

**リクシアナ錠 15 mg**

**リクシアナ錠 30 mg**

**リクシアナ錠 60 mg**

**リクシアナ OD 錠 15 mg**

**リクシアナ OD 錠 30 mg**

**リクシアナ OD 錠 60 mg に係る**

## **医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、第一三共株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

**第一三共株式会社**

リクシアナ錠 15 mg・錠 30 mg・錠 60 mg・OD 錠 15 mg・OD 錠 30 mg・  
OD 錠 60 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	リクシアナ錠 15 mg リクシアナ錠 30 mg リクシアナ錠 60 mg リクシアナ OD 錠 15 mg リクシアナ OD 錠 30 mg リクシアナ OD 錠 60 mg	有効成分	エドキサバントシル酸塩 水和物
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87333
提出年月		令和 3 年 9 月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">出血</a>	4	<a href="#">P-gp 阻害剤との併用</a>	9	<a href="#">肝機能障害患者での安全性</a>	11
<a href="#">抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用</a>	5	<a href="#">脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用</a>	9	<a href="#">腎機能障害患者での安全性</a>	12
<a href="#">肝機能障害・黄疸</a>	6			<a href="#">抗血小板剤2剤併用療法施行患者での安全性</a>	13
<a href="#">間質性肺疾患</a>	7			<a href="#">低体重患者における安全性</a>	13
				<a href="#">他の抗凝固剤との切り替え時の安全性</a>	14
1.2 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>					15

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		16
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">なし</a>		16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">なし</a>		17

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		18
追加のリスク最小化活動		
<a href="#">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</a>		18
<a href="#">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</a>		
<a href="#">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</a>		19
<a href="#">患者向け資材（非弁膜症性心房細動患者）の作成と提供</a>		19
<a href="#">患者向け資材（静脈血栓塞栓症患者）の作成と提供</a>		
<a href="#">患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供</a>		20

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和3年9月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号

氏名：第一三共株式会社

代表取締役社長 眞鍋 淳

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①② 平成23年4月22日 ③ 平成26年9月26日 ④⑤⑥ 平成29年8月16日	薬効分類	87333
再審査期間	効能・効果1・2: 平成26年9月26日～ 平成31年4月21日 効能・効果3: 8年	承認番号	① 22300AMX00547000 ② 22300AMX00548000 ③ 22600AMX01308000 ④ 22900AMX00946000 ⑤ 22900AMX00947000 ⑥ 22900AMX00948000
国際誕生日	平成23年4月22日		
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	エドキサバントシル酸塩水和物		

<p>含量及び剤型</p>	<p>① 1錠中にエドキサバントシル酸塩水和物 20.2 mg (エドキサバンとして 15 mg) を含有するフィルムコーティング錠</p> <p>② 1錠中にエドキサバントシル酸塩水和物 40.4 mg (エドキサバンとして 30 mg) を含有するフィルムコーティング錠</p> <p>③ 1錠中にエドキサバントシル酸塩水和物 80.8 mg (エドキサバンとして 60 mg) を含有するフィルムコーティング錠</p> <p>④ 1錠中にエドキサバントシル酸塩水和物 20.2 mg (エドキサバンとして 15 mg) を含有する口腔内崩壊錠</p> <p>⑤ 1錠中にエドキサバントシル酸塩水和物 40.4 mg (エドキサバンとして 30 mg) を含有する口腔内崩壊錠</p> <p>⑥ 1錠中にエドキサバントシル酸塩水和物 80.8 mg (エドキサバンとして 60 mg) を含有する口腔内崩壊錠</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>効能・効果 1 の場合: 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。 <u>また、出血リスクが高い高齢の患者では、年齢、患者の状態に応じて 1 日 1 回 15 mg に減量できる。</u></p> <p>効能・効果 2 の場合: 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。</p> <p>効能・効果 3 の場合: 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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>1. 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</p> <p>2. 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</p> <p>3. 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</p>
<p>承認条件</p>	<p><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></p>
<p>備考</p>	<p>平成 26 年 9 月 26 日に、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、及び静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</p> <p>平成 29 年 8 月 16 日に、口腔内崩壊錠の剤型追加の承認を取得</p> <p><u>令和 3 年 8 月 25 日に、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の効能・効果での、出血リスクが高い高齢の患者に対する 1 日 1 回 15 mg の用法・用量で承認事項一部変更承認を取得</u></p>

