

リシスによると、THR施行後のDVT発生率〔その95%信頼区間〕は、プラセボ投与又はコントロール（12試験626例）では54.2〔50～58〕%、IPC実施（7試験423例）では20.3〔17～24〕%、低分子量ヘパリン投与（30試験6216例）では16.1〔15～17〕%であったこと、TKR施行後のDVT発生率〔その95%信頼区間〕は、プラセボ投与又はコントロール（6試験199例）では64.3〔57～71〕%、IPC実施（4試験110例）では28.2〔20～38〕%、低分子量ヘパリン投与（13試験1740例）では30.6〔29～33〕%であったこと等から、本薬の承認後、本邦における手術後のVTE予防を目的としたIPC単独使用は本薬に置き換わるものと考ええる。また、本薬と理学療法との併用に関しては、本薬を含む抗凝固剤と弾性ストッキングまたはIPCの併用によりVTE予防効果は高まる（Int Anigiol. 15: 162-168, 1996、Chest. 109: 82-85, 1996、Int Angiol. 15(suppl 1-3): 5-20, 1996）ため、高リスク患者に遺伝的素因等の更なるリスク因子が加わる場合等には、本薬とIPC及び弾性ストッキングとの併用が求められ、最高リスク患者には、本薬と理学療法の併用が必要になると思われる。

機構は、①「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 2004（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）」（以下、本邦ガイドライン）において、整形外科手術後のVTEの予防に関しては、「高リスク」の術式としてTHR、TKR及びHFSが挙げられ、IPC又は低用量ヘパリンの使用が推奨されていること、②本邦ガイドラインにおいて、「最高リスク」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の併用又は低用量ヘパリンと弾性ストッキングの併用が推奨されていること、③ACCPガイドライン第7版（Chest. 126: 338S-400S, 2004）において、待機的股関節及び膝関節形成術施行患者の静脈血栓症予防については、本薬投与はフォンダパリヌクス及びワルファリンとともにGrade1Aとされ、股関節骨折術施行患者の静脈血栓症予防についてはGrade1C+とされていること等も踏まえ、以下のように考える。本薬とIPCの有効性及び安全性は同一試験で直接比較されていないことから、両者の臨床的位置づけの関係は明確ではないが、国内ガイドラインにおいてIPC又は低用量ヘパリンが推奨されている「高リスク」に位置付けられる下肢整形外科手術後の患者を対象とした今回の臨床試験において、本薬の有効性が認められていること（「4. (ii) <審査の概要> (2) 有効性について」参照）から、これらの患者に本薬が使用されること、更に最高リスクの患者で本薬と理学療法が併用されることは妥当と考えられ、VTEの発現リスクが高い下肢整形外科手術後の患者におけるVTE発症抑制のための選択肢に本薬投与を加える臨床的な意義はある。

(2) 有効性について

機構は、262試験及び263試験において、有効性主要評価項目をVTE（DVT又はPE）の発生率（VTE発生例数／解析対象例数）とし、有効性副次的評価項目をDVTの発生率（DVT発生例数／解析対象例数）、及び近位DVT（PEを含む）の発生率（近位DVT（PEを含む）発生例数／解析対象例数）としたことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の対象疾患における真のエンドポイントは、臨床的に重大な致死性PE発生の抑制であると考えられる。しかしながら、致死性PEの発生率は、最もその発生リスクが高いと言われているTHR、TKR施行後においても0.1～2.0%（ACCPガイドライン第7版）と非常に低いことから、これをエンドポイントとした臨床試験の実施は

極めて困難である。臨床現場においては PE 発生の抑制を期待して、DVT の予防措置がとられていることから、これらの有効性評価項目の設定は妥当であると考えた。

機構は、近位及び遠位の DVT を評価する臨床的意義について尋ねた。

申請者は以下のように説明した。内径が大きい血管で発生する近位 DVT では、遠位 DVT より大きな血栓が生じる可能性があり、この大きな塞栓子は肺動脈根幹部を閉塞する致死的な PE の原因となりうるが、遠位 DVT は比較的小さな血栓であるため末梢肺動脈に留まり、近位 DVT に比して、致死性 PE に進行しにくいと考えられている。しかしながら、遠位 DVT についても、中枢に伸展し近位 DVT に至る場合があり、抗凝固療法を行わなかった場合には、下腿静脈血栓の約 20% が中枢に伸展し、PE リスクも高まるとの報告もある (Lancet. 2: 230-232, 1969)。したがって、抗凝固剤による血栓予防効果を評価する上で、近位 DVT 発生率の減少効果だけではなく、遠位 DVT 発生率の減少効果も重要と考える。

