

及び症状を十分に観察すること。

機構は、当該記載内容の妥当性について説明を求めた。

申請者は、企業中核安全性情報や公表論文（Regional Anesthesia and Pain Medicine. 23(6) Suppl 2: 175-176, 1998）に同様の記載があることを示し、企業中核安全性情報の記載は、1993-1998年に米国で本薬による脊髄硬膜外血腫が40件報告されたことにより、FDAからの警告を受けて加えられたものであり、本邦においても同様の注意喚起を行うことは妥当と考える旨説明した。

機構は、以下のように考える。申請者からは、企業中核安全性情報の記載の根拠は提示されず、上記方法による本薬使用下での脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置の実態についても不明であること、及び国内臨床試験では、上述のように硬膜外カテーテルは本薬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薬の投与や本薬投与中の硬膜外カテーテルの抜去については、国内において経験がないことから、硬膜外カテーテル留置時の脊髄周囲の血腫の危険性の程度を推定することには限界がある。しかしながら、安全性の観点から、抗凝固薬である本薬使用時の硬膜外カテーテルの挿入・抜去時の血腫等に関する注意喚起は必要と考えられ、ACCPガイドライン第7版の記載を踏まえると、現時点では、申請者の案を了承せざるを得ない。しかしながら、本邦の医療現場で申請効能・効果で対象としている手術に対する硬膜外カテーテル留置が日常的に高率に行われていると推察できることや、脊髄周囲に血腫が生じた場合の重篤性に鑑み、注意喚起は警告として記載すべきである。また、製造販売後の調査において、脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置例の合併症発生状況については注意深く情報収集する必要がある。注意喚起の詳細については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

6) 本薬による血小板減少症のリスク及びヘパリン起因性血小板減少症（HIT）患者における本薬投与について

申請者は、ヘパリン群と比較して本薬群でⅡ型HITの出現率が低かったとの公表論文（N Engl J Med. 332: 1330-1335, 1995）を基に、本薬によるHIT発現の懸念はヘパリン投与時に比べて低いと主張した。また、有害事象として血小板減少が報告された症例は6例であり、そのうち5例（プラセボ群1例、20mg 1日1回群3例、40mg 1日1回群1例）は、投与終了後14日前後に認められた。

血小板減少（10万/ μ L以下）の発現率と発現時期については、以下の通りである。

表10 血小板減少（10万/ μ L以下）の発現率と発現時期

投与群 時点	プラセボ群	20mg 1日1回 群	40mg 1日1回 群	20mg 1日2回 群	本薬群
スクリーニング	0/186 (0.00)	0/265 (0.00)	1/187 (0.53)	0/328 (0.00)	1/780 (0.13)
術後投与前	2/190 (1.05)	1/270 (0.37)	4/192 (2.08)	7/331 (2.11)	12/793 (1.51)
投与中	0/183 (0.00)	0/255 (0.00)	0/178 (0.00)	1/317 (0.32)	1/750 (0.13)
投与終了（又は中止）後	0/178 (0.00)	0/250 (0.00)	0/173 (0.00)	0/316 (0.00)	0/739 (0.00)
Follow up	0/185 (0.00)	1/263 (0.38)	1/185 (0.54)	1/329 (0.30)	3/777 (0.39)

例数（%）、262試験、263試験、EFC6770試験及びSFY6771試験の併合

機構は、HITは、国内臨床試験ではみられなかったものの、海外における自発報告では重篤な有害事象として57件あげられている（予防的投与のみ、2000年1月1日まで）ことから、本薬によるHIT発現のリスクについては、十分に注意喚起すべきであり、HITの重篤性、本薬は予防的に使用されることを踏まえ、HIT患者、HITの既往のある患者に対する本薬投与は禁忌とすべきと考える。また、本薬投与中の血小板減少に関しては十分な注意が必要であり、本薬投与期間中は、定期的に血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合は速やかに投与を中止することが望ましいと考える。

