

全性が確認できたことから、投与期間の設定は妥当であったと考える。

機構は、一般外科、泌尿器科及び婦人科手術のそれぞれの診療科別に、国内外臨床試験成績及び公表論文等から、申請効能・効果に含まれる対象患者における VTE の好発時期、本薬投与時の出血性有害事象の発現時期について説明すると共に、適切な投与期間及び投与終了の判断基準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 試験では症候性 VTE の発現はなかったが、海外 3557 及び 3414 試験の本薬群では合計 14 例に症候性 VTE が発現した。発現日は Day2 が 2 例、Day3 が 3 例、Day6 が 3 例（うち 1 例は Day2 に DVT を生じた症例に PE が出現）、Day11 が 1 例、Day14 が 2 例、Day16 が 1 例、Day17 が 2 例、Day27 が 1 例であり、7 例は本薬の投与終了後である Day11 以降に発現していた。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、手術後、歩行が可能になることで DVT の発現リスクは低下するが、手術後の PE 発現例のうち 13%が離床後 11 日目以降に発現したとの報告もある（*Ther Res*; 16: 1289-91, 1995）。また、ACCP ガイドラインでは、一般外科手術後の DVT の発現リスクは手術後 1 週間又は 2 週間以内がもっとも高いが、致死性 PE を含む VTE はそれ以降に起きる可能性があることから、高リスクの一般外科手術を受けた患者では退院後も低分子ヘパリンによる血栓予防を行うことが推奨されており（Grade2A）、婦人科及び泌尿器科手術についても、特にリスクの高い患者では退院後の血栓予防を考慮すべきであるとされている（*Chest*; 126: 338-400, 2004）。国内ガイドラインでは、抗凝固療法に関しては少なくとも十分な歩行が可能となるまで継続するが、それ以降も血栓のリスクが持続する場合、リスクが減少するまで予防を継続する必要があるとされている。以上より、歩行開始は手術後の VTE のリスクを低下させるが、患者によっては十分な歩行が可能になった後も VTE 予防が必要な場合があるため、本薬の投与終了時期は既承認の下肢整形外科手術と同様に「十分な歩行が可能となり VTE のリスクが減少するまで」とすることが適切と考える。なお、血栓のリスクが持続し、退院後も引き続き VTE 予防が必要であると判断された患者では、経口抗凝固薬への切り替え等のその他の予防措置を考慮する必要があると考える。

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の判断は、患者の手術後の VTE 発現リスクの持続状況に影響されるため、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。国内ガイドラインにおいて、手術後の PE の 13%は離床 11 日目以降に発症し、一般外科手術後においても退院後数週間はリスクがあるとの記載がみられること等も踏まえると、手術終了後にも VTE 発現のリスクが長期に持続するような「高リスク」の症例において、投与期間の制限を設けることにより、本薬の有用性が損なわれる可能性もあると考える。また、国内外において、腹部手術後の本薬の投与期間について検討された臨床試験成績はなく、類薬のダルテパリンでは、腹部大手術後に 28 日間投与したところ、7 日間投与と比較して、VTE 発現頻度は減少し、出血性イベントは増加しなかったとの報告（*Thromb Haemost*; 4: 2384-2390, 2006）がみられる一方で、国内ガイドラインでは、一般外科手術後では、低分子量ヘパリンの長期使用の効果は認められていないとの記載もみられ、腹部手術後の、本薬を含めた抗凝固薬の適切な投与期間についてのエビデンスは現時点では十分に確立していないものとする。しかしながら、臨床試験の結果からは、腹部手術施行患者では一般に整形外科手術患者よりも歩行開始時期が比較的早期であり、多くの症例

で Day3 までに離床し、歩行を開始していたこと及び国内 116 試験における本薬の最大投与期間は 8 日間であったことから、不必要な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リスク軽減のためにも避けるべきであり、このための添付文書における注意喚起を十分に行う必要があると考える。米国の添付文書では、腹部手術施行後の本薬の投与期間について、通常 5~9 日間継続するが、最大 10 日間までの投与がなされている旨記載されていることを踏まえ、腹部手術施行後の日本人患者を対象とした 8 日を超えた本薬の投与経験はないことは情報提供をする必要があると考える。本薬の投与期間に関する詳細な規定等については、これらの判断及び専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

