40mg 1 日 1 回群 3 例の計 4 例に発現し、本薬 40mg 1 日 1 回群の 1 例の肝酵素上昇では本薬との因果関係は否定できず、本薬投与後 7 日目の検査で AST 243IU/L、ALT 396IU/L、 γ -GTP 193IU/L であり、翌日 AST 417IU/L、ALT 427IU/L、 γ -GTP 208IU/L まで上昇したが、併用していた抗生物質及び本薬の中止と肝臓障害用薬の投与により、投与中止後 14 日目の検査で AST 及び ALT が正常値に回復した。この症例以外の 3 例では本薬との関連が否定され、内訳は、40mg 1 日 1 回群の 2 例（PE 及び右股関節脱臼）及びプラセボ群の 1 例（下咽頭癌第 4 期）であった。なお、PE がみられた症例は、61 歳女性で、投与開始 1 日目に発現し、下大静脈フィルターの設置並びに血栓溶解療法及び抗凝固療法が施行され、軽快した。死亡例は認められなかった。

有害事象による治験薬の中止は 20 例にみられ、その内訳は、プラセボ群 5 例（肝酵素増加、血尿、咽頭癌、期外収縮及び皮疹各 1 例）、20mg 1 日 1 回群 3 例（肝酵素増加、体熱感及び皮下血腫・硬結・そう痒感各 1 例）、40mg 1 日 1 回群 5 例（肝酵素増加、貧血、肝酵素増加・貧血、褥創及び PE 各 1 例）、20mg 1 日 2 回群 7 例（肝酵素増加 4 例、肝機能障害 1 例、発赤、急性じんましん各 1 例）であった。

臨床検査値異常変動のうち、本薬投与のいずれかの群で発現率が 5%を超えた項目の各群における発現状況は、以下の通りである。プラセボ群、20mg 1 日 1 回群、40mg 1 日 1 回群及び 20mg 1 日 2 回群において、それぞれ白血球増加が 6.6、3.5、1.2 及び 5.4%、赤血球減少が 5.5、7.1、11.2 及び 11.7%、Hb 減少が 6.6、11.8、13.5 及び 17.0%、Ht 減少が 10.0、12.9、13.3 及び 19.1%、血小板増加が 10.1、12.0、11.5 及び 15.1%、AST 増加が 0.0、7.1、6.7 及び 5.6%、ALT 増加が 7.6、10.5、15.6 及び 9.9%、 γ -GTP 増加が 9.6、12.5、12.9 及び 14.6%、ALP 増加が 5.6、2.5、5.7 及び 5.6%の症例で発現した。

(5) 後期第Ⅱ相/Ⅲ相試験・膝関節全置換術（試験番号：Study 263（以下、263 試験）、添付資料 5.3.5-2<19 年 月～20 年 月>）

膝関節全置換術（Total Knee Replacement：以下、TKR）施行後の VTE（DVT、PE）の防止における本薬の推奨用法・用量、用量反応関係及び安全性を検討する目的で、TKR 施行患者（目標症例数：各群 100 例、計 400 例）に、本薬 20mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、40mg を 1 日 1 回及びプラセボを 14 日間反復皮下投与（手術後 24～36 時間に投与開始、投与部位：左右の前外側腹壁又は後外側腹壁）する無作為化二重盲検比較試験が実施された。

