

## 再審査報告書

令和4年7月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① リクシアナ錠 15 mg ② リクシアナ錠 30 mg ③ リクシアナ錠 60 mg ④ リクシアナ OD 錠 15 mg ⑤ リクシアナ OD 錠 30 mg ⑥ リクシアナ OD 錠 60 mg
有 効 成 分 名	エドキサバントシル酸塩水和物
申 請 者 名	第一三共株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①～⑥ ・ 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 ①②④⑤ ・ 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 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術
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 ・ 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 通常、成人には、エドキサバンとして以下の用量を1日1回経口投与する。 体重 60 kg 以下：30 mg 体重 60 kg 超：60 mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30 mgに減量する。 ・ 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 通常、成人には、エドキサバンとして30 mgを1日1回経口投与する。
承 認 年 月 日	1. ①② 平成23年4月22日* 2. 平成26年9月26日**（③の剤形追加、①～③効能・効果及び用法・用量の追加） 3. ④～⑥ 平成29年8月16日（剤形追加）
再 審 査 期 間	1. 8年 2. 平成26年9月26日～平成31年4月21日 3. 平成29年8月16日～平成31年4月21日
承 認 条 件	なし
備 考	*初回承認時の効能・効果は以下のとおり。 「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 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術」 **当該承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画が策定された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ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）。

本品目の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等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

リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg、同 OD 錠 15 mg、同 OD 錠 30 mg 及び同 OD 錠 60 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、再審査期間中に、重要な潜在的リスクの「肝機能障害」を削除して重要な特定されたリスクに「肝機能障害・黄疸」を追加し、重要な潜在的リスクの「間質性肺炎」を削除して重要な特定されたリスクに「間質性肺疾患」を追加している。

また、表 2 に示す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"> <li>出血</li> <li>抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用</li> <li>肝機能障害・黄疸</li> <li>間質性肺疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>P-gp 阻害剤との併用</li> <li>脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害患者での安全性</li> <li>腎機能障害患者での安全性</li> <li>抗血小板剤 2 剤併用療法施行患者での安全性</li> <li>低体重患者における安全性</li> <li>他の抗凝固剤との切り替え時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

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"> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（非弁膜症性心房細動患者）</li> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（静脈血栓塞栓症患者）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（非弁膜症性心房細動患者）</li> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（静脈血栓塞栓症患者）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（非弁膜症性心房細動患者）の作成と提供、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（静脈血栓塞栓症患者）の作成と提供</li> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供</li> <li>患者向け資材（非弁膜症性心房細動患者）の作成と提供、患者向け資材（静脈血栓塞栓症患者）の作成と提供</li> <li>患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、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 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における以下の事項を把握すること。 <ul style="list-style-type: none"> <li>未知の副作用の検出</li> <li>副作用の発現状況等</li> <li>安全性、有効性に関する疑問点又は問題点の検出</li> </ul>

重点調査項目	出血性有害事象に関する情報を収集し、性別、年齢別、腎機能障害の有無別、術式別、用量別に安全性・有効性について検討する。また、出血性有害事象に関連する要因の検討、出血に影響を与える可能性のある併用薬（P-gp 阻害薬、抗血小板薬等）の検討、低体重者及び出血性ハイリスク症例（術後短時間投与開始症例、脊髄・硬膜外麻酔施行症例、硬膜外カテーテル留置症例等）に対する有効性・安全性について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	膝関節全置換術（TKA）、股関節全置換術（THA）、股関節骨折手術（HFS）に対し新規に本剤を投与した患者
実施期間	平成 24 年 2 月～平成 25 年 3 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	本剤投与開始から 2 カ月
実施施設数	246 施設
収集症例数	2,406 例
安全性解析対象症例数	2,353 例
有効性解析対象症例数	2,353 例
備考	医薬品リスク管理計画の策定以前に終了していた調査である。

