

# イグザレルト錠及び細粒分包 10 mg/15 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についての責任は  
バイエル薬品株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

**イグザレルト錠及び細粒分包 10mg/15mg に係る  
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	イグザレルト錠10mg/15mg イグザレルト細粒分包10mg/15mg	有効成分	リバーロキサバン
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	87333
提出年月		平成28年5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="#">CYP3A4阻害剤との併用</a>	10	<a href="#">低体重患者における安全性</a>	12
<a href="#">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</a>	5	<a href="#">CYP3A4誘導剤との併用</a>	11	<a href="#">腎障害のある患者における安全性</a>	13
				<a href="#">長期投与における安全性</a>	14
<a href="#">肝機能障害・黄疸</a>	6			<a href="#">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</a>	15
<a href="#">間質性肺疾患</a>	7				
<a href="#">血小板減少</a>	8				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">SPAFに対する本剤使用実態下における有効性</a>	17頁	<a href="#">深部静脈血栓症(DVT)及び肺血栓塞栓症(PE)に対する本剤使用実態下における有効性</a>	17頁		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁	4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		18	<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		23
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>			<b>追加のリスク最小化活動</b>		
<a href="#">市販直後調査(VTE)</a>		18	<a href="#">市販直後調査</a>		23
<a href="#">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</a>		18	<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイドSPAF)の作成と提供</a>		23
<a href="#">特定使用成績調査(PE/DVT)－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査</a>		19	<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイドVTE)の作成と提供</a>		23
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>		<b>頁</b>	<a href="#">患者向け資材の作成と提供(SPAF)</a>		24
<a href="#">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</a>		22	<a href="#">患者向け資材の作成と提供(VTE)</a>		24
<a href="#">特定使用成績調査(PE/DVT)－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査</a>		22			
<a href="#">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)</a>		22			

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

平成 28 年 5 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

氏名：バイエル薬品株式会社  
代表取締役社長 カーステン・ブルン 印

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	平成 24 年 1 月 18 日	薬効分類	87333
再審査期間	SPAF：8 年（平成 24 年 1 月 18 日～平成 32 年 1 月 17 日） VTE：SPAF の再審査期間の残余期間	承認番号	①22400AMX00042000 ②22400AMX00041000 ③22700AMX01028000 ④22700AMX01027000
国際誕生日	2008 年 9 月 15 日		
販売名	①イグザレルト錠 10mg ②イグザレルト錠 15mg 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	リバーロキサバン		
含量及び剤型	① 1 錠中にリバーロキサバン 10mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1 錠中にリバーロキサバン 15mg を含有するフィルムコーティング錠 ③ 1 包中にリバーロキサバン 10mg を含有する細粒剤 ④ 1 包中にリバーロキサバン 15mg を含有する細粒剤		
用法及び用量	[品目①、②、③及び④共通] 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：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 10mg 1 日 1 回に減量する。 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、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 15mg を 1 日 2 回食後に経口投与し、その後は 15mg を		

	1日1回食後に経口投与する。
効能又は効果	<p>[品目①、②、③及び④共通]</p> <p>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>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>
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>再審査期間中</p> <p>追加効能としてイグザレルト細粒分包における「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」の承認時に提出した医薬品リスク管理計画書からの追記・変更箇所を下線で示した。</p>