機構は、以下のように判断した。術後の症候性 PE 発症に対する本薬の効果を国内臨床試験において評価することは、症候性 PE の発生率等を考慮すると、実施可能性の観点から、困難であることは理解できる。また、ACCP ガイドライン第 7 版に、無症候性の DVT とそれに続く症候性の VTE の間には強い関連性がみられ、例外はあるものの、無症候性の DVT を減少させる治療は、症候性の VTE に同様の相対リスク減少をもたらすと記載されていることも踏まえると、国内臨床試験における有効性評価項目の設定は妥当である。また、本薬の TKR 及び THR 施行後の患者を対象とした国内臨床試験において、本薬投与時には、プラセボ投与時と比較して無症候性 VTE 発生率の減少が認められたことから、臨床的な有効性は示されたと考える。さらに、HFS 施行後の患者を対象とし、非盲検非対照で実施された SFY6771 試験の成績に基づく評価には限界はあるものの、公表論文との比較において一定の効果が示されており (「4. (ii) <審査の概略> (4) 用法・用量の妥当性について」参照)、TKR 及び THR 施行後試験の成績も合わせて考えると、HFS 施行後患者についても、本薬の効果は期待できるものと考ええる。

(3) 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果を「術後の VTE の予防」とし、効能又は効果に関連する使用上の注意において、「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (VTE) 予防ガイドラインの整形外科における高リスク以上の手術」を対象とする旨規定し、本薬の投与対象を TKR、THR 及び HFS (VTE の既往歴や血栓性素因のため「最高リスク」とされたものを含む) とすることを予定していた。

機構は、妥当と思われる本薬の投与対象について、具体的に検討するため、まず、申請者に、国内臨床試験の対象とした THR、TKR 及び HFS 以外の術式についても、本薬の投与対象となりうるかと考えているのか尋ねた。

申請者は、本薬の投与対象は THR、TKR 及び HFS 施行後の患者が基本となるとの考えを示した上で、以下のように説明した。本邦ガイドラインでは、各患者の最終的な静脈血栓塞栓症のリスクレベルは、疾患や手術 (処置) そのもののリスクの高さに、付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的なリスク因子をも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よう記載されており、付加的危険因子として、血栓性素因、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、癌化学療法、重症感染症、中心静脈カテーテル留置、長期臥床、下肢麻痺、下肢ギブ

ス包帯固定、ホルモン療法、肥満、下肢静脈瘤等が挙げられている。したがって、整形外科領域で「中リスク」とされている下肢整形外科手術でも、付加的なリスク因子が存在する場合、医師の判断で高リスクの手術として本薬が投与される可能性があると考えている。また、THR、TKR及びHFS以外の手術であるキアリ骨盤骨切り術や寛骨臼回転骨切り術は、その手術侵襲や術後の安静期間を考慮してTHRに準じた予防が推奨されている。本薬を含む抗凝固剤による薬物療法では、静脈血栓そのものの形成過程である凝固カスケードを阻害することによりその効果を発揮するため、術間で多少のリスク因子の種類に相違があっても、同じリスクレベルであれば同じ用法・用量の本薬によるVTE予防効果が期待できる。安全性の点からも、術式では「中リスク」とされているものの、付加的なリスク因子が存在するために「高リスク」と判断される症例においては、一般的に関節置換術に比べて手術侵襲度が低く、HFS患者に比べて年齢も低いことが予想されることから、本薬の添付文書(案)で注意喚起した事項を厳守すれば、THR、TKR及びHFSの術後と同様の用法・用量では基本的に忍容できるものと判断している。

次に、機構は、本邦ガイドライン上の「最高リスク」患者に対する本薬投与の妥当性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本邦ガイドラインで「最高リスク」とされるVTEの既往歴や血栓性素因のある患者は、患者対象の国内臨床試験において治験対象から除外した。しかしながら、「最高リスク」集団はVTE発症リスクが極めて高い患者であるので、本邦ガイドラインでも抗凝固剤に加えて理学的予防法を併用するという最も強い予防法を推奨している。したがって、リスク・ベネフィットを考慮するとこれらの集団に対して、本薬20 mgを1日2回投与することに意義はあると考える。また、理学的予防法と併用することも可能と考えている。

機構は、以下のように考察した。本薬の投与対象となる術式については、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HFSで実施されたのみであるが、本邦ガイドラインでは、整形外科領域においてVTE発症リスク「中リスク」とされる手術のうち、付加的な危険因子によっては「高リスク」相当と判断する場合もある旨記載され、また、キアリ骨盤骨切り術や寛骨臼回転骨切り術等、THR術後に準じた予防が推奨されている術式があることから、これらの手術を受ける症例に対しても本薬が有用である可能性はあるものと考えられる。一方、当該患者について、臨床試験において本薬投与時の有効性及び安全性は検討されていないことや、申請者が、海外市販後の情報から「術式や付加リスク因子を限定したデータを抽出することは極めて困難」であり、これらの患者に対する本薬投与時の「安全性情報を提示することはできない」との見解を示しており、TKR、THR及びHFS以外の手術施行後の患者における本薬投与時の有効性及び安全性の推定については慎重に判断する必要がある。また、対象患者に骨折があるときは、骨折の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場合及び再出血による合併症が懸念される場合等では、他の抗凝固薬と同様、本薬は投与されるべきでない。さらに、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薬の適応を検討する必要がある。TKR、THR等の待機的手術の場合と本薬投与によるリスクが異なる可能性があることに留意すべきである。「最高リスク」の手術後の患者を効能・効果に加えることについては、臨床試験成績はないものの、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ることから、妥当であるとする。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(4) 用法・用量の妥当性について

