

再審査報告書

平成 28 年 11 月 11 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	①アリクストラ皮下注 1.5 mg ②アリクストラ皮下注 2.5 mg ③アリクストラ皮下注 5 mg ④アリクストラ皮下注 7.5 mg
有効成分名	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
承認の効能・効果	①②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 Ⅰ：下肢整形外科手術施行患者 Ⅱ：腹部手術施行患者 ③④急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療
承認の用法・用量	①②通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして 2.5 mg 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 1.5 mg 1 日 1 回に減量する。 ③④通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を 1 日 1 回皮下投与する。 体重 50 kg 未満：5 mg、体重 50～100 kg：7.5 mg、 体重 100 kg 超：10 mg
承認年月日 承認事項一部変更 承認年月日	1. ①②Ⅰ：平成 19 年 4 月 18 日 2. ①②Ⅱ：平成 20 年 5 月 20 日 3. ③④：平成 23 年 1 月 21 日
再審査期間	1. ①②Ⅰ：8 年 2. ①②Ⅱ：1 の残余期間（平成 20 年 5 月 20 日～平成 27 年 4 月 17 日） 3. ③④：1 の残余期間（平成 23 年 1 月 21 日～平成 27 年 4 月 17 日）

1. 製造販売後調査全般について

アリクストラ皮下注 1.5 mg、同 2.5 mg、同 5 mg 及び同 7.5 mg（以下、「本剤」）に関して、以下の特定使用成績調査が実施された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。

その他の特定使用成績調査（下肢整形外科手術施行患者）					
目 的	静脈血栓塞栓症の発現リスクが高い下肢整形外科手術施行患者を対象として、使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 19 年 6 月～ 平成 21 年 6 月	観 察 期 間	本剤投与開始から 投与中止/終了時 まで
予 定 症 例 数	1000 例	施 設 数	83 施設	回 収 例 数	1274 例
その他の特定使用成績調査（泌尿器科、産科及び婦人科における腹部手術施行患者）					
目 的	静脈血栓塞栓症の発現リスクが高い泌尿器科、産科及び婦人科における腹部手術施行患者を対象として、使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 20 年 10 月 ～平成 26 年 9 月	観 察 期 間	本剤投与開始から 投与中止/終了時 まで
予 定 症 例 数	470 例	施 設 数	74 施設	回 収 例 数	584 例

その他の特定使用成績調査（一般外科における腹部手術施行患者）					
目 的	静脈血栓塞栓症の発現リスクが高い一般外科における腹部手術施行患者を対象として、使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成21年6月～平成24年5月	観 察 期 間	本剤投与開始から投与中止/終了時まで
予 定 症 例 数	300 例	施 設 数	45 施設	回 収 例 数	323 例
その他の特定使用成績調査（急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の患者）					
目 的	急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療に対して本剤を初めて投与した患者を対象として、本剤 5 mg 及び同 7.5 mg の安全性及び有効性に関する適正使用情報を収集、評価する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成23年12月～平成26年10月	観 察 期 間	本剤投与開始後 3 ヶ月まで
予 定 症 例 数	200 例	施 設 数	29 施設	回 収 例 数	197 例
その他の特定使用成績調査（急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の体重 100 kg 超の患者又は本剤 10 mg/日が投与された患者）					
目 的	急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療に対して本剤を初めて投与した患者のうち、体重 100 kg 超の患者又は本剤 10 mg/日が投与された患者を対象に、本剤の安全性及び有効性に関する適正使用情報をレトロスペクティブに収集、評価する。				
調 査 方 式	レトロスペクティブ調査	調 査 期 間	平成23年12月～平成26年12月	観 察 期 間	本剤投与開始後 3 ヶ月まで
予 定 症 例 数	30 例	施 設 数	4 施設	回 収 例 数	5 例

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 「下肢整形外科手術施行患者」に関する特定使用成績調査

2-1-1 安全性

収集された 1274 例から、調査票全項目未記入 1 例、本剤未投与 2 例、有害事象の有無等不明 4 例を除外した 1267 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 10.6%（134/1267 例）であり、承認時までの国内臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（待機的膝関節全置換術施行患者、待機的股関節全置換術施行患者）、国内第Ⅲ相試験（待機的股関節全置換術施行患者、股関節骨折手術施行患者））における副作用発現率 38.6%（318/825 例）と比較して高くなかった。本調査で発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「傷害、中毒及び処置合併症」4.9%（62/1267 例）、「皮膚及び皮下組織障害」1.3%（17/1267 例）、「臨床検査」1.3%（16/1267 例）及び「肝胆道系障害」1.1%（14/1267 例）であった。本調査で発現した主な副作用は、処置後出血 40 件、肝機能異常 14 件、処置後血腫 12 件、貧血 10 件、ヘモグロビン減少、処置後挫傷及び皮下出血各 6 件、皮下血腫 4 件、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加、出血、末梢腫脹及び薬疹各 3 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、肥満度（以下、「BMI」）、合併症の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（肝機能障害）の有無、合併症（その他）の有無、クレアチニンクリアランス、特記すべき体質・過敏性素因の有無、静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴の有無、静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）危険因子の数、ドレーン挿管の有無、セメント使用の有無、駆血帯使用の有無、止血剤投与の有無、離床時期（歩行開始までの期間）、手術終了時刻から本剤投与開始までの時間、1 日投与量（1.5 mg のみ使用、2.5 mg のみ使用、1.5 mg と 2.5 mg 混在）、平均 1 日投与量、併用薬剤の有無、及び併用療法の有無が検討された。その結果、BMI、合併症の有無、合併症（その他）の有無、特記すべき体質・過敏性素因の有無、静脈及び動脈血栓塞

栓症の既往歴の有無、ドレーン挿管の有無、セメント使用の有無、駆血帯使用の有無、離床時期（歩行開始までの期間）及び手術終了時刻から本剤投与開始までの時間により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

BMI が「18.5 以下」、「18.5 超 25 未満」、「25 以上 30 未満」及び「30 以上」の症例における副作用発現率はそれぞれ 7.3% (9/124 例)、9.0% (60/670 例)、13.8% (48/349 例) 及び 15.1% (16/106 例) であり、BMI が高くなるにつれて副作用発現率が高くなる傾向にあった。また、BMI 「25 以上」と「25 未満」で分けた場合、BMI 「25 以上」の症例の副作用発現率は 14.1% (64/455 例) であり、BMI 「25 未満」の症例 8.7% (69/794 例) と比較して高かった。BMI 「25 未満」及び「25 以上」の症例について、合併症の有無別の副作用発現率を比較したところ、BMI 「25 以上」では合併症「有」で 15.4% (50/324 例)、合併症「無」で 10.7% (14/131 例)、BMI 「25 未満」では合併症「有」で 10.3% (53/513 例)、合併症「無」で 5.7% (16/281 例) であり、いずれの区分においても合併症「無」と比較して合併症「有」での副作用発現率が高かったことから、合併症による影響もあると考える。

合併症「有」の症例の副作用発現率は 12.2% (103/844 例) であり、合併症「無」の症例 7.3% (31/423 例) と比較して高かった。合併症の種類別では、合併症（その他）「有」の症例の副作用発現率は 12.4% (103/833 例) であり、合併症（その他）「無」の症例 7.1% (31/434 例) と比較して高かったことから、合併症（その他）が副作用発現率に影響を与えた可能性が考えられた。合併症（その他）の疾患別に副作用発現率を検討したところ、合併症「有」の症例の中で構成比 5% 以上を占める疾患（重複あり）のうち、副作用発現率が 10% 以上の疾患は、「高血圧」、「高脂血症」、「糖尿病」、「不眠症」及び「狭心症」であった。いずれの合併症を有する症例においても処置後出血等の出血性事象が多く認められ、副作用の種類や重篤性に特徴的な傾向は認められなかった。出血が生じる可能性については本剤の添付文書において既に注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考える。

特記すべき体質・過敏性素因「有」の症例の副作用発現率は 22.6% (7/31 例) であり、特記すべき体質・過敏性素因「無」の症例 10.3% (127/1229 例) と比較して高かった。「有」の症例で副作用が発現した 7 例における体質・過敏性素因はそれぞれ肥満、薬剤アレルギー、白血球増多、食物アレルギー、薬疹、造影剤アレルギー及び気管支喘息であった。いずれの特記すべき体質・過敏性素因においても出血性事象及び肝機能異常に関連する事象が認められ、発現した副作用の種類に調査全体の副作用発現傾向と比較して特徴的な傾向は認められなかった。特記すべき体質・過敏性素因「有」で副作用が発現した症例は 7 例と少なく、特記すべき体質・過敏性素因と副作用との関連は明確でなかったため、現時点で新たな対応は不要と考える。