なお、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要であり、さらに、国内ガイドラインでは、血栓形成のリスクが持続して長期予防が必要な場合、低用量（又は用量調節）未分画ヘパリンからワルファリンに切り換えて抗凝固療法を継続するとされていることから、注射剤である本薬から経口薬（ワルファリン）に切り替えられた症例に関する情報も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

機構は、国内 116 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した上で、添付文書（案）の注意喚起が十分なのか、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、下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内 4 試験と同様に、出血している患者や出血する可能性のある合併症（手術の対象となる疾患を除く）を有する患者、体重 40kg 未満の患者、重度の肝障害患者は対象から除外し、本薬の臨床試験で使用する造影剤は、重度の腎障害患者では原則禁忌のため、血清クレアチニンが 2mg/dL 以上の患者も対象から除外した。

なお、悪性腫瘍を有している患者は凝固能及び線溶能が亢進している場合があり、有効性及び安全性評価への影響が完全に否定できないため、本薬の下肢整形外科手術施行患者を対象とした 4 試験では、対象から除外していた。しかし、国内 116 試験では癌の手術を受ける患者が対象であり、手術後の検査により悪性腫瘍でないことが判明した 1 例を除く全例が悪性腫瘍を有していた。また、海外 3557 及び 3414 試験では、癌以外の手術を受ける患者も対象としていたが、癌手術とそれ以外の手術に層別した Major bleeding の発現頻度に明らかな違いはみられなかった。以上より、本薬の添付文書（案）では、出血のリスクに関する注意喚起として、下肢整形外科手術施行患者に対する現行の添付文書と同じく、【禁忌】出血している患者、重度の腎障害（ CL_{cr} ：20mL/min 未満）のある患者、【慎重投与】出血する可能性が高い患者、体重 40kg 未満の患者、腎障害患者、重度の肝障害患者、高齢者、と設定することが適切であると考えます。

機構は、腹部手術施行患者における本薬投与時の出血のリスク因子は、手術術式、手術の原疾患に基づくリスク以外の点では、基本的には、既承認の下肢整形外科手術施行患者において考慮されるべき観点と同様と考え、申請者の主張は妥当と判断した。ただし、国内 116 試験で得られた腹部手術施行患者における本薬の出血リスクに関する情報は極めて限られていることから、製造販売後の手術の原疾患、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ます。これらの点については、専門協議における議論も踏

まえて更に検討したい。

2) 腎障害患者に対する投与

機構は、国内 116 試験、海外 3557 及び 3414 試験における本薬の有効性及び安全性の結果を、腎機能の程度（クレアチニンクリアランス（以下、CL_{cr}））により層別して示し、その結果を踏まえて、腹部手術施行患者に本薬を投与する際の、腎機能障害の程度等に応じた投与量調節の規定について、申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験における主な背景因子により層別した有効性の結果を下表に示す。CL_{cr}については最下段に示した。

表 7：国内外臨床試験における年齢、体重及び CL_{cr} 別の VTE の発現頻度
(申請者回答一部改変)

