

り、機種や使用法の違いが予防効果に及ぼす影響が明らかではない。②患者の状態や手術の内容により、適宜 IPC の使用期間を決定されている場合もあり、臨床試験の IPC 群において一定の使用法を設定することが困難である。③一般的に IPC は手術前又は手術中（開始時）から使用されることが多く、手術終了後 24±2 時間に初回投与を行う本薬とは開始時期が大きく異なるため、手術中に VTE が発現した場合等を想定すると、両群の有効性を一定の条件下で厳密な比較をすることは適切ではない。④有害事象（又は出血性有害事象）の取扱いに差異が生じる他、解析対象となる集団の解釈が両群間で異なる可能性がある。

機構は、国内 116 試験において、治験実施施設毎の IPC の使用方法の相違（各施設における実際の IPC の開始時期及び使用期間等）について説明し、IPC の使用方法の施設間差が IPC 群の有効性に影響を及ぼした可能性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。国内 116 試験で IPC を使用した 42 例のうち、Day1（手術日）のみの使用 14 例、Day1～2 の使用 21 例、Day2 のみの使用 1 例、Day1～3 以降の使用 6 例であり、ほとんどの症例が麻酔導入の前後 30 分以内から IPC の使用を開始し、手術翌日までに終了した。終了時期については、33 例が少なくとも離床の前日まで IPC を使用し、残りの 9 例はすべて IPC の使用が手術日のみで、IPC の使用終了から離床日までに 2～3 日経過していた。国内ガイドラインでは、IPC は「十分な歩行が可能になるまで装着する」と記載されているが、一般外科では離床まで使用することが多いとされており（疑問に答える深部静脈血栓症予防ハンドブック:1-207,2004）、国内ガイドラインに記載された一般外科手術における PE に対する理学的予防法の効果を検討した公表論文のうち、IPC（又は IPC+弾性ストッキング）の使用期間が記載されていた 4 報によると、「術中から離床」が 3 報、「術中から手術後 1 日目」が 1 報で、これらすべての報告において、PE の発現頻度は、予防あり群で予防なし群を下回っていた。以上のことから、国内 116 試験における IPC の使用期間は日常の医療現場における使用実態を反映しているものであり、使用期間は適切なものであったと考えられた。また、国内 116 試験の IPC 群において VTE の発現が認められた 6 例の IPC 使用日数は、1 日 3 例、2 日 2 例及び 3 日 1 例であり、そのうち 4 例の使用時間は、FAS における IPC の使用時間の中央値（20 時間 34 分）未満であったが、全体的に VTE 発現例が少なかったことから、IPC の使用方法及び期間等と VTE 発現頻度（IPC の有効性）との関係の明確な考察は困難であった。

機構は、以下のように考える。日本人における腹部手術後の VTE 発現頻度と IPC による VTE 発現抑制効果の程度は現時点で明確ではなく、また、IPC の使用方法については必ずしも標準化されていないこともあり、国内 116 試験ではその使用法を統一するための方策がとられず、施設毎に異なっていたため、IPC 群内での VTE 予防効果がどの程度均質であるのか不明である。さらに、国内 116 試験における IPC 群は探索的な検討のための参考と位置付けられたこと、及び限られた症例数での検討にとどまったことから、IPC 群と本薬群の有効性を厳密に比較することは適切ではないと考えるが、国内 116 試験で設定された IPC 群の成績は、本薬の有効性及び安全性並びに臨床現場に本薬を提供する際の IPC と比較した本薬の位置付けを説明する上での参考とはなり得るものと判断する。

2) 海外試験について

機構は、国内 116 試験では、比較対照群が設定されていないこと、及び被験者集団に申請

効能・効果に含まれる代表的な患者集団の中で含まれていない患者集団が存在すること等から、日本人における本薬の有効性及び安全性の評価のために、海外臨床試験成績を利用することが重要となるものと考え、国内 116 試験、海外 3557 試験及び海外 3414 試験における対象患者の異同を説明するよう求めた。その上で、国内 116 試験と同様な患者集団を可能な限り海外 3557 及び 3414 試験から抽出し、試験毎に、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性を説明した上で、それらの相違について考察し、それらの成績を日本人における本薬の有効性及び安全性の評価に利用可能と判断できる根拠を説明するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。いずれの試験の対象患者も、手術時間が 45 分以上の腹部手術を全身麻酔下にて実施する患者という点では共通していた。おもな相違点は、①国内 116 試験では癌の手術が対象であったのに対し、海外 3557 及び 3414 試験では癌以外の手術も含まれたこと、②国内 116 試験では、VTE の既往又は血栓性素因を有する患者を除外したが、海外 3557 及び 3414 試験（3414 試験では DVT を合併している患者は除外）には含まれたこと、③国内 116 試験及び海外 3414 試験では、一般外科、泌尿器科及び産婦人科の手術を対象としていたが、海外 3557 試験では、一般外科及び一部の泌尿器科手術（腎手術のみ）を対象としていた点である。国内 116 試験の適格性基準に合致する患者として、海外 3557 及び 3414 試験から抽出した「年齢 40 歳以上」、「癌の手術」、「VTE の既往なし」及び「血栓性素因なし」の全てに該当する患者における VTE の発現頻度、出血性有害事象及び有害事象の発現頻度をそれぞれ下表に示す。

表 5：VTE の発現頻度（主要有効性評価期間）（申請者回答一部改変）

試験番号	116 試験（国内）		3557 試験（海外）		3414 試験（海外）	
患者集団	FAS		主要有効性解析対象集団		主要有効性解析対象集団	
治療群	本薬群	IPC 群	本薬群	ダルテパリン群	本薬群 (+IPC)	プラセボ群 (IPC のみ)
抽出患者	7/65 (10.8)	6/34 (17.6)	31/671 (4.6)	54/686 (7.9)	4/158 (2.5)	11/176 (6.3)
試験全体	7/65 (10.8)	6/34 (17.6)	47/1,027 (4.6)	62/1,021 (6.1)	7/424 (1.7)	22/418 (5.3)