申請者は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に、「ヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)のリスクがあるので、本薬投与開始前及び投与中は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少が認められた場合には直ちに投与を中止すること。」と記載すると説明しているが、機構は、本薬投与中の定期的な血小板数測定の必要性、血小板数の著明な減少や血栓症状発現時の本薬中止の必要性、投与終了後も血小板数減少のリスクが継続する可能性についても、合わせて情報提供する必要があると考える。HIT患者、HITの既往のある患者に対して、本薬を禁忌とすること、及び血小板減少に関連する注意喚起については、専門協議における議論も踏まえてさらに検討したい。

7) 本薬による肝機能障害のリスクについて

機構は、肝酵素上昇等による投与中止例が健康成人を対象とした1試験（138試験）及び国内臨床試験4試験（262試験、263試験、EFC6770試験、SFY6771試験）の本薬群でみられたこと等から、肝機能障害の原因、程度、頻度、発現時期及び注意喚起やモニタリングの必要性についての検討が必要と考え、本薬による肝機能障害のリスクについて申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ヘパリン使用時に血漿中ALT及びASTが増加するとの報告は多くあり（Acta Med Scand. 204: 229-30, 1978、Acta Med Scand. 215: 231-3, 1984、Ann Intern Med. 100: 646-650, 1984、Am J Hematol. 19: 355-63, 1985、Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 31(3): 137-41, 1993）、低分子量ヘパリンにおいてもALT及びAST上昇の報告がある（nadroparine、J Clin Pharmacol. 30: 720-7, 1990）。ヘパリンによるALT及びASTの増加は投与中止後に回復するとの記載もある（Am J Hematol. 19: 355-63, 1985）。また、本邦では、日本人健康成人8名中6名に（2名はプラセボ）ヘパリンを反復投与（5000ヘパリン国際単位1日3回）した際、ヘパリン投与群の5人にALT及びASTの上昇が認められたとの報告（Clin Pharmacol Ther. 35(2): 97-103, 2004）がある。さらに、「ヘパリンに関連してトランスアミナーゼ値の上昇が一般に起こるが、臨床的毒性との関連はまれである」との教科書の記載もある（ハリソン内科学第16版、p1566）。ヘパリン類による肝酵素増加は、肝細胞の膜透過性の変化によりこれらの酵素が細胞外に逸脱することによる可能性を示唆した報告（Isr J Med Sci. 17(12): 1133-5, 1981）もあるが、そのメカニズムは不明である。本薬によるAST又はALTの上昇はヘパリン系薬剤のクラスエフェクトとして既に海外で知られている事象と同様の事象であると考えられた。

機構は、国内臨床試験4試験における肝酵素上昇の発現率について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。肝酵素増加又は肝機能異常による投与中止例の発現頻度は、プラセボ群0.5%（1/190例）、20mg1日1回群0.7%（2/270例）、40mg1日1回群2.6%

(5/193 例)、20mg/日 2 回群 3.6% (12/331 例) であった。プラセボ群及び本薬 20mg/日 2 回群において、肝機能関連の臨床検査値が施設基準値上限を超えた症例の発現率は、AST で 26.8% (51/190 例) 及び 45.0% (149/331 例) (以下同順)、ALT で 35.3% (67/190 例) 及び 45.3% (150/331 例)、 γ -GTP で 36.4% (68/187 例) 及び 34.1% (113/331 例)、総ビリルビン で 5.8% (11/189 例) 及び 7.6% (25/331 例) であった。また、臨床検査値が施設基準値上限の 3 倍以上となった症例の発現率は、それぞれ AST で 1.6% (3/190 例) 及び 4.2% (14/331 例)、ALT で 6.3% (12/190 例) 及び 6.6% (22/331 例)、 γ -GTP で 9.1% (17/187 例) 及び 10.3% (34/331 例)、総ビリルビンで 0.5% (1/189 例) 及び 0% (0/331 例) であった。

