

リクシアナ[®]錠 15 mg、同錠 30 mg、 同錠 60 mg に関する資料

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帰属するものであり、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。

第一三共株式会社

目次

1.	はじめに	2
2.	対象疾患の背景	2
2.1	心房細動に伴う血栓塞栓症とその発症抑制	2
2.1.1	心房細動とその疫学	2
2.1.2	心房細動に伴う血栓塞栓症（心原性脳塞栓症、全身性塞栓症）	3
2.1.3	心房細動患者での血栓塞栓症の予防的治療法	3
2.1.3.1	血栓塞栓症の発症リスクと推奨されている血栓塞栓症の予防的治療法	3
2.1.3.2	心房細動患者に対する抗凝固療法の現状	4
2.2	静脈血栓塞栓症とその治療及び再発抑制	5
2.2.1	静脈血栓塞栓症の病態と疫学	5
2.2.2	静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の現状	5
3.	開発の経緯	7
3.1	品質に関する試験	8
3.2	非臨床	8
3.2.1	薬理試験	8
3.2.2	薬物動態試験	9
3.2.3	毒性試験	9
3.3	臨床	10
3.3.1	心房細動患者での虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	10
3.3.1.1	前期第 II 相臨床試験	10
3.3.1.2	後期第 II 相臨床試験	11
3.3.1.3	第 III 相臨床試験	12
3.3.2	静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制	13
3.3.3	高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術後患者を対象とした試験	14
3.3.4	臨床薬理試験	14
3.3.4.1	健康成人での薬物動態	14
3.3.4.2	血液透析の影響	15
3.3.4.3	トランスポーターが関与する薬物相互作用	15
3.3.4.4	他の抗凝固薬からの切り替え	16
3.3.4.5	抗凝固活性の抑制	17
3.4	外国での開発状況	18
4.	エドキサバンの特長及び有用性	18
5.	申請内容	19
6.	参考文献	20

2.1.2 心房細動に伴う血栓塞栓症（心原性脳塞栓症、全身性塞栓症）

AFでは、心房収縮の消失によって心房内に血流うっ滞が生じ、血栓塊を形成しやすい状況にある。心房内に形成された血栓塊が心臓から遊離し、脳主幹動脈を閉塞させた場合は心原性脳塞栓症、脳以外の他臓器の動脈を閉塞させた場合は全身性塞栓症を発症する。特に、心原性脳塞栓症による脳梗塞は、中大脳動脈などの主要脳動脈の急性閉塞による発症が多いため、重症度が高く、しばしば致命的となる。また、他の脳梗塞タイプ（アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞）に比して梗塞範囲が広く予後が悪い。AFは心原性脳塞栓症のリスク因子として確立しており、日本国内の脳梗塞患者全体に占める心原性脳塞栓症患者の割合は約30%と大きい³⁾。このため、AF患者での心原性脳塞栓症の発症抑制は、臨床的に非常に重要である。

一方、AFに伴う全身性塞栓症は、心原性脳塞栓症よりも発症率が低いものの⁴⁾、他の主要な臓器（心臓、腎臓、消化管、眼など）又は四肢の機能不全や壊死を引き起こす可能性がある。このため、心原性脳塞栓症と同様、その発症抑制も臨床的に重要である。

2.1.3 心房細動患者での血栓塞栓症の予防的治療法

2.1.3.1 血栓塞栓症の発症リスクと推奨されている血栓塞栓症の予防的治療法

AF患者の血栓塞栓症発症には、年齢、性別、塞栓症の既往、高血圧、糖尿病、心不全、冠動脈疾患、甲状腺機能亢進症など、様々な因子が関与する⁵⁾。その中でも、うっ血性心不全、高血圧、年齢（75歳以上）、糖尿病、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往の有無を点数化するCHADS₂スコアは、AF患者での血栓塞栓症発症に対する予測性が高い指標とされている⁶⁾。日米欧の診療ガイドラインでは、AF患者での血栓塞栓症予防が重要と位置づけられており、このCHADS₂スコア等を用いて血栓塞栓症の発症リスクを点数化し、そのリスクに応じた抗血栓療法が推奨されている⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

米国胸部疾患学会のガイドラインでは、CHADS₂スコア1点以上のAF患者に対して経口抗凝固療法が推奨されている⁴⁾。また、欧州心臓病学会のガイドラインでは、CHADS₂スコアを拡張したCHA₂DS₂-VAScスコアによってAF患者の血栓塞栓症発症リスクを評価し、2点以上であれば抗凝固療法を推奨、1点であれば抗凝固療法を考慮すべきであるとしている⁷⁾。

日本国内の「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」では、僧帽弁狭窄症もしくは機械弁を有するAF患者に対しては、血栓塞栓症のリスクが高いため、他の血栓塞栓症のリスク因子の有無に関わらずワルファリン療法が推奨されている。また、リウマチ性僧帽弁疾患、人工弁又は僧帽弁修復術の既往を有さない非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation: NVAF）の患者には、脳梗塞のリスク評価を行った上で、そのリスクに応じて適切な抗血栓療法を選択することが推奨されている⁹⁾。さらに、2011年に日本循環器学会から発表された「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」では、CHADS₂スコアによって抗凝固薬の推奨レベルが規定されており、CHADS₂スコア1点以上のNVAF患者に対して抗凝固療法が推奨されている¹¹⁾。

2.1.3.2 心房細動患者に対する抗凝固療法の現状

現在、AF 患者での血栓塞栓症の予防的治療には、経口抗凝固薬が推奨されている。主な経口抗凝固薬としては、血液凝固カスケード中のビタミン K 依存性凝固因子（プロトロンビン、血液凝固第 VII、IX、X 因子）の生合成を阻害するワルファリン、トロンビンを阻害するダビガトラン、FXa を阻害するリバーロキサバン、アピキサバンがある。

日米欧のガイドラインに記載のあるとおり、これまでの AF 患者での血栓塞栓症の予防には、ワルファリンが主に使用されてきた。しかし、ワルファリンは投与開始から効果発現までに時間を要すること、投与中止後も一定期間作用が持続すること、また、安全域が狭く、用量調整が不適切な場合には虚血性イベントあるいは出血性イベントが増加することが報告されている¹²⁾。安全かつ適切にワルファリンの効果を発揮させるには、薬効の指標であるプロトロンビン時間（prothrombin time: PT）の国際標準化比（international normalized ratio: INR）を 2.0~3.0 にコントロールするように用量調整する必要があるものの、多くの食物や薬物との相互作用があること、患者によって抗凝固効果が異なることなど、ワルファリンは用量調整が難しい薬物である。このため、INR を適切な治療域にコントロールするためには、定期的かつ頻回な薬効モニタリングによる用量調整が必要であり、ワルファリンによる抗凝固療法は多くの問題を抱えている。

一方、日本国内でも近年、新規経口抗凝固薬として臨床使用が開始されたダビガトラン、リバーロキサバン、及びアピキサバンはいずれも、抗凝固作用の発現が速やかであること、投与中止後は比較的速やかに効果が消失すること、食物や薬物との相互作用が少ないこと、定期的かつ頻回な薬効モニタリングによる用量調整が不要であることなどの特徴を有し、ワルファリンに代わる新たなオプションとして普及しつつある。しかし、ダビガトランとアピキサバンは 1 日 2 回投与製剤であるため、服薬アドヒアランスへの懸念があり、リバーロキサバンとアピキサバンは他の抗凝固薬との切り替えに際して血栓塞栓症や出血の発現に留意する必要がある¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。また、これら新規経口抗凝固薬には、高度腎機能障害を有する AF 患者での有効性と安全性を評価した臨床データが極めて少ない。AF と腎機能障害はいずれも加齢に伴って増加する疾患であり、両疾患の有病率には相関が認められる¹⁶⁾。高度腎機能障害を有する患者では、より腎機能が良好な患者層と比較して、ワルファリン投与時の出血リスクと脳卒中の発症リスクの双方が高いことが知られている¹⁷⁾。しかし、日本ではクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CL_{CR}）30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する患者へのダビガトランの投与は禁忌とされている¹⁸⁾。また、リバーロキサバンとアピキサバンでは、上述のとおり高度腎機能障害を有する AF 患者での有効性と安全性を示すデータはわずかである。

以上のように、ワルファリンのみならず新規経口抗凝固薬も含めて、現在 AF 患者での血栓塞栓症の予防的治療に使用されている経口抗凝固薬には、改善すべき課題が残されている。したがって、医学的に管理しやすく、幅広い患者のニーズに合わせて適切に使用可能な、ベネフィットとリスクのバランスに優れた経口抗凝固薬が必要である。

2.2 静脈血栓塞栓症とその治療及び再発抑制

2.2.1 静脈血栓塞栓症の病態と疫学

静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）は深部静脈血栓症（deep vein thromboembolism: DVT）と肺塞栓症（pulmonary embolism: PE）の総称である。DVTは主に下肢や骨盤内の深部静脈に形成される血栓であり、PEは主に下肢や骨盤内の深部静脈に形成された血栓（DVT）が塞栓源となり、肺動脈を閉塞することによって突然発症する疾患である。DVTとPEとは発現部位は違うものの、深部静脈に形成された血栓を起点とする一連の疾患と考えることができる。

VTEは、欧米では虚血性心疾患、脳血管障害と並んで三大循環器疾患に数えられる頻度の高い疾患¹⁹⁾であり、特に周術期、周産期、骨折後、急性内科疾患などの入院中に多く発症する。米国では年間約60万人がPEを発症し、このうち約15万人が死亡していると推測されている²⁰⁾。日本国内では、これまでVTEは比較的にまれな疾患であるとされていた。しかし、全国医療機関への前向きアンケートの結果では、1996年から2006年にかけて10年でPE患者が2.25倍に増加している²¹⁾。また、開腹手術後のVTE発症率は24.3%であり、欧米での発症率と同程度である²²⁾。したがって、報告されている以上の潜在的なVTE患者の存在が推測され、実際に疾患の認識が高まるとともに、近年急速にVTE患者が増加し続けている。

VTEは未治療で放置すると合併症（慢性肺塞栓症後の肺高血圧症、血栓後症候群など）の罹患率が高く、特にPEでは致命的な転帰をとることが多い。また、PEを発症し、突然死に至らなかった場合の予後規定因子はPEの再発とされている。さらに、DVTの再発は、より高率に血栓後症候群を発症し、新たなPEや動脈塞栓症を続発する²³⁾。したがって、VTEはその発症抑制に加え、発症時の急性期治療及び再発予防が重要である。

2.2.2 静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制の現状

VTEの薬物治療は、急性期の初期治療と再発予防のための長期治療に分類される。米国胸部疾患学会のガイドライン²⁴⁾では、初期治療として非経口の抗凝固薬（低分子量ヘパリン、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス）を投与しつつ、治療初日からINRが2.0に至るまでワルファリンを併用することが推奨されている。また、その後の長期治療として、INR 2.0～3.0を目標治療域としたワルファリンによる抗凝固療法が推奨されている。日本国内の「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（JCS 2009）」²³⁾でも、初期治療として、活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time: APTT）を指標に、未分画ヘパリンを調節投与しつつ、ワルファリンの効果が安定するまで併用することが推奨されている。また、その後の長期治療として、ワルファリンによる抗凝固療法が推奨されている。ただし、日本国内のガイドラインでは、出血への危惧から長期治療でのINRの目標治療域は1.5～2.5となっている。

長期治療での抗凝固療法の継続期間は、患者ごとのVTE危険因子に応じて3ヵ月間又はそれ以上の期間が、国内外の診療ガイドラインで推奨されている²³⁾²⁴⁾。VTEの発症には、手術、外傷、臥床などの可逆的な危険因子と、癌、VTEの既往、高齢などの持続的な危険因子が関

3. 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.3-1 に示す。

図 1.5.3-1 開発の経緯図

品質	
薬理試験	
薬物動態試験	
毒性試験	
臨床試験 第I相試験 臨床薬理	
第II相	
第III相	

初回申請時に資料を提出済みの試験はグレーで表示した。

3.1 品質に関する試験

今般、効能・効果及び用法・用量の追加に伴い、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「リクシアナ[®]錠 60 mg」を剤形追加することとした。原薬については、既承認製剤で承認されている[]工場の原薬 [] kg スケールの製造方法及び []工場の製造方法に加え、[]工場の原薬 [] kg スケールの製造方法を追加することとした。本スケールでの「工程内試験」、「原材料の管理」、及び「重要工程及び重要中間体の管理」は、[]工場と同じである。

60 mg 錠の製剤開発については、既承認製剤と同様に、従来の経験に基づくアプローチに加え、「製剤開発に関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901001 号）及び「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 0901005 号）を参考に、体系的な QbD アプローチ（enhanced quality by design approaches）を適用し、本剤の出荷にはリアルタイムリリース試験を採用した。規格及び試験方法については、実測データ及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。安定性試験については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠し、実施中である。継続中の長期保存試験結果より、今後、本剤の有効期間を適宜延長する予定である。なお、本剤は既承認製剤と同じく [] []株式会社に製造を委託する予定である。また、既承認製剤について、60 mg 錠と同様に []工場の原薬 [] kg スケールの製造方法を追加するほか、30 mg 錠 500 錠プラスチックボトル販売に伴う工程管理値の追加、規格及び試験方法のうち、30 mg 錠の性状の割線の表現方法変更、15 mg 錠及び 30 mg 錠の溶出性の試験液及び規格値の変更、それに伴うデザインスペースの変更、製剤均一性及び含量を確保するためのデザインスペース及び [] []の図の注釈の変更、並びに定量法のシステム適合性の変更に係る承認事項一部変更承認申請を併せて行うこととした。

3.2 非臨床

3.2.1 薬理試験

初回申請時に提出した非臨床薬効薬理試験から、エドキサバンは、FXa を選択的に阻害して抗凝固作用を有し、ラット血栓モデルにおいて予防的な抗血栓作用を示し、ラット尾出血モデルでの出血時間に対する影響がエノキサパリンナトリウムに比べて小さいことが示された。また、エドキサバンの PT 延長作用は遺伝子組換え活性化血液凝固第 VII 因子 (recombinant activated coagulation factor VII: rFVIIa)、血液凝固因子抗体迂回活性複合体 ([])、及び血液凝固第 IX 因子複合体 ([]) によって効果的に抑制されることも示された。(1.13 参照)。

本申請では、効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験を実施した。新たな安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

効力を裏付ける試験では、初回承認申請時に実施したエドキサバンの抗血栓作用と比較するためにラット静脈血栓モデルでワルファリンナトリウムの抗血栓作用並びにラット静脈血栓モデルでエドキサバンの静脈血栓治療効果を検討した。ワルファリンナトリウムは、エドキサバンと同様に用量依存的な抗血栓作用を示した。エドキサバンは、ラット静脈血栓モデルで静脈血栓形成後の投与によって血栓湿重量を有意に減少し、エノキサパリンナトリウム及びフォンダパリヌクスナトリウムと同様に静脈血栓に対する治療効果を示した。

副次的薬理試験では、出血を促進するリスクをエドキサバンとワルファリンナトリウム及びエノキサパリンナトリウムの間で比較するために、ラット尾出血モデルでの出血時間に及ぼす影響を検討した。その結果、エドキサバンが出血を促進するリスクは、ワルファリンナトリウム及びエノキサパリンナトリウムよりも低いと考えられた。さらに、ラット足底出血モデルでエドキサバンによって惹起された出血に及ぼすトラネキサム酸の影響を検討した。その結果、トラネキサム酸は、エドキサバンによって惹起された出血及び抗凝固活性に対して影響しなかった。

3.2.2 薬物動態試験

初回申請時に提出した非臨床薬物動態試験から、エドキサバンは速やかに吸収され、広範な代謝を受けないこと、生体内からの消失が多経路（肝臓、腎臓からの排泄及び代謝）であることが示されている（1.13 参照）。

本申請では、ヒト血漿中の主代謝物であるが、ラット及びカニクイザルの血漿中には認められない代謝物 D21-2393 のラット及びヒトの血漿蛋白への結合率を検討した。その結果、代謝物 D21-2393 の *in vitro* 血漿蛋白結合率は、いずれの種でもエドキサバンより高かった。また、D21-2393 の血漿蛋白結合率はヒトとラットで大きな差がなく、D21-2393 のラット毒性試験とヒト臨床試験の曝露量を比較する際、特に非結合型濃度を考慮する必要はないと考えられた。D21-2393 の血漿蛋白結合試験以外は実施していない。

3.2.3 毒性試験

初回申請時に提出したエドキサバンの反復投与毒性試験及び各種生殖発生毒性試験で、出血以外に臨床での重篤な副作用の発現を示唆する所見は認められていない。また、エドキサバンの遺伝毒性及び光安全性試験、並びに代謝物 D21-2393 の遺伝毒性及び生殖毒性試験においても臨床での重篤な副作用の発現を示唆する所見は認められていない（1.13 参照）。

本申請の適応症の臨床の投与期間が通常 6 ヶ月以上であることから、エドキサバンのがん原性試験及び代謝物 D21-2393 の 13 週間反復経口投与毒性試験を実施した。また、絶対的バイオアベイラビリティ試験（治験実施計画書番号 DU176b-A-U139、試験略名「米国絶対的 BA」〔以下同順〕）の実施に際し、エドキサバン注射用凍結乾燥製剤の毒性を反復投与毒性試験及び局所刺激性試験で検討した。

マウス及びラット 104 週間反復経口がん原性試験では、いずれの動物種でも投薬に関連した腫瘍性病変は認められず、自然発生的にみられる腫瘍性病変の発現頻度に影響はみられな

安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、ワルファリン群と比較してエドキサバン群で統計学的に有意に低かった。特に出血性イベントのうち、頭蓋内出血と致死的な出血の発現率はワルファリン群よりもエドキサバン群で低かった。日本人集団での症候性 VTE 再発率はエドキサバン群とワルファリン群で同程度であり、全体集団と整合していた。また、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率はワルファリン群よりもエドキサバン群で低く、安全性についても日本人集団と全体集団で整合していた。

3.3.3 高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術後患者を対象とした試験

高度腎機能障害 (CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) を有する NVAf 患者及び VTE 患者での安全性を評価する上での参考として、添付文書上投与が禁忌とされている高度腎機能障害 (CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満 [血液透析患者を除く]) を有する下肢整形外科手術施行患者での安全性を評価した (DU176b-B-J306、「日本 SRI DVT P3」)。

日本 SRI DVT P3 試験では、対照群を軽度腎機能障害 (CL_{CR} 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下) を有する下肢整形外科手術施行患者とし、オープンラベルの並行群間比較試験として実施した。高度腎機能障害を有する患者にはエドキサバン 15 mg を 1 日 1 回 11~14 日間、対照群の患者には 30 mg を 1 日 1 回 11~14 日間経口投与した。なお、参照群としてフォンダパリヌクス 1.5 mg 1 日 1 回 11~14 日間皮下投与群を設定し、 CL_{CR} 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者を、エドキサバン群又はフォンダパリヌクス群に無作為に割り付けた。高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者にエドキサバンを 15 mg 1 日 1 回投与したときの血漿中エドキサバン濃度及び出血性イベントの発現率に、軽度腎機能障害を有する患者にエドキサバンを 30 mg 1 日 1 回投与したときとの明らかな差は認められなかった。また、 CL_{CR} が 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害患者にエドキサバンを 15 mg 1 日 1 回投与したときのすべての出血性イベント発現率は、フォンダパリヌクスを 1.5 mg 1 日 1 回投与したときよりもやや低かった。

3.3.4 臨床薬理試験

3.3.4.1 健康成人での薬物動態

健康成人でのエドキサバンの代謝物 D21-2393 (0.02、0.2、及び 2 μ g/mL 添加) の血漿蛋白結合率は、添加濃度に依存せず約 80%であった。また、ヒト肝ミクロソーム及び肝サイトゾームを用いた試験の結果、エドキサバンはヒトの肝でカルボキシシルエステラーゼ 1 (carboxylesterase 1: CES1) によって D21-2393 へ代謝されることが示された。

健康成人でのエドキサバン単回静脈内投与時の薬物動態、絶対的バイオアベイラビリティ、及びエドキサバン静脈内投与時の薬物動態に及ぼすキニジン併用の影響を評価した (DU176b-A-U139、米国絶対的 BA [キニジン DDI])。健康成人にエドキサバン 30 mg を 30 分間で単回静脈内点滴投与したときの、 $t_{1/2}$ は 6.1 h、全身クリアランスは 21.8 L/h、腎クリアランス (CL_R) は 10.7 L/h、定常状態下の分布容積は 107 L であった。静脈内投与時のエドキサバンの尿中排泄量は 48.6%であり、全身クリアランスに占める腎クリアランスの寄与はお

よそ50%であった。エドキサバン60 mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは61.8%であった。また、キニジン300 mg×3/日を4日間経口投与し、その2日目にエドキサバン30 mgを30分間で単回静脈内点滴投与したとき、エドキサバンの $t_{1/2}$ の延長が認められ、AUCは約35%増加したが、 C_{max} への影響はほとんど認められなかった。全身クリアランス及び腎クリアランスは約25%低下したが定常状態下の分布容積には影響がなかった。

3.3.4.2 血液透析の影響

エドキサバンは *in vitro* 試験系での90分間の透析により、血漿中から約50%が除去されることが確認された。末期腎不全患者を対象に血液透析下でエドキサバン15 mgを単回投与したときの薬物動態をオープンラベル2群2期クロスオーバー試験 (DU176b-A-U146、「米国透析患者PK」) で評価した。透析下でのエドキサバンの薬物動態は、非透析下と比べて C_{24h} はほとんど影響を受けず、 C_{max} とAUCは軽微な低下傾向を示すにとどまった。末期腎不全患者での血液透析によるエドキサバンの除去率の低さは、エドキサバンの比較的大きな分布容積(107 L)が一因と考えられた。エドキサバンの血漿蛋白結合率には透析による影響は認められなかった。したがって、末期腎不全患者に対して透析実施日のエドキサバンの追加投与は不要と考えられた。また、透析は緊急時のエドキサバン除去のための対処法として臨床的に有効ではないと考えられた。

3.3.4.3 トランスポーターが関与する薬物相互作用

P糖蛋白 (P-glycoprotein: P-gp) 阻害作用を有するシクロスポリン (DU176b-A-U138、「米国シクロスポリンDDI」) 又はドロネダロン (DU176b-A-U141、「米国ドロネダロンDDI」)、CYP及びP-gpの誘導作用を有するリファンピシン (DU176b-A-U137、「米国リファンピシンDDI」) との併用によるエドキサバン経口投与時のエドキサバン及び代謝物の薬物動態への影響を評価した。

米国シクロスポリンDDI試験では、健康成人にシクロスポリン500 mg及びエドキサバン60 mgを併用単回経口投与した。エドキサバン単独投与時と比べ、シクロスポリン併用投与時のエドキサバンの C_{max} 及びAUCはともに約1.7倍上昇し、代謝物D21-2393の C_{max} は約8.7倍、AUCは約7倍に上昇した。エドキサバンとD21-2393の血漿中濃度上昇に伴い、内因性FXa活性が約1.3倍強く阻害された。

米国ドロネダロンDDI試験では、健康成人にドロネダロン400 mg×2/日を7日間反復経口投与し、5日目にエドキサバン60 mgを単回経口投与した。エドキサバン単独投与時と比べ、ドロネダロン併用投与時のエドキサバンの C_{max} は約46%、AUCは約85%上昇し、代謝物D21-2393の C_{max} は約8%、AUCは約30%上昇した。エドキサバンとD21-2393の血漿中濃度上昇に伴い、PT、INR、及びAPTTの投与前値からの最大延長率は、いずれもエドキサバン単独投与と比較して約11%増加した。

米国リファンピシンDDI試験では、健康成人にリファンピシンを600 mg×1/日を7日間反復経口投与し、7日目にエドキサバン60 mgを単回経口投与した。エドキサバン単独投与

時と比べ、リファンピシン併用投与時のエドキサバンの C_{max} は約 10%上昇したものの、 AUC_{0-inf} は約 34%減少し、代謝物 D21-2393 及び D21-1402 は、 C_{max} が約 5 倍に、 AUC_{0-inf} が約 3 倍に上昇した。エドキサバンのトータルの曝露量の低下と D21-2393 の血漿中濃度上昇に伴い、PT、INR、及び APTT に対する影響は、投与 2~4 時間後に軽微な延長傾向が認められたが、投与 24 時間後にはほとんど認められなかった。

エドキサバン静脈内投与時のキニジン併用により CL_R に約 25%の低下が認められ、エドキサバンの腎からの排泄には尿細管での P-gp による能動的分泌の関与が示唆された。エドキサバンの取り込み輸送に対する腎トランスポーターの関与を *in vitro* 試験で検討した結果、エドキサバンはヒト有機アニオントランスポーター (organic anion transporter: OAT) 1、OAT3、又は有機カチオントランスポーター (organic cation transporter: OCT) 2 の基質ではないことが示唆された。

米国シクロスポリン DDI 試験と米国リファンピシン DDI 試験の結果、代謝物 D21-2393 の曝露量に P-gp の影響のみでは説明し得ない増加が認められたため、両薬剤が阻害作用を有する有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporting polypeptide: OATP) 1B1 による取り込み輸送を *in vitro* 試験で検討したところ、エドキサバンは OATP1B1 の基質ではないが、D21-2393 は OATP1B1 の基質であることが示された。

薬物取り込みトランスポーターの輸送活性に及ぼすエドキサバン及び D21-2393 の影響を検討したところ、エドキサバンは OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、及び OATP1B3 に対して臨床上問題となるような阻害作用を有さないことが示された。

3.3.4.4 他の抗凝固薬からの切り替え

エノキサパリンからの切り替え、又は併用時のエドキサバンの薬物動態及び薬力学的用を検討した (DU176b-A-U136、「米国エノキサパリン切替・DDI 試験」)。また、新規経口抗凝固薬であるダビガトラン、リバーロキサバン (DU176b-A-U151、「米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替」)、又はアピキサバン (DU176b-A-E152、「欧州アピキサバン切替試験」) からエドキサバンへの切り替え時のエドキサバンの薬物動態及び薬力学的指標に及ぼす影響を検討した。

