

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イグザレルト錠10mg、同錠15mg
[一 般 名] リバーロキサバン
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

今回追加する効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は既承認効能・効果等の残余期間（平成 32 年 1 月 17 日まで）とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書 (2)

平成 27 年 7 月 15 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg

[一 般 名] リバーロキサバン

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 5 月 28 日

[審 査 結 果]

平成 27 年 2 月 20 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会（以下、「部会」）において、イグザレルト錠（以下、「本剤」）は静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）の初期治療期に既承認効能・効果の非弁膜症性心房細動（以下、「NVAf」）の用量より高い用量を 3 週間にわたり投与する規定であるが、症例数が極めて限られていた国内臨床試験で日本人 VTE 患者での初期治療期の高用量投与時の安全性が証明されたのか、NVAf では国外第Ⅲ相試験で用いられた用量より下げた国内用量で開発を行った経緯があることから、VTE の初期治療期においても国外第Ⅲ相試験で用いられた用量より国内用量を下げる開発もできたのではないかと、曝露量に国内外差がある場合に国外第Ⅲ相試験と同じ用法・用量を日本人においても用いることが妥当か不明である等の指摘を受けた。これらの指摘を踏まえ、初期治療期の出血リスクとその管理について、追加の検討を行った上で、再度、部会で審議を行うことが適当との結論となった。

機構は、初期治療期の出血リスクとその管理に関連する、①本邦での開発より先行したグローバル開発（日本は不参加）において、初期治療期においては、維持治療期の用量や NVAf 患者に対する既承認用量より高い用量を 3 週間投与する規定としていること、②本剤の既承認効能・効果では日本人での用量が海外よりも低いにもかかわらず、本申請効能・効果ではグローバル開発でのデータ等を基に、初期治療期においては日本人でも海外と同じ用法・用量としていること、③国内臨床試験で評価された症例数が極めて限られていることといった点について、以下のように考えた。

初期治療期の用量は既承認効能・効果の NVAf での用量より高用量であるが、既承認薬で本剤と同じく VTE の治療に用いる活性型血液凝固第 X 因子阻害剤であるフォンダパリヌクスでも、VTE の治療では、整形外科手術後の VTE の発症抑制での用量の 2～4 倍の用量が用いられており、治療効果と初期の血栓・塞栓イベントリスクを重視した本剤の初期治療期の用量設定の考え方自体に大きな問題があるとは言えない。また、初期治療期（高用量の投与期間）については、国内外における現行のヘパリン等を用いた初期治療の捉え方からはやや長く感じられる旨の部会での指摘もあったが、申請者が国外第Ⅲ相試験計画時までに得ていた、VTE 発症初期 3 週間程度は血栓・塞栓イベントリスクが高いとの VTE の再発状況に関するデータから、当該期間は積極的な抗凝固療法が必要な期間であるとの考えに基づいて設定されており、臨床試験における初期治療期間の設定根拠とすることは可能と考える。さらに、これらの本剤開発過程における判断の下に、初期 3 週間は 15 mg を 1 日 2 回投与するとの用法・用量で行われた国外第Ⅲ相試験において、有効性が検証され、安全性も対照薬と比較して大きく異なる結果ではなかったという臨床試験成績から、当該用法・用量の妥当性は示され、開発コンセプト自体に承認を不可とするような問題はなかったことが示されたものと考えられる。

国内第Ⅲ相試験計画時までには得られていたデータによると、15 mg 1日2回投与時の曝露量は、日本人ではコーカシアン（白人）よりやや高くなるため慎重に投与すべき用量であると考えられたが、15 mg 1日2回をコーカシアン（白人）VTE患者に投与した時の曝露量と比較して、日本人VTE患者に10 mg 1日2回投与時の曝露量は低いことが推定されたこと、疾患の重篤性及び緊急性に基つくと発症初期には十分に有効性を担保できる用量を選択する必要があると考えられ、急性症候性VTE発症初期における有効性担保の観点から、本剤の有効性が検証された国外第Ⅲ相試験の用法・用量以外を推奨できる根拠はないこと、国外第Ⅲ相試験のアジア人、低体重、高齢者、中等度腎障害といった曝露が上昇することが想定される部分集団でも15 mg 1日2回の安全性が許容可能であったこと等より、初期治療期での用法・用量として国内治験で検討することは許容可能であると判断された。

このように、国内第Ⅲ相試験で設定することが妥当と判断できる用法・用量は定まったが、本邦では、VTEの発症患者数は少ない上に、特定施設へ患者が集中するという状況でもなく、国内で血栓塞栓イベント発現率をエンドポイントとした検証試験はもとより、安全性について十分に検討できる規模の試験を実施することも困難であった。そのため、グローバル開発より遅れて開始された国内開発においては、国外第Ⅲ相試験の成績を利用して日本人における本剤の有効性及び安全性を推定するしかなく、上述のように有効性の確保に重点をおく初期治療期の考え方も踏襲した用法・用量で、国外第Ⅲ相試験で検証された有効性及び安全性が日本人でも得られることを推定できるのか検討する必要がある。

以上の状況下で実施された国内第Ⅲ相試験は十分な規模では実施できなかったが、15 mg 1日2回群の安全性は、国外第Ⅲ相試験と同様に、対照群と大きく異ならず、有効性についても国外第Ⅲ相試験成績と矛盾しない成績が得られていた。国外第Ⅲ相試験で示された有効性及び安全性の臨床的意義を踏まえるとともに、国内第Ⅲ相試験での検討範囲では対照群と比較して大きな安全性上の問題が見いだされておらず、国外第Ⅲ相試験の成績とも乖離していないことを踏まえ、初期3週間は15 mg 1日2回投与、その後は15 mg 1日1回投与との用法・用量は、本邦の医療現場に提供する用法・用量として妥当であると判断した。

機構は、部会での審議に加え、国内の用量設定の経緯を十分考慮して、注意喚起を追加する必要性に関する検討を行った。まず、それらを踏まえ、初期治療期に出血リスクが高まる可能性を十分考慮すること、さらに、特に出血の危険性が增大するおそれのある背景因子を有する患者（腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板剤併用患者）では、想定されるリスクベネフィットから本剤を適用すべきか十分検討することが重要であることを、これまでに増して強く注意喚起する必要があると判断し、添付文書の「警告」の項にその旨の注意喚起を追加することが必要と判断した。また、国内外第Ⅲ相試験におけるこれらの出血の危険性が增大するおそれのある背景因子の有無別の出血発現状況については情報提供資料において情報提供することが有用と考える。さらに、製造販売後調査においては、特に初期治療期における出血リスク等の評価をより早期に行える体制とし、追加の注意喚起の必要性の検討、及び医療現場への情報のフィードバックが可能な計画とする必要があると判断した。

以上の部会での審議等を踏まえた上での機構の判断について、改めて専門協議で議論した結果、本剤の用量設定から製造販売後調査までの機構の判断等は、全ての専門委員により支持された。

添付文書の「警告」の項における具体的な注意喚起に関しては、専門委員より、出血リスク因子を2つ以上有する場合は他の治療法を選択するようより強い注意喚起を追加で設定し、市販後に安

全性が確認された時点で注意喚起の強さを変更することが望ましいのではないかとの意見、出血の既往も出血リスク因子ではないのかとの意見が出された。機構は、出血リスク因子が重複すると出血の危険性が增大する可能性は否定できないため、その点を念頭においた情報提供や注意喚起の周知は有用と考えるが、国内外第Ⅲ相試験の結果を確認したところ、当該患者において、現行の標準治療の方が本剤より安全であることを示唆する結果は認められていなかったことから、現時点で添付文書において特定の集団に他の治療法を推奨するように注意喚起することは困難であると考えた。また、出血の既往に関しては、国内外第Ⅲ相試験において出血の既往ありの場合に既往なしの場合より出血リスクが高まる傾向は認められているが、臨床的に注目すべき出血の既往はその発生時期、重症度及び発現部位並びに患者の背景を総合して判断する必要があると考えられ、年齢等と同列に例示するのではなく、現行の添付文書のまま、「慎重投与」の項で具体的に注意すべき出血の既往を例示し注意喚起することが適切と考えた。機構は、これらの追加の検討内容及び機構の判断について専門委員に説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、添付文書の「警告」の項において、初期治療期に出血リスクが高まる可能性を十分考慮すること、さらに、特に出血の危険性が增大するおそれのある背景因子を有する患者では、想定されるリスクベネフィットから本剤を適用すべきか十分検討することが重要である旨追加で注意喚起するよう求め、申請者は「警告」の項に「深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15 mg 1日2回投与時においては、特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに、患者の出血リスクに十分配慮し、特に、腎障害、高齢又は低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがあること、また、抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから、これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること。」との注意喚起を追加すると回答し、機構は申請者の回答を了承した。また、国内外の臨床試験等におけるこれらの出血の危険性が增大するおそれのある背景因子の有無別の出血発現状況については情報提供資料において情報提供するよう求め、申請者は適切に対応した。さらに、製造販売後調査においては、特に初期治療期における出血リスク等の評価をより早期に行える体制とし、追加の注意喚起の必要性の検討、及び医療現場への情報のフィードバックが可能な計画とするよう求め、申請者は適切に対応した。これらの対応により、本剤を深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症に対して使用する上で必要な、追加の安全対策、製造販売後調査におけるより迅速な評価及び医療現場への情報のフィードバックのための方策が適切にとられたものとする。

以上のように、患者の安全性確保のための方策を追加した上で、機構は、本剤の「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果について、「通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15 mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15 mgを1日1回食後に経口投与する。」の用法・用量で承認することが妥当と判断する。

審査報告書

平成 27 年 2 月 10 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] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg
[一 般 名] リバーロキサバン
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中、リバーロキサバンを 10 又は 15 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 2 月 10 日

[販 売 名] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg

[一 般 名] リバーロキサバン

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 5 月 28 日

[審査結果]

提出された資料から、イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg の深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制について、有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、投与初期の有効性及び安全性、中等度腎機能障害患者、抗血小板薬併用患者における安全性等については、製造販売後調査においてさらなる検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、イグザレルト錠10 mg、同錠15 mgについて、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

(下線部追加)

[用法・用量] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

通常、成人にはリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
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 10 mg 1 日 1 回に減量する。

深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 19 日

I. 申請品目

[販売名] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg
[一般名] リバーロキサバン
[申請者名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中、リバーロキサバンを 10 又は 15 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
通常、成人にはリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。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 10 mg 1 日 1 回に減量する。
深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制
通常、成人には深部静脈血栓症又は肺塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リバーロキサバン（以下、「本薬」）は、Bayer HealthCare 社が創製した、経口投与可能な活性化型血液凝固第 X 因子（以下、「FXa」）の阻害薬である。本薬は、FXa を選択的に阻害することにより血液凝固系を阻害し、血栓形成を抑制する。

本薬は、海外では、「待機的股関節全置換術施行患者又は待機的膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓性イベントの抑制」の効能・効果について 2008 年にカナダで、「非弁膜症性心房細動患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」、及び「急性深部静脈血栓症発症後の成人患者における治療並びに再発性深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発症抑制」の効能・効果について 2011 年 6 月にウクライナで、「急性肺塞栓症発症後の成人患者における治療並びに再発性深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発症抑制」の効能・効果について 2012 年 11 月に欧州等で、「アスピリンの

みとの併用、もしくはクロピドグレル又はチクロピジンのいずれかとアスピリンとの併用による、心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠症候群後の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の効能・効果について 2012 年 11 月にウクライナでそれぞれ初めて承認され、2014 年 10 月現在、効能・効果は一樣でないが、欧米を含む 100 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、2012 年 1 月にイグザレルト錠（以下、「本剤」）10 mg 及び同錠 15 mg が「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の効能・効果で承認されている。今般、急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性肺塞栓症の患者を対象とした国内外の臨床試験成績を主要な根拠として、「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制」の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

国内第Ⅲ相試験（試験 14568）で使用された 10 mg 錠については、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）（以下、「処方変更 BE ガイドライン」）に則った溶出試験（添付資料 5.3.1.2.2）により、国内市販製剤の 10 mg 錠との生物学的同等性（以下、「BE」）が示された。国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）で使用された 15 mg 錠については、処方変更 BE ガイドラインに則った溶出試験（添付資料 5.3.1.2.3）により、国内市販製剤の 15 mg 錠とヒト BE 試験で BE が示された 15 mg 錠との BE が示された。

リバーロキサバン（以下、「本薬」）の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定され、定量下限は 0.5 ng/mL であった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から特段の問題は認められないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 患者における薬物動態及び薬力学

1) 国外第Ⅱ相試験の母集団薬物動態解析（添付資料 5.3.3.5.1、5.3.5.3.11）

国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）に組み入れられた急性症候性近位深部静脈血栓症（以下、「DVT」）患者 870 例から得られた 4634 点の血漿中本薬濃度のデータを用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。

薬物動態パラメータの共変量の候補は、年齢（61 [18~94] 歳（中央値 [最小値~最大値]、以下同様））、体重（80 [40~209] kg）、身長（170 [141~206] cm）、体表面積（1.91 [1.3~3.15] m²）、除脂肪体重（以下、「LBM」）（55.53 [32.28~92.94] kg）、ベースラインのアルブミン（4.1 [2.3~5.1] g/dL）、試験期間中のアルブミン（4.2 [2.1~5.1] g/dL）、ベースラインの Cockcroft-Gault 式によるクレアチンクリアランス（以下、「CL_{CR}」）（88.93 [24.01~240.57] mL/min）、試験期間中の CL_{CR}（88.22 [22.41~466.11] mL/min）、ベースラインの血清クレアチニン（0.9 [0.4~2.36] mg/dL）、試験期間中の血清クレアチニン（0.93 [0.26~2.36]

mg/dL)、用法・用量(10 mg 1日2回(以下、「**BID**」)投与117例、20 mg 1日1回(以下、「**QD**」)投与134例、20 mg **BID**投与114例、30 mg **QD**投与134例、30 mg **BID**投与119例、40 mg **QD**投与252例)、民族(白人807例、黒人26例、アジア人4例、アメリカンインディアン1例、ヒスパニック28例、その他4例)、性別(男性490例、女性380例)、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用(あり26例、なし844例)、CYP3A4阻害剤の併用(あり3例、なし867例)、利尿薬の併用(あり138例、なし732例)、消化管内移行速度を速める薬剤¹の併用(あり48例、なし822例)、非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬(以下、「**NSAIDs**」)の併用(あり91例、なし779例)、及びオピオイド系薬剤の併用(あり100例、なし770例)であった。

本薬の薬物動態は、1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルで記述された。有意な影響を及ぼす共変量として、クリアランス(以下、「**CL**」)に対して年齢及び試験期間中の血清クレアチニンが、分布容積(以下、「**V**」)に対して年齢、LBM及び性別が選択された。性別は**V**に対する有意な共変量であったが、女性の平均体重が男性より低いことにより**V**が小さくなったと考えられたため、最終**PPK**モデルの共変量には含めなかった。

最終**PPK**モデルと国外第Ⅱ相試験(試験11223及び試験11528)の個々の被験者の背景情報を用いて推定された、定常状態における投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「**AUC_{(0-24)ss}**」)の幾何平均値は、4560及び2780 µg·h/L(本薬15 mg **BID**及び20 mg **QD**投与時、以下同順)であり、定常状態における最高血漿中濃度(以下、「**C_{max,ss}**」)の幾何平均値は、279及び260 µg/Lであった。また、本薬の消失速度定数(以下、「**k_a**」)、**CL**及び**V**の平均値は、1.23 h⁻¹、5.67 L/h及び54.4 Lであった。

2) 強力な CYP3A4 誘導薬を使用中の急性症候性 DVT 又は急性症候性肺塞栓症患者を対象としたコホート試験 (試験 13238、添付資料 5.3.3.5.2)

強力な CYP3A4 誘導薬(カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン及びリファブチン)を使用中の外国人急性症候性 DVT 又は急性症候性肺塞栓症(以下、「**PE**」)患者25例を対象に、本薬30 mgを**BID**で3週間投与した後本薬20 mgを**BID**投与したときの本薬の薬物動態が検討された。

本試験では、投与15日目のトラフ時、投与1時間後及び3~4時間後、投与30日目の投与3~4時間後、投与60日目のトラフ時及び投与1時間後、並びに投与3ヵ月目の投与6~12時間後の血漿中本薬濃度が測定された。また、本試験に組み入れられた25例のうち、本薬投与後の薬物濃度測定用検体がない被験者、強力な CYP3A4 誘導薬が併用されなかった被験者、及び強力な CYP3A4 阻害薬を併用していた被験者を除外した19例から得られた118点の血漿中本薬濃度のデータを用いて**PPK**解析が実施された。国外第Ⅱ相試験(試験11223及び試験11528)のデータを用いて構築された**PPK**モデルと本試験で得られた血漿中本薬濃度のデータを用いた経験ベイズ法により推定された本薬の**k_a**、**CL**及び**V**の平均値は、0.847 h⁻¹、10.8 L/h及び75.4 Lであった。

1 メトクロプラミド、bromopride、ドンペリドン、アントラキノン系下剤及びピサコジル

3) 国内第Ⅲ相試験の PPK 解析 (添付資料 5.3.5.3.11)

国内第Ⅲ相試験 (試験 14568) に組み入れられた急性症候性 DVT 患者 44 例及び国内第Ⅲ相試験 (試験 15960) に組み入れられた急性症候性 PE 患者 28 例から得られた 144 点の血漿中本薬濃度のデータを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子の分布は、年齢 71 [41~92] 歳 (中央値 [最小値~最大値]、以下同様)、体重 62 [37.6~97] kg、ベースラインの CL_{CR} 73.9 [33.4~179.0] mL/min、ベースラインの血清クレアチニン 0.70 [0.31~1.52] mg/dL であった。

国外第Ⅱ相試験 (試験 11223 及び試験 11528) のデータを用いて構築された最終 PPK モデルについて、国内第Ⅲ相試験 (試験 14568 及び試験 15960) で得られた血漿中本薬濃度のデータを用いて、15 mg 投与時の 10 mg 投与時に対する相対バイオアベイラビリティ (以下、「F1」)、V の個体間変動、及び個体内変動が更新された。更新された PPK モデルと国内第Ⅲ相試験 (試験 14568 及び試験 15960) で得られた血漿中本薬濃度のデータを用いた経験ベイズ法により推定された、 $AUC_{(0-24)ss}$ の幾何平均値は 3970、5960 及び 2980 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ (本薬 10 mg BID、15 mg BID 及び 15 mg QD 投与時、以下同順) であり、 $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 242、363 及び 277 $\mu\text{g/L}$ であった。

(2) 内因性要因及び外因性要因を検討した試験

1) 腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者を対象とした本薬の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響 (試験 15692、添付資料 5.3.3.4.1)

外国人の正常腎機能被験者 (CL_{CR} 80 mL/min 以上)、軽度腎機能障害被験者 (CL_{CR} 50~79 mL/min)、及び中等度腎機能障害被験者 (CL_{CR} 30~49 mL/min) 各 8 例を対象に、本薬の薬物動態に対するエリスロマイシンの影響が検討された。正常腎機能被験者での検討は 1 群 2 期、軽度の腎機能障害被験者及び中等度腎機能障害被験者での検討は 1 群 3 期のデザインで実施された (休薬期間: 7~14 日間)。正常腎機能被験者での検討は、本薬 10 mg を単回投与する期間 (投与条件 A)、及びエリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与し 5 日目に本薬 10 mg を併用単回経口投与する期間 (投与条件 C) の 2 期の投与期が設けられ、軽度腎機能障害被験者及び中等度腎機能障害被験者での検討は、本薬 10 mg を単回投与する期間 (投与条件 A)、エリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与し 5 日目に本薬 5 mg を併用単回経口投与する期間 (投与条件 B)、及びエリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与し 5 日目に本薬 10 mg を併用単回経口投与する期間 (投与条件 C) の 3 期の投与期が設けられた。

正常腎機能被験者の投与条件 A に対する、各投与条件下での本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、表 1 のとおりであった。

表 1：正常腎機能被験者の投与条件 A に対する各投与条件下の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（提出資料一部改変）

	投与条件	C _{max} (µg/L)	AUC _∞ (µg·h/L)
正常腎機能被験者	C	1.40 [1.2259, 1.6019]	1.39 [1.2439, 1.5626]
軽度腎機能障害者	A	1.23 [0.9337, 1.6222]	1.15 [0.8878, 1.4805]
	B ^a	1.89 [1.4369, 2.4964]	2.12 [1.6399, 2.7347]
	C	1.56 [1.1803, 2.0507]	1.76 [1.3659, 2.2777]
中等度腎機能障害者	A	1.36 [1.0315, 1.7922]	1.17 [0.895, 1.5195]
	B ^a	1.83 [1.3879, 2.4113]	2.09 [1.6044, 2.7239]
	C	1.64 [1.2451, 2.1633]	1.99 [1.5281, 2.5944]

幾何平均値 [90%信頼区間]、a：投与量を 10 mg に補正したときの薬物動態パラメータ

2) ワルファリンへの切替えを検討した試験（試験 15923、添付資料 5.3.3.4.2）

外国人の健康成人被験者 46 例を対象に、1 群 2 期の試験が実施された（休薬期間 14 日以上）。1 期目は、本薬 20 mg QD で 5 日間投与後、本薬 20 mg QD とワルファリン 10 mg QD² で 2～4 日間併用投与し、さらにワルファリン 0～15 mg QD で 4 日間投与することとされ、2 期目は、ワルファリン 10 mg QD² で 2～4 日間投与後、ワルファリン 0～15 mg QD で 4 日間投与することとされた。1 期目及び 2 期目におけるワルファリン投与量は、最終投与日までにプロトロンビン時間国際標準比（以下、「PT-INR」）のトラフ値が 2.0～3.0 に到達又は維持されるように調節された。

1 期目において、血漿中本薬濃度は投与 3 日後に定常状態に達し、本薬単独投与及び本薬とワルファリンを併用投与したときの本薬の C_{max} の平均値は 264～296 ng/mL であった。本薬 20 mg QD とワルファリン 10 mg QD 併用投与 4 日目、及びワルファリン 10 mg QD 投与 4 日目の (S) -ワルファリンの C_{max} の平均値は、1070 及び 1110 ng/mL であった。ワルファリン 0～15 mg QD 投与 1 日目の (S) -ワルファリンの C_{max} の平均値は、1 期目で 681 ng/mL、2 期目で 669 ng/mL であった。(R) -ワルファリンについても (S) -ワルファリンと同様に 1 期目と 2 期目の C_{max} に差は認められなかった。

PT-INR のトラフ値の平均値は、ワルファリン 10 mg 投与時より本薬 20 mg とワルファリン 10 mg を併用投与した時の方が高かった。本薬 20 mg とワルファリン 10 mg を併用投与した被験者全例の PT-INR のトラフ値は 2.0～3.0 に到達したが、ワルファリン 10 mg 投与した被験者の PT-INR のトラフ値は 1 期目の被験者より低値であり、ほとんどの被験者で PT-INR のトラフ値は 2.0 に達しなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態の国内外差について

申請者は、静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）患者における本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）のデータを用いた PPK 解析により推定した非日本人 VTE 患者での国外第Ⅲ相試験の用法・用量（15 mg BID で 3 週間投与し

2 試験開始後に治験実施計画書が変更され、ワルファリンの投与量が 5 mg から 10 mg へ変更された。

た後、20 mg QD 投与)における曝露量と、国外第Ⅱ相試験(試験 11223 及び試験 11528)及び国内第Ⅲ相試験のデータを用いた PPK 解析により推定した日本人 VTE 患者での国内第Ⅲ相試験の用法・用量(10 又は 15 mg BID で 3 週間投与した後、15 mg QD 投与)における曝露量を比較した。