また、ヘパリン群と本薬群が設けられていた海外試験 (PK523 試験、PK527 試験、ENO884 試験) については、プラセボ群、本薬群及びヘパリン群で施設基準値上限を超えた症例の発現率は、AST で 27.3% (30/110 例)、32.0% (130/406 例) 及び 34.1% (104/305 例) (以下同順)、ALT で 24.5% (26/106 例)、47.0% (183/389 例) 及び 48.6% (143/294 例)、総ビリルビンで 6.3% (7/111 例)、3.9% (16/409 例) 及び 2.7% (8/301 例)、施設基準値上限の 3 倍以上となった症例の発現率は、それぞれ AST で 4.5% (5/110 例)、2.2% (9/406 例) 及び 3.6% (11/305 例)、ALT で 3.8% (4/106 例)、4.9% (19/389 例) 及び 6.1% (18/294 例) であった。

機構は、本薬の臨床試験において、血漿中 ALT 及び AST 上昇が高率にみられたが、これらがヘパリン系薬剤のクラスエフェクトによると考えられるとの申請者の説明は妥当であり、上記の海外試験の検討からは、本薬による肝機能関連の検査値異常の頻度や程度がヘパリン使用時を上回るものではないと考える。しかしながら、国内臨床試験では、一般診療より頻回の臨床検査実施が規定されていたことにより、肝酵素上昇が早期に発見され、治験薬投与が中止されたことから、結果的に重篤な肝機能障害等に至る症例がみられなかった可能性もあり、また、海外の市販後自発報告においても重篤な有害事象として肝炎や肝機能異常等の肝機能障害関連の有害事象があげられていることを踏まえると、本薬投与中の肝機能検査の必要性について注意喚起することが望ましいと考えるが、本薬による肝機能障害のリスク等については、専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

8) 薬効のモニタリングについて

機構は、ヘパリン投与時にはaPTTによるモニタリングが一般的に行われていることに鑑み、臨床現場における本薬の効果の具体的な評価指標について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の効果の強弱を症例毎に評価できる指標としては抗Xa活性が考えられ、THR患者に本薬60又は40mgを1日1回投与した時、トラフ時抗Xa活性 (投与後12時間) と創傷血腫の発現頻度及び抗血栓効果に、統計学的に有意な相関が認められたとの報告 (Thromb Haemost. 62(3): 940-944, 1989) があるが、一方、血中抗Xa活性とVTE発生率及び出血との間に相関が認められないとの報告 (Thromb Res. 91: 137-142, 1998、Thromb Res Suppl. 14: 29-37, 1991) もあり、本薬の抗Xa活性と臨床的效果及び安全性との関係については明確になっていない。また、本薬投与時の抗Xa活性の推奨域及び危険域についても、明確な結論は得られていない。本薬には、全身クリアランスが投与量に依存しない、皮下投与時のBAがほぼ100%で、かつ薬物動態の個体間変動が20%以下である、ATIII以外の血漿たん白との非特異的結合能がヘパリンに比べて低いこと等の特徴があるため、投与量に応じた臨床効果が得られると考えられ、通常の使用では抗Xa活性のモニタリングは必要と

考えられていない。なお、フランスの本薬添付文書では抗Xa活性モニタリングが推奨されているが、その対象は、治療的適応であり、予防的適応である今回の申請効能・効果は該当しない。

また、申請者は、フランス添付文書の警告の項では、治療投与、予防投与の如何にかかわらず、「10日間を超える投与、高齢者又は腎機能障害者では、モニタリングが必要である。本剤の蓄積の有無を調べるために第Xa因子活性を測定することは有用である。」と記載されている旨の機構の指摘に対し、フランス添付文書の警告の項で想定されているモニタリングとは、抗Xa活性の測定ではなく、臨床症状・所見等を観察・診察することを意味する旨説明した。