申請者は、今回の申請用法・用量を「1回 2000IU を、原則として 12 時間毎に 1 日 2 回連日皮下注射する」とした。

1) 推奨用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について以下のように説明した。国内整形外科領域の臨床現場における安全性重視の指向を考慮して用法は術後からの投与とした。また、北米人と日本人の体重差を考慮して、国内での下肢人工関節置換術後の DVT の発現頻度と危険因子の検討における平均体重 53.9kg (日本血栓止血学会誌, 9(5): 367-374, 1998) 及び本薬海外試験 8 試験の平均体重が約 80kg から、米国における承認用法・用量の 30mg 1 日 2 回術後からの投与を参考に、日本人においては 40mg/日が適切と考え、THR 及び TKR 患者を対象とした試験 (262 及び 263 試験) における本薬の検討用法・用量として、20mg 1 日 1 回、40mg 1 日 1 回及び 20mg 1 日 2 回を設定した。

申請者は、この 2 試験における用法・用量について、申請前、以下のように主張していた。262 試験では、有効性の主要評価項目とされた VTE 発生率について、プラセボ群、20mg 1 日 1 回群、40mg 1 日 1 回群の 3 群間に用量反応関係は認められず、20mg 1 日 1 回群及び 40mg 1 日 1 回群とプラセボ群との対比較でも有意差は認められなかった。また、263 試験において有効性の主要評価項目とされた VTE 発生率については、プラセボ群、20mg 1 日 1 回群、40mg 1 日 1 回群の 3 群間に有意な用量反応関係が認められ、プラセボ群との対比較においては、40mg 1 日 1 回群に有意差が認められたが、20mg 1 日 1 回群に有意差は認められなかった。そこで、開錠後に追加解析を実施したところ、262 試験及び 263 試験ともに、20mg 1 日 2 回群ではプラセボ群と比較して有意な VTE 発生率の低下が確認され、また、プラセボ群、20mg 1 日 1 回群、20mg 1 日 2 回群間の VTE 発生率は、本薬の投与回数が増加するに従い低下する傾向が認められた。さらに、262 試験及び 263 試験の併合解析では、20mg 1 日 1 回群及び 40mg 1 日 1 回群で、プラセボ群と比較して有意な VTE 発生率の減少が認められた。安全性の主要評価項目とされた出血事象全体の発現率は、262 試験においては、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 (以下同順) でそれぞれ、2.0%、2.0%、8.8% 及び 6.7%、263 試験においては、それぞれ、9.0%、5.6%、7.7% 及び 13.7% 認められた。また、大出血の発現率は、262 試験においては、それぞれ、0%、1.0%、2.0% 及び 2.9%、263 試験においてはそれぞれ、4.5%、0%、1.1% 及び 3.2% 認められた。以上の結果より、有効性の観点から 20mg 1 日 1 回、40mg 1 日 1 回、20mg 1 日 2 回のいずれの用法・用量も選択可能と考えられ、副作用の用量依存的な発現が示唆されたことを考慮すると、推奨用法・用量は ■mg ■日 ■回である。これに対し、機構より、■mg ■日 ■回投与については 262 及び 263 試験において、■mg ■日 ■回投与については 262 試験において、VTE 発生抑制効果に関し、プラセボ群との間に有意差が認められていないことが指摘された。また、申請者による再検討後に、確実な有効性を示すことが重要であるとの観点から推奨用法・用量とされた ■mg ■日 ■回投与については、その成績が開錠後の追加解析によるものである点を指摘された。申請者は、これらの指摘を踏まえ、THR 施行後患者を対象とし、20mg 1 日 1 回投与及び 20mg 1 日 2 回投与の関係を検討する EFC6770 試験を追加実施し、以下のように説明した。EFC6770 試験において、有効性の主要評価項目とされた VTE 発生率については、262 試験と同様、本薬の投与回数が増加するに従い VTE 発生率が低下する傾向が認め

