

意の項に、「本薬の全身クリアランスは体重の低下に伴って低下する傾向がみられるため、低体重の患者に投与する場合には本薬の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるので、十分に注意すること。海外臨床試験において、体重 50kg 未満の患者に出血の危険性が增大したとの報告がある。」と記載する。

機構は、以上を踏まえた低体重患者における本薬の減量投与の可能性について、国内外の臨床試験成績における有効性、安全性の結果を踏まえ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。国内臨床試験（4 試験）を併合して、体重 50kg 未満の患者における本薬 2.5mg 及び 1.5mg 投与時の有効性及び安全性を比較すると、VTE 発現率は、本薬 1.5mg 群で 21.4%（6/28 例）と、2.5mg 群の 6.7%（4/60 例）よりも高く、Any bleeding 発現頻度は、本薬 1.5mg 群で 6.1%（2/33 例）と、2.5mg 群の 5.3%（4/75 例）とほぼ同程度であった。以上より、患者全体の推奨用量として、本薬 2.5mg を選択したことは適当と考えられた。本薬の減量投与の必要性については、安全性と有効性の観点から判断する必要があるが、国内臨床試験では、有効性及び安全性に体重の影響がみられなかったことから、これらの試験で対象とした体重 40kg 以上の患者における減量の必要はないと考える。

機構は、国内臨床試験における本剤の投与経験には限界があり、国内臨床試験成績では、低体重患者において特段の問題は発生していないが、海外の臨床試験の結果及び本薬の薬理作用も含めて総合的に判断すると、低体重患者では Minor bleeding も含めた出血性の有害事象が多い可能性は否定できないと考える。しかしながら、国内臨床試験では体重 50kg 未満の症例の割合が海外よりも多く、国内での本剤の投与対象として比較的軽体重な高齢女性患者も多いと予想され、低体重患者にも本剤が投与される可能性はあり、低体重患者を一律に投与禁忌とすることが妥当とは考え難く、慎重な経過観察や減量等により低体重患者に対しても適切に本剤の投与が可能となるような方策が必要と考える。低体重患者における本剤の減量投与の必要性及び慎重投与の目安とすべき具体的な体重値の設定並びに低体重患者における出血のリスクに関する具体的な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) 脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外チューブ留置について

機構は、脊椎、硬膜外麻酔に関して、日本での THR 試験及び TKR 試験において、手術時に腰椎麻酔が選択された症例数、硬膜外チューブが留置された症例数、硬膜外チューブの留置期間及びそれらの症例における脊椎・硬膜外血腫の発生の有無を説明するよう求めた。また、承認後、本薬の投与対象となることが予想される集団において、手術時に腰椎麻酔が選択されることが予想される患者の割合、硬膜外チューブが留置されることが予想される患者の割合についても説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。硬膜外カテーテルを留置した症例は、TKR 試験（DRI4757）では 60.1%（256/426 例）、THR 試験（DRI4090）では 63.3%（257/406 例）であり、脊椎又は硬膜外に血腫を生じた症例はなかった。両試験では本薬の初回投与の少なくとも 2 時間前までに硬膜外カテーテルは抜去することと規定されており、カテーテルの留置期間は、本薬の投与開始時間（手術後 24±2 時間）の約 2 時間前である 22 時間（DRI4757 試験では平均 22:05、DRI4090 試験では 21:32）であった。本試験では使用する麻酔の種類に関して制限を設けていなかったことから、本剤承認後の患者集団において予想される腰椎麻酔の

割合は国内臨床試験と差はないと考えられるが、一部の患者において本剤の初回投与後も引き続きカテーテルを留置する場合があると予想される。

機構は、米国の添付文書では、脊椎・硬膜外血腫に関する警告が記載され、欧州では警告及び使用上の注意が記載されていること、並びに国内での予想される脊椎、硬膜外麻酔の併用状況も踏まえて、脊椎・硬膜外血腫に関する注意喚起について見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。脊椎・硬膜外麻酔と抗凝固療法を併用した場合に血腫が発現するリスクは、本薬に特有のものではなく、抗凝固薬に共通するとの考えから、申請当初は国内の同種同効品の添付文書を参考に重要な基本的注意とした。しかし、本剤の使用が予想される患者集団（人工関節置換術等）においては脊椎・硬膜外麻酔を併用する患者が多いことが予想されるため、より強い注意喚起が必要であると考え、本剤と脊椎・硬膜外麻酔の併用については、警告に「一般に抗凝固剤と脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。」と記載するよう変更する。

