

再審査報告書

平成 30 年 2 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	クレキサン皮下注キット 2000 IU
有 効 成 分 名	エノキサパリンナトリウム
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 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 ② 静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞 栓症の発症抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、エノキサパリンナトリウムとして、1回 2000 IU を、原則として 12 時間 毎に 1 日 2 回連日皮下注射する。
承 認 年 月 日	① 平成 20 年 1 月 25 日 ② 平成 21 年 2 月 23 日
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（平成 21 年 2 月 23 日～平成 28 年 1 月 24 日）

1. 製造販売後調査全般について

クレキサン皮下注キット 2000 IU（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ていない。

その他の特定使用成績調査（整形外科領域）					
目 的	下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症（以下、「VTE」）の発症抑制に対し、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 20 年 7 月～ 平成 23 年 10 月	観 察 期 間	14 日間
予 定 症 例 数	1,000 例	施 設 数	127 施設	回 収 例 数	1,428 例
その他の特定使用成績調査－腹部手術（一般外科・婦人科）					
目 的	一般外科及び婦人科での腹部手術施行患者における VTE の発症抑制に対し、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 21 年 3 月～ 平成 24 年 6 月	観 察 期 間	14 日間
予 定 症 例 数	525 例(婦人科 155 例)	施 設 数	131 施設	回 収 例 数	769 例
その他の特定使用成績調査－腹部手術（泌尿器科）					
目 的	泌尿器科での腹部手術施行患者における VTE の発症抑制に対し、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 21 年 3 月～ 平成 26 年 6 月	観 察 期 間	14 日間
予 定 症 例 数	175 例	施 設 数	50 施設	回 収 例 数	247 例
その他の特定使用成績調査－腹部手術（産科/帝王切開）					
目 的	産科での帝王切開術施行患者における VTE の発症抑制に対し、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握する。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	平成 21 年 3 月～ 平成 24 年 6 月	観 察 期 間	14 日間
予 定 症 例 数	150 例	施 設 数	51 施設	回 収 例 数	232 例

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 特定使用成績調査（整形外科領域）

2-1-1 安全性

2-1-1-1 副作用発現状況

収集された 1,428 例から、計 17 例（調査不適格 11 例、調査対象外 1 例、本剤未投与 3 例、投与期間不明 1 例、安全性評価不能 1 例）を除外した 1,411 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 14.2%（201/1,411 例）であった。本調査における副作用発現率は、承認時までの国内下肢整形外科臨床試験（股関節全置換術試験、膝関節全置換術試験、股関節全置換術追加試験及び股関節骨折手術試験の 4 試験）における副作用発現率 57.3%（455/794 例）と比較して高くなかった。

本調査において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、中毒および処置合併症」5.2%（73/1,411 例）、「臨床検査」4.5%（63/1,411 例）、「皮膚および皮下組織障害」2.7%（38/1,411 例）、「肝胆道系障害」2.6%（37/1,411 例）であった。発現した主な副作用とその発現例数は、処置後出血 70 例、皮下出血 34 例、貧血、肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加各 24 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加 23 例、血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）増加 19 例であり、承認時までの国内下肢整形外科臨床試験と比較して副作用の種類に大きな違いは認められなかった。なお、安全性解析除外症例 17 例中 5 例（29.4%）に 5 件の副作用が発現したが、発現した副作用は全て非重篤な肝障害であった。

本剤の薬理作用から懸念される副作用である出血性副作用は、安全性解析対象症例 1,411 例中 111 例に 122 件認められ、出血性副作用発現症例率（以下、「出血性副作用発現率」）は 7.9%（111/1,411 例）であった。承認時までの国内下肢整形外科臨床試験における出血性副作用発現率は 20 mg（2000 IU に相当）1 日 2 回群で 13.9%（46/331 例）及び 20 mg 1 日 1 回群で 14.1%（40/270 例）であり、本調査における出血性副作用発現率はこれを超えるものではなかった。本調査において発現した主な出血性副作用とその発現例数は、処置後出血 70 例、皮下出血 34 例であり、後腹膜、頭蓋内、眼球内等の臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった。

また、重篤な出血性副作用は 16 例 16 件（処置後出血 12 件、出血 2 件、血腫及び胃腸出血各 1 件）認められ、重篤な出血性副作用発現率は 1.1%（16/1,411 例）であった。承認時までの国内下肢整形外科臨床試験における重篤な出血性副作用発現率 0.3%（2/793 例）（切開部位出血及び処置後血腫各 1 件）と比較して高かった。承認時までの国内下肢整形外科臨床試験では出血に影響を及ぼす薬剤の使用を制限していたこと等が重篤な出血性副作用の発現に影響した可能性もある。また、本調査において認められた重篤な出血性副作用の転帰は全て軽快又は回復であったこと、発現した副作用の種類に承認時までと大きな違いは認められなかったことから、新たな対応の必要性はないと考えた。

2-1-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、本調査で発現した全ての副作用について、腎機能の程

度、性別、年齢¹⁾、体重、Body Mass Index（以下、「BMI」）、基礎疾患、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害（合併症）の有無、肝機能障害（合併症）の有無、術式、手術時間、麻酔方法、術後麻酔の使用の有無、本剤の用法・用量、術後の初回投与開始時間、前治療薬²⁾（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤³⁾）の有無、前治療薬（血小板凝集抑制剤）の有無、併用薬剤の有無、各併用薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下、「NSAID」）、血小板凝集抑制剤、エストロゲン・プロゲステロン製剤（以下、「EP 製剤」）、その他）の有無、理学療法の有無及び間欠的空気圧迫法・フットポンプの有無の影響が検討された。その結果、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、術式、手術時間、麻酔方法、術後の初回投与開始時間、前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）の有無、前治療薬（血小板凝集抑制剤）の有無、併用薬剤の有無、各併用薬剤（NSAID、血小板凝集抑制剤、EP 製剤、その他）の有無、理学療法の有無及び間欠的空気圧迫法・フットポンプの有無により、副作用発現率に有意差が認められた。

また、本剤の薬理作用から懸念される副作用として、本調査で発現した出血性副作用について、腎機能の程度、性別、年齢⁴⁾、体重、BMI、基礎疾患、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害（合併症）の有無、肝機能障害（合併症）の有無、術式、手術時間、麻酔方法、本剤の用法・用量、術後の初回投与開始時間、前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）の有無、併用薬剤の有無、血小板凝集抑制剤の併用の有無及び間欠的空気圧迫法・フットポンプの有無の影響が検討された。その結果、BMI、基礎疾患、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、肝機能障害（合併症）の有無、術式、手術時間、麻酔方法、本剤の用法・用量、術後の初回投与開始時間、併用薬剤の有無、血小板凝集抑制剤の併用の有無及び間欠的空気圧迫法・フットポンプの有無により、出血性副作用発現率に有意差が認められた。

これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

アレルギー歴「有」の患者の副作用発現率は 27.4%（17/62 例）で、「無」の患者の 13.7%（180/1,315 例）に比べて高かった。また、アレルギー歴「有」の患者の出血性副作用発現率は 19.4%（12/62 例）で、「無」の患者の 7.3%（96/1,315 例）に比べて高かった。各集団の症例構成を比較したところ、アレルギー歴「有」の患者では「無」の患者に比べて、手術時間「120 分以上」、医薬品副作用歴「有」及び NSAID の併用「有」の患者の占める割合が高く、これらの患者背景因子が副作用発現に影響した可能性もある。

既往歴「有」の患者の副作用発現率は 19.8%（64/324 例）で、「無」の患者の 12.6%（137/1,087 例）に比べて高かった。また、既往歴「有」の患者の出血性副作用発現率は 11.4%（37/324 例）で、「無」の患者の 6.8%（74/1,087 例）に比べて高かった。既往歴「有」の患者では「無」の患者に比べて、初回投与開始時間「24 時間未満」及び NSAID の併用「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。

¹⁾ 年齢は、1) 高齢者（65 歳以上）／非高齢者（65 歳未満）、2) 40 歳未満／40～55 歳未満／55～65 歳未満／65～75 歳未満／75 歳以上の 2 分類で集計された。

²⁾ 前治療薬として、手術前 1 カ月以内の使用状況が収集された。

³⁾ 出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤として、NSAID、血小板凝集抑制剤、抗凝固剤及び血栓溶解剤に関して集計された。