## 変更の履歴

### 前回提出日

令和3年3月11日

### 変更内容の概要：

1. 「品目の概要」における「用法及び用量」、「承認条件」、及び「備考」の一部追記。
2. 「1.1 安全性検討事項」における、各リスクの設定理由、リスク最小化活動の内容を一部追記。
3. 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の特定使用成績調査（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〕）を削除。
4. 医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得に伴う、医療従事者向け資材（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、及び下肢整形外科手術施行患者）の改訂。
5. 患者向け資材（非弁膜症性心房細動患者及び静脈血栓塞栓症患者）の改訂。

### 変更理由：

- 1., 2., 4. 医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得のため。
2. 既存の経口抗凝固薬の投与が困難な80歳以上の心房細動患者を対象とした国内第III相試験におけるデータの追加のため。
3. 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の特定使用成績調査（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〕）が終了したため。
5. 患者向け資材（非弁膜症性心房細動患者及び静脈血栓塞栓症患者）の「飲み忘れたときは」の記載を改訂したため。

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 本剤の薬理学的作用から、出血性イベント発現が予測されるため。</li><li>2. 心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤高用量投与群（60 mg [減量した場合は 30 mg]）（7012 例）において、出血性イベントが 14.15%の年間発現率で認められ、このうち、消化管出血、頭蓋内出血等の大出血が 2.75%の年間発現率で報告されているため。</li><li>3. <u>既存の経口抗凝固薬の投与が困難な 80 歳以上の心房細動患者を対象とした国内第 III 相試験の本剤投与群（15 mg）（492 例）において、出血性イベントが 63.0%の年間発現率で認められ、このうち、消化管出血、頭蓋内出血等の大出血が 3.3%の年間発現率で報告されているため。</u></li><li>4. 静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤投与群（60 mg [減量した場合は 30 mg]）において、出血性イベントが 21.7%（895 例/4118 例）に認められ、このうち、消化管出血、臍出血等の大出血が 1.4%（56 例/4118 例）報告されているため。</li><li>5. 国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第 III 相試験の本剤投与群（30 mg）を併合した成績において、出血性イベントが 16.8%（120 例/716 例）に認められ、創傷出血等の大出血が 1.1%（8 例/716 例）報告されているため。</li><li>6. 国内の「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」の適応での製造販売後においても、出血関連副作用が報告されているため。</li></ol>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p><u>製造販売後における出血関連副作用の発現状況を把握するため。</u></p>

	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告、2. 禁忌、7. 用法及び用量に関連する注意、8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、10. 相互作用、11.1 重大な副作用、11.2 その他の副作用、13. 過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成、配布（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> <li>2. 患者向け資材の作成、配布（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>出血の発現状況と出血リスク因子等を、医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用</b></p>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤と抗血小板剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、相互に抗血栓作用を増強することが考えられ、出血の危険性を増大させるおそれがあるため。</li> <li>2. 心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤高用量投与群（60 mg [減量した場合は 30 mg]）（7012 例）において、出血性イベントの年間発現率が、アスピリン併用有無別では 18.74%と 11.76%、アスピリン以外の抗血小板剤併用有無別では 19.77%と 13.77%、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用有無別では 21.48%と 12.78%であり、いずれも併用有が併用無に比べて年間発現率が高かったため。</li> <li>3. 静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤投与群（60 mg [減量した場合は 30 mg]）において、出血性イベントの発現率が、アスピリン併用有無別では 28.8%と 21.0%、アスピリン以外の抗血小板剤併用有無別では 35.1%と 21.5%、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用有無別では 32.0%と 20.1%であり、いずれも併用有が併用無に比べて発現率が高かったため。</li> </ol>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>製造販売後における抗血小板剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用例における出血関連副作用の発現状況</u>を把握するため。</p>