例数 (%)

表 6：出血性有害事象及び有害事象発現頻度（処置期間）（申請者回答一部改変）

試験番号	116 試験（国内）		3557 試験（海外）		3414 試験（海外）	
患者集団	SP		安全性解析対象集団		安全性解析対象集団	
治療群	本薬群	IPC 群	本薬群	ダルテパリン群	本薬群 (+IPC)	プラセボ群 (IPC のみ)
Major bleeding の発現頻度						
抽出患者	0/78	0/42	32/916 (3.5)	23/947 (2.4)	5/241 (2.1)	0/256
試験全体	0/78	0/42	49/1,433 (3.4)	34/1,425 (2.4)	10/635 (1.6)	1/650 (0.2)
Minor bleeding の発現頻度						
抽出患者	2/78 (2.6)	0/42	17/916 (1.9)	16/947 (1.7)	3/241 (1.2)	1/256 (0.4)
試験全体	2/78 (2.6)	0/42	31/1,433 (2.2)	23/1,425 (1.6)	5/635 (0.8)	3/650 (0.5)
有害事象の発現頻度						
抽出患者	38/78 (48.7)	12/42 (28.6)	392/916 (42.8)	403/947 (42.6)	153/241 (63.5)	137/256 (53.5)
試験全体	38/78 (48.7)	12/42 (28.6)	607/1,433 (42.4)	583/1,425 (40.9)	406/635 (63.9)	361/650 (55.5)

例数 (%)

以上のように、海外 3557 及び 3414 試験から国内 116 試験と同様の患者集団を抽出した場

合でも、試験全体と同様の VTE の発現頻度、Major bleeding 及び Minor bleeding の発現頻度、有害事象の発現頻度の結果が得られたため、抽出患者における本薬の有効性及び安全性は試験全体の成績と相違ないと考えられ、海外臨床試験の成績を適切に利用できるものとする。なお、各試験の抽出患者における本薬群の VTE の発現頻度を比較すると、海外 3414 試験がもっとも低かったが、海外 3414 試験では IPC を併用していたため VTE の発現頻度は低値となったものと考えられた。

日本人及び欧米人の民族差について、本薬の薬物動態にほとんど違いはなく、腹部手術後の VTE の発現頻度では、日本人において 24.3%であったとの報告があり (J Thromb Haemost; 4: 581-6, 2006)、第 7 回 American College of Chest Physicians ガイドライン (Chest; 126: 338-400, 2004 : 以下 ACCP ガイドライン) では、欧米人の VTE 発現頻度は、一般外科、泌尿器科、婦人科のいずれも 15~40%とされている (Chest; 126: 338-400, 2004) ことから、日本人と欧米人で大きな違いはないと考えられる。これらの点でも、日本人における本薬の VTE 予防効果について海外臨床試験成績を利用することは可能と考える。

機構は、海外 3557 及び 3414 試験に含まれる症例のうち、国内 116 試験の適格性基準に合致する患者として抽出された集団と、国内 116 試験との比較において、IPC 単独群、本薬群のいずれの集団においても、海外臨床試験よりも国内臨床試験において VTE の発現頻度が高い傾向がみられた理由について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。国内 116 試験及び海外 3557 試験の抽出集団の本薬群を比較した結果、VTE の危険因子とされている手術時間の中央値は、国内 116 試験で 4 時間 25 分、海外 3557 試験で 3 時間 17 分であり、国内 116 試験において海外 3557 試験より 1 時間以上長くなっていた。国内 116 試験では、本薬群の VTE の発現頻度は 10.8%であったが、手術時間が中央値未満の患者における発現頻度は 6.5%であり、3557 試験の抽出集団における VTE 発現頻度 (4.6%) に近い値となっていた。したがって、手術時間の違いが、両試験の本薬における VTE の発現頻度の違いに影響した可能性が考えられた。

国内 116 試験における IPC 群と 3414 試験の抽出集団の IPC 単独群との比較では、国内 116 試験では海外 3414 試験に比べて手術時間が中央値で約 2 時間長くなっていたものの (国内 116 試験 : 4 時間 19 分、海外 3414 試験 : 2 時間 28 分)、国内 116 試験で、手術時間が中央値未満であった患者と中央値以上の患者における VTE の発現頻度は、いずれも 17.6%であり手術時間の影響はみられなかった。この理由としては、IPC はほとんどの症例で手術中に使用していたため、手術時間の影響を受けにくい可能性が考えられた。他に、両試験における大きな違いとして、硬膜外カテーテル使用の有無が考えられた。国内 116 試験では、7 割以上の患者において硬膜外カテーテルが留置されていたが、海外 3414 試験では術創縫合から 6 時間以降も硬膜外カテーテルを留置する患者は試験対象から除外されていた。このことから、海外 3414 試験では手術の侵襲が比較的小さい患者等、手術後の疼痛緩和において硬膜外麻酔を必要としない患者が選択され、VTE のリスクレベルとしてはやや低い患者集団であった可能性があり、その結果 VTE の発現頻度が低くなったことが考えられた。

機構は、以下のように考える。国内 116 試験並びに海外 3557 及び 3414 試験から抽出した同様の患者集団について比較検討した結果、本薬群及び IPC 単独群のいずれにおいても、国内 116 試験の方が VTE 発現頻度が高い傾向がみられた理由については、明らかとは言えな