⁴⁾ 年齢は、40 歳未満／40～55 歳未満／55～65 歳未満／65～75 歳未満／75 歳以上で集計された。

合併症「有」の患者の副作用発現率は16.3% (157/966例)で、「無」の患者の9.9% (44/445例)に比べて高かった。また、合併症「有」の患者の出血性副作用発現率は9.2% (89/966例)で、「無」の患者の4.9% (22/445例)に比べて高かった。合併症「有」の患者では「無」の患者に比べて、血小板凝集抑制剤の併用「有」及びNSAIDの併用「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。合併症の種類別の副作用発現率は、高血圧「有」の患者で16.3% (100/612例)、高脂血症「有」の患者で20.1% (47/234例)、不眠症「有」の患者で17.9% (29/162例)、糖尿病「有」の患者で12.5% (19/152例)、骨粗鬆症「有」の患者で14.7% (20/136例)、便秘「有」の患者で13.0% (14/108例)であった。このうち、高脂血症「有」の患者の副作用発現率は「無」の患者の13.1% (154/1,177例)に比べて高かったが、高脂血症「有」の患者では「無」の患者に比べて、血小板凝集抑制剤の併用「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。

術式が「股関節全置換術」、「膝関節全置換術」及び「股関節骨折手術」の患者の副作用発現率はそれぞれ14.4% (64/444例)、15.8% (114/721例)及び9.5% (23/242例)、出血性副作用発現率はそれぞれ6.8% (30/444例)、10.3% (74/721例)及び2.9% (7/242例)であり、いずれも「膝関節全置換術」で高かった。承認時までの個々の国内下肢整形外科臨床試験における副作用発現率は股関節全置換術試験及び股関節全置換術追加試験でそれぞれ63.5%及び50.0%、膝関節全置換術試験で68.4%、股関節骨折手術試験で34.6%、出血性副作用発現率は股関節全置換術試験及び股関節全置換術追加試験でそれぞれ4.8%及び5.0%、膝関節全置換術試験で10.5%、股関節骨折手術試験で5.8%であり、承認時までの術式別の副作用発現率と比較して高くなく、出血性副作用発現率も大きな違いは認められなかった。

手術時間が「60分未満」、「60分以上90分未満」、「90分以上120分未満」及び「120分以上」の患者の副作用発現率はそれぞれ7.4% (9/121例)、12.3% (31/252例)、13.8% (57/412例)及び16.2% (101/623例)、出血性副作用発現率は4.1% (5/121例)、5.2% (13/252例)、6.6% (27/412例)及び10.3% (64/623例)であり、いずれも手術時間が長いほど高くなる傾向が認められた。一般的に手術時間が長くなると患者への侵襲が大きくなり、これが副作用発現に影響した可能性もある。なお、「120分以上」の患者で認められた主な副作用は処置後出血41例 (6.6%)、皮下出血22例 (3.5%)で、他の手術時間の区分でも認められており、これらの副作用は手術に起因すると考えられる事象であった。

麻酔方法が「全身麻酔」の患者の副作用発現率は15.5% (165/1,067例)で、「全身麻酔以外」の患者の10.2% (35/343例)に比べて高かった。また、麻酔方法が「全身麻酔」の患者の出血性副作用発現率は9.3% (99/1,067例)で、「全身麻酔以外」の患者の3.5% (12/343例)に比べて高かった。「全身麻酔」の患者では「全身麻酔以外」の患者に比べて、手術時間「120分以上」及びNSAIDの併用「有」の患者の占める割合が高く、これらの患者背景因子が副作用発現に影響した可能性もある。

術後の初回投与開始時間が「24時間未満」、「24時間以上30時間未満」、「30時間以上36時間未満」及び「36時間以上」の患者の副作用発現率はそれぞれ16.5% (18/109例)、19.0% (78/410例)、22.6% (38/168例)及び9.0% (62/688例)であった。また、出血性副作用発現率はそれぞれ11.0% (12/109例)、12.0% (49/410例)、8.3% (14/168例)及び4.7% (32/688例)と術後の初回投与開始時間が早い方が高い傾向が認められた。術後の初回投与開始時間別の患者背景に特段の差

異は認められていないが、一般的に、術後の止血状態を考慮すると、術後の初回投与開始時間が早いほど出血性副作用の発現リスクは増すものと考えられる。「24 時間未満」の患者の 25.7% (28/109 例) では本剤を「2000 IU 1 日 1 回」に減量して投与されており、リスク・ベネフィットを考慮して使用された可能性が考えられたこと、「24 時間未満」の患者で発現した出血性副作用は投与 1 日目に処置後出血及び貧血が各 1 例、投与 2 日目に処置後出血 1 例と、投与後早期に発現した症例は限られていたことを踏まえると、適正使用上の問題はないと考えた。

前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）「有」の患者の副作用発現率は 16.4% (111/678 例) で、「無」の患者の 12.2% (89/730 例) に比べて高かった。また、出血性副作用発現率は、前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）「有」の患者で 9.1% (62/678 例)、「無」の患者で 6.6% (48/730 例) であり、有意差は認められなかったが、前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）「有」の患者で多い傾向であった。手術前 1 カ月以内に使用された出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤が出血性副作用発現及び副作用発現に影響した可能性もある。

前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）のうち血小板凝集抑制剤「有」の患者の副作用発現率は 20.0% (29/145 例) で、「無」の患者の 13.5% (171/1,263 例) に比べて高かった。手術前 1 カ月以内に使用された血小板凝集抑制剤が出血性副作用発現に影響した可能性もある。なお、血小板凝集抑制剤以外の前治療薬の種類別の副作用発現率は、NSAID で 15.7% (90/573 例)、抗凝固剤で 17.5% (7/40 例)、血栓溶解剤で 0% (0/1 例) であった。

併用薬剤「有」の患者の副作用発現率は 15.5% (191/1,230 例) で、「無」の患者の 5.5% (10/181 例) に比べて高かった。また、併用薬剤「有」の患者の出血性副作用発現率は 8.5% (104/1,230 例) で、「無」の患者の 3.9% (7/181 例) に比べて高かった。併用薬剤「有」の患者では「無」の患者に比べて、合併症「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。

併用薬剤のうち NSAID の併用「有」の患者の副作用発現率は 16.4% (117/713 例) で、「無」の患者の 12.1% (83/686 例) に比べて高かった。本剤の添付文書に記載されているように、NSAID の併用により出血傾向が増強するおそれがあること、また、NSAID に共通する一般的な副作用として肝機能検査値異常、肝不全があるとされていること（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版、金原出版; 2014.）を踏まえると、これらが副作用発現に影響した可能性もある。

併用薬剤のうち血小板凝集抑制剤の併用「有」の患者の副作用発現率は 23.7% (23/97 例) で、「無」の患者の 13.6% (177/1,302 例) に比べて高かった。また、血小板凝集抑制剤の併用「有」の患者の出血性副作用発現率は 15.5% (15/97 例) で、「無」の患者の 7.3% (95/1,302 例) に比べて高かった。本剤の添付文書に記載されているように、血小板凝集抑制剤の併用により出血傾向が増強するおそれがあり、これが副作用発現に影響した可能性もある。

併用薬剤のうち EP 製剤の併用「有」の患者の副作用発現率は 60.0% (3/5 例) で、「無」の患者の 14.1% (197/1,394 例) に比べて高かった。EP 製剤の併用「有」の患者は 5 例と少なく、併用と副作用発現の関連を明確にすることはできなかった。なお、EP 製剤の併用「有」の患者で認められた副作用とその発現例数は、処置後出血 2 例、治療不良及び血中 LDH 増加各 1 例であった。

併用薬剤のうちその他（NSAID、血小板凝集抑制剤及び EP 製剤以外）の併用薬剤「有」の患者の副作用発現率は 15.9% (183/1,149 例) で、「無」の患者の 6.8% (17/250 例) に比べて高かった。その他の併用薬剤「有」の患者では「無」の患者に比べて、合併症「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。併用薬剤の種類別の副作用発現率は、消化性潰

