

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アリクストラ皮下注5 mg、同7.5 mg

[一 般 名] フォンダパリヌクスナトリウム

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 11 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は平成 27 年 4 月 17 日までとし、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 22 年 11 月 17 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

〔販 売 名〕	アリクストラ皮下注 5 mg、同 7.5 mg
〔一 般 名〕	フォンダパリヌクスナトリウム
〔申 請 者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 3 月 26 日
〔剤形・含量〕	1 シリンジ中に、フォンダパリヌクスナトリウムとして、それぞれ 5 mg、7.5 mg を含有する注射剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤型追加に係る医薬品 （再審査期間中のもの）
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 11 月 17 日

[販 売 名] アリクストラ皮下注 5 mg、同 7.5 mg

[一 般 名] フォンダパリヌクスナトリウム

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 3 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、アリクストラ皮下注 5 mg、同 7.5 mg の急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、特に、低体重患者（体重 50 kg 未満）、腎障害患者における本薬の出血リスクを含めた安全性、及び国内臨床試験には含まれなかった体重 100 kg 超の患者（本薬 10 mg 投与）の安全性については、製造販売後調査において情報収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、アリクストラ皮下注 5 mg、同 7.5 mg については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

[用法・用量] 通常、成人にはフォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を 1 日 1 回皮下投与する。

体重 50 kg 未満：5 mg、体重 50～100 kg：7.5 mg、体重 100 kg 超：10 mg

審査報告 (1)

平成 22 年 10 月 1 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①アリクストラ皮下注 1.5 mg、同 2.5 mg
②アリクストラ皮下注 5 mg、同 7.5 mg
- [一 般 名] フォンダパリヌクスナトリウム
- [申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 3 月 26 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 シリンジ中に、フォンダパリヌクスナトリウムとして、それぞれ 1.5 mg、
2.5 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ中に、フォンダパリヌクスナトリウムとして、それぞれ 5 mg、
7.5 mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] ①静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、次の患者における静脈血栓塞栓症
の発症抑制
・ 下肢整形外科手術施行患者
・ 腹部手術施行患者
急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療
②急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療
(下線部今回申請)
- [申請時用法・用量] ①静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、次の患者における静脈血栓塞栓症
の発症抑制
・ 下肢整形外科手術施行患者
・ 腹部手術施行患者
通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして 2.5 mg を 1 日 1
回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に
応じて 1.5 mg 1 日 1 回に減量する。
急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療
通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を 1
日 1 回皮下投与する。
体重 50 kg 未満：5 mg、体重 50～100 kg：7.5 mg、体重 100 kg 超：10 mg
②通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を 1
日 1 回皮下投与する。
体重 50 kg 未満：5 mg、体重 50～100 kg：7.5 mg、体重 100 kg 超：10 mg
(下線部今回申請)
- [特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

フォンダバリヌクスナトリウム（以下、「本薬」）は、仏国 Sanofi 社（現 Sanofi-Aventis 社）により化学合成された硫酸ペンタサッカライドのナトリウム塩であり、アンチトロンビンⅢ（以下、「ATⅢ」）に結合し、ATⅢの抗活性型血液凝固第 X 因子活性を選択的に増強する抗凝固薬である。

海外において、本薬は、2001 年 12 月に米国で股関節骨折手術、股関節置換術及び膝関節置換術施行後の深部静脈血栓症（以下、「DVT」）の予防の効能・効果で承認されて以降、主に静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）の治療及び予防に関連する様々な効能・効果で米国、欧州諸国を含む 97 ヶ国以上で承認されている。急性肺血栓塞栓症（以下、「PE」）及び急性 DVT の治療に係る効能については、米国を始めとして、2004 年 5 月以降、欧州諸国を含む世界 64 ヶ国で本薬濃度が主に 12.5 mg/mL の製剤として承認されている（2010 年 8 月現在）。

本邦においては、アリクストラ皮下注（以下、「本剤」）1.5 mg 及び同 2.5 mg について、2007 年 4 月に「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発症抑制」を効能・効果として承認され、2008 年 5 月に「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」に対する効能が追加承認されている。急性 PE 及び急性 DVT の治療については、2010 年以降、グラクソ・スミスクライン株式会社により開発が開始され、国内臨床試験成績等を基に、今般、「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに治療用製剤として既承認製剤（5 mg/mL）とは本薬の濃度及び含有量が異なる本剤 5 mg 及び同 7.5 mg（いずれも 12.5 mg/mL）を追加する製造販売承認申請がなされた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の申請に当たって、「アリクストラ皮下注 5 mg、同 7.5 mg」に関する資料が提出された。

(1) 原薬

原薬は、既承認製剤である「アリクストラ皮下注 1.5 mg、同 2.5 mg」と同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び容器施栓系

本剤 5 mg、同 7.5 mg は、本薬濃度 12.5 mg/mL の注射液を、使用後の針刺し防止機能（Automatic Needle Protection System（以下、「ANPS」））シリンジに 0.4 mL（本剤 5 mg）又は 0.6 mL（本剤 7.5 mg）充てんした注射剤である。なお、本剤 5 mg、同 7.5 mg に使用されている添加剤及び容器（ANPS シリンジ）は、「アリクストラ皮下注 1.5 mg、同 2.5 mg」と同一である。

2) 製剤設計

本剤 5 mg、同 7.5 mg は、本剤 1.5 mg、同 2.5 mg と同様に、等張化剤として塩化ナトリウムを含む。また、原薬の水溶液の pH は中性付近であり、安定であることから緩衝液とせず、pH 調節剤として塩酸又は水酸化ナトリウムが添加されている。なお、本剤 5 mg、同 7.5 mg における本薬濃度は 12.5 mg/mL、本剤 1.5 mg、同 2.5 mg における本薬濃度は 5 mg/mL である。

3) 製造方法

本剤は、下記の 7 工程により製造される。なお、第四工程における充てん量以外は、本剤 5 mg、同 7.5 mg で共通である。

第一工程（準備工程）：充てんにかかわるすべての装置及びシリコン油を塗布した [] ゴム製プランジャーストッパーを高圧蒸気滅菌する。製造用ステンレス鋼製注射針付きガラス注射筒を洗浄し、シリコン油を [] に塗布後、天然ゴム [] ・ [] ゴム製ニードルシールドを装着し、高圧蒸気滅菌する。

第二工程（溶解・pH 調整・定容工程）：ミキシングタンクに注射用水と塩化ナトリウムを加え、攪拌溶解する。さらに本薬を加え、攪拌溶解し、必要に応じて水酸化ナトリウム溶液又は塩酸で pH を調整する。注射用水で全量を調整後、攪拌し、12.5 mg/mL 注射剤とする。

第三工程（ろ過滅菌工程）：12.5 mg/mL 注射剤を窒素加圧下、浄化用と滅菌用の順に [] カートリッジフィルターでろ過する。

第四工程（充てん・装栓工程）：ろ過滅菌した 12.5 mg/mL 注射剤をニードルシールドが装着された製造用ステンレス鋼製注射針付きガラス注射筒に充てんし、プランジャーストッパーを装栓する。

第五工程（最終滅菌工程）：12.5 mg/mL 注射剤を充てんしたシリンジを高圧蒸気滅菌する。

第六工程（組立て・表示工程）：滅菌済みの 12.5 mg/mL 注射剤を充てんしたシリンジのニードルシールドに [] を装着後、プレアセンブル ANPS に挿入する。プランジャーストッパーにプランジャーを装着し、ANPS シリンジとする。ANPS シリンジのセーフティボディ部分にラベルを貼付する。

第七工程（包装工程）：ANPS シリンジを紙箱に包装する。

第 [] 工程（ [] ・ [] 工程）及び第 [] 工程（ [] 工程）が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験〔液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）（紫外吸光検出器及び旋光検出器）〕、pH、純度試験〔遊離硫酸塩（HPLC）及び分解生成物（HPLC）〕、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、採取容量試験及び含量（HPLC）が設定されている。なお、本剤 5 mg、同 7.5 mg の規格及び試験方法は、採取容量試験の規格値を除き、同一である。

5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された本剤 5 mg、同 7.5 mg について、ANPS シリンジの構成部材である注射針付きシリンジ（注射液と直接接触、又は人体内組織等と接触しうる直接容器）を用いた下記の安定性試験成績が提出された。

- ① 長期保存試験（25℃/60%RH、注射針付きシリンジ、36 ヶ月）
- ② 中間的試験（30℃/65%RH、注射針付きシリンジ、36 ヶ月）
- ③ 加速試験（40℃/75%RH、注射針付きシリンジ、6 ヶ月）

性状、溶液の澄明度及び色、pH、遊離硫酸塩、分解生成物、並びに含量が、各試験の全測定時点で測定され、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性微粒子試験及び無菌試験が、①及び②の 0、6、12、24 及び 36 ヶ月保存時、③の 0 及び 6 ヶ月保存時に実施された。

分解生成物 gsk 002* について、本剤 5 mg、同 7.5 mg とともに、すべての安定性試験において経時的な増加が認められ、本剤 5 mg の中間的試験では、36 ヶ月時点で規格値から逸脱した。しかしながら、分解生成物 gsk 002* 以外の分解生成物、その他の安定性試験では、本剤 5 mg、同 7.5 mg とともに、明確な変化は認められず、いずれの測定時点でも規格値内であった。

以上の結果及び「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）に基づき、本剤は、密封容器に入れ室温で保存する時、3 年間は安定であると判断された。

<審査の概要>

機構は、以下のように考える。本剤 5 mg の中間的試験において、分解生成物 gsk 002* に規格値からの逸脱が認められたものの、36 ヶ月時点での逸脱であったこと、長期保存試験及び加速試験においては、規格値内であったことを踏まえると、本剤の安定性についての申請者の判断は受入れ可能と考える。

以上、提出された資料に基づき、本剤の品質について審査を行った結果、特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

国内で実施された第Ⅲ相試験（国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験）では、市販予定製剤である 12.5 mg/mL 注射剤（投与容量：0.4 及び 0.6 mL、以下同様）が使用されたが、海外で実施された臨床試験では、12.5 mg/mL 注射剤（0.4～0.8 mL）及び 10 mg/mL 注射剤（0.5～1.0 mL）が使用された。海外で実施された健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（海外 BDR4979 試験）の結果、12.5 mg/mL 注射剤（0.8 mL）と 10 mg/mL 注射剤（1.0 mL）の投与 0 時間後から

定量可能な最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」、数値は時間、以下同様）の幾何平均値の比の 90%信頼区間が、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日、医薬審第 487 号及び平成 13 年 5 月 31 日、医薬審発第 786 号）」で規定されている生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲を外れていたことを踏まえ、申請者は 12.5 mg/mL 注射剤（0.8 mL）及び 12.5 mg/mL 注射剤（0.4 及び 0.6 mL）と 10 mg/mL 注射剤（1.0 mL）の間の生物学的同等性について、以下のように説明した。

海外 BDR4979 試験では、 AUC_{0-last} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.92～1.27 と生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 から外れたが、最高血漿中薬物濃度（以下、「 C_{max} 」）及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準の範囲にあり、12.5 mg/mL 注射剤（0.8 mL）と 10 mg/mL 注射剤（1.0 mL）は生物学的にほぼ同等と考えられた。また、本薬の薬物動態特性として、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 100%と静脈内投与時と同様に高かったこと、海外で実施された健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（海外 BDR3780 試験）において、5 mg/mL 注射剤（0.5 mL）と 10 mg/mL 注射剤（0.25 mL）は生物学的に同等と判定されていることから、製剤濃度 5～12.5 mg/mL 及び投与容量 0.25～1.0 mL 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。なお、フォンダパリヌクスの薬物動態は、民族的な影響を受けにくいと考えられ（CTD2.7.2.3.2.参照）、日本人においても、上述の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。

機構は、申請者の説明を了承し、海外臨床試験で使用された製剤が国内市販予定製剤と異なることは、今回、本薬の有効性及び安全性を評価する際に海外臨床試験成績を用いる上での大きな問題にはならないと判断した。

（ii）臨床薬理の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に当たって、新たに健康成人を対象とした臨床薬理試験は実施されていないが、対象疾患の患者集団における薬物動態が検討された。なお、特に記載がない限り、血漿中濃度とは、いずれも血漿中フォンダパリヌクス濃度を表す。

（1）患者における薬物動態

1) 日本人急性 PE 患者における薬物動態（国内 AR3106206 試験、添付資料 5.3.3.2.1）

日本人急性 PE 患者を対象に、体重 50 kg 未満の患者には本薬 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者には本薬 7.5 mg を 1 日 1 回、5～10 日間反復投与した時の血漿中濃度が測定された。採血ポイントは、治験薬投与開始日を Day 1 として、Day 5～7 のうちいずれか 1 日の投与前及び投与 2±1 時間後の 2 ポイントとされた。投与量が本薬 5 及び 7.5 mg の時の投与前の血漿中濃度は、それぞれ 0.409 ± 0.140 （平均値±標準偏差、以下同様）（4 例）及び 0.528 ± 0.177 mg/L（19 例）であり、投与 2±1 時間後の血漿中濃度は、 1.003 ± 0.305 （4 例）及び 1.214 ± 0.395 mg/L（24 例）であった。

2) 日本人急性 DVT 患者における薬物動態（国内 AR3111436 試験、添付資料 5.3.3.2.2）

日本人急性 DVT 患者を対象に、体重 50 kg 未満の患者には本薬 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者には本薬 7.5 mg を 1 日 1 回、5～10 日間反復投与した時の血漿中濃度が測定された。

採血ポイントは、治験薬投与開始日を Day 1 として、Day 5～7 のうちいずれか 1 日の投与前及び投与 2±1 時間後の 2 ポイントとされた。投与量が本薬 5 及び 7.5 mg の時の投与前の血漿中濃度は、それぞれ 0.428 ± 0.138 (平均値±標準偏差、以下同様) (8 例) 及び 0.482 ± 0.162 mg/L (20 例) であり、投与 2±1 時間後の血漿中濃度は、 1.029 ± 0.258 (8 例) 及び 1.243 ± 0.241 mg/L (20 例) であった。

3) 外国人 DVT 患者における薬物動態 (海外 DRI2440 試験、添付資料 5.3.3.2.3)

外国人 DVT 患者を対象に、本薬 5、7.5 及び 10 mg を 1 日 1 回投与する無作為化並行群間試験において、治験薬投与開始日を Day 1 として、Day 1、3、5 及び最終投与日の投与前及び投与 2 時間後の血漿中濃度が測定された (70～86 例/時点)。一部の症例 (32 例) では、Day 1 の投与前及び投与 2 時間後、Day 3 の投与前及び投与 2、4～6、8～12 時間後、Day 4 の投与前、Day 5 の投与 2 時間後の血漿中濃度が測定された。本薬 5、7.5 及び 10 mg 群における Day 5 の投与前の血漿中濃度は、 0.36 ± 0.19 (平均値±標準偏差、以下同様) (76 例)、 0.47 ± 0.26 (70 例) 及び 0.53 ± 0.22 mg/L (86 例) であり、Day 5 の投与 2 時間後の血漿中濃度は 0.94 ± 0.29 (73 例)、 1.23 ± 0.37 (73 例) 及び 1.43 ± 0.33 mg/L (81 例) であった。

321 例から得られた 1,924 点の血漿中濃度データについて、母集団薬物動態解析が実施された。その結果、1-コンパートメントモデルに比べ、2-コンパートメントモデルがより良くあてはまり、性別、年齢、体重、身長、クレアチニンクリアランス (以下、「CL_{cr}」) 及び投与量は、いずれも有意な共変量としては検出されなかった。

最終的な母集団薬物動態解析パラメータは、全身クリアランス (以下、「CL/F」) が 0.364 L/h (変動係数 (CV) 値 : 29%、以下同様)、中央コンパートメントの分布容積 (以下、「V/F」) は 4.74 L (19%)、吸収速度定数は 0.609 h^{-1} (35%) であり、被験者内変動は 17.0% であった。

4) 外国人急性 PE 患者における薬物動態 (海外 63123 試験、添付資料 5.3.3.2.4)

外国人急性 PE 患者を対象に、体重 50 kg 未満の患者には本薬 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者には本薬 7.5 mg、体重 100 kg 超の患者には本薬 10 mg を 1 日 1 回、5 日間以上反復投与した時の、治験薬投与開始日を Day 1 として、Day 5 から最終投与日のうちいずれか 1 日の投与前及び投与 1～3 時間後の血漿中濃度が測定された。投与量が本薬 7.5 及び 10 mg の時の投与前の血漿中濃度は 0.658 ± 0.363 (平均値±標準偏差、以下同様) (50 例) 及び 0.532 ± 0.225 mg/L (19 例) であり、投与 1～3 時間後の血漿中濃度は 1.305 ± 0.526 (47 例) 及び 1.143 ± 0.331 mg/L (18 例) であった。投与量が本薬 5 mg の時の投与前の血漿中濃度は 0.268、1.003 mg/L (2 例の個別値)、投与 1～3 時間後の血漿中濃度は 1.018 mg/L (1 例) であった。

5) 外国人急性 DVT 患者における薬物動態 (海外 EFC2441 試験、添付資料 5.3.3.2.5)

外国人急性 DVT 患者を対象に、体重 50 kg 未満の患者には本薬 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者には本薬 7.5 mg、体重 100 kg 超の患者には本薬 10 mg を 1 日 1 回、5 日間以上反復投与した時の、治験薬投与開始日を Day 1 として、Day 5～最終投与日のうちいずれか 1 日の投与前及び投与 1～3 時間後の血漿中濃度が測定された。投与量が本薬 5、7.5 及び 10 mg の時の投与前の血漿中濃度は 0.511 ± 0.227 (平均値±標準偏差、以下同様) (5 例)、 0.459 ± 0.202 (33 例) 及び 0.435 ± 0.133 mg/L (18 例) であり、投与 1～3 時間後の血漿中濃度は 1.119 ± 0.465 (4

例)、 1.242 ± 0.411 (33 例) 及び 1.147 ± 0.263 mg/L (20 例) であった。

<審査の概要>

本薬の排泄は腎機能に依存しており、既承認用法・用量においては、腎機能低下による本薬の曝露量の増加を理由に、腎機能の程度に応じて減量するよう規定されていることから、機構は、今回の申請用法・用量では、体重別の用量が設定され、腎機能による用量調節が考慮されていないことの妥当性について、薬物動態の観点から以下の検討を行った。

(1) 海外 DRI2440 試験の母集団薬物動態解析を根拠として、国内外の臨床試験において体重別の用量設定を行ったことの妥当性について

機構は、海外 DRI2440 試験における母集団薬物動態解析において、体重及び腎機能の指標である CL_{cr} のいずれも本薬の薬物動態パラメータに有意に影響を及ぼす共変量として検出されなかった理由及び臨床試験の用量設定にあたり、患者の腎機能ではなく体重に着目した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。当該解析は海外 DRI2440 試験を実施した Sanofi 社が行ったが、Sanofi 社の報告書にはモデル化の過程の詳細が記載されていないため、体重及び CL_{cr} がいずれも尤度を改善せず、有意な共変量とならなかった理由は不明である。しかしながら、海外 DRI2440 試験では薬物動態パラメータの変動が小さかったこと (CL/F の CV 値 29%、被験者内変動 17%) から、共変量の追加による変動の低下が尤度の有意な上昇に反映しなかった可能性が考えられる。

当該解析においては、体重は有意な共変量とならなかったが、体重の増加に伴い、本薬の CL/F が増加する傾向が認められた ($slope=0.0029$)。一方、海外 DRI2440 試験の成績を用いて、 CL_{cr} の程度別に本薬の CL/F を層別集計した結果、重度腎機能低下患者 (CL_{cr} : 30 mL/min 未満) では、腎機能正常患者 (CL_{cr} : 80 mL/min 以上) に比べ CL/F が 64%減少し、血漿中濃度の上昇が示唆されたが、軽度腎機能低下患者 (CL_{cr} : 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満) 及び中等度腎機能低下患者 (CL_{cr} : 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満) では、本薬の CL/F は、腎機能正常患者に比べ、平均で 21 及び 35%の減少と大きな違いはなかった。腎機能に着目した投与量調節の必要性を検討するために、今回申請者が提案した「体重による調節法」に、「3 段階の CL_{cr} に応じて 5 mg に減量 (30 mL/min 未満、40 mL/min 未満、50 mL/min 未満) する方法」、「全例に 7.5 mg 投与」、「現在提案している体重による調整に加え、3 段階の CL_{cr} に応じて 5 mg に減量する方法 (30 mL/min 未満、40 mL/min 未満、50 mL/min 未満)」を加えた計 8 種類のシミュレーションが Sanofi 社により実施された。その結果、体重のみの投与量調整法での AUC_{0-24} は、50 kg 未満群が最も低く、100 kg 超群が最も高くなったが、その違いは 17%であり、すべての被験者に 7.5 mg を投与した時の AUC_{0-24} の推定値や、 CL_{cr} のみの投与量調整法での AUC_{0-24} の推定値に比べ、その違いは小さいものであった。また、体重に加えて、 CL_{cr} も投与量調整に加えた調整法の AUC_{0-24} の推定値は体重のみでの調整法の AUC_{0-24} の推定値と同程度であり、50 kg 未満群と 100 kg 超群の推定値の違いも同様であった。以上より、投与量を体重のみで調整することで、AUC を適切にコントロールできると考えられた。

機構は、以下のように考える。申請者が示したシミュレーションにおいて、 CL_{cr} や体重の影

響がどのように仮定されたのか不明であり、シミュレーションの結果と、CL_{cr} 値の層別に、体重のみで投与量を調整した場合の推定 AUC を比較していないことから、申請者の説明から、体重毎の AUC の推定値の比較に基づき用量調節法の妥当性を判断するのは困難と考える。