機構は、国内臨床試験では、硬膜外カテーテルは本剤の初回投与の少なくとも2時間前までに抜去することが規定されていたため、硬膜外カテーテルの持続留置例における本剤の投与や本剤投与中の硬膜外カテーテルの抜去については、国内での経験がなく、硬膜外カテーテル留置時の脊髄周囲の血腫の危険性を判断することは困難であるが、ACCPガイドラインの記載等から、脊椎・硬膜外麻酔に伴う脊髄周囲の血腫の危険性が高まると考えられ、警告として注意喚起を行うことは妥当と考える。また、硬膜外カテーテルの抜去は抗凝固薬の効果が最小の時（通常は次回の皮下投与の直前）に行うべきであること、硬膜外カテーテルあるいは腰椎穿刺針の抜去から少なくとも2時間後以降に抗凝固療法を開始すべきであるといったACCPガイドラインに準じた注意喚起と適切な情報提供が必要と考える。脊椎・硬膜外麻酔、腰椎穿刺及び硬膜外カテーテルの持続留置に関する注意喚起、並びに本剤投与による脊髄周囲の血腫の危険性に関する注意喚起の詳細については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

本剤投与による脊髄周囲の血腫の危険性に関する注意喚起の詳細については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

5) 本薬による血小板減少症のリスク及びHIT II型の既往患者における本薬投与について

申請者は、本薬による血小板減少症の発現について海外臨床試験の結果に基づき以下のように説明した。下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(ACT1840、ACT2545、63118、EFC2698)の併合解析では、本薬投与により平均約3%の患者に、投与期間中に $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ を下回る血小板数の減少がみられた。enoxaparin群においても同様の結果であり、血小板数の減少と本薬の用量との間に相関は認められず、多くは術後5日目までの早い時期にみられた(下表)。

血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の血小板減少症の患者数(%) (整形外科手術施行患者)

血小板数($10^4/\mu\text{L}$)	本薬			Enoxaparin	Nadroparin
術前投与開始試験					
	<2.5mg	2.5mg	>2.5mg	40mg 1日1回	
$5 \sim 10 \times 10^4/\mu\text{L}$	0/75(0.0%)	66/1943(3.4%)	0/139(0.0%)	75/2016(3.7%)	0/45(0.0%)
$<5 \times 10^4/\mu\text{L}$	0/75(0.0%)	6/1943(0.3%)	0/139(0.0%)	0/2016(0.0%)	0/45(0.0%)
$<10 \times 10^4/\mu\text{L}$	0/75(0.0%)	70/1943(3.6%)	0/139(0.0%)	75/2016(3.7%)	0/45(0.0%)
術後投与開始試験					
	<2.5mg	2.5mg	>2.5mg	30mg 1日2回	NA
$5 \sim 10 \times 10^4/\mu\text{L}$	19/500(3.8%)	37/1639(2.3%)	14/460(3.0%)	49/1895(2.6%)	NA
$<5 \times 10^4/\mu\text{L}$	2/500(0.4%)	0/1639(0.0%)	0/460(0.0%)	1/1895(0.1%)	NA
$<10 \times 10^4/\mu\text{L}$	20/500(4.0%)	37/1639(2.3%)	14/460(3.0%)	49/1895(2.6%)	NA

