

審査報告書

平成 20 年 4 月 17 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] アリクストラ皮下注 1.5mg、アリクストラ皮下注 2.5mg
[一 般 名] フォンダパリヌクスナトリウム
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 24 日
[剤型・含量] 注射剤：1 シリンジ中、フォンダパリヌクスナトリウムとして 1.5mg 又は 2.5mg 含有
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項] 優先審査
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 4 月 17 日

[販 売 名] アリクストラ皮下注 1.5mg、アリクストラ皮下注 2.5mg
[一 般 名] フォンダパリヌクスナトリウム
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 24 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を施行された日本人患者を対象とした国内臨床試験において、フォンダパリヌクスナトリウム（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有効性及び安全性の検討、並びに腎障害患者、低体重患者及び高齢者等への投与における安全性等については適切な製造販売後の情報収集が必須であるものの、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）

静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、次の患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

- ・ 下肢整形外科手術施行患者
- ・ 腹部手術施行患者

[用法・用量] 通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして 2.5mg を 1 日 1 回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 1.5mg 1 日 1 回に減量する。

審査報告 (1)

平成 20 年 3 月 18 日

I. 申請品目

- [販 売 名] アリクストラ皮下注 1.5mg、アリクストラ皮下注 2.5mg
- [一 般 名] フォンダパリヌクスナトリウム
- [申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 8 月 24 日
- [剤型・含量] 注射剤：1 シリンジ中、フォンダパリヌクスナトリウムとして 1.5mg 又は 2.5mg 含有
- [申請時効能・効果] (下線部今回追加)
静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、次の患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制
- ・ 下肢整形外科手術施行患者
 - ・ 腹部手術施行患者
- [申請時用法・用量] 通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして 2.5mg を 1 日 1 回皮下投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて 1.5mg 1 日 1 回に減量する。
- [特記事項] 優先審査

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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

海外において、本薬は、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症（Venous thromboembolism：以下、VTE）の発症抑制に係る効能で、2001 年 12 月以降、米国、欧州各国を含む 70 以上の国又は地域で承認されており、腹部手術施行患者における VTE の発症抑制に係る効能では、2005 年 5 月以降、米国で追加承認されたのを始めとして、欧州各国を含む 49 の国又は地域で承認されている。また、2004 年 5 月以降、米国で VTE の治療に係る効能が追加承認されたのを始めとして、欧州各国を含む 45 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2007 年 4 月に「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」を効能・効果として承認されている。20 年 月以降、腹部手術後の VTE の発現に対する抑制効果に関し、グラクソ・スミスクライン株式会社により開発の検討が開始され、20 年 月より実施された国内臨床試験の成績等を基に、今般、「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」の効能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

<提出された資料の概略>

国内 AR3106116 試験及び海外 AR3103414 試験では本薬 5mg/mL 注射剤、海外 EFC3557 試験では本薬 12.5mg/mL 注射剤が使用された。本薬 5mg/mL 注射剤と本薬 10mg/mL 注射剤の生物学的同等性は、既承認時に示されており（初回承認資料 5.3.1.2.1）、今回の申請に当たって、本薬 10mg/mL 注射剤と本薬 12.5mg/mL 注射剤の生物学的同等性試験の成績が評価資料として追加提出された。

(1) 製剤間での生物学的同等性（BDR4979 試験）（添付資料 5.3.1.2.1）

濃度の異なる 2 種類の注射剤の生物学的同等性を検討する目的で、非盲検 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：7 日間）が、欧米人健康成人男性 16 例を対象として実施された。標準製剤（本薬 10mg/mL 注射剤：投与容量 1.0mL）及び試験製剤（本薬 12.5mg/mL 注射剤：投与容量 0.8mL）が皮下投与された時の血漿中本薬濃度の対数変換した最高濃度（ C_{max} ）の平均値の比（試験製剤/標準製剤）は、1.07（90%信頼区間（以下、90%CI）：0.96～1.18、以下同様）、対数変換した定量可能な最終時点までの血中濃度-時間曲線下面積（AUC）（以下、 AUC_{0-last} ）の平均値の比は 1.08（0.92～1.27）、対数変換した投与後無限時間までの AUC（以下、 $AUC_{0-\infty}$ ）の平均値の比は 1.07（0.93～1.23）であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ幾何平均比の 90% CI が生物学的同等性の許容範囲内（0.8～1.25）であったが、 AUC_{0-last} は、その基準内になかった。

<審査の概要>

本薬 5mg/mL 注射剤と本薬 12.5mg/mL 注射剤について、国内ガイドラインに沿った生物学的同等性は示されなかったが、両製剤はいずれも処方が類似していること、本薬皮下投与時の薬物動態は静脈内投与時とほぼ同様であること等を考慮し、本薬 12.5mg/mL 注射剤を用いた海外

AR3103414 試験の成績を利用して本薬の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、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 (AR3106116 試験) の成績が提出された。また、海外第Ⅲ相試験 2 試験 (EFC3557 及び AR3103414 試験) の成績は、審査の過程で評価資料とされた。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (AR3106116 試験) (添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