いものの、申請者の考察する、国内 116 試験と海外 3557 試験の抽出集団における手術時間の違い、及び国内 116 試験と海外 3414 試験の抽出集団における、対象患者の選択基準及び除外基準の違いに基づき VTE 発現リスクが異なる可能性があることの影響は否定できないものとする。また、本薬単独群における VTE 発現頻度の国内外の差には、本薬投与開始時期が海外臨床試験では術創縫合後 6~8 時間であったのに対し、国内 116 試験では術創縫合後 24±2 時間と遅かったことが影響している可能性も否定できないものとする。さらに、VTE の発現頻度や本薬の有効性及び安全性に民族差が存在する可能性は否定できないと考える。しかしながら、国内 116 試験において本薬投与群の VTE の発現頻度 (10.8%) は国内ガイドラインで示されている「中リスク (10~20%)」レベルであり、安全性についても Major bleeding は認められず、Minor bleeding の発現頻度は 2.6%であったとの結果から、日本人患者における本薬投与時のリスクとベネフィットのバランスは、本薬の有効性を支持するものと考えられた。また、抽出した海外臨床試験の患者集団において、有効性については、海外 3557 試験では対照であるダルテパリン群と少なくとも同程度であり、海外 3414 試験では IPC 単独群よりも効果の高い傾向が示され、かつ安全性については Major bleeding の頻度が、両試験の本薬群でそれぞれ 3.5 及び 2.1%とダルテパリン等の類薬の出血のリスクとほぼ同レベルであると考えられたことから、これらの患者集団におけるリスクとベネフィットのバランスも、本薬の有効性を示唆するものとする。さらに、海外臨床試験における国内 116 試験の対象に合致する患者集団の結果と、海外臨床試験全体の結果には大きな相違がみられなかったことから、国内 116 試験に含まれず、海外臨床試験に含まれた患者集団における本薬の有効性及び安全性は、当該日本人患者集団における本薬の有効性の評価に際して参考となるものとする。さらに、既承認の下肢整形外科手術施行患者及び腹部手術施行患者を対象とした本薬の用法・用量は国内外で同様であることも踏まえると、海外臨床試験成績は、日本人における本薬の有効性及び安全性の評価を支持する結果であると判断する。

以上を踏まえて、機構は、国内 116 試験における IPC 群は比較対照群としての位置付けではないため、国内臨床試験成績のみに基づく評価には限界があるが、国内 116 試験において、本薬群の VTE の発現頻度は国内ガイドラインの「中リスク」レベルであったことから、一定の臨床的な有効性は示されていると考える。また、海外臨床試験の成績も、国内の本薬の有効性及び安全性に関する試験成績を支持するものであり、日本人においても、本薬による一定程度の有効性及び安全性は期待され得ると判断する。本薬の有効性及び安全性の評価については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

(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

機構は、国内 116 試験における対象患者の設定根拠、特に、手術術式を一般外科手術及び泌尿器科手術における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限定したことの理由について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 116 試験は、本薬の日本人腹部手術施行後の VTE 予防における有効性及び安全性の検討を目的としたことから、対象は腹部（横隔膜から骨盤

底) に対する手術を施行する VTE 発現リスクの高い患者とした。一般的に、腹部に対する外科手術を実施する診療科である一般外科、泌尿器科及び産婦人科にて行われる手術のうち、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」である手術を組入れ対象と設定し、「最高リスク」の患者では、抗凝固療法と理学療法の併用療法が推奨され、IPC 単独での予防は推奨されていないため、「最高リスク」に該当する VTE の既往又は血栓性素因を有する患者は、リスクレベルに対して予防が不十分となる可能性があるため対象から除外した。また、VTE 発現の危険因子とされている手術時間及び麻酔方法について、国内ガイドラインで一般外科及び泌尿器科で「高リスク」とされる「癌の大手術」における大手術の目安は、すべての腹部手術又はその他の 45 分以上要する手術とされていること、及び全身麻酔後よりも脊髄くも膜下・硬膜外麻酔後の方が DVT 発現リスクは低いとされていることから、「手術時間が 45 分以上、全身麻酔下の手術」との規定を設定した。さらに、国内ガイドラインで一般外科及び泌尿器科の癌の大手術、婦人科の骨盤内悪性腫瘍根治術が「高リスク」に分類され、癌患者は非癌患者に比べて VTE の発現リスクが 6 倍高く、癌患者が手術を受けた場合、非癌患者が同様の手術を受けた場合より DVT のリスクは少なくとも 2 倍高く、致死性の肺血栓塞栓症のリスクは 3 倍以上高くなるとの報告 (Chest; 126: 338-400, 2004) もみられていることから癌は VTE の危険因子であること、及び癌は一般的に明確な診断がなされていることより、選択基準として適切であると判断した。国内ガイドラインで「高リスク」とされている産科領域における高齢肥満妊婦の帝王切開術については、本薬はラットにおいて乳汁への移行が報告されていることから、本薬投与中の授乳を避ける必要があり、また、本治験では、DVT 評価のための静脈造影に必要な造影剤の投与後においても、授乳を避ける必要があるため、被験者への倫理的配慮より、対象として適切ではないと判断した。