試験番号		国内 116 試験		海外 3557 試験		海外 3414 試験	
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 (N=65)	IPC 群 (N=34)	本薬群 (N=1,027)	ダルテパリン群 (N=1,021)	本薬群 (+ IPC) (N=424)	プラセボ群 (IPC のみ) (N=418)
年齢 (歳)	65 未満	2/32 (6.3)	2/21 (9.5)	10/459 (2.2)	22/496 (4.4)	3/269 (1.1)	10/250 (4.0)
	65 以上 75 未満	4/26 (15.4)	2/10 (20.0)	25/373 (6.7)	20/347 (5.8)	1/99 (1.0)	3/100 (3.0)
	75 以上	1/7 (14.3)	2/3 (66.7)	12/195 (6.2)	20/178 (11.2)	3/56 (5.4)	9/68 (13.2)
体重 (kg)	50 未満	2/12 (16.7)	0/3	0/39 (0.0)	3/39 (7.7)	0/5	0/1
	50 以上 100 未満	5/53 (9.4)	6/31 (19.4)	45/922 (4.9)	55/912 (6.0)	3/331 (0.9)	20/343 (5.8)
	100 以上	-	-	2/63 (3.2)	4/69 (5.8)	4/88 (4.5)	2/74 (2.7)
	欠測	-	-	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	-	-
CL _{cr} (mL/min)	30 未満	-	-	0/11 (0.0)	2/8 (25.0)	1/2 (50.0)	1/6 (16.7)
	30 以上 50 未満	0/3	0/0	6/131 (4.6)	13/114 (11.4)	1/32 (3.1)	2/28 (7.1)
	50 以上 80 未満	5/38 (13.2)	4/15 (26.7)	18/441 (4.1)	27/447 (6.0)	0/106 (0.0)	4/115 (3.5)
	80 以上	2/24 (8.3)	2/19 (10.5)	23/433 (5.3)	20/439 (4.6)	5/281 (1.8)	15/266 (5.6)
	欠測	-	-	0/11 (0.0)	0/13 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)

n/N (%), N : 検討症例数、n : VTE 発現症例数

国内 116 試験及び海外 3557 試験の本薬群、並びに海外 3414 試験の本薬 (+IPC) 群のいずれにおいても、CL_{cr} と VTE の発現頻度との間に一定の傾向はみられなかった。

安全性に関して、国内、及び海外試験における主な背景因子により層別した安全性の結果を下表に示す。CL_{cr}については最下段に示した。

表 8：国内 116 試験における年齢、体重及び CL_{cr} 別の Minor bleeding の発現頻度 (SP)
(申請者回答一部改変)

項目		本薬群 (N=78)	IPC 群 (N=42)
年齢 (歳)	65 未満	0/40	0/25
	65 以上 75 未満	2/27 (7.4)	0/14
	75 以上	0/11	0/3
体重 (kg)	50 未満	0/12	0/5
	50 以上 100 未満	2/66 (3.0)	0/37
CL _{cr} (mL/min)	30 以上 50 未満	1/4 (25.0)	0/0
	50 以上 80 未満	1/44 (2.3)	0/18

	80 以上	0/30	0/24
--	-------	------	------

n/N (%), N : 検討症例数、n : Minor bleeding 発現症例数

表 9 : 海外臨床試験における年齢、体重及び CL_{cr} 別の Major bleeding の発現頻度
(申請者回答一部改変)

試験番号		海外 3557 試験		海外 3414 試験	
患者集団		安全性解析対象集団		安全性解析対象集団	
項目		本薬群 (N=1,433)	ダルテパリン 群 (N=1,425)	本薬群 (+ IPC) (N=635)	プラセボ群 (IPC のみ) (N=650)
年齢 (歳)	65 未満	19/644 (3.0)	15/681 (2.2)	5/391 (1.3)	1/407 (0.2)
	65 以上 75 未満	16/507 (3.2)	10/486 (2.1)	3/154 (1.9)	0/143
	75 以上	14/282 (5.0)	9/258 (3.5)	2/90 (2.2)	0/100
体重 (kg)	50 未満	3/57 (5.3)	3/60 (5.0)	0/7	0/3
	50 以上 100 未満	44/1,280 (3.4)	31/1,265 (2.5)	8/493 (1.6)	1/519 (0.2)
	100 以上	2/92 (2.2)	0/97	2/135 (1.5)	0/128
	欠測	0/4	0/3	-	-
CL _{cr} (mL/min)	30 未満	1/14 (7.1)	2/14 (14.3)	0/4	0/10
	30 以上 50 未満	12/179 (6.7)	4/168 (2.4)	2/53 (3.8)	0/38
	50 以上 80 未満	22/613 (3.6)	15/613 (2.4)	4/156 (2.6)	0/172
	80 以上	13/606 (2.1)	12/611 (2.0)	4/417 (1.0)	1/424 (0.2)
	欠測	1/21 (4.8)	1/19 (5.3)	0/5	0/6