下肢整形外科手術施行患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における、抗血小板抗体が陽性 (ELISA 法) だった患者の割合は、術前投与開始試験 (63118、EFC2698) では本薬 2.5mg 群 5.5%、enoxaparin 群 3.6%、術後投与開始試験 (EFC2442、095-002) では本薬 2.5mg 群 2.9%、enoxaparin 群 3.0%であった。ELISA 法の結果別の VTE 発現患者数は、術前投与開始試験の本薬 2.5mg 群では陽性 8.2%、陰性 4.2%、術後投与開始試験の本薬 2.5mg 群では陽性 2.7%、陰性 6.4%であり、抗血小板抗体と血栓性有害事象発現との関連は裏付けられなかった。なお、これらの臨床試験の結果に基づいた米国及び欧州における添付文書の記載については、以下の通りである。米国では、警告に、「本剤により血小板減少症が起こることがある。血小板減少症は、その重症度にかかわらず、十分な観察をすること。血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合は、本剤の投与を中止すること。」と記載し、また、本薬の HIT 患者に対する有効性及び安全性は正式に検討されていないが、同種同効品の米国の添付文書の記載と合わせ、禁忌とされた。欧州では、警告及び使用上の注意に「本剤は血小板第 4 因子と結合せず、HIT II 型患者の血清と交差反応しない。本剤の有効性と安全性は HIT II 型の患者において正式に検討されていない。」と記載された。

機構は、本薬による血小板減少症のリスクについて、国内臨床試験の結果を説明した上で、本薬投与中の血小板数のモニタリング及びそれに関する添付文書上の注意喚起の必要性についても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。国内の 4 臨床試験 (DRI4757 試験、DRI4090 試験、AR 3106333 試験、AR3106335 試験) を併合した結果では、血小板数の $50 \times 10^9/\text{L}$ 以上 $100 \times 10^9/\text{L}$ 未満への減少の発現頻度は、プラセボ群 3/169 例 (1.8%)、本薬 0.75mg 群 3/165 例 (1.8%)、1.5mg 群 2/163 例 (1.2%)、2.5mg 群 5/165 例 (3.0%) 及び 3.0mg 群 1/167 例 (0.6%) であり、 $50 \times 10^9/\text{L}$ 未満に減少した症例はなかった。以上より、本薬投与による血小板減少症発現のリスクはあるものの、その発現頻度は高くなく、添付文書 (案) では「その他の副作用」に血小板減少が発現する旨を記載し、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うよう注意喚起を行っている。

機構は、使用上の注意において、慎重投与として、HIT II 型の既往のある患者 [HIT 抗体との交差反応性は認められていないが、使用経験が少なく、安全性は確立していない。] としたことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第Ⅲ相臨床試験（AR316333 及び AR3106335 試験）において、血小板減少症の合併症あるいは既往を有する患者は除外され、また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（DRI4757、DRI4090 試験）では除外基準として設定されなかったが、いずれの試験においても HITⅡ型の既往を有する患者に対する本薬使用経験はなかった。海外臨床試験においても HIT の既往を有する患者は除外されたため、現時点において、HITⅡ型の既往を有する患者における安全性及び有効性について検討された試験はない。海外における市販後の情報では、原疾患、合併症又は既往歴として HIT あるいはヘパリン起因性血小板血栓症を有し、本薬との関連性が否定できない重篤な有害事象が認められた症例として、2006 年 12 月 28 日現在 8 例報告され、うち 5 例では血小板減少症又は出血関連事象を発現していた。文献上は、本薬が低分子ヘパリン等の同種同効品と比較し、HIT のリスクが高いという知見は得られておらず（Blood 106: 3791-3796, 2005）、本薬は血小板第 4 因子と結合せず HITⅡ型の患者の血清と交差反応しないとの試験成績も得られており、HIT の患者に本薬を使用する可能性について言及した報告（Hematology 10: 271-275, 2005）や、HITⅡ型の既往を有する患者に本薬 2.5mg/日を投与した結果、有効性に問題はなく、出血に関連する有害事象の発現はなかったとの報告（Hematologica 89: 1017-1018, 2004）がある。以上より、HITⅡ型の既往を有する患者における使用経験は少ないことから、慎重投与に設定した。