「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) でVTE発現リスクが「高リスク」とされる腹部手術施行後の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、PE)) の予防における本薬2.5mg/日皮下投与の有効性及び安全性について検討する目的で、無作為化非盲検試験が国内22施設において実施された。対象は、手術時間が45分以上の腹部 (横隔膜から骨盤底) 手術 (一般外科手術及び泌尿器科手術のうち癌の手術並びに婦人科手術のうち骨盤内悪性腫瘍根治術) を全身麻酔下にて実施予定の40歳以上の日本人患者127例 (目標症例数: 本薬群80例、間欠的空気圧迫法 (Intermittent pneumatic compression :以下、IPC) 群40例) とされた。腹部手術後のVTE (症候性PE及び全DVT) の発現頻度が有効性の主要評価項目とされ、本薬2.5mg/日皮下投与のVTE予防に対する有効性が、IPC群を参考として相対的に評価された。手術前14日以内のスクリーニング期間の後、本薬群では、術創縫合 (手術終了) 後24±2時間に投与を開始し、4~8日間 (可能な限り8日間) 投与することとされ、IPC群では、各治験実施施設において使用可能な機器を使用し、手術前又は後より開始し、適切な時期まで継続する (原則として、治験実施施設内における通常使用法に従う) とされた。併用禁止薬は、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、抗トロンビン剤、経口抗凝固薬、血栓溶解剤、デキストラン製剤及び抗血小板薬とされた。また、併用制限療法として、「本薬群において、持続硬膜外麻酔及び持続脊椎麻酔 (くも膜下腔内又は硬膜外腔内カテーテルの留置) を実施する場合、カテーテルの抜去は治験薬投与の少なくとも2時間以上前とし、前回投与から少なくとも20時間あけること、また、治験薬の初回投与2時間前から処置期間終了まで脊椎麻酔針、硬膜外麻酔針の新たな刺入、カテーテルの挿入は行わない」及び「各医療機関におけるIPCの通常予防法において、弾性ストッキング又は弾性包帯を使用している場合は、本薬群及びIPC群のいずれにおいても弾性ストッキング又は弾性包帯を可能な限り使用し、通常予防法において使用していない場合は、いずれの群においても可能な限り使用しない」が規定された。

同意取得 134 例のうち、127 例 (本薬群 : 83 例、IPC 群 : 44 例) が無作為化された。治験薬未投与の 5 例及び IPC 非施行の 2 例を除いた 120 例 (本薬群 : 78 例、IPC 群 : 42 例) が Safety Population (以下、SP) とされ、安全性の解析対象と規定された。このうち、「有効性評価が不能」11 例 (「静脈造影評価不能」: 9 例 (本薬群 : 5 例、IPC 群 : 4 例)、「静脈造影を片側のみ実施」: 2 例 (本薬群 : 1 例、IPC 群 : 1 例))、「有効性評価 (静脈造影) が未実施」9 例 (本薬

群：7例、IPC群：2例）及び「その他（PE評価不能）」1例（IPC群）の計21例を除外した99例（本薬群：65例、IPC群：34例）がFull Analysis Set（以下、FAS）とされ、有効性の解析対象と規定された。

SPにおける診療科、原疾患等の患者背景は下表の通りであった。

表1：手術の内容（CTD一部改変）

		本薬群 (N=78)	IPC群 (N=42)	合計 (N=120)
診療科	外科	59 (75.6)	31 (73.8)	90 (75.0)
	婦人科	4 (5.1)	4 (9.5)	8 (6.7)
	泌尿器科	15 (19.2)	7 (16.7)	22 (18.3)
原疾患	胃癌	30 (38.5)	14 (33.3)	44 (36.7)
	直腸癌	11 (14.1)	5 (11.9)	16 (13.3)
	結腸癌	13 (16.7)	10 (23.8)	23 (19.2)
	膵癌	2 (2.6)	1 (2.4)	3 (2.5)
	肝癌	2 (2.6)	0	2 (1.7)
	胆癌	2 (2.6)	0	2 (1.7)
	前立腺癌	8 (10.3)	4 (9.5)	12 (10.0)
	子宮頸癌	0	2 (4.8)	2 (1.7)
	子宮体癌	1 (1.3)	2 (4.8)	3 (2.5)
	卵巣癌	3 (3.8)	0	3 (2.5)
	腎癌	4 (5.1)	2 (4.8)	6 (5.0)
	膀胱癌	0	0	0
	その他	3 (3.8)	2 (4.8)	5 (4.2)
麻酔方法	全身麻酔のみ	25 (32.1)	11 (26.2)	36 (30.0)
	全身/局所麻酔の併用	53 (67.9)	31 (73.8)	84 (70.0)
手術時間（麻酔導入～ 術創縫合まで）（時間: 分）	平均値±標準偏差	4:45±1:26	4:51±1:31	4:47±1:27
	中央値	4:22	4:32	4:25
	最小値－最大値	2:35－10:05	2:15－8:31	2:15－10:05

手術時間以外、例数（%）

有効性の主要評価項目は、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VTE（症候性PE及び全DVT）の発現頻度とされ、主要有効性評価期間は、本薬群では初回投与日、IPC群では手術開始日の翌日からとされ、いずれの群でも初回静脈造影又はDay11（Day1：手術実施日）のいずれか早い方までとされた。静脈造影の実施時期は、本薬群では投与終了日を含めて3日以内（Day5～11の間）、IPC群ではDay5～11の間（可能な限りDay9～11の間）とされた。

FASにおける主要有効性評価期間中のVTEの発現頻度は、本薬群及びIPC群において、10.8%（7/65例、95%信頼区間（以下、95%CI）：4.4～20.9%）及び17.6%（6/34例、95%CI：6.8～34.5%）であった。追跡観察期間（静脈造影実施後～21±2）に新たなVTEが発現したと判定された症例はなかった。診療科別のVTE発現例の内訳は、本薬群では外科6例（胃癌5例、結腸癌1例）及び泌尿器科1例（前立腺癌）、IPC群では外科5例（胃癌3例、結腸癌2例）及び婦人科1例（子宮体癌）であった。

有効性の副次評価項目は、読影委員会により判定された全DVT、近位DVT、遠位DVT、症候性VTE（症候性PE及び症候性DVT）、症候性DVT、症候性PEの発現頻度とされた。DVTの発現部位は全て遠位であった。また、症候性VTEの発現症例は0例であった。なお、VTEが疑われる徴候又は症状が認められた症例が、IPC群の2例（①Day7に規定の静脈造影実施

後、疼痛、腫脹、色調変化及びしびれを来し、超音波検査が施行され、治療が行われた症例、②Day2に呼吸困難、胸痛を来し、CT及び胸部レントゲンが施行されたが、治療は行われなかった症例) みられたが、いずれも読影委員会により評価不能と判定された。