表 4 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査－静脈血栓塞栓症患者（長期使用）－	
目的	静脈血栓塞栓症（VTE）（深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症（PTE））の治療及び再発抑制を目的として、本剤を新規に使用した患者における使用実態下（1 年間）での安全性及び有効性等に関する情報の検出又は確認を行うこと。
安全性検討事項	<p>&lt;重要な特定されたリスク&gt; 出血、抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患</p> <p>&lt;重要な潜在的リスク&gt; P-gp 阻害剤との併用</p> <p>&lt;重要な不足情報&gt; 肝機能障害患者での安全性、腎機能障害患者での安全性、抗血小板剤 2 剤併用療法（DAPT）施行患者での安全性、低体重患者における安全性、他の抗凝固剤との切り替え時の安全性</p>
有効性に関する検討事項	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	VTE（DVT 及び PTE）の治療及び再発抑制を目的として、本剤を初めて投与する患者
実施期間	平成 27 年 2 月～平成 30 年 7 月
目標症例数	1,500 例以上
観察期間	本剤投与開始から 1 年
実施施設数	279 施設
収集症例数	1,724 例
安全性解析対象症例数	1,702 例
有効性解析対象症例数	1,698 例

表 5 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査－非弁膜症性心房細動患者（長期使用）－	
目的	虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として、本剤を新規に使用した非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における使用実態下（2 年間）での安全性及び有効性等に関する情報の検出又は確認を行うこと。
安全性検討事項	<p>&lt;重要な特定されたリスク&gt; 出血、抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患</p> <p>&lt;重要な潜在的リスク&gt; P-gp 阻害剤との併用</p> <p>&lt;重要な不足情報&gt; 肝機能障害患者での安全性、腎機能障害患者での安全性、DAPT 施行患者での安全性、低体重患者における安全性、他の抗凝固剤との切り替え時の安全性</p>

有効性に関する検討事項	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	虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として本剤を初めて投与するNVAF患者
実施期間	平成27年4月～令和元年9月
目標症例数	10,000例
観察期間	本剤投与開始から2年
実施施設数	1,352施設
収集症例数	11,469例
安全性解析対象症例数	11,190例
有効性解析対象症例数	11,140例

### 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）（NVAF患者、VTE患者）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）（NVAF患者）の作成と提供	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（VTE患者）の作成と提供	
目的	本剤の副作用の多くは出血関連事象であり、発現傾向や初期症状等、適切な診断・治療のための情報、及び本剤の適正な使用に関する情報を、他の重大な副作用の情報とともに医療従事者に提供するため。
安全性検討事項	出血、抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、P-gp阻害剤との併用、肝機能障害患者での安全性、腎機能障害患者での安全性、低体重患者における安全性、他の抗凝固剤との切り替え時の安全性
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼した。</li> <li>企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載した。</li> </ul>
実施期間	平成26年9月26日～継続中

表7 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（下肢整形外科手術施行患者）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）（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供	
目的	本剤の副作用の多くは出血関連事象であり、発現傾向や初期症状等、適切な診断・治療のための情報、及び本剤の適正な使用に関する情報を、他の重大な副作用の情報とともに医療従事者に提供するため。
安全性検討事項	出血、抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、P-gp阻害剤との併用、脊髄・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用、肝機能障害患者での安全性、低体重患者における安全性
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼した。</li> <li>企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載した。</li> </ul>
実施期間	平成26年9月26日～継続中

表8 患者向け資材（NVAF患者、VTE患者）の作成と提供の概要

患者向け資材（NVAF患者）の作成と提供	
患者向け資材（VTE患者）の作成と提供	
目的	本剤による出血関連事象の自覚症状や注意すべき点について、他の重大な副作用の自覚症状とともに患者の確実な理解を促すため。
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼した。</li> <li>企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載した。</li> </ul>
実施期間	平成26年9月26日～継続中

表9 患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供の概要

患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供	
目的	本剤による出血関連事象の自覚症状や注意すべき点について、他の重大な副作用の自覚症状とともに患者の確実な理解を促すため。

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>•本剤納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼した。</li> <li>•企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載した。</li> </ul>
実施期間	平成26年9月26日～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. 使用成績調査

###### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象2,353例のうち、210例に273件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で5件以上）は表10のとおりであった。副作用発現割合は8.9%（210/2,353例）であり、承認時までの臨床試験（下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験）における副作用発現割合38.8%（278/716例）より高くなく、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