機構は、本剤には血小板減少症のリスクが考えられ、適切な注意喚起が必要と考える。本剤投与中の血小板数のモニタリング等も含め、関連の注意喚起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。また、機構は、HIT 既往患者への本剤投与については、日本人 HIT 既往患者における本薬の投与経験がなく、本薬投与による当該患者における有害事象発現のリスクについては十分な評価は困難であるが、HIT が発現し、ヘパリンの投与が適切でない患者への代替薬として本剤が有効な可能性は否定できないと考える。HIT 患者に対する本剤の投与については、適切に情報提供すべき事項も含め、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

6) 本薬による肝機能障害のリスクについて

機構は、本剤投与による肝機能障害のリスクについて、国内外の臨床試験成績に基づいて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（DRI4757 及び DRI4090 試験の併合）では、AST の正常域の上限以上 3 倍未満の増加を認めた症例は、プラセボ群 33/169 例（19.5%）、本薬 0.75mg 群 40/165 例（24.2%）、本薬 1.5mg 群 28/163 例（17.2%）、本薬 2.5mg 群 28/165 例（17.0%）、本薬 3.0mg 群 40/167 例（24.0%）、3 倍以上の増加を認めた症例は、プラセボ群 5/169 例（3.0%）、本薬 0.75mg 群 8/165 例（4.8%）、本薬 1.5mg 群 6/163 例（3.7%）、本薬 2.5mg 群 2/165 例（1.2%）、本薬 3.0mg 群 8/167 例（4.8%）であった。ALT 及びγ-GTP の異常変動が認められた症例はプラセボ群を含むすべての群であったが、本薬の用量との関連性は認められなかった。国内第Ⅲ相試験（AR3106333 及び AR3106335 試験の併合）では、AST の正常域の上限以上 3 倍未満の増加を認めた症例は、本薬 1.5mg 群 9/58 例（15.5%）、本薬 2.5mg 群 13/104 例（12.5%）、3 倍以上の増加を認めた症例は、本薬 1.5mg 群 0/58 例（0.0%）、本薬 2.5mg 群 1/104 例（1.0%）であった。また、海外の術後無作為化試験の 4 試験（095-001、095-002、DRI2643 及び EFC2442 試験）を併合した結果、AST の正常域の上限以上 3 倍未満の増加を認

めた症例は、本薬 2.5mg 未満群 72/497 例 (14.5%)、2.5mg 群 289/1495 例 (19.3%)、2.5mg 以上群 78/450 例 (17.3%)、3 倍以上の増加を認めた症例は、本薬 2.5mg 未満群 5/497 例 (1.0%)、2.5mg 群 23/1495 例 (1.5%)、2.5mg 以上群 9/450 例 (2.0%) であり、本薬の用量との関連性は認められなかった。以上のように、国内及び海外の臨床試験では、肝機能の指標である AST、ALT 及び γ -GTP の異常又は異常変動があった症例の割合において本薬の用量関連性が認められず、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DRI4757 及び DRI4090 試験の併合) では、プラセボと本薬の各投与量にこれらの臨床検査値の異常変動があった症例の割合に差は認められなかったことから、本薬投与中の肝機能障害の発現に関する特別な注意喚起の必要性はないと考えている。

機構は、重度の肝障害のある患者 [凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。] を慎重投与としていることに関して、国内外の臨床試験成績及び海外の市販後の情報等から、肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について説明し、肝障害患者に対する本薬投与及び関連する注意喚起の妥当性について検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されているため当該患者における使用経験はない。また、海外臨床試験では、肝機能障害の程度による有効性及び安全性の分析は行っていない。本薬は肝臓で代謝される薬剤ではないが、重度の肝障害患者における使用経験は少なく、添付文書における使用上の注意の慎重投与として、「重度の肝障害のある患者 [凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。]」と記載し、注意喚起を行うことが必要と考える。

機構は、肝機能障害時の本剤投与及び本剤投与時の肝機能障害の発現について、製造販売後の情報収集が必要と考えるが、製造販売後の調査の詳細については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

