

リクシアナ錠 15 mg
リクシアナ錠 30 mg
リクシアナ錠 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	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		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
出血	4	間質性肺炎	8	肝機能障害患者での安全性	11
抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用	5	P-gp 阻害剤との併用	9	腎機能障害患者での安全性	12
		脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺等との併用	10	抗血小板剤 2 剤併用療法施行患者での安全性	13
肝機能障害・黄疸	7			低体重患者における安全性	14
				他の抗凝固剤との切り替え時の安全性	15
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					16

↓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
通常の医薬品安全性監視活動		17
追加の医薬品安全性監視活動		
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）		17
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）		18
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
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）		20
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）		20

↓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
通常のリスク最小化活動		21
追加のリスク最小化活動		
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		21
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		
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		22
患者向け資材（非弁膜症性心房細動患者）の作成と提供		22
患者向け資材（静脈血栓塞栓症患者）の作成と提供		
患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供		23

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 5 月 27 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 中山 讓 治

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 23 年 4 月 22 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
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		
有効成分	エドキサバントシル酸塩水和物		
含量及び剤型	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 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 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		
用法及び用量	効能・効果 1・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。 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>効能又は効果</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 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 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>承認条件</p>	<p>なし</p>
<p>備考</p>	<p>再審査期間中 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>

変更の履歴

前回提出日

平成 28 年 3 月 30 日

変更内容の概要：

1. 「肝機能障害・黄疸」を重要な特定されたリスクに追記し、「肝機能障害」を重要な潜在的リスクから削除。

変更理由：

1. 国内の製造販売後において、重篤な肝機能障害・黄疸の副作用報告が集積したため。

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">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。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。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。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、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。5. 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。
	<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">• 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）• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 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）2. 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>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 日常診療下での出血関連副作用の発現を早期に把握し、その結果を迅速に医療従事者にフィードバックするため。• 特定使用成績調査により、製造販売後における出血関連事象の発現状況と出血リスク因子を詳細に把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <ol style="list-style-type: none"> 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） <p>【選択理由】</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>抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用</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"> 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。 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。 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。

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）
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

- 日常診療下での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を早期に把握し、その結果を迅速に医療従事者にフィードバックするため。
- 特定使用成績調査により、製造販売後での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事象の発現状況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「重要な基本的注意、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】

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。

肝機能障害・黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

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。
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、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。
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。
4. 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。

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）
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

- 日常診療下での肝機能障害・黄疸に関する副作用の発現を早期に把握し、その結果を迅速に医療従事者にフィードバックするため。
- 特定使用成績調査により、製造販売後における肝機能障害・黄疸に関する事象の発現状況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「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。（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】

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。

重要な潜在的リスク

間質性肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

以下の情報を検討した結果、及び他の経口抗凝固剤で「間質性肺炎」又は「間質性肺疾患」が重大な副作用として添付文書に記載されているため。

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。
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、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。

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）
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

- 日常診療下での間質性肺炎に関する副作用の発現を早期に把握し、その結果を迅速に医療従事者にフィードバックするため。
- 特定使用成績調査により、製造販売後における間質性肺炎に関する事象の発現状況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】

なし

【選択理由】

現時点でリスクの特定に至っておらず、間質性肺炎の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

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）
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

- 日常診療下での P-gp 阻害剤との併用例における出血関連副作用の発現を早期に把握し、その結果を迅速に医療従事者にフィードバックするため。
- 特定使用成績調査により、製造販売後での P-gp 阻害剤との併用例における出血関連事象の発現状況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「用法・用量に関連する使用上の注意、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】

日常診療下での脊椎・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、用法・用量に関連する使用上の注意」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）
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

製造販売後には肝機能障害を有する患者で使用される場合もあると想定されることから、特定使用成績調査で得られる情報によって、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「禁忌、慎重投与」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）
- 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、出血の危険性が増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）
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

- 日常診療下で腎機能障害患者に使用された場合の出血関連副作用の発現を早期に把握し、その結果を迅速に医療従事者にフィードバックするため。
- 特定使用成績調査で得られる情報によって、腎機能障害を有する患者での安全性を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌、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) <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、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。</p>
<p>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>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</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)、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) 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、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。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実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) • 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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) 2. 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>【選択理由】</p> <p>製造販売後には DAPT 施行患者で使用される場合もあると想定されることから、特定使用成績調査において得られた DAPT 施行患者での安全性を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <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

重要な不足情報とした理由：

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、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。

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、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。
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、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。
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、体重 40 kg 未満の患者は除外されたため。

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）
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

製造販売後には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、特定使用成績調査で得られる情報によって、低体重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「慎重投与」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）
- 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、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。

他の抗凝固剤との切り替え時の安全性

重要な不足情報とした理由：

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。

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）
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

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、情報が限られていることから、特定使用成績調査で得られる情報によって、他の抗凝固剤との切り替え時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「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）
- 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、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。

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： 1. 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） 2. 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）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 1. 2. 医薬品安全性監視計画の概要の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）を参照 2. 2. 医薬品安全性監視計画の概要の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）を参照