表10 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合(%))	
血液およびリンパ系障害	34	(1.4)
貧血	33	(1.4)
血管障害	9	(0.4)
出血	9	(0.4)
肝胆道系障害	29	(1.2)
肝機能異常	27	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	27	(1.1)
皮下出血	25	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	9	(0.4)
出血性関節症	7	(0.3)
腎および尿路障害	9	(0.4)
血尿	5	(0.2)
臨床検査	55	(2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	(0.4)
ヘマトクリット減少	9	(0.4)
尿中血陽性	6	(0.3)
ヘモグロビン減少	15	(0.6)
赤血球数減少	13	(0.6)
血小板数増加	10	(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	7	(0.3)
肝酵素上昇	5	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	37	(1.6)
処置後出血	5	(0.2)
創傷出血	23	(1.0)

MedDRA/J version 16.1

#### 4.1.2 重点調査項目

安全性解析対象 2,353 例のうち、出血性有害事象<sup>1)</sup>は 104 例に 107 件認められ、主な事象は皮下出血 25 例、創傷出血 23 例等であった。全出血性有害事象の発現割合は 4.4% (104/2,353 例) で、このうち大出血、臨床的に重要な出血及び小出血と分類された事象の発現割合はそれぞれ 1.1% (26 例)、1.0% (23 例) 及び 2.3% (55 例) であった。承認時までの臨床試験（下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験）では、「大出血又は臨床的に重要な出血」を主要評価項目としており、その発現割合は 4.5% (32/716 例) で、本調査での大出血又は臨床的に重要な出血の発現割合 (2.1% (49/2,353 例)) はこれを上回るものではなかった。

出血性有害事象の発現に影響を与える因子を検討したところ、性別、年齢別、腎機能障害の有無別、術式別、用量別、体重別（低体重者）、麻酔方法（脊椎・硬膜外・全身麻酔施行の有無別）及び硬膜外カテーテル留置の有無別の出血性有害事象の発現状況に特段の違いは認められず、出血に影響を与える可能性のある併用薬も検出されなかった。

#### 4.2. 安全性検討事項（特定使用成績調査）

##### 4.2.1. 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 1,702 例のうち、231 例に 268 件の副作用が認められ、発現した副作用は、血尿 29 例、貧血 20 例、鼻出血 19 例等であった。副作用発現割合は 13.6% (231/1,702 例) であり、承認時までの臨床試験（静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）の本邦での副作用発現割合 (49.1% (52/106 例)) より高くなく、発現した副作用の種類に特段の傾向は認められなかった。

また、特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象 11,190 例のうち、1,328 例に 1,615 件の副作用が認められ、発現した副作用は、鼻出血 140 例、血尿 116 例、尿中血陽性 101 例、貧血 84 例等であった。副作用発現割合は 11.9% (1,328/11,190 例) であり、承認時までの臨床試験（心房細動患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）の本邦での副作用発現割合 (49.7% (167/336 例)) より高くなく、発現した副作用の種類に特段の傾向は認められなかった。

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Ⅱでの発現状況は表 11 のとおりであり、承認時までの状況との比較において、発現割合及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。

<sup>1)</sup> 出血性有害事象は、下記の出血性有害事象分類に基づき、調査担当医師が判定した。

##### 出血性有害事象分類

分類	定義
大出血	<ul style="list-style-type: none"><li>・致死的な出血</li><li>・投与直前から 2 g/dL を超えるヘモグロビン量の低下を伴う臨床的に明らかな出血</li><li>・4 単位 (800 mL) を超える輸血 (自己血輸血を除く) を要する臨床的に明らかな出血</li><li>・後腹膜出血、頭蓋内出血、眼内出血又は髄腔内出血</li><li>・再手術を要する出血</li></ul>
臨床的に重要な出血	<ul style="list-style-type: none"><li>・長径が 5 cm 以上の血腫</li><li>・外的な要因がなく発現し、5 分以上継続する鼻出血あるいは歯茎の出血</li><li>・消化管出血</li><li>・24 時間以降も消失しない肉眼的血尿</li><li>・その他、臨床的に重要と判断した出血</li></ul>
小出血	<ul style="list-style-type: none"><li>・上記に該当しないすべての出血</li></ul>