機構は、以下のように考える。国内 116 試験の対象患者の選択についての申請者の説明は妥当なものである。また、申請効能・効果「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い腹部手術施行患者」の中で、国内 116 試験の選択基準に合致した、一般外科手術及び泌尿器科手術における 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受けた患者については、本試験において、本薬の当該患者における臨床的に受け入れられる有効性及び安全性が示され、海外臨床試験における当該患者での成績も国内 116 試験の結果を支持するものであると考えられることから、本薬の適応対象として妥当であると判断する。ただし、国内 116 試験において本薬が投与された婦人科症例は 4 例、泌尿器科症例は 15 例と、非常に少数であり、また外科を含めて各科においても多様な手術の対象疾患（原疾患）が含まれていたことから、各原疾患、手術術式毎の日本人における本薬の有効性及び安全性は明確とまでは言い難く、製造販売後の各原疾患、手術術式毎の本薬の有効性及び安全性についての情報収集は不可欠と考える。また、VTE の発現リスクの高い腹部手術施行患者には、基礎疾患、合併症等について異なる背景を有する広範囲な患者が含まれ、手術の対象となる疾患や手術そのものによるリスクに加えて、悪性腫瘍、長期臥床、麻酔方法、手術時間等の疾患や手術に起因するリスク増強因子、及び高齢、肥満等の患者背景が VTE 発現リスクに影響を及ぼすことが考えられる。さらに、一般外科、泌尿器科及び婦人科の各々に特異的な臨床現場の状況等も存在するため、本薬の適応の判断については、本薬による有効性及び安全性並びにリスクとベネフィットのバランスについて、各科、各領域、各疾患等により、また、

患者それぞれの基礎疾患、手術術式、付加的危険因子の存在等の要素を考慮して、臨床現場において個々になされるべきものとする。本薬の投与対象に関する基本的考え方については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

機構は、国内 116 試験の対象患者以外で、申請効能・効果に含まれると考える患者集団を想定しているのであれば、具体的に示すように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。国内 116 試験の対象患者以外で、申請効能・効果に含まれる主な患者としては、①VTE 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、②「中リスク」以下とされる手術を実施した患者で、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、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、が考えられる。

機構は、これらの患者を対象とした国内臨床試験は実施されていないため、効能・効果に含めることが適切であると判断するために、日本人における本薬の有効性及び安全性が担保可能であるか判断する目的で、次項以降に記すような検討を行った。

2) 「最高リスク」の患者について

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患者に対する本薬投与の妥当性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。海外 3557 及び 3414 試験の患者を国内ガイドラインのリスクレベルに合わせて分類し、VTE 発現頻度、出血性有害事象及び有害事象の発現頻度を評価した。「最高リスク」の患者とは、一般外科及び泌尿器科では、VTE の既往又は血栓性素因のある大手術（45 分以上）を受けた患者、婦人科では VTE の既往又は血栓性素因のある癌手術を受けた患者とした。海外 3557 試験では、リスクレベル別 VTE 発現頻度は、「最高リスク」で本薬群及びダルテパリン群それぞれ 10.5%（4/38 例）及び 5.0%（2/40 例）、「高リスク」で 4.6%（31/673 例）及び 7.8%（54/688 例）、「中リスク」で 3.8%（12/316 例）及び 2.0%（6/293 例）であり、「最高リスク」の患者における VTE 発現頻度は、本薬群で、ダルテパリン群より高かったが、国内ガイドラインにおいては DVT の発現頻度として 40%以上の患者を「最高リスク」としていることを考えると、本薬は「最高リスク」の患者に対しても優れた有効性を有すると考えられる。また、海外 3414 試験では、リスクレベル別 VTE 発現頻度は、「最高リスク」で本薬（+IPC）群及びプラセボ（IPC のみ）群それぞれ 0%（0/11 例）及び 18.2%（2/11 例）、「高リスク」で 2.5%（4/159 例）及び 6.2%（11/177 例）、「中リスク」で 1.2%（3/254 例）及び 3.9%（9/230 例）であり、本薬投与では「最高リスク」の患者で VTE の発現はなく、プラセボ（IPC のみ）群に比べて高い有効性が示唆された。一方、出血性有害事象では、いずれの試験の本薬群においても「最高リスク」の患者で Major bleeding 及び Minor bleeding の発現はみられず、本薬群の「最高リスク」の患者における有害事象の発現頻度は、「中リスク」又は「高リスク」の患者での発現頻度と大きな違いはなく、「最高リスク」の患者においても、他のリスクレベルと同様の安全性が認められた。また、ACCP ガイドラインでは、「最高リスク」の患者として複数の危険因子（40 歳以上、癌、VTE の既往）を有する患者における手術に対する有効な予防法として本薬が挙げられている（Journal

of Surgical Oncology; 96: 265-72, 2007)。以上より、「最高リスク」患者においても本薬の有効性及び安全性は示されたと考えられ、「最高リスク」の患者に対し、本薬投与による VTE 予防を行うことは適切であると考え。

機構は、以下のように考える。「最高リスク」に分類される腹部手術施行患者を対象とした臨床試験は国内では実施されていないため、日本人の「最高リスク」患者においても本薬の有効性及び安全性は示されたとまでは言えないが、海外臨床試験において、「最高リスク」の患者についても本薬による一定の VTE 発症抑制効果が示され、「高リスク」の患者に投与する場合と比較して安全性上の問題が特に大きくなるとは考えられなかったこと、及び VTE 発現の危険性がより高い患者では抗凝固療法の必要性もより高いと考えられることを踏まえると、「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。なお、「最高リスク」の腹部手術施行患者における VTE 発現状況が「高リスク」の患者とは異なる可能性にも留意した製造販売後の情報収集は必須であり、詳細については専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