米国エノキサパリン切替・DDI 試験では、健康成人を対象にエドキサバン 60 mg 単回経口投与とエノキサパリン 1 mg/kg 単回皮下投与を併用投与した場合、又はエノキサパリン単回皮下投与 12 時間後にエドキサバン単回経口投与に切り替えた場合のエドキサバン及び D21-2393 の薬物動態及び薬力学的作用をオープンラベル無作為化 4 群 4 期クロスオーバー試験によって、各薬剤の単独投与と比較検討した。エノキサパリン併用投与又はエノキサパリンからの切り替え投与によるエドキサバン及び代謝物 D21-2393 の AUC 及び C_{max} への有意な影響は認められなかった。併用投与時の内因性トロンビン産生能 (endogenous thrombin potential: ETP) 抑制作用及び抗 FXa 活性は、それぞれの単独投与時と比較して増強された。また、エノキサパリンからの切り替え時の ETP 抑制作用は、エドキサバン単独投与時よりは強かったが、エノキサパリン単独投与時よりも弱かった。エノキサパリンからの切り替え時

の抗FXa活性は、エドキサバン単独投与時と比べて投与1～3時間後に若干高かったものの、投与6時間以降は同程度であった。以上の結果から、エノキサパリン1 mg/kg単回皮下投与から12時間後にエドキサバン60 mg経口投与に切り替えれば、抗凝固作用を維持したまま切り替え可能であると考えられた。

米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替試験では、健康成人を対象にダビガトラン又はリバーロキサバンからエドキサバンへの切り替え時のエドキサバン及び代謝物D21-2393の薬物動態と薬力学的作用への影響を、オープンラベル無作為化のもと6通りの投与順により6群3期クロスオーバー試験によって評価した。ダビガトランを150 mg×2/日又はリバーロキサバンを20 mg×1/日で3日間経口投与した後、各薬剤の次回投与予定時刻にエドキサバン60 mgの単回経口投与に切り替え投与したときのエドキサバン及びD21-2393のC_{max}とAUCは、エドキサバン60 mgを4日間単独経口投与したときと同程度であった。ダビガトラン又はリバーロキサバンからエドキサバンへの切り替え時に、エドキサバンの薬力学的作用に対するリバーロキサバンの影響は認められず、ダビガトランはAPTTに持ち越し効果が認められたものの、ダビガトラン単独と同程度の作用であることから、エドキサバンはダビガトラン又はリバーロキサバンの次回投与予定時刻から安全に投与を開始できるものと考えられた。

欧州アピキサバン切替試験では、健康成人を対象に、アピキサバン5 mg×2/日を3日間経口投与し、アピキサバンの次回投与予定時刻（最終投与12時間後）にエドキサバン60 mgを単回経口投与したときのエドキサバン及びD21-2393の薬物動態と薬力学的作用への影響を、オープンラベル無作為化2群2期クロスオーバー試験によって評価した。アピキサバンから切り替え投与したときのエドキサバン及びD21-2393の曝露量（C_{max}、AUC）と、薬力学的指標（PT、INR、及びAPTT）は、エドキサバンの4日間反復投与時と同程度であった。したがって、エドキサバンはアピキサバンの次回投与予定時刻から安全に投与を開始できるものと考えられた。

3.3.4.5 抗凝固活性の抑制

米国抗凝固活性抑制試験（DU176b-A-U150、「米国抗凝固活性抑制」）では、健康成人でのエドキサバン60 mg又は180 mgを単回経口投与したときの抗凝固活性に対するPCC2*

（血液凝固第VII因子含有量が少ない3因子の濃縮プロトロンビン複合体製剤 [prothrombin complex concentrate: PCC]）25 IU/kg又は50 IU/kg静脈内点滴投与による抑制作用を、PT及びトロンビン生成アッセイによるETPを指標として、6群3期クロスオーバー試験によって評価した。エドキサバンの薬物動態にPCCの影響は認められなかった。エドキサバン60 mg又は180 mg単回経口投与によるPT延長に対して、PCC25 IU/kg又は50 IU/kg静脈内投与による明らかな抑制作用は認められなかったものの、ETP阻害に対しては抑制作用が認められた。

3.4 外国での開発状況

「非弁膜症性心房細動患者における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塞栓症）の治療及び再発抑制」の効能・効果について、米国及び欧州で申請中である。また、日本・米国・欧州以外でも申請中又は申請予定である。

4. エドキサバンの特長及び有用性

エドキサバンは、第一三共株式会社で創製された経口抗凝固薬であり、血液凝固第 X 因子の活性化体である FXa を特異的かつ可逆的に阻害する。非臨床試験の結果、及び日本人データを含む臨床試験の結果から、エドキサバンは以下の特長を有することが示されている。

1. AF 患者及び急性症候性 VTE 患者において、1 日 1 回投与により、INR が高度にコントロールされたワルファリンに対して、有効性の非劣性が検証されている。
2. 頭蓋内出血や致死的な出血などの臨床上問題となる出血の発現率は、ワルファリンと比較して低い。
3. ワルファリンのベネフィットが得にくい患者層（高齢者、腎機能障害患者等）にも安定した有効性及び安全性を示す。
4. 本剤以外の新規経口抗凝固薬で問題となっている他の抗凝固薬への切り替え時の血栓塞栓症及び出血のリスクが低い。
5. 患者のリスクに合わせた用量選択（60 mg、30 mg）が可能である。

したがって、エドキサバンは従来の標準的治療薬であるワルファリンの問題点を解決しつつ、より幅広い患者層に安全に使用可能な新規経口抗凝固薬として、AF 患者での血栓塞栓症の発症抑制に有用な薬剤の新たな選択肢の 1 つになると期待される。また、VTE 患者の治療及び再発抑制については、日本国内ではワルファリンに代わる唯一の新規経口抗凝固薬になるものと期待される。

5. 申請内容

上述の臨床試験成績からエドキサバンの有用性が示されたと考え、下記の効能又は効果（案）、用法及び用量（案）にて承認事項一部変更承認申請をすることとした。市販用の申請製剤は、1錠中にエドキサバンとして15、30、又は60 mgを含有する。

- 申請品目（下線部が本申請による追加事項）
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
一般名：エドキサバンシル酸塩水和物

- 効能又は効果（案）（下線部が本申請による追加事項）
 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

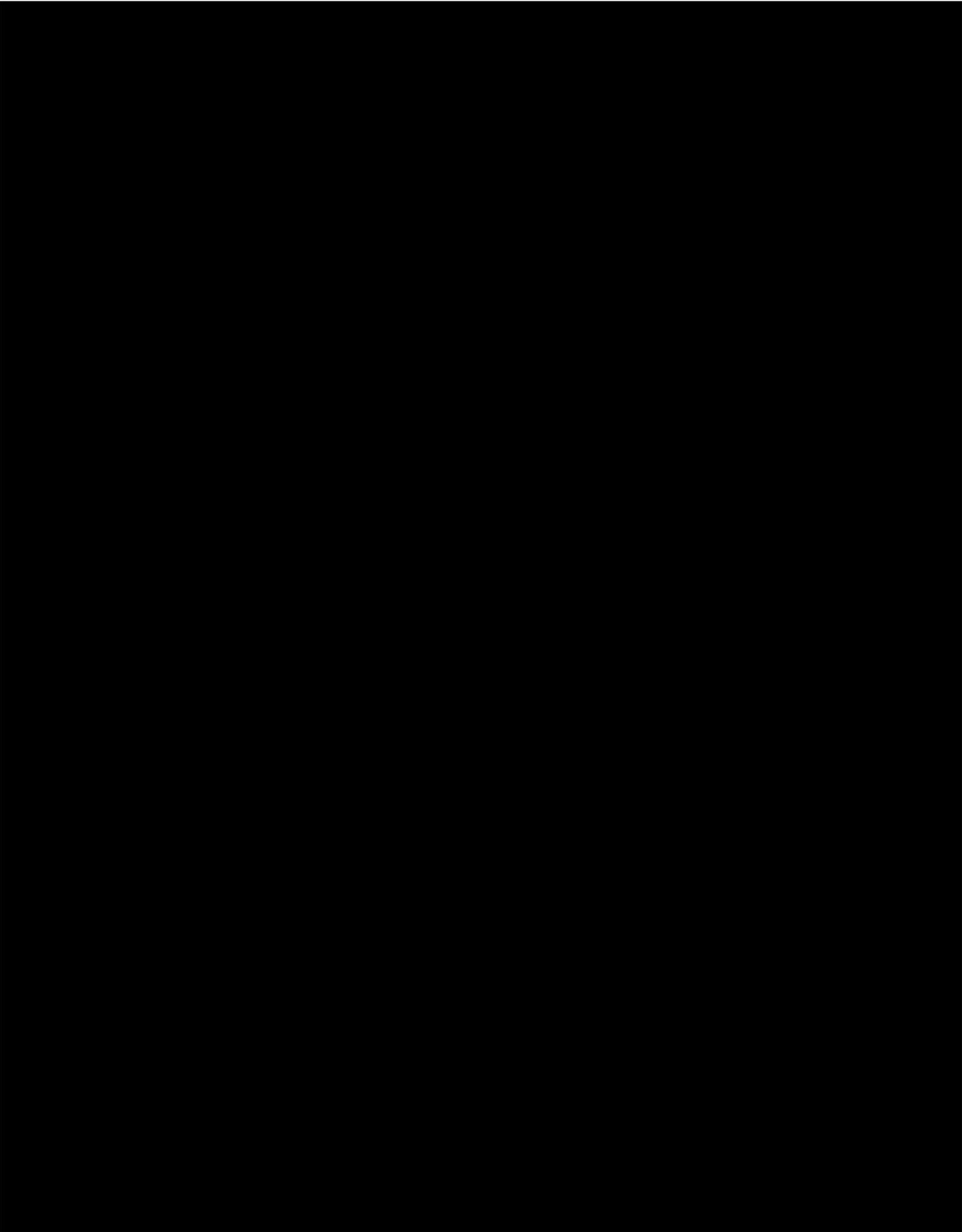
- 用法及び用量（案）（下線部が本申請による追加事項）

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。

6. 参考文献

- 1) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370-5.
- 2) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. Int J Cardiol. 2009;137(2):102-7.
- 3) 荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰. 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較. 小林祥泰編. 脳卒中データバンク 2009. 中山書店; 2009. p.22-23.
- 4) You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
- 5) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2011;123(10):e269-367.
- 6) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001;285(22):2864-70.
- 7) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719-47.
- 8) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告). 不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年改訂版); 2009.
- 9) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告). 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版); 2008.
- 10) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告). 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版); 2009.
- 11) Ogawa S, Hori M. Urgent statement on antithrombotic therapy of atrial fibrillation. Circ J. 2011;75(12):2719-21.
- 12) Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation.



1.7 同種同効品一覧表

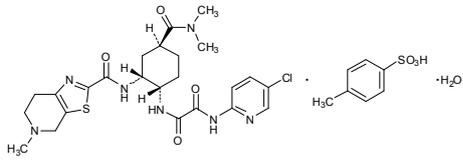
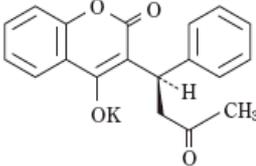
同種同効品として、ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、及びアピキサバンの効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤と対比して表 1.7-1、表 1.7-2、及び表 1.7-3 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物			ワルファリンカリウム			
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			ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg			
会社名	第一三共株式会社			エーザイ株式会社			
承認年月日	2011年4月22日 (15 mg、30 mg)			2004年2月20日 (0.5 mg) 1982年8月17日 (1 mg) 1982年8月17日 (5 mg)			
再評価年月	—			1980年8月14日			
再審査年月	—			—			
規制区分	処方箋医薬品			処方せん医薬品			
構造式				 及び鏡像異性体			
剤形・含量	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			
	剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠 (割線入)	フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)	販売名	ワーファリン錠 0.5 mg	ワーファリン錠 1 mg
有効成分	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)	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)	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)	有効成分	ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウム 1 mg	ワルファリンカリウム 5 mg
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ○ 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 			血拴塞栓症（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			
効能・効果に関連する使用上の注意	<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〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、本剤は血行動態安定後に投与すること。〔有効性及び安全性は確立していない。〕 2. 本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）がなされた後に投与すること（「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。 			—			

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>																
	<p><参考></p> <table border="1" data-bbox="400 443 858 757"> <thead> <tr> <th>効能・効果</th> <th>錠 15 mg</th> <th>錠 30 mg</th> <th>錠 60 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>○^(注)</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>○^(注)</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>○: 効能あり、—: 効能なし 注) 本剤からワルファリンへの切り替え時（「重要な基本的注意」の項参照）</p>	効能・効果	錠 15 mg	錠 30 mg	錠 60 mg	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	○ ^(注)	○	○	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	○ ^(注)	○	○	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	○	○	—	
効能・効果	錠 15 mg	錠 30 mg	錠 60 mg															
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	○ ^(注)	○	○															
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	○ ^(注)	○	○															
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	○	○	—															
<p>用法・用量</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>○ 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。</p> <p>○ 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。</p>	<p>本剤は、血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。</p> <p>ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。</p> <p>抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。</p> <p>成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5 mg 1日1回である。小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。 12ヵ月未満: 0.16 mg/kg/日 1歳以上15歳未満: 0.04～0.10 mg/kg/日</p>																
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</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、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>1. 体重 60 kg を超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30 mg を1日1回経口投与すること。</p> <p>(1) 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、シクロスポリンの併用（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2) クレアチンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>2. クレアチンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者</p>	<p>1. 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、治療域を逸脱しないように、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。</p> <p>2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの検査値は、活性（%）以外の表示方法として、一般的に INR（International Normalized Ratio: 国際標準比）が用いられている。INR を用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。</p> <p>3. 成人における維持投与量は1日1回1～5 mg 程度となることが多い。</p>																

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>
	<p>では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30 mgを1日1回経口投与すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>3. プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察すること。</p> <p>〈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〉</p> <p>1. 原則として、術後の入院中に限って使用すること。</p> <p>2. 本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しないこと。なお、国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>3. 本剤の初回投与は、手術後12時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。</p> <p>4. 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から12時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次の投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。</p> <p>5. 腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/min以上50 mL/min未満）のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15 mg 1日1回に減量することを考慮すること（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>6. プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラ</p>	

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>
	<p>スチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	
<p>警告</p>	<p>1. 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>2. 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。</p>	<p>本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕</p>
<p>禁忌</p>	<p>〈全効能共通〉</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 出血している患者（頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等）〔出血を助長するおそれがある。〕</p> <p>3. 急性細菌性心内膜炎の患者〔血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。〕</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、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>1. 腎不全（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）のある患者〔使用経験がない。また、ベネフィットを上回る出血のリスクが生じるおそれがある。〕</p> <p>2. 凝血異常を伴う肝疾患の患者〔出血の</p>	<p>1. 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）〔本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕</p> <p>2. 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等）〔出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。〕</p> <p>3. 重篤な肝障害・腎障害のある患者〔ビタミン K 依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。〕</p> <p>4. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い</p>

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>
	<p>危険性が增大するおそれがある。] 〈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〉 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者〔使用経験が少ない。また、静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクを生じるおそれがある。〕</p>	<p>患者〔出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。〕 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 7. 骨粗鬆症治療用ビタミン K₂（メナテトレノン）製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 8. イグラチモドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 出血する可能性が高い患者（出血傾向、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往、胃腸管血管異形成、糖尿病性網膜症、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等）〔出血を生じるおそれがある。〕 (2) 高度の肝機能障害のある患者〔凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。〕 (3) 腎機能障害のある患者〔本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕 (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5) 体重 40 kg 未満の患者〔使用経験が少ない。低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミン K 欠乏時等〔本剤の作用が増強されることがある。〕 (2) ビタミン K 摂取時等〔本剤の作用が減弱されることがある。〕 (3) 悪性腫瘍の患者〔病態から凝血能の亢進状態になることがある。〕 (4) 産褥婦〔出血しやすく、出血量が多くなることある。〕 (5) 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、凝血能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。〕 (6) 新生児〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕</p>
	<p>2. 重要な基本的注意 (1) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい（「副作用」の項参照）。 (2) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、臨床的に問題となる出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。 (3) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1) 併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。 (2) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。 (3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミン K</p>

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>
	<p>師に連絡するよう指導すること。 (4) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。服用を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、直ちに本剤を1回分服用し、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。 (5) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること（「相互作用」の項参照）。 (6) 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。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に対し本剤を用いる場合は、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること（「相互作用」の項参照）。 (7) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えの際は、次の事項に留意すること。 1) ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。 2) 未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止4±1時間後に本剤の投与を開始すること。 3) 他の抗凝固剤（ワルファリン及び未分画ヘパリン以外）から本剤へ切り替える場合は、次回の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。[健康成人にリバーロキサバン又はアピキサバンを3日間投与後、本剤単回投与</p>	<p>製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。 (4) ビタミンK製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミンK製剤を投与しないこと。 (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (6) 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。 (7) 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>						
	<p>に切り替えたときのプロトロンビン時間 (PT)、APTT、又は抗FXa 活性への影響は、本剤反復投与 4 日目と同程度であった。同様に、ダビガトランから本剤に切り替えたときの APTT は、ダビガトラン反復投与 3 日目と同程度であった。]</p> <p>4) 本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤 30 mg を投与している患者では 15 mg 1 日 1 回とワルファリン、60 mg を投与している患者では 30 mg 1 日 1 回とワルファリンを併用投与すること。もしくは、本剤の投与終了後、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと非経口抗凝固剤（ヘパリン等）を併用投与すること（「臨床成績」の項参照）。なお、本剤の投与終了後 24 時間を経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INR は本剤の次回投与直前に測定する必要がある。</p> <p>5) 本剤からワルファリン以外の他の抗凝固剤に切り替える場合は、本剤の投与を中止し、次回の本剤投与が予定される時間に抗凝固剤の投与を開始すること。</p> <p>(8) 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与再開は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに行うこと。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。</p>							
	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="400 1839 858 1989"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1839 560 1883">薬剤名等</th> <th data-bbox="560 1839 719 1883">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="719 1839 858 1883">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1883 560 1989">抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム</td> <td data-bbox="560 1883 719 1989">これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併</td> <td data-bbox="719 1883 858 1989">相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。	<p>3. 相互作用 他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。なお、本剤（光学異性体の S 体）は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。						

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>		<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>																										
	<p>ム、エノキサバリンナトリウム、フォンダバリヌクスナトリウム、ダビガトランエチキシラートメタンスルホン酸塩等</p> <p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、非ステロイド性消炎鎮痛剤等</p> <p>血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA 製剤等</p>	<p>用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。</p>		<p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)</td> <td>本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K₂ 製剤の投与を中止すること。</td> <td>ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。</td> </tr> <tr> <td>イグラチモド (ケアラム、コルベット)</td> <td>本剤の作用を増強することがある。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。	イグラチモド (ケアラム、コルベット)	本剤の作用を増強することがある。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。	機序不明																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤 メナテレノン (グラケール)	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミン K ₂ 製剤の投与を中止すること。	ビタミン K が本剤のビタミン K 依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。																											
イグラチモド (ケアラム、コルベット)	本剤の作用を増強することがある。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、イグラチモドを投与しないこと。	機序不明																											
	<p>P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キノジン硫酸塩水和物、パラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスボリン</p> <p>P 糖蛋白阻害作用を有する薬剤 アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナ</p>	<p>（非弁膜症性心房細動患者における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） 本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があり、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤 30 mg 1 日 1 回経口投与すること（用法・用量に関連する使用上の注意）、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照。</p> <p>（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） 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。併用する場合には、本剤 15 mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。</p>	<p>P 糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる。（「薬物動態」の項参照）。</p>	<p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬効分類</th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">催眠鎮静剤</td> <td>バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 フェノバルビタール等</td> <td>本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。</td> </tr> <tr> <td>抱水クロラール トリクロホスナトリウム</td> <td>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">抗てんかん剤</td> <td>カルバマゼピン</td> <td>本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。</td> </tr> <tr> <td>プリミドン</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>フェニトイン</td> <td>本剤の作用を減弱又は増強することがある。また、フェニトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。</td> <td>相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>エトイン</td> <td>本剤の作用を増強することがある。また、エトインの作用を増強することがある。併用する場合</td> <td>相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻</td> </tr> </tbody> </table>	薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。	抗てんかん剤	カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。	プリミドン			フェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強することがある。また、フェニトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。		エトイン	本剤の作用を増強することがある。また、エトインの作用を増強することがある。併用する場合	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻
薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。																										
	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。																										
抗てんかん剤	カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。																										
	プリミドン																												
	フェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強することがある。また、フェニトインの作用を増強することがある。併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。																										
	エトイン	本剤の作用を増強することがある。また、エトインの作用を増強することがある。併用する場合	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻																										

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

ワルファリンカリウム
ワーファリン錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物		ワルファリンカリウム	
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		ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg	
会社名	第一三共株式会社		エーザイ株式会社	
	ビル等)等	おそれがあるため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と判断される患者にのみ併用すること。併用する場合には本剤 30 mg 1 日 1 回経口投与することを考慮すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項参照)。 (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) 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。併用する場合には、本剤 15 mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。		
			解熱鎮痛消炎剤	には血液凝固能の変動及びエトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。 バルプロ酸ナトリウム 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 アセトアミノフェン 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 セレコキシブ 本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			トラマドール塩酸塩	害する。 相手薬剤が血液凝固因子(フィブリノゲン)の肝合成を減弱させる。相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 機序不明
			プロローム	相手薬剤が血液凝固因子(フィブリノゲン)の肝合成を減弱させる。相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
			メロキシカム ロルノキシカム	相手薬剤が血液凝固因子(フィブリノゲン)の肝合成を減弱させる。相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
			アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシン フェルネシル エトドラク ケトプロフェ	相手薬剤が血液凝固因子(フィブリノゲン)の肝合成を減弱させる。相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	ワルファリンカリウム		
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	ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg		
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社		
				からの遊離を促進する。
		ン サリチル酸類 ジクロフェナク ナトリウム スリダク テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルピプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフエン ナトリウム水 和物等		
		精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			メチルフェニデート塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			パロキセチン塩酸塩水和物	機序不明
			フルボキサミンマレイン酸塩	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			モノアミン酸化酵素阻害剤	機序不明
		不整脈用剤	アミオダロン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			プロパフェノン塩酸塩	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			キニジン硫酸塩水和物	機序不明
		高脂血症用剤	コレステラミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			シンバスタチン	本剤の作用を増強することがあ
				相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。
				機序不明

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

ワルファリン錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	ワルファリンカリウム		
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	ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg		
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社		
		フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム フィブラート系 ベザフィブラート クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート等	るので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 機序不明
		デキストラン硫酸エステルナトリウム		相手薬剤の抗凝固（抗トロンビン）作用による。
		オメプラゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		シメチジン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 等を阻害する。
		鎮吐剤 アプレピタント	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を誘導する。
		ホルモン剤 副腎皮質ホルモン プレドニゾン等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
		甲状腺製剤 レボチロキシンナトリウム水和物等	甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤がビタミン K 依存性血液凝固因子の異化を促進する。
		抗甲状腺製剤 チアマゾール等	本剤の作用を増強することがある。甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正	相手薬剤の副作用である低プロトンビン血症が出血傾向を助長することがあ

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	ワルファリンカリウム		
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	ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg		
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社		
			常化すると血液凝固能が亢進し見かけ上の本剤の作用が减弱することがある。併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	る。甲状腺機能亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が减弱することがある。
		グルカゴン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
		蛋白同化ステロイド ナンドロロンデカン酸エステル等		
		ダナゾール		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。相手薬剤が抗凝固能を亢進するとの報告がある。
		男性ホルモン メチルテストステロン等		相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。
		痔疾用剤	トリベノシド トリベノシド・リドカイン	機序不明
		ビタミン剤	ビタミンK及びビタミンK含有製剤 フィトナジオン(ビタミンK ₁) メナテレノン(ビタミンK ₂) 経腸栄養剤 高カロリー輸液用 総合ビタミン剤等	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成を阻害作用と拮抗する。

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>			
		<p>抗血栓剤（血液凝固阻止剤）</p>	<p>ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム</p>	<p>相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。</p>	<p>相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。</p>
			<p>低分子量ヘパリン ダルテパリンナトリウム等 ヘパリノイド ダナパロイドナトリウム</p>		<p>相手薬剤の血液凝固因子（第 Xa 因子等）阻害作用による。</p>
			<p>Xa 阻害剤 フォンダパリヌクスナトリウム エドキサバントシル酸塩水和物</p>		<p>相手薬剤の血液凝固因子（第 Xa 因子）阻害作用による。</p>
			<p>抗トロンビン剤 アルガトロバン水和物 ダビガトランエテキシラートメタンズルホン酸塩</p>		<p>相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。</p>
		<p>抗血栓剤（血小板凝集抑制作用を有する薬剤）</p>	<p>アスピリン</p>	<p>本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。</p>	<p>相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。</p>
			<p>イコサベント酸エチル オザグレナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルボグレラート塩酸塩 シロスタゾール チクロピジン塩酸塩 ベラプロストナトリウム リマプロストアルファデクス等</p>	<p>相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。</p>	<p>相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。</p>

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	ワルファリンカリウム			
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	ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg			
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社			
	抗血栓剤 (血栓溶解剤)	ウロキナーゼ アルテプラゼ モンテプラゼ等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。	
		抗血栓剤	乾燥濃縮人活性化プロテインC		相手薬剤の血液凝固因子(トロンビン)生成阻害作用による。
			トロンボモデューリンアルファ		相手薬剤のプロテインC活性促進を介したトロンビン生成阻害作用による。
			パトロキソピン		相手薬剤の血液凝固因子(フィブリノゲン)分解作用による。
	痛風治療剤	アロプリノール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	
		プロベネシド		相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。	
		ベンズブロマロン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。	
	酵素製剤	ブロナーゼ プロメライン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。	
	糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 グリベンクラミド グリメピリド クロルプロバミド トルブタミド等	本剤の作用を増強することがある。また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。	
	抗リウマチ剤	オーラノフィン	動物実験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序不明	

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	ワルファリンカリウム			
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	ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg			
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社			
			レフルノミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
		抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。本剤の作用増強については、機序不明である。
			タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			ゲフィチニブ	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
			エルロチニブ塩酸塩	INR 増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
			フルタミド	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
			フルオロウラシル系製剤及びその配合剤 カベシタピン フルオロウラシル テガフル等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
			イマチニブメシル酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
		アレルギー用薬	ザフィルカスト	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。
			トラニラスト	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
			オザグレル塩酸塩水和物	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
		抗生物質	アミノグリコシド系 クロラムフェニクス	本剤の作用を増強することがあるので、併用する	相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタ

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

ワルファリン錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	ワルファリンカリウム		
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	ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg		
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社		
		ニコール系	場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ミンK産生が抑制される
		セフェム系		
		テトラサイクリン系		
		ペニシリン系		
		マクロライド系		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		エリスロマイシン		
		クラリスロマイシン		
		ロキシスロマイシン		
		アジスロマイシン		機序不明
		テリスロマイシン等		
		抗結核剤	リファンピシン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			アミノサリチル酸類	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			パラアミノサリチル酸	
			カルシウム水和物等	
			イソニアジド	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		化学療法剤	キノロン系抗菌剤	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。
			ナリジクサ酸	
			オフロキサシン	
			シプロフロキサシン	
			ノルフロキサシン	
			レボフロキサシン水和物等	
			サルファ剤及びその配合剤	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
			スルファメトキサゾール・トリメトプリム	
			サラゾスルファピリジン等	
		抗真菌剤	グリセオフルビン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

ワルファリンカリウム
ワーファリン錠 0.5 mg
ワーファリン錠 1 mg
ワーファリン錠 5 mg
エーザイ株式会社

一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	ワルファリンカリウム		
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	ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg		
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社		
		アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		抗HIV薬 ネビラピン	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP3A に影響する。
		サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンプレナビルカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		アタザナビル硫酸塩		機序不明
		リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
		抗原虫剤 キニーネ塩酸塩水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。
		メトロニダゾール		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
		その他の医薬品 ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。
		納豆菌含有製剤		納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。
		インターフェロン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
		ジスルフィラム		
		イブプロフェン		機序不明

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>			
		<p>飲食物</p>	<p>アルコール セイヨウオトギリソウ (St John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 ビタミンK含有食品 納豆 クロレラ食品 青汁 上記以外のビタミンK含有食品</p>	<p>本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。 本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。 一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。</p>	<p>アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。 相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9、CYP3A4 を誘導する。 左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。</p>
	<p>4. 副作用 〈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〉 国際共同第 III 相試験において、7,012 例（国内症例 336 例を含む）中、2,024 例（28.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 434 例（6.2%）、血尿 247 例（3.5%）、挫傷 149 例（2.1%）等であった。〔承認時〕 〈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〉 国際共同第 III 相試験において、4,118 例（国内症例 106 例を含む）中、1,029 例（25.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 134 例（3.3%）、月経過多 85 例（2.1%）、肝酵素上昇 82 例（2.0%）等であった。〔承認時〕 〈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〉 国内、並びに国内及び台湾で実施した第 III 相試験において、総症例 716 例（国内 685 例、台湾 31 例）中、278 例（38.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、出血（尿中血陽性 35 例、皮下出血 35 例、創傷出血 20</p>	<p>4. 副作用（頻度不明）</p>			

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ[®]錠 15 mg リクシアナ[®]錠 30 mg リクシアナ[®]錠 60 mg 第一三共株式会社</p>	<p>ワルファリンカリウム ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg エーザイ株式会社</p>																																				
	<p>例等) 120 例 (16.8%)、γ-GTP 上昇 71 例 (9.9%)、ALT (GPT) 上昇 46 例 (6.4%) 等であった。〔承認時〕</p>																																					
	<p>(1) 重大な副作用 出血：消化管出血 (1.24%)、頭蓋内出血 (0.35%)、眼内出血 (0.18%)、創傷出血 (0.08%)、後腹膜出血 (頻度不明) 等の重大な出血があらゆる組織及び器官に生じることがあり、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと (「臨床成績」の項参照)。</p>	<p>(1) 重大な副作用 1) 出血 脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミン K 製剤投与、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査 (トロンボテスト等) を行うことが望ましい。 2) 皮膚壊死 本剤投与開始による早期にプロテイン C 活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓を生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテイン C 活性を確認することが望ましい。 3) 肝機能障害、黄疸 AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は休薬するなど、適切な処置を行うこと。</p>																																				
	<p>(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="400 1352 858 1727"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~10%未満^{注)}</th> <th>1%未満^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td>血小板数増加、好酸球増多</td> </tr> <tr> <td>出血傾向</td> <td>鼻出血、血尿 (尿中血陽性等)、皮下出血、挫傷、創傷出血</td> <td>月経過多、関節内血腫</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常</td> <td>γ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹、そう痒</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 副作用発現頻度は心房細動患者及び急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内、並びに国内及び台湾で実施した第 III 相試験の成績を合算している。</p>		1~10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}	血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多	出血傾向	鼻出血、血尿 (尿中血陽性等)、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫	肝臓	肝機能異常	γ -GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	精神神経系		頭痛	消化器		下痢	過敏症		発疹、そう痒	その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱	<p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="890 1227 1353 1384"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、下痢</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>抗甲状腺作用</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような場合には投与を中止すること。</p>		頻度不明	過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱	肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等	消化器	悪心・嘔吐、下痢	皮膚	脱毛	その他	抗甲状腺作用
	1~10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}																																				
血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多																																				
出血傾向	鼻出血、血尿 (尿中血陽性等)、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫																																				
肝臓	肝機能異常	γ -GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇																																				
精神神経系		頭痛																																				
消化器		下痢																																				
過敏症		発疹、そう痒																																				
その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱																																				
	頻度不明																																					
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱																																					
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等																																					
消化器	悪心・嘔吐、下痢																																					
皮膚	脱毛																																					
その他	抗甲状腺作用																																					
	<p>5. 高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与 本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く (「薬物動態」の項参照)、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊</p>																																				

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

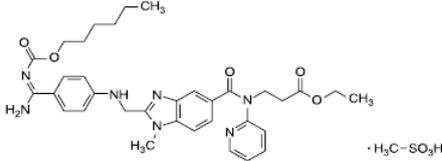
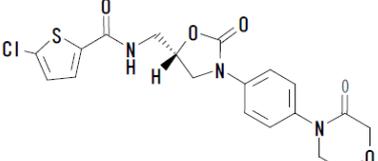
一般的名称	エドキサバントシル酸塩水和物	ワルファリンカリウム
販売名	リクシアナ [®] 錠 15 mg リクシアナ [®] 錠 30 mg リクシアナ [®] 錠 60 mg	ワーファリン錠 0.5 mg ワーファリン錠 1 mg ワーファリン錠 5 mg
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社
		離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意し慎重に投与すること。
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異常栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。〕</p> <p>(2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>
	<p>8. 過量投与</p> <p>症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。</p> <p>処置：本剤の抗凝固作用を選択的に中和する薬剤は知られていない。また、本剤は血液透析により除去されにくい。出血が認められた場合には、適切な処置を行うこと。症状に応じて、外科的止血、血液製剤（濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注）等の適切な治療の開始を検討すること。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>本剤過量投与による出血には、ビタミン K 製剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内で回復する。</p>
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p>
添付文書の作成年月	—	2013 年 5 月（第 21 版）
備考	—	対照薬

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩		リバーロキサバン																		
販売名	ブラザキサ®カプセル 75 mg ブラザキサ®カプセル 110 mg		イグザレト®錠 10 mg イグザレト®錠 15 mg																		
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社		バイエル薬品株式会社																		
承認年月日	2011年1月21日		2012年1月18日																		
再評価年月	—		—																		
再審査年月	—		—																		
規制区分	処方せん医薬品		処方せん医薬品																		
構造式																					
剤形・含量	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>ブラザキサカプセル 75 mg</td> <td>ブラザキサカプセル 110 mg</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td colspan="2">硬カプセル剤</td> </tr> <tr> <td>有効成分 ・含量</td> <td>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48 mg (ダビガトランエテキシラートとして 75 mg)</td> <td>ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83 mg (ダビガトランエテキシラートとして 110 mg)</td> </tr> </table>		販売名	ブラザキサカプセル 75 mg	ブラザキサカプセル 110 mg	剤形	硬カプセル剤		有効成分 ・含量	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48 mg (ダビガトランエテキシラートとして 75 mg)	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83 mg (ダビガトランエテキシラートとして 110 mg)	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>イグザレト錠 10 mg</td> <td>イグザレト錠 15 mg</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td colspan="2">フィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>有効成分 ・含量</td> <td>リバーロキサバン 10 mg</td> <td>リバーロキサバン 15 mg</td> </tr> </table>	販売名	イグザレト錠 10 mg	イグザレト錠 15 mg	剤形	フィルムコーティング錠		有効成分 ・含量	リバーロキサバン 10 mg	リバーロキサバン 15 mg
販売名	ブラザキサカプセル 75 mg	ブラザキサカプセル 110 mg																			
剤形	硬カプセル剤																				
有効成分 ・含量	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48 mg (ダビガトランエテキシラートとして 75 mg)	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83 mg (ダビガトランエテキシラートとして 110 mg)																			
販売名	イグザレト錠 10 mg	イグザレト錠 15 mg																			
剤形	フィルムコーティング錠																				
有効成分 ・含量	リバーロキサバン 10 mg	リバーロキサバン 15 mg																			
効能・効果	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		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																		
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤を人工心臓弁置換術後の抗凝固療法には使用しないこと。 [「その他の注意」の項参照]		—																		
用法・用量	通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150 mg (75 mg カプセルを2カプセル) を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110 mg (110 mg カプセルを1カプセル) を1日2回投与へ減量すること。		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10 mg 1日1回に減量する。																		
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(1) 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110 mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 中等度の腎障害 (クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min) のある患者 P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) を併用している患者 <p>[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]</p> <p>(2) 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110 mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 70歳以上の患者 消化管出血の既往を有する患者 <p>[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]</p>		<p>(1) クレアチニンクリアランス 30～49 mL/min の患者には、10 mg を1日1回投与する。[「慎重投与」及び「臨床成績」の項参照]</p> <p>(2) クレアチニンクリアランス 15～29 mL/min の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、投与する場合は、10 mg を1日1回投与する。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p>																		

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>ダビガトランエテキシラート メタンシルホン酸塩 ブラザキサ®カプセル 75 mg ブラザキサ®カプセル 110 mg 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</p>	<p>リバーロキサバン イグザレルト®錠 10 mg イグザレルト®錠 15 mg バイエル薬品株式会社</p>
<p>警告</p>	<p>本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 [「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照]</p>	<p>本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照]</p>
<p>禁忌</p>	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者 [本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがある。 「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照] (3) 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者 [出血を助長するおそれがある。「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照] (4) 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変（6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む）の患者 (5) 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者 [外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が増大する。] (6) イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 出血している患者（頭蓋内出血、消化管出血等の臨床的に重大な出血） [出血を助長するおそれがある。] (3) 凝固障害を伴う肝疾患の患者 [出血の危険性が増大するおそれがある。] (4) 中等度以上の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C に相当）のある患者 [出血の危険性が増大するおそれがある。] (5) 腎不全（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満）の患者 [使用経験がない。] (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (7) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル、インジナビル等）を投与中の患者 [「相互作用」、「薬物動態」の項参照] (8) コピシスタットを含有する製剤を投与中の患者 [「相互作用」の項参照] (9) アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く。イトラコナゾール、ポリコナゾール、ケトコナゾール等）の経口又は注射剤を投与中の患者 [「相互作用」、「薬物動態」の項参照] (10) 急性細菌性心内膜炎の患者 [血栓剝離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30-50 mL/min）のある患者 [ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）] (2) P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用してい</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 出血リスクが高い患者 止血障害、凝固障害、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、血管性網膜症、活動性の潰瘍性消化管障害の患者、消化</p>

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>ダビガトランエテキシラート メタンシルホン酸塩 プラザキサ[®]カプセル 75 mg プラザキサ[®]カプセル 110 mg 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</p>	<p>リバーロキサバン イグザレルト[®]錠 10 mg イグザレルト[®]錠 15 mg バイエル薬品株式会社</p>
	<p>る患者 [ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある。] (「相互作用」の項参照) (3) 高齢者 [出血の危険性が高い。] (「高齢者への投与」の項参照) (4) 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者 [出血の危険性が増大するおそれがある。] (5) 出血の危険性が高い患者 [「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照]</p>	<p>管潰瘍発症後日の浅い患者、頭蓋内出血発症後日の浅い患者、脊髄内又は脳内に血管異常のある患者、脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者、気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者等 [出血の危険性が増大する。] (2) 腎障害のある患者 (クレアチニンクリアランス 15~49 mL/min) [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照] (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (4) 低体重の患者 [低体重の患者では出血の危険性が増大することがある。]</p>
	<p>2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては、患者の状態 (腎機能、高齢者、消化管出血の既往等) による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。 (2) 本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。 [「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照] (3) 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意すること。 本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。[「過量投与」の項参照] (4) 患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1) プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 等の凝固能検査は、本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない。投与にあたっては、臨床症状を注意深く観察し、出血等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては、以下の点に留意すること。 1) ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。 2) 注射剤の抗凝固剤 (ヘパリン等) から本剤に切り替える場合、次の静脈内又は皮下投与が予定された時間の 0~2 時間前又は持続静注中止後より、本剤の投与を開始すること。 3) 本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR 等、血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと本剤を併用すること。なお、本剤の投与終了後 24 時間経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない。 4) 本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合、本剤の投与を中止し、</p>

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称 販売名 会社名	ダビガトランエテキシラート メタンシルホン酸塩 プラザキサ®カプセル 75 mg プラザキサ®カプセル 110 mg 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	リバーロキサバン イグザレルト®錠 10 mg イグザレルト®錠 15 mg バイエル薬品株式会社
	(5) 本剤と併用することにより、本剤の抗凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。[「相互作用」の項参照] (6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、ヘモグロビン 2 g/dL 以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。[「相互作用」の項参照] (7) 出血の危険性が增大する可能性があるため、抗凝固剤や血栓溶解剤との併用は注意すること。[「相互作用」の項参照] (8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える際には、本剤投与後 12 時間の間隔を空けること。 (9) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤（注射剤）の次回投与予定時間の 2 時間前から、あるいは持続静注（例えば、未分画ヘパリン）中止時に本剤を投与すること。 (10) ビタミン K 拮抗薬（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗薬を投与中止し、PT-INR が 2.0 未満になれば投与可能である。 (11) ベラパミル塩酸塩（経口剤）との併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤 1 回 110 mg 1 日 2 回投与を考慮すること。また、本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩（経口剤）の併用を開始する患者では、併用開始から 3 日間はベラパミル塩酸塩服用の 2 時間以上前に本剤を服用させること。[「相互作用」の項参照] (12) aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時 aPTT が 80 秒を超える場合は大出血が多かった。 (13) 生体組織検査、大きな外傷、細菌性心内膜炎など出血の危険性が增大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。 (14) 手術や侵襲的手技を実施する患者で	次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること。 (3) 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、臨床的に可能であれば本剤の投与後 24 時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。 (4) 出血等の副作用が生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 (5) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、医師に連絡するよう指導すること。 (6) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血の危険性が增大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。[「相互作用」の項参照] (7) 間質性肺疾患があらわれることがあるため、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照] (8) 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者には、潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること。 (9) 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し、翌日から毎日 1 回の服用を行うよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、一度に 2 回分を服用せず、次の服用まで 12 時間以上空けるよう、患者に指導すること。

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>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 75 mg プラザキサ[®]カプセル 110 mg 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</p>	<p>リバーロキサバン イグザレルト[®]錠 10 mg イグザレルト[®]錠 15 mg バイエル薬品株式会社</p>																											
	<p>は、出血の危険性が増大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的技法の24時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の2日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。</p> <p>(15) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合、同日中にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して2回量を服用しないよう指導すること。</p>																												
	<p>3. 相互作用 本剤はP-糖蛋白の基質である。本剤は肝薬物代謝酵素P-450による代謝を受けない。 〔「薬物動態」の項参照〕 〔併用禁忌〕（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="391 1189 869 1323"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P-糖蛋白阻害剤（経口剤） イトラコナゾール（経口剤）</td> <td>併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがあるので、併用しないこと。</td> <td>本剤による抗凝固作用が増強することがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="391 1346 869 1827"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等</td> <td>これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン2 g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が増大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。また、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td> <td>本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>抗凝固剤 ワルファリン カリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤</td> <td>これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。</td> <td>本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	P-糖蛋白阻害剤（経口剤） イトラコナゾール（経口剤）	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン2 g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が増大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。また、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	抗凝固剤 ワルファリン カリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	<p>3. 相互作用 本剤は主としてチトクロームP450 3A4及び2J2（CYP3A4及びCYP2J2）により代謝される。また、本剤はP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である。〔「薬物動態」の項参照〕 (1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="895 1249 1369 1944"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア アタザナビル レイアタツツ インジナビル クリキシパン等</td> <td>これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕</td> <td>CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>コピシタットを含有する製剤 スタリビルド</td> <td>コピシタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。</td> <td>CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤、フルコナゾールを除く） イトラコナゾール イトリゾール ポリコナゾール ブイフェンド ケトコナゾール（国内未発売）等</td> <td>これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕</td> <td>CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア アタザナビル レイアタツツ インジナビル クリキシパン等	これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。	コピシタットを含有する製剤 スタリビルド	コピシタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。	アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤、フルコナゾールを除く） イトラコナゾール イトリゾール ポリコナゾール ブイフェンド ケトコナゾール（国内未発売）等	これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） イトラコナゾール（経口剤）	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン2 g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が増大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。また、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。																											
抗凝固剤 ワルファリン カリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクスナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア アタザナビル レイアタツツ インジナビル クリキシパン等	これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。																											
コピシタットを含有する製剤 スタリビルド	コピシタットを含有する製剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する。																											
アゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤、フルコナゾールを除く） イトラコナゾール イトリゾール ポリコナゾール ブイフェンド ケトコナゾール（国内未発売）等	これら薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強されることにより、出血の危険性が増大するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する。																											

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称 販売名 会社名	ダビガトランエテキシラート メタンシルホン酸塩 プラザキサ [®] カプセル 75 mg プラザキサ [®] カプセル 110 mg 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社			リバーロキサバン イグザレルト [®] 錠 10 mg イグザレルト [®] 錠 15 mg バイエル薬品株式会社		
				薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
				抗凝固剤 ヘパリン製剤、 低分子量ヘパ リン製剤(エノ キサパリンナ トリウム等)、 フォンダバリ ヌクスナトリ ウム、ワルファ リンカリウム 等	これら薬剤との併用に より、出血の危険性が増 大するおそれがあるの で、観察を十分に行い、 注意すること。	両剤の抗凝固作用 が相加的に増強さ れる。
ジクロフェナ クナトリウム 等			血小板凝集抑制 作用を有する薬 剤 クロビドグレ ル硫酸塩、チク ロピジン塩酸 塩等	血小板凝集抑制作用を 有する薬剤との併用に より、出血の危険性が増 大するおそれがあるの で、これらの薬剤と本剤 の併用については、治療 上の有益性と危険性を 考慮して慎重に判断す ること。投与中は観察を 十分に行い、注意するこ と。	本剤の抗凝固作用 と血小板凝集抑制 作用により相加的 に出血傾向が増強 される。	
P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) ペラバミル塩 酸塩	併用によりダビガトラン の血中濃度が上昇す ることがあるため、本剤 1回 110 mg 1日 2回投与 を考慮すること。また、 本剤と同時にペラバミ ル塩酸塩の併用を開始、 もしくは本剤服用中に 新たにペラバミル塩酸 塩の併用を開始する場 合は、併用開始から3日 間はペラバミル塩酸塩 服用の2時間以上前に本 剤を服用させること。 [「薬物動態」の項参照]	本剤による抗凝固 作用が増強するこ とがある。	サリチル酸誘導 体 アスピリン等	これら薬剤との併用 により、ダビガトランの 血中濃度が上昇するこ とがあるため、本剤 1回 110 mg 1日 2回投与を考 慮すること。	本剤による抗凝固 作用が増強するこ とがある。	
P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) アミオダロン 塩酸塩、キニジ ン硫酸塩水和 物、タクロリム ス、シクロスポ リン、リトナビ ル、ネルフィナ ビル、サキナビ ル等	上記のP-糖蛋白阻害剤 のような顕著な影響は 受けないが、併用により ダビガトランの血中濃 度が上昇することがあ るため、併用時には患者 の状態を十分に観察す るなど注意すること。	本剤による抗凝固 作用が増強するこ とがある。	血栓溶解剤 ウロキナーゼ、 t-PA 製剤(アル テプラザー等)	これら薬剤との併用に より、出血の危険性が増 大するおそれがあるの で、観察を十分に行い、 注意すること。	本剤の抗凝固作用 とフィブリン溶解 作用により相加的 に出血傾向が増強 される。	
P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) クラリスロマイ シシ	上記のP-糖蛋白阻害剤 のような顕著な影響は 受けないが、併用により ダビガトランの血中濃 度が上昇することがあ るため、併用時には患者 の状態を十分に観察す るなど注意すること。	本剤による抗凝固 作用が増強するこ とがある。	非ステロイド性 解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン、 ジクロフェナ クナトリウム 等	これら薬剤との併用 により、出血の危険性が増 大するおそれがあるの で、観察を十分に行い、 注意すること。	本剤の抗凝固作用 と血小板凝集抑制 作用により相加的 に出血傾向が増強 されることがあ る。	
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシ ン、カルバマゼ ピン、セイヨウ オトギ リソウ (St John's Wort、セ ント・ジョーン ズ・ワート) 含 有食品等	これらの薬剤との併用 により、ダビガトランの 血中濃度が低下するこ とがある。このような場 合には、患者の状態を十 分に観察するなど注意 すること。	本剤による抗凝固 作用が減弱するこ とがある。	フルコナゾール	これら薬剤との併用に より本剤の血中濃度が 上昇したとの報告があ るので、本剤 10 mg 1日 1回投与を考慮する、あ るいは治療上の有益性 と危険性を十分に考慮 し、本剤の投与が適切 と判断される患者にのみ 併用投与すること。[「薬 物動態」の項参照]	フルコナゾールが CYP3A4 を阻害す ることにより本剤 のクリアランスが 減少するおそれ がある。	
選択的セロトニ ン再取り込み阻 害剤 (SSRI) セロトニン・ノ ルアドレナリン再 取り込み阻害剤 (SNRI)	これらの薬剤との併用 により、出血の危険性が 増大したとの報告があ る。このような場合に は、患者の状態を十分に 観察するなど注意す ること。	機序不明	クラリスロマイ シシ エリスロマイシ ン	これらの薬剤が CYP3A4 及びP-糖 蛋白を阻害するこ とにより本剤のク リアランスが減少 する。	これらの薬剤が CYP3A4 及びP-糖 蛋白を阻害するこ とにより本剤のク リアランスが減少 する。	
選択的セロトニ ン再取り込み阻 害剤 (SSRI) セロトニン・ノ ルアドレナリン再 取り込み阻害剤 (SNRI)	これらの薬剤との併用 により、出血の危険性が 増大したとの報告があ る。このような場合に は、患者の状態を十分に 観察するなど注意す ること。	機序不明	リファンピシ ン	リファンピシンの併 用により本剤の血中濃 度が低下し、抗凝固作用 が減弱したとの報告が ある。[「薬物動態」の項 参照]	リファンピシ ンが CYP3A4 及びP-糖 蛋白を強力に誘導 することにより本 剤のクリアランス が増加する。	
選択的セロトニ ン再取り込み阻 害剤 (SSRI) セロトニン・ノ ルアドレナリン再 取り込み阻害剤 (SNRI)	これらの薬剤との併用 により、出血の危険性が 増大したとの報告があ る。このような場合に は、患者の状態を十分に 観察するなど注意す ること。	機序不明	フェニトイン カルバマゼピ ン フェノバルビ タール セイヨウオトギ リソウ (St John's Wort、セント・ジ ョーンズ・ワ ート) 含有食品	併用により本剤の血中 濃度が低下するおそれ がある。	これらの薬剤等が CYP3A4 を強力に 誘導することによ り本剤のクリアラ ンスが増加する。	
4. 副作用 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 III 相国際共同試験(日本人 326 例を含む総症例 18,113 例)において、12,043 例に本剤が投与された。12,043 例中、副作用が報告された症例は 2,575 例 (21.4%) であった。主な副作用は、消化不良 365 例 (3.0%)、下痢 136 例 (1.1%)、上腹部痛 134 例 (1.1%)、鼻出血 133 例 (1.1%)、悪心 131 例 (1.1%) であった。日本人 324 例中 216 例に本剤が投与され、				4. 副作用 国内データ: 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 15 mg (クレアチニンクリアランス 30~49 mL/min の患者には 10 mg) 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。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		

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>ダビガトランエテキシラート メタンシルホン酸塩 プラザキサ®カプセル 75 mg プラザキサ®カプセル 110 mg 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</p>	<p>リバーロキサバン イグザレルト®錠 10 mg イグザレルト®錠 15 mg バイエル薬品株式会社</p>
	<p>副作用が報告された症例は 86 例 (39.8%) であった。主な副作用は、消化不良 12 例 (5.6%)、悪心 8 例 (3.7%)、胸痛 7 例 (3.2%)、上腹部痛 6 例 (2.8%) であった。 非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第 II 相試験 (総症例 174 例) では、104 例に本剤が投与された。104 例中、副作用が報告された症例は 30 例 (28.8%) であった。主な副作用は、皮下出血 7 例 (6.7%)、血尿 3 例 (2.9%)、消化不良 3 例 (2.9%) であった。(承認時)</p>	<p>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。(承認時) 外国データ: 非弁膜症性心房細動患者を対象とした国外第 III 相試験において、本剤 20 mg (クレアチニンクリアランス 30~49 mL/min の患者には 15 mg) が 1 日 1 回投与された 7,111 例中 2,096 例 (29.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、鼻出血 537 例 (7.6%)、歯肉出血 196 例 (2.8%)、血尿 195 例 (2.7%)、血腫 124 例 (1.7%)、斑状出血 117 例 (1.6%)、挫傷 94 例 (1.3%)、貧血 92 例 (1.3%)、直腸出血 89 例 (1.3%)、胃腸出血 81 例 (1.1%)、結膜出血 77 例 (1.1%) 等であった。(承認時)</p>
	<p>(1) 重大な副作用 1) 出血 (消化管出血、頭蓋内出血等): 消化管出血 (1.6%)、頭蓋内出血 (頻度不明^{注1)}) 等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 間質性肺炎 (頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 3) アナフィラキシー (頻度不明): アナフィラキシー (蕁麻疹、顔面腫脹、呼吸困難等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用^{注1)} 1) 出血: 頭蓋内出血 (0.13%)、脳出血 (0.10%)、出血性卒中 (0.10%)、関節内出血 (0.21%)、眼出血 (0.27%)、網膜出血 (0.12%)、直腸出血 (1.15%)、胃腸出血 (1.05%)、上部消化管出血 (0.55%)、メレナ (0.68%)、下部消化管出血 (0.23%)、出血性胃潰瘍 (0.19%)、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、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 なお、出血に伴う合併症として、ショック、腎不全、呼吸困難、浮腫、頭痛、浮動性めまい、蒼白、脱力感があらわれることがある。また、一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている。 2) 肝機能障害・黄疸: ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇を伴う肝機能障害 (0.1~1%未満)、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 間質性肺疾患 (頻度不明): 間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸</p>

