

再審査報告書

令和3年12月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イグザレルト錠 10 mg ② イグザレルト錠 15 mg ③ イグザレルト細粒分包 10 mg ④ イグザレルト細粒分包 15 mg
有 効 成 分 名	リバーロキサバン
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<u>成人</u> ・非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ・静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 <u>小児</u> ・静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制> <u>通常、成人にはリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。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 10 mg 1 日 1 回に減量する。</u> <静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制> <u>成人</u> <u>通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期 3 週間はリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。</u> <u>小児</u> <u>通常、体重 30 kg 以上の小児にはリバーロキサバンとして 15 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。</u>
承 認 年 月 日	1. ①② 平成 24 年 1 月 18 日* 2. ①② 平成 27 年 9 月 24 日** 3. ③④ 平成 27 年 9 月 28 日* 4. ③④ 平成 27 年 12 月 2 日** 5. ①～④ 令和 3 年 1 月 22 日（小児に係る効能・効果及び用法・用量の追加、成人に係る効能・効果の記載一部変更）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間 3. 1.の残余期間 4. 1.の残余期間 5. 4 年（小児に係る効能・効果及び用法・用量）
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。***</u>
備 考	* 承認された効能・効果は「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」。 **承認された効能・効果は「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」。 ***平成 27 年 9 月 24 日付けの承認事項一部変更承認時に承認条件として付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、今回の再審査対象について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イグザレルト錠 10 mg、同錠 15 mg、同細粒分包 10 mg 及び同細粒分包 15 mg (以下、「本剤」)の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、血小板減少については、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして新たに追加されたものである。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 出血 抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用 肝機能障害・黄疸 間質性肺疾患 血小板減少 	<ul style="list-style-type: none"> CYP3A4 阻害剤との併用 CYP3A4 誘導剤との併用 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重患者における安全性 腎障害のある患者における安全性 長期投与における安全性 本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 非弁膜症性心房細動患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 (以下、「SPAF」) に対する本剤使用実態下における有効性 深部静脈血栓症 (以下、「DVT」) 及び肺血栓塞栓症 (以下、「PE」) に対する本剤使用実態下における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (SPAF) 特定使用成績調査 (静脈血栓塞栓症: VTE) 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (SPAF) 特定使用成績調査 (SPAF-QOL) 特定使用成績調査 (VTE) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド SPAF) の作成と提供 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド VTE 等) の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 (SPAF) 患者向け資材の作成と提供 (VTE)

2. 製造販売後調査等の概要

表 3、表 4 及び表 5 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 (SPAF) - 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 -	
目的	<p>以下の事項を確認し、問題点、疑問点等を把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 未知の副作用 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 <ul style="list-style-type: none"> 出血性の副作用 (特に、体重 50 kg 以下の症例及び 75 歳以上の症例での出血性の副作用) 肝酵素 (ビリルビンを含む) 上昇の副作用 虚血性脳卒中、出血性脳卒中、非中枢神経系塞栓症、心筋梗塞の有効性イベント 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因

安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク> 出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少</p> <p><重要な潜在的リスク> CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用</p> <p><重要な不足情報> 低体重患者における安全性、腎障害のある患者における安全性、長期投与における安全性、本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性</p>
有効性に関する検討事項	SPAF に対する本剤使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	SPAF を目的として本剤を投与された患者
実施期間	平成 24 年 4 月～平成 31 年 3 月
目標症例数	10,000 例（安全性解析対象症例数）
観察期間	本剤投与開始から最長 7 年間 このうち標準観察期間は 2 年間とし、標準観察期間終了時点で本剤の投与が継続されている場合は、可能な限り最長 5 年間の追跡調査（年 1 回）を実施する。
実施施設数	1,596 施設
収集症例数	10,779 例
安全性解析対象症例数	10,664 例
有効性解析対象症例数	10,628 例