3) 付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上と判断された患者における投与について

機構は、術式では「中リスク」以下とされる手術を実施した患者で、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場合に本薬を投与する妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 3557 試験では、癌以外の手術施行患者も対象に含まれ、60 歳以上（VTE の危険因子の有無は問わない）、又は 40 歳以上で肥満、うっ血性心不全、VTE の既往歴、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患を有している手術施行患者も対象とされていた。また、海外 3414 試験では、DVT を合併している患者又は最近の既往がある患者は除外されたが、腹部の大手術を受ける 40 歳以上の患者が対象とされたため、癌以外の手術施行患者も対象に含まれていた。そこで、海外 3557 及び 3414 試験において、国内ガイドラインの「中リスク」以下に該当する手術を実施した患者で付加的危険因子を有することが確認できた患者、「中リスク」以下に該当し付加的危険因子のない患者、「高リスク」以上の手術を実施した患者、の 3 群に層別し、本薬の有効性及び安全性について考察した。海外 3557 試験における本薬群の VTE 発現頻度は、「中リスク」以下の手術で付加的危険因子を有する患者集団、「中リスク」以下の手術で付加的危険因子のない患者集団及び「高リスク」以上の手術を実施した患者集団で 3.6% (11/302 例)、7.1% (1/14 例) 及び 4.9% (35/711 例) であり、ダルテパリン群ではそれぞれ 1.8% (5/282 例)、9.1% (1/11 例) 及び 7.7% (56/728 例) であった。本薬群の Major bleeding 発現頻度は、3.9% (17/437 例)、0% (0/21 例) 及び 3.3% (32/975 例) であり、ダルテパリン群では 2.0% (8/403 例)、6.3% (1/16 例)、2.5% (25/1006 例) であった。本薬群の有害事象発現頻度は、42.6% (186/437 例)、19.0% (4/21 例) 及び 42.8% (417/975 例) であり、ダルテパリン群では 38.0% (153/403 例)、37.5% (6/16 例) 及び 42.1% (424/1006 例) であった。

海外 3414 試験における本薬 (+IPC) 群の VTE 発現頻度は、「中リスク」以下の手術で付加的危険因子を有する患者集団、「中リスク」以下の手術で付加的危険因子のない患者集団、及び「高リスク」以上の手術を実施した患者集団でそれぞれ 1.4% (3/208 例)、0% (0/46 例) 及び 2.4% (4/170 例) であり、プラセボ (IPC のみ) 群では 4.0% (8/201 例)、3.4% (1/29

例)及び6.9%(13/188例)であった。本薬群の Major bleeding 発現頻度は、1.3%(4/307例)、1.5%(1/68例)及び1.9%(5/260例)であり、プラセボ群では0%(0/328例)、2.0%(1/49例)、0%(0/273例)であった。本薬群の有害事象発現頻度は、64.2%(197/307例)、64.7%(44/68例)及び63.5%(165/260例)であり、プラセボ群では57.3%(188/328例)、44.9%(22/49例)及び55.3%(151/273例)であった。以上のように、「中リスク」以下の手術で付加的危険因子を有する患者集団と「高リスク」以上の手術を実施した集団を比較すると、いずれの試験においても本薬群の VTE 発現頻度、出血性有害事象及び有害事象の発現頻度に大きな違いはみられず、「中リスク」以下とされる手術を実施した患者で、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においても、本薬の優れた有効性と忍容性が示されたものと考えられた。したがって、「中リスク」以下とされる手術を実施した患者で、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に対しても、本薬の投与を行うことは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上に該当する腹部手術施行患者を対象とした臨床試験は国内では実施されていないが、海外臨床試験のこれらの患者集団における有効性及び安全性の検討からは、本薬により、「高リスク」の患者集団に対するものとほぼ同様の臨床的な有用性が期待できるものと判断される。したがって、当該患者を対象とした、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は不可欠ではあるものの、これらの患者を効能・効果に含めることが適切と考える。ただし、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腹部手術施行患者の基礎疾患、VTEの危険因子の内容等の患者背景は多様であり、期待される本薬の有効性及び安全性も異な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。付加的危険因子等の評価から「高リスク」以上に該当する腹部手術施行患者における本薬投与時の注意喚起等については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

4) 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、「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、海外臨床試験成績、公表論文、海外臨床現場での帝王切開術施行患者に対する本薬の使用状況(使用頻度、必要とされる授乳中止期間等を含む)等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。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」、VTEの既往あるいは血栓性素因のある帝王切開術が「最高リスク」に分類されている。帝王切開術は他の腹部手術と同様に、外科手術とその後の臥床により VTE のリスクが高くなると考えられるが、妊娠中には血液凝固能の亢進、線溶能の低下、血小板の活性化、女性ホルモンによる静脈平滑筋の弛緩及び妊娠子宮による下大静脈、骨盤内静脈の圧迫等の VTE 発現リスクがあることが知られている(国内ガイドライン)。国内ガイドラインでは危険因子を有する帝王切開術後の VTE 予防に対して、未分画ヘパリンの投与を推奨しているが出血の副作用があるとされ、ダナパロイドの投与については、VTE に対する保険適用がないことから十分なインフォームド・コンセントを必要とされている。国内においては、帝王切開術を施行した 134 例に対し、ダナパロイドを予防的に投与した結果、PE の発現はなく、血腫等の副作用の発現もなかったことが報告されていることから(産婦の進歩; 57: 309-310,

2005)、帝王切開術施行患者において、抗凝固療法による VTE 予防は有用であると考えられる。

本薬については、倫理的配慮より、帝王切開術施行患者は国内外臨床試験には組み入れられていない。海外における臨床使用経験例として、未分画ヘパリン又は低分子ヘパリン等に対する過敏症を有し、妊娠 17 週目から帝王切開後 6 週目まで本薬を投与した症例 (Thromb Haemost; 97: 496-7, 2007)、及び全身性エリテマトーデスで未分画ヘパリン、低分子ヘパリン及びダナパロイドに忍容性がなく、妊娠前から本薬を投与し、帝王切開後 3 日目に他剤に切り替えた症例 (Thromb Res; 119: 385-8, 2007) が報告されている。しかしながら、海外における本薬の帝王切開術施行患者に対する使用経験に関する情報は集約されていないため、使用実態は明らかではなかった。