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>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 75 mg プラザキサ®カプセル 110 mg 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</p>	<p>リバーロキサバン イグザレルト®錠 10 mg イグザレルト®錠 15 mg バイエル薬品株式会社</p>																																																																																																																																										
		<p>部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 〔重要な基本的注意〕の項参照</p>																																																																																																																																										
	<p>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="391 667 866 1848"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血、凝血異常、好酸球増加症</td> <td>血小板減少症</td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣、血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>浮動性めまい、傾眠</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>結膜出血、結膜ポリープ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>うっ血性心不全、動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>高血圧、創傷出血</td> <td>血腫、出血</td> </tr> <tr> <td>呼吸器障害</td> <td>鼻出血 (1.3%)</td> <td>口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感</td> <td>咯血</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>消化不良 (4.7%)、胃食道炎 (3.1%)、悪心 (2.8%)、腹部不快感 (2.2%)、上腹部痛 (1.9%)、心窩部不快感 (1.6%)、嘔吐 (1.3%)、消化管潰瘍 (1.3%)</td> <td>便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸過多、口の錯感覚</td> <td>腹痛</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>胆嚢ポリープ、肝障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>皮下出血 (3.1%)</td> <td>発疹、湿疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td></td> <td>背部痛、関節腫脹、筋痙攣</td> <td>出血性関節症</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>血尿 (1.3%)</td> <td>腎機能障害、腎不全、排尿困難</td> <td>尿生殖器出血</td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td></td> <td>良性前立腺肥大症、女性化乳房</td> <td></td> </tr> <tr> <td>全身障害及び投与局所状態</td> <td>胸痛 (2.2%)、浮腫 (1.6%)</td> <td>異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害</td> <td>注射部位出血、カテーテル留置部位出血</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>血中ビリルビン増加、便潜血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血小板数減少</td> <td>白血球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒及び処置合併症</td> <td></td> <td>硬膜下血腫、創傷</td> <td>外傷性出血、切開部位出血</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明</p>		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症	免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣、血管浮腫	神経系障害		浮動性めまい、傾眠		眼障害		結膜出血、結膜ポリープ		心臓障害		うっ血性心不全、動悸		血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血	呼吸器障害	鼻出血 (1.3%)	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感	咯血	胃腸障害	消化不良 (4.7%)、胃食道炎 (3.1%)、悪心 (2.8%)、腹部不快感 (2.2%)、上腹部痛 (1.9%)、心窩部不快感 (1.6%)、嘔吐 (1.3%)、消化管潰瘍 (1.3%)	便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸過多、口の錯感覚	腹痛	肝胆道系障害		胆嚢ポリープ、肝障害		皮膚及び皮下組織障害	皮下出血 (3.1%)	発疹、湿疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血		筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、関節腫脹、筋痙攣	出血性関節症	腎及び尿路障害	血尿 (1.3%)	腎機能障害、腎不全、排尿困難	尿生殖器出血	生殖系及び乳房障害		良性前立腺肥大症、女性化乳房		全身障害及び投与局所状態	胸痛 (2.2%)、浮腫 (1.6%)	異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害	注射部位出血、カテーテル留置部位出血	臨床検査		血中ビリルビン増加、便潜血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血小板数減少	白血球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	傷害、中毒及び処置合併症		硬膜下血腫、創傷	外傷性出血、切開部位出血	<p>(2) その他の副作用^{注1)} 以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="898 696 1369 1686"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~10%未満</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい、不眠</td> <td>失神</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>結膜出血</td> <td>耳出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>歯肉出血</td> <td>口腔内出血、痔出血、血便、便潜血、便秘、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、下痢、悪心、嘔吐、痔核、消化不良、胃炎</td> <td>リバーゼ上昇、アミラーゼ上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>血腫</td> <td></td> <td>低血圧</td> <td>血管偽動脈瘤形成、頻脈</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>鼻出血</td> <td>咯血、呼吸困難</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td>鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少、INR 増加</td> <td>血小板増加症</td> <td>血小板数増加</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P 上昇</td> <td>γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇</td> <td>LDH 上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>血尿</td> <td>尿中血陽性、腎クレアチニン・クリアランス減少</td> <td>尿路出血、腎機能障害、血中クレアチニン上昇、BUN 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td></td> <td>性器出血</td> <td>月経過多</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>四肢痛、関節痛、筋肉内出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>斑状出血</td> <td>皮下出血、擦過傷、脱毛、皮膚裂傷、皮下血腫</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹、痒疹、アレルギー性皮膚炎</td> <td>アレルギー反応、蕁麻疹 (全身性痒疹等)</td> <td>血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>挫傷</td> <td>創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退</td> <td>倦怠感、創部分泌、発熱</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 頻度は非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第 III 相臨床試験 2 試験の成績を合算している。 注2) 主に、非弁膜症性心房細動以外の患者 (下肢整形外科大手術施行後の患者等) を対象とした臨床試験における報告及び自発報告等に基づく副作用であるため頻度不明</p>		1~10%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}	精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神		感覚器	結膜出血	耳出血			消化器	歯肉出血	口腔内出血、痔出血、血便、便潜血、便秘、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、下痢、悪心、嘔吐、痔核、消化不良、胃炎	リバーゼ上昇、アミラーゼ上昇		循環器	血腫		低血圧	血管偽動脈瘤形成、頻脈	呼吸器	鼻出血	咯血、呼吸困難			血液	貧血	鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少、INR 増加	血小板増加症	血小板数増加	肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P 上昇	γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇	LDH 上昇	腎臓	血尿	尿中血陽性、腎クレアチニン・クリアランス減少	尿路出血、腎機能障害、血中クレアチニン上昇、BUN 上昇		生殖器		性器出血	月経過多		筋・骨格系		四肢痛、関節痛、筋肉内出血			皮膚	斑状出血	皮下出血、擦過傷、脱毛、皮膚裂傷、皮下血腫			過敏症		発疹、痒疹、アレルギー性皮膚炎	アレルギー反応、蕁麻疹 (全身性痒疹等)	血管浮腫	その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退	倦怠感、創部分泌、発熱	
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																																																																																																																									
血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症																																																																																																																																									
免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣、血管浮腫																																																																																																																																									
神経系障害		浮動性めまい、傾眠																																																																																																																																										
眼障害		結膜出血、結膜ポリープ																																																																																																																																										
心臓障害		うっ血性心不全、動悸																																																																																																																																										
血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血																																																																																																																																									
呼吸器障害	鼻出血 (1.3%)	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、胸水、咽喉絞扼感	咯血																																																																																																																																									
胃腸障害	消化不良 (4.7%)、胃食道炎 (3.1%)、悪心 (2.8%)、腹部不快感 (2.2%)、上腹部痛 (1.9%)、心窩部不快感 (1.6%)、嘔吐 (1.3%)、消化管潰瘍 (1.3%)	便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便排泄、痔核、胃酸過多、口の錯感覚	腹痛																																																																																																																																									
肝胆道系障害		胆嚢ポリープ、肝障害																																																																																																																																										
皮膚及び皮下組織障害	皮下出血 (3.1%)	発疹、湿疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血																																																																																																																																										
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、関節腫脹、筋痙攣	出血性関節症																																																																																																																																									
腎及び尿路障害	血尿 (1.3%)	腎機能障害、腎不全、排尿困難	尿生殖器出血																																																																																																																																									
生殖系及び乳房障害		良性前立腺肥大症、女性化乳房																																																																																																																																										
全身障害及び投与局所状態	胸痛 (2.2%)、浮腫 (1.6%)	異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害	注射部位出血、カテーテル留置部位出血																																																																																																																																									
臨床検査		血中ビリルビン増加、便潜血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血小板数減少	白血球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加																																																																																																																																									
傷害、中毒及び処置合併症		硬膜下血腫、創傷	外傷性出血、切開部位出血																																																																																																																																									
	1~10%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																																																																																																								
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、不眠	失神																																																																																																																																									
感覚器	結膜出血	耳出血																																																																																																																																										
消化器	歯肉出血	口腔内出血、痔出血、血便、便潜血、便秘、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、下痢、悪心、嘔吐、痔核、消化不良、胃炎	リバーゼ上昇、アミラーゼ上昇																																																																																																																																									
循環器	血腫		低血圧	血管偽動脈瘤形成、頻脈																																																																																																																																								
呼吸器	鼻出血	咯血、呼吸困難																																																																																																																																										
血液	貧血	鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少、INR 増加	血小板増加症	血小板数増加																																																																																																																																								
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、Al-P 上昇	γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇	LDH 上昇																																																																																																																																								
腎臓	血尿	尿中血陽性、腎クレアチニン・クリアランス減少	尿路出血、腎機能障害、血中クレアチニン上昇、BUN 上昇																																																																																																																																									
生殖器		性器出血	月経過多																																																																																																																																									
筋・骨格系		四肢痛、関節痛、筋肉内出血																																																																																																																																										
皮膚	斑状出血	皮下出血、擦過傷、脱毛、皮膚裂傷、皮下血腫																																																																																																																																										
過敏症		発疹、痒疹、アレルギー性皮膚炎	アレルギー反応、蕁麻疹 (全身性痒疹等)	血管浮腫																																																																																																																																								
その他	挫傷	創傷出血、処置後出血、末梢性浮腫、限局性浮腫、硬膜下血腫、疲労、無力症、食欲減退	倦怠感、創部分泌、発熱																																																																																																																																									
<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性があるの</p>		<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら</p>																																																																																																																																										

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>ダビガトランエテキシラート メタンシルホン酸塩 プラザキサ®カプセル 75 mg プラザキサ®カプセル 110 mg 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社</p>	<p>リバーロキサバン イグザレルト®錠 10 mg イグザレルト®錠 15 mg バイエル薬品株式会社</p>
	<p>で、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「慎重投与」、「薬物動態」の項参照]</p>	<p>ら慎重に投与すること。なお、国内第 III 相試験において 75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較し、重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった。</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。]</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[動物実験で胎盤通過性（ラット）、子宮内出血、母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）、死産の増加等の胚・胎児毒性、出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）が報告されている。] (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。] 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。]</p>
	<p>7. 小児への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p>	<p>7. 小児への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p>
	<p>8. 過剰投与 (1) 症状 本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。 (2) 処置 出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与中止し、出血の原因を確認すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないが、本剤は大部分が腎臓から排泄されるため、適切な利尿処置を施すこと。また、外科的止血や新鮮凍結血漿輸液など適切な処置の開始を検討すること。</p>	<p>8. 過剰投与 徴候と症状：本剤を過量投与した場合、出血性合併症が生じるおそれがある。 処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること。出血が認められる場合は、以下の処置を行うこと。 (1) 適宜、次回の投与を延期するか、投与を中止すること。本剤の消失半減期は 5～13 時間である。[「薬物動態」の項参照] (2) 症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じること。 (3) 機械的圧迫（高度の鼻出血等）、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

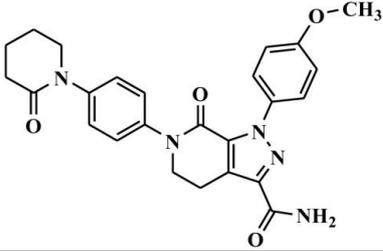
一般的名称	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩	リバーロキサバン
販売名	プラザキサ®カプセル 75 mg プラザキサ®カプセル 110 mg	イグザレルト®錠 10 mg イグザレルト®錠 15 mg
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	バイエル薬品株式会社
		蛋白結合率が高いので、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。
	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装^(注)のまま調剤を行うことが望ましい。 注) 1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。</p> <p>服用時 カプセルを開けて服用しないこと。</p>	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>
	<p>10. その他の注意 適応外であるが、海外で実施された機械式心臓弁置換術後患者（術後3～7日以内又は術後3ヶ月以上経過した患者）を対象とした本剤とワルファリンの第Ⅱ相比較・用量設定試験（計252例）において、血栓塞栓事象及び出血事象がワルファリン投与群と比較して本剤投与群で多くみられた。特に、術後3～7日以内に本剤の投与を開始した患者において、出血性心嚢液貯留が認められた。</p>	—
添付文書の作成年月	2013年4月（第7版）	2014年2月（第3版）
備考	—	—

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	アピキサバン										
販売名	エリキュース [®] 錠 2.5 mg エリキュース [®] 錠 5 mg										
会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社 ファイザー株式会社										
承認年月日	2012年12月25日										
再評価年月	—										
再審査年月	—										
規制区分	処方せん医薬品										
構造式											
剤形・含量	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>エリキュース錠 2.5 mg</td> <td>エリキュース錠 5 mg</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td colspan="2">フィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>有効成分 ・含量</td> <td>アピキサバン 2.5 mg</td> <td>アピキサバン 5 mg</td> </tr> </table>		販売名	エリキュース錠 2.5 mg	エリキュース錠 5 mg	剤形	フィルムコーティング錠		有効成分 ・含量	アピキサバン 2.5 mg	アピキサバン 5 mg
販売名	エリキュース錠 2.5 mg	エリキュース錠 5 mg									
剤形	フィルムコーティング錠										
有効成分 ・含量	アピキサバン 2.5 mg	アピキサバン 5 mg									
効能・効果	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										
効能・効果に関連する使用上の注意	—										
用法・用量	通常、成人にはアピキサバンとして1回5 mgを1日2回経口投与する。 なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5 mg 1日2回投与へ減量する。										
用法・用量に関連する使用上の注意	次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5 mg 1日2回経口投与する。（「臨床成績」の項参照） <ul style="list-style-type: none"> ・ 80歳以上（「高齢者への投与」の項参照） ・ 体重 60 kg 以下 ・ 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上 										
警告	本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）										
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のあ										

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>アピキサバン エリキュース[®]錠 2.5 mg エリキュース[®]錠 5 mg ブリストル・マイヤーズ株式会社 ファイザー株式会社</p>	
	<p>る患者 (2) 臨床的に問題となる出血症状のある患者 [出血を助長するおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照) (3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者 [出血の危険性が增大するおそれがある。] (4) 腎不全 (クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満) の患者 [使用経験がない。]</p>	
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 出血のリスクが高い患者 (先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者) [出血の危険性が增大するおそれがある。] (2) 重度の肝障害のある患者 [使用経験がない。] (3) 腎障害 (クレアチニンクリアランス 15 ~ 50 mL/min) のある患者 [出血の危険性が增大するおそれがある。] (4) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) (5) 低体重の患者 [低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある。]</p>	
	<p>2. 重要な基本的注意 (1) 凝固能検査 (プロトロンビン時間 (PT)、国際標準比 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 等) は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値 (ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。 (2) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。 (3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。(「相互作用」の項参照) (4) 抗血小板薬との併用療法を必要とする</p>	

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>アピキサバン エリキュース[®]錠 2.5 mg エリキュース[®]錠 5 mg ブリistol・マイヤーズ株式会社 ファイザー株式会社</p>	
	<p>患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。（「相互作用」、「その他の注意」の項参照）</p> <p>(5) ビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗剤の投与を中止し、PT-INR が 2.0 未満となつてから本剤の投与を開始すること。</p> <p>(6) 本剤からビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）に切り替える際には、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。</p> <p>(7) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤（ヘパリン等）の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。</p> <p>(8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。</p> <p>(9) 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、本剤の投与を一時中止すること。出血に関して低リスク又は出血が限定的でコントロールが可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 24 時間以上の間隔をあけることが望ましい。また、出血に関して中～高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも 48 時間以上の間隔をあけること。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。</p> <p>(10) 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法（本剤を含む）の一時的な中止</p>	

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>アピキサバン エリキュース[®]錠 2.5 mg エリキュース[®]錠 5 mg ブリストル・マイヤーズ株式会社 ファイザー株式会社</p>																
	<p>は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。 (11) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに1回量を服用し、その後通常どおり1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう指導すること。</p>																
	<p>3. 相互作用 本剤は、主に CYP3A4/5 によって代謝される。また、本剤は P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質となる。〔薬物動態〕の項参照) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="400 972 868 1986"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤 (フルコナゾールを除く) イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。〔薬物動態〕の項参照)</td> <td>これらの薬剤の強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。〔薬物動態〕の項参照)</td> <td>これらの薬剤の CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品</td> <td>本剤の血中濃度が減少するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)</td> <td>これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウの強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の誘導作用により、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモールチクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等</td> <td>抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。〔重要な基本的注意〕、〔その他の注意〕の項参照)</td> <td>本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アゾール系抗真菌剤 (フルコナゾールを除く) イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。〔薬物動態〕の項参照)	これらの薬剤の強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。〔薬物動態〕の項参照)	これらの薬剤の CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。	リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウの強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の誘導作用により、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモールチクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。〔重要な基本的注意〕、〔その他の注意〕の項参照)	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
アゾール系抗真菌剤 (フルコナゾールを除く) イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤 2.5 mg 1 日 2 回投与を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。〔薬物動態〕の項参照)	これらの薬剤の強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。															
マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。〔薬物動態〕の項参照)	これらの薬剤の CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。															
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウの強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の誘導作用により、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。															
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモールチクロピジン塩酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。〔重要な基本的注意〕、〔その他の注意〕の項参照)	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。															

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

<p>一般的名称 販売名 会社名</p>	<p>アピキサバン エリキュース[®]錠 2.5 mg エリキュース[®]錠 5 mg ブリistol・マイヤーズ株式会社 ファイザー株式会社</p>			
	<p>抗凝固剤 ワルファリンカリウム 未分画ヘパリン ヘパリン誘導体 低分子ヘパリン エノキサパリン ナトリウム フォンダパリスクスナトリウム ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 アルガトロバン水和物等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA 等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム ナプロキセン等</p>	<p>これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。「薬物動態」の項参照)</p>		
	<p>4. 副作用 非弁膜症性心房細動患者を対象とした第3相国際共同試験(日本人 335 例を含む総投薬症例数 18,140 例)において、9,088 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 9,088 例中 2,524 例 (27.8%) であった。主な副作用は、鼻出血 456 例 (5.0%)、血尿 234 例 (2.6%)、挫傷 151 例 (1.7%)、血腫 129 例 (1.4%)、貧血 103 例 (1.1%) であった。日本人 335 例中 160 例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は 45 例 (28.1%) であった。主な副作用は、鼻出血 11 例 (6.9%)、皮下出血 8 例 (5.0%)、結膜出血 4 例 (2.5%)、挫傷 3 例 (1.9%)、皮下血腫 3 例 (1.9%)、便潜血 3 例 (1.9%)、血尿 3 例 (1.9%) であった。 非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第2相試験(総症例 218 例)では、143 例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は 143 例中 34 例 (23.8%) であった。主な副作用は、鼻出血 5 例 (3.5%)、尿中血陽性 3 例 (2.1%) であった。(承認時) (1) 重大な副作用 出血: 頭蓋内出血(頻度不明^{注)})、消化管出血(0.7%)、眼内出血(0.3%)等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと</p>			

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称 販売名 会社名	アピキサバン エリキュース [®] 錠 2.5 mg エリキュース [®] 錠 5 mg ブリストル・マイヤーズ株式会社 ファイザー株式会社																																																					
	と。 <table border="1" data-bbox="400 439 868 1267"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^(注)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>過敏症（皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等）</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛</td> <td>脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血（硬膜下血腫及び脊髄血腫等）</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td>眼出血</td> <td>眼充血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td></td> <td>血腫、腹腔内出血</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td> <td>鼻出血</td> <td>喀血、咳嗽</td> <td>気道出血（肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等）</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性</td> <td>口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎</td> <td>直腸出血、痔出血、後腹膜出血</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加</td> <td>肝機能異常</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>血尿、尿中血陽性</td> <td>尿中蛋白陽性</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td></td> <td>前立腺炎、膿出血</td> <td>不正出血、尿生殖器出血</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒及び処置合併症</td> <td>挫傷</td> <td>処置後出血</td> <td>外傷性出血、切開部位出血</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中 CK (CPK) 増加</td> <td>適用部位出血</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び国際共同臨床試験の日本人被験者の成績に基づき算出した。</p> <p>注) 国際共同臨床試験において副作用として特定された事象のうち、海外においてのみ認められた副作用を頻度不明として記載した。</p>	種類/頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注)	免疫系障害			過敏症（皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等）	神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血（硬膜下血腫及び脊髄血腫等）	眼障害	眼出血	眼充血		血管障害			血腫、腹腔内出血	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	喀血、咳嗽	気道出血（肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等）	胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎	直腸出血、痔出血、後腹膜出血	肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加	肝機能異常	腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性		生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膿出血	不正出血、尿生殖器出血	傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血	皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹		その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中 CK (CPK) 増加	適用部位出血	
種類/頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注)																																																			
免疫系障害			過敏症（皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等）																																																			
神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血（硬膜下血腫及び脊髄血腫等）																																																			
眼障害	眼出血	眼充血																																																				
血管障害			血腫、腹腔内出血																																																			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	喀血、咳嗽	気道出血（肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等）																																																			
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎	直腸出血、痔出血、後腹膜出血																																																			
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加	肝機能異常																																																			
腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性																																																				
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、膿出血	不正出血、尿生殖器出血																																																			
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血																																																			
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹																																																				
その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中 CK (CPK) 増加	適用部位出血																																																			
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。特に 80 歳以上の患者に対しては、腎機能低下（血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上）及び体重（60 kg 以下）に応じて本剤を減量すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）</p>																																																					
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で（マウス、ラット、及びウサギ）胎児への移行が認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、</p>																																																					

1.7 同種同効品一覧表

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

一般的名称	アピキサバン	
販売名	エリキュース [®] 錠 2.5 mg エリキュース [®] 錠 5 mg	
会社名	ブリistol・マイヤーズ株式会社 ファイザー株式会社	
	やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]	
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]	
	8. 過剰投与 (1) 症状: 本剤の過量投与により、出血リスクが増大する。 (2) 処置: 本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、活性炭による処置を考慮すること。[外国人健康成人において、本剤 20 mg を経口投与後 2 及び 6 時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンの C _{max} は変化しなかったが、AUC は約 50% 及び 27% 低下し、消失半減期は活性炭非投与時の 13.4 時間から 5.3 及び 4.9 時間に短縮した。] 出血した場合には、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮すること。	
	9. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	
	10. その他の注意 日本人を含む急性冠症候群の患者(承認外効能・効果)を対象とした国際共同臨床試験において、本剤 5 mg 1 日 2 回群とプラセボ群の比較が行われたが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等から、試験は早期に中止となった。この試験ではほとんどの患者でアスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤との併用が行われていた。	
添付文書の作成年月	2013 年 12 月 (第 3 版)	
備考	—	

目次

1.	添付文書（案）	4
2.	添付文書（案）の設定根拠	12
2.1	効能・効果（案）及びその設定根拠	12
2.1.1	効能・効果（案）及び効能・効果に関連する使用上の注意	12
2.1.2	効能・効果（案）の設定根拠	12
2.1.2.1	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について	12
2.1.2.2	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について	13
2.1.3	効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠	14
2.2	用法・用量（案）及びその設定根拠	14
2.2.1	用法・用量（案）及び用法・用量に関連する使用上の注意	14
2.2.2	用法・用量（案）の設定根拠	16
2.2.2.1	通常用法・用量について	16
2.2.3	用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠	18
2.2.3.1	減量が必要な患者集団と減量時の用量について	18
2.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	23
3.	参考文献	30

1.8 添付文書（案）

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

略語一覧

略語・用語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AF	atrial fibrillation	心房細動
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT（GPT）	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve up to 24h	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST（GOT）	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BT2	dose required to double bleeding time	出血時間 2 倍延長用量
C _{24h}	plasma concentration 24h after administration	投与 24 時間後血漿中濃度
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CHADS ₂	scoring system used to identify subjects in need of anticoagulation (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, previous stroke)	抗凝固療法が必要な患者の発見・診断に使用するスコア化システム
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CL _{CR}	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ED ₅₀	dose required for 50% inhibition of thrombus formation	血栓形成 50%抑制用量
FXa	activated coagulation factor X	活性化血液凝固第 X 因子
ITT	intent to treat population	割り付けられたすべての集団
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MACE	major adverse cardiovascular event	重大な心血管系イベント
mITT	modified intent to treat population	一部修飾した割り付けられたすべての集団
NVAF	non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
INR	international normalized ratio	国際標準比

1.8 添付文書（案）

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

略語・用語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
SD	standard deviation	標準偏差
SRI	severe renal impairment	高度腎機能障害
ss	steady state	定常状態
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TT	thrombin time	トロンビン時間
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

1. 添付文書（案）

次ページ以降に添付文書（案）を示す。

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
8 7 3 3 3 9

貯 法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に 使用すること。

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品*

	錠15mg	錠30mg	**錠60mg
承認番号	22300AMX00547	22300AMX00548	
*薬価収載	2011年7月	2011年7月	
*販売開始	2011年7月	2011年7月	
**効能追加			
国際誕生	2011年4月		

リクシアナ[®]錠15mg リクシアナ[®]錠30mg リクシアナ[®]錠60mg

LIXIANA[®] TABLETS

エドキサバントシル酸塩水和物錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【 警 告 】

- **1. 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと(「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)。
2. 脊髄・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(全効能共通)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 出血している患者(頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等)[出血を助長するおそれがある。]
3. 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

** (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)

1. 腎不全(クレアチンクリアランス15mL/min未満)のある患者[使用経験がない。また、ベネフィットを上回る出血のリスクが生じるおそれがある。]
2. 凝血異常を伴う肝疾患の患者[出血の危険性が増大するおそれがある。]

(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)

高度の腎機能障害(クレアチンクリアランス30mL/min未満)のある患者[使用経験が少ない。また、静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクを生じるおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