したがって、体重別に設定された今回の申請用法・用量の妥当性については、国内外の第Ⅲ相試験において収集された血漿中濃度データも踏まえて、次項以降で検討する。

(2) 国内外の臨床試験において設定された体重別の用量の妥当性

申請者は、体重別の用法・用量を設定した理由について、以下のように説明した。海外 DRI2440 試験の母集団薬物動態解析の結果、相関は強くないものの ($r^2=0.1653$)、体重の増加に伴い、本薬の CL/F が増加する傾向が認められた ($\text{slope}=0.0029$)。また、外国人の待機的股関節全置換術施行患者を対象とした第Ⅱ相試験（海外 DRI2643 試験）の母集団薬物動態解析では、体重が CL/F に対する有意な共変量であることが示され ($p<0.01$ 、尤度比検定)、その関係は、CL/F (L/h) $=0.0043 \times \text{体重 (kg)} + 0.1152$ というモデル式により表された。この関係を CL/F の平均値である 0.462 L/h からの変化率にあてはめると、体重 10 kg の増加により、CL/F は 9.3%増加することになる。以上の結果を踏まえ、海外 DRI2440 試験より後に実施した国内外の第Ⅲ相試験（国内 AR3106206 試験、国内 AR3111436 試験、海外 63123 試験及び海外 EFC2441 試験）では、体重別の用法・用量（50 kg 未満：5 mg、50 kg 以上 100 kg 以下：7.5 mg、100 kg 超：10 mg）を設定した。

機構は、以下のように考える。体重 10 kg の増加により、CL/F は 9.3%増加するとの関係が体重によらず同様であれば、海外 DRI2643 試験の母集団薬物動態解析を根拠として、体重 50 kg の増加に対し用量を 50%増加させると説明することは可能と考えるが、海外 DRI2643 試験で導き出されたモデル式に基づくと、CL/F の変化率は体重が低いほど大きくなることが推定され、申請者が提示した CL/F である 0.462 L/h は、体重が約 80 kg の時の推定平均値と考えられる。一方、日本人患者の体重は、国内 AR3111436 試験では平均 56.25 kg、国内 AR3106206 試験では平均 61.3 kg であり、実臨床でも海外 DRI2643 試験の被験者の体重よりも低い範囲に分布することが想定され、体重の CL/F への影響の程度が申請者の予想とは異なる可能性も否定できない。本剤の用法・用量として、臨床試験で設定された用量以外の用量を適切に設定することは困難であるものの、体重 50 kg 未満及び 100 kg 超の患者には投与量を調節する本申請用法・用量の妥当性、体重 50kg 以上 100kg 以下であれば一律 7.5mg を投与することの妥当性については、次項より検討する本薬の体内動態に対する腎機能の影響及び臨床試験における有効性及び安全性の成績に留意して検討する必要がある。（「4. (iii) 臨床的有效性及び安全性の概要<審査の概要> (4) 用法・用量の妥当性について」参照）

(3) 血漿中濃度に及ぼす患者の腎機能の影響

機構は、国内第Ⅲ相試験（国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験）並びに海外第Ⅲ相試験（海外 63123 試験及び EFC2441 試験）において本薬 7.5 mg が投与された患者の中で、血漿中濃度が高値を示した患者に共通した背景因子として、腎機能低下が挙げられないか検討した。

申請者は、国内外の第Ⅲ相試験において体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者に本薬 7.5 mg を投与した時の定常状態における投与前の血漿中濃度が 75 percentile を超えた患者及び 7.5 mg 投与

例全例の定常状態における投与前の血漿中濃度、体重及び CL_{cr} の平均値等を表 1 に、投与 2 時間後（投与 1～3 時間後）の血漿中濃度が 75 percentile を超えた患者及び 7.5 mg 投与例全例の投与 1～3 時間後の血漿中濃度、体重及び CL_{cr} の平均値等を表 2 に示して、以下のように説明した。

表 1：血漿中濃度（定常状態の投与前）が 75 percentile を超えた患者と 7.5 mg 投与例全例の血漿中濃度、体重及び CL_{cr} （国内外の第Ⅲ相試験）（提出資料一部改変）

	血漿中濃度（投与前）が 75 percentile を超えた患者			7.5 mg 投与例全例 （薬物濃度の解析集団）		
	濃度 (mg/L)	体重 (kg)	CL_{cr} (mL/min)	濃度 (mg/L)	体重 (kg)	CL_{cr} (mL/min)
AR3106206 (国内 PE)	0.734±0.033 (0.703-0.780) n=4	63.8±7.91 (53.0-72.0) n=4	64.3±6.19 (56.9-71.1) n=4	0.528±0.177 (0.153-0.780) n=19	65.6±8.33 (52.1-85.5) n=25	80.5±30.9 (55.3-203.6) n=25
AR3111436 (国内 DVT)	0.699±0.034 (0.654-0.744) n=5	56.56±5.11 (51.6-65.2) n=5	49.8±12.4 (32.8-66.8) n=5	0.482±0.162 (0.204-0.744) n=20	61.9±8.86 (51.6-84.5) n=20	89.3±39.6 (32.8-164.7) n=20
63123 (海外 PE)	1.173±0.321 (0.864-2.023) n=12	75.7±10.4 (60-95) n=12	45.1±13.0 (25.3-66.0) n=12	0.658±0.363 (0.048-2.023) n=50	78.2±11.2 (50.5-97) n=53	78.9±31.3 (23.9-134.9) n=53
EFC2441 (海外 DVT)	0.743±0.101 (0.650-0.960) n=8	78.2±10.2 (58-93) n=8	69.4±30.3 (41.0-140.4) n=8	0.459±0.202 (0.101-0.96) n=33	78.7±12.7 (55-100) n=34	98.4±39.3 (39.3-231.2) n=33

平均値±標準偏差（範囲）

表 2：血漿中濃度（定常状態の投与 1～3 時間後）が 75 percentile を超えた患者と 7.5 mg 投与例全例の血漿中濃度、体重及び CL_{cr} （国内外の第Ⅲ相試験）（提出資料一部改変）

試験番号	血漿中濃度（投与 1～3 時間後）が 75 percentile を超えた患者			7.5 mg 投与例全例 （薬物濃度の解析集団）		
	濃度 (mg/L)	体重 (kg)	CL_{cr} (mL/min)	濃度 (mg/L)	体重 (kg)	CL_{cr} (mL/min)
AR3106206 (国内 PE)	1.711±0.441 (1.413-2.585) n=6	58.7±6.15 (52.1-68.0) n=6	81.4±26.7 (57.4-118.7) n=6	1.214±0.395 (0.777-2.585) n=24	65.6±8.33 (52.1-85.5) n=25	80.5±30.9 (55.3-203.6) n=25
AR3111436 (国内 DVT)	1.528±0.066 (1.415-1.577) n=5	57.8±6.54 (51.6-65.2) n=5	71.2±33.1 (45.3-128.6) n=5	1.243±0.241 (0.848-1.577) n=20	61.9±8.86 (51.6-84.5) n=20	89.3±39.6 (32.8-164.7) n=20
63123 (海外 PE)	1.969±0.437 (1.590-2.952) n=11	74.7±10.7 (60-95) n=11	46.97±13.6 (25.3-72.0) n=11	1.305±0.526 (0.241-2.952) n=47	78.2±11.2 (50.5-97) n=53	78.9±31.3 (23.9-134.9) n=53
EFC2441 (海外 DVT)	1.679±0.238 (1.508-2.248) n=8	70.8±9.81 (58-82) n=8	70.2±32.3 (41.0-140.4) n=8	1.242±0.411 (0.206-2.248) n=33	78.7±12.7 (55-100) n=34	98.4±39.3 (39.3-231.2) n=33

平均値±標準偏差（範囲）

国内 AR3111436 試験及び海外 63123 試験では、定常状態における投与前の血漿中濃度が 75 percentile を超えた患者の CL_{cr} は、いずれの試験でも個体間差が大きかったものの、平均で 50 mL/min 未満であり、7.5 mg 投与例全例に比べて低い傾向を示した。定常状態における投与 1～3 時間後の血漿中濃度については、海外 63123 試験では、75 percentile を超えた患者の平均 CL_{cr} が 50 mL/min 未満であったが、その他 3 試験の結果を含めると、血漿中濃度が 75 percentile を超えた患者と 7.5 mg 投与例全例の CL_{cr} に大きな差はないと考えられた。

安全性について、国内 AR3106206 試験では、7.5 mg が投与された 25 例のうち、2 例に出血性有害事象（初期治療期）が発現し、血漿中濃度が 75 percentile を超えた 9 例のうち、1 例に Minor bleeding（皮下出血）が認められた。なお、この症例の投与 2 時間後の血漿中濃度は高値を示したが、投与前の血漿中濃度（0.644 mg/L）は、7.5 mg 投与例全例の投与前の血漿中濃度の平均値（0.528 mg/L）と同程度であった。海外 63123 試験では、7.5 mg 投与例全例（938 例）のうち、44 例（Major bleeding：13 例、Minor bleeding：31 例）に出血性有害事象（初期治療期）が認められたが、血漿中濃度が 75 percentile を超えた 17 例において、出血性有害事象は認められなかった。国内 AR3111436 試験では、血漿中濃度が 75 percentile を超えた 7 例のみならず、7.5 mg が投与された 21 例全例において、出血性有害事象（初期治療期）は認められなかった。海外 EFC2441 試験では、7.5 mg 投与例全例（943 例）のうち、35 例（Major bleeding：11 例、Minor bleeding：24 例）に出血性有害事象（初期治療期）が認められたが、血漿中濃度が 75 percentile を超えた 11 例において出血性有害事象は認められなかった。

以上のように、血漿中濃度が高かった患者において、出血性関連事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

機構は、国内第Ⅲ相試験における設定用量は、海外でのエビデンスに基づくものの、海外における体重 50 kg 未満の患者に対する本薬の投与経験は非常に限られており、5 mg 投与時の本薬の有効性及び安全性に関する知見が十分に集積されているとは考え難いことから、国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験での体重 50 kg 未満の患者の体重及び CL_{cr} をそれぞれ示した上で、当該患者の背景因子及び海外での 5 mg の投与実績を踏まえて、本薬 5 mg を投与した体重 50 kg 未満の患者の中に、用量の不足により十分な有効性が得られない患者が存在する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験において本薬 5 mg が投与され、有効性が評価された 13 例の体重の範囲は 35.0～49.0 kg、CL_{cr} の範囲は 30.7～93.4 mL/min であり、いずれの症例も、全治療期間（投与後 90 日間）に VTE の再発はなかった。また、造影 Multi-detector row computed tomography（以下、「MDCT」）による評価（Day 90）では、PE 改善例は 5/6 例、DVT 改善例は 6/8 例であり、肺血流シンチグラフィー（以下、「PLS」）による評価（初期治療期終了時）では、肺血流の改善が 7/8 例で認められる等、本薬の有効性が認められた。一方、海外第Ⅲ相試験（海外 63123 試験及び EFC2441 試験の併合）における本薬投与例（2,201 例）と 5 mg 投与例（53 例）を比較すると、症候性 PE 及び DVT の発現頻度では差は認められなかったが、致死性 VTE の発現頻度は、本薬投与例 1.0%（21 例）、5 mg 投与例 5.7%（3 例）であった。ただし、この 3 例は、いずれも本薬からビタミン K 拮抗薬による単独治療に切り替えて 1 ヶ月以上経過（Day 40～62）した後に死亡しており、治験担当医師により死亡に至った重篤な有害事象と本薬との因果関係は否定されている。

また、薬物動態の観点からは、国内 AR3106206 試験、海外 63123 試験、国内 AR3111436 試験及び海外 EFC2441 試験において、5 mg（体重 50 kg 未満）を投与した例数は少なかったものの、各試験の各投与量間で血漿中濃度に大きな違いはなく、50 kg 未満（5 mg 投与例）で血漿中濃度が低下する傾向は認められなかった。

以上より、本薬 5 mg を投与した体重 50 kg 未満の患者の中に、用量の不足により十分な有効性が得られない患者が存在する可能性は低いと考えている。

機構は、以下のように考える。腎機能の影響については、国内外の臨床試験では、本薬 7.5 mg 投与例のうち、定常状態の投与前の血漿中濃度が 75 percentile を超えて高かった集団において、7.5 mg 投与例全体と比較して CL_{cr} が低値を示す傾向にあり、特に国内 AR3111436 試験では、定常状態での投与前の血漿中濃度が、75 percentile を超えて高かった患者の CL_{cr} (49.8 ± 12.4 mL/min) が、7.5 mg 投与例全体の CL_{cr} (89.3 ± 39.6 mL/min) より顕著に低かったことから、腎機能が低下した患者では血漿中濃度が高値を示すと考えられる。7.5 mg が投与された患者のうち血漿中濃度が高い患者で必ずしも出血性有害事象が増加する傾向はなかったことから、現時点で腎機能の程度に応じた用量を設定する根拠はないが、患者の腎機能の程度に留意し、特に腎障害患者に本薬を投与した際には注意深く観察する等の注意が必要と考える。また、製造販売後調査では、腎機能が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について検討できる情報を収集することが重要と考える。

また、申請者が考える本薬の用法・用量では、体重 50 kg を境として投与量が 1.5 倍（あるいは 0.67 倍）となり、体重 50 kg 付近の患者では、体重以外の患者背景を考慮することなく体重のわずかな違いで本薬 5 mg 又は 7.5 mg が投与されることになる。そこで、腎機能が正常の患者でも体重が 50kg 未満であれば 5 mg に減量しても十分な有効性が期待できるか検討したところ、国内 AR3106206 試験において 5 mg 投与例で VTE の再発は認められなかった 5 例の CL_{cr} は比較的 low 値 ($35.2 \sim 64.0$ mL/min、CTD2.7.3.4. 表 2.7.3.4-5 参照) を示していた。しかしながら、国内 AR3111436 試験で有効性が認められた 5 mg 投与例には CL_{cr} が 93.4 mL/min (体重 49.0 kg) の患者も含まれていたこと、各臨床試験の各投与量間で血漿中濃度に大きな違いはなく、体重 50 kg 未満 (5 mg 投与例) の患者の血漿中濃度が 7.5 mg 投与例の血漿中濃度に比べ低下する傾向は認められなかったことを踏まえると、腎機能によらず体重 50 kg 未満の患者に一律に本薬 5 mg を投与する用法・用量を現時点で否定する理由はないと判断した。ただし、海外における体重 50 kg 未満の患者におけるエビデンスは十分とは言えず、国内での症例数も非常に限られているため、製造販売後に情報を収集する必要があると考える。

(iii) 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、国内で実施された第Ⅲ相試験 2 試験、海外で実施された第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の計 5 試験の成績が提出された（生物学的同等性及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）。

(1) 海外第Ⅱ相試験（海外 DRI2440 試験、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 1997 年 3 月～1998 年 8 月）

症候性の PE を合併していない症候性の近位部 DVT 患者（外国人）を対象に、初期治療として本薬を 1 日 1 回反復皮下投与した時の至適用量を検討する目的で、本薬 5、7.5 及び 10 mg を 1 日 1 回又はダルテパリンナトリウム（以下、「ダルテパリン」）100 IU/kg を 1 日 2 回、5～10 日間皮下投与する無作為化二重盲検比較試験が海外 8 カ国の計 32 施設で実施された（目標症例数：各群 130 例、計 520 例）。本薬又はダルテパリンの投与期間は 5～10 日間とされ、プロトロンビン時間国際標準化比（以下、「PT-INR」）が連続して 2 日間にわたり 2.0 以上となった時点で投与を終了（最長 10 日間まで）することとされた。経口抗凝固薬は、Day 1（治

験薬（本薬又はダルテパリン、以下同様）投与開始日）又は Day 2 から併用を開始することとされ、治験薬を投与終了した後も、PT-INR が 2.0～3.0 となるよう用量を調節しながら、Day 90 まで継続投与することとされた。

主な組入れ基準は、超音波検査（以下、「US」）（圧迫法）にて症候性の DVT（近位部）と確定診断された、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者とされた。また、無作為化割付け前に 24 時間以上にわたり治療用量の抗凝固薬（繊維素溶解薬を含む）を投与された患者は除外された。

無作為化された 456 例のうち、治験薬を少なくとも 1 回は投与された 453 例（内訳：5 mg 群 103 例、7.5 mg 群 111 例、10 mg 群 120 例、ダルテパリン群 119 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。このうち、16 例（3、2、6、5 例）で、効果不十分（1、0、2、2 例）、治験実施計画書からの逸脱（1、1、0、2 例）、有害事象の発現（0、1、1、1 例）等の理由により治験薬の投与が中止された。安全性解析対象集団のうち、有効性評価で結論が得られなかった症例や治験期間中に併用禁止薬を使用した症例等計 57 例（19、12、14、12 例）を除く 396 例（84、99、106、107 例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。

Day 7±1 における US 及び PLS の結果に基づき、それぞれ下肢静脈血栓塊（非圧縮径：mm）及び肺血流スコアについて、ベースラインからの変化（改善、不変、悪化、判定不能の 4 段階判定）が独立判定委員会により盲検下で判定され、US（改善）かつ PLS（改善）、US（改善）かつ PLS（不変）及び US（不変）かつ PLS（改善）であった場合 Positive Outcome とされた。

有効性の主要評価項目である、Day 7±1 における Positive Outcome 例の割合は、5 mg 群 46.4%（39/84 例）、7.5 mg 群 49.5%（49/99 例）、10 mg 群 43.4%（46/106 例）、ダルテパリン群 46.7%（50/107 例）であった。Positive Outcome 例の割合と本薬の用量の間に相関は認められず（ $p=0.64$ 、Cochran-Armitage test）、本薬の 3 用量群の対比較（Fisher's Exact test）において有意差は認められなかった。各本薬群とダルテパリン群の対比較（Fisher's Exact test）においても、Positive Outcome 例の割合に有意差は認められず、本薬の 3 用量群を併合した全本薬群のダルテパリン群に対する Positive Outcome の相対危険度は 0.992（95%信頼区間：0.76～1.34）であった。

有効性の副次評価項目である、全治療期間（Day 1～90）に認められた症候性の VTE の発現頻度は、5 mg 群 1.9%（2/103 例）、7.5 mg 群 1.8%（2/111 例）、10 mg 群 3.3%（4/120 例）、ダルテパリン群 5.0%（6/119 例）であり、本薬の 3 用量群の対比較（Fisher's Exact test）において有意差は認められず、各本薬群とダルテパリン群の対比較（Fisher's Exact test）においても有意差は認められなかった。Day 7±1 における US の評価（改善、不変、悪化の 3 段階判定）は、本薬 5、7.5 及び 10 mg 群では、「不変」の症例の割合が 59.0、70.7 及び 63.8%、「改善」は 34.9、25.3 及び 30.5%、「悪化」は 6.0、4.0 及び 5.7%であり、ダルテパリン群では、「不変」65.4%、「改善」30.8%、「悪化」3.7%であり、評価の分布について 4 群間に有意差は認められなかった（ $p=0.78$ 、 χ^2 test）。非圧縮径のベースラインからの平均変化量（平均値±標準偏差）は、5 mg 群-1.8±3.6 mm、7.5 mg 群-1.3±3.4 mm、10 mg 群-1.6±2.7 mm、ダルテパリン群-1.7±2.9 mm であった。Day 7±1 における PLS の評価（改善、不変、悪化の 3 段階判定）は、本薬 5、7.5 及び 10 mg 群では、「不変」の症例の割合が 59.9、46.5 及び 62.3%、「改善」は 27.4、45.5 及び 29.2%、「悪化」は 13.1、8.1 及び 8.5%、ダルテパリン群では、「不変」58.9%、「改善」29.0%、「悪化」12.1%であり、評価の分布について 4 群間に有意差は認められなかった（ $p=0.093$ 、 χ^2 test）。Day 7±1 における総肺血流スコアのベースラインからの増加量（平

均値±標準偏差)は、5 mg 群 1.5±6.0、7.5 mg 群 4.8±9.0、10 mg 群 2.6±7.5、ダルテパリン群 1.4±8.0 であった。

出血性有害事象は独立判定委員会により盲検下で判定された。また、安全性の評価期間は初期治療期間 (Day 1～治験薬投与終了日の2日後) 及び全治療期間 (Day 1～Day 90±7) とされた。初期治療期間における出血性有害事象の発現頻度は、Major bleeding が 5 mg 群 2.91% (3/103 例)、7.5 mg 群 1.80% (2/111 例)、10 mg 群 0.83% (1/120 例)、ダルテパリン群 0% (0/119 例)、Minor bleeding のみ (Minor bleeding と Major bleeding が併発した症例は Major bleeding 発現例として集計された、以下同様) が 5 mg 群 4.85% (5/103 例)、7.5 mg 群 6.31% (7/111 例)、10 mg 群 4.17% (5/120 例)、ダルテパリン群 10.92% (13/119 例)、Any bleeding が 5 mg 群 7.77% (8/103 例)、7.5 mg 群 8.11% (9/111 例)、10 mg 群 5.00% (6/120 例)、ダルテパリン群 10.92% (13/119 例) であった。Major bleeding、Minor bleeding のみ、Any bleeding のいずれの発現頻度についても、本薬の用量との間に相関は認められず (それぞれ $p=0.24$ 、 $p=0.79$ 、 $p=0.40$ 、Cochran-Armitage test)、本薬の3用量群の対比較 (Fisher's Exact test) において有意差は認められなかった。なお、初期治療期間及び全治療期間においても本薬の用量と出血事象の関係は同様であった。