7) 薬効のモニタリングについて

企業中核データシートでは、本薬は 2.5mg で、APTT、活性化血液凝固時間 (ACT)、又は PT-INR 試験などの通常の凝固試験、出血時間あるいは線溶活性に影響を与えない旨記載されているのに対し、米国の添付文書では PT、APTT などの凝固検査に関する警告が記載された経緯を説明した上で、国内添付文書における記載についても検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。米国の添付文書においてこれらが設定されたのは、本薬の用量を 2.8mg から 28.6mg まで増加させた健康成人における臨床試験では PT 及び APTT の延長は観察されず (Thrombosis and Haemostasis 74: 1468-73, 1995)、APTT はヘパリンとは異なり本薬のモニタリングの指標とはならないことを注意喚起するためである。国内の添付文書 (案) には、凝固検査に関する情報として、薬効薬理の項に国内臨床試験において正常範囲をわずかに超える凝固関連項目の変動がみられたことを記載していたが、使用上の注意の重要な基本的注意にも、「プロトロンビン時間 (PT-INR) 及び APTT 等の通常の凝固能検査は、本薬に対する感度が比較的 low、薬効をモニタリングする指標とはならないので注意すること (「薬効薬理」の項参照)」と記載する。

機構は、臨床現場で通常実施可能な臨床検査では本薬の効果を測定できず、投与量の調節の指標がないことは、本薬の重要な留意点であり、過量投与については、添付文書 (案) において「徴候、症状：通常用量以上の投与は、出血の危険性を増大させる。処置：出血を伴

う場合には投与を中止し原因を確認すること。症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等の適切な治療の開始を検討すること。」と記載されているが、本薬の薬効のモニタリングが通常の凝固検査では不可能であることも含め、過量投与や投与中止に関する注意喚起及び適切な情報提供について、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

(6) 製造販売後の調査について

機構は、日本人における本剤の有効性及び安全性並びに限られた検討しかなされていない投与期間等については製造販売後に適切な調査を実施し、投与量及び投与期間、患者背景（手術術式、国内ガイドラインによる静脈血栓塞栓症発現リスク分類、出血に関するリスク因子、腎機能、体重を含む）、ワルファリン等への切り替え等に関する情報を収集し、本剤の有効性及び安全性を検討する必要があるとあり、特に安全性については、出血性の有害事象、血小板減少、肝機能障害、及び脊椎・硬膜外麻酔や硬膜外カテーテルの留置に係る有害事象に関する情報等を収集する必要があると考える。また、本剤 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、本剤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。製造販売後の調査の詳細等については、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、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項はなく、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（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）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、分担する業務の一覧表に記載のない者が治験関連業務に関与していたこと、治験依頼者から通知された重篤で予測されない副作用を治験審査委員会へ直ちに文書で通知しなかったこと（以上、治験実施医療機関）、重篤で予測されない副作用情報伝達が遅延したこと（以上、治験依頼者）が認められたが、重大な問題はなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障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、TKR、THR 及び股関節骨折手術施行後の VTE の予防に関する本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。下肢整形外科手術施行後の VTE の予防について、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、本剤の有効性及び安全性が示されている上、本剤は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があることも踏まえると、国内臨床試験の対象となっていなかった、VTE の発現リスクの高い下肢整形外科手術も含め、本剤の臨床的な有用性はあると考える。ただし、日本人における下肢整形外科手術の種類の違いによる本剤の有効性及び安全性の検討、腎障害患者や低体重患者への投与における用量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、本剤を適正に使用するための条件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 19 年 2 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 1. アリクストラ皮下注 1.5mg
2. 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] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 1. 平成 18 年 10 月 10 日
2. 平成 17 年 11 月 22 日

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 効能・効果等について

国内臨床試験で本剤の有効性及び安全性が検討された術式（膝関節全置換術、股関節全置換術及び股関節骨折手術）それぞれにおける静脈血栓塞栓症の発現率等は異なり、製造販売後の情報収集が必要と考えられるものの、国内臨床試験成績から、下肢整形外科手術の術式によらず、静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い（具体的には、国内静脈血栓塞栓症予防ガイドラインにおける高リスク及び最高リスク）、下肢整形外科手術施行後の静脈血栓塞栓症の予防（発症抑制）に一定の効果が期待できるということで専門委員の意見は一致した。