n/N (%), N : 検討症例数、n : Major bleeding 発現症例数

国内 116 試験の本薬群では Major bleeding の発現はなく、Minor bleeding は CL_{cr} が 47.6mL/min 及び 77.8mL/min の 2 例に認められたのみであった。それに対して、海外 3557 試験の本薬群、及び海外 3414 試験の本薬 (+IPC) 群では、CL_{cr} の低下に伴い Major bleeding の発現頻度が上昇していた。このような本薬の出血性リスクの国内外の違いは、本薬の投与開始時期が国内 116 試験では手術終了後 24±2 時間であり、海外臨床試験 (手術終了後 6~8 時間) に比べて出血のリスクが低くなることが影響した可能性が考えられた。

既承認の下肢整形外科手術施行患者における、腎機能に応じた本薬の投与量調節規定は、本薬が腎臓を介して排泄されるため、腎障害患者では、血中濃度が上昇し出血の危険性が增大するおそれがあり、重度の腎障害患者 (CL_{cr} 値が 20 以上 30mL/min 未満) に本薬 1.5mg を投与することにより、CL_{cr} 値が 30mL/min 以上の患者に本薬 2.5mg を投与した時と同程度の曝露量になると予想されることを考慮して設定されたものである。したがって、腎障害患者での減量に関するリスクとベネフィットは、手術の部位、種類とは直接的な関連はないと考えられ、また、腹部手術施行患者を対象として実施した国内外の臨床試験における、本薬の有効性及び安全性に対する腎機能の影響は、下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験でみられたものと矛盾するものではないと考えられることから、腹部手術施行患者においても、下肢整形外科手術施行患者と同様に、腎機能障害の程度に応じて本薬の投与量を調節する必要があると考える。

機構は、腎機能障害患者における本薬投与時の出血リスクの増加は、腹部手術施行時と下肢整形外科手術施行時とで本質的な違いはなく、本薬の標準用量が、腹部手術施行患者と下肢整形外科手術施行患者とで同一と考えられることから、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

請者の主張を妥当と判断した。

3) 低体重患者及び高齢者における投与について

機構は、国内 116 試験、海外 3557 及び 3414 試験における本薬の有効性及び安全性に関する試験結果を踏まえて、VTE の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、低体重患者及び高齢者における投与量調節の規定を設定する必要性について、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。海外における下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験では、体重 50kg 未満の患者における Major bleeding の発現頻度が体重 50kg 以上の患者に比べて高かったことから、海外の添付文書では体重 50kg 未満の患者は「禁忌」(米国)又は「慎重投与」(欧州)とされている。国内の下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験(体重 40kg 未満は除外)では、出血性有害事象に対する体重の影響は明らかではないため、国内では本薬の投与経験がほとんどない体重 40kg 未満の患者を「慎重投与」とした。また、海外の臨床試験では加齢にともない Major bleeding や有害事象の発現頻度が増加していたが、これは加齢にともなう腎機能の低下により、本薬の血中濃度が上昇するためと考えられ、米国、欧州、本邦ともに高齢者は「慎重投与」とされている。

腹部手術施行患者を対象とした国内外臨床試験について体重、年齢により層別したところ(「4. (ii) <審査の概要> (5) 2) 腎障害患者に対する投与」表 7~9 参照)、有効性については、腹部手術施行患者を対象とした国内の 116 試験、海外 3557 及び 3414 試験のいずれにおいても、年齢の増加にともない VTE の発現頻度が上昇していた。また、海外 3557 及び 3414 試験では高体重の症例における VTE の発現頻度が高くなっていったが、国内 116 試験では VTE の発現頻度と体重の明らかな関連性はみられなかった。安全性については、国内 116 試験では、Major bleeding の発現はなく、Minor bleeding を発現した 2 例のうち 1 例は 67 歳の男性で体重は 54kg、他の 1 例は 65 歳の男性で体重は 62kg であり、これらの結果から、年齢及び体重と出血の関係について考察することは困難であった。海外 3557 試験では低体重、高年齢の層における Major bleeding の発現頻度がわずかに高く、海外 3414 試験では年齢の増加に伴いわずかに Major bleeding の発現頻度が高くなっていったものの、体重の影響はみられなかった。腹部手術施行患者を対象として実施した国内外の臨床試験における、本薬の有効性及び安全性に対する体重及び年齢の影響は、下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験と矛盾するものではないと考えられることから、低体重又は高齢の腹部手術施行患者における本薬の投与規定に関しても、下肢整形外科手術施行患者と同様に、慎重投与とすることが妥当であると考えている。