また、帝王切開術施行患者では、出産後の薬剤投与は乳汁を介した子供への影響を考慮する必要がある。本薬はラット乳汁中へ移行することが確認されているが、ヒトにおける乳汁移行については検討されていない。ヘパリン類や他のペントサッカライドは経口摂取された場合、消化管内で分解され、そのままでは吸収されないことが知られているため、本薬においても経口摂取した場合でも吸収されないと考えられ、乳汁を介して子供が摂取した場合でも吸収されないことが予想される。授乳婦への投与を行う場合、米国の添付文書では「注意すること」、欧州では「授乳を避けることが望ましい」との注意喚起がなされ、本邦における現行の添付文書では「授乳を避けさせること[ラットにおいて乳汁への移行が報告されている。]」と記載している。

以上より、帝王切開術施行患者で「高リスク」以上に該当する患者において、本薬が予防の選択肢に加わる意義はあると考えるが、添付文書(案)における使用上の注意について再考し、帝王切開術施行患者に対する有効性及び安全性は確立されていないことを明記し、以下のとおりの記載に変更する。「効能・効果に関連する使用上の注意：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)。」

機構は、以下のように考える。帝王切開術施行患者は、一般外科及び泌尿器科等の腹部手術患者並びに婦人科における骨盤内悪性腫瘍根治術患者等と比較して、一般的には年齢が低く、他に内科的な合併症を有する割合が低く、手術時間が比較的短い等の点で、患者背景が大きく異なり、本薬投与時のリスクとベネフィットの判断も他の領域の疾患とは異なるものとする。また、国内外において、帝王切開術施行患者における臨床試験は行われておらず、公表論文等における情報も非常に限られていることから、帝王切開術施行患者における本薬の有効性及び安全性は現時点では不明である。しかしながら、国内ガイドラインにおいては高齢肥満妊婦の帝王切開術は「高リスク」に分類されていること、及び「高リスク」の帝王切開術施行患者の VTE の予防のために未分画ヘパリンや、適応外ではあるがダナパロイドが使用されている現状に鑑みると、適切な患者選択がなされ、十分な管理下で慎重に投与する前提があれば、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は、臨床的な意義があるものとする。「高リスク」の帝王切開術施行患者を効能・効果に含めること、及びその際の注意喚起及び製造販売後の情報収集等の詳細については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

以上を踏まえて、機構は、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」を追加することが適当と考えるが、本薬の効能・効果と、診療科、原疾患等の背景に基づく対象患者集団毎の添付文書上の注意喚起の必要性及びその内容の詳細については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量の妥当性について

1) 推奨用量について

機構は、国内 116 試験において、本薬の投与量を 2.5mg 1 日 1 回皮下投与とした設定根拠及びその妥当性を説明した上で、国内 116 試験及び腹部手術施行患者を対象とした海外臨床試験成績等を踏まえて、申請用法・用量を 2.5mg 1 日 1 回皮下投与とした妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 116 試験の開始前に実施した下肢整形外科手術の用量反応性試験成績 (DRI4757 及び DRI4090 試験) から、下肢整形外科手術施行患者に対する推奨用法・用量は 2.5mg 1 日 1 回投与であると考えられた。国内 116 試験で対象とした「VTE の発現リスクの高い腹部手術」は、国内ガイドラインにおいて、下肢整形外科手術の膝関節全置換術 (以下、TKR) や股関節全置換術 (以下、THR) と同じリスクレベルである「高リスク」に分類され、同一の予防法が推奨されており、さらにこれら整形外科手術と腹部手術は、手術部位が異なるが手術後の DVT の発現機序は同様であると考えられたことから、国内 116 試験における用法・用量は、下肢整形外科手術と同じ本薬 2.5mg 1 日 1 回皮下投与が妥当であると考えた。VTE 予防措置を施さない場合の日本人の腹部手術後における VTE の発現頻度は 24.3% と報告され (J Thromb Haemost; 4: 581-6, 2006)、国内 116 試験において、参考として設定した IPC 群における VTE 発現頻度は 17.6% であったのに対し、本薬群の VTE の発現頻度は 10.8% であったことから、本薬の有効性が示されたものと考えられた。

国内 116 試験成績を国内の下肢整形外科手術施行患者に対する試験成績 (DRI4757、DRI4090、AR3106333 及び AR3106335 試験) と比較すると、本薬 2.5mg 群の VTE 発現頻度 (10.8%) は、下肢整形外科手術試験における本薬 2.5mg 群 (承認用量) の VTE の発現頻度の範囲内 (2.2~21.6%) にあり、有害事象の発現頻度についても、国内 116 試験の本薬群での発現頻度 (48.7%) は、国内の下肢整形外科手術を対象とした試験にて本薬 2.5mg 群に認められた有害事象の発現頻度 (75.3~81.0%) より高いものではなかった。出血性有害事象の発現については、下肢整形外科手術施行患者での Major bleeding の発現頻度は 0~2.5%、Minor bleeding の発現頻度は 0~4.9% であったのに対し、腹部手術施行患者を対象とした国内 116 試験では、Major bleeding の発現はなく、Minor bleeding は 2.6% (2/78 例) にみられており、腹部手術の方がやや発現頻度が低かった。以上のことから、下肢整形外科手術施行患者と同様に、腹部手術施行患者においても、日本人における本薬 2.5mg の有効性及び良好な忍容性が確認されたものと考えられ申請用法・用量として妥当と考えられた。なお、海外においても、腹部手術施行患者を対象とした用量反応性試験は実施されず、海外 3557 及び 3414 試験の検討用量は、既に下肢整形外科手術施行患者に対する推奨用量と判断された本薬 2.5mg 1 日 1 回とされ、3557 及び 3414 試験の結果、腹部手術施行患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、下肢整形外科手術施行患者と同用量が用法・用量として