静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴「有」の症例の副作用発現率は 21.6% (16/74 例) であり、静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴「無」の症例 9.9% (118/1193 例) と比較して高かった。静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴「有」の症例において発現した副作用は、主に出血性事象及び肝機能異常に関連する事象であり、発現した副作用の種類に調査全体の副作用発現傾向と比較して特徴的な傾向は認められなかった。静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴「有」で副作用が発現した症例は 16 例と少なく、静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴と副作用との関連は明確でなかったため、現時点で新たな対応は不要と考える。

ドレーン挿管「有」の症例の副作用発現率は 12.1% (108/896 例) であり、ドレーン挿管「無」

の症例 6.8% (25/369 例) と比較して高かった。ドレーン挿管「無」の症例では、手術の種類が「股関節骨折手術」である症例が 60.4% (233/369 例) である一方、ドレーン挿管「有」の症例では、「膝関節全置換術」及び「股関節全置換術」の症例がそれぞれ 41.4% (371/896 例) 及び 41.6% (373/896 例) で計 80%以上を占めていた。本調査における手術の種類別の副作用発現率は、「膝関節全置換術」の症例で 13.8% (58/419 例) 及び「股関節全置換術」の症例で 11.4% (50/437 例) であり、「股関節骨折手術」の症例 6.1% (21/344 例) と比較して高かったことから、ドレーン挿管「有」の症例における副作用発現率が高かったのは、「膝関節全置換術」及び「股関節全置換術」を実施した症例が多かったことによる影響があると考ええる。

セメント使用「有」の症例の副作用発現率は 13.0% (76/585 例) であり、セメント使用「無」の症例 8.5% (58/682 例) と比較して高かった。セメント使用「無」の症例では副作用発現率が比較的高い「膝関節全置換術」及び「股関節全置換術」の症例の構成比がそれぞれ 4.8% (33/682 例) 及び 41.1% (280/682 例) であった一方、セメント使用「有」の症例ではそれぞれ 66.0% (386/585 例) 及び 26.8% (157/585 例) で計 90%以上を占めていた。セメント使用「有」の症例における副作用発現率が高かったのは、「膝関節全置換術」及び「股関節全置換術」を実施した症例が多かったことによる影響があると考ええる。

駆血帯使用「有」の症例の副作用発現率は 13.5% (59/437 例) であり、駆血帯使用「無」の症例 9.0% (75/830 例) と比較して高かった。駆血帯使用「無」の症例では副作用発現率が比較的高い「膝関節全置換術」及び「股関節全置換術」の症例の構成比がそれぞれ 2.0% (17/830 例) 及び 52.0% (432/830 例) であった一方、駆血帯使用「有」の症例ではそれぞれ、92.0% (402/437 例) 及び 1.1% (5/437 例) で計 90%以上を占めていた。駆血帯使用「有」の症例における副作用発現率が高かったのは、「膝関節全置換術」及び「股関節全置換術」を実施した症例が多かったことによる影響があると考ええる。

離床時期（歩行開始までの期間）が「1 日」、「2 日」、「3 日」、「4 日」、「5 日」及び「6 日以上」の症例の副作用発現率はそれぞれ 100% (1/1 例)、6.4% (12/189 例)、12.9% (44/342 例)、11.1% (22/199 例)、12.6% (13/103 例) 及び 9.9% (39/396 例) であり、「3 日」以上の症例では、「2 日」の症例と比較して高かった。離床時期が「3 日」以上の症例における副作用発現率が高かったのは、術後の状態不良により術後創感染や創部分泌等に関連する事象が多く発現したことによる影響と考えられた。

手術終了時刻から本剤投与開始までの時間が「48 時間以上」の症例の副作用発現率は 14.8% (47/318 例) であり、「24 時間未満」の症例の 5.8% (8/138 例) 及び「24 時間以上 48 時間未満」の症例の 10.0% (75/752 例) と比較して高かった。「48 時間以上」と「48 時間未満」とで発現した副作用の種類について、いずれの区分でも出血に関連する副作用が多く認められ、特徴的な傾向は認められなかった。「48 時間以上」の症例では「48 時間未満」の症例と比較して合併症（その他）「有」の割合が高かったことから、合併症（その他）が影響した可能性がある。また、本剤の添付文書では、患者での出血リスクの増大について注意喚起されていることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

以上より、申請者は、下肢整形外科手術施行患者における本剤の安全性について、現時点で用上の注意の改訂等の対応は不要と判断したと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）

は、これを了承した。

2-1-2 有効性

安全性解析対象症例から、調査担当医師により効果判定不能とされた 10 例を除外した 1257 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価指標とされた VTE 発現率は 4.5% (57/1257 例) であり、承認時までの国内臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（待機的膝関節全置換術施行患者、待機的股関節全置換術施行患者）、国内第Ⅲ相試験（待機的股関節全置換術施行患者、股関節骨折手術施行患者））における VTE 発現率 11.9% (49/413 例) と比較して高くなかった。VTE を発現した患者の内訳は、深部静脈血栓症（以下、「DVT」）が 53 例、肺血栓塞栓症（以下、「PE」）が 1 例、DVT 及び PE とともに発現した症例が 3 例であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された因子（特記すべき体質・過敏性素因を除く）に加え、総投与量及び総投与日数が検討された。その結果、BMI、合併症（肝機能障害）の有無、静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴の有無、セメント使用の有無、駆血帯使用の有無、止血剤投与の有無、総投与量及び総投与日数により VTE 発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。なお、合併症（肝機能障害）については、「2-1-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

BMI「18.5 以下」、「18.5 超 25 未満」、「25 以上 30 未満」及び「30 以上」の症例の VTE 発現率はそれぞれ 1.6% (2/124 例)、3.5% (23/665 例)、6.7% (23/346 例) 及び 8.6% (9/105 例) であり、BMI の増加に伴って VTE 発現率が増加した。本剤の投与にかかわらず、肥満は VTE 発現の危険因子とされており（「PE 及び VTE の診断、治療、予防に関するガイドライン」（JCS Joint Working Group. *Circ J*. 75; 1258-1281. 2011））、現時点で新たな対応は不要と考える。

静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴「有」の症例での VTE 発現率は 15.1% (11/73 例) であり、静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴「無」の症例での 3.9% (46/1184 例) と比較して高かった。静脈又は動脈の血栓塞栓症の既往歴があると、VTE 発現のリスクが高くなると考えられるため、「有」の症例で VTE 発現率が高くなった可能性があると考ええる。

セメント使用「有」の症例での VTE 発現率は 7.1% (41/577 例) であり、セメント使用「無」の症例での 2.4% (16/680 例) と比較して高かった。セメント使用は血栓を生じさせる原因になり得ることから（藤田悟他 *血栓止血誌* 9 (5); 367-374, 1998）、セメント使用により VTE 発現率が高くなった可能性があると考ええる。

駆血帯使用「有」の症例での VTE 発現率は 8.2% (35/429 例) であり、駆血帯使用「無」の症例での 2.7% (22/828 例) と比較して高かった。駆血帯は血栓を生じさせる原因になり得ることから（Nishiguchi et al. *Thromb Res*. 115; 271-276. 2005）、駆血帯の使用により VTE 発現率が高くなった可能性があると考ええる。

止血剤投与「有」の症例での VTE 発現率は 10.1% (17/168 例) であり、止血剤投与「無」の症例での 3.7% (40/1088 例) と比較して高かった。一般的に、止血剤は血栓を生じさせる原因になり得ることから（「PE 及び VTE の診断、治療、予防に関するガイドライン」（Ando et al. *Circ J* 75; 1258-1281. 2011））、止血剤の使用により VTE 発現率が高くなった可能性があると考ええる。

総投与量が「7.5 mg 以下」、「7.5 超 12.5 mg 以下」、「12.5 mg 超 17.5 mg 以下」、「17.5 mg 超 25.0 mg 以下」、「25.0 mg 超 35.0 mg 以下」、「35.0 mg 超 52.5 mg 以下」及び「52.5 mg 超」の症例における

VTE 発現率はそれぞれ 8.1% (6/74 例)、7.8% (12/153 例)、5.1% (13/256 例)、3.7% (12/327 例)、2.7% (11/414 例)、11.5% (3/26 例) 及び 0% (0/1 例) であった。総投与量 17.5 mg 以下では、有害事象発現等により本剤投与を終了している症例が多く、十分な投与が行われず、VTE の発現率が高くなった可能性があると考ええる。

総投与日数が「3 日以内」、「3 日超 5 日以内」、「5 日超 7 日以内」、「7 日超 10 日以内」、「10 日超 14 日以内」、「14 日超 21 日以内」及び「22 日以上」の症例の VTE 発現率はそれぞれ 10.9% (5/46 例)、9.3% (9/97 例)、6.6% (12/181 例)、3.2% (10/315 例)、3.0% (17/576 例)、11.4% (4/35 例) 及び 0% (0/1 例) であった。総投与日数が 7 日以内では、有害事象発現等により本剤投与を終了している症例が多く、十分な投与が行われず、VTE の発現率が高くなった可能性があると考ええる。