変更の履歴

前回提出日：H27年12月16日

変更内容の概要：

1. 重要な特定されたリスクに「血小板減少」を追加。

変更理由：

1. 国内製造販売後に、本剤との因果関係を否定できない重篤な血小板減少が集積し、添付文書の「重大な副作用」の項に血小板減少が追記されたため。

## 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により出血事象が発現することが予測されるため。</li><li>2. 非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤 15mg（クレアチニンクリアランス 30～49mL/min の患者には 10mg）が 1 日 1 回投与された 639 例中 326 例（51.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。承認時における主な副作用は、鼻出血 88 例（13.8%）、皮下出血 50 例（7.8%）、歯肉出血 40 例（6.3%）、血尿 24 例（3.8%）、結膜出血 23 例（3.6%）、尿中血陽性 18 例（2.8%）、貧血 17 例（2.7%）、創傷出血 15 例（2.3%）、喀血 14 例（2.2%）、口腔内出血 12 例（1.9%）、痔出血 11 例（1.7%）、便潜血陽性 9 例（1.4%）、網膜出血 7 例（1.1%）、メレナ 7 例（1.1%）、便潜血 7 例（1.1%）、出血 7 例（1.1%）等であったため。</li><li>3. 深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症患者（PE）を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤 10 mg又は 15mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mg が 1 日 1 回投与された DVT 患者 22 例中 8 例（36.4%）及び 25 例中 7 例（28.0%）、並びに本剤 15 mg の 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mg が 1 日 1 回投与された PE 患者 30 例中 15 例（50.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。これらの患者の合計 77 例中 30 例（39.0%）に認められた副作用で主なものは、皮下出血 8 例（10.4%）、鼻出血 6 例（7.8%）、血便排泄 4 例（5.2%）等であったため。</li><li>4. 上記のうち、頭蓋内出血（0.09%）、脳出血（0.08%）、出血性卒中（0.07%）、眼出血（0.25%）、網膜出血（0.08%）、直腸出血（1.31%）、胃腸出血（0.78%）、メレナ（0.54%）、上部消化管出血（0.38%）、下部消化管出血（0.23%）、出血性胃潰瘍（0.14%）、関節内出血（0.17%）、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血（0.01%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例も報告されたため。</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><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〔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」（SPAF）、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（VTE）〕</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>① SPAF<ol style="list-style-type: none"><li>1. 特定使用成績調査</li></ol></li><li>② VTE<ol style="list-style-type: none"><li>1. 市販直後調査</li><li>2. 特定使用成績調査</li></ol></li></ol>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の薬理学的作用により出血が生じるおそれがあるため、製造販売後における出血関連事象の発現頻度及び好発時期、重篤性をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</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「警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、重大な副作用、その他の副作用、過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。</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. 市販直後調査による情報提供（②VTE）</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF及び②VTE）</li> <li>3. 患者向け資材の作成及び配布（①SPAF及び②VTE）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>出血関連事象の発現状況及び出血リスク因子等を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正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解熱鎮痛消炎剤との併用</b></p>	
	<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. 本剤と抗血小板剤または非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAIDs）との併用により、相互に抗血栓作用を増強し、出血の危険性を増大させる恐れがあるため。</li> <li>2. 国内外第Ⅲ試験では、抗血小板剤との併用時に、対照群と比較して特に出血リスクが一貫して高いという結果は認められていないが、非併用時と比較すると出血の発現割合が高い場合があり、また、国内臨床試験において抗血小板剤を併用した症例は限られているため。</li> <li>3. 国内外第Ⅲ相試験において、本剤とNSAIDsの併用時の出血リスクは、対照群と比較して本剤群で特に高くなるとの傾向は認められていないが、本剤とNSAIDsの併用によって出血リスクが高くなる結果であった。また、国内外第Ⅲ相試験では、NSAIDsの併用は避けるべきとの併用規定が設けられており、これらの試験で認められたNSAIDs併用時の出血リスクは実臨床より過小評価されている可能性を否定できないため。</li> </ol> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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〔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」（SPAF）、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症</li> </ul>

	<p>の治療及び再発抑制」(VTE)]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <p>① SPAF</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> <p>② VTE</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 特定使用成績調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤との併用により出血の危険性が増大される懸念があることから、製造販売後において、抗血小板剤又はNSAIDsとの併用における安全性情報を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</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「重要な基本的注意、相互作用」の項に記載し、抗血小板剤との併用は添付文書の「警告（VTEの項）」にも記載して注意喚起する。</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. 市販直後調査による情報提供（②VTE）</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF及び②VTE）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤と抗血小板剤又はNSAIDsとの併用における出血の発現状況を、医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>肝機能障害・黄疸</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験の統合解析において、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇を伴う肝機能障害の発現率は0.1%～1%未満であった。また当該適応とする市販後において、重大な副作用として「肝機能障害・黄疸」が報告されているため。</li> <li>DVT患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現頻度は、本剤10/15 mg群で9.5% (2/21例)、本剤15/15 mg群で8.3% (2/24例)、対照群（未分画ヘパリン／ワルファリン）では0例であった。急性症候性PE患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現割合は、本剤群で16.7% (5/30例)、対照群（未分画ヘパリン／ワルファリン）で42.9% (3/7例)であったため。</li> <li>DVT患者を対象とした国外第Ⅲ相試験における肝機能障害の発現頻度は、本剤群で4.0% (68/1,718例)、対照群（エノキサパリン／ビタミンK拮抗薬）で8.9% (153/1,711例)であった。PE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験では、本剤群で7.6% (183/2,412例)、対照群（エノキサパリン／ビタミンK拮抗薬）で11.9%</li> </ul>