機構は、以下のように考える。抗Xa活性のモニタリングをせずに実施された国内臨床試験4試験において本薬の有効性及び安全性は示されており、提出された海外添付文書でも投与対象全例について抗Xa活性をモニタリングすることは推奨されていないことより、申請効能・効果の範囲内での使用では抗Xa活性をモニタリングせずに投与することが可能であるとの申請者の見解の全てを否定するものではない。しかしながら、申請効能・効果が予防的適応であっても、腎機能障害者、低体重患者、高齢者、併用薬等により出血リスクが高まっていると考えられる患者においては、臨床徴候の注意深い観察及び適切な臨床検査等により、特に過量投与について慎重に評価する必要があると考える。具体的なモニタリング法としては、抗Xa活性測定が本邦の医療現場で日常的に行われておらず、今回の国内臨床試験においても抗Xa活性の管理目標値は検討されていない。したがって、管理目標値が明白でないため、現時点の一般的国内臨床現場では、ヘパリン投与時のaPTTに相当する特定の指標としてモニタリングすることは困難と考えられることから、特に通常用量では過量投与となる可能性がある特殊集団については、出血に関連する総合的な経過観察の必要性等について、より厳重に注意喚起することによって、安全性を担保すべきと考える。なお、機構は、PT、aPTTの本薬の薬効指標としての位置付けを具体的に情報提供するように申請者に求め、申請者は、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「活性化凝固時間（ACT）、プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等の通常の凝固能検査は、本薬に対する感度が比較的強く、薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と記載した。

機構は、現時点では、抗Xa活性をモニタリングせずに本薬を投与すること及びACT、PT及びaPTTに関して上記のように注意喚起することは妥当と考えるが、本薬投与時のモニタリングの詳細に関しては、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

9) 過量投与について

申請者は、本薬過量投与時の処置について、添付文書（案）に「本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要のある場合には、硫酸プロタミンを投与する。硫酸プロタミン1mgは本剤100IUの効果を抑制するが、本剤を投与してから時間等を考慮し、以下を参考の上、硫酸プロタミンを投与すること。なお、本剤の抗第Xa因子活性は、高用量の硫酸プロタミンを投与しても、完全に中和されるわけではない（最大約60%）」との注意喚起及び下記の表を記載した。

本剤投与後の時間	硫酸プロタミンの投与量
8時間以内	硫酸プロタミン 1mg/本剤 100IU の割合で投与すること。
8～12時間	硫酸プロタミン 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。なお、患者の症状に応じ適宜調節すること。
12時間以上	患者の症状に応じ適宜調節すること。
追加の中和が必要な場合	硫酸プロタミン 0.5mg/本剤 100IU の割合で投与すること。なお、患者の症状に応じ適宜調節すること。

機構は、これらの記載と、米国添付文書の「初回注入から2～4時間後に測定したaPTTが延長したままであるならば、本剤1mgにつき0.5mgの硫酸プロタミン2回目投与を行ってもよい。」「最後の本剤投与から少なくとも12時間経過している場合には、プロタミン投与は必要ないと思われる。」との記載から乖離があること、本剤投与後12時間以上の患者におけるプロタミン投与の可否及び用量調節法並びに追加の中和が必要な集団が不明確であることを踏まえ、これらの定義を明示するよう求めた。

申請者は、「追加の中和が必要な場合」とは基本的には1回目の中和によっても患者の臨床症状の改善がみられない場合と考える。また、通常、PTやaPTT等の凝固活性検査は、本薬の活性測定としては比較的感度が低いためモニタリングには適さないが、過量投与のように本薬の血中濃度が大幅に上昇している場合には有用な場合があると考えられ、本邦においても同様である。しかし、より重要な指標は患者の臨床症状（出血症状）の改善度であると考えており、この理由から、「患者の症状に応じ適宜増減」と規定していると説明した。

機構は、申請者が提示した添付文書（案）は、患者の臨床症状が改善しなければ、漫然と繰り返しプロタミンを投与することを推奨しているとも読み、プロタミンによる副作用発現の可能性があること及び中和薬としての有効性に限界があることを考慮すると、上記の記載は不適切と考える。プロタミンを本薬の中和薬として用いる際の注意喚起として、米国添付文書でもプロタミン投与時の指標にするよう記載されているaPTTの情報について具体的に記載した上で、「症状によって」12時間以降若しくは追加投与の可否を決める旨の記載は削除し、漫然と繰り返し投与が行われないよう適切に注意喚起することが望ましいと考えるが、その詳細については、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