日本人 VTE 患者の $AUC_{(0-24)ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、10 mg BID 投与時で 3970 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 242 $\mu\text{g/L}$ 、15 mg BID 投与時で 5960 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 363 $\mu\text{g/L}$ 、15 mg QD 投与時で 2980 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 277 $\mu\text{g/L}$ であった。非日本人 VTE 患者の $AUC_{(0-24)ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、15 mg BID 投与時で 4560 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 279 $\mu\text{g/L}$ 、20 mg QD 投与時で 2780 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 260 $\mu\text{g/L}$ であった。初期治療期について、非日本人 VTE 患者における 15 mg BID 投与時と比較した場合、日本人 VTE 患者における 10 mg BID 投与時の曝露量の幾何平均値は低く、15 mg BID 投与時の曝露量が高かったが、日本人 VTE 患者における 10 及び 15 mg を BID 投与時の曝露量の範囲(5~95%範囲)と非日本人 15 mg BID 投与時の曝露量の範囲(5~95%範囲)は、概ね同様であった。維持治療期について、非日本人 VTE 患者における 20 mg QD 投与時の曝露量と、日本人 VTE 患者における 15 mg QD 投与時の曝露量は、同程度であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験から得られた血漿中本薬濃度のデータを用いて、国外第Ⅱ相試験(試験 11223 及び試験 11528)の血漿中本薬濃度のデータを用いて構築した PPK モデルを日本人 VTE 患者の曝露量を推定するための PPK モデルに更新する際に、国外第Ⅱ相試験(試験 11223 及び試験 11528)のデータを用いた PPK 解析により得られた母集団パラメータから、 F_1 、 V の個体間変動、及び個体内変動以外の母集団パラメータを更新する必要はないと判断した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。国外第Ⅱ相試験(試験 11223 及び試験 11528)及び国内第Ⅲ相試験のデータを用いた PPK 解析では、より例数が多く、採血時点及び被験者背景が広範な国外第Ⅱ相試験(試験 11223 及び試験 11528)のデータを用いて構築された PPK モデルを利用することが適切と考え、当該 PPK モデルを利用することとした。しかしながら、国外第Ⅱ相試験(試験 11223 及び試験 11528)のデータを用いて構築された PPK モデルを国内第Ⅲ相試験の血漿中本薬濃度のデータに当てはめるとバイアスが認められたため、当該 PPK モデルの F_1 、 V の個体間変動及び個体内変動を更新した。 K_a 、 CL 、 V 及び F_1 の母集団推定値並びに CL の個体間変動については、国内第Ⅲ相試験のデータを用いた評価時において目的関数に有意な変化が認められなかったことから、国外第Ⅱ相試験(試験 11223 及び試験 11528)のデータを用いて構築された PPK モデルと同じ値を用いた。更新された PPK モデルでは、Visual predictive check、Numerical predictive check、及び診断プロットの結果、バイアスが許容可能な範囲に減少していたことから、更新された PPK モデルを用いて日本人 VTE 患者の薬物動態を推測することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、提示された PPK モデルを用いて薬物動態を推定し、日本人 VTE 患者の薬物動態と非日本人 VTE 患者の薬物動態を比較することは可能と考える。日本人と非日本人 VTE 患者での曝露量について、維持治療期には、非日本人に本薬 20 mg を QD 投与したときの曝露量と日本人に本薬 15 mg を QD 投与したときの曝露量は同程度と考える。しかし、初期治療期には、維持治療期の用法・用量や既承認用法・用量とは異なり、日本人と非日本人の用法・用量は同じ設定であり、日本人及び非日本人に本薬 15 mg を BID 投与したとき、日本人での本薬の曝露量は非日本人と比べて高いことが示されている。初期治療期は維持治療期の用法・用量や既承認用法・用量と比べて 1 日あたりの投与量が多いこと、及び非日本人と比

べて日本人では本薬の曝露量が高いことから、初期治療期の本薬による出血リスクの懸念は、維持治療期や既承認時より大きいものとする。日本人における用法・用量の妥当性については、国内の臨床試験における安全性の結果を踏まえ、「(iii) <審査の概略> (3) 本薬の用法・用量について」の項で引き続き検討する。

(2) 腎機能障害を有する患者に対する投与について

機構は、腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように考える。腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（試験 11002）において、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者の AUC_{∞} は正常腎機能被験者と比較して 1.44、1.52 及び 1.64 倍に増加することが示されていること、及び国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）のデータを用いた PPK 解析の結果から腎機能の低下と共に CL が低下することが示されていることを踏まえると、腎機能障害を有する VTE 患者では腎機能が正常な患者と比較して本薬の曝露量が増加することにより出血リスクが増加する可能性があるとする。腎機能障害を有する VTE 患者に対する投与の妥当性及び注意喚起の必要性については、国内外の臨床試験における腎機能障害を有する患者での安全性について検討した上で判断する必要があるとする（「(iii) <審査の概略> (5) 2) 腎機能障害患者に対する投与について」の項参照）。

(3) フルコナゾール、エリスロマイシン及びクラリスロマイシンの併用について

機構は、フルコナゾール、エリスロマイシン及びクラリスロマイシンの併用について、本薬投与開始3週間後までの初期治療期と投与開始3週間後以降の維持治療期における注意喚起の内容が異なる理由及びそ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。フルコナゾール、エリスロマイシン及びクラリスロマイシンと本薬が併用された場合、本薬の AUC は約 1.3~1.5 倍に増加し、それに伴う薬力学的パラメータの増加傾向が認められている。既承認効能・効果では、添付文書の「併用注意」の項に「10 mg 1 日 1 回投与を考慮する、あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること」と注意喚起されている。以上より、投与開始3週間後以降の維持治療期において、これらの薬剤と併用した患者が本薬 10 mg QD に減量した場合においても、非併用の患者に本薬 15 mg QD を投与した場合と同程度の曝露量及び薬力学的効果が期待できると考え、既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことが適切と考えた。

投与開始3週間後までの初期治療期は、形成した血栓塞栓の退縮及び VTE の再発抑制を目的とした抗凝固療法を積極的に行うことが重要である。初期治療期について非日本人 VTE 患者における 15 mg BID 投与時と比較した場合、日本人 VTE 患者における 10 mg BID 投与時の曝露量の幾何平均値は約 13% 低く、15 mg BID 投与時の曝露量の幾何平均値は約 31% 高いと推定された。投与開始3週間後までの初期治療期には有効性の確保が重要であることから、曝露量の不足を懸念し、日本人に対しても、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）で本薬の有効性及び安全性が確立された 15 mg BID 投与することとした。初期治療期にフルコナゾール、エリスロマイシン又はクラリスロマイシンが併用された場合、本薬 15 mg BID 投与したときの AUC は約 1.3~1.5 倍となると推定される。しかしながら、10~30 mg BID の用法・用量が検討された急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11223）において、この用量の範囲では「重大な出血事象」の発現割合と、本薬の用量及び曝露量との間に有意な関係は認められなかった。日本人 VTE 患者

に対して 15 mg BID を超える用量を投与した臨床試験のデータはないが、本薬 10～30 mg BID で 6 日間投与した第 I 相試験（試験 11127）において良好な忍容性が確認されている。また、非弁膜症性心房細動（以下、「NVAF」）患者を対象とした国内第 II 相試験（試験 11390）において 20 mg BID 投与したとき、出血事象又は INR 増加が 11 例中 5 例に認められたが、いずれも非重篤であった。以上の理由から、VTE の治療及び再発抑制に対する有効性確保が重要な投与開始 3 週間後までの初期治療期において、日本人 VTE 患者でフルコナゾール、エリスロマイシン又はクラリスロマイシンを併用する場合、15 mg BID の用法・用量で本薬を投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。薬物相互作用試験において、フルコナゾール、エリスロマイシン又はクラリスロマイシンと本薬を併用したとき、本薬の曝露量が約 1.3～1.5 倍となることが示されており、これらの薬剤との併用時には、初期治療期及び維持治療期のどちらにおいても曝露量の増加に起因する出血リスクの増加が懸念されることから、維持治療期について、既承認効能・効果と同様に本薬の減量を考慮する、又は併用による出血リスクを慎重に評価し、本薬の投与が適切と判断される場合にのみ併用投与する旨の注意喚起を行うことは妥当と考える。一方で、初期治療期には、形成した血栓塞栓の退縮及び VTE の再発抑制を目的とした抗凝固療法を積極的に行うことが重要であるとの申請者の説明を踏まえると、初期治療期に、これらの薬剤との併用時に本薬を減量することが適切とは判断できないため、本薬の減量を考慮する旨の注意喚起をしないとした申請者の方針は妥当と考える。ただし、日本人 VTE 患者に本薬 15 mg BID を超える用量を投与した経験はないこと、初期治療期は出血リスクを勘案して本薬の減量を考慮するという選択肢もないことを踏まえると、基本的には、本薬 15 mg BID 投与時にこれらの薬剤との併用は避けるべきと考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 1 試験及び第 III 相試験 2 試験、並びに国外で実施された第 III 相試験 3 試験の計 6 試験の成績が提出され、参考資料として、国外で実施された第 I 相試験 4 試験及び第 II 相試験 3 試験の計 7 試験の成績が提出された。主な試験成績を以下に示す（生物学的同等性並びに薬物動態及び薬力学については、「（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

（1）国外第 II 相試験

1) 外国人急性症候性近位深部静脈血栓症患者を対象とした第 II 相試験（ODIXa-DVT）（治験実施計画書番号：11223、添付資料 5.3.5.1.44、実施期間 2004 年 3 月～2005 年 10 月）

急性症候性近位 DVT 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性、並びに薬物動態学的及び薬力学的パラメータの評価を行う目的で、本薬 10、20 及び 30 mg BID、本薬 40 mg QD を 84 日間投与又はビタミン K 拮抗薬（以下、「VKA」）（ワルファリン、phenprocoumon、acenocoumarol）を 84 日間（投与 5～7 日目までエノキサパリンを併用）投与する無作為化非盲検並行群間比較試験が、ドイツ、イタリア等計 19 ヶ国の計 107 施設で実施された（目標症例数：各群 120 例、計 600 例）。なお、本薬の用量群間は盲検化された。

主な選択基準は、完全圧迫法による超音波検査（以下、「CCUS」）により客観的に急性症候性近位 DVT が確認された 18 歳以上の患者とされた。除外基準として、症候性 PE を合併してい

る患者、試験への組み入れ前6ヵ月以内に一過性脳虚血発作又は虚血性脳卒中を発症した患者等が設けられた。

無作為化された613例(10 mg BID 群 120 例、20 mg BID 群 120 例、30 mg BID 群 124 例、40 mg QD 群 123 例、エノキサパリン及びVKA 併用群 126 例、以下同順)のうち、治験薬が投与された604例(119例、117例、121例、121例、126例)が安全性解析対象集団とされた。また、85例(ベースライン時又は投与21日目のCCUSデータがない又は評価不能50例、コンプライアンス不十分12例、投与21日目のCCUSが期限内に実施されず10例等)を除いた528例(100例、98例、109例、112例、109例)がper protocol(以下、「PP」)解析対象集団として採用され、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与3週間後のCCUSによる治療効果(adjudication committeesによる評価)とされた。CCUSの所見は、血栓の解剖学的部位により1~8のスコアで重みづけされ、そのスコアのベースライン時からの4ポイント改善を「奏功」とし、投与21日目にCCUSスコアが改善していても投与21日目までに症候性DVTの再発又は拡大、症候性PEあるいはVTE関連死亡が確認された場合は「不奏功」とされた。奏功例の割合は、10 mg BID 群 53.0% (53/100 例)、20 mg BID 群 59.2% (58/98 例)、30 mg BID 群 56.9% (62/109 例)、40 mg QD 群 43.8% (49/112 例)、エノキサパリン及びVKA 併用群 45.9% (50/109 例)であった。

安全性の主要評価項目は、治験薬投与下(治験薬最終投与後2日以内)の「重大な出血事象」の発現割合とされ、「重大な出血事象」は、「死亡に至った出血」、「2 g/dL以上のヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな出血」、「2単位以上の濃厚赤血球又は全血の輸血を要する臨床的に明らかな出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、関節内出血など重要臓器への出血」、「治験薬の投与中止を要する臨床的に明らかな出血」のいずれかの出血と定義された。なお、出血事象は、adjudication committeesが分類した。治験薬投与下の「重大な出血事象」の発現割合は、10 mg BID 群 1.7% (2/119 例)、20 mg BID 群 1.7% (2/117 例)、30 mg BID 群 3.3% (4/121 例)、40 mg QD 群 1.7% (2/121 例)、エノキサパリン及びVKA 併用群 0% (0/126 例)であった。重大ではない出血事象の発現割合は、10 mg BID 群 3.4% (4/119 例)、20 mg BID 群 7.7% (9/117 例)、30 mg BID 群 9.1% (11/121 例)、40 mg QD 群 9.9% (12/121 例)、エノキサパリン及びVKA 併用群 6.3% (8/126 例)であった。

治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合は、10 mg BID 群 71% (84/119 例)、20 mg BID 群 69% (81/117 例)、30 mg BID 群 67% (81/121 例)、40 mg QD 群 68% (82/121 例)、エノキサパリン及びVKA 併用群 63% (80/126 例)であり、いずれかの群で10%以上に認められた事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加(10 mg BID 群 5%、20 mg BID 群 7%、30 mg BID 群 5%、40 mg QD 群 8%、エノキサパリン及びVKA 併用群 13%、以下同順)、血尿(4%、7%、7%、10%、7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加(3%、4%、4%、7%、11%)であった。

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、10 mg BID 群 13% (15/119 例)、20 mg BID 群 18% (21/117 例)、30 mg BID 群 12% (15/121 例)、40 mg QD 群 12% (15/121 例)、エノキサパリン及びVKA 併用群 13% (17/126 例)であった。いずれかの群で2例以上に認められた事象は、DVT(10 mg BID 群 2 例、20 mg BID 群 2 例、30 mg BID 群 3 例、40 mg QD 群 0 例、エノキサパリン及びVKA 併用群 1 例、以下同順)、水腎症(2 例、0 例、0 例、1 例、0 例)、心房細動(1 例、2 例、0 例、1 例、0 例)、PE(1 例、1 例、2 例、3 例、0 例)、胃腸出血(1

例、0例、3例、0例、0例)、ALT増加(0例、1例、0例、0例、3例)、AST増加(0例、1例、0例、0例、2例)、末梢性浮腫(0例、0例、0例、2例、0例)であった。

試験期間中の死亡は、10 mg BID 群で5例(不明、肺腺癌・PE・呼吸不全、グラフト感染疑い、敗血症性ショック・急性呼吸窮迫症候群・腎不全、播種性血管内凝固症候群による急性多臓器不全)、20 mg BID 群で4例(多臓器不全・転移性癌、転移性子宮頸部腺癌、肺炎、肺癌)、30 mg BID 群2例(癌、呼吸困難・転移性腺癌)、40 mg QD 群で2例(B型肝炎・肝不全、突然心臓死)、エノキサパリン及びVKA併用群で1例(敗血症)認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg BID 群で9例(DVT・薬効欠如、DVT、播種性血管内凝固・代謝性アシドーシス・胃腸虚血、リンパ節炎、胃腸出血・ショック、トランスアミナーゼ上昇、浮動性めまい、PE、非ホジキンリンパ腫)、20 mg BID 群で18例(DVT・薬効欠如、DVT、貧血・機能性子宮出血、心房細動・胸水・肺炎、動悸、機械的イレウス、直腸出血、過敏症、虫垂炎、急性気管支炎、ALT増加・AST増加・血中アルカリホスファターゼ増加・ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加・血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチニン増加、単関節炎、骨転移、血尿、良性前立腺肥大症・前立腺炎、鼻出血、血栓後症候群)、30 mg BID 群で9例(胃腸出血、PE、DVT各2例、心嚢液貯留、悪心・嘔吐、結腸ポリープ切除各1例)、40 mg QD 群で6例(PE2例、腸出血、末梢性浮腫、B型肝炎、不正子宮出血各1例)、エノキサパリン及びVKA併用群で1例(発熱)に認められた。

2) 外国人急性症候性近位 DVT 患者を対象とした第II相試験 (EINSTEIN-DVT) (治験実施計画書番号: 11528、添付資料 5.3.5.1.45、実施期間 2004年12月~2005年12月)

急性症候性近位 DVT 患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応関係をヘパリン及びVKAの併用を対照として検討することを目的として、本薬20、30及び40 mg QDを84日間投与又はVKA(ワルファリン、acenocoumarol、phenprocoumon、fluidione)を84日間(最低投与5日目までヘパリン(未分画ヘパリン、tinzaparin、エノキサパリン)を併用)投与する無作為化非盲検並行群間比較試験が、イスラエル、オランダ等計13カ国の計79施設で実施された(目標症例数:各群130例、計520例)。なお、本薬の用量群間は盲検化された。

主な選択基準は、急性症候性 DVT(腓腹静脈の少なくとも上側3分の1に及ぶ近位又は広範な腓腹静脈血栓症)が確認され、症候性 PEを併発していない患者とされた。

無作為化された543例(20 mg 群136例、30 mg 群134例、40 mg 群136例、ヘパリン及びVKA併用群137例、以下同順)のうち、治験薬が投与された542例(135例、134例、136例、137例)が安全性解析対象集団とされ、94例(ベースライン時又は投与84日目のCUSデータがない又は評価不能34例、CUSが治験薬投与中止後10日以内に実施されず15例、ベースライン時又は投与84日目の肺血流スキャン(以下、「PLS」)データがない又は評価不能9例、INRの不正管理9例等)を除いた449例(115例、112例、121例、101例)がPP解析対象集団として採用され、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、12週間後の症候性再発性 DVT、症候性 PE、VTE 関連死亡又はベースライン時と12週間後のCUS及びPLSで評価される「血栓像の悪化」の複合エンドポイント(Central Independent Adjudication Committeeにより評価)とされ、「改善³⁾」、「変化なし⁴⁾」、

3 CUS又はPLSにおいて改善が認められ、CUS及びPLSのいずれにおいても悪化はなくVTEイベントもない。

4 CUS又はPLSにおいて変化が認められず、CUS及びPLSのいずれにおいても悪化はなくVTEイベントもない。

「悪化⁵」で評価された。「悪化」が認められた割合は、20 mg 群 6% (7/115 例)、30 mg 群 5% (6/112 例)、40 mg 群 7% (8/121 例)、ヘパリン及び VKA 併用群 10% (10/101 例) であった。一方、「改善」した割合は、20 mg 群 77% (89/115 例)、30 mg 群 83% (93/112 例)、40 mg 群 74% (89/121 例)、ヘパリン及び VKA 併用群 68% (69/101 例) であった。

安全性の主要評価項目は、無作為割付けから 12 週間以内の臨床的に問題となる出血事象（「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）とされ、「重大な出血事象」は、「死亡に至った出血」、「2 g/dL 以上のヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな出血」、「2 単位以上の濃厚赤血球又は全血の輸血を要する臨床的に明らかな出血」、「後腹膜、頭蓋内、眼内、関節内出血など重要臓器への出血」のいずれかの出血、「重大ではないが臨床的に問題となる出血」は、「複数部位からの出血」、「5 分以上の歯肉の出血」、「肉眼的血尿（自発的な出血。医学的手技に関連する場合は 24 時間以上継続するもの）」、「直腸の出血、咯血、吐血」、「静脈穿刺後の 5 分を超える出血延長」、「100 cm²を超える皮膚の血腫、又は 5 分を超えて継続する又は反復的な鼻出血」等の出血とされた（Central Independent Adjudication Committee が分類）。「軽微な出血事象」は、「重大な出血事象」及び「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」に該当しない出血事象と定義された。無作為割付けから 12 週間以内の臨床的に問題となる出血事象の発現割合は、20 mg 群 5.9% (8/135 例)、30 mg 群 6.0% (8/134 例)、40 mg 群 2.2% (3/136 例)、ヘパリン及び VKA 併用群 8.8% (12/137 例) であった。

治験薬投与下（治験薬最終投与後 2 日以内）で発現した有害事象の発現割合は、20 mg 群 65.9% (89/135 例)、30 mg 群 67.2% (90/134 例)、40 mg 群 61.0% (83/136 例)、ヘパリン及び VKA 併用群 55.5% (76/137 例) であり、いずれかの群で 5% 以上に認められた事象は、頭痛（20 mg 群 7%、30 mg 群 9%、40 mg 群 3%、ヘパリン及び VKA 併用群 5%、以下同順）、四肢痛（6%、4%、4%、3%）、血腫（5%、1%、2%、4%）、鼻出血（4%、5%、7%、4%）、下痢（2%、5%、1%未満、4%）、末梢性浮腫（1%、5%、4%、1%未満）、悪心（1%、4%、6%、2%）であった。

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、20 mg 群 14% (19/135 例)、30 mg 群 13% (18/134 例)、40 mg 群 10% (14/136 例)、ヘパリン及び VKA 併用群 15% (21/137 例) であり、いずれかの群で 2% 以上に認められた事象は、DVT（20 mg 群 0%、30 mg 群 0%、40 mg 群 0%、ヘパリン及び VKA 併用群 2.2%）であった。なお、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、20 mg 群で貧血、胃腸出血、死亡、黄疸、術中出血、血中乳酸脱水素酵素増加、紫斑、四肢静脈血栓症、ヘモグロビン減少、30 mg 群で胃腸出血、ヘモグロビン減少、子宮出血、40 mg 群で肺水腫、ヘパリン及び VKA 併用群で外傷性血腫、ヘパリン誘発性血小板減少症、出血であった。

試験期間中の死亡例は、20 mg 群で 4 例（不明、胃癌、心筋梗塞、心肺停止）、30 mg 群で 9 例（下部消化管出血、PE、膵臓癌、不明、肺転移、膵臓癌の合併症、交通事故、結腸癌、突然死）、40 mg 群で 4 例（肺水腫、転移性子宮頸癌、腎細胞癌（腺癌）、腎不全）、ヘパリン及び VKA 併用群で 5 例（出血性脳卒中、PE・転移性膵臓腫瘍・肝転移、前立腺癌、再発性直腸出血、進行性膀胱癌）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg 群で 9 例（冠動脈疾患、心筋梗塞、胃腸出血・ヘモグロビン減少、胸痛、硬膜下血腫、胃癌、落ち着きのなさ、PE、紫斑）、30 mg 群で 8 例（心

5 CUS 又は PLS における悪化、あるいは VTE イベントが認められる。

筋梗塞、胃腸出血、ヘモグロビン減少、癌疼痛、子宮出血、PE、四肢動脈血栓症、頸静脈血栓症各1例)、40 mg 群で7例(腎不全、腎不全・貧血、腹痛・血尿、INR 増加、肺転移・移行上皮癌、脳虚血、そう痒性皮疹)、ヘパリン及びVKA 併用群で6例(DVT 2例、ヘパリン誘発性血小板減少症、薬物過敏症、PE、大動脈瘤破裂)に認められた。

(2) 国内第Ⅲ相試験

1) 急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(J-EINSTEIN-DVT 試験)(治験実施計画書番号:14568、添付資料5.3.5.1.20、実施期間2012年3月~2013年12月)

症候性 PE を伴わない急性かつ症候性 DVT 患者を対象に、本薬と未分画ヘパリン(以下、「UFH」)及びワルファリンの併用(以下、「UFH/ワルファリン」)の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内29施設で実施された(目標症例数:本薬群各24例、UFH/ワルファリン群12例、計60例)。

本薬群では、10 mg BID で3週間経口投与し、その後は15 mg QD で経口投与する群(以下、「10/15 mg 群」と15 mg BID で3週間経口投与し、その後は15 mg QD で経口投与する群(以下、「15/15 mg 群」)が設定された。治験薬投与開始21日目後までは本薬の用量に関しては盲検とされた。UFH/ワルファリン群では、無作為割付後、活性化部分トロンボプラスチン時間(以下、「APTT」)が正常対照の1.5~2.5倍となるように用量を調節しながらUFHを少なくとも5日間投与し(ワルファリンとの4~5日間の併用が勧められた)、24時間以上の間隔をおいて測定したPT-INRが2回連続で1.5以上となるまで継続することとされた。ワルファリンは無作為割付後48時間以内に投与開始し、PT-INRが1.5~2.5の範囲になるように用量を調節することとされた。治験薬の予定投与期間は、血栓リスク評価(一過性の危険因子[例:最近の手術又は外傷、活動性の制限、エストロゲン含有医薬品の使用、産褥期]、特発性VTE、永続的危険因子(活動性の悪性腫瘍、DVT 又はPEの既往、既知の血栓性素因[例:アンチトロンビンⅢ、プロテインS又はプロテインCの欠乏、血液凝固第Ⅴ因子又はプロトロンビン遺伝子変異、あるいは抗リン脂質抗体])及び出血の可能性に基づき、無作為割付け前に、治験責任(分担)医師により3、6又は12ヵ月のいずれかに決定された。

主な組入れ基準は、症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断された患者とされた。DVT 治療のために血栓除去術、下大静脈フィルター留置、又は血栓溶解剤による治療を受けている患者、試験対象として診断された DVT 治療のため、発症から無作為割付け前までの間に、48 時間を超える治療用量での抗凝固薬の投与、あるいは2回以上のワルファリンの投与を受けた又は必要な患者等は除外された。

すべての症候性 DVT 又は症候性 PE、「血栓退縮効果」及び「無症候性の血栓像の悪化」、出血事象及び心血管事象が疑われる事象並びに死亡は、盲検下で独立中央判定委員会により判定され、判定結果に基づいて解析が行われた。画像診断法は統一され、DVT 及びPEの診断については、事前トレーニング等で評価の均質性が確保された。