表 4 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（SPAF-QOL） －非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制（QOL 調査）－	
目的	ワルファリン投与時の治療満足度が、本剤（錠剤）の投与により改善されるか確認するとともに、本剤（錠剤）の使用実態下における未知の副作用、副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因を把握する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	SPAF を目的として本剤を投与された患者で、本剤投与の直近までワルファリンによる治療が行われていた患者
実施期間	平成 24 年 4 月～平成 28 年 3 月
目標症例数	725 例
観察期間	本剤投与開始から 6 カ月間
実施施設数	156 施設
収集症例数	694 例
安全性解析対象症例数	691 例
有効性解析対象症例数	687 例

表 5 特定使用成績調査Ⅲの概要

特定使用成績調査（VTE）－DVT 及び PE 患者における使用実態下での安全性及び有効性の調査－	
目的	<p>DVT 及び PE 患者を対象として以下の事項を確認し、問題点、疑問点等を把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 未知の副作用 • 本剤の使用実態下における有害事象の発現状況の把握（重点調査項目：出血） • 安全性・有効性に影響を与えられとされる要因 • 血栓局在範囲別の転帰の把握 • 初期治療期の安全性及び有効性 • 初期治療から維持治療への移行時の安全性及び有効性
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク> 出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少</p> <p><重要な潜在的リスク> CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用</p>

	<重要な不足情報> 低体重患者における安全性、腎障害のある患者における安全性、長期投与における安全性、本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性
有効性に関する検討事項	DVT 及び PE に対する本剤使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式と連続調査方式の併用
対象患者	DVT を有する患者及び（又は）PE を有する、本剤の服用経験のない患者
実施期間	平成 27 年 9 月～令和 3 年 3 月 ^{*1} （予定）
目標症例数	1250 例以上（安全性解析対象症例数）
観察期間	本剤投与開始から 2 年間 このうち標準観察期間は 1 年間とし、標準観察期間終了時点で本剤の投与が継続されている場合は、本剤投与開始から 2 年経過時点で予後調査を実施する。
実施施設数	449 施設 ^{*2}
収集症例数	2,180 例 ^{*2}
安全性解析対象症例数	2,171 例 ^{*2}
有効性解析対象症例数	2,170 例 ^{*2}
備考	^{*1} 再審査申請時点で実施中。 ^{*2} 調査結果は、令和元年 9 月 15 日時点で示す。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 6、表 7、表 8 及び表 9 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 6 医療従事者向け資材（適正使用ガイド SPAF）の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド SPAF）の作成と提供	
目的	本剤の副作用の発現状況を含む包括的な安全性情報、適切な診断・治療のための情報、及び本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に提供する。
安全性検討事項	出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、低体重患者における安全性、腎障害のある患者における安全性及び本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	販売開始日より継続中

表 7 医療従事者向け資材（適正使用ガイド VTE）の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド VTE）の作成と提供	
目的	本剤の副作用の発現状況を含む包括的な安全性情報、適切な診断・治療のための情報、及び本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に提供する。
安全性検討事項	出血、抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、血小板減少、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、低体重患者における安全性、腎障害のある患者における安全性及び本剤投与前に他の経口抗凝固薬投与を受けていた患者における安全性
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。資材には、適正使用ガイド VTE のほか、同資材のポケット版、処方時のチェックシートを含む。
実施期間	承認事項の一部変更承認日（平成 27 年 9 月 24 日）より継続中

表 8 患者向け資材（SPAF）の作成と提供の概要

患者向け資材（SPAF）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点について患者の確実な理解を促す。
安全性検討事項	出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	販売開始日より継続中

表9 患者向け資材（VTE）の作成と提供の概要

患者向け資材（VTE）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点について患者の確実な理解を促す。
安全性検討事項	出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	承認事項の一部変更承認日（平成27年9月24日）より継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

4.1.1. 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク

特定使用成績調査Ⅰの安全性解析対象 10,664 例のうち 1,416 例に副作用が認められ、発現した副作用の内訳は、鼻出血 143 例、血尿 96 例、貧血 94 例、皮下出血 81 例及び胃腸出血 65 例等であった。本調査における副作用発現割合は 13.3%（1,416/10,664 例）であり、承認時までの臨床試験（非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 49.6%（317/639 例）に比べて高くなかった。