同意取得 396 例のうち、治験薬が割り付けられた患者数は 382 例（プラセボ群 96 例、本薬

20mg 1日1回群 93例、40mg 1日1回群 94例、20mg 1日2回群 99例)であった。治験薬が投与されなかった18例(同意撤回4例、併用禁止薬又は併用禁止療法違反3例、血小板数低値3例、その他8例)を除いた364例(プラセボ群 89例、本薬 20mg 1日1回群 89例、40mg 1日1回群 91例、20mg 1日2回群 95例)が安全性評価集団とされた。さらに血栓評価検査欠測又は不鮮明例の49例を除外した315例(プラセボ群 79例、本薬 20mg 1日1回群 78例、40mg 1日1回群 74例、20mg 1日2回群 84例)がITT集団とされ、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)の発生率は、プラセボ群、20mg 1日1回群、40mg 1日1回群及び20mg 1日2回群でそれぞれ、60.8%(48/79例)、44.9%(35/78例)、35.1%(26/74例)及び29.8%(25/84例)であり、プラセボ群、20mg 1日1回群及び40mg 1日1回群の間に有意な用量反応関係が認められた($p=0.001$; Cochran-Armitage 検定)。また、プラセボ群との対比較において、40mg 1日1回群との間に有意な差が認められた($p=0.001$; Dunnett 型多重比較、以下同様)が、20mg 1日1回群との間には有意差は認められなかった($p=0.039$)。開鍵後に追加解析として20mg 1日2回群とプラセボ群との対比較を実施した結果、20mg 1日2回群ではプラセボ群に比し有意なVTEの発生率の減少が認められた($p<0.001$; Fisherの直接確率法)。

副次的評価項目であるDVTの発生率は、プラセボ群、20mg 1日1回群、40mg 1日1回群及び20mg 1日2回群でそれぞれ、60.8%(48/79例)、43.6%(34/78例)、33.8%(25/74例)及び29.8%(25/84例)であった(以下同順)。近位DVT及びPEの発生率はそれぞれ、7.6%(6/79例)、7.7%(6/78例)、4.1%(3/74例)及び0%(0/84例)であった。

安全性解析対象364例について、出血事象全体の発現率は、プラセボ群、20mg 1日1回群、40mg 1日1回群及び20mg 1日2回群でそれぞれ、9.0%(8/89例)、5.6%(5/89例)、7.7%(7/91例)及び13.7%(13/95例)であった。大出血はそれぞれ、4.5%(4/89例)、0%(0/89例)、1.1%(1/91例)及び3.2%(3/95例)であり、その内容は、プラセボ群は、切開部出血、切開部血腫、膝ドレーン抜去部出血及び左下肢内出血各1例、40mg 1日1回群は切開部出血1例、20mg 1日2回群は貯血式自己血輸血パック部出血、創内出血及び下腿部斑状出血各1例であった。小出血のみがみられた症例はそれぞれ、4.5%(4/89例)、5.6%(5/89例)、6.6%(6/91例)及び10.5%(10/95例)であった。

すべての有害事象の発現率は、プラセボ群、20mg 1日1回群、40mg 1日1回群及び20mg 1日2回群でそれぞれ、98.9%(88/89例)、100%(89/89例)、100%(91/91例)及び100%(95/95例)であった。本薬投与のいずれかの群で発現率が10%を超えた有害事象は、末梢腫脹、術後発熱、四肢痛、熱感、便秘、疼痛、紅斑、不眠症、貧血、背部痛、深部静脈血栓症、筋痛、処置後出血、下肢浮腫、頭痛、鼻咽頭炎、倦怠感、そう痒症、 γ -GTP増加、発熱、ALT増加、感覚減退、皮下出血、血小板数増加及びAST増加であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群1例(膀胱腸ろう)、20mg 1日1回群2例(アミロイド腸炎、左踵部熱傷)、40mg 1日1回群1例(左腎盂腫瘍)、20mg 1日2回群1例(心不全)の計5例で発現したが、いずれも治験薬との関連性は否定された。死亡例は認められなかった。

有害事象による治験薬投与中止例は、プラセボ群では認められず、20mg 1日1回群4例(深部静脈血栓症、PE、胃十二指腸潰瘍及び肝酵素増加各1例)、40mg 1日1回群8例(肝酵素増加2例、下肢腫脹、偽膜性腸炎・急性腹症・肝酵素増加、PE、ひ骨神経麻痺、貧血及び左膝