機構は、低体重又は高齢の腹部手術施行患者を慎重投与とするとの申請者の主張を妥当と判断する。一方、国内臨床試験における本薬の限られた投与経験では、低体重患者及び高齢者において特段の問題は発生しなかったことから、現時点で新たな注意喚起等が必要とは考えていないものの、海外臨床試験の結果から、当該患者では、より出血等の有害事象の発現頻度が高いことが懸念されるため、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する。

4) 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における安全性の相違について

機構は、既承認の対象である VTE の発現リスクの高い下肢整形外科手術施行患者と、国内 116 試験の対象とされた VTE の発現リスクの高い腹部手術施行患者における、本薬投与時の安全性のプロファイルの相違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。国内臨床試験成績の比較では、腹部手術施行患者における出血性有害事象の発現が下肢整形外科手術施行患者に比べてやや低いことが示唆された。すなわち、国内 116 試験の本薬 2.5mg 群においては、Major bleeding の発現はなかったが、下肢整形外科手術試験を対象とした国内 4 試験の本薬 2.5mg 投与群では、4757 試験 (TKR) で 1/84 例 (1.2%)、4090 試験 (THR) で 2/81 例 (2.5%)、333 試験 (THR) で 0/56 例、335 試験 (股関節骨折手術) で 0/48 例と、合計 3 例の Major bleeding が認められた。処置期間に輸血を受けた症例は国内 116 試験では 1 例 (1.3%) のみで、下肢整形外科手術試験の本薬 2.5mg 群 (2.1~25.0%) に比べて少数であり、ヘモグロビンが 8g/dL 未満まで減少した症例も、国内 116 試験 (1.3%) では、下肢整形外科手術試験の本薬 2.5mg 群 (10.7~29.2%) に比べて少数であった。下肢整形外科手術施行患者でみられた出血性有害事象は、ヘモグロビンの減少をとまなう術創部位の出血や貧血が多かったのに対し、腹部手術施行患者でみられた 2 例は、いずれも手技適用部位の軽度の出血であった。下肢整形外科手術試験の対象患者はいずれも女性が 8 割以上であったが、国内 116 試験では男性が 7 割であり、下肢整形外科手術試験における平均年齢は、4757 試験 (TKR) 71.0 歳、335 試験 (股関節骨折手術) 76.6 歳、4090 試験 (THR) 61.6 歳、333 試験 (THR) 62.8 歳と、国内 116 試験の 63.2 歳よりも高齢者の割合が多い試験もみられ、平均体重は、335 試験 (股関節骨折手術) の 51.13kg は、それ以外の試験 (56.54~60.05kg) よりも少なく、CL_{cr} が 50mL/min 未満の患者は 335 試験 (股関節骨折手術) でもっとも多く (41.7%)、4757 試験 (TKR) では 13.1%、その他の試験では 1 割以下 (3.3~6.0%) と、対象患者の背景に違いが見られた。これらの対象患者背景の違いの他に、対象となった下肢整形外科手術 (TKR、THR 及び股関節骨折手術) はいずれも骨に関係する手術であり、骨髄からの出血は止血が困難であることも影響したと考えられる。さらに、下肢整形外科手術施行患者を対象とした試験では、国内 116 試験に比べて全般的に女性や高齢者が多かったために、低体重の患者が多く、また、高齢者が多かったために、腎機能が低下した患者が多かった。腎障害患者、低体重患者及び高齢者では本薬の血中濃度が増加し、出血の危険性が増大するおそれがあるため、本薬の添付文書 (案) では慎重投与とされている。したがって、下肢整形外科手術施行患者を対象とした試験では、国内 116 試験よりも出血のリスクが高かったものと考えられる。以上より、国内 116 試験では、下肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験で認められた範囲以上の安全性上の懸念は認められず、本薬に対して良好な忍容性が示されたものと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内 116 試験の結果からは、腹部手術施行患者における本薬の安全性上の問題点は、下肢整形外科手術患者と本質的には大きく異なるものではないと考える。対象患者背景として、腹部手術施行患者では下肢整形外科手術患者より高齢者が少ないと予想されることから、腎機能障害や低体重に伴うリスクを有する症例の割合は高くないと、また、止血が困難とされる骨に関連する手術と比較して、手術部位における出血のリスクは高くないと考えられることから、腹部手術施行患者において新たなリスクが生じる可能性は高くないと考える。しかしながら、国内 116 試験は非常に少数例での検討であり、各原疾患、手術術式毎の日本人における安全性に係る情報は十分とはいえないため、製造販売後