られた。また、安全性の主要評価項目とされた出血事象全体の発現率は、20mg 1日1回群 7.4%、20mg 1日2回群 6.3%であり、大出血は20mg 1日2回群の2.5%で認められた。1日2回投与による出血事象の発現率に関し、海外試験では、米国承認用量である30mg 1日2回群において、THR施行後患者対象の試験（PK523、PK525、PK526、ENO884試験）では、出血事象が8.8%（69/786例）、大出血が3.9%（31/786例）、TKR施行後患者対象の試験（PK527、PK547試験）では、出血事象が18.4%（54/294例）、大出血が1.0%（3/294例）認められていた。追加実施された試験を含む各国臨床試験における20mg 1日2回投与の出血事象及び大出血の発現率は、TKR施行後患者対象の試験における大出血の発現率が、3.2%であったことを除いては、対応する術式の海外試験の30mg 1日2回群における発現率を上回るものではなかったことより、20mg 1日2回投与による出血のリスクは臨床的に忍容可能な範囲であるものと判断した。以上、国内3試験における有効性及び安全性の成績を総合して判断し、今回の申請用法・用量を20mg 1日2回投与とすることとした。

機構は、以下のように判断した。有効性の観点からは、THR及びTKR施行後患者について、追加臨床試験の成績も含め総合的に20mg 1日2回投与は選択可能である。安全性の観点からは、副作用、特に大出血に関しては、用量に依存して頻度が増大する可能性があり、その点も踏まえて申請前には、申請者は推奨用法・用量は20mg 1日2回であると判断していたことから、副作用のモニタリング等に十分な配慮が必要と考えられる。さらに、後述（「4.（ii）＜審査の概要＞（5）安全性について」参照）するように、腎機能、年齢、併用薬等により発生頻度が高率になると考えられるため、該当する症例ではより一層の注意が必要であると考えられるが、これらに留意した上で、入院管理下で出血関連事象に注意しながら使用するのであれば、20mg 1日2回投与は選択可能であると考ええる。

また、20mg 1日2回の1用量で実施されたHFS施行後患者を対象としたSFY6771試験におけるVTE発生率は14.0%（6/43例、全てDVT）であり、安全性の主要評価項目である出血事象は5.8%（3/52例）、そのうち大出血は1.9%（1/52例）で認められた。HFS施行後に關する有効性に関しては、ACCPガイドライン第7版において、血栓予防を行わなかった場合の股関節骨折患者のDVTの絶対リスクが40～60%とされていること、日本人股関節周囲骨折36例について、術後7～14日目に静脈造影を行い、50.0%（18/36例）にDVTが認められたとの報告（骨折 第24巻No.1: 83-87, 2002）があること等から、本薬投与がDVT発生率の低下に寄与したと解釈でき、また、安全性に関しては、SFY6771試験における出血事象発現率は262試験、263試験、EFC6770試験を上回らなかったことから、臨床的に許容可能と考えられ、HFS術後患者に対しても、20mg 1日2回は選択可能であると考ええる。

以上、後述（「4.（ii）＜審査の概要＞（5）安全性について」参照）する安全性についての配慮がなされるのであれば、用法・用量を、20mg 1日2回として本薬を臨床現場に提供することは可能であると判断した。

2) 投与開始時期について

申請者は、本薬の投与開始時期を「術後24～36時間に投与を開始すること」とした理由について以下のように説明した。VTE 予防効果と抗凝固薬の投与開始時期は、術中から血栓形成が始まることを考えると、より早いタイミングで投与を開始することが、一方、出血のリスクを低減させるためにはより遅いタイミングとすることが望ましいと考える。欧州では

術前からの投与、米国では術後からの投与（THRについては術前からの投与も承認された）が選択されたのは、各地域における医療実態を考慮して選択された用法にて実施された臨床試験結果に基づくものと推察される。したがって、至適投与開始時期は、各国の医療環境を考慮して投与方法を設定した臨床試験から得られた有効性及び安全性成績に基づいて設定することが最も適切であると考え、本邦では、術後麻酔カテーテルの使用頻度が高いことが想定されたため、国内臨床試験では術後麻酔カテーテルの併用を極力避けるために、カテーテル留置が必要な術後の期間を考慮して、術後24～36時間の範囲内でカテーテルを抜去し、2時間以上経過した後に本薬を投与開始するよう定めた。この条件で実施した国内臨床試験において本薬の有効性及び安全性が確認された（術後麻酔カテーテルの使用率は262試験及び263試験でそれぞれ、60.5及び65.4%）ことから、本薬の投与開始時期を「原則として、術後24～36時間」とした。

本薬の投与開始が遅いことによる VTE 予防効果の低下は懸念されるものの、申請者が説明したように、重篤な出血リスクについても十分に配慮すべきであり、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から、機構は、投与開始時期の設定は妥当と考える。

3) 投与期間について

申請者は、DVT 発症のリスクは術後 2 週間程度存在するとの報告（J Bone Joint Surg Br. 63-B(2): 171-7, 1981）、並びに 262 試験及び 263 試験において 14 日間投与による有効性及び安全性が確認されたことから、早期退院が必要な場合があること等も考慮して、投与期間を「原則として 14 日間」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」に、「国内臨床試験において、本剤を 14 日間投与した場合、静脈血栓予防効果が確認されているので、本剤の適用にあたっては、原則として 14 日間投与すること」と記載した。