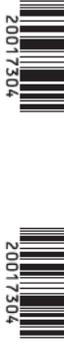
販売名	有効成分	添加物
リクシアナ錠15mg	エドキサバントシル酸塩水和物 20.2mg (エドキサバンとして15mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三酸化鉄、カルナウパロウ
リクシアナ錠30mg	エドキサバントシル酸塩水和物 40.4mg (エドキサバンとして30mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、三酸化鉄、カルナウパロウ
** リクシアナ錠60mg	エドキサバントシル酸塩水和物 80.8mg (エドキサバンとして60mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三酸化鉄、カルナウパロウ

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形等			識別コード
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
リクシアナ錠15mg	フィルムコーティング錠	黄色				DSC 471
			6.8(直径)	約3.6	約105	
リクシアナ錠30mg	フィルムコーティング錠(割線入)	淡赤色				DSC 472
			8.6(直径)	約3.8	約210	
** リクシアナ錠60mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	黄色				DSC 475
			13.5(長径) 7.1(短径)	約5.0	約416	

**【効能・効果】

- 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
- 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



****<効能・効果に関連する使用上の注意>**

(**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**)

1. ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、本剤は血行動態安定後に投与すること。[有効性及び安全性は確立していない。]
2. 本剤は急性期への適切な初期治療(ヘパリン投与等)がなされた後に投与すること(「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照)。

(参考)

効能・効果	錠15mg	錠30mg	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	○ ^{注)}	○	○
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	○ ^{注)}	○	○
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	○	○	—

○：効能あり、—：効能なし

注)本剤からワルファリンへの切り替え時(「重要な基本的注意」の項参照)

****【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、エドキサパンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重60kg以下：30mg

体重60kg超：60mg なお、腎機能、併用薬に応じて1日1回30mg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、エドキサパンとして30mgを1日1回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

**** (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)**

1. 体重60kgを超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30mgを1日1回経口投与すること。

(1) 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、シクロスポリンの併用(「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

(2) クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min以下(「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

2. クレアチニンクリアランスが15mL/min以上30mL/min未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30mgを1日1回経口投与すること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。

3. プロトロンビン時間-国際標準比(PT-INR)や活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察すること。

(**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**)

1. 原則として、術後の入院中に限って使用すること。

2. 本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しないこと。なお、国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

3. 本剤の初回投与は、手術後12時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。

4. 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から12時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次の

投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。

5. 腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがあるので、中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満)のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15mg 1日1回に減量することを考慮すること(「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)。

6. プロトロンビン時間-国際標準比(PT-INR)や活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

**** (1)** 出血する可能性が高い患者(出血傾向、先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往、胃腸血管管異形成、糖尿病性網膜症、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等)[出血を生じるおそれがある。]

(2) 高度の肝機能障害のある患者[凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が增大するおそれがある。]

(3) 腎機能障害のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。]

(4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

**** (5)** 体重40kg未満の患者[使用経験が少ない。低体重の患者では出血の危険性が增大するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値及び血小板数)及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい(「副作用」の項参照)。

**** (2)** 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、臨床的に問題となる出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)。

**** (3)** 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。

**** (4)** 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。服用を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、直ちに本剤を1回分服用し、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。

**** (5)** アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること(「相互作用」の項参照)。

**** (6)** 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるので、注意すること。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に対し本剤を用いる場合は、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること(「相互作用」の項参照)。

**** (7)** 本剤と他の抗凝固剤との切り替えの際は、次の事項に留意すること。

1) ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。

2) 未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止4±1時間後に本剤の投与を開始すること。

- 3)他の抗凝固剤(ワルファリン及び未分画ヘパリン以外)から本剤へ切り替える場合は、次の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。[健康成人にリバーロキサパン又はアピキサパンを3日間投与後、本剤単回投与に切り替えたときのプロトロンビン時間(PT)、APTT又は抗FXa活性への影響は、本剤反復投与4日目と同程度であった。同様に、ダビガトランから本剤に切り替えたときのAPTTは、ダビガトラン反復投与3日目と同程度であった。]
- 4)本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、本剤30mgを投与している患者では15mg 1日1回とワルファリン、60mgを投与している患者では30mg 1日1回とワルファリンを併用投与すること。もしくは、本剤の投与終了後、PT-INRが治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと非経口抗凝固剤(ヘパリン等)を併用投与すること(「臨床成績」の項参照)。なお、本剤の投与終了後24時間を経過するまでは、PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INRは本剤の次回投与直前に測定する必要がある。
- 5)本剤からワルファリン以外の他の抗凝固剤に切り替える場合は、本剤の投与を中止し、次の本剤投与が予定される時間に抗凝固剤の投与を開始すること。
- ** (8)本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与再開は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに行うこと。なお、必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、非ステロイド性消炎鎮痛剤等		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等		

** P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 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	<p>〈非弁膜症性心房細動患者における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)〉 本剤の血中濃度を上昇させるとの報告があり、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤30mg 1日1回経口投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p>〈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)〉 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。併用する場合には、本剤15mg 1日1回に減量することを考慮すること。</p>	P糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる(「薬物動態」の項参照)。
** P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)等	<p>〈非弁膜症性心房細動患者における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)〉 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、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と判断される患者にのみ併用すること。併用する場合には本剤30mg 1日1回経口投与することを考慮すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p>〈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)〉 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。併用する場合には、本剤15mg 1日1回に減量することを考慮すること。</p>	P糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる(「薬物動態」の項参照)。

4. 副作用

**** (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)**

国際共同第Ⅲ相試験において、7,012例(国内症例336例を含む)中、2,024例(28.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血434例(6.2%)、血尿247例(3.5%)、挫傷149例(2.1%)等であった。〔承認時〕

**** (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)**

国際共同第Ⅲ相試験において、4,118例(国内症例106例を含む)中、1,029例(25.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、鼻出血134例(3.3%)、月経過多85例(2.1%)、肝酵素上昇82例(2.0%)等であった。〔承認時〕

(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)

国内、並びに国内及び台湾で実施した第Ⅲ相試験において、総症例716例(国内685例、台湾31例)中、278例(38.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、出血(尿中血陽性35例、皮下出血35例、創傷出血20例等)120例(16.8%)、 γ -GTP上昇71例(9.9%)、ALT(GPT)上昇46例(6.4%)等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用

**** 出血:** 消化管出血(1.24%)、頭蓋内出血(0.35%)、眼内出血(0.18%)、創傷出血(0.08%)、後腹膜出血(頻度不明)等の重大な出血があらゆる組織及び器官に生じることがあり、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと(「臨床成績」の項参照)。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}
** 血液	貧血	血小板数増加、好酸球増多
** 出血傾向	鼻出血、血尿(尿中血陽性等)、皮下出血、挫傷、創傷出血	月経過多、関節内血腫
** 肝臓	肝機能異常	γ -GTP上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇
精神神経系		頭痛
消化器		下痢
** 過敏症		発疹、そう痒
その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱

注) 副作用発現頻度は心房細動患者及び急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内、並びに国内及び台湾で実施した第Ⅲ相試験の成績を合算している。

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

症状: 本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。

**** 処置:** 本剤の抗凝固作用を選択的に中和する薬剤は知られていない。また、本剤は血液透析により除去されにくい¹⁾。出血が認められた場合には、適切な処置を行うこと。症状に応じて、外科的止血、血液製剤(濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注)等の適切な治療の開始を検討すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】

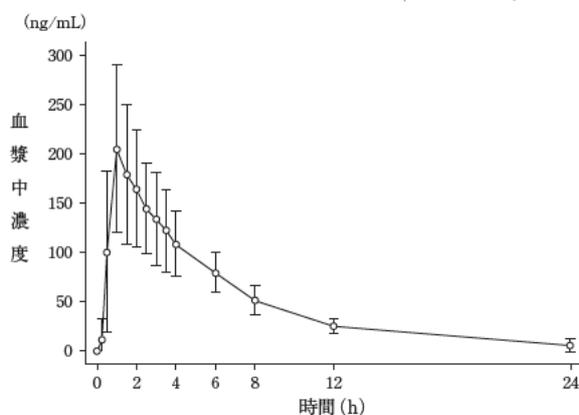
1. 血中濃度^{2,3)}

(1) 単回投与

健康成人男性にエドキサパン30mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、食後に投与したときCmaxは13%上昇したが、AUCに影響は認められなかった。

エドキサパン単回経口投与時の血漿中濃度推移(空腹時)

(mean \pm SD, n = 34)



単回経口投与時のエドキサパンの薬物動態パラメータ(空腹時)

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
30mg	34	218.9 (34.1)	1.0 (0.5~3.0)	4.9 (19.2)	1,187.0 (21.7)

幾何平均値(幾何CV%), a: 中央値(最小値~最大値)、t_{1/2}は投与後24時間までの血漿中濃度データに基づく

健康成人45例にエドキサパン30~150mgを単回経口投与したとき、Cmax及びAUCは概ね投与量に比例して上昇した。

(2) 反復投与

健康成人男性9例にエドキサパン120mgを8日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった。

2. 血漿蛋白結合率

健康成人男性18例にエドキサパン90mg及び120mgを単回経口投与したとき、投与2、6及び12時間後のex vivo血漿蛋白結合率は40.0~58.9%であった。(外国人データ)

** 3. 吸収

健康成人35例にエドキサパン60mgを経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは61.8%であった。(外国人データ)

** 4. 分布・代謝・排泄

健康成人男性35例にエドキサパン30mgを単回静脈内投与したとき、本剤の分布容積は107Lであった。全身クリアランスは21.8L/hであり、その約50%(10.7L/h)が腎クリアランスであった。健康成人男性6例にエドキサパン60mgを単回経口投与したマスパランス試験において、投与後168時間までに投与された放射能の35.4%及び62.2%が、それぞれ尿中及び糞中へ排泄され、その大部分(それぞれ23.8%、49.1%)はエドキサパンであった。血漿中にも主にエドキサパンとして存在した。

エドキサパンはカルボキシエステラーゼ1による加水分解、抱合及びCYP3A4による代謝を受け、CYP3A4による代謝は投与量の10%未満であった。

投与後72時間までの血漿中濃度データに基づくt_{1/2}は10~14時間であった。(外国人データ)

5. 腎機能障害患者における薬物動態

** (1) 腎機能障害患者⁴⁾

腎機能障害患者24例にエドキサパン15mgを単回経口投与したとき、クレアチンクリアランス(CL_{CR})の低下に伴いt_{1/2}の遅延とAUC_{0-inf}の上昇が認められた。(外国人データ)

腎機能障害患者に15mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害程度 (CL _{CR} : mL/min)				腹膜透析
	CL _{CR} >80	80≥CL _{CR} ≥50 (軽度)	50>CL _{CR} ≥30 (中等度)	30>CL _{CR} (高度)	
C _{max} (ng/mL)	81.2 (31.7)	104 (46.7)	108 (38.5)	87.4 (34.1)	91.7 (57.0)
C _{24h} (ng/mL)	2.34 (28.1)	3.44 (62.5)	5.90 (38.4)	6.88 (36.2)	8.24 (53.9)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	443 (22.3)	620 (24.5)	794 (25.6)	835 (25.1)	963 (42.5)
t _{1/2} ^{a)} (h)	8.60 (3.83)	8.15 (2.82)	9.44 (2.12)	16.9 (10.4)	12.2 (5.29)
CL/F (mL/min)	564 (22.3)	403 (24.5)	315 (25.6)	299 (25.1)	260 (42.5)
CL _R (mL/min)	197 (16.5)	121 (37.8)	67.4 ^{b)} (37.8)	32.5 (49.3)	—

幾何平均値(幾何CV%), n = 8

a: 算術平均値(SD) b: n = 7

注)本剤の承認用量は30mg及び60mgである。

** (2) 高度腎機能障害患者⁵⁾

高度腎機能障害(15mL/min≤CL_{CR}<30mL/min)を有する非弁膜症性心房細動患者での定常状態でのAUCとC_{max}は、腎機能正常又は軽度腎機能障害(50mL/min≤CL_{CR})を有する非弁膜症性心房細動患者に同じ用量を投与したときと比べて、それぞれ2倍、1.6倍と推定された。

6. 肝機能障害患者における薬物動態⁶⁾

軽度及び中等度の肝機能障害患者16例にエドキサパン15mgを単回経口投与したとき、健康成人と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった。(外国人データ)

7. 高齢者における薬物動態

健康高齢男性(平均年齢70歳)9例にエドキサパン90mgを1日1回8日間反復経口投与したとき、健康成人男性と比較しAUC_{0-∞}は28%高値を示した。(外国人データ)

8. 薬物相互作用

エドキサパンは臨床用量で想定される血漿中濃度で主要なヒトCYP分子種を阻害あるいは誘導しなかった。エドキサパンはP糖蛋白の基質であることが示唆された。(in vitro 試験データ)

- (1) ジゴキシン(0.25mg/日)とエドキサパン(60mg/日)を併用したとき、ジゴキシン及びエドキサパンの薬物動態への影響はわずかであった。
- (2) ケトコナゾール(400mg/日、経口剤:国内未承認)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、ともに1.9倍に上昇した。
- (3) キニジン(300mg×3/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.9倍、1.8倍に上昇した。
- (4) ベラパミル(240mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、ともに1.5倍に上昇した。
- (5) エリスロマイシン(500mg×4/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.9倍に上昇した。

** (6) シクロスポリン(500mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、ともに1.7倍に上昇した。

** (7) アミオダロン(400mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.7倍、1.4倍に上昇した。

** (8) リファンピシン(600mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、エドキサパンのAUCは約34%低下したが、PT及びAPTTには影響が認められなかった。

(9) アスピリン(100mg/日あるいは325mg/日)とエドキサパン60mgを併用したとき、単独投与時に比べて出血時間が1.3~1.6倍に延長した。

** (10) ワルファリンナトリウム(国内未承認)を反復経口投与しPT-INRが2.0~3.0となるように調整後、ワルファリン最終投与の24時間後にエドキサパン60mg 1日1回投与に切り替えたとき、エドキサパン投与1時間後にPT-INRは投与前の2.31(算術平均)から3.83まで上昇したが、24時間後にはプラセボ群と同程度

(1.81)まで低下した。なお、薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

(外国人データ)

注)本剤の承認用量は30mg及び60mgである。

【臨床成績】

** 1. 心房細動患者を対象とした臨床試験成績⁷⁾

日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験において、心房細動患者(有効性評価21,105例、安全性評価21,026例)に、エドキサパン30mg(低用量群、減量基準⁸⁾)を満たす患者では15mg)又は60mg(高用量群、減量基準⁸⁾)を満たす患者では30mg)、もしくは対照薬としたワルファリンナトリウムを1日1回経口投与した。観察期間の中央値は2.8年であった。主要評価項目とした脳卒中又は全身性塞栓症の発現率について、対照薬群に対する各エドキサパン群の非劣性が検証された。

注)無作為割付時の体重60kg以下、CL_{CR}30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル、キニジン、又はドロネタロン(国内未承認)併用

心房細動患者における有効性エンドポイント及び大出血の発現率(国際共同第Ⅲ相試験/全体集団)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (年間発現率)		
	ワルファリン群に対するハザード比 (信頼区間)		
	エドキサパン 低用量群 ^{注1)}	エドキサパン 高用量群	ワルファリン群
脳卒中/全身性塞栓症 ^{注2)}	253/7,002 (1.61%)	182/7,012 (1.18%)	232/7,012 (1.50%)
	1.07 ^{a)} (0.87-1.31) ^{b)}	0.79 ^{a)} (0.63-0.99) ^{b)}	—
虚血性脳卒中 ^{注2)}	226/7,002 (1.43%)	135/7,012 (0.87%)	144/7,012 (0.93%)
	1.54 (1.25-1.90) ^{c)}	0.94 (0.75-1.19) ^{c)}	—
出血性脳卒中 ^{注2)}	18/7,002 (0.11%)	40/7,012 (0.26%)	76/7,012 (0.49%)
	0.23 (0.14-0.39) ^{c)}	0.53 (0.36-0.78) ^{c)}	—
全身性塞栓症 ^{注2)}	11/7,002 (0.07%)	8/7,012 (0.05%)	13/7,012 (0.08%)
	0.83 (0.37-1.85) ^{c)}	0.62 (0.26-1.50) ^{c)}	—
心血管死 ^{注3)}	527/7,034 (2.71%)	530/7,035 (2.74%)	611/7,036 (3.17%)
	0.85 (0.76-0.96) ^{c)}	0.86 (0.77-0.97) ^{c)}	—
全死亡 ^{注3)}	737/7,034 (3.80%)	773/7,035 (3.99%)	839/7,036 (4.35%)
	0.87 (0.79-0.96) ^{c)}	0.92 (0.83-1.01) ^{c)}	—
重大な心血管系イベント ^{d)} , ^{注3)}	913/7,034 (4.90%)	827/7,035 (4.41%)	926/7,036 (4.98%)
	0.98 (0.87-1.11) ^{e)}	0.89 (0.78-1.00) ^{e)}	—
非致死性心筋梗塞 ^{注3)}	148/7,034 (0.78%)	117/7,035 (0.62%)	125/7,036 (0.66%)
	1.18 (0.93-1.49) ^{c)}	0.93 (0.72-1.20) ^{c)}	—
大出血 ^{注4)}	254/7,002 (1.61%)	418/7,012 (2.75%)	524/7,012 (3.43%)
	0.47 (0.41-0.55) ^{c)}	0.80 (0.71-0.91) ^{c)}	—

注1)本適応の承認用量は30mg(体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者)及び60mgである。

注2) mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

注3) ITT(全被験者)、無作為割付日から最終来院日までの期間を対象とした解析

注4) 安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

a: 非劣性の許容限界値はハザード比1.38と設定した。

b: 97.5%信頼区間(用量ごとの非劣性検証のための多重性調整)

c: 95%信頼区間

d: 非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、非致死性全身性塞栓症、心血管疾患又は出血による死亡の複合エンドポイント

e: 99%信頼区間

試験終了時、PT-INRが2.0以上で安定するまでワルファリンと本剤30mg(本剤を減量している患者では15mg) 1日1回を併用してエドキサパン高用量群からワルファリンへ切り替えた際、切り替えから30日間の脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は、ワルファリン群と同程度であった。

日本人集団(有効性評価1,010例、安全性評価1,010例)では次の成績が得られ、有効性・安全性ともに試験全体の成績と同様の傾向が認められた。

心房細動患者における有効性エンドポイント及び大出血の発現率
(国際共同第Ⅲ相試験/日本人集団)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (年間発現率)		
	ワルファリン群に対するハザード比 (95%信頼区間)		
	エドキサパン 低用量群 ^{注1)}	エドキサパン 高用量群	ワルファリン群
脳卒中/全身性塞栓症 ^{注2)}	18/337 (2.24%) (0.65-3.31)	12/336 (1.47%) (0.39-2.34)	13/337 (1.56%) —
大出血 ^{注3)}	14/337 (1.74%) (0.24-0.82)	27/336 (3.38%) (0.51-1.40)	33/337 (4.03%) —

注1)本適応の承認用量は30mg(体重60kg以下の患者、又は腎機能、併用薬に応じて減量が必要な患者)及び60mgである。

注2) mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

注3)安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

**2. 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした臨床試験成績⁸⁾

日本を含む国際共同第Ⅲ相二重盲検試験において、急性症候性静脈血栓塞栓症患者(有効性評価8,240例、安全性評価8,240例)に、ヘパリンによる初期治療^{注1)}後、エドキサパン60mg(減量基準^{注2)}を満たす患者では30mg)又は対照薬としたワルファリンナトリウムを1日1回、3~12ヵ月間経口投与した^{注3)}。主要評価項目とした無作為割付後12ヵ月間での症候性静脈血栓塞栓症の再発(深部静脈血栓症、非致死性肺塞栓症、致死性肺塞栓症の複合エンドポイント)について、対照薬群に対するエドキサパン群の非劣性が検証された。

注1)エドキサパン群では低分子量ヘパリン(エノキサパリンナトリウム[以下、エノキサパリン、本適応は国内未承認])又は未分画ヘパリン、ワルファリン群では低分子量ヘパリン(エノキサパリン[本適応は国内未承認])又は未分画ヘパリンとワルファリンナトリウムを、PT-INRが規定の値に達するまで5~12日間投与した後、各治験薬に切り替えた。

注2)無作為割付時の体重60kg以下、CLcr30mL/min以上50mL/min以下、ベラパミル又はキニジン併用、及び無作為割付後のケトコナゾール(経口剤:国内未承認)、イトラコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、又はドロネダロン(国内未承認)併用

注3)試験全体の投与終了日後にワルファリンに切り替える場合、PT-INRが2.0~3.0に到達するまで低分子量ヘパリン(エノキサパリン[本適応は国内未承認]、日本では未分画ヘパリン)又はフォンダパリヌクス[静脈血栓塞栓症の再発抑制は国内未承認]とワルファリンを併用した。

急性症候性静脈血栓塞栓症患者における症候性静脈血栓塞栓症再発及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国際共同第Ⅲ相試験/全体集団)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (発現率)		ハザード比 (95%信頼区間)
	エドキサパン群	ワルファリン群	
症候性VTE再発 ^{注1)}	130/4,118 (3.2%)	146/4,122 (3.5%)	0.89 ^{a)} (0.70-1.13)
登録時:症候性DVT ^{注1)}	83/2,468 (3.4%)	81/2,453 (3.3%)	1.02 (0.75-1.38)
登録時:症候性PE ^{注1)}	47/1,650 (2.8%)	65/1,669 (3.9%)	0.73 (0.50-1.06)
大出血/ 臨床的に重要な出血 ^{注2)}	349/4,118 (8.5%)	423/4,122 (10.3%)	0.81 (0.71-0.94)

VTE:静脈血栓塞栓症、DVT:深部静脈血栓症、PE:肺塞栓症

注1) mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、無作為割付日から12ヵ月後までを対象とした解析

注2)安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析
a:非劣性の許容限界値はハザード比1.5と設定した。

なお、日本人集団(有効性評価209例、安全性評価209例)では次に示す成績が得られた。

急性症候性静脈血栓塞栓症患者における症候性静脈血栓塞栓症再発及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国際共同第Ⅲ相試験/日本人集団)

エンドポイント	イベント発現例数/被験者数 (発現率)		ハザード比 (95%信頼区間)
	エドキサパン群	ワルファリン群	
症候性VTE再発 ^{注1)}	5/106 (4.7%)	5/103 (4.9%)	1.00 (0.28-3.66)
大出血/ 臨床的に重要な出血 ^{注2)}	11/106 (10.4%)	16/103 (15.5%)	0.67 (0.31-1.47)

VTE:静脈血栓塞栓症

注1) mITT(治験薬を1回以上服薬した全被験者)、無作為割付日から12ヵ月後までを対象とした解析

注2)安全性解析対象集団、治験薬投与期間+3日間を対象とした解析

3. 人工膝関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績⁹⁾

日本及び台湾で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工膝関節全置換術施行患者(有効性評価594例、安全性評価703例)に、エドキサパン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2,000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサパン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサパン群で大出血は4例に発現し、その内訳は、ヘモグロビン量が2 g/dLを超えて低下した症例が3例、4単位を超える輸血を必要とし、かつ、ヘモグロビン量が2 g/dLを超えて低下した症例が1例であった。

人工膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(日台第Ⅲ相試験)

		エドキサパン群	エノキサパリン群
全体集団	静脈血栓塞栓症発現率 (例数) [95%信頼区間]	7.4% (22/299) [4.9~10.9]	13.9% (41/295) [10.4~18.3]
	静脈血栓塞栓症発現率 の群間差 [95%信頼区間]	-6.5% [-11.6~-1.6]	
	大出血又は臨床的に重要な 出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	6.2% (22/354) [4.1~9.2]	3.7% (13/349) [2.2~6.3]
日本人集団	静脈血栓塞栓症発現率 (例数) [95%信頼区間]	7.3% (20/273) [4.8~11.0]	12.2% (33/270) [8.8~16.7]
	静脈血栓塞栓症発現率 の群間差 [95%信頼区間]	-4.9% [-10.0~-0.1]	
	大出血又は臨床的に重要な 出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	6.2% (20/323) [4.0~9.4]	4.0% (13/323) [2.4~6.8]

非劣性の許容限界値は5%と設定した。

4. 人工股関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績¹⁰⁾

国内で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工股関節全置換術施行患者(有効性評価503例、安全性評価604例)に、エドキサパン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2,000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサパン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサパン群で大出血は2例に発現し、いずれもヘモグロビン量が2 g/dLを超えて低下した症例であった。

人工股関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国内第Ⅲ相試験)

		エドキサパン群	エノキサパリン群
静脈血栓塞栓症発現率 (例数) [95%信頼区間]	2.4% (6/255) [1.1~5.0]	6.9% (17/248) [4.3~10.7]	
静脈血栓塞栓症発現率 の群間差 [95%信頼区間]	-4.5% [-8.6~-0.9]		
大出血又は臨床的に重要な 出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	2.6% (8/303) [1.3~5.1]	3.7% (11/301) [2.1~6.4]	

非劣性の許容限界値は8%と設定した。

5. 股関節骨折手術施行患者を対象とした臨床試験成績¹¹⁾

国内で実施した第Ⅲ相試験において、股関節骨折手術施行患者(有効性評価73例、安全性評価88例)に、オープンラベルでエドキサパン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、もしくはエノキサパリン2,000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率と、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、次のとおりであった。エドキサパン群で大出血は1例に発現し、ヘモグロビン量が2 g/dLを超えて低下した症例であった。

股関節骨折手術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国内第Ⅲ相試験)

	エドキサバン群	エノキサパリン群 ^{a)}
静脈血栓塞栓症発現率(例数) [95%信頼区間]	6.5% (3/46) [2.2~17.5]	3.7% (1/27) [0.7~18.3]
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	3.4% (2/59) [0.9~11.5]	6.9% (2/29) [1.9~22.0]

a: 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹²⁾

エドキサバンは*in vitro*でヒトの活性化血液凝固第X因子(FXa)を競合的かつ選択的に阻害した。トロンビンなど、他の凝固関連因子のセリンプロテアーゼに対する阻害活性は弱かった。

2. 抗凝固作用¹²⁾

エドキサバンは*in vitro*でヒト血漿におけるPT、APTT及びトロンビン時間(TT)を延長した。その凝固時間延長作用の強さはPT>APTT>TTの順であった。

3. 血栓モデルにおける抗血栓作用¹³⁾

ラットの静脈血栓モデル、静脈うっ血血栓モデル、動静脈シャントモデル及び組織因子誘発DICモデルにおいて、エドキサバンは単回経口投与により用量依存的に血栓形成を抑制した。ラット静脈血栓モデルにおいて、エドキサバンは抗血栓作用を示す用量でAPTTに影響せずにPTを延長した。