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</p> <p>副作用、文献・学会情報、及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）</p>	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
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）	
<p>【安全性検討事項】</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・<u>黄疸</u>、間質性肺炎、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、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> <p>【目的】</p> <p>虚血性脳卒中及び全身性塞栓症 of 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 of 適正使用情報 of 検出又は確認を行う。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>調査対象： 虚血性脳卒中及び全身性塞栓症 of 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患者</p> <p>実施期間： 60 mg 錠販売開始 4 ヶ月後、4 年 6 ヶ月間</p> <p>目標症例数： 10000 例</p> <p>実施方法： 中央登録方式による前向き追跡調査を実施する。登録期間 2 年 6 ヶ月間、観察期間を 2 年間とし、ベースラインデータ of ほか、本剤 of 投与状況、併用薬 of 使用状況、臨床検査項目、観察期間中に発生した有害事象（虚血性脳卒中、全身性塞栓症を含む）について、定期的に調査する。</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>本剤は、薬理学的作用により、出血関連事象 of 発現が想定されることから、日常診療下における有効性及び安全性 of 把握のために本調査 of 実施が必要と判断した。心房細動患者での国際共同第 III 相試験 of 結果から、本剤投与中 of 脳卒中又は全身性塞栓症、及び大出血 of 発現率は低いことが予想され、それら of 症例についてリスク因子を評価可能な症例数を集積するためには、10000 例 of 集積が必要と考えられる。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 安全性情報について、包括的な検討を行うため、安全性定期報告時、再審査申請時に集計、解析を行う。 • 投与開始後 1 年間 of データが全例固定された時点で、集計、解析を行う。 • 投与開始後 2 年間 of データが全例固定された時点で最終報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</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（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更について検討を行う。 • 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。 • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<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>【安全性検討事項】</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・<u>黄疸</u>、間質性肺炎、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、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> <p>【目的】</p> <p>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の適正使用情報の検出又は確認を行う。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>調査対象： 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を目的として、本剤を新規に使用した患者</p> <p>実施期間： 60 mg 錠販売開始 2 ヶ月後、3 年 6 ヶ月間</p> <p>目標症例数： 1500 例以上（登録期間中に 1500 例に到達した場合でも、期間終了まで登録を継続する。）</p> <p>実施方法： 登録期間 2 年 6 ヶ月間、観察期間 1 年間の調査を中央登録方式にて実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤は、薬理学的作用により、出血関連事象の発現が想定されることから、日常診療下における有効性及び安全性の把握のために本調査の実施が必要と判断した。2006 年に本邦で実施された肺塞栓症研究会の疫学調査から、VTE 患者数は年間 18000 例程度と推定されることから、契約受託率、本剤の処方率等を勘案し、登録期間 2 年 6 ヶ月間での収集可能な VTE 患者を 1500 例以上と設定した。また、使用経験の少ない患者集団（特に高度腎機能障害患者）を可能な限り多く収集することも踏まえ、登録期間中に 1500 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。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 安全性情報について、包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計、解析を行う。 • 投与開始後数ヶ月以内の出血性有害事象について検討を行うため、投与開始後 3 ヶ月間のデータが全例固定された時点で、集計、解析を行う。 • 投与開始後 1 年間のデータが全例固定された時点で最終報告書を作成する。 <p>【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】</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（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更について検討を行う。

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• 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。• 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。 |
|--|---|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の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）を参照
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）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の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）を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
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	
【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、 <u>肝機能障害・黄疸</u> 、 <u>P-gp 阻害剤</u> 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 【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医療従事者に提供するため。 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none"> • 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: 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	

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、P-gp 阻害剤との併用、脊椎・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

【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: 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

患者向け資材（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、肝機能障害・黄疸

【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】

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

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"> 安全性定期報告時 投与開始後1年間のデータが全例固定された時点 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） 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 効能・効果追加承認約6年後（投与開始後1年間のデータ固定時） 効能・効果追加承認約7年後（投与開始後2年間のデータ固定時）

<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"> • 安全性定期報告 時 • 投与開始後 3 ヶ月間のデー タが全例固定さ れた時点 • 投与開始後 1 年間のデー タが全例固定され た時点 	<p>実施中</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 効能・効果 追加承認 約 4 年後 (投与開始後 3 ヶ月間のデー タ固定時) • 効能・効果追加 承認約 5 年後 (投与開始後 1 年間のデー タ固定時)
---	---	--	------------	--

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"> 安全性定期報告時 投与開始後 1 年間のデータ が全例固定され た時点 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) 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 効能・効果追加 承認約 6 年後 (投与開始後 1 年間のデータ固 定時) 効能・効果追加 承認約 7 年後 (投与開始後 2 年間のデータ固 定時)
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 ヶ月間、1 年 間の固定データ)	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 投与開始後 3 ヶ月間のデー タが全例固定さ れた時点 投与開始後 1 年間のデータ が全例固定され た時点 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 効能・効果追加 承認約 4 年後 (投与開始後 3 ヶ月間のデータ 固定時) 効能・効果追加 承認約 5 年後 (投与開始後 1 年間のデータ固 定時)

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	評価の予定時期: 安全性定期報告書作成時 報告の予定時期: 安全性定期報告書提出時	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	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
患者向け資材（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
患者向け資材（下肢整形外科手術施行患者）の作成と提供	評価の予定時期: 安全性定期報告書作成時 報告の予定時期: 安全性定期報告書提出時	実施中