予定投与期間(3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月)を因子とした層別割付けがなされた。無作為化された60例(本薬10/15 mg 群23例、本薬15/15 mg 群25例、UFH/ワルファリン群12例、以下同順)全例がintention-to-treat(以下、「ITT」)解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。また、治験薬が1回以上投与された59例(22例、25例、12例)が安全性解析対象集団とされた。ITT解析対象集団のうち治験薬投与未完了例は13例(7例、5例、1例)であり、

その主な理由は、有害事象 6 例（5 例、0 例、1 例）、同意撤回 2 例（1 例、1 例、0 例）、治験薬の入手困難 2 例（0 例、2 例、0 例）であった。また、ITT 解析対象集団のうち、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後及び予定投与期間終了時（3、6 又は 12 ヶ月後）の許容期間内（±14 日）に画像検査（超音波検査（圧迫法）及びスパイラルコンピュータ断層撮影（以下、「CT」））を実施しなかった被験者を除いた 51 例（19 例、20 例、12 例）が ITT for secondary efficacy 解析対象集団とされた。

ワルファリン投与期間中に被験者の PT-INR が目標範囲内であった期間割合（以下、「TTR」）の平均値は、79.4%であった。

有効性の主要評価項目とされた、症候性 VTE（症候性 DVT 又は症候性 PE（非致命的及び致命的）の複合エンドポイント）の予定投与期間終了時までの発現割合は、表 2 のとおりであった。

有効性の副次評価項目とされた、ITT for secondary efficacy 解析対象集団の全期間での治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」、予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」、及び「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現割合は、表 2 のとおりであった。

表 2：有効性評価項目の発現割合（提出資料一部改変）

	本薬 10/15 mg 群	本薬 15/15 mg 群	UFH/ワルファリン群
症候性 VTE（症候性 DVT 又は症候性 PE（非致命的及び致命的）の複合エンドポイント）			
全被験者数 ^a	23 (100.0)	25 (100.0)	12 (100.0)
死亡 (PE)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡 (PE の可能性を否定できない)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
症候性 PE 及び DVT	0 (0)	0 (0)	0 (0)
症候性 PE	0 (0)	1 (4.0)	0 (0)
症候性 DVT	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」			
全被験者数 ^b	19 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)
スキャン未実施又は評価不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価可能な被験者数	19 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)
改善（正常化を含む）	15 (78.9)	15 (75.0)	10 (83.3)
正常化	4 (21.1)	6 (30.0)	2 (16.7)
変化なし	3 (15.8)	5 (25.0)	2 (16.7)
悪化	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の悪化	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
症候性 VTE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」			
3 週間後まで症候性 VTE の発現が認められなかった全被験者数 ^b	19 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)
スキャン未実施又は評価不能	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価可能な被験者数	19 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)
改善（正常化を含む）	19 (100.0)	18 (90.0)	11 (91.7)
正常化	10 (52.6)	10 (50.0)	4 (33.3)
変化なし	0 (0)	2 (10.0)	1 (8.3)
悪化	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無症候性の血栓像の悪化	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント			
全被験者数 ^b	19 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)
症候性 VTE の発現なし/終了時のスキャン未実施の被験者	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価可能な被験者数	19 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)
なし	19 (100.0)	20 (100.0)	12 (100.0)
あり	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n (%)、a：ITT 解析対象集団、b：ITT for secondary efficacy 解析対象集団

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとされた。治験薬投与下（無作為割付けから治験薬投与終了 2 日後まで、以下同様）で初回に発現した安全性主要評価項目の発現割合は、表 3 のとおりであった。

表 3：治験薬投与下で初回に発現した安全性主要評価項目の発現割合の部位別の内訳
(安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬 10/15 mg 群 (N=22)	本薬 15/15 mg 群 (N=25)	UFH/ワルファリン群 (N=12)
全出血事象	8 (36.4)	6 (24.0)	4 (33.3)
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象のいずれか	3 (13.6)	2 (8.0)	1 (8.3)
重大な出血事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	3 (13.6)	2 (8.0)	1 (8.3)
消化管 (上部)	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)
消化管 (下部)	1 (4.5)	1 (4.0)	0 (0)
肉眼的血尿	0 (0)	1 (4.0)	1 (8.3)
皮膚 (注射部位以外)	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)

n (%)

治験薬投与下で発現した有害事象 (以下、「TEAE」) の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 81.8% (18/22 例)、本薬 15/15 mg 群 84.0% (21/25 例)、UFH/ワルファリン群 83.3% (10/12 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、表 4 のとおりであった。

表 4：いずれかの群で 2 例以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

MedDRA (version 16.1) 器官別大分類 基本語	本薬 10/15 mg 群 (N=22)	本薬 15/15 mg 群 (N=25)	UFH/ワルファリン群 (N=12)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (4.5)	2 (8.0)	1 (8.3)
胃腸障害			
腹部不快感	2 (9.1)	1 (4.0)	0 (0)
便秘	1 (4.5)	1 (4.0)	2 (16.7)
歯肉出血	2 (9.1)	1 (4.0)	0 (0)
血便排泄	1 (4.5)	2 (8.0)	0 (0)
悪心	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	2 (9.1)	6 (24.0)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	1 (4.5)	2 (8.0)	1 (8.3)
関節腫脹	0 (0)	2 (8.0)	0 (0)
精神障害			
不眠症	0 (0)	0 (0)	3 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻出血	3 (13.6)	1 (4.0)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害			
褥瘡性潰瘍	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)
接触性皮膚炎	2 (9.1)	1 (4.0)	2 (16.7)
皮下出血	3 (13.6)	4 (16.0)	1 (8.3)
そう痒症	0 (0)	2 (8.0)	1 (8.3)

n (%)

重篤な TEAE の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 13.6% (3/22 例)、本薬 15/15 mg 群 8.0% (2/25 例)、UFH/ワルファリン群 8.3% (1/12 例) であり、本薬 10/15 mg 群でリンパ管炎・リンパ節転

移、胃癌、間質性肺疾患、本薬 15/15 mg 群で亜イレウス、食欲減退、UFH/ワルファリン群で胃腸炎が認められた。このうち、間質性肺疾患は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡は、本薬 15/15 mg 群で 1 例（肺水腫）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 22.7%（5/22 例）、本薬 15/15 mg 群 0%（0/25 例）、UFH/ワルファリン群 8.3%（1/12 例）であり、本薬 10/15 mg 群で血便排泄、肝機能検査異常、腫瘍出血、慢性腎不全、間質性肺疾患、UFH/ワルファリン群で APTT 延長・消化管間質性腫瘍が認められた。

2) 急性症候性 PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（J-EINSTEIN-PE 試験）（治験実施計画書番号：15960、添付資料 5.3.5.1.21、実施期間 2012 年 2 月～2013 年 10 月）

急性症候性 PE（症候性 DVT の有無を問わない）患者を対象に、本薬と UFH/ワルファリンの有効性及び安全性を比較検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 30 施設で実施された（目標症例数：本薬群 32 例、UFH/ワルファリン群 8 例、計 40 例）。

本薬群では、15 mg BID で 3 週間経口投与し、その後は 15 mg QD で経口投与することとされた。UFH/ワルファリン群では、無作為割付後 APTT が正常対照の 1.5～2.5 倍となるように UFH の用量を調節し、少なくとも 5 日間投与し（ワルファリンとの 4～5 日間の併用が勧められた）、24 時間以上の間隔をおいて測定した PT-INR が 2 回連続で 1.5 以上となるまで継続することとされた。ワルファリンは無作為割付後 48 時間以内に投与開始し、PT-INR が 1.5～2.5 の範囲になるように用量を調節して投与することとされた。

治験薬の予定投与期間は、血栓リスク評価（一過性の危険因子 [例：最近の手術又は外傷、活動性の制限、エストロゲン含有医薬品の使用、産褥期]、特発性 VTE、永続的危険因子（活動性の悪性腫瘍、DVT 又は PE の既往、既知の血栓性素因）及び出血の可能性に基づき、無作為割付け前に、治験責任（分担）医師により 3、6 又は 12 ヶ月のいずれかに決定された。

主な組入れ基準は、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断された患者とされた。PE 治療のために血栓除去術、下大静脈フィルター留置、又は血栓溶解剤による治療を受けている患者、試験対象として診断された PE 治療のため、発症から無作為割付け前までの間に、48 時間を超える治療用量での抗凝固薬の投与、あるいは 2 回以上のワルファリンの投与を受けた又は必要な患者等は除外された。

すべての症候性 DVT 又は症候性 PE、出血事象及び心血管事象が疑われる事象並びに死亡は、盲検下で独立中央判定委員会により判定され、判定結果に基づいて解析が行われた。

予定投与期間（3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月）を因子とした層別割付けがなされた。無作為化された 40 例（本薬群 33 例、UFH/ワルファリン群 7 例、以下同順）のうち、重大な GCP 違反例 3 例を除外した 37 例（30 例、7 例）が ITT 解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。また、治験薬が 1 回以上投与された 37 例（30 例、7 例）が安全性解析対象集団とされた。ITT 解析対象集団のうち治験薬投与未完了例は 8 例（7 例、1 例）であり、その理由は、有害事象 5 例（5 例、0 例）、同意撤回 2 例（1 例、1 例）、評価項目の発現 1 例（1 例、0 例）であった。また、ITT 解析対象集団のうち、スクリーニング時、治験薬投与開始 3 週間後、及び予定投与期間終了時（3、6 又は 12 ヶ月後）の許容期間内（±14 日）に画像検査（超音波検査（圧迫法）

及びスパイラル CT) を実施しなかった被験者を除いた 34 例 (27 例、7 例) が ITT for secondary efficacy 解析対象集団とされた。

ワルファリン投与期間中の被験者の TTR の平均値は、87.8%であった。

有効性の主要評価項目は、症候性 VTE (症候性 DVT 又は症候性 PE (非致命的及び致命的) の複合エンドポイント) とされ、予定投与期間終了時まで本薬群及び UFH/ワルファリン群のいずれにおいても認められなかった。

有効性の副次評価項目とされた、ITT for secondary efficacy 解析対象集団の全期間での治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」、予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」、及び「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイントの発現割合は、表 5 のとおりであった。

表 5：有効性副次評価項目の発現割合 (ITT for secondary efficacy 解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬群	UFH/ワルファリン群
治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」		
全被験者数	27 (100.0)	7 (100.0)
スキャン未実施又は評価不能	0 (0)	0 (0)
評価可能な被験者数	27 (100.0)	7 (100.0)
改善 (正常化を含む)	26 (96.3)	7 (100.0)
正常化	4 (14.8)	0 (0)
変化なし	0 (0)	0 (0)
悪化	1 (3.7)	0 (0)
無症候性の血栓像の悪化	1 (3.7)	0 (0)
症候性 VTE	0 (0)	0 (0)
予定投与終了時の「無症候性の血栓像の悪化」		
3 週間後まで症候性 VTE の発現が認められなかった全被験者数	27 (100.0)	7 (100.0)
スキャン未実施又は評価不能	0 (0)	0 (0)
評価可能な被験者数	27 (100.0)	7 (100.0)
改善 (正常化を含む)	27 (100.0)	6 (85.7)
正常化	15 (55.6)	1 (14.3)
変化なし	0 (0)	0 (0)
悪化	0 (0)	1 (14.3)
無症候性の血栓像の悪化	0 (0)	1 (14.3)
3 週目のスキャン以降の症候性 VTE	0 (0)	0 (0)
予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」の複合エンドポイント		
全被験者数	27 (100.0)	7 (100.0)
症候性 VTE の発現なし/終了時のスキャン未実施の被験者	0 (0)	0 (0)
評価可能な被験者数	27 (100.0)	7 (100.0)
なし	27 (100.0)	6 (85.7)
あり	0 (0)	1 (14.3)

n (%)

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとされた。治験薬投与下で初回に発現した安全性主要評価項目の発現割合は、表 6 のとおりであった。

表 6 : 治験薬投与下で初回に発現した安全性主要評価項目の発現割合の部位別の内訳
(安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬群 (N=30)	UFH/ワルファリン群 (N=7)
全出血事象	11 (36.7)	4 (57.1)
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象のいずれか	1 (3.3)	0 (0)
重大な出血事象	0 (0)	0 (0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	1 (3.3)	0 (0)
皮膚 (注射部位以外)	1 (3.3)	0 (0)

n (%)

TEAE の発現割合は、本薬群 90.0% (27/30 例)、UFH/ワルファリン群 100.0% (7/7 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、表 7 のとおりであった。

表 7 : いずれかの群で 2 例以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

MedDRA (version 16.1) 器官別大分類 基本語	本薬群 (N=30)	UFH/ワルファリン群 (N=7)
眼障害		
結膜炎	2 (6.7)	1 (14.3)
胃腸障害		
下痢	3 (10.0)	2 (28.6)
胃食道逆流性疾患	2 (6.7)	0 (0)
悪心	2 (6.7)	1 (14.3)
嘔吐	3 (10.0)	0 (0)
肝胆道系障害		
肝機能異常	2 (6.7)	0 (0)
感染症および寄生虫症		
蜂巣炎	2 (6.7)	0 (0)
膀胱炎	2 (6.7)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	2 (28.6)
鼻咽頭炎	8 (26.7)	2 (28.6)
肺炎	2 (6.7)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症		
皮下血腫	2 (6.7)	0 (0)
臨床検査		
ALT 増加	0 (0)	3 (42.9)
AST 増加	0 (0)	2 (28.6)
肝機能検査異常	2 (6.7)	0 (0)
神経系障害		
浮動性めまい	2 (6.7)	1 (14.3)
頭痛	2 (6.7)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	3 (10.0)	0 (0)
上気道の炎症	2 (6.7)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	3 (10.0)	1 (14.3)
皮下出血	4 (13.3)	4 (57.1)
そう痒症	2 (6.7)	0 (0)
発疹	2 (6.7)	0 (0)

n (%)

重篤な TEAE の発現割合は、本薬群 13.3% (4/30 例)、UFH/ワルファリン群 0% (0/7 例) であり、本薬群で発現した事象は、蜂巣炎 2 例、心不全・肺炎 1 例、下咽頭癌 1 例であった。

死亡は、本薬群 2 例 (出血性ショック、心不全) で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 16.7% (5/30 例)、UFH/ワルファリン群 0% (0/7 例) であり、本薬群で発現した事象は、肝機能異常 2 例、心不全・肺炎 1 例、末梢性浮腫 1 例、薬疹 1 例であった。

(3) 国外第Ⅲ相試験

1) 急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験 (治験実施計画書番号: 11702-DVT、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2007 年 3 月～2010 年 4 月)

症候性の PE を伴わない急性かつ症候性の DVT 患者を対象に、本薬と、エノキサパリン及び VKA (ワルファリン又は acenocoumarol) の併用 (以下、「エノキサパリン/VKA」) の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が欧米を含む計 32 カ国 253 施設で実施された (目標症例数: 各群 1465 例、計 2930 例、なお、主要有効性イベントである症候性の VTE のイベント数が 88 イベントに達する見込みを得た時点で試験を終了することとされた)。本薬は、15 mg BID で 3 週間経口投与し、その後は 20 mg QD で経口投与することとされた。エノキサパリン/VKA は、エノキサパリン 1 mg/kg BID と VKA を少なくとも投与開始日から 5 日間併用投与し、24 時間以上の間隔をおいて測定した PT-INR が 2 回連続で 2.0 以上となった後は、VKA のみ投与することとされた。VKA は PT-INR が 2.5 (2.0～3.0 の範囲) になるように用量を調節して投与することとされた。

治験薬の予定投与期間は、血栓リスク評価 (一過性の危険因子 [例: 最近の手術又は外傷、活動性の制限、エストロゲン含有医薬品の使用、産褥期]、特発性 VTE、永続的危険因子 (活動性の悪性腫瘍、DVT 又は PE の既往、既知の血栓性素因 [例: アンチトロンビンⅢ、プロテイン S 又はプロテイン C の欠乏、血液凝固第 V 因子又はプロトロンビン遺伝子突然変異、あるいは抗リン脂質抗体]) 及び出血の可能性に基づき、無作為割付け前に、治験責任 (分担) 医師により 3、6 又は 12 カ月のいずれかに決定された。

主な組入れ基準は、症候性 PE を伴わない急性症候性近位 DVT と確定診断された患者とされた。DVT 治療のために血栓除去術、下大静脈フィルター留置、又は血栓溶解剤による治療を受けている患者、無作為割付け前に、ヘパリン又はフォンダパリヌクスの治療用量での投与を 48 時間⁶を超えて受けた、又は VKA を 2 回以上投与された患者等は除外された。

すべての VTE、出血事象及び心血管事象が疑われる事象並びに死亡は、盲検下で独立中央判定委員会により判定され、判定結果に基づいて解析が行われた。

参加国及び予定投与期間 (3 カ月、6 カ月、12 カ月) を因子とした層別割付けがなされた。3459 例が組み入れられ、治験実施計画書からの逸脱 10 例を除外した 3449 例が無作為化された。無作為化された 3449 例 (本薬群 1731 例、エノキサパリン/VKA 群 1718 例、以下同順) 全例が ITT 解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。3429 例 (1724 例、1705 例) に治験薬が投与されたが、本薬群に割り付けられた被験者のうち、エノキサパリン/VKA を誤投与さ

6 試験開始後に治験実施計画書が改訂され、36 時間から 48 時間に変更された。

れた6例は安全性の評価においてエノキサパリン/VKA群に含められたため、安全性解析対象集団は3429例(1718例、1711例)とされた。ITT解析対象集団のうち治験薬投与未完了例は636例(298例、338例)であり、その主な理由は、予定した目標イベント発現数に達したことによる治験依頼者による試験終了の決定196例(102例、94例)、有害事象141例(74例、67例)、同意撤回113例(36例、77例)であった。

VKA投与期間中の被験者のTTRの平均値は、57.7%であった。

有効性の主要評価項目は、症候性VTE(症候性DVT又は症候性PE(非致命的及び致命的)の複合エンドポイント)とされた。予定投与期間終了時までの有効性主要評価項目及び各構成要素のイベント発現割合は、表8のとおりであった。また、有効性主要評価項目の累積発現率のKaplan-Meier曲線は、図1のとおりであった。予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現について、エノキサパリン/VKA群に対する本薬群のハザード比は0.680(両側95%信頼区間:0.443~1.042)であり、ハザード比の両側95%信頼区間の上限は事前に規定した非劣性マージンである2.0⁷を下回り、本薬のエノキサパリン/VKAに対する非劣性が検証された(予定投与期間(3、6又は12ヵ月)で層別し、ベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無で調整したCox比例ハザードモデル)。

表8: 有効性評価項目の発現割合 (ITT解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬群 (N=1731)	エノキサパリン/VKA群 (N=1718)
有効性主要評価項目	36 (2.1)	51 (3.0)
死亡 (PE)	1 (0.1未満)	0 (0)
死亡 (PEの可能性を否定できない)	3 (0.2)	6 (0.3)
症候性PE及びDVT	1 (0.1未満)	0 (0)
症候性PE	20 (1.2)	18 (1.0)
症候性DVT	14 (0.8)	28 (1.6)

n (%)

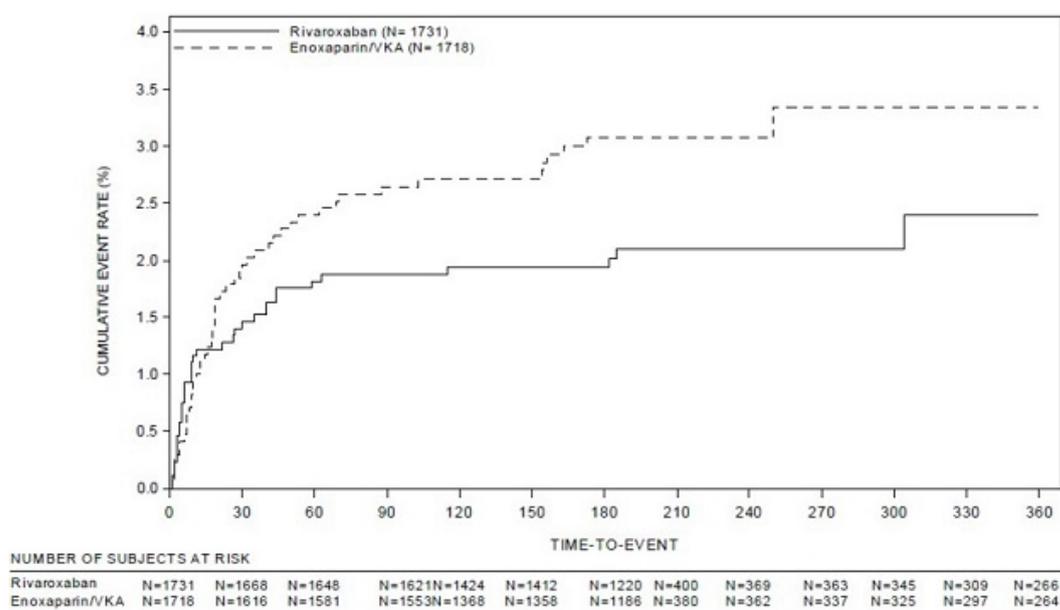


図1: Kaplan-Meier法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率 (ITT解析対象集団)

7 非劣性マージンの2.0は、急性DVT又はPE患者を対象にUFH又は低分子量ヘパリンとその後のVKAによる有効性を検討した過去の臨床試験における治療効果の66%を基に設定された。

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとされた。治験薬投与下で初回に発現した安全性主要評価項目の発現割合とその内訳は、表9のとおりであった。

表9：治験薬投与下で初回に発現した安全性主要評価項目の発現割合の内訳
(安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬群 (N=1718)	エノキサパリン/VKA 群 (N=1711)
全出血事象	412 (24.0)	379 (22.2)
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象のいずれか	139 (8.1)	138 (8.1)
重大な出血事象	13 (0.8)	19 (1.1)
致死性出血	1 (0.1 未満)	5 (0.3)
頭蓋内	0 (0)	2 (0.1)
消化管	1 (0.1 未満)	2 (0.1)
胸部	0 (0)	1 (0.1 未満)
重要な臓器の非致死性出血事象	3 (0.2)	3 (0.2)
頭蓋内	2 (0.1)	0 (0)
後腹膜	0 (0)	1 (0.1 未満)
関節内	0 (0)	1 (0.1 未満)
眼内	1 (0.1 未満)	0 (0)
硝子体	0 (0)	1 (0.1 未満)
重要な臓器以外の非致死性出血事象	9 (0.5)	11 (0.6)
皮膚 (注射部位以外)	0 (0)	2 (0.1)
泌尿生殖器	1 (0.1 未満)	3 (0.2)
子宮	4 (0.2)	0 (0)
消化管	2 (0.1)	4 (0.2)
直腸	1 (0.1 未満)	2 (0.1)
筋肉内	1 (0.1 未満)	0 (0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	126 (7.3)	119 (7.0)
手術部位	1 (0.1 未満)	2 (0.1)
皮膚 (注射部位以外)	10 (0.6)	26 (1.5)
泌尿生殖器	33 (1.9)	29 (1.7)
子宮	27 (1.6)	15 (0.9)
歯肉	0 (0)	2 (0.1)
消化管	9 (0.5)	13 (0.8)
直腸	21 (1.2)	10 (0.6)
肛門	1 (0.1 未満)	0 (0)
鼻	14 (0.8)	13 (0.8)
気管	4 (0.2)	0 (0)
咽頭	0 (0)	1 (0.1 未満)
関節内	0 (0)	1 (0.1 未満)
結膜	1 (0.1 未満)	3 (0.2)
眼内	1 (0.1 未満)	0 (0)
耳	1 (0.1 未満)	2 (0.1)
筋肉内	2 (0.1)	3 (0.2)
脚	0 (0)	1 (0.1 未満)
不確定	1 (0.1 未満)	0 (0)

n (%)

TEAE の発現割合は、本薬群 62.7% (1078/1718 例)、エノキサパリン/VKA 群 63.1% (1080/1711 例) であり、いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で 2%以上に発現した TEAE (安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

MedDRA (version 13.0) 器官別大分類 基本語	本薬群 (N=1718)	エノキサパリン/VKA 群 (N=1711)
胃腸障害		
便秘	48 (2.8)	43 (2.5)
下痢	54 (3.1)	40 (2.3)
歯肉出血	36 (2.1)	28 (1.6)
悪心	47 (2.7)	38 (2.2)
直腸出血	36 (2.1)	19 (1.1)
全身障害および投与局所様態		
胸痛	36 (2.1)	31 (1.8)
末梢性浮腫	41 (2.4)	41 (2.4)
発熱	43 (2.5)	38 (2.2)
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	38 (2.2)	38 (2.2)
鼻咽頭炎	93 (5.4)	84 (4.9)
尿路感染	37 (2.2)	32 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	53 (3.1)	68 (4.0)
臨床検査		
ALT 増加	20 (1.2)	52 (3.0)
INR 増加	1 (0.1 未満)	38 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	43 (2.5)	38 (2.2)
背部痛	50 (2.9)	31 (1.8)
四肢痛	76 (4.4)	66 (3.9)
神経系障害		
浮動性めまい	38 (2.2)	22 (1.3)
頭痛	91 (5.3)	68 (4.0)
腎および尿路障害		
血尿	39 (2.3)	41 (2.4)
生殖系および乳房障害		
月経過多	49 (2.9)	19 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	72 (4.2)	51 (3.0)
呼吸困難	33 (1.9)	37 (2.2)
鼻出血	89 (5.2)	74 (4.3)
血管障害		
血腫	37 (2.2)	59 (3.4)
高血圧	38 (2.2)	40 (2.3)

n (%)