機構は、①本邦ガイドラインでは、離床 11 日目以降に手術後 PE の 13%が発症すること、THR 施行後の VTE のリスクは退院後 2 ヶ月間続くとの報告も多いこと、及び THR 施行後の低分子量ヘパリンの長期使用は退院後の DVT を減少させるが、TKR では長期使用の効果が認められていないことが示されていること、②ACCP ガイドライン第 7 版では、THR、TKR 及び HFS 施行患者に対する予防として、低分子量ヘパリンを少なくとも 10 日間投与することが同様に Grade I A で推奨されているが、それ以上の期間の投与については、THR 及び HFS では 28～35 日間までの投与がそれぞれ Grade I A 及び Grade I C+で推奨され、TKR では 28 日間の投与が、7～10 日間の投与よりも DVT をさらに減らさなかった報告が記載されている等、術式により一様ではないこと等も踏まえ、以下のように考える。手術の種類によって VTE 発生の抑制に必要な本薬投与期間が異なる可能性があり、日米欧で用法・用量が異なることにも留意すると、現時点で、臨床試験で検討された期間以上の投与に関する本邦でのリスク・ベネフィットの考察は困難である。VTE リスクは、歩行開始時期、患者 ADL 等によっても異なる可能性があり、退院時期も一律でないと考えられることから、投与日数の下限及び上限を明確に規定することは難しいと考える。一方、今回の臨床試験で検討された本薬の有効性及び安全性は 14 日間の投与によるものであることから、「国内臨床試験における有効性及び安全性は、本剤を 14 日間投与した場合において検討された。本邦における 14 日間を超える投与の安全性及び有効性は、国内臨床試験においては検討されていない」旨を添付文書上で情報提供すべきと考える。本薬の適切な投与期間については、専門協議における議

論も踏まえてさらに検討したい。

(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、出血事象が発現し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）から、当該事象発現に係るリスク因子について検討するよう求めた。

申請者は、患者対象の国内臨床試験4試験（262試験、263試験、EFC6770試験、SFY6771試験）の安全性評価集団を併合した984例において、出血事象が発現した症例（67例）と発現しなかった症例（917例）の背景因子を比較したところ、非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下、NSAID）併用例が、出血が発現した層で89.6%（60/67例）、発現しなかった層で73.2%（671/917例）と、出血が発現した層で多かった。NSAIDは、その薬理作用から出血リスクを有する薬剤であり、本薬との併用により、出血リスクの増大が懸念されるが、術後管理のためにNSAID投与が必要な場合もあるため、添付文書（案）の「併用注意」の項において「出血傾向が増強するおそれがあるので、併用する場合には観察・検査を十分に行う等慎重に投与すること。」と注意喚起した。出血事象の発現時期については、国内臨床試験4試験において出血が発現した症例（プラセボ群10例、20mg1日1回群13例、40mg1日1回群16例、20mg1日2回群28例）のうち、本薬群では、投与開始後7日以内に46/57例で、特に1日投与量40mgでは、3日以内に21/44例で発現していた。本薬投与中は常に出血に対して留意することが必要であると考えられたため、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において「本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。」と注意喚起するとした。

機構は、出血事象を早期発見するために、便潜血検査、血算を定期的の実施する必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、本薬投与中は常に出血に対して留意することが必要と考えるが、検査実施のタイミングは個々の患者の状況によって異なるので、適切な時期に情報を得ることが困難であるとの考えを示した。

機構は、以下のように判断した。本薬の薬理作用に鑑み、投与により出血のリスクは確実に上昇するが、本薬投与目的が予防的なものであること、本薬の投与対象では高齢者の割合が高いと予想され、臨床試験時より転倒による脳出血や硬膜下血腫の危険性が高まる恐れがあること等も併せて考えると、本薬は、十分な注意及び管理の下で使用される必要がある。本薬による出血の有害事象は投与7日目までに多くみられていることから、特に投与初期には十分な出血及びそのリスク因子に係るモニタリングが必要であり、本薬投与中の出血としては、消化管出血や手術部位に関連した内出血等も想定されるため、症状や視診、バイタルサインの確認のみでなく、血算や便潜血検査によるモニタリングも必要と考えられる。したがって、出血リスクの管理においては、これらの検査等を定期的の実施するよう具体的に注意喚起するべきと考える。添付文書上の具体的記載も含め、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