特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象 691 例のうち 59 例に副作用が認められ、副作用発現割合は 8.5%（59/691 例）であった。発現した副作用の内訳は、鼻出血 8 例、血尿 6 例及び皮下出血 5 例等であった。

特定使用成績調査Ⅲの安全性解析対象 2,171 例のうち 253 例に副作用が認められ、発現した副作用の内訳は、血尿 31 例、貧血 22 例、月経過多 13 例、鼻出血、肝機能異常及び皮下出血 各 11 例等であった。本調査における副作用発現割合は 11.7%（253/2,171 例）であり、承認時までの臨床試験（急性症候性 DVT 又は PE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 39.0%（30/77 例）に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の特定使用成績調査Ⅰ及びⅢでの発現状況は表 10 のとおりであり、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はないと判断した。

表 10 特定使用成績調査Ⅰ及びⅢにおける副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	特定使用成績調査Ⅰ		特定使用成績調査Ⅲ	
	10,664 例		2,171 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク				
出血 ^{※1}	452 (4.2%)	516 (4.8%)	58 (2.7%)	110 (5.1%)
抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用	145 (7.9% ^{※2})	188 (10.3% ^{※2})	11 (3.6% ^{※3})	38 (12.4% ^{※3})
肝機能障害・黄疸 ^{※4}	16 (0.2%)	119 (1.1%)	3 (0.1%)	26 (1.2%)
間質性肺疾患 ^{※5}	8 (0.1%)	0	0	1 (0.0%)
血小板減少 ^{※6}	2 (0.0%)	4 (0.0%)	1 (0.0%)	1 (0.0%)
重要な潜在的リスク				
CYP3A4 阻害剤との併用	0	1 (14.3% ^{※7})	0	0
CYP3A4 誘導剤との併用	7 (9.6% ^{※8})	5 (6.8% ^{※8})	0	2 (8.7% ^{※9})

下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA SMQ「出血」を参照し、出血事象に該当する事象を特定して集計した。

- ※2：抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用患者（1,829例）を母数として副作用発現割合を算出した。
- ※3：抗血小板剤及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用患者（307例）を母数として副作用発現割合を算出した。
- ※4：MedDRA SMQ 肝障害に包含されるPT
- ※5：MedDRA PT 間質性肺疾患、器質性肺炎、急性間質性肺臓炎、肺線維症、特発性間質性肺炎
- ※6：MedDRA PT 血小板減少症、血小板数減少
- ※7：CYP3A4阻害剤との併用患者（7例）を母数として副作用発現割合を算出した。
- ※8：CYP3A4誘導剤との併用患者（73例）を母数として副作用発現割合を算出した。
- ※9：CYP3A4誘導剤との併用患者（23例）を母数として副作用発現割合を算出した

4.1.2. 重要な不足情報

特定使用成績調査Ⅰの安全性解析対象のうち低体重患者（体重 50 kg 以下）における副作用発現割合は 14.4%（296/2,057 例）であり、体重が 50 kg 超の患者における副作用発現割合（13.2%（1,035/7,865 例））と明確な差は認められなかった。また、特定使用成績調査Ⅲの安全性解析対象のうち低体重患者（体重 50 kg 以下）における副作用発現割合は 9.8%（47/479 例）であり、体重が 50 kg 超の患者における副作用発現割合（11.5%（186/1,616 例））と明確な差は認められなかった。これらの結果から、現時点で新たな安全性確保措置は不要と判断した。

特定使用成績調査Ⅰの安全性解析対象のうち、本剤投与開始時の腎機能障害「有」患者での副作用発現割合は 17.1%（319/1,870 例）であり、腎機能障害「無」患者での副作用発現割合（12.5%（1,097/8,794 例））より高かった。また、特定使用成績調査Ⅲの安全性解析対象のうち、本剤投与開始時に腎疾患「有」患者での副作用発現割合は 19.0%（39/205 例）であり、腎疾患「無」患者での副作用発現割合（10.2%（198/1,949 例））より高かった。現時点で得られている成績からは新たなリスクを示唆する所見は認められず、本剤の添付文書において腎障害のある患者への投与についての注意喚起も行っていることから、新たな安全性確保措置は不要と判断した。