	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>7. 用法及び用量に関連する注意</u>、8. 重要な基本的注意、10. 相互作用」の項に記載して注意喚起する。(非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者)</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。(非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者)</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>抗血小板剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用例における出血の発現状況を、医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<b>肝機能障害・黄疸</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤高用量投与群 (60 mg [減量した場合は 30 mg]) において、肝障害 (肝臓専門医による判定) が 2.0% (140 例/7012 例) に認められたため。</li> <li>2. <u>既存の経口抗凝固薬の投与が困難な 80 歳以上の心房細動患者を対象とした国内第 III 相試験の本剤投与群 (15 mg) において、肝関連イベントが 1.4% (7 例/492 例) に認められたため。</u></li> <li>3. 静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤投与群 (60 mg [減量した場合は 30 mg]) において、肝障害 (肝臓専門医による判定) が 1.4% (59 例/4118 例) に認められたため。</li> <li>4. 国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第 III 相試験の本剤投与群 (30 mg) を併合した成績において、肝機能障害に関する有害事象 (いずれも肝機能検査値異常) が 17.9% (128 例/716 例) に認められたため。</li> <li>5. 国内の製造販売後において、重篤な肝機能障害・黄疸の副作用が報告されているため。</li> </ol>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動 (非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者)</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>製造販売後における肝機能障害・黄疸に関する副作用の発現状況を把握するため。</u></p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用、11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成、配布（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> <li>2. 患者向け資材の作成、配布（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害・黄疸発現の可能性を医療従事者に対し確実に情報提供するとともに、関連する症状・徴候を患者に周知するため。</p>
<b>間質性肺疾患</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤高用量投与群（60 mg [減量した場合は 30 mg]）において、間質性肺疾患（Standardised MedDRA Queries [SMQ]）の有害事象が 0.6%（40 例/7012 例）に認められたため。</li> <li>2. <u>既存の経口抗凝固薬の投与が困難な 80 歳以上の心房細動患者を対象とした国内第 III 相試験の本剤投与群（15 mg）において、間質性肺疾患（SMQ）の有害事象が 0.6%（3 例/492 例）に認められたため。</u></li> <li>3. 静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤投与群（60 mg [減量した場合は 30 mg]）において、間質性肺疾患（SMQ）の有害事象が 0.4%（17 例/4118 例）に認められたため。</li> <li>4. 国内の製造販売後において、重篤な間質性肺疾患の副作用が報告されているため。</li> </ol>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺疾患に関する副作用の発現状況を把握するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。(非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者)
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成、配布 (非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者)
  2. 患者向け資材の作成、配布 (非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者)

【選択理由】

間質性肺疾患発現の可能性を医療従事者に対し確実に情報提供するとともに、関連する症状・徴候を患者に周知するため。

重要な潜在的リスク

P-gp 阻害剤との併用

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤と P-gp 阻害剤との併用により、本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがあるため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）

【選択理由】

製造販売後における P-gp 阻害剤との併用例における出血関連副作用の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意、10. 相互作用」の項に記載して、注意喚起する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）

【選択理由】

P-gp 阻害剤との併用例における出血の発現状況を、医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。

脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用

重要な潜在的リスクとした理由：

脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経圧迫による麻痺があらわれるおそれがあるため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）

【選択理由】

製造販売後における脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用例における穿刺部位血腫及び神経圧迫麻痺に関する副作用の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告、7. 用法及び用量に関連する注意」の項に記載して、注意喚起する。(非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者)
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。(下肢整形外科手術施行患者)