初期治療期間における有害事象の発現頻度は、5 mg 群 41.7% (43/103 例)、7.5 mg 群 37.8% (42/111 例)、10 mg 群 30.8% (37/120 例)、ダルテパリン群 45.4% (54/119 例) であり、いずれかの群で発現頻度が2%超であった有害事象は表3のとおりであった。

表3：いずれかの群で発現頻度が2%超であった有害事象 (提出資料一部改変)

	5 mg 群 N=103	7.5 mg 群 N=111	10 mg 群 N=120	ダルテパリン群 N=119
総発現頻度	43 (41.7)	42 (37.8)	37 (30.8)	54 (45.4)
便秘	5 (4.9)	5 (4.5)	5 (4.2)	4 (3.4)
下肢痛	5 (4.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
悪心	4 (3.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
貧血	4 (3.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
血腫	3 (2.9)	4 (3.6)	3 (2.5)	3 (2.5)
発熱	3 (2.9)	4 (3.6)	0 (0.0)	3 (2.5)
頭痛	3 (2.9)	1 (0.9)	4 (3.3)	6 (5.0)
皮膚潰瘍形成	3 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
紫斑	2 (1.9)	3 (2.7)	4 (3.3)	5 (4.2)
尿路感染	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (2.5)	4 (3.4)
関節痛	1 (1.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
嘔吐	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (2.5)
下痢	0 (0.0)	3 (2.7)	2 (1.7)	2 (1.7)
鼻出血	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	4 (3.4)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.0)
NPN 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)

NPN：非蛋白窒素

n (%)

治験期間中に死亡例が24例に認められ (内訳：5 mg 群 6 例、7.5 mg 群 6 例、10 mg 群 3 例、ダルテパリン群 9 例)、うち22例は治験薬投与終了後の継続治療期間中の死亡、他の2例は

治験終了後の死亡であった。VTE 又は出血事象に起因する死亡と判定された例はなく、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

初期治療期間における重篤な有害事象（死亡を含む）は、5 mg 群 4 例（直腸癌、血腫、血尿、インフルエンザ様症候群及び卵巣癌）、7.5 mg 群 6 例（結腸癌、消化器の悪性新生物、脾の悪性新生物、血腫、インフルエンザ様症候群及び心不全）、10 mg 群 3 例（胃癌、紫斑及び血腫）及びダルテパリン群 1 例（水疱性皮疹）に認められ、うち 5 mg 群の 2 例（血腫及び血尿）と 10 mg 群の 2 例（血腫及び紫斑）は、治験薬との因果関係ありと判断された。

有害事象による治験薬の投与中止は、7.5 mg 群 1 例（インフルエンザ様症候群）、10 mg 群 1 例（紫斑）、ダルテパリン群 1 例（水疱性皮疹）であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験

1) 急性 PE 患者を対象とした臨床試験（国内 AR3106206 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2007 年 7 月～2008 年 12 月）

日本人急性 PE 患者を対象に、初期治療として本薬を 1 日 1 回反復皮下投与した時の本薬の有効性（症候性 VTE の再発予防効果）及び安全性を検討する目的で、5～10 日間、本薬を 1 日 1 回皮下投与（体重 50 kg 未満の患者には本薬 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者には本薬 7.5 mg、体重 100 kg 超の患者には本薬 10 mg）又は未分画ヘパリン（以下、「UFH」）を 1 回のボーラス静脈投与後に、点滴静脈投与（活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）がコントロール値の 1.5～2.5 倍となるように用量調整）する無作為化非盲検試験が国内の計 19 施設で実施された（目標症例数：本薬群 30 例、UFH 群 10 例）。本薬又は UFH の投与期間は 5 日間以上とされ、PT-INR が連続して 2 日間にわたり 1.5 以上となった時点で投与を終了（最長 10 日間まで）することとされた。ただし、10 日間の投与で PT-INR が 1.5 に達しない場合、治験責任（分担）医師の判断で投与期間を延長できることとされた。ワルファリンは可能な限り早期（遅くとも本薬又は UFH 投与開始後 72 時間以内）に併用を開始することとされ、本薬又は UFH を投与終了した後も、PT-INR が 1.5～3.0（目標値 2.0～2.5）となるよう用量を調節しながら、初期治療薬投与開始日を Day 1 として、Day 90（±7）まで継続投与することとされた。

主な組入れ基準は、造影 MDCT にて急性 PE と確定診断され、抗凝固薬による単独療法が適応となる血行動態の安定している患者とされたが、本試験の登録前に、今回発現した PE のために、抗凝固薬を治療用量として 24 時間以上投与されている患者は除外された。

無作為化された 41 例（本薬群 30 例、UFH 群 11 例）のうち、UFH 群において、初期治療開始日に本薬 5 mg が投与された 1 例で治験が中止された。そのため、安全性解析対象集団は、割付け内容に関わらず実際に投与された治験薬に基づく集団とされ、本薬群 31 例、UFH 群 10 例（以下、同順）となった。このうち、7 例（6、1 例）で、有害事象（4、0 例）、治験実施計画書からの逸脱（0、1 例）、その他（2、0 例）の理由により治験が中止された。また、有効性の主要な解析対象集団は、割付け内容に基づく集団のうち、割付け内容と一致した治験薬が投与され且つ有効性に関するデータが得られた 38 例（28、10 例）とされた。

PE 及び DVT の判定は、造影 MDCT の結果に基づき、治験実施医療機関から独立した読影委員により盲検下で行われた。

有効性の主要評価項目は、「初期治療期開始日（Day 1）から継続治療期終了日（Day 90±7）」

までに、再発または新たにみられた症候性 VTE の発現頻度」とされ、本薬群、UFH 群いずれも 0%であった。

有効性の副次評価項目は、「初期治療期開始日 (Day 1) から継続治療期終了日 (Day 90±7) までに、再発または新たにみられた各種 VTE (非致死性 PE、非致死性症候性 DVT (PE 併発を除く)、致死性 VTE、全 VTE (無症候性 DVT 及び無症候性 PE を含む)) の発現頻度」とされ、本薬群、UFH 群いずれも 0%であった。初期治療期終了日 (Day 5~10±1) における肺血流 (PLS) の改善効果判定 (改善、不変、悪化の 3 段階判定) は、本薬群では、「改善」が 22 例 (78.6%)、「不変」が 6 例 (21.4%)、「悪化」が 0 例 (0%) であり、UFH 群では、「改善」が 9 例 (90.0%)、「不変」が 1 例 (10.0%)、「悪化」が 0 例 (0%) であった。また、総肺血流スコアのベースラインからの平均変化量 (平均値±標準偏差) は、本薬群 0.101±0.079、UFH 群 0.185±0.148 であった。

出血性有害事象の評価は、治験実施医療機関から独立した安全性検討委員により盲検下で行われた。また、主要な安全性の評価期間は初期治療期間 (初期治療薬 (本薬又は UFH、以下同様) 初回投与日~初期治療薬最終投与 N 日後 (初期治療薬最終投与時に測定した CL_{cr} により、CL_{cr}:50 mL/min 以上は N=3、CL_{cr}:30 mL/min 以上 50 mL/min 未満は N=4、CL_{cr}:30 mL/min 未満は N=9 と規定、以下同様)) とし、全治療期間 (初期治療薬投与開始日~継続治療終了 (Day 90±7) 又は中止時の最終観察日) における評価も併せて行うこととされた。

安全性について、出血性有害事象の発現状況は以下のとおりであった。Major bleeding の発現頻度は、初期治療期間において本薬群、UFH 群いずれも 0%、全治療期間において本薬群 6.5% (2/31 例)、UFH 群 0%であった。本薬群で発現した Major bleeding の内訳は継続治療期における胃腸出血、脳出血の各 1 例であった。Minor bleeding のみの発現頻度は、初期治療期間において本薬群 9.7% (3/31 例)、UFH 群 0%、全治療期間において本薬群 9.7% (3/31 例)、UFH 群 0%であった。初期治療期間に本薬群で発現した Minor bleeding の内訳は皮下出血、咯血、貧血の各 1 例であった。また、継続治療期に本薬群で Minor bleeding (皮下出血) が発現した。なお、当該症例は継続治療期間において Major bleeding (脳出血) を併発しており、Major bleeding 発現例として集計された。Any bleeding の発現頻度は、初期治療期間において本薬群 9.7% (3/31 例)、UFH 群 0%、全治療期間において本薬群 16.1% (5/31 例)、UFH 群 0%であった。

有害事象の発現頻度は、初期治療期間において本薬群 54.8% (17/31 例)、UFH 群 80.0% (8/10 例) であり、いずれかの群で発現が 2 例以上に認められた有害事象は、便秘 (本薬群 3 例、UFH 群 1 例)、皮下出血 (本薬群 4 例)、尿路感染 (本薬群 3 例)、背部痛 (本薬群 2 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加、肝機能異常、肝障害 (UFH 群各 2 例) であった。また、全治療期間における有害事象の発現頻度は、本薬群 80.6% (25/31 例)、UFH 群 90.0% (9/10 例) であった。

初期治療薬と関連性ありと判断された有害事象は、いずれも初期治療期間に発現し、本薬群では皮下出血 3 例 (9.7%)、薬疹、貧血、咯血各 1 例 (各 3.2%) であり、UFH 群では肝機能異常 2 例 (20.0%)、ALT 増加、AST 増加各 1 例 (各 10.0%) であった。

治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、初期治療期間において本薬群 1 例 (薬疹) に認められ、初期治療薬との関連性ありと判断された。また、全治療期間において本薬群 6 例 (薬疹、胃腸出血、心不全、腫瘍疼痛、脳出血、肋骨骨折)、UFH 群 1 例 (メ

ニエール病)に認められたが、薬疹以外は初期治療薬との関連性なしと判断された。

治験の中止に至った有害事象は、初期治療期間において本薬群 2 例(貧血及び喀血)、全治療期間において本薬群 4 例(貧血、胃腸出血、脳出血、喀血)に認められた。有害事象による初期治療薬の投与中止は、本薬群 1 例(喀血)であった。

その他、血小板減少に関連する有害事象として、継続治療期間において本薬群 1 例に軽度の血小板減少症が認められたが、初期治療薬との関連性なしと判断された。

初期治療期間における臨床上問題となる可能性のある臨床検査値の異常変動は、本薬群ではヘモグロビン値のベースラインから 2 g/dL 以上の減少が 3 例(10.0%)、8 g/dL 未満への減少が 2 例(6.7%)に認められ(うち 1 例は重複)、UFH 群では ALT 及び AST の基準域上限の 3 倍を超える増加が各 2 例(20.0%)に認められた。

2) 症候性の急性 DVT 患者を対象とした臨床試験(国内 AR3111436 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2008 年 6 月～2009 年 11 月)

日本人急性 DVT 患者を対象に、初期治療として本薬を 1 日 1 回反復皮下投与した時の本薬の有効性(症候性 VTE の再発予防効果)及び安全性を検討する目的で、5～10 日間、本薬を 1 日 1 回皮下投与(体重 50 kg 未満の患者には本薬 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者には本薬 7.5 mg、体重 100 kg 超の患者には本薬 10 mg)又は UFH を 1 回のボーラス静脈投与後に、点滴静脈投与(APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍となるように用量調整)する無作為化非盲検試験が国内の計 18 施設で実施された(目標症例数:本薬群 30 例、UFH 群 10 例)。本薬又は UFH の投与期間は 5 日間以上とされ、PT-INR が連続して 2 日間にわたり 1.5 以上となった時点で投与を終了する(最長 10 日間まで)こととされた。ただし、10 日間の投与で PT-INR が 1.5 に達しない場合、治験責任(分担)医師の判断で投与期間を延長できることとされた。ワルファリンについては、可能な限り早期(遅くとも本薬又は UFH 投与開始後 72 時間以内)に併用を開始することとされ、本薬又は UFH を投与終了した後も、PT-INR が 1.5～3.0(目標値 2.0～2.5)となるよう用量を調節しながら、初期治療薬投与開始日を Day 1 として、Day 90 (±7)まで継続投与することとされた。

主な組入れ基準は、造影 MDCT にて急性近位 DVT と確定診断され、抗凝固薬による単独療法が適応となる患者とされたが、症候性の PE を伴う患者、本試験の登録前に、今回発現した DVT の治療のために、抗凝固薬を治療用量として 24 時間以上投与されている患者は除外された。

無作為化された症例数は 39 例(本薬群 29 例、UFH 群 10 例、以下同順)であり、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、9 例(7、2 例)で、有害事象(4、1 例)、同意撤回(1、1 例)、その他(2、0 例)の理由により治験が中止された。有効性の主要な解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち有効性に関するデータが得られた 37 例(28、9 例)とされた。なお、17 例(14、3 例)が組入れ時に治験責任(分担)医師により無症候性 PE ありと診断された。

PE 及び DVT の判定は、造影 MDCT の結果に基づき、治験実施医療機関から独立した読影委員が盲検下で行うこととされた。

有効性の主要評価項目は、「初期治療期開始日(Day 1)から継続治療(後観察)期終了日(Day 90±7)までに、再発または新たにみられた症候性 VTE の発現頻度」とされ、本薬群、

UFH 群いずれも 0%であった。

有効性の副次評価項目は、「初期治療期開始日 (Day 1) から継続治療期終了日 (Day 90±7) までに、再発または新たにみられた各種 VTE (非致死性 PE、非致死性症候性 DVT (PE 併発を除く)、致死性 VTE、全 VTE (無症候性 DVT 及び無症候性 PE を含む)) の発現頻度」とされ、本薬群 3.6%、UFH 群 0%であり、本薬群 1 例に無症候性 VTE の再発が認められた。初期治療期終了日 (Day 5~10±1) における肺血流 (PLS) の改善効果判定 (改善、不変、悪化の 3 段階判定) は、本薬群では、「改善」5 例 (18.5%)、「不変」22 例 (81.5%)、「悪化」0 例 (0%)、UFH 群では、「改善」1 例 (11.1%)、「不変」8 例 (88.9%)、「悪化」0 例 (0%) であった。また、総肺血流スコアのベースラインからの平均変化量 (平均値±標準偏差) は、本薬群 0.015±0.034、UFH 群 0.004±0.011 であった。

出血性有害事象の評価は、治験実施医療機関から独立した安全性検討委員により盲検下で行われた。また、主な安全性の評価期間は初期治療期間 (初期治療薬 (本薬又は UFH、以下同様) 初回投与日~初期治療薬最終投与 N 日後 (初期治療薬最終投与時に測定した CL_{cr} により規定)) とされ、全治療期間 (初期治療薬投与開始日~継続治療終了 (Day 90±7) 又は中止時の最終観察日) における評価も併せて行うこととされた。

安全性について、出血性有害事象の発現状況は以下のとおりであった。Major bleeding の発現頻度は、初期治療期間において本薬群 3.4% (1/29 例)、UFH 群 0%であり、全治療期間において、本薬群 3.4% (1/29 例)、UFH 群 0%であった。本薬群で発現した Major bleeding の内訳は初期治療期間に発現した胃腸出血であった。Minor bleeding のみの発現頻度は、初期治療期間において本薬群 3.4% (1/29 例)、UFH 群 0%であり、全治療期間において、本薬群 3.4% (1/29 例)、UFH 群 10.0% (1/10 例) であった。初期治療期間に発現した Minor bleeding の内訳は本薬群の皮膚出血、術中出血の 1 例 2 件であった。また、継続治療期において発現した Minor bleeding の内訳は、UFH 群の結膜出血であった。Any bleeding の発現頻度は、初期治療期間において本薬群 6.9% (2/29 例)、UFH 群 0%、全治療期間において本薬群 6.9% (2/29 例)、UFH 群 10.0% (1/10 例) であった。

有害事象の発現頻度は、初期治療期間において本薬群 65.5% (19/29 例)、UFH 群 70.0% (7/10 例) であり、いずれかの群で発現が 2 例以上に認められた有害事象は、便秘、血便排泄 (本薬群各 2 例)、肝機能異常 (本薬群 1 例、UFH 群 2 例) であった。また、全治療期間における有害事象の発現頻度は、本薬群 79.3% (23/29 例)、UFH 群 80.0% (8/10 例) であった。

初期治療薬と関連性ありと判断された有害事象は、本薬群 1 例で発現した血小板減少症を除き、いずれも初期治療期間に発現し、本薬群では血中アルカリホスファターゼ増加、凝固時間延長、胃腸出血、血便排泄、肝機能異常、皮下出血、皮膚出血、注射部位出血、術中出血各 1 例 (各 3.4%)、UFH 群では肝機能異常 2 例 (20.0%)、白血球数減少、ヘパリン起因性血小板減少症 (以下、「HIT」) 各 1 例 (各 10.0%) であった。

治験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、初期治療期間において本薬群 1 例 (胃腸出血)、UFH 群 1 例 (譫妄) に認められ、全治療期間において本薬群 4 例 (胃腸出血、慢性心不全、胆管結石、脊椎圧迫骨折)、UFH 群 1 例に認められた。このうち、胃腸出血は臨床的に明らかな出血 (胃内容物を含む吐血) が認められ、輸血量の基準 (2 単位以上の全血ないし全血に由来する赤血球の輸血を要する臨床上明らかな出血) にも合致することから Major bleeding と判定され、初期治療薬との関連性ありと判断された。

治験の中止に至った有害事象は、初期治療期間において、本薬群 2 例（胃腸出血、術中出血）、UFH 群 1 例（譫妄）に認められ、全治療期間において、本薬群 4 例（胃腸出血、術中出血、脊椎圧迫骨折、胆管結石）、UFH 群 1 例に認められた。また、有害事象による初期治療薬の投与中止は、本薬群の胃腸出血 1 例、UFH 群の譫妄 1 例であった。

初期治療期間における臨床上問題となる可能性のある臨床検査値の異常変動は、本薬群ではヘモグロビン値のベースラインから 2 g/dL 以上の減少が 2 例（7.1%）、8 g/dL 未満への減少が 2 例（7.1%）（うち 1 例は重複）、ALT 又は AST の基準域上限の 3 倍以内への増加が各 1 例（3.6%）に認められた。UFH 群ではヘモグロビン値の 8 g/dL 未満への減少が 1 例（10.0%）、血小板数の 50×10^9 以上 100×10^9 /L 未満への減少が 1 例（10.0%）、AST の基準域上限の 3 倍以内への増加が 5 例（50.0%）、ALT の基準域上限の 3 倍以内への増加が 3 例（30.0%）、ALT の基準域上限の 3 倍を超える増加が 1 例（10.0%）に認められた。

(3) 海外第Ⅲ相試験

1) 急性 PE 患者を対象とした臨床試験（海外 63123 試験、添付資料 5.3.5.1.4、実施期間 2000 年 5 月～2002 年 6 月）

症候性の急性 PE 患者（外国人）を対象に、初期治療として本薬を 1 日 1 回皮下投与した時の有効性の用量調節 UFH の静脈内投与時（APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍になるように投与）に対する非劣性を検証する目的で、少なくとも 5 日間、本薬を 1 日 1 回皮下投与（体重 50 kg 未満の患者には本薬 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者には本薬 7.5 mg、体重 100 kg 超の患者には本薬 10 mg）又は UFH を 5,000 IU 以上ボラス静脈投与後に、1,250 IU/h 以上の点滴静脈投与（APTT がコントロール値の 1.5～2.5 倍となるように用量調整）する無作為化非盲検比較試験が海外 20 カ国の計 214 施設で実施された（目標症例数：各群 1,100 例、計 2,200 例）。本薬又は UFH の投与期間は 5 日間以上とされ、PT-INR が連続して 2 日間にわたり 2.0 以上となった時点で投与を終了できることとされた。ビタミン K 拮抗薬については、可能な限り早期（遅くとも本薬又は UFH 投与開始後 72 時間以内）に併用を開始することとされ、本薬又は UFH を投与終了した後も、PT-INR が 2.5（範囲 2.0～3.0）となるよう用量を調節しながら、治験薬投与開始日を Day 1 として、Day 90 (±7) まで継続投与することとされた。

主な組入れ基準は、症候性の急性 PE と確定診断された患者とされたが、現行エピソードの治療のために、無作為化割付け前 24 時間以上にわたり治療用量の抗凝固薬を投与した患者は除外された。

無作為化された 2,213 例（本薬群 1,103 例、UFH 群 1,110 例、以下同順）が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験薬が投与された 2,184 例のうち、UFH 群に割付けられたものの本薬が投与された症例が 2 例いたため、実際に投与された治験薬に基づき各群に振り分けられた 2,184 例（1,092、1,092 例）が安全性解析対象集団とされた。なお、無作為化され治験薬を投与された 2,184 例のうち、388 例（129、259 例）で、エンドポイント（DVT/PE の再発）に到達（8、7 例）、有害事象（非致死性）の発現（22、35 例）、死亡（3、7 例）、同意撤回（5、13 例）等の理由により治験薬の投与が中止された。

症候性の VTE は非致死性の症候性 VTE（DVT 又は PE）又は致死性 VTE とされ、独立中央判定委員会により盲検下で判定された。

有効性の主要評価項目は、「Day 97 までにみられた症候性 VTE の再発頻度」とされ、本薬

群 3.8% (42 例)、UFH 群 5.0% (56 例) であった。症候性 VTE の再発頻度の群間差 (本薬群 -UFH 群) は -1.2% [95%信頼区間: -3.0~0.5] であり、群間差の 95%信頼区間の上限は非劣性限界値である 3.5%*を下回っていたため、本薬の UFH に対する非劣性が示されたと判断された。