重篤な TEAE の発現割合は、本薬群 12.0% (207/1718 例)、エノキサパリン/VKA 群 13.6% (233/1711 例) であり、いずれかの群で 0.3%以上に発現した事象は、貧血 (本薬群 0.6%、プラセボ群 0.4%、以下同順)、月経過多 (0.3%、0.1%未満)、尿路感染 (0.3%、0.2%)、肺炎 (0.2%、0.6%)、ALT 増加 (0.1%、0.4%)、血尿 (0.2%、0.4%)、肝酵素上昇 (0.1%未満、0.3%)、子宮頸部癌 (0.1%、0.3%)、虚血性脳卒中 (0.2%、0.3%) であった。

死亡は、本薬群で 41/1718 例 (2.4%)、エノキサパリン/VKA 群で 52/1711 例 (3.0%) に認められ、いずれかの群で発現割合が 0.3%以上であった死因は、悪性腫瘍 (1.6%、1.2%)、PE の可能性が否定できない原因不明の死亡 (0.2%、0.4%)、感染症 (0.2%、0.5%)、出血 (0.1%、0.3%) であり、出血 (0.1%未満、0.3%) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 4.9% (85/1718 例)、エノキサパリン/VKA 群 4.7% (81/1711 例) であり、いずれかの群で 0.2%以上に発現した事象は、貧血 (0.3%、0.1%)、胃腸出血 (0.2%、0%)、筋肉内出血 (0%、0.2%)、血尿 (0.2%、0.1%未満)、虚血性脳卒中 (0.1%、0.2%)、臍出血 (0.2%、0.1%未満)、喀血 (0.2%、0.1%未満)、血腫 (0.2%、0.1%) であった。

2) 急性症候性 PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験 (治験実施計画書番号：11702-PE、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2007 年 3 月～2011 年 12 月)

急性症候性 PE 患者を対象に、本薬とエノキサパリン/VKA の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が欧米を含む計 38 カ国 263 施設で実施された (目標症例数：各群 1465 例、計 2930 例、なお、主要有効性イベントである症候性 VTE のイベント数が 88 イベントに達する見込みを得た時点で試験を終了することとされた)。本薬は、15 mg BID で 3 週間経口投与し、その後は 20 mg QD で経口投与することとされた。エノキサパリン/VKA は、エノキサパリン 1 mg/kg BID と VKA を少なくとも投与開始日から 5 日間併用投与し、24 時間以上の間隔をおいて測定した PT-INR が 2 回連続で 2.0 以上となった後は、VKA のみ投与することとされた。VKA は、PT-INR が 2.5 (2.0～3.0 の範囲) になるように用量を調節して投与することとされた。

治験薬の予定投与期間は、血栓リスク評価 (一過性の危険因子 [例：最近の手術又は外傷、活動性の制限、エストロゲン含有医薬品の使用、産褥期]、特発性 VTE、永続的危険因子 (活動性の悪性腫瘍、DVT 又は PE の既往、既知の血栓性素因 [例：アンチトロンビンⅢ、プロテイン S 又はプロテイン C の欠乏、血液凝固第 V 因子又はプロトロンビン遺伝子突然変異、あるいは抗リン脂質抗体]) 及び出血の可能性に基づき、無作為割付け前に、治験責任 (分担) 医師により 3、6 又は 12 カ月のいずれかに決定された。

主な組入れ基準は、症候性 DVT の有無を問わない急性症候性 PE と確定診断された患者とされた。PE 治療のために、血栓除去術、下大静脈フィルター留置、又は血栓溶解剤による治療を受けている患者、無作為割付け前に、ヘパリン又はフォンダパリヌクスの治療用量での投与を 48 時間⁸を超えて受けた、又は VKA を 2 回以上投与された患者等は除外された。

すべての VTE、出血事象及び心血管事象が疑われる事象並びに死亡は、盲検下で独立中央判定委員会により判定され、判定結果に基づいて解析が行われた。

参加国及び予定投与期間 (3 カ月、6 カ月、12 カ月) を因子とした層別割付けがなされた。4843 例が組み入れられ、治験実施計画書からの逸脱 6 例、治験責任 (分担) 医師の判断 2 例、技術的な問題 2 例を除外した 4833 例が無作為化された。無作為化された 4833 例 (本薬群 2420 例、エノキサパリン/VKA 群 2413 例、以下同順) のうち、同意書に不備のあった 1 例を除外した 4832 例 (2419 例、2413 例) が ITT 解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。そのうち、治験薬が投与された 4817 例 (2412 例、2405 例) が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち治験薬投与未完了例は 878 例 (419 例、459 例) であり、その主な理由は、予定した目標イベント発現数に達したことによる治験依頼者による試験終了の決定 257 例 (125 例、132 例)、有害事象 203 例 (111 例、92 例)、同意撤回 184 例 (66 例、118 例) であった。

8 試験開始後に治験実施計画書が改訂され、36 時間から 48 時間に変更された。

VKA 投与期間中の被験者の TTR の平均値は、59.9%であった。

有効性の主要評価項目は、症候性 VTE（症候性 DVT 又は症候性 PE（非致命的及び致命的）の複合エンドポイント）とされた。予定投与期間終了時までの有効性主要評価項目及び各構成要素のイベント発現割合は、表 11 のとおりであった。また、有効性主要評価項目の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線は、図 2 のとおりであった。予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現について、エノキサパリン/VKA 群に対する本薬群のハザード比は 1.123（両側 95%信頼区間：0.749～1.684）であり、ハザード比の両側 95%信頼区間の上限は事前に規定した非劣性マージンである 2.0⁹を下回り、本薬群のエノキサパリン/VKA 群に対する非劣性が検証された（予定投与期間（3、6 又は 12 ヶ月）で層別し、ベースライン時の活動性悪性腫瘍の有無で調整した Cox 比例ハザードモデル）。

表 11：有効性評価項目の発現割合（ITT 解析対象集団）（提出資料一部改変）

評価項目 構成要素	本薬群 (N=2419)	エノキサパリン/VKA 群 (N=2413)
有効性主要評価項目	50 (2.1)	44 (1.8)
死亡 (PE)	3 (0.1)	1 (0.1 未満)
死亡 (PE の可能性を否定できない)	8 (0.3)	6 (0.2)
症候性 PE 及び DVT	0 (0)	2 (0.1 未満)
症候性 PE	23 (1.0)	20 (0.8)
症候性 DVT	18 (0.7)	17 (0.7)

n (%)

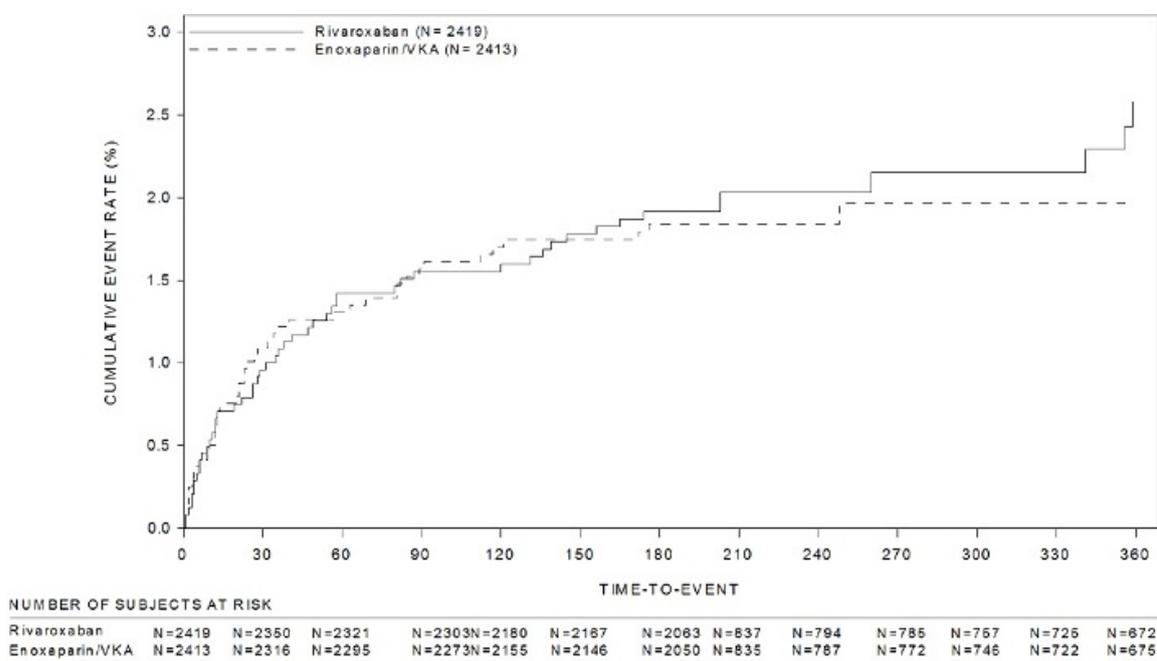


図 2：Kaplan-Meier 法による有効性主要評価項目の累積イベント発現率（ITT 解析対象集団）

9 非劣性マージンの 2.0 は、急性 DVT 又は PE 患者を対象に UFH 又は低分子量ヘパリンとその後の VKA による有効性を検討した過去の臨床試験における治療効果の 66%を基に設定された。

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとされた。治験薬投与下で初回に発現した安全性主要評価項目の発現割合とその内訳は、表 12 のとおりであった。

表 12：治験薬投与下で初回に発現した安全性主要評価項目の発現割合の内訳
(安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬群 (N=2412)	エノキサパリン/VKA 群 (N=2405)
全出血事象	757 (31.4)	774 (32.2)
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象のいずれか	249 (10.3)	274 (11.4)
重大な出血事象	21 (0.9)	47 (2.0)
致死性出血	2 (0.1 未満)	3 (0.1)
頭蓋内	2 (0.1 未満)	2 (0.1 未満)
後腹膜	0 (0)	1 (0.1 未満)
重要な臓器の非致死性出血事象	6 (0.2)	23 (1.0)
頭蓋内	1 (0.1 未満)	9 (0.4)
後腹膜	1 (0.1 未満)	5 (0.2)
眼内	2 (0.1 未満)	2 (0.1 未満)
心臓周囲	0 (0)	2 (0.1 未満)
関節内	0 (0)	3 (0.1)
肺	1 (0.1 未満)	0 (0)
腹部	1 (0.1 未満)	2 (0.1 未満)
重要な臓器以外の非致死性出血事象	13 (0.5)	20 (0.8)
手術部位	0 (0)	3 (0.1)
皮膚 (注射部位以外)	1 (0.1 未満)	2 (0.1 未満)
泌尿生殖器	1 (0.1 未満)	1 (0.1 未満)
消化管	6 (0.2)	13 (0.5)
鼻	1 (0.1 未満)	0 (0)
投与又は採血部位	0 (0)	1 (0.1 未満)
子宮	3 (0.1)	0 (0)
肺	1 (0.1 未満)	0 (0)
筋肉内	0 (0)	1 (0.1 未満)
その他規定した重大な出血	0 (0)	1 (0.1 未満)
直腸	0 (0)	1 (0.1 未満)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	228 (9.5)	227 (9.4)
手術部位	4 (0.2)	9 (0.4)
皮膚 (注射部位以外)	21 (0.9)	33 (1.4)
泌尿生殖器	48 (2.0)	55 (2.3)
消化管	37 (1.5)	12 (0.5)
歯肉	2 (0.1 未満)	0 (0)
鼻	43 (1.8)	39 (1.6)
直腸	23 (1.0)	21 (0.9)
投与又は採血部位	1 (0.1 未満)	10 (0.4)
関節内	3 (0.1)	0 (0)
気管	7 (0.3)	6 (0.2)
結膜	0 (0)	4 (0.2)
耳	0 (0)	2 (0.1 未満)
子宮	37 (1.5)	25 (1.0)
咽頭	1 (0.1 未満)	0 (0)
肺	2 (0.1 未満)	2 (0.1 未満)
筋肉内	0 (0)	7 (0.3)
脚	0 (0)	1 (0.1 未満)
胸膜	1 (0.1 未満)	1 (0.1 未満)
胸部	0 (0)	1 (0.1 未満)
甲状腺	0 (0)	1 (0.1 未満)

n (%)

TEAE の発現割合は、本薬群 80.3% (1937/2412 例)、エノキサパリン/VKA 群が 79.0% (1901/2405 例) であり、いずれかの群で 3%以上に発現した TEAE は、表 13 のとおりであった。

表 13：いずれかの群で 3%以上に発現した TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）（提出資料一部改変）

MedDRA (version 14.1) 器官別大分類 基本語	本薬群 (N=2412)	エノキサパリン/VKA 群 (N=2405)
胃腸障害		
便秘	139 (5.8)	131 (5.4)
下痢	125 (5.2)	124 (5.2)
歯肉出血	57 (2.4)	76 (3.2)
悪心	106 (4.4)	122 (5.1)
嘔吐	51 (2.1)	74 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	183 (7.6)	185 (7.7)
末梢性浮腫	87 (3.6)	94 (3.9)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	108 (4.5)	89 (3.7)
鼻咽頭炎	181 (7.5)	189 (7.9)
尿路感染	93 (3.9)	95 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	92 (3.8)	129 (5.4)
臨床検査		
ALT 増加	52 (2.2)	77 (3.2)
INR 増加	6 (0.2)	82 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	85 (3.5)	77 (3.2)
背部痛	88 (3.6)	131 (5.4)
四肢痛	154 (6.4)	154 (6.4)
神経系障害		
浮動性めまい	64 (2.7)	86 (3.6)
頭痛	193 (8.0)	174 (7.2)
精神障害		
不安	80 (3.3)	76 (3.2)
不眠症	67 (2.8)	76 (3.2)
腎および尿路障害		
血尿	72 (3.0)	72 (3.0)
生殖系および乳房障害		
月経過多	73 (3.0)	45 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	155 (6.4)	169 (7.0)
呼吸困難	161 (6.7)	136 (5.7)
鼻出血	218 (9.0)	197 (8.2)
咯血	81 (3.4)	81 (3.4)
血管障害		
血腫	57 (2.4)	92 (3.8)
高血圧	111 (4.6)	88 (3.7)

n (%)

重篤な TEAE の発現割合は、本薬群 19.5% (471/2412 例)、エノキサパリン/VKA 群 19.3% (463/2405 例) であり、いずれかの群で 0.3%以上に発現した事象は、胸痛 (0.8%、1.1%)、貧血 (0.5%、0.2%)、肺炎 (0.8%、0.8%)、虚血性脳卒中 (0.5%、0.2%)、急性心筋梗塞 (0.2%、0.4%)、心房細動 (0.3%、0.4%)、心不全 (0.3%、0.2%)、冠動脈疾患 (0.1%未満、0.3%)、

気管支炎 (0.2%、0.3%)、敗血症 (0.3%、0.1%未満)、ALT 増加 (0.2%、0.4%)、肝機能検査異常 (0.2%、0.4%)、筋肉内出血 (0.1%未満、0.4%)、前立腺癌 (0.1%、0.3%)、失神 (0.3%、0.1%)、血尿 (0.3%、0.5%)、月経過多 (0.4%、0.1%未満)、慢性閉塞性肺疾患 (0.3%、0.2%)、呼吸困難 (0.7%、0.5%)、喀血 (0.2%、0.3%)、胸水 (0.3%、0.5%)、胸膜痛 (0.2%、0.3%) であった。

死亡は、本薬群 63/2412 例 (2.6%)、エノキサパリン/VKA 群 51/2405 例 (2.1%) に認められ、いずれの群でも発現割合が 0.2%以上であった死因は、悪性腫瘍 (0.9%、1.0%)、感染症 (0.4%、0.2%)、PE の可能性が否定できない原因不明の死亡 (0.3%、0.2%)、出血 (0.2%、0.2%) であり、PE の可能性が否定できない原因不明の死亡 (0.2%、0.1%未満)、出血 (0.1%、0.2%) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 5.1% (123/2412 例)、エノキサパリン/VKA 群 4.1% (99/2405 例) であり、いずれかの群で 0.2%以上に発現した事象は、貧血 (0.2%、0.1%未満)、虚血性脳卒中 (0.2%、0%)、直腸出血 (0.2%、0.1%未満)、胸水 (0%、0.2%)、発疹 (0.2%、0.1%未満) であった。

(4) 症候性 VTE 患者を対象とした国外第Ⅲ相長期投与試験 (治験実施計画書番号：11899、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 2007 年 2 月～2009 年 9 月)

症候性 DVT 又は症候性 PE 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較検討することを目的として、本薬 20 mg 又はプラセボを QD、6 又は 12 ヶ月間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が欧米を含む計 28 ヶ国 173 施設で実施された (目標症例数：各群 650 例、計 1300 例、なお、主要有効性イベントである症候性 VTE のイベント数が 30 イベントに達した時点で試験を終了することとされた)。

無作為割付け前に、治験責任 (分担) 医師が、被験者の予定投与期間を 6 又は 12 ヶ月のいずれかに決定した。

主な組入れ基準は、11702-DVT 又は 11702-PE 試験に参加し 6 又は 12 ヶ月間の治験薬投与を受けた患者、あるいは 11702-DVT 又は 11702-PE 試験に参加せず、6～14 ヶ月間 VKA の投与を受けており、客観的所見に基づき症候性 DVT 又は症候性 PE と診断された患者とされた。

すべての VTE、出血事象及び心血管事象が疑われる事象並びに死亡は、盲検下で独立中央判定委員会により判定され、判定結果に基づいて解析が行われた。

参加国、前治療 (本薬又は VKA)¹⁰及び予定投与期間 (6 ヶ月、12 ヶ月) を因子とした層別割付けがなされた。1200 例が組み入れられ、同意撤回 2 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例を除外した 1197 例が無作為化された。無作為化された 1197 例 (本薬群 602 例、プラセボ群 595 例、以下同順) のうち、同意が不十分であった 1 例を除外した 1196 例 (602 例、594 例) が ITT 解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。そのうち、治験薬が投与された 1188 例 (598 例、590 例) が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬投与未完了例は 473 例 (232 例、241 例) であり、その主な理由は、予定した目標イベント発現数に達したことによる治験依頼者による試験終了の決定 304 例 (156 例、148 例)、有害事象 57 例 (39 例、18 例)、評価項目の発現 56 例 (6 例、50 例) であった。

10 試験 11702 において本薬を投与され、その後試験 11702 以外で 30 日以上 VKA 投与を受けた被験者は VKA の層として扱った。

予定投与期間別の無作為割付けされた被験者の内訳は、6 ヶ月が本薬群 360 例及びプラセボ群 357 例（以下同順）、12 ヶ月が 242 例及び 238 例であった。実際の服薬期間は、6 ヶ月未満が 222 例及び 217 例、6 ヶ月以上 12 ヶ月未満が 360 例及び 359 例、12 ヶ月以上が 12 例及び 11 例であった。

有効性の主要評価項目は、症候性 VTE（症候性 DVT 又は症候性 PE（非致命的及び致命的）の複合エンドポイント）とされ、盲検下で独立中央判定委員会により判定された。予定投与期間終了までの有効性主要評価項目及び各構成要素のイベント発現割合は、表 14 のとおりであった。予定投与期間終了までの有効性主要評価項目の発現について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比は 0.185（95%信頼区間：0.087~0.393）であり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ 、予定投与期間（6 又は 12 ヶ月）で層別し、前治療（本薬又は VKA）で調整した Cox 比例ハザードモデル）。

表 14：有効性評価項目の発現頻度（ITT 解析対象集団）（提出資料一部改変）

評価項目 構成要素	本薬群 (N=602)	プラセボ群 (N=594)
有効性主要評価項目	8 (1.3)	42 (7.1)
死亡 (PE)	0 (0)	1 (0.2)
死亡 (PE の可能性を否定できない)	1 (0.2)	0 (0)
症候性 PE	2 (0.3)	13 (2.2)
症候性 DVT	5 (0.8)	31 (5.2)

n (%)

安全性の主要評価項目は、「重大な出血事象」とされ、副次評価項目は、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントとされた。治験薬投与下で発現した安全性評価項目の発現割合とその内訳は、表 15 のとおりであった。

表 15：治験薬投与下で発現した安全性評価項目の内訳（安全性解析対象集団）（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=598)	プラセボ群 (N=590)
全出血事象	104 (17.4)	63 (10.7)
重大な出血事象又は重大ではないが臨床的に問題となる出血事象のいずれか	36 (6.0)	7 (1.2)
重大な出血事象	4 (0.7)	0 (0)
2 g/dL 以上のヘモグロビン減少	4 (0.7)	0 (0)
2 単位以上の輸血	2 (0.3)	0 (0)
重大ではない出血事象（臨床的に問題となる又は臨床的に問題とならない事象を含む）	101 (16.9)	63 (10.7)
重大ではないが臨床的に問題となる出血事象	32 (5.4)	7 (1.2)
手術部位	1 (0.2)	0 (0)
皮膚（注射部位以外）	4 (0.7)	2 (0.3)
泌尿生殖器	9 (1.5)	0 (0)
胃腸	1 (0.2)	0 (0)
鼻	8 (1.3)	1 (0.2)
直腸	6 (1.0)	2 (0.3)
耳	1 (0.2)	0 (0)
子宮	3 (0.5)	2 (0.3)
肛門	1 (0.2)	0 (0)
軽微な出血事象	75 (12.5)	56 (9.5)

n (%)

TEAE の発現割合は、本薬群 56.0% (335/598 例)、プラセボ群 55.1% (325/590 例) であり、いずれかの群で 2%以上に発現した TEAE の発現割合は、表 16 のとおりであった。

表 16：いずれかの投与群で 2%以上に発現した TEAE の発現割合 (安全性解析対象集団)
(提出資料一部改変)

MedDRA (version 12.0) 器官別大分類 基本語	本薬群 (N=598)	プラセボ群 (N=590)
全身障害および投与局所様態		
胸痛	16 (2.7)	15 (2.5)
末梢性浮腫	13 (2.2)	17 (2.9)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	11 (1.8)	17 (2.9)
インフルエンザ	11 (1.8)	12 (2.0)
鼻咽頭炎	31 (5.2)	30 (5.1)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	19 (3.2)	16 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	20 (3.3)	21 (3.6)
背部痛	22 (3.7)	7 (1.2)
四肢痛	29 (4.8)	35 (5.9)
神経系障害		
頭痛	18 (3.0)	15 (2.5)
腎および尿路障害		
血尿	13 (2.2)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	16 (2.7)	21 (3.6)
鼻出血	24 (4.0)	11 (1.9)

n (%)

重篤な TEAE の発現割合は、本薬群 8.7% (52/598 例)、プラセボ群 7.8% (46/590 例) であり、いずれかの群で 3 例以上に発現した事象は、不安定狭心症 (本薬群 3 例、プラセボ群 0 例、以下同順)、心房細動 (3 例、3 例)、気管支炎 (0 例、3 例)、慢性閉塞性肺疾患 (3 例、0 例) であった。

死亡は、本薬群で 1 例 (PE の可能性を否定できない原因不明の突然死)、プラセボ群で 2 例 (死因: PE、悪性腫瘍各 1 例) に認められ、プラセボ群の PE は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 6.5% (39/598 例)、プラセボ群 3.4% (20/590 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、心房細動 (本薬 3 例、プラセボ群 1 例)、以下同順)、上腹部痛 (2 例、0 例)、胃腸出血 (2 例、0 例)、ALT 増加 (2 例、0 例)、AST 増加 (2 例、1 例)、頭痛 (2 例、0 例)、血尿 (3 例、0 例)、表在性血栓性静脈炎 (0 例、2 例) であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、PE 及び DVT の治療及び再発抑制における本薬の臨床的位置付けについて、既存の治療薬との関係を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国胸部疾患学会（以下、「ACCP」）ガイドライン第9版（Kearon C et al. *Chest* 141: e419S-e494S, 2012）では、急性VTEの発症後には、速やかに抗凝固療法を開始することが重要とされ、非経口抗凝固薬とVKAの併用による初期治療と、それに続くVKA単剤による長期治療が標準的治療とされている。国外では、初期治療として非経口抗凝固薬（低分子量ヘパリン（以下、「LMWH」）、フォンダパリヌクスナトリウム（以下、「フォンダパリヌクス」）、UFH）の投与が推奨され、VKAは抗凝固作用が安定して発現するまで時間を要するため、非経口抗凝固薬による治療を初期に併用することが推奨されている。国内においては、LMWHがVTE治療に対して承認されていない等、VTEの治療について使用可能な薬剤に国内外差はあるが、非経口抗凝固薬及びワルファリンの併用による初期治療とそれに続くワルファリン単剤療法による長期治療が標準的治療となっている点では違いはない。本薬は、UFHやVKAと異なり臨床検査による血液凝固モニタリングを必要とせず、また、経口投与後速やかに吸収され投与2～4時間後に最高血中濃度に達し、血中濃度に応じた薬力学的効果も発現する。本薬の薬効発現時期及び定常状態に至るまでの時間は、LMWH及びフォンダパリヌクスと同程度であるため、本薬は、VTE発症後の急性期における治療で重要となる速やかな抗凝固状態を非経口抗凝固薬と同程度の時間で達成することが可能であり、初期の非経口抗凝固薬投与を必要としない急性VTEの治療薬として期待される。