【選択理由】

脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用例における穿刺部位血腫及び神経圧迫麻痺の発現状況を、医療従事者に対し情報提供するため。

## 重要な不足情報

### 肝機能障害患者での安全性

#### 重要な不足情報とした理由：

心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相試験（14014 例）、静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4118 例）、国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第 III 相試験（716 例）では、活動性の肝障害を合併する等、高度の肝機能障害患者は除外されており情報が限られているが、実地医療においては使用される場合もあると想定され、出血の危険性が増大するおそれがあるため。

なお、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して本剤を単回投与した試験を欧州で実施したが、副作用は認められず、軽度又は中等度肝機能障害患者（17 例）と健康被験者での本剤の AUC は類似していた。

#### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）

##### 【選択理由】

製造販売後における肝機能障害を有する患者での安全性を把握するため。

#### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌、9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）

##### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、肝機能障害患者に投与する場合の適正な使用に関する理解を促すため。

## 腎機能障害患者での安全性

### 重要な不足情報とした理由：

心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相試験（14014 例）、静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4118 例）では、高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス [creatinine clearance:  $CL_{CR}$ ] < 30 mL/min）は除外されており情報が限られているが、実地医療においては使用が想定され、出血の危険性が增大するおそれがあるため。

なお、以下の試験は実施している。

- 国内で高度腎機能障害（ $15 \text{ mL/min} \leq CL_{CR} < 30 \text{ mL/min}$ ）を有する非弁膜症性心房細動患者（50 例）を対象に安全性と薬物動態を検討した第 III 相試験では、エドキサバン 15 mg/日を 12 週間投与したときの血漿中エドキサバン濃度と出血性イベント発現率には、正常腎機能（ $CL_{CR} > 80 \text{ mL/min}$ ）又は軽度腎機能障害（ $50 \text{ mL/min} \leq CL_{CR} \leq 80 \text{ mL/min}$ ）を有する患者にエドキサバン 30 mg/日又は 60 mg/日を 12 週間投与したときと比べて明らかな差は認められなかった。
- 欧州で腎機能障害患者を対象としてエドキサバン 15 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した臨床薬理試験では、健康成人（8 例）と比較して本剤の AUC は高度腎機能障害患者（8 例）で 72%、腹膜透析を受けている末期腎不全患者（8 例）では 93%上昇した。
- 米国で末期腎不全患者（10 例）を対象としてエドキサバン 15 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす血液透析の影響を検討した臨床薬理試験では、血液透析がエドキサバンの暴露に及ぼす影響はほとんどなかった。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者）

#### 【選択理由】

製造販売後における腎機能障害を有する患者での安全性を把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌、7. 用法及び用量に関連する注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者）
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者）

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、腎機能障害患者に投与する場合の適正な使用に関する理解を促すため。

抗血小板剤 2 剤併用療法（dual anti platelet therapy: DAPT）施行患者での安全性	
	<p><b>重要な不足情報とした理由：</b></p> <p>心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相試験（14014 例）、<u>既存の経口抗凝固薬の投与が困難な 80 歳以上の心房細動患者を対象とした国内第 III 相試験（492 例）、及び静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4118 例）</u>では、DAPT 施行患者が除外されており情報が限られているが、<u>実地医療においては使用される場合もあると想定され、出血の危険性が增大するおそれがあるため。</u></p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における DAPT 施行患者での安全性を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「10. 相互作用」の項に記載して注意喚起する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
低体重患者における安全性	
	<p><b>重要な不足情報とした理由：</b></p> <p>以下のとおり、体重 40 kg 未満の低体重患者の情報は限られているが、<u>実地医療においては使用される場合もあると想定され、出血の危険性が增大するおそれがあるため。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心房細動患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤高用量投与群（60 mg [減量した場合は 30 mg]）（7012 例）において、出血性イベントの年間発現率が、体重 40 kg 以下と体重 40 kg 超でそれぞれ 55.41%と 14.13%であり、<u>低体重患者で出血性イベントの年間発現率が高かったが、体重 40 kg 以下の患者は 11 例のみであったため。なお、既存の経口抗凝固薬の投与が困難な 80 歳以上の心房細動患者を対象とした国内第 III 相試験の本剤投与群（15 mg）（492 例）において、体重 40 kg 以下の患者は 87 例であった。</u></li> <li>2. 静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤投与群（60 mg [減量した場合は 30 mg]）において、大出血又は臨床的に重要な出血が、<u>体重 40 kg 以下の患者では認められなかったものの、体重 40 kg 以下の患者は 5 例のみであったため。</u></li> <li>3. 国内又は台湾で実施した下肢整形外科手術施行患者を対象とした第 III 相試験において、<u>体重 40 kg 未満の患者は除外されたため。</u></li> </ol>