安全性に関して、SP120例において、処置期間(本薬群：初回投与日から最終投与2日後まで、IPC群：使用開始日から初回静脈造影日まで)中にMajor bleedingの発現はみられなかったが、Minor bleedingの発現頻度は本薬群で2.6%(2/78例、95%CI:0.3~9.0%)、IPC群で0%(0/42例)であった。その内容は、尿道カテーテル挿管後の血尿及び鎮痛剤の持続皮下注部位の皮下出血であり、これらは本薬との因果関係ありと判定されたが、いずれも軽度、非重篤であり、未処置で回復した。

処置期間中の有害事象の発現頻度は、本薬群で48.7%(38/78例)、IPC群で28.6%(12/42例)であった。本薬群に出現した主な有害事象及びその発現頻度は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、ALT)増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、AST)増加、肝機能異常、湿疹及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各3.8%(3/78例)、便秘、下痢、接触性皮膚炎、皮下出血、そう痒症、発疹、フィブリンDダイマー増加、血中アルカリホスファターゼ増加、麻痺性イレウス及び発熱が各2.6%(2/78例)であった。IPC群に出現した有害事象及びその発現頻度は、ALT増加、AST増加、便秘、下痢、紅斑及び腸管閉塞が各4.8%(2/42例)、肝機能異常、血中ビリルビン増加、腹痛、イレウス、胸部不快感、擦過傷、術後発熱、処置後嘔吐、消化管損傷、処置後悪心、尿失禁、肩部痛、無気肺、呼吸困難、嚥下性肺炎及び貧血が各2.4%(1/42例)であった。いずれの群においても死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬群では、処置期間に1例(創腐敗)、処置期間終了後追跡観察日(Day21 \pm 2)までに1例(摂食障害)、IPC群では、処置期間に3例(イレウス、ALTとAST増加及び嚥下性肺炎と腸管閉塞各1例)、処置期間終了後追跡観察日(Day21 \pm 2)までに1例(イレウス)発現したが、いずれも本薬又はIPCとの因果関係は否定された。

有害事象による中止例は、本薬群で2例(急性膵炎と肝機能異常1例及び発疹1例)認められ、発疹を発現した症例では、本薬との因果関係は否定されなかった。IPC群では有害事象による中止例はみられなかった。

臨床検査値異常変動について、血液学的検査では、ヘモグロビン値の2g/dL以上減少は本薬群の8/76例(10.5%)、IPC群の9/41例(22.0%)に認められ、血小板数の $100 \times 10^9/L$ 未満への減少及び活性化部分トロンボプラスチン時間(以下、APTT)又はプロトロンビン時間の基準値上限の1.5倍を超えた延長は、いずれの群においても認められなかった。

生化学的検査では、ALTの基準値上限を超えた3倍以下の増加は、本薬群及びIPC群において、16.9%(13/77例)及び9.8%(4/41例)、ALTの基準値上限の3倍を超えた増加は、7.8%(6/77例)及び2.4%(1/41例)、ASTの基準値上限を超えた3倍未満の増加は、15.6%(12/77例)及び9.8%(4/41例)、ASTの基準値上限の3倍を超えた増加は、5.2%(4/77例)及び2.4%(1/41例)、 γ -GTPの基準値上限を超えた3倍未満の増加は、28.6%(22/77例)及び24.4%(10/41例)、 γ -GTPの基準値上限の3倍を超えた増加は、3.9%(3/77例)及び7.3%(3/41例)に認められた。クレアチニン又は総ビリルビンの2mg/dLを超えた増加はいずれの群においても認められなかった。

以上より申請者は、VTEの発現リスクの高い腹部手術施行後における本薬のVTE予防効果

は示され、本薬の忍容性にも問題はないと考えられたと説明した。

(2) 海外第Ⅲ相試験

1) EFC3557 試験 (添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 20 年 月～20 年 月)

第 6 回 American College of Chest Physicians ガイドライン (Chest; 119: 132-175, 2001) で VTE 発現リスクが「高リスク」とされる腹部手術後の VTE の予防に対する本薬の有効性及び安全性について、低分子ヘパリンであるダルテパリンを対照として比較する目的で、無作為化二重盲検試験が欧州諸国、カナダ他、計 22 カ国の合計 131 施設において実施された (目標症例数: 有効性解析対象として 1 群 1,000 例)。対象は、切開から術創縫合までが 45 分以上となることが予定される「高リスク」の腹部手術を全身麻酔下で受ける患者で、60 歳以上 (VTE の危険因子の有無は問わない)、又は 40 歳以上で血栓塞栓性合併症を発現するリスクを有する患者 (肥満患者: 肥満度指数 (BMI) が男性で 30kg/m² 超、女性で 28.6kg/m² 超、癌手術を受ける患者、DVT 又は PE の既往歴がある患者、うっ血性心不全患者 (ニューヨーク心臓協会心機能分類のⅢ又はⅣ度)、慢性閉塞性肺疾患患者、炎症性腸疾患患者) とされた。

用法・用量は、手術前30日以内のスクリーニング期間の後、本薬群では、術創縫合後6～7時間に投与開始し、Day7±2 (Day1: 手術実施日) まで本薬2.5mgを1日1回皮下注射することとされ、ダルテパリン群では、手術開始2時間前及び手術後最初の投与 (術創縫合後6時間～術前投与後12時間の間) は2,500IUを投与し、それ以降はDay7±2まで5,000IUを1日1回皮下注射することとされた。併用禁止薬として、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、血小板GPⅡb/Ⅲa受容体阻害剤、経口抗凝固薬、血栓溶解剤及びデキストラン製剤が規定された。最終投与後1日以内 (Day5～10) に静脈造影を実施することとされた。