DVT又はPE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験11702-DVT及び試験11702-PE）において、本薬の国外標準治療（エノキサパリン/VKA療法）に対する有効性の非劣性が検証され、安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）の発現割合は本薬とエノキサパリン/VKAで同程度であった。国内第Ⅲ相試験（試験14568及び試験15960）においても、本薬は、有効性主要評価項目、副次的評価項目及び安全性主要評価項目において、国内標準治療であるUFH/ワルファリン療法との間に差は認められなかった。したがって、本薬は現行の標準治療に代わり得る経口抗凝固薬であると考えられる。

また、申請者は、本申請後の平成26年9月に、VTEの治療及び再発抑制に対する経口抗凝固薬として承認されたエドキサバントシル酸塩水和物（以下、「エドキサバン」）との関係について、以下のように説明した。エドキサバンはHokusai-VTE試験（The Hokusai-VTE Investigators. *N Eng J Med* 369: 1406-1415, 2013）で検討されたように、適切な初期治療を行った後に使用可能な薬剤であると臨床的に位置付けられることになる。一方、本薬は上述の国内外第Ⅲ相試験の成績から事前の非経口抗凝固薬投与の有無によらず、発症急性期から維持期まで単剤による抗凝固療法を可能とする薬剤であるとともに、VTEの治療後、臨床的にequipoiseにある患者を対象とした継続投与試験である試験11899においてプラセボに対する優越性が示されたことから、患者のVTE再発リスク及び出血リスクに応じて、遠隔期までの長期抗凝固療法を行う選択肢を提供する薬剤であると位置付けられる。実臨床では、本薬、エドキサバン及びその他の抗血栓薬も含め、VTE治療においてそれぞれの薬剤の持つメリット、デメリットを考慮した上で使用する薬剤が選択されることになると考える。

機構は、国内外第Ⅲ相試験（試験14568、試験15960、試験11702-DVT及び試験11702-PE）において、多くの症例でUFH、フォンダパリヌクス等による前治療が行われていたことを踏まえ、非経口抗凝固薬の前治療なしに本薬のみでVTEを治療することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外第Ⅲ相試験では、無作為割付け前にUFH、LMWH

及びフォンダパリヌクスを使用した場合でも、投与時間が 48 時間以下であれば組入れ可能とした。無作為割付け前に非経口抗凝固薬による前治療が行われた被験者の割合は、試験 11702-DVT では 73.0%及び 70.6%（本薬群及び対照群、以下同順）、試験 11702-PE では 92.5%及び 92.1%、試験 14568 では 58.4%及び 58.3%、試験 15960 では 93.3%及び 85.7%であり、いずれの試験においても、大部分の被験者で使用期間は 1 日であった。国外第Ⅲ相試験において、Kaplan-Meier 法で推定した投与開始 30 日後までの累積の有効性主要評価項目イベントの発現率は、無作為割付け前の非経口抗凝固薬の使用の有無によらず、両群でともに同程度であった。国内第Ⅲ相試験においては、有効性主要評価項目イベントの発現は、試験 14568 の本薬群の 1 例（非経口抗凝固薬の使用なし）のみであった。多くの医療施設では、VTE 疑いの患者に対し、確定診断されるまでの期間には非経口抗凝固薬を使用しており、治験では無作為割付けまでの期間に非経口抗凝固薬の使用が高い割合で認められた。国内外第Ⅲ相試験において、無作為割付け前における非経口抗凝固薬投与の有無による、ベースライン時における VTE リスクに関する患者背景（原発性又は二次性 VTE の発現状況、二次性 VTE の場合のリスク因子）の明らかな差異は認められなかった。また、無作為割付け前の非経口抗凝固薬の有無によらず本薬の有効性が示されており、本薬単剤で急性 VTE の治療薬として使用できると考える。一方で、無作為化割付け前の非経口抗凝固薬使用の有無によって、安全性主要評価項目の発現割合に明らかな差は認められておらず、事前に非経口抗凝固薬を使用した後に本薬に切替えた場合でも使用が可能と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の第Ⅲ相試験は、非経口抗凝固薬による一定の前治療を規定せずに、本薬によって治療を開始できるデザインで行われた。標準治療を対照とした国内外の第Ⅲ相試験の成績から、対照薬に劣らない本薬の有効性及び許容可能な安全性が期待できると考えられることから、VTE の現行標準治療において UFH/ワルファリンの適応があると判断されている患者集団における、現行の抗凝固療法に代替治療と位置付けることは可能と考える（「(4) 本薬の有効性について」及び「(5) 本薬の安全性について」の項参照）。また、国内外第Ⅲ相試験において、無作為割付け前の非経口抗凝固薬の有無から検討した範囲では、非経口抗凝固薬を使用していた患者において明らかな出血リスクの増大はなかったと考える。一方で、国内外の第Ⅲ相試験において、結果として、本薬投与に先行して非経口抗凝固薬の使用が半数以上の症例で行われていたことが本薬の評価にどのような影響を及ぼしたのかは不明であると言わざるを得ない。これらの前治療は DVT 及び PE の確定診断前に行われる通常の治療の一環であることを踏まえれば、国内外第Ⅲ相試験を前治療が行われた患者も組み入れられる試験デザインとせざるを得なかったことは理解できるが、国内外第Ⅲ相試験では、無作為割付け前に 48 時間を超えて非経口抗凝固薬が使用された患者は組み入れられていないこと等から、実臨床において、様々な方法で本薬投与開始前に非経口抗凝固薬を使用した場合の有効性及び安全性への影響が十分に明らかにされたとは言い難いと考えられる。したがって、これらの臨床試験における前治療の実施状況等は、本薬のみによる DVT 及び PE の治療を考慮する際の臨床上の判断材料として重要であり、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

さらに、本薬は、血液凝固モニタリングにより用量調節する薬剤ではないといった現行の標準治療である UFH/ワルファリンと異なる特徴がある一方、薬効をモニタリングできる適切な指標がないこと、本薬の抗凝固作用を中和可能な薬剤も現時点では存在しないことにも留意して安全管理を行う必要がある。さらに、このような本薬の特徴と、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた症

例数と患者の背景が少なく、日本人患者における有効性及び安全性についての検討は極めて限られていることも踏まえると、本薬の投与に際しては、患者ごとに出血リスク等を評価し、リスクをベネフィットが上回ることが想定されるのかといった観点から、適用の是非を慎重に判断する必要がある。

なお、VTE 治療における、本薬と同じ FXa 阻害薬であるエドキサバンとの臨床的位置付けについては、有効性及び安全性を直接比較した臨床試験が実施されていないことから、現時点では十分に検討できないが、本薬では、初期治療としての非経口抗凝固薬投与を規定せずに行われた試験において有効性及び安全性を評価していること、最初の 3 週間は維持治療期より高用量が設定されているといった、示されたエビデンスの違いを認識し、想定されるリスクを考慮した上で、適切に各患者における薬剤選択がなされるべきである。また、本申請では、症候性 VTE 患者で経口抗凝固薬による治療が 6 ヶ月以上行われた患者を対象に国外で実施されたプラセボ対照試験（試験 11899）の成績が提出されているが、試験 11899 に相当する、プラセボ対照で既存治療の実施期間を超えて本薬を継続投与することの是非を検討した国内臨床試験は実施されていないこと、VTE に対する抗凝固療法の施行期間についての実臨床での判断の国内外差は否定できないこと等から、既存治療の実施期間を超えて本薬を投与することを推奨できる根拠はないため、現時点では、既存治療の実施期間を踏まえた投与期間の決定が望ましく、国内において、従来抗凝固療法を終了すべきと判断されていた患者を本薬の投与対象とすることが妥当とは判断できないものとする。

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

(2) 本薬の対象患者及び効能・効果について

申請者は、本薬の申請時効能・効果について、以下のように説明した。抗凝固療法は、VTE（DVT 及び PE）に対して、その再発抑制も含めた治療の根幹をなす。DVT 及び PE の治療及び再発抑制での本薬の使用に関しては国内外で第Ⅲ相試験が実施されており、症候性急性 VTE 患者を対象に、エノキサパリン/VKA を用いる国外標準治療に対する本薬の有効性及び安全性を検討した国外第Ⅲ相試験においては、本薬の標準治療に対する有効性の非劣性が検証され、安全性も良好であった。国内では、国外第Ⅲ相試験と同様の患者を対象として、UFH/ワルファリンを用いる国内標準治療に対する本薬の有効性及び安全性を検討する国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）が実施されたが、有効性主要評価項目及び副次的評価項目において本薬と UFH/ワルファリンの間に差は認められず、出血リスクも許容可能と考えられ、国内外第Ⅲ相試験で得られた成績は一貫していた。以上のように、VTE の治療及び再発抑制に対する本薬の有用性が確認されたことから、申請時効能・効果を「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制」とした。なお、PE 患者の中には血行動態が不安定な患者、緊急的に血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術といった出血リスクや侵襲性の高い治療を受ける必要がある患者も含まれるが、このような PE 発症後急性期においては、患者の症状に応じて、出血リスクや侵襲性の高い治療を速やかに施行することが可能となるよう、薬効の消失が速やかな抗凝固薬が選択されるべきである。血栓摘除術又は血栓溶解剤による治療を受けている患者は国内外第Ⅲ相試験から除外されていたため、本薬の安全性及び有効性は検討されておらず、このような患者には、本薬よりも、消失半減期が短い UFH を使用すべきと考え、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」

の項に「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制において、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺塞栓症患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、これらの患者に対するヘパリンの代替療法としての本剤の使用は推奨されない。」との注意喚起を設定した。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験のデザイン及び結果を踏まえ、本薬の効能・効果を「深部静脈血栓症及び肺塞栓症の治療及び再発抑制」とすることは概ね妥当と考える。一方で、血栓摘除術及び血栓溶解剤投与を必要とする患者集団は国内外第Ⅲ相試験から除外されていたが、当該患者集団には、国内外第Ⅲ相試験に組み入れられた集団と比較すると、肺動脈の血栓により血流が阻害され血行動態が不安定な患者等のより重篤な病態の患者集団や、血栓溶解薬を投与した患者、侵襲的処置を受けた患者等のより出血リスクが高い患者集団も含まれると考えられる。これらの患者集団における本薬の使用については、有効性及び安全性を担保あるいは推測できる試験成績がなく、有効性及び安全性は不明であることから、当該患者は本薬の投与対象とはならないものとする。

本薬の「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項における注意喚起の具体的な記載については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(3) 本薬の用法・用量について

1) 国外第Ⅲ相試験における検討用法・用量の設定根拠について

申請者は、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE における検討用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。急性症候性 DVT 患者及び急性症候性 PE 患者に対してヘパリンによる初期治療を行う場合、血栓の治療並びに続発する症候性 DVT 及び PE の発症抑制を確実に行うためには、外科手術施行患者の VTE 発症抑制に使用される用量よりも高用量が必要とされてきたと考える。そのため、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）では、股関節置換術施行患者等における VTE 発症抑制に対する国外の承認用法・用量である本薬 10 mg QD 投与よりも高用量を設定した。試験 11223 では、本薬 10 mg BID、20 mg BID、30 mg BID、40 mg QD の 3 ヶ月間投与による検討を行ったところ、有効性主要評価項目及び主な副次的評価項目に関して、本薬の用量反応関係は認められなかった。本薬投与時のトロンビン産生について検討した試験では、本薬の QD 投与が少なくとも 24 時間トロンビン産生を抑制することが認められたため（Gerotziapas G et al. *J Thromb Haemost* 5: 886-888, 2007）、試験 11528 では、本薬の検討用法・用量を 20、30 及び 40 mg QD 投与としたところ、本薬の全用量群でヘパリン/VKA 群と同様の有効性が認められた。VTE 再発抑制効果については、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）で、BID 投与が QD 投与より明らかに優れるという結果は得られなかったが、BID 投与の場合に、速やかに定常状態に達する、高いトラフ値を示す、抗凝固作用が長時間維持される、良好な血栓退縮効果が得られるといった利点が認められた。試験 11223 において、本薬 30 mg BID 投与時は、10、20 mg BID 投与時と比べて、「重大な出血事象」の発現割合が高い傾向が認められ、本薬 20、30 mg BID 投与時は、対照薬群と比べて全出血事象の発現割合が高い傾向が認められた。本薬 10 mg BID 投与については、試験 11223 の対象が DVT 患者であったことを踏まえると、PE 患者に投与したときに有効性が不足する可能性があると考えた。以上より、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の初期治療期における本薬の検討

用法・用量を 15 mg BID とした。初期治療期の期間については、一定のコンセンサスは無いものの、試験 11223 で投与開始 3 週間目に血栓退縮が認められていることから、15 mg BID 投与を 3 週間継続した後に減量する規定とした。減量後の維持治療期の用法・用量については、試験 11223 及び試験 11528 において、40 mg/日以上を除き、QD 投与群でも標準治療群と遜色ない有効性及び安全性が示唆されたため、利便性も考慮して、20 mg QD 投与が妥当と判断した。

また、腎機能障害患者における用量調節の要否については、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）で得られた血漿中本薬濃度及び薬力学的パラメータを用いた薬物動態/薬力学（以下、「PK/PD」）解析結果、並びに両試験の有効性及び安全性評価の統合解析結果より検討した。推定された PPK モデルに基づき、高齢（90 歳）、低体重（45 kg）又は腎機能障害（CL_{CR} 35 mL/min）の患者、高齢（90 歳）で低体重（45 kg）の患者、及び高齢（90 歳）で腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min）の患者に本薬 20 mg QD 投与及び 10 mg BID 投与したときの本薬の定常状態における推定曝露量の平均値は、平均的な患者（60 歳、80 kg、CL_{CR} 90 mL/min）における推定曝露量の 90%信頼区間の範囲内であった。CL_{CR} が 30 mL/min 程度の腎機能障害患者における曝露量は、腎機能正常患者（CL_{CR} 90 mL/min 程度）の 1.4 倍に増加した。試験 11223 及び試験 11528 で本薬の投与を受けた 883 例のデータを統合し、DVT 又は PE の再発・悪化及び出血の発現割合について、年齢、性別、体重、及び CL_{CR} による部分集団解析を行ったところ、「DVT 又は PE の再発・悪化」、「重大な出血事象」とも、中等度腎機能障害患者（CL_{CR} 50 mL/min 以下）における発現割合は本薬群全体や対照群における中等度腎機能障害患者と同程度であり、中等度腎機能障害患者で本薬を減量しないことは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。国外第Ⅱ相試験では、血栓塞栓イベントについて用量依存性が確認されておらず、主要評価項目とされた複合エンドポイントについても用量依存性は認められていない。また、国外第Ⅲ相試験では国外第Ⅱ相試験で検討されていない用法・用量が選択されており、投与開始 3 週間後の時点で用法・用量を変更するという方法も、複数の変更時期を比較した結果から選択された方法ではない。曝露量の増加等を理由に NVAf 患者において設定された腎機能障害患者での減量を VTE 患者では行わないことについては、曝露量に基づく検討から可能であると申請者が推測したことが主な根拠と考えられるが、特に維持治療期に関して、あえて NVAf 患者と異なり減量を規定しないことが適切であるのか不明である。これらのことから、国外第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠が頑健であるとは言い難いと考えられる。しかしながら、VTE の治療及び再発抑制に対する有効性を評価するための適切なサロゲートマーカーが確立していないこと、及び急性 VTE 患者における初期治療の重要性を考慮すると、国外第Ⅱ相試験の結果を参考に設定した国外第Ⅲ相試験の用法・用量は、本薬の検証試験の検討用量として設定し得る用法・用量の一つであると考えられる。

2) 国内第Ⅲ相試験の検討用法・用量の設定根拠について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における検討用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。急性 VTE では、発症直後の再発リスクが特に高く重点的な治療を行う必要があるが、その状況は国内外で同様であると推測され、国内第Ⅲ相試験においても国外第Ⅲ相試験と同様に、初期 3 週間は高用量での投与を行い、その後減量する用法・用量とした。

初期治療期の用量について、有効性の観点からは、国内第Ⅲ相試験開始前に実施した DVT 患者対象の試験 11702-DVT において、初期 21 日間は 15 mg BID 投与し、それ以降は 20 mg QD 投与したとき、標準治療群に対する非劣性が検証されたこと、また、試験 11223 で検討された 10、20、30 mg BID 投与 21 日後における有効性主要評価項目の結果はいずれの用量でもほぼ同程度であったことから、最低限の有効性を確保できる用量は 10 mg BID であると考えた。PE については、国外第Ⅱ相試験では検討されておらず、試験 11702-PE における独立用量確認委員会の用量確認解析（最初の 400 例で実施）¹¹で 15 mg BID については問題ないと判断されていたが、10 mg BID についてはデータがなかったため、PE の重篤性を考慮して、15 mg BID のみを検討用量とした。安全性の観点からは、NVAF 患者を対象にした国内第Ⅱ相試験（試験 12024）において、本薬 2.5～10 mg BID 投与はワルファリンと同程度の安全性を有することが示唆されたが、20 mg BID 投与では出血事象等による中止例が 11 例中 5 例発現し、当該用法・用量のステップにて治験（試験 11390）が中止されたため 20 mg BID より低用量としたこと、15 mg BID が検討された試験 11702-DVT の部分集団解析で、アジア人、高齢者、低体重、中等度腎障害等の部分集団でも特に安全性に問題はなかったことから、15 mg BID 投与は日本人においても検討可能な用量と考えた。曝露量の観点からは、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）を用いて構築した PPK モデルを基に、日本人 PE 患者及び DVT 患者を対象とした類薬フォンダパリヌクスの国内臨床試験における被験者背景データを用い、白人患者に本薬を 15 mg BID で投与した場合と日本人患者に本薬を 15 mg BID、10 mg BID で投与した場合の本薬の推定曝露量を比較したところ、白人患者に 15 mg BID を投与した場合に比べ、日本人患者での曝露量は 10 mg BID ではやや低く、15 mg BID ではやや高くなるものと推測された。以上より、投与開始初期 3 週間において、最低限の有効性及び許容可能な安全性の確保が期待できる用量は、DVT 患者で 10 mg BID、15 mg BID の 2 用量、PE 患者では 15 mg BID の 1 用量であると判断した。以上より、国内第Ⅲ相試験の中で、DVT 患者については本薬 2 用量を比較検討し、PE 患者については、本薬 1 用量のみを検討して、両試験成績も踏まえて、用量の妥当性の確認を行うこととした。

投与開始 3 週間後以降の維持治療期における用法・用量については、国外では NVAF 患者と同様の本薬 20 mg QD 投与を選択しており、これと国内の NVAF 患者に対する 15 mg QD のベネフィットとリスクのバランスは一致していることから、国内では 15 mg QD が適切であることが強く示唆された。よって、本効能に関して改めて維持治療期における用法・用量を検討する必要はないと判断した。なお、国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）を用いて構築した PPK モデルを基に、フォンダパリヌクスの PE 患者及び DVT 患者を対象とした国内臨床試験における被験者背景データを用い、白人患者に本薬を 20 mg QD で投与した場合と日本人患者に本薬を 15 mg QD で投与した場合の本薬の推定曝露量を比較したところ、日本人と白人でほぼ同程度であった。

機構は、以下のように考える。国内外で VTE 治療に期待される治療目標等は同様であると考えられること、検証的試験である国外第Ⅲ相試験で本薬の有効性及び安全性が検証されたことから、当該試験と同様に、VTE 発症直後の抗凝固療法の重要性を重視し、初期 3 週間は高

11 用量確認は、15 mg BID 3 週間の投与終了時に PLS 又はヘリカル CT による診断を行い、症候性 VTE の再発及び無症候性の悪化のいずれかの複合エンドポイントを有効性指標として、独立用量確認委員会により実施された。

用量での投与を行い、その後減量する用法・用量を国内第Ⅲ相試験において採用したことは妥当である。本邦の開発では、十分な規模で実施された国際共同試験（国外第Ⅲ相試験）に日本人が参加できなかったこと、日本人 VTE 患者を対象とした用量設定試験を実施することは実施可能性の観点から困難と考えられることを踏まえると、上述の国外第Ⅲ相試験の本薬の用法・用量及び成績、対象疾患における抗凝固療法の目的、国内外の薬物動態及び本薬の他の対象疾患における臨床成績に関する考察から、国内第Ⅲ相試験における用量を設定したことはやむを得なかったものとする。その結果設定された国内第Ⅲ相試験の用法・用量は、上記の情報等から選択し得る検討用法・用量であるとは考えるが、初期治療期の用量は、VTE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の成績を優先し、国外第Ⅲ相試験と同一用量が設定された一方で、維持治療期は、国外第Ⅲ相試験で検討された用量よりも低い用量が選択されており、一貫した設定とは言い難い。また、日本人での本薬の曝露量は提示されている非日本人での曝露量より高いことから、特に同一用量を投与する初期治療期の出血リスクが国内では国外より高まる可能性に留意する必要がある。以上より、最終的には、日本人における用法・用量の適切性については、国内第Ⅲ相試験の成績等を踏まえて改めて判断する以外に方法はないものとする。

3) 申請時用法・用量の妥当性について

申請者は、申請時用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）では、本薬を最初の 3 週間は 15 mg BID 投与し、3 週間以降は 20 mg を QD 投与した際の有効性について、エノキサパリン/VKA 療法に対する非劣性が検証され、安全性主要評価項目の発現割合についても、本薬群とエノキサパリン/VKA 群で同程度であった。投与開始 3 週間後までと投与開始 3 週間後以降のそれぞれの期間において、有効性評価項目の発現割合が本薬群で対照群に対して高まる傾向は認められなかった（「(4) 本薬の有効性について」の項参照）。安全性主要評価項目である「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合についても、用法・用量の変更前後いずれの期間においても、本薬群がエノキサパリン/VKA 群を上回ることとはなかった。以上より、国外第Ⅲ相試験の用法・用量は適切であったと考える。

国内第Ⅲ相試験でも、有効性主要評価項目及び副次的評価項目について、本薬と対照薬で同程度の結果が得られた。試験 14568 では、投与開始 3 週間後までは、本薬 10 mg BID と 15 mg BID の 2 用量が検討されたが、いずれの用量における有効性の結果も同様であり、10 mg BID に比べて 15 mg BID で安全性上より問題となる所見も認められなかった。試験 14568 で、投与開始後 21 日目までの全出血事象の発現割合は本薬群で対照群より高い値を示したが、10 mg BID 群と 15 mg BID 群との間に差はなく、「重大な出血事象」の発現はいずれの群でも認められなかった。日本人急性症候性 VTE 患者においても VTE 発症初期に十分な抗凝固強度を維持することの臨床的意義は高いと考え、投与開始 3 週間後までは、15 mg BID 投与が妥当と考えた。投与開始 3 週間後以降については、国内第Ⅲ相試験で、国外第Ⅲ相試験と類似した有効性及び安全性が示されたことから、非日本人に 20 mg QD 投与した場合と同程度の曝露量が達成される 15 mg QD 投与とすることは妥当と考える。

腎機能障害患者については、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）では、腎機能障害の程度が重度となるにつれて、安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」）の発現割合が増加する傾向がみられた。ただし、

「重大な出血事象」については、エノキサパリン/VKA 群では腎機能障害の悪化とともに発現割合が増加する傾向が認められたが、本薬群では認められなかった。また、全出血事象については、試験 11702-DVT の CL_{CR} 30 mL/min 未満の集団で高い発現割合を示したが、 CL_{CR} 30 mL/min 以上の集団では、腎機能障害の悪化とともに発現割合が増加する傾向は認められなかった。国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）では全体として、正常腎機能（ CL_{CR} 80 mL/min 以上）である患者より腎機能障害を有する患者で出血事象の発現割合が高かったが、認められた出血事象は「重大な出血事象」及び重篤な事象ではなかった。中等度腎機能障害を有する患者は本薬群のみにしか含まれなかったため、当該集団の群間比較はできないが、軽度腎機能障害を有する患者については、本薬群と対照群の間に出血事象の大きな差は認められなかった。これらの結果から、国内第Ⅲ相試験の検討用法・用量と同様に、中等度腎機能障害を有する患者でも減量を行わない用法・用量で申請することとした。

