

審査報告書

平成 21 年 1 月 22 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〕	クレキサン皮下注キット 2000IU
〔一 般 名〕	エノキサパリンナトリウム
〔申 請 者 名〕	サノフィ・アベンティス株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 4 月 23 日
〔剤型・含量〕	注射剤：1 シリンジ中（0.2mL）、エノキサパリンナトリウムとして 2000IU（抗ファクターXa 活性として）含有
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 21 年 1 月 22 日

[販 売 名] クレキサン皮下注キット 2000IU
[一 般 名] エノキサパリンナトリウム
[申 請 者 名] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 23 日

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構は、「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」で、静脈血栓塞栓症（Venous thromboembolism：以下、VTE）発現リスクが「高リスク」とされる、一般外科、泌尿器科及び婦人科における癌大手術を施行された 40 歳以上の日本人患者を対象とした国内臨床試験において、エノキサパリンナトリウム（以下、本薬）の VTE 発症抑制効果は示されたものと判断した。安全性については、既承認の下肢整形外科手術施行患者に対する使用時と大きく異なることはないものと判断した。また、当該ガイドラインで「高リスク」及び「最高リスク」とされている腹部手術施行患者のうち、国内臨床試験の対象とはされなかった、VTE の既往又は血栓性素因により「最高リスク」に該当する患者、「中リスク」以下とされる手術を施行された患者で、付加的危険因子等により「高リスク」以上に該当する患者、帝王切開術を施行された患者で「高リスク」以上に該当する患者等についても、海外臨床試験成績、VTE の発生機序及び本薬の作用機序並びに本薬が既に海外では腹部手術施行患者における VTE 発症抑制に標準的薬剤の一つとして広く使用されている実績等を踏まえ、本邦においても本薬は臨床的に有用であると考えた。以上より、日本人における腹部手術の種類や患者背景等の違いによる本薬の安全性及び有効性への影響、本薬の有効性に対する理学的 VTE 発症抑制法併用の影響並びに腎障害患者、低体重患者及び高齢者等での本薬の安全性等については適切な製造販売後調査により引き続き確認する必要があるものの、臨床的に、VTE の発現リスクが高いと総合的に判断される腹部手術施行患者における VTE の発症抑制を目的に本薬を投与する意義はあるものと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会に報告することが妥当と判断した。

[効能・効果]（下線部今回追加）

○下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術

○静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

[用法・用量] 通常、エノキサパリンナトリウムとして 1 回 2000IU を、原則として 12 時間毎に 1 日 2 回連日皮下注射する。

審査報告（１）

平成 20 年 12 月 22 日

I. 申請品目

- [販 売 名] クレキサン皮下注キット 2000IU
[一 般 名] エノキサパリンナトリウム
[申 請 者 名] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 23 日
[剤型・含量] 注射剤：1 シリンジ中（0.2mL）、エノキサパリンナトリウムとして 2000IU（抗ファクターXa 活性として）含有
[申請時効能・効果]（下線部今回追加）
○下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術
○静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
[申請時用法・用量] 通常、エノキサパリンナトリウムとして 1 回 2000IU を、原則として 12 時間毎に 1 日 2 回連日皮下注射する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エノキサパリンナトリウム（以下、本薬）は、ファルマンデュストリ社（フランス）により創製され、サノフィ・アベンティス社（フランス）で開発された平均分子量約4,500の低分子量ヘパリンであり、アンチトロンビンⅢ（以下、ATⅢ）の活性化血液凝固第X因子（以下、Xa）阻害活性（以下、抗Xa活性）とトロンビン（以下、Ⅱa）阻害活性（以下、抗Ⅱa活性）を増強する抗凝固薬である。本薬は、ブタ腸由来の未分画ヘパリン（以下、ヘパリン）を解重合して低分子化したものであるが、ヘパリンと比較して、抗Ⅱa活性に比べて抗Xa活性が相対的に高い。

海外において、本薬は、1987年4月にフランスにて、特に整形外科手術（手術前から4,000IU 1日1回投与）及び一般外科手術（手術前から2,000IU 1日1回投与）における静脈血栓塞栓症（Venous Thromboembolism：以下、VTE）の予防に係る効能で承認され、その後、適用範囲や用法・用量は地域によって異なるものの、VTEの予防に係る効能・効果で米国、欧州各国を含む130の国又は地域で承認されている（2008年3月現在）。なお、VTEの発現リスクが高い腹部手術施行患者におけるVTEの予防について、海外で承認されている本薬の主な用法・用量は、40mg 1日1回投与（手術前から）である。なお、本薬の製剤であるクレキサン皮下注キットの表示単位には、規格に従い抗Xa活性に基づく国際単位（IU）を用いているが、本薬1mgは約100IUに相当する。

本邦においては、本薬は、サノフィ・アベンティス株式会社により、「股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を効能・効果として2,000IU

1日2回投与（手術後から）の用法・用量で申請され、2008年1月に承認されている。今般、国内臨床試験成績に基づき、「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の効能・効果（手術後から2,000IU 1日2回投与）を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

腹部手術施行患者を対象に実施された国内臨床試験 1 試験（Study EFC10094）が、評価資料として、海外臨床試験 2 試験（Study PK567 及び Study PK568）等が、参考資料として提出された。なお、臨床試験成績及びそれに関連する記載等における本薬の表示単位には、治験薬の成分・含有量に合わせて mg を用いた。

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験

1) Study EFC10094（添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 2007 年 3 月～2007 年 12 月）

腹部癌外科手術を施行された患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検試験が国内 36 施設において実施された。本試験では、無治療群を設定することは倫理的に許容されないと考えられたことから、本薬の有効性及び安全性を相対的に評価するために、申請者は、間欠的空気圧迫法（Intermittent pneumatic compression：以下、IPC）を陽性対照として選択したが、IPC の使用機器及び使用方法に医療機関毎の差異があることを理由に、厳密な比較検討をすることは不可能と判断し、参考として IPC 群を設定した（収集予定症例数 125 例、本薬群 92 例及び IPC 群 33 例）。対象は、手術時間 45 分以上の開腹手術（腹部癌外科手術）が予定される 40 歳以上の患者とされ、腹部癌外科手術は、横隔膜と骨盤底間の骨盤内（下行結腸、S 状結腸、直腸、膀胱、前立腺、子宮、卵管及び卵巣）及び

上部腹腔内（胃、十二指腸、空腸、上行結腸、横行結腸、肝臓、胆嚢、胆管、膵臓、腎臓、尿管及び副腎）の手術と定義された。本薬群では、手術後 24～36 時間に本薬の投与を開始し、本薬 20mg を 1 日 2 回 14 日間（早期退院の場合は少なくとも 7 日間）左右の前外側腹壁又は後外側腹壁に皮下投与することとされ、IPC 群では、各医療機関の規定に従い IPC を使用することとされた（時系列表記の起点を本薬群と合わせるため、「投与開始日」を任意に手術後 24～36 時間の間に設定）。なお、本薬群及び IPC 群ともに、割付け（手術後速やかに実施）後から初回投与開始（手術後 36 時間以内）までの間に、IPC を少なくとも 1 回使用することが必須とされ、本薬群では投与開始から静脈造影検査終了まで IPC の使用が禁止された。併用禁止薬として、投与開始から静脈造影検査終了まで、アスピリン、アスピリン含有薬剤、抗血小板剤及び抗凝固薬、デキストラン及び血栓溶解剤並びにエストロゲン及びプロゲステロン製剤が、投与開始から 2 日以内では、非ステロイド性抗炎症薬が規定された。また、硬膜外又は脊椎麻酔カテーテルは、投与開始 2 時間前から静脈造影検査終了まで原則として使用禁止とされた。ただし、手術後疼痛が強く、やむを得ない場合の新たなカテーテルの挿入及び抜去は、本薬投与後 10～12 時間経過した後と規定され、その後の本薬投与はカテーテル挿入後 2 時間以上経過した後に行うこととされた。

151 例が各群に割付けられ（本薬群 113 例、IPC 群 38 例）、本薬群で本薬が投与されなかった 4 例を除く 147 例（本薬群 109 例、IPC 群 38 例）が、安全性評価対象集団と規定された。安全性評価対象集団から血栓評価検査欠測例又は血栓評価検査不鮮明例 33 例を除いた 114 例（本薬群 83 例、IPC 群 31 例）が Intent to Treat (ITT) 集団とされ、有効性の主要な解析対象と規定された。なお、安全性評価対象集団において、本薬群 109 例のうち、12 例（内訳は、有害事象の発現：9 例、被験者の希望：2 例、治験実施計画書逸脱：1 例）において治験薬の投与が中止され、IPC 群 38 例のうち、2 例（内訳は、被験者の希望及び治験実施計画書逸脱各 1 例）では IPC の使用が中止された。

ITT 集団の患者背景は、表 1 の通りであった。手術時間は、本薬群及び IPC 群で、45 分以上 3 時間未満が、41.0%（34/83 例）及び 48.4%（15/31 例）、3 時間以上が、59.0%（49/83 例）及び 51.6%（16/31 例）であった。本薬群及び IPC 群における弾性ストッキング使用症例の割合は、手術 2 日前～手術時では、84.3%（70/83 例）及び 80.6%（25/31 例）、投与開始以降では、67.5%（56/83 例）及び 61.3%（19/31 例）であった。本薬群での実際の投与期間は、3 日間が 1 例、7～11 日間が 47 例、12～15 日間が 35 例であった。

表 1：患者背景（ITT 集団）（CTD 一部改変）

		本薬群 N=83	IPC 群 N=31
診療科	一般外科	71 (85.5)	27 (87.1)
	婦人科	6 (7.2)	3 (9.7)
	泌尿器科	6 (7.2)	1 (3.2)
腫瘍部位	胃	36 (43.4)	12 (38.7)
	直腸	11 (13.3)	6 (19.4)
	S 状結腸	11 (13.3)	4 (12.9)
	上行結腸	7 (8.4)	3 (9.7)
	前立腺	5 (6.0)	0
	子宮	3 (3.6)	2 (6.5)
	卵巣	2 (2.4)	1 (3.2)

子宮頸部	2 (2.4)	0
膀胱	2 (2.4)	0
肝臓	1 (1.2)	2 (6.5)
腎臓	1 (1.2)	1 (3.2)
横行結腸	1 (1.2)	0
下行結腸	1 (1.2)	0
十二指腸	1 (1.2)	0
尿管	1 (1.2)	0
肺	1 (1.2)	0
膵臓	1 (1.2)	0
その他	3 (3.6)	0

例数 (%)

有効性の主要評価項目は、VTE（深部静脈血栓症（Deep Vein Thrombosis：以下、DVT）及び肺血栓塞栓症（Pulmonary Thromboembolism：以下、PTE））の発現割合とされ、それぞれの発現は、以下の方法で評価された。VTEのうち、DVTについては、静脈造影検査（症状が顕在し血栓の存在が強く疑われ、かつ下肢の腫脹等により静脈造影検査の実施が困難な場合についてのみ超音波検査を使用）が、PTEについては、臨床症状からPTEが疑われた場合のみ、肺換気・血流シンチグラム、肺動脈造影検査又はコンピューター断層撮影（以下、CT）が実施され、各画像検査の結果は、治験実施施設から独立した読影委員会により盲検下で判定された。なお、本試験で、超音波検査によりDVTが評価された症例はいなかった。また、静脈造影検査の実施時期は、投与終了（又は投与中止）後1日以内と規定された（本薬の投与期間（平均値±標準偏差）：11.0±2.8日）。IPC群では、投与開始日と規定された日から11.5±2.5日（平均値±標準偏差）に静脈造影検査が実施された。

有効性について、主要評価項目とされたVTEの発現割合は、本薬群及びIPC群において1.2%（1/83例）及び19.4%（6/31例）であった。また、副次評価項目とされたDVTの発現割合は1.2%（1/83例）及び19.4%（6/31例）であり、全て遠位で認められた。PTEはいずれの群においても認められなかった。

安全性について、主要評価項目は出血事象（大出血及び小出血）の発現割合とされた。大出血は、①死亡に至った場合、②出血事象が臨床的に顕在性で2単位（400mL）以上の赤血球又は全血の輸血、③出血事象が臨床的に顕在性で治験薬投与前値と比較し2g/dL以上のヘモグロビン低下、④後腹膜出血（超音波検査、CT又は磁気共鳴画像診断（以下、MRI）により確認）、頭蓋内出血（CT又はMRIにより確認）又は眼球内出血、及び⑤出血により重篤ないし生命を脅かす臨床的事象を来した場合（心筋梗塞、脳血管障害等）又は事象のコントロールに外科的、内科的処置を講じた場合、の1項目以上が該当した場合と定義された。小出血は、大出血の基準に一致しない、かつ、①5分以上継続又は処置を要した鼻出血、②最大径が5cmを超える斑状出血又は血腫、③尿路カテーテルに起因しない血尿、④挿管又は鼻腔栄養チューブの設置と関連のない消化管出血、⑤大出血と認められない出血による創傷血腫又は出血性創傷合併症、⑥投与中止を要する結膜下出血、の1項目以上に該当する場合と定義された。なお、大出血及び小出血がともに認められた症例は、大出血発現例として集計された。

出血事象の発現割合は、本薬群及びIPC群において9.2%（10/109例）及び7.9%（3/38例）であり、大出血は4.6%（5/109例）及び2.6%（1/38例）、小出血は4.6%（5/109例）及び

5.3% (2/38 例) に認められた。大出血の内訳は、切開部出血 (本薬群 : 3 例、IPC 群 : 1 例、以下同順)、切開部血腫 (1 例、0 例) 及びドレーン挿入部出血 (1 例、0 例) であり、小出血の内訳 (大出血が認められた症例も含む) は、切開部血腫 (2 例、0 例)、斑状出血 (2 例、0 例)、鼻出血 (1 例、0 例)、消化管出血 (1 例、1 例)、切開部出血 (1 例、0 例) 及びドレーン挿入部出血 (0 例、1 例) であった (重複あり)。