無作為化された 2,927 例 (本薬群: 1,465 例、ダルテパリン群: 1,462 例) のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された 2,858 例 (本薬群: 1,433 例、ダルテパリン群: 1,425 例) が安全性解析対象集団とされた。また、Day10 までの VTE 評価の欠測値のない症例 2,048 例 (本薬群: 1,027 例、ダルテパリン群: 1,021 例) が有効性解析対象集団とされた。

有効性解析対象集団における手術部位等の患者背景は下表の通りであった。

表 2: 手術の内容 (CTD 一部改変)

項目	本薬群 (N=1,027)	ダルテパリン群 (N=1,021)	合計 (N=2,048)	
手術部位	直腸/結腸	577 (56.2)	569 (55.7)	1,146 (56.0)
	胃	161 (15.7)	195 (19.1)	356 (17.4)
	肝臓+胆嚢摘出術 +その他胆管	167 (16.3)	183 (17.9)	350 (17.1)
	肝臓	61 (5.9)	56 (5.5)	117 (5.7)
	胆嚢摘出術	110 (10.7)	128 (12.5)	238 (11.6)
	その他胆管	21 (2.0)	29 (2.8)	50 (2.4)
	脾臓	62 (6.0)	60 (5.9)	122 (6.0)
	腎臓	13 (1.3)	10 (1.0)	23 (1.1)
	ヘルニア切開術	91 (8.9)	73 (7.1)	164 (8.0)
	その他	167 (16.3)	139 (13.6)	306 (14.9)
	その他腸管	89 (8.7)	72 (7.1)	161 (7.9)
その他	88 (8.6)	75 (7.3)	163 (8.0)	
癌手術	はい	696 (67.8)	712 (69.7)	1,408 (68.8)

	いいえ	331 (32.2)	309 (30.3)	640 (31.3)
麻酔の種類	全身麻酔のみ	704 (68.5)	664 (65.0)	1,368 (66.8)
	脊髄/硬膜外麻酔 (単独又は併用)	323 (31.5)	357 (35.0)	680 (33.2)
手術時間(麻酔導入から 術創縫合まで) (時間: 分)	N	1,026	1,020	2,046
	平均値±標準偏差	3:19±1:47	3:19±1:40	3:19±1:43
	中央値	3:00	3:00	3:00
	最小値-最大値	0:50-12:45	0:35-11:40	0:35-12:45

時間を示す項目以外、例数 (%)

有効性の主要評価項目である、主要有効性評価期間 (Day10 まで) 中の VTE (全 DVT 又は症候性 PE) の発現頻度 (中央独立判定委員会により盲検下で判定) は、本薬群及びダルテパリン群において、4.6% (47/1,027 例、95%CI: 3.4~6.0%) 及び 6.1% (62/1,021 例、95%CI: 4.7~7.7%) であった。本試験の開始時には、ダルテパリンに対する本薬の優越性の検証が目的とされていたが、盲検下レビューにて、総 VTE 発現頻度が想定された VTE の発現頻度より下回ることが確認されたため、データベース固定及び開鍵の前に、計画された優越性の評価に先立ち非劣性の評価を行うよう計画が変更された。その際、プラセボ又は未治療を対照とした場合の未分画ヘパリン又は低分子ヘパリンにおける VTE 発現に関するオッズ比を 0.281 (95%CI: 0.228~0.346)、その 95%CI の上限である 0.346 をプラセボに対するダルテパリンの VTE 発現に関するオッズ比と仮定し、本薬のダルテパリンに対する非劣性マージンとしては、その 63%を保証するよう 1.7 が設定された。主要評価項目である総 VTE 発現に関し、ダルテパリン群に対する本薬群のオッズ比の減少は-25.8% (95%CI: -49.7~9.5%) であり、95%CI の上限が非劣性限界とされた 70%を下回ったことより、本薬群のダルテパリン群に対する非劣性が示された。引き続き実施された総 VTE 発現頻度に関する優越性の検証においては、本薬群のダルテパリン群に対する優越性は示されなかった ($p=0.14$ 、Fisher の直接確率計算法)。手術部位別の VTE 発現頻度は、本薬群及びダルテパリン群において、直腸/結腸手術 4.0% (23/577 例) 及び 5.3% (30/569 例)、胃手術 5.6% (9/161 例) 及び 10.8% (21/195 例)、肝臓+胆嚢摘出術+その他胆管手術 4.8% (8/167 例) 及び 8.7% (16/183 例)、膵臓手術 1.6% (1/62 例) 及び 11.7% (7/60 例)、腎臓手術 7.7% (1/13 例) 及び 30.0% (3/10 例)、ヘルニア切開手術 2.2% (2/91 例) 及び 1.4% (1/73 例)、その他の手術 4.8% (8/167 例) 及び 9.4% (13/139 例) であった。

有効性の副次評価項目について、無作為化され、考慮すべき部位及び側の DVT の評価が可能と判断された対象集団において、主要有効性評価期間中の本薬群及びダルテパリン群における各 DVT の発現頻度はそれぞれ、全 DVT で 4.2% (43/1,024 例) 及び 5.8% (59/1,018 例)、近位 DVT で 0.5% (5/1,076 例) 及び 0.5% (5/1,077 例)、遠位 DVT のみで 3.9% (40/1,025 例) 及び 5.3% (54/1,022 例) であった。無作為割付けされた患者集団において、主要有効性評価期間中の各 VTE の発現頻度はそれぞれ、症候性 VTE で 0.4% (6/1,465 例) 及び 0.3% (5/1,462 例)、症候性 DVT で 0.1% (2/1,465 例) 及び 0.1% (2/1,462 例)、非致死性 PE で 0.1% (2/1,465 例) 及び 0%、致死性 PE で 0.2% (3/1,465 例) 及び 0.2% (3/1,462 例) であった。

安全性について、処置期間 (治験薬投与開始から最終投与 2 日後まで) 中の Major bleeding の発現頻度は、本薬群及びダルテパリン群でそれぞれ 3.4% (49/1,433 例) 及び 2.4% (34/1,425 例)、Minor bleeding は、2.2% (31/1,433 例) 及び 1.6% (23/1,425 例)、Any bleeding は、5.6%