有効性の副次的評価項目は、「主要評価項目の内訳 (Day 97 までに再発した症候性 VTE の内訳)」とされ、非致死性の症候性 DVT (PE 合併せず)、非致死性の症候性 PE、致死性 VTE (VTE の関連性が否定できない死亡) の再発頻度は、それぞれ本薬群 1.1% (12 例)、1.3% (14 例)、1.5% (16 例)、UFH 群 1.5% (17 例)、2.2% (24 例)、1.4% (15 例) であった。

出血性有害事象は独立判定委員会により盲検下で判定された。Major bleeding の発現頻度は、初期治療期間 (治験薬 (本薬又は UFH、以下同様) 投与開始日～治験薬最終投与日から N 日後 (治験薬最終投与時の CL_{cr} により規定)) において本薬群 1.3% (14/1,092 例)、UFH 群 1.1% (12/1,092 例)、全治療期間 (治験薬投与開始日～Day 90±7) において本薬群 2.0% (22/1,092 例)、UFH 群 2.4% (26/1,092 例) であった。Minor bleeding のみの発現頻度は、初期治療期間において本薬群 3.2% (35/1,092 例)、UFH 群 5.2% (57/1,092 例)、全治療期間において本薬群 5.7% (62/1,092 例)、UFH 群 8.4% (92/1,092 例) であった。Any bleeding の発現頻度は、初期治療期間において本薬群 4.5% (49/1,092 例)、UFH 群 6.3% (69/1,092 例)、全治療期間において本薬群 7.7% (84/1,092 例)、UFH 群 10.8% (118/1,092 例) であった。

有害事象の発現頻度は、初期治療期間において、本薬群 54.8% (598/1,092 例)、UFH 群 59.6% (651/1,092 例) であり、いずれかの群で発現頻度が 2%超であった有害事象は表 4 のとおりであった。また、全治療期間における有害事象の発現頻度は、本薬群 70.3% (768/1,092 例)、UFH 群 71.1% (776/1,092 例) であった。治験薬と因果関係が否定できない有害事象は、初期治療期間に本薬群 103 例 (9.4%)、UFH 群 165 例 (15.1%)、全治療期間に本薬群 110 例 (10.1%)、UFH 群 178 例 (16.3%) に認められた。

*過去に実施された DVT 又は VTE 患者を対象とした複数の臨床試験成績を参考に UFH 投与時とプラセボ投与時の VTE 発現率の差は 7.8%と推定され、本試験における非劣性の許容限界はその 1/2 より小さい 3.5%と設定された。

表 4：初期治療期間において主に認められた有害事象（いずれかの群で発現頻度 2%超）
（提出資料一部改変）

器官別大分類	基本語	本薬群 (N=1,092)	UFH 群 (N=1,092)
有害事象 合計		598 (54.8)	651 (59.6)
消化管障害	計	186 (17.0)	212 (19.4)
	便秘	80 (7.3)	93 (8.5)
	悪心	48 (4.4)	53 (4.9)
	腹痛	26 (2.4)	28 (2.6)
	下痢	25 (2.3)	27 (2.5)
	嘔吐	13 (1.2)	27 (2.5)
血小板・出血凝血障害	計	137 (12.5)	182 (16.7)
	鼻出血	19 (1.7)	41 (3.8)
	プロトロンビン減少	23 (2.1)	34 (3.1)
一般的全身障害	計	139 (12.7)	142 (13.0)
	発熱	52 (4.8)	47 (4.3)
	胸痛	24 (2.2)	26 (2.4)
	下肢痛	20 (1.8)	22 (2.0)
呼吸器系障害	計	107 (9.8)	113 (10.3)
	咳嗽	33 (3.0)	26 (2.4)
中枢・末梢神経系障害	計	109 (10.0)	105 (9.6)
	頭痛	68 (6.2)	65 (6.0)
精神障害	計	86 (7.9)	119 (10.9)
	不眠症	60 (5.5)	75 (6.9)
	不安	11 (1.0)	22 (2.0)
代謝・栄養障害	計	68 (6.2)	61 (5.6)
	低カリウム血症	21 (1.9)	23 (2.1)
筋・骨格系障害	計	54 (4.9)	69 (6.3)
	背部痛	21 (1.9)	34 (3.1)
泌尿器系障害	計	46 (4.2)	46 (4.2)
	尿路感染症	29 (2.7)	24 (2.2)
肝臓・胆管系障害	計	22 (2.0)	69 (6.3)
	肝酵素上昇	3 (0.3)	30 (2.7)
	肝機能異常	7 (0.6)	24 (2.2)
赤血球障害	計	19 (1.7)	29 (2.7)
	貧血	18 (1.6)	23 (2.1)

n (%)

死亡は初期治療期間において本薬群 9 例、UFH 群 12 例、全治療期間において本薬群 57 例、UFH 群 48 例に認められた。独立中央判定委員会の判定による初期治療期間における死因の内訳は、悪性腫瘍が本薬群 2 例、UFH 群 2 例、VTE が本薬群 6 例、UFH 群 8 例、出血が本薬群 1 例、UFH 群 1 例、他の疾患が UFH 群 1 例であった。全治療期間における死因の内訳は、悪性腫瘍が本薬群 28 例、UFH 群 22 例、VTE が本薬群 14 例、UFH 群 15 例、出血が本薬群 3 例、UFH 群 1 例、他の疾患にが本薬群 12 例、UFH 群 10 例であった。

重篤な有害事象（死亡を含む）は、初期治療期間において本薬群 59 例、UFH 群 68 例、全治療期間において、本薬群 195 例、UFH 群 186 例に認められ、うち本薬群の 22 例、UFH 群の 20 例は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 22 例、UFH 群 35 例に認められ、両群ともに血小板・出血凝血障害が多かった。

その他、血小板減少に関連する有害事象として、初期治療期間において本薬群の 7 例、UFH 群 11 例に血小板減少症が認められ、うち本薬群 2 例、UFH 群 4 例が治験薬投与中止に至った。

初期治療期間における臨床上問題となる可能性のある臨床検査値の異常変動は、本薬群では血小板数の 50×10^9 以上 100×10^9 /L 未満への減少が 8 例 (0.7%)、 50×10^9 /L 未満への減少が 1 例 (0.1%)、ALT の基準域上限の 3 倍以内への増加が 106 例 (11.0%)、ALT の基準域上限の 3 倍を超える増加が 17 例 (1.8%)、AST の基準域上限の 3 倍以内への増加が 68 例 (7.1%)、AST の基準域上限の 3 倍を超える増加が 9 例 (0.9%)、総ビリルビンの 2 mg/dL を超える上昇が 3 例 (0.3%) に認められ、UFH 群では血小板数の 50×10^9 以上 100×10^9 /L 未満への減少が 12 例 (1.1%)、 50×10^9 /L 未満への減少が 1 例 (0.1%)、ALT の基準域上限の 3 倍以内への増加が 309 例 (32.9%)、ALT の基準域上限の 3 倍を超える増加が 82 例 (8.7%)、AST の基準域上限の 3 倍以内への増加が 296 例 (31.6%)、AST の基準域上限の 3 倍を超える増加が 27 例 (2.9%)、総ビリルビンの 2 mg/dL を超える上昇が 6 例 (0.6%) に認められた。

2) 症候性の急性 DVT 患者を対象とした臨床試験 (海外 EFC2441 試験、添付資料 5.3.5.1.5、実施期間 2000 年 4 月～2001 年 10 月)

症候性の急性 DVT 患者 (外国人) を対象に、初期治療として本薬の有効性のエノキサパリンナトリウム (以下、「エノキサパリン」) に対する非劣性を検証する目的で、少なくとも 5 日間、本薬を 1 日 1 回 (体重 50 kg 未満の患者には本薬 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者には本薬 7.5 mg、体重 100 kg 超の患者には本薬 10 mg) 又はエノキサパリン 1 mg/kg を 1 日 2 回皮下投与する無作為化二重盲検比較試験が海外 23 カ国の計 154 施設で実施された (目標症例数: 各群 1,100 例、計 2,200 例)。本薬又はエノキサパリンの投与期間は 5 日間以上とされ、PT-INR が連続して 2 日間にわたり 2.0 以上となった時点で投与を終了できることとされた。ビタミン K 拮抗薬については、可能な限り早期 (遅くとも本薬又はエノキサパリン投与開始後 72 時間以内) に併用を開始することとされ、本薬又はエノキサパリンを投与終了した後も、PT-INR が 2.5 (範囲 2.0～3.0) となるよう用量を調節しながら、治験薬投与開始日を Day 1 として、Day 90 (± 7) まで継続投与することとされた。

主な組入れ基準は、US (圧迫法) 又は静脈造影にて腹静脈の三叉点より近位部の下肢静脈に血栓を認める症候性の急性 DVT と確定診断された患者とされたが、現行エピソードの治療のために、無作為化割付け前 24 時間以上にわたり治療用量の抗凝固薬を投与した患者は除外された。

無作為化された 2,205 例 (本薬群 1,098 例、エノキサパリン群 1,107 例、以下同順) が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験薬が投与された 2,192 例のうち、本薬群に割付けられたもののエノキサパリンが投与された症例が 3 例、エノキサパリン群に割付けられたものの本薬が投与された症例が 1 例いたため、実際に投与された治験薬に基づき各群に振り分けられた 2,192 例 (1,091、1,101 例) が安全性解析対象集団とされた。なお、無作為化され治験薬を投与された 2,192 例のうち、計 139 例 (62、77 例) で、エンドポイント (DVT/PE の再発) に到達 (14、8 例)、有害事象の発現 (18、25 例)、同意撤回 (2、6 例) 等の理由により治験薬の投与が中止された。

症候性の VTE は非致死性の症候性 VTE (DVT 又は PE) 又は致死性 VTE とされ、独立中央判定委員会により盲検下で判定された。

有効性の主要評価項目は、「Day 97 までにみられた症候性 VTE の再発頻度」とされ、本薬群 3.9% (43 例)、エノキサパリン群 4.1% (45 例) であった。症候性 VTE の再発頻度の群間差 (本薬群-エノキサパリン群) は -0.1% [95%信頼区間: -1.8~1.5] であり、群間差の 95%信頼区間の上限は非劣性限界値である 3.5%*を下回っていたため、本薬のエノキサパリンに対する非劣性が示されたと判断された。

有効性の副次的評価項目は、「主要評価項目の内訳 (Day 97 までに再発した症候性 VTE の内訳)」とされ、非致死性の症候性 DVT (PE 合併せず)、非致死性の症候性 PE、致死性 VTE の再発頻度は、それぞれ本薬群 1.6% (18 例)、1.8% (20 例)、0.5% (5 例)、エノキサパリン群 2.5% (28 例)、1.1% (12 例)、0.5% (5 例) であった。

出血性有害事象は独立判定委員会が盲検下で判定することとされた。Major bleeding の発現頻度は、初期治療期間 (治験薬 (本薬又はエノキサパリン、以下同様) 投与開始日~治験薬最終投与 N 日後 (治験薬最終投与時に測定した CL_{cr} により規定)) において本薬群 1.1% (12/1,091 例)、エノキサパリン群 1.2% (13/1,101 例)、全治療期間 (治験薬投与開始日~Day 90±7) において本薬群 2.6% (28/1,091 例)、エノキサパリン群 2.4% (26/1,101 例) であった。Minor bleeding のみの発現頻度は、初期治療期間において本薬群 2.6% (28/1,091 例)、エノキサパリン群 3.0% (33/1,101 例)、全治療期間において本薬群 5.5% (60/1,091 例)、エノキサパリン群 5.7% (63/1,101 例) であった。Any bleeding の発現頻度は、初期治療期間において本薬群 3.7% (40/1,091 例)、エノキサパリン群 4.2% (46/1,101 例)、全治療期間において本薬群 8.1% (88/1,091 例)、エノキサパリン群 8.1% (89/1,101 例) であった。

有害事象の発現頻度は、初期治療期間における本薬群 35.8% (391/1,091 例)、エノキサパリン群 42.4% (467/1,101 例) であり、いずれかの群で発現頻度が 2%超であった有害事象は表 5 のとおりであった。また、全治療期間における有害事象の発現頻度は、本薬群 52.1% (568/1,091 例)、エノキサパリン群 58.4% (643/1,101 例) であった。治験薬と因果関係が否定できない有害事象は、初期治療期間に本薬群 52 例 (4.8%)、エノキサパリン群 138 例 (12.5%)、全治療期間に本薬群 54 例 (4.9%)、エノキサパリン群 145 例 (13.2%) に認められた。

*過去に実施された DVT 又は VTE 患者を対象とした複数の臨床試験成績を参考に UFH 投与時とプラセボ投与時の VTE 発現率の差は 7.8%と推定され、本試験における非劣性の許容限界はその 1/2 より小さい 3.5%と設定された。

表 5：初期治療期間において主に認められた有害事象（いずれかの群で発現頻度 2%超）
（提出資料一部改変）

器官別大分類	基本語	本薬群 (N=1,091)	エノキサパリン群 (N=1,101)
有害事象 合計		391 (54.8)	467 (42.4)
消化管障害	計	91 (8.3)	105 (9.5)
	悪心	27 (2.5)	29 (2.6)
	便秘	21 (1.9)	32 (2.9)
血小板・出血凝血障害	計	74 (6.8)	89 (8.1)
	挫傷	9 (0.8)	24 (2.2)
一般的全身障害	計	68 (6.2)	72 (6.5)
	発熱	25 (2.3)	32 (2.9)
肝臓・胆管系障害	計	14 (1.3)	121 (11.0)
	肝酵素上昇	4 (0.4)	52 (4.7)
	血清 GPT 増加	2 (0.2)	47 (4.3)
	血清 GOT 増加	1 (0.1)	31 (2.8)
中枢・末梢神経系障害	計	57 (5.2)	57 (5.2)
	頭痛	35 (3.2)	37 (3.4)
精神障害	計	36 (3.3)	34 (3.1)
	不眠症	25 (2.3)	19 (1.7)
泌尿器系障害	計	36 (3.3)	31 (2.8)
	尿路感染症	23 (2.1)	20 (1.8)

n (%)

死亡は、初期治療期間において、本薬群 5 例、全治療期間において本薬群 41 例、エノキサパリン群 33 例に認められた。独立中央判定委員会の判定による初期治療期間における本薬群 5 例の死因の内訳は、悪性腫瘍が 2 例、出血が 2 例であり、残る 1 例は前立腺癌患者であるが PE による死亡の可能性が否定できないと判断された。全治療期間における死因の内訳は、悪性腫瘍が本薬群 24 例、エノキサパリン群 19 例、VTE が本薬群 5 例、エノキサパリン群 5 例、出血が本薬群 5 例、他の疾患が本薬群 7 例、エノキサパリン群 9 例であった。

重篤な有害事象（死亡を含む）は、初期治療期間において本薬群 44 例、エノキサパリン群 41 例、全治療期間において本薬群 156 例、エノキサパリン群 146 例に認められ、うち本薬群 12 例、エノキサパリン群 16 例は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 18 例、エノキサパリン群 25 例に認められ、両群ともに血小板・出血凝血障害が多かった。

その他、血小板減少に関連する有害事象として、初期治療期間において本薬群の 3 例、エノキサパリン群の 2 例に血小板減少症が認められた。全治療期間では計 14 例（各群 7 例）の血小板減少症が認められた。

また、初期治療期間の ELISA 検査で抗血小板抗体が陽性に転じた症例は本薬群 22 例 (2.2%)、エノキサパリン群 26 例 (2.5%) であったが、これらの症例では SRA 検査の陽性反応は認められなかった。なお、治験期間中に ELISA 検査で抗血小板抗体の陽性転帰が認められた症例のうち、本薬群 24/25 例、エノキサパリン群 21/28 例ではヘパリンが前投与されていた。

初期治療期間における臨床上問題となる可能性のある臨床検査値の異常変動は、本薬群では血小板数の 50×10^9 以上 100×10^9 /L 未満への減少が 3 例 (0.3%)、ALT の基準域上限の 3 倍以内への増加が 77 例 (7.7%)、ALT の基準域上限の 3 倍を超える増加が 9 例 (0.9%)、AST

の基準域上限の3倍以内への増加が39例(3.9%)、ASTの基準域上限の3倍を超える増加が5例(0.5%)、総ビリルビンの2 mg/dL以上への上昇が3例(0.3%)に認められた。エノキサパリン群では血小板数の 50×10^9 以上 100×10^9 /L未満への減少が2例(0.2%)、 50×10^9 /L未満への減少が1例(0.1%)、ALTの基準域上限の3倍以内への増加が383例(36.8%)、ALTの基準域上限の3倍を超える増加が128例(12.3%)、ASTの基準域上限の3倍以内への増加が368例(35.8%)、ASTの基準域上限の3倍を超える増加が49例(4.8%)、総ビリルビンの2 mg/dL以上への上昇が3例(0.3%)に認められた。

<審査の概要>

(1) PE 及び DVT 治療における、本薬の臨床的位置付けについて

PE 及び DVT の治療における、本薬の臨床的位置付けについて、申請者は、以下のように説明した。急性 PE は、塞栓源のほとんどが下肢あるいは骨盤内に生じた DVT であり、高頻度で DVT を合併していることが知られており（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 第1版:1-96, 2004）、急性 PE と急性 DVT は連続した病態であることから、急性 PE 及び急性 DVT に対する本薬の臨床的位置付けに基本的な違いはないと考えている。

「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン」（以下、「国内ガイドライン」）（安藤ら *Circulation Journal* 68(suppl.IV):1079-134, 2004）によると、急性 PE が疑われた時点でその重症度にかかわらず UFH を投与することとされているが、その後の治療は急性 PE の重症度に基づいて選択される。心肺停止を伴う重篤な急性 PE には、外科的血栓摘出術やカテーテル・インターベンションが選択される。ショックを有する患者や右心負荷が認められる患者等の血行動態が不安定な急性 PE には、血栓溶解薬と抗凝固薬の併用が選択される。血行動態が安定な急性 PE には、抗凝固薬単独（UFH、継続治療時はワルファリン）での使用が推奨されている。現在本邦において、急性 PE 及び急性 DVT の治療の適応を有する抗凝固薬は、UFH とワルファリンのみであるが、UFH が第一選択薬として広く使用されており、肺塞栓症治療研究会の調査（山田ら *Angiology Frontier* 6: 125-9, 2007）によると、2003 年 9 月～2006 年 8 月では急性 PE 患者の 91%に UFH が投与されていた。UFH の投与に引き続いてワルファリンが併用投与（少なくとも 4 日間）されるが、PT-INR が 2.0～3.0（国内では 1.5～2.5 とされることも多い）に達した時点でワルファリンの単独投与に切り替えられる。初期治療においてワルファリンが単独で使用されない理由は、効果発現に数日以上を要すること等による。

本薬の使用法は基本的に UFH と同様であり、初期治療に使用される。急性 PE を対象とした国内外の臨床試験での本薬の使用法（ワルファリンとの併用による初期治療）は UFH と同じであり、これらの試験において、本薬は UFH と同様の有効性及び安全性が示された。UFH の問題点として、通常 24 時間の点滴投与が必要になること、効果発現に個人差が大きく、頻回の APTT 測定が必要になること、HIT 発現の可能性があるため、投与中は血小板数を毎日測定する必要があるとされていること等がある。これに対し、本薬は、1 日 1 回皮下投与が可能である、血液凝固モニタリングを必要としない、HIT 発現の可能性が低い等の特徴を有することから、UFH と同様の有効性及び安全性をもって UFH に置き換わる治療薬になると考える。

一方、UFH は血栓溶解薬との併用も行われており、また、ショックを有する患者の確定診断前に投与した場合でも、消失半減期が短く、急速な中和が必要な場合には、プロタミン硫酸塩に

より中和することで外科的処置への対応も可能となるため、血栓溶解薬や外科的摘出術が必要となるショックや右心負荷が認められる血行動態が不安定な患者も対象となるが、これらの患者は、消失半減期が長く、適切な中和薬がない本薬の治療対象として適当ではないと考える。

このように、本薬の治療対象は、UFH が使用される急性 PE 及び急性 DVT のうち抗凝固薬の単独使用が推奨される、「血行動態が安定した急性 PE 及び急性 DVT 患者」と考える。また、本薬の臨床的位置付けは、このような対象範囲において UFH に置き換わる初期治療薬であり、UFH の問題点を解決して、急性 PE 及び急性 DVT 患者の治療向上に寄与するものとする。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験の対象集団、及び国内外のガイドライン等における UFH や低分子ヘパリンについての記載も踏まえると、現時点では申請者が考える本薬の臨床的位置付けは妥当と考えられ、本薬の治療対象は「血行動態が安定した急性 PE 及び急性 DVT 患者」とする申請者の考えは受入れ可能である。また、本薬と UFH の特徴が異なることから、本薬は急性 PE 及び急性 DVT 患者の初期治療における抗凝固療法に用いる薬剤として、治療の選択肢を増やす意義のあるものとする。一方、日本人急性 PE 患者及び急性 DVT 患者を対象とした国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験では、本薬投与群の半数以上の症例において、本薬の投与前に UFH が投与されていたことについては、本薬の評価に影響を及ぼした可能性はあるが、臨床試験では治験薬投与開始に至るまでに、比較的長時間が必要となるため、早期の抗凝固療法の開始が治療上重要とされる急性 PE 及び急性 DVT を対象とした臨床試験において UFH の前投与が許容されたことはやむを得ないものとする。しかしながら、UFH の前投与が本薬の有効性の評価に与えた影響は不明であるため、本薬を急性 PE 及び急性 DVT 患者の初期治療における薬剤として臨床現場に提供する際には、国内臨床試験では、本薬投与群の半数以上の症例で本薬の投与前に UFH が投与されていた事実については適切に情報提供が必要であるとする。