瘍用剤で 16.4% (109/663 例)、血管拡張剤で 16.2% (68/421 例)、血圧降下剤で 17.6% (72/410 例)、主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもので 17.3% (68/392 例)、高脂血症用剤で 18.4% (43/234 例)であった。このうち、消化性潰瘍用剤、血圧降下剤及び主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの「有」の患者の副作用発現率は、「無」の患者の 12.3% (92/748 例)、12.9% (129/1,001 例)及び 13.1% (133/1,019) に比べて高かった。

理学療法「無」の患者の副作用発現率は 26.0% (13/50 例) で、「有」の患者の 13.8% (188/1,361 例) に比べて高かった。理学療法「無」の患者は 50 例と少なく、理学療法の有無と副作用発現の関連を明確にすることはできなかった。なお、理学療法「無」の患者で認められた主な副作用とその発現例数は、処置後出血 4 例、肝機能異常及びプロトロンビン時間延長各 3 例であった。

間欠的空気圧迫法・フットポンプの使用「有」の患者の副作用発現率は 15.7% (168/1,070 例) で、「無」の患者の 9.7% (33/341 例) に比べて高かった。また、間欠的空気圧迫法・フットポンプの使用「有」の患者の出血性副作用発現率は 8.9% (95/1,070 例) で、「無」の患者の 4.7% (16/341 例) に比べて高かった。間欠的空気圧迫法・フットポンプの使用「有」の患者では「無」の患者に比べて手術時間「120 分以上」の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。

BMI が「25 kg/m² 以上 (肥満)」の患者の出血性副作用発現率は 10.7% (62/578 例) で、「25 kg/m² 未満 (非肥満)」の 5.9% (49/833 例) に比べて高かった。「25 kg/m² 以上 (肥満)」の患者では「25 kg/m² 未満 (非肥満)」の患者に比べて、手術時間「120 分以上」の患者の占める割合が高く、これが出血性副作用発現に影響した可能性もある。

基礎疾患が「変形性関節症」、「大腿骨頭壊死」、「大腿骨顆部骨壊死」、「関節リウマチ」、「大腿骨骨折」及び「その他」の患者の出血性副作用発現率はそれぞれ 8.4% (83/989 例)、6.3% (2/32 例)、10.5% (2/19 例)、15.9% (13/82 例)、3.7% (8/218 例) 及び 10.0% (1/10 例) であった。「関節リウマチ」の患者では、「変形性関節症」、「大腿骨頭壊死」、「大腿骨顆部骨壊死」及び「大腿骨骨折」の患者に比べて、初回投与開始時間「24 時間未満」の患者の占める割合が高く、これが出血性副作用発現に影響した可能性もある。

医薬品副作用歴「有」の患者の出血性副作用発現率は 17.0% (8/47 例) であり、「無」の患者の 7.6% (101/1,328 例) に比べて高かった。医薬品副作用歴「有」の患者では「無」の患者に比べて、血小板凝集抑制剤の併用「有」の患者の占める割合が高く、これが出血性副作用発現に影響した可能性もある。

本剤の用法・用量が「2000 IU 1 日 1 回投与」の患者の出血性副作用発現率は 12.1% (27/224 例) で、「2000 IU 1 日 2 回投与」の 6.6% (76/1,152 例) に比べて高かった。「2000 IU 1 日 1 回投与」の患者では「2000 IU 1 日 2 回投与」の患者に比べて、術後の初回投与開始時間「24 時間未満」の患者の占める割合が高く、これが出血性副作用発現に影響した可能性もある。

これらの背景因子別の検討において、発現した副作用及び出血性副作用の種類に特徴的な偏りは認められず、新たな対応の必要性はないと考えた。

なお、本剤の添付文書の「警告」及び「重要な基本的注意」の項において、「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」と注意喚起されているが、本調査において、術後麻酔として脊椎麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例はそれぞれ 37 例及び 652 例であった。そのうち 2 例に血腫が認められたが、麻痺は認められなかった。1 例は全身麻酔、硬膜外麻酔及び脊椎麻酔を使用した症例で、本剤

投与前に硬膜外カテーテルを抜去していたため本剤とは併用しておらず、また、発現した事象は非重篤な部位不明の血腫で、転帰は回復であった。1例は全身麻酔、硬膜外麻酔及び脊椎麻酔を使用した症例で、本剤投与開始時期が不明のため本剤との併用有無は不明であるが、発現した事象は下肢血腫であり、穿刺部位の血腫ではなかった。以上のように、脊椎・硬膜外麻酔を使用した症例で穿刺部位の血腫やそれに伴う麻痺を発現した症例はなかったことから、新たな対応の必要性はないと考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。なお、肝機能障害の有無については「2-1-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

2-1-2 有効性

2-1-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 1,411 例から、計 7 例（適応外使用 3 例、用法・用量外 1 例、有効性評価不能 3 例）を除外した 1,404 例が有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、死亡率が高い肺血栓塞栓症（以下、「PTE」）と診断された症例の割合（以下、「PTE 発現率」）⁵⁾とされ、本調査における PTE 発現率は 0.1% (2/1,404 例) であった。PTE を発現した 2 例について、申請者は次のように説明した。1 例は変形性関節症を基礎疾患とし、合併症として高脂血症を有する 70 歳代女性であり、左右の膝関節全置換術（初回）を全身麻酔及び脊椎麻酔にて施行後、翌日から本剤 2000 IU 1 日 2 回の投与を開始し、術後 4 日目に症状を伴わない非重篤な PTE 及び非重篤な肝機能障害を発現したもので、転帰はいずれも軽快であった。1 例は変形関節症を基礎疾患とし、合併症として高脂血症及び不眠症を有する 70 歳代女性であり、左右の膝関節全置換術（初回）を脊椎麻酔にて施行後、翌日から本剤 2000 IU 1 日 2 回の投与を開始し、術後 11 日目に症状を伴わない非重篤な PTE を発現したもので、転帰は軽快であった。上記の PTE 発現症例 2 例の患者背景因子に特徴的な傾向は認められなかった。

また、本調査における深部静脈血栓症（以下、「DVT」）と診断された症例の割合（以下、「DVT 発現率」）⁶⁾は 3.6% (50/1,404 例) であった。なお、DVT により死亡した症例は認められなかった。

承認時までの国内下肢整形外科臨床試験における PTE 及び DVT の発現率⁷⁾はそれぞれ 0.2% (1/447 例) 及び 23.7% (106/447 例) であり、本調査における PTE 及び DVT の発現率は、承認時までの国内下肢整形外科臨床試験におけるそれぞれの発現率と比較して高くなかった。

2-1-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

本調査において、PTE 発現症例は 2 例と少なかったため、有効性に影響を及ぼすと考えられる患者背景因子は DVT 発現を指標に検討された。

⁵⁾ 特定使用成績調査において、肺換気スキャン、肺血流スキャン、肺動脈造影検査又は造影 CT により調査担当医師が PTE と診断した症例を PTE 発現症例とした。

⁶⁾ 特定使用成績調査において、超音波検査、静脈造影検査又は造影 CT により調査担当医師が DVT と診断した症例を DVT 発現症例とした。

⁷⁾ 承認時までの国内下肢整形外科臨床試験において、PTE については肺喚起・血流シンチグラム、肺動脈造影検査又は CT により、DVT については静脈造影検査又は超音波検査により、第三者の読影委員が評価した。

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（全ての副作用）と同様の因子（麻酔方法、術後麻酔の使用の有無、前治療薬（血小板凝集抑制剤）の有無及び各併用薬剤（NSAID、血小板凝集抑制剤、EP製剤、その他）の有無を除く）に加えてVTE（既往歴）の有無、VTEの付加的な危険因子⁸⁾の有無、VTEの付加的な危険因子の保有数⁹⁾、VTEの付加的な危険因子の強度¹⁰⁾及びVTEのリスクレベル¹¹⁾が検討された。その結果、手術時間、術後の初回投与開始時間、前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）の有無及び間欠的空気圧迫法・フットポンプの有無によりDVT発現率に有意差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

手術時間が「60分未満」、「60分以上90分未満」、「90分以上120分未満」及び「120分以上」の患者のDVT発現率はそれぞれ0.8%（1/121例）、3.2%（8/251例）、1.9%（8/411例）及び5.3%（33/618例）であり、手術時間が長い方がDVT発現率が高い傾向が認められた。肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（メディカルフロント インターナショナル リミテッド;2004）では、VTEの危険因子について「外科手術は手術そのものが強い危険因子になるばかりではなく、手術に伴って原疾患、手術時間、麻酔方法などの種々の危険因子が患者に加わる」と記載されており、本調査においても手術時間がDVT発現に影響を及ぼした可能性もある。