機構は、以下のように考える。まず、国外第Ⅲ相試験では、急性症候性 VTE 患者における症候性 VTE 発現について、標準治療に基づいて設定した対照群に対する本薬群の非劣性が示されており、国外第Ⅲ相試験のデザインに基づいて設定された国内第Ⅲ相試験を実施して、日本人における本薬の用法・用量の妥当性のある程度検討することは可能である。日本人における検討には限界があるものの、国内外第Ⅲ相試験の結果から、本薬で対照薬に劣らない有効性が期待でき（「(4) 本薬の有効性について」の項参照）、試験全体の安全性についても、本薬群で対照群と劣らない成績であった（「(5) 本薬の安全性について」の項参照）と判断できたことから、国内第Ⅲ相試験の用法・用量の日本人における適切性を支持する結果が得られたと評価できる。一方で、国内第Ⅲ相試験では、投与開始 3 週間後までは、国外と同量の 15 mg BID を投与していたことについては、日本人での本薬の曝露量は非日本人より高いこと、日本人では NVAf 患者の 2 倍に相当する用量であること等から、リスクベネフィットのバランスを慎重に検討する必要がある。国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）の統合解析において、投与開始後 21 日目までの安全性主要評価項目の発現割合は、本薬 10/15 mg 群で 9.1%（2/22 例）、本薬 15/15 mg 群で 1.8%（1/55 例）、UFH/ワルファリン群で 0.0%（0/19 例）、全出血事象の発現割合は、本薬 10/15 mg 群で 18.2%（4/22 例）、本薬 15/15 mg 群で 14.5%（8/55 例）、UFH/ワルファリン群で 10.5%（2/19 例）であり、投与開始後 21 日目までは本薬群で対照群よりも発現割合はやや高かったが、発現例数も加味すると大きく異なるものではないと判断した。以上より、検討された範囲では、本薬群が対照群よりも高リスクであるとの結論に至るものではなく、本剤の臨床的位置付け、対象疾患の重篤性、投与初期の治療目的、本薬の PK/PD の検討を含む国内外の臨床試験成績を踏まえると、有効性がより確実に期待できる投与開始後 3 週間の用法・用量として、10 mg BID ではなく、15 mg BID を設定することは可能と考える。ただし、日本人患者での 15 mg BID の投与経験は多くないこと等も踏まえると、初期の高用量を投与する期間は、出血リスクに十分注意する必要がある（「(5) 1) 出血について」の項参照）。

また、中等度腎機能障害患者に対し、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者と同量の本薬を投与することについては、有効性の観点から、当該規定で実施した国内外第Ⅲ相試験での用法・用量以外を設定することはできず、国内外第Ⅲ相試験において、中等度腎機能障害患者で大きな安全性の問題は示唆されていないことも踏まえると、可能と考える。一方で、国内第Ⅲ

相試験における中等度腎機能障害患者は本薬群で9例のみであり、安全性についての情報は極めて限られていること等も踏まえると、当該患者への投与を検討する際には、患者の出血リスク等も評価した上で、投与の是非を検討するとともに、安全性の確保に十分注意を払う必要がある（「(5) 2) ①CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者への投与について」の項参照）。

以上より、現時点で、申請時用法・用量は概ね妥当と考えるが、日本人での検討は極めて限られていることから、製造販売後調査においては、投与量と安全性（特に出血事象の発現状況）との関係も十分評価できるような情報を収集し、得られた情報を適宜検討し、必要に応じて適切に臨床現場に提供することが重要である。

用法・用量の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(4) 本薬の有効性について

1) 国内外第Ⅲ相試験のデザインについて

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（試験 14568、試験 15960、試験 11702-DVT、試験 11702-PE）を非盲検試験とし、Prospective Randomized Open Blind-Endpoint（以下、「PROBE」）法を採用したことに伴い、バイアスが生じる可能性を最小にするために講じた対策について、以下のように説明した。まず、無作為化は、音声自動応答システムを用いて自動的に行った。安全性及び有効性評価項目の検出には、以下の注意を払った。主要評価項目のすべてに関して、イベントの評価、分類及び判定は、盲検下で独立中央判定委員会により行った。割り付けられた投与群にかかわらず、治験責任（分担）医師と被験者との月1回以上のコンタクトの機会を確保し、VKA 投与患者の来院回数が増えることによるバイアスを排除した。また、イベントの発現が疑われた場合の診断検査を、治験実施計画書及び診断検査マニュアルに記載し、判定基準も事前に定めた。国内外第Ⅲ相試験のいずれの試験においても治験担当医師、治験コーディネーター等に診断検査マニュアルを提供し、中央判定の手順及び独立中央判定委員会へ提供すべき情報について周知した。イベント並びに有効性及び安全性の評価項目の発現を示唆する徴候や症状が発現した場合の連絡方法を、治験担当医師に対して診断検査マニュアルで情報を提供し、被験者に対しては、同意説明文書により説明した。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験で PROBE 法が採用されたことについて、二重盲検試験と比較すれば、治験担当医師等による被験者管理や有効性及び安全性の評価の際にバイアスが生じやすい状況であったことは否定できないが、対照群が静注薬（国内は凝固モニタリングによる用量調節が必要な静注薬）から経口薬へ切り替える設定であったこと等を踏まえると、やむを得なかったものとする。本薬の有効性及び安全性の評価について、バイアスの低減のために考え得る方策が講じられていたと評価できることを考慮し、これらの臨床試験成績に基づいた本薬の有効性及び安全性の一定の評価は可能であると判断した。

2) 本薬の有効性について

国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）では、有効性主要評価項目に関して、本薬群の標準治療群に対する非劣性が検証された。

申請者は、国外第Ⅲ相試験成績を本申請の有効性の説明に利用することの妥当性について、以

下のように説明した。国内外第Ⅲ相試験はいずれも、前向き多施設共同無作為化実薬対照並行群間比較とした。有効性及び安全性の主要評価項目、副次的評価項目も国内外の試験で同一とし、独立した独立中央判定委員会が、同一メンバー、同一手順で評価を行った。本薬の用量は、投与開始3週間後までは15 mg BID としたが、試験 14568 のみ 10 mg BID 群も設け、投与開始3週間後以降は、国外第Ⅲ相試験では 20 mg QD とされたが、国内第Ⅲ相試験では 15 mg QD とした。ただし、前相までに得られた情報に基づくシミュレーションより、各試験で用いた用法・用量における本薬の曝露量は国内外で同程度になるものと想定していた。日本人 VTE 患者の薬物動態については、国内第Ⅲ相試験のデータを用いた PPK 解析により定常状態時の曝露量を推定した。一方、非日本人 VTE 患者の薬物動態については、急性症候性 DVT 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）のデータを用いた PPK 解析により定常状態時の曝露量を推定した。日本人 VTE 患者に 10 mg BID 投与した際の $AUC_{(0-24)ss}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 3970 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 242 $\mu\text{g/L}$ であり、15 mg BID 投与時の幾何平均値は、それぞれ 5960 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 363 $\mu\text{g/L}$ であった。非日本人 VTE 患者に 15 mg BID 投与した際の $AUC_{(0-24)ss}$ 及び C_{max} の幾何平均値（4560 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 279 $\mu\text{g/L}$ ）と比べて、日本人 VTE 患者への 10 mg BID 投与時の曝露量の幾何平均値はやや低く、15 mg BID 投与時の曝露量はやや高かった。しかしながら、日本人 VTE 患者への 10 mg 及び 15 mg BID 投与時と、非日本人への 15 mg BID 投与時の曝露量の範囲は、概ね重複していた。また、日本人 VTE 患者に 15mg QD 投与した際の $AUC_{(0-24)ss}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、2980 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 277 $\mu\text{g/L}$ であった。非日本人 VTE 患者に 20 mg QD 投与した際の $AUC_{(0-24)ss}$ 及び C_{max} の幾何平均値（2780 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 及び 260 $\mu\text{g/L}$ ）と、日本人 VTE 患者への 15 mg QD 投与時の曝露量は、同程度であった。対照群で初期治療に使用された薬剤は、国外第Ⅲ相試験ではエノキサパリン、国内第Ⅲ相試験では UFH であったが、ACCP ガイドラインにおけるエノキサパリンの位置付けと推奨レベルは、国内における UFH 及びフォンダパリヌクスと同様である。ワルファリンの目標 PT-INR については、国内外のガイドラインに基づき、国外第Ⅲ相試験では 2.0~3.0、国内第Ⅲ相試験では 1.5~2.5 とした。以上のように、国内外の第Ⅲ相試験は、ほぼ同一の試験デザインで実施され、各地域で適切に管理された標準治療を対照に比較検討が行われており、被験者背景も類似していた。

国内第Ⅲ相試験の計画前に、急性 VTE 患者を診ていると考えられた国内施設 10 施設に対して当該試験デザインでの組入れ可能症例数を調査したところ、1 施設あたり、急性 PE 患者で平均 1~2 例、急性 DVT 患者で平均 2~3 例であった。症例数が少なくなる理由としては、VTE 発症患者数自体が少ないこと、除外基準に抵触する VTE 治療が行われる患者が多いこと等があった。このような状況を踏まえて、各試験の目標症例数は急性 PE 患者を対象とした試験 15960 では 40 例（本薬群 32 例、UFH/ワルファリン群 8 例）、DVT 患者を対象とした試験 14568 では 60 例（本薬群各 24 例、UFH/ワルファリン群 12 例）とした。国内第Ⅲ相試験では、実施可能性から組入れ可能な症例数が限られ、有効性主要評価項目である「症候性 VTE」のイベント数は各試験で 1~2 例程度と想定されたことから、有効性評価のための情報量を増やすことは重要と考え、第 21 日目の「血栓退縮効果」及び予定する治験薬投与終了時（投与後 3、6 又は 12 ヶ月目）の「無症候性の血栓像の悪化」を有効性副次評価項目とすることとした。副次評価項目である血栓像の評価も含めて、標準治療との比較を行い、国内外の臨床試験で同様の傾向が認められた場合には、国外第Ⅲ相試験を利用して、日本人での本薬の有効性は説明可能であると考えた。国内第Ⅲ相試験での「血栓退縮効果」を評価することにより、初期治療期における治療効果を評価するとともに

に、国外第Ⅱ相試験（試験 11223）における治験薬投与開始 21 日後の「血栓退縮効果」の成績と比較し、国内外での有効性の成績の一貫性を評価することも可能となると考えた。なお、VTE 患者での画像診断に基づく血栓退縮については、メタアナリシスや臨床試験において臨床アウトカムとの関連が検討されており、両指標が相関することが示されているため、妥当な指標と考えた（Russell D. Hull et al. *Am J Med* 118:456-464, 2005; Gómez-Outes A et al. *J Thromb Haemost* 2:1581-1587, 2004; Prandoni P et al. *Ann Intern Med* 137:955-960, 2002）。

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）では、有効性主要評価項目である「症候性 VTE」の発現は、試験 14568 の本薬 15/15 mg 群の 1 例のみに認められた。「血栓退縮効果」で「改善」を示した被験者の割合は、国内第Ⅲ相試験の統合解析の ITT for secondary efficacy 解析対象集団では、本薬 10/15 mg 群で 78.9%（15/19 例）、本薬 15/15 mg 群で 87.2%（41/47 例）及び UFH/ワルファリン群で 89.5%（17/19 例）であった。治験薬予定投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」で「悪化」を示した被験者は、試験 15960 の UFH/ワルファリン群に認められた 1 例のみであり、治験薬予定投与期間中の「症候性 VTE」又は「無症候性の血栓像の悪化」のいずれかが認められた被験者は、UFH/ワルファリン群の 1 例のみであった。国外第Ⅱ相試験（試験 11223）及び国外第Ⅲ相試験（試験 11702-PE の被験者のうち用量確認解析の対象症例）のいずれにおいても、治験薬投与開始 3 週間後における本薬の血栓退縮効果は標準治療と比較して遜色なかった。治験薬予定投与期間終了時の「無症候性の血栓像の悪化」で「悪化」と評価された被験者は少なく、本薬と標準治療との間で大きな違いは認められなかった。国外第Ⅱ相試験（試験 11223 及び試験 11528）でも、CUS による脚部及び PLS による肺における血栓像の変化において、本薬は対照薬と同程度の血栓退縮効果を示しており、また、試験 11702-PE の用量確認解析で PLS 又は CT で確認された血栓退縮について、本薬の良好な改善効果が示されていることから、国内第Ⅲ相試験成績はそれらの所見と一致していた。

以上のように、国内外第Ⅲ相試験における有効性の成績について本薬群と対照群との関係は、国内外で同様であったことから、国外第Ⅲ相試験で示された標準治療に対する本薬の有効性を国内承認申請に際して日本人に外挿することは可能と考えた。

機構は、日本人における本薬の有効性について、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験では実施可能性から有効性の検証に十分な症例数が設定されておらず、日本人における本薬の有効性が国内における標準治療と比較して劣らないことは統計学的には検証されていない。しかしながら、国外第Ⅲ相試験では、VTE 再発抑制効果について、国外の標準治療に対する本薬の非劣性が示されていること、国内第Ⅲ相試験では有効性主要評価項目について比較検討できる症例数設定が実施可能性から困難であったことを踏まえ、日本人における有効性評価について必ずしも十分とはいえないが、本疾患領域の特徴や治療目的も踏まえて、有効性副次評価項目である血栓像の評価や、国外第Ⅲ相試験の利用により、本薬の本邦での有効性を評価することはやむを得ないと判断した。国内第Ⅲ相試験での対照群と本薬群の有効性の関係については、有効性副次評価項目とされた血栓退縮の評価においては本薬群で対照群と同程度の改善は示されていることを含めて評価された範囲では、概ね国外第Ⅲ相試験での成績と齟齬のない成績であると判断できる。国外第Ⅲ相試験の対照群は国内第Ⅲ相試験と異なるが臨床的位置付けが同様の標準治療であると考えられるとの説明も踏まえると、国外第Ⅲ相試験の成績を日本人における本薬の有効性の説明において参照することは可能と判断でき、国外と同様に、日本人においても本薬の有効性が標準治

療に劣らないことが期待できるものと判断した。

また、機構は、国内外第Ⅲ相試験において、本薬は、急性 VTE 患者の発症早期から、非経口抗凝固薬/ワルファリン療法に相当する位置付けで投与されるデザインであったことから、投与時期別の有効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。有効性主要評価項目の発現割合が、試験 11702-DVT で、投与開始 3 週間後までは、本薬群 1.2% (21/1731 例)、対照群 1.7% (29/1718 例)、投与開始 3 週間後以降は、本薬群 0.9% (15/1679 例)、対照群 1.3% (22/1631 例)、試験 11702-PE で、投与開始 3 週間後までは、本薬群 0.7% (18/2419 例)、対照群 0.9% (21/2413 例)、投与開始 3 週間後以降は、本薬群 1.4% (32/2359 例)、対照群 1.0% (23/2330 例) であった。いずれの試験でも投与開始 3 週間後までの両群の累積イベント発現率 95%信頼区間は重なっており、3 週間後以降の 2 群間の累積イベント発現率のハザード比の 95%信頼区間は 1.0 を含んでいた。試験 11702-DVT で投与早期の本薬群のイベント発現割合が対照群と比較して高い値であることについては、以下のように考える。ITT 解析対象集団における、投与開始 7 日後、14 日後、21 日後の有効性主要評価項目の Kaplan-Meier 推定による累積イベント発現率は、本薬群でそれぞれ、0.93% (95%信頼区間：0.48～1.38)、1.22% (95%信頼区間：0.70～1.74) 及び 1.22% (95%信頼区間：0.70～1.74)、エノキサパリン/VKA 群でそれぞれ 0.65% (95%信頼区間：0.27～1.03)、1.12% (95%信頼区間：0.62～1.62) 及び 1.72% (95%信頼区間：1.10～2.35) であり、有効性主要評価項目の累積イベント発現率は投与開始 7 日後及び 14 日後において、本薬群でエノキサパリン/VKA 群に比べ高かった。投与開始 7 日後、14 日後、21 日後のイベント発現件数は、本薬群で 16、5 及び 0 件、エノキサパリン/VKA 群で 11、8 及び 10 件であり、本薬群での発現件数がエノキサパリン/VKA 群に比べ低かった。投与開始 7 日後のイベント件数の差により、投与初期の累積イベント発現率はエノキサパリン/VKA 群と比較して本薬群で高い値を示したと考えられた。投与 7 日後の両投与群の有効性主要評価項目の累積発現率の差は 0.28% であったが、両投与群の差の 95%信頼区間は -0.31～0.87 で 0 を含んでいた。さらに、症候性 VTE 患者に対して、有効性が不足するような不適切な抗凝固療法を行った場合の影響は、投与初期よりもむしろ数ヵ月後の VTE 再発に関係すると考える (Brandjes DP et al. *N Engl J Med* 327:1485-1489, 1992)。本薬群の Kaplan-Meier 法による累積イベント発現率が示すとおり、初期治療後の期間においてもイベントの発現状況は安定しており、本薬群の有効性について標準治療より劣る可能性を示唆するものではないと考える。

機構は、以下のように考える。試験 11702-DVT で認められた結果の説明としては、初期治療の影響は数ヵ月後に現れるとの申請者の主張は根拠に乏しいと考えるが、投与開始 3 週間後の時点では本薬群の発現割合は対照群よりも低い値となっていること、投与開始 7 日後、14 日後の時点の本薬群と対照群の差は大きくないこと、試験 11702-PE 試験でも同様の傾向が認められたわけではないことを踏まえると、投与初期の有効性が欠如しているとは考えにくい。国外第Ⅲ相試験での用量変更前後において、有効性イベントの発現割合は、本薬群で対照群に劣る結果ではなく、評価期間全体を通して、本薬の有効性が期待できると判断することができるものとする。

以上より、これまでに得られている臨床試験成績等からは、DVT 及び PE 患者での治療及び再

発抑制における本薬の有効性は、日本人でも期待できるものとする。ただし、国内第Ⅲ相試験における検討は、極めて限られた症例数で行われたことから、製造販売後調査等において、適切な有効性に関する項目を設定して結果を確認する必要がある。

(5) 本薬の安全性について

1) 出血について

申請者は、国内外第Ⅲ相試験の成績から、本薬の出血リスクについて、以下のように説明した。国内外第Ⅲ相試験において、安全性主要評価項目とした、「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイントの発現割合は、国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）の統合解析において、本薬群（9.4%（388/4130 例））とエノキサパリン/VKA 群（10.0%（412/4116 例））で同程度であった。全出血事象の発現割合は、本薬群（28.3%）とエノキサパリン/VKA 群（28.0%）で同程度であった。統合解析の結果は、個々の試験の結果と概ね一貫していた。本薬の1日用量は、最初の21日間（30 mg）ではその後の期間よりも高用量であったため、試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE の統合解析において時期別に出血事象の解析を行った。投与開始後21日目までの安全性主要評価項目の発現割合は、本薬群 4.2%（175/4130 例）、エノキサパリン/VKA 群 3.9%（160/4116 例）であった。投与開始後21日目までの「重大な出血事象」の発現割合は、エノキサパリン/VKA 群（0.8%（32/4116 例））に比べ本薬群（0.4%（15/4130 例））で低かった。投与開始後22日目から治験薬投与終了後2日目までの安全性主要評価項目の発現割合は、本薬群 5.6%（213/3823 例）、エノキサパリン/VKA 群 6.6%（252/3790 例）であった。投与開始後22日目から治験薬投与終了後2日目までの「重大な出血事象」の発現割合は、本薬群 0.5%（19/3823 例）、エノキサパリン/VKA 群 0.9%（34/3790 例）であった。

国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）の統合解析における安全性主要評価項目の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 13.6%（3/22 例）、本薬 15/15 mg 群 5.5%（3/55 例）、UFH/ワルファリン群 5.3%（1/19 例）であった。全出血事象の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 36.4%（8/22 例）、本薬 15/15 mg 群 30.9%（17/55 例）、UFH/ワルファリン群 42.1%（8/19 例）であった。統合解析の結果は個々の試験の結果と概ね一貫しており、投与群間で差は認められなかった。また、投与開始後21日目までの「重大な出血事象」の発現は、いずれの群でも認められなかった。投与開始後21日目までの「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 9.1%（2/22 例）、本薬 15/15 mg 群 1.8%（1/55 例）、UFH/ワルファリン群 0.0%（0/19 例）であった。投与開始後21日目までの全出血事象の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 18.2%（4/22 例）、本薬 15/15 mg 群 14.5%（8/55 例）、UFH/ワルファリン群 10.5%（2/19 例）であった。投与開始後21日目以降では、「重大な出血事象」の発現は、いずれの群でも認められず、「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 4.5%（1/22 例）、本薬 15/15 mg 群 5.5%（3/55 例）、UFH/ワルファリン群 5.3%（1/19 例）であった。投与開始後21日目以降では、全出血事象の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 18.2%（4/22 例）、本薬 15/15 mg 群 27.3%（15/55 例）、UFH/ワルファリン群 31.6%（6/19 例）であった。

出血の好発因子については、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験（試験 14568、試験 15960、試験 11702-DVT、試験 11702-PE 及び試験 11899）について、年齢、性別、体重、腎機能、ベースライン時の併用薬使用（有無）及び活動性悪性腫瘍（有無）に基づき被験者を層別して解

析し、「重大な出血事象」又は「重大でないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント、「重大な出血事象」及び全出血事象の発現状況を投与開始3週間前後に分けて検討した結果、75歳超の高齢患者、体重50kg未満の低体重患者、腎障害を有する患者、強力なCYP3A4阻害薬、NSAIDs、アセチルサリチル酸とクロピドグレル硫酸塩又はチクロピジン塩酸塩を含む抗血小板薬、P糖たん白（P-gp）阻害薬、ステロイド薬あるいはスタチン系薬物をベースラインで服用していた患者、及び活動性悪性腫瘍を合併する患者において出血事象の発現割合が高い傾向が認められた。しかしながら、同様の傾向は対照群（プラセボ対照試験の試験11899を除く）でも認められ、本薬群の各部分集団における発現割合は、全体集団と比べて特段高い値ではなかった。以上、患者背景別の出血リスクについて検討した結果は、本薬群及び対照群ともに、全体集団における結果と大きく異なるものではなく、本薬の1日用量が高かった投与開始3週間後までの期間に高い出血リスクを示した部分集団も認められなかったことから、添付文書の「慎重投与」、「相互作用」等における出血リスクに関する注意喚起の内容について、現行の添付文書からの変更は不要と考える。また、ステロイド薬、スタチン系薬物との併用については、交絡因子（高齢、腎機能の低下及びアスピリンの併用）の影響が考えられ、これらは既に注意喚起されていることから、現行の添付文書からの変更は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験において、本薬群の出血事象の発現状況は、それぞれの対照群と比較して出血リスクが高いことを示唆していないと判断でき、本薬のVTE患者における本薬投与期間全体での出血リスクは臨床的に許容可能であると考え。一方で、本薬はVTE急性期から経口抗凝固薬での治療を行うというコンセプトから、発症後の3週間は本薬15mg BIDという高用量を投与する用法・用量であることに着目する必要がある。国内第Ⅲ相試験は極めて限られた症例数での検討であったこと、出血関連事象の明確な発現傾向の有無は判断できないが、投与開始後21日目までの全出血事象の発現割合は本薬群で高い傾向であったこと（本薬15/15mg群14.5%、UFH/ワルファリン群10.5%）、安全性主要評価項目はUFH/ワルファリン群では認められず、本薬15/15mg群では1例認められていることも踏まえると、初期の高用量を投与する期間に関しては、出血事象に特に注意すべきであることを注意喚起する必要があると考える。また、活動性悪性腫瘍を有する患者において、有さない患者と比較し出血事象の発現割合が高い傾向が認められたことについては、対照群と同様の傾向であり、本薬特有のリスクではないとは考えるが、VTEの好発因子として悪性腫瘍が知られていることも考慮すると、出血リスクが高い患者として注意喚起を行うことが適切と考える。なお、腎機能障害患者、高齢者、低体重患者、NSAIDs、アセチルサリチル酸とクロピドグレル硫酸塩又はチクロピジン塩酸塩を含む抗血小板薬との併用時における安全性等については後述する（「2）腎機能障害患者に対する投与について」、「3）低体重患者への投与について」、「4）高齢者への投与について」、「5）抗血小板薬との併用について」及び「6）NSAIDsとの併用について」の項参照）。