(2) 本薬の対象患者及び効能・効果について

機構は、急性 PE 及び急性 DVT 患者のうち、本薬の投与が適切な患者集団について、具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内ガイドラインでは、「急性肺血栓塞栓症の治療は、まずその重症度により分けて考える」と例示されており、ショック、循環状態及び出血のリスク等により、7つの集団（区分）に分けることができる（表 6 参照）。

表 6：急性 PE の診断に応じた治療法（国内ガイドラインより作成）

ショック	循環状態	付加的リスク	治療法	区分
あり	循環虚脱・ 心肺停止あり	-	PCPS 挿入、外科的血栓摘出術	1
		手術の高リスク	PCPS 挿入、カテーテル・インターベンション	2
	循環虚脱・ 心肺停止なし	出血の高リスク	カテーテル・インターベンション	3
		-	血栓溶解療法と抗凝固薬の併用	4
なし	右心機能不全あり	-		5
		出血の高リスク	抗凝固薬	6
	右心機能不全なし	-		7

PCPS：経皮的な心肺補助装置

心肺停止状態にある急性 PE では、PCPS の施行下で、外科的血栓摘出術又はカテーテル・インターベンションが必要になる（区分 1～2）。また、心肺停止状態ではなくてもショック（循環虚脱）が認められる患者には、血栓溶解薬が選択される。ただし、高度の出血リスクを有する患者では、血栓溶解薬は禁忌であり、カテーテル・インターベンションが選択される（区分 3～4）。ショックが認められない急性 PE 患者のうち、右心機能不全（右心負荷）を有する患者で、高度の出血リスクがない患者には、血栓溶解療法と抗凝固薬による併用治療が行われる（区分 5）。血栓溶解薬の適応となる患者は、ショックや低血圧が遷延する血行動態が不安定な患者、及び正常血圧であるが右心機能不全を有する患者であるとされている。抗凝固薬単独治療（血栓溶解薬を必要としない）の対象は、右心機能不全のない急性 PE 患者及び右心機能不全があっても高度の出血リスクを有する患者である（区分 6～7）。以上のうち、血行動態が安定している（右心機能不全がない）急性 PE（区分 7）が本薬の投与対象として適切であると想定している。

欧州での本薬の効能・効果は「血行動態が不安定な患者及び血栓溶解又は肺塞栓摘出術を要する患者を除く、急性 DVT の治療及び急性 PE の治療」とされているが、血栓溶解又は肺塞栓摘出術を必要とする患者は、海外臨床試験では対象から除外され、本薬を併用した場合の有効性と安全性が確認されていないことから判断されたものである。

急性 DVT に対する治療は、合併する PE の有無や重症度によって選択される。急性 PE で DVT を合併する患者では、急性 PE の重症度に基づいた治療が優先される。また、無症状の PE が認められる症候性 DVT 患者では、血栓がさらに肺動脈に流入すると PE の症状を発現する可能性が高いことから、血行動態が安定している症候性 PE と同様に、抗凝固薬のみで治療される。PE を合併しない急性 DVT 患者では、血行動態が安定している PE と同様に、基本的には抗凝固薬のみ（UFH 及び継続治療時のワルファリン）で治療される。したがって、PE を合併しない急性 DVT も、本薬の適切な投与対象であると考え。浮遊型の大きな血栓については、DVT の症状が認められなくても PE を引き起こす可能性が高いことから、積極的な治療が必要であり、本薬の投与が適切な対象であると考え。

以上のとおり、急性 PE 及び急性 DVT 患者のうち、本薬の投与が適切と想定される患者集団は、「血行動態が安定しており、かつ血栓溶解薬や肺塞栓摘出術の必要がない患者」と考えている。

機構は、以下のように考える。国内ガイドラインにおける記載、米国における本薬の効能・効果「入院での初期治療時におけるワルファリンナトリウムとの併用による急性 PE の治療、ワルファリンナトリウムとの併用による急性 DVT の治療」、欧州における本薬の効能・効果「血行動態が不安定な患者及び血栓溶解又は肺塞栓摘出術を要する患者を除く、急性 DVT の治療及び急性 PE の治療」を踏まえると、現時点では、本薬の投与が適切と想定される患者集団は「血行動態が安定しており、かつ血栓溶解薬や肺塞栓摘出術の必要がない患者」とする申請者の主張は受入れ可能である。

以上を踏まえると、本薬の効能・効果を「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」とし、効能・効果に関連する使用上の注意において「血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者に対する有効性及び安全性は確認されていない」と記載することが妥当である。

また、本薬は原則的にワルファリンと併用する必要がある、本薬の国内臨床試験では、ワルフ

ァリン併用を可能な限り早期に開始し（遅くとも、治験薬の投与開始後 72 時間以内）、PT-INR が連続して 2 日間にわたり 1.5 以上となった時点で本薬の投与を終了する規定とされていたことも踏まえ、添付文書において、ワルファリンの併用や切り替えのタイミングについての適切な情報を提供する必要がある。

本薬の効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の具体的な記載については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 本薬の有効性について

1) 本薬の日本人における有効性について

機構は、急性 PE 及び急性 DVT 患者における本薬による治療目的を説明した上で、UFH との比較も含めた本薬の有効性について、国内外の臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の治療対象である、血行動態が安定している急性 PE 及び急性 DVT 患者に対する初期治療薬として、本薬は UFH に置き換わる薬剤であり、その治療目的は、肺動脈に流入した血栓での二次血栓の形成抑制、及び塞栓源である静脈血栓の伸展予防であると考えている。本薬には、この治療目的を速やかにかつ確実に達成することが期待されており、引き続きワルファリンで継続治療を行うことにより、実地診療での治療目標である、症候性 VTE の再発を抑制することが海外臨床試験で確認された。国内臨床試験では収集可能な例数が限られ、症候性 VTE の発現例数も 1 例程度と想定されたことから、主要評価項目を症候性 VTE の再発頻度として本薬の有効性及び安全性について UFH 群を設けた上で検討する際に、全症例で画像検査（PLS、造影 MDCT）を治験薬投与前後及び継続治療終了（又は中止）時の少なくとも 3 回実施し、PE と DVT の同時評価を行うこととした。このことにより、症候性 VTE の再発が認められなかった症例に対しても、本薬の治療目的である、二次血栓の形成抑制及び既存の血栓の伸展予防に対する治療効果を評価し、主要評価項目の成績を裏付けることができると考える。

外国人急性 PE 及び急性 DVT 患者を対象とした海外 63123 試験及び EFC2441 試験では、有効性の主要評価項目である症候性 VTE の再発頻度は、本薬群がそれぞれ 3.8 及び 3.9%であり、対照とした UFH 群及びエノキサパリン群（それぞれ 5.0 及び 4.1%）に対する非劣性が確認された。

日本人急性 PE 及び急性 DVT 患者を対象とした国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験でも、本薬群、UFH 群ともに、主要評価項目である症候性 VTE の再発例は認められず、海外臨床試験成績と同様に本薬の有効性が確認された。副次評価項目である、初期治療期開始日から継続治療期終了日までに、再発又は新たにみられた各種 VTE の発現頻度については、国内 AR3106206 試験では、各種 VTE の発現例は認められなかったが、国内 AR3111436 試験では、造影 MDCT 検査にて継続治療期（Day 23）に本薬群に無症候性 DVT の再発が 1 例（3.6%）認められた。

副次評価項目である、PLS 検査による初期治療終了時（Day 5～10±1）の肺血流改善効果判定では、国内 AR3106206 試験において肺血流が改善と判定された症例の割合（改善率）は本薬群 78.6%（22/28 例）、UFH 群 90.0%（9/10 例）であった。また、国内 AR3111436 試験において組入れ時に治験責任（分担）医師より無症候性 PE の合併ありと診断された症例（本薬群 14/28 例、UFH 群 3/9 例）での改善率は、本薬群 28.6%（4/14 例）、UFH 群 33.3%（1/3 例）で

あった。なお、本薬群、UFH 群ともに、悪化と判定された症例はなかった。

以上のとおり、国内外の臨床試験において、ヘパリン製剤（UFH、低分子ヘパリン）と同様に、急性 PE 患者のうち血行動態が安定している患者及び急性 DVT 患者に対する初期治療薬として本薬の有効性が確認された。

機構は、以下のように考える。症候性 VTE の発生率を考えると、国内における開発の段階で、症候性 VTE における本薬の治療効果を明確にするような試験の実施が困難であることは理解できる。国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験の両試験を通して、無症候性 VTE の再発が認められたのは、国内 AR3111436 試験の本薬が 7 日間投与され、継続治療期移行後 16 日目（Day 23）の造影 MDCT にて、下肢静脈血栓の伸展が認められ、無症候性 DVT 再発と判定された本薬群の 1 例（無症候性の PE を合併していたが、PE の再発は認められなかった）のみであったが、当該症例は、71 歳男性の肺癌を合併した喫煙者であり、VTE の再発に VTE の危険因子である悪性腫瘍（肺癌）の状態が持続していたことが影響した可能性も否定できないことから、本薬群でこの 1 例に無症候性 VTE の再発が認められたことをもって本薬の有効性が UFH に劣るとは判断するべきではない。

副次評価項目である PLS による肺血流改善効果については、そもそも肺血管床には生理的に線溶能があること、並びに本薬及びヘパリンの作用機序を考慮すると新たな血栓形成抑制作用は期待されるものの、現在存在する血栓を溶解する作用は期待し難いことから、本薬の有効性の評価指標としての有用性には限界があると考えられる。国内ガイドラインでは、肺換気シンチグラフィ及び PLS の特異性は低く、スクリーニング法としての意義は認められるものの、確定診断に際しての評価は一定していない旨記載されている。また、造影 MDCT については、PE の診断における有用性に関する論文（Righini M et al. *Lancet* 371: 1343-52, 2008）もみられ、区域枝までの検出精度は良好で、非侵襲的に実施できるため、国内での利用は増加している旨記載されているが、急性 PE の確定診断における gold standard は現時点では、肺動脈造影である旨が記載されている。さらに、DVT の診断において静脈造影が現在でも最も信頼性が高い検査法ではあるが、侵襲性が高いため、通常非侵襲的な静脈エコーが第一選択である旨記載され、造影 CT については、DVT の診断精度に関する十分な根拠が乏しいとされている。したがって、PLS による急性 PE の診断、及び造影 MDCT による DVT の診断から本薬の有効性を評価するにあたってはこれらの点に留意する必要があると考える。しかしながら、国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験において、両群ともに肺血流改善効果についての悪化例が認められなかったこと、及び造影 MDCT による PE 及び DVT の評価の結果は、本薬の有効性を支持するものと考ええる。

以上より、国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験において検討された症例数は非常に少ないため、急性 PE 及び急性 DVT の治療における本薬の有効性について、ヘパリンと厳密な比較を行うことは困難であるが、有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果を総合的に考えると、血行動態が安定している日本人急性 PE 及び急性 DVT 患者に対する初期治療薬として、ヘパリンに劣らない程度の、本薬の一定の有効性は示されているものと判断する。また、海外 63123 試験及び EFC2441 試験において、主要評価項目である症候性 VTE の再発頻度について、対照とした UFH やエノキサパリンに対する本薬の非劣性が示されており、海外臨床試

験成績を日本人における有効性の評価に利用する際には、後述のような留意点はあるものの、これらの試験成績も、本薬が急性 PE 及び急性 DVT の初期治療における抗凝固療法として一定の効果が期待できる薬剤であることを支持するものとする。

2) ヘパリンの前投与について

機構は、国内外の臨床試験において、本薬群の前治療としてヘパリン（UFH、低分子ヘパリン等）が使用されていた症例がみられたことについて、ヘパリンの前治療があった症例の特徴、及びヘパリンの前投与がなされた理由を説明するよう求めた。また、ヘパリンの前投与が本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について、ヘパリンと本薬の薬理作用の異同及び国内外の臨床試験成績を基に説明するよう求めた。さらに、添付文書において、ヘパリンの前投与についての注意喚起を行う必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。急性 PE は高い頻度で致死的なイベントを引き起こすことが知られており、症候性 DVT も静脈血栓が遊離して肺動脈に流入した場合には致死的な PE を引き起こす可能性が高いことが知られている。このことから、国内ガイドラインには、PE が「疑われた時点で未分画ヘパリンを投与すること」と記載されており、その重症度にかかわらず早期治療が重要であるとされている。したがって、急性 PE 又は急性 DVT が疑われた時点から確定診断、症例登録、治験薬投与開始に至るまでの時間、致死性のイベントを引き起こす可能性のある急性期患者に治療を開始しない場合には倫理面及び被験者の安全面が懸念された。そのため、国内外の臨床試験のいずれにおいても、治療用量として無作為化前 24 時間以内の投与であれば治験責任（分担）医師の判断によりヘパリンの前投与を可能とした。

VTE の治療を目的として、本薬群及び UFH 群（海外 EFC2441 試験はエノキサパリン群）でヘパリンが前投与された症例は、国内臨床試験では、国内 AR3106206 試験で 60.0%（18/30 例）及び 54.5%（6/11 例）、国内 AR3111436 試験で 51.7%（15/29 例）及び 40.0%（4/10 例）であり、海外臨床試験では、海外 63123 試験で 81.1%（894/1,103 例）及び 77.7%（862/1,110 例）、海外 EFC2441 試験で 55.7%（612/1,098 例）及び 56.6%（627/1,107 例）であった。国内外の臨床試験のいずれにおいても、DVT を対象とした試験に比べて PE を対象とした試験で、本薬群及び UFH 群ともにヘパリンが前投与された症例がより多い傾向が示唆されたが、急性 PE が急性 DVT よりもより重篤であり、臨床試験における PE 又は DVT の発症から治験薬投与までのタイムラグを考慮して、より重篤な症例においてヘパリンが前投与されたためと考えられた。

ヘパリンの前投与が本薬の有効性の評価に及ぼした影響については、国内臨床試験では、主要評価項目である症候性 VTE 再発は認められず、ヘパリンの前投与の有無による影響は確認されなかった。副次評価項目である、無症候性 VTE の再発は、ヘパリンが前投与された 1 例に認められたのみであり、ヘパリンの前投与の有無による影響を評価することは困難であった。また、国内 AR3106206 試験において肺血流が「改善」と評価された症例の割合は、ヘパリンの前投与ありでは本薬群 82.4%（14/17 例）、UFH 群 100%（5/5 例）、ヘパリンの前投与なしでは本薬群 72.7%（8/11 例）、UFH 群 80.0%（4/5 例）であり、本薬群及び UFH 群においてヘパリンの前投与の有無で違いは認められなかった。国内臨床試験における主要もしくは副次的評価項目ではないが、造影 MDCT 検査により（国内 AR3106206 試験と AR3111436 試験の併合）、PE が「改善」と評価された症例の割合は、ヘパリンの前投与ありで本薬群 80.0%

(20/25 例)、UFH 群 100% (6/6 例)、ヘパリンの前投与なしで本薬群 58.8% (10/17 例)、UFH 群 57.1% (4/7 例) であり、DVT が「改善」と評価された症例の割合は、ヘパリンの前投与ありでは本薬群 75.0% (18/24 例)、UFH 群 20.0% (1/5 例)、ヘパリンの前投与なしでは本薬群 38.1% (8/21 例)、UFH 群 66.7% (4/6 例) であった。造影 MDCT の結果では、ヘパリンが前投与された症例で初期治療終了時の改善率がやや高い傾向が示唆されたが、DVT 改善率では、その傾向が本薬群と UFH 群で逆であることや、症例数が限られていること等からヘパリンの前投与の有無による影響は明確に結論付けることは困難である。より早期に治療が開始されたことが影響した可能性を検討するため、国内臨床試験において急性 PE 又は急性 DVT の発症から前投与に用いられたヘパリンもしくは治験薬が最初に投与開始されるまでの期間を検討したところ、ヘパリンが前投与された症例では本薬群 2.8 ± 2.4 日 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、UFH 群 3.9 ± 2.7 日、前投与されなかった症例では本薬群 5.0 ± 2.9 日、UFH 群 4.6 ± 3.0 日であり、ヘパリンが前投与された症例では前投与されなかった症例に比べて、抗凝固療法がより早く開始された傾向が示唆された。さらに、症例数が限られているために結論付けることは困難であるが、ヘパリンの前投与の有無にかかわらず、発症から 5~10 日に比べて 4 日以内にヘパリンもしくは治験薬による抗凝固療法が開始された症例において、初期治療終了時における PE もしくは DVT の改善率が高い傾向が示唆された (表 7 参照)。

表 7：抗凝固薬（ヘパリン前投与もしくは治験薬投与）による治療開始までの日数で層別した MDCT (PE 及び DVT) 改善効果：初期治療終了時 (国内 AR3106206 試験・AR3111436 試験：FAS) (提出資料一部改変)

国内 PE 症例 ³		前投与あり ^{1,5}				前投与なし ²			
		本薬		UFH		本薬		UFH	
		0~4 日	5~10 日	0~4 日	5~10 日	0~4 日	5~10 日	0~4 日	5~10 日
		N=21	N=4	N=4	N=2	N=8	N=9	N=5	N=2
初期治療終了 ／中止時	n	21	4	4	2	8	9	5	2
	改善	18 (85.7)	2 (50.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	5 (62.5)	5 (55.6)	3 (60.0)	1 (50.0)
	不変	3 (14.3)	2 (50.0)	0	0	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (40.0)	1 (50.0)
	再発あり	0	0	0	0	0	0	0	0
国内 DVT 症例 ⁴		前投与あり ^{1,5}				前投与なし ²			
		本薬		UFH		本薬		UFH	
		0~4 日	5~10 日	0~4 日	5~10 日	0~4 日	5~10 日	0~4 日	5~10 日
		N=21	N=3	N=4	N=2	N=10	N=12	N=4	N=3
初期治療終了 ／中止時	n	21	3	3	2	10	11	3	3
	改善	16 (76.2)	2 (66.7)	0	1 (50.0)	5 (50.0)	3 (27.3)	2 (66.7)	2 (66.7)
	不変	5 (23.8)	1 (33.3)	3 (100.0)	1 (50.0)	5 (50.0)	8 (72.7)	1 (33.3)	1 (33.3)
	再発あり	0	0	0	0	0	0	0	0

1：前投与あり群：PE/DVT 発症～ヘパリン前投与開始日までの日数

n (%)

2：前投与なし群：PE/DVT 発症～治験薬投与開始日までの日数

3：AR3106206 試験の症例及び AR3111436 試験のうち組入れ時に責任（分担）医師に PE ありとされた症例

4：AR3106206 試験のうち組入れ時に責任（分担）医師に DVT ありとされた症例及び AR3111436 試験の症例

5：VTE 治療目的の投与

したがって、急性 PE 及び急性 DVT の発症後より早期に治療を開始することによって、より良い改善効果が得られた可能性が示された。

一方、海外 63123 試験、EFC2441 試験の結果では、ヘパリンの前投与の有無で主要評価項目である症候性 VTE の再発頻度に差は認められず、本薬群と対照群でも同様の結果であった

ことから、ヘパリンの前投与の有無による有効性への影響はなかったと考えられた。

ヘパリンの前投与が本薬の安全性の評価に及ぼした影響については、国内臨床試験では、初期治療期間中に出血性有害事象は、ヘパリンの前投与ありでは本薬群 34 例中 Major bleeding 1 例、Minor bleeding 2 例、ヘパリンの前投与なしでは本薬群 26 例中 Major bleeding 0 例、Minor bleeding 2 例に認められた。一方、UFH 群では初期治療期間中に出血性有害事象の発現は認められなかった。

海外臨床試験において、初期治療期間における出血性有害事象の発現頻度について、ヘパリンの前投与の有無で差は認められなかった。この結果は、本薬群と対照群で同様であった。したがって、ヘパリンの前投与の有無は本薬の安全性の評価に影響を及ぼしていないと考えられた。ヘパリンの前投与後に本薬が投与された場合、抗凝固作用の相互作用により出血性有害事象が増加する懸念があったが、国内外の臨床試験では、無作為化前にヘパリンの前投与を行った場合は、治験薬の投与開始時に抗凝固療法として過量にならないよう、薬物動態を考慮して、一定の投与間隔を空ける必要があるとの考えから、「治験薬の投与開始時期は、ヘパリンの点滴静脈内投与終了から 1 時間以後、ヘパリンのボーラス静脈内投与終了から 2 時間以後、ヘパリンの皮下投与終了から 6 時間以後」との規定を設けており、本薬の安全性の評価に影響を及ぼさなかったと考えられた。

ヘパリン前投与についての添付文書上の注意喚起については、血栓溶解療法や外科的摘出術が必要となるショックや右心負荷が認められる血行動態が不安定な患者は、本薬の対象として適当ではないが、治療の経過から、肺塞栓摘出術が不要となる等で抗凝固薬単独治療が可能となった場合、UFH から本薬への切り替えが考慮される可能性がある。また、搬送されてきた患者で、既にヘパリンが投与されている場合に切り替える可能性も考えられる。それらの際には、抗凝固作用が増強され、出血の危険性を増大させないように、ヘパリンの薬物動態を考慮して本薬を投与することや、添付文書（案）【使用上の注意】「3.相互作用」の併用注意に示したように患者の状態を十分に観察する等の注意が必要であると考ええる。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験における症例数はごく限られていたこと、国内外の臨床試験において、ヘパリンの前投与が本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性が不明であることから、厳密な本薬の有効性及び安全性の評価は困難であるが、本薬の有効性の指標としての PLS や造影 MDCT による急性 PE 及び急性 DVT の改善効果の意義には限界があるとはいえ、これらの指標も含め、国内外の臨床試験の成績から総合的に、ヘパリン前投与の有無に関わらず、本薬の一定の有効性及び安全性が示唆されているものと判断する。