有害事象の発現割合は、本薬群及び IPC 群において 94.5% (103/109 例) 及び 97.4% (37/38 例) であり、いずれかの群で 10% 以上に認められた事象及びその発現割合は、本薬群及び IPC 群において、便秘 27.5% (30/109 例) 及び 15.8% (6/38 例)、下痢 17.4% (19/109 例) 及び 13.2% (5/38 例)、悪心 11.9% (13/109 例) 及び 13.2% (5/38 例)、腹部膨満 7.3% (8/109 例) 及び 15.8% (6/38 例)、創合併症 9.2% (10/109 例) 及び 10.5% (4/38 例)、術後発熱 3.7% (4/109 例) 及び 10.5% (4/38 例)、不眠症 14.7% (16/109 例) 及び 21.1% (8/38 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 増加 19.3% (21/109 例) 及び 13.2% (5/38 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、 γ -GTP) 増加 16.5% (18/109 例) 及び 15.8% (6/38 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) 増加 15.6% (17/109 例) 及び 13.2% (5/38 例)、C-反応性蛋白 (以下、CRP) 増加 12.8% (14/109 例) 及び 13.2% (5/38 例)、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1% (11/109 例) 及び 7.9% (3/38 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群の 11 例 (麻痺性イレウス、大出血 (手術部位 : 切開部血腫)、全身性炎症反応症候群・創し開、消化不良の悪化、吻合部膿瘍、敗血症、正中創し開、腹痛、縫合不全 (食道空腸吻合部)、腎後性腎不全、癒着性イレウス、各 1 例) 及び IPC 群 1 例 (癒着性腸閉塞の悪化) にみられた。そのうち、「因果関係ありの可能性あり」とされた本薬群の 1 例 (大出血 (手術部位 : 切開部血腫)) の詳細は以下の通りであった。7■歳男性で、S 状結腸悪性腫瘍に対して手術が施行され、手術後 24 時間 50 分で本薬が初回投与され、6 日間 (計 11 回) 投与された。投与 8 日目に切開部血腫を生じ、治験が中止されるとともに、皮下血腫除去術等が行われ、回復した。

本薬群の 9 例で有害事象のために投与中止に至り、中止の原因となった有害事象別の内訳は、大出血 2 例、小出血 2 例、全身性炎症反応症候群・創し開 1 例、貧血憎悪・黒色便 1 例、正中創し開 1 例、治験薬注射部位の疼痛 1 例及び CRP 上昇・白血球上昇 1 例であった。

いずれかの群で 10% 以上に認められた臨床検査値異常変動及びその発現割合は、本薬群及び IPC 群において、ヘモグロビン減少 21.9% (21/96 例) 及び 17.1% (6/35 例)、ヘマトクリット減少 21.9% (21/96 例) 及び 20.0% (7/35 例)、白血球増加 18.1% (17/94 例) 及び 8.8% (3/34 例)、ALT 増加 12.6% (12/95 例) 及び 8.8% (3/34 例)、 γ -GTP 増加 16.7% (16/96 例) 及び 11.8% (4/34 例) であった。

(2) 海外第Ⅲ相臨床試験

1) Study PK567 (添付資料 5.3.5.1-4、実施期間 1993 年 4 月～19■年■月)

消化管 (食道を除く)、泌尿器又は婦人科 (乳癌を除く) 領域での癌根治術施行患者における本薬の有効性及び安全性をヘパリン (ヘパリンカルシウム) と比較検討する目的で、無作為化二重盲検試験が欧州諸国、米国他、計 10 ヶ国の計 35 施設において実施された (評価可能症例として目標症例数 800 例、各群 400 例)。対象は、手術時間 45 分以上の消化管 (食

道を除く)、泌尿器又は婦人科（乳癌を除く）領域での癌根治術（部分切除も含む）が予定される 40 歳以上の患者とされた。用法・用量は、手術施行 2 時間前を初回投与として、本薬 40mg 1 日 1 回又はヘパリン 5,000IU 1 日 3 回（8 時間おき）を 6～12 日間、皮下投与することとされた。投与期間中の併用禁止薬及び併用禁止療法として、ヘパリン化合物、経口抗凝固剤、高分子血漿増量薬（デキストラン等）、化学療法剤及び VTE の発生を防止する他の療法（間歇式加圧装置等は禁止されたが、弾性ストッキングの使用は可とされた）が規定された。

1,116 例が各群に割り付けられ、治験薬が少なくとも 1 回投与された 1,115 例（本薬群 555 例、ヘパリン群 560 例）が ITT 集団とされ、有効性の主要な解析対象及び安全性評価対象とされた。ITT 集団のうち、PPS 除外基準に抵触した計 484 例（主な除外理由：静脈造影検査未実施又は不鮮明 460 例（本薬群 230 例、ヘパリン群 230 例）等）を除いた 631 例（本薬群 312 例、ヘパリン群 319 例）が Per Protocol Set (PPS) 集団とされ、有効性の副次的な解析対象と規定された。

施行された手術の部位は、表 2 の通りであった。手術時間（平均値±標準偏差）は、本薬群 3.0±1.39 時間、ヘパリン群 3.0±1.64 時間であった。治験薬投与期間（平均値±標準偏差（最小値～最大値））は、本薬群 8.40±2.45 日（1～13 日）、ヘパリン群 8.27±2.32 日（1～13 日）であった。

表 2：手術部位（ITT 集団）（CTD 一部改変）

		本薬群 N=555	ヘパリン群 N=560
手術部位*	消化器系	466 (84.0)	478 (85.4)
	部位不明	1 (0.2)	0
	胃	59 (10.6)	45 (8.0)
	小腸	19 (3.4)	24 (4.3)
	結腸／直腸／肛門	393 (70.8)	414 (73.9)
	肝臓	10 (1.8)	24 (4.3)
	膵臓	10 (1.8)	18 (3.2)
	胆嚢及び胆管	10 (1.8)	13 (2.3)
	婦人科系	59 (10.6)	54 (9.6)
	卵巣	32 (5.8)	36 (6.4)
	子宮頸部／子宮	36 (6.5)	32 (5.7)
	泌尿器系	47 (8.5)	47 (8.4)
	腎臓実質及び腎盂	9 (1.6)	7 (1.3)
	膀胱及び尿管	16 (2.9)	25 (4.5)
	前立腺	25 (4.5)	22 (3.9)

例数 (%)

*：重複集計

有効性の主要評価項目は、VTE（DVT 及び PTE）の発現割合とされ、それぞれの発現は、以下の方法で評価された。VTE のうち、DVT については、治験薬の最終投与後 24 時間以内に静脈造影検査が実施され、読影委員会により盲検下で判定された。また、PTE については、PTE の臨床徴候が認められた場合は、肺換気・血流シンチグラム又は肺動脈造影が実施された。

有効性について、主要評価項目とされた VTE の発現割合は、ITT 集団の本薬群及びヘパリン群において 10.1% (56/555 例) 及び 11.3% (63/560 例) であった。また、DVT の発現割合は、それぞれ 9.7% (54/555 例) 及び 11.3% (63/560 例) であり、近位 DVT の発現割合は 0.9% (5/555 例) 及び 1.1% (6/560 例) であった。PTE は、ヘパリン群の 2 例に認められたが、本薬群には認められなかった。

なお、PPS 集団における、VTE (DVT 及び PTE) の発現割合は、本薬群及びヘパリン群において 14.7% (46/312 例) 及び 18.2% (58/319 例) であった。また、DVT の発現割合は、それぞれ 14.4% (45/312 例) 及び 18.2% (58/319 例) であり、近位 DVT の発現割合は、1.0% (3/312 例) 及び 1.9% (6/319 例) であった。PTE は、ヘパリン群の 2 例に認められた。

安全性について、大出血は、①出血が臨床的に顕在性で、ヘモグロビン値が 20g/L (2.0g/dL) 以上低下した場合、又は 2 単位以上の濃厚赤血球輸血を行った場合、②頭蓋内 (CT により確認)、眼内、心膜、胸膜並びに後腹膜 (CT もしくは超音波検査により確認) のいずれかの部位に発現した場合、③治験責任医師により、直ちに治験中止を要すると判断された出血、④再手術を要する出血 (皮膚又は皮下外傷の再手術を除く)、又は死に至る出血である場合に該当した場合と定義された。小出血は、大出血に該当しない出血と定義された。出血事象 (大出血又は小出血) の発現割合は、本薬群及びヘパリン群において 18.7% (104/555 例) 及び 17.1% (96/560 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。大出血は 4.1% (23/555 例) 及び 2.9% (16/560 例)、小出血は 14.6% (81/555 例) 及び 14.3% (80/560 例) に認められた。出血箇所別では、手術部位が、それぞれ 13.3% (74/555 例) 及び 13.2% (74/560 例)、非手術部位が 7.2% (40/555 例) 及び 4.8% (27/560 例) であった (重複あり)。非手術部位の内訳は、胃腸出血 3.1% (17/555 例) 及び 1.8% (10/560 例)、後腹膜出血 0% (0/555 例) 及び 0.4% (2/560 例)、その他 4.3% (24/555 例) 及び 3.0% (17/560 例) であり、そのうち大出血は、胃腸出血 7 例及び 3 例、後腹膜出血 0 例及び 2 例、その他各 2 例であった。

有害事象の発現割合は、本薬群及びヘパリン群において、63.8% (354/555 例) 及び 60.0% (336/560 例) であり、いずれかの群で 5% 以上の症例に認められた事象及びその発現割合は、それぞれ術中出血 7.2% (40/555 例) 及び 7.9% (44/560 例)、発熱 7.2% (40/555 例) 及び 7.9% (44/560 例)、DVT 5.6% (31/555 例) 及び 7.0% (39/560 例)、貧血 4.5% (25/555 例) 及び 5.2% (29/560 例) であった。

死亡は、本薬群及びヘパリン群において 26 例及び 34 例に認められ、治験薬投与期間中では 4 例及び 7 例、治験薬投与終了 (中止) 後では 22 例及び 27 例に認められた。主な死因は、癌の進行 22 例 (本薬群 8 例、ヘパリン群 14 例、以下同順)、心臓障害 (心筋梗塞、心不全、心原性ショック等) 10 例 (5 例、5 例) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群及びヘパリン群において、12.8% (71/555 例) 及び 15.5% (87/560 例) であり、いずれかの群で 3 例以上に認められた事象は、DVT (本薬群 16 例、ヘパリン群 27 例、以下同順)、吻合部漏出 (9 例、8 例)、心房細動 (3 例、1 例)、心不全 (3 例、1 例)、発熱 (1 例、3 例)、敗血症 (2 例、3 例)、肺炎 (0 例、4 例)、術中出血 (5 例、3 例)、過量投与 (3 例、3 例)、処置後出血 (3 例、1 例)、呼吸不全 (3 例、2 例) 及び低血圧 (3 例、2 例) であった。

有害事象のために治験薬投与中止に至った症例の割合は、本薬群及びヘパリン群において、4.9% (27/555 例) 及び 4.1% (23/560 例) であった。主な中止理由は出血に関連する事象で

あり、いずれかの群で2例以上の中止の原因となった有害事象は、術中出血（本薬群：6例、ヘパリン群：3例、以下同順）、直腸出血（4例、2例）、胃腸出血（2例、1例）、処置後出血（2例、1例）、吻合部漏出（2例、0例）及びヘモグロビン減少（0例、2例）であった。

臨床検査値については、本薬群及びヘパリン群において、血小板数減少（10万/mm³未満）が2.5%（13/521例）及び2.3%（12/532例）、ヘモグロビン減少（男性10g/dL未満、女性8g/dL未満）が25.2%（132/523例）及び21.6%（115/533例）であった。

2) Study PK568（添付資料 5.3.5.1-5、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月）

大腸手術施行患者における本薬の有効性及び安全性をヘパリン（ヘパリンカルシウム）と比較検討する目的で、無作為化二重盲検試験がカナダの10施設において実施された（評価可能症例として目標症例数940例、各群470例）。対象は、全身麻酔下で1時間以上の大腸手術（右又は左側結腸半切除を含む結腸全摘術又は部分結腸切除術、盲腸又は右側結腸を含む回腸末端切除術、腹側切開によるハルトマン再形成術もしくは結腸の再吻合術、腹側切開による閉鎖的結腸瘻造設術、腹側切開切除術、腹会陰式切除術、直腸結腸全摘術、骨盤窩形成術、Ripstein法又は直腸脱手術）が予定され、手術後7日間以上の入院が予定される年齢18歳以上の患者とされた。用法・用量は、手術施行2時間前を初回投与として、本薬40mg 1日1回又はヘパリン5,000IU 1日3回（8時間おき）を最大10日間皮下投与することとされた。組入れ後入院期間終了までの併用禁止薬として、アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤、チクロピジン、ジピリダモール及び抗凝固剤が規定された。

割付けられた1,347例（本薬群673例、ヘパリン群674例）全例に治験薬が少なくとも1回投与され、全例がITT集団とされ、有効性の主要な解析対象及び安全性評価対象集団と規定された。ITT集団のうち、PPS除外基準に抵触した計445例（主な除外理由：静脈造影検査未実施又は不鮮明404例（本薬群200例、ヘパリン群204例）等）を除いた902例（本薬群447例、ヘパリン群455例）がPPS集団とされ、有効性の副次的な解析対象と規定された。

安全性評価対象集団の患者背景は、表3の通りであった。ITT集団のうち、悪性腫瘍を有していたのは、478例（本薬群242例、ヘパリン群236例）であった。手術時間（平均値±標準偏差）は、本薬群3.8±1.55時間、ヘパリン群3.9±1.54時間であった。