(80/1,433 例) 及び 4.0% (57/1,425 例) であった。

処置期間中の有害事象の発現頻度は、本薬群 42.4% (607/1,433 例)、ダルテパリン群 40.9% (583/1,425 例) であった。主な有害事象 (いずれかの群で 2% 以上に発現) とその発現頻度は、本薬群及びダルテパリン群でそれぞれ、術後感染 3.6% (51/1,433 例) 及び 3.9% (56/1,425 例)、発熱 3.6% (51/1,433 例) 及び 3.4% (49/1,425 例)、処置後出血 2.7% (39/1,433 例) 及び 2.6% (37/1,425 例)、嘔吐 2.0% (29/1,433 例) 及び 1.5% (22/1,425 例)、貧血 2.0% (28/1,433 例) 及び 1.5% (22/1,425 例) であった。

死亡は、処置期間中に本薬群で 1.0% (15/1,433 例、内訳：致死性 PE 及び致死性の出血各 2 例、VTE 又は出血に関連しない死亡 11 例)、ダルテパリン群で 1.4% (20/1,425 例、内訳：致死性 PE 3 例、致死性の出血 2 例、VTE 又は出血に関連しない死亡 15 例) に認められた。

重篤な有害事象は、処置期間中に本薬群及びダルテパリン群で 11.8% (169/1,433 例) 及び 10.2% (146/1,425 例) に認められ、主な内訳 (いずれかの群で 3 例以上発現) とその発現頻度は、処置後出血 1.3% (18/1,433 例) 及び 1.2% (17/1,425 例)、吻合部漏出 0.8% (12/1,433 例) 及び 0.8% (11/1,425 例)、術後膿瘍 0.8% (11/1,433 例) 及び 0.4% (5/1,425 例)、敗血症 0.6% (9/1,433 例) 及び 0.7% (10/1,425 例)、術後感染 0.6% (9/1,433 例) 及び 0.6% (9/1,425 例)、術後イレウス 0.6% (8/1,433 例) 及び 0.4% (5/1,425 例)、処置後血腫 0.5% (7/1,433 例) 及び 0.1% (1/1,425 例)、処置後瘻孔 0.4% (6/1,433 例) 及び 0.9% (13/1,425 例)、肺炎 0.4% (6/1,433 例) 及び 0.6% (8/1,425 例)、心筋梗塞 0.3% (5/1,433 例) 及び 0.2% (3/1,425 例)、腹膜炎 0.3% (4/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、創し開 0.2% (3/1,433 例) 及び 0.2% (3/1,425 例)、心肺不全 0.2% (3/1,433 例) 及び 0.2% (3/1,425 例)、処置後合併症 0.2% (3/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、気管支肺炎 0.2% (3/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、尿路感染 0.2% (3/1,433 例) 及び 0.1% (1/1,425 例)、術中出血 0.1% (1/1,433 例) 及び 0.2% (3/1,425 例)、低血圧 0.1% (1/1,433 例) 及び 0.2% (3/1,425 例)、心不全 0% 及び 0.2% (3/1,425 例) であった。

有害事象により治験薬の投与が中止された症例の割合は本薬群及びダルテパリン群で 4.2% (60/1,433 例) 及び 3.9% (56/1,425 例) であり、主な内訳 (いずれかの群で 2 例以上) とその発現頻度は、処置後出血 1.3% (19/1,433 例) 及び 1.1% (16/1,425 例)、心筋梗塞 0.3% (5/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、胃腸出血 0.2% (3/1,433 例) 及び 0%、心房細動 0.1% (2/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、敗血症 0.1% (2/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、敗血症性ショック 0.1% (2/1,433 例) 及び 0.1% (1/1,425 例)、処置後血腫 0.1% (2/1,433 例) 及び 0%、高血圧 0.1% (2/1,433 例) 及び 0%、血小板減少症 0.1% (1/1,433 例) 及び 0.3% (4/1,425 例)、術中出血 0.1% (1/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、心肺不全 0.1% (1/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、心筋虚血 0.1% (1/1,433 例) 及び 0.1% (2/1,425 例)、動脈閉塞性疾患 0% 及び 0.1% (2/1,425 例) であった。

臨床検査値異常変動について、血液学的検査では、処置期間におけるヘモグロビン値の 2g/dL 以上減少は本薬群及びダルテパリン群で 29.4% (414/1,409 例) 及び 28.2% (395/1,399 例)、2g/dL 以上減少かつ 8g/dL 未満まで減少は、3.4% (48/1,402 例) 及び 3.5% (49/1,391 例) であった。処置期間における血小板の $100 \times 10^9/L$ 未満への減少は、3.4% (49/1,421 例) 及び 3.5% (50/1,410 例)、 $50 \times 10^9/L$ 未満への減少は、0.4% (5/1,421 例) 及び 0.6% (8/1,410 例) であった。経時的な血液凝固系検査は施行されなかったが、有害事象として、APTT 延

長（それぞれ 0.1%（2/1,433 例）及び 0%）等が認められた。

また、経時的な血液生化学的検査は施行されなかったが、本薬群及びダルテパリン群で、有害事象として、黄疸（0.3%（4/1,433 例）及び 0.1%（2/1,425 例））、肝不全（0.3%（4/1,433 例）及び 0.1%（1/1,425 例））、腎不全（0.2%（3/1,433 例）及び 0.1%（1/1,425 例））等が認められた。

以上より申請者は、「高リスク」の腹部手術施行患者における VTE 予防に対し、本薬はダルテパリンに比べて有効性については非劣性が示され、安全性については明らかな差がないことが確認されたと主張した。