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

特に注目される出血部位については、以下の検討を行った。

① 頭蓋内出血について

申請者は、本薬による頭蓋内出血のリスクについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）においては、頭蓋内出血は認められなかった。試験 11702-DVT での発現割合は、本薬群 0.1% (2/1718 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 0.2% (3/1711 例)、試験 11702-PE では、0.2% (4/2412 例) 及び 0.5% (13/2405 例) であった。試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE で脳出血を発現した症例の多くは、高齢、高血圧等の既知の脳出血リスク因子を有しており、また、本薬群での頭蓋内出血の発現割合はエノキサパリン/VKA 群に比べ低かった。さらに、頭蓋内出血を含めた出血リスクは、本薬の使用に際して最も注意すべきリスクとして、添付文書（案）の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項で注意喚起を行っている。以上のように、DVT 及び PE 患者における頭蓋内出血の発現割合は、国内外の臨床試験において特に高くなかったことから、頭蓋内出血に関する注意喚起を行う上で、添付文書（案）におけるこれらの記載は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。頭蓋内出血は、臨床的に重大な事象であり、抗凝固薬である本薬の投与中は十分な注意が必要である。国内外第Ⅲ相試験の本薬群における頭蓋内出血の発現割合は、対照群を上回るものではないことから、本薬投与による頭蓋内出血の発現リスクは VTE 患者における抗凝固療法でのリスクとして臨床的に許容可能であり、また、現時点では既承認効能・効果と同様に、添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項で注意喚起することは妥当と考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験は頭蓋内出血の発現リスクを十分に評価できるほどの症例数設定ではなかったことや、実臨床では、臨床試験で対象とされなかった多様な背景を有する患者にも本薬が投与されることを考慮し、製造販売後調査において、頭蓋内出血の発現状況について十分情報収集する必要があると考える。

② 消化管出血について

申請者は、本薬による消化管出血リスクについて、以下のように説明した。試験 14568 では、上部消化管出血の発現割合は、本薬 10/15 mg 群 4.5% (1/22 例)、本薬 15/15 mg 群 0% (0/25 例) 及び UFH/ワルファリン群 0% (0/12 例)、下部消化管出血の発現割合は、それぞれ、4.5% (1/22 例)、8.0% (2/25 例) 及び 0% (0/12 例) であった。試験 15960 では、上部消化管出血の発現割合は、本薬群 3.3% (1/30 例) 及び UFH/ワルファリン群 14.3% (1/7 例)、下部消化管出血の発現割合は、それぞれ、6.7% (2/30 例) 及び 0% (0/12 例) であった。認められた消化管出血は、いずれも非重篤であった。

国外第Ⅲ相試験では、国内第Ⅲ相試験と出血事象の分類方法が異なっていたため、出血性有害事象として報告された有害事象名（MedDRA PT 用語）を用いて、口唇及び歯肉、咽頭部から腸を「上部消化管」、大腸から肛門を「下部消化管」として検討した。試験 11702-DVT では、消化管出血の発現割合は本薬群 6.52% (112/1718 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 4.68% (80/1711 例) であり、このうち、上部消化管出血の発現割合は 3.26% (56/1718 例) 及び 2.75% (47/1711 例)、下部消化管出血の発現割合は 3.32% (57/1718 例) 及び 2.10% (36/1711 例) であった。重篤な上部消化管出血の発現割合は本薬群 0.35% (6/1718 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 0.41% (7/1711 例) であり、重篤な下部消化管出血の発現割合は 0.23% (4/1718 例) 及び 0.41% (7/1711 例) であった。試験 11702-PE では、消化管出血の発現割合は本薬群 8.83%

(213/2412 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 7.94% (191/2405 例) であり、このうち、上部消化管出血の発現割合は 4.44% (107/2412 例) 及び 4.78% (115/2405 例)、下部消化管出血の発現割合は、4.73% (114/2412 例) 及び 3.41% (82/2405 例) であった。重篤な上部消化管出血の発現割合は本薬群 0.70% (17/2412 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 0.79% (19/2405 例) であり、重篤な下部消化管出血の発現割合は 0.41% (10/2412 例) 及び 0.46% (11/2405 例) であった。

上部消化管出血及び下部消化管出血については、本薬群における発現割合は UFH/ワルファリン群又はエノキサパリン/VKA 群より高い傾向が認められたが、その差は小さく、また非重篤な事象の発現割合の差に起因するもので、重篤な出血は全体的に少なく（国内第Ⅲ相試験では発現なし）、本薬群で高い傾向も認められなかった。また、消化管出血が好発する背景について、本薬特有の傾向も認められなかった。現行の添付文書において消化管出血に関連する注意喚起を行っており、同様の注意喚起を引き続き行うことが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験では対照群と比較して本薬群で消化管出血がやや多く発現したが、著しい差ではなかった。VTE 患者において、消化管出血の重篤度や出血部位について本薬に特徴的な傾向は見い出されておらず、VTE 患者に対する本薬の消化管出血リスクについても、既承認効能・効果と同様に、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」等で注意喚起するとの申請者の方針は現時点では妥当と考える。国内第Ⅲ相試験は消化管出血の発現リスクを十分に評価できるほどの症例数設定ではなかったことや、実臨床では、臨床試験では対象とされなかった多様な背景を有する患者にも本薬が投与されることを考慮し、製造販売後調査において、消化管出血の発現状況について十分情報収集する必要があると考える。

③ 月経過多について

機構は、国外第Ⅲ相試験において対照群と比較して本薬群で月経過多の発現割合が高かったことを踏まえて、その原因及び注意喚起の適切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。国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）に組み入れられた女性被験者の最少年齢は 55 歳で、全員閉経後であり、月経過多は認められなかった。国外第Ⅲ相試験のうち試験 11702-DVT では、治験薬投与下で発現した月経過多の発現割合は、本薬群 2.9% (49/1718 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 1.1% (19/1711 例)、試験 11702-PE では、3.0% (73/2412 例) 及び 1.9% (45/2405 例) であり、いずれの試験においても、対照群に比べて本薬群で発現割合が高かった。重篤な TEAE として報告された月経過多の発現割合は、試験 11702-DVT では本薬群 0.3% (5/1718 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 0.1%未満 (1/1711 例)、試験 11702-PE では、0.4% (9/2412 例) 及び 0.1%未満 (2/2405 例) であった。治験薬の投与が中止された有害事象として報告された月経過多の発現割合は、試験 11702-DVT では本薬群 0.1% (2/1718 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 0.0% (0/1711 例)、試験 11702-PE では、0.1% (3/2412 例) 及び 0.1%未満 (2/2405 例) であった。月経過多は本薬群で多く発現したが、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った月経過多は両群とも少数であった。国外第Ⅲ相試験において、対照群に比較して本薬群の月経過多の発現割合が高かった理由は不明であるが、月経過多の発現は経口抗凝固薬投与における有害事象として既知の事象であり、国外第Ⅲ相試

験において重篤な有害事象として報告された月経過多の発現割合に、両群で大きな差は認められなかったこと等から、本薬投与のベネフィットを踏まえると、許容されるリスクであると考ええる。今回の効能追加に伴い、既承認効能・効果よりも若年者への投与の機会が増加する可能性があることも踏まえ、添付文書（案）の「その他の副作用」の項に月経過多を国外第Ⅲ相試験での55歳未満の女性における発現割合とともに記載し、閉経前の女性に特異的な出血として注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。国外第Ⅲ相試験では、本薬群と対照群で同程度の出血リスクであることが示されているにもかかわらず、生理的な現象である月経での出血過多については本薬群で多く認められた原因は不明である。しかしながら、国外第Ⅲ相試験における本薬群の月経過多の発現割合は対照群に比べて著しく大きくはないこと、重篤と判定された事象は少なかったこと等を踏まえると、現時点では、申請者の添付文書での注意喚起の方針は妥当と判断した。

2) 腎機能障害患者に対する投与について

①CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者への投与について

国内第Ⅲ相試験における腎機能別の出血事象発現状況は、表17のとおりであった。

表17：国内第Ⅲ相試験における腎機能別の出血性有害事象の発現状況（提出資料一部改変）

CL _{CR} (mL/min)	安全性主要評価項目			全出血事象		
	30 ≤ CL _{CR} < 50	50 ≤ CL _{CR} < 80	80 ≤ CL _{CR}	30 ≤ CL _{CR} < 50	50 ≤ CL _{CR} < 80	80 ≤ CL _{CR}
試験 14568						
本薬 10/15 mg 群	-	12.5 (1/8)	14.3 (2/14)	-	50.0 (4/8)	28.6 (4/14)
本薬 15/15 mg 群	20.0 (1/5)	9.1 (1/11)	0.0 (0/9)	20.0 (1/5)	36.4 (4/11)	11.1 (1/9)
UFH/ワルファリン群	-	14.3 (1/7)	0.0 (0/5)	-	42.9 (3/7)	20.0 (1/5)
試験 15960						
本薬群	0.0 (0/4)	6.3 (1/16)	0.0 (0/10)	50.0 (2/4)	43.8 (7/16)	20.0 (2/10)
UFH/ワルファリン群	-	0.0 (0/4)	0.0 (0/3)	-	50.0 (2/4)	66.7 (2/3)

% (n/N)

申請者は、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min以上50 mL/min未満）患者における安全性について、以下のように説明した。試験11702-DVT及び試験11702-PEの統合解析で、安全性主要評価項目は、腎機能正常（CL_{CR} 80 mL/min以上）、軽度腎障害（CL_{CR} 50 mL/min以上80 mL/min未満）、中等度腎障害（CL_{CR} 30 mL/min以上50 mL/min未満）及び重度腎障害（CL_{CR} 30 mL/min未満）の各部分集団で、本薬群では、それぞれ8.7%（239/2763例）、10.7%（110/1030例）、11.6%（37/320例）及び22.2%（2/9例）（以下同順）、エノキサパリン/VKA群では、8.8%（245/2786例）、12.3%（123/1002例）、13.9%（43/310例）及び9.1%（1/11例）であり、両群とも腎機能障害が重度であるほど発現割合が上昇する傾向が認められた。「重大な出血事象」の発現割合は、本薬群では、0.8%、1.4%、0.9%及び0%であり、腎機能障害が重度であるほど発現割合が高くなる明らかな傾向は認められなかったが、エノキサパリン/VKA群では、1.0%、3.0%、3.9%及び9.1%であり、腎機能障害が重度であるほど高かった。有効性主要評価項目の発現割合は、

腎機能正常、軽度腎障害、中等度腎障害及び重度腎障害の各部分集団で、本薬群では、それぞれ1.8%、2.4%、3.4%及び0%、エノキサパリン/VKA群では、1.9%、3.1%、3.2%及び9.1%であり、腎機能障害が重度であるほど高い傾向であった。国外第Ⅲ相試験では、腎機能障害の悪化に伴い、再発性VTEの発現割合及び出血事象の発現割合が共に増加する傾向が、本薬群及び標準治療群のいずれにおいても認められ、この傾向は国内第Ⅲ相試験でも認められた。本薬群のCL_{CR} 50 mL/min未満の患者では本薬の減量により本薬による出血リスクを低減できる可能性はあるものの、減量により抗血栓効果が減弱し、より臨床的に重要性の高い再発性VTEの増加も懸念されることから、腎機能に応じて、症例毎に治療上の有益性と危険性（出血リスク）を評価した上で投与の適否を慎重に判断することとし、その上で、50 mL/min未満の患者に対しても、CL_{CR} 50 mL/min以上の患者と同じ用量で本薬を投与することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。腎機能に応じた減量規定を設けずに実施した国内外第Ⅲ相試験の成績では、中等度腎機能障害患者において本薬投与時の出血リスクは高まることが示されている。しかしながら、同様の傾向は対照群でも認められており、対照群を上回るリスクを示唆する結果ではないことから、得られている国内外臨床試験の結果からは、VTE 発症後の中等度腎機能障害患者に対して腎機能正常及び軽度腎機能障害の患者と同じ用量を投与することは可能と判断できる。一方で、国内第Ⅲ相試験において本薬を投与された中等度腎機能障害患者は9例のみであり、日本人の中等度腎機能障害を有する患者については十分には検討できておらず、非日本人と比べて日本人では曝露量が高いことも考慮すると、出血リスクについては特に注意すべきであると考え。そのため、症例毎に治療上の有益性と危険性（出血リスク）を評価した上で投与の是非を慎重に判断する必要があると考える。また、日本人中等度腎機能障害患者での安全性は十分に検討できているとは言えないため、製造販売後調査において、投与症例の腎機能や中等度腎機能障害患者での安全性の情報を十分収集し、適宜検討した上で、リスク管理に反映していく必要がある。

②CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者への投与について

機構は、CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者について、添付文書（案）において「投与しないことが望ましい」としながらも、禁忌としなかった理由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。VTE 患者を対象とした臨床試験では、スクリーニング時点のCL_{CR}が30 mL/min 未満の患者を除外した。国外第Ⅲ相試験に組み入れられた、ベースライン時のCL_{CR}が15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の被験者は、試験 11702-DVT では本薬群6例（0.3%）及びエノキサパリン/VKA群9例（0.5%）、試験 11702-PE では4例（0.2%）及び2例（0.1%未満）であった。これらの被験者での有効性主要評価項目は、本薬群では認められず、エノキサパリン/VKA群でのみ1例（9.1%）の発現が認められた。安全性主要評価項目（「重大な出血事象」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血事象」の複合エンドポイント）の発現割合は、本薬群22.2%（2/9例）、エノキサパリン/VKA群9.1%（1/11例）であり、「重大な出血事象」は本薬群では認められず、エノキサパリン/VKA群で発現した1例（9.1%）であった。本薬は、国外臨床薬理試験の成績から、10 mg 経口投与時において、投与量の約46%が肝臓にて代謝されることが確認されており、腎機能が大きく低下した患者においても、一定のクリアランスは確保されると考える。実際に、非日本人被験者を対象とした腎機能が薬物動

態に及ぼす影響を検討した試験では、重度腎障害 (CL_{CR} 15~29 mL/min) コホートの AUC は、中等度腎障害 (CL_{CR} 30~49 mL/min) コホートと比べ 1.1 倍高くなる程度であった。DVT 又は PE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験の成績から、 CL_{CR} 30~49 mL/min の患者に対しても CL_{CR} 50 mL/min 以上の患者と同じ用量を投与することは妥当と判断しており、 CL_{CR} 15~29 mL/min の重度腎障害に対しても減量を行うことなく本薬を投与可能と考える。また、 CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者は禁忌に設定済みである。腎機能障害は出血のリスク因子であると同時に血栓塞栓のリスク因子でもあり、 CL_{CR} 15~29 mL/min の患者においても本薬の医療ニーズは高い。既承認薬であるフォンダパリヌクスは「重度の腎障害 (CL_{CR} 30 mL/min 未満) のある患者」は禁忌に設定されており、ワルファリンでも「重篤な肝障害・腎障害のある患者」が禁忌に設定されていることも踏まえると、腎機能障害を有する DVT 又は PE 発症後の患者が、本薬のように代謝・排泄における腎排泄の寄与度が相対的に低い薬剤による治療を受けられる機会を残すべきと考える。このため、 CL_{CR} 15~29 mL/min の患者を一律に禁忌に設定せず、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、まず「投与しないことが望ましい」旨を示した上で、本薬投与が必要な患者に対する治療の機会を残すことが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本申請の用法・用量である 15 mg BID、また、腎機能によらず 15 mg を投与するとの用法・用量は、既承認の効能・効果も含め、本邦で本薬に初めて医療現場に提供される用法・用量でもあり、国内外第Ⅲ相試験の成績から有効性及び安全性を推測できる必要があるが、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の患者は、国内外第Ⅲ相試験では除外されており、これらの試験成績から当該患者における本薬のリスクベネフィットを判断することはできない。 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の VTE 患者でも抗凝固薬のニーズがあるとはいえ、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の患者に投与した場合の有効性及び安全性は不明であることに加えて、国内第Ⅲ相試験における CL_{CR} 30~49 mL/min の患者での検討も極めて限られた範囲でしか行われていないこと、腎機能低下に伴って出血等のリスクは増大する可能性があるが、VTE 患者では腎機能を考慮した減量が設定されていないことも踏まえると、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の VTE 患者が本薬投与により得られるベネフィットと負うリスクのバランスを類推することも困難である。以上より、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者は、本効能においては、禁忌とせざるを得ないものとする。

3) 低体重患者への投与について

申請者は、体重別の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）の統合解析では、安全性主要評価項目の発現割合は、体重 50 kg 以下の被験者において、本薬 10/15 mg 群で 33.3% (1/3 例)、本薬 15/15 mg 群で 0.0% (0/10 例)、UFH/ワルファリン群で 0.0% (0/3 例) であり、50~70 kg の被験者において、それぞれ、18.2% (2/11 例)、9.7% (3/31 例) 及び 8.3% (1/12 例)、70~90 kg の被験者において、0.0% (0/7 例)、0.0% (0/10 例) 及び 0.0% (0/3 例)、90 kg 超の被験者において、0.0% (0/1 例)、0.0% (0/4 例) 及び 0.0% (0/1 例) であった。全出血事象の発現割合は、体重 50 kg 以下の被験者において、本薬 10/15 mg 群で 66.7% (2/3 例)、本薬 15/15 mg 群で 0.0% (0/10 例)、UFH/ワルファリン群で 66.7% (2/3 例)、50~70 kg の被験者において、それぞれ、36.4% (4/11 例)、45.2% (14/31 例) 及び 33.3% (4/12 例)、70~90 kg の被験者において、14.3% (1/7 例)、20.0% (2/10

例) 及び 33.3% (1/3 例)、並びに 90 kg 超の被験者において、100.0% (1/1 例)、25.0% (1/4 例) 及び 100.0% (1/1 例) であった。また、国内外第Ⅲ相試験の体重毎の部分集団解析において、安全性主要評価項目に該当する事象の発現状況は、本薬群と対照群で概ね一致していた。50 kg 未満の被験者において、対照群と比較して本薬群でリスクが上回ることはなく、VTE に関する国内外臨床試験成績からは、既承認効能・効果である NVAF 患者に関する臨床試験成績と異なる新たな知見は示唆されないことから、今回、現行の添付文書からの注意喚起の変更は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験においては、低体重患者における明らかな出血リスクの増加は認められていないが、体重が軽いほど分布容積が小さくなり本薬の曝露量が増加すること、低体重の VTE 患者への投与経験が限られていることや、NVAF 患者を対象とした臨床試験においては低体重であることが本薬による出血リスクの増加に繋がる可能性が示唆されていたことから、低体重の患者を慎重投与としている既承認効能・効果での注意喚起を継続することは妥当と考える。日本人の低体重患者への投与経験は極めて限られており、製造販売後調査では、低体重患者における安全性の情報収集が必要と考える。

4) 高齢者への投与について

申請者は、高齢者への投与について、以下のように説明した。国外第Ⅲ相試験 (試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE) の統合解析において、安全性主要評価項目の発現割合は、65 歳未満の被験者では本薬群で 8.4% 及びエノキサパリン/VKA 群で 8.3%、65~75 歳の被験者では 10.5% 及び 12.0%、75 歳超の被験者では 11.8% 及び 13.9% であった。国内第Ⅲ相試験 (試験 14568 及び試験 15960) の統合解析においては、安全性主要評価項目の発現割合は、65 歳未満の被験者では本薬 10/15 mg 群 0.0% (0/10 例)、本薬 15/15 mg 群 0.0% (0/15 例) 及び UFH/ワルファリン群 0.0% (0/7 例)、65~75 歳の被験者では 30.0% (3/10 例)、9.1% (2/22 例) 及び 16.7% (1/6 例)、75 歳超の被験者では 0.0% (0/2 例)、5.6% (1/18 例) 及び 0.0% (0/6 例) であった。国内外いずれの試験結果においても、年齢の高い集団で、エノキサパリン/VKA 群と比較して本薬群で出血リスクが高いということはなかった。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験では、高齢者において、本薬群で対照群を上回る出血リスクは示唆されていないが、若年患者と比較して高齢患者で本薬による出血リスクが高い傾向はこれらの試験でも認められており、加齢による一般的な生理機能の変化も考慮して、高齢者への投与時には安全性上の注意を払う必要があると考えられることから、既承認効能・効果と同様に高齢者を慎重投与とすることは妥当と判断した。製造販売後調査においては、高齢者における安全性の情報収集が必要と考える。

5) 抗血小板薬との併用について

機構は、本薬と抗血小板薬との併用時の出血リスク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。国内第Ⅲ相試験のうち試験 14568 において、抗血小板薬がベースライン時点で併用されていた被験者は、本薬 15/15 mg 群 3 例、UFH/ワルファリン群 1 例であった。これらの被験者で安全性主要評価項目の発現は認められず、全出血事象の発現

割合は、本薬 15/15 mg 群の投与開始 3 週間後まででは 33.3% (1/3 例)、投与開始 3 週間後以降で 0.0% (0/2 例)、UFH/ワルファリン群の投与開始 3 週間後まででは 100.0% (1/1 例)であった。試験 15960 において、抗血小板薬がベースライン時点で併用されていた被験者は、本薬群 2 例であり、安全性主要評価項目の発現割合は、本薬群の投与開始 3 週間後まででは 0.0% (0/2 例)、投与開始 3 週間後以降で 50.0% (1/2 例)であった。全出血事象の発現割合は、本薬群の投与開始 3 週間後まででは 50.0% (1/2 例)、投与開始 3 週間後以降で 0.0% (0/1 例)であった。安全性主要評価項目及び全出血事象の発現割合は、抗血小板薬がベースライン時点で併用されていた被験者において、非併用患者と比較して高かったが、少数例であったため十分な検討は困難であった。国外第Ⅲ相試験のうち試験 11702-DVT において、抗血小板薬がベースライン時点で併用されていた被験者での安全性主要評価項目の発現割合は、本薬群の投与開始 3 週間後まででは 3.8% (5/131 例)、投与開始 3 週間後以降では 9.2% (11/120 例)であり、エノキサパリン/VKA 群の投与開始 3 週間後まででは 6.4% (9/140 例)、投与開始 3 週間後以降では 7.6% (9/119 例)であった。全出血事象の発現割合は、本薬群の投与開始 3 週間後まででは 16.8% (22/131 例)、投与開始 3 週間後以降では 17.3% (18/104 例)であり、エノキサパリン/VKA 群の投与開始 3 週間後まででは 16.4% (23/140 例)、投与開始 3 週間後以降では 15.2% (16/105 例)であった。試験 11702-PE において、抗血小板薬がベースライン時点で併用されていた被験者での安全性主要評価項目の発現割合は、本薬群の投与開始 3 週間後まででは 9.5% (26/273 例)、投与開始 3 週間後以降では 8.1% (19/236 例)であり、エノキサパリン/VKA 群の投与開始 3 週間後まででは 6.8% (18/264 例)、投与開始 3 週間後以降では 10.8% (25/231 例)であった。全出血事象の発現割合は、本薬群の投与開始 3 週間後まででは 19.4% (53/273 例)、投与開始 3 週間後以降では 24.3% (51/210 例)であり、エノキサパリン/VKA 群の投与開始 3 週間後まででは 22.3% (59/264 例)、投与開始 3 週間後以降では 20.9% (40/191 例)であった。国外第Ⅲ相試験においても、抗血小板薬がベースライン時点で併用されていた被験者での安全性主要評価項目及び全出血事象の発現割合は、抗血小板薬非併用患者での発現割合と比べ高い傾向が認められたが、本薬群における発現割合の増加の程度はエノキサパリン/VKA 群に比べ大きくなかった。以上より、抗血小板薬と抗凝固薬の併用により出血リスクが増加する傾向は認められたが、標準治療に比べ出血リスクの増加の程度は大きくなく、本薬による VTE の治療及び再発抑制、並びに抗血小板薬投与の理由である虚血性心疾患及び虚血性脳血管障害等のリスク低減のベネフィットに照らして、抗血小板薬との併用による出血リスクの増加は臨床的に許容可能と考える。抗血小板薬との併用については、既に添付文書に注意喚起が記載されており、現在の注意喚起は妥当である。

本薬及び抗血小板薬 2 剤の併用時の出血リスクについては、国内第Ⅲ相試験（試験 14568 及び試験 15960）及び国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）のいずれにおいても、本薬群で抗血小板薬がベースライン時点において 2 剤併用されていた被験者で「重大な出血事象」の発現は認められなかった。国外第Ⅲ相試験（試験 11702-DVT 及び試験 11702-PE）において、本薬群で抗血小板薬 2 剤との併用により出血リスクが増加する傾向がみられたが、増加の程度は対照群のほうが顕著であった。本薬による VTE の治療及び再発抑制、並びに抗血小板薬 2 剤投与の理由である虚血性心疾患及び脳血管障害等のリスク低減のベネフィットに照らして、抗血小板薬との併用による出血リスクの増加は臨床的に許容可能なものであり、さらなる注意喚起の追加は不要と考える。