VTE を発現した症例 57 例のうち、手術前後ともに D-dimer 値を収集できた症例 36 例について、D-dimer 値の推移を本剤投与開始時期と VTE 発現時期とともに検討したところ、収集された D-dimer 値の測定時期と VTE 発現時期はほぼ同じであり、D-dimer 値により VTE 発現を疑い、その後、超音波検査や確定診断を実施した事例が多いことが推察された。一方、VTE 非発現症例のうち、手術前後ともに D-dimer 値を収集できた 369 例においても手術後に D-dimer 値が増加する症例は多く、53.1% (196/369 例) の症例で VTE 発現が疑われ、画像診断が実施されていたことから、D-dimer 値の上昇と血栓形成や VTE 発現との関連は明確ではなかった。

以上より、申請者は、本調査における下肢整形外科手術施行患者での本剤の有効性について、有効性に有意差が認められた背景因子である「BMI」、「静脈及び動脈血栓塞栓症の既往歴」、「セメント使用」、「駆血帯使用」及び「止血剤投与」については、いずれも本剤の投与にかかわらず VTE 発現の危険因子になると考えられること、並びに「総投与量」及び「総投与日数」については、有害事象の発現により本剤の十分な投与が行われなかった可能性もあるが、十分な歩行が可能となり VTE リスクが減少するまで本剤の投与を継続することを注意喚起していることから、現時点で新たな対応は不要と判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、1.5 mg 製剤使用症例）が、特定使用成績調査（下肢整形外科手術施行患者）として収集された症例より抽出され、申請者は、それぞれの安全性及び有効性について以下のように説明した。なお、本調査において妊産婦への投与例はなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象及び有効性解析対象として 1 例（13 歳）収集されたが、副作用及び VTE の発現は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 936 例収集された。高齢者における副作用発現率は 10.1% (95/936 例) であり、非高齢者での 11.8% (39/331 例) と比較して高くなかった。高齢者で発現した主な副作用は、処置後出血 32 件、肝機能異常 8 件、ヘモグロビン減少 6 件、貧血及び処置後挫傷各 5 件であり、発現した副作用について高齢者に特徴的な傾向は認められなかった。重篤な副作用は処置後出血 9 件、処置後血腫、貧血各 2 件、術後創感染、胃潰瘍、ヘモグロビン減少、DVT、PE、出血性胃潰瘍及び結膜出血各 1 件であり、転帰が不明な貧血 1 件を除き、転帰

は回復又は軽快であった。有効性解析対象として 928 例が収集された。高齢者における VTE 発現率は 5.1% (47/928 例) であり、非高齢者での 3.0% (10/329 例) との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者:安全性及び有効性解析対象として 36 例収集された。腎機能障害「有」の患者での副作用発現率は 8.3% (3/36 例) であり、「無」の患者での 10.6% (131/1231 例) と比較して高くなかった。腎機能障害「有」の患者で発現した副作用は腎機能障害、皮下血腫及びヘモグロビン減少各 1 件であり、いずれも非重篤な副作用で、転帰は回復であった。腎機能障害「有」の患者において、VTE の発現は認められなかった。

肝機能障害を有する患者:安全性及び有効性解析対象として 39 例収集された。肝機能障害「有」の患者での副作用発現率は 15.4% (6/39 例) であり、「無」の患者での 10.4% (128/1228 例) との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者において発現した副作用は肝機能異常 2 件、処置後出血、水疱、発疹及び貧血各 1 件であり、重篤な副作用は処置後出血 1 件であった。転帰は、水疱を除き、いずれも回復又は軽快であった。水疱については、膝関節全置換術後の合併症である浮腫及び腫脹に関連して発現した可能性も考えられた。肝機能障害「有」の症例での VTE 発現率は 15.4% (6/39 例) であり、肝機能障害「無」の症例 4.2% (51/1218 例) と比較して有意に高かった。肝機能障害「有」及び「無」の症例で、本剤の平均 1 日投与量及び総投与日数に大きな差は認められなかった。一方、本剤以外の抗凝固薬を併用した症例は、肝機能障害「無」64 例に対し、肝機能障害「有」の症例では 1 例と少なかったことから、抗凝固薬の併用が制限されたことが VTE 発現に影響した可能性があると考ええる。

1.5 mg 製剤使用症例:安全性解析対象として 448 例 (1.5 mg のみ使用 436 例、1.5 mg と 2.5 mg 混在 12 例) 収集された。副作用発現率は 10.0% (45/448 例) であり、2.5 mg 製剤のみ使用症例での 10.9% (89/817 例) と比較して高くなかった。1.5 mg 製剤使用症例で発現した副作用は処置後出血 15 件、貧血及び肝機能異常各 4 件、皮下血腫及び処置後血腫各 3 件であり、重篤な副作用は処置後出血 2 件、貧血、処置後血腫、硝子体出血、VTE、PE 及びヘモグロビン減少各 1 件であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。有効性解析対象として 444 例 (1.5 mg のみ使用 432 例、1.5 mg と 2.5 mg 混在 12 例) 収集された。1.5 mg 製剤使用症例における VTE 発現率は 4.5% (20/444 例) であり、2.5 mg 製剤のみ使用症例 4.6% (37/811 例) との間に有意差は認められなかった。

以上より、申請者は特定使用成績調査（下肢整形外科手術施行患者）において収集された特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、1.5 mg 製剤使用症例）について、現時点で新たな対応は不要であると説明し、機構はこれを了承した。

2-1-4 重点調査項目

本調査では、本剤の使用実態下における出血性有害事象の発現状況が重点調査項目とされ、申請者は以下のように説明した。出血性有害事象の発現の有無、及び発現した事象の詳細情報に加えて、その有害事象が「Major bleeding」又は「Minor bleeding」のどちらに該当するか、表 1 の定義に基づいて申請者が判断した。

表 1 Major bleeding 及び Minor bleeding の定義

Major bleeding	1. 致死性の出血 2. 後腹膜出血、頭蓋内出血、重要部位（眼球、副腎、心膜、脊椎など）の出血 3. 再手術を要する術創部位の出血/血腫 4. 発現後 48 時間以内に測定したヘモグロビン値が出血発現前の値に比較して、2 g/dL (1.6 mmol/L) 以上の減少を伴う出血 5. 発現後 48 時間以内に 900 mL (2 単位) 以上の全血ないしは 900 mL (2 単位) 以上の全血に由来する赤血球の輸血を要する臨床上明らかな出血 6. Bleeding Index (BI) が 2 以上の出血¹⁾ ¹⁾BI=出血発現後 48 時間以内に行われた輸血量 (単位数*) + 出血発現前のヘモグロビン値 (g/dL) - 出血発現後 48 時間以内のヘモグロビン値 (g/dL) * : 450 mL の全血ないし 450 mL の全血に由来する赤血球を 1 単位とする。
Minor bleeding	Major bleeding の定義に該当せず、予期されない臨床的に明らかな出血

安全性解析対象症例 1267 例を出血性有害事象の発現状況の評価対象症例とした。出血性有害事象は 85 例に 91 件認められ、その発現率は 6.7% (85/1267 例) であった。出血性有害事象のうち、「Major bleeding」は 24 例 27 件、「Minor bleeding」は 61 例 64 件であった。重篤と判断された「Major bleeding」は 9 例 9 件（処置後出血 3 件、貧血 2 件、結膜出血、出血性胃潰瘍、硝子体出血及び処置後血腫各 1 件）であり、処置後出血 1 件（転帰は未回復）を除き、いずれも副作用と判断されたが、これらの転帰は回復又は軽快であった。また、「Minor bleeding」では重篤な有害事象は 14 例 15 件（処置後出血 9 件、処置後血腫 3 件、胃潰瘍、ヘモグロビン減少及び術後創感染各 1 件）であり、いずれも副作用と判断され、転帰は回復又は軽快であった。

本調査における出血性有害事象の発現率 6.7%は、承認時までの国内臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（待機的膝関節全置換術施行患者、待機的股関節全置換術施行患者）、国内第Ⅲ相試験（待機的股関節全置換術施行患者、股関節骨折手術施行患者））での発現率 3.3% (27/825 例) と比較して高い傾向が認められたが、臨床試験においては、出血する可能性のある合併症を有する等により出血性の有害事象が発現する可能性の高い患者を除外していることから、発現率に差が認められた可能性があると考ええる。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 「腹部手術施行患者（泌尿器科、産科及び婦人科）」に関する特定使用成績調査