2) AR3103414 試験（添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

VTE 発現リスクが増加しており、腹部の大手術を受ける患者における VTE の予防に対する本薬と IPC の併用群の有効性を、IPC 単独群を対照として検証する目的で、無作為化二重盲検試験が米国の 50 施設において実施された。対象は、手術時間（麻酔導入から術創縫合まで）が 45 分以上を予定している腹部（横隔膜から骨盤底）の大手術を受ける 40 歳以上の患者とされ、IPC に加えて薬物療法が必要と考えられる VTE 発現リスクの高い患者は除外された。試験計画時には、有効性解析対象として 1 群 375 例、無作為化症例として計 1,070 例の被験者を組み入れることを目標としていたが、試験実施中の盲検下レビューにおいて VTE の総発現頻度が当初の見積もりより低かったことから、目標症例数の再設定がなされた。追加する症例数として、1 群 920 例と算出されたが、実施可能性上の理由（症例登録と治験薬供給の困難さ）により、無作為化症例が 1,070 例に達した後、試験期間を 6 ヶ月延長し、約 240 例（1 群約 120 例）を追加登録することとし、計約 1,310 例の割付けを計画した。

用法・用量は、手術前 30 日以内のスクリーニング期間の後、本薬+IPC 群（以下、本薬群）では本薬 2.5mg を、IPC 単独群（以下、プラセボ群）ではプラセボを、術創縫合後 6～8 時間に投与開始し、Day7±2（Day1：手術実施日）まで 1 日 1 回皮下注射することとされた。併用禁止薬として、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、血小板 GPIIb/IIIa 受容体阻害剤、経口抗凝固薬、血栓溶解剤及びデキストラン製剤が規定された。治験薬最終投与後 1 日以内（Day5～10）に静脈造影を実施することとされた。

無作為化された 1,309 例（本薬群：650 例、プラセボ群：659 例）のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された 1,285 例が安全性解析対象集団とされた。なお、安全性解析対象集団には本薬群に割り付けられたがプラセボを投与された 2 例、プラセボ群に割り付けられたが本薬を投与された 1 例が存在したが、それらは実際に投与された治験薬群として取り扱うこととされたため、各群の内訳は本薬群 635 例、プラセボ群 650 例となった。また、Day10 までの VTE 評価の欠測値のない症例 842 例（本薬群：424 例、プラセボ群：418 例）が主要有効性解析対象集団とされた。

主要有効性解析対象集団における手術部位等の患者背景は下表の通りであった。

表 3：手術の内容（CTD 一部改変）

項目		本薬群 (N=424)	プラセボ群 (N=418)	合計 (N=842)
手術部位 ¹⁾	胃腸 ²⁾	243 (57.3)	245 (58.6)	488 (58.0)
	直腸/結腸	173 (40.8)	182 (43.5)	355 (42.2)

	胆嚢摘出術	53 (12.5)	44 (10.5)	97 (11.5)
	泌尿器科 ²⁾	89 (21.0)	79 (18.9)	168 (20.0)
	前立腺	58 (13.7)	48 (11.5)	106 (12.6)
	婦人科	41 (9.7)	34 (8.1)	75 (8.9)
	その他 ²⁾	173 (40.8)	168 (40.2)	341 (40.5)
	ヘルニア切開術	52 (12.3)	54 (12.9)	106 (12.6)
癌手術	はい	160 (37.7)	180 (43.1)	340 (40.4)
	いいえ	264 (62.3)	238 (56.9)	502 (59.6)
麻酔の種類	全身麻酔のみ	416 (98.1)	413 (98.8)	829 (98.5)
	脊髄/硬膜外麻酔	8 (1.9)	5 (1.2)	13 (1.5)
手術時間(麻酔導入から 術創縫合までの時間) (時間:分)	平均値±標準偏差	2:49±1:45	2:50±1:51	2:50±1:48
	中央値	2:21	2:16	2:19
	最小値-最大値	0:47-14:05	0:45-17:16	0:45-17:16

例数 (%)

- 1) 2種類以上の手術を受けた患者を含む
2) 10%以上の術式については個別に記載した

有効性の主要評価項目である、主要有効性評価期間 (Day10 まで) における VTE (DVT 又は PE) の発現頻度 (中央判定委員会により盲検下で判定) は、本薬群及びプラセボ群で 1.7% (7/424 例、95%CI* : 0.7~3.4%) 及び 5.3% (22/418 例、95%CI* : 3.3~7.9%) であり、本薬は、プラセボに比べて有意に VTE の発現頻度を減少させた (p=0.004、Fisher の直接確率計算法、有意水準*は両側 0.048)。手術部位別の VTE 発現例の内訳は、本薬群及びプラセボ群で胃腸手術 7/243 例 (2.9%) 及び 16/245 例 (6.5%)、婦人科手術 0/41 例 (0%) 及び 1/34 例 (2.9%)、泌尿器科手術 1/89 例 (1.1%) 及び 4/79 例 (5.1%)、その他の手術 5/173 例 (2.9%) 及び 10/168 例 (6.0%) であった。

有効性の副次評価項目について、主要有効性評価期間中の本薬群及びプラセボ群における各 DVT 発現頻度はそれぞれ、全 DVT で 1.7% (7/423 例) 及び 5.3% (22/418 例)、近位 DVT で 0.2% (1/423 例) 及び 1.7% (7/417 例)、遠位 DVT のみで 1.4% (6/422 例) 及び 4.1% (17/417 例) であった。無作為化された患者集団において、主要有効性評価期間中の各 VTE 発現頻度はそれぞれ、症候性 VTE で 0.2% (1/650 例) 及び 0.2% (1/659 例)、非致死性 PE で 0.2% (1/650 例) 及び 0.2% (1/659 例) であり、症候性 DVT 及び致死性 PE は認められなかった。

安全性について、処置期間 (治験薬投与開始から最終投与 2 日後まで) 中の Major bleeding の発現頻度は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 1.6% (10/635 例) 及び 0.2% (1/650 例)、Minor bleeding は、0.8% (5/635 例) 及び 0.5% (3/650 例)、Any bleeding は、2.4% (15/635 例) 及び 0.6% (4/650 例) であった。