表 11 特定使用成績調査 I 及び II における副作用・感染症発現状況

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 II	
	1,702 例		11,190 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 <sup>※1</sup>	59 (3.5%)	121 (7.1%)	322 (2.9%)	639 (5.7%)
抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用				
抗血小板剤との併用	12 (7.0% <sup>※2</sup> )	16 (9.4% <sup>※2</sup> )	81 (5.0% <sup>※3</sup> )	162 (10.0% <sup>※3</sup> )
非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用	15 (7.5% <sup>※4</sup> )	19 (9.5% <sup>※4</sup> )	15 (5.7% <sup>※5</sup> )	35 (13.2% <sup>※5</sup> )
肝機能障害・黄疸 <sup>※6</sup>	2 (0.1%)	8 (0.5%)	6 (0.1%)	41 (0.4%)
間質性肺疾患 <sup>※7</sup>	0	0	5 (0.0%)	1 (0.0%)
重要な潜在的リスク				
P-gp 阻害剤との併用				
P-gp 阻害剤との併用	4 (2.5% <sup>※8</sup> )	13 (8.2% <sup>※8</sup> )	64 (3.4% <sup>※9</sup> )	139 (7.3% <sup>※9</sup> )
P-gp 阻害剤 (4 剤 <sup>※10</sup> ) との併用	0	3 (12.0% <sup>※11</sup> )	30 (4.1% <sup>※12</sup> )	48 (6.6% <sup>※12</sup> )

下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1：本剤投与期間中の出血性有害事象を集計した。

※2：本剤投与期間中に抗血小板剤を併用した症例 (171 例) を母数として本剤投与期間中の出血性有害事象の発現割合を算出した。

※3：本剤投与期間中に抗血小板剤を併用した症例 (1,622 例) を母数として本剤投与期間中の出血性有害事象の発現割合を算出した。

※4：本剤投与期間中に非ステロイド性消炎鎮痛剤を併用した症例 (200 例) を母数として本剤投与期間中の出血性有害事象の発現割合を算出した。

※5：本剤投与期間中に非ステロイド性消炎鎮痛剤を併用した症例 (265 例) を母数として本剤投与期間中の出血性有害事象の発現割合を算出した。

※6：MedDRA SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「非感染性肝炎」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」(いずれも狭義)に包含される PT

※7：MedDRA SMQ「間質性肺疾患」(狭義)に包含される PT

※8：本剤投与期間中に P-gp 阻害剤を併用した症例 (158 例) を母数として本剤投与期間中の出血性有害事象の発現割合を算出した。

※9：本剤投与期間中に P-gp 阻害剤を併用した症例 (1,893 例) を母数として本剤投与期間中の出血性有害事象の発現割合を算出した。

※10：キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリン

※11：本剤投与期間中に P-gp 阻害剤 (4 剤) を併用した症例 (25 例) を母数として本剤投与期間中の出血性有害事象の発現割合を算出した。

※12：本剤投与期間中に P-gp 阻害剤 (4 剤) を併用した症例 (725 例) を母数として本剤投与期間中の出血性有害事象の発現割合を算出した。

#### 4.2.2. 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、肝機能障害の既往・合併を有する患者における出血性有害事象の発現割合は 18.3% (23/126 例) で、肝機能障害の既往・合併のない患者における発現割合 (9.7% (153/1,576 例)) より高かったが、発現事象に特定の傾向は認められなかった。また、特定使用成績調査 II の安全性解析対象のうち、肝機能障害の既往・合併を有する患者における出血性有害事象の発現割合は 11.6% (101/870 例) で、肝機能障害の既往・合併のない患者における発現割合 (8.0% (826/10,292 例)) より高かったが、発現事象に特定の傾向は認められなかった。

特定使用成績調査 I の安全性解析対象のうち、腎機能障害の既往・合併を有する患者における出血性有害事象の発現割合は 18.2% (16/88 例) で、腎機能障害の既往・合併のない患者での発現割合 (9.9% (160/1,614 例)) より高かったが、発現事象に特定の傾向は認められなかった。また、特定使用成績調査 II の安全性解析対象のうち、腎機能障害の既往・合併を有する患者における出血性有害事象の発現割合は 13.2% (116/876 例) で、腎機能障害の既往・合併のない患者での発現割合 (7.9% (811/10,286 例)) より高かったが、発現事象に特定の傾向は認められなかった。