術後の初回投与開始時間が「24時間未満」、「24時間以上30時間未満」、「30時間以上36時間未満」及び「36時間以上」の患者のDVT発現率はそれぞれ5.6%（6/108例）、4.9%（20/405例）、7.1%（12/168例）及び1.5%（10/687例）であり、「30時間以上36時間未満」の患者でDVT発現率が高かった。有効性の観点からは早期の投与が有効と考えられるものの、出血性副作用発現率は術後の初回投与開始時間が早いほど高くなる傾向が認められるため、リスク・ベネフィットを考慮して本剤の投与を開始していると考えられた。

前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）「有」の患者のDVT発現率は4.9%（33/674例）で、「無」の患者の2.3%（17/727例）に比べて高かった。各集団の症例構成を比較したところ、前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）「有」の患者では「無」の患者に比べて、VTEの付加的な危険因子の強度「強い」及び「最高リスク」の患者の占める割合が高く、これがDVT発現に影響した可能性もある。

間欠的空気圧迫法・フットポンプの使用「有」の患者のDVT発現率は4.3%（46/1,064例）で、

⁸⁾ VTEの付加的な危険因子は、肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（メディカルフロント インターナショナル リミテッド;2004）を参考に、年齢（60歳以上）、肥満（BMI 25 kg/m²以上）、妊娠、合併症（心房細動、うっ血性心不全、心筋梗塞、呼吸不全、悪性疾患、ネフローゼ症候群、炎症性腸疾患）、既往歴・合併症（脳血管障害）、がん化学療法、ホルモン療法、重症感染症、中心静脈カテーテル留置、術前長期臥床（3日以上）、下肢麻痺、下肢ギプス包帯固定、下肢静脈瘤、血栓性素因及びVTEの既往を設定した。

⁹⁾ VTEの付加的な危険因子の保有数は、0/1又は2/3又は4/5以上と区分し集計された。

¹⁰⁾ VTEの付加的な危険因子の強度は、肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（メディカルフロント インターナショナル リミテッド;2004）を参考に、危険因子無／弱い：肥満（BMI 25 kg/m²以上）、ホルモン療法、下肢静脈瘤／中等度：年齢（60歳以上）、術前長期臥床（3日以上）、うっ血性心不全、呼吸不全、悪性疾患、中心静脈カテーテル留置、がん化学療法、重症感染症／強い：VTEの既往、血栓性素因、下肢麻痺、下肢ギプス包帯固定と区分し集計された。

¹¹⁾ VTEのリスクレベルは、肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（メディカルフロント インターナショナル リミテッド;2004）を参考に、高リスク：股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術／最高リスク：「高リスク」該当症例でVTEの既往又は血栓性素因を有する症例と区分し集計された。

「無」の患者の 1.2% (4/340 例) に比べて高かった。間欠的空気圧迫法・フットポンプの使用「有」の患者では「無」の患者に比べて、BMI「30 kg/m²以上」の占める割合が高く、肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（メディカルフロント インターナショナル リミテッド; 2004）では、VTE のリスクレベルを 1 段階上げた方がよい危険因子として高度肥満（BMI 30 kg/m² 以上）があるとされていることを踏まえると、これが DVT 発現に影響した可能性もある。

これらの有意な差が認められた因子と DVT 発現の関連性を明確にすることはできなかったが、本調査における DVT 発現率は、いずれの部分集団においても承認時までの国内下肢整形外科臨床試験における DVT 発現率を上回るものではなかったことから、本剤の有効性に問題はないと考えた。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-1-3 特別な背景を有する患者

特定使用成績調査（整形外科領域）の安全性及び有効性解析対象症例のうち、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）における安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦に該当する症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例 1,411 例のうち、高齢者は 1,093 例であった。副作用発現率は、高齢者で 13.8%（151/1,093 例）、非高齢者（65 歳未満）で 15.7%（50/318 例）であり、有意差は認められなかった。また、出血性副作用発現率は、高齢者で 7.9%（86/1,093 例）、非高齢者で 7.9%（25/318 例）であり、有意差は認められなかった。

有効性解析対象症例 1,404 例のうち、高齢者は 1,089 例であった。DVT 発現率は、高齢者で 3.5%（38/1,089 例）、非高齢者で 3.8%（12/315 例）であり、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、腎機能障害を有する患者¹²⁾は 6 例収集された。副作用発現率は、腎機能障害「有」の患者で 16.7%（1/6 例）、「無」の患者で 14.2%（200/1,405 例）であり、腎機能障害「有」の患者で発現した副作用は 1 例 2 件（血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加及び処置後出血）であった。出血性副作用発現率は、腎機能障害「有」の患者で 16.7%（1/6 例）、「無」の患者で 7.8%（110/1,405 例）であった。また、術前クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{CR}」）値による腎機能障害の程度別の副作用発現率は、術前 CL_{CR} 値が「30 mL/min 未満」の重度腎機能障害患者で 18.2%（4/22 例）、「30～50 mL/min 未満」の中等度腎機能障害患者で 11.4%（24/210 例）、「50～80 mL/min 未満」の軽度腎機能障害患者で 13.3%（84/631 例）、「80 mL/min 以上」の正常患者で 16.1%（88/547 例）であり、腎機能の程度による特段の傾向は認められなかった。

なお、本剤の投与が「禁忌」とされている重度腎機能障害患者（CL_{CR} 値が 30 mL/min 未満）が 22 例収集され、13 例は VTE の付加的な危険因子（術前臥床）を有する患者であり、7 例では 2000

¹²⁾ 調査票の「既往歴・合併症」に腎機能障害に関する事象の記載があり、「合併症」にチェックがある症例。

IU 1日1回に減らして使用されていた。出血性副作用は3例4件（貧血3件、出血1件）認められ、そのうち重篤な出血性副作用は1例（貧血及び出血）であったが、転帰は軽快であった。これらの症例では、リスク・ベネフィットを考慮して使用された可能性が考えられたが、現行の注意喚起を継続するとともに、引き続き情報の収集に努める。

DVT 発現率は、腎機能障害「有」の患者で0%（0/6例）、腎機能障害「無」の患者で3.6%（50/1,398例）であった。

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、肝機能障害を有する患者¹³⁾は24例収集された。副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者で25.0%（6/24例）、「無」の患者で14.0%（195/1,387例）であり、有意差は認められなかった。また、出血性副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者25.0%（6/24例）で、「無」の患者7.6%（105/1,387例）に比べて高かった。重篤な肝障害による凝固因子の産生低下、あるいは肝機能障害「有」の患者では「無」の患者と比較して手術前1カ月以内に使用された出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤や血小板凝集抑制剤の併用割合が高かったことが影響した可能性もある。肝機能障害「有」の患者で発現した出血性副作用はいずれも非重篤であった。なお、添付文書の「慎重投与」の項において、重篤な肝障害のある患者で出血が起こるおそれがある旨の注意喚起を行っている。

DVT 発現率は、肝機能障害「有」の患者で0%（0/24例）、肝機能障害「無」の患者で3.6%（50/1,380例）であり、有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、現時点で特段の措置を講じる必要はないと判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-2 特定使用成績調査（腹部手術（一般外科、婦人科））

2-2-1 安全性

2-2-1-1 副作用発現状況

収集された769例から、計9例（調査票不備2例、本剤未投与1例、投与期間不明6例）を除外した760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率は10.7%（81/760例）であった。本調査における副作用発現率は、承認時までの国内腹部外科臨床試験（一般外科、婦人科及び泌尿器科の腹部外科手術施行患者を対象に実施した国内腹部外科臨床試験）における副作用発現率37.6%（41/109例）と比較して高くなかった。

本調査において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」3.4%（26/760例）、「臨床検査」2.8%（21/760例）、「傷害、中毒および処置合併症」2.6%（20/760例）であった。発現した主な副作用とその発現例数は、肝機能異常24例、処置後血腫11例、ALT増加9例、AST増加6例であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験と比較して副作用の種類に大きな違いは認められなかった。なお、安全性解析除外症例9例中1例（11.1%）に2件（皮下出血、処置後出血がそれぞれ1件）の副作用が発現したが、いずれも非重篤であった。