** 4. 止血に及ぼす影響¹⁴⁾

ラット尾出血モデルにおいて、抗血栓用量よりも高い用量のエドキサバン、ワルファリン及びエノキサパリンは出血時間を有意に延長した。出血時間2倍延長用量(BT2)とラットの静脈血栓モデルにおける血栓形成50%抑制用量(ED₅₀)との比(BT2/ED₅₀)は、エドキサバンが10.5より大きく、エノキサパリンは3.4であった。

5. 血液凝固因子製剤による抗凝固作用のリバース¹⁵⁾

ヒト血漿でのエドキサバンによる*in vitro* PT延長作用は、遺伝子組換え活性化血液凝固第Ⅶ因子、血液凝固因子抗体迂回活性複合体及び血液凝固第Ⅸ因子複合体により抑制された。

【有効成分に関する理化学的知見】

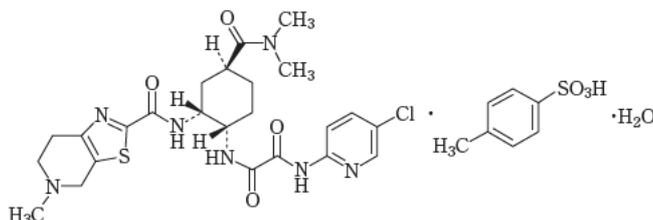
一般名: エドキサバントシル酸塩水和物(Edoxaban Tosilate Hydrate)

化学名: N-(5-Chloropyridin-2-yl)-N'-[(1S, 2R, 4S)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydro[1, 3]thiazolo[5, 4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

分子式: C₂₄H₃₀ClN₇O₄S · C₇H₈O₃S · H₂O

分子量: 738.27

構造式:



性状: 白色〜微黄白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

融点: 約249℃(分解)

分配係数: 1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH4.0); -0.91

1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH8.0); 1.72

【包装】

リクシアナ錠15mg (プラスチックボトル)	100錠 (PTP)	100錠 (14錠×10)
リクシアナ錠30mg (プラスチックボトル)	100錠 (PTP)	100錠 (14錠×10)
** リクシアナ錠60mg (プラスチックボトル)	100錠 (PTP)	100錠 (14錠×10)

【主要文献】

- ** 1) 社内資料: 血液透析患者における薬物動態
- 2) 社内資料: 健康成人男性を対象とした単回投与試験
- 3) 社内資料: 健康成人男性を対象とした反復投与試験
- 4) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態
- ** 5) 社内資料: 高度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 6) 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態
- ** 7) 社内資料: 心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験成績(ENGAGE AF-TIMI 48)
- ** 8) 社内資料: 急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験成績(Hokusai-VTE)
- 9) 社内資料: 人工膝関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 10) 社内資料: 人工股関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 11) 社内資料: 股関節骨折手術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 12) 社内資料: エドキサバンのXa酵素阻害作用
- 13) 社内資料: ラット各種血栓モデルにおける抗血栓作用
- 14) 社内資料: 出血時間に及ぼす影響
- 15) 社内資料: 血液凝固因子製剤による抗凝固活性のリバース

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL: 0120-189-132

製造販売元
第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

2. 添付文書（案）の設定根拠

効能・効果、用法・用量、使用上の注意は、〔リクシアナ錠 15 mg、同 30 mg〕の最新添付文書（2011年7月改訂第2版）を基本として、国内外の臨床試験成績等を参考に設定した。

2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

2.1.1 効能・効果（案）及び効能・効果に関連する使用上の注意

効能・効果に関する添付文書第2版からの変更箇所を下線で示した。

効能・効果（案）
<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>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</u> ○ <u>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</u> ○ 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
効能・効果に関連する使用上の注意
<p><u>〈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〉</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、本剤は血行動態安定後に投与すること。〔有効性及び安全性は確立していない。〕</u> 2. <u>本剤は急性期への適切な初期治療（ヘパリン投与等）がなされた後に投与すること（「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。</u>

2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の効能・効果は国内外で実施した心房細動（atrial fibrillation: AF）患者を対象とした国際共同第III相試験（以下、国際共同AF P3）及び、静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）患者を対象とした国際共同第III相試験（以下、国際共同VTE P3）の成績に基づき設定した。

2.1.2.1 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について

国際共同AF P3試験で、AF患者を対象にエドキサバン 30 mg（低用量群、用量調整因子を有する被験者では15 mgに減量）又はエドキサバン 60 mg（高用量群、用量調整因子を有する被験者では30 mgに減量）もしくはワルファリンを1日1回投与（被験者ごとの試験期間中央値は約3年）した結果、エドキサバン低用量群、エドキサバン高用量群ともにワルファリン群に対する有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制）の非劣性が検証され、安全性ではエドキサバン低用量群、エドキサバン高用量群ともにワルファリン群と比較して出血性イベント発現率が低かった。出血以外のリスクとして死亡や他の重篤な有害事象、肝機能障害などを考慮しても、エドキサバンのベネフィット・リスクのバランスは標準的治療薬である

ワルファリンを上回るものと考えられる。また、国際共同 AF P3 試験で認められたエドキサバンの有効性と安全性は、日本人集団に限定した場合でも試験全体と整合した結果が得られており、日本人 AF 患者での抗凝固療法にエドキサバンは適用可能と考えられる。

一方、国際共同 AF P3 試験では対象被験者を非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation: NVAf）患者に限定せず、リウマチ性であるか否かにかかわらず僧帽弁逸脱症及び僧帽弁逆流、並びに生体弁を有する AF 患者は組み入れ可能とした。しかし、中等度から高度の僧帽弁狭窄症、あるいは機械弁を有する患者は除外した。また、国際共同 AF P3 試験に組み入れられた被験者のうち、リウマチ性心臓弁膜症を有する被験者は、全体の 1%未満とわずかであった。国際共同 AF P3 試験の被験者の多くは NVAf 患者であり、エドキサバンの効能・効果としては「非弁膜症性心房細動患者」に限定することが適切であると考えられる。

また、AF 患者での抗凝固療法の目的は、血栓塞栓症の発症リスクを抑制することにある。国際共同 AF P3 試験では有効性の主要評価項目を脳卒中（虚血性と出血性の両方を含む）又は全身性塞栓症の発現としたものの、抗凝固療法の本来の目的を考慮すると、効能・効果としては「虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制」とすることが妥当であると考えられる。

なお、国際共同 AF P3 試験では、長期間の抗凝固療法を必要とする患者集団として、CHADS₂ スコア 2 点以上の患者を対象とした。一方、国内外の心房細動診療ガイドラインでは、CHADS₂ スコアが 1 点の患者であっても抗凝固療法が推奨されている、もしくは抗凝固療法を考慮すべきとされている¹⁾²⁾³⁾。国際共同 AF P3 試験のサブグループ解析では、エドキサバン群での脳卒中又は全身性塞栓症発現のワルファリン群に対するハザード比、及び出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、CHADS₂ スコアの影響を受けず概ね安定しており、CHADS₂ スコア 1 点の患者であっても、同様の有効性と安全性が期待できると推定される。また、AF 患者での抗凝固療法の適用は、CHADS₂ スコアには含まれていない他の血栓塞栓症のリスク要因（左室収縮機能障害の程度、冠動脈疾患や甲状腺中毒の有無など）と出血を含む有害事象の発現リスクを考慮して、患者ごとに総合的に判断すべきである。このため、CHADS₂ スコアが 1 点であることのみをもって、エドキサバン投与の対象から除外することは適切ではなく、効能・効果に CHADS₂ スコアに関する規定を設ける必要はないものと考えられる。

以上より、本申請で追加する効能・効果としては「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」とすることが妥当であると判断した。

2.1.2.2 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について

VTE は DVT と PE の総称であり、DVT と PE は発現部位が異なるものの、深部静脈に形成された血栓を起点とする一連の疾患と考えられている。国際共同 VTE P3 試験で対象とした急性症候性 VTE 患者のうち、約 60%は症候性 DVT 患者であり、約 40%は症候性 PE 患者であった。エドキサバン 60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg に減量）もしくはワルファリンを 1 日 1 回、3～12 ヶ月間投与した結果、有効性主要評価項目（症候性 VTE 再発抑制）についてエドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性が検証された。また、症候性 DVT

患者と症候性 PE 患者に分けたサブグループ解析の結果、症候性 DVT 患者のみならず、症状や全身状態がより悪い症候性 PE 患者でもエドキサバン投与による症候性 VTE 再発抑制効果はワルファリンに劣らないことが示唆された。また、ワルファリン群と比較してエドキサバン群での出血性イベント発現率は低かった。出血以外のリスクとして死亡や他の重篤な有害事象、肝機能障害などを考慮しても、エドキサバンのベネフィット・リスクのバランスは標準的治療薬であるワルファリンを上回るものと考えられる。さらに、国際共同 VTE P3 試験で認められたエドキサバンの有効性と安全性は、日本人集団に限定した場合でも、試験全体と整合した結果が得られた。このため、日本人急性症候性 VTE 患者での症候性 VTE の治療及び再発抑制を目的とした長期抗凝固療法に、エドキサバンは適用可能と考えられる。また、症候性 DVT 患者のみならず、症候性 PE 患者でも有効性が認められていることから、本申請で追加する効能・効果としては「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」とすることが妥当であると判断した。

2.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

血栓除去、下大静脈フィルター挿入及び血栓溶解薬投与を必要とする患者は、肺動脈の血栓により血流が阻害され血行動態が不安定になると考えられ、さらに血栓溶解薬の投与、侵襲的処置により出血リスクが高くなることから、重篤な病態の患者集団として国際共同 VTE P3 試験では除外された。しかし、現在、本邦ではこれらの重篤な患者に対して、病態が安定するまでは低分子量ヘパリンを投与し、治療により血栓が減少又は消失し血行動態が安定した後に、軽症な患者に対する治療と同様にワルファリンが投与されているという医療実態があることを考慮すると、これらの重篤な患者についても、血行動態が安定した後であれば、エドキサバンの投与は可能であると考えられる。ただし、これらの重篤な患者に対するエドキサバンの有効性及び安全性は確立していないため、ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な患者又は血栓溶解剤の使用や血栓摘除術が必要な患者では、血行動態が安定後に投与するよう注意喚起することが適切と考えた。

また、急性症候性 VTE 患者を対象とした国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバン投与前にヘパリンによる初期治療を行っており、VTE 患者へのエドキサバン投与開始前には適切な初期治療（ヘパリン投与等）を実施する必要があることから、その旨を注意喚起するべきと判断した。

2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.2.1 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する使用上の注意

用法・用量に関する添付文書第 2 版からの変更箇所を下線で示した。また、用法・用量に関連する使用上の注意（案）とその設定根拠を併せて以下に示した。

1.8 添付文書（案）

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

用法・用量（案）

- 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。

用法・用量に関連する使用上の注意

〈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〉

1. 体重 60 kg を超える患者のうち、次のいずれかに該当する患者には、30 mg を1日1回経口投与すること。
 - (1) 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、シクロスポリンの併用（「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
 - (2) クレアチンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
2. クレアチンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の患者では、本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので、本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は、30 mg を1日1回経口投与すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。
3. プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察すること。

〈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〉

1. 原則として、術後の入院中に限って使用すること。
2. 本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しないこと。なお、国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
3. 本剤の初回投与は、手術後12時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。
4. 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から12時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次の投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。

5. 腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15 mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること（「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）。
6. プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみられた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量は国内外で実施した心房細動患者を対象とした国際共同 AF P3 試験及び、静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同 VTE P3 試験の成績に基づき設定した。

2.2.2.1 通常の用法・用量について

2.2.2.1.1 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での通常の用法・用量

国際共同 AF P3 試験では、エドキサバン低用量群（30 mg 投与、用量調整因子を有する被験者では 15 mg に減量）及びエドキサバン高用量群（60 mg 投与、用量調整因子を有する被験者では 30 mg に減量）のいずれでも、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果はワルファリン群に対して非劣性が検証された。また、無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン低用量群（30 mg 投与）と、用量調整を行わなかったエドキサバン高用量群（60 mg 投与）での脳卒中又は全身性塞栓症発現のワルファリン群に対するハザード比はそれぞれ 1.07 と 0.78 であり、用量調整を行った被験者を含む試験全体での成績（それぞれ 1.07 と 0.79）と整合するものであった。しかし、本申請で追加する効能・効果である虚血性脳卒中又は全身性塞栓症に限定した場合、エドキサバン低用量群での年間発現率はワルファリン群より高く（1.49% vs. 1.01%）、エドキサバン高用量群ではワルファリン群に劣らない発症抑制効果が認められた（0.93% vs. 1.01%）。国際共同 AF P3 試験の日本人集団に限定した場合の有効性についても、試験の全体集団と整合した結果が得られた。このため、有効性の観点からは 60 mg 1 日 1 回投与を通常の用法・用量として推奨することが適切であると考えられる。

一方、国際共同 AF P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血の年間発現率は、エドキサバン低用量群及びエドキサバン高用量群のいずれでもワルファリン群より有意に低かった。大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントについても大出血と同様に、エドキサバン低用量群及びエドキサバン高用量群での年間発現率はワルファリン群より有意に低かった。無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン低用量群（30 mg 投与）と、用量調整を行わなかったエドキサバン高用量群（60 mg 投与）での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、用量調整を行った被験者を含む試験全体での成績と整合す

るものであった。また、日本人集団に限定した場合の出血性イベントについても、試験の全体集団と概ね整合した結果が得られた。さらに、出血以外に肝関連イベント、死亡、重篤な有害事象などの発現状況を考慮した場合であっても、エドキサバン低用量群とエドキサバン高用量群での安全性プロファイルは、ワルファリン群よりも優れていると考えられた。このため、安全性の観点からは 60 mg 1 日 1 回投与を通常の用法・用量として推奨可能であるとする。

以上を総合し、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での通常の用法・用量は、60 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であるとする。ただし、後述のとおり、国際共同 AF P3 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下の患者では、30 mg 1 日 1 回投与が妥当と判断している。国際共同 AF P3 試験に組み入れられた日本人 AF 患者での体重中央値が約 65 kg であったことを考慮すると、投与対象となる日本人患者の半数近くは 30 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えられる。このため、NVAf 患者に対する通常の用法・用量には、60 mg 1 日 1 回投与と 30 mg 1 日 1 回投与の両方を含めることが妥当であるとする。

2.2.2.1.2 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での通常の用法・用量

国際共同 VTE P3 試験では、エドキサバン群（60 mg 1 日 1 回、用量調整因子がある被験者では 30 mg に減量）の症候性 VTE 再発抑制効果について、ワルファリン群に対する非劣性が検証された。また、無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン群（60 mg 投与）での症候性 VTE 再発率（3.2%）は、用量調整を行った被験者を含む試験全体での成績（3.2%）と整合するものであった。国際共同 VTE P3 試験の日本人集団に限定したときの症候性 VTE 再発抑制効果についても、試験の全体集団での結果と整合していた。このため、有効性の観点からは 60 mg 1 日 1 回投与を通常の用法・用量として推奨可能であるとする。

一方、国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、ワルファリン群と比較してエドキサバン群で有意に低かった。大出血、及びすべての出血性イベントの発現率についても、ワルファリン群よりエドキサバン群で低かった。無作為割付時に用量調整を行わなかったエドキサバン群（60 mg 投与）での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、用量調整を行った被験者を含む試験全体での成績と概ね整合するものであった。また、日本人集団に限定した場合の出血性イベントについても、試験の全体集団と概ね整合した結果が得られた。さらに、肝関連イベント、MACE、死亡、重篤な有害事象の発現状況には、エドキサバン群とワルファリン群で明らかな違いはないと考えられた。このため、安全性の観点からも 60 mg 1 日 1 回投与を通常の用法・用量として推奨可能であるとする。

以上を総合し、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での通常の用法・用量は、60 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であるとする。ただし、後述のとおり、国際共同 VTE P3 試験で用量調整因子とした体重 60 kg 以下の患者では 30 mg 1 日 1 回投与が妥当と判断している。国際共同 VTE P3 試験に組み入れられた日本人急性症候性 VTE 患者での体重中央値が 63 kg であったことを考慮すると、投与対象となる日本人患者の半数近

くは 30 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えられる。このため、VTE 患者に対する通常の用法・用量には、60 mg 1 日 1 回投与と 30 mg 1 日 1 回投与の両方を含めることが妥当と考える。

2.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

2.2.3.1 減量が必要な患者集団と減量時の用量について

国際共同 AF P3 試験と国際共同 VTE P3 試験では、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 50 mL/min 以下、ベラパミルやキニジンといった強力な P-gp 阻害薬の併用を用量調整因子として規定し、いずれかの用量調整因子を有する被験者ではエドキサバンを半量に減量して投与した。

2.2.3.1.1 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での減量が必要な患者集団と減量時の用量

国際共同 AF P3 試験では、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン高用量群（30 mg に減量）での脳卒中又は全身性塞栓症発現のワルファリン群に対するハザード比（0.81）は、用量調整を行わなかった被験者を含むエドキサバン高用量群全体でのハザード比（0.79）と同程度であり、整合性が認められた。また、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン高用量群（30 mg に減量）と、用量調整が行われなかったエドキサバン高用量群（60 mg 投与）での脳卒中又は全身性塞栓症発現のワルファリン群に対するハザード比も同程度（0.81 vs. 0.78）であり、用量調整因子を有する被験者でエドキサバンを 30 mg に減量したときの有効性は、用量調整が不要な被験者と同程度であった。個々の用量調整因子の有無によるサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンの併用ありのサブグループでエドキサバンを 30 mg に減量した場合であっても、脳卒中又は全身性塞栓症の発症抑制効果は期待できるものと考えられた。したがって、非弁膜症性心房細動患者での有効性の観点からは、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用のいずれかを有する患者に、エドキサバンを 30 mg に減量して投与することは可能であるとする。

一方、国際共同 AF P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血の年間発現率は、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン高用量群（30 mg に減量）の方が用量調整が行われなかったエドキサバン高用量群（60 mg 投与）よりもやや高かった（3.05% vs. 2.66%）。同様に、大出血又は臨床的に重要な出血、及びすべての出血性イベントの年間発現率についても、用量調整が行われたエドキサバン高用量群（30 mg に減量）の方が、用量調整が行われなかったエドキサバン高用量群（60 mg 投与）と比較してやや高かった。この傾向はワルファリン群でも同様であり、無作為割付時に用量調整が行われたサブグループ（ワルファリン群ではエドキサバンプラセボを減量）での出血性イベントの年間発現率は、用量調整が行われなかったサブグループと比較して高い傾向が認められた。しかし、用量調整の有無にかかわらず、エドキサバン高用量群での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は一貫して 1.0 を下回っており、用量調整が行われたエドキサバン高用量群（30 mg に減量）でのハザード比

の方が用量調整が行われなかったエドキサバン高用量群（60 mg 投与）よりも低かった。この結果は、国際共同 AF P3 試験で規定したエドキサバンの用量調整因子を有する患者では、これら因子をもたない患者と比較して、ワルファリンを投与した場合であっても出血性イベント発現リスクが高いこと、さらに、用量調整因子を有する患者にはエドキサバンを減量して投与することによって、ワルファリンよりも相対的に出血リスクを低下させ得ることを示していると考えられる。また、個々の用量調整因子の有無によるサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジン併用のいずれかを有する患者でエドキサバンの用量を半量に減量したときの出血性イベントの年間発現率は、用量調整因子を有さない患者と同程度以下であった。したがって、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用のいずれかを有する患者で、エドキサバンの用量を通常用量 60 mg から半量の 30 mg に減量することは、出血リスク抑制の観点で妥当と考える。

さらに、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジン併用のいずれか 2 種類以上が重複する被験者でのサブグループ解析の結果、用量調整因子が 2 種類であった被験者では、エドキサバンの用量を半量に減量することで、ワルファリン投与よりも出血リスクを低く抑制可能であると考えられた。また、用量調整因子 3 種類すべてが重複した被験者では、エドキサバンの用量を半量に減量したとしても、用量調整因子が 2 種類以下の場合と比較して出血リスクが高い可能性はあるものの、ワルファリン投与よりも出血リスクを低く抑制可能であると考えられた。したがって、用量調整因子を複数有する場合であっても、エドキサバンの用量を通常用量 60 mg から半量の 30 mg に減量することで投与可能であり、さらなる減量は必要ないものと考えられる。

なお、出血性イベントのサブグループ解析の結果から、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミルやキニジンといった P-gp 阻害薬の併用以外には、安全性の観点から用量調整因子として追加すべき因子は特定されていない。一方で、P-gp 阻害作用を有するシクロスポリンとエリスロマイシンについては、エドキサバン 60 mg との併用による薬物相互作用試験を実施している。その結果、シクロスポリンとの併用では、エドキサバンの C_{max} 及び AUC はともに 1.7 倍に上昇し、エリスロマイシンとの併用では、それぞれ 1.7 倍、1.9 倍に上昇したことから、ベラパミルやキニジンと同じく減量に関して注意喚起が必要である。

以上を総合し、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エドキサバンを投与するとき、体重 60 kg 以下の患者、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者、ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン、シクロスポリンを併用している患者では、30 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であると考えられる。

2.2.3.1.2 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での減量が必要な患者集団と減量時の用量

国際共同 VTE P3 試験では、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン群（30 mg に

減量)での症候性 VTE 再発率 (3.0%) と、用量調整を行わなかった被験者を含むエドキサバン群全体 (3.2%) との間に大きな違いはなく、整合性が認められた。また、無作為割付時に用量調整が行われたエドキサバン群 (30 mg に減量) と、用量調整が行われなかったエドキサバン群 (60 mg 投与) での症候性 VTE 再発率にも大きな違いはなく (3.0% vs. 3.2%)、用量調整因子を有する被験者でエドキサバンを 30 mg に減量したときの有効性は、用量調整が不要な被験者と同程度であった。個々の用量調整因子の有無によるサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジン併用ありのサブグループでエドキサバンを 30 mg に減量した場合であっても、ワルファリンに劣らない症候性 VTE 再発抑制効果が期待できるものと考えられた。したがって、急性症候性 VTE 患者での有効性の観点からは、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用のいずれかを有する患者では、エドキサバンを 30 mg に減量して投与することは可能であると考えられる。

一方、国際共同 VTE P3 試験で安全性の主要評価項目とした大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、無作為割付時に用量調整が行われたサブグループ (30 mg に減量) と用量調整が行われなかったサブグループ (60 mg 投与) で明らかな違いは認められなかった (7.9% vs. 8.6%)。同様に、大出血発現率、及びすべての出血性イベントの発現率についても、用量調整の有無による明らかな違いは認められなかった。また、エドキサバン群での出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は、用量調整が行われたサブグループ (30 mg に減量) の方が、用量調整が行われなかったサブグループ (60 mg 投与) と比較して低かった。この結果は、国際共同 VTE P3 試験で規定したエドキサバンの用量調整因子を有する患者では、これら因子をもたない患者と比較して、ワルファリンを投与した場合であっても出血性イベント発現リスクは高く、用量調整因子を有する患者にはエドキサバンを減量して投与することによって、ワルファリンよりも相対的に出血リスクを低下させ得ることを示していると考えられる。

個々の用量調整因子の有無による出血性イベント発現率のサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下のサブグループ (30 mg に減量) では体重 60 kg 超と同程度であり、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下のサブグループ (30 mg に減量) でも CL_{CR} 50 mL/min 超を大きく上回る傾向は認められなかった。ベラパミル又はキニジンが併用されたサブグループ (30 mg に減量) での出血性イベント発現率にも、併用なしのサブグループを上回る傾向は認められなかった。また、無作為割付後に強力な P-gp 併用薬が併用されたサブグループ (30 mg に減量) での出血性イベント発現率は、併用なしのサブグループよりも高い傾向が認められたものの、ワルファリン群での発現率よりも一貫して低かった。さらに、用量調整因子のうち体重 60 kg 以下と CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の 2 種類が重複した被験者での出血性イベント発現率は、用量調整因子なしのサブグループよりも高い傾向が認められたものの、ワルファリン群での発現率よりも低かった。したがって、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用のいずれかを有する患者で、エドキサバンの用量を通常用量 60 mg

から半量の 30 mg に減量することは、出血リスク抑制の観点で妥当と考える。また、体重 60 kg 以下と CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下を併せもつ患者であっても、ワルファリンに対する相対的な出血リスク低下の観点からは、さらなる減量は必要ないものとする。

なお、出血性イベントのサブグループ解析の結果、体重 60 kg 以下、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下、ベラパミル又はキニジンもしくはこれらと同程度にエドキサバンの曝露量を上昇させることが明らかな P-gp 阻害薬の併用以外には、安全性の観点から用量調整因子として追加すべき因子は特定されていない。P-gp 阻害作用を有するシクロスポリンとエリスロマイシンについては、エドキサバン 60 mg との併用による薬物相互作用試験を実施している。その結果、シクロスポリンとの併用では、エドキサバンの C_{max} 及び AUC はともに 1.7 倍に上昇し、エリスロマイシンとの併用では、それぞれ 1.7 倍、1.9 倍に上昇したことから、ベラパミルやキニジンと同じく減量に関して注意喚起が必要である。

以上を総合し、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エドキサバンを投与するとき、体重 60 kg 以下の患者、 CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 以下の患者、ベラパミル、キニジン、エリスロマイシン、シクロスポリンを併用している患者では、30 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当であるとする。

2.2.3.1.3 高度腎機能障害（ CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する非弁膜症性心房細動患者又は急性症候性静脈血栓塞栓症患者に対するエドキサバン投与について

国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験では、スクリーニング時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった患者を除外した。このため、国際共同 AF P3 試験に組み入れられた CL_{CR} 30 mL/min 未満の被験者は、エドキサバン低用量群（15 mg に減量）42 名、エドキサバン高用量群（30 mg に減量）70 名、ワルファリン群 51 名と少なく、国際共同 VTE P3 試験では無作為割付時の CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者はいなかった。