また、急性 PE 及び急性 DVT の治療においては、できるだけ早期に抗凝固療法を開始することが重要であり、臨床現場における状況に応じて、医師の判断により本薬あるいはヘパリンが使用されることが適切である。実際の臨床現場における本薬の使用時には、申請者も考察しているように、ヘパリンから本薬への切り替えが必要となる場合も想定され、その際には、過度の抗凝固作用の発現を防ぐために、ヘパリンの最終投与時から、適切な時間間隔を設けた後に本薬が投与されるよう、臨床試験で有効性及び安全性が確認された切り替え方法を基に添付文書で適切な注意喚起と情報提供がなされる必要がある。ヘパリンの前投与に関する添付文書上の注意喚起と情報提供の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

3) 海外臨床試験成績の日本人への利用について

機構は、国内外のガイドラインにおける、ワルファリン投与時の PT-INR のコントロール目標値の相違、国内外の臨床試験における治験薬最終投与時の PT-INR 値（中央値、分布等）の相違、国内外臨床試験における有効性の評価方法（画像診断方法）の相違及び下大静脈フィルター等の理学的療法の規定等を含めた、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同が本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について説明した上で、日本人における本薬の有効性及び安全性を説明するために、海外臨床試験成績を利用することが可能と考える理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性及び外因性民族的要因を国内外の臨床試験で比較検討した結果、ワルファリン治療における PT-INR 及び体重分布については国内外で相違が認められ、本薬の評価に影響を及ぼす可能性が考えられた。ワルファリン（ビタミン K 拮抗薬）による VTE 治療における PT-INR のコントロール目標値は、米国の American College of Chest Physicians（以下、「ACCP」）ガイドライン（Jack H et al. *Chest* 133:71S-109S, 2009）では、2.0～3.0 が推奨されているのに対し、国内ガイドラインでは、1.5～2.5 での調節が推奨されている。この国内外の相違を勘案し、海外で実施された臨床試験の PT-INR のコントロール域は 2.0～3.0 であったが、国内臨床試験では 1.5～3.0（目標 2.0～2.5）と規定し実施した。治験薬の投与終了時期は、PT-INR が国内では 1.5 に達した時点、海外では 2.0 に達した時点とした。国内外の臨床試験における治験薬投与中の PT-INR の中央値の推移を比較すると、国内臨床試験では投与開始後 5 日目（Day 5）以降の PT-INR の中央値が約 1.2～2.4 であるのに対し、海外臨床試験では約 2.0～2.7 であり、国内では海外に比べやや低値でコントロールされていた。しかし、治験薬の投与終了時期に影響は認められず、投与日数は国内外で同程度であった。国内臨床試験では Major bleeding は 1 例のみに認められたが、発現時の PT-INR は 2.72 であり、治験実施計画書で規定したコントロール域内ではあったが、国内ガイドラインで推奨されている治療域は超えており、Major bleeding の発現と、合併症、抗血小板薬の併用との関連性と共に、PT-INR の延長との関連性も治験責任（分担）医師により指摘されている。海外臨床試験でも、本薬群 28/2,294 例、UFH 群 12/1,092 例に初期治療期間中の Major bleeding が認められたが、Major bleeding 発現時の PT-INR は、本薬群では 2.0 未満が 7 例、2.0～3.0 が 7 例、3.0 超が 12 例であり、UFH 群では 2.0 未満が 7 例、2.0～3.0 が 1 例、3.0 超が 4 例であり、Major bleeding 発現時の PT-INR が目標値を超えている症例が多く認められた。体重分布については、国内では海外に比べ低体重の傾向が認められたが、本薬の曝露量は体重により用量調整を行うことで適切にコントロールできており、国内外ともに有効性及び安全性の結果に明らかな体重差の影響は認められなかった。下大静脈フィルターの規定については、国内外のガイドラインで下大静脈フィルターの治療方針に大きな違いはないものの、国内の実医療において、その使用割合は急性 PE 患者で 45%との調査報告（山田ら *Angiology Frontier* 6: 125-9, 2007）があり、欧米に比べ使用頻度が高い可能性が考えられるが、国内外の臨床試験では、いずれも下大静脈フィルターは併用不可としたため、本薬の臨床試験における有効性及び安全性の評価において国内外で相違はない。

有効性の評価方法（画像診断方法）については、海外臨床試験（海外 63123 試験及び EFC2441 試験）では、PE の評価は肺換気／血流シンチグラフィー、肺動脈造影、造影 CT（スパイラル CT）のうちのいずれかを実施し、DVT の評価は静脈エコー（圧迫法）、静脈造影のうちのい

ずれかを実施することとした。なお、同一症例で実施する画像検査は同じものとした。一方、国内臨床試験（国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験）では、造影 MDCT 及び PLS を必須とし、国内 AR3111436 試験では、下肢超音波（圧迫法）も必須とした。海外 63123 試験で PE の診断に実施された画像検査の内訳は、造影 CT 46.1%（1,020/2,213 例）、肺換気／血流シンチグラフィー 45.4%（1,004/2,213 例）、肺動脈造影 3.3%（74/2,213 例）であった。海外 EFC2441 試験において DVT の診断に実施された画像検査は、静脈エコー（圧迫法）が約 94.6%（2,087/2,205 例）、静脈造影は 3.9%（87/2,205 例）であった。以上のとおり、国内外で規定した画像検査に相違はあるが、実際に PE の判定では、海外臨床試験の 90%以上の症例が国内臨床試験と同じ画像診断方法で判定されていた。DVT の判定では、規定の違いにより国内では造影 MDCT、海外では静脈エコーが実施されたが、造影 MDCT と静脈エコーの DVT の診断能については、臨床試験で評価対象とした下大静脈から膝下静脈までの範囲において大きな違いはないと考える。その根拠として、DVT 診断に関する各検査の感度・特異度（静脈造影を基準）は、MDCT 検査では感度 100%、特異度 96%（Manfred MB et al. *Radiology* 200:423-8, 1996）、静脈エコー（大腿静脈～下腿静脈）では感度 90%以上、特異度 90%以上（高瀬 医歯薬出版:17-23, 2004）との報告があり、国内ガイドラインでも DVT の診断において、造影 CT と静脈エコーはともに Class I で推奨されている。また、国内 AR3111436 試験のベースライン時の DVT（近位）の有無について、造影 MDCT で DVT が「有」と診断された症例のうち、94.6%は静脈エコーでも「有」と評価された。

以上のとおり、内因性及び外因性民族的要因の国内外の相違が本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は少なく、臨床試験全体の成績に影響するものではないと判断した。したがって、日本人における本薬の有効性及び安全性を説明するために、海外臨床試験成績を利用することは可能であると考ええる。

機構は、海外 EFC2441 試験は、本邦では今回の本薬の申請効能・効果で承認されていないエノキサパリンに対する本薬の非劣性を示す試験であることを踏まえ、当該試験成績から本邦における本薬の臨床的意義をどのように説明できるのか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。エノキサパリンをはじめとする低分子ヘパリンは、海外の急性 DVT 及び急性 PE の初期治療において、標準薬として用いられ、米国の ACCP ガイドラインでは UFH や本薬とともに Grade A で推奨されている。海外でエノキサパリンを含む低分子ヘパリンと UFH を比較検討した文献報告によると、急性 DVT 患者を対象とした複数の無作為化試験のメタアナリシス（合計約 3,500 例）において、VTE の再発頻度は低分子ヘパリン群 4.6%、UFH 群 5.4%、Major bleeding の発現頻度は低分子ヘパリン群 1.1%、UFH 群 1.9%であり、低分子ヘパリンは UFH と少なくとも同程度の有効性及び安全性を示した（Gould MK et al. *Ann Intern Med* 130: 800-9, 1999）。また、急性 VTE 患者を対象とした複数の無作為化試験のメタアナリシス（合計約 4,500 例）でも、VTE の再発頻度は低分子ヘパリン群 4.3%、UFH 群 5.1%、Major bleeding の発現頻度は低分子ヘパリン群 1.5%、UFH 群 2.6%であった（Dolovich LR et al. *Arch Intern Med* 160: 181-8, 2000）。低分子ヘパリンの効果については、血栓塞栓の再発だけでなく、合併症、死亡率に関しても、UFH より優れていたことが示されている（Dolovich LR et al. *Arch Intern Med* 160: 181-8, 2000、Gould MK et al. *Ann Intern Med* 130: 800-9, 1999、van Dongen CJ et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004）。このように、エノキサパリンは、海外で

UFH と同程度の有効性及び安全性を示すことが認められている。国内では、急性 DVT 及び急性 PE の初期治療薬として唯一承認されている UFH について、明確なエビデンスはないが、肺塞栓症研究会の共同作業部会による調査では、期間内に登録され、かつ追跡調査が可能であった急性 PE 患者 219 例において、12 例 (5.5%) の再発が認められており (児島ら *Therapeutic research* 23: 635-7, 2002)、海外における UFH と同程度の再発頻度が報告されている。当該調査において急性期に使用された抗凝固薬のほとんどは UFH と考えられ、国内外で UFH の有効性及び安全性に大きな違いはないと考えられている。したがって、海外で本薬のエノキサパリンに対する非劣性を示した海外 EFC2441 試験の成績は、国内で本薬の有効性及び安全性が UFH と同程度であることを示した国内 AR3111436 試験の成績を支持するものであり、本薬が国内で UFH と同様の臨床的意義を有することを担保できると考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験におけるワルファリン治療における PT-INR のコントロール目標値の規定、及び臨床試験における実際の PT-INR 値の国内外差が、本薬の有効性及び安全性の結果に影響を与えた可能性が考えられるが、いずれの臨床試験成績も、それぞれの地域における標準的なワルファリン治療を併用した際の本薬の一定の有効性及び安全性を示したものと評価できる。国内外の体重分布の相違も、本薬の有効性及び安全性の結果に影響を与えた可能性が否定できず、国内症例数は少数であり、特に 50 kg 未満や 100 kg 超の症例についてはごく限られた検討しかできないものの、国内外の臨床試験成績で示された有効性及び安全性と曝露量の検討等から、対象患者全体として本薬が PE や DVT の治療に有効であることは示唆されており、検討された用法・用量の範囲内では低体重又は高体重、低曝露又は高曝露に関連した特段の安全性に関する懸念も見い出されていないことから、今回臨床試験が実施された国内外の症例の各体重層においても、本薬の一定の有効性及び安全性が示されているものと判断される。国内外で PE 及び DVT の診断に用いられた画像診断方法の相違については、PE の評価における肺換気／血流シンチグラフィーと造影 CT、DVT の評価における静脈エコーと造影 CT の感度、特異度は必ずしも同程度とはいえず、本薬の評価に影響を与えた可能性が否定できない。しかしながら、上記のような国内外の相違は認められるものの、いずれの画像診断方法を用いた場合においても、本薬の有効性を示唆する PE 及び DVT の評価結果となっており、海外臨床試験と国内臨床試験の成績に齟齬がないことも、本薬の日本人における有効性及び安全性の結果を支持するものと考え。海外 EFC2441 試験で本邦では未承認であるエノキサパリンを対照としていたことについては、エノキサパリンは国際的に標準的な急性 PE 及び急性 DVT の治療薬であり、少なくとも UFH と同程度の有効性及び安全性を示す薬剤との位置付けが確立しており、海外 EFC2441 試験の成績も試験実施地域での標準療法と本薬との適切な比較の結果であることから、本薬の国内での臨床的有用性を支持するものであると考える。

(4) 用法・用量の妥当性について

1) 海外における本薬の推奨用量について

海外 DRI2440 試験の用量設定根拠について、申請者は、以下のように説明した。抗凝固薬の VTE 治療のための用量は一般的に予防用量に比べ高用量が設定されていること (Pini M et al. *Thromb Haemost.* 72: 191-7, 1994)、及び試験計画時に本薬の VTE 予防用量の範囲が 2~4 mg

と考えられていたことを踏まえ（ACT2545 試験）、2～4 mg よりやや高い用量の 5 mg が最低用量として選択された。また、開発初期の健康成人を対象とした試験（63103 試験）において、12 mg 投与後に出血時間検査の切創からの再出血が認められた症例がいたことも考慮され、10 mg が最高用量として選択された。さらに、それらの中間用量である 7.5 mg を加えた 3 用量が、DRI2440 試験（対象患者の体重：50 kg 以上 100 kg 以下）における検討用量とされた。なお、本薬の消失半減期は 14～17 時間と比較的長いことから、1 日 1 回皮下投与が選択された。

海外 DRI2440 試験の結果について、申請者は、以下のように説明した。本薬の有効性について、主要評価項目とされた PLS と下肢静脈エコー検査による複合判定に基づく Positive Outcome 症例の割合は、本薬 5 mg 群 46.4%（39/84 例）、7.5 mg 群 49.5%（49/99 例）、10 mg 群 43.4%（46/106 例）、ダルテパリン群 46.7%（50/107 例）であり、本薬の明確な用量相関性は認められなかったものの、すべての用量において本薬の有効性はダルテパリンと同程度であった。副次評価項目とされた全治療期間（Day 90±7 まで）に認められた症候性 VTE の再発頻度では、本薬 5 mg 群 1.9%（2/103 例）、7.5 mg 群 1.8%（2/111 例）、10 mg 群 3.3%（4/120 例）、ダルテパリン群 5.0%（6/119 例）であり、本薬 3 用量の群間に有意差は認められなかったものの、いずれの本薬群の再発頻度もダルテパリン群に比べて低かった。治験薬投与期における症候性 VTE の再発は、本薬 5 mg 群及びダルテパリン群に各 2 例認められた。さらに、主要評価項目を構成する肺血流の改善効果判定（PLS の結果）においても、悪化例の割合は、本薬 5 mg 群 13.1%（11/84 例）、7.5 mg 群 8.1%（8/99 例）、10 mg 群 8.5%（9/106 例）、ダルテパリン群 12.1%（13/107 例）であり、本薬 5 mg 群では 7.5 及び 10 mg 群に比較して悪化例が多く認められた。これらのことから、本薬 5 mg の有効性は 7.5 及び 10 mg に比べ低いと考えられ、海外 DRI2440 試験の対象とされた体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者では 7.5 mg 以上の用量が必要であると考えられた。

本薬の安全性について、出血性有害事象の発現頻度において本薬 3 用量（5、7.5 及び 10 mg）の群間に有意差はなく、用量の増加に伴い発現頻度が高くなる傾向は認められなかったが、10 mg 群にのみ、本薬との関連性が考えられ、かつ他の発現要因がない Major bleeding（血腫）が 1 例に発現した。

また、被験者の約半数の 203 例において測定されたトロンビンの生成能を反映する血液凝固マーカーであるトロンビン・アンチトロンビン複合体（以下、「TAT」）のベースラインからの変化量は、本薬 5 mg 群-5.03±24.72 µg/L（平均値±標準偏差、以下同様）（47 例）、7.5 mg 群-11.26±16.55 µg/L（47 例）、10 mg 群-12.16±16.81 µg/L（56 例）、ダルテパリン群-9.32±24.37 µg/L（53 例）であり、本薬 5 mg 群では他の用量群よりも減少量が少なく、7.5 及び 10 mg 群ではダルテパリン群と同程度以上の減少量であった。

以上のとおり、海外 DRI2440 試験の結果、有効性の主要評価項目において明確な用量反応性は認められなかったものの、その他の有効性評価項目及び血液凝固マーカーによる検討から、本薬 5 mg の有効性は 7.5 及び 10 mg に比べて十分ではなく、かつ本薬 7.5 及び 10 mg の有効性は標準治療薬であるダルテパリンと同程度以上であることが示唆された。一方、安全性については、10 mg 群では、初期治療期間に本薬以外の要因が考えられない Major bleeding が認められ、出血性有害事象の発現リスクの上昇が懸念された。これらのことから、海外 63123 試験及び EFC2441 試験における体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者に対する本薬の用量として、7.5 mg が選択された。

機構は、海外 DRI2440 試験について、以下のように考える。US 及び PLS による PE 及び DVT の診断の精度には限界があるものの、海外 DRI2440 試験の目的が第Ⅲ相検証試験で用いる本薬の検討用量の決定であることを踏まえると、本薬の有効性を評価する指標としてこれらの検査法を用いたことは了承できる。また、海外 DRI2440 試験の結果から、申請者が海外 63123 試験及び EFC2441 試験における体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者に対する本薬の用量として、7.5 mg を選択した経緯は妥当なものと判断する。

2) 海外における体重に基づく本薬の投与量の設定について

機構は、海外 63123 試験及び EFC2441 試験において、本薬の用法・用量を 5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50 kg 以上 100 kg 以下）又は 10 mg（体重 100 kg 超）、1 日 1 回皮下投与とした設定根拠及び妥当性について、臨床試験成績を踏まえて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 DRI2440 試験では、計 321 例から本薬 3 用量（5、7.5 及び 10 mg）投与下の血漿サンプルを収集し、母集団薬物動態解析を行った。この薬物動態の成績から、海外 DRI2440 試験では対象としなかった体重 50 kg 未満及び 100 kg 超の患者については、それぞれ本薬 5 及び 10 mg を投与することにより血漿中濃度を体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者に 7.5 mg を投与した場合と同程度に調整することができると推察された。以上より、海外 63123 試験及び EFC2441 試験では、体重により調整した本薬 5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50 kg 以上 100 kg 以下）又は 10 mg（体重 100 kg 超）の用法・用量を設定することが適当であると判断された。

海外 63123 試験及び EFC2441 試験では、有効性の主要評価項目とした症候性 VTE の再発頻度において、体重カテゴリーにより用量調整した本薬の UFH 又はエノキサパリンに対する非劣性が検証された。また、海外 3 試験（DRI2440 試験、63123 試験及び EFC2441 試験の併合）について、症候性 VTE の再発頻度を体重カテゴリー別に層別した結果は表 8 のとおりであり、いずれの層においても本薬推奨用量群（体重カテゴリーにより用量調整した本薬を投与した群）と対照薬群との間に大きな差は認められなかった。なお、体重 50 kg 未満の症例では、その他の体重カテゴリーの症例に比べて症候性 VTE の再発頻度が高くなる傾向が認められたが、本薬群だけではなく、エノキサパリン群及び UFH 群においても同様の傾向が認められた。

安全性について、海外 63123 試験及び EFC2441 試験において、主要評価項目とした初期治療期間の Major bleeding の発現頻度は本薬群と対照群で同程度であり、その他の安全性プロファイルでも本薬は少なくとも対照薬と同程度の忍容性を示した。また、海外 3 試験（DRI2440 試験、63123 試験及び EFC2441 試験の併合）について、Major bleeding の発現頻度を体重カテゴリー別に層別した結果は表 8 のとおりであり、いずれの層においても本薬推奨用量群と対照薬群との間に大きな差は認められなかった。なお、低体重になるに従い Major bleeding の発現頻度が高くなる傾向が認められたが、本薬群だけではなく UFH 群においても同様の傾向が認められた。

表 8：体重カテゴリー別の症候性 VTE の再発頻度（全治療期間）及び
出血性有害事象の発現頻度（初期治療期間）（海外 3 試験併合）
（提出資料一部改変）

	体重カテゴリー	本薬推奨用量群 ¹	エノキサパリン群	UFH 群
症候性 VTE	50 kg 未満	6/54 (11.1)	3/24 (12.5)	4/25 (16.0)
	50kg 以上 100 kg 以下	71/1,998 (3.6)	39/974 (4.0)	41/948 (4.3)
	100 kg 超	10/256 (3.9)	3/109 (2.8)	11/136 (8.1)
Major bleeding	50 kg 未満	1/53 (1.9)	0/24 (0.0)	1/25 (4.0)
	50 kg 以上 100 kg 以下	26/1,986 (1.3)	12/967 (1.2)	10/932 (1.1)
	100 kg 超	1/253 (0.4)	1/110 (0.9)	1/134 (0.7)
Any bleeding	50 kg 未満	3/53 (5.7)	0/24 (0.0)	2/25 (8.0)
	50 kg 以上 100 kg 以下	87/1,986 (4.4)	44/967 (4.6)	56/932 (6.0)
	100 kg 超	8/253 (3.2)	2/110 (1.8)	11/134 (8.2)

1：DRI2440 試験で 5 mg 及び 10 mg を投与された症例は含まない

n/N (%)

薬物動態について、海外 63123 試験及び EFC2441 試験において、体重カテゴリー間で定常状態の血漿中濃度の分布に大きな違いは認められず、両試験で用いた体重による用量調整により、本薬の曝露量は適切にコントロールすることができると考えられた。

以上のとおり、本薬は海外第Ⅲ相試験で用いた用量調整を行うことで曝露量を適切にコントロールすることができ、UFH 及びエノキサパリンと同程度の有効性及び安全性を示す。したがって、海外では、急性 PE 及び急性 DVT の治療における本薬の用量・用法を、体重により調整した 5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50 kg 以上 100 kg 以下）又は 10 mg（体重 100 kg 超）の 1 日 1 回皮下投与とすることは適当であると判断した。

機構は、海外臨床試験における有効性及び安全性を見る限り、外国人患者において体重に基づいて本薬の投与量を設定することについての申請者の説明を妥当なものとする。しかしながら、低体重の患者では、症候性 VTE の再発頻度と Major bleeding の発現頻度のいずれもが高くなる傾向が認められたことは、外国人患者に比べて体重が少ない日本人患者における本薬の有効性及び安全性並びに適切な投与対象を検討する上で注意すべき事項と考える。