(6) 製造販売後の調査について

機構は、製造販売後の調査において、術式によらず本薬の有効性及び安全性に大きな差がないことを確認する必要があると考える。また、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VTE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、本薬の有効性及び安全性との関係も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、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関す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、腎機能障害者に対する本剤投与については、重点的に情報収集を行う必要もあると考える。

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さらに検討したい。

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 及び 5.3.5-2）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料（治験期間中の入院診療録及び同意書）が確認できない症例が認められたことから、当該症例を GCP 不適合とすることとした。

また、一部の治験実施医療機関において、当該医療機関と利害関係を有しない委員の選定、同意説明文書の改訂に係る迅速審査等の治験審査委員会の運営に関する事例、被験者選定等治験実施計画書からの逸脱、一部の原資料が保存されていない事例等（以上、治験実施医療機関）、治験責任医師等への被験薬に関する新たな重要な情報が報告されていない事例、モニタリングに関する手順書に従ったモニタリングが実施されていない事例等認められた。以上の結果から GCP 不適合とした症例について承認申請資料から削除するなどした上で、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 HFS 施行後の 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ていると判断する。また、国内臨床試験において検討された下肢整形外科手術の術式は限られてはいるが、海外では、本薬が VTE の発現リスクの高い下肢整形外科手術後の VTE の発症を抑制するための薬剤の一つとして広く使用されている実績、並びに VTE の発現機序及び本薬による発症抑制機序を踏まえると、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他の下肢整形外科手術に対しても臨床的に有用である可能性はあると考える。しかしながら、現時点では、TKR、THR 及び HFS 以外の下肢整形外科施行後の患者に本薬を提供可能と判断できる根拠は提出されておらず、国内臨床現場で、これら TKR、THR 及び HFS 以外の術後患者に対する本剤使用の可否は、再度、適切な海外市販後情報等の入手を図った上で、慎重に判断したい。なお、対象患者の範囲によらず、日本人における術式の違いによる本薬の有効性及び安全性、腎障害患者や低体重患者への投与時の情報等については適切な製造販売後の情報収集が必要であると考え。本薬の効能・効果、本薬を適正に使用するための情報提供及び適切な製造販売後の調査の内容等については、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 10 月 12 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] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 3 月 17 日

II. 審査内容

機構は審査報告 (I) 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。

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 (I) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付け及び効能・効果について

提出された資料から判断できる本薬によるリスクとベネフィットのバランスに鑑み、本薬は、国内ガイドラインにおいてVTE発症リスク「高リスク」以上に位置付けられる下肢整形外科手術（股関節全置換術、膝関節全置換術及び股関節骨折手術）後の患者における当該リスクを低減させるために使用されるべき薬剤であることは示されているとした機構の考えは、専門協議で支持された。

一方、VTE発症リスク「中リスク」とされる手術のうち、付加的な危険因子によって「高リスク」相当と判断される下肢整形外科手術患者に本薬を使用したときの有効性及び安全性に関する情報は、申請資料及びその後の照会回答で提出されておらず、これらの患者を類薬と同様に本薬の投与対象とするための根拠はなかった（「審査報告 (I) 4. (ii) <審査の概略> (3) 効能・効果について」参照）。機構は、本薬の効能・効果について、臨床現場において想定されるニーズも踏まえ、すでに当該リスク低減に関する効能・効果にて国内で承認・販売されている薬剤と同一のものとすることが望ましいとの考えに基づき、専門協議での議論に先立ち、申請者に、再度、海外における市販後情報等における当該患者に関する安全性情報の有無を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。当該患者における本薬の臨床試験成績はないため、海外市販後データを再度検討した。本薬が海外で最初の販売承認取得をした1987年4月から20■年■月までの期間に、医療従事者又は消費者からの自発報告として得られた重篤な有害事象について、安全性情報管理データベースで、「適応症」欄及び「診断名、既往歴及び合併症など」欄に記載された副作用名を含む医学用語に基づき抽出を行った。なお、これらのデータは自発報告であることから欠落情報も多く、その内容は統一されたルールに従ったものではないため、必要な集団のデータを漏れなく抽出することは困難である。「適応症」欄又は「診断名、既往歴及び合併症など」欄に、骨盤を含む関節部位での各種骨切り術及び股関節より遠位部の骨折に相当する記載がある症例について検索したところ、「適応症」欄にこれらの記載があったのは11件で、その内訳は血小板血症5件（45.5%）、血小板減少症2件（18.2%）、直腸出血、注射部位皮膚炎、白血球破碎性血管炎及びDVT