2) 腎機能障害者に対する投与

申請者は、添付文書（案）において、腎機能障害者に対する投与について、「高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者では、1 日 1 回、2000IU に減量すること」と規定した理由を以下のように説明した。本薬の主排泄経路は尿中排泄であり、海外において高度の腎機能障害患者 12 例（CL_{CR} ≤ 30mL/min）に本薬 40mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与したとき、反復投与後 4 日目における抗 Xa 活性の AUC は、本薬を同様に投与した健康成人に比べ 65% 増加し、消失半減期も健康成人の 6.9 時間に比べて当該患者では 15.9 時間と延長した（CTD2.5.3.2.1 参照）。また、263 試験では、投与開始後に CL_{CR} が 30mL/min 未満となった症例が 7 例あり、40mg 1 日 1 回群の 1 例に大出血（手術部位：切開部出血）がみられことから、CL_{CR} < 30mL/min の症例で出血リスクが増大することは否定できない。このように、CL_{CR} < 30mL/min の患者においては本薬の消失が遅延し、出血リスクが増大するおそれがあることから、安全性を考慮して 1 日 1 回、2,000IU に減量することが適切と判断した。

さらに、申請者は、海外における高度腎機能障害者に関する規定について、以下のように説明した。フランスでは、低分子量ヘパリン全体での重篤な出血事象の報告例が分析され、その結果に基づいて 2000 年 9 月、注意喚起のためのドクターレターが発出されるとともに、各低分子量ヘパリンの添付文書は、CL_{CR} < 30mL/min の腎障害患者を禁忌とするよう改訂された。米国では、不安定狭心症及び非 Q 波心筋梗塞を対象とした ESSENCE 試験及び TIMI 11B 試験の腎機能障害程度によるサブグループ解析において、大出血の発現率は、CL_{CR} ≤ 30mL/min で 7.5%（5/67 例）、30 < CL_{CR} ≤ 50mL/min で 3.0%（14/464 例）、50 < CL_{CR} ≤ 80mL/min で 1.3%（17/1328 例）、CL_{CR} > 80mL/min 以上で 0.6%（9/1599 例）であったこと、及び高度腎機能障害患者での投与量調節のシミュレーションで、1 回 30mg 1 日 1 回反復投与により、腎機能正常時における 1 回 30mg 1 日 2 回反復投与（米国における術後からの投与での通常用量）と同等の抗 Xa 活性曝露量が得られたこと等から、高度腎機能障害には 1 回 30mg 1 日 1 回投与が推奨された。

機構は、国内臨床試験 4 試験における VTE 発生率及び出血事象発現率について、CL_{CR} 別の提示を求め、申請者は下記の表を提示した。

表 8 CL_{CR} でサブグループ化した VTE 発生率及び出血性有害事象発現率

	投与開始前 (Day1) の CL _{CR} (mL/min)	プラセボ群 例数 (%)	本薬群		
			20mg 1 日 1 回群 例数 (%)	40mg 1 日 1 回群 例数 (%)	20mg 1 日 2 回群 例数 (%)
VTE 発生率	30～50	9/17 (52.94)	5/12 (41.67)	6/16 (37.50)	5/30 (16.67)
	50～80	29/57 (50.88)	27/84 (32.14)	23/52 (44.23)	27/109 (24.77)
	≥80	46/91 (50.55)	36/133 (27.07)	24/86 (27.91)	19/149 (12.75)
出血事象発現率 (すべての出血事象)	30～50	1/22 (4.55)	2/14 (14.29)	3/20 (15.00)	5/40 (12.50)
	50～80	2/59 (3.39)	4/101 (3.96)	7/64 (10.94)	12/121 (9.92)
	≥80	7/109 (6.42)	7/154 (4.55)	6/109 (5.50)	11/170 (6.47)
出血事象発現率 (大出血)	30～50	1/22 (4.55)	0/14 (0.00)	1/20 (5.00)	3/40 (7.50)
	50～80	2/59 (3.39)	1/101 (0.99)	0/64 (0.00)	3/121 (2.48)
	≥80	1/109 (0.92)	0/154 (0.00)	2/109 (1.83)	3/170 (1.76)

262 試験、263 試験、EFC6770 試験及び SFY6771 試験の併合

機構は、 $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ の患者への本薬投与について、以下のように考える。①国内臨床試験において、治験薬投与開始前（Day1）に $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ の症例は無く、本薬投与後に $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ となった患者が国内263試験で7名おり、このうち1例に大出血が認められた。②フランス添付文書の禁忌の項において、今回の申請と同様の効能では、高度腎機能障害のある患者について「本剤の投与は推奨しない」旨の記載がある。③米国における本薬推奨用法・用量は、本邦とは異なっており、抗Xa活性と実際の有効性及び安全性の相関についても明確ではない（「4. (ii) <審査の概要> (5) 8) 薬効のモニタリングについて」参照）上に、米国において減量投与が妥当と判断された際の重要な根拠とされたESSENCE 試験及びTIMI 11B試験は、本邦における申請効能・効果とは異なる患者集団における試験であり、患者背景の差異が無視できると判断する根拠がない。④申請者は、本薬の中和薬としてプロタミンがあることを禁忌としない理由の一つに挙げたが、プロタミンは出血リスクを低下させるものではなく、本薬の作用を100%中和しない上、プロタミン投与による副作用が発現する可能性もあることから、過量投与を容認できる理由にはならない。これらを踏まえると、当該患者への本薬投与は、禁忌とすることが妥当であると考え。 $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ の患者を禁忌とすることについては、専門協議における議論も踏まえてさらに検討したい。