表3：患者背景（ITT集団）（CTD一部改変）

		本薬群 N=673	ヘパリン群 N=674
外科的患者背景* （手術後の診断）	クローン病	109 (16.2)	107 (15.9)
	潰瘍性大腸炎	182 (27.0)	186 (27.6)
	便秘症	12 (1.8)	12 (1.8)
	家族性腺腫様ポリープ症	22 (3.3)	15 (2.2)
	良性腺腫又は腫瘍	17 (2.5)	19 (2.8)
	結腸又は直腸癌	237 (35.2)	233 (34.6)
	悪性腫瘍（その他）	8 (1.2)	4 (0.6)
	直腸脱	12 (1.8)	18 (2.7)
	憩室疾患	56 (8.3)	56 (8.3)
	血管異常形成又はその他の血管系／虚血性障害	1 (0.1)	3 (0.4)
	その他	31 (4.6)	27 (4.0)
手術法*	骨盤窩形成術	131 (19.5)	130 (19.3)

腹側切開切除術	114 (16.9)	125 (18.5)
回腸末端切除を含む右半結腸切除術	111 (16.5)	118 (17.5)
結腸部分切除術 (右半結腸切除以外)	73 (10.8)	67 (9.9)
腹会陰式直腸切除術	61 (9.1)	47 (7.0)
回腸瘻造設をともなう結腸全摘	48 (7.1)	44 (6.5)
結腸-S字結腸吻合をともなう結腸全摘	45 (6.7)	39 (5.8)
直腸結腸全摘術	29 (4.3)	39 (5.8)
消化管吻合	22 (3.3)	28 (4.2)
経腹的直腸脱手術	11 (1.6)	18 (2.7)
ハルトマン手術	14 (2.1)	4 (0.6)
その他	42 (6.2)	56 (8.3)

例数 (%)

* : 重複集計

有効性の主要評価項目は、VTE (DVT 及び PTE) の発現割合とされ、それぞれの発現は、以下の方法で評価された。VTE のうち、DVT について、投与終了時 (投与 7~10 日目で退院日又は投与中止日に近い時点) に、静脈造影検査及び B モード超音波検査が両下肢に実施され、静脈造影検査が実施されない場合 (患者の拒否、ルートが確保できない) 又は静脈造影検査の描出が不十分な場合には超音波検査の結果が採用された。また、PTE について、臨床上 PTE が疑われた場合は、肺換気・血流シンチグラム等が実施され、PTE の可能性が高い症例では、治験を中止することとされた。なお、静脈造影検査、肺換気・血流シンチグラム及び肺血管造影検査の結果は、盲検下で読影委員会により評価された。

有効性について、主要評価項目とされた VTE (DVT 及び PTE) の発現割合は、ITT 集団の本薬群及びヘパリン群において 7.1% (48/673 例) 及び 6.7% (45/674 例) であった。また、DVT の発現割合は、それぞれ 7.0% (47/673 例) 及び 6.5% (44/674 例) であり、近位 DVT 発現割合は、1.9% (13/673 例) 及び 1.8% (12/674 例) であった。PTE は、本薬群及びヘパリン群の各 1 例に認められた。

なお、PPS 集団における、VTE (DVT 及び PTE) の発現割合は、本薬群及びヘパリン群において 10.1% (45/447 例) 及び 9.7% (44/455 例) であった。また、DVT の発現割合は、それぞれ 10.1% (45/447 例) 及び 9.5% (43/455 例) であり、近位 DVT 発現割合は、2.7% (12/447 例) 及び 2.4% (11/455 例) であった。PTE は、ヘパリン群の 1 例に認められた。

安全性について、大出血は、出血が臨床的に顕在性で、①頭蓋内 (CT により確認)、眼内並びに後腹膜出血 (CT もしくは超音波検査により確認) が発現した場合、②2 単位以上の濃厚赤血球の輸血を行った場合、③ヘモグロビンが 20g/L (2.0g/dL) 以上低下した場合、の 1 つ以上に該当した場合と定義された。小出血は、①5 分を超える継続又は処置を要した鼻血、②最大径が 10cm を越える斑状出血、③肉眼的血尿、④皮下組織の挫傷が創部から 5cm を越える範囲にわたる、又は除去に切開を必要とする創傷血腫、⑤1g/dL を越えるヘモグロビン低下を伴わない肉眼的直腸出血、⑥1g/dL を越えるヘモグロビン低下を伴わない吐血で、経鼻胃吸引物中吐血 (新鮮血又は古血) が混入しているもの、⑦投与中止を要する結膜出血、に該当した場合と定義された。出血事象 (大出血又は小出血) の発現割合は、本薬及びヘパ

リン群において、19.2% (129/673 例) 及び 14.4% (97/674 例) であり、本薬群で有意に高かった。大出血は 4.2% (28/673 例) 及び 3.1% (21/674 例)、小出血は 15.0% (101/673 例) 及び 11.3% (76/674 例) に認められた。発現部位別の大出血の件数は、それぞれ手術部位 21 件及び 12 件、非手術部位 8 件及び 9 件、小出血については、手術部位 45 例及び 17 例、非手術部位 76 例及び 65 例であった。非手術部位の内訳は、後腹膜出血 0.4% (3/673 例) 及び 0.3% (2/674 例)、胃腸出血 0.3% (2/673 例) 及び 0.3% (2/674 例)、その他 11.7% (79/673 例) 及び 10.4% (70/674 例) であり、そのうち大出血は、後腹膜出血 3 例及び 2 例、消化管出血 2 例及び 1 例、その他の出血 3 例及び 6 例であった。

有害事象の発現割合は、本薬群及びヘパリン群において、98.2% (661/673 例) 及び 98.1% (661/674 例) であり、いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象及びその発現割合は、それぞれ疼痛 48.9% (329/673 例) 及び 48.7% (328/674 例)、悪心 58.2% (392/673 例) 及び 57.3% (386/674 例)、腹痛 34.9% (235/673 例) 及び 34.9% (235/674 例)、発熱 29.3% (197/673 例) 及び 31.0% (209/674 例)、嘔吐 23.5% (158/673 例) 及び 24.2% (163/674 例)、創傷感染 10.0% (67/673 例) 及び 12.5% (84/674 例)、処置による疼痛 12.8% (86/673 例) 及び 12.2% (82/674 例)、ヘモグロビン減少 10.4% (70/673 例) 及び 8.3% (56/674 例)、浮動性めまい 11.3% (76/673 例) 及び 8.9% (60/674 例)、そう痒症 8.5% (57/673 例) 及び 10.7% (72/674 例)、不眠症 10.8% (73/673 例) 及び 8.2% (55/674 例) であった。

死亡は、治験薬投与期間中では、本薬群及びヘパリン群に 1 例ずつ認められ、死因はいずれも心筋梗塞であった。治験薬投与終了 (中止) 後では、それぞれ 10 例及び 2 例に認められ、主な死因は、循環器呼吸器系合併症、手術合併症、癌の進行であったが、PTE による死亡も 1 例 (本薬群) 認められた。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群及びヘパリン群において、7.7% (52/673 例) 及び 5.6% (38/674 例) であり、いずれかの群で 4 例以上に生じた事象は、創傷感染 15 例 (本薬群 6 例、ヘパリン群 9 例、以下同順)、イレウス 7 例 (4 例、3 例)、腹腔内出血 6 例 (4 例、2 例)、腹部膨満 4 例 (4 例、0 例)、敗血症 7 例 (3 例、4 例)、吻合部漏出 6 例 (2 例、4 例) であった。

有害事象のために治験薬投与中止に至った症例の割合は、本薬群及びヘパリン群において 3.0% (20/673 例) 及び 1.6% (11/674 例) であった。主な理由は出血に関連する有害事象であり、その内容は、腹腔内出血 (本薬群: 3 例、ヘパリン群: 1 例、以下同順)、直腸出血 (2 例、0 例)、吻合部漏出 (2 例、0 例)、血腫 (2 例、1 例)、創傷出血 (2 例、0 例) であった。

臨床検査値について、本薬群及びヘパリン群において、血小板数減少 (10 万/mm^3 未満) 2.0% (13/661 例) 及び 1.4% (9/660 例)、ヘモグロビン減少 (男性 10g/dL 未満、女性 8g/dL 未満) 27.5% (182/662 例) 及び 22.7% (150/661 例)、AST 増加 (施設基準値上限 3 倍超) 3.1% (20/642 例) 及び 5.8% (37/633 例)、ALT 増加 6.0% (35/584 例) 及び 7.7% (44/575 例) であった。

<審査の概要>

(1) 腹部手術施行患者での VTE の予防における本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、国内の腹部手術施行患者での VTE 予防における本薬の臨床的な位置付けについて以下のように説明した。

本薬の腹部外科領域における投与対象は、表4に示す「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」（2004年、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：以下、国内ガイドライン）におけるVTE発現リスクが「高リスク（下腿DVT発現頻度20～40%）」及び「最高リスク（下腿DVT発現頻度40～80%）」とされている腹部手術施行患者、並びに「中リスク（下腿DVT発現頻度10～20%）」以下とされる手術が施行され、付加的危険因子を有することから「高リスク」に該当すると考えられる患者であるとする。国内ガイドラインにおいて、「高リスク」の集団では、IPCの施行又は低用量ヘパリンの投与によりVTEを予防することが推奨され、「最高リスク」の集団では、低用量ヘパリンとIPCの併用又は低用量ヘパリンと弾性ストッキングの併用（用量調節ヘパリンや用量調節ワルファリンを代わりに選択してもよい）が推奨されている。

表4：「高リスク」及び「最高リスク」における腹部手術（国内ガイドラインの表8を改変）

	一般外科	泌尿器科	婦人科	産科
高リスク	40歳以上の癌の大手術		骨盤内悪性腫瘍根治術 静脈血栓塞栓症の既往あるいは 血栓性素因 ^{*1} のある良性疾患手術	高齢肥満妊婦の帝王切開術
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは 血栓性素因のある大手術 ^{*2}		静脈血栓塞栓症の既往あるいは 血栓性素因のある大手術	静脈血栓塞栓症の既往あるいは 血栓性素因のある帝王切開術

*1：血栓性素因：先天性素因としてアンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症等、後天性素因として抗リン脂質抗体症候群等を示す。

*2：大手術の厳密な定義はないが、すべての腹部手術あるいはその他の45分以上要する手術を大手術の基本とし、麻酔法、出血量、輸血量、手術時間等を参考として総合的に評価する。

また、本邦におけるVTE予防法の実態を把握するため、2005年に実施された「深部静脈血栓症の予防および治療実態と患者数に関する調査」（株式会社）（調査方法：郵送アンケート、調査対象：200床以上の医療施設のデータベースから無作為に抽出、回収割合：一般・消化器外科7.5%、産婦人科14.3%）の結果では、一般・消化器外科及び産婦人科において、抗凝固剤のうち最も頻用されていたヘパリンの使用割合は、31.4%（施設）及び39.1%（施設）、弾性ストッキングの使用割合は、それぞれ%（施設）及び%（施設）、IPCの使用割合は、%（施設）及び%（施設）であった。抗凝固剤の使用割合が理学療法に比べて低かった理由として、VTE予防に使用可能なヘパリン及びワルファリンは、日本人での有効性及び安全性が実証されていないことが考えられ、2005年時点では、本邦の腹部外科領域でのVTE予防法の主体はIPC等の理学療法であった。しかしながら、IPCに関しても、本邦において汎用されているにもかかわらず、使用法は標準化されておらず、身体活動の制限、連続使用による不快感及び高い装置コスト等の理由から装着時間が制限されている可能性がある。また、2008年5月に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）が腹部手術施行患者のVTE発症抑制に係る追加適応を取得したが、承認されて間もないことから、臨床現場においてフォンダパリヌクスによるVTE予防は、未だ確立されていないと考える。VTE発現リスクが「高リスク」とされる腹部外科領域（一般外科、泌尿器科及び婦人科等）の手術患者を対象とし、手術後、本薬投与前までにIPCを少なくとも1回使用する規定が設けられた国内EFC10094試験において、本薬20mg 1日2回投与群のVTEの発現割合は1.2%（1/83例）であったこと、及び出血事象を含めた本薬の安全性が臨床的に忍容可能な結果であったことから、本薬をVTEの発症リスクの高い腹部手術施行患者におけるVTEの

発症を低減させる薬剤として臨床現場に提供することは、個々の患者の状態に応じた薬剤の選択の幅を広げることになり、本邦におけるVTE予防法の確立に有用であると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性及び安全性が、本邦での VTE 発現リスクが「高リスク」とされる腹部外科領域の手術患者の VTE 発症抑制におけるリスクとベネフィットのバランスとして許容されるものであれば、申請者の主張を受け入れることは可能である。国内 EFC10094 試験では、本薬群における VTE 発現割合は VTE 予防法の一つである IPC 群より少なかった。しかしながら、IPC の使用方法は標準化されているとはいえない等の理由で、当該試験における IPC 群は参考の位置付けで設定されたこと、及び本薬群、IPC 群のいずれにおいても手術後早期に IPC が使用される規定とされていたこと等から、国内における本薬と IPC の臨床的有用性を厳密に比較することは困難である（「4. (ii) <審査の概要> (2) 1) IPC の使用について」参照）。しかしながら、以上のような点を考慮しても、本薬の有効性は、国内 EFC10094 試験において示されていると判断でき（「4. (ii) <審査の概要> (2) 2) 国内臨床試験における本薬の有効性について」参照）、また、安全性についても、後述する注意点（「4. (ii) <審査の概要> (5) 安全性について」参照）に留意した上で使用されれば、許容されるものと判断する。以上より、本薬を海外と同様に VTE 予防の選択肢の一つとして位置付けることは可能であると考える。