国際共同 AF P3 試験の CL_{CR} 30 mL/min 未満の被験者での脳卒中又は全身性塞栓症の発現被験者数は、エドキサバン低用量群（15 mg に減量）42 名中 2 名（いずれも虚血性脳卒中）、エドキサバン高用量群（30 mg に減量）70 名中 2 名（虚血性脳卒中と出血性脳卒中が各 1 名）、ワルファリン群 51 名中 1 名（虚血性脳卒中）であり、エドキサバン低用量群（15 mg に減量）又はエドキサバン高用量群（30 mg に減量）での有効性がワルファリン群に対して明らかに劣ることを示唆するものではなかった。

一方、安全性に関しては、国際共同 AF P3 試験でスクリーニング時に CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者での出血性イベント発現被験者数は、大出血がエドキサバン低用量群（15 mg に減量）0 名、エドキサバン高用量群（30 mg に減量）4 名、ワルファリン群 5 名、大出血又は臨床的に重要な出血がそれぞれ 5 名、9 名、8 名、すべての出血性イベントがそれぞれ 6 名、9 名、13 名であり、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者での出血リスクは、エドキサバン 15 mg 1 日 1 回投与であればワルファリン投与よりも低く、エドキサバン 30 mg 1 日 1 回投与ではワルファリンと同程度であることが示唆されているものとする。

また、国際共同 AF P3 試験で無作為割付後（治験薬投与中）の CL_{CR} 最小値が 30 mL/min 未満であった被験者〔エドキサバン低用量群（15 mg に減量）430 名、エドキサバン高用量群（30 mg に減量）436 名、ワルファリン群 448 名〕での出血性イベントの発現状況を検討したところ、エドキサバン低用量群、エドキサバン高用量群ともに、出血性イベント発現のワルファリン群に対するハザード比は 1.0 を下回った。この結果から、エドキサバン投与中に患者の腎機能が変動し、高度腎機能障害に分類される CL_{CR} 30 mL/min 未満に低下した場合であっても、エドキサバンの 1 回用量が 30 mg 以下であればワルファリン投与よりも出血リスクを低く抑制可能であるものと考えられる。

さらに、 CL_{CR} が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者 50 名を対象に、エドキサバン 15 mg 1 日 1 回 3 ヶ月間投与の安全性を日本 SRI NVAF P3 試験で評価した。高度腎機能障害を有する NVAF 患者（15 mg 投与）での出血性イベントの発現率は、対照群とした正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する NVAF 患者にエドキサバン 30 mg（用量調整因子を有する被験者では 15 mg）又は 60 mg（用量調整因子を有する被験者では 30 mg）を 1 日 1 回投与したときと比較して明らかな違いは認められなかった。

また、日本 SRI NVAF P3 試験と国際共同 AF P3 試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を行い、経験ベイズ推定値から日本 NVAF P3 試験の被験者の薬物動態パラメータを推定した。その結果、高度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者（エドキサバン 15 mg 投与）の定常状態での血漿中エドキサバン濃度の平均 $AUC_{0-24h,ss}$ 及び平均 $C_{max,ss}$ は、用量調整の必要ない正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する日本人 NVAF 患者に 30 mg を 1 日 1 回投与したときと比べて、それぞれ 1 倍、約 0.8 倍になると予測された。

以上を総合し、 CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する NVAF 患者では、30 mg 1 日 1 回投与とすることで、出血リスクはワルファリン投与と同程度以下に抑制可能と考えられる。また、 CL_{CR} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の高度腎機能障害を有する急性症候性 VTE 患者への投与経験はないものの、VTE 患者でも AF 患者と同じ通常用量 60 mg を推奨可能と考えられ、用量調整因子も AF 患者と同じであること、より高齢で生理機能が低下していると考えられる NVAF 患者ではエドキサバンの 1 回用量を 30 mg 以下とすることで出血リスクをワルファリンと同程度以下に抑えて投与可能と考えられることを考慮すると、 CL_{CR} 30 mL/min 未満の急性症候性 VTE 患者でもエドキサバンの用量を 30 mg 1 日 1 回とすることは可能であると考えられる。

2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 1.8.2-1 に本剤の使用上の注意（案）（下線部が添付文書第 2 版からの変更箇所）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）、「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日事務連絡厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日事務連絡厚生省医薬安全局安全対策課）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、並びに類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（1/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p style="text-align: center;">【警告】</p> <p>1. <u>本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと（「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。</u></p> <p>2. 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと（「用法・用量」に関連する使用上の注意」の項参照）。</p>	<p style="text-align: center;">【警告】</p> <p>1. 本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。このため、本剤の使用に際して必要な注意喚起を、添付文書の他の項目に記載したが、出血の発現に対する十分な注意、並びにその管理及び処置方法について、改めて注意喚起を強化するために追記した。</p>
<p style="text-align: center;">【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p><u>〈全効能共通〉</u></p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 出血している患者（頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等）[出血を助長するおそれがある。]</p> <p>3. 急性細菌性心内膜炎の患者 [血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]</p> <p><u>〈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〉</u></p> <p>1. <u>腎不全（クレアチンクリアランス 15 mL/min 未満）のある患者</u> [使用経験がない。また、ペネフィットを上回る出血のリスクが生じるおそれがある。]</p> <p>2. <u>凝血異常を伴う肝疾患の患者</u> [出血の危険性が増大するおそれがある。]</p> <p><u>〈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〉</u></p> <p>高度の腎機能障害（クレアチンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者 [使用経験が少ない。また、静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクを生じるおそれがある。]</p>	<p style="text-align: center;">【禁忌】</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、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>1. 日本 SRI NVAF P3 試験では CL_{CR} 15 mL/min 未満の患者を除外したため、本剤投与開始時点で CL_{CR} が 15 mL/min 未満であった患者への投与経験はない。したがって、CL_{CR} 15 mL/min 未満の腎機能障害を有する患者に本剤を投与したときの有効性と安全性は確立しておらず、本剤投与を推奨することはできないものとする。</p> <p>2. 血液凝血異常を伴う肝疾患の患者では、出血の危険性が増大するおそれがあるため、禁忌とした。</p>

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（2/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 出血する可能性が高い患者（出血傾向、<u>先天性又は後天性の出血性疾患、コントロールできない重症の高血圧症、消化管潰瘍又はその既往、消化管出血の既往、胃腸管血管異形成、糖尿病性網膜症、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等</u>）[出血を生じるおそれがある。]</p> <p>(2) 高度の肝機能障害のある患者 [凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。]</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者 [本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。]</p> <p>(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(5) 体重 40 kg 未満の患者 [使用経験が少ない。低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算（ヘモグロビン値及び血小板数）及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい（「副作用」の項参照）。</p> <p>(2) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、<u>臨床的に問題となる出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと</u>（「副作用」の項参照）。</p> <p>(3) <u>患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。</u></p> <p>(4) <u>患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。服用を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、直ちに本剤を1回分服用し、次の服用まで12時間以上空けるよう、患者に指導すること。</u></p> <p>(5) <u>アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるため、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。抗血小板剤2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること（「相互作用」の項参照）。</u></p> <p>(6) <u>非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、出血リスクが増大するおそれがあるため、注意すること。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に対し本剤を用いる場合は、これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること（「相互作用」の項参照）。</u></p>	<p>1. 慎重投与</p> <p>(1) 本剤の薬理作用により出血する可能性が高い患者（疾患）を追加した。また、国際共同 AF P3 試験、国際共同 VTE P3 試験結果より、消化管潰瘍の既往又は消化管出血の既往のある患者は、既往のない患者より出血の可能性が高いと考えられたため追加した。</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(2) すべての適応症に関係する注意喚起として、臨床的に問題となる出血又は出血の増悪がみられた場合の対応を記載した。</p> <p>(3) 患者が主治医による処置を早期に受けられるよう、本剤の服用に起因する可能性のある出血事象について記述した。</p> <p>(4) 血栓塞栓症と出血の両方のリスクを管理しつつ、患者が継続して治療を行えるよう、予め患者に指導すべき点について記述した。</p> <p>(5) 国際共同 AF P3 試験では、大出血、臨床的に重要な出血、すべての出血性イベントのいずれについても、抗血小板薬との併用によってエドキサバン投与時の年間発現率が約2倍に上昇することが示されたため、注意喚起を設定した。また、例数は少ないものの、抗血小板剤2剤との併用では、出血事象の年間発現率</p>

1.8 添付文書（案）

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（3/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(7) <u>本剤と他の抗凝固剤との切り替えの際は、次の事項に留意すること。</u></p> <p>1) <u>ワルファリンから本剤に切り替える場合は、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR 等、血液凝固能検査を実施し、治療域の下限以下になったことを確認した後、可及的速やかに本剤の投与を開始すること。</u></p> <p>2) <u>未分画ヘパリンから本剤へ切り替える場合は、持続静注中止 4±1 時間後に本剤の投与を開始すること。</u></p> <p>3) <u>他の抗凝固剤（ワルファリン及び未分画ヘパリン以外）から本剤へ切り替える場合は、次の投与が予定される時間から本剤の投与を開始すること。〔健康成人にリバーロキサバン又はアピキサバンを 3 日間投与後、本剤単回投与に切り替えたときのプロトロンビン時間 (PT)、APTT 又は抗 FXa 活性への影響は、本剤反復投与 4 日目と同程度であった。同様に、ダビガトランから本剤に切り替えたときの APTT は、ダビガトラン反復投与 3 日目と同程度であった。〕</u></p> <p>4) <u>本剤からワルファリンに切り替える場合は、抗凝固作用が維持されるよう注意し、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤 30 mg を投与している患者では 15 mg 1 日 1 回とワルファリン、60 mg を投与している患者では 30 mg 1 日 1 回とワルファリンを併用投与すること。もしくは、本剤の投与終了後、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、ワルファリンと非経口抗凝固剤（ヘパリン等）を併用投与すること（「臨床成績」の項参照）。なお、本剤の投与終了後 24 時間を経過するまでは、PT-INR はワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しないため、PT-INR は本剤の次回投与直前に測定する必要がある。</u></p> <p>5) <u>本剤からワルファリン以外の他の抗凝固剤に切り替える場合は、本剤の投与を中止し、次の本剤投与が予定される時間に抗凝固剤の投与を開始すること。</u></p> <p>(8) <u>本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合、本剤の投与後 24 時間以上経過した後に 行うことが望ましい。手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は、緊急性と出血リスクを評価すること。本剤の投与再開は、手術や侵襲的処置後、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに行うこと。なお、必要に応じて代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。</u></p>	<p>がより高まることが示されており、本剤と抗血小板薬 2 剤を併用した場合の出血リスクについても、十分な注意が必要であると考え設定した。</p> <p>(6) 国際共同 AF P3 試験及び国際共同 VTE P3 試験でのサブグループ解析の結果、NSAIDs が併用された被験者でのエドキサバンの出血性イベント発現率は、併用されなかった被験者よりも高い傾向が認められた。この結果を踏まえ、NVAf 患者及び VTE 患者に対しては、出血リスクの増大に関する注意喚起を設定した。</p> <p>(7) 薬剤の切り替えに伴う出血及び血栓塞栓症の発現を回避するために、薬剤切り替えに関する臨床薬理試験（米国ダビガトラン・リバーロキサバン切替、欧州アピキサバン切替、米国ワルファリン DDI）の結果及び CCDS に準じ手順を設定した。</p> <p>(8) 本剤投与中の手術や侵襲的処置に伴う出血の助長、休薬による血栓塞栓症のリスクを回避するため、手順を設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（4/7）

使用上の注意（案）			設定根拠
<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p>			<p>3. 相互作用 併用注意 「ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩」 本剤は整形外科領域での適 応を有しており、当該診療 科で NVAf、VTE 併発の患 者に誤って同種同効薬が同 時投与されないよう注意喚 起を設定した。</p>
<p>薬剤名等</p>	<p>臨床症状・措置方法</p>	<p>機序・危険因 子</p>	
<p>抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、 ワルファリンカリウム、 エノキサパリンナトリウ ム、 フォンダパリヌクスナト リウム、 <u>ダビガトランエテキシラ ートメタンスルホン酸塩 等</u></p>	<p>これらの薬剤との併用により、出 血の危険性を増大させるおそれ がある。併用する場合には、患者 の状態を十分に観察するなど注 意すること。</p>	<p>相互に抗血栓 作用を増強す ることが考え られる。</p>	
<p>血小板凝集抑制作用を有 する薬剤 アスピリン、 ジピリダモール、 チクロピジン塩酸塩、 クロピドグレル硫酸塩、 非ステロイド性消炎鎮痛 剤等</p>			
<p>血栓溶解剤 ウロキナーゼ、 t-PA 製剤等</p>			<p>「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」 薬物相互作用試験結果か ら、これら薬剤は本剤の血 中濃度を上昇させることが 報告されており、併用を注 意すべき薬剤として記載し た。また、NVAf 患者及び VTE 患者においては、本剤 との併用により出血の危険 性が増大するおそれがある ため、併用する場合の規定 について明記した。</p>
<p>P 糖蛋白阻害作用を有す る薬剤 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、 <u>シクロスポリン</u></p>	<p><u>〈非弁膜症性心房細動患者にお ける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〉</u> 本剤の血中濃度を上昇させるとの 報告があり、出血の危険性を増大 させるおそれがある。併用する場 合には、本剤 30 mg 1 日 1 回経口 投与すること（「用法・用量に 関連する使用上の注意」、「薬物 動態」及び「臨床成績」の項参 照）。</p> <p><u>〈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〉</u> 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。併用する場合には、本 剤 15 mg 1 日 1 回に減量する ことを考慮すること。</p>	<p>P 糖蛋白を阻 害すること により、本 剤のバイオ アベイラビ リティを上 昇させると 考えられる （「薬物動 態」の項参 照）。</p>	

1.8 添付文書（案）

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（5/7）

使用上の注意（案）			設定根拠
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
<p>P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 <u>アジスロマイシン、</u> <u>クラリスロマイシン、</u> <u>イトラコナゾール、</u> <u>ジルチアゼム、</u> <u>アミオダロン塩酸塩、</u> <u>HIV プロテアーゼ阻害剤</u> （リトナビル等）等</p>	<p><u>〈非弁膜症性心房細動患者における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〉</u> 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、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と判断される患者にのみ併用すること。併用する場合には本剤 <u>30 mg 1 日 1 回経口投与すること</u> を考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p><u>〈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〉</u> 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。併用する場合には、本剤 15 mg 1 日 1 回に減量することを考慮すること。</p>	<p>P糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる（「薬物動態」の項参照）。</p>	<p>「アジスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）」 国際共同 AF P3 試験、VTE P3 試験において、これら薬剤は本剤の減量を規定、もしくは併用が禁止されており、併用を注意すべき薬剤として記載した。また、NVAf 患者及び VTE 患者においては、本剤との併用により出血の危険性が増大するおそれがあるため、併用する場合の規定についても明記した。</p> <p>「ジルチアゼム、アミオダロン塩酸塩」 国際共同 AF P3 試験、VTE P3 試験において、これら薬剤は本剤の減量を規定、もしくは併用が禁止されていなかったものの、一定の P_g-p 阻害作用有するため、併用を注意すべき薬剤として記載した。</p>
<p>4. 副作用</p> <p><u>〈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〉</u> 国際共同第 III 相試験において、7,012 例（国内症例 336 例を含む）中、<u>2,024 例（28.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 434 例（6.2%）、血尿 247 例（3.5%）、挫傷 149 例（2.1%）等であった。〔承認時〕</u></p> <p><u>〈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〉</u> 国際共同第 III 相試験において、4,118 例（国内症例 106 例を含む）中、<u>1,029 例（25.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、鼻出血 134 例（3.3%）、月経過多 85 例（2.1%）、肝酵素上昇 82 例（2.0%）等であった。〔承認時〕</u></p> <p><u>〈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〉</u> 国内、並びに国内及び台湾で実施した第 III 相試験において、総症例 716 例（国内 685 例、台湾 31 例）中、278 例（38.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、出血（尿中血陽性 35 例、皮下出血 35 例、創傷出血 20 例等）120 例（16.8%）、γ-GTP 上昇 71 例（9.9%）、ALT（GPT）上昇 46 例（6.4%）等であった。〔承認時〕</p>	<p>4. 副作用</p> <p>国際共同 AF P3 試験、国際共同 VTE P3 試験の副作用発現状況に基づき設定した。</p>		

1.8 添付文書（案）

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（6/7）

使用上の注意（案）	設定根拠																								
<p>(1) 重大な副作用</p> <p><u>出血：消化管出血（1.24%）、頭蓋内出血（0.35%）、眼内出血（0.18%）、創傷出血（0.08%）、後腹膜出血（頻度不明）等の重大な出血があらゆる組織及び器官に生じることがあり、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「臨床成績」の項参照）。</u></p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="239 696 1027 1055"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～10%未満^{注)}</th> <th>1%未満^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td><u>血小板数増加、好酸球増多</u></td> </tr> <tr> <td>出血傾向</td> <td>鼻出血、血尿（尿中血陽性等）、皮下出血、<u>挫傷、創傷出血</u></td> <td><u>月経過多、関節内血腫</u></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td><u>肝機能異常</u></td> <td><u>γ-GTP上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇</u></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td><u>発疹、そう痒</u></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱</td> </tr> </tbody> </table> <p>注)副作用発現頻度は心房細動患者及び急性症候性静脈血栓塞栓症患者を対象とした国際共同第 III 相試験及び下肢整形外科手術施行患者を対象とした国内、並びに国内及び台湾で実施した第 III 相試験の成績を合算している。</p>		1～10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}	血液	貧血	<u>血小板数増加、好酸球増多</u>	出血傾向	鼻出血、血尿（尿中血陽性等）、皮下出血、 <u>挫傷、創傷出血</u>	<u>月経過多、関節内血腫</u>	肝臓	<u>肝機能異常</u>	<u>γ-GTP上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇</u>	精神神経系		頭痛	消化器		下痢	過敏症		<u>発疹、そう痒</u>	その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>国際共同 AF P3 試験、国際共同 VTE P3 試験、既承認効能・効果である「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」の承認時までの第 III 相試験の結果及び CCDS に基づき、現行の記載を改訂して設定した。なお、出血事象ごとの発現頻度は上記 3 集団の合算発現頻度を記載した。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>国際共同 AF P3 試験、国際共同 VTE P3 試験、既承認効能・効果である「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」の承認時までの第 III 相試験の結果及び CCDS に基づき、現行の記載を改訂して設定した。なお、各事象は上記 3 集団の合算発現頻度をもとに区分した。</p>
	1～10%未満 ^{注)}	1%未満 ^{注)}																							
血液	貧血	<u>血小板数増加、好酸球増多</u>																							
出血傾向	鼻出血、血尿（尿中血陽性等）、皮下出血、 <u>挫傷、創傷出血</u>	<u>月経過多、関節内血腫</u>																							
肝臓	<u>肝機能異常</u>	<u>γ-GTP上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇</u>																							
精神神経系		頭痛																							
消化器		下痢																							
過敏症		<u>発疹、そう痒</u>																							
その他		浮腫、尿酸上昇、トリグリセリド上昇、発熱																							
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>変更箇所なし</p>																								
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]</p>	<p>変更箇所なし</p>																								
<p>7. 小児への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>変更箇所なし</p>																								

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部は追記又は変更箇所）（7/7）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 過量投与</p> <p>症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。</p> <p>処置：本剤の抗凝固作用を選択的に中和する薬剤は知られていない。<u>また、本剤は血液透析により除去されにくい。</u>出血が認められた場合には、適切な処置を行うこと。症状に応じて、外科的止血、<u>血液製剤（濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注）</u>等の適切な治療の開始を検討すること。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>CCDS に基づき設定した。 なお、臨床薬理試験（米国透析患者 PK）の結果より、血液透析は本剤の除去には有用ではなく、同様に血漿交換も本剤の除去効率が低いと考えられるため、処置方法から削除した。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）</p>	<p>変更箇所なし</p>

3. 参考文献

- 1) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123(10):e269-367.
- 2) 日本循環器学会, 他編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）. 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）; 2008.
- 3) Ogawa S, Hori M. Urgent statement on antithrombotic therapy of atrial fibrillation. *Circ J*. 2011;75(12):2719-21.

1. 一般的名称に係る文書

一般的名称 (JAN) は、エドキサバントシル酸塩水和物 (Edoxaban Tosilate Hydrate) として決定され、「医薬品の一般的名称について」(平成 22 年 3 月 4 日付、薬食審査発 0304 第 3 号) にて通知された。

国際一般名 (INN) は、p-INN List 99 (Vol.22, No.2, p135, 2008) を経て r-INN List 61 (Vol.23, No.1, p60, 2009) に edoxaban として掲載された。

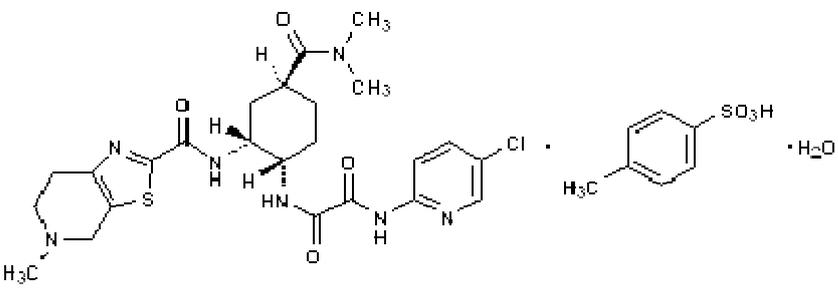
JAN:	日本名	エドキサバントシル酸塩水和物
	英名	Edoxaban Tosilate Hydrate
	化学名	(日本名) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(ジメチルカルバモイル)-2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシル]オキサミド 一(4-メチルベンゼンスルホン酸)塩一水和物
		(英名) N-(5-Chloropyridin-2-yl)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate
INN:		edoxaban
	化学名	N-(5-Chloropyridin-2-yl)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(N,N-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide

添付資料

- 1) 医薬品の一般的名称について、薬食審査発 0304 第 3 号 (平成 22 年 3 月 4 日)
- 2) Recommended INN: List 61, WHO Drug Information Vol.23, No.1, p60, 2009.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

(現行)

化学名・別名	N-(5-クロロピリジン-2-イル)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(ジメチルカルバモイル)-2-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシル]オキサミド (別名 エドキサバン)、その塩類及びそれらの製剤																																										
構造式																																											
効能・効果	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																																										
用法・用量	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。																																										
劇薬等の指定	処方せん医薬品																																										
市販名及び有効成分・分量	リクシアナ錠 15 mg、リクシアナ錠 30 mg 1 錠中、エドキサバントシル酸塩水和物を 20.2 mg 又は 40.4 mg (エドキサバンとして 15 mg 又は 30 mg) 含有																																										
毒性	急性毒性 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;">最小致死量 (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">動物種</th> <th style="text-align: center;">性別</th> <th style="text-align: center;">経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">ラット</td> <td style="text-align: center;">♂</td> <td style="text-align: center;">> 2000</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">♀</td> <td style="text-align: center;">> 2000</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">カニクイザル</td> <td style="text-align: center;">♀</td> <td style="text-align: center;">> 400</td> </tr> </tbody> </table> 亜急性毒性 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">動物種</th> <th style="text-align: center;">投与期間</th> <th style="text-align: center;">投与経路</th> <th style="text-align: center;">投与量 (mg/kg/日)</th> <th style="text-align: center;">無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th style="text-align: center;">主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">ラット</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">4 週</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">経口</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">0, 20, 60, 200</td> <td style="text-align: center;">♂ < 20</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">脾臓の出血・炎症、肺のヘモグロビン結晶を含む肺炎 巣、胸腺のヘモグロビン結晶を含む出血</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">♀ 60</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">カニクイザル</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">4 週</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">経口</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">0, 10, 30, 100</td> <td style="text-align: center;">♂ 30</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、出血</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">♀ 30</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">カニクイザル</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">13 週</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">経口</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">0, 6, 18, 54</td> <td style="text-align: center;">♂ 18</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、一過性の貧血</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">♀ 54</td> </tr> </tbody> </table>		最小致死量 (mg/kg)			動物種	性別	経口	ラット	♂	> 2000	♀	> 2000	カニクイザル	♀	> 400	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4 週	経口	0, 20, 60, 200	♂ < 20	脾臓の出血・炎症、肺のヘモグロビン結晶を含む肺炎 巣、胸腺のヘモグロビン結晶を含む出血	♀ 60	カニクイザル	4 週	経口	0, 10, 30, 100	♂ 30	プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、出血	♀ 30	カニクイザル	13 週	経口	0, 6, 18, 54	♂ 18	プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、一過性の貧血	♀ 54
最小致死量 (mg/kg)																																											
動物種	性別	経口																																									
ラット	♂	> 2000																																									
	♀	> 2000																																									
カニクイザル	♀	> 400																																									
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																						
ラット	4 週	経口	0, 20, 60, 200	♂ < 20	脾臓の出血・炎症、肺のヘモグロビン結晶を含む肺炎 巣、胸腺のヘモグロビン結晶を含む出血																																						
				♀ 60																																							
カニクイザル	4 週	経口	0, 10, 30, 100	♂ 30	プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、出血																																						
				♀ 30																																							
カニクイザル	13 週	経口	0, 6, 18, 54	♂ 18	プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、一過性の貧血																																						
				♀ 54																																							

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

毒	性	慢性毒性					
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		ラット	26 週	経口	0, 6, 18, 54	♂♀ 54	なし
		カニクイザル	52 週	経口	0, 5, 15, 45	♂♀ 5	出血、月経期延長、貧血、蒼白、プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血液学的パラメータの変化
副	作	用	副作用発現率 458/1271 (36.0%) (臨床検査値異常を含む)				
			副作用の種類	発現被験者数	臨床検査値異常の種類	発現被験者数	
			皮下出血	50	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	114	
			創傷出血	27	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73	
			血尿	16	血中乳酸脱水素酵素増加	64	
			鼻出血	12	尿中血陽性	57	
			下痢	10	血中アルカリフォスファターゼ増加	55	
会	社	製造販売: 第一三共株式会社					

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

(追加)