	<p>(286/2,405例)であったため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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〔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」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(VTE)〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <p>① SPAF</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> <p>② VTE</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 特定使用成績調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害・黄疸の発現を早期に把握し、その発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</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「重大な副作用、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。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査による情報提供 (②VTE)</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成及び配布 (①SPAF及び②VTE)</li> <li>3. 患者向け資材の作成及び配布 (①SPAF 及び②VTE)</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害関連事象の発現状況を医療関係者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>間質性肺疾患</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国内外で実施された第Ⅲ相試験において、治験期間中に間質性肺疾患として報告された事象の発現頻度は、非弁膜症性心房細動患者では、本剤群で0.37% (29/7,750例)、対照群(ワルファリン)で0.28% (22/7,764例)であった。一方、DVT及びPE患者では、本剤群で0.29% (12/4,207例)、対照群(ワルファリン)で0.17% (7/4,135例)であった。対照群より本剤群における発現割合は高かったため。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 非弁膜症性心房細動患者を適応とする市販後において、重大な副作用として「間質性肺疾患」が報告されているため。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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〔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」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(VTE)〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <p>① SPAF</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> <p>② VTE</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 特定使用成績調査</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>間質性肺疾患の発現を早期に把握し、その発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</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「重要な基本的注意、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。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査による情報提供 (②VTE)</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成及び配布 (①SPAF及び②VTE)</li> <li>3. 患者向け資材の作成及び配布 (①SPAF 及び②VTE)</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>間質性肺疾患の発現状況を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>血小板減少</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>国外で実施された第Ⅲ相試験において、血小板減少関連事象の発現頻度は、非弁膜症性心房細動患者では、本剤群で0.49%、対照群（ワルファリン）で0.88%であった。一方、DVT及びPE患者では、本剤群で0.19%、対照群（ワルファリン）で0.30%であった。なお、国内治験においては、重篤な血小板減少症が報告されていなかった。</u></li> <li>・ <u>その後、国内製造販売後に、本剤との因果関係を否定できない重篤な血小板減少</u></li> </ul>

	<p><u>が集積されたため。</u></p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>通常の医薬品安全性監視活動〔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」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(VTE)〕</u></li> <li>・ <u>追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</u></li> </ul> <p>① SPAF</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>特定使用成績調査</u></li> </ol> <p>② VTE</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>特定使用成績調査</u></li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>製造販売後における血小板減少に関連する情報を収集し、その発現状況をより詳細に把握するため。</u></p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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。</u></li> <li>・ <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u></li> </ul> <p><u>医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF及び②VTE）</u></p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>血小板減少関連事象の発現状況を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</u></p>
--	---

## 重要な潜在的リスク

### CYP3A4阻害剤との併用

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ フルコナゾール400mgと本剤20mgを併用投与した際、本剤のAUCは1.4倍、Cmaxは1.3倍上昇した。
- ・ クラリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUCは1.5倍、Cmaxは1.4倍上昇した。
- ・ エリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際、本剤のAUC及びCmaxともに1.3倍に上昇した。
- ・ よって、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現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〔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」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(VTE)〕
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。
  - ① SPAF
    1. 特定使用成績調査
  - ② VTE
    1. 市販直後調査
    2. 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

本剤とこれらのCYP3A4阻害剤との併用により副作用の発現が増大する懸念があることから、市販後において、これらの薬剤との併用における安全性情報を詳細に把握するため。

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「禁忌、相互作用」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 市販直後調査による情報提供 (②VTE)
  2. 医療従事者向け資料の作成及び配布 (①SPAF及び②VTE)