(2) 有効性について

1) IPC の使用について

機構は、国内 EFC10094 試験において、IPC の使用状況が、本薬の有効性の評価に及ぼした影響について、以下のように考える。国内 EFC10094 試験では、割付け（手術後速やかに実施）後から本薬投与開始前までに IPC を最低 1 回は使用するよう規定されていたことから、本薬群においても全例でこの時期に IPC が使用された。本薬群及び IPC 群における手術前の IPC 使用割合は、54.2% 及び 64.5% であり、使用された症例での使用時間は（平均値±標準偏差、以下同様）は 0.29 ± 0.18 及び 0.34 ± 0.20 時間であった。手術中の IPC 使用割合は、それぞれ 65.1% 及び 74.2% であり、使用時間は 3.43 ± 1.43 及び 3.70 ± 1.68 時間であった。手術終了後からの IPC 使用状況は、表 5 の通りであった。

表 5：国内 EFC10094 試験における手術終了後からの IPC の使用状況（ITT 集団）
（申請者回答一部改変）

	本薬群	IPC 群
6 時間未満	76/83(91.6)	29/31(93.5)
6 時間以上 12 時間未満	73/83(88.0)	24/31(77.4)
12 時間以上 18 時間未満	71/83(85.5)	23/31(74.2)
18 時間以上 24 時間未満	71/83(85.5)	19/31(61.3)
24 時間以上 30 時間未満	28/83(33.7)	11/31(35.5)
30 時間以上 36 時間未満	1/83(1.2)	5/31(16.1)
36 時間以上 42 時間未満	0/83	4/31(12.9)
42 時間以上 48 時間未満	-	3/31(9.7)
48 時間以上 72 時間未満	-	1/31(3.2)

例数 (%)

本薬群及び IPC 群における合計使用時間別の症例分布は、12 時間未満が 20.5% (17/83 例) 及び 32.3% (10/31 例)、12 時間以上 24 時間未満が 60.2% (50/83 例) 及び 51.6% (16/31 例)、

24 時間以上が 19.3% (16/83 例) 及び 16.1% (5/31 例) であり、使用時間 (平均値±標準偏差) は、17.20±8.65 及び 14.41±9.25 時間であった。IPC 群においても、手術後 24～36 時間頃までには IPC の使用を終了する症例が多く、本薬群と IPC 群で IPC の使用状況は結果的に大きく異ならなかったと考えられることから、国内 EFC10094 試験における本薬群の有効性及び安全性は、実質的には、IPC による VTE 発症抑制効果に対する本薬の上乗せ効果を評価したものと考えられる。また、DVT の形成リスクは、腹部手術時、手術直後にも既に増大していると考えられるため、手術前、手術中、手術直後の時期に IPC を使用したことが、本薬の有効性の結果に及した影響は少なくないものと考えられる。以上を踏まえると、国内 EFC10094 試験において、本薬群の VTE 発現割合は 1.2% (1/83 例) であったが、本薬の投与開始前に IPC を使用しなかった場合においても、同程度の VTE 発症抑制効果が得られるかは不明であることから、国内 EFC10094 試験における本薬の有効性は、本薬投与開始前の IPC 使用を前提として得られた旨、添付文書において情報提供すべきと考えるが、その詳細については、専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

2) 国内臨床試験における本薬の有効性について

機構は、国内 EFC10094 試験における本薬の有効性について、上記「1) IPC の使用について」で検討した IPC 使用の影響も考慮した上で、以下のように考える。主要評価項目である VTE (DVT 及び PTE) の発現割合は、本薬群では 1.2% (1/83 例) と、IPC 群の 19.4% (6/31 例) より低く、いずれの群でも PTE は認められなかった。本試験は非盲検下で実施され、IPC 群は本薬群との統計学的な比較を目的として設定された対照群ではなく参考の位置付けで設定されたことを踏まえると、両群の VTE 発現割合の比較から本薬の有効性を説明することには限界がある。しかしながら、本薬群の VTE の発現割合は、国内ガイドラインで「中リスク」とされている下腿 DVT の発現割合 10～20% より低く、「低リスク」の 2% と同程度であったこと、American College of Chest Physicians ガイドライン (以下、ACCP ガイドライン) 第 8 版 (Geerts WH et al. *Chest* 133: 381S-453S, 2008) で「低リスク」とされている集団の VTE 予防無しでの DVT リスク 10% 未満に該当すること、また、申請者が国内で 2001 年より実施した「腹部外科手術後における深部静脈血栓症の発生率を調べるための疫学調査」(添付資料 5.3.5.4-1) における VTE 発現割合が 24.3% (42/173 例) であったことを踏まえると、本薬が国内ガイドラインで「高リスク」に該当する患者における VTE 予防について臨床的意義のある有効性を示したと判断して差し支えないと考える。また、国内 EFC10094 試験の本薬群及び IPC 群における IPC 使用状況に大きな違いがなかったことから、IPC に本薬を上乗せしたときに VTE 抑制効果も上乗せされる可能性が示唆されているとも考えられ、本薬は海外では腹部手術施行患者における VTE 予防に使用する標準薬の一つとされていることも考慮すると、本薬が本邦の臨床現場において、腹部手術施行後の VTE 発症抑制に寄与する可能性は示されたと考える。また、腹部手術施行患者における VTE 予防に関し、「高リスク」以上の患者に投与する抗凝固薬の一つとして、ヘパリンが国内外のガイドラインで推奨されているが、海外 PK567 及び PK568 試験において、本薬の VTE の発現抑制効果はヘパリンと同程度であったことは本薬の有効性を支持するものと考えられる。

以上より、機構は、国内 EFC10094 試験での用法・用量にて、少なくとも、当該臨床試験で

対象とされた患者層において、本薬は腹部手術後の VTE 発症を抑制することが期待できるものとするが、その妥当性は専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、当該患者層に含まれる患者背景毎の有効性及び安全性は次項で議論する。

(3) 効能・効果について

1) 国内ガイドラインにおける「高リスク」の腹部手術（一般外科及び泌尿器科における 40 歳以上の癌の大手術並びに婦人科手術における骨盤内悪性腫瘍根治術）について

国内EFC10094試験における対象患者は「国内ガイドラインで「高リスク」に分類され、VTE発症リスクが高いとされる40歳以上の悪性腫瘍を有する腹部手術施行患者」と定義され、一般外科、泌尿器科及び婦人科の症例が組み入れられた。国内ガイドラインでは、一般外科及び泌尿器科の40歳以上の癌の大手術、婦人科の骨盤内悪性腫瘍根治術及びVTEの既往あるいは血栓性素因のある良性疾患手術、産科の高齢肥満妊婦の帝王切開術を「高リスク」の手術とし、VTE既往あるいは血栓性素因のある大手術及び帝王切開術を「最高リスク」の手術としている。申請者は、これらのうち、VTE発症リスクが非常に高くVTE予防の必要性が極めて高い集団であるVTEの既往歴や血栓性素因のある患者及び妊産婦については、倫理的な配慮から除外し、また、婦人科領域の「高リスク」手術である骨盤内悪性腫瘍根治術については多くの手術施行患者が40歳以上と考えられること及び国内EFC10094試験の患者背景を他の診療科と揃えること等を考慮し、婦人科においても40歳以上の患者を対象としたと説明した。

機構は、国内 EFC10094 試験の ITT 集団における科別の内訳は、一般外科 98 例（86.0%：本薬群 71 例、IPC 群 27 例）に対し、泌尿器科及び婦人科は、7 例（6.1%：本薬群 6 例、IPC 群 1 例）及び 9 例（7.9%：本薬群 6 例、IPC 群 3 例）と偏りがあったことから、日本人の泌尿器科及び婦人科の手術施行患者に対する本薬投与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 EFC10094 試験に組み入れられた泌尿器科及び婦人科の患者において、本薬群では、VTE と出血事象のいずれもみられなかった。消化器外科、泌尿器科及び婦人科領域の患者を対象とした海外 PK567 試験（本薬：40mg 1 日 1 回手術前から、ヘパリン：5,000IU 1 日 3 回手術前から）から、VTE の既往がない 40 歳以上の悪性腫瘍を有する泌尿器科及び婦人科領域の患者集団を抽出したところ、本薬群及びヘパリン群における VTE の発現割合は、泌尿器科で 7.7%（3/39 例）及び 8.1%（3/37 例）、婦人科で 5.0%（2/40 例）及び 5.1%（2/39 例）であり、消化器外科での 9.3%（40/430 例）及び 11.3%（50/442 例）と同様であった。出血事象の発現割合は、泌尿器科で 5.1%（2/39 例）及び 13.5%（5/37 例）、婦人科で 17.5%（7/40 例）及び 10.3%（4/39 例）、大出血の発現割合は、泌尿器科で 0%（0/39 例）及び 2.7%（1/37 例）、婦人科で 2.5%（1/40 例）及び 7.7%（3/39 例）であった。消化器外科では、出血事象の発現割合は、それぞれ 19.5%（84/430 例）及び 16.7%（74/442 例）、大出血の発現割合は、4.7%（20/430 例）及び 2.0%（9/442 例）であり、泌尿器科及び婦人科領域の患者との間に大きな違いはないと考えられた。また、ACCP ガイドライン第 7 版では、開腹による泌尿器科大手術を受ける患者には、低用量ヘパリンによる VTE 予防が推奨され、また、低分子量ヘパリンも推奨されている。婦人科手術での DVT 及び PTE の発現頻度は一般外科手術と同程度であるとされ、悪性腫瘍に対する広範囲手術を受ける患者及び

付加的危険因子を有する患者では、低用量ヘパリン又は高用量の低分子量ヘパリン投与による VTE 予防が推奨されている。以上より、製造販売後に、より多くの泌尿器科及び婦人科のデータを収集する必要があると考えるが、泌尿器科及び婦人科領域においても、本薬による VTE 予防を行うことは妥当であると考え。

機構は、以下のように考える。国内 EFC10094 試験の対象患者の選択については妥当であり、これらの患者を対象に行われた国内 EFC10094 試験全体では、本薬の有効性は示されており（「4.（ii）＜審査の概要＞（2）有効性について」参照）、安全性についても、出血を始めとする有害事象の発現状況に鑑み、臨床的に受け入れられるものと考えられた。したがって、腹部手術施行後の VTE 発症抑制を目的として、本薬が国内 EFC10094 試験での使用方法と同様の位置付けで用いられるのであれば、本薬 20mg 1 日 2 回投与により得られるリスクとベネフィットのバランスは、本邦において、臨床的に許容されるものとする。更に、国内 EFC10094 試験と同様に一般外科、泌尿器科及び婦人科を対象とした海外 PK567 試験の成績については、検討用法・用量が国内と異なるものの、本薬の有効性及び安全性について、ヘパリンと比較して大きく異なる結果と考えられ、当該領域での本薬の有用性を支持するものと考えられる。なお、国内 EFC10094 試験において泌尿器科及び婦人科の症例が非常に少数であること（本薬群各 6 例）から、日本人では、これらの背景を有する本薬の有効性及び安全性は明確とは言い難いが、PK567 試験の成績は、消化器外科と比較して泌尿器科及び婦人科の症例で有効性及び安全性が下回るとの結果ではないことを考慮すると、現時点で対象患者を診療科毎に区別する必要はないと考える。一方、国内 EFC10094 試験で症例全体の 8 割以上を占めた一般外科においても、多様な手術の対象疾患が含まれていたため、対象疾患又は手術術式毎の日本人における本薬の有効性及び安全性については、提出された臨床試験成績から評価するには限界があることから、日本人における本薬の有効性及び安全性が原疾患及び手術術式毎に大きく異なることがないか、製造販売後に情報収集することは不可欠と考える。なお、臨床現場においては、VTE の発現リスクの高い腹部手術施行患者には、基礎疾患、合併症等で異なる背景を有する様々な患者が含まれ、手術の対象となる疾患や手術そのものに加えて、高齢、肥満、長期臥床等の患者背景も VTE リスクに影響を及ぼすと考えられることから、本薬投与の可否の判断は、本薬投与時の副作用のリスクと血栓塞栓予防におけるベネフィットのバランスについて、患者毎にそれぞれの有効性及び安全性に影響を及ぼす要因を考慮した上で、個々になされるべきものとする。

また、国内ガイドラインからは申請効能・効果に含まれると考えられるが、国内 EFC10094 試験の対象には含まれなかった①「最高リスク」に分類される患者：VTE の既往あるいは血栓性素因のある腹部手術（一般外科、泌尿器科、婦人科）、②「中リスク」以下の腹部外科手術施行患者で付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上に該当する患者、③「高リスク」以上に該当する帝王切開術施行患者、を本薬の投与対象とする妥当性について、以下のように検討した。