処置期間中の有害事象の発現頻度は、本薬群及びプラセボ群で 63.9% (406/635 例) 及び 55.5% (361/650 例) であった。主な有害事象 (いずれかの群で 2%以上に発現) とその発現頻度は、低カリウム血症 6.8% (43/635 例) 及び 6.6% (43/650 例)、発熱 6.3% (40/635 例) 及び 7.2% (47/650 例)、術後貧血 4.3% (27/635 例) 及び 2.9% (19/650 例)、貧血 4.3% (27/635 例) 及び 2.8% (18/650 例)、術後イレウス 3.8% (24/635 例) 及び 2.3% (15/650 例)、そう痒症 3.5% (22/635 例) 及び 3.2% (21/650 例)、頭痛 3.5% (22/635 例) 及び 1.8% (12/650 例)、錯乱状態 3.0% (19/635 例) 及び 2.5% (16/650 例)、不眠症 3.0% (19/635 例) 及び 2.3% (15/650 例)、術後感染 2.2% (14/635 例) 及び 2.2% (14/650 例)、イレウス 2.0% (13/635

* O'Brien-Fleming の方法に基づき中間解析を考慮して調整された

例) 及び 2.0% (13/650 例)、無気肺 2.0% (13/635 例) 及び 1.8% (12/650 例)、尿量減少 2.0% (13/635 例) 及び 0.5% (3/650 例)、高血圧 1.9% (12/635 例) 及び 2.8% (18/650 例)、低マグネシウム血症 1.9% (12/635 例) 及び 2.2% (14/650 例)、尿路感染 1.9% (12/635 例) 及び 2.0% (13/650 例)、全身性そう痒症 1.3% (8/635 例) 及び 2.8% (18/650 例)、肺炎 1.1% (7/635 例) 及び 2.0% (13/650 例) であった。

死亡は、処置期間中に、本薬群で 0.2% (1/635 例：VTE 又は出血に関連しない死亡)、プラセボ群で 0.3% (2/650 例：VTE 又は出血に関連しない死亡) に認められた。

重篤な有害事象は、処置期間中に、本薬群及びプラセボ群で 11.0% (70/635 例) 及び 10.2% (66/650 例) に認められ、主な内訳 (いずれかの群で 3 例以上発現) とその発現頻度は、術後イレウス 2.2% (14/635 例) 及び 0.9% (6/650 例)、敗血症 1.1% (7/635 例) 及び 0%、イレウス 0.8% (5/635 例) 及び 0.8% (5/650 例)、処置後出血 0.8% (5/635 例) 及び 0.2% (1/650 例)、創し開 0.6% (4/635 例) 及び 0.2% (1/650 例)、肺炎 0.5% (3/635 例) 及び 0.5% (3/650 例)、うっ血性心不全 0.5% (3/635 例) 及び 0%、低血圧 0.5% (3/635 例) 及び 0%、急性腎不全 0.5% (3/635 例) 及び 0%、術後感染 0.3% (2/635 例) 及び 0.5% (3/650 例)、小腸閉塞 0% 及び 0.5% (3/650 例)、術後膿瘍 0% 及び 0.5% (3/650 例) であった。

有害事象により治験薬の投与が中止された症例の割合は、本薬群及びプラセボ群で 3.5% (22/635 例) 及び 2.6% (17/650 例) であり、主な内訳 (いずれかの群で 2 例以上) とその発現頻度は、急性腎不全 0.5% (3/635 例) 及び 0%、貧血 0.3% (2/635 例) 及び 0.2% (1/650 例)、術後貧血 0.3% (2/635 例) 及び 0%、処置後血腫 0.3% (2/635 例) 及び 0%、心房細動 0.2% (1/635 例) 及び 0.5% (3/650 例)、処置後出血 0.2% (1/635 例) 及び 0.3% (2/650 例)、血小板減少症 0% 及び 0.3% (2/650 例) であった。

臨床検査値異常変動について、血液学的検査では、ヘモグロビン値の 2g/dL 以上減少は、本薬群及びプラセボ群で 30.5% (192/630 例) 及び 26.1% (167/641 例)、2g/dL 以上減少かつ 8g/dL 未満まで減少は、2.9% (18/630 例) 及び 1.7% (11/641 例) にみられた。血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満に減少は、0.7% (4/541 例) 及び 1.3% (7/551 例) にみられ、 $50 \times 10^9/L$ 未満に減少は、いずれの群でもみられなかった。経時的な血液凝固系検査は施行されなかった。

生化学的検査では、本薬群及びプラセボ群で、AST の基準値上限を超えた 3 倍未満の増加は、6.9% (33/481 例) 及び 12.2% (61/499 例)、AST の基準値上限の 3 倍を超えた増加は、1.0% (5/481 例) 及び 0.8% (4/499 例)、ALT の基準値上限を超えた 3 倍未満の増加は、8.3% (40/480 例) 及び 9.4% (47/499 例)、ALT の基準値上限の 3 倍を超えた増加は、1.0% (5/480 例) 及び 2.6% (13/499 例) に認められた。総ビリルビンの 3.0~10mg/dL への上昇は、0.4% (2/479 例) 及び 0.2% (1/493 例)、総ビリルビンの 10mg/dL 以上への上昇は、0.4% (2/479 例) 及び 0%、クレアチニンの 2mg/dL を超えた増加は、1.6% (9/549 例) 及び 1.4% (8/563 例) に認められた。

以上より申請者は、VTE 発現リスクの高い腹部の大手術施行患者において、本薬は IPC と併用することにより、IPC 単独よりも高い有効性を示すことが確認され、また、本薬の安全性についても大きな問題はないと考えられたと説明した。

<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、国内での腹部手術施行患者における VTE 予防に対す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。

国内ガイドラインにおいて、「高リスク」又は「最高リスク」とされている外科手術のうち、下表に示すものが腹部手術に当たると考える。また、リスクレベルに応じた VTE の予防法が推奨されており、「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%）」の手術患者に対する VTE の推奨予防法も下表の通りである。