また、機構は、申請者が、添付文書（案）において「慎重投与」とした $30 \leq CL_{Cr} < 50\text{mL/min}$ の患者については、以下のように考える。国内臨床試験で得られたデータの中で厳密に比較することは限界があるものの、表8のうち、20mg 1日2回投与群で、 $30 \leq CL_{Cr} < 50\text{mL/min}$ の集団における大出血及び出血事象の発現率は7.5%（3/40例）及び12.5%（5/40例）であり、 $CL_{Cr} \geq 80\text{mL/min}$ の集団では、それぞれ1.8%（3/170例）及び6.5%（11/170例）であることから、 $30 \leq CL_{Cr} < 50\text{mL/min}$ の中等度腎機能障害者における本薬による出血のリスクは、腎機能正常患者より高いことが示唆され、当該患者に本薬を投与することに安全性上の重大な懸念があると考え。そこで、当該患者層に対して、減量投与を行うことの妥当性について検討したところ、有効性に関して、 $30 \leq CL_{Cr} < 50\text{mL/min}$ の患者におけるVTE発生率はプラセボ群52.9%（9/17例）、20mg 1日1回群41.7%（5/12例）、20mg 1日2回群で16.7%（5/30例）であり、20mg 1日1回投与では期待する有効性が得られない懸念もあることから、 $30 \leq CL_{Cr} < 50\text{mL/min}$ の患者では、本薬投与より必ずしもリスクを上回るベネフィットが得られるとはいえないと考えられた。したがって、 $30 \leq CL_{Cr} < 50\text{mL/min}$ の患者に本薬を投与することは望ましくないと考えられるが、本薬投与の対象となる手術を受ける患者には高齢者が多いと考えられ、 $30 \leq CL_{Cr} < 50\text{mL/min}$ の患者も少なからず含まれることが予想されることから、これらの症例に対する本薬使用の可否及び可とする場合の投与方法については、専門協議における議論も踏まえてさらに検討したい。

3) 低体重患者における投与

申請者は、低体重患者に対する本薬投与のリスクについて、以下のように説明した。外国人を対象とした第I相試験で、40mg単回皮下投与時に低体重被験者と普通体重被験者における消失半減期に大きな差は認められなかったが、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抗Xa活性の A_{max} はそれぞれ1.31及び1.45倍、AUCは1.27及び1.52倍の高値を示し、男女とも体重の低下に伴い増加した。一方、 CL/F 及び Vd/F は普通体重男女に比べ低体重男女で低値を示したが、体重で補正した両パラメータの差はわずかであった。また、患者対

象の国内臨床試験4試験において、体重40kg未満と40kg以上、体重50kg未満と50kg以上のそれぞれについて、有効性及び安全性を比較したところ、VTE発生率は、それぞれのカテゴリで大きく異なることはなく、VTE予防効果が認められた。安全性については、40kg未満の本薬投与群で、40kg以上の本薬投与群と比較して、出血事象の発現率が高かった。以上より、低体重患者では出血リスク増大の可能性が示唆されたものの、VTE予防効果が示され、本剤20mg1日2回投与の有用性が示された。低体重患者では出血等の有害事象のリスクが増大の可能性について、添付文書（案）の使用上の注意の「慎重投与」の項に「低体重の患者〔相対的に血中濃度が上昇し、出血が起こる恐れがある〕」と記載し注意喚起した。その他の有害事象については、体重による明らかな傾向はみられなかった。

機構は、これらの注意喚起は適切と判断した。

表9 体重でサブグループ化したすべての出血事象及び大出血発現率

	区分（体重）	プラセボ群	本薬群		
			20mg 1 日 1 回群	40mg 1 日 1 回群	20mg 1 日 2 回群
		例数（％）	例数（％）	例数（％）	例数（％）
体重：40kg で区分					
安全性評価集団の 例数	40kg 未満	4	8	8	12
	40kg 以上	186	262	185	319
出血事象	40kg 未満	0 (0.00)	1 (12.50)	3 (37.50)	2 (16.67)
	40kg 以上	10 (5.38)	12 (4.58)	13 (7.03)	26 (8.15)
大出血	40kg 未満	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (8.33)
	40kg 以上	4 (2.15)	1 (0.38)	3 (1.62)	8 (2.51)
体重：50kg で区分					
安全性評価集団の 例数	50kg 未満	51	66	56	105
	50kg 以上	139	204	137	226
出血事象	50kg 未満	1 (1.96)	2 (3.03)	7 (12.50)	8 (7.62)
	50kg 以上	9 (6.47)	11 (5.39)	9 (6.57)	20 (8.85)
大出血	50kg 未満	1 (1.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.90)
	50kg 以上	3 (2.16)	1 (0.49)	3 (2.19)	7 (3.10)