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>これらのCYP3A4阻害剤との併用時の副作用発現状況を、医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>CYP3A4誘導剤との併用</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ リファンピシン（開始用量150mgより600mgまで漸増）と本剤20mgを併用投与した際、本剤のAUCが約50%低下し、それに伴い抗凝固作用も減弱した。</li> <li>・ よって、本剤とCYP3A4誘導剤との併用により、本剤のクリアランスが増加され、治療効果を減弱させる恐れがあるため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全監視活動の内容及びその選択理由：</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〔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」（SPAF）、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（VTE）〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>① SPAF <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ul> </li> <li>② VTE <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の治療効果を減弱させる懸念があることから、市販後において、これらの薬剤との併用における有効性イベント状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</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「相互作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査による情報提供（②VTE）</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF及び②VTE）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>CYP3A4誘導剤との併用例における有効性イベントの発現状況を医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

## 重要な不足情報

### 低体重患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

1. 非弁膜症性心房細動患者を対象とする臨床試験では低体重であることが本剤による出血リスクの増加に繋がる可能性が示唆されていたため。
2. DVT及びPE患者を対象とする国内第Ⅲ相試験の統合解析では、安全性主要評価項目の発現頻度は、体重50 kg以下の被験者において、本剤10/15 mg群で33.3% (1/3例)、本剤15/15 mg群で0.0% (0/10例)、50～70 kgの被験者において、18.2% (2/11例) 及び9.7% (3/31例) であった。なお、70～90 kgの被験者 (7例及び10例)、90 kg超の被験者 (1例及び4例) においては、発現は認められなかった。
3. 上記2. において、全出血事象の発現割合は、体重50 kg以下の被験者において、本剤10/15 mg群で66.7% (2/3例)、本剤15/15 mg群で0.0% (0/10例)、50～70 kgの被験者において、それぞれ36.4% (4/11例) 及び45.2% (14/31例)、70～90 kgの被験者において、14.3% (1/7例) 及び20.0% (2/10例)、並びに90 kg超の被験者において、100.0% (1/1例) 及び25.0% (1/4例) であった。
4. 日本人の低体重患者への投与経験が限られているため。

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〔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」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(VTE)〕
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。

#### ① SPAF

1. 特定使用成績調査

#### ② VTE

1. 市販直後調査
2. 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後において、低体重患者で使用される場合もあると想定されることから、低体重患者における安全性情報を把握するため。

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「警告 (VTEの項)、慎重投与」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

	<ul style="list-style-type: none"> <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. 市販直後調査による情報提供 (②VTE)</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成及び配布 (①SPAF及び②VTE)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して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使用に関する理解を促すため。</p>
<b>腎障害のある患者における安全性</b>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床薬理試験において、軽度〔クレアチニンクリアランス (CLcr) : 50～79mL/min〕、中等度 (CLcr : 30～49mL/min) 及び重度 (CLcr : 15～29mL/min) の腎障害のある患者各8例に本剤10mgを空腹時単回経口投与した場合、健康被験者と比較しAUCはそれぞれ1.4、1.5及び1.6倍に上昇した。第Xa因子活性阻害率は1.5、1.9及び2.0倍に増加し、プロトロンビン時間 (PT (秒)) も1.3、2.2及び2.4倍延長したため。</li> <li>・ 非弁膜症性心房細動患者を対象とする国内第Ⅲ相試験において、安全性主要評価項目の年間イベント発現率は、75歳以上CLcr 50mL/min以上の患者群では23.3%で、75歳以上CLcr 30～49mL/minの患者群では27.7%であったため。</li> <li>・ 「DVT及びPE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験では、CLcr 30mL/min以上の患者を対象としたが、腎機能障害の程度が重度となるにつれて、安全性主要評価項目の発現割合が増加する傾向がみられた。国内第Ⅲ相試験では全体として、正常腎機能 (CLcr 80mL/min以上) を有する患者より腎障害患者で出血事象の発現割合が高かったため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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〔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」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(VTE)〕</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>① SPAF <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> </li> <li>② VTE <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>市販後において、腎障害患者で使用される場合もあると想定されることから、①SPAFにおいてはCLcr 15 mL/min以上49mL/min以下の患者、②VTEにおいてはCLcr 30 mL/min</p>