それぞれ1件（9.1％）であった。同様に「診断名、既往歴及び合併症など」欄にこれらの記載があったのは137 件で、その内訳は血小板減少症14件（10.2％）、肺塞栓症12件（8.8％）、血腫9件（6.6％）、血小板血症7件（5.1％）、出血5件（3.6％）、薬効欠如4件（2.9％）、貧血、死亡、筋肉内出血、深部静脈血栓症がそれぞれ3件（2.2％）などであった。これらのうち血小板減少症、肺塞栓症、血腫、血小板血症及び出血は、「血栓予防」又は「予防」とされた集団でも報告されており、両者の重篤な有害事象の内容は大きく異なるものではないと考えられた。

この回答も踏まえ、本薬の効能・効果について、専門委員から、臨床現場の混乱を避けるためには上記類薬と同様の効能・効果とすることが望ましいが、データのない部分は承認すべきではないとの意見、提示された情報の質及び量は十分なものとは言えなく、海外においては、臨床現場での使用期間が長い本薬では、市販後データは豊富にあるはずなので、申請者に、整理して提出させるべきであるが、しかるべきデータが提出されない限り、データのある範囲で承認すべきとの意見、製造販売後に、臨床試験では成績が得られなかった患者群の全例調査等で質の高いデータが十分収集できるのであれば、対象患者を「高リスク」以上の下肢整形外科手術後とすることも考えられるのではないかと意見、本薬の対象となる下肢整形外科手術のほとんどはTKR、THR及びHFSと考えられ、効能・効果で対象術式をこれらに限定しても大きな問題は起こらないと考える等の意見が出された。

これらの意見と申請者の回答を踏まえ、議論した結果、本薬の効能・効果を「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）」とすることが妥当であると専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能又は効果に関連する使用上の注意を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

2. 本薬の投与期間について

国内臨床試験では、14 日間を超える本薬投与の安全性及び有効性は検討されていないが、手術の種類、歩行開始時期、患者の ADL 等によって VTE 発生の抑制に必要な本薬投与期間が異なる可能性があり、退院時期も一律でないと考えられることから、用法・用量等で投与日数の下限及び上限を明確に規定することは現実的ではなく、「本邦における 14 日間を超える投与の安全性及び有効性は、国内臨床試験においては検討されていない」旨の情報提供をした上で、実際の投与期間は個々の患者の病態により考慮すべきとした機構の判断は、専門協議で支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

3. 本薬投与時の安全性について

（i）出血のリスクについて

専門委員から、副作用欄には、国内臨床試験における出血の頻度を明記すべきであり、分母情報が不明の海外市販後データを合算することで頻度不明とするのは不適切であるとの意見が出された。また、出血に係る注意喚起には具体的なモニタリング項目も追記すべきとした機構の判断は専門協議で支持された。

以上を踏まえ、機構は、重要な基本的注意及び副作用の項の記載を修正するよう申請者に求め

た。

申請者は、了承した。

(ii) 腎機能障害者に対する投与について

専門委員から、提出された臨床試験成績等より、機構の提案したように、 $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ の患者は禁忌とするのが妥当との意見、 $30 \leq CL_{CR} < 50\text{mL/min}$ の患者は出血リスクの低減を第一とすべきであり、投与間隔を延長し、効力不足を補う必要があれば理学療法の併用によりVTEを抑制する選択もあるのではないかとの意見、腎機能低下自体によっても出血リスクは上がることから、安全性を重視して、 $30 \leq CL_{CR} < 50\text{mL/min}$ の患者では、類薬又は理学療法を適用するのが妥当と考えられるとの意見等が出された。