①国内ガイドラインにおける「最高リスク」の腹部手術について

機構は、国内ガイドラインで「最高リスク」に分類される腹部手術施行患者には理学療法と抗凝固剤の併用による VTE の予防が推奨されていることから、当該患者に対する本薬投与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。国内ガイドラインで「最高リスク」に該当する VTE の既往や血栓性素因のある患者は、国内 EFC10094 試験の対象とはしなかったが、海外 PK567 試験に 30 例（本薬群 14 例、ヘパリン群 16 例）、海外 PK568 試験に 43 例（本薬群 18 例、ヘパリン群 25 例）組み入れられていた。「最高リスク」及び「最高リスク」以外の集団における VTE 発現割合は、海外 PK567 試験の本薬群では 28.6%（4/14 例）及び 9.0%（46/511 例）、ヘパリン群では 25.0%（4/16 例）及び 10.6%（55/518 例）、海外 PK568 試験の本薬群では 33.3%（6/18 例）及び 6.4%（42/655 例）、ヘパリン群では 24.0%（6/25 例）及び 6.0%（39/649 例）であった。また、国内ガイドラインにおいて「最高リスク」集団の下腿 DVT の発現割合とされている 40～80%より VTE 発現割合が低く抑えられていることを踏まえると、本薬の一定の有効性が示されていると考えられた。「最高リスク」及び「最高リスク」以外の集団における出血事象の発現割合は、本薬群では、海外 PK567 試験で 28.6%（4/14 例）及び 18.4%（94/511 例）、海外 PK568 試験で 27.8%（5/18 例）及び 18.9%（124/655 例）であった。大出血の発現割合は、本薬群では、海外 PK567 試験でそれぞれ 0%（0/14 例）及び 4.1%（21/511 例）、海外 PK568 試験で 0%（0/18 例）及び 4.3%（28/655 例）であり、ヘパリン群では、海外 PK567 試験で 0%（0/16 例）及び 2.5%（13/518 例）、海外 PK568 試験で 4.0%（1/25 例）及び 3.1%（20/649 例）であった。「最高リスク」集団における出血事象の発現割合は、「最高リスク」以外の集団に比し本薬群で高かったが、いずれの試験でも本薬群の「最高リスク」集団で大出血は認められなかった。以上より、「最高リスク」集団の患者に対して、本薬による VTE 予防を行うことは妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験における本薬群及びヘパリン群のいずれにおいても「最高リスク」の患者については「最高リスク」以外よりも VTE 発現割合が高かったものの、ACCP ガイドライン第 7 版に記載されている「最高リスク」における下腿 DVT 発現率 40～80%よりも低く、「最高リスク」の患者においても本薬は一定の VTE 発現抑制効果を示すものと推察される。また、国内 EFC10094 試験において「高リスク」の患者における本薬の有効性及び安全性は示されたと考えられること、及び VTE 発現のリスクがより高い患者では抗凝固療法の必要性もより高いと考えられることを踏まえると、国内ガイドラインにおいて、「最高リスク」患者での VTE 予防法として理学療法との併用が推奨されているヘパリンと同様の位置付けとしての本薬の投与を否定すべきではないと考える。ただし、安全性に関して、海外臨床試験では、本薬群とヘパリン群の大出血の発現割合に差異は認められなかったものの、本薬群の出血事象の発現割合は、「最高リスク」以外の集団に比し「最高リスク」の患者で高い可能性が示唆されたことから、「最高リスク」の患者に本薬を投与する場合の出血性有害事象の発現には十分に注意する必要がある、当該患者における本薬の有効性及び出血性有害事象を始めとする安全性に関する情報を製造販売後に収集することは必須と考える。「最高リスク」の患者を本薬の投与対象とすることの妥当性は、製造販売後の情報収集の詳細とともに、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

②付加的危険因子等の評価から判断される「高リスク」以上の腹部手術について

機構は、国内ガイドラインでは、入院患者における VTE 発現のリスクレベルは、疾患や手術（処置）そのもののリスクの強さに、付加的な危険因子を加味して、総合的に決定するとされていることを踏まえ、手術術式では「中リスク」以下とされる手術を施行した患者で、

付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上に該当すると判断される患者に本薬を投与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、以下のように説明した。国内 EFC10094 試験では、「中リスク」以下とされる手術を施行した患者は対象としなかったが、海外 PK568 試験には、当該症例が含まれていた。海外 PK568 試験から、国内ガイドラインで、手術術式では「中リスク」以下とされる手術を施行した患者で、国内ガイドラインに示された VTE の付加的な危険因子（肥満、エストロゲン（プロゲステロンの併用を含む）治療、下肢静脈瘤、高齢（60 歳以上）、重症感染症（炎症性腸疾患及び敗血症として））を有する患者集団（「高リスク」該当集団）を抽出した（長期臥床、うっ血性心不全、呼吸不全（慢性閉塞性肺疾患として）、癌化学療法（化学療法/放射線治療の併用として）、中心静脈カテーテル留置、下肢麻痺、下肢ギブス包帯固定に該当する項目情報は収集されず）。また、「中リスク」以下の手術施行患者で、これらの付加的な危険因子を有さない患者集団（「中リスク」以下集団）、「高リスク」以上の手術を施行した患者集団（「高リスク」以上集団）を抽出し、各集団の VTE 発現割合及び出血事象発現割合を比較した（表 6）。本薬群の「高リスク」該当集団の VTE 発現割合は、「高リスク」以上集団よりも低く、「中リスク」以下集団より高かった。また、出血事象発現割合は、本薬群の「高リスク」該当集団及び「高リスク」以上集団で同様であった。これらのことから、「高リスク」該当集団における本薬の有効性及び安全性が示された。したがって、個々の付加的な危険因子を踏まえて、総合的なリスクレベルが「高リスク」以上に該当すると判断される場合には、本薬投与の対象とすることは妥当であるとする。

表 6：海外 PK568 試験の高リスク以上、高リスク該当及び中リスク以下患者における VTE 及び出血事象の発現割合（申請者回答一部改変）

	本薬 40mg1 日 1 回			ヘパリン 5,000IU1 日 3 回		
	高リスク以上	高リスク該当	中リスク以下	高リスク以上	高リスク該当	中リスク以下
VTE	27/242(11.2)	21/391(5.4)	0/40	31/245(12.7)	12/378(3.2)	2/51(3.9)
大出血又は小出血	48/242(19.8)	72/391(18.4)	9/40(22.5)	34/245(13.9)	55/378(14.6)	8/51(15.7)
大出血	9/242(3.7)	17/391(4.3)	2/40(5.0)	7/245(2.9)	14/378(3.7)	0/51

例数 (%)

機構は、以下のように考える。国内外における本薬の用法・用量は異なり、また、海外 PK568 試験における付加的危険因子について情報収集できる項目等に限界があった可能性、検討における分類が必ずしも個別の臨床判断と一致しない可能性もあるため、当該試験の成績から、本邦での付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上と判断された腹部手術施行患者への本薬投与の是非を判断するには限界があるものの、申請者の PK568 試験成績からの検討では、有効性について、VTE の発現割合は、「高リスク」該当集団で「高リスク」以上集団よりも低く、安全性について、大出血及び大出血と小出血の合計のいずれの発現割合も、「高リスク」該当集団と「高リスク」以上集団とで大きく異ならなかった。また、海外 PK568 試験の「高リスク」該当集団について、本薬群の VTE 発現割合及び出血性有害事象の発現状況はヘパリン群と異なるものではないと考えられたことから、「高リスク」該当集団における本薬の有用性を支持するものとする。以上より、付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上と判断される腹部手術施行患者に対する本薬の有効性及び安全性についての製造販売

後の情報収集を行うことは不可欠であるものの、これらの患者を効能・効果に含めることは可能と考える。ただし、これらの患者の基礎疾患、VTE の危険因子の内容等の患者背景は多様であると考えられることから、本薬投与の妥当性については、個々の症例毎に慎重に判断されるべきものとする。付加的危険因子等から「高リスク」以上に該当すると判断される腹部手術施行患者における本薬投与の妥当性等は、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

③帝王切開術を実施した患者で「高リスク」以上に該当する患者における投与について

機構は、国内ガイドラインでは高齢肥満妊婦の帝王切開術が「高リスク」とされているのに対し、帝王切開術施行患者における本薬の臨床試験成績が提出されていないことから、「高リスク」以上の日本人帝王切開術施行患者における本薬投与について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。帝王切開術は、腹部手術の一部であり、国内ガイドラインにおいて、高齢肥満妊婦の帝王切開術は「高リスク」に該当し、危険因子を有する帝王切開術後の薬物によるVTE予防が勧められていること、海外における「高リスク」の帝王切開術施行患者に対する本薬の使用経験を報告した公表論文（Bonnar J et al. *Thromb Res* 96: 317-322, 1999、Ellison J et al. *Thromb Haemost* 86: 1374-1378, 2001、Gibson JL et al. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 795-797, 1998）があること等から、血栓リスクのある帝王切開術施行患者を申請効能・効果の対象患者に含めることは可能と考える。しかしながら、現時点で、本薬を日本人帝王切開術施行患者に投与したデータはなく、帝王切開術施行患者における本薬の有効性及び安全性が確立しているとは言えないことから、添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意において「腹部手術のうち帝王切開術施行患者における有効性・安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。〔使用経験は少ない〕。」と注意喚起する。また、本薬使用時の授乳については、海外では、授乳中の本薬投与は禁忌とされていないが、ラットを用いた非臨床試験において本薬の乳汁中への移行が報告されていることから、添付文書（案）において、「授乳中の婦人に投与する場合には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。」と引き続き注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内ガイドラインにおいて、高齢肥満妊婦の帝王切開術は「高リスク」に分類されており、VTE 予防法として低用量ヘパリンによる予防を行うことが選択肢として提示されており、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2008（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編）には、VTE リスクが高い患者における VTE 予防に関して、国内ガイドラインに準拠することを勧めた上で、帝王切開術後の低用量ヘパリン投与について、帝王切開「術後 6～12 時間後より（止血を確認できたら術直後からでも可）5,000 単位を 1 日 2 回皮下注、3～5 日間投与する」とされている。また、海外の成書において、産科領域での血栓塞栓症予防の薬物療法として、低分子量ヘパリンが記載されている（High Risk Pregnancy 第 3 版、W B Saunders Co. David K. James 編集）。以上を踏まえると、国内 EFC10094 試験の対象患者との背景等の差異が、本薬の有効性、出血やその他のリスク、適切な使用期間等に及ぼす影響は明らかとは言えないものの、適切に患者の選択がなされ、十分な管理下で慎重に投与される前提があれば、VTE のリスクの高い帝王切開術施行患者に対し、本薬投与が可能となることに、臨床的な意義があるものとする。「高リスク」以上の帝王切開術

施行患者を効能・効果に含めることの妥当性、帝王切開術施行患者に本薬を使用する際の注意喚起及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

以上の検討を踏まえて、本薬の効能・効果に、「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を追加することは適当と考えるが、各疾患領域における注意喚起の十分性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。なお、本薬の申請後の2008年6月に公開されたACCPガイドライン第8版では、血栓塞栓症リスクレベルの分類が「低リスク」「中リスク」「高リスク」の3段階に変更され、申請効能・効果に該当する患者は「中リスク」に分類されているが、この「中リスク」層に本薬を含む抗凝固剤によるVTE予防が推奨されており、当該ガイドラインの改訂を考慮しても、効能・効果に係る審査及び機構の判断等を変える必要はないと判断している。

(4) 用法・用量の妥当性について

1) 推奨用法・用量について

機構は、国内EFC10094試験において、本薬の用法・用量を20mg 1日2回投与とした設定根拠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。国内外のガイドラインにおいて、同じリスクに分類される手術に対しては同一の予防法が推奨されていること、及び海外において、本薬の腹部手術施行患者（欧州、米国）と下肢整形外科手術施行患者（欧州、米国の股関節全置換術）における承認用法・用量は、共に手術前から本薬40mg 1日1回投与であることから、本邦の下肢整形外科手術施行患者の承認用法・用量が、国内ガイドラインで同じ「高リスク」集団に分類される腹部手術（40歳以上の悪性腫瘍）施行患者に対しても適用できるものと推測し、国内EFC10094試験において、手術後から本薬20mgを1日2回投与する用法・用量を選択した。その結果、本薬群のVTE発現割合（1.2%）は、IPC群（19.4%）及び2001年より本邦で実施した腹部外科疫学調査（24.7%）より低く、有効性が示唆され、出血事象の発現割合は下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験と大きく異なることはなく、後腹膜、頭蓋内、眼球内の出血も認められなかったこと等から、安全性が示されたと考える。これらの検討を踏まえ、下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内臨床試験から得られた用法・用量と同じ本薬20mg 1日2回投与を日本人腹部手術施行患者の至適用法・用量と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬20mg 1日2回の1用量のみの非対照試験である国内EFC10094試験の成績のみからは、腹部手術施行患者における本薬20mg 1日2回投与が至適用法・用量であると判断することは困難である。しかしながら、この用法・用量は下肢整形外科手術施行患者を対象とした複数の国内臨床試験で他用量も含めて検討されて選択された用法・用量であること、また、下肢整形外科手術後と腹部手術後におけるVTEの発現機序は同様と考えられ、本薬に期待される薬理作用も同じであること、欧米では下肢整形外科手術施行患者と腹部手術施行患者において、手術前投与で承認された用量は同一であることを踏まえると、国内の「高リスク」の腹部手術施行患者におけるVTE発症抑制を検討する用量の一つとして、本薬20mg 1日2回の用法・用量は妥当と考えられた。更に、国内EFC10094試験の結果は、本薬20mg 1日2回投与の有効性を示唆すると考えられた（4.（ii）＜審査の

概略> (2) 2) 国内臨床試験における本薬の有効性について」参照)。一方、安全性については、国内 EFC10094 試験における本薬 20mg 1 日 2 回投与時の有害事象の発現状況より、出血以外の有害事象及びその発現割合について、IPC 群と大きく異なることはなく、出血の発現割合は、IPC 群よりも高いものの、腹部手術施行患者を対象として本薬による VTE 発症抑制効果が検討された海外試験と比較しても特に高くはないと考えられた。また、出血部位は、ほとんどが創部であったことから、これらの有害事象は、対象を適切に選択し、適切な観察を行って何らかの事象が発現した場合に適切な処置が行える状況下で使用されることを前提とすれば、本薬の医療現場への提供にあたって、臨床的に許容される範囲であると考えられた。更に、下肢整形外科手術施行患者と比較しても、特に新たな懸念される事象は見いだされなかった。以上より、本薬の通常用法・用量を 20mg 1 日 2 回皮下投与とすることは妥当と考える。

2) 投与開始時期について

申請者は、国内 EFC10094 試験において手術後 24～36 時間で本薬を投与開始する規定とした理由について、以下のように説明した。手術施行患者に対する VTE 予防を目的とした抗凝固剤の投与については、手術施行後より早期に開始することが有効性の観点から望ましいが、出血リスクの増加も伴うことから、臨床試験を実施する地域や診療科等の医療環境を考慮して投与開始時期を設定する必要がある。腹部手術施行後にも下肢整形外科手術施行後と同様に硬膜外麻酔カテーテルの留置が行われること、及び、本邦では、本薬を手術後 24 時間未満から投与開始した経験がほとんどないことを踏まえ、下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験と同様に手術後 24～36 時間に本薬投与を開始することとした。