の各原疾患、手術術式毎の本薬の安全性についての情報収集は不可欠である。さらに、既承認効能である下肢整形外科手術施行患者を対象として、現時点までに収集された本薬の安全性に関する情報から、安全性上の懸念が見いだされないかについても、専門協議の議論も踏まえて検討したい。

(6) 製造販売後の調査について

機構は、VTE の発現リスクの高い腹部手術は多くの診療科で施行されるため、対象には多様な患者が含まれるが、診療科、原疾患並びに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関する検討は極めて限られているため、国内臨床試験の対象とされた、一般外科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施行する患者については、製造販売後に適切な調査を実施し、投与量、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）、腎機能及び体重を含む）、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に関する情報を収集し、本薬の有効性及び安全性をさら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、国内臨床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、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についても、本薬の有効性及び安全性に関する適切な調査を実施する必要があると考える。

さらに、本薬 1.5mg が投与された患者について、患者背景、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。

以上の製造販売後の調査等の詳細については、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告

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及び安全性は示されたと判断する。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は限られてはいるが、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ると、国内臨床試験の対象とされなかった、VTE の既往又は血栓性素因を有し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、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。ただし、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、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要であり、本薬を適正に使用するための留意事項及び適切な製造販売後の調査の内容等に関しては、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 20 年 4 月 17 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] フォンダパリスクスナトリウム
[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
[特記事項] 優先審査

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. 有効性及び安全性について

機構は、国内 116 試験において IPC 群が厳密な比較対照群として設定されなかったため、本薬の有効性及び安全性を既存療法と比較することは困難であるが、本薬群における VTE の発現頻度が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「中リスク」レベル程度であったことも踏まえ、本薬は一定の臨床的な有効性を有するものと考え。また、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、本薬の有効性及び安全性に関する国内臨床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の有用性が期待できるものと考え。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

2. 効能・効果について

国内 116 試験の対象患者が施行された腹部手術は、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」である腹部手術すべてを網羅していないことから、国内 116 試験の対象とされた「高リスク」の腹部手術を施行された患者と、国内 116 試験の対象に含まれていない手術を施行された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」以上に該当すると判断された患者、③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に分けて、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 116 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の施行患者とされていたものの、その内訳には、一般外科症例 59 例、泌尿器科症例 15 例及び婦人科症例 4 例と偏りがある。

った。機構は、国内 116 試験で対象とされたいずれの手術を施行された患者も効能・効果に含めることが妥当と判断したが、専門委員から、国内臨床試験に組み入れられた婦人科の骨盤内悪性腫瘍根治術施行患者は極めて少なく、海外臨床試験における症例数も限られていたことから、当該患者においても一般外科患者と同様に本薬が有用であると判断することは難しいとの意見が出された。最終的に、当該患者も含め、国内 116 試験の対象術式の施行患者に対して抗凝固療法が必要であることは明白であるとの意見も出され、機構の判断は専門委員から支持された。