	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低体重患者での安全性を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者、下肢整形外科手術施行患者）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、低体重患者に投与する場合の適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>他の抗凝固剤との切り替え時の安全性</b></p>	
	<p><b>重要な不足情報とした理由：</b></p> <p>製造販売後の実地医療における他の抗凝固剤との切り替え時の安全性については、情報が限られており、治験における厳密に管理された他の抗凝固剤との切り替え時の状況と大きく異なる可能性も考えられ、出血又は血栓形成の危険性が増大するおそれがあるため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における他の抗凝固剤との切り替え時の安全性を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者）</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を実施する。（非弁膜症性心房細動患者、静脈血栓塞栓症患者）</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、他の抗凝固剤との切り替え時の適正な使用に関する理解を促すため。</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下での本剤使用時の有効性を検討する。
	有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報、及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
該当なし

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
<b>通常のリスク最小化活動の概要：</b>	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>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</b>	
<b>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</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>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</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>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など、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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>15 mg 錠及び 30 mg 錠の効能・効果追加承認日（60 mg 錠の新規承認日）から 60 mg 錠の販売開始 6 ヶ月後までの期間は、本剤が採用・納入されている医療機関及び新しく本剤が採用・納入される医療機関に対し資材の提供を行う。</p> <p>それ以降も新しく本剤が採用・納入される医療機関に対して資材の提供を行うとともに、企業ホームページに掲載し適切な情報提供を行う。</p> <p>重篤な出血の発現件数と本剤の出荷数量の推移を定期的に確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められ医療従事者向け資材が必要になる場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期: 60 mg 錠の販売開始から 8 ヶ月以内、安全性定期報告書提出時</p>	

## 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

### 【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

### 【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など、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。

### 【具体的な方法】

- ・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
- ・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。

### 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

新しく本剤が採用・納入される医療機関に対して資材の提供を行うとともに、企業ホームページに掲載し適切な情報提供を行う。

重篤な出血の発現件数と本剤の出荷数量の推移を定期的に確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められ医療従事者向け資材が必要になる場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期: 安全性定期報告書提出時

## 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

### 【安全性検討事項】

出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患

### 【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。

### 【具体的な方法】

- ・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
- ・ 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。

### 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

15 mg 錠及び 30 mg 錠の効能・効果追加承認日（60 mg 錠の新規承認日）から 60 mg 錠の販売開始 6 ヶ月後までの期間は、本剤が採用・納入されている医療機関及び新しく本剤が採用・納入される医療機関に対し資材の提供を行う。

それ以降も新しく本剤が採用・納入される医療機関に対して資材の提供を行うとともに、企業ホームページに掲載し適切な情報提供を行う。

重篤な出血の発現件数と本剤の出荷数量の推移を定期的に確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められ患者向け資材が