承認された。

機構は、以下のように考える。「高リスク」の腹部手術を受けた日本人患者を対象とした本薬 2.5mg の 1 用量のみの非対照試験の成績のみからは、当該患者における至適用量の判断はできない。しかしながら、下肢整形外科手術後と腹部手術後では、VTE の発現機序という点では違いはみられず、手術後の VTE の発症抑制という点でも同様であり、本薬に期待される薬理作用も同じであること、欧米では、下肢整形外科手術後と腹部手術後における推奨用法・用量は同一とされていること等を踏まえると、国内の「高リスク」の腹部手術施行患者における VTE 発現頻度についてエビデンスは十分でないものの、国内 116 試験において、国内ガイドラインで同じリスクレベルに分類されている下肢整形外科手術施行患者における用法・用量と同一の設定の下、臨床的に許容可能である本薬の安全性と一定程度の有効性が示されていることから、本薬の通常用法・用量を 2.5mg1 日 1 回皮下投与とすることは妥当なものと考ええる。

2) 投与開始時期について

機構は、国内外で投与開始時期が異なる（国内 116 試験：術後（術創縫合後）24±2 時間、海外 3557 試験：術創縫合後 6～7 時間、海外 3414 試験：術創縫合後 6～8 時間）ことが、本薬の有効性及び安全性（特に出血）に影響を及ぼした可能性について、公表論文等における VTE の好発時期及び国内外の臨床試験におけるそれぞれの手術毎の出血性有害事象の発現時期の解析結果等も踏まえて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 116 試験では、VTE の発現頻度は海外臨床試験よりも高く、出血性有害事象発現頻度は海外臨床試験よりも低いという結果が得られたため、国内外における本薬の初回投与時間の違いが有効性及び安全性に影響を及ぼした可能性について考察した。外科手術は、それ自体が強い VTE 発現の危険因子であるため、VTE の発現リスクは手術中から高まり、外科及び婦人科手術後に DVT（無症候性を含む）が発現した症例のうち 65%で手術後 1 日までに DVT がみられたとの報告（術後深部静脈血栓症に関する研究. 静脈学; 5: 163-70, 1994）もある。海外 3557 及び 3414 試験では、症候性 VTE が Day1（手術実施日）に発現した症例はなかったが、症候性 VTE 発現例（14 例）のうち 5 例は Day2～3（Day1：手術実施日）の発現であった。また、本薬の初回投与時期別の VTE の発現頻度は、海外 3557 試験及び 3414 試験においてそれぞれ、手術後 6 時間未満では、6.5%（12/184 例）及び 0%（0/15 例）、6 時間以上 8 時間以下では 4.3%（35/823 例）及び 1.8%（7/389 例）、8 時間超では 0%（0/19 例）及び 0%（0/18 例）であった。

一方、手術後早期は出血のリスクが高く、国内 116 試験では Major bleeding の発現はみられなかったが、海外 3557 試験では本薬群の 31/61 例、海外 3414 試験では本薬（+IPC）群の 7/16 例が手術当日から Day4 までに Major bleeding を発現していた。本薬の初回投与時期別の Major bleeding の発現頻度は、海外 3557 及び 3414 試験においてそれぞれ、手術後 6 時間未満では、3.4%（9/263 例）及び 4.3%（1/23 例）、6 時間以上 8 時間未満では 2.9%（32/1,112 例）及び 1.5%（9/581 例）、8 時間以上では 0%（0/27 例）及び 0%（0/29 例）であり、手術後 8 時間以降に初回投与を行った症例で Major bleeding の発現はみられなかった。以上のように、本薬の臨床試験においても、手術後早期は VTE 及び出血双方のリスクが高くなっていると考えられた。

海外の下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験では、本薬の投与開始時期別の出血性有害事象の発現頻度は、手術後 4 時間未満 4.7% (5/106 例)、4 以上 5 時間未満 2.9% (14/489 例)、5 以上 6 時間未満 2.2% (16/742 例)、6 以上 7 時間未満 2.0% (28/1403 例)、7 以上 8 時間以下 2.1% (13/609 例)、8 超 9 時間以下 0% (0/107 例)、9 超 10 時間以下 0% (0/23 例)、10 時間超 2.3% (2/88 例) と、本薬の投与開始時期が手術後早期であるほど出血性有害事象の発現頻度が上昇する傾向がみられ、手術後 6 時間以降に本薬を投与した場合には低下することが示された。また、海外の下肢整形外科手術 (TKR 又は THR) 施行患者を対象とした、手術後 8±2 時間から本薬投与を開始する群 (8 時間後投与群) と、手術日の翌朝から開始する群 (翌朝投与群) との比較では、症候性 VTE の発現頻度は 8 時間後投与群で 2.0%、翌朝投与群で 1.9% と差はなく、Major bleeding の発現頻度は 8 時間後投与群で 1.4%、翌朝投与群で 0.7% と、翌朝投与群の方が低い傾向がみられた (J Arthroplasty; 21: 36-45, 2006)。以上のように、手術後早期は VTE 及び出血双方のリスクが高くなっており、本薬の初回投与時期の違いが、有効性及び安全性に影響を与えた可能性は否定できない。

機構は、本薬の初回投与時期は、海外 3557 試験では術創縫合後 6~7 時間、海外 3414 試験では術創縫合後 6~8 時間と規定されており、各試験は初回投与時期の影響の検討を目的とした試験デザインではなかったため、腹部手術施行患者を対象とした国内外の臨床試験成績から、本薬の初回投与時期と有効性及び安全性との関連を考察することには限界があると考えられる。しかしながら、本薬の下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外の臨床試験では、手術後早期に VTE 及び出血双方のリスクが高いことが示されており、対象患者は異なるものの、手術侵襲に伴う VTE 発現のリスク及び術創部からの出血のリスクという共通した面を有していると考えられること等から総合して判断すると、本薬の初回投与時期が異なることにより、本薬の有効性及び安全性が異なる可能性は否定できないものとする。