機構は、本薬の作用機序、臨床試験成績等も踏まえ、効能・効果を「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」とすることが妥当と判断した。また、添付文書に、参考として、国内ガイドラインにおける整形外科手術後の静脈血栓塞栓症のリスクレベルについて情報提供するよう求めた。

申請者は、効能・効果について、機構の判断に従って変更することに同意し、また、添付文書の記載を整備した。

(2) 用法・用量について

専門委員から、国内臨床試験成績より通常用量は 2.5mg/日が妥当であるが、出血リスクが高い場合には 1.5mg/日投与も必要と考えられ、1.5mg 製剤が追加申請された意義はあるとの意見、本薬の曝露量と有効性及び安全性の間には明確な関連性は見いだせないが、本薬は腎排泄型の薬剤であり、添付文書（案）に示されたような腎機能（クレアチニンクリアランス）を目安に投与の可否や減量を考慮することはある程度妥当であるが、リスク・ベネフィットのバランスにも留意して判断すべきとの意見、低体重患者では、必要に応じ低用量投与を検討することが妥当であり、40kg は低体重の目安になり得るとの意見、臨床試験成績より本剤の投与開始時期は術後 24 時間前後を原則とすることが妥当であるが、例えば、夜間に投与開始した場合、投与後の初期に必要な対応が十分でない可能性もあるとの意見、投与開始時期は、術後の経過時間より、手術創等からの出血がないこと

の確認を重視すべきとの意見、臨床試験成績より投与期間は14日間が妥当で、2週間以上の投与が必要となる症例は少ないと考えられるとの意見、投与中止は、患者の症状や血栓塞栓症発現リスク低減の程度から判断すべきで、投与期間については、国内臨床試験では14日間を超える投与の検討はされていない旨の情報提供を行うべきとの意見等が出された。

機構は、専門協議での議論も踏まえ、申請後に追加提出された国内臨床試験成績も含め、国内臨床試験の成績から、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後の静脈血栓塞栓症の発症抑制について、本薬2.5mg/日投与が妥当であり、腎機能障害のある患者では、その程度に応じて投与量を1.5mg/日とする旨用法・用量において規定すべきと判断した。機構は、用法・用量の修正、並びに用法及び用量に関連する使用上の注意において本剤の投与開始時期、投与期間に関連する情報等を追記し、注意喚起するよう求めた。

申請者は、用法・用量を「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減量（1.5mg1日1回皮下投与）する。」とし、機構の指摘を踏まえ、用法及び用量に関連する使用上の注意等の記載を整備した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 安全性に関する情報の提供等について

専門委員から、出血には十分な注意が必要であり、出血している患者は禁忌とし、出血傾向のある患者は慎重投与とすべきとの意見、硬膜外カテーテルあるいは腰椎穿刺針の抜去後、少なくとも2時間は本剤を投与開始すべきではないとの意見、硬膜外カテーテルは原則として本剤投与前の適切な時期に抜去すべきであるが、既に本剤投与が開始され、やむを得ない場合は本剤の効果が最も低い次回投与の直前に抜去するよう注意喚起すべきとの意見、本剤の効果をモニタリングする適切な指標及び中和薬はないことについて十分に注意喚起すべきであり、これらの点も踏まえ、本剤投与中は臨床症状を注意深く観察し、出血等が見られた場合には投与中止等の適切な処置を施すよう注意喚起すべきとの意見、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（術後の腎機能の低下、心機能（血行動態）、尿量等）を踏まえた、慎重な観察及び対応（投与中止等）が必要である旨注意喚起すべきとの意見、他の薬剤併用に伴う出血リスクの増大に注意する必要があるとの意見、HIT II型の既往のある患者は慎重投与とすることが妥当との意見、血小板数のモニタリングは重要との意見等が出された。専門協議での議論を踏まえ、機構は、使用上の注意の記載を整備するよう求めた。