特定使用成績調査 I の安全性解析対象のうち、DAPT 施行「あり」の患者における出血性有害事象の発現割合は 25.0% (5/20 例) で、DAPT 施行「なし」の患者における発現割合 (10.2% (171/1,682

例))より高かったが、発現事象に特定の傾向は認められなかった。また、特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象のうち、DAPT 施行「あり」の患者における出血性有害事象の発現割合は 22.9% (48/210 例) で、DAPT 施行「なし」の患者における発現割合 (8.0% (881/10,980 例))より高かったが、発現事象に特定の傾向は認められなかった。

特定使用成績調査Ⅰの安全性解析対象のうち、低体重 (体重 40 kg 未満) の患者における出血性有害事象の発現割合は 12.8% (10/78 例) であり、体重が 40 kg 以上の患者での発現割合 (10.2% (165/1,611 例))と明確な差はなかった。また、特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象のうち、低体重 (体重 40 kg 未満) の患者における出血性有害事象の発現割合は 11.2% (43/383 例) で、体重が 40 kg 以上の患者における発現割合 (8.3% (879/10,623 例))より高かったが、発現事象に特定の傾向は認められなかった。

特定使用成績調査Ⅰの安全性解析対象のうち、他の抗凝固剤からの切り替え「あり」患者 874 例における本剤投与開始日から投与開始 7 日目までの出血性有害事象の発現割合は 0.6% (5/874 例) であり、切り替え「なし」患者での発現割合 (2.2% (18/828 例))を上回るものではなかった。一方、本剤の投与を終了・中止した 918 例のうち、他の抗凝固剤への切り替え「あり」の患者は 105 例で、本剤投与終了日から投与終了 7 日目までに出血性有害事象を認めた症例はなかった。また、特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象のうち、他の抗凝固剤からの切り替え「あり」患者における本剤投与開始日から投与開始 7 日目までの出血性有害事象の発現割合は 0.9% (22/2,542 例) であり、切り替え「なし」患者での出血性有害事象の発現割合 (0.6% (54/8,648 例))と明確な差はなかった。一方、本剤の投与を終了・中止した 3,392 例のうち、他の抗凝固剤への切り替え「あり」の患者は 449 例で、本剤投与終了日から投与終了 7 日目までに出血性有害事象を認めた症例の割合は 2.0% (9/449 例) であり、他の抗凝固剤への切り替え「なし」の患者での発現割合 (5.0% (147/2,943 例))を上回るものではなかった。

以上のとおり、現時点で得られている成績からは特段の問題は認められず、いずれも本剤の添付文書において注意喚起を行っていることから、新たな安全対策は不要と判断した。

#### 4.3. 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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1,612 例 1,824 件、予測できない重篤な副作用は 308 例 342 件、予測できない非重篤な副作用は 1,176 例 1,446 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「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 15 件以上収集された副作用は表 12 のとおりであった。血小板数減少、浮動性めまい及び腹痛については、外国の措置報告も勘案し、再審査期間満了後に「その他の副作用」の項に追記している。その他のいずれの副作用に関しても、情報不足のために本剤との因果関係を判断することが困難な症例が多く、本剤との関連性が強く疑われる症例は集積していないことから、新たな対応は不要と判断した。

表 12 「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	1,473	1,788	308	342	1,176	1,446



代謝および栄養障害	42	43	2	2	40	41
食欲減退	25	25	0	0	25	25
神経系障害	256	269	99	100	157	169
脳梗塞	49	49	38	38	11	11
浮動性めまい	79	85	2	2	77	83
塞栓性脳卒中	39	39	38	38	1	1
感覚鈍麻	20	21	0	0	20	21
心臓障害	57	62	24	26	34	36
心不全	16	16	12	12	4	4
胃腸障害	210	232	22	22	189	210
腹部不快感	32	32	0	0	32	32
上腹部痛	19	20	0	0	19	20
皮膚および皮下組織障害	76	80	15	16	61	64
脱毛症	19	19	0	0	19	19
腎および尿路障害	127	130	29	29	98	101
着色尿	18	19	0	0	18	19
腎機能障害	65	65	18	18	47	47
一般・全身障害および投与部位の状態	135	142	23	23	112	119
異常感	15	15	0	0	15	15
倦怠感	43	43	0	0	43	43
臨床検査	417	476	31	32	386	444
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	77	77	1	1	76	76
国際標準比増加	137	138	2	2	135	136
血小板数減少	43	44	15	16	28	28
プロトロンビン時間延長	30	30	1	1	29	29