本剤の薬理作用から懸念される副作用である出血性副作用は、安全性解析対象症例760例中30例に35件認められ、出血性副作用発現率は3.9%（30/760例）であり、承認時までの国内腹部外

¹³⁾ 調査票の「既往歴・合併症」に肝機能障害に関する事象の記載があり、「合併症」にチェックがある症例。

科臨床試験における出血性副作用発現率 8.3% (9/109 例) と比較して高くなかった。本調査において発現した主な出血性副作用とその発現例数は、処置後血腫 11 例、メレナ、処置後出血及び吻合部出血各 4 例であり、後腹膜、頭蓋内、眼球内等の臨床的に重要な部位の出血に該当する事例は認められなかった。

また、重篤な出血性副作用は 5 例 9 件（出血性ショック、出血性胃潰瘍、胃腸出血、メレナ、腹腔内出血、皮下血腫、処置後出血、吻合部出血及び処置後血腫各 1 件）認められ、転帰は回復 5 件（出血性ショック、出血性胃潰瘍、胃腸出血、メレナ、吻合部出血）、未回復 3 件（皮下血腫、処置後出血、処置後血腫）、死亡 1 件（腹腔内出血）であった。本調査における重篤な出血性副作用発現率は 0.7% (5/760 例) であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における重篤な出血性副作用発現率 0.9% (1/109 例)（処置後血腫 1 件）と比較して高くなかった。

2-2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、本調査で発現した全ての副作用について、診療科、腎機能の程度、性別、年齢¹⁴⁾、体重、BMI、基礎疾患、喫煙歴、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害（合併症）の有無、肝機能障害（合併症）の有無、術式、手術時間、麻酔方法、肉眼的な癌病巣の遺残の有無、術後麻酔の使用の有無、本剤の用法・用量、術後の初回投与開始時間、前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）の有無、前治療薬（抗凝固剤）の有無、併用薬剤の有無、NSAID 併用の有無、その他の併用薬剤の有無及び理学療法の有無の影響が検討された。その結果、診療科、前治療薬（抗凝固剤）の有無、併用薬剤の有無、NSAID 併用の有無及びその他の併用薬剤の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

診療科が「婦人科」の患者の副作用発現率は 15.1% (35/232 例) で、「一般外科」の患者の 8.7% (46/528 例) に比べて高かった。「婦人科」の患者では「一般外科」の患者に比べて、NSAID の併用「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。

前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）のうち抗凝固薬「有」の患者の副作用発現率は 19.0% (16/84 例) で、「無」の患者の 9.6% (65/676 例) に比べて高かった。抗凝固薬「有」の患者では「無」の患者に比べて、NSAID の併用「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。

併用薬剤「有」の患者の副作用発現率は 12.6% (72/571 例) で、「無」の患者の 4.8% (9/189 例) に比べて高かった。併用薬剤「有」の患者では「無」の患者に比べて、合併症「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。

併用薬剤のうちその他（NSAID 以外）の併用薬剤「有」の患者の副作用発現率は 12.9% (72/556 例) で、「無」の患者の 4.4% (9/204 例) に比べて高かった。その他の併用薬剤「有」の患者では「無」の患者に比べて、合併症「有」の患者の占める割合が高く、これが副作用発現に影響した可能性もある。併用薬剤の種類別の副作用発現率は、主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもので 13.9% (45/323 例)、消化性潰瘍用剤で 14.7% (30/204 例)、血管拡張剤で 10.6% (11/104 例)、

¹⁴⁾ 年齢は、1)高齢者（65歳以上）/非高齢者（65歳未満）、2) 20歳未満/20～40歳未満/40～60歳未満/60歳以上の2分類で集計された。

血圧降下剤で 9.8% (10/102 例)、血液代用剤で 13.2% (12/91 例) であった。このうち、主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの及び消化性潰瘍用剤「有」の患者の副作用発現率は、主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの及び消化性潰瘍用剤「無」の患者の 8.2% (36/437 例) 及び 9.2% (51/556 例) に比べて高かった。

併用薬剤のうち NSAID の併用「有」の患者の副作用発現率は 15.2% (30/198 例) で、「無」の患者の 9.1% (51/562 例) に比べて高かった。NSAID の併用「有」の患者で発現した主な副作用は出血性副作用及び肝機能異常又は肝機能検査値異常であり、本剤の添付文書に記載されているように、NSAID の併用により出血傾向が増強するおそれがあること、また、NSAID に共通する一般的な副作用として肝機能検査値異常、肝不全があるとされていること (がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版; 2014.) を踏まえると、これらが副作用発現に影響した可能性もある。

これらの背景因子別の検討において、発現した副作用の種類に特徴的な偏りは認められず、新たな対応の必要性はないと考えた。

また、本剤の薬理作用から懸念される副作用として、本調査で発現した出血性副作用について、診療科、腎機能の程度、性別、年齢¹⁴⁾、体重、BMI、基礎疾患、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害 (合併症) の有無、肝機能障害 (合併症) の有無、術式、手術時間、麻酔方法、術後麻酔の使用の有無、術後麻酔の本剤との併用の有無、本剤の用法・用量、術後の初回投与開始時間、前治療薬 (出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤) の有無、併用薬剤の有無及び理学療法の有無の影響が検討された。その結果、出血性副作用発現率に有意な影響を及ぼした因子はなかった。

なお、本調査において、術後麻酔として脊椎麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例はそれぞれ 7 例及び 439 例であった。そのうち 5 例に血腫が認められたが、麻痺は認められなかった。1 例は全身麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例で、本剤と併用しておらず、発現した事象は非重篤な創部血腫で、転帰は回復であった。1 例は全身麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例で、硬膜外カテーテル留置中に本剤を投与したが、本剤投与後 36 時間後に硬膜外麻酔のカテーテルを抜去されており、本剤の添付文書に従った使用方法であった。発現した事象は重篤な創部血腫及び皮下血腫で、転帰は未回復であった。1 例は全身麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例で、硬膜外カテーテル留置中に本剤を投与したが、本剤投与後 9 時間半後に硬膜外麻酔のカテーテルを抜去、抜去から 14 時間半後に本剤が再投与されており、概ね本剤の添付文書に従った使用方法であった。発現した事象は非重篤な創部血腫で、転帰は回復であった。1 例は全身麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例で、硬膜外カテーテル留置中に本剤を投与したが、本剤投与後 1 日以上後に硬膜外麻酔のカテーテルを抜去されており、本剤の添付文書に従った使用方法であった。発現した事象は非重篤な創部血腫で、転帰は軽快であった。1 例は脊椎麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例で、本剤と併用しておらず、発現した事象は非重篤な創部血腫で、転帰は回復であった。以上のように、本剤の添付文書に従った使用がされており、脊椎・硬膜外麻酔を使用した症例で穿刺部位の血腫やそれに伴う麻痺を発現した症例はなかったことから、新たな対応の必要性はないと考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと説明し、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 760 例から、適応外使用 2 例を除外した 758 例が有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、特定使用成績調査（整形外科）と同様に PTE 発現率とされ、本調査における PTE 発現率は 0.5%（4/758 例）であった。PTE を発現した 4 例について、申請者は次のように説明した。1 例は悪性腫瘍（卵巣癌）を基礎疾患とし、合併症として高血圧及び高脂血症を有する 70 歳代女性であり、開腹術を全身麻酔及び硬膜外麻酔にて施行後、翌日から本剤 2000 IU1 日 2 回の投与を開始し、術後 5 日目に呼吸苦と動脈血酸素飽和度（SaO₂）低下を伴う重篤な PTE を発現したが、転帰は回復であった。1 例は悪性腫瘍（横行結腸癌）を基礎疾患とし、合併症はなく、VTE の既往を有する 70 歳代男性であり、開腹術を全身麻酔及び硬膜外麻酔にて施行後、翌日から本剤 2000 IU1 日 2 回の投与を開始し、術後 9 日目に呼吸苦を伴う重篤な PTE を発現したが、転帰は回復であった。1 例は悪性腫瘍（卵巣癌）を基礎疾患とし、合併症として顎関節症を有する 40 歳代女性であり、開腹術を全身麻酔及び硬膜外麻酔にて施行後、翌日から本剤 2000 IU1 日 2 回の投与を開始し、術後 7 日目に症状を伴わない非重篤な PTE を発現したが、転帰は軽快であった。1 例は悪性腫瘍（胆管癌）を基礎疾患とし、合併症として糖尿病及び高血圧を有する 70 歳代男性であり、開腹術を全身麻酔及び硬膜外麻酔にて施行後、翌日から本剤 2000 IU1 日 2 回の投与を開始し、術後 4 日目に呼吸苦を伴う重篤な PTE を発現したが、転帰は軽快であった。なお、承認時までの国内腹部外科臨床試験において PTE の発現は認められていない一方、本調査では認められた理由は明確ではないが、当該試験の症例数は 83 例と本調査よりも少なかったことが一因である可能性もある。また、本調査における PTE 発現率は 4 例と少なく、有効性に与える影響は少ないと考えた。