	<p>必要になる場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期: 60 mg 錠の販売開始から 8 ヶ月以内、安全性定期報告書提出時</p>
<p><b>患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>        出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b>        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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>• 企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b>        新しく本剤が採用・納入される医療機関に対して資材の提供を行うとともに、企業ホームページに掲載し適切な情報提供を行う。</p> <p>重篤な出血の発現件数と本剤の出荷数量の推移を定期的に確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められ患者向け資材が必要になる場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期: 安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（非弁膜症性心房細動患者） 市販直後調査（静脈血栓塞栓症患者）	該当せず	60 mg 錠の販売開始時、60 mg 錠の販売開始から3、6ヵ月後	終了	作成済み（2015年7月提出）
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）	全症例（投与開始後1年間、2年間の固定データ）	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>投与開始後1年間のデータが全例固定された時点</li> <li>投与開始後2年間のデータが全例固定された時点（最終報告時）</li> </ul>	終了	作成済み（2021年2月提出）

<p>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)</p>	<p>全症例 (投与開始 後 3 ヶ月間、1 年 間の固定データ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性定期報告 時</li> <li>• 投与開始後 3 ヶ月間のデー タが全例固定さ れた時点</li> <li>• 投与開始後 1 年間のデー タが全例固定され た時点</li> </ul>	<p>終了</p>	<p>作成済み (2020 年 6 月提出)</p>
---	---	--	-----------	--------------------------------

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
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）	全症例（投与開始後1年間、2年間の固定データ）	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>投与開始後1年間のデータが全例固定された時点</li> <li>投与開始後2年間のデータが全例固定された時点（最終報告時）</li> </ul>	終了	作成済み（2021年2月提出）
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）	全症例（投与開始後3ヵ月間、1年間の固定データ）	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>投与開始後3ヵ月間のデータが全例固定された時点</li> <li>投与開始後1年間のデータが全例固定された時点</li> </ul>	終了	作成済み（2020年6月提出）

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査（非弁膜症性心房細動患者） 市販直後調査（静脈血栓塞栓症患者）	実施期間： 15 mg 錠及び 30 mg 錠の効能・効果追加承認日（60 mg 錠の新規承認日）から 60 mg 錠の販売開始 6 ヶ月後までの期間 評価の予定時期： 60 mg 錠の販売開始から 6 ヶ月後 報告の予定時期： 60 mg 錠の販売開始から 8 ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材（非弁膜症性心房細動患者）の作成と提供	評価の予定時期： 60 mg 錠の販売開始から 6 ヶ月後 安全性定期報告書作成時 報告の予定時期： 60 mg 錠の販売開始から 8 ヶ月以内 安全性定期報告書提出時	実施中
医療従事者向け資材（静脈血栓塞栓症患者）の作成と提供	評価の予定時期： 60 mg 錠の販売開始から 6 ヶ月後 安全性定期報告書作成時 報告の予定時期： 60 mg 錠の販売開始から 8 ヶ月以内 安全性定期報告書提出時	実施中

医療従事者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供	<p>評価の予定時期: 安全性定期報告書作成時</p> <p>報告の予定時期: 安全性定期報告書提出時</p>	実施中
患者向け資材（非弁膜症性心房細動患者）の作成と提供	<p>評価の予定時期: 60 mg 錠の販売開始から 6 ヶ月後</p> <p>安全性定期報告書作成時</p> <p>報告の予定時期: 60 mg 錠の販売開始から 8 ヶ月以内</p> <p>安全性定期報告書提出時</p>	実施中
患者向け資材（静脈血栓塞栓症患者）の作成と提供	<p>評価の予定時期: 60 mg 錠の販売開始から 6 ヶ月後</p> <p>安全性定期報告書作成時</p> <p>報告の予定時期: 60 mg 錠の販売開始から 8 ヶ月以内</p> <p>安全性定期報告書提出時</p>	実施中
患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供	<p>評価の予定時期: 安全性定期報告書作成時</p> <p>報告の予定時期: 安全性定期報告書提出時</p>	実施中