～左足痛各1例)、20mg 1日2回群6例(肝酵素増加2例、肝酵素増加・腹部倦怠感、血尿、下肢腫脹及びせん妄・心不全各1例)の計18例であった。

臨床検査値異常変動のうち、本薬投与のいずれかの群で発現率が5%を超えた項目の各群における発現状況は、以下の通りである。プラセボ群、20mg 1日1回群、40mg 1日1回群及び20mg 1日2回群において、それぞれ白血球増加が12.2、6.8、7.7及び2.3%、白血球減少が3.7、1.4、0.0及び5.7%、赤血球減少が11.0、8.3、14.1及び4.7%、Hb減少が15.7、16.4、17.7及び11.5%、Ht減少が18.1、19.2、21.3及び19.3%、血小板増加が8.6、9.6、3.9及び11.5%、ALT増加が6.0、4.0、8.9及び2.4%、γ-GTP増加が10.0、8.3、6.9及び7.3%、ALP増加が7.4、5.5、7.9及び3.6%、尿素窒素増加が10.8、5.5、6.4及び4.7%の症例で発現した。

(6) 股関節全置換術追加試験(試験番号:EFC6770、添付資料5.3.5-11<20■年■月～20■年■月>)

THR施行患者(目標症例数:各群78例、計156例)に、本薬20mgを1日1回又は1日2回14日間反復皮下投与した時のVTE(DVT又はPE)の発生率を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された。治験薬投与スケジュールや治験薬投与期間、静脈造影実施、併用禁止薬、併用禁止療法等に関しては、262試験及び263試験に準じた規定とした。

同意取得168例のうち、治験薬が割り付けられた患者数は161例(本薬20mg 1日1回群81例、20mg 1日2回群80例)であり、全例が安全性評価集団とされた。このうち、血栓評価検査欠測又は不鮮明例20例(本薬20mg 1日1回群11例、20mg 1日2回群9例)を除外した141例がITT集団とされ、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の発生率は、本薬20mg 1日1回群17.1%(12/70例)、20mg 1日2回群2.8%(2/71例)であった。PEと診断された症例は認められず、DVTはすべて遠位に発生した。

安全性評価集団について、すべての有害事象の発現率は、20mg 1日1回群95.1%(77/81例)、20mg 1日2回群97.5%(78/80例)であった。いずれかの群で発現率が10%を超えた有害事象は、便秘、不眠症、筋痛、四肢痛、ALT増加、γ-GTP増加、術後発熱、創合併症、血小板増加、関節痛、末梢性浮腫、血中ALP増加、背部痛及び発熱であった。

出血事象全体の発現率は、20mg 1日1回群7.4%(6/81例)、20mg 1日2回群6.3%(5/80例)であり、大出血(大出血及び小出血ともに認められた症例を含む)は20mg 1日2回群の2.5%(2/80例)のみで認められ、その内容は、手術部位以外の斑状出血・血腫と切開部血腫が各1例であった。小出血のみの発現率は、20mg 1日1回群7.4%(6/81例)、20mg 1日2回群3.8%(3/80例)であった。

重篤な有害事象は、2例で認められた。1例は20mg 1日1回群の右人工関節脱臼であり、治験薬との関連は否定された。もう1例は、20mg 1日2回群の貧血・大出血(切開部血腫)であり、治験薬との関連性ありと判断された。死亡例はみられなかった。

有害事象のために治験薬投与中止に至った症例は、20mg 1日1回群の2例(全身湿疹、右人工関節脱臼各1例)、20mg 1日2回群の5例(ALP上昇、γ-GTP上昇、AST上昇及びALT上昇のため7日目に中止した症例1例、AST上昇及びALT上昇のため8日目に中止した症例1例、治験薬投与部位の穿刺痛1例、貧血・切開部血腫1例、偽膜性腸炎1例)の計7例であった。