(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、「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を踏まえ、「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」以上に該当すると判断される患者について、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、本薬投与により、「高リスク」の腹部手術を施行される患者集団とほぼ同様の臨床的有用性が期待できると考える。したがって、本薬投与の可否については、対象患者の背景が多様であるため、個々の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、帝王切開術を施行される妊婦のうち、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」とされる妊婦について、申請者が提示した本薬使用例は海外研究報告の 2 例に過ぎないが、機構は、国内ガイドラインの記載にもあるように、当該患者では抗凝固療法の必要性は高いと考える。一方、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、本薬には乳汁移行性があ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り、慎重な投与可否の判断が必要となるものと考えられる。しかしながら、妊娠そのものが VTE 発現のリスクとなり得ること、「高リスク」の帝王切開術施行患者における VTE の予防のために未分画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。以上の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、本薬の追加効能・効果は、「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」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、特に、本薬の有効性及び安全性に係る情報が少ない帝王切開術及び婦人科手術施行患者については、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。これらの機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議での議論を踏まえて、機構は、帝王切開術施行患者について、添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意に記載されている「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）」と共に、婦人科手術施行患者についても、注意喚起を添付文書（案）に記載するよう求めた。

申請者は、重要な基本的注意において「「高リスク」以上の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。」と記載すると回答した。

機構は、申請者の回答は適切なものであると判断した。

3. 用法・用量について

(i) 投与開始時期について

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。一方、国内 116 試験では、投与開始時期は手術後 24±2 時間と規定されており、同条件下で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、既承認の下肢整形外科手術施行患者においても投与開始時期が国内臨床試験の規定に合わせて手術後 24 時間とされていること、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臨床的には考えられること等を踏まえ、機構は、本薬の投与開始時期は手術後 24 時間とすることが妥当と考える。

専門委員からは、国内臨床試験成績を踏まえ、また整形外科領域での使用経験を考慮して手術後 24 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が出された。その一方で、国内 116 試験が、腹部手術施行患者より出血のリスクが高い下肢整形外科手術施行患者を対象とした試験のプロトコールに準じてデザインされたため、本薬の投与開始時期が手術後 24±2 時間と規定されたものと思われるが、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 時間とすると本薬の有用性はあまり期待できないのではないかとの意見、今回の追加効能が承認され、投与開始時期が手術後 24 時間とされた場合、本薬による VTE 予防が十分なものと誤解され、手術後 24 時間以内の VTE 発症が増加する可能性が懸念されることから、手術中から本薬投与開始までの期間には IPC の使用等の他の VTE 予防療法を強く推奨する等の対策が必要であるとの意見が出された。専門協議の議論は、最終的に、手術後 24 時間よりも早期の投与開始時間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 時間とせざるを得ないものの、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必要があるとのことで意見が一致した。

以上を踏まえ、機構は、手術時より本薬投与開始までの期間における VTE 発現リスクに対する対応に関する注意喚起について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等を啓発するため、日本麻酔科学会肺塞栓症研究ワーキンググループが報告している周術期 PE の発症時期についてプロモーションパンフレットに記載し、手術前～手術直後から PE の発現が認められることについて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。

(ii) 投与期間について

国内 116 試験において、本薬の投与期間は 4～8 日間（可能な限り 8 日間）と規定されており、腹部手術施行後の日本人患者に 8 日を超えて本薬が投与された経験はないが、機構は、本薬の投与期間及び投与終了時期は、手術後の VTE 発現リスクの持続状況を考慮し、個々の患者の状態により臨床的に判断されるべきであり、投与期間を具体的に定めることは不適切であると考え。一方、国内ガイドラインでは、一般外科手術施行後では、低分子ヘパリンの長期使用による効果は認められていない旨記載されており、また、腹部手術施行患者では一般的に整形外科手術患者よりも歩行開始時期が比較的早期であり、国内 116 試験でも多くの症例で手術後 3 日までに離床し、歩行を開始していたこと等も踏まえ、必要以上の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リスク軽減のためにも避けるべきであると考え。以上より、本薬の投与期間は用法・用量で規定せず、必要以上の期間投与しないことを注意喚起し、併せて、国内臨床試験では 8 日を超えた投与経験はないことの情報提供をすることが適切と考える。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬を必要以上の期間投与しないことを注意喚起すること及び国内 116 試験において 8 日間を超えた投与経験がないことを情報提供するよう求めた。