2-2-1 安全性

収集された 584 例から、登録違反 1 例を除外した 583 例が安全性解析対象とされた。本調査は、予定症例数 470 例（泌尿器科：150 例、産科：150 例、婦人科：170 例）として実施され、安全性解析対象症例のうち、泌尿器科、産科及び婦人科の症例はそれぞれ 155 例、223 例及び 205 例であった。安全性解析対象症例における副作用発現率は 7.4% (43/583 例) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験（腹部手術施行患者））における副作用発現率 16.7% (13/78 例) と比較し

て高くなかった。本調査で発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「肝胆道系障害」2.1% (12/583 例)、「傷害、中毒および処置合併症」1.7% (10/583 例)、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」及び「臨床検査」各 0.9% (5/583 例) であった。また、本調査で 2 件以上報告された副作用は、肝機能異常 10 件、処置後出血 4 件、皮下出血 3 件、血尿、処置後挫傷、貧血、不眠症及び便秘各 2 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、BMI、診療科（泌尿器科、産科及び婦人科）、手術の種類（高リスク手術、最高リスク手術及びそれ以外の手術）、高リスク手術該当の有無、最高リスク手術該当の有無、合併症の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（肝機能障害）の有無、合併症（その他）の有無、クレアチニンクリアランス、特記すべき体質・過敏性素因の有無、血栓塞栓症の既往歴の有無、VTE 危険因子の数、止血剤投与の有無、離床時期（歩行開始までの期間）、手術終了時刻から本剤投与開始までの時間、1 日投与量（1.5 mg のみ使用、2.5 mg のみ使用、1.5 mg と 2.5 mg 混在）、平均 1 日投与量、併用薬剤及び併用療法が検討された。その結果、合併症の有無、合併症（その他）の有無及び 1 日投与量により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について申請者は以下のように説明した。

合併症「有」の症例での副作用発現率は 10.6% (29/274 例) であり、合併症「無」の症例での 4.5% (14/309 例) と比較して高かった。「肝機能障害」及び「腎機能障害」以外の「その他」の合併症が合併症全体の 95.6% (262/274 例) を占めており、合併症（その他）「有」の症例での副作用発現率 10.7% (28/262 例) が合併症（その他）「無」の症例での 4.7% (15/321 例) と比較して高かったことによる影響があったと考える。合併症（その他）のうち、構成比 15%以上を占める「高血圧」、「糖尿病」及び「高脂血症」について検討したが、副作用発現率はそれぞれ 11.7% (8/68 例)、8.8% (3/51 例) 及び 8.1% (6/47 例) と高値を示したものの、副作用の種類や重篤性に特徴的な傾向は認められなかった。いずれの合併症を有する症例においても出血性事象が副作用として多く認められたが、出血が生じる可能性については本剤の添付文書において既に注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考える。

1 日投与量「1.5 mg のみ使用」及び「2.5 mg のみ使用」の症例での副作用発現率はそれぞれ 9.3% (9/97 例) 及び 6.8% (33/484 例) であり、「1.5 mg と 2.5 mg 混在」の症例 50.0% (1/2 例) と比較して高くなかった。症例数に偏りがあるため、副作用発現率に用量依存的傾向があるか否かの検討はできなかった。

以上の有意差が認められた背景因子を有する患者における副作用発現傾向及び重篤性に特徴的な傾向は認められなかったことから、申請者は、腹部手術施行患者（泌尿器科、産科及び婦人科）における安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-2-2 有効性

安全性解析対象症例 583 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価指標は VTE 発現率とされ、申請者は以下のように説明した。VTE 発現率は 0.7% (4/583 例) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験（腹部手術施行患者））における VTE 発現率 10.8% (7/65 例) と比較して高くなかった。VTE が発現した症例の内訳は、DVT が発現した症例が 2 例、PE が発現した症例

が 1 例、DVT 及び PE とともに発現した症例が 1 例であった。

VTE を発現した症例が 4 例と少ないため、患者背景別の有効性（VTE 発現率）については検討しなかった。VTE 発現が報告された 4 例は、いずれも婦人科手術施行患者（原疾患：卵巣癌 2 例、子宮体癌 1 例及び子宮頸癌 1 例）であった。

VTE 発現症例 4 例について、D-dimer 値の推移を本剤投与開始時期と VTE 発現時期ともに検討したところ、D-dimer 値の変動や患者の状態から VTE 発現を疑い、その後画像診断によって確定診断されていた。しかしながら、VTE 発現症例は 4 例と少なく、VTE 非発現症例のうち手術前後ともに D-dimer 値を収集できた 54 例においても手術後に D-dimer 値が増加する症例は多く認められたが、VTE は発現していなかったこと等も踏まえると、D-dimer 値の上昇と血栓形成や VTE 発現との関連については明確ではなかった。

以上より、申請者は、本調査における腹部手術施行患者（泌尿器科、産科及び婦人科）での本剤の有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦及び授乳婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、1.5 mg 製剤使用症例、骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者）が、特定使用成績調査（腹部手術施行患者（泌尿器科、産科及び婦人科））として収集された症例より抽出され、申請者は、それぞれの安全性及び有効性について以下のように説明した。なお、本調査において小児への投与例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性及び有効性解析対象として 144 例収集された。高齢者における副作用発現率は 9.0%（13/144 例）であり、非高齢者での 6.8%（30/439 例）との間に有意差は認められなかった。高齢者で認められた副作用は肝機能異常 2 件、処置後出血、ヘモグロビン減少、胃出血、血尿、高ビリルビン血症、創部分泌、リンパ腫、貧血、悪心、全血球数減少、浮動性めまい、薬疹及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ各 1 件であった。重篤な副作用は、処置後出血、ヘモグロビン減少、胃出血、血尿及び高ビリルビン血症各 1 件であり、転帰はすべて回復又は軽快であった。高齢者における副作用の発現傾向や重篤度及び転帰について特徴的な傾向は認められなかった。高齢者及び非高齢者における VTE 発現率はそれぞれ 1.4%（2/144 例）及び 0.5%（2/439 例）であった。高齢者 2 例を含む VTE を発現した 4 例はいずれも女性で、骨盤内悪性腫瘍根治術が施行された症例であり、高齢者に特徴的な傾向は認められなかった。

妊産婦及び授乳婦：安全性解析対象として 239 例（妊婦 7 例、産婦（帝王切開施行患者）223 例、授乳婦 177 例（うち産婦との重複 168 例））が収集された。妊婦において、副作用は報告されなかった。産婦（帝王切開施行患者）における副作用発現率は 4.0%（9/223 例）であり、非産婦症例 9.8%（22/225 例）と比較して高くなかった。産婦（帝王切開施行患者）で認められた副作用は肝機能異常 4 件、創傷出血、急性胆嚢炎、処置後挫傷、注射部位出血及び血腫各 1 件であった。重篤な副作用は創傷出血及び急性胆嚢炎各 1 件であり、転帰は回復又は軽快であった。授乳婦における副作用発現率は 3.4%（6/177 例）であり、非授乳婦 9.2%（25/271 例）と比較して高くなかった。授乳婦で認められた副作用は肝機能異常 3 件、創傷出血、急性胆嚢炎及び血腫各 1 件であっ

た。重篤な副作用として、創傷出血及び急性胆嚢炎各 1 件が認められたが、転帰は回復又は軽快であった。授乳中の子における副作用の報告はなかった。調査全体と比較して、産婦及び授乳婦で副作用の発現傾向や重篤度及び転帰について特徴的な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として 239 例（妊婦 7 例、産婦（帝王切開施行患者）223 例、授乳婦 177 例（うち産婦との重複 168 例））が収集されたが、VTE の発現は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 28 例収集された。腎機能障害「有」の患者での副作用発現率は 10.7%（3/28 例）であり、「無」の患者での 7.2%（40/555 例）との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者で発現した副作用は貧血、便秘及び胃出血各 1 件で、腎機能障害「有」の患者における重篤な副作用は胃出血であり、転帰は回復であった。有効性解析対象とされた腎機能障害「有」の患者 28 例に VTE の発現は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 18 例収集された。肝機能障害「有」の患者に副作用は報告されず、VTE の発現は認められなかった。

1.5 mg 製剤使用症例：安全性及び有効性解析対象として 99 例（1.5 mg のみ使用：97 例及び 1.5 mg 及び 2.5 mg 混在：2 例）収集された。1.5 mg 製剤使用症例での副作用発現率は 10.1%（10/99 例）であり、2.5 mg 製剤のみ使用症例 6.8%（33/484 例）と比較して高かった。1.5 mg 製剤使用症例で発現した副作用は肝機能異常、皮下出血各 2 件、骨盤内出血、胃出血、貧血、創部分泌、便秘、血腫及び処置後挫傷各 1 件であった。1.5 mg 製剤使用患者における重篤な副作用は皮下出血 2 件、骨盤内出血及び胃出血各 1 件であり、転帰は全て回復又は軽快であった。1.5 mg 製剤使用患者に特徴的な副作用は認められなかった。1.5 mg 製剤使用症例に VTE の発現は認められなかった。

骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者：安全性及び有効性解析対象として 226 例収集された。骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者における副作用発現率は 10.6%（24/226 例）であり、非施行患者 5.3%（19/357 例）と比較して高い傾向が認められたが、骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者で発現した主な副作用は肝機能異常 5 件、処置後出血 3 件、皮下出血、貧血、血尿及び不眠症各 2 件であり、骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者に特徴的な副作用は認められなかった。重篤な副作用は処置後出血 3 件、皮下出血 2 件及び血尿 1 件であり、転帰は全て回復又は軽快であった。

以上より、申請者は、特定使用成績調査（腹部手術施行患者（泌尿器科、産科及び婦人科））において収集された特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦及び授乳婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、1.5 mg 製剤使用症例、骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者）について、現時点で新たな対応が必要な問題はみられなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-2-4 重点調査項目

本調査では、本剤の使用実態下における出血性有害事象の発現状況が重点調査項目とされ、申請者は以下のように説明した。特定使用成績調査（下肢整形外科手術施行患者）と同様に、出血性有害事象の発現の有無、及び発現した有害事象の詳細情報に加えて、その有害事象が「Major bleeding」又は「Minor bleeding」のどちらに該当するか、調査担当医師により判断された。

安全性解析対象症例 583 例を出血性有害事象の発現状況の評価症例とした。出血性有害事象は 21 例に 25 件認められ、その発現率は 3.6%（21/583 例）であった。出血性有害事象で重篤と判断

された 13 例 15 件のうち、「Major bleeding」は 2 例 3 件（処置後出血、血尿及びヘモグロビン減少各 1 件）であり、いずれも本剤との関連性が否定されなかった。また、「Minor bleeding」のうち重篤な有害事象は 11 例 12 件（処置後出血及び皮下出血各 3 件、胃出血、血腫感染、骨盤内出血、出血、創傷出血、腹腔内血腫各 1 件）であり、いずれも本剤との関連性は否定されなかった。重篤な出血性有害事象の転帰はいずれも回復又は軽快であった。

本調査における出血性有害事象の発現率 3.6%は、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験（腹部手術施行患者））での発現率 2.6%（2/78 例）と比較して高い傾向が示されたが、臨床試験では、出血する可能性のある合併症を有する患者等の出血性有害事象が発現する可能性の高い患者は除外されていることから、発現率に差が認められた可能性があると考ええる。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 「腹部手術施行患者（一般外科）」に関する特定使用成績調査

2-3-1 安全性

収集された 323 例から、有害事象発現の有無が不明であった 3 例を除外した 320 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は 16.9%（54/320 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験（腹部手術施行患者））における副作用発現率 16.7%（13/78 例）と比較して明らかな違いはなかった。本調査で発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「臨床検査」6.3%（20/320 例）、「肝胆道系障害」5.6%（18/320 例）、「血管障害」1.9%（6/320 例）、「胃腸障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各 1.6%（5/320 例）、「代謝および栄養障害」1.3%（4/320 例）であった。また、本調査で 2 件以上報告された副作用は、肝機能異常 18 件、C-反応性蛋白増加及び貧血各 5 件、出血、総蛋白減少、白血球数増加各 4 件、血中ビリルビン増加、高アミラーゼ血症、処置後出血、皮下出血各 3 件、肝酵素上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加及び発疹各 2 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、BMI、手術の種類（高リスク手術、最高リスク手術及びそれ以外の手術）、高リスク手術の有無、最高リスク手術の有無、入院・外来区分、合併症の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（肝機能障害）の有無、合併症（その他）の有無、クレアチニンクリアランス、離床時期（歩行開始までの期間）、手術終了時刻から本剤投与開始までの時間、1 日投与量（1.5 mg のみ使用、2.5 mg のみ使用、1.5 mg と 2.5 mg 混在）、平均 1 日投与量及び併用薬剤の有無が検討された。その結果、手術終了時刻から本剤投与開始までの時間により副作用発現率に有意差が認められた。この要因について申請者は以下のように説明した。

手術終了時刻から本剤投与開始までの時間が「6 時間以上 24 時間未満」及び「24 時間以上 48 時間未満」の症例における副作用発現率はそれぞれ 21.5%（14/65 例）及び 19.1%（36/188 例）であり、「48 時間以上」の症例 6.6%（4/61 例）と比較して高かった（「6 時間未満」の症例は収集されなかった）。「48 時間未満」及び「48 時間以上」のいずれの区分においても、主に肝機能に関連する事象及び出血性の事象が認められ、副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。抗凝固療法の早期開始は出血性有害事象の発現リスクを増大させることが懸念されるが、本調査で認められた出血性の副作用 13 例 14 件のうち、「6 時間以上 24 時間未満」で 1 例 1 件、「24 時間以上 48 時間未満」で 9 例 10 件、及び「48 時間以上」で 3 例 3 件が報告されており、本剤の早期

投与開始による出血性副作用の増大傾向は認められなかった。なお、初回投与のタイミングについては、既に添付文書で注意喚起を行っている。

以上より、申請者は、腹部手術施行患者（一般外科）における安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-3-2 有効性

安全性解析対象症例 320 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価指標は VTE 発現率とされ、申請者は以下のように説明した。VTE 発現率は 0.9% (3/320 例) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験（腹部手術施行患者））における VTE 発現率 10.8% (7/65 例) と比較して高くなかった。VTE が発現した患者の内訳は、DVT を発現した例が 2 例、DVT 及び PE をともに発現した例が 1 例であった。

VTE が発現した 3 例の患者背景（性別、年齢、平均一日投与量、総投与日数、投与中止理由等）について検討したが、特徴的な傾向は認められなかった。

VTE 発現症例 3 例における D-dimer 値の推移を本剤投与開始時期と VTE 発現時期とともに検討したところ、D-dimer 値の変動や患者の状態から VTE 発現を疑い、その後、画像診断によって確定診断されていた。しかしながら、VTE 発現症例は 3 例と少数であること、VTE 非発現症例のうち手術前後ともに D-dimer 値を収集できた 103 例においても手術後に D-dimer 値が増加する症例は多く認められたが、VTE は発現していなかったこと等も踏まえると、D-dimer 値の上昇と血栓形成や VTE 発現との関連は明確ではなかった。

以上より、申請者は、本調査における腹部手術施行患者（一般外科）での本剤の有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、1.5 mg 製剤使用症例、骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者）が、特定使用成績調査（腹部手術施行患者（一般外科））として収集された症例より抽出され、申請者は、それぞれの安全性及び有効性について以下のように説明した。なお、本調査において小児及び妊産婦への投与例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性及び有効性解析対象として 184 例収集された。高齢者での副作用発現率は 16.8% (31/184 例) であり、非高齢者での 16.9% (23/136 例) との間に有意差は認められなかった。高齢者で 2 件以上認められた副作用は、肝機能異常 10 件、白血球数増加、出血各 4 件、C-反応性蛋白増加、貧血各 3 件、処置後出血、高アミラーゼ血症、総蛋白減少、血中ビリルビン増加及び皮下出血各 2 件であり、発現した副作用について高齢者に特徴的な傾向は認められなかった。重篤な副作用は、出血 4 件、処置後出血、皮下出血各 2 件、創傷感染、腹膜炎及び機械的イレウス各 1 件であり、転帰は腹膜炎 1 件を除き、全て回復又は軽快であった。高齢者及び非高齢者における VTE 発現率はそれぞれ 0.5% (1/184 例) 及び 1.5% (2/136 例) であった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 8 例収集された。腎機能障害「有」の患者での副作用発現率は 12.5% (1/8 例) であり、「無」の患者での 17.0% (53/312 例) と比較し

て高くなかった。腎機能障害「有」の患者で発現した副作用は、非重篤な悪心 1 件であり、転帰は軽快であった。腎機能障害「有」の患者において、VTE の発現は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 25 例収集された。肝機能障害「有」の患者での副作用発現率は 24.0% (6/25 例) であり、「無」の患者での 16.3% (48/295 例) との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者で発現した副作用は肝機能異常 3 件、血中 ALP 増加、皮下出血、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高 ALP 血症各 1 件であり、肝機能障害「有」の患者に特徴的な副作用は認められなかった。重篤な副作用は皮下出血 1 件であり、転帰は回復であった。肝機能障害「有」の患者において、VTE の発現は認められなかった。

1.5 mg 製剤使用症例：安全性及び有効性解析対象として 58 例 (1.5 mg のみ使用：57 例、1.5 mg 及び 2.5 mg 混在：1 例) 収集された。1.5 mg 製剤使用症例での副作用発現率は 8.6% (5/58 例) であり、2.5 mg 製剤のみ使用症例での 18.7% (49/262 例) との間に有意差は認められなかった。1.5 mg 製剤使用患者で発現した副作用はメレナ、悪心、リンパろう、血腫及び肝機能異常各 1 件であった。重篤な副作用はメレナ及びリンパろう各 1 件であり、転帰は全て軽快した。2.5 mg 製剤のみ使用患者で発現した副作用と異なる傾向は認められなかった。1.5 mg 製剤使用患者において、VTE の発現は認められなかった。

骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者：安全性及び有効性解析対象として 62 例収集された。骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者における副作用発現率は 17.7% (11/62 例) であり、非施行患者での 16.7% (43/258 例) との間に有意差は認められなかった。骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者で発現した主な副作用は肝機能異常 5 件、血中ビリルビン増加及び高アミラーゼ血症各 2 件で、すべて非重篤であり、骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者に特徴的な副作用は認められなかった。骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者における VTE 発現率は、1.6% (1/62 例) であった。

以上より、申請者は、特定使用成績調査（腹部手術施行患者（一般外科））において収集された特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、1.5 mg 製剤使用症例、骨盤内悪性腫瘍根治術の施行患者）について、現時点で新たな対応が必要な問題はみられなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-3-4 重点調査項目

本調査では、本剤の使用実態下における出血性有害事象の発現状況が重点調査項目とされた。特定使用成績調査（下肢整形外科手術施行患者）と同様に、出血性有害事象の発現の有無及び発現した有害事象の詳細情報に加えて、その有害事象が「Major bleeding」又は「Minor bleeding」のどちらに該当するか、調査担当医師により判断された。申請者は以下のように説明した。

安全性解析対象症例 320 例を出血性有害事象の発現状況の評価症例とした。出血性有害事象は 13 例に 14 件認められ、出血性有害事象の発現率は 4.1% (13/320 例) であった。貧血 1 例を除き、いずれも重篤と判断された。出血性有害事象のうち、「Major bleeding」は処置後出血 1 例 1 件であり、本剤との関連性は否定されなかった。また、「Minor bleeding」は 12 例 13 件（出血 4 件、皮下出血 3 件、処置後出血 2 件、貧血、吐血、メレナ及び上部消化管出血各 1 件）であり、いずれも本剤との関連性は否定されなかった。出血性有害事象を発現した患者の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。

本調査における出血性有害事象の発現率 4.1%は、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験（腹部手術施行患者））での発現率 2.6%（2/78 例）と比較して高い傾向が示されたが、臨床試験では出血する可能性がある合併症を有する患者が除外されていたことから、本調査において出血性有害事象の発現率が高くなった可能性があると考ええる。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-4 急性 PE 及び急性 DVT の患者に関する特定使用成績調査

急性 PE 及び急性 DVT の体重 100 kg 超の患者又は本剤 10 mg/日が投与された患者に関する特定使用成績調査

体重 100 kg 超又は本剤 10 mg/日投与の患者数は想定よりも少なく、登録期間を最大限延長可能な 8 ヶ月延長し症例の収集に努めたが予定症例数に達しなかった。また、体重 100 kg 超又は本剤 10 mg/日の患者とそれ以外の患者群とを比較検討することが重要であると申請者は考え、急性 PE 及び急性 DVT の治療で本剤を初めて投与した患者のうち、体重 100 kg 超の患者又は本剤 10 mg/日が投与された患者を対象に実施された特定使用成績調査の結果と急性 PE 及び急性 DVT の患者を対象に実施された特定使用成績調査の結果を統合し、体重 100 kg 超の患者又は本剤 10 mg/日が投与された患者は特別な背景を有する患者として解析を行った。

2-4-1 安全性

収集された 202 例全例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 6.9%（14/202 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験（急性 PE 患者、あるいは急性 DVT 患者））における副作用発現率 21.7%（13/60 例）と比較して高くなかった。本調査で発現した器官別大分類別の副作用とその発現率は、「胃腸障害」及び「臨床検査」各 1.5%（3/202 例）、「生殖系および乳房障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各 1.0%（2/202 例）、「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「妊娠、産褥および周産期の状態」及び「耳および迷路障害」各 0.5%（1/202 例）であった。また、本調査で報告された副作用は、皮下出血 2 件、胃出血、胃腸出血、肝機能異常、肝酵素上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数増加、産科的骨盤血腫、子宮出血、耳出血、性器出血、大腸出血、皮下血腫及びメレナ各 1 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来の区分、体重、BMI、使用理由、既往歴の有無、合併症の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（肝機能障害）の有無、クレアチニンクリアランス、特記すべき体質・過敏性素因の有無、ヘパリン投与状況（本剤投与開始前）の有無、ヘパリン投与終了から本剤投与開始までの時間、1 日投与量¹⁾、平均 1 日投与量、併用薬剤及び併用療法が検討された。その結果、使用理由、合併症（肝機能障害）の有無、1 日投与量及び平均 1 日投与量により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。なお、合併症（肝機能障害）については、「2-4-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

使用理由（「PE」、「PE 及び DVT」、「DVT」及び「心房細動」）が「PE」及び「PE 及び DVT」の

¹⁾ 2.5 mg のみ使用、5 mg のみ使用、7.5 mg のみ使用、10 mg のみ使用、1.5 mg と 5 mg 混在、2.5 mg と 5 mg 混在、7.5 mg と 10 mg 混在の区分で集計した。

症例における副作用発現率はそれぞれ 13.9% (5/36 例) 及び 9.5% (7/74 例) であり、「DVT」の症例における副作用発現率 2.2% (2/91 例) と比較して高かった。PE は主に下肢の DVT が原因と考えられ、両者は連続した病態ととらえられているが、ショックを伴う重症の急性 PE は約 30% が致死的で、死亡例の 40% 以上が発症 1 時間以内の突然死例である (Nakamura et al. *Clin Cardiol.* 24:132-138, 2001、Ota et al. *Heart Vessels.* 17:7-11, 2002) ことから、「PE」の症例又は「PE 及び DVT」の症例では、PE に起因する全身状態や治療が副作用発現率に影響したと考える。実際に、「PE」の症例において認められた副作用は主に出血性事象であり重篤なものが多かったが、副作用が発現した 12 例全例で PE の治療のため本剤以外の抗凝固薬等の VTE 治療薬が併用されていたことから、「DVT」症例と比較して副作用発現率が高くなった可能性があると考ええる。「心房細動」の症例では副作用の発現は認められなかった。

1 日投与量「1.5 mg と 5 mg 混在」及び「7.5 mg と 10 mg 混在」の症例における副作用発現率はそれぞれ 100% (1/1 例) 及び 100% (2/2 例) であり、「2.5 mg のみ使用」0% (0/1 例)、「5 mg のみ使用」4.2% (4/96 例)、「7.5 mg のみ使用」7.2% (7/97 例)、「10 mg のみ使用」0% (0/4 例) 及び「2.5 mg と 5 mg 混在」0% (0/1 例) と比較して高かった。しかし、「1.5 mg と 5 mg 混在」及び「7.5 mg と 10 mg 混在」の症例数は少ないこと、主要な投与量として「5 mg のみ使用」と「7.5 mg のみ使用」の比較では有意差が認められなかったこと、及び「5 mg のみ使用」と「7.5 mg のみ使用」の症例において認められた副作用は主に出血性事象であり既に添付文書において注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

平均 1 日投与量が「7.5 mg 超 10 mg 以下」の症例における副作用発現率は 33.3% (2/6 例) であり、「5 mg 以下」及び「5 mg 超 7.5 mg 以下」の症例における副作用発現率 5.1% (5/99 例) 及び 7.2% (7/97 例) と比較して高かった。しかし、「7.5 mg 超 10 mg 以下」の症例数は 6 例と少なかったこと、「5 mg 以下」の症例と「5.0 mg 超 7.5 mg 以下」の症例との比較では副作用発現率に有意差は認められなかったこと等から、現時点で新たな対応は不要と考える。

以上より、申請者は、急性 PE 及び急性 DVT の患者における安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-4-2 有効性

安全性解析対象症例から、適応外使用 (心房細動) の 1 例を除外した 201 例が有効性解析対象とされた。対象症例の DVT 及び PE を治療した際の VTE 再発の有無が有効性の評価指標とされ、申請者は以下のように説明した。VTE 再発率は 2.5% (5/201 例) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験 (急性 PE 患者 31 例、あるいは急性 DVT 患者 29 例)) では VTE の再発は認められなかった。