臨床検査値異常変動のうち、本薬投与のいずれかの群で発現率が5%を超えた項目の各群に

における発現状況は、以下の通りである。20mg 1日1回群及び20mg 1日2回群において、それぞれ白血球減少が6.3及び0%、赤血球減少が1.3及び7.5%、Hb減少が1.3及び10.0%、Ht減少が3.8及び6.3%、血小板増加が6.2及び11.3%、アルブミン増加が0及び6.3%、ALT増加が7.6及び10.0%、γ-GTP増加が8.9及び10.0%の症例で発現した。

(7) 股関節骨折手術試験（試験番号：SFY6771、添付資料 5.3.5-12<20 年 月～20 年 月>）

股関節骨折手術（Hip Fracture Surgery：以下、HFS）施行患者に、TKR及びTHR施行患者における予想臨床推奨用法・用量の本薬を投与した時の出血事象（大出血及び小出血）の発現状況を検討する目的で、大腿骨頸部内側骨折、大腿骨頸部外側（大腿骨転子部、転子下）骨折で10日以内に手術をする患者（目標症例数：54例）に、本薬20mgを1日2回14日間反復皮下投与する非盲検試験が実施された。

同意取得66例のうち、54例に治験薬が割付けられ、2例（いずれも除外基準違反）を除いた52例が安全性評価集団とされた。さらに9例（血栓評価検査欠測 7例、血栓評価検査不鮮明 2例）を除いた43例がITT集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目である出血事象（大出血及び小出血）の発現率は、5.8%（3/52例）であり、大出血の発現率は1.9%（1/52例：投与開始 日目に切開部位出血が認められた84歳男性→治験薬投与中止）、小出血の発現率は3.8%（2/52例）であった。

副次評価項目であるVTEの発生率は、14.0%（6/43例）であり、そのうち、近位DVTが2例、遠位DVT が4例であった。PEは認められなかった。

安全性評価集団について、すべての有害事象の発現率は98.1%（51/52例）で、発現率が10%を超えた有害事象は、便秘、創合併症、四肢痛、貧血、発熱、処置後痛、背部痛、筋痛及び不眠症であった。

重篤な有害事象は9.6%（5/52例）に認められた。1例は上述の大出血の症例であり、治験薬投与を中止された。治験薬との因果関係はありと判定された。AST増加及びALT増加が認められた1例は、投与開始7日目に発現し、治験薬投与を中止された。治験薬との因果関係はありと判定された。その他の3例（深部静脈血栓症、胆嚢炎、心不全・肺炎各1例）は因果関係なしと判定されたが、心不全・肺炎の症例（9歳男性： と の既往のある）については、本薬 週間の投与終了後の追跡期間中 日目に喘鳴がみられ、肺炎と心不全の診断を受けた 日後に全身状態が悪化し、翌日死亡した。

有害事象による投与中止は11.5%（6/52例）にみられた。ALP増加・γ-GTP増加・AST増加・ALT増加・LDH増加・総ビリルビン増加、肝機能異常並びに切開部位出血の各1例では、治験薬との因果関係あり、四肢静脈血栓症、胆嚢炎及び逆流性食道炎・頭痛の各1例については、因果関係なしと判定された。

臨床検査異常変動のうち、発現率が5%を超えた項目の発現状況は、以下の通りである。白血球増加が13.5%、赤血球減少が15.4%、Hb減少15.4%、Ht減少13.5%、AST増加が5.8%、ALT増加が5.8%、γ-GTP増加が9.6%、ALP増加が11.5%、尿素窒素増加が7.7%の症例で発現した。

(8) 海外臨床試験（ENO884、PK523、PK525、PK526、PK527、PK547）（参考資料）

ENO884 試験では、THR 施行患者を対象として、本薬 30mg 1日2回及びプラセボを術後皮

下投与した時の DVT 発生率が比較され、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 10.0% (5/50 例) 及び 46.0% (23/50 例) であった。出血事象の発現率は両群ともに 4.0% (2/50 例) であり、大出血の発現率はそれぞれ 2.0% (1/50 例) 及び 4.0% (2/50 例) であった。

