

経口抗凝固薬の「使用上の注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	①アピキサバン ②エドキサバントシル酸塩水和物 ③ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩 ④リバーロキサバン ⑤ワルファリンカリウム	別紙参照
販売開始年月	別紙参照	
効能・効果	別紙参照	
改訂の概要	「11. 副作用」の「11.1 重大な副作用」の「出血」の項に「脾破裂に至る脾臓出血」を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	経口抗凝固薬の脾破裂リスクについて、国内外症例、WHO 個別症例安全性報告グローバルデータベース（VigiBase）※¹を用いた不均衡分析結果を評価した。症例の因果関係評価及び使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、以下の内容を踏まえ、使用上の注意を改訂することが適切と判断した。 - 国内外症例及び文献報告において、複数の経口抗凝固薬（アピキサバン、ダビガトラン、リバーロキサバン、ワルファリン）で脾破裂との因果関係が否定できない症例が認められていること※²。 - 経口抗凝固薬による脾破裂の機序は、明確にはなっていないが、文献において、経口抗凝固薬の投与下において脾臓における止血機構に変化が生じ、脾臓出血をきたすことにより脾破裂に至るものと推察されている※^{3,4,5}。推察されている機序を考慮すると、脾破裂は、経口抗凝固薬クラスにおいて潜在的なリスクになり得ると考えること。 - VigiBase を用いた不均衡分析において、経口抗凝固薬 5 成分全てについて「脾破裂」に関連する副作用報告数が、データベース全体から予測される値より統計学的に有意に高かったこと※⁶（別添参照）。	
参考：脾破裂 関連症例の集 積状況 【転帰死亡症 例】	国内症例※ ⁷	海外症例※ ⁸
	①1 例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例 0 例） 【死亡 0 例】 ⑤5 例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例 4 例）	③9 例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例 4 例） 【死亡 2 例（うち、医薬品と事象による死亡との因果関係が否定できない症例 0 例）】 ④4 例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例 2 例）

	【死亡 0 例】 ②、③、④0 例	【死亡 0 例】 ①、②、⑤0 例
--	----------------------	----------------------

※1 : VigiBase は、医薬品の有害事象報告の WHO のグローバルデータベースを情報源とする。データが限られているため、事象と医薬品との因果関係を明らかにすることは困難である可能性がある。

※2 : Lowry LE, et al. :J Med Case Rep. 2016;10(1):217

※3 : Birte S. Steiniger, et al. :Sci. Rep. 2022;12:16487

※4 : Kaufman N, et al. :BMJ Case Rep. 2017;doi:10.1136/bcr-2017-221288

※5 : Jessica B, et al :JCHIMP. 2022;12(5):84-87

※6 : 作成された情報、結果及び結論は、ウプサラモニタリングセンター／国際医薬品モニタリング WHO 協力センター又は WHO の意見を反映するものではない。

※7 : 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例から副作用 (PT) 「脾破裂」、「自然脾破裂」、「脾臓出血」、「脾血腫」、「脾被膜下血腫」、「脾臓損傷」で抽出されたもののうち、以下の 1)～4)に該当する症例を除外した。

- 1) 脾破裂を生じていないもの。
- 2) 脾破裂と因果関係があるとされている疾患等（脾臓血管肉腫、脾癌、脾臓転移のある消化器癌、脾腫を伴う造血器腫瘍／門脈圧亢進症など）を有するもの。
- 3) 外傷により脾破裂を生じたと考えられるもの。
- 4) 因果関係評価に必要な病理検査の実施状況が、未実施又は不明のもの。

※8 : 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で、Health Canada の安全性レビューの参考文献（症例報告）で提示された症例、又は製造販売業者より医薬品と事象（脾破裂）との関連性が疑われるとして提示された症例のうち、※7 の 1)～4)に該当する症例を除外した。

本調査に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

別紙

	一般名	販売名	承認取得者	販売開始年月	効能・効果
①	アピキサバン	エリキューズ錠 2.5mg、同錠 5mg	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	2013 年 2 月	○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
②	エドキサバントシル酸塩水和物	リクシアナ錠 15mg、同錠 30mg、同錠 60mg、同 OD 錠 15mg、同 OD 錠 30mg、同 OD 錠 60mg	第一三共株式会社	<錠> 2011 年 7 月 <OD 錠> 2017 年 11 月	<錠 15mg、錠 30mg、OD 錠 15mg、OD 錠 30mg> ○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 ○慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制 ○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 <錠 60mg、OD 錠 60mg> ○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 ○慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓・塞栓形成の抑制

③	ダビガトランエテ キシラートメタン スルホン酸塩	プラザキサカプセ ル 75mg、同カプセ ル 110mg	日本ベーリン ガーインゲル ハイム株式会 社	2011 年 3 月	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
④	リバーロキサバン	イグザレルト錠 2.5mg、同錠 10mg、 同錠 15mg、OD 錠 10mg、同 OD 錠 15mg、同細粒分包 10mg、同細粒分包 15mg、同ドライシ ロップ小児用 51.7mg、同ドライ シロップ小児用 103.4mg 等	バイエル薬品 株式会社 等	<錠 2.5mg> 2022 年 10 月 <錠 10mg、15mg > 2012 年 4 月 <OD 錠 10mg、 15mg> 2021 年 1 月 <細粒分包 10mg 15mg> 2015 年 12 月 <ドライシロップ 小児用 51.7mg、 103.4mg> 2021 年 7 月	<錠 2.5mg> 成人 ○下肢血行再建術施行後の末梢動脈疾患患者におけ る血栓・塞栓形成の抑制 小児 ○Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制 <錠 10mg、錠 15mg、OD 錠 10mg、OD 錠 15mg、細 粒分包 10mg、細粒分包 15mg> 成人 ○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 小児 ○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ○Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制 <ドライシロップ小児用 51.7mg、ドライシロップ小 児用 103.4mg> ○静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制 ○Fontan 手術施行後における血栓・塞栓形成の抑制

⑤	ワルファリンカリウム	ワルファリン錠 0.5mg、同錠 1mg、同錠 5mg、同顆粒 0.2% 等	エーザイ株式会社 等	<錠 0.5mg> 2004 年 5 月 <錠 1mg> 1962 年 5 月 <錠 5mg> 1976 年 12 月 <顆粒 0.2%> 2011 年 12 月	血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防
---	------------	--	------------	--	--