また、本調査における DVT 発現率は 0.1%（1/758 例）であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における DVT 発現率 1.2%（1/83 例）と比較して高くなかった。本調査において DVT を発現した 1 例について、申請者は次のように説明した。悪性腫瘍（卵巣癌）を基礎疾患とし、合併症として糖尿病及び高血圧を有する 70 歳代女性であり、開腹術を全身麻酔及び硬膜外麻酔にて施行後、翌日から本剤 2000 IU1 日 2 回の投与を開始し、術後 9 日目に本剤の投与を中止し、ワルファリンカリウムに切り替えた。術後 21 日目に右下肢浮腫を伴う非重篤な DVT を発現したが、転帰は軽快であった。

上記の PTE 発現症例 4 例及び DVT 発現症例 1 例の患者背景因子に特徴的な傾向は認められなかった。

なお、本調査において、PTE 発現症例 4 例、DVT 発現症例 1 例と少なかったため、有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子別の解析は実施しなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-2-3 特別な背景を有する患者

特定使用成績調査（腹部手術（一般外科、婦人科））の安全性及び有効性解析対象症例のうち、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）における安全性について、申請者は以下のように説明した。なお、小児（15 歳未満）及

び妊産婦に該当する症例は収集されなかった。本調査における PTE 発現症例は 4 例、DVT 発現症例は 1 例と少なかったため、有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子別の解析は実施しなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例 760 例のうち、高齢者は 360 例であった。副作用発現率は、高齢者で 10.0%（36/360 例）、非高齢者で 11.3%（45/400 例）であり、有意差は認められなかった。また、出血性副作用発現率は、高齢者で 5.3%（19/360 例）、非高齢者で 2.8%（11/400 例）であり、有意差は認められなかった。高齢者で発現した主な副作用とその発現例数は、肝機能異常 10 例、処置後血腫 8 例であり、高齢者にのみ多数認められた副作用はなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として、腎機能障害を有する患者は 19 例収集された。副作用発現率は、腎機能障害「有」の患者で 5.3%（1/19 例）、「無」の患者で 10.8%（80/741 例）であり、有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者 1 例で発現した副作用は非重篤な ALT 増加であった。また、術前 CL_{CR} 値による腎機能障害の程度別の副作用発現率は、術前 CL_{CR} 値が「30 mL/min 未満」の重度腎機能障害患者で 0%（0/10 例）、「30～50 mL/min 未満」の中等度腎機能障害患者で 7.7%（5/65 例）、「50～80 mL/min 未満」の軽度腎機能障害患者で 13.6%（37/273 例）、「80 mL/min 以上」の正常患者で 9.5%（39/412 例）であり、腎機能の程度による特段の傾向は認められなかった。

なお、本剤の投与が「禁忌」とされている重度腎機能障害患者（CL_{CR} 値が 30 mL/min 未満）が 10 例収集されたが、2 例は 2000 IU 1 日 1 回投与であり、4 例は VTE の付加的な危険因子（中心静脈カテーテル留置、術前臥床、血栓性素因）を有する患者であった。これらの症例では、リスク・ベネフィットを考慮して使用された可能性が考えられたが、引き続き適正使用の推進と情報の収集に努める。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として、肝機能障害を有する患者は 25 例収集された。副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者で 16.0%（4/25 例）、「無」の患者で 10.5%（77/735 例）であり、有意差は認められなかった。また、出血性副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者で 12.0%（3/25 例）、「無」の患者で 3.7%（27/735 例）であり、有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、現時点で特段の措置を講じる必要はないと判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特定使用成績調査（腹部手術（泌尿器科））

2-3-1 安全性

2-3-1-1 副作用発現状況

収集された 247 例全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率は 7.7%（19/247 例）であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における副作用発現率 37.6%（41/109 例）と比較して高くなかった。

本調査において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、中毒および処置合併症」2.8%（7/247 例）、「臨床検査」1.6%（4/247 例）であった。発現した主な副作用とその発現例数は、肝酵素上昇及び処置後出血各 4 例、肝障害及び血尿各 3 例であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験と比較して副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

本剤の薬理作用から懸念される副作用である出血性副作用は、安全性解析対象症例 247 例中 11 例に 13 件認められ、出血性副作用発現率は 4.5% (11/247 例) であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における出血性副作用発現率 8.3% (9/109 例) と比較して高くなかった。本調査において発現した出血性副作用とその発現例数は、処置後出血 4 例、血尿 3 例、出血及び処置後血腫各 2 例、出血性胃潰瘍及び吻合部出血各 1 例であった。

また、重篤な出血性副作用は 3 例 3 件 (出血性胃潰瘍、処置後出血及び処置後血腫各 1 件) 認められ、転帰は回復 2 件 (処置後出血、出血性胃潰瘍)、不明 1 件 (処置後血腫) であり、出血死は認められなかった。本調査における重篤な出血性副作用発現率は 1.2% (3/247 例) であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における重篤な出血性副作用発現率 0.9% (1/109 例) (処置後血腫 1 件) と比較して高かった。承認時までの国内腹部外科臨床試験では出血に影響を及ぼす薬剤の使用を制限していたこと等が重篤な出血性副作用の発現に影響した可能性もある。また、発現した副作用の種類に承認時までと大きな違いは認められなかったことから、新たな対応の必要性はないと考えた。

2-3-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、本調査で発現した全ての副作用について、腎機能の程度、性別、年齢¹⁵⁾、体重、BMI、基礎疾患、喫煙歴、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害 (合併症) の有無、肝機能障害 (合併症) の有無、術式、手術時間、麻酔方法、肉眼的な癌病巣の遺残の有無、リンパ節郭清の有無、本剤の用法・用量、術後の初回投与開始時間、前治療薬 (出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤) の有無、併用薬剤の有無及び理学療法の有無の影響が検討された。その結果、申請者は、副作用発現率に有意な影響を及ぼした因子はなかったと説明した。

また、本剤の薬理作用から懸念される副作用として、本調査で発現した出血性副作用について、腎機能の程度、性別、年齢¹⁵⁾、体重、BMI、基礎疾患、喫煙歴、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害 (合併症) の有無、肝機能障害 (合併症) の有無、術式、手術時間、術後麻酔の使用の有無、本剤の用法・用量、術後の初回投与開始時間、前治療薬 (出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤) の有無、併用薬剤の有無、血小板凝集抑制剤の併用の有無及び理学療法の有無の影響が検討された。その結果、血小板凝集抑制剤の併用の有無により副作用発現率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

併用薬剤のうち血小板凝集抑制剤の併用「有」の患者の出血性副作用発現率は 25.0% (2/8 例) であり、「無」の患者の 3.8% (9/239 例) に比べて高かった。血小板凝集抑制剤の併用により出血傾向が増強した可能性も考えられるが、血小板凝集抑制剤の併用「有」の患者は少なく、併用と出血性副作用発現の関連を明らかにすることはできなかった。

なお、本調査において、術後麻酔として脊椎麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例はそれぞれ 1 例及び 184 例であった。そのうち 2 例に血腫が認められたが、麻痺は認められなかった。1 例は全身麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例で、本剤と併用しておらず、発現した事象は重篤な創部

¹⁵⁾ 年齢は、1) 高齢者 (65 歳以上) / 非高齢者 (65 歳未満)、2) 15 歳未満/15~65 歳未満/65~75 歳未満/75 歳以上の 2 区分で集計された。