化学名・別名 構 造 式																																																	
効 能 ・ 効 果 (下線部追加)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ○ 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 																																																
用 法 ・ 用 量 (下線部追加)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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。 																																																
劇 薬 等 の 指 定																																																	
市販名及び有効成分・分量 (下線部追加)	リクシアナ錠 15 mg、リクシアナ錠 30 mg、リクシアナ錠 60 mg 1錠中、エドキサバントシル酸塩水和物を 20.2 mg、40.4 mg、又は 80.8 mg（エドキサバンとして 15 mg、30 mg、又は 60 mg）含有																																																
毒 性																																																	
副 作 用	非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 III 相試験（国際共同 AF P3） 副作用発現率 2024/7012（28.9%）（臨床検査値異常を含む） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">副作用の種類</th> <th style="text-align: center;">発現 被験者数</th> <th style="text-align: center;">臨床検査値異常の種類</th> <th style="text-align: center;">発現 被験者数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">鼻出血</td> <td style="text-align: center;">434</td> <td style="text-align: center;">腎クレアチニン・クリアランス減少</td> <td style="text-align: center;">39</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血尿</td> <td style="text-align: center;">247</td> <td style="text-align: center;">γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td> <td style="text-align: center;">35</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">挫傷</td> <td style="text-align: center;">149</td> <td style="text-align: center;">アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td style="text-align: center;">20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">貧血</td> <td style="text-align: center;">110</td> <td style="text-align: center;">ヘモグロビン減少</td> <td style="text-align: center;">16</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">歯肉出血</td> <td style="text-align: center;">101</td> <td style="text-align: center;">INR 増加</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> </tbody> </table> 静脈血栓塞栓症患者を対象とした第 III 相試験（国際共同 VTE P3） 副作用発現率 1029/4118（25.0%）（臨床検査値異常を含む） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">副作用の種類</th> <th style="text-align: center;">発現 被験者数</th> <th style="text-align: center;">臨床検査値異常の種類</th> <th style="text-align: center;">発現 被験者数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">鼻出血</td> <td style="text-align: center;">134</td> <td style="text-align: center;">肝酵素上昇</td> <td style="text-align: center;">82</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">月経過多</td> <td style="text-align: center;">85</td> <td style="text-align: center;">肝機能検査異常</td> <td style="text-align: center;">31</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">血尿</td> <td style="text-align: center;">77</td> <td style="text-align: center;">アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td style="text-align: center;">27</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">歯肉出血</td> <td style="text-align: center;">65</td> <td style="text-align: center;">トランスアミナーゼ上昇</td> <td style="text-align: center;">24</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">直腸出血</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">INR 増加</td> <td style="text-align: center;">18</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	発現 被験者数	臨床検査値異常の種類	発現 被験者数	鼻出血	434	腎クレアチニン・クリアランス減少	39	血尿	247	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35	挫傷	149	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20	貧血	110	ヘモグロビン減少	16	歯肉出血	101	INR 増加	15	副作用の種類	発現 被験者数	臨床検査値異常の種類	発現 被験者数	鼻出血	134	肝酵素上昇	82	月経過多	85	肝機能検査異常	31	血尿	77	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	27	歯肉出血	65	トランスアミナーゼ上昇	24	直腸出血	50	INR 増加	18
副作用の種類	発現 被験者数	臨床検査値異常の種類	発現 被験者数																																														
鼻出血	434	腎クレアチニン・クリアランス減少	39																																														
血尿	247	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35																																														
挫傷	149	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20																																														
貧血	110	ヘモグロビン減少	16																																														
歯肉出血	101	INR 増加	15																																														
副作用の種類	発現 被験者数	臨床検査値異常の種類	発現 被験者数																																														
鼻出血	134	肝酵素上昇	82																																														
月経過多	85	肝機能検査異常	31																																														
血尿	77	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	27																																														
歯肉出血	65	トランスアミナーゼ上昇	24																																														
直腸出血	50	INR 増加	18																																														
会 社	製造販売: 第一三共株式会社																																																

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／参考の別
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬（エドキサバントシル酸塩水和物、██████████株式会社）					
3.2.S.7 安定性（エドキサバントシル酸塩水和物、██████████株式会社）					
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論					
3.2.S.7-1	DU-176b 原薬の安定性	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
3.2.S.7-2	DU-176b 原薬の長期保存試験	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
3.2.P 製剤（リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg、錠剤）					
3.2.P.2.2.1 製剤設計（リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg、錠剤）					
3.2.P.2-1	エドキサバン錠 60 mg とリクシアナ錠 30 mg の生物学的同等性評価	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
3.2.P.5 製剤の管理（リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg、錠剤）					
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg、錠剤）					
3.2.P.5-1	Analytical validation for ██████████ using ██████████ for edoxaban tablets 15 mg, 30 mg, and 60 mg	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
3.2.P.5-2	エドキサバン錠 15 mg 及び 30 mg の国内製造販売承認申請に向けた ██████████ を適用した ██████████ の分析法バリデーション	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	参考
3.2.P.5-3	Analytical validation for ██████████ using ██████████ for edoxaban tablets 15 mg, 30 mg, and 60 mg	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
3.2.P.5-4	██████████ による DU-176b 錠 ██████████ の分析法バリデーション	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	参考
3.2.P.5-5	Analytical validation for measurement method of identification test using at-line near-infrared spectroscopy for edoxaban tablets 15 mg, 30 mg, and 60 mg	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
3.2.P.5-6	DU-176b 錠 15 mg の確認試験法の分析法バリデーション	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	参考
3.2.P.5-7	国内 DU-176b 錠 15 mg の溶出試験法 ██████████ の分析法バリデーション	██████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／参考の別
3 2 P5-8	国内DU-176b錠30 mgの溶出試験法 の分析法バリデーション		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	評価
3 2 P5-9	DU-176b錠60 mg (オブロング形)の溶出試験法 の分析法バリデーション		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	評価
3 2 P5-10	DU-176b錠15 mgの定量法及び製剤均一性試験法 (含量均一性試験)の分析法バリデーション		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	参考
3 2 P5-11	DU-176b錠60 mg (オブロング形)の定量法及び製剤均一性試験法 (含量均一性試験)の分析法バリデーション		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	評価
3.2.P.5.4 ロット分析 (リクシアナ錠60 mg、錠剤)					
3 2 P5-12	DU-176b錠のロット分析一覧		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	評価
3.2.P.8 安定性 (リクシアナ錠30 mg、60 mg、錠剤)					
3.2.P.8.1 60 mgの安定性 (リクシアナ錠60 mg、錠剤)					
3.2.P.8.1.1 安定性のまとめ及び結論 (リクシアナ錠60 mg、錠剤)					
3 2 P8-1	DU-176b錠60 mg (オブロング形)の安定性まとめ		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	評価
3.2.P.8.1.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (リクシアナ錠60 mg、錠剤)					
3 2 P8-1	DU-176b錠60 mg (オブロング形)の安定性まとめ		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	評価
3.2.P.8.1.3 安定性データ (リクシアナ錠60 mg、錠剤)					
3 2 P8-2	DU-176b錠15 mgの類縁物質試験法の分析法バリデーション		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	参考
3 2 P8-3	DU-176b錠15 mgのエナンチオマー試験法の分析法バリデーション		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	参考
3 2 P8-4	DU-176b錠15 mgの立体異性体試験法の分析法バリデーション		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	参考
3 2 P8-5	DU-176b錠15 mg及び30 mgの立体異性体試験法の分析法バリデーション (追加)		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	参考
3 2 P8-6	DU-176b製剤の微生物限度試験法の開発		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	参考
3 2 P8-7	DU-176b錠60 mg (オブロング形)の長期保存試験		20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	評価
3 2 P8-8	DU-176b錠60 mg (オブロング形)の加速試験 (第2版)		20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	評価

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／参考の別
3 2 P8-9	DU-176b 錠 60 mg (オプロング形) の苛酷試験 (第 2 版)	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	██████ 株式会社	評価
3.2.P8.2 30 mg の安定性 (リクシアナ錠 30 mg、錠剤)					
3.2.P8.2.1 安定性のまとめ及び結論 (リクシアナ錠 30 mg、錠剤)					
3 2 P8-10	DU-176b 錠 15 mg 及び 30 mg の安定性	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	評価
3.2.P8.2.2 安定性データ (リクシアナ錠 30 mg、錠剤)					
3 2 P8-11	DU-176b 錠 30 mg の類縁物質試験法の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	参考
3 2 P8-12	DU-176b 錠 30 mg のエナンチオマー試験法の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	参考
3 2 P8-13	DU-176b 錠 30 mg の立体異性体試験法の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	参考
3 2 P8-14	DU-176b 錠 30 mg の溶出試験法 ████████ のバリデーション	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	参考
3 2 P8-15	DU-176b 錠 30 mg の溶出試験法 ████████ の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	参考
3 2 P8-16	DU-176b 錠 30 mg の定量法、製剤均一性試験及び確認試験の分析法バリデーション	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	参考
3 2 P8-17	DU-176b 錠 30 mg (DU-176b-30) の申請用追加安定性試験 (長期保存試験)	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	評価
3 2 P8-18	DU-176b 錠 30 mg (DU-176b-30) の申請用追加安定性試験 (加速試験)	██████	20██年██月 ~ 20██年██月	第一三共 株式会社	評価

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2	データ又は報告書
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／参考の別
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	Antithrombotic and bleeding time prolongation effects of warfarin in rat models of venous thrombosis and tail bleeding	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
4.2.1.1-2	Treatment of venous thrombosis with DU-176b, enoxaparin and fondaparinux in rats	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	Effects of tranexamic acid on prolonged bleeding time and prothrombin time induced by a supratherapeutic dose of DU-176b in rats	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3-1	In vitro plasma protein binding of [¹⁴ C]D21-2393 in rats and humans	████	20██年██月 ～ 20██年██月	████████株式会社	評価
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	Repeated dose toxicity study in rats treated intravenously with DU-176b for injection 10 mg for 14 days	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	████████	評価
4.2.3.2-2	Repeated dose toxicity study in monkeys treated intravenously with DU-176b for injection 10 mg for 14 days	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験					
4.2.3.4.1-1	DU-176b: 104-Week oral gavage carcinogenicity and toxicokinetic study in mice	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	████████(米国)	評価
4.2.3.4.1-2	DU-176b: 104-Week oral gavage carcinogenicity and toxicokinetic study in rats	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	████████(米国)	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験					
4.2.3.6-1	Hemolysis test for DU-176b for injection 10 mg using human peripheral blood	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	████████	評価
4.2.3.6-2	Local Vascular Irritation Study of DU-176b for Injection 10 mg in Rabbits	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験					
4.2.3.7.5-1	Repeated dose toxicity study in rats treated orally with D21-2393 for 3 months	████████	20██年██月 ～ 20██年██月	第一三共株式会社	評価

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／ 参考の別
4.3 参考文献					
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献					
4 3 2-1	心原性脳塞栓症の治療と予防（掲載誌: 日本内科学会雑誌）	鈴木則宏	—	—	参考
4 3 2-2	Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range（掲載誌: Chest）	Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al	—	—	参考
4 3 2-3	Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites, Draft Guidance	Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	—	—	参考
4 3 2-4	Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites	Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	—	—	参考

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2	吸収
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	In vitro 試験
4.2.3.3.2	In vivo 試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験
4.3.1	「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／参考の別
5.2 臨床試験一覧表					
5.2-1	臨床試験一覧表				
5.3 試験報告書及び関連情報					
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書					
5.3.1.1-1	An open-label, randomized, three-period, three-treatment, crossover study to determine the absolute bioavailability of edoxaban and assess the effect of quinidine on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects		20 年 月 ~ 20 年 月		参考
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書					
5.3.1.2-1	A randomized, open-label, 2-way crossover study to investigate the effect of esomeprazole on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects		20 年 月 ~ 20 年 月		参考
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
5.3.1.4-1	Method validation for the quantitation of DU-176 in human hemodialysate by turbo ion spray LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月		評価
5.3.1.4-2	Method validation for the quantitation of DU-176 in human urine by turbo ion spray LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月		評価
5.3.1.4-3	Determination of the extent of hydrolysis in human heparinized plasma of DU-176 to D21-2393 by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月		評価
5.3.1.4-4	Determination of the extent of hydrolysis in human heparinized plasma of DU-176 to D21-3231 by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		20 年 月 ~ 20 年 月		評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書					
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書					
5.3.2.1-1	In vitro plasma protein binding of [¹⁴ C]D21-2393 in rats and humans		20 年 月 ~ 20 年 月		評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書					
5.3.2.2-1	DU-176 hydrolase activities to produce D21-2393 in human liver subcellular fractions and purified human CES1 Enzyme, and effects of inhibitors on the metabolite production		20 年 月 ~ 20 年 月		評価

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／参考の別
5 3 2 2-2	DU-176b: Transport study of DU-176 and D21-2393 using OATP1B1-expressing oocytes	■	20 年 月 20 年 月	■	評価
5 3 2 2-3	Transport study of DU-176 via human OAT1, OAT3 and OCT2 using their expressing S ₂ cells	■ 他	20 年 月 20 年 月	■	評価
5 3 2 2-4	Inhibitory potential of DU-176 on OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 using their expressing cells	■ 他	20 年 月 20 年 月	■	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書					
5 3 2 3-1	DU-176b: Evaluation of hemodialysis efficiencies of DU-176 using various miniaturized dialysis systems	■	20 年 月 20 年 月	■	評価
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書					
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書					
5 3 3 3-1	An open-label, Phase 1, randomized, two-way crossover study to evaluate the effect of hemodialysis on the pharmacokinetics of edoxaban in subjects with end-stage renal disease on chronic hemodialysis	■	20 年 月 20 年 月	■	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書					
5 3 3 4-1	An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover pharmacokinetic drug interaction study between edoxaban (free base of DU-176b) and cyclosporine in healthy subjects	■	20 年 月 20 年 月	■	参考
5 3 3 4-2	An open-label, randomized, two-period, two-treatment, crossover study to assess the effect of dronedarone on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy subjects	■	20 年 月 20 年 月	■	参考
5 3 3 4-3	An open-label, one-sequence study to assess the effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban (free base of DU-176b) in healthy subjects	■	20 年 月 20 年 月	■	参考
5 3 3 4-4	An open-label, randomized, four-period, four-treatment, crossover pharmacokinetic drug interaction study between edoxaban (free base of DU-176b) and enoxaparin in healthy subjects	■	20 年 月 20 年 月	■	参考
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書					
5 3 3 5-1	Edoxaban (DU-176) population pharmacokinetic analysis based on phase I data	■ 他	—	—	参考

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／参考の別
5335-2	Edoxaban (DU-176b) population pharmacokinetic analysis for the phase 3 study ENGAGE AF-TIMI-48	他	—	—	参考
5335-3	Edoxaban (DU-176b) population pharmacokinetic analysis for the phase 3 study Hokusai VTE	他	—	—	参考
5335-4	心房細動患者を対象とした DU-176b の母集団薬物動態解析－高度腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者を対象とした第 III 相臨床試験及び心房細動患者を対象とした第 III 相国際共同試験の併合解析－	他	—	—	参考
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書					
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
5341-1	A Phase 1, randomized, two-cohort, single-dose, placebo-controlled, three-treatment, three-way crossover study to investigate the reversal effect of prothrombin complex concentrate on edoxaban in healthy subjects	他	20 年 月 ～ 20 年 月	他	参考
5341-2	An open-label, randomized, crossover study to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of edoxaban in healthy subjects after switching from dabigatran or rivaroxaban	他	20 年 月 ～ 20 年 月	他	参考
5341-3	Edoxaban switching study for apixaban	他	20 年 月 ～ 20 年 月	他	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
5351-1	A Phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of DU-176b (Edoxaban) versus warfarin in subjects with atrial fibrillation effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in atrial fibrillation	他	2008 年 11 月 ～ 2013 年 5 月	他	評価
5351-2	DU-176b 後期第 II 相臨床試験 (非弁膜症心房細動)－非弁膜症心房細動患者におけるワルファリンカリウムを対照とした無作為化用量比較試験－	他	2007 年 4 月 ～ 2008 年 7 月	他	評価
5351-3	A Phase 2, randomized, parallel group, multi-center, multi-national study for the evaluation of safety of four fixed dose regimens of DU-176b in subjects with non-valvular atrial fibrillation	他	2007 年 7 月 ～ 2008 年 6 月	他	参考
5351-4	A phase 2, randomized, parallel group, multi-center, multi-national study for the evaluation of safety and efficacy of two fixed dosages of DU-176b in subjects with non-valvular atrial fibrillation	他	2007 年 10 月 ～ 2008 年 10 月	他	参考
5351-5	Phase 3 clinical study of DU-176b (non-valvular atrial fibrillation)－A Japanese, multicenter, open-label study of DU-176b in patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment－	他	2011 年 12 月 ～ 2013 年 1 月	他	評価

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／参考の別
5351-6	A Phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparin/warfarin in subjects with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism	██████	2010年1月 ～ 2013年6月	██████ ██████ ██████ 他	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5352-1	DU-176b 探索的試験（第II相試験）－非弁膜性心房細動患者を対象としたオープンラベルによる多施設共同用量漸増試験－	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████ ██████ ██████ 他	評価
5352-2	DU-176b 探索的試験（第II相試験）－非弁膜性心房細動患者を対象としたオープンラベルによる多施設共同用量漸増試験（低用量）－	██████	20██年██月 ～ 20██年██月	██████ ██████ ██████ 他	評価
5.3.5.4 その他の試験報告書					
5354-1	Phase 3 clinical study of DU-176b (venous thromboembolism) – A Japanese, multicenter, open-label study of DU-176b in patients with severe renal impairment undergoing orthopedic surgery of the lower limbs –	██████	2012年4月 ～ 2012年12月	██████ ██████ 他	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
536-1	市販後調査報告書	██████	2011年7月 ～ 2012年1月	—	参考
536-2	第1回安全性定期報告書	██████	2011年4月 ～ 2011年10月	—	参考
536-3	第2回安全性定期報告書	██████	2011年10月 ～ 2012年4月	—	参考
536-4	第3回安全性定期報告書	██████	2012年4月 ～ 2012年10月	—	参考
536-5	第4回安全性定期報告書	██████	2012年10月 ～ 2013年4月	—	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
537-1	主要な試験の被験者データ一覧表	—	—	—	—
537-2	全試験の有害事象発現被験者一覧表	—	—	—	—
537-3	全試験の重篤有害事象発現被験者一覧表	—	—	—	—
537-4	全試験の臨床検査値異常変動発現被験者一覧表	—	—	—	—
537-5	臨床検査値変動図	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／ 参考の別
5.4 参考文献					
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献					
5 4 1-1	Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study JAMA 2001;285(18):2370-5	—	—	—	—
5 4 1-2	Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination Int J Cardiol 2009;137(2):102-7	—	—	—	—
5 4 1-3	Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan J Stroke Cerebrovasc Dis 2004;13(1):1-11	—	—	—	—
5 4 1-4	Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(5):679-83	—	—	—	—
5 4 1-5	福田準, 大櫛陽一, 小林祥泰 心房細動の年代別・性別頻度および発症前抗血栓薬服用頻度 小林祥泰編 脳卒中データベース 2009 中山書店; 2009 p 64-65	—	—	—	—
5 4 1-6	荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較 小林祥泰編 脳卒中データベース 2009 中山書店; 2009 p 22-23	—	—	—	—
5 4 1-7	You JJ, Singer DE, Howard PA, et al Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2012;141(2 Suppl):e531S-75S	—	—	—	—
5 4 1-8	Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines Circulation 2011;123(10):e269-367	—	—	—	—
5 4 1-9	Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation JAMA 2001;285(22):2864-70	—	—	—	—
5 4 1-10	Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association Eur Heart J 2012;33(21):2719-47	—	—	—	—
5 4 1-11	日本循環器学会, 他編 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告) 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版) ; 2009	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／ 参考の別
5 4 1-12	日本循環器学会, 他編 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告) 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008 年改訂版); 2008	—	—	—	—
5 4 1-13	日本循環器学会, 他編 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版); 2009	—	—	—	—
5 4 1-14	Ogawa S, Hori M Urgent statement on antithrombotic therapy of atrial fibrillation Circ J 2011;75(12):2719-21	—	—	—	—
5 4 1-15	Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation Ann Intern Med 2007;146(12):857-67	—	—	—	—
5 4 1-16	Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology Circulation 2001;104(17):2118-50	—	—	—	—
5 4 1-17	Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation N Engl J Med 2009;361(12):1139-51	—	—	—	—
5 4 1-18	Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation N Engl J Med 2011;365(10):883-91	—	—	—	—
5 4 1-19	Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation N Engl J Med 2011;365(11):981-92	—	—	—	—
5 4 1-20	Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis Gastroenterology 2013;145(1):105-12	—	—	—	—
5 4 1-21	Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) J Am Coll Cardiol 2013;61(6):651-8	—	—	—	—
5 4 1-22	Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, et al Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin k antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial Ann Intern Med 2013;158(12):861-8	—	—	—	—
5 4 1-23	Granger CB, Alexander JH, Hanna M, et al Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial Eur Heart J 2012;33(Suppl 1):685-6	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／ 参考の別
5 4 1-24	Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation insights from the ARISTOTLE trial Eur Heart J 2012;33(22):2821-30	—	—	—	—
5 4 1-25	Geerts WH, Bergqvist D, Lassen MR, et al Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline (8th Edition) Chest 2008;133(6 Suppl):381S-453S	—	—	—	—
5 4 1-26	Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, et al Pulmonary embolism: epidemiology Chest 1995;107(1 Suppl):3S-9S	—	—	—	—
5 4 1-27	Moser KM, Auger WR, Fedullo PF Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension Circulation 1990;81(6):1735-43	—	—	—	—
5 4 1-28	小林隆夫 深部静脈血栓症・肺塞栓症: 婦人科疾患の診断・治療・管理 日本産婦人科学会 2009;61(11):N591-8	—	—	—	—
5 4 1-29	Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, et al Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan J Thromb Haemost 2006;4(3):581-6	—	—	—	—
5 4 1-30	Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-94S	—	—	—	—
5 4 1-31	日本循環器学会, 他編 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009 年改訂版); 2009	—	—	—	—
5 4 1-32	Schulman S, Kearon C Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients J Thromb Haemost 2005;3(4):692-4	—	—	—	—
5 4 1-33	Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease N Engl J Med 2007;357(11):1094-104	—	—	—	—
5 4 1-34	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について, 薬食審査発 0229 第 10 号(平成 24 年 2 月 29 日)	—	—	—	—
5 4 1-35	Rowland M, Tozer TN Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and applications 4th ed Lippincott Williams & Wilkins 2011; p 129-38	—	—	—	—
5 4 1-36	U S Food and Drug Administration [Internet] Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitions and Inducers [cited 2013 Nov25] Available from: http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractions_labeling/ucm093664.htm	—	—	—	—
5 4 1-37	Lemma GL, Wang Z, Hamman MA, et al The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates Clin Pharmacol Ther 2006;79(3):218-30	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／ 参考の別
5 4 1-38	Wang E, Casciano CN, Clement RP, and Johnson WW HMG-CoA reductase inhibitors (Statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein Pharm Res 2001;18(6):800-6	—	—	—	—
5 4 1-39	Reitman ML, Chu X, Cai X, et al Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design Clin Pharmacol Ther 2011;89(2):234-42	—	—	—	—
5 4 1-40	Snow V, Weiss KB, LeFevre M, et al Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians Ann Intern Med 2003;139(12):1009-17	—	—	—	—
5 4 1-41	Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study Stroke 1991;22(8):983-8	—	—	—	—
5 4 1-42	Gurewich V Ximelagatran - promises and concerns JAMA 2005;293(6):736-9	—	—	—	—
5 4 1-43	Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis Ann Intern Med 1999;131(7):492-501	—	—	—	—
5 4 1-44	Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation The Copenhagen AFASAK study Lancet 1989;1(8631):175-9	—	—	—	—
5 4 1-45	The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators N Engl J Med 1990;323(22):1505-11	—	—	—	—
5 4 1-46	Stroke prevention in atrial fibrillation study Final results Circulation 1991;84(2):527-39	—	—	—	—
5 4 1-47	Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study J Am Coll Cardiol 1991;18(2):349-55	—	—	—	—
5 4 1-48	Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators N Engl J Med 1992;327(20):1406-12	—	—	—	—
5 4 1-49	EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group Lancet 1993;342(8882):1255-62	—	—	—	—
5 4 1-50	Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) Chest 2008;133(6 Suppl):454S-545S	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／ 参考の別
5 4 1-51	Barrit DW, Jordan SC Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial Lancet 1960;1(7138):1309-12	—	—	—	—
5 4 1-52	Hull R, Delmore T, Genton E, et al Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis N Engl J Med 1979;301(16):855-8	—	—	—	—
5 4 1-53	Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, et al One-month versus six-month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis Acta Med Scand 1985;218(3):279-84	—	—	—	—
5 4 1-54	Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis Lancet 1985;2(8454):515-8	—	—	—	—
5 4 1-55	Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis N Engl J Med 1986;315(18):1109-14	—	—	—	—
5 4 1-56	Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, et al Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis N Engl J Med 1992;327(21):1485-9	—	—	—	—
5 4 1-57	Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram A randomized controlled trial Ann Intern Med 1993;119(9):874-81	—	—	—	—
5 4 1-58	Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis Thromb Haemost 1995;74(2):606-11	—	—	—	—
5 4 1-59	Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism Duration of Anticoagulation Trial Study Group N Engl J Med 1995;332(25):1661-5	—	—	—	—
5 4 1-60	Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators N Engl J Med 2001;345(3):165-9	—	—	—	—
5 4 1-61	Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism Ann Intern Med 2003;139(1):19-25	—	—	—	—
5 4 1-62	Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al A Comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism N Engl J Med 1999;340(12):901-7	—	—	—	—
5 4 1-63	Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis Circulation 2001;103(20):2453-60	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	評価／ 参考の別
5 4 1-64	Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism The Duration of Anticoagulation Trial Study Group N Engl J Med 1997;336(6):393-8	—	—	—	—
5 4 1-65	Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism N Engl J Med 2009;361(24):2342-52	—	—	—	—
5 4 1-66	Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism N Engl J Med 2010;363(26):2499-510	—	—	—	—
5 4 1-67	Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism N Engl J Med 2012;366(14):1287-97	—	—	—	—
5 4 1-68	Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism N Engl J Med 2013;369(9):799-808	—	—	—	—
5 4 1-69	Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry —Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation (July, 2009)	—	—	—	—
5 4 1-70	Porter RS, Kaplan JL, editors The Merck Manuals Online [Internet] Merck Sharp & Dohme Corp; 2010 [cited 2011 Jun 17] Available from: http://www.merckmanuals.com/professional/index.html	—	—	—	—
5 4 1-71	Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications J Am Soc Nephrol 2009;20(4):912-21	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

エドキサバントシル酸塩水和物

リクシアナ錠 15 mg、30 mg、60 mg

1.12-3-2 第 5 部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.4.2	「2.7 臨床概要」で引用した参考文献