3) 本邦における本薬の投与量について

機構は、国内臨床試験において、本薬の用法・用量を 5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50 kg 以上 100 kg 以下）又は 10 mg（体重 100 kg 超）、1 日 1 回皮下投与とした設定根拠及び妥当性を説明するよう求めた。また、国内臨床試験における本薬の有効性及び安全性について、体重カテゴリーで層別した結果を示した上で、本邦における本薬の用法・用量を 5 mg（体重 50 kg 未満）、7.5 mg（体重 50～100 kg）又は 10 mg（体重 100kg 超）、1 日 1 回皮下投与と設定すること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。国内臨床試験の用法・用量は、上述の海外第Ⅱ相、第Ⅲ相試験成績に基づき、海外第Ⅲ相試験と同じ用法・用量とした。その設定根拠及び妥当性は、以下に示すとおりである。本薬の用法は皮下投与であり、投与後速やかに吸収され血中に分布すること、また、絶対的バイオアベイラビリティは 101%であり、大部分が未変化体のまま主に腎から排泄されることから、本薬の薬物動態は民族的な影響を受けにくいと推察される。また、日本及び欧米の健康成人に本薬を 8 mg まで単回皮下投与した時の C_{max} 及び AUC は用量

増加に伴って比例的に増加し、その傾向はほぼ類似していた。また、国内及び欧米ともに使用可能である UFH 及びワルファリンについて、国内ガイドライン及び ACCP ガイドラインで推奨されている治療方法は同じである。このように、国内及び欧米の健康成人における本薬の薬物動態は類似していること、並びに国内及び欧米の急性 VTE 治療において抗凝固薬に期待される治療目標と投与方法は同じであることから、国内臨床試験において海外第Ⅲ相試験と同じ用法・用量を用いることは適切であると判断した。

国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験の結果について、被験者の体重分布はそれぞれ、50 kg 未満が 7/41 例 (17.1%)、11/39 例 (28.2%)、50～100 kg が 34/41 例 (82.9%)、28/39 例 (71.8%) であり、100 kg 超の被験者は組み入れられなかった。一方、海外 63123 試験及び EFC2441 試験では、50 kg 未満が 47/2,213 例 (2.1%)、55/2,205 例 (2.5%)、50～100 kg が 1,893/2,213 例 (85.7%)、1,922/2,205 例 (87.2%)、100 kg 超が 268/2,213 例 (12.1%)、228/2,205 例 (10.3%) であり、国内で本薬の投与対象となる患者の体重分布は、欧米と比べて低体重層にシフトすることが想定される。薬物動態について、国内 2 試験では、本薬 5 mg 投与例 (体重 50 kg 未満) は 7.5 mg 投与例 (体重 50～100 kg) に比べて少なく、10 mg 投与例 (体重 100 kg 超) のデータは得られなかったが、定常状態の血漿中濃度は 2 つの体重カテゴリ間 (用量間) で大きな違いはなく、海外 2 試験とも大きな違いは認められなかった。

本薬の有効性について、国内 2 試験において、主要評価項目である症候性 VTE の再発は、本薬群及び UFH 群ともに認められなかった。造影 MDCT による PE の評価についての国内 2 試験の併合解析 (AR3106206 試験の症例及び AR3111436 試験のうち組入れ時に PE ありとされた症例) の体重別の本薬群の結果では、継続治療終了/中止時において、PE 改善が 50 kg 未満で 5/6 例 (83.3%)、50～100 kg で 28/32 例 (87.5%)、PE 不変が 50 kg 未満で 1/6 例 (16.7%)、50～100 kg で 4/32 例 (12.5%) であり、PE 再発はいずれの体重層でもなかった。造影 MDCT による DVT の評価についての国内 2 試験の併合解析 (AR3111436 試験の症例及び AR3106206 試験のうち組入れ時に DVT ありとされた症例) の体重別の本薬群の結果では、継続治療終了/中止時において、DVT 改善が 50 kg 未満で 6/8 例 (75.0%)、50～100 kg で 29/34 例 (85.3%)、DVT 不変が 50 kg 未満で 2/8 例 (25.0%)、50～100 kg で 4/34 例 (11.8%)、DVT 再発が 50 kg 未満で 0/8 例 (0%)、50～100 kg で 1/34 例 (2.9%) であった。また、肺血流の改善効果についての国内 2 試験の併合解析の体重別の本薬群の結果では、初期治療終了/中止時において、改善が 50 kg 未満で 7/12 例 (58.3%)、50～100 kg で 20/43 例 (46.5%)、不変が 50 kg 未満で 5/12 例 (41.7%)、50～100 kg で 23/43 例 (53.5%)、悪化はいずれの体重層でもなかった。以上より、本薬群の改善率は体重 50 kg 未満の症例及び体重 50～100 kg の症例との間で明らかな差は認められなかった。

本薬の安全性について、国内 2 試験において初期治療期間に発現した出血性有害事象は、本薬群で計 5 例、UFH 群で 0 例に認められた。体重で層別した結果、出血性有害事象を発現した本薬群 5 例のうち 3 例は体重 50 kg 未満の症例で、そのうちの 1 例は Major bleeding であったが、出血性有害事象発現例が 5 例と少なかったため、体重カテゴリ間 (用量間) の差は明らかではなかった。以上より、本薬を投与する際には患者の背景により出血リスクを十分に考慮する必要があるものの、国内急性 PE 及び急性 DVT 患者における本薬の用法・用量は、海外と同じく 5 mg (体重 50 kg 未満)、7.5 mg (体重 50～100 kg) 又は 10 mg (体重 100 kg 超) の 1 日 1 回皮下投与とすることは適切であると考ええる。

機構は、国内臨床試験では本薬 10 mg が投与された症例がいなかったこと、及び欧州では体重 100 kg 超の患者では CL_{cr} によって用量調節を規定した経緯も踏まえて、体重 100 kg 超の患者については本薬の投与量を 10 mg と設定することの妥当性について、さらに説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。欧州では、体重 100 kg 超で中等度の腎障害患者 ($CL_{cr}30 \sim 50$ mL/min) に対しては、添付文書の「用法・用量」及び「警告および使用上の注意」において、「薬物動態モデリング成績に基づき、初期用量として 1 日 10 mg を投与後、1 日 7.5 mg への減量することを考慮する」と追記するように規制当局から承認審査時に指示された。その理由は、海外臨床試験で体重 100 kg 超の中等度腎障害患者での使用経験は 1 例のみであり、十分な有効性及び安全性情報が得られていないこと、及び血漿中濃度のシミュレーションを行い、体重のみによる投与量調整では、 AUC_{0-24} が最も低い 50 kg 未満群 (5 mg 投与) の AUC_{0-24} は、最も高い 100 kg 超群 (10 mg 投与) の 83% であり、海外 DRI2440 試験の CL_{cr} 別の層別集計の結果より、中等度腎機能障害者では、本薬の CL/F が 35% 減少するとの結果が得られたことから、体重 100 kg 超の中等度腎障害患者では体重 100 kg 以下の中等度腎障害患者に比べ曝露量が増加する可能性が考えられ、減量を考慮することが適切と考えられたためであった。一方、米国では欧州と同じ臨床試験成績を用いて、同じ用法・用量で承認申請を行ったが、欧州のような減量に係る記載は付されていない。本邦における本薬の用法・用量は、体重 100 kg 超の患者では 10 mg の 1 日 1 回皮下投与とし、添付文書 (案) で国内臨床試験では 10 mg の投与経験がないことを記載して注意喚起するとともに、製造販売後調査において体重 100 kg 超の患者に関する情報を収集して、安全性上の問題はないか確認する予定である。

機構は、以下のように考える。本薬の用量について、国内外の臨床試験で得られた有効性及び安全性の成績を踏まえて、臨床試験での規定と同様に、体重 50 kg 未満の患者は 1 回 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者は 1 回 7.5 mg とすることが適切である。一方で、国内臨床試験では、体重 50 kg 未満の低体重患者において、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者と比較して、特段の有効性及び安全性に関する問題は発生していないとはいえ、体重 50 kg 未満の患者は特に少数例の投与経験しかないため、本薬 5 mg 投与時の有効性及び安全性について、製造販売後の情報収集は重要である。さらに、体重 100 kg 超の患者における本薬の投与経験は国内臨床試験ではないため、現時点では体重 100 kg 超の日本人患者における本薬の有効性及び安全性は不明であるものの、海外臨床試験成績等を踏まえると、体重 100 kg 超の患者については、基本的には本薬の投与量を 10 mg とすることが適切であると推定できる。しかしながら、申請者が提示した血中濃度シミュレーションによると、体重にかかわらず腎機能低下により本薬の曝露量は増加すると考えられ、体重 100 kg 超の患者への投与経験が国内ではないこと、及び欧州における添付文書上の注意喚起の記載を踏まえると、中等度腎障害を有する場合、患者背景等によっては、7.5 mg への減量を考慮することが適切な場合も想定される。したがって、添付文書において、体重 100 kg 超の患者の本薬投与量に関して、7.5 mg 投与を考慮する必要性について注意喚起することを検討すべきと考える。また、体重 100 kg 超の患者における本薬投与時の安全性及び有効性に関する情報は製造販売後調査において収集すべきと考える。体重 100 kg 超の患者における本薬の用法・用量の規定を含めた、本薬の用法・用量の規定の詳細

細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

4) 投与期間について

機構は、今回の申請用法・用量に関して、投与期間を 5 日間以上とした設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の投与期間は、海外 DRI2440 試験では「5～10 日間」と設定したこと、海外 63123 試験及び EFC2441 試験ではいずれも「5 日間以上」と設定したが、本薬の投与期間が 10 日以内の患者が 9 割以上を占めていたこと等を考慮し、国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験では「5～10 日間」と設定した。また、PT-INR が 2 回連続して 1.5 以上となった時点をもってワルファリンのコントロールが安定したとみなし、本薬の投与を終了することとしたが、ワルファリンの反応性には個人差が大きいことから、10 日目までにコントロールできない場合は、治験責任（分担）医師の判断により本薬の投与期間を延長することは可能とした。

国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験では、本薬の投与終了時期は、引き続いて併用投与するワルファリン投与下の PT-INR により決定されたが、本薬群において PT-INR 値の平均が 1.5 を超えたのは 6 日目以降であった。また、本薬の平均投与期間は 7.5 日であり、海外第Ⅲ相試験における本薬の平均投与期間（海外 63123 試験：6.5 日、海外 EFC2441 試験：7.0 日）とも類似していた。本薬群 56 例において 5～10 日目に初期治療（治験薬投与）終了と判断された症例は 46 例（82.1%）であった。以上の結果からも、本薬の投与期間を 5 日間以上と設定したことは適当であったと考える。一方で、投与期間が 10 日を超えてから治験薬投与終了と判断された症例が、本薬群で 8 例、UFH 群で 3 例あったことを踏まえ、本薬の投与期間の上限を 10 日と設定することは適当ではないと考えた。本薬群において PT-INR の平均が目標値（2.0～3.0）を達成したのは 11 日目であったが、症例毎の値では 1.21～3.02 の幅があったことからワルファリンのみでコントロールされるまでの期間は症例毎に判断される必要があると考える。さらに、VTE の症状（PE 患者の呼吸困難、DVT 患者の下肢腫脹等）、残存する血栓のサイズ及び D-ダイマー値等も考慮した医師の判断によって本薬の投与期間が決定されることが好ましいと考える。

以上のことから、申請用法・用量における本薬の投与期間を 5 日間以上と設定した。ただし、国内臨床試験では 17 日間以上の使用経験がないことから、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意としてその旨を記載した。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の結果では、ワルファリンのコントロールが良好となり終了可能と判断された時期が、5～10 日目であった症例が 46/56 例（82.1%）と多数を占めており、10 日を超えてから治験薬投与終了と判断された症例が、本薬群で 8 例、UFH 群で 3 例認められた。急性 PE 及び急性 DVT の治療においては、できるだけ早期にワルファリンの投与が開始され、かつワルファリンのコントロールが良好となるまでヘパリン等の抗凝固療法が併用されることが国内外のガイドラインでも推奨されていることから、本薬の投与終了時期についても、併用して投与されるワルファリンのコントロールが良好となり、十分な抗凝固作用が期待されるようになった時点が適切である。また、臨床現場においては、ワルファリンの経口投与が困難等の理由により、より長期間にわたり本薬の投与が必要とされる症例も

想定されること、並びに急性 PE 及び急性 DVT の治療においては、本薬及びワルファリン等の抗凝固薬により継続的に適切な抗凝固作用が得られることが重要であり、ワルファリンのコントロール状況の個人差等を考慮して臨床現場での医師の判断により本薬の投与終了時期が決定されることが妥当と考えられることを踏まえ、現時点では、本薬の投与期間の上限を規定することは適切ではないものとする。以上より、用法・用量に関連する使用上の注意において本薬の投与期間を 5 日間以上と規定することに大きな問題はないと考える。

(5) 安全性について

1) 出血リスクについて

機構は、これまでに実施された臨床試験における本薬投与時の出血のリスク因子について説明した上で、添付文書（案）の出血リスクに関する注意喚起の記載が十分であるのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 DRI2440 試験、63123 試験及び EFC2441 試験の出血のリスク因子を検討するため、出血性有害事象（Major bleeding を含む Any bleeding）の発現頻度を、人口統計学的特性の因子に基づき部分集団解析を実施した（表 9 参照）。その結果、本薬投与時（初期治療期間）に Any bleeding の発現頻度の上昇が認められた因子は、ベースライン時の CL_{cr} の低値、年齢の増加、低体重、悪性腫瘍の既往/合併であった。そのうち、 CL_{cr} の低値以外の因子においては、対照薬である UFH 及びエノキサパリンで、本薬と同程度の発現頻度の上昇が認められた。悪性腫瘍の既往/合併に関しては、上記海外臨床試験の結果をもとに、本薬が直接 Any bleeding の発現頻度に影響したとは言えないと判断された。このことから、本薬投与による出血のリスク因子は、 CL_{cr} の低値、年齢の増加、低体重であり、そのうち、本薬に特有の出血のリスク因子は CL_{cr} の低値であると判断した。特に、 CL_{cr} のベースライン値（投与前値）が 30 mL/min 未満（重度の腎機能低下）の患者において Any bleeding の発現頻度の上昇が認められた。

表 9：初期治療期間の Any bleeding 症例
-人口統計学的特性による部分集団解析-（海外 3 試験併合：As treated patients）
（提出資料一部改変）

層別因子		本薬 推奨用量群 (N=2,294)	エノキサパリン群 (N=1,101)	UFH 群 (N=1,092)
性別	男性	46/1,134 (4.1)	19/580 (3.3)	24/468 (5.1)
	女性	52/1,160 (4.5)	27/521 (5.2)	45/624 (7.2)
人種	白人	91/2,190 (4.2)	46/1,072 (4.3)	65/1,023 (6.4)
	黒人	6/81 (7.4)	0/24 (0.0)	2/54 (3.7)
	アジア人/東洋人	1/7 (14.3)	0/2 (0.0)	1/8 (12.5)
	その他	0/16 (0.0)	0/3 (0.0)	1/7 (14.3)
年齢	65 歳未満	35/1,151 (3.0)	14/555 (2.5)	29/526 (5.5)
	65 歳以上 75 歳未満	25/560 (4.5)	10/280 (3.6)	17/257 (6.6)
	75 歳以上	38/583 (6.5)	22/266 (8.3)	23/309 (7.4)
体重	50 kg 未満	3/53 (5.7)	0/24 (0.0)	2/25 (8.0)
	50 kg 以上 100 kg 以下	87/1,986 (4.4)	44/967 (4.6)	56/932 (6.0)
	100 kg 超	8/253 (3.2)	2/110 (1.8)	11/134 (8.2)
	欠測	0/2 (0.0)	0/0 (NA)	0/1 (0.0)
悪性腫瘍	既往/合併	28/390 (7.2)	20/186 (10.8)	13/176 (7.4)
	特定不能	70/1,904 (3.7)	26/915 (2.8)	56/916 (6.1)
CL _{cr} 投与前値	欠測	3/56 (5.4)	0/11 (0.0)	1/27 (3.7)
	30 mL/min 未満	8/55 (14.5)	2/18 (11.1)	3/28 (10.7)
	30 mL/min 以上 50 mL/min 未満	21/318 (6.6)	14/145 (9.7)	18/162 (11.1)
	50 mL/min 以上 80 mL/min 未満	32/733 (4.4)	17/368 (4.6)	11/352 (3.1)
	80 mL/min 以上	34/1,132 (3.0)	13/559 (2.3)	36/523 (6.9)

n/N (%)

NA : Not Applicable

一方、国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験では、両試験を併せても、Major bleeding 発現例が 1 例、Any bleeding が本薬群の 5 例のみと、出血性有害事象の発現例数が少数のため、出血に関わる因子の特定には至らなかった。

以上のことから、日本人患者に対しても本薬に特有な出血のリスク因子は CL_{cr} の低値であり、添付文書（案）の重要な基本的注意において、重度の腎障害（CL_{cr} のベースライン値が 30 mL/min 未満）のある患者への投与を禁忌とした規定は適切であると判断している。また、体重、年齢に関しても、既に添付文書の重要な基本的注意で、「個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（手術後の腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等）を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の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。」との注意を記載しており、慎重投与として出血する可能性が高い患者、体重 40 kg 未満の患者、高齢者に関する記載を行っていることと合わせて出血のリスクに関する注意喚起に不足はないと判断している。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験で Major bleeding が生じた症例は、国内 AR3111436 試験の本薬群の 1 例のみである。当該症例は、体重 40.0 kg、CL_{cr} 75.6 mL/min の 68 歳女性で、心筋梗塞の既往があり、アスピリンとクロピドグレルを内服中であり、白質脳

症に対し長期ステロイド内服投与が行われていた。本薬 5 日間投与後に吐血（食道潰瘍からの動脈性出血）したが、吐血前よりヘモグロビン値 8.1 g/dL と貧血があり、本薬投与の 9 日前にも吐血がみられていた。以上の経過より、当該症例は、低体重、2 種類の抗血小板薬の併用、本薬投与前からの消化管病変の可能性と複数の出血リスクを有しており、本薬による出血の危険性のみを反映するものではなく、このような出血リスクの高い背景を有する患者では、本薬の投与に際して、特に出血のリスクに注意して十分なモニタリングを行う必要があるものと考ええる。また、国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験における本薬の日本人投与症例数は限られているため、出血のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があるものと考ええる。また、出血のリスクについては十分なモニタリングと注意喚起が必要であり、申請者による、添付文書（案）の慎重投与の設定、及び重要な基本的注意における出血リスクに関する注意喚起の記載部分は妥当と考えるが、添付文書上の体重、年齢、腎障害に関する注意喚起の記載の詳細等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

2) 腎障害患者に対する投与について

機構は、VTE の発症抑制を目的に本薬を投与する際には、腎障害のある患者では減量に関する規定が設けられていることから、腎障害患者における本薬の薬物動態並びに国内外の急性 PE 及び急性 DVT の治療を目的とした試験における腎障害患者での安全性及び有効性の成績を踏まえて、急性 PE 及び急性 DVT に対して本薬を投与する際に、腎障害の有無や程度に応じて用量調節を行う必要がないか見解を示すよう求めた。また、CL_{cr}30 mL/min 未満の患者を禁忌に設定した理由を、国内外の臨床試験成績に基づ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。国内外のいずれの臨床試験においても、本薬が腎排泄型であること及び画像診断に造影剤を使用することから、重度の腎障害を有する患者（「血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 超の患者」、海外 DRI2440 試験のみ「腎不全患者」）は対象から除外した。そのため、各臨床試験ともに本薬が投与された CL_{cr} が 30 mL/min 未満の症例は少なく、国内 AR3106206 試験では 1 例（3.2%）、国内 AR3111436 試験では 0 例、海外 3 試験（海外 DRI2440 試験、63123 試験及び EFC2441 試験）全体では 55 例（2.4%）であった。

海外 DRI2440 試験における、本薬の薬物動態に対する腎機能低下の影響の検討結果では、腎機能低下患者において血中濃度の上昇が予測された。

海外 3 試験の併合解析では、CL_{cr} が 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満及び CL_{cr} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の症例において、初期治療期間における本薬群の Major bleeding の発現頻度はそれぞれ 1.6 及び 2.2%、Any bleeding の発現頻度はそれぞれ 4.4 及び 6.6%であり、CL_{cr} が 80 mL/min 以上の腎機能正常患者における発現頻度（Major bleeding：0.4%、Any bleeding：3.0%）に比べて、やや高かった。また、CL_{cr} が 30 mL/min 未満の本薬群における Major bleeding と Any bleeding の発現頻度はそれぞれ 7.3 及び 14.5%であり、CL_{cr} が 80 mL/min 以上の腎機能正常患者に比べて高かった。

以上のとおり、海外 3 試験の成績を併合して CL_{cr} の重症度カテゴリーにより層別した結果、CL_{cr} の低下に伴って、出血性有害事象（Major bleeding 及び Any bleeding）の発現頻度が増加する傾向が示された。同様の傾向は対照群でも認められたが、本薬群においては、CL_{cr} が 30 mL/min 未満の重度の腎機能低下例において、出血性有害事象の発現頻度が対照群に比べて高い値を示した。以上を踏まえ、Major bleeding は本薬の想定される副作用の中では予後にも影

響を与えうるため、CL_{cr}が30 mL/min未満の患者を本薬の禁忌項目に加えることが適切であると判断した。一方、CL_{cr}が30 mL/min以上50 mL/min未満の患者、50 mL/min以上80 mL/min未満の患者、80 mL/min以上の患者においては、VTEの再発頻度及び出血性有害事象の発現頻度が、CL_{cr}の低下に応じて上昇する傾向が認められたが、この傾向は対照群でも同程度認められ、各腎機能カテゴリーでも対照群と同程度の発現頻度であったことから、CL_{cr}が30 mL/min以上の患者では本薬の投与量を減じる必要はないと考えた。