血腫で、転帰は不明（感染のため死亡）であった。1例は全身麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例で、本剤と併用しておらず、発現した事象は非重篤な創部血腫で、転帰は回復であった。以上のように、いずれも本剤投与前に脊椎・硬膜外麻酔を抜去し本剤と併用しておらず、穿刺部位の血腫やそれに伴う麻痺を発現した症例はなかったことから、新たな対応の必要性はないと考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな安全確保の措置を講じる必要はないと説明し、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 247 例全例が有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、特定使用成績調査（整形外科）と同様に PTE 発現率とされたが、PTE の発現は認められなかった。

また、本調査における DVT 発現率は 0.4%（1/247 例）であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における DVT 発現率 1.2%（1/83 例）と比較して高くなかった。本調査において DVT を発現した 1 例について、申請者は次のように説明した。悪性腫瘍（膀胱癌）を基礎疾患とし、合併症として心房細動、うっ血性心不全、強皮症、下肢動脈閉塞（動脈硬化）、便秘症及び腰痛症を有する 70 歳代男性であり、開腹術を全身麻酔にて施行後、翌々日から本剤 2000 IU1 日 2 回の投与を開始し、術後 8 日目に本剤の投与を中止した。術後 26 日目に右大腿部の腫脹を伴う非重篤な DVT を発現したが、転帰は軽快であった。イレウスのために術後 6 日目から中心静脈カテーテルを挿入し、術後 20 日目に抜去しており、これが DVT の要因と考えられた。

なお、本調査において、有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子については検討できなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-3-3 特別な背景を有する患者

特定使用成績調査（腹部手術（泌尿器科））の安全性及び有効性解析対象症例のうち、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）における安全性について、申請者は以下のように説明した。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦に該当する症例は収集されなかった。本調査において、PTE 発現症例は認められず、DVT 発現症例も 1 例と少なかったため、有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子については検討しなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例 247 例のうち、高齢者は 176 例であった。副作用発現率は、高齢者で 8.0%（14/176 例）、非高齢者で 7.0%（5/71 例）であり、有意差は認められなかった。また、出血性副作用発現率は、高齢者で 5.1%（9/176 例）、非高齢者で 2.8%（2/71 例）であり、有意差は認められなかった。高齢者で発現した主な副作用とその発現例数は、血尿及び処置後出血各 3 例、肝障害、肝酵素上昇及び処置後血腫各 2 例であり、高齢者で認められた副作用の多くは非高齢者でも認められた。高齢者にのみ多数認められた副作用とその発現例数は、血尿 3 例で、

全て非重篤な症例であった。なお、添付文書の「慎重投与」の項において、高齢者では出血リスク増大のおそれがある旨の注意喚起を行っている。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として、腎機能障害を有する患者は 12 例収集された。副作用発現率は、腎機能障害「有」の患者で 8.3% (1/12 例)、「無」の患者で 7.7% (18/235 例) であり、有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者 1 例で発現した副作用は非重篤な創部出血であった。また、術前 CL_{CR} 値による腎機能障害の程度別の副作用発現率は、術前 CL_{CR} 値が「30mL/min 未満」の重度腎機能障害患者で 14.3% (1/7 例)、「30～50mL/min 未満」の中等度腎機能障害患者で 7.7% (2/26 例)、「50～80mL/min 未満」の軽度腎機能障害患者で 9.4% (12/127 例)、「80mL/min 以上」の正常患者で 4.6% (4/87 例) であり、腎機能の程度による特段の傾向は認められなかった。

なお、本剤の投与が「禁忌」とされている重度腎機能障害患者 (CL_{CR} 値が 30 mL/min 未満) が 7 例収集されたが、5 例はそれぞれ低体重、腎機能低下、単腎及び出血リスクの軽減を理由に 2000 IU 1 日 1 回投与であり、4 例は血栓塞栓症の付加的な危険因子 (過去 3 カ月以内の手術歴、術前臥床、下肢麻痺) を有する患者であった。出血性副作用は、非重篤な処置後出血が 1 例で認められたが、転帰は処置なしで回復であった。これらの症例では、リスク・ベネフィットを考慮して使用された可能性が考えられたが、引き続き適正使用の推進と情報の収集に努める。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として、肝機能障害を有する患者は 4 例収集されたが、副作用の発現は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、現時点で特段の措置を講じる必要はないと判断したと説明し、機構はこれを了承した。

2-4 特定使用成績調査 (腹部手術 (産科/帝王切開))

2-4-1 安全性

2-4-1-1 副作用発現状況

収集された 232 例から、投与期間不明 1 例を除外した 231 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率は 3.0% (7/231 例) であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における副作用発現率 37.6% (41/109 例) と比較して高くなかった。

本調査において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」、「臨床検査」、及び「傷害、中毒および処置後合併症」各 0.9% (2/231 例) であった。発現した副作用とその発現例数は、肝機能異常 2 例、皮下出血、血中 LDH 増加、トランスアミナーゼ上昇、血中 ALP 増加、処置後出血及び処置後血腫各 1 例であった。なお、安全性解析除外症例 1 例に副作用は認められなかった。

本剤の薬理作用から懸念される副作用である出血性副作用は安全性解析対象症例 231 例中 3 例に 3 件認められ、出血性副作用発現率は 1.3% (3/231 例) であり、承認時までの国内腹部外科臨床試験における出血性副作用発現率 8.3% (9/109 例) と比較して高くなかった。本調査において発現した出血性副作用とその発現例数は、皮下出血、処置後出血及び処置後血腫各 1 例であり、いずれも非重篤であった。

2-4-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、本調査で発現した全ての副作用について、腎機能の程度、年齢¹⁶⁾、体重、BMI、経産回数、分娩週数、帝王切開の既往有無、帝王切開の回数、流産の既往有無、流産の回数、喫煙歴、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害（合併症）の有無、肝機能障害（合併症）の有無、帝王切開に至った理由、手術時間、麻酔方法、分娩時出血量、手術中の輸血有無、術後麻酔の使用有無、本剤併用中の授乳の有無、本剤の用法・用量、術後の初回投与開始時間、前治療薬（出血性有害事象に影響を及ぼす薬剤）の有無、併用薬剤の有無、NSAID 併用の有無及び理学療法の有無が検討された。その結果、NSAID 併用の有無により副作用発現率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

併用薬剤のうち NSAID の併用「有」の患者の副作用発現率は 6.6%（6/91 例）で、「無」の患者の 0.7%（1/140 例）に比べて高かった。NSAID の併用「有」の患者で発現した副作用は出血性副作用及び肝機能異常又は肝機能検査値異常であり、いずれも非重篤であった。NSAID に共通する一般的な副作用として肝機能検査値異常、肝不全があり（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版、金原出版; 2014.）、併用薬の影響も考えられた。また、本剤と NSAID の併用については、添付文書の「相互作用」の項において出血傾向が増強するおそれがある旨の注意喚起を行っている。以上より、新たな対応の必要性はないと考えた。

なお、本調査において、術後麻酔として脊椎麻酔及び硬膜外麻酔を使用した症例はそれぞれ 4 例及び 108 例であり、そのうち 1 例に血腫が認められたが、麻痺は認められなかった。当該症例は脊椎麻酔及び硬膜外麻酔を使用したが発現した事象は重篤な創部血腫で、転帰は軽快であった。以上のように、本剤投与前に脊椎・硬膜外麻酔を抜去し本剤と併用しておらず、穿刺部位の血腫やそれに伴う麻痺を発現した症例はなかったことから、新たな対応の必要性はないと考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと説明し、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 231 例全例が有効性解析対象とされた。

有効性の主要項目は、特定使用成績調査（整形外科）と同様に PTE 発現率とされたが、PTE の発現は認められず、DVT の発現も認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-4-3 特別な背景を有する患者

¹⁶⁾ 年齢は、1) 35 歳未満/35 歳以上、2) 20 歳未満/20～25 歳未満/25～30 歳未満/30～35 歳未満/35～40 歳未満/40～45 歳未満/45 歳以上の 2 分類で集計された。