機構は、国内 116 試験において、初回投与を術創縫合 (手術終了) 後 24±2 時間とした根拠とその妥当性、及び適切な本薬の投与開始時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 116 試験の本薬初回投与時期は、国内の下肢整形外科手術施行患者を対象とした試験 (4757 及び 4090 試験) と同様の設定としたが、これらの 2 試験では、手術の実施時間との関係から、術創縫合後 6±2 時間に初回投与を行うことが困難な時間帯に手術が終了する症例があること、及び海外の臨床試験成績から、術創縫合後 6 時間未満に本薬 2.5mg が投与された症例では、Major bleeding の発現頻度が高くなっていたことから、全例で臨床的に安全かつ利便に初回投与が可能な時間帯として「術創縫合 (手術終了) 後 24±2 時間」が設定された。また、上述の下肢整形外科手術施行患者における検討では、手術の翌朝に投与された群では、少なくとも出血のリスクが高くなることはないと考えられた。国内 116 試験における、本薬群の VTE の発現頻度は 10.8% であり、計画時に本薬の予防目標とした、「少なくとも中リスク以下」の目安である 15% 以下を達成し、Major bleeding の発現はなく、Minor bleeding は 2 例 (2.6%)、と下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内試験での発現頻度と大きな違いはなく、良好な忍容性が確認されたことから、初回投与時期の設定は妥当であったと考える。VTE の予防は早期からの開始が望ましいと考えられている一方で、抗凝固療法の手術後早期開始は出血性有害事象の発現リスクを増大させる懸念もあり、本薬の投与開始時期は、下肢整形外科手術と同様に「手術後 24 時間を経過

し、手術創等からの出血がないことを確認してから」とするのが適切と考える。

機構は、以下のように考える。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、手術前日の夕方、手術開始後、手術終了後から開始する場合があります、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こと及び海外の初回投与時期の規定（米国：手術終了後 6～8 時間、欧州：手術終了 6 時間後）に比べて、本邦の投与開始時期が手術後 24 時間と遅いことにより、本薬による VTE 予防効果が低下する懸念があることには十分留意する必要がある。しかしながら、臨床現場では、特に VTE 発現リスクの高いと考えられる症例に対する、手術中及び手術直後の出血リスクの高い期間の VTE 予防には、IPC 等の理学療法を考慮する等の対応が可能であると考えられること、また、国内臨床試験は手術後 24 時間以降の投与開始で検討され、かつ臨床的に意義のある本薬の VTE 抑制効果が示されたと考えられること及び手術後早期の投与開始に伴い出血のリスクが増加すると考えられること等から、本薬の投与開始時期は手術後 24 時間とすることが妥当と考える。本薬の投与開始時期については、以上を踏まえ、専門協議における議論も参考として最終的に判断したい。

3) 投与期間について

機構は、国内 116 試験において、本薬の投与期間を 4～8 日間（可能な限り 8 日間）と設定した根拠及びその妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。一般的に腹部手術は下肢整形外科手術と比較すると入院期間が短いことが多く、また、患者の多くが手術の翌日もしくは翌々日に歩行を開始するため、離床時期も比較的早期となることから、国内 116 試験では、本薬の投与終了時期を海外 3557 及び 3414 試験と同様に Day7±2 までと設定した。投与終了時期は、治験責任（分担）医師が被験者の状態、退院時期、静脈造影時期等を勘案して決定することとしたが、本薬の有効性及び安全性について適切に評価を行えるよう、可能な限り投与期間を均一化する必要があるため、可能な限り本薬を 8 日間投与することとした。国内 116 試験の SP における本薬の投与期間の中央値は 6 日、平均値（±標準偏差、以下同様）は 6.1±1.6 日であり、海外 3557 試験の中央値 7 日（安全性解析対象集団）、平均値 6.8±1.8 日、海外 3414 試験の中央値の 6 日（安全性解析対象集団）、平均値 5.8±1.5 日とほぼ同じであった。診療科別（一般外科、泌尿器科、婦人科）の本薬の投与期間（中央値、平均値±標準偏差）は、一般外科 6 日、6.0±1.65 日、泌尿器科 7 日、6.9±1.06 日、婦人科 5 日、5.3±0.50 日であり、特定の傾向はみられなかった。また、国内 116 試験における本薬の歩行開始時期は、Day2 が 40/78 例（51.3%）、Day3 が 25/78 例（32.1%）、Day4 が 11/78 例（14.1%）、Day5 が 0 例であり、Day6 及び Day7 以降が共に 1/78 例（1.3%）であった。診療科別の歩行開始時期は、一般外科では Day2 が 34/59 例（57.6%）、Day3 が 18/59 例（30.5%）、Day4 が 5/59 例（8.5%）、Day6 及び Day7 以降が 1/59 例（1.7%）、泌尿器科では Day2 が 6/15 例（40.0%）、Day3 が 6/15 例（40.0%）、Day4 が 3/15 例（20.0%）、婦人科では Day3 が 1/4 例（25.0%）、Day4 が 3/4 例（75.0%）であり、診療科別の歩行開始時期、及び離床時期にも異なった傾向はみられなかった。本薬群において VTE を発現した症例の投与期間は、4 日 2 例、6 日 1 例、7 日 1 例、8 日 3 例、Minor bleeding を発現した症例の投与期間は、4 日 1 例、6 日 1 例であり、投与期間による VTE 及び出血性有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。国内 116 試験において本薬の有効性及び安