PK523 試験では、股関節置換術施行患者を対象として、本薬 30mg 1 日 2 回及びヘパリン 7,500 ヘパリン国際単位 1 日 2 回を術後皮下投与した時の DVT 発生率が比較され、本薬群及びヘパリン群でそれぞれ 17.1% (57/333 例) 及び 19.0% (63/332 例) であった。出血事象の発現率はそれぞれ 5.1% (17/333 例) 及び 9.3% (31/332 例) であり、大出血の発現率はそれぞれ 3.3% (11/333 例) 及び 5.7% (19/332 例) であった。

PK525 試験では、股関節置換術施行患者を対象として、本薬 40mg 1 日 1 回又は 30mg 1 日 2 回及びヘパリン 5,000 ヘパリン国際単位 1 日 3 回を術後皮下投与した時の DVT 発生率が比較され、本薬 40mg 1 日 1 回群、30mg 1 日 2 回群及びヘパリン群でそれぞれ 14.8% (30/203 例)、4.6% (9/194 例) 及び 11.6% (24/207 例) であった。出血事象の発現率は、それぞれ 10.3% (21/203 例)、12.3% (24/195 例) 及び 12.0% (25/209 例) であり、大出血の発現率はそれぞれ 1.5% (3/203 例)、4.1% (8/195 例) 及び 6.2% (13/209 例) であった。

PK526 試験では、股関節置換術施行患者を対象として、本薬 10mg 1 日 1 回、40mg 1 日 1 回及び 30mg 1 日 2 回を術後皮下投与した時の DVT 発生率が比較され、本薬 10mg 1 日 1 回群、40mg 1 日 1 回群及び 30mg 1 日 2 回群で 24.8% (40/161 例)、13.6% (27/199 例) 及び 10.6% (22/208 例) であった。出血事象の発現率はそれぞれ 5.0% (8/161 例)、10.6% (21/199 例) 及び 12.5% (26/208 例) であり、大出血の発現率はそれぞれ 1.9% (3/161 例)、3.5% (7/199 例) 及び 5.3% (11/208 例) であった。

PK527 試験では、TKR、膝関節部分置換術又は脛骨骨切り術施行患者を対象として、本薬 30mg 及びプラセボ 1 日 2 回を術後皮下投与した時の VTE の発生率が比較され、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 19.7% (13/66 例) 及び 60.0% (39/65 例) であった。出血事象の発現率はそれぞれ 12.1% (8/66 例) 及び 12.3% (8/65 例)、大出血の発現率はそれぞれ 0% (0/66 例) 及び 3.1% (2/65 例) であった。

PK547 試験では、膝関節置換術施行患者を対象として、本薬 30mg 1 日 2 回及びヘパリン 5,000 ヘパリン国際単位 1 日 3 回を術後皮下投与した時の VTE の発生率が比較され、本薬群及びヘパリン群でそれぞれ 24.6% (56/228 例) 及び 34.2% (77/225 例) であった。出血事象の発現率はそれぞれ 20.2% (46/228 例) 及び 23.1% (52/225 例)、大出血の発現率は 1.3% (3/228 例) 及び 1.3% (3/225 例) であった。

<審査の概要>

(1) 下肢整形外科手術施行患者における VTE に対する本薬の予防的投与の臨床的位置づけについて

申請者は、VTE 予防に関して以下のように説明した。下肢整形外科手術施行患者における VTE 予防法としては、本薬のような抗凝固剤を用いる薬物療法、弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法（以下、IPC）のような理学的な方法、及びその併用等がある。本薬は、その術後 VTE 予防効果により、致死性 PE 等の医療上の重要なリスクを回避させることが期待できる薬剤として臨床的に位置づけられる。さらに、American College of Chest Physicians の血栓症予防に関する記録（以下、ACCP ガイドライン）第 6 版（Chest. 119: 132S-175S, 2001）におけるメタアナ