国内臨床試験では、出血性有害事象の発現例が少なく、腎機能低下との関連は判断できなかったが、出血性有害事象の発現例数は5例で、CL_{cr}が50 mL/min以上80 mL/min未満の患者が4例、CL_{cr}が30 mL/min以上50 mL/min未満の患者が1例であった。

以上のとおり、国内AR3106206試験及びAR3111436試験の成績においても重度の腎機能低下例に対する本薬の使用例が限られており、有効性及び安全性への影響を十分に評価できないことから、海外臨床試験における層別結果及び海外の添付文書での規定を参照し、国内でもCL_{cr}が30 mL/min未満の腎障害患者は禁忌とした。

機構は、日本人の腎機能低下患者での使用経験は極めて限られており、また、海外臨床試験でも重度の腎機能低下患者に対する使用経験が55例と少ないことから、十分な検討はできないが、欧米の添付文書と同様に、海外臨床試験での検討結果に基づき、国内でもCL_{cr}が30 mL/min以上の患者では本薬の投与量を減じる設定は設けないものの、安全性を重視する観点から、CL_{cr}が30 mL/min未満の患者は禁忌とするとした申請者の判断は、受入れ可能なものとする。腎障害患者での投与量の調節の必要性及び重度の腎障害患者における本薬投与制限の必要性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(6) 本薬 1.5mg 及び 2.5mg 製剤の取り扱いについて

機構は、今回の申請用法・用量が1回5、7.5、又は10 mgであり、既承認の1.5及び2.5 mg製剤より高濃度の5及び7.5 mg製剤を新たに申請していることに関して、本薬の1.5及び2.5 mg製剤にも今回の申請効能・効果を追加することが妥当と考えられるのか、医療過誤等の観点も考慮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。急性期のPEは、早期治療により予後が比較的良好となることも知られている（国内ガイドライン）ため、5もしくは7.5 mgの高用量製剤を直ちに用意できない場合であっても、1.5又は2.5 mg製剤を用いて急性PEもしくはその原因となる急性DVTの治療を早期に開始できるようにする必要がある。

一方で、1.5及び2.5 mg製剤に「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」に対する効能・効果を追加することにより目的と異なる用量が投与されてしまう医療過誤のリスク、既承認効能・効果「下肢整形外科手術施行患者および腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」との用量調節法の違いに伴う医療過誤のリスクが想定されるが、これらに対しては、製剤ごとにラベルを色分けし誤認を防ぐと同時に、投与量に関する説明用資材を作成し、医療従事者への情報提供を徹底する予定である。以上より、本薬の1.5及び2.5 mg製剤にも今回の申請効能・効果を追加することが適切であると考

える。

機構は、以下のように考える。米国では、2.5、5、7.5 及び 10 mg いずれの製剤についても、急性 PE 及び急性 DVT の治療と、DVT の予防の両方に関する効能・効果の記載とされているが、欧州では、急性 PE 及び急性 DVT の治療に関する効能・効果を有しているのは、5、7.5、及び 10 mg 製剤（12.5 mg/mL）のみであり、1.5 及び 2.5 mg 製剤（5 mg/mL）は当該効能・効果で承認されてない。本薬の 1.5 及び 2.5 mg 製剤にも今回の申請効能・効果を追加する場合にも、追加しない場合にもメリット、デメリットの両方が想定される。急性 PE の治療においては早急に本薬の投与が開始されることが重要であり、本剤が使用できる状況であるにも関わらず、低用量製剤であることを理由に投与できないような事態は避けるべきではあるものの、救命のための緊急避難的な低濃度製剤の使用を効能・効果の議論に載せることは適切ではなく、VTE の発症抑制の目的で、本来 1.5 mg 又は 2.5 mg が投与されるべき下肢整形外科手術施行患者及び腹部手術施行患者に、明らかな過量投与となる 5 又は 7.5 mg 製剤が誤投与されるリスクを回避することは、本薬を臨床現場に提供する上で、より優先すべき非常に重要な点と考える。そのためには、本薬の 5 及び 7.5 mg 製剤のみを今回の申請効能・効果の対象として、明確に 1.5 及び 2.5 mg 製剤の効能・効果と 5 及び 7.5 mg 製剤の効能・効果を分けることが適切と考える。また、仮に、5 及び 7.5 mg 製剤と 1.5 及び 2.5 mg 製剤の効能・効果を分けた場合においても、臨床現場に 5 及び 7.5 mg 製剤が提供されることに伴い、目的と異なる用量が投与されてしまう医療過誤のリスクは存在するため、さらにラベル等の工夫を行い、適切な情報提供を行うことは当然なすべき方策であると考え。1.5 及び 2.5 mg 製剤の効能・効果に関すること、及び医療過誤のリスクを防ぐためのさらなる方策等の詳細については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

（7）製造販売後の調査について

現時点で想定している製造販売後調査等の計画について、申請者は、以下のように説明した。本薬の効能・効果である急性 PE 及び急性 DVT 患者（目標症例数 急性 PE 患者 100 例、急性 DVT 患者 100 例、計 200 例）を対象に、本薬の安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価することを目的とした特定使用成績調査を 100 施設で実施する予定である。観察期間は 3 ヶ月（本薬の投与開始～投与終了までの初期治療期間と追跡期間）とし、有効性については VTE の再発の有無を、安全性については有害事象の発現状況及び出血性有害事象の発現状況の評価する予定である。

機構は、本薬の臨床開発における日本人急性 PE 及び急性 DVT 患者での検討は、症例数が非常に限られていたことから、製造販売後調査等において、本薬の有効性及び安全性に関して十分な情報収集を行う必要があると考える。特に、低体重患者（体重 50 kg 未満）、腎障害患者における本薬の出血リスクを含めた安全性についての検討、及び国内臨床試験には含まれなかった体重 100 kg 超の患者（本薬 10 mg 投与）の安全性の検討は重要であるため、これら各々の検討に必要な症例数を確保すべきと考える。また、ヘパリンの前投与についての情報も収集すべきと考える。製造販売後調査等の詳細については、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の急性 PE 及び急性 DVT の治療での有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。持続点滴を必要としない抗凝固薬である本剤は、急性 PE 及び急性 DVT 患者の初期治療において、新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。ただし、急性 PE 及び急性 DVT の治療に用いる薬剤として、1.5 及び 2.5 mg 製剤にも本効能・効果を追加することの適否については、医療安全の観点からさらに慎重に検討する必要がある。また、国内臨床試験に組み入れられなかった体重 100 kg 超の患者における用量調節の規定、腎障害患者における用量調節の規定や投与制限に関する規定等については、さらに検討が必要と考える。本薬を 5 mg に減量した際の有効性及び安全性、国内臨床試験に組み入れられなかった体重 100 kg 超の患者における安全性、腎障害患者における安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①アリクストラ皮下注 1.5 mg、同 2.5 mg
②アリクストラ皮下注 5 mg、同 7.5 mg
[一 般 名] フォンダパリヌクスナトリウム
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 3 月 26 日

II. 審査内容

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

1. 効能・効果について

国内外の臨床試験成績、国内ガイドラインにおける記載、既に本剤が承認されている欧米での位置付けを踏まえると、現時点では、本薬の投与が適切な患者集団は「血行動態が安定しており、かつ血栓溶解薬や肺塞栓摘出術の必要がない患者」と判断され、本薬の効能・効果を「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」とし、効能・効果に関連する使用上の注意に「血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者に対する有効性及び安全性は確認されていない」と記載することが妥当であるとした機構の判断、本薬は原則的にワルファリンと併用する必要があることを注意喚起し、本薬の有効性及び安全性が確認された国内臨床試験での規定に沿ったワルファリンの併用や切り替えのタイミングについての情報を添付文書において提供する必要があるとした機構の判断について議論された。

効能・効果、ワルファリンの併用や切り替えのタイミングについての情報提供に関する機構の判断は、専門委員に支持された。効能・効果に関連する使用上の注意については、専門委員から、機構の判断は妥当との意見が出された一方で、「血行動態が不安定」の範囲については、具体的な定義を示すべきとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

効能・効果

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

効能・効果に関連する使用上の注意

ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な患者に対する有効性及び安全性は確認されていない。

2. ヘパリンの前投与について

国内外の臨床試験で本薬群の前治療としてヘパリン類（UFH、低分子ヘパリン等）が使用されていた症例も組み入れられていたことが本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性が不明であり、また、国内臨床試験における症例数はごく限られていたことから、本薬の有効性及び安全性を厳密に評価することは困難ではあるが、PLS や造影 MDCT の副次的な指標も含め、国内外の臨床試験の成績から総合的に、ヘパリン前投与の有無に関わらず、本薬の一定の有効性及び安全性が示唆されているものとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、急性 PE 及び急性 DVT の治療においては、できるだけ早期に抗凝固療法を開始することが重要であり、実際の臨床現場における本薬の使用時には、本薬に先立ちヘパリンが使用され、ヘパリンから本剤に切り替えられる場合も想定されるが、その際には、過度の抗凝固作用の発現を防ぐために、ヘパリンの最終投与から、適切な時間間隔を設けた後に本薬が投与されるよう、臨床試験で有効性及び安全性が確認された切り替え方法を基に添付文書で注意喚起と情報提供がなされる必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書上のヘパリンの前投与に関する適切な注意喚起と情報提供として、重要な基本的注意において「ヘパリンから本剤に切り替える場合には、本剤の投与開始時に抗凝固薬として過量とならないよう、一定の投与間隔をあけること」と記載し、臨床成績において、各臨床試験におけるヘパリン前投与があった場合の治験薬投与開始までの投与間隔の規定を記載することが妥当であると判断した。

3. 用法・用量について

本薬の用法・用量について、国内外の臨床試験で得られた有効性及び安全性の成績を踏まえて、臨床試験での規定と同様に、体重 50 kg 未満の患者では 1 回 5 mg、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の患者では 1 回 7.5 mg を 1 日 1 回投与するよう規定することが適切であるとした機構の判断、また、国内臨床試験での本薬の投与経験がない体重 100 kg 超の患者については、現時点では、海外臨床試験成績等から、基本的には 1 回 10 mg とすることが適切であると推定できるものの、中等度腎障害等の正常な患者に比べ曝露量が増加する患者背景が重なる場合もあるため、欧州において体重 100 kg 超の患者に 7.5 mg の投与も考慮する旨注意喚起された経緯を参考に、添付文書において体重 100 kg 超の患者では 1 回 7.5 mg の投与を考慮する必要性がある旨注意喚起することを検討すべきとした機構の判断について議論された。

専門委員から、機構の判断は妥当との意見、海外と国内では体重 100kg 超の患者背景が異なると考えられ、体重 100 kg 超の患者において 7.5 mg の投与の可能性を考えるのであれば、本薬 10 mg の用量を設定する必要性に疑問があるとの意見、体重 100 kg 超の中等度腎障害患者では 7.5 mg を考慮するとした判断根拠が不明確との意見が出された。これに対し機構は、日本人の体重 100 kg 超の患者と海外臨床試験で組み入れられた体重 100 kg 超の患者の背景が異なる可能性も否定できないため、現時点では、すべての体重 100 kg 超の日本人患者に 1 回 10 mg を投与することが適切とはいえないこと、本薬の曝露量は腎機能低下により増加するが、腎障害の有無により、7.5 mg を体重 50～100 kg の患者に投与、5 mg を体重 50 kg 未満の患者では投与量を調節する必要はないとの解析結果等が存在するものの、10 mg を体重 100 kg 超の患者に投与する場合の十分なデータが無いこと、また、欧州においては体重 100 kg 超の中等度腎障害患者に 7.5 mg の投与も考慮する旨注意喚起されていることから、少なくとも体重 100 kg 超の中等度腎障害患者では 1 回 7.5 mg の投与を考慮すべき

と判断した旨説明し、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書において「国内臨床試験において、本剤10 mg投与の使用経験はない。体重100 kg超で中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30～50 mL/min）を有する患者等では、1日7.5 mgへの減量を考慮すること。」と注意喚起することが妥当と判断した。

4. 安全性について

(1) 出血リスク

国内外の臨床試験成績を踏まえ、出血のリスクについては十分なモニタリングと注意喚起が必要であり、重要な基本的注意に「個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（腎機能の低下、血行動態等の心機能、尿量等）を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の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。」と記載され、慎重投与として出血する可能性が高い患者や出血の危険性が増大するおそれがある患者を具体的にあげている添付文書（案）は妥当とした機構の判断、国内 AR3106206 試験及び AR3111436 試験における本薬の日本人投与症例数は限られているため、出血のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があるとした機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 腎障害者に対する投与

既承認の VTE の発症抑制を目的に本薬を投与する際には、腎機能低下の程度による減量の規定が設けられているのに対し、急性 PE 及び急性 DVT に対して本薬を投与する際には、海外臨床試験成績の解析結果に基づき、CL_{cr} が 30 mL/min 以上の患者では、欧米と同様に、国内でも本薬の投与量を一律に減じる設定を設ける必要はないとした機構の判断、また、海外臨床試験でも重度の腎機能低下患者に対する使用経験が 55 例と少ないことから、安全性を重視する観点から、欧米と同様に、国内でも CL_{cr} が 30 mL/min 未満の患者は禁忌とすることが妥当とした機構の判断は専門委員に支持された。

5. 本薬 1.5mg 及び 2.5mg 製剤について

国内外の臨床試験では、本薬 5、7.5 及び 10 mg のプレフィルドシリンジ製剤が用いられ（国内臨床試験では 5 及び 7.5 mg 製剤のみ使用）、用法・用量として 1 回 5、7.5 又は 10 mg が申請された。一方、製剤としては、既承認の 1.5 及び 2.5 mg 製剤（いずれも 5 mg/mL）と、既承認の製剤より高濃度の 5 及び 7.5 mg 製剤（いずれも 12.5 mg/mL）が申請された。今回の申請効能・効果で承認する製剤について、5 及び 7.5 mg 製剤のみを今回の申請効能・効果の対象として、明確に 1.5 及び 2.5 mg 製剤の効能・効果と 5 及び 7.5 mg 製剤の効能・効果を分けることが、誤投与を避けることを最重要視するとより適切とした機構の判断は専門委員から支持された。また、仮に、5 及び 7.5 mg 製剤と 1.5 及び 2.5 mg 製剤の効能・効果を分けた場合においても、臨床現場に 5 及び 7.5 mg 製剤が提供されるに伴い、目的と異なる用量が投与されてしまう医療過誤のリスクは存在するため、さらにラベル等の工夫を行い、適切な情報提供を行うことは当然なすべき方策であるとした機構の判断は専門委員に支持され、専門委員から、1.5、2.5、5 及び 7.5 mg 製剤のいずれかを使用する臨床現場のすべてに 4 種類の製剤の使い分けを周知させる工夫が必要との意見、本薬投与の機会が下肢整形外科手術施行患者及び腹部手術施行患者における VTE の発症抑制の方が多いことから、1.5 mg 及び 2.5 mg を使用する場合に 5 及び 7.5 mg を誤投与しないような注意喚起が重要であるとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、申請者に 5 及び 7.5 mg 製剤のみを今回の申請効能・効果の対象とすること、並びに臨床現場に新たに 5 及び 7.5 mg 製剤が提供されること自体が、目的と異なる用量が投与されてしまう医療過誤の原因となり得るを踏まえて、誤投与を防止するための具体的な方策を検討することを求めた。

申請者は、1.5 及び 2.5 mg 製剤に関しては今回の申請効能・効果を取下げるとともに、医療過誤を防止するための対応策（各製剤のラベルの色による識別、表示の工夫、効能と用量に関する説明用資材の各医療機関への配布を検討中）を講じることにより、適正使用に努める旨回答した。

機構は、医療過誤を防止するための対応策について細部にわたる検討は今後必要であると考え、提示された具体的な方策の方針については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

なお、本剤 1.5 mg、同 2.5 mg に「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請については、平成 22 年 11 月 15 日に取下げ願が提出された。

6. 添付文書について

申請時には、本剤の 1.5、2.5、5 及び 7.5 mg 製剤の全てを記載した共通の添付文書（案）が提出されたが、急性 PE 及び急性 DVT の治療の効能効果では、5 及び 7.5 mg 製剤のみを承認するにあたり、効能・効果毎に 1.5 及び 2.5 mg 製剤と 5 及び 7.5 mg 製剤の添付文書を分けることが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、5 及び 7.5 mg 製剤（急性 PE 及び急性 DVT の治療）の添付文書（案）を改めて作成することを求めたところ、申請者より、改めて作成した 5 及び 7.5 mg 製剤（急性 PE 及び急性 DVT の治療）の添付文書（案）が提示されたため、機構は、その内容を精査し、申請者が改めて提示した添付文書（案）は妥当であると判断した。

7. 製造販売後調査

申請者は、急性 PE 及び急性 DVT 患者（目標症例数 急性 PE 患者 100 例、急性 DVT 患者 100 例、計 200 例）を対象に、観察期間は 3 ヶ月（本薬の投与開始～投与終了までの初期治療期間と追跡期間）とし、安全性については有害事象の発現状況及び出血性有害事象の発現状況を、有効性については VTE の再発の有無を評価する特定使用成績調査を 100 施設で実施する計画の骨子（案）を提出した。これに対して機構は、本薬の臨床開発における日本人急性 PE 及び急性 DVT 患者での検討は、症例数が非常に限られていたことから、製造販売後調査等において、本薬の安全性及び有効性に関して十分な情報収集を行う必要があり、特に、低体重患者（体重 50 kg 未満）、腎障害患者における本薬の出血リスクを含めた安全性についての検討、及び国内臨床試験には含まれなかった体重 100 kg 超の患者（本薬 10 mg 投与）の安全性の検討は重要であるため、これら各々の検討に必要な症例数を確保すべきとした機構の判断、また、ヘパリンの前投与についての情報も収集すべきと考え、とした機構の判断は専門委員に支持された。さらに、専門委員から、体重 100 kg 超の患者は、国内で非常に稀であり、7.5 mg の妥当性の検討は難しいとの意見、低体重患者や腎障害患者のような出血リスクの高い患者には継続した調査及び情報収集が必要であり、目標症例数だけを単に 200 例とした申請者の計画では不十分との意見等が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、製造販売後調査等において、特に、低体重患者（体重 50 kg 未満）、腎障害患者及び体重 100 kg 超の患者（本薬 10 mg 投与）の各々の安全性等の検討に必要な症例数を確保し、また、ヘパリンの前投与についても情報を収集することが必要と考える。ただし、非常に

稀であると想定される体重 100 kg 超の患者等は、仮に、以上の検討にあたり必要な症例数を確保するための目標症例数の予想が困難である場合には、申請者が上記の症例のデータがどの程度集積するか検討した上で、上記の患者層の症例の集積状況に応じて症例の追加を行い、上記の症例の安全性等を検討するという製造販売後調査の計画とすることを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験に組み入れられた症例の背景を踏まえると、目標症例数 200 例の調査を行った場合には、体重 50 kg 未満の患者及び腎障害を有する患者について安全性の検討対象として、それぞれ 50 及び 30 例程度は収集可能と考えるが、体重 100 kg 超の患者については、症例の確保が困難であることが予想される。一方、

、体重 100 kg 超の患者について、体重 50 kg 未満の患者と同程度の 50 例（6%以上の頻度で発現する事象を 95% の確率で把握）を確保するには 4,000 例以上の調査が必要となるものの、4,000 例以上の調査を再審査期間が満了する 2015 年 4 月までに完了させることは不可能であるため、体重 100 kg 超の患者での安全性情報の収集及び検討に関しては、自発報告において本剤の使用により有害事象が報告された場合には詳細情報を確認し、安全性定期報告において逐次報告することで対応したい。なお、ヘパリンの前投与については、情報収集できるよう調査票の構成を工夫する。

機構は、以下のように考える。製造販売後における体重 100 kg 超の患者の情報収集に関し、申請者が示した試算を踏まえると、製造販売後調査の目標症例数を大幅に増加してもなお、体重 100 kg 超の患者を一定数組み入れることは困難であることは理解できる。しかしながら、国内臨床試験に含まれなかった体重 100 kg 超の患者の安全性の情報を、製造販売後に収集することは重要であると考え、自発報告に基づく検討では不十分であり、積極的な情報収集に努めるべきである。

以上を踏まえ、本剤が体重 100 kg 超の患者に投与された情報を入手した場合には、レトロスペクティブな調査を実施する等、再度体重 100 kg 超の患者の情報収集の方策を検討するよう求めた。

申請者は、目標症例数 200 例の特定使用成績調査とは別に、体重 100 kg 超の患者又は本薬 10 mg が投与された患者を対象に、本薬の安全性情報等を収集することを目的とした特定使用成績調査（レトロスペクティブな調査）を実施する旨回答した。

機構は、製造販売後調査の実施計画について、細部にわたる検討は今後必要であると考え、提示された製造販売後調査計画（案）の概要については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
19	30	血小板減少症を除き、	血小板数増加を除き、

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請書に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.1、5.3.5.1.1、5.3.3.2.2、5.3.5.1.2）に対して GCP 調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与に関する用法・用量の一部不遵守、画像データの保存に関する規定の不遵守）が認められた。また、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長に速やかに通知されていない事例が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤 5 mg、同 7.5 mg を承認して差し支えないと判断する。本剤 5 mg、同 7.5 mg の再審査期間は本薬の既承認の再審査期間（平成 19 年 4 月 18 日から 8 年間）の残余期間とすることが妥当であり、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果] 急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療

[用法・用量] 通常、成人にはフォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を 1 日 1 回皮下投与する。

体重 50 kg 未満：5 mg、体重 50～100 kg：7.5 mg、体重 100 kg 超：10 mg