VTE が再発した症例が 5 例と少ないため、患者背景別の有効性は検討しなかった。VTE が再発した 5 例について、悪性腫瘍の合併等の VTE 発現のリスクを有する症例が多く、すべての症例においてワルファリンカリウムが併用されていた。有害事象により本剤の投与を中止した 1 例 (投与日数: 4 日) を除き、治療計画終了のため本剤の投与を終了しており (投与日数: 8~12 日)、ワルファリンカリウムによる抗凝固作用が治療域に達したことを確認した後に本剤の投与が中止されたと考えられることから、VTE 再発症例における治療方針に特徴的な傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、本調査における急性 PE 及び急性 VTE の患者、及びそれら疾患の体重 100 kg 超の患者及び本剤 10 mg/日投与された患者での本剤の有効性については、現時点で新たな対応は不要と判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-4-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、体重 100 kg 超の患者、本剤 10 mg/日投与の患者）は、統合した特定使用成績調査 2 調査において収集された症例より抽出され、申請者は、それぞれの安全性及び有効性について以下のように説明した。なお、小児及び妊産婦への投与例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性及び有効性解析対象として 130 例収集された。高齢者での副作用発現率は 6.9%（9/130 例）であり、非高齢者での 6.9%（5/72 例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者で認められた副作用は皮下出血 2 件、大腸出血、耳出血、産科的骨盤血腫、胃腸出血、胃出血、メレナ、肝酵素上昇及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ各 1 件であり、高齢者に特徴的な副作用は認められなかった。肝酵素上昇及び γ -グルタミルトランスフェラーゼを除き、いずれも重篤と判断されたが、転帰はいずれも回復であった。高齢者における VTE 再発率は 1.5%（2/130 例）であり、非高齢者における 4.2%（3/71 例）と比較して高くなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 5 例収集された。腎機能障害「有」の患者での副作用発現率は 20.0%（1/5 例）であり、「無」の患者での 6.6%（13/197 例）との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者で発現した副作用は肝酵素上昇 1 件で非重篤であり、転帰は回復であった。症例数が少なく副作用の種類や重篤性の傾向については明確ではなかった。腎機能障害「有」の患者に VTE の再発は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 15 例収集された。肝機能障害「有」の患者での副作用発現率は 26.7%（4/15 例）であり、「無」の患者での 5.3%（10/187 例）と比較して高かった。肝機能障害「有」の患者で認められた副作用は肝酵素上昇、胃腸出血、大腸出血、メレナ及び肝機能異常各 1 件であり、出血性事象及び肝機能障害に関連する副作用であったことから、副作用の種類に肝機能障害を有する患者に特徴的な傾向は認められなかった。重篤な副作用は大腸出血、メレナ及び胃腸出血各 1 件であり、転帰はいずれも回復であった。肝機能障害「有」の患者に VTE の再発は認められなかった。

体重 100 kg 超の患者：安全性解析対象として 6 例（体重：102.0 kg～123.1 kg）収集され、本剤 10 mg のみ投与 4 例、7.5 mg のみ投与 1 例、及び 5 mg のみ投与 1 例であった。副作用の発現は認められなかった。有効性解析対象として 5 例収集され、VTE の再発は認められなかった。

本剤 10 mg/日投与の患者：安全性解析対象として 6 例収集され、本剤 7.5 mg から 10 mg 投与に増量された症例 2 例、及び 10 mg のみ投与された症例 4 例であった。副作用発現率は 33.3%（2/6 例）であり、本剤 10 mg/日未満投与の症例での 6.1%（12/196 例）と比較して高かった。本剤 10 mg/日投与の患者で発現した副作用は血小板数増加及び肝機能異常各 1 件で、いずれも非重篤であり、転帰は全て回復した。症例数が少なく、副作用の種類や重篤性の傾向については明確ではなかった。有効性解析対象として 5 例収集され、VTE の再発は認められなかった。

以上より、急性 PE 塞栓症及び急性 DVT の患者を対象とした特定使用成績調査 2 調査において

収集された特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要な問題はみられなかった。体重 100 kg 超の患者及び本剤 10 mg/日投与の患者については、想定よりも収集された症例が少なかったことから、副作用・感染症自発報告、研究報告等により、引き続き情報収集に努め、新たな対応の必要性について継続して検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-4-4 重点調査項目

本剤の使用実態下における出血性有害事象の発現状況が重点調査項目とされた。特定使用成績調査（下肢整形外科手術施行患者）と同様に、出血性有害事象の発現の有無及び発現した有害事象の詳細情報に加えて、その有害事象が「Major bleeding」又は「Minor bleeding」のどちらに該当するか、調査担当医師により判断された。申請者は以下のように説明した。

安全性解析対象症例 202 例を出血性有害事象の発現状況の評価症例とした。出血性有害事象は 18 例 20 件認められ、その発現率は 8.9%（18/202 例）であった。重篤と判断された出血性有害事象 14 例 16 件のうち、「Major bleeding」は 7 例 9 件（胃腸出血 2 件、胃出血、性器出血、メレナ、くも膜下出血、産科的骨盤血腫、大腸出血及び腸憩室各 1 件）であり、本剤との関連性が否定されなかった有害事象は胃腸出血、メレナ、産科的骨盤血腫及び大腸出血各 1 件あった。重篤と判断された「Minor bleeding」は 7 例 7 件（皮下出血 2 件、胃出血、性器出血、メレナ、子宮出血及び耳出血各 1 件）であり、メレナを除き、本剤との関連性は否定されなかった。重篤と判断された出血性事象の転帰は、くも膜下出血の 1 件（転帰は死亡）を除き、回復又は軽快であった。

本調査における出血性有害事象の発現率 8.9%は、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験（急性 PE 患者、あるいは急性 DVT 患者））での発現率 11.7%（7/60 例）と比較して高くなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 679 例 846 件（自発報告及び文献学会情報等 614 例 774 件、特定使用成績調査 65 例 72 件）であった。主な重篤な副作用は、処置後出血 167 件、出血 58 件、処置後血腫 48 件、貧血 43 件、皮下出血 32 件、ヘモグロビン減少 30 件、胃腸出血 27 件、肝機能異常 23 件、メレナ 17 件、血腫及び腹腔内出血各 16 件、胃出血及び吐血各 15 件、皮下血腫 13 件、筋肉内出血 12 件、脳出血及び出血性ショック各 11 件及び上部消化管出血 10 件であった。重篤な副作用の転帰の内訳は、回復 416 件、軽快 260 件、未回復（後遺症あり）54 件、死亡 23 件（重複により症例数としては 20 例）及び不明 93 件であった。転帰が死亡であった副作用の内訳は、上部消化管出血及び脳出血各 3 件、胃腸出血、小脳出血、くも膜下出血及び脳幹出血各 2 件、小腸出血、後腹膜出血、腹腔内出血、硬膜外血腫、硬膜下出血及び十二指腸潰瘍各 1 件であった。

死亡に至った 20 例の多くは出血による死亡であり、申請者は以下のように説明した。本剤の添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項において、後腹膜出血、頭蓋内出血・脳内出血を含む「出血」について注意喚起していること、承認時までの臨床試験のうち、出血事象の発現が最も低かった腹部手術施行患者における出血性副作用発現率は 5.1%（4/78 例）であったのに対

し、本剤承認後の1年あたりの出血性副作用報告率は1%以下であったこと、死亡症例の報告は本剤承認後経年的に減少していることから、現時点において「使用上の注意」の改訂等の適正使用確保措置を講ずる必要性はないと考えるが、今後も類似の副作用発現状況に留意し、必要に応じ安全確保措置の実施を検討する。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は380例837件収集され、このうち重篤な副作用は175例287件、非重篤な副作用は292例550件であった。主な副作用は、血栓・塞栓関連事象30例（重篤26例）、潰瘍関連事象27例（重篤20例）、腎障害関連事象21例（重篤9例）、出血性ショック17例（重篤17例）、意識レベルの低下13例（重篤13例）、片麻痺・麻痺・単麻痺13例（重篤13例）、播種性血管内凝固（以下、「DIC」）8例（重篤8例）、呼吸停止・無呼吸・呼吸不全7例（重篤6例）及び胸水5例（重篤5例）であり、申請者は以下のように説明した。

血栓・塞栓関連事象（30例31件）は、DVT及び肺塞栓症各8件、血栓症7件、脳梗塞6件、肺梗塞及び塞栓症各1件であった。いずれの症例もVTEの発症抑制を目的として本剤が使用された。詳細な情報が得られなかった9例を除き、本剤投与においても血栓発症の抑制が十分でなかったこと（12例）、出血後の血栓による影響が考えられたこと（4例）、脳梗塞の既往があり本剤投与中に脳梗塞が発現したこと（2例）、本剤投与前から血栓・塞栓が疑われていたこと（2例）、双胎児妊娠による切迫早産のための帝王切開例であり右卵巢静脈血栓形成によりDICの可能性が考えられたこと（1例）が原因であると考ええる。

潰瘍関連事象（27例28件）は、胃潰瘍16件、十二指腸潰瘍7件、胃腸潰瘍2件、穿孔性胃潰瘍、食道潰瘍及び潰瘍各1件であった。いずれの症例もVTEの発症抑制を目的として本剤が使用された。27例中19例は非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）の併用例であったこと、残り8例については、合併症として潰瘍性大腸炎や胃がん等を有しており、これら疾患の影響、術後ストレスによる影響が原因であると考ええる。