特定使用成績調査（腹部手術（産科／帝王切開））の安全性及び有効性解析対象症例のうち、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）における安全性について、申請者は以下のように説明した。なお、小児（15歳未満）、高齢者（65歳以上）及び肝機能障害を有する患者に該当する症例は収集されなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として、腎機能障害を有する患者は1例収集されたが、副作用の発現は認められなかった。また、術前CL_{CR}値による腎機能障害の程度別では、術前CL_{CR}値が「50～80 mL/min 未満」の軽度腎機能障害患者が2例収集されたが、副作用の発現は認められず、その他の症例は全て「80 mL/min 以上」の正常患者であった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、現時点で特段の措置を講じる必要はないと判断したと説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された副作用は326例389件（特定使用成績調査40例57件、自発報告126例158件、文献・学会報告160例174件）であり、転帰は回復145件、軽快87件、回復したが後遺症あり6件、未回復11件、死亡14件、不明126件であった。申請者は、以下のように説明した。

転帰が死亡の副作用は9例に14件認められ、その内訳は、ヘパリン起因性血小板減少症、敗血症、脳出血及び腹腔内出血各2件、出血性脳梗塞、術後創感染、腎機能障害、創傷感染、脳ヘルニア及び肺炎各1件であった。そのうち5例は合併症や感染症、併用薬等の本剤以外の要因も考えられる症例であり、1例は詳細情報が不足しており本剤との因果関係を評価することが困難な症例であった。以上より、本剤が致死性転帰に影響したことを示す症例の集積は少なく、また本剤以外の要因も考えられたことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の措置は講じないが、今後も同様の副作用情報の収集に努める。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は303例348件であり、発現した主な副作用は、皮下出血64件、出血51件、処置後出血25件であった。副作用の発現傾向に注意すべき変化は認められなかった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は36例41件であり、発現した主な副作用とその発現件数は、深部静脈血栓症6件、出血性十二指腸潰瘍4件、肺塞栓症3件、敗血症、ヘパリン起因性血小板減少症、貧血、出血性胃潰瘍及び腎機能障害各2件であった。集積件数が多かった出血関連及び血栓塞栓症関連の副作用については以下のように考える。

出血性十二指腸潰瘍4件、ヘパリン起因性血小板減少症及び出血性胃潰瘍各2件、凝血異常及び出血性脳梗塞各1件のうち、2例3件は時間的関連より本剤との因果関係を否定できない症例、6例6件は時間的関連より本剤との因果関係を否定できないが本剤以外の要因も考えられる症例、1例1件は詳細情報が不足しており本剤との因果関係の評価が困難な症例であった。本剤との明らかな因果関係を示唆する症例の集積はなく、また、出血に関しては、手術部位以外や致命的な場合も含め注意喚起済みであり、医療従事者にとって全く予見できない副作用ではないと考えるため、現時点では「使用上の注意」の改訂等の措置は講じないが、今後も同様の副作用情報の収集に努める。

深部静脈血栓症 6 件、肺塞栓症 3 件及び四肢静脈血栓症 1 件は、いずれも本剤の副作用と考えにくい症例であり、現時点では「使用上の注意」の改訂等の措置は講じないが、今後も同様の副作用情報の収集に努める。

また、再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は 126 例 141 件（重篤 41 件、非重篤 100 件）集積された。集積件数の多かった副作用である腫脹 10 例 10 件、並びに出血関連の副作用 14 例 15 件（出血性十二指腸潰瘍 6 件、プロトロンビン時間延長 3 件、ヘパリン起因性血小板減少症及び出血性胃潰瘍各 2 件、凝血異常及び出血性脳梗塞各 1 件）、血栓塞栓症関連の副作用 11 例 12 件（深部静脈血栓症 8 件、肺塞栓症 3 件及び四肢静脈血栓症 1 件）、感染関連の副作用 7 例 10 件（気管支炎及び敗血症 2 件、創傷感染、細菌感染、感染、処置後肺炎、術後創感染及び腸壁膿瘍各 1 件）及び腎機能関連の副作用 8 例 8 件（腎機能障害 4 件、血中クレアチニン増加 3 件、腎性貧血 1 件）について、申請者は以下のように説明した。

腫脹 10 例 10 件（全て非重篤）は、いずれも詳細情報が不足しており本剤との因果関係評価が困難であった。

出血関連の副作用 14 例 15 件のうち、5 例 6 件は時間的関連より本剤との因果関係を否定できない症例、8 例 8 件は時間的関連より本剤との因果関係を否定できないが本剤以外の要因も考えられる症例、1 例 1 件は詳細情報が不足しており本剤との因果関係評価が困難な症例であった。なお、出血に関しては、手術部位以外や致命的な場合も含め注意喚起済みであり、医療従事者にとって全く予見できない副作用ではないと考える。

血栓塞栓症関連の副作用 11 例 12 件は、いずれも本剤の副作用と考えにくい症例であった。

感染関連の副作用 7 例 10 件のうち、5 例 8 件は時間的関連より本剤との因果関係を否定できないが本剤以外の要因も考えられる症例、2 例 2 件は詳細情報が不足しており本剤との因果関係評価が困難な症例であった。

腎機能関連の副作用 8 例 8 件のうち、4 例 4 件は時間的関連より本剤との因果関係を否定できないが本剤以外の要因も考えられる症例、4 例 4 件は詳細情報が不足しており本剤との因果関係評価が困難な症例であった。

以上より、本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はなく、現時点では「使用上の注意」の改訂等の措置は講じないが、今後も副作用情報の収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に機構へ報告された相互作用は 1 例であり、申請者は以下のように説明した。

抗凝固剤（アピキサバン）との併用で、両剤の抗凝固作用が相加的に増強したと思われる腹腔内出血が認められた症例であった。「使用上の注意」の「相互作用」の項から予測できる相互作用であり、新たな安全確保の措置を講じる必要はないと判断したが、引き続き同様の報告の集積に留意し、必要に応じて対応を行う。

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。

平成 27 年 12 月現在、本剤は世界 140 カ国以上で承認されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告は 7 報であり、申請者は以下のように説明した。

1 報は、イタリア、オーストラリア、スウェーデン、ハンガリー、フランス、オーストラリア、コロンビア、コートジボワール、ギリシャ、韓国、ヨルダン、イギリス、アイルランド及びインドネシアにおいて、過硫酸化コンドロイチン硫酸（以下、「OSCS」）等の不純物の混入が認められたため回収を行ったこと、並びに欧州医薬品庁（EMA、現 EMA）及び英国医薬品庁（MHRA）より、低濃度 OSCS の混入が認められた本剤の使用について注意喚起がなされたことに関する報告である。不純物の混入が認められたいずれのロットも本邦に輸入されていないことが確認されている。また、本邦で販売されている製品は米国食品医薬品局（FDA）の推奨する核磁気共鳴（NMR）試験を実施し、不純物の混入のないことを確認している。

2 報は、Sandoz Inc.（販売会社）及び Baxter Pharmaceuticals Solutions, LLC.（製造会社）のエノキサパリンナトリウム 1 mL プレフィルドシリンジの針がカバーを突き抜けていたことによる無菌性保証の問題のため、及び容器の欠陥のために、それぞれ回収が行われたという報告である。他社の製品であり、本邦には輸入されていないことを確認している。

2 報は、フランスにおいて、本剤 0.4 mL プレフィルドシリンジのマトリックス型の二次元コードの不備のため、並びに本剤 0.6 mL プレフィルドシリンジの価格ラベルのバーコードに欠陥が認められたために、それぞれ回収を行ったという報告である。いずれも本邦には流通していないことを確認している。

1 報は、フランスにおいて、本剤 0.4 mL プレフィルドシリンジのシリンジに脆弱性が確認されたために回収を行ったこと、及び 4 カ国（フランス、イギリス、アルジェリア及びチュニジア）において、本剤 40 mg プレフィルドシリンジのシリンジ破損の潜在的リスクが特定されたことから回収を行ったことに関する報告である。いずれも本邦には輸入されていないことを確認している。

1 報は、米国添付文書の「BOX WARNING」の項及び「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項が改訂され、本剤投与と脊椎・硬膜外カテーテルの留置又は抜去のタイミング等に関して注意喚起されたことに関する報告である。国内添付文書では、「重要な基本的注意」の項に、脊椎・硬膜外カテーテルの留置又は抜去に関する留意点について記載し注意喚起を行っている。

いずれも、国内における製品の回収や販売中止等の安全確保措置が必要と考えられるものではないこと、あるいは国内添付文書では注意喚起済みの内容であることから、現時点において、さらなる安全確保の措置を講じる必要はないと判断した。引き続き情報の収集に努め、必要に応じて対応を行うこととする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構へ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