機構は、以下のように考える。まず、VTE の発現リスクは、手術後 24 時間より前には既に増大していると考えられること、及び海外の初回投与時期が手術前であることを踏まえると、手術 24～36 時間後に本薬を投与開始しても、本薬の VTE 予防効果が最大限に発揮されない可能性がある。また、国内 EFC10094 試験では本薬の投与開始前には全ての患者において IPC を使用する規定であったことが、当該試験における本薬投与開始前の VTE 発現に影響を及ぼし、有効性の結果にも影響したと考えられる（「4. (ii) <審査の概略> (2) 2) 国内臨床試験における本薬の有効性について」参照）。しかしながら、国内 EFC10094 試験では手術後 24～36 時間で本薬投与が開始され、結果的に臨床的に意義のある本薬の有効性及び安全性が示されたと考えられること、手術 24 時間後以前に本薬を開始した際の出血性有害事象の発現頻度や重症度は提出された資料等から予想できないことから、現時点では、下肢整形外科手術施行患者と同様に「原則として、手術後 24～36 時間に手術創等から出血がないことを確認してから投与を開始すること」とすることは適切と考える。なお、本薬の投与開始時期を上記のように規定した場合、国内臨床現場では、一部の患者において本薬と脊椎・硬膜外カテーテルが併用されることが予想されるものの、国内 EFC10094 試験の併用例でも脊髄硬膜外血腫が疑われる有害事象は認められなかったことから、現時点では、現行添付文書の警告における注意喚起等を継続することで差し支えないと考える。本薬の投与開始時間の妥当性については、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

3) 投与期間について

申請者は、本薬の投与期間について、以下のように説明した。腹部手術でも下肢整形外科手術と同様に、少なくとも手術後 7 日目以降も DVT が発生することが報告 (Kakkar VV et al. *Lancet* 2: 45-51, 1975) されていること、下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内臨床試験で 14 日間投与により本薬の有効性及び安全性が示されたこと、臨床現場において入院期間の短縮が進んでいることを考慮して、国内 EFC10094 試験では、投与期間を 14 日間（ただし、早期退院の場合は 7 日間以上）と設定した。その結果、本薬群の平均投与期間は 11.0 日間（3～15 日間）であり、14 日間より、やや短いものの、腹部手術においても、本薬投与期間を下肢整形外科手術と同様の 14 日間の投与は可能と考えられた。なお、下肢整形外科手術後と同様に「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に「国内臨床試験において、15 日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。」と記載することとする。

機構は、以下のように考える。本薬の投与期間及び投与終了は、患者の手術後の VTE 発現リスクの持続状況を考慮して判断する必要があるため、基本的には個々の患者の状態により臨床的に判断されるべきであると考え。ACCP ガイドライン第 8 版では、一般外科手術後の DVT 発現リスクが最も高いのは手術後 1～2 週間であるとされており、特に「高リスク」の患者に対しては、更に長期の予防が提唱されている。以上より、本薬の投与期間を画一的に規定することは不適切であると考え。また、本薬の投与終了は、各症例の VTE の発現リスクを考慮して、必要最小限の期間となるように個別に判断されるべきであり、長期間にわたり本薬を漫然と投与することは出血性の有害事象の発現リスクを軽減するためにも避けるべきである。したがって、現時点では、申請者による上記情報提供（案）は、妥当と考える。一方、製造販売後に本薬の投与期間、及び長期投与例についての情報収集は必須であり、経口抗凝固療法に切り替えられた症例に関する情報も含めて収集する必要があると考える。

(5) 安全性について

1) 出血のリスクについて

国内 EFC10094 試験、下肢整形外科領域の国内臨床試験 4 試験及び腹部外科領域の海外臨床試験 2 試験の各臨床試験における、出血事象、大出血及び小出血の発現割合は、表 7 の通りであった。

申請者は、国内 EFC10094 試験でみられた大出血の内容について、手術部位又はドレーン挿入部の出血であり、臨床的に重要な部位の出血であると考えられる後腹膜、頭蓋内、眼球内等の出血はなく、すべて後遺症なしに回復したと説明した。

表 7：出血事象発現割合のまとめ（安全性評価集団、申請者回答一部改変）

国内試験	投与群	出血事象			
		出血事象	大出血*	小出血	
国内試験	腹部外科試験 (EFC10094 試験)	本薬 20mg1 日 2 回群	10/109(9.2)	5/109(4.6)	5/109(4.6)
		IPC 群	3/38(7.9)	1/38 (2.6)	2/38 (5.3)
	股関節試験 (262 試験)	プラセボ群	2/101(2.0)	0/101	2/101(2.0)
		本薬 20mg1 日 1 回群	2/100(2.0)	1/100(1.0)	1/100(1.0)
		本薬 40mg1 日 1 回群	9/102(8.8)	2/102(2.0)	7/102(6.9)
		本薬 20mg1 日 2 回群	7/104(6.7)	3/104(2.9)	4/104(3.8)
	膝関節試験 (263 試験)	プラセボ群	8/89(9.0)	4/89(4.5)	4/89(4.5)
		本薬 20mg1 日 1 回群	5/89(5.6)	0/89	5/89(5.6)
		本薬 40mg1 日 1 回群	7/91(7.7)	1/91(1.1)	6/91(6.6)
		本薬 20mg1 日 2 回群	13/95(13.7)	3/95(3.2)	10/95(10.5)

海外試験	股関節追加試験 (EFC6770 試験)	本薬 20mg1 日 1 回群	6/81(7.4)	0/81	6/81(7.4)
		本薬 20mg1 日 2 回群	5/80(6.3)	2/80(2.5)	3/80(3.8)
	股関節骨折試験 (SFY6771 試験)	本薬 20mg1 日 2 回群	3/52(5.8)	1/52(1.9)	2/52(3.8)
	腹部外科試験 (悪性腫瘍、PK567 試験)	ヘパリン 5,000IU1 日 3 回群	96/560(17.1)	16/560(2.9)	80/560(14.3)
		本薬 40mg1 日 1 回群	104/555(18.7)	23/555(4.1)	81/555(14.6)
海外試験	腹部外科試験 (大腸手術、PK568 試験)	ヘパリン 5,000IU1 日 3 回群	97/674(14.4)	21/674(3.1)	76/674(11.3)
		本薬 40mg1 日 1 回群	129/673(19.2)	28/673(4.2)	101/673(15.0)

例数 (%)

*：大出血、小出血ともにみられた症例は「大出血」として集計

機構は、出血リスクについて慎重に判断する必要があると考え、国内 EFC10094 試験の対象患者における本薬投与時の出血のリスク因子について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 EFC10094 試験成績について、年齢、性別、体重、喫煙の有無、手術時間、クレアチニンクリアランス（以下、 CL_{CR} ）の投与前値、非ステロイド抗炎症薬の併用、及び抗血小板剤の併用と出血事象の発現との関連について検討したが、出血事象の発現割合に大きく影響を及ぼすと考えられるような背景因子は検出されなかった。ただし、この結果には、検討症例数が少なかったことも影響したものと考えられた。

機構は、本薬の出血リスクを海外臨床試験成績からも検討するため、国内 EFC10094 試験では、本薬は、手術後 24～36 時間経過してから投与開始されたのに対し、海外 PK567 及び PK568 試験では、手術 2 時間前から投与されていたことを考慮し、申請者に、国内 EFC10094 試験での本薬投与開始後に相当する時期（手術後 24～36 時間以降）での、海外臨床試験における出血発現状況を説明した上で、国内外の出血リスクを比較するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。手術後 2～10 日の本薬群での、国内外の臨床試験における出血事象発現割合は以下の通りであった。すべての出血事象及び大出血の発現割合は、国内 EFC10094 試験では、9.2%（10/109 例）及び 4.6%（5/109 例）、海外 PK567 試験では、7.7%（43/555 例）及び 2.2%（12/555 例）、海外 PK568 試験では、13.8%（93/673 例）及び 3.0%（20/673 例）であった。発現割合の比較で、国内 EFC10094 試験での大出血発現割合が大きい理由について、大出血の定義の違い及び定義の中で該当した項目の違いが考えられた。具体的には、国内 EFC10094 試験で皮下血腫が生じて除去に外科的処置が講じられた症例は大出血とされたが、海外 PK567 試験では、皮膚又は皮下創傷のための再手術は大手血から除外された。このように、大出血の定義の差異が、発現割合の差異の原因となった可能性が考えられる。なお、国内外の臨床試験間での背景因子について、性別、年齢及び手術時間に大きな相違は無く、国内外の臨床試験間で差を認めた体重についても大出血の発現割合に差異が生じた理由とは特定できなかった。

以上を踏まえ、機構は、以下のように考える。国内 EFC10094 試験では、本薬群の出血例が 10 例であり、結果の解釈には限界があるものの、当該試験成績は、腹部手術施行患者に VTE 発症抑制の目的で本薬を投与する際にも、本薬の出血リスクについて、十分に留意すべきであることを示すものである。なお、前述の通り、国内 EFC10094 試験の成績のみからは、特定の集団のみに注意喚起を追加する根拠は見いだされていないが、下肢整形外科手術施行患者における本薬の投与時に、出血リスクが高いことが示唆されている、腎機能障害者、低体重患者、高齢者への投与に関しては後述する（「4. (ii) <審査の概要> (4) 2) 腎障害患者に対する投与、3) 低体重患者及び高齢者における投与について」参照）。また、本

薬群における大出血の発現割合は、国内EFC10094試験で国内下肢整形外科施行後患者を対象とした臨床試験よりも高い傾向がみられたものの、すべての出血事象の発現状況から、腹部手術施行後の方が下肢整形外科手術施行後より一貫して出血リスクが高いとの結果とは判断できないこと等から、本薬による出血のリスクが、一概に、腹部手術施行患者において下肢整形外科手術施行患者よりも高いことを示唆するとは言えないと考える。したがって、本薬投与時には、いずれの症例においても出血リスクへの配慮は必要である旨の注意喚起を継続し、製造販売後にさらなる情報収集を行うことが妥当と考える。なお、申請者も説明しているように、海外との比較については、大出血として抽出された事象が国内外で異なる可能性があることを踏まえると、大出血の発現割合の単純な比較を、そのまま国内外差と解釈することは妥当ではないと考えられるため、注意喚起は、国内臨床試験成績を重視して行うことで差し支えないと考える。出血事象に関する情報提供及び注意喚起の妥当性については、専門協議の議論を踏まえ更に検討したい。

2) 腎障害患者に対する投与

下肢整形外科手術後患者について、現行の添付文書における腎障害患者に対する注意喚起は下記の通りである。

禁忌：重度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者〔血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。〕

用法及び用量に関連する使用上の注意：腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。クレアチニンクリアランス30～50mL/minの患者に投与する場合は、国内臨床試験成績も踏まえて、症例毎の血栓リスク及び出血リスクを勘案して適用を慎重に判断すること。なお、出血の危険性が高いと考えられる場合には、投与間隔を延長することが望ましい（エノキサパリンナトリウムとして2000IUを1日1回投与する）。

慎重投与：軽度又は中等度の腎障害のある患者〔排泄が遅延し、血中濃度が上がることに
より出血が起こるおそれがある。〕

国内EFC10094試験では、腎機能と出血リスクの関係は検出されなかったが、機構は、同様の注意喚起を、腹部手術施行患者に対しても継続することの妥当性について、申請者に国内EFC10094試験臨床試験成績も含めて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は主に尿中に排泄されるため、腎機能障害により本薬の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。国内EFC10094試験では、高度腎機能障害患者（ CL_{CR} （Cockcroft式で算出；男性： $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / 72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}$ 、女性： $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times 0.85 / 72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}$ ）30mL/min 未満）又は血清クレアチニン値が1.5mg/dLを超えた患者は除外していた。国内EFC10094試験について、 CL_{CR} で層別した出血事象の発現割合は、表8の通りであり、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq CL_{CR} < 50 \text{ mL/min}$ ）での出血事象及び大出血の発現割合は、正常腎機能患者（ $CL_{CR} \geq 80 \text{ mL/min}$ ）並びに軽度腎機能障害患者（ $50 \leq CL_{CR} < 80 \text{ mL/min}$ ）よりも高く、腹部手術施行後の本薬投与に際しても、現行の注意喚起を行うことが妥当と考える。

表8：投与開始前（Day1）の CL_{CR} （mL/min）でサブグループ化したVTE発生割合及び出血事象発現割合

(申請者回答一部改変)

		EFC10094 試験	
		本薬群	IPC 群
VTE 発生割合	30 未満	0/0	0/0
	30 以上 50 未満	0/7	1/3(33.3)
	50 以上 80 未満	1/44(2.3)	2/9(22.2)
	80 以上	0/32	3/19(15.8)
出血事象発 現割合 (すべ ての出血事 象)	30 未満	0/0	0/0
	30 以上 50 未満	2/10(20.0)	0/4
	50 以上 80 未満	2/58(3.4)	1/10(10.0)
	80 以上	6/41(14.6)	2/24(8.3)
出血事象発 現割合 (大出血)	30 未満	0/0	0/0
	30 以上 50 未満	2/10(20.0)	0/4
	50 以上 80 未満	1/58(1.7)	0/10
	80 以上	2/41(4.9)	1/24(4.2)

例数 (%)