腎障害関連事象（21例24件）は、腎機能障害12件、急性腎不全4件、腎不全及び腎障害各2件、腎前性腎不全、腎尿細管壊死、尿細管間質性腎炎及びネフローゼ症候群各1件であった。このうち19例はVTEの発症抑制を、2例はVTEの治療を目的として本剤が使用された。VTEの発症抑制での使用例については、詳細情報が得られなかった7例を除き、合併症である糖尿病、ネフローゼ及び全身性エリテマトーデスの影響が考えられたこと（5例）、抗生剤・NSAIDsが併用されていたこと（2例）、尿路感染が認められたこと（2例）、DICによる影響が考えられたこと（1例）、手術により一時的な状態が悪化したこと（1例）、及び本剤が長期に投与されたこと（1例）が原因であると考ええる。また、VTEの治療での使用例のうち、1例は体重50kg未満の患者に対して本剤7.5mgを投与したことによる可能性があり、適正な5mgで再開した後は副作用の発現はなかった。残りの1例では、後腹膜出血による出血性ショックの発現が腎機能に影響を及ぼした可能性がある。

出血性ショック（17例18件）が発現した症例のうち、15例はVTEの発症抑制を、2例は治療を目的として本剤が使用された。出血については本剤の添付文書に既に注意喚起を行っている。

意識レベルの低下（13例14件）を発現した症例には、いずれもVTEの発症抑制を目的として本剤が使用された。また、いずれの症例でも出血と同時に報告されており、NSAIDs投与及び手術によるストレスの影響（3例）、転倒による硬膜下血腫（2例）、脳出血（2例）、術創部からの出血

(2 例)、部位不明からの出血 (1 例)、ドレーン抜去 (1 例)、膀胱がんによる膀胱全摘 (1 例)、絞扼性イレウスによる小腸切除 (1 例) による出血により意識レベルの低下が認められたと考える。出血に関しては添付文書にて既に注意喚起を行っている。

片麻痺・麻痺・単麻痺 (13 例 17 件) として、片麻痺、単麻痺各 6 件及び麻痺 5 件が認められた。いずれも VTE の発症抑制を目的として本剤が使用され、脳出血に伴う麻痺 (4 例)、手術時の硬膜外麻酔、腰椎麻酔、カテーテル留置に伴う麻痺 (3 例)、転倒による脳出血・硬膜下血腫に伴う麻痺 (2 例)、血栓遊離に伴う脳梗塞 (1 例)、人工膝関節置換術施行に伴うバイアスピリン投与の中止 (1 例)、本剤との関連性が否定されず、脳梗塞の既往があったこと (1 例)、及び腸腰筋内出血による血腫の発生に伴う下肢の麻痺 (1 例) が考えられる症例であった。麻痺が報告された 13 例のうち 8 例は本剤以外の要因も考えられる症例であり、残りの 5 例は出血に伴って麻痺が発現した症例であったが、出血に関しては添付文書にて既に注意喚起を行っており、現時点で新たな対応の必要性はないと考える。

DIC (8 例 8 件) が発現した症例は、いずれも VTE の発症抑制を目的として本剤が使用されたと考えられる。悪性腫瘍患者、帝王切開患者、重症感染、エンドトキシンショック、汎発性腹膜炎及び出血性ショック等を併発した患者等、DIC の発症要因とされる事象が同時に報告された患者が多く、本剤との関連性を明確にすることは困難であった。

呼吸停止・無呼吸・呼吸不全 (7 例 8 件) として、呼吸停止 4 件、呼吸不全 3 件及び無呼吸 1 件が認められ、いずれも VTE の発症抑制を目的として本剤が使用された。脳出血 (3 例)、創部及び腹腔内出血による意識低下 (1 例)、末期がんによる重症感染に伴う DIC 発現後の状態悪化 (1 例)、肝硬変による胸水 (1 例) が報告されている症例については、これらが原因で呼吸停止・無呼吸・呼吸不全が発現した可能性があると考え。残り 1 例については、手術 7 日後に呼吸停止状態で発見された例であるが詳細は不明である。出血性事象については本剤との関連は否定できないが、添付文書にて既に注意喚起を行っている。

胸水 (5 例 5 件) が認められた症例では、いずれも VTE の発症抑制を目的として本剤が使用された。詳細情報が不明である 1 例を除き、出血に伴うアルブミン低下 (2 例)、肝硬変 (1 例)、横行結腸癌の肝転移 (1 例) が原因で胸水が発現した可能性があると考え。低アルブミン血症は本剤投与による影響が否定できないが、既に添付文書にて注意喚起を行っている。

以上より、申請者は、再審査期間中に収集した再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用について検討した結果、本剤との関連性が明確である症例は集積されておらず、現時点において「使用上の注意」の改訂等の適正使用確保措置を講ずる必要性はないと考えるが、今後も類似の副作用発現状況に留意し、必要に応じて安全確保措置の実施を検討すると説明し、機構はこれを了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、相互作用が疑われる症例が 1 例報告され、申請者は以下のように説明した。

当該症例 (女性・83 歳) は、右大腿骨頸部内側骨折に対して右大腿骨人工骨頭置換術が施行された症例で、手術翌日より本剤の投与が開始され、投与開始 8 日目に右股関節血腫拡大が認められたことから、血腫の除去が行われた。担当医師は、ワルファリンカリウムと本剤を併用 (7 日間) したことにより、術後 9 日経過していたにもかかわらず突然大量出血したものと考えられる

と報告した。

本剤とワルファリンカリウムとの併用については、既に本剤添付文書の「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載して注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要であると判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施されていない。

本剤は、平成 26 年 12 月時点で、100 カ国以上で承認されている。再審査期間中に報告された国外の措置は 4 件であり、申請者はこれらについて以下のように説明した。

1 件は、フランスで、本剤を適応外使用した症例で出血事象が発現したため、規制当局の指導により平成 19 年 6 月にドクターレターを配布した旨の報告であった。平成 17 年 1 月 1 日から平成 19 年 1 月 31 日までに重篤な出血事象が 122 例（平均年齢 75 歳）報告され、そのうち 38%は適応外使用（表在性静脈血栓症、ヘパリン起因性血小板減少症及び心リズム障害（特に心房細動）の治療）、投与期間が長い症例等であった。本剤投与後の出血は添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項等で既に注意喚起していること、本邦においては 1.5 mg 製剤を販売しており、腎障害の程度に応じて減量するよう「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載するとともに、「適正使用について」や「投与量早見表」等の適正使用を推進する資料を作成していること、高齢者、低体重及び腎障害患者については「慎重投与」の項で注意喚起していること、フランスのドクターレターに記載のある適応外使用（表在性静脈血栓症、ヘパリン起因性血小板減少症及び心リズム障害）の症例は本邦では報告されていないことを踏まえ、出血事象に関して定期的に検討し、市販直後調査の報告等において情報提供することとした。

1 件は、米国で使用されている本剤の自己注射用スターターキットに添付されている Triad Group が製造したアルコールを含む洗浄綿がセレウス菌に汚染されている可能性があり、生命を脅かす感染症を引き起こす可能性もあることから、Triad Group により洗浄綿の回収が行われたことを受け、米国 GlaxoSmithKline 社が、本剤の自己注射用スターターキットの回収を行ったとの報告である。本邦では患者用スターターキットは販売していないこと、本邦で販売している本剤には洗浄綿は添付していないことから、対応は不要と判断した。

1 件は、フランスで製造され、イタリアへ供給された本剤 5 mg 製剤のカートンに記載していた体重に応じた投与量について、「inferiore 50 kg」と記載すべきところを「superiore 50 kg」と記載され、本剤 7.5 mg 製剤のカートンでは、「50-100 kg」と記載すべきところを「superiore a 50-100 kg」と記載されていたことから、カートンの誤記により誤った投与がなされる可能性があるため、本剤 5 mg 製剤を 2 バッチ、本剤 7.5 mg 製剤を 3 バッチ回収したとの報告である。本邦で使用しているカートンは本邦独自のものであるため、本邦で販売されている本剤への影響はなく、対応は不要と判断した。

1 件は、ギリシャにおいて、フランス Notre Dame de Bondeville 工場の特定の製造ラインで製造された本剤 2.5 mg 製剤について、少量の注射液が注射針及び注射針保護キャップの外に漏出し、内容量が減じた製品が存在することが判明したため、製品回収を行ったとの報告である。当該ロットにおける不具合発生原因の完全な特定には至っていないが、不具合が発見された 2 ロットは

同じ製造ラインで製造、検査されていた。ギリシャで回収されたロットは本邦には輸入されていなかったこと、及び、注射液漏出の原因及び対策については、製造所で詳細な調査が行われたところであるが、本邦で出荷しているロットの品質への影響はないことを確認していることから、対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に、報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上