MedDRA/J version 22.0

再審査期間終了後、令和3年12月までの期間に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は699例814件、予測できない重篤な副作用は153例195件であり、予測できない非重篤な副作用は506例701件であった。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、主な重篤な副作用は脳梗塞18件、腎機能障害13件、塞栓性脳卒中12件で、主な非重篤な作用は国際標準比増加78件、活性化部分トロンボプラスチン時間延長33件、プロトロンビン時間延長19件であった。再審査期間中と収集された副作用の種類に異なる傾向はなく、集積増加も認められていないことから、現時点で新たな注意喚起は必要ないと判断した。

## 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. 使用成績調査

有効性解析対象症例におけるVTE発現率は4.0%（94/2,353例）であり、承認時までの臨床試験（下肢整形外科手術施行患者を対象とした第Ⅲ相試験）でのVTE発現率5.2%（31/600例）を上回るものではなかったことから、本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。本調査での術式別のVTE発現率は、TKAで6.0%（59/984例）、THAで2.4%（21/869例）、HFSで2.8%（14/500例）

であった。なお、体重別（低体重者）、麻酔方法（脊椎・硬膜外・全身麻酔施行の有無別）及び硬膜外カテーテル留置の有無別で VTE の発現状況に特段の違いは認められなかった。

## 5.2. 特定使用成績調査 I

有効性解析対象症例における VTE の再発が認められた症例の割合は、本剤投与期間中（休薬期間を除く）で 1.8%（30/1,698 例）、観察期間中で 3.8%（65/1,698 例）であり、承認時までの臨床試験（静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）の本邦での VTE 再発割合（本剤投与期間中（休薬期間を除く）で 2.8%（3/106 例）、観察期間中で 4.7%（5/106 例））より高くなかったことから、使用実態下における有効性に特段の問題はないと考えた。

## 5.3. 特定使用成績調査 II

有効性解析対象症例における本剤投与期間中に虚血性脳卒中（transient ischemic attack（以下、「TIA」）を除く）又は全身性塞栓症を発現した症例の割合は 1.7%（184/11,140 例）であり、死亡、脳卒中（TIA を除く）、全身性塞栓症及び心筋梗塞の各イベントの発現割合はそれぞれ 2.0%（222/11,140 例）、2.1%（237/11,140 例）、0.1%（9/11,140 例）及び 0.2%（21/11,140 例）であった。本調査での脳卒中（TIA を除く）及び全身性塞栓症の発現割合は 2.2%（245/11,140 例）であり、承認時までの臨床試験（心房細動患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）の本邦での「脳卒中又は全身性塞栓症」の発現割合（3.6%（12/336 例））より高くなかったことから、使用実態下における有効性に特段の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。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 5 件、研究報告は 1 件であった（表 13）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要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 13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国添付文書の改訂（2 件）</li> <li>② 本邦の添付文書改訂（「重大な副作用」の項に間質性肺疾患を追記）を受け、韓国で同様に添付文書が改訂（平成 30 年 6 月）</li> <li>③ 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）が製造販売業者へ、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRIs）あるいはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRIs）併用時の止血への影響及び出血リスクについて追記を勧告（平成 30 年 6 月）</li> <li>④ 本剤の企業中核データシートの改訂（平成 30 年 7 月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① がんを合併した VTE 患者における再発 VTE 及び大出血の発現を指標にしてダルテパリン（国内未承認の低分子量ヘパリン）とエドキサバンを比較した非盲検非劣性試験に関する報告（平成 30 年 3 月）</li> </ul>

## 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。

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等が適切に実施されたものと判断した。

以上