機構は、更に、既承認効能・効果である下肢整形外科患者についての特定使用成績調査ではCL_{CR}についての情報収集も行われていたことを踏まえ、これまでに得られた腎機能と出血リスクの関係に係る情報示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。既承認の製造販売後調査において、2008 年 10 月 24 日までに、23 例のデータが収集され、正常腎機能例は■例、軽度腎機能障害例は■例、中等度腎機能障害例は■例であった。正常腎機能例■例では全例が 20mg 1 日 2 回投与であり、有害事象として 1 例で穿刺部出血がみられた。軽度腎機能障害例では全例が 20mg 1 日 2 回投与であったが、1 例で手術部位出血がみられ、事象発現後に 20mg 1 日 2 回から 20mg 1 日 1 回に減量された。その他の有害事象は、肝酵素上昇 2 例、血中尿素窒素上昇・クレアチニン上昇 1 例であった。中等度腎機能障害例では■例が 20mg 1 日 1 回投与、他の■例が 20mg 1 日 2 回投与であった。これら■例では、有害事象はみられなかった。いずれの症例でも、VTE 発現の報告はなかった。

機構は、以下のように考える。腎機能障害者における本薬投与時の出血リスク上昇は、本薬が主に腎から排泄される薬剤であり、腎機能障害者では曝露量が増大するために生じると考えられる。したがって、基本的には、腹部手術施行患者に対する通常用量が、下肢整形外科手術施行患者に対する通常用量と同じであれば、腎機能障害者に対する対応も同様であって差し支えないと考えられる。日本人腹部手術施行患者を対象とした国内EFC10094試験において、 $30 \leq \text{CL}_{\text{CR}} < 50 \text{ mL/min}$ の患者で、大出血が20.0% (2/10例)に認められたことは、この程度の腎機能障害患者では、本薬の投与の是非及び投与間隔の延長についての考慮が必要である可能性を示唆するものと考えられる。一方、この2例はいずれも75歳以上の高齢者であり、1例は体重32.2kgであったことから、腎機能障害以外にも出血リスクが併存していたと考えられること、10例という限られた例数での検討であることから、腹部手術施行患者では下肢整形外科手術施行患者よりも腎機能障害者における出血リスクが高いことを示しているとまでは言えず、現行の注意喚起を越える注意喚起を必要とするものではないと考える。また、下肢整形外科手術施行患者における特定使用成績調査によって2008年10月24日までに収集された症例は少数ではあるが、この検討結果も、現時点で現行の腎機能障害者に対する注意喚起を変更する必要性を示唆するものではないと考える。以上より、現時点で、腹部手術施行患者で腎機能障害を有する場合の本薬の投与量調節を下肢整形外科手術施行患者と

同様に実施すべきとする申請者の主張は妥当と考えられ、現行の注意喚起と情報収集を続行することで差し支えないと判断する。しかしながら、申請効能・効果に対する本薬投与において、腎機能障害患者に対して、投与間隔を延長して、20mg 1日1回投与とした際の本薬の有効性及び安全性に関する検討はされておらず、下肢整形外科手術施行患者と同様に製造販売後に情報収集することが必要と考える。

3) 低体重患者及び高齢者における投与について

機構は、既承認の効能・効果で、慎重投与とされている低体重患者及び高齢者について、VTE 発現リスクの高い腹部手術施行患者に対する本薬の投与に際して、投与量調節等を規定する必要がないか、国内 EFC10094 試験並びに海外 PK567 及び 568 試験の結果を踏まえて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。低体重患者について、国内EFC10094試験並びに海外PK567及びPK568試験の本薬群における、50kg未満の患者は、18/109例、34/555例及び35/673例であった。有効性について、50kg未満及び50kg以上の患者層における本薬群でのVTE発現割合は、国内EFC10094試験では、0% (0/15例) 及び1.5% (1/68例)、海外PK567試験では、14.7% (5/34例) 及び9.7% (49/503例)、海外PK568試験では、5.7% (2/35例) 及び7.3% (45/621例) であり、一定の傾向はみられなかった。安全性について、国内EFC10094試験での50kg未満及び50kg以上の患者層における出血事象の発現割合は、16.7% (3/18例) 及び7.7% (7/91例)、大出血の発現割合は11.1% (2/18例) 及び3.3% (3/91例) であり、出血事象の発現割合は低体重患者で高い傾向がみられた。この傾向は海外PK567試験ではみられなかったものの、海外PK568試験でもみられており、低体重患者においては、本薬投与時の出血リスクが高まる可能性があると考え、添付文書の慎重投与の項に「低体重の患者〔相対的に血中濃度が上昇し、出血が起こるおそれがある。〕」との注意喚起を引き続き行うこととした。

高齢者について、国内EFC10094試験並びに海外PK567及びPK568試験の本薬群における65歳以上の患者数は、74/109例、359/555例及び203/673例、75歳以上の患者数は、29/109例、166/555例及び62/673例であった。65歳未満、65歳以上、75歳未満及び75歳以上の患者層におけるVTE発現割合は、国内EFC10094試験の本薬群では、0% (0/24例)、1.7% (1/59例)、0% (0/61例) 及び4.6% (1/22例)、IPC群では、8.3% (1/12例)、26.3% (5/19例)、18.5% (5/27例) 及び25.0% (1/4例) であり、年齢の増加に伴い発現割合が増加する傾向が見られた。海外PK567及びPK568試験でも同様の傾向がみられた。安全性について、国内EFC10094試験の65歳未満、65歳以上、75歳未満及び75歳以上の患者層における本薬群での出血事象の発現割合は、11.4% (4/35例)、8.1% (6/74例)、7.5% (6/80例) 及び13.8% (4/29例) であり、大出血発現割合は、2.9% (1/35例)、5.4% (4/74例)、2.5% (2/80例) 及び10.3% (3/29例) であった。出血事象の発現状況には、海外PK567及びPK568試験を含めた3試験で一定の傾向はみられなかったものの、大出血は高齢者で増加する傾向がみられた。以上より、高齢者では出血リスクが高まる可能性があることから、本薬投与に際し、添付文書の慎重投与の項で「高齢者〔高齢者では出血リスク増大のおそれがある。〔5.高齢者への投与〕の項参照〕」との注意喚起を引き続き行うこととした。

機構は、国内外の臨床試験成績から、低体重患者及び高齢者では、出血リスクが高まることが示唆されていることから、本薬投与時には出血リスクについて十分注意が払われるべき

であると考え。しかしながら、当該患者に対する注意喚起の程度については、既承認の下肢整形外科手術施行患者に対する記載に変更が必要となるような根拠は示されておらず、現行の、低体重の患者及び高齢者を慎重投与とする注意喚起を継続するとの申請者の主張は妥当と考える。なお、臨床試験成績からの検討には限りがあるため、これらの患者における安全性に関する製造販売後の情報収集は不可欠であると考え。

(6) 製造販売後の調査について

申請者は、腹部手術施行患者（一般外科、泌尿器科及び婦人科）、帝王切開術施行患者における VTE の発症抑制を目的とした本薬の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握するために、予定症例数 750 例の使用成績調査の計画（案）を提出し、以下のように説明した。2007 年 3 月から 12 月までに実施した国内 EFC10094 試験の安全性評価集団における出血性事象の発現割合が 9.2%であったことから、この出血性事象を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出するために必要となる最小の症例数は 33 例と算出され、診療科毎に 50 例患者を確保すれば製造販売後における出血性事象の発現状況の検討が可能であると考えられた。更に、2008 年 6 月に実施した市場調査で把握した各診療科における手術数の比率を合わせて検討し、診療科の内訳は、一般外科・婦人科 525 例（一般外科 370 例、婦人科 155 例）、泌尿器科 175 例、産科（帝王切開）50 例とした。

機構は、VTE の発現リスクの高い腹部手術施行患者の背景は多岐にわたると推察されることから、それら背景の全てが、当該患者を対象とした国内 EFC10094 試験で網羅されていたとは考え難く、製造販売後に適切な調査を実施し、本薬投与対象となる患者の患者背景（原疾患、手術術式、国内ガイドラインによる VTE 発現リスク分類、付加的リスク因子（癌の有無等）、腎機能及び体重を含む）、用法・用量、投与期間、出血に関するリスク因子、ワルファリン等への切り替え等に関する情報を収集し、本薬の有効性及び安全性を更に検討する必要があると考える。特に安全性については、出血性の有害事象並びに腎障害患者、低体重患者及び高齢者における有害事象の発現に関する情報を収集する必要があると考える。また、効能・効果に含まれると考えられる対象集団のうち、国内 EFC10094 試験では検討されなかった VTE の既往又は血栓性素因を有し「最高リスク」に該当する患者、「中リスク」以下とされる手術を施行した患者で付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上に該当すると判断された患者、帝王切開術を施行した患者で「高リスク」以上に該当する患者等についても、本薬の有効性及び安全性に関する情報を収集する適切な調査を実施する必要があると考える。更に、本薬 20mg 1 日 1 回が投与された患者について、患者背景、用法・用量の判断基準、本薬の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要もあると考える。また、製造販売後の調査の結果については必要に応じて臨床現場に情報提供等行う必要があると考える。調査の詳細については、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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が実施され、その結果、特に問題はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、特に問題はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、VTE の発現リスクの高い腹部手術施行患者における VTE の発症抑制に関する本薬の有効性は示されたと判断する。また、安全性についても、対象患者が得られるベネフィットに鑑み、臨床的に許容範囲のリスクであると判断する。本薬の対象となる腹部手術のうち、国内臨床試験において検討された手術の種類や患者背景は限られているものの、海外臨床試験成績、VTE の発現機序及び本薬の作用機序並びに海外では本薬が標準的薬剤の一つとして広く使用されている実績等を踏まえ、国内臨床試験の対象とされなかった、国内ガイドラインの「最高リスク」に該当する患者、「中リスク」以下とされる手術を施行した患者のうち付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上に該当する患者、帝王切開術を実施した患者で「高リスク」以上に該当する患者等も含めた、VTE の発現リスクが高いと総合的に判断される腹部手術施行患者において、本薬は臨床的に有用であると考ええる。以上の判断の妥当性、適切な製造販売後の情報収集の詳細等に関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 21 年 1 月 22 日

I. 申請品目

[販 売 名] クレキサン皮下注キット 2000IU
[一 般 名] エノキサパリンナトリウム
[申 請 者 名] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 23 日
[特 記 事 項] なし

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員に求めた意見を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

機構は、本薬の有効性について、以下のように判断した。国内 EFC10094 試験において、本薬群の VTE 発現頻度が、参考として設定された IPC 群より低かったこと及び国内ガイドラインで抗凝固薬の投与が必要とされていないレベルに抑えられたこと等を踏まえ、腹部手術後の VTE 発症抑制について、本薬は一定の臨床的な有効性を有するものと推定できる。さらに、用法・用量が国内臨床試験とは異なる海外臨床試験成績を単純に日本人に外挿することはできないが、海外では下肢整形外科手術施行患者における用法・用量と同じ用法・用量にて、国内ガイドラインの「高リスク」に該当する様々な腹部手術施行患者における VTE 発症抑制効果が示されていることも、国内 EFC10094 試験において示された本薬の有効性を支持するものである。以上より、総合的に本邦においても本薬が有効であると判断できる。これらの機構の判断は専門委員から支持された。

また、専門委員から、国内 EFC10094 試験では、手術後早期の血栓予防に手術後 24～36 時間までの本薬投与前に実施した IPC が VTE 発症抑制効果を発揮した可能性は否定できないことを添付文書において情報提供すべきとの意見等が出され、最終的に、添付文書の臨床試験の項に国内 EFC10094 試験では、本薬投与前の全例に手術後 1 回以上 IPC が使用されていたことを記載すべきとした機構の判断は専門委員から支持された。これを踏まえ、機構は、添付文書の臨床試験の項に、国内 EFC10094 試験の本薬群では、手術後の本薬投与開始前において、IPC 群と同様に IPC が実施されていたことを分かり易く記載することを含め、同項の記載整備をするよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえて添付文書 (案) を修正した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

2. 効能・効果について

国内ガイドラインにおいて抗凝固薬による VTE 予防が推奨されている、VTE 発現リスクが「高リスク」及び「最高リスク」である腹部手術を施行された患者には、国内 EFC10094 試験の対象と

された「高リスク」に該当する患者以外に、VTE の既往又は血栓性素因を有し「最高リスク」に該当する患者、「中リスク」以下とされる手術を施行された患者で付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上に該当する患者、帝王切開術を施行された患者で「高リスク」以上に該当する患者が含まれることから、それぞれ以下のような検討を行った。

(i) 国内臨床試験の対象とされた「高リスク」の腹部手術について

国内 EFC10094 試験の対象患者は、国内ガイドラインにおいて抗凝固薬による予防が推奨されている VTE 発現リスクが「高リスク」である腹部手術のうち、一般外科、泌尿器科及び婦人科における 40 歳以上の癌大手術施行患者とされ、その内訳は一般外科症例 98 例（本薬群：71 例）、泌尿器科症例 7 例（同：6 例）、婦人科症例 9 例（同：6 例）であった。機構は、国内 EFC10094 試験で対象とされた患者の診療科毎の症例数には偏りはあったものの、いずれの手術を施行された患者についても本薬の有効性が示され、安全性も本邦にて許容されるものと判断し、VTE 発現リスクが高い一般外科、泌尿器科及び婦人科の腹部手術施行患者を効能・効果に含めることが妥当と判断した。これに対し、専門委員から、国内 EFC10094 試験では組み入れ数が極めて少なかった婦人科及び泌尿器科の患者については、大多数を占めた一般外科の患者とは異なる背景を有することに留意して本薬の有用性を判断すべきとの意見、単に施行された手術の術式が「高リスク」に該当することのみを理由に本薬を投与することは適切ではないとの意見等が出され、最終的に、本薬の使用の可否は、症例毎にリスクとベネフィットを慎重に検討して判断する必要があるものの、VTE の発症リスクの高い、一般外科、婦人科及び泌尿器科の腹部手術施行患者における VTE の発症抑制を本薬の適応とすることは妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