表 4：「高リスク」又は「最高リスク」における腹部手術と推奨される予防法
(国内ガイドラインの表 8 及び表 9 を改変)

リスクレベル	一般外科	泌尿器科	婦人科	産科	推奨予防法
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	間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリン
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	(低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用)あるいは(低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用) ³⁾

- 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、すべての腹部手術又はその他の 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。
- 3) (低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用) や (低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用) の代わりに、用量調節未分画ヘパリンや用量調節ワルファリンを選択してもよい。

国内ガイドラインにおいて推奨されている VTE の薬物的予防法のうち、抗凝固療法である未分画ヘパリン及びワルファリンは、日本人における有効性及び安全性のエビデンスに基づく標準的な使用法（投与時期、投与量及び投与期間）が確立していない。一方、本薬は、VTE 発現リスクの高い下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内臨床試験に基づき、2007 年 4 月に承認された抗凝固薬であり、腹部手術施行患者を対象とした臨床試験においても、有効性及び安全性が確認された。本薬はモニタリングによる用量調節の必要がなく、1 日 1 回の皮下投与が可能である。また、未分画ヘパリン投与時には、ヘパリンと血小板第 4 因子が結合した複合体を抗原とした抗体によるヘパリン起因性血小板減少症 II 型（HIT II 型）が問題となるのに対し、本薬は血小板第 4 因子とはほとんど結合せず、HIT II 型患者血清と交差反応性を示さない。以上より、本薬は、国内ガイドラインにおいて、抗凝固療法による予防が推奨されている患者のうち、現在未分画ヘパリン又はワルファリンの投与が適応とされる患者においてこれらの薬剤に代わる抗凝固薬としての使用が考えられる。

理学療法について、IPC は、抗凝固薬とは異なり出血性有害事象の懸念がなく、手術中からの使用が可能であるが、すでに DVT が存在する場合には血栓を遊離させて PE を生じさせるリスクがあり、連続使用時の不快感、不眠、IPC の徹底による運動制限等の問題もあり（疑問に答える深部静脈血栓症予防ハンドブック：1-207. 2004、整形外科看護；12：46-9. 2007）、手術後に長期間使用されることは少ないと考えられる。本薬投与によりこれらの理学的予防法で指摘される問題点の改善が期待されることから、本薬投与は理学的予防法に代わる選択肢となる

ものと考えられる。一方、国内 AR3106116 試験（以下、国内 116 試験）では、本薬群において手術時間が長い症例で VTE の発現頻度が高かったが、IPC 群ではこのような傾向はみられず、この理由として本薬は手術翌日から使用していたのに対し、IPC はほとんどの症例で手術中も実施されていたことが影響した可能性が考えられた。このように本薬と IPC ではそれぞれ異なる特徴を有しているため、出血している患者、重度の腎障害患者等、本薬が投与できない患者、及び低体重（40kg 未満）の患者、出血傾向のある患者等、本薬の慎重投与とされている患者において IPC の使用を考慮する他、手術時間が長時間となることが予想される患者や VTE の既往又は血栓性素因を有する患者等「最高リスク」に該当する患者においては、本薬の投与に加え IPC の使用を考慮する等、理学的予防法と本薬の使い分け又は併用の機会を医療現場に提供できるものと考えられる。

機構は、VTE 発現リスクの高い腹部手術施行患者における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。国内外において、未分画ヘパリンを対照として本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績はないこと及び本薬には薬効のモニタリングに適した指標がないことから、本薬の有効性及び安全性を未分画ヘパリンと比較して評価することは現時点では困難である。また、国内 116 試験では、VTE 予防法の一つである IPC 群が設定されたものの、IPC の使用方法が施設間で一定でないこと、本薬投与開始と IPC 使用開始時期が異なること等から、IPC 群は比較対照群ではなく参考の位置付けとして設けられたため、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。しかしながら、国内外臨床試験成績を総合的に判断すると、海外 AR3103414 試験（以下、海外 3414 試験）において IPC による VTE 予防への本薬の上乗せ効果が示され、海外 EFC3557 試験（以下、海外 3557 試験）では、本邦では承認されていないものの、海外のガイドラインで推奨され広く使用されているダルテパリンと比較して、臨床的に劣らない有効性及び安全性が示されたことを踏まえ、日本人にも一定の有効性及び安全性が期待され得ることから、本薬には「高リスク」又は「最高リスク」の腹部手術患者における VTE 予防の選択肢を増やす臨床的な意義はあると考える。また、IPC や弾性ストッキング等の理学的予防法との併用や切り替えを含む使い分けにより、患者毎の VTE 予防法の選択の幅が広がる可能性も考えられ、本薬が臨床現場に提供される意義はあると考える。

(2) 有効性及び安全性の評価について

1) IPC 群について

申請者は、国内 116 試験において、IPC 群を有効性及び安全性の比較可能な対照群とせず、参考の位置付けとして設定した理由とその妥当性を以下のように説明した。日本人における腹部手術後の VTE 発現頻度に関する調査は少ないものの、国内ガイドラインにおいて、術後 VTE の予防の重要性が強く喚起されていることから、無治療群としてのプラセボ群の設定には倫理的な問題があった。IPC は、国内ガイドラインにおいて VTE 発現が「中リスク」及び「高リスク」の腹部手術施行患者に対して単独で、「最高リスク」の患者には抗凝固薬との併用で使用することが推奨されており、臨床現場でもっとも広く使用されている VTE 予防法の一つであることから、IPC 群を設定することで、腹部手術施行時の一般的な予防法実施下の VTE 発現頻度を得ることができ、本薬の有効性を考察する際の重要な目安とすることができると考えた。しかし、IPC 群は、以下の①～④の理由により比較対照群としなかった。①IPC による VTE の予防は、各医療機関や担当医師により機種や標準的使用法が異な