	<p>以上49mL/min以下の患者における安全性情報を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>① 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告（VTEの項）、禁忌、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与」の項及び患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>② 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査による情報提供（②VTE）</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成及び配布（①SPAF及び②VTE）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供し、①SPAFにおいてCLcr 15 mL/min以上49mL/min以下の患者、及び②VTEにおいてCLcr 30 mL/min以上49mL/min以下の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>長期投与における安全性</b></p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤における非弁膜症性心房細動患者を対象とする第Ⅲ相試験の平均投与期間は、国内試験では498.9日で、国外試験では572.2日であったため。</li> <li>・ 本剤におけるDVT患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の平均投与期間は、本剤10/15群は191.8日で、本剤15/15群は186.8日であった。また本剤におけるPE患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の平均投与期間は204.7日であったため。</li> <li>・ 実臨床下において、より長期に使用される場合もあると想定され、長期使用に伴い出血等の副作用の発現率が増加する可能性が懸念されるため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の実薬品安全性監視活動〔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」（SPAF）、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」（VTE）〕</li> <li>・ 追加の実薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>① SPAF <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> </li> <li>② VTE <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ol> </li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>長期投与時の副作用の発現状況を把握するため。</p>



	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点では、特記すべき長期投与におけるリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じて追加のリスク最小化活動を検討する。</p>
<p><b>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</b></p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ VTEに関する国内臨床試験では、本剤投与前に未分画ヘパリン投与を受けていた患者は含まれていたが、ワルファリン等の経口抗凝固薬から本剤に切り替えられた患者における検討は行われていないため。</li> <li>・ SPAFに関して、他の経口抗凝固剤から本剤に切り替えられる患者における検討が限られており、実臨床下における安全性情報の収集が必要であるため。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のも薬品安全性監視活動〔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」(SPAF)、②「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」(VTE)〕</li> <li>・ 追加のも薬品安全性監視活動として、以下の活動を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>① SPAF <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査</li> </ul> </li> <li>② VTE <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤投与前に他の経口抗凝固剤による治療を受けていた患者について、副作用の発現状況を把握する必要があるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に本剤と他の抗凝固剤との切り替えについて記載し、注意喚起を行う。</li> <li>② 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul>

	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 市販直後調査による情報提供 (②VTE)</li><li>2. 医療従事者向け資材の作成及び配布 (①SPAF及び②VTE)</li></ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>他の抗凝固剤との切り替えについて、切り替え手法及び留意事項等を医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正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

SPAF に対する本剤使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>SPAF を目的に本剤を投与する場合、使用実態下における有効性を評価することは重要であると考ええる。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>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－</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>SPAF 患者を対象に、中央登録方式による症例登録を行い、使用実態下における安全性を検討するとともに、有効性に関する情報も収集・検討する。有効性イベントとして虚血性脳卒中、出血性脳卒中、非中枢神経系塞栓症及び心筋梗塞を定義し、本剤投与開始以降の発現状況を評価する。対象症例の観察期間は本剤投与開始後最長 7 年間とする。このうち、標準観察期間は 2 年間とし、本剤を継続投与する場合は、可能な限り最長 5 年間の追跡調査（年 1 回）を実施する。</p>
深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症（PE） に対する本剤使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>VTE の治療を目的として本剤を投与する場合、使用実態下において長期投与時の有効性を検討することは重要であると考えられる。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査（PE/DVT）－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査－</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>VTE 患者を対象に、中央登録方式と連続調査方式の併用による症例登録を行い、使用実態下における安全性を検討するとともに、有効性に関する情報も収集・検討する。対象症例の観察期間は本剤投与開始から 2 年間とする。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報、及び製造販売後調査より報告される有害事象及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。</p>	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>市販直後調査（VTE）</b>	
	<p>実施期間：販売開始から6ヵ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：中間評価は1ヵ月毎とし、最終報告は調査終了から2ヵ月以内</p>
<b>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－</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解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、<u>血小板減少</u>、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、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> <p><b>【目的】</b></p> <p>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使用した非弁膜症性心房細動患者を対象として、使用実態下における安全性および有効性を調査し、本剤を有効かつ安全に使用するための情報を分析・検出する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・未知の副作用</li> <li>・医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握</li> <li>・安全性・有効性に影響を与えられとされる要因</li> <li>・出血性の副作用（特に、体重50kg以下の症例及び75歳以上の症例での出血性の副作用）</li> <li>・肝機能障害・黄疸</li> <li>・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</li> </ul> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：平成24年4月18日～平成31年3月31日</p> <p>登録期間：平成24年4月18日～平成27年3月31日</p> <p>調査対象：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</p>