申請者は、出血している患者は禁忌とし、用法及び用量に関連する使用上の注意に、硬膜外カテーテル等の抜去に関する留意点を記載し、重要な基本的注意に、個々の患者の出血リスク、体重、年齢、症状（術後の腎機能の低下、心機能（血行動態）、尿量等）等を踏まえ、観察を十分に行い、出血等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う旨記載する等使用上の注意の記載を整備した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(4) 製造販売後の情報収集について

製造販売後に、本剤使用実態下における有効性及び安全性に関する情報収集が必要であり、投与量（本薬1.5mgが投与された患者については、用量の判断基準を含む）、投与期間、術式、患者背景、ワルファリン等への切り替え、有害事象（出血性の有害事象、血小板減少、肝機能障害、及び脊椎・

硬膜外麻酔や硬膜外カテーテルの留置に係る有害事象等)等に関する情報を収集する必要があるとの機構の判断は専門委員から支持された。専門委員から、併用薬の影響に関する情報を収集すべきとの意見、併用が予想される非ステロイド性消炎鎮痛薬の多くは血小板凝集抑制作用を有することから、特にこれらとの併用時の情報は収集すべきとの意見、手術前も含め、D-dimerの推移を測定し、血栓の有無に関連する情報を収集すべきとの意見、下肢整形外科手術を受ける患者は、今後高齢化することが予想されるため、高齢患者に関する情報収集が必要との意見、Body Mass Indexが高い患者ではPEの発現頻度が高いと考えられ、体重よりも肥満の程度が本剤の有効性及び安全性に影響する可能性があり、今後検討すべきとの意見等が出された。

申請者は、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1,000例を対象に本剤投与時の有効性及び安全性、患者背景(腎障害、肝障害等)、併用療法、本剤の使用状況に関する情報を収集することを目的とした製造販売後調査計画の骨子(案)を提出した。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、クレアチニンクリアランスも含め、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現のリスク因子及び用量選択の理由に関する情報、腎機能低下及び低体重患者並びに国内臨床試験で検討されていない術式における有効性及び安全性についての情報も収集できるよう、調査計画の再検討を求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、国内静脈血栓塞栓症予防ガイドラインにおける該当リスク因子数及び内容、Cockcroft-Gaultの式で算出したクレアチニンクリアランスによる腎機能程度について情報収集すること等を含む製造販売後調査計画の骨子(案)の修正案を提出した。さらに、当該調査における1.5mg/日投与例は少ないと考えられるため、追加調査も含め情報収集を検討する旨回答した。

機構は、製造販売後調査に関し、細部に関する検討は今後必要であるが、製造販売後調査の骨子(案)については、基本的に妥当なものと判断した。

(5) その他

機構は、本剤の直接容器(注射針付き注射筒、プランジャーストッパー及びニードルシールド)の規格について、記載整備を求めたところ、申請者は適切に対応した。

(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)。

- 4頁5行目 [] → []
- 5頁24行目 品温 []℃、 []分間 → 品温 []℃、 []分間
- 7頁7~14行目 第一工程 → 第三工程、第二工程 → 第四工程
- 14頁23行目 n=7~10 → n=5~20
- 15頁1行目 n=5 → n=6
- 19頁11行目、21行目 生体試料 → 血漿、130% → 129%
- 20頁21行目、24行目 ³⁵S-硫酸 → ラットでは³⁵S-硫酸、CYP2C → CYP2B(ラット)、CYP2C
- 22頁34行目 投与期間 → この動物は休薬群であったため投与期間
- 23頁17行目、29行目、30行目 された。血液 → 「された。」で改行、染色体 → ヒトリンパ球を用いる染色体、リンフォーマ → リンフォーマTK、小核 → ラット小核
- 24頁15行目 生殖能、 → 生殖能に対する無毒性量、