長期投与における安全性に関して、特定使用成績調査Ⅰ及び特定使用成績調査Ⅲの安全性解析対象症例における副作用の発現は、投与期間に伴って増加する傾向はないことから、本剤の長期投与による新たな安全性確保措置は不要と判断した。

特定使用成績調査Ⅰの安全性解析対象のうち、前治療薬（本剤投与前 30 日間）にワルファリンが使用された症例又はダビガトランが使用された症例での副作用発現割合はそれぞれ 13.8%（525/3,808 例）及び 12.7%（209/1,651 例）であり、前治療薬なしの症例での副作用発現割合（11.8%（458/3,890 例））と明確な差は認められなかった。また、特定使用成績調査Ⅲの安全性解析対象のうち、維持治療のために本剤を投与された症例 337 例において、前治療薬（本剤投与前 3 カ月間）に他の経口抗凝固薬が投与されていた症例での副作用発現割合は 7.9%（17/216 例）であり、前治療薬なしの症例での副作用発現割合（7.4%（9/121 例））と差は認められなかった。これらの結果から、現時点で新たな安全性確保措置は不要と考えるが、引き続き他の抗凝固剤からの切り替え手法等について情報提供を行い、適正使用の推進に努める。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 4,658 例 5,180 件、予測できない重篤な副作用は 2,091 例 2,554 件、予測できない非重篤な副作用は 1,280 例 1,556 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間終了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 30 件以上収集された副作用は表 11 のとおりであった。脳梗塞、塞栓性脳卒中等の血栓塞栓

症に関連する副作用については、本剤投与中であっても原疾患等の患者背景に起因して発現する可能性が高いと考える。転倒については、脳梗塞、塞栓性脳卒中等に併発した症例、脳梗塞等の合併症又は既往歴の関与や、高齢者における偶発的な発現であった可能性が考えられる症例が多かった。貧血については、出血に続いて発現した症例や、経過等から出血に起因して発現した可能性が高い症例が多かった。その他の副作用に関しても、原疾患又は出血性事象等、本剤以外の要因が関与した可能性が高い症例や、情報不足により本剤との因果関係を評価することが困難な症例が多かった。以上のことから、いずれの副作用に関しても現時点で新たな安全確保措置は不要と考えるが、今後も情報収集に努める。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	3,195	4,110	2,091	2,554	1,280	1,556
血液およびリンパ系障害	175	180	162	166	14	14
貧血	124	124	124	124	0	0
神経系障害	1,098	1,278	990	1,113	145	165
大脳動脈塞栓症	34	34	34	34	0	0
脳梗塞	481	490	480	489	1	1
塞栓性脳卒中	155	158	153	156	2	2
片麻痺	43	43	43	43	0	0
感覚鈍麻	29	32	0	0	29	32
塞栓性脳梗塞	70	70	70	70	0	0
虚血性脳卒中	30	30	29	29	1	1
心臓障害	208	236	172	196	39	40
心不全	36	36	36	36	0	0
心房血栓症	31	31	31	31	0	0
血管障害	183	194	116	126	67	68
深部静脈血栓症	37	39	34	36	3	3
胃腸障害	256	278	85	94	174	184
変色便	46	46	6	6	40	40
皮膚および皮下組織障害	155	169	36	39	120	130
紅斑	30	30	1	1	29	29
腎および尿路障害	261	283	162	171	102	112
着色尿	45	45	0	0	45	45
腎機能障害	120	120	120	120	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	163	170	73	76	90	94
死亡	37	37	37	37	0	0
傷害、中毒および処置合併症	209	239	81	94	134	145
転倒	128	130	22	22	106	108