一方、専門委員から、本薬が国内ガイドラインで「高リスク」とされる患者において VTE の発症を抑制するとの判断に異論はないが、国内 EFC10094 試験と同じ手術後 24～36 時間からの投与が規定された場合、当該「高リスク」患者の大部分では臨床的に本薬投与の必要性が最も高い時期に投与できないことになる懸念があるとの意見が出された（「3. (i) 投与開始時期について」参照）。

(ii) 「最高リスク」の患者について

機構は、VTE 発現リスクが「高リスク」の腹部手術を施行される患者で、かつ VTE の既往又は血栓性素因を有する「最高リスク」の患者は、VTE 発現の危険性がより高いことから、抗凝固療法の必要性もより高いと考えており、本薬の作用機序から有効性が期待できること、海外臨床試験成績より、「最高リスク」の患者についても本薬による VTE 発症抑制効果が示されたことから、当該試験の成績からは「高リスク」の患者より出血事象の発現に対して注意を払うことは必要と考えられたが、「最高リスク」の患者に対する本薬投与を否定すべきではないと考える。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(iii) 付加的危険因子等による「高リスク」以上の患者について

機構は、VTE 発現リスクが「中リスク」以下とされる腹部手術を施行される患者で、付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上に該当する患者について、海外臨床試験成績や本薬の作用機序を考慮すると、当該患者集団においても、本薬により、国内 EFC10094 試験の対象患者とほぼ同様の臨床的な有用性が期待できると考える。したがって、これらの患者では背景が多様である

ため、本薬投与の可否については、症例毎に慎重に判断されるべきではあるものの、本薬投与を否定すべきではないと考える。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(iv) 「高リスク」以上の帝王切開術施行患者について

国内ガイドラインにおいて、VTE 発現リスクが、高齢肥満のため「高リスク」、VTE の既往又は血栓性素因のため「最高リスク」とされる妊婦での帝王切開術施行について、海外では本薬の使用経験があるものの、臨床試験成績は提出されておらず、日本人での本薬の有効性及び安全性は不明であるが、機構は、国内ガイドラインにも記載されているように、当該患者では VTE 発現リスクは高いことも踏まえ、抗凝固療法の必要性は高いと考える。さらに、本邦において「高リスク」の帝王切開術施行患者における VTE の予防のためにヘパリン等による抗凝固療法が実施される実態もあることを考慮すると、「高リスク」以上の帝王切開術施行患者に対する本薬投与を否定すべきではないと考える。一方、帝王切開術施行患者は、一般外科、泌尿器科及び婦人科における 40 歳以上の癌大手術施行患者等と比較して、患者背景が大きく異なり、本薬には乳汁移行する可能性もあることも踏まえると、本薬投与時のリスクとベネフィットの判断は他の領域の疾患とは異なると考えられ、慎重に本薬投与の可否を判断する必要があると考える。専門委員から、通常の開腹手術と異なり帝王切開後には胎盤娩出後の出血が遷延することもあり得るので、投与時期等には慎重な判断が必要との意見、帝王切開術施行患者は、一般外科、泌尿器科及び婦人科の癌患者とは患者背景が全く異なり、国内 EFC10094 試験の対象患者の背景とも異なることから本薬の適用には慎重な判断が必要との意見等が出されたが、最終的に、機構の判断は専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、個々の患者における本薬投与の可否は、症例毎に予想される本薬によるリスクとベネフィットから判断する必要があるものの、本薬の効能・効果として、「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を追加とすることが妥当と判断した。また、本薬の対象に含まれるものの、本薬の有効性及び安全性に係る情報が少ない患者層については、特に安全性に十分注意して使用されるよう、必要な注意喚起を添付文書に記載すると共に、製造販売後の調査等では更なる情報提供のために有益なデータが収集できるよう留意する必要があると考える（「5. 製造販売後の調査について」参照）。これらの機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえて、添付文書の重要な基本的注意に「「高リスク」以上の泌尿器科及び婦人科手術施行患者に対する使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。」等の注意喚起を記載するよう求めた。

申請者は、これを踏まえて添付文書（案）を修正し、機構は、申請者の修正は適切なものであると判断した。

3. 用法・用量について

(i) 投与開始時期について

手術後、本薬投与開始までの時間が長いほど、出血リスクは低減すると予想されるが、それに伴い得られる VTE 発症抑制効果が低下する可能性がある。国内ガイドラインでは、一般外科手術に

際しての抗凝固療法の開始時期について、個々の症例の状況により裁量の範囲が広いとされている。一方、国内 EFC10094 試験では、投与開始時期は手術後 24～36 時間と規定されており、この条件下で本薬の VTE 抑制効果が示されたと考えられること、日本人で手術後 24 時間より前に本薬を投与した場合の有効性及び安全性に係るエビデンスがないこと、出血のリスクの高い時期の VTE 予防には、IPC 等の理学療法を施行するという選択肢も選び得ること等を踏まえ、機構は、本薬の投与開始時期は手術後 24～36 時間とすることが妥当と考える。

専門委員からは、VTE 発症のリスクは既に手術中から高まっているため、より早期からの VTE 予防が必要であり、投与開始時期を手術後 24～36 時間とすると本薬の有用性が低下することは自明であることから、腹部手術後については、術中又は術直後から投与を開始する用法を設定しなかった開発の方針自体に疑問があるとの意見、腹部消化管手術患者では、初回歩行が手術後 24 時間以内となることが多いが、初回歩行時の PTE 発症を予防することは最も重要であり、その後に VTE 発症を予防しても臨床的意義はないと考えられるため、当該患者における本薬の恩恵はほとんど無いとの意見、消化管の癌手術はほとんどが国内ガイドラインの「高リスク」以上に該当するが、当該患者では、通常、初回歩行時以降に PTE が発症する可能性は極めて低いため、本薬の投与開始が手術後 24 時間とされた場合、臨床的に本薬が必要となる患者は、ごく一部の易血栓性の患者や長期臥床が必要な患者等のみであると考えられ、国内ガイドラインと乖離することにもなるとの意見、本薬の投与開始時期が手術後 24～36 時間とされた場合は、国内 EFC10094 試験成績を踏まえ、本薬投与開始までは IPC の使用により VTE を予防することを強く推奨する等の対策が必要であるとの意見等が出された。その一方で、婦人科の癌手術では、PTE 発症のリスクは長期間高い状態が続き、場合によっては 2 週間以上遷延するため、投与開始が手術後 24～36 時間であっても本薬の恩恵は期待できるとの意見、国内臨床試験成績を重視するべきであり、また整形外科領域での使用経験を考慮して、本薬の投与開始時期を手術後 24～36 時間とすることは妥当であり、機構の判断を支持するとの意見、出血のリスクが高い手術直後の本薬投与を避け、手術後 24 時間経過してから本薬の投与を開始することは妥当との意見等が出された。専門委員の意見は、最終的に、有効性の観点では、手術後 24 時間までの VTE 発現を抑制できないのであれば、本薬投与の意義は大きく損なわれる可能性もあるものの、提出された資料から、国内において手術後 24 時間よりも早期での本薬の投与開始を推奨することは困難であり、日本人におけるエビデンスを重視して投与開始は手術後 24～36 時間とせざるを得ず、当該用法の規定は必要であるとのことで一致した。また、国内 EFC10094 試験では、手術後、本薬投与開始前に全例で IPC が施されていたことも踏まえ、本薬の投与開始まで VTE 予防のための処置を行わないことは適切ではない旨注意喚起する方策が必要であるとのことでも専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、本薬の投与開始時期は手術後 24～36 時間と規定することと併せて、手術時より本薬投与開始までの期間における VTE 発現リスクに対応するための注意喚起について臨床現場に具体的に注意喚起するための方策を検討するよう求めた。

申請者は、VTE の発現リスクは手術中から存在すること、PTE の発現時期及び本薬投与前の VTE 予防策の必要性に関して、情報提供資材を作製し、医療関係者に情報提供を行うと共に、関係学会と連携を取り、周知徹底を図る予定であると回答した。

機構は、申請者の回答は適切なものであると判断した。

4. 出血のリスク等について

機構は、腹部手術施行患者と既承認の下肢整形外科手術施行患者では、対象患者の背景に異なる点も多く、出血に影響を及ぼす要因にも相違があるが、腹部手術施行患者において必要となる出血リスクに係る注意点は、手術の術式及び原疾患に基づくリスク以外では、基本的には、既承認の効能・効果において考慮されるべきものと同様であると考える。また、国内 EFC10094 試験の成績も検討した上で、現時点では今回の効能追加に伴い新たに出血に係る注意喚起を追記する必要はないものと判断している。しかしながら、国内 EFC10094 試験における本薬による出血リスクに関する情報は限られていることから、製造販売後には、手術の原疾患、手術術式、診療科毎の出血等の有害事象に関する情報収集は不可欠であると考える。以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、本薬と脊椎・硬膜外麻酔との併用に関する注意喚起について、臨床現場に浸透させる必要があるため、添付文書とは別に、積極的に臨床現場に情報提供すべきとの意見が出された。これを踏まえ、機構は、当該情報の啓発に係る方策を検討するよう求めた。

申請者は、情報提供資材を作製し、推奨される脊椎・硬膜外カテーテルの挿入又は抜去と本薬投与時期の関係を情報提供すると回答した。

機構は、申請者の対応は適切であると判断した。

なお、既承認時に慎重投与の対象とされた腎障害患者、低体重患者及び高齢者等についても、国内 EFC10094 試験の成績等を踏まえ、現時点ではこれまでの注意喚起を継続することが適切とした機構の判断は専門委員から支持された。

5. 製造販売後の調査について

VTE の発現リスクの高い腹部手術が施行される診療科は多岐にわたり、本薬の対象患者の背景も多様であったことから、本邦にて臨床試験で評価できた範囲はその一部に限られていた。機構は、製造販売後の調査において、投与量（20mg 1 日 1 回の場合はその判断理由）、投与期間、患者背景（手術術式、国内ガイドラインによる VTE 発現リスク分類、付加的リスク因子（癌の有無等）を含む）、出血に関するリスク因子、ワルファリン等への切り替え等、本薬の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要がある、特に、出血性の有害事象並びに慎重投与の対象である腎障害患者、低体重患者及び高齢者等における有害事象の発現に関する情報も収集する必要があると考える。以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、申請者は、一般外科・婦人科合わせて 525 例、泌尿器科 175 例、産科（帝王切開）50 例の計 750 例を予定症例数とした製造販売後調査計画の骨子（案）を提出したが、専門委員の意見は、国内 EFC10094 試験に組み入れられなかった高リスクの帝王切開術施行患者、組み入れ数が非常に少数であった泌尿器科と婦人科の患者については、予想される診療科毎の投与症例数比からではなく、安全性及び有効性を調査するのに適正な同程度の目標症例数を設定し、不足している情報を補うことができるよう適切な調査とすべきとのことで一致した。

以上を踏まえ、機構は、「高リスク」以上に該当する帝王切開術施行患者及び婦人科の患者については、それぞれ泌尿器科での目標症例数と同程度とし、また、腎機能、体重及び年齢毎に評価可能とするため、患者背景として情報を収集して、腎機能障害患者、低体重患者及び高齢者における本薬の安全性及び有効性を評価する計画とするよう求めた。

申請者は、婦人科単独での目標症例数を 155 例とし、帝王切開術施行患者の目標症例数を 150 例とした。また、機構の指摘を踏まえ特定使用成績調査において必要な情報が不足なく収集できるよう、調査票における項目を整備等した。

機構は、申請者が提示した調査計画書の骨子（案）等について、細部に関する検討は今後必要で

あるが、基本的に妥当なものと判断した。

6. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

6 頁 30 行目、31 行目 出血事象が → 出血が

7 頁 27 行目 貧血増悪・ → 貧血増悪・

13 頁 25 行目 株式会社 → 株式会社

14 頁 26 行目、29 行目 手術後からの IPC 使用状況

→ 手術後の各時間帯 (IPC 使用終了まで) における IPC 使用症例の割合

14 頁 31 行目

	本薬群	IPC 群
6 時間未満	76/83(91.6)	29/31(93.5)
6 時間以上 12 時間未満	73/83(88.0)	24/31(77.4)
12 時間以上 18 時間未満	71/83(85.5)	23/31(74.2)
18 時間以上 24 時間未満	71/83(85.5)	19/31(61.3)
24 時間以上 30 時間未満	28/83(33.7)	11/31(35.5)
30 時間以上 36 時間未満	1/83(1.2)	5/31(16.1)
36 時間以上 42 時間未満	0/83	4/31(12.9)
42 時間以上 48 時間未満	-	3/31(9.7)
48 時間以上 72 時間未満	-	1/31(3.2)

→

	本薬群	IPC 群
手術終了後 6 時間未満	76/83(91.6)	29/31(93.5)
手術終了後 6 時間以降 12 時間未満	73/83(88.0)	24/31(77.4)
手術終了後 12 時間以降 18 時間未満	71/83(85.5)	23/31(74.2)
手術終了後 18 時間以降 24 時間未満	71/83(85.5)	19/31(61.3)
手術終了後 24 時間以降 30 時間未満	28/83(33.7)	11/31(35.5)
手術終了後 30 時間以降 36 時間未満	1/83(1.2)	5/31(16.1)
手術終了後 36 時間以降 42 時間未満	0/83	4/31(12.9)
手術終了後 42 時間以降 48 時間未満	-	3/31(9.7)
手術終了後 48 時間以降 72 時間未満	-	1/31(3.2)

14 頁 43 行目 合計使用時間別

→ 合計使用時間 (本薬群における手術後から投与開始まで IPC 群においては同期間) 別

15 頁 8 行目 に及した影響 → に及ぼした影響

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請品目は、新効能医薬品に該当することから、再審査期間は既承認効能の再審査期間（平成 20 年 1 月 25 日から 8 年間）終了までの残余期間とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] (下線部今回追加)

○下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術

○静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

【用法・用量】 通常、エノキサパリンナトリウムとして 1 回 2000IU を、原則として 12 時間毎に 1 日 2 回連日皮下注射する。