27 頁 3 行目、4 行目、17 行目 6% (1.2g 以下) → 6% (1.2g) 以下、病理学的変化 (剖検及び病理組織学的検査) → 剖検及び病理組織学的検査、毒性所見 → 所見

29 頁 5 行目、15 行目、23 行目 Ae は → 累積尿中排泄率は、Cockroft → Cockcroft、男性の C_{max} は女性 → 女性の C_{max} は男性

32 頁 35 行目 DVT → 深部静脈血栓 (以下、DVT)

33 頁 30 行目 14.0% → 14.1%

34 頁 7 行目 Major bleeding → 海外第Ⅲ相試験で Major bleeding

34 頁 25 行目、59 頁 6 行目 使用経験が → 使用経験がほとんど

36 頁 34 行目 AR3106335 試験 → AR3106333 試験

37 頁 19 行目 とした用量反応関係を示す海外臨床試験 4 試験 → とした前期第Ⅱ相試験 2 試験、用量反応関係を示す海外臨床試験 2 試験

38 頁 27 行目、31 行目、34 行目 午前 11 時以前 → 午後 11 時以前、21±2 日 → 20±2 日、又は治験薬投与終了 24 時間後のいずれか遅い日 → 削除

40 頁 2 行目、10 行目 治験担当医師 → 治験責任 (分担) 医師、関節炎発熱 → 関節炎、発熱

40 頁 13 行目、14 行目、15 行目、21 行目 されたプラセボ群の貧血、 → されたのはプラセボ群の、及び高度と → で、高度と、15 例 → 16 例、8/86 → 18/86

41 頁 15 行目、34 行目 手術の術式 → 手術、no defect → non high probability defect

42 頁 27 行目、28 行目 本薬 → のは本薬、1 例を除き、いずれも → 1 例であった。また、高度と判断された本薬 0.75mg 群の肝機能異常及び胆石症の 1 例を除き、いずれも

43 頁 5 行目、18 行目 %) 0/83 例 (0.0%) → %)、1/83 例 (1.2%)、同様と → ほぼ同様と

44 頁 5 行目、19 行目 回復し → 回復又は軽快し、判断し、股関節骨折手術後における投与量とした。 → 判断した。

45 頁 1 行目、7 行目 右大腿部骨折 → 大腿骨骨折、いずれの投与群においても → 削除

46 頁 12、14 行目 DVT 発現率 → 下腿 DVT 発現率

46 頁 38 行目 いたにもかかわらず、74.4% → いたが、63118 試験で 21.9%、EFC2698 試験で 74.4%

49 頁 21 行目、39 行目 これらを含めた。 → これらを含めたことは妥当と考えた。、股関節 → TKR、THR 及び股関節、下肢骨折 → 下肢整形外科

50 頁 5 行目 下肢骨折手術 → 下肢整形外科手術

51 頁 17 行目 1/48 → 1/58

54 頁 16、27 行目、32 行目 菊池 → 菊地、96% → 95.9%

55 頁 33 行目 本薬 2.5mg 投群 → 本薬 2.5mg 群

56 頁 6 行目 8.4% → 7.8%

57 頁 16 行目 大出血 → Major bleeding

59 頁 39 行目 の併合解析では、 → では、

61 頁 35 行目 カテーテル → 手術終了後のカテーテル

62 頁 30 行目 海外第Ⅲ相 → 術前投与の海外第Ⅲ相

63 頁 31 行目、34 行目 4 臨床試験 (DRI4757 試験、DRI4090 試験、AR3106333 試験、AR3106335 試験) → 2 臨床試験 (DRI4757 試験、DRI4090 試験)、であり、 → であり、また、追加臨床試験 (AR3106333 試験、AR3106335 試験) を併合した結果では本薬 1.5mg 群 0/58 例 (0.0%)、2.5mg 群 0/104 例 (0.0%) であり、

64 頁 5 行目 ヘパリン起因性血小板血栓症 → ヘパリン起因性血栓症

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・用量のもとで、本品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 8 年とすることが適当であると判断する。

また、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

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

[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減量(1.5mg 1 日 1 回皮下投与)する。