以上も踏まえ、機構は、 $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ の患者は禁忌とすることが妥当と判断した。また、 $30 \leq CL_{CR} < 50\text{mL/min}$ の患者に本薬を使用する場合については、国内臨床試験で認められた出血リスクの上昇に鑑み、投与間隔を延長することを検討した。国内臨床試験において20mg 1日1回の投与成績があり、 $30 \leq CL_{CR} < 50\text{mL/min}$ の患者層において、ある程度の有効性が期待できると考えられたことから、リスク・ベネフィットを勘案し、現時点では、 $CL_{CR} \ 30 \leq CL_{CR} < 50\text{mL/min}$ の患者に対して本薬を投与する場合は、20mg 1日1回の用法・用量を勧めることが妥当と判断し、申請者に記載の整備を求めた。

申請者は、了承した。

(iii) 脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置について

国内臨床試験では、硬膜外カテーテルの持続留置例における本薬の投与や本薬投与中の脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテルの抜去に関する情報は得られていないが、安全性の観点から、抗凝固薬である本薬使用時の脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル留置に関する注意喚起は必須であり、脊髓周囲に血腫が生じた場合の重篤性に鑑み、血腫が生じる危険性に関する注意喚起は警告の項にも記載すべきとした機構の判断は、専門協議で支持された。

以上を踏まえ、機構は、警告の項にも脊椎・硬膜外麻酔及び硬膜外カテーテル併用時の血腫に係る危険性について記載するよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

(iv) 血小板減少について

申請者は、本薬によるHIT発現の懸念はヘパリン投与時に比べて低いと主張しているが、海外における自発報告で、重篤な有害事象としてHITが57件あげられている（予防投与のみ、20■年■月■日まで）ことから、機構は、本薬によるHIT発現リスクについては、明確に注意喚起すべきと考える。また、本薬投与中の定期的な血小板数測定の必要性、血小板数の著明な減少や塞栓症状発現時の本薬中止の必要性、投与終了後も血小板数減少のリスクが継続する可能性についても、合わせて情報提供する必要があると考える。さらに、HITの重篤性、本薬は予防的に使用されることに鑑み、HIT患者、HITの既往のある患者に対する本薬投与は禁忌とすべきと考える。

以上の機構の判断は、専門協議で支持され、機構は、禁忌及び重要な基本的注意の項を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

(v) 本薬による肝機能障害について

ヘパリン系薬剤のクラスエフェクトによると考えられる血漿中ALT及びAST上昇が本薬によっても、高率にみられていることを踏まえ、本薬投与中の肝酵素上昇について注意喚起することが望ましいとした機構の判断は専門協議で支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書中で当該注意喚起をするよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

(vi) 薬効のモニタリングについて

本来本薬の薬効を反映すると考えられる抗Xa活性をモニタリングが困難な国内臨床現場の実態を踏まえ、抗Xa活性のモニタリングを行うことなく、本薬を投与することはやむを得ないものの、ACT、PT及びaPTTに関しては、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、「本剤に対する感度が比較的低く、薬効をモニタリングする指標とはならない」旨注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門協議で支持された。

(vii) 硫酸プロタミンによる中和について

申請者が提出した添付文書（案）における本薬過量投与時の硫酸プロタミンの投与法に関する情報提供は、米国等海外の情報提供に比べて具体性に乏しく、漫然と投与されることを防ぐ観点からも、不備があるとした機構の判断は、専門協議で支持され、専門委員から、当該記載は米国添付文書に準じたものとするのが適当であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、過量投与の項を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

4. 製造販売後の情報収集について

機構は、製造販売後の調査において、術式によらず本薬の有効性及び安全性に大きな差がないことの確認、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VTE発現リスク分類、出血に関するリスク因子、腎機能、体重等）、ワルファリン等への切り替え等に関する情報の収集、出血性の有害事象、血小板減少、肝機能障害及び脊髄・硬膜外麻酔や硬膜外カテーテルの留置に関係する有害事象に関する情報等の収集、腎機能障害者に対する本薬投与時の情報の収集が行われるべきと判断している。専門委員から、機構が考える製造販売後の調査項目は妥当との意見、非ステロイド性消炎鎮痛薬も出血を助長する可能性があり、併用に関する情報が必要との意見、製造販売後早期に適正使用度が調査されること、出血については発現頻度が重要との観点から、最初の何例かでも全例調査とすることが望ましいとの意見、国内データは不足しており、適切な情報収集は安全性重視の観点から必要との意見等が出された。