機構は、以下のように考える。VTE 患者を対象とした国内外の臨床試験では、抗血小板薬との併用時に、対照群と比較して本薬群で特に出血リスクが高いとの結果は認められていないことから、患者の病態、合併症により併用が必要と判断される場合には、本薬と抗血小板薬を併用することは可能であり、現時点では、既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことは妥当と考える。一方で、抗血小板薬併用時には、非併用時と比較すると出血リスクが高いことは確かであり、特に、抗血小板薬を2剤併用する場合は、更にそのリスクが増加することが想定されること、そのため、本薬と抗血小板薬2剤との併用についてはさらに慎重に検討し、リスクとベネフィットを評価して併用の可否を判断する必要があることを注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験において抗血小板薬を併用した症例は限られていたことから、製造販売後調査において、抗血小板薬併用時の安全性の情報収集は重要であり、特に抗血小板薬2剤との併用例が認められた場合は該当症例に関する情報収集を行い、新たな知見が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供を行う必要がある。

6) NSAIDs との併用について

国内第Ⅲ相試験のうち試験 14568 における安全性主要評価項目の発現割合は、NSAIDs 併用ありで、本薬 10/15 mg 群 0.0% (0/6 例)、本薬 15/15 mg 群 0.0% (0/6 例) 及び UFH/ワルファリン群 50.0% (1/2 例) (以下同順)、併用なしで、18.8% (3/16 例)、10.5% (2/19 例) 及び 0.0% (0/10 例)、全出血事象の発現割合は、NSAIDs 併用ありで、16.7% (1/6 例)、0.0% (0/6 例) 及び 100.0% (2/2 例)、併用なしで、43.8% (7/16 例)、31.6% (6/19 例) 及び 20.0% (2/10 例) であった。試験 15960 における安全性主要評価項目の発現割合は、NSAIDs 併用ありで、本薬群 20.0% (1/5 例) 及び UFH/ワルファリン群 0.0% (0/2 例) (以下同順)、併用なしで、0.0% (0/25 例) 及び 0.0% (0/5 例)、全出血事象の発現割合は、NSAIDs 併用ありで、60.0% (3/5 例) 及び 50.0% (1/2 例)、併用なしで、32.0% (8/25 例) 及び 60.0% (3/5 例) であった。

国外第Ⅲ相試験のうち、試験 11702-DVT における安全性主要評価項目の発現割合は、NSAIDs 併用ありで、本薬群 12.8% (18/141 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 13.6% (21/154 例) (以下同順)、併用なしで、7.7% (121/1577 例) 及び 7.5% (117/1557 例)、全出血事象の発現割合は、NSAIDs 併用ありで、30.5% (43/141 例) 及び 30.5% (47/154 例)、併用なしで、23.4% (369/1577 例) 及び 21.3% (332/1557 例) であった。試験 11702-PE における安全性主要評価項目の発現割合は、NSAIDs 併用ありで、本薬群 17.5% (42/240 例) 及びエノキサパリン/VKA 群 14.8% (34/230 例) (以下同順)、併用なしで、9.5% (207/2172 例) 及び 11.0% (240/2175 例)、全出血事象の発現割合は、併用ありで、40.4% (97/240 例) 及び 36.5% (84/230 例)、併用なしで、30.4% (660/2172 例) 及び 31.7% (690/2175 例) であった。

申請者は、本薬と NSAIDs との併用時の出血リスクについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験では、ベースライン時点で NSAIDs が併用されていた被験者は少数であり、「重大な出血事象」はいずれの投与群でも認められず、全出血事象の発現割合には各投与群間で大きな差は認められなかった。国外第Ⅲ相試験では、NSAIDs 併用ありの部分集団での安全性主要評価項目、「重大な出血事象」及び全出血事象の発現割合は、併用なしの部分集団よりも高かったが、エノキサパリン/VKA 群と比較して高い傾向は示唆されなかった。これらの結果より、本薬による VTE の治療及び再発抑制のベネフィットに照らして、NSAIDs との併用による出

血リスクの増加は臨床的に許容可能なものとする。NSAIDs との併用については、既に添付文書（案）において、「併用注意」の項に「これら薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。」と記載しており、現在の注意喚起は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験において、本薬と NSAIDs の併用時の出血リスクは、対照群と比較して本薬群で特に高くなるとの傾向は認められていないが、本薬と NSAIDs の併用によって出血リスクが高くなる結果ではあること、国内外第Ⅲ相試験では、NSAIDs の併用は避けるべきとの併用規定が設けられており、これらの試験で認められた NSAIDs 併用時の出血リスクは実臨床より過小評価されている可能性が否定できないことから、添付文書において、本薬と NSAIDs との併用時には出血リスクが増大するおそれがあること、本薬との併用については、治療上のリスクとベネフィットを考慮して併用の可否を慎重に判断する必要があることを注意喚起する必要がある。また、製造販売後調査において、NSAIDs 併用時の安全性について情報収集する必要がある。

7) 肝機能障害について

申請者は、本薬による肝機能障害について、以下のように説明した。試験 14568 における肝機能障害の発現割合は、本薬 10/15 mg 群の投与開始 3 週間後以降で 9.5% (2/21 例)、本薬 15/15 mg 群の投与開始 3 週間後以降で 8.3% (2/24 例) で、UFH/ワルファリン群では認められなかった。試験 15960 における肝機能障害の発現割合は、本薬群では、投与開始 3 週間後までで 6.7% (2/30 例)、投与開始 3 週間後以降で 11.1% (3/27 例) で、UFH/ワルファリン群では、それぞれ、28.6% (2/7 例) 及び 20.0% (1/5 例) であった。試験 11702-DVT における肝機能障害の発現割合は、本薬群では、投与開始 3 週間後までで 1.7% (30/1718 例)、投与開始 3 週間後以降で 2.3% (38/1637 例) (以下同順) で、UFH/ワルファリン群では、5.9% (101/1711 例) 及び 3.4% (52/1535 例) であり、試験 11702-PE では、本薬群で 3.9% (93/2412 例) 及び 4.0% (90/2230 例)、UFH/ワルファリン群で 8.9% (215/2405 例) 及び 3.4% (71/2104 例) であった。対照群で肝機能障害が報告されなかった試験 14568 を除き、投与開始 3 週間後まで及び投与開始 3 週間後以降のいずれの治療期においても、本薬群で対照群と比べて肝臓関連有害事象の発現割合の上昇は認められず、本薬投与による肝機能障害の発現リスクは、標準治療を上回ることはないとする。既に、現在の添付文書において、「重大な副作用」の項で注意喚起を記載しており、さらなる注意喚起は不要と考える。

機構は、VTE 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において、本薬群における肝機能障害が対照群と比較して高率に発現するといった一貫した傾向等は認められていないことから、既承認効能・効果の添付文書における注意喚起に特に変更は加えないとの申請者の方針は妥当と考える。

8) 間質性肺疾患について

申請者は、本薬による間質性肺疾患について、以下のように説明した。間質性肺疾患のうち薬剤性の肺障害の発症機序は、本薬によるものを含め多くは不明であるが、主に細胞障害性薬

剤によるⅡ型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞あるいは血管内皮細胞に対する直接毒性、及び免疫系細胞の活性化の二つの機序が考えられている。また、薬剤性の肺障害の発症は、遺伝性素因、年齢、肺における先行病態、併用薬剤との相互作用等の多様な因子に影響される。VTE 患者の年齢分布はNVAF 患者より若い傾向にあること等から VTE 患者がNVAF 患者より間質性肺疾患のリスクが特段高い背景を有するとはいえないと考える。実際、これまでに国内外で実施された第Ⅲ相試験において、治験期間中に間質性肺疾患として報告された事象は、NVAF 患者では、本薬群 0.37% (29/7750 例)、対照群 0.28% (22/7764 例)、VTE 患者では、本薬群 0.29% (12/4207 例)、対照群 0.17% (7/4135 例) であり、VTE 患者を対象とした試験において、NVAF 患者を対象とした試験より間質性肺疾患の発現割合が高い傾向は認められなかった。以上より、本薬を VTE 患者に使用する場合に、NVAF 患者への投与時を上回る間質性肺疾患リスクが生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が示した、国内外第Ⅲ相試験における間質性肺疾患の発現割合の検討の結果では、VTE 患者においても本薬群では対照群よりも高値を示しており、VTE 患者においても、NVAF 患者と同様に、本薬投与時には十分な注意が必要である。現時点では、VTE 患者において、NVAF 患者よりも間質性肺疾患に関するリスクが高まることを示唆する試験成績等はないことから、現行の注意喚起に加えて間質性肺疾患の発現に関連する注意喚起を追加する必要はないと考えるが、製造販売後調査において、間質性肺疾患の発現状況について情報収集する必要がある。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。未知の副作用、医薬品の使用実態下における副作用の発現状況を確認し、問題点、疑問点等を把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する目的で、DVT 患者及び PE 患者（予定症例数 1000 例）を対象に、特定使用成績調査を行う予定である。標準観察期間は 1 年間とし、本薬を継続投与する場合は可能な限り 3 年間の追跡調査を実施する。なお、重点調査項目として出血を評価する予定である。

また、予定症例数を 1000 例とした根拠については、以下のように説明した。厚生労働省研究グループのデータ（第 61 回日本心臓病学会学術集会抄録集 p.389 O-534, 2013）によると、国内で PE を有する患者は VTE 患者の少なくとも 40%と報告されている。国内第Ⅲ相試験では「重大な出血事象」は認められなかったが、国外第Ⅲ相試験（11702-DVT 試験及び 11702-PE 試験）の統合データでは 1.0%、試験 11899 では 0.7%の発現割合で本薬群に「重大な出血事象」が認められており、およそ 0.7~1.0%の発現割合で「重大な出血事象」が発現する可能性も考えられる。以上より、DVT 及び PE 合わせて 1000 例の被験者から情報を収集することで、95%以上の検出率で、少なくとも 1 件の「重大な出血事象」の発現を確認できると考える。なお、PE で 400 例、DVT で 600 例の被験者を登録することを目標としているが、それぞれ、0.75 及び 0.5%の事象を少なくとも 1 件確認することが可能な症例数であると見込んでいる。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床開発における日本人 VTE 患者での検討は、有効性の検証に必要な症例数と比較すると非常に少数であり、安全性に関しても上述のように本薬で注

意すべき点の検討を十分にできる症例数設定とは言い難かったことから、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る。製造販売後調査等においては、使用実態下での出血関連有害事象全体の発現状況に加えて、事象の内訳や重症度、投与量及びリスクとなる背景因子（高齢、低体重、抗血小板薬との併用、NSAIDs との併用等）との関係を検討できる情報を収集するとともに、適宜、安全対策を適切に行う必要がある。既承認用法・用量では日本人での用量は非日本人より低く設定されていたが、VTE では、最初の 3 週間は国外と同じ 15 mg BID という用量が投与されることから、特に当該期間の安全性については、十分注意して情報収集する必要がある。また、投与期間を通して、既承認時の効能・効果とは異なり、腎機能障害者における減量を行わない用法・用量が設けられていることから、腎機能障害者における安全性について情報収集して検討することは必須である。また、以上の検討に必要な症例数を確保するべきと考える。また、使用実態下での有効性関連イベントの発現状況についても検討できるよう適切に情報を収集する必要がある。

製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

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

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.20、5.3.5.1.21）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 一部の被験者が除外基準（ワルファリンあるいは未分画ヘパリンの国内添付文書に記載されている、その他の禁忌を有するもの）に抵触していた
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（不要な PK/PD 検討用の採血の実施）

治験依頼者

- ・ 一部の被験者が除外基準に抵触していた件に関し、モニタリングで適切に把握していなかった
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（不要な PK/PD 検討用の採血の実施）に関するモニタリングの不備及びモニタリング報告書の記載不備

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の DVT 及び PE の治療及び再発抑制に関する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると、VTE 患者における安全性も許容可能と考える。これまで VTE 患者

における抗凝固療法に標準的に用いられてきたワルファリンに比べ、薬効の発現が早い、他の薬剤や食物との相互作用が少ない、投与初期に非経口抗凝固薬との併用が必須ではない等の特徴も考慮すると、本剤による出血リスクに対しては十分注意する必要があるものの、既承認薬に加え、VTE患者に対する抗凝固療法の選択肢の一つとして本薬には意義があると考えます。本薬は、個々の患者において患者背景を踏まえて適用の是非を十分に検討した上で、適切なリスク管理下で投与を行う必要があるため、本薬投与中の安全性を高めるための具体的な注意喚起の内容及び情報提供については、専門協議での議論も踏まえ、引き続き検討したい。また、特に、投与初期の有効性、投与初期の高用量投与時の安全性、中等度腎機能障害者における安全性等については、承認後の適切な情報収集が必要であると考えます。

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ます。

審査報告 (2)

平成 27 年 2 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名] イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg
[一 般 名] リバーロキサバン
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 28 日

II. 審査内容

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

1. 臨床的位置付けについて

深部静脈血栓症（以下、「DVT」）及び肺血栓塞栓症（以下、「PE」）の治療及び再発抑制について、現行の標準治療（非経口抗凝固薬/ワルファリン併用療法）が選択される集団において、リバーロキサバン（以下、「本薬」）は現行の標準治療の代替と位置付けることは妥当とした機構の判断、本薬には薬効をモニタリングできる適切な指標がないこと等を踏まえ、患者ごとに出血リスク等を考慮し、本薬適用の可否を慎重に判断する必要があるとした機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、初期の非経口抗凝固薬の投与を必須としない本薬は臨床的意義が大きい、一方で、出血ハイリスクの患者では、特に出血リスクに注意し、慎重に投与する必要があるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。また、結果的に、本薬投与に先行して半数以上の被験者で非経口抗凝固薬が使用されていた国内外第Ⅲ相試験での前治療の規定及び実施状況等について、添付文書の「臨床成績」の項で情報提供する必要はあるとした機構の判断は、専門委員により支持された。機構は、国内外第Ⅲ相試験における前治療の規定及び実施状況を添付文書の「臨床成績」の項において情報提供するよう求め、申請者は適切に対応した。

さらに、現時点では、標準治療の実施期間を踏まえて本薬の投与期間を決定することが望ましく、従来抗凝固療法を終了すべきと判断されていた患者は投与対象とならないとした機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、長期投与により出血リスクが高まる可能性を踏まえて投与期間を制限する必要性を検討すべきとの意見等が出された。機構は、本剤の投与期間に関する注意として、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において「症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し、漫然と継続投与しないこと」と注意喚起している旨説明し、最終的に機構の判断は、専門委員により支持された。

2. 効能・効果について

機構は、国内外第Ⅲ相試験のデザイン及び結果を踏まえ、本薬の効能・効果は、「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」とすることが妥当と判断した。また、国内外第Ⅲ相試験に組

み入れられていない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 PE 患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な PE 患者における本薬の有効性及び安全性は不明であることから、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」において、当該患者は本薬の投与対象とはならない旨注意喚起することが妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員より、本薬と下大静脈フィルターの併用が想定されるが、国内外第Ⅲ相試験において下大静脈フィルター留置例は除外されており、併用した際の安全性が不明であるならば、そのことについて情報提供する必要があるとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果を以下のとおりとすることが妥当と判断した。また、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に以下のとおり記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

【効能・効果】

深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

- (1) ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者、もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないので、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。
- (2) 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。

3. 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験は、実施可能性から有効性の検証には不十分な症例数で実施されたものの、国内第Ⅲ相試験において、最初の 3 週間は 15 mg を 1 日 2 回投与し、その後 15 mg を 1 日 1 回投与する用法・用量が設定された本薬群の結果と、国外第Ⅲ相試験の結果に齟齬はなく、日本人においても本薬により対照薬に劣らない有効性が期待でき、当該用法・用量の日本人での適切性を支持する結果が得られたと判断した。また、投与開始後 3 週間は、海外と同様の 15 mg を 1 日 2 回投与する規定であり、国内第Ⅲ相試験における投与開始後 3 週間の安全性主要評価項目の発現割合は、本薬群で対照群よりもやや高い傾向が認められていたこと等から、特に初期の 3 週間までの高用量投与の時期の出血リスクに関して、添付文書で注意喚起すべきと判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、用法・用量を以下のとおりとすることが妥当と判断した。また、添付文書において特に初期の 3 週間までの高用量投与の時期の出血リスクについて注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

【用法・用量】

通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

特に深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間の 15 mg 1 日 2 回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。

4. 有効性について

(1) 国内外第Ⅲ相試験の試験デザインについて

国内外第Ⅲ相試験では Prospective Randomized Open Blind-Endpoint (PROBE) 法が採用されたが、バイアスの低減のための種々の方策がとられていたこと等から、当該試験の結果に基づいて本薬の有効性及び安全性について一定の評価を行うことは可能とした機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 本薬の有効性について

静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）再発抑制効果について、国外第Ⅲ相試験において、標準治療に対する本薬の非劣性が検証されており、国内第Ⅲ相試験は、実施可能性から本薬の有効性を検証するには不十分な症例数で実施され、有効性主要評価項目では対照群との関係は評価困難であったが、機構は、VTE 治療の基本的な考え方は国内外で共通であること、国内第Ⅲ相試験での対照群と申請時用法・用量が使用された本薬群の有効性の関係について、副次評価項目も含めて総合的に評価した結果、概ね国外第Ⅲ相試験の成績と齟齬がないことから、日本人における本薬の有効性は標準治療に劣らないことが推定できるものと判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

5. 安全性について

(1) 出血リスクについて

機構は、国内外第Ⅲ相試験の成績は、対照群と比較して本薬の出血リスクが高いことを示唆しておらず、出血リスクは許容可能と判断した。また、対照薬と異なる本薬特有のリスクは認められていないが、VTE の好発因子として悪性腫瘍が知られていることも考慮すると、出血リスクが高い傾向が認められた活動性悪性腫瘍を有する患者を「慎重投与」とすることが適切と判断した。さらに、本薬投与時に注意すべき出血事象として、国内外第Ⅲ相試験で認められた頭蓋内出血、消化管出血、月経過多が考えられるが、いずれも添付文書において、適切に注意喚起されていると判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、「慎重投与」の項に「活動性悪性腫瘍の患者」を追記するよう求め、申請者は適切に対応した。

(2) CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者への投与について

機構は、国内外第Ⅲ相試験では、中等度腎機能障害患者では本薬投与時の出血リスクが高まること示されているが、対照群でも同様であったことから、中等度腎機能障害を有する VTE 患者に、当該試験の規定と同様に腎機能正常の患者と同用量を投与することは可能と判断した。また、国内第Ⅲ相試験で本薬を投与された中等度腎機能障害患者は 9 例のみであったこと等も踏まえ、当該患者を「慎重投与」としている申請者の方針は妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者への投与について

機構は、国内外第Ⅲ相試験においてCL_{CR}が30 mL/min 未満の患者は除外されていたことに加え、国内第Ⅲ相試験におけるCL_{CR} 30～49 mL/min の患者での検討も極めて限られた範囲でしか行われていないこと、腎機能低下に伴って出血等のリスクは増大する可能性があるにもかかわらず本申請効能・効果では腎機能を考慮した減量も設定されていないことを踏まえると、CL_{CR}が30 mL/min 未満のVTE患者では、本薬投与によるベネフィットとリスクのバランスを類推することは困難であるため、禁忌とせざるを得ないものと判断した。以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、本薬は抗凝固作用のモニタリングもできないことも考えると当該患者への投与時のリスクは高いと考えられるとの意見が出され、機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、本申請効能・効果においては「CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者」を禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

(4) 抗血小板薬との併用について

機構は、VTE患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験では、対照群と比較して本薬群で、抗血小板薬の併用時の出血リスクが高い結果は認められておらず、現時点では、現行の添付文書の「重要な基本的注意」の項における「アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤との併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。」との注意喚起を引き続き行うことは妥当と判断した。ただし、抗血小板薬1剤併用時と比べて出血リスクが増加する傾向も認められていることから、添付文書の「重要な基本的注意」の項において「抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」といった注意を追加する必要があると判断した。以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、臨床試験では観察期間が短期間であったために併用時の出血リスクが過小評価されている可能性もあることに注意が必要との意見、抗血小板薬2剤と抗凝固薬との併用により出血リスクが増加することは明らかであるため、併用禁止に近い注意喚起が必要ではないかとの意見等が出された。機構は、本薬投与中に急性冠症候群を発症して冠動脈ステント留置が必要となるような場合等、抗血小板薬2剤と併用せざるを得ない場合も想定されることから、抗血小板薬2剤併用投与中の患者において本薬を投与開始した経験はないこと、初期3週間の15 mg 1日2回投与時においては、出血リスクが高まる可能性があることを情報提供した上で、抗血小板薬2剤と本薬が安易に併用されないよう医療現場に周知する方針である旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の項における記載に「抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。」と追記するとともに、医療従事者向け資材により抗血小板薬（特に抗血小板薬2剤併用）との併用に関する注意を医療現場に周知するよう求め、申請者は適切に対応した。

(4) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用について

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

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に NSAIDs との併用に関する注意喚起を追記するよう求め、申請者は、NSAIDs との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあること及び NSAIDs と本剤の併用は、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すべきことを追記する旨回答した。機構は、申請者の回答を了承した。

(5) フルコナゾール、エリスロマイシン及びクラリスロマイシンの併用について

フルコナゾール、エリスロマイシン又はクラリスロマイシンと本薬の併用について、本申請効能・効果の維持治療期については、既承認効能・効果と同様に、これら薬剤との併用時には、本薬 10 mg 1 日 1 回投与を考慮する、又は併用による出血リスクを慎重に評価し、本薬の投与が適切と判断される場合のみ併用投与する旨の注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当と判断した。一方、初期治療期については、有効性の担保が重要であり、日本人 VTE 患者に本薬 15 mg 1 日 2 回投与以外の用量を投与することが妥当とは判断できないことを踏まえると、基本的には、本薬 15 mg 1 日 2 回投与時にこれらの薬剤との併用は避けるべきと判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、これらの薬剤との併用に関して、添付文書の「併用注意」の項に、「これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はこれらの薬剤との併用は治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、並びに深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期 3 週間治療後の再発抑制では、本剤 10 mg 1 日 1 回投与を考慮するあるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること。」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

6. 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 2. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、臨床試験における日本人症例数や患者背景が限られていたことから、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 出血関連有害事象の発現率、事象の内訳、重症度、発現時の本薬の投与量、出血事象が発現した患者の背景因子
- ・ 有効性イベント（症候性 VTE）の発現状況、事象の内訳、重症度、発現時の本薬の投与量、有効性イベントが発現した患者の背景因子
- ・ 腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者、抗血小板薬、NSAIDs 併用患者での安全性
- ・ 初期の 3 週間（15 mg 1 日 2 回投与時）の安全性
- ・ 肝機能障害、間質性肺疾患の発現状況

- ・ CYP3A4 及び P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤等との併用時の本薬の投与量、安全性及び有効性
- ・ 他の抗凝固薬との切替え時の安全性及び有効性
- ・ 本薬投与中の凝固パラメータの変動（最終服薬から採血までの時間と併せて）

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より表 18 に示す製造販売後調査の計画（案）が提出された。

表 18：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	長期使用実態下における安全性及び有効性等に関する情報の検出又は確認
調査方法	中央登録方式及び連続調査方式の併用
対象患者	DVT 又は PE を有する患者
観察期間	2 年間
予定症例数	1250 例以上（登録期間中に 1250 例に到達した場合も、期間終了まで登録を継続する）
重点調査項目	出血の発現状況
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 ・ 本剤の投与状況 ・ 併用薬剤の投与状況 ・ DVT 又は PE に対する非薬物療法の実施状況 ・ VTE の再発及び有害事象の発現状況

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 19 のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること並びに表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より、表 19 及び表 20 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 19：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 ・ 抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用 ・ 肝機能障害・黄疸 ・ 間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・ CYP3A4 阻害剤との併用 ・ CYP3A4 誘導剤との併用 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重患者における安全性 ・ 腎障害のある患者における安全性 ・ 長期投与における安全性 ・ 本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」に対する本剤使用実態下における有効性 ・ 「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」に対する本剤使用実態下における有効性 		

表 20：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成及び配布 ・ 患者向け資材の作成及び配布

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
5	33~34	血漿中本薬濃度のデータを用いた経験ベイズ法により推定された	血漿中本薬濃度のデータを用いて推定された
41	19	幾何平均値 (2780 µg·h/L 及び 260 µg/L)	幾何平均値 (2780 µg·h/L 及び 260 µg/L)

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、イグザレルト錠 10 mg 及び同錠 15 mg について、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり整備して、承認して差し支えないと判断する。なお、今回追加する効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は既承認効能・効果等の残余期間(平成 32 年 1 月 17 日まで)と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制
(下線部追加)

[用法・用量] 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
通常、成人にはリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
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 10 mg 1 日 1 回に減量する。
深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制
通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。