申請者は、了承した。

4. 出血のリスクについて

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と考え、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。したがって、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が、国内 116 試験における本薬による出血リスクに関する情報は非常に限られていることから、製造販売後は、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。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

5. 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における本薬の安全性について

機構は、製造販売後の安全性に関して、参考となる情報として既承認の下肢整形外科手術施行患者における現時点までに収集された製造販売後調査、自発報告及び研究報告等の情報を申請者に提出するよう求めた。製造販売後の経過期間が 1 年に満たないこともあり、まだ十分な情報と言いつても、今後とも注意深く情報収集を行う必要はあるものの、これまでに得られている情報では、下

肢整形外科手術施行患者を対象とした臨床試験成績から予測し得ない新たな副作用の発現は見られず、現時点において、承認までの臨床試験で認められた安全性上の懸念を超える新たな問題点は製造販売後においても見いだされていない。また、腹部手術施行患者を対象とした国内 116 試験においても、下肢整形外科手術施行患者に対する注意喚起の範囲を越える新たな安全性上の懸念は認められていない。以上を踏まえ、機構は、腹部手術施行患者に対しても下肢整形外科手術患者と基本的に同様の注意喚起を行い、製造販売後の情報収集を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

6. 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、対象患者の背景も多様であることから、診療科、原疾患及び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関しては、臨床試験で検討できる範囲は極めて限られていた。機構は、製造販売後の調査において、投与量、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、安全性については、出血性の有害事象並びに腎障害患者、低体重及び高齢者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。また、効能・効果に含まれると考えられる患者集団のうち、国内臨床試験では検討されなかった患者における背景等が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすことがないか、適切に検討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。

機構は、一般外科、泌尿器科及び婦人科の各診療科並びに「高リスク」以上の帝王切開術の領域毎に、術後の VTE 発症抑制における本薬の安全性及び有効性に関する十分な情報を得るための、また、腎機能障害患者、低体重患者及び高齢者における本薬の有効性及び安全性に関する十分な情報を得るための製造販売後調査の実施計画の骨子（案）の提出を申請者に求めた。

申請者は、腹部手術施行患者（一般外科 300 例、泌尿器科 150 例、婦人科 170 例、産科 150 例）を対象とした製造販売後調査計画の骨子（案）を提出した上で、以下のように回答した。産婦人科について、婦人科で「高リスク」以上に分類される骨盤内悪性腫瘍根治術を施行する患者を可能な限り、重点的に収集することとする。産科で帝王切開術を施行し「高リスク」以上に該当する患者、及び「中リスク」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の情報を 2 年間で 50 例程度収集した後、産科領域における使用実態、並びに本薬の安全性及び有効性を確認するために、本薬投与後の十分な患者の観察及び副作用発現時の迅速な対応が可能な施設を選択する等の対応を行ったうえで調査期間を延長し、本薬を使用した帝王切開術施行患者 100 例を再審査期間内に追加収集して評価する予定である。また、腎機能障害の有無とその程度、低体重の程度（40kg 未満、40kg 以上 50kg 未満等）及び各年齢層に分けて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有効性及び安全性を評価する。

機構は、申請者が提示した使用成績調査計画書の骨子（案）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。

7. 審査報告 (1) の訂正

審査報告書 (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）。

4 頁 40 行目 海外 AR3103414 試験 → 海外 EFC3557 試験
26 頁 36 行目 8 時間未満では → 8 時間以下では
26 頁 37 行目 8 時間以上では → 8 時間超では
28 頁 10 行目 手術後 24 時間以降の → 手術後 24 ±2 時間の

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、特に問題は認められなかったことから、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（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）が認められたこと、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長に速やかに通知されていないことが認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

Ⅳ. 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 19 年 4 月 18 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）

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。