以上も踏まえ、機構は、製造販売後調査計画の骨子（案）を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、調査予定症例数 1,000 例、調査予定期間 3 年間の連続登録方式による製造販売後調査計画の骨子（案）を提出した。

機構は、申請者が提示した製造販売後調査の骨子（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。

5. 品質に関する資料

審査報告(1)作成時点において、申請者に照会中であった事項等について以下に記載する。

原薬の本質及び構造式について、平均分子量及び1,6-アンヒドロ体構造を含めた構造式を変更する必要から、JANの登録内容の変更届出が行われ、医薬品名称調査会の審議を経て、平成19年10月5日に以下のように決定された。

エノキサパリンナトリウムは、ブタ腸粘膜に由来するヘパリンベンジルエステルのアルカリ分解により得られた低分子量ヘパリンのナトリウム塩である。質量平均分子量は約4,500で、その範囲は3,800~5,000であり、硫酸エステル化の度合いは2単糖あたり、約2である。また、その構成成分の大部分は糖鎖の非還元末端に2-O-スルホ-4-エノピラーズウロン酸構造を有し、還元末端に2-N,6-O-ジスルホ-D-グルコサミン構造を有する。

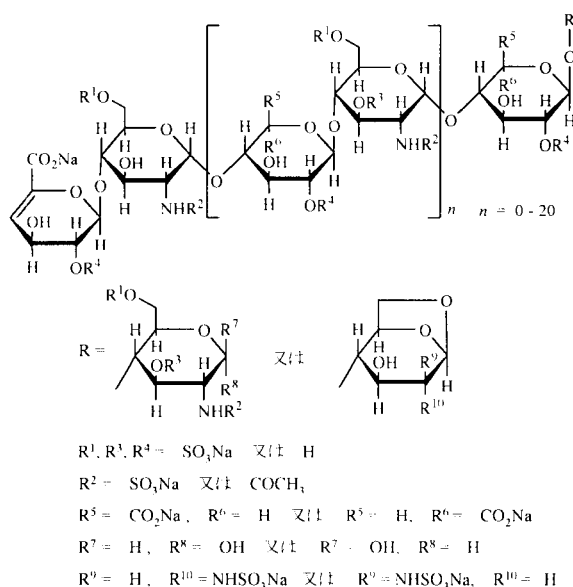


図3 本薬の構造模式図

機構は、上記内容を踏まえて、承認申請書及び承認申請資料の内容が訂正されたことを確認した。なお、申請時資料において、一部の規格値に関する設定根拠及び原薬製造方法の工程管理項目等が十分に説明されていなかった点について、適切に改められたことを確認した。

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3行目 [redacted] → [redacted]

13頁6行目 $p=0.002$ → $p=0.0002$

18頁36行目 5.5%はそれ以後の2分画に溶出された(以下
→ 5.5%は2番目の分画に溶出された(3番目の最も低分子量の分画と併せ、以下

29 頁 39 行目、30 頁 1 行目 は 20mg 群 → は 40mg 群
29 頁 39 行目、30 頁 2 行目 、 30mg 群 → 、 60mg 群
30 頁 30 行目 $t_{1/2}$ は 3.2 及び 2.8 時間 → $t_{1/2}$ は 3.3 及び 2.7 時間
31 頁 11 行目 健康若年男性 (20~30 歳) → 健康若年男性 (21~30 歳)
32 頁 9 行目 $CL_{CR} < 30\text{mL/min}$ の高度 → $CL_{CR} \leq 30\text{mL/min}$ の高度
32 頁 18 行目 日本人の重度の腎機能障害者 → 日本人の高度の腎機能障害者

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、本申請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、本申請品目は、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 年とすることが妥当であると判断する。

また、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 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

[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。