262 試験、263 試験、EFC6770 試験及び SFY6771 試験の併合

4) 高齢者について

申請者は、本薬の高齢者に対する投与時の安全性について、以下のように説明した。262試験では、65歳以上と65歳未満に層別して出血事象発現率を検討したところ、群間に一定の傾向がみられなかったが、263試験では、65歳以上で発現率が高かった。EFC6770試験では、75歳以上と75歳未満に層別して同様に検討したところ、2例の大出血例は75歳未満であったが、出血事象発現率は75歳以上で高かった。さらに、SFY6771試験での出血事象発現率は75歳以上と75歳未満で大きな違いはなかったが、大出血が認められた1例は75歳以上の症例であった。

機構は、国内臨床試験4試験での傾向についても検討した。申請用法・用量投与時の出血事象発現率は、65歳未満で5.6%（7/125例）、65歳以上で10.2%（21/206例）、75歳未満で7.6%（19/249例）、75歳以上で11.0%（9/82例）、大出血については、65歳未満で1.6%（2/125例）、65歳以上で3.4%（7/206例）、75歳未満で2.4%（6/249例）、75歳以上で3.7%（3/82例）と、高齢者で高率となる傾向がみられた。

申請者は、添付文書（案）の「慎重投与」の項に「高齢者、特に75歳以上の患者〔75歳以上の後期高齢者では出血リスク増大のおそれがある〕」、「高齢者への投与」の項に「一般的に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。」と記載した。

機構は、高齢者について慎重投与として注意喚起することは妥当と考える。ただし、「75歳以上」と規定する根拠は明白でなく、75歳以上の患者に限定した注意喚起との誤解を生じる恐れもあるため、当該記載は望ましくなく、「高齢者〔高齢者では出血リスク増大のおそれがある〕」と記載すべきと考える。なお、高齢者で腎機能が低下し出血事象が増加する懸念については、各症例の腎機能に応じた対応（「4.（ii）＜審査の概要＞（5）2）腎機能障害者に対する投与」参照）をとることによって安全性を担保する必要があると考える。

5) 脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置について

機構は、患者対象の国内臨床試験4試験において、手術時に脊椎麻酔、硬膜外麻酔が選択された症例数、カテーテルが留置された症例数、カテーテルの留置期間及びそれらの症例における脊椎・硬膜外血腫の発生状況を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。262試験及び263試験では、硬膜外麻酔が、それぞれ70.3%（237/337例）及び65.1%（205/315例）の症例、脊椎麻酔が、それぞれ38.6%（130/337例）及び51.7%（163/315例）の症例に使用された。EFC6770試験及びSFY6771試験では手術中の麻酔に関するデータは収集されなかった。術後にカテーテルが留置された症例は262、263、EFC6770及びSFY6771試験で、それぞれ60.5%（204/337例）、65.4%（206/315例）、79.4%（112/141例）及び2.3%（1/43例）であった。これら4試験では、治験薬投与2時間前までに硬膜外または脊椎のカテーテルを取り外すことが出来ない患者は除外することが規定されており、平均留置時間は21～22時間程度であった。国内臨床試験4試験で脊椎麻酔及び硬膜外麻酔カテーテル使用例において、脊椎・硬膜外血腫はみられなかった。

機構は、臨床現場で、硬膜外カテーテル留置症例に対して本薬が投与される可能性は否定できないことから、本薬使用時の脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置に関しては、適切に注意喚起されるべきと考えた。これに対し、申請者は、「重要な基本的注意」の項に下記の記載をする旨回答した。

脊椎・硬膜外麻酔等の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による長期又は永続的な麻痺等の神経障害があらわれるおそれがあるので、以下の点に留意すること。

- 1) 出血のリスクを避けるために、カテーテルの挿入又は抜去は本剤の抗凝固作用が低下した時点で行うこと。本剤の初回投与開始2時間前までには、脊椎・硬膜外カテーテルを抜去しておくことが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤投与後10～12時間経過した後にカテーテルを抜去すること。その後の本剤投与はカテーテル抜去後2時間以上経過した後行うこと。また、やむを得ず新たにカテーテルを挿入する場合には、本剤投与後10～12時間経過した後に行うこと。その後の本剤投与はカテーテル挿入後2時間以上経過した後行うこと。
- 2) 神経障害のリスクは、術後のカテーテル留置、止血に影響を及ぼす薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤等）との併用、血管損傷を伴う針の刺入やカテーテルの挿入又は頻回の刺入でより高くなる。
- 3) 併用する場合には、背部痛、感覚及び運動障害、膀胱直腸障害等の神経障害の徴候