	<p>抑制を目的として本剤を投与された患者</p> <p>調査予定症例数：安全性解析対象症例数として 10,000 例</p> <p>調査方法： 中央登録方式</p> <p>観察期間： 対象症例の観察期間は本剤投与開始から最長 7 年間とする。このうち、標準観察期間は 2 年間とし、本剤投与開始から 6 ヶ月経過時点、1 年経過時点及び 2 年経過時点で安全性、有効性の評価を行う。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。</p> <p>重点調査項目：重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち、以下の副作用を重点調査項目とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・出血性の副作用（特に、体重 50kg 以下の症例及び 75 歳以上の症例での出血性の副作用）</li> <li>・肝機能障害・黄疸</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握のために本調査の実施が必要であると判断した。国内第Ⅲ相試験における患者背景や本調査で重点調査項目に設定した事象の発現頻度、使用実態下における他の抗凝固剤が併用される可能性等を考慮すると、リスク因子を評価するために 10,000 例の集積が必要であると考えられる。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>安全性定期報告時及び調査終了時（全症例データ固定後）に安全性、有効性の検討、報告を行う。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容変更の要否について検討を行う。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>
<p><b>特定使用成績調査（PE/DVT）－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査－</b></p>	
	<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解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、<u>血小板減少</u>、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、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>

### 【目的】

深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PE）患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性および有効性を調査し、本剤を有効かつ安全に使用するための情報を分析・検出する。

- ・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ると考えられる要因
- ・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

### 【実施計画案】

実施期間： 本効能での追加承認日から平成 33 年 3 月 31 日（約 5 年 6 ヶ月）

登録期間： 本効能での追加承認日から平成 30 年 3 月 31 日（約 2 年 6 ヶ月）

調査対象： 深部静脈血栓症（DVT）を有する患者及び肺血栓塞栓症（PE）を有する患者

調査予定症例数：安全性解析対象症例数として 1,250 例以上

調査方法： 中央登録方式と連続調査方式の併用

観察期間： 対象症例の観察期間は本剤投与開始から 2 年間とする。このうち標準観察期間は 1 年間とし、本剤による初期治療期または本剤投与開始から 1 ヶ月経過時点、3 ヶ月経過時点及び 1 年経過時点で安全性、有効性の評価を行う。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。

重点調査項目：重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち、以下の副作用を重点調査項目とする。

- ・出血

### 【実施計画の根拠】

本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握のために本調査の実施が必要であると判断した。厚生労働省研究 36 グループのデータ（第 61 回日本心臓病学会学術集会抄録集 p. 389 0-534, 2013）によると、VTE（DVT 又は PE）の年間発症数は約 40,000 例と換算されていることから、本剤の処方割合、本調査に関する契約受託割合等を勘案したところ、登録期間 2 年 6 ヶ月間で収集可能な VTE 症例を 1,250 例以上と設定した。また、使用経験の少ない患者集団を可能な限り多く収集できるよう、登録期間中に 1,250 例に到達した場合でも、期間終了まで登録を継続することとした。

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・初期治療期に本剤の投与が開始された患者における初期治療期の情報が 300 例集積できた時点で安全性及び有効性に関する中間解析を実施し、追加の注意喚起の必要

	<p>性について検討する。また、本剤が「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・効果に対して使用される医療機関に当該評価結果について情報提供を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・安全性定期報告時及び調査終了時（全症例データ固定後）に安全性、有効性の検討、報告を行う。また、必要に応じて前項と同様の情報提供を行う。</li></ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容変更の要否について検討を行う。</li><li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li></ul>
--	---