MedDRA/J version 22.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I

有効性解析対象 10,628 例のうち、有効性イベント（虚血性脳卒中、出血性脳卒中、非中枢神経

系塞栓症及び心筋梗塞)は350例(3.3%)に認められ、イベント発現率¹⁾は1.32/100人年であった。直接的な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験(非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績)での有効性主要評価項目(脳卒中又は全身性塞栓症)の発症率は本剤群で1.26/100人年であり、本調査でのイベント発現率と大きな違いはないことから、本剤の使用実態下における有効性に問題はないと考えた。

5.2. 特定使用成績調査Ⅲ

有効性解析対象2,170例のうち、PE又はDVTの再発は1.9%の症例(42例)に認められた。直接的な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験(PE及びDVT患者を対象とした国内第Ⅲ相試験)での有効性主要評価項目である症候性VTEの再発は1.3%(1/78例)に認められており、本調査結果と大きな違いはないことから、本剤の使用実態下における有効性に問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した外国の措置報告は11件、研究報告は4件であった(表12)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤からワルファリン切り替え時の血栓症発現の危険性に関する米国 Risk Evaluation and Mitigation Strategies (以下、「REMS」)の更新及びDear Healthcare Professional Letter (以下、「DHCPL」)の発出(平成24年7月) ② 本剤投与中止後の血栓事象の発現リスク等に関する、米国REMSの更新及びDHCPLの発出(平成25年8月) ③ 本剤、アピキサバン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の3剤に共通の出血リスクに関連する禁忌事項の周知及び推奨事項の遵守を目的とした措置の報告(2件) ④ ドイツのニュース雑誌に、新しい抗凝固薬である本剤の副作用等に関する記事が掲載されたとの報告(平成25年9月) ⑤ スイス規制当局(Swissmedic)のホームページ及びスイスの2雑誌に、本剤の副作用(スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び無顆粒球症)等に関するDirect Healthcare Professional Communicationが掲載されたとの報告(平成29年1月) ⑥ 欧州製品概要の改訂に関する報告(2件) ⑦ 本剤のNAVIGATE ESUS試験(塞栓源不明の塞栓性脳卒中発症後患者を対象として、再発性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制における本薬の有効性及び安全性を検討した、実薬対照、無作為化、二重盲検、国際共同第Ⅲ相試験)の早期中止に関する報告(平成29年10月) ⑧ 経カテーテル大動脈弁置換術後の患者を対象として、本剤の有効性を臨床アウトカムにより検討した海外第Ⅲ相試験の早期中止に関する報告(平成30年8月) ⑨ 抗リン脂質抗体症候群患者に対する血栓塞栓症再発リスクに関する、本剤の企業中核データシート改訂及び欧州医薬品庁(EMA)のファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)からの勧告等についての報告(平成31年3月)
------	--

¹⁾ 各症例の観察期間は該当事象が発現した場合は、初発の事象が発現するまでの期間を観察期間とする。該当事象が発現しなかった場合は、本剤投与終了日又は最終観察日までの期間を観察期間とする。

イベント発現率(100人年) = 100 × 発現例数 / 観察期間(人年)

研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤の COMMANDER-HF study（冠動脈疾患を合併した非代償性心不全患者を対象に、本剤による全死亡、心筋梗塞、脳卒中の発現リスク低減を検討した、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同試験）結果に関する報告（平成 30 年 9 月） ② 本剤の MARINER study（内科疾患患者に退院後 45 日間本剤を投与し、症候性の VTE 発症抑制を検討した、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同試験）結果に関する報告（平成 30 年 9 月） ③ 非弁膜症性心房細動患者を対象に、実臨床下での経口抗凝固薬（本剤、アピキサパン及びダビガトランエテキシレートメタンサルホン酸塩）の使用状況と大出血のリスクを検討した、欧州連合の非介入観察研究結果に関する報告（平成 31 年 2 月） ④ VTE 発症リスクの高い歩行可能ながん患者を対象に、本剤による VTE 発症抑制を検討した、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同試験結果に関する報告（平成 31 年 3 月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上