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

<p>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－</p>	
	<p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照</p>
<p>特定使用成績調査（PE/DVT）－肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症における使用実態下での安全性及び有効性の調査－</p>	
	<p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照</p>
<p>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）－</p>	
	<p><b>【目的】</b></p> <p>ワルファリン投与時の治療満足度が、イグザレルト錠の投与により改善されるか確認する。治療満足度は、Anti-Clot Treatment Scale (ACTS<sup>®</sup>) 日本語版、Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM<sup>®</sup>) 日本語版及び Patient Global Impression of Change (PGIC) 日本語版を使用して評価し、ベースラインと本剤投与開始3ヵ月後及び12ヵ月後とを比較する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間： 平成24年4月18日～平成28年3月31日</p> <p>登録期間： 平成24年4月18日～平成27年3月31日</p> <p>調査対象： 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</p> <p>調査予定症例数：725例</p> <p>調査方法： 中央登録方式</p> <p>観察期間： 本剤投与開始から6ヵ月間</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>本剤の使用実態下におけるワルファリンから本剤に投与が変更された患者の治療満足度を評価するために本調査の実施が必要であると判断した。DVT 及び PE 患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の治療満足度の結果に基づいた必要症例数に脱落率を考慮すると、725例の集積が必要であると考えられる。</p>



#### 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注意喚起並びに情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>市販直後調査</b>	
	実施期間：②VTE の効能・効果について、販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：中間評価は 1 ヶ月毎とし、最終報告は調査終了から 2 ヶ月以内
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド SPAF）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解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、<u>血小板減少</u>、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、腎障害のある患者における安全性、低体重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</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>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ため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>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。</p> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策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た場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</li> </ul> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド VTE）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解熱鎮痛消炎剤との併用、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、<u>血小板減少</u>、CYP3A4 阻害剤との併用、CYP3A4 誘導剤との併用、腎障害のある患者における安全性、低体重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</p>

	<p><b>【目的】</b></p> <p>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ため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>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、同資剤のポケット版、処方時のチェックシートを含む。</p> <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>承認事項等一部変更承認日より一年間は1ヵ月毎に、安全性検討事項に関する副作用の発現状況を確認する。また、安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策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た場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、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、再審査申請時</p>
<p><b>患者向け資材の作成と提供 (SPAF)</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>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ため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>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。</p> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策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た場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</li> </ul> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
<p><b>患者向け資材の作成と提供 (VTE)</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>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</p>

	<p>な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>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。</p> <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>承認事項等一部変更承認日より一年間は1ヵ月毎に、安全性検討事項に関する副作用の発現状況を確認する。また、安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策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た場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、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、再審査申請時</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、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及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
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 (VTE)	該当せず	販売開始から 6 ヶ月間	実施中	調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査 (SPAF)	10,000 例／ 10,000 例 (安全性解析対象症例数として)	安全性定期報告時  調査終了時 (全症例データ固定後)	実施中	安全性定期報告時  調査終了時 (全症例データ固定後)
特定使用成績調査 (PE/DVT)	300 例(*)／1,250 例 (**)  1,250 例 (**) 1,250 例 (**) (安全性解析対象症例数として)	安全性定期報告時  初期治療期の調査票が収集・固定された時点  調査終了時 (全症例データ固定後)	実施中	安全性定期報告時  初期治療期の調査票が収集・固定された時点から約 6 ヶ月後  調査終了時 (全症例データ固定後)

(\*) 初期治療期に本剤の投与が開始された症例数

(\*\*) 登録期間終了時まで登録された全症例

## 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
特定使用成績調査 (SPAF)	10,000 例／ 10,000 例 (安全性解析対象症例数として)	安全性定期報告時  調査終了時 (全症例データ固定後)	実施中	安全性定期報告時  調査終了時 (全症例データ固定後)
特定使用成績調査 (SPAF-QOL)	527 例／527 例 (解析対象症例数として)	安全性定期報告時  調査終了時 (全症例データ固定後)	実施中	安全性定期報告時  調査終了時 (全症例データ固定後)
特定使用成績調査 (PE/DVT)	300 例(*)／1,250 例 (**)  1,250 例 (**) 1,250 例 (**) (安全性解析対象症例数として)	安全性定期報告時  初期治療期の調査票が収集・固定された時点  調査終了時 (全症例データ固定後)	実施中	安全性定期報告時  初期治療期の調査票が収集・固定された時点から約 6 ヶ月後  調査終了時 (全症例データ固定後)

(\*) 初期治療期に本剤の投与が開始された症例数

(\*\*) 登録期間終了時まで登録された全症例

### 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注意喚起を行う		
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 (VTE)	実施期間：販売開始から6ヵ月間	実施中
医療従事者向け資材 (SPAF) 作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
医療従事者向け資材 (VTE) 作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材 (SPAF) 作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材 (VTE) 作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中